

# 下川宏明教授退職記念業績集

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野





下川宏明教授



# 目 次

## 第1部 (冊子体)

ご挨拶 .....	1
二人の恩師 .....	3
研究を振り返って .....	5
略歴 .....	11

## I. 研究概要

1. 冠攣縮・Rho キナーゼ (基礎研究) .....	19
2. 冠攣縮 (臨床研究) .....	28
3. 血管生物学 (血管内皮)- NO/EDHF (基礎研究) .....	38
4. 血管生物学 (血管内皮)- NO/EDHF (臨床研究) .....	47
5. 先端医療開発 -1 (音波を用いた先端医療) .....	53
6. 先端医療開発 -2 (衝撃波カテーテルアブレーションシステム) .....	59
7. 臨床疫学 -1 第二次東北慢性心不全登録 (CHART-2 研究) .....	64
8. 臨床疫学 -2 宮城 AMI 登録研究 .....	74
9. 臨床疫学 -3 冠攣縮研究会 .....	78
10. 国際誌における研究の紹介 .....	82

## II. 研究業績

1. 英文原著 .....	93
2. 英文総説 .....	138
3. 英文著書 .....	147
4. 英文症例報告 .....	151
5. 海外招待講演 .....	154
6. 受賞 .....	166
7. 研究費 .....	168
8. 特許 .....	177
9. 主催学会 (国際・国内) .....	180
10. プレスリリース .....	183

### Ⅲ. 教育実績

1. 教室出身の教授等	193
2. 学位指導	194
3. 教室員の受賞	203
4. 高次修練留学者	223
5. 仙台心臓血管研究会	224
6. 学内勉強会（心電図・心エコー勉強会、医学統計勉強会）	238

### Ⅳ. 診療実績

1. 診療実績のまとめ	241
2. 病棟での活動	248

### Ⅴ. 地域医療

1. 関連病院	251
2. 病診連携ネットワーク	253
3. 公開講座	254
4. 東日本大震災における活動	255
5. Heart（季刊教室広報誌）	259
6. 宮城県医師会報 随筆	314

### Ⅵ. その他

1. 報道（新聞・雑誌・テレビ・ラジオ・インターネットニュース）	337
2. 写真集	347

編集後記	361
------	-----

## 第2部 (CD-ROM)

1. 和文原著 .....	365
2. 和文総説 .....	367
3. 和文著書 .....	386
4. 和文症例報告 .....	395
5. 国際学会 .....	396
6. 国内学会・講演会 .....	456
7. Heart (全データ) .....	663
8. CHART 通信 .....	773
9. Press Release .....	787
10 写真集 (医局アルバム) .....	987





## ご挨拶

皆様には、いつも大変お世話になっております。私は、令和2年3月31日をもちまして、東北大学を無事定年退職いたしました。この退職記念業績集は、九州大学から東北大学を通じまして、約40年間の研究を中心とした私の活動報告です。また、東北大学における15年間の教育・診療・地域医療・その他の活動も報告させていただいております。

**研究**に関しましては、次ページから詳しくご報告申し上げますが、私の研究テーマは、開始した順序から、①冠動脈攣縮の機序・病態の解明、②血管内皮機能、③先端医療の開発、④大規模疫学研究の4つに大別されます。①に関しては、世界初の冠攣縮の動物モデルを開発し、冠攣縮の主因が血管平滑筋の過収縮であること、その主な分子機構として血管平滑筋の分子スイッチの役割を果たしている Rho-kinase が中心的な役割を果たしていること、病態として冠動脈外膜の炎症性変化が重要であることなどを明らかにしました。②に関しては、血管内皮の再生に伴う機能低下の分子機序の解明や長年本体が不明であった内皮由来過分極因子 (EDHF) の本体の1つが血管内皮から生理的濃度で産生・遊離される過酸化水素であることを世界に先駆けて明らかにしました。③に関しては、音波の持つ自己治癒力活性化作用 (血管新生作用、抗炎症作用等) を発見し、低出力体外衝撃波療法や低出力パルス波超音波治療を開発いたしました。④に関しては、慢性心不全 (CHART-2 研究)、急性心筋梗塞 (宮城 AMI 登録研究)、冠攣縮 (冠攣縮研究会) の疫学研究を展開し、日本発の多くのエビデンスを発信いたしました。これら①～④の研究は、自然の流れで追加され、相加・相乗的に私の研究や物の見方を深めてくれました。まさに、Circulation Research (2018) で紹介してもらいましたように、"Research is a hobby that enhances my life." の研究者人生でした。

**教育**に関しては、臨床科の教授として医学部や全学・他学部の学生教育を行うとともに、大学院生の指導に全力を尽くしました。多くの大学院生が国内外の学会賞を受賞したことは、私の大きな喜びです。

**診療**に関しては、虚血・循環・不整脈の3グループ体制として、全てにまたがる心不全は3グループが協力して対応する体制にしました。臨床研究もこの体制で行うこととしました。教室員が一丸となって診療に当たってくれた結果、この15年間で新患入院患者数も、医業収益 (入院・外来合計) も約3倍に増えました。

**地域医療**としては、重症心不全・重症肺高血圧症に関して、当科は文字通り、東北地方における最後の砦の役割を果たしました。2011年3月11日に発災した東日本大震災では、教室員が一丸となり地域の災害医療に対応しました。また、地域からの強い依頼に応える形で関連病院も17病院増え、合計で60病院になり、東北地方を中心とした循環器医療を支えました。

これまでに多くの方々と出会い、交流させていただく中で、充実した時間を過ごし、人間としても成長させていただきました。特に、2名の恩師の故竹下 彰先生(1940-2009)と故 Paul M. Vanhoutte 先生(1940-2019)には、その人間味溢れるご指導に心から感謝申し上げます。

令和2年4月より、私は、国際医療福祉大学の副大学院長として成田キャンパスに赴任しております。加えて、東北大学医学系研究科の客員教授として、私が創設しました2つの寄附講座の活動を継続し、医師主導治験等を継続していく所存です。

この40有余年に皆様から私に賜りましたご厚情に心から感謝申し上げます、活動報告とさせていただきます。

令和2年11月吉日

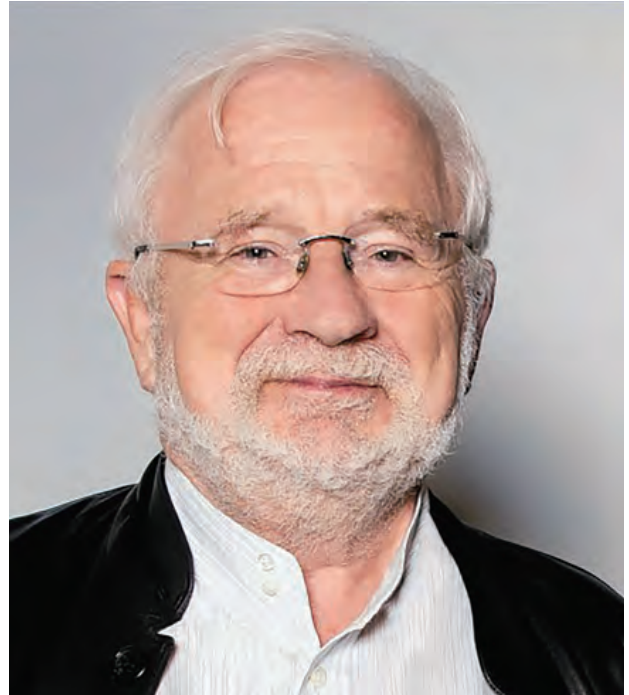
下川 宏明



## 二人の恩師



竹下 彰 教授  
(1940-2009)



Paul M. Vanhoutte 教授  
(1940-2019)

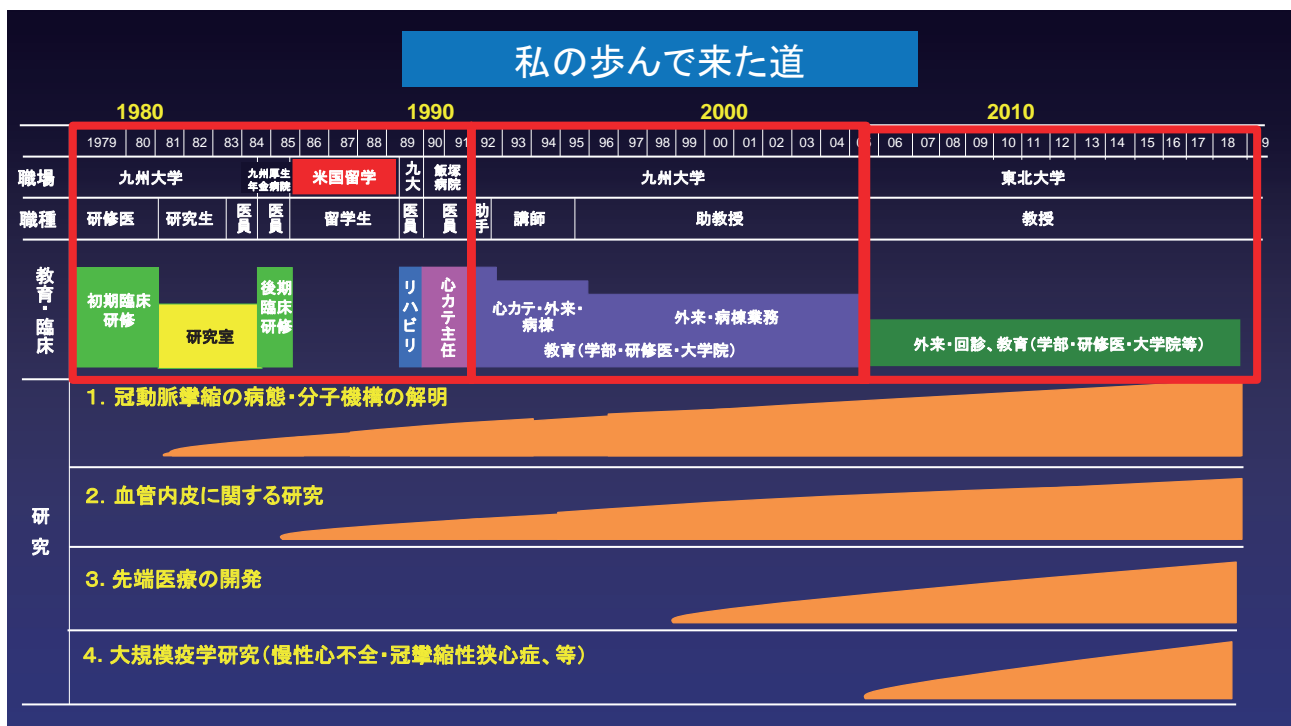


## 研究を振り返って

### はじめに

私は、1979年（昭和54年）に九州大学医学部を卒業し、ただちに循環器内科に入局し（当時は直接入局制でした）、今で言うところの初期研修を九大病院で2年間、後期研修を九州厚生年金病院で1年間行い、その間の3年間は大学で学位研究を行いました。その後、米国留学（Mayo Clinic, Iowa 大学）と飯塚病院勤務を経て1991年9月に九大に助手として戻りました。その後、竹下教授の下で、助手・講師・助教授を務め、2005（平成17）年7月1日に、東北大学大学院医学系研究科教授として赴任いたしました。最初から意図した訳ではありませんでしたが、卒業から米国留学を経て九大に戻るまでの約12年間は助走期（ホップ）、九大での約13年間は発展期（ステップ）、東北大での約15年間は飛躍期（ジャンプ）だったようにも思います（図）。

私の研究テーマは、開始した順序から、①冠動脈攣縮の機序・病態の解明、②血管内皮機能、③先端医療の開発、④大規模疫学研究の4つに大別されますが、以下に述べますように、必然的な理由から一つずつ追加して発展・継続してきたもので、この4つのテーマに取り組むことで、相加・相乗的な効果を生み出し、私の研究の幅を広げてくれました（図）。この40有余年の研究を支えていただいた多くの皆様に感謝しながら、私の研究を振り返ってみたいと思います。



### 1. 冠攣縮の機序・病態の解明

安定した狭心症の成因には、①太い冠動脈の動脈硬化による狭窄・閉塞（労作性狭心症）、②太い冠動脈の攣縮（冠攣縮性狭心症）、③微小冠動脈の機能異常（微小血管狭心症）が知られており、特に、②の冠攣縮性狭心症は日本人に多いとされています。私は、九大循環器内科の研究室では友池仁暢先生（当時講師）の生理研究室に配属になり、与えられた研究テーマが「冠攣縮の動物モデルの作製」でした。冠動脈造影で見える種々の程度の冠動脈硬化病変部位に冠攣縮が好発するところから、当時の研究室では、先輩たちが、イヌを用いて、バルーン傷害と高コレステロール食を付加して実験的な冠動脈硬化病変を作成し、同部の収縮反応が亢進するか否かを検討していました。その結果、ごくわずかに収縮反応は亢進するものの心筋虚血を惹起するほど高度では

ありませんでした。そこで、いろいろと文献を調べた結果、血管傷害後に生じる病変はイヌではヒトとかなり異なるが、ブタではヒトに近い病変ができるという知識を得ました。長期間のコレステロール食負荷も考えていましたので、体重が増えにくいという点から当時では珍しかったミニブタ（ゲッチンゲン種）を使うことを着想しました。ミニブタは当時も現在も高価な実験動物で（当時は1頭約13万円）、最初は2頭購入を許可されましたが、そのうちの1頭にヒスタミンやセロトニンの冠動脈内投与で虚血性心電図変化を伴うヒトに酷似した冠攣縮を繰り返し誘発することに成功しました。この時は同僚の鍋山庄蔵君と手を取り合って喜んだことを、今でも鮮明に覚えています。冠動脈の連続切片を作成してみると、冠動脈造影では正常でも冠攣縮部位に一致して種々の程度の冠動脈硬化が存在していることを確認しました。この研究論文が私にとっては最初の論文でしたが、非常に幸いなことに世界のトップジャーナルの一つである *Science* 誌に掲載されました (*Science* 1983)。私の観察事実（傷害を受けた冠動脈ではセロトニンに対する収縮反応が亢進する）は、10年後にヒトでも確認されました（PTCA 部位のセロトニンに対する冠攣縮反応）。

冠攣縮の成因が血管平滑筋の過収縮か血管内皮機能不全かという議論が長年続いていました。第1のブタモデルではこの両者が存在していましたので、これを分ける目的で、代表的炎症性サイトカインである IL-1 $\beta$  をマイクロビーズに固相化して冠動脈外膜から慢性に作用させて炎症性冠動脈硬化を作成する第2のブタモデルを着想しました。このモデルにおいても2週間後にヒトに酷似した冠攣縮を誘発することができ、予期した通り血管内皮機能は正常に保たれていました (*JCI* 1996)。このことから、内皮機能不全はなくても血管平滑筋の過収縮単独で冠攣縮が起こりうることを示すことができました。また、このモデルから長期の食餌負荷を必要としなくなったため、研究費のこともあり家畜ブタに切り替えました。

その後、冠動脈の血管平滑筋の過収縮には、細胞膜の受容体の異常ではなく、細胞内シグナル伝達路の中で Protein kinase C (PKC) 以下の機序が関与し Ca 感受性を上げていることを明らかにしていきました (*Circulation* 1994, 1996, 1997, 2000)。そして、2000年に、血管平滑筋の分子スイッチとして1996年に同定されたばかりの Rho-kinase の発現・活性が亢進していることが中心的な分子機序であることを、まずブタモデルで明らかにし (*Circulation* 2000)、次にヒト血管でも明らかにしました (*Circulation* 2002)。Rho-kinase は低分子量 G 蛋白 Rho の下流標的分子の一つであり、この Rho/Rho-kinase 経路が冠攣縮だけではなく、広く動脈硬化の分子機構にも重要な役割を果たしていることを明らかにしました (*Circulation* 2004, *ATVB* 2004)。

東北大学に移ってからは、当時臨床的に問題になっていた薬剤溶出性ステント (DES) が惹起する冠攣縮の問題に取り組みました。その結果、薬剤をステントに結合させるポリマーに炎症惹起作用があり、特に外膜の炎症に端を発して栄養血管 (Vasa vasorum) が増生し中膜の血管平滑筋の Rho-kinase が活性化されることが主因であることを、まずブタモデルで、次にヒトで明らかにしました (*JACC* 2016)。また、冠動脈外膜の脂肪組織の炎症性変化が重要であること (*JACC* 2018) や自律神経 (*ATVB* 2017) や冠動脈外膜のリンパ管 (*ATVB* 2019) の役割も明らかにしました。また、現在、Rho-kinase 阻害薬としてその作用を明らかにした Fasudil (*Cardiovas Res* 1999, *JCVF* 2004) の難治性冠攣縮に対する医師主導臨床治験を実施しました (現在データ回収中)。

次に、より細かい微小冠動脈の機能異常に研究を移していきました。そして、微小血管狭心症患者では血漿セロトニン濃度が有用なバイオマーカーになりうること (*Eur Heart J* 2016)、冠攣縮性狭心症患者は微小冠動脈異常を合併している場合があり、両者が合併すると予後も有意に悪化すること、それらに共通した機序として Rho-kinase の活性化が関与していることを明らかにしました (*JACC* 2019)。

さらに、2013年、冠動脈機能異常に関する国際研究組織 (Vasomotor Disorder Study Group Summit, COVADIS) の設立に参加し、多くの論文発表を行うと共に、当科に事務局を置いて、微

小血管狭心症の前向き登録研究を行い、診断根拠が確実な 706 例を登録し予後追跡も終了し、現在、データ解析中です。

## 2. 血管内皮機能

血管内皮は、内皮由来弛緩因子 (endothelium-derived relaxing factors, EDRFs) と総称される弛緩因子を産生・遊離し、血管平滑筋を弛緩優位に保ち、また、動脈硬化の発生・進展を抑制する重要な役割を果たしています。上述しましたように、当時、冠攣縮の成因として血管内皮機能不全説と血管平滑筋過収縮説があったこともあり、血管内皮機能の勉強に Mayo Clinic の Vanhoutte 教授の研究室に留学しました。各国からの留学生の多い国際的な研究室で、今までに続く多くの友人を得ることができました。日本での研究の続きとして、ブタ冠動脈のバルーン傷害後の再生内皮細胞は特定の agonists (例：セロトニン) に対する弛緩反応が選択的かつ経時的に低下すること、それには内皮細胞の細胞膜でシグナル伝達を行う Gi 蛋白の機能低下があることを明らかにしました (*Circ Res* 1987, 1988)。また、ブタ冠動脈の内皮機能が長期間の高コレステロール食負荷で低下し (*JACC* 1989)、逆に、魚油の投与で亢進し (*Circulation* 1987)、その主要成分としてエイコサペンタエン酸が重要であることを明らかにしました (*BJP* 1988)。

1986 年、Vanhoutte 教授が Mayo Clinic で主催した国際学会で、Dr. Furchgott と Dr. Ignarro の研究グループが、各々独立して、「EDRFs の主成分は一酸化窒素 (NO) である」という発表を行いました。NO は公害の原因とされる窒素酸化物の一つであり、当初は否定的な意見も出されましたが、その後の検討でこの説が正しいことが実証され、血管内皮から低濃度で産生・遊離される NO は生体の恒常性に非常に重要であることが広く受け入れられるようになり、この二人と、NO の血管弛緩機序に cGMP が関与していることを解明した Dr. Murrad の 3 名に 1998 年、ノーベル賞が授与されました。この歴史的な国際学会に立ち会えたことは大変嬉しいことでした。

EDRFs には主として 3 種類あり、Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>)、NO、そして EDHF (endothelium-derived hyperpolarizing factor) があります。EDHF は血管平滑筋の過分極を介して血管を弛緩させる物質で、1988 年に Vanhoutte 教授と名古屋市立大学の鈴木光教授が独立してその存在を報告しました。我々は、動物種や血管床に関わらず、NO は導管血管で EDHF は微小血管で役割が大きくなること (*JCVF* 1996)、また、ヒト血管でも確かに EDHF 反応が存在することを示しました (*JCI* 1997)。EDHF の本体に関しては多くの学説が発表されましたが、どの説も広く受け入れられるまでには至りませんでした。私は、NO と EDHF の相同性 (動脈硬化危険因子に対する脆弱性と治療による改善) に着目し、「EDHF の本体は内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) から産生・遊離される非 NO 物質ではないか」と着想しました。この仮説を eNOS 欠損マウスで検討したところ、EDHF の本体が eNOS 由来の superoxide anion から生理的濃度で産生される過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) であることを、世界に先駆けて同定することに成功しました (*JCI* 2000)。我々の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/EDHF 説も、NO の場合と同様に初期には反対意見も出されましたが、現在では世界的に広く受け入れられています。

我々は、次に H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/EDHF の意義について検討を進めました。川崎医大の矢田豊隆教授との共同研究の結果、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/EDHF はイヌ拍動心の冠循環において自動調節 (*Circulation* 2003)・代謝性冠拡張 (*JACC* 2007) 等に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。また、琉球大学の筒井正人教授と共同研究を行い、3 種類の NO 合成酵素 (NOS; 内皮型、神経型、誘導型) を全て欠損させた世界初の NOS 完全欠損マウスを作製し (*PNAS* 2005)、検討を行ったところ、ヒトのメタボリックシンドロームに酷似した表現型を示し、NOS 系の生体恒常性の維持における重要性が示されました (*Circulation* 2008)。さらに、内皮におけるこの NOS 系が導管血管では文字通り NO 合成酵素系として働いているのに対して、微小血管では H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/EDHF 産生系として働いていることを

明らかにしました (*J Exp Med* 2008)。

次に、血管径によるこの NO と EDHF の役割分担の分子機序を検討したところ、微小血管における Caveolin-1 の eNOS に対する機能的抑制が重要であることを明らかにしました (*Circ J* 2012)。さらに遺伝子工学的に内皮の NO 産生を強制的に亢進させたマウス (eNOS 過剰発現マウス、内皮特異的 Caveolin-1 欠損マウス) を用いて検討したところ、かえって冠微小循環が破綻し、その原因として過剰の NO によるニトロストレスが原因していることを明らかにしました (*ATVB* 2016, *AJP* 2018, 2019)。したがって、 $H_2O_2$ /EDHF は、微小循環において NO が低下した時のバックアップ機能を有しているだけではなく、NO が過剰になった時のブレーキ役の役目を果たしていることが明らかになりました。また、最近、微小血管狭心症患者では、末梢循環の NO・EDHF 反応がともに著減しており、全身性の血管内皮機能不全があることを明らかにしました (*ATVB*, 2020)。

### 3. 先端医療の開発

九大で診療を続けていく中で、冠動脈インターベンション治療や冠動脈バイパス手術の適応にならない重症の狭心症の患者さんが増えてきていることを実感するようになりました。こうした患者さんは高齢で併存疾患も多いことから、できるだけ侵襲度の低い血管新生療法はないか、できれば音波にそのような血管新生効果はないか、と考えるようになりました。ちょうどその頃、2001年に竹下先生が第1回日本 NO 学会を福岡市で主催され、私が事務局長を務めました。その時にイタリアから参加した研究グループが、低出力の衝撃波をヒト由来の培養内皮細胞に照射すると NO の産生が増加するという基礎研究の発表を行いました。NO は優秀な血管新生作用がありますので、私は、この発表を聞いて低出力体外衝撃波療法を着想しました。まず、イタリアの研究グループの再現実験を行ったところ、ヒト培養内皮細胞において、結石破碎治療に用いる衝撃波の出力のちょうど 10% の低出力衝撃波 ( $0.09 \text{ mJ/mm}^2$ ) が血管内皮増殖因子 (VEGF) やその受容体の Flt-1 の発現を最大に惹起することを見出しました。そこで、スイスの衝撃波メーカーと共同でヒト専用の低出力体外衝撃波治療装置を作成し、まず、大型動物 (ブタ) の狭心症モデルで検討したところ、顕著な血管新生効果とそれに伴う心筋血流・心機能の改善効果を確認しました。副作用は全く認められませんでした (*Circulation* 2004)。そこで、第一次 (オープン試験、*Coron Art Dis*, 2006)、第二次 (プラセボ対照二重盲検試験、*Circ J*, 2010) の臨床研究を行い、有効性・安全性を確認して、2010年に先進医療として承認されました。これまでに、世界 25ヶ国で 10000 名以上の症例に使用され、有効性と安全性が報告されています。この低出力体外衝撃波療法は、東北大学病院で拡がりを見せ、当科での急性心筋梗塞での検討に加え、下肢閉塞性動脈硬化症やリンパ浮腫 (血管外科)、膠原病による手指潰瘍 (リウマチ科)、脊髄損傷 (整形外科)、慢性腎炎 (腎臓高血圧内科)、慢性肝炎 (消化器内科) などでも有効性が示されています。

私は、次に、音波を活用した国産の治療機器を開発したいと考え、日本が得意とする超音波に着目しました。超音波の世界的権威である東北大学工学研究科の金井浩教授と 2年間共同研究を行い、特殊な条件の低出力パルス波超音波 (LIPUS) に低出力衝撃波とほぼ同等の血管新生効果があることを見出しました (*PLoS One*, 2014)。低出力体外衝撃波の場合と同様に大型動物 (ブタ) の狭心症モデルで検討したところ、ほぼ同等の効果と安全性を確認することができました。これを受けて、重症狭心症患者を対象とした医師主導治験を全国 10 大学病院と共に実施し、目標 60 例の症例の治療を既に終了し、現在、経過観察中です。

現在、世界的に問題になっているのが認知症患者の急増です。加えて、明確な効果を示す薬剤がないことも深刻な問題になっています。基礎研究により、認知症の病態に脳内の NO が不足することによる微小循環不全があることが示唆されています。我々の LIPUS 治療は、血管内皮から



の NO の産生を効率よく亢進させ、微小循環障害を改善させる治療です。したがって、LIPUS 治療が認知症の治療に有効なのではないかと着想しました。この仮説を、アルツハイマー型認知症と血管性認知症の各々のモデルマウスで検討したところ、両モデルとも、我々の予想以上に有効であることが示されました、また、LIPUS の主な作用機序にはやはり eNOS 由来の NO が関与していることが示されました (*Brain Stim*, 2018)。これらの有望な結果を基に、現在、軽症アルツハイマー型認知症の症例を対象に、医師主導治験を実施中です。

また、衝撃波は任意の前方の部分に収束させることができ、かつ熱を発生しないことから、不整脈に対するアブレーション治療にも使用できるのではないかと着想しました。現行の高周波アブレーション治療はカテーテルの先端から高周波を通電し熱の作用で治療を行うものです。したがって、①到達深度の限界、②熱による内膜損傷に伴う血栓症、③熱による組織修復の遷延化と再発の3つの原理的な限界が存在します。衝撃波アブレーションカテーテルはこの3つの限界を解決するのではないかと着想しました。東北大学流体力学研究所の高山和喜名誉教授との共同研究により衝撃波アブレーションカテーテルシステムを開発し、ブタの心臓で検討したところ、我々の期待通り機能することを確認しました (*PLoS One*, 2015, *Europace*, 2018, *JAHA* 2019)。2021年から、First-in-Human の医師主導治験を開始する予定です。

#### 4. 大規模疫学研究

私が東北大学に赴任してから、大規模疫学研究にも注力しました。その規模は、研究の特色や経緯により、宮城県（宮城 AMI 登録研究）、東北地方（CHART-2 研究）、日本（冠攣縮研究会）、世界（COVADIS 研究）へと拡がりました。

##### (1) 宮城 AMI 登録研究（宮城県）

平均寿命の延長と生活習慣の欧米化により、急性心筋梗塞（AMI）は日本人の死因の中でも主要な疾患の一つになりました。1979年、その当時、AMIの広域かつ長期にわたる登録研究がわが国になかったことから、私の2代前の瀧島任教授は「宮城県心筋梗塞対策協議会」を会長として設立され、県下の45施設（現在）が参加し、宮城県・宮城県医師会からの援助を得て、全県下で発生するAMI症例を前向きに登録するユニークな研究事業を開始されました。この活動が、次の白土邦男教授に引き継がれ、2005年から私が3代目の会長として引き継ぎ、昨年でちょうど40周年を迎えました。40年の長期にわたり、全県下で発生するAMI症例を全例登録している疫学研究はわが国では他になく、いろいろな情報発信を行いました。主な知見として、AMI患者の高齢化傾向（特に女性）、AMIの発生頻度は開始以降30年間は増加傾向にあったがここ10年間はやや減少傾向（特に女性）、逆に院内死亡率は最初の30年間は大きく改善傾向にあったがここ10年間は増加傾向（男女とも）、が認められました (*Circ J* 2010, 2017)。また、2011年3月11日に発生した東日本大震災の影響についても詳細な報告を行いました (*IJC* 2014)。

##### (2) CHART-2 研究（東北地方）

認知症に加えてその急増が問題になっているのが慢性心不全です。心不全は各種心臓病の末期像と理解されてきました、高齢というだけで心臓の拡張不全を背景として生じる心不全が世界的に急増しており、「心不全パンデミック」と言われています。当科では2000年から2005年にかけて東北慢性心不全登録（CHART-1）研究がStage C/Dの慢性心不全1278例を対象に行われていましたが、私が赴任してから、心不全発症前の病態の解明や心不全への移行の詳細を明らかにするために、心不全予備群であるStage A/B症例も加え、また、症例数も一桁大きい疫学研究にするための「CHART-2 研究」を開始しました。当科および東北地方の24基幹関連病院が参加し、

2006年から実質2009年までの4年間でStage A/B症例5438症例、Stage C/D症例4736症例、合計10219例の慢性心不全患者およびその予備群の登録に成功しました。その後、2011年の予期せぬ東日本大震災も起きましたが、ほとんど脱落なく、300項目以上の詳細な臨床データが平均で10年近く蓄積された国内最大、かつ国際的に見ても最大級の慢性心不全コホートが完成しました。現在までに45論文を発表し、国内外から注目され、国内外の心不全ガイドラインに数多く引用されるようになりました。特に重要な知見としては、①HFpEFの急増 (*Eur J HF* 2015)、②生命予後の経時的改善 (*Circ J* 2015)、③HFpEFにおける腎機能の意義 (*Eur J HF* 2012)、④LVEFの経時的変化から見たHFpEFの特徴 (*Eur J HF* 2017)、⑤心臓性突然死とデバイス治療の実態 (*Circ J* 2015)、⑥心不全患者における心房細動の影響 (*Circ J* 2016, 2017)などが挙げられます。CHART-2研究は、2019年3月で追跡は終了しましたが、現在もデータ解析や学会・論文発表等を継続中です。

### (3) 冠攣縮研究会 (日本)

冠攣縮性狭心症 (VSA) の臨床的特徴や長期予後を明らかにすることを目的として、私と小川久雄熊大教授 (当時) が代表世話人となり、2006年に冠攣縮研究会を設立しました (その後、小川教授は国循に異動され退任)。この研究会には、85大学・病院が参加していただき、活発に登録研究を行いました。まず、後ろ向きに1429例のVSA患者の登録を行い、臨床像や予後・性差等を明らかにするとともに、予後予測に有用な7項目から成るリスクスコアを開発しました (*Circ J* 2012, *JACC* 2013)。次に、国際共同前向き登録研究を行い、臨床像や予後に関して非常に興味ある知見が得られました (*IJC* 2018)。

### (4) COVADIS 研究グループによる微小血管狭心症に関する前向き国際共同研究 (世界)

上述しましたように、私は2013年のCOVADISの創設メンバー10名の一人となり、冠攣縮性狭心症 (VSA) や微小血管狭心症 (MVA) について国際共同研究を行ってきました (*Circulation* 2016, *Eur Heart J* 2017, 2018)。こうした活動の中で、私が研究代表者となり、当科に事務局を置いて、MVAに関する国際前向き登録研究を2015年から開始しました。2018年末までに、COVADIS診断基準を満たした確かなVSA症例が前向きに706例登録され、2019年末までの追跡も終了し、現在、データの固定・解析を行っています。世界初のMVA国際共同登録研究であり、結果がまとも次第、逐次、学会・論文発表を行っていく予定です。

## 略 歴

下川宏明（しもかわひろあき）

1954年（昭和29年）8月14日生

## 学歴・職歴：

- 1979年(昭和54) 3月27日 九州大学医学部医学科卒業
- 1979年(昭和54) 6月 1日 九州大学医学部循環器内科入局、附属病院研修医
- 1984年(昭和59) 7月 1日 九州厚生年金病院医員
- 1985年(昭和60) 9月19日 米国 Mayo Clinic, Research Fellow
- 1985年(昭和60) 10月 4日 医学博士（学位番号 医博第1126号）取得
- 1988年(昭和63) 7月 1日 米国 Iowa University, Research Scientist
- 1989年(平成 1) 6月 1日 九州大学医学部附属病院医員
- 1990年(平成 2) 1月 8日 飯塚病院循環器科医長
- 1991年(平成 3) 4月 1日 飯塚病院循環器科診療部長
- 1991年(平成 3) 9月 1日 九州大学医学部附属病院助手
- 1992年(平成 4) 8月16日 同上 講師
- 1995年(平成 7) 8月16日 九州大学医学部助教授
- 1999年(平成11) 4月 1日 九州大学大学院医学研究院助教授（改組による）
- 2005年(平成17) 7月 1日 東北大学大学院医学系研究科教授
- 2012年(平成24) 4月 1日 東北大学医師会長 会長（～2018年度）
- 2012年(平成24) 7月 1日 東北大学病院循環器センター長（兼任）
- 2013年(平成25) 6月 1日 東北大学病院臨床研究推進センター長（兼任）
- 2015年(平成27) 4月 1日 東北大学大学院医学系研究科副研究科長（～2016年度）
- 2017年(平成29) 4月 1日 東北大学ビッグデータメディスンセンター長（兼任）
- 2020年(令和 2) 3月31日 定年退職

主な受賞：

日本循環器学会 Young Investigator Award	1985 年 (昭和 60)
アメリカ心臓病学会 (ACC) Young Investigator Award	1988 年 (昭和 63)
日本循環器学会・日本心臓財団 佐藤賞 (学会賞)	1999 年 (平成 11)
アメリカ心臓協会 (AHA) 学会賞 (Jeffrey M. Hoeg Award)	2006 年 (平成 18)
日本医師会医学賞	2012 年 (平成 24)
文部科学大臣表彰「科学技術賞・開発部門」	2014 年 (平成 26)
ヨーロッパ心臓病学会 (ESC) 学会賞 (William Harvey Lecture Award)	2014 年 (平成 26)
文部科学大臣表彰「科学技術賞・研究部門」	2019 年 (平成 31)
日本酸化ストレス学会 学会賞	2019 年 (令和 1)

学会活動：

【国内】

理事長：日本性差医学・医療学会、(歴任)日本 NO 学会

副理事長：(歴任)日本脈管学会

理事(歴任)：日本循環器学会 (東北支部長)、日本内科学会、日本心不全学会、日本心臓病学会、  
日本心リハ学会、日本 NO 学会、日本心脈管作動物質学会、日本酸化ストレス学会

評議員：日本動脈硬化学会、日本高血圧学会、他

Fellow s : American Heart Association (AHA), American Physiological Society (APS),  
European Society of Cardiology (ESC)

【国内】

日本動脈硬化学会	評議員 2001 年 (平成 13) 6 月 9 日～現在
日本高血圧学会	評議員 2003 年 (平成 15) 4 月 1 日～現在
日本心不全学会	評議員 2006 年 (平成 18) 4 月 1 日～現在
同上	理 事 2008 年 (平成 20) 4 月 1 日～現在
財団法人循環器学研究振興財団	評議員 2006 年 (平成 18) 4 月 19 日～ 2008 年 (平成 20) 3 月 31 日
日本心脈管作動物質学会	理 事 2006 年 (平成 18) 2 月 18 日～現在
日本酸化ストレス学会	理 事 2007 年 (平成 19) 6 月 9 日～現在

日本循環器学会	理事 2008 年（平成 20）4 月 1 日～ 2020 年（令和 2）6 月 30 日
日本循環器学会 東北支部	理事 2008 年（平成 20）4 月 1 日～ 2020 年（令和 2）3 月 31 日
日本心臓病学会	理事 2010 年（平成 22）9 月 16 日～ 2016 年（平成 28）10 月 28 日
日本脈管学会	理事 2010 年（平成 22）10 月 16 日～ 2020 年（令和 2）3 月 31 日 副理事長 2017 年（平成 29）10 月 19 日～ 2020 年（令和 2）3 月 31 日
日本NO学会	理事 2003 年（平成 15）1 月 1 日～現在 理事長 2011 年（平成 2）1 月 1 日～ 2016 年（平成 28）12 月 31 日
日本性差医学・医療学会	理事 2008 年（平成 20）2 月 9 日～現在 理事長 2012 年（平成 24）4 月 1 日～現在
日本内科学会	理事 2017 年（平成 29）4 月 14 日～ 2020 年（令和 2）4 月 10 日
日本内科学会 東北支部	代表 2013 年（平成 25）1 月 1 日～ 2014 年（平成 26）12 月 31 日
日本心臓リハビリテーション学会	理事 2012 年（平成 24）8 月 1 日～ 2020 年（令和 2）7 月 31 日

## 【国 外】

American Physiological Society (APS) Fellow	1989 年(平成 1)10 月 1 日～現在
American Heart Association (AHA) Fellow	1990 年(平成 2) 1 月 1 日～現在
European Society of Cardiology (ESC) Fellow	1992 年(平成 4) 1 月 1 日～現在

## 主な学術誌活動：

**Co-Editor**（共同編集長）：

*European Heart Journal*（ヨーロッパ心臓病学会，ESC）（2020～）

**Associate Editor**（副編集長）：

*European Heart Journal*（ヨーロッパ心臓病学会，ESC）（2009～2020）

*Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*（ATVB）（米国心臓協会，AHA）（2012～）

**Senior Consulting Editor**（編集長顧問）：

*Circulation Research*（米国心臓協会，AHA）（2015～2019）

**Senior Advisory Editor**（編集長顧問）・**Immediate Past EIC**（前編集長）：

*Circulation Journal*（日本循環器学会）（編集長 2008～2016）

**Guest Editor**（客員編集長）：

*International Journal of Cardiology*（2016～）

**Editorial Board**（編集委員）（11誌：国際誌6誌／国内英文誌5誌）：

*Circulation, American Journal of Physiology, Journal of Cardiovascular Pharmacology, etc.*

**Reviewers**（査読）（27誌：国際誌26誌／国内誌1誌）：

*New Engl J Med, JCI, PNAS, JACC, FASEB Journal, Cardiovascular Research, Stroke, etc.*

## 公職歴：

日本学術会議  
連携会員

2007年（平成19）8月22日～  
2008年（平成20）9月30日

文部科学省  
科学技術政策研究所専門調査員

2001年（平成13）4月1日～  
現在

戦略目標ワークショップ委員（2014年度）

2014年（平成26）1月1日～  
2014年（平成26）12月31日

独立行政法人科学技術振興機構  
独創的シーズ展開事業アドバイザー

2006年（平成18）5月1日～  
2010年（平成22）3月31日

独立行政法人日本学術振興会  
科学研究費委員会専門委員（2007年度）

2007年（平成19）1月1日～  
2007年（平成19）12月31日

科研費審査委員（2008年度）

2008年（平成20）1月1日～  
2008年（平成20）12月31日

特別研究員等審査会専門委員  
および国際事業委員会書面審査員

2009年（平成21）8月1日～  
2011年（平成23）7月31日

2012年度科研費審査委員	2011年（平成23）12月1日～ 2012年（平成24）11月30日
2015年度科研費審査委員	2014年（平成26）6月5日～ 2014年（平成26）11月30日
2016年度科研費審査委員	2015年（平成27）6月4日～ 2015年（平成27）11月30日
2017年度科研費審査委員	2016年（平成28）12月1日～ 2017年（平成29）11月30日
審査意見書作成者	2017年（平成29）12月18日～ 2018年（平成30）1月19日
<b>経済産業省</b> NEDO技術委員	2007年（平成19）12月25日～ 2009年（平成21）3月31日
<b>宮城県</b> 地域保健医療計画策定懇話会委員	2007年（平成19）7月20日～ 2008年（平成20）3月31日
生活習慣病検診管理指導協議会 循環器疾患等部会委員	2007年（平成19）12月1日～ 現 在
地域医療計画策定懇話会委員	2012年（平成24）6月15日～ 2013年（平成25）3月31日
地域医療構想策定懇話会委員	2015年（平成27）9月2日～ 2018年（平成30）3月31日

## ガイドライン：

### 【班 長】

災害時循環器疾患の予防・管理に関するガイドライン：日本循環器学会編、2014年

### 【班 員】

急性冠症候群ガイドライン：日本循環器学会編、2018年

急性・慢性心不全診療ガイドライン：同上、2017年

肺高血圧症治療ガイドライン：同上、2017年

冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン：同上、2013年

循環器領域における性差医療に関するガイドライン：同上、2010年





# I. 研究概要



# 1. 冠攣縮・Rho キナーゼ（基礎研究）

## 冠攣縮

冠攣縮性狭心症は日本人に特に重要であるが、冠攣縮の動物モデルが存在しないことから病態解明が進んでいなかった。下川は、冠攣縮が種々の程度の冠動脈硬化病変部位に好発することに着目し、過去の文献を調べた結果、血管傷害後に生じる病変はブタではヒトに近いという点に着目した。ミニブタを用いて、バルーン傷害と高コレステロール食負荷により実験的冠動脈硬化病変を作成したところ、同部に一致して、ヒスタミンやセロトニンの冠動脈内投与で虚血性心電図変化を伴うヒトに酷似した冠攣縮を繰り返し誘発することに世界で初めて成功した（図1）。<sup>1,2</sup>次に、臨床の現場では、冠攣縮の主因が血管平滑筋の過収縮か内皮機能不全か意見が分かれていた。この点を明らかにする目的で、病理学的報告で冠攣縮部位の血管外膜には炎症性変化が認められる<sup>3,4</sup>という点に着目し、代表的炎症性サイトカインである IL-1 $\beta$  を冠動脈外膜から慢性的に作用させた第2のモデルを作成したところ、このモデルでも同様に冠攣縮が誘発された（第2のモデル以降、Yorkshire 種の家畜ブタを使用）（図2）。<sup>5,6</sup>この第2のモデルでは、予想通り内皮機能は保たれており<sup>7</sup>、また、他の炎症性サイトカイン（IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , etc.）でも同様の結果が得られた<sup>8</sup>ことから、冠攣縮の主因は血管平滑筋の過収縮であり、その成因として冠動脈外膜の非特異的な慢性炎症が重要な役割を果たしている可能性が示された。<sup>9</sup>これは、臨床的観察事実ともよく合致した（表1）。<sup>9</sup>

冠攣縮モデルを開発し、攣縮を生じたブタ冠動脈を研究できるようになったので、次に血管平滑筋過収縮の分子機構の解明に取り組んだ。まず、血管平滑筋の収縮性は、第1のモデル<sup>10</sup>でも第2のモデル<sup>11</sup>でも亢進していることを確認した。これは、ヒトの知見とも合致した。<sup>12</sup>血管平滑

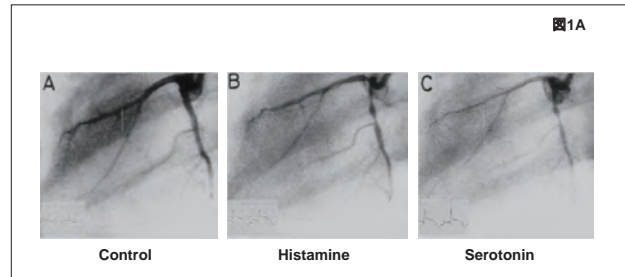


図1A. ミニブタに誘発された冠攣縮  
ヒスタミンやセロトニンの冠動脈内投与による虚血性心電図変化を伴う同じ形状の冠攣縮の誘発

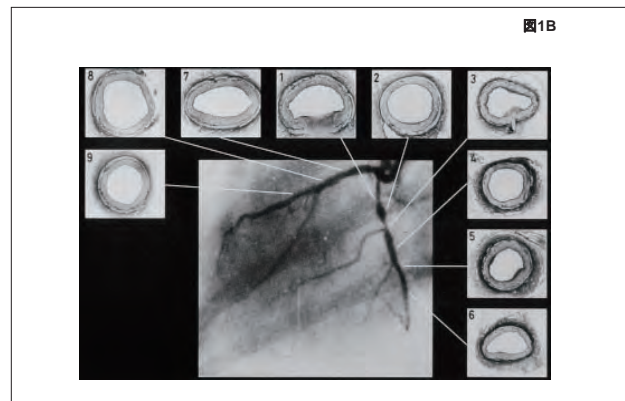


図1B. ミニブタに誘発された冠攣縮  
初期冠動脈硬化部位と冠攣縮部位の一致  
(文献1より引用)

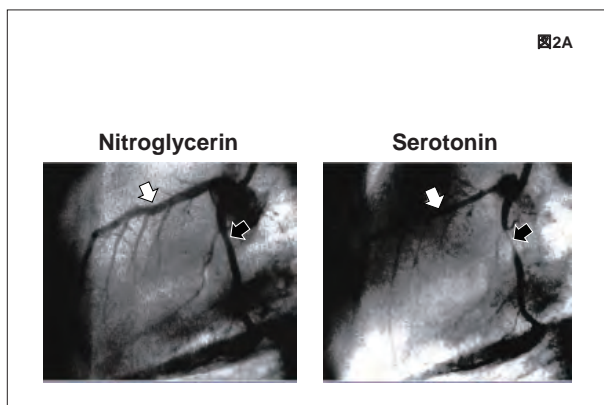


図2A. 慢性炎症性ブタ冠動脈病変に誘発された冠攣縮  
IL-1 $\beta$  を外膜側から慢性投与した炎症性冠動脈病変における冠攣縮の誘発

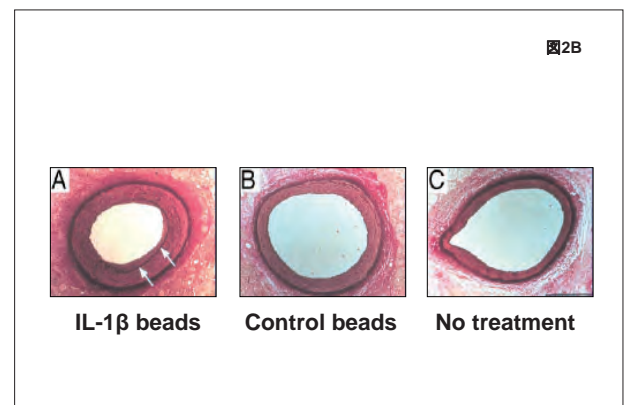


図2B. 慢性炎症性ブタ冠動脈病変に誘発された冠攣縮  
炎症性冠動脈病変に認められた収縮性リモデリングと内膜肥厚を伴う冠動脈硬化病変  
(文献5より引用)

表1. 冠攣縮の主因が血管平滑筋過収縮であり内皮機能障害ではない根拠

冠攣縮 (血管平滑筋過収縮)	内皮機能障害
局所的	全身性
血管平滑筋過収縮の証明	BKやSPに対する拡張反応は正常
-----	EPAによる内皮機能改善は無効
人種差あり	人種差なし
著明な日内変動	日内変動あるも軽度
活動性の消退あり	活動性の消退少ない
血管拡張薬の急性効果あり	血管拡張薬の急性効果なし

(Shimokawa H. Eur Heart J. 2014;35:3180-3193.)

筋の収縮機構には、アゴニストが受容体に結合すると、Phospholipase C (PLC) の活性化を経て、IP<sub>3</sub> と Diacylglycerol が産生され、前者により小胞体からの Ca 遊離を経て Ca/CaM (Calmodulin) 複合体によりミオシン軽鎖キナーゼ (MLCK) が活性化される経路と、後者により Protein kinase C (PKC) を活性化させる Ca 非依存性の経路がある (図 3)。興味あることに、PKC の直接刺激により第 1 のモデル<sup>13</sup> でも第 2 のモデル<sup>14</sup> でもアゴニスト刺激と同様の冠攣縮が誘発され、また、アゴニスト刺激による冠攣縮も PKC 阻害薬により抑制

された。<sup>13,14</sup> さらに、小胞体からの Ca 遊離の抑制では冠攣縮は抑制されなかった。<sup>14</sup> また、血管平滑筋のセロトニン受容体の数そのものは増加していなかった。<sup>15</sup> これらの結果は、血管平滑筋の過収縮の分子機構が PKC 経路の PKC 以下の部分に存在することを示している。次に、重要な知見として、過収縮を示す血管平滑筋ではミオシン軽鎖 (MLC) のリン酸化が通常の一リン酸化の亢進だけではなく、通常は起きない二リン酸化 (高度で持続する収縮を惹起する) が生じていることが明らかになった。<sup>11</sup> このことは、ミオシン脱リン酸化酵素 (MLCPh) が機能的に抑制されていることを示唆した。これが 1996 ~ 1997 年にかけての状況であり、我々は、血管平滑筋において MLCPh に抑制をかけて過収縮を起こす分子を探索していた。

ちょうどこの 1996 年、日本の 2 つのグループとシンガポールの 1 つのグループが、PKC-Rho 経路の下流標的分子としてセリン・スレオニンリン酸化酵素である Rho-kinase を同定した。<sup>16-18</sup> 我々はさっそくその一つの奈良先端科学技術大学院の貝淵弘三教授と共同研究を開始し、冠攣縮部位の血管平滑筋では Rho-kinase の発現・活性が亢進しており、MLCPh が機能的に抑制され (Rho-kinase が MLCPh のミオシン結合サブユニットをリン酸化することによりその活性を阻害)、結果的に MLC リン酸化 (一リン酸化・二リン酸化とも) が亢進していることを明らかにした。<sup>19,20</sup> この知見はヒト動脈でも確認した。<sup>21</sup> さらに、作用機序が不明のままクモ膜下出血後の脳血管攣縮に対して臨床応用されていた Fasudil が、体内でより選択性の高い Rho-kinase 阻害作用を有する Hydroxyfasudil に代謝され薬理作用を発揮していることも明らかにした (図 3)。<sup>9,22,23</sup>

臨床研究に使用できる Rho-kinase 阻害薬として Fasudil が、基礎研究に使用できるより選択性の高い Rho-kinase 阻害薬として Hydroxyfasudil が同定されたために、Rho-kinase に関する臨床研究も基礎研究も大きく発展した。この結果、Fasudil が、太い冠動脈に生じる冠攣縮<sup>24</sup> や硝酸薬・Ca拮抗薬にも反応しない難治性冠攣縮<sup>25</sup> のほぼ全例、微小冠動脈攣縮の患者の約三分の二に有効であること<sup>26</sup> が明らかになった。また、薬剤溶出性ステント留置部の両端に生じる冠攣縮にも Rho-kinase が関与していることを基礎研究<sup>27,28</sup>・臨床研究<sup>29</sup> で明らかにした。さらに、基礎研究において、心臓性突然死の患者由来のレムナトリポ蛋白の慢性投与<sup>30</sup> や慢性の拘束ストレス<sup>31</sup> が、ブタ冠動脈において Rho-kinase 発現を亢進させ、冠攣縮反応を惹起することを示した。(冠攣縮の臨床研究に関しては、次章を参照)

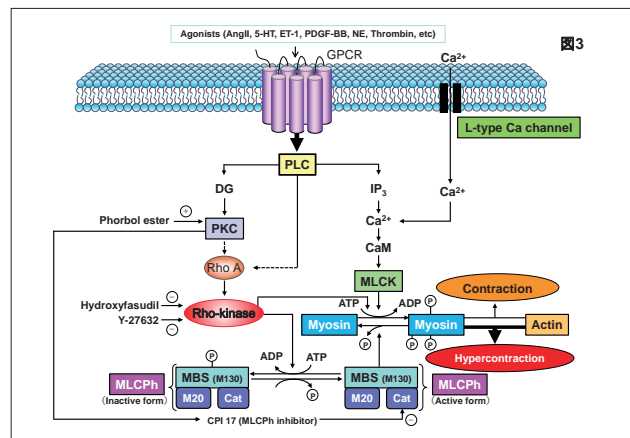


図3. 冠攣縮の分子機構  
冠攣縮は、Rho-kinase の発現・活性の増加に伴うミオシン脱リン酸化酵素の抑制により、結果的にミオシン軽鎖のリン酸化が亢進することにより惹起される (文献 9 より引用)

## 動脈硬化

冠攣縮は種々の程度の冠動脈硬化病変に好発するところから、Rho-kinase が広く動脈硬化の成因そのものにも深く関与しているのではないかと仮説を立て、一連の基礎的検討を行った。<sup>9,32,33</sup> 実際に、Rho-kinase は生体内に広く発現しており、様々なアゴニスト刺激による細胞内情報伝達に介在することで、平滑筋細胞の収縮弛緩、アクチン骨格の再構成や細胞接着、遊走、増殖、遺伝子発現など様々な細胞の機能に関与している (図4)。<sup>9,32,33</sup> 具体的には、ブタ冠動脈におけるバルーン傷害、<sup>34</sup> マクロファージ遊走<sup>35</sup> やステント留置<sup>36</sup> による冠動脈硬化病変の形成、マウスにおける心臓移植<sup>37</sup> や Angiotensin II 慢性投与<sup>21</sup> における冠動脈硬化病変の形成に Rho-kinase が深く関与していることを明らかにした。また、ヒト冠動脈由来の培養血管平滑筋を用いた研究で、炎症性刺激が Rho-kinase の発現を亢進させること、<sup>38</sup> それに対して、エストロゲンが抑制的に作用し、ニコチンが促進的に作用すること<sup>39</sup> を明らかにした。冠攣縮の頻度が閉経前女性で低く、喫煙が最大の冠攣縮の危険因子である臨床的観察事実<sup>40</sup> をよく説明すると思われる。

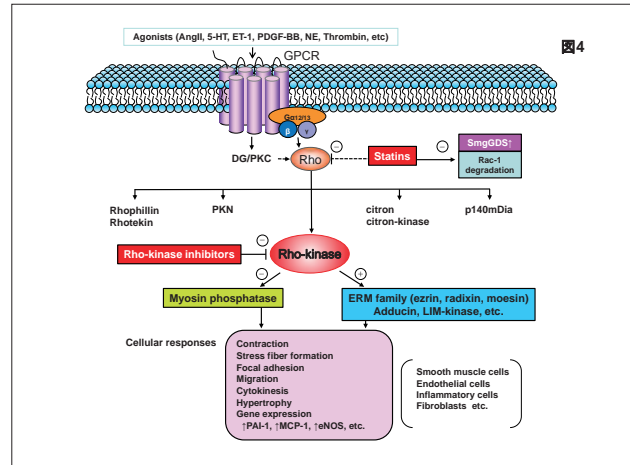


図4. 循環器疾患の成因における Rho-kinase の関与  
Rho/Rho-kinase 経路は、その下流に多くの分子標的を有し、細胞機能の維持に重要な役割を果たしている。しかし、その作用が行き過ぎると、動脈硬化性変化を促進することになる。  
(文献 9 より引用)

## 高血圧症・肺高血圧症

Rho-kinase は高血圧症の成因にも関与している。<sup>41</sup> 我々は、自然発症高血圧ラットのの高血圧や心血管病変の形成が Rho-kinase の長期阻害により抑制されること、<sup>42</sup> 延髄孤束核の Rho-kinase の活性が交感神経系の活性を高めて高血圧を惹起していることを示した。<sup>43</sup>

肺動脈性肺高血圧症は致死性疾患である。なかでも肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者の多くは急速な進行を示し、新たな治療法の開発が待たれている。東北大学病院は全国で実施される肺移植の約半数を実施しており、PAH 患者の肺組織を入手する機会が多い。これまで肺高血圧症に対する Rho-kinase 阻害薬ファスジルの基礎および臨床研究を進めてきた。<sup>44,45</sup> 実際、ファスジルは肺高血圧症モデル動物に対して極めて高い治療効果を示すことを明らかにした。<sup>46,47</sup> また、臨床研究においては、肺高血圧症患者におけるファスジルの急性効果を検討したところ、上昇している肺血管抵抗を低下させる作用を有することを見出した。<sup>48</sup> さらに PAH 患者における肺動脈病変の進行に Rho キナーゼ経路が重要であることも示した。<sup>46,49-52</sup>

## 大動脈瘤・心不全

スタチンの多面的作用は、Rho の抑制による間接的な Rho-kinase の抑制と長年考えられていたが、我々は、その主な機序が SmgGDS (small GTP-binding protein dissociation stimulator) の発現増加による Rac の抑制であることを明らかにした (図4)。<sup>53</sup> 興味あることに、SmgGDS は胸部大動脈瘤の形成や自然破裂を抑制していることを見出した。<sup>54</sup>

心不全に関しては、慢性心不全患者での Rho-kinase 活性化を確認した。<sup>55</sup> また、マウス心筋梗塞モデルやラット拡張不全モデルにおいて Rho-kinase 阻害薬 Fasudil の慢性投与の有効性を示した。<sup>56,57</sup> さらに、心筋特異的な Rho-kinase の二つのアイソフォーム (ROCK1, ROCK2) の欠損マウスを用い、心不全発症における二つのアイソフォームの役割の違いについても解明した。<sup>58,59</sup> また、Dominant-negative Rho-kinase 発現マウスにおいて、慢性的に Rho-kinase を胎児期から抑制すると、

右室心筋の脂肪変性を伴う ARVC 類似の心筋症を呈することを報告した。<sup>60</sup>

### バイオマーカー・Rho-kinase 阻害薬の創薬

近年、臨床的意義の高いバイオマーカーの開発が求められている。<sup>61</sup> そこで我々は、Rho-kinase やその関連分子に着目したバイオマーカー研究も行ってきた。興味深いことに、末梢血好中球における Rho-kinase 活性が冠攣縮性狭心症患者で上昇しており、冠動脈疾患の予防・早期診断・治療のいずれにおいても有用なバイオマーカーとなる可能性が示された。<sup>62-64</sup> Rho-kinase は、幅広い循環器疾患の成因に深く関係しており、今後も、重要な創薬の標的と期待される。<sup>9,32,33,65-67</sup>

(文責 下川宏明)

### 文献

1. Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, Yamamoto H, Araki H, Nakamura M, Ishii Y, Tanaka K. Coronary artery spasm induced in atherosclerotic miniature swine. *Science*. 1983;221:560-562.
2. Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, Yamamoto H, Ishii Y, Tanaka K, Nakamura M. Coronary artery spasm induced in miniature swine: angiographic evidence and relation to coronary atherosclerosis. *Am Heart J*. 1985;110:300-310.
3. Forman MB, Oates JA, Robertson D, Robertson RM, Roberts LJ, Virmani R. Increased adventitial mast cells in a patient with coronary spasm. *N Engl J Med*. 1985;313:1138-1141.
4. Lange RA, Cigarroa RG, Yancy CW Jr, Willard JE, Popma JJ, Sills MN, McBride W, Kim AS, Hillis LD. Cocaine-induced coronary artery vasoconstriction. *N Engl J Med*. 1989;321:1557-1562.
5. Shimokawa H, Ito A, Fukumoto Y, Kadokami T, Nakaike R, Sakata M, Takayanagi T, Egashira K, Takeshita A. Chronic treatment with interleukin-1b induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo. The role of platelet-derived growth factor. *J Clin Invest*. 1996;97:769-776.
6. Ito A, Shimokawa H, Kadokami T, Fukumoto Y, Owada MK, Shiraishi T, Nakaike R, Takayanagi T, Egashira K, Takeshita A. Tyrosine kinase inhibitor suppresses coronary arteriosclerotic changes and vasospastic responses induced by chronic treatment with interleukin-1b in pigs in vivo. *J Clin Invest*. 1995;96:1288-1294.
7. Miyata K, Shimokawa H, Yamawaki T, Kunihiro I, Zhou X, Higo T, Tanaka E, Katsumata N, Egashira K, Takeshita A. Endothelial vasodilator function is preserved at the spastic/inflammatory coronary lesions in pigs. *Circulation*. 1999;100:1432-1437.
8. Fukumoto Y, Shimokawa H, Ito A, Kadokami T, Yonemitsu Y, Aikawa M, Owada MK, Egashira K, Sueishi K, Nagai R, Yazaki Y, Takeshita A. Inflammatory cytokines cause coronary arteriosclerosis-like changes and alterations in the smooth muscle phenotypes in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;29:222-231.
9. Shimokawa H. 2014 Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities -from bench to bedside. *Eur Heart J*. 2014;35:3180-3193.

10. Satoh S, Tomoike H, Mitsuoka W, Egashira S, Tagawa H, Kuga T, Nakamura M. Smooth muscles from spastic coronary artery segment show hyperreactivity to histamine. *Am J Physiol*. 1990;259:H9-13.
11. Katsumata N, Shimokawa H, Seto M, Kozai T, Yamawaki T, Kuwata K, Egashira K, Ikegaki I, Asano T, Sasaki Y, Takeshita A. Enhanced myosin light chain phosphorylations as a central mechanism for coronary artery spasm in a swine model with interleukin-1b. *Circulation*. 1997;96:4357-4363.
12. Yokoyama M, Akita H, Hirata K, Usuki S, Fukuzaki H, Itoh H. Supersensitivity of isolated coronary artery to ergonovine in a patient with variant angina. *Am J Med*. 1990;89:507-515.
13. Ito A, Shimokawa H, Nakaike R, Fukai T, Sakata M, Takayanagi T, Egashira K, Takeshita A. Role of protein kinase C-mediated pathway in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation*. 1994;90:2425-2431.
14. Kadokami T, Shimokawa H, Fukumoto Y, Ito A, Takayanagi T, Egashira K, Takeshita A. Coronary artery spasm does not depend on the intracellular calcium store but is substantially mediated by the protein kinase C-mediated pathway in a swine model with interleukin-1b. *Circulation*. 1996;94:190-196.
15. Miyata K, Shimokawa H, Higo T, Yamawaki T, Katsumata N, Kandabashi T, Tanaka E, Takamura Y, Yogo K, Egashira K, Takeshita A. Sarpogralate, a selective 5-HT<sub>2A</sub> serotonergic receptor antagonist, inhibits serotonin-induced coronary artery spasm in a porcine model. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;35:294-301.
16. Matsui T, Amano M, Yamamoto T, Chihara K, Nakafuku M, Ito M, Nakano T, Okawa K, Iwamatsu A, Kaibuchi K. Rho-associated kinase, a novel serine/threonine kinase, as a putative target for small GTP binding protein Rho. *EMBO J*. 1996;15:2208-2216.
17. Ishizaki T, Maekawa M, Fujisawa K, Okawa K, Iwamatsu A, Fujita A, Watanabe N, Saito Y, Kakizuka A, Morii N, Narumiya S. The small GTP-binding protein Rho binds to and activates a 160 kDa Ser/Thr protein kinase homologous to myotonic dystrophy kinase. *EMBO J*. 1996;15:1885-1893.
18. Leung T, Chen XQ, Manser E, Lim L. The p160 RhoA-binding kinase ROK alpha is a member of a kinase family and is involved in the reorganization of the cytoskeleton. *Mol Cell Biol*. 1996;16:5313-5327.
19. Kandabashi T, Shimokawa H, Miyata K, Kunihiro I, Kawano Y, Fukata Y, Higo T, Egashira K, Takahashi S, Kaibuchi K, Takeshita A. Inhibition of myosin phosphatase by up-regulated Rho-kinase plays a key role for coronary artery spasm in a porcine model with interleukin-1b. *Circulation*. 2000;101:1319-1323.
20. Kandabashi T, Shimokawa H, Miyata K, Kunihiro I, Eto Y, Morishige K, Matsumoto Y, Obara K, Nakayama K, Takahashi S, Takeshita A. Evidence for protein kinase C-mediated activation of Rho-kinase in a porcine model of coronary artery spasm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:2209-2214.
21. Kandabashi T, Shimokawa H, Mukai Y, Matoba T, Kunihiro I, Morikawa K, Ito M, Takahashi S, Kaibuchi K, Takeshita A. Involvement of Rho-kinase in agonists-induced contractions of arteriosclerotic human arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:243-248.
22. Shimokawa H, Seto M, Katsumata N, Amano M, Kozai T, Yamawaki T, Kuwata K, Kandabashi T, Egashira K, Ikegaki I, Asano T, Kaibuchi K, Takeshita A. Rho-kinase-mediated pathway induces enhanced myosin light chain phosphorylations in a swine model of coronary artery spasm. *Cardiovasc Res*. 1999;43:1029-1039.

23. Higashi M, Shimokawa H, Hattori T, Hiroki J, Mukai Y, Morikawa K, Ichiki T, Takahashi S, Takeshita A. Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses angiotensin II-induced cardiovascular hypertrophy in rats in vivo: effect on endothelial NAD (P) H oxidase system. *Circ Res*. 2003;93:767-775.
24. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, Urakami L, Usui M, Takeshita A. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation*. 2002;105:1545-1547.
25. Inokuchi K, Ito A, Fukumoto Y, Matoba T, Shiose A, Nishida T, Masuda M, Morita S, Shimokawa H. Usefulness of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, to treat intractable severe coronary spasm after coronary artery bypass surgery. Usefulness of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, to treat intractable severe coronary spasm after coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44:275-277.
26. Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, Masumoto A, Takeshita A. Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:15-19.
27. Shiroto T, Yasuda S, Tsuburaya R, Ito Y, Takahashi J, Ito K, Ishibashi-Ueda H, Shimokawa H. Role of Rho-kinase in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by drug-eluting stents in pigs in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2321-2329.
28. Tsuburaya R, Yasuda S, Shiroto T, Ito Y, Gao JY, Aizawa K, Kikuchi Y, Ito K, Takahashi J, Ishibashi-Ueda H, Shimokawa H. Long-term treatment with nifedipine suppresses coronary hyperconstricting responses and inflammatory changes induced by paclitaxel-eluting stent in pigs in vivo: possible involvement of Rho-kinase pathway. *Eur Heart J*. 2012;33:791-799.
29. Aizawa K, Yasuda S, Takahashi J, Takii T, Kikuchi Y, Tsuburaya R, Ito Y, Ito K, Nakayama M, Takeda M, Shimokawa H. Involvement of Rho-kinase activation in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by drug-eluting stents in patients with coronary artery disease. *Circ J*. 2012;76:2552-2560.
30. Oi K, Shimokawa H, Hiroki J, Uwatoku T, Abe K, Matsumoto Y, Nakajima Y, Nakajima K, Takeichi S, Takeshita A. Remnant lipoproteins from patients with sudden cardiac death enhance coronary vasospastic activity through upregulation of Rho-kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:918-922.
31. Hizume T, Morikawa K, Takaki A, Abe K, Sunagawa K, Amano M, Kaibuchi K, Kubo C, Shimokawa H. Sustained elevation of serum cortisol level causes sensitization of coronary vasoconstricting responses in pigs in vivo: a possible link between stress and coronary vasospasm. *Circ Res*. 2006;99:767-775.
32. Shimokawa H, Takeshita A. Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1767-1775.
33. Shimokawa H, Sunamura S, Satoh K. RhoA/Rho-kinase in the cardiovascular system. *Circ Res*. 2016;118:352-366.
34. Eto Y, Shimokawa H, Hiroki J, Morishige K, Kandabashi T, Matsumoto Y, Amano M, Hoshijima M, Kaibuchi K, Takeshita A. Gene transfer of dominant negative Rho-kinase suppresses neointimal formation after balloon injury in pigs. *Am J Physiol*. 2000;278:H1744-H1750.
35. Miyata K, Shimokawa H, Kandabashi T, Higo T, Morishige K, Eto Y, Egashira K, Kaibuchi K, Takeshita A.



- Rho-kinase is involved in macrophage-mediated formation of coronary vascular lesions in pigs in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2351-2358.
36. Matsumoto Y, Uwatoku T, Oi K, Abe K, Hattori T, Morishige K, Eto Y, Fukumoto Y, Nakamura K, Shibata Y, Matsuda T, Takeshita A, Shimokawa H. Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses neointimal formation after stent implantation in porcine coronary arteries: involvement of multiple mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:181-186.
37. Hattori T, Shimokawa H, Higashi M, Hiroki J, Mukai Y, Kaibuchi K, Takeshita A. Long-term treatment with a specific Rho-kinase inhibitor suppresses cardiac allograft vasculopathy in mice. *Circ Res.* 2004;94:46-52.
38. Hiroki J, Shimokawa H, Higashi M, Morikawa K, Kandabashi T, Kawamura N, Kubota T, Ichiki T, Amano M, Kaibuchi K, Takeshita A. Inflammatory stimuli upregulate Rho-kinase in human coronary vascular smooth muscle cells. *J Mol Cell Cardiol.* 2004;37:537-546.
39. Hiroki J, Shimokawa H, Mukai Y, Ichiki T, Takeshita A. Divergent effects of estrogen and nicotine on Rho-kinase expression in human coronary vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;326:154-159.
40. Kawana A, Takahashi J, Takagi Y, Yasuda S, Sakata Y, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H; Japanese Coronary Spasm Association. Gender differences in the clinical characteristics and outcomes of patients with vasospastic angina--a report from the Japanese Coronary Spasm Association. *Circ J.* 2013;77:1267-1274.
41. Hirooka Y, Shimokawa H, Takeshita A. Rho-kinase, a potential therapeutic target for the treatment of hypertension. *Drug News Perspect.* 2004;17:523-527.
42. Mukai Y, Shimokawa H, Matoba T, Kandabashi T, Satoh S, Hiroki J, Kaibuchi K, Takeshita A. Involvement of Rho-kinase in hypertensive vascular disease: a novel therapeutic target in hypertension. *FASEB J.* 2001;15:1062-1064.
43. Ito K, Hirooka Y, Sakai K, Kishi T, Kaibuchi K, Shimokawa H, Takeshita A. Rho/Rho-kinase pathway in brain stem contributes to blood pressure regulation via sympathetic nervous system: possible involvement in neural mechanisms of hypertension. *Circ Res.* 2003;92:1337-1343.
44. Shimizu T, Fukumoto Y, Tanaka S, Satoh K, Ikeda S, Shimokawa H. Crucial role of ROCK2 in vascular smooth muscle cells for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:2780-2791.
45. Elias-Al-Mamun M, Satoh K, Tanaka S, Shimizu T, Nergui S, Miyata S, Fukumoto Y, Shimokawa H. Combination therapy with fasudil and sildenafil ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension and survival in rats. *Circ J.* 2014;78:967-976.
46. Abe K, Shimokawa H, Morikawa K, Uwatoku T, Oi K, Matsumoto Y, Hattori T, Nakashima Y, Kaibuchi K, Sueishi K, Takeshit A. Long-term treatment with a Rho-kinase inhibitor improves monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension in rats. *Circ Res.* 2004;94:385-393.
47. Tawara S, Fukumoto Y, Shimokawa H. Effects of combined therapy with a Rho-kinase inhibitor and prostacyclin on monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;50:195-200.

48. Fukumoto Y, Matoba T, Ito A, Tanaka H, Kishi T, Hayashidani S, Abe K, Takeshita A, Shimokawa H. Acute vasodilator effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension. *Heart*. 2005;91:391-392.
49. Abe K, Tawara S, Oi K, Hizume T, Uwatoku T, Fukumoto Y, Kaibuchi K, Shimokawa H. Long-term inhibition of Rho-kinase ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;48:280-285.
50. Do e Z, Fukumoto Y, Takaki A, Tawara S, Ohashi J, Nakano M, Tada T, Saji K, Sugimura K, Fujita H, Hoshikawa Y, Nawata J, Kondo T, Shimokawa H. Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 2009;73:1731-1739.
51. Fujita H, Fukumoto Y, Saji K, Sugimura K, Demachi J, Nawata J, Shimokawa H. Acute vasodilator effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart Vessels*. 2010;25:144-149.
52. Fukumoto Y, Yamada N, Matsubara H, Mizoguchi M, Uchino K, Yao A, Kihara Y, Kawano M, Watanabe H, Takeda Y, Adachi T, Osanai S, Tanabe N, Inoue T, Kubo A, Ota Y, Fukuda K, Nakano T, Shimokawa H. Double-blind, placebo-controlled clinical trial with a Rho-kinase inhibitor in pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 2013;77:2619-2625.
53. Tanaka S, Fukumoto Y, Nochioka K, Minami T, Kudo S, Shiba N, Takai Y, Williams CL, Liao JK, Shimokawa H. Statins exert the pleiotropic effects through small GTP-binding protein dissociation stimulator upregulation with a resultant Rac1 degradation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:1591-1600.
54. Nogi M, Satoh K, Sunamura S, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Omura J, Elias-Al-Mamun, Siddique MAH, Numano K, Kudo S, Miyata S, Akiyama M, Kumagai K, Kawamoto S, Saili Y, Shimokawa H. Small GTP-binding protein GDP dissociation stimulator prevents thoracic aortic aneurysm formation and rupture by phenotypic preservation of aortic smooth muscle cells. *Circulation*. 2018;138:2413-2433.
55. Do e Z, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Tatebe S, Yamamoto S, Aoki T, Nochioka K, Nergui S, Yaoita N, Satoh K, Kondo M, Nakano M, Wakayama Y, Fukuda K, Nihei T, Kikuchi Y, Takahashi J, Shimokawa H. Rho-kinase activation in patients with heart failure. *Circ J*. 2013;77:2542-2550.
56. Hattori T, Shimokawa H, Higashi M, Hiroki J, Mukai Y, Tsutsui H, Kaibuchi K, Takeshita A. Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation*. 2004;109:2234-2239.
57. Fukui S, Fukumoto Y, Suzuki J, Saji K, Nawata J, Tawara S, Shinozaki T, Kagaya Y, Shimokawa H. Long-term inhibition of Rho-kinase ameliorates diastolic heart failure in hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;51:317-326.
58. Ikeda S, Satoh K, Kikuchi N, Miyata S, Suzuki K, Omura J, Shimizu T, Kobayashi K, Kobayashi K, Fukumoto Y, Sakata Y, Shimokawa H. Crucial role of Rho-kinase in pressure overload-induced right ventricular hypertrophy and dysfunction in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:1260-1271
59. Sunamura S, Satoh K, Kurosawa R, Ohtsuki T, Kikuchi N, Elias-Al-Mamun, Shimizu T, Ikeda S,

- Suzuki K, Satoh T, Omura J, Nogi M, Numano K, Siddique MAH, Miyata S, Miura M, Shimokawa H. Different roles of myocardial ROCK1 and ROCK2 in cardiac dysfunction and postcapillary pulmonary hypertension in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115:E7129-E7138.
60. Ellawindy A, Satoh K, Sunamura S, Kikuchi N, Suzuki K, Minami T, Ikeda S, Tanaka S, Shimizu T, Enkhjargal B, Miyata S, Taguchi Y, Handoh T, Kobayashi K, Kobayashi K, Nakayama K, Miura M, Shimokawa H. Rho-kinase inhibition during early cardiac development causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:2172-2184.
61. Satoh K, Shimokawa H. Recent advances in the development of cardiovascular biomarkers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38:e61-e70.
62. Kikuchi Y, Yasuda S, Aizawa K, Tsuburaya R, Ito Y, Takeda M, Nakayama M, Ito K, Takahashi J, Shimokawa H. Enhanced Rho-kinase activity in circulating neutrophils of patients with vasospastic angina: a possible biomarker for diagnosis and disease activity assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1231-1237.
63. Nihei T, Takahashi J, Tsuburaya R, Ito Y, Shiroto T, Hao K, Takagi Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Miyata S, Sakata Y, Ito K, Shimokawa H. Circadian variation of Rho-kinase activity in circulating leukocytes of patients with vasospastic angina. *Circ J*. 2014;78:1183-1190.
64. Nihei T, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Odaka Y, Tsuburaya R, Nishimiya K, Matsumoto Y, Ito K, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Prognostic impacts of Rho-kinase activity in circulating leucocytes in patients with vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2018;39:952-959.
65. Shimokawa H. Rho-kinase as a novel therapeutic target in treatment of cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;39:319-327.
66. Shimokawa H, Rashid M. Development of Rho-kinase inhibitors for cardiovascular medicine. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28:296-302.
67. Satoh K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Rho-kinase: important new therapeutic target in cardiovascular diseases. *Am J Physiol*. 2011;301:H287-296.

## 2. 冠攣縮（臨床研究）

### (1) 冠攣縮と Rho-kinase 活性

冠攣縮性狭心症は、心臓表面を走行する冠動脈が一過性に過剰に収縮することで心筋虚血を生じる。我々は、冠攣縮には血管平滑筋を主体とした Rho-kinase が極めて重要な役割を担っていることを、基礎研究や臨床研究を通じて明らかにしてきた。すなわち、血管平滑筋の収縮を増強させる分子スイッチである Rho-kinase の活性化がミオシン軽鎖脱リン酸化酵素のミオシン結合サブユニット（MBS）のリン酸化を促進させ、ミオシンの脱リン酸化を阻害することにより、結果的に血管の収縮を増強させている。冠攣縮性狭心症は狭心症のみならず、急性心筋梗塞や重症不整脈、突然死など多岐にわたる心疾患の発症にも関与している。そのため冠攣縮性狭心症を診断することは非常に重要なことであるが、その診断にはアセチルコリンやエルゴノビンなどによる誘発試験が必要となることが多い。冠攣縮の誘発の際に難治性冠攣縮や心室細動を合併することが稀にあり、侵襲性も決してないわけではない。そこで我々は非侵襲的に末梢白血球中の Rho-kinase 活性を測定することにより、冠攣縮性狭心症患者ではその活性が亢進しているか、もし亢進しているならば疾患活動度を表すバイオマーカーとなり得るか、さらに冠攣縮性狭心症の診断に有用であるかを検討した。末梢白血球中の Rho-kinase 活性はその基質である MBS のリン酸化の程度を Western blot 法で評価した。冠攣縮性狭心症患者では末梢白血球中の Rho-kinase 活性は有意に亢進しており、冠攣縮性狭心症の診断に有用であることが示された。また、症状の頻度や持続時間と相関がみられ、Ca 拮抗薬の内服により慢性期には活性が有意に低下した（図 1）。<sup>1</sup> さらに、東日本大震災後には冠攣縮性狭心症患者において Rho-kinase 活性の亢進が認められ、慢性期には震災前レベルに改善していた。震災前からの Rho-kinase 活性変化率は PTSD スコアと有意に相関があり、震災による心理的ストレスが Rho-kinase 活性を亢進させた可能性が示唆された。<sup>2</sup> 続いて末梢白血球中 Rho-kinase 活性の日内変動について検討したところ、早朝にその活性がより亢進していることが示され、冠攣縮の発作が早朝に発症しやすいという病態との関与が示唆された。<sup>3</sup> 以上から末梢白血球中 Rho-kinase 活性は、冠攣縮性狭心症の病勢診断・治療マーカーとしても有用であることが分かった。さらに、末梢白血球中 Rho-kinase 活性が長期予後を予測するかを検討したところ、Rho-kinase 活性が高値を示した冠攣縮性狭心症患者では、Rho-kinase 活性低値を示した患者や胸痛症候群患者と比較して、冠攣縮による不安定狭心症のための入院や心臓死などのイベントが有意に多く発生していた。さらに冠攣縮性狭心症の重症度の指標となる JCSA リスクスコアに、この末梢白血球中 Rho-kinase 活性の測定結果を組み合わせることにより、冠攣縮性狭心症患者の予後をさらに明確に判別できることを見出した（図 2）。<sup>4</sup> これらの結果から、末梢白血球中 Rho-kinase 活性は、冠攣縮性狭心症の診断に有

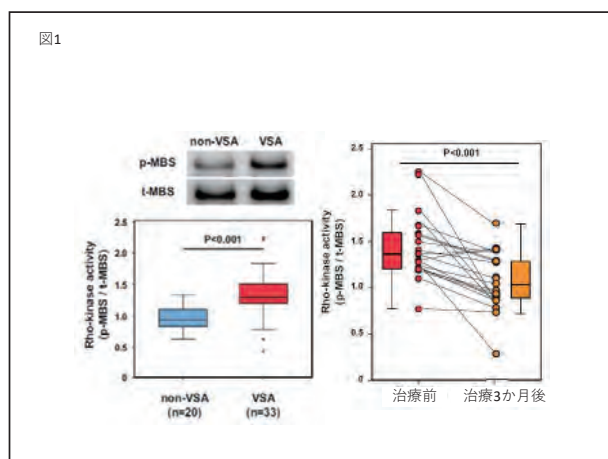


図 1 末梢白血球中の Rho-kinase 活性は冠攣縮性狭心症の診断と疾患活動性の有用なバイオマーカーである

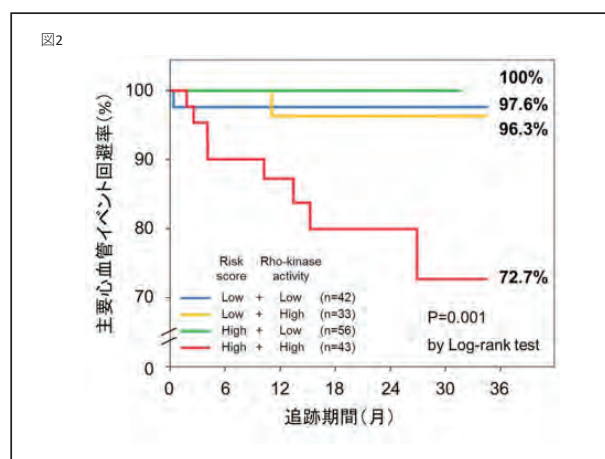


図 2 JCSA リスクスコアと末梢白血球中の Rho-kinase 活性を組み合わせることにより VSA 患者の長期予後をさらに鋭敏に予測できる

用であり、疾患の活動性評価や薬効評価にも利用することができ、さらには長期予後予測も可能にすることが示された。

## (2) DES 留置後冠動脈過収縮反応に関する臨床研究

冠動脈硬化症に基づく狭心症の治療として、狭窄病変に対する薬剤溶出性ステント (drug-eluting stents, DES) 留置術が広く行われている。DES が登場した当初は、再狭窄率を 10% 未満に低減できるバラ色の治療ともてはやされたが、DES の長期成績が集積されてくると、遅発性ステント血栓症の様に DES に伴う重篤な合併症があることが分かってきた。また、狭心症に対するステント治療後も約 4 割に胸痛が残存すること、特に DES 留置後の胸痛の原因としてステント近傍に生じる冠動脈過収縮反応があることが報告された。<sup>5,6</sup> 我々は、DES 留置後の冠動脈過収縮反応の問題にいち早く注目し、ブタモデルを用いた先行研究でその機序を明らかにしつつ、基礎的な知見に基づいた複数の臨床的検討を行ってきた。

第一に、ブタモデルを用いて、DES 留置冠動脈では、従来型の金属ステント (bare-metal stents, BMS) を留置した冠動脈に比べて、ステント近傍の冠動脈収縮反応が有意に増強することを明らかにした。<sup>7</sup> 本知見に基づき、東北大学病院において左冠動脈前下行枝あるいは左回旋枝に対して BMS を留置した患者 (N=9) と DES を留置した患者 (N=15) を対象とし、6-10 か月の follow-up 時にアセチルコリン負荷試験を行い、2 群間の冠血管反応の差異を検討した。その結果、DES 群では BMS 群に比較してアセチルコリン負荷時の血管狭小化率が有意に大きく、冠動脈過収縮反応が増強していることが示された (図 3)。<sup>8</sup> 興味深いことに、選択的 Rho-kinase 阻害薬である Fasudil を前投与することで、DES 留置後の冠動脈過収縮反応の発生を抑制できることも示された (図 3)。<sup>8</sup> また、光干渉断層像 (optical coherence tomography, OCT) を用いてステント近傍の冠動脈を観察した結果、2 群間に内膜の形態学的な差異を認めなかった。このことは、内膜面以外の要因、すなわち外膜側の要因が病態に関与していることを示唆していた。

第二に、DES 留置後の冠動脈過収縮反応に対する予防・治療法の開発を行った。ブタモデルに対して DES と BMS を留置し、長時間作用型 Ca 拮抗薬 Nifedipine を 1 ヶ月投与した場合、非服用群に比較して、DES 留置後の冠動脈過収縮反応が

BMS と同等にまで抑制できることを基礎的に明らかにした。<sup>9</sup> その機序として、Nifedipine の長期投与によってステント周囲、特に外膜側の炎症性変化とそれに引き続く血管平滑筋 Rho-kinase の発現 (ROCK1/2) と活性化 (MYPT1 リン酸化) が抑制されていることを示した。<sup>9</sup> 次に、Nifedipine の有効性を臨床的に検討すべく、関連 10 施設による多施設共同無作為化比較試験を行った。本研究では、Everolimus-eluting stents を左前下行枝に留置された安定狭心症患者を対象に、Nifedipine 長期投与群と非投与対照群 (各 N=50) に無作為化割り付けを行った。主要評価項目は、8-10 か月の follow-up 時のアセチルコリン負荷に対する冠血管反応とした。結果として、ステント遠位側近傍における冠動脈収縮反応は、Nifedipine 群 (最終 N=38) において、非投与群 (最終 N=37) に比較して有意に抑制されていることが示された (図 4)。<sup>10</sup> 同様に、高感度 CRP も Nifedipine 群で有意に低下しており、Nifedipine による血管炎症の抑制効果が、Rho-kinase を介した血管平滑筋の収縮抑制に繋がったものと考えられた。一方、2 次評価項目である MACE (心死亡、非致死性心筋梗塞、標的病変・血管再治療) は 2 群間に有意差を認めなかった。本研究によって、DES 留置後の冠動脈過収縮反応に対する Nifedipine の有効性が明確に示された。同時に、DES の代表格で

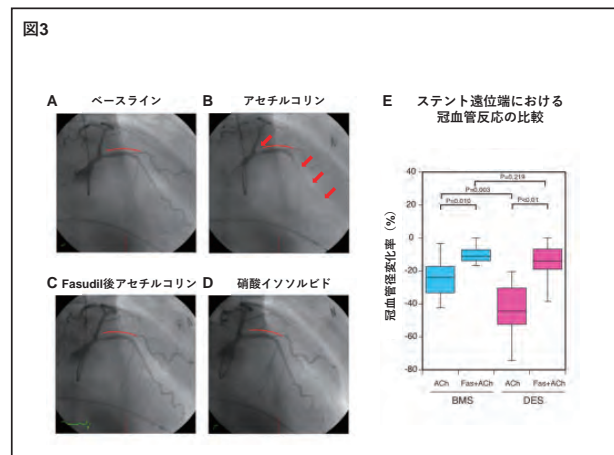


図 3 DES 留置後の冠動脈過収縮反応と Fasudil による予防効果

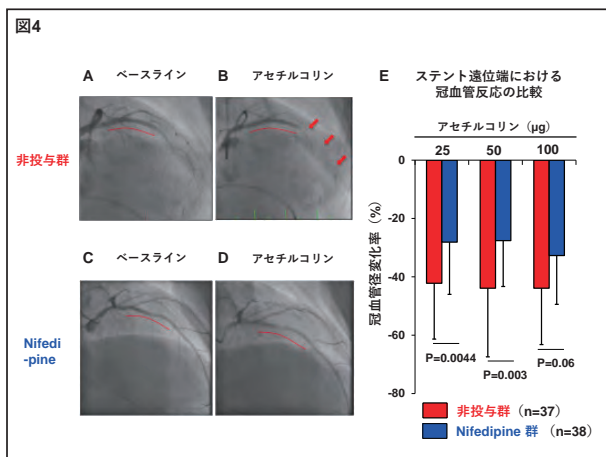


図4 DES留置後の冠動脈過収縮反応に対するNifedipineの予防的効果

院においてDES留置時と12ヶ月後の遠隔期フォローアップ時の2点で、アセチルコリン負荷に対する冠血管反応評価とOCT両方を反復して施行された患者（各群、N=6）を抽出した。結果として、follow-up時の冠動脈収縮反応はBP-DES群において、DP-DES群に比べて有意に抑制されていた。OCTを用いたvasa vasorumの定量評価の結果、BP-DES群でvasa vasorumの増加量が有意に小さかった（未発表データ）。本研究によって、冠動脈過収縮反応の主因が恒久性ポリマーの遺残にあることが示唆された。<sup>11</sup>

狭心症患者のステント治療後の管理として、症状の改善が得られたか否かに注目することは極めて重要である。今後、ポリマーとステントを除いた薬剤コーティングバルーンや、ポリマーと薬剤のみで構成される完全生体吸収型スキャフォールドが普及していくことが予想される。こうした時代にあって、DES留置後の冠動脈過収縮反応を考慮した治療デバイスの選択、治療戦略を立てることで、患者の生活の質を改善できるよう努めていく必要がある。

### (3) 冠動脈外膜に関する研究の総括

冠動脈は内膜・中膜・外膜の3層から構成され、冠動脈病変の形成に、内膜からの病巣進展に加えて、冠動脈外膜の関与が重要であることが古くから提唱されている。我々は、これまで、虚血性心疾患における外膜の慢性炎症の意義を明らかにした。ブタ冠動脈外膜にサイトカインやケモカインによる慢性炎症刺激を加えると、動脈硬化様病変が形成され、同部位に冠攣縮反応が生じることを世界に先駆けて報告し、同モデルを用いてRho-kinase活性化による中膜平滑筋の過収縮が冠動脈攣縮の分子スイッチであることを明らかにした。<sup>12</sup>

冠動脈外膜には血管壁栄養血管＝Vasa vasorumが存在し、まず、Vasa vasorumと冠動脈攣縮との関連についてトランスレーショナル研究を行った（図5）。狭心症に対するDES留置後も胸痛が残存あるいは新規発症する例があり、その主因としてDES留置後の冠動脈過収縮反応の問題が注目されている。その病態として、DESに塗布されたポリマー周囲の炎症性変化を発端として、外膜におけるVasa vasorum増生が誘導され、Vasa vasorumを導管としてステント近傍に炎症が波及し、Rho-kinaseが活性化されることで、最終的に冠動脈過収縮反応が生じる可能性を明らかにした。<sup>11,13</sup> 次に、Vasa vasorumの臨床的意義を明らかにする手段として、光干渉断層イメージングであ

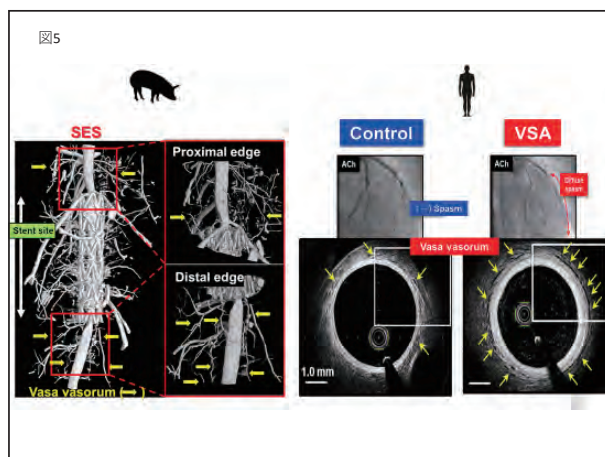


図5 Vasa vasorumと冠動脈攣縮との関連

る OFDI に注目した。第一に、ブタとヒトの冠動脈組織を用いて、OFDI が Vasa vasorum を再現性よく画像化できること、第二に、OFDI による Vasa vasorum のヒト生体内画像化・定量化手法を確立した。<sup>14,15</sup> さらに、OFDI による Vasa vasorum の観察手法を用いて、アセチルコリン負荷試験によってびまん性冠攣縮を来す冠攣縮性狭心症患者の冠動脈において、冠攣縮を来さない陰性例と比較して、外膜の Vasa vasorum 形成が有意に増大し、冠攣縮性狭心症患者における Vasa vasorum 増生は、冠攣縮反応の程度や好中球 Rho-kinase 活性と正相関する知見を得た。<sup>16</sup>

冠動脈外膜のさらに外側には血管周囲脂肪組織 = Perivascular adipose tissue (PVAT) が存在し、冠動脈攣縮における外膜・PVAT の炎症とその非侵襲的検出方法である 18F-FDG PET の有用性に関するトランスレーショナルリサーチを行った (図 6)。冠攣縮性狭心症患者において攣縮血管近傍の冠動脈 PVAT 量が増加していることを初めて報告した。<sup>17,18</sup> この知見により、冠攣縮と冠

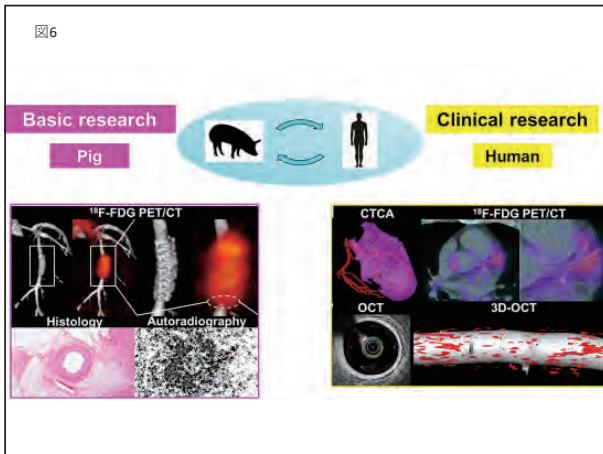


図 6 冠動脈攣縮における外膜・PVAT の炎症とその非侵襲的検出方法である 18F-FDG PET の有用性に関するトランスレーショナルリサーチ

動脈 PVAT との関連が示唆され、機序を解明する基礎研究を行った。家畜ブタにおいて、PVAT の FDG 集積と炎症性変化は DES の両端部で有意に亢進し、冠動脈過収縮反応の成因として、冠動脈周囲に存在する PVAT に炎症性変化が生じ、炎症の生じた PVAT から分泌された炎症性サイトカインが外膜から平滑筋へ波及し Rho-kinase が活性化されることで、最終的に冠動脈過収縮反応が生じる機序を明らかにした。<sup>19</sup> さらに、臨床的に応用可能なモダリティである 18F-FDG PET を用いることで、冠動脈過収縮反応と関連する PVAT の炎症性変化を非侵襲的に評価できることも明らかにした。<sup>19</sup> この基礎的知見を基に、前向き臨床研究を行った。18F-FDG PET/CT では、実際に冠攣

縮を起こした LAD の冠動脈外膜・PVAT の FDG 集積は、非 VSA 患者と比較して VSA 患者で有意に亢進していた。また、冠動脈過収縮率と外膜・PVAT の FDG 集積は有意な正の相関を示した。さらに VSA 患者では、Ca 拮抗薬を中心とした内服治療により、症状の改善と一致して 18F-FDG PET を用いて評価された外膜・PVAT の炎症性変化が低下することが明らかにした。<sup>20,21</sup> これらの結果から、VSA の病態において外膜・PVAT の炎症が重要な役割を果たしており、その活動性の評価において非侵襲的検査である 18F-FDG PET が有用であることを明らかにした。<sup>20,21</sup> 以上、動物実験で得られた知見をヒトで確認する一連のトランスレーショナルリサーチを完遂し (図 7)、Nature Reviews Cardiology に研究内容を紹介された。

冠動脈外膜のリンパ管の存在はよく知られておらず、我々は、心臓リンパ管を結紮してリンパ管の機能も検討した。リンパ管の結紮によりその機能を抑制すると、薬剤溶出性ステント植え込み後のブタの冠攣縮が悪化し、組織学的に冠動脈外膜のリンパ管の数が少なく、炎症が強く、Rho-kinase 活性が上昇していた。以上より、リンパ管は冠攣縮に関与していることが強く示唆され、今後、難治性冠攣縮治療の標的になりうると考えられた。<sup>22</sup>

実臨床において、ステント留置後の 20-40% の患者に狭心症症状が残存や、多剤併用にも関わらず狭心症症状が残存するケースや、休薬による心筋梗塞の発症といった問題が今なお存在し、新

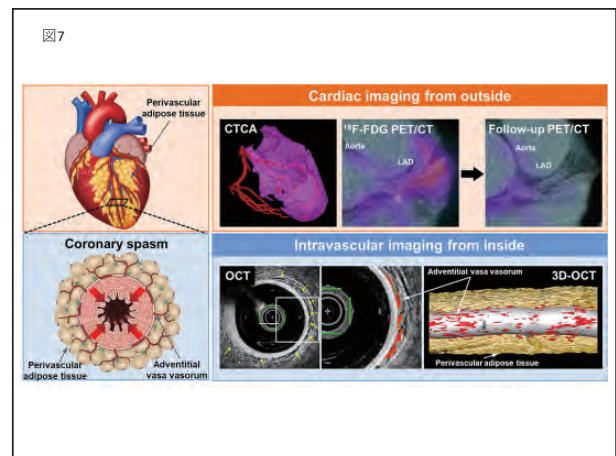


図 7 冠攣縮性狭心症の病態における外膜・PVAT の炎症の重要性

たな治療法の開発が望まれている。我々は、冠動脈外膜の炎症が冠攣縮の重要な役割を担っていることを以上の研究から明らかにしているが、冠動脈外膜への低侵襲アプローチは困難であった。そこで、我々は、冠動脈外膜には交感神経も存在することに着眼し、ブタの冠動脈に DES を留置するとステント留置部の両端に冠攣縮が生じた部位で交感神経線維が増加することを見出した。次に、全身の自律神経バランスを改善する作用を持つ腎動脈交感神経除神経を行うことで、薬剤溶出性ステント留置後に生じる冠攣縮反応に対する影響を評価した。腎動脈交感神経除神経治療により腎動脈局所の交感神経が切断されたことを組織学的に確認し、冠動脈ステント治療に伴い脳の交感神経が活性化していることを明らかにした。また、全身の自律神経のバランスが腎動脈交感神経除神経治療により変化したことを血圧や筋電図を用いた神経活性評価で確認し、ステント留置冠動脈での交感神経線維の増加が抑制され、「腎-脳-心臓」という多臓器連関を介して、最終的に冠攣縮反応が抑制されることを明らかにした。<sup>23</sup>

さらに、我々は、低出力パルス超音波 (LIPUS) が動物モデルにおける虚血性心疾患や認知症に対して機能改善をもたらすことを報告してきたが、一方、LIPUS が冠過動脈収縮反応に対し有効であるかは明らかになっていないため、DES 留置後の冠過動脈収縮反応に対する LIPUS の有効性、およびその機序について解明する研究を行った。LIPUS 治療群において、冠過収縮反応の改善を認め、組織学的に炎症反応の減弱を認めた。さらに、LIPUS 群では eNOS の発現が亢進しており、冠過収縮反応改善の機序において中心的な役割を果たしていることが考えられた (Watanabe, Shimokawa et al, ESC Congress 2019, Young Investigator Award)。

以上、大動物ブタからヒトに至るトランスレーショナルリサーチにて冠攣縮における外膜炎の重要性を明らかにし、カテーテルあるいは LIPUS を用いた冠攣縮に対する低侵襲治療の開発の結果を総括した。

#### (4) 冠動脈機能異常に関する国際共同研究組織 COVADIS (Coronary Vasomotor Disorder Study Group Summit, COVADIS)

これまで心外膜冠動脈の動脈硬化性変化による冠動脈の物理的な閉塞または狭小化 (閉塞性冠動脈疾患) が心筋虚血の主要なメカニズムとされていたが、近年心外膜冠動脈に有意な狭窄や閉塞を認めない非閉塞性冠動脈疾患も長期予後に関係することが明らかになっている。胸痛や心電図変化により狭心症が疑われ冠動脈造影が施行された患者のうち、約 40% は有意狭窄や閉塞が認められず、いわゆる非閉塞性冠動脈疾患であると最近報告され、<sup>24</sup> また、米国の WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) 研究によると心筋虚血による症状や心電図変化を呈する非閉塞性冠動脈疾患患者は米国だけでも 300 ~ 400 万人存在し、頻回な外来受診や入院に伴う医療費の増大の一因になっている。<sup>25</sup> Cannon と Epstein らは、冠微小循環における血管収縮刺激が拡張反応を抑制することに注目し、前述の患者に対して初めて「微小血管狭心症」という用語を使用した。図 8 に示すように、古典的な心筋虚血のメカニズム (動脈硬化性、血管攣縮性) に加えて、微小血管狭心症を含めた冠微小循環障害が、冠動脈疾患や心筋症、又はたこつぼ型心筋症のような急性循環不全を呈する疾患に関連する第 3 の機序として認識されるようになってきた。<sup>26</sup>

このような冠動脈機能異常の研究組織として、下川教授は、Camici 教授 (イタリア)、Crea 教授 (イタリア)、Sechtem 教授 (ドイツ) らとともに、冠動脈機能異常に関する国際共同研究組織 (Coronary Vasomotor Disorder Study Group Summit, COVADIS) を 2013 年に設立した (図 9)。COVADIS は現在世界 13 施設からなる研究組織であり、冠攣縮、冠微小循環障害・微小血管狭心症に関する成因や病態について基礎的・臨床的見地から最先端の研究を行うことを目的に活動を行っている。Camici 教授、Crea 教授両名は冠微小循環障害に関して、近年の知見をまとめ、冠微小循環障害はその発生機序により (1) 心筋症、閉塞性冠動脈疾患を伴わない微小循環障害、(2) 心筋症に伴う微小循環障害、(3) 閉塞性冠動脈疾患に伴う微小循環障害、(4) 医原性の微小循環障害、の 4 つに分類されることを提唱した。<sup>27</sup> また Ong らはドイツ国内において、胸痛を主訴に心臓カテーテ



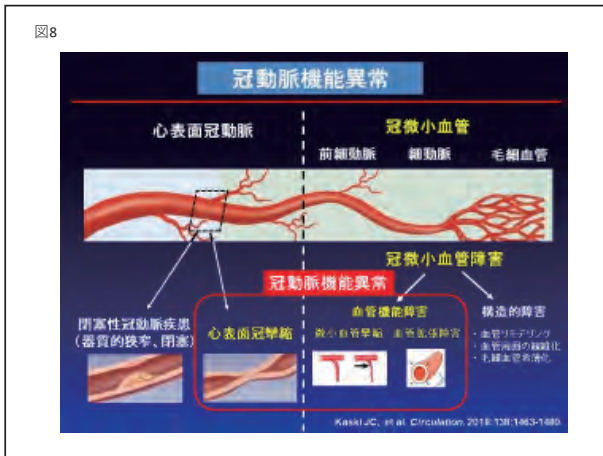


図 8 安定狭心症における心筋虚血のメカニズム



図 9 冠動脈機能異常に関する国際サミット (Coronary vasomotor disorder study group summit, COVADIS)

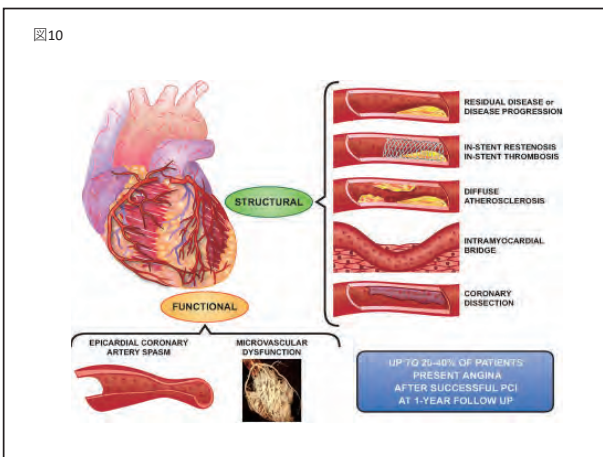


図 10 冠動脈ステント留置後に遷延する心筋虚血のメカニズム

ル検査および薬剤誘発試験（アセチルコリン負荷試験）を受けた 1379 名のうち 33% に当たる 458 名が冠微小循環障害を有しており、特に女性においてアセチルコリンに感受性が高いことを報告した。<sup>28</sup> さらに、近年 COVADIS は、これまでの知見を基に微小血管狭心症の国際的に標準化された診断基準をポジションペーパーにおいて発表し大きな注目を集めている。<sup>29</sup> また COVADIS は、冠微小血管障害が左室収縮能の保持された心不全（heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF）の発症機序の一つになっている可能性を提唱し、<sup>30</sup> さらに狭心症に対し冠動脈ステント留置が行われた患者の 20-40% に胸痛などの狭心

症症状が残存し、その原因として前述の心外膜冠動脈の冠攣縮や冠微小血管障害が重要な役割を果たしていることを報告した（図 10）。<sup>31</sup> また、現在下川教授が研究代表者となり COVADIS に参加する世界 13 施設から登録された冠微小血管障害症例の国際前向き登録研究が進行中であり、人種差、地域差、長期予後の実態が明らかになることにより新たな治療戦略の構築を可能とすることが期待される。

### (5) 冠微小血管障害に関する臨床研究

前述の通り、古典的な心筋虚血のメカニズム（動脈硬化性、血管攣縮性）に加えて、微小血管狭心症を含めた冠微小循環障害が、冠動脈疾患や心筋症、たこつぼ型心筋症のような急性循環不全を呈する疾患に関連する第 3 の機序として明らかになってきている。しかしながら、これまで微小血管狭心症に対して明確な診断方法は確立されておらず、特に簡便な診断バイオマーカーは臨床現場においてその開発が求められていた。そこで我々は微小血管狭心症におけるバイオマーカーの探索を行った。狭心症が疑われ、冠動脈造影上有意狭窄を有さず冠動脈機能異常の関与を疑い、アセチルコリン負荷試験を施行した 198 症例を対象とした。我々はアセチルコリン負荷試験において、心表面冠動脈に有意な冠攣縮を認めないにも関わらず再現性のある胸部症状、虚血性心電図変化、そして心筋内乳酸産生によって心筋虚血が証明された症例を微小血管狭心症と診断し、対象となった 198 症例中 66 症例（33%）が微小血管狭心症を有していた。我々は強力な血管収縮作用と血小板凝集作用を有する血管作動物質であるセロトニンに着目し、微小血管狭

心症患者では血漿セロトニン濃度が有意に上昇していることを明らかにした (図 11)。<sup>32</sup> また微小血管障害の臨床的な指標の一つである TIMI frame count とセロトニンの間にも有意な正の相関関係があることを明らかにし、さらに血漿セロトニン濃度が 9.55nmol/L 以上であることが微小血管狭心症の診断基準になりうることを明らかにした (図 11)。<sup>32</sup>

また図 8 に示す通り、冠動脈機能異常には心表面冠動脈および冠微小血管の過収縮反応と拡張

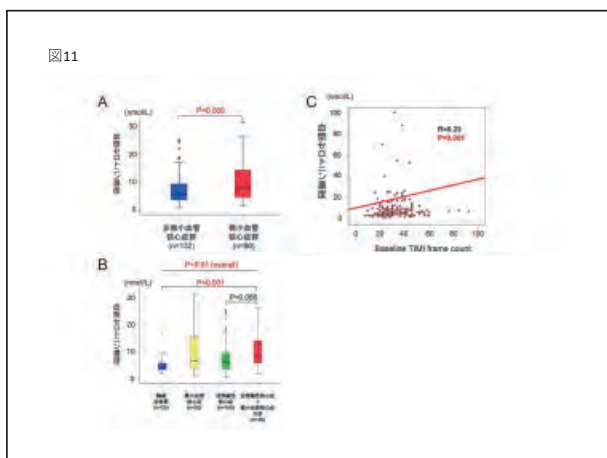


図 11 微小血管狭心症患者と血漿セロトニン濃度の相関

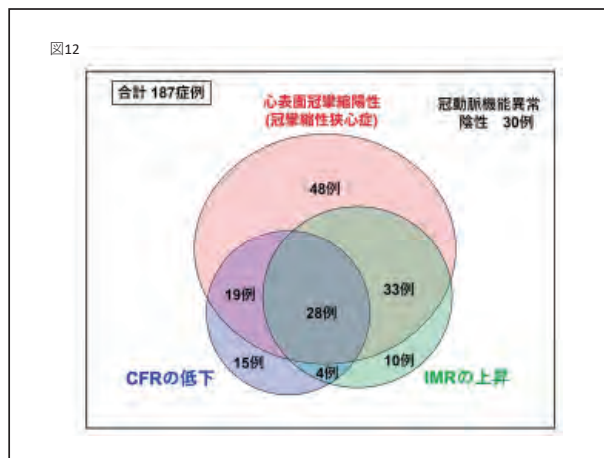


図 12 冠動脈機能異常の合併

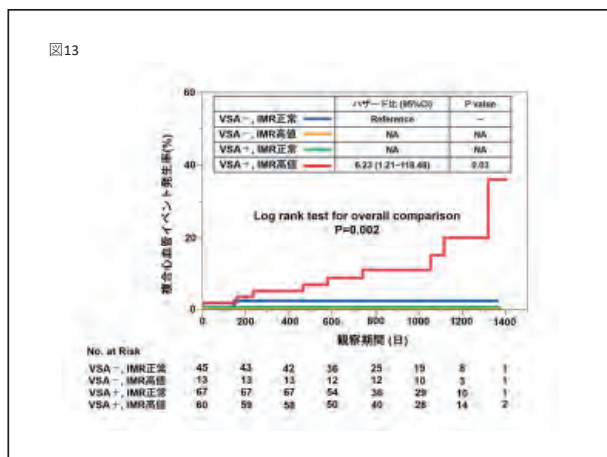


図 13 心表面冠縮と微小血管抵抗指数 (IMR) による長期治療経過の検討

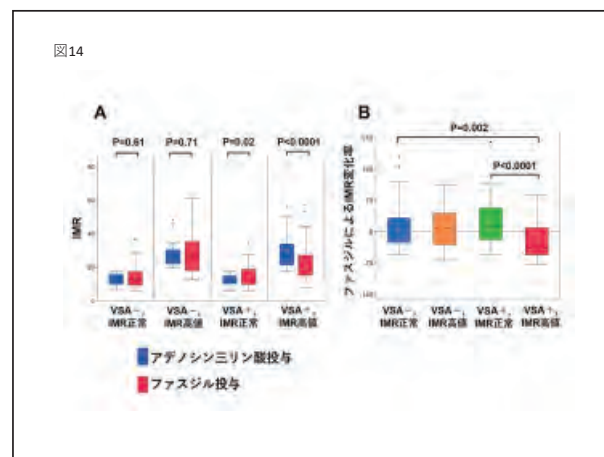


図 14 選択的 Rho-kinase 阻害薬ファスジルによる IMR の変化

障害の 2 つに大別されるが、これまでこの 2 つの機能異常を同一患者で包括的に評価し、合併頻度や長期予後への影響や両者に共通するメカニズムを調査した報告は存在しなかった。そこで我々は、心表面冠動脈に狭窄や閉塞が見られなかった患者に対し、アセチルコリン負荷試験による心表面冠縮と微小血管攣縮などの過収縮反応の評価、冠血流予備能 (Coronary flow reserve, CFR) と微小血管抵抗指数 (Index of microcirculatory resistance, IMR) による拡張障害の評価を行い、長期予後との関連を評価した。<sup>33</sup> 合計 187 例が両方の検査を受け、うち 128 名 (68%) が冠攣縮性狭心症、22 名 (12%) が微小冠動脈攣縮と診断された。冠動脈拡張障害の評価としては、CFR の低下が見られた症例が 66 名 (35%)、IMR の上昇が見られた症例が 70 名 (37%) であり、84 名 (45%) の症例では冠動脈機能異常のうち 2 つ以上を合併していた (図 12)。また冠攣縮性狭心症の有無と IMR の高低から患者を 4 群に分けて長期治療経過を観察したところ、冠攣縮性狭心症と IMR 高値の両方を合併した患者群は他の群と比較し、経過観察中の不安定狭心症発症や心臓死がより多く観察された (追跡期間中央値 30 ヶ月) (図 13)。さらに、選択的 Rho-kinase 阻害薬であるファスジルを冠動脈内に投与すると、冠攣縮性狭心症と IMR 高値を合併した患者群において IMR が有意に改善し、冠攣縮性狭心症と IMR 高値の共通の機序として Rho-kinase の活性化が関与していることを明らかにした (図 14)。<sup>33</sup>

(文責 高橋 潤)

## 文献

1. Kikuchi Y, Yasuda S, Aizawa K, Tsuburaya R, Ito Y, Takeda M, Nakayama M, Ito K, Takahashi J, Shimokawa H. Enhanced Rho-kinase activity in circulating neutrophils of patients with vasospastic angina: a possible biomarker for diagnosis and disease activity assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1231-1237.
2. Nihei T, Takahashi J, Kikuchi Y, Takagi Y, Hao K, Tsuburaya R, Shioto T, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Enhanced Rho-kinase activity in patients with vasospastic angina after Great East Japan Earthquake. *Circ J*. 2012;76:2892-2894.
3. Nihei T, Takahashi J, Tsuburaya R, Ito Y, Shioto T, Hao K, Takagi Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Miyata S, Sakata Y, Ito K, Shimokawa H. Circadian variation of Rho-kinase activity in circulating leukocytes of patients with vasospastic angina. *Circ J*. 2014;78:1183-1190.
4. Nihei T, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Odaka Y, Tsuburaya R, Nishimiya K, Matsumoto Y, Ito K, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Prognostic impacts of Rho-kinase activity in circulating leukocyte in patients with vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2018;39:952-959.
5. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
6. Maekawa K, Kawamoto K, Fuke S, Yoshioka R, Saito H, Sato T, Hioka T. Severe endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2006;113:e850-1.
7. Shioto T, Yasuda S, Tsuburaya R, Ito Y, Takahashi J, Ito K, Ishibashi-Ueda H, Shimokawa H. Role of Rho-kinase in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by drug-eluting stents in pigs in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2321-9.
8. Aizawa K, Yasuda S, Takahashi J, Takii T, Kikuchi Y, Tsuburaya R, Ito Y, Ito K, Nakayama M, Takeda M, Shimokawa H. Involvement of Rho-kinase activation in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by drug-eluting stents in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2012;76:2552-60.
9. Tsuburaya R, Yasuda S, Shioto T, Ito Y, Gao JY, Aizawa K, Kikuchi Y, Ito K, Takahashi J, Ishibashi-Ueda H, Shimokawa H. Long-term treatment with nifedipine suppresses coronary hyperconstricting responses and inflammatory changes induced by paclitaxel-eluting stent in pigs in vivo: possible involvement of Rho-kinase pathway. *Eur Heart J* 2012;33:791-9.
10. Tsuburaya R, Takahashi J, Nakamura A, Nozaki E, Sugi M, Yamamoto Y, Hiramoto T, Horiguchi S, Inoue K, Goto T, Kato A, Shinozaki T, Ishida E, Miyata S, Yasuda S, Shimokawa H; NOVEL Investigators. Beneficial effects of long-acting nifedipine on coronary vasomotion abnormalities after drug-eluting stent implantation: The NOVEL study. *Eur Heart J* 2016;37:2713-21.
11. Nishimiya K, Matsumoto Y, Uzuka H, Ogata T, Hirano M, Shindo T, Hasebe Y, Tsuburaya R, Shioto T, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H. Beneficial effects of a novel bioabsorbable polymer coating on enhanced coronary vasoconstricting responses after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo. *J Am Coll Cardiol Interv* 2016;9:281-91.

12. Shimikawa H. 2014 Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities-from bench to bedside. *Eur Heart J*. 2014;35:3180-93.
13. Nishimiya K, Matsumoto Y, Uzuka H, Ohyama K, Hao K, Tsuburaya R, Shiroto T, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H. *Circ J*. 2016;80:2252-4.
14. Nishimiya K, Matsumoto Y, Uzuka H, Oyama K, Tanaka A, Taruya A, Ogata T, Hirano M, Shindo T, Hanawa K, Hasebe Y, Hao K, Tsuburaya R, Takahashi J, Miyata S, Ito K, Akasaka T, Shimokawa H. Accuracy of optical frequency domain imaging for evaluation of coronary adventitial vasa vasorum formation after stent implantation in pigs and humans - a validation study - . *Circ J*. 2015;79:1323-31.
15. Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, Uzuka H, Odaka Y, Nihei T, Hao K, Tsuburaya R, Ito K, Shimokawa H. In vivo visualization of adventitial vasa vasorum of the human coronary artery on optical frequency domain imaging. Validation study. *Circ J*. 2014;78:2516-8.
16. Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, Uzuka H, Wang H, Tsuburaya R, Hao K, Ohyama K, Odaka Y, Miyata S, Ito K, Shimokawa H. Enhanced adventitial vasa vasorum formation in patients with vasospastic angina: assessment with OFDI. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:598-600.
17. Ohyama K, Matsumoto Y, Nishimiya K, Hao K, Tsuburaya R, Ota H, Amamizu H, Uzuka H, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H. Increased coronary perivascular adipose tissue volume in patients with vasospastic angina. *Circ J*. 2016;80:1653-6.
18. Nishimiya K, Matsumoto Y, Wang H, Piao Z, Ohyama K, Uzuka H, Hao K, Tsuburaya R, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H. Absence of adventitial vasa vasorum formation at the coronary segment with myocardial bridge - An optical coherence tomography study. *Int J Cardiol*. 2018;250:275-277.
19. Ohyama K, Matsumoto Y, Amamizu H, Uzuka H, Nishimiya K, Morosawa S, Hirano M, Watabe H, Funaki Y, Miyata S, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H. Association of coronary perivascular adipose tissue inflammation and drug-eluting stent-induced coronary hyperconstricting responses in pigs: 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:1757-1764.
20. Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, Ota H, Nishimiya K, Sugisawa J, Tsuchiya S, Amamizu H, Uzuka H, Suda A, Shindo T, Kikuchi Y, Hao K, Tsuburaya R, Takahashi J, Miyata S, Sakata Y, Takase K, Shimokawa H. Coronary adventitial and perivascular adipose tissue inflammation in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:414-425.
21. Ohyama K, Matsumoto Y, Shimokawa H. Coronary artery spasm and perivascular adipose tissue inflammation: insights from translational imaging research. *Eur Cardiol*. 2019;14:6-9.
22. Amamizu H, Matsumoto Y, Morosawa S, Ohyama K, Uzuka H, Hirano M, Nishimiya K, Gokon Y, Watanabe-Asaka T, Hayashi M, Miyata S, Kamei T, Kawai Y, Shimokawa H. Cardiac lymphatic dysfunction causes drug-eluting stent-induced coronary hyperconstricting responses in pigs in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:741-753.
23. Uzuka H, Matsumoto Y, Nishimiya K, Ohyama K, Suzuki H, Amamizu H, Morosawa S, Hirano M, Shindo T, Kikuchi Y, Hao K, Shiroto T, Ito K, Takahashi J, Fukuda K, Miyata S, Funaki Y, Ishibashi-Ueda H, Yasuda S, Shimokawa H. Renal denervation suppresses coronary hyperconstricting responses after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo through the kidney-brain-heart axis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:1869-1880.

24. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson H V, Brindis RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886–895.
25. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, Johnson BD, Sopko G, Merz CNB. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia. Results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2825–2832.25.
26. Cannon 3rd RO, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 1988;61:1338-43.
27. Crea F, Camici PG, Merz CNB. Coronary microvascular dysfunction: An update. *Eur Heart J* 2014;35:1101–1111.
28. Aziz A, Hansen HS, Sechtem U, Prescott E, Ong P. Sex-related differences in vasomotor function in patients with angina and unobstructed coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2349-2358.
29. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, Kaski JC, Bairey Merz CN; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS) . International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*. 2018;250:16-20
30. Crea F, Merz CNB, Beltrame JF, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Camici PG. The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift. *Eur Heart J*. 2016;38: 473–477.
31. Crea F, Bairey Merz CN, Beltrame JF, Berry C, Camici PG, Kaski JC, Ong P, Pepine CJ, Sechtem U, Shimokawa H. Mechanisms and diagnostic evaluation of persistent or recurrent angina following percutaneous coronary revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40: 2455–2462.
32. Odaka Y, Takahashi J, Tsuburaya R, Nishimiya K, Hao K, Matsumoto Y, Ito K, Sakata Y, Miyata S, Manita D, Hirowatari Y, Shimokawa H. Plasma concentration of serotonin is a novel biomarker for coronary microvascular dysfunction in patients with suspected angina and unobstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;38: 489–496.
33. Suda A, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Shindo T, Ikeda S, Sato K, Sugisawa J, Matsumoto Y, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Coronary functional abnormalities in patients with angina and non-obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2350-2360.

### 3. 血管生物学（血管内皮）—NO/EDHF（基礎研究）

#### （1）はじめに

下川教授は、冠攣縮<sup>1</sup>と血管内皮機能に関する血管生物学の基礎研究から始まり、それらを通じて得られた数多くの卓越した成果を発展させて基礎から臨床まで幅広く研究を展開し、様々な心血管病の病態に迫る革新的な業績を長年にわたり積み重ねてきた。特に、内皮機能障害、血管平滑筋障害（特に Rho キナーゼを介した血管平滑筋の過収縮）、冠微小循環障害で代表される冠動脈の機能的異常に早くから着目して研究を続けてきた。狭心症を引き起こす心筋虚血の主要な3つの機序として、心外表面を走行する太い冠動脈の器質的狭窄または攣縮、そして冠微小循環障害が挙げられる。このうち、心外表面の冠動脈の器質的狭窄は、冠動脈造影によって容易に可視化することができ、経皮的冠動脈インターベンションや冠動脈バイパス術による血行再建療法が適応になり、これらは盛んに行われ広く普及してきた。しかしながら、狭心症患者の約半数はこうした心外表面の太い冠動脈に有意な狭窄病変を有しておらず、こうした患者における冠攣縮や冠微小循環障害といった冠動脈の機能的異常の役割が近年注目を集めているが、下川教授は先駆けてこれらの研究に取り組んできた。特筆すべき点として、循環器内科医でもある下川教授は physician scientist として常に臨床的な意義づけ、いわゆる clinical implications を明確に意識して研究を継続し、数多くの知見を世界に向けて発信し続けてきた。

血管内皮細胞は、内皮由来弛緩因子（endothelium-derived relaxing factor : EDRF）と総称される複数の血管弛緩因子を産生・遊離し、血管トーンスの調整を始めとする血管恒常性の維持に重要な役割を果たしている（図1）。<sup>2,3</sup> このEDRFには3種類の因子が知られており、これまでにプロスタサイクリン（prostacyclin : PGI<sub>2</sub>）と一酸化窒素（nitric oxide : NO）は同定され、狭心症や肺高血圧症などの治療薬として臨床応用も行われており、その重要性は広く認知され、その発見者らに対して各々ノーベル生理学・医学賞が授与されている。第3の因子である内皮由来過分極因子（endothelium-derived hyperpolarizing factor : EDHF）とは、PGI<sub>2</sub>およびNOの合成を阻害した条件下でもなお残存する内皮依存性血管弛緩反応を惹起する因子で、血管平滑筋の過分極反応を介して血管平滑筋を弛緩させる因子と定義されている。その産生および作用機序は、血管内皮細胞に対する種々のアゴニストや血流によるずり応力の刺激により、血管内皮細胞でカルシウム・カルモジュリン依存性に産生・遊離され、血管平滑筋に作用して血管平滑筋のカルシウム活性型カリウムチャンネル（K<sub>Ca</sub>）を開口し、同細胞膜を過分極させることにより細胞内カルシウムが減少し、血管平滑筋の弛緩を惹起するものである。1988年にEDHFの存在が提唱されて以来、<sup>4,5</sup> その本体として数種類の物質や機序が同定されてきたが、いまだ不明な点も多く残されている。下川教授は、生理的な低濃度の過酸化水素（hydrogen peroxide : H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>）がEDHFの本体の1つであることを世界で初めて報告した。<sup>6</sup> 本項では、このEDHF/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>説を中心に、下川教授がこれまで40年近くに及んで継続してきた血管内皮機能に関する研究成果に焦点を当てて紹介する。

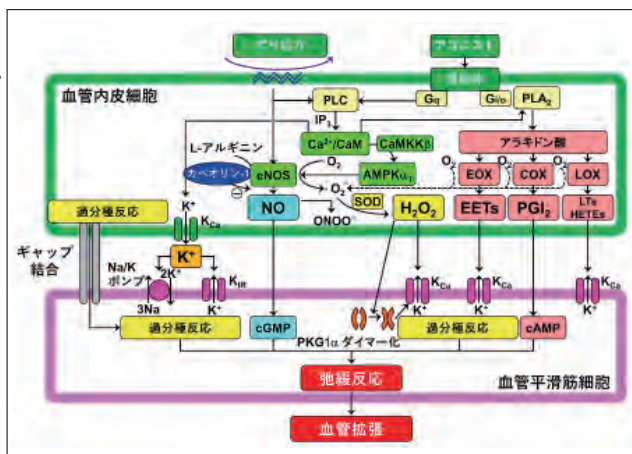


図1 内皮由来弛緩因子

#### （2）Mayo Clinic 留学時代—血管生物学の権威 Paul M. Vanhoutte 博士に師事

1985年から1988年まで米国 Mayo Clinic へ留学し、世界で最も著名な血管生物学者の1人であ

る Paul M. Vanhoutte 医学博士の下で、動物モデルを用いて血管内皮機能に関する基礎研究を行い、数多くの業績を残した。<sup>7-26</sup> 特に、再生内皮、<sup>7, 16</sup> 魚油 (肝油、 $\omega$ -3 脂肪酸)、<sup>8, 9, 12, 20, 24, 26</sup> 高コレステロール血症、<sup>14, 18</sup> そして動脈硬化<sup>17</sup> による内皮依存性血管弛緩反応への影響、ならびに凝集血小板や関連する種々の血管作動性物質の役割を数多く解明した (図 2)。<sup>10, 13, 15, 19, 22, 23, 25</sup> これらの成果は総説として要約されて米国心臓協会の学会誌である *Circulation* 誌上で発表されたが、<sup>21</sup> 現在に至る血管生物学、特に冠循環生理学の礎を築いた。

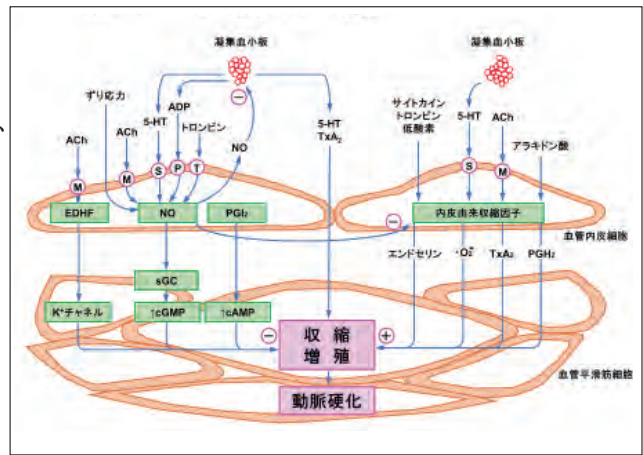


図 2 血管内皮による血管恒常性の維持

### (3) 九州大学時代—EDHF の本体としての $H_2O_2$ の同定

1989 年に米国留学から帰国後も、出身の九州大学循環器内科教室で血管機能異常に関する基礎研究および臨床研究を精力的に継続した。<sup>6, 27-52</sup> まず、上述した 3 種類の EDRF ( $PGI_2$ 、NO、EDHF) の内皮依存性血管弛緩反応への寄与度が血管径に応じて大きく異なっていることを報告した (図 3)。<sup>27, 29</sup> すなわち、NO は比較的大い血管 (導管血管) における弛緩反応に大きく寄与しているが、血管径が細くなるに従って EDHF の寄与度が高まり、微小血管 (抵抗血管) においては、EDHF による弛緩反応が主となる。他方、 $PGI_2$  の寄与度は他者より小さいが、血管径によらずほぼ一定の関与がある。こうした現象は動物種や血管床を問わず普遍的に認められることが確認されており、臓器血流を規定する抵抗血管においては特に EDHF の役割が重要であることを示している。さらに、内皮依存性血管弛緩反応は、進行性に経過する動脈硬化病変において、その初期段階から早くも低下し始めることを見出した。<sup>32</sup> 加齢、糖尿病、高血圧症、高脂血症といった動脈硬化の危険因子は、内皮依存性血管弛緩反応で代表される血管内皮機能を障害していく。初期にはまず NO の産生が低下するが、代償性に EDHF の産生が増加することで血管恒常性が保たれる。すなわち、EDHF は NO の補完的な役割を果たしているが、下川教授はこの現象を世界で初めてヒトの血管床で証明した。<sup>29</sup>

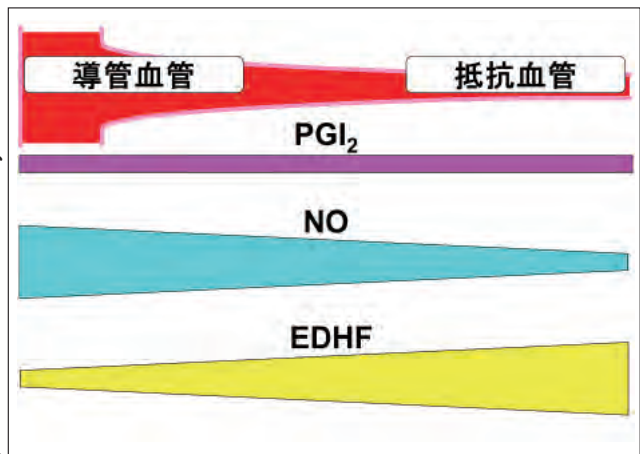


図 3 血管径に応じた内皮由来弛緩因子の役割分担

下川教授の血管生物学研究における最も際立った成果の 1 つとして、EDHF の本体としての  $H_2O_2$  を同定したことが挙げられる。<sup>2, 6, 36, 39, 43, 49, 53</sup> 1988 年に Vanhoutte ら<sup>4</sup> および Suzuki ら<sup>5</sup> 2 つのグループからほぼ同時期に EDHF の存在が報告されて以来、その本体を探究した数多くの研究が世界中で行われ、現在までに数種類の候補が提唱されてきた (図 1)。この中で下川教授は、EDHF の本体の少なくとも 1 つが内皮型一酸化窒素合成酵素 (endothelial nitric oxide synthase : eNOS) から生理的な低濃度で産生される  $H_2O_2$  であることを、微小血管の代表として用いたマウス腸間膜動脈、<sup>6</sup> ヒト腸間膜動脈、<sup>36</sup> ブタ微小冠動脈<sup>39</sup> で同定した。続いて、eNOS から生理的酸素濃度下で産生される過酸化物が、銅亜鉛スーパーオキシドディスムターゼ (Cu,Zn-superoxide dismutase : Cu,Zn-SOD) によって  $H_2O_2$  に変換されることで、内因性の EDHF として機能することを証明した。<sup>40</sup> 続いて、EDHF としての  $H_2O_2$  の生体内における重要な役割として、冠循環にお

ける冠血流量の自己調節能、<sup>41</sup> 虚血再灌流傷害に対する心保護効果、<sup>50</sup> 頻拍時の代謝性冠拡張反応<sup>51</sup>を報告した。また、EDHFによる弛緩反応が、糖尿病や高脂血症などの種々の動脈硬化危険因子により障害される一方で、<sup>47</sup> アンジオテンシン変換酵素阻害薬によって改善し、その増強されたEDHF弛緩反応にH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>が関与していることを明らかにした。<sup>45, 46</sup> 下川教授は、EDHFとしてのH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の主要な産生源は生理的な条件下でのeNOSであることを報告したが、<sup>6</sup> NOSには3つのアイソフォームが存在する（神経型NOS [neural nNOS : nNOS]、誘導型NOS [inducible NOS : iNOS]、eNOS）。eNOS欠損マウスはEDHFを介した内皮依存性血管弛緩反応が減弱しており、血圧が高値である。<sup>54</sup> これらすべてのNOS遺伝子を完全欠損させたトリプルNOS欠損マウスを用いた検討では、ヒトのメタボリック症候群に類似した表現型（血圧高値、脂質異常、耐糖能異常、内臓脂肪蓄積）を示し、動脈硬化性疾患の最たるものと言える急性心筋梗塞を自然発症することを報告した。<sup>48, 52</sup>

#### (4) 東北大学時代—血管径に応じたNOS系の多様性

下川教授は、2005年に東北大学循環器内科の教授に就任後も主要な研究テーマの1つとして血管生物学研究を発展的に継続し、優れた業績を上げた。<sup>2, 3, 53, 55-86</sup> まず、前述のトリプルNOS欠損マウスを用いた検討によって、マウス腸間膜微小動脈ではNOとEDHFによる弛緩反応がいずれも消失していることを明らかにし、NO合成酵素系とEDHFとの密接な関与を世界で初めて証明した。<sup>56</sup> NOS系由来の過酸化物がEDHF/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として働くことを確認し、<sup>55</sup> NOS系は血管径のサイズの違いにより大血管では文字通りNO合成酵素として、微小血管ではEDHF/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>合成酵素として重要な役割を果たしていることを明らかにし、血管径に応じたNOS系の多様性という新たな概念を提唱した（図4）。こうした血管径によるNOとEDHFの寄与度の違いに、eNOSを機能的に抑制しているカベオリン1 (caveolin-1 : Cav-1)、EDHF/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の標的分子であるプロテインキナーゼG1α (protein kinase G1α : PKG1α)、内皮細胞のAMPキナーゼ (AMP-activated protein kinase : AMPK)<sup>84</sup>が関与していることを報告した（図5）。<sup>68, 72</sup> さらに、遺伝子工学的にeNOS機能を強制増強させた、Cav-1欠損マウスおよび内皮特異的eNOS過剰発現マウスを用いて検討を行った結果、eNOSを強制増強することで、微小循環において本来のEDHF/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>のバランスが失われ、血管径に応じたNOとEDHFの生理的バランスが崩れることによって心血管系の恒常性維持に破綻が生じ得ることを示した。<sup>78, 83</sup> 一方、動脈硬化の動物モデルを用いて、アルドステロン受容体拮抗薬 (aldosterone receptor blocker : ARB)<sup>84</sup>とカルシウム拮抗薬の併用療法により、EDHFによる弛緩反応が改善することを報告した。<sup>59, 67</sup> さらに、EDHF/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の新たな役割として、肺微小循環における内皮依存性血管弛緩反応、<sup>84</sup> 下肢虚血後の微小循環の血管新生、<sup>85</sup> 左室拡張障害<sup>86</sup>への関与を動物モデルで明らかにした。<sup>87</sup> また、近年注目を集めている微小血管狭心症患者において、指尖細動脈におけるEDHFを介した弛緩反応が著明に減弱していることを世界に先駆けて証明した。<sup>87</sup>

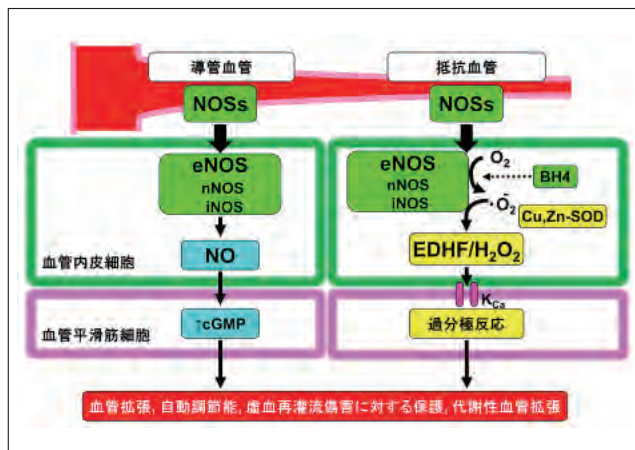


図4 血管径に応じたNOS系の多様性

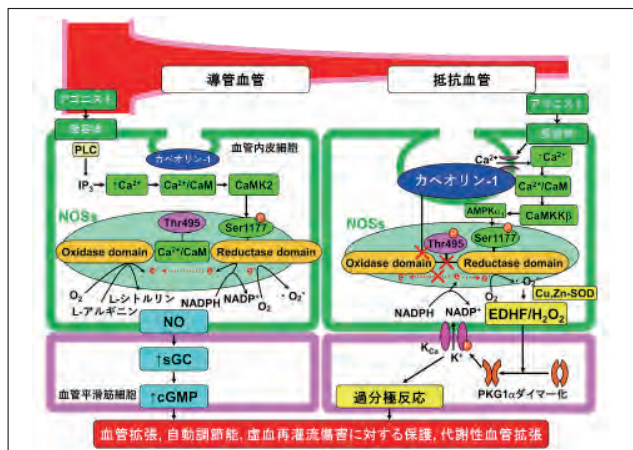


図5 NOS系の血管径による機能変化の分子機構



こうした一連の研究の中から、下川教授が見出した独自の知見として、次の2点を強調しておきたい。第1は、「NO合成酵素」と呼ばれているNOS系が、太い血管ではその名の通りNOの産生に与っているが、微小血管では主としてEDHFとしてのH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の産生源となっており、血管径に応じたNOS系の生物学的多様性を明らかにした点である。第2に、従来から、代表的な活性酸素種でいわゆる「悪玉」として広く認識されてきたH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>が、ある生理的な条件下(μmol/Lレベルの生理的濃度下)では、シグナル分子であるEDHFとして働いて血管恒常性の維持に寄与し、冠循環の維持<sup>40, 41, 50, 51, 72, 78, 83</sup>や血圧の調節<sup>72, 88</sup>や代謝機能<sup>66</sup>に重要な役割を果たしていることを明らかにした点である。下川教授はこれまでの研究成果を称えられ2014年にThe William Harvey Lecture Award of the European Society of Cardiologyを受賞した。本受賞を記念した招待講演の内容は、欧州心臓病学会の学会誌であるEuropean Heart Journal誌に掲載されたが、<sup>2</sup>そこには下川教授が行った血管生物学研究が総括されている。(文責 神戸茂雄)

## 文献

1. Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, Yamamoto H, Araki H, Nakamura M, Ishii Y, Tanaka K. Coronary artery spasm induced in atherosclerotic miniature swine. *Science*. 1983;221:560-2.
2. Shimokawa H. 2014 Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities-from bench to bedside-. *Eur Heart J*. 2014;35:3180-3193.
3. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease -a 30th anniversary update. *Acta Physiol*. 2017;219:22-96.
4. Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization of canine coronary smooth muscle. *Br J Pharmacol*. 1988;93:515-24.
5. Chen G, Suzuki H, Weston AH. Acetylcholine releases endothelium-derived hyperpolarizing factor and EDRF from rat blood vessels. *Br J Pharmacol*. 1988;95:1165-74.
6. Matoba T, Shimokawa H, Nakashima M, Hirakawa Y, Mukai Y, Hirano K, Kanaide H, Takeshita A. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in mice. *J Clin Invest*. 2000;106:1521-30.
7. Shimokawa H, Aarhus LL, Vanhoutte PM. Porcine coronary arteries with regenerated endothelium have a reduced endothelium-dependent responsiveness to aggregating platelets and serotonin. *Circ Res*. 1987;61:256-70.
8. Shimokawa H, Lam JY, Chesebro JH, Bowie EJ, Vanhoutte PM. Effects of dietary supplementation with cod-liver oil on endothelium-dependent responses in porcine coronary arteries. *Circulation*. 1987;76:898-905.
9. Shimokawa H, Aarhus LL, Vanhoutte PM. Dietary omega 3 polyunsaturated fatty acids augment endothelium-dependent relaxation to bradykinin in coronary microvessels of the pig. *Br J Pharmacol*. 1988;95:1191-6.
10. Shimokawa H, Flavahan NA, Lorenz RR, Vanhoutte PM. Prostacyclin releases endothelium-derived relaxing factor and potentiates its action in coronary arteries of the pig. *Br J Pharmacol*. 1988;95:1197-203.
11. Shimokawa H, Kim P, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent relaxation to aggregating platelets in isolated basilar arteries of control and hypercholesterolemic pigs. *Circ Res*. 1988;63:604-12.
12. Shimokawa H, Vanhoutte PM. Dietary cod-liver oil improves endothelium-dependent responses in hypercholesterolemic and atherosclerotic porcine coronary arteries. *Circulation*. 1988;78:1421-30.

13. Flavahan NA, Shimokawa H, Vanhoutte PM. Pertussis toxin inhibits endothelium-dependent relaxations to certain agonists in porcine coronary arteries. *J Physiol*. 1989;408:549-60.
14. Komori K, Shimokawa H, Vanhoutte PM. Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxations to aggregating platelets in porcine iliac arteries. *J Vasc Surg*. 1989;10:318-25.
15. Komori K, Shimokawa H, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent relaxation in response to aggregating platelets in porcine femoral veins and its modulation by diet. *Circulation*. 1989;80:401-9.
16. Shimokawa H, Flavahan NA, Shepherd JT, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent inhibition of ergonovine-induced contraction is impaired in porcine coronary arteries with regenerated endothelium. *Circulation*. 1989;80:643-50.
17. Shimokawa H, Flavahan NA, Vanhoutte PM. Natural course of the impairment of endothelium-dependent relaxations after balloon endothelium removal in porcine coronary arteries. Possible dysfunction of a pertussis toxin-sensitive G protein. *Circ Res*. 1989;65:740-53.
18. Shimokawa H, Vanhoutte PM. Hypercholesterolemia causes generalized impairment of endothelium-dependent relaxation to aggregating platelets in porcine arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:1402-8.
19. Shimokawa H, Vanhoutte PM. Impaired endothelium-dependent relaxation to aggregating platelets and related vasoactive substances in porcine coronary arteries in hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Circ Res*. 1989;64:900-14.
20. Shimokawa H, Vanhoutte PM. Dietary omega 3 fatty acids and endothelium-dependent relaxations in porcine coronary arteries. *Am J Physiol*. 1989;256:H968-73.
21. Vanhoutte PM, Shimokawa H. Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm. *Circulation*. 1989;80:1-9.
22. Vanhoutte PM, Mombouli JV, Shimokawa H. Relaxing factors of endothelial origin and coronary spasm. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1990;83 Spec No 2:11-21.
23. Flavahan NA, Shimokawa H, Vanhoutte PM. Inhibition of endothelium-dependent relaxations by phorbol myristate acetate in canine coronary arteries: role of a pertussis toxin-sensitive G-protein. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991;256:50-5.
24. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Boulanger C. Fish oil and the platelet-blood vessel wall interaction. *World Rev Nutr Diet*. 1991;66:233-44.
25. Zellers TM, Shimokawa H, Yunginger J, Vanhoutte PM. Heterogeneity of endothelium-dependent and endothelium-independent responses to aggregating platelets in porcine pulmonary arteries. *Circ Res*. 1991;68:1437-45.
26. Kim P, Shimokawa H, Vanhoutte PM. Dietary omega-3 fatty acids and endothelium-dependent responses in porcine cerebral arteries. *Stroke*. 1992;23:407-13.
27. Shimokawa H, Yasutake H, Fujii K, Owada MK, Nakaike R, Fukumoto Y, Takayanagi T, Nagao T, Egashira K, Fujishima M, Takeshita A. The importance of the hyperpolarizing mechanism increases as the vessel size decreases in endothelium-dependent relaxations in rat mesenteric circulation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996;28:703-11.
28. Tagawa H, Shimokawa H, Tagawa T, Kuroiwa-Matsumoto M, Hirooka Y, Takeshita A. Short-term estrogen augments both nitric oxide-mediated and non-nitric oxide-mediated endothelium-dependent forearm vasodilation in postmenopausal women. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;30:481-8.
29. Urakami-Harasawa L, Shimokawa H, Nakashima M, Egashira K, Takeshita A. Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries. *J Clin Invest*. 1997;100:2793-9.
30. Shimokawa H. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Atheroscler Thromb*. 1998;4:118-27.

31. Miyata K, Shimokawa H, Yamawaki T, Kunihiro I, Zhou X, Higo T, Tanaka E, Katsumata N, Egashira K, Takeshita A. Endothelial vasodilator function is preserved at the spastic/inflammatory coronary lesions in pigs. *Circulation*. 1999;100:1432-7.
32. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol*. 1999;31:23-37.
33. Tagawa H, Shimokawa H, Tagawa T, Kuroiwa-Matsumoto M, Hirooka Y, Takeshita A. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid augments both nitric oxide-mediated and non-nitric oxide-mediated endothelium-dependent forearm vasodilatation in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;33:633-40.
34. Takamura Y, Shimokawa H, Zhao H, Igarashi H, Egashira K, Takeshita A. Important role of endothelium-derived hyperpolarizing factor in shear stress--induced endothelium-dependent relaxations in the rat mesenteric artery. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;34:381-7.
35. Yogo K, Shimokawa H, Funakoshi H, Kandabashi T, Miyata K, Okamoto S, Egashira K, Huang P, Akaike T, Takeshita A. Different vasculoprotective roles of NO synthase isoforms in vascular lesion formation in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:E96-E100.
36. Matoba T, Shimokawa H, Kubota H, Morikawa K, Fujiki T, Kunihiro I, Mukai Y, Hirakawa Y, Takeshita A. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in human mesenteric arteries. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;290:909-13.
37. Inokuchi K, Hirooka Y, Shimokawa H, Sakai K, Kishi T, Ito K, Kimura Y, Takeshita A. Role of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human forearm circulation. *Hypertension*. 2003;42:919-24.
38. Matoba T, Shimokawa H. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in animals and humans. *J Pharmacol Sci*. 2003;92:1-6.
39. Matoba T, Shimokawa H, Morikawa K, Kubota H, Kunihiro I, Urakami-Harasawa L, Mukai Y, Hirakawa Y, Akaike T, Takeshita A. Electron spin resonance detection of hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor in porcine coronary microvessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1224-30.
40. Morikawa K, Shimokawa H, Matoba T, Kubota H, Akaike T, Talukder MA, Hatanaka M, Fujiki T, Maeda H, Takahashi S, Takeshita A. Pivotal role of Cu,Zn-superoxide dismutase in endothelium-dependent hyperpolarization. *J Clin Invest*. 2003;112:1871-9.
41. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Kajita T, Shigeto F, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Hydrogen peroxide, an endogenous endothelium-derived hyperpolarizing factor, plays an important role in coronary autoregulation in vivo. *Circulation*. 2003;107:1040-5.
42. Morikawa K, Fujiki T, Matoba T, Kubota H, Hatanaka M, Takahashi S, Shimokawa H. Important role of superoxide dismutase in EDHF-mediated responses of human mesenteric arteries. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44:552-6.
43. Shimokawa H, Matoba T. Hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Pharmacol Res*. 2004;49:543-9.
44. Talukder MA, Fujiki T, Morikawa K, Motoishi M, Kubota H, Morishita T, Tsutsui M, Takeshita A, Shimokawa H. Up-regulated neuronal nitric oxide synthase compensates coronary flow response to bradykinin in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44:437-45.
45. Talukder MA, Fujiki T, Morikawa K, Motoishi M, Matsuo Y, Hatanaka M, Tsutsui M, Takeshita A, Shimokawa H. Endothelial nitric oxide synthase-independent effects of an ACE inhibitor on coronary flow response to bradykinin in aged mice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44:557-63.

46. Fujiki T, Shimokawa H, Morikawa K, Kubota H, Hatanaka M, Talukder MA, Matoba T, Takeshita A, Sunagawa K. Endothelium-derived hydrogen peroxide accounts for the enhancing effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:766-71.
47. Morikawa K, Matoba T, Kubota H, Hatanaka M, Fujiki T, Takahashi S, Takeshita A, Shimokawa H. Influence of diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and their combination on EDHF-mediated responses in mice. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005;45:485-90.
48. Morishita T, Tsutsui M, Shimokawa H, Sabanai K, Tasaki H, Suda O, Nakata S, Tanimoto A, Wang KY, Ueta Y, Sasaguri Y, Nakashima Y, Yanagihara N. Nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:10616-21.
49. Shimokawa H, Morikawa K. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in animals and humans. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;39:725-32.
50. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Haruna Y, Morita Y, Kashihara N, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Cardioprotective role of endogenous hydrogen peroxide during ischemia-reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291:H1138-46.
51. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Important role of endogenous hydrogen peroxide in pacing-induced metabolic coronary vasodilation in dogs in vivo. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1272-8.
52. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Suda O, Morishita T, Shibata K, Yatera Y, Sabanai K, Tanimoto A, Nagasaki M, Tasaki H, Sasaguri Y, Nakashima Y, Otsuji Y, Yanagihara N. Spontaneous myocardial infarction in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Circulation.* 2008;117:2211-23.
53. Shimokawa H. Hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Pflugers Arch.* 2010;459:915-22.
54. Huang PL, Huang Z, Mashimo H, Bloch KD, Moskowitz MA, Bevan JA, Fishman MC. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature.* 1995;377:239-42.
55. Takaki A, Morikawa K, Murayama Y, Yamagishi H, Hosoya M, Ohashi J, Shimokawa H. Roles of endothelial oxidases in endothelium-derived hyperpolarizing factor responses in mice. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;52:510-7.
56. Takaki A, Morikawa K, Tsutsui M, Murayama Y, Tekes E, Yamagishi H, Ohashi J, Yada T, Yanagihara N, Shimokawa H. Crucial role of nitric oxide synthases system in endothelium-dependent hyperpolarization in mice. *J Exp Med.* 2008;205:2053-63.
57. Tsutsui M, Shimokawa H, Otsuji Y, Ueta Y, Sasaguri Y, Yanagihara N. Nitric oxide synthases and cardiovascular diseases: insights from genetically modified mice. *Circ J.* 2009;73:986-93.
58. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EH, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol.* 2009;196:193-222.
59. Hosoya M, Ohashi J, Sawada A, Takaki A, Shimokawa H. Combination therapy with olmesartan and azelnidipine improves EDHF-mediated responses in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Circ J.* 2010;74:798-806.
60. Shibata K, Yatera Y, Furuno Y, Sabanai K, Morisada N, Nakata S, Morishita T, Yamazaki F, Tanimoto A, Sasaguri Y, Tasaki H, Nakashima Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Otsuji Y, Tsutsui M. Spontaneous development of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in mice lacking all nitric oxide synthases. *Circ J.* 2010;74:2681-92.
61. Shimokawa H, Tsutsui M. Nitric oxide synthases in the pathogenesis of cardiovascular disease: lessons from genetically modified mice. *Pflugers Arch.* 2010;459:959-67.

62. Tsutsui M, Shimokawa H, Otsuji Y, Yanagihara N. Pathophysiological relevance of NO signaling in the cardiovascular system: novel insight from mice lacking all NO synthases. *Pharmacol Ther.* 2010;128:499-508.
63. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Satoh M, Kashihara N, Takaki A, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Erythropoietin enhances hydrogen peroxide-mediated dilatation of canine coronary collateral arterioles during myocardial ischemia in dogs in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;299:H1928-35.
64. Yatera Y, Shibata K, Furuno Y, Sabanai K, Morisada N, Nakata S, Morishita T, Toyohira Y, Wang KY, Tanimoto A, Sasaguri Y, Tasaki H, Nakashima Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Otsuji Y, Tsutsui M. Severe dyslipidaemia, atherosclerosis, and sudden cardiac death in mice lacking all NO synthases fed a high-fat diet. *Cardiovasc Res.* 2010;87:675-82.
65. Benkhoff S, Loot AE, Pierson I, Sturza A, Kohlstedt K, Fleming I, Shimokawa H, Grisk O, Brandes RP, Schroder K. Leptin potentiates endothelium-dependent relaxation by inducing endothelial expression of neuronal NO synthase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:1605-12.
66. Nakajima S, Ohashi J, Sawada A, Noda K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Essential role of bone marrow for microvascular endothelial and metabolic functions in mice. *Circ Res.* 2012;111:87-96.
67. Noda K, Hosoya M, Nakajima S, Ohashi J, Fukumoto Y, Shimokawa H. Anti-atherogenic effects of the combination therapy with olmesartan and azelnidipine in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Tohoku J Exp Med.* 2012;228:305-15.
68. Ohashi J, Sawada A, Nakajima S, Noda K, Takaki A, Shimokawa H. Mechanisms for enhanced endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses in microvessels in mice. *Circ J.* 2012;76:1768-79.
69. Tsutsui M, Ohya Y, Sugahara K. Latest evidence in endothelium-derived hyperpolarizing factor research. *Circ J.* 2012;76:1599-600.
70. Shibata K, Shimokawa H, Yanagihara N, Otsuji Y, Tsutsui M. Nitric oxide synthases and heart failure - lessons from genetically manipulated mice. *J UOEH.* 2013;35:147-58.
71. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Role of endogenous hydrogen peroxide during angiotensin type 1 receptor blockers administration in pacing-induced metabolic coronary vasodilatation in dogs in vivo. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013;2013:3861-4.
72. Enkhjargal B, Godo S, Sawada A, Suvd N, Saito H, Noda K, Satoh K, Shimokawa H. Endothelial AMP-activated protein kinase regulates blood pressure and coronary flow responses through hyperpolarization mechanism in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:1505-1513.
73. Satoh K, Godo S, Saito H, Enkhjargal B, Shimokawa H. Dual roles of vascular-derived reactive oxygen species—with a special reference to hydrogen peroxide and cyclophilin A. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;73:50-6.
74. Shimokawa H, Satoh K. Vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2359-62.
75. Jang JH, Chun JN, Godo S, Wu G, Shimokawa H, Jin CZ, Jeon JH, Kim SJ, Jin ZH, Zhang YH. ROS and endothelial nitric oxide synthase (eNOS)-dependent trafficking of angiotensin II type 2 receptor begets neuronal NOS in cardiac myocytes. *Basic Res Cardiol.* 2015;110:21.
76. Noda K, Godo S, Saito H, Tsutsui M, Shimokawa H. Opposing roles of nitric oxide and Rho-kinase in lipid metabolism in mice. *Tohoku J Exp Med.* 2015;235:171-83.
77. Tsutsui M, Tanimoto A, Tamura M, Mukae H, Yanagihara N, Shimokawa H, Otsuji Y. Significance of nitric oxide synthases: lessons from triple nitric oxide synthases null mice. *J Pharmacol Sci.* 2015;127:42-52.
78. Godo S, Sawada A, Saito H, Ikeda S, Enkhjargal B, Suzuki K, Tanaka S, Shimokawa H. Disruption

of physiological balance between nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization impairs cardiovascular homeostasis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:97-107.

79. Shimokawa H, Godo S. Diverse functions of endothelial NO synthases system: NO and EDH. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016;67:361-6.
80. Godo S, Shimokawa H. Divergent roles of endothelial nitric oxide synthases system in maintaining cardiovascular homeostasis. *Free Radic Biol Med.* 2017;109:4-10.
81. Godo S, Shimokawa H. Endothelial functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:e108-e114.
82. Satake Y, Satoh K, Nogi M, Omura J, Godo S, Miyata S, Saito H, Tanaka S, Ikumi Y, Yamashita S, Kaiho Y, Tsutsui M, Arai Y, Shimokawa H. Crucial roles of nitric oxide synthases in beta-adrenoceptor-mediated bladder relaxation in mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;312:F33-F42.
83. Saito H, Godo S, Sato S, Ito A, Ikumi Y, Tanaka S, Ida T, Fujii S, Akaike T, Shimokawa H. Important role of endothelial caveolin-1 in the protective role of endothelium-dependent hyperpolarization against nitric oxide-mediated nitrative stress in microcirculation in mice. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2018;71:113-126.
84. Tanaka S, Shiroto T, Godo S, Saito H, Ikumi Y, Ito A, Kajitani S, Sato S, Shimokawa H. Important role of endothelium-dependent hyperpolarization in the pulmonary microcirculation in male mice: implications for hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;314:H940-H953.
85. Ito A, Shiroto T, Godo S, Saito H, Tanaka S, Ikumi Y, Kajitani S, Satoh K, Shimokawa H. Important roles of endothelial caveolin-1 in endothelium-dependent hyperpolarization and ischemic angiogenesis in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;316:H900-H910.
86. Ikumi Y, Shiroto T, Godo S, Saito H, Tanaka S, Ito A, Kajitani S, Monma Y, Miyata S, Tsutsui M, Shimokawa H. Important roles of endothelium-dependent hyperpolarization in coronary microcirculation and cardiac diastolic function in mice. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;75:31-40.
87. Ohura-Kajitani S, Shiroto T, Godo S, Ikumi Y, Ito A, Sato A, Sugisawa J, Tsuchiya S, Suda A, Shindo T, Ikeda S, Hao K, Kikuchi Y, Nochioka K, Matsumoto Y, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Marked impairment of endothelium-dependent digital vasodilatations in patients with microvascular angina – evidence for systemic small artery disease–. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:1400-1412.
88. Prisyazhna O, Rudyk O, Eaton P. Single atom substitution in mouse protein kinase G eliminates oxidant sensing to cause hypertension. *Nat Med.* 2012;18:286-90.

## 4. 血管生物学（血管内皮）-NO/EDHF（臨床研究）

### 1. エストロゲン補充療法のNO/EDHF反応への改善効果

閉経後女性を対象に、短期間エストロゲン補充療法がNO依存性あるいはNO非依存性弛緩反応を改善するかどうか、ストレインゲージ式プレチスモグラフィを用いた前腕血流測定により検討を行った。エストロゲン投与により、アセチルコリンあるいはサブスタンスP投与による内皮依存性弛緩反応が増強した（図1）。また、NO合成酵素阻害薬であるL-NMMA投与はアセチルコリンによる反応は阻害した一方、サブスタンスPによる反応には影響しなかった（図2）。以上から、エストロゲンによる血管内皮拡張機能に対する有益な効果は、NOに依らない（EDHFを介した）機序にも影響を与えることを見出した。<sup>1</sup>

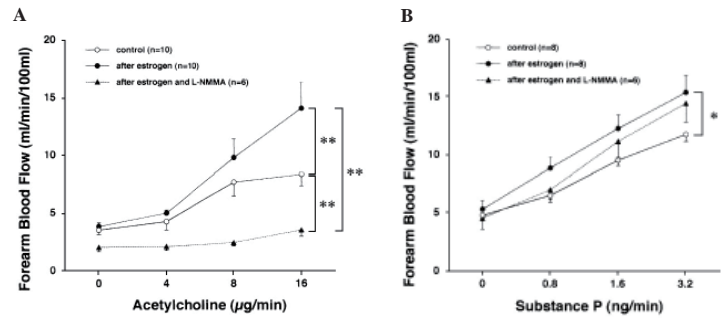


図1. エストロゲンによる内皮依存性弛緩反応の増強とNOの役割。A：アセチルコリンによる用量反応曲線、B：サブスタンスPによる用量反応曲線。

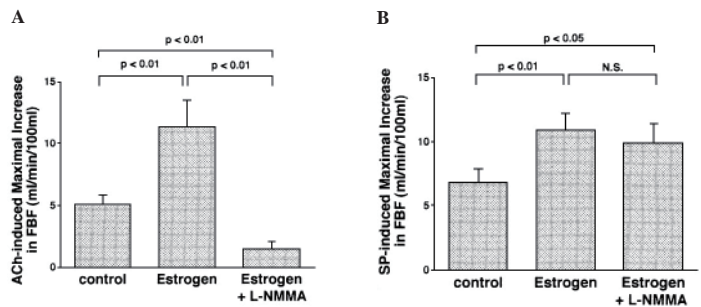
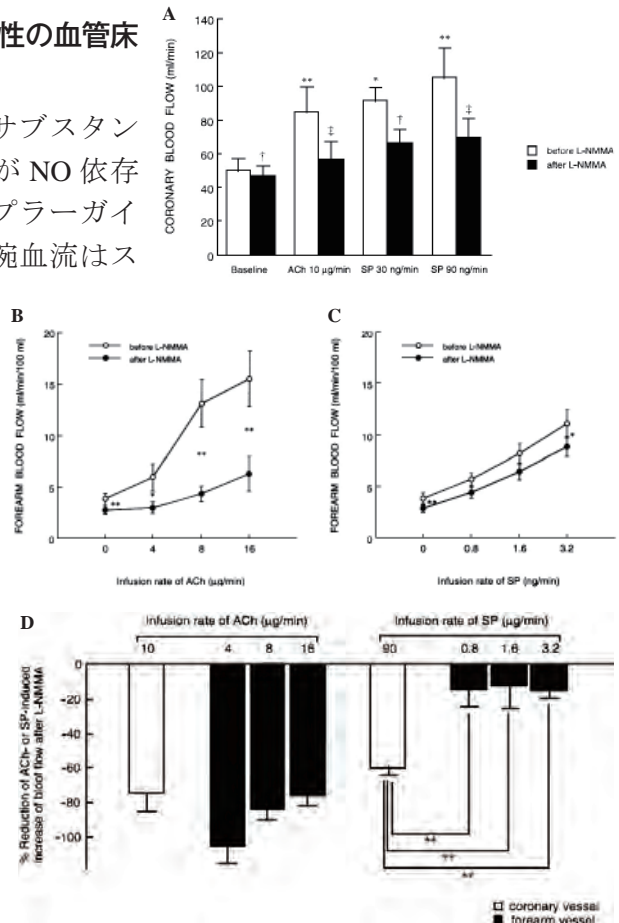


図2. エストロゲン投与後の内皮依存性弛緩反応におけるNOとEDHFの役割。A：アセチルコリン投与、B：サブスタンスP投与

### 2. サブスタンスPによる血管拡張反応のNO依存性の血管床における相違

冠動脈造影で正常であった8名を対象に、サブスタンスPによる冠動脈および末梢血管の拡張反応がNO依存性であるかどうかを検討した。冠動脈はドップラーガイドワイヤーと定量的冠動脈造影を用いて、前腕血流はストレインゲージ式プレチスモグラフィを用いてそれぞれ検討した。L-NMMA冠動脈内投与はアセチルコリンあるいはサブスタンスPによる冠血流増加を有意に阻害した（図3A）。一方、L-NMMA末梢動脈内投与はアセチルコリンによる血流増加を有意に阻害したが、サブスタンスPによる血流増加に対する抑制効果は冠動脈と比較して有意に小さかった（図3B-D）。以上より、サブスタンスPによる血管拡張における内皮由来NOの役割は冠動脈と末梢血管では異なることを見出した。<sup>2</sup>

図3. L-NMMAによる内皮依存性弛緩反応の阻害効果。A：アセチルコリン及びサブスタンスPによる冠血流の変化、B：アセチルコリンによる前腕血流の変化、C：サブスタンスPによる前腕血流の変化、D：L-NMMA投与による血流減少



### 3. 心不全患者の冠循環における基礎 NO 産生能の低下

14名の非虚血性心不全患者（うち、特発性拡張型心筋症7名、弁膜疾患7名）と7名の左室機能正常患者を対象に、冠循環の血管トーンにおけるNO合成酵素の抑制効果を検討した。ドップラーガイドワイヤーを用いた冠血流の検討では、L-NMMAの冠動脈内投与による冠血流減少の程度は心不全患者で有意に少なく（図4左）、その減少は左室収縮機能に反比例するが基礎心疾患には関連しないことを見出した（図4右）。<sup>3</sup>

### 4. ヒト血管におけるEDHFの重要性

ヒト血管におけるEDHFの重要性を明らかにするために、77名の胃切除術後の胃大網動脈とその末梢血管を用いて等尺性張力と膜電位の測定を行い、EDHFによる内皮依存性弛緩反応は微小血管でより有意であること（図5A、B）、EDHFの本体はチトクロームP450経路の産物ではないがEDHFによる過分極は一部Ca活性化Kチャンネルを介していること（図5C）、加齢および高コレステロール血症はEDHF由来弛緩反応を著しく減弱することを見出した（図5D、E）。<sup>4</sup>

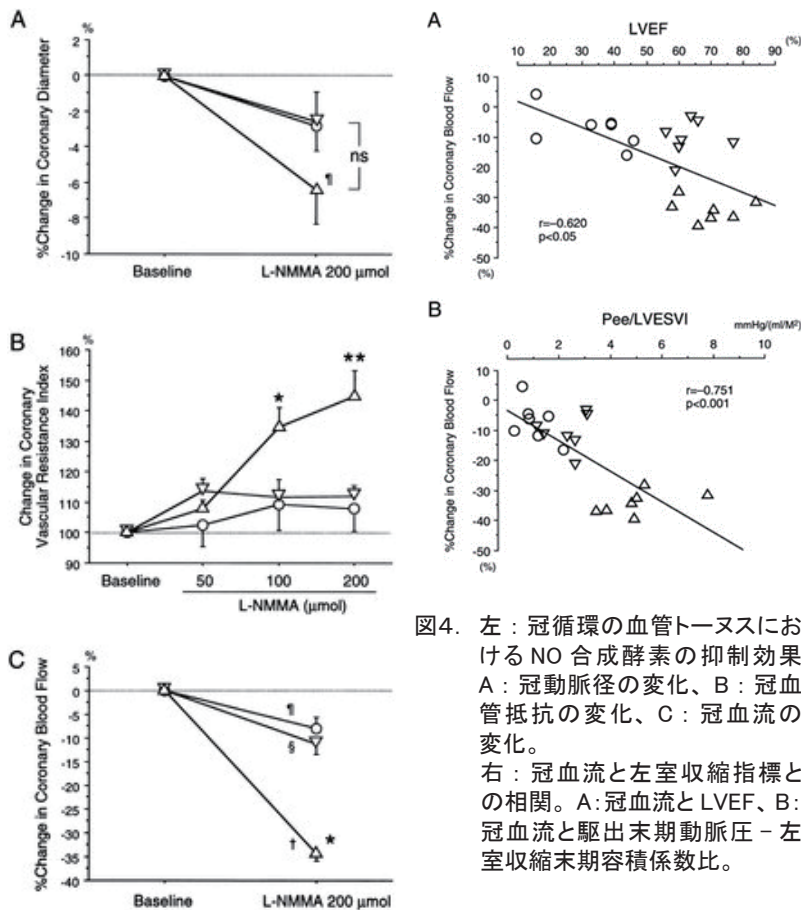


図4. 左：冠循環の血管トーンにおけるNO合成酵素の抑制効果。A：冠動脈径の変化、B：冠血管抵抗の変化、C：冠血流の変化。右：冠血流と左室収縮指標との相関。A：冠血流とLVEF、B：冠血流と駆出末期動脈圧-左室収縮末期容積係数比。

△：コントロール ○：拡張型心筋症 ▽：弁膜疾患

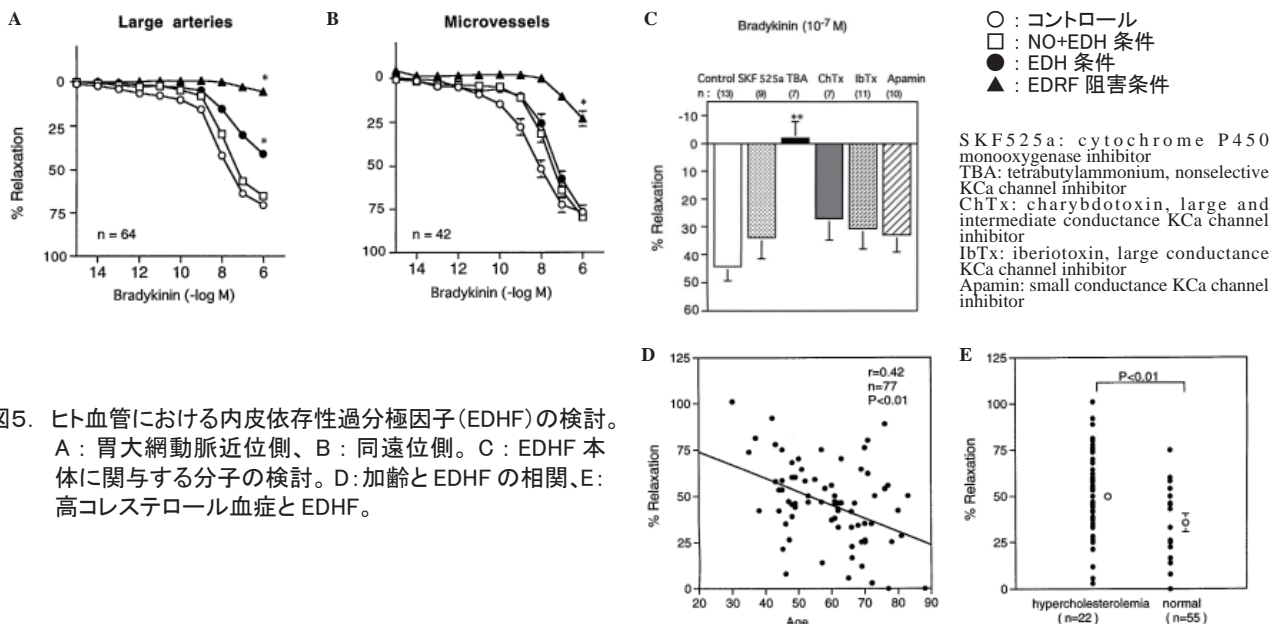


図5. ヒト血管における内皮依存性過分極因子(EDHF)の検討。A：胃大網動脈近位側、B：同遠位側。C：EDHF本体に関与する分子の検討。D：加齢とEDHFの相関、E：高コレステロール血症とEDHF。

○：コントロール  
□：NO+EDH条件  
●：EDH条件  
▲：EDRF阻害条件

SKF525a: cytochrome P450 monooxygenase inhibitor  
TBA: tetrabutylammonium, nonselective KCa channel inhibitor  
ChTx: charybdotoxin, large and intermediate conductance KCa channel inhibitor  
IbTx: iberiotoxin, large conductance KCa channel inhibitor  
Apamin: small conductance KCa channel inhibitor



### 5. エイコサペンタエン酸 (EPA) 慢性投与の NO/EDHF 反応に対する改善効果

8名の冠動脈疾患患者を対象に、6週間のEPA投与前後で、前腕におけるアセチルコリンあるいはサブスタンスPによる内皮依存性弛緩反応を検討した結果、EPA投与により内皮依存性弛緩反応が増加すること、L-NMMA急性投与はアセチルコリンによる弛緩反応を抑制するがサブスタンスPによる弛緩反応は抑制しないこと(図6)、EPAはSNPによる内皮非依存性弛緩反応には影響しないことを見出し、EPAの有益性はNOに依らない機序にも影響を与えることを報告した。<sup>5</sup>

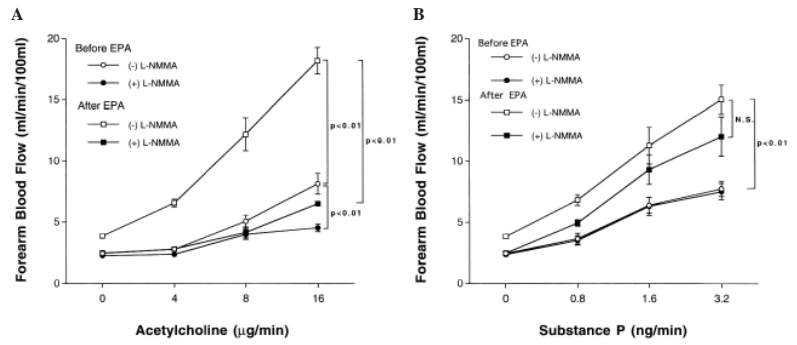


図6. 冠動脈疾患患者におけるエイコサペンタエン酸 (EPA) による内皮依存性弛緩反応の増強とNOの役割。A: アセチルコリンによる用量反応曲線、B: サブスタンスPによる用量反応曲線。

### 6. ヒト血管のEDHF反応におけるH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の役割

ヒトにおけるEDHFの本体がH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>であることを検討するために、23名の外科切除組織における腸間膜動脈を用いて、インドメタシン・L-NNA存在下にブラジキニンによる内皮依存性弛緩反応と膜電位を測定し、EDHF由来弛緩反応を評価した結果、EDHF由来弛緩反応はカタラーゼにより有意に抑制されることを見出した(図7)。<sup>6</sup>

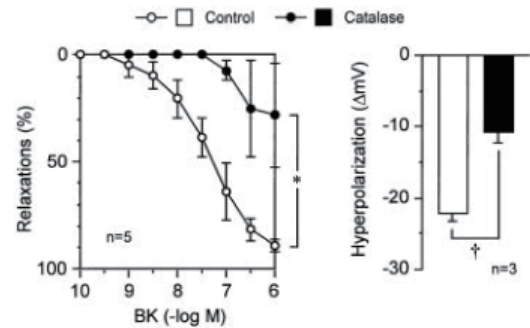


図7. 過酸化水素がヒトにおける内皮依存性過分極因子 (EDHF) の本体であることを同定。

### 7. ヒト血管におけるEDHF反応の意義

ヒト前腕血管におけるEDHFの役割を検討するために、31人の健常者を対象に、ストレインゲージ式プレチスモグラフィを用いた前腕血流測定を行い、アスピリン・L-NMMA存在下にEDHF由来弛緩反応を評価した。Ca活性化Kチャンネル遮断薬であるTEAは前腕血流を

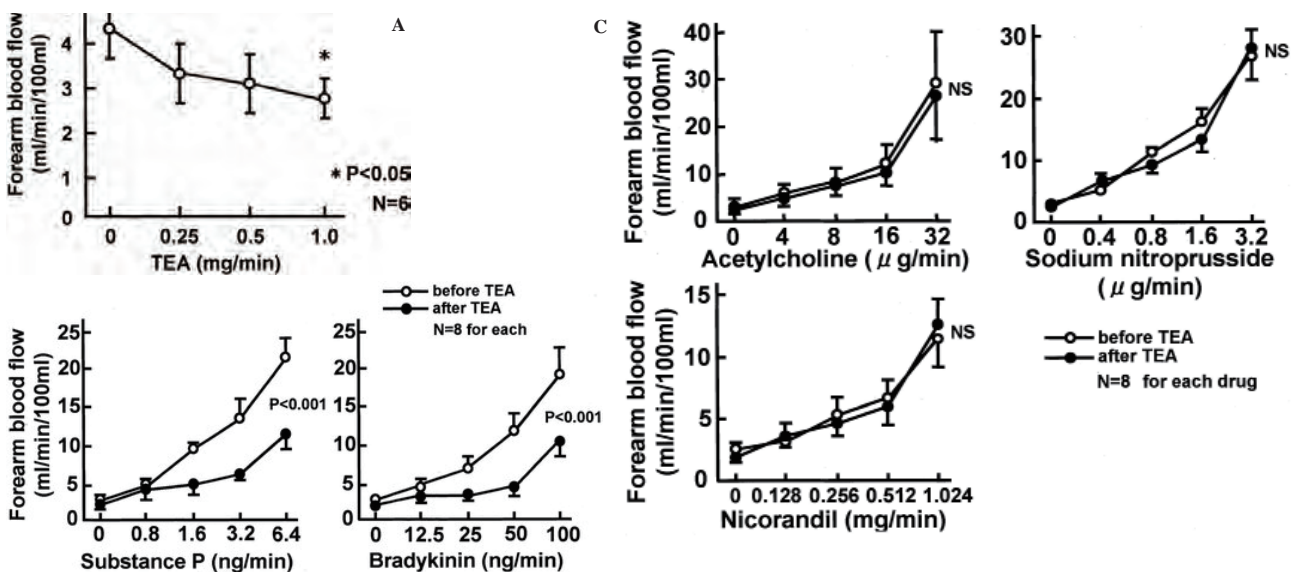
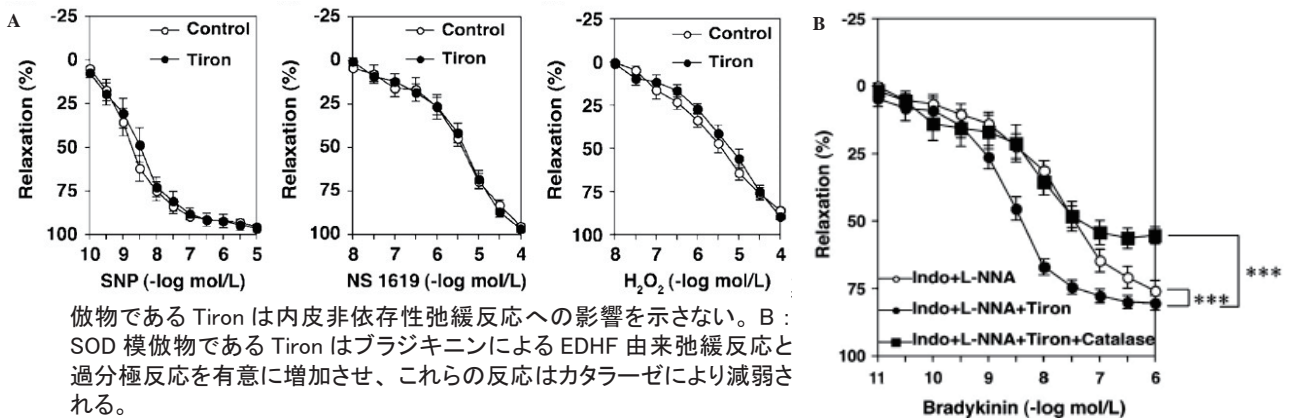


図8. ヒト前腕血管におけるEDHF由来弛緩反応の検討。A: カルシウム活性化カリウムチャンネル遮断薬であるTEAは前腕血流を有意に減少させる。B: TEAはサブスタンスPあるいはブラジキニンによるEDHF由来弛緩反応を有意に抑制する。C: アセチルコリン、SNP、ニコランジルによる弛緩反応には影響を与えない。

有意に減少させること (図 8A)、また、TEA はサブスタンス P あるいはブラジキニンによる EDHF 由来弛緩反応を有意に抑制するが (図 8B)、アセチルコリン、SNP、ニコランジルによる弛緩反応には影響を与えないことを見出し (図 8C)、ヒトにおいても EDHF が血管トーンスや内皮依存性弛緩反応に関与していることを報告した。<sup>7</sup>

### 8. ヒト血管の EDHF 反応における SOD の役割

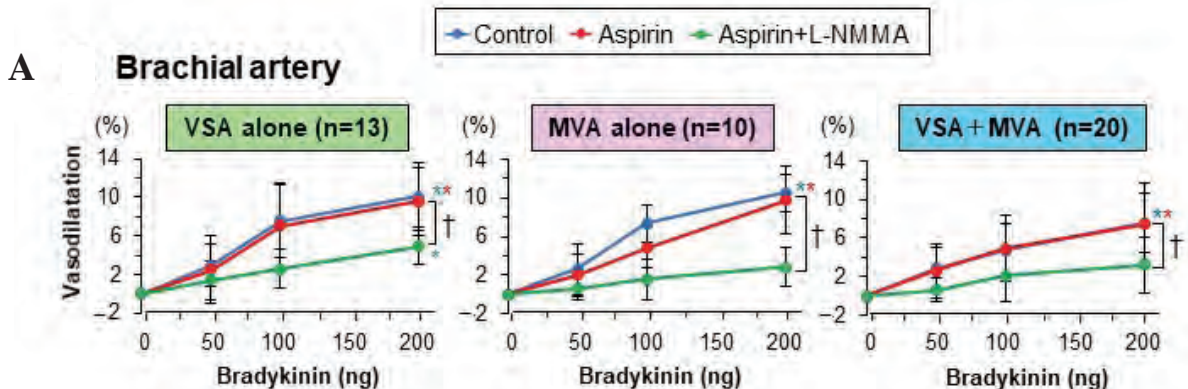
ヒト血管での EDHF 反応における SOD の重要性を明らかにするために、27 名の外科切除組織における腸間膜動脈を用いて等尺性張力と膜電位の測定を行った結果、SOD 模倣物である Tiron は内皮非依存性弛緩反応への影響を示さずに (図 9A)、ブラジキニンによる EDHF 由来弛緩反応と過分極反応を有意に増加させ、これらの反応はカタラーゼにより減少することを見出した (図 9B)。<sup>8</sup>



倣物である Tiron は内皮非依存性弛緩反応への影響を示さない。B : SOD 模倣物である Tiron はブラジキニンによる EDHF 由来弛緩反応と過分極反応を有意に増加させ、これらの反応はカタラーゼにより減弱される。

### 9. 微小血管狭心症患者における全身性の NO/EDHF 反応の低下

非閉塞性冠動脈疾患患者における末梢の導管血管・抵抗血管の NO 及び EDHF の役割を評価することを目的として、アセチルコリン負荷冠攣縮誘発試験及び冠循環生理学的検査により、冠攣縮性狭心症 (VSA)、微小血管狭心症 (MVA)、あるいは両者の合併例 (VSA+MVA) と診断された合計 43 名の患者を対象に、導管血管である上腕動脈と抵抗血管である指尖細動脈において超音波検査装置と末梢動脈トノメトリーを同時に使用し、ブラジキニン及びニトログリセリンにより惹起される内皮依存性及び非依存性弛緩反応をそれぞれ測定した。内皮由来弛緩因子の検討のため、内皮依存性弛緩反応は、阻害薬無し、アスピリン存在下、アスピリン・L-NMMA 共存下において測定した結果、微小血管狭心症患者の抵抗血管では、NO、EDHF による弛緩反応が冠攣縮性狭心症患者と比較して著明に低下していることを見出した (図 10A-C)。また、血漿中の可溶性 VCAM-1 は冠攣縮性狭心症患者と比較して微小血管狭心症患者において有意に高値を示し、微小血管狭心症の診断バイオマーカーとして有用である可能性を見出した (図 10D)。<sup>9</sup> (文責 白戸 崇)



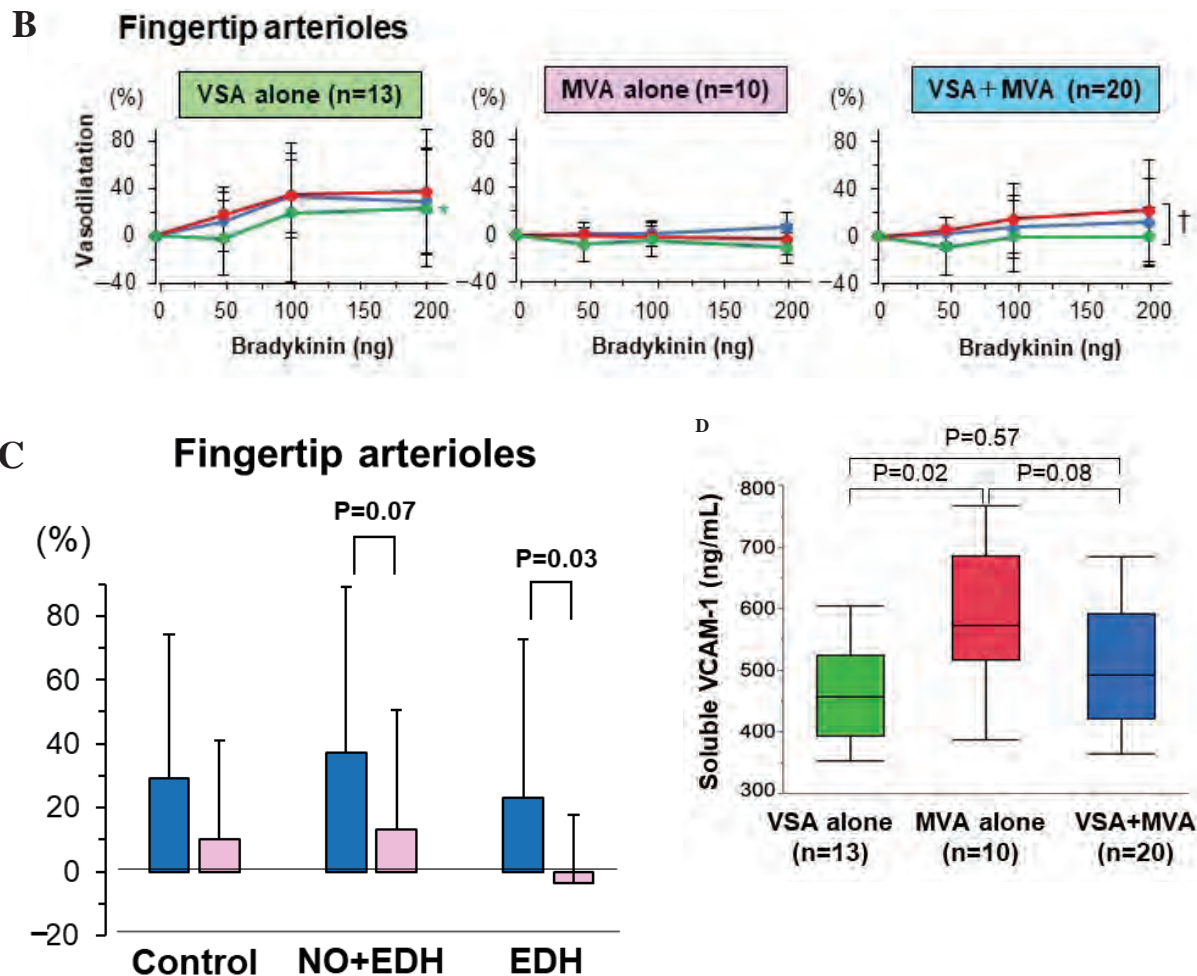


図 10. 冠攣縮性狭心症 (VSA)、微小血管狭心症 (MVA)、VSA/MVA 合併例 (VSA+MVA) における末梢の導管血管・抵抗血管の NO 及び EDHF の役割。A : 上腕動脈における内皮依存性弛緩反応、B : 指尖細動脈における内皮依存性弛緩反応。C : MVA 合併例の指尖細動脈では NO、EDHF による弛緩反応が顕著に低下している。D : MVA では血漿中可溶性 VCAM-1 は VSA と比較して有意に高値を示した。

## 文献

1. Tagawa H, Shimokawa H, Tagawa T, Kuroiwa-Matsumoto M, Hirooka Y, Takeshita A. Short-term estrogen augments both nitric oxide-mediated and non-nitric oxide-mediated endothelium-dependent forearm vasodilation in postmenopausal women. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1997;30:481-488
2. Tagawa T, Mohri M, Tagawa H, Egashira K, Shimokawa H, Kuga T, Hirooka Y, Takeshita A. Role of nitric oxide in substance p-induced vasodilation differs between the coronary and forearm circulation in humans. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1997;29:546-553
3. Mohri M, Egashira K, Tagawa T, Kuga T, Tagawa H, Harasawa Y, Shimokawa H, Takeshita A. Basal release of nitric oxide is decreased in the coronary circulation in patients with heart failure. *Hypertension.* 1997;30:50-56
4. Urakami-Harasawa L, Shimokawa H, Nakashima M, Egashira K, Takeshita A. Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries. *J Clin Invest.* 1997;100:2793-2799
5. Tagawa H, Shimokawa H, Tagawa T, Kuroiwa-Matsumoto M, Hirooka Y, Takeshita A. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid augments both nitric oxide-mediated and non-nitric oxide-mediated endothelium-dependent forearm vasodilatation in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999;33:633-640

6. Matoba T, Shimokawa H, Kubota H, Morikawa K, Fujiki T, Kunihiro I, Mukai Y, Hirakawa Y, Takeshita A. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in human mesenteric arteries. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;290:909-913
7. Inokuchi K, Hirooka Y, Shimokawa H, Sakai K, Kishi T, Ito K, Kimura Y, Takeshita A. Role of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human forearm circulation. *Hypertension.* 2003;42:919-924
8. Morikawa K, Fujiki T, Matoba T, Kubota H, Hatanaka M, Takahashi S, Shimokawa H. Important role of superoxide dismutase in EDHF-mediated responses of human mesenteric arteries. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;44:552-556
9. Ohura-Kajitani S, Shiroto T, Godo S, Ikumi Y, Ito A, Tanaka S, Sato K, Sugisawa J, Tsuchiya S, Suda A, Shindo T, Ikeda S, Hao K, Kikuchi Y, Nochioka K, Matsumoto Y, Takahashi J, Shimokawa H. Marked impairment of endothelium-dependent digital vasodilatations in patients with microvascular angina -Evidence for systemic small artery disease-. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:1400-1412

## 5. 先端医療開発 -1 (音波を用いた先端医療)

### (1) 低出力体外衝撃波治療法の開発

急性心筋梗塞急性期の院内死亡率は、救急医療体制の整備と急性期再灌流療法、特に経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI) の発達により、劇的に低下してきた。しかし、薬物療法の進歩にもかかわらず、高齢化の進展に伴い、慢性期に深刻な左室リモデリングをきたす例も少なくない。左室リモデリングは、重篤な心不全へ進行するのみならず、入退院を繰り返すことで患者本人・家族の身体的かつ精神的負担が大きく、医療経済的にも莫大な医療費を要する。高齢化とともに心不全患者は増加の一途を辿っており、心不全パンデミックとしてその対策が議論されている。このような背景から、心不全の予防・治療においては様々な治療法が模索されている。

下川教授は、培養細胞やブタ慢性心筋虚血モデルを用いた基礎研究において、結石破碎治療に用いる出力の約 10 分の 1 という低出力の衝撃波を体外から虚血心筋に照射すると、血管新生が促進されて心筋血流や心機能が改善することを報告してきた。<sup>1-5</sup> これら基礎研究で得られた知見に基づいて臨床試験を行い、慎重な検証の結果、重症狭心症患者に対する体外衝撃波治療の有効性・安全性を報告した。<sup>2-3</sup> これらの成果を受けて、2010 年には難治性狭心症患者を対象にした低出力体外衝撃波治療は先進医療として承認されている。さらに、ブタ急性心筋梗塞モデルにおいて、体外衝撃波治療が左室リモデリングの進行を抑制することを報告した。<sup>6-7</sup> そして、様々な基礎研究で認めた成果をもとに、現在、低出力体外衝撃波治療の適応疾患を拡大しつつある。

#### 1) 臨床試験

##### 狭心症

基礎研究および初期の臨床試験の成果に基づき、狭心症患者を対象とした低出力体外衝撃波治療法は、2010 年に厚生労働省より先進医療に承認されている。薬物療法下でも胸痛発作がある狭心症患者のうち、冠動脈カテーテルインターベンション (PCI) や冠動脈バイパス手術 (CABG) による治療が困難な患者を対象に治療をおこなってきた (図 1)。2016 年 1 月には登録症例数が、当初予定の 50 例に達した。現在、論文発表が完了し、薬事承認を目指して PMDA (独立行政法人医薬品医療機器総合機構) と相談を進めている。<sup>8</sup>

##### 急性心筋梗塞

ブタを用いた基礎研究の成果に基づき、再灌流療法に成功した急性心筋梗塞患者を対象とした臨床試験を実施した。具体的には、peak CK 値 4000 U/l 以下の症例を対象に、急性心筋梗塞発

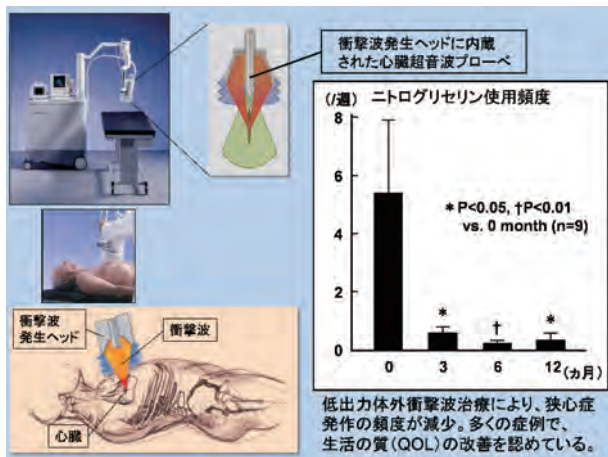


図 1 狭心症に対する低出力体外衝撃波治療法

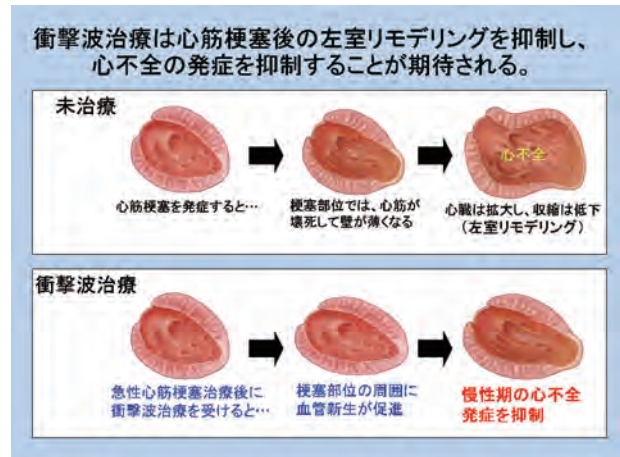


図 2 急性心筋梗塞に対する衝撃波治療法：左室リモデリングの抑制

症3日目から、梗塞巣周囲に衝撃波治療を行い、1年間心機能をフォローアップし、慢性期の左室リモデリングが抑制されることを見出した(図2)。<sup>9</sup>

#### 下肢閉塞性動脈硬化症

ウサギを用いた基礎研究の成果に基づき、間歇性跛行を有する下肢閉塞性動脈硬化症患者を対象とした臨床試験(移植再建内視鏡外科との共同研究)を行った。低出力体外衝撃波治療により、自覚症状、最大歩行距離、末梢循環の改善を認めた。<sup>10</sup> 現在、先進医療申請を検討している。

#### 難治性手指潰瘍(強皮症)

マウスを用いた難治性潰瘍の基礎研究成果に基づき、2013年には、強皮症に伴う難治性手指潰瘍を対象とした臨床試験を行い、有効性を示唆する結果を論文報告した。さらに、多施設医師主導治験(血液免疫科との共同研究)を行い、有効性と安全性を確認した。<sup>11</sup>

## 2) 基礎研究

ラット心筋梗塞モデルにおいて、発症急性期に低出力体外衝撃波治療を行うと、梗塞心筋への炎症細胞浸潤が抑制されることを明らかにした。<sup>12</sup> この結果から、衝撃波治療による慢性期の左室リモデリング抑制効果の機序として、血管新生作用のみならず、抗炎症作用の関与が示唆された。さらに、血管内皮細胞を用いた検討により、衝撃波が血管内皮細胞表面の窪み構造(カベオラ)に作用し、このカベオラが機械刺激受容体として血管新生作用の主軸を担っていることが示された。<sup>13</sup>

心血管病以外の疾患モデル動物に対する低出力体外衝撃波治療の効果については、ラット尾リンパ浮腫モデル(移植再建内視鏡外科との共同研究)、<sup>14</sup> および、糖尿病マウスを用いた難治性皮膚潰瘍モデル(形成外科との共同研究)<sup>15</sup>における有効性を論文報告した。ラット脊髄損傷モデル(整形外科との共同研究)<sup>16</sup>において、低出力体外衝撃波治療が脊髄損傷による歩行障害の改善を促進することを世界で初めて論文報告しているが、最近、ラット脊髄損傷モデルにおいて低出力体外衝撃波治療が、脊髄における血管新生を促進すること、および、アポトーシスを抑制することを論文報告した。<sup>17</sup> 今後、臨床応用を念頭に、大型動物を用いた実験を検討している。

さらに、慢性心不全、慢性膵炎(消化器内科と共同)、肝硬変(先進外科と共同)、腎虚血再灌流傷害(腎高血圧内分泌科と共同)への応用を目指して、基礎研究を進めており、幅広い疾患への応用が期待される。

### (2) 低出力パルス波超音波(LIPUS)を用いた革新的血管新生療法の開発

心臓病は、癌、脳卒中と並ぶ我が国の主要死因の一つである。高齢化、ライフスタイルの欧米化・メタボリック症候群の増加とともに、心血管病、特に虚血性心臓病(心筋梗塞・狭心症など)の罹患率は今後ますます増加し、生命予後悪化・QOLの低下、更には医療費の増大の一因となっている。また、標準的治療法である①薬物療法・②冠動脈カテーテルインターベンション・③冠動脈バイパス手術では治療困難な重症例も増加してきている。このようなNo option症例に対して、治療的血管新生療法が有望な治療法として注目されている。

下川教授は、尿路結石破砕治療の約10分の1という低出力の衝撃波が治療的血管新生を誘導することを明らかにしてきた(「1. 低出力体外衝撃波治療法の開発」参照)。この衝撃波治療装置では、「治療部位の位置決め用診断用超音波診断装置」と「衝撃波治療用の衝撃波治療装置」の両者が必要である。そこで下川教授は、もし治療用の照射音波として、衝撃波の代わりに超音波を応用することができれば、一つのプローブで診断と治療を同時に行えるのではないかと、との着想に至った。本研究により、超音波を用いた血管新生療法の開発に成功すれば、既に普及している超音波診断装置にソフトウェア対応で治療機能を付加することができ、低コストで導入すること

が可能であると予想される。本研究では、従来の超音波診断装置と同じ超音波プローブを用いて、診断用超音波の出力範囲内である特定の低出力パルス波超音波（Low-intensity pulsed ultrasound : LIPUS）を心臓の虚血部位に照射することにより血管新生を誘導し、心機能改善をもたらす治療装置を開発することを目指している。2012年度より全国10施設において医師主導治験を開始した。本治験は、2019年7月31日をもって、PMDAより有効性評価に充分と判断された目標登録症例数60例の登録が完了し、最終的には計64例の登録をもって新規登録を終了した。フォローアップ中の症例の観察期間が終了次第、キーオープンを行い、統計解析を開始する。有効性が認められれば、引き続き薬事承認を目指す。

さらに、近年医療現場のアンメットニーズに目を向けた機器開発が活発に進められている。その中の一つとして、高齢社会の進展に伴って世界的に増加の一途を辿る認知症は、根本的な治療手段が未だに確立されていない疾患であり、最近の患者数の急増と相まって大きな問題となっている。我々は、認知症に対する超音波治療の基礎実験において、マウス認知症モデルに対する超音波治療の有効性と安全性を示唆する結果を見出した。現在、アルツハイマー型認知症に対して超音波治療法を用いた医師主導治験を実施中である。

### 1) 培養細胞を用いた検討

様々な照射条件の超音波を、ヒト培養血管内皮細胞（静脈・動脈）に照射し、血管新生誘導に最適な超音波照射条件を明らかにした。<sup>18-19</sup> 本治療装置では、この検討に基づきLIPUSとして有効性と安全性を担保する出力条件を定義している。

さらに、詳細な機序解明のため、血管内皮細胞において細胞内シグナリングの検討を行うとともに、超音波照射が線維芽細胞や心筋細胞に与える影響についても検討し、論文報告を行なった。<sup>18</sup>

### 2) 大型動物（ブタ）慢性心筋虚血を用いた検討

培養細胞を用いた検討結果をもとに、ブタ慢性心筋虚血モデルを用いて、超音波治療の効果を検討した。その結果、対照群に比べて、超音波治療群では、虚血心筋におけるeNOS・VEGF・bFGFの発現が亢進して毛細血管密度が増加し、心筋血流および心機能の改善を認めた。<sup>19</sup> 一方、治療に伴う副作用や合併症を認めなかった。

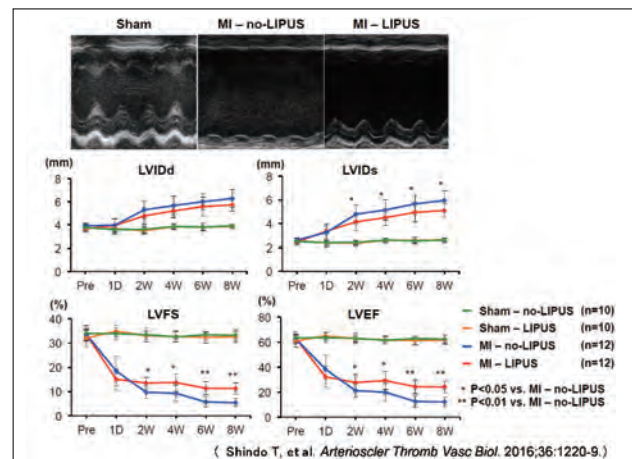


図3 超音波治療による心筋梗塞後左室リモデリングの抑制

### 3) マウス急性心筋梗塞モデルを用いた検討

マウス急性心筋梗塞モデルを用いて、超音波治療の有効性およびその機序を検討した。その結果、超音波治療が、心筋梗塞後の左室リモデリングを抑制すること（図3）、および、死亡率を低下させることを明らかにした。<sup>18</sup> また、カベオリン欠損マウスを用いた実験などにより、その機序として、カベオリンやインテグリンなどのメカノトランスダクション機構が重要な役割を果たしていることを明らかにした（図4）。さらに、大動脈縮窄術を施したマウス圧負荷心不全モデルにおいても超音波治療の有効性を示唆するデータが得られた。<sup>20</sup>

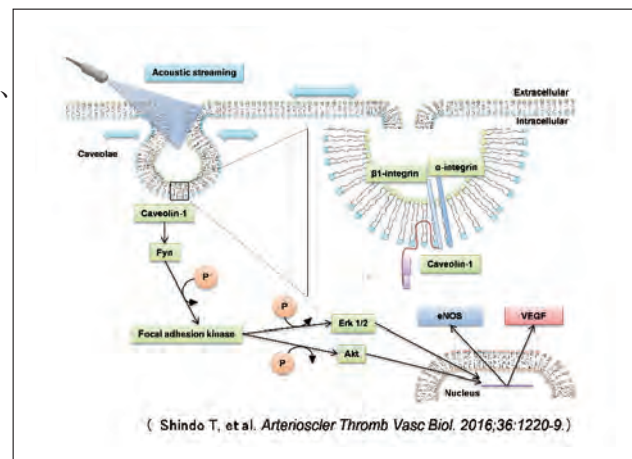


図4 超音波治療によるメカノトランスダクション機構を介した効果

#### 4) 臨床応用：多施設共同医師主導治験の実施

基礎研究で確認された有効性・安全性を基に、2013年度に医師主導治験を開始した。薬物療法下でも胸痛発作がある狭心症患者のうち、冠動脈カテーテルインターベンション（PCI）や冠動脈バイパス手術（CABG）による治療が困難な症例を対象とし、下川教授を治験調整医師として、全国10施設で実施している（図5,6）。2019年7月31日をもって、PMDAより有効性評価に充分と判断された目標登録症例数60例の登録が完了し、最終的には計64例の登録をもって新規登録を終了した。2020年にフォローアップ中の症例の観察期間が終了次第、キーオープンを行い、統計解析を開始する。有効性が認められれば、引き続き薬事承認を目指す（図7）。

#### 治験名称

「虚血性心疾患患者を対象とした超音波血管新生療法装置 T-75 による超音波照射時の有効性及び安全性を評価するための臨床試験」（略称：狭心症超音波治験）

#### 5) LIPUS 治療の新たな取り組み：マウス認知症モデルを用いた検討

認知症の代表的な病態である脳血管性認知症とアルツハイマー型認知症は、その根本的な治療法が未だ確立されておらず、高齢社会の進展に伴う認知症の急激な増加と相まって、世界的に大きな課題となっている。当科では、これまでの超音波治療に関する研究実績を基に、LIPUS の経頭蓋全脳照射というアプローチが認知症に対して安全で有効なものとなりうるかを検証した。具体的には、マウス認知症モデルを用いて、超音波治療の有効性・安全性およびその機序を検討した。<sup>21</sup> その結果、超音波治療が、行動テストでの認知機能低下を抑制することが示唆された（図8）。

下川教授は、2018年6月より東北大学加齢・老年病科と連携し、軽度アルツハイマー病患者を対象とした医師主導治験を開始している。

（文責 進藤智彦）

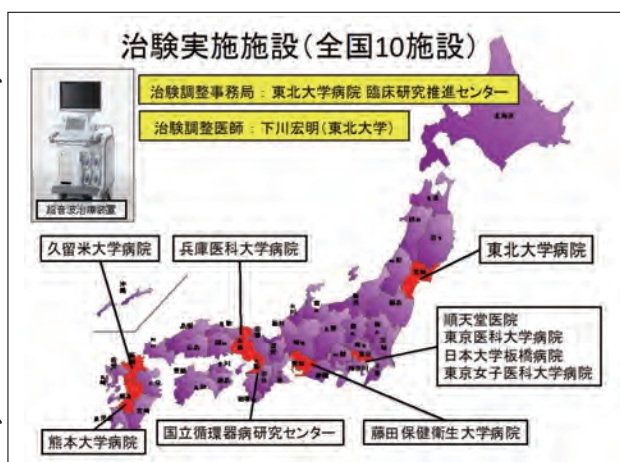


図5 治験参加施設

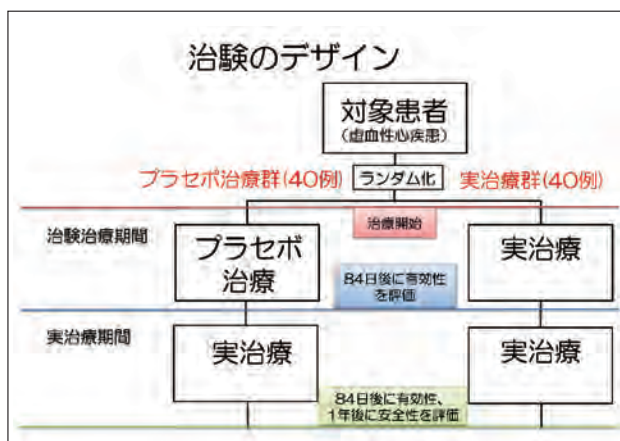


図6 治験デザイン

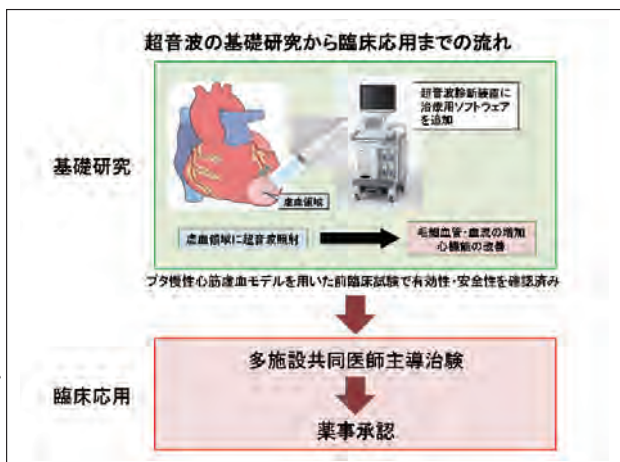


図7 本研究の流れ図

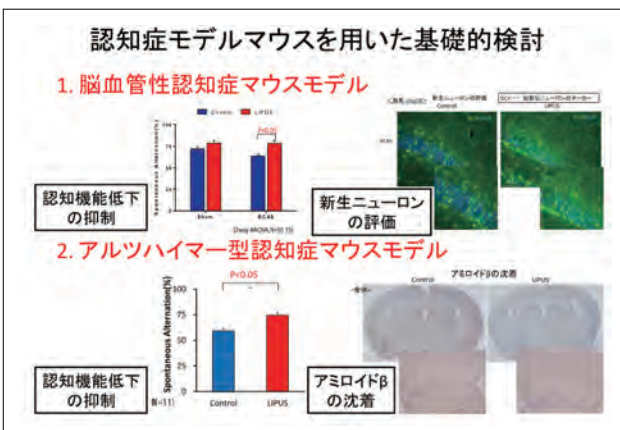


図8 認知症モデルに対する超音波治療の有効性



## 文献

1. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, Matsumoto Y, Kajihara N, Eto M, Matsuda T, Yasui H, Takeshita A, Sunagawa K. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation*. 2004;110:3055-3061.
2. Fukumoto Y, Ito A, Uwatoku T, Matoba T, Kishi T, Tanaka H, Takeshita A, Sunagawa K, Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2006;17:63-70.
3. Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, Shioto T, Tsuburaya R, Aizawa K, Hao K, Fukumoto Y, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Yasuda S, Kuriyama S, Tsuji I, Shimokawa H. Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Circ J*. 2010;74:589-591.
4. Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy as a new and non-invasive angiogenic strategy. *Tohoku J Exp Med*. 2009;219:1-9.
5. Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11:295-302.
6. Uwatoku T, Ito K, Abe K, Oi K, Hizume T, Sunagawa K, Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs. *Coron Artery Dis*. 2007;18:397-404.
7. Ito Y, Ito K, Shioto T, Tsuburaya R, Yi GJ, Takeda M, Fukumoto Y, Yasuda S, Shimokawa H. Cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pig in vivo. *Coron Artery Dis*. 2010;21:304-311.
8. Kikuchi Y, Ito K, Shindo T, Hao K, Shioto T, Matsumoto Y, Takahashi J, Matsubara T, Yamada A, Ozaki Y, Hiroe M, Misumi K, Ota H, Takanami K, Hiraide T, Takase K, Tanji F, Tomata Y, Tsuji I, Shimokawa H. A multicenter trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for refractory angina pectoris: report of the highly advanced medical treatment in Japan. *Heart Vessels*. 2019;34:104-113.
9. Kagaya Y, Ito K, Takahashi J, Matsumoto Y, Shioto T, Tsuburaya R, Kikuchi Y, Hao K, Nishimiya K, Shindo T, Ogata T, Kurosawa R, Eguchi K, Monma Y, Ichijo S, Hatanaka K, Miyata S, Shimokawa H. Low-energy cardiac shockwave therapy to suppress left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction: a first-in-human study. *Coron Artery Dis*. 2017;29:294-300.
10. Serizawa F, Ito K, Kawamura K, Tsuchida K, Hamada Y, Zukeran T, Shimizu T, Akamatsu D, Hashimoto M, Goto H, Watanabe T, Sato A, Shimokawa H, Satomi S. Extracorporeal shock wave therapy improves the walking ability of patients with peripheral artery disease and intermittent claudication. *Circ J*. 2012;76:1486-1493.
11. Saito S, Ishii T, Kamogawa Y, Watanabe R, Shirai T, Fujita H, Ito K, Shimokawa H, Yamaguchi T, Kawaguchi Y, Harigae H. Extracorporeal shock wave therapy for digital ulcers of systemic sclerosis: A phase 2 pilot study. *Tohoku J Exp Med*. 2016;238:39-47.
12. Abe Y, Ito K, Hao K, Shindo T, Ogata T, Kagaya Y, Kurosawa R, Nishimiya K, Satoh K, Miyata S, Kawakami K, Shimokawa H. Extracorporeal low-energy shock-wave therapy exerts anti-inflammatory effects in a rat model of acute myocardial infarction. *Circ J*. 2014;78:2915-2925.
13. Hatanaka K, Ito K, Shindo T, Kagaya Y, Ogata T, Eguchi K, Kurosawa R, Shimokawa H. Molecular mechanisms of the angiogenic effects of low-energy shock wave therapy: roles of mechanotransduction. *Am J Physiol*. 2016;311:378-85.

14. Serizawa F, Ito K, Matsubara M, Sato A, Shimokawa H, Satomi S. Extracorporeal shock wave therapy induces therapeutic lymphangiogenesis in a rat model of secondary lymphoedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;42:254-60.
15. Hayashi D, Kawakami K, Ito K, Ishii K, Tanno H, Imai Y, Kanno E, Maruyama R, Shimokawa H, Tachi M. Low-energy extracorporeal shock wave therapy enhances skin wound healing in diabetic mice: A critical role of endothelial nitric oxide synthase. *Wound Repair Regen*. 2012;20:887-895.
16. Yamaya S, Ozawa H, Kanno H, Kishimoto KN, Sekiguchi A, Tateda S, Yahata K, Ito K, Shimokawa H, Itoi E. Low-energy extracorporeal shock wave therapy promotes vascular endothelial growth factor expression and improves locomotor recovery after spinal cord injury. *J Neurosurg*. 2014;121:1514-1525.
17. Yahata K, Kanno H, Ozawa H, Yamaya S, Tateda S, Ito K, Shimokawa H, Itoi E. Low-energy extracorporeal shock wave therapy for promotion of vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis and improvement of locomotor and sensory functions after spinal cord injury. *J Neurosurg Spine*. 2016;25:745-755.
18. Shindo T, Ito K, Ogata T, Hatanaka K, Kurosawa R, Eguchi K, Hanawa K, Aizawa K, Shiroto T, Kasukabe S, Miyata S, Taki H, Hasegawa H, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a mouse model of acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:1220-1229.
19. Hanawa K, Ito K, Aizawa K, Shindo T, Nishimiya K, Hasebe Y, Tuburaya R, Hasegawa H, Yasuda S, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound induces angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a porcine model of chronic myocardial ischemia. *PLoS One*. 2014;9:e104863.
20. Ogata T, Ito K, Shindo T, Hatanaka K, Eguchi K, Kurosawa R, Kagaya Y, Monma Y, Ichijo S, Taki H, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates contractile dysfunction of pressure-overloaded heart in mice. *PLoS One*. 2017;12:e0185555.
21. Eguchi K, Shindo T, Ito K, Ogata T, Kurosawa R, Kagaya Y, Monma Y, Ichijo S, Kasukabe S, Miyata S, Yoshikawa T, Yanai K, Taki H, Kanai H, Osumi N, Shimokawa H. Whole-brain low-intensity pulsed ultrasound therapy markedly improves cognitive dysfunctions in mouse models of dementia - Crucial roles of endothelial nitric oxide synthase. *Brain Stimul*. 2018;11:959-973.

## 6. 先端医療開発 -2 (衝撃波カテーテルアブレーションシステム)

### (1) 開発研究の背景

現代、突然死が社会問題の一つとなっているが、その原因の大部分は心臓突然死が占めており、中でも頻脈性不整脈は主要な死因の一つである。頻脈性不整脈の治療において、従来の薬物療法に加えて、原因となる心筋組織を焼灼するカテーテルアブレーションの果たす役割が大きくなっている。カテーテルアブレーションは、不整脈の起源となっている局所の病的な心筋（不整脈基質）やリエントリ回路の一部（WPW 症候群における Kent 束など）に対し、不可逆的な傷害を与えることで不整脈の根治を目指す治療法であり、現行では、高周波通電による熱エネルギーを利用した高周波カテーテルアブレーション（radio-frequency catheter ablation; RFCA）システムが主力となっている。<sup>1</sup> 近年、カテーテル先端から生理食塩水を灌流しながら通電することで安定した心筋焼灼効果を得られるイリゲーションカテーテル、カテーテル先端と心筋組織の接触具合を数値化できるコンタクトフォースカテーテル、解剖学的情報と電気生理学的情報を併せて表示することで視覚的な理解を深めることのできる3次元マッピングシステムなどの開発が進み、心房細動を含む上室性不整脈に加え、致死性不整脈の原因となる心室頻拍や心室細動にも RFCA が応用されるようになってきている。<sup>2,3</sup>

しかしながら、RFCA には、熱を発生するシステムであり原理的に避けられない3つの問題点が存在する。第1に、RFCA の到達深度は一般的に3-6mm程度とされており、心室筋中層から心外膜側にかけて不整脈基質が存在する場合には焼灼熱が到達しないという問題がある。心臓突然死の原因となる器質的心疾患の心室頻拍においては、不整脈基質が心外膜側に存在することが多いため、RFCA 不成功や術後再発が多く、その成績は未だ限定的である。<sup>3</sup> 第2に、焼灼時に発生する熱に伴う合併症が挙げられる。熱による直接効果と心内膜損傷による血栓形成の危険があり、心房細動に対する RFCA 後には、無症候性脳梗塞は14%に生じているとの報告もある。<sup>4</sup> さらには、焼灼中に心筋組織内の水分が水蒸気爆発を起こすスチームポップと呼ばれる現象があり、心穿孔等の重大な合併症の原因になる。<sup>5</sup> 第3に局所炎症の遷延が挙げられる。RFCA による焼灼域の炎症や組織治癒過程は遅延しており、RFCA 後の炎症が不整脈の早期再発と関連している。<sup>6</sup>

下川教授は、低出力体外衝撃波を用いた血管新生療法の開発研究に尽力してきた経験<sup>7-13</sup>から、衝撃波という全く異なるエネルギー源をカテーテルアブレーションシステムに用いることを着想した。衝撃波は、任意の点に収束させて照射することができ、また、熱を産生しないという特徴があるため、高周波アブレーションが抱えている不可避な問題点を全て解決できるエネルギーである。すなわち、高周波アブレーションでは到達しえない心筋深部に焦点を合わせて衝撃波を照射することで、心外膜側の不整脈起源に対する根治も可能になり、かつ、血栓等の熱による合併症を回避できる有効性・安全性の高いシステムとなる（図1）。本治療システムは極めて独創的な世界初のカテーテルアブレーションシステムであり、現行の RFCA システムでは治療効果に限界がある難治性心室性不整脈の治療に革新的な進歩をもたらすと期待されている。

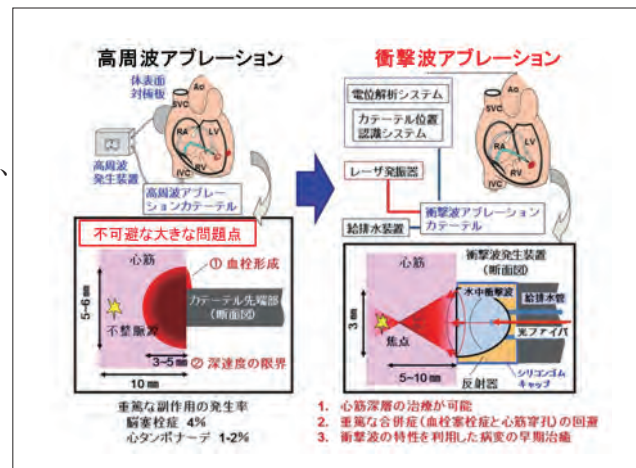


図1 高周波アブレーションの問題点を克服する衝撃波アブレーション

## (2) 衝撃波カテーテルアブレーションシステムの開発

### 1) 衝撃波発生機構の超小型化に成功

下川教授は、衝撃波発生・制御に関する基礎研究を重ね、衝撃波発生システムを心筋傷害が可能なパワーを保持しつつ、カテーテル先端に搭載可能なサイズまで超小型化することに成功した。本システムは、カテーテル先端に搭載された脱気水を満たした反射器内にパルスレーザーを収束し、内部焦点で球状衝撃波を発生させる。続いて球状衝撃波を反射器によって反射させ、心筋内の外部焦点に収束させることにより円錐状の損傷を対象組織に与えることができる（図2）。

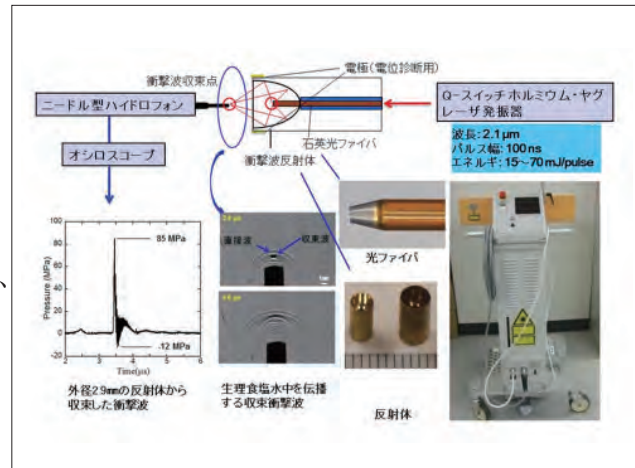


図2 超小型化した衝撃波発生システム

### 2) 衝撃波アブレーションカテーテルの臨床応用への最適化

続いて下川教授は、この超小型衝撃波発生システムを組み込んだカテーテルの開発に尽力した。既存の高周波アブレーションカテーテルと同等の操作性を有するまで改良を重ね、衝撃波を心筋壁に垂直に接触させるために独自のシースの開発も行った。3次元マッピングシステム（Ensite®システム）と併用可能であり、心腔内のカテーテルの位置と方向が正しく表示されることも確認されている（図3）。すでに、心室性不整脈に対する治療が可能なスペックとなっており、First-in-humanの治験に向けて、最終的な安全性試験を行っている。

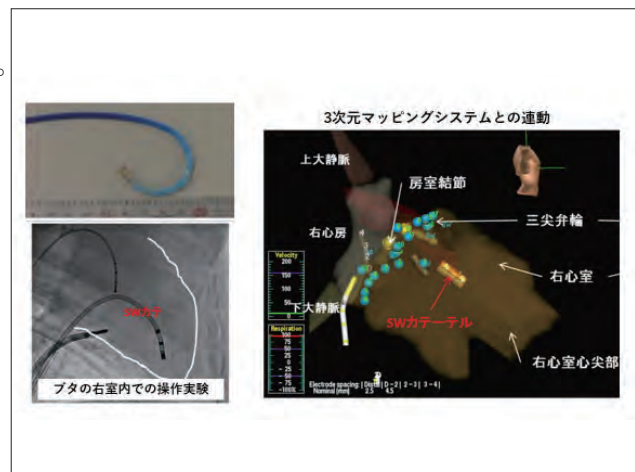


図3 衝撃波アブレーションカテーテルの臨床応用への最適化

## (3) 衝撃波アブレーションカテーテルシステムの有効性・安全性の実証

下川教授は、衝撃波カテーテルアブレーションシステムの有効性、安全性に関して、ブタを用いた動物実験にて実証した。

### 1) 衝撃波エネルギーと心筋傷害深度の関連性の解明

下川教授は、衝撃波の最大過剰圧をコントロールしてブタ心筋へ照射する研究を行い、衝撃波強度と心筋傷害深度に高い相関関係が認められることを解明した（図4A）。<sup>14</sup> この結果は、エネルギーの出力調整により任意の深達度を達成できることを示している。また、衝撃波カテーテルアブレーションシステムでは、高出力の設定にて平均  $7.8 \pm 0.9\text{mm}$ 、最大  $13.2\text{mm}$  の深度を達成した（図4B）。<sup>14</sup> これは従来の RFCA の到達深度を大きく凌駕しており、あらゆる深度の不整脈起源に対する治療が可能であることを示している。

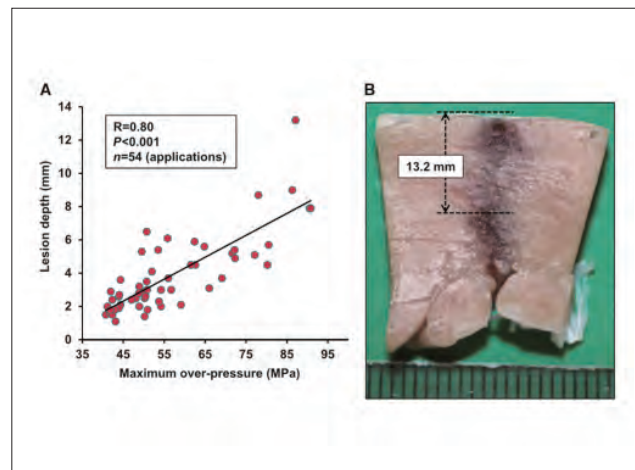


図4 衝撃波アブレーションの組織障害深達度の解明

## 2) 衝撃波アブレーションによる心筋病変の特徴の解明

下川教授は、ブタ心筋に対して衝撃波アブレーションを行い、その組織を詳細に解析することで、RFCA に対する衝撃波アブレーションの優位性を解明した。

はじめに、走査電子顕微鏡を用いた検討により、衝撃波アブレーションでは、RFCA に比較し、心内膜損傷が少ないことを明らかにした (図 5)。<sup>14</sup> また、衝撃波アブレーション後の組織炎症は早期に終結すること、その機序として、アブレーション部位の局所血流の維持が関連していることを明らかにした (図 6)。<sup>14</sup> これらの結果は、RFCA では熱による影響で不可避である血栓や炎症遷延に伴う不整脈再発等の問題を、衝撃波アブレーションでは解決できることを示している。

また、不整脈基質のモデルとしてブタ心筋梗塞モデルを作成し、衝撃波照射実験を行った。衝撃波アブレーションは、梗塞領域、正常心筋との境界域においても、正常心筋へのアブレーションと同等の心筋障害深度を得られることを明らかにした。<sup>15</sup>

さらに下川教授は、衝撃波アブレーションは冠動脈への影響が非常に少ないという特異性を明らかにした。安全性確認のために施行した冠動脈直上から衝撃波を照射する実験において、狭窄や閉塞を起こさないだけでなく、冠動脈を超えた深部心筋には正常心筋に対してと同等の傷害域 (平均到達深度  $5.1 \pm 1.8 \text{ mm}$ ) を形成しうることを発見した (図 7)。<sup>15</sup> 冠動脈閉塞を高率に引き起こすため、冠動脈近位の不整脈基質は RFCA では実質治療不可能であるが、下川教授の発見は衝撃波アブレーションでは冠動脈近位の不整脈基質に対する根治も可能になることを示している。これらの研究結果から、衝撃波カテーテルアブレーションシステムが RFCA に比較し、安全性・有効性の面で非常に優れたシステムであることが分かる。

## 3) 衝撃波アブレーションによる電気生理学的影響の解明

下川教授は、ブタ生体実験にて、衝撃波アブレーションシステムによる電気生理学的影響を研究し、不整脈治療に十分な効果が得られることに加え、心外膜側起源に対しては RFCA を上回る効果があることを明らかにした。

はじめに、経皮経カテーテル的に心内から房室結節に対して衝撃波照射を行い、房室ブロックが生じることを世界で初めて明らかにした。

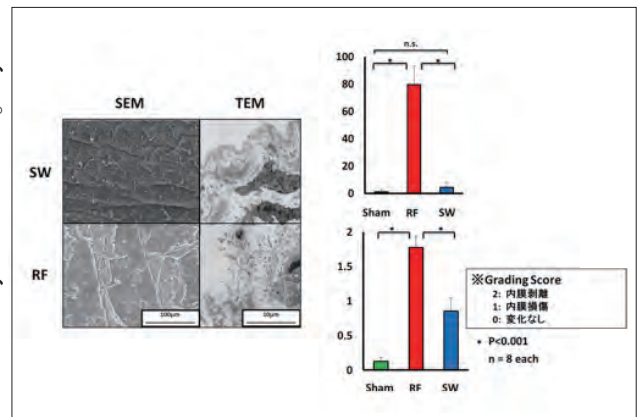


図 5 衝撃波アブレーションでは心内膜損傷が軽微である

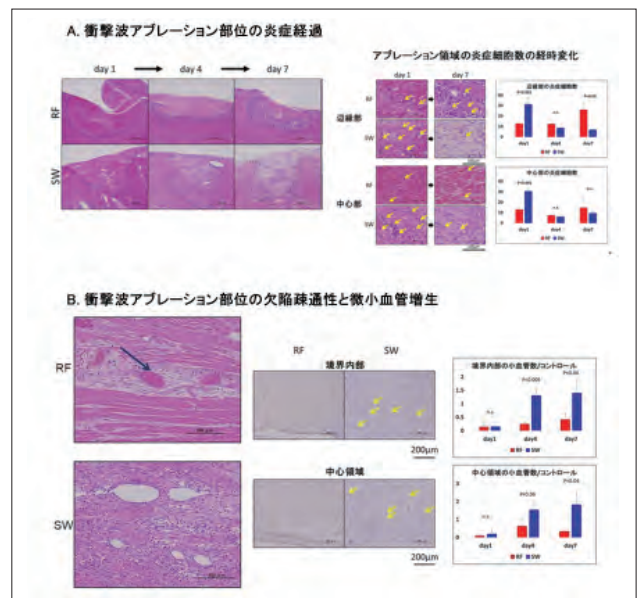


図 6 衝撃波アブレーション後の早期炎症終息の機序を解明

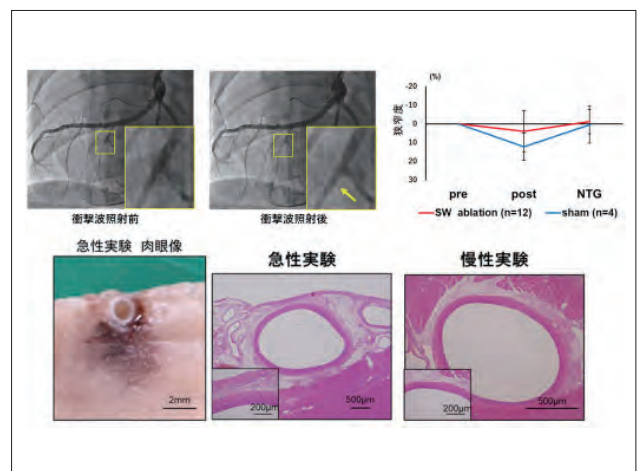


図 7 冠動脈周囲心筋に対する衝撃波アブレーションの有効性、安全性

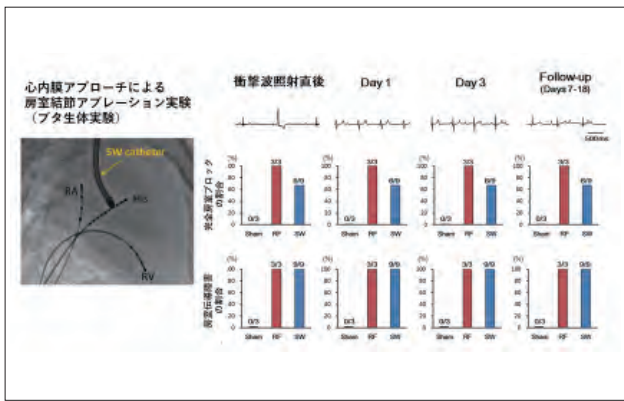


図 8 衝撃波による房室結節アブレーションの効果は持続する

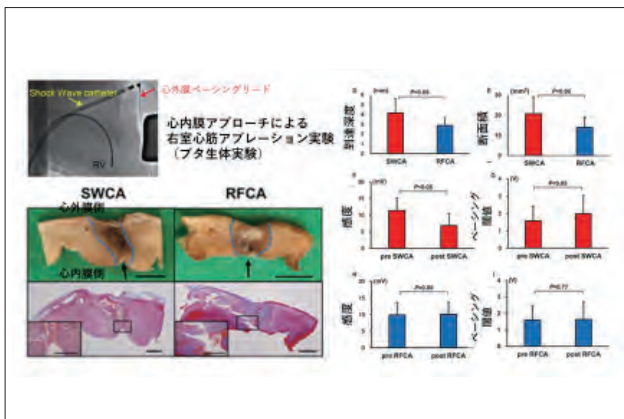


図 9 衝撃波アブレーションは心外膜側の不整脈起源にも有効である

この効果は、慢性期においても持続することも示し、本システムが不整脈基質に対して永続的な電気生理学的影響を与えられることを実証した (図 8)。<sup>16</sup>

次いで、右室心筋の心外膜にペーシングリードを逢着し不整脈起源と見立てたモデルを作成し、心内から衝撃波アブレーションを行う研究を行った。衝撃波アブレーションは RFCA の到達深度を有意に上回っていた。さらには、衝撃波アブレーション前後において、有意にセンシング閾値の低下、ペーシング閾値の増加を認めたのに対して、RFCA では、焼灼前後で閾値に変化は認められなかった (図 9)。<sup>15</sup> これは、RFCA が根治しえない心外膜側の不整脈起源に対して、衝撃波アブレーションでは根治が望めることを示唆する結果である。

下川教授は、衝撃波カテーテルアブレーションシステムという独創的な世界初の治療機器を、工学的な基礎研究から始め、臨床応用可能な段階まで開発を進めてきた。同時に、動物実験にて本システムの実用性を順次検証し、現行の RFCA が根治不能な深部にある不整脈起源に対する有効

性のみならず、血栓リスクの削減、早期の炎症終息による安全性の面でも優位な治療システムであることを明らかにしてきた。衝撃波の生体に対する特性を熟知している下川教授だからこそ開発できた治療システムであり、臨床治験の開始に向けた準備が進んでいることに大きな期待が寄せられている。

(文責 長谷部雄飛)

## 文献

1. Kay GN, Epstein AE, Dailey SM and Plumb VJ. Role of radiofrequency ablation in the management of supraventricular arrhythmias: experience in 760 consecutive patients. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1993;4:371-89.
2. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S and Chierchia S. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation.* 2000;102:2619-28.
3. Nakahara S, Tung R, Ramirez RJ, Michowitz Y, Vaseghi M, Buch E, Gima J, Wiener I, Mahajan A, Boyle NG and Shivkumar K. Characterization of the arrhythmogenic substrate in ischemic and nonischemic cardiomyopathy implications for catheter ablation of hemodynamically unstable ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2355-65.
4. Gaita F, Caponi D, Pianelli M, Scaglione M, Toso E, Cesarani F, Boffano C, Gandini G, Valentini MC, De Ponti R, Halimi F and Leclercq JF. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a cause of silent thromboembolism? Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Circulation.* 2010;122:1667-73.

5. Ikeda A, Nakagawa H, Lambert H, Shah DC, Fonck E, Yulzari A, Sharma T, Pitha JV, Lazzara R and Jackman WM. Relationship between catheter contact force and radiofrequency lesion size and incidence of steam pop in the beating canine heart: electrogram amplitude, impedance, and electrode temperature are poor predictors of electrode-tissue contact force and lesion size. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:1174-80.
6. Lim HS, Schultz C, Dang J, Alasady M, Lau DH, Brooks AG, Wong CX, Roberts-Thomson KC, Young GD, Worthley MI, Sanders P and Willoughby SR. Time course of inflammation, myocardial injury, and prothrombotic response after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:83-9.
7. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, Matsumoto Y, Kajihara N, Eto M, Matsuda T, Yasui H, Takeshita A and Sunagawa K. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation.* 2004;110:3055-61.
8. Fukumoto Y, Ito A, Uwatoku T, Matoba T, Kishi T, Tanaka H, Takeshita A, Sunagawa K and Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2006;17:63-70.
9. Uwatoku T, Ito K, Abe K, Oi K, Hizume T, Sunagawa K and Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs. *Coron Artery Dis.* 2007;18:397-404.
10. Oi K, Fukumoto Y, Ito K, Uwatoku T, Abe K, Hizume T and Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates hindlimb ischemia in rabbits. *Tohoku J Exp Med.* 2008;214:151-8.
11. Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, Shioto T, Tsuburaya R, Aizawa K, Hao K, Fukumoto Y, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Yasuda S, Kuriyama S, Tsuji I and Shimokawa H. Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Circ J.* 2010;74:589-91.
12. Ito Y, Ito K, Shioto T, Tsuburaya R, Yi GJ, Takeda M, Fukumoto Y, Yasuda S and Shimokawa H. Cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo. *Coron Artery Dis.* 2010;21:304-11.
13. Kikuchi Y, Ito K, Shindo T, Hao K, Shioto T, Matsumoto Y, Takahashi J, Matsubara T, Yamada A, Ozaki Y, Hiroe M, Misumi K, Ota H, Takanami K, Hiraide T, Takase K, Tanji F, Tomata Y, Tsuji I and Shimokawa H. A multicenter trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for refractory angina pectoris: report of the highly advanced medical treatment in Japan. *Heart Vessels.* 2019;34:104-113.
14. Hirano M, Yamamoto H, Hasebe Y, Fukuda K, Morosawa S, Amamizu H, Ohyama K, Uzuka H, Takayama K and Shimokawa H. Development of a novel shock wave catheter ablation system-A validation study in pigs in vivo. *Europace.* 2018;20:1856-1865.
15. Morosawa S, Yamamoto H, Hirano M, Amamizu H, Uzuka H, Ohyama K, Hasebe Y, Nakano M, Fukuda K, Takayama K and Shimokawa H. Development of a shock-wave catheter ablation system for ventricular tachyarrhythmias: Validation study in pigs in vivo. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e011038.
16. Hasebe Y, Yamamoto H, Fukuda K, Nishimiya K, Hanawa K, Shindo T, Kondo M, Nakano M, Wakayama Y, Takayama K and Shimokawa H. Development of a novel shock wave catheter ablation system--the first feasibility study in pigs. *PLoS One.* 2015;10:e0116017.

## 7. 臨床疫学 -1 第二次東北慢性心不全登録 (CHART-2 : Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District-2) 研究

### 研究背景

社会の高齢化に伴い、現在世界中で心不全の増加が報告されている。そして、それは日本を始めアジア・中東など生活習慣の西欧化・産業の近代化が急速に進む地域において特に顕著である。また超高齢社会に突入したわが国では、心不全の数的増加のみならず、質的な変化が指摘されており、高齢者心不全と虚血性心不全の増加に特に関心を払う必要がある。しかしながら慢性心不全に焦点を当てた大規模観察研究は世界でも数少なく、特に日本においては皆無であった。東北大学では2000年2月より関連26施設と協力して第一次東北慢性心不全登録(CHART-1)研究を行い、我が国の慢性心不全の特徴や予後を明らかにしていた。<sup>1-3</sup> 下川教授はCHART-1研究の成果をさらに発展させ、心不全診療の現状を明らかにすることに加えて心不全の発症予防に関するエビデンスを発信することを目的として、2006年から東北大学及び関連23施設と共にCHART-2研究を開始した(図1)。<sup>4</sup>

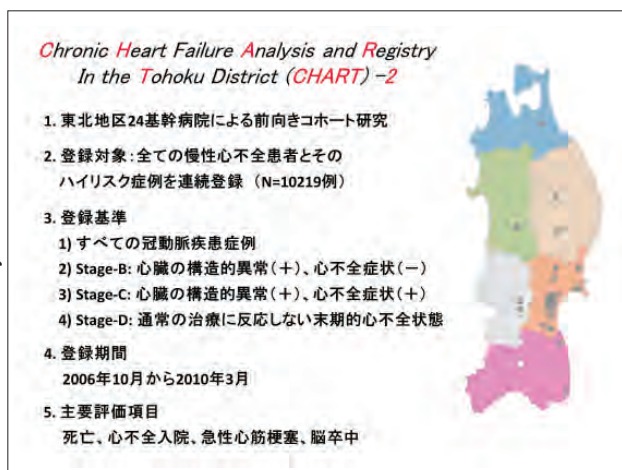


図1 第二次東北慢性心不全登録(CHART-2)研究の概要

### 研究概要

下川教授が主導したCHART-2研究の登録症例数は10,219例に登り、名実ともに、我が国を代表する世界最大規模の慢性心不全およびその高リスク症例の前向き観察登録研究である。そして現在までCHART-2は研究日常臨床において遭遇する慢性心不全の診療実態を反映する登録研究として多くのエビデンスを発信してきた。

CHART-2研究の登録基準は、20歳以上の症例で、①米国心臓病学会(ACC)・米国心臓協会(AHA)の心不全ガイドラインによるステージB(構造的疾患があるが心不全の徴候・症状がない)・ステージC(構造的疾患があり、心不全症状の既往や現症がある)・ステージD(難治性心不全)の症例、または②冠動脈疾患の既往、のいずれかを満たす全ての症例である。最終的には2006年4月から2010年3月までに10,219例の連続した心血管疾患症例の登録に成功して追跡調査を行った。<sup>4</sup> CHART-2研究の主要評価項目は、死亡・心不全入院・心筋梗塞・脳卒中であり、副次的評価項目は、腎機能増悪・心房細動の発症・BNPの上昇・致死的不整脈の出現などである。CHART-2研究は、東北大学及び各参加施設の倫理委員会において承認を受けており、登録時に全ての症例から書面上の同意を取得し、国内外の臨床試験登録システムに登録済である(UMIN 000000562, NCT 00418041)。<sup>4</sup>

### 研究成果

2006年の研究開始以降、下川教授の指導の下にCHART-2研究から発信した英語論文は2020年8月現在で45を数える(原著43、総説2)(図2)。<sup>4-48</sup> 以下に代表的な成果を紹介する。



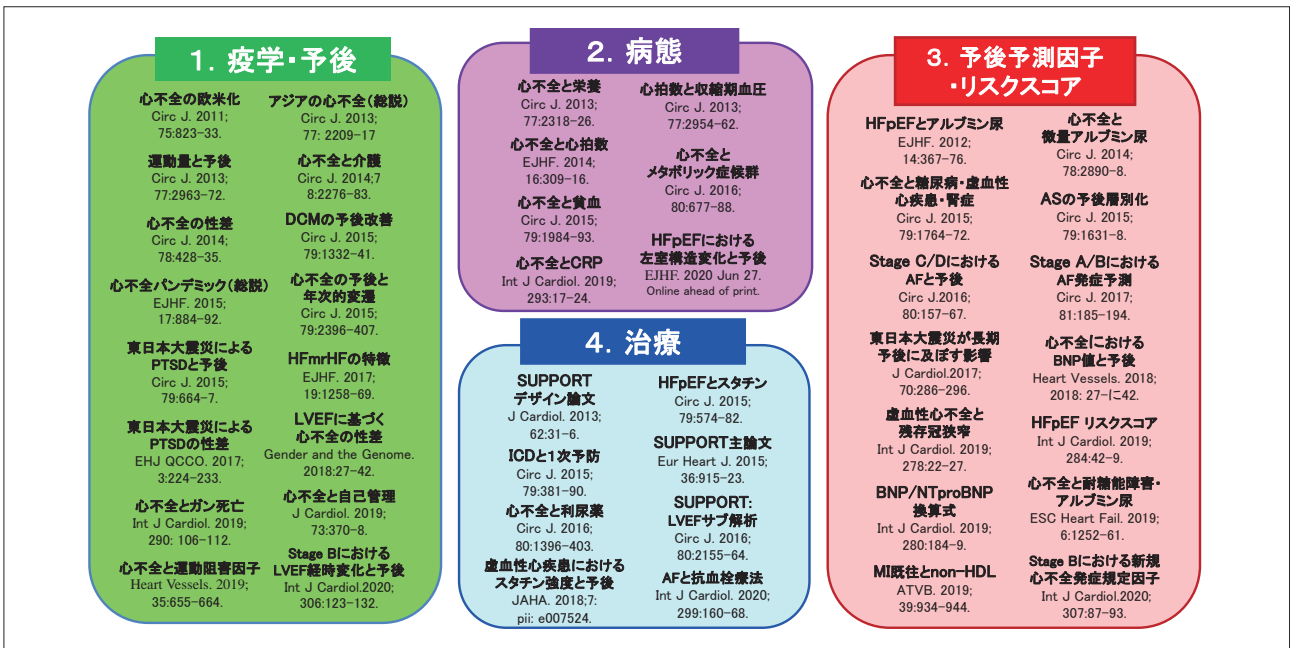


図 2 CHART-2 研究のこれまでの実績 (45 論文)

(1) 心不全パンデミック：虚血性心不全の増加

近年、世界中で心不全が増加がし、心不全パンデミックと呼ぶべき事態が進行している。残念ながら我が国には心不全症例数の正確な統計は存在しないが、現在その数は 100 万人前後と推定される。しかしながら社会の超高齢化、およびライフスタイルの西欧化、そして産業化に伴い、その数は現在着実に増加しつつある。そうした中、CHART 研究では、近年の我が国の慢性心不全の数的増加は大きな質的変化を伴っており注意が必要であることを明らかにした。<sup>4,8</sup> 例えば慢性心不全症例の基礎疾患を、CHART- 1 研究と CHART-2 研究で比較すると、冠動脈疾患やその危険因子である高血圧、糖尿病の比率が近年著明に増加していることを明らかにした (図 3)。<sup>4,5</sup> 特に CHART-2 研究では、慢性心不全症例における虚血性心疾患の有病率は 47%と西欧とほぼ同程度に達していることは特筆すべきである。また CHART 研究では虚血性心不全のみならず拡張型心筋症をはじめとして非虚血性心疾患においても糖尿病や高血圧など冠危険因子の保有率が近年増加していることを明らかにしており、ライフスタイルの欧米化により、慢性心不全における虚血性心疾患の合併・発症リスクが近年増大していることを明らかにした。<sup>7,8</sup> 心筋梗塞後の症例を中心とした虚血性心不全の増加は海外のフラミンガム研究やカナダのコホート研究においても示されており、今後の心不全対策として、虚血性心不全に対する治療戦略の確立がわが国においても必須であることが明らかとなった。

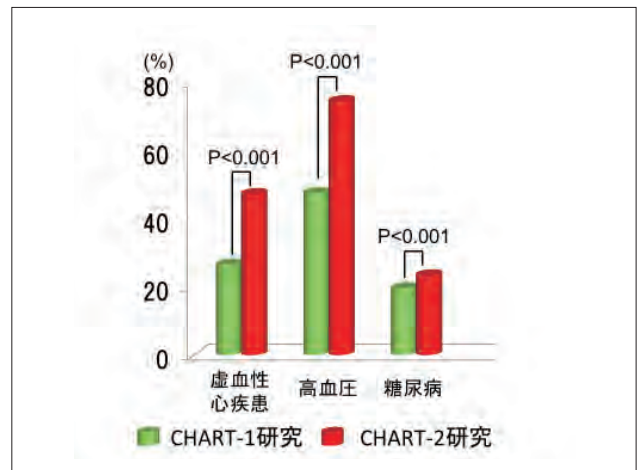


図 3 心不全症例における虚血性心疾患と生活習慣病の増加

(2) 左室駆出率が保持された心不全の増加

近年、左室駆出率 (LVEF) が保たれた心不全 (HFpEF : Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) の増加が世界中で報告されている。我々も CHART-1 研究に比較して CHART-2 研究では

心不全症例全体における HFpEF の頻度が増加していることを報告した。<sup>4,6</sup> さて一般に HFpEF 症例の特徴として、女性、高齢者、高血圧が示されているが、我が国ではその増加は必ずしも高齢者に限られてはいないことに注意を払う必要がある。<sup>6</sup>

さて  $\beta$  遮断薬やレニンアンジオテンシン系阻害薬など薬物治療が確立されている LVEF の低下した心不全、いわゆる HFrEF (Heart Failure with Reduce LVEF) とは異なり、HFpEF では有効な薬物治療が未だ確立されていない。しかしながら CHART-2 研究では傾向スコアを用いた検討を行い、スタチンが投与された HFpEF 症例の予後が良好であることを報告した。<sup>9</sup> また HFrEF と異なり、HFpEF 症例においては  $\beta$  遮断薬の有効性は示されていないが、CHART-2 研究における我々の検討では HFpEF 症例では HFrEF 症例に比較して心拍数が予後に与える影響が大きい一方で、HFpEF において良好な予後と相関する心拍数 (64 回/分未満) は HFrEF (70 回/分未満) よりも低い可能性があることを明らかにした (図 4)。<sup>10</sup> HFpEF (拡張不全) 症例におけるカルベジロールの有効性を検討した J-DHF 試験のサブ解析においても、標準用量を投与された群の予後はカルベジロール低用量投与群、および非投与群に比較して良好であることが示されており、HFpEF 群においては  $\beta$  遮断薬等により十分に心拍数を低下させることが HFpEF 症例の予後改善に結び付く可能性が示唆される。今後さらに検討が積み重ねられ、HFpEF の薬物治療戦略が確立されていくことが期待される。

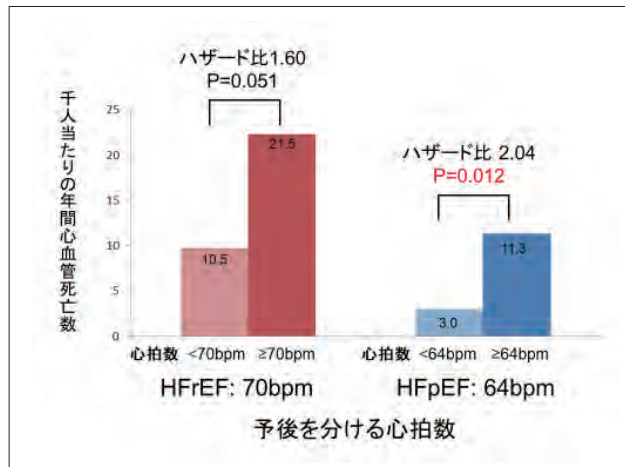


図 4 心血管死亡を左右する心拍数の境界は HFpEF では HFrEF に比較して低い

### (3) 左室駆出率の経時変化

CHART-2 研究では心不全症例における LVEF の経年的変化に関する検討を行い、LVEF 50% 以上の HFpEF 症例とは異なり、LVEF 50% 未満の症例では LVEF が経年的に大きく変化することを明らかにした (図 5)。<sup>11</sup> すなわち LVEF が 40% 未満の心不全を HFrEF、40-49% の心不全を HFmrEF (Heart failure with mid-range LVEF) と定義し、心不全症例におけるカテゴリーの登録時と 1 年後の変化を検討した結果、登録時に HFpEF であった症例では、1 年後に HFmrEF、HFrEF に移行した症例はそれぞれ僅かに 8% および 2% であったのに対して、登録時 HFmrEF 症例の症例では 44% および 16% が 1 年後にそれぞれ HFpEF、HFrEF に移行し、登録時 HFrEF 症例では 18% および 22% が 1 年後にそれぞれ HFpEF、HFmrEF に移行した。また登録時のカテゴリーに関わらず 1 年後に HFrEF に移行した症例の予後は不良である一方で、HFrEF から HFpEF、HFmrEF に移行した症例は 1 年後も HFrEF に留まった症例に比較して予後は良好であった。こうした LVEF の経年的変化における性別や虚血性心疾患との関連も明らかとなっており、今後 LVEF の維持・改善を見据えた治療戦略の構築の必要性が示されている。

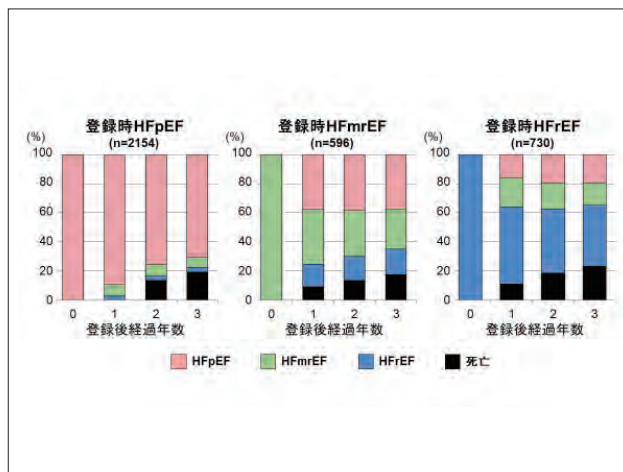


図 5 心不全患者の左室駆出率は経時的に大きく変化する

(4) 慢性心不全における性差

超高齢社会においては、高齢者の多くを占める女性の心不全管理が重要となる。しかしながら、女性の心不全に関するエビデンスは少ない。そこで CHART-2 研究ではわが国の慢性心不全患者における性差を検討した。<sup>12-15</sup> その結果、CHART-2 研究に登録されたステージ C/D に分類される慢性心不全症例（男性 3,234 例、女性 1,502 例）では、男性と比較して女性患者は高齢で（男性 67.7 歳、女性 71.5 歳、 $P<0.001$ ）、虚血性心疾患が少なく、その一方で、弁膜症の頻度が多かった。<sup>12</sup> また女性患者では左室駆出率が良好に保たれ、NYHA 分類は重症で BNP 値は高く、投薬では RAS 阻害薬の処方頻度は男性と同等ながら、 $\beta$  遮断薬の使用は少ない一方で利尿薬の使用は多く、エビデンスに基づく治療の浸透度が低かった。予後に関しては、背景調整後の全死亡、心不全入院、心筋梗塞、脳卒中の複合エンドポイント発生率は、女性の慢性心不全患者では男性に比べて良好であった（ハザード比 0.79: 95%信頼区間 0.64-0.98, $P=0.031$ ）が、中央値 3.8 年の追跡期間中に生存率および心不全回避生存率には男女で差を認めず、千人・年あたりの総死亡数も差を認めなかった（男性 47.3 vs. 女性 52.4、 $P=0.225$ ）。しかしその一方で心血管死亡数、および心不全による死亡数は男性と比較して女性の方で多く、逆にがん死亡は少なかった（図 6）。<sup>12</sup> すなわち国内外の従来の報告の様に必ずしも女性の心不全の予後が良好であるとは言えず、注意が必要であることが示された。

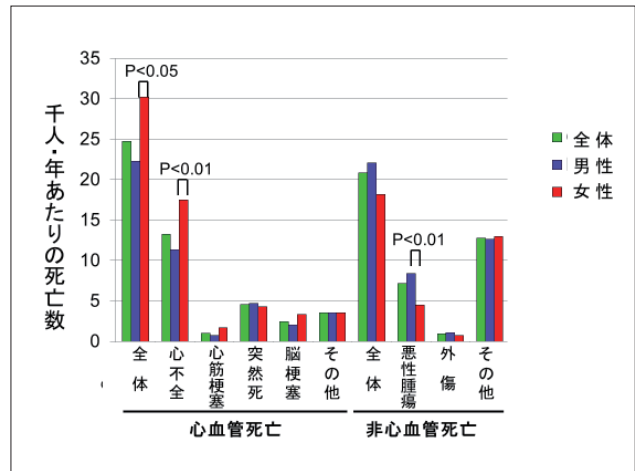


図 6 慢性心不全患者における心不全死亡は男性に比べて女性で多い

(5) HFpEF における左室構造の経時的変化の意義

HFpEF 患者における左室リモデリングの進展と予後との関連は不明であった。そこで CHART-2 研究では、左室構造の経時的変化が HFpEF 患者の予後に及ぼす影響について検討した。CHART-2 研究 (N=10,219) に登録された 2,698 人の HFpEF 患者を、登録時に左室肥大と左室拡大を共に認めない G1 (N=989)、左室肥大を認めるが左室拡大を認めない G2 (N = 1,448)、左室肥大と左室拡大を共に認める G3 (N=261) に分類し、これら 3 群の予後について、そして 3 群間の経時的変化と予後との関連について検討した。一次エンドポイントは心血管死と心不全増悪による入院の複合イベントとした。中央値 8.7 年の追跡期間中に G1、G2、G3 の順に一次エンドポイントの発生率は有意に増加し、HFpEF 患者のうち多くの患者が 1 年次に登録時とは異なる群に移行した。単変量 Cox 比例ハザード回帰分析の結果、登録時 G1 で 1 年後も G1 に留まる群と比較して、登録時に属する群に関わらず 1 年時に G2 または G3 である群、特に登録時 G2 から 1 年次 G3 に移行する群の予後が特に不良であった（図 7）。<sup>16</sup> すなわち、HFpEF 患者では、その左室構造の経時的変化は

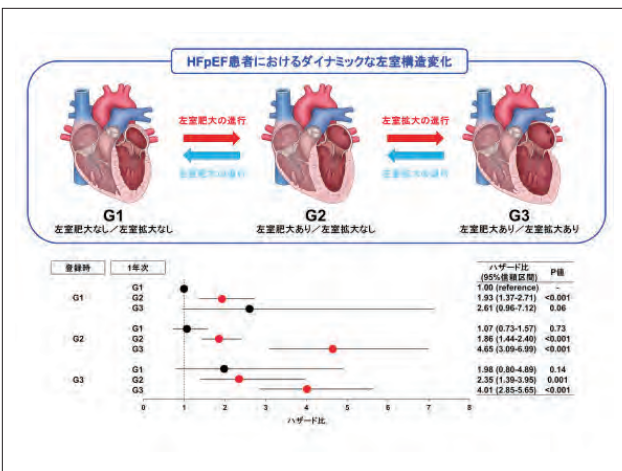


図 7 HFpEF 患者の左室構造は経時的に変化し、予後に関連する

予後に密接に関連し、中でも左室肥大に加えて左室拡大が進行する HFpEF の予後が不良であることを明らかにした。<sup>16</sup>

## (6) SUPPORT 試験<sup>17-20</sup>

SUPPORT 試験は下川教授が主任研究者を務めた多施設共同無作為割付介入研究である。慢性心不全においてはレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) が活性化するが、長期的には心血管系のリモデリングや酸化ストレスの亢進を生じて予後の増悪をもたらす。そのため慢性心不全に対する RAAS 抑制は最も重要な治療の一つであり、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害の予後改善効果は欧米を中心に広く証明されてきた。しかし既に ACE 阻害薬やベータ遮断薬等により心不全治療が施行されている症例に対するアンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) 追加投与が予後改善効果を有するか否かに関しては明らかではなかった。そこで下川教授の主導下に CHART-2 研究の登録症例から対象者をリクルートして SUPPORT (Supplemental Benefit of Angiotensin Receptor Blocker in Hypertensive Patients with Stable Heart Failure Using Olmesartan) 試験 (NCT00417222) を行い、高血圧を合併し、エビデンスに基づく治療下にある慢性心不全患者に対する ARB の追加投与の有用性を検討した。<sup>17,18</sup> その結果、ACE 阻害薬や  $\beta$  遮断薬により治療中の高血圧を合併した慢性心不全患者においてオルメサルタン追加投与は全般的には臨床転帰を改善せず、腎機能を低下させた。とくに、ACE 阻害薬と  $\beta$  遮断薬にオルメサルタンを加えた 3 剤併用は有害な心血管事故の頻度増加と関連することを明らかにした (図 8)。<sup>18</sup> またその傾向は HFpEF に比較して HFrEF において顕著であった。<sup>19</sup> 本試験の研究成果は、高血圧を合併した慢性心不全患者、特に LVEF の低下した心不全患者における  $\beta$  遮断薬と ACE 阻害薬、そして ARB の安易な 3 剤併用に警鐘を鳴らす成果として日米欧の心不全診療ガイドラインに引用されるなど、国内外で高く評価されている。

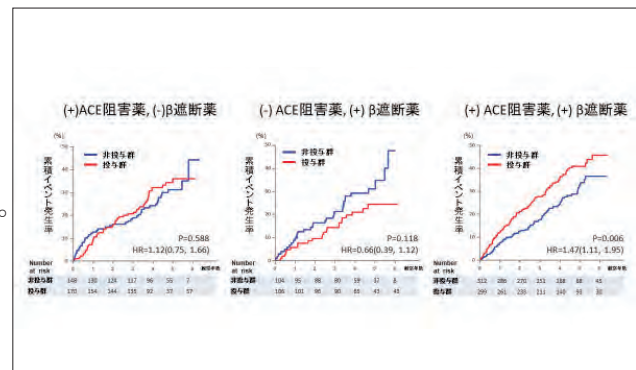


図 8 高血圧合併心不全症例では ACE 阻害薬と  $\beta$  遮断薬に加えて ARB を投入すると血管イベントの発生頻度が多い

## CHART 研究の意義

下川教授が主導した CHART-2 研究は心不全発症の前段階であるステージ B 症例や HFpEF 症例を数多く登録しており、超高齢社会に突入したわが国の慢性心不全の診療実態を反映する登録研究としてその臨床的意義が高く評価されている。また下川教授は厚生労働科学研究費や AMED (日本医療研究開発機構) 研究費を数多く獲得して CHART-2 研究をさらに発展させた。その結果、CHART-2 研究は世界有数の大規模慢性心不全コホート研究として数多くのエビデンスの発信し、その成果は日米欧の心不全診療ガイドラインに数多く引用されるなど世界の心不全診療に貢献してきた。<sup>4-48</sup> 特に現在世界中で高齢化が進行して心不全患者数が増加しており、世界で初めて超高齢社会に突入したわが国からのエビデンスである CHART-2 研究の成果が、世界の心不全診療の今後の基礎データとしての役割を果たしていくことが期待されている。

(文責 坂田泰彦)

## 文献

1. Shiba N, Shimokawa H. Chronic heart failure in Japan: implications of the CHART studies. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4:103-13.
2. Shiba N, Nochioka K, Kohno H, Matsuki M, Takahashi J, Tada T, Kagaya Y, Shimokawa H. Emerging problems of heart failure practice in Japanese women: lessons from the CHART study. *Circ J.* 2008;72:2009-2014.
3. Nochioka K, Shiba N, Kohno H, Miura M, Shimokawa H. Both high and low body mass indexes are prognostic risks in Japanese patients with chronic heart failure: implications from the CHART study. *J Card Fail.* 2010;16:880-887.
4. Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan--first report from the CHART-2 study. *Circ J.* 2011;75:823-33.
5. Sakata Y, Shimokawa H. Epidemiology of heart failure in Asia. *Circ J.* 2013;77: 2209-17. (Review)
6. Shimokawa H, Miura M, Nochioka K, Sakata Y. Heart failure as a general pandemic in Asia. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:884-92. (Review)
7. Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Temporal trends in clinical characteristics, management and prognosis of patients with symptomatic heart failure in Japan - Report from the CHART Studies. *Circ J.* 2015;79:2396-407.
8. Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Improved long-term prognosis of dilated cardiomyopathy with implementation of evidenced-based medication - Report from the CHART Studies. *Circ J.* 2015;79:1332-41.
9. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Prognostic impact of statin use in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ J.* 2015;79:574-82.
10. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, Shimokawa H. Impact of elevated heart rate on clinical outcomes in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction -A report from the CHART-2 Study-. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:309-16.
11. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1258-1269.
12. Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Takada T, Tadaki S, Takahashi J, Shimokawa H. Gender differences in clinical characteristics, treatments and long-term outcomes in patients with Stage C/D heart failure -A report from the CHART-2 Study-. *Circ J.* 2014;78:428-35.
13. Onose T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Miyata S, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Sex differences in post-traumatic stress disorder in cardiovascular patients after the Great East Japan Earthquake: a report from the CHART-2 Study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2017;3:224-233.

14. Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Shiroto T, Shimokawa H. Sex Differences in Patients with Chronic Heart Failure with Reference to Left Ventricular Ejection Fraction- A Report from the CHART-2 Study. *Gender and the Genome*. 2018;2:27-42.
15. Abe R, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Gender differences in prognostic relevance of self-care behaviors on mortality and hospitalization in patients with heart failure - A report from the CHART-2 Study. *J Cardiol*. 2019;73:370-378.
16. Yamanaka S, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Fujihashi T, Hayashi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Prognostic impacts of dynamic cardiac structural changes in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020 Jun 27. doi: 10.1002/ejhf.1945. Online ahead of print.
17. Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Takada T, Tadaki S, Miyata S, Shiba N, Shimokawa H. Supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial -Rationale and design. *J Cardiol*. 2013;62:31-6.
18. Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Takada T, Saga C, Shinozaki T, Sugi M, Nakagawa M, Sekiguchi N, Komaru T, Kato A, Fukuchi M, Nozaki E, Hiramoto T, Inoue K, Goto T, Ohe M, Tamaki K, Ibayashi S, Ishide N, Maruyama Y, Tsuji I, Shimokawa H; on behalf of the SUPPORT Trial Investigators. Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Eur Heart J*. 2015;36:915-23.
19. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Shiba N, Takahashi J, Nochioka K, Takada T, Saga C, Shinozaki T, Sugi M, Nakagawa M, Sekiguchi N, Komaru T, Kato A, Fukuchi M, Nozaki E, Hiramoto T, Inoue K, Goto T, Ohe M, Tamaki K, Ibayashi S, Ishide N, Maruyama Y, Tsuji I, Shimokawa H; SUPPORT Trial Investigators. Influence of left ventricular ejection fraction on the effects of supplemental use of angiotensin receptor blocker olmesartan in hypertensive patients with heart failure. *Circ J*. 2016;80:2155-64.
20. Nochioka K, Sakata Y, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Saga C, Ikeno Y, Shiba N, Shinozaki T, Sugi M, Nakagawa M, Komaru T, Kato A, Nozaki E, Iwabuchi K, Hiramoto T, Inoue K, Ohe M, Tamaki K, Tsuji I, Shimokawa H. Prognostic Significance of Combined Status of Impaired Glucose Tolerance and Albuminuria in Patients with Chronic Heart failure – A Subanalysis of the SUPPORT Trial – *ESC Heart Failure*. 2019;6:1252-61.
21. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Takada T, Takahashi J, Kohno H, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Urinary albumin excretion in heart failure with preserved ejection fraction: an interim analysis of the CHART 2 study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:367-76.
22. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Takahashi J, Shimokawa H. Usefulness of combined risk stratification with heart rate and systolic blood pressure in the management of chronic heart failure -A report from the CHART-2 Study-. *Circ J*. 2013;77:2954-62.
23. Nochioka K, Sakata Y, Takahashi J, Miyata S, Miura M, Takada T, Fukumoto Y, Shiba N, Shimokawa H. Prognostic impact of nutritional status in asymptomatic patients with cardiac diseases -A report from the CHART-2 Study-. *Circ J*. 2013; 77:2318-26.
24. Miura Y, Fukumoto Y, Miura T, Shimada K, Asakura M, Kaokami T, Ando S, Miyata, S, Sakata Y, Daida H, Matsuzaki M, Yasuda S, Kitakaze M, Shimokawa H. Impact of physical activity on cardiovascular events in patients with chronic heart failure -A multi-center prospective cohort study-. *Circ J*. 2013;77:2963-72.

25. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J, Shimokawa H. Prognostic impact of subclinical microalbuminuria in patients with chronic heart failure. *Circ J.* 2014;78:2890-8.
26. Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J, Miyata S, Shiba N, Shimokawa H. Prevalence, predictors and prognosis of patients with heart failure requiring nursing care. *Circ J.* 2014;78: 2276-83.
27. Sato K, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Comprehensive risk stratification of Japanese patients with aortic stenosis - A proposal of a new risk score from the CHART-2 Study. *Circ J.* 2015;79:1631-8.
28. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Prognostic impact of diabetes mellitus in chronic heart failure according to presence of ischemic heart disease - With special reference to nephropathy. *Circ J.* 2015;79:1764-72.
29. Yamauchi T, Sakata Y, Takada T, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 investigators. Prognostic impact of anemia in patients with chronic heart failure - with special reference to clinical background: Report from the CHART-2 Study. *Circ J.* 2015;79:1984-93.
30. Satake H, Fukuda K, Sakata Y, Miyata S, Nakano M, Kondo M, Hasebe Y, Segawa M, Shimokawa H. Status of primary prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter defibrillator in patients with chronic heart failure. *Circ J.* 2015;79:381-90.
31. Onose T, Nochioka K, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Sato K, Tsuji K, Abe R, Miyata S, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Predictors and prognostic impact of post-traumatic stress disorder after the great East Japan earthquake in patients with cardiovascular disease. *Circ J.* 2015;79:664-7.
32. Miura M, Sugimura K, Sakata Y, Miyata S, Tadaki S, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Prognostic impact of loop diuretics in patients with chronic heart failure - Effects of addition of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and  $\beta$ -blockers. *Circ J.* 2016;80:1396-403.
33. Tadaki S, Sakata Y, Miura Y, Miyata S, Asakura M, Shimada K, Yamamoto T, Fukumoto Y, Kadokami T, Yasuda S, Miura T, Ando S, Yano M, Kitakaze M, Daida H, Shimokawa H. Prognostic impacts of metabolic syndrome in patients with chronic heart failure - A multicenter prospective cohort study. *Circ J.* 2016;80:677-88.
34. Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Prognostic impact of new-onset atrial fibrillation in patients with chronic heart failure - A report from the CHART-2 Study. *Circ J.* 2016;80:157-67.
35. Miyata S, Sakata Y, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, Shimokawa H, on behalf of the CHART-2 investigators. Long-term prognostic impact of the Great East Japan Earthquake in patients with cardiovascular disease - Report from the CHART-2 Study. *J Cardiol.* 2017;70:286-296.
36. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Comparable prognostic impact of BNP levels among HFpEF, Borderline HFpEF and HFrEF: a report from the CHART-2 Study. *Heart Vessels.* 2018;33:997-1007.

37. Oikawa T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Tsuji K, Onose T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic impact of statin intensity in heart failure patients with ischemic heart disease: A report from the CHART-2 Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7. pii: e007524.
38. Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Prognostic Impact of Atrial Fibrillation and New Risk Score of Its Onset in Patients at High Risk of Heart Failure - A Report From the CHART-2 Study. *Circ J.* 2017;81:185-194.
39. Oikawa T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Saga C, Ikeno Y, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Association between temporal changes in C-reactive protein levels and prognosis in patients with previous myocardial infarction - A report from the CHART-2 Study. *Int J Cardiol.* 2019;293:17-24.
40. Oikawa T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Increased risk of cancer death in patients with chronic heart failure with a special reference to inflammation-A report from the CHART-2 Study. *Int J Cardiol.* 2019;290:106-112.
41. Suzuki K, Oikawa T, Nochioka K, Miura M, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Elevated Serum Non-HDL (High-Density Lipoprotein) Cholesterol and Triglyceride Levels as Residual Risks for Myocardial Infarction Recurrence Under Statin Treatment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39:934-944.
42. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Abe R, Sato M, Aoyanagi H, Fujihashi T, Yamanaka S, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Conversion formula from B-type natriuretic peptide to N-terminal proBNP values in patients with cardiovascular diseases. *Int J Cardiol.* 2019;280:184-189.
43. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Tay WT, Claggett BL, Abe R, Oikawa T, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Sugimura K, Teng TK, Miyata S, Shimokawa H. The 3A3B score: The simple risk score for heart failure with preserved ejection fraction - A report from the CHART-2 Study. *Int J Cardiol.* 2019;284:42-49.
44. Hao K, Takahashi J, Sakata Y, Miyata S, Shiroto T, Nochioka K, Miura M, Oikawa T, Abe R, Sato M, Kasahara S, Aoyanagi H, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Prognostic impact of residual stenosis after percutaneous coronary intervention in patients with ischemic heart failure - A report from the CHART-2 study. *Int J Cardiol.* 2019;278:22-27.
45. Shiroto T, Sakata Y, Nochioka K, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Fujihashi T, Yamanaka S, Hayashi H, Miura M, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Clinical Benefits and Risks of Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation with Comorbidities -A report From the CHART-2 Study -. *Int J Cardiol.* 2020;299:160-168.
46. Tadaki S, Sakata Y, Miura Y, Nochioka K, Miura M, Miyata S, Asakura M, Shimada K, Yamamoto T, Fukumoto Y, Kadokami T, Yasuda S, Miura T, Ando SI, Yano M, Kitakaze M, Daida H, Shimokawa H. Factors limiting habitual exercise in patients with chronic heart failure: a multicenter prospective cohort study. *Heart Vessels.* 2020;35:655-664.
47. Aoyanagi H, Nochioka K, Sakata Y, Miura M, Shiroto T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Fujihashi T, Yamanaka S, Hayashi H, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Temporal changes in left ventricular ejection fraction and their prognostic impacts in patients with Stage B heart failure. *Int J Cardiol.* 2020;306:123-132.



48. Takada T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Fujihashi T, Yamanaka S, Suzuki K, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Risk of de-novo heart failure and competing risk in asymptomatic patients with structural heart diseases. *Int J Cardiol.* 2020;307:87-93.

## 8. 臨床疫学 -2 宮城 AMI 登録研究

「宮城県心筋梗塞対策協議会」は、昭和 54 年（1979 年）に当時の東北大学第一内科 故・瀧島 任名誉教授が発案し、宮城県の救急医療強化の一環として、緊急性が特に高い急性心筋梗塞症に対し適切に対処しその予後を改善することを目的に設立された。協議会が行ってきた宮城心筋梗塞登録研究<sup>1</sup>は、宮城県の主要循環器診療施設 43 病院が参加し、全県下で発症する急性心筋梗塞症例のほぼ全例を前向きに登録している点と、1979 年の開始から 2019 年で 40 年の長期間にわたり合計約 3 万例が登録され、現在も継続中である点の 2 点において全国的、世界的にもほとんど例が無いユニークな臨床疫学研究といえる。下川教授は、2005 年に東北大学循環器内科学講座教授就任後から、故・瀧島任名誉教授、白土邦男名誉教授に引き続き、3 代目会長として 15 年務められた。その間に積極的に論文発表を行い、わが国において一目置かれる急性冠症候群レジストリーとしての地位を確立した。以下、宮城 AMI 登録研究から発信されたエビデンスについて概説する。

### (1) 急性心筋梗塞の発症頻度の推移

本研究において、2008 年にまとめた過去 30 年間の急性心筋梗塞発症頻度の年次変化をみると、年齢調整後、1979 年には人口 10 万人あたり 7.4 人の発症率であったのに対し、2008 年には 27.0 人と 3.6 倍になっており、明らかに増加傾向を示している（図 1）。男女別にみると、男性患者においてその増加が著しく、1979 年には年間 18.7 人であったのに対し、2008 年には年間 46.4 人に増加していた。その一方で、女性は、1979 年には年間 4.2 人であったのが 2008 年には年間 9.6 人となっており、急性心筋梗塞の発症率の男女差については 30 年間を通じて男性が女性の約 3 倍と高値であった。国内の他の研究でも滋賀県高島町研究（1990～2001）<sup>2</sup>では男性 100.7 人、女性 35.7 人、新潟県長岡市研究（1994～1996）<sup>3</sup>では男性 41.9 人、女性 5.3 人といずれも男性の発症率が高値であり、本研究と同様の傾向が認められている。2017 年には 2008 年以降の動向も含め、年代別の AMI 発症率及び死亡率の動向について検討した。<sup>4</sup> 1985 年～2014 年の 30 年間で登録された AMI 患者 27,220 名（男/女；19,818/7,402 名）を対象として、年代別に 4 群（≤59 歳、60～69 歳、70 歳～79 歳、≥80 歳）に分けて 10 年毎（1985～1994 年、1995～2004 年、2005～2014 年）の AMI の発症率と死亡率の動向を検討したところ、男性における年齢調整 AMI 発症率（人/10 万人・年）は 1985 年の 45.0 から 1994 年の 71.2 へと有意な上昇を認めたが（ $P=0.001$ ）、それ以降は 2014 年の 68.1 までほぼ一定していた。一方で、女性においては 1985 年の 18.0 から 2004

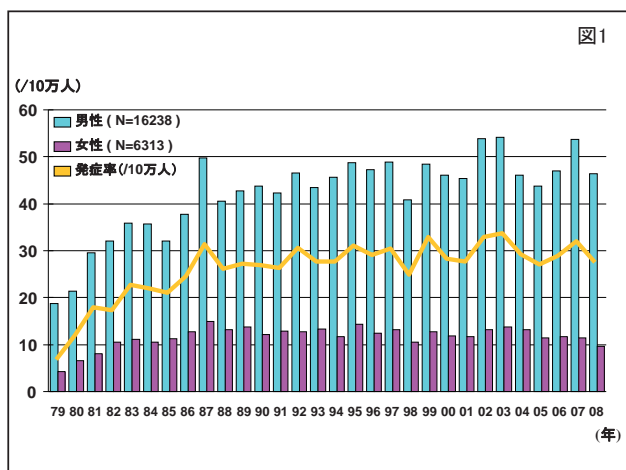


図 1 宮城県における急性心筋梗塞発症の推移（年齢調整後）

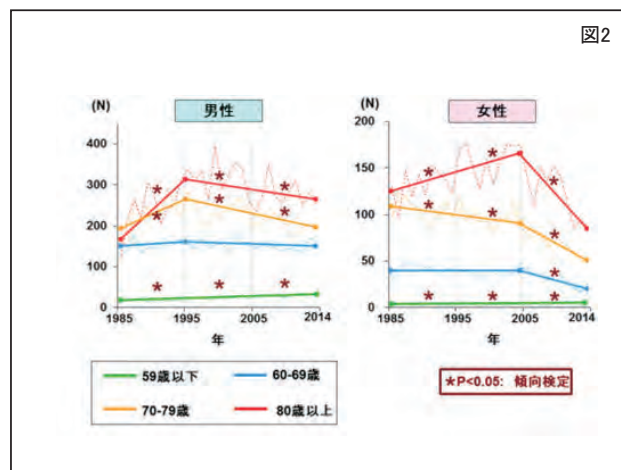


図 2 年齢調整急性心筋梗塞発症率の経年変化（左：男女合計、右：年代別）

年の17.7までほぼ横ばいで推移していたが、最近10年間では減少に転じ、2014年には12.2まで低下していた ( $P<0.001$ ) (図2)。さらに年代別に解析したところ、59歳以下の若年者においては男女ともにAMI発症率は30年間にわたって増加し続けていたが(傾向検定  $P<0.01$ )、その一方で70歳以上の高齢者においては男女ともに最近10年間でAMI発症率は減少に転じていた(傾向検定  $P<0.01$ ) (図2)。院内心臓死亡率においては男女ともに1985年からの20年間で著明な改善を認めものの、直近の10年間ではほぼ横ばいで推移しており、年代別の解析でも同様の傾向を認めた(傾向検定  $P<0.01$ ) (図3)。また、観察期間を通じて男性に比較して女性の院内心臓死亡率が約2倍高値である傾向は持続していた。2000年～2014年におけるAMIの救急医療の変化を検討したところ、AMI発症から来院までの時間の短縮や、急性期再灌流療法施行率の上昇といった救急医療体制のさらなる改善を認めた一方で、患者の高齢化や入院時におけるKillip分類2度以上の心不全合併率の増加といった患者背景の悪化を認めており、その結果として近年における院内心臓死亡率が横ばいで推移している可能性があることが示唆された。<sup>4</sup>

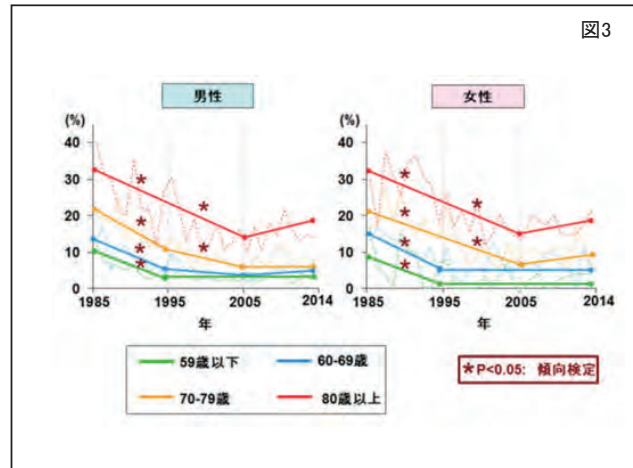


図3 年代別院内死亡率の経年変化

## (2) 高齢化と冠危険因子罹患率の変遷

過去30年間で我が国における急性心筋梗塞患者は高齢化している(図4)。特に女性では80歳以上の超高齢者患者の占める割合が近年40%を超えている。さらに宮城県内において、人口密度の高い仙台市内(都市部)とそれ以外の地域(郡部)で比較検討したところ、都市部・郡部ともに一般人口は高齢化し、それとともに急性心筋梗塞の発症頻度も増加していた。特に高齢化がより進行している郡部において、急性心筋梗塞発症頻度の増加が顕著であった。<sup>5</sup>

欧米諸国では、高血圧・脂質異常症・喫煙などの冠危険因子のコントロールに関する国家的な取り組みにより、急性心筋梗塞発症頻度は減少している。一方、我が国においては、生活スタイルの欧米化に伴い、血清コレステロール値の上昇や肥満の増加が報告されている。<sup>6</sup> 我々の研究でも、急性心筋梗塞患者の高血圧症・糖尿病・脂質異常症・喫煙などの冠危険因子の合併率は1998年以降増加傾向にあることが示されている(図5)。<sup>1</sup> 特に高血圧と高脂血症の合併率は都市部・

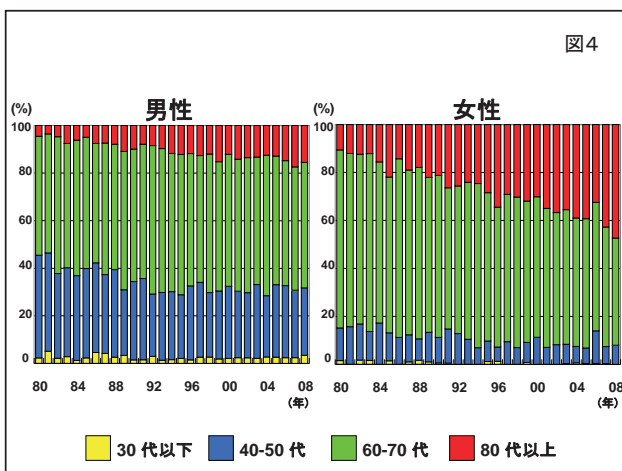


図4 急性心筋梗塞患者の年齢構成の推移

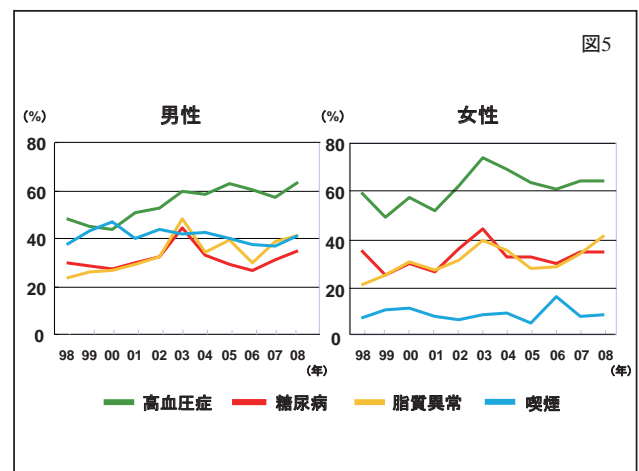


図5 急性心筋梗塞患者における冠危険因子の合併率の推移

郡部ともに増加しており、中でも郡部の64歳以下の若年男性における高脂血症合併率の増加が顕著であった。<sup>5</sup> 2000年に宮城県で行われた調査では都市部に比べ郡部の男性は有意に多い動物性脂肪を摂取しており、郡部における食生活の西洋化は都市部以上に急速で、冠危険因子に対する予防意識の低さを懸念させる結果であった。実際に、郡部の若年男性の急性心筋梗塞発症率の増加は他の年代、同年代の女性と比較しても最も急峻に増加しており、高脂血症合併率の顕著な増加と密接な関連があることが示唆された。<sup>5</sup>

### (3) 急性期治療の改善と男女差

急性心筋梗塞の治療は、再灌流療法の登場により大きく様変わりした。特に冠動脈インターベンション（PCI）の急性心筋梗塞急性期治療におけるインパクトは大きく、我が国においては、1990年代以降に急速に普及した。<sup>6</sup> 宮城県内においても、調査を開始した当初の再灌流療法施行率は約60%であり、その方法も血栓溶解療法が主体であった。しかし、冠動脈ステントが登場した1990年代半ば以降、プライマリーPCIによる血行再建術が急速に普及し、1992年に約20%であったPCIの施行率は近年では約80%にまで増加している（図6）。PCI施行の有無に関しては、

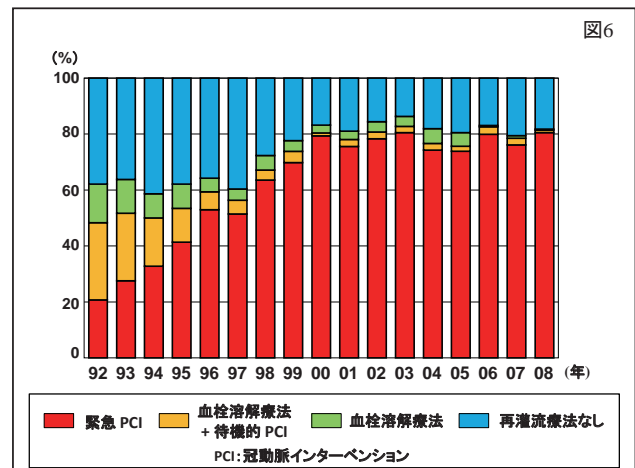


図6 急性心筋梗塞における急性期治療内容の変遷

年齢や他の合併症の問題等でPCIの適応とならなかった患者群も想定しなければならないが、院内死亡率は、PCI施行例が5.1%、未施行例では17.3%と、PCI施行例が1/3以下であった。<sup>1</sup> また、都市部と郡部との比較においては、最近10年間では、郡部においてPCIの施行率が上昇していた。<sup>7</sup> また、いずれの地域においても男性に比較して、女性のPCI施行率が10%低いという結果であった。<sup>7</sup> さらに、急性心筋梗塞の発症から2時間以内に入院する女性の割合は男性と比べて有意に低いことがわかった。<sup>1,5</sup> 男性と比較して女性の院内死亡率が高値である原因として、①発症時の年齢が高齢であること、②搬送・入院までに要する時間が長いこと、③心不全の既往や腎機能低下などの合併症を有する重症例が多いこと、④これらの結果として急性期のPCI施行率が低いことが考えられた。<sup>7</sup>

(文責 高橋 潤)

### 文献

1. Takii T, Yasuda S, Takahashi J, Ito K, Shiba N, Shirato K, Shimokawa H; MIYAGI-AMI Study Investigators. Trends in acute myocardial infarction incidence and mortality over 30 years in Japan: report from the MIYAGI-AMI Registry Study. *Circ J* 2010;74:93-100.
2. Rumana N, Kita Y, Turin TC, Murakami Y, Sugihara H, Morita Y, Tomioka N, Okayama A, Nakamura Y, Abbott RD, Ueshima H. Trend of increase in the incidence of acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima AMI Registry, 1990-2001. *Am J Epidemiol* 2008;167:1358-64.
3. Tanabe N, Saito R, Sato T, Hayashi S, Toyoshima H, Seki N, Miyanishi K, Izumi T, Suzuki H, Aizawa Y, Namekata T. Event rates of acute myocardial infarction and coronary deaths in Niigata and Nagaoka cities in Japan. *Circ J* 2003;67:40-5.

4. Cui Y, Hao K, Takahashi J, Miyata S, Shindo T, Nishimiya K, Kikuchi Y, Tsuburaya R, Matsumoto Y, Ito K, Sakata Y, Shimokawa H. Age-Specific Trends in the Incidence and In-Hospital Mortality of Acute Myocardial Infarction Over 30 Years in Japan -Report From the Miyagi AMI Registry Study. *Circ J*. 2017;81:520-528.
5. Hao K, Yasuda S, Takii T, Ito Y, Takahashi J, Ito K, Nakayama M, Shiba N, Fukumoto Y, Shimokawa H; MIYAGI-AMI Study Investigators. Urbanization, life style changes and the incidence/in-hospital mortality of acute myocardial infarction in Japan: report from the MIYAGI-AMI Registry Study. *Circ J* 2012;76:1136-44.
6. Okayama A, Ueshima H, Marmot M, Elliott P, Choudhury SR, Kita Y. Generational and regional differences in trends of mortality from ischemic heart disease in Japan from 1969 to 1992. *Am J Epidemiol* 2001;153:1191-8.
7. Hao K, Takahashi J, Ito K, Miyata S, Nihei T, Nishimiya K, Tsuburaya R, Matsumoto Y, Sakata Y, Yasuda S, Shimokawa H; MIYAGI-AMI Registry Study Investigators. Clinical characteristics of patients with acute myocardial infarction who did not undergo primary percutaneous coronary intervention- Report from the MIYAGI-AMI Registry Study. *Circ J*. 2015;79:2009-16.

## 9. 臨床疫学 -3 冠攣縮研究会

### (1) 冠攣縮研究会の設立の経緯と活動内容

冠攣縮研究会は、虚血性心疾患において極めて重要な病態のひとつである冠攣縮に関して、基礎的、臨床的見地から最先端の研究を行うことを目的として、下川宏明教授を代表として2006年4月に設立された。研究会は、日本心臓財団助成のもと、東北大学循環器内科に事務局を置き、運営されている。当初から参加施設を日本全国から広く募り研究会発足時は43施設であったが、年を経るごとに参加施設数は順調に増加し、2019年9月現在では国内85施設まで増え、研究会への参加に際して規定は特に設けていないため、参加施設は大学病院や国立循環器病研究センターといった教育研究機関から一般市中病院、そして個人クリニックと幅広い構成となっている。また、近年、海外で冠攣縮研究を精力的に行っている研究者からも当研究会の活動は注目されており、我々との共同研究を希望し冠攣縮研究会に参加している。海外参加施設は、イタリア、イギリス、ドイツ、オーストラリア、韓国の5か国6施設であり、いずれの施設も各国において循環器病学研究を牽引するリーディングホスピタルである。冠攣縮研究会では、例年3月の日本循環器学会総会ではファイヤーサイドセミナーを主催してきた。それらの定期的な会合において参加施設から興味深い冠攣縮に関する症例報告や研究が発表され、国内外の冠攣縮研究第一人者を招聘しての講演や最新トピックスに関するパネルディスカッションを通じて冠攣縮に関する最新の情報共有を図ってきた。さらに冠攣縮研究会では、オンラインデータベースシステムを用いた症例登録により多施設共同臨床研究を実施した。毎月1回施設毎の登録症例数をまとめたグラフを冠攣縮研究会メールマガジンで配信し、登録症例数の増加に役立った。

### (2) 冠攣縮研究会後ろ向き観察研究と前向き観察研究から得られた新たなエビデンス

#### 1) 冠攣縮と院外心停止<sup>1</sup>

後ろ向き観察研究では、1,429例の冠攣縮性狭心症例のうち、35例(2.4%)が院外心停止からの蘇生の既往を有していた。非院外心停止例との患者背景の比較では、院外心停止例は若年(年齢中央値58 vs. 66歳,  $P<0.001$ )で、冠攣縮誘発試験における左前下行枝の誘発率が高い(72 vs. 53%,  $P<0.05$ )という特徴があった。また生存解析では、5年間の複合心イベント発生率は非院外心停止例に比して著しく高率(28 vs. 8%,  $P<0.001$ )であり(図1)、Cox比例ハザードモデルによる多変量解析で、院外心停止の既往は冠攣縮性狭心症例において有意な予後関連因子(ハザード比3.27; 95%信頼区間1.37-7.85;  $P<0.01$ )であることが示された。

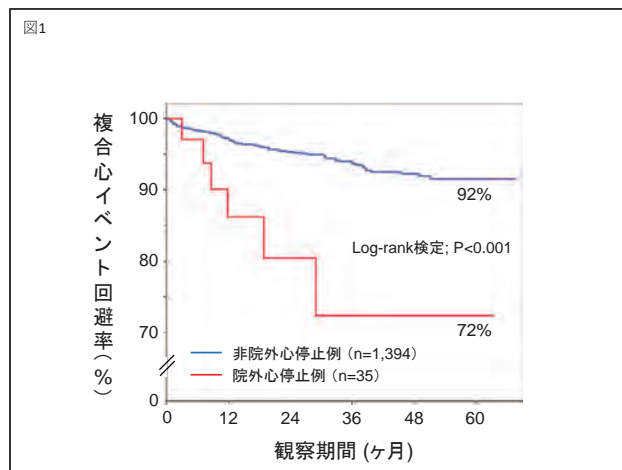


図1 冠攣縮性狭心症におけるハイリスク群である院外心停止既往例

#### 2) 冠攣縮誘発試験の検査所見及び不整脈合併症と予後との相関<sup>2</sup>

後ろ向き観察研究に登録され、冠攣縮誘発試験に基づいて新規に診断された1,244例の冠攣縮性狭心症症例を対象として、冠攣縮誘発試験の方法(アセチルコリン vs. エルゴノピン等)、誘発試験中の不整脈合併症の発生率とその患者背景、また誘発試験中の不整脈合併症や冠動脈造影所見と長期予後との相関などを解析した。我が国では誘発方法としてアセチルコリン負荷が約60%、エルゴノピン負荷が約40%で用いられていた。誘発試験中、不整脈合併症は約7%に認められ、心室頻拍(VT)、または心室細動(VF)の発生は約3%だった。患者背景の比較では、誘発試験

中の VT/VF は女性、アセチルコリン使用例、びまん性の右冠動脈スパズムを認める例に高率であった。誘発試験の際の冠攣縮誘発形態（びまん性+限局性）を呈する多枝攣縮が予後と関連するという新たな知見を得た。

### 3) 冠攣縮性狭心症における性差の検討<sup>3</sup>

冠攣縮研究会を通じて全国 47 施設より 2007 年 9 月から 2008 年 12 月までに登録された 1429 例の冠攣縮性狭心症患者を対象として男女間の臨床背景や予後を比較した。1429 例の登録患者は、男性 1090 例、女性 339 例で冠攣縮性狭心症は男性に多い傾向であった。臨床的特徴として男性では女性に比し若年（中央値 66 対 69 歳、 $P<0.001$ ）、喫煙率が高い（72 対 20%、 $P<0.001$ ）、心筋梗塞の既往（7 対 3%、 $P=0.003$ ）、冠動脈器質的狭窄（ $>50\%$ ）病変（16 対 9%、 $P=0.001$ ）、発作時の心電図で ST 上昇型が多い（21 対 11%、 $P<0.001$ ）という傾向を認めた。さらに、治療において、両性とも共通し 90% 以上の患者で Ca 拮抗薬が投薬されていたが、抗血小板薬の使用は男性患者に多かった（50 対 38%、 $P<0.001$ ）。予後に関して、5 年間の MACE（major adverse cardiac event）回避生存率は男女ともほぼ同率（91 対 94%、 $<0.001$ ）であったが、その危険因子は異なり、Cox ハザード比例モデルにおいて、男性では器質的狭窄病変や心筋梗塞の既往、女性では発作中の不整脈（心室頻拍や心室細動）が影響していた。本研究では、冠攣縮性狭心症において、男女間で臨床的な背景が異なる可能性が示唆された。今後、臨床現場においてこのような性差を意識した介入が期待される。

### 4) 冠攣縮リスクスコアの開発<sup>4</sup>

冠攣縮研究会の後ろ向き観察研究において冠攣縮性狭心症の予後と関連した、「院外心停止の既往」、「喫煙」、「安静時胸痛」、「器質的有意狭窄」、「多枝攣縮」、「発作時 ST 上昇」、「 $\beta$  遮断薬の使用」の 7 項目にそれぞれ重みづけを行い点数化し合計すると、その合計点が大きくなるほど将来心血管イベントを発生する可能性が高くなることが分かった（図 2）。この新たなリスクスコアは冠攣縮性狭心症診療の有用なツールとして今後実地臨床で広く使用されることが期待され、ガイドライン 2013 年改訂版にも記載された。

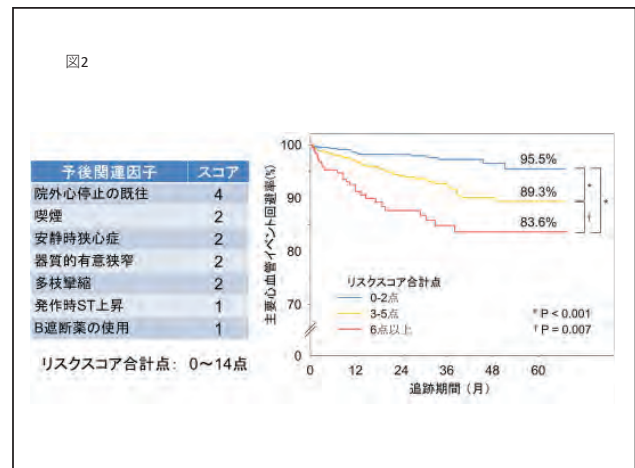


図 2 冠攣縮研究会リスクスコア

### 5) 冠攣縮性狭心症診療における硝酸薬の位置づけ<sup>5</sup>

冠攣縮研究会の後ろ向き観察研究において、冠攣縮狭心症患者における硝酸薬の長期予後に及ぼす影響をプロペンシティマッチング法、多変量 Cox モデルを用いて検討した。プロペンシティマッチング前後で、硝酸薬使用群と非使用群に長期予後の差は認めなかった。多変量 Cox モデルでは、複数の硝酸薬使用が心イベント発生と有意に関連していた。特にニコランジルとニトログリセリンの併用が不良な予後と有意な関連を示した。ニコランジルは中立的な予後効果が示唆された。

### 6) 冠攣縮性狭心症に関する国際多施設共同前向き登録研究<sup>6</sup>

2010 年 1 月から 2014 年 12 月までの間に国内外 42 施設から日本人 1460 症例、欧米人 201 症例の合計 1661 症例を登録し、その中の 1460 例について前向きに観察した。冠攣縮性狭心症患者の人種的な差異については未だ不明の点が多く、同じ診断基準で診断された欧米人患者と日本人患者の臨床像や長期予後を前向きに比較検討する研究はこれまでなく、非常に学術的意義の大きい研究となった。診断時の登録データでは日本人の方が男性の比率が高く、喫煙者の比率も高かつ

た。日本人の胸痛発作出現時間は、冠攣縮性狭心症に特徴的な夜間から早朝にかけて多かったのに対し、欧米人の胸痛発作に好発時間は認められず、終日発作が断続的に発生する症例が多かった。治療薬に関しては日本人では冠攣縮性狭心症治療の第一選択薬であるCa拮抗薬が全症例の96%で使用されていたのに対し、欧米人では86%にとどまり、代わって硝酸薬やスタチン、ACE阻害薬、β遮断薬の処方率が高いという特徴が認められた。また、長期予後に関しては、日本人に比して欧米人において冠攣縮発作による不安定狭心症入院や心臓死がより多く発生しており（図3）、冠攣縮研究会リスクスコア（JCSAリスクスコア）は、日本人のみならず欧米人においても長期予後を明確に予測できることが初めて明らかになった。

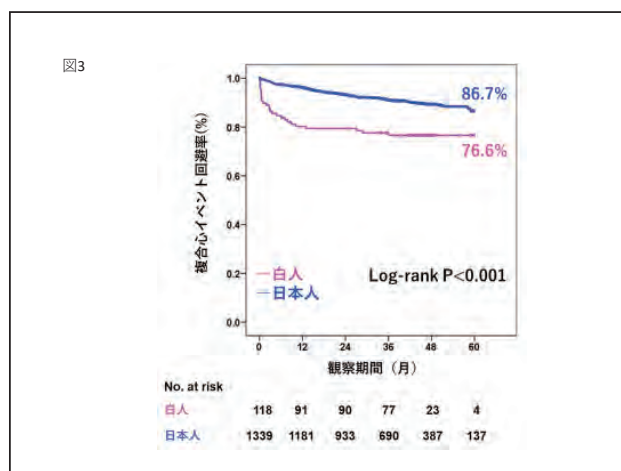


図3 冠攣縮性狭心症患者の予後の人種差

冠攣縮性狭心症は、院外心停止例や薬物治療抵抗例といった重症例の管理や治療、また人種差の検討などまだまだ未解決の課題も多く存在する。さらに、これまで欧米では器質的病変に基づく冠動脈疾患と比較して低頻度であると考えられてきたが、近年は急性冠症候群に關与する機能的異常のひとつとして冠攣縮が取り上げられるなど、海外の研究者の間でも関心が急速に高まって来ている。冠攣縮研究会はこれらの課題を一つ一つ解決するための活動・研究を今後も精力的に取り組んでいく。  
(文責 高橋 潤)

## 文献

1. Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H; Japanese Coronary Spasm Association. Clinical characteristics and long-term prognosis of vasospastic angina patients who survived out-of-hospital cardiac arrest: multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:295-302.
2. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H; Japanese Coronary Spasm Association. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: Multicentre Registry Study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J* 2013;34:258-67.
3. Kawana A, Takahashi J, Takagi Y, Yasuda S, Sakata Y, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H; Japanese Coronary Spasm Association. Gender differences in the clinical characteristics and outcomes of patients with vasospastic angina. *Circ J.* 2013;77:1267-74.



4. Takagi Y, Takahashi J, Yasuda S, Miyata S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H; Japanese Coronary Spasm Association. Prognostic stratification of patients with vasospastic angina: a comprehensive clinical risk score developed by the Japanese Coronary Spasm Association. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1144-53.
5. Takahashi J, Nihei T, Takagi Y, Miyata S, Odaka Y, Tsunoda R, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Momomura S, Yasuda S, Ogawa H, Shimokawa H; Japanese Coronary Spasm Association. Prognostic impact of chronic nitrate therapy in patients with vasospastic angina: multicentre registry study of the Japanese coronary spasm association. *Eur Heart J*. 2015;36:228-37.
6. Sato K, Takahashi J, Odaka Y, Suda A, Sueda S, Teragawa H, Ishii K, Kiyooka T, Hirayama A, Sumiyoshi T, Tanabe Y, Kimura K, Kaikita K, Ong P, Sechtem U, Camici PG, Kaski JC, Crea F, Beltrame JF, Shimokawa H; Japanese Coronary Spasm Association. Clinical characteristics and long-term prognosis of contemporary patients with vasospastic angina: Ethnic differences detected in an international comparative study. *Int J Cardiol*. 2019;291:13-18.

## 10. 国際誌における研究の紹介

## Leaders in Cardiovascular Science

## Hiroaki Shimokawa

## “Research Is a Hobby That Enhances My Life”

Susan Ince

How does a cardiologist end up conducting a randomized controlled trial on a possible dementia treatment, particularly one that uses an ultrasound device he developed?

For Hiroaki Shimokawa, MD, PhD, that surprising development is just one natural and exciting step in a career that began in basic research on coronary spasm and endothelial functions and gradually incorporated clinical research, applied engineering, and epidemiology as new questions emerged and opportunities presented themselves.

Shimokawa received his MD from Kyushu University Medical School in 1979, returning there for PhD studies after his internship. After several attempts, he developed the first animal (pig) model of coronary artery spasm.<sup>1</sup> At the time, there were conflicting theories about the pathogenesis of coronary spasm, and Shimokawa spent 1985 to 1988 with vascular biologist Paul Vanhoutte, MD, PhD, at the Mayo Clinic, investigating the role of endothelial dysfunction in animal models. During that time, they demonstrated the influence of diet,<sup>2</sup> endothelial regeneration,<sup>3</sup> hypercholesterolemia, and atherosclerosis<sup>4</sup> on endothelium-dependent relaxations in response to aggregating platelets and related vasoactive substances.

Since returning to Japan in 1989 and establishing an independent laboratory at Kyushu University and then Tohoku University, Shimokawa has been in the forefront of demonstrating the involvement of Rho-kinase in the pathogenesis of coronary artery spasm, atherosclerosis, reperfusion injury, hypertension, pulmonary hypertension, stroke, and heart failure.<sup>5–7</sup> Rho-kinase has become an important therapeutic target in cardiovascular medicine, and Shimokawa is currently conducting a randomized controlled trial of the Rho-kinase inhibitor fasudil in the treatment of intractable coronary spasm.

Shimokawa also continued basic research on endothelium-derived relaxing factors. In 2000, he found that a physiological concentration of hydrogen peroxide derived from the endothelium is an endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF),<sup>8</sup> relaxing underlying vascular smooth muscle by opening potassium channels, with its importance increasing as vessel size decreases.<sup>9</sup>

The identification of hydrogen peroxide as an EDHF was subsequently confirmed in animals and humans by many other groups, although the nature of EDHF appears to be heterogeneous. Shimokawa's work on EDHF is considered some of his most

important basic research to date: researchers who identified the first 2 major endothelium-derived relaxing factors—prostacyclin and nitric oxide (NO)—were awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine.

While treating patients with end-stage coronary artery disease and multiple comorbidities, Shimokawa became intrigued by the idea that noninvasive therapies could reach the heart and stimulate the body's capacity for self-repair. After hearing a report in 2001 that low-energy shock waves (SW) could stimulate endothelial cells to generate NO in vitro, he embarked on a decade-long effort to translate that basic research insight into a viable treatment. After further in vitro work, his team demonstrated that low-energy SW (≈10% of the energy density used for lithotripsy therapy) upregulate the expression of vascular endothelial growth factor, induce neovascularization, and

improve myocardial ischemia in a pig model.<sup>10</sup> The team then conducted an open trial followed by a placebo-controlled crossover study of the therapy in patients with severe coronary artery disease without indication for percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting. In both studies, the therapy improved symptoms, exercise capacity, and myocardial perfusion without complications.<sup>11</sup>

More recently, Shimokawa has found that therapy with low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) may provide an easier alternative to SW therapy for angina, potentially with far broader applications that include myocardial infarction, heart failure, and even dementia.

Shimokawa is currently professor and chair of the department of cardiovascular medicine at the Tohoku University Graduate School of Medicine in Sendai, Japan. He also directs Tohoku University Hospital's Clinical Research, Innovation, and Education Center, a highly active institute where professional staff support medical researchers at all stages of development,



Hiroaki Shimokawa

from seed research to large clinical trials. In 2017, the university founded the Big Data Medicine Center. Shimokawa also directs the center as it uses modern technologies to develop new basic, information, and clinical research.

“Unfortunately, basic research in Japan has been rapidly shrinking, and I hope that this unique approach will help activate basic cardiovascular research in the country,” said Shimokawa, who described the current situation as devastating in a 2017 review in *Circulation Research*.<sup>12</sup>

Among many awards, Shimokawa has received: the Jeffrey M. Hoeg Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Award of the American Heart Association in 2006; the Japan Medical Association Award in 2012; and the William Harvey Lecture Award of the European Society of Cardiology in 2014. Shimokawa has published in *Circulation Research* since 1984 and has been a senior consulting editor for the Journal since 2009.

### **Where Did You Spend Your Childhood? What Kind of Area Was It?**

I was born and spent my childhood in Chikugo City, Fukuoka Prefecture (Kyushu Island), Japan, which was (is) a typical rural area with rice paddies. Before I entered primary school at the age of 7, I spent all day outdoors—catching insects, fishing, and playing baseball. My mother was from a family of farmers and I enjoyed planting rice in the spring and reaping rice in the autumn at their home.

### **If I Had Met You Then, Would I Have Pegged You as a Budding Scientist or Doctor?**

No. I played all kinds of sports, including running track in junior high school for 3 years and playing football for 9 years during high school and medical college. I did well in school, but perhaps you would not have guessed I would become a researcher.

### **How Did You Get Interested in Cardiovascular Disease?**

When I was an elementary school student, my grandfather had a stroke. When my parents explained it to me, I was shocked to learn that blood vessels can be plugged or ruptured and thereafter I gradually became interested in cardiovascular diseases and stroke.

Later, during the Fukuoka Drought in 1978 to 1979 (for 287 days!) when I was in the last 2 years of medical school, I realized the importance of lifelines, including water, electricity, and gas. This experience convinced me just how important the cardiovascular system is in maintaining our body homeostasis. Indeed, we cannot live without the heart (or cardiovascular system) even if we have very sophisticated brain or immune system. At that point, I decided to become a cardiologist.

### **Did You Go Directly to Medical School From High School?**

Yes, I went directly to Kyushu University Medical School from high school, a typical course in Japan.

### **Tell Me About Your Mentor Akira Takeshita. What Did You Learn From Him?**

A year after I returned to Kyushu University from the Mayo Clinic in 1989, Dr Takeshita was appointed as professor and chairman of the Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University. He kindly and continuously supported me, giving me a chance to become a lecturer in 1992 and associate professor in 1995.

From him, I learned the importance of continuing my research even under difficult circumstances. Almost all young researchers face tough situations in their research life in terms of human relationships, academic conflict, and financial problem, etc. I am convinced how important it is to have a reliable and respectable mentor like Dr Takeshita to overcome such situations, and I always try to be a good mentor for young researchers in my laboratory and throughout Japan.

Both Drs Vanhoutte and Takeshita were honest, prudent, and faithful mentors. Unfortunately, Dr Takeshita died of cancer in 2009 at the age of 69. However, he lives in my heart, and I talk to him almost every day.

### **Did You Ever Have an Experiment or Theory That Completely Failed? What Happened? What Did You Learn From It?**

Like other researchers, a number of my experiments or theories have failed. I learned from them that it is important to discuss your findings with other researchers and colleagues in detail so you can make an early decision to stop or change your protocol. But one must never give up on research.

### **What Was the Biggest Sacrifice You Had to Make to Pursue Your Scientific Career?**

I do not think that I have sacrificed anything to pursue my scientific career because research is just my hobby that enhances my life. Research opens the way to unexplored territory, and I don't know of anything more exciting.

### **In Looking Back at American Heart Association Press Releases for Many Years, I Can't Find a Single Time When Research on Coronary Spasm Was Featured. Do You Think It Has Been an Underappreciated or Understudied Aspect of Heart Disease?**

Yes. There are 3 mechanisms involved in the pathogenesis of stable angina pectoris, including (1) atherosclerotic stenosis of epicardial coronary arteries, (2) epicardial coronary artery spasm, and (3) coronary microvascular dysfunction. Although the first mechanism is easily visualized by coronary angiography, the functional abnormalities of the second and third cannot be seen by routine coronary angiography alone. Because cardiologists and cardiac surgeons can only treat the first mechanism with stent and bypass surgery, most of them are not interested in the second and third mechanisms that I study. Thus, my research has not attracted much attention of western researchers/doctors until recently. However, many researchers in the United States and especially in Europe are now getting interested in the second and third mechanisms (functional coronary abnormalities) because 40% to 50% of patients still complain of chest pain after coronary stenting or bypass surgery.

### **How Did You Get Interested in Investigating the Possibility That SW Could Treat Angina? Clinically, Where Do Things Stand Now in Japan and Elsewhere As Far As Using This Approach?**

In 2001, when we organized the first annual scientific meeting of NO in Japan, an Italian group reported that low-energy SW could stimulate NO release from human endothelial cells in vitro. Because NO is known to promote angiogenesis, I got the idea to use low-energy SW to treat patients with severe angina. Since there was no SW company in Japan, I finally started to develop

extracorporeal cardiac SW therapy in collaboration with Storz Medical, a Swiss SW company that obtained CE mark approval to sell the product in the European Union in 2003. After confirming its efficacy and safety in a pig model, I conducted 2 clinical trials (open trial and then double-blind trial<sup>13</sup>) and finally obtained an official approval in Japan in 2010. To date, >10,000 patients have undergone cardiac SW therapy in >25 countries with good results.

### **Why Did You Switch Your Focus From SW to Ultrasound for Angiogenic Therapy?**

Partly because ultrasound is safer and easier to handle than SW and partly because Japan is good at ultrasound (compared with SW) and there are several major Japanese ultrasound companies. After 2 years of preliminary experiments, in collaboration with the Department of Technology at Tohoku University, I was able to identify the specific conditions of ultrasound (LIPUS) that stimulate NO release from endothelial cells in vitro and promote angiogenesis in pigs in vivo, levels which are different from those used in routine diagnosis but still within the safety level of ultrasound. Of course, I am not a physicist, but I was able to develop such a LIPUS machine in collaboration with a Japanese US company. Now, as a principal investigator, I am conducting a randomized controlled trial using LIPUS therapy in angina pectoris, which will be completed within the next year. Experimentally, we also demonstrated that the LIPUS therapy is effective and safe for the treatment of myocardial infarction<sup>14</sup> and heart failure.<sup>15</sup>

Even more interesting, I have recently confirmed that whole-brain LIPUS therapy is also effective and safe in mouse models of dementia (vascular dementia and Alzheimer disease).<sup>16</sup> Indeed, a circulatory disorder is the common underlying mechanism for both cardiovascular disease and dementia, which could be ameliorated by the LIPUS therapy. Supported by the Japanese government, I have just started a randomized controlled trial of the LIPUS therapy for the treatment of Alzheimer disease in Japan. The additional advantage of LIPUS therapy is that we do not need to worry about the blood-brain barrier, which seriously matters when we plan to use drugs or gene/cell therapies for patients with dementia. If the efficacy and safety of LIPUS therapy for dementia is confirmed, this should be great news for many patients with dementia and their families in the world.

### **You've Done Many Types of Research—Animal Models, Clinical Trials, Applied Engineering, Epidemiology, etc. How Important Is It for a Researcher to Have the Flexibility to Pursue Many Different Approaches to Important Questions?**

I started my research life with basic research on coronary spasm and endothelial functions, then added clinical research because I was (am) a cardiologist. I got involved in applied engineering because I felt a need to develop non- or less-invasive therapies to treat patients with coronary artery disease, and hopefully those with dementia. Once I became the chairman of the Department of Cardiovascular Medicine at Tohoku University, that position allowed me to start several epidemiological studies in collaboration with affiliated hospitals and many other universities in Japan and abroad. So, it was quite natural for me to add new types of research step-by-step in my career.

These multidisciplinary approaches have deepened my knowledge and allowed me to better understand the pathophysiology of cardiovascular disease. Importantly, the addition of new

types and methods of research has substantially promoted my research in a synergistic manner. For example, thanks to my basic research experience, I can see many invisible things from a single coronary angiogram, such as endothelial function, vascular smooth muscle function, and coronary microcirculation. I always try to be flexible to pursue many different approaches to research questions, and I advise young researchers to do the same.

### **How Did You Meet Your Wife? Have You Ever Collaborated?**

We met when we were both residents at Kyushu University Hospital, me in cardiology and my wife Hiroko in pediatric neurology. My wife went to the United States with me in 1985 and when we returned to Japan in 1989, she switched her focus to public health and got a job at the Fukuoka City Office. Almost 30 years have passed since then, and she is now the director of the Public Health Department of Sendai City. Theoretically, she could investigate the Tohoku University Hospital at any time if needed! We haven't collaborated on any research.

### **Do You Think Your Children Grew Up Thinking That Medical Research Was an Enjoyable Career?**

My son Tomonori is a hematologist and my daughter Eriko is training to be a pharmacist. My wife and I did not ask them to go into medicine, but they may have been influenced by us.

### **You Have Mentored Many Doctoral Students Who Have Gone on to Successful Careers. Why Is This Important to You?**

I believe that it is very, very important to raise young doctors/researchers for future medicine/medical research. Current medical diagnoses/treatments are all based on previous collaborative work by researchers and patients. I always tell doctoral students that 100 years ago, during World War I, pulmonary tuberculosis was a fatal disease, but now it is a completely curable disease thanks to chemotherapy. Many currently incurable diseases could be curable 100 years from now, but we are responsible for training the doctors and researchers to make that possible.

I am very pleased to see that young fellows are growing into established researchers, step-by-step, in my laboratory. Perhaps this feeling is similar to that of parents as our DNA is passed on to the next generation. In this sense, Dr Takeshita's DNA is definitely present in me, and both my DNA and Dr Takeshita's DNA will be inherited by the next generation.

### **What Do You Tell Young Researchers About How Hard They Must Work to Be Successful?**

In my experience, and generally speaking, I believe that researchers work hard to discover the facts, not to succeed. The many positions I hold resulted from my efforts but were never the goals of my efforts. So my advice to young researchers is simple: keep working to discover the facts and never give up. If you never give up, you will never fail.

### **How Hard Do You Work at This Stage of Your Career? What Is the Breakdown of Your Time Commitments?**

I think that I am a typical Japanese hard worker, going to work at 7:00 AM and going back home at around 9:00 PM. In terms of the percentage of my efforts, I would say research (including teaching PhD students) 40%, administration 40%, other teaching 10%, and clinical work 10%.

### What Do You See Ahead for the Next Few Years of Your Career? Anything You're Particularly Excited About?

I am now conducting 3 randomized controlled trials, including the separate LIPUS trials for angina pectoris and dementia, and the trial with a selective Rho-kinase inhibitor for intractable coronary spasm. I am particularly excited about the LIPUS trial for dementia. If LIPUS therapy is confirmed to be effective and safe, this new treatment would be a tremendous good news for patients with dementia and their families in the world.

### What Do You Like to Do Outside of Work?

I like to travel in Japan and abroad with my wife and to read books and listen to music, especially classical music. I watch football and occasionally run (mainly jog) near my home in the dry riverbed of the Hirose River. But I enjoy research and education more than my other hobbies.

### Have You Read Anything Recently That You Would Recommend?

I recently reread *Man's Search for Meaning*, by Viktor Frankl. This unrivaled book teaches us that our life has value in any situation. "It did not really matter what we expected from life, but rather what life expected from us." In the past, this notion from the book has helped me overcome difficult situations.

### What Would Surprise Readers to Learn About You?

Readers may be a little surprised that a cardiologist like me is going to start a clinical trial for dementia in collaboration with geriatricians. However, I am ready to do any research if it is scientifically exciting and meaningful for patients.

### Disclosures

None.

### References

- Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, Yamamoto H, Araki H, Nakamura M, Ishii Y, Tanaka K. Coronary artery spasm induced in atherosclerotic miniature swine. *Science*. 1983;221:560–562.
- Shimokawa H, Lam JY, Chesebro JH, Bowie EJ, Vanhoutte PM. Effects of dietary supplementation with cod-liver oil on endothelium-dependent responses in porcine coronary arteries. *Circulation*. 1987;76:898–905.
- Shimokawa H, Aarhus LL, Vanhoutte PM. Porcine coronary arteries with regenerated endothelium have a reduced endothelium-dependent responsiveness to aggregating platelets and serotonin. *Circ Res*. 1987;61:256–270.
- Shimokawa H, Vanhoutte PM. Impaired endothelium-dependent relaxation to aggregating platelets and related vasoactive substances in porcine coronary arteries in hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Circ Res*. 1989;64:900–914.
- Shimokawa H, Satoh K. 2015 ATVB Plenary Lecture: translational research on Rho-kinase in cardiovascular medicine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:1756–1769. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305353
- Shimokawa H, Sunamura S, Satoh K. RhoA/Rho-kinase in the cardiovascular system. *Circ Res*. 2016;118:352–366. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306532
- Shimokawa H. 2014 Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities—from bench to bedside. *Eur Heart J*. 2014;35:3180–3193. doi: 10.1093/eurheartj/ehu427
- Matoba T, Shimokawa H, Nakashima M, Hirakawa Y, Mukai Y, Hirano K, Kanaide H, Takeshita A. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in mice. *J Clin Invest*. 2000;106:1521–1530. doi: 10.1172/JCI10506
- Shimokawa H. Hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Pflügers Arch*. 2010;459:915–922. doi: 10.1007/s00424-010-0790-8
- Nishida T, Shimokawa H, Oikawa T, Uwatoku T, Abe K, Matsumoto Y, Kajihara N, Eto M, Matsuda T, Yasui H, Takeshita A, Sunagawa K. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation*. 2004;110:3055–3061. doi: 10.1161/01.CIR.0000148849.51177.97
- Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11:295–302. doi: 10.2165/11592760-000000000-00000
- Shimokawa H, Kikuchi N, Satoh K. Shrinking basic cardiovascular research in Japan: the tip of the iceberg. *Circ Res*. 2017;121:331–334. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310845
- Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, Shiroto T, Tsuburaya R, Aizawa K, Hao K, Fukumoto Y, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Yasuda S, Kuriyama S, Tsuji I, Shimokawa H. Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Circ J*. 2010;74:589–591.
- Shindo T, Ito K, Ogata T, et al. Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a mouse model of acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:1220–1229. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306477
- Ogata T, Ito K, Shindo T, Hatanaka K, Eguchi K, Kurosawa R, Kagaya Y, Monma Y, Ichijo S, Taki H, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates contractile dysfunction of pressure-overloaded heart in mice. *PLoS One*. 2017;12:e0185555. doi: 10.1371/journal.pone.0185555
- Eguchi K, Shindo T, Ito K, et al. Whole-brain low-intensity pulsed ultrasound therapy markedly improves cognitive dysfunctions in mouse models of dementia—Crucial roles of endothelial nitric oxide synthase [published online May 22, 2018]. *Brain Stimul*. doi: 10.1016/j.brs.2018.05.012. [https://www.brainstimjml.com/article/S1935-861X\(18\)30159-1/fulltext](https://www.brainstimjml.com/article/S1935-861X(18)30159-1/fulltext).

doi:10.1093/eurheartj/ehy212

## Pioneer in cardiology

# Hiroaki Shimokawa MD PhD



**In the latest of our series featuring pioneers in cardiology, Mark Nicholls speaks to Hiroaki Shimokawa, Professor and Chairman, Department of Cardiovascular Medicine at Tohoku University, Japan, about his career, research and innovative work**

A substantial portion of patients with coronary artery disease still complain of angina even after coronary intervention, suggesting involvement of coronary vasomotion abnormalities. Prof. Shimokawa at Tohoku University, Japan, has made a significant contribution to the understanding of the pathogenesis of coronary vasomotion abnormalities and endothelial dysfunctions over the last 35 years as a pioneer in this research field.

He has also led advances in the development of advanced non-invasive therapies with sound waves and epidemiological studies on heart failure, coronary vasospastic disorders, and acute myocardial infarction. That has included identifying that Rho-kinase, a molecular switch for vascular smooth muscle cell (VSMC) contraction, plays a key role in the molecular mechanisms of the spasm and also demonstrating for the first time that physiological concentration of endothelium-derived hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) is an endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF).

Born in 1954, he grew up in the Fukuoka prefecture of Kyushu Island in Japan where his father Keiichiro was an engineer and his mother Shizuko a junior high school teacher. The first person in his family to become a medical doctor, he was followed by his younger brother Toshihiro, who became a surgeon. Hiroaki Shimokawa, who is Professor and Chairman, Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, recalled how his interest in a career in cardiology and science was stimulated through two quite different life experiences.

'First, when I was an elementary school student, my grandfather was recuperating at home from a stroke', he said. 'My parents explained to

me about stroke, and I was shocked to learn that blood vessels can be plugged and/or ruptured. After that, I gradually became interested in cerebral and cardiovascular diseases. Secondly, in 1978, when I was in the last grade of medical school, I experienced the Fukuoka Drought, in which water was supplied only for 1–2 h a day. At that time, I was wondering which way I should go, stroke specialist or cardiologist. This unexpected experience convinced me about the importance of the cardiovascular system, the heart and blood vessels (water supply), to maintain homeostasis (civil life), and I decided to become a cardiologist'.

He graduated from Kyushu University in 1979 and obtained his MD degree, before undergoing his medical training at Kyushu University Hospital and Kyushu Welfare and Pension Hospital. Later, in 1985, he went to study endothelial functions at Mayo Clinic under the guidance of Professor Paul M. Vanhoutte. The two main mentors in his scientific and professional life were Professor Akira Takeshita (Kyushu University) and Paul Vanhoutte (Mayo Clinic). 'From Takeshita, I learned the importance to continue research based on my belief even under any difficult situations, and from Vanhoutte, I learned the pleasure of research where we can discover unknown facts and contribute to society', he said.

Over the past four decades, Hiroaki Shimokawa's research interests have covered four main areas: coronary artery spasm and coronary microvascular dysfunction; endothelial functions; development of non-invasive advanced therapies using ultrasound; and epidemiological studies on heart failure, vasospastic coronary disorders, and acute myocardial infarction.



Medical campus Tohoku University



Dept of Cardiovascular Medicine, Tohoku University

That research has 'evolved step by step' since 1981 when he finished internship and started research on coronary artery spasm, as the prevalence of spasm is high in the Japanese population. 'After many failures, I finally succeeded in developing an animal model of the spasm in pigs, in 1983', he said. 'For 37 years since then, as the first research theme, I have been studying coronary spasm and coronary microvascular dysfunction in animals and humans'.

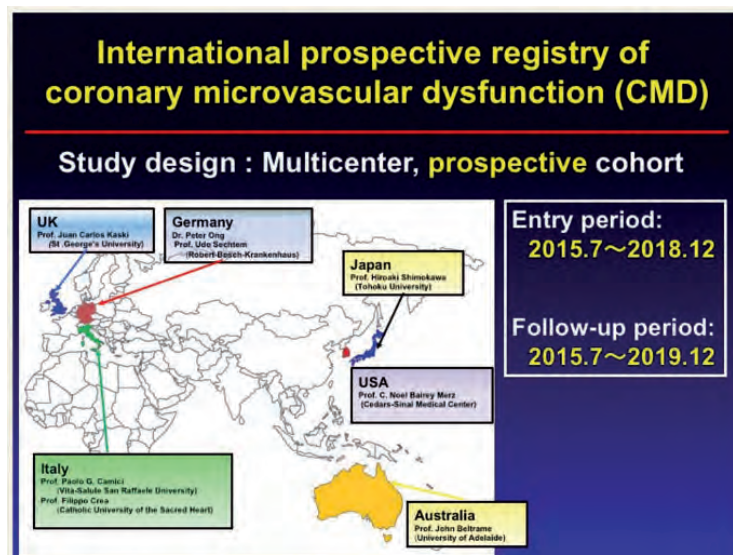
Since his time at Mayo Clinic studying endothelial function, especially endothelium-derived relaxing factors, he has been studying endothelial functions/dysfunctions as the second theme of his research. On returning to Japan from America, he also became interested in developing non-invasive therapies using sound waves after seeing a rapid increase in the number of elderly patients with severe angina without indication for PCI or CABG, and since 2001, this has been a third theme of his research.

And following his appointment as Professor and Chairman of Tohoku University in 2005, he began several epidemiological studies on heart failure, coronary vasospastic disorders, and acute myocardial infarction as the fourth theme of research.

He succeeded in developing two animal models of coronary spasm in pigs; experimental atherosclerosis with balloon endothelial injury and high-cholesterol feeding<sup>1</sup> and experimental coronary inflammation with long-term adventitial treatment with an inflammatory cytokine.<sup>2</sup>

'In those models, I identified that Rho-kinase, a molecular switch for VSMC contraction, plays a key role in the molecular mechanisms of the spasm.<sup>3</sup> I subsequently performed a series of experimental and clinical studies, demonstrating that Rho-kinase also plays a key role in the pathogenesis of atherosclerosis in addition to vasospasm.<sup>4,5</sup> I also demonstrated that activated Rho-kinase plays an important role in the pathogenesis of microvascular angina (MVA), which is a third type of angina frequently noted in post-menopausal women, an important topic in gender-specific medicine.<sup>4,5</sup> Currently, several pharmaceutical companies are developing selective Rho-kinase inhibitors and one of the major indications is MVA'.

Prof. Shimokawa said that although it is widely known that nitric oxide (NO) plays a major role in relatively large arteries and the importance of EDHF increases as the vessel size decreases, the nature



of EDHF remained to be identified for a long time since the first report of its existence in 1988. He noted some similarities between NO and EDHF in terms of susceptibility to risk factors and improved responses to some drugs and hypothesized that EDHF may be a reactive oxygen species derived from endothelial NO synthase (eNOS). By testing this hypothesis with eNOS-deficient mice, he demonstrated for the first time in 2000 that physiological concentration of hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) derived from eNOS is an EDHF.<sup>4,6,7</sup> His  $H_2O_2$ /EDHF theory was subsequently confirmed in humans by his group and in other animals by other research groups.

'Many people still believe that (i) is the only mechanism because (ii) and (iii) cannot be visualized by simple coronary angiography. However, since the strategy to treat (i) alone (e.g. PCI) failed to fully improve symptoms and long-term prognosis of ischaemic heart disease patients, the importance of (ii) and (iii) has been emerging. Indeed, even after successful intervention with stents, 30–40% patients still experience chest pain, which is the case not only in Japan but also worldwide. For this reason, the prevalence of coronary vasospastic disorders is now considered higher, even in western countries than ever before'.

He said: 'The important point of this theory is that we definitely need a low and physiological concentration of reactive oxygen species (e.g.  $H_2O_2$ ) to maintain cardiovascular homeostasis, although they are widely and simply believed to be harmful for oxidative stress'.

Another area of his work is in applying advances in biomedical engineering to cardiovascular medicine. From about 2000, he realized a need to develop non-invasive therapy with sound waves to treat patients with severe angina pectoris who do not have indications for PCI or CABG. He studied how low-energy shock wave (SW) could stimulate endothelial cells to generate NO *in vitro*.

'Since NO is known to exert effective angiogenic effects, I had the idea to use low-energy SW to stimulate the heart to generate NO for the treatment of severe angina'.

Working with a Swiss SW company, he developed a SW machine and confirmed its efficacy and safety in patients with severe angina pectoris through animal models and clinical trials.<sup>8,9</sup> 'Based on these positive results, our cardiac SW therapy (CSWT) was approved as an advanced therapy by the Japanese government in Japan and also for CE mark in Europe. Since then, CSWT has been used to treat more than 10 000 patients with severe angina in 25 countries with good effectiveness and acceptable safety'.

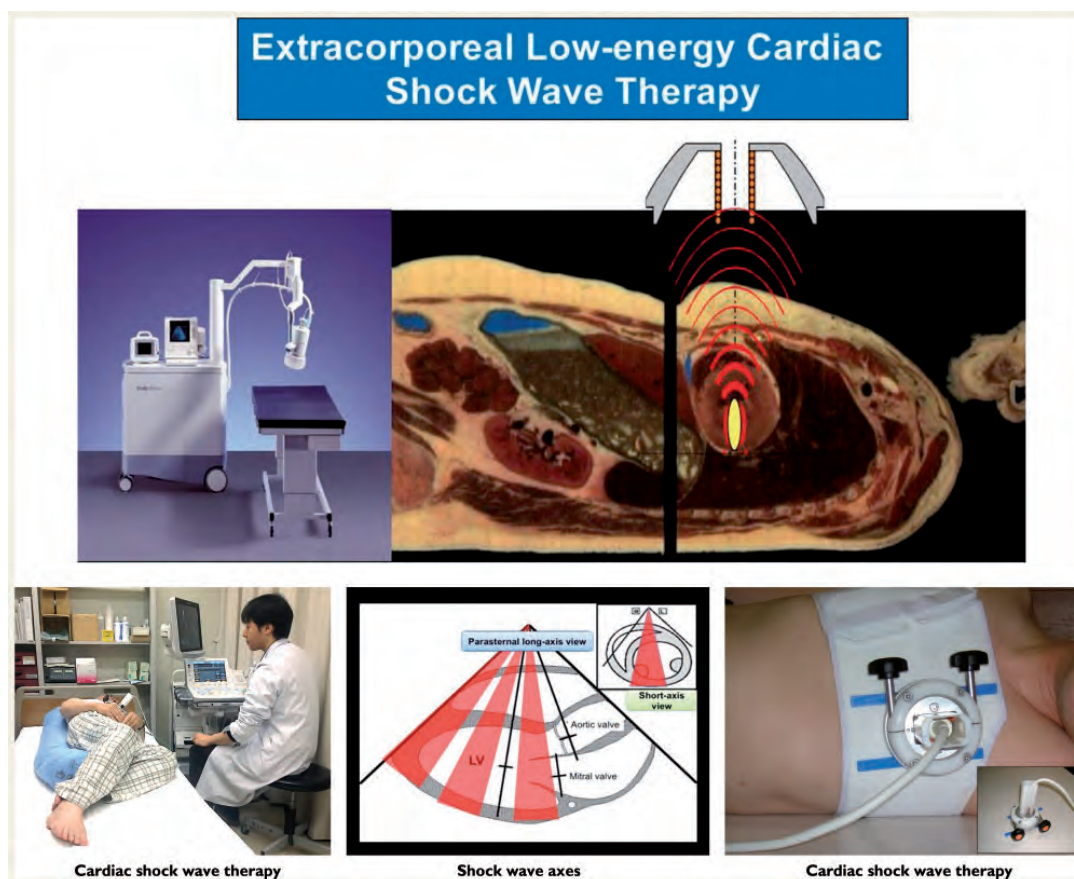
He followed that by examining whether low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) could reproduce the effects of SW because LIPUS

could be safer than SW (although both are safe at lower levels) and requires shorter treatment time than CSWT (point-to-point treatment by SW vs. cross-sectional treatment by LIPUS). After 3 years of preliminary experiments, his team identified the specific condition of LIPUS, with which they could reproduce the effects of SW.<sup>10</sup> He is now conducting an investigator-initiated double-blind, placebo-controlled trial in Japan in collaboration with 10 university hospitals.

Shimokawa said: 'These exciting findings with sound wave therapies (SW and LIPUS) indicate that there are substantial self-repairing capacities left in our body, which could be effectively activated by appropriate physical stimuli. My approach to use self-repairing capacities with sound wave is in huge contrast to cell or gene therapies, in which exogenous materials (even iPS cells) are used for treatment'.

With a translation focus at the forefront of his research, and also homing in on areas the researcher cannot always see.

'What you can see (e.g. coronary angiography, imaging data, laboratory data) is not everything, and rather what you cannot see (e.g. coronary spasm, coronary microcirculation, endothelial functions, sound waves) may be more important than what you can see', he said.





He sees his work on Rho-kinase (coronary spasm and coronary microvascular dysfunction) as the most important, although he expects his work with sound waves will also become more important worldwide over the next decade. In terms of how this has advanced the field within cardiology, Shimokawa suggests that in addition to coronary atherosclerosis (Type 1 angina), more attention should be paid to vasospastic angina (VSA, Type 2 angina) and MVA (Type 3 angina).

'Rho-kinase plays an important role in the pathogenesis of both VSA and MVA', he continued. 'Thus, Rho-kinase should be an important therapeutic target in cardiovascular medicine and of drug development as well. Non-invasive therapies with sound waves (CSWT and LIPUS therapy) are also important. We have self-repairing capacities unused in our body and appropriate physical stimuli can activate these capacities. It seems that these non-invasive therapies with sound waves are effective not only for the heart but also for other organs. I believe that these therapies should be developed in the global super-aging society as they are non-invasive in nature and markedly reduce medical costs as well'.

For his long-time basic, clinical, and translational research, Shimokawa received many awards, including Jeffrey M. Hoeg Award of the American Heart Association in 2006, Japan Medical Association Award in 2012, and William Harvey Lecture Award of the European Society of Cardiology in 2014. He is the President of Japanese Association for Gender-specific Medicine; vice president of the Japanese College of Angiology; a board member of the Japanese Circulation Society, Japanese Society of Internal Medicine, and Japanese Heart Failure Society; and an Associate Editor of the *European Heart Journal* representing the Asia region and the Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; a Senior Consulting Editor of the

Circulation Research; and a Senior Guest Editor of the *International Journal of Cardiology*. He also serves as the director of the Clinical Research, Innovation and Education Centre, Tohoku University Hospital, one of the most active clinical research institutes in Japan.

Away from medicine, his hobbies are reading books (especially historical novels), music, and sport.

While proud of his research, Professor Shimokawa takes great pride in the fact that over the last 25 years, he has supervised ~100 doctoral students for their PhD thesis study, with 82 of them winning more than 200 young investigator awards of major academic societies.

Advice he gives to young researchers is to select an original theme of research, pick good mentors, and continue research despite any difficult situations that arise.

'Future medical research and practice will depend on the achievements of the young generation', he added. 'I am very proud of their achievements and look forward to their progress as a cardiologist and cardiovascular researcher'.



**Conflict of interest:** none declared.

## References

References are available as [supplementary material](#) at *European Heart Journal* online.



## II. 研究業績



## 下川宏明 研究業績

## I. 原著（和文原著はCD-ROMに収録）

## ＜英文原著＞

## 1983年

1. Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, Yamamoto H, Araki H, Nakamura M, Ishii Y, Tanaka K: Coronary artery spasm induced in atherosclerotic miniature swine. *Science*. 1983;221:560-562.

## 1984年

2. Yamamoto H, Tomoike H, Shimokawa H, Nabeyama S, Nakamura M: Development of collateral function with repetitive coronary occlusion in a canine model reduces myocardial reactive hyperemia in the absence of significant coronary stenosis. *Circ Res*. 1984;55:623-632.
3. Noguchi K, Tomoike H, Kawachi Y, Nabeyama S, Shimokawa H, Maruoka Y, Nakamura M: Effects of trapidil and nitroglycerin on coronary circulation in conscious dogs. *Arzneim Forsch*. 1984;34:872-876.

## 1985年

4. Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, Yamamoto H, Nakamura M: Histamine-induced spasm not significantly modulated by prostanoids in a swine model of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:321-327.
5. Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, Yamamoto H, Ishii Y, Tanaka K, Nakamura M: Coronary artery spasm induced in miniature swine: angiographic evidence and relation to coronary atherosclerosis. *Am Heart J*. 1985;110:300-310.

## 1986年

6. Shimokawa H, Toyoda K, Matsumoto T, Nakamura M: Human leukocyte antigen and coronary artery spasm. *Int J Cardiol*. 1986;12:362-365.

## 1987年

7. Shimokawa H, Okamatsu S, Taira Y, Nakamura M: Cimetidine induces coronary artery spasm in patients with vasospastic angina. *Can J Cardiol*. 1987;3:177-182.
8. Shimokawa H, Aarhus LL, Vanhoutte PM: Porcine coronary arteries with regenerated endothelium have a reduced endothelium-dependent responsiveness to aggregating platelets and serotonin. *Circ Res*. 1987;61:256-270.
9. Shimokawa H, Lam JYT, Chesebro JH, Bowie EJW, Vanhoutte PM: Effects of dietary supplementation with cod-liver oil on endothelium-dependent responses in porcine coronary arteries. *Circulation*. 1987;76:898-905.
10. Nabeyama S, Tomoike H, Hisano K, Shimokawa H, Inoue K, Nakamura M: Collateral function modified by glyceryl trinitrate and dipyridamole during coronary occlusion in conscious dogs. *Cardiovasc Res*. 1987;21:177-187.

## 1988年

11. Shimokawa H, Nagasawa K, Irie T, Egashira S, Egashira K, Sagara T, Kikuchi Y, Nakamura M: Clinical characteristics and long-term prognosis of patients with variant angina. A Comparative study between western and Japanese populations. *Int J Cardiol*. 1988;18:331-349.

12. Shimokawa H, Kim P, Vanhoutte PM: Endothelium-dependent relaxation to aggregating platelets in isolated basilar arteries of control and hypercholesterolemic pigs. *Circ Res*. 1988;63:604-612.
13. Shimokawa H, Aarhus LL, Vanhoutte PM: Dietary  $\omega$ 3 polyunsaturated fatty acids augment endothelium-dependent relaxation to bradykinin in porcine coronary microvessels. *Br J Pharmacol*. 1988;95:1191-1196.
14. Shimokawa H, Flavahan NA, Lorenz RR, Vanhoutte PM: Prostacyclin releases endothelium-derived relaxing factor and potentiates its action in porcine coronary arteries. *Br J Pharmacol*. 1988;95:1197-1203.

## 1989 年

15. Shimokawa H, Vanhoutte PM: Dietary cod-liver oil improves endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemic and atherosclerotic porcine coronary arteries. *Circulation*. 1989;78:1421-1430.
16. Flavahan NA, Shimokawa H, Vanhoutte PM: Pertussis toxin inhibits endothelium-dependent relaxation to certain agonists in porcine coronary arteries. *J Physiol*. 1989;408:549-560.
17. Shimokawa H, Vanhoutte PM: Dietary  $\omega$ 3 fatty acids and endothelium-dependent relaxations in porcine coronary arteries. *Am J Physiol*. 1989;256:H968-H973.
18. Shimokawa H, Vanhoutte PM: Impaired endothelium-dependent relaxation to aggregating platelets and related vasoactive substances in hypercholesterolemia and in atherosclerosis. *Circ Res*. 1989;64:900-914.
19. Shimokawa H, Vanhoutte PM: Hypercholesterolemia causes generalized impairment of endothelium-dependent relaxation to aggregating platelets in porcine arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:1402-1408.
20. Shimokawa H, Flavahan NA, Vanhoutte PM: Natural course of the impairment of endothelium-dependent relaxation after balloon endothelium-removal in porcine coronary arteries. Possible dysfunction of a pertussis toxin-sensitive G-protein. *Circ Res*. 1989;65:740-753.
21. Komori K, Shimokawa H, Vanhoutte PM: Endothelium-dependent relaxation to aggregating platelets in porcine femoral veins and its modulation by diets. *Circulation*. 1989;80:401-409.
22. Komori K, Shimokawa H, Vanhoutte PM: Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxations to aggregating platelets in porcine iliac arteries. *J Vasc Surg*. 1989;10:318-325.
23. Shimokawa H, Flavahan NA, Shepherd JT, Vanhoutte PM: Endothelium-dependent inhibition of ergonovine-induced contraction is impaired in porcine coronary arteries with regenerated endothelium. *Circulation*. 1989;80:643-650

## 1991 年

24. Shimokawa H, Flavahan NA, Vanhoutte PM: Loss of endothelial pertussis toxin-sensitive G-protein function in atherosclerotic porcine coronary arteries. *Circulation*. 1991;83:652-660.
25. Shimokawa H, Vanhoutte PM: Angiographic demonstration of hyperconstriction induced by serotonin and aggregating platelets in porcine coronary arteries with regenerated endothelium. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:1197-1202.
26. Flavahan NA, Shimokawa H, Vanhoutte PM: Inhibition of endothelium-dependent relaxation by phorbol myristate acetate in canine coronary arteries. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991;256:50-55.
27. Zellers TM, Shimokawa H, Yuninger J, Vanhoutte PM: Heterogeneity of endothelium-dependent and endothelium-independent responses to aggregating platelets in porcine pulmonary arteries. *Circ Res*. 1991;68:1437-1445.

## 1992年

28. Kim P, Shimokawa H, Vanhoutte PM: Dietary  $\omega$ 3 fatty acids and endothelium-dependent responses in porcine cerebral arteries. *Stroke*. 1992;23:407-413.

## 1993年

29. Tashiro H, Shimokawa H, Koyanagi S, Takeshita A: Clinical characteristics of patients with spontaneous remission of variant angina. *Jpn Circ J*. 1993;57:117-122.
30. Tsutsui M, Shimokawa H, Yoshihara S, Sobashima A, Hayashida K, Higuchi S, Yamamoto K, Matsuguchi T, Okamatsu S: Intracellular magnesium deficiency in acute myocardial infarction. *Jpn Heart J*. 1993;34:391-401.
31. Tagawa H, Tomoike H, Mitsuoka W, Satoh T, Kuga T, Shimokawa H, Nakamura M, Takeshita A: Hyperreactivity of aortic smooth muscle to serotonin is related to the presence of atheroma in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Cardiovasc Res*. 1993;27:2164-2169.

## 1994年

32. Ito A, Shimokawa H, Nakaike R, Fukai T, Sakata M, Takayanagi T, Egashira K, Takeshita A: Role of protein kinase C-mediated pathway in the pathogenesis of coronary artery spasm in a swine model. *Circulation*. 1994;90:2425-2433.
33. Tsutsui M, Shimokawa H, Tanaka S, Kuwaoka I, Hase K, Nogami N, Nakanishi K, Okamatsu S: Endothelial Gi protein in human coronary arteries. *Eur Heart J*. 1994;15:1261-1266.
34. Akatsuka Y, Egashira K, Katsuda Y, Narishige T, Ueno H, Shimokawa H, Takeshita A: ATP-sensitive potassium channels are involved in adenosine A2 receptor mediated coronary vasodilation in dogs. *Cardiovasc Res*. 1994;28:2519-2524.
35. Tanaka T, Nakahara K, Kato N, Imai T, Yamazaki T, Tomita H, Shimokawa H, Matsuhashi T, Sato N, Matsui M, Kihira S, Shimizu A, Sano T, Haneda N, Kino M, Miyakita Y, Matsuoka R, Nagai R, Yazaki Y, Nakamura Y: Genetic linkage analysis of Romano-Ward syndrome (RWS) in 13 Japanese families. *Hum Genet*. 1994;94:380-384.

## 1995年

36. Kuga T, Ohara Y, Shimokawa H, Ibayashi S, Tomoike H, Takeshita A: Inhibitory effects of aspirin on coronary hyperreactivity to autacoids following arterial balloon injury in miniature pigs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;25:273-281.
37. Nakaike R, Shimokawa H, Yasutake H, Sumimoto H, Ito A, Numaguchi K, Egashira K, Takeshige K, Takeshita A: Effects of L-arginine analogues on vasomotion of isolated porcine coronary arteries. *Am J Physiol*. 1995;268:H1966-H1972.
38. Tashiro H, Shimokawa H, Yamamoto K, Nagano M, Momohara M, Muramatsu K, Takeshita A: Monocyte-related cytokines in acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1995;130:446-452.
39. Kuga T, Egashira K, Mohri M, Tsutsui H, Harasawa Y, Urabe Y, Ando S, Shimokawa H, Takeshita A: Bradykinin-induced vasodilation is impaired at the atherosclerotic site but is preserved at the spastic site of human coronary arteries in vivo. *Circulation*. 1995;92:183-189.
40. Shimokawa H, Nakaike R, Takeshita A: Significance of defective endothelial signal transduction in impaired endothelium-dependent relaxation in atherosclerosis. *Gerontology*. 1995;41 (suppl 1):28-33.
41. Ito A, Shimokawa H, Kadokami T, Fukumoto Y, Owada MK, Shiraishi T, Nakaike R, Takayanagi T, Egashira K, Takeshita A: Tyrosine kinase inhibitor suppresses coronary arteriosclerotic changes and vasospastic responses induced by chronic treatment with interleukin-1 $\beta$  in pigs in vivo. *J Clin Invest*. 1995;96:1288-1294.

42. Katsuda Y, Egashira K, Akatsuka Y, Narishige T, Ueno H, Arai Y, Takayanagi T, Shimokawa H, Takeshita A: Glibenclamide, a selective inhibitor of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels, attenuates metabolic coronary vasodilatation induced by pacing tachycardia in dogs. *Circulation*. 1995;92:511-517.
43. Fukai T, Egashira K, Numaguchi K, Hata H, Takahashi T, Kasuya H, Sakata M, Shimokawa H, Takeshita A: Endothelin-1 is not involved in serotonin-induced coronary spasm in a swine model. *Cardiovasc Res*. 1995;30:193-199.
44. Katsuda Y, Egashira K, Akatsuka Y, Narishige T, Shimokawa H, Takeshita A: Endothelium-derived nitric oxide does not modulate metabolic coronary vasodilation induced by tachycardia in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;26:437-444.
45. Ito A, Egashira K, Kadokami T, Fukumoto Y, Takayanagi T, Nakaike R, Shimokawa H, Takeshita A. Chronic inhibition of endothelium-derived nitric oxide synthesis causes coronary microvascular structural changes and hyperreactivity to serotonin in pigs. *Circulation*. 1995;92:2636-2644.
46. Numaguchi K, Egashira K, Takemoto M, Kadokami T, Shimokawa H, Sueishi K, Takeshita A. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis causes coronary microvascular remodeling in rats. *Hypertension*. 1995;26:957-962.

## 1996年

47. Shimokawa H, Ito A, Fukumoto Y, Kadokami T, Nakaike R, Sakata M, Takayanagi T, Egashira K, Takeshita A. Chronic treatment with interleukin-1  $\beta$  induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo. The role of platelet-derived growth factor. *J Clin Invest*. 1996;97:769-776.
48. Shimokawa H, Tsutsui M, Mizuki T, Hase K, Kuwaoka I, Nogami N, Okamatsu S, Nakanishi K. Endothelial Gi protein expression is markedly low in human coronary microvessels. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996;27:297-302.
49. Tsutusi M, Shimokawa H, Tanaka S, Yoshihara S, Higuchi S, Matsuguchi T, Okamatsu S. Granulocyte activation in restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Jpn Circ J*. 1996;60:27-34.
50. Tsutsui M, Shimokawa H, Higuchi S, Yoshihara S, Hayashida K, Sobashima A, Kuga T, Matsuguchi T, Okamatsu S. Effect of cilostazol, a novel anti-platelet drug, on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Jpn Circ J*. 1996;60:207-215.
51. Numaguchi K, Shimokawa H, Nakaike R, Egashira K, Takeshita A. Protein kinase C inhibitors prevent endothelial dysfunction after myocardial ischemia/reperfusion in rats. *Am J Physiol*. 1996;270:H1634-H1639.
52. Numaguchi K, Egashira K, Sakata M, Shimokawa H, Takeshita A. Coronary vascular ATP-sensitive potassium channels are activated to a greater extent in spontaneously hypertensive rats than in Wister-Kyoto rats. *J Hypertens*. 1996;14:183-189.
53. Nakaike R, Shimokawa H, Owada MK, Tokunaga O, Yasutake H, Kishimoto T, Imada C, Shiraishi T, Egashira K, Takeshita A. Vanadate causes the synthesis of endothelium-derived nitric oxide via pertussis toxin-sensitive G-protein in pigs. *Am J Physiol*. 1996;271:H296-H302.
54. Kadokami T, Shimokawa H, Fukumoto Y, Ito A, Takayanagi T, Egashira K, Takeshita A. Coronary artery spasm does not depend on the intracellular calcium store but is substantially mediated by the protein kinase C-mediated pathway in a swine model with interleukin-1  $\beta$  in vivo. *Circulation*. 1996;94:190-196.
55. Egashira K, Katsuda Y, Mohri M, Kuga T, Tagawa T, Shimokawa H, Takeshita A. Basal release of endothelium-derived nitric oxide at site of spasm in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1444-1449.



56. Kadokami T, Egashira K, Kuwata K, Fukumoto Y, Kozai T, Yasutake H, Kuga T, Shimokawa H, Sueishi K, Takeshita A. Altered serotonin receptor subtypes mediate coronary microvascular hyperreactivity in pigs with chronic inhibition of nitric oxide synthesis. *Circulation*. 1996;94:182-189.
57. Shimokawa H, Yasutake H, Fujii K, Owada MK, Nakaike R, Fukumoto Y, Takayanagi T, Nagao T, Egashira K, Fujishima M, Takeshita A. The importance of the hyperpolarizing mechanism increases as the vessel size decreases in endothelium-dependent relaxations in rat mesenteric circulation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996;28:703-711.
58. Fukumoto Y, Shimokawa H, Kozai T, Kadokami T, Kuwata K, Owada MK, Shiraishi T, Kuga T, Egashira K, Takeshita A. Tyrosine kinase inhibitor suppresses the (re) stenotic changes of the coronary artery after balloon injury in pigs. *Cardiovasc Res*. 1996;32:1131-1140.
59. Katsuda Y, Egashira K, Ueno H, Arai Y, Akatsuka Y, Kuga T, Shimokawa H, Takeshita A. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel opener pinacidil augments  $\beta$ <sub>1</sub>-adrenoceptor-induced coronary vasodilation in dogs. *Am J Physiol*. 1996;270:H2210-2215.

## 1997年

60. Fukumoto Y, Shimokawa H, Ito A, Kadokami T, Yonemitsu Y, Aikawa M, Owada MK, Egashira K, Sueishi K, Nagai R, Yazaki Y, Takeshita A. Inflammatory cytokines cause coronary arteriosclerosis-like changes and alterations in the smooth muscle phenotypes in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;29:222-231.
61. Kozai T, Shimokawa H, Fukumoto Y, Kobayashi S, Owada MK, Kadokami T, Ito A, Kuwata K, Egashira K, Shiraishi T, Kanaide H, Takeshita A. Tyrosine kinase inhibitor markedly suppresses the development of coronary lesions induced by chronic treatment with platelet-derived growth factor in pigs in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;29:536-545.
62. Tagawa T, Mohri M, Tagawa H, Egashira K, Shimokawa H, Kuga T, Hirooka Y, Takeshita A. Role of nitric oxide in substance P-induced vasodilation differs between the coronary and forearm circulation in humans. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;29:546-553.
63. Takemoto M, Egashira K, Usui M, Numaguchi K, Tomita H, Tsutsui H, Shimokawa H, Sueishi K, Takeshita A. Important role of tissue angiotensin-converting enzyme activity in the pathogenesis of coronary vascular and myocardial structural changes induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. *J Clin Invest*. 1997;99:278-287.
64. Kuga T, Mohri M, Egashira K, Hirakawa Y, Tagawa T, Shimokawa H, Takeshita A. Bradykinin-induced vasodilation of human coronary arteries in vivo: Role of nitric oxide and angiotensin-converting enzyme. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:108-112.
65. Kuga T, Kadokami T, Kuwata K, Hata H, Ohara Y, Egashira K, Shimokawa H, Takeshita A. Central role of vascular smooth muscle hyperreactivity in coronary hyperconstriction after balloon injury in miniature pigs. *Coronary Artery Dis*. 1997;8:69-75.
66. Tashiro H, Shimokawa H, Yamamoto K, Momohara M, Tada H, Takeshita A. Altered plasma levels of cytokines in patients with ischemic heart disease. *Coronary Artery Dis*. 1997;8:143-147.
67. Fukumoto Y, Shimokawa H, Kadokami T, Kuwata K, Yonemitsu Y, Kuga T, Egashira K, Sueishi K, Takeshita A. Vasculoprotective role of inducible nitric oxide synthase at inflammatory coronary lesions induced by chronic treatment with interleukin-1  $\beta$  in pigs in vivo. *Circulation*. 1997;96:3104-3111.
68. Alpaslan M, Shimokawa H, Kuroiwa-Matsumoto M, Harasawa Y, Takeshita A. Estrogen acutely ameliorates dobutamine-induced myocardial ischemia in postmenopausal women with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1466-1471.

69. Kozai T, Shimokawa H, Yamawaki T, Fukumoto Y, Kadokami T, Kuwata K, Katsumata N, Egashira K, Takeshita A. Platelet activating factor causes hyperconstriction at the inflammatory coronary lesions in pigs in vivo. *Coronary Artery Dis.* 1997;8:423-432.
70. Tada H, Egashira K, Yamamoto M, Ueno H, Takemoto M, Shimokawa H, Takeshita A. Glibenclamide, a specific inhibitor of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels, inhibits coronary vasodilation induced by angiotensin II-receptor antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1997;30:313-319.
71. Tagawa H, Shimokawa H, Tagawa T, Kuroiwa-Matsumoto M, Hirooka Y, Takeshita A. Short-term estrogen augments both nitric oxide-mediated and non-nitric oxide-mediated endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1997;30:481-488.
72. Katsumata N, Shimokawa H, Seto M, Kozai T, Yamawaki T, Kuwata K, Egashira K, Ikegaki I, Asano T, Sasaki Y, Takeshita A. Enhanced myosin light chain phosphorylations as a central mechanism for coronary artery spasm in a swine model with interleukin-1  $\beta$ . *Circulation.* 1997;96:4357-4363.
73. Urakami-Harasawa L, Shimokawa H, Nakashima M, Egashira K, Takeshita A. Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries. *J Clin Invest.* 1997;100:2793-2799.
74. Mohri M, Egashira K, Kuga T, Shimokawa H, Takeshita A. Correlations between recruitable coronary collateral flow velocities, distal occlusion pressure, and electrocardiographic changes in patients undergoing angioplasty. *Jpn Circ J.* 1997;61:971-978.
75. Mohri M, Egashira K, Tagawa T, Kuga T, Tagawa H, Harasawa Y, Shimokawa H, Takeshita A. Basal release of nitric oxide is decreased in the coronary circulation in patients with heart failure. *Hypertension.* 1997;30:50-56.
76. Takemoto M, Egashira K, Tomita H, Usui M, Okamoto H, Kitabatake A, Shimokawa H, Sueishi K, Takeshita A. Chronic angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor blockade: effects on cardiovascular remodeling in rats induced by the long-term blockade of nitric oxide synthesis. *Hypertension.* 1997;30:1621-1627.

## 1998年

77. Oyama J, Shimokawa H, Momii H, Cheng X-S, Fukuyama N, Arai Y, Egashira K, Nakazawa H, Takeshita A. Role of nitric oxide and peroxynitrite in the cytokine-induced sustained myocardial dysfunction in dogs in vivo. *J Clin Invest.* 1998;101:2207-2214.
78. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, Tagawa H, Ichiki T, Tagawa T, Shimokawa H, Takeshita A. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet.* 1998;351:1165-1169.
79. Shimokawa H, Kuroiwa-Matsumoto M, Takeshita A. Cytokine generation capacities of monocytes are reduced in patients with severe heart failure. *Am Heart J.* 1998;136:991-1002.
80. Yamawaki T, Shimokawa H, Kozai T, Miyata K, Higo T, Tanaka E, Egashira K, Shiraishi T, Tamai H, Igaki K, Takeshita A. Intramural delivery of a specific tyrosine kinase inhibitor with biodegradable stent suppresses the restenotic changes of the coronary artery in pigs in vivo. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:780-786.
81. Tomita H, Egashira K, Ohara Y, Takemoto M, Koyanagi M, Katoh M, Yamamoto H, Tamaki K, Shimokawa H, Takeshita A. Early induction of transforming growth factor- $\beta$  via angiotensin II type 1 receptors contributes to cardiac fibrosis induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. *Hypertension.* 1998;32:273-279.
82. Momii H, Shimokawa H, Oyama J, Cheng X-S, Nakamura R, Egashira K, Nakazawa H, Takeshita A. Inhibition of adhesion molecules markedly ameliorates cytokine-induced sustained myocardial dysfunction in dogs in vivo. *J Mol Cell Cardiol.* 1998;30:2637-2650.

83. Tomita H, Egashira K, Kubo-Inoue M, Usui M, Koyanagi M, Shimokawa H, Takeya M, Yoshimura T, Takeshita A. Inhibition of NO synthesis induces inflammatory changes and monocyte chemoattractant protein-1 expression in rat hearts and vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18: 1456-1464.
84. Katoh M, Egashira K, Usui M, Ichiki T, Tomita H, Shimokawa H, Rakugi H, Takeshita A. Cardiac angiotensin II receptors are upregulated by long-term inhibition of nitric oxide synthesis in rats. *Circ Res.* 1998;83:743-751.

## 1999年

85. Zhao H, Shimokawa H, Urakami-Harasawa, Igarashi H, Takeshita A. Long-term vascular effects of N<sup>o</sup>-nitro-L-arginine methyl ester are not solely mediated by inhibition of endothelial nitric oxide synthesis in the rat mesenteric artery. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999;33: 554-566.
86. Tagawa H, Shimokawa H, Tagawa T, Kuroiwa-Matsumoto M, Hirooka Y, Takeshita A. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid augments both nitric oxide-mediated and non-nitric oxide-mediated endothelium-dependent forearm vasodilatation in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999;33: 633-640.
87. Cheng X-S, Shimokawa H, Momii H, Oyama J, Fukuyama N, Egashira K, Nakazawa H, Takeshita A. Role of superoxide anion in the pathogenesis of cytokine-induced myocardial dysfunction in dogs in vivo. *Cardiovasc Res.* 1999;42: 651-659.
88. Miyata K, Shimokawa H, Yamawaki T, Kunihiro I, Zhou X, Higo T, Tanaka E, Katsumata N, Egashira K, Takeshita A. Endothelial vasodilator function is preserved at the spastic/inflammatory coronary lesions in pigs. *Circulation.* 1999;100:1432-1437.
89. Shimokawa H, Seto M, Katsumata N, Amano M, Kozai T, Yamawaki T, Kuwata K, Egashira K, Ikegaki I, Asano T, Kaibuchi K, Takeshita A. Rho-kinase-mediated pathway induces enhanced myosin light chain phosphorylations in a swine model of coronary artery spasm. *Cardiovasc Res.* 1999;43:1029-1039.
90. Takamura Y, Shimokawa H, Zhao H, Igarashi H, Egashira K, Takeshita A. Important role of endothelium-derived hyperpolarizing factor in shear stress-induced endothelium-dependent relaxations in the rat mesenteric artery. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999;34:381-387.
91. Usui M, Egashira K, Kitamoto S, Koyanagi M, Katoh M, Kataoka C, Shimokawa H, Takeshita A. Pathogenic role of oxidative stress in vascular angiotensin-converting enzyme activation in long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. *Hypertension.* 1999;34:546-551.

## 2000年

92. Kandabashi T, Shimokawa H, Miyata K, Kunihiro I, Kawano Y, Fukata Y, Higo T, Egashira K, Takahashi S, Kaibuchi K, Takeshita A. Inhibition of myosin phosphatase by upregulated Rho-kinase plays a key role for coronary artery spasm in a porcine model with interleukin-1 $\beta$ . *Circulation.* 2000;101:1319-1323.
93. Miyata K, Shimokawa H, Higo T, Yamawaki T, Katsumata N, Kandabashi T, Tanaka E, Takamura Y, Yogo K, Egashira K, Takeshita A. Sarpogralate, a selective 5-HT<sub>2A</sub> serotonergic receptor antagonist, inhibits serotonin-induced coronary artery spasm in a porcine model. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000;35:294-301.
94. Morishige K, Shimokawa H, Yamawaki T, Miyata K, Eto Y, kandabashi T, Yogo K, Higo T, Egashira K, Ueno H, Takeshita A. Local adenovirus-mediated transfer of C-type natriuretic peptide suppresses vascular remodeling in porcine coronary arteries in vivo. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1040-1047.

95. Eto Y, Shimokawa H, Hiroki J, Morishige K, Kandabashi T, Matsumoto Y, Amano M, Hoshijima M, Kaibuchi K, Takeshita A. Gene transfer of dominant negative Rho-kinase suppresses neointimal formation after balloon injury in pigs. *Am J Physiol.* 2000;278:H1744-1750.
96. Usui M, Egashira K, Tomita H, Koyanagi M, Katoh M, Shimokawa H, Takeya M, Yoshimura T, Matsushima K, Takeshita A. Important role of local angiotensin II activity mediated via type 1 receptor in the pathogenesis of cardiovascular inflammatory changes induced by chronic blockade of nitric oxide synthesis in rats. *Circulation.* 2000;101:305-310.
97. Kuga T, Shimokawa H, Hirakawa Y, Kadokami Y, Arai Y, Fukumoto Y, Kuwata K, Kozai T, Egashira K, Takeshita A. Increased expression of L-type calcium channels in vascular smooth muscle cells at spastic site in a porcine model of coronary artery spasm. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000;35:822-828.
98. Miyata K, Shimokawa H, Kandabashi T, Higo T, Morishige K, Eto Y, Egashira K, Kaibuchi K, Takeshita A. Rho-kinase is involved in macrophage-mediated formation of coronary vascular lesions in pigs in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20: 2351-2358.
99. Matoba T, Shimokawa H, Nakashima M, Hirakawa Y, Mukai Y, Hirano K, Kanaide H, Takeshita A. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in mice. *J Clin Invest.* 2000;106:1521-1530.
100. Yogo K, Shimokawa H, Kandabashi T, Miyata K, Okamoto S, Egashira K, Huang PL, Akaike T, Takeshita A. Different vasculoprotective roles of nitric oxide synthase isoforms in the vascular lesion formation in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20: e96-e100.
101. Yamamoto M, Egashira K, Arimura K, Tada H, Shimokawa H, Takeshita A. Coronary vascular K<sup>+</sup>ATP channels contribute to the maintenance of myocardial perfusion in dogs with pacing-induced heart failure. *Jpn Circ J.* 2000;64: 701-707.
102. Kitamoto S, Egashira K, Kataoka C, Koyanagi M, Katoh M, Shimokawa H, Morishita R, Kaneda Y, Sueishi K, Takeshita A. Increased activity of nuclear factor- $\kappa$ B participates to cardiovascular remodeling induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis in rats. *Circulation.* 2000;102:806-812.
103. Koyanagi M, Egashira K, Kitamoto S, Ni W, Shimokawa H, Takeya M, Yoshimura T, Takeshita A. Role of monocyte chemoattractant protein-1 in cardiovascular remodeling by chronic blockade of nitric oxide synthesis. *Circulation.* 2000;102:2243-2248.
104. Sakai K, Hirooka Y, Matsuo I, Eshima K, Shigematsu H, Shimokawa H, Takeshita A. Overexpression of eNOS in NTS causes hypotension and bradycardia in vivo. *Hypertension.* 2000;36:1023-1028.
105. Kitamoto S, Egashira K, Kataoka C, Usui M, Koyanagi M, Takemoto M, Shimokawa H, Takeshita A. Chronic inhibition of nitric oxide synthase in rat increases aortic superoxide anion production through local angiotensin II activity. *J Hypertension.* 2000;18:1795-1800.

## 2001 年

106. Mukai Y, Shimokawa H, Matoba T, Kandabashi T, Satoh S, Kaibuchi K, Takeshita A. Involvement of Rho-kinase in hypertensive vascular disease. -A novel therapeutic target in hypertension- *FASEB J.* 15:1062-1064,2001. *FASEB J* (online). 2001;10:1096/fj.00-0735fje.
107. Tashiro H, Shimokawa H, Sadamatsu K, Aoki T, Yamamoto K. Role of cytokines in the pathogenesis of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Coronary Art Dis.* 2001;12:107-113.

108. Arimura K, Egashira K, Makamura R, Ide T, Tsutsui H, Shimokawa H, Takeshita A. Increased inactivation of nitric oxide is involved in coronary endothelial dysfunction in heart failure. *Am J Physiol*. 2001;280:H68-H75.
109. Morishige K, Shimokawa H, Eto Y, Kandabashi T, Miyata K, Matsumoto Y, Kaibuchi K, Takeshita A. Adenovirus-mediated transfer of dominant-negative Rho-kinase induces a regression of coronary arteriosclerosis in a porcine model in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:548-554.
110. Funakoshi Y, Ichiki T, Shimokawa H, Egashira K, Kaibuchi K, Takeya M, Yoshimura T, Takeshita A. Rho-kinase mediates angiotensin II-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 2001;38:100-104.
111. Shimokawa H, Morishige K, Miyata K, Kandabashi T, Eto Y, Ikegaki I, Asano T, Kaibuchi K, Takeshita A. Long-term inhibition of Rho-kinase induces a marked regression of arteriosclerotic coronary lesions in a porcine model in vivo. *Cardiovasc Res*. 2001;51:169-177.
112. Takeda K, Ichiki T, Tokunou T, Iino N, Fujii S, Kitabatake A, Shimokawa H, Takeshita A. Critical role of Rho-kinase and MEK/ERK pathways for angiotensin II-induced plasminogen activator inhibitor-1 gene expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:868-873.
113. Yokochi S, Hashimoto H, Ishiwata Y, Shimokawa H, Haino M, Terashima Y, Matsushima K. An anti-inflammatory drug, propagermanium, may target GPI-anchored proteins associated with a MCP-1 receptor, CCR2. *J Interferon Cytokine Res*. 2001;21:389-398.
114. Setoguchi S, Mohri M, Shimokawa H, Takeshita A. Tetrahydrobiopterin improves endothelial dysfunction in the coronary micro-circulation in patients without epicardial coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:493-498.
115. Shimokawa H, Morishige K, Takeshita A. C-type natriuretic peptide and vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:333-334.
116. Kishi T, Hirooka Y, Sakai K, Shigematsu H, Shimokawa H, Takeshita A. Overexpression of eNOS in the RVLM causes hypotension and bradycardia via GABA release. *Hypertension*. 2001;38: 896-901.
117. Sadamatsu K, Shimokawa H, Tashiro H, Yamamoto K. Long-term treatment with enalapril reduces plasma levels of macrophage-colony stimulating factor in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2001;86:457-458.
118. Sato S, Ikegaki I, Asano T, Shimokawa H. Antiischemic properties of fasudil in experimental models of vasospastic angina. *Jpn J Pharmacol*. 2001;87:34-40.
119. Masumoto A, Hirooka Y, Shimokawa H, Hironaga K, Setoguchi S, Takeshita A. Possible involvement of Rho-kinase in the pathogenesis of hypertension in humans. *Hypertension*. 2001;38:1307-1310.
120. Oyama J, Shimokawa H, Morita S, Yasui H, Takeshita A. Elevated interleukin-1 $\beta$  in pericardial fluid of patients with ischemic heart disease. *Coronary Art Dis*. 2001;12:567-571.
121. Ikegaki I, Hattori T, Yamaguchi T, Satoh S, Asano T, Shimokawa H. Involvement of Rho-kinase in vascular remodeling caused by long-term inhibition of NO synthesis in rats. *Eur J Pharmacol*. 2001;427:69-75.
122. Nakamura R, Egashira K, Arimura K, Machida Y, Ide T, Tsutsui H, Shimokawa H, Takeshita A. Increased inactivation of nitric oxide is involved in impaired coronary flow reserve in heart failure. *Am J Physiol*. 2001;281:H2619-H2625.
123. Tokunou T, Ichiki T, Takeda K, Funakoshi Y, Iino N, Shimokawa H, Egashira K, Takeshita A. Thrombin induces interleukin-6 expression through the cAMP response element in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1759-1763.

124. Ohnaka K, Shimoda S, Nawata H, Shimokawa H, Kaibuchi K, Iwamoto Y, Takayanagi R. Pitavastatin enhanced BMP-2 and osteocalcin expression by inhibition of Rho-associated kinase in human osteoblasts. *Biophys Biochem Res Comm.* 2001;287: 337-342.
125. Utsunomiya T, Satoh S, Ikegaki I, Toshima Y, Asano T, Shimokawa H. Antianginal effect of hydroxyfasudil, a Rho-kinase inhibitor, in a canine model of effort angina. *Br J Pharmacol.* 2001;134:1724-1730.
126. Ichiki T, Takeda K, Tokunou T, Iino N, Egashira K, Shimokawa H, Hirano K, Kanaide H, Takeshita A. Downregulation of angiotensin II type 1 receptor by hydrophobic HMG CoA reductase inhibitors in rat vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Throm Vasc Biol.* 2001;21:1896-1901.
127. Kubo-Inoue M, Egashira K, Usui M, takemoto M, Ohtani K, Katoh M, Shimokawa H, Takeshita A. Long-term inhibition of nitric oxide synthesis increases arterial thrombogenicity in rat carotid artery. *Am J Physiol.* 2001;282:H1478-H1484.

## 2002 年

128. Matoba T, Shimokawa H, Kubota H, Morikawa K, Fujiki T, Kunihiro I, Mukai Y, Hirakawa Y, Takeshita A. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in human mesenteric arteries. *Biophys Biochem Res Comm.* 2002;290:909-913.
129. Setoguchi S, Hirooka Y, Eshima K, Shimokawa H, Takeshita A. Tetrahydrobiopterin improves impaired endothelium-dependent forearm vasodilation in patients with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;39:363-368.
130. Matsumoto Y, Shimokawa H, Morishige K, Eto Y, Takeshita A. Reduction in neointimal formation with a stent coated with multiple layers of releasable heparin in porcine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;39:513-522.
131. Morishita T, Tsutsui M, Shimokawa H, Tasaki H, Suda O, Kobayashi K, Horiuchi M, Okuda H, Tsuda Y, Nakashima Y. Long-term treatment with perindopril ameliorates dobutamine-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Jpn J Pharmacol.* 2002;88: 100-107.
132. Kishi T, Hirooka Y, Ito K, Sakai K, Shimokawa H, Takeshita A. Cardiovascular effects of overexpression of eNOS in the rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2002;39: 264-268.
133. Kandabashi T, Shimokawa H, Mukai Y, Matoba T, Kunihiro I, Morikawa K, Ito M, Takahashi S, Kaibuchi K, Takeshita A. Involvement of Rho-kinase in agonists-induced contractions of arteriosclerotic human arteries. *Arterioscler Throm Vasc Biol.* 2002;22:243-248.
134. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, Urakami L, Usui M, Takeshita A. Suppression of coronary artery spasm by a Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation.* 2002;105:1545-1547.
135. Kataoka C, Egashira K, Inoue S, Takemoto M, Ni W, Koyanagi M, Kitamoto S, Shimokawa H, Takeshita A. Important role of Rho-kinase in the pathogenesis of cardiovascular inflammation and remodeling induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. *Hypertension.* 2002;39:245-250.
136. Sun H, Mohri M, Shimokawa H, Usui M, Urakami L, Takeshita A. Coronary microvascular spasm causes myocardial ischemia in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39:847-851.

137. Funakoshi H, Kubota T, Machida Y, Kawamura N, Feldman AM, Tsutsui H, Shimokawa H, Takeshita A. Role of inducible nitric oxide synthase in the reduced myocardial contractility in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Am J Physiol.* 2002;282:H2159-H2166.
138. Tashiro H, Shimokawa H, Sadamatsu K, Yamamoto K. Prognostic significance of plasma concentrations of transforming growth factor- $\beta$  in patients with coronary artery disease. *Coronary Art Dis.* 2002;13:139-143.
139. Mukai Y, Shimokawa H, Matoba T, Hiroki J, Higashi M, Kunihiro I, Talukder HMA, Takeshita A. Inhibition of renin-angiotensin system ameliorates endothelial dysfunction with aging in rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1445-1450.
140. Funakoshi H, Kubota T, Kawamura N, Machida Y, Feldman AM, Tsutsui H, Shimokawa H, Takeshita A. Disruption of inducible nitric oxide synthase improves  $\beta$ -adrenergic inotropic responsiveness but not the survival of cytokine-induced cardiomyopathy. *Circ Res.* 2002;90:959-965.
141. Shimokawa H, Hiramori K, Iinuma H, Hosoda S, Kishida H, Osada H, Katagiri T, Yamauchi K, Yui Y, Minamino T, Nakashima M, Kato K. Antianginal effect of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, in patients with stable effort angina: a multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;39:319-327.
142. Fukumoto Y, Urabe Y, Kubo T, Kaku T, Egashira K, Shimokawa H, Takeshita A. Augmented vasodilator response to L-arginine after coronary angioplasty may attenuate restenosis. *Heart Vessels.* 2002;16:171-174.
143. Takemoto M, Sun J, Hiroki J, Shimokawa H, Liao JK. Rho-kinase mediates hypoxia-induced downregulation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2002;106:57-62.
144. Khurana RN, Maddala RL, Shimokawa H, Zigler JS, Epstein DL, Rao PV. Inhibition of Rho-kinase induces  $\alpha$ B-crystallin expression in lens epithelial cells. *Biophys Biochem Res Comm.* 2002;294:981-987.
145. Tagawa T, Hirooka Y, Shimokawa H, Hironaga K, Sakai K, Oyama J, Takeshita A. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid improves exercise-induced vasodilation in patients with coronary artery disease. *Hypertension Res.* 2002;25:823-829.
146. Morishita T, Tsutsui M, Shimokawa H, Horiuchi M, Tanimoto A, Suda O, Tasaki H, Huang PL, Sasaguri N, Yanagihara N, Nakashima Y. Vasculoprotective roles of neuronal nitric oxide synthase. *FASEB J.* 10.1096/fj.02-0155fje,2002, 2002;16:1994-1996.
147. Satoh S, Yamaguchi T, Hitomi A, Sato N, Shiraiwa K, Ikegaki I, Asano T, Shimokawa H. Fasudil attenuates interstitial fibrosis in rat kidneys with unilateral obstruction. *Eur J Pharmacol.* 2002;455:169-174.
148. Satoh S, Ikegaki I, Toshima Y, Watanabe A, Asano T, Shimokawa H. A new model of chronic angina in rats and anti-anginal and anti-fibrotic properties of Rho-kinase inhibitor. *Life Sci.* 2002;72:103-112.

## 2003年

149. Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, Masumoto A, Takeshita A. Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with angina and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:15-19.
150. Eto Y, Shimokawa H, Tanaka E, Morishige K, Fuchigamai M, Ishiwata Y, Matsushima K, Takeshita A. Long-term inhibition of the CCR2 chemokine receptors suppresses atherosclerosis in WHHL rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;41:171-177.

151. Tanaka E, Shimokawa H, Kamiunten H, Eto Y, Matsumoto Y, Morishige K, Koike G, Yoshinaga M, Egashira K, Tokunaga O, Shiomi M, Takeshita A. Disparity of MCP-1 mRNA and protein expressions between the carotid artery and the aorta in WHHL rabbits -One aspect involved in the regional difference in atherosclerosis- *Arterioscler Throm Vasc Biol.* 2003;23:244-250.
152. Kishi T, Hirooka Y, Mukai Y, Shimokawa H, Takeshita A. Atorvastatin causes depressor and synpathoinhibitory effects with upregulation of nitric oxide synthases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypert.* 2003;21:379-386.
153. Machida Y, Kubota T, Kawamura N, Funakoshi H, Tsutsui H, Feldman A, Shimokawa H, Takeshita A. Overexpression of tumor necrosis factor- $\alpha$  increases production of hydroxyl radical in murine myocardium. *Am J Physiol.* 2003;284:H449-H455.
154. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Kajita T, Shigeto F, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Hydrogen peroxide, an endogenous EDHF, plays an important role in coronary autoregulation in vivo. *Circulation.* 2003;107:1040-1045.
155. Kishi T, Hirooka Y, Kimura Y, Sakai K, Ito K, Shimokawa H, Takeshita A. Overexpression of eNOS in RVLM improves impaired baroreflex control of heart rate in SHRSP. *Hypertension.* 2003;41:255-260.
156. Morishige K, Shimokawa H, Matsumoto Y, Eto Y, Uwatoku T, Abe K, Sueishi K, Takeshita A. Overexpression of matrix metalloproteinase-9 promotes intravascular thrombus formation after balloon injury in porcine coronary arteries in vivo. *Cardiovasc Res.* 2003;57:572-585.
157. Shimokawa H, Eto Y, Miyata K, Morishige K, Kandabashi T, Ishiwata Y, Matsushima K, Takeshita A. Propagermanium suppresses macrophage-mediated formation of coronary arteriosclerotic lesions in pigs in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;41:372-380.
158. Fukuyama K, Ichiki T, Takeda K, Tokunou T, Iino N, Masuda S, Ishibashi M, Egashira K, Shimokawa H, Hirano K, Kanaide H, Takeshita A. Downregulation of vascular angiotensin II type 1 receptor by thyroid hormone. *Hypertension.* 2003;41:598-603.
159. Uwatoku T, Shimokawa H, Abe K, Matsumoto Y, Hattori T, Oi K, Matsuda T, Kataoka K, Takeshita A. Application of nanoparticle technology for the prevention of restenosis after balloon injury in rats. *Circ Res.* 2003;92:e62-e69.
160. Hirooka Y, Sakai K, Kishi T, Ito K, Shimokawa H, Takeshita A. Enhanced depressor response to endothelial nitric oxide synthase gene transfer into the nucleus tractus solitarii of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension Res.* 2003;26:325-331.
161. Mukai Y, Shimokawa H, Matoba T, Hiroki J, Kunihiro I, Fujiki T, Takeshita A. Acute vasodilator effect of HMG-CoA reductase inhibitors -Involvement of PI3-kinase/Akt pathway and Kv channels- *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;42:118-124.
162. Shoji T, Yonemitsu Y, Komori K, Tanii M, Itoh H, Sata S, Shimokawa H, Hasegawa M, Sueishi K, Maehara Y. Intramuscular gene transfer of FGF-2 attenuates regenerative endothelial dysfunction and inhibits neointimal hyperplasia of autologous femoral vein grafts in rabbit poor runoff limbs. *Am J Physiol.* 2003;285:H173-H182.
163. Shiota T, Yasui H, Shimokawa H, Matsuda T. Fabrication of endothelial progenitor cell (EPC) -seeded intravascular stent devices and in vitro endothelialization on hybrid vascular tissue. *Biomaterials.* 2003;24:2295-2302.



164. Matoba T, Shimokawa H, Morikawa K, Kubota H, Kunihiro I, Ukakami-Harasawa L, Fujiki T, Mukai Y, Hirakawa Y, Akaike T, Takeshita A. Electron spin resonance detection of hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor in porcine coronary microvessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1224-1230.
165. Ito K, Hirooka Y, Sakai K, Kishi T, Kaibuchi K, Shimokawa H, Takeshita A. Rho/Rho-kinase pathway in brain stem contributes to blood pressure regulation via sympathetic nervous system: possible involvement of neural mechanisms of hypertension. *Circ Res.* 2003;92:1337-1343.
166. Tokunou T, Shibata R, Kai H, Ichiki T, Morisaki T, Fukuyama K, Ono H, Iino N, Masuda S, Shimokawa H, Egashira K, Imaizumi T, Takeshita A. Apoptosis induced by inhibition of cyclic AMP response element-binding protein in vascular smooth muscle cells. *Circulation.* 2003;108:1246-1252.
167. Higashi M, Shimokawa H, Hattori T, Hiroki J, Mukai Y, Morikawa K, Ichiki T, Takahashi S, Takeshita A. Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses angiotensin II-induced cardiovascular hypertrophy in rats in vivo. Effects on endothelial NAD (P) H oxidase system. *Circ Res.* 2003;93:767-775.
168. Morikawa K, Shimokawa H, Matoba T, Kubota H, Akaike T, Talukder MAH, Kunihiro I, Motoishi M, Hatanaka M, Fujiki T, Maeda H, Takahashi S, Takeshita A. Pivotal role of Cu,Zn-SOD in endothelium-dependent hyperpolarization. *J Clin Invest.* 2003;112:1871-1879.
169. Kandabashi T, Shimokawa H, Miyata K, Kunihiro I, Eto Y, Morishige K, Matsumoto Y, Obara K, Nakayama K, Takahashi S, Takeshita A. Evidence for protein kinase C-mediated activation of Rho-kinase in a porcine model of coronary artery spasm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:2209-2214.
170. Inokuchi K, Hirooka Y, Shimokawa H, Sakai K, Kishi T, Ito K, Kimura Y, Takeshita A. Role of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human forearm circulation. *Hypertension.* 2003;42:919-924.

## 2004年

171. Matsumoto Y, Uwatoku T, Abe K, Oi K, Hattori T, Morishige K, Eto Y, Fukumoto Y, Nakamura K, Shibata Y, Matsuda T, Takeshita A, Shimokawa H. Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses neointimal formation after stent implantation in porcine coronary arteries -Involvement of multiple mechanisms- *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:181-186.
172. Hattori T, Shimokawa H, Higashi M, Hiroki J, Mukai Y, Kaibuchi K, Takeshita A. Long-term treatment with a specific Rho-kinase inhibitor suppresses cardiac allograft vasculopathy in mice. *Circ Res.* 2004;94:46-52.
173. Ito K, Hirooka Y, Kishi T, Kimura Y, Kaibuchi K, Shimokawa H, Takeshita A. Rho/Rho-kinase pathway in the brainstem contributes to hypertension caused by chronic nitric oxide synthase inhibition. *Hypertension.* 2004;43:156-162.
174. Abe K, Shimokawa H, Morikawa K, Uwatoku T, Oi K, Matsumoto Y, Hattori T, Nakashima Y, Kaibuchi K, Sueishi K, Takeshita A. Long-term treatment with a Rho-kinase inhibitor improves monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension in rats. *Circ Res.* 2004;94:385-393.
175. Yamamoto T, Ikuta K, Oi K, Abe K, Uwatoku T, Murata M, Shigetani N, Yonemitsu K, Shimokawa H, Katayama Y. First functionalized MRI contrast agent recognizing vascular lesions. *Analytical Sciences.* 2004;20:5-7.
176. Hattori T, Shimokawa H, Higashi M, Hiroki J, Mukai Y, Tsutsui H, Kaibuchi K, Takeshita A. Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation.* 2004;109:2234-2239.

177. Kishi T, Hirooka Y, Kimura Y, Ito K, Shimokawa H, Takeshita A. Increased reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla contribute to neural mechanisms of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Circulation*. 2004;109:2357-2362.
178. Ito A, Shimokawa H, Meno H, Inou T. Possible involvement of macrophage-colony stimulating factor in the pathogenesis of cardiac dysfunction in hemodialysis patients. *Jpn Heart J*. 2004;45:497-503.
179. Sanada S, Asanuma H, Tsukamoto O, Minamino T, Node K, Takashima S, Fukushima T, Ogai A, Shinozaki Y, Fujita M, Hirata A, Okuda H, Shimokawa H, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M. Protein kinase A as another mediator of ischemic preconditioning independent of protein kinase C. *Circulation*. 2004;110:51-57.
180. Oi K, Shimokawa H, Hirakawa Y, Tashiro H, Nakaike R, Kozai T, Ohzono K, Yamamoto K, Koyanagi S, Okamatsu S, Tajimi T, Kikuchi Y, Takeshita A. Postprandial increase in plasma concentrations of remnant-like particles: An independent risk factor for restenosis after percutaneous coronary intervention. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44:66-73.
181. Shiotani S, Shimada M, Suehiro T, Soejima Y, Shimokawa H, Maehara Y. Involvement of Rho-kinase in cold ischemia-reperfusion injury after liver transplantation in rats. *Transplantation*. 2004;78:375-382.
182. Oi K, Shimokawa H, Hiroki J, Uwatoku T, Abe K, Matsumoto Y, Nakajima Y, Nakajima K, Takeichi S, Takeshita A. Remnant lipoproteins from patients with sudden cardiac death enhance coronary vasospastic activity through upregulation of Rho-kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:918-922.
183. Hiroki J, Shimokawa H, Higashi M, Morikawa K, Kandabashi T, Kawamura N, Kubota T, Ichiki T, Amano M, Kaibuchi K, Takeshita A. Inflammatory stimuli upregulate Rho-kinase in human vascular smooth muscle. *J Mol Cell Cardiol*. 2004;37:537-546.
184. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, Matsumoto Y, Kajihara Y, Eto M, Matsuda T, Yasui H, Takeshita A, Sunagawa K. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation*. 2004;110:3055-3061.
185. Yamamoto T, Ikuta K, Oi K, Abe K, Uwatoku T, Hyodo F, Murata M, Shigetani N, Yoshimitsu K, Shimokawa H, Katayama Y. In vivo MR detection of vascular endothelial injury using a new class of MRI contrast agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2004;14:2787-2790.
186. Inokuchi K, Ito A, Fukumoto Y, Matoba T, Shiose A, Nishida T, Masuda M, Morita S, Shimokawa H. Usefulness of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, to treat intractable severe coronary spasm after coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44:275-277.
187. Talukder MAH, Fijiki T, Morikawa K, Motoishi M, Kubota H, Morishita T, Tsutsu M, Takeshita A, Shimokawa H. Upregulated neuronal nitric oxide synthase compensates coronary flow response to bradykinin in endothelial nitric oxide-deficient mice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44:437-445.
188. Hirayama K, Hata Y, Noda Y, Miura M, Yamanaka I, Shimokawa H, Ishibashi T. The involvement of the Rho-kinase pathway and its regulation in cytokine-induced collagen gel contraction by hyalocytes. *Invest Ophthalmol Visual Sci*. 2004;45: 3896-3903.
189. Ito A, Fukumoto Y, Shimokawa H. Changing characteristics of patients with vasospastic angina in the era of new calcium channel blockers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44:480-485.
190. Talukder MAH, Fujiki T, Morikawa K, Motoishi M, Matsuo Y, Hatanaka M, Tsutsui M, Takeshita A, Shimokawa H. Endothelial nitric oxide synthase-independent effect of an ACE inhibitor on coronary flow response to bradykinin in mice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44:557-563.

191. Morikawa K, Matoba T, Kubota H, Hatanaka M, Fujiki T, Takahashi S, Shimokawa H. Important role of superoxide dismutase in EDHF-mediated responses of human mesenteric arteries. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44:552-556.
192. Nishikimi T, Akimoto K, Wang X, Mori Y, Tadokoro K, Ishikawa Y, Shimokawa H, Ono H, Matsuoka H. Fasudil, a new Rho-kinase inhibitor, attenuates glomerulosclerosis in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypert*. 2004;22:1787-1796.
193. Ito K, Hirooka Y, Sagara Y, Kimura Y, Kaibuchi K, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. Inhibition of Rho-kinase in the brainstem augments baroreflex control of heart rate in rats. *Hypertension*. 2004;44:478-483.
194. Nozaki M, Nagata H, Koera K, Shimokawa H, Nakano H. Total abdominal hysterectomy may be a risk factor for acute myocardial infarction in postmenopausal women; An age-matched, case-controlled, retrospective analysis. *J Gynecol Surg*. 2004;20:75-80.
195. Hiroki J, Shimokawa H, Mukai Y, Ichiki T, Takeshita A. Divergent effects of estrogen and nicotine on Rho-kinase expression in human coronary vascular smooth muscle cells. *Biophys Biochem Res Commun*. 2004;326:154-159.

## 2005 年

196. Ito K, Hirooka Y, Kimura Y, Shimokawa H, Takeshita A: Effects of hydroxyfasudil administered to the nucleus tractus solitarii on blood pressure and heart rate in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 2005;3:269-277.
197. Fukumoto Y, Matoba T, Ito A, Tanaka H, Kishi T, Hayashidani S, Abe K, Takeshita A, Shimokawa H. Acute vasodilator effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension. *Heart*. 2005;91:391-392.
198. Zhao Y, Fukumoto Y, Mohri M, Shimokawa H, Takeshita A. Impact of gender and age on coronary basal tone. *Int Med*. 2005;44:354-355.
199. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Kajiya T, Shigeto F, Tanaka E, Shinozaki Y, Mori H, Kiyooka T, Katsura M, Ohkuma S, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Beneficial effects of hydroxyfasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, on ischemia-reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:599-607.
200. Abe K, Morikawa K, Hizume T, Uwatoku T, Oi K, Seto M, Ikegaki I, Asano T, Kaibuchi K, Shimokawa H. Prostacyclin does not inhibit Rho-kinase: An implication for the treatment of pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;45:120-124.
201. Kimura Y, Hirooka Y, Sagara Y, Ito K, Kishi T, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. Overexpression of inducible nitric oxide synthase in rostral ventrolateral medulla causes hypertension and sympathoexcitation via an increase in oxidative stress. *Circ Res*. 2005;96:252-260.
202. Nomura M, Masato Tsutsui M, Shimokawa H, Fujimoto N, Ueta Y, Morishita T, Yanagihara N, Matsumoto T. Effect of NOS isoform deletion on oxytocin and vasopressin mRNA in mouse hypothalamus. *NeuroReport*. 2005;16:413-417.
203. Fujiki T, Shimokawa H, Morikawa K, Kubota H, Hatanakla M, Talukder MAH, Matoba T, Takleshita A, Sunagawa K. Endothelium-derived hydrogen peroxide accounts for the enhancing effect of an angiotensin converting enzyme inhibitor on EDHF-mediated responses in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:766-771.
204. Morikawa K, Matoba T, Kubota H, Hatanaka M, Fujiki T, Takahashi S, Takeshita A, Shimokawa H. Influence of diabetes, hypercholesterolemia, and their combination on EDHF-mediated responses in mice. *J Cardiovas Pharmacol*. 2005;45:485-490.

205. Eto Y, Shimokawa H, Fukumoto Y, Matsumoto Y, Morishige K, Kunihiro I, Kandabashi T, Takeshita A. Combination therapy with cerivastatin and nifedipine improves endothelial dysfunction after balloon injury in porcine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005;46:1-6.
206. Kishi T, Hirooka Y, Masumoto A, Ito K, Kimura Y, Inokuchi K, Tagawa T, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. Rho-kinase inhibitor improves increased vascular resistance and impaired vasodilation of the forearm in patients with heart failure. *Circulation.* 2005;111:2741-2747.
207. Nagaoka T, Fagan KA, Gebb SA, Morris KG, Suzuki T, Shimokawa H, McMurtry IF, Oka M. Inhaled Rho kinase inhibitors are potent and selective vasodilators in rat pulmonary hypertension. *Am J Respir Critical Care Med.* 2005;171:494-499.
208. Hedjazifar S, Jenndahl LE, Shimokawa H, Baeckström D. PKB mediates c-erbB2-induced epithelial  $\beta$  1 integrin conformational inactivation through Rho-independent F-actin rearrangements. *Exp Cell Res.* 2005;307:259-275.
209. Rao PV, Deng P, Maddala R, Epstein DL, Li CY, Shimokawa H. Expression of dominant-negative Rho-binding domain of Rho-kinase in organ cultured human eye anterior segments increases aqueous humor outflow. *Mol Vision.* 2005;11:288-297.
210. Ito K, Hirooka Y, Hori N, Kimura Y, Sagara Y, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. Inhibition of Rho-kinase in the nucleus tractus solitarius enhances glutamate sensitivity in rats. *Hypertension.* 2005;46:360-365.
211. Morishita T, Tsutsui M, Shimokawa H, Sabanai K, Tasaki H, Suda O, Nakata S, Tanimoto A, Wang K-Y, Ueta Y, Sasaguri Y, Nakashima Y, Yanagihara N. Nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Proc Nat'l Acad Sci USA.* 2005;102:10616-10621.
212. Sakai K, Hirooka Y, Shigematsu H, Kishi T, Ito K, Shimokawa H, Takeshita A. Overexpression of eNOS in the brainstem reduces enhanced sympathetic drive in mice with myocardial infarction. *Am J Physiol.* 2005;289:H2159-2166.
213. Sun H, Fukumoto Y, Ito A, Shimokawa H, Sunagawa H. Coronary microvascular dysfunction in patients with microvascular angina. Analysis by TIMI frame count. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005;46:622-626.
214. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Tamura M, Tasaki H, Morishita T, Suda O, Ueno S, Toyohira Y, Nakashima Y, Yanagihara N. Vascular neuronal NO synthase is selectively upregulated by platelet-derived growth factor. Involvement of the MEK/ERK pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:2502-2508.
215. Kozai T, Eto M, Matter C, Young Z, Shimokawa H, Lüscher T. Stains prevent pulsatile stretch-induced proliferation of human saphenous vein smooth muscle cells via inhibition of Rho/Rho-kinase pathway. *Cardiovasc Res.* 2005;68:475-482.

## 2006年

216. Fukumoto Y, Ito A, Takeshita A, Sunagawa K, Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Coronary Art Dis.* 2006;17:63-70.
217. Satoh K, Kagaya Y, Nakano M, Ito Y, Ohta J, Tada H, Karibe A, Sakuma M, Minegishi N, Suzuki N, Yamamoto M, Ono M, Watanabe J, Shirata K, Ishii N, Sugamura K, Shimokawa H. Important role of endogenous erythropoietin system to recruit endothelial progenitor cells in hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Circulation.* 2006;113:1442-1450.

218. Peridsky Y, Heilman D, Haorah J, Zelivyanskaya M, Persidsky R, Weber GA, Shimokawa H, Kaibuchi K, Ikezu T. Rho-mediated regulation of tight junctions during monocyte migration across blood-brain barrier in HIV encephalitis (HIVE). *Blood*. 2006;107:4770-4780.
219. Kumagai K, Suzuki F, Aonuma K, Shimokawa H. Atrial tachycardia originating from the upper left septum: demonstration of transseptal intraatrial conduction using the infolded atrial walls. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:907-911.
220. Furuyama T, Komori K, Shimokawa H, Matsumoto Y, Uwatoku T, Hirano K, Yoshihiko Maehara Y. Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses intimal thickening in autologous vein graft in rabbits. *J Vasc Surg*. 2006;43:1249-1256.
221. Yada T, Shimokawa H, Kajiya F. Cardioprotective effect of hydroxyfasudil as a specific Rho-kinase inhibitor, on ischemia-reperfusion injury in canine coronary microvessels. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2006;34:177-183.
222. Tatsumi R, Yamada M, Katsuki Y, Okamoto S, Ishizaki J, Mizunoya W, Ikeuchi Y, Hattori A, Shimokawa H, Allen RE. Low-pH preparation of skeletal muscle satellite cells and their application to activation cultures. *Int'l J Biochem Cell Biol*. 2006;38:1678-1685.
223. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Kiyooka T, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Cardioprotective role of hydrogen peroxide during ischemia-reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo. *Am J Physiol*. 2006;291: H1138- H1146.
224. Sadamatsu K, Shimokawa H, Tashiro H, Seto T, Yamamoto K. Different effect of simvastatin and losartan on cytokine levels in coronary artery disease. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006;6:169-175.
225. Tada H, Kagaya Y, Takeda M, Ohta J, Asaumi Y, Satoh K, Ito K, Karibe A, Shirato K, Minegishi N, Shimokawa H. Endogenous erythropoietin system in non-hematopoietic lineage cells plays a protective role in myocardial ischemia/reperfusion. *Cardiovasc Res*. 2006;71:466-477.
226. Yamada M, Tatsumi R, Kikuri T, Okamoto S, Nonoshita S, Mizunoya W, Ikeuchi Y, Shimokawa H, Sunagawa K, Allen RE. Matrix metalloproteinases are involved in mechanical stretch-induced activation of skeletal muscle satellite cells. *Muscle and Nerve*. 2006;34:313-319.
227. Endo H, Miura M, Hirose M, Takahashi J, Nakano M, Wakayama Y, Sigai Y, Kagatya Y, Watanabe J, Shirato K, Shimokawa H. Reduced inotropic effect of nifekalant in failing hearts in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;318:1102-1107.
228. Takahashi K, Komaru T, Takeda S, Takeda M, Koshida R, Nakayama M, Kokusyo Y, Kawakami Y, Yamaguchi N, Miyazawa T, Shimokawa H, Shirato Y.  $\gamma$ -Tocopherol, but not  $\alpha$ -tocopherol, potently inhibits neointimal formation induced by vascular injury in insulin resistant rats. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41:544-554.
229. Chapados R, Abe K, Elliot J, Ihida-Stunbery K, McKean D, Gates AT, Kern M, Merklinger S, Elliot J, Plant A, Shimokawa H, Jones PL. ROCK controls matrix remodeling in pulmonary hypertension. *Circ Res*. 2006;99:837-844.
230. Sun X, Minohara M, Kikuchi H, Ishizu T, Tanaka M, Piao H, Osoegawa M, Ohyagi Y, Shimokawa H, Kira J. The selective Rho-kinase inhibitor Fasudil is protective and therapeutic in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. 2006;180:126-134.
231. Hizume T, Morikawa K, Takaki A, Abe K, Sunagawa K, Amano M, Kaibuchi K, Kubo C, Shimokawa H. Sustained elevation of serum cortisol level causes sensitization of coronary vasoconstricting responses in pigs in vivo. -A possible link between stress and coronary vasospasm-. *Circ Res*. 2006;99:767-775.

232. Abe K, Tawara S, Oi K, Hizume T, Uwatoku T, Fukumoto Y, Kaibuchi K, Shimokawa H. Long-term inhibition of Rho-kinase ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;48:280-285.
233. Miura M, Hata Y, Hiratyama K, Kita T, Noda Y, Fujisawa K, Shimokawa H, Ishibashi T. Critical role of the Rho-kinase pathway in TGF- $\beta$  2-dependent collagen gel contraction by retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res*. 2006;82:849-859.

## 2007年

234. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Yamashita T, Tanimoto A, Tasaki H, Ozumi K, Sabanai K, Morishita T, Suda O, Hirano H, sasaguri Y, Nakashima Y, Yanagihara N. Satin treatment upregulates neuronal nitric oxide synthase through Akt/NF-kB pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:92-98.
235. Kita T, Hata Y, Kano K, Miura M, Nakao S, Noda Y, Shimokawa H, Ishibashi T. Transforming growth factor- $\beta$  2 and connective tissue growth factor in proliferative vitreoretinal diseases. Possible involvement of hyalocytes and therapeutic potential of Rho-kinase inhibitor. *Diabetes*. 2007;56:231-238.
236. Minatoya Y, Ito K, Kagaya Y, Asami Y, Takeda M, Nakayama M, Takahashi J, Iguchi A, Shirato K, Shimokawa H. Depressed contractile reserve and impaired calcium handling of cardiac myocytes from chronically unloaded hearts are ameliorated with the administration of physiological treatment dose of T3 in rats. *Acta Physiol*. 2007;189:221-231.
237. Jiang BH, Tawara S, Abe K, Takaki A, Fukumoto Y, Shimokawa H. Acute vasodilator effect of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, in monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;49:85-89.
238. Fukumoto Y, Mohri M, Inokuchi K, Ito A, Hirakawa Y, Masumoto A, Hirooka Y, Takeshita A, Shimokawa H. Anti-ischemic effects of fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with stable effort angina. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;49:117-121.
239. Uwatoku T, Ito K, Abe K, Oi K, Hizume T, Sunagawa K, Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs. *Coronary Art Dis*. 2007;18:397-404.
240. Nakano M, Satoh K, Fukumoto Y, Ito Y, Kagaya Y, Ishii N, Sugamura K, Shimokawa H. Important role of erythropoietin receptor to promote VEGF expression and angiogenesis in peripheral ischemia in mice. *Circ Res*. 2007;100:662-669.
241. Kokusho Y, Komaru T, Takeda S, Takahashi K, Koshida R, Shirato K, Shimokawa H. Hydrogen peroxide derived from beating heart mediates coronary microvascular dilation during tachycardia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1057-1063.
242. Asami Y, Kagaya Y, Takeda M, Yamaguchi N, Tada H, Ito K, Ohta J, Shiroto T, Shirato K, Minegishi N, Shimokawa H. Important protective role of endogenous erythropoietin system in non-hematopoietic cells against pressure overload-induced left ventricular dysfunction in mice. *Circulation*. 2007;115:2022-2032.
243. Tawara S, Fukumoto Y, Shimokawa H. Effects of combined therapy with a Rho-kinase inhibitor and prostacyclin on monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50:195-200.
244. Hirasawa H, Tanaka S, Sakai A, Tsutsui M, Shimokawa H, Miyata H, Moriwaki S, Niida S, Ito M, Nakamura T. ApoE gene deficiency enhances the reduction of bone formation induced by a high-fat diet through the stimulation of p53-mediated apoptosis in osteoblastic cells. *Bone Mineral Res*. 2007;22:1020-1030.

245. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Important role of hydrogen peroxide in pacing-induced metabolic coronary vasodilatation in dogs in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1272-1278.
246. Yasuda S, Ikuta K, Uwatoku T, Oi K, Abe K, Hyodo F, Yoshimitsu K, Sugimura K, Utsumi H, Katayama Y, Shimokawa H. In vivo MRI imaging of atherosclerotic lesions with a newly developed Evans blue-DTPA-gadolinium contrast medium in apoprotein E-deficient mice. *J Vasc Res*. 2007;45:123-128.
247. Saji K, Fukumoto Y, Suzuki J, Fukui S, Nawata J, Shimokawa H. Colchicine, a microtubule depolymerizing agent, inhibits myocardial apoptosis in rats. *Tohoku J Exp Med*. 2007;213:139-148.
248. Yada T, Shimokawa H, Morikawa K, Takaki A, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Role of Cu,Zn-SOD in the synthesis of endogenous hydrogen peroxide during reactive hyperemia in mouse mesenteric microcirculation in vivo. *Am J Physiol*. 2007;294:H441-H448.

## 2008年

249. Shimokawa H. Bone marrow-derived matrix metalloproteinase-14: a novel target for plaque stability. *Circulation*. 2008;117:863-865.
250. Onoue N, Nawata J, Tada T, Zhulanqige D, Wang H, Sugimura K, Fukumoto Y, Shirato K, Shimokawa H. Increased static pressure promotes migration of vascular smooth muscle cells -Involvement of Rho-kinase pathway- *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;51:55-61.
251. Oi K, Fukumoto Y, Ito K, Uwatoku T, Abe K, Hizume T, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates hind-limb ischemia in rabbits. *Tohoku J Exp Med*. 2008;214:151-158.
252. Fukumoto Y, Yasuda S, Ito A, Shimokawa H. Prognostic effects of benidipine in patients with vasospastic angina -Comparison with diltiazem and amlodipine- *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;51:253-257.
253. Fukui S, Fukumoto Y, Suzuki J, Saji K, Nawata J, Tawara S, Shinozaki T, Kagaya Y, Shimokawa H. Long-term inhibition of Rho-kinase ameliorates diastolic heart failure in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;51:317-326.
254. Anegawa G, Kawanaka H, Yoshida D, Konishi K, Yamaguchi S, Kinjyo N, Taketomi A, Hashizume M, Shimokawa H, Maehara Y. Defective endothelial nitric oxide signaling is mediated by Rho-kinase activation in rats with secondary biliary chrrrhosis. *Hepatology*. 2008;47:966-977.
255. Sabanai K, Tsutsui M, Sakai A, Hirasawa H, Tanaka S, Nakamura E, Tanimoto A, Sasaguri Y, Ito M, Shimokawa H, Nakamura T, Yanagihara N. Genetic disruption of all nitric oxide synthase isoforms enhances BMD and bone turnover in mice in vivo: Involvement of the renin-angiotensin system. *J Bone Mineral Res*. 2008;23:633-643.
256. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Morishita T, Sabanai K, Nagasaki M, Tanimoto A, Yatera Y, Tasaki H, Nakamura T, Sasaguri Y, Nakashima Y, Otsuji Y, Yanagihara N. Spontaneous myocardial infarction in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Circulation*. 2008;117:2211-2223.
257. Tada T, Shiba N, Watanabe J, Kagaya Y, Shinozaki T, Shirato K, Shimokawa H. Prognostic value of anemia in predicting sudden death of patients with diastolic heart failure. *Int'l J Cardiol*. 2008;128:419-421.
258. Kumagai K, Fukuda K, Wakayama Y, Sugai Y, Hirose M, Yamaguchi N, Takase K, Yamauchi Y, Takahashi A, Aonuma K, Shimokawa H. Electrocardiographic characteristics of the variants of idiopathic left ventricular outflow tract ventricular tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:495-501.

259. Takaki A, Morikawa K, Murayama Y, Tekes E, Yamagishi H, Ohashi J, Tsutsui M, Yanagihara N, Yada T, Shimokawa H. Crucial role of endothelial nitric oxide synthases system in endothelium-dependent hyperpolarization in mice. *J Exp Med*. 2008;205:2053-2063.
260. Ashino T, Yamanaka R, Yamamoto M, Shimokawa H, Sekikawa K, Iwakura Y, Shioda S, Numazawa S, Yoshida T. Negative feedback regulation of lipopolysaccharide-induced inducible nitric oxide synthase gene expression by heme oxygenase-1 induction in macrophages. *Mol Immunol*. 2008;45:2106-2115.
261. Yamaguchi N, Kumagai K, Fukuda K, Wakayama Y, Sugai Y, Hirose M, Shimokawa H. Electrophysiological properties of the right atrial septum in patients with atrial tachyarrhythmias. *Tohoku J Exp Med*. 2008;215:13-22.
262. Ichinose A, Otani H, Oikawa M, Takase K, Saito H, Shimokawa H, Takahashi S. MRI of cardiac sarcoidosis: basal and subepicardial localization of myocardial lesions and their effect on left ventricular function. *Am J Roentgenol*. 2008;191:862-869.
263. Shiba N, Matsuki M, Takahashi J, Tada T, Watanabe J, Shimokawa H. Prognostic importance of chronic kidney disease in Japanese patients with chronic heart failure. –Implication of the CHART Study- *Circ J*. 2008;72:173-178.
264. Kishi T, Hirooka Y, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. Atorvastatin reduces oxidative stress in rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 2008;30:3-11.
265. Miura M, Wakayama Y, Endoh H, Nakano M, Sugai Y, Hirose M, ter Keurs HEDJ, Shimokawa H. Spatial non-uniformity of excitation-contraction coupling can enhance arrhythmogenic delayed afterdepolarizations in rat cardiac muscle. *Cardiovasc Res*. 2008;80:55-61.
266. Tada T, Nawata J, Wang H, Onoue N, Zhulanqiqige D, Ito K, Sugimura K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Enhanced pulsatile pressure accelerates vascular smooth muscle migration. –Implications for atherogenesis of hypertension- *Cardiovasc Res*. 2008;80:346-353.
267. Kita T, Hata Y, Arita R, Kawahara S, Miura M, Nakao S, Mochizuki Y, Enaida H, Goto Y, Shimokawa H, Ishibashi T. Role of TGF- $\beta$  in proliferative vitreoretinal diseases and ROCK as a therapeutic target. *Proc Nat'l Acad Sci USA*. 2008;105:17504-17509.
268. Ikuta K, Mori T, Yamamoto T, Niidome T, Shimokawa H, Katayama Y. Development of polymeric drug delivery system for recognizing vascular endothelial dysfunction. *Bioorganic Med Chem*. 2008;16:2811-2818.
269. Takaki A, Morikawa K, Murayama Y, Yamagishi H, Hosoya M, Ohashi J, Shimokawa H. Roles of endothelial oxidases in endothelium-derived hyperpolarizing factor responses in mice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;52:510-517.
270. Shiba N, Nochioka K, Kohno H, Matsuki M, Takahashi J, Tada T, Kagaya Y, Shimokawa H. Emerging problem of heart failure practice in Japanese women. –Lessons from the CHART Study- *Circ J*. 2008;72:2009-2014.
271. Ulrich M, Petre A, Youhnovski N, Promm F, Schirle M, Schumm M, Pero RS, Doyle A, Checkel J, Kita H, Thiyagarajan N, Acharya KR, Schmid-Grendelmeier PS, Simon HU, Schwart H, Tsutsui M, Shimokawa H, Bellon G, Lee J, Przybyski M, Doring G. Post-translational tyrosine nitration of eosinophil granule toxins mediated by eosinophil peroxidase. *J Biol Chem*. 2008;283:28629-28640.



## 2009年

272. Rashid M, Tawara S, Fukumoto Y, Seto M, Yano K, Shimokawa H. Importance of Rac1 signaling pathway inhibition in the pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Circ J*. 2009;73:361-370.
273. Arita R, Hata Y, Nakao S, Kita T, Miura M, Kawahara S, Zandi S, Almulki L, Tayyari F, Shimokawa H, Hafezi-Moghadam A, Ishibashi T. Rho kinase inhibition by fasudil ameliorates diabetes-induced microvascular damage. *Diabetes*. 2009;58:215-226.
274. Satoh K, Fukumoto Y, Nakano M, Sugimura K, Nawata J, Demachi J, Karibe A, Kagaya Y, Ishii N, Sugamura K, Shimokawa H. Statin ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension associated with down-regulated stromal cell-derived factor-1. *Cardiovasc Res*. 2009;81:226-234.
275. Fukui S, Fukumoto Y, Suzuki J, Saji K, Nawata J, Shinozaki T, Kagaya Y, Jun Watanabe J, Shimokawa H. Diabetes mellitus accelerates left ventricular diastolic dysfunction through activation of renin-angiotensin system in hypertensive rats. *Hypertens Res*. 2009;32:472-480.
276. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Ito K, Hirose M, Wakayama Y, Fukuda K, Shimokawa H. Importance of dual induction tests for coronary vasospasm and ventricular fibrillation in patients surviving out-of-hospital cardiac arrest. *Circ J*. 2009;73:767-769.
277. Saga A, Karibe A, Otomo J, Iwabuchi K, Takahashi T, Kanno H, Kikuchi J, Keitoku M, Shinozaki T, Shimokawa H. Lamin A/C gene mutations in familial cardiomyopathy with advanced atrioventricular block and arrhythmia. *Tohoku J Exp Med*. 2009;218:309-316.
278. Do.e Z, Fukumoto Y, Takaki A, Tawara S, Ohashi J, Nakano M, Tada T, Saji K, Sugimura K, Fujita H, Hoshikawa Y, Nawata J, Kondo T, Shimokawa H. Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 2009;73:1731-1739. (2009年度最優秀論文)
279. Shiroto T, Yasuda S, Tsuburaya R, Ito Y, Takahashi J, Ito K, Ishibashi-Ueda H, Shimokawa H. Role of Rho-kinase in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by drug-eluting stent in pigs in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2321-2329.
280. Sugai Y, Miura M, Hirose M, Wakayama Y, Endo H, Nishio T, Jun Watanabe, ter Keur HEDJ, Shirato K, Shimokawa H. Contribution of Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchange current to the formation of delayed afterdepolarizations in intact rat ventricular muscle. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009;53:517-522.
281. Toyohara T, Suzuki T, Morimoto R, Akiyama Y, Souma T, Shiwaku HO, Takeuchi Y, Mishima E, Abe M, Tanemoto M, Masuda S, Kawano H, Maemura K, Nakayama M, Sato H, Mikaichi T, Yamaguchi H, Fukui S, Fukumoto Y, Shimokawa H, Inui K, Terasaki T, Goto J, Ito S, Hishinuma T, Ribera I, Tauc M, Fujii-Kuriyama Y, Yabuuchi H, Moriyama Y, Soga T, Abe T. SLCO4C1 transporter eliminates uremic toxins and attenuates hypertension and renal inflammation. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2546-2555.

## 2010年

282. Takii T, Yasuda S, Takahashi J, Ito K, Shiba N, Shirato K, Shimokawa H. Trends in acute myocardial infarction and mortality over 30 years in Japan: Report from the MIYAGI-AMI Registry Study. *Circ J*. 2010;74:93-100. (2010年度 Circulation Journal 優秀論文賞)
283. Yasuda S, Shimokawa H. Potential usefulness of fish oil in the primary prevention of acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2010;31:15-16. (Editorial)
284. Fujita H, Fukumoto Y, Saji K, Sugimura K, Demachi J, Nawata J, Shimokawa H. Acute vasodilator effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart & Vessels*. 2010;25:144-149.

285. Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, Shioto T, Tsuburaya R, Aizawa K, Hao K, Fukumoto Y, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Yasuda S, Kuriyama S, Tsuji I, Shimokawa H. Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Circ J*. 2010;74:589-591.
286. Hosoya M, Ohashi J, Sawada A, Takaki A, Shimokawa H. Combination therapy with olmesartan and azelnidipine improves EDHF-mediated responses in diabetic Apolipoprotein E-deficient mice. *Circ J*. 2010;74:798-806.
287. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Nakano M, Miyamichi S, Satoh K, Oikawa M, Shimokawa H. Optical coherence tomography as a novel diagnostic tool for distal type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2010;74:1742-1744.
288. Ito Y, Ito K, Shioto T, Tsuburaya R, Yi GJ, Takeda M, Fukumoto Y, Yasuda S, Shimokawa H. Cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo. *Coronary Art Dis*. 2010;21:304-311.
289. Sugimura K, Fukumoto Y, Nawata J, Wang H, Onoue N, Tada T, Shirato K, Shimokawa H. Hypertension promotes phosphorylation of focal adhesion kinase and proline-rich tyrosine kinase 2 in rats: Implication for the pathogenesis of hypertensive vascular disease. *Tohoku J Exp Med*. 2010;222:201-210.
290. Morisada N, Nomura M, Nishii H, Furuno Y, Sakanashi M, Sabanai K, Toyohira Y, Ueno S, Watanabe S, Masahito Tamura M, Matsumoto T, Tanimoto A, Sasaguri Y, Shimokawa H, Kusuhashi K, Yanagihara N, Shirahata A, Tsutsui M. Complete disruption of all nitric oxide synthase genes causes markedly accelerated renal lesion formation following unilateral ureteral obstruction in mice in vivo. *J Pharmacol Sci*. 2010;114:379-389.
291. Nishigaki K, Inoue Y, Yamanouchi Y, Fukumoto Y, Yasuda S, Sueda S, Urata H, Shimokawa H, Minatoguchi S. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina. *Circ J*. 2010;74:1943-1950.
292. Miura Y, Fukumoto Y, Shiba N, Miura T, Shimada K, Iwama Y, Takagi A, Matsusaka H, Tsutsumi T, Yamada A, Kinugawa S, Asakura M, Okamoto S, Tsutsui H, Daida H, Matsuzaki M, Tomoike H, Shimokawa H. Prevalence and clinical implication of metabolic syndrome in chronic heart failure. *Circ J*. 2010;74:2612-2621.
293. Shibata K, Yatera Y, Furuno Y, Sabanai K, Morisada N, Nakata S, Morishita T, Yamazaki F, Tanimoto A, Sasaguri Y, Tasaki H, Nakashima Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Otsuji Y, Tsutsui M. Spontaneous development of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in mice lacking all nitric oxide synthases. *Circ J*. 2010;74:2681-2692.
294. Yatera Y, Shibata K, Furuno Y, Sabanai K, Morisada N, Nakata S, Morishita T, Toyohira Y, Wang KY, Tanimoto A, Sasaguri Y, Tasaki H, Nakashima Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Otsuji Y, Tsutsui M. Severe dyslipidemia, atherosclerosis, and sudden death in mice lacking all NO synthases fed a high-fat diet. *Cardiovasc Res*. 2010;87:675-682.
295. Nakano M, Fukumoto Y, Satoh K, Ito Y, Kagaya Y, Ishii N, Sigamura K, Shimokawa H. OX40 ligand plays an important role in the development of atherosclerosis through vasa vasorum neovascularization. *Cardiovasc Res*. 2010;88:539-546.
296. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Satoh M, Kashihara N, Takaki A, Goto M, Ogasawara Y, Kajiyama F. Erythropoietin enhances hydrogen peroxide-mediated dilatation of canine coronary collateral arterioles during myocardial ischemia in dogs in vivo. *Am J Physiol*. 2010;299:H1928-H1935.
297. Nochioka K, Shiba N, Kohno H, Miura M, Shimokawa H. Both high and low body mass indexes are prognostic risks in Japanese patients with chronic heart failure. –Implications from the CHART Study– *J Cardiac Failure*. 2010;16:880-887.

## 2011年

298. Kubota T, Kubota N, Kumagai H, Yamaguchi S, Kozono H, Takahashi T, Inoue M, Itoh S, Takamoto I, Sasako T, Kumagai K, Kawai T, Hashimoto S, Kobayashi T, Sato M, Tokuyama K, Nishimura S, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Yamazaki T, Ezaki O, Kawamura K, Masuda H, Moroi M, Sugi K, Oike Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Tsutsui M, Terauchi Y, Tobe K, Nagai R, Kamata K, Inoue K, Kodama T, Ueki K, Kadowaki T. Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle. *Cell Metabolism*. 2011;13:294-307.
299. Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H. Clinical characteristics and long-term prognosis of vasospastic angina patients who survived out-of-hospital cardiac arrest. – Multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association- *Circulation Arrhythmia & Electrophysiology*. 2011;4:295-302.
300. Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kouno H, Shimokawa H. Trend for westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan. –First report from the CHART-2 Registry- *Circ J*. 2011;75:823-833.
301. Nakayama M, Osaki S, Shimokawa H. Validation of the mortality risk stratification models for cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011;108:391-396.
302. Miura M, Hirose M, Endoh H, Wakayama Y, Sugai Y, Nakano M, Fukuda K, Shindoh C, Shirato K, Shimokawa H. Acceleration of Ca<sup>2+</sup> waves in monocrotaline-induced right ventricular hypertrophy in the rat. *Circ J*. 2011;75:1343-1349.
303. Gao JY, Yasuda S, Tsuburaya R, Ito Y, Shioto T, Hao K, Aizawa K, Kikuchi Y, Ito K, Shimokawa H. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo –Involvement of Rho-kinase pathway inhibition-*Circ J*. 2011;75:1843-1851.
304. Kikuchi Y, Yasuda S, Aizawa K, Tsuburaya R, Ito Y, Takeda M, Nakayama M, Ito K, Takahashi J, Shimokawa H. Enhanced Rho-kinase activity in circulating neutrophils of patients with vasospastic angina –Possible biomarker for diagnosis and disease activity assessment- *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1231-1237.
305. Tsuburaya R, Yasuda S, Ito Y, Shioto T, Gao JY, Ito K, Shimokawa H. Eicosapentaenoic acid reduces ischemic ventricular fibrillation via altering monophasic action potential in pigs. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51:329-336.
306. Fukuda K, Watanabe J, Yagi T, Wakayama Y, Nakano M, Kondoh M, Kumagai K, Miura M, Shirato K, Shimokawa H. A sodium blocker, pilsicainide, produces arterial post-repolarization refractoriness through the reduction of sodium channel availability. *Tohoku J Exp Med*. 2011;225:35-42.
307. Wang W, Kagaya Y, Asaumi Y, Fukui S, Takeda M, Shimokawa H. Protective effects of recombinant human erythropoietin against pressureoverload-induced left ventricular remodeling and premature death in mice. *Tohoku J Exp Med*. 2011;225:131-143.
308. Pineda AAM, Minohara M, Kawamura N, Matsushita T, Yamasaki R, Sun X, Piao H, Shimokawa H, Kira J. Preventive and therapeutic effects of the selective Rho-kinase inhibitor fasudil on experimental autoimmune neuritis. *J Neurol Sci*. 2011;306:115-120.
309. Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, Oikawa M, Satoh K, Nakano M, Nakayama M, Shimokawa H. Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure –Comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure- *Circ J*. 2011;75:2605-2613.

310. Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, Ishii T, Satoh K, Miura U, Tatebe S, Nochioka K, Aoki T, Do.e Zhulanqiqige, Shimokawa H. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J*. 2011;75:2668-2674.
311. Furuno Y, Morishita T, Toyohira Y, Yamada S, Ueno S, Morisada N, Sugita K, Noguchi K, Sakanashi M, Miyata H, Tanimoto A, Sasaguri Y, Shimokawa H, Otsuji Y, Yanagihara N, Tamura M, Tsutsui M. Crucial vasculoprotective role of the whole nitric oxide synthase system in vascular lesion formation in mice: Involvement of bone marrow-derived cells. *Nitric Oxide*. 2011;25:350-359.
312. Rabieyousefi M, Soroosh P, Satoh K, Date1 F, Ishii N, Yamashita M, Oka M, McMurtry IF, Shimokawa H, Nose M, Sugamura K, Ono M. Indispensable roles of OX40L-derived signal and epistatic genetic effect in immune-mediated pathogenesis of spontaneous pulmonary hypertension. *BMC Immunology*. 2011;12:67-79.

## 2012年

313. Tsuburaya R, Yasuda S, Shioto T, Ito Y, Gao JY, Aizawa K, Kikuchi Y, Ito K, Takahashi J, Ishibashi-Ueda H, Shimokawa H. Long-term treatment with nifedipine suppresses coronary hyperconstricting responses and inflammatory changes induced by paclitaxel-eluting stent in pigs in vivo: Possible involvement of Rho-kinase pathway- *Eur Heart J*. 2012;33:791-799.
314. Suzuki H, Hirose M, Watanabe S, Fukuda K, Fukudo S, Kawashima R, Shimokawa H. Brain responses to cardiac electrical stimulation: A new EEG method for evaluating cardiac sensation. *Tohoku J Exp Med*. 2012;226:3-10.
315. Sumiyoshi A, Suzuki H, Ogawa T, J Riera J, Shimokawa H, Kawashima R. Coupling between gamma oscillation and fMRI signal in the rat somatosensory cortex: its dependence on systemic physiological parameters. *NeuroImage*. 2012;60:738-746.
316. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2012;76:485-488.
317. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Takada T, Takahashi J, Kohno H, Shimokawa H, on behalf of the CHART-2 Investigators. Urinary albumin excretion in heart failure with preserved ejection fraction – An interim analysis of the CHART-2 Study- *Eur J Heart Fail*. 2012;14:367-376.
318. Hao K, Yasuda S, Takii T, Ito Y, Takahashi J, Ito K, Nakayama M, Shiba N, Fukumoto Y, Shimokawa H. Urbanization, life-style changes and incidence and in-hospital mortality from acute myocardial infarction in Japan –Report from the MIYAGI-AMI Registry- *Circ J*. 2012;76:1136-1144.
319. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Miyamichi-Yamamoto S, Aoki T, Miura Y, Nochioka K, Satoh K, Shimokawa H. Clinical significance of reactive post-capillary pulmonary hypertension in patients with left heart disease. *Circ J*. 2012;76:1235-1244.
320. Nakano M, Kondo M, Wakayama Y, Kawana A, Hasebe Y, Shafee MA, Fukuda K, Shimokawa H. Increased incidence of tachyarrhythmias and heart failure hospitalization in patients implanted with cardiac devices after the Great East Japan Earthquake Disaster. *Circ J*. 2012;76:1283-1285.
321. Serizawa F, Ito K, Kawamura K, Tsuchida K, Hamada Y, Zukeran T, Shimizu T, Akamatsu D, Hashimoto M, Goto H, Watanabe T, Sato A, Shimokawa H, Satomi S. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates walking ability of patients with peripheral artery disease and intermittent claudication. *Circ J*. 2012;76:1486-1493.

322. Ohashi J, Sawada A, Nakajima S, Noda K, Takaki A, Shimokawa H. The mechanisms for enhanced endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses in microvessels in mice. *Circ J*. 2012;76:1768-1779.
323. Nochioka K, Tanaka S, Miura M, Zhulanqigige DE, Fukumoto Y, Shiba N, Shimokawa H. Ezetimibe improves endothelial function and inhibits Rho-kinase activity associated with inhibition of cholesterol absorption in humans. *Circ J*. 2012;76:2023-2030.
324. Benkhoff S, Loot AE, Pierson I, Sturza A, Kohlstedt K, Fleming I, Shimokawa H, Grisk O, Brandes RP, Schroder K. Leptin potentiates endothelium-dependent relaxation by inducing endothelial expression of neuronal nitric oxide synthase (nNOS). *Arterioscler, Thromb, Vasc Biol*. 2012;32:1605-1612.
325. Nakajima S, Ohashi J, Sawada A, Noda K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Essential role of the bone marrow for microvascular endothelial and metabolic functions in mice. *Circ Res*. 2012;111:87-96.
326. Aizawa K, Yasuda S, Takahashi J, Takii T, Kikuchi Y, Tsuburaya R, Ito Y, Nakayama M, Takeda M, Shimokawa H. Involvement of Rho-kinase activation in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by drug-eluting stents in patients with coronary artery disease. *Circ J*. 2012;76:2552-2560.
327. Shafee MA, Fukuda K, Wakayama Y, Nakano M, Kondo M, Hasebe Y, Kawana A, Shimokawa H. Delayed enhancement on cardiac magnetic resonance imaging is a poor prognostic factor in patients with cardiac sarcoidosis. *J Cardiol*. 2012;60:448-453.
328. Aoki T, Fukumoto Y, Yasuda S, Sakata Y, Ito K, Takahashi J, Miyata S, Tsuji I, Shimokawa H. The Great East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2012;33:2796-2803.
329. Satoh S, Kawasaki K, Ikegaki I, Asano T, Shimokawa H. Evidence of a direct protective effect of Rho-kinase inhibitors on endothelin-induced cardiac myocyte hypertrophy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;424:338-340.
330. Noda K, Hosoya M, Nakajima S, Ohashi J, Fukumoto Y, Shimokawa H. Anti-atherogenic effects of the combination therapy with olmesartan and azelnidipine in diabetic Apolipoprotein E-deficient mice. *Tohoku J Exp Med*. 2012;228:305-315.
331. Nihei T, Takahashi J, Kikuchi Y, Takagi Y, Hao K, Tsuburaya R, Shiroto T, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Enhanced Rho-kinase activity in patients with vasospastic angina after the Great East Japan Earthquake. *Circ J*. 2012;76:2892-2894.
332. Sumiyoshi A, Suzuki H, Shimokawa H, Kawashima R. Neurovascular uncoupling under mild hypoxic hypoxia: an EEG-fMRI study in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32:1853-1858.
333. Dai Z, Aoki, Fukumoto Y, Shimokawa H. Coronary perivascular fibrosis is associated with impairment of coronary blood flow in patients with non-ischemic heart failure. *J Cardiol*. 2012;60:416-421.
334. Kondo M, Fukuda K, Wakayama Y, Nakano M, Hasebe Y, Shimokawa H. Usefulness of the non-contact mapping system to elucidate the conduction property for the treatment of common atrial flutter. *PACE*. 2012;35:1464-1471.

## 2013年

335. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications and prognostic impact -Multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association- *Eur Heart J*. 2013;34:258-267.

336. Aoki T, Takahashi J, Fukumoto Y, Yasuda S, Ito K, Miyata S, Shinozaki T, Inoue K, Yagi T, Komaru T, Katahira Y, Obata A, Hiramoto T, Sukegawa H, Ogata K, Shimokawa H. Effect of the Great East Japan Earthquake Disaster on cardiovascular diseases –A report from the 10 hospitals in the Disaster area- *Circ J*. 2013;77:490-493.
337. Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Aoki T, Nochioka K, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimizu T, Osaki S, Takagi Y, Tsuburaya R, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Takeda M, Takahashi J, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Plasma cyclophilin A is a novel biomarker for coronary artery disease. *Circ J*. 2013;77:447-455.
338. Kawana A, Takahashi J, Takagi Y, Yasuda S, Sakata Y, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H. Gender differences in clinical characteristics and outcomes of patients with vasospastic angina -A report from the Japanese Coronary Spasm Association- *Circ J*. 2013;77:1267-1274.
339. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Satoh K, Shimokawa H. Optical coherence tomography is superior to intravascular ultrasound for diagnosis of distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2013;77:1081-1083.
340. Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takahashi J, Takada T, Miyata S, Hiramoto T, Inoue K, Tamaki K, Shiba N, Shimokawa H. Prognostic impact of blood urea nitrogen changes during hospitalization in patients with acute heart failure syndrome. *Circ J*. 2013;77:1221-1228.
341. Suzuki H, Sumiyoshi A, Kawashima R, Shimokawa H. Diffrent brain activation under left and right ventricular stimulation: An fMRI study in anesthetized rats. *PLoS One*. 2013;8(2):e56990. doi:10.1371/ journal.pone.0056990.
342. Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Takada T, Tadaki S, Miyata S, Shiba N, Shimokawa H, for the SUPPORT Trial Investigators. Supplemental benefit of angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial: rationale and design. *J Cardiol*. 2013;62:31-36.
343. Obukuro K, Nobunaga M, Takigawa M, Morioka H, Hisatsune A, Isohama Y, Shimokawa H, Tsutsui M, Hiroshi Katsuki H. Nitric oxide mediates selective degeneration of hypothalamic orexin neurons through dysfunction of protein disulfide isomerase. *J Neurosci*. 2013;33:12557-12568.
344. Tanaka S, Fukumoto Y, Nochioka K, Minami T, Kudo S, Shiba N, Takai Y, Williams CL, Liao JK, Shimokawa H. Statins exert pleiotropic effects through small GTP-binding protein dissociation stimulator up-regulation with a resultant Rac1 degradation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:1591-1600.
345. Sugimura K, Fukumoto Y, Miura Y, Nochioka K, Miura M, Tatebe S, Aoki T, Satoh K, Yamamoto S, Yaoita N, Shimokawa H. 3D-optical coherence tomography imaging of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34:2121.
346. Takagi Y, Takahashi J, Yasuda S, Miyata S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H, on behalf of the Japanese Coronary Spasm Association. Prognostic stratification of patients with vasospastic angina - A comprehensive clinical risk score developed by the Japanese Coronary Spasm Association - *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1144-1153.
347. Takahashi K, Matsumoto Y, Doi Z, Kanazawa M, Satoh K, Shimizu T, Sato A, Fukumoto Y, Shimokawa H. Combination therapy with atorvastatin and amlodipine suppresses angiotensin II-induced aortic aneurysm formation. *PLoS One*. 8(8): e72558. doi:10.1371/ journal.pone.0072558.

348. Ito D, Ito O, Mori N, Cao P, Suda C, Yoshikazu Muroya Y, Hao K, Shimokawa H, Kohzuki M. Exercise training upregulates nitric oxide synthases in the kidney of rats with chronic heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013;40:617-625.
349. Nochioka K, Sakata Y, Takahashi J, Miyata S, Miura M, Takada T, Fukumoto Y, Shiba N, Shimokawa H. Prognostic impact of nutritional status in asymptomatic patients with cardiac diseases. -A Report from the CHART-2 Study- *Circ J*. 2013;77:2318-2326.
350. Eba S, Hoshikawa Y, Moriguchi T, Mitsuishi Y, Satoh H, Ishida K, Watanabe T, Shimizu T, Shimokawa H, Okada Y, Yamamoto M, Kondo T. The nuclear factor erythroid 2-related factor 2 activator oltipraz attenuates chronic hypoxia-induced cardiopulmonary alterations in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;49 : 324-333.
351. Do.e Z, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Tatebe S, Yamamoto S, Aoki T, Nochioka K, Nergui S, Nobuhiro Yaoita N, Satoh K, Kondo M, Nakano M, Wakayama Y, Fukuda K, Taro Nihei T, Yoku Kikuchi Y, Takahashi J, Shimokawa H. Rho-kinase activation in patients with heart failure. *Circ J*. 2013;77:2542-2550.
352. Fukumoto Y, Yamada N, Matsubara H, Mizoguchi M, Uchino K, Yao A, Kihara Y, Kawano M, Watanabe H, Takeda Y, Adachi T, Osanai S, Tanabe N, Inoue T, Kubo A, Ota Y, Fukuda K, Nakano T, Shimokawa H. Double-blind, placebo-controlled clinical trial with a Rho-kinase inhibitor in pulmonary arterial hypertension -A pilot efficacy trial- *Circ J*. 2013;77:2619-2625.
353. Miura, M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Usefulness of combined risk stratification with heart rate and systolic blood pressure in the management of chronic heart failure -A report from the CHART-2 Study- *Circ J*. 2013;77:2954-2962.
354. Miura Y, Fukumoto Y, Miura T, Shimada K, Asakura M, Kadokami T, Ando S, Miyata S, Sakata Y, Daida H, Matsuzaki M, Yasuda S, Kitakaze M, Shimokawa H. Impact of physical activity on cardiovascular events in patients with chronic heart failure -A multicenter prospective cohort study- *Circ J*. 2013;77:2963-2972.
355. Shimizu T, Fukumoto Y, Tanaka S, Satoh K, Ikeda S, Shimokawa H. Crucial role of ROCK2 in vascular smooth muscle cells for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:2780-2791.
356. Ichihara S, Ken Yamamoto, Asano H, Nakatochi M, Sukegawa M, Ichihara G, Izawa H, Hirashiki A, Takatsu F, Umeda H, Iwase M, Inagaki H, Hirayama H, TSone T, Nishigaki K, Minatoguchi S, Cho M-C, Jang Y, Kim H-S, Park JE, Tada-Oikawa S, Kitajima H, Matsubara T, Sunagawa K, Shimokawa H, Kimura A, Lee J-Y, Murohara T, Inoue I, Yokota M. Identification of a glutamic acid Repeat polymorphism of ALMS1 as a novel genetic risk marker for early-onset myocardial infarction by genome-wide linkage analysis. *Circulation: Cardiovasc Genet* 2013;6:569-578.

## 2014年

357. Suzuki H, Matsumoto Y, Kaneta T, Sugimura K, Takahashi J, Fukumoto Y, Takahashi S, Shimokawa H. Evidence for brain activation in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *Circ J*. 2014;78:256-258.
358. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, Shimokawa H, on behalf of the CHART-2 Investigators. Impact of elevated heart rate on clinical outcomes in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction. -A report from the CHART-2 Study- *Eur J Heart Fail*. 2014;16:309-316.
359. Sakata, Y, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Takada T, Tadaki S, Takahashi J, Shimokawa H. Gender differences in clinical characteristics, treatments and long-term outcomes in patients with stage C/D heart failure in Japan -A report from the CHART-2 Study- *Circ J*. 2014;78:428-435.

360. Yamaki S, Ando M, Fukumoto Y, Higuchi Y, Kaneko K, Maeda K, Shimokawa H. Histopathological examination by lung biopsy for evaluation of operability and postoperative prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2014;78:476-482.
361. Dai Z, Fukumoto Y, Tatebe S, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Miyamichi-Yamamoto S, Yaoita N, Satoh K, Shimokawa H. OCT imaging for the management of pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:843-850,.
362. Tatebe S, Fukumoto Y, Oikawa-Wakayama M, Sugimura K, Satoh K, Miura Y, Aoki T, Nochioka K, Miura M, Yamamoto S, Tashiro M, Kagaya Y, Shimokawa H. Enhanced [18F]fluorodeoxyglucose accumulation in the right ventricular free wall predicts long-term prognosis of patients with pulmonary hypertension: A preliminary observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:666-672.
363. Hao K, Takahashi J, Ito K, Miyata S, Sakata Y, Nihei T, Tsuburaya R, Shioto T, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Yasuda S, Shimokawa H. Emergency care of acute myocardial infarction and the Great East Japan Earthquake Disaster –Report from the Miyagi AMI Registry Study- *Circ J*. 2014;78:634-643.
364. Al-Mamun ME, Satoh K, Tanaka S, Shimizu T, Nergui S, Miyata S, Fukumoto Y, Shimokawa H. Combination therapy with fasudil and sildenafil ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension and survival in rats. *Circ J*. 2014;78:967-976.
365. Nihei T, Takahashi J, Tsuburaya R, Ito Y, Shioto T, Hao K, Takagi Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Miyata S, Sakata Y, Ito K, Shimokawa H. Circadian variation of Rho-kinase activity in circulating leukocytes of patients with vasospastic angina. *Circ J*. 2014;78:1183-1190.
366. Shioto T, Romero N, Sugiyama T, Sartoretto JL, Kalwa H, Yan Z, Shimokawa H, Michel T. Caveolin-1 is a critical determinant of autophagy, metabolic switching, and oxidative stress in vascular endothelium. *PLoS One*. 2014;9:e87871.
367. Nergui S, Fukumoto Y, Do.e Z, Nakajima S, Shimizu T, Ikeda S, Elias-Al-Mamun M, Shimokawa H. Role of eNOS and collagen metabolism in right ventricular remodeling due to pulmonary hypertension. *Circ J*. 2014;78:1465-1474.
368. Ikeda S, Satoh K, Kikuchi N, Miyata S, Suzuki K, Omura J, Shimizu T, Kobayashi K, Kobayashi K, Fukumoto Y, Sakata Y, Shimokawa H. Crucial role of Rho-kinase in pressure-overload- induced right ventricular hypertrophy and dysfunction in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:1260-1271.
369. Yamaya S, Ozawa H, Kanno H, Kishimoto KN, Sekiguchi A, Tateda S, Yahata K, Ito K, Shimokawa H, Itoi E. Low-energy extracorporeal shock wave therapy promotes VEGF expression and neuroprotection and improves locomotor recovery after spinal cord injury. *J Neurosurg*. 2014;121:1514-1525.
370. Enkhjargal B, Godo S, Sawada A, Suvd N, Saito H, Noda K, Satoh K, Shimokawa H. Endothelial AMPK regulates blood pressure and coronary flow responses through hyperpolarization mechanism in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:1505-1513.
371. Dai Z, Sugimura K, Fukumoto Y, Tatebe S, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Miyamichi-Yamamoto S, Yaoita N, Satoh K, Shimokawa H. Visualization of complete regression of pulmonary arterial remodeling on optical coherence tomography in a patient with pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 2014;78:2771-2773.
372. Hanawa K, Ito K, Aizawa K, Shindo T, Nishimiya K, Hasebe Y, Tuburaya R, Hasegawa H, Yasuda S, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound induces angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a porcine model of chronic myocardial ischemia. *PLoS One*. 2014;9(8):e104863.



373. Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J, Miyata S, Shiba N, Shimokawa H. Prevalence, predictors and prognosis of patients with heart failure requiring nursing care –Report from the CHART-2 Study- *Circ J*. 2014;78:2276-2283.
374. Yaoita N, Shirakawa R, Fukumoto Y, Sugimura K, Miyata S, Miura Y, Nochioka K, Miura M, Tatebe S, Aoki T, Yamamoto S, Satoh K, Kimura T, Shimokawa H, Horiuchi H. Platelets are highly activated in patients of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:2486-2494.
375. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J, Shimokawa H. Prognostic impact of subclinical microalbuminuria in patients with chronic heart failure -A report from the CHART-2 Study- *Circ J*. 2014;78:2890-2898.
376. Noguchi S, Yatera K, Wang KY, Oda K, Akata K, Yamasaki K, Kawanami T, Ishimoto H, Toyohira Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Tsutsui M, Mukae H. Nitric oxide exerts protective effects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Respir Res*. 2014;15:92.
377. Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, Uzuka H, Odaka Y, Nihei T, Hao K, Tsuburaya R, Ito K, Shimokawa H. In vivo visualization of adventitial vasa vasorum of the human coronary artery on optical frequency domain imaging –Validation study- *Circ J*. 2014;78:2516-2518.
378. Hao K, Takahashi J, Aoki T, Miyata S, Ito K, Sakata Y, Shimokawa H. Factors influencing the occurrence of cardiopulmonary arrest in the Great East Japan Earthquake Disaster. *Int J Cardiol*. 2014;177:569-572.
379. Satoh K, Satoh T, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Suzuki K, Sugimura K, Aoki T, Nochioka K, Tatebe S, Yamamoto S, Miura M, Shimizu T, Ikeda S, Yaoita N, Fukumoto Y, Minami T, Miyata S, Nakamura K, Ito H, Kadomatsu K, Shimokawa H. Basigin mediates pulmonary hypertension by promoting inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation. *Circ Res*. 2014;115:738-750.
380. Noda K, Nakajima S, Godo S, Saito H, Ikeda S, Shimizu T, Enkhjargal B, Fukumoto Y, Tsukita S, Yamada T, Katagiri H, Shimokawa H. Rho-kinase inhibition ameliorates metabolic disorders through activation of AMPK pathway in mice. *PLoS One*. 2014;9(11):e110446.
381. Uchida T, Furuno Y, Tanimoto A, Toyohira Y, Arakaki K, Kina-Tanada M, Kubota H, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Igarashi T, Ueno S, Matsushita M, Ishiuchi S, Masuzaki H, Ohya Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Otsuji Y, Tamura M, Tsutsui M. Development of an experimentally useful model of acute myocardial infarction: 2/3 nephrectomized triple nitric oxide synthases-deficient mouse. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;77:29-41.
382. Abe Y, Ito K, Hao K, Shindo T, Ogata T, Kagaya Y, Kurosawa R, Nishimiya K, Satoh K, Miyata S, Kawakami K, Shimokawa H. Extracorporeal low-energy shock-wave therapy exerts anti-inflammatory effects in a rat model of acute myocardial infarction. *Circ J*. 2014;78:2915-2925.
383. Nakayama M, Takeda M, Asaumi Y, Shimokawa H. Identification and visualization of stimulus-specific transcriptional activity in cardiac hypertrophy in mice. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30:211-219.

## 2015年

384. Zheng Y, Wei D, Zhu X, Chen W, Fukuda K, Shimokawa H. Ventricular fibrillation mechanisms and cardiac restitution: An investigation by simulation study on whole-heart model. *Comput Biol Med*. 2015;63:261-268.
385. Takahashi J, Nihei T, Takagi Y, Miyata S, Odaka Y, Tsunoda R, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Momomura S, Yasuda S, Ogawa H, Shimokawa H; Japanese Coronary Spasm Association. Prognostic impact of chronic nitrate therapy in patients with vasospastic angina -Multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association- *Eur Heart J*. 2015;36:228-237.

386. Suzuki H, Sumiyoshi A, Matsumoto Y, Duffy B, Yoshikawa T, Lythgoe M, Yanai K, Taki Y, Kawashima R, Shimokawa H. Structural abnormality of the hippocampus associated with depressive symptoms in heart failure rats. *NeuroImage*. 2015;105:84-92.
387. Hasebe Y, Yamamoto H, Fukuda K, Nishimiya K, Hanawa K, Shindo T, Kondo M, Nakano M, Wakayama Y, Takayama K, Shimokawa H. Development of a novel shock wave catheter ablation system -The first feasibility study in pigs- *PLoS One*. 2015;10(1):e0116017.
388. Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Takada T, Saga C, Shinozaki T, Sugi M, Nakagawa M, Sekiguchi N, Komaru T, Kato A, Fukuchi M, Nozaki E, Hiramoto T, Inoue K, Goto T, Ohe M, Tamaki K, Ibayashi S, Ishide N, Maruyama Y, Tsuji I, Shimokawa H, on behalf of the SUPPORT Trial Investigators. Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure. -The supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) Trial- *Eur Heart J*. 2015;36:915-923.
389. Noda K, Godo S, Saito H, Tsutsui M, Shimokawa H. Opposing roles of nitric oxide and Rho-kinase in lipid metabolism. *Tohoku J Exp Med*. 2015;235:171-183.
390. Satake H, Fukuda K, Sakata Y, Miyata S, Nakano M, Kondo M, Hasebe Y, Segawa M, Shimokawa H, the CHART-2 Investigators. Current status of primary prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter defibrillator in patients with chronic heart failure.. -A report from the CHART-2 Study- *Circ J*. 2015;79:381-390.
391. Ota H, Sugimura K, Miura M, Shimokawa H. 4D flow MRI visualizes drastic change of vortex flow in the main pulmonary artery after percutaneous transluminal balloon angioplasty in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2015;36:1630.
392. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J, Shimokawa H, on behalf of the CHART-2 Investigators. Prognostic impact of statin use in patients with heart failure with preserved ejection fraction -A report from the CHART-2 Study- *Circ J*. 2015;79:574-582.
393. Onose T, Nochioka K, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Sato K, Tsuji K, Abe R, Miyata S, Takahashi J, Shimokawa H. Predictors and prognostic impact of post-traumatic stress disorder after the Great East Japan Earthquake in patients with cardiovascular disease -Report from the CHART-2 Study- *Circ J*. 2015;79:664-667.
394. Takegami M, Miyamoto Y, Yasuda S, Nakai M, Nishimura K, Ogawa H, Hirata K, Toh R, Morino Y, Nakamura M, Takeishi Y, Shimokawa H, Naito H. Comparison of cardiovascular mortality in the Great East Japan and the Great Hanshin-Awaji Earthquakes -A large-scale data analysis of death certificates. *Circ J*. 2015;79:1000-1008.
395. Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Takahashi J, Shimokawa H; the CHART-2 Investigators, Improved long-term prognosis of patients with dilated cardiomyopathy with implementation of evidenced-based medications. -A report from the CHART Studies- *Circ J*. 2015;79:1332-1341.
396. Nishimiya K, Matsumoto Y, Uzuka H, Oyama K, Tanaka A, Taruya A, Ogata T, Hirano M, Shindo T, Hanawa K, Hasebe Y, Hao K, Tsuburaya R, Takahashi J, Miyata S, Ito K, Akasaka T, Shimokawa H. Accuracy of optical frequency domain imaging for evaluation of coronary adventitial vasa vasorum formation after stent implantation in pigs and humans -A validation study- *Circ J*. 2015;79:1323-1331.
397. Sato K, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Onode T, Tsuji K, Abe R, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H, the CHART-2 investigators. Comprehensive risk stratification of Japanese patients with aortic stenosis. -A proposal of a new risk score from the CHART-2 Study- *Circ J*. 2015;79:1631-1638.

398. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Takahashi J, Shimokawa H, the CHART-2 investigators. Prognostic impact of diabetes mellitus in chronic heart failure according to presence of ischemic heart disease. –With special reference to nephropathy- *Circ J*. 2015;79:1764-1772.
399. Nishimiya K, Matsumoto Y, Shindo T, Hanawa K, Hasebe Y, Tsuburaya R, Shiroto T, Takahashi J, Ito K, Ishibashi-Ueda H, Yasuda S, Shimokawa H. Association of adventitial vasa vasorum and inflammation with coronary hyperconstriction after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo. *Circ J*. 2015;79:1787-1798.
400. Yamauchi T, Sakata Y, Takada T, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 investigators. Prognostic impact of anemia in patients with chronic heart failure- With special reference to clinical background: Report from the CHART-2 Study. *Circ J*. 2015;79:1984-1993.
401. Hao K, Takahashi J, Ito K, Miyata S, Nihei T, Nishimiya K, Tsuburaya R, Matsumoto Y, Sakata Y, Yasuda S, Shimokawa H; MIYAGI-AMI registry study investigators. clinical characteristics of patients with acute myocardial infarction who did not undergo primary percutaneous coronary intervention- Report from the MIYAGI-AMI registry study. *Circ J*. 2015;79:2009-16.
402. Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Takahashi J, Shimokawa H, the CHART-2 Investigators. Temporal trends in clinical characteristics, management and prognosis of patients with symptomatic heart failure in Japan -A report from the CHART Studies- *Circ J*. 2015;79:2396-2407.
403. Ellawindy A, Satoh K, Sunamura S, Kikuchi N, Suzuki K, Minami T, Ikeda S, Tanaka S, Shimizu T, Enkhjargal B, Miyata S, Taguchi Y, Handoh T, Kobayashi K, Kobayashi K, Nakayama K, Miura M, Shimokawa H. Rho-kinase inhibition during early cardiac development causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:2172-2184.
404. Jang JH, Chun JN, Godo S, Wu G, Shimokawa H, Jin CZ, Jeon JH, Kim SJ, Jin ZH, Zhang YH. ROS and endothelial nitric oxide synthase (eNOS)-dependent trafficking of angiotensin II type 2 receptor begets neuronal NOS in cardiac myocytes. *Basic Res Cardiol*. 2015;110:21.

## 2016年

405. Satake H, Sugimura K, Fukumoto Y, Fukuda K, Nakano M, Kondo M, Fukui S, Ogawa H, Shinozaki T, Shimokawa H. Effects of respiratory therapy on the prognosis of chronic heart failure patients complicated with sleep-disordered breathing -A pilot efficacy trial- *Circ J*. 2016;80:130-138.
406. Yamauchi T, Sakata Y, Takada T, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic impacts of new-onset atrial fibrillation in patients with chronic heart failure -A report from the CHART-2 Study- *Circ J*. 2016;80:157-167.
407. Godo S, Sawada A, Saito H, Ikeda S, Enkhjargal B, Suzuki K, Tanaka S, Shimokawa H. Disruption of physiological balance between nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization impairs cardiovascular homeostasis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:97-107.
408. Minami T, Satoh K, Nogi M, Kudo S, Miyata S, Tanaka S, Shimokawa H. Statins up-regulate SmgGDS through  $\beta$  1-integrin/Akt1 pathway in endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 2016;109:151-161.
409. Nishimiya K, Matsumoto Y, Uzuka H, Ogata T, Hirano M, Shindo T, Hasebe Y, Tsuburaya R, Shiroto T, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H. Beneficial effects of novel bioabsorbable polymer coating on enhanced coronary vasoconstricting responses after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo. *JACC Cardiovasc Intervent*. 2016;9:281-291.

410. Yoshida M, Watanabe R, Ishii T, Machiyama T, Akita K, Fujita Y, Shirota Y, Sugimura K, Fujii H, Shimokawa H, Harigae H. Retrospective analysis of 95 patients with large vessel vasculitis: a single center experience. *Int J Rheumatic Dis*. 2016;19:87-94.
411. Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, Uzuka H, Wang H, Tsuburaya R, Hao K, Ohyama K, Odaka Y, Miyata S, Ito K, Shimokawa H. Enhanced adventitial vasa vasorum formation in patients with vasospastic angina -Assessment with OFDI- *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:598-600.
412. Suzuki H, Sugimura K, Tatebe S, Aoki T, Shimokawa H. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and schizophrenia. *Int J Cardiol*. 2016;207:363-364.
413. Tsutsui H, Momomura S, Yamashina A, Ogawa H, Shimokawa H, Kihara Y, Saito Y, Hagiwara N, Ito H, Ako J, Inomata T, Tanaka T, Kawasaki Y, on behalf of the study investigators. Heart rate control with If inhibitor, ivabradine, in Japanese patients with chronic heart failure – A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study – *Circ J*. 2016;80:668-676.
414. Tadaki S, Sakata Y, Miura Y, Miyata S, Asakura M, Shimada K, Yamamoto T, Fukumoto Y, Kadokami T, Yasuda S, Miura T, Ando S, Yano M, Kitakaze M, Daida H, Shimokawa H. Prognostic impacts of metabolic syndrome in patients with chronic heart failure – A multicenter prospective cohort study – *Circ J*. 2016;80:677-688.
415. Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Miura M, Nochioka K, Miyamichi- Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Satoh K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Multiple beneficial effects of balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2016;80:980-988.
416. 418. Suda A, Namiuchi S, Kawaguchi T, Nihei T, Takii T, Saji K, Sugie T, Kato A, Shimokawa H. A simple and rapid method for identification of lesions at high risk for the no-reflow phenomenon immediately before elective coronary stent implantation. *Heart Vessels*. 2016;31:1904-1914.
417. Suzuki K, Satoh K, Ikeda S, Sunamura S, Otsuki T, Satoh T, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Nogi M, Numano K, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miyata S, Rupak Mukherjee R, Spinale FG, Kadomatsu K, Shimokawa H. Basigin promotes cardiac fibrosis and failure in response to chronic pressure-overload in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:636-646.
418. Kudo S, MD, Satoh K, Nogi M, Suzuki K, Sunamura S, Omura J, Kikuchi N, Kurosawa R, Satoh T, Minami T, Ikeda S, Miyata S, Shimokawa H. SmgGDS as a crucial mediator of the inhibitory effects of statins on cardiac hypertrophy and fibrosis. -Novel mechanism of the pleiotropic effects of statins- *Hypertension*. 2016;67:878-889.
419. Shindo T, Ito K, Ogata T, Hatanaka K, Kurosawa R, Eguchi K, Kagaya Y, Hanawa K, Aizawa K, Shiroto T, Kasukabe S, Miyata S, Taki H, Hasegawa H, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a mouse model of acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:1220-1229.
420. Yaoita N, Satoh K, Satoh T, Sugimura K, Tatebe S, Yamamoto S, Aoki T, Miura M, Kawamura T, Horiuchi H, Fukumoto Y, Shimokawa H. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:1293-1301.
421. Saito S, Ishii T, Kamogawa Y, Watanabe R, Shirai T, Fujita Y, Shirota Y, Fujii H, Ito K, Shimokawa H, Yamaguchi T, Kawaguchi Y, Harigae H. Extracorporeal shock wave therapy for digital ulcers of systemic sclerosis: A phase 2 pilot study. *Tohoku J Exp Med*. 2016;238:39-47.
422. Akata K, Yatera K, Wang KY, Naito K, Ogoshi T, Noguchi S, Kido T, Toyohira Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Tsutsui M, Mukae H. Decreased bronchial eosinophilic inflammation and mucus hypersecretion in asthmatic mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Lung*. 2016;194:121-124.

423. Yahata K, Kanno H, Ozawa H, Yamaya S, Tateda S, Ito K, Shimokawa H, Itoi E. Low-energy extracorporeal shock wave therapy promotes VEGF expression and angiogenesis and improves locomotor and sensory functions after spinal cord injury. *J Neurosurg Spine*. 2016;1:1-11.
424. Zheng Y, Wei D, Zhu X, Chen W, Fukuda K, Shimokawa H. Transmural, interventricular, apicobasal and anteroposterior action potential duration gradients are all essential to the genesis of the concordant and realistic T wave: A whole-heart model study. *J Electrocardiol*. 2016;49:569-578.
425. Sugimura K, Shinozaki T, Fukui S, Ogawa H, Shimokawa H. End-tidal CO<sub>2</sub> tension is predictive of effective nocturnal oxygen therapy in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Tohoku J Exp Med*. 2016;239:39-45.
426. Sato H, Ota H, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Satoh K, Takase K, Shimokawa H. Balloon pulmonary angioplasty improves biventricular functions and pulmonary flow in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2016;80:1470-1477.
427. Segawa M, Fukuda K, Nakano M, Kondo M, Satake H, Hirano M, Shimokawa H. Time course and factors correlating with ventricular tachyarrhythmias after introduction of steroid therapy in cardiac sarcoidosis. *Circulation Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(6):e003353.
428. Miura M, Sugimura K, Sakata Y, Miyata S, Tadaki S, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Prognostic impact of loop diuretics in patients with chronic heart failure -Effects of addition of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and  $\beta$ -blockers. *Circ J*. 2016;80:1396-1403.
429. Ohyama K, Matsumoto Y, Nishimiya K, Hao K, Tsuburaya R, Ota H, Amamizu H, Uzuka H, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H. Increased coronary perivascular adipose tissue volume in patients with vasospastic angina. *Circ J*. 2016;80:1653-1656.
430. Suzuki H, Matsumoto Y, Ota H, Sugimura K, Takahashi J, Ito K, Miyata S, Furukawa K, Arai H, Fukumoto Y, Taki Y, Shimokawa H. Hippocampus abnormality is associated with depressive symptoms and cognitive impairment in patients with chronic heart failure. *Circ J*. 2016;80:1773-1780.
431. Omura J, Satoh K, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Otsuki T, Kozu K, Numano K, Suzuki K, Sunamura S, Tatebe S, Aoki T, Sugimura K, Miyata S, Hoshikawa Y, Okada Y, Shimokawa H. Protective roles of endothelial AMP-activated protein kinase against hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Circ Res*. 2016;119:197-209.
432. Tsuburaya R, Takahashi J, Nakamura A, Nozaki E, Sugi M, Yamamoto Y, Hiramoto T, Horiguchi S, Inoue K, Goto T, Kato A, Shinozaki T, Ishida E, Miyata S, Yasuda S, Shimokawa H; the NOVEL Investigators. Beneficial effects of long-acting nifedipine on coronary vasomotion abnormalities after drug-eluting stent implantation. -The NOVEL Study- *Eur Heart J*. 2016;37:2713-2721.
433. Takagi H, Hideki Ota H, Sugimura K, Otani K, Tominaga J, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Sato H, Nobuhiro Yaoita N, Suzuki H, Shimokawa H, Takase K. Dual-energy CT to estimate clinical severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Comparison with invasive right heart catheterization. *Eur J Radiol*. 2016;85:1574-1580.
434. Hatanaka K, Ito K, Shindo T, Kagaya Y, Ogata T, Eguchi K, Kurosawa R, Shimokawa H. Molecular mechanisms of the angiogenic effects of low-energy shock wave therapy: Roles of mechanotransduction. *Am J Physiol*. 2016;311:C378-385.
435. Jiang L, Konishi H, Nurwidya F, Satoh K, Takahashi F, Ebinuma H, Fujimura K, Takasu K, Jiang M, Shimokawa H, Bujo H, Daida H. Deletion of LR11 attenuates hypoxia-induced pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation with medial thickening in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:1972-1979.

436. Aoki T, Sugimura K, Nochioka K, Miura M, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Kozu K, Miyata S, Satoh K, Shimokawa H. Effects of balloon pulmonary angioplasty on oxygenation in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension – Importance of intra-pulmonary shunt - *Circ J*. 2016;80:2227-2234.
437. Nishimiya K, Matsumoto Y, Uzuka H, Ohyama K, Hao K, Tsuburaya R, Shiroto T, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H. Focal vasa vasorum formation in patients with focal coronary vasospasm -An optical frequency domain imaging study- *Circ J*. 2016;80:2252-2254.
438. Komatsu M, Takahashi J, Fukuda K, Takagi Y, Shiroto T, Nakano M, Kondo M, Tsuburaya R, Hao K, Nishimiya K, Nihei T, Matsumoto Y, Ito K, Sakata Y, Miyata S, Shimokawa H. Usefulness of testing for coronary artery spasm and programmed ventricular stimulation in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9:e003798.
439. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Shiba N, Takahashi J, Nochioka K, Takada T, Saga C, Shinozaki T, Sugi M, Nakagawa M, Sekiguchi N, Komaru T, Kato A, Fukuchi M, Nozaki E, Hiramoto T, Inoue K, Goto T, Ohe M, Tamaki K, Ibayashi S, Ishide N, Maruyama Y, Tsuji I, Shimokawa H; SUPPORT Trial Investigators. Influence of left ventricular ejection fraction on the effects of supplemental use of angiotensin receptor blocker olmesartan in hypertensive patients with heart failure. *Circ J*. 2016;80:2155-2164.
440. Nakano M, Fukuda K, Kondo M, Segawa M, Hirano M, Chiba T, Fukasawa K, Miki K, Morosawa S, Shimokawa H. Prognostic significance of late potentials in outpatients with type 2 Brugada electrocardiogram. *Tohoku J Exp Med*. 2016;240:191-198.
441. Ikeda T, Atarashi H, Inoue H, Uchiyama S, Kitazono T, Yamashita T, Shimizu W, Kamouchi M, Kaikita K, Fukuda K, Origasa H, Sakuma I, Saku K, Okumura Y, Nakamura Y, Morimoto H, Matsumoto N, Tsuchida A, Ako J, Sugishita N, Shimizu S, Shimokawa H, the EXPAND Investigators. The EXPAND Study Evaluation of effectiveness and safety of Xa inhibitor, rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in a nationwide cohort of Japanese patients diagnosed as non-valvular atrial fibrillation. *Tohoku J Exp Med*. 2016;240:259-268.
442. Yamamoto S, Suzuki H, Sugimura K, Tatebe S, Aoki T, Miura M, Yaoita N, Sato H, Kozu K, Ota H, Takanami K, Takase K, Shimokawa H. Focal reduction in cardiac 123I-metaiodobenzylguanidine uptake in patients with Anderson-Fabry disease. *Circ J*. 2016;80:2550-2551.

## 2017年

443. Satake Y, Satoh K, Nogi M, Omura J, Godo S, Miyata S, Saito H, Tanaka S, Ikumi Y, Yamashita S, Kaiho Y, Tsutsui M, Arai Y, Shimokawa H. Crucial roles of nitric oxide synthases in  $\beta$ -adrenoceptor-mediated bladder relaxation in mice. *Am J Physiol*. 2017;312:F33-F42.
444. Nochioka K, Biering-Sørensen T, Hansen KW, Sørensen R, Pedersen S, Jørgensen PG, Allan Iversen A, Shimokawa H, Jeger R, Kaiser C, Pfisterer M, Galatius S, on behalf of the BASKET-PROVE Investigators. Long-term outcome in patients with rheumatologic disorders after percutaneous coronary intervention: A BASKET-PROVE Substudy. *Eur Heart J. Acute Cardiovasc Care*. 2017;6:778-786.
445. Odaka Y, Takahashi J, Tsuburaya R, Nishimiya K, Hao K, Matsumoto Y, Ito K, Sakata Y, Miyata S, Manita D, Hirowatari Y, Shimokawa H. Plasma concentration of serotonin is a novel biomarker for coronary microvascular dysfunction in patients with suspected angina and unobstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38:489-496.
446. Suzuki H, Matsumoto Y, Ota H, Sugimura K, Takahashi J, Ito K, Miyata S, Arai H, Taki Y, Furukawa K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Reduced brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive dysfunction in patients with chronic heart failure. *Geriatr Gerontol Int'l*. 2017;17:852-854.

447. Miyata S, Sakata Y, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, Shimokawa H; the CHART-2 investigators. Prognostic impact of the Great East Japan Earthquake in patients with cardiovascular disease -Report from the CHART-2 Study- *J Cardiol*. 2017;70:286-296.
448. Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; the CHART-2 investigators. Prognostic impact of atrial fibrillation and new risk score of its onset in patients with high risk of heart failure -A report from the CHART-2 Study- *Circ J*. 2017;81:185-194.
449. Cui Y, Hao K, Takahashi J, Miyata S, Shindo T, Nishimiya K, Kikuchi Y, Tsuburaya R, Matsumoto Y, Ito K, Sakata Y, Shimokawa H. Age-specific trends in the incidence and in-hospital mortality of acute myocardial infarction over 30 years in Japan - Report from the Miyagi AMI Registry Study- *Circ J*. 2017;81:520-528,.
450. Ohtsuki T, Satoh K, Omura J, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Sunamura S, Yaoita N, Aoki T, Tatebe S, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic impacts of plasma levels of cyclophilin A in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biolol*. 2017;37:685-693.
451. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Takeo Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa S; the CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction -A report from the CHART-2 Study- *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1258-1269.
452. Onose T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Miyata S, Takahashi J, Shimokawa H, the CHART-2 Investigators. Sex differences in post- traumatic stress disorder in cardiovascular patients after the Great East Japan Earthquake. -A report from the CHART-2 Study- *Eur Heart J QCCO*. 2017;3:224-233.
453. Satoh T, Satoh K, Yaoita N, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Numano K, Elias-Al-Mamun Md, Siddique MAH, Sunamura S, Nogi M, Suzuki K, Miyata S, Morser J, Shimokawa H, Activated TAFI promotes the development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension -A possible novel therapeutic target- *Circ Res*. 2017;120:1246-1262.
454. Kina-Tanaka M, Sakanashi M, Tanimoto A, Kaname T, Matsuzaki T, Noguchi K, Uchida T, Nakasone J, Kozuka C, Ishida M, Kubota H, Taira Y, Totsuka Y, Kina S, Sunakawa H, Omura J, Satoh K, Shimokawa H, Yanagihara N, Maeda S, Ohya Y, Matsushita M, Matsuki H, Arasaki A, Tsutsui M. Long-term dietary nitrite and nitrate deficiency causes the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and cardiovascular death in mice. *Diabetologia*. 2017;60:1138-1151.
455. Kimura Y, Noda T, Matsuyama TA, Otsuka Y, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue Y, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Aiba T, Kamakura S, Noguchi T, Anzai T, Satomi K, Wada Y, Ohno S, Horie M, Shimizu W, Yasuda S, Shimokawa H, Kusano K. Heart failure in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: What are the risk factors? *Int J Cardiol*. 2017;241:288-294.
456. Tokunaga H, Takahashi F, Yamamoto H, Honda T, Watanabe T, Shoji T, Sugiyama T, Yamada H, Tando T, Yoshinaga K, Kagabu S, Otsuki T, Kin S, Yokoyama Y, Wagatsuma S, Sato K, Sato H, Oishi T, Yoshida Y, Hayasaka T, Matsui T, Imai N, Nishigori H, Shimokawa H, Yaegashi N, Watanabe Y. Current status of uterine leiomyosarcoma in the Tohoku region: Results of the Tohoku Translational Center Development Network Survey. *Int J Clin Oncol*. 2017;22:541-547.
457. Nihei T, Yamamoto Y, Kudo S, Hanawa K, Hasebe Y, Takagi Y, Minatoya Y, Sugi M, Shimokawa H. Impact of the intracoronary Rendezvous technique on coronary angioplasty for chronic total occlusion. *Cardiovasc Interv Ther*. 2017;32:365-373.

458. Ohyama K, Matsumoto Y, Amamizu H, Uzuka H, Nishimiya K, Morosawa S, Hirano M, Watabe H, Funaki Y, Miyata S, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H. Association of coronary perivascular adipose tissue inflammation and DES-induced coronary hyperconstricting responses in pigs -FDG PET imaging study- *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:1757-1764.
459. Kimura Y, Takaki H, Inoue YY, Oguchi Y, Nagayama T, Nakashima T, Kawakami S, Nagase S, Noda T, Aiba T, Shimizu W, Kamakura S, Sugimachi M, Yasuda S, Shimokawa H, Kusano K. Isolated late activation detected by magnetocardiography predicts future lethal ventricular arrhythmic events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ J*. 2017;82:78-86.
460. Uzuka H, Matsumoto Y, Nishimiya K, Ohyama K, Suzuki H, Amamizu H, Morosawa S, Hirano M, Shindo T, Kikuchi Y, Hao K, Shiroto T, Ito K, Takahashi J, Fukuda K, Miyata S, Funaki Y, Ishibashi-Ueda H, Yasuda S, Shimokawa H. Renal denervation suppresses coronary hyperconstricting responses after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo through the kidney-brain-heart axis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:1869-1880.
461. Aoki T, Sugimura K, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Kozu K, Konno R, Miyata S, Nochioka K, Satoh K, Shimokawa H. Comprehensive evaluation of the effectiveness and safety of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension -Long-term effects and procedure-related complications- *Eur Heart J*. 2017;38:3152-3159.
462. Ogata T, Ito K, Shindo T, Hatanaka K, Eguchi K, Kurosawa R, Kagaya Y, Monma Y, Ichijo S, Taki H, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates contractile dysfunction of pressure-overloaded heart in mice. *PLOS ONE*. 2017;12:e0185555.
463. Doi T, Kataoka Y, Noguchi T, Shibata T, Nakashima T, Kawakami S, Nagai T, Kanaya T, Tahara Y, Asaumi Y, Tsuda E, Nakai M, Nishimura K, Anzai T, Kusano K, Shimokawa H, Goto Y, Yasuda S. Coronary artery ectasia predicts future cardiac events in patients with acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:2350-2355.
464. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, M, Glynn RJ; the CANTOS Trial Group. Anti-Inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *New Engl J Med*. 2017;377:1119-1131.
465. Oikawa T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Tsuji K, Onose T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; the CHART-2 Investigators. Prognostic impact of statin intensity in heart failure patients with ischemic heart disease. A report from the CHART-2 study. *JAHA*. 2017;6: e007524. DOI: 10.1161/JAHA.117.007524.
466. Matsuno Y, Taki H, Yamamoto H, Hirano M, Morosawa S, Shimokawa H, Kanai H. Ultrasound imaging of propagation of myocardial contraction for non-invasive identification of myocardial ischemia. *Jpn J Appl Physic*. 2017;56:07JF05.

## 2018年

467. Nihei T, Takahashi T, Hao K, Kikuchi Y, Odaka Y, Tsuburaya R, Nishimiya K, Matsumoto Y, Ito K, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Prognostic impact of Rho-kinase activity in circulating leukocytes in patients with vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2018;39:952-959.
468. Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, Ota H, Nishimiya K, Sugisawa J, Tsuchiya S, Amamizu H, Uzuka H, Suda A, Shindo T, Kikuchi Y, Hao K, Tsuburaya R, Takahashi J, Miyata S, Sakata Y, Takase K, Shimokawa H. Coronary adventitial and perivascular adipose tissue inflammation in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:414-425.



469. Saito H, Godo S, Sato S, Ito A, Ikumi Y, Tanaka S, Ida T, Fujii S, Akaike T, Shimokawa H. Important role of endothelial caveolin-1 in the protective role of EDH against NO-mediated nitrative stress in microcirculation in mice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018;71:113-126.
470. Kagaya Y, Ito K, Takahashi J, Matsumoto Y, Takashi Shiroto T, Tsuburaya R, Kikuchi Y, Hao K, Nishimiya K, Shindo T, Ogata T, Kurosawa R, Eguchi K, Monma Y, Ichijo S, Hatanaka K, Miyata S, Shimokawa H. Low-energy cardiac shock wave therapy to suppress left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. -A first-in-human study- *Coron Art Dis*. 2018;29:294-300.
471. Suzuki H, Matsumoto Y, Ota H, Sugimura K, Takahashi J, Ito K, Miyata S, Fukumoto Y, Taki Y, Shimokawa H. Structural brain abnormalities and cardiac dysfunction in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:936-938.
472. Ong P, Camici PG, Beltrame J, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, Kaski JC, Merz CNB. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*. 2018;250:16-20.
473. Nishimiya K, Matsumoto Y, Wang H, Piao Z, Ohyama K, Uzuka H, Hao K, Tsuburaya R, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H. Absence of adventitial vasa vasorum formation at the coronary segment with myocardial bridge -An optical coherence tomography study- *Int J Cardiol*. 2018;250:275-277.
474. Tanaka S, Shiroto T, Godo S, Saito H, Ikumi Y, Ito A, Sato S, Kajitani S, Shimokawa H. Important role of endothelium-dependent hyperpolarization in pulmonary microcirculation in male mice -Implications for hypoxia-induced pulmonary hypertension- *Am J Physiol*. 2018;314:H940-H953.
475. Hirano M, Yamamoto H, Fukuda K, Morosawa S, Amamizu H, Ohyama K, Uzuka H, Takayama K, Shimokawa H. Development of a novel shock wave catheter ablation system -A validation study in pigs in vivo- *Europace*. 2018;20:1856-1865. doi:10.1093/europace/eux244.
476. Kotooka N, Kitakaze M, Nagashima K, Asaka M, Kinugasa Y, Nochioka K, Mizuno A, Nagatomo D, Mine D, Yamada Y, Kuratomi A, Okada N, Fujimatsu D, Kuwahata S, Toyoda S, Hirotani SI, Komori T, Eguchi K, Kario K, Inomata T, Sugi K, Yamamoto K, Tsutsui H, Masuyama T, Shimokawa H, Momomura SI, Seino Y, Sato Y, Inoue T, Node K; HOMES-HF study investigators. The first multicenter, randomized, controlled trial of home telemonitoring for Japanese patients with heart failure: home telemonitoring study for patients with heart failure (HOMES-HF). *Heart Vessels*. 2018;33:866-876.
477. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Comparable prognostic impact of BNP levels among HFpEF, Borderline HFpEF and HFrEF: a report from the CHART-2 Study. *Heart Vessels*. 2018;33:997-1007.
478. Kato K, Kakisaka Y, Jin K, Fujikawa M, Nakamura M, Suzuki N, Kondo M, Fukuda K, Shimokawa H, Nakasato N. Stressful medical explanation may cause syncope in patients with emotion-triggered neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41:96-98.
479. Kagaya Y, Ito K, Takahashi J, Matsumoto Y, Takashi Shiroto T, Tsuburaya R, Kikuchi Y, Hao K, Nishimiya K, Shindo T, Ogata T, Kurosawa R, Eguchi K, Monma Y, Ichijo S, Hatanaka K, Miyata S, Shimokawa H. Low-energy cardiac shock wave therapy to suppress left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. -A first-in-human study- *Coron Art Dis*. 2018;29:294-300.
480. Miyauchi K, Kimura T, Shimokawa H, Daida H, Iimuro S, Iwata H, Ozaki Y, Sakuma I, Nakagawa Y, Hibi K, Hiro T, Fukumoto Y, Hokimoto S, Ohashi Y, Ohtsu H, Saito Y, Matsuzaki M, Nagai R, for the REAL-CAD Trial Investigators. Rationale and design of randomized evaluation of aggressive or moderate lipid lowering therapy with pitavastatin in coronary artery disease (REAL-CAD) trial. *Int Heart J*. 2018;59:315-320.

481. Saito H, Godo S, Sato S, Ito A, Ikumi Y, Tanaka S, Ida T, Fujii S, Akaike T, Shimokawa H. Important role of endothelial caveolin-1 in the protective role of endothelium-dependent hyperpolarization against nitric oxide-mediated nitrate stress in microcirculation in mice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018;71:113-126.
482. Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, Ota H, Nishimiya K, Sugisawa J, Tsuchiya S, Amamizu H, Uzuka H, Suda A, Shindo T, Kikuchi Y, Hao K, Tsuburaya R, Takahashi J, Miyata S, Sakata Y, Takase K, Shimokawa H. Coronary adventitial and perivascular adipose tissue inflammation in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:414-425.
483. Suzuki H, Matsumoto Y, Ota H, Sugimura K, Takahashi J, Ito K, Miyata S, Fukumoto Y, Taki Y, Shimokawa H. Structural brain abnormalities and cardiac dysfunction in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:936-938.
484. Ong P, Camici PG, Beltrame J, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, Kaski JC, Bairey Merz CN; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*. 2018;250:16-20.
485. Nishimiya K, Matsumoto Y, Wang H, Piao Z, Ohyama K, Uzuka H, Hao K, Tsuburaya R, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H. Absence of adventitial vasa vasorum formation at the coronary segment with myocardial bridge -An optical coherence tomography study- *Int J Cardiol*. 2018;250:275-277.
486. Tanaka S, Shioto T, Godo S, Saito H, Ikumi Y, Ito A, Sato S, Kajitani S, Shimokawa H. Important role of endothelium-dependent hyperpolarization in pulmonary microcirculation in male mice -Implications for hypoxia-induced pulmonary hypertension- *Am J Physiol*. 2018;314:H940-H953.
487. Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Shioto T, Shimokawa H. Sex differences in patients with chronic heart failure with reference to left ventricular ejection fraction -A report from the CHART-2 Study- *Gender and Genome*. 2018;2:27-42.
488. Shimokawa H, Yamashita T, Uchiyama S, Kitazono T, Shimizu W, Ikeda T, Kamouchi M, Kaikita K, Fukuda K, Origasa H, Sakuma I, Saku K, Okumura Y, Nakamura Y, Morimoto H, Matsumoto N, Tsuchida A, Ako J, Sugishita N, Shimizu S, Atarashi H, Inoue H. The EXPAND Study: Efficacy and safety of rivaroxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2018;258:126-132.
489. Kozu K, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Shimizu T, Nochioka K, Sato H, Konno R, Satoh K, Miyata S, Shimokawa H. Sex differences in hemodynamic responses and long-term survival to optimal medical therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart Vessels*. 2018;33:939-947.
490. Matsumoto M, Asaumi Y, Nakamura Y, Nakatani T, Nagai T, Kanaya T, Kawakami S, Honda S, Kataoka Y, Nakajima S, Seguchi O, Yanase M, Nishimura K, Miyamoto Y, Kusano K, Anzai T, Noguchi T, Fujita T, Kobayashi J, Ishibashi-Ueda H, Shimokawa H, Yasuda S. Clinical determinants of successful weaning from extracorporeal membrane oxygenation in patients with fulminant myocarditis. *ESC Heart Fail*. 2018. May 14. doi: 10.1002/ehf2.12291.
491. Yada T, Shimokawa H, Tachibana H. Endothelium-derived hyperpolarization-mediated vasodilatation compensates nitric oxide-mediated endothelial dysfunction during ischemia in diabetes-induced canine coronary collateral microcirculation in vivo. *Microcirculation*. 2018 Jul;25 (5) :e12456. doi: 10.1111/micc.12456. Epub 2018 May 18.
492. Ogoshi T, Tsutsui M, Kido T, Sakanashi M, Naito K, Oda K, Ishimoto H, Yamada S, Wang K-Y, Toyohira Y, Izumi H, Masuzaki H, Shimokawa H, Yanagihara N, Yatera K, Mukae H. Protective role of myelocytic nitric oxide synthases against hypoxic pulmonary hypertension in mice. *Am J Resp Crit Care Med*. 2018;198:232-244.

493. Nihei T, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Odaka Y, Tsuburaya R, Nishimiya K, Matsumoto Y, Ito K, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Prognostic impacts of Rho-kinase activity in circulating leukocytes in patients with vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2018;39:952-959.
494. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E, Ogawa T, Ozaki Y, Sakuma I, Nakagawa Y, Hibi K, Hiro T, Fukumoto Y, Hokimoto S, Miyauchi K, Yamazaki T, Ito H, Otsuji Y, Kimura K, Takahashi J, Hirayama A, Yokoi H, Kitagawa K, Urabe T, Okada Y, Terayama Y, Toyoda K, Nagao T, Matsumoto M, Ohashi Y, Kaneko T, Fujita R, Ohtsu H, Ogawa H, Daida H, Shimokawa H, Saito Y, Kimura T, Inoue T, Matsuzaki M, Nagai R, for the REAL-CAD study Investigators. High-dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD) : a randomized superiority trial. *Circulation*. 2018;137:1997-2009.
495. Kikuchi Y, Ito K, Shindo T, Hao K, Shioto T, Matsumoto Y, Takahashi J, Matsubara T, Yamada A, Ozaki Y, Hiroe M, Misumi K, Ota H, Takanami K, Hiraide T, Takase K, Tanji F, Tomata Y, Tsuji I, Shimokawa H. A multicenter trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for refractory angina pectoris-Report of the highly advanced medical treatment in Japan- *Heart & Vessels*. doi: 10.1007/s00380-018-1215-4.
496. Kojima S, Ogawa H, Kimura K, Takayama M, Sumiyoshi T, Yasuda S, Takahashi J, Shimokawa H, Nishihira K, Nakao YM, Honda S, Takegami M. Nationwide real-world database of 20,462 patients enrolled in the Japanese Acute Myocardial Infarction Registry (JAMIR): impact of emergency coronary intervention in a super-aging population. *IJC Heart & Vasculature*. 2018;20:1-6.
497. Kikuchi N, Satoh K, Kurosawa R, Yaoita N, Elias-Al-Mamun M, Siddique MHA, Omura J, Satoh T, Nogi M, Sunamura S, Miyata S, Saito Y, Hoshikawa Y, Okada Y, Shimokawa H. Selenoprotein P promotes the development of pulmonary arterial hypertension -A possible novel therapeutic target- *Circulation*. 2018;138:600-623.
498. Eguchi K, Shindo T, Ito K, Ogata T, Kurosawa R, Kagaya Y, Monma Y, Ichijo S, Kasukabe S, Miyata S, Yoshikawa T, Yanai K, Taki H, Kanai H, Osumi N, Shimokawa H. Whole-brain low-intensity pulsed ultrasound therapy markedly improves cognitive dysfunctions in mouse models of dementia-Crucial roles of endothelial nitric oxide synthase- *Brain Stim*. 2018;11:959-973.
499. Nogi M, Satoh K, Sunamura S, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Omura J, Elias Al-Mamun M, Siddique MAH, Numano K, Kudo S, Miyata S, Akiyama M, Kumagai K, Kawamoto S, Saiki Y, Shimokawa H. SmgGDS prevents thoracic aortic aneurysm formation and rupture by phenotypic preservation of aortic smooth muscle cells. *Circulation*. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035648.
500. Uchiyama S, Atarashi H, Inoue H, Kitazono T, Yamashita T, Shimizu W, Ikeda T, Kamouchi M, Kaikita K, Fukuda K, Origasa H, Shimokawa H. Primary and secondary prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation -Sub-analysis of the EXPAND Study- *Heart Vessels*. doi:10.1007/s00380-018-1219-0.
501. Sunamura S, Satoh K, Kurosawa R, Ohtsuki T, Kikuchi N, Elias-Al-Mamun M, Shimizu T, Ikeda S, Suzuki K, Satoh T, Omura J, Nogi M, Numano K, Siddique MAH, Miyata S, Miura M, Shimokawa H. Different roles of myocardial ROCK1 and ROCK2 in cardiac dysfunction and post-capillary pulmonary hypertension in mice. *Proc Nat'l Acad Sci USA*. 2018;115:E7129-E7138.
502. Konno R, Tatebe S, Sugimura K, Satoh K, Aoki T, Miura M, Yamamoto S, Sato H, Kozu K, Terui Y, Miyata S, Adachi O, Kimura M, Saiki Y, Shimokawa H. Effects of hepatitis C virus antibody-positivity on cardiac function and long-term prognosis in patients with adult congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2018;122:1965-1971.

503. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ; CANTOS Trial Group (Shimokawa H) . Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391 (10118) :319-328.
504. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, Thuren T, Ballantyne C, Fonseca F, Koenig W, Shimokawa H, Everett BM, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) . *Eur Heart J*. 2018 Aug 26;doi:10.1093/eurheartj/ehy310.
505. Kimura Y, Fukuda K, Nakano M, Hasebe Y, Fukasawa K, Chiba T, Miki K, Tatebe S, Miyata S, Ota H, Kimura M, Adachi O, Saiki Y, Shimokawa H. Prognostic significance of PR interval prolongation in adult patients with total correction of Tetralogy of Fallot. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:e006234.

## 2019年

506. Hao K, Takahashi J, Sakata Y, Miyata S, Shiroto T, Nochioka K, Miura M, Oikawa T, Abe R, Sato M, Kasahara S, Aoyanagi H, Shimokawa H; the CHART-2 Investigators. Prognostic impact of residual stenosis after percutaneous coronary intervention in patients with ischemic heart failure -A report from the CHART-2 study- *Int J Cardiol*. 2019;278:22-27.
507. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Tay WT, Claggett B, Abe R, Oikawa T, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Sugimura K, Teng K, Miyata S, Shimokawa H. The 3A3B score: The simple risk score for heart failure with preserved ejection fraction -A report from the CHART-2 Study- *Int J Cardiol*. 2019;284:42-49.
508. Ikeda S, Mizushima W, Sciarretta S, Abdellatif M, Zhai P, Mukai R, Fefelova N, Oka S, Nakamura M, Del Re DP, Farrance I, Park JY, Tian B, Xie LH, Kumar M, Hsu CP, Sadayappan S, Shimokawa H, Lim DS, Sadoshima J. Hippo deficiency leads to cardiac dysfunction accompanied by cardiomyocyte dedifferentiation during pressure overload. *Circ Res*. 2019;124:292-305.
509. Morosawa S, Yamamoto H, Hirano M, Amamizu H, Uzuka H, Ohyama K, Hasebe Y, Nakano M, Fukuda K, Takayama K, Shimokawa H. Development of a shock wave catheter ablation system for ventricular tachyarrhythmias -Validation study in pigs in vivo- *JAHA*. 22;8 (2) : e011038.
510. Abe R, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; the CHART-2 Investigators. Gender differences in prognostic relevance of self-care behaviors on mortality and hospitalization in patients with heart failure -A report from the CHART-2 Study- *J Cardiol*. 2019;73:370-378.
511. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Abe R, Sato M, Aoyanagi H, Fujihashi T, Yamanaka S, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; the SUPPORT Investigators. Conversion formula from B-type natriuretic peptide to N-terminal proBNP values in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2019;80:184-189.
512. Ito A, Shiroto T, Godo S, Saito H, Tanaka S, Ikumi Y, Kajitani S, Satoh K, Shimokawa H. Important roles of endothelial caveolin-1 in endothelium-dependent hyperpolarization and ischemic angiogenesis in mice. *Am J Physiol*. 2019;316:H900-910.
513. Nishimiya K, Yin B, Piao Z, Ryu J, Osman H, Leung HM, Sharma G, Liang CP, Gardecki JA, Zheng H, Shimokawa H, Tearney GJ. Micro-optical coherence tomography for endothelial cell visualization in the coronary arteries. *JACC Imaging*. 2019;12:1878-1880.

514. Yoshida M, Nakamichi T, Mori T, Kenta Ito K, Shimokawa H, Ito S. Low-energy extracorporeal shock wave ameliorates ischemic acute kidney injury in rats. *Clin Exp Nephrol*. <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01689-7>.
515. Amamizu H, Matsumoto Y, Morosawa S, Ohyama K, Uzuka H, Hirano M, Nishimiya K, Gokon Y, Watanabe-Asaka T, Hayashi M, Miyata S, Kamei T, Kawai Y, Shimokawa H. Cardiac lymphatic dysfunction causes drug-eluting stent-induced coronary hyperconstricting responses in pigs in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:741-753.
516. Sato K, Takahashi J, Odaka Y, Suda A, Sueda S, Terakawa H, Ishii K, Kiyooka Y, Hirayama A, Sumiyoshi T, Tanabe Y, Kimura K, Kaikita K, Ong P, Sechtem U, Camici PG, Kaski JC, Crea F, Beltrame JF, Shimokawa H; on behalf of the Japanese Coronary Spasm Association. Clinical characteristics and long-term prognosis of contemporary patients with vasospastic angina -Ethnic differences detected in an international comparative study- *Int J Cardiol*. 2019;291:13-18.
517. Suzuki K, Oikawa T, Nochioka K, Miura M, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Elevated serum non-HDL cholesterol and triglyceride levels as residual risks for myocardial infarction recurrence under statin treatment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:934-944.
518. Miki K, Nakano M, Aizawa K, Hasebe Y, Kimura Y, Morosawa S, Akashi T, Morishita Y, Miyata S, Fukuda K, Shimokawa H. Risk factors and localization of silent cerebral infarction in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2019;16:1305-1313.
519. Hasebe Y, Fukuda K, Nakano M, Kumagai K, Karibe A, Fujishima F, Satake H, Kondo M, Wakayama Y, Shimokawa H. Characteristics of ventricular tachycardia and long-term treatment outcome in patients with dilated cardiomyopathy complicated by Lamin A/C gene mutations. *J Cardiol*. 2019;74:451-459.
520. Oikawa T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H: the CHART-2 Investigators. Increased risk of cancer death in patients with chronic heart failure with a special reference to inflammation -A report from the CHART-2 Study- *Int J Cardiol*. 2019;290:106-112.
521. Ikeda S, Mukai R, Mizushima W, Zhai P, Oka SI, Nakamura M, Del Re DP, Sciarretta S, Hsu CP, Shimokawa H, Sadoshima J. Yes-associated protein (YAP) facilitates pressure-overload induced dysfunction in the diabetic heart. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4:611-622.
522. Sakuma I, Uchiyama S, Atarashi H, Inoue H, Kitazono T, Yamashita T, Shimizu W, Ikeda T, Kamouchi M, Kaikita K, Fukuda K, Origasa H, Shimokawa H. Clinical risk factors of stroke and major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation under rivaroxaban: the EXPAND Study sub-analysis. *Heart Vessels*. 2019;34:1839-1851.
523. Ammirati E, Veronese G, Brambatti M, Merlo M, Cipriani M, Potena L, Sormani P, Aoki T, Sugimura K, Sawamura A, Okumura T, Pinney S, Hong K, Shah P, Braun O, Van de Heyning CM, Montero S, Petrella D, Huang F, Schmidt M, Raineri C, Lala A, Varrenti M, Foa A, Ceccarelli A, Gentile P, Artico J, Agostini V, Patel R, Garascia A, Van Craenenbroeck EM, Hirose K, Isotani A, Arita Y, Fabris E, Hashem S, Garcia-Hernando V, Oliva F, Shimokawa H, Sinagra G, Adler ED, Frigerio M, Camici PG. Fulminant versus acute nonfulminant myocarditis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:299-311.
524. Kurosawa R, Satoh K, Kikuchi N, Kikuchi H, Saigusa D, Mamun MEA, Siddique MAH, Omura J, Satoh T, Sunamura S, Nogi M, Numano K, Miyata S, Uruno A, Kano K, Doi T, Aoki J, Oshima Y, Yamamoto M, Shimokawa H. Identification of celastramycin as a novel therapeutic agent for pulmonary arterial hypertension -High-throughput screening of 5,562 compounds- *Circ Res*. 2019;125:309-327.

525. Tsutsui H, Momomura S, Yamashina A, Shimokawa H, Kihara Y, Saito Y, Hagiwara N, Ito H, Yano M, Yamamoto K, Ako J, Inomata T, Sakata Y, Tanaka T, Kawasaki Y, the J-SHIFT study investigators. Efficacy and safety of ivabradine in Japanese patients with chronic heart failure: J-SHIFT Study. *Circ J*. 2019;83:2049-2060.
526. Akizuki M, Sugimura K, Aoki T, Kakihana T, Tatebe S, Yamamoto S, Sato H, Satoh K, Shimokawa H, Kohzuki M. Usefulness of ventilatory gas analysis for the non-invasive evaluation of the severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2019;296:149-154.
527. Oikawa T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Saga C, Ikeno Y, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H, the CHART-2 Investigators. Association between temporal changes in C-reactive protein levels and prognosis in patients with previous myocardial infarction. -A report from the CHART-2 Study- *Int J Cardiol*. 2019;293:17-24.
528. Suda A, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Shindo T, Ikeda S, Sato K, Sugisawa J, Matsumoto Y, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Comprehensive evaluation of coronary functional abnormalities in patients with angina and non-obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2350-2360.
529. Siddique MAH, Satoh K, Kurosawa R, Kikuchi N, Elias-Al-Mamun M, Omura J, Satoh T, Nogi M, Sunamura S, Miyata S, Ueda H, Tokuyama H, Shimokawa H. Identification of emetine as a therapeutic agent for pulmonary arterial hypertension -A novel effect of an old drug- *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:2367-2385.
530. Ohtsuki T, Satoh K, Shimizu T, Ikeda S, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Sunamura S, Yaoita N, Omura J, Aoki T, Tatebe S, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Identification of adipsin as a novel prognostic biomarker in patients with coronary artery disease. *JAHA*. 2019;8:e013716.
531. Omura J, Satoh K, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Ohtsuki T, Al-Mamun ME, Siddique MAH, Yaoita N, Sunamura S, Miyata S, Hoshikawa Y, Okada Y, Shimokawa H. ADAMTS8 promotes the development of pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure -A possible novel therapeutic target- *Circ Res*. 2019;125:884-906.
532. Kikuchi N, Satoh K, Satoh T, Yaoita N, Siddique MAH, Omura J, Kurosawa R, Nogi M, Sunamura S, Miyata S, Misu H, Saito Y, Shimokawa H. Diagnostic and prognostic significance of serum levels of selenoprotein P in patients with pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:2553-2562.
533. Konno R, Tatebe S, Sugimura K, Satoh K, Aoki T, Miura M, Suzuki H, Yamamoto S, Sato H, Terui Y, Miyata S, Adachi O, Kimura M, Saiki Y, Shimokawa H. Prognostic value of the model for end-stage liver disease excluding INR score (MELD-XI) in patients with adult congenital heart disease. *PLoS One*. 4:e0225403,2019.
534. Nochioka K, Sakata Y, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Saga C, Ikeno Y, Shiba N, Shinozaki T, Sugi M, Nakagawa M, Komaru T, Kato A, Nozaki E, Iwabuchi K, Hiramoto T, Inoue K, Ohe M, Tamaki K, Tsuji I, Shimokawa H. Impaired glucose tolerance and albuminuria in patients with chronic heart failure -A subanalysis of the SUPPORT Trial- *ESC Heart Failure*. 2019;6:1252-1261.
535. Kikuchi Y, Takahashi J, Hao K, Suda A, Shindo T, Ikeda S, Shiroto T, Matsumoto Y, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Usefulness of intracoronary administration of fasudil, a selective Rho-kinase inhibitor, for PCI-related refractory myocardial ischemia. *Int J Cardiol*. 2019;297:8-13.
536. Nishihira K, Kojima S, Takegami M, Honda S, Nakao Y, Takahashi J, Itoh T, Watanabe T, Morimasa M, Shimokawa H, Sumiyoshi T, Kimura K, Yasuda S. Comparison of clinical characteristics and in-hospital mortality between left main and non-left main culprit lesions: Report from the Japan Acute Myocardial Infarction Registry (JAMIR). *Circ Rep*. 2019;1:601-609.

## 2020年

537. Akizuki M, Sugimura K, Aoki T, Kakihana T, Tatebe S, Yamamoto S, Sato H, Satoh K, Shimokawa H, Kohzuki M. Non-invasive screening using ventilatory gas analysis for distinguishing between chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension. *Respiology*. 2020;25:427-434.
538. Chiba T, Nakano M, Hasebe Y, Kimura Y, Fukasawa K, Miki K, Morosawa S, Takanami K, Ohta H, Fukuda K, Shimokawa H. Prognostic significance of left ventricular ejection fraction relevant to myocardial damage in patients with cardiac sarcoidosis. *J Cardiol*. 2020;75:34-41.
539. Kondo M, Fukuda K, Wakayama Y, Nakano M, Hasebe Y, Satake H, Segawa M, Hirano M, Shimokawa H. Different characteristics of postoperative atrial tachyarrhythmias between congenital and non-congenital heart disease. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;58:1-8.
540. Ikumi Y, Shiroto T, Godo S, Saito H, Tanaka S, Ito A, Kajitani S, Monma Y, Miyata S, Tsutsui M, Shimokawa H. Important roles of endothelium-dependent hyperpolarization in coronary microcirculation and cardiac diastolic function in mice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;75:31-40.
541. Kozu K, Satoh K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Shimizu T, Sato H, Konno R, Terui Y, Nochioka K, Kikuchi N, Satoh T, Sugimura K, Miyata S, Shimokawa H. Cyclophilin A as a biomarker for the therapeutic effect of balloon angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Cardiol*. 2020;75:415-423.
542. Tadaki S, Sakata Y, Miura Y, Nochioka K, Miura M, Miyata S, Asakura M, Shimada K, Yamamoto T, Fukumoto Y, Kadokami T, Yasuda S, Miura T, Ando S, Yano M, Kitakaze M, Daida H, Shimokawa H. Factors limiting habitual exercise in patients with chronic heart failure. -A multicenter prospective cohort study- *Heart Vessels*. 2020;35:655-664.
543. Sato K, Takahashi J, Hao K, Miyata S, Suda A, Shindo T, Ikeda S, Kikuchi Y, Shiroto T, Matsumoto Y, Sakata Y, Shimokawa H. Temporal trends in the prevalence and outcomes of geriatric patients with acute myocardial infarction in Japan -A report from with the Miyagi AMI Registry Study- *J Cardiol*. 2020;75:465-472.
544. Nishizawa H, Matsumoto M, Shindo T, Saigusa D, Kato H, Suzuki K, Sato M, Ishii Y, Shimokawa H, Igarashi K. Ferroptosis is controlled by the coordinated transcriptional regulation of glutathione and labile iron metabolism by the transcription factor BACH1. *J Biol Chem*. 2020;295:69-82.
545. Kozu K, Sugimura K, Ito M, Hirata K, Node K, Miyamoto T, Ueno S, Watanabe H, Shimokawa H. Current status of long-term prognosis among all subtypes of pulmonary hypertension in Japan. *Int J Cardiol*. 2020;300:228-235.
546. Veronese G, Ammirati E, Brambatti M, Merlo M, Cipriani M, Potena L, Sormani P, Aoki T, Sugimura K, Sawamura A, Okumura T, Pinney S, Hong K, Shah P, Braun O, Van de Heyning CM, Montero S, Petrella D, Huang F, Schmidt M, Raineri C, Lala A, Varrenti M, Foa` A, Leone O, Gentile P, Artico J, Agostini V, Patel R, Garascia A, Van Craenenbroeck EM, Hirose K, Isotani A, Murohara T, Arita Y, Sionis A, EFabris E, Hashem S, Garcia-Hernando V, Fabrizio Oliva F, Greenberg B, Shimokawa H, Sinagra G, Adler ED, Maria Frigerio M, Camici PG. Viral genome search in myocardium of patients with fulminant myocarditis. *Eur J Heart Fail*. (in press)
547. Chiba T, Nakano M, Hasebe Y, Kimura Y, Fukasawa K, Miki K, Morosawa S, Takanami K, Ohta H, Fukuda K; Shimokawa H. Prognostic significance of left ventricular ejection fraction relevant to myocardial damage in patients with cardiac sarcoidosis. *J Cardiol*. 2020;75:34-41.

548. Shiroto T, Sakata Y, Nochioka K, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Fujihashi T, Yamanaka S, Hayashi H, Miura M, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Clinical benefits and risks of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation with comorbidities -A report from the CHART-2 Study- *Int J Cardiol*. 2020;299:160-168.
549. Kanazawa M, Matsumoto Y, Takahashi K, Suzuki H, Uzuka H, Nishimiya K, Shimokawa H. Treadmill exercise prevents reduction of bone mineral density after myocardial infarction in apolipoprotein E-deficient mice. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:28-35.
550. Kondo M, Fukuda K, Wakayama Y, Nakano M, Hasebe Y, Satake H, Segawa M, Hirano M, Shimokawa H. Different characteristics of postoperative atrial tachyarrhythmias between congenital and non-congenital heart disease. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;58:1-8.
551. Kozu K, Satoh K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Shimizu T, Sato H, Konno R, Terui Y, Nochioka K, Kikuchi N, Satoh T, Sugimura K, Miyata S, Shimokawa H. Cyclophilin A as a biomarker for the therapeutic effect of balloon angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Cardiol*. 2020;75:415-423.
552. Ikumi Y, Shiroto T, Godo S, Saito H, Tanaka S, Ito A, Kajitani S, Monma Y, Miyata S, Tsutsui M, Shimokawa H. Important roles of endothelium-dependent hyperpolarization in coronary microcirculation and cardiac diastolic function in mice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;75:31-40.
553. Suzuki H, Matsumoto Y, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Fukumoto Y, Taki Y, Shimokawa H. Impacts of hippocampal blood flow on changes in left ventricular wall thickness in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2020 Jan 10. pii: S0167-5273(19)34386-4.
554. Tsuchiya S, Matsumoto Y, Suzuki H, Takanami K, Kikuchi Y, Takahashi J, Miyata S, Tomita N, Kumaga K, Taki Y, Saiki Y, Arai H, Shimokawa H. Transcatheter aortic valve implantation improves cognitive function associated with increased cerebral blood flow in elderly patients with severe aortic stenosis. *Eurointervention*. 2020;15(18):e1580-e1587.
555. Ujiie N, Nakano T, Yamada M, Sato C, Nakanishi C, Fujishima F, Ito K, Shindo T, Shimokawa H, Kamei T. Low-energy extracorporeal shock wave therapy for a model of liver cirrhosis ameliorates liver fibrosis and liver function. *Sci Rep*. 2020;10,2405.
556. Takada T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Fujihashi T, Yamanaka S, Kota Suzuki K, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Risk of de-novo heart failure and competing risk in asymptomatic patients with structural heart diseases. *Int J Cardiol*. 2020;307:87-93.
557. Aoyanagi H, Nochioka K, Sakata Y, Miura M, Shiroto T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Fujihashi T, Yamanaka S, Hayashi H, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Temporal changes in left ventricular ejection fraction and their prognostic impacts in patients with Stage B heart failure. *Int J Cardiol*. 2020;306:123-132.
558. Matsuda M, Kanno H, Sugaya T, Yamaya S, Yahata K, Handa K, Shindo T, Shimokawa H, Ozawa H, Itoi E. Low-energy extracorporeal shock wave therapy promotes BDNF expression and improves functional recovery after spinal cord injury in rats. *Exp Neurol*. 2020 Jun;328:113251.
559. Ohura-Kajitani S, Shiroto T, Godo S, Ikumi Y, Ito A, Sato K, Sugisawa J, Tsuchiya S, Suda A, Shindo T, Ikeda S, Hao K, Kikuchi Y, Nochioka K, Matsumoto Y, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Marked impairment of endothelium-dependent digital vasodilatations in patients with microvascular angina. - Evidence for systemic small artery disease - *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;40:1400-1412.



560. Sato M, Sakata Y, Sato K, Nochioka K, Miura M, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Aoyanagi H, Yamanaka S, Fujihashi T, Hayashi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Clinical characteristics and prognostic factors in elderly patients with chronic heart failure -A report from the CHART-2 Study- *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020 Mar 20;27:100497. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100497
561. Wakayama Y, Nakano M, Fukuda K, Kumagai K, Sugai Y, Hirose M, Yamaguchi N, Kondo M, Kaneta T, Fukuda H, Kagaya Y, Shimokawa H. Usefulness of quantitative gated myocardial perfusion SPECT in the evaluation of heart failure patients after cardiac resynchronization therapy. *Tohoku J Exp Med*. 2020;251:69-79.
562. Fujihashi T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Yamanaka S, Hayashi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic impacts of serum uric acid levels in patients with chronic heart failure -Insights from the CHART-2 Study- *ESC Heart Failure*. (in press)
563. Fukasawa K, Fukuda K, Mori N, Kondo M, Chiba T, Miki K, Hasebe Y, Nakano M, Shimokawa H. Impacts of sinus rhythm maintenance with catheter ablation on exercise tolerance in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. (in press)
564. Mori H, Takahashi J, Sato K, Miyata S, Takagi Y, Tsunoda R, Sumiyoshi T, Matsui M, Tanabe Y, Sueda S, Momomura S, Kaikita K, Yasuda S, Ogawa H, Shimokawa H, Suzuki H, on behalf of the Japanese Coronary Spasm Association. The impact of antiplatelet therapy on patients with vasospastic angina: A multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Int J Cardiol Heart Vasc*. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100561>
565. Aoki T, Sugimura K, Terui Y, Tatebe S, Fukui S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Kozu K, Konno R, Miyata S, Nochioka K, Satoh K, MD, Shimokawa H. Beneficial effects of riociguat on hemodynamic responses to exercise in CTEPH patients after balloon pulmonary angioplasty - A randomized controlled study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. (in press)
566. Yamanaka S, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Fujihashi T, Hayashi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic impacts of dynamic cardiac structural changes in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. (in press)
567. Monma Y, Shindo T, Eguchi K, Kurosawa R, Kagaya Y, Ikumi Y, Ichijo S, Nakata T, Miyata S, Matsumoto A, Sato H, Miura M, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound ameliorates cardiac diastolic dysfunction in mice -A possible novel therapy for HFpEF- *Cardiovasc Res*. (in press)
568. Suda A, Takahashi J, Beltrame JF, Berry C, Camici PG, Crea F, Escaned J, Ford T, Kaski JC, Kiyooka T, Metha PK, Ong P, Ozaki Y, Pepine C, Rimoldi O, Safdar B, Sechtem U, Tsujita K, Yii E, Merz CNB, Shimokawa H. International prospective cohort study of microvascular angina -rationale and design- *Int J Cardiol Heart Vasc*. (in press)
569. Yaoita N, Satoh K, Satoh T, Shimizu T, Saito S, Sugimura K, Tatebe S, Yamamoto S, Aoki T, Kikuchi N, Kurosawa R, Miyata S, Nagasaki M, Yasuda J, Shimokawa H. Identification of the novel variants in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Heart Assoc*. (in press)
570. Suda A, Seitz A, Odaka Y, Athanasiadis A, Pirozzolo G, Sato K, Hao K, Bekeredjian R, Takahashi J, Sechtem U, Shimokawa H, Ong P. Similarities of acetylcholine-induced epicardial coronary spasm between German and Japanese patients with rest angina and unobstructed coronary arteries. *Heart Vessels*. (in press)

## Ⅱ．総説（和文総説はCD-ROMに収録）

### <英文総説>

1985年

1. Nakamura M, Tomoike H, Shimokawa H. Effects of prostacyclin, indomethacin and thromboxane A2 on histamine-induced coronary spasm in atherosclerotic miniature swine. *Adv. Prostaglandin. Thromboxane Leukotriene Res.* 1985;15:489-490.

1987年

2. Egashira K, Shimokawa H, Tomoike H, Nakamura M. Prostanoids, coronary circulation and coronary artery spasm in open chest dogs and miniature pigs. *Jpn Circ J.* 1987;51:459-461.

1989年

3. Vanhoutte PM, Shimokawa H: Endothelium-derived relaxing factor(s) and coronary vasospasm. *Circulation.* 1989;80:1-9.

1990年

4. Vanhoutte PM, Mombouli JV, Shimokawa H: Facteurs relaxants d'origine endotheliale et spasme coronarien. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux.* 1990;83:11-21. (in French)

1995年

5. Shimokawa H, Takeshita A: Endothelium-dependent regulation of the cardiovascular system. *Internal Medicine.* 1995;34:939-946.

1997年

6. Shimokawa H. The mystery of the endothelium. (Book Review for Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor) *Trends in Biotechnol.* 1997;15:332.

1998年

7. Shimokawa H. Acute myocardial infarction and cytokines. *J Immunol Immunopharmacol.* 1998;18:30-34.
8. Shimokawa H. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Atheroscler Thromb.* 1998;4:118-127.

1999年

9. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: Atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol.* 1999;31:23-37.
10. Shimokawa H. Endothelial dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. *Drugs News & Perspectives.* 1999;12: 271-277.

2000年

11. Shimokawa H. Cellular and molecular mechanisms of coronary artery spasm. -Lessons from animal models- *Jpn Circ J.* 2000;64:1-12.

2001年

12. Shimokawa H, Matoba T. Does EDHF contribute to the control of peripheral resistance? *Dialogues Cardiovasc Med.* 2001;6: 235-239.
13. Shimokawa H, Morishige K, Takeshita A. C-type natriuretic peptide and vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:333-334.

## 2002年

14. Shimokawa H. Rho-kinase as a novel therapeutic target in treatment of cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;39: 319-327.

## 2003年

15. Hirooka Y, Kishi T, Sakai K, Shimokawa H, Takeshita A. Effect of overproduction of nitric oxide in the brain stem on cardiovascular response in conscious rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;41 (Suppl. 1) :S119-S126.
16. Matoba T, Shimokawa H. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in animals and humans. *J Pharmacol Sci.* 2003;92:1-6.

## 2004年

17. Shimokawa H, Matoba T. Hydrogen peroxide as an endothelium- derived hyperpolarizing factor. *Pharmacol Res.* 2004;49:543-549.
18. Hirooka Y, Shimokawa H, Takeshita A. Rho-kinase, a potential therapeutic target for the treatment of hypertension. *Drugs News Perspect.* 2004;17:523-527.

## 2005年

19. Hirooka Y, Shimokawa H. Therapeutic potential of Rho-kinase inhibitors in cardiovascular diseases. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005;5:31-39.
20. Shimokawa H, Morikawa K. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in animals and humans. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;39:725-732.
21. Shimokawa H, Takeshita A. Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2005;25:1767-1775.

## 2006年

22. Tsutsui M, Shimokawa H, Morishita T, Nakashima Y, Yanagihara N. Genetically engineered mice lacking all three nitric oxide synthases. *J Pharmacol Sci.* 2006;102:147-154.

## 2007年

23. Shimokawa H, Rashid M. Development of Rho-kinase inhibitors for cardiovascular medicine. *Trends Pharmacol Sci.* 2007;28:296-302.
24. Fukumoto Y, Tawara S, Shimokawa H. Recent progress in the treatment of pulmonary arterial hypertension –Expectation for Rho-kinase inhibitors- *Tohoku J Exp Med.* 2007;211:309-320.

## 2008年

25. Shiba N, Shimokawa H. Chronic heart failure in Japan: Implications of the CHART studies. *Vascular Health and Risk Management* 2008;4:103-113.
26. Shimokawa H, Ito K, Fukumoto Y, Yasuda S. Extracorporeal cardiac shock wave therapy for ischemic heart disease. *Shock Wave.* 2008;17:449-455.
27. Shimokawa H, Yasuda S. Myocardial ischemia: Current concepts and future perspective. *J Cardiol.* 2008;52:67-78.
28. Tsutsui M, Nakata S, Shimokawa H, Otsuji Y, Yanagihara N. Spontaneous myocardial infarction and nitric oxide synthase. *Trend Cardiovasc Sci.* 2008;18:275-279.

## 2009年

29. Maseri A, Beltrame JF, Shimokawa H. Role of coronary vasoconstriction in ischemic heart disease and search for novel therapeutic target. *Circ J*. 2009;73:394-403.
30. Tsutsui M, Shimokawa H, Otsuji Y, Ueta Y, Sasaguri Y, Yanagihara N. Nitric oxide synthases and cardiovascular diseases -Insights from genetically modified mice- *Circ J*. 2009;73:986-993.
31. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EHC, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol*. 2009;196:193-222.
32. Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy as a new and non-invasive angiogenic strategy. *Tohoku J Exp Med*. 2009;219:1-9.
33. Yasuda S, Shimokawa H. Acute myocardial infarction –The enduring challenge for cardiac protection and survival- *Circ J*. 2009;73:2000-2008.
34. Shimokawa H, Heistad D. In memoriam: Akira Takeshita, MD, PhD. (1940-2009) . *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:787-788.

## 2010年

35. Shimokawa H. Hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Pflugers Arch Eur J Physiol*. 2010;459:915-922.
36. Shimokawa H, Tsutsui M. Nitric oxide synthases in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Pflugers Arch Eur J Physiol*. 2010;459:959-967.
37. Ito K, Kagaya Y, Shimokawa H. Thyroid hormone and chronically unloaded hearts. *Vasc Pharmacol*. 2010;52:138-141.
38. Tsutsui M, Shimokawa H, Otsuji Y, Yanagihara N. Pathophysiological relevance of NO signaling in cardiovascular system: Novel insight from mice lacking all NO synthases. *Pharmacology & Therapeutics*. 2010;128:499-508.

## 2011年

39. Shiba N, Shimokawa H. Chronic kidney disease and heart failure –Bidirectional close link and common therapeutic goal- *J Cardiol*. 2011;57:8-17.
40. Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Cardiac shock wave therapy for ischemic heart disease. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11:295-302.
41. Satoh K, Shimokawa H. Vascular-derived reactive oxygen species for homeostasis and diseases. *Nitric Oxide*. 2011;25:211-215.
42. Satoh K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Rho-kinase: Important new therapeutic target in cardiovascular diseases. *Am J Physiol*. 2011;301:H287-296.
43. Fukumoto Y, Shimokawa H. Recent progress in the management of pulmonary hypertension. *Circ J*. 2011;75:1801-1810.

## 2012年

44. Kromhout D, Yasuda S, Geleijnse JM, Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? *Eur Heart J*. 2012;33:436-443.
45. Satoh K, Fukumoto Y, Nakano M, Kagaya Y, Shimokawa H. Emergence of the erythropoietin/erythropoietin receptor system as a novel cardiovascular target. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;58:570-574.

46. Kagaya Y, Asaumi Y, Wang W, Takeda M, Nakano M, Satoh K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Current perspectives on protective roles of erythropoietin in cardiovascular system – Erythropoietin receptor as a novel therapeutic target – *Tohoku J Exp Med*. 2012;227:83-91.
47. Shiba N, Shimokawa H. Prospective care of heart failure in Japan: Lessons from CHART Studies. *EPMA*. 2012;2:425-438.

## 2013年

48. Sakata Y, Shimokawa H. Saturated fatty acid intake and cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2013;34:1178-1180. (Editorial)
49. Shibata K, Shimokawa H, Yanagisawa N, Otsuji Y, Tsutsui M. Nitric oxide synthases and heart failure -Lessons from genetically manipulated mice- *J UOEH*. 2013;35:147-158.
50. Sakata Y, Shimokawa H. Epidemiology of heart failure in Asia. *Circ J*. 2013;77:2209-2217.
51. Shimokawa H. Reactive oxygen species promote vascular smooth muscle cell proliferation. *Circ Res*. 113:1040-1042,2013.

## 2014年

52. Shimokawa H, Ogawa H. Prognostic stratification of patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1585-1586. (Authors' reply)
53. Satoh K, Godo S, Saito H, Enkhjargal S, Shimokawa H. Dual roles of vascular-derived reactive oxygen species -With a special reference to hydrogen peroxide and cyclophilin A- *J Mol Cell Cardiol*. 2014;73:50-56.
54. Satoh K, Shimokawa H. High-sensitivity C-reactive protein: Still need for next-generation biomarkers for remote future cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2014;35:1776-1778. (Editorial)
55. Suzuki H, Matsumoto Y, Shimokawa H. Cerebral blood flow in Takotsubo syndrome: Is it specific for the disease? -Reply- *Circ J*. 2014;78:776. (Editorial)
56. Tsutsui M, Shimokawa H, Tanimoto A, Yanagihara N, Otsuji Y. Roles of nitric oxide synthases in arteriosclerotic vascular disease -Insights from murine genetic models- *J Clin Exp Cardiol*. 2014;5:318. doi:10.4172/2155-9880.1000318
57. Shimokawa H, Satoh K. Recent highlights of ATVB: Vascular function. *Arteriosclr Thromb Vasc Biol*. 2014;34:2359-2362.
58. Shimokawa H. 2014 William Harvey Lecture. Importance of coronary vasomotion abnormalities -From bench to bedside- *Eur Heart J*. 2014;35:3180-3193.
59. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, Jaarsma T, Krum H, Rastogi V, Rohde LE, Samal UC, Shimokawa H, Siswanto BB, Sliwa K, Filippatos G. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure*. 2014;1:4-25.

## 2015年

60. Tsutsui M, Tanimoto A, Tamura M, Mukae H, Yanagihara N, Shimokawa H, Otsuji Y. Significance of nitric oxide synthases: Lessons from triple nitric oxide synthases null mice. *J Pharmacol Sci*. 2015;127:42-52.
61. Shimokawa H, Satoh K. Light and dark of reactive oxygen species for vascular function. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;65:412-418.
62. Satoh K, Kikuchi N, Kurosawa R, Shimokawa H. PDE1C negatively regulates growth factor receptor degradation and promotes VSMC proliferation. *Circ Res*. 2015;116:1098-1100.

63. Shimokawa H, Satoh K. 2015 ATVB Plenary lecture: Translational research on Rho-kinase in cardiovascular medicine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35:1756-1769.
64. Shimokawa H, Miura M, Nochioka K, Sakata Y. Heart failure as a general pandemic in Asia. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:884-892.
65. Ito K, Shimokawa H. The future of non-invasive angiogenic therapy using acoustic waves. *Circ J.* 2015;79:1906-1907. (Editorial)

## 2016年

66. JCS, JSH and JCC Joint Working Group (Shimokawa H, Kario K, Daida H, et al.) Guidelines for disaster medicine for patients with cardiovascular disease (JCS 2014/JSH 2014/JCC 2014). *Circ J.* 2016;80:261-284.
67. Shimokawa H, Godo S. Diverse functions of endothelial NO synthases system: NO and EDH. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016;67:361-366.
68. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Merz CNB; the COVADIS Group. The who, what, why, when, how and where of vasospastic angina. *Circ J.* 2016;80:289-298.
69. Sugimura K, Shimokawa H. Ischemic lesion formation in solitary tract nuclei during central sleep apnea with heart failure. (Authors' reply) *Circ J.* 2016;80:1049.
70. Shimokawa H, Sunamura S, Satoh K. RhoA/Rho-kinase in the cardiovascular system. *Circ Res.* 2016;118:352-366.
71. Merz CN, Beltrame J, Camici P, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Peter P, Sechtem U, Shimokawa H. A shocking development in a young male athlete with chest pain (Letter to the Editor). *Circulation* 2016;133:756-763.
72. Sugimura K, Satake H, Shimokawa H. Respiratory therapy in chronic heart failure patients complicated with sleep-disordered breathing: potential study bias. (Authors' reply) *Circ J.* 2016;80:1486-1487.
73. Takahashi J, Satoh K, Fukuda K, Sugimura K, Matsumoto Y, Nakano M, Tsuburaya R, Aoki T, Hao K, Nishimiya K, Ito K, Sakata Y, Shimokawa H. Overview of the 80th annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society –The past, present and future of cardiovascular medicine in Japan- -The 5th anniversary of the Great East Japan Earthquake- *Circ J.* 2016;80:1689-1694.
74. Shimokawa H. The 8-year journey with the Circulation Journal. (Editorial) *Circ J.* 2016;80:1661-1664.
75. Konishi M, Ishida J, Springer J, von Haehling S, Akashi YJ, Shimokawa H, Anker SD. Heart failure epidemiology and novel treatments in Japan: facts and numbers. (Editorial) *ESC Heart Failure.* 2016;3:145-151.
76. Yaoita N, Satoh K, Shimokawa H. Novel therapeutic targets of pulmonary hypertension. (Review) *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:e97-e102.

## 2017年

77. Beltrame J, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Merz CNB; COVADIS Group. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J.* 2017;38:2565-2568.

78. Ohyama K, Matsumoto Y, Shimokawa H. Impact of epicardial adipose tissue volume quantified by non-contrast electrocardiogram-gated computed tomography on ergonovine-induced epicardial coronary artery spasm. (Letter to the Editor) *Int J Cardiol*. 2017;229:40.
79. Crea F, Merz CNB, Beltrame JF, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Camici P: COVADIS Group. The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift. *Eur Heart J*. 2017;38:473-477.
80. Godo S, Shimokawa H. Divergent roles of endothelial nitric oxide synthases system in maintaining cardiovascular homeostasis. *Free Radical Biology & Medicine*. 2017;109:4-10.
81. Aoki T, Shimokawa H. Earthquake and hypertension. -From acute to chronic phase after the Great East Japan Earthquake- (Commentary) *Xiangya Medicine*. 2017;2:9.
82. Ventura-Clapier R, Dworatzek E, Seeland U, Kararigas G, Arnal JF, Brunelleschi S, Carpenter T, Erdmann J, Franconi F, Giannetta E, Glezerman M, Hofmann S, Junien C, Katai M, Kublickiene K, König IR, Majdic G, Malorni W, Mieth C, Miller V, Reynolds R, Shimokawa H, Tannenbaum C, D`Ursi AM, Regitz-Zagrosek V. Sex in basic research -Concepts in the cardiovascular field- *Cardiovasc Res*. 2017;113:711-724.
83. Shimokawa H, Kikuchi N, Satoh K. Shrinking basic cardiovascular research in Japan -The tip of the iceberg- *Circ Res*. 2017;21:331-334.
84. Godo S, Shimokawa H. Recent highlights of ATVB: Endothelial functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:e108-e114.
85. Nishimiya K, Matsumoto Y, Shimokawa H. Viewpoint: Recent advances in intracoronary imaging for vasa vasorum visualisation. *Eur Cardiol Rev*. 2017;12 (2) :ePub: 20 November 2017.
86. Satoh K, Takahashi J, Matsumoto Y, Tatebe S, Aoki T, Kikuchi Y, Hao K, Ohyama K, Nogi M, Suda A, Kasahara S, Sato K, Ichijo S, Shimokawa H. European Society of Cardiology (ESC) Annual Congress Report From Barcelona 2017. *Circ J*. 2017;81:1758-1763.

## 2018年

87. Yaoita N, Shimokawa H. The effect of heart rate reduction in pulmonary arterial hypertension, (Editorial) *Am J Physiol*. 2018;314:H889-H891.
88. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi, Cammann VL, Crea F, Galiuto L, Desmet W, Yoshida T, Manfredini R, Eitel I, Kosuge M, Nef HM, Deshmukh A, Lerman A, Bossone E, Citro R, Ueyama T, Corrado D, Kurisu S, Winchester D, Lyon AR, Omerovic E, Bax JJ, Meimoun P, Tarantini G, Rihal C, Y-Hassan S, Migliore F, Horowitz JD, Shimokawa H, Ruschitzka F, Lüscher TF, Templin C. International expert consensus document on Takotsubo syndrome - PART I: Characteristics and clinical presentation. *Eur Heart J*. 2018;39:2032-2046.
89. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, Cammann VL, Crea F, Galiuto L, Desmet W, Yoshida T, Manfredini R, Eitel I, Kosuge M, Nef HM, Deshmukh A, Lerman A, Bossone E, Citro R, Ueyama T, Corrado D, Kurisu S, Winchester D, Lyon AR, Omerovic E, Bax JJ, Meimoun P, Tarantini G, Rihal C, Y-Hassan S, Migliore F, Horowitz JD, Shimokawa H, Ruschitzka F, Lüscher TF, Templin C. International expert consensus document on Takotsubo syndrome - PART II: Diagnostic workup and outcome. *Eur Heart J*. 2018;39:2047-2062.
90. Satoh K, Shimokawa H. Recent advances in the development of cardiovascular biomarkers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38:e61-e70.
91. Nochioka K, Sakata Y, Shimokawa H. Combination therapy of renin angiotensin system inhibitors and  $\beta$ -blockers in patients with heart failure. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1067:17-30.

92. Sakata Y, Tsuji K, Nochioka K, Shimokawa H. Transition of left ventricular ejection fraction in heart failure. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1067:5-15,.
93. Ohyama K, Matsumoto Y, Takahashi J, Takanami K, Shimokawa H. New aspects of vasospastic angina: coronary adventitial and perivascular adipose tissue inflammation. (Authors' reply) *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2709-10.
94. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, Kaski JC, Noel Bairey Merz C; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). The microvascular network connecting extracardiac arteries to the heart. (Authors' reply) *Int J Cardiol*. 2018;259:56.
95. Satoh K, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Sunamura S, Siddique MAH, Omura J, Yaoita N, Shimokawa H. Identification of novel therapeutic targets for pulmonary arterial hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018,19 (12) , 4081; <https://doi.org/10.3390/ijms19124081>.

## 2019年

96. Crea F, Merz CNB, Beltrame JF, Berry C, Camici PG, Kaski JC, Ong P, Pepine CJ, Sechtem U, Shimokawa H. Mechanisms and diagnostic evaluation of persistent or recurrent angina following percutaneous coronary revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:2455-2462.
97. Fukuda K, Date H, Doi S, Fukumoto Y, Fukushima N, Hatano M, Ito H, Kuwana M, Matsubara H, Momomura SI, Nishimura M, Ogino H, Satoh T, Shimokawa H, Yamauchi-Takahara K, Tatsumi K, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Yoshida S, Abe K, Ogawa A, Ogo T, Kasai T, Kataoka M, Kawakami T, Kogaki S, Nakamura M, Nakayama T, Nishizaki M, Sugimura K, Tanabe N, Tsujino I, Yao A, Akasaka T, Ando M, Kimura T, Kuriyama T, Nakanishi N, Nakanishi T, Tsutsui H; Japanese Circulation Society and the Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society Joint Working Group. Guidelines for the treatment of pulmonary hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017). *Circ J*. 2019;83:842-945.
98. Kikuchi N, Satoh K, Saito Y, Shimokawa H. Selenoprotein P promotes the development of pulmonary arterial hypertension: A possible novel therapeutic target. (Authors' reply) *Circulation*. 2019;139:724-725.
99. Kimura K, Kimura T, Ishihara M, Nakagawa Y, Nakao K, Miyauchi K, Sakamoto T, Tsujita K, Hagiwara N, Miyazaki S, Ako J, Arai H, Ishii H, Origuchi H, Shimizu W, Takemura H, Tahara Y, Morino Y, Iino K, Itoh T, Iwanaga Y, Uchida K, Endo H, Kongoji K, Sakamoto K, Shiomi H, Shimohama T, Suzuki A, Takahashi J, Takeuchi I, Tanaka A, Tamura T, Nakashima T, Noguchi T, Fukamachi D, Mizuno T, Yamaguchi J, Yodogawa K, Kosuge M, Kohsaka S, Yoshino H, Yasuda S, Shimokawa H, Hirayama A, Akasaka T, Haze K, Ogawa H, Tsutsui H, Yamazaki T; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2018 Guideline on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome. *Circ J*. 2019;83:1085-1196.
100. Nagai M, Forster CY, Dote K, Shimokawa H. Sex hormones in heart failure revisited? (Editorial) *Eur J Heart Fail*. 2019;21:308-310.
101. Ohyama K, Matsumoto M, Shimokawa H. Coronary artery spasm and perivascular adipose tissue inflammation: Insights from translational imaging research. *Eur Cardiol Review*. 2019;14:6-9.
102. Satoh J, Yokono K, Ando R, Asakura T, Hanzawa K, Ishigaki Y, Kadowaki T, Kasuga M, Katagiri H, Kato Y, Kurosawa K, Miura M, Nakamura J, Nishitsuka K, Ogawa S, Okamoto T, Sakuma S, Sakurai S, Satoh H, Shimauchi H, Shimokawa H, Shoji W, Sugiyama T, Suwabe A, Tachi M, Takahashi K, Takahashi S, Terayama Y, Tomita H, Tsuchiya Y, Waki H, Watanabe T, Yahata K, Yamashita H. Diabetes care providers' manual for disaster diabetes care. *Diabetol Int*. 2019;10:153-179.



103. Satoh K, Kikuchi N, Kurosawa R, Shimokawa H. Checkpoint kinase 1 promotes the development of pulmonary arterial hypertension. (Editorial) *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:1504-1506.
104. Satoh K, Satoh T, Yaoita N, Shimokawa H. Recent advances in the understanding of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:e159-e165.
105. Satoh K, Shimokawa H. Sirtuin 5 promotes ischemia/reperfusion- induced blood-brain barrier damage after stroke. (Editorial) *Int J Cardiol*. 2019;284:77-78.
106. Shimokawa H, Nagao T, Komori K. Tribute to Paul M. Vanhoutte, MD, PhD (1940-2019) *Circ J*. 2019;83:2391-2393.
107. Tsutsui H, Isobe M, Ito H, Ito H, Okumura K, Ono M, Kitakaze M, Kinugawa K, Kihara Y, Goto Y, Komuro I, Saiki Y, Saito Y, Sakata Y, Sato N, Sawa Y, Shiose A, Shimizu W, Shimokawa H, Seino Y, Node K, Higo T, Hirayama A, Makaya M, Masuyama T, Murohara T, Momomura SI, Yano M, Yamazaki K, Yamamoto K, Yoshikawa T, Yoshimura M, Akiyama M, Anzai T, Ishihara S, Inomata T, Imamura T, Iwasaki YK, Ohtani T, Onishi K, Kasai T, Kato M, Kawai M, Kinugasa Y, Kinugawa S, Kuratani T, Kobayashi S, Sakata Y, Tanaka A, Toda K, Noda T, Nochioka K, Hatano M, Hidaka T, Fujino T, Makita S, Yamaguchi O, Ikeda U, Kimura T, Kohsaka S, Kosuge M, Yamagishi M, Yamashina A; Japanese Circulation Society and the Japanese Heart Failure Society Joint Working Group. JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure -Digest version. *Circ J*. 2019;83:2084-2184.
108. Boulanger CM, Baretella O, Blaise G, Bond RA, Cai Y, Calvin KY CK, Chataigneau T, Chen MJ, Chen H, Cheng Y, Clement DL, Cohen RA, Collis M, Danser AHJ, de Mey J, Detremmerie CMS, Duprez D, Feletou M, Flavahan N, Gao Y, Guo Y, Houston DS, Huang IB, Huang Y, Iliano S, Junquero D, Katusic ZS, Komori K, Lee MYK, Leung SWS, Li Z, Liang SC, Liu JTC, Lüscher TF, Michel F, Miller VM, Mombouli JV, Morrison K, Sheila SM, O' Rourke S, Perrault L, Quignard JF, Rusch NJ, Sanchez-Ferrer CF, Schini-Kerth V, Shen K, Shi Y, Song E, Sun KWY, Taddei S, Tang EHC, Tuncer M, van den Ende R, Vedernikov Y, Verbeuren TJ, Webb C, Weigert A, Wong KHK, Xu C, Yang K, Ying F, Zellers T, Zhao Y, Zou Q, Shimokawa H. Tribute to Paul M. Vanhoutte, MD PhD (1940-2019). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:2445-2447.

## 2020年

109. Camici PG, Merz NB, Beltrame J, Brown D, Crea F, Kaski JC, Maas A, Ong P, Pepine C, Rimoldi O, Sechtem U, Shimokawa H, Elias-Smale S, Berry C. Commentary - The ISCHEMIA trial. *Int J Cardiol*. 2020;304:1-6.
110. Merz CNB, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2020;116:856-870.
111. Satoh K, Kikuchi N, Shimokawa H. PIM1 (provirus integration site for moloney murine leukemia virus) as a novel biomarker and therapeutic target in pulmonary arterial hypertension: another evidence for cancer theory. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40:500-502.
112. Sechtem U, Brown D, Godo S, Lanza GA, Shimokawa H, Sidik N. Coronary microvascular dysfunction in stable ischaemic heart disease (NOCAD and OCAD). *Cardiovasc Res*. 2020;116:771-786.
113. Ford TJ, Ong P, Sechtem U, Beltrame J, Camici PG, Crea F, Kaski JC, Merz CNB, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Assessment of vascular dysfunction in patients without obstructive coronary disease: why, how and when. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:1847-1864.
114. Shimokawa H, Godo S. Nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization mediated by hydrogen peroxide in health and disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. doi:10.1111/bcpt.13377. [Epub ahead of print]

115. Shimokawa H. Reactive oxygen species in cardiovascular health and disease -Special references to nitric oxide, hydrogen peroxide, and Rho-kinase- *J Clin Biochem Nutr.* 2020;66:83-91. (日本酸化ストレス学会学会賞受賞記念総説)
116. Shindo T, Shimokawa H. Therapeutic angiogenesis with sound waves. *Ann Vasc Dis.* 2020;13:116-125.
117. Godo S, Shimokawa H. Gender differences in endothelial function and coronary vasomotion abnormalities. *Gender and the Genome.* (in press)
118. Nishimiya K, Shimokawa H. Gender differences in coronary functional abnormalities. *Italian J Gender-specific Med.* (in press)

### Ⅲ. 著書（和文著書はCD-ROMに収録）

#### <英文著書>

1984年

1. Nakamura M, Tomoike H, Shimokawa H, Nabeyama S, Yamamoto H. Coronary artery spasms in experimental animals. In: Abe H. et al.(eds): *Regulation of Cardiac Function*, Japan Sci. Soc. Press, Tokyo, 261-265, 1984.

1990年

2. Tomoike H, Yamada A, Hayashi Y, Egashira K, Shimokawa H, Nakamura M. Pathophysiology of coronary artery spasm. In Kajiyama, Klassen, Spaan, Hoffman (eds): *Coronary Circulation*, Springer-Verlag, Tokyo, 245-252, 1990.
3. Shimokawa H, Flavahan NA, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent relaxations to serotonin: signal transduction and effects of diets. In Paoletti R, Vanhoutte PM, Brunello N, Maggi FM (eds): *Serotonin from Cell Biology to Pharmacology and Therapeutics*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 97-104, 1990.
4. Shimokawa H, Flavahan NA, Lorenz RR, Vanhoutte PM. Synergistic interaction between prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor in porcine coronary arteries. In Rubanyi GM and Vanhoutte PM (eds): *Endothelium-derived Relaxing Factors*, Karger, Basel, 303-308, 1990.
5. Boulanger C, Shimokawa H, Schini VB, Vanhoutte PM. Vascular endothelium and n-3 unsaturated fatty acids. In Rubanyi GM and Vanhoutte PM (eds): *Endothelium-derived Contracting Factors*, Karger, Basel, 169-177, 1990.

1991年

6. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Boulanger C. Fish oil and the platelet-blood vessel wall interaction. In Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE, Barlow SM (eds): *Health Effects of  $\omega$ 3 Polyunsaturated Fatty Acids in Seafood*, Karger, Basel, vol 66:pp. 233-244, 1991.
7. Boulanger C, Schini VB, Shimokawa H, Lüscher TF, Vanhoutte PM. Effect of chronic exposure to cod liver oil and  $\omega$ -3 unsaturated fatty acids on endothelium-dependent relaxation. In Vanhoutte PM and Pouste-Blozy P (eds): *Fish Oil and Blood-Vessel Wall Interactions*, John Libbey Eurotext, Paris, 89-97, 1991.

1997年

8. Shimokawa H, Vanhoutte PM. Endothelium and vascular injury in hypertension and atherosclerosis. In: Zanchetti A, Mancia G (eds): *The Handbook of Hypertension* (vol. 17), Elsevier, New York, 1007-1068, 1997.

1999年

9. Shimokawa H: Intracellular mechanisms for coronary artery spasm. In Kohama K, Sasaki Y (eds): *Molecular Mechanisms of Smooth Muscle Contraction*, R.G. Landes Co., Austin, Texas, 107-117, 1999.
10. Shimokawa H, Urakami-Harasawa L, Nakashima M, Tagawa H, Hirooka Y, Takeshita A. Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries. In Vanhoutte PM (ed): *Endothelium-derived Hyperpolarizing Factor*, Harwood Academic Publishers, The Netherlands, 391-398, 1999.

## 2000年

11. Shimokawa H. Molecular mechanisms for vascular smooth muscle hypercontraction in animal models of coronary artery spasm. In Yasue H(ed.): *Proceeding of the International Symposium of Coronary Artery Spasm*, Axel Springer Japan Publishing Inc., Osaka, 91-95, 2000.
12. Amano M, Fukata Y, Shimokawa H, Kaibuchi K. Purification and in vitro activity of Rho-associated kinase. In: Balch WE, Der CJ, Hall A (eds.): *Regulators and effectors of small GTPases, Methods in Enzymology (Vol. 325)*, Raven Press, San Diego, 148-155, 2000.
13. Miyata K, Shimokawa H, Takeshita A. Adventitia-derived macrophages contribute to the formation of coronary arteriosclerotic lesions in pigs in vivo. – Potentiating effect of oxidative stress - In: Kita T, Yokode M (eds.): *Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis*, Springer-Verlag, Tokyo, 269-271, 2000.

## 2001年

14. Shimokawa H. Beneficial effects of eicosapentaenoic acid on endothelial vasodilator functions in animals and humans. In: Hamazaki T, Okuyama H (eds.): *Fatty Acids and Lipids - New Findings, World Review of Nutrition and Dietics Vol. 88*, Karger, Basel, Switzerland, 100-108, 2001.
15. Shimokawa H, Matoba T, Nakashima M, Hirakawa Y, Mukai Y, Hirano K, Kanaide H, Takeshita A. Identification of hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor in mice. In: Vanhoutte PM (ed.), *Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor*, Taylor and Francis Co., London, UK, 249-258, 2001.
16. Morishige K, Shimokawa H, Takeshita A. In vivo gene transfer of dominant-negative Rho-kinase induces regression of coronary arteriosclerosis in pigs. Numano F (ed.), *Atherosclerosis VI, Annals of New York Academy of Science*, 407-411, 2001.

## 2002年

17. Shimokawa H, Mohri M, Takeshita A. Basic aspect of coronary artery spasm. In: Lanzer P, Topol EJ (ed.), *PanVascular Medicine*, Springer, Berlin, Germany, 912-920, 2002.
18. Mohri M, Shimokawa H, Takeshita A. Clinical aspect of coronary artery spasm. In: Lanzer P, Topol EJ (eds.): *PanVascular Medicine*, Springer, Berlin, Germany, 921-930, 2002.

## 2003年

19. Shimokawa H, Matoba T, Morikawa K, Yada T, Kubota H, Hirakawa Y, Takeshita A. Important role of hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor in animals and humans. In: Vanhoutte PM (ed.), *EDHF 2002*, Taylors & Francois Co., London, 63-69, 2003.

## 2007年

20. Nishida T, Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy as a new therapeutic option for ischemic cardiomyopathy. Gerdesmeyer L, Weil LS (eds.), *Extracorporeal Shock Wave Therapy*, Data Trace Publishing Co., 111-118, 2007.

## 2010年

21. Shimokawa H, Ito K. Extracorporeal cardiac shock wave therapy for ischemic heart disease. In: Achim M. Loske (ed.), *New Trends in Shock Wave Applications to Medicine and Biotechnology*, Research Signpost, India, 211-224, 2010.

## 2013年

22. Yasuda S, Shimokawa H. The Pathogenesis of Vasospastic Angina. In: Kaski JC, Eslick GD, Bairey Merz CN (eds.), *Chest Pain with Normal Coronary Arteries*, Springer-Verlag, London, UK, 91-99, 2013.
23. Fukumoto Y, Shimokawa H. Rho-kinase inhibitors. In: Humbert M, Evgenov OV, Stasch JP (eds), *Pharmacotherapy of Pulmonary Hypertension, Handbook of Experimental Pharmacology Vol. 218.*, Springer, Berlin-Heidelberg, 351-363, 2013.

## 2014年

24. Sakata Y, Shimokawa H. Ischemic heart disease. In: Wakabayashi I, Groschner K (eds), *Interdisciplinary Concepts in Cardiovascular Health. Volume III.* Springer, Wien, Austria, 1-17, 2014
25. Shimokawa H. Coronary artery spasm: Basic aspect. In Lanzer P, Topol EJ (Eds), *PanVascular Medicine*, Springer, Berlin-Heidelberg-New York. 2014.
26. Shimokawa H. Coronary artery spasm: Clinical aspect. In Lanzer P, Topol EJ (Eds), *PanVascular Medicine*, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2014.

## 2015年

27. Takahashi J, Shimokawa H. Earthquake, cardiovascular diseases and implications for public health. In Watson RR, Tabor JA, Ehiri JE, Preedy (eds.), *Handbook of Public Health in Natural Disasters*, pp. 309-333, Wageningen Academic Publishers, The Netherlands, 2015.
28. Satoh K, Shimokawa H. Cyclophilin A: Novel biomarker for oxidative stress and cardiovascular diseases. In: Preedy VR, Patel VB (eds), *General Methods in Biomarker Research and Their Applications*, Springer Reference, London, 405-438, 2015.

## 2017年

29. Satoh K, Sugimura K, Shimokawa H. Rho-kinase as a therapeutic target for pulmonary hypertension. In: Fukumoto Y (ed), *Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension*. From Bench to Bedside, Springer Nature, Singapore, 67-76, 2017.
30. Ito K, Shindo T, Shimokawa H. Low-energy extracorporeal shock wave therapy. In: Higashi Y, Murohara T (eds.). *Therapeutic Angiogenesis*. Springer Nature, Singapore, 177-190, 2017.

## 2020年

31. Takahashi J, Shimokawa H. Epidemiology of vasospastic angina. In: Shimokawa H (ed.). *Coronary Vasomotion Abnormalities*. Springer (in press)
32. Satoh K, Shimokawa H. Pathophysiology and molecular mechanisms of coronary artery spasm. In: Shimokawa H (ed.). *Coronary Vasomotion Abnormalities*. Springer (in press)
33. Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, Shimokawa H. Doagnosis of coronary artery spasm. In: Shimokawa H (ed.). *Coronary Vasomotion Abnormalities*. Springer (in press)
34. Matsumoto Y, Nishimiya K, Ohyama K, Uzuka H, Amamizu H, Takahashi J, Shimokawa H. Treatment of coronary artery spasm. In: Shimokawa H (ed.). *Coronary Vasomotion Abnormalities*. Springer (in press)
35. Ong P, Shimokawa H. Epidemiology of coronary microvascular dysfunction. In: Shimokawa H (ed.). *Coronary Vasomotion Abnormalities*. Springer (in press)

36. Godo S, Shimokawa H. Pathophysiology of coronary microvascular dysfunction. In: Shimokawa H (ed.). Coronary Vasomotion Abnormalities. Springer (in press)
37. Takahashi J, Shimokawa H. Diagnosis of coronary microvascular dysfunction. In: Shimokawa H (ed.). Coronary Vasomotion Abnormalities. Springer (in press)
38. Takahashi J, Shimokawa H. Treatment of coronary microvascular dysfunction. In: Shimokawa H (ed.). Coronary Vasomotion Abnormalities. Springer (in press)

## IV. 症例報告（和文症例報告はCD-ROMに収録）

## &lt;英文症例報告&gt;

## 1983年

1. Shimokawa H, Matsuguchi T, Koiwaya Y, Nakamura M: Variable exercise capacity in variant angina and greater exertional thallium-201 myocardial defect during vasospastic ischemic ST-segment elevation than with ST depression. *Am Heart J.* 1983;103:142-145.
2. Shimokawa H, Nakashima T, Omae T: Visceral larvae migrans of toxocara canii. *Fukuoka Med J.* 1983;55:100-102.
3. Shimokawa H, Koiwaya Y, Kaku T: Annuloaortic ectasia in a case of Takayasu's arteritis associated with Hashimoto's disease. *Br Heart J.* 1983;49:94-97.

## 1987年

4. Sadoshima J, Taira Y, Shimokawa H, Koyanagi S, Nakamura M: Two cases of dilated cardiomyopathy complicated by left ventricular aneurysm. *Chest.* 1987;92:377-379.
5. Origuchi H, Shimokawa H, Sugihara M, Kikuchi Y: Demonstration of exercise-induced myocardial ischemia in a case of multiple coronary arteriovenous fistulas. *Am Heart J.* 1987;112:1096-1097.

## 1992年

6. Tsutsui M, Matsuguchi T, Tsutsui H, Yoshihara S, Yamamoto K, Hisanou R, Shimokawa H, Okamatsu S: Alcohol-induced sinus bradycardia and hypotension in patients with syncope: Report of two cases. *Jpn Heart J.* 1992;33:875-879.

## 1996年

7. Kadokami T, Shimokawa H, Ito A, Mohri M, Takeshita A. Disappearance of coronary artery-ventricular fistulas after a radical operation for Tetralogy of Fallot. *Jpn Circ J.* 1996;60:624-627.
8. Fukumoto Y, Urabe Y, Shimokawa H, Chishaki-Suyama A, Takeshita A. Slowing of ventricular rate quickly improved ventricular dysfunction and exercise intolerance in patients with chronic atrial tachycardia. *Fukuoka Acta Med.* 1996;87:274-277.
9. Nakaike R, Urabe Y, Shimokawa H, Kinjoh M, Takeshita A. Recurrent myocardial infarction provoked by multiple giant coronary aneurysms. A case report. *Angiology.* 1996;47:311-314.

## 2002年

10. Abe K, Shimokawa H, Kubota T, Nawa Y, Takeshita A. Myocarditis associated with visceral larva migrans by *Toxocara Canis*. *Internal Med.* 2002;41:706-708.

## 2004年

11. Hiroki J, Fukumoto Y, Shimokawa H, Hirooka Y, Takeshita A. Inhibition of Rho-kinase by fasudil is potentially effective to prevent anginal attacks in a patient with spastic angina. *J Cardiol.* 2004;44:161-164.

## 2012年

12. Nakamura Y, Shimizu T, Fukumoto Y, Sugimura K, Ito S, Fujishima F, Oikawa M, Watanabe M, Shimokawa H, Sasano H. A case of angiosarcoma arising in trunk of the right pulmonary artery clinically simulating pulmonary thromboembolism. *World J Oncology.* 2012;3:119-123.

## 2013年

13. Takeda M, Shiba N, Takahashi J, Shimokawa H. A case report of very late stent thrombosis with peristent coronary artery aneurysm and stent-related coronary vasospasm: Insight to the mechanisms of sirolimus-eluting stent failure. *Cardiovas Interv Therapeutics*. 2013;28:272-278.

## 2014年

14. Onishi Y, Sugimura K, Ohba R, Imadome K, Shimokawa H, Harigae H. Resolution of chronic active EBV infection and coexisting pulmonary arterial hypertension after cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2014;49:1343-1344.

## 2015年

15. Miura N, Suzuki H, Maesawa S, Koakutsu T, Matsumoto Y, Fukuda K, Kagaya Y, Kushimoto S, Shimokawa H. Right-sided infective endocarditis as a potentially fatal complication in patients with long-term refractory severe bradyarrhythmia after cervical spinal cord injury: A case report. *J Arrhythm*. 2015;31:232-4.

## 2016年

16. Kozu K, Suzuki H, Nishiyama S, Yaoita N, Yamamoto S, Tatebe S, Miura M, Aoki T, Hao K, Matsumoto Y, Sugimura K, Aoki M, Shimokawa H. Multiple sclerosis lesion in the medulla oblongata in a patient with takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2016;8:980-981.
17. Sato H, Miura M, Yaoita N, Yamamoto S, Tatebe S, Aoki T, Satoh K, Ota H, Takase K, Sugimura K, Shimokawa H. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital portosystemic shunts treated with transcatheter embolization and pulmonary vasodilators. *Intern Med*. 2016;55:2429-2432.

## 2017年

18. Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Kozu K, Konno R, Satoh K, Fukuda K, Adachi O, Saito R, Nakanishi N, Morisaki H, Oyama K, Saiki Y, Okada Y, Shimokawa H. The efficacy of a genetic analysis of the BMPR2 gene in a patient with severe pulmonary arterial hypertension and an atrial septal defect treated with bilateral lung transplantation. *Intern Med*. 2017;56:3193-3197.
19. Godo S, Yoshida Y, Fujita M, Kudo D, Nomura R, Shimokawa H, Kushimoto S. The dramatic recovery of a patient with biguanide-associated severe lactic acidosis following thiamine supplementation. *Intern Med*. 2017;56:455-459.
20. Godo S, Kawazoe Y, Ozaki H, Fujita M, Kudo D, Nomura R, Shimokawa H, Kushimoto S. Switching therapy from landiolol to bisoprolol transdermal patch in patient with thyroid storm complicated with decompensated heart failure and gastrointestinal dysfunction: A case report. *Intern Med*. 2017;56:2603-2609.
21. Godo S, Irino S, Nakagawa A, Kawazoe Y, Fujita M, Kudo D, Shimokawa H, Kushimoto S. Diagnosis and management of patients with paroxysmal sympathetic hyperactivity following acute brain injuries using a consensus-based diagnostic tool: a single institutional case series. *Tohoku J Exp Med*. 2017;243:11-18.

## 2018年

22. Godo S, Yoshida Y, Kawamorita N, Mitsuzuka K, Kawazoe Y, Fujita M, Kudo D, Nomura R, Shimokawa H, Kushimoto S. Life-threatening hyperkalemia associated with axitinib treatment in patients with recurrent renal carcinoma: a case report. *Intern Med*. 2018;57:2895-2900.



23. Konno R, Tatebe S, Shirai T, Shimokawa H. Immunosuppressive therapy ameliorates refractory vasospastic angina, severe pulmonary hypertension, and bronchiolitis in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2018 Apr 25;2 (2) :yty050. doi: 10.1093/ehjcr/yty050. eCollection 2018 Jun.
24. Godo S, Yoshida Y, Kawamorita N, Mitsuzuka K, Kawazoe Y, Fujita M, Kudo D, Nomura R, Shimokawa H, Kushimoto S. Life-threatening hyperkalemia associated with axitinib treatment in patients with recurrent renal carcinoma: a case report. *Intern Med*. 2018;57:2895-2900.

## 2019年

25. Sakota M, Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Yamamoto S, Sato H, Kikuchi N, Konno R, Terui Y, Kimio Satoh K, Tezuka Y, Morimoto R, Saito M, Kuniyoshi S, Shimokawa H. Successful management of acute congestive heart failure by emergent Cesarean section followed by adrenalectomy in a pregnant woman with Cushing's syndrome-induced cardiomyopathy. *Int Med*. 2019;58:2819-2824.
26. Sato H, Sugimura K, Miura M, Konno R, Kozu K, Yaoita N, Shimizu T, Yamamoto S, Aoki T, Tatebe S, Satoh K, Shimokawa H. Beneficial effects of imatinib in a patient with suspected pulmonary veno-occlusive disease. *Tohoku J Exp Med*. 2019;247:69-73.
27. Yamamoto S, Nagasawa T, Sugimura K, Kanno A, Tatebe S, Aoki T, Sato H, Kozu K, Konno R, Nochioka K, Sato K, Shimokawa H. Clinical diversity in patients with Anderson-Fabry disease with the R301Q mutation. *Intern Med*. 2019;58:603-607.

## 2020年

28. Kamada H, Ota H, Aoki T, Sugimura K, Yaoita N, Shimokawa H, Takase K. 4D-flow MRI assessment of blood flow before and after endovascular intervention in a patient with pulmonary hypertension due to isolated pulmonary artery involvement in large vessel vasculitis. *Radiol Case Rep*. 2020;15:190-194.
29. Ishii Y, Fujii H, Sugimura K, Shirai T, Hoshi Y, Fujita Y, Shiota Y, Ishii T, Shimokawa H, Harigae H. Successful treatment of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis with anti-centriole antibody. *Case Rep Rheumatol*. 2020doi: 10.1155/1926908 [Epub ahead of print]
30. Kamada H, Ota H, Terui Y, Sugimura K, Fukui S, Shimokawa H, Takase K. Three cases of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM): Challenge in antemortem diagnosis using lung perfusion blood volume images by dual-energy computed tomography. *Eur J Radiol Open*. (in press)
31. Sato K, Takahashi J, Amano K, Shimokawa H. A case of recurrent takotsubo-like cardiomyopathy associated with pheochromocytoma exhibiting different patterns of left ventricular wall motion abnormality and coronary vasospasm. *Eur Heart J - Case Reports*. (in press)
32. Tsuchiya S, Matsumoto M, Doman T, Fujiya T, Sugisawa J, Suda A, Sato K, Ikeda K, Shindo T, Kikuchi Y, Hao K, Takahashi J, Hatta W, Koike T, Masamune A, Saiki Y, Horiuchi H, Shimokawa H. Disappearance of angiodyplasia following transcatheter aortic valve implantation in a patient with Heyde's Syndrome: A case report and review of the literature. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27:271-277.
33. Yamamoto J, Endo A, Sugawara H, Izumi T, Takahashi K, Yamamoto S, Akiyama M, Adachi O, Kaneko K, Sawada S, Imai J, Saiki Y, Shimokawa H, Katagiri H. Native valve infective endocarditis due to staphylococcus warneri developing in a patient with type 1 diabetes. *Intern Med*. 2020 Jun 15. doi: 10.2169/internalmedicine.4661-20. Online ahead of print. (in press)

## 海外招待講演（国際学会）（国際学会（一般）や国内学会・講演会はCD-ROMに収録）

## 1987年

1. 1987年 7月 6日～10日, XIth International Congress on Thrombosis and Hemostasis (Brussels Belgium)  
Shimokawa H. Platelets, unsaturated fatty acid and endothelium-derived relaxing factor.
2. 1987年 8月 5日～8日, Scientific Conference of the Council on Circulation and Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association on "Myocardial Ischemia and Reperfusion" (Tamarron, Colorado, USA)  
Shimokawa H, Vanhoutte PM. Regenerated endothelium of porcine coronary arteries exhibit a reduced endothelium-dependent responsiveness to aggregating platelets and serotonin

## 1988年

3. 1988年 8月 7日～12日, FASEB Summer Research Conference (Copper Mountain, Colorado, USA)  
Shimokawa H. Endothelium-dependent responses after regeneration of the endothelium

## 1989年

4. 1989年 3月 29日～4月 1日, International Symposium on Serotonin: From Cell Biology to Pharmacology and Therapeutics (Florence, Italy)  
Shimokawa H, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent relaxations to serotonin: signal transduction and effects of diets.
5. 1989年 5月 1日～3日, The First International Symposium on Endothelium-Derived Vasoactive Factors (Philadelphia, USA)  
Shimokawa H, Vanhoutte PM. Synergistic interaction between prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor in porcine coronary arteries.

## 1995年

6. 1995年 1月 21日～24日, The International Symposium on Endothelium-derived Factors and Vascular Protection (San Francisco, USA)  
Shimokawa H, Yasutake H, Fujii K, Nakaike R, Takayanagi T, Fujishima M, Takeshita A. Hyperpolarizing mechanism becomes more important as the vessel diameter becomes smaller in endothelium-dependent relaxations. *Endothelium*. 2 (suppl) :s21, 1995.

## 1996年

7. 1996年 10月 18日, Kobe International Symposium on NO in Cardiovascular Disease (Kobe, Japan)  
Shimokawa H. Antiatherogenic agents and nitric oxide in ischemic heart disease

## 1997年

8. 1997年 1月 22日～23日, C.O.E. International Symposium on New Frontier in Vascular Biology (Osaka, Japan)  
Shimokawa H, Katsumata N, Seto M, Yamawaki T, Takeshita A. Role of increased myosin light chain phosphorylations in the pathogenesis of coronary artery spasm
9. 1997年 9月 20日, Fukuoka International Symposium on Nitric Oxide (Fukuoka, Japan)  
Shimokawa H. Divergent effects of inducible nitric oxide synthase on the coronary artery and the myocardium in vivo.

## 1998年

10. 1998年2月19日～20日, C.O.E. International Symposium on Circulatory Homeostasis and Its Failure (Osaka, Japan)  
Shimokawa H. Role of inflammatory cytokines in modulating cardiac function.
11. 1998年5月27日～31日, 16th World Congress of the International Society for Heart Research (Rhodes, Greece)  
Shimokawa H. Symposium on "Endothelial Dysfunction: A Novel Therapeutic Target", Primary Endothelial Dysfunction: Atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol.* 30:A97,1998.
12. 1998年6月5日～6日, Second Workshop on Endothelium-derived Hyperpolarizing Factor (Abbaye des Vaux de Cernay, France)  
Shimokawa H, Urakami-Harasawa L, Nakashima M, Takeshita A. Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries.
13. 1998年8月30日～31日, The First Japan-US Joint Meeting on Vascular Biology (Kobe, Japan)  
Shimokawa H. Role of cytokine-induced adventitial inflammation in the pathogenesis of coronary arteriosclerosis. A proposal of another response to injury theory.
14. 1998年9月14日～17日, 18th World Congress of the International Union of Angiology (Tokyo, Japan)  
Shimokawa H. Symposium on "Endothelial Function and Atherosclerosis". Endothelial function and atherosclerosis, -An Overview-
15. 1998年12月12日～13日, International Symposium on Coronary Artery Spasm (Kobe, Japan)  
Shimokawa H. Molecular mechanisms of smooth muscle hypercontraction in animal models of coronary artery spasm.

## 1999年

16. 1999年2月5日～6日, Second International Meeting on Endothelial Function (Davos, Switzerland)  
Shimokawa H. Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries.
17. 1999年11月11日, Invited Lecture at the Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)
18. 1999年11月12日, Invited Lecture at the Mayo Clinic (Rochester, USA)  
Shimokawa H. Rho-kinase as a novel therapeutic target for cardiovascular diseases.
19. 1999年11月19日～20日, The First Aso International Meeting (Aso, Japan)  
Shimokawa H. Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) : Its nature and clinical importance.

## 2000年

20. 2000年6月4日～9日, The 4th Congress of the International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (Tsukuba, Japan)  
Shimokawa H. Beneficial effects of eicosapentaenoic acid on endothelial vasodilator functions in animals and humans.

21. 2000年11月9日, Invited Lecture at the Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)  
Shimokawa H. Rho-kinase as a novel therapeutic target for cardiovascular diseases.
22. 2000年11月12日～15日, The 73rd Annual Scientific Meeting of the American Heart Association (New Orleans, USA)  
Shimokawa H. Rho-kinase as a novel therapeutic target for cardiovascular diseases. (Cardiovascular Seminar on Emerging Role of Rho and Rho-kinase in Cardiovascular Function and Pathology.)

#### 2001年

23. 2001年5月25日, The 3rd International Symposium on Endothelial Function (Fukuoka)  
Shimokawa H. Identification of hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor in animals and humans.
24. 2001年5月31日～6月3日, The 8th International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation (Boston, USA)  
Shimokawa H. Role of serotonin in the pathogenesis of coronary artery spasm and atherosclerosis.
25. 2001年7月6日～11日, The 17th World Congress of the International Society for Heart Research (Winnipeg, Canada)  
Shimokawa H. Role of serotonin in the pathogenesis of coronary artery spasm and atherosclerosis.

#### 2002年

26. 2002年1月21日～1月22日, National Cardiovascular Center, COE International Symposium on Endogenous Vasodilators (Osaka, Japan)  
Shimokawa H. Identification of hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor: an evolving concept on endothelium-derived relaxing factors.
27. 2002年5月12日～16日, XIIth International Vascular Biology Meeting (Karuizawa, Japan) Symposium: Immunology and Inflammation in Atherosclerosis  
Shimokawa H. Importance of Rho-kinase in the pathogenesis of vascular inflammation and arteriosclerosis.
28. 2002年10月31日～11月2日, The 19th Annual Meeting, Japanese Section of the International Society for Heart Research (Yamagata, Japan.)  
Shimokawa H. Possible role of Rho-kinase in the molecular mechanisms of unstable plaque formation.
29. 2002年11月3日～11月6日, China-Japan Medical Conference 2002 (Beijing, China)  
Shimokawa H, Takeshita A. Current status of the practice for ischemic heart disease in Japan.

#### 2003年

30. 2003年10月4日, The 13th ISA Satellite Symposium in Kobe (Kobe)  
Shimokawa H: Rho-kinase as a novel therapeutic target for the treatment of arteriosclerotic vascular disease.
31. 2003年10月5日, The 13th ISA Satellite Symposium in Fukuoka (Fukuoka)  
Shimokawa H: Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease.

32. 2003年11月9日～12日, Scientific Sessions of American Heart Association (Orlando, USA)  
Shimokawa H. Reactive oxygen species as EDHFs.

## 2004年

33. 2004年5月24日～28日, The 3rd International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (Nara, Japan)  
Symposium: NO and EDHF: Pivotal Roles of Reactive Oxygen Species in Vascular Homeostasis  
Shimokawa H: Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in animals and humans.
34. 2004年8月13日～15日, 2004 ISHR Satellite Symposium (Hong Kong)  
The First Asian Lecture on Vascular Biology  
Shimokawa H: Role of Rho-kinase signaling in the molecular mechanism for coronary artery spasm and arteriosclerosis.
35. 2004年8月28日～9月1日, European Society of Cardiology Congress 2004 (Munich, Germany)  
Workshop: Cardiac Shock Wave Therapy for Refractory Angina Pectoris.  
Shimokawa H: Extracorporeal shock wave therapy induces a complete recovery of ischemia-induced myocardial dysfunction in a pig model.
36. 2004年8月31日, Invited Lecture at Bayer (Wuppertal, Germany)  
Shimokawa H. Rho-kinase in the cardiovascular disease.
37. 2004年9月2日, Invited Lecture at the University of Zurich (Zurich, Switzerland)  
Shimokawa H. Rho-kinase in the cardiovascular disease.
38. 2004年10月8日, Invited Lecture at the Cardiology Seminar of the University of Hong Kong (Hong Kong)  
Shimokawa H. Rho-kinase as a novel therapeutic target in cardiovascular medicine.
39. 2004年10月8日, Invited Lecture at the Pharmacology Seminar of the University of Hong Kong (Hong Kong)  
Shimokawa H. The role of the endothelium in the maintenance of vascular homeostasis.
40. 2004年11月26日～28日, The Third International Congress on Cardiovascular Diseases (Taipei, Taiwan)  
Keynote Speech: Shimokawa H, Takeshita A. The role of Rho-kinase pathway in the development of atherosclerosis and hypertensive vascular lesions.
41. 2004年12月4日, The Second International Symposium of the Kyushu University COE Program “Frontier Research and Education on Lifestyle-Related Diseases based on the Large-scale Cohort Study” (Fukuoka, Japan)  
Shimokawa H. Rho-kinase as a novel therapeutic target for the treatment of cardiovascular diseases.
42. 2004年12月11日～12日, The 8th Annual Scientific Meeting of the University of Hong Kong; Vascular Biology: From Bench to Patient. (Hong Kong)  
Shimokawa H. Therapeutic importance of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, in cardiovascular medicine.

43. 2004年12月17日, The Catholic Cardiovascular Symposium (Seoul, South Korea)  
Shimokawa. The therapeutic importance of Rho-kinase in the pathogenesis of coronary vasospasm and arteriosclerotic diseases.

#### 2005年

44. 2005年1月28日～29日, CSWT Consensus Meeting 2005 (Zurich, Switzerland)  
Shimokawa H: CSWT ameliorates myocardial dysfunction in pigs and results of the animal trial for acute myocardial infarction.
45. 2005年9月3日～7日, European Society of Cardiology Congress (Stockholm, Sweden)  
Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease.
46. 2005年10月8日～10日, The First Scientific Meeting of the Asian Society for Vascular Biology (Shanghai, PRC)  
Shimokawa H. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in animals and humans.

#### 2006年

47. 2006年4月27日～29日, 7th Annual Conference on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 2006 Jeffrey M. Hoeg ATVB Award Lecture (Denver, USA)  
Shimokawa H. Translational research on the therapeutic importance of Rho-kinase in cardiovascular medicine.
48. 2006年6月27日, 11th International Vascular Neuroeffector Mechanisms and Cardiovascular Pharmacology and Medicine Symposia (Soochow, China)  
Shimokawa H. Therapeutic importance of Rho-kinase in cardiovascular medicine.
49. 2006年7月2日～7日, The 15th World Congress of Pharmacology (Beijing, China)  
Shimokawa H. Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine
50. 2006年9月6日～9日, Grover Conference on the Pulmonary Circulation (Denver, USA)  
Shimokawa H. Rho-kinase inhibitors in cardiovascular diseases.
51. 2006年11月29日, The 4th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and the Acoustical Society of Japan (Hawaii, USA)  
Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in animals and humans.

#### 2007年

52. 2007年3月16日, The Myung-In Cardiovascular Lecture (Kobe, Japan)  
Shimokawa H. Recent progress in the management of vasospastic angina.
53. 2007年10月16日, 6th International Conference on Bioelectromagnetism (Aizu, Japan)  
Shimokawa H. Development of non-invasive extracorporeal cardiac shock wave therapy for the treatment of myocardial ischemia.

## 2008年

54. 2008年6月24日～27日, 5th International EDHF Symposium (Tampere, Finland)  
Shimokawa H. Divergent roles of endothelial NO synthases system in the orchestrated interplay between endothelium and vascular smooth muscle.
55. 2008年8月1日～3日, 3rd Scientific Meeting of Asian Society for Vascular Biology (Singapore)  
Shimokawa H. Rho-kinase is an important therapeutic target for the treatment of pulmonary arterial hypertension.
56. 2008年11月13日, Invited Lecture at the University of South Alabama as a visiting professor (Mobile)  
Shimokawa H. Rho-kinase inhibitors: Novel vasodilators with potential therapeutic use in pulmonary hypertension.
57. 2008年11月14日, Invited Lecture at the Medical College of Wisconsin as a visiting professor (Milwaukee)  
Shimokawa H. New thoughts on the interplay between the endothelium and vascular smooth muscle. —NO synthases system and Rho-kinase—

## 2009年

58. 2009年3月4日, Invited Lecture at the University of Hong Kong (HK)  
Shimokawa H. Rho-kinase as a novel therapeutic target for pulmonary arterial hypertension.
59. 2009年6月1日～4日, XV International Symposium on Atherosclerosis (Boston)  
Shimokawa H. Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine.
60. 2009年8月29日～9月2日, European Society of Cardiology Congress 2009 (Barcelona, Spain)  
Shimokawa H. Non-invasive revascularization by CSWT in chronic ischemia ; animal and clinical studies.
61. 2009年11月14日～18日, American Heart Association Scientific Sessions (Orlando, USA)  
<Cardiovascular Seminar : The Role of Coronary Microvascular Dysfunction in Cardiac Diseases>  
Shimokawa H. Endothelial function and dysfunction.
62. 2009年12月7日～8日, The 1st International Global COE Symposium (Sendai, Japan)  
Shimokawa H. Important roles of endothelium-derived reactive oxygen species in cardio-vascular and metabolic regulation.

## 2010年

63. 2010年2月26日～28日, International Congress of Cardiology (Hong Kong)  
Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy.
64. 2010年4月16日～17日, The 5th Asian Pacific Congress of Heart Failure (Busan, Korea)  
Shimokawa H. Pulmonary hypertension : Pathophysiology and therapeutic target.
65. 2010年5月13日～16日, 20th World Congress of ISHR (Kyoto)  
<Symposium : Vulnerable plaque and aborted rupture>  
Shimokawa H. Mechanisms and pathophysiology of plaque unstabilization.

66. 2010年6月14日～18日, The 6th International Conference on Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (Kyoto, Japan)  
<Luncheon seminar>  
Shimokawa H. Recent progress in the treatment of pulmonary hypertension. Nitric Oxide. 22:S39,201./li>
67. 2010年7月19日～23日, The 16th World Congress on Basic and Clinical Pharmacology (Copenhagen, Denmark)  
<Symposium : Cardioprotection by natural products>  
Shimokawa H. Fish oil and  $\omega$  3-unsaturated fatty acid.
68. 2010年8月28日～9月1日, European Society of Cardiology Congress 2010 (Stockholm, Sweden)  
<Mini-Satellite Symposium>  
Shimokawa H. Non-invasive revascularization by CSWT in chronic ischaemia: animal trial and randomized placebo-controlled clinical studies.  
<ESC-JCS Joint Symposium : Vasoconstriction in ischemic heart disease>  
Shimokawa H. New therapeutic option.
69. 2010年10月7日～9日, The 54th Annual Scientific Meeting of the Korean Society of Cardiology (Seoul, Korea)  
<Plenary lecture>  
Shimokawa H. Rho-kinase as a new therapeutic target in cardiovascular medicine.
70. 2010年11月20日～21日, Fourth Scientific Meeting of the Asian Society for Vascular Biology (Hong Kong)  
<Paul M. Vanhoutte Research Symposium>  
Shimokawa H. Endothelial research for 25 years: From regenerated endothelium to triple NOSs-deficient mice.

## 2011年

71. 2011年4月4日, Ground Round Lecture at University Hospital Zurich (Zurich, Switzerland)  
Shimokawa H. Development of extracorporeal cardiac shock wave therapy for ischemic heart disease.
72. 2011年4月13日, Invited Lecture at the Headquarter of Storz Medical (Zurich, Switzerland)  
Shimokawa H. Clinical applications of shock wave. -Potent
73. 2011年4月15日, EuroPrevent 2011 Congress (Geneva, Switzerland)  
Shimokawa H. New insights into cardiovascular prevention and rehabilitation: From bench to bedside.

## 2012年

74. 2012年3月30日, Invited lecture at San Raffaele University (Milano, Italy)  
Shimokawa H. Rho-kinase as an important new therapeutic target in cardiovascular medicine.
75. 2012年4月30日, Invited lecture at Royal Adelaide Hospital (Adelaide, Australia)  
Shimokawa H. Recent progress in endothelial research.
76. 2012年5月1日, Invited lecture at Medical Grand Round of the Queen Elizabeth Hospital (Adelaide, Australia)  
Shimokawa H. Rho-kinase as an important CV therapeutic target.



77. 2012 年 5 月 1 日, Invited lecture at the Cardiology Academic Meeting of the Queen Elizabeth Hospital (Adelaide, Australia)  
Shimokawa H. Recent progress in endothelial research.
78. 2012 年 5 月 1 日, Invited lecture at the Cardiac Society of Australia & New Zealand Meeting (Adelaide, Australia)  
Shimokawa H. Coronary spasm in 2012: Mechanisms and treatment.
79. 2012 年 5 月 2 日, Invited lecture at the Flinders Medical Center (Adelaide, Australia)  
Shimokawa H. Present status & future perspectives of heart failure in Japan.
80. 2012 年 8 月 25 日～29 日, European Society of Cardiology Congress 2012 (Munich, Germany)  
<Hotline Session>  
Shimokawa H. The Great East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases.  
<Meet the Trialist>  
Shimokawa H. The Great East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases.  
<Mechanisms and Outcome of Vasospastic Angina>  
Shimokawa H. Pathogenetic mechanisms of vasospastic angina.
81. 2012 年 8 月 30 日, Invited lecture at the University of Leipzig (Leipzig, Germany)  
Shimokawa H. The Great East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases.  
Shimokawa H. The importance of what we cannot see.
82. 2012 年 11 月 3～7 日, American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (Los Angeles, USA)  
<Best of Other CV Meeting, International>  
Shimokawa H. The Japanese Circulation Society.

## 2013 年

83. 2013 年 1 月 7 日, Invited Lecture at the Robert-Bosch-Krankenhaus (Stuttgart, Germany)  
Shimokawa H. The pathogenesis of coronary artery spasm.
84. 2013 年 6 月 30～7 月 4 日, International Society of Heart Research (ISHR) XXI World Congress (San Diego, USA)  
<Symposium: Mechanisms of REDOX signaling>  
Shimokawa H. Hydrogen peroxide as an EDHF.
85. 2013 年 7 月 14～19 日, The 29th International Symposium on Shock Waves (Madison, WI, USA)  
Shimokawa H. Development of extracorporeal shock wave therapy for the treatment of ischemic heart disease.
86. 2013 年 9 月 4～5 日, Coronary Artery Vasospastic Disorder Summit (Amsterdam, Netherlands)  
Shimokawa H. Pathophysiological mechanisms of coronary artery spasm.  
Shimokawa H. Cardiac arrest and vasospastic angina.  
Shimokawa H. How should coronary spasm testing be performed ?

87. 2013年9月14日, 2013 Annual Scientific Meeting of Heart Failure Society of America (HFSA) (Orlando, USA)  
<HFSA-HFA of the ESC-JHFS Joint Session>  
Shimokawa H. Increased occurrence of heart failure in the Great Japan Earthquake.
88. 2013年11月14日, Invited Lecture at Mayo Clinic (Rochester)  
Shimokawa H. Recent progress in coronary vasomotion research.

#### 2014年

89. 2014年2月13～15日, Milan Cardiology (Milan, Italy)  
Shimokawa H. Vasospastic angina: the Japanese registry.
90. 2014年3月29～31日, Annual Scientific Meeting of the American College of Cardiology (Washington DC, USA)  
<Symposium: The What, When, Why and How of Testing and Treating Coronary vasospasm Disorders?>  
Shimokawa H. How should coronary spasm testing be performed?
91. 2014年5月4～7日, 2014 World Congress of Cardiology (Melbourne, Australia)  
<Symposium: Coronary vasospasm: what do we know and why is it important?>  
  
Shimokawa H. Pathogenesis of vasospastic angina.
92. 2014年6月25～28日, Computer-Assisted Radiology and Surgery (CARS) 2014 (Fukuoka, Japan)  
<Keynote Lecture>  
Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy.
93. 2014年8月22～24日, Asian Society of Vascular Biology Meeting (Kuala Lumpur, Malaysia)  
<Asian Lecture in Vascular Biology>  
Shimokawa H. Light and dark of reactive oxygen species for vascular function.
94. 2014年8月30～9月3日, European Society Congress 2014 (Barcelona, Spain)  
<William Harvey Lecture>  
Shimokawa H. Importance of coronary vasomotion abnormalities --From bench to bedside-
95. 2014年9月14～17日, 18th Annual Scientific Assembly of Heart Failure Society of America (Las Vegas, USA)  
<International Session>  
Shimokawa H. Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District of Japan --The CHART Studies-
96. 2014年11月14日, Invited lecture at the University of Chicago (Chicago, USA)  
Shimokawa H. Recent Progress in Medical Research on Rho-activated kinase.  
5～19日, American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (Chicago, USA)  
<Cardiovascular Seminar>  
Shimokawa H. Importance of coronary artery spasm in cardiovascular medicine.

## 2015年

97. 2015年5月7日～9日, Scientific Session, ATVB/PVD Council (San Francisco, USA)  
<Plenary lecture>  
Shimokawa H. Translational research on Rho-kinase in cardiovascular medicine.
98. 2015年5月23日～26日, Heart Failure 2015 (Seville, Spain)  
Shimokawa H. Current status and future perspective of management of heart failure in Japan.
99. 2015年8月28日, Invited Lecture at St. George's University of London (London, UK)  
Shimokawa H. The importance of coronary vasomotion abnormalities -From bench to bedside-
100. 2015年8月29日～9月2日, ESC Congress 2015 (London, UK)  
<JCS-ESC Joint Symposium: Coronary Spasm Revisited>  
Shimokawa H. Role of coronary spasm in ischemic heart disease: Japanese perspectives.
101. 2015年9月2日～3日, 2015 COVADIS (Coronary Artery Vasomotor Disorders Summit) Meeting (London, UK)  
Shimokawa H. Coronary microvascular dysfunction registry: overview and demonstration of the CMD registry.
102. 2015年9月14日～17日, Endothelium-dependent Hyperpolarizations in Health and Disease (Nyborg, Denmark)  
<2nd Tudor Griffith Lecture>  
Shimokawa H. Endothelium-dependent hyperpolarizations in health and disease -Crucial roles of endothelium-derived reactive oxygen species in endothelium-dependent hyperpolarization. Acta Physiol. 215 (Suppl. 703):16,2015.
103. 2015年9月25日～27日, The 10th World Congress for Microcirculation, The 40th Japanese Society for Microcirculation (Kyoto)  
<Special Lecture 1>  
Shimokawa H. Diverse roles of endothelial NO synthases system: NO and EDH.  
<Special Lecture 2>  
Shimokawa H. Importance of coronary microvascular dysfunction.  
<Symposium 9: The role of EDRF (NO and EDHF) , H2S and CO in microcirculation>
104. 2015年10月16日～17日, The 59th Annual Scientific Meeting of the Korean Society of Cardiology (Goyang)  
<Joint Symposium with JCS: Signaling under HF, ischemia and cell senescence>  
Shimokawa H. Translational research on Rho-kinase in cardiovascular medicine.  
<Joint Symposium with AHA: Global perspectives of heart failure>  
Shimokawa H. Heart failure as a general pandemic in Asia.

## 2016年

105. 2016年2月18日, Milan Cardiology (Milano, Italy)  
<Session: Assessing the patient with chest pain and normal coronary angiogram>  
Shimokawa H. Provocative spasm testing.

106. 2016年5月20日～22日, The 9th International Conference on Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide/ The 16th Annual Scientific Meeting of the Nitric Oxide Society of Japan (Sendai, Japan)  
<President's Lecture>  
Shimokawa H. Diverse functions of endothelial NO synthases system: NO and EDH.
107. 2016年8月27～8月31日, ESC Congress 2016 (Rome, Italy)  
<Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis>  
Shimokawa H, New insight in the pathogenesis.
108. 2016年9月17～9月20日, The 20th Annual Scientific Meeting of the Heart Failure Society of America (Orlando, FL, USA)  
<Joint Session with ESC-HFA and JHFS: Guideline Session: A Global View>  
Shimokawa H. Japanese Guideline Perspective.
109. 2016年10月27日～10月29日, 7th Scientific Meeting of the Asian Society of Vascular Biology (Hualien, Taiwan)  
<Plenary lecture>  
Shimokawa H. Recent progress in vascular biology on pulmonary hypertension.
110. 2016年11月6日～9日, 12th International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation (Rochester, MN, USA)  
<Invited lecture>  
Shimokawa H. Diverse roles of NO and EDH in cardiovascular homeostasis.

## 2017年

111. 2017年7月5日～7月7日, International Symposium on Ischemic Heart Disease (Rome, Italy)  
<Symposium: Clinical presentations of stable ischemic heart disease: ready for a paradigm shift?>  
Shimokawa H: Vasospastic angina.
112. 2017年12月18日, 78th Annual Meeting of the Italian Society of Cardiology (Rome, Italy)  
Shimokawa H. Abnormalities of coronary vasomotion -Mechanisms and treatment-

## 2018年

113. 2018年2月15日～17日, Milan Cardiology (Milan, Italy)  
Session 3 (Coronary Microvascular Disease)  
Shimokawa H. Mechanisms and treatment of macro- and micro-vascular spasm.
114. 2018年5月26日～29日, Heart Failure 2018 (Vienna, Austria)  
<Symposium - Lessons learnt from recent clinical trial outcomes>  
Shimokawa H. Why was CANTOS positive - What can we learn for basic science?  
<Poster sessions>
115. 2018年7月6日, The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (Kyoto, Japan)  
Symposium: GPCR and RhoA signaling in physiology and disease  
Shimokawa H: RhoA/Rho-kinase in the cardiovascular system.

116. 2018年11月13日, Wellman Center Lecture (Harvard University, Boston, USA)  
Shimokawa H. The importance of what you cannot see.

## 2019年

117. The Asian-Pacific Medical Students Symposium (January 23, 2019, National Taiwan University, Taipei, Taiwan)  
\*Shimokawa H. Development of sound wave therapies for circulatory disorders –From angina to dementia-
118. 2019年4月4日～7日, The 9th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia (Kyoto, Japan)  
<Special Lecture>  
Shimokawa H. Roles of endothelium-derived relaxing factors in health and disease
119. 2019年5月20日～22日, 血管拡張機序に関する国際学会 (MOVD2019、Rotterdam, Netherlands)  
Shimokawa H. NO and EDH in health and disease.
120. 2019年5月22日, Leiden 大学招待講演  
Shimokawa H. Development of a shock wave catheter ablation system for ventricular tachyarrhythmias.
121. 2019年9月12～13日, The 9th Congress of the International Society for Gender Medicine (Vienna, Austria)  
<Special Lectures>  
Shimokawa H. Sex and gender and cardiovascular medicine.
122. 2019年9月22～25日, The 16th International Conference on endothelin (ET-16、Kobe, Japan)  
<Special Lectures>  
Shimokawa H. Memorial lecture: Professor Paul M. Vanhoutte

## 受賞

1. 1985（昭和 60）年 3 月 30 日 日本循環器学会  
「Young Investigator Award」

2. 1988（昭和 63）年 3 月 30 日 アメリカ心臓病学会（ACC）  
「Young Investigator Award（First place）」



3. 1999（平成 11）年 3 月 28 日 日本循環器学会・日本心臓財団  
「佐藤賞（学会賞）」



4. 2006（平成 18）年 4 月 29 日 アメリカ心臓協会（AHA）「学会賞（Jeffrey M. Hoeg Award）」  
Translational research on the therapeutic importance of Rho-kinase in cardiovascular medicine



5. 2012（平成 24）年 11 月 1 日 日本医師会 医学賞  
日本人の虚血性心疾患に関する基礎的・臨床的研究



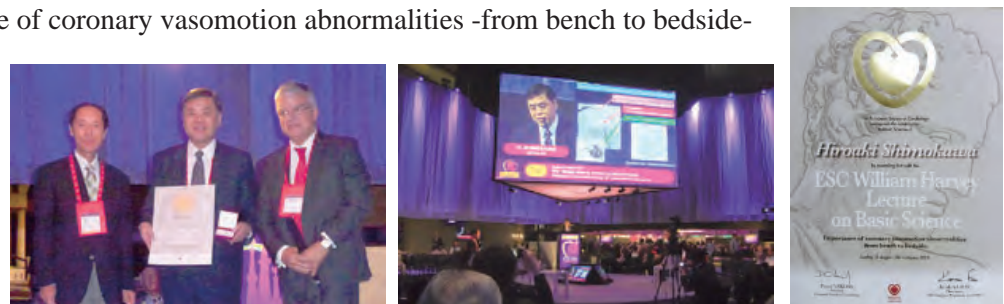
6. 2014（平成 24）年 3 月 6 日 日本衝撃波研究会・衝撃波シンポジウム  
「Glass Memorial Lecture award」



7. 2014 (平成 26) 年 4 月 7 日 文部科学大臣表彰「科学技術賞・開発部門」  
虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法の開発



8. 2014 (平成 26) 年 8 月 31 日 ヨーロッパ心臓病学会 (ESC)  
「学会賞 (William Harvey Lecture Award)」  
Importance of coronary vasomotion abnormalities -from bench to bedside-



9. 2019 (平成 31) 年 4 月 17 日 文部科学大臣表彰「科学技術賞・研究部門」  
虚血性心臓病の病態解明に関する基礎的・臨床的研究



10. 2019 (平成 31) 年 6 月 27 日 第 72 回日本酸化ストレス学会学術集会「学会賞」  
循環器疾患における活性酸素の役割に関する基礎的・臨床的研究



## 研究費

### <代表>

1. 日本学術振興会 一般研究 (C) 04670540  
1992年度「エイコサペンタエン酸のサイトカイン動態に及ぼす影響に関する臨床的及び実験的研究」 ¥2,000,000
2. 日本学術振興会 一般研究 (B) 05454274  
1993-1994年度「サイトカインの虚血性心疾患の発生・進展における役割に関する基礎的・臨床的研究」 ¥6,600,000
3. 日本学術振興会 基盤研究 (B) 07457173  
1995-1996年度「虚血性心疾患の成因における炎症性機序の役割に関する基礎的・臨床的研究」 ¥6,900,000
4. 日本学術振興会 基盤研究 (B) 08557050  
1996-1998年度「炎症性サイトカインを用いた慢性心不全モデルの確立とその予防法・治療薬の開発」 ¥7,000,000
5. 日本学術振興会 重点領域研究 09281225  
1997年度「サイトカインによる血管リモデリングの分子機構におけるチロシンキナーゼの役割」 ¥2,000,000
6. 日本学術振興会 基盤研究 (B) 09470169  
1997-1999年度「虚血性心疾患の成因における炎症性機序の役割に関する基礎的・臨床的研究」 ¥13,700,000
7. 日本学術振興会 特定領域研究 (A) 10177223  
1997年度「血管リモデリングの成因における外膜の炎症性・増殖性機序の役割 遺伝子導入法を用いた検討」 ¥1,700,000
8. 日本学術振興会 挑戦的萌芽研究 10877111  
1998年度「内皮由来過分極因子 (EDHF) は内皮型一酸化窒素合成酵素由来である可能性 - ノックアウトマウスを用いた検討 -」 ¥2,200,000
9. 日本学術振興会 特定領域研究 (A) 12032215  
2000年度「動脈硬化の分子機構における Rho/Rho-kinase 系の役割」 ¥1,800,000
10. 日本学術振興会 基盤研究 (B) 12470158  
2000-2002年度「虚血性心疾患の成因における炎症性機序の役割に関する基礎的・臨床的研究」 ¥13,700,000
11. 日本学術振興会 挑戦的萌芽研究 12877114  
2000年度「内皮由来過分極因子 (EDHF) は過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) である可能性」 ¥1,700,000
12. 日本学術振興会 基盤研究 (B) 13557068  
2001-2003年度「循環器疾患に対するナノ治療の創出」 ¥13,800,000
13. 日本学術振興会 基盤研究 (A) 13307024  
2003年度「動脈硬化の分子機構における Rho/Rho-Kinase 系の役割の解明」 ¥16,640,000



14. 日本学術振興会 基盤研究 (A) 15256003  
2003 – 2005 年度 「冠動脈攣縮の人種差に関する国際共同研究」 ¥34,840,000
15. 日本学術振興会 基盤研究 (A) 16209027  
2004 – 2006 年度 「内皮由来過分極因子 (EDHF) の意義に関する基礎的・臨床的研究」 ¥47,970,000
16. 厚生労働省 ヒトゲノム・再生医療等研究事業  
2005 – 2007 年度 「体外衝撃波を用いた急性心筋梗塞に対する非侵襲性治療法の開発」 ¥59,078,000
17. 日本学術振興会 挑戦的萌芽研究 18659218  
2006 – 2007 年度 「肺高血圧症の分子機構における免疫系細胞活性化分子の役割の解明」 ¥3,300,000
18. 日本学術振興会 外国人特別研究員奨励費  
2006 – 2007 年度 「心血管病の成因における Rho – kinase 経路の意義の解明」 ¥2,400,000
19. 日本学術振興会 挑戦的萌芽研究 20659122  
2006 – 2008 年度 「動脈硬化病変の進展および破綻における免疫系細胞活性化分子の役割の解明」 ¥3,200,000
20. 厚生労働省 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業  
2007 – 2008 年度 「慢性心不全におけるメタボリック症候群の意義に関する研究」 ¥2,000,000
21. 日本学術振興会 新学術領域研究 (研究領域提案型) 20117009  
2008 – 2012 年度 「内皮由来弛緩因子としての活性酸素の役割と作用機構の解明」 ¥105,040,000
22. 厚生労働省 医療機器開発推進研究事業 (活動領域拡張医療機器開発研究)  
2008 – 2010 年度 「国産技術に基づく不整脈治療用衝撃波アブレーションシステムの開発」 ¥135,464,000
23. 日本学術振興会 挑戦的萌芽研究 20659122  
2008 – 2009 年度 「動脈硬化病変の進展および破綻における免疫系細胞活性化分子の役割の解明」 ¥3,200,000
24. 厚生労働省 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業  
2009 – 2011 年度 「わが国の生活習慣病における一次予防のための運動基準策定を目的とした大規模介入研究」 ¥47,100,000
25. 厚生労働省 医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業)  
2009 – 2011 年度 「低侵襲性体外衝撃波治療法の実用化を目指したエビデンス確立のための拠点形成」 ¥203,460,000
26. 厚生労働省 医療機器開発推進研究 (活動領域拡張医療機器開発研究)  
2008 – 2010 年度 「国産技術に基づく不整脈治療用衝撃波アブレーションシステムの開発」 ¥135,464,000
27. 日本学術振興会 東北大学病院運営費交付金 特別学術研究機能  
2010 – 2014 年度 「超音波を用いた革新的非侵襲性血管新生療法の開発」 ¥234,355,000

28. 日本学術振興会 基盤研究 (B)  
2010-2012 年度「一酸化窒素合成酵素系 (NOSs) の生物学的多様性に関する基礎的・臨床的研究」  
¥18,590,000
29. 厚生労働省 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究  
2011-2014 年度「生活習慣病予防のための運動を阻害する要因とその対策に関する研究」  
¥26,777,000
30. 日本学術振興会 挑戦的萌芽研究 23659071  
2011-2012 年度「SmgGDS を介したスタチンの多面的作用の分子機序の解明」 ¥3,770,000
31. 日本学術振興会 特別研究員奨励費 11F014417  
2011-2012 年度「内皮由来過分極反応におけ AMP Kinase の役割の解明」 ¥1,300,000
32. 科学技術振興機構 研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP)  
2011-2014 年度「国産技術に基づく世界初の衝撃波アブレーション不整脈治療システムの開発」  
¥124,973,000
33. 文部科学省 地域イノベーション戦略支援プログラム 知と医療機器創生宮城県エリア  
2012-2016 年度「超音波を用いた革新的非侵襲性血管新生療法の開発」 ¥11,500,000
34. 宮城県 革新的医療機器創出促進事業補助金  
2012-2016 年度「超音波を用いた革新的非侵襲性血管新生療法の開発」 ¥187,232,000
35. 宮城県 地域医療再生計画 救急・災害医療再生事業  
2013-2015 年度「12 誘導心電図伝送システムの整備・運営」 ¥76,140,000
36. 日本学術振興会 挑戦的萌芽研究 25670379  
2013-2014 年度「新規抗凝固薬の Rho キナーゼ / サイクロフィリン A 阻害作用による多面的作用の可能性」 ¥3,640,000
37. 日本医療研究開発機構 橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ A-70  
2014 年度「肺血栓塞栓症の新しい早期発見・予防・治療法の開発」 ¥998,000
38. 日本医療研究開発機構 橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ A-71  
2014 年度「肺動脈性高血圧症の新しい早期診断法と治療評価法の開発」 ¥999,000
39. 日本医療研究開発機構 橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ B-19  
2014-2016 年度「サイクロフィリン A を用いた心血管病の新しい早期発見・予防・治療法開発」  
¥154,998,000
40. 日本医療研究開発機構 橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ B-17  
2015-2016 年度「国産技術に基づく不整脈治療用衝撃波アブレーションシステムの開発」  
¥100,000,000
41. 日本医療研究開発機構 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業  
2015-2016 年度「心房細動リスクの評価・層別化指標としてのリスクスコアの開発とリスク軽減に資する因子の検討」 ¥40,494,000
42. 日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム  
2015 年度「国産技術に基づく世界初の衝撃波アブレーション不整脈治療システムの開発」  
¥12,502,000

43. 日本学術振興会 基盤研究 (A) 15H02535  
2015 - 2017 年度 「肺高血圧症の新規標的蛋白に関する基礎的・臨床的研究」 ¥31,900,000
44. 日本医療研究開発機構 橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ A - 80 2015 年度「肺高血圧症の早期診断可能な新しいバイオマーカーの開発」 ¥2,000,000
45. 4 日本医療研究開発機構 橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ A - 81 2015 年度「スタチンの多面的作用を仲介する蛋白の特定と新しい重症心不全治療薬の開発」 ¥3,500,000
46. 日本医療研究開発機構 橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ A - 88 2015 年度「肺高血圧症に対する低侵襲性超音波治療の開発」 ¥3,500,000
47. 日本医療研究開発機構 橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ C - 02  
2016 年度 「超音波を用いた革新的非侵襲性血管新生療法の開発」 ¥49,565,000
48. 日本医療研究開発機構 橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ A - 102 2016 年度「生薬由来の化合物による新規肺高血圧症治療薬の開発」 ¥6,000,000
49. 日本医療研究開発機構 橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ A - 109 2016 年度「セレノプロテイン P を標的とする肺高血圧症の新規治療薬の開発」 ¥6,000,000
50. 日本医療研究開発機構 橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ A - 116 2016 年度「認知症に対する低侵襲性超音波治療の開発」 ¥6,000,000
51. 日本医療研究開発機構 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究  
2016 - 2018 年度 「心房細動症例における抗血栓療法の問題点の解明とその対処法の開発に関する研究」 ¥48,000,000
52. 日本学術振興会 挑戦的萌芽研究  
2016 - 2017 年度 「スタチンの多面的作用に着目した新しい心血管保護因子の機能解析」 ¥2,800,000
53. 日本学術振興会 二国間交流事業 (共同研究・セミナー)  
2016 - 2017 年度 「微小血管狭心症に関する多施設共同前向きレジストリ研究」 ¥2,112,000
54. 日本学術振興会 特別研究員奨励費 外国人特別研究員 (定着促進)  
2016 - 2017 年度 「新しい Rho - kinase 阻害薬による肺高血圧治療効果の検討」 ¥2,200,000
55. 日本医療研究開発機構 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業  
2017 - 2019 年度 「住民健診・職域健診で使用可能な心房細動発症リスクスコアの開発と心房細動の再発・重症化予防戦略の確立」 ¥34,615,000
56. 日本医療研究開発機構 革新的医療シーズ実用化研究事業  
2017 - 2019 年度 「認知症に対する経頭蓋超音波治療装置の開発」 ¥9,390,000
57. 日本医療研究開発機構 橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ A - 125 2017 年度「線溶阻害蛋白を標的とする肺高血圧症の新規治療薬の開発」 ¥2,422,000
58. 日本医療研究開発機構 橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ A - 127 2017 年度「東北大学創薬ライブラリー由来の新規肺高血圧症治療薬の開発」 ¥2,422,000

59. 日本医療研究開発機構 橋渡し研究戦略的推進プログラム シーズ C-2  
2017-2020 年度「重症狭心症を対象とした革新的超音波血管新生療法の開発」 ¥168,808,000
60. 日本医療研究開発機構 橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ A-152 2018 年  
度「左室収縮能の保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF) に対する低  
出力パルス波超音波 (LIPUS) を用いた革新的低侵襲性治療法の開発」 ¥1,822,000
61. 日本医療研究開発機構 医療機器開発推進研究事業  
2018-2020 年度「衝撃波アブレーションカテーテルシステムの開発」 ¥41,399,000
62. 日本医師会 治験促進センター 臨床研究・治験推進研究事業  
2018-2019 年度「医師主導治験の実施の支援及び推進に関する研究」 ¥4,823,000
63. 日本学術振興会 基盤研究 (B) 19H03646  
2019-2021 年度「胸部大動脈瘤の新規病因分子の発見と治療戦略 (早期診断・創薬) の開発」  
¥13,500,000
64. 日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業  
2020-2021 年度「医師主導治験の実施の支援及び推進に関する研究」 ¥ 70,660,000

## <分担>

1. 日本学術振興会 重点領域研究 04263232 (代表者：竹下 彰)  
1992 年度「心不全における内皮依存性血勘拡張能異常に関する研究」
2. 日本学術振興会 重点領域研究 04267218 (代表者：竹下 彰)  
1992 年度「孤束核ニューロンのシナプス伝達における酸化窒素の役割に関する研究：特に逆行性精報伝達物質としての可能性について」
3. 日本学術振興会 一般研究 (C) 04670541 (代表者：浦部 由利)  
1992 - 1993 年度「経皮的冠動脈形成術に用いる加温式バルーンカテーテルの開発とその基礎的研究」
4. 日本学術振興会 重点領域研究 05256226 (代表者：竹下 彰)  
1993 年度「心不全における内皮依存性血管拡張能異常に関する研究」
5. 日本学術振興会 一般研究 (C) 05670620 (代表者：上野 光)  
1993 年度「心臓発生過程および成熟心臓機能における線維芽細胞成長因子の役割の解明」
6. 日本学術振興会 基盤研究 (A) 06404034 (代表者：竹下 彰)  
1994 - 1996 年度「心筋虚血を発生する微小管血管障害の成因と病態生理の解明 - 内皮細胞由来弛緩因子の役割についての実験的・臨床的研究 -」
7. 日本学術振興会 基盤研究 (A) 07307010 (代表者：竹下 彰)  
1995 - 1997 年度「臓器循環調節における内皮依存性過分極反応の意義に対する研究 - 生理的および病態生理学的役割 -」
8. 日本学術振興会 基盤研究 (A) 07557058 (代表者：竹下 彰)  
1995 - 1997 年度「冠動脈血栓症により心筋梗塞を自然発症する動物モデルと心筋梗塞予防薬の開発」
9. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 08671240 (代表者：津田 博子)  
1996 - 1997 年度「動脈平滑筋細胞の増殖における Gla 含有蛋白質およびそのリセクターの作用機序の解析」
10. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 08670802 (代表者：大原 郁一)  
1996 - 1998 年度「再生血管内皮細胞における一酸化窒素合成酵素系の分子機構と活性酸素の役割」
11. 日本学術振興会 基盤研究 (B) 09470329 (代表者：外 須美夫)  
1997 - 1999 年度「麻酔中に発生する冠攣縮の成因と治療に関する研究」
12. 日本学術振興会 基盤研究 (A) 10307019 (代表者：竹下 彰)  
1998 - 2000 年度「血管内皮細胞由来一酸化窒素の産生抑制によって生じる血管再構築の分子機序の解明 - 標的分子の抑制による生体レベルでの病態解析 -」
13. 日本学術振興会 基盤研究 (A) 10357006 (代表者：竹下 彰)  
1998 - 2000 年度「冠動脈硬化病変の退縮をもたらす細胞内治療法の開発」
14. 日本学術振興会 基盤研究 (B) 12470526 (代表者：内海 英雄)  
2000 - 2001 年度「生体 ESR-CT 法による心不全疾患の成因・進展に関わるフリーラジカルの無侵襲解析」

15. 日本学術振興会 基盤研究 (A) 12358017 (代表者: 松田 武久)  
2000-2002 年度 「高機能ステント工学の開発: 要素材料・要素技術とデバイス化」
16. 日本学術振興会 特定領域研究 12204001 (代表者: 有波 忠雄)  
2000-2004 年度 「気管支喘息・アトピー、精神分裂病、血清脂質異常関連遺伝子の解明」
17. 日本学術振興会 基盤研究 (A) 13307024 (代表者: 竹下 彰)  
2001-2002 年度 「動脈硬化の分子機構における Rho/Rho-Kinase 系の役割の解明」
18. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 13670719 (代表者: 久保田 徹)  
2001-2002 年度 「拡張型心筋症モデルマウスを用いた心不全の病態の解明」
19. 本学術振興会 基盤研究 (C) 13670721 (代表者: 廣岡 良隆)  
2001-2002 年度 「高血圧における交感神経系異常に関する中枢内 Rho-Kinase の役割」
20. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 13670724 (代表者: 平川 洋二)  
2001-2002 年度 「ヒトにおける内皮由来過分極因子 (EDHF) の同定」
21. 日本学術振興会 基盤研究 (B) 14370413 (代表者: 安井 久喬、原田 実根)  
2002-2003 年度 「慢性虚血心筋における骨髄細胞移植療法の展開と臨床への応用」
22. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 14570096 (代表者: 筒井 正人)  
2002-2003 年度 「新規抗動脈硬化因子 神経型 NO 合成酵素の血管壁遺伝子発現調節機構の解明」
23. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 14570674 (代表者: 毛利 正博、伊藤 昭)  
2002-2003 年度 「虚血性心疾患における冠微小循環調節の破綻と RhoA/Rho-kinase 系の役割」
24. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 15590757 (代表者: 廣岡 良隆)  
2003-2004 年度 「高血圧における脳内特に循環中枢における活性酸素の役割」
25. 日本学術振興会 基盤研究 (A) 15200038 (代表者: 松田 武久)  
2003-2005 年度 「アクティブ・バイオマテリアルの光駆動精密設計と組織工学の融合によるステント工学」
26. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 16590694 (代表者: 伊藤 昭)  
2004-2005 年度 「冠攣縮性狭心症における Rho-kinase 活性化の機序の解明」
27. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 16590696 (代表者: 小池 城司)  
2004-2005 年度 「日本人に特徴的な冠攣縮性虚血製心疾患の遺伝要因の解析と分子病態の解明」
28. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 17591477 (代表者: 田ノ上 禎久)  
2005-2006 年度 「体外衝撃波による心筋保護法の開発」
29. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 17591839 (代表者: 畑 快右)  
2005-2006 年度 「糖尿病網膜硝子体症の病態解析とその制御」
30. 日本学術振興会 基盤研究 (B) 17390071 (代表者: 筒井 正人)  
2005-2007 年度 「NO 合成酵素完全欠損マウスの開発による NO 合成酵素システムの解明」
31. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 18590759 (代表者: 熊谷 浩司)  
2006-2007 年度 「体外衝撃波を用いた難治性不整脈に対する非侵襲性治療法の開発」

32. 科学技術振興機構 (CREST) (代表者：)  
2006-2008 年度 「Rho キナーゼ応答型システムの臨床応用の検討」
33. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 19590801 (代表者：伊藤 健太)  
2007-2008 年度 「低出力体外衝撃波治療による心筋虚血改善作用の分子機序の解明」
34. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 19590803 (代表者：福本 義弘)  
2007-2008 年度 「拡張不全型心不全の分子機構における Rho キナーゼ経路の関与の解明」
35. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 20590875 (代表者：安田 聡)  
2008-2010 年度 「薬物溶出性ステント留置血管の機能異常発現に関する分子機序の解明」
36. 循環器病研究委託費事業 20 公-3 (代表者：- )  
2009 年度 「循環器系シグナルーム解析による疾患・病態解明のための基盤研究」
37. 文部科学省 新学術領域研究 2011700 (代表者：赤池 孝章)  
2009-2010 年度 「活性酸素のシグナル伝達機能」
38. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 21590884 (代表者：福本 義弘)  
2009-2011 年度 「心血管病の発症・進展を予知する新規バイオマーカーの開発」
39. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 21590922 (代表者：伊藤 健太)  
2009-2011 年度 「低出力体外衝撃波を用いた慢性心不全に対する非侵襲性治療法の開発」
40. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 22590766 (代表者：高橋 潤)  
2010-2012 年度 「拡張不全型心不全の実態解明と効果的治療戦略の確立」
41. 厚生労働省 難治性疾患克服研究 (代表者：筒井裕之)  
2010-2015 年度 「特発性心筋症に関する調査研究」
42. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 23591026 (代表者：安田 聡)  
2011-2013 年度 「末梢血多核白血球 R h o キナーゼ測定：冠攣縮性狭心症の新たなバイオマーカーの開発」
43. 厚生労働省 地域医療基盤開発推進研究事業 (代表者：橋本信夫)  
2011-2014 年度 「被災地における心不全患者の在宅療法に関する研究」
44. 厚生労働省 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究 (代表者：内藤博昭)  
2011-2014 年度 「大規模災害における循環器病診療の体制と手法の確立に関する多施設共同研究」
45. 厚生労働省 被災地域の復興に向けた医薬品・医療機器の実用化支援研究 (代表者：伊藤健太)  
2012-2015 年度 「重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療の開発」
46. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 24500369 (代表者：魏 大名)  
2012-2015 年度 心房細動における導出 1 8 誘導心電図の臨床的有効性に関する研究
47. 厚生労働省 科学研究費補助金 (長寿科学総合研究事業) (代表者：坂田泰彦)  
2013-2014 年度 「東日本大震災における高齢者特有の医学的影響とその予防に関する研究」
48. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 25461038 (代表者：高橋 潤)  
2013-2016 年度 「冠攣縮の日内変動における Rho キナーゼ活性の関与」

49. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 25461099 (代表者: 伊藤 健太)  
2013 – 2016 年度「低出力体外衝撃波治療による抗炎症作用の機序解明: 急性心筋梗塞モデルにおける検討」
50. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 25461100 (代表者: 福本 義弘)  
2013 – 2016 年度「右心不全の発症進展における右室線維化 / Rho キナーゼ経路の関与の解明」
51. 独立行政法人国立循環器呼吸器病センター 循環器病研究開発費事業 (代表者: - )  
2013 – 2017 年度「脳心血管疾患に係るハイリスク者を抽出する循環器先制医療技術開発に関する研究」
52. 米国政府 CDMRP (Congressionally Directed Medical Research Programs)  
2015 年度「Pulmonary Hypertension」
53. 日本医療研究開発機構 難治性疾患克服研究事業 (代表者: 高島成二)  
2015 – 2016 年度「遺伝性心血管疾患における集中的な遺伝子解析及び原因究明に関する研究」
54. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 (代表者: 筒井裕之)  
2015 – 2018 年度「拡張相肥大型心筋症を対象とした多施設登録観察研究」
55. 厚生労働省 領域別基盤研究分野 (客観的な指標に基づく疾患概念が確立されている疾患) (代表者: 筒井裕之)  
2016 – 2017 年度「特発性心筋症に関する調査研究」
56. 厚生労働省 難治性疾患等政策研究事業 (代表者: 堀内久徳)  
2016 – 2017 年度「循環器難病に随伴する後天性フォンウィルブランド症候群の診断基準・重症度分類の確立」
57. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 16K09413 (代表者: 高橋 潤)  
2016 – 2019 年度「難治性冠攣縮性狭心症患者における冠微小循環障害バイオマーカーに関する検討」
58. 日本学術振興会 基盤研究 (C) 16K09473 (代表者: 圓谷 隆治)  
2016 – 2019 年度「新世代冠動脈デバイスの血管機能に及ぼす効果及びその臨床における意義についての研究」
59. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 (代表者: 小川久雄)  
2017 – 2019 年度「慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) に対する Balloon pulmonary angioplasty (BPA) の有効性と安全性に関する多施設レジストリー研究」
60. 厚生労働省 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) (代表者: 筒井裕之)  
2018 – 2020 年度「特発性心筋症に関する調査研究」
61. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 (代表者: 堀内久徳)  
2018 – 2020 年度「高張り応力を伴う循環器難病に随伴する出血性合併症予知法の開発」
62. 日本医療研究開発機構 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業 (代表者: 後岡広太郎)  
2020 – 2022 年度「パーソナルヘルスレコードによる生活習慣病合併心血管病患者の診療の質向上を目指した研究」



## 特許

### <国内>

1. 特許第 3476604 号「薬剤を付着・コーティングしたステント及びその製造方法」  
平成 7 年 8 月 22 日出願、平成 15 年 9 月 26 日登録  
全発明者氏名：下川宏明（九州大学 助教授）、白石忠義（鐘淵化学工業株式会社社員）
2. 特許第 4582561 号「移植による血管病変の発生抑制剤」  
平成 12 年 10 月 23 日出願、平成 22 年 9 月 10 日登録  
全発明者氏名：生垣一郎（旭化成ファーマ 社員）、下川宏明（九州大学 助教授）、  
佐藤真一（旭化成ファーマ 社員）
3. 特許第 4525964 号「肺高血圧症予防治療剤」  
平成 14 年 11 月 21 日出願、平成 22 年 6 月 11 日登録  
全発明者氏名：佐藤真一（旭化成ファーマ 社員）、生垣一郎（旭化成ファーマ 社員）、  
下川宏明（九州大学 助教授）
4. 特許第 4569875 号「MRI 用造影剤」  
平成 16 年 2 月 3 日出願、平成 22 年 8 月 20 日登録  
全発明者氏名：片山佳樹（九州大学 助教授）、下川宏明（九州大学 助教授）、  
山本竜広（九州大学 講師）
5. 特許第 4854070 号「バイパス術に伴う血管攣縮治療剤」  
平成 17 年 1 月 27 日出願、平成 23 年 11 月 4 日登録  
全発明者氏名：下川宏明（九州大学 助教授）
6. 特許番号 4635233 号「衝撃波アブレーションシステム」  
平成 19 年 9 月 6 日出願、平成 22 年 11 月 3 日登録  
全発明者氏名：下川宏明（東北大学 教授）、高山和喜（東北大学 教授）、  
嶋 實（ショックウェーブ・メディカル 代表取締役社長）
7. 特許第 5603572 号「超音波治療装置」  
平成 21 年 7 月 7 日出願、平成 26 年 8 月 29 日登録  
全発明者氏名：下川宏明（東北大学 教授）、金井浩（東北大学 教授）、  
望月剛（アロカ株式会社社員）、関佳徳（アロカ株式会社社員）
8. 特許第 5435739 号「光ファイバーおよびそれを用いた水中衝撃波発生装置」  
平成 22 年 10 月 19 日出願、平成 25 年 12 月 20 日登録  
全発明者氏名：下川宏明（東北大学 教授）、高山和喜（東北大学 教授）、山本裕朗（東北大学）
9. 特許第 5757569 号「スタチンの用法・用量を決定する方法」  
平成 23 年 9 月 12 日出願、平成 27 年 6 月 12 日登録  
全発明者氏名：下川宏明（東北大学 教授）、田中眞一（東北大学 受託研究員）
10. 特許第 5847140 号「慢性血栓性肺高血圧症の検査方法」  
平成 25 年 8 月 29 日出願、平成 27 年 12 月 4 日登録  
全発明者氏名：下川宏明（東北大学 教授）、福本義弘（東北大学 准教授）、  
矢尾板信裕（東北大学 助教）

11. 特許第 6316200 号「サイクロフィリン A による心血管疾患の検査方法」  
平成 25 年 10 月 29 日出願、平成 30 年 4 月 6 日登録  
全発明者氏名：下川宏明（東北大学 教授）、佐藤公雄（東北大学）
12. 特許第 6300235 号「衝撃波収束装置、衝撃波発生装置及び衝撃波アブレーションシステム」  
平成 25 年 12 月 25 日出願、平成 30 年 3 月 9 日登録  
全発明者氏名：下川宏明（東北大学 教授）、高山和喜（東北大学 教授）、山本裕朗（東北大学）、  
長谷部雄飛（東北大学）、早坂庄吉（東北大学）
13. 特許第 6188929 号「肺高血圧症の検査方法」  
平成 27 年 3 月 31 日出願、平成 29 年 8 月 10 日登録  
全発明者氏名：下川宏明（東北大学 教授）、佐藤公雄（東北大学）、菊地順裕（東北大学）
14. 特許名：メベンダゾール及び／もしくはイトラコナゾール又はその塩を含有する、肺高血圧症の予防又は治療剤  
発明者：下川宏明、佐藤公雄、大村淳一、菊地順裕、黒澤 亮  
出願日：2017 年 12 月 8 日  
出願番号：特願 2017-233034  
PCT 出願：PCT/JP2018/44306（JST 特許出願支援制度）  
出願日：2018 年 11 月 30 日

#### <国際>

1. 国際登録番号 CN1914194（中国）「バイパス術に伴う血管攣縮治療剤」  
平成 17 年 1 月 27 日出願、平成 19 年 2 月 14 日登録  
全発明者氏名：下川宏明（東北大学 教授）
2. 国際登録番号 US8759012（米国）「スタチンの用法・用量を決定する方法」  
平成 23 年 12 月 9 日出願、平成 26 年 6 月 24 日登録  
全発明者氏名：下川宏明（東北大学 教授）、田中眞一（東北大学 受託研究員）
3. 国際登録番号 CN103260536（中国）「超音波治療装置及びその制御方法」  
平成 22 年 12 月 9 日出願、平成 28 年 6 月 8 日登録  
全発明者氏名：下川宏明（東北大学 教授）、金井浩（東北大学 教授）、望月剛（アロカ株式会社社員）、関佳徳（アロカ株式会社社員）
4. 国際登録番号 EP2649953（欧州）「超音波治療装置及びその制御方法」  
平成 22 年 12 月 9 日出願、平成 31 年 4 月 24 日登録  
全発明者氏名：下川宏明（東北大学 教授）、金井浩（東北大学 教授）、望月剛（アロカ株式会社社員）、関佳徳（アロカ株式会社社員）
5. 国際登録番号 US9433466（米国）「光ファイバーおよびそれを用いた水中衝撃波発生装置」  
平成 23 年 7 月 27 日出願、平成 28 年 9 月 6 日登録  
全発明者氏名：下川宏明（東北大学 教授）、高山和喜（東北大学 教授）、山本裕朗（東北大学）
6. 国際登録番号 EP2630918（欧州）「光ファイバーおよびそれを用いた水中衝撃波発生装置」  
平成 23 年 7 月 27 日出願、平成 29 年 3 月 8 日登録  
全発明者氏名：下川宏明（東北大学 教授）、高山和喜（東北大学 教授）、山本裕朗（東北大学）

7. 国際登録番号 CN103167836 (中国)  
「光ファイバーおよびそれを用いた水中衝撃波発生装置」  
平成 23 年 7 月 27 日出願、平成 27 年 12 月 16 日登録  
全発明者氏名: 下川宏明 (東北大学 教授)、高山和喜 (東北大学 教授)、山本裕朗 (東北大学)
8. 国際登録番号 CN104955414 (中国)  
「衝撃波収束装置、衝撃波発生装置及び衝撃波アブレーションシステム」  
平成 25 年 12 月 25 日出願、平成 29 年 11 月 24 日登録  
全発明者氏名: 下川宏明 (東北大学 教授)、高山和喜 (東北大学 教授)、山本裕朗 (東北大学)、  
長谷部雄飛 (東北大学)、早坂庄吉 (東北大学)
9. 国際登録番号 EP2939630 (欧州)  
「衝撃波収束装置、衝撃波発生装置及び衝撃波アブレーションシステム」  
平成 25 年 12 月 25 日出願、平成 30 年 2 月 14 日登録  
全発明者氏名: 下川宏明 (東北大学 教授)、高山和喜 (東北大学 教授)、山本裕朗 (東北大学)、  
長谷部雄飛 (東北大学)、早坂庄吉 (東北大学)
10. 国際登録番号 US10182838 (米国)  
「衝撃波収束装置、衝撃波発生装置及び衝撃波アブレーションシステム」  
平成 25 年 12 月 25 日出願、平成 31 年 1 月 22 日登録  
全発明者氏名: 下川宏明 (東北大学 教授)、高山和喜 (東北大学 教授)、山本裕朗 (東北大学)、  
長谷部雄飛 (東北大学)、早坂庄吉 (東北大学)

## 9. 主催学会

### (国内学会)

- |                         |                          |
|-------------------------|--------------------------|
| 1. 2008年 2月 2日          | 第37回日本心脈管作動物質学会          |
| 2. 2008年 2月 23日         | 第145回日本循環器学会東北地方会        |
| 3. 2008年 5月 9～10日       | 第8回日本NO学会                |
| 4. 2010年 12月 4日         | 第151回日本循環器学会東北地方会        |
| 5. 2012年 9月 22日         | 第1回日本肺循環学会               |
| 6. 2012年 11月 30日～12月 2日 | 第16回日本心不全学会              |
| 7. 2013年 2月 1～2日        | 第8回日本性差医学・医療学会           |
| 8. 2013年 12月 7日         | 第157回日本循環器学会東北地方会        |
| 9. 2014年 9月 26～28日      | 第62回日本心臓病学会              |
| 10. 2016年 3月 18～20日     | 第80回日本循環器学会（天皇皇后両陛下下行幸啓） |
| 11. 2016年 12月 3日        | 第163回日本循環器学会東北地方会        |
| 12. 2016年 12月 4日        | 第1回日本心臓リハビリテーション学会東北地方会  |
| 13. 2019年 9月 26日～28日    | ARO 協議会 第7回学術集会          |
| 14. 2019年 12月 7日        | 第169回日本循環器学会東北地方会        |
| 15. 2020年 10月 13日～14日   | 第61回日本脈管学会総会             |

### (国際学会)

- |                    |  |
|--------------------|--|
| 1. 2009年 6月 1～3日   | 10th International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation   |
| 2. 2016年 5月 20～22日 | 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide |
| 3. 2017年 9月 14～16日 | 8th Congress of the International Society for Gender Medicine  |



第 80 回日本循環器学会 天皇皇后両陛下下行幸啓



同上 東日本大震災ポスター展示



1



3



5



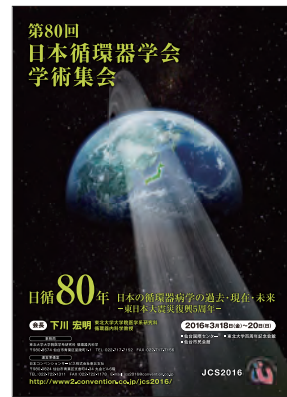
6



7



9



10



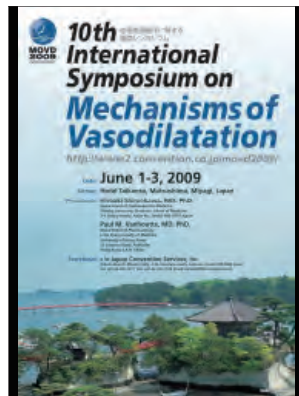
12



13



15



1



2



3

## 10. プレスリリース（発表資料はCD-ROMに収録）

1. 2008年 8月28日 「新しい血管弛緩機構を解明」  
Crucial role of nitric oxide synthases system in endothelium-dependent hyperpolarization in mice. Takaki A, Morikawa K, Tsutsui M, Murayama Y, Tekes E, Yamagishi H, Ohashi J, Yada T, Yanagihara N, Shimokawa H. *J Exp Med.* 2008 1;205(9):2053-63.
2. 2010年 7月 9日 「重症虚血性心疾患「重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療」高度医療承認について」
3. 2012年 6月20日 「血管機能調節のネットワーク機構を解明」  
Essential role of bone marrow for microvascular endothelial and metabolic functions in mice. Nakajima S, Ohashi J, Sawada A, Noda K, Fukumoto Y, Shimokawa H. *Circ Res.* 111 : 87-96, 2012.
4. 2012年 6月29日 「東北大学病院循環器センターの開設－東北地方・東日本の循環器診療の拠点－」
5. 2012年10月 5日 「日本人の虚血性心疾患に関する基礎的・臨床的研究により、下川宏明教授が日本医師会医学賞を受賞」
6. 2013年 7月25日 「高脂血症治療薬の新作用発見」  
Statins exert the pleiotropic effects through small GTP-binding protein dissociation stimulator upregulation with a resultant Rac1 degradation. Tanaka S, Fukumoto Y, Nochioka K, Minami T, Kudo S, Shiba N, Takai Y, Williams CL, Liao JK, Shimokawa H. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 2013; 33: 1591-1600
7. 2014年 2月24日 「東日本大震災後の被災地の心臓病患者における精神的ストレスの増加」
8. 2014年 8月20日 「超音波の血管新生作用発見－医師主導治験実施へ」  
Low-intensity pulsed ultrasound induces angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a porcine model of chronic myocardial ischemia. Hanawa K, Ito K, Aizawa K, Shindo T, Nishimiya K, Hasebe Y, Tuburaya R, Hasegawa H, Yasuda S, Kanai H, Shimokawa H. *PLoS One.* 2014 ;9(8):e104863
9. 2015年 5月29日 「救急車からの12誘導心電図伝送システムの本格運用開始(県北・県南地区)－急性心筋梗塞患者の救命率向上を目指して－」
10. 2015年 6月29日 「ジャパン・バイオデザイン調印のお知らせ」

11. 2015年 8月 17日 「医療法上の臨床研究中核病院に選定」
12. 2016年 5月 9日 「慢性血栓塞栓性肺高血圧症における病因タンパク質を世界で初めて発見」  
Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Yaoita N, Satoh K, Satoh T, Sugimura K, Tatebe S, Yamamoto S, Aoki T, Miura M, Miyata S, Kawamura T, Horiuchi H, Fukumoto Y, Shimokawa H. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016 ;36(6):1293-301.
13. 2016年 5月 30日 「肺高血圧症の新規治療標的を同定—既存の糖尿病治療薬に意外な作用—」  
Protective Roles of Endothelial AMP-Activated Protein Kinase Against Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension in Mice. Omura J, Satoh K, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Otsuki T, Kozu K, Numano K, Suzuki K, Sunamura S, Tatebe S, Aoki T, Sugimura K, Miyata S, Hoshikawa Y, Okada Y, Shimokawa H. *Circ Res.* 2016;119(2):197-209.
14. 2016年 10月 15日 「微小血管狭心症のバイオマーカーを世界で初めて同定—診断方法確立・治療法開発へ一歩前進—」  
Plasma concentration of serotonin is a novel biomarker for coronary microvascular dysfunction in patients with suspected angina and unobstructive coronary arteries. Odaka Y, Takahashi J, Tsuburaya R, Nishimiya K, Hao K, Matsumoto Y, Ito K, Sakata Y, Miyata S, Manita D, Hirowatari Y, Shimokawa H. *Eur Heart J.* 2017;38(7):489-496.
15. 2017年 3月 28日 「東北大学大学院医学系研究科といわき市立総合磐城共立病院における先進医療に精通した地域医療の育成における連携」
16. 2017年 7月 28日 「世界初：攣縮を生じた冠動脈病変部位の画像化に成功—冠攣縮性狭心症の病態解明への、新たな一歩—」  
Association of coronary perivascular adipose tissue inflammation and DES-induced coronary hyperconstricting responses in pigs -FDG PET imaging study- Ohyama K, Matsumoto Y, Amamizu H, Uzuka H, Nishimiya K, Morosawa S, Hirano M, Watabe H, Funaki Y, Miyata S, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 37,2017:1757-1764.
17. 2017年 8月 3日 「不整脈に「衝撃」な解決策—頻脈性不整脈の新規治療法開発に成功—」  
Development of a novel shock wave catheter ablation system-A validation study in pigs in vivo. Hirano M, Yamamoto H, Hasebe Y, Fukuda K, Morosawa S, Amamizu H, Ohyama K, Uzuka H, Takayama K, Shimokawa H. *Europace.* 2018;20(11):1856-1865.



18. 2017年 8月22日 「世界初「腎-脳-心臓」関連：腎臓から心臓を治療するー冠攣縮性狭心症に対する腎動脈交換神経除神経治療の可能性ー」
- Renal Denervation Suppresses Coronary Hyperconstricting Responses After Drug-Eluting Stent Implantation in Pigs In Vivo Through the Kidney-Brain-Heart Axis. Uzuka H, Matsumoto Y, Nishimiya K, Ohyama K, Suzuki H, Amamizu H, Morosawa S, Hirano M, Shindo T, Kikuchi Y, Hao K, Shiroto T, Ito K, Takahashi J, Fukuda K, Miyata S, Funaki Y, Ishibashi-Ueda H, Yasuda S, Shimokawa H. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(10):1869-1880.
19. 2017年 8月31日 「氷山の一角から見えてきたものー日本の研究力を維持するためにー」
- Shrinking Basic Cardiovascular Research in Japan. The Tip of the Iceberg. Shimokawa H, Kikuchi N, Satoh K *Circulation Research.* 2017;121:331-334
20. 2017年 9月26日 「慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する新規治療ーバルーン肺動脈形成術は効果的で安全な治療法であるー」
- Comprehensive evaluation of the effectiveness and safety of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: long-term effects and procedure-related complications. Aoki T, Sugimura K, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Kozu K, Konno R, Miyata S, Nochioka K, Satoh K, Shimokawa H. *Eur Heart J.* 2017 ;38(42):3152-3159.
21. 2017年 11月21日 「冠攣縮性狭心症患者の長期予後を予測するバイオマーカーを世界で初めて開発ー難治性冠攣縮性狭心症患者の判別へ期待ー」
- Prognostic impacts of Rho-kinase activity in circulating leucocytes in patients with vasospastic angina. Nihei T, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Odaka Y, Tsuburaya R, Nishimiya K, Matsumoto Y, Ito K, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. *Eur Heart J.* 2018 ;39(11):952-959.
22. 2018年 1月23日 「臨床での冠攣縮性狭心症患者の冠動脈病変部位の可視化ー 18 F-FDG PET/CT を用いた冠動脈の炎症の画像化診断の臨床実用化へー」
- Coronary Adventitial and Perivascular Adipose Tissue Inflammation in Patients With Vasospastic Angina. Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, Ota H, Nishimiya K, Sugisawa J, Tsuchiya S, Amamizu H, Uzuka H, Suda A, Shindo T, Kikuchi Y, Hao K, Tsuburaya R, Takahashi J, Miyata S, Sakata Y, Takase K, Shimokawa H. *J Am Coll Cardiol.* 2018 ;71(4):414-425.
23. 2018年 2月21日 「東北大学ビッグデータメディスンセンターの設立ー東北大学の総力を終結し、未来型医療への一步を刻むー」

24. 2018年 5月18日 「難治性疾患肺動脈性肺高血圧症の新規分子機序を解明－新規バイオマーカーと治療薬開発の可能性－」
- Selenoprotein P Promotes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension: Possible Novel Therapeutic Target. Kikuchi N, Satoh K, Kurosawa R, Yaoita N, Elias-Al-Mamun M, Siddique MAH, Omura J, Satoh T, Nogi M, Sunamura S, Miyata S, Saito Y, Hoshikawa Y, Okada Y, Shimokawa H. *Circulation*. 2018;138(6):600-623.
25. 2018年 6月19日 「世界初のアルツハイマー型認知症に対する超音波治療の医師主導治験－認知症に対する自己修復能力の活用－」
- Whole-brain Low-intensity pulsed ultrasound therapy improve cognitive dysfunctions in mouse models of dementia -Crucial roles of endothelial nitric oxide Synthase. Eguchi K, Shindo T, Ito K, Ogata T, Kurosawa R, Kagaya Y, Monma Y, Ichijyo, S, Kasukabe S, Miyata S, Yoshikawa T, Yanai K, Taki H, Kanai H, Osumi N, Shimokawa H, *Brain Stimulation* 2018
- Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates contractile dysfunction of pressure-overloaded heart in mice. Ogata T, Ito K, Shindo T, Hatanaka K, Eguchi K, Kurosawa R, Kagaya Y, Monma Y, Ichijo S, Taki H, Kanai H, Shimokawa H. *PLOS ONE*. 2017;12:e0185555.
- Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a mouse model of acute myocardial infarction. Shindo T, Ito K, Ogata T, Hatanaka K, Kurosawa R, Eguchi K, Kagaya Y, Hanawa K, Aizawa K, Shiroto T, Kasukabe S, Miyata S, Taki H, Hasegawa H, Kanai H, Shimokawa H. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:1293-1301.
- Low-intensity pulsed ultrasound induces angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a porcine model of chronic myocardial ischemia. Hanawa K, Ito K, Aizawa K, Shindo T, Nishimiya K, Hasebe Y, Tuburaya R, Hasegawa H, Yasuda S, Kanai H, Shimokawa H. *PLoS One*. 2014;9:e104863.
26. 2018年 6月26日 「胸部大動脈瘤の発症と破裂に関わる新規分子を発見－分子機序の解明から根治治療薬の開発へ－」
- SmgGDS Prevents Thoracic Aortic Aneurysm Formation and Rupture by Phenotypic Preservation of Aortic Smooth Muscle Cells. Nogi M, Satoh K, Sunamura S, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Omura J, Elias-Al-Mamun M, Abdul Hai Siddique M, Numano K, Kudo S, Miyata S, Akiyama M, Kumagai K, Kawamoto S, Saiki Y, Shimokawa H. *Circulation*. 2018 ;138(21):2413-2433.
27. 2018年 7月10日 「左心不全に伴う肺高血圧症の発症メカニズムを解明－新規の心不全治療薬候補の同定－」
- Different roles of myocardial ROCK1 and ROCK2 in cardiac dysfunction and postcapillary pulmonary hypertension in mice.
- Sunamura S, Satoh K, Kurosawa R, Ohtsuki T, Kikuchi N, Elias-Al-Mamun M, Shimizu T, Ikeda S, Suzuki K, Satoh T, Omura J, Nogi M, Numano K, Siddique MAH, Miyata S, Miura M, Shimokawa H. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 ;115(30):E7129-E7138.

28. 2018年 7月 20日 「Treating dementia With the healing wanes of sound」  
Whole-brain Low-intensity pulsed ultrasound therapy improve cognitive dysfunctions in mouse models of dementia -Crucial roles of endothelial nitric oxide Synthase. Eguchi K, Shindo T, Ito K, Ogata T, Kurosawa R, Kagaya Y, Monma Y, Ichijyo, S, Kasukabe S, Miyata S, Yoshikawa T, Yanai K, Taki H, Kanai H, Osumi N, Shimokawa H, *Brain Stimulation* 2018
29. 2019年 3月 6日 「世界初の冠攣縮性狭心症に関する国際共同研究－明らかになった臨床像や予後の相違－」
30. 2019年 3月 14日 「世界初のアルツハイマー型認知症に対する超音波治療の医師主導治験－安全性を確認し本格治験へ－」  
Whole-brain Low-intensity pulsed ultrasound therapy improves cognitive dysfunctions in mouse models of dementia -Crucial roles of endothelial nitric oxide Synthase. Eguchi K, Shindo T, Ito K, Ogata T, Kurosawa R, Kagaya Y, Monma Y, Ichijyo, S, Kasukabe S, Miyata S, Yoshikawa T, Yanai K, Taki H, Kanai H, Osumi N, Shimokawa H. *Brain Stimulation* 2018.  
Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates contractile dysfunction of pressure-overloaded heart in mice. Ogata T, Ito K, Shindo T, Hatanaka K, Eguchi K, Kurosawa R, Kagaya Y, Monma Y, Ichijo S, Taki H, Kanai H, Shimokawa H. *PLOS ONE*. 2017;12:e0185555.  
Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a mouse model of acute myocardial infarction. Shindo T, Ito K, Ogata T, Hatanaka K, Kurosawa R, Eguchi K, Kagaya Y, Hanawa K, Aizawa K, Shiroto T, Kasukabe S, Miyata S, Taki H, Hasegawa H, Kanai H, Shimokawa H. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:1293-1301.  
Low-intensity pulsed ultrasound induces angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a porcine model of chronic myocardial ischemia. Hanawa K, Ito K, Aizawa K, Shindo T, Nishimiya K, Hasebe Y, Tuburaya R, Hasegawa H, Yasuda S, Kanai H, Shimokawa H. *PLoS One*. 2014;9:e104863.
31. 2019年 3月 29日 「世界初：心臓におけるリンパの流れと狭心症の関係を解明－冠動脈攣縮における心臓リンパ管の役割が明らかに－」  
Cardiac Lymphatic Dysfunction Causes Drug-Eluting Stent-Induced Coronary Hyperconstricting Responses in Pigs In Vivo. Amamizu H, Matsumoto Y, Morosawa S, Ohyama K, Uzuka H, Hirano M, Nishimiya K, Gokon Y, Watanabe-Asaka T, Hayashi M, Miyata S, Kamei T, Kawai Y, Shimokawa H. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019 ;39(4):741-753.

32. 2019年 6月 27日 「肺動脈性肺高血圧の新規治療薬候補を世界に先駆けて発見ーセラストラマイシンーは肺高血圧症モデル動物で顕著な治療効果を示すー」  
Identification of Celastramycin as a Novel Therapeutic Agent for Pulmonary Arterial Hypertension. Kurosawa R, Satoh K, Kikuchi N, Kikuchi H, Saigusa D, Al-Mamun ME, Siddique MAH, Omura J, Satoh T, Sunamura S, Nogi M, Numano K, Miyata S, Uruno A, Kano K, Matsumoto Y, Doi T, Aoki J, Oshima Y, Yamamoto M, Shimokawa H. *Circ Res.* 2019 ;125(3):309-327.
33. 2019年 7月 3日 「座って測定、寝て測定：肺高血圧症の新規判別法を発見 呼気ガス分析を用いた簡便で非侵襲的な判別法」  
Non-invasive screening using ventilatory gas analysis to distinguish between chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension. Akizuki M, Sugimura K, Aoki T, Kakihana T, Tatebe S, Yamamoto S, Sato H, Satoh K, Shimokawa H, Kohzuki M. *Respirology.* 2020 ;25(4):427-434.
34. 2019年 10月 10日 「温故知新：古い薬に全く新しい肺動脈性肺高血圧症の治療効果を発見ーアカデミア創薬スクリーニングの成果ー」  
Identification of Emetine as a Therapeutic Agent for Pulmonary Arterial Hypertension: Novel Effects of an Old Drug. Siddique MAH, Satoh K, Kurosawa R, Kikuchi N, Elias-Al-Mamun M, Omura J, Satoh T, Nogi M, Sunamura S, Miyata S, Ueda H, Tokuyama H, Shimokawa H. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 ;39(11):2367-2385.
35. 2019年 10月 15日 「肺動脈性肺高血圧症の新規治療標的と治療薬候補を発見ードラッグリポジショニング：既存の感染症治療薬に意外な作用ー」  
ADAMTS8 Promotes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension and Right Ventricular Failure: A Possible Novel Therapeutic Target. Omura J, Satoh K, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Ohtsuki T, Al-Mamun ME, Siddique MAH, Yaoita N, Sunamura S, Miyata S, Hoshikawa Y, Okada Y, Shimokawa H. *Circ Res.* 2019 ;125(10):884-906.
36. 2019年 11月 7日 「冠動脈全長にわたる機能異常の存在：狭心症の新たな病態を解明 冠攣縮性狭心症と微小冠動脈障害が合併すると長期治療経過が悪化」  
Coronary Functional Abnormalities in Patients With Angina and Nonobstructive Coronary Artery Disease. Suda A, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Shindo T, Ikeda S, Sato K, Sugisawa J, Matsumoto Y, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. *J Am Coll Cardiol.* 2019 ;74(19):2350-2360.
37. 2020年 4月 16日 指先から見えた微小血管狭心症患者の新たな病態ー全身の微小血管の機能障害を反映ー  
Marked Impairment of Endothelium-Dependent Digital Vasodilatations in Patients with Microvascular Angina -Evidence for Systemic Small Artery Disease. Shoko Ohura-Kajitani, Takashi Shiroto, Shigeo Godo, Yosuke Ikumi, Akiyo Ito, Shuhei Tanaka, Koichi Sato, Jun Sugisawa, Satoshi Tsuchiya, Akira Suda, Tomohiko Shindo,

Shohei Ikeda, Kiyotaka Hao, Yoku Kikuchi, Kotaro Nochioka, Yasuharu Matsumoto, Jun Takahashi, Satoshi Miyata, Hiroaki Shimokawa. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:1400-1412.

38. 2020年 7月 20日 収縮力の保たれた心不全に対する世界初の超音波治療の開発 —急増する心不全に対する薬物を使用しない革新的治療法—  
Low-intensity pulsed ultrasound ameliorates cardiac diastolic dysfunction in mice -A possible novel therapy for HFpEF. Yuto Monma, Tomohiko Shindo, Kumiko Eguchi, Ryo Kurosawa, Yuta Kagaya, Yosuke Ikumi, Sadamitsu Ichijo, Takashi Nakata, Satoshi Miyata, Ayana Matsumoto, Haruka Sato, Masahito Miura, Hiroshi Kanai, Hiroaki Shimokawa. *Cardiovasc Res.* (in press)
39. 2020年 7月 21日 心不全の進展過程を解明 —ポンプ機能が保たれた心不全の病態に関する新知見—  
Prognostic impacts of dynamic cardiac structural changes in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. Shinsuke Yamanaka, Yasuhiko Sakata, Kotaro Nochioka, Masanobu Miura, Shintaro Kasahara, Masayuki Sato, Hajime Aoyanagi, Takahide Fujihashi, Hideka Hayashi, Takashi Shiroto, Koichiro Sugimura, Jun Takahashi, Satoshi Miyata, Hiroaki Shimokawa. *Eur J Heart Fail.* (in press)



### III. 教育実績





## 1. 教室出身の教授等

- 2007年（平成19年）1月 金塚 完  
東北大学大学院 医学系研究科  
医学教育推進センター 教授
- 2011年（平成23年）9月 柴 信行  
国際医療福祉大学 医学部  
循環器内科 教授
- 2011年（平成23年）9月 安田 聡  
国立循環器病研究センター  
心臓血管内科部門長
- 2013年（平成25年）7月 福本 義弘  
久留米大学 医学部 内科学講座  
心臓・血管内科部門 主任教授
- 2013年（平成25年）10月 中山 雅晴  
東北大学 災害科学国際研究所 教授
- 2014年（平成26年）10月 加賀谷 豊  
東北大学大学院 医学系研究科  
医学教育推進センター 教授
- 2017年（平成29年）4月 三浦 昌人  
東北大学医学系研究科  
保健学専攻 臨床生理検査学分野 教授
- 2020年（令和2年）4月 杉村 宏一郎  
国際医療福祉大学 医学部  
循環器内科 教授

## 2. 学位指導

名 前	学 位 論 文
<b>&lt;九州大学&gt;</b>	
1997 年	
1. 伊藤 昭	Tyrosine kinase inhibitor suppresses coronary arteriosclerotic changes and vasospastic responses induced by chronic treatment with interleukin-1 $\beta$ in pigs in vivo. <i>J Clin Invest.</i> 1995;96:1288-1294.
1998 年	
2. 尾山 純一	Role of nitric and peroxynitrite in the cytokine-induced sustained myocardial dysfunction in dogs in vivo. <i>J Clin Invest.</i> 1998;101:2207-2214.
3. 福本 義弘	Vasculoprotective role of inducible nitric oxide synthase at coronary inflammatory lesions induced by chronic treatment with interleukin-1 $\beta$ in pigs in vivo. <i>Circulation</i> 1997;96:3104-3111.
1999 年	
4. 中池 竜一	Effects of L-arginine analogues on vasomotion of isolated porcine coronary arteries. <i>Am J Physiol.</i> 1995;268:H1966-1972.
5. 程 曉曙	Role of superoxide anion in the pathogenesis of cytokine-induced myocardial dysfunction in dogs in vivo. <i>Cardiovasc Res</i> 1999;42:651-659.
6. 粂井 英利	Inhibition of adhesion molecules markedly ameliorates cytokine-induced sustained myocardial dysfunction in dogs in vivo. <i>J Mol Cell Cardiol</i> 1998;30:2637-2650.
7. 浦上 玲美	Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries. <i>J Clin Invest.</i> 1997;100:2793-2799.
2000 年	
8. 古財 俊之	Platelet activating factor causes hyperconstriction at the inflammatory coronary lesions in pigs in vivo. <i>Coron Artery Dis.</i> 1997;8:423-432.
9. 趙 慧穎	Long-term vascular effects of $\omega$ -nitro-L-arginine methyl ester are not solely mediated by inhibition of endothelial nitric oxide synthesis in the rat mesenteric artery. <i>J Cardiovasc Pharmacol.</i> 1999;33:554-566.
2001 年	
10. 山脇 徹	Intramural delivery of a specific tyrosine kinase inhibitor with biodegradable stent suppresses the restenotic changes of the coronary artery in pigs in vivo. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 1998;32:780-786.
11. 的場 哲哉	Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in mice. <i>J Clin Invest.</i> 2000;106:1521-1530.
12. 盛重 邦夫	Adenovirus-mediated transfer of dominant-negative rho-kinase induces a regression of coronary arteriosclerosis in pigs in vivo. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 2001;21:548-554.
13. 江頭 泰博	Gene transfer of dominant negative Rho kinase suppresses neointimal formation after balloon injury in pigs. <i>Am J Physiol Heart Circ Physiol.</i> 2000;278:H1744-7450.
14. 向井 靖	Involvement of Rho-kinase in hypertensive vascular disease: a novel therapeutic target in hypertension. <i>FASEB J.</i> 2001;15:1062-1064.

15. 宮田 健二 Rho-kinase is involved in macrophage-mediated formation of coronary vascular lesions in pigs in vivo.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2351-2358.

## 2002年

16. 勝又 直樹 Enhanced myosin light chain phosphorylations as a central mechanism for coronary artery spasm in a swine model with interleukin-1 $\beta$ .  
*Circulation.* 1997;96:4357-4363.

## 2003年

17. 松本 泰治 Reduction in neointimal formation with a stent coated with multiple layers of releasable heparin in porcine coronary arteries.  
*J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;39:513-522.
18. 田中絵里子 Disparity of MCP-1 mRNA and protein expressions between the carotid artery and the aorta in WHHL rabbits: one aspect involved in the regional difference in atherosclerosis.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:244-250.
19. 與語 健二 Different vasculoprotective roles of no synthase isoforms in vascular lesion formation in mice.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:E96-E100

## 2004年

20. 東みどり子 Long-term inhibition of rho-kinase suppresses angiotensin ii-induced cardiovascular hypertrophy in rats in vivo. effect on endothelial nad(p)h oxidase system.  
*Circ Res.* 2003;93:767-775.

## 2005年

21. 森川 敬子 Pivotal role of Cu,Zn-superoxide dismutase in endothelium-dependent hyperpolarization.  
*J Clin Invest.* 2003;112:1871-1879.
22. 阿部弘太郎 Long-term treatment with a rho-kinase inhibitor improve monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension in rats.  
*Circ Res.* 2004;94:385-393.
23. 大井 啓司 Remnant lipoproteins from patients with sudden cardiac death enhance coronary vasospastic activity through upregulation of rho-kinase.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:918-922.

## 2006年

24. 服部 剛 Long-term treatment with a specific Rho-kinase inhibitor suppresses cardiac allograft vasculopathy in mice.  
*Circ Res.* 2004;94:46-52.
25. 藤木 貴子 Endothelium-derived hydrogen peroxide accounts for the enhancing effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses in mice.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:766-771.

## 2007年

26. 樋詰貴登士 Sustained elevation of serum cortisol level causes sensitization of coronary vasoconstricting responses in pigs in vivo  
A possible link between stress and coronary vasospasm.  
*Circ Res.* 2006;99:767-775.

## &lt;東北大学&gt;

## 2005年

27. 高橋 克明 Gamma-tocopherol, but not alpha-tocopherol, potently inhibits neointimal formation induced by vascular injury in insulin resistant rats.  
*J Mol Cell Cardiol.* 2006;41:544-554.
28. 多田 博子 Endogenous erythropoietin system in non-hematopoietic lineage cells plays a protective role in myocardial ischemia/reperfusion.  
*Cardiovasc Res.* 2006 ;71:466-477.

## 2006年

29. 佐藤 公雄 Important role of endogenous erythropoietin system to recruit endothelial cells in hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice.  
*Circulation*. 2006;113:1442-1450.
30. 出町 順 Characteristics of the increase in plasma brain natriuretic peptide level in left ventricular systolic dysfunction associated with muscular dystrophy in comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy.  
*Neuromuscul Disord*. 2004;14:732-739.
31. 遠藤 秀晃 Reduced inotropic effect of nifekalant in failing hearts in rats.  
*J Pharmacol Exp Ther*. 2006;318:1102-1107.
32. 湊谷 豊 Depressed contractile reserve and impaired calcium handling of cardiac myocytes from chronically unloaded hearts are ameliorated with the administration of physiological treatment dose of T3 in rats.  
*Acta Physiol (Oxf)*. 2007;189:221-231.

## 2007年

33. 佐治 賢哉 Colchicine, a microtubule depolymerizing agent, inhibits myocardial apoptosis in rats.  
*Tohoku J Exp Med*. 2007;213:139-148.
34. 浅海 泰栄 Protective role of endogenous erythropoietin system in nonhematopoietic cells against pressure overload-induced left ventricular dysfunction in mice.  
*Circulation*. 2007;115:2022-2032.
35. 嵯峨亜希子 Lamin A/C gene mutations in familial cardiomyopathy with advanced atrioventricular block and arrhythmia.  
*Tohoku J Exp Med*. 2009;218:309-316.

## 2008年

36. 中野 誠 Important role of erythropoietin receptor to promote vegf expression and angiogenesis in peripheral ischemia in mice.  
*Circ Res*. 2007;100:662-669.
37. 福井 重文 Long-term inhibition of Rho-kinase ameliorates diastolic heart failure in hypertensive rats.  
*J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;51:317-326.
38. 多田 智洋 Enhanced pulsatile pressure accelerates vascular smooth muscle migration: implications for atherogenesis of hypertension.  
*Cardiovasc Res*. 2008;80:346-353.
39. 山口 展寛 Electrophysiological properties of the right atrial septum in patients with atrial tachyarrhythmias.  
*Tohoku J Exp Med*. 2008;215:13-22

## 2009年

40. 白戸 崇 Role of Rho-kinase in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by paclitaxel-eluting stent.  
*J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2321-2329.
41. 伊藤 愛剛 Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo.  
*Coron Artery Dis*. 2010;21:304-311.
42. 珠欄其其各 Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension.  
*Circ J*. 2009;73:1731-1739.

## 2010年

43. 圓谷 隆治 Long-term treatment with eicosapentaenoic acid suppresses ischemia-induced-possible involvement of ATP-sensitive potassium channel inhibition.  
*J Mol Cell Cardiol*. 2011;51:329-336.

44. 細谷 真紀 Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and a calcium channel blocker improves edhf-mediated responses in diabetic apolipoprotein e-deficient mice. *Circ J.* 2010;74:798-806.
45. 後岡 広太郎 Both high and low body mass indexes are prognostic risks in Japanese patients with chronic heart failure –implications from the chart study– *J Card Fail.* 2010;16:880-887.
46. 三浦 裕 Identification of new prognostic factors of pulmonary hypertension. *Circ J.* 2010;74:1965-1971.

## 2011 年

47. 相澤 健太郎 Involvement of rho-kinase activation in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by drug-eluting stents in patients with coronary artery disease. *Circ J.* 2012;76: 2552–2560
48. 菊地 翼 Enhanced rho-kinase activity in circulating neutrophils of patients with vasospastic angina. -possible usefulness for diagnosis and disease activity assessment – *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1231-1237.
49. 大橋 潤子 Molecular mechanisms for enhanced edhf-mediated responses in microvessels in mice— a clue for novel strategy for cardiovascular protection— *Circ J.* 2012;76:1768-1779.
50. 王 琬婷 Protective effects of recombinant human erythropoietin against pressure overload-induced left ventricular remodeling and premature death in mice in vivo. *Tohoku J Exp Med.* 2011;225:131-143.
51. 瀧井 暢 Trends in acute myocardial infarction incidence and mortality over 30 years in Japan: report from the MIYAGI-AMI Registry Study. *Circ J.* 2010;74:93-100.
52. 高木 祐介 Clinical characteristics and long-term prognosis of vasospastic angina patients who survived out-of-hospital cardiac arrest -multicenter registry study of the Japanese coronary spasm association- *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:295-302.
53. 高 軍毅 Long-term treatment with eicosapentaenoic acid ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo. -Involvement of Rho-kinase pathway inhibition-. *Circ J.* 2011;75:1843-1851.

## 2012 年

54. 中嶋 壮太 Essential role of bone marrow for microvascular endothelial and metabolic functions in mice. *Circ Res.* 2012;111:87-96.
55. 近藤 正輝 Usefulness of the non-contact mapping system to elucidate the conduction property of the cavotricuspid isthmus for the treatment of atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35:1464-1471.
56. 三浦 正暢 Urinary albumin excretion in heart failure with preserved ejection fraction –an interim analysis of the chart2 study. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:367-376.
57. 青木 竜男 Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure *Circ J.* 2011;75:2605-2613.
58. 羽尾 清貴 Urbanization, life style changes and the incidence/in-hospital mortality of acute myocardial infarction in Japan: report from the MIYAGI-AMI Registry Study. *Circ J.* 2012;76:1136-1144.
59. 山本 沙織 Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J.* 2011;75:2668-2674.

60. 建部 俊介 Clinical significance of reactive post-capillary pulmonary hypertension in patients with left heart disease.  
*Circ J.* 2012;76:1235-1244.

## 2013年

61. 高橋貴久代 Combination therapy with atorvastatin and amlodipine suppresses aneurysm formation associated with Rho-kinase inhibition in mice.  
*PLoS One.* 2013;8:e72558.
62. 野田 一樹 Rho-kinase inhibition improves high-fat diet related metabolic disorder through activation of AMP-activated protein kinase pathway in mice.  
*PLoS One.* 2014;9:e110446.
63. 清水 亨 Crucial role of ROCK2 in vascular smooth muscle cells for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:2780-2791
64. 鈴木 秀明 From the heart to the brain: afferent neuronal pathway in rats  
*Neuroimage.* 2013;77:215-221
65. 川名 暁子 Gender differences in clinical characteristics and outcomes of patients with vasospastic angina -a report from the japanese coronary spasm association-  
*Circ J.* 2013;77:1267-1274.
66. 藤田 央 Acute vasodilator effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension  
*Heart Vessels.* 2010;25:144-149.
67. Alia Ahmed Mohamed Ellawindy Rho-kinase inhibition during development in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in mice.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35:2172-2184.
68. Nergui Suvd Molecular and cellular mechanism of right ventricular remodeling in pulmonary hypertension.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:1505-1513.
69. Mohamed Alsayed Abdelshafee Hendawy Prognosis of cardiac sarcoidosis patients treated with steroid therapy in the modern era in Japan.  
*J Cardiol.* 2012;60:448-453.

## 2014年

70. 西宮 健介 Mechanism of coronary hyperconstricting responses after drug-eluting stents implantation in pigs in vivo.  
*JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:281-291.
71. 高田 剛史 Different impact of elevated baseline heart rate on outcomes in patients with heart failure with reduced vs. preserved left ventricular ejection fraction. -a report from the CHART-2 study-  
*Eur J Heart Fail.* 2014;16:309-16.
72. 矢尾板信裕 Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:1293-1301.
73. 長谷部雄飛 Development of a novel shock wave catheter ablation system--the first feasibility study in pigs.  
*PLoS One.* 2015;10:e0116017.
74. 池田 尚平 Crucial role of Rho-kinase in pressure overload-induced right ventricular hypertrophy and dysfunction in mice.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:1260-1271.
75. 塙 健一郎 Low-intensity pulsed ultrasound induces angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a porcine model of chronic myocardial ischemia.  
*PLoS One.* 2014;9:e104863.

76. Elias-Al-Mamun Combination therapy with a rho-kinase inhibitor (fasudil) and a PDE-5 inhibitor (sildenafil) ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension and survival in rats. *Circ J* 2014;78:967-976

## 2015年

77. 工藤 俊 SmgGDS as a crucial mediator of the inhibitory effects of statins on cardiac hypertrophy and fibrosis: novel mechanism of the pleiotropic effects of statins. *Hypertension*. 2016;67:878-889.
78. 佐竹 洋之 Effect of respiratory therapy on the prognosis of chronic heart failure patients complicated with sleep-disordered breathing. - A pilot efficacy trial. *Circ J*. 2015;79:381-390.
79. 神戸 茂雄 Disruption of physiological balance between nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization impairs cardiovascular homeostasis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:97-107.
80. 二瓶 太郎 Circadian variation of Rho-kinase activity in circulating leukocytes of patients with vasospastic angina *Circ J*. 2014;78:1183-1190.
81. 金澤 正範 Post-infarct cardiac dysfunction reduces bone mineral density and strength in apolipoprotein E-deficient mice. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:28-35.
82. 佐藤謙二郎 Comprehensive risk stratification of Japanese patients with aortic stenosis : a proposal of a new risk score from the CHART-2 study *Circ J*. 2015;79:1631-1638.
83. 牛込 亮一 Improved long-term prognosis of patients with dilated cardiomyopathy with implementation of evidence-based medications.-a report from the chart studies- *Circ J*. 2015;79:1332-1341.

## 2016年

84. 進藤 智彦 Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a mouse model of acute myocardial infarction. - potential involvement of mechanotransduction - *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:1220-1229.
85. 齊藤 大樹 Important role of endothelial caveolin-1 in the protective role of endothelium-dependent hyperpolarization against nitric oxide-mediated oxidative stress in microcirculation in mice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018;71:113-126.
86. 鈴木 康太 Basigin promotes cardiac fibrosis and failure in response to chronic pressure overload in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:97-107.
87. 但木壮一郎 Prognostic impacts of metabolic syndrome in patients with chronic heart failure - A multicenter prospective cohort study. *Circ J*. 2016;80:677-688.
88. 瀬川 将人 Time course and influencing factors of ventricular tachy-arrhythmias after introduction of steroid therapy in cardiac sarcoidosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9. pii: e003353.
89. 山内 毅 Prognostic impact of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure. -a report from the CHART-2 study- *Circ J* 2016;80:157-167

## 2017年

90. 佐藤 大樹 Activated TAFI promotes the development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A possible novel therapeutic target. *Circ Res*. 2017;120:1246-1262.

91. 宇塚 裕紀 Catheter-based renal denervation suppresses coronary hyperconstricting responses after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo. -evidence for the kidney-brain-heart axis-  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:1869-1880.
92. 小松 真恭 Usefulness of testing for coronary artery spasm and programmed ventricular stimulation and importance of brugada syndrome in patients surviving out-of-hospital cardiac arrest  
*Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016 ;9. pii: e003798.
93. 小野瀬剛生 Sex differences in post-traumatic stress disorder in cardiovascular patients after the Great East Japan Earthquake in the CHART-2 Study  
*Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2017;3:224-233.
94. 平野 道基 Development of a shock-wave catheter ablation system for ventricular tachyarrhythmias: validation study in pigs in vivo.  
*Europace.* 2018;20:1856-1865.
95. 菊地 順裕 Selenoprotein P promotes pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation and pulmonary arterial hypertension.  
*Circulation.* 2018;138:600-623.
96. 辻 薫菜子 Clinical features of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction: Insights from the CHART-2 Study  
*Eur J Heart Fail.* 2017;19:1258-1269.
97. 小鷹 悠二 Plasma concentration of serotonin is a novel biomarker for coronary microvascular dysfunction in patients with suspected angina and unobstructive coronary arteries  
*Eur Heart J.* 2017;38:489-496.
98. 尾形 剛 Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates contractile dysfunction of pressure-overloaded heart in mice  
*PLoS One.* 2017;12:e0185555.
99. 佐藤 遥 Balloon pulmonary angioplasty improves biventricular functions and pulmonary flow in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.-study with cardiac MRI-  
*Circ J.* 2016;80:1470-1477.
100. 崔 元吉 Age-specific trends in incidence and in-hospital mortality of acute myocardial infarction over 30 years in Miyagi, Japan -report from the Miyagi AMI registry study-  
*Circ J.* 2017;81:520-528.
101. 松本 学 Clinical determinants of successful weaning from extracorporeal membrane oxygenation in patients with fulminant myocarditis.  
*ESC Heart Fail.* 2018;5:675-684.
102. 大村 淳一 Protective roles of endothelial amp-activated protein kinase against hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice  
*Circ Res.* 2016;119:197-209.
103. 大槻 知広 Prognostic impacts of plasma levels of cyclophilin A in patients with coronary artery disease.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:685-693.

## 2018年

104. 加賀谷裕太 Low-energy cardiac shockwave therapy to suppress left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction: a first-in-human study.  
*Coron Artery Dis.* 2018;29:294-300.
105. 神津 克也 Sex differences in hemodynamic responses and long-term survival to optimal Medical therapy in patients with pulmonary arterial hypertension.  
*Heart Vessels.* 2018;33:939-947.
106. 田中 修平 Important role of endothelium-dependent hyperpolarization in the pulmonary microcirculation in male mice: implications for hypoxia-induced pulmonary hypertension.  
*Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;314:H940-H953.



107. 千葉 貴彦 Prognostic significance of left ventricular ejection fraction and atrioventricular conduction relevant to myocardial damage in patients with cardiac sarcoidosis. *J Cardiol.* 2020;75:34-41.
108. 及川 卓也 Prognostic impact of statin intensity in heart failure patients with ischemic heart disease: a report from the CHART-2 Study *J Am Heart Assoc.* 2018;7. pii: e007524.
109. 深澤恭之朗 Impact of sinus rhythm maintenance with catheter ablation on exercise tolerance in patients with paroxysmal atrial fibrillation.
110. 阿部 瑠璃 Gender differences in prognostic relevance of self-care behaviors on mortality and hospitalization in patients with heart failure - A report from the CHART-2 Study. *J Cardiol.* 2019;73:370-378.
111. 江口久美子 Whole-brain low-intensity pulsed ultrasound therapy improves cognitive impairments in mouse models of dementia-crucial roles of endothelial nitric oxide synthase. *Brain Stimul.* 2018;11:959-973.
112. 野木 正道 SmgGDS prevents thoracic aortic aneurysm formation and rupture by phenotypic preservation of aortic smooth muscle cells. *Circulation.* 2018;138:2413-2433.
113. 黒澤 亮 Identification of celastrol as a novel therapeutic agent for pulmonary arterial hypertension -high-throughput screening of 5,562 compounds- *Circ Res.* 2019;125:309-327.
114. 大山 宗馬 Association of coronary perivascular adipose tissue inflammation and drug-eluting stent-induced coronary hyperconstricting responses in pigs: <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:1757-1764.
115. 田中 眞一 Statins exert the pleiotropic effects through small GTP-binding protein dissociation stimulator upregulation with a resultant Rac1 degradation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:1591-600.
116. 木村 義隆 Isolated late activation detected by magnetocardiography predicts future lethal ventricular arrhythmic events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ J.* 2017;82:78-86.
117. 砂村慎一郎 Different roles of myocardial ROCK1 and ROCK2 in cardiac dysfunction and post-capillary pulmonary hypertension in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115:E7130-E7138.

## 2019年

118. 三木 景太 Characteristics and risk factors of silent cerebral infarction in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2019;16:1305-1313.
119. 伊藤 秋代 Important roles of endothelial caveolin-1 in endothelium-dependent hyperpolarization and ischemic angiogenesis in mice. *Am J Physiol.* 2019;316:H900-910.
120. 天水 宏和 Cardiac lymphatic dysfunction causes drug-eluting stent-induced coronary hyperconstricting responses in pigs in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39:741-753.
121. 井汲 陽祐 Important roles of endothelium-dependent hyperpolarization in coronary microcirculation and left ventricular diastolic function. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;75:31-40.
122. 佐藤 雅之 Clinical characteristics, prognosis and prognostic factors in elderly patients with chronic heart failure - a report from the CHART-2 Study - *IJC Heart Vasculature* 2020, 27:100497.

123. 須田 彬 Comprehensive evaluation of coronary functional abnormalities in patients with chest pain and unobstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2350-2360.
124. 笠原信太郎 Comparable prognostic impact of BNP levels among HFpEF, Borderline HFpEF and HFrEF:a report from the CHART-2 Study – *Heart Vessels.* 2018;33:997-1007.
125. 土井 貴仁 Coronary artery ectasia predicts future cardiac events in patients with acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:2350-2355.
126. 諸沢 薦 Development of a shock-wave catheter ablation system for ventricular tachyarrhythmias: validation study in pigs in vivo. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e011038.
127. Mohammad Abdul Hai Siddique Identification of emetine as a novel therapeutic agent for pulmonary hypertension in rats -high-throughput screening of 5,562 compounds- *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39:2367-2385.

## 2020年

128. 梶谷 翔子 Marked impairment of endothelium-dependent digital vasodilatations in patients with microvascular angina. - Evidence for systemic small artery diseases - *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:1400-1412.
129. 門間 雄斗 Low-intensity pulsed ultrasound prevents cardiac diastolic dysfunction in mice -A possible novel therapy for HFpEF- *Cardiovasc Res.*(in press)
130. 紺野 亮 Effects of hepatitis C virus antibody-positivity on cardiac function and long-term prognosis in patients with adult congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 122:1965-1971,2018.
131. 青柳 肇 Temporal changes in left ventricular ejection fraction and their prognostic impacts in patients with Stage B heart failure. *Int J Cardiol.* 2020;306:123-132.
132. 佐藤 公一 Temporal trends in the emergency care and outcomes of geriatric patients with acute myocardial infarction in Miyagi, Japan -A report from the Miyagi AMI Registry Study- *J Cardiol.* 2020;75:465-472.
133. 土屋 聡 Transcatheter aortic valve implantation improves cognitive function associated with increased cerebral blood flow in elderly patients with severe aortic stenosis. *Eurointervention.* 15(18):e1580-e1587, 2020.
134. 杉澤 潤 Exercise training ameliorates vasodilator capacity of coronary microvessels in patients with vasospastic angina – A new therapeutic approach for the functional disorder –

## 2021年以降（在籍中）

135. 照井 洋輔
136. 藤橋 敬英
137. 山中 信介
138. 一條 貞満
139. 中田 貴史
140. 渡辺 翼
141. 林 秀華
142. 竹内 雅史
143. 福井 健人

### 3. 教室員の受賞

#### 国際学会

##### 2009年

1. 11月15日 2009年度米国心臓協会 (AHA) 年次学術集会 (Orlando, フロリダ州)  
Melvin L. Marcus Young Investigator Award  
佐藤 公雄 (助教) : Cyclophilin A augments ROS production and Angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in mice

##### 2011年

2. 8月30日 ヨーロッパ心臓病学会 (パリ) 臨床研究部門若手研究者賞  
高木 祐介 (大学院4年生) : Clinical implications of provocation tests of coronary artery spasm: safety, arrhythmic complication and type of spasm -A report from the nationwide multi-center registry by the Japanese coronary spasm association-

##### 2012年

3. 8月27日 ヨーロッパ心臓病学会 (ミュンヘン)  
Coronary Pathophysiology and microcirculation 部門若手研究者賞  
西宮 健介 (大学院生) : New Generation Biolimus A9-Eluting Stent Suppresses Coronary Hyperconstricting Responses and Inflammation through Rho-kinase Pathway Inhibition in Pigs-Comparison with a Sirolimus-Eluting Stent-
4. 11月4日 International Forum American Heart Association (AHA)  
Top-5 abstracts, 2012 Scientific Sessions  
高橋貴久代 : Combination therapy with amlodipine and atorvastatin prevents abdominal aortic aneurysm formation in ApoE-deficient mice

##### 2013年

5. 9月2日 ヨーロッパ心臓病学会 (ESC) 年次集会 (アムステルダム) YIA  
西宮 健介 (大学院4年生) : Impact of adventitial vasa vasorum in the pathogenesis of coronary vasomotor dysfunction after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo.
6. 9月2日 ヨーロッパ心臓病学会 (ESC) 年次集会 (アムステルダム) Best Poster Award  
西宮 健介 (大学院4年生) : Essential role of polymer coating in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo.
7. 11月19日 AHA 年次学術集会  
American Heart Association (AHA) Scientific Sessions ATVB Travel Award for Young Investigators  
西宮 健介 (大学院4年生) : Important Role of Adventitial Vasa Vasorum in the Pathogenesis of Coronary Hyperconstricting Responses after Drug-Eluting Stent Implantation in Pigs in Vivo.

##### 2014年

8. 5月3日 ATVB 年次学術集会 (カナダ・トロント)  
アメリカ心臓協会 (AHA) The 2014 PVD Mid-Career Investigator Award  
佐藤 公雄 (准教授) : Basigin Promotes Vascular Smooth Muscle Proliferation and Pulmonary Hypertension
9. 8月31日 ヨーロッパ心臓病学会 (バルセロナ, スペイン)  
Pathophysiology and Microcirculation 部門 YIA  
西宮 健介 (助教) : Enhanced adventitial vasa vasorum formation in patients with vasospastic angina -Assessment with optical frequency domain imaging-
10. 11月16日 Top Reviewers Award of ATVB (AHA)

11. 11月17日 米国心臓協会 (AHA) 年次学術集会  
American Heart Association (AHA) Scientific Sessions ATVB Travel Award for Young Investigators  
神戸 茂雄 (大学院4年生) : Physiological balance between nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factor plays a crucial role in cardiovascular homeostasis.
12. 11月18日 米国心臓協会 (AHA) 年次学術集会  
American Heart Association (AHA) Scientific Sessions ATVB Travel Award for Young Investigators  
進藤 智彦 (大学院3年生) : Low-intensity pulsed ultrasound ameliorates left ventricular dysfunction in a porcine model of chronic myocardial ischemia -Potential involvement of mechanotransduction.
13. 11月18日 米国心臓協会 (AHA) 年次学術集会  
American Heart Association (AHA) Scientific Sessions ATVB Travel Award for Young Investigators  
宇塚 裕紀 (大学院2年生) : Involvement of adventitial vasa vasorum and sympathetic nerves in coronary hyperconstricting responses after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo.
14. 11月17日 米国心臓協会 (AHA) 年次学術集会  
American Heart Association (AHA) Scientific Sessions ATVB best scientific abstract  
西宮 健介 (助教) : Enhanced adventitial vasa vasorum formation in patients with vasospastic angina -Assessment with optical frequency domain imaging-

## 2015年

15. 11月8～11日 米国心臓協会 (AHA) 学術集会 Orlando Travel Award  
西宮 健介 (助教) : Beneficial effects of novel bioresorbable polymer coating on enhanced coronary vasoconstricting responses after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo.
16. 11月8～11日 米国心臓協会 (AHA) 学術集会 Orlando Travel Award  
進藤 智彦 (大学院4年生) : Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a mouse model of acute myocardial infarction - Potential involvement of mechanotransduction -
17. 11月8～11日 米国心臓協会 (AHA) 学術集会 Orlando Travel Award  
鈴木 康太 (大学院4年生) : Basigin promotes cardiac fibrosis and failure in response to chronic pressure-overload in mice.
18. 11月8～11日 米国心臓協会 (AHA) 学術集会 Orlando Travel Award  
斎藤 大樹 (大学院4年生) : Important roles of endothelial caveolin-1/eNOS complex in maintaining microvascular homeostasis through endothelium-dependent hyperpolarization mediated mechanism.
19. 11月8～11日 米国心臓協会 (AHA) 学術集会 Orlando Travel Award  
菊地 順裕 (大学院3年生) : Selenoprotein P promotes vascular smooth muscle cell proliferation and pulmonary hypertension -A possible novel therapeutic target-
20. 11月8～11日 米国心臓協会 (AHA) 学術集会 Orlando Travel Award  
大山 宗馬 (大学院2年生) : Increased coronary perivascular adipose tissue volume on cardiac computed tomography in patients with vasospastic angina -Possible correlation with adventitial vasa vasorum formation-

## 2016年

21. 4月15日 第8回アジア太平洋心不全学会 (APCHF2016) Clinical Research 部門 会長賞  
辻 薫菜子 (大学院4年生) : Evidence for a Distinct Entity of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction from That with Reduced Ejection Fraction -A Report from the CHART-2 Study-
22. 5月7日 AHA ATVB Council 年次集会 (米国ナッシュビル) Travel Award  
菊地 順裕 (大学院4年生) : Selenoprotein P promotes vascular smooth muscle cell proliferation and pulmonary hypertension -A possible novel therapeutic target-

23. 8月31日 2016年ヨーロッパ心臓病学会 (ESC) 学術集会 (ローマ) YIA  
大山 宗馬 (大学院生) : Evidence for involvement of inflammatory changes of perivascular adipose tissue in the pathogenesis of DES-induced hyperconstricting responses in pigs in vivo -Impact of 18F-FDG PET imaging-
24. 8月31日 2016年ヨーロッパ心臓病学会 (ESC) 学術集会 (ローマ) ベストポスター賞  
宇塚 裕紀 (大学院生) : Renal denervation suppresses coronary hyperconstricting responses after DES implantation in pigs in vivo -Evidence for the kidney-brain-heart interactions-
25. 11月16日 米国心臓協会 (AHA) 学術集会 (New Orleans) ATVB Travel Award  
進藤 智彦 (助教) : Molecular mechanisms for low-intensity pulsed ultrasound-induced angiogenesis: evaluation of mechanotransduction in vitro
26. 11月16日 米国心臓協会 (AHA) 学術集会 (New Orleans) ATVB Travel Award  
大山 宗馬 (大学院3年生) : Evidence for involvement of inflammatory changes of perivascular adipose tissue in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by drug-eluting stent in pigs in vivo -impact of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-
27. 11月16日 米国心臓協会 (AHA) 学術集会 (New Orleans)  
3CPR Junior Investigator Travel Stipend (Award)  
大村 淳一 (大学院4年生) : A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 8 downregulates AMP-activated protein kinase and promotes matrix metalloproteinases activation and pulmonary hypertension
28. 11月16日 米国心臓協会 (AHA) 学術集会 (New Orleans)  
3CPR Junior Investigator Travel Stipend (Award)  
佐藤 大樹 (大学院4年生) : Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor promotes development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension -a possible novel therapeutic target-
29. 11月16日 米国心臓協会 (AHA) 学術集会 (New Orleans)  
3CPR Junior Investigator Travel Stipend (Award)  
黒澤 亮 (大学院生3年生) : Celastramycin inhibits pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation and ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice
30. 11月16日 米国心臓協会 (AHA) 学術集会 (New Orleans)  
3CPR Junior Investigator Travel Stipend (Award)  
Mohamed Siddique (大学院生2年生) : Identification of emetine as a novel therapeutic agent for pulmonary hypertension in rats -high-throughput screening of 5,562 compounds-
31. 11月16日 米国心臓協会 (AHA) 学術集会 (New Orleans)  
Best of Basic science Poster(early career reception)  
野木 正道 (大学院生3年生) : Protective Roles of Small GTP-binding Protein GDP Dissociation Stimulator Against Angiotensin II-induced Thoracic Aortic Aneurysm Formation and Rupture in Mice -A Possible Novel Therapeutic Target-
32. 11月16日 米国心臓協会 (AHA) 学術集会 (New Orleans)  
Best Reviewers Award Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology(4年連続) (トップ10名の一人)  
佐藤 公雄 (准教授)
33. 11月16日 米国心臓協会 (AHA) 学術集会 (New Orleans)  
Best Reviewers Award Circulation Research (2年連続) (トップ5名の一人)  
佐藤 公雄 (准教授)

## 2017年

34. 8月30日 ヨーロッパ心臓病学会学術集会 (スペイン, バルセロナ) YIA (基礎研究部門)  
佐藤 大樹 (山形県立中央病院) : Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor promotes development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension -A possible novel therapeutic target-

35. 8月30日 ヨーロッパ心臓病学会学術集会 (スペイン, バルセロナ) YIA (臨床研究部門)  
大山 宗馬 (大学院4年生) : Evidence for enhanced inflammation of coronary adventitia and perivascular adipose tissue in patients with vasospastic angina -A multi-modality imaging study-.
36. 8月30日 ヨーロッパ心臓病学会学術集会 (スペイン, バルセロナ) YIA (臨床研究部門)  
須田 彬 (大学院3年生) : Important prognostic impact of comorbid coronary microvascular dysfunction in patients with vasospastic angina.
37. 8月30日 ヨーロッパ心臓病学会学術集会 (スペイン, バルセロナ)  
JCS-ESC Networking Event の Best Abstract Award  
青木 竜男 (院内講師) : Comprehensive evaluation of the effectiveness and safety of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension - long-term effects and complications.
38. 8月30日 ヨーロッパ心臓病学会学術集会 (スペイン, バルセロナ) Best Poster Award  
建部 俊介 (院内講師) : Balloon pulmonary angioplasty ameliorates long-term survival of patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension.
39. 8月30日 ヨーロッパ心臓病学会学術集会 (スペイン, バルセロナ) Best Poster Award  
野木 正道 (大学院4年生) : Protective roles of small GTP-binding protein GDP dissociation stimulator against angiotensin II-induced thoracic aortic aneurysm formation and rupture in mice -A possible novel therapeutic target-.
40. 11月15日 米国心臓協会 (AHA) の年次集会 (アナハイム)  
Best Review Award: Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (ATVB) 5年連続  
(世界のトップ10名の一人)  
佐藤 公雄 (准教授)
41. 11月15日 米国心臓協会 (AHA) の年次集会 (アナハイム) Top Reviewer Award (Gold) (3年連続)  
(毎年7~8名の一人)  
佐藤 公雄 (准教授)
42. 11月15日 米国心臓協会 (AHA) の年次集会 (アナハイム)  
ATVB Travel Award for Young Investigators  
大村 淳一 : ADAMTS8 Promotes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension and Right Ventricular Failure -A Possible Novel Therapeutic Target-
43. 11月15日 米国心臓協会 (AHA) の年次集会 (アナハイム)  
BCVS Abstract Travel Grant  
砂村慎一郎 : Different Roles of Myocardial ROCK1 and ROCK2 in Response to Chronic Pressure-Overload in Mice
44. 11月15日 米国心臓協会 (AHA) の年次集会 (アナハイム)  
3CPR Junior Investigator Travel Award  
Md. Elias Al-Mamun : Rivaroxaban Prevents the Development of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Mice - Novel Beneficial Effects of the FXa Inhibitor -
45. 11月15日 米国心臓協会 (AHA) の年次集会 (アナハイム)  
< Cournand and Comroe Young Investigator Award Competition (Vascular Disease and Thrombosis) > (最優秀賞)  
菊地 順裕 (JSPS 特別研究員) : Selenoprotein P Promotes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension -A Possible Novel Therapeutic Target-
46. 11月15日 米国心臓協会 (AHA) の年次集会 (アナハイム)  
< Melvin Judkins Young Investigator Award Competition (Imaging and Nuclear Medicine) > (優秀賞)  
大山 宗馬 (大学院4年生) : Evidence for Enhanced Inflammation of Coronary Adventitia and Perivascular Adipose Tissue With Altered Disease Activity in Vasospastic Angina Patients -A Multi-modality Imaging Study

47. 11月15日 米国心臓協会 (AHA) の年次集会 (アナハイム)  
 < Melvin L. Marcus Young Investigator Award in Cardiovascular Sciences Competition  
 (Cardiac Development, Structure and Function) > (優秀賞)  
 池田 尚平 (助教) : Hippo Deficiency Leads to Heart Failure in Response to Pressure Overload

## 2018年

48. 8月26日 ヨーロッパ心臓病学会 (ミュンヘン) YIA  
 天水 宏和 (大学院4年生) : Important roles of cardiac lymphatic vessels in the regulation of coronary vasomotion after DES implantation in pigs in vivo.
49. 11月11日 米国心臓協会 (AHA) の年次集会 (シカゴ) 3CPR Junior Investigator Travel Grant  
 Mohamed Siddique
50. 11月11日 米国心臓協会 (AHA) の年次集会 (シカゴ)  
 Top Reviewer Awards : Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (ATVB) (6年連続)  
 (世界のトップ10名の一人)  
 佐藤 公雄 (准教授)
51. 11月11日 米国心臓協会 (AHA) の年次集会 (シカゴ)  
 Top Reviewer Award (Platinum): Circulation Research (4年連続) (毎年7~8名の一人)  
 佐藤 公雄 (准教授)
52. 11月11日 米国心臓協会 (AHA) の年次集会 (シカゴ)  
 Jay D. Coffman Early Career Investigator Award (優秀賞)  
 野木 正道 (磐城共立病院) : SmgGDS Prevents Thoracic Aortic Aneurysm Formation and Rupture by Phenotypic Preservation of Aortic Smooth Muscle Cells
53. 11月17日 韓国心不全学会 (ソウル) Early Career Research Award  
 三浦 正暢 (特任講師) : Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with chronic heart failure  
 -With special references to ischemic heart disease and nephropathy-

## 2019年

54. 5月20日~22日 MOVD2019 (オランダ・ロッテルダム) YIA  
 井汲 陽祐 (県南中核病院) : Important roles of endothelium-dependent hyperpolarization in coronary microcirculation and cardiac diastolic function in mice.
55. 8月31日~9月4日 ヨーロッパ心臓病学会 (パリ) YIA  
 渡辺 翼 (大学院2年生) : Low-intensity pulsed ultrasound ameliorates DES-induced coronary adventitial inflammation and hyperconstricting responses in pigs in vivo -A novel non-invasive therapy for coronary inflammation-
56. 8月31日~9月4日 ヨーロッパ心臓病学会 (パリ) Moderated poster award  
 須田 彬 (医員) : Coexistence and prognostic impacts of epicardial and microvascular coronary dysfunctions in patients with chest pain and unobstructive coronary artery disease -involvement of Rho-kinase activation-
57. 11月8日 米国痛風学会学術集会 (11月8日, 2019年, Atlanta)  
 Ralph H. Schumacher Memorial Young Investigator Lecture  
 西宮 健介 (助教) : A novel approach for uric acid crystal detection in human coronary plaques ex-vivo with cross-polarized micro-OCT.
58. 11月18日 米国心臓協会年次集会 (フィラデルフィア) ATVB Best Reviewer Award (7年連続)  
 佐藤 公雄 (准教授) :
59. 11月16日 米国心臓協会年次集会 (フィラデルフィア)  
 Courmand and Comroe Early Career Investigator Award Competition 最優秀賞  
 佐藤 大樹 (ピッツバーグ大学) : Novel rodent model of exercise-induced pulmonary hypertension (EIPH) in heart failure with preserved ejection fraction

60. 11月18日 米国心臓協会年次集会（フィラデルフィア）  
Paul Dudley White International Scholar Award  
杉澤 潤（大学院4年生）：Exercise Training Ameliorates Vasodilator Capacity of Coronary Microvessels in Patients with Vasospastic Angina -A New Therapeutic Approach for the Coronary Functional Disorder-



## 国内学会等

## 2005年

1. 10月20日 東北大学病院平成17年度若手研究者による臨床応用研究推進プログラム  
伊藤 健太：重症虚血性心疾患に対する非侵襲性体外衝撃波治療法の開発

## 2006年

2. 1月 平成19年度 BANYU FELLOWSHIP PROGRAM  
浅海 泰栄：心肥大・心不全における血管新生の役割：新たな治療標的としての可能性の検討
3. 3月5日 第36回日本心脈管作動物質学会 研究奨励賞  
中野 誠：下肢虚血後の血管新生における Epo/EpoR 系の役割  
— EpoR KO rescued マウスにおける検討 —
4. 3月23日 第15回日本心臓核医学会 第5回若手研究者奨励賞 優秀賞  
及川美奈子
5. 3月26日 日本心臓財団・バイエル薬品海外留学助成  
佐藤 公雄：炎症関連新規蛋白 Cyclophilin A の血管病変進展における役割
6. 5月6日 バードユーンハウゼンハンブルグ 日本心臓財団 CRM (Cardiac Rhythm Management)  
短期海外研修  
熊谷 浩司
7. 9月14日 東北大学病院平成17年度若手研究者による臨床応用研究推進プログラム (継続)  
伊藤 健太：重症虚血性心疾患に対する非侵襲性体外衝撃波治療法の開発
8. 10月15日 第10回日本心不全学会 YIA 優秀賞  
浅海 泰栄：Protective role of endogenous erythropoietin/erythropoietin-receptor system against  
pressure-overload-induced left ventricular dysfunction in mice in vivo.
9. 11月11日 平成18年度日本心臓核医学会 学会賞  
加賀谷 豊：核医学的手法によるヒト負荷心筋のエネルギー基質代謝と細胞内情報伝達系の評価

## 2007年

10. 1月27日 平成18年度循環器学研究振興財団  
浅海 泰栄：圧負荷による心肥大・心不全におけるエリスロポエチン-エリスロポエチン受容体  
シグナル伝達系の役割の解明
11. 3月 東北大学総長賞  
中野 誠 (大学院4年生)：Important role of erythropoietin receptor to promote VEGF expression  
and angiogenesis in peripheral ischemia in mice. *Circ Res.* 100:662-669,2007.
12. 3月19日 第1回東北大学肺高血圧国際ワークショップ Best Abstract Award  
珠蘭其其格 (大学院2年生)：Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial  
hypertension.
13. 11月27日 東北大学病院平成17年度若手研究者による臨床応用研究推進プログラム (継続)：  
重症虚血性心疾患に対する非侵襲性体外衝撃波治療法の開発

## 2008年

14. 1月5日 平成19年度宮城県医師会奨学賞 (金賞)  
加賀谷 豊：心肥大と梗塞後心室リモデリングの病態解明と新たな治療戦略の開発
15. 1月18日 平成19年度東北大学医学部奨学賞 (金賞)  
加賀谷 豊：心肥大と梗塞後心室リモデリングの病態解明と新たな治療戦略の開発
16. 2月2日 第37回日本心脈管作動物質学会奨励賞  
福井 重文：Rho-kinase の長期阻害は高血圧ラットにおける拡張不全を改善させる

17. 2月 2日 第37回日本心脈管作動物質学会奨励賞  
多田 智洋：Enhanced pulsatile pressure accelerates vascular smooth muscle migration: Implication for atherogenesis of hypertension
18. 3月 19日 第1回東北大学肺高血圧国際ワークショップ best abstract award  
珠蘭其其格：Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension.
19. 3月 25日 平成19年度東北大学総長賞  
中野 誠：マウス下肢虚血モデルにおける血管内皮増殖因子発現，血管新生促進効果におけるエリスロポエチン受容体の重要性
20. 5月 9日 第8回日本NO学会学術集会 YIA  
高木 文（研究員）：内皮依存性過分極反応における一酸化窒素合成酵素系の重要な役割
21. 8月 23日 The 9th US-Japan-Asia Dialogue on Cardiovascular Disease ポスター賞  
中野 誠：Genetic deletion of OX40 ligand suppresses the development of atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient mice.

## 2009年

22. 2月 14日 第147回日本循環器学会東北地方会 YIA 最優秀賞  
伊藤 愛剛（大学院4年生）：ブタ心筋虚血再灌流後の左室リモデリングに対する体外衝撃波治療の抑制効果
23. 3月 22日 第73回日本循環器学会学術集会 大阪 YIA  
中野 誠：Arterial Development of the Abnormal Vasculature
24. 3月 21日 第73回日本循環器学会学術集会 大阪国際留学生 YIA  
珠蘭其其格（大学院3年生）：Evidence for Rho-kinase Activation in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension
25. 3月 初期研修医が選ぶ2008年度最優秀指導医 2008年度教室委員会 The Best Teacher Award  
杉村宏一郎（助教）：
26. 4月 1日 日本心臓財団・Novartis 研究助成優秀賞  
佐藤 公雄：原発性肺高血圧における低酸素誘導蛋白サイクロフィリンAの発現制御とその役割の解明
27. 6月 1日～3日 第10回血管拡張機序に関する国際シンポジウム YIA  
珠蘭其其格（大学院4年生）：
28. 9月 1日 アストラゼネカ研究助成2009  
佐藤 公雄：A novel molecular marker of atherosclerotic plaque and abdominal aortic aneurysm
29. 9月 17日 東北大学病院 平成21年度若手研究者による臨床応用研究推進プログラム  
佐藤 公雄：サイクロフィリンAを用いた活動性大動脈瘤評価法の確立と応用展開
30. 10月 1日 先進医薬研究振興財団 第8回 循環医学分野 萌芽研究助成  
佐藤 公雄：肺高血圧症における酸化ストレス増幅蛋白発現制御とその増幅機序の解明
31. 10月 9日 第17回日本血管生物医学会（東大本郷キャンパス） YIA 最優秀賞  
佐藤 公雄（助教）：yclophilin A Promotes Vascular Oxidative Stress and Accelerates Development of Angiotensin II-induced Aortic Aneurysms
32. 10月 18日 木村記念循環器財団 バイエル臨床血管機能研究助成優秀賞  
佐藤 公雄：急性冠症候群における酸化ストレス分泌蛋白 Cyclophilin A の意義
33. 11月 1日 持田記念医学薬学振興財団研究奨励賞：酸化ストレスによる肺高血圧症の多面的促進機構の解明

34. 11月 1日 ファイザーヘルスリサーチ振興財団研究助成金：当科で進行中の一万人の心血管コホート研究 CHART-2 から，急性心不全を対象に複数病院間の戦略の差を検討し，診療戦略・患者背景因子・病院の社会的背景と予後や費用対効果の関連を解明する
35. 12月 12日 第149回日本循環器学会東北地方会（仙台国際センター）  
YIA（研究発表部門・最優秀賞）  
高木 祐介（大学院2年生）：院外心停止の成因および予後：冠攣縮と心室細動の二重誘発試験の重要性
36. 12月 12日 第149回日本循環器学会東北地方会（仙台国際センター）  
YIA（症例発表部門・優秀賞）  
清水 亨（大学院1年生）：肺塞栓症を合併した肺動脈原発血管肉腫の1剖検例
37. 12月 11日 東北大学藤野先生記念奨励賞  
珠蘭其其格（助手）：肺高血圧症患者における Rho-kinase 活性化のエビデンス
38. 12月 15日 国際心臓研究学会（ISHR） YIA 優秀賞  
佐藤 公雄（助教）：Cyclophilin A Augments ROS production and Angiotensin II-induced Cardiac Hypertrophy in Mice

## 2010年

39. 1月 5日 平成21年度宮城県医師会奨学賞（銀賞）  
佐藤 公雄（助教）：低酸素および酸化ストレスによる心血管病促進機構
40. 1月 15日 平成21年度東北大学医学部奨学賞（銀賞）  
佐藤 公雄（助教）：低酸素および酸化ストレスによる心血管病促進機構
41. 1月 15日 平成21年度東北医学会奨学賞  
珠蘭其其格（助手）：肺高血圧症患者における Pho-Kinase 活性化のエビデンス
42. 1月 22日 日本循環器学会学会誌 Circulation Journal2009年 最優秀論文賞（臨床研究部門）  
珠蘭其其格（助手）：Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension.
43. 3月 5日 第74回日本循環器学会学術集会（京都） YIA  
佐藤 公雄（助教）：Emerging importance of the erythropoietin/erythropoietin receptor system and cyclophilin A as novel therapeutic targets in cardiovascular medicine.
44. 6月 5日 第150回日本循環器学会東北地方会（岩手医科大） YIA（症例発表部門・最優秀賞）  
円谷 隆治（助教）：進行性の巨大冠動脈瘤に対し冠動脈バイパス術とコイル塞栓術によるハイブリッド治療を施行した Dor 術後症例
45. 6月 5日 第150回日本循環器学会東北地方会（岩手医科大） YIA（研究発表部門・優秀賞）  
青木 竜男（大学院3年生）：心筋の線維化が予後に与える影響—心筋生検の有用性—
46. 6月 17日 第6回国際 NO 学会 京都（YIA 最優秀賞）  
佐藤 公雄（助教）：Cyclophilin A is an inflammatory mediator that promotes atherosclerosis
47. 9月 16日 東北大学病院治験実施優良者表彰  
福本 義弘（講師）：
48. 11月 21日 Asian Society for Vascular Biology YIA  
佐藤 公雄：Cyclophilin A is an inflammatory mediator that promotes atherosclerosis and plaque rupture
49. 12月 4日 第151回日本循環器学会東北地方会（フォレスト仙台）  
YIA（症例発表部門・最優秀賞）  
前田 恵（研修医）：心臓カテーテル検査後にアナフィラクトイド紫斑病を急性発症した1例
50. 12月 4日 第151回日本循環器学会東北地方会（フォレスト仙台）  
YIA（研究発表部門・優秀賞）  
宮道 沙織（大学院2年生）：膠原病性肺動脈性肺高血圧症に対する免疫抑制療法の有効性

## 2011年

51. 1月21日 日本循環器学会学会誌 Circulation Journal2010年 優秀論文賞（臨床研究部門）  
瀧井 暢（大学院生）：Trends in acute myocardial infarction and mortality over 30 years in Japan: Report from the MIYAGI-AMI Registry Study
52. 3月19日 第75回日本循環器学会国際留学生 YIA  
王 碗亭：Cardioprotective Effects of Recombinant Human Erythropoietin in Pressure-Overloaded Hearts in Mice in Vivo
53. 7月16日 第17回日本心臓リハビリテーション学会（大阪） 若手優秀演題セッション最優秀賞  
松本 泰治（助教）：定期的運動は実験的動脈瘤マウスモデルにおいて腹部大動脈瘤形成を抑制する
54. 10月20日 日本脈管学会 Japanese College of Angiology Award (JCAA)（最優秀賞）  
佐藤 公雄（助教）：新規酸化ストレス増幅蛋白サイクロフィリンAによる心血管病促進機構
55. 12月3日 第153回日本循環器学会東北地方会（宮城） YIA（研究発表部門・最優秀賞）  
菊地 翼（山形県立病院）：冠攣縮性狭心症の診断と臨床評価における Rho キナーゼ活性のバイオマーカーとしての有用性
56. 12月3日 第153回日本循環器学会東北地方会（宮城） YIA（症例発表部門・優秀賞）  
近藤 正輝（大学院4年生）：肢体型筋ジストロフィーに合併した非通常型心房粗動により心機能低下をきたした一例

## 2012年

57. 1月13日 平成23年度東北医学会奨学賞  
高木 祐介（医員）：院外心停止から蘇生した冠攣縮性狭心症例の臨床的特徴ならびに長期予後の検討—冠攣縮研究会他施設共同研究からの報告—
58. Circulation Journal 2011年 Circulation Journal Award 優秀賞（臨床研究部門）  
柴 信行（国際医療福祉大学教授）：Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan -First report from the CHART-2 study-. Circ J. 75:823-833,2011.
59. 2月4日 第5回日本性差医学・医療学会学術集会（東京） 最優秀演題賞  
青木 竜男（大学院4年生）：東日本大震災の心血管病発症への影響：性差の観点から
60. 3月8日 第37回日本心臓財団研究奨励賞  
佐藤 公雄：Rho-kinase - Cyclophilin A 系による血管恒常性破綻機構の解明と治療戦略の確立
61. 6月2日 第154回日本循環器学会東北地方会 YIA（研究発表部門・優秀賞）  
二瓶 太郎（大学院2年生）：冠攣縮性狭心症患者における東日本大震災の影響 -Rho キナーゼ活性に基づく疾患活動性の検討-
62. 9月14日 第60回日本心臓病学会 金沢 YIA  
青木 竜男（助教）：The Great East Japan Earthquake Disaster and Cardiovascular Diseases.
63. 9月20日 平成24年度若手研究者による臨床応用研究推進プログラム  
松本 泰治：薬剤溶出性ステント留置後の冠動脈過収縮反応の病態解明と新世代冠動脈ステントの開発
64. 9月27日 ファイザーヘルスリサーチ振興財団研究助成  
後岡広太郎：東日本大震災で被災した心血管疾患患者の不眠による影響の検討
65. 11月30日～12月2日 第16回日本心不全学会学術集会（宮城） YIA（臨床研究部門・最優秀賞）  
高田 剛史（大学院3年生）：Prognostic Impact of Increased Heart Rate on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
66. 12月8日 第155回日本循環器学会東北地方会（宮城） YIA（研究発表部門・最優秀賞）  
三浦 正暢（助教）：急性心不全入院中のBUN増加は長期予後を予測する

## 2013年

67. 2月 4日 第6回日本性差医学・医療学会学術集会（宮城） 最優秀演題賞  
三浦 正暢（助教）：心血管病患者における介護予防必要度と介護予防が必要となる予測因子の検討
68. 2月 8日 第42回日本心脈管作動物質学会（奈良） YIA  
清水 亨（大学院4年生）：肺血管リモデリングにおける ROCK2 の役割 - 肺高血圧症メカニズムの解明 -
69. 3月 16日 第77回日本循環器学会学術集会横浜国際留学生 YIA 最優秀賞  
Alia Ellawindy（大学院4年生）：Spontaneous Development of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Mice Overexpressing Dominant-Negative Rho-kinase in Cardiovascular System
70. 6月 30日 第13回日本 NO 学会学術集会 YIA  
野田 一樹：脂質代謝における一酸化窒素と Rho-kinase の役割 - 一NO 合成酵素欠損マウスにおける検討 -
71. 7月 13日 第19回日本心臓リハビリテーション学会（仙台） YIA  
高田 剛史（大学院4年生）：心血管病患者において介護が必要となる要因についての検討 - CHART-2 研究からの報告 -
72. 7月 20日 第23回宮城県女医会研究助成  
川名 暁子：冠攣縮性狭心症における性差の意義 - 冠攣縮研究会における検討 -
73. 9月 20日 第61回日本心臓病学会（熊本） YIA 優秀賞  
羽尾 清貴（助教）：Emergency Care of Acute Myocardial Infarction and the Great East Japan Earthquake Disaster
74. 10月 17日 2013 Top 10 Reviewers Award of ATVB (AHA)  
佐藤 公雄（准教授）
75. 11月 1日 日本医師会医学研究奨励賞  
佐藤 公雄（准教授）
76. 11月 30日 第17回日本心不全学会学術集会（大宮） YIA（臨床研究部門・最優秀賞）  
鈴木 秀明（助教）：Interactions between the Heart and the Brain in Heart Failure Patients Assessed by MRI --Interim Analysis from the B-HeFT Study-
77. 11月 30日 第17回日本心不全学会学術集会（大宮） YIA（臨床研究部門・優秀賞）  
後岡広太郎（助教）：Prognostic Impact of Statin in Japanese Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction --A Report from the CHART-2 Study-
78. 12月 7日 第157回日本循環器学会東北地方会症例発表部門と研究発表部門の最優秀賞をダブル受賞し YIA（症例発表部門・最優秀賞）  
大村 淳一（大学院1年生）：慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス感染症に合併した肺高血圧症に臍帯血幹細胞移植が著効した一例。
79. 12月 7日 第157回日本循環器学会東北地方会症例発表部門と研究発表部門の最優秀賞をダブル受賞し YIA（研究発表部門・最優秀賞）  
後岡広太郎（助教）：拡張型心筋症治療成績の時代的変遷の検討 -CHART 研究の知見より-
80. 12月 11日 平成 25 年度医学部奨学賞金賞  
佐藤 公雄（准教授）：サイクロフィリン A を基盤とする心血管病の成因解明と新しい診断・予防・治療法の開発
81. 12月 21日 第8回高血圧と冠動脈疾患研究会奨励賞  
西宮 健介（大学院4年生）

82. 12月25日 平成25年度医学部学生奨学賞最優秀賞  
戴 哲皓 (医学部5年) : 肺動脈リモデリングは肺高血圧発症前から出現する : 光断層撮影法を用いた検討

## 2014年

83. 1月17日 2014 Best Reviewers Award of Circulation Journal (日本循環器学会)  
佐藤 公雄 (准教授)
84. 1月24日 日本疫学会学術集会優秀演題賞  
高田 剛史 (大学院4年生) : 心不全発症ハイリスク患者における新規心不全発症規定因子-CHART-2研究-
85. 3月22日 第78回日本循環器学会学術集会国際留学生 YIA 最優秀賞  
Suvd Nergui (大学院4年生) : Molecular and Cellular Mechanisms of Right Ventricular Remodeling in Pulmonary Hypertension
86. 3月22日 第78回日本循環器学会学術集会 Circulation Journal Award (日本循環器学会・論文賞)  
佐藤 公雄 (准教授)
87. 5月17日 第14回日本NO学会学術集会 (佐賀) YIA 最優秀賞  
神戸 茂雄 (大学院4年生) : 内皮依存性弛緩反応におけるNOとEDHFのバランスは心血管系の恒常性維持に重要である
88. 6月7日 第158回日本循環器学会東北地方会 YIA (症例発表部門・優秀賞)  
長谷部雄飛 (助教) : 心室中隔起源心室頻拍の治療に難渋したラミンA/C遺伝子関連家族性拡張型心筋症の一剖検例
89. 6月7日 第158回日本循環器学会東北地方会 YIA (研究発表部門・優秀賞)  
山内 毅 (大学院2年生) : 慢性心不全患者の予後に及ぼす貧血の影響と左室駆出率の関連—CHART-2研究からの報告—
90. 6月14日 第56回日本老年医学会学術集会 (福岡) 優秀演題賞  
鈴木 秀明 (助教) : 慢性心不全における脳の構造・機能に関する臨床研究 (B-HeFT)
91. 10月11日 第18回日本心不全学会学術集会 (大阪) 基礎研究部門 YIA  
池田 尚平 (現在岩手県立中央病院) : Crucial role of Rho-kinase in pressure-overload-induced Right ventricular hypertrophy and dysfunction in mice.
92. 10月11日 第18回日本心不全学会学術集会 (大阪) 臨床研究部門 YIA  
牛込 亮一 (大学院3年生) : Recent trends in clinical outcomes and Prognostic factors in patients with dilated cardiomyopathy -The CHART Studies-
93. 12月6日 第159回日本循環器学会東北地方会 YIA (研究発表部門・最優秀賞)  
矢尾板信裕 (助教) : 慢性血栓性肺高血圧症における血小板活性化と線溶能低下の関与

## 2015年

94. 2月1日 第8回日本性差医学・医療学会 (徳島) 最優秀演題賞  
羽尾 清貴 : 急性心筋梗塞発症率と院内死亡率の経年変化における性差の検討 -MIYAGI-AMI Registry Study からの報告-
95. 2月7日 第44回日本心脈管作動物質学会学術集会 (高松) YIA  
矢尾板信裕 (助教) : 慢性血栓性肺高血圧症の新規病因蛋白TAFIの発見とその機能的意義.
96. 3月 2014年度教室員会 The Best Teacher Awards  
鈴木 秀明
97. 4月24~26日 第79回日本循環器学会学術集会 (大阪) YIA (臨床研究部門・優秀賞)  
佐竹 洋之 : Current status of primary prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillator in patients with chronic heart failure—A report from the CHART-2 Study— Circ J 79 (Suppl. I) :I-625,2015.

98. 4月24～26日 第79回日本循環器学会学術集会（大阪） 国際留学生 YIA 優秀賞  
Al-Mamun Elias : Combination therapy with fasudil and sildenafil ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension through synergistic inhibition of Rho-kinase. *Circ J* 79 (Suppl. I) :I-632,2015.
99. 4月24～26日 第79回日本循環器学会学術集会（大阪）  
循環器臨床研究奨励賞（症例報告部門・最優秀賞）  
鈴木 秀明（助教）：Evidence for activation of cerebral autonomic center in response to cardiac electrical stimulation in humans—New finding of cardio-cerebral connection—*Circ J* 79 (Suppl. I) :I-2326,2015.
100. 4月24～26日 第79回日本循環器学会学術集会（大阪）  
Circulation Journal Award（臨床研究部門，優秀賞）  
二瓶 太郎：Combined Japanese Coronary Spasm Association risk score and Rho-kinase activity provide useful risk stratification in patients with vasospastic angina. *Circ J* 79 (Suppl. I) :I-791,2015.
101. 6月6日 第160回日本循環器学会東北地方会 YIA（研究発表部門・最優秀賞）  
小野瀬剛生（大学院3年生）：心臓病患者における東日本大震災後の心的外傷後ストレス障害の経時変化と予後に及ぼす影響の検討
102. 6月26日 第15回日本NO学会学術集会（大阪） YIA 優秀賞  
齋藤 大樹（大学院4年生）：血管内皮における Caveolin-1/ 内皮型一酸化窒素合成酵素複合体の形成が EDH を介した微小循環の恒常性の維持に重要である。
103. 7月19日 第21回日本心臓リハビリテーション学会総会（福岡） YIA 最優秀賞  
金澤 正範：トレッドミル運動療法は心筋梗塞後の骨密度低下を予防する—心筋梗塞マウスモデルでの検討—
104. 8月7日 平成27年度若手研究者による臨床応用研究推進プログラム：致死性疾患・肺塞栓性の発症前診断と早期治療介入を可能とする革新的臨床応用研究
105. 9月18日～20日 第63回日本心臓病学会学術集会（横浜） 優秀演題賞  
圓谷 隆治：長時間作用型ニフェジピンによる薬剤溶出性ステント留置後の血管保護効果：NOVEL 試験
106. 10月24日 日本心不全学会（大阪） YIA（基礎研究部門）  
鈴木 康太（大学院4年生）：Basigin promotes cardiac fibrosis and failure in response to chronic pressure-overload in mice.
107. 12月5日 第161回日本循環器学会東北地方会 YIA（症例発表部門・優秀賞）  
神津 克也（大学院2年生）：多発性硬化症の脳幹病変によるたこつぼ心筋症の一例
108. 12月5日 第161回日本循環器学会東北地方会 YIA（研究発表部門・優秀賞）  
瀬川 将人：心臓サルコイドーシスにおけるステロイド治療開始後の心室性不整脈の経時的特徴と影響因子に関する検討

## 2016年

109. 1月15日 平成27年度医学部奨学賞金賞  
坂田 泰彦（准教授）：大規模臨床研究による日本の慢性心不全診療の実態解明とエビデンスの構築
110. 1月31日 第9回日本性差医学・医療学会（札幌） 最優秀演題賞  
辻 薫菜子（大学院3年生）：わが国における左室駆出率が保たれた心不全患者の臨床的特徴における性差—CHART-2研究からの知見—
111. 1月31日 第9回日本性差医学・医療学会（札幌） 最優秀演題賞  
崔 元吉（大学院3年生）：急性心筋梗塞発症率及び院内死亡率の経年変化の性差に関する検討—Miyagi AMI Registry Study (1985-2014)からの報告—

112. 2月13日 第39回日本心血管インターベンション治療学会 (CVIT) 東北地方会 YIA 優秀演題賞  
須田 彬 (大学院1年生): 外傷性くも膜下出血と急性心筋梗塞を合併した一例
113. 3月18日 第80回日本循環器学会学術集会 (仙台) YIA (基礎研究部門)  
神戸 茂雄: Disruption of Physiological Balance between Nitric Oxide and Endothelium-dependent Hyperpolarization Impairs Cardiovascular Homeostasis in Mice.
114. 3月18日 第80回日本循環器学会学術集会 (仙台) YIA (臨床研究部門)  
鈴木 秀明 (助教): Hippocampus Abnormalities are Associated with Depressive Symptoms and Cognitive Impairment in Patients with Chronic Heart Failure.
115. 3月18日 第80回日本循環器学会学術集会 (仙台) YIA (臨床研究部門)  
西宮 健介 (助教): Enhanced Adventitial Vasa Vasorum Formation in Patients with Vasospastic Angina—Assessment with Optical Frequency Domain Imaging
116. 3月 2015年度教室員会 The Best Teacher Awards  
鈴木 秀明
117. 5月20日～22日 第9回国際NO学会学術集会 (宮城) YIA 最優秀賞  
神戸 茂雄 (助教): Physiological balance between nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization play important roles in microvascular homeostasis in mice.
118. 6月4日 第162回日本循環器学会東北地方会 YIA (研究部門・最優秀賞)  
小鷹 悠二 (大学院4年生): 血漿セロトニン濃度は冠微小血管障害を反映する
119. 7月17日 日本心臓リハビリテーション学会 (東京) 第13回木村登賞 (学会賞)  
松本 泰治 (院内講師): 心臓弁膜症・大血管疾患に対する運動療法の予防効果
120. 7月17日 日本心臓リハビリテーション学会 (東京) YIA 最優秀賞  
竹内 雅史 (大学院2年生): 大動脈瘤・解離に対する術前からの呼吸リハビリテーションは周術期呼吸器合併症を減少する
121. 7月17日 日本心臓リハビリテーション学会 (東京) YIA 優秀賞  
但木壯一郎 (気仙沼市立病院): 心不全患者およびハイリスク群における運動阻害因子の検討—全国多施設共同コホート研究より—
122. 10月2日 第1回日本肺高血圧・肺循環学会 (東京) YIA 優秀賞  
大村 淳一 (大学院4年): AMPKの肺高血圧症発症に対する抑制機構の解明
123. 12月3日 第163回日本循環器学会東北地方会 (仙台国際センター) YIA (症例発表部門・優秀賞)  
紺野 亮 (大学院1年生): 心室細動で発症し冠攣縮性狭心症と肺高血圧症を合併した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の1例.
124. 12月3日 第163回日本循環器学会東北地方会 (仙台国際センター) YIA (研究発表部門・優秀賞)  
辻 薫菜子 (大学院4年生): 慢性心不全患者において左室駆出率の変化が予後に及ぼす影響—CHART-2研究からの報告—

## 2017年

125. 1月5日 宮城県医師会医学奨励賞銀賞  
後岡広太郎 (臨床研究推進センター特任講師): 左室駆出率が保持された心不全に対する有効な治療戦略の探索: 大規模観察研究 CHART-2 Study からの知見
126. 1月20日 東北大学医学部奨学賞銀賞  
後岡広太郎 (臨床研究推進センター特任講師): 左室駆出率が保持された心不全に対する有効な治療戦略の探索: 大規模観察研究 CHART-2 Study からの知見
127. 1月20日 東北医学会奨学賞  
建部 俊介 (院内講師): 肺高血圧症の新たな画像診断法および予後に関する臨床研究



128. 1月28日 第10回日本性差医学・医療学会（名古屋） 最優秀演題賞  
須田 彬（大学院生2年生）：冠攣縮性狭心症患者における冠微小血管機能障害の性差についての検討
129. 3月18日 第81回日本循環器学会学術集会（金沢） 日本心臓財団佐藤賞  
佐藤 公雄（准教授）：Development of novel therapies for cardiovascular diseases by clinical application of basic research.
130. 3月18日 第81回日本循環器学会学術集会（金沢） YIA（基礎研究部門・最優秀賞）  
菊地 順裕：Selenoprotein P promotes pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation and pulmonary arterial hypertension.
131. 3月18日 第81回日本循環器学会学術集会（金沢） YIA（臨床研究部門）  
小鷹 悠二：Plasma concentration of serotonin is a novel biomarker for coronary microvascular dysfunction in patients with suspected angina and unobstructive coronary arteries.
132. 3月18日 第81回日本循環器学会学術集会（金沢） 国際留学生 YIA  
Mohamed Siddique（大学院生2年生）：Identification of emetine as a novel therapeutic agent for pulmonary hypertension in rats -High-throughput screening of 5,562 compounds-
133. 3月18日 第81回日本循環器学会学術集会（金沢） Circulation Journal Award  
鈴木 秀明：Hippocampal blood flow abnormality associated with depressive symptoms and cognitive impairment in patients with chronic heart failure.
134. 4月14日 第30回内科学会奨励賞  
崔 元吉（東北労災病院）：急性心筋梗塞発症率及び院内死亡率の経年変化に関する検討 -Miyagi AMI Registry Study (1985-2014) からの報告 -
135. 6月3日 第2回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会（札幌） 学会賞（八巻賞）  
佐藤 公雄（准教授）：致死性疾患肺高血圧症の全く新しい病因蛋白に着目した治療薬開発
136. 6月3日 第2回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会（札幌） YIA（基礎研究部門・最優秀賞）  
菊地 順裕（JSPS 特別研究員）：新規病因蛋白セレノプロテイン P による肺高血圧促進機構（最優秀賞）
137. 6月3日 第2回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会（札幌） YIA（優秀賞）  
佐藤 大樹（山形県立中央病院）：慢性血栓栓性肺高血圧症における新規病因蛋白 TAFI の機能解析（優秀賞）
138. 6月3日 第2回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会（札幌） YIA（優秀賞）  
黒澤 亮（大学院4年生）：薬物スクリーニングによる新規肺高血圧治療薬 Celastramycin の発見（優秀賞）
139. 6月10日 第164回日本循環器学会東北地方会（盛岡） YIA（研究発表部門・最優秀賞）  
神津 克也（大学院4年生）：肺動脈性肺高血圧症の長期予後に対する心機能と性差の関連
140. 6月10日 第164回日本循環器学会東北地方会（盛岡） YIA（症例発表部門・優秀賞）  
杉澤 潤（大学院2年生）：冠攣縮性狭心症を合併しその加療により運動耐容能が著明に改善した肥大型心筋症の1例
141. 6月17日 第27回日本心臓核医学会学術集会（東京） YIA 最優秀賞  
大山 宗馬（大学院4年生）：18F-FDG PET を用いた冠動脈周囲脂肪組織の炎症性変化の検討-薬剤溶出性ステント留置後のブタ冠動脈過収縮モデルを用いて-
142. 7月26日 辛酉優秀学生賞・特別賞  
Mohamed Siddique（大学院生3年生）：致死的疾患肺高血圧症のアカデミア発の創薬プロジェクト

143. 9月16日 第8回国際性差医学会学術集会 YIA  
須田 彬 (大学院3年生) : Sex differences in coronary microvascular dysfunction in patients with vasospastic angina.
144. 9月16日 第8回国際性差医学会学術集会 YIA  
神津 克也 (大学院4年生) : Sex differences in the long-term prognosis of patients with pulmonary arterial hypertension.
145. 10月14日 第21回日本心不全学会学術集会 (秋田) YIA (臨床研究部門・優秀賞)  
佐藤 公一 (大学院2年生) : Temporal trends in prevalence and outcomes of geriatric patients with acute myocardial infarction complicated with heart failure -Miyagi AMI registry-
146. 10月19日 第58回日本脈管学会学術集会 (名古屋)  
日本脈管学会賞 Japanese College of Angiology Award (JCAA) 最優秀賞  
青木 竜男 (院内講師) : 慢性血栓性肺高血圧症に対するバルーン肺動脈形成術の包括的評価 -長期予後と合併症-
147. 12月2日 第165回日本循環器学会東北地方会 YIA (症例発表部門・優秀賞)  
土屋 聡 (大学院2年生) : TAVIによりvWF高分子量多量体欠損の改善と毛細血管拡張症の消退を認めたHeyde症候群の一例
148. 12月2日 第165回日本循環器学会東北地方会 YIA (研究発表部門・優秀賞)  
千葉 貴彦 (大学院4年生) : 心臓サルコイドーシス患者の心筋障害に関連した左室収縮能が予後に及ぼす影響

## 2018年

149. 1月5日 平成29年度宮城県医師会医学奨励賞金賞  
杉村宏一郎 (講師) : 非手術適応慢性血栓性肺高血圧症に対する新たな治療法の確立
150. 1月17日 東北大学第11回リトリート大学院生発表会 ベストプレゼン賞  
佐藤 公一 (大学院2年生) : 高齢急性心筋梗塞患者における臨床的特徴と予後の経時的変化に関する検討
151. 1月18日 平成29年度医学部奨学賞金賞  
杉村宏一郎 (講師) : 非手術適応血栓性肺高血圧症に対する新たな治療法の確立
152. 1月18日 東北医学会奨学賞 B  
大山 宗馬 (大学院4年生) : 冠攣縮における冠動脈周囲脂肪組織の炎症性変化の役割とその画像研究
153. 1月21日 第11回日本性差医学・医療学会学術集会 (福岡) 優秀演題賞  
及川 卓也 (大学院4年生) : 心血管疾患患者におけるがん死亡規定因子と性差
154. 2月10日 第47回日本心脈管作動物質学会学術集会 (長崎大学) YIA 最優秀賞  
砂村慎一郎 (大学院4年生) : 左心不全に伴う肺高血圧症発症におけるROCK1とROCK2の役割分担の解明
155. 2月10日 第47回日本心脈管作動物質学会学術集会 (長崎大学) YIA 最優秀賞  
田中 修平 (大学院4年生) : 肺循環および肺高血圧症における内皮依存性過分極反応の重要性-低酸素誘発性肺高血圧症を中心とした検討-
156. 2月 Circulation Research Gold Reviewer  
佐藤 公雄 (准教授) :
157. 3月2日 アメリカ生理学会優秀論文 (APS select)  
田中 修平 (大学院4年生) : Important role of endothelium-dependent hyperpolarization in pulmonary microcirculation in male mice -Implications for hypoxia-induced pulmonary hypertension- Am J Physiol. doi: 10.1152/ajpheart.00487.2017.

158. 3月15日 平成29年度東北大学医学系研究科教育貢献賞  
松本 泰治 (院内講師)
159. 3月24日 第82回日本循環器学会学術集会 (大阪) YIA (臨床研究部門・最優秀賞)  
大山 宗馬 (大学院4年生): Evidence for enhanced inflammation of coronary adventitia and perivascular adipose tissue in patients with vasospastic angina -A multi-modality imaging study-
160. 3月27日 平成29年度東北大学総長賞  
大山 宗馬 (大学院4年生): プタを用いた冠動脈周囲脂肪組織の炎症性変化と薬剤溶出性ステント誘発性冠動脈過収縮反応の関連性の検討 - 18F-FDG PET を用いた画像研究-
161. 3月 東北大学病院「病院長賞」  
循環器内科: 心電図・心エコー勉強会
162. 6月2日 第166回日本循環器学会東北地方会 (盛岡) YIA (研究発表部門・最優秀賞)  
須田 彬 (大学院4年生): 非閉塞性冠動脈疾患における冠微小循環障害の意義に関する検討
163. 6月2日 第166回日本循環器学会東北地方会 (盛岡) YIA (症例発表部門・最優秀賞)  
佐藤 公一 (大学院3年生): 多彩な壁運動低下 (タコツボ型 - 逆タコツボ型 - 全周性) の左心不全を繰り返したカテコラミン産生副腎腫瘍の1例
164. 6月22日 第3回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会 豊中市 YIA (基礎研究部門)  
黒澤 亮 (JSPS 特別研究員): スクリーニングによる新規肺高血圧症治療薬 Celastramycin の発見
165. 7月12日 第65回日本不整脈心電学会学術大会 第23回日本不整脈心電学会学術奨励賞優秀賞  
木村 義隆: Heart Failure in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: What Are the Risk Factors?
166. 12月1日 第167回日本循環器学会東北地方会 (仙台) YIA (症例発表部門・優秀賞)  
佐藤 遥 (保健学科助教): PGI<sub>2</sub>製剤による下垂体炎から副腎不全をきたした肺動脈性肺高血圧症の一例
167. 12月1日 第167回日本循環器学会東北地方会 (仙台) YIA (研究発表部門・優秀賞)  
笠原信太郎 (大学院4年生): HFpEF患者の予後予測のための簡便かつ普遍的な「3A3B リスクスコア」の開発

## 2019年

168. 1月5日 宮城県医師会研究奨励賞銀賞  
大山 宗馬 (助教): 冠攣縮性狭心症患者における冠動脈外膜・周囲脂肪組織の炎症性変化
169. 1月17日 東北医学会例会 東北大学医学部奨学賞銀賞  
大山 宗馬 (助教): 冠攣縮性狭心症患者における冠動脈外膜・周囲脂肪組織の炎症性変化
170. 1月17日 東北医学会例会 医学部奨学賞 東北医学会奨学賞 (A)  
菊地 順裕 (JSPS 特別研究員): 新規病因蛋白セレノプロテインPによる肺高血圧症促進機構
171. 1月19日 第12回日本性差医学・医療学会学術集会 (大宮市) 最優秀演題賞  
須田 彬 (大学院4年生): 冠攣縮性狭心症患者における冠微小循環機能の性差についての検討
172. 2月2日 心血管インターベンション学会東北地方会 YIA (研究発表部門)  
羽尾 清貴 (助教): 冠攣縮性狭心症患者における冠動脈器質的狭窄病変に対する Fractional Flow Reserve の臨床的意義についての検討
173. 2月2日 心血管インターベンション学会東北地方会 YIA (症例発表部門)  
菊地 翼 (助教): 左右冠動脈にPCIを行った, 自己拡張型 CoreValve が留置されたCKD合併ACSの一例 -CoreValve留置患者でのPCIのtips & tricks-
174. 2月16日 公益信託循環器学研究振興基金褒賞 (内田賞)  
大山 宗馬 (助教)

175. 3月31日 第83回日本循環器学会学術集会（横浜）  
循環器臨床研究奨励賞（症例報告部門）優秀賞  
紺野 亮（大学院3年）：Immunosuppressive therapy ameliorates refractory vasospastic angina, severe pulmonary hypertension, and bronchiolitis in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a case report.
176. 3月31日 第83回日本循環器学会学術集会（横浜） YIA（基礎研究部門・最優秀賞）  
黒澤 亮（JSPS 特別研究員）：Identification of celastramycin as a novel therapeutic agent for pulmonary arterial hypertension - High-throughput screening of 5,562 compounds -
177. 3月31日 第83回日本循環器学会学術集会（横浜） YIA（臨床研究部門・最優秀賞）  
須田 彬（大学院4年生）：Comprehensive evaluation of coronary functional abnormalities in patients with chest pain and unobstructive coronary artery disease
178. 4月4日～7日 第9回フリーラジカル研究アジア部会（京都） YIA  
Mohamed Siddique（研究員）：Identification of emetine as a novel therapeutic agent for pulmonary arterial hypertension -Successful drug-repositioning for the old drug-
179. 4月27日 第116回日本内科学会総会（名古屋） プレナリー優秀演題賞  
迫田 みく（専攻医）：ファロー四徴症と低カルシウム血症から診断された22q11.2欠失症候群の成人例
180. 4月27日 第116回日本内科学会総会（名古屋） 優秀指導教官賞  
建部 俊介（院内講師）
181. 5月21日 2018年度東北大学医学部教室員会 The Best Teacher Awards（初期研修医部門）  
神戸 茂雄
182. 6月1日 第168回日本循環器学会東北地方会（盛岡） YIA（症例発表部門）  
迫田 みく（専攻医）：肺血管拡張薬と体外式VAD併用により肺高血圧が改善し心移植申請が可能となったアドリアマイシン心筋症の1例
183. 6月1日 第168回日本循環器学会東北地方会（盛岡） YIA（研究発表部門）  
土屋 聡（大学院4年生）：高齢大動脈弁狭窄症患者に対する経カテーテル大動脈弁置換術は認知機能を改善する —脳血流改善の意義—
184. 6月15日 第19回日本NO学会学術集会（久留米） YIA 最優秀賞  
梶谷 翔子（大学院4年生）：微小血管狭心症患者における抵抗血管内皮依存性血管拡張の著明な障害—冠攣縮性狭心症患者との比較検討—
185. 6月15日 第19回日本NO学会学術集会（久留米） YIA 優秀賞  
井汲 陽祐：冠微小循環および左室拡張機能における内皮由来過分極反応の重要性
186. 6月21日 第4回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会（浜松）八巻賞（学会賞）  
杉村宏一郎（講師）：非手術適応慢性血栓栓性肺高血圧症に対する新たな治療法の確立
187. 6月21日 第4回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会（浜松）奨励賞  
菊地 順裕（助教）：新規病因蛋白セレノプロテインPによる肺高血圧症促進機構の解明と治療標的, バイオマーカーとしての臨床応用
188. 6月21日 第4回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会（浜松） YIA（基礎研究部門）  
Mohamed Siddique（研究員）：Discovery of emetine as a novel therapeutic agent for PAH
189. 7月13日～14日 日本心臓リハビリテーション学会（大阪） 優秀論文賞  
金澤 正範（岩手県立中央病院）：Treadmill exercise prevents reduction of bone mineral density after myocardial infarction in apolipoprotein E-deficient mice. Eur J Prevent Cardiol.

190. 7月13日～14日 日本心臓リハビリテーション学会（大阪） 優秀演題賞  
杉澤 潤（大学院4年生）：運動療法は機能的冠動脈疾患である冠攣縮性狭心症にも有効である－無作為化前向き比較試験－
191. 9月21日 第28回日本心血管インターベンション治療学会（名古屋）  
YIA（症例発表部門・最優秀賞）  
菊地 翼（助教）：Successful Approach for Percutaneous Coronary Intervention in a Patient after Transcatheter Aortic Valve Implantation with Self-expandable CoreValve.
192. 9月21日 第28回日本心血管インターベンション治療学会（名古屋）  
Excellent Presentation Award  
土屋 聡（大学院4年生）：高齢大動脈弁狭窄症患者に対する経カテーテル大動脈弁置換術は認知機能を改善する－脳血流改善の意義－
193. 9月25日 第16回国際エンドセリン学会（神戸） YIA  
Mohamed Siddique（研究員）：Identification of emetine as a therapeutic agent for pulmonary arterial hypertension -Novel effects of an old drug-
194. 10月4日 第23回日本心不全学会学術集会（広島） YIA 優秀賞  
山中 信介（大学院3年生）：左室駆出率が保たれた心不全（HFpEF）におけるダイナミックな左室構造変化とその予後に及ぼす影響の検討 Dynamic Cardiac Structural Changes in Heart Failure Patients with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction -Novel Aspects of the HFpEF Pathophysiology
195. 10月10日 第60回日本脈管学会（東京） Japanese College of Angiology Award 最優秀賞  
須田 彬（医員）：非閉塞性冠動脈疾患における冠動脈機能異常の包括的評価
196. 10月18日 2019年度東北大学大学院医学系研究科ブースター研究奨励賞 優秀賞  
山中 信介：左室駆出率が保たれた心不全患者における左室構造の経時的変化と予後についての研究
197. 10月18日 2019年度東北大学大学院医学系研究科ブースター研究奨励賞 優秀賞  
土屋 聡：大動脈弁狭窄症による心不全・心筋障害の分子機構の解明：カテーテル治療前後での多臓器における検討
198. 10月18日 2019年度東北大学大学院医学系研究科ブースター研究奨励賞 優秀賞  
梶谷 翔子：微小血管狭心症患者における抵抗血管内皮依存性血管拡張の著明な障害
199. 10月18日 2019年度東北大学大学院医学系研究科ブースター研究奨励賞 最優秀賞  
竹内 雅史：高齢者における心疾患術後せん妄の新たな予測因子の解明 -SPECTを用いた脳血流量評価-
200. 12月7日 第169回日本循環器学会東北地方会（仙台国際センター）  
YIA（症例発表部門・最優秀賞）  
照井 洋輔（大学院3年生）：救命し得た胃癌による致死的顕微鏡的微小肺動脈腫瘍塞栓の一例
201. 12月7日 第169回日本循環器学会東北地方会（仙台国際センター）  
YIA（研究発表部門・最優秀賞）  
杉澤 潤（大学院4年生）：運動療法は機能的冠動脈疾患である冠攣縮性狭心症にも有効である - 無作為化前向き比較試験 -

## 2020年

202. 1月5日 令和元年度宮城県医師会医学研究奨励賞金賞  
高橋 潤（講師）：虚血性心疾患における冠循環機能障害に関する研究
203. 1月16日 令和元年度医学部奨学賞金賞  
高橋 潤（講師）：虚血性心疾患における冠循環機能障害に関する研究

204. 1月19日 第13回日本性差医学・医療学会（久留米） 最優秀演題賞  
山中 信介（大学院3年生）：左室駆出率が保たれた心不全患者における BMI の関与と性差  
— CHART-2 研究からの報告
205. 1月19日 第13回日本性差医学・医療学会（久留米） 優秀演題賞  
羽尾 清貴（秋田県立循環器・脳脊髄センター）：冠動脈閉塞を伴わない心筋梗塞（MINOCA）  
患者の性差についての検討 — 宮城県 AMI 登録研究
206. 1月19日 第22回日本成人先天性心疾患学会（東京） YIA 最優秀賞  
紺野 亮（大学院4年生）：成人先天性心疾患患者における心血管イベントと緊急入院の予測  
因子としての健康関連 QoL
207. 1月25日 第30回日本心血管画像動態学会（仙台） YIA 最優秀賞  
照井 洋輔（大学院3年生）：乳がん患者における抗がん剤に関連した心筋障害の心臓 MRI による  
評価
208. 2月1日 第47回日本心血管インターベンション治療学会東北地方会（いわき） YIA 最優秀賞  
土屋 聡（大学院4年生）：重症大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル大動脈弁置換術は BNP  
と左室肥大の軽減に相関して冠血流予備能を改善する
209. 2月8日 第49回日本心脈管作動物質学会（久留米） 研究奨励賞優秀賞  
黒澤 亮（助教）：肺高血圧症，右心不全治療薬としての Basigin/Cyclophilin A 阻害薬 Celastrol  
の同定

## 4. 高次修練留学者

	University Heart Center at the University Hospital in Zürich, Switzerland.	San Francisco General Hospital at University of California, San Francisco, CA, USA	Mayo Clinic Graduate School of Medicine, Rochester, MN, USA	
	Professor Frank Ruschitzka, MD, FRCP (Edinburgh), FESC	Professor. Peter Ganz, MD	Professor. Amir Lerman, MD, FACC	計
2006	1	-	-	1
2007	-	-	-	0
2008	-	-	-	0
2009		3	1	4
2010	1	1	1	5
2011		2	1	3
2012	3	2	4	9
2013	1	3	7	11
2014	3	4	2	9
2015	6	4	3	13
2016	3	6	1	10
2017	1	4	0	5
2018	2	7	6	15
2019	3	5	3	11
2020	0	2	0	2
合 計	24	43	29	96

## 5. 仙台心臓血管研究会（本研究会は医学履修課程特別セミナー等を兼ねています。）

## 2005年

- 第1回 11月2日 Heart failure diagnosis, treatment and risk -stratification in the US Department of Emergency Medicine  
University of Cincinnati Assistant Professor Sean P.Collins MD

## 2006年

- 第2回 1月20日 Progenitor cells in neovascularization : mechanisms and clinical implication Molecular Cardiology, Department of Internal Medicine III  
University of Frankfurt, Germany Alexandra Aicher MD
- 第3回 2月15日 酸化ストレス、炎症と心血管病  
神戸大学大学院医学系研究科循環呼吸器病態学  
助教授 川嶋 成乃亮 先生
- 第4回 3月29日 疫学研究からみた循環器疾患  
札幌医科大学内科学第二講座 講師 斎藤 重幸 先生
- 第5回 4月26日 心エコー 考えさせられる症例  
東京大学医学部附属病院検査部 講師 竹中 克 先生
- 第6回 5月31日 心筋細胞のカルシウム動態と不整脈  
京都府立医科大学大学院医学研究科細胞分子機能病理学  
講師 田中 秀央 先生
- 第7回 6月21日 心筋再生医療の現状と展望  
京都大学医学部附属病院 探索医センター  
助教授 王 英正 先生
- 第8回 10月26日 治療効率の向上を目指した発作性心房細動に対する抗不整脈療法  
岩手医科大学内科学第二講座 助教授 小松 隆 先生
- 第9回 7月26日 急性肺塞栓症と深部静脈血栓症  
三重大学大学院医学系研究科病態制御医学講座  
循環器内科学 講師 山田 典一 先生
- 第10回 11月22日 急性冠症候群に対するインターベンション治療の最前線  
関西労災病院循環器科 部長 南都 伸介 先生
- 第11回 12月20日 血小板由来脂質成長因子S I Pによる細胞機能調節機構について  
香川大学医学部自立機能生理学 助教授 五十嵐 淳介 先生



## 2007年

- 第12回 1月31日 難治性循環器疾患に対する新たな治療法の開発  
—心血管保護・再生治療の観点から—  
国立循環器病センター研究所  
再生医療部部長 永谷 憲歳 先生
- 第13回 2月28日 原発性肺高血圧症の遺伝子異常はどこまで解明されたか？  
国立循環器病センター心臓血管内科 医長 中西 宣文 先生
- 第14回 3月28日 心筋の微小振動計測と動脈硬化の組織性状診断  
東北大学大学院工学研究科電子工学専攻  
教授 金井 浩 先生
- 第15回 4月19日 ゲノム解析による疾患関連遺伝子の同定  
～オーダーメイド医療を目指して～  
理化学研究所 遺伝子多型研究センター心筋梗塞関連遺伝子研究チーム  
チームリーダー 田中 敏博 先生
- 第16回 5月23日 **Brugada** 症候群とその周辺  
新潟大学医学部保健学科 准教授 池主 雅臣 先生
- 第17回 5月23日 **Pioglitazone in the treatment of patients with Cardiovascular  
Disease and metabolic syndrome Centre for Clinical Studies GWT Technical  
University, Dresden, Germany  
Ph.D. Professor Markolf Hanefeld M.D.**
- 第18回 6月27日 三次元で観る冠微小循環  
川崎医科大学 内科学（循環器） 講師 豊田 英嗣 先生
- 第19回 7月25日 負荷心筋 SPECT の読影と臨床への活用  
筑波メディカルセンター病院 循環器内科  
医長 仁科 秀崇 先生
- 第20回 9月26日 急性心筋梗塞の治療戦略 **OACIS** 研究からのエビデンス  
大阪大学大学院 循環器内科 講師 佐藤 洋 先生
- 第21回 10月31日 肺高血圧症に対する肺移植  
京都大学大学院医学系研究科 呼吸器外科学  
教授 伊達 洋至 先生
- 第22回 11月28日 **Ghrelin action in the brain controls the autonomic nervous system**  
国立循環器病センター研究所 生化学部  
特任研究員 細田 洋司 先生

第 23 回 12 月 19 日 根本的治療法が可能な特定心筋症：心 Fabry 病  
鹿兒島大学大学院 心筋症病態制御講座  
特任准教授 竹中 俊宏 先生

## 2008 年

第 24 回 1 月 23 日 メカニカルストレスによるアンジオテンシン II 受容体活性化の分子機構  
千葉大学大学院医学研究院 心血管病態解析学  
助教 赤澤 宏 先生

第 25 回 2 月 27 日 日本における冠動脈疾患診療の現況 ―東京女子医大 HIJC 研究会の取り組み―  
東京女子医科大学 循環器内科 講師 小川 洋司 先生

第 26 回 3 月 26 日 急性心不全を考える  
兵庫県立尼崎病院 循環器内科 部長 佐藤 幸人 先生

第 27 回 4 月 21 日 いかに臨床力を身につけるか - 私の経験から -  
九州大学 名誉教授・福岡県済生会二日市病院  
顧問 竹下 彰 先生

第 28 回 5 月 28 日 AT1 受容体刺激による IKS チャネルの局在変化  
山形大学医学部 循環薬理学分野 教授 石井 邦明 先生

第 29 回 6 月 11 日 チャネル病の最近の展開  
東京医科歯科大学 難治疾患研究所  
先端分子医学研究部門 生体情報薬理学分野  
教授 古川 哲史 先生

第 30 回 7 月 23 日 医師のための臨床試験入門  
東京大学大学院医学系研究科 臨床疫学システム講座  
教授 山崎 力 先生

第 31 回 9 月 24 日 心筋再生医療への新たなアプローチ  
慶応義塾大学 医学部 再生医学教室 助教 牧野 伸司 先生

第 32 回 10 月 23 日 Brugada 症候群の心電図変化と突然死  
富山大学大学院医学薬学研究部内科第二  
助教 水牧 功一 先生

第 33 回 11 月 4 日 心房細動の根治を目指して  
筑波大学大学院人間総合科学研究科 病態制御医学専攻循環器病態学分野  
講師 関口 幸夫 先生

第 34 回 12 月 17 日 Prevalence and current practice of coronary spastic angina In Korea  
Division of Cardiovascular Medicine, KangNam St.Mary's Hospital, The Catholic  
University of Korea College of Medicine, Ph.D. Professor Sang Hong Baek

## 2009年

- 第35回 1月28日 急性心不全：その実態を捉え、今何をすべきか？  
日本医科大学附属病院 集中治療室 講師 佐藤 直樹 先生
- 第36回 2月25日 MRIを用いた頸動脈プラーク撮像  
順天堂大学医学部循環器内科 非常勤講師 高谷 典秀 先生
- 第37回 3月27日 肺高血圧症の最新の治療  
国立病院機構岡山医療センター 医長 松原 広己 先生
- 第38回 4月20日 より良き臨床医を目指して  
北摂総合病院院長 木野 昌也 先生
- 第39回 5月27日 特発性肺動脈高血圧症患者の肺動脈平滑筋細胞における力特性・増殖能・遊走能の検討  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科学  
助教 中村 一文 先生
- 第40回 6月24日 循環器内科におけるクリニカルクラークシップ  
～卒後臨床研修との連携～  
徳島大学病院 循環器内科 病院教授 赤池 雅史 先生
- 第41回 7月22日 舟形スタディの裏話  
医療法人社団みゆき会糖尿病内科クリニック  
(前山形大学医学部器官病態学分野 教授)  
院長 富永 真琴 先生
- 第42回 9月30日 心血管モデリングにおける炎症と免疫応答  
慶應義塾大学医学部 循環器内科 講師 安斉 俊久 先生
- 第43回 10月28日 Brugada 症候群の心電図変化と突然死  
富山大学大学院医学薬学研究部内科第二  
助教 水牧 功一 先生
- 第44回 11月25日 筋特異的遺伝子MURCの単離と機能解析  
京都府立医科大学 循環器・腎臓内科 講師 上山 知己 先生
- 第45回 12月16日 先天性心疾患術後不整脈の機序とその管理  
自治医科大学 循環器内科 講師 簗 義仁 先生

## 2010年

- 第46回 1月27日 AV Nodal Reentrant Tachycardia : AV Node Anatomy から  
Controversial な話題まで  
土浦協同病院 循環器センター内科 大友 潔 先生

- 第 47 回 2 月 24 日 薬物溶出性ステントの現状と課題、j-Cypher registry を中心に  
天理よろづ相談所病院 循環器内科 部長 中川 義久 先生
- 第 48 回 3 月 24 日 ナノサイズリボソームを用いた新しい心筋梗塞・心不全治療法の開発  
大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学  
講師 南野 哲男 先生
- 第 49 回 4 月 22 日 臨床教育における指導医の心掛け  
社団法人臨床心臓病学教育研究会 理事長 高階 経和 先生
- 第 50 回 5 月 26 日 多列 CT からみた Vulnerable Plaque  
広島大学循環器内科学 教授 木原 康樹 先生
- 第 51 回 6 月 30 日 循環器疾患の疫学研究：本邦における脂質異常症のリスク  
国立循環器病研究センター 予防健診部長 岡村 智教 先生
- 第 52 回 7 月 28 日 不安定プラークの検出について  
千葉大学医学部附属病院 冠動脈疾患治療部  
講師 小林 欣夫 先生
- 第 53 回 9 月 22 日 骨粗鬆症と血管病の共通疾患関連分子  
大阪大学大学院連合小児発達学研究科健康発達医学講座  
教授 中神 啓徳 先生
- 第 54 回 10 月 27 日 Metabolic Basis of Cardiac Aging and Failure.  
京都大学大学院 医学研究科 循環器内科学  
講師 塩井 哲雄 先生
- 第 55 回 11 月 24 日 Fighting for Limb Salvage!! -末梢血管治療の現状と実際-  
時計台記念病院 循環器センター  
医長 越田 亮司 先生
- 第 56 回 12 月 22 日 不整脈治療ターゲットとしての大動脈冠尖  
東京医科歯科大学医学部附属病院 循環器内科  
講師 蜂谷 仁 先生

## 2011 年

- 第 57 回 1 月 19 日 膠原病に合併する肺高血圧症の臨床  
北里大学医学部 膠原病感染内科学  
専任講師 田中 住明 先生
- 第 58 回 2 月 16 日 心不全における胎児型遺伝子発現制御機構の解明  
山形大学医学部 内科学第一講座 助教 宍戸 哲郎 先生
- 第 59 回 3 月 23 日 東日本大震災のため中止

- 第 60 回 5 月 9 日 循環器フィジカルイグザミネーションの基本  
西宮渡辺心臓血管センター 病院長 吉川 純一 先生
- 第 61 回 5 月 25 日 ミトコンドリアを標的とした心筋細胞 保護シグナルと糖尿病による  
その修飾  
札幌医科大学医学部内科学第二講座 教授 三浦 哲嗣 先生
- 第 62 回 6 月 22 日 心血管リスクに関する高血圧と心拍数の疫学  
久留米大学医学部地域医療連携講座 教授 足達 寿 先生
- 第 63 回 7 月 14 日 **Structural Heart Disease** のインターベンション —日本の現状—  
慶應義塾大学医学部 循環器内科 講師 河村 朗夫 先生
- 第 64 回 7 月 27 日 動脈硬化—コレステロールからエピゲノム研究へ—  
東京大学先端科学技術研究センター代謝医学分野  
教授 酒井 寿郎 先生
- 第 65 回 9 月 28 日 心不全の進展と内因性免疫  
大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学  
助教 真田 昌爾 先生
- 第 66 回 10 月 26 日 老化からみた生活習慣病治療  
千葉大学大学院医学研究院 循環病態医科学  
講師 南野 徹 先生
- 第 67 回 11 月 30 日 **Wnt** シグナルと老化関連疾患  
大阪大学大学院医学系研究科 心血管再生医学  
准教授 塩島 一朗 先生
- 第 68 回 12 月 21 日 心房細動に対するカテーテル・アブレーション治療  
—当院における治療戦略—  
大阪府済生会泉尾病院 循環器科  
部長 松井 由美恵 先生
- 2012 年**
- 第 69 回 1 月 25 日 心電図で読み解く **ACS** の実態  
横浜市立大学附属病院市民総合医療センター  
心臓血管センター内科 小菅 雅美 先生
- 第 70 回 2 月 22 日 冠動脈インターベンションにおける **Nobori stent** の立ち位置を考察する  
—岐阜ハートセンターでの使用経験を中心に—  
岐阜ハートセンター 部長 松尾 仁司 先生

- 第 71 回 3 月 28 日 肺高血圧症の診断と治療の進歩  
千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学  
講師 田邊 信宏 先生
- 第 72 回 4 月 23 日 巨大陰性 T 波に挑む  
元心臓病学会理事長 坂本 二哉 先生
- 第 73 回 5 月 23 日 心血管疾患における新規自然炎症経路であるインフラマソームの役割  
自治医科大学分子病態治療研究センター  
バイオイメージング研究部 教授 高橋 将文 先生
- 第 74 回 6 月 27 日 R を使った臨床研究データマネジメント～循環器領域における  
臨床研究支援の経験から  
筑波大学大学院 人間総合科学研究科  
次世代医療研究開発・教育統合センター  
講師 岡田 昌史 先生
- 第 75 回 7 月 25 日 遺伝性不整脈の最近の話題と問題点  
金沢大学附属病院 検査部 助教 林 研至 先生
- 第 76 回 9 月 26 日 N-13 アンモニア心筋血流 PET の臨床的有用性と今後の展望  
国立循環器病研究センター 放射線部 木曾 啓祐 先生
- 第 77 回 10 月 24 日 循環器分野での「多施設」共同研究のロジック  
～学生教育から医局制度まで～  
慶應義塾大学医学部心血管炎症学 特任講師 香坂 俊 先生
- 第 78 回 11 月 21 日 「慢性血栓塞栓性肺高血圧症の肺血管リモデリング」  
岡山医療センター 臨床研究部 小川 愛子 先生
- 第 79 回 12 月 19 日 骨代謝と心血管疾患との関連性について  
島根大学医学部 内科学講座 内科学第一  
助教 金沢 一平 先生

## 2013 年

- 第 80 回 2 月 27 日 慢性心不全患者の呼吸ケア療法：ASV の新たな使い方  
秋田大学 循環器内科 助教 小山 崇 先生
- 第 81 回 3 月 27 日 **ROCK as a mediator and/or biomarker of cardiovascular disease : from bench to bedside**  
広島大学原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害病理研究分野  
広島大学病院 再生医療部 副部長（兼務）  
助教 野間 玄督 先生

- 第 82 回 4 月 22 日 私の循環器診療方針—五感診療と検査診療との掛け合い  
さわやまクリニック院長、川崎医大  
名誉教授 沢山 俊民 先生
- 第 83 回 5 月 22 日 生活習慣病における臓器関連とホメオダイナミクス  
東京大学 循環器内科 講師 真鍋 一郎 先生
- 第 84 回 6 月 26 日 DES の残された問題点と生体性スキャフォールドに対する期待  
帝京大学医学部附属病院 循環器内科  
准教授 上妻 謙 先生
- 第 85 回 7 月 24 日 光学マッピングで診た不整脈発生機構と治療  
名古屋大学環境医学研究所 心血管分野  
特任助教 山崎 正俊 先生
- 第 86 回 9 月 25 日 心不全研究 基礎から臨床へ - 臨床から基礎へ  
群馬大学大学院 臓器病態内科学 助教 小板橋 紀通 先生
- 第 87 回 10 月 23 日 虚血性心疾患の診断および予後評価における虚血流予備能の有効性  
北海道大学大学院医学系研究科 臓器病態内科学  
助教 納谷 昌直 先生
- 第 88 回 11 月 27 日 遺伝情報に基づく肺動脈性肺高血圧症のマネジメントと治療  
国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門 肺循環科  
医長 大郷 剛 先生
- 第 89 回 12 月 18 日 心臓領域における SPECT/CTA, PET/CTA を用いた画像診断  
日本医科大学附属病院 放射線科 助教 福嶋 善光 先生
- 第 89 回 12 月 18 日 心疾患のマルチモダリティ診断  
日本大学医学部内科系 循環器内科学分野  
准教授 松本 直也 先生

## 2014 年

- 第 90 回 1 月 29 日 ATP 代謝から考える心疾患治療の新展開  
大阪大学大学院医学系研究科 医化学講座  
教授 高島 成二 先生
- 第 91 回 2 月 26 日 循環器コホートからの新知見：NIPPON DATA・大迫研究を中心に  
帝京大学医学部 衛生学 公衆衛生学講座  
主任教授 大久保 孝義 先生
- 第 92 回 3 月 26 日 心臓手術後・アブレーション後に発生する心房頻拍の成因と治療  
日本医科大学 内科学 (循環器内科学)  
准教授 宮内 靖史 先生

- 第 93 回 4 月 21 日 臨床は宝の山 ～一臨床医からの提言～  
大阪警察病院 名誉院長、尼崎中央病院心臓血管センター  
特別顧問 児玉 和久 先生
- 第 94 回 5 月 28 日 降圧薬試験のエビデンスを再考する  
自治医科大学附属病院 企画経営部医療情報部  
准教授 興梠 貴英先生
- 第 95 回 6 月 25 日 **Remote ischemic conditioning** による臓器保護  
秋田大学大学院医学系研究科 循環器内科・呼吸器内科  
准教授 渡邊 博之 先生
- 第 96 回 7 月 23 日 よい統計解析とは何だろう  
国立循環器病センター 研究開発基盤センター  
先進治療・治験推進部 DM/ 統計室 室長 濱崎 俊光 先生
- 第 97 回 9 月 24 日 肺高血圧病の病理  
国立循環器病センター中央診療部門  
病理部 大郷 恵子 先生
- 第 98 回 10 月 22 日 分子イメージングを用いた心・血管病の評価  
久留米大学医学部内科学講座 心臓・血管内科部門  
講師 田原 宣広 先生
- 第 99 回 11 月 26 日 致死性不整脈の診断と治療について  
広島大学病院 循環器内科 助教 中野 由紀子 先生
- 第100回 12 月 17 日 循環器疾患におけるフレイル・サルコペニアの意義を考える  
京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻  
教授 荒井 秀典 先生

## 2015 年

- 第101回 1 月 28 日 メタボローム解析によるバイオマーカー探索  
東北大学東北メディカル・メガバンク機構ゲノム解析部門  
教授 田邊 修 先生
- 第102回 2 月 25 日 メタボリックシンドロームと心血管病  
ーアディポサイトカインによる心血管制御機構ー  
名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学  
特任講師 柴田 玲 先生
- 第103回 3 月 25 日 **Brugada** 症候群のアブレーション  
名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学  
准教授 因田 恭也 先生



- 第104回 4月27日 Spectrum of coronary vasomotor abnormalities in European patients assessed by intracoronary acetylcholine provocation testing  
Robert-Bosch-Krankenhaus, Department of Cardiology, Stuttgart, Germany MD, FESC Peter Ong 先生
- 第105回 5月27日 診療CKD症例における虚血性心疾患  
名古屋大学大学院 医学系研究科 循環器内科学  
講師 石井 秀樹 先生
- 第106回 6月24日 循環器診療とIT ～臨床的アウトカムを指向して  
自治医科大学附属さいたま医療センター 循環器科  
教授 藤田 英雄 先生
- 第107回 7月22日 肺高血圧診療のピットホールと新たなる挑戦  
神戸大学大学院医学系研究科内科学講座 循環器内科学分野 特命助教  
中山 和彦 先生
- 第108回 9月30日 研究計画・解析に役立つバイオ統計学の基礎と応用  
久留米大学 バイオ統計センター  
客員教授 柳川 堯 (たかし) 先生
- 第109回 10月28日 肝臓由来新規分泌タンパク“ヘパトカイン”による血管新生・糖代謝制御  
金沢大学 医薬保健研究域 医学系 包括的代謝学分野  
日本科学技術機構 さきがけ研究員 (兼任)  
准教授 御簾 博文 先生
- 第110回 11月25日 心筋症の治療：薬物療法とCRT  
日本大学医学部内科学系循環器内科学分野  
先端不整脈治療学部門 准教授 中井 俊子 先生
- 第111回 2月16日 心臓の機能画像：CTとMRIの最近の進歩  
三重大学医学部附属病院 中央放射線部  
講師 北川 覚也 先生

## 2016年

- 第112回 1月27日 ヒトの病気はヒトの研究で  
～ヒト生物学のアプローチによるあらたな予防医学の構築に向けて～  
京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター  
センター長 教授 松田 文彦 先生
- 第113回 2月24日 水素ガス吸入療法の フィージビリティー  
慶應義塾大学 医学部 循環器内科  
准教授 佐野 元昭 先生

- 第114回 3月23日 不整脈診療最前線 リード抜去の現況と展開  
東京医科歯科大学循環器内科  
准教授 合屋 雅彦 先生
- 第115回 4月25日 循環器 physical examination の実際  
医療法人社団倫生会 みどり病院 院長 室生 卓 先生
- 第116回 5月25日 新規分子機序を標的とした DPP-4 阻害薬による心血管病の治療戦略  
東京医科歯科大学医学部附属病院 循環器内科  
講師 前嶋 康浩 先生
- 第117回 6月22日 大学で臨床をすることの意義を考える  
～最新の不整脈治療と大規模臨床研究を通して～  
京都大学医学部附属病院 循環器内科 講師 静田 聡 先生
- 第118回 7月27日 心不全のチーム医療  
兵庫県立尼崎総合医療センター 循環器内科  
科長 佐藤 幸人 先生
- 第119回 9月28日 予後因子研究の統計解析：基本的な解析と最近の方法論の進展  
久留米大学 バイオ統計センター 教授 服部 聡 先生
- 第120回 10月26日 エビデンスから見た糖尿病診療の重要性  
九州大学大学院 医学研究院 衛生・公衆衛生学分野  
教授 二宮 利治 先生
- 第121回 11月30日 末梢血管疾患を識る：糖尿病性、非動脈硬化性そして癌関連血管病変  
国立循環器病研究センター病院 心臓血管内科  
医長 河原田 修身 先生
- 第122回 12月21日 心房細動患者のマネジメント  
東京慈恵医科大葛飾医療センター 循環器内科  
講師 松尾 征一郎 先生

## 2017年

- 第123回 1月25日 心筋梗塞の発症機序と予防の重要性  
国立病院機構大阪医療センター 循環器内科  
科長 上田 恭敬 先生
- 第124回 2月22日 成人先天性心疾患の心不全  
東京大学医学部附属病院 小児科 講師 犬塚 亮 先生
- 第125回 3月29日 非発作性心房細動アブレーションの新戦略：ExTRa Mapping  
医科大学 循環器内科 学内講師 芦原 貴司 先生

- 第126回 4月24日 私の歩いてきた道  
近畿大学 医学部 客員教授 高階 経和 先生
- 第127回 5月24日 冠動脈イメージングからみた血糖変動の意義と治療介入  
神戸大学大学院医学研究科 循環器内科学  
准教授 新家 俊郎 先生
- 第128回 6月28日 ゲノム医療と循環器疾患  
東京医科歯大学 疾患バイオリソースセンター  
教授 田中 敏博 先生
- 第129回 7月26日 重症心不全の臨床と研究  
国立循環器病研究センター 移植医療部 医長 瀬口 理 先生
- 第130回 9月20日 On statistical models of changes in repeated measurements  
associated with the development of disease-- An experience in the Wara  
Cardiovascular Study  
医学統計学研究センター センター長 丹後 俊郎 先生
- 第131回 10月25日 アミロイドーシスの診断・病態（心不全を含む）そして最新の治療  
熊本大学医学部附属病院 薬剤部 准教授 城野 博史 先生
- 第132回 11月22日 Structural Intervention :A Look at the Present and Future in Japan  
東海大学医学部内科学系循環器内科学  
講師 大野 洋平 先生
- 第133回 12月20日 全身性疾患としてみる心房細動－血栓形成の機序を再考する－  
金沢大学大学院先進予防医学研究科 システム代謝学  
特任准教授 加藤 武史 先生

## 2018年

- 第134回 1月24日 プラーク退縮の鍵を握る高比重リポ蛋白（HDL）  
大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学  
助教 平野 賢一 先生
- 第135回 2月28日 臨床にも使える心エコーの最先端  
筑波大学医学医療系臨床検査医学・循環器内科  
講師 石津 智子 先生
- 第136回 3月28日 血管内皮機能検査を用いた心血管疾患二次予防～ResidualRiskも考慮して～  
横浜市立大学附属市民総合医療センター 心臓血管センター  
助教 松澤 泰志 先生
- 第137回 4月23日 より良き臨床医を目指して：AI時代に求められる医師とは  
北摂総合病院病院長 木野 昌也 先生

- 第138回 5月23日 新たな経皮的カテーテル僧帽弁治療 MitraClip 適応と治療  
岩手医科大学 内科学講座循環器内科分野  
助教 中島 祥文 先生
- 第139回 6月27日 プラークびらんモデルにみる、脂質異常症と内皮機能障害の新たな関係  
九州大学病院 循環器内科 講師 的場 哲哉 先生
- 第140回 7月25日 新ガイドラインから見えてくるこれからの心不全診療  
聖マリアンナ医科大学 循環器内科 講師 木田 圭亮 先生
- 第141回 9月26日 データ解析の基礎  
東京大学 大学院総合文化研究科・教養学部  
教授 倉田 博史 先生
- 第142回 10月24日 炎症性サイトカイン制御による血管病治療の可能性  
～肺高血圧症を中心に～  
国立循環器病研究センター研究所 血管生理学部  
部長 中岡 良和 先生
- 第143回 11月28日 リンパ管の解剖学 -revisited  
弘前大学大学院医学研究科 解剖学教室  
教授 下田 浩 先生
- 第144回 12月19日 心房細動アブレーション最近の話題 -Ablation index,  
High-resolution mapping system など -  
豊橋ハートセンター 循環器内科 医長 坂元 裕一郎 先生

## 2019年

- 第145回 1月23日 急性心不全における未解決問題  
順天堂大学大学院医学研究科 心血管睡眠呼吸医学講座  
准教授 末永 祐哉 先生
- 第146回 2月27日 心疾患合併妊娠の母体予後  
日本心臓血圧研究振興会附属 榊原記念病院 産婦人科  
部長 桂木 真司 先生
- 第147回 3月20日 世界の肺高血圧症治験 フランス留学経験より  
神戸大学大学院医学研究科 循環器内科学分野  
特任助教 谷口 悠 先生
- 第148回 4月22日 人生100年時代：血管不全は予防医学のキーワード  
東京医科大学 医学教育推進センター  
特任教授 山科 章 先生

- 第149回 5月22日 統計的リスクモデルの構築とその評価：ROC解析とその周辺  
慶応義塾大学 理工学部数理科学統計学関連研究室  
准教授 林 賢一 先生
- 第150回 6月26日 日本における脳梗塞・循環器疾患のビッグデータ分析と  
人工知能応用について  
国立循環器病センター 研究開発基盤センター  
予防医学免学情報部 部長 西村 邦宏 先生
- 第151回 7月24日 我が国での循環器診療のエビデンス構築を目指して  
国立循環器病センター 心臓血管内科部門長  
副院長 安田 聡 先生
- 第152回 9月18日 重症心不全における subclinical Information と治療戦略  
大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学  
講師 大谷 朋仁 先生
- 第153回 10月23日 肺動脈性肺高血圧症と治療  
京都大学大学院医学系研究科 地域医療システム学講座  
特定准教授 木下 秀之 先生
- 第154回 11月27日 医学教育の大学間比較と今後の課題 - 国際的に活躍できる医師  
の育成を目指して -  
国際医療福祉大学大学院医学研究科  
社会医学研究分野医学教育学 副医学部長  
医学教育統括センター 吉田 素文 先生
- 第155回 12月18日 当院におけるバルーンアブレーションのストラテジーと周術期抗凝固療法  
横浜市立みなと赤十字病院不整脈診療科  
部長 山内 康熙 先生

## 2020年

- 第156回 1月22日 高齢者心不全患の診療を再考する  
～再入院予防に向けた地域連携の取り組み～  
神戸市立医療センター中央民病院 循環器内科  
医長 北井 豪 先生
- 第157回 2月26日 肺高血圧症の基礎・臨床の最新知見 ～抗凝固療法の位置づけ  
九州大学病院循環器内科 助教 阿部 弘太郎 先生
- 第158回 3月25日 私の歩んできた道 - 若い人へのメッセージ -  
東北大学医学系研究科循環器内科学分野  
教授 下川 宏明

## 6. 学内勉強会（心電図・心エコー勉強会、医学統計勉強会）

### 心電図・心エコー勉強会

- ・開催日時：4～7月の毎週木曜日、19時～20時、10回／年
- ・内 容：心電図初級編2回、中級編6回、心エコー初級編1回、中級編3回

### 医学統計勉強会

- ・開催日時：9～11月 毎週木曜日（全8回） 19：00～20：00
- ・内 容：初級編（基礎統計量 Table1 を究めよう、回帰分析、ロジスティック回帰分析、生存時間解析 生存曲線 &R[ 比例ハザードモデル）  
中級編（比率と分割表、継時的繰り返し測定データの解析、傾向スコア、無作為化比較試験）

### <参加者数（延べ）>

	心電図・心エコー勉強会	医学統計勉強会
2007（平成19）	2,089	
2008（平成20）	1,785	
2009（平成21）	2,227	
2010（平成22）	1,160	
2011（平成23）	1,214	
2012（平成24）	1,675	
2013（平成25）	1,527	1,239
2014（平成26）	1,556	1,068
2015（平成27）	1,633	925
2016（平成28）	1,305	693
2017（平成29）	1,212	638
2018（平成30）	1,014	563
2019（平成31）	947	638
合 計	19,344	5,764

## IV. 診療実績

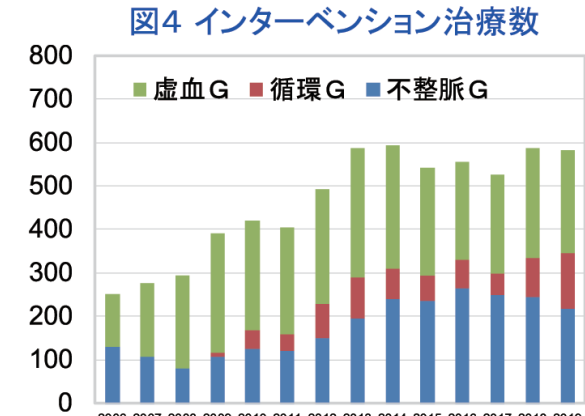
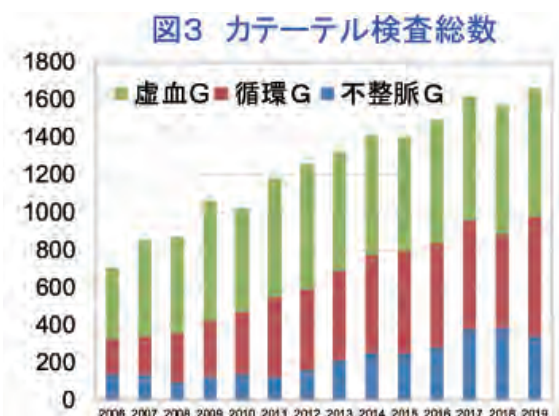
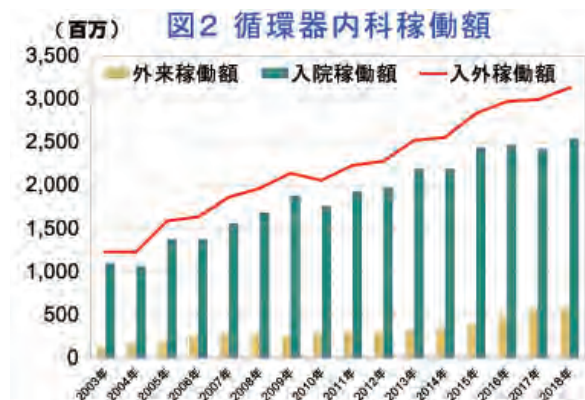




## 診療実績のまとめ

下川教室 15 年間の診療実績のまとめをご報告します。当科は、この 15 年間で診療を充実させるために多くのことに取り組んできました。「病診連携ネットワーク」を構築し、「大学病院循環器センター」を心臓血管外科とともに立ち上げ、地域の病院・診療所の先生方からスムーズなご紹介を頂くことができるようにしました。高度救急救命センターへは立ち上げ時より当科から教室員を派遣し、大学病院の救急医療にも貢献してきました。その結果、この 15 年間で、入院患者数は約 3 倍、外来新患者数は約 2.5 倍（図1）、医業収益は約 3 倍（図2）に増加しました。虚血グループは、虚血性心疾患に対し、年間 200 例以上の冠動脈インターベンション施行に加え、FFR/IMR などの冠循環機能評価や冠攣縮誘発試験を行い、また微小循環障害も含めた総合的な診断・治療に力を入れてきました。2014 年より経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVI）も開始し、順調に症例数は増えています。循環グループは心不全・心筋症・肺高血圧症など幅広い疾患を担当し、特に重症心不全は心臓血管外科、肺高血圧症は呼吸器外科と共に移植医療にも取り組んできました。2009 年から開始しました慢性血栓塞栓性肺高血圧（CTEPH）に対するバルーン肺動脈形成術（BPA）では、本邦でも数少ない BPA 指導施設に認定されています。新たに心房中隔欠損症に対するカテーテル閉鎖術も取り入れ、診療の幅が益々広がっています。不整脈グループは、年間 200 例以上のアブレーションを中心に、ICD や CRT-D などのデバイス治療にも力を入れてきました。皮下植え込み型 ICD・リードレスペースメーカーなど新たなデバイスも加わり、レーザーを用いたリード抜去では東北地方でも数少ない実施施設になっています。以上より、2019 年（1～12 月）の当科の心臓カテーテル検査・治療の総数は 1,658 件と過去最高の件数であり、この 15 年間でカテーテル検査総数は約 2.5 倍（図3）、カテーテル治療総数は約 2 倍（図4）に増加しました。

（文責：杉村宏一郎）



## 1. 虚血グループ

虚血グループは狭心症・心筋梗塞といった虚血性心疾患を対象に心臓カテーテル検査・冠動脈インターベンション治療を精力的に行ってきました。今回下川教授が就任されてからの当グループの診療実績の経時変化を以下にまとめてみました。

下川教授が就任される直前の2004年における当グループで施行したカテーテル検査総数は169例、冠動脈インターベンション施行数はわずか83例でした。2005年に下川教授が就任され、臨床業績の向上と骨太で良質な臨床研究の実施を掲げられました。同時に24時間体制で急患紹介の窓口となる「ハートホットライン」を開設したり、教室季刊誌「HEART」の発行などによる関連病院や一般市中病院との連携の強化のおかげで、当グループ紹介患者も大きく増加しました。それとともに当グループで行う検査治療件数は右肩上がりに増加し、2018年にはカテーテル検査総数は685例、冠動脈インターベンション施行数は213例となっております（2005年から2018年までの最高件数は、カテーテル検査総数2018年685件、冠動脈インターベンション施行数2013年297件）。

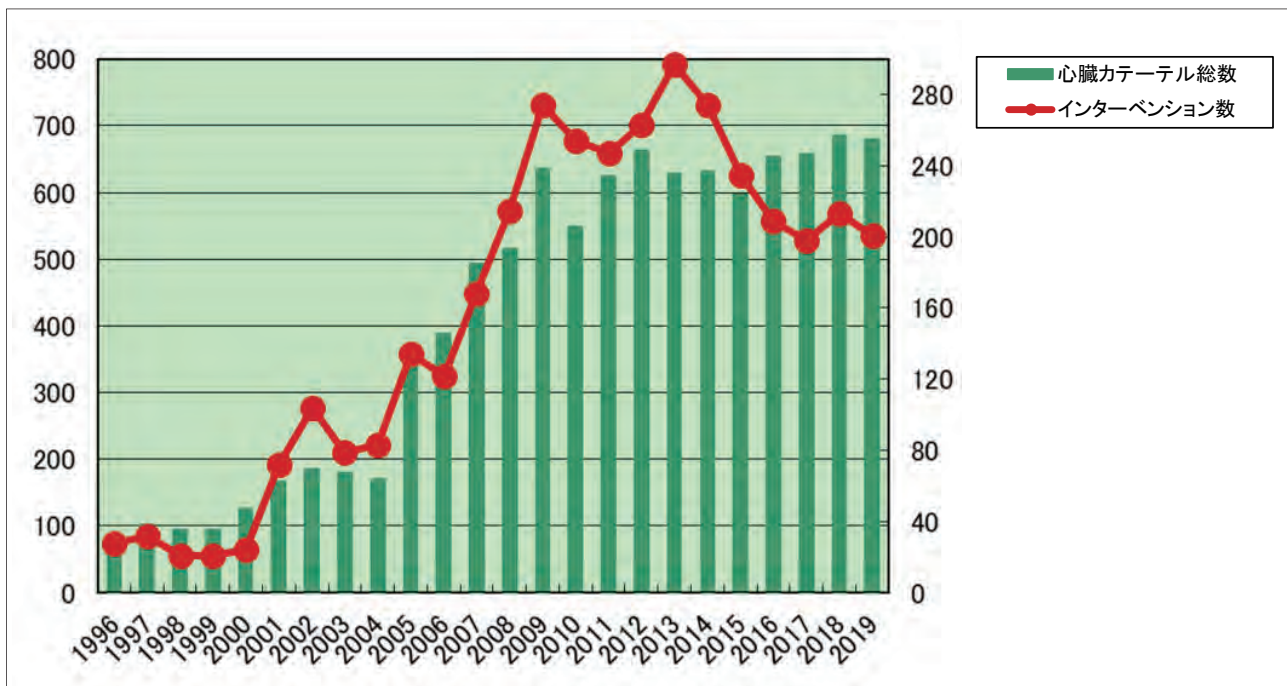
また、下川教授が大切にされておられる「目に見えないものの大切さ」を実践するために、当グループでは冠動脈疾患における機能的評価に力を入れております。近年FAME試験等でその有用性が証明されたプレッシャーワイヤーを用いた器質的冠狭窄病変の機能的評価法である冠血流予備量比（FFR）やiFR測定を近年は年間200例以上に対して施行しており、冠狭窄病変が虚血を引き起こすか否かをしっかりと評価し不必要なPCIを行わないように留意しております。また、当グループでは日本人に多い冠攣縮性狭心症の診断・治療にも力を入れており、冠攣縮性狭心症が疑われる症例には誘発試験を積極的に施行しております。下川教授が就任された頃には年に数例であったアセチルコリン負荷試験も年を追うごとに増加し、2012年には年間100例を超え、その後はコンスタントに年間100例以上に対してアセチルコリン負荷試験を施行しております。特に微小血管型冠攣縮性狭心症の可能性も考え、心筋内の乳酸産生を検討するために冠静脈洞採血も併せて行っていき、最近では熱センサー付プレッシャーワイヤーを使用してCFRやIMRといった微小冠動脈の拡張機能も併せて評価しております。それらの臨床データを用いて下川教授の指導の下、論文作成を行い、Eur Heart JやJ Am Coll Cardiolといった一流誌に論文掲載を行うことができました。また、冠動脈や心筋に器質的な異常が認められない院外心停止例に対しては冠攣縮誘発（アセチルコリン負荷試験）・心室細動誘発（電気生理学的検査）の両者を施行し、致命的な不整脈発生のメカニズム解明に努めるとともに、再発防止の治療を行っております。今後も下川教授に指導いただいた「目に見えないものの大切さ」を大事にする意識を持って臨床現場に臨みたいと考えております。

また、当グループが中心となり、心臓外科、麻酔科の先生方と一緒にハートチームを組織して重症大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVI）を施行しております。東北大学病院では2014年5月からこれまで累計約150例にTAVIを施行し、良好な成績を得ております。最後に、下川教授は当科に着任されてから独自の先進的な医療を次々に考案され、それらの開発をすさまじいパワーで実践されてきました。まず、我々は低出力体外衝撃波を用いた非侵襲性の血管新生療法（「低出力体外衝撃波治療」）を継続して施行してきました。狭心症に対する低出力体外衝撃波治療については2010年7月に厚生労働省の「先進医療」に承認されて以来、関西や九州からもたくさんの患者さんが治療に来られました。今後これまでの実績を踏まえて保険償還申請を視野に入れております。さらに、新世代の低侵襲性治療として、当科が新たに開発した低出

カパルス波超音波治療は、バイパス術や冠動脈インターベンションが困難な重症狭心症症例を対象として全国 10 施設で治験を実施しております。重ねて、近年アルツハイマー病に代表される認知症においても脳循環障害が重要な成因であることが報告されました。下川教授は低出力パルス波超音波を応用することで血液脳関門の影響を受けることなく、自己修復能力を活性化して治療効果が期待できる画期的な低侵襲性治療法を開発されました。これらの治療は世界の今後の循環器・脳疾患領域における医療を大きく変革するだけのインパクトがあるものと確信しております。

(文責 高橋 潤)

虚血グループ心臓カテーテル検査数・インターベンション数の推移



## 2. 循環グループ

循環グループは、虚血グループが虚血性心疾患、不整脈グループが不整脈疾患を中心に診ていることから、それ以外の心筋症・肺高血圧症・重症心不全・心膜疾患などを対象疾患に診療してまいりました。循環器内科病棟の入院患者では、当グループの担当患者が最も多く、時には30人を超える時期もあります。また、病態が複雑または重症であるが故、入院が長期にわたることもあります。では15年の下川教室における当グループの歩みを簡単ですがまとめます。

まずカテーテルに関して、当グループの伝統である血行動態を重視して評価を行っています。令和1年は、総カテーテル件数639件と飛躍的に増加し、この15年で総件数は3倍以上に増えました。以前より難治性疾患である肺高血圧症の診療に力を入れてきましたが、年々紹介件数は増加しており、累積診断患者数も1200名を超えました。肺高血圧症の治療はこの15年で飛躍的に進歩したといえます。フローランだけでなく、トレプロストステニル持続点滴療法や皮下注等が導入され、また、エンドセリン受容体拮抗薬・PDE5阻害薬などの内服薬を加えた初期併用療法の有効性が示されつつあります。肺高血圧治療は近年ますます進歩、そして複雑化してきていますが、積極的治療により長期予後改善を目指すことも可能となりました。2009年から開始しましたバルーン肺動脈形成術(BPA)は、令和1年度は127件を行い、総セッション数も600件を超えました。このBPAの長期成績の結果をまとめをEuropean Heart Journalへ報告しました(Eur Heart J. 2017;38:3152-3159.)。また、肺循環学会で行われた1200症例の肺高血圧症に関する全国レジストリーの結果を東北大学が中心となり英文誌へ報告しております(Int J Cardiol. 2020;300:228-235.)。

心不全の分野では、心臓移植施設ということもあり、重症心不全患者の診療へ力を入れてきました。心臓血管外科と協力し、VADそして移植も視野に入れた診療を行っています。心筋症に関しては、この15年で心臓MRI、PETなど画像診断が目覚ましく進歩しました。放射線診断科と協力しながら診断技術の向上に努めています。心筋生検は年間100例を超える症例数です。希少疾患であるFabry病の診断に至った症例数は20例を超え、酵素補充療法の経験数も東北一とあってよいと思います。ATTR型アミロイドーシスに関しましては新たな治療薬も開発され、当院でもその治療を開始しています。慢性心不全においては、近年、多職種による総括的なケアの重要性も明らかになってきており、当科ではハートチームとして治療方針を検討し、個々の症例に最適な治療を選択しています。

成人先天性心疾患に関しては、心臓血管外科、小児科と連携して専門外来での継続的follow-upを行ってきました。当院でのこれまでの症例データベースを作成し、その中からC型肝炎ウイルスの予後と心機能への影響に関して英文誌へ報告しています(Am J Cardiol. 2018;122:1965-1971.)。そして心房中隔欠損症に対する経皮的心房中隔欠損症閉鎖術を平成31年4月より開始し、すでに30例に施行しています。卵円孔を介する奇異性塞栓症に適応が拡大したことに伴いBrain-Heart Teamを立ち上げ、すでに3例に治療しています。

この15年で基礎研究の分野では、遺伝子解析を利用して新規肺高血圧治療標的分子の探索や肺高血圧症患者における有効性評価を可能とするコンパニオン診断薬の開発を進めており、次々と新知見が得られております(Circ Res. 2019 ;125:884-906. Circ Res. 2019 ;125:309-327. Circulation. 2018;138:600-623.)。また、肺高血圧患者や重症心不全患者由来の組織や血清および新たに導入されたハイスループット・スクリーニング(HTS)システムを用い、全く新しい治療薬開発を進めています。このように、「基礎研究の臨床応用による心血管病の新しい早期診断・予防・治療法の開発」をテーマとして、基礎研究グループと臨床研究グループが一丸となって、トランスレーショナルリサーチを推進しています。

(文責 杉村宏一郎)

### 3. 不整脈グループ

不整脈グループは、高周波カテーテルアブレーション治療を中心に、植え込み型除細動器の植え込み、重症心不全症例に対する心臓再同期療法、ブルガダ症候群を含めた特発性心室細動の診断・治療など、多岐にわたり高度先端治療を展開しています。

2015年の下川教授就任以後の経時的変化ですが、2004年は、カテーテルアブレーション63例、電気生理学的検査37例、植え込み型除細動器植え込み術20例、心臓再同期療法7例を施行いたしました。その後、24時間体制での迅速な急患紹介の窓口となる「ハートホットライン」の開設や、up to dateな医学情報を提供する、季刊誌「HEART」の発行などによる関連病院や市中病院との連携の強化もあり、2018年（昨年）には、カテーテルアブレーション238例、電気生理学的検査8例、植え込み型除細動器植え込み術40例、心臓再同期療法12例を施行と、アブレーション、植え込み型デバイス治療ともに飛躍的に症例数を伸ばしてきております。

現在、カテーテルアブレーションに関しては、最新の3種類のナビゲーションシステム（CARTO 3, EnSite NavX, Rhythmia）を導入しており、通常の上室性不整脈に加え、心筋梗塞、拡張型心筋症などの器質的心疾患、先天性心疾患に合併する複雑な上室性および心室性不整脈などの難易度の高いアブレーション治療にも対応しています。心房細動のカテーテルアブレーションについても、発作性心房細動はもとより、持続性心房細動症例や低心機能症例についても適応を見極めたうえで積極的に治療を行っております。再発症例（当院ならびに他院施行例を含む）に対しても、最新のマッピングシステムの使用ならびに詳細な電気生理学的見地による有効な治療を心がけており、良好な成績を収めております。

徐脈性不整脈に対するペースメーカー（リードレスペースメーカー含む）、および致死的心室性不整脈に対する**植え込み型除細動器**の植え込みによる心臓突然死に対する治療に加え、重症心不全症例に対する右室・左室の**両心室ペーシング治療（心臓再同期療法）**も積極的に行い、患者様のQOL改善に貢献しています。2016年から、本邦でも皮下植え込み型の植え込み型除細動器治療（S-ICD）が使用できるようになりましたが、当院においても、早期からS-ICDの導入に着手しており、現在では全国で有数のS-ICD症例数を誇っております。また、デバイスリード感染やリード断線に対するレーザーシースを用いたシステム抜去術も施行しており、宮城県内はもとより、東北地方各地、北関東地方からの症例にも対応しております。

また、日々の診療から臨床研究も行い、国内、海外の学会にて積極的に発表し、診療の質の向上に努めています。特筆すべきは、慢性心不全のレジストリー研究であるCHART-2 Studyにおける低心機能症例を疫学グループと共同で解析し、我が国の植え込み型除細動器の使用実情を検討した研究です（Satake H, Fukuda K, Sakata Y, Shimokawa H, et al. Circ J. 2015;）。本研究により我が国の植え込み型除細動器のunderuse、またイベント発症のリスク因子が明らかとなりました。現行の日本循環器学会による「不整脈非薬物治療ガイドライン」でも引用されており、そのインパクトの高さが示されております。

下川教授就任後、臨床と研究の両側面において、多大なご指導をいただき、着実に臨床実績、学会発表ならびに論文発表の増加を来して参りました。今後も東北地方の不整脈臨床、研究を牽引していくことはもとより、日本全国、世界に情報を発信すべくグループ一同努力していきたいと考えております。

（文責 中野 誠）

	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年
1. 延べ入院患者数	15,738名	17,653名	17,475名	20,014名	19,230名	20,411名
病床稼働率	92%	98%	97%	112%	107%	114%
平均在院日数	18.7日	18.2日	18.4日	17.8日	16.7日	15.8日
2. 新患入院患者数	810名	918名	912名	1058名	1094名	1228名
3. 延べ外来患者数	16,419名	16,400名	16,237名	16,508名	16,341名	16,839名
4. 新患外来患者数	424名	620名	565名	736名	575名	624名
5. 心カテ総数	710例	860例	870例	1016例	1018例	1181例
6. 心カテーテル治療総数	262例	292例	314例	390例	421例	405例
7. PCI 症例数	122例	168例	215例	274例	252例	247例
初期成功率（慢性完全閉塞例含む）	95%	94%	94%	95%	97%	98%
バルーン冠動脈形成術	25例	31例	17例	30例	21例	37例
ステント	102例	135例	181例	229例	199例	206例
薬物溶出性ステント数	55例	45例	96例	146例	142例	156例
金属ステント数	47例	90例	85例	83例	57例	50例
冠動脈血管内超音波（IVUS）使用例	118例	169例	172例	230例	247例	237例
8. 緊急冠動脈造影検査	46例	89例	79例	79例	61例	60例
緊急PCI数	29例	52例	45例	54例	37例	34例
9. 肺動脈バルーン形成術	-	-	-	8	42	38
10. 冠攣縮薬物誘発試験	23例	64例	42例	70例	55例	63例
11. EPS/ アブレーション	11/130例	24/108例	18/79例	15/108例	15/125例	15/120例
アブレーション成功率	95%	95%	93%	95%	93%	94%
CARTO/Ensite/Rhythmia 使用例	72/0/0例	57/7/0例	35/14/0例	43/16/0例	51/17/0例	69/25/0例
12. 植込型除細動器 (ICD)	28例	28例	25例	33例	31例	26例
13. 両心室ペーシング (CRT) 治療	11例	16例	24例	29例	28例	25例
14. ペースメーカー植え込み	1例	22例	27例	21例	33例	46例
15. 下大静脈フィルター	10例	16例	20例	9例	8例	11例
16. 心筋生検	35例	42例	73例	92例	68例	125例
17. 心エコー	2883	2855	3968	4813	4819	6290
18. 経食道心エコー	85	65	41	62	77	89
19. 運動負荷試験（CPX 含む）	191例	259例	230例	168例	155例	151例
20. 心臓核医学検査	967例	1040例	412例	343例	324例	621例
21. 心臓・冠動脈CT			137例	168例	160例	190例
22. 心臓MRI	156例	185例	258例	298例	224例	189例
23. 心臓PET	87例	43例	72例	73例	72例	60例

2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
19,016	18,429	18,461	18,205	19,441	18,017	18,329	18,757
98%	95%	96%	94%	100%	93%	95%	97%
13.8日	13.2日	12.7	12.1	12.3	11.6	11	11
1,280名	1313名	1,365	1,407	1,482	1,432	1,524	1,570
18,417名	19149名	19,965	20,413	22,024	23,602	24,999	25,332
694名	679名	632	658	660	709	762	724
1254	1319	1,405	1,405	1,492	1,434	1,442	2121
500	587	584	597	561	535	593	833
263例	297	274	235	209	198	213	201
98%	98%	98%	98%	98%	99%	99%	99%
29例	31	49	46	33	22	22	17
193例	221	227	188	186	174	188	181
171例	187	201	176	165	155	168	175
23例	35	26	12	21	19	19	6
217例	267	283	283	200	196	211	197
66例	79	64	73	73	68	85	76
42例	61	44	34	25	29	49	50
78	95	70	58	66	50	90	127
112例	109	103	124	112	104	125	85
12/150例	17/195例	11/240例	14/236例	265/16例	13/249	14/244	5/218
96%	95%	94%	96%	96%	96%	97%	96%
83/40/0例	116/36/0例	95/70/0例	127/55/0例	178/70/0例	187/33/26例	182/41/22	176 /21/23
41例	47例	30	49	54	45	60	55
27例	37例	24	33	35	36	19	30
44例	49例	32	42	48	40	50	32
8例	4例	13	1	2	1	3	4
101例	136例	107	132	104	166	99	109
5441	3893	3,903	4,191	4,345	4,675	4,955	5,044
123	120	178	191	213	238	245	250
187	158	154	139	297	428	373	263
437	484	455	278	627	554	330	352
424	267	381	561	437	650	630	379
239	291	288	514	373	483	522	427
99	111	133	219	146	140	85	75

## 病棟での活動

### 1. 診療者会議（毎月第1月曜日午後6時～）

出席者：教授、准教授・外来医長、医局長、CCU 主任、虚血 G 主任、循環 G 主任、不整脈 G 主任、病棟医長、ベッド係、西 9 階師長、東 9 階師長、血管撮影室師長、外来師長  
協議内容：年 12 回開催、病棟の診療活動の改善など

### 2. 入院患者さんとの懇談会（毎月第1月曜日午後6時半～）

出席者：教授、病棟医長、神西 9 階師長

内 容：入院患者さんからの病気に対する質問に答えるとともに、病棟の診療業務の改善について双方向の話合いを持つ

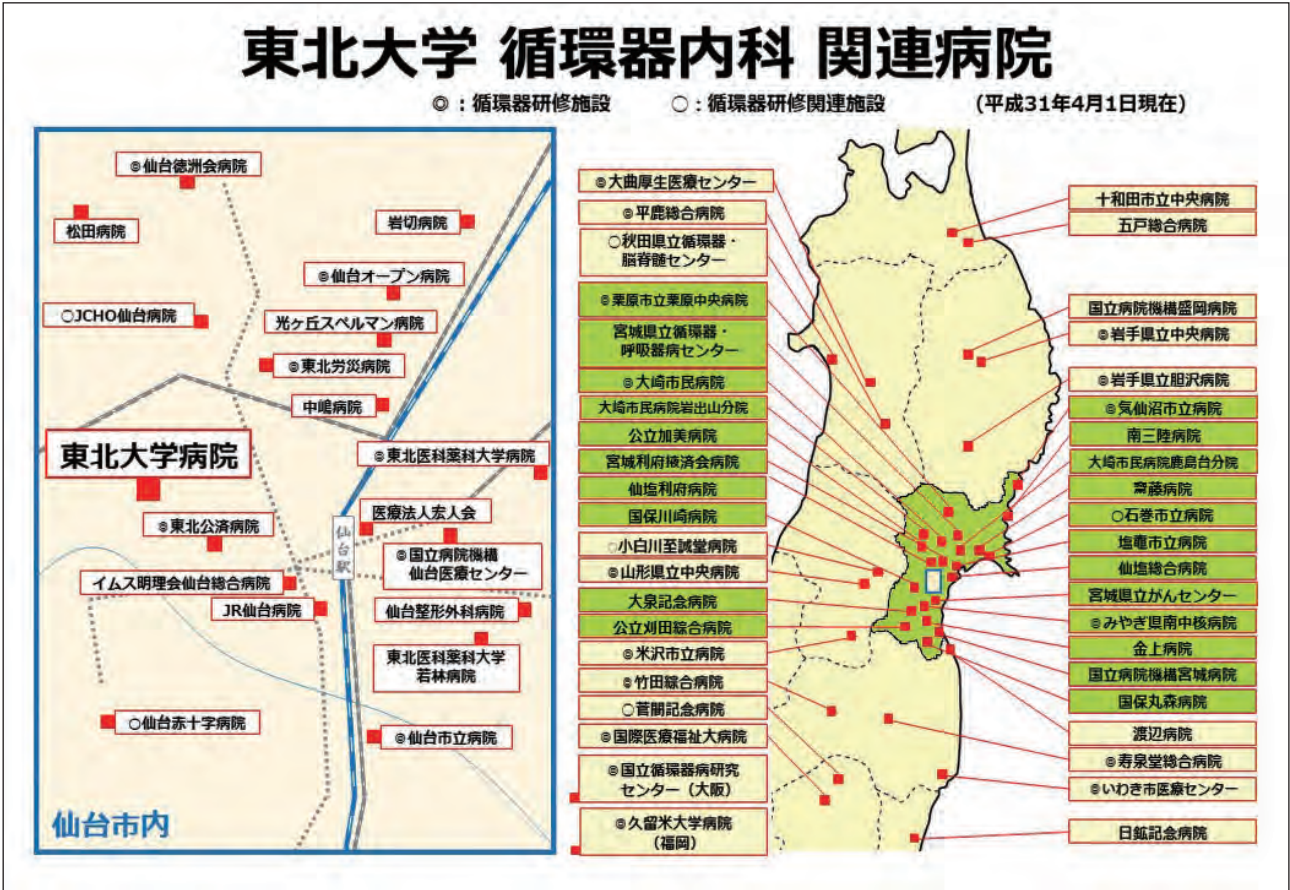
その他、教室運営会議、スタッフミーティング等を毎月開催



## V. 地域医療



1. 関連病院



(◎ : 循環器研修施設、○ : 循環器研修関連施設 / (五十音順)

青森県

- 五戸総合病院
- 十和田市立中央病院 ○

秋田県

- 大曲厚生医療センター ◎
- 平鹿総合病院 ◎
- 秋田県立循環器・脳脊髄センター ○

岩手県

- 岩手県立胆沢病院 ◎
- 岩手県立中央病院 ◎
- 国立病院機構盛岡医療センター

宮城県、仙台市以外

- 石巻市立病院 ○
- 大泉記念病院
- 大崎市民病院 ◎
- 大崎市民病院岩出山分院

- 大崎市民病院鹿島台分院
- 金上病院
- 栗原市立栗原中央病院 ◎
- 気仙沼市立病院 ◎
- 公立刈田総合病院
- 公立加美病院
- 国保川崎病院
- 国立病院機構宮城病院
- 齋藤病院
- 塩竈市立病院
- 仙塩総合病院
- 仙塩利府病院
- 丸森病院
- 南三陸病院
- みやぎ県南中核病院 ◎
- 宮城県立がんセンター
- 宮城県立循環器・呼吸器病センター
- 利府掖済会病院

## 宮城県、仙台市

医療法人宏人会  
イムス明理会仙台総合病院  
岩切病院  
JR 仙台病院  
JCHO 仙台病院 ○  
仙台医療センター ◎  
仙台オープン病院 ◎  
仙台市立病院 ◎  
仙台整形外科病院  
仙台赤十字病院 ○  
仙台徳洲会病院 ◎  
東北公済病院 ◎  
東北医科薬科大学病院（本院）◎  
東北医科薬科大学若林病院  
東北労災病院 ◎  
中嶋病院  
光ヶ丘スペルマン病院  
松田病院

## 山形県

小白川至誠堂病院 ○  
山形県立中央病院 ◎  
米沢市立病院 ◎

## 福島県

寿泉堂総合病院 ◎  
いわき市医療センター ◎  
竹田総合病院 ◎  
渡辺病院  
茨城県  
日鉾記念病院

## 栃木県

国際医療福祉大学病院 ◎  
菅間記念病院 ○

## 大阪府

国立循環器病研究センター ◎

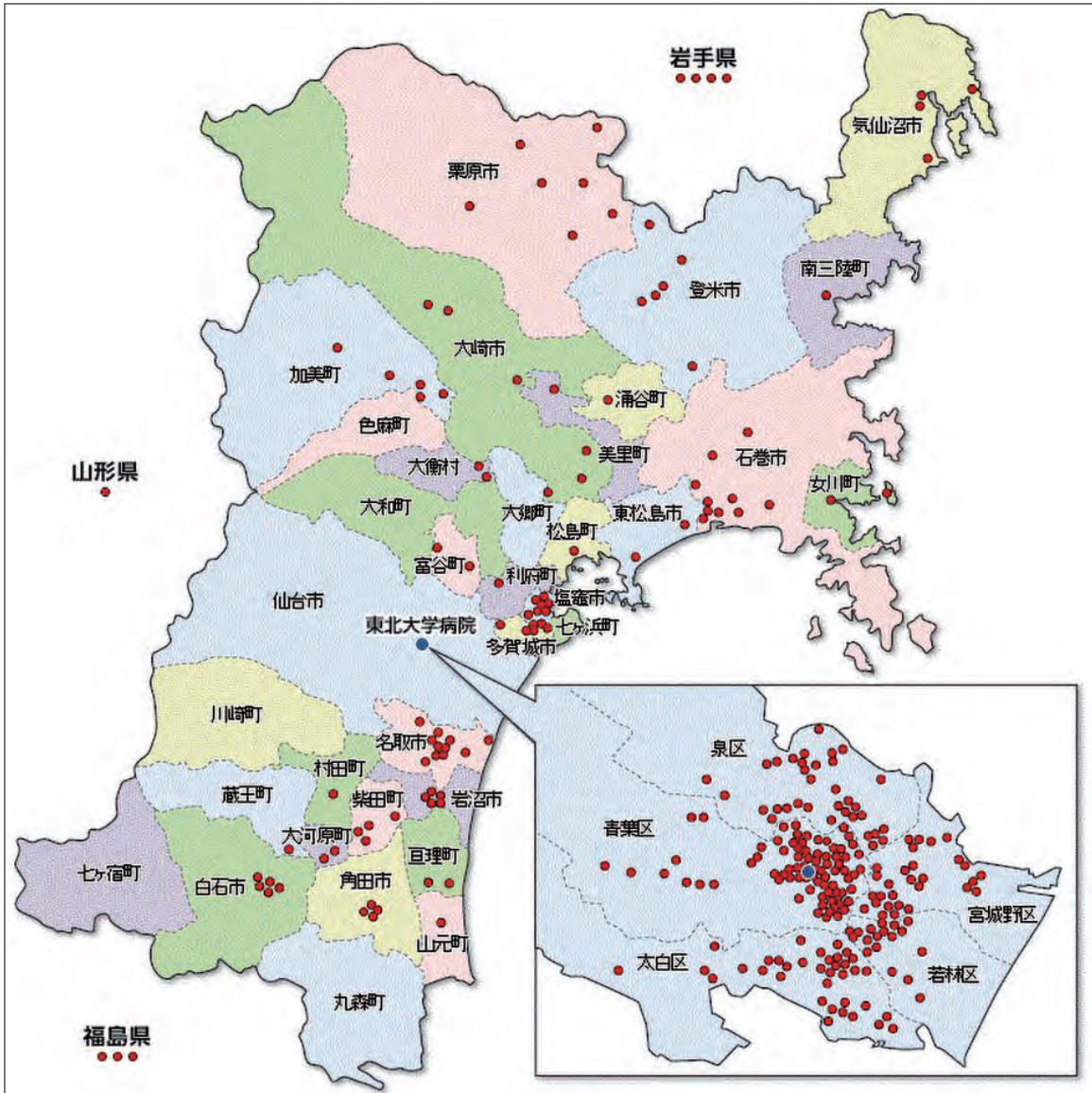
## 福岡県

久留米大学病院 ◎

### （在職中に追加になった関連病院）

- ・国立循環器病研究センター（安田 聡：副院長就任）
- ・久留米大学病院（福本義弘：教授就任）
- ・国際医療福祉大学病院（柴 信行：教授就任）
- ・東北医科薬科大学病院（小丸達也：教授就任）
- ・県立循環器・呼吸器病センター（他病院の撤退）
- ・気仙沼市立病院（同上）
- ・宮城県立がんセンター（宮城県からの依頼）
- ・山形県立中央病院（山形県からの依頼）
- ・渡辺病院（相馬市）（震災復興支援）
- ・秋田県立循環器・脳脊髄センター（秋田県からの依頼）
- ・大曲厚生医療センター（秋田県厚生連からの依頼）

## 2. 病診連携ネットワーク



### 参加診療所

仙台市（青葉区 82、泉区 34、太白区 37、宮城野区 28、若林区 18）

宮城県（仙北地区 64、仙南地区 34）

他県（岩手4、山形1、福島3）

合計 305 診療所

### 循環器内科ホットライン（ハートホットライン）

東北大学病院循環器内科では、平成21年に1月に緊急で対応が必要な患者様をご紹介頂くための急患紹介専用ダイヤル「ハート・ホットライン」を設置いたしました。

緊急処置・緊急入院の必要な循環器疾患の患者様に365日24時間いつでも対応させていただくために開設したもので、担当医師が常時、携帯電話を所持し医療機関からの要請にお応えするものです。緊急心臓カテーテル検査、冠動脈インターベンションを始め、循環器専門医師が対応いたします。

循環器内科急患ホットライン 365日24時間対応致します！ 080-28011810（ニイハオいいハート）

## 3. 公開講座

地域貢献：日本医師会認定「東北大学病院循環器生涯教育講座」10回／年（公開）

《受講者数》 H19～H30: 合計129回開講、延べ7547名

年度	回数	参加者数
平成19年度	10回	864人
平成20年度	10回	639人
平成21年度	10回	639人
平成22年度	10回	731人
平成23年度	10回	703人
平成24年度	10回	674人
平成25年度	10回	621人
平成26年度	10回	593人
平成27年度	10回	593人
平成28年度	10回	471人
平成29年度	10回	385人
平成30年度	10回	341人
平成31年・令和元年度	9回	294人
合計	129回	7,548人

## 4. 東日本大震災における活動

わが国は、世界に誇る美しい自然と四季を有しているが、それは、地勢学的な位置関係によるところが大きい。ユーラシア大陸の東端に位置し、日本海溝をはさんで太平洋と向き合う火山国であるわが国は、美しい自然や四季と引き替えに、古来、多くの自然災害を経験し、また、それを乗り越えてきた歴史を有する。わが国の長い歴史の中で、地震・津波・台風・火山の爆発・洪水など、多くの自然災害が発生し、その度に日本人はそれに耐え、それを克服し、そして将来再び起こりうる災害に備えてきた。この長い自然災害の経験が無常観をはじめとする日本人の人生観や世界観にも大きな影響を与えてきた面がある。

2011年3月11日午後2時46分、宮城県沖を震源とするマグニチュード9.0の大地震が発生し、その直後に発生した大津波が東北地方を中心とする東日本の沿岸を襲い、甚大な人的・物的被害を惹起した。また、この東日本大震災は、東京電力福島第1原子力発電所の事故を惹起し、広域にわたる放射能汚染を引き起した。東日本大震災は寒冷な時期に発生したこと、沿岸地域を中心に多くの住民が津波で家を失い避難所・仮設住宅での避難生活を余儀なくされたこと、東北地方を中心とした東日本の広域な地域のライフラインが機能停止に陥ったことなど、精神的・肉体的ストレスにより住民の健康状態にも甚大な影響を与えた。被災地域の中心となった東北大学病院は、他の医療機関や行政・医師会などと連携して、全力で災害医療に携わり、我々は循環器災害医療に携わり、多くの得難い経験をした。

下記に震災発災から2週間に下川教授の指揮のもとに当科が行った主な活動を記す。

### <当科で行った地域医療支援活動>

- 石巻赤十字病院、気仙沼市立病院への医師派遣
- 急性期トリアージに対応するための大学院生のER配置
- 避難所における下肢静脈血栓症・肺動脈血栓塞栓症発症予防パンフレットの作成と配布
- 齋藤病院、いわき共立病院への医師派遣と物資の輸送
- 大学病院の対策本部と連携して復旧の開始
- 一週間を過ぎる頃からは気仙沼地区・石巻地区・南三陸地区の後方支援病院として機能
- 大学病院に石巻地区・気仙沼地区から連日受入れる20～30名の搬送患者のうち4-5名/日の循環器患者の入院加療
- 関連病院支援体制の確立

また、大学内では下記のような活動を行った。

- <大学内での活動>震災直後に西9階ナースセンターに対策本部を設置(その後SGT室に移動)
- 震災当日は多くのスタッフが帰宅せずナースセンターに一泊
- その後も自宅が遠いスタッフは連泊、医局スタッフ・大学院生の安否確認
- 同門会・甲寅会(旧第一内科同窓会)会員の安否確認
- 炊き出しの開始

### <大震災発生後2週間の当科の診療内容>

3月11日(金)の大震災発生後2週間に当科では、被災地の基幹病院や避難所に多くの教室員を派遣し、災害救急医療に貢献した。加えて、東北大学病院では後方支援病院として以下のような診療を行った。

被災地から当科への入院患者 41名（大学病院全体 約250名）  
（うちヘリコプター搬送5名、救急車搬送26台、市内からの搬送10名）

病名の主な内訳

- 重症心不全：18名
- 重症肺炎：10名
- 脱水・衰弱：4名
- 重症肺塞栓症：3名（うちショック症例 2例）
- 狭心症：2例
- 腎不全：2例
- 急性心筋梗塞：1例

平均病床稼働率は約120%であった。

下川教授の卓越した指導力のもと、東日本大震災による大きな受難を医局全体で乗り越え、大きな成長につなげることができたと思われる。

また、下川教授は日本循環器学会を代表して、「災害時循環器疾患の予防・管理に関するガイドライン（2014）」を班長として刊行した（次ページ）。

（文責 高橋 潤）



東日本大震災発生3日目に西9階病棟SGT室に設置した医局対策本部における全体写真



日本循環器学会 / 日本高血圧学会 / 日本心臓病学会合同ガイドライン  
(2012-2013年度合同研究班報告)

## 2014年版 災害時循環器疾患の予防・管理に関するガイドライン

Guidelines for Disaster Medicine for Patients with Cardiovascular Diseases  
(JCS 2014/JSH 2014/JCC 2014)

### 合同研究班参加学会

日本循環器学会      日本高血圧学会      日本心臓病学会

### 班長

**下川 宏明**  
東北大学大学院医学系研究科  
循環器内科学  
(日本循環器学会)

**苅尾 七臣**  
自治医科大学内科学講座  
循環器内科学部門  
(日本高血圧学会)

**代田 浩之**  
順天堂大学医学部  
循環器内科学  
(日本心臓病学会)

### 班員

**青沼 和隆**  
筑波大学医学医療系  
循環器内科

**内山 真**  
日本大学医学部精神医学講座

**佐藤 敏子**  
自治医科大学附属病院  
臨床栄養部

**大門 雅夫**  
東京大学大学院医学系研究科  
循環器内科

**高山 守正**  
神原記念病院循環器内科

**竹石 恭知**  
福島県立医科大学医学部  
循環器・血液内科学講座

**内藤 博昭**  
国立循環器病研究センター

**中村 真潮**  
三重大学大学院医学研究科  
臨床心血管病解析学講座

**中村 元行**  
岩手医科大学医学部内科学講座  
心血管・腎・内分泌内科学分野

**西澤 匡史**  
公立南三陸診療所

**榛沢 和彦**  
新潟大学医学部呼吸循環外科

**平田 健一**  
神戸大学大学院医学研究科  
内科学講座 循環器内科学分野

**福本 義弘**  
久留米大学医学部  
心血管内科学

**星出 聡**  
自治医科大学内科学講座  
循環器内科学部門

**増山 理**  
兵庫医科大学循環器内科

**宮本 恵宏**  
国立循環器病研究センター  
予防医学・疫学情報部

**宗像 正徳**  
東北労災病院  
勤労者予防医療センター

**森澤 雄司**  
自治医科大学附属病院感染症科

**安田 聡**  
国立循環器病研究センター  
心臓血管内科学部門

**山科 章**  
東京医科大学  
第二内科 (循環器内科)

**渡辺 毅**  
福島県立医科大学医学部  
第三内科

### 協力員

**相原 恒一郎**  
順天堂大学医学部循環器内科学

**浅海 泰栄**  
国立循環器病研究センター  
心臓血管内科学部門

**伊藤 功治**  
東北労災病院薬剤部

**合田 亜希子**  
兵庫医科大学循環器内科

**小林 淳**  
福島県立医科大学医学部  
循環器・血液内科学講座

**小山 文彦**  
東京労災病院  
勤労者メンタルヘルス  
研究センター

**新家 俊郎**  
神戸大学大学院医学研究科  
内科学講座 循環器内科学分野

**関口 幸夫**  
筑波大学医学医療系  
循環器内科

**高橋 潤**  
東北大学大学院医学系研究科  
循環器内科学

**橋本 貴尚**  
仙台市医療センター  
仙台オープン病院 薬剤部

**義久 精臣**  
福島県立医科大学医学部  
循環器・血液内科学講座

### 外部評価委員

**赤石 誠**  
北里研究所病院循環器内科

**伊藤 貞嘉**  
東北大学大学院医学系研究科  
腎・高血圧・内分泌学分野

**伊藤 宏**  
秋田大学大学院医学系研究科  
循環器内科学・呼吸器内科学

**今井 潤**  
東北大学大学院薬学系研究科  
臨床薬理学分野

**梅村 敏**  
横浜市立大学大学院医学研究科  
病態制御内科学

太田 祥一  
恵泉クリニック

小川 久雄  
熊本大学大学院生命科学研究部  
循環器内科学

木村 一雄  
横浜市立大学付属  
市民総合医療センター  
心臓血管センター

木村 玄次郎  
労働者健康福祉機構  
旭労災病院循環器科

倉林 正彦  
群馬大学大学院医学系研究科  
循環器病態内科学

島田 和幸  
新小山市市民病院

野々木 宏  
静岡県立総合病院


廣 高史  
日本大学医学部付属板橋病院  
循環器内科

(五十音順, 構成員の所属は 2014 年 6 月現在)

## 目次


I. 序文	5	2.5 不整脈	50
1. ガイドライン作成の背景および目的	5	2.6 クラッシュ症候群	52
2. ガイドライン作成の基本方針	6	3. 災害と血管病	
II. 総論	7	(発災時の予防および多発時の管理)	56
1. 災害と循環器疾患	7	3.1 脳卒中	56
2. 災害とストレス	9	3.2 高血圧	58
2.1 急性期・亜急性期	9	3.3 下肢深部静脈血栓症・肺塞栓症	60
2.2 慢性期	10	4. 災害と感染症	66
3. 災害と環境因子	11	5. 災害と精神疾患	69
3.1 避難所の環境	11	IV. 災害時循環器疾患の予防	72
3.2 食生活の変化	14	1. 災害に伴うストレスに対する介入	72
3.3 睡眠障害	18	1.1 急性期・亜急性期	72
3.4 薬剤の不足・内服薬の情報	21	1.2 慢性期	73
付録 災害時の健康被害調査	27	2. 医療従事者・医療機関の確保	73
III. 災害時循環器疾患の管理	30	3. 薬剤データの保存・薬剤の備蓄	77
1. 被災者への対応	30	4. 在宅医療を受けている患者への対応	80
1.1 心血管リスク評価	30	5. 災害発生時の栄養管理	82
1.2 災害時診療	35	6. 感染対策	85
2. 災害と心血管病		7. メンタルヘルスと心血管病予防	87
(発災急性期の予防および多発時の管理)	40	8. 災害に強い医療システムの構築に向けて	90
2.1 心不全	40	付表	95
2.2 急性冠症候群	42	文献	98
2.3 突然死	45		(無断転載を禁ずる)
2.4 たこつぼ型心筋症	47		

## 5. HEART【創刊号～55号】



Department of Cardiovascular  
Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY**

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【創刊号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成 18 年 8 月 9 日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/笹気出版印刷株式会社

## 教室広報誌「Heart」創刊に当たって

東北大学病院循環器内科 下川宏明

東北大学病院循環器内科の科長に就任して1年が経過いたしました。今後、仙台市・宮城県・東北地方の循環器医療の発展に貢献するために全力を尽くしたいと考えておりますので、どうぞ宜しくお願い申し上げます。この度、地域の先生方と当科とのコミュニケーションを図る目的で、教室の広報誌「Heart」を発刊することになりました。季刊誌として年に4回発行し、当科の案内や最新の医療情報の提供をさせていただき、また、先生方からのご意見やアドバイスをいただきたいと存じます。

当科は、私が就任いたしました診療グループの再編を行い、疾患別に「虚血グループ」「循環グループ」「不整脈グループ」の3診療グループ体制にし、心不全は症例に応じて全グループが担当する診療体制にしました。この再編で、大学病院におけるより高度の専門診療が可能になり、基礎・臨床の研究面でも分かりやすい体制になりました。

「虚血グループ」は狭心症・心筋梗塞等の虚血性心疾患を担当し、冠動脈インターベンションを始めとした最新の診療を行っています。また、冠動脈インターベンションや冠動脈バイパス手術もできない重症虚血性心臓病に対しては、私が開発してきました低出力体外衝撃波を用いた非侵襲性血管新生療法を行っています。お困りの症例があり

ましたら、是非ご紹介下さい（詳細は当科のHPをご覧ください）。「循環グループ」は、肺高血圧や心筋症を担当しております。東北大学が関東以北では唯一の肺移植認定施設になっているところから、当科には東北・北関東各地から重症の肺高血圧症の患者様が多数紹介されてきており診療に当たっております。「不整脈グループ」は、東北各地から紹介されてくる心房細動や心室頻拍などの難しい症例のablation治療に当たっている他、重症心不全に対する両心室ペースメーキング（CRT）、植え込み型除細動器（ICD）による治療等も行っています。今後、全ての診療グループの更なるレベルアップを図り、東北地方に加え、全国からも頼りにされる最先端治療を行う大学病院の循環器内科を目指していきたいと考えております。

循環器疾患の急患には現在でも24時間体制で対応しておりますが、本年10月からは大学病院の高度救命救急センターがオープンし、さらに充実した救急医療体制になります。急患には24時間365日対応させていただきますので、宜しくお願いいたします。

ご意見・ご質問・ご要望がありましたら、当科にいつでもご連絡下さい（下記の連絡先をご参照下さい）。今後お届けいたします「Heart」にどうぞ期待下さい。宜しくお願い申し上げます。



## 循環器内科の診療体制

科長：下川宏明（教授）  
副科長（医局長）：加賀谷 豊（助教授）  
外来医長：小丸達也（講師）  
病棟医長：柴 信行（院内講師）  
CCU 主任：安田 聡（助手）

## 1. 入院診療

診療グループ別に専門性を生かして行っています。

## 虚血グループ：責任者 高橋 潤（助手）

急性心筋梗塞、不安定狭心症などの急性冠症候群をはじめとした冠動脈疾患を対象としています。インターベンション治療を積極的に行うと同時に、PCIやCABGの適応を外れた重症の冠動脈疾患の患者様への非侵襲性の体外衝撃波治療を最近開始しました。

## 循環グループ：責任者 福本義弘（助手）

重症肺高血圧症患者への最新の薬物療法や急性および慢性肺血栓塞栓症患者への先進的治療を行うとともに、弁膜症、心筋症、先天性心疾患の診断と治療など、幅広い心疾患に対応しております。

## 不整脈グループ：責任者 熊谷浩司（助手）

心房細動や心室頻拍、上室性頻拍に対するアブレーション治療や心室細動に対するICD植え込みなど、不整脈に対する非薬物的治療を積極的に行っております。その他重症心不全に対する再同期療法（CRT）の適用など新しい治療に取り組んでおります。

なお、心不全に関しては3グループがタイアップして診療に当たっております。

## 2. 外来診療

新患は月-金の毎日8時30分から11時まで受付します。再来は以下の通りです。（急患はこの限りではありません）。

虚血グループ：水、木  
不整脈グループ：火、水（水曜は隔週）  
（木はカテーテル・アブレーション専門外来）  
循環グループ：木

## 3. 検査

心臓カテーテル検査  
虚血グループ：月、木  
循環グループ：水、金  
不整脈グループ：月、火、水  
電気生理検査・カテーテルアブレーション  
負荷心筋シンチグラフィ：月、水

## 東北大学循環器内科連絡先（直通）

医局：022-717-7153

FAX：022-717-7156

外来：022-717-7728

病棟：022-717-7786


患者様のご紹介、ご相談にご活用ください。

緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日

当直医が対応いたします。


本季刊紙「HEART」に関するご意見、ご質問は下記のメールアドレスにお寄せください。

kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp



Department of Cardiovascular  
Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY**

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第2号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成 18 年 11 月 8 日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/笹氣出版印刷株式会社

## 当科の救急体制について

東北大学病院循環器内科 下川宏明

東北大学病院は、9月の**新東病棟**のオープンに続いて、10月には**高度救命救急センター**がオープンし、宮城県内はもとより東北地方の重症患者や救急患者に対応できる体制が整いました。そこで、本号では、当科の救急体制についてご紹介申し上げます。

当科は15名の教官(助手/病院特任助手以上)をはじめ、総勢約40名のスタッフで毎日の臨床業務に当たっています。このスタッフの中で、循環器指導医7名、循環器専門医13名がおります。診療グループを、虚血・循環・不整脈の3つのグループに分け、心不全は全ての診療グループが協力して診療する体制にしています。3つの診療グループとも、非常に高いレベルの診療を行っています。病床は、一般病床49床の他に、10床のCCU(冠動脈疾患集中治療部)を有しています。

循環器疾患で緊急性を要する代表的な疾患に、急性心筋梗塞・急性心不全・肺動脈血栓症・解離性大動脈瘤・重症不整脈などがあります。当科は、心臓血管外科や放射線部・救急部・集中治療部と連携し、これらの循環器救急疾患に対して、幅広い救急体制を整えています。

急性心筋梗塞に対しては、24時間体制で虚血グループが診療に当たり、夜間の冠動脈インターベンションにも迅速に対応しています。急性心不全・心原性ショックは、3つの診療グループが協力して診療に当たり、肺動脈血栓症は長年の経験がある循環グループが診療に当たっています。当科(院)は、心臓および肺移植の両方が行える全国3つの認定施設の一つです。他の2施設は西日本の大阪大学と国立循環器病センターであり、当科(院)は東日本の要の役割を担っています。解離性大動脈瘤は心臓血管外科と密接に協力して診療に当たっています。重症不整脈には経験豊富な不整脈グループが診療に当たっており、アブレーションをはじめとした先端治療を行っています。

10月からオープンした**高度救命救急センター**には、当科からもスタッフを派遣し、本院における救急部の活動に参加するとともに、救急外来からの循環器疾患患者の当科への移送・救急治療が円滑に行えるように努めています。

皆様におかれましては、胸痛をはじめ循環器疾患が疑われた救急患者はいつでもご紹介下さいますよう、お願い申し上げます。当科では、救急患者に対し、24時間、365日迅速かつ適切に対応いたしますので、どうぞ宜しくお願い申し上げます。



## 東北大学高度救命救急センター・オープン!

10月2日にオープンした**東北大学病院高度救命センター(以下本センター)**につきまして、皆様にご紹介します。

本センターは、**新東病棟1階全域(1600㎡)**を占めるセクションです。**写真1**は東北大学病院の全景ですが、相当の広さであることはご想像いただけるかと思えます。**重症初療ベッド**は2床あり、**写真2**のように十分なスペースが確保されています。センター内には、手術室(兼内視鏡室)、CT室(地下にMRI室)、外来エックス線撮影室が併設されています。入院ベッドも20床確保されており、うち4床はICU相当となっております。宮城県全域や東北各地からの救急患者の受け入れ、特に広範囲熱傷、急性薬物中毒、多発外傷、指肢切断等の重症例に対する高度医療を主な業務としています。

医師スタッフは16名で、循環器内科からも1名が派遣され、24時間体制で診療にあたっております。**急性冠症候群、重症不整脈、急性肺血栓症、急性大動脈解離、心原性ショック**などの循環器救急疾患は、センターでの

初期救命診療に引き続いて、循環器内科診療チームによりカテーテルインターベンションなどの専門治療が行われます。

もう一つの特徴は、新東病棟屋上の「ヘリポート」(地上17階)です(**写真3**)。緊急患者搬送、災害救助活動、移植臓器移送等に大いに寄与するものと思われます。皆様ご存じのように、**当科は心臓および肺移植の認定施設**です。ヘリコプター移送の最初のケースは、岩手医科大学附属循環器医療センターから搬送されてきた10代の拡張型心筋症患者で、重症心不全のため大動脈バルーンポンプによる循環補助が施された状態でヘリコプターにて搬送されました。盛岡市からの飛行時間は1時間弱で、その模様は一部民放の地域ニュースでも放映されました。

この度の本センター開設に伴い、救急医療というニーズに対応できる体制が充実いたしました。急患には24時間365日対応しておりますので、どうか宜しくお願いいたします。**センターへ救急患者の緊急搬送が必要な場合は022-717-7499までご連絡ください。**

(文責:安田 聡・助教授)



写真1



写真2



写真3



Department of Cardiovascular  
Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY**

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第3号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成 19 年 2 月 15 日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153、Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/笹氣出版印刷株式会社

### 循環器生涯教育講座のご案内

東北大学病院循環器内科 下川宏明

少し時間が経ちましたが、明けましておめでとうございます。本年もどうぞ宜しくお願い申し上げます。通算で第3号の教室広報誌「Heart」をお届けいたします。

私が当科に平成 17(2005)年 7 月に赴任しましてから約 1 年半が経過いたしました。この間、皆様の暖かいご支援をいただき、また、教室員全員の頑張りにより、臨床実績も徐々に上がってきました。さらに、昨年 10 月には、東北大学病院高度救命救急センターがオープンし、循環器系の救急患者も増加傾向にあります。

平成 19 年度（本年 4 月）より、毎月、「東北大学病院循環器生涯教育講座」（東北大学医師会主催）を始めることにいたしましたので、ご案内申し上げます。本公開講座の目的は、進歩の早い循環器診療の最新情報をお伝えするとともに、当科と地域の医療関係者の皆様との連携を図るためのものです。宮城県医師会・仙台市医師会の後援もいただき、毎回、日本医師会の生涯教育講座 5 単位が認定されます。本公開講座の概要は、次の通りです。

#### 「東北大学病院循環器生涯教育講座」

- ・日時：毎月 4 木曜日、午後 6 時 45 分～8 時 15 分
- ・場所：良陵会館
- ・対象：全ての医療関係者
- ・参加料：無料（軽食付き）
- ・年間スケジュール：8 月・12 月を除く合計 10 回
- ・後援：宮城県医師会、仙台市医師会  
（日本医師会生涯教育講座 5 単位を毎回認定）

年間スケジュールの詳細（テーマ・講師）は同封の参加登録申し込み用紙をご覧ください。参加を希望される方は、この参加登録用紙に必要事項をご記入後、ファックス・郵送・メールなどの方法で当科にご連絡下さい。なお、登録いただいても、毎回のご参加はご自由です。

最初の年になります平成 19 年度は教室の教官挙げて準備をし、皆様のご診察やお仕事に必ず役に立つ内容にしたいと思います（テキストも用意いたします）。

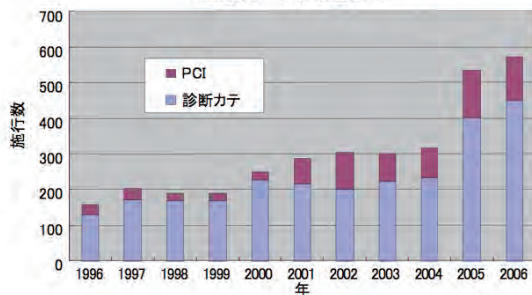
多くの皆様のご登録・ご参加を、心よりお待ちしております。



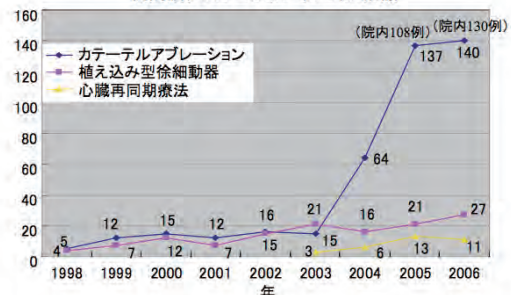
### 2006 年（1～12 月）の当科の臨床実績紹介

当科は、2001 年に旧第一内科から移行した後、年間入院患者数約 16,000、年間外来患者数約 17,000 で推移しています。図には示していませんが、患者さんの重症化と診療の高度化が進んでいることが当科の特徴です。皆様には、当科への患者様のご紹介をお願い申し上げる次第です。左図は**虚血グループ**および**循環グループ**による心臓カテーテル数と PCI 数を示しています。2005 年以降顕著な増加が見られ、PCI 数も増加してきています。今後、高度救命救急センターの開設に伴い急性心筋梗塞をはじめとした循環器疾患の救急患者を積極的に受け入れていきます。右図は**不整脈グループ**による診療実績で、高周波アブレーション・植込型除細動器・心臓再同期療法(CRT)を示しています。2005 年以降は高周波アブレーション治療数の顕著な増加が認められ、北関東以北では最も多い症例数を誇っています。CRT も総数で 33 例に達し、このうち除細動機能を有する CRT-D を 6 例に施行しました。本治療により心臓移植を回避しえた重症心不全症例も増加しており、当科では今後とも積極的に施行していく予定です。（文責：柴 信行・講師）

心臓カテーテル検査と PCI




高周波アブレーション・デバイス治療



**東北心不全協議会のホームページを公開しました！！**

CHART-2、SUPPORT の情報、登録はこちらから ↓

<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>





Department of Cardiovascular Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL**

# HEART

**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第4号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成19年5月22日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/奄美出版印刷株式会社

**当科の卒前・卒後教育について**

東北大学病院循環器内科 下川宏明

4月から平成19年度が始まり、当科にも若い人材が加わり、病棟も研究棟も活気が増えています。具体的には、医学系研究科大学院生として7名(日本人5名、中国人2名)が入局し、日本人大学院生は基礎研究を開始する前に各人の希望に応じて3-6ヶ月の病棟勤務を開始し、中国人大学院生2名は基礎研究を既に開始しています。これに、当科をホスト診療科として選んだ初期臨床研修医3名が研修中であり、加えて、高次修練として当科での実習を選んだ学部6年生が4月に6名、5月に3名、さらに三次修練として学部5年生が例年通り2週間おきに5-6名ずつ回ってきています。病棟は、これら4世代の若い人材で活気が増しており、病棟のスタッフも気持ち若返って頑張っているように見えます。

当科では、卒前・卒後教育にも全力で取り組んでいます。今年度から大学病院で研修を希望する初期臨床研修医が増え、ほぼ通年で当科の病棟に研修医が勤務することになりましたので、今年度からの新しい試みとして、この4世代から成る屋根瓦方式の研修チームを組織し、午前9時から当科の病棟スタッフ(虚血・不整脈・循環の各グループ)

による回診の前に、プレラウンドと称して午前8-9時の間に自分達だけで病棟の回診をさせています。また、この時間帯を含む午前中に、火曜日は私が、木曜日は加賀谷准教授と一緒にプレラウンドをして指導しています。この新方式は若い世代には大変好評で、明るい雰囲気の中で卒前・卒後の卒を越えて疾患について勉強ができ、効果的な共同実習・研修ができています。

また、当科では、4月から毎週木曜日に「心電図勉強会」をスタートさせており、7月までの間に初級から上級の内容まで計12回の勉強会を予定しています。毎回、4-6年の学部学生や研修医を中心に200名を超える参加者があり、大変熱心に勉強してもらっています。加えて、前のご案内しましたように、「東北大学病院循環器生涯教育講座」を毎月第4木曜日に開催しており、4月の第1回は、開業医・勤務医の先生を中心に、120名を超える参加者がありました。

医学・医療の進歩は日進月歩で、それに遅れないようにすることは大変重要です。しかし、その前提としての基本的な医療技術の習得や臨床医としての人的成長はもっと重要なものと考えています。

本学出身の学生や東北大学病院で研修を経験した若手医師が、十分な臨床力と臨床医としての人間力を身につけて、わが国の次世代の医学・医療を担い発展させてくれることを願っています。



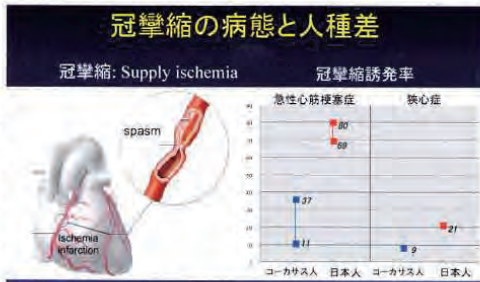
**「冠攣縮研究会」**

冠攣縮 (coronary spasm) は、突然の冠動脈内腔の狭小化により一過性に血流が低下し心筋虚血を引き起こす病態 (supply/primary ischemia) です (左図)。冠攣縮は、異型狭心症のみならず、その他の全ての種類の狭心症や急性心筋梗塞症、心臓性突然死などの虚血性心臓病全般の発症に重要な役割を果たしています。急性心筋梗塞後の患者を対象に同じプロトコールで冠攣縮誘発試験を実施した国際共同研究では、日本人では80%の陽性率であったのに対して、コーカサス人では37%と低率で、顕著な人種差も認められています (左図)。冠攣縮は日本人の虚血性心臓病の成因に極めて重要であると考えられることから、この病態に対する基礎的・臨床的見地から最先端の研究を行うことを目的に、昨年8月に「冠攣縮研究会」が発足し、東北大学 (下川教授)・熊本大学 (小川久雄教授) を中心に、全国55の第一線の施設にご参加いただいております (右図)。本研究会事務局は当科に設けられ、日本心臓財団より研究助成を受け運営されています。現在、以下の7つの研究テーマ毎に分科会にて活動を行っております: 1) 誘発試験・診断基準の標準化、2) 治療法の標準化・難治例に対する治療法提案、3) 後ろ向き集積による全国調査研究、4) 血管内超音波を用いた血管病変解析・冠動脈内心電図の応用、5) 前向き予後調査・レジストリ研究、6) SNP解析、7) 人種差に関する国際共同研究。


本年3月の日本循環器学会総会 (神戸市) では、下川教授と小川熊大教授により企画されました「冠攣縮性狭心症のトピックス」が開催され、会場が溢れるほど多くの参加者がありました。冠攣縮性狭心症の診断・治療への全国的な関心の高さと冠攣縮研究会への期待が感じられました。

本年度からは、冠攣縮性狭心症の前向きならびに後ろ向き観察研究のための症例登録システムが加わる予定です。この研究会で得られた知見は、今後、本広報誌Heartでも随時ご紹介させていただきますと思っています。当研究会のHP (<http://csa.cardiovascular-medicine.jp>) をご覧下さい。また、4月から、当科独自のHP (<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>) を立ち上げましたので、是非、ご覧下さい。

(文責: 安田 聡、准教授・冠攣縮研究会事務局)



**東北心不全協議会のホームページを公開しました！！**  
**CHART-2、SUPPORT の情報、登録はこちらから ↓**  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>





Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第5号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成19年8月24日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html  
印刷/笹気出版印刷株式会社

循環器EBM開発学寄附講座の開設

東北大学病院循環器内科 下川宏明

現在当科では、「Heart」第2-4号でお知らせいたしましたように、いくつかの大規模臨床疫学研究を行っております。具体的には、(1)日本人の慢性心不全の特徴と治療方針を明らかにする**CHART-2登録研究とSUPPORT試験**(第2号で紹介、東北地方の22施設が参加)、(2)メタボリックシンドロームの慢性心不全における意義を明らかにする**厚生労働省班研究**(第3号で紹介、全国の6施設が参加)、(3)日本人の虚血性心臓病の成因として極めて重要な冠攣縮に関する未解決の問題を検討していく**冠攣縮研究会**(第4号で紹介、全国55施設が参加)の3つの大規模臨床疫学研究を行っており、これ以外にも、今後いくつかの臨床研究を始める予定にしております。したがって、今後、当科には日本人の幅広い循環器疾患に関する多くのエビデンスが蓄積されていくこととなります。

わが国も本格的なEBM時代に入り、外国人において得られたEBMをそのまま日本人に当てはめるのではなく、日本人独自のエビデンスに基づき、日本人独自の診療指針を得ることが重要であるという考え方が医療関係者に広く行き渡るようになってきました。循環器領域においても、最近、いくつかのわが国発の大規模臨床試験の結果が報告され、わが国の循環器診療の指針に大きな影響を与えるようになってきました。

こうした背景を受けて、当科に「**循環器EBM開発学寄附講座**」を開設することいたしました。講座の運用に必要な寄附は本講座の趣旨に賛同していただいた複数の製薬企業からいただき、本年の10月1日から、5年間の予定で開設いたします。寄附講座の開設は、既に、教授会で最終承認され、講座の体制は、教授は私が兼任し、准教授1名、助教1名、研究補助員2名の体制で発足する予定です。

本講座において、日本人の幅広い循環器疾患に関する豊富なエビデンスが蓄積され、それに基づいて、日本人に適した診療指針が確立されていくことが期待されます。

本講座における知見は、適宜、このHeart誌でも紹介していきますので、どうぞ、ご期待下さい。また、当寄附講座は当科HPでもご案内いたしておりますので、どうぞご覧下さい。

得ることが重要であるという考え方が医療関係者に広く行き渡るようになってきました。循環器領域においても、最近、いくつかのわが国発の大規模臨床試験の結果が報告され、わが国の循環器診療の指針に大きな影響を与えるようになってきました。

こうした背景を受けて、当科に「**循環器EBM開発学寄附講座**」を開設することいたしました。講座の運用に必要な寄附は本講座の趣旨に賛同していただいた複数の製薬企業からいただき、本年の10月1日から、5年間の予定で開設いたします。寄附講座の開設は、既に、教授会で最終承認され、講座の体制は、教授は私が兼任し、准教授1名、助教1名、研究補助員2名の体制で発足する予定です。

本講座において、日本人の幅広い循環器疾患に関する豊富なエビデンスが蓄積され、それに基づいて、日本人に適した診療指針が確立されていくことが期待されます。

本講座における知見は、適宜、このHeart誌でも紹介していきますので、どうぞ、ご期待下さい。また、当寄附講座は当科HPでもご案内いたしておりますので、どうぞご覧下さい。



「肺血栓塞栓症を予防する」

本年7月に中越地方を襲った大地震は、大きな被害をもたらしました。現在も、多くの方々が避難所での生活を余儀なくされています。このような状況下において注意すべき疾患の一つに**肺血栓塞栓症**があります。3年前の2004年に起きた中越地震では、車中に避難宿泊中の被災者の方が肺塞栓症を発症し、死亡したケースもありました。長期間同じ姿勢を保った状態では、血流のうっ滞によって、特に下肢に血栓が生じやすい状態になっています。被災者の方々の他、長時間乗り物に乗る旅行者や入院中の方には、常に肺血栓塞栓症発症のリスクがあることを我々医療従事者は認識し、その予防に努める必要があります。

2004年4月の診療改訂によって、肺血栓塞栓症の予防管理料を算定できるようになり、肺血栓塞栓症の予防が病院全体の取り組みとなりました。逆に、これだけ認識されるようになった現在、入院中に肺塞栓症で死亡した場合、



(図)下大静脈フィルター。(左)回収型フィルター、(中)一時的フィルター、(右)回収型フィルターを留置した様子

(表)周術期の肺塞栓症リスクと予防法

リスクレベル	推奨予防法
低リスク	早期離床および積極的な運動
中リスク	弾性ストッキングあるいは間欠的空気圧迫法
高リスク	間欠的空気圧迫法あるいは低用量未分画ヘパリン
最高リスク	低用量未分画ヘパリン+間欠的空気圧迫法 or 低用量未分画ヘパリン+弾性ストッキング

もはや「偶発症」では済まされない状況にもなっています。実際、最近では、肺塞栓症によって死亡した場合の医療訴訟が増加しています。周術期の静脈血栓予防については、ガイドラインが制定されており、リスク別に推奨される予防方法が推奨されています(左表)。


深部静脈血栓症が存在する場合は、基本的にヘパリンなどの**抗凝固療法**を行います。周術期であれば、**下大静脈フィルター**を挿入することもあります(上図)。

また、実際に肺血栓塞栓症が疑われる場合は、**マルチスライスCT**が診断に有効です。肺動脈相にて肺血管内の血栓の有無を確認するとともに、遅延相にて下肢に静脈血栓が残存しているか否かもわかります。

当科では肺血栓塞栓症の診断・治療に関して多くの経験を有しています。個々の症例に関して、ご不明な点、お困りな点などありましたら、当科までご連絡下さい。

(文責: 縄田 淳, 助教)

東北心不全協議会のホームページを公開しました!!  
CHART-2、SUPPORT の情報、登録はこちらから↓  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>





東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第6号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成19年11月16日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html  
印刷/笹気出版印刷株式会社

高度救命救急センター開設1年目の当科実績のご報告

東北大学病院循環器内科 下川宏明

昨年10月1日に東北大学病院の**高度救命救急センター**が開設されて1年が経過しました。この間、当科からもスタッフ1名を同センターに出向させてセンターの診療活動に貢献するとともに、循環器疾患の救急患者の当科へのスムーズなバトンタッチを担当してきました（Heart第2号をご参照下さい）。

高度救命救急センターの開設1年間の実績は、東北大学病院HPの地域医療連携センター広報誌「With第6号」に詳しく報告されています。センター開設以後の救急車搬入患者は1950名/年で、開設前（救急部時代）の約1.3倍ですが、重症度は増加し、開設前の約3倍にあたる685名が入院となりました。入院患者の内訳は、内因性疾患47%、外傷22%、中毒18%、熱傷7%、心肺停止蘇生後6%とのこと（With第6号より）。

この高度救命救急センターの開設により、当科の救急

診療実績も伸びました。具体的には、センターを通じた救急患者として、急性心筋梗塞29例（開設前1年は7例）、心不全34例（32例）、肺塞栓8例（2例）、不整脈87例（51例）などで、合計275例（194例）の治療に当たりました。この結果、緊急心カテ数も72例（25例）、そのうち冠動脈インターベンション施行例も44例（20例）と増加しました。また、心不全や肺高血圧症の重症患者や登山中に発症した急性心筋梗塞患者がヘリコプターで搬送されて治療に当たったことも初めての経験でした。これらの結果は、当科の診療のみならず、教育や研究面にも好影響を及ぼしています。

上記のように、高度救命救急センター開設を機会に当科としてはさらに循環器疾患の救急医療に教員一丸となって対応していきたいと考えております。

胸痛をはじめ循環器疾患が疑われる救急患者は、**24時間・365日迅速に受け入れて適切な治療ができる体勢**にしておりますので、いつでもご連絡いただきますよう、宜しくお願い申し上げます。

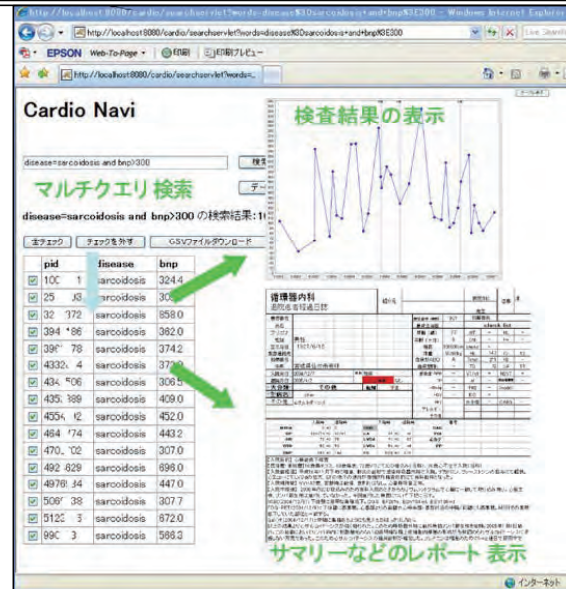


「当科データベースの作成」

「今年の心筋梗塞で左前下行枝病変は何件？」「EFが30%以下で腎機能が悪い患者さんたちの予後は？」「サルコイドーシスでBNP高値の症例は？」などの疑問が浮かび、色々な観点から症例を振り返る機会が多いと思います。時には突然降り掛かる上司のリクエストに応えなければならないというシチュエーションもあるでしょう。現在、当科では、**入院歴のある患者さんのデータベースを作成し、上記のような横断的検索を可能とするソフトを開発しています。**

世はIT（Information Technology）化の波に押され、政府のe-Japan宣言のもと電子カルテの導入も声高に叫ばれています。しかしながら、IT化で現場の仕事は楽になる実感はなく、かえって非効率な労働が増えた気がします。多くの情報が電子文書化されるにもかかわらず、検索ツールなどの利用法はあまり発達していないために、臨床医が日々必要としている情報はなかなか簡単には得ることができません。どの科も各臨床グループごと市販のデータベースソフトを自ら作成している現状です。東北大学病院でも電子カルテ導入に向けて動き出していますが、やはり検索を含め、本当に医師が満足できるシステムになるためにはまだまだ多くの時間と努力とコストを必要とします。

当科で開発中のソフトでは、患者さんの基本情報、臨床病名、採血検査・心臓カテーテル・超音波検査の結果、内服薬など多くの情報を一元化して保存し、様々な切り口で検索・集計できます。EBMの恩恵を受け、一般的な治療効果は理解していても、自らの施設が有しているデータを検証しなければ、本当に標準化された医療を与えているかは不明です。また大規模臨床試験のようなモデル化されたケースだけでなく、日常の臨床には様々なケースがあり、そのときに頼りになるのは日々培ってきたデータだと思います。自分たちの施設が自信を持ってやってきた経過をはっきり数値として実感し、患者さんたちに提示し、また臨床にフィードバックしていけることを目標としています。



昨今医療をとりまく現状は厳しく、分子（臨床業務）は増えながら分母（医者の数）は減り、当然一人頭の仕事量は増えています。データベースソフトにより効率よくデータを利用し、疲弊することなく日々臨床に研究マインドを持ち続けられるための一助となれば作成している者として最大の喜びです。

（文責：中山雅晴、講師）

東北心不全協議会のホームページを公開しました！！  
CHART-2、SUPPORT の情報、登録はこちらから↓  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>





東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第7号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成20年1月16日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html  
印刷/笹氣出版印刷株式会社

学術集会開催のご案内

東北大学病院循環器内科 下川宏明

皆様、明けましておめでとうございます。本年も、どうぞ、宜しくお願い申し上げます。

昨年2007年は、下記にご報告しておりますように、当科の臨床実績も増加して、臨床面だけではなく、教育・研究面でも良い結果が得られました。本年も、教職員一同、全力を尽くしたいと思っておりますので、宜しくお願いします。

さて、本年は、3つの学術集会を開催いたしますので、ご案内申し上げます。

まず、2月2日(土)に、**第37回日本心脈管作動物質学会学術集会**を仙台国際センターで開催いたします。心血管病の成因や病態を明らかにして効果的な予防法・治療法を確立するためには、その基盤となっている心脈管作動物質について知る必要があります。本学会は、そうした目的の下、異なる分野(内科学、薬理学、生理学、生化学、分子生物学、等)の研究者が全国から集まり、最新の知見を交換するユニークな学会です。特別講演には永井良三東大

教授、ランチョンセミナーには米国Wisconsin大学のGutterman教授をお招きしています。

2月23日(土)には、東北6県の循環器専門医が集う**第145回日本循環器学会東北地方会**をフォレスト仙台で開催します。特別講演は小川久雄熊大教授から急性冠症候群のEBMについてご講演いただきます。

5月9日(金)~10日(土)には、**第8回日本NO学会学術集会**を仙台国際センターで開催します。1998年にノーベル賞の対象となった一酸化窒素(NO)の研究は、その後、ますます大きな展開を見せており、心血管病の成因や循環器治療薬の作用機序としてNOは中心的な役割を果たしていることが明らかになってきました。今回は、基礎系・臨床系のシンポジウムを各々2つ企画している他、特別講演として、ノーベル賞受賞者のIgnarro教授(UCLA)の他、Michel教授(Harvard大学)、Vanhoutte教授(香港大学)、Eaton教授(英国King's College)などを招待しています。

詳細は、各学術集会のHPに掲載しております。ご興味のある多くの皆様のご参加をお待ちいたしております。



「2007年(1-12月)の当科の臨床実績のご報告」

昨年一年間の当科の臨床実績をご報告します。当科には「虚血グループ」「循環グループ」「不整脈グループ」の3つの診療グループがあり、全ての循環器疾患に対応した高度な診療を共同して行っています。図1・2に示すように、2005年以降、臨床実績は着実に増加しています。昨年の冠動脈インターベンション(PCI)を含めた心臓カテーテル検査の総数は722件で、急性冠症候群の患者数も52件と2005年(21件)、2006年(21件)に比して大きく増加しました。また、植込型除細動器、心臓再同期治療も順調に増加しています。当科では、**高度救急救命センターと連携して、救急患者を24時間・365日体制で受け入れております**。東日本各地や北海道などの他大学からの重症症例の紹介が多いのも当科の特徴です。いつでも患者様のご紹介をお待ちしておりますので、お気軽にご連絡ください。

(文責：柴 信行、准教授・病棟医長)

図1：心臓カテーテル検査とPCI

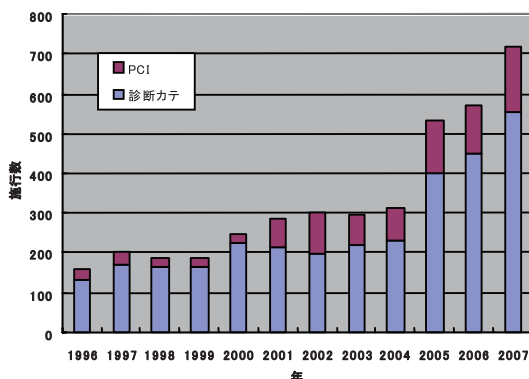
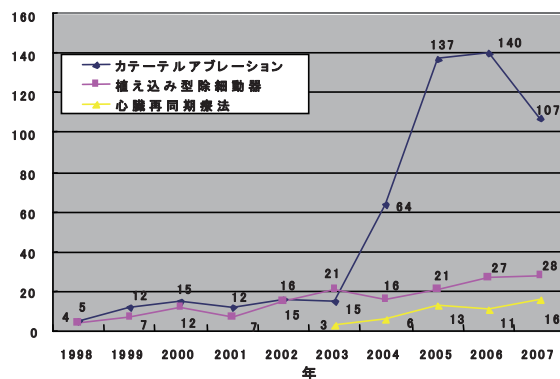



図2：高周波アブレーション・デバイス治療




東北心不全協議会のホームページを公開しました！！  
CHART-2、SUPPORT の情報、登録はこちらから↓  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>





Department of Cardiovascular Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL**

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第8号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成20年4月16日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/笹気出版印刷株式会社

## 新年度にあたって

東北大学病院循環器内科 下川宏明

平成20年度がスタートしました。今年度は、8名の若手医師が、希望に燃えて当科に入局（大学院進学）してくれました。厳しい医師不足の続く東北地方ですが、彼らが次世代のわが国や東北地方の循環器診療や研究を担ってくれることを期待していますし、そうした人材の育成に全力を尽くしたいと思います。

当科HPで既にご紹介しましたが、急な企画ではありませんでしたが、3月19日（水）に、**第1回東北大学肺高血圧国際ワークショップ**を開催しました。これは、医学系研究科が平成19年度から3年間の予定で文科省から獲得した大学院教育支援プログラム（ルネサンスセミナーシリーズ）の一環として行ったもので、米国からの3名の招待演者と国内（学内外）からの5名の演者に加え、大学院生のポスター発表も行い、難病として新たな治療法の開発が待たれている肺高血圧症に関する最新の知見について討議しました。参加した大学院生にも大変勉強になったようでした。

3月28(金)~30(日)日に福岡で開催された**第72回日本循環器学会学術集会**では、当科からシンポジウムに4題、一般演題に27題の演題を発表しました。また、本年度より、日本循環器学会東北支部の理事に選出されましたので、東北地方の循環器診療や研究教育のために全力を尽くしたいと思います。

昨年度開催して大変好評でした**心電図勉強会**（毎週木曜日、計12回）と**東北大学病院循環器生涯教育講座**（毎月第4木曜日、長陵会館、8月・12月を除く計10回）を本年度も開催します。詳細は当科HPをご覧ください。また、既にご案内いたしましたが、5月9(金)~10(土)日に**第8回日本NO学会学術集会**を仙台国際センターで開催します。特別講演として、ノーベル賞受賞者のIgnarro教授（UCLA）やMichel教授（Harvard大学）、Vanhoutte教授（香港大学）などを招待しています。詳細は、本学術集会のHPに掲載しております。

ご興味のある多くの皆様のご参加をお待ちいたしております。

本年度も、どうぞ宜しくお願い申し上げます。



## 「睡眠時無呼吸と心不全について」

**睡眠時無呼吸症候群（SAS）**は、夜間睡眠中に無呼吸を繰り返すことにより、睡眠障害だけでなくさまざまな循環器疾患を引き起こすことが明らかになってきました。当科では慢性心不全（CHF）に合併するSASに注目し、診療・研究に積極的に取り組んでいます。近年、**中枢型睡眠時無呼吸（CSAS）**がCHFの予後不良因子であることが報告され注目されています。当科の検討では、CHFの29%にCSASが認められ、それは一般人口における割合より高率であり、また、BNPと独立した死亡の規定因子であることが明らかになりました（図1）。この結果から、CSASは心不全診療を行うに当たり、重要な病態の1つであるといえます。酸素療法がCSASを改善することは古くから知られていますが、それに加え夜間酸素投与はBNP低下や交感神経活性の低下を認めることからCSASを合併するCHFには有効な治療法であるといえます（図2：当科症例）。CHFに合併するCSASの発症機序の一つとして二酸化炭素への換気応答の亢進が報告されておりますが、いまだに詳細なメカニズムは解明されておりません。今後、SAS診療に加え、その機序に迫る研究が必要であるといえます。

（文責：杉村宏一郎、助教）

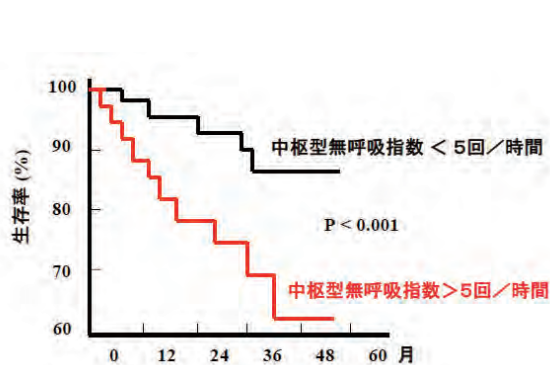


図1：CHF患者におけるCSASの生命予後への影響

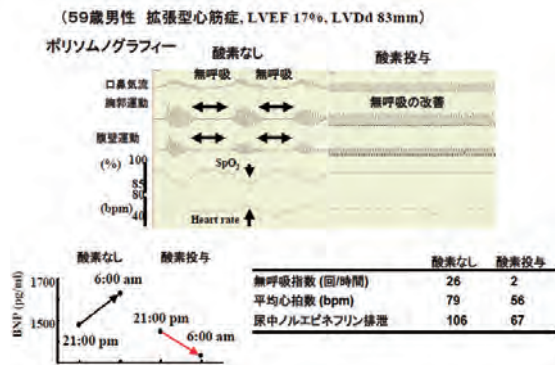



図2：中枢性SASに対する夜間酸素療法の効果

東北心不全協議会のホームページを公開しました！！

CHART-2、SUPPORT の情報、登録はこちらから↓

http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp





Department of Cardiovascular Medicine

TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL

## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第9号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成20年7月18日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html  
印刷/笹氣出版印刷株式会社

### 当科の学会・学術社会活動について

東北大学病院循環器内科 下川宏明

前回の第8号でもご報告しましたが、本年度より、**日本循環器学会の理事**に東北支部から選出され、東北地方の循環器診療の支援と、全国レベルでの循環器病学や循環器診療の発展に寄与することになりました。皆様におかれましては、どうぞ宜しく願い申し上げます。

日本循環器学会の全国レベルでは、小川聡理事長（慶応大学）や松崎益徳前編集長（山口大学）からのご指名により、英文学会誌であります**Circulation Journal**の**編集長 (Editor-in-Chief)**に今月から就任いたしました。同誌は我が国を代表する循環器領域の学術誌で、72年の歴史を有しています。松崎前編集長のご尽力により2007年のimpact factorが2.373まで向上し、同年の論文投稿数は1020編に達し、うち海外からの投稿が約半数と文字通り、国際学術誌に発展しつつあります。新しい編集チームとして、Associate Editorsに30名、Editorial Board membersに80名、International Advisory Board membersに29名

の先生方にご就任いただき、今後、さらにCirculation Journalをレベルの高い学術誌に発展させていきたいと考えています。

**日本循環器学会の東北地方会**レベルでは、東北地方の他県の5大学の循環器内科教室と協力しながら、地域の医療・学術レベルの向上に努めたいと思います。

その他、日本心不全学会、日本心臓病学会、日本内科学会、日本NO学会、日本心脈管作動物質学会等、理事や評議員を務めております学会での活動を通して、我が国の循環器病学・循環器診療の発展に貢献していきたいと思っています。

4月～7月の計12回開催いたしました**心電図勉強会**は好評のうちに終了いたしました。のべ1785名の参加者（うち学部学生510名）がありました。また、**東北大学病院循環器生涯教育講座**は毎月第4木曜日に好評開催中ですので、宜しくお願いします。

また、9月13日（土）に、**第1回東北大学病院公開講座**が開講されることになり、テーマが心臓病と決まり、現在、鋭意準備中です（詳細は病院HPをご参照下さい）



### 「大動脈疾患のトピックス」

#### ～大動脈瘤に対するステントグラフト治療～

人口の高齢化と生活習慣の欧米化によって、動脈硬化性の大動脈疾患の罹患率も年々増加しています。**大動脈瘤**とは、大動脈壁の全周または局所が正常径（胸部～30mm、腹部～20mm）の1.5倍を超え拡張した状態をいいます。大動脈瘤はいったん発生すると縮小することはなく徐々に拡大しますので、その進展予防には**降圧療法**が重要になりますし、CTや超音波検査による定期的なフォローは不可欠です。胸部で55～60mm以上、腹部では45～50mm以上で外科的治療の必要性が高まります。また、1年間に10mm以上の速度で急速に拡大する場合や、**囊状瘤**（片側性に径が拡張している）（図1）は破裂の危険が高くより早期の治療が必要とされています。大動脈瘤に対する治療の最近のトピックスとして**ステントグラフト治療**があります（図2）。従来の人工血管置換術に比べ、小手術創、手術時間短縮、出血量軽減、体外循環を必要としないなどその低侵襲性が特徴とされ、高齢者の治療選択の一つになり得る期待があります。東北大学心臓血管外科でも、ステントグラフト治療が行われています。今後の遠隔期を含めた治療成績の検討が待たれるところです。

（文責：安田聡、准教授）

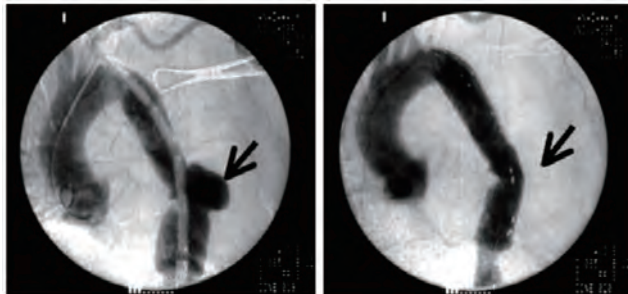


図1：囊状下行大動脈瘤に対するステント治療

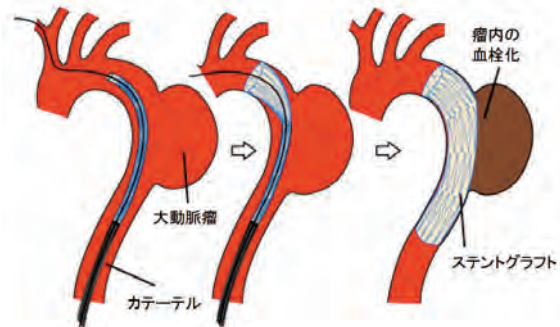


図2：ステントグラフトの挿入

東北心不全協議会のホームページを公開しました！！  
CHART-2、SUPPORTの情報、登録はこちらから↓  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>





Department of Cardiovascular Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL**

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第10号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成20年10月28日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/笹氣出版印刷株式会社

**第1回東北大学病院市民公開講座  
— 一心臓病から市民を守る —**

東北大学病院循環器内科 下川宏明

前号でお知らせいたしておりましたように、9月13日(土)に、仙台国際センターで、**第1回東北大学病院市民公開講座— 一心臓病から市民を守る —**を開催しました。東北大学病院全体として行うのは初めての試みでした。

この市民講座の目的は、「一般市民に本院の診療内容を広く公開し、理解と支援を得ることにより、地域医療連携意識を啓発し機能分化の促進につなげること、および市民の理解と支援を得てより高度な医療を展開し、研究・教育に反映すること」です。

プログラムは、3部構成とし、第1部では当科を含む5つの循環器関連診療科の紹介を兼ねた各科医師による基調講演、第2部はプロ野球解説者村田兆治氏の心筋梗塞体験談、第3部は私が司会進行を務めながら、基調講演をした各科の医師と村田氏に加えて2名の師長さんにも加わっていただき、パネルディスカッションを行いました。

(当科HPから)

会場全体の様子

村田氏の講演風景

イベントの様子



また、イベントコーナーを設け、頸動脈エコー・血管年齢診断・AED実習で、循環器診療の一端に触れていただきました。

当日は会場が満員になるほどの約1000名の参加者があり、村田氏の熱の入った講演やイベントコーナーへの関心もあって、大変盛り上がりました。当日のアンケート調査結果でも、今回の企画は好評で、大学病院を身近に感じたという声が多く聞かれました。

今後は、1年に2回(春と秋)行う

予定です、次回は、平成21年6月28日

(日)に「**消化器病から市民を守る**」

のテーマで開催されることになっています。



**トピックス：「たこつぼ心筋症」**

**たこつぼ心筋症**は、1990年に広島市民病院・佐藤光医師により報告されました。急性心筋梗塞症に類似した突然の胸痛・胸部症状と心電図変化(ST上昇・異常Q波・T波逆転)を示し、①心尖部を中心とする広範囲な左心室の収縮低下とそれを代償する心基部の過収縮により、左室造影(図1)において収縮期の左心室があたかも鰯に用いられる壺(図2)のような形態を呈するものの、②急性期の冠動脈造影検査では有意の狭窄病変を有さない、ことを特徴とします。高齢女性に多く、医療行為を含めた身体的・精神的苦痛ないし緊張をきっかけに発症することから、欧米では**stress cardiomyopathy**や**broken heart syndrome**と表現されることもあります。急性心梗塞症との違いとして、太い冠動脈病変が無いこと以外に、壁運動異常は通常1-2週間ではほぼ完全に正常化し、予後は一般的に良好であるという点があげられます。臨床像は顕著であるにもかかわらず、その成因については、身体的・精神的ストレスが誘因となることが多いことから、内因性のカテコラミン増加に伴う心筋障害説や、冠動脈造影で描出しえない微小循環障害説など諸説が提唱されていますが、結論には至っていません。女性に多い(男性の1/6倍)ことなど性差医療の観点からも注目されており、当科でもその病態解明に取り組んで参ります。(文責：安田聡、准教授)

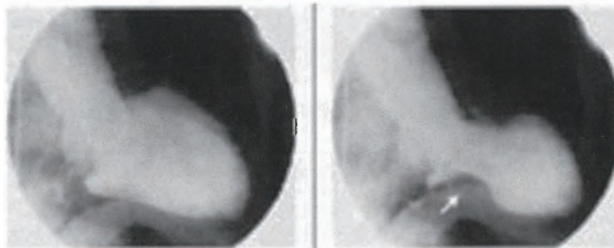




図1: たこつぼ心筋症(急性期)



図2: たこつぼ


東北心不全協議会のホームページを公開しました!!  
CHART-2、SUPPORT の情報、登録はこちらから↓  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>





Department of Cardiovascular Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL**

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第11号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成21年 1月16日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/笹氣出版印刷株式会社

## 循環器内科ホットラインの開設

東北大学病院循環器内科 下川宏明

新年、明けましておめでとうございます。本年も、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

当科では、大学病院の高度救命救急センターと連携して、心血管病の救急患者を24時間・365日体制で受け入れております。こうした地域医療への貢献を行ってきた中で、当科自身の急患対応の窓口が分かるような体制を作ってほしいという要望が多く、医療機関から寄せられました。このため、昨年11月から、**循環器内科ホットライン(ハートホットライン)**を開設いたしました。

当科では、夜間でも週末でもこの急患担当者が常に病院に詰めておりますので、このホットラインに電話1本していただければ、その後の救急患者を受け入れを、高度救命救急センターと連携して、迅速に行います。

心血管病の救急患者は、心筋梗塞や狭心症などの虚血性心臓病に加えて、重症不整脈や心不全、脳・肺・腎臓疾患

など、複数の重大な疾患を合併していることが多く、高度かつ総合的な診療体制が必要とされます。私共東北大学病院の循環器内科は、そうした社会的要請に最も応えることができる医療機関であると思います。

既にこのホットラインを利用して多数の医療機関から心血管病の救急患者をご紹介いただいております。今後、ますますご利用いただきたいと存じます。

平成21年を当科にとりまして更なる飛躍の年にしたいと思っております。臨床面では地域医療に貢献しながら高度先端医療を開発していきます。研究面では、世界に向けて情報を発信していきます。当科HPでもご報告しておりますが、今月からヨーロッパ心臓病学会の学会誌である**European Heart Journal**の**国際副編集長(International Associate Editor)**に就任いたしました。また、今年の6月1~3日には、**血管拡張機序に関する国際シンポジウム**を主催いたします。

教育の面でも、昨年同様、生涯教育講座などを開催させていただきます。

本年も、どうぞ宜しくお願い申し上げます。



## 「2008年(1-12月)の当科の臨床実績のご報告」

昨年1年間の当科の臨床実績をご報告します。当科の臨床実績は、2005年以降、着実に増加しています。昨年の冠動脈インターベンション(PCI)を含めた心臓カテーテル検査の総数は773件で、2005年(536件)、2006年(572件)、2007年(728件)と年々増加しています(図1)。11月からは新しい冠動脈内病変診断装置OCT(光干渉断層計)を導入し、より高度な冠動脈疾患治療が可能となりました。不整脈治療の分野では、EnSite・CARTOの2種類の不整脈マッピングシステムを有し、東北地方でも有数の高度なアブレーション治療が可能です。また、植込型除細動器、心臓再同期治療も着実に増加しています(図2)。当科では、高度救命救急センターと連携して、救急患者を365日・24時間体制で受け入れております。11月からは**いつでも急患を受け入れるための循環器内科ホットライン「ハート・ホットライン 070-5620-1353」**を開設しました。緊急処置や緊急入院に必要な全ての心血管病の救急患者をご紹介ください。当科は、東日本各地や北海道などの他大学からの重症患者の紹介が多い点も特徴の一つです。いつでも患者様のご紹介をお待ちしておりますので、お気軽にご連絡ください。(文責:柴信行、准教授・医局長)

図1:心臓カテーテル検査とPCI(循環G+虚血G)

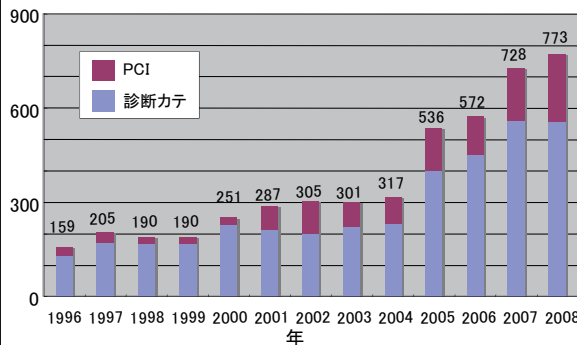
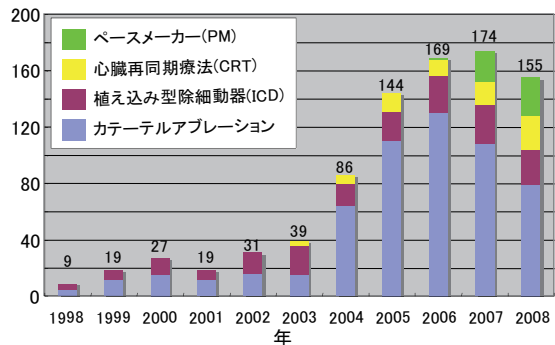



図2:高周波アブレーション・デバイス治療(不整脈G)



東北心不全協議会のホームページを公開しました！！

CHART-2、SUPPORT の情報、登録はこちらから↓

http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp





Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第12号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成21年4月22日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/笹気出版印刷株式会社

国際シンポジウム開催のご案内

東北大学病院循環器内科 下川宏明

6月1~3日の3日間の日程で、「第10回血管拡張機序に関する国際シンポジウム (International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation, MOVD2009)」を松島で開催しますので、ご案内申し上げます。

この国際シンポジウムは、4年に1回、世界を回って開催されている世界的に有名なシンポジウムで、血管拡張機序を中心に血管生物学全般の研究成果を討議するものです。特に、1996年にMayo Clinicで開催された第5回の際に、当時本体が不明であった内皮由来弛緩因子 (endothelium-derived relaxing factors, EDRFs) の本体が血管内皮から産生・遊離される一酸化窒素 (NO) であることを、米国のFurchgottらの研究グループとIgnarroらの研究グループが初めて報告し、1998年の彼らのノーベル賞受賞につながったことで世界的に知られている国際シンポジウムです。

第10回目の節目となる今回も、世界的な経済不況にも関わらず、100名を超える海外の研究者の参加が予定されています。演題も外国から96題、日本から85題が集まっています。プログラム等の詳細はMOVD2009のHP (<http://www2.convention.co.jp/movd2009/>)に掲載しておりますので、是非、ご覧下さい。多くの皆様のご参加をお待ちいたしております。

今月から、5名の入局者 (大学院進学者) が当科に新たに加りました。さらに、文科省国費留学生2名 (エジプト、モンゴル) が来日し、半年間の日本語研修の後、当科の大学院に進学予定になっています。

また、好評をいただいております東北大学病院循環器生涯教育講座を本年度も今月から開催させていただきます。第1回目は私の担当で、4月23日 (木)、「わが国の循環器診療の現状と展望—当科の取り組み—」(長慶会館)で行います。第2回目以降は症例・症候中心の内容にしています。詳細は、当科HPをご覧ください。



「冠攣縮性狭心症 (vasospastic angina)」


冠攣縮は、突然の冠動脈の狭小化により一過性に血流が低下し心筋虚血を引き起こす病態 (supply ischemia) と定義されます (図1)。多くの場合、先行する血圧や心拍数の上昇、すなわち心筋酸素消費量の増大を必ずしも伴いません。この点で労作性狭心症に代表される demand ischemia とは区別されます。冠攣縮は、狭心症や急性心筋梗塞などの虚血性心疾患全般の発症に重要な役割を果たしています (図2)。夜間の突然死にも冠攣縮の関与が以前から示唆されています。冠攣縮の発生頻度は日本人では白人に比べて約4倍高いことが報告されており、これには遺伝的素因も関係していると考えられています。一過性の機能的障害を主体とする冠攣縮性狭心症を診断する上で、病歴の聴取は極めて重要です。好発時間帯: 症状 (数分間) は深夜から早朝にかけて好発します。症状出現形態: 安静時に出現することが多く、労作に伴う場合もその運動閾値は必ずしも一定せず日内変動を有することを特徴とします。背景因子: 冠危険因子の合併は必ずしも多くはありませんが、喫煙は冠攣縮の最も重要な因子であることが知られています。ホルター心電図などで症状出現時に一致したST変化が記録されれば診断は確定します。当科には確定診断に至らない患者様を多くご紹介いただいております。冠攣縮誘発試験 (アセチルコリン冠動脈内投与) を行っています (図3)。当科には冠攣縮研究会 (Coronary Spasm Association) 事務局がおかれています。全国47施設にご協力いただき冠攣縮性狭心症患者の後ろ向き観察研究を行い1500例を超える症例の登録をいただき、その中間解析の結果を3月大阪で開催された日本循環器学会総会でも発表しました。Ca拮抗薬を主体とした診療の中で、薬物療法の中断・減量が心血管イベントとの関連している可能性が示唆されています。是非、冠攣縮研究会HP (<http://csa.cardiovascular-medicine.jp/>) もご覧下さい。

(文責: 安田聡, 准教授)



東北心不全協議会のホームページを公開しました!!  
CHART-2、SUPPORT の情報、登録はこちらから↓  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>





Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第13号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成21年7月24日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/笹氣出版印刷株式会社

## 肺高血圧症に対する臨床治験

東北大学病院循環器内科 下川宏明

Heart 第10号のワンポイントレクチャーでご紹介いたしました。私共は、長年の基礎的・臨床的研究により、血管平滑筋の分子スイッチの役割をしている **Rhoキナーゼ** の過剰な活性化が、**冠動脈攣縮** だけではなく、**肺高血圧症** の重要な分子機序であることを世界に先駆けて明らかにしました。

肺高血圧症は、比較的若年で発症し（発症のピークは20~40歳）、女性に比較的多く（男女比は約1:2）、慢性に進行する非常に予後の悪い疾患です。現在、特定疾患に指定されており、プロスタグランジン<sub>2</sub>の持続静注療法や数種類の経口血管拡張薬が臨床応用されていますが、予後の改善は十分ではなく、最終的には肺移植が必要となることも稀ではありません。しかし、わが国のドナー不足の状況下で、多くの患者さんが肺移植を受けることなく亡くなっている厳しい現状があります。

私共は、**長時間作用型の経口Rhoキナーゼ阻害薬を用いたプラセボ対照二重盲検臨床治験**を昨年10月から、全国5施設（7月時点）の協力の下に開始しております。経口Rhoキナーゼ阻害薬の肺高血圧症に対する効果を検討する世界初の治験になります。今年度中の症例登録を予定しております。治療に難渋しておられる肺高血圧症の患者さんがおられましたら、是非、当科にご紹介下さい（窓口：福本義弘講師）。

6月1~3日の3日間、松島で開催しました「**第10回血管拡張機序に関する国際シンポジウム(International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation, MOVD2009)**」は、大変盛会でした。海外から約100名、国内から約200名の研究者が参加し、血管生物学に関する最新の知見が報告され、活発な意見交換が行われました。1986年にMayo Clinicで開催された第4回の時の研究発表がその後ノーベル賞を受賞したように、今回の発表の中からそれに続く成果が出ることを期待しています。

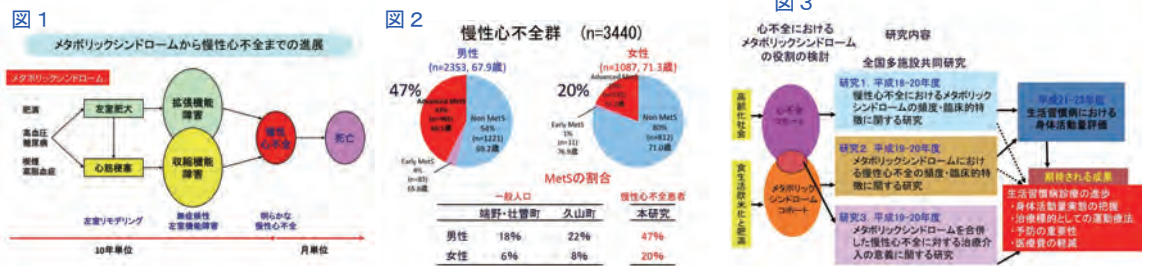


## 「厚労省班研究 ~メタボリックシンドローム・生活習慣病と運動~」

近年我が国では、食生活の欧米化や運動不足に伴い、メタボリックシンドロームを始めとする生活習慣病の頻度が増加の一途をたどっています。**生活習慣病**は、虚血性心臓病や高血圧性心臓病を通して慢性心不全に至る重要な危険因子であり、早期からの介入の重要性が指摘されています（**図1**）。中でも**メタボリックシンドローム**は、内臓肥満・高血圧・高脂血症・糖尿病の各因子が、各々の程度軽度ではあるものの、それらが複合して心血管病の成因に深く関係した病態として注目されています。しかしその重要性は、虚血性心臓病では広く認識されるようになりましたが、慢性心不全の発症および進展にどのように関与しているかは明らかではありませんでした。

そこで当科の下川教授が班長となり、平成18年~20年度の3年間、全国6施設が参加した厚労省研究班を立ち上げ、「**慢性心不全におけるメタボリックシンドロームの意義に関する全国多施設共同研究**」を行いました。現在、データを鋭意解析中ですが、中間解析の結果から、慢性心不全群では、メタボリックシンドロームの合併率が一般人口の2倍以上であることが判明し、慢性心不全とメタボリックシンドロームの関与が初めて明らかになりました（**図2**）。


しかし、日本人の生活習慣病における一次予防のための運動基準については、その策定を目指した大規模研究がまだ行われていませんでした。生活習慣病が激増しているわが国では、その是正を目的としたこのような研究は取り組むべき緊急性の高い課題であると考えられます。そこで、当科の下川教授が班長となり、平成21~23年度の3年間で、厚労省班研究として「**日本人の生活習慣病における一次予防のための運動基準策定に関する全国多施設共同研究**」を行うことになりました。この研究では、全国から5施設が参加し、運動療法の介入が生活習慣病を抑制し心血管病・慢性心不全の発症予防につながるかを、生活習慣病の程度・症状の重症度・身体活動能力・心機能・基礎心疾患・心血管イベント・予後などとの相関で比較検討する予定にしています（**図3**）。（文責：福本義弘、講師）



東北心不全協議会のホームページを公開しました！！

CHART-2、SUPPORT の情報、登録はこちらから ↓

<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>





Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第14号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成21年10月16日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html  
印刷/笹氣出版印刷株式会社

当科の臨床疫学研究

東北大学病院循環器内科 下川宏明

現在、エビデンスに基づいた医療(Evidence-based Medicine, EBM)の重要性が強調されており、国内外の学会からエビデンスに基づいた多くの診療ガイドラインが出版されています。しかし、日本の循環器領域では、残念ながら日本人に関するエビデンスの蓄積は十分ではありません。当科では、平成19年から循環器EBM開発学寄附講座を発足させ、日本人のEBM確立を目指しています。

日本人の循環器エビデンスが特に不十分な領域の一つに心不全があります。当科では、24の関連病院とともに東北心不全協議会を構成し、1万例の連続した心不全患者登録研究であるCHART-2研究と有症状性の心不全患者1000名を対象にアンジオテンシン受容体拮抗薬の有効性を検討する介入試験であるSUPPORT試験を実施しており、年内に症例登録がほぼ終了できる段階までできました。今後、約3年間の追跡を行っていく予定です。この二つの研究が達成され

れば、日本では最大規模で、世界でも有数の心不全コホートが構築されることになります。

さらに、近年増加しているメタボリックシンドローム(MetS)に関するエビデンスの蓄積も重要です。当科では厚労省の全国多施設研究として、平成18~20年度の3年間でMetSの慢性心不全における意義に関する全国多施設共同研究(MetS-CHF研究)を行い、多くのエビデンスを得ました。さらに平成21~23年の3年間で、生活習慣病における運動基準策定に関する全国多施設研究を実施中です。

虚血性心臓病の領域では、日本人に特に重要な冠動脈狭窄に関して、平成18年に全国66施設が参加した冠縮研究を発足させ、当科に事務局を置いて活動中です。また、裏面にご紹介していますように、宮城県心筋梗塞対策協議会において、30年間にわたり県下で発生する急性心筋梗塞の登録研究を行ってきています。

当科から日本人の循環器領域の多くのエビデンスを発信していきたいと考えています。



トピックス: 直接的レニン阻害剤(アリスキレン)

本年10月1日に、新しいクラスの降圧薬である直接的レニン阻害剤(アリスキレン)が本邦で発売開始となりましたので、その概要について、ご紹介します。

(1)アリスキレンの作用メカニズム

心疾患の発症・進展に大きな関与をする高血圧症の病態には、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系の関与が重要です(右図)。このRAA系の最も上流に位置するのがレニンです。レニンは血液量や血圧の変化に反応して腎臓より分泌され、アンジオテンシノーゼンを基質としてアンジオテンシンI(Ang I)を産生します。Ang Iは、アンジオテンシン変換酵素(ACE)により生理活性を有するアンジオテンシンII(Ang II)に変換されます。キマーゼなどによりAng IIに変換される非ACE経路も存在することが判っています。Ang IIは、細胞上のAT1受容体に結合して、カテコラミン遊離、アルドステロン分泌、ナトリウム再吸収促進、体液貯留、血管収縮などを誘発して、炎症や線維化を介して臓器障害や心血管リモデリングを促進し心血管疾患の増悪を惹起します。これまでRAA系を抑制する薬剤としてはACE阻害剤やアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)がありますが、ネガティブフィードバックを介して代償的に血中レニン活性を増加させることが知られています。アリスキレンは、RAA系の最上流に存在するレニンを選択的に直接阻害するため、心血管疾患の進行を効率的に予防することが期待されています。

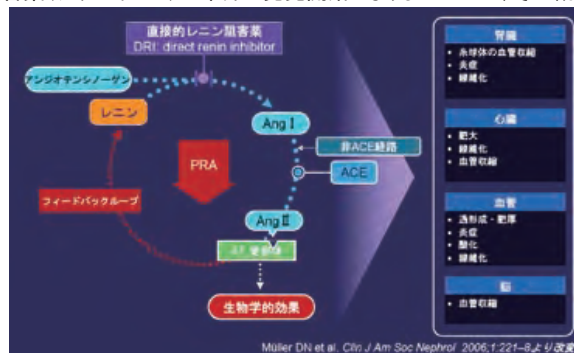


図 直接的レニン阻害剤はRAA系の上流にあるレニンを阻害し血漿レニン活性(PRA)を低下させる

(2)ATMOSPHERE試験

アリスキレンによる心不全患者の予後改善効果を検討する多施設臨床試験が現在行われています。この試験は急性非代償性心不全患者と慢性心不全患者を対象に、日本を含めた世界各国で行われています。近年の心不全における治療の進歩はめざましいものがあります。しかし依然として心不全患者の死亡率は高く、患者の半数が診断後4年以内に死亡すると考えられています。本試験は、アリスキレンが心不全患者において、心血管死や心不全による再入院などのイベント発生に改善効果を示すかを評価する試験で、その結果が期待されています。(文責: 柴 信行, 准教授)

東北心不全協議会のホームページを公開しました!!  
CHART-2, SUPPORT の情報、登録はこちらから↓  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>





Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第15号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成22年1月14日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html  
印刷/笹氣出版印刷株式会社

低侵襲性医療機器開発拠点

東北大学病院循環器内科 下川宏明

明けましておめでとうございます。本年も、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

昨年一年間の当科の臨床実績は、下記にご報告しておりますように大きく伸びました。これもひとえに皆様のご支援の賜物と、深く感謝申し上げます。

さて、当科では、こうした臨床実績の伸びに加えて、嬉しいニュースがありました。それは、我々が目指しております「**低侵襲性医療機器開発拠点形成プロジェクト**」が大きく動き始めたからです。

Heart第13号でもご紹介しましたように、我々は、過去10年間、低出力体外衝撃波を用いた**虚血性心臓病に対する低侵襲性血管新生療法**を世界に先駆けて開発してきました。冠動脈インターベンションや冠動脈バイパス手術が適応にならない重症狭心症に対して、第一次（オープン試験）・第二次（プラセボ対照二重盲検試験）の試験を実施し、その有

効性と安全性を確認しました。現在、**厚労省の高度医療に申請中**で、最終の第二次審査を受けています。

本治療法は、急性心筋梗塞（当科）の他、下肢の閉塞性動脈硬化症（血管外科）・難治性皮膚潰瘍（形成外科）・慢性痔瘻（消化器内科）にも適応拡大が検討されています。大変嬉しいことに、この東北大学病院での我々の取組みが厚労省の「**スーパー特区拠点形成推進事業**」（平成21～23年度）に採択されました。最近、この東北大学病院での取組みが、**国立大学病院フォーラム**で紹介されました（紹介記事を同封しております）。

また、**難治性不整脈に対する衝撃波アブレーションシステムの開発**も、厚労省科研費により実施中です。

さらに、工学研究科と連携して超音波を用いた血管新生療法にも取り組んでおり、文科省の「**特別教育研究推進事業**」（平成22～26年度）に採択されました。

今後ますます高齢化率が増加するわが国にあって、東北大学病院の特色の一つとして、**低侵襲性医療機器開発拠点形成**を目指して行きたいと思っております。



「2009年(1～12月)の当科の臨床実績のご報告」

昨年一年間の当科の臨床実績をご報告します。**虚血・循環・不整脈の3診療グループともに順調に実績を伸ばしました**（図1～3）。心臓カテーテル検査・治療の総数は1,046件と大幅に増加しました。特に、冠動脈インターベンション(PCI)は**OCT(Optical Coherence Tomography)**の導入もあって274件と大幅に増加し、不整脈に対する高周波アブレーションは心房細動への適応拡大を行い108件と増加しました。また、植込型除細動器が33件、心臓再同期治療が29件とデバイス治療も順調に増加しました。さらに、肺血栓塞栓症による肺高血圧症に対する肺動脈インターベンション治療も開始し、臨床的な有効性が確認されています。我々は、救急救命センターと連携して、救急患者様を24時間体制で診療しております。いつでも患者様のご紹介をお待ちしておりますので、**ハートホットライン(070-5620-1353)**などで、お気軽にご連絡ください。

(文責：柴 信行、准教授・医局長)

図2. 循環グループ:心臓カテーテル検査数の推移

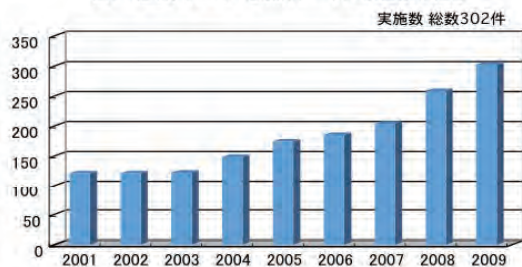


図1. 虚血グループ:心臓カテーテル検査とPCI数の推移

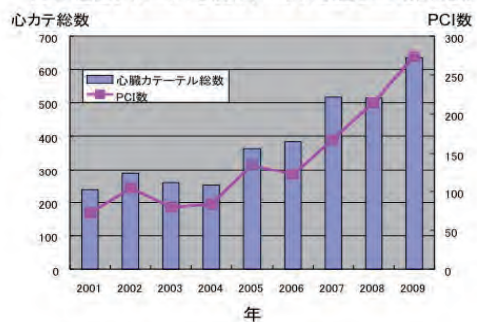
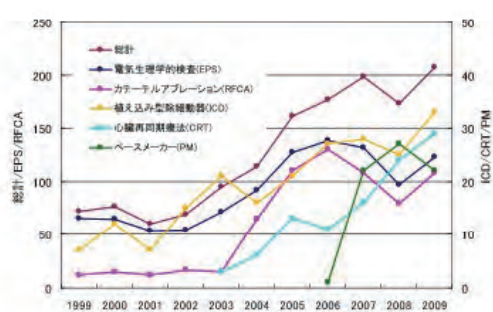


図3 不整脈グループ:電気生理学的検査とRFCA・デバイス治療の推移



東北心不全協議会のホームページを公開しました！！  
CHART-2、SUPPORT の情報、登録はこちらから ↓  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>





Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第16号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成22年4月14日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/笹気出版印刷株式会社

日本人と冠攣縮

東北大学病院循環器内科 下川宏明

平成22年度がスタートしました。本年度も、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

本年度は、当科にも8名の若手医師が入局（大学院進学）いたしました（7名が日本人医師、1名がバングラデシュからの文科省国費留学生）。今後、彼らが医師として研究者として成長していくことを期待しています。

さて、日本人に冠（動脈）攣縮が多いことは広く知られています。この分野の世界的な研究者であるイタリアのMaseri教授によると、少なくとも3倍の頻度の差があるのではないかということです。最近では、韓国や香港でも冠攣縮誘発テストを行う施設が増えてきて、日本人と変わらない頻度が報告され始めていますので、冠攣縮の頻度が多いことはアジア人に共通した特徴のようです。

冠攣縮は夜間から明け方に多く発生し、日本人の夜間突然死の原因（いわゆるポックリ病）の原因の一つになってい

ることが知られています。しかし、冠攣縮に関してはまだまだ未解決の問題が多く、これらの点を明らかにするために、平成18年に熊本大学循環器内科の小川教授と私が代表世話人になり、全国から66施設が参加して冠攣縮研究会を立ち上げて活動を行ってきています。

本研究会では、まず、後ろ向き登録研究を行い、日本循環器学会のガイドラインの診断基準に準拠した1528例が登録されました。現在、データ解析を行っているところですが、院外心停止の原因として重要であること（下記トピックス参照）、不注意な薬剤の減量・中止が心血管イベントを引き起こすこと、などこれまでにない知見が得られつつあります。今後、Maseri教授にも参加していただき、イタリア・オーストラリア・韓国の研究者らと共に、前向きの国際共同研究を行っていく予定です。

平成22年度から2年間、東北大学医師会を代表して、宮城県医師会副会長に就任させていただきました。ご指導・ご鞭撻の程、どうぞ宜しくお願い申し上げます。



トピックス「院外心停止蘇生例における冠攣縮・心室細動誘発試験の重要性」

我が国の院外での心原性心停止の発生件数は、全国ベースで年間2～3万件と推定されています。この頻度は昨今の交通事故での死亡者数の2～3倍にあたります。大阪府では1998年から大阪府で発生したすべての救急隊が蘇生に関わった院外心停止症例の登録が行われています。このウツタイン大阪プロジェクトデータ（<http://www.osakalifesupport.jp/utstein/index.html>）によると心原性心停止例は近年増加していることがわかります（図1）。一方で自動体外式除細動器（AED）の普及もあって院外心停止の救命率も年々向上しています。心原性心停止の主たる原因は急性冠症候群とよばれる冠動脈内プラークの破綻・血栓形成によるものですが、このような器質的な異常を必ずしも伴わない＝正常冠動脈造影を呈する患者群が少なからず認められるようになりました。当科ではこのような器質的な異常が明らかではない患者様の病態解明と治療の依頼を数多くいただいております。機能的な異常についての評価、すなわちアセチルコリン冠動脈内注入による冠攣縮誘発試験と電気生理学的検査による心室細動誘発試験を行っております。17症例（男/女、16/1；年齢、43±13歳）について2重誘発試験を施行し検討したところ、全症例でいずれかの試験が陽性であるという結果でした。その内訳も心室細動単独3例、冠動脈攣縮3例に加えて、両者の合併例は11例に及び、院外心停止例の病態は多様であることがわかりました（図2：代表例）。治療として冠攣縮誘発例では血管拡張薬の投与、ならびに心停止2次予防の目的で全例植え込み型除細動器（ICD）の適応としております。これらの治療で予後がどのようになるか？観察を継続しているところです。もしこのような難しい症例が先生方の御施設におられましたら幸いです。

参考文献：Takagi Y, Yasuda S, Shimokawa H, et al. Importance of dual induction tests for coronary vasospasm and ventricular fibrillation in patients surviving out-of-hospital cardiac arrest. *Circ J*. 2009;73:767-769.

（文責：安田 聡、准教授）

図1. 院外心停止例の増加と冠動脈正常蘇生例

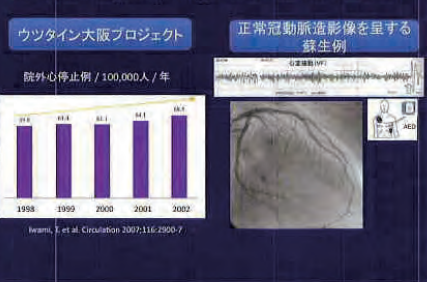
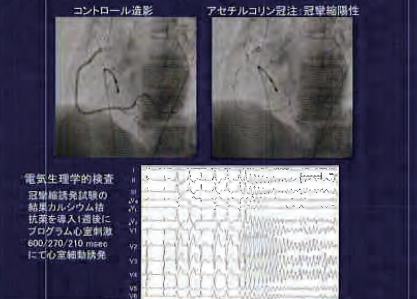



図2. 代表例：50代男性・院外心停止蘇生例




東北心不全協議会のホームページを公開しました！！  
CHART-2、SUPPORT の情報、登録はこちらから ↓  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>





Department of Cardiovascular Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL**

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第17号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成22年7月14日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

## 高度医療承認と同門会設立

東北大学病院循環器内科 下川宏明

今月は、重要なニュースが2つありましたのでご報告します。

一つは、私が10年以上かけて開発してきました重症虚血性心臓病に対する**低出力体外衝撃波治療**が、7月1日付けで、**厚生省の高度医療に承認**されました。治療法の着想から、培養細胞や動物モデルにおける基礎的検討を経て、第一次（オープン試験）および第二次試験（プラセボ対照二重盲検試験）を経て、ようやく国からも正式な治療法として承認されるまでになりました。全身麻酔や開胸手術も不要な患者さんに優しい非侵襲性の治療法です。バイパス手術や冠動脈インターベンションの適応にならない、あるいはそれらの治療を行っても虚血心筋が残存して困っておられる患者さんがおられましたら、是非、当科にご紹介下さい。（詳細は、当科 HP をご覧下さい）

もう一つの重要なニュースは、7月10日に、**第1回東北大学循環器内科同門会を開催**したことです。当科は、大正2年(1913)の旧第1内科を母体とし、平成10年(1998)の大学院重点化により、大学院では循環器病態学分野、病院では循環器内科として再出発した経緯があります。私は、旧第1内科の同窓会である**甲寅会**の会長も仰せつかっておりますが、この度、甲寅会の幹事会・総会での承認もいただき、未来志向の意味で、循環器内科同門会も設立した次第です。お陰様で、256名の先生に参加いただき、半数以上の先生にご出席いただきました。甲寅会において旧第1内科の先生方の親睦を図るとともに、循環器内科同門会におきまして、未来志向で、次世代の循環器専門医を育てる場にしたと考えております。また、当科が東北地方の循環器医療を支える中核的な教室になるとともに、医学研究におきましても、わが国や世界に新たな情報発信ができる教室にしていきたいと思っております。皆様のご支援・ご鞭撻を、何卒、宜しくお願い申し上げます。



## トピックス「新しい経口糖尿病薬：DPP-4阻害薬」

2007年の厚生労働省の調査では、糖尿病が強く疑われる人や予備群は合わせて2,210万人に達すると報告されています。糖尿病は遺伝的因子と欧米型の生活習慣から発生する生活習慣病であり、高血圧や高脂血症と並んで心血管疾患の重要なリスクです。昨年、日本では約10年ぶりとなる新しい作用機序を持つ2型糖尿病治療薬：**DPP-4（ジペプチジルペプチダーゼ-4）阻害薬**が使用可能となり、その効果が期待されていますので、ご紹介いたします。

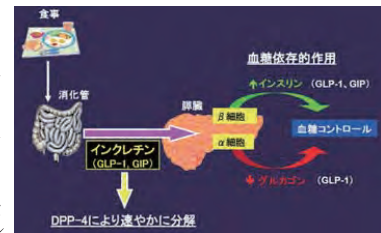


図1 インクレチンによる血糖のコントロール

**1. 作用メカニズム** 食後の血糖値上昇に伴って腸上皮細胞から**インクレチン**という消化管ホルモンが分泌されます。インクレチンは膵β細胞に作用してインスリン分泌を増加させ、膵α細胞からのグルカゴン分泌を抑制して血糖低下をもたらします（図1）。インクレチンは細胞膜上と血中に存在する酵素：DPP-4によって速やかに分解されますが（半減期は数分）、**DPP-4阻害薬は、インクレチンの分解を抑制して血糖降下作用を発揮**します。

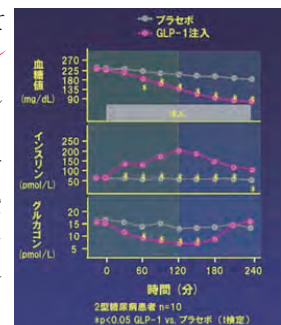


図2 GLP-1投与と血糖・インスリン濃度の関係

**2. 効果の特徴** 主なインクレチンには、GLP-1（グルカゴン様ペプチド-1）とGIP（グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド）があります。インスリン分泌促進作用に加えて、GLP-1にはグルカゴン分泌抑制作用・胃排泄遅延作用・食欲抑制作用があり、血糖コントロールに有利です。GIPは脂肪細胞に直接働いて糖の取り込みを促進します。2型糖尿病患者ではインクレチンによるインスリン分泌作用が低下しているため本薬剤の投与は合理的であり、また、インクレチンによるインスリン分泌増強は血糖値に依存して起こるため低血糖が発生しにくいと考えられます。GLP-1による血糖降下作用を図2に示しますが（Nauck MA, et al. *Diabetologia* 1993;36:741-74）、血糖値が正常値になるとインスリン分泌促進が停止することが判ります。

**3. 現在使用できるDPP-4阻害薬と注意点** 現在日本で販売されているDPP-4阻害薬は、シタグリブチン、ビルダグリブチン、アログリブチンの3剤です。本邦における**適応は食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない2型糖尿病**などですが、詳細は薬剤で異なります。主な副作用としては低頻度ながらも低血糖や腹部膨満・便秘などの消化器症状が認められ、シタグリブチンとビルダグリブチンを対象としたメタ解析では従来の治療に比較して鼻咽頭感染・尿路感染や頭痛の発生が多いと報告されており念頭に置くべきと思われる（Amori RE et al. *JAMA* 2007;298:194-206）。

**循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します**

**番号が変わりました！  
080-28011810(ニイハオいいハート)**



Department of Cardiovascular Medicine

TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第18号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成22年10月22日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

病診連携ネットワークの設立

東北大学病院循環器内科 下川宏明

心血管病の治療は一刻を争うことが多く、診療所と病院との緊密な連携が最も重要な領域の一つです。また、当科では、虚血性心臓病の診療に加え、重症心不全・重症不整脈・重症肺高血圧症など、循環器疾患全般に対する全国トップレベルの先進医療を行っております。さらに、心血管病の患者さんは他の臓器の重大な疾患を合併しておられることも多く、総合診療力を誇る東北大学病院との連携は、地域医療を支えておられる診療所の先生方にも大変有用であると考えます。

このような背景を基に、「東北大学循環器内科病診連携ネットワーク」を設立することにいたしました。大変嬉しいことに、地域の多くの診療所の先生が主旨に賛同してご参加いただきました。今後、より良い循環器診療を提供していきたいと思っておりますので、どうぞ、宜しくお願い申し上げます（詳細は、次ページをご覧ください）。

今年の7月に厚労省から高度医療に承認されました**重症虚血性心臓病に対する低出力体外衝撃波治療**は、お陰様で全国から多くの問い合わせや患者さんの紹介をいただいております。また、私共の高度医療ネットワークに入りこの治療を行いたいと希望される病院も出てきております（東北大学を通して厚労省の承認が必要になります）。今後、慎重に症例を増やし、また、ネットワーク参加病院を増やしていきたいと思えます。

また、**改正臓器移植法**が7月から実施され、本人の同意がなくても家族の同意があれば脳死患者からの臓器移植が可能になりました。この結果、ほぼ毎週のように全国各地で脳死ドナーが出る状況になってきており、当科の患者さんも、心臓移植を1名、肺移植を2名が受けられました。臓器移植は移植手術が目されがちですが、臓器移植ネットワーク関係者・脳死判定を含むドナー側の病院関係者・レシピエント患者を移植手術まで管理する内科医・移植手術後の患者管理に携わる関係者など、多くの人々が関係する地道な仕事です。



トピックス「CTEPHに対するPTPAの著明な効果」

**慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）**患者は、わが国全体で2006年の時点で800名が難病治療給付対象となっており、CTEPHは器質化血栓により肺動脈が慢性閉塞することにより発症しますが、その正確な発症機序は明らかではありません。さらにその治療法も中枢型CTEPHでは肺動脈血栓内膜摘除術が適応となっておりますが、末梢型および術後に肺高血圧症が残存している症例では内科的治療しかなく、その5年生存率は、平均肺動脈圧が40 mmHgを超える症例で30%、50 mmHgを超える症例で10%と予後不良の疾患であることが知られています。最近、我々は積極的に**経皮的肺動脈形成術（PTPA）**を施行し、良好な成績を得ています。図1に示しますように、PTPA前の肺動脈造影で肺動脈の高度狭窄もしくは途絶を認めますが、図2に示しますように、PTPAにより肺動脈を再疎通させることができ、症状および血行動態の改善が得られます。これまで当施設において、手術非適応例の末梢型CTEPH 9名（平均年齢60歳、女性8名）に対してPTPAを施行しており、十分な薬物療法を行った後に、患者1名当たり平均4.6回のPTPAを行い、全107病変を治療しました。この治療により平均肺動脈圧は46.6±7.5→35.3±5.3mmHgへ、肺血管抵抗は764±188→438±108 dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup>へと著明な改善を認めました。以上より、これまで難治性疾患であった末梢型CTEPHに対して、これまでの薬物療法に加えPTPAを行うことで、血行動態の著しい改善を得ることができています。

合併症として、全例に軽度～中等度の肺水腫、約半数に喀血を認めましたが、致死的なものはありませんでした。

しかし、PTPAは重篤な合併症を引き起こす可能性が高い手技ですので、肺高血圧症の治療に習熟した施設で行うべきだと考えています。

（文責：福本義弘、循環グループ主任、講師）

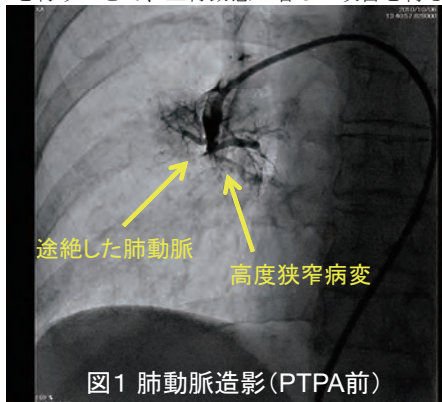


図1 肺動脈造影(PTPA前)

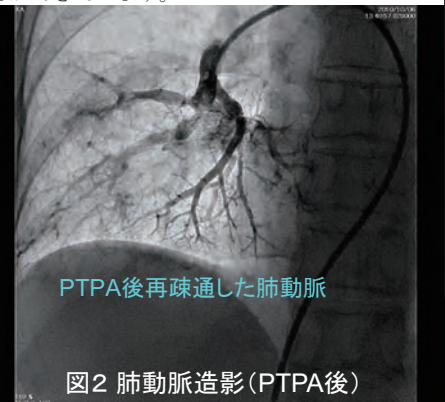


図2 肺動脈造影(PTPA後)

循環器内科急患ホットライン  
24時間365日対応致します！

080-28011810(ニイハオいいハート)



Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第19号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成23年1月20日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

循環器センターの設立と分野名の変更

東北大学病院循環器内科 下川宏明

明けましておめでとうございます。本年も、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

東北大学病院の改革の一環として、平成23年度より**循環器センター**を設立することになりました。具体的には、現在西病棟3階にありますCCUを西病棟9階に移転し循環器内科と同じフロアにすることで診療の連続性を向上させるとともに、東9階にあります心臓血管外科と一体となってセンター化し運用することで効率を高めるのが目的です。また、東北大学病院を利用していただく一般市民の方々にも分かりやすい体制になることを期待しています。挿管やその他の集中治療が必要な患者さんは、従来通り、西病棟3階のICUで診療することになっています。

また、平成23年度より、当科の大学院レベルにおける分野名を、従来の「循環器病態学分野」から「**循環器内科学分野**」に変更します。当科に私が赴任して6年目になり

ますが、私が目指す教室像は、心血管病の病態の解明だけではなく、新たな診断法・治療法の開発も含め、もっと多岐に及ぶとの思いがありました。また、循環器内科学（分野）の名称は一般市民にも分かりやすく身近に感じていただけたと思います。教授会でも承認され、4月1日より変更になります。病院での診療科名は従来通り「循環器内科」です。

さて、下記にご報告しておりますように、**2010年の当科の診療実績**も順調でした。患者さんのご紹介や当科退院後の通院加療等では大変お世話になりました。

また、2ページ目に報告しておりますように、**循環器内科病診連携ネットワーク**も徐々に認知度が増し、多くの先生に利用していただくようになってきました。今回は、実際に利用していただきました先生方の生の声をご紹介します。

本年も、教室員が力を合わせて診療に取り組んでいきたいと存じます。

ご支援・ご協力の程、何卒、宜しくお願い申し上げます。



「2010年(1~12月)の当科の臨床実績のご報告」

図1 カテーテル検査総数

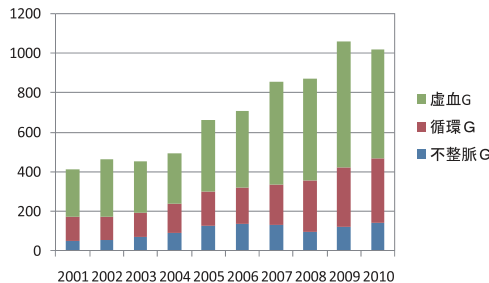
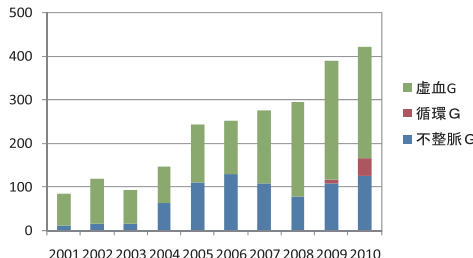


図2 インターベンション治療数

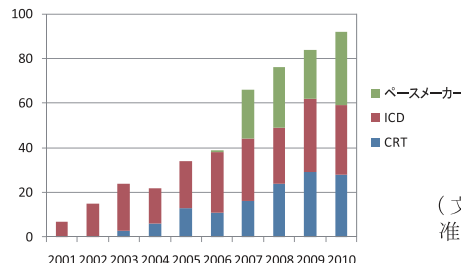


昨年一年間の当科の臨床実績をご報告します。**虚血・循環・不整脈の3診療グループ**ともに順調に業績を伸ばしており(図1~3)、**心臓カテーテル検査・治療の総数は1,110件**となっています。

冠動脈インターベンション(PCI)は大学の特性を生かして慢性閉塞性病変など難易度の高い病変にも積極的に施行しています。肺高血圧症に対する肺動脈インターベンションの施行件数は42件と著明に増加し、その有効性が明らかになりつつあります。また、新規に下肢動脈インターベンションを開始しました。今後症例を増加していく予定です。特筆すべきは心房細動を含めた高度な高周波アブレーション治療をルーチンに行っていることで、昨年は125例に対して施行して良好な結果を得ています。

また、下川教授の巻頭言にありますように、9階病棟に心臓外科と共同で**循環器センター**を開設し、これまで

図3 ペースメーカー・デバイス治療数




培われた緊密な地域連携を活かして更に高度な循環器医療を目指します。どうぞお気軽にご連絡ください。

(文責: 柴 信行、准教授・医局長)

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-28011810(ニイハオいいハート)



Department of Cardiovascular Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL**



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第20号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成23年4月8日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

## 大震災からの復興を目指して

東北大学病院循環器内科 下川宏明

3月11日午後2時46分に発生した宮城県沖の巨大地震とその後の広域にわたる大規模余震、そしてそれらに伴う大津波により、東北地方から関東地方に至る太平洋沿岸地域で甚大な被害が生じました。お亡くなりになられた多くの方々から心からお悔やみ申し上げますとともに、被災された方々にお見舞い申し上げます。この**東日本大震災**は、福島原発の破損とそれに伴う放射性物質の拡散という追い打ちをかけ、東北地方の復興に重い足かせとなっています。

東北大学病院は、建物自体は幸い大きな被害はなく、大震災発生直後から、里見病院長のリーダーシップの下で、被災地域の災害医療活動に全力を上げてきました。当科も、多くの教室員を被災地の基幹病院や避難所に派遣し、その一翼を担ってきました(詳細は病院HP・当科HPをご覧ください)。4月に入り、大震災から4週間が経過し、局面は慢性期の対応にシフトしてきています。すなわち、東北大学病院

が被災地の基幹病院では対応できない患者さんの後方支援病院としての役割が重要になってきております。

大学病院も震災前の業務にほぼ戻りつつあります。当科でも心臓カテーテル検査・治療も再開しました。大学院生も各自の研究を元気に再開しました。

今回の大震災に伴い、大学病院の改革プランにも大きな影響が出たために、前回お知らせしました循環器センターの設立も大幅に遅れることになると思います。

この大震災は、我々に自然の無慈悲さを突きつけましたが、同時に、人々の助け合いの大切さも教えてくれました。被災地の人々は互いに助け合い、全国から世界から、多くの支援が寄せられています。

今回、当科の若手医師の全員が被災地の災害医療活動に従事する機会がありました。この経験は、彼らが良医になるための貴重な経験に必ずなると思います。

大震災からの復興には長い年月が必要になるとは思いますが、教室員一丸となってそれを目指していきたいと思っております。(今年度から「循環器内科学分野」になりました。)

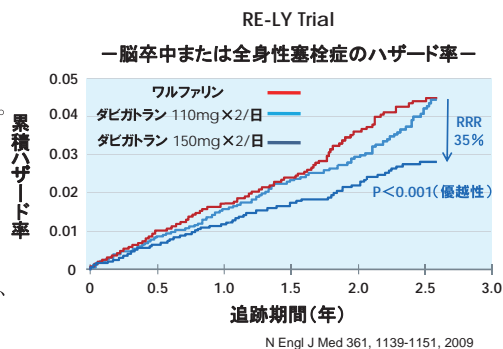


## 新規経口抗凝固薬ダビガトランの可能性

本年3月新規経口抗凝固薬**ダビガトラン(商品名プラザキサ)**が発売開始となりました。心房細動の重篤な合併症である脳塞栓の予防には抗血小板薬では不十分であり、2008年の循環器病の診断と治療に関するガイドラインでもVitamin K依存性の抗凝固因子をターゲットとするワルファリンが第一選択となっています。しかし、定期的な血液検査の煩雑さ、個体差・食事や薬物との相互作用によるコントロールの難しさなどからワルファリンは必要症例の約半数にしか投与されていないのが現状です。今回発売開始となったダビガトランは、凝固カスケードにおいてワルファリン作用点より下流に位置する**トロンピンと拮抗**することにより、抗凝固作用を示します。ワルファリンと比較して、食物・薬物相互作用が少なく、定期的な採血による調整が不要で、効果発現まで2時間・半減期が12-17時間と短く、導入や周術期管理が容易であるなどの多くの利点があげられます。また**効果に関しては、ワルファリンと同等以上**が期待されています。


先に欧米で行われた心房性脳塞栓のリスクのある非弁膜性心房細動患者を対象とした大規模臨床試験(**RE-LY Trial**)の結果で、脳卒中または全身性塞栓症の発症率はダビガトラン低用量群(110 mg×2回/日)で1.53%/年、高用量群(150mg×2回/日)で1.11%/年、ワルファリン群では1.69%/年であり、低容量群でワルファリンと同等、ダビガトラン高用量群ではワルファリン群に比べ34%のリスク減少効果を認めています(図)。出血リスクに関しては、重大な出血は低用量群で2.71%/年、高用量群で3.11%/年でワルファリンの3.36%をいざれも下回る良好な結果でした。一方、ワルファリンに劣点としては、薬価が高い、飲み忘れた場合の効果がすぐに切れること、消化器症状の副作用、消化管出血の発症が多い可能性などが指摘されています。また、弁膜症患者や他の血栓塞栓症患者への適応、抗血小板剤との併用の可否などが明らかでない点もあります。

安定したワルファリンコントロール患者からの切り替えに関しては、実際の臨床現場でのエビデンスや使用経験などの蓄積が必要であると考えられますが、抗凝固療法における新たな展開をもたらす薬剤であることは間違いないと思っております。(文責: 福田浩二、不整脈グループ主任、講師)



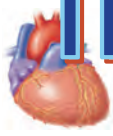
循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-28011810(ニイハオいいハート)



Department of Cardiovascular Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL**

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第21号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成23年7月20日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

## 東日本大震災からの復興

東北大学病院循環器内科 下川宏明

3月11日に発生した**東日本大震災**から4ヶ月が経過しました。この間、東北大学病院や当科は、被災地の支援や被災地からの患者さんの受け入れに全力で当たってきました。誰でもが初めて経験する大震災でしたが、時々刻々と変化する被災地の状況があり、我々も現地からの情報をリアルタイムで入手しながら迅速に対応してきました（詳細は、里見病院長が報告をされている大学病院のHPや当科のHPをご覧ください）。

循環器疾患に関しては、やはり、心血管病とストレスとの深い関連を実感しております。

今回の大震災で最も増加した心疾患が**心不全**でした。しかも、その原因が経過とともに変化していきました。大震災発生当初は、油の混じった海水を誤嚥したことによる肺炎やそれに続発する**心不全**、薬剤（特に降圧薬）が不足したことによる**高血圧性心不全**が認められました。亜急性期

には、劣悪な避難所の環境や塩分の多い保存食の摂り過ぎによる**心不全**が増え、慢性期の現在は、精神的ストレスを背景にした**ストレス**が認められています。次に増加した疾患が**肺塞栓症**で、これはある程度予想されていました。予想外だったのは、**感染性心内膜炎**の増加でした。口腔内の清潔が保たれなかったことが原因と思われます。急性冠症候群が少ないことも予想外でした。これらの当科の取り組みは、NHKテレビで全国に紹介されました。

また、今回の大震災で行われた災害救急活動を詳細に記録し、後世に残すことは我々の務めであると思います。我々は、宮城県医師会との共同研究として、宮城県下で実施された災害救急活動の詳細を調査研究することにしました。大変有難いことに、県下12の広域消防本部全てから協力の回答が得られ、既に、基礎データの調査を開始しました。

このような時期に、5名の若者が当科に入局（大学院進学）してくれました。全員がやる気のある若者で大変心強く思います。わが国や東北地方の循環器医療の将来は彼らの肩にかかっています。

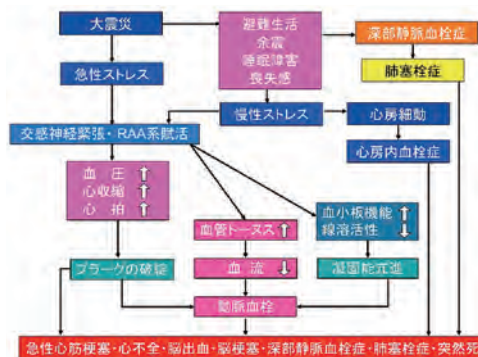


## 震災ストレスと心血管病

本年3月11日の震災から約4ヶ月が経過しましたが、依然、余震や避難生活など、**震災ストレス**にさらされている状況が続いています。このような災害時には、高齢者やリスクの高い被災者を中心に、**心血管イベント**が増加すると言われています。ストレスが解除されない場合には、心血管イベント増加が数か月持続すると言われており、それには、災害時の恐怖や環境変化に伴う急性ストレス、その後の避難生活などに起因する慢性ストレスが原因となっています。その機序として、急性・慢性ストレスにより**交感神経系緊張**や**レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAA系）賦活**が生じ、血圧上昇、血液凝固亢進、炎症反応などが惹起され、心血管イベントを発症することが報告されています。

これまでも世界では自然災害やテロなどで多くの災害が発生していますが、それらの報告からも災害時には心血管イベントが増加することが明らかとなっています。1995年に発生した阪神・淡路大地震の際も、震災発生日以降の3か月間に発生した心血管イベントによる死亡が前年度同時期と比べ、倍増していますし、2004年の新潟県中越地震におきましても**急性冠症候群**、**肺塞栓症**、**たこつぼ型心筋症**などの発症が増加しています。わが国だけでなく、2001年9月11日の米国における911テロ事件時にも**致死性不整脈**が有意に増加していることも報告されています。現在、我々は、今回の震災に伴う宮城県内の心血管イベントに関して調査を行っております。

これらの**心血管イベント**には、ストレスに伴う血圧上昇が直接のトリガーになる可能性が高く、震災時の血圧コントロールの重要性が示唆されています。実際の我々の臨床現場においても、高血圧の悪化を経験しています。さらに、被災者においては、血液凝固系亢進状態が生じているとされています。その機序には、交感神経亢進による血小板凝集能亢進や摂水不足（ライフラインの破壊や飲料水供給の遅れ、避難所生活のため仮設トイレに行くのが嫌で摂水を控えるなど）が関与していると考えられています。脱水状態に加え、避難所で集団感染などおこれば、炎症反応が亢進し、血栓を惹起しますし、また脱水そのものがRAA系を賦活化させますので、肺塞栓症などが増加します。さらにストレスは血糖にも悪影響を及ぼすことが知られており、このようなストレス時には**適切なストレス対処**と**適切な睡眠**を確保することが望ましいとされています。



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-28011810(ニイハオいいハート)



# HEART

## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第22号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成23年10月28日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

### 東日本大震災と心血管病

東北大学病院循環器内科 下川宏明

3月11日に発生した東日本大震災から7ヶ月以上が経過しました。宮城県は、今回の大震災による人的被害・物的被害の約6割をしめる甚大な被害を被りました。改めて、犠牲になられた方々のご冥福をお祈りするとともに、今なお避難生活等を余儀なくされておられる方々にお見舞い申し上げます。

宮城県では、徐々に復興に向けてのいろいろな動きが出てきていますが、沿岸地域を中心とした医療復興はまだ足取りが遅く、可及的早期の復興が望まれます。

今回の大震災を経験した医療関係者として、その記録を後世に残し、今後の災害に備えることは、我々の務めだと思います。

そうした考えから、当科では、循環器医療に関する以下のような多くの臨床研究を開始しました。今回の大震災では多くの心血管病が増加している可能性があります。

#### (1) 救急車により搬送された患者の調査

宮城県には12の広域消防本部があり、全県の救急患者をカバーしています。宮城県医師会と私共の宮城県心筋梗塞対策協議会との共同研究として、全ての広域消防本部のご協力を得て、3月11日の前後3ヶ月(合計6ヶ月)の救急搬送された患者の病名を今年から過去3年間に遡り、合計4年間の調査を実施中です。

#### (2) 沿岸地域の10病院の循環器内科チームによる調査

上記の調査結果をさらに補完するために、専門家集団による調査を実施中です。

#### (3) CHART-2登録研究における調査

私共のCHART-2登録研究に登録された慢性心不全とその予備軍の患者さんたちに関して、今回の大震災の影響について調査中です。

#### (4) 宮城県心筋梗塞対策協議会による調査

毎年実施している調査内容に、今回の震災関連の調査項目を追加しました。この他、当科の診療グループ内でもいくつかの研究を実施中で、結果がまとまり次第、ご報告申し上げます。



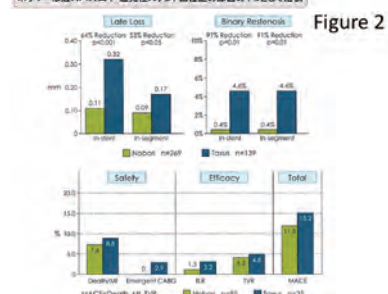
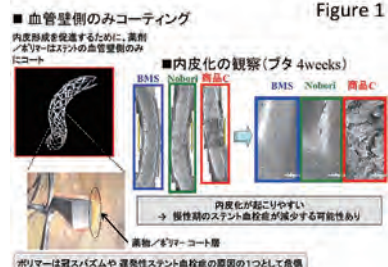
### トピックス Nobori スtent (テルモ社)

今年5月から使用できるようになった日の丸ブランド唯一の薬剤溶出ステント(DES)、テルモ社 Nobori スtentの紹介をいたします。Nobori スtentは、Cypher スtent、Taxus スtent、Endeavor スtent、Xience スtentに次いで国内で使用できる5番目のDESとなります。現在のDES市場は2010年2月に発売されたXienceが臨床データの優位性と、他のDESと比較して柔らかく曲がりやすい構造を有しており使い勝手が良いことからシェアの約7割を占めています。こうしたXience 独り勝ち状態の国内DES市場ですが、以下に述べる利点・臨床研究結果から、Nobori はXience とシェアを分け合う可能性を有していると思われまます。

Noboriには従来のDESと決定的に異なる点が2点あります。1つ目は薬剤を搭載し溶出コントロールの中心であるポリマーに初めて生体分解性ポリ乳酸が使用された点、2つ目はステントの血管壁側表面だけに薬剤が塗布されている点です(Figure 1)。DESの課題である遅発性ステント血栓症の発生原因として、ステント表面のポリマーに対するアレルギー反応と、血管内皮・平滑筋機能の障害による冠スパスムが指摘されています。Noboriではポリマーが分解され消失するので血栓の発生が抑制され、薬剤(バイオリムスA9)が血管壁側だけに溶出するため血流に乗って他部位の血管内皮・平滑筋機能を障害するリスクが減り冠スパスムも抑えられることが期待されます。

今年5月に行われたEuroPCR 2011でNoboriとTaxusの治療成績を比較したNOBORI 1試験の結果が発表されました(Figure 2)。主要評価項目である9カ月のlate lossでは、Nobori群がTaxus群に対し非劣性を証明し、再狭窄率もNobori群が有意に低い結果でした。3年MACE発生率はNobori群11.8%、Taxus群15.2%とNobori群で低い傾向が示され、追跡5年間のステント血栓症累積発生率はTaxus群5.8%に対してNobori群では0%でした。以上の結果からNoboriの安全性と有効性が少なくとも留置後5年間は維持されることが確認されました。

現在、当教室ではブタモデルを用いてNoboriの血管機能に及ぼす影響を検討しています。またNEXT、NAUSICA-AMIといった日本人を対象とした全国規模の臨床試験も開始されました。今後、これらの検討からの新たな知見を踏まえつつ、Noboriの適性を生かしたPCIを模索していきたいと思ひます。(文責: 虚血グループ主任、高橋 潤、院内講師)



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-28011810(ニイハオいいハート)





Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第23号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成24年1月26日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

東日本大震災における心血管病調査研究

東北大学病院循環器内科 下川宏明

明けましておめでとうございます。本年も、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

昨年(2011年)の3月11日に発生した東日本大震災から10ヶ月が経過しました。改めて、犠牲になられた方々のご冥福をお祈りするとともに、今なお避難生活等を余儀なくされておられる方々にお見舞い申し上げます。

前回号でご報告いたしましたように、今回の大震災を経験した医療関係者として、当科では、その記録を後世に残し今後の災害に備えることを目的として、循環器疾患に関する以下のような多くの臨床研究を開始しました。

既に終了した調査やまだ進行中の調査などがありますが、現在までに判明した主な知見についてご報告いたします。

(1) 救急車により搬送された全患者の調査

宮城県医師会と私共(宮城県心筋梗塞対策協議会)との共同研究として、宮城県の12の広域消防本部の協力を得て、

3月11日の前1ヶ月・後3ヶ月に救急搬送された全患者の病名を昨年(2011年)から過去3年間に遡り、合計4年分(合計約12万件)調査しました。その結果、心不全・急性冠症候群・脳卒中・心肺停止・肺炎の5疾患の全てが一過性に増加したことが分かりました。また、各々の疾患の収束状況も詳細に判明しました。(論文投稿中)

(2) 沿岸地域の10病院の循環器内科チームによる調査

上記の調査結果をさらに補完するために、専門家集団による調査を実施し、現在、データを集計中です。

(3) CHART-2登録研究における調査

私共のCHART-2研究に登録された慢性心不全と予備軍の患者さんたちに関して、大震災の影響を調査中です。

(4) 宮城県心筋梗塞対策協議会による調査

毎年実施している調査内容に、今回の震災関連の調査項目を追加し、現在、集計中です。

(5) 当科の臨床研究

不整脈発作の頻度が増加し、両心室再同期療法(CRT)の効果が減弱し、冠攣縮も起こりやすくなっていることが判明しました。



【2011年(1~12月)の当科の臨床実績のご報告】

図1 カテーテル検査総数

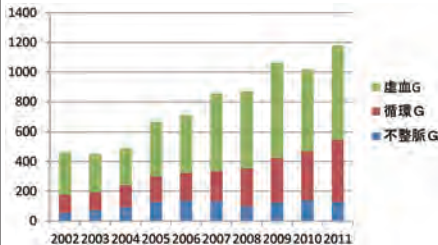
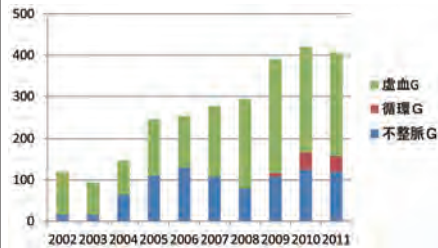
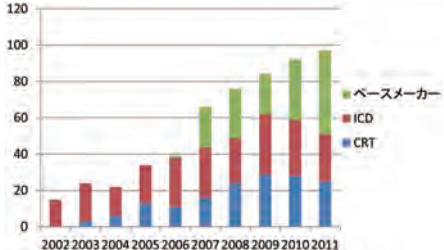


図2 インターベンション治療数



昨年一年間の当科の臨床実績をご報告します。約1ヶ月間、震災後の急患対応に全力を尽くし、その間通常の検査診療を止めていましたが、**虚血・循環・不整脈の3診療グループともに一昨年度と同等の業績を残すことができました(図1~3)**。結果として、**心臓カテーテル検査・治療の総数は一昨年度より増加し、1,278件となっています**。冠動脈インターベンション(PCI)は大学病院の特色を生かして慢性完全閉塞性病変など難易度の高い病変にも積極的に施行しています。一昨年度から開始した慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺動脈インターベンションもコンスタントに行えるようになり、紹介患者も増加しております。また、下肢動脈インターベンションも順調に件数を増やしています。不整脈グループは、心房細動に対するカテーテルアブレーションが増加し、全体の内訳の中で32%と第一位を占めています。デバイス治療に関しては、植え込み型除細動器(ICD)、両心室ペーシング治療(CRT)件数はここ数年25~30件と安定、ペースメーカー治療件数が増加傾向にあり、右肩上がりとなっております。

図3 ペースメーカー・デバイス治療数



活かして更に高度な循環器医療を目指します。どうかお気軽にご連絡ください。(文責: 福田 浩二、講師・医局長)

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-28011810(ニイハオいいハート)



Department of Cardiovascular Medicine

TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第24号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成24年4月16日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

循環器 EBM 開発学講座の新体制

東北大学病院循環器内科 下川宏明

新年度がスタートしました。本年度も新たに7名の若手医師が当科に入局(大学院進学)して、教室も活気づいています。今後の彼らの活躍を期待したいと思います。

新年度に当たり、私が教授を兼任して運営しております寄附講座であります**循環器 EBM 開発講座**にも、新しい人材が入りましたのでご紹介します。まず、准教授として、大阪大学循環器内科から坂田泰彦先生を迎えました。坂田先生は、大阪地区の急性心筋梗塞を対象とした臨床疫学ゲノム研究であるOASIS研究の責任者を務めており、今後、当科のCHART-2/SUPPORT研究をはじめとした臨床疫学研究を発展させてくれることと期待しています。また、東京のがん研究所から、医学統計の専門家である宮田敏先生を助教として迎えました。今後、当科や星陵地区の医学統計の発展に貢献してくれることを期待しています。

今月から、例年のように、新大学院生・1年目研修医・6年生(高次修練)・5年生(三次修練)が実習しており賑やかになっています。例年通り、屋根瓦方式で教育していきたいと思っています。

当科で実施しております**東日本大震災における心血管病の調査研究**も以下のように、順調に進行しています。

(1) 救急車により搬送された全患者の調査

昨年3月11日の前1ヶ月・後3ヶ月に救急搬送された全患者について、過去3年間に遡り、合計4年分(合計約12万件)を調査した結果、心不全・急性冠症候群・脳卒中・心肺停止・肺炎の5疾患の全てが一過性に増加したことが判明しました。特に、**心不全の増加**はこれまでの大災害では全く報告がなく、国内外から注目されています。3月の日本循環器学会のLate Breaking Sessionで報告しました。

(2) 沿岸地域の10病院の循環器内科チームによる調査

(3) 宮城県心筋梗塞対策協議会による調査

急性心筋梗塞が増加したことやその詳細が、現在、明らかになりつつあります。

(4) CHART-2 登録研究における調査

CHART-2 研究に登録された1万名の慢性心不全と予備軍の患者さんたちに関して、現在、貴重なデータが得られつつあります。

(5) 当科の臨床研究

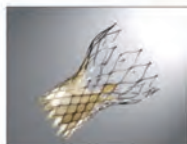
心不全患者において、不整脈発作の頻度が増加し、両心室同期療法の効果が減弱すること、冠攣縮性狭心症患者において冠攣縮が起こりやすくなっていることが判明しました。



トピックス TAVI: Transcatheter aortic valve implantation (経カテーテル的大動脈弁留置術)

近年、大動脈弁・僧帽弁疾患や先天性心疾患(Structural heart disease)に対するカテーテルを用いたインターベンション治療の進歩が著しくなっています。日本では超高齢社会を迎え、高齢者の**重症大動脈弁狭窄症(AS)**患者に接する機会が増え、その中に併存疾患によるリスクのために手術は実施困難と判断され、保存的治療を継続せざるを得ないケースが増えてきています。このような手術リスクの高い**症候性重症大動脈弁狭窄症患者**の治療法として、近年、**カテーテルを用いた大動脈弁留置術(TAVI: Transcatheter aortic valve implantation)**が脚光を浴びています。2007年、バルーン拡張型と自己拡張型の2種類の弁がCEマークを取得し、ヨーロッパを中心に臨床で使用され始め、

カテーテル治療で用いる主な2種類の弁




現在までに4万~5万例以上の症例が治療されました。治療のアプローチ部位は、主として大腿部ですが、下肢動脈の血管径や蛇行の程度、大動脈瘤の存在により、心尖部からや左鎖骨下動脈、上行大動脈が選択されます。

システムは当初、約24F相当でしたが、現在は18Fまでサイズダウンされ、補助心肺装置や挿管下での呼吸管理が不要であり、合併症がなければ治療時間は約1時間前後で終え、冠動脈インターベンションと遜色ない程度まで短縮されています。合併症として、弁留置時の冠閉塞やバルサルバ洞破裂による緊急開胸手術、脳梗塞やペースメーカーの植え込みが必要になる高度AV-ブロックの合併等がありますが、このTAVI治療を受けない方と比べて、TAVIを受けた方は**予後やQOLが有意に改善**することが最近報告されています。経皮的冠動脈形成術が初めてヒトに行われて30年以上が経過しましたが、このTAVIのように、カテーテル治療の分野は大きく発展しています。

(文責: 松本泰治、院内講師・虚血グループ副主任)

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-28011810(ニイハオいいハート)



Department of Cardiovascular Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL**

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第25号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成24年7月12日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

## 東北大学病院循環器センターの開設

東北大学病院循環器内科 下川宏明

東北大学病院循環器センターが、7月1日付けで開設されました。昨年発生した東日本大震災により開設が遅れておりましたが、予定より約1年遅れの開設となりました。

この循環器センターでは、これまで西3階にありましたCCUを西9階に上げて、開放病床6床と個室2床を新設し、循環器内科・心臓血管外科の一般病床78床と一体となって機能的に運用できるようになりました。人工呼吸管理や体外式補助循環（IABP, PCPS）等の治療を要する最重症患者は、これまで通り、西3階の集中治療部（ICU/CCU）で治療することになります。この循環器センターの開設により、東北大学病院では、高度救命救急センター、3階の集中治療部（ICU/CCU）、9階のCCU・一般病床、そしてリハビリテーション部と、急性期から慢性期まで切れ目のない循環器医療を提供する体制が整いました。

センター長には私が、副センター長には心臓血管外科の齋木教授が就任しました。両診療科の連携をこれまで以上に強化して、地域医療に貢献していきたいと思っております。

当科は、虚血性心臓病・心不全・不整脈・肺高血圧症など全ての循環器疾患に対する診療体制が高いレベルで整っており、心臓血管外科も全ての心臓大血管疾患に対する診療体制が充実しています。それに加えて、東北大学病院は、心臓移植と肺移植の両方が認可されている全国3大学病院の一つで（あとの二つは大阪大学と岡山大学）、これまで、心臓移植5例、肺移植43例の実績があり、現時点での待機患者も、東日本一円から、心臓移植が13名、肺移植が60名になっています。文字通り、**東北地方・東日本の循環器診療の最後の砦の役割**を果たしています。

当科では、24時間医師がすぐに対応する「**ハートホットライン**」を設け、急患の対応や医療相談に応じておりますので、お気軽にご利用下さい（このページの最下段に電話番号を示しています）。また、地域の診療所の先生方と「**病診連携ネットワーク**」を構築して関係強化を図っております（詳細は当科HPをご覧ください）。

東北大学病院循環器センターの開設により、地域の病院・診療所の先生方と益々連携を深めて地域医療の充実に貢献していきたいと思っておりますので、どうぞ、宜しく願い申し上げます。



## トピックス 新しい水利尿薬「トルバプタン」

2011年、本邦で新たな作用機序を有する **V2-受容体拮抗薬トルバプタン**（商品名**サムスカ**）が発売されました。V2-受容体にバソプレシンが結合すると、水チャンネルであるアキュポリン-2（AQP2）の発現亢進と管腔側への移行により、水の透過性が亢進して再吸収を促進します。トルバプタンは、そのV2-受容体に拮抗する作用を有し、腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することにより、電解質排泄の増加を伴わない水利尿作用を示します（図1）。従来の利尿剤とは作用機序が異なることから、他の利尿剤でも体液貯留が存在する患者さんや、低Na血症を伴う心不全への治療としても有用性が期待されています。しかし、高額な利尿剤であること、利尿効果に個人差を認め、時に過度の利尿作用が認められる場合があること、急激な血漿Na濃度の上昇から橋中心髄鞘崩壊症候群をきたす恐れがあることなどの問題も存在するため、その使用には注意を要するよう勧告されております。

当科でトルバプタンを使用し、効果があつた症例を提示します（図2）。本症例は、クローン病により下血を繰り返すため、僧房弁狭窄症に対して外科治療が行えなかった心不全症例です。著しい腎機能障害を合併し、貧血に対して輸血を行うことで心不全を繰り返していましたが、入院中に急性腎炎を発症し、心不全の急性増悪をきたし、当科へ紹介となりました。フロセミド持続静注、DOB投与にて利尿が得られず、胸水貯留をきたし、起坐呼吸の状態でしたが、トルバプタン15mg内服を開始したところ、翌日には著明な尿量の増加が得られ、心不全の改善が得られました。トルバプタンは、重症心不全に対し、新たな治療オプションとしての可能性が期待されます。

（文責：杉村宏一郎、助教・循環グループ副主任）

図1. サムスカの作用機序

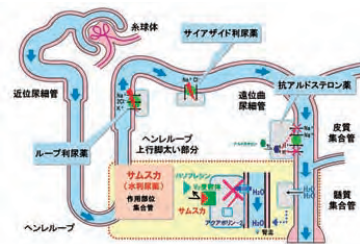
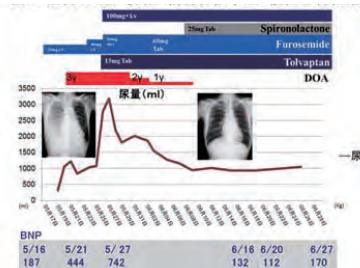


図2. 症例：77歳 男性  
僧房弁狭窄症 慢性心房細動



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-28011810(ニイハオいいハート)



Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第26号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成24年10月19日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

東日本大震災の国際学会発表・受賞のご報告

東北大学病院循環器内科 下川宏明

東日本大震災で心血管病がどのような時間経過で増減したかを記録し後世に伝えることは、今後の災害救急医学の発展のためにも重要です。

これまでの大震災でもいくつか報告がありましたが、短期間に限られた地域で研究者が興味のある特定の疾患に絞って調査が行われていました。そこで、今回の東日本大震災の調査研究では、宮城県全体を対象に調査期間も5ヶ月と長くして、対象疾患も主な心血管病を網羅的に調査する方針としました。

その結果、調査した5疾患全てが前3年の同時期と比較して有意に増加し、時間経過に3パターンがあったことが判明しました。すなわち、①心不全・肺炎は震災後急激に増加し2~3ヶ月かけて徐々に元のレベルに戻り、②脳卒中（脳梗塞の増加、脳出血の増加なし）と心肺停止は同様に震災後に急増し急激に下がり4月11日の大余震時に再び増加する2峰性を示し、③急性冠症候群は同様に急激に増加し急激に下がり第2のピークを示さないまま3ヶ月目には前3年と比較して有意に減少するというパターンが認められました。

さらに、重要なことに、心不全・急性冠症候群・脳卒中・心肺停止の4疾患の増加は年齢・性別・居住地（沿岸部vs.内陸部）の影響を受けず等しく増加したことが分かりました。このことは、宮城県民が、老若男女を問わず、居住地の如何を問わず、等しく震災ストレスの影響を受けて心血管病を発症したことを示唆します。

今回の東日本大震災における心血管病の調査研究は、対象とした住民数、調査した期間や疾病数などの点で、大震災に関する過去に報告のない最大の調査研究になりました。8月28日にヨーロッパ心臓病学会のホットラインセッションで発表し、論文もEuropean Heart Jに同時掲載され、現在、国内外から大きな関心を集めています。今回の知見が、近い将来起きると予想されている南海トラフ大地震などの防災対策に役立つことを期待しています。

長年行ってきました虚血性心臓病に関する基礎的・臨床的研究により、今年度の日本医師会医学賞を受賞することになりました。教室員をはじめ、これまで、私の研究を支援いただいた多くの皆様から感謝申し上げます。今後も、自分なりに研究を続けて医学・医療の発展に貢献していきたいと思っておりますので、どうぞ、宜しくお願い申し上げます。



トピックス 「MRI対応ペースメーカ」

長年、ペースメーカ植込み患者は、MRI検査を受けることができませんでしたが、2012年10月1日より、一定の条件を満たした場合にMRI検査が可能となる「条件付きMRI対応の植込み型心臓ペースメーカ(PM)」(メドトロニック Advisa MRI®) (図1) および「条件付きMRI対応心内膜植込み型PMリード」(メドトロニック キャプシューアー-FIX MRIリード®) (図2)が発売開始となりました。

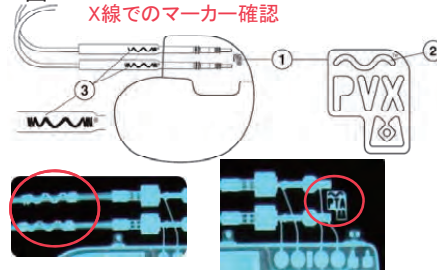
MRI装置により生じる強力な磁場による影響として、①センシング不全によるペースメーカの抑制または非同期ペースメーカによる不整脈の誘発、②リード端の発熱とペースメーカの喪失、③デバイスの機能不全と損傷が考えられ、ペースメーカ植込み患者におけるMRI検査は重篤な合併症をきたす危険性があります。今回発売された条件付きMRI対応PMおよびPMリードは、その問題点をクリアするための工夫がされています。しかし、実際のMRI検査施行時には、撮像時のPMモードの変更、1.5TのMRI装置のみ対応など、いくつかのPM側、MRI装置側の制約があります。さらに撮像のための施設基準が存在し、関係医療スタッフの所定研修受講などが必要となります。

最後に、今回のAdvisa MRIは全身のどの部位の撮像についても安全性が確認されているため、全身のMRI撮像が可能とされていますが、今後発売される同様の機器に関しては、それぞれの撮影条件を確認する必要があります。また既PM植込み患者に、新たにMRI対応PMとリードを植え込んだ場合、以前のPMリードが残存している状況下では、引き続きMRI検査禁止となることは、患者さんへの情報として留意しておく必要があります。

図1

	国際標準マーク	定義
MR Safe		『あらゆるMRI環境において既知のハザードを生じないもの』 例:プラスチックのシャーレ
MR Conditional 条件付きMRI対応		『特定の使用条件、特定のMRI環境において既知のハザードを生じないもの』 例:ステント、ステントグラフト、脳動脈瘤クリップ、DBS (ハルス発生器&リード)他
MR Unsafe		『あらゆるMRI環境において、既知のハザードを生じるもの』 例:強磁性体材質のハサミ、PM/ICD


図2



(文責: 福田浩二、講師・不整脈グループ主任)

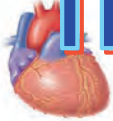
循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-28011810 (ニイハオいいハート)



Department of Cardiovascular Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL**

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第27号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成25年1月22日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

## 日本心不全学会学術集会の開催

東北大学病院循環器内科 下川宏明

明けましておめでとうございます。本年も、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

昨年1年間の臨床実績は、下記にご報告しておりますように、虚血・循環・不整脈の3グループとも大変順調でした。地域の皆様のご支援に心から感謝申し上げます。本年も、質の高い循環器診療を実施していく所存ですので、病診連携ネットワーク等を介した患者さんのご紹介をどうぞ宜しくお願い申し上げます。

昨年の11月30日（金）～12月2日（日）の3日間、仙台国際センターにて、**第16回日本心不全学会学術集会**を開催させていただきました。お蔭様で、発表演題数（421題）も参加人数（1,421名）も過去最多となりました。また、会員数も初めて2,000名を超えました。

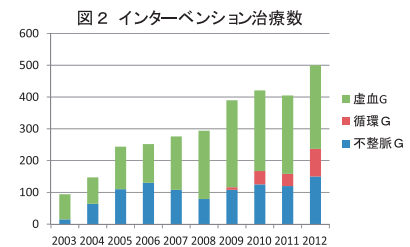
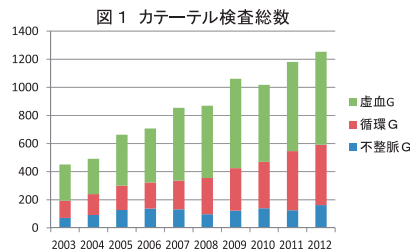
この背景には、わが国における心不全患者の激増とそれに対する関心の高まりがあります。昨年の宮城県医師会報12月号にも書きましたが、現在、**心不全パンデミック**と呼ばれるまでも差し支えないような心不全患者の激増が起きている。これには多くの要因が関与していると考えられます

が、主要因としては、①人口の高齢化と②医療の進歩が挙げられます。①については、従来、心不全はあらゆる心疾患の末期像と考えられてきましたが（その考えは現在でも正しいのですが）、これに加えて、「加齢」だけで心不全になりやすいことが明らかになってきました。心不全には収縮力が低下する「**収縮不全**」と拡張能が低下する「**拡張不全**」とが混在することが分かっています。前者は理解しやすいのですが、後者は特に心疾患がなくても加齢により生じやすいことが知られており、特に、高齢女性に多く見られます。また、収縮不全に対しては治療の進歩が見られていますが、拡張不全に対する十分な治療はまだ開発されていません。②については、以前ならば命を落としていた重症疾患（急性心筋梗塞、慢性腎不全、重症糖尿病、Eisenmenger症候群、エイズ等）の患者が、医療の進歩により、原疾患では死亡せずに長生きするようになり、結果的に、動脈硬化性の心血管病を発症して最後は心不全で死亡するケースが増えています。

東北大学病院は**東日本の移植医療の中心**であり、今後も**重症心不全や重症肺高血圧**等の高度医療を含めて、地域やわが国の循環器医療に貢献していきたいと思っております。

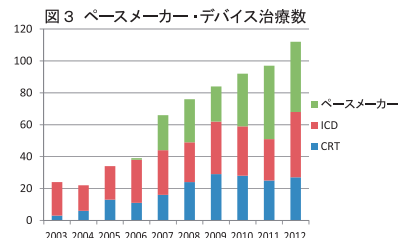


## 「2012年(1～12月)の当科の臨床実績のご報告」



肩上がりとなっております。本年もどのような症例にも迅速に対応させていただきますので、お気軽にご相談頂ければ幸いです。

昨年1年間の当科の臨床実績をご報告申し上げます。昨年は7月に、西9階病棟へCCUが移転し、**循環器センター**が開設されました。これにより、循環器内科・心臓血管外科が緊密に連携を取り合う診療体制が確立しています。また当科の病診連携ネットワークを通じて地域の先生方から多くの患者さんをご紹介頂き有難うございました。昨年は、**虚血・循環・不整脈の3診療グループ**とも一昨年度以上の業績を残すことができ、結果として心臓カテーテル検査・治療の総数は1,254件と過去最多となっています（図1）。具体的には、**虚血G**の冠動脈インターベンション（PCI）は、大学の特性を生かして慢性閉塞性病変など難易度の高い病変にも積極的に施行しており、下肢動脈インターベンションも順調に件数を増やしています。**循環G**の肺高血圧症に対する肺動脈バルーン形成術も、昨年は78件と順調に伸びました。また、**不整脈G**のカテーテルアブレーション数も増加しました（図2）。特に、心房細動症例が大幅に増加し、昨年度は63例とアブレーション全体の中で42%と第1位を占めています。デバイス治療に関しては、植込み型除細動器（ICD）治療の増加、両心室ペーシング治療（CRT）、ペースメーカー治療件数は昨年と同等の症例数を施行し、総計で右



（文責：福田 浩二、講師・医局長・不整脈グループ主任）

**循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！**

**080-280-11810 (ニーハオ いいハート)**



Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第28号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成25年4月24日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

日本性差医学・医療学会学術集会の開催

東北大学病院循環器内科 下川宏明

本年の2月1日(金)~2日(土)の2日間、仙台国際センターで「第6回日本性差医学・医療学会学術集会」を主催しました。性差医学・医療の歴史は、1957年、米国のバーバラ・シーマン(ジャーナリスト)が始めた女性の健康を守る運動がその始まりとされています。その後、全米で「全国女性の健康ネットワーク」が創設され拡大していくのですが、1960~70年代に起きたサリドマイド薬害により、米国FDAは、妊娠の可能性がある女性を新薬の治験に加えることを禁止する通達を出しました。流れが変わったのは、1985年、米国NIHのプラント医師による女性特有の病態に関する研究報告であり、これを受けて、NIHは1991年から、大規模疫学プロジェクト(WHI)を開始しました。そして、1994年にFDAは通達を見直し、薬剤の治験では半数に女性を含むことを推奨するとしました。そして、1995年にFDAにOWH(Office on Women's Health)が設立され、現在に至っています。

翻って、日本では、2001年に鹿児島大学の鄭忠和教授(当時)が大学病院ではわが国初の女性専用外来を設立し、

2004年、天野恵子先生が代表世話人となり、性差医療・性差医学研究会が設立され、2008年に鄭忠和先生を理事長として発展的に日本性差医学・医療学会が設立され、第1回の学術集会が開催され、現在に至っています。

性差を正しく認識し、医学・医療を実践することは極めて重要です。また、性差医学・医療の包含する分野は非常に広く、本学会の評議員構成にも多くの分野の先生に参加してもらっています(詳細は本学会のHPをご覧ください)。私は、女性に多い微小血管狭心症を研究していたことから、理事会での推挙を受けて、昨年度から第2代目の本学会の理事長を務めています。4月5日には、国際性差医学会理事長のGlezerman教授(イスラエル・テルアビブ大学産婦人科教授)が東北大学を訪問し、両学会の今後の連携について合意しました。微力ですが、本学会の発展に努めていきたいと思っておりますので、今後のご支援・ご協力を、宜しくお願い申し上げます。

本年度は、11名の新入局員がありました。全員、循環器疾患の重要性を認識し、その専門医を志す若者です。彼らの今後の活躍で、当科の研究や診療レベルがますます高まり、文字通り、わが国を代表する循環器内科教室として発展していくことを期待しています。



トピックス 「心臓再同期療法の進歩 ~4極ペースング電極リードの導入~」

心臓再同期療法(CRT)は、広いQRS幅を呈した心不全症例に対して有効な治療オプションとして知られています。CRTは、通常の右室ペースングに加え、冠静脈内に留置した専用ペースングリードによる左室自由壁ペースングが必要



SJM社製左室用4極リードと専用CRT-Dデバイス

図1

です(両心室ペースング)。冠静脈へのリード留置は、近年Over-the-wireシステムによって手技が容易になりましたが、ペースング閾値上昇や横隔神経刺激が術後の問題となります。横隔神経刺激は、左室側壁ペースング部位の近くに左横隔神経が走行していることが原因となり、特定の体位をとると突然しゃっくりのような症状が生じます。術中の予測が困難で、比較的頻度が多く(~10%)、QOL低下の原因の一つとなります。

左室ペースング部位の調整は従来のBipolar(2極)ペースング電極でも可能でしたが、4極ペースング電極リードの導入に伴い飛躍的に有用性が向上しました。日本では2012年7月からSJM社(St. Paul, MN, USA)製リードが使用可能

となりました(図1)。電極が4つあるために専用CRTデバイスが必要ですが、SJM社のCRTデバイスでは4極のペースング電極及び右室電極間で計10通りのペースング・プログラミングが可能です(図2)。すなわち、術後に横隔神経刺激やペースング閾値上昇を認めても、プログラムでペースング部位を調整するだけで最高のペースングを得ることが可能です。

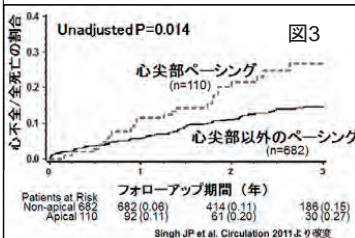


図3

最近の報告では、左室ペースング部位が心尖部近くの場合、CRTの心不全改善効果が乏しいと言われています(図3)。4極リードを使用することで、心尖部を避けたペースング部位の選択も容易となり、より高い心不全改善効果を得ることが可能となると思われます。

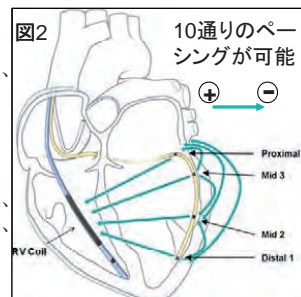


図2

(文責: 若山裕司、院内講師・不整脈グループ副主任)

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第29号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成25年7月24日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

東北大学病院 臨床研究推進センター

東北大学病院循環器内科 下川宏明

6月1日付けで東北大学病院の臨床研究推進センター長に就任しました。東北大学病院は、現在、下瀬川病院長を先頭に多岐にわたる改革を実施し発展しつつありますが、その中の重要な部分の一つである臨床研究の推進に、八重樫副センター長・青木副センター長と共に、取り組んでいきたいと思っております。

わが国では、世界的な基礎医学研究の成果が多いにもかかわらず、臨床研究の体制整備が大幅に遅れていました。この結果、欧米での臨床研究が先行し日本の患者がその恩恵を受けることが欧米より遅れ、また、医薬品も医療機器も長年にわたって大幅な輸入超過に陥っている現状があります。現在、医療産業は世界的な競争も激化してきており、国際競争力を有する質の高い臨床研究推進体制の整備が国家的な急務となっています。

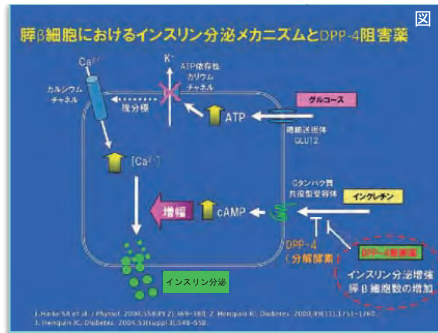
現在、東北大学では臨床研究を推進する非常に良い環境ができつつあります。第1に、東北大学病院が平成25年度から5年間、厚労省から臨床研究中核病院に選定されました。この事業は、東北大学病院が東北地方の中核となって臨床

研究を推進するものです。第2に、東北大学では、各研究科～医学系研究科創生応用医学研究センター～当センターと研究開発の流れができています。第3に、これらの開発研究活動を東北大学本部のメディカルサイエンス実用化推進委員会（委員長：下瀬川病院長）が俯瞰し支援する体制があることです。第4に、文科省関連の橋渡し研究支援拠点ネットワーク事業と知と医療機器創生宮城県エリア事業が実施されていることです。臨床研究推進センターは、これらの臨床研究を束ねる重要な役割を果たすだけでなく、広く、東北地方全体の臨床研究支援体制作りを目指しています。したがって、当センターの果たすミッションは大きく、その事業内容は、非常に多岐に及びます。また、センターのスタッフ数も今後100名を超えることが予想され、東北大学だけではなく東北地方全体の臨床研究の中核となることが期待されています。今後、全国および世界に向けて、医療機器や医薬品の主な分野に加えて、希少疾患・難病・小児疾患などの分野を対象にした開発研究結果を発信していきたいと思っております。また、臨床研究を担う人材育成にも努めていきたいと思っております。

皆様のご協力・ご支援を、どうぞ、宜しくお願い申し上げます。



トピックス 「出揃ったDPP-4阻害薬」



DPP-4阻害薬は、血統応答性のインスリン分泌促進作用を有するインクレチンの一つであるグルカゴン様ペプチド (GLP-1) 濃度を高めることにより血糖降下作用を発揮します(左図)。インクレチン効果はグルコース濃度依存性に発揮されるため低血糖の副作用が比較的低く、早期からの血糖コントロールを目指した治療が行えるようになりました。DPP-4阻害薬が登場し3年が経過しますが、現在ではシタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、リナグリプチン、テネリグリプチン、アナグリプチン、サキサグリプチンの7剤が利用可能となりました(下表)。DPP-4阻害薬は、単剤投与で血糖低下させるだけでなく、インスリンをはじめ他剤との併用で血糖降下作用や血糖変動幅の減少作用の相乗効果も報告されています。

表 各DPP-4阻害薬の薬物動態の相違と投与時の注意点

一般名	シタグリプチン	ビルダグリプチン	アログリプチン	リナグリプチン	テネリグリプチン	アナグリプチン	サキサグリプチン
商品名	ジュスピア®/グラクティブ®	エクア®	ネシーナ®	トラゼンタ®	テネリア®	スイニール®	オングリザ®
投与回数	1回	1～2回	1回	1回	1回	2回	1回
投与量	50～100mg	50～100mg	25mg	5mg	20～40mg	200～400mg	2.5～5mg
半減期(時間)	11.4±2.4	1.77±0.23	17.1±2.0	105(幾何平均)	24.2±5.0	6.20±3.11	6.8±0.8
消失経路	おもに腎排泄	代謝および腎排泄	おもに腎排泄	おもに胆汁排泄	代謝および腎排泄	おもに腎排泄	代謝および腎排泄
尿中排泄率	79～88%	85%	72.80%	約5%	45.40%	73.20%	15.80%
腎臓調節	必要(腎機能低下時)	必要(腎機能低下時)	必要(腎機能低下時)	-	-	必要(腎機能低下時)	必要(腎機能低下時)
腎障害	軽度	-	-	-	-	-	-
	中等度	慎重投与	慎重投与	慎重投与	-	-	慎重投与
	重症	禁忌	慎重投与	慎重投与	-	慎重投与	慎重投与
肝障害	軽度	-	慎重投与	-	-	-	-
	中等度	-	慎重投与	-	-	-	-
	重症	-	禁忌	-	-	慎重投与	-


(各インタビューフォーム、資料より作成)

(文責：杉村 宏一郎、院内講師)

本邦では、ビルダグリプチン、リナグリプチン、サキサグリプチンが全薬剤と、シタグリプチンはグリニドを除いた他の薬剤との併用が承認されています。リナグリプチンとテネリグリプチンに関しては、腎機能障害患者における投与の制限はありません。この点については、症例により使い分けが必要です。シタグリプチンをはじめ各薬剤に多くの有効性・安全性を調査した試験が報告されていますが、心血管イベントへの効果に関しては、現在、大規模な前向き試験が行われており、その結果が待たれている状況です。

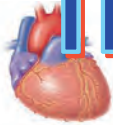
循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



Department of Cardiovascular Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL**

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第30号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成25年10月21日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

**医師主導臨床試験の開始**  
—超音波を用いた非侵襲性血管新生療法—  
東北大学病院循環器内科 下川宏明

低出力の衝撃波に血管新生作用があることを私が発見し、約10年かけて**心臓病専用の低出力体外衝撃波治療機器**を開発してきたことは、これでまでに数回、ご紹介しました。この低（非）侵襲性の血管新生治療は、日本では2010年7月に**高度医療（現在の先進医療B）**に承認され、東北大学病院で実施中ですが、海外では既に20か国、約5000名の狭心症患者の治療に使用され、有効性と安全性が確認されています（10月27日（日）の午後9時からのNHK総合テレビ「NHKスペシャル 病の起源-心臓病-」で紹介されますので、是非、ご覧下さい）。

低出力体外衝撃波治療は、血流の改善に有効で侵襲性が低い長所がありますが、一方では、肺を避ける必要があること（衝撃波は空気に触れると破裂する性質があり、肺に照射されると軽度の肺出血が起きる可能性があります）、心拍に一致して照射するために特に除脈の症例では治療時間が3時間前後かかることが欠点でした。

これらの欠点を克服する目的で、もう一つの代表的な音波である**超音波を用いた血管新生療法**の開発に2008年から着手しました。文科省の特別教育研究経費の支援を得て、工学研究科の金井浩教授と日立アロカ社との共同研究により、ある特殊な条件の超音波に低出力衝撃波と同様の血管新生因子の発現亢進作用があることを発見しました。この特殊な条件は診断域の出力範囲であることも確認しました。次に、大型動物（ブタ）の狭心症モデルにおいて、低出力体外衝撃波とほぼ同様の血管新生作用があること、また、極めて安全で治療時間も1時間程度ですむことも確認しました（2009年に東北大学から基本特許申請済み）。今回は、低出力体外衝撃波治療での開発経験が大変役に立ちました。

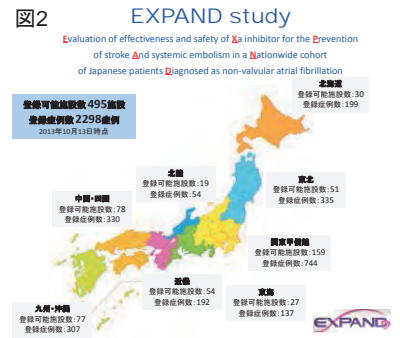
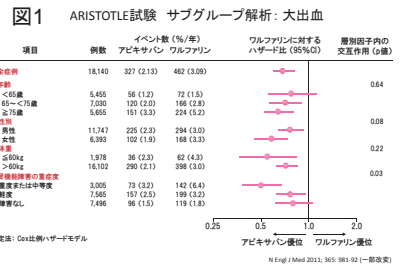
幸い、平成24年度からの**厚労省の「革新的医療機器創出促進事業」**に採択され、数回のPMDAとの事前協議を経て、今年度から、私が代表研究者となり、**医師主導臨床試験**を開始することになりました（10月10日にPMDAに試験届を提出済み）。東北大学に加え国立循環器病研究センターなど4施設でスタートし、その後3～4施設追加していく予定です。順調に進行すれば平成28年度に終了し、良好な成績が得られれば平成29年度に薬事承認を申請し、平成30年度の薬事承認を目指します。



**トピックス 「新規経口抗凝薬」**

**<アピキサバンの特徴>**近年心房細動の重篤な合併症である脳梗塞予防における**新規経口抗凝薬（NOAC）**が次々に開発され、その有効性および安全性が認められています。平成23年2月から使用可能となった**第Xa因子阻害剤**である**アピキサバン（商品名：エリキュース）**が新たに加わりました。アピキサバンは、ARISTOTLE試験でワルファリン群に比べ、主要評価項目である脳卒中・全身性塞栓症発症率抑制の非劣性のみならず、優越性が示されました。また注目すべきは、出血性合併症に関する安全性の面においてです。ワルファリンと比べて、他のNOACと同様に頭蓋内出血の低下に加え、他のNOACでは増加が認められた消化管出血においてワルファリンと同等との結果が報告されています。また、そのサブ解析では、ワルファリンにおける出血性合併症の高リスク因子である高齢者および腎機能障害患者のイベントを、アピキサバンは有意に低下させるという結果が得られています（図1）。アピキサバンは塞栓症予防の有効性も認められていますが、安全性の面で優れた抗凝薬ということができると思われます。今後のエビデンスの蓄積が待たれるところです。

**<リバーロキサバンを用いたEXPAND研究の進捗状況>**HEART第27号でご紹介しました、現在使用可能なもう一つの第Xa凝固因子阻害剤である**リバーロキサバン（商品名：イグザレルト）**を用いたEXPAND研究の進捗状況についてご報告します。リバーロキサバンに関しては、ROCKET AF, J-ROCKET AF試験において、ワルファリンと比較して、脳梗塞を含めた全身性塞栓症予防の有効性と抗凝固療法に伴う出血性合併症の安全性に関して、同等の効果が確認されています。但し上記2つの試験での対象患者がCHADS<sub>2</sub> score 2点以上が対象であること、日本において心房細動罹患患者の50%がCHADS<sub>2</sub> score 1点以下であることから、実地臨床下でのデータ蓄積を目的に今回の研究が開始されました。本研究の対象患者は、リバーロキサバンが処方された非弁膜症性心房細動患者です。登録期間：2012年11月～2014年6月、調査期間：2012年11月～2016年3月、参加予定施設数は全国約650施設、目標症例数は7,000例を予定しています。2013年10月13日現在、登録可能施設数500施設、登録症例数2,298例と順調に推移しております（図2）。是非、皆様のご協力を宜しくお願い申し上げます。



（文責：福田浩二、講師・医局長・不整脈グループ主任）

**循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！**

**080-280-11810（ニーハオ いいハート）**





Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第31号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成26年1月16日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

「先進循環器研究コアセンター」の設立  
(医学系研究科創生応用医学研究センター)

東北大学病院循環器内科 下川宏明

明けましておめでとうございます。本年もどうぞ宜しくお願い申し上げます。東日本大震災からはぼ3年が経過しようとしておりますが、当科は本年も地域医療に貢献していく所存ですので、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

本年は、第62回日本心臓病学会学術集会(9月26日～28日、仙台国際センター他)を開催させていただきますので、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

さて、東北大学では、医学研究の推進を図るために、医学系研究科に「創生応用医学研究センター(ART)」を、大学病院に「臨床研究推進センター(CRIETO)」を設置して活動しています。

前者において、私は里見進前コアセンター長を引き継いで「先進医療開発コアセンター」のセンター長を務めております。このコアセンターは、文字通り医療機器・医薬品・細胞治療等の先進医療開発を行い、大学病院の臨床研究推進センターと連携して実用化を目指す役目があります。

さらに本年より、本学星陵地区の循環器領域の研究の推進を図る目的で、循環器領域の研究者を結集し、創生応用医学研究センター内に新たに「先進循環器研究コアセンター」を設立することになりました(センター長:下川、副センター長:斎木佳克心臓血管外科教授)。本コアセンターの構成は、現時点で、以下のように7プロジェクトから成り、教授18名・准教授8名・講師6名・助教11名の充実した陣容になっています。

- ・臨床疫学研究プロジェクト(プロジェクト長:下川)
- ・大血管治療開発プロジェクト(同上:斎木佳克教授)
- ・循環作動薬開発プロジェクト(同上:赤池孝章教授)
- ・肺高血圧研究プロジェクト(同上:下川)
- ・動脈硬化研究プロジェクト(同上:堀内久徳教授)
- ・重症心不全研究プロジェクト(同上:斎木佳克教授)
- ・先端医療開発プロジェクト(同上:下川)

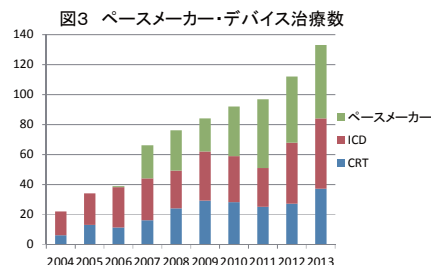
本コアセンターにおける研究活動を通して本学の循環器領域における多くの情報発信を行い、また、先進医療開発コアセンターや大学病院の臨床研究推進センターと連携して、多くの基礎シーズの開発とその実用化につなげていきたいと思っております。

皆様のご支援・ご協力をどうぞ宜しくお願い申し上げます。

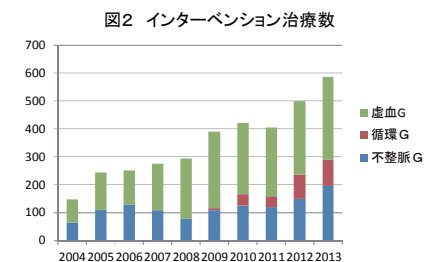
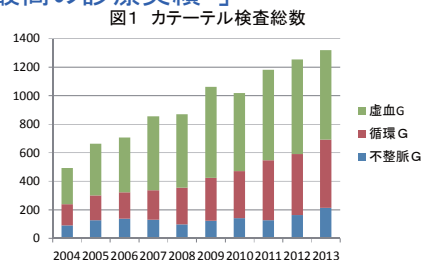


「2013年(1～12月)の当科の臨床実績のご報告 -過去最高の診療実績-」

昨年1年間の当科の臨床実績をご報告します。現在、東西9階病棟の「循環器センター」が順調に運営され、循環器内科・心臓血管外科が緊密に連携を取り合う診療体制が確立され、また、東北大学循環器内科病棟連携ネットワークの病院・診療所の先生方からのご紹介が着実に増加しております。お陰様での3診療グループ(虚血・循環・不整脈)ともに2013年は過去最高の診療実績を残すことができました(図1～3)。具体的には、心臓カテーテル検査・治療の総数は1319件となりました(2012年1254件)。冠動脈インターベンション(PCI)は大学病院の特性を生かして慢性閉塞性病変など難易度の高い病変を含む297件(2012年263件)に施行し、肺高血圧症に対する肺動脈インターベンションも紹介数が増え、95件(2012年87件)に施行しました。不整脈に対するアブレーション治療も着実に増加しており、総数は195件(2012年150件)、そのうち心房細動症例も73件(2012年63件)に施行しました。デバイス治療に関して



全てのカテゴリーで増加し、植え込み型除細動器(ICD)治療、両心室ペーシング治療(CRT)、ペースメーカー治療件数は、各々、47・37・49件施行しました。



今後もどのような症例にも迅速に対応させていただきますので、お気軽にご相談頂ければ幸いです。本年もどうぞ宜しくお願い申し上げます。

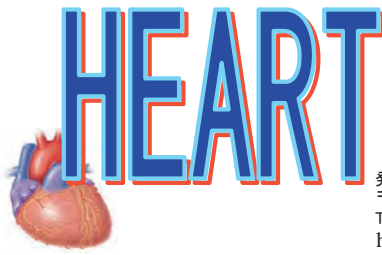
(文責:福田浩二、講師・医局長・不整脈グループ主任)

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第32号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成26年4月18日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel:(022) 717-7153 Fax:(022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

当科の研究について

東北大学病院循環器内科 下川宏明

新年度がスタートしました。私が東北大学循環器内科に赴任して10年目を迎えます。今年度は**17名の新入局者**があり、教室も大変活気づいています。これまでの当科の研究を振り返り、今後の展望をしてみたいと思います。

私の研究に関する方針の一つとして、基礎研究と臨床研究を常に連携させながら一体として行ってきました。当科では、以下に述べます研究体制をとっていますが、各研究グループ間の壁も取り払い、教室全体が一体となって研究を行うことも心がけてきました。

**1. 虚血グループ** 私のライフワークの一つである冠動脈攣縮の研究では、その中心的な分子機構が血管平滑筋収縮の分子スイッチである**Rho-kinaseの活性化**であることを明らかにしました。現在、その誘因としての血管外膜の炎症性変化に着目して基礎的・臨床的研究を行っています。また、先端医療として、重症虚血性心臓病に対する**低出力体外衝撃波治療**を開発し、続いて、特殊な条件の超音波にも同様の作用があることを見出し、基礎的研究を経て、現在、**超音波治療の医師主導試験**（全国8施設）を実施中です。

**2. 循環グループ** 基礎的・臨床的研究により、心不全や肺高血圧症の成因にもRho-kinaseの活性化が重要な関与をしていることを見出し、グローバルな**Rho-kinase阻害薬**の開発につながっています。また、最近、肺高血圧の治療の開発に有望な複数の分子を同定し、研究を行っています。

**3. 不整脈グループ** 現行の高周波アブレーションの欠点（浅い深達度、熱発生による血栓形成）を補う**衝撃波アブレーションシステム**を開発中です。

**4. CHARTグループ** 1万人の慢性心不全およびその予備軍の患者を前向きに登録し追跡していく、わが国最大で世界有数の**CHART-2研究**を実施中で、多くの情報発信を行っています。また、従来治療にARBの上乗せ効果を検討する**SUPPORT試験**も行っています。

**5. 血管生物学グループ** 内皮由来弛緩因子を中心に先駆的な研究を行っています。特に、**内皮由来過分極因子(EDHF)**の研究では、世界をリードしています。

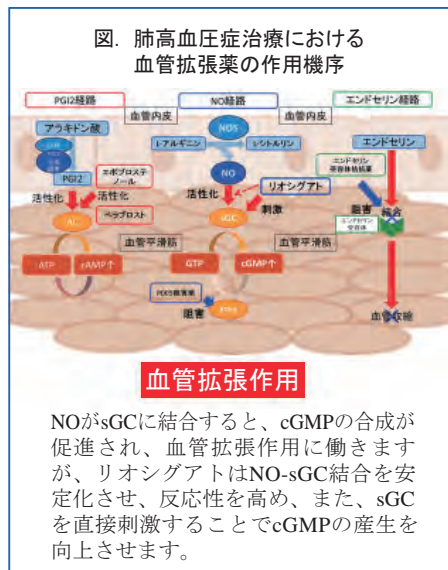
重症虚血性心臓病に対する低出力体外衝撃波治療の開発により、平成26年度の**文部科学大臣表彰(科学技術賞・開発部門)**を受賞しました。今後も、独創性の高い研究を世界に発信していきたいと思っています。



トピックス慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する新薬：リオシグアート


この十数年の間に次々と登場した新たな薬剤により、肺高血圧症（PH）の治療成績は改善を認めますが、その結果は決して満足のいくものではなく、いまだに予後不良の疾患の一つです。とくに**慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)**において、治療の第一選択である肺血栓内膜摘除術の適応とならない症例や、その術後に肺高血圧症が残存する症例に対する薬物治療については、適応となるPH治療薬が世界的にも承認されていない現状があり、PH治療の中の問題点の一つでした。そのような状況で行われたCHEST-1試験は、CTEPHにおける外科的手術不適応例、術後PH残存例/再発例に対して可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬である**リオシグアート**を用いた無作為盲検臨床試験です。PHの治療薬は、現在、PGL<sub>2</sub>経路、エンドセリン経路、NO経路の3系統に関する薬剤が主流ですが、リオシグアートは、NO経路において直接的にsGCを刺激し間接的にNOに対するsGCの反応性を高める新しいクラスの薬剤です（図）。PDE5阻害薬との違いは、NO濃度によらない作用が期待できる点です。実際、CHEST-1では主要評価項目である投与後16週における6分間歩行距離の改善だけでなく、副次評価項目の血行動態、NT-proBNP、WHO機能分類で有意な改善が示されました。以上の結果より、リオシグアートは米国・欧州だけでなく、2014年1月17日、わが国でもCTEPHにおける外科的手術不適応例や術後PH残存例/再発例に対する初の医薬品製造販売承認が得られた薬剤となり、4月18日に発売になりました。リオシグアートによりCTEPHに対する治療の幅が広がることが期待されます。

（文責：杉村宏一郎、院内講師・循環グループ主任）




循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



TUH  
Tohoku University Hospital

Department of Cardiovascular Medicine



**東北大学病院**  
**循環器内科広報誌**  
**【第33号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成26年7月18日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 日本心臓病学会学術集会の開催

東北大学病院循環器内科 下川宏明

**第62回日本心臓病学会学術集会**を、9月26日（金）～28日（日）の3日間、仙台国際センターを中心とした3会場で開催させていただきます（参加者約4000名）。

**日本心臓病学会**は、1970年に設立された臨床心電図研究会を前身として1987年に設立され、臨床心臓病学の発展・普及と次世代を担う若手医療関係者の教育を学会の目的として活動しており、現在約9000名の会員を擁するわが国を代表する学会の一つです。

現在、循環器領域では、研究を中心とした日本循環器学会（会員数約26000名）と臨床・教育を中心とした日本心臓病学会があり、ちょうど、米国におけるAmerican Heart Association (AHA)とAmerican College of Cardiology (ACC)と似た状況にあります。

今回の学術集会のテーマとして、臨床心臓病学の原点に立ち返るという意味を込めて、「臨床心臓病学の真髄」という言葉を考えましたが、「真髄」に「精神」の意味も込めたいと思い、英語で「**The Spirit of Clinical Cardiology**」とさせていただきます。

したがって、今回の学術集会では、本学会の原点に立ち返る意味で、「教育」に力点の一つを置いたプログラム構成にしました。その一環として、**日本臨床心臓病学教育研究会 (JECCS)**との合同企画を企画しました。また、目に見える情報だけではなく、時として目に見えない機能的な心血管系の異常（例：冠攣縮、心筋虚血）も常に視野に入れて病態を把握する臨床心臓病学の重要性を再認識する企画も組みました。

プログラム編成はほぼ終了し、16名の海外招待講演、わが国を代表する6名の「臨床の達人」による特別講演、会長特別企画（10）、教育講演（14）、シンポジウム（18）、ビジュアルワークショップ（5）、メディアカルスタッフセッション（5）、海外2学会・国内7学会とのジョイントセッション等に加えて、約1300題の一般演題が発表されます。

2011年3月11日に発生した**東日本大震災**から3年半が経過する時期に、被災地の中心となった宮城県仙台市で日本心臓病学会学術集会を開催させていただくことに、関係の皆様から感謝申し上げます。本学術集会が、臨床心臓病学の最新知識を学ぶだけではなく、その原点をもう一度考え直す機会になれば幸いです。多くの皆様のご参加をお待ちいたしております。

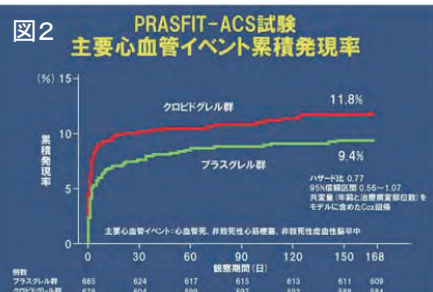
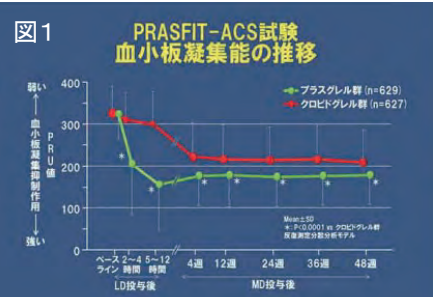


### トピックス 新しい抗血小板薬 「プラスグレル」

現在、**経皮的冠動脈インターベンション (PCI)**後の抗血小板療法はアスピリンとクロピドグレル(第2世代チエノピリジン系薬)を併用する2剤併用抗血小板療法が主流となっています。しかし、クロピドグレルは効果発現に時間を要し、肝代謝酵素CYP2C19の遺伝子多型の保有率が欧米人に比べて日本人では高く、薬効が低減する患者が30%前後存在するなど、課題が残っていました。5月下旬から第3世代チエノピリジン系抗血小板薬**プラスグレル**（商品名エフィエント）が本邦でも発売され使用可能となりました。プラスグレルはクロピドグレルに比べ効果発現が早く(図1)、同薬の代謝はCYP2C19遺伝子多型の影響を受けにくいいため、日本人においてより安定した効果が得られると期待されています。


実際に日本で実施された第3相臨床試験であるPRASFIT-ACS試験では、心血管死・非致死性心筋梗塞・非致死性虚血性脳卒中から成る主要複合心血管イベント(MACE)の発生率は、プラスグレル群9.4%、クロピドグレル群11.8%で、プラスグレル群でMACE発生リスクは23%減少しました(図2)(Saito et al. *Circ J.* 2014;78:1684-1692)。安全性についても、頭蓋内出血や大出血を含め出血イベントに両群間に差は認められませんでした。今回の試験では、プラスグレルの初期投与量として20mg、維持投与量として3.75mgが投与されましたが、いずれも海外投与量の約3分の1であり、日本人患者において安全性と抗血小板作用効果のバランスがとれた適切な用量設定であったと考えられます。今後プラスグレルは、日本人において虚血性心疾患治療の標準的治療薬となることが期待されています。

(文責：高橋 潤、講師・虚血グループ主任)



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

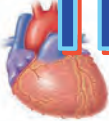
080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



TUH  
Tohoku University Hospital

Department of Cardiovascular Medicine

# HEART



**東北大学病院**  
**循環器内科広報誌**  
**【第34号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成26年10月24日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

## 学術集会開催と受賞のご報告

東北大学病院循環器内科 下川宏明

**第62回日本心臓病学会学術集会**を、9月26日(金)~28日(日)の3日間、仙台国際センターを中心とした3会場で開催しました。

**日本心臓病学会**は、1970年に設立された臨床心音図研究会を前身として1987年に設立され、臨床心臓病学の発展・普及と次世代を担う若手医療関係者の教育を学会の目的として活動しており、現在約8000名の会員を擁するわが国を代表する学会の一つです。

今回の学術集会のテーマとして、臨床心臓病学の原点に立ち返るという意味を込めて、「臨床心臓病学の真髄」という言葉を考えましたが、「真髄」に「精神」の意味も込めたいと思い、英語で「**The Spirit of Clinical Cardiology**」としました。

このテーマの下、わが国を代表する6名の「臨床の達人」による特別講演、日本臨床心臓病学教育研究会(JECCS)との合同企画、14の教育講演、16名の海外招待講演、10の会長特別企画、18のシンポジウム、海外2学会・国内7学会とのジョイントセッション等に加えて、約1300題の一般演題が

発表されました。好天にも恵まれ、約3700名の参加者があり、成功裡に終了しました。終了後は、充実したプログラム内容であったことや学術集会のテーマがよく反映されていたなどの嬉しい感想が寄せられました。**東日本大震災**から3年半が経過したこの時期に、被災地の仙台市で日本心臓病学会学術集会を開催させていただいたことに、関係者の皆様に心から感謝申し上げます。

順序が前後しますが、今年の**ヨーロッパ心臓病学会(ESC, 8月30日~9月3日, バルセロナ, スペイン)**で**学会賞を受賞**しましたので、ご報告申し上げます。ESCは会員数約8万名、世界56ヶ国が参加する循環器領域では世界で最大の学会です。ESCでは、毎年、基礎研究・臨床研究・疫学研究・インターベンション研究の4分野で研究者を表彰していますが、今年の基礎研究領域の学会賞(**William Harvey Lecture Award**)に私が選出され、8月31日に当地で受賞記念講演を行いました。この賞は、血液循環を発見したイギリスのWilliam Harvey(1578~1657)にちなんだ歴史ある名誉な賞です。私が長年行ってきました冠縮や内皮由来弛緩因子に関する研究が評価されたものです。これまでの共同研究者や関係者の皆様に感謝するとともに、今後も自分なりの研究を行っていきたくと思います。



## トピックス:4番目の新規経口抗凝薬「エドキサバン」

非弁膜症性心房細動の血栓塞栓症予防のための新規経口抗凝薬(NOACs)の4剤目として**エドキサバン**(商品名**リクシアナ**)が加わりました。エドキサバンは第Xa因子阻害剤の一つで、整形外科領域の周術期の静脈血栓症予防薬として既に臨床使用されていました。H26年9月に新たに深部静脈血栓症予防投与と合わせて、今回の追加承認がなされました。

エドキサバンの非弁膜症性心房細動患者における治療効果に関しては、ワルファリンとの非劣性を検討した大規模臨床試験である**ENGAGE-AF試験**があります(N Engl J Med 2013;369:2093-104)。対象症例は、CHADS<sub>2</sub>スコア2点以上の非弁膜症性心房細動患者で、1日1回投与、2つの用量設定(高用量60mg, 低用量30mg)がされています。加えて明確化された減量基準があり、①体重60kg以下、②腎機能CCr 30-50ml/min、③P糖蛋白阻害剤の服用いずれかにあたる場合に減量するとされています。また非劣性を比べるワルファリン群において、PT-INRコントロールの指標であるTTR(Time in Therapeutic Range)が68%とよくコントロールされていたのもこの試験の特徴の一つです。この研究の結果をまとめると、有効性に関してはエドキサバン60mg群、30mg群における脳卒中および全身性塞栓症の年間発現率はそれぞれ1.18%、1.61%、ワルファリン群で1.50%であり、ワルファリンに対して両群とも非劣性が示されています(図1)。また安全性に関しては、重大な出血の年間発現率はエドキサバン群でそれぞれ、2.75%、1.61%、ワルファリン群で3.43%と、両用量群においてそのリスクがそれぞれ20%と53%減少し、優越性が示されています(図2)。高用量群において有効性および安全性、低用量群においてより安全性の面で優れている印象です。

エドキサバンを加えて、現在使用可能なNOACsが4剤となり、それぞれの使い分けなど今後の実臨床で検証していく必要があります。

(文責: 福田浩二、講師・医局長・不整脈グループ主任)

図1 脳卒中または全身塞栓性イベント

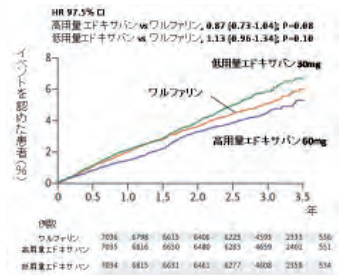
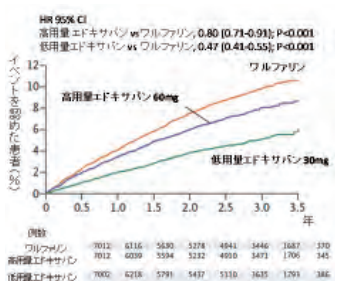



図2 大出血イベント



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

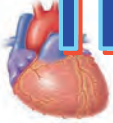
080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



TUH  
Tohoku University Hospital

Department of Cardiovascular Medicine

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第35号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成27年1月14日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 当科の今後の展望

東北大学病院循環器内科 下川宏明

明けましておめでとうございます。本年も、どうぞ、宜しくお願い申し上げます。

昨年は、**第62回日本心臓病学会学術集会** (9月26日～28日) を開催させていただきました。臨床心臓病学の原点に立ち返るという意味を込めて、「The Spirit of Clinical Cardiology」のテーマの下、わが国を代表する6名の臨床の達人による特別講演や様々な特別企画に加え、約1300題の一般演題が発表され、約4000名の参加者があり、成功裡に終了しました。

今年は学会の主催の予定はありませんが、来年の3月18日(金)～20日(日)の3日間の日程で、**第80回日本循環器学会学術集会**を開催させていただく予定になっています。この学術集会はわが国では最大規模の一つで、約2万名の参加者と約4000題の一般演題の発表が予定されています。学術集会のテーマは、80回の節目として「日本の循環器病学の過去・現在・未来」とし、サブテーマとして「東日本大震災5周年」としました。プレナリーとシンポジウムの大枠は既に決定し、今後、詳細なプログラムを企画していきます。皆様のご支援・ご協力をどうぞ宜しくお願い申し上げます。

2016年は、さらに、当科の前身である**旧第一内科の創設100周年**も迎えます。これに向けて、同窓会(甲寅会)を中心に、100周年の祝賀行事の準備が開始されています。

当科に私が赴任してから早いもので10年になりました。この間、皆様の暖かいご支援をいただきながら教室は大きく発展し、研究・診療・教育・社会貢献の全ての分野で、活発に活動してきました。

**研究**では、分子・細胞レベルの基礎研究からヒトを対象とした臨床研究、そして国内・国際共同研究まで、非常に幅広い研究を活発に行っています。また、多くの若手教員が各種学会の若手研究者賞を受賞しており、次世代を担う人材が確実に育っています。

**診療**では、虚血・循環・不整脈の3グループが高いレベルの診療を行っており、地域の医療機関の信頼もますます高まり、患者さんの紹介が増えてきております。

**教育**では、教員が一体となって、学部教育・卒後教育に取り組んでおり、高い評価を得ています。

**社会貢献**では、今年も、生涯教育講座・心電図勉強会・医学統計勉強会などを開催する予定です。

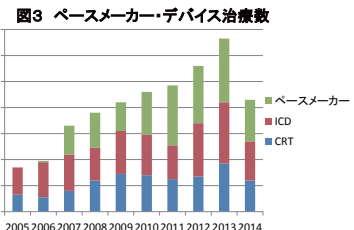
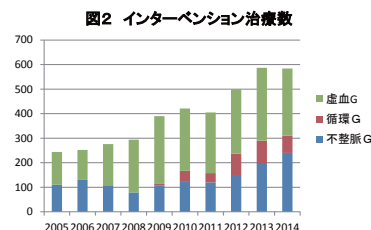
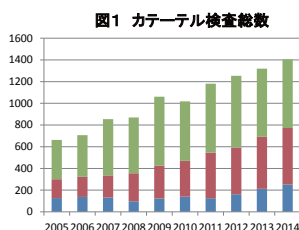
本年も、どうぞ宜しくお願い申し上げます。



### 2014年(1～12月)の当科の臨床実績のご報告

昨年1年間の当科の臨床実績をご報告します。**大学病院循環器センター**は順調に稼働し、**東北大学循環器内科病診連携ネットワーク**の関連病院・クリニックの先生方からのご紹介も着実に増加しました。それを反映して、**2014年に施行した心臓カテーテル検査・治療の総数は1405件と増加しました(2013年1319件)**(図1～3)。**虚血グループ**は、冠動脈インターベンション(PCI)の実施件数は247件と昨年(253件)とほぼ同数でしたが、診断カテーテル検査時の圧測定ワイヤーを用いた冠血流予備量比測定件数が昨年の40件に比べ91件と大幅に増加し、PCI適応病変の鑑別をより正確に行い、適正な治療につながっています。**循環グループ**は、慢性肺動脈血拴塞症に対する肺動脈インターベンションも安定して行われるようになり、昨年度は70件施行しています。また、注目すべき事柄として、**経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation)の認定施設**となったことが挙げられます。外科手術困難な高齢者の大動脈弁狭窄症例に対して昨年は10例施行しており、今後も増加が予想されます。**不整脈グループ**は、カテーテルアブレーションの増加が順調です。総数は240件(昨年195件)、そのうち心房細動症例の増加が多く、111件(昨年73件)施行しました。デバイス治療に関しては、植え込み型除細動器(ICD)治療・両心室ペースング治療(CRT)・ペースメーカー治療はそれぞれ30、24、32件施行しました。関連病院でもデバイス治療を始めたことが影響して前年度より減少しておりますが、適応を遵守して実施しています。


本年も、どのような症例にも迅速に対応させて頂きますので、何卒、宜しくお願い申し上げます。



(文責: 福田浩二、講師・医局長・不整脈グループ主任)

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!


080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



TUH  
Tohoku University Hospital

Department of Cardiovascular Medicine

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第36号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成27年4月10日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 東北大学病院臨床研究推進センター(CRIETO)

東北大学病院循環器内科 下川宏明

今年も美しい桜の季節になり、当科にも9名の新入局者(大学院進学者)が加わりました。全員、モチベーションが高く、今後、研究的な物の見方を学ぶことにより、内科医・循環器専門医として大きく成長してほしいと思います。

さて、今年、**わが国の臨床研究の一つの節目になる年**になると思われま。第1に、従来3省(文科省・厚労省・経産省)で別々に行われていた医学研究の支援が、**日本医療研究開発機構(AMED)**に一本化され、より効率的に実施されるようになりました。第2に、**人を対象とした臨床研究に関する倫理指針**が適応されるようになり、大学においては学長が責任者になった厳格な実施・評価体制が要求されるようになりました。第3に、**医療法上の臨床研究中核病院制度**がスタートして、高度医療機関である大学病院の社会的責務が益々大きくなります。

Heart第29号でもご紹介しましたが、東北大学病院は、文科省の**橋渡し研究加速ネットワークプログラム**の全国9施設の一つに採択されているのに加えて、その事業の事務局機能も担当しており、厚労省の**臨床研究中核病院事業**でも全国15施設の一つに採択されています。これらの活動の中心に

なっているのが、**臨床研究推進センター(CRIETO)**です。私がセンター長を務めています。現在、11部門からなり、職員数も122名まで増えてきました。CRIETOの特徴として、①本学が強い医療機器開発を中心に据えていること、②企業との連携を促進するバイオデザイン部門を展開していること、③東北6県の大学病院をネットワークとして活用する**東北トランスレーショナルリサーチネットワーク(TTN)**が立ち上がっていることです。また、東北大学では、全学的にライフサイエンス研究を支援する組織として、**メディカルサイエンス実用化推進委員会**が組織され、関連する16部局全てが参加して活動を行っています。この全学的な取組みの中から、本学独自の新たなシーズが次々と生まれています。また、医学系研究科には、前臨床段階の研究を行う**創生応用医学研究センター(ART)**が活動しており、CRIETOはARTと連携して、新たな医薬品・医療機器等の開発を目指しています。CRIETOの活動は高い評価を得ており、全国トップクラスの臨床研究推進センターとして活動しています。

今年度より、上記の病院のCRIETOセンター長に加えて、医学系研究科においては**副研究科長(総務・人事担当)**を拝命しました。

今年度も、大学病院や研究科の発展に貢献していきたいと思っておりますので、皆様のご支援をどうぞ宜しくお願い申し上げます。



### トピックス:超音波血管新生療法の医師主導治験

当科では、下川教授が低出力体外衝撃波を用いた血管新生療法を開発し、臨床応用してきました。今回、衝撃波と同じ音波である**超音波を用いた血管新生療法**を開発し、下川教授が研究代表者となり、**医師主導治験**を多施設共同で開始しましたのでご案内いたします。

当科では、ブタ慢性心筋虚血モデルを用いた検討において、ある特殊な照射条件の超音波を体外から虚血心筋に当てると血管新生が促進されて心筋虚血が改善することを見出しました(図1)。この治療で用いる超音波の出力は、超音波診断装置で用いる出力と同程度であることから安全かつ低侵襲性の治療法です。

今回の臨床治験では、**薬物療法に抵抗性**でかつ**PCIやCABGによる治療が困難な安定労作性狭心症症例**(いわゆる**No option症例**)を対象としています。超音波を20分×3回照射する治療を、隔日で3日間行います。超音波治療中、患者さんは痛みを感じないので麻酔や鎮静は不要です。治療により側副血行路が増えて心筋虚血が改善し、狭心症発作の頻度が減ることが期待されます。現在、参加していただく患者さんを募集しています(図2)。血管径が細いためPCIやCABGに適さない狭心症症例、バイパス血管が閉塞したCABG既往の狭心症症例など、治療に難渋している患者さんがおられましたら、是非、お気軽にお電話やメールでご相談いただけましたら幸いです(詳細は当科HPをご覧ください)。(文責:伊藤健太、准教授・副科長)

図1. 血管新生促進効果と心機能改善効果(基礎研究)

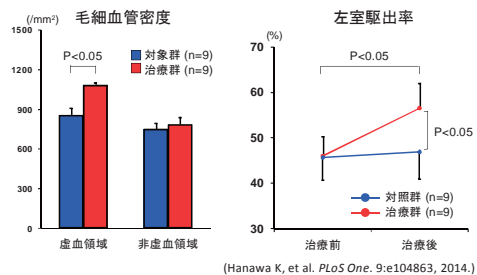


図2. 治療装置と治験参加施設(全国8施設)



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



Department of Cardiovascular Medicine



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第37号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成27年7月24日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 第80回日本循環器学会学術集会の開催

東北大学病院循環器内科 下川宏明

来年の3月18日(金)~20日(日)の3日間の日程で、仙台で、**第80回日本循環器学会学術集会**を開催させていただきますので、ご案内申し上げます。

長い歴史を誇る**日本循環器学会**ですが、今回の学術集会は、2つの意味で節目の学術集会になります。第1に、80回という人間で言いますと傘寿の節目の学術集会となることです。日本循環器学会は、第二次世界大戦をはさんで過去80年間、多くの先達の貢献により発展してきました。今や、循環器領域では、**米国心臓協会(AHA)**、**欧州心臓病学会(ESC)**と並ぶ**世界3大学会**の位置にまで発展してきました。また、学術集会の規模も約2万人が参加するわが国でも最大級の規模にまで発展し、世界的にも**ESC(約3万人)**に次いで**AHA(約1.4万人)**よりも大きい学術集会にまで発展してきました。第2の節目は、**東日本大震災復興5周年**となることです。2011年3月11日に発災した東日本大震災では、東北大学病院は被災地の中心の大学病院として全力で災害医療に従事するとともに、以後、今日まで被災地の医療復興に対して継続的に支援を行ってきました。東北大学では、星陵キャンパスに東北メディカルメガバンクが発足し、青葉山キャンパスに災害科学国際研究所が設立されました。

今回の学術集会では、この2つの節目の重要性を鑑み、サブテーマを、「**日本の循環器病学の過去・現在・未来 ー東日本大震災復興5周年ー**」としました。「**80周年企画**」としては、メインプログラムであるプレナリーセッションやシンポジウムに、近未来~未来の循環器病学を見据えた多くのプログラムを企画しました。また、冠攣縮・高安病・川崎病・久山町研究・たこぼし心筋症・Na利尿ペプチドなどが国発の業績を振り返りたいと思います。「**東日本大震災復興5周年企画**」としては、東北大学病院をはじめ、被災地の病院や被災3県の医師会・病院の活動などを紹介する企画を計画中です。

今回の学術集会は、**仙台国際センター**を中心として、**東北大学百周年記念会館**、**仙台市民会館**の3会場で行います。特に、仙台国際センターに関しては、既存の会議棟に加えて、今年新築された展示棟を使用します。この新築展示棟は、仙台市が本学術集会を開催できるように、当初予定されていた予算を増額して、規模を大きくして建築していただいたものです。また、今年の12月には**市営地下鉄東西線**が開業しますが、本学術集会は、開業後初の大规模イベントとしての意義もあります。

7月13日(月)から演題募集も開始しましたので、是非、多くの皆様にご参加をお願いします。詳細は下記のHPをご覧ください。

(<http://www2.convention.co.jp/jcs2016/>)



### トピックス: TAVI の進歩

近年、大動脈弁・僧帽弁疾患や左心耳・先天性心疾患(Structural heart disease)に対する**カテーテルインターベンション**の進歩が顕著です。昨年2014年5月より、東北大学病院においても、**カテーテルを用いた大動脈弁留置術(TAVI: Transcatheter aortic valve implantation)**を開始しました。日本では超高齢社会を迎え、高齢者の重症大動脈弁狭窄症(AS)患者に接する機会が増え、併存疾患によるリスク(特にフレイル)のために、従来の開胸手術では困難と判断した症例に対して、心臓外科との共同のハートチームでTAVIを実施しています。約1年が経過しましたが、2015年6月末現在で、14例(経大腿アプローチ12例、経心尖部アプローチ2例)施行し、**30日死亡率は0を維持**しています。また、経大腿アプローチでは、海外のプロクターに依存せずに実施できるようになりました。TAVIを受けられた患者さんは、皆様お元気で心不全再入院はなく、中には日常生活でよく使っていた杖がほとんど必要なくなり、草むしりなどでの息切れもなく楽になったと、ご本人やご家族からお聞きました。日本人においても、TAVIは、従来の大動脈弁置換術とは異なり、低侵襲の画期的治療法であると実感しました(図1)。

手術リスクの高い症候性重症大動脈弁狭窄症患者の治療法として、2007年、Edwards社の**バルーン拡張型(Sapien)**とMedtronic社の**自己拡張型(CoreValve)**の2種類の弁がCEマークを取得し、欧州を中心に臨床で使用され始め、現在までに5万例以上の症例が治療されています。本年10月からCoreValve(図2)が使用できるようになる予定で、日本では治療デバイスがようやく2種類になり、デバイスを選択できる段階になりました。これらの経皮的動脈弁の留置のわずかなずれば、留置後のARや冠動脈閉塞、左室への脱落をきたすため、非常に慎重で正確な位置決めが重要となります。このように、TAVIはStructural heart diseaseに対するカテーテルインターベンションの一つとして確実に進歩しており、今後、僧帽弁閉鎖不全や左心耳閉鎖のインターベンションへと益々発展していくことが期待されています(図1)。

(文責: 松本 泰治、講師・虚血グループ副主任)

図1 低侵襲治療の展開: 過去・現在・未来

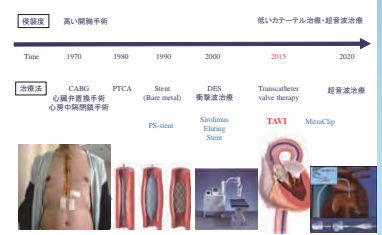
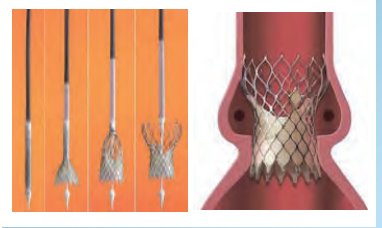



図2 CoreValve



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

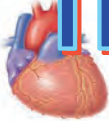
080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



**TUH**  
Tohoku University Hospital

Department of Cardiovascular Medicine

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第38号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成27年10月28日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 冠動脈攣縮に関する研究

東北大学病院循環器内科 下川宏明

**冠動脈攣縮**は、**冠攣縮性狭心症**の成因になっているだけでなく、**労作狭心症・急性心筋梗塞・突然死**など、幅広い虚血性心疾患の成因に重要な関与をしていることが知られています。

私は、冠攣縮をライフワークの一つとして30年以上研究してきています。まず、実験動物(ミニブタ)に冠攣縮を誘発することに世界で初めて成功しました(Science1983)。この研究では、冠攣縮が冠動脈硬化部位に好発することに着目し、ミニブタを用いて、冠攣縮が初期の冠動脈硬化病変に一致して生じること、複数の収縮刺激で生じうることを明らかにしました。この実験結果は、その10年後の1993年に、バルーンによる冠動脈形成術(PTCA)を受けた患者において、ヒトでも確認されました。

その後、冠攣縮の主因として、内皮機能不全か血管平滑筋の過収縮かをめぐる論争が起きました。第1のモデルではこの両者が生じており、分けることができませんでしたので、第2のモデルとして、ブタ冠動脈を外膜側から炎症性サイトカインで慢性に刺激するモデルを作成しました。この着想は、冠攣縮で突然死した患者の冠動脈外膜に炎症性病変が形成されていたという病理学的報告にヒントを

得たものでした。このモデルでも**炎症性冠動脈硬化病変**に一致して冠攣縮が再現性よく誘発されました(J Clin Invest 1996)。内皮機能は正常に保たれており、血管平滑筋の過収縮のみで冠攣縮が生じることが実証されました。

その後の一連の基礎的・臨床的研究により、血管平滑筋収縮の分子スイッチの役割を果たしている**Rho-kinase**の活性化が中心的な役割を果たしていることを世界に先駆けて示しました(Circulation 2000)。さらに、臨床的に問題になっている薬剤溶出性ステント(DES)留置冠動脈に生じる冠攣縮の成因にもRho-kinaseの活性化が関与していることを示しました(JACC 2009)。また、最近の研究により、Rho-kinase活性化の誘因として、**冠動脈外膜の栄養血管(vasa vasorum)**の増生を含む炎症性変化が重要であることを明らかにしました(Circ J 2015)。

Rho-kinaseは動脈硬化性疾患を含む多くの心血管病の成因に深く関与していることが明らかにされ、現在、国内外の製薬企業が選択的Rho-kinase阻害薬を開発中です。

また、2006年には全国横断的な**冠攣縮研究会**を創設し、冠攣縮に関する多くの臨床的知見を発表するとともに(EHJ 2014, ATV 2015)、現在、国際共同研究も行っています。

冠攣縮の研究を30年以上続けてきて、その病態の解明や薬剤の開発など、医学の発展に貢献できていることを大変嬉しく思います。



### トピックス: SGLT2阻害薬

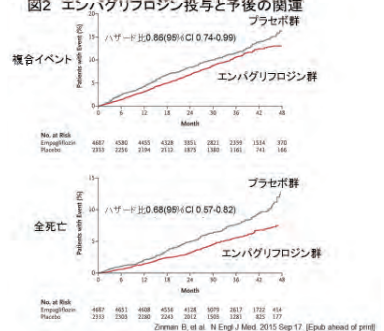
糖尿病治療は、良好な血糖降下作用と副作用が少ない**DPP-4阻害薬**の誕生により大きく進歩しましたが、最近、新たに**SGLT(sodium-dependent glucose co-transporter)2阻害薬**が登場し、大きな注目を集めています。一般に、非糖尿病患者では、糖は腎糸球体で濾過された後に、近位尿細管に発現しているSGLT2で約90%、SGLT1で約10%の割合で再吸収されています。しかし、糖尿病患者では、高血糖に伴い、大量の糖が糸球体で濾過されることにより尿細管で再吸収しきれず尿糖となって排泄されます。高血糖状態が続くとSGLT2が過剰に発現することにより糖の再吸収が亢進するため、高血糖をさらに進行させるという悪循環を生じます。この負のサイクルを絶つ目的でSGLT2阻害薬が開発されました。SGLT2阻害薬は尿糖の再吸収を抑制し、過剰な糖を尿中に排泄させて血糖降下作用を発揮するという、インスリンに依存しない作用機序を持っています(図1)。

2015年9月、NEJMに**EMPA-REG OUTCOME**試験の結果が発表されました。本試験は多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、心血管イベントリスクの高い2型糖尿病患者を対象に、SGLT2阻害薬である**エンバグリフロジン**の心血管リスクに対する長期安全性について検討しました。本試験には、わが国を含む42カ国592施設が参加しました。7,020例のハイリスクの糖尿病患者(平均63.1歳、男性72%、白人72%、アジア人22%、レニン・アンジオテンシン系阻害薬使用者81%、利尿薬使用者43%、スタチン使用者77%)を対象とし、標準治療に追加する形でエンバグリフロジン10mg/日群、同25mg/日群、プラセボ群にランダムに割り付けました。その結果、エンバグリフロジン投与群では、複合心血管イベント(心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中)のリスクが14%有意に減少し、全死亡については32%のリスク減少がみられました(図2)。しかし、脳卒中や心筋梗塞のリスクはエンバグリフロジン投与群で減少しませんでした。SGLT2阻害薬には浸透圧利尿効果があり、心不全傾向にある症例における水分調整効果が期待される一方で、脱水や感染症に伴う合併症に注意を払う必要があります。(文責: 三浦正暢、講師・CHART/循環グループ)

図1 グルコースの再吸収機構とSGLT2阻害薬




図2 エンバグリフロジン投与と予後の関連



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

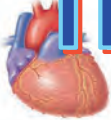
080-280-11810 (ニーハオ いいハート)





Department of Cardiovascular Medicine

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第39号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成28年1月22日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 第80回日本循環器学会学術集会の準備状況

東北大学病院循環器内科 下川宏明

明けましておめでとうございます。本年も、どうぞ、宜しくお願い申し上げます。昨年の当科の診療実績は、下記にご報告しておりますように、順調でした。皆様のご支援に感謝申し上げます。

さて、私が主催させていただく**第80回日本循環器学会学術集会**（3月18日～20日、仙台国際センター他）が近づいてきましたのでその準備状況についてご報告申し上げます。今回の学術集会は、第80回であることに加えて**東日本大震災5周年**の節目にも当たり、二重の節目の意味で開催意義が大きいと考えております。このため、学術集会のテーマを、「日本の循環器病学の過去・現在・未来 ―東日本大震災復興5周年―」とさせていただきます。日本循環器学会は、米国のAmerican Heart Association (AHA)とヨーロッパのEuropean Society of Cardiology (ESC)と並び、世界の3極の一角をなす学会となりました。会員数も約2万6000名にまで増え、毎年開催する学術集会も参加者が約2万名前後にまで増え、わが国最大の学術集会の一つです。

今回の学術集会では、日循100年を見据えてわが国や世界の循環器病学を展望する企画を数多く盛り込んでいます。さらに東日本大震災復興5周年であることを念頭に置いて、

災害医療への貢献や復興に向けた活動に関するパネル展示を企画しています。

**会長特別企画**（全18）では、「日本が誇る循環器研究」「日本循環器学会80年の歩み」などを企画しています。「美甘レクチャー (Vanhoutte教授)」「真下記念講演 (山本雅之教授)」の他、特別講演18、プレナリーセッション11、シンポジウム28、海外の学会7との合同シンポジウム、ラウンドテーブル11、トピック8、コントロールシー6、モーニングレクチャー29などを企画しております。

**一般演題**には3,818題の応募があり、そのうち2,308題を採用し、採択率は60.5%でした。さらにLate-breaking Sessionsには、65題の応募があり、36題を採用し、採択率は55%となりました。チーム医療セッションは、シンポジウム公募に13題の応募があり10題を採用しました。一般演題には352題の応募があり、310題を採用し、チーム医療セッション全体では88%の採択率となりました。特別企画・会長特別企画・一般演題・Late-breaking Sessions等、全ての企画を合わせて、**合計3294演題の発表に合計815名の座長**を予定しており、心から感謝申し上げます。

昨年12月6日には、地下鉄東西線も開通し、仙台駅から仙台国際センターへの移動も格段によくなりました。

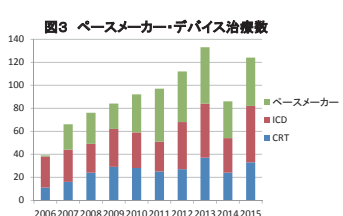
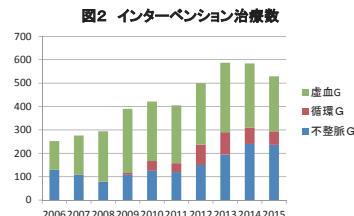
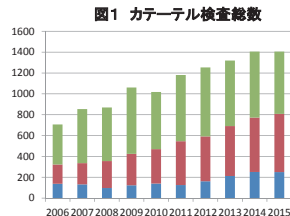
多くの皆様のご参加を心よりお願い申し上げます。



### 2015年(1～12月)の当科の臨床実績のご報告

昨年一年間の当科の臨床実績をご報告します。大学病院循環器センターは順調に稼働し、東北大学循環器内科病診連携ネットワークの関連病院・診療所の先生方からも安定してご紹介頂いております。この場をお借りして御礼申し上げます。2015年の当科のカテーテル関連の実績ですが、**心臓カテーテル検査・治療の総数は昨年と同数の1,405件**でした（図1-3）。各グループに關しては、**虚血グループ**:冠動脈インターベンション (PCI) 総数は235件と高水準を維持しております。適応に關しては、FFRの機能評価に基づき、PCIが必要な症例の鑑別を厳密に行い、治療を行っております。またH26年5月から開始した、外科手術困難な高齢大動脈弁狭窄症例に対する**経カテーテルの大動脈弁置換術 (TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation)**の手技も安定してきており、昨年は13例施行しました。今後も増加が予想されており、積極的に取り組んでいきます。**循環グループ**:慢性肺動脈血拴塞症 (CTEPH) に対する**肺動脈バルーン形成術 (BPA)**が安定して行えるようになり、昨年度は58件施行しました。また当院は、昨年新たに作成されたBPAの厳しい認定基準をクリアできる数少ない施設であり、今後も積極的に取り組んでいきます。**不整脈グループ**:**カテーテルアブレーション**および**デバイス治療**ともに順調です。アブレーション総数は昨年とほぼ同数の236件 (昨年240件) 施行しました。そのうち心房細動症例は着実な増加を認め、昨年は125件 (一昨年111件) 施行しました。心房細動アブレーションに關しては、昨年1月から通常の高周波アブレーションに加え、**冷凍凝固アブレーション (cryoablation)**、液体窒素を充填したバルーンで肺静脈隔離を短時間で導入しており、時間短縮・再発率低下につながっています。昨年のもう一つの特徴として、デバイス治療の増加があります。植え込み型除細動器 (ICD) 治療、両心室ペースング治療 (CRT)、ペースメーカー治療はそれぞれ49, 33, および42件施行しました。皆様のご紹介のお陰と感謝申し上げます。

今後もどのような症例にも迅速に対応させて頂きます。本年も何卒宜しくお願い申し上げます。



(文責: 文責: 福田 浩二、講師・医局長・不整脈グループ主任)

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



Department of Cardiovascular Medicine



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第40号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成28年4月8日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 第80回日本循環器学会学術集会のご報告

東北大学病院循環器内科 下川宏明

3月18日(金)～20日(日)の3日間の日程で、**第80回日本循環器学会学術集会**を開催し、成功裡に終了しましたので、ご報告申し上げます。

#### 1. 開催概要

今回の学術集会は、第80回であることに加えて**東日本大震災5周年**の節目にも当たり、二重の節目の意味で大きな開催意義がありました。このため、学術集会のテーマを、「日本の循環器病学の過去・現在・未来 -東日本大震災復興5周年-」としました。会場は、仙台国際センター会議棟・展示棟、東北大学100周年記念会館萩ホール、仙台市民会館の4会場を用いました(図1)。展示棟は、震災復興のシンボルの一つとして、仙台市が日循学術集会規模の学術集会が開催できるように建設しました。また、昨年12月には地下鉄東西線が開通し、仙台駅から会場まで5分で着き利便性が向上しました。このように、青葉山麓のコンパクトな会場で学術集会を開催することができました(図1)。お天気にも恵まれ約1万5000名の参加者がありました(市民公開講座除く)。



図1. 会場概観図

#### 2. 東日本大震災復興5周年

東日本大震災復興5周年の節目の意義に関しては、東北地域(特に宮城県・岩手県・福島県の被災3県)の大学病院・地域の基幹病院・3県医師会・医療行政等の災害医療への貢献や復興に向けた活動をパネル展示で参加者に広く紹介しました。初日の3月18日(金)の午前中には、被災地を訪問中の**天皇皇后両陛下**がパネル展示展にご臨場賜り、我々の取り組みに関する説明を熱心に聞いていただき、また、慰労のお言葉をいただいたことは、関係者一同の大きな励みになりました(図2)。



図2. 両陛下のご臨場

#### 3. 日循学術集会80周年

日循学術集会80回目の節目の意義に関しては、プログラムの中で、「日本循環器学会80年の歩み」などの会長企画や20年後の日循100周年を見据えた多くの特別企画を組むとともに、「わが国が誇る循環器研究」と題して、①久山町研究、②冠拳縮、③Na利尿ペプチド、④川崎病、⑤高安病、⑥たこつぼ心筋症を取り上げて、講演やパネル展示で紹介しました(図3)。



図3. 口演会場風景

#### 4. その他のプログラム

美甘レクチャーは私の恩師のVanhoutte教授(香港大学)、真下記念講演は東北大学の山本雅之教授(東北メディカルメガバンク機構長)にお願いしました。その他、会長特別企画(18)では、「Editors-in-Chief of the Top Medical Journals」「重要性を増すCardio-oncology」などを企画・実施しました。さらに、海外演者による特別講演18、プレナリーセッション11、シンポジウム28、海外の7学会との合同シンポジウム、ラウンドテーブル11、トピック8、コントロバシー6、モーニングレクチャー29などを実施しました。コントロバシーやラウンドテーブルでは、壇上で座長・演者がゆっくり座って議論できるように、ソファ式の椅子やレイアウトを実施し好評でした。特別企画・会長特別企画・一般演題・Late-breaking Sessions等、全ての企画を合わせて、合計3294演題の発表に対して、合計815名の方々に座長をお願いしました。

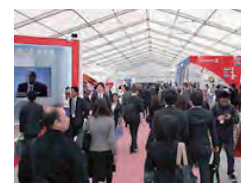


図4. 展示・ポスター会場風景

#### 5. おわりに

地下鉄国際センター駅の北側に広い展示・ポスター会場、南側に新設の展示棟が直結しており、参加者には大変好評でした(図4)。本学術集会は、仙台市としても、新展示場と地下鉄東西線開業がセットになった初の大規模な開催になり、宮城県、宮城県医師会、東北大学とともに、全面的なご協力をいただきました(図5)。多くの皆様のご参加に、心より感謝申し上げます。



図5. 教職員とともに

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



Department of Cardiovascular Medicine



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第41号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成28年7月14日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel:(022) 717-7153 Fax:(022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 第一内科開講100周年記念式典と国際NO学会学術集会の開催のご報告

東北大学病院循環器内科 下川宏明

#### 第一内科開講100周年記念式典

当科の前身である**東北大学第一内科**は、初代の熊谷岱蔵(たいざう)先生が、東北帝国大学医科大学第一内科教授に就任された大正5年(1916年)に開講され、今年で100周年を迎えました。熊谷先生は、その3年前の大正2年(1913年)に東北帝国大学医学専門部教授に就任しておられますが、同窓会(甲寅会)の関係者で話し合いました結果、明確に第一内科の名称がつけられた大正5年(1916年)を開講の年といたしました。

第一内科は、熊谷岱蔵先生(1913~1942)に次いで、大里俊吾先生(1944~1950)、中村隆先生(1951~1972)、滝島任先生(1972~1992)、白土邦男先生(1992~2005)が主宰され、平成10年(1998年)の大学院重点化に伴い、「循環器内科」と「感染症・呼吸器内科」に臓器別に分かれました。その後、「循環器内科」においては、平成17年(2005年)に私下川宏明が6代目の教授として赴任し現在に至っております。「感染症・呼吸器内科」は、平成10年(1998年)から服部俊夫先生が主宰され、平成24年(2012年)、抗酸菌病研究所内科に源流のある「遺伝子・呼吸器内科」と統合し、一ノ瀬正和先生の下で「呼吸器内科」として一本化されて現在に至っております。

この100年間、東北大学第一内科は多くの人材を輩出し、わが国の循環器疾患や呼吸器疾患の診療をリードするだけでなく、循環器・呼吸器領域において、多くの世界的な研究成果を上げてきました。

今回、100周年を迎えるに当たり、「東北大学第一内科開講100周年記念事業実行委員会」を設立し、準備を重ねてきました。実行委員会では、記念事業として、(1)「100周年記念誌」の発行、(2)「学術奨励賞基金」の創設、(3)記念式典の実施、の3事業の実施を決めました。本事業にご寄付をいただきました皆様に深謝申し上げます。

6月18日にその開講100周年記念式典を開催し、200名を超える同窓会員や関係者の皆様と開講100周年をお祝いしました。

東北大学からは、里見進総長、下瀬川徹研究科長、八重樫伸生病院長にご出席いただき、記念講演会では、本同窓会の重鎮の一人である松本慶蔵先生(長崎大学名誉教授)と本学OBでわが国を代表する宗教政治学者の一人である山折哲雄先生にご講演をいただきました。

第一内科の発展の歴史を振り返り、循環器内科と呼吸器内科の今後の展望について語り合う記念すべき一日になりました。



#### 国際NO学会学術集会

第9回国際NO学会学術集会を、第16回日本NO学会学術集会(会長:福永浩司東北大薬学研究科教授)と共同開催の形で、5月20日(金)~22日(日)の3日間、仙台国際センターで開催しました。

日本NO学会は、世界的なNO研究の高まりを受けて、1996年米国にNitric Oxide Societyが創設された後に世界各国でNO学会が設立される動きを受けて、2000年5月に20名の研究者が設立発起人となり設立されました。以来、学術集会は翌年の2001年から年に1回開催されてきています。現在、私が理事長を務めております。

本年2016年は、1886年に**内皮由来弛緩因子**(endothelium-derived relaxing factors, EDRFs)の本体としてNOが同定されてから30年目の節目に当たります。その後、NO研究が爆発的に進み、NOの広範な重要性が明らかになり、1998年、3名の研究者に**ノーベル賞**が授与されました。その後もNO研究は世界的に広範な領域で活発に進み新しい知見が次々と報告されています。具体的には、血管弛緩・動脈硬化抑制作用に加えて、シグナル分子としてほとんどの細胞の機能維持に関与していることが明らかになりました。

今回の学術集会では世界中から約300名の研究者が参加して、NOに関する最新知見が報告されました。また、当科助教の神戸茂雄が、若手研究者賞(YIA)の最優秀賞を受賞しました。



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



# HEART

**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第42号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成28年10月26日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 性差医学・医療の重要性

東北大学病院循環器内科 下川宏明

ヒトには男性と女性の2つの性があり、生命を維持する基本的な機構には差がないものの、特に種の保存を目指した生殖機能やそれに関連する心身機能に大きな違いがあることは自明の理ではありません。しかし、それが本当に注目されるようになってきたのは最近のことです。

**性差医学・医療**の歴史は、1957年に米国の女性ジャーナリストのバーバラ・シーマンが女性の健康を守る運動を開始したところから始まると言われています。その後、1975年に、全米で「全国女性の健康ネットワーク」が創設されましたが、1960～1970年代に起きたサリドマイド薬害を受けて、FDAは「妊娠の可能性のある女性の薬剤の治験への参加の禁止」を通達しました。しかし、1985年の米国NIHのプラント医師による女性特有の病態の研究や1991年からのNIHによる大規模疫学プロジェクト (WHI) の開始を受けて、1994年、FDAは「薬剤の治験では半数に女性を含むことを推奨する」という通達を出すに至るまでになりました。そして、1995年に、FDA内にOWH (Office on Women's Health) が創設されて現在に至っています。

わが国では、米国での上記のような動きを受けて、2001

年に鄭忠和先生が鹿児島大学にわが国初の女性専用外来を創設され、2004年に天野恵子先生が代表世話人になられて性差医療・性差医学研究会が設立され、第1回の学術集会在開催され、4年間継続されました。そして2008年、**日本性差医学・医療学会**が発展的に設立され、鄭先生が初代の理事長として就任され、その後4年間本学会をリードされました。

私は、専門の一つが虚血性心臓病であるところから、更年期以降の女性に多い**微小血管狭心症**の研究を行っていた関係で、鄭先生・天野先生に声をかけていただき、研究会の初期の段階から参加しました。そして、2012年から本学会の**2代目の理事長**を務めており、わが国における性差医学・医療の普及に努めています。

この度、来年の**第8回国際性差医学学会学術集会**の会長を依頼され、理事会での賛同を得てお引き受けすることになりました。会期・会場は、来年の9月14日～16日の3日間、仙台国際センターでの開催を予定しております(下記HP <http://www2.convention.co.jp/igm2017/greeting/index.htm>)。

性差医学の領域でわが国として初めてとなる国際学術集会の開催に向けて準備を始めたところです。皆様のご支援をどうぞ宜しくお願い申し上げます。



### トピックス: 皮下植え込み型除細動器 (Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator; S-ICD)

致死的心室性不整脈に対する確立された治療法として**植え込み型除細動器 (ICD)**があります。右室内に留置された経静脈リードを通して、致死的心室性不整脈を認識し、鎖骨下に置かれていたICD本体から右室内の経静脈リードに電気ショックを送り、不整脈を停止させます。この従来のICD治療の大きな問題点として、劣化などによるリード損傷のためのリード追加および長期リード留置に伴う血管閉塞、また血管・心腔内に留置したデバイス感染があります。これらの問題点を回避する**皮下植え込み型ICD (S-ICD)**が開発・臨床応用されてきています。わが国でも2016年2月から正式に使用可能となったこのS-ICDは、従来のICDと異なり、左傍胸部部の皮下にリードを、また本体は左側胸部皮下に留置します(図1)。このS-ICDの大きなメリットは、血管内・心腔内にリードを留置しないことです。植え込み手技も従来のICDと比し、血管・心臓壁の損傷などの大きな合併症のリスクが低いのも特徴です。治療は80Jの高容量のエネルギーによる電気ショックであり、電池寿命は現在の第2世代のモデルで7.3年です。S-ICD植え込み症例の追跡調査では、経静脈ICDに同等の有効性および有害事象の低い発生率が報告されています<sup>1),2)</sup>。

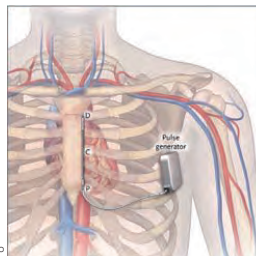


図1. 皮下植え込み型ICD (S-ICD)

このS-ICD治療の良い適応としては、若年者、致死性不整脈として心室細動を想定している症例、血管アクセスが困難な症例、もしくは血管内へのリード挿入を回避することが望ましいデバイス感染や透析症例などが考えられます。一方、心腔内にリードが存在しないことより頻拍時の高頻拍ペーシング治療や持続的なペースメーカー治療の機能はなく、これらを必要とする症例は従来のICD治療が望ましいと考えられます。S-ICD植え込みの施設認定に関しては、現在、規定プログラムの受講が必要です。当院では既に14例の植え込みを経験しており、今後も増加が予想されています(図2)。(文責: 福田浩二、講師・不整脈グループ主任)

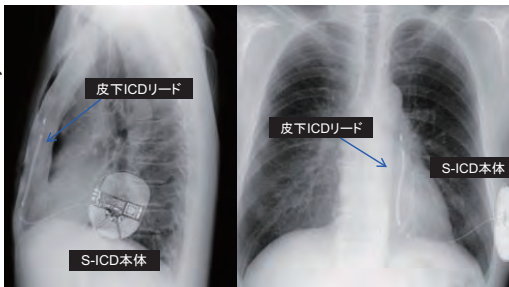


図2. 皮下植え込み型ICD (S-ICD) の実例

1) Weiss R et al. Circulation 2013;128:944-953, 2) Lambiase P et al. Eur Heart J 2014;35:1657-65

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



# HEART

**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第43号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成29年1月24日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 当科の臨床研究

東北大学病院循環器内科 下川宏明

明けましておめでとうございます。本年も、どうぞ、宜しくお願い申し上げます。昨年当科の臨床実績は、下記にご報告しておりますように順調でした。皆様のご支援に感謝申し上げます。

**当科の臨床研究**に関しましては、これまで個別にご紹介してきましたが、教室全体でどのような臨床研究を行っているか、まとめて概説させていただきます。

**虚血性心疾患**に関しては、私のライフワークの一つである**冠動脈攣縮**の臨床研究を行っています。具体的には、我々が同定した冠攣縮の主要分子機構であるRho-kinase活性化の病態について検討するとともに、冠攣縮の成因における冠動脈外膜の関与を明らかにする目的でOFDIなどを用いた冠動脈イメージング研究を行っています。また、2006年に「**冠攣縮研究会**」を設立し、現在75施設に参加してもらっていますが、1521名の国内の後向き研究、1883名の前向き国際共同登録研究を実施しました(海外7施設も参加)。また、海外6ヶ国を含む**冠動脈機能異常に関する国際共同研究チーム(COVADIS)**を組織し、当科が事務局となって**微小血管狭心症**の国際共同登録研究を開始しました。急性心筋梗塞に関しては、私より2代前の瀧嶋教授が1979年に設立

された「**宮城県心筋梗塞対策協議会**」の活動が今年で37年目になり、全県下で発生する症例を全例登録する全国唯一の登録研究として、様々な重要な情報発信をしています。

**心不全**に関しては、関連病院の協力を得て、東北地方の心不全およびその予備群の症例を合計10219名連続登録した**東北慢性心不全登録研究(CHART-2研究)**を実施中です。2006年から開始し、毎年、詳細な追跡データが得られ、様々な情報発信をしています。心不全の登録研究としては国内最大で、国際的にも非常に注目されてきています。また、AMED研究で、CHART-2研究を基にして、心房細動や血栓症に関する2つの臨床研究も行っています。

**肺高血圧症**に関しては、肺動脈性肺高血圧症や慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関して様々な臨床研究を行っています。加えて、日本肺循環学会で全国から1257名の症例を登録して、現在、データを解析中です。

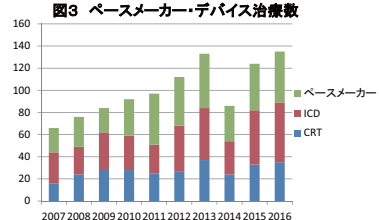
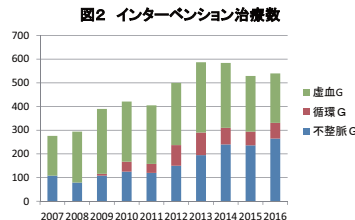
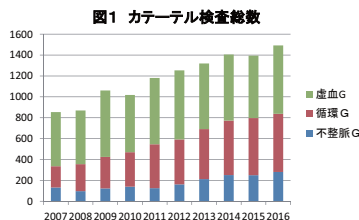
**不整脈**に関しては、難治性心室性不整脈を対象に**衝撃波アブレーションカテーテル**を開発中で、大型動物(ブタ)では有効性と安全性を確認できる段階までできています。来年度中には、First-in-humanの臨床治験を開始したいと考えています。また、私が研究代表者となり、新規経口抗凝固薬であるrivaroxabanの有効性と安全性に関する国際レベルの**EXPAND Study**を実施しました。

今年も当科の臨床研究を進展させたいと思います。




### 2016年(1~12月)の当科の診療実績のご報告

昨年1年間の当科の診療実績をご報告します。**大学病院循環器センター**は順調に稼働しており、**東北大学循環器内科病診連携ネットワーク**の病院・診療所の先生方からも安定してご紹介頂いておりますことを御礼申し上げます。2016年の当科のカテーテル関連の実績ですが、**心臓カテーテル検査・治療の総数は1,492件**と伸びました(2015年1394件)(図1-3)。次に、各グループについてご報告します。**虚血グループ**:冠動脈インターベンション(PCI)総数は209件と高水準を維持しています。適応に関して、FFRの機能評価に基づきPCIが必要な症例の鑑別を行い、治療を行っています。また、外科手術困難な高齢者重症大動脈弁狭窄症例に対する**経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVI: Trans-catheter Aortic Valve Implantation)**の手技も安定してきており、昨年は15例施行しました。今後も積極的に取り組んでいきます。**循環グループ**:慢性肺動脈血栓塞栓症に対する**肺動脈形成術(BPA)**が安定して行えるようになり、昨年度は66件施行しました。当科は、肺動脈バルーン拡張術の厳しい認定基準をクリアできる全国で数少ない施設であり、今後もご紹介の程、宜しくお願い申し上げます。**不整脈グループ**:アブレーション総数は昨年より伸び、265件施行しました。その中でも心房細動症例の増加が大きく、156件施行しました。植え込み型除細動器(ICD)治療、両心室ペーシング治療(CRT)、ペースメーカー治療はそれぞれ54, 35, 48件施行しました。また昨年の特記すべきこととして、**皮下植え込み型ICD(S-ICD)認定施設**として植え込みを開始し、計15例に施行しました。また、デバイス感染症例に対するレーザーシースを用いた**リード抜去の施設認定を7月に取得**し、計8例に施行しました。皆様のご紹介のお陰と感謝申し上げます。今後どのような症例にも迅速に対応させて頂きます。本年も宜しくお願い申し上げます。



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

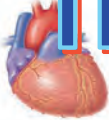
080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



Tokohu University Hospital

Department of Cardiovascular Medicine

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第44号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成29年4月14日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

**東北大学ビッグデータメディスンセンター**

東北大学病院循環器内科 下川宏明

最近「ビッグデータ」という言葉を耳にする機会が増えました。情報技術 (information technology, IT) の進歩により大量のデータを処理することが可能となり、これまで分からなかった現象や事実が明らかにできる時代となりました。ビッグデータの特徴として、Volume (量)・Velocity (迅速性)・Variety (多様性) の3Vが挙げられますが、その応用範囲は広く、我々の生活の全ての面をカバーすると言っても過言ではありません。なかでも医学・医療の分野はビッグデータの活用が期待される分野の一つです。

東北大学は、動物疾患モデルやオミックス解析基盤を持つ医学系研究科を中心に、15万人の健康人ゲノムコホートを持つ東北メディカルメガバンク、80万人の患者情報を有し臨床研究中核病院として指定された東北大学病院があります。さらには、情報科学研究科・工学研究科・医工学研究科・薬学研究科・加齢医学研究所など、医療ビッグデータを基に新たな研究領域を創出するための研究環境や人材に恵まれています。そこで、東北大学では、2年間の準備期間を経て、平成29年度から、医学系研究科を中心として、全学組織として「ビッグデータメディスンセンター」を立ち上げることになりました。本センターでは、以下の4つの目標を掲げています。(1) 正確性・信頼性の高い臨床データとゲノム・オミックスデータを、個人情報厳密に管理しながら

連携させ、臨床情報などを含めた日常データとの併合も行い、情報解析基盤を構築・整備する。(2) 各種疾患を対象として具体的な研究を進展させるために必要な体制をソフト・ハード面の両面で構築する。(3) 基礎医学・疫学統計・情報処理・人工知能等の解析チームとの連携による研究環境を構築し、国際競争力を強化する。(4) 複数分野に明るい人材の育成環境を整備することで研究の恒常性・発展性を担保し、医療系ビッグデータ解析に資する人材を育成する。さらに、それらの新規解析結果をもとに、出口戦略を明確にした開発コアチームを配備し、最終的に精密医療を実地臨床で実践することを目指す。

センターの組織構成としては、さしあたって4つの疾患コア群 (難治性癌、生活習慣病、希少疾患、老化・認知症) を設け、これを6つの解析チーム (バイオインフォマテックス、クリニカルインフォマテックス、データサイエンス、臨床疫学、機能遺伝学、遺伝統計学) が横串を通して解析する構成としました。私が初代のセンター長に就任し、4名の副センター長とともに、約30名のスタッフ体制で立ち上げる予定です。このビッグデータメディスンセンターからは、これまでになかったような研究成果や人材が育つことが期待されます。また、本センターの活動は、東北メディカルメガバンクや大学病院にとっても大きなプラスになることが期待されます。

皆様のご理解とご支援を宜しくお願い申し上げます。



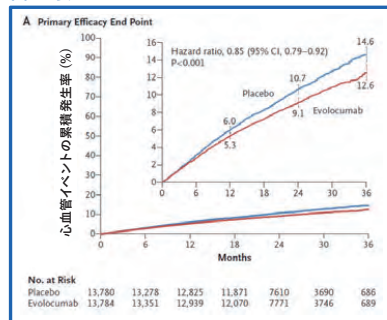
**トピックス: 抗PCSK9抗体薬**

東北大学出身の遠藤章先生によるスタチン (HMG-CoA還元酵素阻害剤) 発見から45年。様々な心血管病における有効性が証明されました。特に、心筋梗塞や狭心症の原因となる動脈硬化性疾患の危険因子として血中LDLコレステロール値 (LDL-C) は重要ですが、スタチンの使用により大多数の患者でのLDL-Cのコントロールが可能になりました。実際、スタチンを使用してLDL-Cを低下させると、高コレステロール血症患者の主要心血管イベントを著明に低下させることが明らかになっています。しかしスタチン投与下でもLDL-Cが十分に低下しない患者が存在し、その症例ではイベント発生の危険性が高いことも知られています。実際、心血管疾患の二次予防を目的として薬物治療を受けている患者のうち、約40%がLDL-Cの管理目標値を達成できていません。そうした中、高コレステロール血症に対する抗PCSK9抗体薬として、エボロクマブ (商品名: レパーサ) とアリロクマブ (商品名: プラルエント) が開発されました。PCSK9蛋白は、LDL受容体が肝細胞表面に戻ることを妨げる蛋白です。従って、抗PCSK9抗体薬はPCSK9とLDL受容体との結合を阻害することで、肝細胞表面に戻るLDL受容体を増加させ、結果として血中LDL-Cを低下させます。臨床試験ではスタチンへの追加投与でLDL-Cをさらに70%以上低下させることが証明されました。

さらに、エボロクマブの心血管イベントの大規模研究であるFOURIER試験の結果が、今年3月の米国心臓病学会で発表され、New England Journal of Medicineに同時掲載されました (文献1)。FOURIER試験では、アテローム性心血管疾患を有し、LDL-Cが70 mg/dL以上かつスタチン治療を受けている患者27,564例を対象とし、エボロクマブの有効性と安全性が評価されました。LDL-C中央値は、エボロクマブ群で92 mg/dLから48週目までに30 mg/dLまで低下しました。2.2年の試験期間での主要複合評価項目である心血管死・心筋梗塞・脳卒中・不安定狭心症による入院や冠血行再建術のイベントは、エボロクマブ群で9.8%、プラセボ群で11.3%と、エボロクマブで約15%減少しました (図)。イベント発生率の抑制は個別の評価項目でも確認され、心筋梗塞では27%、脳卒中では21%、冠血行再建術は22%、エボロクマブ群で有意に相対リスクの減少がみられました。本試験は、実臨床に近い多様な対象患者に対してエボロクマブの心血管イベントリスク抑制を証明し、かつ、安全性の問題も認められなかった点で重要な報告と考えられます。

文献1) Sabatine MS, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.


図. 主要エンドポイント



(文責: 佐藤 公雄, 准教授)

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

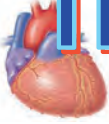
080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



TUH  
Tohoku University Hospital

Department of Cardiovascular Medicine

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第45号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成29年7月26日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

## 音波の不思議

東北大学病院循環器内科 下川宏明

これまで何回かご紹介する機会がありましたが、私は、音波の持つ治療効果に着目して、2001年から**音波による循環器疾患の非(低)侵襲性治療の開発**を行ってきています。

きっかけは、2001年に開催した第1回日本NO学会で、イタリアの研究者が、ヒト由来の培養内皮細胞に弱い**衝撃波**を照射すると一酸化窒素(NO)が産生・遊離されるという基礎研究発表を聞いたことでした。NOは非常に優秀な血管新生効果を有しており、当時、虚血性心臓病の非(低)侵襲性治療の開発を模索していた私はこの発表に着目を得て研究を開始しました。基礎研究の結果、結石破碎治療に使用されている出力の10%の低出力衝撃波に血管新生効果があることを見出し、大型動物(ブタ)の狭心症モデルで有効性・安全性を確認し、次いで、**重症狭心症患者**を対象とした第一次臨床研究(オープン試験)、第二次臨床研究(プラセボ対照二重盲検試験)を行い、有効性・安全性を実証し、2010年に**低出力体外衝撃波治療**として、国の**先進医療B**の承認を得ました。この治療法は、現在、世界25ヶ国以上で約1万人の患者に使用され、有効性・安全性が広く確認されるまでになりました。

この治療法は、東北大学病院長の多くの診療科の先生にも注目

していただき、閉塞性動脈硬化症・リンパ浮腫(血管外科)、膠原病に伴う手指潰瘍(血液免疫科)、脊髄損傷(整形外科)などへの応用が検討されています。

次いでもう一つの代表的な音波である**超音波**に注目しました。衝撃波での成功経験がありましたので、衝撃波と同じ物理的効果を感じさせる超音波の条件を検討し、ある特殊な条件の超音波に衝撃波と同様の血管新生作用を有することを見出しました(出力は診断レベルの範囲内で極めて安全です)。この**超音波治療**も、衝撃波の場合と同様に大型動物(ブタ)の狭心症モデルで有効性・安全性を確認し、現在、私が研究代表者になり、全国10大学病院が参加して重症狭心症を対象として**医師主導臨床治験**を実施中です。この治験により有効性・安全性が確認されれば保険適応の申請に進むことになります。また最近の基礎研究で両者の音波治療に共通の分子機序が存在することも明らかになりました。

この超音波治療も適応に関して大きな展開があり、動物実験の結果、**認知症**に有効である可能性が示されました。認知症には、**アルツハイマー型認知症**と**脳血管性認知症**の2種類が代表的ですが、そのどちらの動物モデルにも有効性・安全性が確認されました。この結果を受けて、今年度から国の研究費を得て、**認知症に対する医師主導治験**を開始することになりました。今後の展開については、また、ご報告いたします。



## トピックス：心房細動に関するESCの改訂ガイドラインのポイント

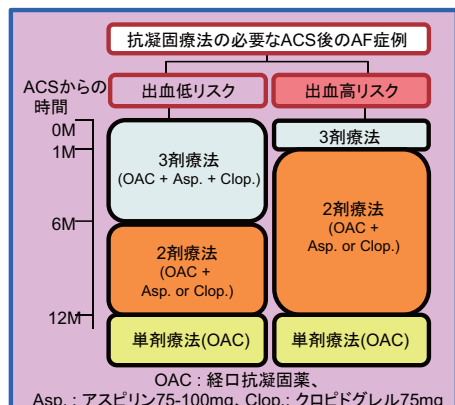
昨年改訂されました、**European Society of Cardiology (ESC)の心房細動に関するガイドライン**のポイントを概説いたします。

1点目は、出血リスクの目安とされてきた**HAS-BLEDスコア**の使用が中止された点です。HAS-BLEDスコア[hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly, drugs/alcohol concomitantly]は出血リスクを見積もるスコアとして知られていますが、CHADS2スコアとHAS-BLEDスコアの双方に高血圧・年齢・脳卒中歴が含まれているように、血栓塞栓症と出血事象に関してはリスク因子が重複しており、リスク層別が困難です。これらの背景を受けて、今回のESCガイドラインでは、出血リスクについては、出血リスク因子の同定を行い、是正できる因子であれば、それを修正することが示されています。

[是正出来得る因子：高血圧(特に160mmHg以上)、不安定なPT-INRコントロール、抗血小板剤やNSAIDsなどの出血素因となる薬剤の使用、過度のアルコール摂取]。

2点目は、**冠動脈疾患合併の心房細動症例(抗血小板併用症例)**に対する薬物療法についてです。安定した冠動脈病変を有する心房細動症例(急性冠症候群や12か月以内の冠動脈インターベンション施行例を除く)では、抗血小板剤を使用せず、経口抗凝固薬単剤での治療が推奨されています。これに対して、急性冠症候群症例や、冠動脈インターベンション施行例では、最初に3剤療法(経口抗凝固薬、クロピドグレル、アスピリンの3剤)、それに引き続いて2剤療法(経口抗凝固薬、クロピドグレルとアスピリンのうち1剤)、その次に経口抗凝固薬単剤での治療が提唱されており、3剤、2剤療法の期間については出血リスクを考慮して決定することが示されています(右図)。

3点目は、**中和剤イダルシズマブ(プリズパインド™)**の登場です。イダルシズマブは現状で唯一使用可能なDOACの中和剤であり、ダビガトラン(プラザキサ™)に速やかに結合し、その抗凝固作用を中和します。抗凝固作用を打ち消すのみで、トロンビン生成が生じないことも特徴です。今回のガイドライン改定は複雑化した心房細動症例のマネジメントについて分かりやすく記載されており、実臨床に非常に有用なガイドラインです。



(文責：中野 誠、助教、不整脈グループ主任)

文献1) Stefano Benussi et al. European Heart Journal (2016) 37, 2893-2962 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



Department of Cardiovascular Medicine



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第46号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成29年10月26日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

### 第8回国際性差医学会学術集会の主催のご報告

東北大学病院循環器内科 下川宏明

昨年10月の第42号でお知らせしておりましたように、9月14日(木)～16日(金)の3日間、仙台国際センターで**第8回国際性差医学会学術集会**を主催しました。

世界の18ヶ国から約250名の参加者があり、約200題の演題が発表されて、大変活発な質疑が行われました。海外から予想以上の多くの参加者があり、発表演題の学術レベルは非常に高く、参加された多くの先生方から「仙台に来てよかった」と嬉しい評価をいただきました。大成功だったと嬉しく思います。

今回の学術集会のプログラムは、海外の32名と日本の25名の研究者からなる Scientific Committee からの提案を基に構成し、最終的に3つの特別講演、5つの Plenary lectures、13の Symposiums を中心に特別企画が生まれ、その他、一般演題(口演、ポスター)が発表されました。質疑も活発に行われ、性差医学に関する最新の情報提供と意見交換が行われました。学術的にも高いレベルの学術集会であったと思います。また、執行部の改選が行われ、新理事長に Dr. Kautzky-Willer (University of Vienna) が選出され、私も理事に選出されました。

1日目の夜は会員懇親会を開催し、2日目の午後は、松島湾のクルーズと東日本大震災の説明を行いました。その後、円通寺の日本庭園の散策、そして日本料理を堪能していただきました(写真)。皆さんも満足しておられたようでした。

わが国の性差医学の歴史はまだ浅く、2004年に天野恵子先生が「性差医療・性差医学研究会」を設立され、2008年に**日本性差医学・医療学会**が発展的に設立され、鄭忠和先生が初代理事長を4年間務められ、2012年から私が2代目理事長を務めております。医学的な性差の視点は非常に重要で、ほぼ全ての医学分野に関わる重要な問題です。加えて、世界的に超高齢化が進行中の現代では、性差に関する社会的な視点も重要になってきています。

今回来日していただいた世界の研究者との連携をさらに深めて、性差医学・医療の更なる発展を目指したいと思います。



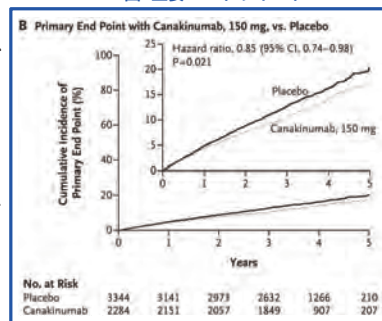
### トピックス: CANTOS試験

8月の終わりにスペイン・バルセロナで開催された**欧州心臓病学会(ESC2017)**において当科の下川教授が日本の治験責任者を務めた**CANTOS試験**の結果が発表され、大きな反響を呼んでいます。動脈硬化性疾患が**慢性炎症**により引き起こされる可能性は以前より提唱されており、スタチンの多面的効果の一つとしての抗炎症作用の重要性が、LDL-CとCRPの低下によりイベント抑制が認められた**JUPITER試験**において改めて認識されました。しかし、慢性炎症の低下が脂質低下を伴うことなく心血管イベントを抑制したというエビデンスは今までありませんでした。そこで今回スタチンでLDL-Cを最大限低下させても慢性炎症が持続している**心筋梗塞既往症例**において、抗炎症作用を有しリウマチ性疾患治療で承認されている**IL-1β**を標的にした**完全ヒト型抗IL-1βモノクローナル抗体**である**カナキヌマブ(canakinumab)**による抗炎症作用が動脈硬化性イベントを抑制するか検討した画期的なランダム化試験がCANTOS試験です。対象は心筋梗塞の既往があり、高感度CRP (hsCRP) が0.2mg/dL以上の患者で、慢性感染症、癌の既往、免疫抑制状態、結核、全身的な抗炎症治療が行われている患者は除外されました。対象患者はプラセボ、カナキヌマブ50mg、150mg、300mgをそれぞれ3ヶ月に1回投与する4群に無作為に割り付けられました。

中央値3.7年の追跡期間で有効性の主要評価項目である複合心血管イベント(心血管死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中)の発生率はカナキヌマブ150mg投与群においてプラセボ群に比べ約15%有意に低下しました(右図)。有害事象としては、カナキヌマブ投与群では好中球減少症や致死的な感染の有意な増加が認められました。CANTOS試験のプラセボ群のイベント発生率は5年で約25%と高く、hsCRP高値の患者では、スタチンによるコレステロールの介入だけでは抑制できない残余リスクとして慢性炎症を考慮する必要があると考えられました。CANTOS試験により初めて虚血性心疾患二次予防として**慢性炎症への直接的な介入**というアプローチが有効であることが示されました。さらに予め定められた評価項目ではありませんでしたが、驚くべきことにカナキヌマブ投与群において用量依存的に、癌、特に肺癌の罹患や肺癌による死亡のリスクが有意に低下していました。カナキヌマブ300mgでのプラセボ群に比較した肺癌発生リスクは67%の減少、肺癌による死亡のリスクは77%の減少でした<sup>2</sup>。この点については今後の追加の検討が待たれるところです。

文献 1) Ridker PM, Shimokawa H et al. N Engl J Med. 2017;377:1119-1131.  
2) Ridker PM, et al. Lancet. 2017; doi:10.1016/S0140-6736(17)32247-X

図. 主要エンドポイント



(文責: 高橋 潤、講師)

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)





Department of Cardiovascular Medicine



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第47号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成30年1月12日  
〒980-8574 仙台市青葉区陵南1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

### 認知症に対する超音波治療治験の開始

東北大学病院循環器内科 下川宏明

明けましておめでとうございます。本年もどうぞ宜しくお願い申し上げます。

世界的な高齢社会の進行に伴い、循環器疾患やがんに加えて、**認知症患者**の増加が深刻な問題となっています。久山町研究では、高齢者における認知症の頻度は、2012年に約7人に1人だったものが、2050年には約5人に1人まで増加することが予想されています。認知症にはいくつかの型がありますが、**脳血管性認知症**と**アルツハイマー型認知症**が代表的な2つの型であり、両者を合わせて、認知症の約7割になります。アルツハイマー型認知症に対しては、これまで何種類かの薬剤が開発されてきましたが、どの薬剤も症状改善薬であり、根本的な治療薬ではありませんでした。また、脳血管性認知症に対しては薬剤そのものが開発されていませんでした。

最近の話題の一つとして、認知症の成因には**脳循環障害**が重要な関与をしていることが明らかになってきています。例えば、血管内皮から産生・遊離される**一酸化窒素(NO)**は臓器血流の維持に重要な役割を果たしていますが、内皮型NO合成酵素(eNOS)を欠損させたマウスは認知症が進行しやすいこと

が知られています。当科では、これまでも数回ご紹介してきましたように、**音波(特に超音波)**の持つ血管新生効果に着目して、**虚血性心臓病に対する非(低)侵襲性治療**を開発してきました。**超音波治療法**は、eNOSの発現を著明に増加させ、また、薬物治療の場合に問題となる**「血液脳関門」**を全く問題とせず、脳に直接作用させることができることから、認知症にも有効ではないかと仮説を立てモデルマウスで検討を行いました。その結果、脳血管性とアルツハイマー型のどちらの認知症モデルマウスでも著効し安全であることが明らかになりその共通の機序として**eNOSの活性化**が確認されました。

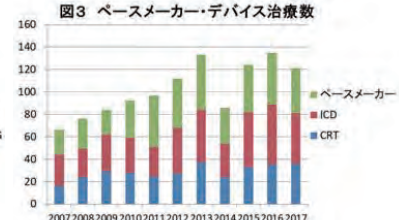
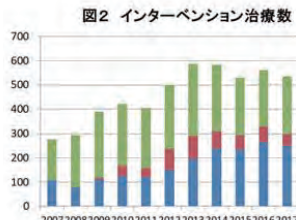
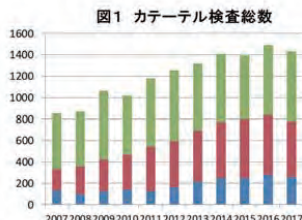
そこで、AMEDに臨床治験を申請したところ、幸い今年度から採択されました。まずマウスとヒトの脳・頭蓋骨は大きく異なりますので、この1年間をかけて、マウスでの治療条件を再現できるヒトでの治療条件を検討し、平行してヒト治験に用いる治験機器の開発を行いました。現在、治験機器の最後の安全性試験を行っているところです。来年度から2年間をかけて**医師主導の探索的治験**を実施し(実治療群とプラセボ治療群各々20例)、有効性と安全性が確認されれば平成20年度から**企業主体の検証的治験**を2年間で行う予定です。



### 2017年(1~12月)の当科の診療実績のご報告

2017年(1~12月)の当科の診療実績をご報告します。**大学病院循環器センター**は順調に稼働しており、**東北大学循環器内科病診連携ネットワーク**の病院・診療所の先生方からも安定してご紹介頂いておりますことを御礼申し上げます。2017年の当科のカテーテル関連の実績ですが、**心臓カテーテル検査・治療の総数は1,434件**と例年通りの数字でした(図1-3)。次に、各グループについてご報告します。**虚血グループ**は、冠動脈インターベンション(PCI)総数は198件と高水準を維持しています。適応に関して、FFR/iFRの機能評価に基づきPCIが必要な症例の鑑別を確実にを行い、治療を行っています。また、外科手術困難な高齢者重症大動脈弁狭窄症例に対する**経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation)**の手法も安定してきており、昨年は28例施行しました。今後も積極的に取り組んでいきます。**循環グループ**は、昨年は、慢性肺動脈血栓症に対する**バルーン肺動脈形成術(BPA)**を50件施行し、心筋生検を166例施行しました。当科は、BPAの厳しい認定基準をクリアできる全国で数少ない施設であり、今後ご紹介の程、宜しくお願い申し上げます。**不整脈グループ**は、**アブレーション総数は249件**と変わらぬ例数でした。その中心は心房細動症例の154件でした。植え込み型除細動器(ICD)治療・両心室ペーシング治療(CRT)・ペースメーカー治療はそれぞれ45・36・40件施行しました。また昨年に引き続き、皮下植え込み型 ICD (S-ICD)の植え込みを10例、デバイス感染症例に対するレーザーシースを用いたリード抜去を4例に施行しました。皆様のご紹介のお陰と感謝申し上げます。今後もどのような症例にも迅速に対応させて頂きます。本年も宜しくお願い申し上げます。

(文責: 杉村宏一郎、講師・医局長)



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



Department of Cardiovascular Medicine



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第48号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成30年4月24日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

難治性冠攣縮に対するRho-kinase阻害薬の治験

東北大学病院循環器内科 下川宏明

これまでも数回ご紹介しましたように、私のライフワークの一つが**冠動脈攣縮**です。35年以上研究してきました。

まず、ミニブタに実験的冠動脈病変を作成し、同部にヒトに酷似した冠攣縮を誘発することに世界で初めて成功し、**初期冠動脈硬化病変**の重要性を示しました (Science 1983)。次いでブタ冠動脈に外膜から代表的な炎症性サイトカインであるIL-1 $\beta$ を用いて慢性刺激すると、同部に動脈硬化病変と冠攣縮反応が惹起されることを示し、**冠動脈外膜の炎症性変化**の重要性を明らかにしました (J Clin Invest 1996)。この冠攣縮モデルにおいて分子機序を検討したところ、血管平滑筋収縮の分子スイッチの役割をしている**Rho-kinase**の発現・活性の亢進が生じており、これが冠攣縮の主要な分子機序であることを世界で初めて明らかにしました (Circulation 2000)。また、クモ膜下出血後の脳血管攣縮に作用機序が不明なまま保険適応が承認されていた**Fasudil** (商品名エリル注) が**選択的Rho-kinase阻害薬**として作用していることを明らかにしました (Circ Res 2003)。実際に**冠攣縮狭心症患者**で検討したところ、Fasudilは著明な冠攣縮抑制効果を示しました (Circulation 2002)。

その後、Fasudilは硝酸薬やCa拮抗薬に抵抗性を示す**難治性冠攣縮**にも著効を示すことを示しました (Cardiovasc Pharmacol 2004)。また、Fasudilは薬剤溶出性ステント治療後に生じる冠攣縮にも著効を示すことも明らかにしました (Eur Heart J 2009, Circ J 2012)。我々の一連の研究成果を基に、現在では難治性冠攣縮に対する最終手段としてのFasudilの使用が全国で広く行われていますが、保険適応が認められていませんでした (当科では研究費で購入して使用しています)。

そこで、**日本医師会の治験促進事業**に申請したところ、幸い昨年度から採択されました。まず昨年度一年間は、日本医師会と製薬企業 (旭化成ファーマ) との契約書作成や治験プロトコルの作成・PMDAとの相談を行い、承認を得ました。そして、今年度から全国11施設 (予定) において治験を開始することになりました。生食を**プラセボ対照とした無作為二重盲検比較試験**で、合計26症例 (実治療群とプラセボ治療群各々13例) を実施する予定で、来年度までに終了する予定です。カテ台の上で全て完結するプロトコール内容となっています。

本治験で有効性と安全性が確認できれば、薬事承認と保険適応の申請を行う予定です。



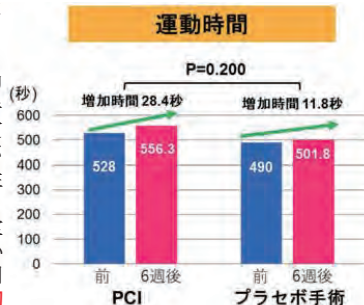
トピックス: ORBITA試験

**冠動脈インターベンション (PCI)** はもともと安定狭心症に対する治療法として考案され、安定狭心症に対するPCIは全世界で年間50万件以上施行されています。しかし、COURAGE試験 (N Engl J Med. 2007;356:1503-16) において、安定狭心症に対するPCIは薬物療法に比して急性心筋梗塞や死亡などの長期予後を改善しないことが示され、安定狭心症に対するPCIのメリットは胸痛等の症状出現を減らし、**生活の質 (QOL) を有意に改善することにある**と考えられています。

昨年11月、その概念を覆す**ORBITA試験**が米国のインターベンション学会であるTCT2017で発表され、同日Lancetオンライン版に掲載され注目されています (Lancet 2018;391:31-40)。ORBITA試験はインペリアル・カレッジ・ロンドンを始めとする英国の5施設で行われ、70%以上の**一枝狭窄が認められる安定狭心症**で狭心症症状のある患者を対象としています。全登録症例 (230例) に対し、6週間の至適薬物治療が行われた後、心肺運動負荷試験・症状に関する質問票による評価やドプタミン負荷心エコー法を実施し、無作為に被験者200例を2群に分け、一群にはPCIを (105例)、もう一群にはプラセボ手術が行われました (95例)。プラセボ群では、15分以上鎮静状態を保持した後に冠動脈カテーテルが抜去され、手技の内容については術中耳栓を行うなどして患者本人にも術後ケアを行うスタッフにも全く知られない工夫がされました。主要評価項目は**6週後の運動時間のベースライン (ランダム割り付け時) からの変化量とされました**。

被験者200例の狭窄部位の平均狭窄率は84.4%、平均冠血流予備量比 (FFR) は0.69、平均瞬時血流予備量比は0.76でした。PCI群では全患者に薬剤溶出ステントが留置され、FFR・iFRともにPCI後は有意に改善しました (FFR: 0.90、iFR: 0.95、いずれもP<0.0001)。しかし、主要評価項目の術後6週目の運動時間の改善に関して**両群で有意差は認められませんでした** (PCI群-プラセボ手術群: 16.6秒、95%信頼区間: -8.9~42.0、P=0.200) (図)。著者らは、安定狭心症でPCI後に認められる症状改善の多くは、プラセボ効果による可能性があるとし、薬物療法でスタンダードになっているように、侵襲手技の有効性についてもプラセボ対照の評価は可能であると述べています。

ORBITA試験から、**術前の虚血評価と薬物の最適化**は重要であり、軽度の虚血では血行再建は生命予後にも症状の緩和にも明らかな優位性が見出せないことが明らかにされました。ただし、重症虚血の症例にまでこの結果を適用することは誤りであり、今まで以上に**論理的にPCIの適応を決める姿勢が大切**であると思われます。



(文責: 高橋 潤、講師・虚血グループ主任)

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



Department of Cardiovascular Medicine



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第49号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成30年7月27日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

認知症に対する超音波治療治験 (その2)

東北大学病院循環器内科 下川宏明

本年1月の本誌第47号でアルツハイマー型認知症に対する低出力パルス波超音波(LIPUS)治療の治験の開始についてご報告しました。その後、6月19日に本学の東京分室で記者会見を行い、同日、プレスリリースを行いました。また、7月20日には、東北大学本部から英語版のプレスリリースがされました。

- (記者会見) (6/19)  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/news/index.html#1384>
- (プレスリリース) (6/19)  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/news/pdf/press20180619.pdf>
- (英語版プレスリリース) (7/20)  
[https://www.tohoku.ac.jp/en/press/treating\\_dementia.html](https://www.tohoku.ac.jp/en/press/treating_dementia.html)

本治験に関する国内外の関心は予想以上に高く、多くの問い合わせや取材の申込みを受けています。現在、世界的に急増する認知症に対する有効な薬剤開発が厳しい現状があり、例えば、フランスでは、認知症治療薬は全て保険償還からはずされてしまいました。本治験に対する関心の高さは、こうした深刻な現状を反映しているのではないかと思います。

そこで、本治験のプロトコールの概略についてご説明します。まず、本治験の対象患者さんは、軽症アルツハイマー病または軽度認知障害(MCI)の患者さんです。MMSEで20点以上26点以下の患者さんを対象にします。本治験は2部に分かれており、第1部(入院)では5名の患者さんに対して本治療の安全性を確認します(Roll-in群)。LIPUS治療は、週3回、20分間x3回の全脳照射を隔日で行い、3ヶ月間観察します。第1部で安全性が確認された後に、無作為化比較試験である第2部(外来)を開始します(RCT群)。この第2部では40名の患者さんを無作為に2群に分け(治療群 vs. プラセボ群)、週3回、20分間x3回の全脳照射(またはプラセボ治療)を隔日で行い、これを1クールとして、以後、3ヶ月毎に合計6クール実施します。治験期間中3・6・12・18ヶ月目に有効性・安全性を評価します。

有効性評価項目は、第1部では安全性と治療機器の機能、第2部でのprimary endpointは初回治療後72週におけるADAS-J cog (認知機能の指標)、secondary endpointsとして9項目を設定しています。これに加えて、多くの安全性評価項目も設定しています。

第1部の1例目の治療は7月23日に既に開始しており、第1部は年内に終了し、安全性が確認できれば、来年から第2部を開始する予定です。



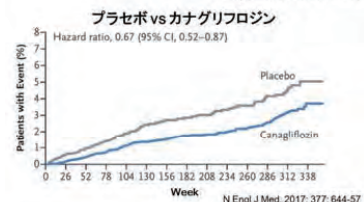
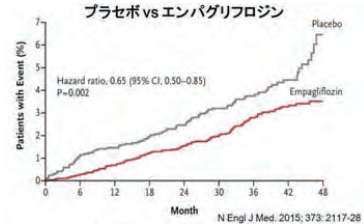
トピックス: SGLT2阻害薬と心不全

SGLT2阻害薬は、腎近位尿細管における尿糖の再吸収を阻害し、尿糖排泄を促進することによって血糖降下作用を有する薬剤です。我が国においては2014年より使用可能となり、これまでに2型糖尿病治療に対する有効性に加え、心血管疾患に対する効果に関しても、世界中から多くの基礎的・臨床的研究の結果が報告されています。

2015年に発表されたEMPA-REG OUTCOME試験(N Engl J Med. 2015;373:2117-28)は、日本を含む42か国590施設における7,020例の心血管疾患合併2型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照試験です。本研究においてエンパグリフロジンは、複合心血管イベント(心血管死, 非致死的心筋梗塞, 非致死の脳卒中)に加え、心不全入院発生率も有意に減少させました(P<0.002)(図)。また、2017年に発表されたCANVAS Program試験(N Engl J Med. 2017;377:644-57)においても、複合心血管イベント抑制, 心不全入院抑制, 腎合併症進行の抑制が認められ、カナグリフロジンの優位性が証明されました(図)。さらに、2018年に発表されたCVD-REAL試験(J Am Coll Cardiol. 2018;71:2497-506)およびCVD-REAL2試験(J Am Coll Cardiol. 2018;71:2628-39)においては、SGLT2阻害薬とその他の2型糖尿病治療薬による糖尿病治療を比較し、心血管アウトカムに関するSGLT2阻害薬の有益性が実臨床において示されました。これらの大規模試験の結果はいずれも、SGLT2阻害薬による心不全発生リスクの低下と死亡率の減少を示し、心不全診療におけるSGLT2阻害薬の有用性と、そのクラスエフェクトを示す結果になりました。

現在、ダパグリフロジンに関する大規模臨床試験(DECLARE試験, DAPA-HF試験, DAPA-CKD試験)が進行中であり、特にDAPA-HF試験では2型糖尿病合併の有無に関わらず、慢性心不全の管理におけるダパグリフロジンの効果を明らかにすることを目的としています。また、エンパグリフロジンに関しては、現在進行中のEMPEROR HFプログラムにおいて、駆出率が保持された慢性心不全(HFpEF)患者で安全性と有効性を評価するEMPEROR HF-Preserved試験を含み、SGLT2阻害薬がHFpEFに対しても有効性を示すか否かが注目されています。新薬に関する新たなエビデンスの蓄積に伴い、今後ますます心不全治療が変わっていくことが予想されます。

図: SGLT2阻害薬と心不全入院イベント



(文責: 菊地順裕, 杉村宏一郎 (循環グループ))

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



Department of Cardiovascular Medicine



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第50号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成30年10月30日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel:(022) 717-7153 Fax:(022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 「Heart」創刊50号を記念して

東北大学病院循環器内科 下川宏明

日頃より大変お世話になっております。私が平成17年7月に当科に着任し、**教室広報誌「Heart」**を平成18年8月に創刊し、年4回の季刊誌としてお届けしてきて、今回で第50号となりました。毎回、当科の活動報告に加えて、その時々話題をトピックスとして、また重要なテーマに関してワンポイントレクチャーとして解説記事をお届けしてきました。お蔭様で、地域の医療関係者をはじめ多くの皆様に好評を博してきました。今回は、創刊50号を記念してこれまでの「Heart」の記事を通して当科の歩みを振り返ってみたいと思います。

#### 第1号(平成18年8月)

**創刊号**として、教室の体制のご紹介をしました。当時助教(副科長)だった**加賀谷豊先生**は現在本学医学系研究科医学教育推進センター教授、講師(外来医長)だった**小丸達也先生**は現在東北医科薬科大学循環器内科教授、院内講師(病棟医長)だった**柴信行先生**は現在国際医療福祉大学循環器内科教授・同病院副院長、助手(CCU主任)の**安田聡先生**は現在国立循環器病研究センターの副院長・心臓内科部門長、助手(循環グループ主任)の**福本義弘先生**は久留米大学心臓血管内科主任教授に昇任しています。時の流れの早さを感じるとともに、当科から多くの人材が育っていることを誇りに思います。

#### 第3号(平成19年2月)

平成19年4月から、「**東北大学病院循環器生涯教育講座**」を始めました。これまでに合計115回の講座に延べ7089名の参加がありました。

#### 第7号(平成20年1月)・第8号(平成20年4月)

平成20年2月2日に「**第37回日本心臓血管作動物質学会学術集会**」を、同年5月9～10日に「**第8回日本NO学会学術集会**」を主催しました。

#### 第11号(平成21年1月)

平成19年11月から「**循環器内科ホットライン(ハートホットライン)**」を開設し、24時間365日の急患受け入れ体制を強化しました。

#### 第12号(平成21年4月)・第13号(平成21年7月)

平成21年6月1～3日「**第10回血管拡張機序に関する国際シンポジウム(MOVD)**」を主催しました。

#### 第20号(平成23年4月)・第21号(同年7月)・第22号(同年10月)・第23号(平成24年1月)・第24号(同年4月)・第26号(同年10月)

平成23年3月11日に発災した**東日本大震災**に対して、教室内が一致団結して被災地支援を行いました。また、宮城県下の循環器疾患の動向を調査し、心不全の急増と遷延化を世界で初めて報告しました。

#### 第27号(平成25年1月)・第28号(同年4月)

平成24年11月30日～12月2日に「**第16回日本心不全学会学術集会**」を、平成25年2月1～2日に「**第6回日本性差医学・医療学会**」を主催。

#### 第29号(平成25年7月)

東北大学病院**臨床研究推進センター**長に就任。同センターは、現在約160名の人員を擁し、わが国を代表するAROに発展しました。

#### 第33号(平成26年7月)・第34号(同年10月)・第35号(平成27年1月)

平成26年9月26～28日に「**第62回日本心臓病学会学術集会**」を主催しました。

#### 第36号(平成27年4月)

**重症狭心症に対する超音波治療**の医師主導治験を開始しました。

#### 第37号(平成27年7月)・第39号(平成28年1月)・第40号(同年4月)

平成28年3月18～20日に「**第80回日本循環器学会学術集会**」を主催しました。

天皇・皇后両陛下のご訪問をいただきました(右図)。



#### 第41号(平成28年7月)

「**旧第一内科開講100周年記念式典**」および「**第9回国際NO学会学術集会**」を主催しました。

#### 第44号(平成29年4月)

平成29年4月に「**東北大学ビッグデータメディスンセンター**」が設立され、その初代センター長に就任しました。

#### 第46号(平成29年10月)

平成29年9月14～16日に「**第8回国際性差医学学会学術集会**」を主催しました。

#### 第47号(平成30年1月)・第48号(同年4月)・第49号(同年7月)

**アルツハイマー型認知症に対する超音波治療**、および**難治性冠臓縮に対するRho-kinase阻害薬**の医師主導治験を開始しました。

今後とも、当科へのご支援・ご協力をどうぞ宜しくお願い申し上げます。



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



Department of Cardiovascular Medicine



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第51号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成31年1月28日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

### 認知症に対する超音波治療治験 (3)

東北大学病院循環器内科 下川宏明

少し時間が経ちましたが、明けましておめでとうございます。本年も、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

さて、この教室広報誌Heartでもご紹介してきましたアルツハイマー型認知症に対する低出力パルス波超音波(LIPUS)治療の治験ですが、その後の進捗状況や国内外の反応につきましてご報告いたします。

この開発治験の対象患者さんは、軽症アルツハイマー病または軽度認知障害(MCI)の患者さんです。本治験は2部構成になっており、第1部(Roll-in群)では、5名の患者さんを対象に本治療法の安全性を確認することを主目的としています。既に5名全員の患者さんの治療を終え、最後の患者さんの3ヶ月間の経過観察期間が今月末で終了します。最初の4名の患者さんの3ヶ月間の経過観察は既に終了しており、問題になるような点は認めておりません。5人目の患者さんも、現在のところ問題になるような点は認めていない点から、安全性については確認できるのではないかと考えております。最終的には、この5名の患者さんのデータが全て揃ったところで安全性評価委員会の評価を受けることになっています。

安全性評価委員会で安全性が確認された場合、次の段階はいよいよ第2部(RCT群)の開始となります。この第2部では40名の患者さんを無作為に2群に分けて(治療群vs.プラセボ群)、週3回、20分間x3回の全脳照射(またはプラセボ治療)を隔日で行い、これを1クールとして、以後3ヶ月毎に合計6クール実施します。治験期間3・6・12・18ヶ月後に有効性と安全性を評価します。第2部では、有効性評価項目はprimary endpointが初回治療後72週におけるADAS-J cog(認知機能の指標)、secondary endpointsとして9項目を設定しています。

毎年世界中で1000万人の新規の認知症患者が生じている現状ですが、有効な薬剤がなく、非薬物治療である我々のLIPUS治療に対する注目度は高いことを実感しています。今年になってからでも、2つのテレビ局(テレビ朝日、テレビ東京)の全国放送で紹介されましたし、情報誌も数社の取材を受けました。また、海外の大学、研究者からの問い合わせも数多く受けています。本LIPUS治療は、薬物治療の場合に立ちどころ血液-脳関門を全く問題にせず、また、非(低)侵襲性に患者さんの自己治療力を活性化させる革新的治療法です。本治療法の有効性・安全性をさらに慎重に検討し、わが国発の新規治療法の開発を目指していきたいと思っております。



### 2018年(1~12月)の当科の診療実績のご報告

2018年(1~12月)の当科の診療実績をご報告します。大学病院循環器センターは順調に稼働しており、東北大学循環器内科病診連携ネットワークの病院・診療所の先生方からも安定してご紹介頂いておりますことを御礼申し上げます。2018年の当科のカテーテル関連の実績ですが、心臓カテーテル検査・治療の総数は1,568件と例年通りの数字でした(図1~3)。次に、各グループについてご報告します。虚血グループは、冠動脈インターベンション(PCI)総数は213件でした。2018年度より心筋虚血の証明がPCIの適応として必須になりましたが、当科では以前よりFFR/iFRの機能評価に基づきPCIを行ってまいりましたので、PCI数に関しても高水準を例年通り維持できております。また、外科手術困難な高齢者重症大動脈弁狭窄症例に対する経カテーテルの大動脈弁置換術(TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation)の実施数も順調に増えており、昨年は40例に施行しました。今後も積極的に取り組んでまいります。循環グループは、昨年は、慢性肺動脈血拴塞症(CTEPH)に対するバルーン肺動脈形成術(BPA)を90件施行し、心筋生検を99例施行しました。2018年はCTEPH 23例の新規症例のご紹介を頂きました。今後も宜しくお願い申し上げます。不整脈グループは、アブレーション総数は244件と2018年も高水準を維持しております。その他、皮下植え込み型ICD(S-ICD)・リードレスペースメーカーなど新たなデバイスも加わりましたが、植え込み型除細動器(ICD)治療・両心室ペーシング治療(CRT)・ペースメーカー治療は、各々、60・19・50件実施しました。デバイス感染症例に対するレーザーシースを用いたリード抜去なども行っていますので、今後ご紹介のほどよろしくお願いたします。どのような症例にも迅速に対応させていただきますので、本年もどうぞ宜しくお願い申し上げます。(文責: 杉村宏一郎、講師・医局長)

図1 心カテ総数

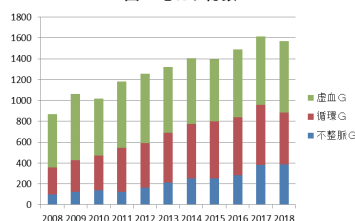


図2 心カテーテル治療総数

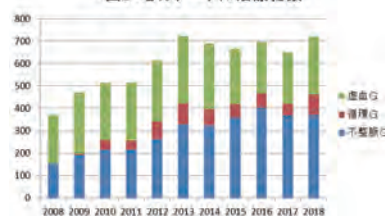


図3 ペースメーカー・デバイス治療数



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



Department of Cardiovascular Medicine



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第52号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成31年4月18日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 当科で実施中の3本の医師主導治験

東北大学病院循環器内科 下川宏明

当科では、現在、①特殊な条件のパルス波超音波 (LIPUS) 治療の重症狭心症に対する治験、②同LIPUS治療のアルツハイマー型認知症に対する治験、③選択的Rho-kinase阻害薬であるFasudilの難治性冠攣縮に対する治験、の合計3本の医師主導治験が進行中です。今回は、各治験の進捗状況についてご報告します。なお、研究費は全てAMEDから出ています。

#### 1. LIPUS治療の重症狭心症に対する治験

(URL:<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/ustiken/index.html>)

PCI治療や冠動脈バイパス術の適応がない重症の狭心症に対して、LIPUS治療により血管新生を惹起することにより狭心症症状を改善する先端医療の開発を目指す二重盲検プラセボ対照比較試験です。対象症例を無作為に2群に分け、実治療またはプラセボ治療を行い、3ヶ月目で有効性の評価を行い、その後、全例に実治療を行い、1年間追跡して安全性・有効性を検討する予定です。全国10施設で最終的には80例を組み入れる計画ですが、現在56例まで実施して安全性に問題がないことから、PMDAから60例で中間解析をするよう指示されています。

#### 2. LIPUS治療のアルツハイマー型認知症に対する治療

(URL: <http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/ustiken-ninchi/>)

LIPUS治療を認知症の治療に応用することを目指す二重盲検プラセボ対照比較試験です。Roll-in群5例を終了し、3月11日に開催された効果安全評価委員会で安全性が確認されました。今月から40例を対象としたRCT群の実治療/プラセボ治療を開始しています。現在認知症に有効な薬剤がないことから国内外から注目されています。約2年で終了する予定です。

#### 3. Fasudilの難治性冠攣縮に対する治験

AMEDが支援する日本医師会の治験促進事業の一つです。我々が見出した選択的Rho-kinase阻害薬Fasudilの難治性冠攣縮に対する急性治療効果をカテ室で検討する二重盲検プラセボ対照比較試験です。全国10施設が参加し、合計26例の組み入れを予定していますが、現在6例の組み入れを終了しています。今年度中に残り20例を組み入れる予定です。

上記の3つの治療は世界の循環器診療の進歩に重要だと思いますので、必ず完遂させたいと思います。



### トピックス: 新規のミネラルコルチコイド受容体拮抗薬エサキセロン (ミネプロ®)

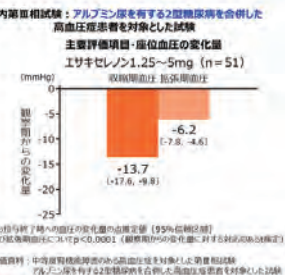
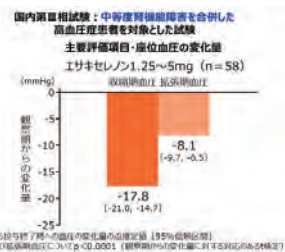
ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MR拮抗薬) は、尿管管などにおけるアルドステロンの働きを阻害し、血圧を下げる作用を有します。また、心臓の肥大などに関わるアルドステロンの働きを抑えるため、高血圧症以外にも、慢性心不全の治療に使われています。

これまででは、MR拮抗薬としてはスピロラクトン及びエプレレノンが使用可能でした。スピロラクトンは、女性化乳房などの性ホルモン受容体に関連した副作用を発生しやすいことが知られています。また、エプレレノンは、スピロラクトンに比べてこれらの副作用は少ないものの、高血圧患者さんにおいて、クレアチニンクリアランス 50 mL/分未満の腎機能障害患者及び微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者には使用できませんでした。そのため、こうした腎機能障害や、蛋白尿を伴う糖尿病を合併する高血圧患者に対しても安全に使用できる新たなMR拮抗薬の開発が望まれていました。

この度、次世代型の非ステロイド構造を有する選択的MR拮抗薬であるエサキセロン (ミネプロ®) が開発され、5月13日から発売されます。国内臨床試験において、これまでエプレレノンが投与できなかった中等度腎機能障害 (右図上) や、アルブミン尿を有する2型糖尿病 (右図下) を合併した高血圧患者において慎重に投与することで、安全かつ確実に血圧を下げる事が示されました。また、同試験において、エサキセロンにより尿中アルブミン/クレアチニン比が減少し、腎機能障害が改善することも明らかになりました。

現在、エサキセロン (ミネプロ®) は高血圧症患者のみ服用が可能です。高カリウム血症もしくは本剤投与開始時に血清カリウム値が5.0 mEq/Lを超えている患者、重度の腎機能障害 (eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満) のある患者、カリウム保持性利尿剤やMR拮抗剤又はカリウム製剤を服用中の患者、エサキセロンの成分に対し過敏症の既往歴のある患者には使用できません。また現在、保険適応の関係から、その効果が本来期待される心不全患者には、高血圧の合併がないと使用できません。そのため、今後、このような患者に適応が拡大されることが期待されます。

(文責: 後岡広太郎、坂田泰彦 (CHARTグループ))



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



Department of Cardiovascular Medicine

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第53号】**

発行/東北大学病院循環器内科 令和元年7月26日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

## 目に見えないもの大切さ

東北大学病院循環器内科 下川宏明

循環器疾患の研究を行って来て約40年になりますが、自分の研究を振り返ってみて、意識はしませんでした、**「目に見えないもの大切さ」**について研究してきたように思います。

### 1. 冠動脈機能異常の重要性

私の最初の研究テーマは**「冠攣縮」**で、約40年間続けています。冠動脈インターベンション治療(PCI)は成熟期を迎えています。PCIはあくまで局所治療であり、**冠動脈造影で見える冠動脈は全体のわずか5%**です。PCIで目に見える冠動脈狭窄病変を全て解除しても、約40%の胸痛患者には症状が残存することが知られています。また、第48号でもご紹介したように、**ORBITA試験**では、一枝病変の安定狭心症患者ではPCI実施群とプラセボ治療群とで運動時間の改善には両群で有意差がありませんでした(*Lancet* 2018)。安定狭心症の原因には心表面の太い冠動脈の①狭窄病変と②冠攣縮、③冠微小血管異常、の3者が種々の割合で関与して生じています。当科の最近の研究では、この3者の併存が予想以上に多く、②③の冠動脈機能異常の重要性が明らかになりました。

### 2. 内皮由来弛緩因子(EDRFs)の重要性

私の2番目の研究テーマは**「内皮由来弛緩因子」**で、米国留学以来30年間続けています。EDRFsには主として3種類あり、発見順にPGI<sub>2</sub>(1976)、一酸化窒素(NO, 1986)、**内皮由来弛緩因子(EDHF, 1988)**があります。前2者の発見・同定には各々ノーベル賞が授与されています。私は、2000年にEDHFの本体の一つが、生理的濃度で産生・遊離される過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)であることを同定しました。EDRFsは目には見えませんが、血管の恒常性維持や動脈硬化の発生・進展の抑制に重要な役割を果たしています。

### 3. 音波を利用した先端医療の開発

私の3番目の研究テーマで、約20年間続けています。音波は勿論目には見えず、かつ耳にも聞こえません。私たちの耳は20KHzまでの周波数の音しか聞こえませんが、低出力衝撃波に加えて、ある**特殊な条件の超音波(LIPUS)**に血管新生作用や抗炎症作用等があることを発見し、前号でご紹介したように、現在、治験を実施しています(狭心症・認知症)。

2014年に3の研究に対して**文部科学大臣表彰(科学技術賞・開発部門)**を受賞していましたが、今年2019年、1~2の研究に対して2回目の**同賞(科学技術賞・研究部門)**を受賞しました。



## トピックス: 新規の高脂血症治療薬 「ペマフィブラート (パルモディア®)」

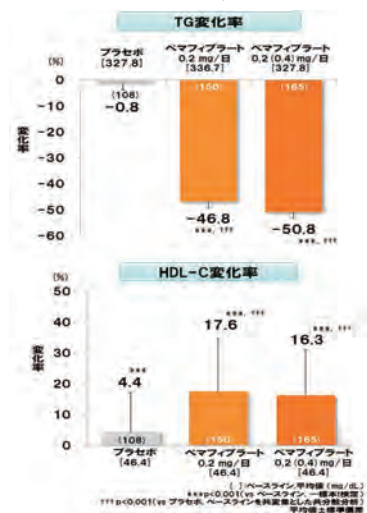
フィブラート系薬剤は脂質異常症、特に高トリグリセリド(TG)血症および低HDLコレステロール(HDL-C)血症に対する治療薬として用いられ、その作用標的は核内受容体PPAR $\alpha$ 活性化であることが明らかにされています。しかし、従来のフィブラート系薬はPPAR $\alpha$ への選択性が低く、肝機能悪化やクレアチニン上昇等の副作用も多いことが臨床で大きな問題でした。

新規の高脂血症治療薬**「ペマフィブラート(パルモディア®)」**は世界初の選択的PPAR $\alpha$ モジュレーター(SPPARM $\alpha$ )として2018年6月に日本で発売され、最近、長期処方も可能になりました。

わが国で行われたペマフィブラートの臨床試験では右図に示すように、優れたTG低下作用とHDL-C上昇作用を有し、従来のフィブラート系薬と比較して副作用の頻度が少なく、極めて良好な安全性が確認されました。さらにペマフィブラート投与後のHDL機能の活性化、食後高脂血症の改善、高感度CRPの低下、フィブリノーゲン低下などの好ましい作用が認められました。

安全面でも、肝機能検査値の上昇や血清クレアチニン上昇といった従来のフィブラート系薬剤に認められた有害事象が少なく、特に各種スタチンとの併用において相互作用が少ないため高い忍容性が確認されました。さらに、従来のフィブラート系薬剤の多くが腎排泄型であるのに対し、ペマフィブラートは主として胆汁排泄型であり、腎機能低下例でも血中濃度の増加はなく、安全に使用が可能であることが示されました。

しかし、フィブラート系薬剤による高脂血症を主対象とする質の高い予後検証試験はこれまでほとんどなく、糖尿病を合併する場合は別として、TGを低下させることによって心血管系のイベント発生を抑制できるかは明確ではありませんでした。現在、ヒトにおけるペマフィブラートのCVイベント抑制効果を実証するための大規模臨床試験である**PROMINENT試験**が、米国・英国・日本・ロシア等を含む全世界24か国で進行中です。研究責任者は下川教授の友人である米国ハーバード大学ブリガム・アンド・ウイメンズ病棟のPaul Ridker教授が務め、世界初のSPPARM $\alpha$ の抗動脈硬化作用を検討する試験として今後の結果が大いに期待されています。



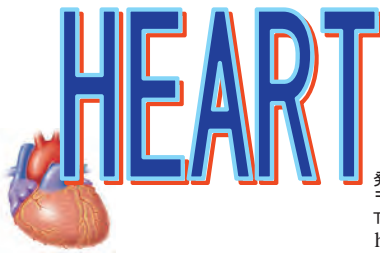
(文責: 高橋 潤、講師・虚血グループ主任)

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)



Department of Cardiovascular Medicine



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第54号】

発行/東北大学病院循環器内科 令和元年10月28日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

冠動脈機能異常に関する国際共同研究組織  
(COVADIS)

東北大学病院循環器内科 下川宏明

冠動脈インターベンション治療 (PCI) が円熟期を迎えた現在、逆に**冠動脈機能異常の重要性**が益々注目されてきています。その背景には、世界的に、胸痛を訴えて冠動脈造影検査を受ける患者さんの中で、有意な冠動脈狭窄が認められない症例の頻度が年々増加してきており、男性で約4割、女性で約7割に達していること、さらに、PCIで有意冠狭窄を全て解除しても約4割の患者さんに胸痛が残存している事実があります。

このような冠動脈機能異常の課題に取り組むべく、2012年に国際共同研究組織として、**COVADIS (Coronary Vasomotor Disorders International Study Group)**が設立されました。運営委員にはこの領域の代表的な研究者10名が各国から参加し、私は日本を代表して参加しています。日頃から活発な情報交換を行うとともに、毎年、ヨーロッパ心臓病学会学術集会后に会議を開催して、論文発表等を介して、様々な重要な情報を発信してきました。主な実績をご紹介します。

- 冠攣縮性狭心症の診断基準 (Eur Heart J, 2015)**  
各国でバラバラだった冠攣縮性狭心症の診断基準を統一しました。これで同じ基準で国際比較ができることになりました。
- 微小血管狭心症とHFpEFとの類似性 (Eur Heart J, 2016)**  
現在、世界中で収縮能は保たれ拡張能が低下した心不全 (HFpEF) が急増していますが、有効な治療法がなく大きな問題になっています。COVADISは、微小循環障害という視点から、微小血管狭心症とHFpEFの類似性を指摘しました。
- 微小血管狭心症の診断基準 (Int J Cardiol, 2018)**  
微小血管狭心症の診断基準は明確な基準がありませんでしたが、COVADISが世界初の明確な基準を発表しました。
- PCI後に残存する胸痛に関するアプローチ (Eur Heart J, 2019)**  
PCI後に残存する胸痛を有する症例の病態や診断・治療のアプローチを示しました。
- 微小血管狭心症の国際登録研究(当科が事務局で実施中)**  
微小血管狭心症に関しては、その病態や診断・治療法、人種差など、不明な部分が多く残されています。そこで、COVADISのメンバーが中心になり、当科に事務局を置いて、現在、前向き登録研究が進行中です。昨年末で862例の症例登録に成功しました。今年12月まで予後の追跡を行い、来年には第1報を報告する予定です。



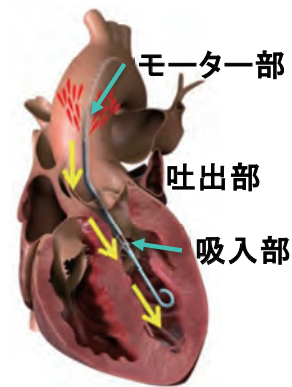
トピックス:カテーテル式左室補助装置 「インペラ® (IMPELLA®)」

**補助循環用ポンプカテーテル(商品名インペラ®:IMPELLA®)** (図)とは、心原性ショックなど薬物療法抵抗性の急性心不全に対して、大腿動脈から左室内へ挿入・留置し、**左室内から直接脱血して上行大動脈へ順行性に送血**することで体循環を補助する**経皮・経管的カテーテル式の体内式軸流ポンプ装置**です。2016年に本邦でも承認され、ST上昇型急性心筋梗塞による心原性ショック、劇症型心筋炎、経皮的心肺補助装置 (PCPS) 下の左室ベント目的などを適応に、2019年10月までに全国で計1,001例に使用され、徐々に普及しつつあります。心原性ショックを伴う急性心筋梗塞に関して、従来から用いられてきた大動脈内バルーンポンピングが複数のランダム化試験での否定的な結果を受けて欧米のガイドラインでは非推奨 (クラス3適応、エビデンスレベルA) に改訂される中、これに代わり得る低侵襲かつ迅速に導入可能な補助循環装置として近年非常に期待されています。

最大補助流量に応じた使い分けが可能で、IMPELLA®2.5は経皮的に挿入可能で2.5L/minまで補助し、IMPELLA®5.0は挿入にカットダウンを要しますが5.0L/minまで補助します。さらに、約3.7L/minまで補助し経皮的に留置可能なIMPELLA®CP (Cardiac Power) も近日中に当院で使用可能になる見込みです。

IMPELLAの際立った特徴として、“**圧・容量負荷軽減 (unloading) による心筋サルベージ効果**”が提唱されており、単に急性心不全・心原性ショックの生存率改善のみならず、心機能改善を図れる病態 (急性心筋梗塞や劇症型心筋炎など) での有効性が特に期待されています。動物実験による基礎研究では、左室の直接的な負荷軽減効果と順行性の体血流量増加作用の他、急性心筋梗塞モデルにおいて梗塞巣の縮小効果や慢性期の左室駆出率改善効果などが示されました。さらに、PCPS (VA-ECMO) との併用療法であるECPELLA (VA-ECMO + IMPELLA)、劇症型心筋炎などで数週間の長期にわたって循環補助を行うPROPELLA (prolonged IMPELLA) といった応用的な治療法も登場しています。当院では2018年度よりこれまで5例 (劇症型心筋炎2例、左主幹部へのPCI 1例、LVAD感染・血栓の拡張型心筋症1例、心室中隔穿孔を伴った急性心筋梗塞による心原性ショック1例) に使用し、全例で有効性が見られました。


(文責: 神戸 茂雄、菊地 翼、高橋 潤: 虚血グループ)



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)





Tokohu University Hospital

Department of Cardiovascular Medicine

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第55号】**

発行/東北大学病院循環器内科 令和2年2月26日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

## 15年間、ありがとうございました

東北大学病院循環器内科 下川宏明

私は2005（平成17）年7月1日に当科に着任しましたが、本年3月末で東北大学を定年退職いたしますので、本55号が私が発行する最終号となります。15年にわたり当科や私にいただいたご支援に厚くお礼申し上げます。

この**教室広報誌「Heart」**は、地域の医療関係者や当科に関連のある皆様に当科発のニュースを発信させていただき、当科との関係をより密にすることを目的に、着任翌年の2006（平成18）年8月から、年に4回の季刊誌として発行してきました。過去のHeart誌のアーカイブは当科のHPの下記URLでご覧いただくことができます。

<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/class/heart/index.html>

毎号、1ページ目には、私の巻頭言に続いて、その時々で話題になっているテーマを「トピック」としてご紹介し、合計で36のテーマを取り上げました。2ページ目には、「ワンポイント・レクチャー」として、合計54の重要なテーマについて、詳細に解説いたしました。

私が東北大学に着任後、臨床の体制を、**虚血グループ**（狭心症・心筋梗塞等）、**循環グループ**（肺高血圧症・心筋症・心臓弁膜症・先天性心疾患等）、**不整脈グループ**（不整脈）の**3診療グループ体制**にし、心不全は3グループ全てに関連しますので、全ての診療グループが連携して担当することになりました。病棟も外来もこの3グループ体制とし、非常に効率的に診療を行うことができました。また、臨床研究も診療体制と関連させた3グループ体制として、いわゆる**トランスレーショナル研究**が効率よく実施できました（次ページに概説します）。

私は、東北地方の**地域医療**にも注力しました。まず、宮城県を中心とした「**病診連携ネットワーク**」を構築しました。

<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/referral/referral.html>

次に、入局者にも恵まれましたので、彼らが学位研究を終了した後、各人の希望等に応じて東北地方を中心とする各地の病院に派遣しました。私の在任中、全て先方からの要請に基づき新たに17病院が**関連病院**として加わりました。

<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/class/kanren/index.html>

また、**東北大学が東北地方唯一の心臓・肺移植**

**認定施設**であるところから、東北地方の循環器

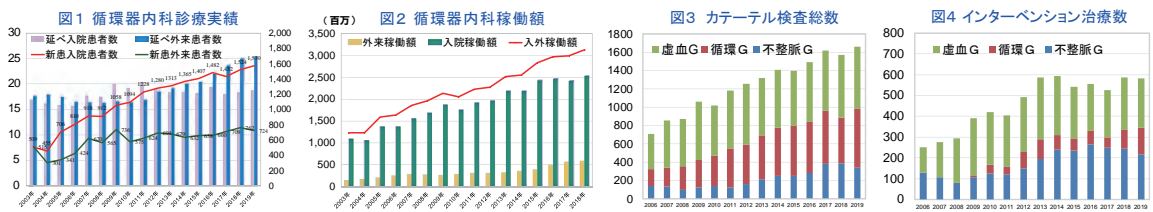
診療の最後の砦として**高度医療**を実践しました。

15年間のご支援に心から感謝申し上げます。



## 当科の15年間の診療実績のご報告（教室全体）

下川教室15年間の診療実績のまとめをご報告します。当科は、この15年間で診療を充実させるために多くのことに取り組んできました。「**病診連携ネットワーク**」を構築し、「**大学病院循環器センター**」を心臓血管外科とともに立ち上げ、地域の病院・診療所の先生方からスムーズなご紹介を頂くことができました。高度救急救命センターへは立ち上げ時より当科から教室員を派遣し、救急医療にも貢献してきました。その結果、この15年間で、入院患者数は約3倍、外来新患者数は約2.5倍（**図1**）、医療収益は約3倍（**図2**）に増加しました。**虚血グループ**は、虚血性心疾患に対し、年間200例以上の冠動脈インターベンション施行に加え、FFR/IMRなどの冠循環機能評価や冠縮誘発試験を行い、また微小循環障害も含めた総合的な診断・治療に力を入れてきました。2014年より**経カテーテルの大動脈弁置換術（TAVI）**も開始し、順調に症例数は増えています。**循環グループ**は心不全・心筋症・肺高血圧症など幅広い疾患を担当し、特に重症心不全は心臓血管外科、肺高血圧症は呼吸器外科と共に**移植医療**にも取り組んできました。2009年から開始しました慢性血栓性肺高血圧（CTEPH）に対する**バルーン肺動脈形成術（BPA）**では、本邦でも数少ないBPA指導施設に認定されています。新たに心房中隔欠損症に対するカテーテル閉鎖術も取り入れ、診療の幅が益々広がっています。**不整脈グループ**は、年間200例以上のアブレーションを中心に、ICDやCRT-Dなどのデバイス治療にも力を入れてきました。皮下植込み型ICD・リードレスペースメーカーなど新たなデバイスも加わり、レーザーを用いたリード除去では東北地方でも数少ない実施施設になっています。以上より、2019年（1～12月）の当科の心臓カテーテル検査・治療の総数は1,658件と過去最高の件数であり、この15年間でカテーテル検査総数は約2.5倍（**図3**）、カテーテル治療総数は約2倍（**図4**）に増加しました。今後も、東北地方の循環器医療へ貢献していきたいと思っております。（文責：杉村宏一郎、講師・医局長）



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810（ニーハオ いいハート）

## 6. 宮城県医師会報 随筆

宮医報 800, 2012 Sep 特集 東北大学医師会 —東北大学医師会の現状と展望—

宮医報 800, 2012 Sep.

## 特集

## 東北大学医師会

### —東北大学医師会の現状と展望—

宮城県医師会報が800号を迎えるとのことで、まず、お祝いを申し上げます。宮城県の医療を支える宮城県医師会の機関誌として、今後益々内容を充実されて、会員の先生方への情報提供・情報発信に貢献されることを期待しております。私は、長年東北大学医師会会長を務められました本郷道夫先生の後任の役目を本年度より拝命いたしました。どうぞ、よろしくお願ひ申し上げます。嘉数研二宮城県医師会会長から、700号（平成16年5月）から800号（平成24年9月）までの100号（8年5カ月）の間の東北大学医師会の活動等について寄稿を依頼されましたので、ご報告申し上げます。

#### 1. 東北大学医学部・医学系研究科の組織改革

宮城県医師会報の600号記念号（1996年1月）と700号記念号（2004年5月）で、各々、当時の東北大学医師会長の豊田隆謙先生と本郷道夫先生が述べられておられるように、東北大学は、わが国を代表し世界をリードできる医学教育・研究機関となるべく、段階的に組織改革を行ってきました<sup>1,2)</sup>。

すなわち、1994（平成6）年4月に大学院医学研究科が大学院医学系研究科となり、大学院重点化がスタートし、最初に障害科学専攻（修士課程）が設置されています。その後、1996（平成8）年5月に障害科学専攻（博士後期課程）が設置され、1997（平成9）年に基礎系の講座が7学科目に再編され、1998（平成10）年には臨床系の講座が5学科目に再編され、1999（平成11）年に3学科目が追加されて、大学院整備（重点化）が完了しました。また、2002（平成14）年4月には医学系研究科附属創生応用医学研究センターが設置され、2003（平成15）年からは寄附講座の設置も開始されました。さらに、同年には、それまでの医療技術短期大学部が医学部保健学科として医

学部統合されるとともに、東北大学が得意とする医工連携をさらに発展させるべく東北大学先進医工学研究機構が発足しました。

2004（平成16）年4月の国立大学の独立行政法人化に伴い、東北大学も「国立大学法人東北大学」として再発足し大学運営の自由度が増加しましたが、この機構改革は同時に大学間の競争を加速させました。その後、医学系研究科には多くの寄附講座や連携講座が設置されてきました。2010（平成22）年4月には、医学系研究科に保健学専攻（博士後期課程）が設置されました。

図1に現在の医学部・医学系研究科やその関連の星陵地区の組織図を、図2に医学系研究科・医学部の機構図を示します。医学部医学科の教官は大学院医学系研究科の教官が兼任しています。

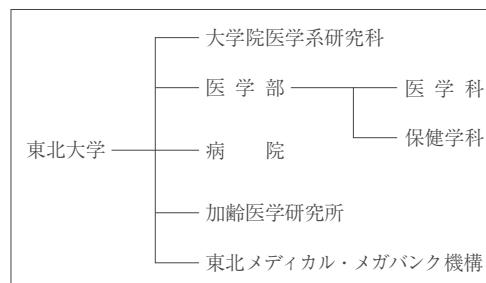


図1 東北大学の医学・医療関係の組織図

#### 2. 東北大学病院の組織改革

東北大学病院では、2004（平成16）年4月に治験管理センター・卒後臨床研修センター・地域医療支援センターを設置し、2005（平成17）年7月には重症治療部を廃止し重症病棟部を設置、2006（平成18）年10月には救急部を廃止し高度救命救急センターを設置するとともに新たにがんセンターを設置しました。2007（平成19）年2月には医学部附属病院を廃止し東北大学直属の東北大学病院となり、2010（平成22）年1月には

宮医報 800, 2012 Sep.

東北大学医師会

特集

医科学専攻	細胞生物学講座	●ゲノム生物学 ●発生生物学 ●細胞組織学 ●分子生物学 ●生物化学 ●人体構造学
	生体機能学講座	●医化学 ●生体情報学 ●細胞生理学 ●生体システム生理学 ●分子薬理学 ●機能薬理学 (●医療薬学)(●神経細胞制御学)(●がん化学療法薬学)(●生活習慣病治療薬学)(●先進細胞移植学)
	病理病態学講座	●分子病理学 ●病理形態学 ●病理診断学 ●微生物学 ●免疫学 ●医用動物学
	内科病態学講座	●腎・高血圧・内分泌学 ●血液・免疫病学 ●感染制御・検査診断学 ●量子診断学 ●放射線腫瘍学 ●分子代謝病態学 ●消化器病態学 ●循環器内科学 ●感染病態学 ●呼吸器病態学 ●総合医療学 (●産業医学)(●臨床薬学)(●神経内分泌学)(●病態生理情報学)(●医用イメージング研究)
	発生・発達医学講座	●遺伝病学 ●小児病態学 ●小児外科学 ●婦人科学 ●周産期医学
	外科病態学講座	●先進外科学 ●腫瘍外科学 ●整形外科学 ●生体調節外科学 ●消化器外科学 ●心臓血管外科学 ●泌尿器科学 ●麻酔科学・周術期医学 ●緩和医療学 ●救急医学 ●形成外科学
	神経・感覚器病態学講座	●神経内科学 ●神経外科学 ●神経病態制御学 ●精神・神経生物学 ●精神神経学 ●皮膚科学 ●眼科学 ●耳鼻咽喉・頭頸部外科学
	社会医学講座	●医学情報学 ●環境保健医学 ●医療管理学 ●公衆衛生学 ●国際保健学 ●法医学 ●医学統計学
	附属創生応用医学研究センター	●細胞治療プロジェクト(細胞治療) ●医療機器開発プロジェクト ●遺伝子医療開発プロジェクト(遺伝子医療開発) ●レギュラトリーサイエンスプロジェクト ●分子病態治療学プロジェクト(分子病態治療学) ●化合物ライブラリー・メディシナル化学プロジェクト ●薬物生体応答プロジェクト ●薬物動態プロジェクト ●レギュラトリーサイエンスプロジェクト ●早期探索臨床研究プロジェクト ●分子イメージングプロジェクト ●発生発達神経科学プロジェクト(発生発達神経科学) ●病態脳科学プロジェクト ●先端脳科学技術開発プロジェクト ●病態神経学プロジェクト(病態神経学) ●神経化学プロジェクト(神経化学) ●細胞増殖制御プロジェクト(細胞増殖制御) ●がん幹細胞プロジェクト ●エピゲノム制御プロジェクト ●ゲノム・エピゲノム解析プロジェクト ●酸化ストレス病態治療プロジェクト ●低酸素病態治療プロジェクト ●代謝疾患プロジェクト(代謝疾患学) ●代謝疾患合併症プロジェクト ●慢性腎臓病研究プロジェクト ●腎臓病態解析プロジェクト ●統合産婦人科学研究プロジェクト ●免疫発生・恒常性維持機構解析プロジェクト ●アレルギー・自己免疫疾患プロジェクト ●競技力向上プロジェクト ●スポーツ障害プロジェクト
	環境遺伝医学総合研究センター	●情報遺伝学 ●分子疫学 ●発達環境医学
	加齢医学研究所	●遺伝子情報研究 ●免疫遺伝子制御研究 ●遺伝子導入研究 ●心臓病電子医学 ●生体防御学 ●基礎加齢研究 ●代謝制御 ●病態臓器構築研究 ●腫瘍循環研究 ●臨床腫瘍学●呼吸器外科学 ●分子腫瘍学研究 ●機能画像医学研究 ●神経機能情報研究 ●脳機能開発研究 ●老年医学 ●分子神経研究 ●応用脳科学研究
	サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター	●サイクロトロン核医学
	連携講座	分子・神経イメージング講座[放射線医学総合研究所] がん医科学講座[宮城県立がんセンター] ●がん分子制御学 ●がん病態学 ●がん幹細胞学 ●呼吸器科腫瘍学 ●婦人科腫瘍学 ●泌尿器科腫瘍学 先進成育医学講座[宮城県立こども病院] ●胎児医学 ●発達神経外科学 ●小児血液腫瘍学 がん生命科学講座[がん研究所] ●がん細胞イメージング ●がん分子標的探索 地域精神医療講座[宮城県立精神医療センター] 先進循環器内科学[国立循環器病研究センター] ●先進循環器内科学 ●先進心臓血管外科学 ●先進循環器予防・疫学
	医工学連携講座	●聴覚・言語障害学 ●分子病態外科学 ●病体液性制御学
	機能医科学講座	※博士課程のみ受入 ※受入分野は下記「障害科学専攻 機能医科学」と共通です。
障害科学専攻	機能医科学講座	●運動学 ●行動医学 ●肢体不自由学 ●てんかん学 ●内部障害学 ●高次機能障害学 ●音楽音響医学 ●融合医工学(国際高等教育研究機構)
保健学専攻	看護学コース	基礎・健康開発看護学領域 ●看護アセスメント学 ●看護教育・管理学 ●老年保健看護学 ●地域ケアシステム看護学 ●地域保健学 ●国際看護管理学 家族支援看護学領域 ●成人看護学 ●がん看護学 ●緩和ケア看護学 ●小児看護学 ●精神看護学 ●周産期看護学 ●ウイメンズヘルス看護学
	放射線技術科学コース	医用情報技術科学領域 ●医用物理学 ●画像情報学 ●医用画像工学 生体応用技術科学領域 ●画像診断学 ●画像解析学 ●放射線検査学 ●放射線治療学
	検査技術科学コース	基礎検査医科学領域 ●分子機能解析学 ●感染分子病態解析学 ●内分泌応用医科学 臨床検査医科学領域 ●病理検査学 ●臨床生理検査学 ●分子血液学 ●分子内分泌学
寄附講座	寄附講座	●先進漢方治療医学[ツムラ] ●造血管病理学 ●高齢者高次脳医学 ●循環器先端医療開発学 ●多発性硬化症治療学 ●循環器EBM開発学 ●ナノ医科学 ●先進感染症予防学 ●中心血圧研究 ●視覚先端医療学 ●創薬科学[持田製薬] ●統合癌治療外科学 ●血液分子治療学 ●大動脈疾患治療開発学 ●周産期医療人材養成 ●感染症診療地域連携 ●上肢運動器学 ●予防精神医学 ●網膜疾患制御学 ●統合腎不全医療 ●宮城地域医療支援 ●小児科医師育成

図2 東北大学大学院医学系研究科・医学部の組織図

特集

東北大学医師会

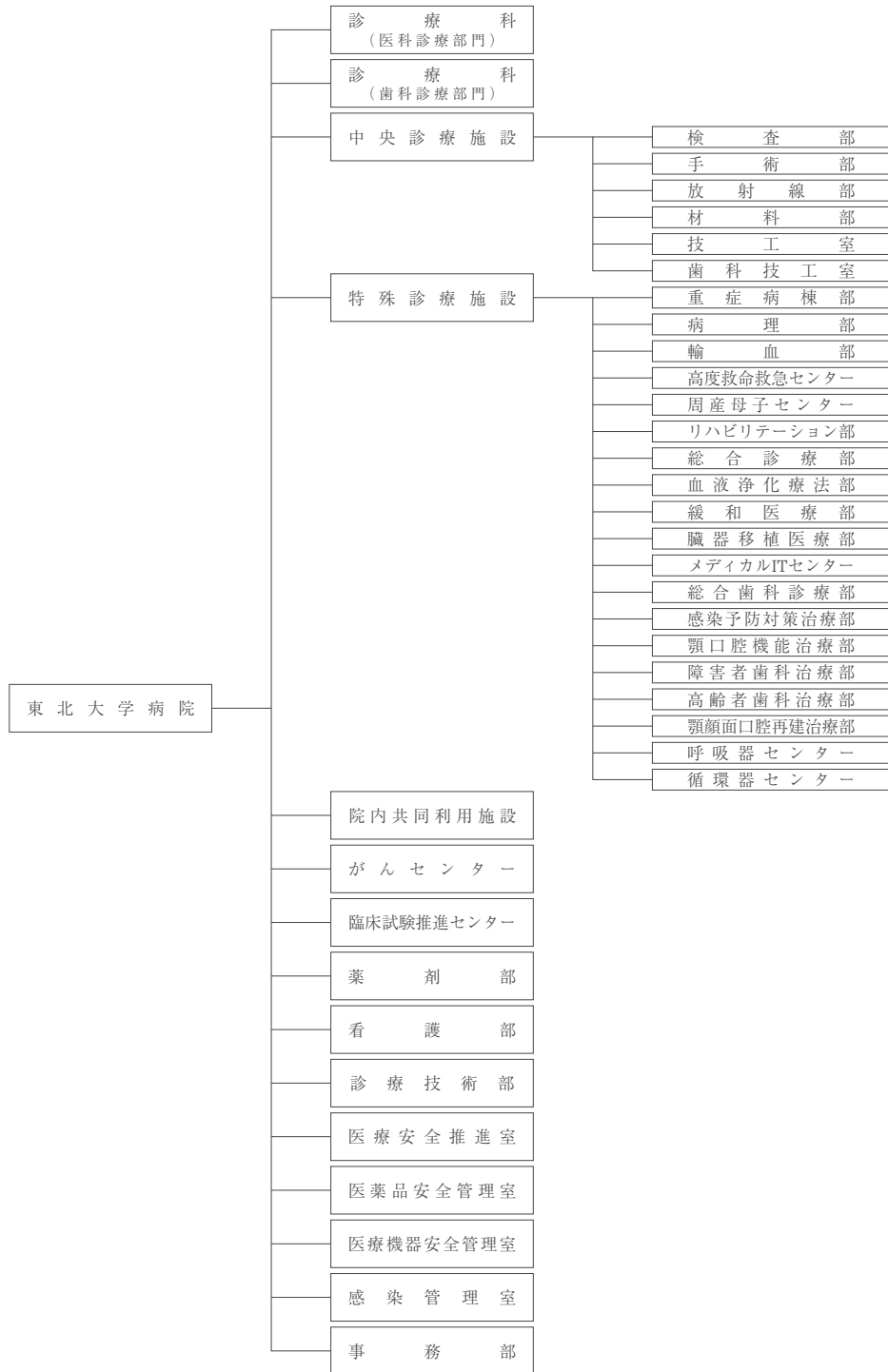


図3 東北大学病院の組織図

宮医報 800, 2012 Sep.

## 東北大学医師会

## 特集

附属歯科医療センターを廃止し東北大学病院に統合し、現在に至っています。図3に、現在の東北大学病院の組織図を示します。東北大学病院は、東北地方の地域医療を支えながら、わが国を代表する医療機関として、先進医療の開発や次世代を担う人材の育成に取り組んでいます。

### 3. 東日本大震災における東北大学病院の取り組み

昨年3月11日に発生した東日本大震災は、大津波により東北から北関東におよぶ沿岸地域に甚大な人的・物的被害をもたらすとともに、福島第1原発事故による広域にわたる放射能汚染を引き起こしました。宮城県医師会は、災害医療や地域の医療機関の復興に中心的な役割を果たしましたが、私も当時、宮城県医師会理事会に東北大学医師会から派遣されて副会長として入っており、大学病院の診療科長としての立場と宮城県医師会の執行部としての立場の両方から、災害医療や地域支援に参加しました。宮城県医師会の活動は毎月の宮城県医師会報に、また、東北大学病院の活動は病院HPに詳細に報告されています<sup>3)</sup>。

### 4. 東北大学医師会の活動報告

宮城県医師会は、本年4月末の段階で総会員数3,387名であり、そのうち仙台市医師会が1,680名と最大で、次が東北大学医師会の376名となっています。東北大学医師会は、他の都市医師会と異なり、全ての会員が東北大学病院・医学系研究科に勤務する勤務医から構成される特徴があります。

私は、東北大学医師会の主な活動の目的は、東北大学病院や医学系研究科を補完するような形で、(1) 大学勤務医の労働条件や待遇の改善と(2) 地域に対する医学・医療の支援・啓発活動であると考えています。

平成23年度に東北大学医師会が行った事業助成は、白菊会の献体事業、大学病院病後児保育室

運営事業、教室員会の福祉事業、特別講義の実施、学術講演会助成、救急医療確保対策事業の6つです。このうち、本会が共催した学術講演助成は合計22回、本会が後援した学術講演会は合計14回になります。本会の収入は、会員からの会費と宮城県医師会からの補助金(福祉事業補助、救急医療対策、生涯教育補助)が大部分であり、支出は上記の事業や人件費・事務費が主です。

東北大学医師会としての今後の新たな活動として、まず、本会独自のHPを立ち上げたいと考えております。このHPを情報発信の場として、医学生・大学勤務医・地域の医療関係者・一般市民の方々へ、有用な情報発信をしていきたいと考えております。

### 5. 最後に

日本医師会の会員に占める勤務医の割合が既に5割を超える現状があり、労働環境や待遇の面で勤務医(特に大学病院勤務医)の抱える多くの問題が指摘されてきています。国もこうした現状を改善すべくようやく重い腰を上げましたが、まだまだ十分ではありません。宮城県医師会にも勤務医委員会がありますが、是非、これを勤務医部会に早急に昇格させていただき、県内の勤務医が抱える問題点の改善に取り組んでいただくとともに、日本医師会を通じて、国のレベルでの改善・改革につなげていただきたいと希望いたします。

(文責 東北大学医師会会長 下川 宏明)

### 文献：

- 1) 豊田隆謙：東北大学医師会 ―東北大学医師会概論― 宮城県医師会報 600:54-55,1996.
- 2) 本郷道夫：東北大学医師会 ―東北大学医師会のあゆみ― 宮城県医師会報 700:395-399,2004.
- 3) 里見 進：東日本大震災 ―東北大学病院の取り組みと得られた教訓― 東北大学病院HP.

## 地域のページ

## 東日本大震災と心血管病

東北大学医師会会長 下川宏明\*

東日本大震災から約1年半が経過しました。亡くなられた方々やそのご家族に改めて心からお悔やみ申し上げますとともに、今なお避難生活を余儀なくされておられる方々にお見舞い申し上げます。

今回の大震災で心血管病がどのような時間経過で増減したかを記録し後世に伝えることは、今後の災害救急医学の発展のためにも重要です。これまでの大地震には、ノースリッジ（米国，1994）、阪神淡路（日本，1995）、スマトラ沖（インドネシア，2004）、新潟中越（日本，2007）、四川（中国，2008）などがありますが、今回の東日本大地震と同じ海溝型の大地震はスマトラ沖地震のみで、他の大地震はいずれも直下型の地震でした。しかも、残念なことに、このスマトラ沖地震の時にどのような疾患が増減したか調べましたが全く論文報告がありませんでした。また、その他の直下型大地震の時の調査研究も、ある限られた地域の限られた期間で研究者が興味のある特定の疾患に絞って調査が行われていました。そこで、今回の東日本大震災の調査研究を計画する時に、広域の宮城県全体を対象にして、調査期間も数カ月と長くして、対象疾患も主な心血管病を網羅的に調査する方針としました。

この目的を達成するために採用した方法が、宮城県下で出動した救急車の全記録を調査することでした。幸い、宮城県医師会との共同研究として承認していただき、県下の12の広域消防本部から全面的なご協力をいただき、過去4年間の3月11日を起点とした時の、前1カ月、後4カ月の合計5カ月間の救急車の全出動記録を入手することができました。入手できた救急車の出動記録は、2008年が28,709件、2009年が28,069件、2010年が30,645件、2011年が36,729件、合計で124,152

件になりました。この記録を基に、4つの心血管病（心不全・急性冠症候群（急性心筋梗塞と不安定狭心症）・脳卒中・心肺停止）と肺炎の5つの主要疾患について網羅的に調査しました。

まず確認したのが、救急外来での診断率の年度別比較です。この診断率が年度により大きく異なれば今回の調査は信頼性の低いものになります。しかし、2008年から2011年の診断率は全て56%で驚くほど一定しており、信頼性の高い調査ができることが確認されました。この診断のついた症例の分析を詳細に行いました。

その結果、調査した5疾患全てが昨年の3月11日以降に前3年の同時期と比較して有意に増加したこと、そして3つの異なるパターンの時間経過があったことが判明しました<sup>1)</sup>。すなわち、①心不全と肺炎は震災後急激に増加し2～3カ月かけて徐々に元のレベルに戻り、②脳卒中（特に脳梗塞の増加、脳出血の増加なし）と心肺停止は同様に震災後に急増しましたが急激に下がり4月7日に起きた大きな余震に一致して再び増加するという2峰性を示し、③急性冠症候群は同様に急激に増加し急激に下がり第2のピークを示さないまま3カ月目にはむしろ前3年と比較して有意に減少するというパターンが認められました。

この調査結果は多くのことを教えてくれます。まず、①心不全の長期間の増加には、急性期の薬剤不足による血圧上昇・不整脈・血栓症などが関与し、亜急性期には保存食からの食塩摂取過多、慢性期には精神的・肉体的ストレスなどが連続して関与したことが考えられます。肺炎の長期的な増加も、急性期の誤嚥性肺炎、寒冷な気候であった亜急性期の避難所での感染、慢性期のがれきからの粉塵等の連続した影響が考えられます。②脳卒中（脳梗塞）や心肺停止の増加にはやはり不整

\*東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野教授

宮医報 801, 2012 Oct.


**地域のページ**

脈・血栓症の増加が考えられます<sup>2)</sup>。③急性冠症候群の経過にはその予備軍の状態にあった人が震災ストレスにより前倒しで発症した可能性が考えられました。

さらに、重要なことに、心不全・急性冠症候群・脳卒中・心肺停止の4疾患の増加は年齢・性別・居住地（沿岸部vs.内陸部）の影響を受けず等しく増加したことが分かりました<sup>1)</sup>。このことは、宮城県民が、老若男女を問わず、居住地の如何を問わず、等しく震災ストレスの影響を受けて心血管病を発症したことを示唆します。肺炎のみは居住地が沿岸部の方が発症率が高く、これは津波やがれきからの粉塵による誤嚥性肺炎の影響を考えると予想された結果だと思われ<sup>1)</sup>。

上記のように、今回の東日本大震災における心血管病の調査研究は、対象とした住民数、調査した期間や疾病数などの点で、大震災に関する過去に報告のない最大の調査研究になりました。現在、国内外から大きな関心を集めていますが、今回の我々の知見が、近い将来起きると予想されている

南海トラフ地震などの防災対策に役立つことを期待しています。

謝辞：本研究の実施に当たりご協力いただきました宮城県医師会（伊東潤造前会長、嘉数研二現会長）、12の宮城県広域消防本部の皆様、そして東北大学循環器内科のスタッフに感謝申し上げます。

（文献）

- 1) Aoki T, Fukumoto Y, Yasuda S, Sakata Y, Ito K, Takahashi J, Miyata S, Tsuji I, Shimokawa H. The Great East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. (Epub ahead, doi:10.1093/eurheartj/ehs288)
- 2) Nakano M, Kondo M, Wakayama Y, Kawana A, Hasebe Y, Shafee MA, Fukuda K, Shimokawa H. Increased incidence of tachyarrhythmias and heart failure hospitalization in patients implanted with cardiac devices after the Great East Japan Earthquake Disaster. *Circ J*. 76: 1283-1285, 2012.

## 新春随想

## 心不全パндеミック

東北大学医師会会長 下川 宏明



昨年(2012年)の11月30日から12月2日の3日間、仙台国際センターで日本心不全学会学術集会を主催しました。全国各地から1,421名の会員が参加し、心不全の最新情報を交換し、また、最新の知識について学びました。

まだ、医療関係者にも十分には認識されていませんが、現代は「心不全パндеミック」の時代に突入しているといっても過言ではありません。心臓病は、日本人の死因では現在第2位ですが、第1位の癌は全ての臓器の癌を合計した数字であり、単一の臓器による死因では心臓病が第1位です。その心臓病による死因の約半数が心不全です。

心不全の急増には多くの要因があります。第一に、わが国が超高齢社会に突入したことがあります。心不全には、心臓の収縮力が低下して生じる「収縮不全」と拡張能が低下して生じる「拡張不全」とがあります。前者は理解しやすいのですが、後者は高齢の特に女性に多く見られるタイプで、一見心臓の動きが保たれているように見えますが、ちょっとしたストレスですぐに悪化して入退院を繰り返します。人口の高齢化に伴い加齢に伴うこの拡張不全型の心不全が増加し、現在では心不全の約半数を占めるようになりました。これまで心不全はあらゆる心臓病の末期像と理解されてきましたが、この常識が通用しなくなっています。さらにやっかいなことは、この拡張不全に効く薬物がないということです。この事実には驚かれる会員の先生も多いと思いますが、心不全に効くとされる薬物の多くは、収縮不全型の心不全には有効ですが拡張不全型の心不全にはあまり有効ではありません。現在、世界中で多くの研究者が研究を行っていますが、まだ、拡張不全型の心不全に本当に有効な薬物は開発されていません。第二に、医療の進歩が皮肉にも心不全を増加させている側面があります。30年以上にわたる我々の宮城県心

筋梗塞対策協議会におけるデータから明らかのように、わが国では急性心筋梗塞の発生率は約3.5倍に増加したのに対し、救急医療の進歩により、急性期の死亡率は約20%に激減しました。その結果、虚血性の慢性心不全患者が激増しています。また、糖尿病や腎臓病の患者も医療の進歩により原疾患で死亡する頻度が減少し、最後は、血管合併症である心臓病や脳卒中で死亡するようになってきています。また、以前は不治の病とされていたエイズや手術不能の重症先天性心臓病(例:アイゼンメンジャー症候群)の患者が医療の進歩により寿命が大幅に延長し、最後は、原疾患ではなく心血管病で死亡する時代になってきています。

心不全の増加をさらに実感したのが、今回の東日本大震災における経験でした。既に、新聞・テレビ等で紹介されていますが、我々の調査研究により、今回の大震災で心不全が著増し遷延化したことが明らかになりました。不思議なことに、過去の大震災での心不全の増加の報告はありませんでした。今回の心不全の著増と遷延化は、高齢社会や寒冷な気候を背景に、薬剤不足や保存食による塩分摂取過多、避難所・仮設住宅等での精神的・肉体的ストレスなどの要因が経時的に連続して影響した結果ではないかと考えています。

心不全増加への対策としては、当然ですが、予防が重要です。高血圧・糖尿病・脂質異常症などがあれば早期からそれらを治療しコントロールすることが重要です。適切な運動療法・食事療法も重要です。これらの異常が内臓肥満をベースに複合して存在するメタボリックシンドロームにも注意が必要です。国がメタボ撲滅に力を入れているのは、心臓病や脳卒中などの致死的な心血管病を未然に防ごうとしているためです。また、残念ながら心筋梗塞や高血圧性心臓病を生じた場合は、心不全に移行させないための薬物療法が重要です。しかし、加齢が背景になる拡張不全型の心不全に関しては、上述したように有効な手立てがないのが現状です。我々の心不全パндеミックに対する挑戦は続きます。



宮医報 811, 2013 Aug

## 盛夏随想

## 目に見えないものの大切さ

下川 宏明\*



循環器疾患の研究を行ってきて35年になりますが、最近、目に見えないものの大切さを以前にも増して実感するようになりました。私は、元々人がしないような研究を行う主義でしたが、

これまでの自分の研究を振り返ると、研究を通して教えられることが多かったように思います。

私の最初の研究テーマは「冠攣縮」で、現在も続けています。日本人に多い冠攣縮は、夜間から明け方にかけて発生しやすく、突然死や急性心筋梗塞の重要な原因になっています。また、日中発生すると冠攣縮性狭心症の原因になります。昨今、冠動脈インターベンションが広く普及していますが、この冠動脈狭窄部を抜ける治療法に専念するばかりに、冠動脈の機能的異常である冠攣縮が見逃される風潮があります。冠攣縮は、詳細な病歴聴取でその関与を疑い、心カテ検査の際に冠攣縮誘発テストを行い診断する必要があります。しかし、若い医師の中には、冠動脈インターベンションの手技は教えられても冠攣縮誘発テストを教えられない場合が増えていて、結果的に、胸痛を訴える患者に冠動脈造影検査をして狭窄病変がなかった場合に病態が理解できず頭が真っ白になる若手医師が増えてきています。冠動脈狭窄がなくても心筋虚血は様々な原因で生じます。その代表が冠攣縮です。冠動脈造影検査で見えない多くの要素(冠攣縮、冠微小循環、心筋代謝等)も念頭に病態を考えることのできる臨床力が重要です。

私の2番目の研究テーマは「内皮由来弛緩因子」で、米国留学以来続けています。血管内皮からは複数の血管弛緩因子が産生・遊離されています

が、その代表が、1998年のノーベル賞の対象になった一酸化窒素(NO)です。血管内皮はNOの他に、血管平滑筋を過分極させて弛緩させる「内皮由来過分極因子(EDHF)」と呼ばれる弛緩因子を産生・遊離することが知られていました。一連の研究の結果、私はその本体が生理的濃度で産生される過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)であることを同定しました。私のH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/EDHF説は現在では広く支持されています。NOもH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>も活性酸素種と言われており、目には見えないものですが、血管内皮はこうした活性酸素種を産生・遊離して、血管の恒常性維持、ひいては動脈硬化の発生・進展を抑制する非常に重要な働きをしているのです。世の中には、酸化ストレスを目の敵のように扱い、抗酸化療法をアンチエイジングの代表のようにもてはやす風潮がありますが、活性酸素種を無理矢理に極端に減らすことは私たちの健康にかえって危険なのです。

3番目の研究テーマとして、音波を利用した非侵襲性の血管新生療法の開発を行ってきています。わが国では高齢化が加速し、生活の欧米化と相俟って重症の虚血性心臓病患者が増加している現実から着想した治療法です。まず衝撃波に注目しました。一連の基礎的研究から、結石破碎に使用されている出力のちょうど10%に当たる非常に弱い衝撃波に効率的に血管を新生させる作用があることを発見し、臨床試験を経て、有効で安全な治療法として確立しました(わが国では2010年に厚労省の高度医療として承認)。現在、世界中の20カ国以上で約5,000名の重症虚血性心臓病患者の治療に使用され、有効性と安全性が確認されています。最近、ある特殊な条件の超音波にも低出力衝撃波とほぼ同様の血管新生作用があることを発見し、基礎的検討を経て、今年度から国の

\*東北大学医師会(東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野教授)

## 盛夏随想

大型研究費の支援の下に医師主導の全国多施設治験を実施することになっています。このように、私たちの身体には、音波に反応して血管を新生させる自己修復能力が備わっていることが明らかになりました。目には見えない音波がまだ使い切っていない自己修復能力を活性化させることは、副作

用も拒絶反応も起きず、大変素晴らしいことだと思います。

生命の創造主に畏敬の念を感じながら研究を行っている今日この頃です（詳細は当科のHPをご覧ください）。



## 新春随想

### 東北大学病院 臨床研究推進センター

東北大学医師会会長 下川 宏 明



明けましておめでとうございます。本年も、東北大学病院・東北大学医師会をよろしく願い申し上げます。

わが国は世界に先駆けて超高齢社会に突入しており、今後の高齢化率も

他の欧米諸国に比して高いことが予想されています。こうした社会的背景の中で、大学等の優れた研究成果を、基礎研究・前臨床研究に続いて、臨床研究を通じて開発し社会に還元していくことは、国民福祉や国家経済に直結する重要な課題です。しかし、わが国においては、世界的な基礎医学研究の成果が多いにも関わらず、臨床研究の体制整備が遅れたことから、欧米での臨床研究が先行し、結果的に日本の患者がその恩恵を受けることが欧米より遅れ、また、長年にわたって医薬品も医療機器も大幅な輸入超過に陥っている現状があります。現在、医療産業は技術革新により急成長を遂げ、世界的な競争も激化してきており、国際競争力を有する質の高い臨床研究推進体制の整備が国家的な急務となっています。

こうした社会的背景を受けて、わが国の医学研究・医療をリードする大学病院でも臨床研究支援体制の充実が求められています。東北大学では、平成15～19年度に先進医工学研究機構(TUBERO)を、次いで平成19～23年度には未来医工学治療開発センター(INVEC)を設置し、医工学を中心とした開発研究を行い、平成20年度からわが国初の医工学研究科の大学院を設置しました。また、平成24年度から、INVECと東北大学病院治験センターが発展的に統合することにより、東北大学病院臨床研究推進センター(CRIETO)が設置され、八重樫伸生教授が初代のセンター長に就任しました。私は、2013年6月1日より2代目のセンター長を拝命しました(詳細は当センターHPをご覧ください <http://www.crieto.hosp.tohoku.ac.jp/>)。

現在、東北大学では臨床研究を推進する非常に良い環境ができつつあります。第1に、東北大学病院が平成25年度から5年間、厚労省から「臨床研究中核病院」に選定されました。この事業は、東北大学病院が東北地方の中核となって臨床研究を推進するものです。特に、国からは、東北大学の伝統を生かした医療機器の開発と東北地方の臨床研究のネットワーク構築を求められています。第2に、東北大学では、各研究科(医学・医工学・工学・薬学等)～医学系研究科創生応用医学研究センター(ART)～本センターと一連の開発研究の流れができています。第3に、これらの開発研究活動を全学の組織としてメディカルサイエンス実用化推進委員会(委員長:下瀬川病院長)が俯瞰し支援する体制ができています。第4に、文科省関連の「橋渡し研究支援拠点ネットワーク事業」と「知と医療機器創生宮城県エリア」事業が実施されていることです。臨床研究推進センターは、これらの臨床研究を束ねる重要な役割を果たすだけでなく、広く、東北地方全体の臨床研究支援体制作りを目指しています。実際に、東北6県の大学病院が核になった「東北トランスレーショナルリサーチ拠点形成ネットワーク(TTN)」が形成され、地域の特性を生かしたネットワーク事業が拡大しています。本センターは、このTTNでも中心的な役割を果たしていきます。

したがって、本センターの果たすミッションは大きく、その事業内容は、非常に多岐に及びます。また、センターのスタッフ数も今後100名を超えることが予想され、東北大学だけではなく東北地方全体の臨床研究の中核となることが期待されています。今後、国内外に向けて、主要分野である医療機器や医薬品開発は勿論のこと、希少疾患・難病・小児疾患などの分野を対象にした開発研究成果を発信していきたいと思えます。また、臨床研究を担う人材育成にも努めたいと思えます。

皆様のご協力・ご支援を、どうぞよろしくお願い申し上げます。

## 新春随想

## 音波の不思議

東北大学医師会会長 下川 宏明



わが国は世界に先駆け  
て超高齢社会に突入し、  
今後の高齢化率も非常に  
高いことが予想されてい  
ます。このような超高齢  
社会において増加が不可  
避な代表的な疾患が動脈  
硬化を背景とした心血管

病です。現在、虚血性心臓病の治療には、生活習慣の是正に加えて、薬物治療・冠動脈インターベンション・冠動脈バイパス手術の治療が行われていますが、これらの治療を行っても十分な治療効果が得られない重症の虚血性心臓病患者や、薬物治療しか適応にならないような重症例も増加してきています。

これらの重症の虚血性心臓病に対して、心臓の血流を改善すべく、血管を新生させる遺伝子医療や細胞治療が長年検討されてきています。1990年代は遺伝子治療が目ざされましたが、20年後の現在では、単一の遺伝子疾患は別にして、動脈硬化性疾患や癌などへの臨床応用はほとんど実現していません。また、現在注目を集めている細胞治療も、臨床応用に向けて、安全性や有効性の面でまだまだ多くの解決すべき課題があります。

私は、約15年前から、音波を使った非侵襲性の血管新生治療の開発を行ってきています。私は、切らずに治す、可能な限り侵襲度の低い、自己修復能力を活用した血管新生治療の開発を考えていました。そうした時、2001年に私たちが主催した第1回日本NO学会に参加したイタリアの基礎研究チームが、ヒト由来の培養内皮細胞に弱い衝撃波を照射すると一酸化窒素(NO)が産生されるという研究発表を行いました。NOは優れた血管新生作用を有することが当時から知られており、この研究発表を聞いて低出力体外衝撃波治療を着想しました。最初、日本の電気メーカーに共

同研究を打診しましたが、衝撃波の多くの特許がスイス・ドイツのメーカーが握っていたことと(衝撃波は軍事技術として第二次世界大戦中に研究が開始される)、やはり発想そのものが理解されなかったことが原因で、実現しませんでした。そこで、スイスのメーカーと共同研究を開始し、動物実験の結果、現在結石破碎治療に用いられているちょうど10%の低出力の衝撃波に最も効率の良い血管新生作用があることを突き止めました。ブタの狭心症モデルを用いた検討で、予想以上に有効で安全な作用があることを確認し、最初の基礎研究論文を2004年に発表しました。その後、重症の狭心症患者を対象とした第一次臨床試験(オープン試験)と第二次臨床試験(プラセボ対照二重盲検試験)を実施し、有効性と安全性をヒトで確認し、各々、2006年と2010年に論文発表しました。これらの一連の研究成果を踏まえて、2010年に厚生労働省の高度医療(現在の先進医療B)に承認されました。

この重症狭心症を対象とした低出力体外衝撃波治療は、これまでに世界20カ国で6,000名以上の患者の治療に使用され、有効性と安全性が確認されるまでに普及しました。日本でも、石川県立中央病院と藤田保健衛生大学が厚生省から承認されて、私たちの先進医療Bのネットワークに入って治療を実施しています。テレビ・新聞等でも全国に紹介され、昨年10月にはNHKスペシャルでも取り上げられました。

東北大学病院では、多くの診療科がこの低(非)侵襲性の血管新生治療に興味を持ち、現在、適応拡大が図られています。具体的には、下肢の閉塞性動脈硬化症とリンパ浮腫(血管外科)・膠原病に伴う有痛性手指潰瘍(血液免疫科)・難治性皮膚潰瘍(形成外科)・脊髄損傷(整形外科)などがあります。当科でも、急性心筋梗塞や心不全への適応拡大を視野に入れて検討中です。

宮医報 828, 2015 Jan.

## ||||| 新春随想

ここで、興味があるのは、同じ低出力体外衝撃波に対して、虚血組織では血管新生が、リンパ浮腫組織ではリンパ管が、脊髄損傷では末梢神経が再生してくることです。また、驚くことに、正常組織は、ほとんど反応しないことです。同じ物理的刺激に対して、各組織が必要としている脈管（血管・リンパ管）や神経が再生され、また、正常組織にはそうした反応が起こらないことなど、自然の神秘としか言いようがありません。現在、

こうした分子機序の一端に迫るべく研究を行っているところです。

また、最近、ある特殊な条件の超音波にも低出力体外衝撃波と同様の血管新生作用があることを発見し、動物モデルでの有効性・安全性の確認を経て、現在、全国8大学病院が参加した医師主導の臨床治験を実施中です。

音波の医学応用への興味は尽きません。



## 地域のページ

### 東北大学病院が医療法上の臨床研究中核病院に選定

東北大学医師会会長 下川宏明\*

東北大学病院（八重樫伸生病院長）は、平成27年8月7日付けで、今年4月に法律で施行された医療法上の「臨床研究中核病院」に選定されました。「臨床研究中核病院」とは、日本発の革新的な医薬品・医療機器の開発に必要な質の高い臨床研究や医師主導治験を担う病院として、全国の医療機関から公募されていたもので、今回、当院をはじめ、国立がん研究センター中央病院・大阪大学医学部附属病院の3つの医療機関が初めて指定を受けました。

東北大学病院では、2012年に東北大学病院臨床研究推進センター：CRIETO（センター長 下川）を設置し、革新的な医薬品・医療機器の開発の推進や臨床研究や医師主導治験の円滑な実施のための体制整備を推進してきました。2013年には、厚生労働省臨床研究中核病院整備事業の選定を受け、国際水準での臨床研究や医師主導治験の中心的な役割を果たすため、東北地区におけるネットワークの構築等、臨床研究推進のさらなる強化を進めてきました。

本学で開発されている研究シーズについては、伝統的に医学・医療における工学技術の学術研究を医学・医療へ応用するとともに、医工連携を先進的に推進してきたところであり、その代表的な医療機器開発シーズとして、「超音波を用いた革新的非侵襲性血管新生療法の開発」（下川／循環器内科・教授）、「非接触広域設置高感度電極法による胎児心電図の臨床応用の確立」（木村芳孝教授／医学系研究科）、「神経・血管温存下に最大限の病変摘出を行う手術治療器（パルスウォータージェットメス）の開発」（富永悌二教授／脳神経外科）など、学内横断的な研究チームにより医療

機器を中心に開発が進められています。また、医薬品開発として「筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対する肝細胞増殖因子（Hepatocyte Growth Factor, HGF）を用いた新規治療」（青木正志教授／神経内科）や、「多能性幹細胞（Muse細胞）による白質再建：亜急性期脳梗塞に対する神経再生療法再生医療万能性細胞」（Muse細胞開発研究者：出澤真理教授／医学系研究科、富永悌二教授／脳神経外科）の再生医療についても臨床応用を見据えて開発が進んでいます。

また、厚生労働省臨床研究中核病院整備事業の一環として、東北大学を中心に弘前大学、岩手医科大学、秋田大学、山形大学、および福島県立医科大学との連携の下、高品質でスピード感ある臨床研究を実施することを目的に、東北地方全域にわたる臨床研究組織である「東北トランスレショナル拠点形成ネットワーク（TTN）」の構築を行い、東北地区における臨床研究や治験の症例集積を目的とした共同IRB体制の構築検討を行ってきました。この度、東北6大学共同で運営および審査を行う中央臨床研究審査機関として、全国に先駆けて、平成27年5月25日付けで一般社団法人東北臨床研究審査機構（略称ACTIVATO）を設立しました。東北臨床研究審査機構は、東北6県の大学や基幹病院を対象とした医薬品・医療機器に関する治験および臨床研究の審査を一括して行う機構として、今後東北地方における臨床研究の活性化へ大きく寄与することが期待されています。

以上のように、当院臨床研究推進センターでは、革新的な医薬品・医療機器・再生医療の優れた開発シーズを信頼性の高い研究支援体制のもとで臨床開発を進めているところですが、今回の医療法

\*東北大学病院臨床研究推進センター長

宮医報 837, 2015 Oct.

||||| **地域のページ**

上の臨床研究中核病院においては、臨床研究や医師主導治験の実績、施設要件等、最高基準で実施されていることが要件とされており、当院がこれらを満たす医療機関として、全国に先駆けて選定を受けたものです。

当院では、今後、高水準の臨床研究実施のための体制強化をさらに図るとともに、我が国における臨床研究の普及のための人材育成を推進し、東北地区における臨床研究の拠点として、社会に貢献していきたいと思いをします。

## 新春随想

## 超高齢社会と医学研究

東北大学医師会会長 下川 宏 明



新年、明けましておめでとうございます。

わが国は世界に先駆けて超高齢社会（全人口に占める65歳以上の割合が21%以上）に突入し、今後の高齢化率も非常に高いことが予想されています。したがって、医学研究もこれに対応した研究を行うことが重要です。私は、特に高齢者に対して、「低（非）侵襲性の診断法・治療法」を開発すること、また、治療法の開発には「人体の自己修復能力を活性化させる治療法」の開発が重要だと考えています。

私は、医学研究を30年以上行ってきましたが、特にこの15年間は、音波を用いた治療法の開発を研究テーマの一つとして取り組んできました。多くの研究者が、研究手法として用いた遺伝子導入や細胞移植をそのままヒトの治療に応用しようとしてきました。1990年代には遺伝子治療が盛んに研究され、どのような病気でも遺伝子治療で治る時代が来るように期待されたものでしたが、それから20年以上を経た現在では、単一の遺伝子疾患を除いてはその実現はかなり困難であるという認識になってきています。次いで現在は、細胞治療が盛んに研究され、ヒトへの応用も期待され、実際に一部では臨床応用も検討されています。しかし、個人的には、実質臓器・組織を再生して治療に応用する方法は極めて困難であると考えています。例えば、私の専門である心臓を見てみますと、心筋組織は、心筋細胞に加えて、線維芽細胞・細胞外マトリックス・毛細血管網・自律神経・リンパ管等が絶妙に3次元で立体構成されてはじめて心筋組織として機能します。一つ一つのパーツをいくら再生してみたところで、このような絶妙な3次元構成を再現させることは不可能です。

私は、15年前から、音波を使って自己修復能力を活性化するという発想で非（低）侵襲性の治療法の開発を行ってきています。培養血管内皮細胞を用いた基礎研究の結果、結石破碎治療に使われている出力のちょうど10%の低出力の衝撃波に優秀な血管新生作用があることを見出し、スイスのメーカーと共同で心臓病専用の衝撃波治療機器を開発し、大型動物（ブタ）の狭心症モデルで有効性と安全性を確認しました。次いで、重症狭心症患者を対象に、第一次（オープン試験）・第二次（プラセボ対照二重盲検試験）臨床試験を行い、有効性と安全性を確認し、2010年7月に厚生労働省から先進医療の承認を得ました。この治療法は、現在、世界的に普及し、20か国で約6,000名の患者の治療に使用され、有効性と安全性が報告されています。2年前にはテレビ番組「NHKスペシャル」でも全国に紹介していただきました。

この低出力体外衝撃波治療は、その後、狭心症以外の多くの疾患に有効であることが確認・示唆されています。ヒトのレベルで実証されている適応には、閉塞性動脈硬化症・膠原病に伴う難治性手指潰瘍・難治性皮膚潰瘍があります。また、実験レベルで有効性が示されている適応として、リンパ浮腫・脊髄損傷・慢性腎炎・慢性膵炎などがあります。興味深い点は、同じ低出力体外衝撃波治療が、虚血組織には血管を、リンパ浮腫の組織にはリンパ管を再生させ、脊髄損傷の組織には治療促進を惹起することです（至適治療条件は少しずつ異なります）。また、こうした組織の再生反応は決して過剰になることがなく、さらに正常組織に起こることはありません。このような興味ある事実は、我々の体内には、適切な刺激が与えられればその組織に必要な物質・構成要素を必要な程度にまで再生させる潜在力・準備状態があることを物語っています。三次元の再構成もその組織に内在されたプログラムで行われます。



宮医報 840, 2016 Jan.

## ||||||| 新春随想

さらに、2009年からは、代表的なもう一つの音波である超音波にも衝撃波と同様の血管新生作用などがないか研究に着手し、現在診断に用いられている1サイクルの超音波ではなく、これを32サイクルで照射すると診断域のレベルで衝撃波とほぼ同様の効果が得られることを発見し（特許成立済み）、大型動物（ブタ）で有効性・安全性を確認しました。現在、国から大型研究費をいただき、私が研究代表者になり、全国8施設で医師主導臨床治験を実施中です。この先端治療開発

プロジェクトは日本の大企業と行っています。この国産の医療機器を用いた非侵襲性の治療法が開発されれば、世界の多くの患者さんに福音となることが期待されますし、大幅な医療費の抑制にも貢献することが期待されます。さらに、基礎研究面では、衝撃波と超音波に共通した分子機序の解明に取り組んでいます。

今後も、超高齢社会において、「非（低）侵襲の診断・治療」と「自己修復能力を引き出す」をキーワードに研究を進めていきたいと思います。

地域のページ

東北大学ビッグデータメディシンセンター

東北大学医師会会長 下川 宏 明\*

最近、「ビッグデータ」という言葉を耳にする機会が増えました。情報技術 (information technology, IT) の進歩により大量のデータを処理することが可能となり、これまで分からなかった現象や事実が明らかにできる時代となりました。ビッグデータの特徴として、Volume (量)・Velocity (迅速性)・Variety (多様性) の3Vが挙げられていますが、その応用範囲は広く、我々の生活の全ての面をカバーすると言っても過言ではありません。なかでも医学・医療の分野はビッグデータの活用が期待される分野の一つです。

東北大学は、動物疾患モデルやオミックス解析基盤を持つ医学系研究科を中心に、15万人の健康人ゲノムコホートを持つ東北メディカルメガバンク、80万人の患者情報を有し臨床研究中核病院として指定された東北大学病院があります (図1)。さらには、情報科学研究科・工学研究科・医工学研究科・薬学研究科・加齢医学研究科な

ど、医療ビッグデータを基に新たな研究領域を創出するための研究環境や人材に恵まれています (図2)。そこで、東北大学では、2年間の準備期間を経て、平成29年度から、医学系研究科を中心として、全学組織として「ビッグデータメディシンセンター」を立ち上げることになりました。

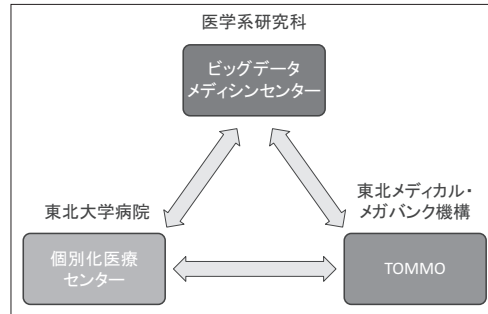


図1. 東北大学におけるビッグデータメディシンセンター構想

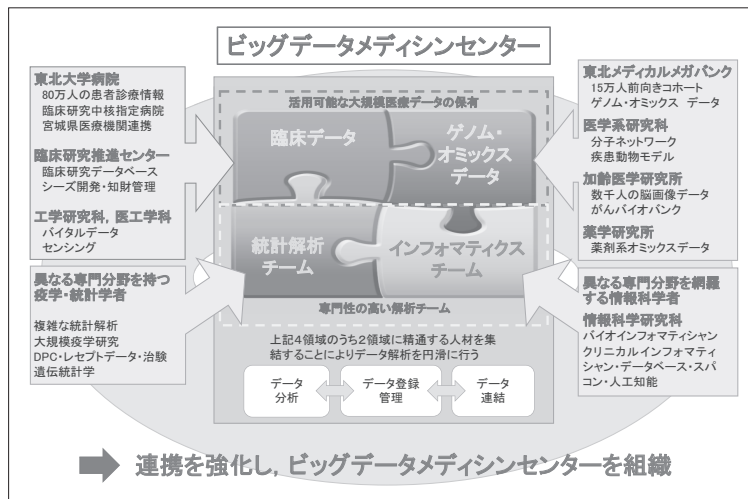


図2. 医療ビッグデータに関する東北大学の強み

\*東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野教授

宮医報 856, 2017 May.

## 地域のページ

本センターでは、以下の4つの目標を掲げています。(1) 正確性・信頼性の高い臨床データとゲノム・オミックスデータを、個人情報を厳密に管理しながら連携させ、さらに臨床情報などを含めた日常データとの併合もしつつ、情報解析基盤を構築・整備する。(2) 各種疾患・病態を対象として具体的なプロジェクトを進め、研究を発展させるために必要な課題をソフト・ハード面の両面で充実させる。(3) 基礎医学・疫学統計・情報処理・人工知能等の解析専門チームとの連携による研究開発環境を構築し、国際競争力強化を加速させる。(4) 複数分野に明るい人材の育成環境を活性化することで、研究の恒常性・発展性を担保し、国内外を問わず医療系ビッグデータ解析に資する人材を輩出する。さらに、それらの新規解析結果をもとに、出口戦略を明確にした開発コアチームを配備し、最終的に精密医療を実地臨床で実践することを目指す。

センターの組織構成としては、さしあたって4

つの疾患コア群（難治性癌、生活習慣病、希少疾患、老化・認知症）を設け、これを6つの解析チーム（バイオインフォマテックス、クリニカルインフォマテックス、データサイエンス、臨床疫学、機能遺伝学、遺伝統計学）が横串を通して解析する構成としました（図3）。初代のセンター長には私が就任し、4名の副センター長とともに、約30名のスタッフ体制で立ち上げる予定です。当初は学内の研究資金で立ち上げて、センターのスタッフも当面は全員兼務ですが、今後、国や民間からの研究資金を獲得して、将来は専任のスタッフも増やしていきたいと考えています。

このビッグデータメディスンセンターからは、これまでになかったような研究成果や人材が育つことが期待されます。また、本センターの活動は、東北メディカルメガバンクや大学病院にとっても大きなプラスになることが期待されます。

皆様のご理解とご支援をよろしくお願い申し上げます。

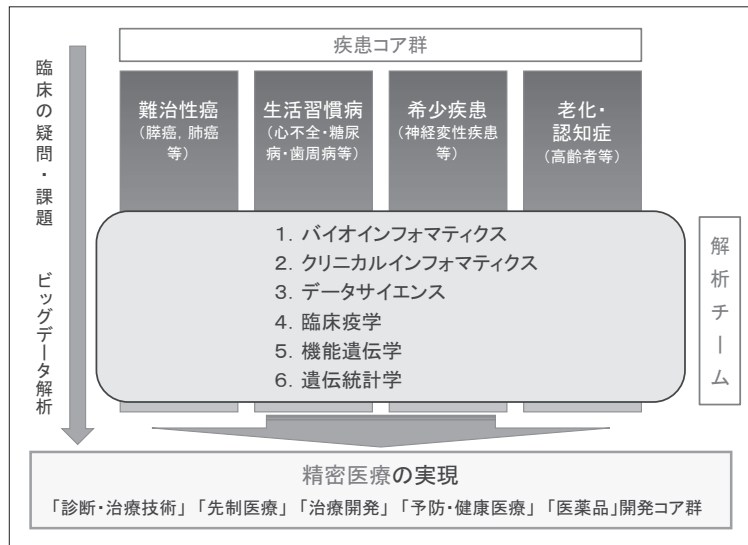


図3. 東北大学ビッグデータメディスンセンター組織構成

宮医報 864, 2018 Jan.


**新春随想**

## 世界の中の日本人

東北大学医師会会長 下川 宏明



カズオ・イシグロの2017年のノーベル文学賞受賞を受けて、代表作とされる「浮世の画家」「日の名残り」「わたしを離さないで」(執筆順)を読んでみました。イシグロは、私と同じ1954

年の長崎の生まれで、5歳の時、海洋学者である父親が英国政府に招かれたため、両親とひとりの姉と共に渡英します。最初は2～3年の予定であった滞在が延び、結局、両親とともに英国に定住することになり、1983年に英国の国籍を取得し、1986年にスコットランド出身の英国人女性と結婚します。家庭では日本語を話すという環境の中で、日本とイギリスの両方の文化を背景として育ち、ケント大学で英文学を、イースト・アングリア大学で創作を学び、一時はロック・ミュージシャンを夢見た時期もあったようですが、最終的に作家として出発しています。

3作とも、主人公が語り手になり、過去の出来事に関する思い出話として進行していきます。主人公や時代背景は3作とも異なりますが(「浮世の画家」では引退した日本人画家と戦前・戦中・戦後の日本、「日の名残り」では元執事と第2次世界大戦後のイギリス、「わたしを離さないで」ではクローン人間世界での介護人と90年代のイギリス)、いずれも、過去の思い出話を通じて、現在の自分のあり方に通じる深い洞察が感じられます。イシグロは、自分自身の中の日本とイギリスとのバランスの中で、人間とは何か、人生とは何かを、肯定的で人に優しい眼差しで洞察していきます。こうした健全な自尊心をさりげなく展開させる点が人気の秘密かもしれません。

私は、仕事柄、欧米を中心に出張する機会が多く、また、毎日、世界の友人・知人たちと主としてメールで意見や情報を交換しています。また、海外の学術誌数誌の編集にも関与しており、この

仕事も毎日行っています。私が米国留学をしていた80年代の半ばは、日本とのやりとりはファックスが中心でしたが、現在の通信技術の進歩には目を見張るものがあります。こうした世界がますますグローバル化する中で、我々日本人も頑張っている訳ですが、世界を相手に仕事をしていくために日本人に必要な点をいくつか感じています。

第1に、日本や日本人は、外国や外国人に対して自己主張すべきところは自己主張すべきだと思います。「あうんの呼吸」は海外では全く通じないと理解すべきで、むしろ、きちんとした自己主張をすることが外国人との意志疎通には重要で好感を持たれます。会話や議論の中できちんとした自分の意見を言わないことは、外国人にとっては、そのテーマを理解しているのかしていないのかも分からず、気持ち悪がられる可能性があります。第2に、英語が国際語になっている現在、やはり、日本人はもっと英語・英会話を勉強すべきだと思います。話す・聞くの英会話に加えて、読み・書きも重要で、普段からの取り組みが必要になります。さらに重要なことは、母国語である日本語をもっと深くきちんと身につけることです。日本語をきちんと身につけて初めて外国語も上達すると思います。カズオ・イシグロは、日本語の多くは忘れたとのことですが(生い立ちから仕方がないことですが)、純粋に日本人のDNAを持つ作家が英語の小説で世界的に評価されてノーベル文学賞を受賞したことは、日本人としての誇りです。第3に、外国人の友人・知人を多く持つことです。私は、毎日、米国や欧州の友人たちと交流しながら仕事していますが、本当に楽しく、これこそ真の国際交流ではないかと思っています。

私の分野でも、外国からの日本や日本人への評価は高いことを感じます。資源の少ない日本は、自らのレベルアップに努力するとともに、世界に多くの友人を作り、国際交流や国際平和に積極的に貢献していく必要があると思います。

宮医報 876, 2019 Jan.


**新春随想**

## 認知症に対する超音波治療の開発

東北大学医師会会長 下川 宏 明



明けましておめでとうございます。本年も、東北大学病院ならびに東北大学医師会をよろしくお願ひ申し上げます。

宮城県医師会報や当科の季刊誌Heartでもこれまでに数回ご紹介しまし

たように、私は、過去約20年間にわたり、音波の持つ治療効果に着目して、低（非）侵襲性の先端医療の開発を行ってきました。まず、低出力体外衝撃波の血管新生効果を発見し、結石破碎治療の出力の約10%の低出力衝撃波が効率よくかつ安全に虚血領域の微小冠動脈を再生させて、冠動脈インターベンション治療や冠動脈バイパス手術の適応のない重症狭心症患者の心筋虚血や狭心症状を改善することを示しました。スイスの衝撃波メーカーと組んで心臓病専用の衝撃波治療機器を開発し、わが国では2010年に先進医療として承認され、これまでに世界20か国で約1万人の重症狭心症患者の治療に使用され、有効性と安全性が報告されています。

次に、日本が得意とする超音波にも低出力衝撃波と同様の血管新生効果がないか検討し、低出力のパルス波超音波（Low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS）に同様の効果があることを発見しました。大型動物（ブタ）の心筋虚血モデルでその有効性と安全性を確認した後、現在、国（AMED）から研究費を得て、私が研究代表者となり、全国10大学病院が参加して医師主導の臨床治験を実施中です。来年度中には終了する見込みです。

音波の作用機序に関しては、低出力衝撃波もLIPUSも、同じ分子機構が関与していることを既に明らかにしています。具体的には、低出力衝撃波もLIPUSも、血管内皮の細胞膜にある陥凹構造であるCaveolaに存在する $\beta$ 1-integrinとCaveolin-1

との複合体を物理的に刺激して、それらが内皮細胞の細胞内シグナル伝達路を活性化し、最終的には、内皮型一酸化窒素（NO）合成酵素の発現を亢進させ、NOの持つ血管新生作用により血管新生が促進されることを明らかにしました。細胞が物理的な刺激を感知してそれを化学的なシグナルに変換して生体作用を発現させる「Mechano-transduction機構」の一つだと考えられます。

超高齢社会の進展により、現在、世界的に問題となっているのが認知症です。久山町研究によると、わが国では、2012年に65歳以上の高齢者の7人に1人が認知症であったのに対し、2050年には5人に1人が認知症になると推定されています。世界の認知症患者も毎年1,000万人ずつ増加していると言われています。認知症に関して深刻な問題は、有効な薬剤がまだ開発されていないという厳しい現実です。認知症はアルツハイマー型認知症が約8割、脳血管性認知症とルビー小体型認知症などが残りの2割を占めますが、どのタイプに対しても有効な薬剤がありません。アルツハイマー型認知症に対しては、わが国では現在4種類の薬剤が承認されていますが、いずれも症状改善薬であり、本質的に病気を治す薬剤ではありません。また、脳血管性認知症とルビー小体型認知症には薬剤は開発されていません。昨年夏にフランスから衝撃的なニュースが入りました。それは、フランス政府がアルツハイマー型認知症の薬剤全てを保険償還からはずすと決定したというニュースでした。言い換えると、フランス政府は現在の薬剤は効かないと判断したのです。アメリカでも認知症に対する薬剤開発には、製薬メーカーの自己資金は別として、国の研究費を注ぎ込むことに大きなブレーキがかかっていると言われています。

どうして認知症に効く薬剤が出てこないのでしょうか。私は、個人的には、2つの大きな原因があると考えています。第一に、認知症の機序そのものが十分には解明されていない点があります。

## 新春随想

薬剤が開発される場合、病気の機序が解明されていて、その中の主要な機序に働きかける薬剤を創出することが重要です。本庶先生が2018年のノーベル医学・生理学賞を受賞されたことが明るい話題になりましたが、PD-1というがん免疫に働いている機序が明らかになったのでそれを抑制する薬剤が開発できたのです。アルツハイマー型認知症ではAmyloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) やtau蛋白の蓄積が注目されており、これらを標的とした創薬が行われてきましたが上手くいきませんでした。 $A\beta$ やtau蛋白の蓄積は、大きな病態の中の氷山の一角を見ている可能性があります。第二の原因は、血液脳関門の存在です。特にヒトの脳動脈にはこの機構がよく発達しており、血中の有害物質を簡単には脳に移行させないようにになっています。この機構は、脳を守るには重要な機構ですが、創薬という点からは大きな障壁になっています。

上述しましたように、私は音波（低出力衝撃波、LIPUS）を用いた血管新生療法を開発してきました。そして、両方の音波の主要な作用機序がNOを介した血管新生であることも明らかにしました。最近の研究により、認知症ではNOの作用が低下しており、結果として $A\beta$ やtau蛋白などの蓄積が生じて慢性炎症が進行することが明らかにされています。そこで、私は、認知症の基本病態も循環障害であり、LIPUS治療が認知症にも有効ではないかと仮説を立て、マウスモデルを用いて検討してみました。アルツハイマー型認知症と脳血管性認知症の2つのモデルマウスで検討したところ、どちらのマウスモデルでも脳血流の低下が改善され、同時に、認知機能の低下が改善されました。特にアルツハイマー型認知症モデルマウスにおける $A\beta$ 蓄積の減少は我々の予想を大きく超えるものでした（図1）。我々の知る限り、このように大幅に $A\beta$ 蓄積を減少させた治療法はこれまでに報告されていません。

そこで、国（AMED）にアルツハイマー型認知症に対するLIPUS治療（治験）を昨年度申請したところ採択されました。初年度は、マウスの治療効果をヒトで再現できる治療条件の検討やヒト専用のLIPUS治療機器の開発を行い、今年度から、軽症アルツハイマー型認知症と軽度認知機能障害の患者さんを対象に医師主導治験を開始しました

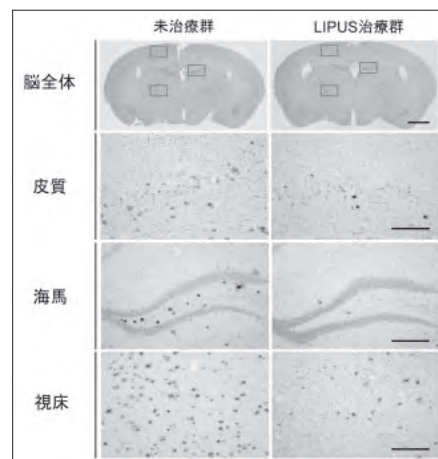


図1 LIPUS治療による $A\beta$ 蓄積の著明な減少（アルツハイマー型認知症モデルマウス）

$A\beta$ 蓄積（黒い斑点）は海馬だけではなく脳全体に見られたため、全脳照射の治療方針をとった。その結果、 $A\beta$ 蓄積が脳全体で著減した。

（出典：Eguchi K, Shimokawa H, et al. *Brain Stimulation*. 2018;11:959-973.）



図2. LIPUS治療風景（模擬患者）

LIPUS治療は両側の側頭骨を介して脳全体に行う。治療機器は、凸型振動子を有するヘッドセット、LIPUS発信装置本体、出力調節用PCから成る。痛みはなく、全くの非侵襲性治療である。

（図2）。本治験は2部構成になっており、まず第一部の探索的治験では5名の患者さんにLIPUS治療の安全性を検査し、安全性が確認されれば、第二部として40名の患者さんを対象に、実治療群とプラセボ群の2群に分け、1年半の治験期間の中で、合計6クール（1クール当たり隔日で3回）の治療（またはプラセボ治療）を行います。

適応のある患者さんがおられましたら、是非、ご紹介下さい。詳細は、本治験のHPをご覧ください（<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/ustiken-ninchi/>）。

## VI. その他





## 1. 報道（新聞・雑誌・テレビ・ラジオ・インターネットニュース）

## 新聞

1. 2002年12月27日 「心臓病に対する衝撃波治療、臨床応用へ」  
読売新聞（西部版）、西日本新聞、朝日新聞
2. 2004年5月5日 「レムナントリポ蛋白とポックリ病」 毎日新聞（全国版）
3. 2004年5月12日 「九大病院未来医療特集、衝撃波治療（1）」  
「九大病院未来医療特集、衝撃波治療（2）」  
読売新聞（西部版）
4. 2004年10月15日 「九大がMRI造影剤、動脈硬化を早期診断」 日経産業新聞
5. 2004年11月9日 「動脈硬化病変を描出する機能化造影剤の開発」 読売新聞（西部版）
6. 2005年10月31日 「狭心症手術・麻酔せず ―東北大衝撃波使い血流改善」  
日本経済新聞（全国版）
7. 2005年11月5日 「心臓病に衝撃波治療 ―東北大が臨床試験へ」 読売新聞（地方版）
8. 2005年11月5日 「衝撃波で狭心症治療 ―今月から臨床試験」 朝日新聞（地方版）
9. 2005年11月5日 「心臓病治療で体外から衝撃波 ―臨床試験に着手」 河北新報
10. 2005年11月5日 「衝撃波で血管形成 ―東北大病院が臨床試験へ」 デーリー東北
11. 2005年11月5日 「衝撃波で血管形成 ―心臓病患者に臨床試験」 山形新聞
12. 2005年11月5日 「心筋梗塞、狭心症患者の心臓に衝撃波で新血管形成 ―東北大病院、臨床試験へ」 秋田魁新聞
13. 2005年11月5日 「体外から衝撃波 心臓に血管形成 ―東北大臨床試験へ」 東奥日報
14. 2005年11月5日 「衝撃波で新しい血管形成 ―東北大病院で月内、臨床試験」 福島民友
15. 2005年11月5日 「衝撃波当て血管形成 ―心臓病患者の負担減」 高知新聞
16. 2005年11月5日 「衝撃波で新たに血管形成 ―東北大病院で臨床試験へ」 千葉日報
17. 2005年11月5日 「衝撃波で新たな血管 ―臨床試験開始へ」 福井新聞
18. 2005年11月5日 「衝撃波当て血管形成 ―東北大病院今月から試験」 北海道新聞
19. 2007年1月19日 「狭心症の衝撃波治療 ―胸に照射 血管作り促す―」  
読売新聞夕刊（全国版）
20. 2007年1月26日 「心筋梗塞：衝撃波で悪化防止 ―臨床試験来月から―  
循環器内科下川教授」 読売新聞朝刊（地方版）

21. 2007年 1月 26日 「心筋梗塞治療にも衝撃波 ー開胸手術不要にー」 河北新報（朝刊）
22. 2007年 1月 26日 「急性心筋梗塞に衝撃波 ー東北大、新治療で臨床試験へ」 福島民友
23. 2007年 1月 26日 「東北大が来月から臨床試験 ー急性心筋梗塞に衝撃波」 山形新聞
24. 2007年 11月 5日 「閉塞性動脈硬化症に新治療法：患部に音波新血管新生」  
日本経済新聞朝刊（全国版）
25. 2008年 5月 「“Prodding” relief from angina.」 The Japan Journal（5月号）
26. 2008年 5月 8日 シンポジウム「冠攣縮研究会」 Medical Tribune
27. 2009年 2月 21日 「衝撃波で血流改善 心筋梗塞にも効果」 朝日新聞（宮城版）
28. 2009年 2月 5日 わが国の慢性心不全患者のメタボの頻度は一般人口の2倍以上！  
（厚生労働省班研究） 読売新聞、毎日新聞、朝日新聞、河北新報
29. 2010年 7月 10日 「衝撃波で狭心症治療」 読売新聞朝刊
30. 2010年 7月 23日 「狭心症に衝撃波 高度医療承認」 朝日新聞朝刊
31. 2010年 10月 31日 「衝撃波の新治療法：衝撃波当て、血流回復」 毎日新聞朝刊（全国版）
32. 2011年 7月 18日 「震災関連病」 読売新聞
33. 2012年 3月 22日 「東日本大震災の心血管疾患リスクとイベント予防管理を振り返る」  
Medical Tribune（Vol. 45, No. 12）
34. 2012年 6月号 「先端医療開発コアセンター」 科学新聞
35. 2012年 6月 23日 「脂質・糖の代謝 全身で維持」 読売新聞
36. 2012年 7月 5日 「東北大学病院循環器センター開設」 読売新聞、河北新報
37. 2012年 7月 12日 「震災直後 心不全・肺炎搬送が倍増」 毎日新聞
38. 2012年 8月 17日 「狭心症 衝撃波で治療」 北國新聞
39. 2012年 8月 28日 「震災関連病」 読売新聞・毎日新聞・産経新聞・河北新報
40. 2012年 10月 16日 「震災後、心血管疾患が増加」 東北大学新聞
41. 2012年 12月 21日 「市民のためのサイエンス講座（震災後、循環器系の病気が急増）」  
読売新聞
42. 2013年 9月 29日 「病診連携ネットワーク」 河北新報

43. 2013年10月25日 「医学系研究科創生応用医学研究センターの先進医療開発コアセンター長としてのインタビュー」 科学新聞
44. 2014年3月2日 「東日本大震災後の心臓病患者における PTSD の増加について」 EconomicNews、財形新聞
45. 2014年3月4日 「PTSD 時間経過し増加 震災後経済的困窮など影響 東北大調査」 読売新聞
46. 2014年4月22日 「震災ストレスに関する当科の下川教授へのインタビュー」 東北大学新聞
47. 2014年6月10日 「第80回日本循環器学会学術集会(2016年3月18-20)の仙台開催における経済波及効果とメイン会場となる「新展示施設」と「国際センター」の建設について」 日本経済新聞
48. 2014年7月17日 「2014年ヨーロッパ心臓病学会での下川教授の William Harvey Lecture Award (学会賞) の受賞」 Medical Tribune
49. 2014年8月21日 「当科からプレスリリースした超音波血管新生治療の医師主導治験の実施について」 読売新聞、河北新報
50. 2014年9月17日 「虚血性心臓病・不整脈・心不全に関する医学解説」 河北新報
51. 2014年10月16日 「当科の重症狭心症に対する低出力体外衝撃波治療について」 Medical Tribune
52. 2015年3月20日 「東北大学大学院医学系研究科創生応用医学研究センター (ART) における取組み」 科学新聞
53. 2015年3月29日 「日本循環器学会東北支部の活動」 河北新報
54. 2015年4月10日 「先進循環器研究コアセンター (前臨床研究から臨床応用を視野に入れた研究について)」 科学新聞
55. 2015年4月10日 「Rho-kinase 活性化が心血管病を促進する役割について」 Medical View Point
56. 2015年4月17日 「先進循環器研究コアセンター (基礎医学・臨床医学から疫学研究まで、循環器領域における幅広い取組みについて)」 科学新聞
57. 2015年4月30日 「狭心症に超音波治療開発」 毎日新聞朝刊 (全国版)
58. 2016年1月30日 「第80回日本循環器学会学術集会の市民公開講座」 河北新報
59. 2016年1月30日 「第80回日本循環器学会学術集会の市民公開講座」 朝日新聞
60. 2016年3月12日 「100周年を見据えて循環器病学を展望」 日本経済新聞 (朝刊)

61. 2016年 4月 16日 「第80回日本循環器学会学術集会の市民公開講座」 朝日新聞（朝刊）
62. 2016年 4月 21日 「避難所における循環器疾患の予防の心得」 朝日新聞（朝刊）
63. 2016年 5月 6日 「避難所における循環器疾患の予防に関する3学会共同声明」  
共同通信ニュース
64. 2016年 5月 8日 「第80回日本循環器学会学術集会の開催が交流人口増に貢献」  
河北新報（朝刊）
65. 2016年 5月 15日 「第80回日本循環器学会学術集会における会長講演」  
Medicament News
66. 2016年 6月 25日 「慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）における病因蛋白質として  
トロンビン活性化型線溶阻害因子（TAFI）を発見」 東北大学新聞
67. 2016年 7月 31日 「慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）における病因蛋白質として  
トロンビン活性化型線溶阻害因子（TAFI）を同定」 良陵新聞
68. 2016年 11月 1日 「セロトニンを用いた微小血管狭心症の診断」 河北新報
69. 2016年 11月 29日 「設立80周年を迎えた日本循環器学会の沿革」 河北新報
70. 2017年 3月 15日 「狭心症と体の痛みについて」 河北新報（朝刊）
71. 2017年 6月 28日 「狭心症を超音波で治療」 読売新聞全国版（夕刊）
72. 2017年 10月 29日 「宮城県心筋梗塞対策協議会の取り組みについて」 河北新報（朝刊）
73. 2017年 12月 24日 「国際医療福祉大学病院 循環器センター 特別講演会  
加齢に伴う心血管病 ～最新の治療～」 下野新聞（朝刊）
74. 2018年 2月 22日 「東北大学ビッグデータメディシンセンターの設立について」  
日本経済新聞（朝刊）
75. 2018年 2月 23日 「東北大学ビッグデータメディシンセンターの設立について」  
読売新聞（朝刊）
76. 2018年 2月 27日 「ハートホットライン10周年」 河北新報（朝刊）
77. 2018年 6月 28日 「祝設置20周年東北大循環器内科学分野東北大病院循環器内科」  
河北新報（朝刊）
78. 2018年 12月 24日 「第5回心臓移植市民公開講座」 河北新報（朝刊）
79. 2019年 6月 29日 「発足40周年 宮城県心筋梗塞対策協議会」 河北新報（朝刊）

80. 2019年 7月 8日 「肺高血圧症の悪化防ぐ化合物を特定」 日経新聞（朝刊・全国版）
81. 2019年 7月 31日 「下川教授文部科学大臣表彰「科学技術賞・研究部門」受賞」  
長陵新聞
82. 2019年 10月 31日 シリーズ：東北大学病院「医の拠点として国民の健康増進と医療の  
発展に貢献～「東北大学病院 循環器内科」  
河北新報（朝刊）

## 雑誌

1. 2004年 11月号 日経ヘルスケア  
「重症虚血性心疾患に対する非侵襲性体外衝撃波治療」
2. 2011年 12月 16日 NHK「ためしてガッテン」 2011-2012 冬号 (Vol.13)  
下川宏明：狭心症を防ぐ！生活改善術 . p90.
3. 2008年 2月 1日 「従来の手術では克服できない難治の狭心症に新治療」  
わかさ (2月号、pp.68-72)
4. 2008年 7月 1日 「バイパス手術も不適の重い狭心症が改善し、薬も減らせる  
【体外衝撃波治療法】が登場  
わかさ別冊 (7月号、pp.3-4)
5. 2008年 5月 1日 「心血管病患者に朗報 低出力衝撃波で血管を新生」  
仙台経済界 (2008 臨時増刊号「仙台のプロジェクト 100、p143)
6. 2010年 8月 23日 「重症狭心症の最新治療 低出力体外衝撃波治療」  
週刊ポスト 2010年9月3日号
7. 2010年 10月 「新不全治療に期待される新薬」  
日経メディカル 2010年 11月号
8. 2011年 9月 「震災ストレスで心不全」新・養生訓、文藝春秋 10月号
9. 2011年 12月 16日 「狭心症を防ぐ！生活改善術」  
NHK「ためしてガッテン」 2011-2012 冬号 (Vol.13)
10. 2014年 4月 25日 「循環器センター紹介」  
東北大学病院地域医療連携センター広報誌「With」
11. 2014年 9月 「開発中の超音波による非侵襲性の最新の血管新生療法について」  
週間女性 2014年9月30日号
12. 2014年 12月 「狭心症を防ぐ！生活術改善術」  
「NHK ためしてガッテン」〔特別編集〕ダイジェスト版  
2014年 12月号

13. 2017年 4月 28日 「東北大学病院臨床研究推進センター（CRIETO）設立5周年 センター長インタビュー」 CRIETO Report 第14号
14. 2017年 9月 8日 「微小血管狭心症 閉経前後の女性に多く発症」 週刊朝日
15. 2018年 2月 13日 「Perivascular inflammation in coronary spasm」 Nature Reviews Cardiology
16. 2018年 8月 8日 「アルツハイマーを超音波で治す！」 週刊新潮
17. 2018年 8月 31日 「Leader in Cardiovascular Science」 Circulation Research
18. 2018年 9月 27日 「低出力パルス波超音波（LIPUS）治療臨床治験」 週刊新潮
19. 2018年 10月 31日 「認知症に対する超音波治療の開発」 CRIETO Report 第20号
20. 2018年 11年 9日 「超音波治療（重症狭心症、認知症）治験」  
「特集：心臓病（下川宏明監修）」 東北大学病院広報誌「hesso」21号
21. 2018年 12月 13日 「日本語版創刊記念対談：下川宏明・Thomas F. Lüscher」  
European Heart Journal (EHJ)
22. 2019年 2月 「超音波によって認知症が改善」 タウン誌「あざみ野 STYLE」
23. 2019年 5月 8日 「東北大学病院病院長 × CRIETO センター長 対談  
「CRIETO は、次のフェーズへ」」 CRIETO Report 第22号
24. 2019年 8月 9日 「超音波治療（重症狭心症、認知症）治験」  
「特集：臨床研究推進センター センター長インタビュー」  
東北大学病院広報誌「hesso」24号
25. 2019年 10月 17日 「「認知症」との闘い 臨床試験が進むアルツハイマーの「超音波治療」」  
週刊新潮

## テレビ報道

1. 2003年 1月 23日 「心臓病に対する衝撃波治療試験開始」 NHK（全国）ニュース 10
2. 2004年 7月 15日 「ポックリ病とレムナントリポ蛋白」 TBS（全国）、スパスパ人間学
3. 2004年 11月 18日 「性差医療と狭心症」 NHK（全国）、クローズアップ現代
4. 2005年 10月 12日 「見落とすと危険！狭心症の落とし穴」  
NHK（全国）「ためしてガッテン」
5. 2005年 11月 4日 「重症虚血性心臓病に対する非侵襲性体外衝撃波治療の臨床試験」  
記者会見を報道 NHK（仙台）、仙台放送、宮城テレビ放送、東北放送

6. 2005年11月13日 「狭心症の新治療法 東北大が開発」  
NHK（仙台）（「てれまさむね TODAY」）
7. 2007年1月25日 「急性心筋梗塞に対する非侵襲性体外衝撃波治療の臨床試験」  
NHK（仙台）、仙台放送、宮城テレビ放送
8. 2008年1月 （複数回） 仙台市医師会「家庭の医学」  
「心臓病の最新治療 ー低出力体外衝撃波治療ー」
9. 2009年2月 わが国の慢性心不全患者のメタボの頻度は一般人口の2倍以上！  
（厚生労働省班研究）  
ミヤギテレビ、NHK 仙台放送局、東日本放送、TBC 東北放送
10. 2011年6月28、29日 「東日本大震災への取り組み」 NHK（東北地方版）、29日（全国版）
11. 2012年8月28、29日 「震災関連病」 NHK（東北地方版）、29日（全国版）
12. 2013年10月27日 「NHK スペシャル  
『病の起源 第4集 心臓病 ～高性能ポンプの落とし穴～』  
NHK 総合テレビ（全国）
13. 2013年11月3日 「健康カプセル！ ゲンキの時間『～歯痛！肩こり！の原因が心臓にあり！？～狭心症を予防せよ！』」 TBS テレビ（全国）
14. 2014年5月26日 テレビ朝日「モーニングバード！『アカデミヨシズミ』」
15. 2014年5月30日 テレビ東京「ワールドビジネスサテライト」
16. 2014年8月21日 「超音波血管新生治療の医師主導治験の実施について」  
宮城テレビ放送、東日本放送
17. 2015年2月28日 「東日本大震災における、心不全・急性冠症候群・脳卒中などの循環器疾患の増加について」 東北放送「ウォッチン！プラス」
18. 2015年6月1日 「下川教授が実施代表者となっている救急車からの『12誘導心電図伝送システム』の取組みについて」  
NHK「昼のニュース」
19. 2015年6月23日 「下川教授が実施代表者となっている救急車からの『12誘導心電図伝送システム』の取組みについて」  
仙台放送「仙台放送みんなのニュース」
20. 2017年11月5日 「CANTOS 試験の結果について」 NHK 全国ニュース
21. 2018年4月2日～5日 「きょうの健康」 NHK Eテレ  
【テーマ】「命の処方せん"心臓病の最新情報"」

【第1回】4月 2日（月） 20:30～20:45  
 （再放送：4月 9日（月） 13:35～13:50）  
 「狭心症 意外な原因」

【第2回】4月 3日（火） 20:30～20:45  
 （再放送：4月10日（火） 13:35～13:50）  
 「狭心症・心筋梗塞の治療」

【第3回】4月 4日（水） 20:30～20:45  
 （再放送：4月11日（水） 13:35～13:50）  
 「危険な心房細動」

【第4回】4月 5日（木） 20:30～20:45  
 （再放送：4月12日（木） 13:35～13:50）  
 「急増する心不全」

- 22. 2018年 6月19日 「世界初 超音波使った「認知症」治療法」 日テレNEWS24
- 23. 2019年 1月10日 「そもそも超音波を使ったアルツハイマー治療ってどのようなもの？」  
テレビ朝日「羽鳥慎一 モーニングショー」
- 24. 2019年 1月14日 シリーズ特集「治る！最前線」テレビ東京・BS  
テレ東「ワールド・ビジネス・サテライト（WBS）」
- 25. 2020年 3月 5日 「新型コロナウイルス感染による死亡がなぜ心疾患を持つ高齢患者に  
多いか」 NHK 総合テレビ「ニュースシブ5時」

## ラジオ講演

- 1. 1999年 7月13日 「冠動脈の内皮機能を知るのは何故重要か」  
ラジオたんぱ心臓財団虚血性心疾患セミナー
- 2. 2005年11月29日 「循環器薬の使い方、ACE阻害薬の使い方」  
ラジオNIKKEI心臓財団虚血性心疾患セミナー
- 3. 2007年 6月26日 「冠攣縮性狭心症に関するトピックス」  
ラジオNIKKEI心臓財団虚血性心疾患セミナー
- 4. 2009年 5月27日 「メタボリックシンドロームについて」 NHK 仙台ラジオ朝一番
- 5. 2009年 7月 7日 「Microvascular angina をどう診断するか」  
ラジオNIKKEI心臓財団虚血性心疾患セミナー
- 6. 2012年 9月 4日 「ステント留置と冠動脈攣縮」  
ラジオNIKKEI心臓財団虚血性心疾患セミナー



7. 2012年11月27日 「災害と循環器疾患」 ラジオ NIKKEI 心臓財団虚血性心疾患セミナー
8. 2013年5月7日 「災害関連疾患」 ラジオ NIKKEI ドクターサロン
9. 2013年8月29日 「大災害と心血管病」 ラジオ NIKKEI 医学講
10. 2015年12月29日 「災害時循環器疾患の予防・管理」  
ラジオ NIKKEI 心臓財団虚血性心疾患セミナー
11. 2017年1月5日 「心臓は寒さに弱い」 Date FM hesso ラジオ
12. 2017年8月28日 「狭心症について」 NHK マイあさラジオ東北

### インターネットニュース

1. 2012年3月20日 「東日本大震災後に心不全が有意に増加、ACS、脳卒中も」  
日経メディカルオンライン
2. 2016年3月29日 「女性の心臓病，見逃し注意 典型的症状ない場合も  
一性差学会が声明」 ニュースサイト『47 NEWS』
3. 2016年3月31日 「性差学会が声明、女性の心臓病、見逃し注意典型的症状ない場合も」  
ニュースサイト『47 NEWS』
4. 2017年8月24日 「冠動脈ステント治療後に生じる冠攣縮反応に腎動脈交感神経除  
神経治療が有効か」 QLifePro 医療ニュース
5. 2017年8月30日 「不整脈治療に大きな一歩 —「衝撃波」による頻脈性不整脈治療の開  
発に成功—」 メディカルトリビューン あなたの健康百科
6. 2017年9月1日 「頻脈性不整脈に「衝撃」的な解決策 —衝撃波アブレーションによる、  
より安全で有効な治療を目指して—」 Academist Journal
7. 2018年6月19日 「認知症、超音波で進行抑える 東北大が治験へ」  
日本経済新聞 電子版
8. 2018年6月19日 「アルツハイマー病を超音波で治療 東北大が世界初の治験へ」  
産経ニュース
9. 2018年6月20日 「東北大病院、アルツハイマー治験開始 超音波でアミロイドβ蓄積抑制」  
日刊工業新聞
10. 2018年7月13日 「超音波治療は認知症患者に朗報となるか  
—東北大が探索的医師主導治験を開始—」 日経バイオテク ONLINE)

11. 2019年 8月 26日 「「認知症を超音波で治す時代」が早ければあと4年で到来！  
東北大学の挑戦」 ダイヤモンド・オンライン
12. 2019年 10月 10日 「「認知症を超音波で治す」治療法にたどり着いた医師の、  
忘れられない患者」 ダイヤモンド・オンライン

## 2. 写真集

1977年 医学部時代



サッカー三昧の毎日でした



ヒゲの濃い学生でした

1981年 医局・研究室時代



ここでもサッカーをしていました



1984年 九州厚生年金病院



菊池先生、ありがとうございました



宴会では主役を張っていました

1984年 寛子（小児科医）と結婚



新婚旅行はヨーロッパに行きました

1986年 Mayo Clinic



Vanhoutte 教授のラボは国際的でした

1986年 Mayo Clinic



今でも友達の輪が続いています

1986年 留学生活



1985年長男（知則）誕生

1986年 留学生活

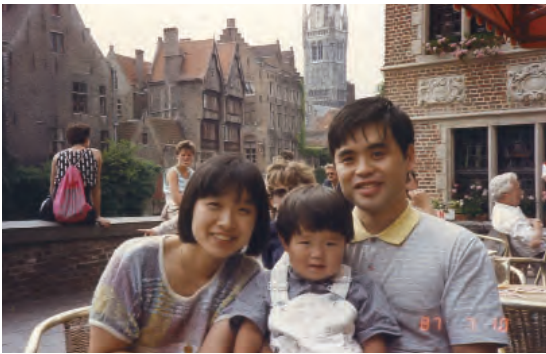


ナイアガラの滝に行きました



Vanhoutte 教授の自宅にて

1987年 留学生活



ベルギーブリュッセル



クリスマス風景

1990年 飯塚病院



臨床力を身につけました



岡松先生、田中先生、ありがとうございました

1999年 Cohen 教授と



一生の友人です

1999年 Lüscher 教授と



一生の友人です

1999年 Katusic 教授と



一生の友人です

2002年 九大研究室



九大循内の研究室で

2005年 東北大学教授就任



就任祝賀会を開いていただきました

医局の花見会（4月）



毎年開催しました

医局旅行（5～6月）



毎年開催しました

医局の納涼会（8月）



毎年開催しました

医局の芋煮会（10～11月）



毎年開催しました

医局の忘年会（12月）



毎年開催しました

2007年 恩師の竹下 彰先生の回診



学生が「臨床の達人」のオーラを感じました

2007年 教室広報誌「Heart」創刊



教室の情報発信に役立ちました

2008年 第8回日本NO学会学術集会開催



Ignarro 教授（1998年ノーベル賞）

2008年 第8回日本NO学会学術集会開催



恩師の Vanhoutte 教授

2008年 冠攣縮研究会



Maseri 教授と

2009年 国際学会 MOVD2009 開催



世界の血管生物学者が参加しました



2009年 AHA での教室の食事会



毎年開催しました

2010年 高階経和先生の回診



高階先生は「イチロー」の生みの親です

2010年 低出力体外衝撃波治療が高度医療に承認



記者会見をしました

2010年 低出力体外衝撃波治療の様子



低（非）侵襲性の治療です

2010年 Circ J 国際編集会議



編集長の期間(2008~2015年)毎年開催しました

2010年 東北心不全協議会



CHART-2 研究の原動力になりました

2011年 東日本大震災



教室一丸となり災害医療に取り組みました



臨床医として多くの貴重な経験をしました

2011年 東日本大震災



当科の取組みがテレビで紹介されました



心不全の激増を明らかにしました

2012年 坂本二哉先生の回診



坂本先生は日本心臓病学会の創設者です

2012年 冠攣縮研究会国際ミーティング(ドイツ、ミュンヘン)





## 2012年 東北大学病院循環器センターオープン



## 2012年 日本医師会医学賞受賞



「日本人の虚血性心疾患に関する研究」で受賞

## 2012年 第16回日本心不全学会学術集会開催



学術集会のテーマは「心不全パンデミック」

## 2013年 第6回日本性差医学・医療学会学術集会開催



2013年 福本義弘先生教授就任祝賀会



久留米大学心臓・血管内科主任教授に就任



奥様の瑞穂さんと(当科の教授秘書!!)

2014年 恩師 Vanhoutte 教授の教室訪問



大学院生を親身になって指導していただきました

2014年 文部科学大臣表彰



科学技術賞・開発部門

2014年 医局旅行



相変わらず、毎年行いました

2014年 医局の納涼会



相変わらず、毎年行いました

2014年 狭心症超音波治験



記者会見を行いました

2014年 ESC William Harvey Lecture Award



冠動脈機能異常に関するトランスレーショナル研究で受賞しました

2014年 ESC William Harvey Lecture Award



冠動脈機能異常に関するトランスレーショナル研究で受賞しました

2014年 COVADIS 会議



毎年、ESC の後に開催しています

2014年 第62回日本心臓病学会学術集会開催



テーマは「臨床心臓病学の真髄」



外国からの招待演者と

2015年 米国シリコンバレー訪問



CRIETO センター長として (Triple Ring 社)



CRIETO センター長として (Fogarty 研究所)

2015年 CRIETO 内に研究室開設



循環器 EBM 開発学寄附講座



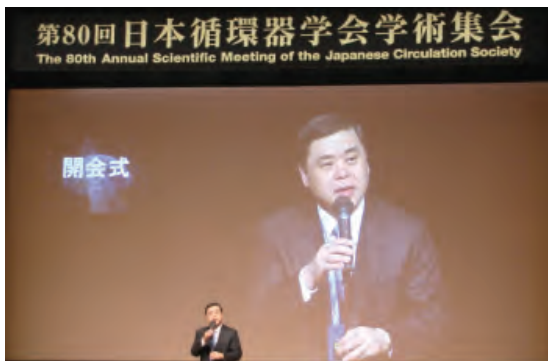
循環器先端医療開発学寄附講座

2015年 英国大使館で講演



CRIETO を紹介しました

2016年 第80回日本循環器学会学術集会開催



開会式での挨拶

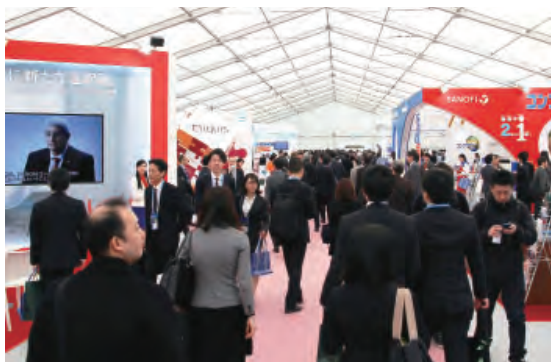


天皇皇后両陛下下行幸啓

2016年 第80回日本循環器学会学術集会開催



同上（東日本大震災ポスター展示）



展示会場風景

2016年 第80回日本循環器学会学術集会開催



表彰式

2016年 東北大学第一内科開講 100周年記念式典



2016年 第80回日本循環器学会学術集会開催



集合写真

2016年 東北大学第一内科開講 100周年記念式典



2016年 第9回国際NO学会



世界のNO学者が参加しました

2016年 第9回国際NO学会



世界のNO学者が参加しました

2016年 イタリアローマカトリック大学訪問



Filippo Crea 教授と

2016年 国際学会 MOVD2016 (Mayo Clinic)



2017年 第8回国際性差医学会



世界の性差医学者が参加しました

2018年 認知症超音波治験の開始



記者会見を行いました



2018年 東北大学とフィリップス社との包括的協業協定締結



2018年 郡和子仙台市長の当科訪問



循環器疾患の動向について説明しました

2019年 国立台湾大学で招待講演



台湾でも音波治療に関心があるようです

2019年 文部科学大臣表彰



科学技術部門・研究部門

2019年 スタンフォード大学と基本合意書締結



アジア人の健康に関する研究

2019年 国際性差医学会で招待講演



2019年 ARO 協議会第7回学術集会開催



テーマは「オープンイノベーション時代 ARO の役割」



2020年 最終講義



私の循環器研究 —冠攣縮から音波治療開発まで—

## 2020年3月 臨床研究推進センター（CRIETO）送別会



## 2020年 東北大学医学系研究科主催の退職教授送別会



市江 雅芳教授、一ノ瀬 正和教授、下川 宏明教授、丸山 良子教授

退職教授との記念写真撮影

令和2年3月18日 於 東北大学医学部6号館1階アトリウム

## 2020年 研究科主催の退職教授送別会



2020年3月11日に予定していた退職記念祝賀会は、新型コロナウイルス感染の問題で2021年に延期となりました。



## 編集後記

下川宏明先生の東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学分野教授のご退職に際しまして、退職記念業績集を発刊させていただきました。本業績集の発刊に際しては、多くの方々のご協力・ご寄附を賜りましたことを心より御礼申し上げます。

下川宏明先生は、2005年7月に東北大学循環器内科教授に着任され、それ以来15年間にわたり、当教室の発展に心血を注がれました。そして、この業績集にまとめられたように、循環器領域において基礎から臨床・疫学まで幅広く先進的で骨太なトランスレーショナル研究を展開され、当科の研究レベルを世界中から高く評価されるレベルに高め、論文発表をはじめ、多くの業績を上げられました。同時に、臨床の面でも「虚血・循環・不整脈」の3診療グループをまとめ上げ、文字通り「東北地区における最後の砦」として、臨床力のある教室に育てていただきました。その結果、関連病院数は大きく増加し、多くの入局者を得て、教室は活性化しました。現在、下川教授の薫陶を受けた多くの若手・中堅医師たちが、東北地方やわが国の循環器医療をしっかり支えています。

最後になりますが、下川先生のこれまでのご業績と私共に賜った数々のご指導・ご厚情に対しまして、改めて心より感謝の意を表したいと思います。下川先生の益々のご健勝と一層のご発展を祈念して編集後記とさせていただきます。

令和2年11月吉日

下川宏明教授退職記念業績集編集委員会

委員長 安田 聡  
委員 坂田 泰彦  
高橋 潤  
杉村宏一郎  
中野 誠  
松本 泰治  
建部 俊介

---

---

## 下川宏明教授退職記念業績集

---

印刷 2020年11月

発行 2020年11月

発行者 東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1

TEL 022-717-7153 FAX 022-717-7156

印刷 株式会社宮城文化協会

〒981-0932 仙台市青葉区木町5-29

---

---

# 下川宏明教授退職記念業績集

## CD-ROM

1. 和文原著
2. 和文総説
3. 和文著書
4. 和文症例報告
5. 国際学会
6. 国内学会・講演会
7. Heart (全データ)
8. CHART 通信
9. Press Release
10. 写真集 (医局アルバム)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野



## 1. 原著

## ＜和文原著＞

## 2000年

1. 竹越 囊, 丸山幸夫, 北風政史, 宝田 明, 下川宏明, 松田 暉, 許 俊鋭, 児玉和久, 木全心一, 朝倉正紀, 原澤泰比古, 西村元延, 関口 敦, 上松正朗, 榊原哲夫, 浅地孝能: 日本循環器学会急性重症心不全ガイドライン, *Jpn Circ J.* 64(Suppl IV): 1129-1165, 2000.

## 2001年

2. 竹越 囊, 丸山幸夫, 北風政史, 宝田 明, 下川宏明, 松田 暉, 許 俊鋭, 児玉和久, 木全心一, 朝倉正紀, 原澤泰比古, 西村元延, 関口 敦, 上松正朗, 榊原哲夫, 浅地孝能: 日本循環器学会急性重症心不全ガイドライン (ダイジェスト版), *Jpn Circ J.* 65 (Suppl IV): 869-880, 2001.

## 2004年

3. 坂本一郎, 小池城司, 下川宏明, 樗木晶子: 当科における致死的不整脈を合併した心サルコイドーシスの検討, *心臓*, 36: 232-234, 2004.

## 2007年

4. 中野 誠, 佐藤公雄, 福本義弘, 伊藤愛剛, 加賀谷豊, 石井直人, 菅村和夫, 下川宏明: 虚血後血管新生に対する Erythropoietin/Erythropoietin Receptor System の重要性—Erythropoietin Receptor  $-/-$  rescued mice による検討—, *血管*, 30: 55-60, 2007.
5. 福田浩二, 熊谷浩司, 若山裕司, 菅井義尚, 遠藤秀晃, 下川宏明: 夕食後に増加する単形性心室性期外収縮から心室細動を来した1例, *心臓*, 39: 81-86, 2007.

## 2009年

6. 片岡 有, 宮本恵宏, 吉政康直, 安田 聡, 小菅雅美, 木村一雄, 宮崎俊一: 軽症糖尿病に対する薬物介入による冠動脈病変進展予防効果: DIANA (DIAbetes and diffuse coronary Narrowing Analysis) 研究から, *日本内科学会雑誌*, 98: 153-156, 2009.
7. 佐藤真紀, 星真由美, 衣袋静子, 安田 聡, 下川宏明: ソリューションパック TM 導入による廃棄作業の効率化と感染リスク減少への取り組み, *日本心血管インターベンション治療学会誌*, 1: 198-201, 2009.
8. 中野 誠, 福本義弘, 佐藤公雄, 伊藤愛剛, 加賀谷豊, 下川宏明: 心血管疾患の病態メカニズムにおいて, 骨髄由来前駆細胞は異なった役割を果たす—マウス低酸素性肺高血圧モデル, 下肢虚血モデルにおける骨髄由来前駆細胞の役割の検討—, *東北医誌*, 121: 56-58, 2009.
9. 安田 聡, 澤野宏隆, 菅井 寛, 鶴飼 勲, 横山広行, 嘉田晃子, 大橋潤子, 佐瀬一洋, 野々木宏: 電氣的除細動抵抗性院外心停止例に対する III 群静注薬ニフェカラントの効果・安全性に関する多施設共同レジストリ研究 (J-PULSE II), *心電図*, 29: 44-49, 2009.

## 2012年

10. 早津幸弘, 秋山正年, 安達 達, 本吉直孝, 川本俊輔, 柴 信行, 秋場美紀, 下川宏明, 齋木佳克, Basiliximab を用いた心臓移植後免疫抑制療法の cytomegalovirus 感染症への影響, *移植*, 47: 82-86; 2012.

2018年

11. 林 あかね, 荒川元孝, 山本裕朗, 諸沢 薦, 下川宏明, 金井 浩 : ブタ心臓壁における収縮応答の伝播速度の心筋虚血による低下の超音波計測, *Jpn J Med Ultrasonics*.45 : 595-603, 2018.

## 2. 和文総説

### < 和文総説 >

#### 1984年

1. 下川宏明, 中村元臣: 冠動脈の硬化と攣縮 最新医学 39: 1889-1894, 1984.

#### 1987年

2. 下川宏明: 血管内皮による血管平滑筋反応の調節 血管 10: 131-136, 1987.

#### 1992年

3. 下川宏明, 竹下 彰: 心不全の病態と治療 臨床科学 28: 1222-1228, 1992.

#### 1993年

4. 下川宏明, 竹下 彰: 心筋虚血 - 再灌流時の血管内皮細胞障害 病態生理 12: 356-362, 1993.
5. 下川宏明: 冠攣縮 - 日本人と欧米人の差異 現代医療 25: 1393-1402, 1993.
6. 下川宏明: 血管内皮の修復過程と内皮依存性弛緩反応 —血管内皮シグナル伝達路とその異常— *Jpn Circ J* 57: 1189-1192, 1993.

#### 1994年

7. 下川宏明: 冠動脈内皮の障害とその修復過程 医学のあゆみ 170: 484-487, 1994.
8. 下川宏明, 竹下 彰: 狭心症の病態生理 — update — バイオクリニカ 9: 43-46, 1994.
9. 下川宏明, 竹下 彰: 虚血性心疾患とセロトニン *Medical Tribune* 27: 8-9, 1994.

#### 1995年

10. 下川宏明, 竹下 彰: 冠動脈攣縮のメカニズムと病態 実験医学 13: 141-145, 1995.
11. 下川宏明, 竹下 彰: 冠攣縮と NO 現代医療 27: 895-899, 1995.
12. 下川宏明: 内皮依存性弛緩反応におけるシグナル伝達路の意義に関する研究 臨床薬理の進歩 16: 86-90, 1995.
13. 下川宏明: 冠攣縮に関する欧米との比較 脈管学 35: 1023-1030, 1995.
14. 下川宏明: 冠攣縮の成因におけるプロイテインキナーゼ C の役割 *Therapeutic Research* 16: 2393-2401, 1995.
15. 下川宏明, 岡元和文, 三高千恵子, 平田結喜緒: NO の臨床応用の可能性 治療学 29: 81-91, 1995.
16. 江頭健輔, 沼口宏太郎, 竹本真生, 下川宏明, 竹下 彰: 内皮細胞由来一酸化窒素 (nitric oxide) の慢性合成阻害によって誘導される心筋ならびに冠動脈の再構築について 脈管学 35: 537-542, 1995.

#### 1996年

17. 下川宏明: 魚油の血管反応改善効果と NO 血管と内皮 6: 52-57, 1996.
18. 下川宏明: 日本人の虚血性心疾患と冠攣縮 福岡医学会雑誌 87: 207-214, 1996.

19. 下川宏明：冠攣縮と血管平滑筋 医学のあゆみ 179：804-808, 1996.

## 1997年

20. 下川宏明：合併症を伴う狭心症 臨床と研究 74：157-158, 1997.
21. 下川宏明：虚血性心疾患とNO 血管と内皮 7：9-16, 1997.
22. 下川宏明：虚血性心疾患の病態別治療法の選択 武雄杵島臨床医学雑誌 7：59-61, 1997.
23. 下川宏明：NO研究：その後の展開 最新医学 52：909-918, 1997.
24. 下川宏明：冠拡張薬（硝酸薬，Ca拮抗薬を除く） Cardiologist 2：528-529, 1997.
25. 毛利正博，下川宏明：急性冠症候群の成因機序 1997;Heart View 1：838-842, 1997.
26. 福本義弘，下川宏明：心血管再構築はどのような機能障害をもたらすか 血管機能障害 Heart View 1：1085-1092, 1997.
27. 下川宏明，竹下 彰：冠スパズムの発生機序 循環 18：9-15, 1997.
28. 下川宏明：再狭窄と血管外膜機能 現代医療 29：2765-2770, 1997.
29. 伊藤 昭，下川宏明：冠攣縮と冠動脈硬化 病理と臨床 15：1037-1042, 1997.
30. 下川宏明：脈管疾患とセロトニン 東海血栓症セミナー報告集 40-44, 1997.

## 1998年

31. 田川博章，下川宏明：NOと狭心症 循環科学 18：170-173, 1998.
32. 安藤真一，下川宏明：高齢者外来患者への長期使用と留意点 スズケンメディカル 87：29-32, 1998.
33. 下川宏明：脂質低下療法による血管内皮細胞の保護 Medical View Points 1998;19：1-2, 1998.
34. 廣岡義隆，下川宏明：心血管リモデリングのもたらす機能障害 Medical Digest 47：16-20, 1998.
35. 廣岡義隆，下川宏明：高血圧と内皮細胞機能異常 血圧 5：381-385, 1998.
36. 尾山純一，下川宏明，竹下 彰：NOと冠動脈疾患 Cardiologist 3：363-366, 1998.
37. 福本義弘，下川宏明：冠拡張薬 循環器科 44：217-227, 1998.
38. 的場哲哉，下川宏明：NOとEDHF 循環器科 44：293-299, 1998.
39. 尾山純一，下川宏明：心不全とサイトカイン 循環器科 44：506-510, 1998.
40. 神田橋忠，下川宏明：エルゴノビン誘発冠攣縮とその分子機構 血管と内皮 8：589-596, 1998.

## 1999年

41. 高村義明，下川宏明，竹下 彰：Shear stressによる内皮依存性拡張反応における内皮由来過分極因子（EDHF）とKチャンネルの重要性 Therapeutic Research 20：874-879, 1999.
42. 尾山純一，下川宏明：心脈管機能と一酸化窒素（NO） 集中治療 11：447-452, 1999.
43. 盛重邦雄，下川宏明，竹下 彰：冠動脈攣縮とNO Animus 14：15-19, 1999.



44. 下川宏明：急性冠症候群をめぐって —冠攣縮— *Medical View Points* 20 : 4, 1999.
45. 下川宏明, 川島成乃亮：血管壁における NO の動態 —内皮型 NO 合成酵素と誘導型 NO 合成酵素— *Medical Tribune* 32 : 34-36, 1999.
46. 下川宏明：血管外膜の機能 オーバービュー 血管と内皮 9 : 5-8, 1999.
47. 宮田健二, 下川宏明：動脈硬化の成因における外膜の炎症の役割 血管と内皮 9 : 44-48, 1999.
48. 下川宏明：冠動脈の内皮機能を知るのは何故重要か 心臓 31 : 115-116, 1999.
49. 神田橋 忠, 下川宏明, 竹下 彰：冠動脈攣縮の分子機序 —低分子量 G タンパク Rho とその effector Rho-kinase の関与— 血管 22 : 133-139, 1999.
50. 平川洋次, 下川宏明：冠攣縮性狭心症：病態と長期予後からみた治療法の選択 *Pharma Medica* 17 : 73-77, 1999.
51. 宮田健二, 下川宏明：血管外膜と血管病変の形成 *BIO Clinica* 14 : 1273-1276, 1999.

## 2000 年

52. 輿語健二, 下川宏明：NOS アイソフォームの異なる役割 血管と内皮 10 : 49-55, 2000.
53. 靱井英利, 下川宏明：急性冠症候群—新しい情報—接着因子 *Progress in Medicine* 20 : 71-74, 2000.
54. 下川宏明, 久米典昭, 吉栖正生, 森下竜一：内皮機能 血管と内皮 10 : 65-75, 2000.
55. 大原郁一, 下川宏明：不整脈の心電図の読み方 臨床と研究 77 : 237-244, 2000.
56. 伊藤 昭, 下川宏明：虚血性心疾患 - 薬物療法および観血的治療の適応と実際 腎と透析 48 : 337-340, 2000.
57. 神田橋 忠, 下川宏明：血管攣縮とカルシウム *Clinical Calcium* 10 : 312-318, 2000.
58. 盛重邦雄, 下川宏明：動脈硬化における Rho/Rho キナーゼの役割 細胞工学 19 : 1147-1153, 2000.
59. 下川宏明, Thomas F Lüscher：内皮・平滑筋の機能障害と循環器疾患 *Circulation Insights* 7 : 1-7, 2000.
60. 下川宏明：Nitroglycerin SAVES angina *Medical Practice* 17 : 1583, 2000.
61. 下川宏明：冠動脈疾患と血管内皮機能 *Medical Practice* 17 : 1756, 2000.
62. 下川宏明：冠攣縮性狭心症にどう対処するか *Medical Practice* 17 : 1941, 2000.
63. 向井 靖, 下川宏明：新しい蛋白リン酸化阻害薬ファスジル ファスジルの今後の広がり 脳 21 4 : 481-484, 2000.
64. 伊藤 昭, 下川宏明：長期透析合併症・偶発症の病態と治療 虚血性心疾患（冠動脈硬化症）虚血性心疾患の対策・カテーテルによる治療の適応 腎と透析 553-554, 2000.

## 2001 年

65. 下川宏明：血管内皮の機能を見直す —プロスタサイクリン Re-visited— *Medical Tribune* 2001 年 2 月 11 日号
66. 榭元章浩, 廣岡良隆, 毛利正博, 下川宏明：血管機能検査 現代医療 33 : 1879-1886,

2001.

67. 盛重邦雄, 下川宏明: 酸化ストレスと動脈硬化 血压 8: 476-481, 2001.
68. 盛重邦雄, 下川宏明: Rho キナーゼ阻害による動脈硬化病変の退縮 細胞工学 20: 850-851, 2001.
69. 藤田敏郎, Thomas Hintze, 横山光宏, 下川宏明: 冠血管内皮における NO の役割とアムロジピンの抗動脈硬化作用 Nikkei Medical 7月号: 174-177, 2001.
70. 神田橋 忠, 下川宏明: 冠動脈攣縮モデルと冠動脈攣縮に至る情報伝達 循環器科 50: 296-303, 2001.
71. 下川宏明: セロトニンと冠動脈疾患 Global Outsourcing Review 3: 22-23, 2001.
72. 下川宏明: 内皮由来弛緩因子 —最近の知見— 医学と薬学 46: 923-946, 2001.
73. 平川洋次, 下川宏明: 高脂血症治療薬 日本薬理学会雑誌 118: 389-395, 2001.
74. 平川洋二, 下川宏明: カルシウム拮抗薬の抗動脈硬化作用 CLINICAL CALCIUM 11: 463-468, 2001.

## 2002年

75. 下川宏明: 血管と高血圧 —血管内皮と血管平滑筋を中心として— ヘルスケアインフォメーション 49: 1-4, 2002.
76. 神田橋忠, 下川宏明: 動物モデルからみた冠攣縮の発生機序 血管医学 3: 45-53, 2002.
77. 毛利正博, 下川宏明: 心臓微小循環 医学のあゆみ 201: 751-756, 2002.
78. 平川洋次, 下川宏明: セロトニンと冠循環・冠スパズム 呼吸と循環 50: 557-562, 2002.
79. 的場哲哉, 下川宏明: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> による血管調節機能 —内皮由来過分極因子としての H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>— 医学のあゆみ 8: 527-531, 2002.
80. 廣岡良隆, 下川宏明: 高血圧と Rho-kinase Medical Practice 19: 1523-1526, 2002.
81. 向井 靖, 下川宏明: 血管壁の生理機能 Medicina 39: 1454-1457, 2002.
82. 下川宏明: Rho-キナーゼと血管機能 Letter to Cardiologists RR(1):424, 2002.
83. 廣岡良隆, 下川宏明, 竹下 彰: 高血圧の病態における Rho-kinase の役割 循環器専門医 10: 303-308, 2002.
84. 的場哲哉, 下川宏明: 内皮由来過分極因子としての過酸化水素 血管医学 3: 678-683, 2002.
85. 下川宏明: 冠動脈攣縮および動脈硬化の分子機構における Rho-kinase の役割 循環制御 23: 388-394, 2002.
86. 上徳豊和, 下川宏明: ナノ診断・ナノ治療が開く新しい薬物治療 Drug Delivery System 17: 471-477, 2002.

## 2003年

87. 平川洋次, 下川宏明: NO と心血管病—最近の知見から 医学のあゆみ 204: 617-620, 2003.
88. 下川宏明: 動脈硬化の成因における Rho-kinase の重要性 Therapeutic Research 24: 158-164, 2003.

89. 下川宏明, 的場哲哉: 血管トーン制御 血管医学 4: 121-127, 2003.
90. 森川敬子, 下川宏明: 内皮由来過分極因子 医学のあゆみ 205: 156-157, 2003.
91. 森川敬子, 下川宏明: 新しい血管拡張因子 —内皮由来過分極因子と一酸化炭素— 内科 91: 1226, 2003.
92. 久保田 徹, 下川宏明: 心不全に伴う血行動態変化と電解質異常 臨床と研究 80: 998-1000, 2003.
93. 平川洋次, 下川宏明: 心不全治療薬: ジギタリス以外の静注薬 Medicina 40: 1406-1407, 2003.
94. 廣岡良隆, 下川宏明: 高血圧による動脈硬化度を評価する: 血管内皮機能 血圧 10: 606-609, 2003.
95. 向井 靖, 下川宏明: 心血管系における Rho-kinase の意義 ホルモンと臨床 51: 709-713, 2003.
96. 廣岡良隆, 下川宏明: 血管の形成と障害 Rho ファミリーと血圧 Heart View 7: 240-243, 2003.
97. 堀 正二, 北風政史, 代田浩之, 下川宏明: 虚血性心疾患の病態と薬物治療 Nikkei Medical 173-176, 2003.
98. 廣岡良隆, 下川宏明: 高血圧と酸化ストレス 臨床高血圧 9: 322-329, 2003.
99. 上徳豊和, 下川宏明, 竹下 彰: NK911 (doxorubicin 含有ナノミセル) を用いたバルーン傷害後再狭窄に対するナノテクノロジーの応用 循環器専門医 11: 291-296, 2003.

## 2004年

100. 伊藤 昭, 下川宏明: 重症虚血性心疾患に対する体外衝撃波治療法の開発 臨床と研究 81: 59-63, 2004.
101. 大井啓司, 下川宏明: 高レムナントリポ蛋白血症と冠動脈形成術後狭窄 循環器科 55: 65-70, 2004.
102. 永井良三, 下川宏明, 清水達也, 児玉龍彦: 循環器領域における医工連携の展望 分子心血管病 5: 1-12, 2004.
103. 上徳豊和, 下川宏明: ナノテクノロジーの心血管病への応用 分子心血管病 5: 27-32, 2004.
104. 下川宏明: 内皮機能と血管の恒常性 心臓 36: 128-139, 2004.
105. 伊藤 昭, 下川宏明: 高血圧と虚血性心疾患 治療学 38: 159-161, 2004.
106. 福本義弘, 伊藤 昭, 下川宏明: 重症虚血性心疾患に対する体外衝撃波治療法 治療 86: 2185-2188, 2004.
107. 神田橋忠, 下川宏明: 冠動脈攣縮の分子機構 —Rho キナーゼをターゲットとした冠動脈攣縮に対するあらたな治療戦略の可能性— 医学のあゆみ 210: 550-557, 2004.
108. 森川敬子, 下川宏明: 内皮由来血管作動物質と治療への応用 -EDHF- 治療学 38: 874-876, 2004.
109. 寺本民生, 下川宏明, 川嶋成之亮, 佐久間一郎: 血管内皮障害と心血管病 治療学 38: 917-928, 2004.

110. 武市早苗, 下川宏明, 中嶋克行: ポックリ病, その原因はレムナントによる冠攣縮 医学のあゆみ 210: 779-780, 2004.
111. 福本義弘, 下川宏明: スタチンの pleiotropic effect の意義 Heart Views, 8: 911-916, 2004.
112. 上徳豊和, 下川宏明: ドラッグデリバリーシステムとナノロボット Bio ベンチャー 4: 80-82, 2004.
113. 伊藤 昭, 下川宏明: 内科診療最前線 —この1年の動向を踏まえて— 虚血性心疾患 内科 94: 1008-1013, 2004.
114. 市来俊弘, 下川宏明: アンジオテンシン II と一酸化窒素の相互作用 HT Scope 3: 10, 2004.
115. 上徳豊和, 下川宏明: ナノ医療の臨床への応用 バイオマテリアル 22: 422-427, 2004.
116. 下川宏明: 次世代低侵襲性医療の開発 福岡医学雑誌 95: 265-268, 2004.
117. 伊藤浩司, 廣岡良隆, 下川宏明, 竹下 彰: 延髄孤束核における循環調節に及ぼす Rho/Rho-kinase 系の役割 循環制御 25: 28-36, 2004.

## 2005年

118. 廣岡良隆, 下川宏明: 交感神経抑制薬の展望 日本臨床 63: 565-572, 2005.
119. 下川宏明, 川名正敏: 日本人の狭心症治療最前線—主にスパズムを再考する— 日経メディカル 134-137, 2005.
120. 下川宏明: 重症虚血性心臓病に対する体外衝撃波を用いた非侵襲性治療 福岡県臨床外科医学会会誌 29: 22-23, 2005.
121. 森川敬子, 下川宏明: EDHF 循環器専門医 13: 3-7, 2005.
122. 下川宏明: Rho-kinase as a novel therapeutic target for the treatment of cardiovascular disease 福岡医学雑誌 96: 23, 2005.
123. 成重隆博, 下川宏明: 高齢者に特有な症状・症候別の救急処置不整脈・動悸 臨床と研究 82: 601-608, 2005.
124. 松本昌泰, 貝渕弘三, 下川宏明, 鈴木善男, 北川一夫: 脳虚血障害における Rho キナーゼの役割 —血管系を中心として— Mainichi Medical Journal 1: 107-110, 2005.
125. 下川宏明: 循環器領域における次世代低侵襲性医療の開発 福岡医学雑誌 96: 278-280, 2005.
126. 熊谷浩司, 若山裕司, 福田浩二, 菅井義尚, 下川宏明: 左房中隔起源の心房頻拍における両心房間の心房中隔伝導特性 心臓 37: 75-80, 2005.
127. 上徳豊和, 下川宏明: 体外衝撃波治療による血管新生 治療学 39: 747-748, 2005.
128. 樋詰貴登士, 下川宏明: 動脈硬化における Rho-kinase の関与 循環器科 58: 308-314, 2005.
129. 松本昌泰, 貝渕弘三, 下川宏明, 鈴木善男, 北川一夫: 脳虚血障害における Rho キナーゼの役割 —炎症性反応— Mainichi Medical Journal 1: 311-314, 2005.
130. 毛利正博, 下川宏明: 心疾患と性差医療 臨床と研究 82: 1271-1274, 2005.
131. 森川敬子, 下川宏明: 内皮由来弛緩因子と生体適応 適応医学 9: 37-42, 2005.
132. 上徳豊和, 下川宏明: 先駆的医工学と循環器「衝撃波」 循環器科 58: 594-599, 2005.

133. Thomas F Lüscher, 下川宏明, 土肥靖明：ニフェジピンの血管内皮機能改善作用と抗動脈硬化作用のインパクト *Medical Tribune* 38(49) : 28-31, 2005.

## 2006年

134. 森川敬子, 下川宏明：NO/ 活性酸素による血管シグナル伝達機構 *細胞工学* 25 : 166-169, 2006.
135. 田原俊介, 下川宏明：血管平滑筋機能と病態 —Rho キナーゼの関与— *循環器科* 59 : 226-232, 2006.
136. 下川宏明：虚血性心疾患の治療 —最近の進歩— *宮城県医師会報* 724 : 320-327, 2006.
137. 下川宏明：日本の臨床医にとって現実味を持って身近に受け止められる MEGA study の結果 *Medical Tribune* 39(11) : 46, 2006.
138. 下川宏明, 藤田敏郎：テルミサルタンは NO や EDHF の産生を増加させ、血管内皮機能を改善し、腎不全・心不全などの発症・進展を抑制する可能性が考えられる *Medical Tribune* 39(8) : 24, 2006.
139. 下川宏明：産業医として必要な心臓病の知識 *仙台市医師会* 505 : 6-9, 2006.
140. 下川宏明：美しい宮城県の四季 *宮城県医師会報* 726 : 518, 2006.
141. 下川宏明：ACE 阻害薬の使い方 *心臓* 38 : 764-765, 2006.
142. 下川宏明：肺高血圧症を考える（巻頭言） *呼吸と循環* 54 : 913, 2006.
143. 下川宏明：日本発の EBM について（巻頭言） *心臓* 38 : 767, 2006.
144. 高木 文, 下川宏明：内皮由来過分極因子と内皮機能障害 *日本臨床* 64 : 240-243, 2006.
145. 田原俊介, 下川宏明：循環器疾患と Rho キナーゼ *循環制御* 27 : 121-129, 2006.
146. 下川宏明：重症虚血性心臓病に対する非侵襲性体外衝撃波療法 *Farma Chugai* 3 : 16-18, 2006.
147. 柴 信行, 下川宏明：心不全における  $\beta$  遮断薬の使い方 *Medicina* 43 : 1517-1519, 2006.
148. 廣岡良隆, 伊藤浩司, 岸 拓弥, 下川宏明, 竹下 彰：交感神経系を介する血圧調節機序に関する脳幹部 Rho/Rho-kinase 系の役割：特に高血圧への関与について *研究助成業績報告集* 13 : 68-79, 2006.
149. 樋詰貴登士, 下川宏明：心臓神経症 *Medicina* 43 : 83-85, 2006.
150. 下川宏明：DES 時代の虚血性心臓病に対する薬物療法の重要性を見直す（巻頭言） *Medical View Point* 27 : 1, 2006.
151. 佐藤公雄, 加賀谷 豊, 下川宏明：慢性低酸素による肺血管リモデリングのメカニズム *血管医学* 7 : 27-36, 2006.
152. 伊藤健太, 下川宏明：低出力体外衝撃波を用いて非侵襲的に虚血性心臓病を治療 *Rhythm of the Heart* 4 : 2-3, 2006.
153. 伊藤健太, 下川宏明：冠動脈疾患に対する非侵襲性体外衝撃波治療 *Medical View Point* 27 : 2, 2006.
154. 福本義弘, 下川宏明：高脂血症治療薬 *臨床と研究* 83 : 1121-1126, 2006.
155. 河盛隆三, 伊藤 裕, 木村健二郎, 下川宏明：糖尿病治療は動脈硬化発症抑制をめざす

Pharma Medica 24 : 78-83, 2006.

156. 下川宏明 : 狭心症の標準的診療について 仙台市医師会報 507 : 8-13, 2006.
157. 下川宏明 : 低出力体外衝撃波による非侵襲性血管新生療法 Medical Tribune 11月23日号 : 114-115, 2006.
158. 下川宏明 : 脳・心血管領域におけるニフェジピンのエビデンス —ACTION study— Drugs 66 (Special issue 1) : 10-12, 2006.
159. 縄田 淳, 出町 順, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 佐久間聖仁, 福本義弘, 下川宏明 : 肺動脈性肺高血圧症におけるPGI<sub>2</sub>投与の中止・減量の検討 Therapeutic Research 27 : 1937-1939, 2006.

#### 2007年

160. 安田 聡, 下川宏明 : 虚血性心臓病診療の現状と展望 臨床と研究 84 : 1-6, 2007.
161. 安田 聡, 下川宏明 : 海外文献紹介 Angiology Frontier 6 : 72-77, 2007.
162. 安田 聡, 下川宏明 : 急性冠症候群患者の死亡・心筋梗塞リスクは予想できる? Mainichi Medical Journal 3, 2007.
163. 下川宏明 : 心血管病に対する先端医療の開発 東北医学雑誌 118 : 129-131, 2007
164. 田原俊介, 下川宏明 : 知っておきたい血管医学用語 Rho-kinase Vascular Medicine 3 : 364-367, 2007
165. 田原俊介, 下川宏明 : Rho キナーゼ研究の進展と阻害剤の将来展望 薬学雑誌 127 : 501-514, 2007.
166. 下川宏明 : セロトニンと虚血性心疾患 Angiology Frontier 6 : 81-86, 2007.
167. 下川宏明 : 狭心症の標準的診療について 八女筑後医報 320 : 3-8, 2007.
168. 伊藤健太, 下川宏明 : 体外衝撃波療法 循環器科 61 : 372-377, 2007.
169. 伊藤健太, 下川宏明 : 重症虚血性心臓病 循環器科 62 : 19-24, 2007.
170. 筒井正人, 下川宏明, 守下 敢, 中田 靖, 佐羽内 研, 中島康秀, 柳原延章 : NO 合成酵素完全欠損マウスの開発 YAKUGAKU ZASSHI 127 : 1347-1355, 2007.
171. 下川宏明 : 米国心臓協会 (AHA) 学会賞を受賞して 東北医学雑 119 : 52-55, 2007.
172. 伊藤健太, 下川宏明 : 虚血性心疾患に対する体外衝撃波治療 Current Therapy 25 : 78, 2007.
173. 一瀬あずさ, 高橋 圭, 加賀谷 豊, 下川宏明, 高橋昭喜 : CT, MRI 検査 日本臨床 65 (Suppl 4) : 406-411, 2007.
174. 下川宏明 : 血管年齢を若く保つ 今日の健康 8 : 108-114, 2007.
175. 福本義弘, 下川宏明 : 高脂血症治療薬の副作用 日本臨床 65 (増刊号8) : 165-172, 2007.
176. 安田 聡, 下川宏明 : カルシウム拮抗薬によるアテローム血栓症の予防 循環器 62 : 344-347, 2007.
177. 下川宏明, 赤坂隆史, 平山篤志, Robert P Giugliano : 動脈硬化性疾患のマネジメント : 脂質代謝異常におけるコレステロール吸収阻害の臨床的意義 Medical Tribune 40 : 76-78, 2007.

178. 藤田敏郎, 代田浩之, 吉村道博, 下川宏明, 水野杏一: RAA 系の将来展望 一循環器専門医からの期待— Pharma Medica 25 : 47-51, 2007.
179. 高木 文, 下川宏明: 内皮由来過分極反応は内皮 NO 合成酵素系に依存する 医学のあゆみ 223 : 1155-1158, 2007.
180. 白土邦男, 柴 信行, 下川宏明: CHART 研究 日本臨床 65 : 74-78, 2007.
181. 加賀谷 豊, 浅海泰栄, 多田博子, 下川宏明: エリスロポイエチンの造血以外の作用 一心血管保護作用— 臨床透析 24 : 57-62, 2007.
182. 加賀谷 豊, 柴 信行, 下川宏明: 心不全における貧血とエリスロポエチンの役割: 心腎貧血連関の視点から 循環器専門医 15 : 223-229, 2007.
183. 加賀谷 豊, 下川宏明: 心筋虚血・圧負荷肥大心におけるエリスロポエチンの保護的役割 医学のあゆみ 222 : 952-953, 2007.
184. 加賀谷 豊, 柴 信行, 下川宏明: 心腎貧血連関とエリスロポエチン ICU と CCU 119 : 82-86, 2007.
185. 下川宏明, 伊藤貞嘉, 永井良三, 内山真一郎, 門脇 孝: 脳心腎連関 Pharma Medica 25 : 139-144, 2007.

## 2008 年

186. 高橋 潤, 下川宏明: テーラーメイド治療を目指した治療薬の選択と使用法ガイドライン Update—狭心症— Medical Practice 25 : 1517-1525, 2008.
187. 高橋 潤, 下川宏明: 内科診療ガイドライン活用法 虚血性心疾患の薬物療法 内科 102 : 1115-1122, 2008.
188. 柴 信行, 下川宏明: 慢性心不全からの急性増悪を防ぐ Heart View 12 : 83-88, 2008.
189. 柴 信行, 下川宏明: 慢性心不全からの急性増悪を防ぐ Heart View 12 : 207-212, 2008.
190. 柴 信行, 河野春香, 下川宏明: 虚血性心疾患の診療の現状と進歩  $\beta$  遮断薬の使い方 診断と治療 96 : 114-118, 2008.
191. 安田 聡, 下川宏明: 虚血性心疾患と自律神経 循環器科 63 : 16-19, 2008.
192. 下川宏明: 心臓リハビリテーションの有用性を考える 一血管生物学の立場から— (特別講演要旨) 心臓リハビリテーション 13 : 13-17, 2008.
193. 下川宏明, Ernesto L Schiffrin, 野出孝一, 池田宇一: RA 系と血管機能障害の最新知見と高血圧治療における意義 Medical Tribune 41 : 14-15, 2008.
194. 多田智洋, 下川宏明: 冠動脈硬化症の検査と評価 総合臨床 57 : 1964-1968, 2008.
195. 福本義弘, 下川宏明: 各疾患における脂質異常症の取り扱い 冠動脈疾患 臨床と研究 85 : 1124-1128, 2008.
196. 下川宏明, 土肥靖明, Noll G: 日本人の冠動脈疾患の特徴と Ca 拮抗薬ニフェジピンによる治療意義 Medical Tribune 41 : 58-59, 2008.
197. 田原俊介, 下川宏明: 冠動脈攣縮の分子機序 血管医学 9 : 263-268, 2008.
198. 下川宏明: はじめに 医学のあゆみ 226 : 105, 2008.
199. 加賀谷 豊, 柴 信行, 下川宏明: 心腎連関と貧血・エリスロポエチン 循環器専門医 6 :

- 273-279, 2008.
200. 加賀谷 豊, 下川宏明: 虚血性心疾患・心不全に対するエリスロポエチン療法 腎臓 31 : 128-133, 2008.
201. 加賀谷 豊, 下川宏明: 宮城県における急性心筋梗塞症の変遷—宮城県心筋梗塞対策協議会データベースから— 冠疾患誌 14 : 126-129, 2008.
202. 加賀谷 豊, 下川宏明: 内因性エリスロポイエチン・エリスロポイエチン受容体系の心血管保護作用 医学のあゆみ 226 : 1061-1064, 2008.
203. 加賀谷 豊, 浅海泰栄, 多田博子, 下川宏明: エリスロポエチンの造血以外の作用: 心筋の保護作用 臨床透析 24 : 2457-2462, 2008.
204. 伊藤健太, 下川宏明: 低出力体外衝撃波を用いた血管新生療法 *Vascular Medicine* 4 : 189-191, 2008.
205. 伊藤健太, 下川宏明: 衝撃波による狭心症治療 日本臨床 66 : 2019-2026, 2008.
206. 安田 聡, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症の展望 臨床医のための循環器診療 9 : 43-46, 2008.
207. 佐藤公雄, 加賀谷 豊, 下川宏明: エリスロポイエチンによる肺血管障害の修復 *Vascular Medicine* 4 : 372-379, 2008.
208. 田原俊介, 下川宏明: 心臓血管系疾患に対する ROCK 阻害薬の研究と臨床応用 医学のあゆみ 227 : 249-252, 2008.
209. 福本義弘, 下川宏明: Rho キナーゼ経路の役割 日本臨床 66 : 2091-2096, 2008.
210. 下川宏明, 湊口信也, 浦田秀則, 鈴木宏昌, 新田 裕, 有岡一郎: 日本人の狭心症最前線 日本医事新報 4414 : C1-C8, 2008.
211. 及川美奈子, 下川宏明: 正常と異常で理解する心臓 MRI 画像 ハートナーシング 21 : 1256-1262, 2008.
212. 福井重文, 福本義弘, 鈴木 潤, 佐治賢哉, 田原俊介, 杉村宏一郎, 縄田 淳, 加賀谷 豊, 下川宏明: 左室拡張不全の病態における Rho キナーゼ経路の重要性—ダール食塩感受性高血圧ラットにおける検討— 東北医誌 120 : 109-113, 2008.
213. 福井重文, 福本義弘, 鈴木 潤, 佐地賢哉, 田原俊介, 杉村宏一郎, 縄田 淳, 加賀谷 豊, 下川宏明: 左室拡張不全の病態における Rho キナーゼ経路の重要性 血管 31 : 105-110, 2008.
214. 藤田敏郎, 代田浩之, 吉村道博, 下川宏明, 水野杏一: RAA 系の将来展望—循環器専門医からの期待— *Pharma Medica* 25 : 47-51, 2008.
215. 安田 聡, 下川宏明: カルシウム拮抗薬によるアテローム血栓症の予防 循環器科 62 : 344-347, 2008.

## 2009年

216. 下川宏明: 循環器疾患の予防と体に負担の少ない治療法 *KAO HEALTH CARE REPORT* 23 : 4-5, 2009.
217. 下川宏明, 小田倉弘典, 横井宏佳, 末田章三, 高木祐介: 虚血性心疾患: 診断と治療の進歩 日本内科学会雑誌 98 : 127-143, 2009.
218. 下川宏明, 小川久雄: 「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン」をどう捉えるか —日本発のガイドラインを世界へ— 日本医事新報 4430 : C1-C5, 2009.



219. 安田 聡, 下川宏明: 冠攣縮と血管機能 臨床医のための循環器診療 10 : 18-20, 2009.
220. 柴 信行, 後岡広太郎, 高橋瑞穂, 下川宏明: CHART 研究 総合診療 58 : 693-696, 2009.
221. 高木祐介, 下川宏明: 狭心症—疾患の理解— Clinical Study 30 : 389-396, 2009.
222. 福本義弘, 下川宏明: 夏期特集 脂質異常症—動脈硬化症の治療標的— Medicament News 2009年7月15日号 : 9-11, 2009.
223. 福田浩二, 下川宏明: QRS 波の見かた 臨床研修プラクティス 6 : 30-38, 2009.
224. 高橋 潤, 下川宏明: 狭心症の薬物治療 Clinic Magazine 476 : 22-26, 2009.
225. 下川宏明: わが国の循環器診療の現状と展望 —産業医・実地医家に役立つ虚血性心臓病の診療— 宮城県医師会報 762 : 498-503, 2009.
226. 安田 聡, 下川宏明: 魚油サプリメントは心臓関連死の減少に関連 MMJ 6 : 344-345, 2009.
227. 安田 聡, 下川宏明: 英国人に適した QRISK スコアによる心血管リスク予測 MMJ 12 : 754-755, 2009.
228. 安田 聡, 小川久雄, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症診療の現状と問題点 循環器専門医 17 : 43-48, 2009.
229. 安田 聡, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症の定義・診断・治療 日本医事新報 4449 : 77-78, 2009.
230. 佐羽内研, 筒井正人, 酒井昭典, 下川宏明, 柳原信行, 中村利孝: 一酸化窒素合成酵素と骨代謝 CLINICAL CACIUM 19 : 1133-1141, 2009.
231. 田中真一, 下川宏明: Rho/Rho-kinase Heart View 13 : 92-98, 2009.
232. 田中真一, 下川宏明: Rho/Rho キナーゼ系 日本臨床 67 : 325-329, 2009.
233. 大橋潤子, 下川宏明: 血管内皮機能障害 日本臨床 67 : 525-528, 2009.
234. 柴 信行, 下川宏明: 拡張不全の疫学—わが国と海外では同じか— 医学のあゆみ 231 : 818-822, 2009
235. 佐羽内 研, 筒井正人, 酒井昭典, 中村利孝, 下川宏明, 柳原延章: 一酸化窒素合成酵素システムと骨代謝 整形・災害外科 52 : 1252-1253, 2009.

## 2010年

236. 下川宏明: EDRFs (ことばのカルテ) Medical Tribune 43 : 58, 2010.
237. 下川宏明: 血管病への Rho-kinase の関与 Vascular Medicine 6 : 83-90, 2010.
238. 下川宏明: Microvascular angina をどう診断するか 心臓 42 : 420-422, 2010.
239. 柴 信行, 下川宏明: 慢性心不全の疫学データ 救急・集中治療 22 : 7-13, 2010.
240. 柴 信行, 下川宏明: RAS 抑制薬と MetS・CKD Heart View 14 : 349-352, 2010.
241. 柴 信行, 下川宏明: 心不全の貧血とエリスロポイエチン 循環器内科 67 : 343-350, 2010.
242. 大橋潤子, 下川宏明: 新しい血管弛緩機構 日本臨床 68 : 631-635, 2010.
243. 安田 聡, 下川宏明: スパズム 呼吸と循環 58 : 299-305, 2010.

244. 伊藤愛剛, 伊藤健太, 下川宏明:低出力体外衝撃波を用いた血管新生 Angiology Frontier 9: 178-183, 2010.
245. 安田 聡, 下川宏明:冠攣縮研究会における最新知見 心臓 42: 829-833, 2010.
246. 福本義弘, 下川宏明: Rho-kinase 阻害薬 循環器内科 67: 518-524, 2010.
247. 高木祐介, 安田 聡, 下川宏明:冠攣縮性狭心症の成因と予後 —冠攣縮研究会多施設共同研究の結果から— MEDICO 41: 333-336, 2010.
248. 伊藤健太, 下川宏明:体外衝撃波を用いた非侵襲性血管新生療法 日本内科学会雑誌 99: 2846-2852, 2010.
249. 安田 聡, 下川宏明:微小血管狭心症 Medicina 47: 1645-1647, 2010.
250. 田中真一, 下川宏明: Rho キナーゼシグナルのトランスレーショナルリサーチ 細胞 42: 539-543, 2010.
251. 高橋 潤, 下川宏明:狭心症 Medical Practice 27: 9-16, 2010.

## 2011年

252. 安田 聡, 下川宏明:冠攣縮性狭心症の発症機序 呼吸と循環 59: 15-20, 2011.
253. 高木祐介, 安田 聡, 小川久雄, 下川宏明:最近の動向—冠攣縮研究会よりの報告 冠疾患誌 17: 30-35, 2011.
254. 安田 聡, 高木祐介, 小川久雄, 下川宏明:冠攣縮と院外院外心停止:冠攣縮研究会レジストリ解析結果より 日本冠疾患学会誌 17: 43-47, 2011.
255. 安田 聡, 下川宏明:不安定狭心症における初期対応:職場で心臓発作を疑ったら 宮城県医師会報 782: 150-155, 2011.
256. 下川宏明:狭心症治療の進歩 —特に重症狭心症に対する低出力体外衝撃波治療について— 宮城県医師会報 784: 276-280, 2011.
257. 安田 聡, 下川宏明:狭心症における硝酸薬の使い方 月刊循環器 1: 12-15, 2011.
258. 下川宏明:序文(心不全パンデミックにどう対処するか) 循環器内科 70: 1-2, 2011.
259. 後岡広太郎, 柴 信行, 下川宏明:疫学:慢性心不全患者は爆発的に増加している 循環器科 70: 3-7, 2011.
260. 福本義弘, 下川宏明:心不全におけるメタボリックシンドロームの重要性 循環器内科 70: 65-70, 2011.
261. 高木祐介, 安田 聡, 小川久雄, 下川宏明:日本における冠攣縮性狭心症の現状 —冠攣縮研究会からのメッセージ— 循環器内科 70: 228-233, 2011.
262. 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: 240-246, 2011.
263. 下川宏明:心筋梗塞診療の現状と展望(巻頭言) 臨床と研究 88: 1081, 2011.
264. 伊藤健太, 福本義弘, 下川宏明:低出力体外衝撃波治療 臨床と研究 88: 1149-1153, 2011.
265. 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 臨床と研究 88: 1158-1162, 2011.

266. 安田 聡, 下川宏明: 虚血心筋の力学的特徴 日本臨床 69(増刊号):131-137, 2011.
267. 下川宏明: 重症虚血性心臓病に対する低出力体外衝撃波治療 Schneller 80:3-7, 2011.
268. 下川宏明: 内皮由来過分極因子(EDHF)の意義 麻酔 60:S1-S7, 2011.
269. 下川宏明: 医学論文の書き方 —Circulation Journal 編集長からのアドバイス— 心臓 43:1414-1416, 2011.
270. 福本義弘, 下川宏明: 肺動脈性肺高血圧症の治療 Circulation Up-to-Date 6:690-698, 2011.

## 2012年

271. 宮下光令, 柴 信行, 下川宏明: 末期心不全の緩和ケアを考える Heart2:501-511, 2012.
272. 下川宏明, 福本義弘: 東日本大震災を経験して —東北大学からの報告— 学士鍋(九州大学医学部同窓会誌) 162:10-14, 2012.
273. 柴 信行, 下川宏明: 脳・心・腎連関を断つ降圧薬療法: 心不全 MEDICINAL 2:44-53, 2012.
274. 福本義弘, 下川宏明: 心血管疾患における高血圧症の意義 細胞 44:2-3, 2012.
275. 福本義弘, 下川宏明: 肺高血圧治療における Rho キナーゼ阻害薬への期待 Heart View 16:306-310, 2012.
276. 伊藤健太, 下川宏明: 衝撃波療法 —心臓局所のリハビリテーション— Medical Practice 29:294-296, 2012.
277. 下川宏明: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> が制御する血管弛緩反応 日本薬理学会雑誌 139:229, 2012.
278. 後岡広太郎, 下川宏明: 心不全 Clinical Study 33:33-40, 2012.
279. 伊藤健太, 下川宏明: 衝撃波治療とはなにか Heart View 16:482-487, 2012.
280. 杉村宏一郎, 下川宏明: 肺血栓塞栓症の診断はいかに行うか, 心エコー・ドプラ法はどのような役割を果たすか 心エコー 13:492-499, 2012.
281. 安田 聡, 福本義弘, 下川宏明: 後方支援の大学病院としての取り組み 循環器専門医 20:45-48, 2012.
282. 下川宏明: 肺高血圧診療の進歩をみる 特集にあたって Vascular Medicine 8:1-2, 2012.
283. 下川宏明: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> が制御する血管弛緩反応 日本薬理学雑誌 139:229, 2012.
284. 下川宏明: 企画にあたって(特集:災害時における循環器診療—どう立ち向かうか—) Heart View 16:662-663, 2012.
285. 青木竜男, 福本義弘, 下川宏明: 震災はどのようなストレスをもたらすか Heart View 16:664-669, 2012.
286. 後岡広太郎, 三浦正暢, 柴 信行, 高田剛史, 宮田 敏, 高橋 潤, 福本義弘, 坂田泰彦, 下川宏明: CHART-2 研究—日本人の心血管病診療エビデンス構築のための10219例の前向き登録観察研究— 日本内科学会誌 101:1715-1719, 2012.
287. 下川宏明: 大震災と循環器・呼吸器疾患(序文) 呼吸と循環 60:895, 2012.
288. 下川宏明: 東日本大震災を経験して 生体医工学 50:308, 2012.

289. 下川宏明, 神戸茂雄: 内皮由来過分極因子の医学的意義 血栓と循環 20: 77-81, 2012.
290. 高木祐介, 安田 聡, 高橋 潤, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症の臨床的特徴と予後 東北医誌 124: 132-134, 2012.
291. 下川宏明: 日本医師会医学賞を受賞して 宮城県医師会報 803: 1077-1079, 2012.

## 2013年

292. 川名暁子, 高橋 潤, 下川宏明: 虚血性心疾患における性差 CLINICIAN 13: 42-47, 2013.
293. 下川宏明: 日本人の虚血性心疾患に関する基礎的・臨床的研究 日本医師会雑誌 141: 2237-2242, 2013. (日本医師会医学賞受賞記念総説)
294. 下川宏明, 高橋 潤, 羽尾清貴: 急性冠症候群の疫学 日本医師会雑誌 141: 2626-2630, 2013.
295. 後岡広太郎, 福本義弘, 杉村宏一郎, 三浦 裕, 青木竜男, 建部俊介, 三浦正暢, 山本沙織, 佐藤公雄, 下川宏明, 秋山正年, 川本俊輔, 斎木佳克, 秋場美紀: 当院における成人重症心不全診療の変遷と予後 呼吸と循環 61: S11-12, 2013.
296. 秋山正年, 本吉直孝, 川本俊輔, 斎木佳克, 秋場美紀, 草刈亜紀子, 清水裕也, 中畑仁志, 松浦 健, 山家智之, 下川宏明: 植込み型補助人工心臓保険償還1年後の実績と今後の課題 呼吸と循環 61: S16-18, 2013.
297. 佐藤公雄, 下川宏明: エリスロポエチンの血管内皮保護作用と血管恒常性維持機構 BIO Clinica 28: 448-452, 2013.
298. 坂田泰彦, 後岡広太郎, 下川宏明: 慢性心不全登録研究 (CHART-2 研究) から学ぶ 医学のあゆみ 244: 1271-1276, 2013.
299. 伊藤健太, 下川宏明: 重症虚血性心疾患と低出力体外衝撃波治療 Mebio 30: 76-82, 2013.
300. 伊藤健太, 下川宏明: 血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療 呼吸と循環 61: 279-284, 2013.
301. 若山裕司, 下川宏明: 心サルコイドーシスの画像診断 循環器内科 73: 412-418, 2013.
302. 圓谷隆治, 下川宏明: n-3 系多価不飽和脂肪酸と心血管病 Vascular Medicine 9: 95-97, 2013.
303. 福本義弘, 下川宏明: 心不全研究の進歩 循環器専門医 21: 113-118, 2013.
304. 白戸 崇, 下川宏明: 安定狭心症 医学と薬学 69: 743-750, 2013.
305. 羽尾清貴, 安田 聡, 下川宏明: 急性冠症候群—概念と疫学— レジデント 6: 6-15, 2013.
306. 福本義弘, 下川宏明: 東日本大震災と循環器疾患 日本医事新報 4649: 48-53, 2013.
307. 高橋 潤, 小川久雄, 下川宏明: 冠攣縮の現況: 冠攣縮研究会からの報告 LISA 20: 738-741, 2013.
308. 下川宏明: 日本医師会医学賞を受賞して 東北医誌 125: 151-154, 2013.
309. 下川宏明: 目に見えないものの大切さ 宮城県医師会報 811: 573-574, 2013.
310. 下川宏明: 災害と循環器疾患 心臓 45: 1191-1196, 2013.
311. 下川宏明: エリスロポイエチン受容体の心血管保護効果 生体の科学 64: 476-477, 2013.

312. 下川宏明：ステント留置と冠動脈攣縮 心臓 45：935-939, 2013.
313. 高田剛史, 坂田泰彦, 下川宏明：貧血と心不全 —CHART 研究— 循環器内科 74：467-472, 2013.
314. 佐藤公雄, 下川宏明：Rho-kinase 阻害薬 循環器内科 74：607-614, 2013.
315. 佐藤公雄, 下川宏明：酸化ストレスによる血管内皮機能異常 医学のあゆみ 247：885-889, 2013.
316. 伊藤健太, 下川宏明：心原性脳塞栓の衝撃波療法について CLINICIAN 623：18-19, 2013.
317. 下川宏明：東北大学 学士鍋（九大医学部同窓会誌） 169：20-23, 2013.

## 2014年

318. 高橋 潤, 下川宏明：虚血性心疾患臨床研究における最近の知見 日本医師会雑 142：CV14-CV16, 2014.
319. 佐藤公雄, 下川宏明：Rho キナーゼ阻害薬 Mebio 31：80-88, 2014.
320. 坂田泰彦, 下川宏明：わが国における心不全の疫学 —どのような患者がどのくらい外来を訪れるか— Medical Practice 31：377-382, 2014.
321. 坂田泰彦, 下川宏明：臨床医学の展望 2014 循環器病学 日本医事新報 4686：28-34, 2014.
322. 坂田泰彦, 下川宏明：心不全の実態と未来予想図 内科 113：419-424, 2014.
323. 下川宏明：東日本大震災と循環器疾患 日本内科学会雑誌 103：545-550, 2014.
324. 伊藤健太, 下川宏明：低出力体外衝撃波治療 Medicina 51：713-716, 2014.
325. 三浦正暢, 坂田泰彦, 下川宏明：急性心不全入院中の BUN 変化と退院後予後に関する検討 循環器専門医 22：39-43, 2014.
326. 松本泰治, 下川宏明：運動療法の pleiotropic effect：分子生物学的機序 Heart View 18：499-502, 2014.
327. 坂田泰彦, 下川宏明：災害と心不全 心臓 46：550-555, 2014.
328. 高橋 潤, 下川宏明：大災害と心血管病 Medicina 51：1159-1163, 2014.
329. 筒井正人, 下川宏明, 尾辻 豊, 柳原延章：NO 合成酵素完全欠損マウスから得られた教訓—心血管病の成因における NO 合成酵素の意義— 日本薬理学会雑誌 143：226-231, 2014.
330. 神戸茂雄, 下川宏明：一酸化窒素と内皮由来過分極因子 日本臨床（最新臨床脳卒中学）72 (Suppl 5)：198-202, 2014.
331. 二瓶太郎, 高橋 潤, 下川宏明：東日本大震災後の精神的ストレスによる冠攣縮性狭心症活動度の変化：末梢血白血球 Rho キナーゼ活性に基づく検討 The Lipid 25：109-114, 2014.
332. 下川宏明：目に見えないものの大切さ JECCS ニュースレター 14：2, 2014.
333. 伊藤健太, 芹澤 玄, 河村圭一郎, 後藤 均, 館 正弘, 下川宏明：低出力体外衝撃波治療 日本下肢救済・足病学会誌 6：132-136, 2014.
334. 高橋 潤, 下川宏明：冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン（2013年改訂版）ハートナーシング 27：100-105, 2014.

335. 坂田泰彦, 下川宏明: ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン (2013 年改訂版) ハートナーシング 27 : 106-110, 2014.
336. 下川宏明: 狭心症に対する低出力体外衝撃波治療 宮城の医療と健康 2014-2015 (河北新報社) 12-14, 2014.
337. 下川宏明: 長寿のための心血管病の知識 宮城の医療と健康 2014-2015 (河北新報社) 41-43, 2014.
338. 戴 哲皓, 福本義弘, 建部俊介, 杉村宏一郎, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 山本沙織, 矢尾板信裕, 佐藤公雄, 下川宏明: 肺動脈リモデリングは肺高血圧症発症前から出現する: 光干渉断層法を用いた検討 東北医誌 126 : 100-101, 2014.
339. 建部俊介, 福本義弘, 下川宏明: 成人先天性心疾患診療は循環器内科の新たな挑戦分野である 循環器専門医 22 : 187-192, 2014.

## 2015 年

340. 坂田泰彦, 下川宏明: 心不全患者の治療と予後に違いはあるか? Heart View 19 : 178-184, 2015.
341. 坂田泰彦, 下川宏明: 慢性心不全コホート 循環器内科 77 : 4-8, 2015.
342. 松本泰治, 下川宏明: たこつぼ心筋症 医学のあゆみ 252 : 1082-1083, 2015.
343. 下川宏明: 我が国における性差医療の変遷と展望 日本臨床 73 : 547-550, 2015.
344. 松本泰治, 下川宏明: 心臓リハビリの予後改善効果の分子機序 日本冠疾患学会雑誌 21 : 53-57, 2015.
345. 高橋 潤, 坂田泰彦, 松本泰治, 下川宏明: 心臓病学研究の進歩 循環器専門医 23 : 91-96, 2015.
346. 辻 薫菜子, 坂田泰彦, 三浦正暢, 下川宏明: CHART-2 研究からみた我が国における慢性心不全患者における性差 日本臨床 73 : 671-675, 2015.
347. 杉村宏一郎, 下川宏明: 非手術適応例慢性血栓性肺高血圧症に対する肺動脈形成術 Heart View 19 : 771-777, 2015.
348. 下川宏明: “東北発” 先端医療の創生を目指して —東北大学病院臨床研究センターの取り組み— 日本薬理学雑誌 146 : 47-53, 2015.
349. 杉村宏一郎, 下川宏明: 左心疾患による肺高血圧症 Medical Practice 32 : 1971-1976, 2015.
350. 下川宏明: 東北大学病院臨床研究センター 循環器専門医 23 : 260-267, 2015.
351. 下川宏明: 東北大学病院が医療法上の臨床研究中核病院に選定 宮城県医師会報 837 : 818-819, 2015.
352. 佐藤大樹, 下川宏明: 慢性心不全患者の心不全増悪による再入院はいつ発生するのか? 心臓 47 : 1083-1088, 2015.
353. 坂田泰彦, 下川宏明: 我が国における心不全患者の動向 —海外との比較— 最新医学 (別冊) 診断と治療の ABC 106 : 19-25, 2015.
354. 福田浩二, 下川宏明: 器質的心疾患に合併した致死的不整脈 虚血性心疾患 臨床と研究 92(11) : 49-52, 2015.

355. 下川宏明：日本の臨床研究推進の一翼を担う ―東北大学病院 CRIETO の取り組み― 医療経済研究機構レター 248：28-33, 2015.
356. 福田浩二, 下川宏明：虚血性心疾患 臨床と研究 92：1413-1416, 2015.
357. 下川宏明：文部科学大臣表彰とヨーロッパ心臓病学会賞を受賞して 東北医誌 127：52, 2015.
358. 坂田泰彦, 下川宏明：心不全再入院患者の特徴と対策 Medicina 52：1086-1089, 2015.
359. 伊藤健太, 松本泰治, 高橋 潤, 下川宏明：低出力体外衝撃波治療と心臓リハビリテーション 心臓リハビリテーション 20：323-325, 2015.

## 2016年

360. 建部俊介, 下川宏明：成人先天性心疾患の特徴 心エコー 17：98-103, 2016.
361. 坂田泰彦, 下川宏明：世界の潮流から見た日本の心不全診療の実態 循環器専門医 24：49-55, 2016.
362. 杉村宏一郎, 下川宏明：左心疾患による肺高血圧症 Medical Practice 32：1971-1976, 2016.
363. 下川宏明：わが国の循環器病学の過去・現在・未来 ―東日本大震災を経験して― Therapeutic Research 37：433-438, 2016.
364. 下川宏明：第80回日本循環器学会学術集会を終えて 宮城県医師会報 845：390-391, 2016.
365. 坂田泰彦, 下川宏明：CHART 研究からの知見 日本臨床 74：691-696, 2016.
366. 進藤智彦, 下川宏明：虚血性心疾患に対する超音波血管新生療法の開発―メカノトランスダクション機構の医療応用 医学のあゆみ 257：1045-1050, 2016.
367. 小鷹悠二, 高橋 潤, 下川宏明：最新冠動脈疾患学（下）―冠動脈疾患の最新治療戦略―IX. 狭心症の臨床微小血管狭心症の概念・診断・治療 日本臨床 74：76-79, 2016.
368. 伊藤健太, 進藤智彦, 下川宏明：最新冠動脈疾患学（下）―冠動脈疾患の最新治療戦略―X 対外衝撃波療法 日本臨床 74：136-140, 2016.
369. 下川宏明：第80回日本循環器学会総会・学術集会を終えて 循環器専門医 24：189-190, 2016.
370. 青木竜男, 下川宏明：東日本大震災からの教訓 循環器専門医 24：258-264, 2016.
371. 高橋 潤, 下川宏明：第80回日本循環器学会学術集会 血圧 23：608-610, 2016.
372. Shimokawa H Translational research center for Tohoku-originated development of pharmaceutical drugs and medical devices 臨床評価 44：521-526, 2016.
373. 進藤智彦, 伊藤健太, 下川宏明：虚血性心疾患に対する超音波血管新生療法の開発 循環器内科 80：4-91, 2016.
374. 筒井正人, 迎 寛, 矢寺和博, 谷本昭英, 下川宏明, 尾辻 豊：一酸化窒素合成酵素の多様な役割 血管 39：81-91, 2016.

## 2017年

375. 下川宏明：真実とは 宮城県医師会報 852：30, 2017.

376. 高橋 潤, 下川宏明: わが国における性差医療の現状 医学のあゆみ 260 : 177-182, 2017.
377. 下川宏明, 天野恵子, 石蔵文信, 片井みゆき: 性差医学・医療が果たす役割と今後の期待 Mainichi Medical Journal 13 : 42-45, 2017.
378. 下川宏明: 慢性血栓性肺高血圧症の病態・治療の進歩 BIO Clinica 31 : 617-620, 2017.
379. 高橋 潤, 下川宏明: 虚血性心疾患 (内科治療) 日本臨床 75 : 566-570, 2017.
380. 青木竜男, 下川宏明: 自然災害による健康被害における性差 —東日本大震災の検証から— 医学のあゆみ 261 : 1182-1186, 2017.
381. 神戸茂雄, 下川宏明: 心疾患による意識障害 臨床と研究 94 : 1098-1102, 2017.
382. 青木竜男, 下川宏明: 大震災による健康リスク④ —循環器疾患リスクの上昇— 日本医師会雑誌 146 : S167-S170, 2017.
383. 青木竜男, 下川宏明: 東日本大震災から学んだこと Heart View 21 : 1123-1129, 2017.
384. 高橋 潤, 下川宏明: 冠拡張薬 レジデント 10 : 64-71, 2017.

## 2018年

385. 下川宏明: 世界の中の日本人 宮城県医師会 864 : 29, 2018.
386. 坂田泰彦, 下川宏明: 心不全レジストリー —第二次慢性東北心不全登録研究— 医学のあゆみ 264 : 875-878, 2018.
387. 下川宏明: 狭心症 意外な原因 きょうの健康 4 : 50-53, 2018.
388. 下川宏明: 狭心症・心筋梗塞の治療 きょうの健康 4 : 54-57, 2018.
389. 下川宏明: 危険な心房細動 きょうの健康 4 : 58-61, 2018.
390. 下川宏明: 急増する心不全 きょうの健康 4 : 62-65, 2018.
391. 下川宏明: シニアに多い心不全 きょうの健康 4 : 90-93, 2018.
392. 下川宏明: 狭心症の薬 きょうの健康 11 : 122-128, 2018.
393. 後岡広太郎, 坂田泰彦, 下川宏明: 高齢心不全患者の疫学 Current Therapy 36 : 314-318, 2018.
394. 下川宏明: IL-1 $\beta$ 抗体の Evidence (CANTOS 試験) Medical View Point 5 : 5, 2018.
395. 進藤智彦, 下川宏明: 音波を用いた先端医療の開発 臨床と研究 95 : 653-659, 2018.
396. 佐藤 遙, 杉村宏一郎, 下川宏明: 肺高血圧症における心エコー 循環器ジャーナル 66 : 368-376, 2018.
397. 佐藤公雄, 下川宏明: 動脈硬化症における性差 The Lipid 29 : 248-253, 2018.
398. 砂村慎一郎, 佐藤公雄, 黒澤 亮, 大槻知宏, 菊地順裕, Al-Mamun ME, 清水 亨, 池田尚平, 鈴木康太, 佐藤大樹, 大村淳一, 野木正道, Siddique MAH, 宮田 敏, 下川宏明: 左心不全に伴う肺高血圧症発症における ROCK1 と ROCK2 の役割分担の解明 血管 41 : 9-17, 2018.



399. 砂村慎一郎, 佐藤公雄, 黒澤 亮, 大槻知宏, 菊地順裕, Al-Mamun ME, 田中修平, 白戸 崇, 神戸茂雄, 斎藤大樹, 伊藤秋代, 井汲陽佑, 梶谷翔子, 下川宏明: 左心不全に伴う肺高血圧症発症における ROCK1 と ROCK2 の役割分担の解明 血管 41 : 19-29, 2018.

## 2019年

400. 後岡広太郎, 下川宏明: 心エコー (心不全のみきわめ方と適切な管理) 臨床と研究 96 : 301-306, 2019.
401. 神戸茂雄, 下川宏明: 動脈硬化のすべて 日本医師会雑誌 148 : 60-61, 2019.
402. 西宮健介, 松本泰治, 天水宏和, 大山宗馬, 宇塚裕紀, 下川宏明: 虚血性心疾患における vasa vasorum の臨床的意義 循環器内科 86 : 380-387, 2019.
403. 下川宏明: 災害時循環器疾患の予防・管理 心臓 51 : 563-566, 2019.
404. 下川宏明: 第2・第3の狭心症: 冠攣縮性狭心症と微小血管狭心症 日本内科学会雑誌 108 : 1883-1889, 2019.
405. 杉村宏一郎, 下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) の薬物療法 呼吸器ジャーナル 67 : 676-680, 2019.
406. 佐藤公雄, 下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病因からみた治療の展望 呼吸器ジャーナル 67 : 694-701, 2019.
407. 神戸茂雄, 下川宏明: 血管内皮障害, NO 本医師会雑誌 148 : S60-61, 2019.
408. 西宮健介, 松本泰治, 天水宏和, 大山宗馬, 宇塚裕紀, 下川宏明: 虚血性心疾患における vasa vasorum の臨床的意義 循環器内科 86 : 380-387, 2019.

## 2020年

409. 下川宏明: (最終講義) 私の循環器研究 —冠攣縮から音波治療開発まで— 東北医学雑誌 132 : 1-4, 2020.
410. 下川宏明: (令和元年度文部科学大臣表彰科学技術賞研究部門) 虚血性心臓病の病態解明に関する基礎的・臨床的研究 東北医学雑誌 132 : 51, 2020.

### 3. 和文著書

#### 〈和文著書〉

##### 1985年

1. 下川宏明, 中村元臣:冠動脈攣縮 —その成因— 中村元臣 (編):心筋障害をめぐる問題点, 医歯薬出版, 東京, pp.13-31, 1985
2. 中村元臣, 友池仁暢, 下川宏明:動脈硬化ミニブタにおけるヒスタミン誘発性冠動脈攣縮に対するプロスタサイクリン, インドメタシン, チオトロンボキササン A2 の影響 京都プロスタグランジン会議記録, 現代医療社, 東京, 1985

##### 1995年

3. 下川宏明:冠動脈攣縮 Annual Review, 循環器 1995, 中外医学社, 東京, pp.70-76, 1995
4. 下川宏明:冠動脈攣縮とサイトカイン 矢崎義雄, 島田和幸, 井上 博, 永井良三 (編):循環器疾患—state of arts (医学のあゆみ), 医歯薬出版, 東京, pp.61-63, 1995
5. 下川宏明, 竹下 彰:冠血管攣縮 (冠攣縮), 心不全と NO 戸田 昇 (編):NO と病態・治療, メジカルビュー社, 東京, pp.12-23, 1995

##### 1996年

6. 下川宏明:冠攣縮の機序 篠山重威 (編):狭心症, 医薬ジャーナル社, 大阪, pp.60-66, 1996
7. 平田結喜緒, 下川宏明, 畑埜義雄, 室田誠逸:NO と循環器系 室田誠逸 (編):NO の基礎と臨床, メディカルレビュー社, 東京, pp.144-184, 1996
8. 下川宏明, 竹下 彰: 動脈硬化と冠攣縮:日本人における狭心症の成り立ち 矢崎義雄, 山口 徹, 島田和幸 (編):循環器 NOW 狭心症, pp.2-11, 1996
9. 下川宏明:冠攣縮と NO 平田結喜緒 (編):NO のすべて (医学のあゆみ), 医歯薬出版, 東京, pp.159-162, 1996

##### 1998年

10. 筒井正人, 下川宏明:冠循環と NO 猿田享男, 平田結喜緒 (編):NO と循環調節, 診断と治療社, 東京, pp.1-25, 1998
11. 下川宏明:血管平滑筋細胞の収縮性亢進 血管病研究の新しい展開 —動脈硬化はなぜ生じるか, 予防できるか—, クバプロ, 東京, pp.80-91, 1998
12. 下川宏明:冠スパズムの発症機序 矢崎義雄 (編):循環器 NOW16「分子循環器病学」, 南江堂, 東京, pp.137-143, 1998
13. 下川宏明:脂質代謝と NO 今泉 勉 (編):循環器疾患と NO, 南山堂, pp.62-65, 1998
14. 下川宏明:誘導型 NO 合成酵素由来 NO の二面性 —血管保護作用と心筋障害作用— 島田和幸ほか (編):心血管病態と NO, 金芳堂, 東京, pp.127-139, 1998
15. 廣岡義隆, 安藤真一, 下川宏明:プレチィスモグラフィー 北畠 顕 (編):循環機能検査ハンドブック, 中山書店, pp.427-429, 1998
16. 下川宏明:冠動脈攣縮 松澤祐次 (編):症候・病態の分子メカニズム, 中山書店, 東京, pp.67-69, 1998

17. 下川宏明：血管内皮由来過分極因子 日和田邦男・荻原俊男・藤田敏郎（編）：KEY WORD 高血压 1989-99, 先端医学社, 東京, pp.104-105, 1998
18. 下川宏明：血管内皮由来収縮因子 日和田邦男・荻原俊男・藤田敏郎（編）：KEY WORD 高血压 1989-99, 先端医学社, 東京, pp.108-109, 1998
19. 下川宏明：冠攣縮と血管平滑筋 三浦 傳（編）：冠循環の調節と破綻, 医歯薬出版, 東京, pp.58-62, 1998

## 1999年

20. 下川宏明：冠動脈疾患と内皮依存性拡張反応 矢崎義雄（編）：虚血性心疾患 —最新の診療と患者管理—, 永井書店, 東京, pp.37-46, 1999
21. 下川宏明：動脈硬化 黒川 清, 松澤佑次（編）：内科学教科書, 文光堂, 東京, pp.486-487, 1999
22. 下川宏明：冠動脈内皮機能と NO 山口 徹（編）：プラクティカル内科シリーズ, No.8 狭心症・心筋梗塞, 南光堂, 東京, pp.231-234, 1999

## 2000年

23. 盛重邦雄, 下川宏明：低分子量 GTP 結合蛋白質と細胞遊走 森崎信尋, 山田信博, 佐藤靖史, 横出正之（編）：分子動脈硬化学, メディカルレビュー社, 東京, pp.447-457, 2000
24. 盛重邦雄, 下川宏明：血管リモデリングへの血管外膜の関与と分子機構 三浦 傳, 矢部喜正（編）：冠血管リモデリング, 医歯薬出版, 東京, pp.66-72, 2000

## 2001年

25. 盛重邦雄, 下川宏明：Rho キナーゼと血管病変 丸山征郎, 安藤譲二, 佐藤靖史（編）：Vascular Biology ナビゲーター, メディカルレビュー社, 東京, pp.358-359, 2001
26. 下川宏明：血管内皮由来過分極因子 (EDHF) / 弛緩因子 (EDRF) 山口 徹・中川雅夫・小川 聡・横山光宏（編）：KEY WORDS 2000-2001 心臓病, 先端医学社, 東京, pp.124-125, 2001
27. 下川宏明：セロトニン 山口 徹・中川雅夫・小川 聡・横山光宏（編）：KEY WORDS 2000-2001 心臓病, 先端医学社, 東京, pp.194-195, 2001
28. 小室一成, 下川宏明, 北風政史, 佐久間一郎：冠微小循環障害 小室一成（編）：心臓における生命現象の分子生物学, メディカルレビュー社, 東京, pp.227-242, 2001
29. 平川洋次, 下川宏明：冠動脈内皮障害と誘発因子 杉本恒明・上松瀬勝男・高野照夫・永井良三・児玉和久（編）：Ischemic Heart Disease (IHD) Frontier, 医薬ジャーナル社, 東京, pp.86-91, 2001

## 2002年

30. 毛利正博, 下川宏明：Syndrome X 篠山重威, 矢崎義雄（編）：循環器疾患 最新の治療 2002-2003, 南江堂, 東京, pp.76-79, 2002
31. 下川宏明：高齢者の心疾患診療のポイント 永井良三（編）：循環器診療二頁の秘訣, 金原出版, 東京, pp.222-223, 2002
32. 向井 靖, 下川宏明, 竹下 彰：血管因子 矢崎義雄, 島田和幸（編）：臨床高血压, 朝倉書店, 東京, pp.40-43, 2002

33. 松本泰治, 下川宏明:血管リモデリングの形成における外膜の役割 渋谷正史, 倉林正彦(編): 実験医学・血管の先端分子医学と臨床への応用, 羊土社, 東京, pp.122-128, 2002
34. 下川宏明: 血管調節因子としてのセロトニンの役割 横山光宏, 下川宏明(編): 循環器領域におけるセロトニン研究の新たな展開, メディカルレビュー社, 東京, pp.197-202, 2002

## 2003年

35. 下川宏明:冠血流量調節と心筋虚血 杉本恒明, 小俣政男, 水野美邦(編):内科学(第8版), 朝倉書店, 東京, pp.596-601, 2003

## 2004年

36. 松本泰治, 毛利正博, 下川宏明: Rho-kinase 阻害薬と C-C chemokine receptor 2 阻害薬 北島 颯(編): 新世代の循環器薬物療法, Medical View 社, 東京, pp.24-33, 2004
37. 的場哲哉, 下川宏明: EDHF 浅田祐士郎他(編) 心臓ナビゲーター, メディカルレビュー社, 東京, pp.66-67, 2004
38. 東みどり子, 下川宏明: Rho・Rho キナーゼ 浅田祐士郎他(編) 心臓ナビゲーター, メディカルレビュー社, 東京, pp.86-87, 2004
39. 下川宏明: 血管内皮細胞による血管トーンスの調節 丸山征郎, 池田康夫, 尾崎由基男, 島田和幸, 高井義美(編), 血管内皮細胞研究フロンティア, メディカルレビュー社, 東京, pp.45-51, 2004
40. 上徳豊和, 下川宏明: ナノテクノロジー, 野出孝一(編), 血管不全フロンティア, メディカルレビュー社, 東京, pp.357-363, 2004
41. 下川宏明: 血管内皮機能と動脈硬化 矢崎義雄他(編): 心臓病の外来治療 日本医師会雑誌特別号, 医学書院, 東京, pp.S208, 2004

## 2005年

42. 廣岡良隆, 下川宏明: 交感神経抑制薬の展望 松尾壽之(編): 日本臨床増刊号 臨床分子分泌学(2) -心血管内分泌代謝系(下)- 日本臨床社, 63: pp.565-572, 2005
43. 伊藤 昭, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症 三田村秀雄, 山科 章, 川名正敏, 桑島 巖(編): EBM 循環器疾患の治療, 中外医学社, pp.136-144, 2005

## 2006年

44. 高橋 潤, 下川宏明: 安定労作性狭心症・不安定狭心症, 高久文麿・水島 裕(監修): 今日の処方(改定第4版), 南江堂, pp.137-142, 2006
45. 下川宏明: 安定狭心症 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢(編): 今日の治療指針 医学書院, 2006
46. 下川宏明: 血管の収縮弛緩と血圧調節機構 杉本恒明, 小俣政男, 水野美邦(編): 内科学(第9版) 朝倉書店, 2006
47. 伊藤健太, 下川宏明: Rho-kinase 阻害薬は冠攣縮性狭心症の特効薬となるか 堀 正二(編): 冠動脈疾患の New Concept, 中山書店, pp.172-177, 2006
48. 伊藤健太, 下川宏明: 冠動脈疾患慢性化の病態生理, 小川久雄(編): 慢性冠動脈疾患の臨床, 中山書店, pp.8-11, 2006
49. 伊藤 昭, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症 三田村秀雄, 山科 章, 川名正敏, 桑島 巖(編): EBM 循環器疾患の治療, 中外医学社, pp.136-144, 2006

50. 阿部弘太郎, 毛利正博, 下川宏明: 女性の狭心症 矢崎義雄, 山口 徹, 高本真一, 中沢誠 (編): Annual Review 循環器, 中外医学社, pp.164-168, 2006
51. 下川宏明: ENCORE I 猿田亮男, 植田真一郎 (編): ランダム化臨床試験を読み解く -高血圧・冠動脈疾患領域-, メディカルレビュー社, p97, 2006
52. 高橋 潤, 下川宏明: 冠動脈疾患を有する高血圧患者 猿田亮男, 植田真一郎 (編): ランダム化臨床試験を読み解く-高血圧・冠動脈疾患領域-, メディカルレビュー社, pp.198-208, 2006
53. 田原俊介, 下川宏明: 冠動脈攣縮と Rho キナーゼ 菅村和夫, 佐竹正延 (編): シグナル伝達病を知る -その分子機序解明から新たな治療戦略まで-, メディカルドウ社, pp.301-305, 2006

## 2007年

54. 高木 文, 下川宏明: EDHF 山口 徹, 高本真一, 中沢 誠, 小室一成 (編): Annual Review 循環器 2007, 中外医学社, pp.14-17, 2007
55. 下川宏明: 安定狭心症 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢 (編): 今日の治療指針, 医学書院, pp.261-264, 2007
56. 下川宏明: 血管の収縮弛緩と血圧調節機構 杉本恒明, 矢崎義雄, 小俣政男, 水野美邦 (編): 内科学 (第9版), 朝倉書店, pp.394-396, 2007
57. 高木 文, 下川宏明: EDHF としての H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 横山光宏, 藤田敏郎 (編): 酸化ストレスと心血管病, 日本医学出版, pp.75-78, 2007
58. 柴 信行, 下川宏明: 心不全 宮崎 滋, 代田浩之 (編): メタボリックシンドロームと循環器合併症, 中外医学社, pp.175-180, 2007
59. 安田 聡, 下川宏明: レムナントとポックリ病: The Lipid, メディカルレビュー社, pp.55-59, 2007
60. 安田 聡, 下川宏明: 動脈硬化モデル作製法 (ブタモデル) 鈴木宏治 (編): 血栓症・動脈硬化モデル作製法, 金芳堂, pp.210-215, 2007
61. 安田 聡, 下川宏明: 虚血性心臓病診療の現状と展望 古山正史 (編): 臨床と研究, 大道学館出版部, pp.1-6, 2007
62. 安田 聡, 下川宏明: 冠攣縮研究会「Vascular Medicine」 (編): Vascular Medicine, 先端医学社, pp.86-88, 2007
63. 安田 聡, 下川宏明: カルシウム拮抗薬によるアテローム血栓症の予防: 循環器科, 科学評論社, pp.344-347, 2007
64. 安田 聡, 下川宏明: 海外文献紹介: Angiology Frontier, メディカルレビュー社, pp.77-82, 2007
65. 安田 聡, 下川宏明: 海外文献紹介: Angiology Frontier, メディカルレビュー社, pp.73-88, 2007
66. 安田 聡, 下川宏明: 海外文献紹介: Angiology Frontier, メディカルレビュー社, pp.72-74, 2007
67. 安田 聡, 下川宏明: 海外文献紹介: Angiology Frontier, メディカルレビュー社, pp.71-76, 2007

68. 田原俊介, 下川宏明: Rho/Rho-kinase 熊谷裕生, 小室一成, 堀内正嗣, 森下竜一 (編): 高血圧ナビゲーター第2版, メディカルレビュー社, pp.144-145, 2007
69. 越田亮司, 下川宏明: 狭心症 永井良三 (監修): 看護のための疾患・症候辞典, メヂカルフレンド社, 2007

## 2008年

70. 安田 聡, 下川宏明: 交感神経β遮断薬の使い方 苅尾七臣, 島田和幸, 吉川純一, 笠貫宏, 土師一夫, 別府慎太郎, 松崎 益 (編) 11 高血圧を識る・個別診療に活かす, 文光堂, pp.262-265, 2008
71. 安田 聡, 下川宏明: 虚血性心疾患と自律神経 循環器科, 科学評論, pp.16-19, 2008
72. 安田 聡, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症の展望 斎藤寛和 (編) 臨床医のための循環器診療 9, 協和企画, pp.43-46, 2008
73. 安田 聡, 下川宏明: 食後高脂血症と心臓突然死の関係は? 中島一輝 (編) 肥満と糖尿病, 丹水社, 46号 .894-895, 2008
74. 安田 聡, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症 堀 正二, 永井良三 (編) 循環器疾患 最新の治療, 南江堂, pp.91-93, 2008
75. 安田 聡, 下川宏明: 薬剤抵抗性冠攣縮の治療法は? 経過観察期に薬剤は, 減量・中止可能か? 小室一成, 北風政史 (編) 専門医のための薬物療 Q&A 循環器, 中外医学社, 東京, pp.222-224, 2008
76. 福本義弘, 下川宏明: 虚血性不全心とは? 一病態と疫学— 伊藤 浩, 吉川純一 (編) 新・心臓病診療プラクティス 冠動脈疾患の病態に迫る, 文光堂, pp.232-239, 2008
77. 高橋 潤, 下川宏明: 肢痛への対処のしかた 矢崎義雄 (監修): 血管疾患診療のエッセンス, 日本医師会, pp.S61-S62, 2008
78. 越田亮司, 下川宏明: 因疾患からみた心不全のアプローチ 虚血性心疾患-狭心症- 北風政史 (編): 不全診療 Skill-Up マニュアル, 羊土社, pp. 105-114, 2008

## 2009年

79. 安田 聡, 下川宏明: 心筋虚血を診断する gold standard はあるか? 山科 章 (編), 循環器検査のグノーティ・セアウトン, シナジー, pp.2-3, 2009
80. 安田 聡, 下川宏明: 臨床医のための冠攣縮と血管機能 坂井 誠 (編) 臨床医のための循環器診療 10, 協和企画, pp.18-20, 2009
81. 安田 聡, 下川宏明: パスム誘発試験は必要か? 小室一成, 横井宏佳, 山下武志, 楽木宏実 (編) 2010-2011 EBM 循環器疾患の治療, 中外医学社, pp.77-79, 2009
82. 安田 聡, 若山裕司, 下川宏明: 虚血性心筋症 北風政史 (編) 循環器臨床サピア ICD と CRT-D の臨床 心不全 致死的不整脈への対応, 中山書店, pp.130-136, 2009
83. 安田 聡, 下川宏明: Microvascular angina と女性狭心症 山口 徹, 高本眞一, 中澤 誠, 小室一成 (編) Annual Review 循環器 2009, 中外医学社, pp.61-65, 2009
84. 上徳豊和, 下川宏明: ナノテクノロジーに基づくナノ医療の開発: ノカプセル (ナノロボット) 小石眞純 (監修) マイクロ/ナノ系カプセル・微粒子の応用展開, シーエムシー出版, pp.47-55, 2009
85. 安田 聡, 下川宏明: 心筋梗塞急性期治療薬としてのβ遮断薬 荻原俊男, 築山久一郎, 松崎益徳, 島田和幸 (編), β遮断薬のすべて, 先端医学社, pp.251-253, 2009

86. 福田浩二, 下川宏明: 正常心機能例における ICD 治療 奥村謙 (編) 心臓リズムマネジメントを究める, メジカルビュー社, pp.275-284, 2009
87. 佐藤公雄, 下川宏明: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> が制御する血管弛緩反応の分子機構 谷口直之 (編), 実験医学, pp.2443-2447, 2009

## 2010 年

88. 安田 聡, 下川宏明: カルシウム拮抗薬 服部隆一 (編) 循環器の基本薬を使いこなす, 文光堂, pp.39-44, 2010
89. 安田 聡, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症 小室一成 (編) 循環器疾患のサイエンス, 南山堂, pp.98-104, 2010
90. 武田守彦, 下川宏明: 心臓のエネルギー代謝 北風政史 (編) 診療に活かす心機能評価 羊土社, pp.60-63, 2010
91. 高橋 潤, 下川宏明: 狭心症 和田 攻, 大久保昭行, 矢崎義雄, 大内尉義 (編) テーラーメイド治療のための治療薬の選択と使用法ガイドライン, 文光堂, pp.9-16, 2010
92. 伊藤健太, 下川宏明: 末梢動脈疾患をどう診るか 吉川純一, 笠貫 宏, 土師一夫, 別府慎太郎, 松崎益徳 (編) 血管疾患を診る・治す, 文光堂, pp.198-202, 2010
93. 安田 聡, 下川宏明: 冠循環・心筋虚血の発生機序 永井良三 (編) 狭心症, 最新医学社, pp.27-34, 2010

## 2011 年

94. 下川宏明: 急性心筋梗塞 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢 (編): 日の治療指針 医学書院, pp.348-350, 2011
95. 福本義弘, 下川宏明: 高血圧症に対する Rho キナーゼ阻害薬の治療効果 山口 徹, 高本眞一, 小室一成, 佐地 勉 (編) Annual Review 循環器, 中外医学社, pp.263-269, 2011
96. 柴 信行, 下川宏明: 虚血性心筋症 筒井裕之 (編) 心不全 (患者抄録で究める循環器病シリーズ 3), 羊土社, pp.124-128, 2011
97. 下川宏明: 血管トーンズ 佐藤靖史, 森田育男, 高倉伸幸, 小室一成 (編), 血管生物医学事典, 朝倉書店, pp.90-91, 2011
98. 下川宏明: EDHF 佐藤靖史, 森田育男, 高倉伸幸, 小室一成 (編), 血管生物医学事典, 朝倉書店, pp.90-91, 2011
99. 下川宏明: Rho キナーゼ 佐藤靖史, 森田育男, 高倉伸幸, 小室一成 (編), 血管生物医学事典, 朝倉書店, pp.90-91, 2011

## 2012 年

100. 伊藤健太, 下川宏明: 虚血性心疾患 (狭心症・心筋梗塞) 泉 孝英 (編): ガイドライン 外来診療, 日経メディカル開発, pp.75-87, 2012
101. 安田 聡, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症, 堀正二, 永井良三 (編), 循環器疾患最新の治療, 南江堂, pp.103-105, 2012
102. 伊藤健太, 下川宏明: 薬物治療無効, 血行再建不适当患者に残された治療は何か? 小室一成, 横井宏佳, 山下武志, 楽木宏美 (編) EBM 循環器疾患の治療 (2012-2013), 中外医学社, pp.125-130, 2012

103. 福本義弘, 下川宏明: TE の病態, 中村真潮, 山下武志 (編), 循環器内科医のための Xa 阻害薬のすべて, メディカルレビュー社, pp.43-50, 2012
104. 建部俊介, 福本義弘, 下川宏明: 特殊な肺高血圧症の診断指針と実践 1 左心系心疾患による肺高血圧症 伊藤浩, 松原広己 (編) 肺高血圧症診療マニュアル 根治を目指す最新の治療指針, 南江堂, pp.162-169, 2012
105. 安田 聡, 下川宏明: 虚血性心筋症 井上 博, 許 俊鋭, 檜垣實男, 代田浩之, 筒井浩之 (編), 今日の循環器疾患治療指針, 医学書院 (東京), pp.620-622, 2012

## 2013 年

106. 伊藤健太, 下川宏明: Topics (2) 衝撃波治療 心臓リハビリテーション 上月正博 (編), 医歯薬出版株式会社 (東京), pp.260-261, 2013
107. 伊藤健太, 下川宏明: 低出力体外衝撃波治療 先進医療 NAVIGATOR 先進医療フォーラム (編), 日本医学出版 (東京), pp.136-138, 2013
108. 青木竜男, 下川宏明: 東日本大震災と心不全 Annual Review 循環器 小室一成, 佐地 勉, 佐田隆造, 赤阪隆史 (編), 中外医学社 (東京), pp.88-93, 2013
109. 安田 聡, 下川宏明: カルシウム拮抗薬 循環器の基本薬を使いこなす (増補版) 服部隆一 (編), 文光堂 (東京), pp.39-44, 2013
110. 柴 信行, 下川宏明: 心不全の実態 (疫学) を知る 心不全をマスターする 一病態を理解して治療できる医師になろう一 服部隆一 (編), 文光堂 (東京), pp.12-24, 2013
111. 柴 信行, 下川宏明: 慢性心不全の疫学データ 心不全 Q&A 一プレホスピタルから慢性期まで一 佐藤直樹 (編), 総合医学社 (東京), pp.7-13, 2013

## 2014 年

112. 後岡広太郎, 下川宏明: 心不全を有する患者に対して ACEI/ARB および・遮断薬の導入の仕方を具体的に教えてください 高血圧診療 北風政史 (編), 中外医学社 (東京), pp.225-227, 2014
113. 伊藤健太, 下川宏明: 虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療 一低侵襲性の新しい治療法一 循環器レビュー & トピックス 赤石 誠, 北風政史 (編), 医学書院 (東京), pp.72-76, 2014

## 2015 年

114. 佐藤公雄, 下川宏明: 心疾患と酸化ストレス 吉川敏一 (監), 内藤裕二, 豊國伸哉 (編), 診断と治療社 (東京), pp.285-291, 2015
115. 佐藤公雄, 下川宏明: 特集 / 循環器疾患と分子遺伝学 肺高血圧症の分子基盤 第 77 巻 第 4 号, 科学評論社, pp.285-291, 2015
116. 三浦正暢, 下川宏明: 拡張不全の疫学 拡張不全の日常診療 Q&A 伊藤 浩 (編), 中外医学社 (東京), pp.14-16, 2015
117. 高橋 潤, 下川宏明: 狭心症 診療ガイドライン Up-to-Date 門脇 孝, 小室一成, 宮地良樹 (編), メディカルレビュー社 (東京), pp.135-140, 2015

## 2016 年

118. 杉村宏一郎, 下川宏明: 肺血栓塞栓症 堀 正二 (監修) 永井良三, 伊藤 浩 (編) 循環器疾患最新の治療 2016-2017, pp.389-394, 2016



119. 伊藤健太, 下川宏明: 安定狭心症に対する体外衝撃波治療 永井良三 (編) 循環器研修ノート, 診断と治療社, pp.366-369, 2016
120. 建部俊介, 下川宏明: 心血管合併症: 不全 丹羽公一郎, 村上智明 (編) Eisenmenger 症候群, 医薬ジャーナル社, pp.93-102, 2016
121. 松本泰治, 下川宏明: 狭心症治療薬 Pocket Drug 福井次矢 (監修) 小松康宏・渡邊裕司 (編), pp.176-184, 2016
122. 下川宏明: 冠攣縮性狭心症 福井次矢, 高木 誠, 小室一成 (編), 医学書院, pp.362-363, 2016

## 2017年

123. 松本泰治, 西宮健介, 下川宏明: 眼で見る狭心症 狭心症 下川宏明 (編), 最新医学社, pp.7-13, 2017
124. 坂田泰彦, 下川宏明: 狭心症の疫学 狭心症 下川宏明 (編), 最新医学社, pp.22-28, 2017
125. 西宮健介, 下川宏明: 冠動脈外膜の重要性 狭心症 下川宏明 (編), 最新医学社, pp.144-145, 2017
126. 進藤智彦, 伊藤健太, 下川宏明: 重症狭心症に対する血管新生療法 (体外衝撃波治療など) 狭心症 下川宏明 (編), 最新医学社, pp.201-207, 2017
127. 高橋 潤, 下川宏明: 微小血管狭心症の診断・治療・管理 狭心症 下川宏明 (編), 最新医学社, pp.208-215, 2017
128. 建部俊介, 下川宏明: 左心系心疾患による肺高血圧症 新肺高血圧症診療マニュアル 伊藤浩, 松原広巳 (編), 南江堂, pp.242-249, 2017
129. 高橋 潤, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症 私の治療 猿田亨男, 北村惣一郎 (編) 下川宏明 (編集), 日本医事新報社, pp.278-279, 2017
130. 神戸茂雄, 下川宏明: 過分極因子 (EDHF) 成瀬光栄, 平田結喜雄, 楽木宏美 (編) 内分泌性高血圧診療マニュアル, 診断と治療社, pp.65-67, 2017
131. 高橋 潤, 下川宏明: 血管攣縮 日本脈管学会 (編) 臨床脈管学, 日本医学出版 (東京), pp.61-62, 2017
132. 佐藤 公雄, 下川宏明: 科学評論社『循環器内科』特集 /SGLT2 心腎連関 解説 Cyclophilin A VoL.82 No.4, pp.391 ~ 397. (2017年10月号)

## 2018年

133. 松本泰治, 下川宏明: 狭心症治療薬 福井次矢 (監修) 小松康宏, 渡邊裕司 (編) Pocket Drugs 2018, 医学書院 (東京), pp.176-184, 2018
134. 杉村宏一郎, 下川宏明: 肺動脈性肺高血圧症 永井良三 (監修) 伊藤 浩, 山下武志 (編), 循環器疾患最新の治療 2018-2019, 南江堂 (東京), pp.323-326, 2018
135. 下川宏明: 陳旧性心筋梗塞 福井次矢, 高木 誠, 小室一成 (編) 今日の治療指針, 医学書院 (東京), pp.369-371, 2018
136. 建部俊介, 杉村宏一郎, 下川宏明: 左心疾患に伴う肺高血圧症 伊藤正明 (編), メディカルビュー社 (東京), pp.116-133, 2018
137. 木村義隆, 下川宏明: ICD 植込みに関する検査について知る 草野研吾 (編) 不整脈・デバイス治療バイブル, 南江堂 (東京), pp.116-133, 2018

138. 高橋 潤, 下川宏明: わが国における性差医療の現状 天野恵子 (編) 性差医学・医療の進歩と臨床展開 医学のあゆみ, 医歯薬出版 (東京), pp.7-12, 2018
139. 青木竜男, 下川宏明: 自然災害による健康被害における性差 天野恵子 (編), 性差医学・医療の進歩と臨床展開 医学のあゆみ, 医歯薬出版 (東京), pp.138-142, 2018
140. 高橋 潤, 下川宏明: 海外の性差医学動向の最新知見 - 国際性差医学会の報告から - 天野恵子 (編), 性差医学・医療の進歩と臨床展開 医学のあゆみ, 医歯薬出版 (東京), pp.148-153, 2018

## 2019年

141. 松本泰治, 下川宏明: 狭心症治療薬 福井次矢 (監修) 小松康宏, 渡邊裕司 (編) Pocket Drugs 2019, 医学書院 (東京), pp.176-184, 2019
142. 下川宏明: シニアの心臓が危ない! 下川宏明 (監修), NHK 出版 (東京), pp.1-95, 2019
143. 下川宏明: 不安定狭心症, 非 ST 上昇型心筋梗塞 福井次矢, 高木 誠, 小室一成 (総編集) 今日の治療指針, 医学書院 (東京), pp.378-379, 2019
144. 下川宏明: 性差医療 南学正臣, 伴 信太郎, 山本和利 (編) 内科学書, 中山書店 (東京), pp.286-291, 2019
145. 神戸茂雄, 下川宏明: 血管内皮障害, NO 磯部光章, 竹本 稔, 前島康浩, 他 (編) 動脈硬化診療のすべて, 日本医師会 (東京), pp.S60-S61, 2019
146. 杉村宏一郎, 青木竜男, 下川宏明: 慢性血栓塞栓症 日本静脈学会 (編) 新臨床静脈学, Medical View (東京), pp.412-415, 2019

## 4. 症例報告

### 〈和文症例報告〉

#### 1981年

1. 下川宏明, 木村寿成, 赤嶺康夫, 井林 博: Sjogren 症候群の経過中に強皮症, 多発性筋炎を併発し, prednisolone, urokinase 療法の奏功した Overlap 症候群の 1 例. 内科, 1981;48 : 506-510
2. 下川宏明, 横溝由史, 井上謙次郎, 中島敏郎, 布井清秀, 尾前照雄: Prader-Willi 症候群の一例. 臨床と研究, 1981;58 : 252-6-2531

#### 1982年

3. 下川宏明, 小岩屋靖, 光武新人, 中垣 修, 折田泰彦, 竹下 彰: 急性心筋梗塞後, ひき続いて異型狭心症を頻発した 1 症例. 心臓, 1982;14 : 81-87

#### 2004年

4. 榊元章浩, 伊藤 昭, 井上修二郎, 下川宏明: 下肢動脈硬化病変を伴った左主幹部相当病変による心原性ショックに対し IABP・PCPS 下に急性期血行再建を行った 1 例. *Jpn J Interv Cardiol.*, 2004;19 : 341-345

#### 2006年

5. 伊藤愛剛, 柴 信行, 小丸達也, 加賀谷 豊, 白土邦男, 下川宏明, 井口篤志, 斎木桂克, 田林こう一, 梅津慶子: 心臓移植を施行した Marfan 症候群の 1 例. 心臓, 2006;38 : 958-963

#### 2008年

6. 安田 聡, 高橋 潤, 下川宏明: 院外心停止に冠攣縮の関与が疑われた 1 例. 心臓, 2008;Suppl.3 vol.40 : 132-137

#### 2010年

7. 真野 唯, 武田守彦, 近藤正輝, 中山雅晴, 伊藤健太, 高橋 潤, 福田浩二, 安田 聡, 加賀屋 豊, 下川宏明: 冠攣縮誘発試験時に Brugada 様心電図変化を呈した冠攣縮性狭心症の 1 例. 心臓, 2010;42 : 360-364

#### 2011年

8. 円谷隆治, 高橋 潤, 安田 聡, 川本俊輔, 小田克彦, 高瀬 圭, 武田守彦, 伊藤愛剛, 高木祐介, 中山雅晴, 伊藤健太, 田林浩一, 下川宏明: 進行性の巨大冠動脈瘤に対し冠動脈バイパス術とコイル塞栓術によるハイブリッド治療を施行した Dor 術後症例. 東北医誌, 2011;123 : 75-77
9. 近藤正輝, 福田浩二, 中野 誠, 若山裕司, 下川宏明: 左室乳頭筋起源の頻発性心室性期外収縮に対して RFCA を施行した 1 例. 心臓, 2011;43 (Suppl 3) : 157-161

#### 2012年

10. 前田 恵, 高橋 潤, 伊藤愛剛, 円谷隆治, 松本泰治, 武田守彦, 中山雅晴, 伊藤健太, 安田 聡, 下川宏明: 心臓カテーテル検査後にアナフィラクトイド紫斑病を急性発症した 1 例. 心臓, 2012;44 : 1173-1179

## 5. 国際学会 (\* 招待講演)

1983 年

**56th Annual Scientific Meeting of the American Heart Association (November 14-17, 1983, Anaheim, USA)**

1. Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, Yamamoto H, Araki H, Nakamura M. An animal model of coronary artery spasm.
2. Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, Yamamoto H, Nakamura M. A new aspect of collateral development with repeated, brief coronary occlusion in conscious dogs.

1987 年

**XIth International Congress on Thrombosis and Hemostasis (July 6-10, 1987, Brussels, Belgium)**

3. \* Shimokawa H. Platelets, unsaturated fatty acid and endothelium-derived relaxing factor.

**Joint Scientific Conference of the Council on Circulation and Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association on "Myocardial Ischemia and Reperfusion" (August 5-8, 1987, Tamarron, Colorado, USA)**

4. \* Shimokawa H, Vanhoutte PM. Regenerated endothelium of porcine coronary arteries exhibit a reduced endothelium-dependent responsiveness to aggregating platelets and serotonin.

1988 年

**FASEB Summer Research Conference (August 7-12, 1988, Copper Mountain, Colorado, USA)**

5. \* Shimokawa H. Endothelium-dependent responses after regeneration of the endothelium.

1989 年

**International Symposium on Serotonin : From Cell Biology to Pharmacology and Therapeutics (March 29 - April 1, 1989, Florence, Italy)**

6. \* Shimokawa H, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent relaxations to serotonin : signal transduction and effects of diets.

**The First International Symposium on Endothelium-Derived Vasoactive Factors (May 1-3, 1989, Philadelphia, USA)**

7. \* Shimokawa H, Vanhoutte PM. Synergistic interaction between prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor in porcine coronary arteries.

1991 年

**13th Congress of the European Society of Cardiology (August 18, 1991, Amsterdam, The Netherlands)**

8. Tsutsui M, Shimokawa H, Matsui K, Sobashima A, Yoshimura S, Hayashida K, Higuchi S, Yamamoto K, Matsuguchi T, Okamatsu S. Erythrocyte magnesium concentrations in acute myocardial infarction.

1993 年

**15th Congress of the European Society of Cardiology (August, 1993, Nice, France)**

9. Tanaka S, Tsutsui M, Shimokawa H, Matsuguchi T, Okamatsu S. Expression of endothelial Gi protein in human coronary arteries.

1994 年

**2nd International Congress of Pathophysiology (November 19-24, 1994, Kyoto, Japan)**

10. Shimokawa H, Nakaike R, Ito A. Role of the defective signal transduction in the impaired endothelium-dependent relaxations under pathological conditions. *Pathophysiology*. 1 (suppl) : 20, 1994.

1995 年

**The International Symposium on Endothelium-derived Factors and Vascular Protection (January 21-24, 1995, San Francisco, USA)**

11. \* Shimokawa H, Yasutake H, Fujii K, Nakaike R, Takayanagi T, Fujishima M, Takeshita A. Hyperpolarizing mechanism becomes more important as the vessel diameter becomes smaller in endothelium-dependent relaxations. *Endothelium*. 2 (suppl) : s21, 1995.

**The 68th Scientific Sessions of the American Heart Association (November 13-16, 1995, Anaheim, USA)**

12. Tagawa H, Tagawa T, Shimokawa H. Estrogen acutely improves both nitric oxide-mediated and non nitric oxide-mediated endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Circulation*. 92 (Suppl I) : I-68, 1995.
13. Tsutsui M, Shimokawa H, Mizuki T, Hase K, Okamatsu S, Nakanishi K. Endothelial Gi protein expression in human coronary arteries. *Circulation*. 92 (Suppl I) : I-319, 1995.
14. Fukumoto Y, Shimokawa H, Kozai T, Ito A. Role of nitric oxide in coronary lesions induced by chronic treatment with interleukin-1b in pigs in vivo. *Circulation*. 92 (Suppl I) : I-424, 1995.
15. Kadokami T, Egashira K, Kuwata K, Fukumoto Y, Shimokawa H, Takeshita A. Activation of protein kinase C is involved in the pathogenesis of coronary microvascular hyperreactivity in pigs with chronic inhibition of nitric oxide synthesis. *Circulation*. 92 (Suppl I) : I-452, 1995.
16. Ito A, Shimokawa H, Fukumoto Y, Kadokami T. The role of basic fibroblast growth factor in the coronary arteriosclerotic changes and vasospastic responses induced by interleukin-1b in pigs in vivo. *Circulation*. 92 (Suppl I) : I-572, 1995.
17. Fukumoto Y, Shimokawa H, Kozai T, Takeshita A. A selective tyrosine kinase inhibitor, ST638, markedly reduces the intimal thickening of the coronary artery after balloon injury in pigs. *Circulation*. 92 (Suppl I) : I-572, 1995.

1996 年

**Kobe International Symposium on NO in Cardiovascular Disease (October 18, 1996, Kobe, Japan)**

18. \* Shimokawa H. Antiatherogenic agents and nitric oxide in ischemic heart disease.

**69th Scientific Sessions of American Heart Association (November 10-13, 1996, New Orleans, USA)**

19. Tashiro H, Shimokawa H, Tada H, Momohara M, Yamamoto K. Inflammatory cytokines in patients with ischemic heart disease. *Circulation*. 94 (Suppl I) : I-81, 1996.
20. Oyama J, Shimokawa H, Momii H, Cheng X, Arai Y. Mechanisms of the cytokine-induced sustained myocardial dysfunction in vivo. *Circulation*. 94 (Suppl I) : I-329, 1996.
21. Fukumoto Y, Shimokawa H, Kozai T, Ito A. Role of tyrosine kinase in the coronary geometric remodeling and the alterations in the myosin chain isoforms induced by chronic treatment with interleukin-1b in pigs in vivo. *Circulation*. 94 (Suppl I) : I-465, 1996.

22. Katsumata N, Shimokawa H, Kozai T, Yamawaki T, Kuwata K, Zhou X, Seto M. Increased myosin light chain phosphorylations as a central mechanism for coronary artery spasm. *Circulation*. 94 (Suppl I) : I-488, 1996.
23. Urakami L, Shimokawa H, Yasutake H, Nakashima M. The importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries. *Circulation*. 94 (Suppl I) : I-636, 1996.

**13th Annual Meeting of International Society for Heart Research (November 28-29, 1996, Tokyo, Japan)**

24. Oyama J, Shimokawa H, Momii H, Cheng X, Fukuyama N, Nakazawa H, Takeshita A. Nitric oxide accounts for the cytokine-induced sustained myocardial dysfunction in dogs in vivo. *J Mol Cell Cardiol*. 28 : A316, 1996.

1997 年

**C.O.E. International Symposium on New Frontier in Vascular Biology (January 22-23, 1997, Osaka, Japan)**

25. \* Shimokawa H, Katsumata N, Seto M, Yamawaki T, Takeshita A. Role of increased myosin light chain phosphorylations in the pathogenesis of coronary artery spasm.

**7th International Symposium on Mechanism of Vasodilatation (July 6-9, 1997, Maastricht, The Netherlands)**

26. Fukumoto Y, Shimokawa H. Vasculoprotective role of nitric oxide at the inflammatory coronary lesions in pigs in vivo. *J Vasc Res*. 34 (suppl 1) : 17, 1997.
27. \*Shimokawa H. The role of inflammatory cytokines in the pathogenesis of coronary arteriosclerosis and vasospastic responses in pigs in vivo. *J Vasc Res*. 34 (suppl 1) : 37, 1997.

**5th International Meeting on the Biology of Nitric Oxide (September 15-19, 1997, Kyoto, Japan)**

28. Fukumoto Y, Shimokawa H, Takeshita A. Vasculoprotective role of nitric oxide at the inflammatory coronary lesions in pigs in vivo. *Jpn J Pharmacol*. 75 (Suppl I) : 15P, 1997.
29. Urakami L, Shimokawa H, Nakashima M, Matsumoto N, Owada MK, Takeshita A. Relative importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor and nitric oxide in coronary arteries in pigs and rabbits. *Jpn J Pharmacol*. 75 (Suppl I) : 49P, 1997.
30. Oyama J, Shimokawa H, Momii H, Fukuyama N, Nakazawa H, Takeshita A. Role of nitric oxide (NO) in the cytokine-induced sustained myocardial dysfunction in dogs in vivo. *Jpn J Pharmacol*. 75 (Suppl I) : 81P, 1997.

**Fukuoka International Symposium on Nitric Oxide (September 20, 1997, Fukuoka, Japan)**

31. \* Shimokawa H. Divergent effects of inducible nitric oxide synthase on the coronary artery and the myocardium in vivo.

**70th Scientific Sessions of American Heart Association (November 9-12, 1997, Orlando, USA)**

32. Katsumata N, Shimokawa H, Seto M, Toshiyuki Kozai, Yamawaki T, Sasaki Y. Protein kinase C-dependent pathway mediates enhanced myosin light chain phosphorylations and coronary artery spasm. *Circulation*. 96 (Suppl I) : I-380, 1997.
33. Cheng X-S, Shimokawa H, Momii H, Oyama J, Fukuyama N, Nakazawa H. Role of superoxide anion in the pathogenesis of cytokine-induced myocardial dysfunction in dogs in vivo. *Circulation*. 96 (Suppl I) : I-605, 1997.
34. Yamawaki T, Shimokawa H, Kozai T, Miyata K, Higo K, Tanaka E, Takeshita A. Intraluminal delivery of tyrosine kinase inhibitor with biodegradable stent suppresses the restenotic changes of the coronary artery in pigs. *Circulation*. 96 (Suppl I) : I-608, 1997.

1998 年

**C.O.E. International Symposium on Circulatory Homeostasis and Its Failure (February 19-20, 1998, Osaka, Japan)**

35. \* Shimokawa H. Role of inflammatory cytokines in modulating cardiac function.

**16th World Congress of the International Society for Heart Research (May 27-31, 1998, Rhodes, Greece)**

36. \* Shimokawa H. Symposium on "Endothelial Dysfunction : A Novel Therapeutic Target", Primary Endothelial Dysfunction : Atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol.* 30 : A97, 1998.
37. Miyata K, Shimokawa H., Takeshita A. Serotonin receptors and serotonin-induced coronary vasospasm in pigs in vivo. *J Mol Cell Cardiol.* 30 : A36, 1998.
38. Momii H, Shimokawa H., Oyama J, Cheng X-S, Fukuyama N, Nakazawa H, Takeshita A. Inhibition of adhesion molecules prevents cytokine-induced sustained myocardial dysfunction. *J Mol Cell Cardiol.*, 30 : A177, 1998.

**Second Workshop on Endothelium-derived Hyperpolarizing Factor (June 5-6, 1998, Abbaye des Vaux de Cernay, France)**

39. \* Shimokawa H., Urakami-Harasawa L, Nakashima M, Takeshita A. Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries.

**The First Japan-US Joint Meeting on Vascular Biology (August 30-31, 1998, Kobe, Japan)**

40. \* Shimokawa H. Role of cytokine-induced adventitial inflammation in the pathogenesis of coronary arteriosclerosis. A proposal of another response to injury theory.

**18th World Congress of the International Union of Angiology (September 14-17, 1998, Tokyo, Japan)**

41. \* Shimokawa H. Symposium on "Endothelial Function and Atherosclerosis". Endothelial function and atherosclerosis, -An Overview-.

**71st Scientific Sessions of the American Heart Association (November 8-11, 1998, Dallas, USA)**

42. Hirooka Y, Shimokawa H., Eshima K, Ando S. Impairment of endothelium-dependent forearm vasodilation in heart failure is related to the disease severity in humans.
43. Hirooka Y, Shimokawa H., Oyama J, Matsuo I. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid improves exercise-induced vasodilation in patients with coronary artery disease.
44. Miyata K, Shimokawa H., Yamawaki T, Higo T, Tanaka E, Yogo K, Takamura Y, Kandabashi T, Takeshita A. Adventitia-derived macrophages contribute to the formation of coronary arteriosclerotic lesions in pigs in vivo -potentiating effect of oxidant stress-

**International Symposium on Lipoprotein Metabolism and Atherogenesis (December 3-5, 1998, Kyoto, Japan)**

45. Miyata K, Shimokawa H., Takeshita A. Adventitia derived macrophages contribute to the formation of coronary arteriosclerotic lesions in pigs in vivo -Potentiating effect of oxidant stress-

**International Symposium on Coronary Artery Spasm (December 12-13, 1998, Kobe, Japan)**

46. \* Shimokawa H. Molecular mechanisms of smooth muscle hypercontraction in animal models of coronary artery spasm.

1999 年

**Second International Meeting on Endothelial Function (February 5-6, 1999, Davos, Switzerland)**

47. \* Shimokawa H. Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries.

**International Symposium on New Developments in Smooth Muscle and Endothelial Cell Signaling (May 16-19, 1999, Nagoya, Japan)**

48. Kandabashi T, Shimokawa H, Takeshita A. Role of Rho-kinase in the molecular mechanisms of coronary artery spasm in a swine model.
49. Matoba T, Shimokawa H, Takeshita A. Proposal that endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) is an endothelial nitric oxide synthase (eNOS) -derived non-NO factor in mice.

**The 72nd Annual Scientific Meeting of the American Heart Association (November 7-10, 1999, Atlanta, USA)**

50. Yogo K, Shimokawa H, Kandabashi T, Miyata K. Different vasculo-protective roles of nitric oxide synthase isoforms in the vascular lesion formation in mice. *Circulation*. 100 (Suppl I) : I-114, 1999.
51. Miyata K, Shimokawa H, Kandabashi T, Higo T, Eto Y, Morishige K. Adventitia-derived macrophages cause coronary arteriosclerotic lesions in pigs in vivo -Roles of oxidative stress and Rho-kinase- *Circulation*. 100 (Suppl I) : I-540, 1999.
52. Matoba T, Shimokawa H, Kunihiro I, Nakashima M. Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) is an endothelial nitric oxide synthase (eNOS) -derived non-NO factor in mice. *Circulation*. 100 (Suppl I) : I-487, 1999.

**Invited Lecture at the Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (November 11, 1999, Boston, USA)**

53. \* Shimokawa H. Rho-kinase as a novel therapeutic target for cardiovascular diseases.

**Invited Lecture at the Mayo Clinic (November 12, 1999, Rochester, USA)**

54. \* Shimokawa H. Rho-kinase as a novel therapeutic target for cardiovascular diseases.
55. The First Aso International Meeting (November 19-20, 1999, Aso, Japan)
56. \* Shimokawa H. Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) : Its nature and clinical importance.

2000年

**The 7th Antwerp-La Jolla-Kyoto Research Conference on Cardiac Function (February 24-26, 2000, Kyoto, Japan)**

57. Machida Y, Kubota T, Funakoshi H, Tsutsui H, Shimokawa H, Takeshita A. Role of oxidative stress in the pathogenesis of cardiomyopathy with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- $\alpha$ .

**Experimental Biology 2000 (April 18, 2000, San Diego, USA)**

58. Sakai K, Hirooka Y, Eshima K, Shigematsu H, Shimokawa H, Takeshita A. Adenovirus-mediated gene transfer of nitric oxide synthase into the nucleus tractus solitarius decreases blood pressure, heart rate and urinary norepinephrine excretion in conscious rats.

**The 4th Congress of the International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (June 4-9, 2000, Tsukuba, Japan)**

59. \*Shimokawa H. Beneficial effects of eicosapentaenoic acid on endothelial vasodilator functions in animals and humans.

**18th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (August 20-24, 2000, Chicago, USA)**

60. Masumoto A, Hirooka Y, Hironaga K, Setoguchi S, Shimokawa H, Takeshita A. Rho-kinase may contribute to abnormal vasoconstriction in hypertensive patients. *J Hypertension*. 18 (suppl 4) : S60, 2000.



61. Sakai K, Hirooka Y, Eshima K, Shigematsu H, Shimokawa H, Takeshita A. Enhanced depressor response to nitric oxide synthase gene transfer into the nucleus of the solitary tract of spontaneously hypertensive rats. *J Hypertension*. 18 (suppl 4) : S32, 2000.

**2000 APS Conference Baroreceptor and Cardiopulmonary Receptor Reflexes (August 23-27, 2000, Iowa, USA)**

62. Kishi T, Hirooka Y, Sakai K, Shigematsu H, Shimokawa H, Takeshita A. Overexpression of NOS in the rostral ventrolateral medulla causes hypotension and bradycardia in vivo. *Physiologists*. 43 : 276, 2000.
63. Sakai K, Hirooka Y, Matsuo I, Eshima K, Shigematsu H, Shimokawa H, Takeshita A. Adenovirus-mediated gene transfer of nitric oxide synthase into the nucleus tractus solitarius decreases blood pressure, heart rate and urinary norepinephrine excretion in conscious rats. *Physiologists*. 43 : 276, 2000.

**Invited Lecture at the Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School (November 9, 2000, Boston, USA)**

64. \* Shimokawa H. Rho-kinase as a novel therapeutic target for cardiovascular diseases.

**The 73rd Annual Scientific Meeting of the American Heart Association (November 12-15, 2000, New Orleans, USA)**

65. \* Shimokawa H. Rho-kinase as a novel therapeutic target for cardiovascular diseases. (Cardiovascular Seminar on Emerging Role of Rho and Rho-kinase in Cardiovascular Function and Pathology.)
66. Machida Y, Kubota T, Funakoshi H, Ide T, Tsutsui H, Utsumi H, Shimokawa H, Takeshita A. Increased production of hydroxy radical in the myocardium of transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Circulation*. 102 (Suppl II) : II-85, 2000.
67. Mukai Y, Shimokawa H, Matoba T, Kandabashi T, Takeshita A. Role of Rho-kinase in the pathogenesis of hypertensive vascular disease. *Circulation*. 102 (Suppl II) : II-96, 2000.
68. Kandabashi T, Kunihiro I, Shimokawa H. Rho-kinase plays an important role for vascular smooth muscle contraction in human arteries. *Circulation*. 102 (Suppl II) : II-187, 2000.
69. Matoba T, Shimokawa H, Nakashima M, Mukai Y, Takeshita A. Hydrogen peroxide derived from endothelial nitric oxide synthase is an endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) in mice. *Circulation*. 102 (Suppl II) : II-303, 2000.
70. Masumoto A, Hirooka Y, Hironaga K, Setoguchi S, Shimokawa H. Rho-kinase may contribute to abnormal vasoconstriction in hypertensive patients. *Circulation*. 102 (Suppl II) : II-606, 2000.

2001 年

**10th International Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy (March 27-30, 2001, Kyoto, Japan)**

71. Eto Y, Shimokawa H, Matsumoto Y, Morishige K, Kunihiro I, Kandabashi T, Takeshita A. Combination therapy with cerivastatin and nifedipine upregulates endothelial NO synthase and improves endothelial dysfunction in injured porcine coronary arteries in vivo.

**The 6th Saratoga International Conference on Atherosclerosis (April 3-6, 2001, Tokyo, Japan)**

72. Morishige K, Shimokawa H, Takeshita A. Adenovirus-mediated transfer of dominant-negative Rho-kinase induces a regression of coronary arteriosclerosis in pigs in vivo.

**The 3rd International Symposium on Endothelial Function (May 25, 2001, Fukuoka)**

73. \*Shimokawa H. Identification of hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor in animals and humans.

**The 8th International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation (May 31-June 3, 2001, Boston, USA)**

74. Hiroki J, Shimokawa H, Kandabashi T, Mukai Y, Ichiki T, Takeshita A. Estrogen inhibits the expression of Rho-kinase in cultured human coronary vascular smooth muscle cells.
75. Matoba T, Shimokawa H, Kubota H, Mukai Y, Takeshita A. Identification of hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor.
76. Mukai Y, Shimokawa H, Matoba T, Kandabashi T, Takeshita A. Involvement of Rho-kinase in the pathogenesis of hypertensive vascular disease.
77. \*Shimokawa H. Rho-kinase as a novel therapeutic target for the treatment of cardiovascular diseases. (Paul M. Vanhoutte Award Lecture on vascular pathophysiology)

**The 17th World Congress of the International Society for Heart Research (July 6-11, 2001, Winnipeg, Canada)**

78. \*Shimokawa H. Role of serotonin in the pathogenesis of coronary artery spasm and atherosclerosis.
79. Eto Y, Shimokawa H, Takeshita A. Combination therapy with cerivastatin and nifedipine improve endothelial dysfunction in injured porcine coronary arteries in vivo. *J Mol Cell Cardiol.* 33 : A32, 2001.
80. Morishige K, Shimokawa H, Takeshita A. Adenovirus-mediated transfer of dominant negative Rho-kinase induces a regression of coronary arteriosclerosis in vivo. *J Mol Cell Cardiol.* 33 : A79, 2001.

**Scientific Conference on Molecular, Integrative, and Clinical Approaches to Myocardial Ischemia (August 9-11, 2001, Seattle, USA)**

81. Mohri M, Shimokawa H, Masumoto A, Takeshita A. Suppression of coronary artery spasm by Rho-kinase inhibitor.

**The 74th Annual Scientific Meeting of the American Heart Association (November 11-14, 2001, Anaheim, USA)**

82. Matoba T, Kubota H, Mukai Y, Kunihiro I, Morikawa K, Hirakawa Y, Shimokawa H. Evidence for heterogeneity of the nature of endothelium-derived hyperpolarizing factor in porcine coronary arteries.
83. Hiroki J, Shimokawa H, Kandabashi T, Mukai Y, Higashi M, Ichiki T, Takeshita A. Molecular mechanisms of Rho-kinase expressions in human coronary smooth muscle cells -upregulation by angiotensin II and interleukin-1b and downregulation by estrogen- *Circulation.* 104 (Suppl II) : II-238, 2001.
84. Hattori T, Mukai Y, Higashi M, Shimokawa H. Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses the development of cardiac allograft vasculopathy in mice. *Circulation.* 104 (Suppl II) : II-243, 2001.
85. Kandabashi T, Kunihiro I, Mukai Y, matoba T, Morikawa K, Shimokawa H. Rho-kinase plays an important role for vascular smooth muscle contraction of atherosclerotic human arteries. *Circulation.* 104 (Suppl II) : II-298, 2001.
86. Higashi M, Mukai Y, Matoba T, Hiroaki J, Kunihiro I, Shimokawa H. Long-term inhibition of Rho-kinasesuppresses angiotensin II-induced formation of coronary vascular lesion and cardiac hypertrophy in rats in vivo. *Circulation.* 104 (Suppl II) : II-325, 2001.
87. Shimokawa H, Mohri M, Masumoto A. Rho-kinase inhibitor suppresses coronary artery spasm in humans. *Circulation.* 104 (Suppl II) : II-601, 2001.
88. Shimokawa H, Iinuma H, Kishida H, Nakashima M, Kato K. Antianginal effect of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, in patients with stable effort angina : a multicenter study. *Circulation.* 104 (Suppl II) : II-601, 2001.

89. Matsumoto Y, Shimokawa H, Morishige K, Eto Y, Takeshita A. Reduction in neointimal formation with a novel releasable heparin-coated stent in porcine coronary arteries. *Circulation*. 104 (Suppl II) : II-665-666, 2001.

## 2002年

**National Cardiovascular Center, COE International Symposium on Endogenous Vasodilators (January 21-22, 2002, Osaka, Japan)**

90. \*Chairman for the Session IV. Gaseous Vasodilators II.
91. \*Shimokawa H. Identification of hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor : an evolving concept on endothelium-derived relaxing factors.

**XIIth International Vascular Biology Meeting (May 12-16, 2002, Karuizawa, Japan)**

92. Symposium : Immunology and Inflammation in Atherosclerosis
93. \*Shimokawa H. Importance of Rho-kinase in the pathogenesis of vascular inflammation and arteriosclerosis.
94. Hiroki J, Shimokawa H, Kandabashi T, Hattori T, Takeshita A. Inflammatory stimuli upregulate Rho-kinase expression in human coronary smooth muscle cells.
95. Higashi M, Shimokawa H, Mukai Y, Hattori T, Takeshita A. Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses angiotensin II-induced formation of cardiovascular lesions in rats in vivo.
96. Matsumoto Y, Shimokawa H, Uwatoku T, Abe K, Hattori T, Eto Y, Morishige K, Takeshita A. Long-term inhibition of Rho-kinase reduced neointimal formation after stent implantation in porcine coronary arteries.
97. Matoba T, Shimokawa H, Kubota H, Morikawa K, Fujiki T, Takeshita A. Evidence for heterogeneity of the nature of endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) in porcine coronary arteries.
98. Morikawa K, Shimokawa H, Matoba T, Kubota H, Fujiki T, Hirakawa Y, Takeshita A. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in human mesenteric arteries.

**26th International Congress of Internal Medicine (May 26-30, 2002, Kyoto, Japan)**

99. Mohri M, Shimokawa H, Takeshita A. Inhibition of Rho-kinase as a novel therapeutic strategy for angina caused by epicardial or microvascular spasm.
100. Hirooka Y, Masumoto A, Kishi T, Shimokawa H, Takeshita A. Role of Rho-kinase in the enhanced peripheral vasoconstriction in patients with hypertension or heart failure.

**4th Workshop on Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor (June 5-7, 2002, France)**

101. Matoba T, Shimokawa H, Kubota H, Morikawa K, Fujiki T, Hirakawa Y, Takeshita A. Important role of hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor in porcine coronary microvessels.
102. Morikawa K, Shimokawa H, Matoba T, Kubota H, Fujiki T, Hirakawa Y, Takeshita A. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in human mesenteric arteries.

**The 19th Annual Meeting, Japanese Section of the International Society for Heart Research (October 31-November 2, 2002, Yamagata, Japan.)**

103. \*Shimokawa H. Possible role of Rho-kinase in the molecular mechanisms of unstable plaque formation.
104. Talukder HMA, Shimokawa H, Fujiki T, Morikawa K, Kubota H, Matoba T, Takeshita A. Neuronal NOS contributes to bradykinin-induced coronary flow in endothelial NOS-knockout (eNOS-KO) mice.

**China-Japan Medical Conference 2002 (November 3-6, 2002, Beijing, China)**

105. \*Shimokawa H, Takeshita A. Current status of the practice for ischemic heart disease in Japan.

**Annual Scientific Meeting of the American Heart Association (November 17-20, 2002, Chicago, USA)**

106. Uwatoku T, Shimokawa H, Abe K, Matsumoto Y, Hattori T, Takeshita A. Application of nanotechnology for the prevention of neointimal formation after balloon injury in rats. *Circulation*. 106 (Suppl II) : II-150, 2002.

107. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Kajita T, Shigeto F, Goto M, Kajiya F. Important role of hydrogen peroxide, an endogenous EDHF, in coronary autoregulation in dogs. *Circulation*. 106 (Suppl II) : II-172, 2002.

108. Shimokawa H, Oi K, Hiroki J, Uwatoku T, Abe K, Matsumoto Y, Nakajima Y, Nakajima K, Takeichi S. Remnant lipoproteins from patients with sudden death without significant coronary stenosis (Pokkuri disease) enhances coronary vasospastic activity through upregulation of Rho-kinase. *Circulation*. 106 (Suppl II) : II-172, 2002.

109. Hiroki J, Kandabashi T, Hattori T, Mukai Y, Kawamura N, Ichiki T, Shimokawa H. Inflammatory stimuli upregulate Rho-kinase in human coronary vascular smooth muscle cells. -Divergent effects of estrogen and nicotine- *Circulation*. 106 (Suppl II) : II-222, 2002.

110. Matsumoto Y, Uwatoku T, Abe K, Hattori T, Oi K, Eto Y, Morishige K, Shimokawa H. Long-term inhibition of Rho-kinase reduces neointimal formation after stent implantation in porcine coronary arteries. *Circulation*. 106 (Suppl II) : II-249, 2002.

111. Morikawa K, Matoba T, Kubota H, Fujiki T, Talukder MAH, Hirawaka Y, Shimokawa H. Important role of Cu/Zn-SOD in the synthesis of endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) in mice. *Circulation*. 106 (Suppl II) : II-317, 2002.

112. Abe K, Shimokawa H, Uwatoku T, Matsumoto Y, Hattori T. Long-term inhibition of Rho-kinase markedly ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Circulation*. 106 (Suppl II) : II-365, 2002.

## 2003 年

**The 13th International Symposium on Atherosclerosis (September 28-October 2, 2003, Kyoto, Japan)**

113. Higashi M, Shimokawa H : Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses angiotensin II-induced formation of cardiovascular lesions in rats in vivo : Effect on endothelial NAD (P) H oxidase system.

114. Hiroki J, Higashi M, Kandabashi T, Y Mukai Y, Hattori T, Ichiki T, Shimokawa H : Inflammatory stimuli upregulate Rho-kinase in human coronary vascular smooth muscle cells -Divergent effect of estrogen and nicotine.

115. Hattori T, Higashi M, Hiroki J, Mukai Y, Shimokawa H : Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses cardiac allograft vasculopathy in mice -Possible involvement of macrophage migration inhibitory factor (MIF) .

116. Matsumoto Y, Shimokawa H : Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses neointimal formation after stent implantation in porcine coronary arteries -Involvement of multiple mechanisms.

117. Fukumoto Y, Hirakawa Y, Abe K, Koike G, Mohri M, Shimokawa H : Intravenous administration of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, reduces pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension.

**The 13th ISA Satellite Symposium in Kobe (October 4, 2003, Kobe)**

118. \*Shimokawa H : Rho-kinase as a novel therapeutic target for the treatment of arteriosclerotic vascular disease.

**The 13th ISA Satellite Symposium in Fukuoka (October 5, 2003, Fukuoka)**

119. \*Shimokawa H : Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease.

**American Society of Anesthesiologists Annual Meeting (October 11-15, 2003, San Francisco, CA)**

120. Higashi M, Shimokawa H, Takahashi S : Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses angiotensin II-induced formation of cardiovascular lesions in rats in vivo -Effect on endothelial NAD (P) H oxidase system-

**The 53rd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (November 4-8, 2003, Los Angeles, USA)**

121. Kamiunten H, Koike G, Mashiba J, Shimokawa H, Takeshita A : A comprehensive analysis of a missense mutation in the Rho-kinase gene that potentially causes coronary vasospastic ischemic heart disease in the Japanese.

**Scientific Sessions of American Heart Association (November 9-12, 2003, Orlando, USA)**

122. \* Cardiovascular Seminars : “EDHF : Looking beyond nitric oxide and prostacyclin”  
Shimokawa H. Reactive oxygen species as EDHFs.
123. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Beneficial effects of hydroxyfasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, on ischemia-reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo. *Circulation*. 108 (Suppl IV) : IV-226, 2003.
124. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Goto M, Kajiya F. Protective role of hydrogen peroxide, an endogenous EDHF, in ischemia-reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo. *Circulation*. 108 (Suppl IV) : IV-226, 2003.
125. Abe K, Uwatoku T, Oi K, Hizume T, Shimokawa H. Long-term inhibition of Rho-kinase ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice independent of endothelial NO synthase. *Circulation*. 108 (Suppl IV) : IV-294-295, 2003.
126. Fukumoto Y, Mohri M, Hirakawa Y, Ito A, Shimokawa H. Inhibition of Rho-kinase markedly ameliorates pacing-induced myocardial ischemia in patients with effort angina. *Circulation*. 108 (Suppl IV) : IV-332, 2003.
127. Fukumoto Y, matoba T, Abe K, Ito A, Shimokawa H. Rho-kinase inhibitor, fasudil, reduces pulmonary vascular resistance in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation*. 108 (Suppl IV) : IV-525, 2003.
128. Nishida T, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, Kajihara N, Eto M, Morita S, Yasui H, Takeshita A, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy induces a complete recovery of ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs. *Circulation*. 108 (Suppl IV) : IV-95-96, 2003.
129. Fujiki T, Kubota H, Morikawa K, Matoba T, Talukder HMA, Hatanaka M, Shimokawa H. Endothelium-derived hydrogen peroxide accounts for the improved EDHF-mediated relaxations caused by long-term treatment with an angiotensin converting enzyme inhibitor in mice. *Circulation*. 108 (Suppl IV) : IV-192, 2003.

2004年

**Experimental Biology 2004 (April 17-21, 2004, Washington DC, USA)**

130. Sagara Y, Hirooka, Ito K, Kimura Y, Shimokawa H, Takeshita A. Pressor response induced by central infusion of angiotensin II is mediated by activation of the Rho/Rho-kinase pathway via AT1 receptors in vivo. *FASEB J*. 18 : A672, 2004.

131. Kimura Y, Hirooka Y, Shimokawa H, Takeshita A. Overexpression of iNOS in RVLM causes hypertension and sympatho-excitation via an increase in oxidative stress. *FASEB J.* 18 : A1263, 2004.

**The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2004 (April 29, 2004, Fort Lauderdale, FL, USA)**

132. Hirayama K, Hata Y, Noda Y, Miura M, Yamanaka I, Shimokawa H, Ishibashi T. The involvement of Rho-kinase and its regulation in cytokine-induced collagen gel contraction by hyalocytes.

**The 3rd International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (May 24-28, 2004, Nara, Japan)**

133. \*Symposium : NO and EDHF : Pivotal Roles of Reactive Oxygen Species in Vascular Homeostasis
134. Shimokawa H : Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in animals and humans.
135. Morikawa K, Kubota H, Matoba T, Hatanaka M, Fujiki T, Talukder MAH, Akaike T, Maeda H, Shimokawa H : Endothelial Cu, Zn-SOD plays a pivotal role in endothelium-dependent hyperpolarization in mice.
136. Higashi M, Hattori T, Morikawa K, Shimokawa H. Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses angiotensin II-induced cardiovascular hypertrophy in rats in vivo.
137. Morikawa K, Kubota H, Matoba T, Hatanaka M, Fujiki T, Talukder MAH, Shimokawa H. Important role of superoxide dismutase in EDHF-mediated relaxations of human mesenteric arteries.
138. Abe K, Uwatoku T, Oi K, Morikawa K, Hizume T, Shimokawa H. Long-term inhibition of Rho-kinase markedly ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension and endothelial dysfunction in rats. –Effects on endothelial NO synthase–
139. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Ogasawara Y, Kajiya F. Beneficial role of hydroxyfasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, on ischemia-reperfusion injury in canine coronary microcirculation.
140. Fujiki T, Kubota H, Hatanaka M, Morikawa K, Talukder MAH, Matoba T, Shimokawa H. Endothelium-derived hydrogen peroxide accounts for the enhanced EDHF-mediated relaxations by long-term treatment with an angiotensin converting enzyme inhibitor in mice.
141. Kimura Y, Hirooka Y, Ito K, Sagara Y, Shimokawa H, Takeshita A. Overexpression of inducible nitric oxide synthase in rostral ventrolateral medulla causes hypertension and sympathoexcitation via an increased oxidative stress.

**2004 ISHR World Congress (August 7-11, 2004, Brisbane, Australia)**

142. Symposium : Coronary Microembolization
143. Yada T, Shimokawa H, Kajiya F : Role of NO and EDHF during ischemia reperfusion injury in coronary microcirculation.

**2004 ISHR Satellite Symposium (August 13-15, 2004, Hong Kong)**

**\*The First Asian Lecture on Vascular Biology**

144. Shimokawa H : Role of Rho-kinase signaling in the molecular mechanism for coronary artery spasm and arteriosclerosis.

**European Society of Cardiology Congress 2004 (August 28-September 1, 2004, Munich, Germany)**

145. Workshop : Cardiac Shock Wave Therapy for Refractory Angina Pectoris.
146. \*Shimokawa H : Extracorporeal shock wave therapy induces a complete recovery of ischemia-induced myocardial dysfunction in a pig model.

**Invited Lecture at Bayer (August 31, 2004, Wuppertal, Germany)**

147. \*Shimokawa H. Rho-kinase in the cardiovascular disease.

**Invited Lecture at the University of Zurich (September 2, 2004, Zurich, Switzerland)**

148. \*Shimokawa H. Role of Rho-kinase-mediated pathway in the molecular mechanisms for coronary artery spasm and arteriosclerosis.

**Invited Lecture at the Cardiology Seminar of the University of Hong Kong (October 8, 2004, Hong Kong)**

149. \*Shimokawa H. Rho-kinase as a novel therapeutic target in cardiovascular medicine.

**Invited Lecture at the Pharmacology Seminar of the University of Hong Kong (October 8, 2004, Hong Kong)**

150. \*Shimokawa H. The role of the endothelium in the maintenance of vascular homestasis.

**The 11th Congress of the Asian College of Psychosomatic Medicine (October 23-25, 2004, Naha, Japan)**

151. Hizume T, Shimokawa H., Morikawa K, Uwatoku T, Oi K, Abe K, Kubo C. Sustained elevation of serum levels of cortisol induces hypercontraction of porcine coronary arteries -Possible involvement of Rho-kinase-

**The American Society of Human Genetics (October 26-30, 2004, Tronto, Canada)**

152. Koike G, Mashiba J, Shimokawa H., Takeshita A, Sunagawa K. Genetic and functional analysis of a novel missense mutation in the Rho-kinase gene that potentially causes coronary vasospasm in the Japanese.

**Annual Scientific Meeting of the American Heart Association (November 7-10, 2004, New Orleans, USA)**

153. Morikawa K, Kubota H, Matoba T, Fujiki T, Hatanaka M, Shimokawa H. Important role of superoxide dismutase in EDHF-mediated relaxations of human mesenteric arteries. *Circulation*. 110 (Suppl III) : III-54, 2004.

154. Yada T, Shimokawa H., Hiramatsu O, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Cardioprotective role of hydrogen peroxide, an endogenous EDHF, on ischemia-reperfusion injury of canine coronary microcirculation in vivo. *Circulation*. 110 (Suppl III) : III-77, 2004.

155. Fujiki T, Hatanaka M, Morikawa K, Kubota H, Matoba T, Talukder MAH, Shimokawa H. Endothelium-derived hydrogen peroxide accounts for the enhanced EDHF-mediated relaxation by long-term treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor in mice. *Circulation*. 110 (Suppl III) : III-77, 2004.

156. Abe K, Uwatoku T, Oi K, Hizume T, Shimokawa H. Long-term inhibition of Rho-kinase ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice : partial dependence of endothelial NO synthase. *Circulation*. 110 (Suppl III) : III-132, 2004.

157. Hizume T, Morikawa K, Uwatoku T, Oi K, Abe K, Shimokawa H. Sustained elevation of serum level of cortisol induces hypercontraction of porcine coronary arteries -Possible involvement of Rho-kinase- *Circulation*. 110 (Suppl III) : III-153, 2004.

158. Morishita T, Tsutsui M, Shimokawa H., Tasaki H, Suda O, Sasaguri Y, Ynagihara N, Nakashima Y. *Circulation*. 110 (Suppl III) : III-180, 2004.

159. Yada T, Shimokawa H., Hiramatsu O, Goto M, Katsura M, Okuma S, Tanaka E, Shinozaki Y, Mori H, Kiyooka T, Kajiya F. Beneficial cardioprotective effects of hydroxyfasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, on ischemia-reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo. *Circulation*. 110 (Suppl III) : III-242, 2004.

160. Fukumoto Y, Ito A, Tanaka H, Kishi T, Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Circulation*. 110 (Suppl III) : III-464, 2004.

**The Third International Congress on Cardiovascular Diseases (November 26-28, 2004, Taipei, Taiwan)**

161. \* Keynote Speech : Shimokawa H, Takeshita A. The role of Rho-kinase pathway in the development of atherosclerosis and hypertensive vascular lesions.

**The Second International Symposium of the Kyushu University COE Program “Frontier Research and Education on Lifestyle-Related Diseases based on the Large-scale Cohort Study” (December 4, 2004, Fukuoka, Japan)**

162. \* Shimokawa H. Rho-kinase as a novel therapeutic target for the treatment of cardiovascular diseases.

**The 8th Annual Scientific Meeting of the University of Hong Kong; Vascular Biology : From Bench to Patient. (December 11-12, 2004, Hong Kong)**

163. \* Shimokawa H. Therapeutic importance of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, in cardiovascular medicine.

**The Catholic Cardiovascular Symposium (December 17, 2004, Seoul, South Korea)**

164. \* Shimokawa H. The therapeutic importance of Rho-kinase in the pathogenesis of coronary vasospasm and arteriosclerotic diseases.

2005 年

**CSWT Consensus Meeting 2005 (January 28-29, 2005, Zurich, Switzerland)**

165. \* Shimokawa H : CSWT ameliorates myocardial dysfunction in pigs and results of the animal trial for acute myocardial infarction.
166. \*Shimokawa H : CSWT results of the Japanese clinical study.

**European Society of Cardiology Congress (September 3-7, 2005, Stockholm, Sweden)**

167. \*Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease.

**The First Scientific Meeting of the Asian Society for Vascular Biology (October 8-10, 2005, Shanghai, PRC)**

168. \*Shimokawa H. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in animals and humans.
169. Takaki A, Morikawa K, Tekes E, Murayama Y, Shimokawa H. NAD (P) H oxidase-derived superoxide anions are not involved in endothelium-dependent hyperpolarization mediated by hydrogen peroxide in angiotensin II-infused mice.
170. Tekes E, Morikawa K, Takaki A, Murayama Y, Tsutsui M, Yanagihara N, Sunagawa K, Shimokawa H. Genetic disruption of all nitric oxide synthase isoforms abolishes EDHF-mediated responses in mice.

**Annual Scientific Meeting of the American Heart Association (November 13-16, 2005, Dallas, USA)**

171. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Morishita T, Sabanai K, Tasaki H, Yanagihara N, Nakashima Y. Atorvastatin upregulates vascular neuronal nitric oxide synthase through the Akt/NF- $\kappa$ B pathway. *Circulation*. 2005 (Suppl II) ;112 : II-84.
172. Nagasaki M, Tsutsui M, Shimokawa H, Morishita T, Nakata S, Sananai K, Tasaki H, Yanagihara N. Spontaneous development of systemic arteriosclerosis in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Circulation*. 2005 (Suppl II) ;112 : II-166.



173. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Goto M, Ogasawara Y, Shinozaki Y, Mori H. Role of hydrogen peroxide as an endogenous EDHF during pacing-induced metabolic dilatation in canine coronary microcirculation in vivo. *Circulation*. 2005 (Suppl II) ;112 : II-216-217.
174. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F, Mori H, Shinozaki Y. Cardioprotective role of hydrogen peroxide as an endogenous EDHF, during ischemia-reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo. *Circulation*. 2005 (Suppl II) ;112 : II-217.
175. Hizume T, Morikawa K, Uwatoku T, Oi K, Abe K, Anegawa G, Shimokawa H. Sustained elevation of serum cortisol level enhances coronary vasospastic activity through Rho-kinase activation in pigs. *Circulation*. 2005 (Suppl II) ;112 : II-235.
176. Tekes E, Morikawa K, Takaki A, Murayama Y, Tsutsui M, Yanagihara N, Shimokawa H. Genetic disruption of all nitric oxide synthase isoforms abolishes EDHF-mediated responses in mice. *Circulation*. 2005 (Suppl II) ;112 : II-262.
177. Yada T, Shimokawa H, Morikawa K, Takaki A, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Crucial role of Cu/Zn-SOD in the synthesis of endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) during reactive hyperemia in mouse mesenteric microcirculation in vivo. *Circulation*. 2005 (Suppl II) ;112 : II-313.

2006年

**7th Annual Conference on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology (April 27-29, 2006, Denver, USA)**

**\*2006 Jeffrey M. Hoeg ATVB Award Lecture**

178. Shimokawa H. Translational Research on the Therapeutic Importance of Rho-kinase in Cardiovascular Medicine.

**11th International Vascular Neuroeffector Mechanisms and Cardiovascular Pharmacology and Medicine Symposia (June 27, 2006, Soochow, China)**

179. \*Shimokawa H. Therapeutic importance of Rho-kinase in cardiovascular medicine.

**The 15th World Congress of Pharmacology (July 2-7, 2006, Beijing)**

180. \*Shimokawa H. Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine.

**Grover Conference on the Pulmonary Circulation (September 6-10, 2006, 2006, Denver, USA)**

181. \*Shimokawa H. Rho-kinase inhibitors in cardiovascular diseases.

**Invited Lecture at the Headquarter of CoTherix Co. (September 8, 2006, San Francisco, USA)**

182. \*Shimokawa H. Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine.

**The 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (October 15-19, 2006, Fukuoka)**

183. Takaki A, Morikawa K, Murayama Y, Ender T, Tsutsui M, Yanagihara N, Shimokawa H. Genetic disruption of all nitric oxide synthase isoforms abolishes EDHF-mediated responses in mice.
184. Tada T, Nawata J, Wang H, Onoue N, Sugimura K, Shimokawa H. Pulsatile pressure accelerates vascular smooth muscle migration through IP3-receptor.
185. Nawata J, Onoue N, Tada T, Wang H, Sugimura K, Shimokawa H. Increased static pressure promotes migration of vascular smooth muscle cells -Implication for atherogenesis in hypertension-
186. Takaki A, Morikawa K, Murayama Y, Shimokawa H. NAD(P)H oxidase-derived superoxide anions are not involved in endothelium-dependent hyperpolarizations mediated by hydrogen peroxide in mice.

**Annual Scientific Meeting of the American Heart Association (November 12-15, 2006, Chicago, USA)**

187. Nakano S, Tsutsui M, Shimokawa H, Morishita T, Sabanai K, Yatera Y, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara N. Long-term treatment with an angiotensin II type 1 receptor blocker ameliorates metabolic syndrome in mice lacking all nitric oxide synthases. *Circulation*. 114 (Suppl II) : II-61, 2006.
188. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Crucial role of hydrogen peroxide as an endogenous endothelium-derived hyperpolarizing factor during pacing-induced metabolic dilatation in canine coronary microvessels in vivo. *Circulation*. 114 (Suppl II) : II-78, 2006.
189. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Morishita T, Sabanai K, Yatera Y, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara N. Metabolic syndrome in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Circulation*. 114 (Suppl II) : II-88, 2006.
190. Shibata K, Tsutsui M, Shimokawa H, Morishita T, Yatera Y, Nakata S, Sabanai K, Yanagihara N, Nakashima Y. Spontaneous development of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in mice lacking all nitric oxide synthases. *Circulation*. 114 (Suppl II) : II-125, 2006.
191. Asami Y, Kagaya Y, Yamaguchi N, Takeda M, Ito K, Ohta J, Tada H, Minegishi N, Shimokawa H. Important protective role of endogenous erythropoietin/erythropoietin-receptor system against pressure-overload-induced left ventricular dysfunction in mice in vivo. *Circulation*. 114 (Suppl II) : II-151, 2006.
192. Saga A, Karibe A, Otomo J, Takahashi T, Iwabuchi K, Kikuchi J, Shinozaki T, Shimokawa H. Prevalence of lamin A/C gene mutations in familial dilated cardiomyopathy with progressive atrioventricular block in Japan. *Circulation*. 114 (Suppl II) : II-194, 2006.
193. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Yatera Y, Morishita T, Sabanai K, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara N. Hyper-low-density- lipoproteinemia in mice lacking all nitric oxide synthases. *Circulation*. 114 (Suppl II) : II-218, 2006.
194. Yatera Y, Tsutsui M, Shimokawa H, Nakata S, Morishita T, Sabanai K, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara N. Severe dyslipidemia, lipid-rich atherosclerotic lesion formation, and sudden death in mice lacking all nitric oxide synthases fed a high cholesterol diet. *Circulation*. 114 (Suppl II) : II-219, 2006.
195. Morishita T, Tsutsui M, Shimokawa H, Sabanai K, Nakata S, Yatera Y, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara N. Accelerated vascular lesion formation in mice lacking all nitric oxide synthases in vivo. *Circulation*. 114 (Suppl II) : II-228, 2006.
196. Satoh K, Nakano M, Ito Y, Fukumoto Y, Kagaya Y, Shimokawa H. Direct evidence for the important role of erythropoietin receptor to promote angiogenesis in peripheral ischemia in mice. *Circulation*. 114 (Suppl II) : II-229, 2006.
197. Takaki A, Morikawa K, Murayama Y, Tekes E, Tsutsui M, Yanagihara N, Shimokawa H. Endothelium-dependent hyperpolarizations are totally dependent on endothelial nitric oxide synthases system –Lessons from mice lacking all nitric oxide synthase isoforms- *Circulation*. 114 (Suppl II) : II-247, 2006.
198. Morishita T, Tsutsui M, Shimokawa H, Sabanai K, Nakata S, Yatera Y, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara N. Genetic disruption of all nitric oxide synthase isoforms markedly reduces survival due to myocardial infarction in male mice. *Circulation*. 114 (Suppl II) : II-273, 2006.
199. Koiwa Y, Katoh T, Ishii T, Sasaki T, Shimokawa H. Successful real time evaluation of intramural inflammation of carotid artery with 2D elasticity image by high-resolution Doppler technique in patients with Takayasu arteritis. *Circulation*. 114 (Suppl II) : II-362, 2006.

200. Wakayama Y, Oikawa M, Kagaya Y, Kumagai K, Fukuda K, Sugai Y, Sugimura K, Kaneta T, Fukuda H, Shimokawa H. Usefulness of quantitative gated myocardial perfusion SPECT to evaluate the initial effectiveness of cardiac resynchronization therapy and to predict left ventricular reverse remodeling. *Circulation*. 114 (Suppl II) : II-637, 2006.
201. Ito K, Minatoya Y, Kagatya Y, Asaumi Y, Takeda M, Nakayama M, Takahashi J, Yahagi H, Iguchi A, Shirato K, Shimokawa H. Depressed contractile reserve and impaired calcium handling of cardiac myocytes from chronically unloaded heart are ameliorated with low dose of thyroid hormone in rats. *Circulation*. 114 (Suppl II) : II-668, 2006.
202. Shiba N, Tada T, Matsuki M, Watanabe J, Kagaya Y, Shimokawa H. Metabolic syndrome is a prognostic risk in patients with diastolic heart failure. *Circulation*. 114 (Suppl II) : II-853, 2006.
203. Shiba N, Tada T, Matsuki M, Kagaya Y, Shimokawa H. Prognostic importance of nutritional status in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 114 (Suppl II) : II-899, 2006.

**The 4th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and the Acoustical Society of Japan (November 29, 2006, Hawaii)**

204. \*Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in animals and humans. *Journal of Acoustical Society of America*. 120 (5) ;3064, 2006.

2007 年

**The Myung-In Cardiovascular Lecture (March 16, 2007, Kobe, Japan)**

205. \* Shimokawa H. Recent progress in the management of vasospastic angina.

**Invited Lecture at the Hong Kong Pharmacological Society (June 29, 2007, Hong Kong)**

206. \* Shimokawa H. Development of Rho-kinase inhibitors for cardiovascular medicine.

**6th International Conference on Bioelectromagnetism (October 16, 2007, Aizu)**

207. \*Shimokawa H : Development of non-invasive extracorporeal cardiac shock wave therapy for the treatment of myocardial ischemia. *International Journal of Bioelectromagnetism*. 9 : 8, 2007.

**Annual Scientific Meeting of the American Heart Association (November 4-7, 2007, Orland, USA)**

208. Nakano M, Satoh K, Fukumoto Y, Ito Y, Ishii N, Sugamura K, Shimokawa H. Inhibition of OX40 ligand suppresses the development of atherosclerosis in Apoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 116 (Suppl II) : II-1-2, 2007.
209. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shimozali Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Protective role of hydrogen peroxide and erythropoietin during acute coronary occlusion/reperfusion in native coronary collateral circulation in dogs in vivo. *Circulation*. 116 (Suppl II) : II-29, 2007.
210. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Yatera Y, Shibata K, Morishita T, Sabanai K, Suda O, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara N, Otsuji Y. Abnormal lipoprotein metabolism in mice lacking all nitric synthase isoforms. *Circulation*. 116 (Suppl II) : II-64, 2007.
211. Hirose M, Stuyvers B, Dun W, Shimokawa H, ter Keurs HEDJ, Boyden P. JTV-519 (K201) reverses abnormal Ca<sup>2+</sup> release and dynamic Ca<sup>2+</sup> waves in Purkinje cells from the infarcted canine heart. *Circulation*. 116 (Suppl II) : II-84, 2007.
212. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Morishita T, Sabanai K, Yatera Y, Suda O, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara N, Otsuji Y. Important role of rennin-angiotensin system in the pathogenesis of myocardial infarction in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Circulation*. 116 (Suppl II) : II-98, 2007.

213. Nakano M, Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Nawata J, Demachi J, Karibe A, Kagatya Y, Watanabe J, Ishii N, Sugamura K, Shimokawa H. Pravastatin ameliorates hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension associated through down-regulation of stromal cell-derived factor-1 in mice. *Circulation*. 116 (Suppl II) : II-122, 2007.
214. Fukui S, Fukumoto Y, Suzuki J, Saji K, Tawara S, Shinozaki T, Kagaya Y, Shimokawa H. Long-term inhibition of Rho-kinase ameliorates diastolic heart failure in hypertensive rats. *Circulation*. 116 (Suppl II) : II-124-125, 2007.
215. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Suda O, Sabanai K, Yatera Y, Shibata K, Morishita T, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara N, Otsuji Y. Statin treatment ameliorates metabolic syndrome in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms, *Circulation*. 116 (Suppl II) : II-174, 2007.
216. Talukder MAH, Nishimura Y, Bonagura JD, Kalyanasundaram A, Peroiasamy M, Shimokawa H, Zweier JL. Short-term treatment with DITPA, a thyroid hormone analog, improves postischemic coronary flow and cardiac contractile function in hypertensive endothelial nitric oxide synthase knockout (eNOS-KO) mice. *Circulation*. 116 (Suppl II) : II-199, 2007.
217. Yada T, Shimokawa H, Morikawa K, Takaki A, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Kajiya F. Crucial role of Cu/Zn-SOD in the synthesis of endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) during reactive hyperemia in mouse mesenteric microcirculation in mice. *Circulation*. 116 (Suppl II) : II-228, 2007.
218. Takaki A, Morikawa K, Murayama Y, Tekes E, Tsutsui M, Yanagihara N, Shimokawa H. Endothelium-dependent hyperpolarizations are totally dependent on endothelial nitric oxide synthase system –Lessons from mice lacking all nitric oxide synthase isoforms- *Circulation*. 116 (Suppl II) : II-263, 2007.
219. Miura M, Wakayama Y, Shimokawa H. Ca<sup>2+</sup> dissociated from myofilaments enhances delayed afterdepolarizations by triggering Ca<sup>2+</sup> waves in rat cardiac muscle. *Circulation*. 116 (Suppl II) : II-277, 2007.
220. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Suda O, Sabanai K, Yatera Y, Shibata K, Morishita T, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara N, Otsuji Y. Gender difference of arteriosclerotic cardiovascular disease in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Circulation*. 116 (Suppl II) : II-309, 2007.
221. Fukuda K, Kumagai K, Wakayama Y, Sugai Y, Hirose M, Yamaguchi N, Shimokawa H. Pilsicainide, a pure sodium channel blocker, enhances the arrhythmogenic endocardial substrate in Burgada syndrome. *Circulation*. 116 (Suppl II) : II-389, 2007.
222. Yatera Y, Tsutsui M, Shimokawa H, Nakata S, Shibata K, Morishita T, Sabanai K, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara N, Otsuji Y. Severe dyslipidemia and lipid-rich atherosclerotic lesion formation in mice lacking all nitric oxide synthase fed a high-cholesterol diet. *Circulation*. 116 (Suppl II) : II-508, 2007.
223. Tsuburaya R, Yasuda S, Ito Y, Shiroto T, Ito K, Soma M, Shimokawa H. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid suppresses ventricular fibrillation in a porcine model of acute myocardial infarction: In vivo analysis using monophasic action potential. *Circulation*. 116 (Suppl II) : II-725, 2007.
224. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Sabanai K, Yatera Y, Shibata K, Morishita T, Suda O, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara Y, Otsuji Y. Disruption of whole nitric oxide synthase system impaired glucose tolerance in mice in vivo. *Circulation*. 116 (Suppl II) : II-795, 2007.

2008年

**The 1st International Workshop on Pulmonary Hypertension in Tohoku University (March 19, 2008, Sendai, Japan)**

225. Fukumoto Y, Shimokawa H : Rho-kinase is a novel therapeutic target in pulmonary arterial hypertension.
226. Zhulangigige Do. E, Fukumoto Y, Nawata J, Tawara S, Nakano M, Tada T, Saji K, Fujita H, Hoshikawa Y, Kondo T, Shimokawa H. Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension.
227. Sugimura K, Fukumoto Y, Nawata J, Saji K, Fukui S, Miura Y, Shimokawa H. The impact of dilatation of pulmonary artery on the prognosis of patients with pulmonary arterial hypertension.
228. Miura Y, Fukumoto Y, Fukui S, Sugimura K, Jun Nawata, Shimokawa H. Thyroid dysfunction in patients with pulmonary hypertension.
229. Nakano M, Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Nawata J, Demachi J, Karibe A, Kagaya Y, Watanabe J, Shirato K, Ishii N, Sugamura K, Shimokawa H. Pravastatin ameliorates hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension associated through down-regulation of stromal cell-derived factor-1 in mice.
230. Tawara S, Abe K, Morikawa K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Prostacyclin lacks inhibitory effects on Rho-kinase -Possible effects of combined therapy with prostacyclin and Rho-kinase inhibitor in pulmonary hypertension.

**5th International EDHF Symposium (June 24-27, 2008, Tampere, Finland)**

231. \*Shimokawa H. Divergent roles of endothelial NO synthases system in the orchestrated interplay between endothelium and vascular smooth muscle.

**3rd Scientific Meeting of Asian Society for Vascular Biology (August 1-3, 2008, Singapore)**

232. \*Shimokawa H : Rho-kinase is an important therapeutic target for the treatment of pulmonary arterial hypertension.

**European Society of Cardiology Congress 2008 (August 30-September 3, 2008, Munich, Germany)**

233. Ito Y, Ito K, Shiroto T, Tsuburaya R, Gao JY, Yasuda H, Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo.
234. Fukui S, Fukumoto Y, Suzuki J, Saji K, Nawata J, Sugimura K, Shinozaki T, Kagaya Y, Shimokawa H. Diabetes mellitus exacerbate left ventricular diastolic dysfunction through activation of rennin-angiotensin system in hypertensive rats.

**Annual Scientific Meeting of the American Heart Association (November 8-12, 2008, New Orleans)**

235. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Crucial role of hydrogen peroxide as an endogenous EDHF during acute coronary occlusion and injection of erythropoietin in canine coronary native collateral microcirculation in vivo. *Circulation*. 2008 (Suppl 2) ;118 : S-504.
236. Miura M, Nishio T, Shindoh C, Shimokawa H. Maintenance of triggered arrhythmias by non-uniform excitation-contraction coupling in rat cardiac muscle. *Circulation*. 2008 (Suppl 2) ;118 : S-438.
237. Fukui S, Fukumoto Y, Suzuki J, Saji K, Nawata J, Sugimura K, Miura Y, Kagaya Y, Shimokawa H. Diabetes mellitus accelerates left ventricular diastolic dysfunction through activation of renin-angiotensin system in hypertensive rats. *Circulation*. 2008 (Suppl 2) ;118 : S-439.

238. Doe Z, Fukumoto Y, Takaki A, Tawara T, Ohashi J, Nakano M, Tada T, Saji K, Sugimura K, Fujita H, Nawata J, Hoshikawa Y, Kondo T, Shimokawa H. Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary hypertension. *Circulation*. 2008 (Suppl 2) ;118 : S-446.
239. Takaki A, Morikawa K, Murayama Y, Tekes E, Yamagishi H, Ohashi J, Tsutsui M, Yada T, Yanagihara N, Shimokawa H. Crucial role of nitric oxide synthases system in endothelium-dependent hyperpolarization in mice. *Circulation*. 2008 (Suppl 2) ;118 : S-454.
240. Shiroto T, Yasuda S, Tsuburaya R, Ito Y, Ishibashi-Ueda H, Ito K, Takahashi J, Shimokawa H. Rho-kinase pathway plays an important role in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by drug-eluting stent. *Circulation*. 2008 (Suppl 2) ;118 : S-893.
241. Tsutsui M, Yatera Y, Shimokawa H, Nakata S, Shibata K, Morishita T, Sabanai K, Tasaki H, Nakashima Y, N Yanagihara N, Otsuji Y. A new animal model of hypercholesterolemia and atherosclerosis : Mice deficient in all nitric oxide synthases. *Circulation*. 2008 (Suppl 2) ; 118 : S-521.
242. Nakayama M, Yamaki N, Takeda M, and Shimokawa H. Clustering transcriptional network is useful to characterize heart failure models. *Circulation*. 2008 (Suppl) ;118 : S-276.
243. Ito Y, Ito, K, Shiroto T, Tsuburaya R, Gao J, Kikuchi Y, Aizawa K, Takeda M, Yasuda S, Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs. *Circulation*. 2008 (Suppl 2) ;118 : S-291.
244. Fukuda K, Wakayama Y, Hirose M, Yamaguchi N, Kondo M, and Shimokawa H. Blocking of sodium channels reveals the regional endocardial substrate in Brugada syndrome. *Circulation*. 2008 (Suppl) ; 118 : S-981-982.
245. Tsutsui M, Nakata S, Shimokawa H, Shibata K, Yatera Y, Suda O, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara N, Otsuji Y. Complete deletion of all nitric oxide synthase genes causes activation of the renin-angiotensin-aldosterone axis in mice in vivo. *Circulation*. 2008 (Suppl 2) ;118 : S-303.
246. Tsutsui M, Morisada N, Nomura M, Sabanai K, Watanabe S, Matsumoto T, Shimokawa H, Shirahata A, Yanagihara N. Genetic disruption of all nitric oxide synthase isoforms causes accelerated renal lesion formation in mice in vivo. *Circulation*. 2008 (Suppl 2) ; 118 : S-335.
247. Tsutsui M, Shibata K, Shimokawa H, Yatera Y, Furuno Y, Nakata S, Sabanai K, Morishita T, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara N, Otsuji Y. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Circulation*. 2008 (Suppl 2) ;118 : S-422.
248. Tsuburaya R, Yasuda S, Ito Y, Shiroto T, Gao J, K Ito, Shimokawa H. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid suppresses ischemia-induced ventricular fibrillation : Potential involvement of ATP-sensitive potassium (KATP) channel. *Circulation*. 2008 (Suppl 2) ; 118 : S-1137.

**Invited Lecture at the University of South Alabama as a Visiting Professor (November 13, 2008, Mobile)**

249. \*Shimokawa H. Rho-kinase inhibitors : Novel vasodilators with potential therapeutic use in pulmonary hypertension.

**Invited Lecture at the Medical College of Wisconsin as a visiting professor (November 14, 2008, Milwaukee)**

250. \*Shimokawa H. New thoughts on the interplay between the endothelium and vascular smooth muscle. -NO synthases system and Rho-kinase-

2009年

**Invited Lecture at the University of Hong Kong (March 4, 2009, HK)**251. \*Shimokawa H. Rho-kinase as a novel therapeutic target for pulmonary arterial hypertension.**The 17th Asian Pacific Congress of Cardiology (May 20-23, 2009, Kyoto)**252. Yasuda S, Ogawa H, Shimokawa H. Prevalence and current practice of vasospastic angina in Japan.**10th International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation (June 1-3, 2009, Matsushima)****<Symposium : Remodeling>**253. Satoh K, Fukumoto Y, Nakano M, Sugimura K, Oikawa M, Nawata J, Demachi J, Shimokawa H. Statin ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension associated with down-regulated stromal cell-derived factor-1.**<Symposium : Pathophysiology>**254. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H., Shibata K, Yatera Y, Suda O, Yanagihara N, Otsuji Y. Critical role of renin-angiotensin- aldosterone axis in the pathogenesis of acute myocardial infarction in mice lacking entire nitric oxide synthase system.**<YIA competition>**255. Doe Z, Fukumoto Y, Takaki A, Tawara S, Ohashi J, Nakano M, Tada T, Saji K, Sugimura K, Fujita H, Hoshikawa Y, Nawata J, Kondo T, Shimokawa H. Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension.**<Regular papers>**256. Furuno Y, Tsutsui M, Shimokawa H., Morishita T, Shibata K, Yatera Y, Otsuji Y, Tamura M, Yanagihara N. Vascular protective role of nitric oxide synthase system against vascular lesion formation in mice in vivo.257. Satoh K, Nigro P, Matoba T, Berk BC, Shimokawa H. Cyclophillin A promotes vascular oxidative stress and accelerates development of angiotensin II-induced aortic aneurysms.258. Nakano M, Fukumoto Y, Satoh K, Ito Y, Kagaya Y, Shimokawa H. Different role of bone marrow-derived progenitor cells in the pathogenesis of vascular disease.259. Nakano M, Fukumoto Y, Satoh K, Ito Y, Kagaya Y, Ishii N, Suhgamura K, Shimokawa H. Genetic deletion of OX40 ligand suppresses the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice.260. Hosoya M, Takaki A, Sawada A, Ohashi J, Shimokawa H. Combination therapy with angiotensin receptor blocker and calcium channel blocker improves EDHF-mediated responses in diabetic apolipoprotein E-deficient mice.261. Ohashi J, Takaki A, Morikawa K, Murayama Y, Yamagishi H, Hosoya M, Shimokawa H. Roles of endothelial oxidases in endothelium- derived hyperpolarizing responses in mice.262. Shiroto T, Yasuda S, Tsuburaya R, Ito Y, Takahashi J, Ito K, Ishibashi-Ueda H, Shimokawa H. Role of Rho-kinase in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by paclitaxel-eluting stent.263. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Ito K, Hirose M, Wakayama Y, Fukuda K, Shimokawa H. Importance of dual induction tests for coronary vasospasm and ventricular fibrillation in patients survived from out-of-hospital cardiac arrest.

264. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Role of hydrogen peroxide, an endogenous EDHF, during coronary occlusion and injection of erythropoietin in canine coronary native collaretal microcirculation.
265. Ito Y, Ito K, Shiroto T, Tsuburaya R, Gao JY, Kikuchi Y, Aizawa K, Takeda M, Yasuda S, Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo.
266. Wang A, Kagaya Y, Asami Y, Fukui S, Takeda M, Shimokawa H. Exogenous erythropoietin protects left ventricle against pressure overload-induced dysfunction in mice.
267. Nakayama M, Yamaki N, Takeda M, Asami Y, Komaru T, Shimokawa H. Transcriptomic analysis for cardiac hypertrophy.
268. Miura Y, Fukumoto Y, Nakano M, Satoh K, Sugimura K, Oikawa M, Shimokawa H. New additional prognostic factors of pulmonary hypertension -Lessons from long-term follow-up study-
269. Suda O, Tsutsui M, Shimokawa H, Nakata S, Morishita T, Sabanai K, Yanagihara N, Ostuji Y. Characterization of vascular function in mice lacking entire nitric oxide synthase system.

#### **XV International Symposium on Atherosclerosis (June 1-4, 2009, Boston)**

270. \*Shimokawa H. Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine.
271. Shiroto T, Yasuda S, Tsuburaya R, Ito Y, Takahashi J, Ito K, Ishibashi-Ueda H, Shimokawa H. Role of Rho-kinase in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by paclitaxel-eluting stent.
272. Nakano M, Fukumoto Y, Satoh K, Ishii N, Sugamura K, Shimokawa H. Genetic deletion of OX40 ligand suppresses the development of atherosclerosis in Apolipoprotein E-deficient mice.

#### **European Society of Cardiology Congress 2009 (August 29- September 2, 2009, Barcelona, Spain)**

273. \*Shimokawa H. Non-invasive revascularization by CSWT in chronic ischemia; animal and clinical studies.

#### **American Heart Association Scientific Sessions (November 14-18, 2009, Orlando, USA)**

##### **<Cardiovascular Seminar : The Role of Coronary Microvascular Dysfunction in Cardiac Diseases>**

274. \*Shimokawa H. Endothelial function and dysfunction.
275. Takii T, Yasuda S, Shimokawa H. Increasing trend of the incidence of acute myocardial infarction over 30 years in Japan : Lessons from the MIYAGI-AMI Registry Study.
276. Takagi Y, Yasuda S, Shimokawa H. Emerging roles of coronary vasospasm and ventricular fibrillation in the pathogenesis of out-of-hospital cardiac arrest.
277. Fukuda K, Shimokawa H. Different electrophysiological characteristics between patients with Brugada syndrome and those with idiopathic ventricular fibrillation.
278. Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Undernutrition is an important prognostic factor of cardiac death in patients with diastolic heart failure.
279. Wang W, Kagaya Y, Shimokawa H. Cardioprotective effects of exogenous erythropoietin in pressure overload-induced left ventricular dysfunction in mice.
280. Oikawa M, Shimokawa H. Usefulness of cardiac resonance imaging in the clinical risk stratification in patients with hypertrophic cardiomyopathy.
281. Shiroto T, Shimokawa H. Rho-kinase pathway plays an important role in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by drug-eluting stents in pigs in vivo.



282. Takagi Y, Yasuda S, Shimokawa H, Ogawa H. Prognostic significance of life-threatening arrhythmias during spontaneous attack of vasospastic angina –Multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association-
283. Nakano M, Shimokawa H. Genetic deletion of OX40 ligand suppresses the development of atherosclerosis in Apolipoprotein E-deficient mice.
284. Yada T, Shimokawa H, Kajiya F. Cardioprotective effects of hydrogen peroxide and erythropoietin during acute coronary occlusion in canine coronary native collateral microvessels in vivo.

**The 1st International Global COE Symposium (December 7-8, 2009, Sendai, Japan)**

285. \*Shimokawa H. Important roles of endothelium-derived reactive oxygen species in cardiovascular and metabolic regulation.
286. Nakano M, Satoh K, Fukumoto Y, Ito Y, Kagaya Y, Ishii N, Sugamura K, Shimokawa H. Important role of erythropoietin receptor to promote vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in peripheral ischemia in mice.
287. Hosoya M, Shimokawa H. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and a calcium channel blocker improves EDHF-mediated responses in diabetic Apolipoprotein E-deficient mice.
288. Ohashi J, Takaki A, Sawada A, Noda K, Hosoya M, Shimokawa H. Molecular mechanisms for the different functions of endothelial nitric oxide synthase system in mice.

2010 年

**International Congress of Cardiology (February 26-28, 2010, Hong Kong)**

289. \*Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy.

**The 5th Asian Pacific Congress of Heart Failure (April 16-17, 2010, Busan, Korea)**

290. \*Shimokawa H. Pulmonary hypertension : Pathophysiology and therapeutic target.

**XXth World Congress of ISHR (May 13-16, 2010, Kyoto)**

**<Symposium : Cardio-renal interaction in heart failure>**

291. Kagaya Y, Wang W, Asaumi Y, Takeda M, Shimokawa H. Role of erythropoietin/erythropoietin receptor system in heart failure induced by left ventricular pressure overload.

**<Symposium : Vulnerable plaque and aborted rupture>**

292. \*Shimokawa H. Mechanisms and pathophysiology of plaque destabilization.

**<Symposium : Lessons from genetically engineered animals lacking all NO synthases>**

293. Tsutsui M, Shimokawa H, Yanagihara N, Otsuji Y.

**<Regular papers>**

294. Satoh K, Nigro P, Fukumoto Y, Blaxall BC, Berk BC, Shimokawa H. Cyclophilin A augments ROS production and angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in mice.
295. Tsuburaya R, Yasuda S, Ito Y, Shiroto T, Yi GJ, Ito K, Shimokawa H. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid suppresses ischemia-induced ventricular fibrillation in pigs in vivo. –Possible involvement of ATP-sensitive potassium channel inhibition-
296. Wang A, Kagaya Y, Asaumi Y, Fukui S, Takeda M, Shimokawa H. Recombinant human erythropoietin protects the heart from pressure overload-induced left ventricular dysfunction in mice in vivo.

297. Nakano M, Fukumoto Y, Satoh K, Ito Y, Kagaya Y, Ishii N, Sugamura K, Shimokawa H. Genetic deletion of OX40 ligand suppresses the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice.
298. Zhulanqigige D, Fukumoto Y, Takaki A, Tawara S, Ohashi J, Nakano M, Tada T, Saji K, Sugimura K, Fujita H, Hoshikawa Y, Nawata J, Kondo T, Shimokawa H. Direct evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension.

**2010 International Conference of American Thoracic Society (May 14-19, 2010, New Orleans)**

299. Sugimura K, Fukumoto Y, Oikawa M, Satoh K, Nakano M, Miura H, Shimokawa H. Diagnostic usefulness of vasodilator test with inhaled nitric oxide in patients with pulmonary veno-occlusive disease.
300. Miura Y, Fukumoto Y, Nakano M, Satoh K, Sugimura K, Oikawa M, Shimokawa H. New additional prognostic factors of pulmonary hypertension –Lessons from long-term follow-up study-

**The 6th International Conference on Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (June 14-18, 2010, Kyoto, Japan)**

**<YIA competition : The First Place>**

301. Satoh K, Nigro P, Berk BC, Shimokawa H. Cyclophilin A is an inflammatory mediator that promotes atherosclerosis. *Nitric Oxide*. 22 : S31, 2010.

**<Luncheon seminar>**

302. \*Shimokawa H. Recent progress in the treatment of pulmonary hypertension. *Nitric Oxide*. 22 : S39, 2010.

**<Evening seminar>**

303. Tsutsui M, Shimokawa H, Yanagihara N, Otsuji Y. New insights from genetically manipulated mice lacking all NOSs. *Nitric Oxide*. 22 : S41, 2010.

**<Regular papers>**

304. Matsumoto Y, Shimokawa H, Adams V. Regular exercise training prevents cardiac aortic valve disease in mice : potential importance of the valvular endothelial cells for the management of valvular heart disease. *Nitric Oxide*. 22 : S16-17, 2010.
305. Ohashi J, Takaki A, Sawada A, Noda K, Hosoya M, Yada T < Shimokawa H. Mechanisms for the diverse roles of endothelial nitric oxide synthases between conduit and resistance arteries in mice. *Nitric Oxide*. 22 : S55, 2010.
306. Hosoya M, Sawada A, Ohashi J, Takaki A, Shimokawa H. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and a calcium channel blocker improves EDHF-mediated responses in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Nitric Oxide*. 22 : S56, 2010.
307. Yada T, Shimokawa H, Hiramitsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiyama F. Effects of endogenous hydrogen peroxide and erythropoietin during acute coronary occlusion in canine coronary native collateral microcirculation in vivo. *Nitric Oxide*. 22 : S63, 2010.
308. Ito Y, Ito K, Shiroto T, Tsuburaya R, Gao JY, Takeda M, Fukumoto Y, Ysuda S, Shimokawa H. Cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo –Involvement of NO-mediated mechanism- *Nitric Oxide*. 22 : S901, 2010.

**The 16th World Congress on Basic and Clinical Pharmacology (July 19-23, 2010, Copenhagen, Denmark)**

**<Symposium : Cardioprortection by narural products>**

309. \*Shimokawa H. Fish oil and  $\omega$ 3-unsaturated fatty acid.

**European Society of Cardiology Congress 2010 (August 28 – September 1, 2010, Stockholm, Sweden)**

**<Mini-Satellite Symposium>**

310. \*Shimokawa H. Non-invasive revascularization by CSWT in chronic ischaemia : animal trial and randomized placebo-controlled clinical studies.

**<ESC-JCS Joint Symposium : Vasoconstriction in ischemic heart disease>**

311. \*Shimokawa H. New therapeutic option.

**<Regular papers>**

312. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Nakano M, Miyauchi S, Satoh K, Oikawa M, Shimokawa H. Optical coherence tomography as a novel differential diagnostic tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension from pulmonary arterial hypertension.

313. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Ito K< Hirose M, Wakayama Y, Fukuda K, Shimokawa H. Importance of dual induction tests for coronary vasospasm and ventricular fibrillation in the decision-making for the management of patients with out-of-hospital cardiac arrest.

**The 54th Annual Scientific Meeting of the Korean Society of Cardiology (October 7-9, 2010, Seoul, Korea)**

**<Plenary lecture>**

314. \*Shimokawa H. Rho-kinase as a new therapeutic target in cardiovascular medicine.

**American Heart Association Scientific Sessions (November 13-17, 2010, Chicago, USA)**

315. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Sato K, Nakano M, Miura Y, Miyamichi S, Simokawa H. Optical coherence tomography as a novel diagnostic tool for distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

316. Nakayama M, Osaki S, Shimokawa H. Validation of the mortality risk stratification models for cardiovascular disease

317. Tsuburaya R, Yasuda S, Ito Y, Shioto T, Gao JY, Ito K, Shimokawa H. Chronic treatment with eicosapentaenoic acid suppresses ischemia-induced ventricular fibrillation through inhibiting myocardial KATP channel in pPigs in vivo.

318. Gao JY, Yasuda S, Tsuburaya R, Ito Y, Aizawa K, Kikuchi Y, Ito K, Shimokawa H. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo -A potential role of Rho-kinase pathway-

319. Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H. Patients with vasospastic angina survived from out-of-hospital cardiac arrest as a high-risk population for major adverse cardiac events -A report from the nationwide multi-center registry by the Japanese Coronary Spasm Association-

320. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsuburaya R, Ito Y, Morihiko Takeda M, Ito K, Wakayama Y, Fukuda K, Sugi M, Shimokawa H. Usefulness of dual induction tests for coronary vasospasm and ventricular fibrillation for iIndividualized treatment of survivors from out-of-hospital cardiac arrest without structural heart disease.

321. Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Tatebe S, Miura Y, Miyamichi S, Nakamura K, Nigro P, Berk BC, Shimokawa H. Cyclophilin A mediates pulmonary vascular remodeling by Rho-kinase activation in patients with pulmonary hypertension.
322. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Satoh K, Miura Y, Miyamichi S, Oikawa M, Shimokawa H. Clinical characteristics and prognostic impacts of post-capillary reactive pulmonary hypertension in patients with left heart disease.
323. Shimizu T, Satoh K, Tanaka S, Fukumoto Y, Shimokawa H. ROCK2 in vascular smooth muscle cells plays a crucial role for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice.
324. Tsuburaya R, Yasuda S, Aizawa K, Gao JY, Ito Y, Shiroto T, Ito K, Ishibashi-Ueda H, Shimokawa H. Long-term treatment with nifedipine suppresses coronary hyperconstricting responses and inflammatory changes induced by paclitaxel-eluting stent in pigs in vivo. -Possible involvement of Rho-kinase pathway-
325. Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H. Arrhythmic Complications of coronary spasm provocation tests and its prognostic impact in patients with vasospastic angina -A report from the nationwide multi-center registry by the Japanese Coronary Spasm Association-.
326. Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H. Variant angina is associated with a higher incidence of MACE in patients with vasospastic angina -A report from the nationwide multi-center registry by the Japanese Coronary Spasm Association-.
327. Kikuchi Y, Aizawa K, Yasuda S, Tsuburaya R, Ito Y, Nakayama M, Takeda M, Ito K, Takahashi J, Shimokawa H. Enhanced Rho-kinase activity in circulating neutrophils in patients with vasospastic angina -Possible usefulness for diagnosis and disease activity assessment-
328. Ohashi J, Sawada A, Takaki A, Noda K, Hosoya M, Shimokawa H. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase  $\beta$  (CaMKK $\beta$ ) plays a key role for the diverse functions of endothelial nitric oxide synthases system between conduit and resistance arteries in mice.
329. Takahashi K, Satoh K, Shimizu T, Yamaki N, Tanaka S, Berk BC, Shimokawa H. Combination therapy with amlodipine and atorvastatin prevents abdominal aortic aneurysm formation induced by angiotensin II in ApoE-deficient mice.
330. Miyamichi S, Fukumoto Y, Sugimura K, Satoh K, Nakano M, Miura Y, Tatebe S, Oikawa M, Ishii T, Shimokawa H. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease.
331. Nakajima S, Ohashi J, Sawada A, Noda K, Shimokawa H. Evidence for the important role of the bone marrow in modulating microvascular endothelial functions in mice.
332. Serizawa F, Ito K, Shimokawa H. Non-invasive extracorporeal shock wave therapy ameliorates walking ability in patients with peripheral artery disease and intermittent claudication.
333. Tsutsui M, Morishita N, Nomura M, Sabanai K, Watanabe S, Matsumoto T, Shimokawa H, Shirahara A, Yanagisawa N. Complete disruption of all nitric oxide synthase genes causes markedly accelerated renal remodeling in mice in vivo.
334. Tsutsui M, Shibata K, Yatera Y, Furuno Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Otsuji Y. Spontaneous development of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in mice lacking all nitric oxide synthases.

335. Tsutsui M, Furuno Y, Morishita T, Yanagihara N, Shimokawa H, Otsuji Y. Accelerated vascular lesion formation in mice lacking all nitric oxide synthases : contribution of bone marrow cells.
336. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Angiotensin receptor blocker enhances H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced coronary collateral vasodilatation and improves diabetes-induced microvascular endothelial dysfunction in canine coronary collateral circulation in vivo.
337. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Sato M, Kashihara N, Takaki A, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Cardioprotective role of hydrogen peroxide and erythropoietin during acute coronary occlusion in canine native coronary collateral microcirculation in vivo.

**Fourth Scientific Meeting of the Asian Society for Vascular Biology (November 20-21, 2010, Hong Kong)**

**<Paul M. Vanhoutte Research Symposium>**

338. \*Shimokawa H. Endothelial research for 25 years : From regenerated endothelium to triple NOSs-deficient mice.

**<YIA competition>**

339. Satoh K, Nigro P, Berk BC, Shimokawa H. Cyclophilin A is an inflammatory mediator that promotes atherosclerosis and plaque rupture.

**<Regular papers>**

340. Sato K, Shimokawa H. Emerging importance of the erythropoietin receptor system and cyclophilin A as novel therapeutic targets in cardiovascular medicine.
341. Ohashi J, Sawada A, Takaki A, Noda K, Nakajima S, Hosoya M, Shimokawa H. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase beta plays a key role for the diverse functions of endothelial nitric oxide synthases system between conduit and resistance arteries in mice.

2011 年

**Ground Round Lecture at University Hospital Zurich (April 4, 2011, Zurich, Switzerland)**

342. \*Shimokawa H. Development of extracorporeal cardiac shock wave therapy for ischemic heart disease.

**Invited Lecture at the Headquarter of Storz Medical (April 13, 2011, Zurich, Switzerland)**

343. \*Shimokawa H. Clinical applications of shock wave. –Potential wide indications–

**EuroPrevent 2011 Congress (April 15, 2011, Geneva, Switzerland)**

344. \*Shimokawa H. New insights into cardiovascular prevention and rehabilitation : From bench to bedside.

**International Society of MR Medicine (ISMRM) (May 9, 2011, Montreal, Canada)**

345. Ota H, Oikawa M, Takeda M, Yasuda S, Takahashi J, Ito Y, Fukumoto Y, Higano S, Takahashi S, Shimokawa H. Carotid plaque MRI characteristics as a marker of severe coronary artery disease.

**Annual Scientific Meeting of the North American Radiology Society (2011, USA)**

346. Ota H, Oikawa M, Takeda M, Yasuda S, Takahashi J, Ito Y, Fukumoto Y, Higano S, Shimokawa H, Takahashi S. Carotid plaque vulnerability by 3.0T MR imaging is associated with the complexity of coronary artery disease in patients with angina.

**European Society of Cardiology 2011 (August 27-31, 2011, Paris, France)**

**<YIA, Clinical Science>**

347. Takagi Y, Yasuda S, Ogata Y, Sumiyoshi T, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Ogawa S, Ogawa H, Shimokawa H. Clinical implications of provocative tests of coronary vasospasm; safety, arrhythmic complication and type of spasm –A report from the multi-center registry by the Japanese coronary spasm association.

**<Regular papers>**

348. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Kohno H, Sugaya M, Shimokawa H. Albuminuria predicts the mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction independent of glomerular filtration rate –An interim analysis of the CHART-2 study-
349. Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, Sato K, Miura Y, Tatebe S, Nakano M, Oikawa M, Ishii T, Shimokawa H. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease.
350. Aizawa K, Yasuda S, Takahashi J, Takii T, Kikuchi Y, Ito Y, Ito K, Nakayama M, Takeda M, Shimokawa H. Involvement of Rho-kinase activation in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses by drug-eluting stents in patients with coronary artery disease.
351. Kikuchi Y, Aizawa K, Yasuda S, Tsuburaya R, Ito Y, Takeda M, Nakayama M, Ito K, Takahashi J, Shimokawa H. Rho-kinase activity in circulating neutrophils of patients with vasospastic angina –Non-invasive method for diagnosis and disease activity assessment-
352. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Miura Y, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Marked effectiveness of percutaneous transluminal pulmonary angioplasty in patients with distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension.
353. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Satoh K, Miura Y, Nochioka K, Yamamoto S, Shimokawa H. Optical coherence tomography is superior to intravenous ultrasound for diagnosis of distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension.
354. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Satoh K, Miura Y, Nochioka K, Yamamoto S, Shimokawa H. Clinical characteristics and prognosis of patients with post-capillary reactive pulmonary hypertension caused by left heart disease.
355. Matsumoto Y, Adams V, Linke A, Mangner N, Woitek F, Shimokawa H, Schuler G. Regular exercise prevents the development and rupture of experimental aortic aneurysm by inhibiting oxidative stress and proteolysis.

**American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 12-16, 2011, Orlando, USA)**

356. Aizawa K, Yasuda S, Takahashi J, Kikuchi Y, Tsuburaya R, Ito Y, Takeda M, Takii T, Shimokawa H. Involvement of Rho-kinase activation in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by drug-eluting stents in patients with coronary artery disease. (#8768)
357. Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, Satoh K, Miura Y, Nochioka K, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Nakayama M, Shimokawa H. Prognostic impact of myocardial fibrosis in patients with heart failure –Comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure- (#12377)
358. Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, Satoh K, Miura Y, Nochioka K, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics in patients with distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. (#11867)
359. Hanawa K, Yasuda S, Aizawa K, Gao JY, Tsuburaya R, Kikuchi Y, Hao K, Ito Y, Ito K, Hasegawa H, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound induces angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a porcine model of chronic myocardial ischemia. (#12327)
360. Hao K, Yasuda S, Takii T, Ito Y, Kawana A, Takahashi J, Takeda M, Ito K, Shimokawa H, on behalf of the MIYAGI-AMI Study Investigators. Changes in prevalence and risk factors of acute myocardial infarction in the rural and urban district in Japan –Report from MIYAGI-AMI Registry Study- (#10522)

361. Hasebe Y, Kondo M, Yamamoto H, Nakano M, Wakayama Y, Fukuda K, Takayama K, Shimokawa H. Development of a novel shock wave catheter ablation system to overcome the limitations of the present radiofrequency catheter ablation therapy. (#10168)
362. Kawana A, Yasuda S, Takagi Y, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H, on behalf of the Japanese Coronary Spasm Association. Gender differences in clinical characteristics and risk factors of patients with vasospastic angina -A report from the nationwide multi-center registry by the Japanese Coronary Spasm Association- (#9477)
363. Kikuchi Y, Aizawa K, Yasuda S, Tsuburaya R, Ito Y, Takeda M, Nakayama M, Ito K, Takahashi J, Shimokawa H. Usefulness of Rho-kinase activity in circulating neutrophils for disease activity assessment of vasospastic angina. (#10222)
364. Nochioka K, Shiba N, Miura M, Shimokawa H. Statin use, but not low density lipoprotein cholesterol levels, is associated with better survival in Japanese patients with ischemic heart failure -Interim Analysis of the CHART-2 Study- (#14231)
365. Nakajima S, Ohashi J, Sawada A, Noda K, Shimokawa H. Evidence for the important role of the bone marrow in modulating microvascular endothelial responses and metabolic functions in mice. (#10236)
366. Noda K, Hosoya M, Nakajima S, Ohashi J, Shimokawa H. Combination therapy with olmesartan and azelnidipine exerts anti-atherogenic effects in diabetic Apolipoprotein E-deficient mice. (#9659)
367. Ohashi J, Sawada A, Takaki A, Noda K, Nakajima S, Shimokawa H. Multiple mechanisms are involved in enhanced endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) -mediated responses in microvessels in mice -A clue for novel strategy for vascular protection- (#11751)
368. Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimizu T, Nakamura K, Shimokawa H. Cyclophilin A plays an important role in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension in humans -Involvement of Rho-kinase Pathway- (#10569)
369. Schroder K, Benkhoff SB, Shimokawa H, Grisk O, Brandes RP. Leptin improves vascular function by inducing vascular expression of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) . (#12347)
370. Serizawa F, Ito K, Sato A, Shimokawa H. Non-invasive extracorporeal shock wave therapy ameliorates walking ability of patients with peripheral artery disease and intermittent claudication. (#11650)
371. Shafee MA, Fukuda K, Wakayama Y, Nakano M, Hasebe Y, Kondo M, Shimokawa H. Characteristics of patients with cardiac sarcoidosis presenting primarily with ventricular arrhythmias. (#14529)
372. Shimizu T, Satoh K, Tanaka S, Fukumoto Y, Shimokawa H. ROCK2 in vascular smooth muscle cells plays a crucial role for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. (#9348)
373. Shiroto T, Sugiyama T, Sartoretto J, Kalwa H, Shimokawa H, Michel T. A key role for caveolin-1 in the regulation of oxidative stress. (#10814)
374. Suzuki H, Sumiyoshi A, Kawashima R, Shimokawa H. Evidence for different brain processing from the left and the right ventricles by brain functional MRI in rats. (#11313)
375. Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H, on Behalf of the Japanese Coronary Spasm Association Novel clinical risk score for the prediction of cardiac events in patients with vasospastic angina -A report from the nationwide multi-center registry by the Japanese Coronary Spasm Association- (#9877)

376. Takahashi J, Yasuda S, Shiba N, Miyazaki M, Shimokawa H. Continuous renal replacement therapy for the treatment of acute decompensated heart failure and cardio-renal syndrome. (#12107)
377. Tanaka S, Nochioka K, Fukumoto Y, Shiba N, Miyoshi J, Williams CL, Liao JK, Shimokawa H. Crucial role of SmgGDS in the molecular mechanisms of the pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. (##9653)
378. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Important role of endogenous hydrogen peroxide during angiotensin type 1 receptor blockers administration in pacing-induced metabolic coronary vasodilatation in dogs in vivo. (#10892)

2012 年

**Rome Cardiology Forum 2012 (March 30, 2012, Rome, Italy)**

<Symposium : Update on coronary vasomotion>

379. \*Shimokawa H. Update on coronary spasm.

**Invited lecture at the San Raffaele University (March 30, 2012, Milano, Italy)**

380. \*Shimokawa H. Rho-kinase as an important new therapeutic target in cardiovascular medicine.

**Invited lecture at Royal Adelaide Hospital (April 30, 2012, Adelaide, Australia)**

381. \*Shimokawa H. Recent progress in endothelial research.

**Invited lecture at Medical Grand Round of the Queen Elizabeth Hospital (May 1, 2012, Adelaide, Australia)**

382. \*Shimokawa H. Rho-kinase as an important CV therapeutic target.

**Invited lecture at the Cardiology Academic Meeting of the Queen Elizabeth Hospital (May 1, 2012, Adelaide, Australia)**

383. \*Shimokawa H. Recent progress in endothelial research.

**Invited lecture at the Cardiac Society of Australia & New Zealand Meeting (May 1, 2012, Adelaide, Australia)**

384. \*Shimokawa H. Coronary spasm in 2012 : Mechanisms and treatment.

**Invited lecture at the Flinders Medical Center (May 2, 2012, Adelaide, Australia)**

385. \*Shimokawa H. Present status & future perspectives of heart failure in Japan.

**67th Annual Scientific Convention and Meeting of the Society of Biological Psychiatry (May 5, 2012, Philadelphia, USA)**

386. Suzuki H, Watanabe S, Tanaka Y, Kanazawa M, Shimokawa H, Fukudo S. Hypnotic suggestions altered brain activation associated with changes in heart rate and heart rate variability during rectal distension.

**American Thoracic Society International Conference 2012 (May 18-23, 2012, San Francisco, USA)**

387. Fukumoto Y, Sugimura K, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly ameliorates pulmonary hemodynamics and long-term prognosis of patients with distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

**EDHF 2012 -10th Anniversary Meeting- (June 27-30, 2012, Vaux-de-Cernay, France)**

388. Enkhjargal B, Godo S, Noda K, Nakajima S, Shimokawa H. Inhibitory effect of endothelium is mediated by endothelium-derived hyperpolarizing factor in mouse coronary arteries.



389. Nakajima S, Ohashi J, Sawada A, Noda K, Shimokawa H. Evidence for the important role of the bone marrow in modulating microvascular endothelial and metabolic functions in mice.

**6th European Congress of Pharmacology (July 19, 2012, Granada, Spain)**

**<Main Session : Rho/Rho-kinase Signaling in Health and Diseases>**

390. \*Shimokawa H. Role of Rho/Rho-kinase pathway in the cardiovascular system.

**European Society of Cardiology Congress 2012 (August 25-29, 2012, Munich, Germany)**

**<Hotline Session>**

391. \*Shimokawa H. The Great East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases.

**<Meet the Trialist>**

392. \*Shimokawa H. The Great East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases.

**<Mechanisms and Outcome of Vasospastic Angina>**

393. \*Shimokawa H. Pathogenetic mechanisms of vasospastic angina.

**<YIA>**

394. Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, Tsuburaya R, Ito Y, Ito K, Ishibashi-U H, Yasuda S, Shimokawa H. New generation biolimus A9-eluting stent suppresses coronary hyperconstricting responses and inflammation through Rho-kinase pathway inhibition in pigs –Comparison with a Sirolimus-eluting stent-

**<Oral presentation>**

395. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Remarkable effectiveness of percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for hemodynamics and long-term prognosis in patients with distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension.
396. Takagi Y, Takahashi J, Yasuda S, Ogata Y, Sumiyoshi T, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Ogawa H, Shimokawa H. Development of clinical risk score for predicting cardiac events in patients with vasospastic angina –A report from the multicenter registry study by the Japanese coronary spasm association-

**<Poster presentations>**

397. Miura M, Shiba N, Takahashi J, Nochioka K, Takada T, Hiramoto T, Inoue K, Tamaki K, Shimokawa H. Prognostic impact of blood urea nitrogen increase during admission in patients with acute heart failure.
398. Nakamura A, Saito H, Satake H, Sato K, Fukui S, Endo H, Takahashi T, Nozaki E, Tanaki K, Shimokawa H. Increased risk of myocardial infarction after the Great East Japan Earthquake.
399. Nochioka K, Shiba N, Takahashi J, Miura M, Takada T, Shimokawa H. Nutritional status and prognosis of stage-B patients.
400. Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Takagi Y, Takahashi J, Shimokawa H. Plasma cyclophilin A level is a novel biomarker of coronary artery disease.
401. Nihei T, Takahashi J, Kikuchi Y, Ito Y, Tsuburaya R, Takagi Y, Nakayama M, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Increased Rho-kinase activity in patients with vasospastic angina after the Great East Japan Earthquake disaster.
402. Miura M, Shiba N, Takahashi J, Nochioka K, Takada T, Shimokawa H. Heart rate control is important event in heart failure patients –An interim analysis of the CHART-2 Study-

**Invited lecture at the University of Leipzig (August 30, 2012, Leipzig, Germany)**

403. \*Shimokawa H. The Great East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases.

404. \*Shimokawa H. The importance of what we cannot see.

**Neuroscience 2012 (Society for Neuroscience), October 14, New Orleans, USA.**

405. Suzuki H, Sumiyoshi A, Taki Y, Matsumoto Y, Kawashima R, Shimokawa H. Voxel-based morphology in a rat model of cardiopulmonary resuscitation.

**American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 3-7, 2012, Los Angeles, USA)****<Best of Other CV Meeting, International>**

406. \* Shimokawa H. The Japanese Circulation Society.

407. Doe Z, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Tatebe S, Yamamoto, Aoki T, Nohicoka K, Satoh K, SuvdN, Kondo M, Nakano M, Wakayama Y, Fukuda K, Nihei T, Kikuchi Y, Takahashi J, Shimokawa H. Rho kinase activity in circulating leukocytes as a novel bio marker of heart failure. (#12636)

408. Ellawindy A, Satoh K, Tanaka S, Ikeda S, Shimizu T, Noda K, Fukumoto Y, Kobayashi K, Nakayama K, Shimokawa H. Spontaneous development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in mice overexpressing dominant-negative Rho-kinase in vascular smooth muscle cells. (#10984)

409. Enkhjargal B, Godo S, Sawada A, Noda K, Shimokawa H. Role of endothelial AMPK in endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated relaxations of resistance arteries in mice. (#10710)

410. Hanawa K, Ito K, Aizawa K, Shindo T, Nishimiya K, Hasebe Y, Gao JY, Hasegawa H, Yasuda S, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound induces angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a porcine model of chronic myocardial ischemia. (#12873)

411. Hasebe Y, Fukuda K, Yamamoto H, Nishimiya K, Hanawa K, Kondo M, Nakano M, Wakayama Y, Takayama K, Shimokawa H. Development of a novel shock wave catheter ablation system -a feasibility study in pigs in vivo. (#10897)

**<International Forum : Japan>**

412. Ito Y, Takahashi J, Hao K, Takagi Y, Tsuburaya R, Shiroto T, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Factors influencing the higher in-hospital mortality of female patients with acute myocardial infarction.

413. Ito Y, Takahashi J, Hao K, Takagi Y, Tsuburaya R, Shiroto T, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Factors influencing the higher in-hospital mortality of female patients with acute myocardial infarction. (#12895)

414. Minami T, Tanaka S, Fukumoto Y, Miyoshi J, Takai Y, Williams K, Liao J, Shimokawa H. HMG-CoA reductase inhibitors exert the pleiotropic effects through SmgGDS up-regulation with a resultant Rac1 degradation and reduced oxidative stress in vitro and in vivo. (#12774)

415. Miura M, Sakata Y, Nohicoka K, Takada T, Miyata S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Risk stratification with control status of systolic blood pressure and heart rate in patients with chronic heart failure -an interim analysis of the CHART-2 study-. (#12475)

416. Miura Y, Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nohicoka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis of patients with distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. (#13752)

417. Nihei T, Takahashi J, Kikuchi Y, Hao K, Takagi Y, TsuburayaR, Shiroto T, ItoY, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Enhanced rho-kinase activity in circulating neutrophils of patients with vasospasticangina after the Great East Japan Earthquake. (#9574)
418. Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, Hasebe Y, HanawaK, TsuburayaR, Shiroto T, Ito K, Ishibashi-UedaH, Yasuda S, Shimokawa H. Beneficial effects of polymer-free biolimus-eluting stents on coronary vasomotion in pigs in vivo -possible involvement of rho-kinase inhibititon-. (#12800)
419. Noda K, Nakajima S, Fukumoto Y, Shimokawa H. Rho-kinase causes manifestations of metabolic syndrome thorough AMPK pathway inhibition in mice in vivo and in vitro. (#9740)
420. Saito H, NakamuraA, SatoK, SatakeH, FukuiS, EndoH, TakahashiT, NozakiE, TamakiK, Shimokawa H. Increased incidence of acute myocardial infarction after the Great East Japan Earthquake. (#12850)
421. Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura M, Nochioka K, Aoki T, TatebeS, Yamamoto S, Shimizu T, Nakamura K, Ito H, Shimokawa H. Plasma cyclophilin A as a novel biomarker for pulmonary hypertension in humans. (#11189)
422. Shafee MA, Fukuda K, Wakayama Y, Nakano M, KondoM, Hasebe Y, Kawana A, Shimokawa H. Delayed Enhancment on cardiac magnetic resonance imaging is a poor prognostic factor in patients with cardiac sarcoidosis. (#12767)
423. Shafee MA, Fukuda K, Wakayama Y, Nakano M, KondoM, Hasebe Y, Kawana A, Shimokawa H. Positive cardiac positron emission tomography correlates with the appearance of advanced heart block in patients with cardiac sarcoidosis. (#12742)
424. ShimizuT, Tanaka S, Satoh K, Fukumoto Y, Shimokawa H. ROCK2 in vascular smooth muscle cells plays a crucial role for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. (#12299)
425. Shiroto T, RomeroM, SugiyamaT, SartorettoJL, KalwaH, YanZ, Shimokawa H, MichelT. Caveolin-1 is a critical determinant of vascular oxidative stress. (#13770)
426. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nohicoka K, Miura M, Shimokawa H. Increased heart rate as a significant prognostic factor in patients with heart failure with preserved ejection fraction -A report from the CHART-2 study. (#11724)
427. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nohicoka K, Miura M, Shimokawa H. Factors influencing the development of de novo heart failure in stage-B asymptomatic patients -A report from the CHART-2 study-. (#12749)
428. Takagi Y, Takahashi J, Yasuda S, TsunodaR, OgataY, SekiA, SumiyoshiT, MatsuiM, GotoT, TanabeY, SuedaS, SatoT, OgawaS, KuboN, MomomuraS, OgawaH, Shimokawa H. Prognostic impact of long-acting nitrate therapy in patients with vasospastic angina –areport from the Japanese Coronary Spasm Association-. (#12627)

#### <International Forum : Japan>

429. Takahashi K, Matsumoto Y, Noda K, Do.e Z, Satoh K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Combination therapy with amlodipine and atrovastatin prevents abdominal aortic aneurysm formation in apoE-deficient mice.
430. Takahashi K, Matsumoto Y, Noda K, Do.eZ, Satoh K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Combination therapy with amlodipine and atrovastatin prevents abdominal aortic aneurysm formation in apoE-deficient mice. (#11426)

431. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Satoh K, Miura Y, Nohicoka K, Aoki T, Yamamoto S, Oikawa-Wakayama M, Kagaya Y, Shimokawa H. Prognostic significance of enhanced [18F]fluorodeoxyglucose accumulation in the right ventricular free wall in patients with pulmonary hypertension. (#10873)
432. Tsuburaya R, Takahashi J, Takagi Y, Ito Y, Matsumoto Y, Ito K, Nakayama M, Shimokawa H. Beneficial effects of a single prophylactic hemodialysis on renal function worsening after percutaneous coronary intervention in patients with severe CKD. (#13968)

2013 年

**Invited Lecture at the Robert-Bosch-Krankenhaus (January 7, 2013, Stuttgart, Germany)**

433. \*Shimokawa H. The pathogenesis of coronary artery spasm.

**Scientific Session 2013 of the Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Council (May 1-3, 2013, Lake Buena Vista, FL, USA)**

434. Shimizu T, Fukumoto Y, Tanaka S, Satoh K, Shimokawa H. Crucial role of ROCK2 in vascular smooth muscle cells in hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. (Oral)
435. Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Aoki T, Nochioka K, Tatebe S, Yamamoto S, Shimizu T, Takagi Y, Tsuburaya R, Matsumoto Y, Nakayama M, Takeda M, Takahashi J, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Cyclophilin A is a novel biomarker for oxidative stress and atherosclerotic diseases. (Poster)

**International Society of Heart Research (ISHR) XXI World Congress (June 30-July 4, 2013, San Diego, USA)**

<Symposium : Mechanisms of REDOX Signaling>

436. \*Shimokawa H. Hydrogen peroxide as an EDHF.

**The 29th International Symposium on Shock Waves (July 16, 2013, Madison, WI, USA)**

437. \*Shimokawa H. Development of extracorporeal shock wave therapy for the treatment of cardiovascular diseases.
438. Yamamoto H, Hasebe Y, Kondo M, Fukuda K, Takayama K, Shimokawa H. Development of a novel shock wave catheter ablation system.

**European Society of Cardiology 2013 (August 31 – September 4, Amsterdam, Netherlands)**

439. (YIA)
440. Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, Tsuburaya R, Shioto T, Ito K, Ishibashi-Ueda H, Yasuda S, Shimokawa H. Impact of adventitial vasa vasorum in the pathogenesis of coronary vasomotor dysfunction after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo.

**(Best Poster Award)**

441. Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, Hanawa K, Hasebe Y, Tsuburaya R, Shioto T, Ito K, Shimokawa H. Essential role of polymer coating in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo.

**(Oral presentation)**

442. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, Shimokawa H. Different impact of elevated heart rate on cardiovascular events between heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction –A report from the CHART-2 Study-

**(Poster presentations)**

443. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Satoh K, Miura Y, Nochioka K, Miura M, Oikawa-Wakayama M, Kagaya Y, Shimokawa H. Enhanced [18F]fluorodeoxyglucose accumulation in the right ventricular free wall predicts long-term prognosis of patients with pulmonary hypertension.
444. Yamamoto S, Matsumoto Y, Nochioka K, Miura M, Tatebe S, Sugimura K, Suzuki T, Fukumoto Y, Shimokawa H. Potential involvement of functional tricuspid regurgitation in the diagnostic error to assess pulmonary arterial pressure by doppler echocardiography.
445. Suzuki H, Sumiyoshi A, Matsumoto Y, Yoshikawa T, Fukumoto Y, Yanai K, Taki Y, Kawashima R, Shimokawa H. Structural abnormality of the hippocampus and depressive symptoms in a rat model of heart failure.
446. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Tatebe S, Tadaki S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Prognostic impact of subclinical microalbuminuria in patients with chronic heart failure.
447. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Mortality risk stratification according to combined heart rate and systolic blood pressure in patients with chronic heart failure –A report from the CHART-2 Study-
448. Suzuki H, Matsumoto Y, Ota H, Kotozaki Y, Takahashi J, Ito K, Fukumoto Y, Kawashima R, Taki Y, Shimokawa H. Interactions between the heart and the brain in heart failure patients assessed by magnetic resonance imaging –Interim results from Brain assessment and investigation in Heart Failure Trial (B-HeFT) -
449. Nihei T, Takahashi J, Kikuchi Y, Tsuburaya R, Shiroto T, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama Y, Ito K, Shimokawa H. Circadian variation of Rho-kinase activity associated with enhanced coronary reactivity in patients with vasospastic angina.
450. Hao K, Takahashi J, Ito K, Miyata S, Sakata Y, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Yasuda S, Shimokawa H. Improved emergency care of acute myocardial infarction after the Great East Japan Earthquake Disaster.
451. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, Shimokawa H. Factors influencing transition to symptomatic heart failure in Stage-B asymptomatic patients –A report from the CHART-2 Study-

**Coronary Artery Vasospastic Disorder Summit (September 4-5, 2013, Amsterdam)**

452. \*Shimokawa H. Pathophysiological mechanisms of coronary artery spasm.
453. \*Shimokawa H. Cardiac arrest and vasospastic angina.
454. \*Shimokawa H. How should coronary spasm testing be performed?

**The 13th International Conference on Endothelin (September 8-11, 2013, Tokyo)**

455. Satake H, Fukuda K, Nakano M, Wakayama Y, Kondo M, Hasebe Y, Shafee AM, Shimokawa H. Prognosis of sleep-disorder breathing for chronic heart failure and the effectiveness of nocturnal home oxygen therapy and continuous positive airway pressure.
456. Yamamoto S, Matsumoto Y, Nochioka K, Miura M, Tatebe S, Sugimura K, Suzuki T, Fukumoto Y, Shimokawa H. Potential involvement of functional tricuspid regurgitation in the diagnostic error to assess pulmonary arterial pressure by Doppler echocardiography.

**2013 Annual Scientific Meeting of Heart Failure Society of America (HFSA) (September 14, 2013, Orlando, USA)****<HFSA-HFA of the ESC-JHFS Joint Session>**

457. \*Shimokawa H. Increased occurrence of heart failure in the Great Japan Earthquake.

**MOVD 2013 (11th International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation) (October 4-6, 2013, Zurich)**

458. Godo S, Saito H, Sawada A, Enkhjargal B, Shimokawa H. Importance of physiological balance between nitric oxide and EDHF in endothelium-dependent vasodilatation.

**Invited Lecture at Mayo Clinic (November 14, 2013, Rochester, USA)**

459. \*Shimokawa H. Recent progress in coronary vasomotion research.

**American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 16-20, 2013, Dallas, USA)****<Oral presentations>**

460. Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, Shindo T, Hanawa K, Hasebe Y, Tsuburaya R, Shiroto T, Ito K, Ishibashi-Ueda H, Yasuda S, Shimokawa H. Important role of adventitial vasa vasorum in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo. (Travel Award 受賞)

461. Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Aoki T, Nochioka K, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Shimizu T, Yaoita N, Minami T, Miyata S, Suzuki K, Kikuchi N, Nakamura K, Ito H, Kadomatsu K, Shimokawa H. Basigin promotes inflammation and pulmonary hypertension through synergistic cooperation with extracellular Cyclophilin A.

**<Poster presentations>**

462. Godo S, Saito H, Sawada A, Enkhjargal B, Shimokawa H. Importance of physiological balance between nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factor in cardiovascular homeostasis.

463. Hanawa K, Ito K, Aizawa K, Shindo T, Nishimiya K, Hasebe Y, Tsuburaya R, Hasegawa H, Yasuda S, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a porcine model of chronic myocardial ischemia.

464. Hao K, Takahashi J, Miyata S, Sakata Y, Nihei T, Tsuburaya R, Shiroto T, Ito Y, Matsumoto Y, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Characteristics of patients with acute myocardial infarction who did not receive primary percutaneous coronary intervention in Japan -A report from the Miyagi AMI Registry Study-

465. Hasebe Y, Fukuda K, Kumagai K, Karibe A, Hiroyuki Satake, Shafee MA, Kondo M, Nakano M, Wakayama Y, Shimokawa H. Characteristics and long-term prognosis of patients with dilated cardiomyopathy and ventricular tachycardia due to Lamin A/C gene mutations.

466. Ikeda S, Fukumoto Y, Shimizu T, Satoh K, Shimokawa H. Cardiac specific overexpression of dominant-negative Rho-kinase suppresses pressure overload-induced right ventricular failure in mice.

467. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Subclinical microalbuminuria is associated with poor prognosis in patients with chronic heart failure with preserved renal function -A Report from the CHART-2 Study-

468. Nergui S, Fukumoto Y, Do.e Z, Md. Mamun EA, Shimokawa H. Molecular and cellular mechanisms of right ventricular remodeling in pulmonary hypertension.

469. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Miura M, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Shimokawa H. Statin use is associated with reduced mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction -A report from the CHART-2 Study-

470. Satake H, Fukuda K, Wakayama Y, Kondo M, Nakano M, Hasebe Y, Shafee MA, Shimokawa H. Severity of sleep-disordered breathing influences the prognosis of patients with chronic heart failure.
471. Takahashi J, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Takada T, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic impact of coronary revascularization therapy in patients with ischemic heart failure.
472. Yaoita N, Fukumoto Y, Kawamura T, Horiuchi H, Shimokawa H, Resistance of thrombus to fibrinolysis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension -Possible involvement of thrombin-activated fibrinolysis inhibitor (TAFI) -

2014年

**Milan Cardiology (February 13-15, 2014, Milan, Italy)**

473. \*Shimokawa H. Vasospastic angina : the Japanese registry.

**Annual Scientific Meeting of the American College of Cardiology (March 29-31, 2014, Washington DC, USA)**

<Symposium : The What, When, Why and How of Testing and Treating Coronary vasospasm Disorders?>

474. \*Shimokawa H. How should coronary spasm testing be performed?

**Scientific Session 2014 of the Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Council (May 1-4, 2014, Tronto, Canada)**

475. Ikeda S, Satoh K, Kikuchi N, Miyata S, Suzuki K, Omura J, Shimizu T, Fukumoto Y, Sakata Y, Shimokawa H. Crucial role of Rho-kinase in pressure-overload-induced right ventricular hypertrophy and dysfunction in mice -A possible novel therapeutic target of right ventricular failure-
476. Satoh K, Suzuki K, Omura J, Kikuchi N, Miyata S, Minami T, Sugimura K, Aoki T, Nochioka K, Tatebe T, Miura M, Yamamoto S, Shimizu T, Yaoita N, Fukumoto Y, Nakamura K, Ito H, Kadomatsu K, Shimokawa H. Basigin promotes vascular smooth muscle proliferation and pulmonary hypertension.

**2014 World Congress of Cardiology (May 4-7, 2014, Melbourne, Australia)**

<Symposium : Coronary vasospasm : what do we know and why is it important?>

477. \*Shimokawa H. Pathogenesis of vasospastic angina.

**Computer-Assisted Radiology and Surgery (CARS) 2014 (June 25-28, 2014, Fukuoka, Japan)**

<Keynote Lecture>

478. \*Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy.

**Pharmacology & Physiology International Scientific Congress 2014/Asian Society of Vascular Biology Meeting (August 22-24, 2014, Kuala Lumpur, Malaysia)**

<Asian Lecture in Vascular Biology>

479. \*Shimokawa H. Light and dark of reactive oxygen species for vascular function.

**European Society Congress 2014 (August 30-September 3, 2014, Barcelona, Spain)**

<William Harvey Lecture>

480. \*Shimokawa H. Importance of coronary vasomotion abnormalities -From bench to bedside-

<Symposium : Treatment challenges in stable coronary artery disease>

481. \*Shimokawa H. The patients with refractory angina -novel therapies-

<Symposium : Non-invasive treatment approaches to stable angina in different clinical scenarios>

482. \*Shimokawa H. Patients with refractory angina -novel therapies-

**<YIA session : Coronary pathophysiology and microcirculation>**

483. Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, Kato T, Odaka Y, Nihei T, Hao K, Tsuburaya R, Ito K, Shimokawa H. Enhanced adventitial vasa vasorum formation in patients with vasospastic angina – Assessment with optical frequency domain imaging-

**<Oral presentations>**

484. Suzuki H, Matsumoto Y, Ota H, Sugimura K, Takahashi J, Ito K, Fukumoto Y, Kawashima R, Taki Y, Shimokawa H. Decreased cerebral blood flow and BDNF levels are associated with depression and memory impairment in patients with heart failure –Brain Assessment and Investigation in Heart Failure Trial (B-HeFT) -
485. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Shimokawa H. Predictors for the transition to de novo heart failure in systolic B asymptomatic patients –A report from the CHART-2 Study-
486. Nihei T, Takahashi J, Tsuburaya R, Hao K, Odaka Y, Nishimiya K, Matsumoto Y, Ito K, Shimokawa H. Prognostic impact of Rho-kinase activity in circulating leukocytes of patients with vasospastic angina.

**<Poster presentations>**

487. Nishimura K, Takegami M, Miyamoto Y, Shimokawa H, Nakamura M, Takeishi Y, Hirata K, Shishido T, Yasuda S, Naitou H. Association of seismic intensity after the Great East Japan Earthquake and sudden out-of-hospital cardiac arrest.
488. Hao K, Takahashi J, Aoki T, Miyata S, Tsuburaya R, Matsumoto Y, Ito K, Sakata Y, Shimokawa H. Factors influencing the occurrence of cardiopulmonary arrest in the Great East Japan earthquake Disaster.
489. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki R, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J, Shimokawa H. Comparison of the prognostic impact of diabetes mellitus between ischemic and non-ischemic heart failure –A report from the CHART-2 Study-
490. Uzuka H, Matsumoto Y, Nishimiya K, Shindo T, Hanawa K, Hasebe Y, Tsuburaya R, Takahashi J, Shimokawa H. Possible involvement of adventitial sympathetic nerve in the coronary hyperconstricting responses after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo.
491. Tatebe S, Sugimura K, Nochioka K, Miura M, Yamamoto S, Satoh K, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty ameliorates metabolic and renal dysfunctions associated with hemodynamic improvement in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.
492. Sugimura K, Nochioka K, Tatebe S, Yamamoto S, Miura M, Kato T, Satoh K, Shimokawa H. Usefulness of optical coherence tomography imaging in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

**18th Annual Scientific Assembly of Heart Failure Society of America (September 14-17, 2014, Las Vegas, USA)****<International Session>**

493. \*Shimokawa H. Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District of Japan –The CHART Studies-

**<Posters>**

494. Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Yamauchi T, Takahashi J, Shimokawa H. Recent trend in clinical characteristics, management and prognosis of patients with dilated cardiomyopathy in Japan –A report from the CHART Studies-



495. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J, Shimokawa H. Prognostic impact of statin use in patients with heart failure with preserved ejection fraction –A report from the CHART-2 Study-

**Invited lecture at the University of Chicago (November 14, 2014, Chicago, USA)**

496. \*Shimokawa H. Recent progress in medical research on Rho-activated kinase.

**American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 15-19, 2014, Chicago, USA)**

**<Cardiovascular Seminar>**

497. \*Shimokawa H. Importance of coronary artery spasm in cardiovascular medicine.

**<Clinical Science : Special Report>**

498. Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Takada T, Tadaki S, Miyata S, Shiba N, Shimokawa H. Impact of additive use of olmesartan in patients with chronic heart failure : The Supplemental Benefit of Angiotensin Receptor Blocker in Hypertensive Patients with Stable Heart Failure Using Olmesartan (SUPPORT) Trial.

**<Oral presentations>**

499. Shindo T, Ito K, Hanawa K, Aizawa K, Shiroto T, Ogata T, Nishimiya K, Hasebe Y, Tsuburaya R, Miyata S, Hasegawa H, Yasuda S, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound ameliorates left ventricular dysfunction in a porcine model of chronic myocardial ischemia -Potential involvement of mechanotransduction. (ATVB, Travel Award 受賞)

**<Poster presentations>**

500. Sato K, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Shimokawa H. Emerging prognostic factors in patients with aortic stenosis -A report from the CHART-2 Study-
501. Hao K, Takahashi J, Aoki T, Miyata S, Nihei T, Nishimiya S, Tsuburaya R, Matsumoto Y, Ito K, Sakata Y, Shimokawa H. Factors influencing the occurrence of cardiopulmonary arrest in the Great East Japan Earthquake Disaster.
502. Satake H, Fukuda K, Sakata Y, Nakano M, Kondo M, Hasebe Y, Segawa M, Shimokawa H. Accumulation of risk factors increases the risk of fatal arrhythmic events in patients with ischemic heart disease or those with dilated cardiomyopathy -A Report from the CHART-2 Study-
503. Suzuki K, Satoh K, Ikeda S, Kadomatsu K, Shimokawa H. Basigin promotes cardiac fibrosis and failure in response to chronic pressure-overload in mice.
504. Tatebe S, Sugimura K, Nochioka K, Aoki T, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Sato H, Satoh K, Shimokawa H. Importance of acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in optimization of heart failure treatment in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease.
505. Tsuji K, Sakata Y, Miura M, Miyata S, Nochioka K, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Sato T, Onose T, Abe R, Takahashi J, Shimokawa H. Sex differences in clinical characteristics and outcomes of patients with heart failure with preserved ejection fraction -A report from the CHART-2 Study.
506. Kudo S, Satoh K, Tanaka S, Minami T, Kikuchi N, Omura J, Suzuki K, Ikeda S, Shimokawa H. Crucial role of SmgGDS in the inhibitory effects of statins on cardiac hypertrophy and fibrosis in mice.
507. Tatebe S, Sugimura K, Nochioka K, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Sato H, Satoh K, Shimokawa H. Percutaneous transluminal balloon angioplasty ameliorates metabolic and renal dysfunctions associated with hemodynamic improvement in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

508. Godo S, Saito H, Sawada A, Sato S, Tanaka S, Shimokawa H. Physiological balance between nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factor plays a crucial role in cardiovascular homeostasis. (ATVB, Travel Award 受賞)
509. Uzuka H, Matsumoto Y, Nishimiya K, Hirano M, Ogata T, Shindo T, Hanawa K, Hasebe Y, Hao K, Tsuburaya R, Ito K, Takahashi J, Shimokawa H. Involvement of adventitial vasa vasorum and sympathetic nerves in coronary hyperconstricting responses after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo. (ATVB, Travel Award 受賞)
510. Nihei T, Takahashi J, Tsuburaya R, Hao K, Odaka Y, Nishimiya K, Matsumoto Y, Ito K, Shimokawa H. Prognostic impact of Rho-kinase activity in circulating leukocytes of patients with vasospastic angina.
511. Tsutsui M, Kubota H, Noguchi K, Matsuzaki T, Hattori F, Sakanashi M, Kina-Tanada M, Uchida T, Nakasone J, Shimokawa H, Ohya Y, Sugahara K, Kakinohana M. Complete disruption of all nitric oxide synthase genes markedly reduces cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in mice.
512. Miura M, Sugimura K, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Sato H, Satoh K, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty improves hemodynamics and right ventricular function in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension -One year follow-up study.
513. Satoh K, Suzuki K, Omura J, Kikuchi N, Miyata S, Minami T, Sugimura K, Aoki T, Nochioka K, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Shimizu T, Ikeda S, Yaoita N, Fukumoto Y, Nakamura K, Ito H, Kadomatsu K, Shimokawa H. Cyclophilin a and basigin promotes pulmonary hypertension by inducing inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation.
514. Suzuki H, Satoh K, Tatebe S, Matsumoto Y, Kondo M, Nakano M, Fukuda K, Watanuki S, Hiraoka K, Tashiro M, Shimokawa H. Evidence for activation of cerebral autonomic center in response to cardiac electrical stimulation in humans -A new finding of cardio-cerebral connection.
515. Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, Kato T, Oyama K, Uzuka H, Odaka Y, Nihei T, Hao K, Tsuburaya R, Ito K, Shimokawa H. Enhanced adventitial vasa vasorum formation in patients with vasospastic angina -Assessment with optical frequency domain imaging- (ATVB, Travel Award 受賞)

## 2015 年

**The 2nd Translational Research Center Workshop (March 5, 2015, Tokyo, Japan)**

516. \*Shimokawa H. Development of medical devices through biomedical engineering collaboration at Tohoku University.

**Invited Lecture at Anacor Pharmaceutical Co. (March 10, 2015, Palo Alto, CA, USA)**

517. \*Shimokawa H. Rho-kinase as a novel therapeutic target in cardiovascular medicine.

**Taiwan-Japan Academic Research Organization Workshop 2015 (April 3, 2015, Tokyo)**

518. \*Shimokawa H. Translational research center for Tohoku-oriented development of pharmaceutical drugs and medical devices.

**Invited Lecture at St. George's University of London (August 28, 2015, London, UK)**

519. \*Shimokawa H. The importance of coronary vasomotion abnormalities -From bench to bedside-

**ESC Congress 2015 (August 29 – September 2, London, UK)****<JCS-ESC Joint Symposium : Coronary Spasm Revisited>**

520. \*Shimokawa H. Role of coronary spasm in ischemic heart disease : Japanese perspectives.

**<Best posters>**

521. Suzuki H, Satoh K, Tatebe S, Matsumoto M, Kondo M, Nakano M, Fukuda K, Hiraoka K, Tashiro M, Shimokawa H. Cardiac pacemaker stimulates the brain as well as the heart in humans –A PET functional study-
522. Tsuburaya R, Takahashi J, Nozaki E, Sugi M, Hiramoto T, Horiguchi S, Inoue K, Goto T, Kato A, Shimokawa H. Impact of long-acting nifedipine on coronary vascular function after drug-eluting stent implantation –The NOVEL study-

**<Poster presentation>**

523. Ohyama K, Matsumoto Y, Uzuka H, Nishimiya K, Hirano M, Kumagai M, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H. Enhanced inflammatory changes in the perivascular adipose tissue and coronary hyperconstricting responses after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo.
524. Odaka Y, Takahashi J, Tsuburaya R, Nishimiya K, Hao K, Matsumoto Y, Hirowatari Y, Shimokawa H. Plasma levels of serotonin as a novel biomarker for coronary microvascular dysfunction in patients with vasospastic angina.
525. Sugimura K, Aoki T, Miura M, Yaoita N, Satoh H, Satoh K, Shimokawa H. Novel strategy for catheter interventional treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by optical coherence tomography imaging.
526. Ushigome R, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Sato K, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Shimokawa H. Recent trends in the prevalence, management and clinical outcomes of patients with symptomatic chronic heart failure in Japan –A report from the CHART studies-
527. Yamauchi T, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Onose H, Tsuji K, Shimokawa H. Prognostic impacts of new onset atrial fibrillation in patients with chronic heart failure : an interim analysis of the CHART-2 study.

**2015 COVADIS (Coronary Artery Vasomotor Disorders Summit) Meeting (September 2-3, 2015, London, UK)**

528. \*Shimokawa H. Coronary microvascular dysfunction registry : overview and demonstration of the CMD registry.

**Endothelium-dependent Hyperpolarizations in Health and Disease (September 14-17, 2015, Nyborg, Denmark)****<2nd Tudor Griffith Lecture>**

529. \*Shimokawa H. Endothelium-dependent hyperpolarizations in health and disease –Crucial roles of endothelium-derived reactive oxygen species-endothelium-dependent hyperpolarization. *Acta Physiol.* 215 (Suppl. 703) : 16, 2015.

**<Regular presentation>**

530. Godo S, Saito H, Tanaka S, Ito A, Ikumi Y, Shimokawa H. Excessive endothelium-derived nitric oxide impairs cardiovascular homeostasis by suppressing endothelium-dependent hyperpolarization-mediated relaxation in mice. *Acta Physiol.* 215 (Suppl. 703) : 8, 2015.
531. Saito H, Sato S, Ikumi Y, Tanaka S, Godo S, Shimokawa H. Important roles of endothelial caveolin-1/eNOS complex in maintaining microvascular homeostasis through EDH-mediated mechanism. *Acta Physiol.* 215 (Suppl. 703) : 15, 2015.

**The 10th World Congress for Microcirculation, The 40th Japanese Society for Microcirculation (September 25-27, 2015, Kyoto)****<Special Lecture 1>**

532. \*Shimokawa H. Diverse roles of endothelial NO synthases system : NO and EDH.

**<Special Lecture 2>**

533. \*Shimokawa H. Importance of coronary microvascular dysfunction.

**<Symposium 9 : The role of EDRF (NO and EDHF), H2S and CO in microcirculation>**

534. Godo S, Saito H, Tanaka S, Ito A, Ikumi Y, Shimokawa H. Mechanisms for enhanced endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses.

535. Tsutsui M, Shimokawa H. Yanagihara N, Otsuji Y. Significance of nitric oxide synthase in the cardiovascular system : Lessons from triple nitric oxide synthases null mice.

**<Satellite Symposium 2 : A key cardiovascular signaling molecule in cardiovascular disease>**

536. Tsutsui M, Shimokawa H. Yanagihara N, Otsuji Y. Role of the endogenous and exogenous NO production systems in the pathogenesis of cardiovascular and metabolic diseases.

**<Poster>**

537. Yada T, Shimokawa H. Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced coronary collateral arterioles compensates NO-mediated small arteriolar endothelial dysfunction during coronary occlusion in diabetic dogs in vivo.

**The 59th Annual Scientific Meeting of the Korean Society of Cardiology (October 16 ~ 17, 2015, Goyang, Korea)****<Joint Symposium with JCS : Signaling under HF, ischemia and cell senescence>**

538. \*Shimokawa H. Translational research on Rho-kinase in cardiovascular medicine.

**<Joint Symposium with AHA : Global perspectives of heart failure>**

539. \*Shimokawa H. Heart failure as a general pandemic in Asia.

**American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 8 ~ 11, 2015, Orlando, USA)****<e-Abstract session>**

540. Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, Uzuka H, Wang H, Hao K, Tsuburaya R, Amamizu H, Kaz, Ohyama K, Komatsu M, Odaka Y, Ito K, Shimokawa H. Enhanced adventitial vasa vasorum formation in patients with vasospastic angina -An optical frequency domain imaging study-

541. Tadaki S, Sakata Y, Miyata S, Asakura M, Shimada K, Yamamoto T, Kadokami T, Yasuda S, Miura T, Ando S, Yano M, Kitakaze M, Daida H, Shimokawa H. Prognostic impacts of metabolic syndrome in patients with chronic heart failure -A multicenter prospective cohort study-

542. Kikuchi N, Satoh K, Omura J, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Otsuki T, Numano K, Kozu K, Suzuki K, Sunamura S, Tatebe S, Aoki T, Sugimura K, Shimokawa H. Selenoprotein P promotes vascular smooth muscle cell proliferation and pulmonary hypertension -A possible novel therapeutic target- (Travel Award 受賞)

**<Poster presentations>**

543. Tsuburaya R, Takahashi J, Nakamura A, Nozaki E, Sugi M, Yamamoto Y, Hiramoto T, Horiguchi S, Inoue K, Goto T, Kato A, Shinozaki T, Shimokawa H. Beneficial effects of long-acting nifedipine on coronary vasomotion abnormalities after drug-eluting stent implantation -The NOVEL Study-

544. Aoki T, Sugimura K, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Satoh K, Shimokawa H. Effects of PTPA on respiratory functions in patients with CTEPH.

545. Hao K, Takahashi J, Ito K, Yuanji Cui, Miyata S, Nishimiya K, Tsuburaya R, Matsumoto Y, Sakata Y, Yasuda S, Shimokawa H. Clinical characteristics of patients with acute myocardial infarction who did not receive primary percutaneous coronary intervention in Japan -Report from the Miyagi-AMI Registry Study-

546. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Shimokawa H. Impacts of supplemental use of angiotensin receptor blocker olmesartan in hypertensive patients with heart failure with preserved ejection fraction -Subgroup analysis of the SUPPORT Trial-
547. Nishimiya K, Matsumoto Y, Uzuka H, Ohyama K, Hirano M, Shindo T, Tsuburaya R, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H. Beneficial effects of novel bioresorbable polymer coating on enhanced coronary vasoconstricting responses after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo. (Travel Award 受賞)
548. Yaoita N, Satoh K, Satoh T, Sugimura K, Tatebe S, Yamamoto S, Aoki T, Miura M, Shimokawa H. Thrombin-activated fibrinolysis inhibitor in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.
549. Saito H, Sato S, Ikumi Y, Tanaka S, Godo S, Shimokawa H. Important roles of endothelial caveolin-1/eNOS complex in maintaining microvascular homeostasis through endothelium-dependent hyperpolarization mediated mechanism. (Travel Award 受賞)
550. Shindo T, Ito K, Ogata T, Hatanaka K, Kurosawa R, Kagaya Y, Eguchi K, Hanawa K, Aizawa K, Shioto T, Miyata S, Hasegawa H, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a mouse model of acute myocardial infarction - Potential involvement of mechanotransduction - (Travel Award 受賞)
551. Suzuki K, Satoh K, Sunamura S, Omura J, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Kudo S, Ikeda S, Otuki T, Shimokawa H. Basigin promotes cardiac fibrosis and failure in response to chronic pressure-overload in mice. (Travel Award 受賞)
552. Segawa M, Fukuda K, Nakano M, Kondo M, Hirano M, Shimokawa H. Time-course and influencing factors of ventricular tachy-arrhythmias after initiation of steroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis.
553. Segawa M, Fukuda K, Nakano M, Kondo M, Hirano M, Shimokawa H. Significance of improvement of advanced heart block in response to corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis.
554. Omura J, Satoh K, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Otsuki T, Kozu K, Numano K, Suzuki K, Sunamura S, Tatebe S, Aoki T, Sugimura K, Shimokawa H. Endothelial AMPK exerts protective effects against hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice in vivo.
555. Satoh T, Satoh K, Yaoita N, Kikuchi K, Omura J, Kurosawa R, Nogi M, Otsuki T, Kozu K, Numano K, Suzuki K, Sunamura S, Tatebe S, Aoki T, Sugimura K, Shimokawa H. Crucial role of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in the pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.
556. Tsuji K, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Abe R, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Sex differences in clinical characteristics, management and prognosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction : Insights from the CHART-2 Study.
557. Cui Y, Hao K, Takahashi J, Miyata S, Tsuburaya R, Matsumoto Y, Ito K, Sakata Y, Shimokawa H. Temporal trends in incidence and mortality of acute myocardial infarction for 30 years in Japan -A report from the Miyagi AMI Registry Study-
558. Ohyama K, Matsumoto Y, Amamizu H, Uzuka H, Nishimiya K, Hao K, Tsuburaya R, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H. Increased coronary perivascular adipose tissue volume on cardiac computed tomography in patients with vasospastic angina -Possible correlation with adventitial vasa vasorum formation- (Travel Award 受賞)

559. Ohyama K, Matsumoto Y, Amamizu H, Uzuka H, Nishimiya K, Hirano M, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H. Involvement of enhanced inflammatory changes in the perivascular adipose tissue in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo.
560. Sunamura S, Satoh S, Suzuki K, Kudo S, Ikeda S, Omura J, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Numano K, Shimizu T, Shimokawa H. ROCK1 plays a crucial role to maintain cardiac function in response to chronic pressure-overload in mice.
561. Kozu K, Satoh K, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Otsuki T, Sato H, Miyata S, Shimokawa H. Plasma cyclophilin A as a useful biomarker for evaluation of the effects of percutaneous transluminal pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.
562. Numano K, Satoh K, Otsuki T, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Kozu K, Sato H, Miyata S, Shimokawa H. Plasma levels of cyclophilin A correlate with circulating inflammatory cytokines/chemokines in patients with pulmonary hypertension.
563. Wang H, Matsumoto Y, Nishimiya K, Takahashi J, Uzuka H, Hao K, Tsuburaya R, Amamizu H, Ohyama K, Komatsu M, Odaka Y, Ito K, Shimokawa H. Association of enhanced adventitial vasa vasorum formation with atherosclerotic changes in the human coronary arteries adjacent to myocardial bridging -An optical frequency domain imaging study-

2016年

**Milan Cardiology (February 18 ~ 20, 2016, Milano, Italy)**

<Session : Assessing the patient with chest pain and normal coronary angiogram>

564. \*Shimokawa H. Provocative spasm testing.

**The 8th Asian Pacific Congress of Heart Failure (April 15 ~ 16, 2016, Gyengju, Korea)**

565. Tsuji K, Sakata Y, Miura M, Miyata S, Nochioka K, Tadaki S, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Takahashi J, Shimokawa H. Evidence for a distinct entity of heart failure with preserved ejection fraction -A report from the CHART-2 Study- (会長賞受賞)
566. Kasahara S, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Onose T, Tsuji K, Yamauti T, Abe R, Oikawa T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Plasma B-type natriuretic peptide levels predict long-term prognosis of patients with chronic heart failure -A report from the CHART-2 Study-

**Scientific Session 2016 of the Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology/ Perihperal Vascular Disease Council (May 5-7, 2016, Nashville, Canada)**

567. Kikuchi N, Satoh K, Omura J, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Otsuki T, Numano K, Kozu K, Suzuki K, Sunamura S, Tatebe S, Aoki T, Sugimura K, Shimokawa H. Selenoprotein P promotes vascular smooth muscle cell proliferation and pulmonary hypertension -A possible novel therapeutic target-

**May 20-22, 2016, The 9th International Conference on Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide/ The 16th Annual Scientific Meeting of the Nitric Oxide Society of Japan (Sendai, Japan)**

<President's Lecture>

568. \*Shimokawa H. Diverse functions of endothelial NO synthases system : NO and EDH.

<Symposium 7 : NO and pulmonary circulation>

569. Sugimura K, Tatebe S, Aoki T, Yamamoto S, Yaoita N, Satoh H, Kozu K, Satoh K, Shimokawa H. Importance of acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in optimization of heart failure treatment in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease.

**<Symposium 8 : NO and metabolic disorders>**

570. Tsutsui M, Tanada-Kina M, Sakanashi M, Otsuji Y, Shimokawa H, Arasaki A. Pathogenetic role of the exogenous NO production system in metabolic syndrome.

**<YIA> (最優秀賞受賞)**

571. Godo S, Saito H, Tanaka S, Ito A, Ikumi Y, Shimokawa H. Physiological balance between nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization play important roles in microvascular homeostasis in mice.

**<Oral presentations>**

572. Satake Y, Satoh K, Kaiho Y, Tsutsui M, Arai Y, Shimokawa H. Crucial roles of nitric oxide synthases in  $\beta$  -adrenoceptor-mediated bladder relaxation in mice.

573. Ogoshi T, Kido T, Tsutsui M, Yamada S, Wang KY, Toyohira Y, Izumi H, Shimokawa H, Yanagihara N, Yatera K, Mukae H. Role of myelocytic nitric oxide synthases in hypoxic pulmonary hypertension in mice.

**<Poster presentations>**

574. Yada T, Shimokawa H, Tachibana H, Ogasawara Y. Crucial role of endogenous H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> as an endothelium-derived hyperpolarizing factor during reactive hyperemia in canine coronary microcirculation in vivo -An infrared fluorescence microscope study.

575. Tanaka S, Saito S, Ikumi Y, Ito A, Saito H, Godo S, Shimokawa H. Roles of endothelium-dependent hyperpolarization in pulmonary microcirculation in mice.

576. Tsutsui M, Uchida T, Furuno Y, Tanimoto A, Ohya Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Tamura M, Otsuji Y. Combined treatment with irbesartan and amlodipine potently prevents acute myocardial infarction in subtotaly nephrectomized triple nitric oxide synthases-deficient mice.

577. Tsutsui M, Uchida T, Furuno Y, Tanimoto A, Ohya Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Tamura M, Otsuji Y. Development of an experimentally useful model of acute myocardial infarction : 2/3 nephrectomized triple nitric oxide synthases-deficient mouse.

578. Tsutsui M, Kina-Tanada M, Sakanashi M, Ishida M, Ohya Y, Shimokawa H, Arasaki A. Long-term dietary nitrite and nitrate deficiency causes metabolic syndrome in mice.

579. Tsutsui M, Kubota H, Noguchi K, Shimokawa H, Ohya Y, Kinohana M. Complete disruption of all nitric oxide synthases markedly reduces cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in mice.

580. Ogoshi T, Kido T, Tsutsui M, Kawanami Y, Toyohira Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Yatera K, Mukae H. The role of nitric oxide in tracheobronchial ciliary motility.

**ESC Congress 2016 (August 27-31, 2016, Roma, Italy)****<Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis>**

581. \*Shimokawa H, New insight in the pathogenesis.

**<YIA Session Coronary Pathophysiology and Microcirculation>**

582. Ohyama K, Matsumoto Y, Amamizu H, Uzuka H, Nishimiya K, Morosawa S, Hirano M, Watabe H, Funaki Y, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H Evidence for involvement of inflammatory changes of perivascular adipose tissue in the pathogenesis of DES-induced hyperconstricting responses in pigs in vivo - impact of 18F-FDG PET imaging.

**<Poster session 1 : Heart failure LV dysfunction>**

583. Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Koze K, Satoh K, Shimokawa H, Importance of acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in optimization of heart failure treatment in patients with pulmonary hypertension owing to left heart disease.

**<Poster session 2 : Heart failure / LV dysfunction>**

584. Hao K, Takahashi J, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Shimokawa H, Prognostic impact of residual coronary stenosis in patients with ischemic heart failure after percutaneous coronary intervention - a report from the CHART-2 study.

**<Biological insights in myocardial remodelling>**

585. Suzuki K, Satoh K, Ikeda S, Sunamura S, Otsuki T, Satoh T, Omura J, Kurosawa R, Nogi M, Numano K, Sugimura K, Miyata S, Shimokawa H, Basigin promotes cardiac fibrosis and failure in response to chronic pressure-overload in mice.

**<Physiology of stenting from bench to bedside>**

586. Uzuka H, Matsumoto Y, Ohyama K, Nishimiya K, Amamizu H, Morosawa S, Hirano M, Hao K, Tsuburaya R, Ito K, Takahashi J, Funaki Y, Watabe H, Shimokawa H, Renal denervation suppresses coronary hyperconstricting responses after DES implantation in pigs in vivo - evidence for the kidney-brain-heart interactions.

**<Poster session 7 : Heart failure / Left ventricular dysfunction>**

587. Kasahara S, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Tsuji K, Yamauchi T, Abe R, Oikawa T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H, Prognostic risk stratification with plasma B-type natriuretic peptide levels in patients with chronic heart failure - a report from the CHART-2 Study.

**<Poster session 7 : Angiogenesis and endothelial function>**

588. Shindo T, Ito K, Ogata T, Hatanaka K, Kurosawa R, Kagaya Y, Eguchi K, Hanawa K, Aizawa K, Shiroto T, Miyata S, Kanai H, Shimokawa H, Pivotal roles of mechanotransduction via  $\beta 1$ -integrin and caveolin-1 for angiogenic effects of low-intensity pulsed ultrasound.

**The 20th Annual Scientific Meeting of the Heart Failure Society of America (September 17-20, 2016, Orlando, FL, USA)****<Joint Session with ESC-HFA and JHFS : Guideline Session : A Global View>**

589. \*Shimokawa H. Japanese Guideline Perspective.

**<Poster presentations>**

590. Tsuji K, Sakata Y, Miura M, Miyata S, Nochioka K, Tadaki S, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Takahashi J, Shimokawa H. Differences in clinical characteristics and prognosis between heart failure with preserved ejection fraction and that with reduced ejection fraction -Insights from the CHART-2 Study- *J Card Fail.* 2016;22 : S64.

591. Tadaki S, Sakata Y, Miura Y, Fukumoto Y, Yano M, Kadokami T, Yasuda S, Daida H, Shimokawa H. Factors influencing daily exercise in patients with chronic heart failure A report from the multicenter prospective cohort study in Japan- *J Card Fail.* 2016;22 : S76.

**7th Scientific Meeting of the Asian Society of Vascular Biology (October 27-29, 2016, Hualien, Taiwan)****<Plenary lecture>**

592. \*Shimokawa H. Recent progress in vascular biology on pulmonary hypertension.



**12th International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation (November 6-9, 2016, Rochester, MN, USA)****<Invited lecture>**

593. \* Shimokawa H. Diverse roles of NO and EDH in cardiovascular homeostasis.

**<Posters>**

594. Godo S, Saito H, Tanaka S, Ito A, Ikumi Y, Shimokawa H. Importance of the physiological balance between endothelium-derived nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization in microcirculatory homeostasis in mice. *J Vasc Res.* 53 (Suppl 1) : 12, 2016.

595. Tanaka S, Sato S, Ikumi Y, Ito A, Saito H, Godo S, Shimokawa H. Roles of endothelium-dependent hyperpolarization in pulmonary microcirculation in mice. *J Vasc Res.* 53 (Suppl 1) : 17, 2016.

**American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 12-16, 2016, New Orleans, USA)****<Oral presentation>**

596. Aoki T, Sugimura K, Miura M, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Koza K, Satoh K, Shimokawa H. Safety of Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension -Detail Analyses of Procedure Related Complications-

597. Omura J, Satoh K, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Sunamura S, Ohtsuki T, Koza K, Numano K, Sugimura K, Tatebe S, Aoki T, Suzuki K, Yaoita N, Shimokawa H. A Disintegrin and Metalloproteinase With Thrombospondin Motifs 8 Downregulates AMP-activated Protein Kinase and Promotes Matrix Metalloproteinases Activation and Pulmonary Hypertension (Travel Award 受賞)

598. Satoh T, Satoh K, Yaoita N, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Sunamura S, Nogi M, Otsuki T, Numano K, Elias-Al-Mamun M, Mohammad Abdul Hai Siddique, Tatebe S, Aoki T, Sugimura K, John Morser and Shimokawa H. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor Promotes Development of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension -A Possible Novel Therapeutic Target- (Travel Award 受賞)

599. Ohyama K, Matsumoto Y, Amamizu H, Uzuka H, Nishimiya K, Morosawa S, Hirano M. Evidence for Involvement of Inflammatory Changes of Perivascular Adipose Tissue in the Pathogenesis of Coronary Hyperconstricting Responses Induced by Drug-Eluting Stent in Pigs in vivo -Impact of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging- (Travel Award 受賞)

600. Tanaka S, Sato S, Ikumi Y, Ito A, Saito H, Godo S, Shimokawa H. Roles of Endothelium-Dependent Hyperpolarization in Pulmonary Microcirculation in Mice

**<Poster presentations>**

601. Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Yamamoto S, Yaoita N, Koza K, Sato H, Satoh K, Shimokawa H. Long-term Efficacy of Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

602. Godo S, Tanaka S, Ito A, Ikumi Y, Shimokawa H. Physiological Balance Between Nitric Oxide and Endothelium-dependent Hyperpolarization Plays Important Roles in Microvascular Homeostasis in Mice

603. Shindo T, Ito K, Ogata T, Hatanaka K, Kurosawa R, Eguchi K, Kagaya Y, Hanawa K, Aizawa K, Shioto T, Miyata S, Kanai H, Shimokawa H. Molecular Mechanism for Low-intensity Pulsed Ultrasound-induced Angiogenesis (Travel Award 受賞)

604. Shindo T, Ito K, Hatanaka K, Ogata T, Kurosawa R, Kagaya Y, Eguchi K, Shimokawa H. Molecular Mechanisms of Angiogenic Effects of Low-energy Shock Wave Therapy : Involvement of Mechanotransduction Pathways

605. Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka N, Takahashi J, Shiroto T, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic Impact of and Risk Score for the Onset of Atrial Fibrillation in Patients at High Risk for Heart Failure -A Report From the CHART-2 Study-
606. Tsuji K, Sakata Y, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Unique Clinical Features of Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction -Insights From the CHART-2 Study
607. Hirano M, Yamamoto H, Hasebe Y, Fukuda K, Morosawa S, Amamizu H, Ohyama K, Uzuka H, Takayama K, Shimokawa H. Development of a Novel Shock Wave Catheter Ablation System -The Validation Study in Pigs in vivo-
608. Uzuka H, Matsumoto Y, Ohyama K, Nishimiya K, Amamizu H, Morosawa S, Hirano M, Hao K, Tsuburaya R, Ito K, Takahashi J. Inhibitory Effect of Renal Denervation on Coronary Hyperconstricting Responses After Drug-Eluting Stent Implantation in Pigs in vivo -Evidence for the Kidney-Brain-Heart Interactions-
609. Ogata T, Ito K, Shindo T, Hatanaka K, Eguchi K, Kurosawa R, Kagaya Y, Shimokawa H. Low-intensity Pulsed Ultrasound Enhances Angiogenesis and Ameliorates Contractile Cardiac Function in Pressure-Overloaded Hearts in Mice
610. Kikuchi N, Satoh K, Omura J, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Sunamura S, Otsuki T, Numano K, Yaoita N, Tatebe S, Aoki T, Sugimura K. Selenoprotein P Promotes Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Pulmonary Hypertension -A Possible Novel Therapeutic Target-
611. Komatsu M, Takahashi J, Nakano M, Kondo M, Tsuburaya R, Hao K, Nishimiya K, Nihei T, Matsumoto Y, Ito K, Fukuda K, Shimokawa H. Usefulness of Dual Induction Tests for Coronary Artery Spasm and Lethal Ventricular Arrhythmias in Patients Surviving Out-of-Hospital Cardiac Arrest
612. Nogi M, Satoh K, Kudo S, Omura J, Kikuchi N, Satoh T, Sunamura S, Kurosawa R, Ohtsuki T, Numano K, Suzuki K, Shimokawa H. Protective Roles of Small GTP-binding Protein GDP Dissociation Stimulator Against Angiotensin II-induced Thoracic Aortic Aneurysm Formation and Rupture in Mice -a Possible Novel Therapeutic Target- (Travel Award 受賞)
613. Kurosawa R, Satoh K, Kikuchi N, Omura J, Satoh T, Nogi M, Sunamura S, Numano K, Suzuki K, Mohammad Abdul Hai Siddique, Elias-Al-Mamun M, Shimokawa H. Celastramycin Inhibits Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cell Proliferation and Ameliorates Hypoxia-induced Pulmonary Hypertension in Mice (Travel Award 受賞)
614. Sunamura S, Satoh K, Suzuki K, Kudo S, Ikeda S, Kikuchi N, Omura J, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Numano K, Shimizu T, Shimokawa H. Crucial Role of ROCK1 to Maintain Contractile Cardiac Function in Response to Chronic Pressure-Overload in Mice
615. Fukasawa K, Fukuda K, Nakano M, Hasebe Y, Kimura Y, Chiba T, Miki K, Shimokawa H. Impact of Sinus Rhythm Maintenance on Exercise Tolerance After Catheter Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation
616. Kasahara S, Sakata Y, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Sato M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Comparable Prognostic Impacts of B-type Natriuretic Peptide Levels bBetween Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction -a Report From the CHART-2 Study-
617. Mohammad Abdul Hai Siddique, Satoh K, Kurosawa R, Elias-Al-Mamun M, Kikuchi N, Omura J, Satoh T, Nogi M, Sunamura S, Shimokawa H. Identification of Emetine as a Novel Therapeutic Agent for Pulmonary Hypertension in Rats -High-throughput Screening of 5, 562 Compounds- (Travel Award 受賞)

618. Takeuchi M, Matsumoto Y, Kawamoto S, Kumagai K, Amamizu H, Ohyama K, Uzuka H, Nishimiya K, Kohzuki M, Saiki Y, Shimokawa H. Importance of Preoperative Pulmonary Rehabilitation in Patients With Thoracic Aortic Diseases

2017年

**Heart Failure 2017 (April 29-May 2, 2017, Paris, France)**

619. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Comparable prognostic impact of plasma B-type natriuretic peptide levels among patients with heart failure with preserved, mid-range and reduced left ventricular ejection fraction.

**International Symposium on Ischemic Heart Disease (July 5-7, 2017, Rome)**

<Symposium : Clinical presentations of stable ischemic heart disease : ready for a paradigm shift?>

620. \*Shimokawa H : Vasospastic angina.

**ESC Congress 2017 (August 26-30, 2017, Barcelona, Spain)**

<Young Investigator Awards Session : Coronary Pathophysiology and Microcirculation>

621. Suda A, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Shindo T, Komatsu M, Odaka Y, Matsumoto Y, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Important prognostic impact of comorbid coronary microvascular dysfunction in patients with vasospastic angina.
622. Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, Ota H, Nishimiya K, Sugisawa J, Amamizu H, Uzuka H, Suda A, Shindo T, Kikuchi Y, Hao K, Takahashi J, Sakata Y, Shimokawa H. Evidence for enhanced inflammation of coronary adventitia and perivascular adipose tissue in patients with vasospastic angina -A multi-modality imaging study-.

<Young Investigator Awards Session : Basic Science>

623. Satoh T, Satoh K, Yaoita N, Elias-Al-Mamun M, M.A.H. Siddique, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Sunamura S, Nogi M, Otsuki T, Miyata S, Shimokawa H. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor promotes development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension -A possible novel therapeutic target-.

<Best Posters Sessions> (Best Poster Award 受賞)

624. Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Yamamoto S, Yaoita N, Sato H, Konno R, Satoh K, Shimokawa H. Balloon pulmonary angioplasty ameliorates long-term survival of patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension.
625. Nogi M, Satoh K, Kudo S, Omura J, Kikuchi N, Satoh T, Sunamura S, Kurosawa R, Elias-Al-Mamun M, M.A.H. Siddique, Ohtsuki T, Shimokawa H. Protective roles of small GTP-binding protein GDP dissociation stimulator against angiotensin II-induced thoracic aortic aneurysm formation and rupture in mice -A possible novel therapeutic target-.

<Interventions in the pulmonary circulation> (JCS-ESC Networking Event-Best Abstract Award 受賞)

626. Aoki T, Sugimura K, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Koza K, Konno R, Nochioka K, Satoh K, Shimokawa H. Comprehensive evaluation of the effectiveness and safety of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension - long-term effects and complications.

<Moderated Posters Sessions>

627. Kikuchi Y, Ito K, Shindo T, Hao K, Shiroto T, Matsumoto Y, Takahashi J, Matsubara T, Yamada A, Ozaki Y, Hiroe M, Misumi K, Tomata Y, Tsuji I, Shimokawa H. A multicenter trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for refractory angina pectoris - Results from the highly advanced medical treatment in Japan.

628. Elias-Al-Mamun M, Satoh K, Satoh T, Yaoita N, M.A.H. Siddique, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Sunamura S, Nogi M, Ohtsuki T, Shimokawa H. Rivaroxaban prevents the development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in mice- Novel beneficial effects of the FXa inhibitor-

**<Regular Poster Sessions>**

629. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Development of a simple risk score to predict mortality of patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction.
630. Sato K, Namiuchi S, Sugie T, Takii T, Ushigome R, Kato A, Yoshida S, Shimokawa H. Impact of myocardial infarction during elective coronary intervention on long-term prognosis.
631. Hao K, Takahashi J, Sakata Y, Miyata S, Shiroto T, Nochioka K, Shimokawa H. Different prognostic impacts of residual coronary stenosis after percutaneous coronary intervention by left ventricular systolic function in patients with ischemic heart failure.

**The 8th Congress of the International Society for Gender Medicine (September 14-16, 2017, Sendai, Japan)**

**<Special Lectures>**

632. \*Shimokawa H. The importance of gender difference in cardiovascular medicine.

**<Plenary Lectures>**

633. Takahashi J, Suda A, Odaka Y, Shimokawa H. Sex difference in diagnostic value of surrogate markers for reflecting coronary microvascular dysfunction.
634. Nochioka K, Sakata Y, Oikawa T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Sex difference in Japanese patients with heart failure -the CHART-2 study-

**<YIA>**

635. Suda A, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Shindo T, Matsumoto Y, Sakata Y, Shimokawa H. Sex differences in coronary microvascular dysfunction in patients with vasospastic angina. (Young Investigator Award 受賞)
636. Kozu K, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Shimizu T, Sato H, Konno R, Nochioka K, Satoh K, Miyata S, Shimokawa H. Sex differences in the long-term prognosis of patients with pulmonary arterial hypertension. (Young Investigator Award 受賞)
637. Konno R, Tatebe S, Sakata Y, Sugimura K, Satoh K, Shiroto T, Adachi O, Kimura K, Tateno S, Nakajima H, Oyama K, Saiki Y, Shimokawa H. Sex differences in pulmonary arterial hypertension in patients with adult congenital heart disease.
638. Onose T, Sakata Y, Shiroto T, Yamauchi T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Sex differences in the prognostic impacts of post-traumatic stress disorder after the Great East Japan Earthquake in heart failure patients -A report from the CHART-2 study-

**<Oral Presentations>**

639. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Sex differences in transition of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure -A report from the CHART-2 study-
640. Oikawa T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Sex difference in the prognostic impacts of statin therapy in patients with prior myocardial infarction -A report from the CHART-2 study-

641. Satoh K, Takahashi J, Cui Y, Hao K, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Temporal trends and sex difference in the prevalence and outcomes of heart failure in geriatric patients with acute myocardial infarction.
642. Hao K, Takahashi J, Cui Y, Miyata S, Shindo T, Ikeda S, Kikuchi Y, Shiroto T, Matsumoto Y, Sakata Y, Shimokawa H. Sex differences in clinical characteristics of patients with Myocardial Infarction with Non-obstructive Coronary Artery (MINOCA) -A report from the Miyagi-AMI Registry Study-
643. Odaka Y, Takahashi J, Suda A, Hao K, Kikuchi Y, Matsumoto Y, Sakata Y, Shimokawa H. Sex difference in diagnostic value of plasma concentration of serotonin for coronary microvascular dysfunction.
644. Yamamoto S, Sugimura K, Tatebe S, Aoki T, Shimizu T, Sato H, Koza K, Konno R, Nochioka K, Satoh K, Shimokawa H. Diagnostic significance of plasma globotriaosylsphingosine in female patients with Anderson-Fabry disease.

#### <Symposiums>

645. Aoki T, Sugimura K, Nochioka K, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Sex differences in cardiovascular diseases caused by the Great East Japan Earthquake.
646. Sakata Y, Shimokawa H. Gender in cardiovascular diseases in Japan : Impact on clinical manifestations, management, and outcomes.
647. Sugimura K, Sato H, Shimokawa H. The role of imaging in Cardio-Oncology.

#### <Poster Presentations>

648. Miki K, Nakano M, Hasebe Y, Kimura Y, Chiba T, Fukasawa K, Morosawa S, Shimokawa H. Sex difference in the prevalence of silent cerebral infarction in patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation.
649. Sato M. Sex differences in prognosis and prognostic factors of elderly patients with chronic heart failure : A report from the CHART-2 study-.
650. Abe R, Sakata Y, Nochioka K, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Miyata S, Shimokawa H. Sex differences in health consciousness and prognosis of patients with heart failure -A report from the CHART-2 study-
651. Ohyama K, Matsumoto Y, Nishimiya K, Sugisawa J, Tsuchiya S, Suda A, Shindo T, Ikeda S, Kikuchi Y, Hao K, Takahashi J, Shimokawa H. Sex difference in adventitial vasa vasorum formation in patients with vasospastic angina -Optical frequency domain imaging study-
652. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Abe R, Oikawa T, Sato M, Aoyanagi H, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic impacts of plasma B-Type natriuretic peptide levels in heart failure patients with regard to left ventricular ejection fraction and sex differences -A report from the CHART-2 study-
653. Chiba T. Sex difference in patients with cardiac sarcoidosis treated with cardiac resynchronization therapy.
654. Aoki T, Sugimura K, Yamamoto S, Shimizu T, Yaoita N, Sato H, Koza K, Konno R, Nochioka K, Satoh K, Shimokawa H. Sex differences in the prevalence and effectiveness of balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japan.

#### American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 11-15, 2017, Anaheim, California, USA)

<Cournand and Comroe Young Investigator Award Competition (Vascular Disease and Thrombosis) >

655. Kikuchi N, Satoh K, Kurosawa R, Yaoita N, Al-Mamun E, Siddique MA, Omura J, Satoh T, Nogi M, Sunamura S, Miyata S, Saito Y, Hoshikawa Y, Okada Y, Shimokawa H. Selenoprotein P Promotes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension -A Possible Novel Therapeutic Target- (最優秀賞受賞)
656. Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, Ota H, Nishimiya K, Sugisawa J, Tsuchiya S, Amamizu H, Uzuka H, Suda A, Shindo T, Kikuchi Y, Hao K, Takahashi J, Sakata Y, Shimokawa H. Evidence for Enhanced Inflammation of Coronary Adventitia and Perivascular Adipose Tissue With Altered Disease Activity in Vasospastic Angina Patients -A Multi-modality Imaging Study (優秀賞受賞)
657. Ikeda S, Mizushima W, Sciarretta S, Abdellatif M, Zhai P, Mukai R, Oka S, Nakamura M, Del Re DP, Farrance I, Park JY, Tian B, Xie L, Kumar M, Sadayappan S, Shimokawa H, Lim D, Sadoshima J. Hippo Deficiency Leads to Heart Failure in Response to Pressure Overload (優秀賞受賞)

#### <Oral presentations>

658. Omura J, Satoh K, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Sunamura S, Ohtsuki T, Al-Mamun E, Siddique MA, Yaoita N, Miyata S, Hoshikawa Y, Okada Y, Shimokawa H. ADAMTS8 Promotes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension and Right Ventricular Failure-A Possible Novel Therapeutic Target- (Travel Award 受賞)
659. Sunamura S, Satoh K, Shimizu T, Suzuki K, Ikeda S, Kudo S, Omura J, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Ohtsuki T, Shimokawa H. Different Roles of Myocardial ROCK1 and ROCK2 in Response to Chronic Pressure-Overload in Mice (Travel Award 受賞)
660. Al-Mamun E, Satoh K, Satoh T, Yaoita N, Siddique MA, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Sunamura S, Nogi M, Ohtsuki T, Shimokawa H. Rivaroxaban Prevents the Development of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Mice - Novel Beneficial Effects of the FXa Inhibitor - (Travel Award 受賞)
661. Kozu K, Satoh K, Shimizu T, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Sato H, Ohtsuki T, Konno R, Miyata S, Sugimura K, Shimokawa H. Plasma Cyclophilin A as a Useful Biomarker for Evaluation of the Effects of Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension
662. Kurosawa R, Satoh K, Kikuchi N, Satoh T, Omura J, Nogi M, Sunamura S, Otsuki T, Yaoita N, Siddique MA, Al-Mamun E, Shimizu T, Shimokawa H. Identification of Celastramycin as a Novel Therapeutic Agent for Pulmonary Arterial Hypertension -High-throughput Screening of 5, 562 Compounds

#### <Poster presentations>

663. Fukasawa K, Fukuda K, Nakano M, Hasebe Y, Kimura Y, Chiba T, Miki K, Shimokawa H. Impact of Sinus Rhythm Maintenance on Exercise Tolerance after Catheter Ablation in Patients with Non-Paroxysmal Atrial Fibrillation
664. Sato M, Sakata Y, Oikawa T, Abe R, Kasahara S, Aoyanagi H, Miura M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognosis and Prognostic Factors of Elderly Patients With Chronic Heart Failure : A Report From the CHART 2 Study
665. Suda A, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Shindo T, Matsumoto Y, Sakata Y, Shimokawa H. Sex Differences in Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Vasospastic Angina
666. Aoki T, Sugimura K, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Sato H, Kozu K, Konno R, Nochioka K, Satoh K, Shimokawa H. Normalization of Hemodynamic Responses as a Final Goal of Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With CTEPH

667. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Abe R, Oikawa T, Sato M, Aoyanagi H, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. A Simple Risk Score to Predict Mortality for Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction -A Report From the CHART-2 Study-
668. Siddique MA, Satoh K, Kurosawa R, Md. Al-Mamun E, Kikuchi N, Omura J, Satoh T, Nogi M, Sunamura S, Shimokawa H. Identification of Emetine as a Novel Therapeutic Agent for Pulmonary Hypertension in Rats -High-Throughput Screening of 5, 562 Compounds-
669. Morosawa S, Yamamoto H, Hirano M, Uzuka H, Ohyama K, Hasebe Y, Nakano M, Fukuda K, Takayama K, Shimokawa H. Feasibility and Safety of a Newly Improved Shock Wave Catheter Ablation System in Pigs in vivo
670. Eguchi K, Ito K, Shindo T, Kurosawa R, Kagaya Y, Monma Y, Ichijyo S, Miyata S, Yoshikawa T, Yanai K, Taki H, Kanai H, Osumi N, Shimokawa H. Low intensity Pulsed Ultrasound Ameliorates Cognitive Impairment in a Mouse Model of Vascular Dementia
671. Nishimiya K, Matsumoto Y, Wang H, Piao Z, Ohyama K, Uzuka H, Hao K, Tsuburaya R, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H. Absence of Adventitial Vasa Vasorum Formation at the Coronary Segment With Myocardial Bridge -An Optical Coherence Tomography Study
672. Nochioka K, Sakata Y, Oikawa T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Microalbuminuria, Impaired Glucose Tolerance, and Their Prognostic Implications in Patients With Chronic Heart Failure : Insights From the SUPPLEMENTAL Benefit of an Angiotensin Receptor Blocker in Hypertensive Patients With Stable Heart Failure Using Olmesartan (SUPPORT) Trial
673. Konno R, Tatebe S, Sugimura K, Satoh K, Aoki T, Yamamoto S, Shimizu T, Sato H, Koza K, Adachi O, Kimura M, Saiki Y, Shimokawa H. Adverse Effect of Hepatitis C Virus Positivity on Cardiac Function and Long-term Prognosis in Patients With Adult Congenital Heart Disease.
674. Sato K, Takahashi J, Cui Y, Hao K, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Temporal Trends in Emergency Care and Outcomes of Geriatric Patients With Acute Myocardial Infarction in Japan -A Report From the Miyagi AMI Registry Study
675. Oikawa T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Increased Risk of Cancer Death in Patients With Chronic Heart Failure -A Report From the CHART-2 Study-
676. Nogi M, Satoh K, Kudo S, Satoh T, Omura J, Kikuchi N, Sunamura S, Kurosawa R, Ohtsuki T, Al-Mamun E, Siddique MA, Akiyama M, Kawamoto S, Saiki Y, Shimokawa H. Protective Roles of Small GTP-binding Protein GDP Dissociation Stimulator Against Angiotensin II-induced Thoracic Aortic Aneurysm Formation And Rupture in Mice -A Possible Novel Therapeutic Target
677. Shiroto T, Sakata Y, Nochioka K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic Impacts of Antithrombotic Therapies in Patients With Atrial Fibrillation -Report From the CHART-2 Study-
678. Kimura Y, Fukuda K, Nakano M, Hasebe Y, Fukasawa K, Chiba T, Miki K, Tatebe S, Ota H, Kimura M, Adachi O, Saiki Y, Shimokawa H. Significance of First-degree Atrioventricular Block on Lethal Ventricular Arrhythmias of Adult Patients With Total Correction of Tetralogy of Fallot
679. Ikumi Y, Kajitani S, Ito A, Tanaka S, Saito H, Godo S, Shiroto T, Shimokawa H. Importance of Endothelium-dependent Hyperpolarization and Oxidative Activation of PKG1 $\alpha$  in Coronary Microcirculation in Mice

680. Yamamoto S, Sugimura K, Suzuki H, Tatebe S, Aoki T, Shimizu T, Sato H, Kozu K, Konno R, Nochioka K, Sato K, Takanami K, Ota H, Shimokawa H. Usefulness of Cardiac 123I-Metaiodobenzylguanidine Uptake for Early Detection of Cardiac Involvement in Patients With Anderson-Fabry Disease
681. Shindo T, Ito K, Ogata T, Hatanaka K, Kurosawa R, Kagaya Y, Eguchi K, Hanawa K, Aizawa K, Miyata S, Kanai H, Shimokawa H. Low Intensity Pulsed Ultrasound Ameliorates Left Ventricular Dysfunction in ApoE Deficient Mice With Acute Myocardial Infarction in vivo.
682. Ohtsuki T, Satoh K, Shimizu T, Ikeda S, Yaoita N, Satoh T, Omura J, Kikuchi N, Kurosawa R, Sunamura S, Nogi M, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic Impacts of Plasma Levels of Cyclophilin A in Patients With Heart Failure
683. Akizuki M, Sugimura K, Aoki T, Kakihana T, Shimokawa H, Kohzuki M. Non-invasive Distinction Between Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension and Pulmonary Arterial Hypertension Using Ventilatory Gas Analysis
684. Tsutsui M, Kubota H, Noguchi K, Matsuzaki T, Sakanashi M, Nakasone J, Shimokawa H, Ohya Y, Sugahara K, Kakinohana M. Deleterious Effect of All Nitric Oxide Synthases in Cerebral Infarction in Male Mice : Involvements of Sex Difference and Testosterone
685. Tsutsui M, Kina-Tanada M, Kubota H, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Shimokawa H, Ohya Y, Arasaki A. Long-Term Dietary Nitrite and Nitrate Deficiency Causes Metabolic Syndrome, Endothelial Dysfunction, and Cardiovascular Death in Mice.

**78th Annual Meeting of the Italian Society of Cardiology (December 18, 2017, Rome, Italy)**

686. \*Shimokawa H. Abnormalities of coronary vasomotion -Mechanisms and treatment-

2018 年

**Milan Cardiology (February 15-17, 2018, Milan, Italy)**

**Session 3 (Coronary Microvascular Disease)**

687. \*Shimokawa H. Mechanisms and treatment of macro- and micro-vascular spasm

**Heart Failure 2018 (May 26-29, 2018, Vienna, Austria)**

**<Symposium - Lessons learnt from recent clinical trial outcomes>**

688. \*Shimokawa H. Why was CANTOS positive - What can we learn for basic science?

**<Poster sessions>**

689. Sakata Y, Oikawa T, Nochioka K, Miura M, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Increased risk of cancer death in patients with chronic heart failure with a special reference to inflammation and diabetes mellitus -A report from the CHART-2 Study
690. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Sex differences in temporal changes in left ventricular ejection fraction among patients with heart failure -A report from the CHART-2 Study-
691. Nochioka K, Sakata Y, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Association between impaired glucose tolerance and prognosis according to presence of microalbuminuria in patients with chronic heart failure
692. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Abe R, Oikawa T, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Derivation and validation of a conversion equation between B-type natriuretic peptide and N-terminal pro BNP levels



693. Shiroto T, Sakata Y, Nochioka K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Antithrombotic therapy improves long-term prognosis in patients with atrial fibrillation and heart failure -A report from the CHART-2 Study

**The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (July 6, 2018, Kyoto, Japan)**

**Symposium : GPCR and RhoA signaling in physiology and disease**

694. \*Shimokawa H : RhoA/Rho-kinase in the cardiovascular system.

**ESC Congress 2018 (August 25-29, 2018, Munich, Germany)**

**<Young Investigator Award Session Population Sciences>**

695. Suzuki H, Matthews PM. Heart rate as a novel risk factor for brain health.

**<Young Investigator Award Session Coronary Pathophysiology and Microcirculation>**

696. Amamizu H, Matsumoto Y, Morosawa S, Ohyama K, Uzuka H, Hirano M, Sugisawa J, Tsuchiya S, Nishimiya K, Hayashi M, Kawai Y, Shimokawa H. Important roles of cardiac lymphatic vessels in the regulation of coronary vasomotion after DES implantation in pigs in vivo. (YIA 受賞)

**<Rapid Fire Abstract>**

697. Satoh K, Miyata S, Miura M, Ohtsuki T, Nochioka K, Sunamura S, Nogi M, Kurosawa R, Kikuchi N, Satoh T, Aoki T, Tatebe S, Sugimura K, Sakata Y, Shimokawa H. Prognostic impacts of soluble form of basigin in patients with chronic heart failure -from a prospective large clinical trial with 1, 147 patients-
698. Suda A, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Shindo T, Sato K, Sugisawa J, Matsumoto Y, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Prognostic impacts of impaired coronary vasodilatation and enhanced coronary vasoconstricting responses in patients with angina and unobstructive coronary arteries.
699. Sugisawa J, Matsumoto Y, Suda A, Ota H, Tsuchiya S, Ohyama K, Sato K, Shindo T, Ikeda S, Hao K, Kikuchi Y, Takahashi J, Shimokawa H. Evidence for impaired vasodilator capacity of coronary microvessels in patients with vasospastic angina - Myocardial CT perfusion imaging study.

**<Advances in Science>**

700. Kimura Y, Nakano M, Sakata Y, Nochioka K, Hasebe Y, Abe R, Chiba T, Fukasawa K, Oikawa T, Kasahara S, Miki K, Sato M, Shiroto T, Miyata S, Shimokawa H. Clinical impacts of wide ORS morphologies on deterioration of left ventricular ejection fraction and fatal arrhythmias in patients with relatively preserved left ventricular ejection function.

**<Poster Sessions>**

701. Kikuchi Y, Takahashi J, Sato K, Sugisawa J, Tsuchiya S, Suda A, Shindo T, Ikeda S, Hao K, Shiroto T, Matsumoto Y, Sakata Y, Shimokawa H. Usefulness and safety of fasudil, a selective Rho-kinase inhibitor, for PCI-related myocardial ischemia in interventional cardiology.
702. Aoyanagi H, Sakata Y, Nochioka K, Shiroto T, Oikawa T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Impact of temporal changes in left ventricular ejection fraction in patients at risk for heart failure.
703. Sato K, Takahashi J, Hao K, Sakata Y, Shimokawa H. Temporal trends in emergency care and outcomes of geriatric patients with acute myocardial infarction in Japan -report from the miyagi AMI registry-
704. Hao K, Takahashi J, Suda A, Sato K, Sugisawa J, Tsuchiya S, Sindo T, Ikeda S, Kikuchi Y, Matsumoto Y, Sakata Y, Shimokawa H. Clinical significance of fractional flow reserve in patients with vasospastic angina and organic coronary stenosis.

705. Konno R, Tatebe S, Sugimura K, Satoh K, Aoki T, Yamamoto S, Sato H, Koza K, Adachi O, Kimura M, Saiki Y, Shimokawa H. Hepatitis C virus positivity adversely affects systemic ventricular function and long-term prognosis in patients with adult congenital heart disease.
706. Tsuchiya S, Matsumoto Y, Kikuchi Y, Sugisawa J, Hao K, Takeuchi M, Takahashi J, Kawamoto S, Kumagai K, Wagatsuma T, Saiki Y, Shimokawa H. Evidence for improved cognitive function following transcatheter aortic valve implantation in elderly patients with severe aortic stenosis - Brain perfusion SPECT imaging study-

**22nd Annual Scientific Meeting of Heart Failure Society of America (HFSA) (September 15-18, 2018, Nashville, USA.)**

**<General Poster Session I>**

707. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Abe R, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Sugimura K, Miyata S, Shimokawa H. Development of useful conversion equation between B-type natriuretic peptide and N-terminal pro BNP levels. *J Card Fail.* 24 : S23, 2018.

**American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 10-12, 2018, Chicago, Illinois, USA)**

**<Jay D. Coffman Early Career Competition>**

708. Nogi M, Satoh K, Kudo S, Sunamura S, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Omura J, Al-Mamun E, Siddique MA, Numano K, Miyata S, Akiyama M, Kumagai S, Saiki Y, Shimokawa H. SmgGDS prevents thoracic aortic aneurysm formation and rupture by phenotypic preservation of aortic smooth muscle cells (YIA 優秀賞受賞)

**<Oral presentations>**

709. Satoh K, Miyata S, Ohtsuki T, Nochioka K, Miura M, Shiroto T, Sunamura S, Nogi M, Kurosawa R, Kikuchi N, Satoh T, Sakata Y, Shimokawa H. Prognostic impacts of soluble basigin in patients with chronic heart failure -the novel aspect of the multifunctional inflammatory protein
710. Kurosawa R, Satoh K, Kikuchi N, Satoh T, Omura J, Nogi M, Sunamura S, Otsuki T, Yaoita N, Siddique MA, Al-Mamun E, Shimizu T, Shimokawa H. Identification of celastramycin as a novel therapeutic agent for pulmonary arterial hypertension -high-throughput screening of 5, 562 compounds.

**<Poster presentations>**

711. Siddique MA, Satoh K, Kurosawa R, Kikuchi N, Al-Mamun E, Omura J, Satoh T, Nogi M, Sunamura S, Shimokawa H. Identification of emetine as a novel therapeutic agent for pulmonary hypertension in rats -high-throughput screening of 5, 562 compounds (2018 3CPR Junior Investigator Travel Grant 受賞)
712. Ito A, Shiroto T, Sato S, Kajitani S, Ikumi Y, Tanaka S, Saito H, Godo S, Shimokawa H. Important role of endothelium-dependent hyperpolarization in ischemic angiogenesis in mice
713. Sato M, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Kasahara S, Aoyanagi H, Fujihashi T, Yamanaka S, Abe R, Oikawa T, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Clinical characteristics, prognosis and prognostic factors of elderly patients with chronic heart failure : A report from the CHART-2 Study
714. Shiroto T, Sakata Y, Nochioka K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Yamanaka S, Fujihashi T, Miura M, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Benefit and risk of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation -A report from the CHART-2 Study-
715. Aoki T, Sugimura K, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Satoh H, Kikuchi N, Konno R, Terui Y, Sakota M, Nochioka K, Satoh K, Shimokawa H. Beneficial effects of riociguat on hemodynamic responses to exercise in CTEPH patients after balloon pulmonary angioplasty

716. Suzuki K, Oikawa T, Nochioka K, Miura M, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Elevated serum triglyceride level as a significant residual risk for acute myocardial infarction in patients with stable ischemic heart disease under statin treatment -A report from the CHART-2 Study-
717. Kikuchi N, Satoh K, Tanaka M, Kato S, Omura J, Satoh T, Kurosawa R, Nogi M, Sunamura S, Yaoita N, Miyata S, Misu H, Saito Y, Shimokawa H. Prognostic impacts of serum levels of selenoprotein P in patients with pulmonary arterial hypertension
718. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Abe R, Sato M, Aoyanagi H, Fujihashi T, Yamanaka S, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Sugimura K, Miyata S, Shimokawa H. Simple risk model for heart failure with preserved ejection fraction -A report from the CHART-2 Study
719. Miki K, Nakano M, Aizawa K, Hasebe Y, Morosawa S, Shimokawa H. Prevalence and risk factors for cardiogenic silent cerebral infarction in patients with atrial fibrillation
720. Morosawa S, Yamamoto H, Hirano M, Uzuka H, Ohyama K, Hasebe Y, Nakano M, Fukuda K, Takayama K, Shimokawa H. Development of a shock wave catheter ablation system for ventricular tachyarrhythmias -validation study in pigs in vivo-
721. Suda A, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Shindo T, Ikeda S, Sato K, Sugisawa J, Matsumoto Y, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Prognostic impacts of impaired coronary vasodilator function and enhanced vasoconstriction responses in patients with angina and unobstructive coronary arteries
722. Amamizu H, Matsumoto Y, Morosawa S, Ohyama K, Uzuka H, Hirano M, Sugisawa J, Tsuchiya S, Sato K, Suda A, Shindo T, Ikeda S, Nishimiya K, Kikuchi Y, Hao K, Takahashi J, Hayashi M, Kawai Y, Shimokawa H. Important roles of cardiac lymphatic system in the regulation of coronary vasomotion after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo
723. Ikumi Y, Shiroto T, Kajitani S, Ito A, Tanaka S, Saito H, Godo S, Tsutsui M, Shimokawa H. Important role of neuronal nitric oxide synthase derived endothelium dependent hyperpolarization in coronary microcirculation and cardiac diastolic function in mice
724. Konno R, Tatebe S, Sugimura K, Satoh K, Aoki T, Miura M, Yamamoto S, Sato H, Terui Y, Adachi O, Kimura M, Saiki Y, Shimokawa H. Prognostic value of model for end-stage liver disease excluding INR (MELD-XI) score in patients with adult congenital heart disease
725. Aoyanagi H, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Shiroto T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Fujihashi T, Yamanaka S, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic impact of temporal changes in left ventricular ejection fraction in patients with stage B heart failure
726. Ikeda S, Nah J, Shirakabe A, Zhai P, Oka S, Nakamura M, Sciarretta S, Sadoshima J. Yap plays a crucial role in the development of cardiomyopathy in lysosomal storage diseases.

**Wellman Center Lecture (November 13, 2018, Harvard University, Boston, USA)**

727. \*Shimokawa H. The importance of what you cannot see.

2019年

**The 9th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia (SFRR-Asia) (April 4-7, 2019, Kyoto, Tokyo)**

**<Special Lecture>**

728. \*Shimokawa H. Roles of endothelium-derived relaxing factors in health and disease.

**<Oral presentations>**

729. Siddique MAH, Satoh K, Kurosawa R, Kikuchi N, Mamun MEA, Omura J, Satoh T, Nogi M, Sunamura S, Miyata S, Ueda H, Tokuyama H, Shimokawa H. Identification of emetine as a novel therapeutic agent for pulmonary arterial hypertension -Successful drug-repositioning for the old drug- (YIA 受賞)
730. Ikumi Y, Shiroto T, Godo S, Saito H, Tanaka S, Ito A, Kajitani S, Tsutsui M, Shimokawa H. Important roles of endothelium-dependent hyperpolarization in coronary microcirculation and diastolic cardiac function in mice.

**<Poster presentation>**

731. Ito A, Shiroto T, Godo S, Tanaka S, Ikumi Y, Kajitani S, Satoh K, Shimokawa H. Important roles of endothelial caveolin-1 in endothelium-dependent hyperpolarization and ischemic angiogenesis in mice.

**2019 International Symposium on the Mechanisms of Vasodilatation (MOVD2019, May 20-22, Rotterdam, The Netherlands)**

732. \*Shimokawa H. NO and EDH in health and disease.

**(YIA)**

733. Ikumi Y, Shiroto T, Kajitani S, Ito A, Tanaka S, Saito H, Godo S, Tsutsui H, Marked impairment of endothelium-dependent digital vasodilatations in patients with microvascular angina compared with those with vasospastic angina.

**<PRegular paper>**

734. Kajitani S, Shiroto T, Godo S, Ito A, Ikumi Y, Sato K, Sugisawa J, Tsuchiya S, Suda A, Shindo T, Ikeda S, Hao K, Kikuchi Y, Nochioka K, Matsumoto Y, Takahashi J, Shimokawa H. Marked impairment of endothelium-dependent digital vasodilatations in patients with microvascular angina compared with those with vasospastic angina.

**Invited Lecture at the Leiden University (May 22, 2019, Leiden, The Netherlands)**

735. \*Shimokawa H. Development of a shock wave catheter ablation system for ventricular tachyarrhythmias.

**ESC Congress 2019 (Aug 31 – Sep 4, 2019, Paris, France)**

**<Late-Breaking Science session>**

736. Shimokawa H, Yamanaka S, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Fujihashi T, Hayashi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Dynamic changes in cardiac structures: novel aspects of the pathophysiology of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction -a report from the CHART-2 Study-

**<Young Investigator Award Session Coronary Pathophysiology and Microcirculation>**

737. Watanabe T, Matsumoto Y, Amamizu H, Morosawa S, Ohyama K, Nishimiya K, Shindo T, Suda A, Ikeda S, Kikuchi Y, Hao K, Shiroto T, Takahashi J, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound ameliorates DES-induced coronary adventitial inflammation and hyperconstricting responses in pigs in vivo -A novel non-invasive therapy for coronary inflammation. (YIA 受賞)

**<Moderated poster (competition) >**

738. Suda A, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Shindo T, Ikeda S, Sato K, Sugisawa J, Matsumoto Y, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Coexistence and prognostic impacts of epicardial and microvascular coronary dysfunctions in patients with chest pain and unobstructive coronary artery disease -Involvement of Rho-kinase activation. (Moderated poster award 受賞)

**<Rapid Fire session>**

739. Tsuchiya S, Matsumoto Y, Suzuki H, Kikuchi Y, Sugisawa J, Shindo T, Hao K, Takeuchi M, Takahashi J, Kumagai K, Wagatsuma T, Saiki Y, Shimokawa H. Transcatheter aortic valve implantation improves

cerebral blood flow and cognitive function in elderly patients with aortic stenosis -Brain perfusion SPECT imaging study.

**<Advances in Science Session (Oral Abstract Presentation) >**

740. Kurosawa R, Satoh K, Kikuchi N, Satoh T, Omura J, Nogi M, Sunamura S, Ohtsuki T, Yaoita N, Abdul Hai Siddique M, Al-Mamun ME, Shimizu T, Shimokawa H. Identification of celastramycin as a novel therapeutic agent for pulmonary arterial hypertension -high-throughput screening of 5,562 compounds.

**<Optimal treatment of coronary artery disease>**

741. Sugisawa J, Matsumoto Y, Suda A, Ota H, Tsuchiya S, Ohyama K, Takeuchi M, Shindo T, Ikeda S, Hao K, Kikuchi Y, Takahashi J, Takase K, Kohzuki M, Shimokawa H. Exercise training ameliorates vasodilator capacity of coronary microvessels in patients with vasospastic angina -A new therapeutic approach for the coronary functional disorder.

**<Moderated Poster sessions>**

742. Suzuki H, Matsumoto Y, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Fukumoto Y, Arai H, Taki Y, Shimokawa H. Impacts of hippocampal blood flow on cardiac remodeling in patients with chronic heart failure.
743. Terui Y, Sugimura K, Ota H, Hiroshi T, Sato H, Nochioka K, Tatebe S, Miyata S, Sakata Y, Ishida T, Takase K, Shimokawa H. Usefulness of cardiac magnetic resonance imaging for early detection of subclinical chemotherapy-related cardiac dysfunction in cancer patients.

**<Poster sessions>**

744. Hao K, Takahashi J, Suda A, Sato K, Sugisawa J, Tsuchiya S, Shindo T, Ikeda S, Kikuchi Y, Shiroto T, Matsumoto Y, Sakata Y, Shimokawa H. Clinical importance of fractional flow reserve in patients with organic coronary stenosis and vasospastic angina.
745. Kajitani S, Shiroto T, Godo S, Ito A, Ikumi Y, Sugisawa J, Suda A, Shindo T, Ikeda S, Hao K, Kikuchi Y, Nochioka K, Matsumoto Y, Takahashi J, Shimokawa H. Marked impairment of endothelium-dependent digital vasodilatations in patients with microvascular angina compared with those with vasospastic angina.
746. Fujihashi T, Sataka Y, Nochioka K, Miura M, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Yamanaka S, Hayashi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic impacts of serum uric acid levels in patients with chronic heart failure: Insights from the CHART-2 Study.
747. Kikuchi N, Satoh K, Satoh T, Omura J, Kurosawa R, Nogi M, Sunamura S, Siddique MAH, Miyata S, Misu H, Saito Y, Shimokawa H. Diagnostic and prognostic significance of serum levels of selenoprotein P in patients with pulmonary arterial hypertension.

**The 9th Congress of the International Society for Gender Medicine (Sep 12 – 13, 2019, Vienna, Austria)**

**<Special Lectures>**

748. \*Shimokawa H. Sex and gender and cardiovascular medicine.

**<Oral Presentations>**

749. Nochioka K. Sex differences in the management of heart failure.
750. Sato K, Takahashi J, Hao K, Sakata Y, Shimokawa H. Sex differences in patients with non-ST-elevation myocardial infarction in Japan - A report from the Miyagi AMI registry

**<Poster Presentations>**

751. Fukui S, Tatebe S, Konno R, Terui Y, Satoh H, Yamamoto S, Nochioka K, Satoh K, Sugimura K, Shimokawa H. Sex differences and real world registry in a cryptogenic ischemic stroke via patent foramen ovale.

752. Fujihashi, T, Sakata Y, Nochioka K, Aoyanagi H, Yamanaka S, Hayashi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Sex differences in prognostic impacts of serum uric acid levels in heart failure - Insights from the CHART-2 study-

**The 16th International Conference on endothelin (Sep 22 – 25, 2019, Kobe)**

**<Special Lectures>**

753. \*Shimokawa H. Memorial lecture: Professor Paul M. Vanhoutte

**<Oral presentation>**

754. Siddique MAH, Satoh K, Kurosawa R, Kikuchi N, Al-Mamun ME, Omura J, Satoh T, Nogi M, Sunamura S, Miyata S, Ueda H, Tokuyama H, Shimokawa H. Identification of emetine as a therapeutic agent for pulmonary arterial hypertension -Novel effects of an old drug- (YIA 受賞)

**American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (Nov 16 – 18, 2019, Philadelphia, Pennsylvania, USA)**

**<Oral presentation>**

755. Sugisawa J, Matsumoto Y, Suda A, Tsuchiya S, Ohyama K, Takeuchi M, Nishimiya K, Akizuki M, Sato K, Kajitani S, Ota H, Ikeda S, Shindo T, Kikuchi Y, Hao K, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Sakata Y, Takase K, Kohzuki M, Shimokawa H. Exercise Training Ameliorates Vasodilator Capacity of Coronary Microvessels in Patients with Vasospastic Angina A New Therapeutic Approach for the Coronary Functional Disorder. (Paul Dudley White International Scholar Award 受賞)
756. Satoh T, Charles F McTiernan, Andrea Levine, Scott Hahn, Jeff Baust, Samuel Wyman, Nathan Salamacha, Yijun L Wu, Dmitry Goncharov Elena Goncharova, Adam C Straub, Yen Chun Lai, Mark T Gladwin. Novel Rodent Model of Exercise-induced Pulmonary Hypertension (EIPH) in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. (YIA 受賞)
757. Kurosawa R, Satoh K, Kikuchi N, Satoh T, Omura J, Nogi M, Sunamura S, Siddique MAH, Elias Al-Mamun, Yaoita N, Shimizu T, Shimokawa H. Identification of Celastramycin as a Novel Therapeutic Agent for Pulmonary Arterial Hypertension -High-throughput Screening of 5,562 Compounds.
758. Siddique MAH, Satoh K, Kurosawa R, Kikuchi N, Md. Elias- Al-Mamun, Omura J, Satoh T, Nogi M, Sunamura S, Miyata S, Ueda H, Tokuyama H, Shimokawa H. Identification of Emetine as a Therapeutic Agent for Pulmonary Arterial Hypertension-Novel Effects of an Old Drug.
759. Igarashi Y, Nochioka K, Murakami T, Tokiwa T, Okochi S, Irokawa T, Ogawa H, Hayashi H, Fujihashi T, Yamanaka S, Aoyanagi H, Kasahara S, Shiroto T, Miyata S, Sakata Y, Yamada S, Kurosawa H, Shimokawa H. Risk Prediction Models for New-onset Atrial Fibrillation Among Male Workers: Usefulness of The Minnesota Code Electrocardiography Classification System.
760. Omura J, Karima Habbout, Shimauchi T, Sandra Breuils-Bonnet, Eve Tremblay, Sandra Martineau, Valerie Nadeau, Kassandra Gagnon, Francois Potus, Stephen L Archer, Roxane Paulin, Steeve Provencher, Olivier Boucherat, Sebastien Bonnet. A New Biomarker and Therapeutic Target in Right Ventricular Failure Associated with Pulmonary Arterial Hypertension.

**<Poster presentations>**

761. Aoyanagi H, Nochioka K, Sakata Y, Miura M, Shiroto T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Fujihashi T, Yamanaka S, Hayashi H, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Temporal Changes in Left Ventricular Ejection Fraction and Their Prognostic Impacts in Patients with Stage B Heart Failure: Insights From the Chart-2 Study.
762. Sugimura K, Sakota M, Tatebe S, Fukui S, Yamamoto S, Sato H, Konno R, Terui Y, Satoh K, Shimokawa H. Usefulness of Acute Pulmonary Vasoreactivity Test to Inhaled NO to Predict Efficacy of Pulmonary Vasodilators and Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients with Inoperable CTEPH.

763. Kajitani S, Shiroto T, Shigeo Godo, Ito A, Ikumi Y, Sato K, Sugisawa J, Tsuchiya S, Suda A, Shindo T, Ikeda S, Hao K, Kikuchi Y, Nochioka K, Matsumoto Y, Takahashi J, Shimokawa H. Marked Impairment of Endothelium-dependent Digital Vasodilatations in Patients with Microvascular Angina possible Manifestation of Systemic Small Artery Disease.
764. Yamanaka S, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Fujihashi T, Hayashi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic Impacts of Dynamic Left Ventricular Structural Changes in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction -A Report From the CHART-2 Study.
765. Shiroto T, Sakata Y, Nochioka K, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Fujihashi T, Yamanaka S, Hayashi H, Miura M, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Clinical Benefits of Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Comorbid with Heart Failure and Coronary Artery Disease - A Report from the Chart-2 Study.
766. Watanabe T, Matsumoto Y, Amamizu H, Morosawa S, Sugisawa J, Tsuchiya S, Ohyama K, Nishimiya K, Shimokawa H. Low-intensity Pulsed Ultrasound (LIPUS) Therapy Ameliorates DES-induced Coronary Hyperconstricting Responses Through Its Anti-inflammatory Effects in Pigs in vivo -A Novel Non-invasive Therapy for Coronary Inflammation-
767. Monma Y, Shindo T, Kurosawa R, Ichijo S, Nakata T, Matsumoto A, Sato H, Miura M, Shimokawa H. Low-intensity Pulsed Ultrasound Ameliorates Cardiac Diastolic Dysfunction in Mice -a Potential Novel Therapeutic Strategy for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction.
768. Konno R, Tatebe S, Sakata Y, Sugimura K, Satoh K, Shiroto T, Miyata S, Adachi O, Kimura M, Mizuno Y, Enomoto J, Tateno J, Nakajima H, Oyama K, Saiki Y, Shimokawa H. Health-related Quality of Life in Patients with Adult Congenital Heart Disease - A Nation-wide Cross-sectional Questionnaire Survey.
769. Nakano M, Aizawa K, Hasebe Y, Morosawa S, Hayashi H, Shimokawa H. Risk Factors for Defibrillation Testing Failure In Patients with Transvenous Implantable Cardioverter Defibrillator.
770. Sato K, Takahashi J, Hao K, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Temporal Trends in the Prevalence and Outcomes of Geriatric Patients with Acute Myocardial Infarction in Japan A Report from the Miyagi Ami Registry Study.
771. Kikuchi N, Satoh K, Satoh T, Omura J, Ryo Kurosawa, Yaoita N., Siddique MAH, Miyata S, Shimokawa H. Diagnostic and Prognostic Significance of Serum Levels of Selenoprotein P in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension.
772. Mitsuishi K, Nishimiya K, Matsumoto Y, Watanabe T, Tsuchiya S, Sugisawa J, Sato K, Suda A, Shindo T, Godo S, Ikeda S, Hao K, Kikuchi Y, Takahashi J, Shimokawa H. Beneficial Effects Of Drug-eluting Stents With Bioabsorbable Polymer Coating On Coronary Hyperconstricting Responses And Adventitial Vasa Vasorum Formation In Patients With Angina Pectoris -An Intracoronary OCT Study.

## 6. 国内学会・講演会

### < 国内学会 >

1980年

#### 第49回日本循環器学会九州地方会（1980）

1. 下川宏明, 大坪久恒, 小岩屋靖, 多治見司, 中垣 修, 折田泰彦, 竹下 彰, 中村元臣: 急性心筋梗塞後, ひき続いて異型狭心症を頻発した1例

1981年

#### 第50回日本循環器学会九州地方会（1981）

2. 下川宏明, 小岩屋靖, 折田泰彦, 稲生哲治, 竹下 彰, 中村元臣, 河野博之, 田中二郎, 徳永皓一, 加来恒寿, 遠城寺宗知, 黒住武史, 田中健蔵: 橋本病を合併し, 上行大動脈瘤および高度大動脈弁閉鎖不全を生じた大動脈炎症候群の1例
3. 下川宏明, 小岩屋靖, 松口武行, 中垣 修, 荒木春夫, 福山尚哉, 折田泰彦, 竹下 彰, 中村元臣: 安静時および労作時に種々の心電図変化を呈した異型狭心症の1例
4. 中垣 修, 下川宏明, 外須美夫, 小岩屋靖, 折田泰彦, 竹下 彰, 中村元臣, 桑原亮彦, 岡留健一郎, 草場 昭, 井口 潔: 腕頭動脈-腹部大動脈合成血管バイパス手術により降圧に成功した大動脈炎症候群の1例

1982年

#### 第23回日本脈管学会（1982年）

5. 下川宏明, 鍋山庄蔵, 友池仁暢, 中村元臣: 造影剤の冠動脈径に及ぼす影響 -冠動脈内径・外径の比較検討
6. 鍋山庄蔵, 下川宏明, 友池仁暢, 中村元臣: 無麻酔覚醒犬におけるニトログリセリンの血中濃度と冠動脈拡張作用の対比検討
7. 野口克彦, 下川宏明, 鍋山庄蔵, 友池仁暢, 中村元臣: 太い冠動脈径と冠血流におよぼす PGI<sub>2</sub> と PGE<sub>2</sub> の作用について

1983年

#### 第47回日本循環器学会総会（1983年）

8. 下川宏明, 鍋山庄蔵, 山本英雄, 荒木春夫, 友池仁暢, 中村元臣: 実験的冠動脈攣縮による一過性冠動脈閉塞と心筋虚血の発生
9. 下川宏明, 鍋山庄蔵, 山本英雄, 友池仁暢, 中村元臣: 正常冠動脈を有する覚醒犬における副血行路の発達と消退に関する研究-短時間反復虚血刺激による副血行路の発達
10. 鍋山庄蔵, 下川宏明, 山本英雄, 友池仁暢, 中村元臣: 心筋虚血時の副血行路の局所心機能維持の果たす役割と, それに及ぼす冠拡張剤の作用について
11. 山本英雄, 下川宏明, 鍋山庄蔵, 友池仁暢, 中村元臣: 副血行路の発達程度と反応性充血の程度との相関

#### 第24回日本脈管学会総会（1983年）

12. 下川宏明, 鍋山庄蔵, 友池仁暢, 中村元臣: 造影剤の冠動脈径に及ぼす影響（第2報） -冠拡張作用機序の解析-
13. 山本英雄, 鍋山庄蔵, 下川宏明, 友池仁暢, 中村元臣: 反応性充血発現時の太い冠動脈径の動態について



1984年

**第48回日本循環器学会総会（1984年）**

14. 下川宏明, 鍋山庄蔵, 山本英雄, 友池仁暢, 中村元臣: 実験的冠動脈攣縮モデルに関する研究 (第2報) -プロスタノイドの関与の検討-

1990年

**第68回日本循環器学会九州地方会（6月2日, 1990年, 鹿児島）**

15. 筒井正人, 松口武行, 筒井裕之, 山本邦彦, 吉原伸吾, 下川宏明, 岡松秀一: 飲酒後, 洞性徐脈と低血圧により失神発作をきたしたと思われる2症例
16. 筒井正人, 下川宏明, 吉原伸吾, 筒井裕之, 山本邦彦, 松口武行, 岡松秀一: 局所壁運動異常をきたした急性心筋梗塞との鑑別が必要であった急性心筋炎の2症例

**第69回日本循環器学会九州地方会（12月1日, 1990年, 長崎）**

17. 側島淳史, 筒井正人, 林田 潔, 吉原伸吾, 筒井裕之, 下川宏明, 山本邦彦, 松口武行, 岡松秀一, 田中二郎, 池田公明: 右房内の転移性悪性リンパ腫の右室内陥入により, 一過性の低血圧や右心不全様症状を呈した一例
18. 松井邦彦, 菅尾頼明, 山本邦彦, 筒井正人, 筒井裕之, 吉原伸吾, 下川宏明, 松口武行, 岡松秀一, 田中二郎: 偶発的低体温症でJ波 (Osborne wave) を認めた二例
19. 筒井正人, 松口武行, 吉原伸吾, 林田 潔, 筒井裕之, 下川宏明, 山本邦彦, 岡松秀一, 田中二郎: 劇症肝炎を合併した急性心筋炎の一例

1991年

**第55回日本循環器学会総会（3月31日, 1991年, 京都）**

20. 筒井正人, 下川宏明, 松井邦彦, 側島淳史, 吉原伸吾, 林田 潔, 岡松秀一, 田中二郎: 急性心筋梗塞における赤血球内マグネシウム濃度の経時的変化の検討

**第70回日本循環器学会九州地方会（6月15日, 1991年, 福岡）**

21. 空閑 毅, 下川宏明, 吉原伸吾, 樋口誠司, 林田 潔, 筒井正人, 側島淳史, 岡松秀一, 田中二郎: 冠動脈内血栓溶解療法の有効性の検討
22. 樋口誠司, 下川宏明, 吉原伸吾, 林田 潔, 筒井正人, 側島淳史, 岡松秀一: 当施設における経皮的冠動脈形成術 (PTCA) の経験
23. 筒井正人, 下川宏明, 吉原伸吾, 樋口誠司, 林田 潔, 側島淳史, 空閑 毅, 岡松秀一, 田中二郎: 経皮的冠動脈形成術 (PTCA) における顆粒球活性化の動態に関する検討

**第71回日本循環器学会九州地方会（12月7日, 1991年, 福岡）**

24. 側島淳史, 岡松秀一, 吉原伸吾, 田中正哉, 空閑 毅, 林田 潔, 樋口誠司, 下川宏明, 田中二郎, 池田公明: 冠攣縮出現後に冠動脈内血栓を生じたと思われる本態性血小板増多症の一例

1992年

**第56回日本循環器学会総会（3月25日, 1992年, 千葉）**

25. 下川宏明, 樋口誠司, 吉原伸吾, 林田 潔, 筒井正人, 側島淳史, 空閑 毅, 岡松秀一, 田中二郎: シロスタゾールの PTCA 後の再狭窄防止効果に関する検討

1993年

**第57回日本循環器学会総会（3月25日, 1993年, 千葉）**

26. 田中正哉, 筒井正人, 下川宏明, 吉原伸吾, 山田 明, 樋口誠司, 松口武行, 岡松秀一, 田中二郎: 経皮的冠動脈形成術 (PTCA) 後の慢性期再狭窄における顆粒球活性化の動態に関する検討

## 1995年

第59回日本循環器学会総会（4月1～3日，1995年，名古屋）

27. 下川宏明, 安武博史, 福本義弘, 中池竜一, 竹下 彰, 藤井弘二, 藤島正敏: 内皮依存性弛緩反応では血管径が小さくなるほど過分極機序の関与が大きくなる .Jpn Circ J.59 (Suppl I) : 44, 1995.
28. 福本義弘, 下川宏明, 門上義明, 古財敏之, 桑田孝一, 安武博史, 江頭健輔, 竹下 彰: チロシンキナーゼ阻害剤 (ST638) は PTCA 後の冠動脈再狭窄を防止する .Jpn Circ J.59 (Suppl I) : 105, 1995.
29. 古財敏之, 下川宏明, 福本義弘, 伊藤 昭, 門上俊明, 桑田孝一, 安武博史, 江頭健輔, 竹下彰: 血小板由来増殖因子 (PDGF) の慢性投与は冠動脈にどのような変化を惹起するか .Jpn Circ J.59 (Suppl I) : 125, 1995.
30. 福本義弘, 下川宏明, 伊藤 昭, 門上俊明, 江頭健輔, 竹下 彰: 冠動脈の炎症性/攣縮性病変における酸化窒素 (NO) の意義 .Jpn Circ J.59 (Suppl I) : 390, 1995.
31. 門上俊明, 江頭健輔, 桑田孝一, 古財敏之, 安武博史, 福本義弘, 下川宏明, 竹下 彰: EDNO 合成阻害薬慢性投与により生じる微小冠血管の収縮反応の亢進は protein kinase C を介する . Jpn Circ J.59 (Suppl I) : 421, 1995.
32. 福本義弘, 下川宏明, 伊藤 昭, 門上俊明, 中池竜一, 高柳恒夫, 江頭健輔, 竹下 彰, 相川真範, 永井良三: 炎症性サイトカインによる冠動脈の増殖性/攣縮性反応は中膜平滑筋の形質変換を伴う .Jpn Circ J.59 (Suppl I) : 421, 1995.
33. 荒井幸規, 江頭健輔, 勝田洋輔, 上野秀樹, 多田英生, 下川宏明, 竹下 彰: ATP 感受性チャネル開口薬 (PCO) の冠動脈反応性充血の増強作用 - 内因性アデノシン (ADO) の関与 - Jpn Circ J.59 (Suppl I) : 556, 1995.

日本薬理学会（3月25～28日，1995年，名古屋）

34. \*Shimokawa H, Yasutake H, Fujii K, Nakaike R, Fujishima M, Takeshita A. Role of hyperpolarizing mechanism in endothelium- dependent relaxation of resistance vessels. *Jpn J Pharmacol*.67 (SupplI) : 39P, 1995.

## 1996年

第60回日本循環器学会総会（3月19～21日，1996年，大阪）

35. 竹本真生, 江頭健輔, 臼井 真, 筒井裕之, 下川宏明, 竹下 彰: Nitric Oxide (NO) 慢性合成阻害によって生じる冠血管リモデリングに対するレニン-アンジオテンシン系 (RAS) の役割についての検討 .Jpn Circ J.60 (Suppl I) : 89, 1996.
36. 多田英生, 江頭健輔, 上野秀樹, 山本光孝, 下川宏明, 竹下 彰: アンジオテンシン II (Ang II) 受容体 AT2 サブタイプを介する冠血流調節機構 .Jpn Circ J.60 (Suppl I) : 89, 1996.
37. 多田英生, 江頭健輔, 荒井幸雄, 上野秀樹, 山本光孝, 下川宏明, 竹下 彰: 解糖系阻害 (2-deoxy-D-glucose; 2DG) による冠血管拡張は ATP 感受性 K<sup>+</sup> チャンネル (K<sup>+</sup>ATP) を介する .Jpn Circ J.60 (Suppl I) : 90, 1996.
38. 勝又直樹, 下川宏明, 空閑 毅, 古財敏之, 桑田孝一, 山脇 徹, 江頭健輔, 竹下 彰: セロトニン誘発性冠動脈過収縮に対するミオシン軽鎖キナーゼ (MLCK) 阻害薬の抑制作用 .Jpn Circ J.60 (Suppl I) : 90, 1996.
39. 古財敏之, 下川宏明, 福本義弘, 門上俊明, 桑田孝一, 山脇 徹, 安武 博, 勝又直樹, 江頭健輔, 竹下 彰: 炎症性・増殖性冠動脈病変における血小板活性化因子 (PAF) の役割 .Jpn Circ J.60 (Suppl I) : 92, 1996.

40. 浦上玲美, 下川宏明, 古財敏之, 江頭健輔, 竹下 彰: 自然発症高脂血症家兔 (WHHL) 冠動脈における内皮依存性弛緩反応の検討 .Jpn Circ J.60 (Suppl I) : 181, 1996.
41. 浦上玲美, 下川宏明, 趙 慧頴, 江頭健輔, 竹下 彰: ヒト動脈における内皮由来過分極因子 (EDHF) の役割に関する研究 .Jpn Circ J.60 (Suppl I) : 182, 1996.
42. 田川辰也, 毛利正博, 田川博章, 江頭健輔, 下川宏明, 空閑 毅, 竹下 彰: アセチルコリン (ACh) およびサブスタンス P (SP) の血管拡張作用における一酸化窒素 (NO) の役割 - ヒト冠血管と前腕血管の比較 -.Jpn Circ J.60 (Suppl I) : 237, 1996.
43. 田代英樹, 多田英生, 山本邦彦, 下川宏明, 竹下 彰: 狭心症におけるサイトカイン血中濃度 .Jpn Circ J.60 (Suppl I) : 422, 1996.
44. 富田英春, 大原郁一, 竹本真生, 貞松研二, 臼井 真, 下川宏明, 江頭健輔, 竹下 彰: Nitric Oxide (NO) 慢性合成阻害により生じる心筋リモデリングの分子機構における TGF- $\beta$  の役割 .Jpn Circ J.60 (Suppl I) : 423, 1996.
45. 竹本真生, 江頭健輔, 臼井 真, 筒井裕之, 下川宏明, 竹下 彰: Nitric Oxide (NO) 慢性合成阻害によって生じる心筋リモデリングに対するレニン-アンジオテンシン系 (RAS) の役割についての検討 .Jpn Circ J.60 (Suppl I) : 424, 1996.
46. 桑田孝一, 江頭健輔, 門上俊明, 山脇 徹, 下川宏明, 竹下 彰: 微小血管狭心症の動物モデルの開発 - パパペリン冠動脈内投与による心筋虚血の誘発 - .Jpn Circ J.60 (Suppl I) : 482, 1996.
47. 多田英生, 江頭健輔, 山本光孝, 上野秀樹, 荒井幸雄, 勝田洋輔, 安武博史, 五十嵐洋仁, 下川宏明, 竹下 彰: 不全心の代謝性冠拡張機構における内皮由来 nitric oxide の関与 - 頻拍ペーシングによる心不全モデルでの検討 - .Jpn Circ J.60 (Suppl I) : 483, 1996.
48. 桑田孝一, 江頭健輔, 門上俊明, 山脇 徹, 下川宏明, 竹下 彰: nitric Oxide (NO) 合成阻害薬慢性投与によって生じる微小血管病変と心筋虚血に対するアンジオテンシン受容体拮抗薬長期投与の効果 .Jpn Circ J.60 (Suppl I) : 483, 1996.

#### 第 1 回 Vascular Medicine 学会 (7 月 5 日, 1996 年, 神戸)

49. 勝又直樹, 瀬戸 実, 下川宏明: 冠動脈攣縮の本体はミオシン軽鎖のリン酸化の亢進である

#### 第 4 回日本血管細胞生物学研究会 (10 月 19 日, 1996 年, 神戸)

50. 勝又直樹, 下川宏明, 瀬戸 実, 竹下 彰: 冠動脈攣縮の成因におけるミオシン軽鎖リン酸化の亢進の意義
51. 浦上玲美, 下川宏明, 竹下 彰: 内皮依存性弛緩反応における内皮由来過分極因子 (EDHF) の重要性 - ヒト動脈での検討 -
52. 趙 慧頴, 下川宏明, 浦上玲美, 五十嵐洋仁, 竹下 彰: L-NAME 慢性投与ラットにおける内皮依存性弛緩反応

### 1997 年

#### 第 61 回日本循環器学会 (3 月 31 日 ~ 4 月 2 日, 1997 年, 東京)

53. 空閑 毅, 毛利正博, 田川博章, 江頭健輔, 下川宏明, 竹下 彰: ブラジキニンのヒト冠血流増加反応が冠動脈硬化を有する症例で低下する機序の検討: NO 系と ACE 系の相対的関与について .Jpn Circ .61 (Suppl I) : 144, 1997.
54. 萩井英利, 下川宏明, 尾山純一, 程 曉曙, 江頭健輔, 竹下 彰: 炎症性サイトカインによる遷延性心機能障害における白血球の関与 - 白血球接着因子阻害剤の効果の検討 - Jpn Circ J.61 (Suppl I) : 170, 1997.

55. 田川博章, 下川宏明, 田川辰也, 松元真理, 廣岡良隆, 竹下 彰: エイコサペンタエン酸 (EPA) の慢性投与は虚血性心疾患患者の前腕抵抗血管の内皮依存性弛緩反応を改善する .Jpn Circ J.61 (Suppl I) : 197, 1997.
56. 加藤 誠, 江頭健輔, 富田英春, 臼井 真, 市来俊弘, 下川宏明, 竹下 彰: レニン-アンギオテンシン系の活性化を介した Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) の活性化が冠血管リモデリングの成立に関与する - 慢性的 Nitric Oxide (NO) 合成酵素阻害ラットモデルにおける検討 - .Jpn Circ J.61 (Suppl I) : 219, 1997.
57. 尾山純一, 下川宏明, 靱井英利, 程 暁曙, 江頭健輔, 竹下 彰: 炎症性サイトカインによる遷延性心機能障害における一酸化窒素 (NO) の関与 .Jpn Circ J.61 (Suppl I) : 223, 1997.
58. 福本義弘, 浦部由利, 久保俊彦, 賀来 徹, 江頭健輔, 下川宏明, 竹下 彰: 冠動脈形成術 (PTCA) 後に一過性に発現する誘導型一酸化窒素合成酵素の再狭窄防止効果 .Jpn Circ J.61 (Suppl I) : 252, 1997.
59. 古財敏之, 岡松秀一, 下川宏明: 冠動脈硬化病変の破綻における炎症性サイトカインの関与 .Jpn Circ J.61 (Suppl I) : 278, 1997.
60. 勝又直樹, 下川宏明, 山脇 徹, 宮田健二, 肥後太基, 田中絵里子, 江頭健輔, 竹下 彰: 冠攣縮の成因におけるミオシン軽鎖リン酸化の役割に関する検討 (第 2 報) .Jpn Circ J.61 (Suppl I) : 282, 1997.
61. 富田英春, 江頭健輔, 大原郁一, 竹本真生, 臼井 真, 加藤 誠, 下川宏明, 竹下 彰: Nitric Oxide (NO) 慢性合成阻害により生じる心臓線維化病変ひは angiotensin AT1 受容体 (AT1R) を介した Transforming Growth Factor-b (TGF-b) 発現増加および活性化が中心的役割を果たす .Jpn Circ J.61 (Suppl I) : 286, 1997.
62. 竹本真生, 江頭健輔, 臼井 真, 富田英春, 筒井裕之, 下川宏明, 竹下 彰: Nitric Oxide 慢性合成阻害によって生じる血管 remodeling に対する angiotensin 変換酵素 (ACE) 阻害薬の効果 -angiotensin (Ang) II 受容体と bradykinin (BK) の相対的役割についての検討 -.Jpn Circ J.61 (Suppl I) : 286, 1997.
63. 浦上玲美, 下川宏明, 田中絵里子, 江頭健輔, 竹下 彰, 中島幹夫: 冠循環における内皮由来過分極因子 (EDHF) の重要性 .Jpn Circ J.61 (Suppl I) : 288, 1997.
64. 久保繭子, 江頭健輔, 竹本真生, 加藤 誠, 下川宏明, 竹下 彰: Nitric Oxide (NO) 合成阻害薬慢性投与動物モデルにおける血栓性の検討 - 一閉塞性血栓が発症する動物モデルの開発 -.Jpn Circ J.61 (Suppl I) : 312, 1997.
65. 竹本真生, 江頭健輔, 臼井 真, 富田英春, 筒井裕之, 下川宏明, 竹下 彰: Nitric Oxide 慢性合成阻害によって生じる心筋 remodeling に対する angiotensin 変換酵素 (ACE) 阻害薬の効果 -angiotensin (Ang) II 受容体と bradykinin (BK) の相対的役割についての検討 .Jpn Circ J.61 (Suppl I) : 315, 1997.
66. 西村淳二, 金出英夫, 下川宏明, 竹下 彰, 山本邦彦, 平 祐二: ヒト虚血性心臓病における b3-adrenoceptor 遺伝子 Trp64Arg 変異の関与 .Jpn Circ J.61 (Suppl I) : 339, 1997.

#### 第 94 回日本内科学会総会 (4 月 24 ~ 26 日, 1997 年, 大阪)

67. 田川博章, 下川宏明, 田川辰也, 松元真理, 廣岡良隆, 竹下 彰: 閉経後女性の内皮依存性血管拡張反応に対するエストロゲンの急性増強効果の機序 .日本内科学会雑誌 86 : 214, 1997.
68. 廣岡良隆, 田川辰也, 下川宏明, 竹下彰: 心不全患者における内皮依存性血管拡張反応と一酸化窒素産生に関する検討 .日本内科学会雑誌 86 : 215, 1997.

第 17 回日本静脈学会総会ランチョンレクチャー (5 月 30 日, 1997 年, 金沢)

69. \* 下川宏明: 冠動脈疾患とセロトニン

第 29 回日本動脈硬化学会総会シンポジウム (6 月 5 日, 1997 年, 東京)

70. \* 下川宏明: 高血圧と血管内皮細胞機能

第 6 回日本心血管インターベンション学会 (ランチョンセミナー) (6 月 28 日, 1997 年, 東京)

71. \* 下川宏明: 冠動脈疾患とセロトニン

第 2 回 Vascular Medicine 学会 (7 月 4 日, 1997 年, 神戸)

72. 古財敏之, 山脇 徹, 勝又直樹, 下川宏明: 炎症性・増殖性冠動脈病変における血小板活性化因子 (PAF) の作用
73. 勝又直樹, 瀬戸 実, 古財敏之, 山脇 徹, 下川宏明: PKC 阻害剤 Hydroxyfasudil はミオシン軽鎖リン酸化亢進による冠攣縮を抑制する

第 5 回 NO の生物学に関する国際学会, ランチタイムセミナー (9 月 17 日, 1997 年, 京都)

74. \* 下川宏明: 冠循環調節と NO

第 1 回日本心不全学会 (10 月 10-12 日, 1997 年, 京都)

75. \* 下川宏明: プレナリーセッション「心不全とサイトカイン・NO」, 炎症性サイトカインと心機能障害
76. 尾山純一, 下川宏明, 靱井英利, 程 暁曙, 江頭健輔, 竹下 彰, 福山尚哉, 中澤博江: 炎症性サイトカインによる遷延性心機能障害における superoxide anion の関与 -superoxide anion 産生阻害剤の効果の検討 -

第 83 回日本循環器学会九州地方会 (12 月 6 日, 1997 年, 福岡)

77. 廣木潤子, 末松延裕, 福本義弘, 廣岡良隆, 安藤真一, 毛利正博, 下川宏明, 竹下 彰: 塩酸フェラスジル (プロテインキナーゼ阻害薬) が有効と考えられた不安定狭心症の一例
78. 末松延裕, 田川博章, 安藤真一, 下川宏明, 竹下彰: 成人 T 細胞性白血病に合併した Loeffler 症候群の一例

## 1998 年

第 62 回日本循環器学会総会 (3 月 26 ~ 28 日, 1998 年, 東京)

79. \* Shimokawa H. The role of adventitial inflammation in the pathogenesis of coronary arteriosclerosis. *Jpn Circ J.* 62 (Suppl I) : I-46, 1998.
80. \* 下川宏明: ランチョンセミナー「心・血管障害と NO」 血管保護作用と NO
81. \* 下川宏明: ランチョンセミナー「冠動脈とセロトニン - 冠攣縮の成因 -」セロトニン誘発性冠攣縮の分子機序
82. 小柳雅孔, 江頭健輔, 富田英春, 臼井真, 井上一久保繭子, 北本史朗, 下川宏明, 竹下彰: 形質変換増殖因子 (TGF- $\beta$ ) は, 慢性的一酸化窒素 (NO) 産生抑制による冠血管の単球/マクロファージ侵潤および monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の発現に関与する. *Jpn Circ J.* 62 (Suppl I) : I-126, 1998.
83. 臼井 真, 江頭健輔, 富田英春, 加藤 誠, 井上一久保繭子, 小柳雅孔, 北本史朗, 竹本真生, 下川宏明, 竹下 彰: 血管壁のアンギオテンシン変換酵素の活性化に活性酸素種の産生亢進が関与する. 慢性的一酸化窒素 (NO) 産生阻害ラットにおける検討. *Jpn Circ J.* 62 (Suppl I) : I-132, 1998.
84. 富田健二, 下川宏明, 勝又直樹, 国広育子, 山脇 徹, 肥後大基, 田中絵里子, 輿語健二, 江頭健輔, 竹下 彰: 炎症性冠動脈硬化・攣縮性病変における内皮依存性弛緩反応についての検討. *Jpn Circ J.* 62 (Suppl I) : I-220, 1998.

85. 竹本真生, 江頭健輔, 臼井 真, 下川宏明, 竹下 彰: Nitric Oxide (NO) 慢性合成阻害によって生じる冠血管 remodeling の成立機序における angiotensin II 型 (AT2) 受容体の役割についての検討 .Jpn Circ J. 62 (Suppl I) : I-221, 1998.
86. 勝又直樹, 下川宏明, 古財敏之, 桑田孝一, 山脇 徹, 江頭健輔, 竹下 彰, 瀬戸 実: 冠攣縮の主因であるミオシン軽鎖リン酸化の亢進におけるプロテインキナーゼ C (PKC) を介する経路の役割とリン酸化部位の同定 .Jpn Circ J. 62 (Suppl I) : I-280, 1998.
87. 有村賢一, 江頭健輔, 山本光孝, 臼井 真, 多田英生, 中村 亮, 大原郁一, 下川宏明, 竹下 彰: 不全心の冠動脈において活性酸素種の産生は増加している - 血管内皮 xanthine oxidase の関与 - .Jpn Circ J. 62 (Suppl I) : I-281, 1998.
88. 臼井 真, 江頭健輔, 富田英春, 加藤 誠, 井上一久保繭子, 小柳雅孔, 北本史朗, 竹本真生, 下川宏明, 竹下 彰: 慢性的一酸化窒素 (NO) 産生阻害は血管内皮細胞のキサントキシダーゼの活性化を介して superoxide anion 産生の増加をもたらす .Jpn Circ J. 62 (Suppl I) : I-281, 1998.
89. 加藤 誠, 成田 寛, 江頭健輔, 臼井 真, 下川宏明, 竹下 彰, 楽木宏美: 慢性的一酸化窒素 (NO) 産生阻害による心臓組織のアンジオテンシン III 型受容体の発現増加は炎症性変化と関連している .Jpn Circ J. 62 (Suppl I) : I-282, 1998.
90. 臼井 真, 江頭健輔, 富田英春, 加藤 誠, 井上一久保繭子, 小柳雅孔, 北本史朗, 竹本真生, 下川宏明, 竹下彰: 慢性的一酸化窒素産生阻害ラットの心臓におけるマクロファージ侵潤, Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) 発現増加および NF- $\kappa$ B 活性化はアンジオテンシン II (AT1) 受容体拮抗薬によって抑制される .Jpn Circ J. 62 (Suppl I) : I-283, 1998.
91. 肥後太基, 江頭健輔, 桑田孝一, 山脇 徹, 宮田健二, 輿語健二, 高村義明, 下川宏明, 竹下彰: 慢性的 NO 産生抑制ブタモデルでは微小血管の器質的異常と頻拍ペーシングによる代償性冠血管拡張能の低下が認められる .Jpn Circ J. 62 (Suppl I) : I-284, 1998.
92. 竹本真生, 江頭健輔, 臼井 真, 下川宏明, 竹下 彰: Nitric Oxide (NO) 慢性合成阻害によって生じる心臓の線維化・肥大の成立機序における angiotensin II 型 (AT2) 受容体の役割についての検討 .Jpn Circ J. 62 (Suppl I) : I-352, 1998.
93. 山脇 徹, 下川宏明, 宮田健二, 肥後太基, 田中絵里子, 輿語健二, 江頭健輔, 上野 光, 竹下 彰: 冠動脈への生体内での選択的遺伝子導入法の開発 .Jpn Circ J. 62 (Suppl I) : I-357, 1998.
94. 田代英樹, 山本邦彦, 遠藤豊成, 貞松研二, 白源正成, 山本光孝, 真崎浩行, 下川宏明: PTCA 後再狭窄におけるサイトカインの役割 . Jpn Circ J. 62 (Suppl I) : I-410, 1998.
95. 宮田健二, 下川宏明, 山脇 徹, 肥後太基, 田中絵里子, 輿語健二, 神田橋忠, 高村義明, 江頭健輔, 竹下 彰: 冠動脈硬化病変の成因における活性化マクロファージの役割についての生体内での検討 .Jpn Circ J. 62 (Suppl I) : I-457, 1998.
96. 田中絵里子, 下川宏明, 宮田健二, 山脇 徹, 肥後太基, 輿語健二, 江頭健輔, 竹下 彰: WHHL rabbit での粥状動脈硬化病変発症の部位的差異における monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の関与 .Jpn Circ J. 62 (Suppl I) : I-460, 1998.
97. 有村賢一, 江頭健輔, 山本光孝, 臼井 真, 多田英生, 中村 亮, 大原郁一, 下川宏明, 竹下 彰: 不全心の冠動脈における内皮依存性拡張反応の低下は活性酸素種消去薬によって改善する .Jpn Circ J. 62 (Suppl I) : I-555, 1998.
98. 宮田健二, 下川宏明, 山脇 徹, 古財敏之, 肥後太基, 田中絵里子, 江頭健輔, 竹下 彰: 冠動脈硬化病変でのセロトニン誘発性冠攣縮反応におけるセロトニン受容体についての検討 .Jpn Circ J. 62 (Suppl I) : I-557, 1998.

99. 高村義明, 下川宏明, 趙 慧頤, 五十嵐洋仁, 竹下 彰: shear stress 誘発性内皮依存性弛緩反応における内皮由来過分極因子 (EDHF) の役割. Jpn Circ J. 62 (Suppl I) : I-595, 1998.
100. 廣岡良隆, 下川宏明, 田川辰也, 尾山純一, 田川博章, 竹下 彰: エイコサペンタエン酸 (EPA) の慢性投与は冠動脈疾患患者の内皮依存性血管拡張反応に加え代謝性血管拡張反応も改善する. Jpn Circ J. 62 (Suppl I) : I-596, 1998.

第 30 回日本動脈硬化学会総会・ランチョンセミナー (6 月 11 ~ 12 日, 1998 年, 東京)

101. \* 下川宏明: 動脈硬化とセロトニン

第 1 回日本血管細胞生物学会 (9 月 12 日, 1998 年, 東京)

102. \* 下川宏明, 宮田健二: 血管外膜由来マクロファージは冠動脈硬化病変の形成に関与する - もう一つの傷害反応説の可能性 -

第 30 回日本臨床電子顕微鏡学会 (9 月 19 日, 1998 年, 東京)

103. \* 下川宏明: シンポジウム「冠動脈病変研究における最近の進歩」冠動脈攣縮の分子機序

平成 10 年度日本動脈硬化学会冬季大会 (12 月 10 ~ 11 日, 1998 年, 千葉幕張)

104. \* 下川宏明: ワークショップ「血栓形成の動態」, サイトカインと血栓形成

1999 年

日本心脈管作動物質学会 (2 月 12 日, 1999 年, 津)

105. 神田橋 忠, 下川宏明, 竹下 彰: 冠攣縮の分子機構における Rho-kinase を介したシグナル伝達系の関与

第 63 回日本循環器学会総会・学術集会 (3 月 27 ~ 29 日, 1999 年, 東京)

106. 尾山純一, 下川宏明, 靱井英利, Cheng Xiao-Shu, 江頭健輔, 竹下 彰: Mechanisms of the cytokine-induced sustained myocardial dysfunction in dogs in vivo. - Role of adhesion molecule, nitric oxide, superoxide anion and peroxynitrite- (Young Investigator Award 受賞)
107. \* 下川宏明: 冠動脈攣縮の機序に関する研究 - モデル作成から分子レベルまでの検討 - (佐藤賞受賞講演)
108. \* 下川宏明: シンポジウム「血管リモデリング -From Cells to Patients-」 血管リモデリングの成因における血管外膜の関与とその分子機構

日本内科学会総会 (3 月 30 日 ~ 4 月 1 日, 1999 年, 東京)

109. 竹本真生, 毛利正博, 下川宏明, 竹下 彰, 安藤真一: 非心臓由来胸痛の鑑別としてのびまん性食道痙攣 (DES) - 冠攣縮性狭心症患者での検討. 日本内科学会雑誌 88 : 178, 1999.

第 31 回日本動脈硬化学会総会 (6 月 24 ~ 25 日, 1999 年, 宮崎)

110. 田中絵里子, 下川宏明, 竹下 彰, 塩見雅志: WHHL rabbit での粥状動脈硬化病変の部位的差異における monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の関与. 動脈硬化 26 : 115, 1999.
111. 盛重邦雄, 下川宏明, 宮田健二, 江頭泰博, 上野 光, 竹下 彰: 冠動脈への C 型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) の生体内での遺伝子導入はバルーン傷害後の血管病変の形成を抑制する. 動脈硬化 26 : 117, 1999.
112. 宮田健二, 下川宏明, 竹下 彰: 血管外膜由来マクロファージによる冠動脈硬化病変の分子機構 -Rho-kinase の役割-. 動脈硬化 26 : 123, 1999.

第 86 回日本循環器学会九州地方会 (6 月 26 日, 1999 年, 久留米)

113. 林谷俊児, 廣岡良隆, 毛利正博, 舛元章浩, 竹本真生, 山本博昭, 下川宏明, 竹下 彰: 当科における経皮的心肺補助装置 (PCPS) の使用経験
114. 広木潤子, 大原祐一, 廣岡良隆, 下川宏明, 竹下 彰, 間中 浩, 高橋 淳, 永田 泉: 頸部動脈へのステント留置により黒内障発作・失神発作が消失した大動脈炎症候群の一例

第 47 回日本心臓病学会 (9 月 13 ~ 15 日, 1999 年, 横浜)

115. \*下川宏明: 教育セッション, 「冠攣縮性狭心症の治療と長期予後」
116. 田代英樹, 真崎浩行, 白源正成, 山本邦彦, 下川宏明: PTCA 再狭窄におけるサイトカインの役割

第 2 回日本血管細胞生物学会 (9 月 24 ~ 25 日, 1999 年, 前橋)

117. 江藤泰博, 下川宏明, 竹下 彰: バルーン傷害後の新生内膜肥厚形成における Rho-kinase の関与・  
- 遺伝子導入を用いた in vivo での検討 -
118. 盛重邦雄, 下川宏明, 竹下 彰: Dominant negative Rho-kinase の冠動脈への生体内での遺伝子導入は冠血管リモデリングを退縮させる

第 3 回日本心不全学会 (10 月 7 ~ 9 日, 1999 年, 福岡)

119. Oyama J, Shimokawa H, Morita S, Yasui H, Takeshita A. significance of inflammatory cytokine concentrations in the pericardial fluid in patients with cardiovascular diseases. *J Cardiac Failure*.5 (Suppl 2) : 61, 1999.

第 16 回 International Society for Heart Research (ISHR) 日本部会 (12 月 2 ~ 3 日, 1999 年, 福岡)

120. \*Shimokawa H. Adventitia-derived macrophages cause coronary artery lesions. -Roles of oxidative stress and Rho-kinase- *J Mol Cell Cardiol*.1999;31 : A163.
121. Morishige K, Shimokawa H, Eto T, Takeshita A. Local adenovirus-mediated transfer of dominant negative Rho-kinase induces a regression of coronary remodeling in a swine model with interleukin-1 $\beta$ . *J Mol Cell Cardiol*.1999;31 : A167.
122. Matoba T, Shimokawa H, Nakashima M, Takeshita A. Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) is an endothelial nitric oxide synthase (eNOS) -derived non-NO factor in mice. *J Mol Cell Cardiol*.1999;31 : A182.
123. Kandabashi T, Shimokawa H, Takeshita A. Inhibition of myosin phosphatase by up-regulated Rho-kinase plays a key role for coronary artery spasm in a porcine model. *J Mol Cell Cardiol*.1999;31 : A182.
124. Mukai Y, Shimokawa H, Satoh S, Takeshita A. Role of Rho-kinase in the coronary hypercontractility in spontaneously hypertensive rats (SHR). *J Mol Cell Cardiol*.1999;31 : A183.
125. Eto Y, Shimokawa H, Takeshita A. Inhibition of macrophage recruitment by propagermanium suppresses the development of coronary arteriosclerotic lesions in vivo. *J Mol Cell Cardiol*.1999;31 : A183.
126. Eto Y, Shimokawa H, Takeshita A. Adenovirus-mediated in-vivo gene transfer of dominant negative Rho-kinase suppresses the neointimal formation after balloon injury in pigs. *J Mol Cell Cardiol*.1999;31 : A184.

## 2000 年

第 29 回日本心脈管作動物質学会 (2 月 5 日, 2000 年, 福岡)

127. 神田橋 忠, 下川宏明, 国広育子, 竹下 彰: ヒト血管平滑筋収縮における Rho-kinase の役割
128. 的場哲哉, 下川宏明, 中島幹夫, 平川洋二, 平野勝也, 金出英夫, 竹下 彰: 内皮由来過分極因子 (EDHF) は内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) 由来の非 NO 物質である可能性 —eNOS ノックアウトマウスにおける検討—

第 64 回日本循環器学会学術集会 (4 月 1 ~ 3 日, 2000 年, 大阪)

129. \*Shimokawa H. Summary lecture for the international session on clinical assessment of endothelial function. *Jpn Circ J*. 64 (Suppl 1) : 149, 2000.
130. 舩元章浩, 毛利正博, 市来俊弘, 山本博昭, 平川洋次, 江頭健輔, 下川宏明, 竹下 彰: 微小血管狭心症の臨床的特徴についての検討 —冠動脈攣縮性狭心症との比較検討— *Jpn Circ J*. 64 (Suppl 1) : 226, 2000.



131. 的場哲哉, 下川宏明, 平川洋二, 竹下 彰, 中島幹夫, 平野勝也, 金出英夫: 内皮由来過分極因子 (EDHF) は内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) 由来の非 NO 物質である可能性 — eNOS ノックアウトマウスにおける検討— *Jpn Circ J.* 64 (Suppl 1) : 251, 2000.
132. 神田橋 忠, 下川宏明, 国広育子, 竹下 彰: ヒト血管平滑筋における Rho-kinase の関与 *Jpn Circ J.* 64 (Suppl 1) : 254, 2000.
133. 向井 靖, 下川宏明, 神田橋 忠, 国広育子, 竹下 彰: 高血圧における血管平滑筋収縮能行進の成因における Rho-kinase の役割 *Jpn Circ J.* 64 (Suppl 1) : 254, 2000.
134. 市来俊弘, 下川宏明, 竹下 彰, 藤井 聡, 北畠 顕. アンジオテンシン II によるプラスミノーゲンアクチベーターインヒビター 1 の発現誘導には MAP kinase および Rho-kinase が関与する. *Jpn Circ J.* 64 (Suppl 1) : 255, 2000.
135. 江頭泰博, 下川宏明, 盛重邦雄, 神田橋 忠, 松本泰治, 竹下 彰: バルーン傷害後の新生内膜形成における Rho-kinase の関与. — 遺伝子導入を用いた in vivo での検討— *Jpn Circ J.* 64 (Suppl 1) : 280, 2000.
136. 江頭泰博, 下川宏明, 田中絵里子, 盛重邦雄, 竹下 彰: 動脈硬化の成立におけるマクロファージの役割 — WHHL ウサギにおける Propagermanium を用いた検討— *Jpn Circ J.* 64 (Suppl 1) : 290, 2000.
137. 盛重邦雄, 下川宏明, 松本泰博, 神田橋 忠, 竹下 彰: Dominant-negative Rho-kinase の冠動脈への生体内での遺伝子導入は血管リモデリングを著明に退縮させる *Jpn Circ J.* 64 (Suppl 1) : 292, 2000.
138. 堺 浩二, 廣岡良隆, 江島健一, 重松秀明, 岸 拓弥, 下川宏明, 竹下 彰: 延髄孤束核に対する一酸化窒素合成酵素遺伝子導入: 自然発症高血圧ラットにおける検討 *Jpn Circ J.* 64 (Suppl 1) : 355, 2000.
139. 町田陽二, 久保田 徹, 井手友美, 船越 元, 筒井裕之, 下川宏明, 竹下 彰, 内海英雄, フェルドマンアーサー: 腫瘍壊死因子 (TNF- $\alpha$ ) 心筋過剰発現マウスにおける酸化ストレス動態の検討 *Jpn Circ J.* 64 (Suppl 1) : 388, 2000.
140. 田中絵里子, 下川宏明, 小池城司, 竹下 彰, 塩見雅志: WHHL ウサギでの粥状動脈硬化病変の部位的差異の分子機序 — monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の役割— *Jpn Circ J.* 64 (Suppl 1) : 504, 2000.

#### 第 45 回日本透析学会学術集会 (6 月 16 ~ 18 日, 2000 年, 福岡)

141. 伊藤 昭, 樋口義洋, 目野 宏, 稲生哲治, 池田 潔, 片淵律子, 藤見 恒, 下川宏明: 維持透析患者における MCSF の動態と臨床的意義

#### 第 88 回日本循環器学会九州地方会 (6 月 24 日, 2000 年, 佐賀)

142. 石橋美奈子, 舛元章浩, 毛利正博, 筒井裕之, 下川宏明, 竹下 彰: 持続する胸痛を主訴とし硝酸剤投与が無効であった微小血管狭心症の一例

#### 第 48 回日本心臓病学会 (9 月 11 ~ 13 日, 2000 年, 大阪)

143. 田代英樹, 下川宏明, 山本邦彦: 虚血性心疾患患者における血中サイトカイン濃度と長期予後

#### 第 4 回日本心不全学会 (10 月 8 ~ 10 日, 2000 年, 神戸)

144. Kubota T, Tsuchihashi M, Mohri M, Tsutsui H, Shimokawa H, Takeshita A. Gender differences in the natural history of non-ischemic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail.* 6 (Suppl 3) : 68, 2000.
145. Machida Y, Kubota T, Funakoshi H, Ide T, Tsutsui H, Feldman AM, Utsumi H, Shimokawa H, Takeshita A. Increased production of hydroxy radical in the myocardium of transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *J Card Fail.* 6 (Suppl 3) : 81, 2000.

146. Funakoshi H, Kubota T, machida Y, Feldman AM, Shimokawa H, Takeshita A. Inhibition of nitric oxide ameliorates reduced myocardial contractility caused by cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in mice. *J Card Fail.* 6 (suppl 3) : 84, 2000.

**第 23 回日本高血圧学会総会 (10 月 19 ~ 21 日, 2000 年, 福岡)**

147. 榊元章浩, 廣岡良隆, 広永 潔, 瀬戸口聡子, 下川宏明, 竹下 彰: 本態性高血圧患者の末梢血管抵抗の増加における Rho-kinase の役割
148. 岸 拓弥, 廣岡良隆, 塚 浩二, 重松秀明, 下川宏明, 竹下 彰: 無麻酔無拘束ラットにおける頭側延髄腹外側野への一酸化窒素合成酵素遺伝子導入による血圧・脈拍の変化
149. 向井 靖, 下川宏明, 竹下 彰: 高血圧における血管収縮性亢進の分子機構 —Rho-kinase の役割—
150. Kamiunten H, Koike G, Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, Takeshita A : Hypertension is not a risk factor for coronary vasospasm in Japanese.
151. 向井 靖, 下川宏明, 竹下 彰: 高血圧性冠動脈病変の成因における Rho-kinase の役割

**第 41 回日本脈管学会総会 (11 月 8 ~ 10 日, 2000 年, 山梨)**

152. 古森公浩, 山岡輝年, 松本拓也, 久米正純, 森 恵美子, 庄司哲也, 古山 正, 杉町圭蔵, 下川宏明: 自家静脈グラフトのセロトニン (5HT) による過剰収縮 - vascular remodeling と Rho-kinase の役割 -

**第 251 回日本内科学会九州地方会 (11 月 19 日, 2000 年, 熊本)**

153. 阿部弘太郎, 下川宏明, 萩野治栄, 久保田徹, 名和行文, 竹下 彰: 好酸球増多症と心筋炎で来院したイヌ回虫症の 1 例

**第 8 回日本血管細胞生物学会 (11 月 23 ~ 24 日, 2000 年, 東京)**

154. 向井 靖, 下川宏明, 的場哲哉, 神田橋忠, 廣木潤子, 竹下 彰: 高血圧性血管病の分子機構における Rho-kinase の役割

2001 年

**第 65 回日本循環器学会学術集会 (3 月 25 ~ 27 日, 2001 年, 京都)**

155. Matoba T, Shimokawa H, Mukai Y, Hirakawa Y, Takeshita A, Nakashima M. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Jpn Circ J.* 65 (Suppl I-A) : 57, 2001.
156. Kawamura N, Kubota T, Machida Y, Funakoshi H, Tsutsui H, Shimokawa H, Ustumi H, Feldman A. Overexpression of copper-zinc dismutase rescues murine dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J.* 65 (Suppl I-A) : 60-61, 2001.
157. Kishi T, Hirooka Y, Sakai K, Shigematsu H, Shihara M, Shimokawa H, Takeshita A. Overexpression of eNOS in the RVLM causes hypotension and bradycardia via GABA release. *Jpn Circ J.* 65 (Suppl I-A) : 84-85, 2001.
158. Machida Y, Kubota T, Funakoshi H, Kawamura N, Ide T, Tasutsui H, Shimokawa H, Takeshita A, Utsumi H, Feldman AM. Inhibition of infiltrating cells does not reduce the production of hydroxyl radical in cytokine-induced cardiomyopathy. *Jpn Circ J.* 65 (Suppl I-A) : 120, 2001.
159. Morishige K, Shimokawa H, Etoh Y, Matsumoto Y, Takeshita A. MMP-9 promotes intravascular thrombus formation after balloon injury in porcine coronary arteries in vivo. *Jpn Circ J.* 65 (Suppl I-A) : 149, 2001.
160. Mukai Y, Shimokawa H, Matoba T, Kandabashi T, Hiroki J, Higashi M, Takeshita A. Involvement of Rho-kinase in the pathogenesis of hypertensive vascular disease. *Jpn Circ J.* 65 (Suppl I-A) : 149, 2001.

161. Matsumoto Y, Shimokawa H, Morishige K, Etoh Y, Takeshita A. Reduction in neointimal formation with releasable heparin-coated stents in normal porcine coronary arteries. *Jpn Circ J.* 65 (Suppl I-A) : 166, 2001.
162. Eto Y, Shimokawa H, Matsumoto Y, Morishige K, Kunihiro I, Kandabashi T, Takeshita A. Combination with cerivastatin and nifedipine improves endothelial dysfunction after balloon injury in porcine coronary arteries. *Jpn Circ J.* 65 (Suppl I-A) : 219, 2001.
163. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, Takeshita A. Rho-kinase plays an important role in coronary artery spasm in humans. *Jpn Circ J.* 65 (Suppl I-A) : 252, 2001.
164. Tashiro H, Sadamatsu K, Yamamoto K, Shimokawa H. Prognosis importance of plasma levels of transforming growth factor in patients with coronary artery disease. *Jpn Circ J.* 65 (Suppl I-A) : 402, 2001.
165. Hattori T, Shimokawa H, Takeshita A. Involvement of Rho-kinase in perivascular fibrosis of coronary arteries in mouse cardiac allografts. *Jpn Circ J.* 65 (Suppl I-A) : 412, 2001.
166. Morishita T, Tsutsui M, Horiuchi M, Suda O, Ueda S, Tasaki H, Nakashima Y, Shimokawa H, Tanimoto A, Sasaguri Y. Vasculoprotective role of neuronal nitric oxide synthase in the vascular lesion formation in mice. *Jpn Circ J.* 65 (Suppl I-A) : 433, 2001.

#### 第1回日本NO学会学術集会 (5月26～27日, 2001年, 福岡)

167. \*Shimokawa H. Importance of nitric oxide and hydrogen peroxide in the redox signaling of blood vessels.
168. 的場哲也, 下川宏明, 中島幹夫, 向井 靖, 竹下 彰: マウスにおける内皮由来過分極因子 (EDHF) の同定.
169. 船越 元, 久保田 徹, 町田陽二, 川村奈津美, フェルソマンアーサー, 下川宏明, 竹下 彰: Inhibition of inducible nitric oxide synthase restores  $\beta$ -adrenergic inotropic hyporesponsiveness of cytokine-induced cardiomyopathy.
170. 守下 敢, 筒井正人, 太崎博美, 須田 治, 堀内正孝, 小林賢吾, 奥田治人, 津田有輝, 下川宏明, 中島康秀: Perindopril は冠動脈疾患患者の心筋虚血を改善する.
171. 江頭泰博, 下川宏明, 松本泰治, 盛重邦雄, 国広育子, 神田橋忠, 竹下 彰: セリバスタチン・ニフェジピン併用による内皮機能改善作用 -ブタ冠動脈バルーン傷害モデルにおける検討-
172. 筒井正人, 守下 敢, 堀内正孝, 谷本昭英, 須田 治, 太崎博美, 篠栗靖之, 下川宏明, 中島康秀: 神経型 NO 合成酵素の血管病変形成に対する抑制作用.
173. 岸 拓弥, 廣岡良隆, 堺 浩二, 重松秀明, 紫原美和子, 伊藤浩司, 下川宏明, 竹下 彰: 頭側延髄腹外側野に対するアデノウイルスベクターを用いた一酸化窒素合成酵素遺伝子導入による GABA を介した交感神経活動抑制.
174. 的場哲也, 下川宏明, 窪田 洋, 向井 靖, 竹下 彰: ブタ冠動脈において内皮由来過分極因子 (EDHF) の本体は血管径により異なる.

#### 第5回日本適応医学会年次集会 (6月1～2日, 2001年, 大阪)

175. 廣岡良隆, 江島健一, 下川宏明, 竹下 彰: アンギオテンシン II はヒト前腕抵抗血管におけるスーパーオキシド産生を介して内皮依存性血管拡張反応を減弱させる
176. 廣岡良隆, 堺 浩二, 岸 拓弥, 下川宏明, 竹下 彰: 脳内局所へのアデノウイルスをベクターとした内皮型一酸化窒素合成酵素遺伝子導入による交感神経活動を介する心血管反応: in vivo 無麻酔覚醒下における検討

第 33 回日本動脈硬化学会総会 (6 月 7 ~ 8 日, 2001 年, 東京)

177. 廣木潤子, 下川宏明, 向井 靖, 神田橋忠, 東みどり子, 竹下 彰: エストロゲンはヒト冠動脈平滑筋細胞における Rho-kinase の発現を抑制する
178. 東みどり子, 下川宏明, 向井 靖, 竹下 彰: Angiotensin II 慢性投与によるラット冠動脈病変形成における Rho-kinase の役割
179. 服部 剛, 下川宏明, 竹下 彰: マウス心移植の冠動脈硬化病変形成における選択的 Rho-kinase 阻害薬の抑制作用

第 6 回 Vascular Medicine 学会 (6 月 29 ~ 30 日, 2001 年, 東京)

180. \*下川宏明: 内皮由来弛緩因子 (EDHF) の同定 -血管内皮研究の新しい展開-
181. 的場哲也, 下川宏明, 窪田 洋, 国広育子, 向井 靖, 竹下 彰: ブタ冠動脈微小血管において過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) は内皮由来過分極因子 (EDHF) である
182. 廣木潤子, 下川宏明, 向井 靖, 的場哲也, 神田橋 忠, 東 みどり子, 江頭泰博, 盛重邦雄, 竹下 彰: ヒト冠動脈平滑筋細胞における Rho-kinase の発現調節機構の解明

第 90 回日本循環器学会九州地方会 (6 月 30 日, 2001 年, 久留米)

183. 藤木貴子, 下川宏明, 阿部弘太郎, 上徳豊和, 日浅謙一, 大谷規彰, 筒井裕之, 竹下 彰: 拡張型心筋症による重症心不全に対し左室補助装置を長期間にわたり使用した一例

第 10 回日本心血管インターベンション学会 (7 月 5 ~ 7 日, 2001 年, 東京)

184. 松本泰治, 下川宏明: Reduction in neointimal formation with a releasable heparin-coated stent in porcine coronary arteries.

第 49 回日本心臓病学会学術集会 (9 月 24 ~ 26 日, 2001 年, 広島)

185. \*下川宏明: パネルディスカッション「動脈硬化への挑戦 -心血管イベント抑制のニューフロンター-」 動脈硬化の新たな治療標的としての Rho-kinase の意義.
186. 廣岡良隆, 柘元章浩, 下川宏明, 竹下 彰: 心不全患者の末梢循環異常における Rho-kinase の役割

第 18 回国際心臓研究学会日本部会集会 (9 月 30 日 ~ 10 月 2 日, 2001 年, 秋田)

187. Matoba T, Shimokawa H, Kubota H, Morikawa K, Fujiki T, Takeshita A. Symposium on Vascular Biology. Important role of hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor.

第 74 回日本生化学会大会 (10 月 25 ~ 28 日, 2001 年, 京都)

188. \*下川宏明: 内皮由来過分極因子の同定 -血管内皮におけるレドックス制御機構の新知見-

第 24 回日本高血圧学会総会 (10 月 25 ~ 27 日, 2001 年, 大阪)

189. \*Shimokawa H. Key Note Lecture. Importance of Rho-kinase as a novel therapeutic target in hypertension.
190. Mukai Y, Shimokawa H, Takeshita A. Importance of Rho-kinase as a novel therapeutic target in hypertension. (YIA finalists 演題)
191. 向井 靖, 下川宏明, 竹下 彰: 加齢に伴う内皮機能不全を改善する治療法の検討
192. 伊藤浩司, 廣岡良隆, 堺 浩二, 岸 拓弥, 下川宏明, 竹下 彰: 延髄孤束核における血圧調節に及ぼす Rho-kinase の役割
193. 岸 拓弥, 廣岡良隆, 堺 浩二, 伊藤浩司, 下川宏明, 竹下 彰: 脳卒中易発症性自然発症高血圧ラットの頭側延髄腹外側野における一酸化窒素合成酵素遺伝子導入による血圧・脈拍・交感神経活動に対する効果

第 5 回日本心不全学会学術集会 (10 月 25 ~ 27 日, 2001 年, 仙台)

194. 川村奈津実, 久保田徹, 町田陽二, 船越 元, 井出友美, 筒井裕之, フェルドマンアーサー, 下川宏明, 竹下 彰: Overexpression of copper-zinc superoxide dismutase improves the survival of transgenic mice with cytokine-induced cardiomyopathy. (YIA competition 演題)
195. 船越 元, 久保田徹, 川村奈津実, 町田陽二, フェルドマンアーサー, 筒井裕之, 下川宏明, 竹下 彰: Disruption of inducible nitric oxide synthase does not improve the survival of transgenic mice with cytokine-induced cardiomyopathy.

第 9 回日本血管細胞生物学会 (11 月 5 ~ 6 日, 2001 年, 福岡)

196. 的場哲哉, 下川宏明, 窪田 洋, 森川敬子, 藤木貴子, 竹下 彰: ブタ冠動脈において内皮由来過分極因子 (EDHF) の本体は血管径により異なる
197. 廣木潤子, 下川宏明, 向井 靖, 神田橋忠, 東みどり子, 竹下 彰: ヒト冠動脈平滑筋細胞における Rho-kinase 転写調節機構の解明
198. 東みどり子, 下川宏明, 向井 靖, 竹下 彰: Angiotensin II 慢性投与によるラット心血管病変形成における Rho-kinase の関与
199. 盛重邦雄, 下川宏明, 松本泰治, 竹下 彰: ブタ冠動脈における MMP-9 の過剰発現は血栓形成傾向を惹起する
200. 服部 剛, 下川宏明, 向井 靖, 東みどり子, 竹下 彰: Rho-kinase 長期抑制によるマウス心移植後の冠動脈硬化病変形成の抑制

第 5 回日本心血管内分泌代謝学会総会 (11 月 23 ~ 24 日, 2001 年, 東京)

201. \* 下川宏明: シンポジウム「心血管内分泌代謝研究の新展開」 内皮由来過分極因子の同定 - 血管内皮研究の新しい展開 -

## 2002 年

日本心脈管作動物質学会 (2 月 2 日, 2002 年, 東京)

202. 廣木潤子, 下川宏明, 竹下 彰: 新規動脈硬化標的分子である Rho-kinase の発現調節機構の解明.

第 75 回日本薬理学会年会 (3 月 13 ~ 15 日, 2002 年, 熊本)

〈Symposium: Recent advances in the physiological and pathophysiological roles of NO and their clinical applications.〉

203. \*Shimokawa H: Nitric oxide in cardiovascular regulation: Lessons from nitric oxide-knockout mice. *Jpn J Pharmacol.* 88 (Suppl I): I-13P, 2002.

〈Symposium: Recent advances in cardiac protection.〉

204. Kubota T, Shimokawa H. Heart failure and proinflammatory cytokines. *Jpn J Pharmacol.* 88 (Suppl I): I-58P, 2002.

第 122 回日本薬学会年会 (3 月 26 日, 2002 年, 千葉)

〈シンポジウム: NO シグナル・酸化ストレスと病態・治療〉

205. \* 下川宏明: 内皮由来弛緩因子としての NO と過酸化水素の重要性

第 49 回日本麻酔科学会 (4 月 18 ~ 20 日, 2002 年, 福岡)

〈シンポジウム: 「冠攣縮の基礎と臨床」〉

206. 神田橋忠, 下川宏明, 竹下 彰, 高橋成輔: 血管平滑筋から見た冠攣縮のメカニズム
207. 神田橋 忠, 下川宏明, 高橋成輔: 動脈硬化病変を有するヒト血管平滑筋のアゴニスト誘発性収縮における Rho-kinase の関与
208. 東みどり子, 下川宏明, 向井 靖, 竹下 彰, 高橋成輔: Angiotensin II 慢性投与によるラット心血管病変形成における Rho-kinase の関与

## 第 66 回日本循環器学会学術集会 (4 月 24 ~ 26 日, 2002 年, 札幌)

## 〈Plenary Session, “Cardiovascular endocrinology and metabolisms : progress and promise”〉

209. \*Shimokawa H, Matoba T, Takeshita A. Identification of endothelium-derived hyperpolarizing factor : an evolving concept on endothelium-derived relaxing factors. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 13, 2002.

## 〈Sumposium, clinical, “continuing clinical and therapeutic challenges in hypertension”〉

210. Hirooka Y, Shimokawa H, Masumoto A, Ito K, Mukai Y, Sakai K, Takeshita A. Involvement of Rho-kinase in pathogenesis of hypertension: a novel therapeutic target in hypertension. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 47, 2002.

## 〈Symposium, clinical, “Endothelial function and coronary circulation”〉

211. Mohri M, Shimokawa H, Takeshita A. Coronary microvascular disease in humans : endothelial vs. smooth muscle dysfunction. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 51, 2002.

## 〈Asian Session, “Current Status of Cardiology in Asian Countries”〉

212. Shimokawa H, Takeshita A, Sasayama S. Current status of cardiovascular medicine in Japan. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 93, 2002.
213. Matoba T, Shimokawa H, Kubota H, Kunihiro I, Morikawa K, Fujiki T, Takeshita A. Evidence for heterogeneity of the nature of endothelium-derived hyperpolarizing factor (s) in porcine coronary arteries. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 115, 2002.
214. Matsumoto Y, Shimokawa H, Uwatoku T, Abe K, Hattori T, Eto Y, Morishige K, Takeshita A. Long-term inhibition of Rho-kinase reduces neointimal formation after stent implantation in porcine coronary arteries. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 121, 2002.
215. Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, Takeshita A. Suppression of coronary artery spasm by Rho-kinase inhibitor in patients with vasospastic angina. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 127, 2002.
216. Uwatoku T, Shimokawa H, Abe K, Matsumoto Y, Takeshita A. Application of nanotechnology for the prevention of neointimal *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 153, 2002.
217. Kishi T, Hirooka Y, Sakai K, Ito K, Kimura Y, Shimokawa H, Takeshita A. Cardiovascular effects of overexpression of eNOS in the rostral ventrolateral medulla in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 169, 2002.
218. Matoba T, Shimokawa H, Kubota H, Morikawa K, Fijiki T, Takeshita A. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) in human mesenteric arteries. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 192, 2002.
219. Matoba T, Shimokawa H, Morikawa K, Kubota H, Fijiki T, Takeshita A. Possible involvement of Cu/Zn-SOD in the synthesis of endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) in mice. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 192, 2002.
220. Shimokawa H, Iinuma H, Katoh K, Kishida H, Nakashima M. Antianginal effect of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, in patients with stable angina : a multicenter study. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 203, 2002.
221. Higashi M, Shimokawa H, Hattori T, Mukai Y, Takeshita A. Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses angiotensin II-induced formation of cardiovascular lesions in rats in vivo. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 209, 2002.
222. Morishige K, Shimokawa H, Matsumoto Y, Eto Y, Takeshita A. Overexpression of matrix metalloproteinase-9 promotes intravascular thrombus formation after balloon injury in porcine coronary arteries in vivo. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 209, 2002.

223. Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, Takeshita A. Intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with angina and normal coronary angiograms. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 228, 2002.
224. Abe K, Shimokawa H, Uwatoku T, Matsumoto Y, Takeshita A. Long-term inhibition of Rho-kinase markedly ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 281, 2002.
225. Hiroki J, Shimokawa H, Kandabashi T, Hattori T, Ichiki T, Takeshita A. Inflammatory stimuli upregulate Rho-kinase expression in human coronary vascular smooth muscle cells. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 282, 2002.
226. Mukai Y, Shimokawa H, Matoba T, Hiroaki J, Fujiki T, Kunihiro I, Takeshita A. Novel mechanisms for acute vasodilating effects of statins –Multiple actions on the endothelium and vascular smooth muscle cells- *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 320, 2002.
227. Funakoshi H, Kubota T, Kawamura N, Machida Y, Tsutsui H, Shimokawa H, Takeshita A. Disruption of inducible nitric oxide synthase improved beta-adrenergic inotropic responsiveness but not the survival of cytokine-induced cardiomyopathy. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 343, 2002.
228. Sakai K, Hirooka Y, Kishi T, Itoh K, Shimokawa H, Takeshita A. Adenovirus-mediated eNOS gene transfer into the nucleus tractus solitarius in mice with heart failure. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 343, 2002.
229. Mukai Y, Shimokawa H, Matoba T, Hiroaki J, Higashi M, Kunihiro I, Takeshita A. Inhibition of renin angiotensin system ameliorates endothelial dysfunction with aging in rats. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 13, 2002.
230. Inokuchi K, Hirooka Y, Kishi T, Sakai K, Shimokawa H, Takeshita A. Role of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human forearm circulation. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 380, 2002.
231. Yada T, Hiramatsu O, Kajiya T, Shigeto F, Takemoto M, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F, Shimokawa H. Hydrogen peroxide, an endogenous EDHF, plays a crucial role in coronary autoregulation. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 13, 2002. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 382, 2002.
232. Yada T, Hiramatsu O, Kajiya T, Shigeto F, Goto M, Kajiya F, Shimokawa H. Beneficial effect of Rho-kinase inhibitor on ischemia-reperfusion injury in coronary microcirculation. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 382, 2002.
233. Hiroki J, Shimokawa H, Higashi M, Mukai Y, Hattori T, Ichiki T, Takeshita A. Divergent effects of estrogen and nicotine on the Rho-kinase expression in human coronary vascular smooth muscle cells. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 565, 2002.
234. Ito K, Hirooka Y, Sakai K, Kishi T, Kimura Y, Shimokawa H, Takeshita A. Role of endogenous Rho-kinase in the nucleus tractus solitarius in regulation of blood pressure : Possible involvement of hypertensive mechanism. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 635, 2002.
235. Kandabashi T, Shimokawa H, Miyata K, Kunihiro I, Morishige K, Eto Y, Takeshita A. Interaction between Rho-kinase and protein kinase C in the intracellular signaling pathway for coronary artery spasm in a porcine model. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 736, 2002.
236. Tanaka E, Shimokawa H, Kamiunten H, Eto Y, Koike G, Takeshita A. Molecular mechanisms for regional difference in susceptibility to atherosclerosis in WHHL rabbits : Role of monocyte chemoattractant protein-1. *Circ J.* 66 (Suppl 1) : 787, 2002.

第 23 回日本循環制御医学会総会 (5 月 17 ~ 18 日, 2002 年, 横浜)

237. \* (特別講演) 下川宏明 : 冠動脈攣縮の分子機構

第 2 回日本 NO 学会学術集会 (5 月 24 ~ 25 日, 2002 年, 東京)

238. \* (ランチョンセミナー) 下川宏明 : NO と EDHF.

239. 岸 拓弥, 廣岡良隆, 塚 浩二, 伊藤浩司, 木村好邦, 下川宏明, 竹下 彰: SHRSP の頭側延髄腹外側野への eNOS 遺伝子導入による, WKY よりも大きな交感神経活動抑制および動脈圧受容器反射改善作用
240. 向井 靖, 下川宏明, 的場哲哉, 竹下 彰: ACE 阻害薬, AT1 受容体拮抗薬によるレニン-アンジオテンシン系の抑制は加齢に伴う内皮機能不全を改善する
241. 的場哲哉, 下川宏明, 窪田 洋, 森川敬子, 藤木貴子, 平川洋次, 竹下 彰: ブタ冠動脈微小血管における内皮由来過分極因子 (EDHF) としての過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) の生理的役割
242. ヒト腸間膜動脈における内皮由来過分極因子 (EDHF) としての過酸化水素の同定
243. 廣岡良隆, 井口孝介, 岸 拓弥, 塚 浩二, 下川宏明, 竹下 彰: ヒト前腕抵抗血管における内皮由来過分極因子の役割

#### 第 6 回日本適応医学学会学術集会 (6 月 21 ~ 22 日, 2002 年, 相模原)

244. 町田陽二, 久保田徹, 川村奈津美, 船越 元, 井手友美, 内海英雄, 筒井裕之, 下川宏明, 竹下 彰: 心筋特異的腫瘍壊死因子 (TNF- $\alpha$ ) 過剰発現マウスにおける酸化ストレスの役割

#### 第 7 回日本 Vasular Medicine 学会 (7 月 5 ~ 6 日, 2002 年, 神戸)

245. 松本泰治, 下川宏明, 上徳豊和, 阿部弘太郎, 服部 剛, 盛重邦雄, 江頭泰博, 竹下 彰: Rho-kinase の長期阻害によるステント留置後の再狭窄の抑制

#### 第 25 回日本高血圧学会総会 (10 月 11 ~ 13 日, 2002 年, 東京)

##### < 基礎プレナリーセッション >

246. \* 下川宏明: 血管内皮による微小循環調節における内皮由来過分極因子 (EDHF) の重要性.
247. Ichiki T, Takeda K, Tokunou T, Iino N, Egashira K, Shimokawa H, Takeshita A. Downregulation of angiotensin II type 1 receptor by hydrophobic HMG CoA reductase inhibitors in vascular smooth muscle cells.
248. 伊藤浩司, 廣岡良隆, 岸 拓弥, 木村好邦, 下川宏明, 竹下 彰: 慢性の一酸化窒素合成阻害による中枢性血圧上昇機序における Rho/Rho-kinase 系の役割

#### 日本生化学会 (10 月 16 日, 2002 年, 京都)

##### < シンポジウム: 高コレステロール血症は心疾患の危険因子か? >

249. \* 下川宏明: エイコサペンタエン酸 (EPA) の抗動脈硬化作用

#### ISHR 日本部会 (11 月 1 日, 2002 年, 山形)

##### < シンポジウム: Molecular Biology for the Mechanisms of Unstable Plaque Formation >

250. \* 下川宏明: Possible role of Rho-kinase in the molecular mechanism of unstable plaque formation.

#### 日本 ME 学会 (11 月 15 日, 2002 年, 福岡)

##### < シンポジウム: 循環器における流れの計測・評価・制御 >

251. \* 下川宏明: 内皮由来弛緩因子の血流調節における意義

#### 日本心血管内分泌代謝学会 (11 月 22 日, 2002 年, 大阪)

##### < シンポジウム: 心脈管作動物質の展開医療 >

252. \* 下川宏明: 心血管病の分子標的としての Rho-kinase の意義

### 2003 年

#### 第 32 回日本心脈管作動物質学会 (2 月 2 日, 2003 年, 大阪)

##### < シンポジウム: シグナル伝達・転写因子からの心血管疾患へのアプローチ —新たな治療ターゲットをめざして— >

253. \* 下川宏明: Rho-kinase を標的とする分子治療の開発



## 第 67 回日本循環器学会学術集会 (3 月 28-30 日, 2003 年, 福岡)

## 〈Plenary session, “Characteristics of atherosclerosis in Japanese –From genes to therapy-“〉

254. \*Shimokawa H, Takeshita A. Important role of Rho-kinase in the pathogenesis of arteriosclerotic vascular diseases in Japanese. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 15, 2003.

## 〈Plenary session, “Mechanisms, treatment and prevention of hypertensive cardiovascular disease – Progress and remaining problems-“〉

255. Hirooka Y, Shimokawa H. Role of Rho-kinase in the pathogenesis of hypertension : Therapeutic potential of Rho-kinase inhibitors in hypertension. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 13, 2003.

## 〈Symposium, “Progress in the pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension”〉

256. Abe K, Shimokawa H, Takeshita A. Rho-kinase is an important therapeutic target for the treatment of pulmonary hypertension. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 26, 2003.

## 〈Symposium, “Restenosis after percutaneous coronary intervention –From bench to bedside-“〉

257. Uwatoku T, Shimokawa H, Takeshita A. Application of nanotechnology for the prevention of restenosis after balloon injury. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 38, 2003.

## 〈Topics, “Rho-kinase”〉

258. \*Shimokawa H. Overview. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 57, 2003.

## 〈Topics, “Nanotechnology”〉

259. \*Shimokawa H. Application of nanotechnology to cardiovascular medicine.

## 〈YIA Lectures〉

260. Matoba T, Shimokawa H, Takeshita A. Identification of hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor in animals and humans. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 88, 2003.
261. Sanada S, Node K, Asanuma H, Ogita H, Kim J, Minamino T, Takashima S, Fukushima T, Shinozaki Y, Asakura M, Ogai A, Mori H, Shimokawa H, hori M, Kitakaze M. Preischemic protein kinase A activation evokes ischemic preconditioning through Rho-kinase inhibition independent of protein kinase C –A novel mechanism- *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 87, 2003.

## 〈一般演題〉

262. Ito K, Hirooka Y, Kishi T, Kimura Y, Shimokawa H, Takeshita A. Role of Rho-kinase in the NTS in baroreflex control of heart rate : A possible involvement in alteration of glutamate sensitivity. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 99, 2003.
263. Shimokawa H, Oi K, Hiroaki J, Uwatoku T, Abe K, Matsumoto Y, Takeichi S, Takeshita A. Remnant lipoprotein from patients with Pokkuri Disease (sudden death without significant coronary stenosis) enhances coronary vasospastic activity through Rho-kinase upregulation. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 111, 2003.
264. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shigeto F, Kajiya T, Goto M, Kajiya F. Role of hydroxyfasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, on ischemia-reperfusion injury in canine coronary microvessels. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 132, 2003.
265. Morikawa K, Shimokawa H, Matoba T, Kubota H, Fujiki T, Talukder MAH, Hirakawa Y, Takeshita A. Important role of Cu/Zn-SOD in the synthesis of endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) in mice. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 138, 2003.
266. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shigeto F, kajiya T, Goto M, kajiya F. Crucial role of hydrogen peroxide, an endogenous EDHF, in coronary autoregulation in canine subepicardial microcirculation. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 138, 2003.

267. Morikawa K, Shimokawa H, Fujiki T, Kubota H, Matoba T, Talukder HAH, Hirakawa Y, Takeshita A. Influence of diabetes mellitus, hypercholesterolemia, or their combination on endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) -mediated relaxations in mice. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 138, 2003.
268. Fukumoto Y, Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, Ito A, Takeshita A. Inhibition of Rho-kinase with fasudil ameliorates pacing-induced myocardial ischemia in patients with effort angina. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 142, 2003.
269. Higashi M, Shimokawa H, Mukai Y, Hattori T, Hiroki J, Ichiki T, Takeshita A. Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses angiotensin II-induced formation of cardiovascular lesions in rats in vivo. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 147, 2003.
270. Hattori T, Shimokawa H, Higashi M, Hiroaki J, Mukai Y, Takeshita A. Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses cardiac allograft vasculopathy in mice -Possible involvement of macrophage migration inhibitory factor (MIF) - *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 151, 2003.
271. Hiroki J, Shimokawa H, Higashi M, Kandabashi T, Mukai Y, Hattori T, Ichiki T, Takeshita A. Inflammatory stimuli upregulate Rho-kinase in human coronary vascular smooth muscle cells -Divergent effects of estrogen and nicotine- *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 152, 2003.
272. Matsumoto Y, Shimokawa H, Uwatoku T, Abe K, Hattori T, Oi K, Eto Y, Morishige K, Takeshita A. Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses neointimal formation after stent implantation in porcine coronary arteries -Involvement of multiple mechanisms- *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 153, 2003.
273. Kamiyama H, Koike G, Shimokawa H, Takeshita A. A novel missense variation of Rho-kinase may have a genetic impact on coronary vasospastic ischemic heart disease in the Japanese. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 196, 2003.
274. Fukumoto Y, Shimokawa H, Kozai T, Sueishi K, Takeshita A. Upregulation of inflammatory cytokines at the ruptured human coronary arteries : A potential trigger of vulnerable plaque. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 201, 2003.
275. Uwatoku T, Shimokawa H, Abe K, Oi K, Matsumoto Y, Hattori T, Takeshita A. NK911, a nanoparticle containing physically entrapped doxorubicin, suppresses restenosis after balloon injury in rats. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 206, 2003.
276. Matsumoto Y, Shimokawa H, Uwatoku T, Abe K, Hattori T, Oi K, Takeshita A. Propagermanium, a specific inhibitor of CCR2 chemokine receptor, suppresses in-stent restenosis in atherosclerotic coronary arteries. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 138, 2003.
277. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, Kajihara N, Eto M, Yasui H, Takeshita A. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 240, 2003.
278. Abe K, Shimokawa H, Uwatoku T, Matsumoto Y, Oi K, Hattori T, Takeshita A. Long-term inhibition of Rho-kinase markedly ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 245, 2003.
279. Fukumoto Y, Shimokawa H, Hirakawa Y, Abe K, Koike J, Mohri M, Takeshita A. Intravenous administration of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, reduces pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 245, 2003.
280. Talukder MAH, Shimokawa H, Fujiki T, Morikawa K, Kubota H, Matoba T, Takeshita A. Compensatory role of neuronal NO synthase in maintaining coronary flow in the absence of endothelial NO synthase in mice. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 264, 2003.
281. Talukder MAH, Shimokawa H, Morikawa K, Fujiki T, Kubota H, Kunihiro I, Matoba T, Takeshita A. Involvement of endothelial NO synthase-independent mechanisms in the beneficial effects of ACE inhibitor on coronary endothelial functions in mice. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 264, 2003.

282. Sanada S, Node K, Asanuma H, Ogita H, Kim J, Minamino T, Takashima S, Fukushima T, Shinozaki Y, Asakura M, Ogai A, Mori H, Shimokawa H, Hori M, Kitakaze M. Preischemic protein kinase A activation evokes ischemic preconditioning through Rho-kinase inhibition independent of protein kinase C -A novel mechanisms- *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 87, 2003.
283. Sanada S, Node K, Asanuma H, Ogita H, Shintani Y, Minamino T, Takashima S, Asakura M, Shinozaki Y, Mori H, Shimokawa H, Hori M, Kitakaze M. Preischemic protein kinase A activation triggers cardioprotection of ischemic preconditioning via the inhibition of Rho-kinase. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 303, 2003.
284. Fukuyama K, Ichiki T, Ono H, Egashira K, Shimokawa H, Takeshita A. cAMP-response element-binding protein mediates prostaglandin F<sub>2a</sub>-induced hyperrophy of vascular smooth muscle cells. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 308, 2003.
285. Inokuchi K, Hirooka Y, Shimokawa H, Kishi T, Itoh K, Takeshita A. Contribution of endothelium-derived hyperpolarizing factor in agonsits-induced forearm vasodilatation in humans. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 372, 2003.
286. Kandabashi T, Shimokawa H, Matsumoto Y, Hiroki J, Hattori T, Kunihiro I, Nakayama K, Takeshita A. Evidence for protein kinase C-mediated activation of Rho-kinase in a porcine model of ccoronary artery spasm. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 406, 2003.
287. Fukumoto Y, Shimokawa H, Kozai T, Ito A, Takeshita A. Role of tyrosine kinases in the coronary constrictive remodeling induced by long-term treatment with interleukin-1 $\beta$  in pigs. *Circ J.* 67 (Suppl 1) : 481, 2003.

#### 第 26 回日本医学会総会 (4 月 5 日, 2003 年, 福岡)

##### <シンポジウム：血管病の原因をさぐる>

288. \*下川宏明, 竹下 彰：血管病の成因における Rho/Rho-kinase 系の役割

#### 第 57 回日本栄養・食糧学会大会 (5 月 16 日, 2003 年, 福岡)

289. \*下川宏明：生活習慣病の治療 -二次・三次予防-

#### 第 3 回日本 NO 学会学術集会 (5 月 29 ~ 30 日, 2003 年, 熊本)

290. 森川敬子, 的場哲哉, 窪田 洋, M.A.Hassan Talukder, 藤木貴子, 平川洋次, 赤池孝章, 前田 浩, 竹下 彰, 下川宏明：内皮由来過分極因子 (EDHF) の産生における Cu/Zn-SOD の役割
291. M.A.Hassan Talukder, 藤木貴子, 森川敬子, 窪田 洋, 的場哲哉, 竹下 彰, 下川宏明：神経型 NOS は eNOS ノックアウトマウスの内皮依存性血流増加反応に関与している
292. 藤木貴子, 森川敬子, M.A.Hassan Talukder, 窪田 洋, 竹下 彰, 下川宏明：ACE 阻害薬の慢性投与により増強される内皮由来過分極因子 (EDHF) は過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) である -マウス腸間膜動脈での検討-
293. 伊藤浩司, 廣岡良隆, 岸 拓弥, 木村好邦, 相良洋治, 下川宏明, 竹下 彰：慢性的一酸化窒素合成阻害モデルにおける中枢性循環調節に及ぼす延髄 Rho/Rho-kinase 系の役割

#### 第 45 回日本老年医学会学術集会 (6 月 18 ~ 20 日, 2003 年, 名古屋)

294. ハッサンタルクダル, 下川宏明：ACE 阻害薬の内皮機能改善効果における eNOS 非依存性機序の関与

#### 第 12 回日本心血管インターベンション学会学術集会 (6 月 19 ~ 21 日, 2003 年, 東京)

##### <シンポジウム「再狭窄を減少させるための治療戦略」>

295. 松本泰治, 大井啓司, 下川宏明：Rho-kinase の長期阻害によるブタ冠動脈ステント留置後の再狭窄の抑制 -複数の機序の関与-

**第 94 回日本循環器学会九州地方会学術集会 (6 月 28 日, 2003 年, 福岡)**

296. 西田誉浩, 増田宗孝, 富田幸裕, 徳永滋彦, 田ノ上禎久, 塩瀬 明, 森田茂樹, 伊藤 昭, 多田英生, 的場哲哉, 臼井 真, 毛利正博, 下川宏明: Off-pump CABG 直後に発症した重症冠動脈れん縮に対し Rho-kinase inhibitor が著効した一症例

**第 51 回日本心臓病学会学術集会ランチョンセミナー (9 月 10 日, 2003 年, 東京)**

297. \* 下川宏明: 冠動脈疾患治療の最前線, 薬物治療の立場から

**第 35 回日本動脈硬化学会 (9 月 27 ~ 28 日, 2003 年, 京都)**

298. 廣木潤子, 下川宏明: ヒト冠動脈平滑筋細胞における Rho-kinase 発現調節機構の解明
299. 東 みどり子, 下川宏明: Angiotensin II 誘発性心血管病変における Rho-kinase の関与
300. 松本泰治, 上徳豊和, 阿部弘太郎, 大井啓司, 服部 剛, 盛重邦雄, 江頭泰博, 福本義弘, 竹下 彰, 下川宏明: Rho-kinase の長期阻害によるブタ冠動脈ステント留置後の再狭窄の抑制 - 複数の機序の関与 -

**第 76 回日本生化学会大会 (10 月 18 日, 2003 年, 横浜)**

< シンポジウム: 「ドラッグデリバリーシステムを指向したライフサイエンスとナノテクノロジーの融合 - ナノ治療戦略の可能性 - 」 >

301. \* Shimokawa H. Application of nanotechnology for the prevention of restenosis after balloon injury.

**第 26 回日本高血圧学会 (10 月 30 日 ~ 11 月 1 日, 2003 年, 宮崎)**

302. 藤木貴子, 窪田 洋, 森川敬子, タルクデル エムエハッサン, 畠中 真, 下川宏明: ACE 阻害薬の慢性投与により増強される内皮由来過分極因子 (EDHF) は過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) である - マウス腸間膜動脈での検討 -
303. 伊藤浩司, 廣岡良隆, 木村好邦, 相良洋治, 下川宏明, 竹下 彰: 慢性的一酸化窒素合成阻害モデルでの循環調節に及ぼす延髄 Rho/Rho-kinase 系の役割
304. 木村好邦, 廣岡良隆, 伊藤浩司, 相良洋治, 下川宏明, 竹下彰: Amlodipine は脳卒中易発症性自然発症高血圧ラットにおける増加した脳内酸化ストレスを低下させる
305. 相良洋治, 廣岡良隆, 伊藤浩司, 木村好邦, 下川宏明, 竹下 彰: 脳幹部 angiotensin II 投与による中枢性血圧上昇機序における Rho/Rho-kinase 系の役割
306. Ito K, Hirooka Y, Sakai K, Kishi T, kaibuchi K, Shimokawa H., Takeshita A: Rho/Rho-kinase pathway in brain stem contributes to blood pressure regulation via sympathetic nervous system: Possible involvement in neural mechanisms of hypertension.

**第 44 回日本脈管学会総会 (11 月 6 ~ 8 日, 2003 年, 福岡)**

307. 阿部弘太郎, 上徳豊和, 大井啓司, 樋詰貴登士, 下川宏明: Monocrotaline 誘発性ラット肺高血圧症の成因における Rho-kinase の関与
308. 東みどり子, 下川宏明: Angiotensin II 誘発性心血管病変形成における Rho-kinase の関与
309. 西田誉浩, 大井啓司, 帯刀英樹, 阿部弘太郎, 上徳豊和, 梶原政義, 江藤政尚, 森田茂樹, 下川宏明: 虚血性心筋症に対する体外衝撃波による低侵襲性治療法の開発

**日本内科学会九州地方会 (11 月 16 日, 2003 年, 佐賀)**

310. 坂本一郎, 小池城司, 市来俊弘, 筒井裕之, 下川宏明: 心筋炎の経過中に好酸球増多をきたした回虫内臓幼虫移行症の関与が疑われた一例

**第 7 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 (11 月 21-22 日, 2003 年, 札幌)**

311. 廣岡良隆, 伊藤浩司, 木村好邦, 下川宏明, 竹下彰: 慢性的 NO 合成阻害薬による中枢性血圧上昇機序における Rho/Rho-kinase 系の役割

第 95 回日本循環器学会九州地方会 (12 月 6 日, 2003 年, 別府)

312. 福本義弘, 伊藤 昭, 田中玄紀, 下川宏明: 重症虚血性心臓病に対する非侵襲性体外衝撃波治療の開発
313. 久保満樹, 伊藤 昭, 井口孝介, 荒木周一郎, 小池城司, 下川宏明: ドブタミン負荷心エコー後に発症した急性心筋梗塞の 1 例
314. 今山郁代, 多田英生, 久保田徹, 市来俊弘, 下川宏明, 竹下 彰, 北里勝史: 感染性心内膜炎によって生じたと考えられる「左室-右房交通症」の 1 例

## 2004 年

第 33 回日本心脈管作動物質学会 (2 月 1 日, 2004 年, 東京)

<シンポジウム: 「心脈管作動物質における pleiotropic effect と新薬の可能性」>

315. 市来俊弘, 下川宏明: Rho-kinase 阻害薬の pleiotropic effects.
316. 廣岡良隆, 伊藤浩司, 下川宏明, 竹下 彰: 慢性的一酸化窒素合成阻害による高血圧における脳幹部 Rho/Rho-kinase 系の関与

第 14 回日本老年医学会九州地方会 (3 月 6 日, 2004 年, 福岡)

317. 福本義弘, 伊藤 昭, 下川宏明: 重症虚血性心臓病に対する非侵襲性体外衝撃波治療の開発
318. 藤木貴子, M.A. Hassan Talukder, 下川宏明: 加齢における ACE 阻害薬の効果 -eNOS 欠損マウスを用いた検討-

第 68 回日本循環器学会学術集会 (3 月 27 ~ 29 日, 2004 年, 東京)

<Plenary Session : Inflammation and Atherosclerosis : From Bench to Bedside.>

319. \*Shimokawa H : Rho-kinase as a novel therapeutic target for the treatment of inflammatory and arteriosclerotic vascular diseases : From bench to bedside. *Circ J.* 68 : 12, 2004.
320. Fukumoto Y, Ito A, Tanaka H, Shimokawa H : Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Circ J.* 68 : 102, 2004. (\*FRS session)
321. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Kiyooka T, Hirota M, Kajiya M, Inai Y, Kajiya T, Shigeto F, Tachibana H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F : Beneficial role of hydroxyfasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, on ischemia-reperfusion injury in canine coronary microvessels. *Circ J.* 68 : 104, 2004. (\*FRS session)
322. Morikawa K, Matoba T, Kubota H, Hatanaka M, Fujiki T, Talukder MAH, Shimokawa H : *Circ J.* 68 : 110, 2004. (\*FRS session)
323. Uwatoku T, Abe K, Oi K, Hizume T, Shimokawa H : Extracorporeal cardiac shock wave therapy prevents left ventricular remodeling and myocardial infarction in a swine model. *Circ J.* 68 : 142, 2004.
324. Hizume T, Uwatoku T, Oi K, Abe K, Shimokawa H : Chronic administration of cortisol induces hypercontraction of porcine coronary arteries. -Possible involvement of Rho-kinase- *Circ J.* 68 : 149, 2004.
325. Hattori T, Shimokawa H, Oi K, Abe K, Uwatoku T, Tsutsui H, Takeshita A : Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circ J.* 68 : 167, 2004.
326. Fujiki T, Talukder MAH, Morikawa K, Hatanaka M, Tsutsui M, Shimokawa H : Effects of aging and ACE inhibitors on the coronary vascular responses in wild-type and eNOS-deficient mice. *Circ J.* 68 : 171, 2004.

327. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Kiooka T, Hirota M, Kajiya M, Inai Y, Shigeto F, Tachibana H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F : Myocardial protective role of hydrogen peroxide, an endogenous EDHF, in coronary autoregulation in canine subepicardial microcirculation in vivo. *Circ J.* 68 : 173, 2004.
328. Ito K, Hirooka Y, Kimura Y, Sagara Y, Shimokawa H, Takeshita A : Inhibition of endogenous Rho-kinase in the NTS enhances baroreflex control of heart rate in conscious rats. *Circ J.* 68 : 205, 2004.
329. Kamiunten H, Koike J, Mashiba J, Shimokawa H, Takeshita A : A comprehensive analysis of a novel missense mutation in Rho-kinase that causes coronary vasospasm in the Japanese. *Circ J.* 68 : 211, 2004.
330. Fujiki T, Kubota H, Morikawa K, Hatanaka M, Matoba T, Talukder MAH, Shimokawa H : Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) involved in the beneficial effect of an ACE inhibitor in mice. *Circ J.* 68 : 214, 2004.
331. Morikawa K, Kubota H, Matoba T, Hatanaka M, Fujiki T, Talukder MAH, Shimokawa H : Important role of superoxide dismutase in EDHF-mediated relaxations of human mesenteric arteries. *Circ J.* 68 : 214, 2004.
332. Higashi M, Hiroaki J, Shimokawa H : Heterogenous expression of Rho-kinase isoforms, Rho-kinase  $\alpha$  and Rho-kinase  $\beta$ , in angiotensin II-infused mice. *Circ J.* 68 : 273, 2004.
333. Inokuchi K, Mohri M, Fukumoto Y, Ito A, Shimokawa H : Functional upregulation of bradykinin type-1 receptor in the coronary microcirculation in patients with heart failure. *Circ J.* 68 : 297, 2004.
334. Abe K, Uwatoku T, Oi K, Hizume T, Shimokawa H : Prostacyclin lacks direct inhibitory effect on Rho-kinase in its beneficial effects for the treatment of pulmonary hypertension. *Circ J.* 68 : 335, 2004.
335. Sagara Y, Hirooka Y, Itoh K, Kimura Y, Shimokawa H, Takeshita A : Pressor response induced by central infusion of angiotensin II is mediated by activation of the Rho/Rho-kinase pathway in vivo. *Circ J.* 68 : 384, 2004.
336. Kimura Y, Hirooka Y, Itoh K, Sagara Y, Shimokawa H, Takeshita A : Overexpression of iNOS in RVLM causes hypertension and sympatho-excitation via an increase in oxidative stress. *Circ J.* 68 : 384, 2004.
337. Ito A, Fukumoto Y, Shimokawa H : Changing characteristics of patients with vasospastic angina in the era of new calcium channel blockers. *Circ J.* 68 : 399, 2004.
338. Hiroki J, Shimokawa H, Takeshita A : Inflammatory stimuli upregulate Rho-kinase expression in human coronary vascular smooth muscle cells –Analysis of receptor subtype- *Circ J.* 68 : 420, 2004.
339. Hirooka Y, Masumoto A, Kishi T, Inokuchi K, Itoh K, Kimura Y, Tagawa T, Shimokawa H : Possible involvement of Rho-kinase in increased vascular resistance and impaired vasodilation of the forearm in patients with heart failure. *Circ J.* 68 : 435, 2004.
340. Abe K, Uwatoku T, Oi K, Hizume T, Shimokawa H : Long-term inhibition of Rho-kinase ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice independent of endothelial NO synthase. *Circ J.* 68 : 468, 2004.
341. Inokuchi K, Ito A, Fukumoto Y, Matoba T, Shiose A, Nishida T, Masuda M, Morita S, Shimokawa H : Usefulness of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, to treat intractable severe vasospasm after coronary artery bypass surgery. *Circ J.* 68 : 524, 2004.

日本外科学会（4月7～9日，2004年，大阪）

## ＜シンポジウム＞

342. 塩谷聡子，島田光生，副島雄二，吉住朋博，下川宏明，前原喜彦：Dominant-negative Rho-kinase を用いた肝冷保存後再灌流傷害のメカニズムの解明と遺伝子治療の可能性 -Reactive oxygen species (ROS) 抑制効果-

## ＜シンポジウム＞

343. 伊東啓行，松本拓也，庄司哲也，米満吉和，下川宏明，前原喜彦：遺伝子治療，体外衝撃波治療による血管新生療法の開発と血行再建後療法としての展開
344. 松本拓也，伊東啓行，下川宏明，井口博之，庄司哲也，群谷篤史，米満吉和，前原喜彦：末梢血幹細胞移植の長期予後および血管新生療法の新展開 -血管新生療法の限界と挑戦-
345. 山口将平，橋爪 誠，下川宏明，金城 直，堤 敬文，小西晃造，津川康治，川中博文，富川盛雅，前原喜彦：ラット肝硬変モデルの肝内微小循環障害に關与する Rho/Rho kinase 伝達系の検討

日本麻酔学会（5月27～29日，2004年，名古屋）

346. 森川敬子，下川宏明，高橋成輔：ヒト腸間膜動脈における EDHF 依存性弛緩反応における SOD の役割
347. 東みどり子，下川宏明，森川敬子，高橋成輔：Angiotensin II 投与マウスにおける Rho-kinase のアイソフォーム Rho-kinase  $\alpha$  と Rho-kinase  $\beta$  の発現の相違

第110回日本薬理学会関東部会（6月5日，2004年，静岡）

## ＜シンポジウム「セリン／スレオニンキナーゼ阻害薬の基礎と臨床への展開」＞

348. \* 下川宏明：Rho-kinase 阻害薬の基礎的・臨床的研究

第96回日本循環器学会九州地方会（6月26日，2004年，熊本）

349. 吉田昌義，榎元章浩，伊藤 昭，井上修二郎，福本義弘，廣岡良隆，下川宏明，砂川賢二：LMT 相当病変の AMI に対して PCPS 下の Y ステントにて救命し得た症例
350. 堤 孝樹，山本博昭，榎元章浩，福本義弘，廣岡良隆，比嘉えりか，井上博雅，小島武士，中西洋一，下川宏明，砂川賢二：無症状で発見された右内胸動脈-肺動脈ろうの一例
351. 荒木周一郎，井口孝介，榎元章浩，吉田昌義，福本義弘，伊藤 昭，廣岡良隆，下川宏明，砂川賢二：急性期にタコツボ型の左室収縮不全を認め，回復期のアセチルコリン負荷で冠微小循環不全が疑われた一例

第41回日本臨床分子医学会学術集会（7月16日，2004年，福岡）

## ＜Translational Research Forum I「Metabolic Syndrome の分子基盤と新たな治療展開」＞

352. \* 下川宏明：動脈硬化の治療標的としての Rho-kinase の重要性

第36回日本動脈硬化学会学術総会（7月23～24日，2004年，福岡）

## ＜シンポジウム「血管リモデリングの制御」＞

353. 服部 剛，阿部弘太郎，東みどり子，松本泰治，廣木潤子，向井 靖，江頭泰博，盛重邦雄，下川宏明：血管リモデリングの治療標的としての Rho-kinase の意義
354. 東みどり子，下川宏明：Angiotensin II 誘発性心血管肥大における Rho-kinase の關与
355. 阿部弘太郎，下川宏明：Rho-kinase を標的とした原発性肺高血圧治療の新しい分子治療法の開発
356. 上徳豊和，大井啓司，下川宏明：低出力体外衝撃波を用いた重症虚血性心疾患に対する非侵襲性血管新生療法の開発
357. 松本泰治，上徳豊和，大井啓司，阿部弘太郎，下川宏明：選択的 CCR2 ケモカイン受容体阻害薬である Propagermanium は動脈硬化ブタ冠動脈におけるステント留置後の内膜肥厚形成を抑制する

第 52 回日本心臓病学会学術集会 (9 月 13 ~ 15 日, 2004 年, 京都)

## ＜教育講演＞

358. \* 下川宏明 : 動脈硬化における Rho-kinase の関与

## ＜ランチョンセミナー＞

359. \* 下川宏明 : 狭心症治療の実際と新しい治療法の展望

## ＜一般演題＞

360. 福本義弘, 下川宏明, 竹下 彰, 砂川賢二 : 重症虚血性心臓病に対する非侵襲性体外衝撃波療法の開発
361. 福本義弘, 下川宏明, 竹下 彰, 砂川賢二 : 肺高血圧に対する新たな治療戦略 : Rho キナーゼ阻害薬
362. 廣岡良隆, 榊元章浩, 田川辰也, 下川宏明, 竹下 彰, 砂川賢二 : 心不全患者の血管拡張反応異常における Rho-kinase の役割
363. 大井啓司, 下川宏明, 廣木潤子, 上徳豊和, 阿部弘太郎, 竹下 彰 : ポックリ病患者由来のレムナントリポ蛋白分画はセロトニン誘発性冠攣縮性反応を惹起する
364. 大井啓司, 下川宏明, 上徳豊和, 竹下 彰, 砂川賢二 : 低出力体外衝撃波を用いた重症虚血性心臓病に対する非侵襲性血管新生療法の開発 -基礎的検討-
365. 上徳豊和, 下川宏明, 阿部弘太郎, 大井啓司, 樋詰貴登士, 砂川賢二 : 急性心筋梗塞後の左室リモデリングに対する非侵襲性体外式衝撃波治療の開発

第 49 回日本人類遺伝学会 (10 月 12 ~ 15 日, 2004 年, 東京)

366. 小池城司, 上運天均, 真柴順子, 池田真菜美, 下川宏明, 砂川賢二, 竹下 彰 : 日本人に特徴的な冠動脈攣縮と新規 ROCK2 遺伝子変異の関連についての検討

第 1 回日本血管生物医学会 (11 月 4 ~ 6 日, 2004 年, 淡路島)

## ＜【シンポジウム】 New strategy for suppression of disease.＞

367. Hattori T, Shimokawa H : Rho-kinase as a novel therapeutic target in the treatment of cardiovascular diseases.
368. Fujiki T, Shimokawa H, Morikawa K, Kubota H, Hatanaka M, Matoba T, Talukder MAH, Takeshita A, Sunagawa K. Endothelium-derived hydrogen peroxide accounts for the enhancing effect of an angiotensin converting enzyme inhibitor on EDHF-mediated relaxations in mice.
369. Morikawa K, Kubota T, matoba T, Fujiki T, Hatanaka M, Shimokawa H. Important role of superoxide dismutase in EDHF-mediated relaxations of human mesenteric arteries.
370. Abe K, Uwatoku T, Oi K, Hizume T, Hattori T, Shimokawa H. Long-term treatment with a Rho-kinase inhibitor improves monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension in rats.
371. Uwatoku T, Shimokawa H, Abe K, Oi K, Hizume T, Sunagawa K. Extracorporeal cardiac shock wave therapy suppresses left ventricular remodeling after myocardial infarction in pigs.

第 2 回日本循環器心身医学会 (11 月 27 日, 2004 年, 名古屋)

372. 樋詰貴登士, 下川宏明, 久保千春 : 血清コルチゾールの持続高値はブタ冠動脈の過収縮反応を惹起する - Rho-kinase 経路の関与 -

## 2005 年

第 34 回日本心脈管作動物質学会 (2 月 4 日, 2005 年, 京都)

374. 服部 剛, 下川宏明 : Rho キナーゼの長期阻害はマウス心筋梗塞モデルにおける心室リモデリングを抑制する
375. 伊藤浩司, 廣岡良隆, 下川宏明, 竹下 彰, 砂川賢二 : 動脈圧受容体反射に及ぼす延髄 Rho-kinase の役割



## 第 69 回日本循環器学会学術集会 (3 月 19 ~ 21 日, 2005 年, 横浜)

## 〈Symposium : Hypertension and Organ Damage.〉

376. Higashi M, Shimokawa H, Hirooka Y, Takeshita A : Role of Rho-kinase in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Circ J.* 69 (Suppl 1) : 29, 2005.

## 〈YIA Finalists Lectures.〉

377. Morikawa K, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K : Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) : Identification, mechanisms of synthesis, and influence of risk factors. *Circ J.* 69 (Suppl 1) : 53, 2005.
378. Oi K, Shimokawa H, Uwatoku T, Abe K, Hizume T, Sunagawa K : Extracorporeal shock wave therapy ameliorates severe hindlimb ischemia in rabbits. *Circ J.* 69 (Suppl 1) : 105, 2005. (\*FRS session)
379. Morishita T, Tsutsui M, Shimokawa H, Tasaki H, Suda O, Sasaguri Y, Yanagihara N, Nakashima Y. Nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Circ J.* 69 (Suppl 1) : 53, 2005. (\*FRS session)
380. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Tanaka E, Mori H, Kiyooka T, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Beneficial role of hydroxyfasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, on ischemia-reperfusion injury in canine coronary microvessels in vivo. *Circ J.* 69 (Suppl 1) : 135, 2005. (\*FRS session)
381. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Protective role of hydrogen peroxide, an endogenous EDHF, in coronary ischemia/reperfusion injury in canine coronary microvessels in vivo. *Circ J.* 69 (Suppl 1) : 135, 2005. (\*FRS session)
382. Oi K, Shimokawa H, Fukunaga R, Onohara T, Sunagawa K, Maehara Y. Extracorporeal shock wave therapy improves blood flow in a rabbit model of mild hindlimb ischemia. *Circ J.* 69 (Suppl 1) : 169, 2005.
383. Abe K, Shimokawa H, Uwatoku T, Oi K, Hizume T, Sunagawa K. Long-term inhibition of Rho-kinase ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice -Involvement of NO-dependent and -independent mechanisms- *Circ J.* 69 (Suppl 1) : 175, 2005.
384. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Moroshita T, Tasaki H, Suda O, Yanagihara N, Nakashima Y. Vascular neuronal nitric oxide synthase expression is upregulated in response to platelet-derived growth factor through the MEK/ERK pathway. *Circ J.* 69 (Suppl 1) : 217, 2005.
385. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Morishita T, Tasaki H, Suda O, Yanagihara N, Nakashima Y. Atorvastatin upregulates vascular neuronal nitric oxide synthase expression through the Akt/NF- $\kappa$ B pathway. *Circ J.* 69 (Suppl 1) : 217, 2005.
386. Kishi T, Hirooka Y, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. Atorvastatin reduces oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Circ J.* 69 (Suppl 1) : 224, 2005.
387. Hizume T, Shimokawa H, Morikawa K, Uwatoku T, Oi K, Abe K, Sunagawa K. Sustained elevation of serum levels of cortisol induces hypercontraction of porcine coronary arteries through Rho-kinase activation. *Circ J.* 69 (Suppl 1) : 230, 2005.
388. Sun H, Fukumoto Y, Ito A, Shimokawa H, Sunagawa K. Correlation of TIMI frame counts with microvascular constrictive response to acetylcholine in patients with microvascular angina. *Circ J.* 69 (Suppl 1) : 325, 2005.
389. Fujiki T, Shimokawa H, Morikawa K, Kubota H, Hatanaka M, Hassan TMA, Matoba T, Takeshita A, Sunagawa K. Endothelium-derived hydrogen peroxide accounts for the enhancing effect of an ACE inhibitor on EDHF-mediated responses in mice. *Circ J.* 69 (Suppl 1) : 53, 2005.

390. Hiroki J, Shimokawa H. Inflammatory stimuli upregulate Rho-kinase expression in human coronary vascular smooth muscle cells. *Circ J*. 69 (Suppl 1) : 606, 2005.
391. Sadamatsu K, Shimokawa H, Tashiro H, Seto T, Tanaka E, matsuo I, Maehira N, Inoue S, Maeshiro R, Yamamoto K. Divergent effect of simvastatin and losartan on macrophage-colony stimulating factor and transforming growth factor- $\beta$  in patients with coronary artery disease. *Circ J*. 69 (Suppl 1) : 640, 2005.

第 5 回日本 NO 学会学術集会 (4 月 27 ~ 28 日, 2005 年, 札幌)

< 生体内 NO フォーラム >

392. \* 下川宏明 : NO と EDHF : 新知見

< シンポジウム : 循環器領域における NO 関連研究の最近の進歩 >

393. 筒井正人, 下川宏明, 守下 敢, 中島康秀, 柳原延章 : NO 合成酵素完全欠損マウスの作製と機能評価
394. 森川敬子, 畠中 真, 高木 文, 下川宏明 : EDHF に関する最近の知見

< 一般演題 >

395. 高木 文, 下川宏明, 森川敬子, 藤木貴子, 畠中 真, 村山佳範, 砂川賢二 : Angiotensin II 慢性投与マウスにおいて NADPH oxidase 由来の superoxide は EDHF/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> に関与しない
396. 藤木貴子, 下川宏明, 森川敬子, 畠中 真, 窪田 洋, 竹下 彰, 砂川賢二 : ACE 阻害薬の慢性投与による内皮由来過分極因子 (EDHF) 反応の増強には内皮由来過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) が関与している -マウス腸間膜動脈での検討-

第 105 回日本外科学会定期学術集会 (5 月 11 ~ 13 日, 2005 年, 名古屋)

397. 山口将平, 橋爪 誠, 川中博文, 吉田大輔, 金城 直, 小西晃造, 田上和夫, 下川宏明, 前原喜彦 : 肝虚血再灌流障害に関する Rho-kinase シグナル伝達系の検討
398. 福永亮大, 小野原俊博, 大峰高広, 群谷篤史, 金子和裕, 谷井 貢, 井口博之, 松本拓也, 下川宏明, 前原喜彦 : ウサギ慢性虚血モデルにおける低出力体外衝撃波を用いた非侵襲性血管新生療法に関する研究

第 46 回日本神経学会総会ランチョンセミナー (5 月 25 日, 2005 年, 鹿児島)

399. \* 下川宏明 : Rho キナーゼ阻害薬の将来展望

第 9 回日本適応学会学術集会 (6 月 10 ~ 11 日, 2005 年, 宮崎)

< シンポジウム : 調節因子と生体適応 >

400. \* 下川宏明 : 内皮由来弛緩因子と生体適応

< 一般演題 >

401. 樋詰貴登士, 下川宏明, 森川敬子, 上徳豊和, 阿部弘太郎, 大井啓司, 砂川賢二 : 血中コルチゾールの持続高値はブタ冠動脈の過収縮反応を惹起する -Rho-kinase 経路の関与-

第 37 回日本動脈硬化学会総会 (7 月 14 ~ 15 日, 2005 年, 東京)

402. 樋詰貴登士, 下川宏明, 森川敬子, 上徳豊和, 大井啓司, 阿部弘太郎, 砂川賢二 : 血清コルチゾールの持続高値によるブタ冠動脈過収縮反応の惹起 -Rho-kinase 経路の関与-
403. 大井啓司, 下川宏明, 廣木潤子, 武市早苗, 中嶋克行, 竹下 彰 : ポックリ病患者由来のレムナントリポ蛋白分画の慢性刺激は冠動脈の攣縮性反応を惹起する

第 9 回日本心不全学会学術集会 (10 月 20 ~ 22 日, 2005 年, 下関)

404. Uwatoku T, Shimokawa H, Abe K, Oi K, Hizume T, Sunagawa K. Extracorporeal cardiac shock wave therapy suppresses left ventricular remodeling after myocardial infarction in pigs.

405. Kishi T, Hirooka Y, Masumoto A, Inokuchi K, Ito K, Tagawa T, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. Rho-kinase inhibitor improves increased vascular resistance and impaired vasodilatation of the forearm in patients with heart failure.

**第 44 回電子スピサイエンス学会年会 (10 月 25 日, 2005 年, 仙台)**

406. \* 特別講演, 下川宏明: 血管内皮由来活性酸素種に関する新知見: NO と EDHF

**第 13 回日本血管生物医学会 (10 月 25 ~ 26 日, 2005 年, 仙台)**

407. \*(ランチョンセミナー) 下川宏明: 循環器疾患に対する低侵襲性先端医療の開発
408. 国生泰範, 小丸達也, 武田 智, 高橋克明, 金塚 完, 越田亮司, 下川宏明: 心筋由来の過酸化水素は頻拍による冠微小血管拡張を司っている
409. 高木 文, 森川敬子, テケスエンダー, 村山佳範, 砂川賢二, 下川宏明: Angiotensin II 慢性投与マウスにおいて NAD (P) H oxidase により産生される superoxide は H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> による内皮依存性過分極反応には関与しない
410. テケスエンダー, 森川敬子, 高木 文, 村山佳範, 筒井正人, 柳原延章, 砂川賢二, 下川宏明: Genetic disruption of all nitric oxide synthase isoforms abolishes EDHF-mediated responses in mice.

**第 9 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 (11 月 18 ~ 19 日, 2005 年, 東京)**

411. 高木 文, テケスエンダー, 森川敬子, 村山佳範, 筒井正人, 柳原延章, 下川宏明: Genetic disruption of all nitric oxide synthase isoforms abolishes EDHF-mediated responses in mice.
412. 高木 文, 森川敬子, テケスエンダー, 村山佳範, 砂川賢二, 下川宏明: アンジオテンシン II 投与マウスにおける NAD (P) H oxidase 由来の superoxide は過酸化水素による内皮依存性過分極反応には関与しない

**第 46 回日本脈管学会総会 (12 月 1 ~ 3 日, 2005 年, 大阪)**

413. 樋詰貴登士, 下川宏明: 血清コルチゾール持続高値により惹起されたブタ冠動脈過収縮反応-Rho-kinase 経路の関与-
414. 国生泰範, 小丸達也, 武田 智, 高橋克明, 金塚 完, 越田亮司, 下川宏明: 心筋由来の過酸化水素は頻拍による冠微小血管拡張を司っている

2006 年

**第 33 回日本内科学会九州地方会生涯教育こうえんかい (1 月 28 日, 2006 年, 福岡)**

415. \* 下川宏明: 虚血性心疾患の診療: 最近の進歩

**第 35 回日本心脈管作動物質学会 (2 月 18 日, 2006 年, 宇都宮)**

416. 高木 文, 森川敬子, 村山佳範, Ender Tekes, 筒井正人, 柳原延章, 砂川賢二, 下川宏明: 内皮由来過分極因子 (EDHF) 反応は NO 合成酵素系に完全に依存する -NO 合成酵素系完全欠損マウスに置ける検討-
417. 佐藤公雄, 中野 誠, 伊藤愛剛, 加賀谷豊, 下川宏明: 血管新生における Epo/Epo 受容体系の重要性 -Epo 受容体欠損マウスを用いた下肢虚血モデルにおける検討-
418. 佐藤公雄, 中野 誠, 伊藤愛剛, 加賀谷豊, 下川宏明: エリスロポイエチンによる内皮前駆細胞動員と肺動脈リモデリングの抑制 -低酸素性肺高血圧モデルマウスにおける検討-
419. 国生泰範, 小丸達也, 武田 智, 高橋克明, 金塚 完, 越田亮司, 下川宏明: 拍動心由来の過酸化水素は頻拍による代謝性冠微小血管拡張を司っている
420. 高木 文, 森川敬子, 村山佳範, 砂川賢二, 下川宏明: Angiotensin II 慢性投与マウスにおいて NAD (P) H oxidase により産生される superoxide は H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> による内皮依存性過分極反応には関与しない

第 178 回日本内科学会東北地方会 (2 月 18 日, 2006 年, 仙台)

## ＜生涯教育講演＞

421. \* 下川宏明 : 虚血性心疾患の治療 : 最近の進歩 .
422. 熊谷浩司, 若山裕司, 福田浩二, 菅井義尚, 遠藤秀晃, 下川宏明 : 大動脈弁置換術後, ICD 頻回作動する薬剤抵抗性の左心室瘤起源心室頻拍にアブレーションが奏功した 1 例
423. 菅井義尚, 熊谷浩司, 福田浩二, 若山裕司, 遠藤秀晃, 篠崎 毅, 下川宏明, 井口篤志, 田林光一 : 植え込み型除細動器 (ICD) 再植え込み時に残存リードの干渉により array lead を植え込んだ右胸心の症例
424. 高橋 潤, 柴信行, 越田亮司, 中山雅晴, 下川宏明 : サイファーステント留置後, 亜急性期にステント内血栓を認め, 慢性期に冠動脈瘤を形成した慢性完全閉塞性病変の 1 例

第 70 回日本循環器学会学術集会 (3 月 24 ~ 26 日, 2006 年, 名古屋)

425. Tsutsui M, Shimokawa H, Morishita T, Nagasaki M, Sabanai K, Nakata S, Nakashima Y. Spontaneous development of systemic arteriosclerosis in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Circ J.70* (Suppl 1) : 164, 2006
426. Saji K, Nawata J, Demachi J, Oikawa M, Sugimura K, Fukui S, Tada T, Sakuma M, Shirato K, Shimokawa H. Pathogenetic link between microtubule polymerization and myocyte apoptosis : Implication for heart failure. *Circ J.70* (Suppl 1) : 166, 2006
427. Asaumi Y, Kagaya Y, Takeda M, Ohata J, Tada H, Yamaguchi N, Minegishi N, Shirato K, Shimokawa H. Important protective role of endogenous erythropoietin system against pressure overload-induced left ventricular dysfunction in mice in vivo. *Circ J.70* (Suppl 1) : 181, 2006
428. Morishita T, Tsutsui M, Shimokawa H, Nakata S, Sabanai K, Nakano Y, Nagasaki M, Tasaki H, Yanagihara N, Nakashima Y. Vasculoprotective role of the nitric oxide synthases system against vascular lesion formation in mice in vivo. *Circ J.70* (Suppl 1) : 182, 2006
429. Satoh K, Nakano M, Itoh Y, Miura M, Kagaya Y, Shimokawa H. Impaired angiogenic response to acute hindlimb ischemia in erythropoietin receptor-knockout mice. *Circ J.70* (Suppl 1) : 182, 2006
430. Morishita T, Tsutsui M, Shimokawa H, Sabanai K, Nakano Y, Tasaki H, Yanagihara N, Nakashima Y. Genetic disruption of all nitric oxide synthase isoforms markedly reduces survival in mice. *Circ J.70* (Suppl 1) : 198, 2006
431. Yada T, Shimokawa H, Morikawa K, Takaki A, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Important role of Cu/Zn-SOD in the synthesis of endothelium-derived hyperpolarizing factor during reactive hyperemia in mouse mesenteric microvessels in vivo. *Circ J.70* (Suppl 1) : 199, 2006
432. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Crucial role of hydrogen peroxide as an endogenous EDHF during pacing-induced metabolic dilatation in canine coronary microvessels in vivo. *Circ J.70* (Suppl 1) : 201, 2006
433. Sugimura K, Sakuma M, Shirato K, Shimokawa H. Risk factors and incidence of pulmonary embolism in Japan 2004. *Circ J.70* (Suppl 1) : 203, 2006
434. Oikawa M, Kagaya Y, Itoh K, Otani H, Takahashi J, Shinozaki T, Ichinose A, Kaneta T, Fukuda H, Takahashi S, Shirato K, Shimokawa H. Diagnostic usefulness of delayed contrast magnetic resonance and FDG-PET for cardiac sarcoidosis. *Circ J.70* (Suppl 1) : 219, 2006
435. Wakayama Y, Kumagai K, Oikawa M, Fukuda K, Sugai Y, Otomo J, Shinozaki T, Wakayama Y, Kumagai K, Oikawa M, Fukuda K, Sugai Y, Otomo J, Shinozaki T, Kagaya Y, Iguchi A, Tabayashi K, Kaneta T, Fukuda H, Shirato K, Shimokawa H. Usefulness of quantitative gated myocardial perfusion SPECT to predict left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *Circ J.70* (Suppl 1) : 252, 2006

436. Kumagai K, Wakayama Y, Fukuda K, Sugai Y, Yamaguchi Y, Yokoyama Y, Takahashi A, Aonuma K, Shimokawa H. Characteristics of idiopathic repetitive monomorphic ventricular tachycardia originating from the aorto-mitral continuity. *Circ J.70* (Suppl 1) : 255, 2006
437. Takahashi J, Shinozaki T, Tada T, Shiba N, Watanabe J, Shirato K, Shimokawa H. Therapeutic importance of angiotensin-converting enzyme inhibitor and/or angiotensin receptor blocker in patients with diastolic heart failure. *Circ J.70* (Suppl 1) : 259, 2006
438. Takaki A, Morikawa K, Murayama Y, Tsutsui M, Yanagihara N, Sunagawa K, Shimokawa H. Genetic disruption of all nitric oxide synthase isoforms abolishes EDHF-mediated responses in mice. *Circ J.70* (Suppl 1) : 275, 2006
439. Satoh K, Namiuchi S, Nakano M, Itoh Y, Ohta J, Tada H, Kagaya Y, Shimokawa H. Important protective role of endogenous erythropoietin system in ischemic cardiovascular disease. *Circ J.70* (Suppl 1) : 276, 2006
440. Satoh K, Nakano M, Itoh Y, Shimizu A, Karibe A, Kagaya Y, Shimokawa H. High-dose statin therapy ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension through suppression of the SDF-1/CXCR4 axis. *Circ J.70* (Suppl 1) : 278, 2006
441. Itoh Y, Satoh K, Nakano M, Tada H, Ohta J, Kagaya Y, Shimokawa H. Impaired mobilization and incorporation of progenitor cells into the ischemic/hypoxic tissues in erythropoietin receptor-knockout mice. *Circ J.70* (Suppl 1) : 280, 2006
442. Tada H, Kagaya Y, Takeda M, Ohta J, Asaumi Y, Minegishi N, Shirato K, Shimokawa H. Molecular mechanism for the protective effect of endogenous erythropoietin-erythropoietin receptor system against myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circ J.70* (Suppl 1) : 295, 2006
443. Nakano M, Satoh K, Itoh Y, Shimizu A, Karibe A, Kagaya Y, Watanabe J, Shirato K, Shimokawa H. Chronic hypoxia mobilizes smooth muscle progenitors in mice. *Circ J.70* (Suppl 1) : 296, 2006
444. Kokusho Y, Komaru T, Takeda S, Koshida R, Kanatsuka H, Shirato K, Shimokawa H. Hydrogen peroxide derived from beating heart mediates coronary microvascular dilatation during tachycardia in dogs in vivo. *Circ J.70* (Suppl 1) : 299, 2006
445. Satoh K, Nakano M, Itoh Y, Ohta J, Kagaya Y, Shimokawa H. Important role of endogenous erythropoietin system to recruit endothelial cells in hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Circ J.70* (Suppl 1) : 313, 2006
446. Sugimura K, Shinozaki T, Fukui S, Ogawa H, Watanabe J, Shirato K, Shimokawa H. End-tidal carbon dioxide predicts the responsiveness of patients with chronic heart failure associated with central sleep apnea to oxygen therapy. *Circ J.70* (Suppl 1) : 330, 2006
447. Jiang BH, Tawara S, Abe K, Takaki A, Shimokawa H. Acute vasodilator effect of fasudill, a Rho-kinase inhibitor, in monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Circ J.70* (Suppl 1) : 406, 2006
448. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Morishita T, Sabanai K, Nakano Y, Tasaki H, Yanagihara N, Nakashima Y. Metabolic syndrome in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Circ J.70* (Suppl 1) : 441, 2006
449. Fukui S, Shinozaki T, Sugimura K, Ogawa H, Kagaya Y, Watanabe J, Shirato K, Shimokawa H. Prognostic impact of central sleep apnea in patients with chronic heart failure. *Circ J.70* (Suppl 1) : 454, 2006
450. Nakano M, Satoh K, Nawata J, Itoh Y, Sugimura K, Kagaya Y, Shimokawa H. Evidence for mobilization of vascular progenitor cells in patients with pulmonary hypertension. *Circ J.70* (Suppl 1) : 467, 2006

451. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Cardioprotective role of hydrogen peroxide as an endogenous EDHF during ischemia-reperfusion injury in canine coronary microvessels in vivo. *Circ J.70* (Suppl 1) : 472, 2006
452. Wakayama Y, Kumagai K, Oikawa M, Fukuda K, Sugai Y, Otomo J, Shinozaki T, Kagaya Y, Iguchi A, Tabayashi K, Kaneta T, Fukuda H, Shirato K, Shimokawa H. Cardiac resynchronization therapy homogenizes non-uniform regional left ventricular wall thickening evaluated by quantitative gated myocardial perfusion SPECT. *Circ J.70* (Suppl 1) : 503, 2006
453. Kumagai K, Wakayama Y, Fukuda K, Sugai Y, Yamauchi Y, Yokoyama Y, Takahashi A, Aonuma K, Shimokawa H. New approach of radiofrequency catheter ablation with intracoronary and venous mapping for the treatment of refractory ventricular tachycardia. *Circ J.70* (Suppl 1) : 568, 2006
454. Minatoya Y, Itoh K, Kagaya Y, Asaumi Y, Takeda M, Nakayama M, Takahashi J, Yahagi H, Iguchi A, Shirato K, Shimokawa H. Low-dose of thyroid hormone restores depressed contractility and impaired calcium handling in chronically unloaded heart in rats. *Circ J.70* (Suppl 1) : 571, 2006
455. Tawara S, Higashi M, Sunagawa K, Shimokawa H. Comparison of the inhibitory effects of HMG-CoA reductase inhibitors and Rho-kinase inhibitor on angiotensin II -induced cardiovascular lesion formation in rats. *Circ J.70* (Suppl 1) : 574, 2006.
456. Shimizu A, Karibe A, Otomo J, Takahashi T, Iwabuchi K, Kikuchi J, Shinozaki T, Shimokawa H. Prevalence of lamin A/C gene mutations in the familial dilated cardiomyopathy with progressive AV block in northern Japan. *Circ J.70* (Suppl 1) : 612, 2006
457. Kumagai K, Wakayama Y, Fukuda K, Sugai Y, Yamauchi Y, Yokoyama Y, Takahashi A, Aonuma K, Shimokawa H. Different diagnosis of idiopathic ventricular tachycardia with aorto-mitral continuity origin from that with aortic sinus cusps origin. *Circ J.70* (Suppl 1) : 640, 2006.

日本薬学会第 126 年会ランチョンセミナー (3 月 30 日, 2006 年, 仙台)

458. \* 下川宏明 : 創薬の標的としての Rho/Rho-kinase 経路の重要性.

第 6 回日本 NO 学会学術集会 (5 月 25 ~ 26 日, 2006 年, 東京)

< 第 15 回生体内 NO フォーラム >

459. 筒井正人, 下川宏明, 守下 敢, 中島康秀, 柳原延章 : NO 合成酵素完全欠損マウスにおける循環器病表現型

<YIA finalists>

460. 守下 敢, 筒井正人, 下川宏明, 柳原延章, 中島康秀 : NO 合成酵素完全欠損マウスの開発と機能解析

< 一般演題 >

461. 高木 文, 森川敬子, 村山佳範, テケスエンダー, 筒井正人, 柳原延章, 下川宏明 : 内皮由来過分極因子 (EDHF) 反応は NO 合成酵素系に完全に依存する -NO 合成酵素完全欠損マウスにおける検討-
462. 高木 文, 森川敬子, 村山佳範, 下川宏明 : NAD (P) H oxidase により産生される superoxide は H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> による内皮依存性過分極反応には関与しない -Angiotensin II 慢性投与マウスにおける検討-
463. 中田 靖, 筒井正人, 下川宏明, 守下 敢, 須田 治, 中島康秀, 柳原延章 : 血小板由来増殖因子は MEK/ERK 経路を介して血管壁 nNOS 発現を増加させる

第 142 回日本循環器学会東北地方会 (6 月 10 日, 2006 年, 盛岡)

< 特別講演 >

464. \* 下川宏明 : 心血管病に対する先進医療の開発

465. 円谷隆治, 越田亮司, 中山雅晴, 多田博子, 伊藤健太, 高橋 潤, 安田 聡, 柴 信行, 小丸達也, 加賀谷 豊, 下川宏明: 当科における Cypher Stent の使用成績と再狭窄例の検討
466. 湊谷 豊, 高橋 潤, 中山雅晴, 遠藤秀晃, 菅井義尚, 若山裕司, 柴 信行, 下川宏明: 急性冠症候群に発症した好酸球性心筋炎の一例
467. 杉村宏一郎, 及川美奈子, 出町 順, 福本義弘, 縄田 淳, 佐藤公雄, 佐久間聖仁, 下川宏明: 肺高血圧症を伴った片側肺動脈無形成症の一症例
468. 縄田 淳, 出町 順, 福本義弘, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 鈴木 潤, 佐久間聖仁, 下川宏明: 肺高血圧症に対するボセンタンの使用成績
469. 出町 順, 縄田 淳, 杉村宏一郎, 鈴木 潤, 福本義弘, 佐藤公雄, 佐久間聖仁, 白土邦男, 下川宏明: 近位部肺動脈瘤を伴う多発性肺動脈性肺高血圧症の3例
470. 福田浩二, 熊谷浩司, 若山裕司, 菅井義尚, 藤田 央, 下川宏明: 両心室ペーシングが有効であった拡張相肥大型心筋症の1例
471. 大友 淳, 杉村彰彦, 福地満正, 若山裕司, 熊谷浩司, 下川宏明: 大心静脈前心室中隔枝へ挿入した多電極カテーテルが起源の推定に有用だった症候性心室性期外収縮の1例
472. 熊谷浩司, 若山裕司, 福田浩二, 菅井義尚, 下川宏明: 薬剤抵抗性の左心室起源心室頻拍にアブレーションが奏功した1例
473. 大友 淳, 杉村彰彦, 福地満正, 菅井義尚, 熊谷浩司, 下川宏明: 左後中隔副伝導路の焼灼に multi-directional catheter が有効だった multifiber を有する潜在性 WPW 症候群の1例

#### 第21回日本不整脈学会学術大会 (7月7～9日, 2006年, 東京)

##### <シンポジウム: 睡眠時無呼吸症候群と不整脈>

474. 篠崎 毅, 馬場恵夫, 福田浩二, 若山裕司, 菅井義尚, 熊谷浩二, 下川宏明, 渡辺 淳: 中枢型睡眠時無呼吸症候群と致命的不整脈
475. 熊谷浩司, 若山裕司, 福田浩二, 菅井義尚, 下川宏明, 山内康熙, 横山泰廣, 高橋 淳, 青沼和隆: Aorto-mitral community を起源とする心室性不整脈の検討
476. 大友 淳, 福地満正, 篠崎 毅, 馬場恵夫, 八木哲夫, 熊谷浩司, 福田浩二, 若山裕司, 菅井義尚, 荻部明彦, 三浦昌人, 下川宏明: 症候性心室性不整脈患者に対する誘発性心室細動は心室細動を予知しない
477. 馬場恵夫, 篠崎 毅, 福田浩二, 若山裕司, 菅井義尚, 熊谷浩司, 下川宏明, 渡辺 淳: 左室駆出率は心筋梗塞後心不全患者の突然死を予知する
478. 福田浩二, 熊谷浩司, 若山裕司, 菅井義尚, 遠藤秀晃, 下川宏明: 無症候性ブルガダ型心電図の電気生理的検査における心室細動誘発予測因子の検討
479. 菅井義尚, 熊谷浩司, 福田浩二, 若山裕司, 下川宏明, 井口篤志, 田林こう一: ICD 植込み時もしくは植込み後に皮下アレイリードの追加を要した3症例

#### 第38回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (7月13～14日, 2006年, 東京)

480. 多田智洋, 縄田 淳, 尾上紀子, ジョランチチゴ, 下川宏明: The influence of pulsatile and static pressure on vascular smooth muscle cell migration.

#### 第180回日本内科学会東北地方会 (9月16日, 2006年, 仙台)

481. 多田博子, 越田亮司, 高橋 潤, 中山雅晴, 伊藤健太, 安田 聡, 柴 信行, 小丸達也, 加賀谷 豊, 下川宏明: 左冠動脈再建術後20年で巨大冠動脈瘤を形成した左冠動脈肺動脈起始症の1例

#### 第54回日本心臓病学会学術集会 (9月26～28日, 2006年, 鹿児島)

##### <ランチョンセミナー>

482. \* 下川宏明: セロトニンと虚血性心疾患

〈シンポジウム：「心血管疾患における Gender Specific Medicine」〉

483. 柴 信行, 高橋 潤, 松本美香, 多田智洋, 篠崎 毅, 渡辺 淳, 加賀谷 豊, 下川宏明：日本人女性における慢性心不全の特徴と予後

〈シンポジウム：「日本における循環器 EBM」〉

484. 篠崎 毅, 渡辺 淳, 柴 信行, 多田智洋, 高橋 潤, 加賀谷 豊, 下川宏明：心筋梗塞後慢性心不全患者突然死の一次予防戦略：Chronic Heart Failure Analysis and Registry in Tohoku District (CHART) から学ぶ

〈パネルディスカッション：「血管機能と血管不全」〉

485. 小丸達也, 下川宏明：血管機能不全と心筋虚血—冠微小血管と心筋の相互関連の意義—

〈一般演題〉

486. 若山裕司, 熊谷浩司, 福田浩二, 菅井義尚, 杉村宏一郎, 及川美奈子, 加賀谷 豊, 金田朋洋, 植田 寛, 下川宏明：心室再同期療法は不均一な左室局所壁厚変化を改善する：心電図同期心筋血流 SPECT 法を用いた検討
487. 小岩喜郎, 石井智徳, 宗像靖彦, 加藤 豪, 千葉賢治, 大平美佳, 佐々木毅, 下川宏明：高精度ドプラ計測位相差トラッキング法は動脈壁内炎症病変の定量把握を可能とする
488. 高橋 潤, 柴 信行, 篠崎 毅, 下川宏明：慢性心不全症例におけるアンジオテンシン変換酵素阻害薬・アンジオテンシン受容体拮抗薬の予後改善効果：CHART 研究における検討
489. 松木美香, 柴 信行, 高橋 潤, 加賀谷 豊, 渡辺 淳, 下川宏明：栄養不良は慢性心不全の予後と関連する
490. 苅部明彦, 清水亜希子, 大友 淳, 若山裕司, 菅井義尚, 福田浩二, 熊谷浩司, 下川宏明：高度房室伝導障害を合併する心筋症の分子遺伝学的検討
491. 杉村宏一郎, 及川美奈子, 清水亜希子, 加賀谷 豊, 下川宏明, 一瀬あずさ, 金田朋洋, 福田 寛：心臓サルコイドーシスの PET・MRI による診断・治療効果判定
492. 縄田 淳, 出町 順, 福本義弘, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 佐久間聖仁, 下川宏明：肺高血圧症に対するボセンタンの効果と安全性
493. 出町 順, 縄田 淳, 杉村宏一郎, 鈴木 潤, 福本義弘, 佐藤公雄, 佐久間聖仁, 白土邦男, 下川宏明：著明な近位部肺動脈拡大を認める特発性肺動脈性肺高血圧症の 3 例
494. 熊谷浩司, 若山裕司, 福田浩二, 菅井義尚, 下川宏明：持続性心房細動に対する広範囲肺静脈隔離術による structural reverse remodeling の検討

第 10 回日本心不全学会学術集会 (10 月 13 ~ 15 日, 2006 年, 東京)

〈(Symposium) Metabolic Syndrome and Heart Failure〉

495. Shiba N, Tada T, Matsuki M, Watanabe J, Kagaya Y, Shimokawa H. Prognostic impact of metabolic syndrome in patients with diastolic heart failure.

〈YIA competition〉

496. Asami Y, Kagaya Y, Yamaguchi N, Takeda M, Ito K, Ohta J, Tada H, Minegishi N, Shimokawa H. Protective role of endogenous erythropoietin/erythropoietin-receptor system against pressure overload-induced left ventricular dysfunction in mice in vivo.
497. Fukui S, Shinozaki T, Sugimura K, Ogawa H, Fukumoto Y, Shimokawa H. Chronic effects of home oxygen therapy on brain-natriuretic peptide in chronic heart failure complicated with central sleep apnea.
498. 伊藤大輔, 松木美香, 大崎静香, 柴 信行, 白砂たま子, 鈴木由美, 下川宏明：当科入院中の心疾患における抑うつ状態と睡眠障害の頻度と特徴



499. Wakayama Y, Kumagai K, Fukuda K, Sugai Y, Sugimura K, Kaneta T, Fukuda H, Kagaya Y, Shimokawa H. CRT improves abnormal left ventricular wall thickening and remodeling evaluated by quantitative gated myocardial perfusion SPECT.
500. Takahashi J, Shiba N, Tada T, Matsuki M, Shimokawa H. Undernutrition is a significant prognostic factor in patients with diastolic heart failure.
501. Shiba N, Matsuki M, Takahashi J, Watanabe J, Kagaya Y, Shimokawa H. Immoderate reduction in blood pressure may be associated with reduced survival in non-hypertensive patients with chronic heart failure.
502. 杉村宏一郎, 福本義弘, 出町 順, 縄田 淳, 佐藤公雄, 下川宏明: 肺高血圧症を伴った片側肺動脈無形成の一症例
503. 多田博子, 苅部明彦, 福田浩二, 熊谷浩司, 嵯峨亜希子, 小丸達也, 加賀谷 豊, 藤本直紀, 土肥 薫, 大西勝也, 植田光晴, 安東由喜雄

#### 第 47 回日本脈管学会総会 (10 月 20 ~ 22 日, 2006 年, 神戸)

##### < パネルディスカッション: 肺高血圧の最近の治療 >

504. 福本義弘, 下川宏明: 肺高血圧における Rho キナーゼの分子標的治療としての重要性
505. 国生泰範, 小丸達也, 高橋克明, 山口展寛, 中山雅晴, 越田亮司, 白土邦男, 下川宏明: インスリン抵抗性ラットの頸動脈新生内膜での活性酸素と活性窒素に及ぼす  $\alpha$ -トコフェロールの効果:  $\alpha$ -トコフェロールとの比較
506. 出町 順, 福本義弘, 縄田 淳, 杉村宏一郎, 佐久間聖仁, 下川宏明: 当院におけるエポプロステノール持続静注療法患者の予後と血行動態

#### 2007 年

#### 第 21 回日本心血管インターベンション学会東北地方会 (1 月 27 日, 2007 年, 仙台)

507. 高橋 潤, 安田 聡, 越田亮司, 中山雅晴, 伊藤健太, 浅海泰栄, 国生泰範, 柴 信行, 小丸達也, 加賀谷 豊, 下川宏明: 4.0mm ベアメタルステントと 3.5mm 薬剤溶出性ステントの再狭窄予防効果の比較検討

#### 第 143 回日本循環器学会東北地方会 (2 月 3 日, 2007 年, 仙台)

508. 太田有夕美, 高橋 潤, 多田博子, 越田亮司, 中山雅晴, 伊藤健太, 安田 聡, 柴 信行, 小丸達也, 加賀谷 豊, 下川宏明: 狭心症状を呈した左冠動脈再建術後 20 年以上経過した Bland White Garland 症候群の 2 例
509. 国生泰範, 高橋 潤, 越田亮司, 中山雅晴, 伊藤健太, 浅海泰栄, 安田 聡, 柴 信行, 小丸達也, 加賀谷 豊, 下川宏明: 血栓塞栓による急性心筋梗塞を発症した先天性心疾患術後の 2 例
510. 越田亮司, 杉村宏一郎, 清水亜希子, 下川宏明, 一瀬あずさ: 虚血性心疾患の診断における心臓 MRI の有用性
511. 若山裕司, 熊谷浩司, 福田浩二, 菅井義尚, 広瀬尚徳, 山口展寛, 杉村宏一郎, 越田亮司, 嵯峨亜希子, 加賀谷 豊, 下川宏明, 一瀬あずさ: MRI が心臓再同期療法 (CRT-D) の術前評価に有用であった拡張型心筋症の一例
512. 浅海泰栄, 高橋 潤, 越田亮司, 国生泰範, 中山雅晴, 伊藤健太, 多田博子, 安田 聡, 柴 信行, 下川宏明: 血行動態の悪化した若年性拡張型心筋症例に対して PDE 阻害剤が著効した 1 例
513. 杉村宏一郎, 福本義弘, 出町 順, 縄田 淳, 清水亜希子, 佐治賢哉, 藤田 央, 下川宏明: 成人スティル病による心筋炎の一症例
514. 藤田 央, 福本義弘, 出町 順, 縄田 淳, 清水亜希子, 佐治賢哉, 杉村宏一郎, 下川宏明: AED レンタルは ICD の代用となり得るか?—心停止を来した心アミロイドーシスの 1 症例—

515. 大友 淳, 杉村彰彦, 福地満正, 福田浩二, 熊谷浩司, 下川宏明: 心室性期外収縮へのアブレーションが有効だった月経周期に関連して増悪する非持続性心室頻拍の1例
516. 広瀬尚徳, 熊谷浩司, 福田浩二, 若山裕司, 菅井義尚, 山口展寛, 下川宏明: 大動脈弁置換術後, ICD 頻回作動する薬剤抵抗性の左心室瘤起源心室頻拍にアブレーションが奏功した1例
517. 山口展寛, 熊谷浩司, 福田浩二, 若山裕司, 菅井義尚, 広瀬尚徳, 下川宏明: 薬剤による二次性QT延長により多型性心室頻拍をきたした頻脈性心房細動の一例
518. 福田浩二, 熊谷浩司, 若山裕司, 菅井義尚, 広瀬尚徳, 山口展寛, 下川宏明: ブルガダ型心電図を合併した単形性心室性期外収縮を契機とする特発性心室細動症例
519. 菅井義尚, 熊谷浩司, 福田浩二, 若山裕司, 広瀬尚徳, 山口展寛, 下川宏明, 井口篤志, 田林光一: リード断線による植込み型除細動器 (ICD) の誤作動をきたした拡張型心筋症 (DCM) の症例
520. 藤田 央, 福本義弘, 出町 順, 縄田 淳, 清水亜希子, 佐治賢哉, 杉村宏一郎, 下川宏明: 先天性心疾患に伴う肺高血圧症に対するボセンタンの使用経験.

#### 第181回日本内科学会東北地方会 (2月17日, 2007年, 仙台)

521. 浅海泰栄, 高橋 潤, 越田亮司, 国生泰範, 中山雅晴, 伊藤健太, 多田博子, 安田 聡, 柴 信行, 下川宏明: 血行動態の悪化した若年者拡張型心筋症に対してPDE阻害剤が著効した1症例

#### 第80回日本薬理学会年会 (3月14日, 2007年, 名古屋)

##### <シンポジウム「創薬ターゲットとしてのプロテインキナーゼ」>

522. \*下川宏明: Rho-kinase 阻害薬開発に向けての展開研究

##### <シンポジウム「生体適応調節における脳および自律神経の役割: 新規調節因子と臨床への応用」>

523. 筒井正人, 下川宏明, 上野 晋, 豊平由美子, 柳原延章: 一酸化窒素合成酵素完全欠損マウスにおける生体適応調節の障害

#### 第71回日本循環器学会学術集会 (3月15-17日, 2007年, 神戸)

##### <プレナリーセッション「Cardiorenal Syndrome and Hypertensive Heart Disease」>

524. Kagaya Y, Asaumi Y, Tada T, Shiba N, Tada H, Minegishi N, Shimokawa H. Roles of anemia and erythropoietin in the development of heart failure: important aspects of cardiorenal syndrome. *Circ J*. 71 (Suppl.1): 18, 2007.

##### <プレナリーセッション「Clinical Trials Update in Japan and Future Perspective」>

525. Shiba N, Matsuki M, Kagaya Y, Shimokawa H. A new approach with a combined cohort study and randomized controlled trials. -Lessons from the CHART Study- *Circ J*. 71 (Suppl.1): 23, 2007.

##### <シンポジウム「Clinical Trials of Regeneration Therapy in Japan」>

526. Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy as a new, non-invasive angiogenic strategy for end-stage coronary artery disease. *Circ J*. 71 (Suppl.1): 35, 2007.

##### <トピックス「Topics on Coronary Vasospastic Angina」>

527. Fukumoto Y, Shimokawa H. Important role of Rho-kinase in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circ J*. 71 (Suppl.1): 73, 2007.

#### <Featured Research Sessions>

528. Saji K, Fukumoto Y, Suzuki J, Nawata J, Fukui S, Shimokawa H. Microtubule polymerization plays an important role in the pathogenesis of cardiomyocyte apoptosis. *Circ J*. 71 (Suppl.1): 135, 2007.
529. Asaumi Y, Kagaya Y, Takeda M, Yamaguchi N, Tada H, Ito K, Ohta J, Shiroto T, Minegishi N, Shimokawa H. Deletion of endogenous erythropoietin system in non-hematopoietic cells impairs development of coronary angiogenesis and enhances susceptibility to pressure-overload-induced heart failure. *Circ J*. 71 (Suppl.1): 135, 2007.

530. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Morishita T, Sabanai K, Yatera Y, Tasaki H, Hanagihara N, Nakashima Y, Otsuji Y. Long-term treatment with an angiotensin II type 1 receptor blocker ameliorates metabolic syndrome in mice lacking all nitric oxide synthase. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 117, 2007.
531. Shiba N, Matsuki M, Takahashi J, Fukumoto Y, Kagaya Y, Shimokawa H. Prognostic importance of estimated glomerular filtration rate in patients with chronic heart failure. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 122, 2007.
532. Rashid M, Tawara S, Fukumoto Y, Shimokawa H. Molecular mechanisms of the pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. –Different inhibitory effects on RhoA/Rho-kinase and Rac 1- *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 139, 2007.
533. Morishita T, Tsutsui M, Shimokawa H, Nakata S, Sabanai K, Yatera Y, Shibata K, Tasaki H, Yanagihara N, nakashima Y, Otsuji Y. Spontaneous myocardial infarction in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 140, 2007.

< 一般演題 >

534. Nakayama M, Komaru T, Asaumi Y, Shimokawa H. Successful in vivo imaging of enhanced cardiac transcriptional activity of GATA during progression of angiotensin II-induced hypertrophy in mice. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 164, 2007.
535. Kumagai K, Wakayama Y, Fukuda K, Sugai Y, Hirose M, Ichinose A, Shimokawa H. Predictors of recurrence of persistent atrial fibrillation after left atrial ablation. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 167, 2007.
536. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiyama F. Role of endogenous hydrogen peroxide in tachypacing-induced metabolic coronary vasodilatation in canine coronary microcirculation in vivo. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 187, 2007.
537. Onoue N, Nawata J, Tada T, Qiqige Z, Wang H, Sugimura K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Increased static pressure promotes migration of vascular smooth muscle cells. –Involvement of Rho-kinase pathway- *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 196, 2007.
538. Fukui S, Fukumoto Y, Suzuki J, Saji K, Nawata J, Shinozaki T, Kagaya Y, Shimokawa H. Impact of diabetes mellitus on left ventricular diastolic dysfunction in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 139, 2007.
539. Kumagai K, Fukuda K, Wakayama Y, Sugai Y, Hirose M, Aonuma K, Shimokawa H. The approach from the left side of anteroseptum is useful for repetitive monomorphic ventricular tachycardia originating near His-bundle region. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 212, 2007.
540. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Yatera Y, Morishita T, Sabanai K, Tasaki H, Yanagihara N, Nakashima Y, Itsuji Y. Hyper-low-density-lipoproteinemia in mice lacking all nitric oxide synthases. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 221, 2007.
541. Tawara S, Abe K, Morikawa K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Prostacyclin lacks inhibitory effects on Rho-kinase. –Possible benefits of combined therapy with prostacyclin and a Rho-kinase inhibitor in pulmonary hypertension- *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 232, 2007.
542. Wakayama Y, Kumagai K, Fukuda K, Sugai Y, Hirose M, Oikawa M, Sugimura K, Kagaya Y, Kaneta T, Fukuda H, Shimokawa H. Determinants of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy : Evaluation using quantitative gated myocardial perfusion SPECT- *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 237, 2007.
543. Wakayama Y, Kumagai K, Fukuda K, Sugai Y, Hirose M, Oikawa M, Sugimura K, Kagaya Y, Kaneta T, Fukuda H, Shimokawa H. Reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy influences cardiac events due to heart failure but not ventricular arrhythmias. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 238, 2007.

544. Takaki A, Morikawa K, Murayama Y, Tekes E, Tsutsui M, Yamagihara N, Shimokawa H. Endothelium-dependent hyperpolarizations are totally dependent on endothelial nitric oxide synthase system. –Lessons from mice lacking all nitric oxide synthase isoforms- *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 240, 2007.
545. Yada T, Shimokawa H, Morikawa K, Takaki A, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Role of Cu, Zn-SOD in the synthesis of endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) during reactive hyperemia in mouse mesenteric microcirculation in vivo. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 268, 2007.
546. Miura M, Hirose M, Shimokawa H. Cytosolic Ca<sup>2+</sup> rather than Ca<sup>2+</sup> inside sarcoplasmic reticulum can determine the velocity of Ca<sup>2+</sup> waves in monocrotaline-induced failing heart. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 290, 2007.
547. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Yatera Y, Sabanai K, Morishita T, Tasaki H, Yanagihara N, Nakashima Y, Otsuji Y. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 307, 2007.
548. Miura M, Wakayama Y, Shimokawa H. Non-uniform excitation- contraction coupling augmented by transient stretch can accelerate Ca<sup>2+</sup> waves in intact rat trabeculae. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 329, 2007.
549. Hirose M, Endoh H, Sugai Y, Wakayama Y, Miura M, Shimokawa H. Increased spontaneous Ca<sup>2+</sup> release in Purkinje cells that survive in the infarcted heart. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 329, 2007.
550. Yatera Y, Tsutsui M, Shimokawa H, Nakata S, Sabanai K, Shibata K, Morishita T, Tasaki H, Yanagihara N, Nakashima Y, Otsuji Y. Dyslipidemia, lipid-rich atherosclerotic lesion formation and sudden death in mice lacking all nitric oxide synthases fed a high-cholesterol diet. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 335, 2007.
551. Tada T, Nawata J, Wang H, Onoue N, Qiqige Z, Ito K, Sugimura K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Hemodynamic factors accelerate vascular smooth muscle migration through IP<sub>3</sub>-receptor. –Implication for atherogenesis of hypertension- *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 335, 2007.
552. Tsuburaya R, Yasuda S, Hizume T, Ito Y, Shioto T, Ito K, Shimokawa H. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid suppresses coronary vasoconstriction and ventricular fibrillation in a porcine model of acute myocardial infarction. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 346, 2007.
553. Fukuda K, Kumagai K, Wakayama Y, Sugai Y, Hirose M, Shimokawa H. The diagnostic significance of a notch in S wave of inferior leads for the diagnosis of Brugada syndrome. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 362, 2007.
554. Kumagai K, Wakayama Y, Fukuda K, Sugai Y, Hirose M, Ichinose A, Aonuma K, Shimokawa H. Left atrial ablation for atrial fibrillation induces structural reverse remodeling of the left atrium. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 371, 2007.
555. Yamamoto K, Tsutsui M, Tasaki H, Shimokawa H, nakano Y, nakata S, Morishita T, Sabanai K, Yanagihara N, nakashima Y, Otsuji Y. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in mice lacking all nitric oxide synthases. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 376, 2007.
556. Ichinose A, Kumagai K, Takase K, Morita Y, Kagaya Y, Takahashi S, Shimokawa H. Usefulness of three-dimensional analysis with multi-detector row computed tomography in the treatment of atrial fibrillation. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 404, 2007.
557. Fukui S, Fukumoto Y, Suzuki J, Saji K, Nawata J, Shinozaki T, Kagaya Y, Shimokawa H. Rho-kinase pathway plays an important role in the pathogenesis of diastolic heart failure in Dahl salt-sensitive rats. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 434, 2007.
558. Sugai Y, Wakayama Y, Hirose M, Endoh H, Miura M, Stuyvers B, ter Keurs H, Shimokawa H. Initiation mechanisms of Ca<sup>2+</sup> waves and triggered propagated contractions in non-uniform excitation-contraction coupling : Effect of transient stretch. *Circ J*. 71 (Suppl.1) : 497, 2007.

559. Koiwa Y, Katoh T, Shimokawa H, Kanai H, Hasegawa H. High-resolution measurement of carotid artery wall elasticity for clinical tailor-made risk management of atherosclerosis. *Circ J.* 71 (Suppl.1) : 547, 2007.
560. Shinozaki T, Fukui S, Sugimura K, Ogawa H, Okabe S, Shimokawa H. Sleep apnea predicts lethal arrhythmic events in patients with chronic heart failure. *Circ J.* 71 (Suppl.1) : 566, 2007.
561. Takahashi J, Yasuda S, Koshida R, nakayama M, Tada H, Ito K, Shimokawa H. Equivalent inhibitory effects of 4.0-mm-diameter bare metal stent with 3.5-mm-diameter drug-eluting stent to prevent restenosis after percutaneous coronary intervention. *Circ J.* 71 (Suppl.1) : 662, 2007.
562. Takaki A, Morikawa K, Murayama Y, Shimokawa H. Intracellular mechanisms and sources for superoxide anion production responsible for endothelium-derived hyperpolarizing factor responses in mice. *Circ J.* 71 (Suppl.1) : 669, 2007.
563. Demachi J, Fukumoto Y, Nawata J, Sugimura K, Saji K, Fujita H, sakuma M, Shimokawa H. Characteristics of the responders to epoprostenol infusion therapy in patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 71 (Suppl.1) : 679, 2007.
564. Sugimura K, Fukumoto Y, demachi J, Nawata J, Oikawa M, kagaya Y, Shimokawa H. Identification of non-invasive predictors of high-risk patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 71 (Suppl.1) : 680, 2007.

#### 日本薬学会 (3月29日, 2007年, 富山)

##### <シンポジウム:「循環調節因子に関する最近の進歩」>

565. 筒井正人, 下川宏明, 中田 清, 守下 敢, 佐羽内 研, 中島康秀, 尾辻 豊, 柳原延章: 心血管系における NO 合成酵素システムの意義: NO 合成酵素完全欠損マウスにおける新知見

#### 第46回日本生体医工学会大会 (4月25~27日, 2007年, 仙台)

##### <専門別研究会「衝撃波医療法研究会」>

566. 伊藤健太, 福本義弘, 下川宏明: 虚血性心疾患に対する非侵襲性体外衝撃波治療

##### <一般演題>

567. 伊藤健太, 上徳豊和, 下川宏明: 急性心筋梗塞に対する非侵襲性体外衝撃波治療.
568. 安田 聡, 生田健次郎, 上徳豊和, 片山佳樹, 下川宏明: 血管障害部位を認識する新しい核磁気共鳴法用機能化造影剤の開発
569. 矢田豊隆, 下川宏明, 平松 修, 後藤真己, 小笠原康夫, 梶谷文彦: ペーシングによるイヌ代謝性冠微小血管拡張時の内因性過酸化水素の役割

#### 第7回日本NO学会学術集会 (5月17~18日, 2007年, 大津)

##### <シンポジウム: NOとメタボリック症候群>

570. 筒井正人, 下川宏明, 中田 靖, 守下 敢, 佐羽内 研, 中島康秀, 尾辻 豊, 柳原延章: NO 合成酵素欠損マウスにおけるメタボリックシンドローム

##### <一般演題>

571. 高木 文, 森川敬子, 村山佳範, Ender Tekes, 筒井正人, 柳原延章, 下川宏明: 内皮由来過分極因子 (EDHF) 反応は NO 合成酵素系に完全に依存する -NO 合成酵素完全欠損マウスにおける検討-

#### 第22回日本不整脈学会学術大会 (5月31日~6月2日, 2007年, 広島)

##### <シンポジウム「CRT-PとCRT-D 植込みの現状と今後の課題」>

572. 若山裕司, 熊谷浩司, 福田浩二, 菅井義尚, 広瀬尚徳, 山口展寛, 及川美奈子, 杉村宏一郎, 加賀谷 豊, 下川宏明, 一瀬あずさ, 金田朋洋, 福田 寛: マルチモダリティー時代の心臓画像診断法を用いた心臓再同期療法の評価 -Quantitative Gated SPECT 法を用いた検討-

##### <一般演題>

573. 熊谷浩司, 福田浩二, 若山裕司, 菅井義尚, 広瀬尚義, 山口展寛, 下川宏明: 持続性心房細動に対する広範囲肺静脈隔離術後の再発予測因子の検討
574. 福田浩二, 熊谷浩司, 若山裕司, 菅井義尚, 広瀬尚徳, 山口展寛, 下川宏明: 塩酸ピルジカインイドによるブルガダ症候群右室心内膜側の不整脈器質の検討
575. 熊谷浩司, 福田浩二, 若山裕司, 菅井義尚, 広瀬尚徳, 山口展寛, 下川宏明: 中隔近傍起源心室性不整脈の心電図学的特徴の検討
576. 山口展寛, 熊谷浩司, 福田浩二, 若山裕司, 菅井義尚, 広瀬尚徳, 下川宏明: 薬剤による二次性 QT 延長により多形性心室頻拍をきたした頻脈性心房細動の 1 例
577. 広瀬尚徳, 熊谷浩司, 福田浩二, 若山裕司, 菅井義尚, 山口展寛, 下川宏明: ICD-twiddler' s syndrome の 1 例

#### 第 144 回日本循環器学会東北地方会 (6 月 9 日, 2007 年, 盛岡)

578. 佐治賢哉, 福本義弘, 縄田 淳, 出町 順, 藤田 央, 下川宏明: 増悪した三尖弁閉鎖不全が来した低酸素血症の一例
579. 佐治賢哉, 福本義弘, 縄田 淳, 藤田 央, 出町 順, 下川宏明: 妊娠を契機に大動脈弁閉鎖不全による心不全を発症した右胸心の一例
580. 国生泰範, 高橋 潤, 菅井義尚, 伊藤健太, 中山雅晴, 越田亮司, 浅海泰栄, 安田 聡, 下川宏明: Bystander CPR により救命され, 治療抵抗性を呈した冠攣縮性狭心症の一例
581. 越田亮司, 杉村宏一郎, 清水亜希子, 下川宏明, 一瀬あずさ: 多枝病変における心筋虚血の診断 -心臓 MRI と心筋シンチグラムの比較検討-
582. 柴 信行, 雪下桐子, 松木美香, 大崎静香, 城戸口裕子, 下川宏明: 当科症例におけるメタボリック症候群の頻度と特徴
583. 高橋 潤, 柴 信行, 多田智洋, 下川宏明: 拡張不全症例において栄養状態が予後に及ぼす影響
584. 山口展寛, 熊谷浩司, 福田浩二, 若山裕司, 菅井義尚, 広瀬尚徳, 下川宏明: 広範囲肺静脈電氣的隔離術後誘発された左房起源心房粗動の一例
585. 広瀬尚徳, 熊谷浩司, 福田浩二, 若山裕司, 菅井義尚, 山口展寛, 下川宏明: Ebstein 奇形と WPW 症候群を合併した一例
586. 熊谷浩司, 福田浩二, 若山裕司, 菅井義尚, 広瀬尚徳, 山口展寛, 下川宏明: 持続性心房細動に対する広範囲肺静脈隔離術後の再発予測因子の検討
587. 福田浩二, 熊谷浩司, 若山裕司, 菅井義尚, 広瀬尚徳, 山口展寛, 下川宏明: ブルガダ症候群における下方誘導 S 波の診断的意義
588. 若山裕司, 熊谷浩司, 福田浩二, 菅井義尚, 広瀬尚徳, 山口展寛, 加賀谷 豊, 下川宏明: 心臓再同期療法 (CRT) 後の心室性不整脈発生の検討
589. 菅井義尚, 熊谷浩司, 福田浩二, 若山裕司, 広瀬尚徳, 山口展寛, 下川宏明: 植込み型除細動器 (ICD) が作動し電氣的リセットを発生した肥大型心筋症の一症例

#### 第 182 回日本内科学会東北地方会 (6 月 16 日, 2007 年, 仙台)

590. 佐治賢哉, 福本義弘, 縄田 淳, 藤田 央, 下川宏明, 出町 順: 増悪した三尖弁閉鎖不全が来した低酸素血症の 1 例

#### 第 13 回日本心臓リハビリテーション学会 (7 月 13 ~ 14 日, 2007 年, 東京)

##### < 特別講演 >

591. \* 下川宏明: 心臓リハビリテーションの有用性を考える - 血管生物学の立場から -

第 39 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (7 月 13 ~ 14 日, 2007 年, 大阪)

## ＜シンポジウム「我が国における血管新生・再生医療：現状と展望」＞

592. 中野 誠, 佐藤公雄, 福本義弘, 伊藤愛剛, 加賀谷 豊, 下川宏明：虚血後血管新生におけるエリスロポイエチン・エリスロポイエチン受容体システムの役割
593. 多田智洋, 縄田 淳, 王 勸, ジョランチチゴ, 尾上紀子, 伊藤健太, 杉村宏一郎, 福本義弘, 下川宏明：Pulsatile pressure は IP3 レセプターを介して平滑筋細胞の遊走能を亢進させる

第 11 回日本心不全学会学術集会 (9 月 9 ~ 10 日, 2007 年, 千葉)

## ＜シンポジウム 9&gt; メタボリックシンドロームと心不全：新しい心不全治療の可能性

594. \*Shimokawa H : Role of metabolic syndrome in the pathogenesis of chronic heart failure. *J Cardiac Failure*. 13 (suppl 1) : S14, 2007.

## ＜シンポジウム 14&gt;

595. Kagaya Y, Asaumi Y, Tada T, Shiba N, Shirato K, Minegishi N, Shimokawa H : Erythropoietin-mediated signaling in the heart as a potential therapeutic target in chronic heart failure. *J Cardiac Failure*. 13 (suppl 1) : S22, 2007.

## ＜一般演題＞

596. Fukui S, Fukumoto Y, Suzuki J, Saji K, Nawata J, Tawara S, Shinozaki T, Kagaya Y, Shimokawa H : The important role of Rho-kinase in the pathogenesis of diastolic heart failure in rats. *J Cardiac Failure*. 13 (suppl 1) : S28, 2007.
597. Shiba N, Matsuki M, Kidoguchi Y, Shimokawa H. Hyponatremia is associated with the mortality of patients with chronic heart failure. *J Cardiac Failure*. 13 (suppl 1) : S34, 2007.
598. Takahashi J, Shiba N, Tada T, Shimokawa H. Prognostic impact of angiotensin-converting enzyme inhibitor and/or angiotensin receptor blocker in patients with diastolic heart failure. *J Cardiac Failure*. 13 (suppl 1) : S47, 2007.
599. Wakayama Y, Kumagai K, Fukuda K, Sugai Y, Hirose M, Yamaguchi N, Kagaya Y, Shimokawa H. *J Cardiac Failure*. 13 (suppl 1) : S61, 2007.

第 55 回日本心臓病学会学術集会 (9 月 10 ~ 12 日, 2007 年, 千葉)

## ＜シンポジウム：重症心不全の治療戦略＞

600. 柴 信行, 松木美香, 多田智洋, 高橋 潤, 下川宏明：余命一年以内の重症心不全症例の特徴：東北慢性心不全登録 (CHART) における検討

## ＜シンポジウム：Coronary spasm 最新の知見＞

601. 安田 聡, 下川宏明, 小川久雄：我が国の冠攣縮性狭心症診療の現状：「冠攣縮研究会」の期待される役割

## ＜コントロールシー：すべての病変に対して DES を留置するか＞

602. 高橋 潤, 安田 聡, 下川宏明：Large lumen vessel に対して薬剤溶出性ステントは必要か？：ベアメタルステントとの再狭窄予防効果に関する比較検討

## ＜コメディカルセッション：循環器診療における医師・看護師の連携について＞

603. 佐藤智子, 建宮実和, 宮武ミドリ, 野田真貴子, 鈴木敬司, 高橋 努, 安田 聡, 宮田 剛, 庄子由美, 下川宏明：医師・看護師・NST 連携による急性循環器疾患症例栄養管理の意義

## ＜一般演題＞

604. 福井重文, 福本義弘, 鈴木 潤, 佐治賢哉, 縄田 淳, 篠崎 毅, 加賀谷 豊, 下川宏明：左室拡張機能障害に与える糖尿病の影響：ダール食塩感受性高血圧ラットにおける検討
605. 多田智洋, 柴 信行, 松木美香, 高橋 潤, 下川宏明：Time-dependent alteration in the mortality of heart failure patients with preserved ejection fraction.

606. 雪下桐子, 松木美香, 柴 信行, 大崎静香, 城戸口裕子, 鈴木由美, 下川宏明: 当科症例におけるメタボリック症候群の頻度と特徴

## 2008年

## 第 37 回日本心脈管作動物質学会 (2月2日, 2008年, 仙台)

## 〈シンポジウム〉「血管内皮由来心脈管作動物質の最新の知見」

607. 筒井正人, 下川宏明, 中田 靖, 矢寺靖子, 柴田清子, 守下 敢, 尾辻 豊, 柳原延章: 心血管病と NO : NO 合成酵素完全欠損マウスから得られた新知見
608. 円谷隆治, 安田 聡, 伊藤愛剛, 白戸 崇, 高 軍毅, 伊藤健太, 下川宏明: 長期エイコサペンタエン酸投与の虚血再灌流障害に対する効果 -ブタ急性虚血再灌流を用いた検討-
609. 福井重文, 福本義弘, 鈴木 潤, 佐治賢哉, 田原俊介, 杉村宏一郎, 縄田 淳, 加賀谷 豊, 下川宏明: Rho-kinase の長期阻害は高血圧ラットにおける拡張不全を改善させる
610. 高木 文, 森川敬子, 山岸文人, 村山佳範, テクスエンダー, 筒井正人, 柳原延章, 下川宏明: 内皮由来過分極因子 (EDHF) 反応は NO 合成酵素系に完全に依存する -NO 合成酵素系完全欠損マウスにおける検討-
611. 柴田清子, 筒井正人, 下川宏明, 尾辻 豊, 中田 靖, 佐羽内 研, 矢寺靖子, 広瀬暁子, 古野由美, 太崎博美, 柳原延章: NO 合成酵素完全欠損マウスに見られた左室肥大と心拡張機能障害
612. 中野 誠, 福本義弘, 佐藤公雄, 伊藤愛剛, 下川宏明: 血管局所の OX40 リガンドは動脈硬化病変形成に重要な働きを担っている
613. 多田智洋, 縄田 淳, 王 勸, 尾上紀子, ジョランチチゴ, 伊藤健太, 杉村宏一郎, 福本義弘, 下川宏明: 脈圧による平滑筋細胞における遊走能の変化の検討.
614. 中野 誠, 福本義弘, 佐藤公雄, 伊藤愛剛, 下川宏明: プラバスタチンは Stromal Cell-Derived Factor-1 の抑制を介してマウスにおける低酸素性肺高血圧を改善する
615. 筒井正人, 中田 靖, 下川宏明, 佐羽内 研, 柳原延章: アトルバスタチンは血管の神経型 NO 合成酵素の発現を Akt/NF- $\kappa$ B 経路を介して亢進させる
616. Mamunur Rashid, 田原俊介, 福本義弘, 下川宏明: Molecular Mechanisms of the Pleiotropic Effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors -Different Inhibitory Effects on Rho GTPases-
617. 福井重文, 福本義弘, 鈴木 潤, 佐治賢哉, 杉村宏一郎, 縄田 淳, 加賀谷 豊, 下川宏明: 糖尿病が左室拡張機能障害を悪化させるメカニズムについて: ダール食塩感受性高血圧ラットにおける検討

## 第 145 回日本循環器学会東北地方会 (2月23日, 2008年, 仙台)

618. 鈴木秀明, 越田亮司, 伊藤健太, 中山雅晴, 多田智洋, 国生泰範, 高橋 潤, 安田 聡, 加賀谷 豊, 下川宏明: サイファー留置後に incomplete stent apposition を合併し late stent thrombosis を来した 2 症例の経験
619. 伊藤健太, 安田 聡, 高橋 潤, 越田亮司, 中山雅晴, 国生泰範, 多田智洋, 加賀谷 豊, 下川宏明: ヨードアレルギー症例に対するガドリニウム造影剤を用いた冠動脈造影
620. 高橋 潤, 安田 聡, 越田亮司, 中山雅晴, 伊藤健太, 国生泰範, 多田智洋, 加賀谷 豊, 下川宏明: 非心臓手術前に低肺機能のため PCI・OPCAB によるハイブリッド完全冠血行再建を施行した 1 例
621. 三浦 裕, 福本義弘, 福井重文, 杉村宏一郎, 縄田 淳, 下川宏明: 感冒様症状に続発した甲状腺機能亢進症を契機に増悪した肺高血圧症の一例
622. 山口展寛, 熊谷浩司, 福田浩二, 若山裕司, 菅井義尚, 広瀬尚徳, 下川宏明: 通常型心房粗動における右心房伝導速度の検討



623. 福田浩二, 熊谷浩司, 若山裕司, 広瀬尚徳, 山口展寛, 菅井義尚, 下川宏明, 浪打成人: VF 停止後の側壁誘導にて ST 上昇を認めた冠攣縮合併 Brugada 症候群の 1 例
624. 広瀬尚徳, 熊谷浩司, 福田浩二, 若山裕司, 山口展寛, 下川宏明: Ensite system を使用してアブレーションを施行した右室流出路起源心室性期外収縮の一例
625. 多田智洋, 柴 信行, 松木美香, 高橋 潤, 下川宏明: 日本人におけるメタボリックシンドローム診断の至適ウエスト周囲径とは? -CHART-2 研究からの中間報告-
626. 福井重文, 福本義弘, 杉村宏一郎, 縄田 淳, 佐治賢哉, 三浦 裕, 加賀谷 豊, 下川宏明: 血性心嚢液を認めた effusive constrictive pericarditis の一例
627. 若山裕司, 熊谷浩司, 福田浩二, 広瀬尚徳, 山口展寛, 下川宏明: 左室緻密化障害様の所見を呈した拡張相肥大型心筋症の一例

**第 72 回日本循環器学会学術集会 (3 月 28-30 日, 2008 年, 福岡)**

**〈Symposium : Coronary spasm revisited〉**

628. Yasuda S, Ogawa H, Shimokawa H. Coronary spasm association : Nationwide multicenter study. *Circ J.* 72 (Suppl. I) : I-27, 2008.

**〈Symposium : Update in cardiomyopathy –Novel approaches; novel targets-〉**

629. Karibe A, Saga A, Otomo J, Shinozaki T, Shimokawa H. Molecular genetics of cardiomyopathy with conduction disturbance and arrhythmia. A revision of the “electric disturbance type of cardiomyopathy” . *Circ J.* 72 (Suppl. I) : I-44, 2008.

**〈Stroke and cardiorenal complications in hypertension〉**

630. Kagaya Y, Tada T, Asami Y, Nakano M, Satoh K, Shiba N, Fukumoto Y, Minegishi N, Shimokawa H. Potential roles of anemia and endogenous erythropoietin-mediated signaling in cardiorenal syndrome with hypertension. *Circ J.* 72 (Suppl. I) : I-46, 2008.

**〈Symposium : How can we make the best use of Japanese evidence for future guidelines〉**

631. Shiba N, Matsuki M, Takahashi J, Hirose M, Fukumoto Y, Kagaya Y, Shimokawa H. Large cohort studies for the establishment of guidelines of chronic heart failure in Japan. *Circ J.* 72 (Suppl. I) : I-62, 2008.

**〈一般演題〉**

632. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Morishita T, Suda O, Sabanai K, TYatera Y, Shibata K, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara N, Otsuji Y. Gender difference of arteriosclerotic cardiovascular diseases in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Circ J.* 72 (Suppl. I) : I-151, 2008.
633. Tada T, Shiba N, Matsuki M, Takahashi J, Shimokawa H. What is the optimal circumference cut-point to diagnose metabolic syndrome in Japanese population? -Interim analysis from the CHART-2 Study- *Circ J.* 72 (Suppl. I) : I-166, 2008.
634. Nalata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Suda O, Sabanai K, Yatera Y, Shibata K, Morishita T, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara N, Otsuji Y. Statin treatment ameliorates metabolic syndrome in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Circ J.* 72 (Suppl. I) : I-203, 2008.
635. Tada T, Shiba N, Matsuki M, Takahashi J, Hirose M, Shimokawa H. What is the optimal therapeutic target of hemoglobin level in patients with chronic heart failure? -Lessons from the CHART Study- *Circ J.* 72 (Suppl. I) : I-211, 2008.
636. Fukui S, Fukumoto Y, Suzuki J, Saji K, Nawata J, Kagaya Y, Shimokawa H. Diabetes mellitus accelerates left ventricular diastolic dysfunction through activation of rennin-angiotensin system in hypertensive rats. *Circ J.* 72 (Suppl. I) : I-214, 2008.

637. Miura M, Wakayama Y, Shimokawa H. Spatial non-uniformity of excitation-contraction coupling enhances delayed afterdepolarizations in rat cardiac trabeculae -Possible arrhythmogenic effects of non-uniform myocardial contraction- *Circ J*. 72 (Suppl. I) : I-217, 2008.
638. Nakano M, Fukumoto Y, Satoh K, Ito Y, Shimokawa H. Genetic deletion of OX40 ligand suppresses the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circ J*. 72 (Suppl. I) : I-228, 2008.
639. Tada T, Shiba N, Matsuki M, Takahashi J, Shimokawa H. Long-term mortality of Japanese patients with diastolic heart failure. *Circ J*. 72 (Suppl. I) : I-234, 2008.
640. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Morishita T, Sabanai K, Suda O, Yatera Y, Shibata K, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara N, Otsuji Y. Important role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of myocardial infarction in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Circ J*. 72 (Suppl. I) : I-248, 2008.
641. Tada T, Nawata J, Wang H, Onoue N, Doe Z, Ito K, Sugimura K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Enhanced pulsatile pressure accelerates vascular smooth muscle migration -Implication for atherogenesis of hypertension- *Circ J*. 72 (Suppl. I) : I-254, 2008.
642. Takahashi J, Koshida R, Kokusho Y, Tada T, Nakayama M, Ito K, Shimokawa H. Importance of dual induction test for coronary vasospasm and ventricular fibrillation in patients survived from out-of-hospital cardiac arrest. *Circ J*. 72 (Suppl. I) : I-279, 2008.
643. Hirose M, Endoh H, Sugai Y, Wakayama Y, Miura M, Shimokawa H. JTV-519 reverses abnormal Ca<sup>2+</sup> release and Ca<sup>2+</sup> waves in Purkinje cells from the infarcted canine heart. *Circ J*. 72 (Suppl. I) : I-304, 2008.
644. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Yatera Y, Shibata K, Morishita T, Sabanai K, Suda O, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara N, Otsuji Y. Abnormal low-density lipoprotein metabolisms in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Circ J*. 72 (Suppl. I) : I-310, 2008.
645. Wakayama Y, Kumagai K, Fukuda K, Sugai Y, Hirose M, Yamaguchi N, Shimokawa H. Cardiac resynchronization therapy reduces premature ventricular contractions but not ventricular tachyarrhythmias in patients with chronic heart failure. *Circ J*. 72 (Suppl. I) : I-337, 2008.
646. Takahashi J, Yasuda S, Koshida R, Ito K, Nakayama M, Tada T, Kokusho Y, Shimokawa H. Significance of basal coronary artery tone in patients with vasospastic angina : Analysis by using quantitative coronary angiography. *Circ J*. 72 (Suppl. I) : I-361, 2008.
647. Fukui S, Fukumoto Y, Suzuki J, Saji K, Nawata J, Tawara S, Kagaya Y, Shimokawa H. Inhibition of Rho-kinase ameliorates diastolic heart failure in hypertensive rats. *Circ J*. 72 (Suppl. I) : I-444, 2008.
648. Rashid M, Tawara S, Fukumoto Y, Shimokawa H. Molecular mechanisms of the pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Circ J*. 72 (Suppl. I) : I-457, 2008.
649. Yamaguchi N, Kumagai K, Fukuda K, Wakayama Y, Sugai Y, Hirose M, Shimokawa H. Properties of the substrates in the right atrial septum in patients with typical atrial flutter. *Circ J*. 72 (Suppl. I) : I-481, 2008.
650. Takahashi J, Shiba N, Tada T, Matsuki M, Shimokawa H. Undernutrition is an important prognostic factor of cardiac death in patients with diastolic heart failure. *Circ J*. 72 (Suppl. I) : I-496, 2008.
651. Fukumoto Y, Fujita H, Saji K, Sugimura K, Demachi J, Nawata J, Shimokawa H. Acute vasodilator effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 72 (Suppl. I) : I-501, 2008.

652. Sugimura K, Fukumoto Y, Nawata J, Saji K, Fukui S, Miura Y, Shimokawa H. Prognostic impact of main pulmonary artery remodeling in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 72 (Suppl. I) : I-502, 2008.
653. Tsuburaya R, Yasuda S, Ito Y, Shioto T, Ito K, Shimokawa H. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid suppresses ventricular fibrillation in acute myocardial infarction in pigs =Evaluation with monophasic action potential- *Circ J.* 72 (Suppl. I) : I-518, 2008.
654. Takaki A, Morikawa K, Murayama Y, Tekes E, Ohashi J, Tsutsui M, Yanagihara N, Shimokawa H. Endothelium-dependent hyperpolarizations are totally dependent on endothelial nitric oxide synthases system –Lessons from mice lacking all nitric oxide synthase isoforms- *Circ J.* 72 (Suppl. I) : I-535, 2008.
655. Nakano M, satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Nawata J, Demachi J, Karibe A, Kagaya Y, Watanabe J, Shirato K, Shimokawa H. Pravastatin ameliorates hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension through down-regulation of stromal cell-derived factor-1 in mice. *Circ J.* 72 (Suppl. I) : I-554, 2008.
656. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Crucial role of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> as an endogenous EDHF and erythropoietin during acute coronary occlusion in canine collateral microvessels in vivo. *Circ J.* 72 (Suppl. I) : I-574, 2008.
657. Sugai Y, Ichinose A, Kumagai K, Fukuda K, Wakayama Y, Hirose M, Yamaguchi N, Shimokawa H. Assessment of delayed enhancement scoring on MRI in patients with cardiac sarcoidosis with implantable cardioverter defibrillator.
658. Doe Z, Nawata J, Tawara S, Tada T, Sugimura K, Saji K, Fujita H, Fukumoto Y, Shimokawa H. Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 72 (Suppl. I) : I-699, 2008.

#### 第 105 回日本内科学会講演会 (4 月 11 日, 2008 年, 東京)

659. 多田智洋, 柴 信行, 松木美香, 高橋 潤, 下川宏明: 日本人におけるメタボリックシンドローム診断の至適ウエスト周囲径とは? –CHART-2 研究からの中間報告– 日本内科学会雑誌 97(臨時増刊号): 137, 2008.

#### 第 36 回日本血管外科学会学術総会ランチョンセミナー (4 月 17 日, 2008 年, 東京)

660. \* 下川宏明: 低出力体外衝撃波を用いた非侵襲性血管新生療法の開発

#### 第 8 回日本 NO 学会学術集会 (5 月 9 ~ 10 日, 2008 年, 仙台)

##### < シンポジウム: 活性酸素種の循環器系における生理的役割 >

661. 筒井正人, 下川宏明, 柳原延章, 尾辻 豊: 循環器疾患における NOS システム由来 NO の役割: NOS システム完全欠損マウスにおける検討
662. 高木 文, 森川敬子, 村山佳範, Ender Tekes, 山岸文人, 大橋潤子, 筒井正人, 柳原延章, 下川宏明: 内皮由来過分極因子 (EDHF) 反応は NO 合成酵素系に完全に依存する
663. 矢田豊隆, 下川宏明: 内皮由来過分極因子としての過酸化水素の生体内微小循環における役割

##### < YIA >

664. 高木 文, 森川敬子, 村山佳範, テクスエンダー, 山岸文人, 大橋潤子, 筒井正人, 柳原延章, 下川宏明: 内皮依存性過分極反応における一酸化窒素合成酵素系の重要な役割

##### < 一般演題 >

665. 矢寺靖子, 筒井正人, 下川宏明, 中田 靖, 柴田清子, 守下 敢, 佐羽内 研, 中島康秀, 柳原延章, 尾辻 豊: 高脂肪食負荷により惹起されたトリプル n/i/eNOS 欠損マウスの重症高脂血症と粥状硬化病変形成

666. 佐波内 研, 筒井正人, 酒井昭典, 平澤英幸, 田中伸哉, 中村英一郎, 以東昌子, 下川宏明, 柳原延章, 中村利幸: NO 合成酵素完全欠損マウスにおける骨代謝回転の亢進と骨密度の増加: レニン・アンジオテンシン系の関与
667. 福本義弘, 藤田 央, 佐治賢哉, 杉村宏一郎, 出町 順, 縄田 淳, 下川宏明: 肺高血圧患者に対する Rho キナーゼ阻害薬吸入療法の急性効果
668. 福井重文, 福本義弘, 鈴木 潤, 佐治賢哉, 田原俊介, 杉村宏一郎, 縄田 淳, 加賀谷 豊, 下川宏明: Rho-kinase の長期阻害は高血圧ラットにおける拡張不全を改善させる
669. 福井重文, 福本義弘, 鈴木 潤, 佐治賢哉, 杉村宏一郎, 縄田 淳, 加賀谷 豊, 下川宏明: 糖尿病は高血圧ラットにおいてレニン-アンジオテンシン系の活性化を介して左室拡張能障害を悪化させる
670. 中田 靖, 筒井正人, 下川宏明, 佐波内 研, 柳原延章: アトルバスタチンは血管の神経型 NO 合成酵素の発現を Akt/NF-kB を介して亢進させる
671. 森貞直哉, 筒井正人, 野村正良, 佐波内 研, 谷本昭英, 松本哲朗, 笹栗靖之, 下川宏明, 柳原延章, 白幡 聡: 尿管結紮後の腎病変形成における NO 合成酵素システムの腎保護作用: NO 合成酵素完全欠損マウスにおける検討

#### 第 5 回東北大学バイオサイエンスシンポジウム (5 月 19 日, 2008 年, 東京)

672. 中野 誠, 福本義弘, 佐藤公雄, 伊藤愛剛, 加賀谷 豊, 石井直人, 菅村和夫, 下川宏明: Important role of erythropoietin receptor to promote VEGF expression and angiogenesis in hindlimb ischemia in mce.

#### 第 61 回日本酸化ストレス学会学術集会 (6 月 19 ~ 20 日, 2008 年, 京都)

673. 福井重文, 福本義弘, 鈴木 潤, 佐治賢哉, 杉村宏一郎, 縄田 淳, 三浦 裕, 加賀谷 豊, 下川宏明: 糖尿病は高血圧ラットにおいてレニン-アンジオテンシン系の活性化を介して左室拡張機能障害を増悪させる

#### 第 40 回日本動脈硬化学会ランチョンセミナー (7 月 10 日, 2008 年, つくば)

674. \* 下川宏明: ARB の抗動脈硬化作用

#### 第 56 回日本心臓病学会学術集会 (9 月 8 ~ 10 日, 2008 年, 東京)

##### <シンポジウム: 心血管再生医療の現状と展望>

675. 伊藤健太, 福本義弘, 安田 聡, 下川宏明: 低出力体外衝撃波を用いた非侵襲性血管新生療法の開発

##### <パネルディスカッション: 肺高血圧の診断と治療の進歩>

676. 福本義弘, 下川宏明: 肺高血圧における新たな分子治療標的: Rho キナーゼの重要性

##### <パネルディスカッション: 重症心不全の非薬物療法>

677. 若山裕司, 福田浩二, 広瀬尚徳, 山口展寛, 熊谷浩司, 菅井義尚, 杉村宏一郎, 越田亮司, 一瀬あずさ, 金田朋洋, 高瀬 圭, 福田 寛, 加賀谷 豊, 下川宏明: 重症心不全に対する心臓再同期療法: Quantitative Gated SPECT 法を用いた左室逆リモデリングの検討

##### <ファイヤサイドセミナー: 冠攣縮性狭心症ガイドラインを読み解く>

678. \* 下川宏明: 血管機能と冠攣縮

##### <一般演題>

679. 柴 信行, 松木美香, 広瀬尚徳, 高橋 潤, 下川宏明: 貧血と慢性腎臓病の合併は慢性心不全患者の死亡リスクを 2 倍にする
680. 山口展寛, 福田浩二, 若山裕司, 広瀬尚徳, 下川宏明: ICD 植え込み時の高除細動閾値に対し, 中心静脈へのリード留置が有効であった陳旧性心筋梗塞の一例

681. 道額 珠蘭其其格, 福本義弘, 縄田 淳, 田原俊介, 中野 誠, 多田智洋, 佐治賢哉, 藤田 央, 星川 康, 近藤 丘, 下川宏明: 肺高血圧患者における Rho キナーゼ活性の亢進
682. 杉村宏一郎, 福本義弘, 出町 順, 縄田 淳, 佐治賢哉, 福井重文, 中野 誠, 下川宏明, 近藤 丘: 生体肺移植により救命できた肺静脈閉塞を伴う肺動脈性肺高血圧症の一例
683. 三浦 裕, 福本義弘, 中野 誠, 福井重文, 杉村宏一郎, 下川宏明: 肺高血圧に合併する甲状腺機能障害の特徴
684. 福井重文, 福本義弘, 杉村宏一郎, 縄田 淳, 佐治賢哉, 三浦 裕, 中野 誠, 加賀谷 豊, 下川宏明: 重症僧房弁閉鎖不全症を伴った成人リウマチ熱の一例
685. 福田浩二, 若山裕司, 広瀬尚徳, 山口展寛, 下川宏明: 右室流出路起源心室性期外収縮に対するカテーテルアブレーションが発作抑制に有効であった特発性心室細動の 1 例
686. 広瀬尚徳, 山口展寛, 若山裕司, 福田浩二, 下川宏明: ICD-twiddler' s syndrome の一例

### 第 31 回日本高血圧学会総会 (10 月 9 ~ 11 日, 2008 年, 札幌)

#### < ランチョンセミナー: 冠攣縮性狭心症の診断と治療 >

687. \* 下川宏明: 冠攣縮の発生機序と血管機能

#### < 一般演題 >

688. 福井重文, 福本義弘, 鈴木 潤, 佐治賢哉, 杉村宏一郎, 縄田 淳, 加賀谷 豊, 下川宏明: 糖尿病は高血圧ラットにおいてレニン-アンジオテンシン系の活性化を介して左室拡張機能障害を悪化させる
689. 後岡広太郎, 柴 信行, 廣瀬尚徳, 下川宏明: メタボリックシンドロームにおける高血圧症の意義 — 第二次東北慢性心不全登録の中間報告から —

### 第 12 回日本心不全学会学術集会 (2008 年 10 月 16 ~ 18 日, 東京)

#### < シンポジウム: わが国における医師主導型臨床試験 >

690. Shiba N, Hirose M, Nochioka K, Shimokawa H. The CHART Study and SUPPORT Trial –One of realistic solutions to fight chronic heart failure in Japan- *J Cardiac Failure* 14 (Suppl 1) : S133, 2008.

#### < シンポジウム: 心不全の非薬物治療 >

691. Shinozaki T, Sugimura K, Shimokawa H. Sleep apnea in chronic heart failure. *J Cardiac Failure* 14 (Suppl 1) : S139, 2008.

#### < シンポジウム: 心筋収縮不全と拡張不全 >

692. Shiba N, Hirose M, Nochioka K, Shimokawa H. Systolic heart failure and diastolic heart failure – Evidence from the epidemiological studies- *J Cardiac Failure* 14 (Suppl 1) : S142, 2008.

#### < シンポジウム: 遺伝子改変マウスを用いた心不全・心肥大の病態解明 >

693. Kagaya Y, Asami Y, Takeda M, Minegishi N, Shimokawa H. Protective role of erythropoietin-receptor mediated signaling in non-hematopoietic cells against pressure overloaded left ventricular dysfunction in mice. *J Cardiac Failure* 14 (Suppl 1) : S146, 2008.

#### < 一般演題 >

694. Fukui S, Fukumoto Y, Suzuki J, Saji K, Nawata J, Sugimura K, Miura Y, Shinozaki T, Kagaya Y, Shimokawa H. Diabetes mellitus exacerbates diastolic dysfunction through activation of renin-angiotensin system in hypertensive rats. *J Cardiac Failure* 14 (Suppl 1) : S151, 2008.
695. Nochioka K, Shiba N, Kohno H, Takahashi J, Hirose M, Shimokawa H. Underuse of renin-angiotensin system inhibitors is associated with poor prognosis of heart failure patients with chronic kidney disease. *J Cardiac Failure* 14 (Suppl 1) : S159, 2008.

696. Wakayama Y, Fukuda K, Hirose M, Yamaguchi N, Oikawa M, Ichinose A, Takase K, Kagaya Y, Shimokawa H. Evaluation of cardiac dyssynchrony in patients with chronic heart failure using cardiomagnetic resonance imaging. *J Cardiac Failure* 14 (Suppl 1) : S164, 2008.
697. Miura Y, Fukumoto Y, Sugimura K, Fukui S, Nawata J, Oikawa M, Shimokawa H. The incidence and characteristics of thyroid dysfunction in patients with pulmonary hypertension. *J Cardiac Failure* 14 (Suppl 1) : S85, 2008.

産業医科大学開学 30 周年記念事業，産業医科大学大学院シンポジウム「世界をリードする科学者たちから学ぶ—神経科学・心臓血管研究のフロンティア」(11 月 25 日，2008 年，北九州)

698. \*下川宏明：オリジナルな研究をすることの喜び

The 25th Annual Meeting of International Society for Heart Research Japanese Section (11 月 5-6 日，2008 年，横浜)

699. Fukui S, Fukumoto Y, Kagaya Y, Shimokawa H. Diabetes mellitus exacerbates diastolic dysfunction via activation of renin-angiotensin system in hypertensive rats.
700. Doe Zhulanqigige, Fukumoto Y, Takaki A, Hoshikawa Y, Kondo T, Shimokawa H. Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension.
701. Miura Y, Fukumoto Y, Sugimura K, Fukui S, Oikawa M, Shimokawa H. Prevalance and characteristics of thyroid dysfunction in p@atinets with pulmonary hypertension.

2009 年

循環器病研究委託費 (20 公-3) 平成 20 年度班会議 (1 月 9 日，2009 年，国立循環器病センター，大阪)

702. 下川宏明：スタチンの多面的作用に関するシグナローム解析

第 38 回日本心脈管作動物質学会 (2 月 6 日，2009 年，岡山)

703. 中野 誠，福本義弘，佐藤公雄，伊藤愛剛，加賀谷 豊，石井直人，菅村和夫，下川宏明：粥状動脈硬化病変における血管新生の抑制をターゲットとした OX40/OX40L 系を介する動脈硬化治療戦略
704. 大橋潤子，高木 文，森川敬子，村山佳範，山岸文人，細谷真紀，下川宏明：内皮由来過分極因子の反応における内皮オキシダーゼの関与

第 2 回日本性差医学・医療学会学術集会 (2 月 7～8 日，2009 年，東京)

705. 後岡広太郎，柴 信行，河野春香，高橋 潤，下川宏明：日本人女性の慢性心不全は将来増加する

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究・糖尿病戦略等研究成果発表会 (2 月 10 日 2009 年，東京)

706. 下川宏明：慢性心不全におけるメタボリック症候群の意義に関する研究

第 147 回日本循環器学会東北地方会 (2 月 14 日，2009 年)

707. 伊藤愛剛，伊藤健太，白戸 崇，円谷隆治，高 軍毅，武田守彦，福本義弘，安田 聡，下川宏明：ブタ心筋虚血再灌流傷害後の左室リモデリングに対する体外衝撃波治療の抑制効果 (YIA 最優秀賞受賞)
708. 山田有里恵，高橋 潤，安田 聡，瀧井 暢，中野 誠，高橋貴久代，武田守彦，中山雅晴，伊藤健太，下川宏明：多枝攣縮に伴う多様な心電図変化と特異な MRI 所見を呈した急性心筋梗塞症例
709. 山田有里恵，高橋 潤，安田 聡，瀧井 暢，高木祐介，武田守彦，中山雅晴，伊藤健太，下川宏明：ヘパリン起因性血小板減少症・血栓症によると思われる急性心筋梗塞を PCI 直前に発症した 1 例
710. ドエジョランチチゴ，福本義弘，高木 文，田原俊介，中野 誠，縄田 淳，下川宏明：肺高血圧患者における Rho キナーゼ活性の亢進

711. 真野 唯, 武田守彦, 近藤正輝, 中山雅晴, 伊藤健太, 高橋 潤, 安田 聡, 下川宏明: 冠れん縮誘発試験時にブルガダ様心電図を呈した冠れん縮性狭心症の一例
712. 後岡広太郎, 高橋 潤, 柴 信行, 河野春香, 広瀬尚徳, 下川宏明: 慢性腎臓病を合併した慢性心不全におけるレニン・アンジオテンシン系阻害薬の効果
713. 藤澤夏行, 福本義弘, 及川美奈子, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 中野 誠, 下川宏明: 好酸球増多症に合併した心室瘤の一例
714. 若山裕司, 福田浩二, 広瀬尚徳, 山口展寛, 近藤正輝, 下川宏明: 完全房室ブロックを伴う心筋疾患における心室頻拍カテーテルアブレーションの経験
715. 近藤正輝, 福田浩二, 若山裕司, 広瀬尚徳, 山口展寛, 下川宏明: 鎖骨下静脈アプローチが有用であった Mahaim 線維を介した wide QRS 頻拍を呈した一例
716. 三浦 裕, 福本義弘, 福井重文, 佐藤公雄, 杉村宏一郎, 及川美奈子, 下川宏明: 肺高血圧の新たな予後規定因子の検索

東北大学グローバル COE/Network Medicine 創成拠点 冬の合宿 in 秋保 (2月14～15日, 2009年, 秋保)

717. \* 下川宏明: 活性酸素・血管内皮を介する臓器間ネットワーク
718. 中野 誠, 福本義弘, 佐藤公雄, 伊藤愛剛, 加賀谷 豊, 石井直人, 菅村和夫, 下川宏明: Genetic deletion of OX40 ligand suppresses the development of atherosclerosis in apoprotein E-deficient mice.

第 187 回日本内科学会東北地方会 (2月21日, 2009年, 仙台)

719. 羽尾清貴, 福田浩二, 若山裕司, 広瀬尚徳, 山口展寛, 近藤正輝, 下川宏明: 左室形成術後に生じた治療抵抗性心室頻拍にカテーテルアブレーションを施行した陳旧性心筋梗塞の一例
720. 真野 唯, 武田守彦, 近藤正輝, 中山雅晴, 伊藤健太, 高橋 潤, 安田 聡, 下川宏明: ブルガダ様心電図を呈した冠攣縮性狭心症の一例
721. 後岡広太郎, 高橋 潤, 柴 信行, 河野春香, 広瀬尚徳, 下川宏明: 慢性心不全における使用薬剤の評価 —CHART2 中間評価より—
722. 藤澤夏行, 杉村宏一郎, 福本義弘, 及川美奈子, 佐藤公雄, 中野 誠, 下川宏明: 好酸球増多症に合併した心室瘤の一例

文部科学省新学術創成領域研究「活性酸素のシグナル伝達機能」第 2 回班会議 (2月22日, 2009年, 熊本)

723. 下川宏明: 内皮由来弛緩因子としての活性酸素役割と作用機構の解明

平成 20 年度厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業 医療機器開発推進研究 活動領域拡張医療機器開発研究成果発表会 (2月24日, 2009年, 東京)

724. 下川宏明: 国産技術に基づく不整脈治療用アブレーションシステムの開発

第 82 回日本薬理学会年会 (3月16～18日, 2009年, 横浜)

<シンポジウム：遺伝子改変動物における病態生理とその治療薬戦略：特に循環器系及び精神神経系疾患からの視点とその接点を探る>

725. 筒井正人, 上野 晋, 豊平由美子, 吉村玲児, 中村 純, 尾辻 豊, 下川宏明, 柳原延章: 心血管病及びうつ病の成因における一酸化窒素合成酵素システムの意義

<シンポジウム：心血管系 G タンパク質共役型受容体の細胞内動態と新しいシグナル伝達系をめぐる最近の話題>

726. \* 下川宏明: 心血管病に対する Rho-kinase 阻害薬の開発

## 第73回日本循環器学会学術集会（3月20～22日，2009年，大阪）

## 〈Plenary session : Pathophysiology and therapeutic strategy of diastolic dysfunction in heart failure〉

727. Fukumoto Y, Miura Y, Fukui S, miura T, Matsuzaki M, Shimada K, Iwama Y, Takagi A, Daida H, Tsutsumi T, Yamada A, Asakura M, Tomoike H, Shimokawa H. Current status and future perspectives of diastolic heart failure in Japan. –possible importance of metabolic syndrome- *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-20, 2009.

## 〈Symposium : Therapeutic decision making for coronary artery disease among PCI, CABG, and medication〉

728. \*Shimokawa H, Sakata R. An overview. *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-28, 2009.
729. Yasuda S, Takagi Y, Ogawa H, Shimokawa H. Importance of medical treatment for vasospastic angina. –Lessons from multicenter registry by coronary spasm association of Japan- *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-28, 2009.

## 〈Symposium : Key players of metabolic syndrome〉

730. Shiba N, Nochioka K, Kouno H, Shimokawa H. Central obesity is a significant risk independent of insulin resistance in the development *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-30, 2009.

## 〈Roundtable discussion : The mechanism and management of cardio-renal risk〉

731. Kagaya Y, Asaumi Y, Takeda M, Minegishi N, Shimokawa H. Protective role of endogenous erythropoietin-erythropoietin receptor system in the development of heart failure. *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-104, 2009.

## 〈Roundtable discussion : The drug of choice for idiopathic pulmonary arterial hypertension〉

732. Fukumoto Y, Shimokawa H. New therapeutic strategy for pulmonary arterial hypertension : Rho-kinase inhibitors. *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-107, 2009.

## 〈Meet the Experts〉

733. \*Shimokawa H. Microvascular angina. –Invisible but important player in cardiovascular gender medicine- *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-96, 2009.
734. Yasuda S, Ogawa H, Shimokawa H. Current status of vasospastic angina in Japan : An interim-report of the multicenter registry of the coronary spasm association of Japan. *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-98, 2009.

## 〈Young Investigator's Award competition〉

735. Nakano M, Fukumoto Y, Satoh K, Ito Y, Kagaya Y, Shimokawa H. Differential role of progenitor cells in the arterial development of the abnormal vasculature. *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-72, 2009.

## 〈Young Investigator's Award competition, International〉

736. Zhulanqiqige Doe, Fukumoto Y, Takaki A, Tawara S, Ohashi J, Nakano M, Tada T, Saji K, Sugimura K, Fujita H, Hoshikawa Y, Nawata J, Kondo T, Shimokawa H. Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-73, 2009.

## 〈Featured Research Sessions〉

737. Oikawa M, Kerwin W, Underhill H, Yuan C, Shimokawa H, Hatsukami T. Association between adventitial vasa vasorum and fibrous cap rupture : A prospective, longitudinal dynamic contrast-enhanced MRI study. *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-142, 2009.
738. Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Gotoh T, Tanabe Y, Sato T, Ogawa S, Ogawa H, Shimokawa H. Features and preliminary results of the multicenter registry of the coronary spasm association. *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-158, 2009.



739. Satoh K, Nigro P, O' Dell MR, Blaxall BC, Shimokawa H, Berk BC. Cyclophyllin A promote angiotensin II-induced inflammation and cardiovascular hypertrophy in mice. *Circ J.* 73 (Suppl. I) : I-161, 2009.

< 一般演題 >

740. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Shibata K, Yatera Y, Suda O, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagisawa N, Otsuji Y. Genetic disruption of entire nitric oxide synthase system causes activation of renin-angiotensin-aldosterone axis in mice in vivo. *Circ J.* 73 (Suppl. I) : I-176, 2009.

741. Shioto T, Yasuda S, Tsuburaya R, Ito Y, Takahashi J, Ito K, Ueda H, Shimokawa H. Role of Rho-kinase in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by pacritaxel-eluting stent. *Circ J.* 73 (Suppl. I) : I-199, 2009.

742. Miura Y, Fukumoto Y, Fukui S, Satoh K, Sugimura K, Oikawa M, Shimokawa H. New additional prognostic factors of pulmonary hypertension. -Lessons from long-term follow-up study- *Circ J.* 73 (Suppl. I) : I-202, 2009.

743. Shibata K, Tsutsui M, Shimokawa H, Yatera Y, Nakata S, Morishita T, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara N, Otsuji Y, Furuno Y, Sabanai K. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in mice lacking all nitric synthase isoforms. *Circ J.* 73 (Suppl. I) : I-222, 2009.

744. Takeda M, Shimokawa H, Kasahara H. Postnatal deletion of Nkx2-5 causes slowly progressive impairment of cardiac conduction and contraction in mice. *Circ J.* 73 (Suppl. I) : I-223, 2009.

745. Satoh K, Nigro P, O' Dell MR, Shimokawa H, Berk BC. Cyclophyllin A is a novel pro-inflammatory cytokine that accelerates development of atherosclerosis. *Circ J.* 73 (Suppl. I) : I-233, 2009.

746. Satoh K, Nigro P, Matoba T, Shimokawa H, Berk BC. Cyclophyllin A promotes vascular oxidative stress and accelerates development of angiotensin II-induced aortic aneurysm. *Circ J.* 73 (Suppl. I) : I-250, 2009.

747. Yatera Y, Tsutsui M, Shimokawa H, Nakata S, Shibata K, Furuno Y, Morishita T, Sabanai K, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara N, Otsuji Y. Severe dyslipidemia and lipid-rich atherosclerotic lesion formation in mice lacking all nitric oxide synthases fed a high-cholesterol diet. *Circ J.* 73 (Suppl. I) : I-265, 2009.

748. Zhulan qiqie, Fukumoto Y, Takaki A, Tawara S, Ohashi J, nakano M, Tada T, saji K, Sugimura K, Fujita H, Hoshikawa Y, Nawata J, Kondo T, Shimokawa H. Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 73 (Suppl. I) : I-297, 2009.

749. Nochioka K, Shiba N, Takahashi J, Hirose M, Shimokawa H. Penetration rate of standard treatment in Japanese patients with chronic heart failure: Interim analysis of the CHART-2 Study. *Circ J.* 73 (Suppl. I) : I-346, 2009.

750. Nakano M, Satoh K, Fukumoto Y, Ito Y, Kagaya Y, Shimokawa H. Genetic deletion of OX40 ligand suppresses the development of atherosclerosis in Apolipoprotein E-deficient mice. *Circ J.* 73 (Suppl. I) : I-431, 2009.

751. Takahashi J, Yasuda S, Takagi Y, Nakayama M, Ito K, Takeda M, Hirose M, Wakayama Y, Fukuda K, Shimokawa H. Co-existence of coronary vasospasm and ventricular fibrillation in patients survived from out-of-hospital cardiac arrest. *Circ J.* 73 (Suppl. I) : I-442, 2009.

752. Suda O, Tsutsui M, Shimokawa H, Nakata S, Morishita T, Sabanai K, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara N, Otsuji Y. Characterization of vascular function in mice lacking entire nitric oxide synthase system. *Circ J.* 73 (Suppl. I) : I-446, 2009.

753. Tsuburaya R, Yasuda S, Ito Y, Shiroto T, Gao JY, Ito K, Shimokawa H. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid suppresses ischemia-induced ventricular fibrillation in pigs in vivo. –Possible involvement of ATP-sensitive potassium (KATP) channel- *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-450, 2009.
754. Ohashi J, Takaki A, Hosoya M, Tsutsui M, Yanagihara N, Shimokawa H. Mechanisms for the different functions of endothelial nitric oxide synthases system between conduit and resistance arteries in mice. *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-464, 2009.
755. Nakayama M, Osaki S, Kato T, Sugimura K, Oikawa M, Fukumoto Y, Shimokawa H. Gender difference in the responsiveness to corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-487, 2009.
756. Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, Oikawa M, Satoh K, Nakano M, Nakayama M, Shimokawa H. Prognostic impact of myocardial fibrosis in systolic heart failure. –New aspect of usefulness of myocardial biopsy- *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-511, 2009.
757. Fukui S, Fukumoto Y, Suzuki J, Saji K, Nawata J, Sugimura K, Miura Y, Kagaya Y, Shimokawa H. Renin-angiotensin system plays an important role in diabetes mellitus-induced diastolic dysfunction in hypertensive rats. *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-511, 2009.
758. Ito Y, Ito K, Shiroto T, Tsuburaya R, gao JY, Kikuchi Y, Aizawa K, Takeda M, Yasuda S, Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo. *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-513, 2009.
759. Hosoya M, Takaki A, Sawada A, Ohashi J, Shimokawa H. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and a calcium channel blocker improves EDHF-mediated responses in diabetic Apolipoprotein E-deficient mice. *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-593, 2009.
760. Wakayama Y, Fukuda K, Hirose M, Yamaguchi N, Oikawa M, Ichinose A, Takahashi S, Shimokawa H. Usefulness of cardiac magnetic resonance imaging to evaluate cardiac dyssynchrony in patients with chronic heart failure. *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-604, 2009.
761. Sugimura K, Fukumoto Y, Oikawa M, Satoh K, Nakano M, Miura Y, Shimokawa H. Diagnostic usefulness of vasodilator test with inhaled nitric oxide in patients with pulmonary veno-occlusive disease. *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-666, 2009.
762. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Role of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> as an endogenous EDHF during coronary occlusion and injection of erythropoietin in canine coronary native collateral microvessels. *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-681, 2009.
763. Fukuda K, Wakayama Y, Hirose M, Yamaguchi N, Kondo M, Shimokawa H. Inhibition of sodium channels enhances arrhythmogenic regional endocardial substrate in patients with Brugada syndrome. *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-693, 2009.
764. Morishita N, Tsutsui M, Nomura M, Sabanai K, Watanabe S, Matsumoto T, Shimokawa H, Shirahata A, Yanagihara N. Genetic disruption of all nitric oxide synthase isoforms causes accelerated renal lesion formation in mice in vivo. *Circ J*. 73 (Suppl. I) : I-730, 2009.

#### 第 106 回日本内科学会総会・講演会 (4 月 10 ~ 12 日, 2009 年, 東京)

765. 杉村宏一郎, 福本義弘, 及川美奈子, 佐藤公雄, 中野 誠, 三浦 裕, 下川宏明: 肺静脈閉塞症の診断における一酸化窒素吸入試験の有用性

#### 第 46 回日本臨床分子医学会学術集会 (4 月 12 ~ 13 日, 2009 年, 東京)

##### < シンポジウム : 医工連携 >

766. 伊藤健太, 伊藤愛剛, 福本義弘, 安田 聡, 下川宏明: 低出力体外衝撃波を用いた非侵襲性血管新生療法の開発

**第 9 回日本 NO 学会学術集会 (5 月 8 ~ 9 日, 2009 年, 静岡)**

## ＜竹下先生を偲ぶ＞

767. \* 下川宏明：至誠の教育者としての竹下彰先生

## ＜シンポジウム 生命科学における NO 研究の新展開＞

768. 筒井正人, 中田 靖, 下川宏明, 尾辻 豊, 柳原延章：一酸化窒素合成酵素系の意義に関する新知見

## ＜一般演題＞

769. 矢田豊隆, 下川宏明, 平松 修, 後藤真己, 小笠原康夫, 梶谷文彦：急性心筋虚血時冠微小血管側副血行路におけるエリスロポイエチンと内因性過酸化水素の役割

770. 大橋潤子, 高木 文, 森川敬子, 村山佳範, 山岸文人, 細谷真紀, 下川宏明：内皮由来過分極因子の反応における内皮オキシダーゼの関与

**第 148 回日本循環器学会東北地方会 (6 月 6 日, 2009 年, 盛岡)**

771. 三浦 裕, 福本義弘, 中野 誠, 佐藤公雄, 杉村宏一郎, 及川美奈子, 下川宏明：肺高血圧症の新たな予後規定因子の検索

772. 福井重文, 福本義弘, 杉村宏一郎, 縄田 淳, 中野 誠, 安田 聡, 加賀谷 豊, 下川宏明, 阿部倫明, 種本雅之, 阿部高明, 伊藤貞嘉, 関口 悟：大動脈内バルーンパンピング (IABP) の長期治療により救命し得た褐色細胞腫による重症心不全の一例

773. 瀧井 暢, 武田守彦, 伊藤愛剛, 中山雅晴, 伊藤健太, 高橋 潤, 安田 聡, 下川宏明：OCT ガイド下 PCI の困難を感じた急性心筋梗塞の一例

774. 大田 淳, 佐藤公雄, 福本義弘, 杉村宏一郎, 及川美奈子, 中野 誠, 三浦 裕, 下川宏明：鉄剤と Erythropoietin により右心不全の改善をみた慢性血栓性肺高血圧症の 1 例

775. 宮道沙織, 高橋 潤, 安田 聡, 武田守彦, 中山雅晴, 伊藤健太, 伊藤愛剛, 瀧井 暢, 高木祐介, 下川宏明：閉経前女性に認められた冠微小血管性狭心症の 1 例

776. 後岡広太郎, 三浦正暢, 高橋 潤, 下川宏明, 柴 信行, 河野春香：早期の持続的血液濾過透析導入が有効と思われた慢性心不全急性増悪の一例

777. 伊藤愛剛, 高橋 潤, 中山雅晴, 武田守彦, 伊藤健太, 安田 聡, 下川宏明：クモ膜下出血発症直後に生じた胸痛発作の鑑別に心臓 MSCT が有用であった 1 例

778. 広瀬尚徳, 近藤正輝, 山口展寛, 若山裕司, 福田浩二, 下川宏明：ペースメーカー心房リードの留置に CARTO システムの使用が有用であった洞不全症候群の一例

779. 山口展寛, 福田浩二, 若山裕司, 広瀬尚徳, 近藤正輝, 下川宏明：ICD リード留置の工夫を要した著明な右室拡大を伴う不整脈源性右室心筋症の一例

780. 鈴木秀明, 山口展寛, 近藤正輝, 広瀬尚徳, 若山裕司, 福田浩二, 下川宏明：アミオダロン内服中に重症急性間質性肺炎を発症した心室頻拍の 1 例

781. 近藤正輝, 福田浩二, 若山裕司, 広瀬尚徳, 山口展寛, 下川宏明：頻拍中に PVC の嵌入を認め上室性頻拍と鑑別を要した特発性左室起源心室頻拍の一例

**第 24 回日本不整脈学会学術大会 (7 月 2 ~ 4 日, 2009 年, 京都)**

782. 若山裕司, 近藤正輝, 山口展寛, 広瀬尚徳, 福田浩二, 下川宏明：心臓再同期療法後の QGS 法による左室リモデリングの評価-真の有効例の検討-

783. 福田浩二, 若山裕司, 広瀬尚徳, 山口展寛, 近藤正輝, 鈴木正明, 下川宏明：心停止蘇生の既往をもつ特発性心室細動の電気生理学特徴とその予後

784. 近藤正輝, 若山裕司, 山口展寛, 広瀬尚徳, 福田浩二, 荻部明彦, 下川宏明：房室ブロックを伴う家族性拡張型心筋症における心室頻拍アブレーションの経験

785. 山口展寛, 福田浩二, 若山裕司, 広瀬尚徳, 近藤正輝, 下川宏明: 当院における無症候性 Brugada 症候群の VF 誘発性に関する検討

**第 41 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (7 月 17 ~ 18 日, 2009 年, 下関)**

〈シンポジウム：大動脈瘤の基礎と臨床〉

786. Satoh K, Patrizia N, Matoba T, Berk B, Shimokawa H. Cyclophilin A promotes vascular oxidative stress and accelerates development of angiotensin II-induced aortic aneurysms.
787. Nakano M, Fukumoto Y, Satoh K, Ito Y, Kagaya Y, Ishii N, Sugamura K, Shimokawa H. Genetic deletion of OX40 ligand suppresses the development of atherosclerosis in Apolipoprotein E-deficient mice.

**第 57 回日本心臓病学会学術集会 (9 月 18 ~ 20 日, 2009 年, 札幌)**

〈パネルディスカッション 1：慢性心不全の治療戦略〉

788. 柴 信行, 後岡広太郎, 高橋 潤, 中山雅晴, 下川宏明: 急性心不全の疫学：当科データベースの解析結果から。

〈パネルディスカッション 2：冠循環に迫る〉

789. \* 下川宏明: 冠循環制御の新知見

〈ランチョンセミナー 21：冠攣縮を吟味する〉

790. \* 下川宏明: 冠攣縮に関する最新の知見

〈一般演題〉

791. 瀧井 暢, 高橋 潤, 安田 聡, 高木祐介, 伊藤愛剛, 中山雅晴, 武田守彦, 伊藤健太, 下川宏明: 宮城県における急性心筋梗塞発症 30 年間の変遷：MIYAGI-AMI 研究から
792. 三浦正暢, 柴 信行, 後岡広太郎, 河野春香, 下川宏明: 利尿薬は慢性心不全患者の長期予後を増悪させるか —東北慢性心不全登録研究からの報告—
793. 三浦 裕, 福本義弘, 中野 誠, 佐藤公雄, 及川美奈子, 杉村宏一郎, 下川宏明: 肺高血圧症の新たな予後規定因子の検索：当院データベース解析から—
794. 清水 亮, 杉村宏一郎, 福本義弘, 及川美奈子, 佐藤公雄, 中野 誠, 下川宏明: 左房へのシャントを認めた肺動脈原発血管肉腫の 1 例
795. 後岡広太郎, 柴 信行, 三浦正暢, 河野春香, 下川宏明: 甲状腺機能障害を合併した心血管疾患の特徴 —CHART-2 研究中間解析より—
796. 近藤正輝, 山口展寛, 広瀬尚徳, 若山裕司, 福田浩二, 下川宏明: 心房細動に対する Ic 群抗不整脈薬で顕在化しなかった有症候性ブルガダ症候群の一例
797. 佐藤直美, 高橋 潤, 瀧井 暢, 武田守彦, 中山雅晴, 伊藤健太, 高木祐介, 安田 聡, 下川宏明: 多枝攣縮に伴う多様な心電図変化と特異な MRI 所見を伴った急性心筋梗塞症例
798. 杉村宏一郎, 福本義弘, 及川美奈子, 佐藤公雄, 中野 誠, 三浦 裕, 下川宏明: 肺高血圧症の診断における一酸化窒素吸入試験の意義
799. 広瀬尚徳, 近藤正輝, 山口展寛, 若山裕司, 福田浩二, 下川宏明: 心房リードの留置に CARTO システムの使用が有用であった洞不全症候群の一例

**第 17 回日本血管生物医学会 (10 月 8 ~ 9 日, 2009 年, 東京)**

〈YIA〉

800. 佐藤公雄, 下川宏明: Cyclophilin A promotes vascular oxidative stress and accelerates development of angiotensin II-induced aortic aneurysms.

〈一般演題〉

801. 道額 珠蘭其其格, 福本義弘, 高木 文, 田原俊介, 大橋潤子, 中野 誠, 多田智洋, 佐治賢哉, 杉村宏一郎, 藤田 央, 星川 康, 縄田 淳, 近藤 丘, 下川宏明: 肺高血圧患者における Rho キナーゼ活性化のエビデンス

802. 中野 誠, 福本義弘, 佐藤公雄, 伊藤愛剛, 加賀屋 豊, 石井直人, 菅村和夫, 下川宏明: 粥状動脈硬化病変における血管新生の抑制をターゲットとした OX40/OX40L 系を介する動脈硬化治療戦略

第 46 回日本臨床生化学会総会 (10 月 22 ~ 23 日, 2009 年, 盛岡)

< 特別講演 >

803. \* 下川宏明: 血管内皮 NO 合成酵素系の生物学的多様性について

< 一般演題 >

804. 三浦 裕, 福本義弘, 中野 誠, 佐藤公雄, 杉村宏一郎, 及川美奈子, 下川宏明: 肺高血圧の新たな予後規定因子の検索 —臨床的知見から—
805. 道額 珠蘭其其格, 福本義弘, 高木 文, 田原俊介, 大橋潤子, 中野 誠, 多田智洋, 佐治賢哉, 杉村宏一郎, 藤田 央, 星川 康, 縄田 淳, 近藤 丘, 下川宏明: 肺高血圧患者における Rho キナーゼ活性化のエビデンス

第 63 回国立病院総合医学会 (10 月 24 日, 2009 年, 仙台)

< ランチョンセミナー >

806. \* 下川宏明: 心不全診療の最近の進歩

第 50 回日本脈管学会総会 (10 月 29 ~ 31 日, 2009 年, 東京)

807. 芹澤 玄, 佐藤 成, 伊藤健太, 後藤 均, 橋本宗敬, 赤松大二郎, 菅原宏文, 瑞慶覧努, 三浦禎司, 濱田 庸, 下川宏明, 里見 進: 末梢動脈疾患 (PAD) 患者に対する低出力体外衝撃波を用いた治療の検討

第 13 回日本心不全学会学術集会 (10 月 30 日 ~ 11 月 1 日, 2009 年, 福岡)

< シンポジウム: 心不全患者と突然死 —その予防と対策— >

808. Shiba N, Nochioka K, Watanabe J, Tada T, Kohno H, Miura M, Shimokawa H: Sudden cardiac death in patients with chronic heart failure —Epidemiological findings from the CHART Study— *J Cardiac Failure*. 15 (Suppl 1) : S141, 2009.

< 一般演題 >

809. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Takahashi J, Nakayama M, Tatebe S, Kohno H, Osaki S, Fukumoto Y, Shimokawa H. Characteristics of Japanese patients with acute heart failure; Risks of in-hospital mortality. *J Cardiac Failure*. 15 (Suppl 1) : S154, 2009.
810. Miura Y, Fukumoto Y, Nakano M, Satoh K, Sugimura K, Oikawa M, Shimokawa H. New additional prognostic factors of pulmonary hypertension. —Lessons from long-term follow-up study— *J Cardiac Failure*. 15 (Suppl 1) : S156, 2009.
811. Nochioka K, Shiba N, Miura M, Kohno H, Shimokawa H. Characteristics of subclinical hypothyroid disease in patients with cardiovascular diseases. —Interim analysis of the CHART-2 Study— *J Cardiac Failure*. 15 (Suppl 1) : S158, 2009.
812. Oikawa M, Takii T, Miyamichi S, Sugimura K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Usefulness of cardiac magnetic resonance imaging in the clinical risk stratification in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiac Failure*. 15 (Suppl 1) : S163, 2009.
813. Wakayama Y, Kondo M, Yamaguchi N, Hirose M, Fukuda K, Shimokawa H. Characteristics of “true” responders with left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *J Cardiac Failure*. 15 (Suppl 1) : S165, 2009.
814. Shiba N, Nochioka K, Kohno H, Takahashi J, Miura M, Shimokawa H. Long-term use of diuretics may be associated with increased cardiac events in patients with chronic heart failure. *J Cardiac Failure*. 15 (Suppl 1) : S167, 2009.

815. Takahashi J, Yasuda S, Sato T, Shimokawa H. Continuous renal replacement therapy in patients with acute decompensated heart failure and cardiorenal syndrome. *J Cardiac Failure*. 15 (Suppl 1) : S171, 2009.
816. Fukui S, Fukumoto Y, Sugimura K, Nawata J, Nakano M, Miura Y, Yasuda S, Kagaya Y, Shimokawa H. A successful case of long-term treatment with intraaortic balloon pumping in severe catecholamine-induced cardiomyopathy due to pheochromocytoma. *J Cardiac Failure*. 15 (Suppl 1) : S173, 2009.
817. Fukuda K, Wakayama Y, Hirose M, Yamaguchi N, Kondo M, Shimokawa H. Inappropriate ICD shocks due to the recovery of AV conduction by prednisolone in a patient with cardiac sarcoidosis. *J Cardiac Failure*. 15 (Suppl 1) : S178, 2009.

第 149 回日本循環器学会東北地方会 (12 月 12 日, 2009 年, 仙台)

<YIA 症例発表部門>

818. 清水 亨, 杉村宏一郎, 福本義弘, 及川美奈子, 佐藤公雄, 中野 誠, 下川宏明, 高瀬 圭, 伊藤しげみ, 中村保宏: 肺塞栓症を合併した肺動脈原発血管肉腫の 1 剖検例

<YIA 研究発表部門>

819. 高木祐介, 安田 聡, 高橋 潤, 武田守彦, 中山雅晴, 伊藤健太, 広瀬尚徳, 若山裕司, 福田浩二, 下川宏明: 院外心停止の成因および予後: 冠攣縮と心室細動の二重誘発試験の重要性

<一般演題>

820. 高橋 潤, 安田 聡, 瀧井 暢, 武田守彦, 伊藤愛剛, 中山雅晴, 高木祐介, 伊藤健太, 下川宏明: 長期ミルリノン投与が有効であった虚血性重症僧帽弁閉鎖不全症の一例
821. 吉田直樹, 高橋 潤, 安田 聡, 武田守彦, 伊藤愛剛, 中山雅晴, 高木祐介, 瀧井 暢, 伊藤健太, 柴 信行, 下川宏明: 移植心冠動脈における OCT 使用の経験
822. 金子仁彦, 福本義弘, 杉村宏一郎, 中野 誠, 宮道沙織, 建部俊介, 及川美奈子, 佐藤公雄, 下川宏明: 巨大冠動脈—肺動脈婁・瘤の一例
823. 若山裕司, 福田浩二, 広瀬尚徳, 山口展寛, 近藤正輝, 下川宏明: 当院における心臓再同期療法 of 左室逆リモデリング効果の検討
824. 後岡広太郎, 下川宏明, 柴 信行, 河野春香, 三浦正暢: 慢性心不全症例における低 T3 症候群の特徴とその頻度 —CHART-2 研究中間解析—
825. 宮道沙織, 及川美奈子, 福本義弘, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 中野 誠, 下川宏明: 肥大型心筋症患者における遅延造影 MRI の予後予測因子としての有用性について
826. 金子仁彦, 福本義弘, 杉村宏一郎, 中野 誠, 宮道沙織, 建部俊介, 及川美奈子, 佐藤公雄, 下川宏明: 前毛細血管性および後毛細血管性肺高血圧症を有した歌舞伎症候群の一例
827. 近藤正輝, 福田浩二, 若山裕司, 広瀬尚徳, 山口展寛, 下川宏明: ステロイドにより房室伝導が回復し洞性頻脈に対して ICD 誤作動を認めた心サルコイドーシスの一例

循環器病研究委託費 20 公 -3 平成 21 年度班会議 (12 月 18 日, 2009 年, 大阪)

828. 下川宏明: スタチンの多面的作用に関するシグナローム解析

2010 年

第 26 回臨床フリーラジカル会議 (1 月 30 日, 2010 年, 大津)

829. \* 下川宏明: 内皮由来活性酸素と循環器疾患

第 39 回日本心脈管作動物質学会 (2 月 5 日, 2010 年, 名古屋)

830. \* 下川宏明, 高木 文, 澤田鮎子, 野田一樹, 細谷真紀, 下川宏明: 内皮型一酸化窒素合成酵素機能の多様性における分子機構の解明: マウスの血管を用いた検討

831. 円谷隆治, 安田 聡, 伊藤愛剛, 高 軍毅, 伊藤健太, 下川宏明: ATP 感受性カリウムチャネルを介した長期エイコサペンタエン酸投与によるブタ虚血性心室細動抑制効果
832. 佐藤公雄, 下川宏明: 酸化ストレス増殖蛋白 CyclophilinA の心血管病促進機構

**第 55 回日本内科学会東北支部生涯教育講演会 (2 月 20 日, 2010 年, 仙台)**

833. \* 下川宏明: 虚血性心臓病に対する非侵襲性体外衝撃波治療

**第 3 回日本性差医学・医療学会学術集会 (2 月 20 ~ 21 日, 2010 年, 東京)**

834. 安田 聡, 瀧井 暢, 高橋 潤, 高木祐介, 伊藤愛剛, 中山雅晴, 武田守彦, 伊藤健太, 柴 信行, 下川宏明: 宮城県における急性心筋梗塞発症率・死亡率 30 年間の変遷と性差 -MIYAGI-AMI 研究 -
835. 後岡広太郎, 柴 信行, 三浦正暢, 河野春香, 堀田美穂, 福本義弘, 下川宏明: 冠動脈疾患発症における性差 -CHART-2 研究中間解析より -
836. 高木祐介, 安田 聡, 角田隆輔, 緒方康博, 関 敦, 住吉徹哉, 松井幹由之, 後藤敏和, 小川久雄, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症における男女の臨床的特徴の差異 -冠攣縮研究会多施設共同研究から -
837. 三浦 裕, 福本義弘, 下川宏明, 三浦俊郎, 島田和典, 代田浩之, 朝倉正紀, 友池仁暢, 山田 明, 筒井裕之: わが国の慢性心不全におけるメタボリックシンドロームの意義: 男女差の観点から

**平成 21 年度厚生労働科学研究費成果等普及啓発事業医療機器開発推進研究 活動領域拡張医療機器開発研究成果発表会 (2 月 23 日, 2010 年, 東京)**

838. 下川宏明: 国産技術に基づく不整脈治療用衝撃波アブレーションシステムの開発

**第 74 回日本循環器学会学術集会 (3 月 5 ~ 7 日, 2010 年, 京都)**

**〈Plenary Session : Cardiac Sudden Death : Clinical Evidence and Treatment〉**

839. Yasuda S, Takagi Y, Tsunoda R, Ogata Y, Satoh T, Ogawa S, Ogawa H, Shimokawa H. Clinical characteristics and prognosis of vasospastic angina patients survived from our-of-hospital cardiac arrest -Multicenter registry study of the Coronary Spasm Association- *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-18, 2010.

**〈Plenary Session : Cardiovascular Regenerative Medicine〉**

840. Ito K, Fukumoto Y, Takahashi J, Yasuda S, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy as a new and non-invasive angiogenic strategy. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-22, 2010.

**〈Symposium : Molecular Mechanisms for Diastolic Heart Failure and Remodeling〉**

841. Fukumoto Y, Miura Y, Fukui S, Aoki T, Miura T, Matsuzaki M, Shimada K, Iwama Y, Takagi A, Daida H, Tsutsumi T, Yamada A, Kinugawa S, Tsutsui H, Asakura M, Tomoike H, Shiba N, Shimokawa H. Current status and future perspectives of diastolic heart failure in Japan -Rho-kinase as a possible therapeutic target- *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-32, 2010.

**〈Accumulating Evidence of Cardiovascular Disease Prevention and Treatment in Japanese Population〉**

842. Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Hotta M, Shimokawa H. Accumulating evidence for chronic heart failure in Japan -The CHART-2 Study and The SUPPORT Trial- *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-53, 2010.

**〈Special Session : Perspectives of Acute Coronary Syndrome in Japan : From Cohort Studies in Regions Across the Nation〉**

843. Yasuda S, Takii T, Shimokawa H on behalf of MIYAGI-AMI Study investigators. Increasing incidence but decreasing mortality of acute myocardial infarction over 30 years in Japan =report from the MIYAGI-AMI Registry Study- *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-157, 2010.

## 〈YIA Finalists Lectures〉

844. Satoh K, Nakano M, Sugimura K, Oikawa M, Fukumoto Y, Shimokawa H. Emerging importance of the erythropoietin/erythropoietin receptor system and cyclophillin A as novel therapeutic targets in cardiovascular medicine. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-159, 2010.

## 〈Featured Research Session〉

845. Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Gotoh T, Tanabe Y, Sueda S, Ogawa H, Shimokawa H. Clinical characteristics and prognostic factors of vasospastic angina –Multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association- *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-170, 2010.
846. Miura Y, Fukumoto Y, Miura T, Matsuzaki M, Shimada K, Iwama Y, Takagi A, Daida H, Tsutsumi T, Yamada A, Kinugawa S, Tsutsui H, Asakura M, Tomoike H, Shimokawa H. Current status of chronic heart failure with a special reference to metabolic syndrome in Japan. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-172, 2010.
847. Satoh K, Fukumoto Y, Berk BC, Shimokawa H. Cyclophillin A as a novel therapeutic target for aortic aneurysms. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-192, 2010.

## 〈一般演題〉

848. Yatera Y, Tsutsui M, Nakata S, Shibata K, Furuno Y, Morishita T, Sabanai K, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Otsuji Y. Critical role of nitric oxide synthase system in the pathogenesis of dyslipidemia : Lessons from mice lacking all nitric oxide synthases. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-214, 2010.
849. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Ito K, Hirose M, Wakayama Y, Fukuda K, Shimokawa H. Emerging roles of coronary vasospasm and ventricular fibrillation in the pathogenesis of out-of-hospital cardiac arrest. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-276, 2010.
850. Nochioka K, Shiba N, Kohno H, Miura M, Shimokawa H. Sick euthyroid syndrome is common in Japanese patients with chronic heart failure -Interim analysis of the CHART-2 Study- *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-289, 2010.
851. Qiqige Z, Fukumoto Y, Takaki A, Tawara S, Ohhashi J, Nakano M, Tada T, Saji K, Sugimura K, Fujita H, Hoshikawa Y, Nawata J, Kondo T, Shimokawa H. Direct evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-322, 2010.
852. Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, Oikawa M, Satoh K, Nakano M, Nakayama M, Shimokawa H. Prognostic impact of myocardial fibrosis in heart failure patients -Usefulness of myocardial biopsy- *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-336, 2010.
853. Satoh K, Berk BC, Shimokawa H. Cyclophilin A mediates endothelial damage and promotes recruitment of inflammatory cells and atherosclerosis. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-343, 2010.
854. Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Gotoh T, Tanabe Y, Sueda S, Ogawa H, Shimokawa H. Spontaneous rest attacks with ST-segment elevation (variant angina) associated with higher incidence of MACE in patients with coronary vasospasm. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-276, 2010.
855. Takagi Y, Yasuda S, Satoh T, Ogawa S, Tsunoda R, Ogata Y, Ogawa H, Shimokawa H. Patients with vasospastic angina survived from our-of-hospital cardiac arrest as a high-risk population of recurrent major adverse cardiac events. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-367, 2010.
856. Fukuda K, Wakayama Y, Hirose N, Yamaguchi N, Kondoh M, Shimokawa H. The difference of electrophysiological characteristics between Brugada Syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-370, 2010.



857. Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, Aizawa K, Tsuburaya R, Hao K, Shiroto T, Fukumoto Y, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Yasuda S, Shimokawa H. Placebo-controlled study for the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-388, 2010.
858. Satoh K, Fukumoto Y, Berk BC, Shimokawa H. Extracellular cyclophilin A causes cardiac hypertrophy under oxidative stress conditions. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-404, 2010.
859. Nakayama M, Osaki S, Shimokawa H. Prognostic factors for octogenarians with cardiovascular disease. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-472, 2010.
860. Wakayama Y, Fukuda K, Hirose M, Yamaguchi N, Kondoh M, Shimokawa H. Identification of “true” responders with left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy using quantitative gated SPECT. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-480, 2010.
861. Abe T, Toyohara T, Suzuki T, Akiyama Y, Takeuchi Y, Mishima E, Tanemoto M, Kawano H, Maemura K, Fukumoto Y, Shimokawa H, Ito S, Soga T. Statin-inducible uremic toxin transporter prevents hypertension, renal function and inflammation. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-485, 2010.
862. Morishita N, Watanabe S, Nomura M, Sabanai K, Matsumoto T, Shimokawa H, Yanagihara N, Shirahata T, Kusuvara K, Tsutsui M. Protective role of nitric oxide synthase against renal remodeling : Lesson from mice lacking all three nitric oxide synthase isoforms. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-485, 2010.
863. Nishigaki K, Inoue Y, Yamanouchi Y, Fukumoto Y, Yasuda S, Sueda S, Urata H, Shimokawa H, Minatoguchi S. Effects of calcium channel blockers on major adverse cardiovascular events in patients with vasospastic angina : A meta-analysis. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-528, 2010.
864. Suzuki H, Hirose M, Watanabe S, Miura S, Fukudo S, Shimokawa H. New method to examine the afferent neuronal pathway from the heart to the brain in humans. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-546, 2010.
865. Nakano M, Fukumoto Y, Satoh K, Itoh Y, Kagaya Y, Shimokawa H. Inhibition of OX40 ligand suppresses the development of atherosclerosis in Apolipoprotein E-deficient mice. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-563, 2010.
866. Takii T, Yasuda S, Takagi Y, Itoh Y, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Itoh K, Shiba N. Shimokawa H. Increasing incidence but decreasing mortality of acute myocardial infarction over 30 years in Japan -Report from the MIYAGI-AMI Registry Study- *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-632, 2010.
867. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, satoh M, Kashihara N, Shinozaki Y, Mori H, Takaki A, Gotoh M, Ogasawara Y, Kajiya F. Cardioprotective effects of hydrogen peroxide and erythropoietin during acute coronary occlusion in canine coronary native collateral microcirculation in vivo. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-635, 2010.
868. Hosoya M, Ohashi J, Sawada A, Takaki A, Shimokawa H. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and a calcium channel blocker improves EDHF-mediated responses in diabetic Apolipoprotein E-deficient mice. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-657, 2010.
869. Kikuchi Y, Aizawa K, Yasuda S, Ito Y, nakayama M, Takeda M, Ito K, Takahashi J, Shimokawa H. Significance of Rho-kinase activity in circulating neutrophils for diagnosis and disease activity assessment of vasospastic angina. *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-704, 2010.
870. Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Gotoh T, Tanabe Y, Sueda S, Ogawa H, Shimokawa H. Safety of the coronary spasm provocation test -Multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association- *Circ J*. 74 (Suppl I) : I-747, 2010.

**第 150 回日本循環器学会東北地方会 (6 月 5 日, 2010 年, 盛岡)**

## 〈YIA 症例部門最優秀賞〉

871. 円谷隆治, 高橋 潤, 安田 聡, 武田守彦, 伊藤愛剛, 高木祐介, 中山雅晴, 伊藤健太, 下川宏明, 川本俊輔, 小田克彦, 高瀬 圭, 田林暁一: 進行性の巨大冠動脈瘤に対し冠動脈バイパス術とコイル塞栓術によるハイブリッド治療を施行した Dor 術後症例

## 〈YIA 研究部門優秀賞〉

872. 青木竜男, 福本義弘, 杉村宏一郎, 及川美奈子, 佐藤公雄, 中野 誠, 中山雅晴, 下川宏明: 心筋の線維化が予後に与える影響 — 心筋生検の有用性 —

## 〈パネルディスカッション: 東北地区の循環器救急について〉

873. 安田 聡: 宮城県における急性心筋梗塞の実態: MIYAGI-AMI Registry 30 年データより.

## 〈一般演題〉

874. 武田守彦, 高橋 潤, 円谷隆治, 伊藤愛剛, 高木祐介, 中山雅晴, 伊藤健太, 安田 聡, 下川宏明: Cypher ステント留置 3 年後に超遅発性ステント血栓症を発症し, 更にその 2 年半後に院外心停止を来した一例
875. 円谷隆治, 高橋 潤, 安田 聡, 伊藤愛剛, 高木祐介, 武田守彦, 中山雅晴, 伊藤健太, 下川宏明, 竹内雅治: 悪性リンパ腫化学療法後に不安定化を繰り返した難治性冠攣縮性狭心症の 1 例
876. 後岡広太郎, 三浦正暢, 下川宏明, 柴 信行, 河野春香, 菅谷真由美: 性差による冠動脈疾患発症リスクの違い — CHART-2 研究中間解析より —
877. 中野 誠, 福田浩二, 若山裕司, 広瀬尚徳, 山口展寛, 近藤正輝, 下川宏明: VT 発作の起源となる PVC 抑制にイソプロテレノールが有効であったブルガダ症候群症例
878. 近藤正輝, 福田浩二, 若山裕司, 広瀬尚徳, 山口展寛, 中野 誠, 下川宏明: 洞結節近傍起源と鑑別を要した RSPV 起源 AT の一例
879. 近藤正輝, 福田浩二, 若山裕司, 広瀬尚徳, 山口展寛, 中野 誠, 下川宏明: 右室三尖弁輪中隔側からの通電が有効であった下壁梗塞後心室頻拍の一例
880. 中野 誠, 若山裕司, 福田浩二, 近藤正輝, 下川宏明: 多源性心室性期外収縮を呈した心サルコイドーシスの一例
881. 三浦 裕, 福本義弘, 下川宏明, 三浦俊郎, 松崎益徳, 島田和典, 岩間義孝, 高木篤俊, 代田浩之, 堤 孝樹, 山田 明, 絹川真太郎, 筒井裕之, 朝倉正紀, 友池仁暢: 日本人の慢性心不全におけるメタボリックシンドロームの特徴
882. 三浦正暢, 後岡広太郎, 下川宏明, 柴 信行, 河野春香: 慢性心不全患者における利尿薬投与の現状
883. 杉村宏一郎, 福本義弘, 佐藤公雄, 及川美奈子, 中野 誠, 建部俊介, 宮道沙織, 下川宏明: 重症慢性血栓塞栓性肺高血圧症に経皮的肺動脈形成術が著効した一例

**第 191 回日本内科学会東北地方会 (6 月 19 日, 2010 年, 仙台)**

884. 金子仁彦, 福本義弘, 杉村宏一郎, 中野 誠, 宮道沙織, 建部俊介, 及川美奈子, 佐藤公雄, 下川宏明: 巨大冠動脈—肺動脈瘻 / 瘤の 1 例

**第 63 回日本酸化ストレス学会学術集会 (6 月 24 ~ 25 日, 2010 年, 横浜)**

885. 佐藤公雄, 杉村宏一郎, 三浦 裕, 建部俊介, 宮道沙織, 福本義弘, 下川宏明: サイクロフィリン A による酸化ストレス増幅機構と動脈硬化プラーク破綻

**第 19 回日本心血管インターベンション治療学会 (CVIT2010) (8 月 22 ~ 24 日, 2010 年, 仙台)**

## 〈Symposium: Coronary spasm for interventionalist〉

886. \*Shimokawa H. Key note lecture: Overview of coronary spasm.

887. Takeda M, Takahashi J, Ito K, Nakayama M, Yasuda S, Shimokawa H. Life-threatening complications after sirolimus-eluting stent implantation.
888. Takahashi J, Yasuda S, Takeda M, Ito Y, Tsuburaya R, Takagi Y, Oda K, Kawamoto S, Takase B, Tabayashi K, Shimokawa H. A hybrid strategy with percutaneous coil embolization and re-CABG for giant coronary aneurysm in a patient undergone Dor procedure.

#### 第 192 回日本内科学会東北地方会 (9 月 4 日, 2010 年, 山形)

889. 瀬川将人, 福田浩二, 若山裕司, 中野 誠, 近藤正輝, 下川宏明: 繰り返す上室性頻拍を合併した特発性拡張型心筋症の 1 例
890. 前田 恵, 伊藤愛剛, 武田守彦, 高橋 潤, 伊藤健太, 安田 聡, 下川宏明: 心臓カテーテル検査後にアナフィラクトイド紫斑病を認めた 1 例

#### 第 58 回日本心臓病学会学術集会 (9 月 17 ~ 19 日, 2010 年, 東京)

##### < シンポジウム 2 : 不整脈の非薬物治療の進歩 >

891. 若山裕司, 福田浩二, 広瀬尚徳, 山口展寛, 中野 誠, 近藤正輝, 下川宏明. 致死性心室性不整脈に対するデバイス治療 —ICD 及び CRT-D による一次予防に関する検討— J Cardiol Jpn Ed. 2 (Suppl I) : I-123, 2010.

##### < シンポジウム 3 : 心疾患の運動リハビリ >

892. 松本泰治, 福本義弘, 下川宏明: 加齢による変性大動脈弁狭窄症は運動療法で予防可能か?: anti-ageing 介入としての運動療法の新しい役割. J Cardiol Jpn Ed. 2 (Suppl I) : I-125, 2010.

##### < パネルディスカッション 1 : 肺高血圧治療の進歩 >

893. 福本義弘, 下川宏明: 肺高血圧症における新たな分子治療標的: Rho キナーゼ. J Cardiol Jpn Ed. 2 (Suppl I) : I-139, 2010.

##### < わが国の慢性心不全の成因における糖尿病の意義 >

894. 福本義弘, 三浦 裕, 福井重文, 柴 信行, 三浦俊郎, 松崎益徳, 島田和典, 代田浩之, 朝倉正紀, 友池仁暢, 筒井裕之, 下川宏明. J Cardiol Jpn Ed. 2 (Suppl I) : I-149, 2010.

##### < 一般演題 >

895. 高木祐介, 安田 聡, 高橋 潤, 武田守彦, 中山雅晴, 伊藤健太, 若山裕司, 福田浩二, 下川宏明: 器質的心疾患のない院外心停止の病態と予後: 冠攣縮と心室細動の二重誘発試験の重要性. J Cardiol Jpn Ed. 2 (Suppl I) : I-219, 2010.
896. 後岡広太郎, 柴 信行, 三浦正暢, 河野春香, 菅谷真由美, 下川宏明. 慢性心不全における最適 BMI 値の検討: CHART-1 研究より. J Cardiol Jpn Ed. 2 (Suppl I) : I-220, 2010.
897. 建部俊介, 福本義弘, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 中野 誠, 三浦 裕, 宮道沙織, 下川宏明: 大動脈炎症候群による肺動脈狭窄に両側肺動脈バイパス施行後, 再狭窄に対する肺動脈バルーン形成術が有効であった 1 例. J Cardiol Jpn Ed. 2 (Suppl I) : I-230, 2010.
898. 武田守彦, 高橋 潤, 伊藤健太, 中山雅晴, 安田 聡, 下川宏明: 腹部大動脈瘤患者における術前冠動脈造影及び冠血行再建術の有用性. J Cardiol Jpn Ed. 2 (Suppl I) : I-325, 2010.
899. 高橋 潤, 安田 聡, 柴 信行, 中山雅晴, 下川宏明: 心腎症候群を合併した急性心不全症例における持続腎代替療法の検討. J Cardiol Jpn Ed. 2 (Suppl I) : I-371, 2010.
900. 三浦正暢, 柴 信行, 後岡広太郎, 河野春香, 下川宏明: 虚血性心不全に対するスタチン投与の現状と効果 —第二次東北慢性心不全登録研究からの報告— J Cardiol Jpn Ed. 2 (Suppl I) : I-371, 2010.
901. 杉村宏一郎, 福本義弘, 佐藤公雄, 建部俊介, 宮道沙織, 中野 誠, 及川美奈子, 下川宏明: 長期入院加療を必要とした重症慢性血栓性肺高血圧症に経皮的肺動脈形成術が奏功した 1 例. J Cardiol Jpn Ed. 2 (Suppl I) : I-390, 2010.

902. 佐藤公雄, 福本義弘, 杉村宏一郎, 三浦 裕, 建部俊介, 宮道沙織, 下川宏明: 血栓内膜摘除術後の残存肺高血圧に肺動脈バルーン拡張術が有効であった慢性肺血栓塞栓性肺高血圧の一例. *J Cardiol Jpn Ed.* 2 (Suppl I) : I-420, 2010.
903. 福田浩二, 若山裕司, 中野 誠, 近藤正輝, 下川宏明: 虚血性心疾患患者における心室性不整脈重症化の背景. *J Cardiol Jpn Ed.* 2 (Suppl I) : I-478, 2010.

#### 第 14 回日本心不全学会学術集会 (10 月 7 日～9 日, 2010 年, 東京)

904. Fukumoto Y, Fukui S, Aoki T, Shimokawa H. Rho-kinase as a possible therapeutic target on diastolic heart failure. *J Cardiac Failure.* 16 (Suppl 1) : S135, 2010.
905. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Kohno H, Shimokawa H. What is the determinant for beta-blocker use in Japanese heart failure patients? *J Cardiac Failure.* 16 (Suppl 1) : S163, 2010.
906. Nochioka K, Shiba N, Miura M, Hotta M, Sugaya M, Kohno H, Shimokawa H. Prevalence and characteristics of Japanese patients with valvular heart diseases –Interim analysis of CHART-2 Study- *J Cardiac Failure.* 16 (Suppl 1) : S167, 2010.
907. Wakayama Y, Kondo M, Nakano M, Fukuda K, Shimokawa H. Efficacy of ICD and CRT-d on primary prevention of sudden cardiac death. *J Cardiac Failure.* 16 (Suppl 1) : S170, 2010.
908. Wang W, Kagaya Y, Asami Y, Fukui S, Shimokawa H. Cardioprotective effects of human recombinant erythropoietin in pressure overload-induced left ventricular dysfunction in mice. *J Cardiac Failure.* 16 (Suppl 1) : S173, 2010.
909. 菅谷真由美, 柴 信行, 河野春香, 堀田美穂, 高橋喜久子, 森あけみ, 佐藤真紀子, 中嶋佳子, 福田志乃, 下川宏明: 大規模薬物介入試験: SUPPORT 試験における臨床研究コーディネーターによる新規登録増加の取り組み

#### 第 30 回日本川崎病学会総会・学術集会 (10 月 11 日, 2010 年, 京都)

##### < 特別講演 >

910. \* 下川宏明: 血管生物学の最近の知見 一川崎病に関連して一

#### 第 18 回日本血管生物医学会 (12 月 1 ～ 3 日, 2010 年, 大阪)

##### < 最優秀口述発表 >

911. 佐藤公雄, 福本義弘, 清水 亨, 鈴木秀明, 杉村宏一郎, 三浦 裕, 建部俊介, 宮道沙織, 高橋 潤, 武田守彦, 安田 聡, Bradford Berk, 下川宏明: Cyclophilin A is a novel biomarker for cardiovascular diseases.

##### < 一般演題 >

912. 大橋潤子, 澤田鮎子, 高木 文, 野田一樹, 中嶋壯太, 細谷真紀, 下川宏明: CaMKK  $\beta$  plays a key role for the diverse functions of eNOS between conduit and resistance arteries in mice.

#### 第 151 回日本循環器学会東北地方会 (12 月 4 日, 2010 年, 仙台)

##### < YIA 症例発表部門 > (最優秀賞受賞)

913. 前田 恵, 伊藤愛剛, 円谷隆治, 松本泰治, 武田守彦, 高橋 潤, 中山雅晴, 伊藤健太, 安田 聡, 下川宏明, 高澤徳彦, 遠藤克哉, 小川英作: 心臓カテーテル検査後にアナフィラクトイド紫斑病を急性発症した 1 例

##### < YIA 研究発表部門 > (優秀賞受賞)

914. 宮道沙織, 福本義弘, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 中野 誠, 三浦 裕, 建部俊介, 下川宏明, 石井智徳: 膠原病性肺動脈性肺高血圧症に対する免疫抑制療法の有効性

##### < 一般演題 >

915. 建部俊介, 福本義弘, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 中野 誠, 三浦 裕, 宮道沙織, 下川宏明: 大動脈炎症候群による肺動脈狭窄に肺動脈バイパス施行後, 再狭窄に対しステント留置が有効であった 1 例

916. 杉村宏一郎, 福本義弘, 佐藤公雄, 三浦 裕, 建部俊介, 宮道沙織, 下川宏明: 末梢型慢性血栓性肺高血圧症 (CTEPH) に対する経皮的肺動脈形成術 (PTPA) に有効性
917. 伊藤愛剛, 高橋 潤, 安田 聡, 円谷隆治, 高木祐介, 武田守彦, 中山雅晴, 伊藤健太, 下川宏明: Xience ステント留置3ヶ月後に再狭窄・不安定狭心症を発症した維持透析症例
918. 武田守彦, 高橋 潤, 伊藤健太, 中山雅晴, 安田 聡, 下川宏明: 腹部大動脈瘤の外科治療予定患者における術前冠動脈造影の有用性
919. 川名暁子, 高橋 潤, 安田 聡, 伊藤愛剛, 円谷隆治, 高木祐介, 武田守彦, 中山雅晴, 松本泰治, 伊藤健太, 下川宏明: 冠動脈瘤残存・バイパス術後で妊娠・出産した川崎病の1例
920. 円谷隆治, 高橋 潤, 安田 聡, 伊藤愛剛, 高木祐介, 武田守彦, 中山雅晴, 松本泰治, 伊藤健太, 下川宏明: HIT 抗体陰性ながらも2度にわたり PCI 施行時冠動脈内に急激に血栓形成が認められた1例
921. 三浦正暢, 柴 信行, 後岡広太郎, 河野春香, 菅谷麻由美, 下川宏明: 慢性心不全患者におけるアルブミン尿の測定意義 —第二次東北慢性心不全登録研究からの報告—
922. 中野 誠, 福田浩二, 若山裕司, 近藤正輝, 長谷部雄飛, 下川宏明: 左室乳頭筋起源と考えられた頻発性心室性期外収縮に対して RECA を施行した1例
923. 若山裕司, 福田浩二, 近藤正輝, 中野 誠, 下川宏明: 診断に苦慮した通常型心房粗動アブレーション後再発の1例
924. 瀬川将人, 福田浩二, 若山裕司, 中野 誠, 近藤正輝, 長谷部雄飛, 下川宏明: 繰り返す上室性頻拍に対するカテーテルアブレーションが心機能改善に有効であった拡張型心筋症の1例
925. 近藤正輝, 中野 誠, 若山裕司, 福田浩二, 下川宏明: 治療に難渋した ICD リード感染症の1例

## 2011年

### 第40回日本心脈管作動物質学会 (2月4～5日, 2011年, 高松)

#### \*< 基調講演 >

926. 下川宏明: 心血管病の新たな治療標的としての Rho-kinase の意義

### 第4回日本性差医学・医療学会学術集会 (2月5～6日, 2011年, 下関)

927. 後岡広太郎, 柴 信行, 三浦正暢, 河野春香, 下川宏明: 弁機能障害は女性の心血管疾患患者の予後を増悪させる: CHART-2 研究より
928. 川名暁子, 三浦 裕, 福本義弘, 柴 信行, 下川宏明, 三浦俊郎, 代田浩之, 朝倉正紀, 山田 明, 筒井裕之: わが国の慢性心不全におけるメタボリックシンドロームの意義: 性差の観点から
929. 川名暁子, 伊藤愛剛, 瀧井 暢, 高橋 潤, 伊藤健太, 福本義弘, 柴 信行, 安田 聡, 下川宏明: 宮城県内の急性心筋梗塞患者の院内死亡率に関する地域差および性差に関する検討

### 平成22年度厚生労働科学研究成果等普及啓発事業・合同成果発表会 (2月24日, 2011年, 東京)

930. 下川宏明: 国産技術に基づく不整脈治療用衝撃波アブレーションシステムの開発
931. 下川宏明: 低侵襲性体外衝撃波治療法の実用化を目指したエビデンス確立のための拠点形成

### 第3回東北大学国際産学連携シンポジウム (3月7日, 2011年, 東京)

932. 下川宏明: 心臓病に対する体外衝撃波治療の開発

### 第11回日本NO学会学術集会 (5月13～14日, 2011年, 東京)

#### < シンポジウム3: ガス状分子による血管内皮機能調節—血管内皮機能測定の意義と問題点— >

933. 田中真一, 下川宏明: 血管内皮におけるスタチンの多面的作用機序の新知見

〈一般演題〉

934. 筒井正人, 森貞直哉, 柳原延章, 楠原浩一, 下川宏明: 一側尿管結紮後の腎病変形成における3つのNOSsの抑制的役割
935. 筒井正人, 吉野由美, 柳原延章, 尾辻 豊, 田村雅仁, 下川宏明: マウス頸動脈結紮モデルにおける全NOSs系の血管保護作用: 骨髄由来細胞の寄与
936. 筒井正人, 柴田清子, 柳原延章, 尾辻 豊, 下川宏明: NOSs系完全欠損マウスに見られた自然発症拡張期心不全
937. 野田一樹, 細谷真紀, 中嶋壮太, 大橋潤子, 下川宏明: Combination therapy with olmesartan and azelnidipine exerts anti-atherogenic effects in diabetic Apolipoprotein E-deficient mice.
938. 矢田豊隆, 下川宏明, 平松 修, 後藤真己, 小笠原康夫, 梶谷文彦: 生体内イヌ冠微小側幅血管におけるアンギオテンシン受容体拮抗薬の内因性過酸化水素を介した血管拡張作用および糖尿病モデルの改善効果
939. 中嶋壮太, 大橋潤子, 澤田鮎子, 野田一樹, 下川宏明: 骨髄由来細胞はマウスの微小血管内皮機能および耐糖能制御において重要な役割を果たしている
940. 大橋潤子, 澤田鮎子, 高木 文, 野田一樹, 中嶋壮太, 下川宏明: 微小血管において内皮由来過分極因子(EDHF)反応が亢進している分子機序の解明

第58回日本麻酔科学会学術集会(5月20日, 2011年, 神戸)

〈招待講演〉

941. \* 下川宏明: 内皮由来過分極因子(EDHF)の臨床的意義

第64回日本酸化ストレス学会学術集会(7月2日, 2011年, 北海道ルーツ)

〈ランチョンセミナー1〉

942. 下川宏明: 日本人と冠攣縮

〈一般演題〉

943. 佐藤公雄, 福本義弘, 杉村宏一郎, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 下川宏明: 新規酸化ストレスマーカー・サイクロフィリンAによる心血管病促進機構

第17回日本心臓リハビリテーション学会学術集会(7月16~17日, 2011年, 大阪)

944. 松本泰治, フォルカーアダムス, 下川宏明: 定期的運動は実験的動脈瘤マウスモデルにおいて腹部大動脈瘤形成を抑制する

〈最優秀演題賞受賞〉

945. 伊藤愛剛, 伊藤健太, 菊地 翼, 羽尾清貴, 円谷隆治, 相澤健太郎, 高橋 潤, 武田守彦, 中山雅晴, 松本泰治, 高木祐介, 福本義弘, 安田 聡, 下川宏明: 低出力体外衝撃波治療: 心血管疾患に対する新しい非侵襲性血管新生療法
946. 三浦正暢, 柴 信行, 後岡広太郎, 河野春香, 菅谷麻由美, 下川宏明: 心血管疾患患者における介護予防の必要性と現状 —CHART-2研究における知見—

第75回日本循環器学会学術集会(8月3~4日, 2011年, 横浜)

〈Symposium 2〉冠攣縮の最新の知見

947. Yasuda S, Takagi Y, Ogawa H, Shimokawa H. Clinical characteristics and outcomes of vasospastic angina patients survived from out-of-hospital cardiac arrest -A report from the Japanese Coronary Spasm Association-

〈Symposium 8 : Therapeutic Approach for Acutely Decompensated Heart Failure〉

948. Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Shimokawa H. Reduced glomerular filtration rate and albuminuria are significant mortality risks in patients with cardiovascular diseases.

〈Symposium 15 : New Biomarkers for Prediction and Prevention of Cardiovascular Diseases〉

949. Satoh K, Fukumoto Y, Shimizu T, Suzuki H, Sugimura K, Miura Y, Tatebe S, Miyamichi S, Berk BC, Shimokawa H. Cyclophilin A is a novel biomarker for aortic aneurysms and atherosclerotic plaque instability.

〈Symposium〉

950. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Kohno H, Sugaya M, Shimokawa H. Evaluation of albuminuria is important in patients with chronic heart failure. -An interim analysis of the CHART-2 Study-

〈Symposium 21 : 肺高血圧症の最新治療〉

951. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Miura Y, Tatebe S, Miyamichi S, Shimokawa H. New therapeutic strategies for pulmonary hypertension : Rho-kinase inhibitor and balloon pulmonary angioplasty.

〈Late Breaking Clinical Trial 3〉

952. Shiba N, Miura M, Kohno H, Shimokawa H. A large-scale hospital-based cohort of patients at high risk for heart failure -Primary results of the CHART-2 Study-

〈ファイアサイドセミナー 6〉

953. 下川宏明 : 虚血性心疾患診療における冠攣縮の重要性

〈ランチョンセミナー 13〉

954. 下川宏明 : 現代日本人の病態に対応した脂質異常症治療ストラテジー

〈一般演題〉

955. Ito Y, Yasuda S, Takii T, Takahashi J, Ito K, Shiba N, Shimokawa H, on behalf of the MIYAGI-AMI Study Investigators. Comparison of the incidence and in-hospital mortality of acute myocardial infarction between rural and urban district in Miyagi Prefecture.
956. Ito Y, Yasuda S, Takii T, Takahashi J, Ito K, Shiba N, Shimokawa H, on behalf of the MIYAGI-AMI Study Investigators. Circadian variation of the onset of acute myocardial infarction in rural and urban district; A report from MIYAGI-AMI Registry Study.
957. Ito K, Kikuchi Y, Ito Y, Tsuburaya R, Aizawa K, Hao K, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Fukumoto Y, Yasuda S, Shimokawa H. Low-energy extracorporeal shock wave therapy as a new and non-invasive angiogenic strategy for cardiovascular diseases.
958. Serizawa F, Ito K, Sato A, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates walking ability in patients with peripheral artery disease and intermittent claudication.
959. Tsuburaya R, Yasuda S, Ito Y, Shiroto T, Gao JY, Ito K, Shimokawa H. Eicosapentaenoic acid suppresses ischemia-induced ventricular fibrillation in pigs in vivo -Possible involvement of Kir6.2-coupled ATP-sensitive potassium (KATP) channel -
960. Tsuburaya R, Yasuda S, Aizawa K, Gao JY, Ito Y, Shiroto T, Ito K, Ishibashi-Ueda H, Shimokawa H. Long-term treatment with nifedipine suppresses coronary hyperconstricting responses induced by paclitaxel-eluting stent in pigs in vivo -Possible involvement of Rho-kinase-
961. Wang W, Kagaya Y, Asaumi Y, Fukui S, Takeda M, Shimokawa H. Molecular mechanisms for the protective effects of recombinant human erythropoietin in pressure overload-induced left ventricular dysfunction in mice in vivo.
962. Kikuchi Y, Aizawa K, Yasuda S, Tsuburaya R, Ito Y, Matsumoto Y, Takeda M, Nakayama M, Ito K, Takahashi J, Shimokawa H. Rho-kinase activity in circulating neutrophils for diagnosis and disease activity assessment of vasospastic angina.

963. Miyamichi S, Fukumoto Y, Sugimura K, Satoh K, Nakano M, Miura Y, Tatebe S, Oikawa M, Ishii T, Shimokawa H. Effects of intensive immunosuppressive therapy on pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease.
964. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Satoh K, Nakano M, Miura Y, Miyamichi S, Shimokawa H. Optical coherence tomography as a novel diagnostic tool for distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension.
965. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Satoh K, Miura Y, Miyamichi S, Oikawa M, Shimokawa H. Post-capillary reactive pulmonary hypertension is an adverse prognostic factor in patients with left heart disease.
966. Nochioka K, Shiba N, Miura M, Sugaya M, Takahashi J, Kohno H, Shimokawa H. Elevated serum TSH levels are associated with poor prognosis of Japanese patients with chronic heart failure -Interim analysis of the CHART-2 Study-
967. Nochioka K, Shiba N, Miura M, Sugaya M, Takahashi J, Kohno H, Shimokawa H. Valvular dysfunction is significant burden for Japanese female patients with cardiovascular diseases; Interim analysis of the CHART-2 Study.
968. Gao JY, Yasuda S, Tsuburaya R, Ito Y, Aizawa K, Kikuchi Y, Ito K, Shimokawa H. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo -Potential involvement of Rho-kinase pathway-
969. Takahashi J, Yasuda S, Shiba N, Nakayama M, Shimokawa H. Continuous renal replacement therapy in patients with acute decompensated heart failure and cardio-renal syndrome.
970. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsuburaya R, Ito Y, Takeda M, Ito K, Kondo M, Wakayama Y, Fukuda K, Masafumi Sugi M, Shimokawa H. Usefulness of dual induction tests for coronary vasospasm and ventricular fibrillation in the decision-making for the management of out-of-hospital cardiac arrest.
971. Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Teragawa H, Kihara Y, Ogawa H, Shimokawa H, on behalf of the Japanese Coronary Spasm Association. Gender differences in clinical characteristics and prognostic factors of patients with vasospastic angina -A report from the Coronary Spasm Association-
972. Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H, on behalf of the Japanese Coronary Spasm Association. Prognostic impact of organic coronary stenosis in patients with vasospastic angina -A report from the Japanese Coronary Spasm Association-
973. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Kohno H, Sugaya M, Shimokawa H. Comorbidities of malignant tumors and poor nutritional status are substantial risks in patients with heart failure -An interim analysis of the CHART-2 Study-
974. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Nakayama M, Hiramoto T, Inoue K, Tamaki K, Shimokawa H. Acute heart failure with preserved ejection fraction may be associated with higher in-hospital mortality.
975. Miura Y, Fukumoto Y, Shiba N, Miura T, Shimada K, Iwama Y, Takagi A, Matsusaka H, Tsutsumi T, Yamada A, Kinugawa S, Asakura M, Okamatsu S, Tsutsui H, Daida H, Matsuzaki M, Tomoike H, Shimokawa H. Prevalence and clinical implication of metabolic syndrome in chronic heart failure -A nationwide multi-center study-
976. Matsumoto Y, Adams V, Fukumoto Y, Schuler G, Shimokawa H. Regular exercise training prevents the development of angiotensin II-induced aortic aneurysm in mice.



977. Shimizu T, Satoh K, Tanaka S, Fukumoto Y, Shimokawa H. ROCK2 in vascular smooth muscle cells plays a crucial role for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice.
978. Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, Satoh K, Miura Y, Tatebe S, Miyamichi S, Nakayama M, Shimokawa H. Gender difference in prognostic impact of myocardial fibrosis in heart failure patients -Usefulness of myocardial biopsy-
979. Aizawa K, Yasuda S, Gao J-Y, Tsuburaya R, Kikuchi Y, Kiyotaka Hao K, Ito Y, Ito K, Hasegawa H, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound induces VEGF expression and ameliorates left ventricular dysfunction in a porcine model of chronic myocardial ischemia.
980. Nakajima S, Ohashi J, Sawada A, Noda K, Shimokawa H. Evidence for the important role of the bone marrow in modulating microvascular endothelial functions and glucose tolerance in mice.
981. Morisada N, Iijima K, Matsuo M, Shimokawa H, Yanagihara N, Tsutsui M. Complete disruption of all nitric oxide synthase genes causes markedly accelerated renal lesion formation in mice in vivo.
982. Shibata K, Tsutsui M, Yatera Y, Furuno Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Otsuji Y. Spontaneous development of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in mice lacking all nitric oxide synthases.
983. Takeda M, Takahashi J, Nakayama M, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Morphological analysis of the coronary arterial wall of patients with vasospastic angina pectoris with optical coherence tomography.
984. Fukuda K, Wakayama Y, Nakano M, Kondo M, Shimokawa H. Clinical predictors of electrical storm in coronary artery disease patients with an implantable cardioverter defibrillator.
985. Suzuki H, Satoh K, Miura S, Fukudo S, Shimokawa H. Different brain processing from the right and the left ventricles in humans.

#### 第 194 回日本内科学会東北地方会 (9 月 10 日, 2011 年, 盛岡)

986. 堀井晋一良, 福田浩二, 若山裕司, 中野 誠, 近藤正輝, 川名暁子, 長谷部雄飛, Mohamed Abdel-Shafee, 下川宏明: 頻拍停止時に著明な洞停止を伴う発作性心房細動に対してカテーテルアブレーションによる肺静脈隔離術が有効であった 1 例
987. 杉村宏一郎, 福本義弘, 佐藤公雄, 三浦 裕, 後岡広太郎, 建部俊介, 山本沙織, 下川宏明: 末梢型慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する経皮的肺動脈形成術の効果

#### 第 1 回日本肺高血圧研究会 (9 月 17 日, 2011 年, 東京)

988. 建部俊介, 福本義弘, 下川宏明: 左心不全に伴う肺高血圧症の臨床像と生命予後

#### 第 59 回日本心臓病学会学術集会 (9 月 23 ~ 25 日, 2011 年, 神戸)

##### <シンポジウム 3> 急性冠症候群の治療戦略

989. 安田 聡, 伊藤愛剛, 瀧井 暢, 川名暁子, 高橋 潤, 伊藤健太, 柴 信行, 下川宏明: 発症率・死亡率の 30 年間変遷から考える我が国の急性心筋梗塞診療の現況と問題点: MIYAGI-AMI レジストリー研究

##### <シンポジウム 6>

990. 三浦正暢, 柴 信行, 後岡広太郎, 河野春香, 菅谷麻由美, 下川宏明: アルブミン尿は拡張不全患者の予後を予測する -CHART-2 研究からの報告-

##### <パネルディスカッション 9>

991. 後岡広太郎, 柴 信行, 三浦正暢, 福本義弘, 下川宏明: エゼチミブは脂質吸収を抑制し血管内皮機能を改善する -Rho キナーゼ抑制を介した新規抗動脈硬化作用の可能性-

##### <ビジュアルワークショップ 4>

992. 若山裕司, 福田浩二, 川名暁子, 長谷部雄飛, Mohamed Abdel Shafee, 近藤正輝, 中野 誠, 下川宏明: CRT 適応と左室逆リモデリング評価におけるマルチモダリティ時代の画像診断法の役割

## 〈一般演題〉

993. 杉村宏一郎, 福本義弘, 佐藤公雄, 三浦 裕, 後岡広太郎, 建部俊介, 山本沙織, 下川宏明: 末梢型慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する経皮的肺動脈形成術の著明な治療効果
994. 後岡広太郎, 柴 信行, 三浦正暢, 河野春香, 菅谷麻由美, 森あけみ, 下川宏明: 超高齢社会のわが国における弁機能障害の臨床的意義 –CHART-2 研究中間解析より–
995. 羽尾清貴, 伊藤健太, 芹澤 玄, 福本義弘, 佐藤 成, 下川宏明: 虚血性心血管疾患に対する新しい非侵襲的血管新生療法: 低出力体外衝撃波治療
996. 山本沙織, 福本義弘, 杉村宏一郎, 石井智徳, 佐藤公雄, 後岡広太郎, 三浦 裕, 建部俊介, 青木竜男, 下川宏明: 膠原病性肺動脈性肺高血圧症に対する積極的免疫抑制療法の有効性
997. 三浦正暢, 柴 信行, 後岡広太郎, 平本哲也, 井上寛一, 田巻健司, 下川宏明: 急性心不全において血圧上昇はカルペリチドの腎保護効果を低下させる
998. 高橋 潤, 安田 聡, 柴 信行, 下川宏明: 心腎症候群を合併した心不全症例における持続腎代替療法の有用性

## 〈ポスター演題〉

999. 長谷部雄飛, 福田浩二, 若山裕司, 中野 誠, 近藤正輝, 下川宏明: 著明な心拡大と心機能低下を来たし, 頻拍治療後の心機能回復に長期間を要した頻拍誘発性心筋症の一例
1000. 大橋潤子, 松本泰治, 高橋 潤, 武田守彦, 伊藤健太, 中山雅晴, 伊藤愛剛, 圓谷隆治, 高木祐介, 安田 聡, 北向 修, 川本俊輔, 齋木佳克, 下川宏明: 急性心筋梗塞後心破裂を合併し救命後, 慢性期左室仮性瘤形成のため再手術を要した症例
1001. 武田守彦, 高橋 潤, 伊藤健太, 中山雅晴, 安田 聡, 下川宏明: Optical Coherence Tomographyを用いた攣縮を生じる冠動脈の微細構造の解析: 局所性冠攣縮とびまん性冠攣縮の差異
1002. 川名暁子, 伊藤愛剛, 瀧井 暢, 高橋 潤, 伊藤健太, 福本義弘, 柴 信行, 安田 聡, 下川宏明: 急性心筋梗塞患者における都市部と郊外部での地域差・性差の検討 –宮城県心筋梗塞対策協議会における検討–
1003. 伊藤愛剛, 安田 聡, 瀧井 暢, 川名暁子, 羽尾清貴, 高橋 潤, 伊藤健太, 柴 信行, 下川宏明: 急性心筋梗塞発症時間の日内変動に関する都市部と郡部の比較検討 –宮城県心筋梗塞対策協議会からの報告–

## 第15回日本心不全学会 (10月13～15日, 2011年, 鹿児島)

## 〈Symposium〉

1004. Fukumoto Y, Miura Y, Miura T, Shimada K, Daida H, Tsutsui H, Asakura M, Yamada A, Shiba N, Shimokawa H. The role of metabolic components in heart failure in Japan. *J Cardiac Failure*. 17 (Suppl): S131, 2011.

## 〈Regular papers〉

1005. Ito Y, Yasuda S, Takii T, Hao K, Takahashi J, Ito K, Shiba N, Shimokawa H. Rural and urban difference in the incidence and in-hospital mortality of acute myocardial infarction –Report from the MIYAGI-AMI registry Study- *J Cardiac Failure*. 17 (Suppl): S157-158, 2011.
1006. Nochioka K, Shiba N, Miura M, Sugaya M, Kohno H, Shimokawa H. Prognostic impact of statins in patients with ischemic heart failure –Interim analysis of CHART-2 Study- *J Cardiac Failure*. 17 (Suppl): S158, 2011.
1007. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Sugaya M, Kohno H, Shimokawa H. Prognostic impact of malignant tumors in Japanese heart failure patients –An interim analysis of the CHART-2 Study- *J Cardiac Failure*. 17 (Suppl): S158, 2011.

1008. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Sugaya M, Kohno H, Shimokawa H. Current status of patients with cardiovascular disease requiring nursing-care service in Japan –An interim analysis of the CHART-2 Study- *J Cardiac Failure*. 17 (Suppl) : S159, 2011.
1009. Takahashi J, Yasuda S, nakayama M, Ito Y, Ito K, Fukuda K, Fukumoto Y, Shiba N, Shimokawa H. Increased incidence of heart failure in the Tohoku Earthquake –Initial report from the Tohoku University Hospital- *J Cardiac Failure*. 17 (Suppl) : S169, 2011.
1010. Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Yamamoto S, Nakayama M, Shimokawa H. Myocardial interstitial fibrosis as a prognostic factor in non-ischemic heart failure – Usefulness of myocardial biopsy- *J Cardiac Failure*. 17 (Suppl) : S173, 2011.
1011. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Satoh K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Miyamichi-Yamamoto S, Shimokawa H. Clinical implication of post-capillary reactive pulmonary hypertension in patients with left heart disease. *J Cardiac Failure*. 17 (Suppl) : S175, 2011.
1012. Aoki T, Sugimura K, Fukumoto Y, Saoh K, Miura Y, Nochioka K, Tatebe S, YamamotoS, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty improves pulmonary hemodynamics in patients with distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Cardiac Failure*. 17 (Suppl) : S176, 2011.
1013. Hasebe Y, Kawana A, Kondo M, Nakano M, Wakayama Y, Fukuda K, Shimokawa H. A case of tachycardia-induced cardiomyopathy caused by uncommon atrial flutter rotating lower crista terminalis. *J Cardiac Failure*. 17 (Suppl) : S177, 2011.

第 52 回日本脈管学会総会 (10 月 20 ~ 22 日, 2011 年, 岐阜)

1014. 佐藤公雄, 福本義弘, 杉村宏一郎, 三浦 裕, 後岡広太郎, 建部俊介, 山本沙織, 青木竜男, 下川宏明: 新規酸化ストレス増幅蛋白サイクロフィリン A による心血管病促進機構. (JCAA 最優秀賞)

第 48 回日本臨床生理学会・吉村正治招請講演 (11 月 4 日, 2011 年, 東京)

1015. 下川宏明: 疾病の共通基盤としての Rho-kinase の意義

第 99 回日本循環器学会中国地方会教育講演 (11 月 26 日, 2011 年, 下関)

1016. 下川宏明: 東日本大震災と循環器疾患

第 153 回日本循環器学会東北地方会 (12 月 3 日, 2011 年, 仙台)

<YIA 研究発表部門最優秀賞>

1017. 菊地 翼, 安田 聡, 相澤健太郎, 圓谷隆治, 伊藤愛剛, 大橋潤子, 高木祐介, 武田守彦, 中山雅晴, 伊藤健太, 高橋 潤, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症の診断と臨床評価における Rho キナーゼ活性のバイオマーカーとしての有用性

<YIA 症例発表部門優秀賞>

1018. 近藤正輝, 福田浩二, 若山裕司, 中野 誠, 川名暁子, 長谷部雄飛, 下川宏明: 肢体型筋ジストロフィーに合併した非通常型心房粗動により心機能低下をきたした一例

<一般演題>

1019. 圓谷隆治, 高橋 潤, 伊藤愛剛, 高木祐介, 大橋潤子, 中山雅晴, 松本泰治, 武田守彦, 伊藤健太, 安田 聡, 下川宏明, 堀口 聡: 両心室で壁運動異常が認められたタコつぼ型心筋症の一例
1020. 高田剛史, 高橋 潤, 後岡広太郎, 三浦正暢, 下川宏明, 柴 信行: 利尿薬投与中の慢性心不全患者における心拍数管理の意義
1021. 後岡広太郎, 高橋 潤, 三浦正暢, 高田剛史, 下川宏明, 柴 信行: CONUT スコア (Controlling Nutritional Status) を用いた Stage-B 心不全のリスク評価: CHART-2 研究

1022. 川本俊輔, 増田信也, 早津幸弘, 齋木佳克, 高橋 潤, 下川宏明: 慢性透析患者に対する外科治療成績改善のための臨床的解析
1023. 大橋潤子, 松本泰治, 高橋 潤, 武田守彦, 伊藤健太, 中山雅晴, 伊藤愛剛, 圓谷隆治, 高木祐介, 二瓶太郎, 安田 聡, 下川宏明, 川本俊輔, 齋木佳克, 北向 修, 尾形公彦: 急性心筋梗塞後に blow-out 型心破裂を合併し救命後慢性期左室仮性瘤形成のため再手術を要した症例
1024. 神戸茂雄, 松本泰治, 高橋 潤, 圓谷隆治, 伊藤愛剛, 大橋潤子, 高木祐介, 武田守彦, 中山雅晴, 伊藤健太, 下川宏明: 冠微小血管攣縮を合併した冠攣縮性狭心症の 1 例
1025. 杉村宏一郎, 福本義弘, 佐藤公雄, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 下川宏明, 宮本卓也, 久保田 功: 経皮的肺動脈形成術にて PGI2 持続静注療法から離脱しえた慢性血栓塞栓性肺高血圧症の一例
1026. 三浦 裕, 福本義弘, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 下川宏明: NO 吸入で増悪した肺静脈閉塞症 (PVOD) 疑いの一例
1027. 大歳晃平, 青木竜男, 杉村宏一郎, 福本義弘, 後岡広太郎, 三浦 裕, 山本沙織, 建部俊介, 佐藤公雄, 下川宏明: 気腫合併線維症に肺高血圧症を併発した一例
1028. 青木竜男, 福本義弘, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 三浦 裕, 山本沙織, 建部俊介, 佐藤公雄, 下川宏明: 東日本大震災における感染性心内膜炎の増加
1029. 中野 誠, 福田浩二, 若山裕司, 近藤正輝, 長谷部雄飛, 川名暁子, 下川宏明: 右室流出路起源が疑われたが大動脈右冠尖での焼灼が有効であった心室性期外収縮の一例
1030. 川名暁子, 長谷部雄飛, 近藤正輝, 中野 誠, 若山裕司, 福田浩二, 下川宏明: 起源・治療部位同定に術前 MRI が有用であった左室側壁起源心室頻拍の一例
1031. 近藤正輝, 福田浩二, 若山裕司, 中野 誠, 川名暁子, 長谷部雄飛, 下川宏明: 東日本大震災におけるデバイス植え込み患者の不整脈発生に関する検討
1032. 後岡広太郎, 福本義弘, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 三浦 裕, 山本沙織, 建部俊介, 青木竜男, 下川宏明, 秋山正年, 川本俊輔, 齋木佳克, 秋場美紀: 保険償還となった植え込み型補助心臓 DuraHeart を装着し経過良好な拡張型心筋症の 1 例
1033. 谷内亜衣, 福田浩二, 若山裕司, 中野 誠, 近藤正輝, 長谷部雄飛, 川名暁子, 下川宏明: アミオダロン抵抗性の心房頻拍に対しカテーテルアブレーションを施行した頻脈誘発性心筋症の一例
1034. 三浦正暢, 後岡広太郎, 高橋 潤, 高田剛史, 柴 信行, 平本哲也, 井上寛一, 田巻健治: 急性心不全入院時における BNP 非測定は院内死亡と関連する

The 28th Annual Meeting of the International Society for Heart Research Japanese Section (12 月 2 ~ 3 日, 2011 年, 東京)

**<Symposium : Roles of inflammation and immunity in cardiovascular diseases>**

1035. Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Cyclophillin A is a novel biomarker for oxidative stress and atherosclerosis.

第 19 回日本血管生物医学学会学術集会スペシャルイブニングレクチャー (12 月 8 日, 2011 年, 東京)

1036. 下川宏明: 脂質異常症診療の新たな展開.
1037. Nakajima S, Ohashi J, Sawada A, Noda K, Shimokawa H. Evidence for the important role of the bone marrow in modulating microvascular endothelial responses and metabolic functions in mice.
1038. Noda K, Hosoya M, Nakajima S, Ohashi J, Shimokawa H. Combination therapy with olmesartan and azelnidipine exerts anti-atherogenic effects in diabetic Apolipoprotein E-deficient mice.

1039. Shimizu T, Satoh K, Tanaka S, Fukumoto Y, Shimokawa H. ROCK2 in vascular smooth muscle cells plays a crucial role for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice.
1040. Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Takagi Y, Tsuburaya R, Ito Y, Matsumoto M, Nakayama M, Takahashi J, Shimokawa H. Plasm cyclophilin A is a novel predictor of coronary artery disease.

## 2012 年

第 5 回日本性差医学・医療学会学術集会 (2 月 4 ~ 5 日, 2012 年, 東京)

1041. 青木竜男, 福本義弘, 下川宏明: 東日本大震災の心血管病発症への影響: 性差の観点から. (最優秀演題賞受賞)
1042. 高田剛史, 後岡広太郎, 三浦正暢, 菅谷麻由美, 高橋 潤, 柴 信行, 下川宏明: 慢性心不全の予後に性差が及ぼす影響
1043. 川名暁子, 高橋 潤, 安田 聡, 高木祐介, 角田康夫, 緒方康博, 関 敦, 住吉徹哉, 松井幹之, 後藤敏和, 田辺恭彦, 末田章三, 久保典史, 百村伸一, 小川久雄, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症における性差: 冠攣縮研究会における知見
1044. 三浦正暢, 柴 信行, 高橋 潤, 後岡広太郎, 高田剛史, 菅谷麻由美, 下川宏明: 心血管疾患患者における介護予防必要度と性差に関する検討 —CHART-2 研究における知見—

第 31 回日本心血管インターベンション治療学会東北地方会 (2 月 4 日, 2012 年, 盛岡)

1045. 伊藤愛剛, 高橋 潤, 高木祐介, 圓谷隆治, 松本泰治, 中山雅晴, 伊藤健太, 下川宏明: 特発性冠動脈解離が多発し多彩な造影所見を呈した急性心筋梗塞の一例

第 41 回日本心脈管作動物質学会学術集会 (2 月 10 ~ 11 日, 2012 年, 秋田)

## 〈ランチョンセミナー〉

1046. 下川宏明: 内皮由来弛緩因子—最近の知見—

## 〈一般演題〉

1047. 清水 亨, 田中真一, 福本義弘, 下川宏明: 肺血管リモデリングにおける ROCK2 の役割—肺高血圧症メカニズムの解明—
1048. 野田一樹, 細谷真紀, 中嶋壮太, 大橋潤子, 下川宏明: オルメサルタンとアゼルニジピンの併用療法による糖尿病発症 ApoE 欠損マウスにおける抗動脈硬化作用の検討
1049. 圓谷隆治, 安田 聡, 白戸 崇, 相澤健太郎, 伊藤愛剛, 松本泰治, 高橋 潤, 伊藤健太, 下川宏明: 長時間作用型 Ca 拮抗薬ニフェジピンによる薬剤溶出性ステント植え込み後の血管保護効果: Rho キナーゼ経路の関与
1050. 中嶋壮太, 大橋潤子, 澤田鮎子, 野田一樹, 下川宏明: 骨髄由来細胞はマウスの微小血管内皮機能および耐糖能制御において重要な役割を果たしている
1051. 高橋喜久代, 松本泰治, 金澤正範, 下川宏明: スタチンとカルシウム拮抗薬の併用療法による腹部大動脈瘤発症の抑制についての検討

第 195 回日本内科学会東北地方会 (2 月 18 日, 2012 年, 仙台)

1052. 杉村宏一郎, 福本義弘, 佐藤公雄, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部俊介, 宮道沙織, 下川宏明: 末梢型慢性血栓性肺高血圧症に対する経皮的肺動脈形成術前後における光干渉断層法による肺動脈病変の評価
1053. 鈴木 舞, 佐藤公雄, 杉村宏一郎, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 福本義弘, 下川宏明: PCPS 導入にても救命出来なかった重症肺高血圧症: pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) の 1 例

## 第76回日本循環器学会学術集会 (3月16～18日, 2012年, 福岡)

## &lt;Late Breaking Clinical Trial&gt;

1054. Shimokawa H, Aoki T, Fukumoto Y. The East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases. 76 (Suppl I) : I-542, 2012.

## &lt;Luncheon Sminar&gt;

1055. 下川宏明 : ステント留置後の冠攣縮を如何に防ぐか - 薬剤溶出性ステント留置症例の予後改善を見据えた冠動脈保護戦略 -

## &lt;Fireside Seminar&gt; IHE って何? 見える, つながる! 循環器領域の医療情報

1056. 中山雅晴 : 臨床医が IHE に期待すること・・・何ができるか, 何をすべきか

## &lt;Fireside Seminar&gt; 冠攣縮の新たな展開

1057. 高木祐介, 下川宏明 : 冠攣縮を合併した院外心停止例における ICD の有効性の検討 - 冠攣縮研究会および東北大学の知見 -

## &lt;Asian Joint Case-Conference 2&gt;Malaysia and Japan (AJC2) (CAD)

1058. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Effects of percutaneous transluminal pulmonary angioplasty in patients with distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-100, 2012.

## &lt;Symposium&gt;Recent Progress in the Treatment of Pulmonary Hypertension

1059. Fukumoto Y, Sugimura K, Zhulan Qiqige, Yamamoto S, Tatebe S, Aoki T, Nochioka K, Miura Y, Satoh K, Shimokawa H. Recent progress in the management of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-266, 2012.

## &lt;Symposium&gt;Diagnosis of Heart Failure Using Genetic Biomarker

1060. Zhulan Qiqige, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Yamamoto S, Tatebe S, Aoki T, Nochioka K, Satoh K, Shimokawa H. Rho-kinase activity in circulating leukocytes as a novel biomarker in patients with chronic heart failure. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-199, 2012.

## &lt;Symposium&gt;Management of Congenital Heart Disease Long-term After Repair

1061. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Yamamoto S, Aoki T, Nochioka K, Miura Y, Sato K, Shimokawa H. Clinical characteristics and long-term prognosis of patients with adult congenital heart disease associated with pulmonary arterial hypertension after intra-cardiac repair. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-238, 2012.

## &lt;Symposium&gt;Gender-specific Medicine in Cardiovascular Disease : Current Status and Future Perspectives

1062. Kawana A, Yasuda S, Takagi Y, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Gotoh T, Tanabe Y, Sueda S, Satoh T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H. Gender differences in clinical characteristics and outcomes of patients with vasospastic angina –a report from the Japanese coronary spasm association-. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-24, 2012.

## &lt;Featured Research Sessions&gt;

1063. Miura M, Shiba N, Takahashi J, Nochioka K, Takada T, Kohno H, Sugaya M, Shimokawa H. Prognostic impact of albuminuria combined with egfr in hrpef patients –an interim analysis of the chart-2 study-. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-658, 2012.
1064. Shimizu T, Tanaka S, Satoh K, Fukumoto Y, Shimokawa H. ROCK2 in vascular smooth muscle cells plays a crucial role for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-641, 2012.

1065. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-644, 2012.
1066. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Satoh K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Yamamoto S, Shimokawa H. Usefulness of optical coherence tomography in diagnosis of distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension -comparison with intravascular ultrasound-. *Circ J*. 76(Suppl I) : I-625, 2012.
1067. Nihei T, Takagi Y, Takahashi J, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Gotoh T, Tanbae Y, Ogawa H, Shimokawa H. Age-dependent differences in clinical characteristics and outcomes of patients with vasospastic angina –a report from the Japanese coronary spasm association-. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-582, 2012.

< 一般演題 > 口演発表

1068. Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, Satoh K, Miura Y, Nochioka K, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Increased incidence of heart failure in the East Japan Earthquake Disaster. *Circ J*. 76(Suppl I) : I-907, 2012.
1069. Hasebe Y, Fukuda K, Yamamoto H, Kondoh M, Mohamed Abdel-Shafee, Nakano M, Wakayama Y, Shimokawa H. Development of a novel shock wave catheter ablation system. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-1086, 2012.
1070. Matsumoto Y, Volker A, Fukumoto Y, Shimokawa H. Regular exercise prevents the development and rupture of aortic aneurysm by inhibiting oxidative stress and proteolysis in mice. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-852, 2012.
1071. Miura M, Shiba N, Takahashi J, Nochioka K, Takada T, Kohno H, Sugaya M, Shimokawa H. Heart rate control is important even in heart failure patients with low blood pressure. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-880, 2012.
1072. Nakano M, Wakayama Y, Kawana A, Hasebe Y, Mohamed Abdel Shafee, Kondoh M, Fukuda K, Shimokawa H. Deterioration of heart failure after the East Japan Earthquake Disaster in patients with cardiac resynchronization therapy. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-905, 2012.
1073. Nihei T, Takahashi J, Kikuchi Y, Itoh Y, Nakayama M, Tsuburaya R, Ohhashi J, Takagi Y, Itoh K, Yasuda S, Shimokawa H. Increased rho-kinase activity in patients with vasospastic angina after the East Japan Earthquake Disaster. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-1050, 2012.
1074. Nochioka K, Shiba N, Takahashi J, Miura M, Takada T, Shimokawa H. Nutritional status score (CONUTS) is a useful prognostic marker in stage-b heart failure patients; interim analysis of the CHART-2 study. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-941, 2012.
1075. Noda K, Nakajima S, Ohhashi J, Fukumoto Y, Tsutsui M, Shimokawa H. rho-kinase as a novel therapeutic target of metabolic syndrome. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-1189, 2012.
1076. Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Osaki S, Takagi Y, Tsuburaya R, Itoh Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Takeda M, Takahashi J, Itoh K, Yasuda S, Shimokawa H. Plasma cyclophilin a level is a novel biomarker of coronary artery disease. *Circ J*. 76(Suppl I) : I-763, 2012.
1077. Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimizu T, Nakamura K, Itoh H, Shimokawa H. Cyclophilin A plays an important role in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension in humans –involvement of rho-kinase pathway-. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-1368, 2012.

1078. Suzuki H, Sumiyoshi A, Kawashima R, Shimokawa H. Different brain activation under the left and the right ventricular stimulation : evidence from functional magnetic resonance imaging study in rats. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-1037, 2012.
1079. Takada T, Shiba N, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Shimokawa H. Low systolic blood pressure is associated with poor prognosis of stage-b heart failure patients -a report from the CHART-2 study-. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-878, 2012.
1080. Takada T, Shiba N, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Shimokawa H. Importance of heart rate control in chronic heart failure patients receiving diuretics -an interim analysis of the CHART-2 study-. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-1203, 2012.
1081. Takagi Y, Takahashi J, Nihei T, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Gotoh T, Tanbae Y, Ogawa H, Shimokawa H. Clinical implications of coronary spasm provocation tests -multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association-. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-745, 2012.
1082. Takagi Y, Takahashi J, Nihei T, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Gotoh T, Tanbae Y, Ogawa H, Shimokawa H. Novel clinical risk score for prediction of cardiac events in VSA patients -a report from the Japanese Coronary Spasm Association-. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-1090, 2012.

< 一般演題 > ポスター発表

1083. Abe Y, Itoh K, Hao K, Shimokawa H. Effects of low-energy shock wave therapy on dynamics of inflammatory cells after acute myocardial infarction in rats. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-2774, 2012.
1084. Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, Satoh K, Miura Y, Nochioka K, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Increased incidence of infectious endocarditis in the East Japan Earthquake Disaster. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-2312, 2012.
1085. Budbazar Enkhjargal, Noda K, Nakajima S, Ohhashi J, Shimokawa H. Vasoconstrictor-induced relaxation is mediated by endothelium-derived hyperpolarizing factor in the coronary artery in mice. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-1886, 2012.
1086. Hanawa K, Itoh K, Aizawa K, Nishimiya K, Hasebe Y, Junyi Gao, Hasegawa H, Yasuda S, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound induces angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a porcine model of chronic myocardial ischemia. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-1847, 2012.
1087. Hao K, Yasuda S, Takii T, Itoh Y, Takahashi J, Itoh K, Shimokawa H. Different circadian variation in the onset of acute myocardial infarction between urban and rural areas; a report from MIYAGI-AMI registry. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-1695, 2012.
1088. Hao K, Yasuda S, Takii T, Itoh Y, Takahashi J, Itoh K, Shimokawa H. Difference in incidence and risk factors of acute myocardial infarction between the rural and urban areas in the Miyagi prefecture. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-1698, 2012.
1089. Itoh Y, Yasuda S, Takahashi J, Takagi Y, Ohhashi J, Tsuburaya R, Matsumoto Y, Takeda M, Nakayama M, Itoh K, Shimokawa H. Regional difference in emergency medical service and survival; analysis of the utstein data of out-of-hospital cardiac arrest in Miyagi prefecture. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-2120, 2012.
1090. Itoh Y, Yasuda S, Takahashi J, Itoh K, Takeda M, Nakayama M, Tsuburaya R, Ohhashi J, Takagi Y, Shimokawa H. Factors influencing the gender difference in the outcome of reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-2172, 2012.



1091. Miura M, Shiba N, Takada T, Nochioka K, Hiramoto T, Inoue K, Tamaki K, Shimokawa H. Acute heart failure patients without b-type Natriuretic Peptide Evaluation at admission may correlate with higher in-hospital mortality. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-2830, 2012.
1092. Miura Y, Fukumoto Y, Sugimura K, Satoh K, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Current status of the management of cardiac sarcoidosis with a special reference to corticosteroid therapy. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-2231, 2012.
1093. Nakajima S, Ohhashi J, Sawada A, Noda K, Shimokawa H. Evidence for the important role of the bone marrow in modulating microvascular endothelial and metabolic functions in mice. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-2377, 2012.
1094. Nakayama M, Shimokawa H. Clinical factors that impede the accuracy of the seattle heart failure score. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-2683, 2012.
1095. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Optical coherence tomography is useful for evaluation for percutaneous transluminal pulmonary angioplasty in patients with distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-1841, 2012.
1096. Takagi Y, Takahashi J, Nihei T, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Gotoh T, Tanbae Y, Ogawa H, Shimokawa H. Prognostic impact of long-acting nitrate therapy in patients with vasospastic angina -a report from the Japanese Coronary Spasm Association-. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-2184, 2012.
1097. Tsuburaya R, Takahashi J, Takagi Y, Ohhashi J, Itoh Y, Matsumoto Y, Takeda M, Nakayama M, Itoh K, Yasuda S, Shimokawa H. Beneficial effects of a single prophylactic hemodialysis on renal function worsening after percutaneous coronary intervention in patients with severe CKD. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-2651, 2012.
1098. Wakayama Y, Kawana A, Hasebe Y, Mohamed Abdel Shafee, Kondoh M, Nakano M, Fukuda K, Shimokawa H. Limited effects of cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with highly advanced left ventricular remodeling. *Circ J*. 76 (Suppl I) : I-2578, 2012.

第 10 回日本予防医学リスクマネジメント学会学術総会 (4 月 26 日, 2012 年, 札幌)

<ランチョンセミナー：震災と循環器疾患>

1099. 下川宏明：東日本大震災と循環器疾患

第 154 回日本循環器学会東北地方会 (6 月 2 日, 2012 年, 盛岡)

<YIA 症例発表部門>

1100. 後岡広太郎, 福本義弘, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 三浦 裕, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 下川宏明, 熊谷紀一郎, 齋木佳克, 山本讓司, 福原規子, 石澤賢一, 張替秀郎：心タンポナーデで発症し, 外科的切除と術後化学療法により長期生存中の心臓原発悪性リンパ腫の 1 例

<YIA 研究発表部門> (優秀賞受賞)

1101. 二瓶太郎, 高橋 潤, 菊池 翼, 高木祐介, 羽尾清貴, 圓谷隆治, 伊藤愛剛, 松本泰治, 中山雅晴, 伊藤健太, 下川宏明, 安田 聡:冠攣縮性狭心症患者における東日本大震災の影響 —Rho キナーゼ活性に基づく疾患活動性の検討—
1102. 三浦正暢, 高田剛史, 後岡広太郎, 高橋 潤, 下川宏明, 柴 信行：心血管疾患における癌の既往と予後に関する検討
1103. 圓谷隆治, 高橋 潤, 二瓶太郎, 高木祐介, 伊藤愛剛, 松本泰治, 中山雅晴, 伊藤健太, 下川宏明: 多枝冠攣縮性狭心症を合併したたこつぼ心筋症の一例

1104. 伊藤愛剛, 高橋 潤, 二瓶太郎, 羽尾清貴, 高木祐介, 圓谷隆治, 松本泰治, 中山雅晴, 伊藤健太, 下川宏明: 特発性冠動脈解離が多発し多彩な造影所見を呈した急性心筋梗塞の一例
1105. 川名暁子, 長谷部雄飛, 近藤正輝, 中野 誠, 若山裕司, 福田浩二, 下川宏明: 緊急心臓再同期療法を要した虚血性心筋症の一例
1106. 吉岡一朗, 川本俊輔, 齋木佳克, 高橋 潤, 下川宏明: Lerische 症候群を伴った虚血性心筋症に対する左室形成術の1例
1107. 戴 哲告, 青木竜男, 福本義弘, 下川宏明: 微小冠動脈周囲線維化の冠動脈血流障害への関与
1108. 秋山正年, 川本俊輔, 齋木佳克, 秋場美紀, 片桐光葉, 福田浩二, 福本義弘, 下川宏明: 植込み型補助人工心臓の重症心不全外科治療
1109. 増田信也, 本吉直孝, 秋山正年, 川本俊輔, 齋木佳克, 佐藤公雄, 福本義弘, 下川宏明: Calcified amorphous tumor の一手術例
1110. 青木竜男, 杉村宏一郎, 福本義弘, 佐藤公雄, 三浦 裕, 後岡広太郎, 建部俊介, 山本沙織, 下川宏明: 肺高血圧症を合併した Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema Syndrome (CPFE) の3症例
1111. 青木竜男, 佐藤公雄, 杉村宏一郎, 三浦 裕, 後岡広太郎, 建部俊介, 山本沙織, 福本義弘, 笠島敦子: 重症肺高血圧症を来した pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) の一例
1112. 杉村宏一郎, 福本義弘, 佐藤公雄, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 下川宏明: 末梢型慢性血栓塞栓性肺高血圧症における経皮的肺動脈形成術の最適病変の検討
1113. 河村圭一郎, 芹澤 玄, 佐藤 成, 里見 進, 伊藤健太, 下川宏明: 間欠性跛行を有する末梢動脈疾患患者に対する低出力体外衝撃波治療
1114. 近藤正輝, 福田浩二, 若山裕司, 中野 誠, 川名暁子, 長谷部雄飛, 下川宏明: 植え込み型ループレコーダーで心停止イベントを同定した一例
1115. 近藤正輝, 福田浩二, 若山裕司, 中野 誠, 川名暁子, 長谷部雄飛, 下川宏明: 開心術後心房頻拍に対するカテーテルアブレーションの検討
1116. 中野 誠, 福田浩二, 若山裕司, 近藤正輝, 長谷部雄飛, 川名暁子, モハメドシヤフィー, 下川宏明: ブルガダ症候群と特発性心室細動の心電図学的特徴ならびに心室細動誘発性に関する検討

#### 第 65 回日本酸化ストレス学会学術集会 (6 月 7 ~ 8 日, 2012 年, 徳島)

1117. 佐藤公雄, 福本義弘, 杉村宏一郎, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 高木祐介, 圓谷隆治, 伊藤愛剛, 中山雅晴, 高橋 潤, 伊藤健太, 下川宏明: 新規酸化ストレスマーカーのサイクロフィリン A の冠動脈疾患診断における有用性
1118. 野田一樹, 細谷真紀, 中嶋壮太, 下川宏明: オルメサルタンとアゼルニジピンの併用療法による糖尿病発症 ApoE 欠損マウスにおける抗動脈硬化作用の検討

#### 第 196 回日本内科学会東北地方会 (6 月 16 日, 2012 年, 仙台)

1119. 瀬川将人, 福本義弘, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 下川宏明: 緊急生体肺移植を施行した肺毛細血管腫症の1例
1120. 杉村宏一郎, 福本義弘, 佐藤公雄, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 下川宏明: 末梢型慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する経皮的肺動脈形成術の予後における効果

#### 第 12 回日本 NO 学会学術集会 (6 月 29 ~ 30 日, 2012 年, 神戸)

##### < 特別講演 >

1121. 下川宏明: 内皮由来弛緩因子 —最近の知見—

＜ランチョンセミナー＞

1122. 下川宏明：血管内皮とレニンアンジオテンシン系

＜口演演題＞

1123. 佐藤公雄, 福本義弘, 杉村宏一郎, 三浦 裕, 青木竜男, 後岡広太郎, 建部俊介, 中村一文, 伊藤 浩, 下川宏明：酸化ストレス分泌蛋白 Cyclophilin A による肺高血圧促進機構 —Rho-kinase 系の関与—

＜ポスター演題＞

1124. 野田一樹, 細谷真紀, 中嶋壮太, 大橋潤子, 下川宏明：オルメサルタンとアゼルニジピンの併用療法による糖尿病発症 ApoE 欠損マウスにおける抗動脈硬化作用の検討

1125. 矢田豊隆, 下川宏明, 平松 修, 小笠原康夫, 梶谷文彦：糖尿病急性心筋梗塞時冠微小副血管における内因性過酸化水素とアンジオテンシン受容体拮抗薬の役割

1126. 佐藤公雄, 福本義弘, 杉村宏一郎, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 高木祐介, 下川宏明：新規酸化ストレスマーカーのサイクロフィリン A の冠動脈疾患診断における有用性

第 27 回日本不整脈学会学術大会（7 月 6 ～ 7 日，2012 年，横浜）

＜シンポジウム 3：CRT の適応を再考する＞

1127. 若山裕司, 長谷部雄飛, 川名暁子, Abdel Shafee Mohamed, 近藤正輝, 中野 誠, 福田浩二, 下川宏明：高度左室リモデリングを来した心不全症例への CRT 効果は不十分である —左室リモデリングから見た CRT 適応の検討—

1128. 長谷部雄飛, 若山裕司, 川名暁子, Abdel Schafee Mohamed, 近藤正輝, 中野 誠, 福田浩二, 下川宏明：東日本大震災における ICD/CRT デバイス植込み患者への影響

1129. 中野 誠, 福田浩二, 若山裕司, 近藤正輝, Abdel Schafee Mohamed, 長谷部雄飛, 川名暁子, 下川宏明：ブルガダ症候群症例と特発性心室細動症例の心電図学的特徴ならびに電気生理学的検査における心室細動誘発性に関する検討

1130. 近藤正輝, 福田浩二, 若山裕司, 中野 誠, 長谷部雄飛, 川名暁子, 下川宏明：当院における心臓術後心房頻拍に対するカテーテルアブレーションの検討

第 21 回日本心血管インターベンション治療学会学術集会（2012 年 7 月 12 ～ 14 日，新潟）

1131. Kawamura K, Ito K, Serizawa F, Hamada Y, Akamatsu D, Goto H, Sato A, Shimokawa H, Satomi S. Extracorporeal shock wave therapy improves walking ability of patients of peripheral artery disease with intermittent claudication.

1132. Takeda M, Kamikomaki N, Shiba N, Takahashi J, Shimokawa H. Stent deformity caused by balloon occlusion and aspiration system in saphenaous vein graft intervention.

第 18 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会（7 月 14 ～ 15 日，2012 年，大宮）

＜パネルディスカッション＞

1133. 福本義弘：東日本大震災による急性心不全の増加と急性期リハビリテーション

＜一般演題＞

1134. 竹内雅史, 松本泰治, 南島大輔, 新國悦弘, 仲富千瑞, 佐藤房郎, 岩澤直子, 高橋 恵, 金澤 聡, 高橋晋平, 池谷祥吾, 井田雅祥, 森 信芳, 長坂 誠, 上月正博, 川本俊輔, 齋木佳克, 下川宏明：AMI 後心破裂を合併し，経過中に左室仮性瘤を呈し再手術に至った症例～急性期から自宅復帰までのリハ介入

1135. 伊藤大亮, 伊藤 修, 森 信芳, 須田千尋, 羽尾清貴, 曹 鵬宇, 戒 栄, 下川宏明, 上月正博：長期的運動が慢性心不全モデルラットの心・腎一酸化窒素合成酵素に及ぼす影響

1136. 高田剛史, 柴 信行, 高橋 潤, 後岡広太郎, 三浦正暢, 菅谷麻由美, 下川宏明: 心血管疾患患者において二次予防事業対象者となる要因に関する検討
1137. 三浦正暢, 柴 信行, 高橋 潤, 後岡広太郎, 高田剛史, 下川宏明: 心血管疾患患者における介護予防必要症例の特徴・予後の検討—CHART-2 研究における知見—

### 第 32 回日本心血管インターベンション治療学会東北地方会 (7 月 28 日, 2012 年, 山形)

1138. 圓谷隆治, 高橋 潤, 高木祐介, 羽尾清貴, 伊藤愛剛, 白戸 崇, 松本泰治, 中山雅晴, 伊藤健太, 下川宏明: Cypher スtent 留置 2 年以上経過後に再狭窄を来した 3 例

### 第 197 回日本内科学会東北地方会 (9 月 8 日, 2012 年, 仙台) (主催)

1139. 川村千夏, 高橋 潤, 伊藤愛剛, 羽尾清貴, 高木祐介, 円谷隆治, 松本泰治, 中山雅晴, 伊藤健太, 下川宏明: 特発性冠動脈解離により急性心筋梗塞を発症した若年女性の 2 例
1140. 小林輝大, 福田浩二, 若山裕司, 中野 誠, 近藤正輝, 川名暁子, 長谷部雄飛, 佐竹洋之, 下川宏明: 眼病変に対するステロイド中止後に診断された心サルコイドーシスの 1 例
1141. 高橋秀徳, 青木竜男, 福本義弘, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 三浦 裕, 建部俊介, 山本沙織, 下川宏明: 原発性副甲状腺機能亢進症に合併した心不全の 1 例

### 第 60 回日本心臓病学会学術集会 (2012 年 9 月 14 ~ 16 日, 金沢)

#### < 特別企画: 災害と循環器疾患 >

1142. \* 下川宏明: 大学病院循環器内科医の立場から

#### < YIA 選考会 >

1143. 青木竜男, 福本義弘, 安田 聡, 伊藤健太, 高橋 潤, 辻 一郎, 下川宏明: The Great East Japan Earthquake Disaster and Cardiovascular Diseases.

#### < シンポジウム 2: Stent 留置後の長期管理 >

1144. 安田 聡, 高橋 潤, 松本泰治, 下川宏明: 薬剤溶出性 Stent 留置後の血管機能

#### < シンポジウム 3 >

1145. 長谷部雄飛, 福田浩二, 山本裕朗, 近藤正輝, 中野 誠, 若山裕司, 下川宏明: 衝撃波を利用した新規カテーテルアブレーションシステムの開発

#### < シンポジウム 6 >

1146. 松本泰治, Volker Adams, 下川宏明: 心血管病における運動療法の新たな有効性とその分子機序: 一次予防を焦点に

#### < パネルディスカッション 1: 先天性心疾患修復術後の管理: 小児から成人まで >

1147. 建部俊介, 福本義弘, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 山本沙織, 下川宏明: 心内修復術後に肺高血圧症を合併した成人先天性心疾患患者の臨床像

#### < パネルディスカッション 3: 心血管疾患と CKD >

1148. 三浦正暢, 柴 信行, 高橋 潤, 後岡広太郎, 高田剛史, 嵯峨千春, 菅谷麻由美, 坂田泰彦, 下川宏明: 心不全における尿試験紙法によるアルブミン尿推定の意義

#### < 一般演題: 口演 >

1149. 高木祐介, 高橋 潤, 安田 聡, 緒方康博, 住吉徹哉, 後藤敏和, 田辺恭彦, 末田章三, 小川 聡, 百村伸一, 小川久雄, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症における予後予測スコアの開発: 冠攣縮研究会多施設共同研究から
1150. 二瓶太郎, 高橋 潤, 菊地 翼, 高木祐介, 羽尾清貴, 円谷隆治, 白戸 崇, 伊藤愛剛, 松本泰治, 中山雅晴, 伊藤健太, 安田 聡, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症患者における東日本大震災の影響: 末梢血好中球 Rho キナーゼ活性に基づく疾患活動性の検討

1151. 杉村宏一郎, 福本義弘, 佐藤公雄, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 下川宏明: 末梢型慢性血栓性肺高血圧症に対する経皮的肺動脈形成術前後における光干渉断層法による肺動脈病変の評価
1152. 高田剛史, 柴 信行, 坂田泰彦, 高橋 潤, 後岡広太郎, 三浦正暢, 菅谷麻由美, 下川宏明: 慢性心不全患者における高尿酸血症と RAA 系の関連についての考察
1153. 福本義弘, 青木竜男, 杉村宏一郎, 下川宏明: 冠動脈血流障害における微小冠動脈周囲線維化の関与
1154. 佐藤公雄, 福本義弘, 杉村宏一郎, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 高木祐介, 円谷隆治, 伊藤愛剛, 松本泰治, 中山雅晴, 高橋 潤, 伊藤健太, 下川宏明: 血漿サイクロフィリン A の冠動脈疾患診断における有用性
1155. 羽尾清貴, 高橋 潤, 二瓶太郎, 高木祐介, 円谷隆治, 白戸 崇, 伊藤愛剛, 松本泰治, 中山雅晴, 伊藤健太, 安田 聡, 下川宏明: 急性心筋梗塞患者における Primary PCI 未施行例の検討 - 宮城県心筋梗塞対策協議会からの報告 -

< 一般演題 : ポスター >

1156. 中野 誠, 福田浩二, 若山裕司, 近藤正輝, 長谷部雄飛, 川名暁子, 下川宏明: ブルガダ症候群症例と特発性心室細動症例の心電図学的特徴ならびに電気生理学的検査における心室細動誘発性に関する検討
1157. 近藤正輝, 福田浩二, 若山裕司, 中野 誠, 川名暁子, 長谷部雄飛, 下川宏明: 完全房室ブロックからショック状態に陥り緊急心臓再同期療法を要した重症虚血性心筋症の一例
1158. 伊藤愛剛, 高橋 潤, 羽尾清貴, 高木祐介, 円谷隆治, 白戸 崇, 松本泰治, 中山雅晴, 伊藤健太, 安田 聡, 下川宏明: 急性心筋梗塞発症から再灌流までの時間経過に関する性別, 年齢別の比較検討 - 宮城県心筋梗塞対策協議会からの報告 -

**第 1 回日本肺循環学会学術集会 (9 月 22 日, 2012 年, 東京) (主催)**

< スポンサーシンポジウム 2 : 肺高血圧症の治療 : 最新の知見 >

1159. 福本義弘, 珠蘭其其格, 杉村宏一郎, 下川宏明: Rho キナーゼ経路および肺動脈形成術

< 一般演題 : 口演 >

1160. 建部俊介, 福本義弘, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 山本沙織, 下川宏明: 左心系心疾患による肺高血圧症の臨床的特徴と予後
1161. 青木竜男, 杉村宏一郎, 福本義弘, 佐藤公雄, 三浦 裕, 後岡広太郎, 建部俊介, 山本沙織, 下川宏明: 肺高血圧症を合併した Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome (CPFE) の 3 症例
1162. 佐藤公雄, 福本義弘, 杉村宏一郎, 三浦 裕, 青木竜男, 後岡広太郎, 建部俊介, 山本沙織, 清水 亨, 下川宏明: 酸化ストレス分泌蛋白 Cyclophylin A による肺高血圧促進機構 - Rho-kinase 系の関与 -
1163. 建部俊介, 福本義弘, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 山本沙織, 下川宏明: 光断層撮像法を用いた肺高血圧症の鑑別診断の有用性
1164. 杉村宏一郎, 福本義弘, 佐藤公雄, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 下川宏明: 末梢型慢性血栓性肺高血圧症に対する経皮的肺動脈形成術の予後における効果
1165. 八巻重雄, 安藤太三, 福本義弘, 樋口義郎, 下川宏明: 肺生検診断による CTEPH 血栓内膜剥離術の予後判定について

< 一般演題 : ポスター >

1166. 三浦 裕, 福本義弘, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 後岡広太郎, 山本沙織, 建部俊介, 下川宏明: 肺高血圧症急性期に NO 吸入で肺水腫が起きた一例

1167. 三浦 裕, 福本義弘, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 下川宏明: PCPS 導入にても救命出来なかった重症肺高血圧症: pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) の一例
1168. 建部俊介, 福本義弘, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 山本沙織, 下川宏明: 肺動脈狭窄を合併した大動脈炎症候群に両側肺動脈バイパス施行後, 再狭窄に対し肺動脈ステント留置が有効であった1例

#### <ランチョンセミナー>

1169. 福本義弘, 杉村宏一郎, 建部俊介, 山本沙織, 青木竜男, 後岡広太郎, 佐藤公雄, 下川宏明: 肺高血圧症の画像診断に関する最近の知見: OCT 所見

#### 平成 24 年度日本医師会医学賞受賞記念講演 (11 月 1 日, 2012 年, 東京)

1170. 下川宏明: 日本人の虚血性心疾患に関する基礎的・臨床的研究

#### 日本不整脈学会カテーテル・アブレーション関連秋季大会 2012 (11 月 23 日, 2012 年, 下関)

1171. 中野 誠, 福田浩二, 若山裕司, 近藤正輝, 長谷部雄飛, 川名暁子, モハメドアブデルシャフィー, 下川宏明: 右心系ならびに左心系双方からの治療が奏功した心室性期外収縮の1例
1172. 近藤正輝, 福田浩二, 若山祐司, 中野 誠, 長谷部雄飛, 川名暁子, 佐竹洋之, 下川宏明: ファロー四徴症術後に生じた分界稜の広範囲な低電位領域が関与した非通電型心房粗動の1例

#### 第 16 回日本心不全学会学術集会 (11 月 30 日~12 月 2 日, 2012 年, 仙台) (主催)

##### **【会長講演】**

1173. 下川宏明: 急速に変化するわが国の心不全の実態と今後の展望. 一東日本大震災からの教訓一

##### **【シンポジウム】**

##### **<Special Symposium 1 : Disaster and Heart Failure>**

1174. Aoki T, Fukumoto Y, Yasuda S, Sakata Y, Ito K, Takahashi J, Shimokawa H. Increased incidence of heart failure in the East Japan Earthquake. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S123, 2012.

##### **<Special Symposium 2 : Chronic Stress, Radiation Injury and Heart Failure>**

1175. Fukuda K, Nakano M, Wakayama Y, Kondo M, Kawana A, Hasebe Y, Shafee MA, Shimokawa H. Adverse impacts of the Great East Japan Earthquake in patients with chronic heart failure treated with cardiac resynchronization therapy. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S125, 2012.

##### **<S1-2 : Present Status of Heart Failure Pandemic -Rapid Aging Society and Heart Failure->**

1176. Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Takada T, Miyata S, Takahashi J, Fukumoto Y, Shiba N, Shimokawa H. Clinical presentation of heart failure in the elderly : Insight from the CHART-2 Study- *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S126, 2012.

##### **<Symposium 3 : How to Manage Increasing Risk Factors of Heart Failure>**

1177. Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Takada T, Miyata S, Takahashi J, Fukumoto Y, Shiba N, Shimokawa H. Etiology of hypertensive heart failure : Insight from the CHART-2 Study. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S128, 2012.

##### **<Symposium 5 : Pulmonary Hypertension and Right Heart Failure>**

1178. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly ameliorates severe right heart failure in patients with distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S131, 2012.

##### **<Symposium 6 : Pathogenesis and Treatment of Diastolic Heart Failure>**

1179. Fukumoto Y, Tatebe S, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Yamamoto S, Shimokawa H. Prognostic impact of pulmonary circulation in patients with left ventricular diastolic dysfunction.

**<Symposium 13 : Increasing Importance of Cardiac Rehabilitation>**

1180. Matsumoto Y, Shimokawa H. Primary prevention of heart failure : Potential important role of physical exercise.

**<YIA Session : Clinical Study>**

1181. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura Y, Shimokawa H. Prognostic impact of increased heart rate on heart failure with preserved ejection fraction.

**<YIA Session : Co-medical Session>**

1182. Ito D, Ito O, Mori N, Suda C, Hao K, Cao P, Muroya Y, Takashima K, Shimokawa H, Kohzuki M. Effect of exercise training on nitric oxide synthase in the cardiovascular and kidney of rats with chronic heart failure. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S147, 2012.

**<Regular papers, oral presentation>**

1183. Zhulanqigige Do E, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Tatebe S, Yamamoto S, Aoki T, Nochioka K, Satoh K, Shimokawa H. Rho-kinase activity in circulating leukocytes as a novel biomarker of heart failure. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S149, 2012.
1184. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Shimokawa H. Etiology and predictive factors of de novo heart failure in Stage-B asymptomatic patients –Insight from the CHART-2 Study- *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S149, 2012.
1185. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura Y, Takada T, Takahashi J, Fukumoto Y, Shimokawa H. Post-traumatic stress disorder after the Fukushima Daiichi nuclear plant disaster in patients with cardiovascular diseases –The CHART-2 Study- *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S150, 2012.
1186. 三原広美, 菅谷麻由美, 坂田泰彦, 宮田 敏, 後岡広太郎, 三浦正暢, 高田剛史, 高橋 潤, 下川宏明 : 東北大学病院における CHART-2 追跡調査の取り組み
1187. Nochioka K, Sakata Y, Takahashi J, Miura M, Takada T, Fukumoto Y, Miyata S, Shimokawa H. Prevalence of post-traumatic stress disorder after the Great East Japan Earthquake in patients with cardiovascular diseases –The CHART-2 Study- *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S154, 2012.
1188. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Yamamoto S, Shimokawa H. Clinical profiles of chronic heart failure with adult congenital heart disease. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S156, 2012.
1189. Nakayama M, Takahashi J, Ito K, Matsumoto Y, Ito Y, Tsuburaya R, Shiroto T, Takagi Y, Hao K, Shimokawa H. Cessation of spironolactone worsens long-term prognosis of heart failure patients. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S158, 2012.
1190. Miura Y, Fukumoto Y, Sugimura K, Sato K, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Effects of corticosteroid therapy on long-term survival of patients with cardiac sarcoidosis. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S158, 2012.
1191. Hasebe S, Fukuda K, Kawana A, Shafee MA, Kondo M, Nakano M, Wakayama Y, Shimokawa H. The characteristics of ventricular tachycardia in familial dilated cardiomyopathy with Lamin A/C gene mutation. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S159, 2012.
1192. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Yamamoto S, Oikawa-Wakayama M, Kagaya Y, Shimokawa H. Prognostic impact of enhanced [18F]Fluorodeoxyglucose accumulation in the right ventricular free wall in patients with pulmonary hypertension. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S162, 2012.
1193. Hao K, Takahashi J, Tsuburaya R, Shiroto T, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Influence of coexisting heart failure on non-performance of primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S163, 2012.

1194. Suzuki K, Matsumoto Y, Takahashi J, Tsuburaya R, Ito Y, Sugimura K, Nakayama M, Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. No increase in the incidence of Takotsubo cardiomyopathy after the Great East Japan Earthquake. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S163, 2012.
1195. Shafee MA, Fukuda K, Wakayama Y, Nakano M, Kondo M, Hasebe Y, Kawana A, Shimokawa H. Delayed enhancement on cardiac magnetic resonance imaging is a poor prognostic marker in patients with cardiac sarcoidosis. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S165, 2012.
1196. Wakayama Y, Fukuda K, Nakano M, Kondo M, Shafee AS, Kawana A, Hasebe Y, Shimokawa H. Efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with a relatively narrow QRS complex. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S165, 2012.
1197. Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takada T, Miyata S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Stratification of the mortality risk according to heart rate and systolic blood pressure in heart failure patients. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S165, 2012.

**<Regular papers, poster presentation>**

1198. Kondo M, Fukuda K, Wakayama Y, Nakano M, Kawana A, Hasebe Y, Shafee MA, Shimokawa H. Diagnostic usefulness of an implantable loop recorder in a patient with repetitive syncope due to paroxysmal complete atrioventricular block. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S167, 2012.
1199. Nakano M, Fukuda K, Wakayama Y, Kondo M, Hasebe Y, Shafee MA, Kawana A, Shimokawa H. A case of successful radiofrequency catheter ablation for amiodarone-resistant atrial tachycardia-induced cardiomyopathy. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S168, 2012.
1200. Tsuburaya R, Takahashi J, Ito Y, Takagi Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Shimokawa H. Acute heart failure caused by biventricular involvement of Takotsubo cardiomyopathy. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S177, 2012.
1201. Hanawa K, Ito K, Aizawa K, Shindo T, Nishimiya K, Hasebe Y, Hasegawa H, Yasuda S, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound induces angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a porcine model of chronic myocardial ischemia. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S180, 2012.
1202. Kawana A, Hasebe Y, Kondo M, Nakano M, Shafee MA, Wakayama Y, Fukuda K, Shimokawa H. Effectiveness of emergent CRT-D treatment in a case with intractable severe ischemic heart failure. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S180, 2012.
1203. Miura Y, Fukumoto Y, Sugimura K, Sato K, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. A rare case with fatal pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S184, 2012.
1204. Yaoita N, Fukumoto Y, Shimokawa H. Resistance to fibrinolysis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S187, 2012.
1205. Shimizu T, Tanaka S, Sato K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Crucial role of ROCK2 in vascular smooth muscle cells in hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *J Cardiac Failure*. 18 (Suppl. 1) : S189, 2012.

The 20th Annual Scientific Meeting of the Japanese Vascular Biology and Medicine Organization (12月5～7日, 2012年, 徳島)

**<Symposium 1; Heart Failure>**

1206. Fukumoto Y, Tatebe S, Sugimura K, Shimokawa H. Prognostic impact of elevated pulmonary vascular resistance in patients with chronic heart failure.
1207. Noda K, Nakajima S, Fukumoto Y, Shimokawa H. Rho-kinase causes manifestations of metabolic syndrome through AMPK pathway inhibition in mice in vivo.



1208. Shimozu T, Fukumoto Y, Tanaka S, Satoh K, Shimokawa H. Crucial role of ROCK2 in vascular smooth muscle cells for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice.

第 155 回日本循環器学会東北地方会 (12 月 8 日, 2012 年, 仙台)

<YIA 症例部門>

1209. 羽尾清貴, 高橋 潤, 二瓶太郎, 圓谷隆治, 白戸 崇, 伊藤愛剛, 松本泰治, 中山雅晴, 伊藤健太, 下川宏明: 薬剤溶出性ステント留置冠動脈に生じた難治性冠攣縮に Rho-kinase 阻害薬が著効した 1 例

<YIA 研究部門><最優秀賞受賞>

1210. 三浦正暢, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 高田剛史, 高橋 潤, 下川宏明, 平本哲也, 井上寛一, 田巻健治: 急性心不全入院中の BUN 増加は長期予後を予測する
1211. 杉村宏一郎, 青木竜男, 福本義弘, 三浦 裕, 後岡広太郎, 建部俊介, 山本沙織, 佐藤公雄, 下川宏明: 9 年間のエポプロステノール治療後に門脈圧亢進症を呈した難治性肺動脈性肺高血圧症の 1 例
1212. 白戸 崇, 高橋 潤, 圓谷隆治, 高木祐介, 羽尾清貴, 伊藤愛剛, 松本泰治, 中山雅晴, 伊藤健太, 下川宏明: シロリムス溶出ステント留置後に Peri-stent contrast staining (PSS) を伴い晩期再狭窄を来した 2 例
1213. 近藤正輝, 福田浩二, 若山裕司, 中野 誠, 川名暁子, 長谷部雄飛, 佐竹洋之, 下川宏明: ファロー四徴症術後に生じた広範囲な低電位領域が関与した非通電型心房粗動の一例
1214. 高橋忠久, 福田浩二, 若山裕司, 中野 誠, 近藤正輝, 川名暁子, 長谷部雄飛, 佐竹洋之, 下川宏明: ICD 埋め込み 7 年後に心室細動を発症した無症候性ブルガダ症候群の一例
1215. 中野 誠, 福田浩二, 若山裕司, 近藤正輝, 長谷部雄飛, 川名暁子, モハメドアブデルシャフィー, 下川宏明: 解剖学的位置関係を利用し, 右心, 左心双方からの治療が奏功した PVC の一例
1216. 大槻知広, 建部俊介, 福本義弘, 杉村宏一郎, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 下川宏明: 左室心筋緻密化障害との鑑別が困難であった修正大血管転位症の 1 例
1217. 桃野友太, 圓谷隆治, 高橋 潤, 羽尾清貴, 伊藤愛剛, 白戸 崇, 松本泰治, 中山雅晴, 伊藤健太, 下川宏明: アレルギー性肉芽腫性血管炎による好酸球性心筋炎の一例
1218. 高橋秀徳, 青木竜男, 福本義弘, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 三浦 裕, 建部俊介, 山本沙織, 下川宏明, 渋谷清貴: 原発性副甲状腺機能亢進症に合併した心不全の一例

厚生労働科学研究平成 24 年度第 2 回班会議 (内藤班・橋本班合同) (12 月 21 日, 2012 年, 国立循環器病研究センター, 大阪)

1219. 下川宏明: 東日本大震災: 宮城県での調査

2013 年

東北大学グローバル COE シンポジウム (2 月 1 日, 2013 年, 仙台)

1220. 下川宏明: 循環器系の恒常性維持と疾病発生における臓器間ネットワーク

第 6 回日本性差医学・医療学会学術集会 (2 月 1 日~2 日, 2013 年, 仙台)

<最優秀演題賞>

1221. 三浦正暢, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 高田剛史, 宮田 敏, 高橋 潤, 柴 信行, 下川宏明: 心血管病患者における介護予防必要度と介護予防が必要となる予測因子の検討—CHART-2 研究における知見—

<最優秀演題口演>

1222. 高田剛史, 坂田泰彦, 宮田 敏, 三浦正暢, 後岡広太郎, 高橋 潤, 下川宏明: 左室収縮能の保たれた慢性心不全患者における心拍数の予後に与える影響とそれに関連する因子の検討—性差の観点も含めて—

1223. 羽尾清貴, 高橋 潤, 二瓶太郎, 円谷隆治, 白戸 崇, 伊藤愛剛, 松本泰治, 中山雅晴, 伊藤健太, 安田 聡, 下川宏明: 急性心筋梗塞患者における冠動脈インターベンション未施行例の性差に関する検討—宮城県心筋梗塞対策協議会からの報告—

〈ポスター発表〉

1224. 川名暁子, 高橋 潤, 高木祐介, 安田 聡, 角田隆輔, 緒方康博, 関 敦, 住吉徹哉, 松井幹之, 後藤敏和, 田辺恭彦, 末田章三, 久保典史, 百村伸一, 小川久雄, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症患者における性別・年代別の臨床像と予後の違い
1225. 伊藤愛剛, 高橋 潤, 羽尾清貴, 円谷隆治, 白戸 崇, 松本泰治, 二瓶太郎, 中山雅晴, 伊藤健太, 安田 聡, 下川宏明: 急性心筋梗塞の院内死亡率の性差に関する因子の検討—宮城県心筋梗塞対策協議会からの報告—
1226. 近藤正輝, 福田浩二, 若山裕司, 中野 誠, 川名暁子, 長谷部雄飛, 佐竹洋之, Abdel-Schafee Mohamed, 下川宏明: 心室性期外収縮の臨床的特徴およびカテーテルアブレーションの有効性における性差に関する検討
1227. 中野 誠, 福田浩二, 若山裕司, 近藤正輝, 長谷部雄飛, Abdel Schafee Mohamed, 下川宏明: 当科での心臓サルコイドーシス症例における性差の検討
1228. 三浦 裕, 福本義弘, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 下川宏明: 心サルコイドーシスの性差に関する検討
1229. 東日本大震災による外傷後ストレス障害の心血管病患者における性差—CHART-2 研究コホートにおける知見—
1230. 建部俊介, 福本義弘, 杉村宏一郎, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 佐藤公雄, 下川宏明: 左心系心疾患による肺高血圧症の性差による臨床的意義

日本動脈硬化学会 第 13 回動脈硬化教育フォーラム (2 月 3 日, 2013 年, 京都)

1231. 下川宏明: 脂質異常症診療の最近の進歩.

第 42 回日本心脈管作動物質学会学術集会 (2 月 8 日～9 日, 2013 年, 奈良)

〈若手研究者賞受賞〉

1232. 清水 亨, 福本義弘, 田中真一, 佐藤公雄, 下川宏明: 肺血管リモデリングにおける ROCK2 の役割 —肺高血圧症メカニズムの解明—

〈若手研究者賞最終候補〉

1233. 野田一樹, 福本義弘, 中嶋壮太, 下川宏明: マウスにおいて Rho-kinase は AMPK 経路を抑制することによりメタボリックシンドロームを惹き起す

〈一般演題〉

1234. 佐藤公雄, 福本義弘, 杉村宏一郎, 三浦 裕, 青木竜男, 後岡広太郎, 建部俊介, 山本沙織, 清水 亨, 矢尾板信裕, 中村一文, 伊藤 浩, 下川宏明: 肺高血圧の重症度と予後予測のための新規バイオマーカー・サイクロフィリン A

第 33 回日本心血管インターベンション治療学会東北地方会 (2 月 9 日, 2013 年, 仙台)

1235. 高橋 潤, 白戸 崇, 松本泰治, 伊藤愛剛, 円谷隆治, 二瓶太郎, 中山雅晴, 伊藤健太, 下川宏明: 閉塞部から分岐する対角枝と IVUS を利用することで前下行枝本幹末梢にワイヤー通過が可能となった 1 例

第 198 回日本内科学会東北地方会 (2 月 16 日, 2013 年, 仙台)

〈初期臨床研修医プレナリーセッション・優秀賞受賞〉

1236. 高田菜生子, 杉村宏一郎, 福本義弘, 三浦 裕, 後岡広太郎, 三浦正暢, 建部俊介, 下川宏明, 加藤昌昭: 中性脂肪蓄積心筋血管症の 1 例

## &lt;一般演題&gt;

1237. 佐竹洋之, 近藤正輝, 福田浩二, 若山裕司, 中野 誠, 川名暁子, 長谷部雄飛, 下川宏明: 拡大肺静脈隔離術後に顕在化した三尖弁輪起源心室性期外収縮の1例
1238. 高田哲史, 後岡広太郎, 福本義弘, 杉村宏一郎, 三浦 裕, 建部俊介, 三浦正暢, 佐藤公雄, 石井智徳: Cogan 症候群に大動脈閉鎖不全症を合併し心不全を来した1例

**第15回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会 (2月19～20日, 2013年, 東京)**

1239. 近藤正輝, 福田浩二, 若山裕司, 中野 誠, 川名暁子, 長谷部雄飛, 佐竹洋之, Mohamed A. Shafee, 下川宏明: 先天性心疾患術後心房頻拍における臨床的特徴の検討

**第77回日本循環器学会学術集会 (3月15～17日, 2013年, 横浜)**

## &lt;Plenary Sessions&gt;

(PL03 : To Improve Outcomes of Acute Heart Failure Patients : Lessons from Asian and Western Registries)

1240. Miura M, Sakata Y, Takada T, Nochioka K, Miyata S, Takahashi J, Hiramoto T, Inoue K, Tamaki K, Shiba N, Shimokawa H. Prognostic impact of blood urea nitrogen increase during hospitalization in patients with acute decompensated heart failure. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-63, 2013.

## &lt;Symposiums&gt;

(SY01 : Progress in Coronary Revascularization : CABG and PCI for Severe Coronary Artery Disease)

1241. Takahashi J, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Takada T, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic impact of coronary revascularization therapy in patients with ischemic heart failure. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-90, 2013.

(SY07 : Advances in the Cardiovascular Regenerative Medicine -Lesson from the Clinical Studies-)

1242. Ito K, Fukumoto Y, Takahashi J, Hanawa K, Shindo T, Serizawa F, Sato A, Shimokawa H. Development of non-invasive regenerative therapies for cardiovascular disorders -Low-energy shock wave therapy and low-intensity pulsed ultrasound therapy- *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-120, 2013.

(SY10 : New Biomarkers for Cardiovascular Disease Prevention)

1243. Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimizu T, Takagi Y, Tsuburaya R, Itoh Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Takeda M, Takahashi J, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Plasma cyclophilin A is a novel biomarker for oxidative stress and coronary artery disease. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-139, 2013.

(SY14 : Establishment of Caring Facilities in Adults with Congenital Heart Disease)

1244. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Yamamaoto S, Satoh K, Shimokawa H. Current status of chronic heart failure with adult congenital heart disease in Japan. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-162, 2013.

(SY17 : Recent Progress in Pulmonary Hypertension)

1245. Fukumoto Y, Sugimura K, Shimizu T, Qiqige Z, Yamamoto S, Tatebe S, Aoki T, Nochioka K, Miura Y, Satoh K, Shimokawa H. Recent research progress on the role of Rho-kinase pathway in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension -From Bench to Bedside- *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-180, 2013.

(SY23 : Disasters and Cardiovascular Diseases)

1246. Aoki T, Fukumoto Y, Yasuda S, Ito K, Takahashi J, Miyata S, Shinozaki T, Inoue K, Yagi T, Komaru T, Katahira Y, Shimokawa H. Impact of the Great East Japan Earthquake Disaster on cardiovascular diseases. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-215, 2013.

## &lt;Late Breaking Cohort Studies&gt;

(LBCS2-4)

1247. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, Shimokawa H. Different impact of elevated baseline heart rate on outcomes in patients with HFrEF vs. HFpEF : The CHART-2 Study. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-552, 2013.

**<Young Investigator's Award for International Students>**

1248. Ellawindy A, Satoh K, Tanaka S, Ikeda S, Shimizu T, Noda K, Fukumoto Y, Kobayashi K, Nakayama K, Shimokawa H. Spontaneous development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in mice overexpressing dominant-negative Rho-kinase in cardiovascular system. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-568, 2013.

**<ESC-JCS Joint Symposium>**

(Recent Progress in the Understanding, Management and Prevention of Sudden Cardiac Death)

1249. Yasuda S, Ogawa H, Shimokawa H. Coronary artery spasm and out-of-hospital cardiac arrest. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-230, 2013.

**<Round Table Discussion>**

(RT12 : How to Manage Intractable Coronary Artery Spasm)

1250. Takagi Y, Takahashi J, Yasuda S, Ogata Y, Sumiyoshi T, Goto T, Ogawa H, Shimokawa H. Nitrates as a concomitant therapy in patients with vasospastic angina -A report from the Japanese Coronary Spasm Association- *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-303, 2013.

**<Morning Lecture>**

1251. Sugimura K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-525, 2013.

**<Featured Research Sessions>**

(FRS10 : Angina pectoris)

1252. Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Takagi Y, Tsuburaya R, Itoh Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Takeda M, Takahashi J, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Plasma cyclophilin A level is a novel biomarker of vasospastic angina. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-636, 2013.

1253. Nihei T, Jun Takahashi J, Kikuchi Y, Hao K, Takagi Y, Tsuburaya R, Shirato T, Itoh Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Shimokawa H. Circadian variation of Rho-kinase activity in patients with vasospastic angina. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-637, 2013.

(FRS17 : Vascular Disease)

1254. Takagi Y, Takahashi J, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Gotoh T, Tanabe Y, Ogawa H, Shimokawa H. Chronic nitrate therapy in patients with vasospastic angina -Multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association- *Circ J*. 2013;77 (Suppl. I) : I-679, 2013.

(FRS18 : Pulmonary Circulation)

1255. Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimizu T, Nakamura K, Ito H, Shimokawa H. Plasma cyclophilin A as a novel biomarker for pulmonary hypertension in humans. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-686, 2013.

(FRS20 : Heart Failure)

1256. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Shimokawa H. Factors influencing development of de novo heart failure from Stage-B asymptomatic status -A report from the CHART-2 Study- *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-698, 2013.

**<Oral presentations>**

1257. Abdel-Shafee M, Fukuda K, Wakayama Y, Nakayama M, Nakano M, Kondoh M, Hasebe Y, Kawana A, Shimokawa H. Improved long-term prognosis of patients with cardiac sarcoidosis in the modern era. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-873, 2013.

1258. Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takada T, Miyata S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Stratification of mortality risk according to heart rate and systolic blood pressure in heart failure patients. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-1086, 2013.

1259. Nochioka K, Sakata Y, Takahashi J, Miyata S, Miura M, Takada T, Fukumoto Y, Shimokawa H. Psychological impact of the Fukushima Daiichi Nuclear Accident in patients with cardiovascular diseases -An interim analysis from the CHART-2 Study- *Circ J*. 277 (Suppl. I) : I-1054, 2013.
1260. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Takada T, Takahashi J, Fukumoto Y, Shimokawa H. Psychological impact of the Great East Japan Earthquake Disaster in patients with cardiovascular diseases; A report from the CHART-2 Study. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-1055, 2013.
1261. Hao K, Takahashi J, Nihei T, Tsuburaya R, Shirato T, Itoh Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Kenta Ito, Yasuda S, Shimokawa H. Improved emergency care of acute myocardial infarction during the Great East Japan Earthquake Disaster -The Miyagi AMI Registry Study- *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-835, 2013.
1262. Shioto T, Romero N, Sugiyama T, Sartoretto JL, Kalwa H, Yan Z, Shimokawa H, Michel T, Caveolin-1 plays a key role in the regulation of vascular oxidative stress. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-1024, 2013.
1263. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Yamamoto S, Wakayama M, Kagaya Y, Shimokawa H. Prognostic impact of enhanced [18F]fluorodeoxyglucose accumulation in the right ventricle in patients with pulmonary hypertension. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-1079, 2013.
1264. Uchida T, Furuno Y, Tanimoto A, Toyohira Y, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Ohya Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Tamura M, Otsuji Y, Tsutsui M. Development of an experimentally useful model of spontaneous myocardial infarction. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-810, 2013.
1265. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Beneficial effects of angiotensin type 1 receptor blocker on H2O2-induced vasodilatation of native coronary collateral microvessels in dogs in vivo. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-883, 2013.

#### <Poster presentations>

1266. Abe Y, Ito K, Hao K, Shimokawa H. Beneficial effects of low-energy shock wave therapy on inflammatory responses after acute myocardial infarction in rats. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-2013, 2013.
1267. Al-Mamun E, Satoh K, Tanaka S, Shimizu T, Nergui S, Fukumoto Y, Shimokawa H. Combination therapy with fasudil and sildenafil ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-1766, 2013.
1268. Dai Z, Fukumoto Y, Tatebe S, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Yamamoto S, Shimokawa H. Pulmonary arterial remodeling occurs in the very early stage of pulmonary hypertension -An optical coherence tomography study- *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-1762, 2013.
1269. Enkhjargal B, Saito H, Godo S, Sawada A, Noda K, Shimokawa H. Important role of endothelial AMPK in endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated relaxations in mice. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-1640, 2013.
1270. Hanawa K, Ito K, Kentaro Aizawa K, Tomohiko Shindo<sup>1</sup>, Kensuke Nishimiya<sup>1</sup>, Yuhi Hasebe<sup>1</sup>, Junyi Gao<sup>1</sup>, Hideyuki Hasegawa<sup>2</sup>, Satoshi Yasuda<sup>3</sup>, Hiroshi Kanai<sup>2</sup>, Hiroaki Shimokawa H<sup>1</sup> Low-Intensity Pulsed Ultrasound Induces Angiogenesis and Ameliorates Left Ventricular Dysfunction in a Porcine Model of Chronic Myocardial Ischemia *Circulation Journal* 2013, 77 (Suppl. I) : I-2524, 2013.
1271. Hao K, Takahashi J, Nihei T, Tsuburaya R, Shirato T, Itoh Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Characteristics of patients with acute myocardial infarction who did not receive primary PCI -A report from the Miyagi AMI Study- *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-2827, 2013.
1272. Hasebe Y, Fukuda K, Yamamoto H, Nishimiya K, Hanawa K, Kondoh M, Nakano M, Wakayama Y, Shimokawa H. Development of a novel shock wave catheter ablation system -A feasibility study for atrioventricular node ablation in pigs in vivo- *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-1354, 2013.

1273. Ikeda S, Fukumoto Y, Shimizu T, Shimokawa H. Cardiac-specific overexpression of dominant-negative Rho-kinase suppresses pressure overload-induced right and left heart failure in mice. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-2905, 2013.
1274. Kawana A, Takahashi J, Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Gotoh T, Tanabe Y, Sueda S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H. Age-dependent differences in clinical characteristics and outcomes of female patients with vasospastic angina. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-2370, 2013.
1275. Kondoh M, Fukuda K, Wakayama Y, Nakano M, Kawana A, Hasebe Y, Abdel-Shafee M, Satake H, Shimokawa H. New Occurrence of ventricular arrhythmias after cardiac resynchronization therapy in patients with severe heart failure. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-2346, 2013.
1276. Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takada T, Miyata S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Emerging healthcare issues in the management of chronic heart failure in Japan -An interim analysis of the CHART-2 Study- *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-2981, 2013.
1277. Miura Y, Fukumoto Y, Sugimura K, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Satoh K, Shimokawa H. Impact of positive myocardial biopsy on ventricular function and prognosis in patients with cardiac sarcoidosis. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-2547, 2013.
1278. Nergui S, Fukumoto Y, Qiqige Z, Al Mamun E, Shimokawa H. Impact of endothelial nitric oxide synthase on the development of right ventricular dysfunction caused by pulmonary hypertension. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-1764, 2013.
1279. Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, Shindo T, Hanawa K, Hasebe Y, Tsuburaya R, Shirato T, Ito K, Ishibashi-Ueda H, Yasuda S, Shimokawa H. New generation biolimus A9-eluting stent suppresses coronary hyperconstricting responses after stent implantations through Rho-kinase pathway inhibition in pigs in vivo. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-1851, 2013.
1280. Qiqige Z, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Tatebe S, Yamamoto S, Aoki T, Nochioka K, Satoh K, Nergui S, Kondoh M, Nakano M, Wakayama Y, Fukuda K, Nihei T, Takahashi J, Shimokawa H. Enhanced Rho-kinase activity in circulating leukocytes in patients with heart failure. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-1424, 2013.
1281. Shimizu T, Fukumoto Y, Tanaka S, Satoh K, Shimokawa H. Crucial role of ROCK2 in vascular smooth muscle cells for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-2276, 2013.
1282. Sugimura K, Fukumoto Y, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Shimokawa H. Usefulness of optical coherence tomography for diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-2575, 2013.
1283. Suzuki H, Sumiyoshi A, Taki Y, Matsumoto Y, Fukumoto Y, Kawashima R, Shimokawa H. Usefulness of voxel-based morphometry for in vivo evaluation of hippocampal damage in a rat model of cardiopulmonary resuscitation. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-2073, 2013.
1284. Tsuburaya R, Takahashi J, Itoh Y, Shirato T, Yasuharu Matsumoto, Kenta Ito, Masaharu Nakayama, Shimokawa H Beneficial Effects of a Single Prophylactic Hemodialysis on Renal Function Worsening after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Severe CKD *Circulation Journal* 2013, 77 (Suppl. I) : I-2395, 2013.
1285. Wakayama Y, Fukuda K, Nakano M, Kondoh M, Abdel-Shafee M, Hasebe Y, Kawana A, Satake H, Shimokawa H. Usefulness of quantitative gated SPECT to predict responders of cardiac resynchronization therapy among patients with a relatively narrow QRS. *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-1586, 2013.

1286. Yaoita N, Fukumoto Y, Horiuchi M, Shimokawa H. Evidence for resistance to fibrinolysis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension -Possible involvement of thrombin activated fibrinolysis inhibitor- *Circ J*. 77 (Suppl. I) : I-2745, 2013.

**第 35 回日本血栓止血学会学術集会 (5 月 30 日, 2013 年, 山形)**

1287. \* 下川宏明 : 東日本大震災と循環器疾患

**第 156 回日本循環器学会東北地方会 (6 月 1 日, 2013 年, 盛岡)**

1288. 長谷部雄飛, 中野 誠, 若山裕司, 近藤正輝, 佐竹洋之, Abdel-Schafee Mohamed, 福田浩二, 下川宏明 : 失神の原因となった心室性期外収縮起因性一過性心室細動に対してアブレーション治療が有効であった一例
1289. 佐竹洋之, 福田浩二, 近藤正輝, 中野 誠, 長谷部雄飛, Abdel-Schafee Mohamed, 若山裕司, 杉村宏一郎, 下川宏明, 篠崎 毅 : 慢性心不全患者における睡眠時呼吸障害と致死性不整脈イベントの検討
1290. 杉村宏一郎, 福本義弘, 三浦 裕, 後岡広太郎, 建部俊介, 三浦正信, 佐藤公雄, 下川宏明 : 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の末梢肺動脈における光干渉断層法を用いた評価
1291. 三浦正暢, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 高田剛史, 宮田 敏, 高橋 潤, 下川宏明 : 心不全患者における介護予防必要度と予測因子の検討 CHART-2 からの報告
1292. 白戸 崇, 高橋 潤, 松本泰治, 伊藤愛剛, 圓谷隆治, 二瓶太郎, 中山雅晴, 伊藤健太, 下川宏明 : 閉塞部から分岐する対角枝と血管内超音波使用がワイヤー通過に有効であった慢性完全閉塞の 1 例
1293. 斎藤綾子, 松本泰治, 伊藤愛剛, 圓谷隆治, 白戸 崇, 羽尾清貴, 中山雅晴, 伊藤健太, 杉村宏一郎, 高橋 潤, 下川宏明, 中澤ちひろ, 石井智徳, 神田桂輔, 川本俊輔, 大田英揮, 高瀬 圭 : IgG4 関連疾患に合併した冠攣縮性狭心症の 1 例
1294. 近藤正輝, 福田浩二, 若山裕司, 中野 誠, 川名暁子, 長谷部雄飛, 佐竹洋之, Abdel-Schafee Mohamed, 下川宏明 : CARTO SOUND が有用であった兩大血管右室起始症根治術後心室頻拍の一例
1295. 中野 誠, 福田浩二, 若山裕司, 近藤正輝, 長谷部雄飛, 川名暁子, 佐竹洋之, Abdel-Schafee Mohamed, 下川宏明 : 発作時に J wave を認めた若年性心室細動の一例
1296. 横川裕大, 川本俊輔, 秋山正年, 河津 聡, 本吉直孝, 斎木佳克, 福本義弘, 下川宏明 : 収縮性心膜炎の外科治療成績の検証
1297. 後岡広太郎, 福本義弘, 杉村広太郎, 三浦 裕, 建部俊介, 三浦正暢, 山本沙織, 佐藤公雄, 下川宏明, 秋山正年, 川本俊輔, 斎木佳克, 秋場美紀 : 両心補助人工心臓を導入したが救命不可能であった劇症型心筋炎の 1 例
1298. 片平晋太郎, 秋山正年, 本吉直孝, 川本俊輔, 斎木佳克, 三浦正暢, 後岡広太郎, 三浦 裕, 杉村宏一郎, 福本義弘, 高橋 潤, 福田浩二, 下川宏明 : 拡張型心筋症急性増悪に対し Bridge to decision を行った 2 症例の経験
1299. 秋山正年, 川本俊輔, 斎木佳克, 福田浩二, 福本義弘, 下川宏明 : 重症心不全に対する補助人工心臓, 心臓移植治療
1300. 神田桂輔, 本吉直孝, 川本俊輔, 斎木佳克, 福本義弘, 下川宏明 : 自己弁温存基部置換術の治療成績

**第 66 回日本酸化ストレス学会学術集会 (6 月 13 日~14 日, 2013 年, 名古屋)**

1301. 佐藤公雄, 福本義弘, 杉村宏一郎, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 清水 亨, 矢尾板信裕, 中村一文, 伊藤 浩, 下川宏明 : 酸化ストレス分泌蛋白 : サイクロフィリン A による肺高血圧の予後予測

## 第2回日本肺循環学会学術集会(6月22日~23日, 2013年, 東京)

## ＜シンポジウム2 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する血管内治療の現状と展望＞

1302. 杉村宏一郎, 福本義弘, 三浦 裕, 後岡広太郎, 建部俊介, 山本沙織, 三浦正暢, 佐藤公雄,  
下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の診断と治療における光干渉断層法の有用性

## ＜スポンサードシンポジウム2 肺高血圧発症の分子生物学的アプローチ＞

1303. 清水 亨, 福本義弘, 田中眞一, 佐藤公雄, 池田尚平, 下川宏明: マウス肺高血圧症モデルを用いた血管平滑筋における ROCK2 の役割の解明

## ＜スポンサードシンポジウム3 左心疾患に関連した肺高血圧症＞

1304. 建部俊介, 福本義弘, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 三浦正暢, 山本沙織, 下川宏明: 左心系心疾患に伴う肺高血圧症が予後に与える影響

## ＜スポンサードシンポジウム4 肺動脈性肺高血圧症治療の最前線＞

1305. 福本義弘: 肺動脈性肺高血圧症の病態における Rho キナーゼ経路に関する最新の知見

## ＜症例徹底討論＞

1306. 杉村宏一郎, 福本義弘, 三浦 裕, 後岡広太郎, 建部俊介, 三浦正暢, 佐藤公雄, 下川宏明: 長期エポプロステノール治療後に門脈圧亢進症を呈した難治性肺高血圧症の1例

## ＜一般演題: 口演＞

1307. 矢尾板信裕, 福本義弘, 堀内久徳, 下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における血栓線溶抵抗性 -Thrombin activated fibrinolysis inhibitor- の関与
1308. 前田 恵, 八巻重雄, 安藤太三, 福本義弘, 樋口義郎, 金子 完, 下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の肺生検診断 53 例うち死亡 3 症例の病理組織学的検討
1309. 青木竜男, 杉村宏一郎, 福本義弘, 三浦 裕, 後岡広太郎, 建部俊介, 三浦正暢, 佐藤公雄, 下川宏明: 肺血栓塞栓症の発症における東日本大震災の影響
1310. 杉村宏一郎, 福本義弘, 三浦 裕, 後岡広太郎, 建部俊介, 三浦正暢, 佐藤公雄, 下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する診断と治療における光干渉断層法の有用性
1311. 矢尾板信裕, 福本義弘, 堀内久徳, 下川宏明: 肺高血圧症における血小板内 Small GTPase の評価
1312. Suvd Nergui, 福本義弘, 珠蘭其其格, Md. Elias Al-Mamun, 下川宏明: Impact of endothelial nitric oxide synthase on the development of right ventricular dysfunction caused by pulmonary hypertension.
1313. 池田尚平, 福本義弘, 清水 亨, 下川宏明: 圧負荷による心不全の病態における Rho-kinase の役割.
1314. Md. Elias Al-Mamun, 佐藤公雄, 田中眞一, 清水 亨, Suvd Nergui, 福本義弘, 下川宏明: Combination therapy with fasudil and sildenafil ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats.
1315. 佐藤公雄, 福本義弘, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 建部俊介, 清水 亨, 矢尾板信裕, 中村一文, 伊藤 浩, 下川宏明: 肺高血圧の重症度と予後予測のための新規バイオマーカー・サイクロフィリン A
1316. 建部俊介, 福本義弘, 杉村宏一郎, 三浦 裕, 後岡広太郎, 三浦正暢, 若山美奈子, 加賀谷 豊, 下川宏明: 肺高血圧患者の予後予測に対する FDG-PET の有用性
1317. 大槻知広, 建部俊介, 福本義弘, 杉村 宏一郎, 三浦 裕, 後岡広太郎, 三浦正暢, 下川宏明: 急性リンパ性白血病に対するダサチニブ治療中に合併した肺動脈性肺高血圧症の1例
- ＜一般演題: ポスター発表＞
1318. 建部俊介, 福本義弘, 杉村宏一郎, 三浦 裕, 後岡広太郎, 三浦正暢, 下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺動脈バルーン形成術時の OCT の有用性 -IVUS との比較-



<コメディカルセッション>

1319. 原 弓絵, 藤嶋恵子, 下川宏明: 持続静注療法での自己管理指導中の患者が指導を中断し再開に至った要因

**第 13 回日本 NO 学会学術集会 (2013 年 6 月 28 日～ 29 日, 那覇)**

<シンポジウム 2 : 内皮機能研究の最近の進歩>

1320. 佐藤公雄, 福本義弘, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 高木祐介, 円谷隆治, 伊藤愛剛, 中山雅晴, 武田守彦, 高橋 潤, 伊藤健太, 安田 聡, 下川宏明: サイクロフィリン A による心血管病促進機構とバイオマーカーとしての可能性

<シンポジウム 4 : NO 等のイメージング>

1321. 筒井正人, 下川宏明, 柳原延章, 尾辻 豊: 循環器・腎臓病における NOSs 系の病因的役割

<ランチョンセミナー 1>

1322. 下川宏明: 血管内皮機能の研究: 最近の知見

<ランチョンセミナー 4>

1323. 下川宏明: 脂質異常症に関する最近の知見

<YIA セッション>

1324. 古野由美, 内田太郎, 下川宏明, 大屋祐輔, 柳原延章, 尾辻 豊, 田村雅仁, 筒井正人: 創薬に有用な自然発症急性心筋梗塞モデルの開発
1325. 野田一樹, 福本義弘, 齋藤大樹, 神戸茂雄, ブドバザル エンヘジャラカル, 筒井正人, 下川宏明: 脂質代謝における一酸化窒素と Rho-kinase の役割 —NO 合成酵素欠損マウスにおける検討

<口演発表>

1326. 香月博志, 小袋加奈絵, 延永瑞希, 森岡弘志, 久恒昭哲, 下川宏明, 筒井正人: NO 依存的な神経ペプチド折りたたみ不全亢進による視床下部オレキシンニューロンの選択的変性

<ポスター発表>

1327. 上野 晋, 筒井正人, 豊平由美子, 鍋島俊隆, 下川宏明, 柳原延章: NOS 完全欠損マウスにおける神経行動についての検討 (1): 不安関連行動の発現と NOS 系との関連性について
1328. 上野 晋, 筒井正人, 豊平由美子, 鍋島俊隆, 下川宏明, 柳原延章: NOS 完全欠損マウスにおける神経行動についての検討 (2): 抗うつ薬に対する反応性から検討した NOS 系の役割について
1329. ブドバザル エンヘジャラカル, 神戸茂雄, 齋藤大樹, 濱田鮎子, 野田一樹, 下川宏明: Important role of endothelial AMPK in endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated relaxations in mouse coronary artery.
1330. 矢田豊隆, 下川宏明, 平松 修, 後藤真己, 小笠原康夫, 梶谷文彦: 糖尿病性急性心筋梗塞時冠微小側副血管における内皮由来過分極因子としての過酸化水素とアンジオテンシタイプ I 受容体拮抗薬の血管拡張効果について
1331. 神戸茂雄, ブドバザル エンヘジャラカル, 齋藤大樹, 澤田鮎子, 野田一樹, 下川宏明: 内皮依存性弛緩反応における NO/EDHF のバランスの重要性
1332. 古野由美, 豊平由美子, 上野 晋, 坂梨まゆ子, 松崎俊博, 野口克彦, 柳原延章, 下川宏明, 尾辻 豊, 田村雅仁, 筒井正人: 骨髄由来血管前駆細胞に発現する NO 合成酵素系のマウス血管病変形成に対する抑制作用
1333. 森貞直哉, 飯島一誠, 下川宏明, 筒井正人: 一側尿管結紮後の腎病変形成における NO 合成酵素システムの腎保護作用
1334. 赤田憲太郎, 矢寺和博, 王 克備, 野口真吾, 川波敏則, 石本裕士, 豊平由美子, 下川宏明, 柳原延章, 筒井正人, 迎 寛: 気管支喘息における NO および各 NOS アイソフォームの役割

1335. 野口真吾, 矢寺和博, 王 克備, 赤川憲太朗, 山崎 啓, 川波敏則, 石本裕士, 豊平由美子, 下川宏明, 柳原伸章, 筒井正人, 迎 寛: NO 合成酵素完全欠損マウスを用いたブレオマイシン肺線維化モデルにおける NO の役割の検討

第 28 回日本不整脈学会学術集会 (7 月 4 日～ 6 日, 2013 年, 東京)

1336. Kondo M, Fukuda K, Wakayama Y, Nakano M, Hasebe Y, Kanawa A, Satake H, Shimokawa H. The importance of low voltage area in right atrium as the mechanisms of atrial tachycardia in postoperative Tetralogy of Fallot.
1337. Nakano M, Fukuda K, Wakayama Y, Kondo M, Hasebe Y, Kanawa A, Satake H, Shafee MB, Shimokawa H. Catheter ablation to premature ventricular contraction originated from tricuspid valvular annulus suppresses ventricular fibrillation in Brugada syndrome.

第 22 回日本心血管インターベンション治療学会学術集会 (7 月 11 日～ 13 日, 2013 年, 神戸)

<シンポジウム 4: DES 留置後スパズム: 現状と対策>

1338. Yasuda S, Aizawa K, Takahashi J, Shimokawa H. Rho-kinase involvement in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by drug-eluting stents in patients with coronary artery disease.
1339. Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, Tsuburaya R, Ito Y, Shiroto T, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. New generation biolimus A9-eluting stents suppress coronary hyperconstricting responses after stent implantations through Rho-kinase pathway inhibition in pigs in vivo.

第 5 回東北臨床不整脈研究会学術集会 (9 月 14 日, 2013 年, 山形)

1340. 近藤正輝, 福田浩二, 若山裕司, 中野 誠, 長谷部雄飛, 佐竹洋之, 下川宏明: 三尖弁輪遺残と下大静脈間の峡部が回路の一部に関与した Fontan 術後心房頻拍の一例

第 61 回日本心臓病学会学術集会 (9 月 20 ～ 22 日, 2013 年, 熊本)

<循環器タイムトラベルフォーラム>

1341. 下川宏明: 冠動脈攣縮—動物モデルの開発から分子機構の解明まで—

<シンポジウム 1: 安定冠動脈疾患に対する治療戦略>

1342. 高橋 潤, 坂田泰彦, 宮田 敏, 後岡広太郎, 三浦正暢, 高田剛史, 柴 信行, 下川宏明: 虚血性慢性心不全における冠動脈血行再建術の予後に及ぼす影響

<シンポジウム 2: 糖尿病患者の心疾患治療の evidence>

1343. 三浦正暢, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 高田剛史, 但木壮一郎, 宮田 敏, 高橋 潤, 下川宏明: 糖代謝異常を有する虚血性心不全症例の予後予測における尿蛋白評価の意義

<シンポジウム 5: 高齢者心不全治療の現状と展望>

1344. 坂田泰彦, 後岡広太郎, 三浦正暢, 高田剛史, 高橋 潤, 下川宏明: 本邦における高齢者心不全症例の臨床的特徴

<シンポジウム 12: 心不全における収縮不全と拡張不全のトピックス>

1345. 高田剛史, 坂田泰彦, 宮田 敏, 高橋 潤, 後岡広太郎, 三浦正暢, 但木壮一郎, 下川宏明: 収縮能の低下した心不全と収縮能の保持された心不全患者における心拍数の予後に及ぼす影響の比較

<シンポジウム 13: 末梢血管疾患治療の最前線>

1346. 伊藤健太, 芹沢 玄, 河村圭一郎, 佐藤 成, 下川宏明: 下肢末梢動脈疾患に対する低出力体外衝撃波治療

<ビジュアルワークショップ 3>

1347. 戴 哲告, 福本義弘, 建部俊介, 杉村宏一郎, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 山本沙織, 矢尾板信裕, 下川宏明: 肺動脈リモデリングは肺高血圧発症前から出現する: OCT を用いた検討

＜メディカルスタッフセッション 4：アブレーション治療におけるメディカルスタッフの連携＞

1348. 星 真由美, 福田浩二, 下川宏明, 大里るり：カテーテルアブレーション治療に際し必要とされる看護実践の要素

＜YIA セッション＞

1349. 羽尾清貴, 高橋 潤, 伊藤健太, 宮田 敏, 坂田泰彦, 二瓶太郎, 圓谷隆治, 白戸 崇, 伊藤愛剛, 松本泰治, 中山雅晴, 安田 聡, 下川宏明：Emergency care of acute myocardial infarction and the Great East Japan Earthquake Disaster.

＜一般口演演題＞

1350. 二瓶太郎, 高橋 潤, 菊池 翼, 羽尾清貴, 松本泰治, 中山雅晴, 伊藤健太, 下川宏明：冠攣縮性狭心症患者における Rho キナーゼ活性の日内変動：末梢白血球 Rho キナーゼ活性に基づく検討
1351. 但木壮一郎, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 三浦正暢, 高田剛史, 宮田 敏, 下川宏明：心不全患者におけるメタボリック症候群の意義の検討
1352. 佐竹洋之, 福田浩二, 近藤正輝, 中野 誠, 長谷部雄飛, 若山裕司, 杉村宏一郎, 篠崎 毅, 下川宏明：慢性心不全患者における睡眠呼吸障害と致死的不整脈イベントの発生の検討
1353. 建部俊介, 福本義弘, 杉村宏一郎, 若山美奈子, 後岡広太郎, 三浦正暢, 山本沙織, 加賀谷 豊, 下川宏明：右室 FDG 取込み亢進は肺高血圧患者の長期予後を予測する

＜症例口演発表＞

1354. 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 建部俊介, 山本沙織, 三浦正暢, 佐藤公雄, 下川宏明：慢性活動性 Epstein-Bar 感染症に合併した肺高血圧症の一例
1355. 杉村宏一郎, 福本義弘, 後岡広太郎, 建部俊介, 山本沙織, 三浦正暢, 下川宏明：光干渉断層法三次元構築像により肺動脈病変を評価し得た慢性血栓性肺高血圧症の一例

＜症例ポスター発表＞

1356. 松本泰治, 齋藤綾子, 伊藤愛剛, 圓谷隆治, 伊藤健太, 杉村宏一郎, 高橋 潤, 下川宏明：IgG 関連疾患に合併した冠攣縮性狭心症の 1 例

＜初期研修医奨励賞 ポスター＞

1357. 大槻知宏, 建部俊介, 福本義弘, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 三浦正暢, 山本沙織, 下川宏明：ダサチニブ治療中に肺動脈性肺高血圧症を合併した急性リンパ性白血病の 1 例

第 21 回日本血管生物医学会学術集会（9 月 26～28 日，2013 年，豊中）

＜会長招待講演＞

1358. 下川宏明：血管病の成因における Rho-kinase の意義 - 冠攣縮モデルから臨床応用まで -

＜シンポジウム：大動脈疾患における danger signal と炎症＞

1359. 佐藤公雄, 下川宏明：大動脈疾患における danger signal.

第 54 回日本脈管学会総会（10 月 10 日～12 日，2013 年，東京）

＜脈管専門医教育セッション＞

1360. 下川宏明：脈管診療の展望

＜シンポジウム 2：肺高血圧の治療の最前線 薬物治療と侵襲治療＞

1361. 後岡広太郎, 杉村宏一郎, 福本義弘, 建部俊介, 山本沙織, 三浦正暢, 佐藤公雄, 下川宏明：重症慢性血栓性肺高血圧症に対する治療戦略

＜ポスター発表＞

1362. 矢尾板信裕, 戴 哲浩, 福本義弘, 建部俊介, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 山本沙織, 三浦正暢, 佐藤公雄, 下川宏明：肺動脈リモデリングは肺高血圧発症前から出現する：光干渉断層法を用いた検討

第 17 回日本心不全学会学術集会 (11 月 28 日～ 30 日, 2013 年, 大宮)

〈ESC-HFA/JHFS ジョイントセッション〉

1363. Shimokawa H. Changing heart failure management in Japan –Report from CHART Studies-

〈特別企画：災害と心不全〉

1364. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Miura M, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Shimokawa H. Longitudinal study of post-traumatic stress disorder after the Great East Japan Earthquake Disaster in cardiovascular disease patients -The CHART Study-

〈YIA：臨床研究部門〉

1365. Suzuki H, Matsumoto Y, Takahashi J, Tsuburaya R, Sugimura K, Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Interactions between the heart and the brain in heart failure patients assessed by MRI -Interim results from the B-HeFT Study-

1366. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Miura M, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Shimokawa H. Prognostic impact of statin in Japanese patients with heart failure with preserved ejection fraction –A report from the CHART-2 Study-

〈口演発表〉

1367. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, Shimokawa H. Different impact of anemia in chronic heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction –A report from the CHART-2 Study-

1368. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Takahashi J, Shimokawa H. Prognostic impact of urine protein in diabetic patients with ischemic heart failure -A report from the CHART-2 Study-

1369. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Nochioka K, Miura M, Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal balloon angioplasty improves metabolic and renal dysfunctions associated with hemodynamic improvement in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

1370. Hao K, Takahashi J, Miyata S, Sakata Y, Tsuburaya R, Shiroto T, Matsumoto Y, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Emergency care of acute myocardial infarction during the Great East Japan Earthquake Disaster -Report from the Miyagi AMI Registry Study-

〈ポスター発表〉

1371. Nakano M, Fukuda K, Wakayama Y, Kondo M, Hasebe Y, Satake H, Shimokawa H. MIBI scintigraphy could be useful to identify heart failure patients with narrow QRS who respond to cardiac resynchronization therapy.

1372. Yamamoto S, Matsumoto Y, Fukumoto Y, Nochioka K, Miura M, Tatebe S, Sugimura K, Suzuki T, Shimokawa H. Potential involvement of functional tricuspid regurgitation in the diagnostic error to assess pulmonary arterial pressure by Doppler echocardiography.

1373. Takada N, Sugimura K, Fukumoto Y, Nochioka K, Tatebe S, Yamamoto S, Miura M, Satoh K, Shimokawa H. Triglyceride deposit cardiomyopathy with severe heart failure.

日本内科学会学術集会第 41 回「内科学の展望」(12 月 1 日, 2013 年, 仙台)

〈東日本大震災から学ぶ内科疾患 ～特徴, 対応, 予防～〉

1374. 下川宏明：循環器疾患

第 157 回日本循環器学会東北地方会 (12 月 7 日, 2013 年, 仙台)

〈YIA 症例発表部門〉

1375. 大村淳一, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 建部俊介, 三浦正暢, 山本沙織, 佐藤公雄, 下川宏明：慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス感染症に合併した肺高血圧症に臍帯血幹細胞移植が著効した一例 (最優秀賞受賞)

<YIA 研究発表部門>

1376. 後岡広太郎, 坂田泰彦, 三浦正暢, 高田剛史, 但木壮一郎, 牛込亮一, 山内 毅, 宮田 敏, 下川宏明: 拡張型心筋症治療成績の時代的変遷の検討: CHART 研究の知見より (最優秀賞受賞)

<一般演題>

1377. 齋藤綾子, 圓谷隆治, 高橋 潤, 伊藤愛剛, 羽尾清貴, 白戸 崇, 松本泰治, 伊藤健太, 下川宏明: 大動脈炎症候群を背景とした左冠動脈主幹部の狭窄病変により急性心筋梗塞を発症した若年女性の1例
1378. 山内 毅, 圓谷隆治, 高橋 潤, 羽尾清貴, 白戸 崇, 松本泰治, 伊藤健太, 下川宏明: 川崎病後遺症による冠動脈狭窄に対し冠動脈インターベンション治療を施行した若年者の2例
1379. 小鷹悠二, 高橋 潤, 伊藤健太, 松本泰治, 白戸 崇, 圓谷隆治, 羽尾清貴, 下川宏明: 冠動脈インターベンション中に生じた Slow flow に Rho キナーゼ阻害薬塩酸ファスジル冠注が有効であった一例
1380. 有竹秀美, 加賀谷 豊, 鈴木秀明, 圓谷隆治, 白戸 崇, 松本泰治, 高橋 潤, 伊藤健太, 下川宏明, 大村 拓, 工藤大介, 入野田 崇, 久志本成樹: 低体温療法中に心機能低下をきたし, 経皮的人工心肺による管理を要した一例
1381. 三浦直晃, 三浦正暢, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 建部俊介, 山本沙織, 下川宏明, 秋山正年, 齋木佳克: 埋め込み型補助人工心臓にて救命しえた臓器不全を来した重症心不全の一例
1382. 堀田一樹, 竹内雅史, 伊藤大亮, 柿花隆昭, 佐藤房郎, 高橋珠緒, 森 信芳, 伊藤 修, 上月正博, 杉村宏一郎, 下川宏明: 間歇的トレーニングにより運動耐容能の改善が得られた慢性心不全一例
1383. 近藤正輝, 福田浩二, 中野 誠, 長谷部雄飛, 佐竹洋之, 平野道基, 下川宏明: 心房頻拍を合併し高度房室ブロックをきたしたファロー四徴症術後の一例
1384. 佐竹洋之, 福田浩二, 中野 誠, 近藤正輝, 長谷部雄飛, 平野道基, 下川宏明: 大動脈無冠尖から Kent 束の離断に成功した房室回帰性頻拍の一例
1385. 中野 誠, 福田浩二, 近藤正輝, 長谷部雄飛, 佐竹洋之, 平野道, 下川宏明: 右室流出路心内膜側の異常遅延電位に対する RFCA が VF 発作抑制に有効であった Brugada 症候群の一例
1386. 長谷部雄飛, 平野道基, 佐竹洋之, 近藤正輝, 中野 誠, 福田浩二, 下川宏明: 後中隔 Kent 束に対して冠状静脈洞内での通電により治療に成功したハイリスク偽性心室頻拍の2例
1387. 山内悠平, 加賀谷 豊, 鈴木秀明, 杉村宏一郎, 下川宏明, 前澤翔太, 宮川乃理子, 古川 宗, 佐藤武揚, 久志本成樹, 佐竹律子, 相場節也: 多形滲出性紅斑を合併した心筋炎の一例
1388. 片平晋太郎, 秋山正年, 細山勝寛, 河津 聡, 熊谷紀一郎, 本吉直孝, 川本俊輔, 齋木佳克, 三浦正暢, 後岡広太郎, 杉村宏一郎, 高橋 潤, 福田浩二, 下川宏明: 腸管虚血を併発した劇症型心筋炎2症例
1389. 竹内 智, 福田浩二, 中野 誠, 近藤正輝, 長谷部雄飛, 佐竹洋之, 平野道基, 下川宏明: 心室頻拍を契機に診断へ至った心ファブリー病の一例
1390. 尾形 剛, 白戸 崇, 圓谷隆治, 松本泰治, 坂田泰彦, 伊藤健太, 小鷹悠二, 高橋 潤, 下川宏明: 発症急性期に多枝冠動脈攣縮が誘発されたたこつぼ型心筋症の一例
1391. 山本沙織, 杉村宏一郎, 建部俊介, 後岡広太郎, 三浦正暢, 下川宏明: 成人の末梢性肺動脈狭窄症の1例

## 2014年

**第24回日本疫学会学術集会（1月23日～25日，2014年，仙台）**

1392. 高田剛史，坂田泰彦，宮田 敏，高橋 潤，後岡広太郎，三浦正暢，但木壮一郎，牛込亮一，山内 毅，  
下川宏明：心不全発症ハイリスク患者における新規心不全発症規定因子 -CHART-2 研究 -
1393. 牛込亮一，坂田泰彦，後岡広太郎，宮田 敏，三浦正暢，高田剛史，但木壮一郎，山内 毅，  
下川宏明：拡張型心筋症の特徴とその予後の時代的変遷：CHART-1 研究と CHART-2 研究の比較

**第7回日本性差医学・医療学会学術集会（1月31日～2月1日，2014年，東京）**

## ＜教育講演＞

1394. 下川宏明：循環器疾患と性差

## ＜シンポジウム＞

1395. 山内 毅，坂田泰彦，宮田 敏，後岡広太郎，三浦正暢，高田剛史，但木壮一郎，牛込亮一，高橋 潤，  
下川宏明：本邦の Stage C/D 心不全の背景・治療・長期予後における性差

## ＜一般演題 / ポスター発表＞

1396. 長谷部雄飛，福田浩二，中野 誠，近藤正輝，佐竹洋之，平野道基，下川宏明：通常型心房粗動の臨床的特徴における性差に関する検討
1397. 羽尾清貴，高橋 潤，青木竜男，宮田 敏，圓谷隆治，白戸 崇，松本泰治，伊藤健太，坂田泰彦，  
下川宏明：東日本大震災後に認められた心肺停止症例の増加に関する性差の検討
1398. 山本沙織，杉村宏一郎，建部俊介，後岡広太郎，三浦正暢，佐藤公雄，下川宏明：左心疾患に伴う後毛細性肺高血圧症における血行動態的男女差の検討
1399. 但木壮一郎，坂田泰彦，後岡広太郎，三浦正暢，高田剛史，宮田 敏，下川宏明：心不全患者におけるメタボリック症候群の意義と性差の検討

**第14回動脈硬化教育フォーラム in Sendai（2月2日，2014年，仙台）**

1400. 下川宏明：東日本大震災と心血管イベント

**第201回日本内科学会東北地方会（2月15日，2014年，仙台）**

1401. 有竹秀美，加賀谷豊，鈴木秀明，円谷隆治，松本泰治，高橋 潤，伊藤健太，下川宏明，工藤大介，久志本成樹：人工心肺管理を要した低体温療法による心機能低下の1例
1402. 三浦直晃，三浦正暢，杉村宏一郎，後岡広太郎，建部俊介，山本沙織，下川宏明：補助循環を要した重症心不全にへパリン誘発性血小板減少症を合併した2症例の検討
1403. 福井玲矛，加賀谷豊，鈴木秀明，杉村宏一郎，下川宏明，宮川乃理子，久志本成樹：広範囲熱傷患者に発症した拡張型心筋症の1例

**第35回日本心血管インターベンション治療学会東北地方会（2月15日，2014年，郡山）**

1404. 高橋 潤，羽尾清貴，伊藤健太，宮田 敏，坂田泰彦，二瓶太郎，円谷隆治，松本泰治，安田 聡，  
下川宏明：東日本大震災後に改善を認めた急性心筋梗塞患者に対する救急医療体制についての検討 - 宮城県心筋梗塞対策協議会からの検討 -

**第43回日本心脈管作動物質学会（2月15日～16日，2014年，神戸）**

## ＜シンポジウム：動脈硬化の最新知見＞

1405. 佐藤公雄，下川宏明：サイクロフィリン A による動脈硬化の発症機構と新規バイオマーカーとしての可能性

## ＜一般演題＞

1406. 鈴木康太，佐藤公雄，池田尚平，門松健治，下川宏明：マウス圧負荷モデルにおいて Basigin は心臓の線維化，心不全の増悪に寄与する

1407. 池田尚平, 佐藤公雄, 福本義弘, 清水 亨, 宮田 敏, 鈴木康太, 菊地順裕, 大村淳一, 下川宏明:  
左室と右室の圧負荷に対する誘導遺伝子の時空間的差異と心肥大・心不全の発症機構

第4回橋渡し研究加速ネットワークプログラム運営委員会 (2月27日, 2014年, 東京)

1408. 下川宏明: 東北発の医療機器開発拠点

平成25年度文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラム (2月28日, 2014年, 東京)

1409. 下川宏明: 医工連携を基盤としたトランスレーショナルリサーチ拠点形成

第78回日本循環器学会学術集会 (3月21～23日, 2014年, 東京)

<Plenary Session>

(PL01 : Coronary Revascularization Based on Evidence Based Medicine-Comparing PCI and CABG-Reality and Ideal)

1410. Takahashi J, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Takada T, Shimokawa H. Prognostic impacts of revascularization strategy and residual coronary stenosis in patients with ischemic heart failure. *Circ J*. 2014, 78 (Suppl. I) : I-56.

(PL05 : Current Status and Management of Cardiac Failure, Arrhythmias, Pulmonary Hypertension and Sudden Death in Adults with Congenital Heart Disease)

1411. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Nochioka K, Miura M, Yamamoto S, Shimokawa H. Adult patients with congenital heart disease as an emerging population in cardiovascular medicine. *Circ J*. 2014, 78 (Suppl. I) : I-75.

<Symposium>

(SY01 : Coronary Circulation Revisited : Pathogenesis of Myocardial Ischemia and Its Evaluation)

1412. Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, Uzuka H, Shindo T, Hanawa K, Hasebe Y, Nihei T, Hao K, Tsuburaya R, Shiroto T, Ito K, Ishibashi-ueda H, Yasuda S, Shimokawa H. Important role of the adventitia in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo. *Circ J*. 2014, 78 (Suppl. I) : I-100.

(SY07 : EBM in Hypertension)

1413. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Shimokawa H. Clinical significance of low diastolic blood pressure in development of de-novo heart failure—A report from the CHART-2 Study— *Circ J*. 2014, 78 (Suppl. I) : I-137.

(SY09 : Frontiers of Coronary Imaging Modalities)

1414. Matsumoto Y, Nishimiya K, Tanaka A, Taruya A, Takahashi J, Shindo T, Hanawa K, Hasebe Y, Tsuburaya R, Shirato T, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Usefulness of micro-CT and optical coherence tomography for vasa vasorum imaging in porcine coronary arteries with stent implantation *Circ J*. 2014, 78 (Suppl. I) : I-148.

(SY11 : Clinical Network and Disease Registry for Cardiovascular Disease)

1415. Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Experience and perspectives from the chronic heart failure analysis and registry in the Tohoku District 2 (CHART-2) Study. *Circ J*. 2014, 78 (Suppl. I) : I-161.

(SY15 : Treatment Strategy of CKD : Collaboration by Cardiologists and Nephrologists)

1416. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J, Shimokawa H. Prognostic impact of subclinical albuminuria in chronic heart failure—A report from the CHART-2 Study— *Circ J*. 2014, 78 (Suppl. I) : I-184.

(SY17 : New Treatment Methods Expected for Pulmonary Hypertension)

1417. Sugimura K, Tatebe S, Fukumoto Y, Nochioka K, Yamamoto S, Miura M, Kimio Satoh, Shimokawa H. Reactive post-capillary pulmonary hypertension as a new therapeutic target for left heart disease. *Circ J*. 2014, 78 (Suppl. I) : I-193.

**<Young Investigator's Award for International Students Finalists Lectures> (最優秀賞)**

1418. Nergui S, Fukumoto Y, Do.e Z, Nakajima S, Shimizu T, Ikeda S, Elias-Al-Mamun M, Shimokawa H. Molecular and cellular mechanisms of right ventricular remodeling in pulmonary hypertension. *Circ J.* 2014, 78 (Suppl. I) : I-516.

**<Featured Research Session>**

1419. Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Takada T, Tadaki S, Yamauchi T, Shimokawa H. Improved long-term prognosis of patients with dilated cardiomyopathy—A report from the CHART Studies— *Circ J.* 2014, 78 (Suppl. I) : I-549.
1420. Nihei T, Takahashi J, Kikuchi Y, Hao K, Takagi Y, Tsuburaya R, Shirato T, Yoshitaka Itoh, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Shimokawa H. Circadian variation of Rho-kinase activity in circulating leukocytes in patients with vasospastic angina. *Circ J.* 2014, 78 (Suppl. I) : I-597.

**<Oral Presentation (English) >**

1421. Nakayama M, Takehana K, Shimokawa H. Data transition platforms in hospital information system should be established to construct database with information communication technology. *Circ J.* 2014, 78 (Suppl. I) : I-856.
1422. Suzuki K, Satoh K, Ikeda S, Kadomatsu K, Shimokawa H. Basigin promotes cardiac fibrosis and failure in pressure-overload-induced cardiac hypertrophy in mice. *Circ J.* 2014, 78 (Suppl. I) : I-1020.
1423. Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Aoki T, Nochioka K, Tatebe S, Yamamoto S, Miura M, Shimizu T, Ikeda S, Yaoita N, Minami T, Miyata S, Suzuki K, Omura J, Kikuchi N, Nakamura K, Ito H, Kadomatsu K, Shimokawa H. Basigin promotes inflammation and pulmonary hypertension through synergistic cooperation with extracellular Cyclophilin A. *Circ J.* 2014, 78 (Suppl. I) : I-1066.

**<Oral Presentation (Japanese) >**

1424. Godo S, Saito H, Ikeda S, Sawada A, Shioto T, Enkhjargal B, Shimokawa H. Importance of the physiological balance between nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factor in vascular homeostasis in mice. *Circ J.* 2014, 78 (Suppl. I) : I-1149.
1425. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Shimokawa H. U-Shaped relationship between left atrial diameter and prognosis of patients with heart failure with preserved ejection fraction -The CHART-2 Study- *Circ J.* 2014, 78 (Suppl. I) : I-1266.

**<Poster Session (English) >**

1426. Nakano M, Fukuda K, Wakayama Y, Kondoh M, Hasebe Y, Satake H, Shimokawa H. Clinical characteristics of J wave in patients with Brugada syndrome. *Circ J.* 2014, 78 (Suppl. I) : I-1413.
1427. Tsuburaya R, Takahashi J, Hao K, Shirato T, Matsumoto Y, Ito K, Nakayama M, Shimokawa H. Beneficial effects of a single prophylactic hemodialysis on renal function worsening after percutaneous coronary intervention in patients with severe CKD. *Circ J.* 2014, 78 (Suppl. I) : I-1796.
1428. Al-mamun E, Satoh K, Tanaka S, Shimizu T, Nergui S, Miyata S, Fukumoto Y, Shimokawa H. Combination therapy with fasudil and sildenafil exerts synergistic effects through inhibition of Rho-kinase in pulmonary hypertension. *Circ J.* 2014, 78 (Suppl. I) : I-1831.
1429. Hao K, Takahashi J, Ito K, Miyata S, Sakata Y, Nihei T, Tsuburaya R, Shirato T, Matsumoto Y, Nakayama M, Yasuda S, Shimokawa H. Characteristics of patients with acute myocardial infarction who did not undergo primary percutaneous coronary intervention -A Report from MIYAGI-AMI Registry- *Circ J.* 2014, 78 (Suppl. I) : I-2038.



## &lt;Poster Session (Japanese) &gt;

1430. Shiroto T, Takahashi J, Takagi Y, Tsuburaya R, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Kondoh M, Nakano M, Wakayama Y, Fukuda K, Yasuda S, Shimokawa H. Prognostic importance of dual-induction tests for coronary artery spasm and ventricular arrhythmias in patients surviving out-of-hospital cardiac arrest. *Circ J*. 2014, 78 (Suppl. I) : I-2284.
1431. Tadaki S, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Takada T, Ushigome R, Yamauchi T, Shimokawa H. Accumulation of metabolic disorders is a cardiovascular risk in patients with central obesity -The CHART-2 Study- *Circ J*. 2014, 78 (Suppl. I) : I-2346.
1432. Abe Y, Ito K, Hao K, Hanawa K, Shindo T, Nishimiya K, Hasebe Y, Yamamoto H, Satoh K, Kawakami K, Shimokawa H. Extracorporeal low-energy shock wave therapy improves left ventricular remodeling and reduces inflammatory responses after acute myocardial infarction in rats. *Circ J*. 2014, 78 (Suppl. I) : I-2399.
1433. Miura M, Sugimura K, Nochioka K, Tatebe S, Yamamoto S, Hiramoto T, Inoue K, Tamaki K, Shimokawa H. Prognostic impact of acid-base balance on admission in acute heart failure syndrome—A report from the Tohoku Acute Failure Registry— *Circ J*. 2014, 78 (Suppl. I) : I-2463.
1434. Yaoita N, Fukumoto Y, Horiuchi H, Shimokawa H. Involvement of thrombin-activated fibrinolysis inhibitor in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2014, 78 (Suppl. I) : I-2478.
1435. Hanawa K, Ito K, Aizawa K, Shindo T, Nishimiya K, Hasebe Y, Tsuburaya R, Hasegawa H, Yasuda S, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound induces angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a porcine model of chronic myocardial ischemia. *Circ J*. 2014, 78 (Suppl. I) : I-2578.
1436. Ikeda S, Satoh K, Fukumoto Y, Suzuki K, Shimizu T, Shimokawa H. Crucial role of Rho-kinase in pressure-overload myocardial hypertrophy in mice -Comparison between the left and right ventricles- *Circ J*. 2014, 78 (Suppl. I) : I-2612.
1437. Hasebe Y, Yamamoto H, Fukuda K, Nishimiya K, Hanawa K, Shindo T, Hirano M, Kondoh M, Nakano M, Wakayama Y, Shimokawa H. Development of a novel shock wave catheter ablation system -A feasibility study in pigs in vivo- *Circ J*. 2014, 78 (Suppl. I) : I-2718.
1438. Satake H, Fukuda K, Wakayama Y, Nakano M, Kondoh M, Hasebe Y, Hirano M, Shimokawa H. Papillary muscles as an important site of origin of lethal ventricular tachyarrhythmias -Usefulness of the new intra-cardiac echo system- *Circ J*. 2014, 78 (Suppl. I) : I-2744.
1439. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Nochioka K, Miura M, Yamamoto S, Satoh K, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty ameliorates metabolic and renal dysfunctions associated with hemodynamic improvement in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2014, 78 (Suppl. I) : I-2825.
1440. Suzuki H, Matsumoto Y, Ota H, Sugimura K, Takahashi J, Ito K, Furukawa K, Fukumoto Y, Arai H, Takahashi S, Taki Y, Shimokawa H. Decreased activity of the hippocampus is associated with depression in heart failure patients -Brain Investigation in Heart Failure Trial (B-HeFT) - *Circ J*. 2014, 78 (Suppl. I) : I-2867.
1441. Kondo M, Fukuda K, Wakayama Y, Nakano M, Hasebe Y, Satake H, Shimokawa H. Different characteristics of postoperative atrial tachyarrhythmias between congenital and non-congenital heart disease. *Circ J*. 2014, 78 (Suppl. I) : I-2871.

## 第 51 回日本臨床分子医学会学術集会 (4 月 11 日, 2014 年, 東京)

## &lt;シンポジウム 2 : 我が国におけるトランスレーショナルリサーチの現状とこれからの課題 &gt;

1442. 下川宏明 : 東北大学におけるトランスレーショナルリサーチ

**第 14 回日本 NO 学会学術集会 (5 月 16 ~ 17 日, 2014 年, 佐賀)****< シンポジウム 1 : NO シグナリングの時空間設計による心循環ダイナミズムの統合的理解 >**

1443. 筒井正人, 下川宏明, 柳原延章, 尾辻 豊: 循環器・代謝性疾患における内因性および外因性 NO 産生系の役割

**< YIA セッション : 最優秀賞受賞 >**

1444. 神戸茂雄, 斎藤大樹, 池田尚平, 澤田鮎子, Budbazar Enkhjargal, 下川宏明: 内皮依存性弛緩反応における NO と EDHF のバランスは心血管系の恒常性維持に重要である

**< 一般演題 : 口演 >**

1445. 佐藤公雄, 鈴木康太, 大村淳一, 菊地順裕, 杉村宏一郎, 中村一文, 伊藤 浩, 門松健治, 下川宏明: Basigin promotes vascular smooth muscle proliferation and pulmonary hypertension.

1446. 内田太郎, 古野由美, 谷本昭英, 下川宏明, 大屋祐輔, 柳原延章, 尾辻 豊: 創薬に資する自然発症急性心筋梗塞モデルの開発: 2/3 腎摘 triple NOSs<sup>-/-</sup> マウス

**< 一般演題 : ポスター >**

1447. 矢田豊隆, 下川宏明, 平松 修, 後藤真己, 小笠原康夫, 梶谷文彦: イヌ生体内急性冠動脈閉塞時, 過酸化水素による冠微小側副血行路拡張は, 糖尿病性冠微小血管内皮障害を代償する

1448. 斎藤大樹, 神戸茂雄, 澤田鮎子, Budbazar Enkhjargal, 下川宏明: 微小血管において内皮依存性過分極 (EDH) 反応が亢進している分子機序の検討

**第 158 回日本循環器学会東北地方会 (6 月 7 日, 2014 年, 盛岡)****< 症例発表部門 YIA > < 優秀賞受賞 >**

1449. 長谷部雄飛, 福田浩二, 中野 誠, 近藤正輝, 佐竹洋之, 平野道基, 下川宏明: 心室中隔起源心室頻拍の治療に難渋したラミン A/C 遺伝子関連家族性拡張型心筋症の一剖検例

**< 研究発表部門 YIA > < 優秀賞受賞 >**

1450. 山内 毅, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 三浦正暢, 高田剛史, 但木壮一郎, 牛込亮一, 高橋 潤, 下川宏明, 宮田 敏: 慢性心不全患者の予後に及ぼす貧血の影響と左室駆出率の関連— CHART-2 研究からの報告—

**< 一般演題 >**

1451. 秋山正年, 河津 聡, 早津幸弘, 川本俊輔, 齋木佳克, 後岡広太郎, 杉村宏一郎, 福田浩二, 下川宏明: 当院における植込み型補助人工心臓治療の成績

1452. 片平晋太郎, 秋山正年, 河津 聡, 熊谷紀一郎, 川本俊輔, 齋木佳克, 杉村宏一郎, 下川宏明: 急速な LVAD 装着で救命した心筋症急性増悪の 1 例

1453. 二瓶太郎, 高橋 潤, 圓谷隆治, 羽尾清貴, 西宮健介, 小鷹悠二, 松本泰治, 伊藤健太, 坂田泰彦, 下川宏明: 冠動脈ステント破損が冠動脈瘤形成に関与した若年川崎病後遺症の一例

1454. 羽尾清貴, 高橋 潤, 二瓶太郎, 西宮健介, 圓谷隆治, 松本泰治, 伊藤健太, 坂田泰彦, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症の鑑別が有用であった冠動脈インターベンションによる完全血行再建後の 1 例

1455. 山内悠平, 圓谷隆治, 二瓶太郎, 西宮健介, 羽尾清貴, 松本泰治, 高橋 潤, 伊藤健太, 坂田泰彦, 下川宏明: 薬剤負荷心筋血流シンチにて陽性所見を呈した冠攣縮性狭心症の一例

1456. 平野道基, 福田浩二, 中野 誠, 近藤正輝, 長谷部雄飛, 佐竹洋之, 下川宏明: 心房粗細動に対する CTI ブロックライン作成および房室結節アブレーションが奏功した CRT-D 移植後の DCM の一例

1457. 近藤正輝, 福田浩二, 中野 誠, 長谷部雄飛, 佐竹洋之, 平野道基, 下川宏明: 内頸静脈アプローチが有効であった三尖弁輪起源心室性期外収縮の一例

1458. 中野 誠, 福田浩二, 近藤正輝, 長谷部雄飛, 佐竹洋之, 平野道基, 下川宏明: Late potential は type2 ブルガダ心電図患者のリスク層別化に有用な可能性がある

1459. 矢尾板信裕, 三浦正暢, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部 俊介, 山本沙織, 下川宏明, 藤井博司, 石井智徳: 混合性結合組織病に肺高血圧症を合併した一例
1460. 青木竜男, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 三浦正暢, 建部俊介, 山本沙織, 佐藤公雄, 下川宏明: 末梢型慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する経皮的肺動脈形成術の有用性

#### 第 202 回日本内科学会東北地方会 (6 月 21 日, 2014 年, 仙台)

1461. 三浦隆介, 鈴木秀明, 松本泰治, 尾崎 泰, 羽尾清貴, 高橋 潤, 伊藤貞嘉, 加賀谷 豊, 久志本茂樹, 下川宏明: プランマー病に合併したたこつぼ型心筋症の 1 例
1462. 三浦直晃, 鈴木秀明, 前澤翔太, 小下知明, 福田浩二, 加賀谷 豊, 久志本茂樹, 下川宏明: 心停止・右心系心内膜炎を合併した頸随損傷の 1 例
1463. 三浦正暢, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 建部俊介, 山本沙織, 加藤 豪, 佐藤公雄, 下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する OCT を用いた経皮的肺動脈形成術の有用性

#### 第 20 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 (7 月 19 日～20 日, 2014 年, 京都)

##### <シンポジウム 7: ハイブリッド心臓リハビリテーション: デバイス全盛時代でのあり方>

1464. 伊藤健太, 松本泰治, 高橋 潤, 下川宏明: 低出力体外衝撃波治療と心臓リハビリテーション

##### <パネルディスカッション 2: 新たな領域への心臓リハビリテーション: 昔の常識は今の非常識>

1465. 松本泰治, 伊藤健太, 坂田泰彦, 下川宏明: 大動脈弁硬化症・狭窄症に対する運動療法の効果と禁忌

##### <一般演題: 口演>

1466. 三浦正暢, 坂田泰彦, 宮田 敏, 後岡広太郎, 高田剛史, 但木壮一郎, 牛込亮一, 山内 毅, 高橋 潤, 下川宏明: 心血管病患者における介護予防必要状態は予後不良と関連する —CHART-2 研究からの報告—
1467. 但木壮一郎, 坂田泰彦, 福本義弘, 三浦俊郎, 門上俊明, 代田浩之, 北風政史, 下川宏明: 慢性心不全患者における身体活動量の意義の検討
1468. 竹内雅史, 松本泰治, 仲富ちづ, 佐藤房郎, 森 信芳, 井田雅祥, 松尾諭志, 伊藤校輝, 早津幸弘, 河津 聡, 斎藤武志, 安達 理, 秋山正年, 熊谷紀一郎, 本吉直孝, 川本俊輔, 伊藤 修, 上月正博, 斎木佳克, 下川宏明: 大動脈瘤を中心とした大血管疾患の術前呼吸リハは安全に実施可能であり ICU 在室・術後在院日数を短縮する

##### <一般口演・ポスター>

1469. 竹内雅史, 松本泰治, 堀田一樹, 柿花隆昭, 矢口春水, 森 信芳, 井田雅祥, 伊藤校輝, 河津聡, 秋山正年, 熊谷紀一郎, 伊藤健太, 川本俊輔, 伊藤 修, 上月正博, 斎木佳克, 下川宏明: 二期的大血管置換術後の退縮に至った症例 —術前後の呼吸リハを中心とした理学療法介入—

#### 第 29 回日本不整脈学会・第 31 回日本心電学会合同学術大会 (7 月 22 日～25 日, 2014 年, 東京)

##### <Special symposium: Digital recording of ECG data>

1470. Nakayama M, Shimokawa H. Practical issues in the development of cardiovascular disease databases for cardiovascular disease.

##### <Regular papers>

1471. Kondo M, Fukuda K, Nakano M, Hasebe Y, Satake H, Hirano M, Shimokawa H. The significance of the QRS duration for arrhythmic events in postoperative Tetralogy of Fallot.
1472. Nakano M, Fukuda K, Kondo M, Hasebe, Y, Satake H, Hirano M, Shimokawa H. Late potentials could be markers for high-risk patients with type 2 Brugada electrocardiogram.

#### 第 203 回日本内科学会東北地方会 (2014 年 9 月 6 日, 秋田)

1473. 中村貴彬, 建部俊介, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 三浦正暢, 山本沙織, 矢尾板信裕, 佐藤 遥, 佐藤公雄, 下川宏明: OFDI (光周波数領域画像) により観察しえた血管炎に伴う肺動脈狭窄の 1 例

## 第 62 回日本心臓病学会学術集会（9 月 26 ～ 28 日，2014 年，仙台）（主催）

## ＜会長講演＞

1474. 下川宏明：目に見えないものの大切さ

## ＜A Year in Cardiology –The EHJ Perspective/The 62nd Annual Japanese College Scientific Session of Cardiology＞

1475. Shimokawa H：Conclusion.

## ＜特別企画 6：肺高血圧診療の進歩＞

1476. 福本義弘，下川宏明：肺高血圧症の新薬への期待

## ＜特別企画 8：日本の臨床研究の現状と展望＞

1477. 坂田泰彦，宮田 敏，後岡広太郎，三浦正暢，但木壮一郎，牛込亮一，山内 毅，高橋 潤，下川宏明：東北慢性心不全登録（CHART-2）研究の現状と展望

## ＜特別企画 9：International Symposium on Coronary Vasomotion Abnormalities＞

1478. Shimokawa H. Importance of coronary vasomotion abnormalities.

## ＜特別企画 10：循環器領域における非（低）侵襲性治療の進歩＞

1479. 伊藤健太，下川宏明：重症狭心症に対する低出力体外衝撃波治療の開発1480. 松原隆夫，金谷法忍，下川宏明，伊藤健太：低出力体外衝撃波治療 - 石川県立中央病院における治療経験 -

## ＜シンポジウム 10：重症心不全の治療の進歩＞

1481. 秋山正年，秋場美紀，河津 聡，川本俊輔，後岡広太郎，杉村宏一郎，福田浩二，齋木佳克，下川宏明：植込み型補助人工心臓治療の現況：植込み後再入院を要する治療の現状と対策

## ＜シンポジウム 11：Adult Congenital Heart Disease (ACHD) の診療の進歩＞

1482. 建部俊介，杉村宏一郎，後岡広太郎，三浦正暢，山本沙織，佐藤公雄，安達 理，岡田克典，木村正人，秋場美紀，齋木佳克，近藤 丘，下川宏明：肺高血圧症を合併した ACHD 診療の治療戦略

## ＜シンポジウム 12：心不全患者に対する多面的アプローチ＞

1483. 坂田泰彦，宮田 敏，後岡広太郎，三浦正暢，高田剛史，但木壮一郎，牛込亮一，山内 毅，高橋 潤，下川宏明：症例背景を考慮した心不全へのアプローチ：CHART-2 研究の知見から

## ＜シンポジウム 13：新規経口抗凝固薬（NOAC）をどう使いこなすか＞

1484. 福田浩二，小川久雄，新 博次，井上 博，内山真一郎，北園孝成，池田孝徳，海北幸一，鴨打正浩，松井邦彦，下川宏明：非弁膜症性心房細動患者に対するリバーロキサバン登録観察研究 EXPAND Study 登録症例の背景因子

## ＜シンポジウム 17：慢性疾患・生活習慣病を合併した心疾患患者の管理＞

1485. 三浦正暢，坂田泰彦，宮田 敏，後岡広太郎，高田剛史，但木壮一郎，牛込亮一，山内 毅，高橋 潤，下川宏明：虚血性 / 非虚血性心不全における糖尿病の予後に及ぼす影響に関する検討

## ＜ビジュアルワークショップ 4：肺高血圧を診る＞

1486. 太田秀揮，杉村宏一郎，後岡広太郎，建部俊介，山本沙織，三浦正暢，下川宏明：4D flow MRI (3D phase contrast MRI) における肺動脈内 vortex flow と肺高血圧症との関連1487. 杉村宏一郎，後岡広太郎，青木竜男，建部俊介，山本沙織，三浦正暢，矢尾板信裕，佐藤 遥，佐藤公雄，下川宏明：肺高血圧症の診断と治療における光干渉断層法の有用性

## ＜メディカルスタッフセッション 1：電子カルテ時代のクリニカルパス＞

1488. 円谷隆治，中山雅晴，太田有佳，後岡広太郎，中野 誠，杉村宏一郎，高橋 潤，福田浩二，下川宏明：電子カルテ時代のクリニカルパス～電子カルテ導入移行期における問題点

＜日本心臓病学会・日本心臓リハビリテーション学会ジョイントシンポジウム＞

1489. 松本泰治, 金澤正範, 竹内雅史, 羽尾清貴, 下川宏明: 大動脈弁硬化症・狭窄症に対する運動療法は有効か禁忌か?

＜優秀演題セッション・口演＞

1490. 上坂裕充, 松原隆夫, 大野聡恵, 片田圭一, 金谷法忍, 伊藤健太, 下川宏明: 重症虚血性心疾患患者の運動耐容能に対する低出力衝撃波治療の効果

＜モーニングレクチャー 11＞

1491. 福田浩二, 下川宏明: 成熟期を迎えた心房細動アブレーション治療

＜一般演題・口演＞

1492. 二瓶太郎, 高橋 潤, 小鷹悠二, 西宮健介, 羽尾清貴, 円谷隆治, 松本泰治, 伊藤健太, 坂田泰彦, 下川宏明: 薬剤溶出性ステント留置後にステント離断をきたし冠動脈瘤を形成した若年川崎病後遺症の一例
1493. 但木壮一郎, 坂田泰彦, 福本義弘, 三浦俊郎, 門上俊明, 代田浩之, 北風政史, 下川宏明: 慢性心不全およびそのハイリスク症例における身体活動と運動障害因子の検討 - 全国多施設共同コホート研究 -
1494. 山内 毅, 坂田泰彦, 宮田 敏, 後岡広太郎, 三浦正暢, 高田 剛, 但木壮一郎, 牛込亮一, 下川宏明: 慢性心不全患者の予後に対する貧血の影響の検討 -CHART-2 研究からの報告 -
1495. 杉村宏一郎, 建部俊介, 後岡広太郎, 山本沙織, 三浦正暢, 青木竜男, 矢尾板信裕, 佐藤 遙, 佐藤公雄, 下川宏明: 後毛細管性肺高血圧症における一酸化窒素吸入肺血管反応試験による検討
1496. 西宮健介, 松本泰治, 宇塚裕紀, 進藤智彦, 長谷部雄飛, 二瓶太郎, 羽尾清貴, 円谷隆治, 高橋 潤, 伊藤健太, 下川宏明: Optical Frequency Domain Imaging (OFDI) による冠動脈外膜 Vasa Vasorum の生体内画像評価
1497. 西宮健介, 松本泰治, 高橋 潤, 宇塚裕紀, 小鷹悠二, 二瓶太郎, 羽尾清貴, 円谷隆治, 伊藤健太, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症の病態における冠動脈外膜 Vasa Vasorum の関与 - 光干渉断層画像 (OFDI) を用いた臨床的検討 -
1498. 羽尾清貴, 高橋 潤, 青木竜男, 宮田 敏, 二瓶太郎, 西宮健介, 円谷隆治, 松本泰治, 伊藤健太, 坂田泰彦, 下川宏明: 東日本大震災後に認められた心肺停止症例の増加に関係する因子の検討
1499. 円谷隆治, 高橋 潤, 二瓶太郎, 西宮健介, 羽尾清貴, 白戸 崇, 松本泰治, 伊藤健太, 下川宏明: 重度腎機能障害例における冠動脈インターベンション後の腎機能悪化に対する予防的血液透析の効果に関する検討
1500. 近藤正輝, 福田浩二, 中野 誠, 長谷部雄飛, 佐竹洋之, 瀬川将人, 平野道基, 下川宏明: 狭い QRS 幅を呈していたが CRT が著効し心移植を回避できた家族性拡張型心筋症の一例
1501. 二瓶太郎, 高橋 潤, 小鷹悠二, 西宮健介, 羽尾清貴, 円谷隆治, 松本泰治, 伊藤健太, 坂田泰彦, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症の長期予後予測における Rho キナーゼ活性の有用性
1502. 小鷹悠二, 円谷隆治, 高橋 潤, 二瓶太郎, 西宮健介, 羽尾清貴, 松本泰治, 伊藤健太, 廣渡祐史, 下川宏明: 冠微小血管攣縮と血中セロトニンの関連の検討
1503. 三浦正暢, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 矢尾板信裕, 佐藤 遙, 佐藤公雄, 下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する経皮的肺動脈形成術の右室機能に及ぼす効果に関する検討
1504. 牛込亮一, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 宮田 敏, 三浦正暢, 高田剛史, 但木壮一郎, 山内 毅, 下川宏明: 本邦における重症心不全の臨床背景と予後の時代的変遷: CHART 研究からの知見

1505. 高桑蓉子, 皿井正義, 元山貞子, 椎野憲二, 河合秀樹, 伊藤 創, 永原康臣, 高田佳代子, 宮城芽衣子, 成瀬寛之, 奥村雅徳, 村松 崇, 伊藤健太, 下川宏明, 尾崎行雄: 重症心筋虚血に対する低出力体外衝撃波治療の CT perfusion による検討
1506. 羽尾清貴, 高橋 潤, 伊藤健太, 宮田 敏, 坂田泰彦, 二瓶太郎, 西宮健介, 円谷隆治, 松本泰治, 安田 聡, 下川宏明: 急性心筋梗塞患者における冠動脈インターベンション未施行例の特徴 —宮城県心筋梗塞対策協議会からの報告—
1507. 高木祐介, 杉 正文, 野木正道, 江口久美子, 崔 元吉, 塙 健一郎, 湊谷 豊, 戸田 直, 山本義人, 下川宏明: 異種の薬剤溶出性ステントを組み合わせた冠動脈インターベンションの臨床成績の検討
1508. 松原隆夫, 安田敏彦, 三輪健二, 井上 勝, 役田洋平, 油尾 亨, 松井崇生, 東 慶之介, 金谷法忍, 伊藤健太, 下川宏明: 重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療の臨床効果と内皮細胞機能への影響
1509. 屋敷 瞳, 松原隆夫, 金谷法忍, 伊藤健太, 下川宏明, 柴田由美子: 重症虚血性心疾患に対する低出力衝撃波治療前後におけるうっ状態の変化について

#### ＜ポスター発表＞

1510. 矢田豊隆, 下川宏明, 後藤真己, 梶谷文彦: 生体内イヌ急性冠動脈閉塞時, 側副血行路の内皮由来過分極因子, 過酸化水素による血管拡張は, 糖尿病性冠微小血管内皮障害を代償する
1511. 湊谷 豊, 野木正道, 江口久美子, 崔 元吉, 塙 健一郎, 高木祐介, 戸田 直, 山本義人, 杉 正文, 下川宏明: Drug Eluting Balloon 拡張直後の興味深い OFDI 画像
1512. 江口久美子, 山本義人, 野木正道, 崔 元吉, 塙 健一郎, 高木祐介, 湊谷 豊, 戸田 直, 杉 正文, 下川宏明: 右冠動脈 CTO 病変に対して CART 法による偽腔へのステント留置後, 慢性期にステント外真腔再開通を認めたと考えられる 1 例
1513. 中野 誠, 福田浩二, 近藤正輝, 長谷部雄飛, 佐竹洋之, 瀬川将人, 平野道基, 下川宏明: Type 2 Brugada 心電図患者のリスク層別化における Late potentials の有用性
1514. 建部俊介, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 青木竜男, 三浦正暢, 山本沙織, 矢尾板信裕, 佐藤 遙, 下川宏明: 心臓移植登録申請適応外と判断した不可逆的肝線維症を合併したファロー四徴症心内修復術後の 1 例
1515. 三浦隆介, 鈴木秀明, 松本泰治, 尾崎 泰, 羽尾清貴, 円谷隆治, 高橋 潤, 伊藤健太, 伊藤貞嘉, 加賀谷 豊, 久志本成樹, 下川宏明: プランマー病に合併したたこつぼ型心筋症の 1 例
1516. 山本義人, 野木正道, 江口久美子, 崔 元吉, 塙 健一郎, 高木祐介, 湊谷 豊, 戸田 直, 杉 正文, 下川宏明: Coronary CTO 病変の PCI における Rendez-vous 法の考察
1517. 湊谷 豊, 野木正道, 江口久美子, 崔 元吉, 塙 健一郎, 高木祐介, 戸田 直, 杉 正文, 下川宏明: CART 法にて RCA-CTO の PCI を行い Septal Rupture を来した 1 例とその長期経過
1518. 瀬川将人, 福田浩二, 中野 誠, 近藤正輝, 長谷部雄飛, 佐竹洋之, 平野道基, 下川宏明: 重症心不全を呈した頻拍誘発性心筋症の 2 例
1519. 青木竜男, 杉村宏一郎, 矢尾板信裕, 山本沙織, 建部俊介, 三浦正暢, 後岡広太郎, 佐藤 遙, 佐藤公雄, 下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する薬物療法の効果
1520. 平野道基, 福田浩二, 中野 誠, 近藤正輝, 長谷部雄飛, 佐竹洋之, 瀬川将人, 下川宏明: 心房粗細動への房室結節・CTI アブレーションが心不全コントロールに奏功した CRT-D 植え込み後の拡張型心筋症の一例

1521. 福井玲矛, 鈴木秀明, 宮川乃理子, 遠藤智之, 金田朋洋, 杉村宏一郎, 松本泰治, 加賀谷 豊, 久志本成樹, 下川宏明: 広範囲熱傷患者に発症した拡張型心筋症の一例
1522. 三浦直晃, 鈴木秀明, 前澤翔太, 小扑知明, 福田浩二, 加賀谷 豊, 久志本成樹, 下川宏明: 右心系心内膜炎を合併し, ペースメーカー留置を行わなかった頸随損傷による心停止の一例
1523. 佐藤 遙, 青木竜男, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 建部俊介, 山本沙織, 三浦正暢, 矢尾板信裕, 佐藤公雄, 下川宏明: 慢性心筋炎に免疫抑制療法が著効した一例

## 第 2 回日本肺高血圧学会・第 3 回日本肺循環学会学術集会 (10 月 3 ~ 4 日, 2014 年, 東京)

### <シンポジウム 1: 日本から世界に向けて肺高血圧症の基礎研究をどう発信していくか?>

1524. 福本義弘, 下川宏明: 肺高血圧治療における Rho キナーゼ阻害薬への期待: 基礎~臨床

### <ミニシンポジウム 1: CTEPH>

1525. 三浦正暢, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 矢尾板信裕, 佐藤 遙, 佐藤公雄, 下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する PTPA の右室機能に関する検討
1526. 建部俊介, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 青木竜男, 三浦正暢, 山本沙織, 矢尾板信裕, 佐藤 遙, 佐藤公雄, 下川宏明: 肺動脈バルーン形成術が CTEPH 患者の代謝・腎機能へ及ぼす影響

### <ミニシンポジウム 3: 基礎>

1527. 佐藤公雄, 鈴木康太, 大村淳一, 菊地順祐, 矢尾板信裕, 杉村宏一郎, 福本義弘, 中村一文, 伊藤 浩, 下川宏明: Basigin は血管平滑筋細胞増殖を促進し肺高血圧症を悪化させる

### <一般演題>

1528. 杉村宏一郎, 建部俊介, 後岡広太郎, 青木竜男, 山本沙織, 三浦正暢, 矢尾板信裕, 佐藤 遙, 佐藤公雄, 下川宏明: 後毛細管性肺高血圧症に対する一酸化窒素肺血管反応試験の意義
1529. 矢尾板信裕, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 三浦正暢, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 佐藤 遙, 佐藤公雄, 下川宏明: 原発性胆汁性肝硬変の生体肝移植後に発症した肺高血圧症の一例
1530. 戴 哲皓, 杉村宏一郎, 建部俊介, 後岡広太郎, 青木竜男, 山本沙織, 三浦正暢, 矢尾板信裕, 佐藤公雄, 下川宏明: OCT でリバーズモデリングを認めた肺動脈性肺高血圧症の一例
1531. 三瓶 想, 城田祐子, 渡部 龍, 鴨川由起子, 藤田洋子, 藤井博司, 斎藤真一郎, 石井智徳, 下川宏明, 張替秀郎: 免疫抑制療法が奏功した強皮症・境界型肺動脈性肺高血圧症の 1 例
1532. 佐藤 遙, 三浦正暢, 矢尾板信裕, 山本沙織, 建部俊介, 青木竜男, 後岡広太郎, 佐藤公雄, 杉村宏一郎, 下川宏明: 門脈一大循環シャントに伴う肺高血圧症の 2 症例

## 第 18 回日本心不全学会学術集会 (2014 年, 10 月 10 ~ 12 日, 大阪)

### <シンポジウム 6: 心不全における観察研究>

1533. Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. The Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District) Study.

### <シンポジウム 22: 循環器領域におけるビッグデータの作り方>

1534. Shimokawa H. Large-scale registry study with chronic heart failure -Lessons from the CHART-2 Study-

### <YIA 審査講演: 基礎系: 優秀賞受賞>

1535. Ikeda S, Satoh K, Kikuchi N, Miyata S, Suzuki K, Omura J, Shimizu T, Fukumoto Y, Sakata Y, Shimokawa H. Crucial role of Rho-kinase in pressure overload-induced right ventricular hypertrophy and dysfunction in mice.

### <YIA 審査講演: 臨床系: 優秀賞受賞>

1536. Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Sato K, Yamauchi T, Tsuji K, Shimokawa H. Recent trends in clinical outcomes and prognostic factors in patients with dilated cardiomyopathy -The CHART Studies-

< 一般演題 >

1537. 藤原淳子, 大沼秀和, 船水康陽, 伊藤紀彦, 三木 俊, 建部俊介, 杉村宏一郎, 坂田泰彦, 西條芳文, 下川宏明: 心エコーを用いたファロー四徴症および肺高血圧症例における右室機能低下機序の比較
1538. Yamauchi T, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Onose T, Shimokawa H. Differences in clinical characteristics of anemic patients with chronic heart failure between ischemic and dilated cardiomyopathy -The CHART-2 Study-
1539. Sato K, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Shimokawa H. Three-year mortality and prognostic predictors in patients with aortic stenosis -A report from the CHART-2 Study-
1540. Onose T, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Sato K, Shimokawa H. Post-traumatic stress disorder after the Great East Japan Earthquake in patients with heart failure -A report from the CHART-2 Study-
1541. Aoki T, Sugimura K, Yaoita N, Yamamoto S, Tatebe S, Miura M, Nochioka K, Sato H, Satoh K, Shimokawa H. Effects of conventional medical therapy prior to percutaneous transluminal pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension.
1542. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J, Shimokawa H. Prognostic impacts of aldosterone antagonists in patients with heart failure with preserved ejection fraction -A report from the CHART-2 Study-
1543. Tadaki S, Sakata Y, Fukumoto Y, Miura T, Kadokami T, Daida H, Kitakaze M, Shimokawa H. Prognostic impact of physical activity level in patients with chronic heart failure -A multicenter prospective cohort study-

< 一般演題 : ポスター発表 >

1544. Sato H, Aoki T, Miura M, Yaoita N, Yamamoto S, Tatebe S, Nochioka K, Satoh K, Sugimura K, Shimokawa H. Two cases of pulmonary hypertension associated with portosystemic shunt.
1545. Aoki T, Sugimura K, Nochioka K, Tatebe S, Yamamoto S, Miura M, Satoh K, Akiyama M, Saiki Y, Shimokawa H. Impact of implantable ventricular assist devices on long-term prognosis of patients with advanced heart failure.
1546. Sato H, Aoki T, Sugimura K, Nochioka K, Tatebe S, Yamamoto S, Miura M, Yaoita N, Satoh K, Shimokawa H. A case of successful immunosuppressive therapy for chronic myocarditis.

第 55 回日本脈管学会総会 (10 月 30 ~ 11 月 1 日, 2014 年, 倉敷)

1547. 伊藤健太, 高橋 潤, 松本泰治, 円谷隆治, 羽尾清貴, 西宮健介, 二瓶太郎, 下川宏明: 低出力体外衝撃波治療: 心血管疾患に対する新しい非侵襲性血管新生療法.
1548. 砂村慎一郎, 三浦正暢, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 矢尾板信裕, 佐藤 遙, 佐藤公雄, 下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する経皮的肺動脈形成術と右室機能に関する検討

2015 年

第 8 回日本性差医学・医療学会学術集会 (1 月 31 日, 2015 年, 徳島)

< シンポジウム 1 : 各診療科における性差医学の進歩 >

1549. 下川宏明: 循環器内科領域における性差医学の進歩

第 44 回日本心脈管作動物質学会学術集会 (2 月 6 ~ 7 日, 2015 年, 高松)

< 基調講演 >

1550. 下川宏明: 循環器病のトランスレーショナルリサーチ



## &lt;YIA&gt;

1551. 矢尾板信裕, 佐藤大樹, 佐藤公雄, 杉村宏一郎, 大村淳一, 福本義弘, 下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の新規病因蛋白 TAFI の発見とその機能的意義

## &lt;YIA 最終候補&gt;

1552. 工藤 俊, 佐藤公雄, 鈴木康太, 砂村慎一郎, 野木正道, 田中真一, 南 達郎, 菊地順裕, 大村淳一, 池田尚平, 下川宏明: スタチンによる多面的効果の原因蛋白 SmgGDS の同定とその心肥大・線維化の抑制機構

## &lt;一般演題 (ポスター)&gt;

1553. 佐藤公雄, 鈴木康太, 大村淳一, 菊地信裕, 佐藤大樹, 黒澤 亮, 矢尾板信裕, 杉村宏一郎, 福本義弘, 中村一文, 伊藤 浩, 下川宏明: サイクロフィリン A 受容体 Basigin による肺高血圧症促進機構

第 204 回日本内科学会東北地方会 (2 月 21 日, 2015 年, 仙台)

1554. 鎌田裕基, 鈴木秀明, 下川宏明, 野村亮介, 入野樹美, 久志本茂樹: 急性薬物中毒による末梢神経障害から長期的な人工呼吸器依存に陥った 1 例
1555. 佐藤 遙, 青木竜男, 矢尾板信裕, 山本沙織, 建部俊介, 三浦正暢, 佐藤公雄, 杉村宏一郎, 下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症例に経皮的肺動脈拡張術を施行し肺動脈穿孔を来した 2 症例
1556. 田中祥朗, 西宮健介, 小松真恭, 高橋 潤, 圓谷隆治, 羽尾清貴, 松本泰治, 伊藤健太, 坂田泰彦, 下川宏明: ステロイド補充開始後に冠攣縮性狭心症発作を認めた ACTH 単独欠損症の 1 例

日本内科学会北陸支部第 64 回生涯教育講演会 (3 月 8 日, 2015 年, 金沢)

1557. 下川宏明: 冠攣縮性狭心症の最近の知見

第 79 回日本循環器学会学術集会 (2015 年 4 月 24 日~ 26 日, 大阪)

## &lt;Special Session&gt;

(SS05 : The Prediction for the Future in the Large-scale Registry of Cardiovascular Disease)

1558. Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Sato K, Tsuji K, Abe R, Nochioka K, Miyata S, Takahashi J, Shimokawa H. Perspectives from the chronic heart failure analysis and registry in the Tohoku District 2 (CHART-2) Study. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-47, 2015.

(SS09 : Rapid Development of Antithrombotic Therapy : Current Status and Future Directions)

1559. Fukuda K, Ogawa H, Hirotsugu A, Inoue H, Uchiyama S, Kitazono T, Ikeda T, Kaikita K, Kamouchi M, Matsui K, Shimokawa H. Effectiveness and safety of rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation —First report from the EXPAND study— *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-74, 2015.

(SS10 : Therapeutic Strategies of Coronary Artery Disease from the Point of View of Vasomotion and Microvascular Function)

1560. Kensuke Nishimiya<sup>1</sup>, Yasuharu Matsumoto<sup>1</sup>, Uzuka H<sup>1</sup>, Oyama K<sup>1</sup>, Tomohiko Shindo<sup>1</sup>, Ryuji Tsuburaya<sup>1</sup>, Takashi Shirotto<sup>1</sup>, Takahashi J, Kenta Ito<sup>1</sup>, Hatsue Ishibashi-Ueda<sup>2</sup>, Satoshi Yasuda<sup>3</sup>, Shimokawa H. Involvement of Rho-Kinase pathway in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses after drug-eluting stents implantation. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-78, 2015.

## &lt;Plenary Session&gt;

(PL01 : New Multi-Modality Cardiovascular Imaging and the Dedicated Management of Diseases)

1561. Ota H, Sugimura K, Nochioka K, Tatebe S, Yamamoto S, Miura M, Satoh K, Shimokawa H. 4D flow MRI for pulmonary hypertension : an imaging tool to monitor mean pulmonary arterial pressure. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-99, 2015.

(PL02 : Explore the Japanese Style Clinical Investigation beyond the Global Trends)

1562. Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Miyata S, Takahashi J, Shimokawa H. The chronic heart failure analysis and registry in the Tohoku District-2 (CHART-2) Study : A model case of Japanese observational study. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-101, 2015.

**<Symposium>**

(SY03 : Novel and Advanced Therapy against Acute Coronary Syndrome—From Bench to Bedside—)

1563. Ito K, Takahashi J, Matsumoto Y, Tsuburaya R, Hao K, Nishimiya K, Kagaya Y, Shindo T, Ogata T, Kurosawa R, Shimokawa H. Low-energy cardiac shock wave therapy suppresses left ventricular remodeling after acute myocardial infarction—From bench to bedside— *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-176, 2015.

(SY10 : The Importance of the Right Ventricle in Adult Congenital Heart Disease—Physiological Properties, Diagnosis, and Management of Right Heart Failure in ACHD—)

1564. Fujiwara J, Onuma H, Funamizu Y, Tatebe S, Sugimura K, Sakata Y, Saijoh Y, Shimokawa H. Echocardiographic evaluation of right ventricular dysfunction in adult patients with Tetralogy of Fallot. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-218, 2015.

(SY13 : Recent Progress in Pulmonary Hypertension)

1565. Aoki T, Tatebe S, Sugimura K, Nochioka K, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Sato H, Satoh K, Shimokawa H. Importance of acute hemodynamic responses to inhaled nitric oxide in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-243, 2015.

(SY15 : Prevention and Control of Cardiovascular Disease : the WHO Global Strategy)

1566. Tadaki S, Sakata Y, Miura M, Miura Y, Fukumoto Y, Miura T, Kadokami T, Daida H, Kitakaze M, Shimokawa H. Prognostic impacts of physical activity in patients with chronic heart failure. A multicenter prospective cohort study. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-255, 2015.

(SY20 : Diagnosis and Treatment of Functional Angina Pectoris—Insight into Vasospasm and Microvascular Disease)

1567. Takahashi J, Nihei T, Odaka Y, Tsuburaya R, Hao K, Nishimiya K, Matsumoto Y, Ito K, Shimokawa H. Prognostic impact of Rho-kinase activity in circulating leukocytes of patients with vasospastic angina. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-288, 2015.

**<ESC-JCS Joint Symposium>**

(ESC : Coronary Vasomotion Abnormalities)

1568. Takahashi J, Tsuburaya R, Nishimiya K, Matsumoto Y, Shimokawa H. Coronary vasomotion abnormalities induced by drug-eluting stents. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-327, 2015.

**<Round Table Discussion>**

(RT05 : The Current Status and Future Perspective of Acute Cardiovascular Care : the Evolving Real World Evidence from Nation-wide Registry Studies)

1569. Takahashi J, Hao K, Ito K, Sakata Y, Shimokawa H. Trends in the emergency care of AMI in Japan—A report from the Miyagi AMI registry study—*Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-381, 2015.

**<Topic>**

(TP05 : Diagnosis and Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after an Advent and Development of Balloon Pulmonary Angioplasty)

1570. Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yaoita N, Sato H, Kato T, Satoh K, Shimokawa H. Usefulness of optical coherence tomography imaging in management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-431, 2015.

**<Late Breaking Clinical Trials>**

(LBCT4)

1571. Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Takada T, Shimokawa H. Impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure : A report from the SUPPORT Trial. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-592, 2015.

**<Late Breaking Cohort Studies>**

(LBCS1)

1572. Onose T, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Sato K, Tsuji K, Abe R, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Adverse prognostic impacts of post-traumatic stress disorder in patients with cardiovascular disease after the Great East Japan Earthquake. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-597, 2015.

**<Young Investigator's Award Finalists Lectures (Clinical Research) >**

(YIA-C-3)

1573. Satake H, Fukuda K, Sakata Y, Miyata S, Nakano M, Kondo M, Hasebe Y, Segawa M, Shimokawa H. Current status of primary prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillator in patients with chronic heart failure—A report from the CHART-2 Study— *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-625, 2015.

**<Young Investigator Award for International Students Finalists Lectures>**

(I-YIA-2)

1574. Elias-Al-Mamun M, Satoh K, Tanaka S, Shimizu T, Nergui S, Miyata S, Fukumoto Y, Shimokawa H. Combination therapy with fasudil and sildenafil ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension through synergistic inhibition of Rho-kinase. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-632, 2015.

**<Featured Research Session>**

(FRS-009)

1575. Satoh K, Sugimura K, Aoki T, Nochioka K, Tatebe S, Yamamoto S, Miura M, Shimizu T, Ikeda S, Yaoita N, Kudo S, Suzuki K, Omura J, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Sunamura S, Nogi M, Shimokawa H. Plasma Cyclophilin A as a useful biomarker for effective percutaneous transluminal pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-650, 2015.

(FRS-126)

1576. Nihei T, Takahashi J, Miyata S, Odaka Y, Nishimiya K, Hao K, Tsuburaya R, Matsumoto Y, Ito K, Sakata Y, Shimokawa H. Combined Japanese Coronary Spasm Association risk score and Rho-kinase activity provide useful risk stratification in patients with vasospastic angina. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-791, 2015.

**<Oral Presentation (English) >**

(OE-033 : Heart Failure (Basic)

1577. and Translational Science) Suzuki K, Satoh K, Sunamura S, Omura J, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Kudo S, Ikeda S, Shimokawa H. Basigin promotes cardiac fibrosis and failure in response to chronic pressure-overload in mice. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-824, 2015.

(OE-254 : Intravascular Imagings OCT/OFDI)

1578. Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, Kato T, Oyama K, Uzuka H, Odaka Y, Nihei T, Hao K, Tsuburaya R, Ito K, Shimokawa H. Enhanced adventitial vasa vasorum formation in patients with vasospastic angina—Assessment with optical frequency domain imaging—*Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-1044, 2015.

(OE-307 : Cardiomyopathy/Hypertrophy (Basic))

1579. Kudo S, Satoh K, Suzuki K, Sunamura S, Nogi M, Kikuchi N, Ohmura J, Ikeda S, Shimokawa H. Crucial role of SmgGDS in the inhibitory effects of statins on cardiac hypertrophy and fibrosis in mice. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-1097, 2015.

(OE-347 : Pulmonary Circulation)

1580. Omura J, Satoh K, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Suzuki K, Shimokawa H. Endothelial cell-specific AMPK deletion accelerates hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice in vivo. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-1137, 2015.

(OE-350 : Pulmonary Circulation)

1581. Satoh K, Suzuki K, Omura J, Kikuchi N, Satoh T, Sunamura S, Kurosawa R, Nogi M, Shimizu T, Ikeda S, Yaoita N, Kudo S, Aoki T, Sugimura K, Shimokawa H. Plasma levels of Cyclophilin A correlate with circulating inflammatory cytokines in patients with pulmonary hypertension. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-1140, 2015.

(OE-352 : Pulmonary Circulation)

1582. Satoh T, Satoh K, Yaoita N, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Sunamura S, Suzuki K, Kudo S, Shimokawa H. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor plays a crucial role in the pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-1142, 2015.

(OE-358 : Prevention/Epidemiology)

1583. Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Sato K, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Takahashi J, Shimokawa H. Recent trends in clinical characteristics, management and prognosis in patients with symptomatic heart failure—The CHART Studies— *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-1148, 2015.

<Oral Presentation (Japanese) >

(OJ-009 : Heart Failure (Diagnosis))

1584. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Ushigome R, Tadaki S, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Takahashi J, Shimokawa H. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with chronic heart failure—With special references to ischemic heart disease and nephropathy—*Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-1210, 2015.

(OJ-012 : Heart Failure (Diagnosis))

1585. Yamauchi T, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Onose T, Tsuji K, Takahashi J, Shimokawa H. Prognostic impacts of anemia in patients with CHF with a special reference to background—A report from the CHART-2 Study— *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-1213, 2015.

(OJ-137 : Heart Failure (Basic) and Translational Science)

1586. Kanazawa M, Matsumoto Y, Takahashi K, Suzuki H, Nishimiya K, Shimokawa H. Post-infarction heart failure reduces bone mineral density and strength in apolipoprotein E-deficient mice. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-1336, 2015.

(OJ-158 : Coronary Circulation/Chronic Coronary Disease (Basic/Clinical))

1587. Odaka Y, Takahashi J, Tsuburaya R, Nihei T, Nishimiya K, Hao K, Matsumoto Y, Ito K, Hirowatari Y, Shimokawa H. Plasma level of serotonin is a novel biomarker for coronary microvascular dysfunction in patient with vasospastic angina. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-1357, 2015.

(OJ-180 : Vascular Disease (Therapy))

1588. Shindo T, Ito K, Ogata T, Hatanaka K, Kurosawa R, Kagaya Y, Hanawa K, Aizawa K, Hasegawa H, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound improves left ventricular dysfunction in a porcine model of chronic myocardial ischemia—Potential involvement of mechanotransduction—*Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-1379, 2015.

(OJ-254 : Pulmonary Circulation)

1589. Yaoita N, Taiju Sato, Satoh K, Sugimura K, Tatebe S, Yamamoto S, Aoki T, Miura M, Horiuchi H, Fukumoto Y, Shimokawa H. Involvement of thrombin-activated fibrinolysis inhibitor in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-1453, 2015.

(OJ-269 : Prevention/Epidemiology)

1590. Sato K, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Nochioka K, Miyata S, Shimokawa H. The risk score for the three-year mortality in Japanese patients with aortic stenosis —A report from the CHART-2 Study— *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-1468, 2015.

<Poster Session (English) >

(PE-212 : Coronary Circulation/Chronic Coronary Disease (Basic/Clinical))

1591. Uzuka H, Matsumoto Y, Nishimiya K, Oyama K, Hirano M, Ogata T, Shindo T, Hanawa K, Hasebe Y, Hao K, Tsuburaya R, Ito K, Takahashi J, Shimokawa H. Possible involvement of adventitial vasavasorum and sympathetic nerves in coronary hyperconstricting responses after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-1704, 2015.

(PE-226 : Cardiomyopathy/Hypertrophy (Clinical))

1592. Segawa M, Fukuda K, Nakano M, Kondo M, Satake H, Hirano M, Shimokawa H. Time-course and influencing factors of ventricular tachy-arrhythmias after introduction of steroid therapy in cardiac sarcoidosis. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-1718, 2015.

(PE-522 : Vascular Biology)

1593. Godo S, Ikeda S, Saito H, Suzuki K, Tanaka S, Ito A, Shimokawa H. Disruption of physiological balance between nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factor causes impairment of cardiovascular homeostasis in mice in vivo. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-2014, 2015.

(PE-695 : Prevention/Epidemiology)

1594. Hao K, Takahashi J, Ito K, Sai G, Miyata S, Nishimiya K, Tsuburaya R, Matsumoto Y, Sakata Y, Shimokawa H. Recent trends in the incidence and mortality of acute myocardial infarction— A report from the MIYAGI-AMI Registry Study—*Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-2187, 2015.

(PE-711 : Pulmonary Circulation)

1595. Aoki T, Sugimura K, Nochioka K, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Sato H, Satoh K, Shimokawa H. Effects of PTPA on respiratory functions in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension—Possible importance of intra-pulmonary shunt—*Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-2203, 2015.

(PE-713 : Pulmonary Circulation)

1596. Sato H, Miura M, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Ota H, Satoh K, Shimokawa H. Usefulness of cardiac MRI for evaluating the effectiveness of percutaneous transluminal pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-2205, 2015.

<Poster Session (Japanese) >

(PJ-103 : Autonomic Nervous System and Stress-Psychosomatic Medicine)

1597. Suzuki H, Satoh K, Tatebe S, Matsumoto Y, Kondo M, Nakano M, Fukuda K, Watanuki S, Hiraoka K, Tashiro M, Shimokawa H. Evidence for activation of cerebral autonomic center in response to cardiac electrical stimulation in humans—New finding of cardio-cerebral connection—*Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-2326, 2015.

(PJ-103 : Cardiac Arrest/Resuscitation/Cardiopulmonary/Critical Care/ACLS)

1598. Komatsu M, Takahashi J, Nakano M, Kondo M, Tsuburaya R, Hao K, Nishimiya K, Nihei T, Matsumoto Y, Ito K, Fukuda K, Shimokawa H. Usefulness of dual-induction tests for coronary artery spasm and lethal ventricular arrhythmias in patients surviving out-of-hospital cardiac arrest. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-2410, 2015.

(PJ-508 : Pulmonary Circulation)

1599. Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Sato H, Satoh K, Shimokawa H. Effectiveness of vasodilator therapy for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension in prior to percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-2731, 2015.

(PJ-525 : Arrhythmia, Others (Clinical/Diagnosis/Treatment))

1600. Nakano M, Fukuda K, Kondo M, Satake H, Segawa M, Hirano M, Chiba T, Shimokawa H. Usefulness of late potentials for risk stratification in patients with type 2 brugada electrocardiogram. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-2748, 2015.

(PJ-655 : Pulmonary Circulation)

1601. Sato H, Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Miura M, Yaoita N, Nochioka K, Yamamoto S, Satoh K, Shimokawa H. Current status of the treatment for adult congenital heart disease associated with pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-2878, 2015.

(PJ-734 : Cost-health Care System/DPC/Laws)

1602. Nakayama M, Takehana K, Takeda K, Kohro T, Shimokawa H. Report data format of medical examination in cardiology should be standardized for standardized structured medical information exchange extended storage. *Circ J*. 79 (Suppl. I) : I-2957, 2015.

#### 第 160 回日本循環器学会東北地方会 (2015 年 6 月 6 日, 盛岡)

<YIA 症例発表部門>

1603. 佐藤 遥, 三浦正暢, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 矢尾板信裕, 佐藤公雄, 下川宏明: イマチニブ投与により長期生存が得られた肺静脈閉塞性疾患の一例

<YIA 症例発表部門> (\* 最優秀賞受賞)

1604. 小野瀬剛生, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 三浦正暢, 但木壯一郎, 牛込 亮一, 山内 毅, 佐藤謙二郎, 辻 薫菜子, 阿部瑠璃, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明: 心臓病患者における東日本大震災後の心的外傷後ストレス障害の経時変化と予後に及ぼす影響の検討

<一般演題>

1605. 青木竜男, 杉村宏一郎, 三浦正暢, 建部俊介, 矢尾板信裕, 佐藤 遥, 佐藤公雄, 下川宏明: 慢性血栓性肺高血圧患者において経皮的肺動脈拡張術は血行動態に加えて酸素化も改善させる

1606. 古知龍三郎, 青木竜男, 杉村宏一郎, 建部俊介, 三浦正暢, 矢尾板信裕, 佐藤 遥, 高橋 潤, 松本泰治, 羽尾清貴, 佐藤公雄, 下川宏明: たこつぼ型心筋症様の収縮障害を来した褐色細胞腫の一

1607. 西宮健介, 羽尾清貴, 圓谷隆治, 松本泰治, 高橋 潤, 伊藤健太, 下川宏明, 渡邊龍秋, 星川 康, 岡田克典: 閉塞性肥大型心臓にたこつぼ型心筋症を併発した肺移植症例

1608. 圓谷隆治, 高橋 潤, 西宮健介, 羽尾清貴, 松本泰治, 伊藤健太, 下川宏明: 乳酸アシドーシスを合併した非 ST 上昇型心筋梗塞の一例

1609. 田中健子, 浅沼敬一郎, 久志本成樹, 鈴木秀明, 中野 誠, 杉村宏一郎, 坂田泰彦, 下川宏明: 頭部外傷後の抗凝固療法中断により全身性塞栓症を発症した心房細動の一例

1610. 山崎龍一, 久志本成樹, 鈴木秀明, 下川宏明: Sepsis-induced encephalopathy により遷延性意識障害を呈した感染性心内膜炎の一例

1611. 伊藤ゆきの, 大邊寛幸, 久志本成樹, 鈴木秀明, 建部俊介, 青木竜男, 杉村宏一郎, 下川宏明: 細菌性髄膜炎にて発症した肺炎球菌による感染性心内膜炎の 1 例

1612. 但木壯一郎, 坂田泰彦, 三浦正暢, 牛込亮一, 佐藤謙二郎, 小野瀬剛生, 山内 毅, 辻 薫菜子, 阿部瑠璃, 宮田 敏, 下川宏明: 慢性心不全におけるメタボリック症候群の意義の検討—CHART-2 研究からの報告—

1613. 近藤正輝, 福田浩二, 中野 誠, 瀬川将人, 平野道基, 千葉貴彦, 下川宏明: 遠隔モニタリングシステムにより ICD ショック作動不全を早期に診断できた拡張型心筋症の一例
1614. 中野 誠, 福田浩二, 近藤正輝, 瀬川将人, 平野道基, 千葉貴彦, 下川宏明: High DFT を呈し, ICD リードの変更が有効であった Brugada 症候群の一例
1615. 千葉貴彦, 福田浩二, 中野 誠, 近藤正輝, 瀬川将人, 平野道基, 下川宏明: 大動脈右冠尖からの通電が有効であった右室流出路の Exit をもつ流出路起源 PVC の一例
1616. 片平晋太郎, 秋山正年, 河津 聡, 高原真吾, 渡邊晃佑, 藤原英記, 安達 理, 熊谷紀一郎, 川本俊輔, 齋木佳克, 杉村宏一郎, 下川宏明: 体外式 VAD から植込型 VAD へ conversion した症例の検討
1617. 秋山正年, 片平晋太郎, 河津 聡, 渡邊晃佑, 高原真吾, 藤原英記, 安達 理, 熊谷紀一郎, 川本俊輔, 齋木佳克, 青木竜男, 福田浩二, 高橋 潤, 杉村宏一郎, 下川宏明: 拡張相肥大型心筋症に対する機械的補助循環治療の治療戦略の検討

#### 第 68 回日本酸化ストレス学会学術集会 (6 月 11 ~ 12 日, 2015 年, 鹿児島)

1618. 大槻知宏, 佐藤公雄, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 二瓶太郎, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明: 酸化ストレス分泌蛋白サイクロフィリン A は冠動脈疾患の長期予後を予測する

#### 第 205 回日本内科学会東北地方会 (6 月 20 日, 2015 年, 仙台)

1619. 山本龍一, 久志本成樹, 鈴木秀明, 下川宏明: Sepsis-induced encephalopathy による遷延性意識障害を呈した感染性心内膜炎の 1 例
1620. 田中健子, 浅沼敬一郎, 久志本成樹, 鈴木秀明, 中野 誠, 杉村宏一郎, 坂田泰彦, 下川宏明: 頭部外傷による抗凝固療法中断後に発症した多発塞栓症の 1 例
1621. 伊藤ゆきの, 大邊寛幸, 久志本成樹, 鈴木秀明, 建部俊介, 青木竜男, 杉村宏一郎, 下川宏明: 髄膜炎には発症した肺炎球菌による感染性心内膜炎の 1 例

#### 第 15 回日本 NO 学会学術集会 (6 月 26 ~ 27 日, 2015 年, 豊中)

##### <YIA session>

1622. 斎藤大樹, 佐藤沙緒里, 田中修平, 神戸茂雄, 下川宏明: 血管内皮における Caveolin-1/ 内皮型酸化窒素合成酵素複合体の形成が EDH を介した微小循環の恒常性の維持に重要である。(優秀賞受賞)

##### <一般演題: 口演>

1623. 筒井正人, 内田太郎, 谷本昭英, 下川宏明, 柳原延章, 尾辻 豊, 田村雅仁: イルベサルタンとアムロジピンの併用投与は 2/3 腎摘 NOSs 完全欠損マウスにおける急性心筋梗塞の発症を著明に抑制する
1624. 生越貴明, 城戸貴志, 筒井正人, 矢寺和博, 石本裕士, 山田荘亮, 豊平由美子, 下川宏明, 柳原延章, 迎 寛: NO 合成酵素完全欠損マウスにおける低酸素性肺高血圧症

##### <一般演題: ポスター>

1625. 神戸茂雄, 斎藤大樹, 田中修平, 佐藤沙緒里, 下川宏明: 内皮依存性弛緩反応における NO と EDHF の生理的バランスの重要性
1626. 佐竹洋平, 佐藤公雄, 海法康裕, 荒井陽一, 下川宏明: 膀胱収縮弛緩機構における各種 NO 産生合成酵素の機能的役割分担
1627. 矢田豊隆, 下川宏明, 立花博之, 小笠原康夫: イヌ生体内糖尿病性冠微小側副血管において過酸化水素による冠微小側副血管拡張は, 冠動脈閉塞時の NO による血管内皮障害を代償する

##### <ランチョンセミナー>

1628. 下川宏明: 重要性を増す心不全の診療.

第 21 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 (2015 年 7 月 18 ~ 19 日, 福岡)

## &lt;YIA session&gt; (最優秀賞受賞)

1629. 金澤正範, 松本泰治, 岸本光司, Axel Linke, 下川宏明: トレッドミル運動療法は心筋梗塞後の骨密度低下を予防する —心筋梗塞マウスモデルでの検討—

## &lt;一般演題: 口演&gt;

1630. 羽尾清貴, 松本泰治, 森 信芳, 西宮健介, 円谷隆治, 高橋 潤, 伊藤健太, 坂田泰彦, 上月正博, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症患者に対するカルシウム拮抗薬の運動耐容能改善効果についての検討
1631. 但木壯一郎, 坂田泰彦, 福本義弘, 矢野雅文, 門上俊明, 代田浩之, 安田 聡, 下川宏明: 慢性心不全患者およびハイリスク群における身体活動と運動障害因子の検討 —全国多施設共同コホート研究より—

## &lt;一般演題: ポスター&gt;

1632. 三浦正暢, 杉村宏一郎, 建部俊介, 青木竜男, 矢尾板信裕, 佐藤 遙, 田中裕美, 梶川アユミ, 佐々木百合花, 柿花隆昭, 鈴木寿樹, 佐藤公雄, 下川宏明: 心不全手帳を使用し外来で経過観察した拡張型心筋症による重症心不全の一例

第 30 回日本不整脈学会学術大会 / 第 32 回日本心電学会学術集合同学術大会 (7 月 28 日 ~ 31 日, 2015 年, 京都)

1633. Kondo M, Fukuda K, Nakano M, Segawa M, Hirano M, Chiba T, Shimokawa H. Usefulness of remote monitoring system on early detection of ICD shock failure —A case report—
1634. Nakano M, Fukuda K, Kondo M, Segawa M, Hirano M, Chiba T, Shimokawa H. Hybrid therapy of amiodarone and pulmonary vein isolation against tachycardia-induced cardiomyopathy caused by atrial fibrillation.

第 17 回日本災害看護学会年次集会 (8 月 8 日 ~ 9 日, 2015 年, 仙台)

## &lt;特別講演&gt;

1635. 下川宏明: 東日本大震災と循環器疾患

第 63 回日本心臓病学会学術集会 (2015 年 9 月 18 ~ 20 日, 横浜)

## &lt;シンポジウム 1: 血管機能評価の現状と課題&gt;

1636. 西宮健介, 松本泰治, 宇塚裕紀, 大山宗馬, 進藤智彦, 平野道基, 小鷹悠二, 羽尾清貴, 円谷隆治, 高橋 潤, 伊藤健太, 下川宏明: 冠動脈攣縮における冠動脈イメージングの重要性

## &lt;シンポジウム 2: 急性冠症候群の診療の進歩 - さらなる予後の改善に向けて -&gt;

1637. 羽尾清貴, 高橋 潤, 伊藤健太, 宮田 敏, 崔 元吉, 西宮健介, 円谷隆治, 松本泰治, 坂田泰彦, 下川宏明: 急性心筋梗塞の発症率と院内死亡率の近年における経年変化—MIYAGI-AMI Registry Study からの報告—

## &lt;シンポジウム 3: 心臓突然死の予知と予防の最前線&gt;

1638. 佐竹洋之, 福田浩二, 坂田泰彦, 宮田 敏, 中野 誠, 近藤正輝, 平野道基, 瀬川将人, 下川宏明: 本邦慢性心不全患者の心臓突然死に対する一次予防目的の植え込み型除細動器の現状—CHART-2 研究からの報告—

## &lt;シンポジウム 4: 希少心血管疾患を見直す&gt;

1639. 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 三浦正暢, 矢尾板信裕, 佐藤 遙, 佐藤公雄, 下川宏明: 当院における Fabry 病診療の現状

## &lt;シンポジウム 5: 新たなエビデンスに基づく震災時循環器疾患の予防と管理: 急性期から慢性期へ&gt;

1640. 高橋 潤, 下川宏明: 大震災と心不全 小野瀬剛生, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 宮田 敏, 三浦正暢, 但木壯一郎, 牛込亮一, 山内 毅, 佐藤謙二郎, 辻 薫菜子, 阿部瑠璃, 高橋 潤, 下川宏明: 心血管疾患患者における東日本大震災後の心的外傷後ストレス障害とその予後に及ぼす影響—CHART-2 研究からの報告—



＜シンポジウム 8：心不全増悪をもたらす非心臓因子（脳，肺）＞

1641. 山内 毅，坂田泰彦，高田 剛，宮田 敏，三浦正暢，但木壮一郎，牛込亮一，佐藤謙二郎，小野瀬剛生，辻 薫菜子，阿部瑠璃，後岡広太郎，高橋 潤，下川宏明：慢性心不全患者の予後に対する貧血の影響の検討—CHART-2 研究からの報告—

＜シンポジウム 9：疫学研究を循環器疾患予防に活かす＞

1642. 坂田泰彦，三浦正暢，但木壮一郎，牛込亮一，佐藤謙二郎，山内 毅，小野瀬剛生，辻 薫菜子，阿部瑠璃，後岡広太郎，高橋 潤，宮田 敏，下川宏明：我が国における慢性心不全大規模観察研究：CHART-2 研究

＜シンポジウム 14：心疾患患者における糖尿病の管理＞

1643. 三浦正暢，坂田泰彦，宮田 敏，但木壮一郎，牛込亮一，山内 毅，佐藤謙二郎，小野瀬剛生，辻 薫菜子，阿部瑠璃，後岡広太郎，高橋 潤，下川宏明：虚血性 / 非虚血性心不全における糖尿病の予後への影響—腎症の観点からの考察—

＜日本心臓病学会・日本心臓リハビリテーション学会ジョイントシンポジウム：心臓リハビリテーションからフレイルを考える＞

1644. 松本泰治，竹内雅史，高橋 潤，杉村宏一郎，三浦正暢，上月正博，下川宏明：経カテーテル大動脈弁留置術における心臓リハビリの役割～フレイル（Frailty）の認識と呼吸・運動機能管理の重要性～

＜優秀演題セッション（医師）＞

1645. 圓谷隆治，高橋 潤，中村明浩，野崎英二，杉 正文，山本義人，平本哲也，堀口 聡，井上寛一，後藤敏和，加藤 敦，篠崎 毅，下川宏明：長時間作用型ニフェジピンによる薬剤溶出性ステント留置後の血管保護効果：NOVEL 試験

＜若手症例 Presenter 賞：非侵襲的画像診断＞

1646. 大邊寛幸，鈴木秀明，大田英揮，青木竜男，杉村宏一郎，松本泰治，久志本成樹，下川宏明：動脈ガス脳塞栓症に合併したたこつぼ心筋症の 1 例：ヨード造影剤アレルギー症例における心臓 MRI の有用性

＜モーニングレクチャー 3：薬剤溶出性ステント留置後の冠攣縮と血管機能保護戦略＞

1647. 高橋 潤：薬剤溶出性ステント留置後の冠攣縮と血管機能保護戦略

＜ファイアーサイドシンポジウム 6：冠攣縮の最新知見＞

1648. 西宮健介：冠攣縮性狭心症における外膜 Vasa vasorum の関与～ Optical frequency domain imaging (OFDI) を用いた検討～

＜一般演題：口演＞

1649. 矢尾板信裕，佐藤公雄，杉村宏一郎，青木竜男，三浦正暢，建部俊介，下川宏明：慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病因における TAFI の役割とその機能的意義
1650. 大槻知広，佐藤公雄，杉村宏一郎，青木竜男，建部俊介，三浦正暢，山本沙織，矢尾板信裕，鈴木秀明，佐藤 遥，神津克也，二瓶太郎，高橋 潤，宮田 敏，下川宏明：血漿中サイクロフィリン A による冠動脈疾患の長期予後予測

＜一般演題：ポスター＞

1651. 佐藤謙二郎，坂田泰彦，宮田 敏，三浦正暢，牛込亮一，但木壮一郎，小野瀬剛生，辻 薫菜子，山内 毅，阿部瑠璃，後岡広太郎，高橋 潤，下川宏明：我が国における高齢者心不全の臨床的特徴と予後規定因子：第二次東北慢性心不全登録（CHART-2）研究からの報告
1652. 牛込亮一，坂田泰彦，宮田 敏，三浦正暢，但木壮一郎，佐藤謙二郎，山内 毅，小野瀬剛生，辻 薫菜子，及川卓也，笠原信太郎，後岡広太郎，高橋 潤，下川宏明：我が国の症候性慢性心不全診療の変遷と性差：CHART 研究からの報告
1653. 崔 元吉，羽尾清貴，高橋 潤，伊藤健太，宮田 敏，西宮健介，圓谷隆治，松本泰治，坂田泰彦，下川宏明：急性心筋梗塞発症率及び院内死亡率の年代別経年変化の検討—Miyagi AMI Registry Study からの報告

1654. 青木竜男, 杉村宏一郎, 三浦正暢, 建部俊介, 矢尾板信裕, 佐藤 遥, 佐藤公雄, 下川宏明: 経皮的肺動脈拡張術は慢性血栓塞栓性肺高血圧患者において血行動態に加えて酸素化も改善する
1655. 佐藤 遥, 大田英揮, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 三浦正暢, 山本沙織, 矢尾板信裕, 佐藤公雄, 下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する経皮的肺動脈形成術の効果検討
1656. 中野 誠, 福田浩二, 近藤正輝, 瀬川将人, 平野道基, 千葉貴彦, 下川宏明: ICD リードの変更が有効であった高除細動閾値を呈した Brugada 症候群の一例
1657. 田中祥朗, 青木竜男, 杉村宏一郎, 建部俊介, 三浦正暢, 矢尾板信裕, 佐藤 遥, 下川宏明: 多核巨細胞を認めた劇症型心筋炎の一例
1658. 瀬川将人, 福田浩二, 青木竜男, 中野 誠, 近藤正輝, 平野道基, 杉村宏一郎, 下川宏明: PET, MRI 時代においてガリウムシンチが心サルコイドーシス診療に果たす役割
1659. 建部俊介, 杉村宏一郎, 青木竜男, 三浦正暢, 矢尾板信裕, 鈴木秀明, 佐藤 遥, 佐藤公雄, 下川宏明: Diastolic pulmonary gradient を用いた post-capillary PH 患者の予後予測

#### 第4回 日本肺循環学会・第3回日本肺高血圧学会学術集会 (10月3日～4日, 2015年, 東京)

##### <YIA セッション>

1660. 佐藤大樹, 佐藤公雄, 矢尾板信裕, 菊地順裕, 大村淳一, 黒澤 亮, 杉村宏一郎, 中村一文, 伊藤 浩, 下川宏明: TEPH における新規病因蛋白 TAFI の基礎的・臨床的機能解析
1661. 渡邊龍秋, 星川 康, 安達 理, 新井川弘道, 松田安史, 野田雅史, 建部俊介, 杉村宏一郎, 下川宏明, 斉木佳克, 岡田克典: 天性心疾患に関連した肺高血圧症に対する肺移植

##### <シンポジウム 2: 右心不全のイメージング>

1662. 建部俊介, 杉村宏一郎, 青木竜男, 三浦正暢, 山本沙織, 矢尾板信裕, 鈴木秀明, 佐藤 遥, 神津克也, 佐藤公雄, 下川宏明: OCT による PH の診断

##### <シンポジウム 6: TEPH 末梢型に対するバルーン拡張術の成績と問題点 /CTEPH に対する PEA および EPA の中期・遠隔成績>

1663. 杉村宏一郎, 青木竜男, 三浦正暢, 建部俊介, 山本沙織, 矢尾板信裕, 鈴木秀明, 佐藤 遥, 佐藤公雄, 下川宏明: 当院における PTPA の成績と問題

##### <シンポジウム 8: 肺高血圧治療薬の肺血管以外への作用を介した肺高血圧病態改善の可能性>

1664. 佐藤公雄, 下川宏明: サイクロフィリン A による肺高血圧症促進機構とその臨床応用

##### <一般演題>

1665. 大村淳一, 佐藤公雄, 菊地順裕, 佐藤大樹, 黒澤 亮, 神津克也, 沼野和彦, 青木竜男, 建部俊介, 杉村宏一郎, 下川宏明: 肺動脈血管内皮 AMPK は肺高血圧症の進行を抑制する
1666. 沼野和彦, 佐藤公雄, 大槻知広, 菊地順裕, 大村淳一, 佐藤大樹, 黒澤 亮, 青木竜男, 建部俊介, 杉村宏一郎, 下川宏明: PH 患者の血漿中サイクロフィリン A と炎症性サイトカインの相関
1667. 黒澤 亮, 佐藤公雄, 菊地順裕, 大村淳一, 佐藤大樹, 野木正道, 沼野和彦, Mohammad Siddique, Elias Al-Mamun, 杉村宏一郎, 下川宏明: 化合物スクリーニングによる新規肺高血圧症治療薬の開発
1668. 建部俊介, 杉村宏一郎, 青木竜男, 三浦正暢, 山本沙織, 矢尾板信裕, 鈴木秀明, 佐藤 遥, 佐藤公雄, 下川宏明: Diastolic pulmonary gradient による Group2 PH 患者の予後予測
1669. 菊地順裕, 佐藤公雄, 大村淳一, 佐藤大樹, 黒澤 亮, 野木正道, 大槻知広, 建部俊介, 青木竜男, 杉村宏一郎, 下川宏明: 新規病因蛋白セレノプロテイン P による肺高血圧症促進機構
1670. 青木竜男, 杉村宏一郎, 三浦正暢, 建部俊介, 矢尾板信裕, 鈴木秀明, 佐藤 遥, 神津克也, 佐藤公雄, 下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における OFDI を用いた病変形態の観察

1671. 矢尾板信裕, 佐藤公雄, 佐藤大樹, 杉村宏一郎, 青木竜男, 三浦正暢, 建部俊介, 福本義弘, 下川宏明: 慢性血栓性肺高血圧症の病因における TAFI の関与
1672. 青木竜男, 杉村宏一郎, 三浦正暢, 建部俊介, 山本沙織, 矢尾板信裕, 鈴木秀明, 佐藤 遥, 佐藤公雄, 下川宏明: CTEPH における経皮的肺動脈拡張術の呼吸機能への効果
1673. 佐藤公雄, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 三浦正暢, 矢尾板信裕, 鈴木秀明, 山本沙織, 神津克也, 大槻知広, 下川宏明: 血漿中サイクロフィリン A は PTPA 治療の有効性を反映する
1674. 佐藤 遥, 大田英揮, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 三浦正暢, 山本沙織, 矢尾板信裕, 鈴木秀明, 佐藤公雄, 下川宏明: 心臓 MRI を用いた経皮的肺動脈形成術の効果検討
1675. 三浦正暢, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 矢尾板信裕, 鈴木秀明, 佐藤 遥, 佐藤公雄, 下川宏明: イマチニブ投与により長期生存が得られた肺静脈閉塞性疾患の一例
1676. 鈴木秀明, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 三浦正暢, 山本沙織, 矢尾板信裕, 佐藤公雄, 久志本成樹, 下川宏明: 統合失調症に伴う抗リン脂質抗体症候群で発症した肺塞栓症の一例
1677. 庄子 圭, 杉村宏一郎, 三浦正暢, 吉田幸枝, 寺西恵美, 庄島和世, 明珍千恵, 鈴木寿樹, 柿花隆昭, 下川宏明: 肺動脈性肺高血圧症患者に対するチーム医療

#### 第 19 回日本心不全学会学術集会 (2015 年 10 月 22 ~ 24 日, 大阪)

##### <YIA 審査講演: 基礎系> (YIA 受賞)

1678. Suzuki K, Satoh K, Omura J, Sato T, Kudo S, Otsuki T, Shimokawa H. Basigin promotes cardiac fibrosis and failure in response to chronic pressure-overload in mice

##### <YIA 審査講演: 臨床系> (Finalist)

1679. Otsuki T, Satoh K, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic impacts of plasma levels of cyclophilin A in patients with heart failure

##### <特別企画 3: 日本・欧州・米国心不全学会合同シンポジウム>

1680. Sakata Y, Shimokawa H. Temporal trends in clinical profiles of symptomatic heart failure in Japan - A report from the CHART Studies -

##### <特別企画 4: 日本・韓国心不全学会合同シンポジウム>

1681. Sakata Y, Shimokawa H. Differences in clinical characteristics and prognosis between HFpEF and HFrEF -A report from the CHART-2 Stud

##### <シンポジウム 4: 心不全における機能評価 - 収縮機能・拡張機能・右心機能 ->

1682. 佐藤 遥, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 三浦正暢, 山本沙織, 矢尾板信裕, 佐藤公雄, 大田英輝, 下川宏明: 心臓 MRI を用いた慢性血栓性肺高血圧症に対する経皮的肺動脈形成術の効果検討

##### <パネルディスカッション 4: サルコイドーシス心筋症に伴う末期心不全に対する治療>

1683. 瀬川将人, 福田浩二, 中野 誠, 近藤正輝, 平野道基, 千葉貴彦, 三木景太, 諸沢 薦, 深澤恭之朗, 下川宏明, 心サルコイドーシス末期心不全における今後の課題

##### <ワークショップ 1: HFpEF の診断と治療>

1684. 辻 薫菜子, 坂田泰彦, 三浦正暢, 後岡広太郎, 但木壮一郎, 牛込亮一, 山内 毅, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明: 我が国における左室駆出率が保たれた心不全患者の予後と治療 -CAHRT-2 研究からの報告 -

##### <ワークショップ 6: 心不全基礎研究の最前線>

1685. Sato K, Suzuki K, Sunamura S, Otsuki T, Shimizu T, Ikeda S, Aoki T, Tatebe S, Sugimura K, Shimokawa H. Crucial roles of Rho-kinase, cyclophilin A and its receptor, basigin, for cardiac hypertrophy, fibrosis and failure -novel therapeutic targets-

〈ワークショップ 7 : 成人先天性心疾患末期患者の管理〉

1686. Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Sato K, Shimokawa H. Current status of the management for adult congenital heart disease associated with end-stage pulmonary arterial hypertension

〈ワークショップ 9 : 大規模研究 - レジストリ研究と前向き割り付け試験 -〉

1687. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Sato K, Nochioka K, Takahashi J, Shimokawa H. The supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial
1688. Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Sato K, Tsuji K, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. The chronic heart failure analysis and registry in the Tohoku District-2 (CHART-2) Study as a model of Japanese observational study

〈ハートチームシンポジウム 2 : 心不全病態ステージ別の栄養管理〉

1689. 田中裕美, 三浦正暢, 坂田泰彦, 杉村宏一郎, 近藤正輝, 羽尾清貴, 庄島和世, 鈴木寿樹, 柿花隆昭, 下川宏明 : 心不全患者における CONUT スコアによる栄養評価の有用性

〈ハートチームシンポジウム 3 : 心不全ケアにおける理想的な医療専門職チーム (IPW) を構築するには?〉

1690. 梶川アユミ, 三浦正暢, 杉村宏一郎, 近藤正輝, 羽尾清貴, 庄島和世, 鈴木寿樹, 柿花隆昭, 田中裕美, 下川宏明 : 当院におけるハートチームの立ち上げの現状と課題

〈ハートチームシンポジウム 6 : 高齢者心不全患者に対するアプローチ - フレイル, 認知症, 臓器障害 -〉

1691. 佐藤謙二郎, 坂田泰彦, 宮田 敏, 三浦正暢, 牛込亮一, 但木壮一郎, 小野瀬剛生, 辻 薫菜子, 山内 毅, 下川宏明 : 高齢者心不全患者における介護必要度および栄養状態の評価と対策の重要性 : CHART-2 研究からの報告

〈一般口演 2 : 二次性心筋症 (1) ~心サルコイドーシス~〉

1692. Segawa M, Fukuda K, Nakano M, Kondo M, Hirano M, Chiba T, Miki K, Morosawa S, Fukazawa K, Shimokawa H. The significance of advanced heart block in patients with cardiac sarcoidosis

〈一般口演 10 : たこつぼ心筋症〉

1693. Suzuki H, Matsumoto Y, Sugimura K, Takahashi J, Fukumoto Y, Shimokawa H. Evidence for brain activation in patients with Takotsubo cardiomyopathy -A new finding of cardio-cerebral connection-
1694. Kochi R, Aoki T, Sugimura K, Tatebe S, Miura M, Yaoita N, Takahashi J, Matsumoto Y, Satou K, Shimokawa H. Takotsubo cardiomyopathy in a case of recurrent pheochromocytoma

〈一般口演 15 : 慢性心不全 (1)〉

1695. Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Onose T, Tsuji K, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic impact of de-novo atrial fibrillation in patients with chronic heart failure - A report from the CHART-2 Study-

〈一般口演 18 : 心不全・心肥大の分子機構 (1)〉

1696. Sunamura S, Satoh K, Suzuki K, Omura J, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Kudo S, Ikeda S, Shimokawa H. ROCK1 plays a crucial role to maintain cardiac function in response to pressure-overload in mice

〈一般口演 35 : 二次性心筋症 (3) ~肥大型~〉

1697. Nakano M, Fukuda K, Kondo M, Segawa M, Hirano M, Chiba T, Fukazawa K, Miki K, Morosawa S, Shimokawa H. Implantable cardioverter defibrillator for primary prevention properly permited ventricular tachycardia in patient with cardiac fabry disease

〈一般口演 37 : 慢性心不全 (3)〉

1698. Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Sato K, Yamauchi T, Onose T, Shimokawa H. Temporal trends in drug therapies and clinical outcomes in patients with symptomatic heart failure : Lessons from the CHART Studies

<ポスター 6 : 画像診断>

1699. Obe H, Suzuki H, Ota H, Aoki T, Sugimura K, Matsumoto Y, Kushimoto S, Shimokawa H. Cardiac magnetic resonance as an alternative diagnostic method for Takotsubo cardiomyopathy in a patient with allergy to iodine contrast media

<ポスター 9 : 利尿剤治療>

1700. Sugimura K, Miura M, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Satoh K, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Prognostic impacts of diuretics in Japanese patients with chronic heart failure

第 56 回日本脈管学会総会 (10 月 29 日～ 31 日, 2015 年, 東京)

1701. 小鷹悠二, 高橋 潤, 須田 彬, 小松真恭, 西宮健介, 羽尾清貴, 円谷隆治, 松本泰治, 伊藤健太, 下川宏明: 冠微小循環障害と血中セロトニンの関連の検討.
1702. 神津克也, 青木竜男, 杉村宏一郎, 三浦正暢, 建部俊介, 山本沙織, 矢尾板信裕, 鈴木秀明, 佐藤 遙, 佐藤公雄, 下川宏明: 末梢型慢性血栓性肺高血圧症の病態形成 —OFDI による検討—
1703. 青木竜男, 杉村宏一郎, 三浦正暢, 建部俊介, 山本沙織, 矢尾板信裕, 鈴木秀明, 佐藤 遙, 佐藤公雄, 下川宏明: 慢性血栓性肺高血圧症患者における経皮的肺動脈拡張術の酸素化能への効果

第 161 回日本循環器学会東北地方会 (2015 年 12 月 5 日, 仙台)

<YIA 研究発表部門> (\* 優秀賞受賞)

1704. 神津克也, 鈴木秀明, 佐藤 遙, 矢尾板信裕, 山本沙織, 羽尾清貴, 三浦正暢, 建部俊介, 青木竜男, 松本泰治, 杉村宏一郎, 下川宏明: 多発性硬化症の脳幹病変によるたこつぼ心筋症の一例

<YIA 症例発表部門> (\* 優秀賞受賞)

1705. 瀬川将人, 福田浩二, 中野 誠, 近藤正輝, 平野道基, 千葉貴彦, 深津恭之朗, 三木景太, 諸沢 薦, 下川宏明: 心臓サルコイドーシスにおけるステロイド治療開始後の心室性不整脈の経時的特徴と影響因子に関する検討

<一般演題>

1706. 山本沙織, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 三浦正暢, 鈴木秀明, 矢尾板信裕, 佐藤 遙, 佐藤公雄, 下川宏明: 当科における Fabry 病の診療について
1707. 中野 誠, 福田浩二, 近藤正輝, 瀬川将人, 平野道基, 千葉貴彦, 深津恭之朗, 三木景太, 諸沢 薦, 下川宏明: ピルジカイニド投与で出現した遅延電位への RFCA が有効であったと考えられる Brugada 症候群症例
1708. 近藤正輝, 福田浩二, 中野 誠, 瀬川将人, 平野道基, 千葉貴彦, 深津恭之朗, 三木景太, 諸沢 薦, 下川宏明: 左肺静脈共通幹を有し Cryoballoonablation 施行後に再発を認めた発作性心房細動の一例
1709. 及川卓也, 坂田泰彦, 但木壮一郎, 牛込亮一, 佐藤謙二郎, 山内 毅, 辻 薫菜子, 小野瀬剛生, 阿部瑠璃, 笠原信太郎, 後岡広太郎, 高橋 潤, 三浦正暢, 宮田 敏, 下川宏明: 6 スタチン強度が心筋梗塞患者の予後に及ぼす影響の検討 - CHART-2 研究より—
1710. 須田 彬, 神戸茂雄, 高橋 潤, 西宮健介, 羽尾清貴, 円谷隆治, 松本泰治, 下川宏明: 外傷性くも膜下出血と急性心筋梗塞を合併した一例
1711. 加賀谷裕太, 伊藤健太, 高橋 潤, 松本泰治, 園谷隆治, 羽尾清貴, 西宮健介, 進藤智彦, 尾形 剛, 黒津 亮, 江口久美子, 畠中和明, 宮田 敏, 下川宏明: 急性心筋梗塞後の左室リモデリングに対する低出力体外衝撃波治療の効果
1712. 羽尾清貴, 西宮健介, 山本沙織, 園谷隆治, 松本泰治, 杉村宏一郎, 高橋 潤, 伊藤健太, 下川宏明: Fabry 病に冠攣縮性狭心症を合併した一例
1713. 深津恭之朗, 園谷隆治, 高橋 潤, 須田 彬, 西宮健介, 羽尾清貴, 松本泰治, 伊藤健太, 下川宏明: 非心臓手術中に発症した薬剤溶出ステント留置後亜急性ステント血栓症の一例

1714. 渡部 賢, 菊地 翼, 志鎌 拓, 大道寺飛雄馬, 加藤重彦, 高橋克明, 玉田芳明, 福井昭男, 矢作友保, 松井幹之, 後藤敏和, 山本沙織, 杉村宏一郎, 下川宏明: 可逆性の左室障害をきたし肺高血圧を合併した POEMS 症候群の 1 例
1715. 大江 崇, 青木竜男, 神津克也, 鈴木秀明, 山本沙織, 三浦正暢, 建部俊介, 杉村宏一郎, 下川宏明: 外科的血栓摘除術で良好な経過が得られた肺塞栓症の一例
1716. 鈴木秀明, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 三浦正暢, 山本沙織, 矢尾板信裕, 下川宏明: 統合失調症を背景に抗リン脂質抗体症候群で発症した肺塞栓症の一例
1717. 山内 毅, 坂田泰彦, 但木壮一郎, 牛込亮一, 佐藤謙二郎, 小野瀬剛生, 辻 薫菜子, 阿部瑠璃, 笠原信太郎, 及川卓也, 後岡広太郎, 宮田 敏, 三浦正暢, 高橋 潤, 下川宏明: 我が国の慢』性心不全患者において心房細動が予後に及ぼす影響 - CHART-2 研究からの報告一
1718. 小野瀬剛生, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 三浦正暢 但木壮一郎, 山内 毅, 辻 薫菜子, 阿部瑠璃, 及川卓也, 笠原信太郎, 宮田 敏, 高橋 潤, 下川宏明: 心血管疾患患者における東日本大震災後の心的外傷後ストレス障害の地域別における経時変化の検討
1719. 神津克也, 青木竜男, 杉村宏一郎, 三浦正暢, 建部俊介, 山本沙織, 矢尾板信裕, 鈴木秀明, 佐藤 遙, 佐藤公雄, 下川宏明: 末梢型慢性血栓性肺高血圧症の病変形態一 OFDI による検討一

## 2016 年

**第 9 回日本性差医学・医療学会学術集会 (1 月 30 日～ 31 日, 2016 年, 札幌)**

## ＜最優秀演題賞＞

1720. 辻 薫菜子, 坂田泰彦, 三浦正暢, 但木壮一郎, 山内 毅, 小野瀬剛生, 阿部瑠璃, 後岡広太郎, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明: わが国における左室駆出率が保たれた心不全患者の臨床的特徴における性差 —CHART-2 研究からの知見—

## ＜最優秀演題賞＞

1721. 崔 元吉, 羽尾清貴, 高橋 潤, 伊藤健太, 宮田 敏, 西宮健介, 圓谷隆治, 松本泰治, 坂田泰彦, 下川宏明: 急性心筋梗塞発症率及び院内死亡率の経年変化の性差に関する検討 —Miyagi AMI Registry からの報告—

## ＜一般演題＞

1722. 山本沙織, 杉村宏一郎, 建部俊介, 青木竜男, 三浦正暢, 鈴木秀明, 下川宏明: ファブリー病におけるヘテロ接合体女性患者のスクリーニング
1723. 千葉貴彦, 福田浩二, 中野 誠, 近藤正輝, 瀬川将人, 平野道基, 深澤恭史朗, 三木景太, 諸沢 薦, 下川宏明: 両心室ペーシングによる左室縮小効果と心血管イベントの関連における性差の検討
1724. 三木景太, 福田浩二, 中野 誠, 近藤正輝, 瀬川将人, 平野道基, 千葉貴彦, 深澤恭史朗, 諸沢 薦, 下川宏明: 心房細動の肺静脈隔離術対象患者における左房の構造的および機能的変化の性差
1725. 小野瀬剛生, 坂田泰彦, 宮田 敏, 三浦正暢, 但木壮一郎, 山内 毅, 辻 薫菜子, 阿部瑠璃, 後岡広太郎, 高橋 潤, 下川宏明: 心血管疾患患者における東日本大震災後の心的外傷後ストレス障害の経年変化と性差 —CHART-2 研究から—
1726. 但木壮一郎, 坂田泰彦, 福本義弘, 矢野雅文, 門上俊明, 代田浩之, 安田 聡, 下川宏明: 慢性心不全患者およびそのハイリスク群における運動障害因子の性差の検討 —全国多施設共同コホート研究より—
1727. 建部俊介, 杉村宏一郎, 青木竜男, 三浦正暢, 山本沙織, 矢尾板信裕, 鈴木秀明, 佐藤 遙, 神津克也, 佐藤公雄, 下川宏明: 慢性血栓性肺高血圧症の性差による予後の検討

**第 45 回日本心臓血管作動物質学会学術集会 (2 月 5 ～ 6 日, 2016 年, 徳島)**

1728. 大村淳一, 佐藤公雄, 菊地順裕, 佐藤大樹, 黒澤 亮, 神津克也, 青木竜男, 建部俊介, 杉村宏一郎, 下川宏明: 肺動脈血管内皮 AMPK は肺高血圧症の進行を抑制する

1729. 大槻知宏, 佐藤公雄, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 二瓶太郎, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明: サイクロフィリン A による冠動脈疾患の長期予後予測

**第 39 回日本心血管インターベンション治療学会東北地方会 (2 月 13 日, 2016 年, 仙台)**

1730. 杉澤 潤, 西宮健介, 羽尾清貴, 圓谷隆治, 松本泰治, 高橋 潤, 伊藤健太, 坂田泰彦, 下川宏明: 急性心筋梗塞治療後にヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) による亜急性ステント血栓症 (SAT) を繰り返した 1 例
1731. 須田 彬, 高橋 潤, 神戸茂雄, 宮川乃理子, 西宮健介, 羽尾清貴, 圓谷隆治, 松本泰治, 久志本茂樹, 下川宏明: 外傷性くも膜下出血と急性心筋梗塞を合併した一例

**第 207 回日本内科学会東北地方会 (2 月 29 日, 2016 年, 仙台)**

1732. 杉澤 潤, 西宮健介, 羽尾清貴, 圓谷隆治, 松本泰治, 高橋 潤, 伊藤健太, 坂田泰彦, 下川宏明: 急性心筋梗塞治療後にヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) による亜急性ステント血栓症 (SAT) を繰り返した 1 例

**第 80 回日本循環器学会学術集会 (2016 年 3 月 18 日～20 日, 仙台)**

**<Congress Chairperson's Lecture>**

1733. Shimokawa H. The Past, Present and Future of Cardiovascular Medicine in Japan—Lessons from the Great East Japan Earthquake—*Circ J.* 2016, 80 (Suppl. I) : I-3

**<Plenary Session>**

(PL01 : Creating New Trends for Diagnosis and Treatment of Heart Failure—Integration of Basic Science, Clinical Research and Medical Practice—)

1734. Suzuki H, Matsumoto Y, Sumiyoshi A, Kaneta T, Ota H, Yoshikawa T, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Takahashi J, Satoh K, Miyata S, Ito K, Furukawa K, Fukumoto Y, Arai H, Yanai K, Kawashima R, Taki Y, Shimokawa H. Emerging Role of the Heart-Brain Axis via the Hippocampus in the Pathogenesis of Heart Failure. *Circ J.* 2016, 80 (Suppl. I) : I-29

(PL03 : The Great East Japan Earthquake : What We Learned in the past 5 Years and Future Perspectives)

1735. Aoki T, Sugimura K, Nakano M, Hao K, Onose T, Takahashi J, Fukuda K, Sakata Y, Shimokawa H. Lessons from the Great East Japan Earthquake Disaster. *Circ J.* 2016, 80 (Suppl. I) : I-40
1736. Yasuda S, Tahara Y, Miyamoto Y, Nishimura K, Takegami M, Ogawa H, Hirata K, Morino Y, Nakamura M, Takeishi Y, Shimokawa H. Naito H. Survey of Emergencies Adapting Business Continuity Plan for (non) Disaster-Base Hospitals; Report from Ministry of Health, Labour and Welfare Grant-in-Aid Investigators. *Circ J.* 2016, 80 (Suppl. I) : I-45

(PL05 : Treatment Paradigm of Coronary Artery Disease : 20 Years From Now!!)

1737. Hao K, Takahashi J, Sai G, Miyata S, Nishimiya K, Tsuburaya R, Matsumoto Y, Ito K, Sakata Y, Shimokawa H. Temporal Trends in the Incidence and Mortality of AMI for 30 Years —A Report from the Miyagi AMI Registry Study— *Circ J.* 2016, 80 (Suppl. I) : I-53

(PL07 : Let's Discuss the Near Future of Cardiovascular Medicine)

1738. Ito K, Shindo T, Hatanaka K, Ogata T, Kurosawa R, Eguchi K, Kagaya Y, Nishimiya K, Tsuburaya R, Hao K, Taki H, Matsumoto Y, Takahashi J, Kanai H, Shimokawa H. Non-invasive Angiogenic Therapies with Acoustic Waves for Cardiovascular Diseases —Promising Approaches for the Future— *Circ J.* 2016, 80 (Suppl. I) : I-68

(PL08 : Progress and Future in Pulmonary Hypertension Clinic)

1739. Satoh K, Sato T, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Suzuki K, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Miura M, Yaoita N, Fukumoto Y, Miyata S, Nakamura K, Ito H, Kadomatsu K, Shimokawa H. Cyclophilin A and Its Receptor Basigin Promote Vascular Smooth Muscle Proliferation and Pulmonary Hypertension — Possible Novel Therapeutic Target Pathway— *Circ J.* 2016, 80 (Suppl. I) : I-76

(PL09 : Gender-Specific Medicine in Cardiovascular Disease—Up to Date—)

1740. Tsuji K, Sakata Y, Miura M, Miyata S, Nochioka K, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Takahashi J, Shimokawa H. Sex Differences in the Clinical Characteristics and Prognosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction —Insights from the CHART-2 Study— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-85

### <Symposium>

(SY02 : Diagnosis and Treatment Using Recently Developed and Emerging Devices)

1741. Chiba T, Nakano M, Fukuda K, Kondoh M, Segawa M, Hirano M, Fukasawa K, Miki K, Morosawa S, Shimokawa H. Impacts of Quadripolar Left Ventricular Lead and Left Ventricular Reverse Remodeling in Patients with Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-110

(SY05 : Frontline of CTEPH Practice in Japan in 2016)

1742. Yaoita N, Satoh K, Sato T, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Nogi M, Otsuki T, Kouzu K, Numano K, Suzuki K, Sunamura S, Tatebe S, Aoki T, Sugimura K, Horiuchi H, Shimokawa H. Crucial Role of Thrombin-Activated Fibrinolysis Inhibitor in the Pathogenesis of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-131

(SY07 : Unsolved Issues in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) Based on Cohort Studies and Clinical Trials)

1743. Miura M, Sakata Y, Ushigome R, Tsuji K, Sato K, Tadaki S, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Perspectives of Medical Therapies for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction —Lessons from the CHART Studies and the SUPPORT Trial— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-145

(SY10 : New Strategy for the Secondary Prevention after Acute Coronary Syndrome Based on Cohort Studies)

1744. Oikawa T, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Yamauchi T, Tsuji K, Onose T, Abe R, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic Impacts of Statins after Myocardial Infarction in the CHART-2 Study—A Validation Analysis of the “Fire and Forget” Theory— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-165

(SY15 : Bioresorbable Scaffolds (BRS) in Current and Future)

1745. Nishimiya K, Matsumoto Y, Uzuka H, Amamizu H, Oyama K, Hirano M, Shindo T, Tsuburaya R, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H. Beneficial Effects of Novel Bioresorbable Polymer Coating on Enhanced Coronary Vasoconstricting Responses after Drug-Eluting Stent Implantation in Pigs in Vivo. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-195

(SY19 : How Do We Establish Usefulness of Left Ventricular Assist Device in Japan?)

1746. Akiyam Ma, Fujiwara H, Katahira S, Kumagai K, Aoki T, Sugimura K, Fukuda K, Takahashi J, Kawamoto S, Shimokawa H, Saiki Y. Patient Selection for Mechanical Circulatory Support : A Single Center Review of 39 Patients. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-224

(SY20 : Functional Impairment of Coronary Arteries; Clinical Implications and Further Evaluation)

1747. Tsuburaya R, Takahashi J, Nakamura A, Nozaki E, Sugi M, Yamamoto Y, Hiramoto T, Horiguchi S, Inoue K, Gotoh T, Katoh A, Shinozaki T, Miyata S, Yasuda S, Shimokawa H. Beneficial Effects of Long-acting Nifedipine on Coronary Vasomotion Abnormalities after Drug-Eluting Stent Implantation — The NOVEL Study— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-230

(SY22 : The Role of Heart Team Approach for Patients with CVD; Prevention to Rehabilitation)

1748. Kajikawa A, Miura M, Tanaka H, Saito Y, Suzuki H, Kakihana T, Takeuchi M, Syojima K, Myochin C, Kondoh M, Hao K, Sugimura K, Shimokawa H. Importance of Evidence-Based Approach for Heart Team in Heart Failure Practice. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-244



(SY24 : How Should We Design and Conduct Sensible Clinical Research in Japan?)

1749. Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Yamauchi T, Tsuji K, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. The CHART-2 (Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District-2) Study —Working Model of Observational Study in Japan — *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-256

(SY27 : Mechanisms of Atherosclerosis in Metabolic Syndrome : From Bench to Bedside)

1750. Noda K, Fukumoto Y, Saito H, Godo S, Tsutsui M, Shimokawa H. Crucial Role of Rho-kinase in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome —Suppression of Endothelial Nitric Oxide Synthase and AMP-activated Protein Kinase. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-277

### <Special Session>

(SS01 : Let's Learn Medical Statistics in 3 Days! ①)

1751. Miyata S. Let's Learn Medical Statistics in 3 Days! ① *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-288

(SS04 : Editors-in-Chief of the Top Medical Journals)

1752. Shimokawa H. Circulation Journal. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-301

(SS05 : Let's Learn Medical Statistics in 3 Days! ②)

1753. Miyata S. Let's Learn Medical Statistics in 3 Days! ② *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-308

(SS06 : Novel Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease)

1754. Satoh K, Suzuki K, Sunamura S, Otsuki T, Shimizu T, Ikeda I, Aoki T, Tatebe S, Sugimura K, Shimokawa H. Crucial Roles of Rho-kinase, Cyclophilin A and Its Receptor, Basigin, for Cardiac Hypertrophy, Fibrosis and Failure—Novel Therapeutic Targets of Heart Failure— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-310

(SS07 : Heart Failure Pandemic : An Emerging Agenda in the Super-aged Society)

1755. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Ushigome R, Sato K, Tadaki S, Yamauchi T, Tsuji K, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Shimokawa H. Current Status and Future Perspectives of Chronic Heart Failure in Japan —Lessons from the CHART Studies— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-318

(SS08 : 30th Anniversary of NO Research : What Have We Learned and Where to Go)

1756. Tsutsui M, Shimokawa H, Yanagihara N, Mukae H, Otsuji Y. Circ J. Diverse Roles of NO Synthases — Lessons from Genetically Modified Mice — *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-324

(SS09 : Development of Non-invasive Therapy for Cardiovascular Diseases)

1757. Matsubara T, Ito K, Shimokawa H. Cardiac Shock Wave Therapy. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-329

1758. Ito K, Shindo T, Kanai H, Shimokawa H. A New Angiogenic Therapy Using Low-intensity Pulsed Ultrasound for Angina Pectoris. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-330

(SS14 : Let's Learn Medical Statistics in 3 Days! ③)

1759. Miyata S. Let's Learn Medical Statistics in 3 Days! ③ *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-354

(SS15 : Large-scale Disasters and Cardiovascular Disease)

1760. Aoki T, Sugimura K, Nakano M, Hao K, Nihei T, Onose T, Takahashi J, Fukuda K, Sakata Y, Shimokawa H. Cardiovascular Diseases after the Great East Japan Earthquake Disaster — Risk Factor for Cardiovascular Diseases. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-357

(SS17 : Information and Communication Technology Will Launch a New Era in Cardiovascular Medicine)

1761. Ito K, Takahashi J, Hao K, Inoue K, Hiramoto T, Shimokawa H. A Prehospital 12-lead Electrocardiogram Transmission System in Emergency Cardiovascular Care in Miyagi. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-371

(SS18 : Importance of Cardio-Oncology)

1762. Sugimura K, Yaoita N, Shimokawa H. Pulmonary Vascular Diseases in Patients with Malignancy. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-377

**<ESC-JCS Joint Symposium>**

(ESC-JCS JS : Coronary Microvascular Dysfunction Revisited)

1763. Takahashi J, Odaka Y, Shimokawa H. Plasma Serotonin Level is a Novel Biomarker for Presence of Coronary Microvascular Dysfunction in Patients with Unobstructive Coronary Artery Disease. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-384

**<Round Table Discussion>**

(RT04 : Management of Heart Failure Patients in the Highly Aged Society in Japan)

1764. Sakata Y, Miura M, Sato K, Tadaki S, Ushigoe R, Yamauchi T, Miyata S, Takahashi J, Shimokawa H. Clinical Characteristics Treatments and Prognosis of Elderly Patients with Heart Failure —A Report from the CHART-2 Study— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-424

(RT08 : The Present Situation of Sudden Cardiac Death and the Role of ICDs in Japan)

1765. Fukuda K, Satake H, Sakata Y, Miyata S, Nakano M, Kondo M, Segawa M, Hirano M, Chiba T, Fukasawa K, Miki K, Morosawa S, Shimokawa H. Current Status of Sudden Cardiac Death with Implantable Cardioverter-Defibrillator in Patients with Chronic Heart Failure —A Report from the CHART-2 Study— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-444

**<Topic>**

(TP02 : Clinical Practice of Right Heart Failure)

1766. Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Koza K, Satoh K, Shimokawa H. Pathophysiology and Treatment of Right Heart Failure in Patients with Pulmonary Hypertension. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-479

(TP07 : The Vascular Adventitia : An Active Participant in Vessel Pathogenesis from the “Outside in”)

1767. Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, Uzuka H, Wang H, Tsuburaya R, Hao K, Ohyama K, Odaka Y, Miyata S, Ito K, Shimokawa H. Enhanced Adventitial Vasa Vasorum Formation in Patients with Vasospastic Angina —Assessment with Optical Frequency Domain Imaging— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-516

(TP08 : Implication of Frailty and Sarcopenia in Cardiology Practice)

1768. Matsumoto Y, Takeuchi M, Mori N, Takahashi J, Sugimura K, Miura M, Kumagai K, Kawamoto S, Furukawa K, Arai H, Saiki Y, Kohzaki M, Shimokawa H. Important Roles of Frailty Assessment and Rehabilitation for the Elderly Patients with Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-521

**<Meet the Expert>**

(ME01 : Therapeutic Strategy for Brugada Syndrome)

1769. Nakano M, Fukuda K, Kondo M, Segawa M, Hirano M, Chiba T, Fukasawa K, Miki K, Morosawa S, Shimokawa H. Overview of Brugada Syndrome —Epidemiology and Diagnosis— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-542

1770. Matsumoto Y, Takeuchi M, Mori N, Takahashi J, Sugimura K, Miura M, Kumagai K, Kawamoto S, Furukawa K, Arai H, Saiki Y, Kohzaki M, Shimokawa H. Roles of Transcatheter Aortic Valve Replacement and Cardiac Rehabilitation for the Elderly Patients with Aortic Stenosis. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-550

(ME04 : Balloon Pulmonary Angioplasty : Recent Advances of Management for Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension)

1771. Sugimura K, Aoki T, Miura M, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Koza K, Satoh K, Shimokawa H. Efficacy and Safety of Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients with Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-559

(ME05 : Use of Bio-makers in the Cardiovascular Medicine)

1772. Satoh K, Otsuki T, Shimokawa H. Cyclophilin A : A Novel Biomarker for Patients with Coronary Artery Disease. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-562

(ME10 : Diagnosis of Vasospastic Angina)

1773. Tsuburaya R, Takahashi J, Nishimiya K, Hao K, Matsumoto Y, Shimokawa H. Coronary Hyperconstricting Response Induced by a Drug-eluting Stent as a Remaining Important Issue Even in the Second Generation Era — Beneficial Effects of Long-acting Nifedipine. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-593

<Morning Lecture>

(ML22 : Management of Chronic Tromboembolic Pulmonary Hypertension)

1774. Sugimura K, Shimokawa H. Management of Chronic Tromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-618

<Late Breaking Clinical Trials/Cohort Studies>

(LBCT/LBCS I : Coronary Artery Disease)

1775. Oikawa T, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Yamauchi T, Tsuji K, Onose T, Abe R, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic Impact of Statin Intensity in Patients with Ischemic Heart Failure —A Report from the CHART-2 Study— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-627

(LBCT/LBCS II : Arrhythmia, Hypertension)

1776. Ikeda T, Ogawa H, Atarashi H, Inoue H, Uchiyama S, Kitazono T, Yamashita T, Shimizu W, Kaikita K, Kamouchi M, Fukuda K, Matsui K, Shimokawa H. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation —The Second Report from the EXPAND Study— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-632

(LBCT/LBCS III : Intervention)

1777. Tsuburaya R, Takahashi J, Nakamura A, Nozaki E, Sugi M, Yamamoto Y, Hiramoto T, Horiguchi S, Inoue K, Gotoh T, Katoh A, Shinozaki T, Miyata S, Yasuda S, Shimokawa H. Beneficial Effects of Long-acting Nifedipine on Coronary Vasomotion Abnormalities after Drug-Eluting Stent Implantation — The NOVEL Study— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-639

(LBCT/LBCS IV : Heart Failure)

1778. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Shimokawa H. Beneficial Effect of Additive Use of Olmesartan to Beta-Blockers in Hypertensive Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-643

1779. Sugimura K, Miura M, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Suzuki H, Yaoita N, Kouzu K, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Prognostic Impact of Furosemide in Chronic Heart Failure—A Report from the CHART-2 Study— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-645

1780. Kotooka N, Sato Y, Mizuno A, Eguchi K, Inomata T, Yamamoto K, Tsutsui H, Masuyama T, Kitakaze M, Inoue T, Shimokawa H, Shin-Ichi Momomura, Yoshihiko Seino, Koichi Node. Home Telemonitoring Study for Japanese Patients with Heart Failure (HOMES-HF) . *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-647

<Featured Research Session>

(FRS05 : Heart Failure, Treatment)

1781. Suda A, Takahashi J, Hao K, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Shimokawa H. Prognostic Impacts of Revascularization Strategy and Residual Coronary Stenosis in Patients with Ischemic Heart Failure. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-688

(FRS06 : Heart Failure, Basic and Cardiac Function)

1782. Suzuki K, Satoh K, Ikeda S, Sunamura S, Otsuki T, Sato T, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Nogi M, Numano K, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miyata S, Mukherjee R, Francis G Spinale, Kadomatsu K, Shimokawa H. Basigin Promotes Cardiac Fibrosis and Failure in Response to Chronic Pressure-Overload in Mice. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-695

(FRS13 : Coronary Artery Disease, Treatment)

1783. Uzuka H, Matsumoto Y, Nishimiya K, Amamizu H, Ohyama K, Hirano M, Hao K, Tsuburaya R, Ito K, Takahashi J, Shimokawa H. Catheter-based Renal Denervation Suppresses Coronary Hyperconstricting Responses after Drug-eluting Stent Implantation in Pigs in Vivo. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-733
1784. Hatanaka K, Ito K, Shindo T, Ogata T, Kurosawa R, Kagaya Y, Eguchi K, Shimokawa H. Molecular Mechanisms of Angiogenic Effects of Low-energy Shock Wave Therapy : Potential Involvement of Mechanotransduction Pathways. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-734

(FRS14 : Cardiovascular Disease, Preventive Medicine)

1785. Kasahara S, Sakata Y, Miura M, Ushigome R, Sato K, Tadaki S, Onose T, Tsuji K, Yamauchi T, Abe R, Oikawa T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. The Risk Score to Predict Long-term Prognosis of Patients with Chronic Heart Failure —A Report from the CHART-2 Study— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-739
1786. Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Clinical Backgrounds and Prognostic Impacts of New Onset Atrial Fibrillation —A Report from the CHART-2 Study— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-742

(FRS19 : Heart Failure, Pulmonary Hypertension)

1787. Kikuchi N, Satoh K, Omura J, Sato T, Kurosawa R, Nogi M, Otsuki T, Numano K, Kouzu K, Suzuki K, Sunamura S, Tatebe S, Aoki T, Sugimura K, Shimokawa H. Selenoprotein P Promotes Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Pulmonary Hypertension —A Possible Novel Therapeutic Target— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-769
1788. Satoh T, Satoh K, Yaoita N, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Sunamura S, Nogi M, Suzuki K, Shimokawa H. Involvement of Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor in the Pathogenesis of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-771
1789. Tsutsui M, Ishida M, Noguchi K, Shimokawa H. Protective Role of Myelocytic Nitric Oxide Synthases in Hypoxic Pulmonary Hypertension in Mice. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-773

<Young Investigator's Award Finalists Lectures (Clinical Research) >

1790. Suzuki H, Matsumoto Y, Ota H, Sugimura K, Takahashi J, Ito K, Miyata S, Furukawa K, Arai H, Fukumoto Y, Taki Y, Shimokawa H. Hippocampus Abnormalities are Associated with Depressive Symptoms and Cognitive Impairment in Patients with Chronic Heart Failure. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-841
1791. Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, Uzuka H, Wang H, Tsuburaya R, Hao K, Ohyama K, Odaka Y, Miyata S, Ito K, Shimokawa H. Enhanced Adventitial Vasa Vasorum Formation in Patients with Vasospastic Angina —Assessment with Optical Frequency Domain Imaging— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-844

<Young Investigator's Award Finalists Lectures (Basic Research) >

1792. Godo S, Sawada A, Saito H, Ikeda S, Enkhjargal B, Suzuki K, Tanaka S, Shimokawa H. Disruption of Physiological Balance between Nitric Oxide and Endothelium-dependent Hyperpolarization Impairs Cardiovascular Homeostasis in Mice. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-846

<Oral Presentation (English) >

(OE07 : ACS/AMI, Basic)

1793. Shindo T, Ito K, Ogata T, Hatanaka K, Kurosawa R, Eguchi K, Kagaya Y, Hanawa K, Aizawa K, Shirato T, Miyata S, Taki H, Hasegawa H, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity Pulsed Ultrasound Enhances Angiogenesis and Ameliorates Left Ventricular Dysfunction in a Mouse Model of Acute Myocardial Infarction. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-894

(OE12 : ACS/AMI, Clinical/Pathophysiology 1)

1794. Nihei T, Yamamoto Y, Kudo S, Hanawa K, Hasebe Y, Takagi Y, Minatoya Y, Sugi M, Shimokawa H. Impact of the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Disaster on Acute Myocardial Infarction in Iwaki City. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-923

(OE17 : Heart Failure, Basic 1)

1795. Mukaiyama Y, Matsushashi T, Kikuchi K, Shima H, Takeuchi Y, Mishima E, Akiyama Y, Suzuki C, Suzuki T, Aoki T, Ito S, Nakada K, Hayashi K, Osaka H, Abe T. Mitochondrial Acid MA-5 Binds to Mitochondria and Ameliorates Mitochondrial Disease Cardiac Myocyte Damage. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-950

(OE32 : Atherosclerosis, Clinical 1)

1796. Otsuki T, Satoh K, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Kouzu K, Nihei T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic Impacts of Plasma Levels of Cyclophilin A in Patients with Coronary Artery Disease. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-1043

(OE38 : Preventive Medicine/Epidemiology/Education 2)

1797. Onose T, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Yamauchi T, Tsuji K, Abe R, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Temporal Changes in Post-Traumatic Stress Disorder after the Great East Japan Earthquake —A Report from the CHART-2 Study—*Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-1076

(OE39 : Ventricular Arrhythmia 4)

1798. Nakano M, Fukuda K, Kondoh M, Segawa M, Hirano M, Chiba T, Fukasawa K, Miki K, Morosawa S, Shimokawa H. Effectiveness of Radiofrequency Catheter Ablation on Premature Ventricular Contraction-Triggered Ventricular Fibrillation in Patients with Idiopathic Ventricular Fibrillation. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-1082

(OE44 : Heart Failure, Basic 2)

1799. Sunamura S, Satoh K, Suzuki K, Ikeda S, Omura J, Kikuchi N, Sato Th, Kurosawa R, Nogi M, Numano K, Shimizu T, Shimokawa H. Crucial Role of ROCK1 to Maintain Contractile Function in Response to Pressure-Overload in Mice. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-1114

(OE48 : Atherosclerosis, Clinical 2)

1800. Otsuki T, Satoh K, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Kouzu K, Nihei T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic Impacts of Plasma Levels of Adipisin in Patients with Coronary Artery Disease. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-1139

(OE59 : CTEPH BPA)

1801. Kozu K, Satoh K, Sugimura K, Aoki T, Miura M, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Otsuki T, Sato H, Miyata S, Shimokawa H. Plasma Cyclophilin A as a Useful Biomarker for the Effects of Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty in Patients with CTEPH. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-1202
1802. Aoki T, Sugimura K, Miura M, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Kouzu K, Satoh K, Shimokawa H. Effects of Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty on Oxygenation Capacity in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-1203

#### <Oral Presentation (Japanese)>

(OJ01 : ACS/AMI, Clinical/Treatment)

1803. Kagaya Y, Ito K, Takahashi J, Matsumoto Y, Tsuburaya R, Hao K, Nishimiya K, Shindo T, Ogata T, Kurosawa R, Eguchi K, Hatanaka K, Miyata S, Shimokawa H. Low-energy Cardiac Shock Wave Therapy Ameliorates Left Ventricular Remodeling in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-1225

(OJ04 : Ventricular Arrhythmia, Conduction Block)

1804. Segawa M, Fukuda K, Nakano M, Kondoh M, Hirano M, Chiba T, Fukasawa K, Miki K, Morosawa S, Shimokawa H. Prognostic Impacts of Corticosteroid Therapy in Cardiac Sarcoidosis Patients with Advanced Heart Block. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-1243

(OJ07 : Preventive Medicine/Epidemiology/Education)

1805. Oikawa T, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Yamauchi T, Tsuji K, Onose T, Abe R, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. LDL-independent Beneficial Prognostic Impacts of Statins in Patients with Old Myocardial Infarction —A Report from the CHART-2 Study— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-1256

(OJ12 : Pulmonary Circulation)

1806. Omura J, Satoh K, Kikuchi N, Sato T, Kurosawa R, Nogi M, Otsuki T, Kouzu K, Suzuki K, Sunamura S, Tatebe S, Aoki T, Sugimura K, Shimokawa H. Disruption of Endothelial AMP-activated Protein Kinase Worsens Hypoxia-induced Pulmonary Hypertension in Mice. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-1291

(OJ18 : Intravascular Imaging)

1807. Ohyama K, Matsumoto Y, Amamizu H, Uzuka H, Nishimiya K, Hao K, Tsuburaya R, Takahashi J, Shimokawa H. Increased Coronary Perivascular Adipose Tissue Volume in Patients with Vasospastic Angina—Correlations with Adventitial Vasa Vasorum Formation and Rho-kinase Activity— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-1326

(OJ30 : Coronary Artery Disease, Clinical)

1808. Nishimiya K, Wang H, Matsumoto Y, Takahashi J, Uzuka H, Hao K, Tsuburaya R, Amamizu H, Ohyama K, Masayasu Komatsu, Odaka Y, Ito K, Shimokawa H. Association of Enhanced Adventitial Vasa Vasorum Formation with Atherosclerotic Changes Adjacent to Myocardial Bridge —An Optical Frequency Domain Imaging Study— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-1395

1809. Yada T, Shimokawa H, Gotoh M, Ogasawara Y, Kajiya F. Important Role of Endogenous H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> during Reactive Hyperemia in Dogs in Vivo —An Infrared Fluorescence Microscope Study— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-1397

(OJ40 : Cost-health Care System)

1810. Nakayama M, Takehana K, Kohro T, Shimokawa H, IHE-J Cardiology Technical Committee. Japanese Circulation Society Releases the Standard Export Data Format for Standardized Structured Medical Information Exchange Extended Storage. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-1457

(OJ43 : Heart Failure, Treatment 3)

1811. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Sato K, Ushigome R, Tadaki S, Yamauchi T, Tsuji K, Onose T, Oikawa T, Kasahara S, Abe R, Nochioka K, Takahashi J, Shimokawa H. Prognostic Impacts of Supplemental Use of Angiotensin Receptor Blocker Olmesartan with a Special Reference to Left Ventricular Ejection Fraction. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-1473

#### <Poster Session (English)>

(PE043 : Metabolic Disorder 1)

1812. Tadaki S, Sakata Y, Miura Y, Fukumoto Y, Miura T, Yano M, Kadokami T, Daida H, Kitakaze M, Shimokawa H. Prognostic Impacts of Metabolic Syndrome in Patients with Chronic Heart Failure—A Report from the Multicenter Prospective Cohort Study— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-1759

(PE044 : Stroke)

1813. Tsutsui M, Kubota H, Noguchi K, Ishida M, Shimokawa H, Ohya Y. Complete Disruption of All Nitric Oxide Synthases Markedly Reduces Cerebral Infarct Size after Middle Cerebral Artery Occlusion in Mice. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-1767

(PE085 : Preventive Medicine/Epidemiology/Education 1)

1814. Abe R, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Yamauchi T, Tsuji K, Onose T, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Assessment of Self-care Behavior in Patients with Chronic Heart Failure —A Report from the CHART Study— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-2039

(PE089 : Atrial/Supraventricular Arrhythmia, Clinical/Treatment 10)

1815. Fukasawa K, Fukuda K, Nakano M, Kondoh M, Segawa M, Hirano M, Chiba T, Miki K, Morosawa S, Shimokawa H. Impact of Sinus Rhythm Maintenance with Atrial Fibrillation Ablation on Exercise Tolerance. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-2063

(PE098 : Cardiomyopathy 2)

1816. Segawa M, Fukuda K, Nakano M, Kondoh M, Hirano M, Chiba T, Fukasawa K, Miki K, Morosawa S, Shimokawa H. Improved Long-term Prognosis of Patients with Cardiac Sarcoidosis in the Present Era. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-2115

(PE099 : Heart Failure, Prognosis)

1817. Kasahara S, Sakata Y, Miura M, Ushigome R, Sato K, Tadaki S, Onose T, Tsuji K, Yamauchi T, Abe R, Oikawa T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. B-Type Natriuretic Peptide Predicts Long-term Prognosis of Patients with Chronic Heart Failure —A Report from the CHART-2 Study— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-2122

(PE107 : Preventive Medicine/Epidemiology/Education 2)

1818. Tadaki S, Sakata Y, Miura Y, Fukumoto Y, Yano M, Kadokami T, Yasuda S, Daida H, Shimokawa H. Prognostic Impacts of Factors Interfering Daily Exercise in Patients with Chronic Heart Failure —A Multicenter Prospective Cohort Study— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-2180

(PE117 : Pulmonary Circulation 1)

1819. Hidenobu Takagi, Ota H, Sugimura K, Shimokawa H, Takase K. Clinical Severity of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension : Assessment on Lung Perfused Blood Volume Images Acquired by Dual-energy CT. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-2241

#### <Poster Session (Japanese)>

(PJ019 : Arrhythmia, Clinical/Diagnosis/Treatment 3)

1820. Hasebe Y, Kudo S, Nihei T, Hanawa K, Takagi Y, Minatoya Y, Yamamoto Y, Sugi M, Shimokawa H. Current Status of Triplet Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Angioplasty with Drug-eluting Stent in the NOAC Era. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-2425

(PJ029 : Heart Failure, Prognosis)

1821. Tsuji K, Sakata Y, Miura M, Miyata S, Nochioka K, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Kasahara S, Takahashi J, Shimokawa H. Different Clinical Characteristics between HFpEF and HFrEF —A Report from the CHART-2 Study— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-2492

(PJ042 : CTEPH BPA)

1822. Yaoita N, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Miura M, Satoh K, Shimokawa H. Influence of Discontinuation of Medications after Successful Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-2574

1823. Sato H, Ota H, Sugimura K, Aoki T, Miura M, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Kouzu K, Satoh K, Takase K, Shimokawa H. Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty Improves Biventricular Functions and Pulmonary Flow in Patients with Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-2576

(PJ044 : Heart Failure, Treatment 1)

1824. Sugimura K, Miura M, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Prognostic Effect of Diuretics for Japanese Patients with Chronic Heart Failure—A Report from the CHART-2 Study— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-2588

(PJ066 : Heart Failure, Pathophysiology)

1825. Sato K, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Elderly Patients with Heart Failure —A Report from the CHART-2 Study— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-2729

(PJ070 : Arrhythmia, Clinical/Diagnosis/Treatment 8)

1826. Hirano M, Yamamoto H, Hasebe Y, Fukuda K, Amamizu H, Morosawa S, Oyama K, Uzuka H, Takayama K, Shimokawa H. Development of a Novel Shock Wave Catheter Ablation System —A Preclinical Validation Study— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-2762

(PJ079 : Vascular Biology 1)

1827. Saito H, Sato S, Itoh A, Ikumi Y, Tanaka S, Godo S, Ida T, Fujii S, Akaike T, Shimokawa H. Important Roles of Endothelial Caveolin-1 in Maintaining Microvascular Homeostasis —Possible Protective System against Nitrate Stress— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-2820

(PJ094 : Thromboembolism/Antithrombotic Therapy/Thrombolysis 4)

1828. Miki K, Fukuda K, Nakano M, Kondo M, Segawa M, Hirano M, Chiba T, Morosawa S, Fukasawa K, Shimokawa H. Effectiveness and Safety of NOACs in Atrial Fibrillation Patients Undergoing Ablation Therapy with a Special Reference to Left Atrial Function. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-2920

(PJ107 : Preventive Medicine/Epidemiology/Education 3)

1829. Ushigome R, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Sato K, Tadaki S, Yamauchi T, Tsuji K, Onose T, Oikawa T, Abe R, Nochioka K, Shimokawa H. Temporal Changes in Sex Differences in Clinical Profiles of Patients with Symptomatic Heart Failure —A Report from the CHART Studies— *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-3005

(PJ108 : Congenital Heart Disease/Kawasaki's Disease)

1830. Kondo M, Fukuda K, Nakano M, Segawa M, Hirano M, Chiba T, Fukasawa K, Miki K, Morosawa S, Shimokawa H. Impact of Prolonged QRS Duration for Tachyarrhythmic Events in Adult Patients with Postoperative Tetralogy of Fallot. *Circ J*. 2016, 80 (Suppl. I) : I-3011

東北大学大学院医学系研究科附属創生応用医学研究センター 2016 シンポジウム(3月22日, 2016年, 仙台)

1831. 下川宏明 : トランスレーショナルリサーチ部門紹介

1832. 下川宏明 : 先進医療開発コアセンター

第2回日本心筋症研究会 (5月14日, 2016年, 松本)

<シンポジウム : 心筋症の画像診断>

1833. 瀬川将人, 福田浩二, 中野 誠, 近藤正輝, 平野道基, 千葉貴彦, 深澤恭之朗, 三木景太, 諸沢 薦, 下川宏明 : Recent progress in the management of cardiac sarcoidosis.

<一般口演>

1834. 松島将士, 絹川真太郎, 北風政史, 福田恵一, 竹石恭知, 下川宏明, 斎藤能彦, 筒井裕之 : わが国の拡張相肥大型心筋症を対象とした多施設登録観察研究

<ポスター発表>

1835. 杉澤 潤, 羽尾清貴, 西宮健介, 山本沙織, 圓谷隆治, 松本泰治, 杉村宏一郎, 高橋 潤, 伊藤健太, 下川宏明 : Fabry 病に冠攣縮性を合併した一例

1836. 三木啓太, 福田浩二, 中野 誠, 近藤正輝, 瀬川将人, 平野道基, 千葉高彦, 深澤恭之朗, 下川宏明 : 不整脈原性右室心筋症との鑑別に苦慮した心サルコイドーシスの一例

1837. 神津克也, 鈴木秀明, 西山修平, 佐藤 遙, 矢尾板信裕, 山本沙織, 羽尾清貴, 三浦正暢, 青木竜男, 松本泰治, 杉村宏一郎, 青木正志, 下川宏明 : 多発性硬化症の脳幹病変によるたこつぼ心筋症の一例



1838. 西宮健介, 松本泰治, 羽尾清貴, 圓谷隆治, 高橋 潤, 伊藤健太, 渡邊龍秋, 星川 康, 岡田克典,  
下川宏明: 閉塞性肥大型心筋症にたこつぼ心筋症を併発した肺移植症例

**第 22 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 (7 月 16 日～ 17 日, 2016 年東京)**

〈学会賞: 木村 登賞〉

1839. 松本泰治: 心臓弁膜症・大血管疾患に対する運動療法の予防効果.

〈若手研究者賞: YIA〉

1840. 竹内雅史, 松本泰治, 川本俊輔, 森 信芳, 熊谷紀一郎, 伊藤健太, 坂田泰彦, 上月正博, 斎木佳克,  
下川宏明: 大動脈瘤・解離に対する術前からの呼吸リハビリテーションは周術期呼吸器合併症  
を減少する (最優秀賞受賞)

1841. 但木壮一郎, 坂田泰彦, 福本義弘, 矢野雅文, 門上俊明, 代田浩之, 安田 聡, 下川宏明: 心  
不全患者およびハイリスク群における運動阻害因子の検討 —全国多施設共同コホート研究よ  
り— (優秀賞受賞)

〈シンポジウム 9: 基礎研究を予防心臓病学の未来に活かす〉

1842. 松本泰治, 金澤正範, 宇塚裕紀, 下川宏明: 心筋梗塞後の骨の変化と運動療法による介入効果:  
動物モデルを用いた心・骨関連

**第 64 回日本心臓病学会学術集会 (2016 年 9 月 23 ~ 25 日, 東京)**

〈特別企画 1 残存リスク減少のための新たなバイオマーカー探し〉

1843. 佐藤公雄: LDL-C に依存しない全く新しい新規病因蛋白とバイオマーカーの臨床応用

〈特別企画 5 心臓病臨床研究の新しい方向性を考える〉

1844. 坂田康彦: 第二次東北慢性心不全登録 (CHART-2) 研究の現状と展望

〈特別企画 9 震災と心血管疾患: その対策と実践〉

1845. 青木竜男: 東日本大震災から学んだこと

〈特別企画 10 日本の ACS 登録研究の現状から次の時代へ〉

1846. 高橋 潤, 羽尾清貴, 崔 元吉, 伊藤 健太, 坂田泰彦, 下川宏明: 急性心筋梗塞発症率及び院  
内死亡率の近年における経年変化—Miyagi AMI Registry Study (1985-2014) からの報告—

〈特別企画 14 ICT を活用したビッグデータからの知識の生成: 我国の現状と課題〉

1847. 中山雅晴, 下川宏明: 診療情報ストレージ標準規約 SS-MIX2 を用いたビッグデータ収集におけ  
る現状と問題点

〈シンポジウム 3 心房細動アブレーションのストラテジーと長期予後〉

1848. 深澤恭之朗, 福田浩二, 中野 誠, 近藤正輝, 瀬川将人, 千葉貴彦, 三木景太, 下川宏明: 心  
房細動アブレーション後の洞調律維持が運動耐用能に与える有用性

〈シンポジウム 8 心筋虚血をどう評価し, 治療に反映させるか〉

1849. 小鷹悠二, 高橋 潤, 圓谷隆治, 羽尾清貴, 西宮健介, 須田 彬, 小松真恭, 松本泰治, 伊藤健太,  
下川宏明: 冠微小血管障害と血漿セロトニン濃度

〈シンポジウム 13 二次性心筋症の診断の進歩〜イメージングとバイオマーカー〜〉

1850. 山本沙織, 杉村宏一郎, 鈴木秀明, 青木竜男, 建部俊介, 三浦正暢, 矢尾板信裕, 佐藤 遥,  
神津克也, 佐藤公雄, 高浪健太郎, 下川宏明: Fabry 病患者における画像診断とバイオマーカー

〈シンポジウム 15 日本から発信する肺高血圧診療〉

1851. 佐藤公雄, 杉村宏一郎, 建部俊介, 青木竜男, 矢尾板信裕, 大村淳一, 菊地順裕, 佐藤大樹, 黒澤 亮,  
野木正道, 砂村慎一郎, 神津克也, 下川宏明: 肺高血圧症の全く新しい病因蛋白に着目した早期  
診断と治療薬開発の可能性

〈山口徹と学ぶ循環器病の最近の治療 Part III 肺高血圧〉

1852. 佐藤公雄, 矢尾板信裕, 大村淳一, 菊地順裕, 佐藤大樹, 黒澤 亮, 山本沙織, 青木竜男, 建部俊介,  
杉村宏一郎, 下川宏明: 肺高血圧症の最新の薬物治療と今後の治療薬開発

<JCC-ACC ジョイントシンポジウム Current and Future in TAVI and BRS in US and Japan>

1853. 高橋 潤 : An Excellent Experience of the ACC Leadership Training Program 【Report-ACC Leadership training program】

<日本心臓病学会・日本心臓リハビリテーション学会ジョイントシンポジウム 心臓リハビリテーションでフレイルを克服しよう>

1854. 竹内雅史, 松本泰治, 森 信芳, 高橋 潤, 杉村宏一郎, 三浦正暢, 川本俊輔, 熊谷紀一郎, 上月正博, 齋木佳克, 下川宏明 : 経カテーテル大動脈弁留置術における心臓リハビリテーション—理学療法士の立場から「フレイル」を認識し対応する重要性—

<ファイアーサイドシンポジウム 6 冠攣縮の最新知見>

1855. 大山宗馬 : 冠動脈過収縮反応における冠動脈周囲脂肪組織の役割—冠動脈外膜側に注目して—

<一般演題 口演 心不全 非薬物的療法, 病態>

1856. 尾形 剛, 伊藤健太, 進藤智彦, 畠中和明, 江口久美子, 瀧 宏文, 金井 浩, 下川宏明 : 低出力パルス波を用いた超音波血管新生療法は, 圧負荷心不全マウスモデルにおいて, 心機能低下を抑制する

<一般演題 口演 弁膜症 2>

1857. 高木祐介, 杉 正文, 工藤 俊, 塙 健一郎, 二瓶太郎, 瀬川将人, 相澤健太郎, 山本義人, 下川宏明 : 重症大動脈弁狭窄症に対するバルーン拡張術の臨床成績

<一般演題 口演 救急・突然死・自律神経・ストレス・心身>

1858. 小野瀬 剛生, 坂田泰彦, 山内 毅, 辻 薫菜子, 及川卓也, 笠原信太郎, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明 : 心血管疾患患者における東日本大震災後の心的外傷後ストレス障害の経時変化と予後に及ぼす影響—CHART-2 研究からの報告—

<一般演題 口演 長期予後予測因子>

1859. 大槻知広, 佐藤公雄, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 三浦正暢, 山本沙織, 矢尾板信裕, 鈴木秀明, 佐藤 遥, 神津克也, 二瓶太郎, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明 : 血漿中 Cyclophilin A による冠動脈疾患の長期予後予測

<一般演題 口演 長期予後予測因子>

1860. 大槻知広, 佐藤公雄, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 三浦正暢, 山本沙織, 矢尾板信裕, 鈴木秀明, 佐藤 遥, 神津克也, 二瓶太郎, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明 : 血漿中 Adipsin 濃度による冠動脈疾患の長期予後予測

<一般演題 口演 心不全・その他>

1861. 笠原信太郎, 坂田泰彦, 山内 毅, 小野瀬剛生, 辻 薫菜子, 阿部瑠璃, 及川卓也, 佐藤雅之, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明 : HFpEF 患者における BNP 値と予後との関連は HFrEF 患者と同等である

<一般演題 口演 心不全・その他>

1862. 小野瀬剛生, 坂田泰彦, 山内 毅, 辻 薫菜子, 及川卓也, 笠原信太郎, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明 : 心不全患者における東日本大震災後の心的外傷後ストレス障害が予後に及ぼす影響—CHART-2 研究からの報告—

<一般演題 口演 心不全・その他>

1863. 山内 毅, 坂田泰彦, 高田 剛, 宮田 敏, 三浦正暢, 但木壯一郎, 小野瀬剛生, 辻 薫菜子, 阿部瑠璃, 及川卓也, 笠原信太郎, 後岡広太郎, 高橋 潤, 下川宏明 : 慢性心不全患者の予後における左室駆出率と貧血の連関の影響の検討—CHART-2 研究からの報告—

<一般演題 ポスター 心不全の予後予測>

1864. 笠原信太郎, 坂田泰彦, 但木壯一郎, 山内 毅, 小野瀬剛生, 辻 薫菜子, 阿部瑠璃, 及川卓也, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明 : 慢性心不全患者における新しい予後予測リスクスコア

＜一般演題 ポスター 心不全の予後予測＞

1865. 山内 毅, 坂田泰彦, 白戸 崇, 小野瀬剛生, 辻 薫菜子, 阿部瑠璃, 及川卓也, 笠原信太郎, 佐藤雅之, 後岡広太郎, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明: 心不全ハイリスク症例における心房細動の予後への影響と発症予測リスクスコアの検討—CHART-2 研究からの報告—

＜一般演題 ポスター 心不全の予後予測＞

1866. 及川卓也, 坂田泰彦, 三浦正暢, 但木壯一郎, 山内 毅, 小野瀬剛生, 辻 薫菜子, 笠原信太郎, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明: スタチンの薬剤強度が心筋梗塞患者の予後に及ぼす影響の検討—CHART-2 研究からの報告—

＜一般演題 ポスター 症例報告 心内膜炎＞

1867. 矢尾板信裕, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 三浦正暢, 山本沙織, 鈴木秀明, 佐藤公雄, 下川宏明: Bartonella quintana 感染に伴う感染性心内膜炎の一例

＜一般演題 ポスター 症例報告 心内膜炎＞

1868. 矢尾板信裕, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 三浦正暢, 山本沙織, 鈴木秀明, 佐藤公雄, 下川宏明: Bartonella quintana 感染に伴う感染性心内膜炎の一例

＜一般演題 ポスター 不整脈・ペースメーカーと心エコー＞

1869. 三木景太, 福田浩二, 中野 誠, 近藤正輝, 瀬川将人, 平野道基, 深澤恭之朗, 諸沢 薦, 下川宏明: 心房細動患者における左心耳血流速度低下の寄与因子の検討

＜一般演題 ポスター 心不全 予測因子 2＞

1870. 千葉貴彦, 中野 誠, 近藤正輝, 瀬川将人, 平野道基, 深澤恭之朗, 三木景太, 諸沢 薦, 福田浩二, 下川宏明: 心臓再同期療法 (CRT) の左室 4 極リードにおける有効性および心血管イベントに関する検討

＜一般演題 ポスター CTPEH・肺血栓＞

1871. 建部俊介, 杉村宏一郎, 青木竜男, 三浦正暢, 山本沙織, 矢尾板信裕, 鈴木秀明, 佐藤 遥, 神津克也, 佐藤公雄, 下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対するバルーン肺動脈形成術の長期予後改善効果

第 1 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会 (2016 年 10 月 1～2 日, 東京)

＜YIA セッション＞

1872. 大村淳一, 佐藤公雄, 菊地順裕, 佐藤大樹, 黒澤 亮, 青木竜男, 建部俊介, 杉村宏一郎, 星川 康, 岡田克典, 下川宏明: AMPK の肺高血圧症発症に対する抑制機構の解明 (優秀賞受賞)

＜シンポジウム 3 強皮症による肺高血圧症の問題点 (診断, 治療, 展望)＞

1873. 城田祐子, 石井悠翔, 星 陽介, 藤田洋子, 白井剛志, 藤井博司, 杉村宏一郎, 下川宏明, 石井智徳, 張替秀郎: 強皮症とシェーグレン症候群合併肺動脈性肺高血圧症の治療

＜シンポジウム 6 PH に対する最新基礎研究の成果＞

1874. 佐藤公雄, 菊地順裕, 大村淳一, 佐藤大樹, 黒澤 亮, 建部俊介, 杉村宏一郎, 星川 康, 岡田克典, 下川宏明: 肺動脈性肺高血圧症の新規病因蛋白発見と新規治療薬探索

＜シンポジウム 7 肺動脈形成のすべて＞

1875. 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 矢尾板信裕, 鈴木秀明, 神津克也, 佐藤 遥, 佐藤公雄, 下川宏明: OCT guided BPA

＜一般演題 2 症例報告 1＞

1876. 菊地 翼, 山本沙織, 杉村宏一郎, 妻沼りこ, 大本英次郎, 渡部 賢, 高橋克明, 松井幹之, 後藤敏和, 下川宏明: 末梢血幹細胞移植により肺高血圧が改善した POEMS 症候群の 1 例

＜一般演題 3 臨床研究 1＞

1877. 青木竜男, 杉村宏一郎, 建部俊介, 山本沙織, 矢尾板信裕, 神津克也, 佐藤公雄, 秋山正年, 川本俊輔, 齋木佳克, 下川宏明: 植え込み型補助人工心臓装着患者における肺高血圧症に関する検討

〈一般演題 5 肺高血圧・肺循環の基礎〉

1878. 黒澤 亮, 佐藤公雄, 菊地順裕, 大村淳一, 佐藤大樹, Mohammad Abdul Hai Siddique, Md. Elias Al-Mamun, 建部俊介, 青木竜男, 杉村宏一郎, 下川宏明: 化合物スクリーニングによる新規肺高血圧症治療薬の開発
1879. 菊地順裕, 佐藤公雄, 大村淳一, 佐藤大樹, 黒澤 亮, 野木正道, 建部俊介, 青木竜男, 杉村宏一郎, 下川宏明: 新規病因蛋白セレノプロテイン P による肺高血圧症促進機構
1880. 佐藤大樹, 佐藤公雄, 矢尾板信裕, 菊地順裕, 大村淳一, 黒澤 亮, Md. Elias Al-Mamun, Mohammad Abdul Hai Siddique, 杉村宏一郎, 下川宏明: 新規病因蛋白 TAFI による慢性血栓塞栓性肺高血圧症の発症機構

〈一般演題 6 外科治療 (PEA, 肺移植)・その他〉

1881. 秋月三奈, 杉村宏一郎, 青木竜男, 柿花隆昭, 伊藤 修, 上月正博, 下川宏明: CTEPH に対する呼気ガス分析を用いた非侵襲的な重症度評価法
1882. 鈴木秀明, 杉村宏一郎, 建部俊介, 青木竜男, 下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) と統合失調症の関連

〈一般演題 9 肺高血圧症と薬剤〉

1883. 紺野 亮, 青木竜男, 杉村宏一郎, 建部俊介, 山本沙織, 矢尾板信裕, 佐藤 遥, 神津克也, 佐藤公雄, 下川宏明: 当院におけるトレプロステニルの使用経験

〈一般演題 10 症例報告 2〉

1884. 矢尾板信裕, 杉村宏一郎, 青木竜男, 三浦正暢, 建部俊介, 山本沙織, 佐藤公雄, 下川宏明: 前毛細血管性肺高血圧症から後毛細血管性肺高血圧症となった 1 例

〈一般演題 11 慢性肺血栓塞栓症 肺高血圧症〉

1885. 神津克也, 佐藤公雄, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 三浦正暢, 山本沙織, 矢尾板信裕, 鈴木秀明, 宮田 敏, 下川宏明: CTEPH のバイオマーカーとしての血漿 Cyclophilin A 濃度の有用性
1886. 青木竜男, 杉村宏一郎, 建部俊介, 後岡広太郎, 山本沙織, 矢尾板信裕, 佐藤 遥, 神津克也, 佐藤公雄, 下川宏明: 非手術適応の CTEPH 症例に対する BPA の長期予後と周術期合併症

第 20 回日本心不全学会 (2016 年 10 月 7 ~ 9 日, 札幌)

特別企画 2 特発性心筋症調査研究班・拡張相肥大型心筋症登録観察研究班合同成果報告 ~心筋症研究の最前線~ (特発性心筋症調査研究班 / 拡張相肥大型心筋症登録観察研究班 / 第 20 回日本心不全学会学術集会)

1887. 下川宏明: Trends in Clinical Characteristics, Treatments and Prognosis in Patients with Dilated Cardiomyopathy in Japan -Epidemiologic Insights from the CHART Studies-

〈YIA 審査講演 臨床 2〉

1888. 辻 薫菜子: 左室駆出率が保たれた心不全患者の臨床学的特徴について -CHART-2 研究からの知見-

〈シンポジウム 4 虚血性心不全の治療戦略〉

1889. 羽尾清貴: 虚血性心不全患者における冠動脈インターベンション後の残存狭窄が予後に与える影響

〈シンポジウム 6 補助人工心臓の問題点を考える〉

1890. 青木竜男: 心室補助デバイス使用患者における肺高血圧症の検討

〈シンポジウム 14 心不全のバイオマーカー〉

1891. 佐藤公雄: 心不全の新しいバイオマーカー: Cyclophilin A と Basigin - 基礎研究の臨床応用 -

＜シンポジウム 16 心房細動合併心不全患者の問題点と治療戦略＞

1892. 山内 毅：慢性心不全における心房細動発症後の経過時間と予後への影響との関連の検討：  
CHART-2 研究からの知見

＜ジョイントシンポジウム 5 日本・欧州・米国心不全学会 合同シンポジウム＞

1893. 坂田泰彦：Heart Failure Pandemic：Lessons from Japan's Experience

＜パネルディスカッション 3 新たな心不全治療開発研究（基礎，臨床，疫学研究の立場から）＞

1894. 坂田泰彦：新たな心不全治療開発研究：疫学研究の立場から - 第二次東北慢性心不全登録研究からの知見 -

＜ランチョンセミナー 13 ファブリー病診療の実際～その取り組みについて～＞

1895. 杉村宏一郎：ファブリー病における早期検査・診断・治療の重要性 ～ファブリー病対策の重点ポイント～

＜一般口演＞

1896. 及川卓也：スタチンが虚血性心不全患者の予後に及ぼす影響の検討 -CHART-2 研究における薬剤強度別の検討 -
1897. 山本沙織：Fabry 病患者における心筋 MIBG シンチグラフィの有用性
1898. 大槻知広：血漿中サイクロフィリン A による心不全患者の長期予後予測
1899. 竹内雅史：心リハは大動脈弁狭窄症に対する全身麻酔下 TAVI 後に低下する身体機能を改善する：フレイル評価の重要
1900. 千葉貴彦：本邦における CRT ペーシング部位による臨床効果に関する検討。
1901. 紺野 亮：メキシレチンによる薬剤性過敏症症候群（DIHS）に劇症型心筋炎を併発した一例
1902. 砂村慎一郎：マウスの圧負荷心不全モデルにおける ROCK1 による心機能維持機構
1903. 笠原信太郎：HFpEF と HFrEF における BNP の同等な予後予測効果 -CHART-2 研究からの報告 -

第 57 回 日本脈管学会総会（2016 年 10 月 13 ～ 15 日，奈良）

＜一般演題 口述＞

1904. 青木竜男，杉村宏一郎，建部俊介，三浦正暢，山本沙織，矢尾板信裕，佐藤 遥，神津克也，佐藤公雄，下川宏明：慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する BPA の合併症と予後の検討

＜一般演題 ポスター＞

1905. 神津克也，青木竜男，杉村宏一郎，建部俊介，三浦正暢，山本沙織，矢尾板信裕，鈴木秀明，佐藤 遥，下川宏明：バルーン肺動脈形成術が安全に施行できたハイリスク中枢型慢性血栓塞栓性肺高血圧症の一例

第 13 回日本循環看護学会学術集会（10 月 22 日，2016 年，仙台）

＜特別講演＞

1906. 下川宏明：循環器看護におけるハートチームの重要性。

第 163 回日本循環器学会東北地方会（2016 年 12 月 3 日，仙台）

＜YIA 症例発表部門＞（\* 最優秀賞受賞）

1907. \* 紺野 亮，建部俊介，杉村宏一郎，青木竜男，山本沙織，矢尾板信裕，佐藤 遥，神津克也，羽尾清貴，高橋 潤，中野 誠，福田浩二，下川宏明，白井剛志，石井智徳，杉浦久敏，中嶋壯太：心室細動で発症し冠攣縮性狭心症と肺高血圧症を合併した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）の 1 例

<YIA 研究発表部門> (\* 最優秀賞受賞)

1908. \* 辻 薫菜子, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 三浦正暢, 小野瀬剛生, 阿部瑠璃, 及川卓也, 笠原信太郎, 佐藤雅之, 白戸 崇, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明: 慢性心不全患者において左室駆出率の変化が予後に及ぼす影響-CHART-2 研究からの報告-

<一般演題>

1909. 佐藤公一, 浪打成人, 杉江 正, 瀧井 暢, 牛込亮一, 加藤 敦, 下川宏明: 消化管出血患者が受けていた抗血栓療法とその理由
1910. 佐藤 遥, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 矢尾板信裕, 神津克也, 紺野 亮, 佐藤公雄, 下川宏明: 大動脈弁二尖弁による大動脈弁閉鎖不全症と左室緻密化障害が合併した一例
1911. 高木祐介, 工藤 俊, 塙健一郎, 瀨川将人, 相澤健太郎, 山本義人, 杉 正文, 下川宏明: 重症大動脈弁狭窄症に対する緊急バルーン拡張術の臨床成績
1912. 土屋 聡, 松本泰治, 高橋 潤, 杉村宏一郎, 菊地 翼, 羽尾清貴, 進藤智彦, 須田 彬, 杉澤 潤, 下川宏明, 熊谷紀一郎, 川本俊輔, 齋木佳克: 低心機能を伴った重症大動脈弁狭窄症に人工心肺サポート下で TAVI を施行した 2 例
1913. 神津克也, 青木竜男, 杉村宏一郎, 建部俊介, 山本沙織, 矢尾板信裕, 佐藤 遥, 後岡広太郎, 佐藤公雄, 下川宏明: 留置から 1 年を経て IVC filter を抜去した 1 例
1914. 塙 健一郎, 瀨川将人, 工藤 俊, 高木祐介, 相澤健太郎, 山本義人, 杉 正文, 下川宏明: 妊娠 37 週でくも膜下出血を発症し, 心不全を合併, 心機能低下が遷延した 1 例
1915. 須田 彬, 高橋 潤, 羽尾清貴, 菊地 翼, 進藤智彦, 杉澤 潤, 松本泰治, 伊藤健太, 下川宏明: 冠攣縮による非閉塞性冠動脈心筋梗塞 (MINOCA) が疑われた一例
1916. 杉澤 潤, 羽尾清貴, 須田 彬, 崔 元吉, 進藤智彦, 菊地 翼, 松本泰治, 高橋 潤, 伊藤健太, 坂田泰彦, 下川宏明: 左回旋枝側枝を責任病変とする急性心筋梗塞に乳頭筋断裂を合併した 1 例
1917. 梶谷翔子, 菊地 翼, 土屋 聡, 杉澤 潤, 須田 彬, 崔 元吉, 進藤智彦, 羽尾清貴, 松本泰治, 高橋 潤, 伊藤健太, 下川宏明: 甲状腺機能亢進時に冠攣縮による心室細動を発症した一例
1918. 千葉貴彦, 福田浩二, 中野 誠, 長谷部雄飛, 平野道基, 木村義隆, 深澤恭之朗, 三木景太, 諸沢 薦, 下川宏明: デバイス感染を来しレーザーリード抜去および皮下植込み型除細動器植込み術を施行した特発性心室細動症例
1919. 中野 誠, 福田浩二, 長谷部雄飛, 平野道基, 木村義隆, 千葉貴彦, 深澤恭之朗, 三木景太, 諸沢 薦, 下川宏明: 右室乳頭筋起源心室頻拍に対するカテーテルアブレーションが奏功した不整脈原性右室心筋症症例
1920. 瀨川将人, 工藤 俊, 塙健一郎, 高木祐介, 相澤健太郎, 山本義人, 杉 正文, 下川宏明: 心源性塞栓を 2 度起こした心房細動の一例
1921. 三木景太, 福田浩二, 中野 誠, 長谷部雄飛, 平野道基, 木村義隆, 千葉貴彦, 深澤恭之朗, 諸沢 薦, 下川宏明: 前失神の原因として心室頻拍と心房頻拍の鑑別が重要であったファロー四徴症術後の 1 例
1922. 深澤恭之朗, 福田浩二, 中野 誠, 長谷部雄飛, 木村義隆, 千葉貴彦, 三木景太, 下川宏明: 発作性心房細動患者の運動耐用能とカテーテルアブレーションによる洞調律維持の関連
1923. 青木竜男, 杉村宏一郎, 建部俊介, 山本沙織, 矢尾板信裕, 佐藤 遥, 神津克也, 後岡広太郎, 佐藤公雄, 下川宏明, 秋山正年, 川本俊輔, 齋木佳克: 植え込み型補助人工心臓装着患者における肺高血圧症に関する検討

1924. 迫田みく, 青木竜男, 杉村宏一郎, 建部俊介, 山本沙織, 矢尾板信裕, 神津克也, 佐藤 遥, 後岡広太郎, 佐藤公雄, 下川宏明: 再発性感染性心内膜炎の一例
1925. 工藤 俊, 山本義人, 瀬川将人, 埴 健一郎, 高木祐介, 相澤健太郎, 杉 正文, 下川宏明: SFA の血栓性閉塞における血栓溶解療法を併用した 2-step EVT 法の検討
1926. 工藤 俊, 山本義人, 瀬川将人, 埴健一郎, 高木祐介, 相澤健太郎, 杉 正文, 下川宏明: OPTIMO Sheathless カテーテルの併用にて SFA のステント内血栓性閉塞の完全血行再建に成功した一例
1927. 佐藤雅之, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 佐藤謙二郎, 小野瀬剛生, 辻 薫菜子, 及川卓也, 阿部瑠璃, 笠原信太郎, 山内 毅, 白戸 崇, 高橋 潤, 下川宏明, 宮田 敏: 高齢者心不全の臨床的特徴と予後規定因子についての検討 -CHART-2 研究からの報告 -
1928. 神津克也, 青木竜男, 杉村宏一郎, 建部俊介, 山本沙織, 矢尾板信裕, 佐藤 遥, 佐藤公雄, 下川宏明: バルーン肺動脈形成術を安全に施行できたハイリスク中枢型慢性血栓塞栓性肺高血圧症の一例
1929. 阿部瑠璃, 坂田泰彦, 三浦正暢, 小野瀬剛生, 辻 薫菜子, 笠原信太郎, 及川卓也, 佐藤雅之, 後岡広太郎, 白戸 崇, 高橋 潤, 下川宏明, 宮田 敏: 日本の慢性心不全患者における健康意識と心不全入院に関する研究 -CHART-2 研究からの報告 -
1930. 小野瀬剛生, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 白戸 崇, 辻 薫菜子, 阿部瑠璃, 及川卓也, 笠原信太郎, 佐藤雅之, 高橋 潤, 下川宏明, 宮田 敏: 心不全患者における東日本大震災後の心的外傷後ストレス障害の予後への影響 -CHART-2 研究より -
1931. 後岡広太郎, 坂田泰彦, 小野瀬剛生, 辻 薫菜子, 及川卓也, 阿部瑠璃, 笠原信太郎, 佐藤雅之, 白戸 崇, 高橋 潤, 下川宏明, 宮田 敏: 慢性心不全の心不全入院好発時期・危険因子: CHART-2 研究

#### 第 1 回日本心臓リハビリテーション学会東北支部地方会 (2016 年 12 月 4 日, 仙台)

##### < シンポジウム >

1932. 竹内雅史, 松本泰治, 下川宏明: 循環器診療においてフレイルをどのように克服するか - 心臓リハビリテーションの役割 -

##### < 一般演題 (口述) >

1933. 伊藤 修, 下川宏明, 上月正博: 心臓リハビリテーションの医師卒前・卒後教育に関するアンケート調査結果
1934. 深澤恭之朗, 福田浩二, 中野 誠, 長谷部雄飛, 木村義隆, 千葉貴彦, 三木景太, 下川宏明: 心房細動に対するカテーテルアブレーションが運動耐容能に与える有用性について

##### < 一般演題 (ポスター) >

1935. 杉澤 潤, 柿花隆昭, 須田 彬, 進藤智彦, 羽尾清貴, 菊地 翼, 松本泰治, 高橋 潤, 坂田泰彦, 下川宏明: 閉塞性動脈硬化症に対する運動療法後, 歩行距離の延長により狭心痛が顕在化し, 血行再建を施行した 1 例
1936. 秋月三奈, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 矢尾板信裕, 竹内雅史, 柿花隆昭, 下川宏明, 上月正博: 肺動脈狭窄による肺高血圧症に対するカテーテル治療と並行し, 安全に運動療法を施行した 1 例

#### 2017 年

#### 第 10 回日本性差医学・医療学会学術集会 (1 月 28 日～ 29 日, 2017 年, 名古屋)

##### < 最優秀演題賞 >

1937. 須田 彬, 高橋 潤, 羽尾清貴, 進藤智彦, 小松真恭, 小鷹悠二, 松本泰治, 坂田泰彦, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症患者における冠微小血管機能異常の性差についての検討

＜優秀演題候補＞

1938. 及川卓也, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 小野瀬剛生, 辻 薫菜子, 笠原信太郎, 佐藤雅之, 白戸 崇, 宮田 敏, 下川宏明: 心筋梗塞患者の予後に対するスタチン治療の影響の男女差
1939. 笠原信太郎, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 小野瀬剛生, 阿部瑠璃, 及川卓也, 白戸 崇, 宮田 敏, 下川宏明: 左室駆出率が慢性心不全患者の BNP 値と予後との相関に及ぼす影響と性差: CHART-2 研究からの報告
1940. 神津克也, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 佐藤 遙, 後岡広太郎, 佐藤公雄, 宮田 敏: 単一施設における肺高血圧症全臨床分類の長期予後の検討

＜シンポジウム：循環器疾患における性差とその対応＞

1941. 高橋 潤, 下川宏明: 冠循環機能異常における性差

＜一般演題（ポスター）＞

1942. 辻 薫菜子, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 三浦正暢, 小野瀬剛生, 及川卓也, 笠原信太郎, 白戸 崇, 宮田 敏, 下川宏明: 慢性心不全患者の左室駆出率の経時変化と性差 —CHART-2 研究からの報告—
1943. 崔 元吉, 羽尾清貴, 高橋 潤, 宮田 敏, 進藤智彦, 菊地 翼, 松本泰治, 坂田泰彦, 下川宏明: 高齢心筋梗塞患者の患者背景と院内死亡率における性差についての検討.
1944. 三木景太, 福田浩二, 中野 誠, 長谷部雄飛, 平野道基, 木村義隆, 千葉貴彦, 深澤恭史朗, 諸沢 薦, 下川宏明: 心房細動患者の病期による左心耳血流速度低下予測因子の性差に関する検討

第 210 回日本内科学会東北地方会（2 月 18 日, 2017 年, 仙台）

1945. 瀬川将人, 工藤 俊, 塙 健一郎, 高木祐介, 相澤健太郎, 山本義人, 杉 正文, 下川宏明: 金属アレルギーの患者に polytetrafluoroethylene (PTFE) sheet を用いて ICD 植え込みを行った 1 例

第 17 回日本 NO 学会学術集会（5 月 19 ~ 20 日, 2017 年, 徳島）

1946. 井汲陽祐, 梶谷翔子, 伊藤秋代, 田中修平, 斎藤大樹, 神戸茂雄, 白戸 崇, 下川宏明: 冠循環の恒常性維持における PKG1a の酸化的活性化の意義の検討
1947. 筒井正人, 坂梨まゆ子, 平良雄司, 内田太郎, 松崎俊博, 野口克彦, 仲宗根淳子, 下川宏明: 2/3 腎摘 NO 合成酵素完全欠損マウスの突然死における性差
1948. 筒井正人, 久保田陽秋, 野口克彦, 坂梨まゆ子, 松崎俊博, 仲宗根淳子, 下川宏明, 須加原一博, 垣花 学: 脳梗塞における NO 合成酵素の有害な作用: 性差およびテストステロンの関与

第 212 回日本内科学会東北地方会（9 月 9 日, 2017 年, 盛岡）

1949. 佐藤公一, 羽尾清貴, 杉澤 潤, 土屋 聡, 進藤智彦, 池田尚平, 菊地 翼, 松本泰治, 高橋 潤, 下川宏明: 運動負荷と薬剤負荷の両者が陽性を示した冠攣縮性狭心症の 1 例
1950. 富永慶太, 佐藤 遙, 杉村宏一郎, 建部俊介, 青木竜男, 山本沙織, 清水 亨, 神津克也, 紺野 亮, 下川宏明: 末梢型肺動脈狭窄の 1 例

第 21 回日本心不全学会学術集会（2017 年 10 月 12 日 ~ 14 日, 秋田）

＜YIA 審査講演 臨床＞

1951. 佐藤公一, 高橋 潤, 崔 元吉, 羽尾清貴, 宮田 敏, 坂田泰彦, 下川宏明: 高齢急性心筋梗塞患者における来院時心不全合併の頻度と予後の経時的変化に関する検討 - 宮城 AMI 登録研究 - (優秀賞受賞)
1952. 羽尾清貴, 高橋 潤, 坂田泰彦, 宮田 敏, 白戸 崇, 後岡広太郎, 下川宏明: 心不全患者における冠動脈インターベンション後の残存狭窄が予後に与える影響と左室駆出率との関連



### <YIA 審査講演 基礎>

1953. 砂村慎一郎, 佐藤公雄, 清水 亨, 鈴木康太, 池田尚平, 大村淳一, 菊地順裕, 黒澤 亮, 野木正道, 下川宏明: マウスの圧負荷心不全モデルにおける ROCK1 と ROCK2 の役割の違い

### <一般口演>

1954. 杉村宏一郎, 山本沙織, 青木竜男, 建部俊介, 矢尾板信裕, 佐藤 遥, 神津克也, 紺野亮, 佐藤公雄, 下川宏明: アンダーソン・ファブリー病の診断における血漿中グロボトリアオシルスフィンゴシン測定の有効性
1955. 中野 誠, 長谷部雄飛, 木村義隆, 深澤恭之朗, 千葉貴彦, 三木景太, 諸沢 薦, 下川宏明: エンパグリフロジン投与が心不全改善に奏功した糖尿病合併虚血性心筋症の一例
1956. 紺野 亮, 建部俊介, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 青木竜男, 山本沙織, 安達 理, 木村正人, 齋木佳克: 成人先天性心疾患患者における HCV 陽性の心機能や予後に与える影響
1957. 後岡広太郎, 坂田泰彦, 及川卓也, 阿部瑠璃, 笠原信太郎, 佐藤雅之, 白戸 崇, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明: 経口ブドウ糖負荷試験と微量アルブミン尿による慢性心不全患者のリスク評価 -SUPPORT 試験サブ解析 -
1958. 辻 薫菜子, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 三浦正暢, 阿部瑠璃, 及川卓也, 白戸 崇, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明: 左室駆出率が中程度に保たれた心不全の臨床的特徴: CHART-2 研究からの知見
1959. 笠原信太郎, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 阿部瑠璃, 及川卓也, 佐藤雅之, 白戸 崇, 高橋潤, 宮田 敏, 下川宏明: 左室駆出率の保たれた慢性心不全患者における簡便な予後予測リスクスコア -CHART-2 研究からの報告 -
1960. 竹内雅史, 松本泰治, 川本俊輔, 土屋 聡, 高橋 潤, 宮田 敏, 上月正博, 荒井啓行, 齋木佳克, 下川宏明: TAVI 術前と慢性期における高齢者フレイル評価: TAVI 術後せん妄の予測とフレイルガイド病診連携の重要性
1961. 大槻知広, 佐藤公雄, 矢尾板信裕, 大村淳一, 菊地順裕, 黒澤 亮, 砂村慎一郎, 野木正道, 宮田 敏, 下川宏明: サイクロフィリン A による心不全患者の長期予後予測
1962. 及川卓也, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 阿部瑠璃, 笠原信太郎, 佐藤雅之, 白戸 崇, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明: 心不全患者におけるがん死亡リスクの増加 -CHART-2 研究からの報告 -

### <シンポジウム>

1963. 建部俊介, 杉村宏一郎, 青木竜男, 山本沙織, 齋藤昌利, 川野研悟, 木村正人, 安達 理, 佐藤公雄, 下川宏明: 心疾患合併妊娠の検討 - 東北大学病院の経験 -

### <ポスター>

1964. 阿部瑠璃, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 及川卓也, 笠原信太郎, 佐藤雅之, 三浦正暢, 白戸 崇, 宮田 敏, 下川宏明: 慢性心不全患者の健康管理意識と予後における性差に関する研究 -CHART-2 研究からの報告 -
1965. 佐藤 遥, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 清水 亨, 佐藤公雄, 福原規子, 大田英揮, 下川宏明: 心臓 MRI が診断に有用だった心アミロイドーシスの一例
1966. 佐藤雅之, 坂田泰彦, 及川卓也, 阿部瑠璃, 笠原信太郎, 後岡広太郎, 白戸 崇, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明: 高齢慢性心不全患者の予後および予後規定因子について -CHART-2 研究からの報告 -
1967. 笠原信太郎, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 阿部瑠璃, 及川卓也, 佐藤雅之, 白戸 崇, 高橋潤, 宮田 敏, 下川宏明: HFpEF, Borderline HFpEF, HFrEF における BNP の予後予測能の比較 -CHART-2 研究からの報告 -
1968. 木村義隆, 福田浩二, 中野 誠, 長谷部雄飛, 深澤恭之朗, 千葉貴彦, 三木景太, 合屋雅彦, 下川宏明: 感染リード抜去により心不全からの改善が可能となった不整脈原性右室心筋症の一例

＜ランチョンセミナー＞

1969. 下川宏明：抗凝固療法における最新の知見
1970. 杉村宏一郎：fabry 病 早期診断のための試み

第 165 回日本循環器学会東北地方会（2017 年 12 月 2 日，仙台）

＜YIA 症例発表部門＞

1971. 土屋 聡，松本泰治，菊地 翼，杉澤 潤，進藤智彦，池田尚平，羽尾清貴，高橋 潤，川本俊輔，熊谷紀一郎，齋木佳克，堀内久徳，下川宏明：TAVI により vWF 高分子量多量体欠損の改善と毛細血管拡張症の消退を認めた Heyde 症候群の一例（優秀賞受賞）

＜YIA 研究発表部門＞

1972. 千葉貴彦，中野 誠，長谷部雄飛，木村義隆，深澤恭之朗，三木景太，諸沢 薦，福田浩二，下川宏明：心臓サルコイドーシス患者の心筋障害に関連した左室収縮能が予後に及ぼす影響（優秀賞受賞）

＜一般演題＞

1973. 照井洋輔，杉村宏一郎，佐藤 遥，後岡広太郎，建部俊介，青木竜男，山本沙織，神津克也，紺野 亮，大田英揮，高瀬 圭，下川宏明：anthracycline 系抗癌剤による心毒性の組織学的評価における心臓 MRI の有用性
1974. 佐藤 遥，杉村宏一郎，建部俊介，青木竜男，山本沙織，清水 亨，神津克也，紺野 亮，照井洋輔，佐藤公雄，下川宏明：末梢型肺動脈狭窄の一例
1975. 青木竜男，杉村宏一郎，建部俊介，山本沙織，清水 亨，佐藤 遥，神津克也，紺野 亮，照井洋輔，後岡広太郎，佐藤公雄，下川宏明：バルーン肺動脈形成術後の運動負荷右心カテーテル検査
1976. 建部俊介，杉村宏一郎，青木竜男，山本沙織，清水 亨，佐藤 遥，大槻知広，神津克也，紺野 亮，照井洋輔，佐藤公雄，岡田克典，安達 理，秋場美紀，下川宏明：生体肺移植を施行した小児期発症の肺動脈性肺高血圧症の 1 例
1977. 笠原信太郎，坂田泰彦，後岡広太郎，阿部瑠璃，及川卓也，佐藤雅之，青柳 肇，白戸 崇，高橋 潤，宮田 敏，下川宏明：HFpEF 患者における簡便な予後予測リスクスコア -CHART-2 研究からの報告 -
1978. 佐藤雅之，坂田泰彦，及川卓也，阿部瑠璃，笠原信太郎，青柳 肇，三浦正暢，後岡広太郎，白戸 崇，高橋 潤，宮田 敏，下川宏明：高齢者心不全の臨床的特徴と予後規定因子および性差についての検討 -CHART-2 研究からの報告 -
1979. 佐藤公一，羽尾清貴，杉澤 潤，土屋 聡，進藤智彦，池田尚平，菊地 翼，松本泰治，高橋 潤，下川宏明：運動負荷誘発性冠攣縮性狭心症の 1 例
1980. 進藤智彦，高橋 潤，松本泰治，白戸 崇，菊地 翼，羽尾清貴，池田尚平，須田 彬，杉澤 潤，土屋 聡，梶谷翔子，佐藤公一，照井洋輔，青柳 肇，下川宏明：労作時兼安静時胸痛を伴う心筋架橋を合併した冠攣縮性狭心症の一例
1981. 青柳 肇，坂田泰彦，後岡広太郎，白戸 崇，及川卓也，阿部瑠璃，笠原信太郎，佐藤雅之，高橋 潤，宮田 敏，下川宏明：心不全ステージが心房細動と予後との関係に及ぼす影響と性差：CHART-2 研究からの知見
1982. 長谷部雄飛，三木景太，諸沢 薦，木村義隆，千葉貴彦，深澤恭之朗，中野 誠，下川宏明：心房細動に対するカテーテルアブレーションを施行した永久型下大静脈フィルター留置後の一例
1983. 中野 誠，長谷部雄飛，木村義隆，千葉貴彦，深澤恭之朗，三木景太，諸沢 薦，下川宏明：新規 3D マッピングシステム Rhythmia によって検出された微小電位への治療が奏功した通常型心房粗動症例

1984. 木村義隆, 中野 誠, 長谷部雄飛, 千葉貴彦, 深澤恭之朗, 三木景太, 建部俊介, 下川宏明: ファロー四徴症根治術後の ATP 感受性心房頻拍に対し, カテーテルアブレーションを施行した一例
1985. 三木景太, 中野 誠, 長谷部雄飛, 木村義隆, 千葉貴彦, 深澤恭之朗, 諸沢 薦, 下川宏明: パッチテスト結果に基づき, ゴアテックスを使用せずに ICD 植込術を施行した金属アレルギーの 1 例
1986. 齋藤元一, 青木竜男, 杉村宏一郎, 建部俊介, 山本沙織, 清水 亨, 佐藤 遥, 神津克也, 紺野 亮, 照井洋輔, 後岡広太郎, 佐藤公雄, 下川宏明: 脳梗塞を発症し t-PA と血栓回収療法により後遺症なく改善した DCM の一症例
1987. 杉澤 潤, 菊地 翼, 土屋 聡, 佐藤公一, 照井洋輔, 青柳 肇, 進藤智彦, 池田尚平, 羽尾清貴, 白戸 崇, 松本泰治, 高橋 潤, 坂田泰彦, 河津 聡, 川本俊輔, 齋木佳克, 下川宏明: 急性心不全発症を契機に発見された巨大左室内血栓の 1 例
1988. 山本沙織, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 佐藤 遥, 神津克也, 紺野 亮, 下川宏明: 大動脈基部置換後の妊娠出産の 1 例

## 第 2 回日本心臓リハビリテーション学会東北支部地方会 (2017 年 12 月 3 日, 仙台)

### < シンポジウム >

1989. 松本泰治, 竹内雅史, 土屋 聡, 菊池 翼, 川本俊輔, 熊谷紀一郎, 羽尾清貴, 進藤智彦, 池田尚平, 高橋 潤, 上月正博, 齋木佳克, 下川宏明: TAVI 術前と慢性期の高齢者フレイル評価: TAVI 後せん妄の予測と病診連携の重要性

### < 一般演題 (口述) >

1990. 佐藤公一, 羽尾清貴, 杉澤 潤, 土屋 聡, 進藤智彦, 池田尚平, 菊池 翼, 松本泰治, 高橋 潤, 下川宏明: 運動負荷誘発性冠攣縮狭心症の 1 例
1991. 秋月三奈, 杉村宏一郎, 青木竜男, 杉澤 潤, 柿花隆昭, 下川宏明, 上月正博: CTEPH と PAH の鑑別における呼気ガス分析の有用性
1992. 杉澤 潤, 青木竜男, 秋月三奈, 紺野 亮, 神津克也, 佐藤 遥, 山本沙織, 建部俊介, 杉村宏一郎, 下川宏明: 慢性血栓閉塞肺高圧症における運動耐容能と運動時血行動態の検討
1993. 青木竜男, 杉村宏一郎, 建部俊介, 山本沙織, 佐藤 遥, 神津克也, 紺野 亮, 後岡広太郎, 佐藤公雄, 下川宏明: 運動負荷右心カテーテルに対する血行態変化 —バルーン肺動脈形成術の効果判定への応用

### < 一般演題 (ポスター) >

1994. 堀 良子, 羽尾清貴, 長谷部雄飛, 青木竜男, 杉村宏一郎, 梶川アユミ, 明珍千恵, 鈴木寿樹, 秋月三奈, 柿花隆昭, 下川宏明: 心不全患者の日常生活における問題点についての検討

## 第 11 回日本性差医学・医療学会学術集会 (2018 年 1 月 20 日～21 日, 福岡)

### < 共催シンポジウム >

1995. 高橋 潤: 東日本大震災が循環器疾患に及ぼした影響と性差
1996. 坂田泰彦: 慢性心不全診療における性差: CHART-2 研究からの知見

### < 優秀演題候補口演 >

1997. 及川卓也, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 阿部瑠璃, 笠原信太郎, 佐藤雅之, 青柳 肇, 白戸 崇, 宮田 敏, 下川宏明: 心血管疾患患者におけるがん死亡規定因子と性差 (優秀賞受賞)
1998. 三木景太, 中野 誠, 長谷部雄飛, 木村義隆, 千葉貴彦, 深澤恭之朗, 諸沢 薦, 下川宏明: 非弁膜症性心房細動患者における無症候性脳梗塞の性差の検討
1999. 千葉貴彦, 中野 誠, 長谷部雄飛, 木村義隆, 深澤恭之朗, 三木景太, 諸沢 薦, 下川宏明: 心臓サルコイドーシス患者における心臓再同期療法の有効性に関する性差

2000. 佐藤公一, 高橋 潤, 羽尾清貴, 進藤智彦, 池田尚平, 菊地 翼, 松本泰治, 宮田 敏, 坂田泰彦, 下川宏明: 高齢急性心筋梗塞患者におけるプライマリー冠動脈インターベンション治療効果の性差に関する検討
2001. 紺野 亮, 建部俊介, 坂田泰彦, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 白戸 崇, 安達 理, 木村正人, 立野 滋, 中島弘道, 小山耕太郎, 齋木佳克, 下川宏明: 成人先天性心疾患患者における肺高血圧症の性差
2002. 青柳 肇, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 白戸 崇, 及川卓也, 阿部瑠璃, 笠原信太郎, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明: 心不全発症高リスク患者における左室駆出率の経時的変化の性差
- 〈ポスター発表〉
2003. 羽尾清貴, 高橋 潤, 佐藤公一, 進藤智彦, 池田尚平, 菊地 翼, 松本泰治, 宮田 敏, 坂田泰彦, 下川宏明: 非閉塞性冠動脈を伴う心筋梗塞 (MINOCA) 患者の臨床像 - 宮城県 AMI 登録研究 -
2004. 佐藤雅之, 坂田泰彦, 及川卓也, 阿部瑠璃, 笠原信太郎, 後岡広太郎, 白戸 崇, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明: 高齢心不全患者の臨床的特徴と予後規定因子における性差 -CHART-2 研究からの報告 -
2005. 笠原信太郎, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 阿部瑠璃, 及川卓也, 佐藤雅之, 白戸 崇, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明: BNP と NT-proBNP の相関における性差
2006. 建部俊介, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 青木竜男, 山本沙織, 清水 亨, 斎藤昌利, 川野研悟, 安達 理, 下川宏明: 循環器コンサルテーションが行われた妊娠症例の検討

## 2018年

## 第47回日本心脈管作動物質学会 (2018年2月9日~10日, 長崎)

## 〈イブニングセミナー〉

2007. 下川宏明: 脂質異常症診療の最新の知見

## 〈YIA セッション〉

2008. 砂村慎一郎, 佐藤公雄, 黒澤 亮, 大槻知広, 菊地順裕, Md Elias AL-Mamun, 清水 亨, 池田尚平, 鈴木康太, 佐藤大樹, 大村淳一, 野木正道, Mohammad Abdul Hai Siddique, 宮田 敏, 下川宏明: 左心不全に伴う肺高血圧症発症における ROCK1 と ROCK2 の役割分担の解明 (最優秀賞受賞)
2009. 田中修平, 白戸 崇, 神戸茂雄, 齊藤大樹, 伊藤秋代, 井汲陽祐, 梶谷翔子, 佐藤沙緒里, 下川宏明: 肺循環および肺高血圧症における内皮依存性過分極反応の重要性 - 低酸素誘発性肺高血圧症を中心とした検討 - (最優秀賞受賞)

## 〈一般演題 (ポスター) 発表〉

2010. 天水宏和, 松本泰治, 諸沢 薦, 大山宗馬, 宇塚裕紀, 平野道基, 杉澤 潤, 土屋 聡, 佐藤公一, 須田 彬, 進藤智彦, 池田尚平, 西宮健介, 菊地 翼, 羽尾清貴, 白戸 崇, 高橋 潤, 下川宏明: 冠動脈過収縮反応における心臓リンパ管の重要性 - ブタ動物モデルを用いた検討 -
2011. 野木正道, 佐藤公雄, 工藤 俊, 大村淳一, 菊地順裕, 佐藤大樹, 砂村慎一郎, 黒澤 亮, 大槻知広, 下川宏明: 大動脈平滑筋細胞の形質保持を機序とした胸部大動脈瘤の形成と破裂に対する SmgGDS の予防的関与
2012. 筒井正人, 喜名美香, 坂梨まゆ子, 松崎俊博, 仲宗根淳子, 佐藤公雄, 下川宏明, 新崎 章: 硝酸塩 / 亜硝酸塩の不足は代謝症候群, 血管不全, 心臓突然死を惹起する
2013. 筒井正人, 生越貴明, 城戸貴志, 坂梨まゆ子, 小田桂士, 王 克鏞, 豊平由美子, 和泉 弘人, 山田壮亮, 下川宏明, 柳原延章, 矢寺和博, 迎 寛: 低酸素性肺高血圧における骨髄 NO 合成酵素系の保護的役割
2014. 筒井正人, 久保田陽秋, 野口克彦, 坂梨まゆ子, 松崎俊博, 仲宗根淳子, 下川宏明, 須加原一博, 垣花 学: 脳梗塞における NO 合成酵素の有害な作用: 性差およびテストステロンの関与

平成 29 年度日本医療研究開発機構成果報告会 (2018 年 3 月 5 日～ 6 日, 東京)

2015. 下川宏明：東北大学における革新的医療機器実用化に向けた実績と取り組み

第 82 回日本循環器学会学術集会 (3 月 23 日～ 25 日, 2018 年, 大阪)**<Round Table Discussion>**

2016. Shimokawa H. How to Perform Clinical Trials/Studies Successfully : Report from Tohoku University

**<Symposium>**

2017. Sakata Y, Nochioka K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Evidence for Sex Differences in Japanese Patients with Chronic Heart Failure -A Report from the CHART-2 Study-

2018. Konno R, Tatebe S, Sugimura K, Satoh K, Aoki T, Yamamoto S, Sato H, Kozu K, Shimokawa H. Immunosuppressive Therapy Ameliorates Severe Pulmonary Hypertension and Refractory Vasospastic Angina in a Patient with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis.

**<Controversy>**

2019. Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Shimokawa H. Transition of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure : Is HFmrEF Closer to HFpEF than to HFrEF?

**<Special Session>**

2020. Takahashi J, Hao K, Satoh K, Shimokawa H. Temporal Trends in Prevalence and Outcomes of Geriatric Patients with Acute Myocardial Infarction Complicated with Heart Failure -Lessons from Miyagi AMI Registry Study-

**<Young Investigator's Award Finalists Lectures (Clinical Research)>**

2021. Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, Ota H, Nishimiya K, Sugisawa J, Tsuchiya S, Amamizu H, Uzuka H, Suda A, Shindo T, Kikuchi Y, Hao K, Tsuburaya R, Takahashi J, Miyata S, Sakata Y, Takase K, Shimokawa H. Evidence for Enhanced Inflammation of Coronary Adventitia and Perivascular Adipose Tissue in Patients with Vasospastic Angina -A Multi-modality Imaging Study- (最優秀賞受賞)

**<Plenary Sessions>**

2022. Uzuka H, Matsumoto Y, Nishimiya K, Ohyama K, Amamizu H, Morosawa S, Hirano M, Shindo T, Kikuchi Y, Hao K, Shiroto T, Takahashi J, Shimokawa H. Renal Denervation Suppresses Coronary Hyperconstricting Responses after Drug-Eluting Stent Implantation in Pigs in Vivo through the Kidney-Brain-Heart Axis

2023. Sugisawa J, Matsumoto Y, Suda A, Tsuchiya S, Ohyama K, Shindo T, Ikeda S, Hao K, Kikuchi Y, Takahashi J, Ota H, Shimokawa H. Impaired Vasodilator Capacity of Coronary Microvessels in Patients with Vasospastic Angina -Adenosine-Stress Myocardial CT Perfusion Imaging Study-

**<Topic>**

2024. Tatebe S. Diastolic Dysfunction in Adults with Congenital Heart Disease

**<Late Breaking Cohort Studies 2 (HF)>**

2025. Nochioka K, Sakata Y, Shiroto T, Oikawa T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic Impact of Impaired Glucose Tolerance in Relation with Microalbuminuria in Patients with Chronic Heart Failure : The SUPPORT Trial Subanalysis

**<Oral Presentations (English)>**

2026. Suzuki H, Matsumoto Y, Ota H, Sugimura K, Takahashi J, Ito K, Miyata S, Arai H, Furukawa K, Fukumoto Y, Taki Y, Shimokawa H. Brain White Matter Abnormalities Associated with Memory Impairment in Patients with Chronic Heart Failure

2027. Amamizu H, Matsumoto Y, Morosawa S, Ohyama K, Uzuka H, Hirano M, Sugisawa J, Tsuchiya S, Sato K, Suda A, Shindo T, Ikeda S, Nishimiya K, Kikuchi Y, Hao K, Shirotto T, Takahashi J, Shimokawa H. Important Roles of Cardiac Lymphatic Duct System in the Regulation of Coronary Vasomotion in Pigs in Vivo
2028. Sunamura S, Satoh K, Kurosawa R, Ohtsuki T, Kikuchi N, Md Elias Al-Mamun, Shimizu T, Ikeda S, Suzuki K, Satoh T, Omura J, Nogi M, Mohammad Abdul Hai Siddique, Miyata S, Miura M, Shimokawa H. Rho-kinase and Cyclophilin A as Novel Therapeutic Targets for Cardiac Dysfunction and Post-Capillary Pulmonary Hypertension
2029. Nogi M, Satoh K, Sunamura S, Kikuchi N, Sato T, Kurosawa R, Omura J, Md Elias Al-Mamun, Mohammad Abdul Hai Siddique, Kudo S, Akiyama M, Kawamoto S, Saiki Y, Shimokawa H. SmgGDS Prevents Thoracic Aortic Aneurysm Formation and Rupture by Phenotypic Preservation of Aortic Smooth Muscle Cells
2030. Suda A, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Shindo T, Matsumoto Y, Sakata Y, Shimokawa H. Sex Differences in Coronary Microvascular Dysfunction in Patients with Vasospastic Angina
2031. Hao K, Takahashi J, Miyata S, Sato K, Shindo T, Ikeda S, Kikuchi Y, Shirotto T, Matsumoto Y, Sakata Y, Shimokawa H. Sex Differences in Clinical Characteristics and Outcome of Patients with Acute Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Artery (MINOCA)
2032. Aoki T, Sugimura K, Tatebe S, Yamamoto S, Shimizu T, Yaoita N, Sato H, Kouzu K, Konno R, Terui Y, Nochioka K, Satoh K, Shimokawa H. Normalization of Hemodynamic Responses to Exercise as a Final Goal of Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients with CTEPH
2033. Kikuchi Y, Takahashi J, Sato K, Sugisawa J, Tsuchiya S, Suda A, Shindo T, Ikeda S, Hao K, Shirotto T, Matsumoto Y, Sakata Y, Shimokawa H. Beneficial Effects of Fasudil, a Selective Rho-kinase Inhibitor, for the Treatment and Prevention of PCI-related Myocardial Ischemia
2034. Kikuchi N, Satoh K, Kurosawa R, Yaoita N, Md. Elias Al-Mamun, Mohammad Abdul Hai Siddique, Omura J, Sato T, Nogi M, Sunamura S, Miyata S, Shimokawa H. Selenoprotein P Promotes Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Pulmonary Hypertension -A Possible Novel Therapeutic Target-
2035. Kozu K, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Shimizu T, Nochioka K, Sato H, Konno R, Satoh K, Miyata S, Shimokawa H. Sex Differences in Hemodynamic Responses and Long-term Survival to Optimal Medical Therapy in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension
2036. Mohammad Abdul Hai Siddique, Satoh K, Kurosawa R, Md. Elias Al-Mamun, Kikuchi N, Omura J, Satoh T, Nogi M, Sunamura S, Shimokawa H. Identification of Emetine as a Novel Therapeutic Agent for Pulmonary Hypertension in Rats -High-throughput Screening of 5, 562 Compounds-
2037. Sato K, Hao K, Takahashi J, Cui Y, Shindo T, Ikeda S, Kikuchi Y, Matsumoto Y, Shirotto T, Sakata Y, Shimokawa H. Temporal Trends in the Treatment and Outcomes of Heart Failure in Super-Old Patients with Acute Myocardial Infarction
2038. Otsuki T, Satoh K, Shimizu T, Ikeda S, Yaoita N, Sato T, Omura J, Kikuchi N, Kurosawa R, Sunamura S, Nogi M, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Nochioka K, Yamamoto S, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Important Prognostic Impacts of Serum Levels of Adipsin in Patients with Coronary Artery Disease.

#### <Oral Presentations (Japanese)>

2039. Terui Y, Sugimura K, Ota H, Sato H, Nochioka K, Tatebe S, Aoki T, Yamamoto S, Kozu K, Konno R, Takase K, Shimokawa H. Usefulness of Cardiac MRI in the Management of Cancer Patients Treated with Anthracyclines -Progress in Cardio-oncology-

2040. Kasahara S, Sataka Y, Nochioka K, Abe R, Oikawa T, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Development of a Conversion Formula between B-type Natriuretic Peptide and N-terminal Pro BNP Levels
2041. Aoyanagi H, Sakata Y, Nochioka K, Shiroto T, Oikawa T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Impact of Transition of Left Ventricular Ejection Fraction in Patients at Risk for Heart Failure : Report from the CHART-2 Study

**<Featured Research Session>**

2042. Kurosawa R, Satoh K, Kikuchi N, Omura J, Sato T, Nogi M, Sunamura S, Al-Mamun Md. Elias, Mohammad Abdul Hai Siddique, Shimokawa H. Identification of Celastramycin as a Novel Therapeutic Agent for Pulmonary Arterial Hypertension -High-throughput Screening of 5, 562 Compounds-

**<Poster Sessions (English)>**

2043. Miki K, Nakano M, Hasebe Y, Kimura Y, Chiba T, Fukasawa K, Morosawa S, Shimokawa H. Prevalence and Risk Factors of Silent Cerebral Infarction in Patients with Atrial Fibrillation
2044. Morosawa S, Yamamoto H, Hirano M, Uzuka H, Ohyama K, Hasebe Y, Nakano M, Fukuda K, Takayama K, Shimokawa H. Validation of a New Shock Wave Catheter Ablation System for Ventricular Tachyarrhythmias in Pigs in Vivo
2045. Yamamoto S, Suzuki H, Sugimura K, Tatebe S, Aoki T, Sato H, Koza K, Konno R, Ota H, Takanami K, Takase K, Nochioka K, Shimokawa H. Assessment of Cardiac Autonomic Nerve Functions by <sup>123</sup>I-Meta-Iodobenzylguanidine Imaging in Patients with Anderson-Fabry Disease
2046. Chiba T, Nakano M, Hasebe Y, Kimura Y, Fukasawa K, Miki K, Morosawa S, Fukuda K, Shimokawa H. Prognostic Significance of Left Ventricular Ejection Fraction Relevant to Myocardial Damage in Patients with Cardiac Sarcoidosis
2047. Shindo T, Ito K, Eguchi K, Kurosawa R, Kagaya Y, Monma Y, Ichijo S, Shiroto T, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity Pulsed Ultrasound Ameliorates Left Ventricular Dysfunction in ApoE-deficient Mice with Acute Myocardial Infarction in Vivo

**<Poster Sessions (Japanese) >**

2048. Tatebe S, Sugimura K, Saito M, Sakata Y, Satoh K, Aoki T, Yamamoto S, Shimizu T, Sato H, Otsuki T, Koza K, Konno R, Terui Y, Kawano K, Kimura M, Adachi O, Saiki Y, Shimokawa H. Clinical Profiles of Pregnant Women with Heart Disease
2049. Abe R, Sakata Y, Nochioka K, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Sex Differences in Health Consciousness and Prognosis of Patients with Chronic Heart Failure -A Report from the CHART-2 Study-
2050. Fukasawa K, Fukuda K, Nakano M, Hasebe Y, Kimura Y, Chiba T, Miki K, Shimokawa H. Impact of Sinus Rhythm Maintenance on Exercise Tolerance after Catheter Ablation in Patients with Non-Paroxysmal Atrial Fibrillation
2051. Eguchi K, Shindo T, Ito K, Kurosawa R, Kagaya Y, Monma Y, Ichijo S, Miyata S, Taki H, Kanai H, Shimokawa H. Crucial Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase in the Therapeutic Effects of Low-intensity Pulsed Ultrasound for Dementia in Mice
2052. Tsuchiya S, Matsumoto Y, Sugisawa J, Kikuchi Y, Takahashi J, Kawamoto S, Kumagai K, Saiki Y, Shimokawa H. Evidence for Improved Cognitive Functions after TAVI in Elderly Patients with Severe Aortic Stenosis -Involvement of the Heart-Brain Interaction-

2053. Konno R, Tatebe S, Sugimura K, Satoh K, Aoki T, Yamamoto S, Shimizu T, Sato H, Koza K, Terui Y, Adachi O, Kimura M, Saiki Y, Shimokawa H. Hepatitis C Virus Positivity Adversely Impacts Cardiac Functions and Long-term Prognosis in Patients with Adult Congenital Heart Disease
2054. Sato M, Sakata Y, Oikawa T, Abe R, Kasahara S, Aoyanagi H, Miura M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Elderly Patients with Chronic Heart Failure -A Report from the CHART-2 Study-
2055. Oikawa T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic Impact of Triglycerides Levels in the Secondary Prevention of Patients with Myocardial Infarction -A Report from the CHART-2 Study-

**第 71 回日本酸化ストレス学会・第 18 回日本 NO 学会合同学術集会 (2018 年 5 月 17 日～18 日, 京都)**

＜日本酸化ストレス学会 ポスター＞

2056. 菊地順裕, 佐藤公雄, 黒澤 亮, アルマムンモハマドエリアス, シディックモハマドアブドゥルハイ, 大村淳一, 佐藤大樹, 野木正道, 砂村慎一郎, 宮田 敏, 下川宏明: 新規病因蛋白セレノプロテイン P による肺高血圧症促進機構

＜日本 NO 学会 シンポジウム＞

2057. 佐藤公雄, 下川宏明: NO と酸化ストレスのバランスが制御する心血管系の恒常性破綻機構

＜日本 NO 学会 口演＞

2058. 江口久美子, 伊藤健太, 進藤智彦, 尾形 剛, 加賀谷裕太, 黒澤 亮, 門間雄斗, 一條貞満, 吉川雄朗, 谷内一彦, 瀧宏文, 金井 浩, 大隅典子, 下川宏明: 低出力パルス波超音波の全脳照射はマウスの認知症モデルにおいて認知機能障害を改善する - 内皮型 NO 合成酵素の重要性 -

＜日本 NO 学会 ポスター＞

2059. 矢田豊隆, 下川宏明, 立花博之: 近赤外線蛍光顕微鏡とイヌ生体内冠微小細動脈におけるブラジキニン投与後, 内因性内皮由来過分極 / 過酸化水素の役割
2060. 筒井正人, 喜名美香, 坂梨まゆ子, 松崎俊博, 仲宗根淳子, 佐藤公雄, 下川宏明, 新崎 章: 硝酸塩 / 亜硝酸塩の不足は代謝症候群, 血管不全, 心臓突然死を惹起する
2061. 筒井正人, 生越貴明, 城戸貴志, 坂梨まゆ子, 小田佳士, 王 克弘, 豊平由美子, 和泉弘人, 山田壮亮, 下川宏明, 柳原延章, 矢寺和博, 迎 寛: 低酸素性肺高血圧における骨髄 NO 合成酵素系の保護的役割
2062. 筒井正人, 久保田陽秋, 野口克彦, 坂梨まゆ子, 松崎俊博, 仲宗根淳子, 下川宏明, 須加原一博, 垣花 学: 脳梗塞における NO 合成酵素の有害な作用: 性差およびテストステロンの関与

**第 166 回日本循環器学会東北地方会 (2018 年 6 月 2 日, 盛岡)**

＜YIA 症例発表部門＞

2063. 佐藤公一, 須田 彬, 高橋 潤, 杉澤 潤, 土屋 聡, 進藤智彦, 池田尚平, 菊地 翼, 羽尾清貴, 白戸 崇, 松本泰治, 坂田泰彦, 下川宏明: 多彩な壁運動低下 (タコツボ型 - 逆タコツボ型 - 全周性) の左心不全を繰り返したカテコラミン産生副腎腫瘍の 1 例 (最優秀賞受賞)

＜YIA 研究発表部門＞

2064. 須田 彬, 高橋 潤, 羽尾清貴, 菊地 翼, 進藤智彦, 佐藤公一, 杉澤 潤, 松本泰治, 宮田 敏, 坂田泰彦, 下川宏明: 非閉塞性冠動脈疾患における冠微小循環障害の意義に関する検討 (最優秀賞受賞)

＜一般演題＞

2065. 青柳 肇, 後岡広太郎, 白戸 崇, 及川卓也, 阿部瑠璃, 笠原信太郎, 佐藤雅之, 三浦正暢, 杉村宏一郎, 高橋 潤, 宮田 敏, 坂田泰彦, 下川宏明: 心不全発症高リスク症例における左室駆出率の経時的変化とその関連因子: CHART-2 研究



2066. 笠原信太郎, 後岡広太郎, 阿部瑠璃, 及川卓也, 佐藤雅之, 青柳 肇, 白戸 崇, 三浦正暢, 杉村宏一郎, 高橋 潤, 宮田 敏, 坂田泰彦, 下川宏明: 精度の高いBNPとNT-proBNPの換算式の開発
2067. 後岡広太郎, 坂田泰彦, 五十嵐侑, 白戸 崇, 三浦正暢, 阿部瑠璃, 笠原信太郎, 佐藤雅之, 青柳 肇, 藤橋敬英, 宮田 敏, 黒澤 一, 下川宏明: 住民・職域健診受診者と生活習慣病における心房細動症例の心電図の特徴: AMED 研究の中間解析
2068. 齋藤早紀, 青木竜男, 杉村宏一郎, 建部俊介, 三浦正暢, 山本沙織, 佐藤 遥, 後岡広太郎, 佐藤公雄, 下川宏明: 小児期の抗癌剤治療により発症した薬剤性誘発性心筋症の一例
2069. 進藤智彦, 高橋 潤, 松本泰治, 白戸 崇, 菊地 翼, 羽尾清貴, 池田尚平, 須田 彬, 杉澤 潤, 土屋 聡, 梶谷翔子, 佐藤公一, 下川宏明: 胸痛を伴う運動誘発性左脚ブロックの一例
2070. 菊地 翼, 佐藤公一, 杉澤 潤, 土屋 聡, 進藤智彦, 池田尚平, 羽尾清貴, 白戸 崇, 松本泰治, 高橋 潤, 下川宏明, 川本俊輔, 鈴木祐輔, 秋山正年, 齋木佳克, 伊藤愛剛, 井上寛一: 急性心筋梗塞後に偽性仮性心室瘤と中隔穿孔を合併し, 慢性期にパッチ閉鎖術と左室形成術を施行した一例
2071. 照井洋輔, 杉村宏一郎, 建部俊介, 青木竜男, 三浦正暢, 山本沙織, 菊地順裕, 佐藤 遥, 紺野 亮, 後岡広太郎, 佐藤公雄, 下川宏明: 初診時 DOAC が無効な VTE を合併し, 卵巣癌根治後に DOAC が有効に転じた Trousseau 症候群の一例
2072. 三木景太, 中野 誠, 相澤健太郎, 長谷部雄飛, 諸沢 薦, 下川宏明: Multipoint pacing ならびに Sync AV 機能を使用した CRT-D による心不全治療が奏効した拡張型心筋症の 1 例
2073. 秋山正年, 長沼政亮, 羽尾清貴, 青木竜男, 下川宏明, 齋木佳克: 体外式補助循環治療の新たな治療体制の可能性
2074. 長谷部雄飛, 三木景太, 諸沢 薦, 相澤健太郎, 中野 誠, 青木竜男, 杉村宏一郎, 下川宏明: 頻脈性心房細動に伴い生じる心室頻拍発作が房室結節アブレーション後に抑制されたアルコール性心筋症の一例
2075. 中野 誠, 相澤健太郎, 長谷部雄飛, 三木景太, 諸沢 薦, 下川宏明: Dual-loop 様の頻拍を呈した ASD 術後の AFL 症例
2076. 長谷部雄飛, 三木景太, 諸沢 薦, 相澤健太郎, 中野 誠, 下川宏明: S-ICD の作動を伴わない意識消失発作を繰り返し, 側頭葉てんかんの診断に至ったブルガダ症候群の一例
2077. 後岡広太郎, 杉村宏一郎, 藤原淳子, 照井洋輔, 山本沙織, 船水康陽, 大田英揮, 多田 寛, 三木 俊, 坂田泰彦, 石田孝宣, 高瀬 圭, 下川宏明: Speckle tracking 法による乳がん患者への化学療法後の心筋障害の評価: AMED 研究
2078. 佐藤 遥, 杉村宏一郎, 建部俊介, 青木竜男, 三浦正暢, 山本沙織, 神津克也, 紺野 亮, 照井洋輔, 下川宏明: 血液疾患に伴う肺高血圧症の一例

### 第3回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会 (2018年6月22日～23日, 豊中)

#### <シンポジウム>

2079. 佐藤公雄, 佐藤大樹, 矢尾板信裕, 下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の新規病因蛋白 TAFI に着目したコンパニオン診断薬開発
2080. 菊地順裕, 佐藤公雄, 黒澤 亮, Md. Elias Al-Mamun, Mohammad Abdul Hai Siddique, 大村淳一, 佐藤大樹, 野木正道, 砂村慎一郎, 宮田 敏, 下川宏明: 新規病因蛋白セレノプロテイン P による肺高血圧症促進機構
2081. 黒澤 亮, 佐藤公雄, 菊地順裕, 大村淳一, 佐藤大樹, Mohammad Abdul Hai Siddique, Md. Elias Al-Mamun, 砂村慎一郎, 野木正道, 下川宏明: スクリーニングによる新規肺高血圧症治療薬 Celastramycin の発見

<YIA セッション (基礎)>

2082. 黒澤 亮, 佐藤公雄, 菊地順裕, 大村淳一, 佐藤大樹, Mohammad Abdul Hai Siddique, Md. Elias Al-Mamun, 砂村慎一郎, 野木正道, 下川宏明: スクリーニングによる新規肺高血圧症治療薬 Celastramycin の発見 (優秀賞受賞)

<一般演題>

2083. 青木竜男, 杉村宏一郎, 建部俊介, 山本沙織, 清水 亨, 佐藤 遥, 神津克也, 紺野 亮, 照井洋輔, 佐藤公雄, 下川宏明: 悪性腫瘍合併肺塞栓症の治療—FMC の有用性
2084. 神津克也, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 清水 亨, 佐藤 遥, 後岡広太郎, 佐藤公雄, 宮田 敏, 下川宏明: 肺高血圧症に対する $\beta$ 遮断薬の予後改善効果の差異
2085. 青木竜男, 杉村宏一郎, 建部俊介, 山本沙織, 清水 亨, 佐藤 遥, 神津克也, 紺野 亮, 照井洋輔, 佐藤公雄, 下川宏明: 運動負荷右心カテーテルによる BPA の効果判定
2086. Mohammad Abdul Hai Siddique, 佐藤公雄, 黒澤 亮, Md. Elias Al-Mamun, 菊地順裕, 大村淳一, 佐藤大樹, 砂村慎一郎, 野木正道, 宮田 敏, 下川宏明: Discovery of Emetine as a Novel Therapeutic Agent for PAH
2087. 秋月三奈, 杉村宏一郎, 青木竜男, 柿花隆昭, 建部俊介, 山本沙織, 清水 亨, 佐藤 遥, 上月正博, 下川宏明: 呼気ガス分析を用いた膠原病性肺高血圧症のスクリーニング法
2088. 佐藤 遥, 杉村宏一郎, 建部俊介, 青木竜男, 山本沙織, 神津克也, 紺野 亮, 照井洋輔, 大田英揮, 高瀬 圭, 下川宏明: 特発性肺動脈性肺高血圧症の長期的な薬物介入に伴う右心機能変化
2089. 建部俊介, 杉村宏一郎, 青木竜男, 山本沙織, 佐藤 遥, 佐藤公雄, 秋場美紀, 安達 理, 岡田克典, 下川宏明: 生体肺移植を行った小児期発症の肺動脈性肺高血圧症の1例
2090. 佐藤 遥, 青木竜男, 杉村宏一郎, 建部俊介, 山本沙織, 神津克也, 紺野 亮, 照井洋輔, 後岡広太郎, 佐藤公雄, 下川宏明: エポプロステノール・トレプロステニル皮下注への移行症例経験

<イブニングセミナー>

2091. 佐藤公雄, 菊地順裕, 黒澤 亮, 下川宏明: 新たな PAH 治療薬の標的を探る ~基礎研究の知見を臨床へ活かす道筋~

**第 24 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 (2018 年 7 月 14 日~ 15 日, 横浜)**

<シンポジウム>

2092. 三浦正暢, 後岡広太郎, 白戸 崇, 宮田 敏, 坂田泰彦, 下川宏明: 高齢者心不全管理における栄養状態と介護必要度の重要性: CHART-2 研究からの知見
2093. 島田和典, 代田浩之, 福間長知, 朔啓二郎, 長山雅俊, 横山美帆, 牛島明子, 坂田泰彦, 松本泰治, 古川 裕, 西崎真里, 中西道郎, 安達 仁, 加藤宏司, 井澤英夫, 折口秀樹, 上月正博, 下川宏明, 野原隆司, 湊口信也, 磯 良崇, 藤本幹雄, 小林 平, 東條美奈子, 阿古潤哉, 明石嘉浩, 安齋 均, 甲斐久史, 百村伸一, 後藤葉一: 日本心臓リハビリテーション学会レジストリー: 中間報告と今後の展望

<パネルディスカッション>

2094. 松本泰治, 竹内雅史, 土屋 聡, 杉澤 潤, 下川宏明: 石灰化大動脈弁の病態と運動療法の分子機序

<一般演題>

2095. 杉澤 潤, 松本泰治, 羽尾清貴, 須田 彬, 土屋 聡, 佐藤公一, 進藤智彦, 菊地 翼, 高橋 潤, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症でのカルシウム拮抗薬による運動耐容能の改善 - 心肺運動負荷試験を用いた検討

**第 66 回日本心臓病学会学術集会（2018 年 9 月 7 日～ 9 日，大阪）**

## ＜教育講演＞

2096. 杉村宏一郎，青木竜男，下川宏明：肺高血圧症のカテーテル治療の実際

## ＜シンポジウム＞

2097. 杉村宏一郎，建部俊介，青木竜男，三浦正暢，山本沙織，佐藤 遥，菊地順裕，紺野 亮，照井洋輔，下川宏明：左心系心疾患による肺高血圧症の診断・治療の現状と問題点

## ＜一般口演＞

2098. 山下武志，新 博次，井上 博，内山真一郎，北園孝成，清水 渉，池田隆徳，海北幸一，鴨打正浩，福田浩二，折笠秀樹，下川宏明：NVAF 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の 1 次・2 次予防別の有効性と安全性への検討 -EXPAND Study サブ解析 -

2099. 佐久間一郎，新 博次，井上 博，内山真一郎，北園孝成，山下武志，清水 渉，池田隆徳，海北幸一，鴨打正浩，福田浩二，折笠秀樹，下川宏明：非弁膜症性心房細動患者に対する脳卒中発症リスク因子有無別の有効性と安全性についての検討 -EXPAND Study のサブ解析より -

## ＜ランチョンセミナー＞

2100. 下川 宏明：抗凝固療法の最近の知見

**第 215 回日本内科学会東北地方会（2018 年 9 月 22 日，仙台）**

2101. 重田 惟，菊地 翼，土屋 聡，進藤智彦，池田尚平，羽尾清貴，白戸 崇，松本泰治，高橋 潤，下川宏明：肺癌を疑われた肺腫瘍が TAVI 施行後に縮小した 1 例

2102. 照井洋輔，杉村宏一郎，山本沙織，建部俊介，青木竜男，後岡広太郎，三浦正暢，菊地順裕，佐藤 遥，下川宏明：ファブリー病 11 例における心臓 MRI T1 mapping を用いた心病変の検討

**第 26 回創薬薬理フォーラム（2018 年 10 月 12 日，東京）**

## ＜シンポジウム＞

アルツハイマー病創薬研究の新しい展開

2103. 下川宏明：認知症に対する低出力パルス波超音波治療の開発

## 2019 年

**第 116 回日本内科学会総会・講演会（2019 年 4 月 26 ～ 28 日，名古屋）**

## ＜教育講演＞

2104. 下川宏明：第 2・第 3 の狭心症：冠攣縮性狭心症と微小血管狭心症

**第 168 回日本循環器学会東北地方会（2019 年 6 月 1 日，盛岡）**

## ＜YIA 症例発表部門＞

2105. 迫田みく，建部俊介，杉村宏一郎，青木竜男，山本沙織，佐藤 遥，佐藤公雄，秋山正年，安達 理，齋木佳克，下川宏明：肺血管拡張薬と体外式 VAD 併用により肺高血圧が改善し心移植申請が可能となったアドリアマイシン心筋症の 1 例（優秀賞受賞）

## ＜YIA 研究発表部門＞

2106. 土屋 聡，松本泰治，鈴木秀明，竹内雅史，菊池 翼，杉澤 潤，佐藤公一，須田 彬，進藤智彦，池田尚平，羽尾清貴，鈴木祐輔，高橋 潤，熊谷紀一郎，齋木佳克，下川宏明：高齢大動脈弁狭窄症患者に対する経カテーテル大動脈弁置換術は認知機能を改善する—一脳血流改善の意義—（優秀賞受賞）

## ＜一般演題＞

2107. 須田 彬，高橋 潤，羽尾清貴，菊地 翼，進藤智彦，池田尚平，杉澤 潤，佐藤公一，松本泰治，坂田泰彦，下川宏明：カルシウム拮抗薬が著効した運動誘発性冠攣縮の一例

2108. 菊地 翼，松本泰治，土屋 聡，佐藤公一，杉澤 潤，須田 彬，進藤智彦，池田尚平，羽尾清貴，白戸崇，高橋 潤，坂田泰彦，下川宏明：TAVI 後の心内膜炎の一例

2109. 中野 誠, 相澤健太郎, 長谷部雄飛, 諸沢 薦, 林 秀華, 下川宏明: 非機能リードとなった Dual-coil ICD リードの抜去を施行した 1 例
2110. 吉岡一朗, 秋山正年, 杉村宏一郎, 秋場美紀, 齋木佳克, 下川宏明: 当院での植込み型補助人工心臓による重症心不全治療の現状
2111. 照井洋輔, 杉村宏一郎, 建部俊介, 青木竜男, 山本沙織, 鈴木秀明, 佐藤 遥, 紺野 亮, 下川宏明: 心房中隔欠損による肺高血圧症患者に脳膿瘍を併発した一例

**第 61 回日本老年医学会学術集会 (2019 年 6 月 6 日, 仙台)**

＜教育講演 5＞

2112. 下川宏明: 超高齢社会と循環器疾患

**第 4 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会 (2019 年 6 月 21 日～ 22 日, 浜松)**

＜八巻賞＞

2113. 杉村宏一郎: 非手術適応慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する新たな治療法の確立

＜奨励賞＞

2114. 菊地順裕, 佐藤公雄, 下川宏明: 新規病因蛋白セレノプロテイン P による肺高血圧症促進機構の解明と治療標的, バイオマーカーとしての臨床応用

＜YIA 基礎研究部門＞

2115. Mohammad Abdul Hai Siddique, 佐藤公雄: Discovery of emetine as a novel therapeutic agent for PAH (YIA 受賞)

＜シンポジウム＞

2116. 杉村宏一郎, 神津克也, 伊藤正明, 平田健一, 野出孝一, 宮本卓也, 上野修一, 渡邊裕司, 下川宏明: 日本における左心疾患に伴う肺高血圧症の診療の現状と課題
2117. 砂村慎一郎, 佐藤公雄, 下川宏明: 左心不全に伴う肺高血圧症発症における ROCK1 と ROCK2 の役割の解明
2118. 佐藤 遥, 杉村宏一郎, 建部俊介, 福井重文, 山本沙織, 紺野 亮, 照井洋輔, 下川宏明: すんださあ あっぺとっぺだない肺高血圧症

＜一般演題＞

2119. 青木竜男, 杉村宏一郎, 秋月三奈, 建部俊介, 山本沙織, 鈴木秀明, 佐藤 遥, 照井洋輔, 佐藤公雄, 下川宏明: 2 群 PH 患者を対象とした呼気ガス分析による肺うっ血の評価
2120. 佐藤 遥, 杉村宏一郎, 建部俊介, 青木竜男, 山本沙織, 鈴木秀明, 紺野 亮, 照井洋輔, 佐藤公雄, 下川宏明: RNF213 変異によるもやもや病を合併した末梢型肺動脈狭窄症の 2 例
2121. 黒澤 亮, 佐藤公雄, 菊地順裕, 大村淳一, 佐藤大樹, Mohammad Abdul Hai Siddique, Al-Mamun Md.Elias, 砂村慎一郎, 野木正道, 下川宏明: スクリーニングによる新規肺高血圧症治療薬 Celastramycin の発見
2122. 照井洋輔, 杉村宏一郎, 建部俊介, 青木竜男, 山本沙織, 鈴木秀明, 佐藤 遥, 紺野 亮, 下川宏明: 心房中隔欠損症による肺高血圧症患者に脳腫瘍を併発した一例
2123. 青木竜男, 杉村宏一郎, 建部俊介, 山本沙織, 鈴木秀明, 佐藤 遥, 紺野 亮, 照井洋輔, 佐藤公雄, 下川宏明: BPA 後の CTEPH 患者でリオングアトが運動中の血行動態に与える影響
2124. 迫田みく, 杉村宏一郎, 建部俊介, 青木竜男, 山本沙織, 佐藤 遥, 紺野 亮, 照井洋輔, 佐藤公雄, 下川宏明: CTEPH における NO 反応性と肺血管拡張薬および BPA の治療効果の検討
2125. 菊地順裕, 佐藤公雄, 大村淳一, 佐藤大樹, 黒澤 亮, 野木正道, 砂村慎一郎, 矢尾板信裕, 宮田 敏, 下川宏明: セレノプロテイン P を用いた肺動脈性肺高血圧症の診断法開発

2126. 青木竜男, 杉村宏一郎, 建部俊介, 山本沙織, 鈴木秀明, 佐藤 遥, 紺野 亮, 照井洋輔, 佐藤公雄, 下川宏明: 非経口プロスタサイクリン製剤の薬剤および投与経路変更の経験
2127. 山本沙織, 杉村宏一郎, 佐藤 遥, 建部俊介, 青木竜男, 鈴木秀明, 紺野 亮, 照井洋輔, 佐藤公雄, 下川宏明: PGI2 製剤投与中に下垂体炎をきたした肺動脈性肺高血圧症の2症例
2128. 神津克也, 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 鈴木秀明, 佐藤 遥, 後岡広太郎, 佐藤公雄, 宮田 敏, 下川宏明: 肺動脈性肺高血圧症における治療目標としての肺動脈圧の意義

#### 第46回日本心血管インターベンション治療学会東北地方会 (2019年8月17日, 秋田)

2129. 青田宏人, 進藤智彦, 須田 彬, 西宮健介, 神戸茂雄, 菊地 翼, 白戸 崇, 松本泰治, 高橋 潤, 下川宏明: 経大腿動脈アプローチによるプライマリー PCI 後に後腹膜出血を発症し死亡に至った一例
2130. 西宮健介, 羽尾清貴, 進藤智彦, 井上 巧, 青田宏人, 須田 彬, 神戸茂雄, 池田尚平, 菊地 翼, 白戸 崇, 松本泰治, 高橋 潤, 坂田泰彦, 下川宏明: 劇症型抗リン脂質抗体症候群の関与が疑われた亜急性ステント血栓症の死亡例

#### 第67回日本心臓病学会学術集会 (2019年9月13日~15日, 名古屋)

##### <会長特別企画>

2131. 高橋 潤, 下川宏明: 冠攣縮と Rho キナーゼ活性
2132. 坂田泰彦, 後岡広太郎, 三浦正暢, 白戸 崇, 宮田 敏, 下川宏明: 栄養と介護の観点からみた高齢者心不全管理: CHART-2 研究からの知見
2133. 杉村宏一郎, 太田英揮, 多田 寛, 照井洋輔, 佐藤 遥, 後岡広太郎, 石田孝宣, 高瀬 圭, 下川宏明: CardioOncology の現状と未来 - 当院データと本邦における多施設共同研究への発展

##### <シンポジウム>

2134. 青木竜男, 杉村宏一郎, 建部俊介, 山本沙織, 鈴木秀明, 佐藤 遥, 後岡広太郎, 佐藤公雄, 下川宏明: BPA 後の CTEPH 患者におけるリオシグアトの有用性

##### <一般口演>

2135. 杉澤 潤, 松本泰治, 羽尾清貴, 竹内雅史, 秋月三奈, 須田 彬, 佐藤公一, 土屋 聡, 梶谷翔子, 進藤智彦, 菊地 翼, 白戸 崇, 高橋 潤, 上月正博, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症患者における冠血流予備能と運動耐容能の関連
2136. 長谷部雄飛, 林 秀華, 諸沢 薦, 相澤健太郎, 中野 誠, 福田浩二, 下川宏明: 右心耳起源心房頻拍による重症頻脈誘発性心筋症の一例
2137. 照井洋輔, 杉村宏一郎, 建部俊介, 福井重文, 山本沙織, 佐藤 遥, 紺野 亮, 下川宏明: 心房中隔欠損による肺高血圧症患者に脳膿瘍を併発した一例
2138. 青木竜男, 杉村宏一郎, 秋月三奈, 建部俊介, 山本沙織, 佐藤 遥, 紺野 亮, 照井洋輔, 佐藤公雄, 下川宏明: 呼気ガス分析による肺うっ血の評価

##### <ポスターセッション>

2139. 青柳 肇, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 白戸 崇, 藤橋敬英, 山中信介, 林 秀華, 杉村宏一郎, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明: わが国の心不全高リスク患者 (Stage B) における左室駆出率と予後との関連に関する検討: CHART-2 研究からの知見
2140. 中野 誠, 相澤健太郎, 長谷部雄飛, 諸沢 薦, 林 秀華, 下川宏明: 多型性心室頻拍のトリガーとなる心室性期外収縮に対するカテーテルアブレーションが奏功した心臓アミロイドーシスの一例

**第 28 回日本心血管インターベンション治療学会学術集会 (2019 年 9 月 19 ~ 21 日, 名古屋)**

**<シンポジウム 28: PCI 時代における冠動脈機能異常の重要性>**

2141. (Keynote lecture) 下川 宏明: PCI 時代における冠動脈機能異常の重要性

2142. 須田 彬, 高橋 潤, 羽尾清貴, 菊地 翼, 進藤智彦, 池田尚平, 佐藤公一, 杉澤 潤, 松本泰治, 宮田 敏, 坂田泰彦, 下川宏明: 胸痛を有する非閉塞性冠動脈疾患患者における冠動脈機能異常に関する包括的評価

**<シンポジウム 13: Vulnerable patient: an endless debate >**

2143. 高橋 潤, 須田彬, 下川宏明: 非閉塞性冠動脈狭心症患者において心表面冠動脈と微小冠動脈の機能異常が予後に及ぼす影響に関する検討

**<シンポジウム 40: 本邦における AMI の実態と現状 - レジストリーデータの重要性を考える>**

2144. 高橋 潤, 佐藤公一, 下川宏明: 高齢者急性心筋梗塞の発症頻度と予後の経時変化に関する検討 - 宮城 AMI 登録研究から -

**<シンポジウム 39: 脳卒中診療におけるカテーテルインターベンションの新たな役割>**

2145. 福井重文, 建部俊介, 紺野亮, 照井洋輔, 佐藤 遥, 山本沙織, 佐藤公雄, 杉村宏一郎, 下川宏明: 卵円孔開存症に対するデバイス閉鎖術における Brain-Heart Team: 循環器内科の立場から

**<一般演題: 口演発表 (英語) >**

2146. 菊地 翼, 高橋 潤, 佐藤公一, 杉澤 潤, 土屋 聡, 須田 彬, 進藤智彦, 神戸茂雄, 西宮健介, 白戸 崇, 松本泰治, 坂田泰彦, 下川宏明: PCI 関連心筋虚血に対する新たな治療法としての選択的 Rho-kinase 阻害薬ファスジルの冠動脈内投与

**<一般演題: 口演発表 (日本語) >**

2147. 土屋 聡, 松本泰治, 鈴木秀明, 杉澤 潤, 須田 彬, 佐藤公一, 進藤智彦, 池田尚平, 菊地 翼, 西宮健介, 羽尾清貴, 高橋 潤, 齋木佳克, 下川宏明: 高齢大動脈弁狭窄症患者に対する経カテーテル大動脈弁置換術は認知機能を改善する - 脳血流改善の意義 - (Excellent Presentation Award)

2148. 池田尚平, 高橋 潤, 菊地 翼, 須田 彬, 進藤智彦, 羽尾清貴, 松本泰治, 吉岡一朗, 齋木佳克, 下川宏明: 再開胸手術が困難とされた Bentall 手術後の左右冠動脈口と人工血管吻合部の高度狭窄に PCI を施行した大動脈炎症候群の一例

**< YIA >**

2149. Yoku Kikuchi, Matsumoto Yasuharu, Tsuchiya Satoshi, Shindo Tomohiko, Ikeda Shohei, Hao, Kiyotaka, Shiroto Takashi, Takahashi Jun, Shimokawa Hiroaki. Successful approach for percutaneous coronary intervention in a patient after transcatheter aortic valve implantation with self-expandable CoreValve (YIA 受賞)

2150. Kiyotaka Hao, Takahashi Jun, Suda Akira, Sato Koichi, Sugisawa Jun, Tsuchiya Satoshi, Shindo Tomohiko, Ikeda Shohei, Kikuchi Yoku, Shiroto Takashi, Matsumoto Yasuharu, Sakata Yasuhiko, Shimokawa Hiroaki. Clinical significance of fractional flow reserve in patients with organic coronary stenosis and vasospastic angina

**<医療機器開発セッション>**

2151. 諸沢 薦: 衝撃波をエネルギー源とした世界初の革新的なアブレーションシステムの実用化を目標とした, 心筋傷害深度 10 mm 以上を達成するアブレーションシステムの開発

**<合同セッション>**

2152. 竹内雅史: TAVI 後の患者管理について: 術後の (心リハを含めた) 患者管理についてどうするか

**第 7 回 ARO 協議会学術集会 (2019 年 9 月 26 日 ~ 28 日, 仙台)**

テーマ「オープンイノベーション時代における ARO の役割」

<基調講演 1 >

2153. (Keynote lecture) 下川宏明：医療の将来像

<会長シンポジウム（アカデミア発 医療機器開発の現状と課題） >

2154. 池田浩治, 下川宏明：ARO からみる医療機器開発の課題

<シンポジウム 1（OI 時代における ARO の役割） >

2155. 池田浩治, 下川宏明：ライフサイエンス領域におけるオープンイノベーションへの CRIETO の取り組み

<シンポジウム 2（医薬品領域からみる医療機器開発） >

2156. 池田浩治, 下川宏明：医療機器領域に進出する製薬企業への期待

<シンポジウム 4（臨床試験の質をマネジメントするシステム） >

2157. 早坂幸子, 山口拓洋, 下川宏明：臨床試験データセンターがなぜ ISO 認証を取ろうと思ったか？

<シンポジウム 5（ARO の価値について考える） >

2158. 池田浩治, 下川宏明：ARO の価値はどこにある！

<シンポジウム 7（臨床研究の火を消さないために、今できること） >

2159. 後岡広太郎, 下川宏明：臨床研究推進のための東北大学病院での取り組み

< CDISC セミナー（いまさら聞きにくい CDISC の基本） >

2160. 山田優子, 邱 士韡, 高木愛理, 高田宗典, 鈴木貴世, 日野 聡, 木村淳也, 山口拓洋, 下川宏明：医師主導治験におけるアカデミアでの CDISC 対応経験

<薬事セミナー（新しい医療機器開発の流れ～プログラム医療機器から AI/DL まで～） >

2161. 大塚佑基, 山田浩二, 星真奈美, 池田浩治, 鈴木由香, 下川宏明：新規プログラム医療機器の開発支援

<一般演題（口演） >

2162. 後岡広太郎, 高野忠夫, 草場美津江, 中野直人, 星 友典, 大石 久, 野津田泰嗣, 佐藤真由美, 下川宏明：東北大学病院における臨床研究マネージャー制度の活用

2163. 中野直人, 築地謙治, 後藤貴章, 白戸 崇, 高野忠夫, 下川宏明, 石岡千加史：臨床研究中核病院要件の充足度向上のため東北大学病院臨床研究監理センター（ACTO）による研究管理体制整備

2164. 大塚佑基, 池田浩治, 下川宏明：医師主導治験実施における必要費用に関する事例検討

2165. 伊師賢樹, 池田浩治, 下川宏明：東北大学病院臨床研究推進センター（CRIETO）における若手支援スタッフ育成の現状と今後の課題

<一般演題（ポスター） >

2166. 花井拓斗, 池田浩治, 下川宏明：新入職開発支援スタッフが感じる開発支援業務のハードルと効率的な教育方法の考察

2167. 深澤俊貴, 池田浩治, 下川宏明：医師主導治験の結果公表状況

2168. 山田浩二, 池田浩治, 下川宏明：当センターにおける PMDA 事前面談の支援に要する労力の調査

2169. 星真奈美, 保坂実樹, 池田浩治, 下川宏明：体外診断薬開発の初期から承認申請までの ARO による開発支援における留意点

2170. 福森史郎, 伊師賢樹, 池田浩治, 下川宏明：インフルエンザウイルス治療薬におけるプラセボ効果とノセボ効果

2171. 竹内裕尚, 池田浩治, 下川宏明：研究計画時の治験計画届出予定と実際の届出日のずれに影響する因子について

2172. 芦野可南美, 池田浩治, 石井智徳, 下川宏明: 部門間の連携強化にむけた東北大学病院での取り組み
2173. 保坂実樹, 大塚佑基, 池田浩治, 下川宏明: ARO における“プロジェクトマネージャー” —企業のPM との比較—
2174. 坂上 徹, 池田浩治, 下川宏明: ARO 開発支援者から見る研究費獲得のための課題抽出
2175. 草場美津江, 後岡広太郎, 横田 崇, 築地謙治, 阿部睦美, 中野直人, 浅井 篤, 高野忠夫, 下川宏明: 症例報告の倫理審査について
2176. 鈴木章文, 石井智徳, 下川宏明: (東北大学病院における) 臨床研究法施行後の重篤な有害事象 / 重篤な疾病等報告の状況について
2177. 星 友典, 小松和紀子, 後岡広太郎, 野津田泰嗣, 大石 久, 高野忠夫, 下川宏明: web フォームと AI chatbot による問合せ対応業務の効率化

#### <ランチョンセミナー>

2178. 後岡広太郎: 心房細動発症・発症後のリスクとその治療

#### 第 23 回日本心不全学会学術集会 (2019 年 10 月 4 日～6 日, 広島)

##### <シンポジウム1 成人先天性疾患における心不全診療>

2179. 建部俊介, 木村義隆, 杉村宏一郎, 山本沙織, 佐藤 遥, 紺野 亮, 照井洋輔, 佐藤公雄, 下川宏明: ファロー四徴症心内修復術後の肺動脈弁逆流の診療

##### <シンポジウム 7 本邦における心不全レジストリー ～過去, 現在, そして未来～>

2180. 坂田泰彦, 後岡広太郎, 白戸 崇, 下川宏明: 慢性心不全における大規模前向き観察研究: CHART-2 研究

##### <シンポジウム 12 Management of post myocardial infarction —心不全予防のために—>

2181. 坂田泰彦, 後岡広太郎, 白戸 崇, 下川宏明: わが国における虚血性心不全の増加とその対策: CHART-2 研究からの知見

#### < YIA 審査講演 2 >

2182. Yamanaka S, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Fujihashi T, Hayashi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Dynamic Cardiac Structural Changes in Heart Failure Patients with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction -Novel Aspects of the HFpEF Pathophysiology- (YIA 受賞)

#### <一般口演>

2183. Monma Y, Shindo T, Kurosawa R, Ichijo S, Nakata T, Shimokawa H. Low-intensity Pulsed Ultrasound Ameliorates Cardiac Diastolic Dysfunction in Mice -A Potential Novel Therapeutic Strategy for HFpEF-
2184. Terui Y, Sugimura K, Tada H, Sato H, Nochioka K, Tatebe S, Miyata S, Sakata Y, Ishida T, Shimokawa H. Increase in Plasma Levels of Cardiac Troponin T is a Predictor of Chemotherapy-related Subclinical Cardiac Dysfunction in Breast Cancer Patients
2185. Nakano M, Aizawa K, Hasebe Y, Morosawa S, Hayashi H, Shimokawa H. Improvement of Heart Failure with Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Tachycardia in a Patient with Tachycardia-Induced Cardiomyopathy
2186. Konno R, Tatebe S, Sakata Y, Sugimura K, Satoh K, Shiroto T, Adachi O, Kimura M, Mizuno Y, Enomoto J, Tateno S, Nakajima H, Oyama K, Saiki Y, Shimokawa H. Clinical Factors Influencing Health-related Quality of Life in Patients with Adult Congenital Heart Disease -A Nationwide Study Supported by AMED



＜ポスター＞

2187. Aoyanagi H, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Shiroto T, Fujihashi T, Yamanaka S, Hayashi H, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Longitudinal Change in Left Ventricular Ejection Fraction and Its Prognostic Significance in Patients with Stage B Heart Failure
2188. Fujihashi T, Sakata Y, Nochioka K, Aoyanagi H, Yamanaka S, Hayashi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. U-shaped Relationship Between Serum Uric Acid Levels and Prognosis in Heart Failure: Insights From the CHART-2 Study
2189. Inoue T, Sugimura K, Tatebe S, Fukui S, Yamamoto S, Sato H, Sakota M, Akiyama M, Saiki Y, Shimokawa H. A Case of Anthracycline-induced Cardiomyopathy with Pulmonary Hypertension Successfully Treated with Left Ventricular Assist Device and Pulmonary Vasodilators

＜特別企画 9 災害時における心不全診療＞

2190. 高橋 潤, 下川宏明: 東日本大震災における急性冠症候群診療
2191. 安田 聡, 下川宏明: 災害時循環器診療に関する日本循環器学会の取り組み

＜特別企画 10 心不全急性期の治療戦略と効果判定＞

2192. 杉村 宏一郎, 建部 俊介, 福井重文, 山本 沙織, 佐藤 遥, 紺野 亮, 照井洋輔, 佐藤公雄, 下川宏明: 左心不全に合併する右心不全の問題点

第 60 回日本脈管学会総会 (2019 年 10 月 10 日～12 日, 東京)

＜JCAA 選考発表＞

2193. 須田 彬, 高橋 潤, 羽尾清貴, 菊地 翼, 進藤智彦, 佐藤公一, 杉澤 潤, 松本泰治, 宮田 敏, 坂田泰彦, 下川宏明: 非閉塞性冠動脈疾患における冠動脈機能異常の包括的評価 (最優秀賞受賞)

＜シンポジウム 4 脈管学の基礎研究＞

2194. 菊地順裕, 佐藤公雄, 下川宏明: 新規病因蛋白セレノプロテイン P による肺高血圧症促進機構の解明

＜パネルディスカッション 2 肺高血圧に対する治療戦略＞

2195. 杉村宏一郎, 青木竜男, 建部俊介, 福井重文, 山本沙織, 佐藤 遥, 紺野 亮, 照井洋輔, 下川宏明: BPA 治療後の CTEPH 患者においてリオングアトは運動負荷による血行動態反応を改善する

＜ワークショップ 3 大動脈瘤・大動脈解離の成因＞

2196. 佐藤公雄, 野木正道, 下川宏明: 大動脈解離の全く新しい病因タンパク SmgGDS の発見と治療法開発

＜口述発表＞

2197. 井上 巧, 杉村宏一郎, 迫田みく, 建部俊介, 福井重文, 山本沙織, 鈴木秀明, 佐藤 遥, 紺野 亮, 照井洋輔, 下川宏明: NO 吸入による急性肺血管反応試験は慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者への肺血管拡張薬とバルーン肺動脈形成術の効果予測に有用である

ストラクチャークラブ・ジャパン ライブデモンストレーション 2019 (2019 年 11 月 8～9 日 仙台)

2198. (東北大学病院循環器内科) 菊地 翼, 松本泰治, 土屋 聡, 高橋 潤, 下川宏明 (同心臓血管外科) 熊谷 紀一郎, 鈴木 祐輔, 斎木佳克 (同総合外科) 土田 憲, 赤松大二郎, 後藤 均: アプローチサイトに難渋した高度石灰化動脈の一例

第 4 回ストラクチャークラブ・ジャパン 東北支部会 (2019 年 12 月 6 日 仙台)

2199. (東北大学病院循環器内科) 菊地 翼, 松本泰治, 土屋 聡, 高橋 潤, 下川宏明 (同心臓血管外科) 熊谷紀一郎, 川本俊輔, 鈴木祐輔, 斎木佳克: ホモグラフトに EvolutR を留置した一例

第 169 回日本循環器学会東北地方会 (2019 年 12 月 7 日, 仙台)

＜YIA 症例部門＞ (最優秀賞受賞)

2200. 照井洋輔, 福井重文, 杉村宏一郎, 建部俊介, 山本沙織, 鈴木秀明, 矢尾板信裕, 佐藤 遥, 紺野 亮, 青田宏人, 下川宏明: 救命し得た胃癌による致死的顕微鏡的微小肺動脈腫瘍塞栓の一例

< YIA 研究部門 > (最優秀賞受賞)

2201. 杉澤 潤, 松本泰治, 須田 彬, 土屋 聡, 竹内雅史, 梶谷翔子, 佐藤公一, 進藤智彦, 池田 尚, 羽尾清貴, 菊地 翼, 白戸 崇, 高橋 潤, 大田英揮, 高瀬 圭, 秋月三奈, 上月正博, 下川宏明: 運動療法は機能的冠動脈疾患である冠攣縮性狭心症にも有効である - 無作為化前向き比較試験 -

< 学生・初期研修医 AWARD >

2202. 佐藤 匠, 鈴木 秀明, 佐藤 遥, 矢尾板信裕, 山本 沙織, 福井重文, 建部俊介, 杉村宏一郎, 下川宏明: 疣贅と類似した構造物を認めた, 粘液腫様変性に伴う急性大動脈弁閉鎖不全症の 1 例

< 一般演題 >

2203. 山本沙織, 建部俊介, 杉村宏一郎, 鈴木秀明, 矢尾板信裕, 佐藤 遥, 青田宏人, 佐藤公雄, 福井重文, 下川宏明: 経食道心エコーが診断に有用であった感染性心内膜炎を再発した遺残 VSD の 1 例
2204. 山本沙織, 福井重文, 杉村宏一郎, 建部俊介, 鈴木秀明, 矢尾板信裕, 佐藤 遥,
2205. 青田宏人, 佐藤公雄, 下川宏明: 肺高血圧合併心房中隔欠損症に対してカテーテル閉鎖術を施行した症例
2206. 青田宏人, 進藤智彦, 須田 彬, 西宮健介, 神戸茂雄, 菊地 翼, 白戸 崇, 松本泰治, 高橋 潤, 下川宏明: MINOCA (Myocardial infarction with non-obstructive coronary artery) が疑われた前壁中隔梗塞の一例
2207. 池田尚平, 高橋 潤, 菊地 翼, 須田 彬, 進藤智彦, 羽尾清貴, 松本泰治, 吉岡一朗, 齋木佳克, 下川宏明: Bentall 手術後の左右冠動脈口と人工血管吻合部の高度狭窄に PCI を施行した大動脈炎症候群の一例
2208. 鈴木秀明, 佐藤 遥, 矢尾板信裕, 山本沙織, 福井重文, 建部俊介, 杉村宏一郎, 下川宏明: 植え込み型人工心臓留置に至った慢性心筋炎の 1 例
2209. 藤橋敬英, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 青柳 肇, 山中信介, 林 秀華, 白戸 崇, 杉村宏一郎, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明: 尿酸値が慢性心不全患者の予後に及ぼす影響の検討 -CHART-2 研究 -
2210. 鈴木秀明, 佐藤 遥, 矢尾板信裕, 山本沙織, 福井重文, 建部俊介, 杉村宏一郎, 下川宏明: 思春期の左室肥大で発見され, 青年期に心不全発症したダノン病の 1 例
2211. 照井洋輔, 杉村宏一郎, 佐藤 遥, 後岡広太郎, 建部俊介, 太田英揮, 高瀬 圭, 多田 寛, 石田孝宣, 宮田 敏, 坂田泰彦, 下川宏明: 乳がん患者における抗がん剤種による心筋障害の画像評価
2212. 林 秀華, 中野 誠, 相澤健太郎, 長谷部雄飛, 諸沢 薦, 三木景太, 下川宏明: 皮下植え込み型除細動器 (S-ICD) の不適切作動を複数回認めた肥大型心筋症の一例
2213. 中野 誠, 相澤健太郎, 長谷部雄飛, 諸沢 薦, 林 秀華, 下川宏明: 心室細動を発症した両大血管右室起始症例
2214. 長谷部雄飛, 林 秀華, 諸沢 薦, 相澤健太郎, 中野 誠, 下川宏明: 左室後乳頭筋起源心室性期外収縮に対して深鎮静呼吸管理下でのカテーテルアブレーションが奏効した一例
2215. 福井重文, 建部俊介, 紺野 亮, 照井洋輔, 佐藤 遥, 鈴木秀明, 矢尾板信裕, 山本沙織, 後岡広太郎, 佐藤 公雄, 杉村宏一郎, 下川宏明: 卵円孔開存症と奇異性脳塞栓診療における当院の Brain-Heart Team
2216. 井上 巧, 菊地 翼, 松本泰治, 土屋 聡, 進藤智彦, 神戸茂雄, 西宮健介, 白戸 崇, 高橋 潤, 圓谷隆治, 鈴木祐輔, 熊谷紀一郎, 齋木佳克, 下川宏明: 僧帽弁狭窄症を合併した大動脈弁置換術後機能不全に経皮的大動脈弁留置術を施行した一例

2217. 土屋 聡, 松本泰治, 菊地 翼, 杉澤 潤, 佐藤公一, 須田 彬, 進藤智彦, 神戸茂雄, 西宮健介, 高橋 潤, 鈴木祐輔, 熊谷紀一郎, 齋木佳克, 下川宏明: カテコラミン依存性両心不全を合併した Low-Flow-Low-Gradient severe AS に対して TAVI を施行した 1 例

#### 第 4 回日本心臓リハビリテーション学会東北支部地方会 (2019 年 12 月 8 日, 仙台)

##### <ランチョンセミナー 2 >

2218. 竹内雅史: 心臓リハビリテーションにおけるフレイルへの対応 - 東北大学病院の取り組み -

##### <一般演題>

2219. 杉澤 潤, 松本泰治, 竹内雅史, 秋月三奈, 須田 彬, 梶谷翔子, 土屋 聡, 佐藤公一, 進藤智彦, 菊地翼, 白戸 崇, 高橋 潤, 上月正博, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症患者における冠血流予備能と運動耐容能の関連
2220. 井上 巧, 松本泰治, 杉澤 潤, 菊地 翼, 西宮健介, 神戸茂雄, 進藤智彦, 高橋 潤, 下川宏明: 無症候僧帽弁逸脱症候群に対し心臓カテーテル検査中に運動負荷を試行した一例
2221. 菊地 翼, 松本泰治, 竹内雅史, 土屋 聡, 高橋 潤, 鈴木祐輔, 熊谷紀一郎, 齋木佳克, 下川宏明: TAVI 前後でのフレイルの比較

#### 第 32 回心臓性急死研究会 (2019 年 12 月 21 日, 東京)

2222. 菊地 翼, 進藤智彦, 長谷部雄飛, 相澤健太郎, 白戸 崇, 中野 誠, 松本泰治, 高橋 潤, 坂田泰彦, 下川宏明: ペースメーカー植込を行った院外心停止冠攣縮性狭心症の一例
2223. 林 秀華, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 青柳 肇, 山中信介, 藤橋敬英, 白戸 崇, 中野 誠, 杉村宏一郎, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明: 慢性心不全患者の突然死発症の実態とその予測因子の検討

### 2020 年

#### 第 13 回日本性差医学・医療学会学術集会 (2020 年 1 月 18 ~ 19 日, 久留米)

##### <理事長講演>

2225. 下川宏明: 循環器領域における性差医学・医療の進歩

##### <シンポジウム 3 性差と中高年循環器疾患>

2226. 高橋 潤, 佐藤公一, 羽尾清貴, 坂田泰彦, 下川宏明: 高齢急性心筋梗塞患者に対するプライマリー冠動脈インターベンション治療における性差
2227. 後岡広太郎, 坂田泰彦, 下川宏明: 日本人の慢性心不全における性差: CHART-2 研究より

##### <優秀演題候補口演>

2228. 山中信介, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 青柳 肇, 藤橋敬英, 林 秀華, 白戸 崇, 杉村宏一郎, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明: 左室駆出率が保たれた心不全患者における BMI の関与と性差 -CHART-2 研究からの報告 (最優秀演題賞)
2229. 羽尾清貴, 高橋 潤, 佐藤公一, 須田 彬, 進藤智彦, 神戸茂雄, 西宮健介, 菊地 翼, 松本泰治, 坂田泰彦, 下川宏明: 冠動脈閉塞を伴わない心筋梗塞 (MINOCA) 患者の性差についての検討 - 宮城県 AMI 登録研究 - (優秀演題賞)
2230. 藤橋敬英, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 青柳 肇, 山中信介, 林 秀華, 白戸 崇, 杉村宏一郎, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明: 慢性心不全患者における尿酸値と予後の性差 -CHART-2 研究 -
2231. 林 秀華, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 青柳 肇, 山中信介, 藤橋敬英, 白戸 崇, 中野 誠, 杉村宏一郎, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明: 慢性心不全患者における突然死発症と予後規定因子の性差についての検討
2232. 白戸 崇, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 青柳 肇, 山中信介, 藤橋敬英, 林 秀華, 杉村宏一郎, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明: 心房細動患者における抗凝固薬・抗血小板薬併用の有効性と安全性に関する性差の検討

＜ポスター発表＞

2233. 杉村宏一郎, 照井洋輔, 大田英揮, 多田 寛, 佐藤 遥, 後岡広太郎, 石田孝宣, 高瀬 圭, 下川宏明: 乳がん患者における化学療法前後のマルチモダリティを用いた心機能評価
2234. 五十嵐侑, 後岡広太郎, 玉井ときわ, 大河内眞也, 色川俊也, 小川浩正, 林 秀華, 藤橋敬英, 青柳 肇, 山中信介, 白戸崇, 宮田敏, 坂田泰彦, 山田章吾, 黒澤 一, 下川宏明: 職域世代における心房細動発症予測因子の性差

第 30 回日本心血管画像動態学会 (2020 年 1 月 24 ~ 25 日, 仙台)

＜教育セッション 1＞

2235. 下川宏明: 循環器疾患に対するパルス超音波治療の開発—画像評価を用いて—

＜YIA セッション＞

2236. 照井洋輔, 杉村宏一郎, 大田 英揮, 多田 寛, 佐藤 遥, 後岡 広太郎, 建部俊介, 宮田 敏, 坂田泰彦, 石田孝宣, 高瀬 圭, 下川宏明: 乳がん患者における抗がん剤に関連した心筋障害の心臓 MRI による評価 (YIA 最優秀賞)

＜一般演題＞

2237. 杉澤 潤, 松本泰治, 大田英揮, 須田 彬, 竹内雅史, 秋月三奈, 羽尾清貴, 梶谷翔子, 土屋 聡, 佐藤公一, 進藤智彦, 池田尚平, 菊地 翼, 白戸 崇, 高橋 潤, 上月正博, 高瀬 圭, 下川宏明: 冠攣縮性狭心症に合併した冠微小血管拡張障害と運動療法の有効性の検討 -Dynamic CT perfusion study
2238. 土屋 聡, 松本泰治, 大田英揮, 菊池 翼, 杉澤 潤, 佐藤公一, 須田 彬, 進藤智彦, 神戸茂雄, 西宮健介, 鈴木祐輔, 高橋 潤, 熊谷紀一郎, 齋木佳克, 高瀬 圭, 下川宏明: 重症大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル弁置換術は BNP と左室肥大の軽減に相関して 冠血流予備能を改善する

第 84 回日本循環器学会学術集会 (2020 年 7 月 27 日 ~ 8 月 2 日 WEB 開催)

＜Plenary Session＞

2239. Shunsuke Tatebe, Ryo Konno, Yasuhiko Sakata, Koichiro Sugimura, Kimio Satoh, Takashi Shirato, Satoshi Miyata, Osamu Adachi, Masato Kimura<sup>3</sup>, Yoshiko Mizuno<sup>4</sup>, Junko Enomoto<sup>4</sup>, Shigeru Tateno<sup>4</sup>, Hiromichi Nakajima<sup>5</sup>, Kotaro Oyama<sup>6</sup>, Yoshikatsu Saiki<sup>2</sup>, Hiroaki Shimokawa. Importance to Improve Medical Care System for Quality of Life of Patients with Adult Congenital Heart Disease

＜Symposiums＞

2240. Koichiro Sugimura, Yosuke Terui, Hideki Ota<sup>2</sup>, Hiroshi Tada, Haruka Sato, Kotaro Nochioka, Satoshi Miyata, Yasuhiko Sakata, Takanori Ishida, Kei Takase<sup>2</sup>, Hiroaki Shimokawa. Usefulness of Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Early Detection of Chemotherapy-related Subclinical Cardiac Dysfunction in Breast Cancer Patients
2241. Shigefumi Fukui, Koichiro Sugimura, Shunsuke Tatebe, Ryo Konno, Yosuke Terui, Haruka Sato, Saori Yamamoto, Tatsuo Aoki, Kimio Satoh, Takeshi Ohgoh, Hiroaki Shimokawa. Multi-step Therapy with Riociguat, Balloon Pulmonary Angioplasty, and Cardiac Rehabilitation for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension
2242. Nobuhiro Yaoita, Kimio Satoh, Taiju Satoh, Hiroaki Shimokawa. Impaired Fibrinolysis in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Caused by Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor
2243. Kimio Satoh, Masamichi Nogi, Hiroaki Shimokawa. Identification of Novel Therapeutic Targets for Thoracic Aortic Aneurysms
2244. 中野 誠, 相澤健太郎, 長谷部雄飛, 後岡広太郎, 白戸 崇, 宮田 敏, 坂田泰彦, 下川宏明. Prognostic Impacts of Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Heart Failure Insights from the CHART-2 Study

2245. 山本沙織, 建部俊介, 杉村宏一郎, 齋藤昌利, 坂田泰彦, 佐藤公雄, 福井重文, 鈴木秀明, 佐藤遥, 紺野 亮, 照井洋輔, 岩澤伸哉, 齋木佳克, 下川宏明. Current Status of Pregnant Women with Cardiovascular Disease
2246. Takashi Shiroto, Yasuhiko Sakata, Kotaro Nochioka, Makoto Nakano, Koichiro Sugimura, Jun Takahashi, Satoshi Miyata, Hiroaki Shimokawa. Primary and Secondary Prevention of Adverse Cardiac Events with Implantable Cardioverter Defibrillator -Lessons from Real-world Data-
2247. 高橋 潤, 安田 聡, 下川宏明. A Series of Efforts by the Japanese Circulation Society to Create Resilient Systems against Natural Disasters
2248. 下川宏明. The Support System for Clinical Studies in Academic Research Organizations in Japan -Report from the CRIETO at the Tohoku University Hospital-
2249. 鈴木秀明, 柏 文桂, 杉村宏一郎, 下川宏明. Limitations of Practical Use of AI-based Algorithm Lessons from UK Biobank Cardiac Magnetic Resonance Study

< Luncheon seminar >

2250. 坂田泰彦: 心不全と心拍数

< Oral Presentations >

2251. 紺野 亮, 建部俊介, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 福井重文, 鈴木秀明, 山本沙織, 佐藤 遥, 照井洋輔, 安達 理, 木村正人, 齋木佳克, 下川宏明. Health-related Quality of Life Predicts Cardiovascular Outcomes and Unplanned Hospital Admissions in Patients with Adult Congenital Heart Disease
2252. 藤原淳子, 後岡広太郎, 杉村宏一郎, 照井洋輔, 佐藤 遥, 多田 寛, 大田英揮, 船水康陽, 三木 俊, 西條芳文, 高瀬 圭, 石田孝宜, 下川宏明. Longitudinal Change of Regional Left Ventricular Deformation by Chemotherapy-induced Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer
2253. Kensuke Nishimiya, Kiyoto Mitsuishi, Yasuharu Matsumoto, Tasuku Watanabe, Satoshi Tsuchiya, Jun Sugisawa, Koichi Sato, Akira Suda, Tomohiko Shindo, Shigeo Godo, Shohei Ikeda, Kiyotaka Hao, Yoku Kikuchi, Jun Takahashi, Hiroaki Shimokawa. Beneficial Effects of Drug-Eluting Stents with Bioabsorbable-Polymer on Coronary Hyperconstriction and Vasa Vasorum Formation in Patients with Coronary Artery Disease
2254. Akira Suda, Jun Takahashi, Kiyotaka Hao, Yoku Kikuchi, Tomohiko Shindo, Koichi Sato, Jun Sugisawa, Shigeo Godo, Kensuke Nishimiya, Yasuharu Matsumoto, Satoshi Miyata, Yasuhiko Sakata, Hiroaki Shimokawa. Sex Differences in Coronary Microvascular Dysfunction in Patients with Vasospastic Angina -Involvement of Rho-kinase Activation-
2255. Shoko Kajitani, Takashi Shiroto, Shigeo Godo, Yosuke Ikumi, Akiyo Ito, Koichi Sato, Jun Sugisawa, Satoshi Tsuchiya, Akira Suda, Tomohiko Shindo, Shohei Ikeda, Kiyotaka Hao, Yoku Kikuchi, Kotaro Nochioka, Yasuharu Matsumoto, Jun Takahashi, Satoshi Miyata, Hiroaki Shimokawa. Marked Impairment of Endothelium-dependent Digital Vasodilatations in Patients with Microvascular Angina -Evidence for Systemic Small Artery Disease-
2256. Yoku Kikuchi, Jun Takahashi, Kiyotaka Hao, Koichi Sato, Jun Sugisawa, Satoshi Tsuchiya, Akira Suda, Tomohiko Shindo, Shohei Ikeda, Takashi Shirato, Yasuharu Matsumoto, Satoshi Miyata2, Yasuhiko Sakata, Hiroaki Shimokawa. Intracoronary Administration of Fasudil, a Selective Rho-kinase Inhibitor, Ameliorates PCI-related Refractory Myocardial Ischemia
2257. Kiyotaka Hao, Jun Takahashi, Koichi Sato, Akira Suda, Tomohiko Shindo, Kensuke Nishimiya, Yoku Kikuchi, Takashi Shirato, Yasuharu Matsumoto, Yasuhiko Sakata, Hiroaki Shimokawa. Clinical Characteristics and Outcome of Patients with Myocardial Infarction with Non-obstructive Coronary Artery (MINOCA)
2258. Kiyotaka Hao, Jun Takahashi, Akira Suda, Koichi Sato, Jun Sugisawa, Satoshi Tsuchiya, Tomohiko

Shindo, Kensuke Nishimiya, Yoku Kikuchi, Takashi Shirato, Yasuharu Matsumoto, Yasuhiko Sakata, Hiroaki Shimokawa. Clinical Importance of Fractional Flow Reserve in Patients with Vasospastic Angina and Organic Coronary Stenosis

2259. Koichi Sato, Jun Takahashi, Kiyotaka Hao, Yasuhiko Sakata, Hiroaki Shimokawa. Sex Differences in Patients with Non-ST-elevation Myocardial Infarction in Japan -A Report from the Miyagi AMI Registry-
2260. Hideaki Suzuki, Yasuharu Matsumoto, Koichiro Sugimura, Jun Takahashi, Satoshi Miyata, Yoshihiro Fukumoto<sup>2</sup>, Hiroyuki Arai<sup>3</sup>, Yasuyuki Taki<sup>4</sup>, Hiroaki Shimokawa. Associations of Hippocampal Perfusion with Cardiac Remodeling in Patients with Chronic Heart Failure
2261. Ryo Kurosawa, Kimio Satoh, Nobuhiro Kikuchi, Taiju Sato, Junichi Omura, Sinichiro Sunamura, Masamichi Nogi, M.a.h. Siddique, Hiroaki Shimokawa. Identification of Celastrol as a Novel Therapeutic Agent for Pulmonary Arterial Hypertension and Right Ventricular Failure through Suppression of Basigin/Cyclophilin A
2262. Sadamitsu Ichijo, Tomohiko Shindo, Kumiko Eguchi, Yuto Monma, Takashi Nakata, Hiroshi Kanai, Hiroaki Shimokawa. Low-intensity Pulsed Ultrasound Therapy Promotes Neurological Functional Recovery from Ischemic Stroke by Enhancing Angiogenesis and Neurogenesis in Vivo

#### < Featured Research Session >

2263. Jun Sugisawa, Yasuharu Matsumoto, Akira Suda, Satoshi Tsuchiya, Kazuma Oyama, Kensuke Nishimiya, Masashi Takeuchi, Mina Akizuki<sup>3</sup>, Koichi Sato, Shoko Kajitani, Hideki Ota<sup>2</sup>, Shohei Ikeda, Tomohiko Shindo, Yoku Kikuchi, Kiyotaka Hao, Takashi Shirato, Jun Takahashi, Satoshi Miyata, Kei Takase<sup>2</sup>, Masahiro Kohzaki<sup>3</sup>, Hiroaki Shimokawa, Hiroaki Shimokawa. Exercise Training Ameliorates Vasodilator Capacity of Coronary Microvessels in Patients with Vasospastic Angina -Exercise VSA Trial-
2264. Tasuku Watanabe, Yasuharu Matsumoto, Hirokazu Amamizu, Susumu Morosawa, Kazuma Oyama, Jun Sugisawa, Satoshi Tsuchiya, Koichi Sato, Tomohiko Shindo, Kensuke Nishimiya, Hiroaki Shimokawa. Low-Intensity Pulsed Ultrasound Suppresses Coronary Hyperconstricting Responses and Adventitial Inflammation after Drug-Eluting Stent Implantation in Pigs in Vivo

#### < Expert opinion >

2265. 高橋 潤：この急変症例をどうする？

#### < Meet the Expert >

2266. 黒澤 亮：化合物スクリーニングによる新規肺高血圧症治療薬の発見
2267. ディスカッション 後岡 広太郎. 循環器×医療経済—クロスさせて考える—

#### < Debate >

2268. 肺高血圧症と静脈血栓症におけるコントラバーシー
2269. 杉村 宏一郎. Yes, PAH Targeted Therapy is Beneficial to Some PAH Patients with Left Heart Disease

#### < Poster Sessions >

2270. 長谷部雄飛, 福田浩二, 中野 誠, 相澤健太郎, 諸沢 薦, 林 秀華, 下川宏明. Usefulness of Intracardiac Echocardiography for Catheter Ablation of Right Accessory Pathway in Pediatric Patients
2271. Kentaro Aizawa, Makoto Nakano, Yuhi Hasebe, Susumu Morosawa, Hideka Hayashi, Hiroaki Shimokawa. Risk Factors for Defibrillation Testing Failure in Patients with Transvenous Implantable Cardioverter Defibrillator
2272. 染谷柚夏, 高橋唯衣, 西山真美, 森田菜月, 松本彩那, 進藤千代彦, 大田英揮, 佐藤 遥, 三浦昌人. Right Ventricular Longitudinal Strain with CMR More Accurately Estimates Right Ventricular Contractile Properties in Rats with Pulmonary Arterial Hypertension

2273. 西山真美, 森田菜月, 染谷柚夏, 高橋唯衣, 松本彩那, 進藤千代彦, 佐藤 遥, 三浦昌人. Mitochondrial Connexin43 Affects the Occurrence of Arrhythmias with the Modulation of Mitochondrial KATP Channels
2274. 林 秀華, 坂田泰彦, 後岡広太郎, 青柳 肇, 山中信介, 藤橋敬英, 白戸 崇, 杉村宏一郎, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明. Incidence and Predictors of Sudden Cardiac Death in Stage B vs. Stage C/D Heart Failure -Insights from the CHART-2 Study-
2275. 土屋 聡, 松本泰治, 杉澤 潤, 佐藤公一, 須田 彬, 進藤智彦, 神戸茂雄, 西宮健介, 竹内雅史, 菊地 翼, 羽尾清貴, 高橋 潤, 熊谷紀一郎, 齋木佳克, 下川宏明. TAVI Improves Impaired Vasodilator Capacity of Coronary Microvessels Associated with Decreased BNP Levels in Patients with Severe Aortic Stenosis

#### <コメディカル賞審査講演会 検査・治療部門>

2276. 竹内雅史, 松本泰治, 鈴木秀明, 土屋 聡, 杉澤 潤, 菊地 翼, 高橋 潤, 宮田 敏, 上月正博, 齋木 佳克, 下川宏明: 経カテーテル大動脈弁留置術後のせん妄患者では島皮質における術前の脳血流量が低下している一脳 SPECT を用いた術後せん妄の予測因子の検討一

#### 第 170 回日本循環器学会東北地方会 (2020 年 8 月 23 日 WEB 開催)

##### < YIA 研究発表部門 >

2277. 照井洋輔, 後岡広太郎, 大田英揮, 多田 寛, 佐藤 遥, 勝田祐子, 建部俊介, 石田孝宣, 高瀬圭, 下川宏明, 杉村宏一郎: 乳癌治療における化学療法に関連した心毒性の早期診断法の検討 (優秀賞受賞)

##### < YIA 症例発表部門 >

2278. 青田宏人, 鈴木秀明, 森田佳明, 齋藤涼子, 建部俊介, 奥山虎之, 齋木佳克, 下川宏明: T1 マッピングを用いたダノン病の非侵襲的診断法に関する報告

##### < 一般演題 >

2279. 菊地 翼, 松本泰治, 土屋 聡, 熊谷紀一郎, 鈴木 祐輔, 進藤智彦, 神戸茂雄, 西宮健介, 白戸 崇, 武田 智, 高橋 潤, 齋木佳克, 下川宏明: TAVI 前後で左前下行枝病変の Resting Index を計測した一例
2280. 神戸茂雄, 菊地 翼, 高橋 潤, 進藤智彦, 西宮健介, 白戸 崇, 坂田泰彦, 齋木佳克, 下川宏明: 補助循環用ポンプカテーテル IMPELLA® の初期使用経験と展望

#### 第 5 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会 (2020 年 9 月 26 ~ 27 日 WEB 開催)

##### < シンポジウム 2 >

2281. 矢尾板信裕, 佐藤公雄, 佐藤大樹, 下川宏明. Novel Animal Model of CTEPH with Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Overexpressing Mice

##### < 奨励賞受賞講演 >

2282. 黒澤 亮, 佐藤公雄, 菊地順裕, 佐藤大樹, Mohammad A. H. Siddique, 大村淳一, 砂村慎一郎, 野木正道, 下川宏明: スクリーニングによる新規肺高血圧症治療薬 Celastramycin の発見

##### < 症例検討 >

2283. 照井洋輔, 杉村宏一郎, 建部俊介, 福井重文, 後岡広太郎, 山本沙織, 鈴木秀明, 矢尾板信裕, 菊地順裕, 佐藤 遥, 岡田克典, 下川宏明, 安田 聡: 生体肺移植により救命し得た肺静脈閉塞症の一例

##### < ランチョンセミナー 3 >

2284. 福井重文, 照井洋輔, 佐藤 遥, 菊地順裕, 矢尾板信裕, 鈴木秀明, 山本沙織, 後岡広太郎, 建部俊介, 佐藤公雄, 杉村宏一郎, 下川宏明, 安田 聡: 肺高血圧症の広域医療連携の強化に向けて ~東北地方における取り組み~

＜会長特別企画＞

2285. 杉村宏一郎：肺高血圧症治療の未来を拓く Part II

第 73 回日本酸化ストレス学会 / 第 20 回日本 NO 学会合同学術集会（2020 年 10 月 6 ～ 7 日 WEB 開催）

＜日本酸化ストレス学会 学会賞受賞講演＞

2286. 下川宏明：循環器疾患における活性酸素の役割に関する基礎的・臨床的研究（2019 年学会賞受賞）

＜シンポジウム 1：NO と循環器系疾患＞

2287. 佐藤 公雄：血管恒常性維持機構における NO の役割

＜一般口演 2＞

2288. 大浦翔子, 白戸 崇, 神戸茂雄, 井汲陽祐, 伊藤秋代, 田中修平, 須田 彬, 進藤智彦, 池田尚平, 羽尾清貴, 菊地 翼, 松本泰治, 高橋 潤, 宮田 敏, 下川宏明：微小血管狭心症患者における抵抗血管内皮依存性拡張反応の著明な障害—全身性小血管病のエビデンス—

第 60 回日本脈管学会総会（2020 年 10 月 13 ～ 14 日 WEB 開催）

＜会長講演＞

2289. 下川宏明：私の脈管学研究—冠攣縮・血管内皮から音波治療開発まで—

＜会長特別企画 2 低侵襲性血管新生療法の最前線＞

2290. 進藤智彦：音波を用いた低侵襲治療の開発

＜シンポジウム 2（英語セッション）＞

血管内イメージングの展望 -Future developments of intravascular imaging-

2291. 西宮健介：血管内 OCT の最新知見と今後の展開

＜シンポジウム 3 抗血栓療法 of Precision medicine＞

2292. 白戸 崇：心疾患合併心房細動症例における抗血栓療法の臨床的有益性 -CHART-2 研究からの報告 -

2293. 安田 聡：抗血栓療法の新展開：出血リスクマネジメントの重要性

＜シンポジウム 5【学術委員会企画】脈管としてのリンパ管の再考—リンパ学の基礎と臨床—＞

2294. 天水宏和：冠動脈過収縮反応における心臓リンパ管の重要性～薬剤溶出性ステント留置後のブタモデルを用いた検討～

＜共催セミナー 9 治療薬のある希少疾患～ファブリー病～＞

2295. 後岡広太郎：循環器内科医が診るファブリー病

＜シンポジウム 7【学術委員会企画】脈管機能異常の最前線＞

2296. 須田 彬：非閉塞性冠動脈疾患患者における冠動脈機能異常の包括的評価

＜一般口述発表＞

2297. 光石清人, 西宮健介, 松本泰治, 渡辺翼, 土屋 聡, 杉澤 潤, 佐藤公一, 須田 彬, 進藤智彦, 神戸茂雄, 池田尚平, 羽尾清貴, 菊地 翼, 高橋 潤, 下川宏明：生体吸収性ポリマーによる薬剤溶出性ステント留置後冠動脈過収縮反応の抑制効果—光干渉断層撮影法（OCT）を用いた臨床的検討—

2298. 渡辺 翼, 松本泰治, 天水宏和, 諸沢 薦, 大山宗馬, 進藤智彦, 西宮健介, 浅香智美, 林もゆる, 河合佳子, 下川宏明：低出力パルス波超音波によるブタ冠動脈過収縮反応の抑制—新規の低侵襲治療法の開発と分子機構の解明—

2299. 羽尾清貴, 高橋 潤, 佐藤公一, 須田 彬, 進藤智彦, 神戸茂雄, 西宮健介, 菊地 翼, 白戸 崇, 坂田泰彦, 下川宏明：冠動脈閉塞を伴わない心筋梗塞（MINOCA）患者に関する検討 - 宮城県 AMI 登録研究 -



2300. 須田 彬, 高橋 潤, 菊地 翼, 進藤智彦, 神戸茂雄, 西宮健介, 渡辺 翼, 白戸 崇, 坂田泰彦, 下川宏明: 非閉塞性冠動脈疾患患者における冠動脈機能異常の性差についての検討
2301. 神戸茂雄, 菊地 翼, 高橋 潤, 進藤智彦, 西宮健介, 白戸 崇, 坂田泰彦, 齋木佳克, 下川宏明: 補助循環用ポンプカテーテル IMPELLATM の使用経験と展望
2302. 菊地 翼, 松本泰治, 土屋 聡, 進藤智彦, 神戸茂雄, 西宮健介, 白戸 崇, 高橋 潤, 下川宏明: 自己拡張型弁を留置された冠動脈疾患に対する経皮的冠動脈インターベンション
2303. 福井重文, 照井洋輔, 杉村宏一郎, 建部俊介, 山本沙織, 鈴木秀明, 矢尾板信裕, 菊地順裕, 佐藤 遥, 紺野 亮, 下川宏明: 補助循環下での化学療法で救命し得た胃癌による顕微鏡的微小肺動脈腫瘍塞栓の一例
2304. 中田貴史, 進藤智彦, 門間雄斗, 一條貞満, 金井 浩, 下川宏明: 右心不全動物モデルに対する低出力パルス波超音波治療の有効性と安全性に関する基礎的検討

#### <ポスター発表>

2305. 一條貞満, 進藤智彦, 江口久美子, 門間雄斗, 中田貴史, 下川宏明: 低出力パルス波超音波は脳梗塞後の血管新生および神経新生を介し神経学的機能回復を促進する
2306. 建部俊介, 紺野 亮, 杉村宏一郎, 福井重文, 山本沙織, 鈴木秀明, 矢尾板信裕, 佐藤 遥, 菊地順裕, 照井洋輔, 後岡広太郎, 佐藤公雄, 下川宏明: 肺高血圧症を合併する成人先天性心疾患の臨床像

＜国内研究会・講演会＞

1982年

第24回老年医学談話会（1982年）

1. 下川宏明, 松口武行, 小岩屋靖, 福山尚哉, 折田泰彦, 中村元臣: 興味ある異型狭心症の1例

1990年

筑豊循環器懇談会（7月26日, 1990年, 飯塚）

2. 筒井正人, 松井邦彦, 側島淳史, 林田 潔, 吉原伸吾, 樋口誠司, 下川宏明, 岡松秀一, 西田誉浩, 宮本和幸, 安藤廣美, 田中二郎: 左冠動脈前下行枝基始部の完全閉塞により, 心原性ショック, 心室細動, ショック肺をきたしたが, direct PTCA, IABP パルス療法などの集中治療にて救命しえた重症急性心筋梗塞の1例

1995年

南大阪循環器懇話会（3月9日, 1995年, 堺）

3. 下川宏明: カルシウム拮抗薬と心臓

冠攣縮研究会（4月15日, 1995年, 大阪）

4. 下川宏明, 伊藤 昭, 門上俊明, 福本義弘, 江頭健輔, 竹下 彰: 冠攣縮の成因におけるプロテインキナーゼCの役割

日本ME学会（5月10日, 1995年, 東京）

5. 下川宏明, 伊藤 昭, 門上俊明, 福本義弘, 竹下 彰: 冠動脈攣縮におけるプロテインキナーゼCの役割

生体内NOフォーラム（5月20日, 1995年, 大阪）

6. 下川宏明: 魚油の血管反応改善効果とNO

再狭窄合同研究会（8月5日, 1995年, 東京）

7. 福本義弘, 下川宏明, 門上俊明, 古財敏之, 桑田孝一, 安武博史, 江頭健輔, 竹下 彰: チロシンキナーゼ阻害剤 (ST638) は balloon injury 後の冠動脈内膜肥厚を予防する

第1回血管研究会（9月1日, 1995年, 東京）

8. 竹本真生, 江頭健輔, 筒井裕之, 下川宏明, 竹下 彰: Nitric oxide (NO) 合成阻害薬の慢性投与によって誘導される冠動脈・心筋病変 (remodeling) における renin-angiotensin system の役割の検討

第2回東北大学第1内科, 秋の心血管セミナー（9月2日, 1995年, 仙台）

9. 下川宏明: サイトカインと心疾患

鹿児島市医師会講演会（9月20日, 1995年, 鹿児島）

10. 下川宏明: 血管内皮と虚血性心疾患

第2回東京血管研究会（10月21日, 1995年, 東京）

11. 下川宏明: 内皮依存性弛緩反応におけるNOとEDHFの役割分担
12. 下川宏明: 内皮機能不全とシグナル伝達障害

第12回鹿児島動脈硬化研究会（11月29日, 1995年, 鹿児島）

13. 下川宏明: 動脈硬化とサイトカイン

第3回九州血液血管研究会（12月16日, 1995年, 福岡）

14. 浦上玲美, 下川宏明, 安武博史, 竹下 彰, 中島幹夫: 冠循環における内皮依存性過分極因子 (EDHF) の重要性

## 1996年

第41回和歌山脈管研究会（1月20日，1996年，和歌山）

15. 下川宏明：虚血性心疾患とサイトカイン

第38回 Coronary Heart Club 例会（2月3日，1996年，東京）

16. 勝田洋輔，江頭健輔，下川宏明，竹下 彰：頻拍刺激による代謝性冠拡張における一酸化窒素とATP感受性Kチャンネルの役割

第1回九州セロトニン研究会（2月17日，1996年，福岡）

17. 伊藤 昭，下川宏明，福本義弘，門上俊明，江頭健輔，竹下 彰：炎症性冠動脈病変におけるセロトニンに対する過収縮反応
18. 門上俊明，江頭健輔，桑田孝一，古財敏之，安武博史，福本義弘，下川宏明，竹下 彰：セロトニンに対する微小血管過剰収縮は平滑筋 S1-like 受容体 の発現を介する —EDNO 合成阻害薬慢性投与モデルでの検討—

科研費総合研究，竹下班合同会議（3月24日，1996年，福岡）

19. 浦上玲美，下川宏明，竹下 彰：ヒト動脈における内皮由来過分極因子の重要性

第2回冠攣縮研究会（4月20日，1996年，大阪）

20. 伊藤 昭，下川宏明，福本義弘，門上俊明，古財敏之，桑田孝一，山脇 徹，江頭健輔，竹下 彰：炎症性サイトカインの慢性投与による冠攣縮モデルの作成

九州 MMC 研究会（6月29日，1996年，福岡）

21. 田川博章，下川宏明，田川辰也，松元真理，広岡良隆，竹下 彰：ヒト前腕抵抗血管の内皮依存性拡張反応に対するエイコサペンタエン酸の効果

第4回北九州循環器セミナー（7月23日，1996年，北九州）

22. 下川宏明：虚血性心疾患とサイトカイン

第5回 Vascular Medicine 研究会（8月23日，1996年，大阪）

23. 下川宏明：虚血性心疾患とサイトカイン

第4回北海道カルディアックセミナー（8月30日，1996年，札幌）

24. 下川宏明：心疾患とサイトカイン

武雄杵島医師会講演会（9月18日，1996年，武雄）

25. 下川宏明：虚血性心疾患の病態別治療法の選択

福江南松医師会講演会（9月27日，1996年，福江）

26. 下川宏明：虚血性心疾患の最近の治療 —リスク管理を含めて—

第20回郡山心血管研究会講演会（10月19日，1996年，郡山）

27. 下川宏明：冠攣縮の成因 —基礎的研究における知見—

第7回福岡循環器フォーラム（10月25日，1996年，福岡）

28. 尾山純一，下川宏明，靱井英利，程 曉曙，竹下 彰：炎症性サイトカインによる心筋障害におけるNOの役割

NOと心血管研究会（11月30日，1996年，福岡）

29. 尾山純一，下川宏明，靱井英利，程 曉曙，竹下 彰：炎症性サイトカインによる遷延性心筋障害におけるNOの役割

## 1997年

飯塚医師会学術講演会（1月29日，1997年，飯塚）

30. 下川宏明：薬物による虚血性心疾患の一次予防・二次予防

**第40回 Coronary Heart Club 例会 (2月1日, 1997年, 東京)**

31. 福本義弘, 下川宏明: 炎症性冠動脈病変における誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) の血管保護作用

**第2回九州セロトニン研究会 (2月22日, 1997年, 福岡)**

32. 勝又直樹, 下川宏明, 瀬戸 実, 山脇 徹, 浅野敏雄, 竹下 彰: セロトニン誘発性冠動脈攣縮の成因におけるミオシン軽鎖リン酸化の亢進の意義
33. 宮田健二, 下川宏明, 山脇 徹, 肥後太基, 田中絵里子, 江頭健輔, 竹下 彰: 冠動脈硬化病変におけるセロトニン誘発性冠動脈過収縮反応は 5HT<sub>2A</sub> 受容体を介する

**文部省基盤研究 (A) 竹下斑・斑会議 (4月2日, 1997年, 東京)**

34. 浦上玲美, 下川宏明, 竹下 彰: ヒト血管における EDHF の重要性について (第2報)

**第8回福岡循環器フォーラム (5月16日, 1997年, 福岡)**

35. 古財敏之, 岡松秀一, 中西和夫, 下川宏明: 冠動脈粥状動脈硬化病変の破綻における炎症性サイトカインの役割

**第9回福岡循環器フォーラム (10月3日, 1997年, 福岡)**

36. 靱井英利, 下川宏明, 程 暁曙, 尾山純一, 福山直人, 中澤博江, 竹下 彰: 炎症性サイトカインによる心機能障害における接着因子・白血球の役割

**第45回東海血栓症セミナー (10月9日, 1997年, 名古屋)**

37. 下川宏明: 脈管疾患とセロトニン

**第4回表蔵王心臓・血管討論会 (10月18日~19日, 1997年, 蔵王)**

38. 下川宏明: 冠攣縮と血管平滑筋

**第4回ハートカンファレンス愛媛 (11月7日, 1997年, 松山)**

39. 下川宏明: 薬物による虚血性心疾患の一次・二次予防

**第4回九州血液血管研究会 (11月15日, 1997年, 福岡)**

40. 浦上玲美, 下川宏明, 竹下 彰: ヒト動脈における内皮由来過分極因子 (EDHF) の重要性

## 1998年

**第12回「大学と科学」公開シンポジウム (1月15~16日, 1998年, 福岡) 血管病研究の新しい展開—動脈硬化は何故生じるか, 予防できるか—**

41. 下川宏明: 血管平滑筋細胞の収縮性亢進 (攣縮)

**第2回広島循環器セミナー (1月27日, 1998年, 広島)**

42. 下川宏明: 血管内皮と虚血性心疾患

**第2回粕屋ハートカンファレンス (1月28日, 1998年, 福岡)**

43. 下川宏明: 虚血性心疾患の病態別治療法の選択

**文部省科研費重点領域研究班会議 (2月6日, 1998年, 京都)**

44. 下川宏明: サイトカインによる血管リモデリングの分子機構におけるチロシンキナーゼの役割

**九州老年医学談話会 (2月14日, 1998年, 福岡)**

45. 筒井正人, 下川宏明: 加齢の内皮依存性弛緩反応に及ぼす影響

**福岡県内科医会講演会 (2月21日, 1998年, 福岡)**

46. 下川宏明: 薬物による虚血性心疾患の一次予防・二次予防

**第1回宗像古賀ハートカンファレンス (2月25日, 1998年, 宗像)**

47. 下川宏明: 虚血性心疾患治療の最前線

第3回九州セロトニン研究会（2月28日，1998年，福岡）

48. 宮田健二，下川宏明，山脇 徹，肥後太基，田中絵里子，奥語健二，江頭健輔，竹下 彰：冠動脈硬化病変でのセロトニン誘発性冠攣縮反応におけるセロトニン受容体についての検討
49. 勝又直樹，下川宏明，古財敏之，山脇 徹，瀬戸 実，竹下 彰：冠攣縮の主因であるミオシン軽鎖リン酸化の亢進におけるプロテインキナーゼ C (PKC) を介する経路の役割とリン酸化部位の同定

西日本新聞健康シンポジウム（4月25日，1998年，福岡）

50. 下川宏明：高脂血症の予防と治療

四日市市医師会講演会（5月7日，1998年，四日市）

51. 下川宏明：冠攣縮と血管平滑筋

第10回福岡循環器フォーラム（5月22日，1998年，福岡）

52. 尾山純一，下川宏明，靱井英利，程 暁曙，中澤博江，竹下 彰：炎症性サイトカインによる遷延性心機能障害における活性酸素の役割

飯塚医師会講演会（6月17日，1998年，飯塚）

53. 下川宏明：血管内皮と虚血性心臓病

佐賀県医師会講演会（6月19日，1998年，佐賀）

54. 下川宏明：薬物による虚血性心疾患の一次予防・二次予防

第98回近畿産婦人科学会シンポジウム（6月21日，1998年，京都）

55. 下川宏明：女性ホルモンと虚血性心疾患

愛知地区 MRC の会（7月2日，1998年，名古屋）

56. 下川宏明：虚血性心疾患と w3 系多価不飽和脂肪酸

第221回福岡市南区医師会学術講演会（7月8日，1998年，福岡）

57. 下川宏明：血管内皮と虚血性心疾患

福岡市中央区医師会学術講演会（7月10日，1998年，福岡）

58. 下川宏明：虚血性心疾患治療の最前線

北九州勤務薬剤師会講演会（7月16日，1998年，小倉）

59. 下川宏明：心血管病治療におけるアンギオテンシン変換酵素阻害薬の意義

筑後地区病院薬剤師会勉強会（9月4日，1998年，久留米）

60. 下川宏明：動脈硬化の成因における高脂血症の意義

第4回血管研究会（9月5日，1998年，東京）

61. 宮田健二，下川宏明：外膜由来マクロファージは冠動脈硬化病変の形成に関与する一酸化ストレスによる増強効果—

第149回生松会カンファレンス（9月16日，1998年，福岡）

62. 下川宏明：虚血性心疾患に関する最近の知見

福岡地区勤務薬剤師会例会（10月21日，1998年，福岡）

63. 下川宏明：動脈硬化の成因における高脂血症の意義

第6回心筋虚血とKチャネル研究会（10月24日，1998年，神戸）

64. 浦上玲美，下川宏明，中島幹夫，竹下 彰：ヒト動脈における内皮由来過分極因子と K チャネル

第11回福岡循環器フォーラム（11月6日，1998年，福岡）

65. 高村義明，下川宏明，竹下 彰：shear stress による内皮依存性血管拡張反応における内皮由来過分極因子と K チャネルの重要性

第5回カムイ循環器フォーラム（11月20日，1998年，旭川）

66. 下川宏明：冠動脈攣縮の分子機構

ニコランジル研究会（11月21日，1998年，東京）

67. 高村義明，下川宏明，竹下 彰：shear stressによる内皮依存性血管拡張反応における内皮由来過分極因子とKチャンネルの重要性

飯塚医師会講演会（11月25日，1998年，飯塚）

68. 下川宏明：虚血性心疾患の診療における最近の話題

第3回NOと心血管研究会（12月4日，1998年，福岡）

69. 興語健二，下川宏明，竹下 彰：血管傷害後の病変形成に対するNO合成酵素（NOS）アイソフォームの異なる役割 —ノックアウトマウスにおける検討—

第5回九州血液血管研究会（12月5日，1998年，福岡）

70. 神田橋 忠，下川宏明，竹下 彰：冠動脈攣縮の分子機構 —動物モデルにおける検討—

1999年

第64回筑豊循環器懇談会（1月21日，1999年，飯塚）

71. 下川宏明：冠動脈攣縮の分子機構

文部省科学研究研究費補助金特定領域研究「動脈硬化の分子機構」班会議（1月28～29日，1999年，京都）

72. 下川宏明：冠動脈外膜へのC型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）の遺伝子導入はバルーン傷害後の血管病変の形成を抑制する

粕屋医師会学術講演会（2月17日，1999年，福岡）

73. 下川宏明：虚血性心疾患の診療における最近の話題

第4回九州セロトニン研究会（2月27日，1999年，福岡）

74. 宮田健二，下川宏明，竹下 彰：外膜由来マクロファージによる冠動脈硬化病変の形成やセロトニンに対する冠動脈収縮反応は酸化ストレスにより増強される

75. 神田橋 忠，下川宏明，竹下 彰：セロトニン誘発性冠攣縮の分子機構におけるRho-kinaseを介したシグナル伝達系の関与

長崎循環器談話会学術講演会（3月8日，1999年，長崎）

76. 下川宏明：虚血性心疾患とセロトニン

第3回岡山県JELIS研究会（3月11日，1999年，岡山）

77. 下川宏明：虚血性心疾患とw3系多価不飽和脂肪酸

公開座談会（4月23日，1999年，福岡）

78. 阿部 功，下川宏明，浦田秀則：高血圧治療の新しい戦略

大分市医師会講演会（5月12日，1999年，大分）

79. 下川宏明：アンジオテンシン変換酵素阻害薬の臨床的意義

第8回生体内NOフォーラム（5月15日，1999年，神戸）

80. 興語健二，下川宏明：血管損傷後の病変形成に対するNO合成酵素アイソフォームの異なる役割

第12回福岡循環器フォーラム（5月28日，1999年，福岡）

81. 神田橋 忠，下川宏明，竹下 彰：冠攣縮の分子機構におけるRho-kinaseを介したシグナル伝達路の役割

ラジオたんぱ「心臓財団 虚血性心疾患セミナー」（7月13日，1999年，東京）

82. 下川宏明：冠動脈の内皮機能を知るのとは何故重要か

鹿児島県医師会学術講演会（7月2日，1999年，鹿児島）

83. 下川宏明：虚血性心疾患の診療における最近の話題

第7回札幌循環器カンファレンス（7月10日，1999年，札幌）

84. 下川宏明：冠動脈攣縮の分子機構

第5回武庫川塾（7月14日，1999年，芦屋）

85. 下川宏明：冠動脈攣縮の分子機構

セロトニンフォーラム（7月17日，1999年，東京）

86. 下川宏明，神田橋忠，宮田健二，竹下 彰：セロトニン誘発性冠動脈攣縮の分子機構

第21回愛知循環器セミナー（7月24～25日，1999年，木曽福島）

87. 下川宏明：血管内皮・平滑筋研究の最近の知見 —EDHF と Rho-kinase—

NO Experts Meeting（8月21日，1999年，大阪）

88. 下川宏明：NO はどこまで重要か

第4回血管作動性物質研究会（9月3日，1999年，弘前）

89. 下川宏明：内皮由来弛緩因子 —NO と EDHF—

第5回血管研究会（9月4日，1999年，東京）

90. 神田橋忠，下川宏明，竹下 彰：冠動脈攣縮の分子機構における Rho-kinase の関与

第4回九州心臓フォーラム21（9月4日，1999年，福岡）

91. 下川宏明：NO と EDHF

福岡薬物治療研究会（9月17日，1999年，福岡）

92. 下川宏明：薬物による虚血性心疾患の一次予防・二次予防

第5回東北セロトニン研究会（10月1日，1999年，仙台）

93. 下川宏明：虚血性心疾患とセロトニン

第13回福岡循環器フォーラム（10月15日，1999年，福岡）

94. 久保田徹，筒井裕之，井手友美，町田陽二，船越 元，内海英雄，下川宏明，竹下 彰：TNF- $\alpha$  マウスの心不全形成における酸化ストレスの役割

第4回九州心血管研究会（11月20日，1999年，福岡）

95. 盛重邦雄，下川宏明，竹下 彰：Dominant negative Rho-kinase の冠動脈への生体内での遺伝子導入は冠血管リモデリングを著明に退縮させる

第144回北九州市医師会生涯教育講座（11月30日，1999年，小倉）

96. 下川宏明：虚血性心疾患とセロトニン

第23回東京カルディアック・セミナー（12月10日，1999年，東京）

97. 下川宏明：冠動脈攣縮の分子機構

第6回九州血液血管研究会（12月18日，1999年，福岡）

98. 江頭泰博，下川宏明，竹下 彰：バルーン傷害後の新生内膜形成における Rho-kinase の役割 —遺伝子導入を用いた in vivo での検討—

## 2000年

福岡県保険医協会講演会（1月18日，2000年，福岡）

99. 下川宏明：薬物による虚血性心疾患の予防 —Evidence-based Medicine に学ぶ—

都城心臓血管懇話会（2月15日，2000年，都城）

100. 下川宏明：冠動脈攣縮の分子機構

第 15 回ハートカンファレンス愛媛 (2 月 18 日, 2000 年, 松山)

101. 下川宏明: 虚血性心疾患治療の最前線

第 5 回福岡高血圧・血管研究会 (2 月 25 日, 2000 年, 福岡)

102. 堀 浩二, 廣岡良隆, 江島健一, 重松秀明, 岸 拓也, 下川宏明, 竹下 彰: 無麻酔無拘束ラットにおける延髄孤束核への一酸化窒素合成酵素遺伝子導入による血圧, 心拍数, 交感神経活動の変化

第 5 回九州セロトニン研究会 (2 月 26 日, 2000 年, 福岡)

103. 向井 靖, 下川宏明, 竹下 彰: 高血圧血管におけるセロトニンに対する収縮反応行進の分子機構における Rho-kinase の役割
104. 神田橋 忠, 下川宏明, 国広育子, 竹下 彰: ヒト動脈のセロトニン誘発性血管収縮における Rho-kinase の役割

第 14 回福岡循環器フォーラム (4 月 21 日, 2000 年, 福岡)

105. 江頭泰博, 下川宏明, 竹下 彰: 動脈硬化の成因におけるマクロファージの役割 —WHHL ウサギにおける propagermanium を用いた検討—

川崎医科大学医用工学教室セミナー (5 月 8 日, 2000 年, 倉敷)

106. 下川宏明: 冠循環における Rho-kinase および EDHF の役割

宗像内科医会学術講演会 (6 月 9 日, 2000 年, 宗像)

107. 下川宏明: 高脂血症治療の最新の進歩

Kick Off Meeting of Visiting Speakers Programme (6 月 10 日, 2000 年, 東京)

108. 下川宏明: 高血圧と血管障害.

第 6 回 Circulation Club (7 月 1 日, 2000 年, 木更津)

109. 久保田徹, 下川宏明, 竹下 彰: TNF- $\alpha$  過剰発現マウスの不全心形成におけるアポトーシスの役割

第 8 回分子循環器研究会講演会 (7 月 22 日, 2000 年, 東京)

110. 久保田徹, 筒井裕之, 下川宏明, 竹下 彰: 腫瘍壊死因子 (TNF- $\alpha$ ) 過剰発現マウスにおける心不全の発症機序の解明

第 1 回血管研究会 (8 月 19 日, 2000 年, 東京)

111. 向井 靖, 下川宏明, 竹下 彰: 高血圧性冠動脈病変の成因における Rho-kinase の関与

第 26 回九大生体材料・力学研究会 (9 月 22 日, 2000 年, 福岡)

112. 下川宏明, 松本泰治, 盛重邦雄, 江頭泰博, 宮田健二, 山脇 徹, 竹下 彰: 新しいステントによる冠動脈内膜肥厚抑制

第 1 回「女性と循環器疾患」研究会 (9 月 30 日, 2000 年, 大阪)

113. 下川宏明: 循環器疾患における性差を考える

西日本新聞健康シンポジウム (10 月 7 日, 2000 年, 福岡)

114. 下川宏明: 高脂血症の予防と治療 —心筋梗塞・脳卒中から身を守るために—

第 6 回東海血管 & 内皮研究会 (10 月 14 日, 2000 年, 名古屋)

115. 下川宏明: 冠動脈攣縮の分子機構

第 1 回医用ミニブタ研究会 (11 月 24 日, 2000 年, 鹿児島)

116. 下川宏明: 動脈硬化研究におけるミニブタの有用性

鹿児島地区 MRC の会 (11 月 24 日, 2000 年, 鹿児島)

117. 下川宏明: 虚血性心疾患と  $\omega$ -3 多価不飽和脂肪酸



第5回九州心血管研究会（11月25日，2000年，鹿児島）

118. 的場哲哉，下川宏明，竹下 彰：マウスにおける内皮由来過分極因子（EDHF）の同定

第23回北里循環器セミナー（11月30日，2000年，相模原）

119. 下川宏明：冠動脈攣縮の分子機構—動物モデルからヒトまで—

九州血液血管研究会（12月16日，2000年，福岡）

120. 盛重邦雄，下川宏明，江頭泰博，松本泰治，竹下 彰：ブタ冠動脈における MMP-9 の過剰発現は血栓形成傾向を惹起する

## 2001年

第3回分子動脈硬化研究会（1月24日，2001年，福岡）

121. 盛重邦雄，下川宏明，江頭泰博，神田橋忠，松本泰治，宮田健二，山脇 徹，竹下 彰：冠動脈疾患に対する遺伝子治療の検討

北海道医師会学術講演会（1月25日，2001年，旭川）

122. 下川宏明：冠動脈攣縮の分子機構—動物モデルからヒトまで—

文部省科学研究費特定領域研究班・班会議（2月1日～2日，2001年，京都）

123. 下川宏明：動脈硬化の分子機構における Rho/Rho-kinase の役割

第5回近畿・北陸セロトニン研究会学術講演会（2月17日，2001年，大阪）

124. 下川宏明：セロトニンと冠動脈疾患

循環と細胞機能研究会（2月23日，2001年，東京）

125. 盛重邦雄，下川宏明，江頭泰博，松本泰治，竹下 彰：Dominant-negative Rho-kinase 遺伝子導入による冠動脈リモデリングの退縮。

第12回血管内皮からみた糖尿病合併症研究会（3月2日，2001年，岡山）

126. 下川宏明：NO と EDHF

第6回九州セロトニン研究会（3月3日，2001年，福岡）

127. 神田橋 忠，下川宏明，国広育子，向井 靖，的場哲哉，竹下 彰：ヒト冠動脈におけるセロトニン誘発性収縮の分子機構

128. 向井 靖，下川宏明，神田橋 忠，的場哲哉，廣木潤子，竹下 彰：高血圧血管に認められるセロトニン誘発性過収縮の分子機構における Rho-kinase の役割—SHR における検討—

129. 山岡輝年，古森公浩，久米正純，森恵美子，庄司哲也，古山 正，杉町圭蔵，下川宏明：自家静脈グラフトのセロトニン（5-HT）による過剰収縮と Rho-kinase の関連

第3回宮城循環器フォーラム（3月8日，2001年，仙台）

130. 下川宏明：NO と EDHF

第19回山口県高血圧と脈管研究会（4月6日，2001年，宇部）

131. 下川宏明：循環器疾患の治療標的としての Rho-kinase の重要性

Prof. Ferid Murad 来日記念講演会（4月13日，2001年，福岡）

132. 下川宏明：Serotonin and coronary artery disease.

第3回大分循環器フォーラム（5月9日，2001年，大分）

133. 下川宏明：循環器疾患の治療標的としての Rho-kinase の重要性

第16回福岡循環器フォーラム（5月18日，2001年，福岡）

134. 廣木潤子，下川宏明，竹下 彰：ヒト冠動脈平滑筋細胞における Rho-kinase の転写調節機構

第5回循環器薬物療法研究会（6月16日，2001年，東京）

135. 下川宏明：内皮由来弛緩因子—最近の知見—

第1回 Cardiovascular Medicine 21 フォーラム (8月25日, 2001年, 東京)

136. 的場哲哉, 下川宏明, 窪田 洋, 森川敬子, 藤木貴子, 竹下 彰: 内皮由来過分極因子 (EDHF) の同定

北海道医師会講演会 (9月7日, 2001年, 札幌)

137. 下川宏明: 心血管病の成因におけるレニン・アンジオテンシン系の意義

広島市内科医会学術講演会 (9月14日, 2001年, 広島)

138. 下川宏明: 虚血性心疾患と  $\omega$ -3 系多価不飽和脂肪酸

第4回血管病態研究会 (9月22日, 2001年, 仙台)

139. 下川宏明: 循環器病の新たな治療標的としての Rho-kinase の意義

第12回九州血管血栓フォーラム (10月14日, 2001年, 大分)

140. 下川宏明: 血管病の新たな治療標的としての Rho-kinase の意義

第101回九州医師会医学会総会 (10月21日, 2001年, 福岡)

141. 下川宏明: 虚血性心疾患の診療: 最近の進歩

第23回茨城県高血圧研究会 (11月29日, 2001年, つくば)

142. 下川宏明: 高血圧と血管障害

第17回福岡循環器フォーラム (11月30日, 2001年, 福岡)

143. 盛重邦雄, 下川宏明, 江頭泰博, 松本泰治, 竹下 彰: ブタ冠動脈でのバルーン傷害後の MMP-9 の過剰発現は血栓形成傾向を促進する

第4回浜松 NO 研究会 (12月4日, 2001年, 浜松)

144. 下川宏明: NO と EDHF. 一血管を反応場としたレドックスシグナリングの新知見—

第23回循環器代謝研究会 (12月7日, 2001年, 大阪)

145. 下川宏明: 動脈硬化性疾患の新たな治療標的としての Rho-kinase の意義

第12回心血管リモデリングとアンジオテンシン II 研究会 (12月7日, 2001年, 大阪)

146. 下川宏明: 心血管リモデリングの分子機構における Rho-kinase の意義

第6回九州山口心血管研究会 (12月15日, 2001年, 福岡)

147. 東みどり子, 下川宏明, 竹下 彰: アンジオテンシンによる心血管病変形成の分子機構における Rho-kinase の意義

第8回九州血液血管研究会 (12月15日, 2001年, 福岡)

148. 廣木潤子, 下川宏明, 竹下 彰: 動脈硬化の新たな治療標的である Rho-kinase の発現調節機構の解明

## 2002年

第1回 EDHF シンポジウム (1月26日, 2002年, 東京)

149. 的場哲哉, 下川宏明, 窪田 洋, 森川敬子, 藤木貴子, 竹下 彰: 内皮由来過分極因子 (EDHF) としての過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) の同定

沖縄 MRC 研究会 (2月1日, 2002年, 那覇)

150. 下川宏明: 虚血性心疾患と  $\omega$ -3 系多価不飽和脂肪酸

アンジオテンシン II 研究会 (2月2日, 2002年, 大阪)

151. 東みどり子, 下川宏明, 向井 靖, 竹下 彰: Angiotensin II 慢性投与によるラット心血管病変形成における Rho-kinase の関与

第4回アンジオテンシン II 研究会 (2月9日, 2002年, 松山)

152. 下川宏明: 心血管病の成因におけるレニン・アンジオテンシン系の意義

第 29 回九大生体材料・力学研究会 (2 月 15 日, 2002 年, 福岡)

153. 上徳豊和, 下川宏明, 阿部弘太郎, 松本泰治, 服部 剛, 竹下 彰: 血管インターベンション後の再狭窄に対するナノ治療の開発

第 7 回九州セロトニン研究会 (2 月 23 日, 2002, 福岡)

154. 古山 正, 古森公浩, 久米正純, 庄司哲也, 井口博之, 下川宏明, 杉町圭蔵: Rho-kinase 阻害剤のウサギ自家静脈グラフトモデル内膜肥厚抑制効果
155. 宮田健二, 下川宏明, 山脇 徹, 竹下 彰: ブタ冠攣縮モデルにおけるセロトニン誘発性高度冠攣縮に対するサルボグレラートの抑制作用
156. 廣木潤子, 下川宏明, 竹下 彰: セロトニンはヒト冠動脈平滑筋細胞における Rho-kinase の発現を促進する —サルボグレラートの抑制作用—

九州大学 P&P プロジェクト (A タイプ) 平成 13 年度研究会 (3 月 22 日, 2002 年, 福岡)

157. 下川宏明, 盛重邦雄, 神田橋忠, 松本泰治, 江頭泰博, 廣木潤子, 服部 剛, 東みどり子, 上運天均, 向井 靖, 平川洋次, 市来俊弘, 小池城司, 廣岡良隆, 毛利正博, 竹下 彰: 動脈硬化性疾患の新たな治療標的としての Rho-kinase の重要性

第 6 回日本学術振興会レドックス生命科学第 170 委員会研究会 (4 月 10 ~ 12 日, 2002 年, 箱根)

158. 下川宏明: 内皮由来過分極因子 (EDHF) の同定 —血管におけるレドックス制御機構の新知見—

第 30 回九州心臓血管研究会 (4 月 20 日, 2002 年, 福岡)

159. 下川宏明: Rho-kinase を標的とした肺高血圧症に対する分子治療の開発

第 18 回福岡循環器フォーラム (5 月 31 日, 2002 年, 福岡)

160. 服部 剛, 下川宏明, 竹下 彰: 移植心に生じる冠動脈硬化の分子機構における Rho-kinase の意義

飯塚医師会講演会 (6 月 12 日, 2002 年, 飯塚)

161. 下川宏明: 虚血性心疾患と  $\omega$ -3 系多価不飽和脂肪酸

第 4 回桜ヶ丘循環器研究会 (7 月 13 日, 2002 年, 福岡)

162. 下川宏明: 循環器疾患の新たな治療標的としての Rho-kinase の重要性

第 34 回日本動脈硬化学会総会 (7 月 18 ~ 19 日, 2002 年, 神戸)

シンポジウム: 「レムナントリポ蛋白は動脈硬化を惹起する —基礎と臨床のエビデンス—」

163. 下川宏明, 平川洋次, 山本邦彦, 小柳左門, 岡松秀一, 多治見司, 菊池裕, 竹下彰: Postprandial increase in plasma concentrations of remnant lipoproteins is a novel risk factor for restenosis after percutaneous coronary intervention.
164. 廣木潤子, 下川宏明, 竹下 彰: ヒト冠動脈平滑筋細胞における Rho-kinase 転写調節機構の解明
165. 廣木潤子, 下川宏明, 竹下 彰: エストロゲン及びニコチンはヒト冠動脈平滑筋細胞における Rho-kinase 発現に対して相反する作用を及ぼす
166. 服部 剛, 下川宏明, 東みどり子, 廣木潤子, 向井 靖, 竹下 彰: Involvement of Rho-kinase in cardiac allograft vasculopathy in mice.

学術講演会「血管を診る・識る・治す —血管病の基礎と臨床最前線—」(7 月 20 日, 2002 年, 東京)

167. 下川宏明: 血管内皮の機能異常と動脈硬化

第 4 回バイオレドックスセミナー (8 月 21 日, 2002 年, 熊本)

168. 下川宏明: 血管内皮を中心とするレドックスシグナリングの新知見

Cardiovascular Medicine 21 第 2 回フォーラム (8 月 24 日, 2002 年, 東京)

169. 上徳豊和, 下川宏明, 阿部弘太郎, 大井啓司, 松本泰治, 竹下 彰: ナノテクノロジーに基づく循環器疾患に対するナノ治療の開発

福岡循環器カンファレンス（8月26日，2002年，福岡）

170. 下川宏明：虚血性心疾患と $\omega$ -3多価不飽和脂肪酸

第3回血管病研究会（8月31日，2002年，東京）

171. 向井 靖，下川宏明，竹下 彰：スタチンによる急性血管拡張作用：内皮および平滑筋への二相性の機序

九州大学先端医療研究フォーラム（9月3日，2002年，福岡）

172. 下川宏明，上徳豊和，大井啓司，西田誉浩，帯刀英樹，阿部弘太郎，松本泰治，城田利彦，山本竜弘，片山佳樹，松田武久，安井久喬，竹下 彰：循環器疾患に対する低侵襲性先端医療の開発ナノ医療と低出力衝撃波による閉胸下心臓血管新生療法

動脈硬化 Update 2002（9月7日，2002年，東京）

173. 下川宏明：動脈硬化の成因における Rho-kinase の重要性

第30回九大生体材料・力学研究会プログラム（9月10日，2002年，福岡）

174. 上徳豊和，下川宏明，阿部弘太郎，大井啓司，松本泰治，竹下 彰：ナノテクノロジーに基づく循環器疾患に対するナノ治療の開発
175. 西田誉浩，下川宏明，帯刀英樹，大井啓司，安井久喬，竹下 彰：衝撃波を用いた虚血性心疾患に対する閉胸下低侵襲性血管新生療法の開発

豊前築上医師会講演会（9月19日，2002年，豊前）

176. 下川宏明：虚血性心疾患治療の最前線

第2回心血管再生・アポトーシスフォーラム（9月21日，2002年，東京）

177. 松本泰治，下川宏明，上徳豊和，阿部弘太郎，服部 剛，盛重邦雄，江頭泰博，竹下 彰：Rho-kinase の長期阻害によるステント留置後の再狭窄の抑制 -アポトーシス亢進作用の関与-

第17回「大学と科学」公開シンポジウム（10月3日，2002年，仙台）

178. 下川宏明：狭心症の発症に関わる因子をさぐる

第7回九州・山口心血管研究会（12月21日，2002年，福岡）

179. 森川敬子，下川宏明，藤木貴子，窪田 洋，的場哲哉，MA Hassan Talkuder，竹下 彰：糖尿病および高コレステロール血症の内皮依存性過分極因子（EDHF）による弛緩反応に及ぼす影響

第9回九州血液血管研究会（12月21日，2002年，福岡）

180. 阿部弘太郎，下川宏明，竹下 彰：肺高血圧症の治療標的としての Rho-kinase の重要性

## 2003年

第25回 Osaka Post Graduate Conference（1月18日，2003年，大阪）

181. 下川宏明：心血管病の新たな治療標的としての Rho-kinase の意義

第8回九州セロトニン研究会（2月22日，2003年，福岡）

182. 大井啓司，下川宏明，廣木潤子，上徳豊和，阿部弘太郎，松本泰治，武市早苗，竹下 彰：ポックリ病患者由来のレムナントリポ蛋白分画はセロトニン誘発性冠攣縮反応を惹起する

平成14年度九大 P&P「医工連携による先端医療の開発」研究発表会（3月18日，2003年，福岡）

183. 下川宏明，西田誉浩，大井啓司，帯刀英樹，上徳豊和，阿部弘太郎，松本泰治，江藤政尚，梶原敬義，松田武久，安井久喬，竹下 彰：低出力衝撃波を用いた体外式心臓血管新生療法の開発

第23回心筋梗塞研究会（7月12日，2003年，東京）

184. 矢田豊隆，下川宏明，梶谷文彦：心筋虚血再灌流時の Rho-kinase inhibitor の冠微小循環における役割

第44回循環器談話会（7月25日，2003年，名古屋）

185. 下川宏明：血管内皮研究：最近の話題

第 16 回バイオメディカル分析科学シンポジウム (8 月 4 日, 2003 年, 富士吉田)

シンポジウム: 「ラジカルから生理機能・病態を捉える」

186. 下川宏明: 血管内皮を中心とするレドックス制御機構の新知見

第 3 回 Cardiovascular Medicine 21 フォーラム (8 月 23 日, 2003 年, 東京)

187. 大井啓司, 西田誉浩, 上徳豊和, 阿部弘太郎, 福本義弘, 伊藤 昭, 下川宏明: 低出力衝撃波を用いた重症虚血性心疾患に対する非侵襲性血管新生療法の開発

第 5 回時間循環血圧研究会 (9 月 12 日, 2003 年, 札幌)

188. Ito K, Hirooka Y, Shimokawa H, Takeshita A. Cardiovascular effects of Rho-kinase in the nucleus tractus solitarius of spontaneously hypertensive rats.

第 1 回血液・血管オルビス (9 月 12-13 日, 2003 年, 名古屋)

189. 阿部弘太郎, 上徳豊和, 大井啓司, 福本義弘, 伊藤 昭, 下川宏明: Rho-kinase を標的とした肺高血圧症の新しい分子治療法の開発

早良区医師会学術講演会 (9 月 19 日, 2003 年, 福岡)

190. 下川宏明: 高脂血症の治療 —最近の進歩—

第 4 回バイエル「臨床血管機能」研究助成研究発表会 (9 月 20 日, 2003 年, 東京)

191. 榎元章浩, 廣岡良隆, 井口孝介, 下川宏明: 冠動脈疾患患者の病態生理における内皮由来過分極因子の役割に関する研究 (優秀賞)

学術講演会「血管とスタチンを考える」(10 月 10 日, 2003 年, 東京)

192. 下川宏明: 高脂血症の治療: 最近の進歩

第 24 回血小板芦ノ湖カンファレンス (10 月 25-26 日, 2003 年, 東京)

193. 下川宏明: 血管内皮細胞による血管トーンスの調節

第 8 回東京ブロック JELIS 研究会 (10 月 30 日, 2003 年, 東京)

194. 下川宏明: 虚血性心疾患と  $\omega$ -3 系多価不飽和脂肪酸

第 10 回九州血液血管研究会 (11 月 22 日, 2003 年, 福岡)

195. 大井啓司, 西田誉浩, 福本義弘, 伊藤 昭, 下川宏明: 体外衝撃波による重症虚血性心臓病に対する非侵襲性血管新生療法の開発

医薬品機構ワークショップ「動脈硬化と Rho/Rho- キナーゼシグナリング」(11 月 28 日, 2003 年, 名古屋)

196. 下川宏明: 九州大学における Rho-kinase 研究 (Overview)

197. 廣木潤子, 下川宏明: ヒト冠動脈平滑筋における Rho-kinase の発現調節機構

198. 東みどり子, 下川宏明: Angiotensin II 慢性投与による心血管病変の分子機構における Rho-kinase の役割

199. 阿部 弘太郎, 下川宏明: Monocrotaline 誘導性肺高血圧に対する Rho-kinase 阻害薬の効果

200. 服部 剛, 東みどり子, 廣木潤子, 向井 靖, 下川宏明: 異所性移植心に生じる冠動脈病変の分子機構における Rho-kinase の役割

201. 松本 泰治, 上徳豊和, 大井啓司, 阿部弘太郎, 服部 剛, 盛重邦夫, 江頭泰博, 福本義弘, 下川宏明: スtent 後再狭窄に対する Rho-kinase 阻害薬の抑制効果

202. 福本 義弘, 下川宏明: 重症肺高血圧症に対する Rho-kinase 阻害薬の急性効果

第 4 回循環器疾患学術講演会 (12 月 18 日, 2003 年, 徳山)

203. 下川宏明: 冠攣縮性狭心症の病態と治療

**第 16 回心臓性急死研究会 (12 月 20 日, 2003 年, 東京)**

204. 坂本一郎, 小池城司, 下川宏明, 樗木晶子: 当科における致死性不整脈を合併した心サルコイドーシスの検討

## 2004 年

**第 9 回アンジオテンシンカンファレンス (1 月 31 日, 2004 年, 東京)**

205. 上運天均, 小池城司, 真柴順子, 下川宏明, 竹下 彰: レニン・アジオテンシン系遺伝子群の遺伝子多型と冠攣縮性狭心症との関連についての検討

**第 9 回九州セロトニン研究会 (3 月 13 日, 2004 年, 福岡)**

206. 樋詰貴登志, 上徳豊和, 大井啓司, 阿部弘太郎, 下川宏明: コルチゾールの持続高値はブタ冠動脈のセロトニンに対する収縮反応を増強する

**第 33 回日本脳卒中の外科学会サンセットセミナー (3 月 19 日, 2004 年, 名古屋)**

207. 下川宏明: 動脈硬化性疾患の成因における Rho-kinase の意義

**平成 15 年度九州大学教育研究プログラム・研究拠点形成プロジェクト (3 月 23 日, 2004 年, 福岡)**

208. 下川宏明, 上徳豊和, 阿部弘太郎, 大井啓司, 福本義弘, 伊藤 昭, 山本竜広, 片山佳樹, 松田武久: 医工連携による循環器疾患に対する先端医療の開発

**第 2 回西日本心臓血管研究会 (4 月 10 日, 2004 年, 福岡)**

209. 福本義弘, 伊藤 昭, 下川宏明: 重症虚血性心臓病に対する体外衝撃波療法の開発

**第 10 回 Circulation Club (5 月 15 日, 2004 年, 木更津)**

210. 福本義弘, 下川宏明, 大井啓司, 阿部弘太郎, 上徳豊和, 伊藤 昭, 竹下 彰, 砂川賢二: 重症虚血性心臓病に対する非侵襲性体外衝撃波治療の開発

**第 4 回心血管再生・アポトーシスフォーラム (7 月 3 日, 2004 年, 東京)**

211. 福本義弘, 下川宏明, 大井啓司, 阿部弘太郎, 上徳豊和, 伊藤 昭, 竹下 彰, 砂川賢二: 重症虚血性心疾患に対する非侵襲性体外衝撃波治療の開発

**第 12 回「高血圧・高脂血症と血管代謝」研究助成研究発表会 (7 月 3 日, 2004 年, 東京)**

212. 伊藤浩司, 廣岡良隆, 下川宏明, 砂川賢二: 自然発症高血圧ラットの卵巣摘出による血圧上昇機序における交感神経系の活性化と脳幹部 Rho-kinase の関与 (優秀賞)

**第 10 回成人病の病因・病態の解明に関する研究会 (7 月 3 日, 2004 年, 軽井沢)**

213. 福本義弘, 下川宏明, 大井啓司, 阿部弘太郎, 上徳豊和, 伊藤 昭, 竹下 彰, 砂川賢二: 重症虚血性心疾患に対する非侵襲性体外衝撃波治療の開発

**第 10 回北海道活性酸素・フリーラジカル研究会 (7 月 10 日, 2004 年, 札幌)**

214. 下川宏明: 内皮由来弛緩因子と活性酸素

**第 8 回信州ハートクラブ (7 月 17 日, 2004 年, 松本)**

215. 下川宏明: 血管病の克服を目指した展開医療の実践

**第 9 回東京ブロック JELIS 研究会 (7 月 31 日, 2004 年, 東京)**

216. 下川宏明: 虚血性心疾患と EPA.

**第 5 回血管病研究会 (8 月 21 日, 2004 年, 名古屋)**

217. 市来俊弘, 小野弘樹, 下川宏明, 砂川賢二: 血管平滑筋における Mst1 の機能

**第 4 回 Cardiovascular Medicine 21 フォーラム (8 月 21 日, 2004 年, 東京)**

218. 阿部弘太郎, 下川宏明: 肺高血圧症の新たな治療標的としての Rho-kinase の意義

**第 2 回血液・血管オルビス (8 月 28-29 日, 2004 年, 神戸)**

219. 森川敬子, 的場哲哉, 窪田 洋, 畠中 真, 藤木貴子, 下川宏明: 内皮由来過分極因子 (EDHF)

の産生における Cu, Zn-SOD の役割

東海医学会講演会 (9月22日, 2004年, 伊勢原)

220. 下川宏明: 虚血性心疾患の成因における Rho-kinase の意義

財団法人木村記念循環器財団第5回バイエル「臨床血管機能」研究助成研究発表会 (10月16日, 2004年, 東京)

221. 福本義広, 伊藤 昭, 廣岡良隆, 下川宏明, 砂川賢二: 安定労作性狭心症患者における冠微小循環の異常 -Rho/Rho-kinase 経路, 新しい治療戦略-

福岡労災保険指定病院協会学術講演会 (10月26日, 2004年, 福岡)

222. 下川宏明: 重症虚血性心臓病に対する体外衝撃波治療の開発

第23期循環器内科学生涯講座 (10月28日, 2004年, 福岡)

223. 下川宏明: 虚血性心疾患治療の最前線 -この1年間の動向-

Sunrise Stroke Session for Rho-kinase inhibitors (12月11日, 2004年, 東京)

224. 下川宏明: Rho-kinase 阻害薬の将来展望

2005年

第9回九州・山口心血管研究会 (1月8日, 2005年, 福岡)

225. 上徳豊和, 下川宏明, 大井啓司, 阿部弘太郎, 樋詰貴登士, 西田誉浩, 砂川賢二: 虚血性心臓病に対する体外衝撃波治療の開発

石川県医師会学術講演会「狭心症から心臓を守る」 (1月14日, 2005年, 金沢)

226. 下川宏明: 狭心症治療の進歩: 最近の話題.

EDHF Symposium in Fukuoka (1月21日, 2005年, 福岡)

227. Morikawa K, Shimokawa H: Important role of Cu, Zn-SOD in EDHF-mediated responses in animals and humans.

循環器最新フォーラム 2005 (1月22日, 2005年, 東京)

228. 下川宏明: 循環器疾患の新たな治療標的としての Rho-kinase の意義

第4回 EDHF Symposium (1月22日, 2005年, 東京)

229. 藤木貴子, 森川敬子, 畠中 真, 窪田 洋, 下川宏明: ACE 阻害薬の EDHF 亢進作用における内皮由来過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) の役割

21COE プログラム「大規模コホートに基づく生活習慣病研究教育」若手研究者研究成果発表会 (1月28日, 2005年, 福岡)

230. 森川敬子, 高木 文, 畠中 真, 下川宏明: 内皮由来過分極因子 (EDHF) の産生機構の解明

第10回関東甲信越セロトニン研究会 (2月5日, 2005年, 東京)

231. 下川宏明: セロトニンと循環器疾患 (基調講演)

神戸大学大学院医学研究科特別講義 (2月17日, 2005年, 神戸)

232. 下川宏明: 心血管病に対する新たな分子標的治療の開発

第20回高度先進医療研究会 (2月22日, 2005年, 東京)

233. 下川宏明: 体外衝撃波を用いた重症虚血性心臓病に対する非侵襲性先端医療の開発

第10回九州セロトニン研究会 (3月5日, 2005年, 福岡)

234. 樋詰貴登士, 下川宏明, 廣木潤子, 松本泰治, 神田橋忠, 宮田健二, 竹下彰, 砂川賢二: セロトニン誘発性冠動脈攣縮の分子機構における Rho キナーゼの役割

佐賀大学大学院特別講義 (3月11日, 2005年, 佐賀)

235. 下川宏明: Rho-kinase を標的とした分子標的治療の開発 -展開研究の一例-

佐賀県医師会学術講演会（3月11日，2005年，佐賀）

236. 下川宏明：狭心症の治療：最近の進歩

平成16年度九州大学P&P「医工連携による先端医療の開発」研究成果発表会（3月29日，2005年，福岡）

237. 上徳豊和，下川宏明，大井啓司，阿部弘太郎，樋詰貴登士，砂川賢二：低出力体外衝撃波治療は急性心筋梗塞後の心室リモデリングを抑制する

第2回西日本心臓血管研究会（4月16日，2005年，福岡）

238. 上徳豊和，下川宏明，伊藤 昭，竹下 彰，砂川賢二：重症虚血性心臓病に対する低出力体外衝撃波を用いた非侵襲性治療の開発

宮崎循環器疾患学術講演会（4月22日，2005年，宮崎）

239. 下川宏明：狭心症治療：最新の知見

第32回岐阜心臓病研究会（5月12日，2005年，岐阜）

240. 下川宏明：心血管病研究の進歩：Rho-kinase 阻害薬と体外衝撃波治療

佐世保市医師会講演会（5月18日，2005年，佐世保）

241. 下川宏明：循環器疾患の治療：最近の進歩

松本市医師会講演会（5月20日，2005年，松本）

242. 下川宏明：狭心症の治療：最新の知見

Bayer Symposium in Kyushu（6月11日，2005年，福岡）

243. 下川宏明：循環器疾患の治療：最近の進歩

第2回「動脈硬化の臨床画像診断」を語る（6月27日，2005年，仙台）

244. 下川宏明：医工連携による先端医療の開発 -循環器領域での試み-

ACTION 講演会（6月29日，2005年，鹿児島）

245. 下川宏明：循環器疾患の治療：最近の進歩

第5回心血管再生先端治療フォーラム（7月9日，2005年，東京）

246. 上徳豊和，下川宏明，大井啓司，阿部弘太郎，樋詰貴登士，砂川賢二：低出力体外衝撃波治療は急性心筋梗塞後の心室リモデリングの形成を抑制する

第5回 Cardiovascular Medicine 21（7月30日，2005年，東京）

247. 樋詰貴登士，森川敬子，上徳豊和，大井啓司，阿部弘太郎，下川宏明：血清コルチゾール濃度の持続高値はブタ冠動脈の過収縮を惹起する

持田製薬社内講演会（8月4日，2005年，仙台）

248. 下川宏明：EPAと虚血性心疾患

第3回血液・血管オルビス（8月20-21日，2005年，東京）

249. 下川宏明：循環器疾患に対する低侵襲性先端医療の開発

第15回脳血管シンポジウム（9月10日，2005年，大阪）

250. 下川宏明：内皮由来弛緩因子に関する新知見

平成17年度宮城県医師会夏期医学講座（9月17日，2005年，仙台）

251. 下川宏明：虚血性心疾患の治療 -最近の進歩-

岩手県立病院医学会分科会講演会（9月22日，2005年，盛岡）

252. 下川宏明：これからの循環器疾患の診療・研究 -難治性疾患への挑戦-

みやぎ県南中核病院（9月29日，2005年，大河原）

253. 下川宏明：循環器内科医としての人生



学術講演会 (9月30日, 2005年, 盛岡)

254. 下川宏明: 循環器疾患の治療: 最近の話題

第2回東北CVRM Forum (10月1日, 2005年, 仙台)

255. 下川宏明: 虚血性心疾患の治療: 最近の進歩

ナノメディスンフォーラム (10月4日, 2005年, 東京)

256. 下川宏明: 循環器疾患の治療標的としての Rho-kinase の意義

第34回血管研究会 (10月6日, 2005年, 東京)

257. 下川宏明: 血管内皮研究: 最近の知見

対談「TRENDY 試験から得られたエビデンス」(10月15日, 2005年, 東京)

258. 藤田敏郎, 下川宏明: 血管内皮機能における NO と EDHF の重要性

学術講演会「日本人の高血圧と臓器障害 ～Ca拮抗薬の役割～ (10月15日, 2005年, 東京)

259. 下川宏明: 日本人の狭心症 ～冠攣縮の関与～

第16回宮城県心筋梗塞対策協議会 (10月28日, 2005年, 仙台)

260. 下川宏明: 冠動脈攣縮の分子機序

第1回宮城アブレーション研究会 (11月25日, 2005年, 仙台)

261. 熊谷浩司, 若山裕司, 福田浩二, 菅井義尚, 遠藤秀晃, 下川宏明: 心内膜から焼灼困難な僧帽弁輪部由来特発性心室頻拍の起源の検討

262. 福田浩二, 熊谷浩司, 若山裕司, 菅井義尚, 遠藤秀晃, 下川宏明: 失神を繰り返す食道癌術後のブルガダ型心電図を持つ1例

第12回心不全と不整脈フォーラム (11月26日, 2005年, 東京)

263. 菅井義尚, 篠崎 毅, 若山裕司, 熊谷浩司, 福田浩二, 遠藤秀晃, 下川宏明: 一次予防として植え込み型除細動器の植え込みを行い奏功した重症慢性心不全を呈した虚血性心筋症およびアドリアマイシン心筋症の症例

山形冠攣縮性狭心症学術講演会 (12月7日, 2005年, 山形)

264. 下川宏明: 冠攣縮性狭心症の病態と薬物治療

秋田県生活習慣病フォーラム 2005 (12月9日, 2005年, 秋田)

265. 虚血性心疾患の治療: 最近の知見

JELIS 全国研究会 (12月10日, 2005年, 仙台)

266. 下川宏明: EPA と虚血性心臓病

## 2006年

白石市医師会講演会 (1月13日, 2006年, 白石)

267. 下川宏明: 虚血性心臓病の治療: 最近の話題

拡張不全学術講演会 (1月15日, 2006年, 盛岡)

268. 下川宏明: 東北大学における今後の臨床研究

コニール学術講演会 (1月19日, 2006年, 草津)

269. 下川宏明: 冠攣縮性狭心症: 最近の話題

第5回EDHF Symposium (1月21日, 2006年, 東京)

270. 高木 文, 森川敬子, 村山佳範, Ender Tekes, 筒井正人, 柳原延章, 下川宏明: 内皮由来過分極因子 (EDHF) 反応は NO 合成酵素系に完全に依存する -NO 合成酵素完全欠損マウスにおける検討-

第 26 回 Coronary Club (1 月 21 日, 2006 年, 仙台)

271. Asaumi Y, Kagaya Y, Takeda M, Ohta J, Tada H, Yamaguchi N, Minegishi N, Shirata K, Shimokawa H. Important protective role of endogenous erythropoietin system against pressure overload-induced left ventricular dysfunction in mice in vivo.

第 361 回水沢医師会医学講演会 (1 月 24 日, 2006 年, 水沢)

272. 下川宏明: 虚血性心疾患の治療: 最近の進歩

第 1 回県南胸部疾患研究会 (1 月 26 日, 2006 年, 横手)

273. 下川宏明: 虚血性心臓病の治療: 最近の進歩

ASCOT 学術講演会 (1 月 31 日, 2006 年, 宇部)

274. 下川宏明: Ca 拮抗薬に関する最近の知見

第 166 回内科懇話会 (2 月 2 日, 2006 年, 仙台)

275. 下川宏明: 虚血性心疾患の治療 -最近の進歩-

第 3 回 Okinawa Cardiometabolic Research Conference (2 月 3 日, 2006 年, 宜野湾)

276. 下川宏明: 心血管病に対する先端医療の開発

石巻市立病院講演会 (2 月 7 日, 2006 年, 石巻)

277. 下川宏明: 循環器診療の現状と将来

新潟県医師会学術講演会 (2 月 9 日, 2006 年, 新潟)

278. 下川宏明: 虚血性心疾患の治療: 最近の知見

第 1 回宮城不整脈治療研究会 (2 月 10 日, 2006 年, 仙台)

279. 菅井義尚, 熊谷浩司, 下川宏明: ICD 再植込み時に残存リードの干渉および除細動閾値の上昇にて皮下アレイリードを植込んだ右胸心の症例
280. 若山裕司, 熊谷浩司, 下川宏明: 当院における心臓再同期療法の実験-冠静脈リード留置困難例について-

循環器最新医療フォーラム (2 月 11 日, 2006 年, 東京)

281. 下川宏明: 虚血性心疾患の治療-薬物治療

Kyowa Winter Seminar (2 月 16 日, 2006 年, 大宮)

282. 冠攣縮性狭心症: 最近の話題

神奈川県 JELIS 講演会 (2 月 17 日, 2006 年, 横浜)

283. 下川宏明: EPA と虚血性心臓病

山口県 JELIS 講演会 (2 月 22 日, 2006 年, 宇部)

284. 下川宏明: EPA と虚血性心臓病

NTT 東日本東北病院講演会 (2 月 24 日, 2006 年, 仙台)

285. 下川宏明: 循環器診療の現状と将来

石川県 JELIS 講演会 (3 月 3 日, 2006 年, 金沢)

286. 下川宏明: EPA と虚血性心臓病

カルブロックフォーラム 2006 講演会 (3 月 7 日, 2006 年, 仙台)

287. 下川宏明: 循環器診療における Ca 拮抗薬の意義

第 6 回群馬血管医学研究会 (3 月 10 日, 2006 年, 前橋)

288. 下川宏明: 循環器疾患の新たな治療標的としての Rho-kinase の意義

第 11 回九州セロトニン研究会 (3 月 11 日, 2006 年, 福岡)

289. 下川宏明: セロトニンと虚血性心疾患

角田市医師会学術講演会 (3月16日, 2006年, 角田)290. 下川宏明: 虚血性心臓病の治療 -最近の進歩-第4回中国循環器病フォーラム (3月18日, 2006年, 岡山)291. 下川宏明: 血管内皮研究: 最近の知見第13回静岡県循環器のつどい (3月31日, 2006年, 静岡)292. 下川宏明: 虚血性心疾患の治療: 最近の進歩第10回東北肺循環研究会 (4月1日, 2006年, 仙台)293. 杉村宏一郎, 及川美奈子, 出町 順, 鈴木 潤, 縄田 淳, 佐久間聖仁, 下川宏明: 肺高血圧を伴った片側肺動脈無形成症の一症例294. 縄田 淳, 出町 順, 鈴木 潤, 及川美奈子, 杉村宏一郎, 佐久間聖仁, 下川宏明: 精巣腫瘍の再発に伴い, 難治性の静脈血栓症と肺塞栓症を発症した一症例学術講演会 (4月14日, 2006年, 大分)295. 下川宏明: 虚血性心疾患の治療: 最近の進歩柴田郡医師会学術講演会 (4月17日, 2006年, 宮城)296. 下川宏明: 高脂血症治療の意義と最近の進歩仙台市医師会太白ブロック学術講演会 (4月18日, 2006年, 仙台)297. 下川宏明: 高脂血症治療の意義と最近の進歩学術講演会 (4月20日, 2006年, 郡山)298. 下川宏明: 虚血性心疾患の治療: 最近の進歩第4回富山循環器病 Update (4月21日, 2006年, 富山)299. 下川宏明: 心血管病に対する先端医療の開発アダラート発売30周年記念講演会 (4月22日, 2006年, 東京)300. 下川宏明: 脳・心血管領域におけるニフェジピンのエビデンス -ENCORE study と ACTION study-宮城野・若林ブロック合同学術講演会 (5月11日, 2006年, 仙台)301. 下川宏明: 虚血性心臓病の治療: 最近の進歩リバロ発売3周年記念講演会 (5月12日, 2006年, 弘前)302. 下川宏明: 虚血性心疾患の治療 -最近の進歩-第62回福島循環器談話会 (5月13日, 2006年, いわき)303. 下川宏明: 循環器疾患の新たな治療標的としての Rho-kinase の意義メタボリックシンドローム学術講演会 (5月16日, 2006年, 仙台)304. 下川宏明: 心血管病の成因におけるレニン・アンジオテンシン系の意義仙台市医師会講演会 (5月17日, 2006年, 仙台)305. 下川宏明: 産業医として必要な心臓病の知識 (症例を通して)日本高血圧学会生涯教育セミナー (5月18日, 2006年, 広島)306. 下川宏明: 虚血性心臓病の治療: 最近の進歩第91回東北医学会総会 / 教授就任記念講演会 (5月19日, 2006年, 仙台)307. 下川宏明: 心血管病に対する先端医療の開発第54回循環力学研究会 (5月20日, 2006年, 東京)308. 下川宏明: 心血管病に対する先端医療の開発

座談会 (5月30日, 2006年, 東京)

309. 河盛隆造, 伊藤 裕, 木村健次郎, 下川宏明: 糖尿病治療は動脈硬化発症阻止をめざす

学術講演会「日本人の血管病治療を考える」(6月1日, 2006年, 仙台)

310. 下川宏明: 日本人の虚血性心疾患の治療

第2回山形最先端医学研究会 (6月8日, 2006年, 山形)

311. 下川宏明: 心血管病に対する先端医療の開発

仙台市医師会太白・若林ブロック学術講演会 (6月12日, 2006年, 仙台)

312. 下川宏明: Ca拮抗薬治療の意義と最近の知見

宮古医師会学術講演会 (6月15日, 2006年, 宮古)

313. 下川宏明: 虚血性心臓病の治療における最近の進歩

第179回日本内科学会東北地方会 (6月17日, 2006年, 盛岡)

314. 荻部明彦, 石井智徳, 堅山真規, 鈴木 潤, 小丸達也, 下川宏明: 多発性筋炎に合併した心不全に免疫抑制療法が有効であった1例

学術講演会 (6月23日, 2006年, 鹿児島)

315. 下川宏明: 日本人の虚血性心疾患の治療

第6回心血管再生フォーラム (7月1日, 2006年, 東京)

316. 中野 誠, 佐藤公雄, 伊藤愛剛, 加賀谷 豊, 下川宏明: 血管新生におけるエリスロポイエチン/エリスロポイエチン受容体 (Epo/EpoR) 系の重要性 -EpoR欠損マウスを用いた下肢結紮虚血モデルにおける検討-

白河医師会学術講演会 (7月20日, 2006年, 白河)

317. 下川宏明: 循環器診療における Ca拮抗薬の意義

第2回県南胸部疾患研究会 (7月27日, 2006年, 横手)

318. 下川宏明: 東北心不全登録 -過去・現在・未来-

第1回星陵循環器懇話会 (7月29日, 2006年, 仙台)

319. 高橋 潤, 越田亮司, 中山雅晴, 伊藤健太, 多田博子, 安田 聡, 柴 信行, 小丸達也, 加賀谷豊, 下川宏明: サイファーステント留置後, 亜急性期にステント内血栓を認め, 慢性期に冠動脈瘤を形成した慢性完全閉塞性病変の1例

第4回血液・血管オルビス (8月5-6日, 2006年, 東京)

320. 佐藤公雄, 中野 誠, 伊藤愛剛, 福本義弘, 加賀谷豊, 下川宏明: 血管新生における骨髓細胞と虚血組織の相互作用 -VEGF刺激およびエリスロポイエチン受容体との関連-

冠攣縮研究会 (8月5日, 2006年, 東京)

321. 下川宏明: 冠攣縮研究会の発足にあたって

筑紫医師会循環器懇話会 (8月11日, 2006年, 福岡)

322. 下川宏明: 虚血性心臓病診療の最近の進歩

Cardiovascular Medicine 21 第6回フォーラム (8月19日, 2006年, 東京)

323. 中野 誠, 佐藤公雄, 福本義弘, 伊藤愛剛, 加賀谷 豊, 下川宏明: 血管新生におけるエリスロポイエチン/エリスロポイエチン受容体 (Epo/EpoR) の重要性 -EpoR欠損マウスを用いた下肢虚血モデルにおける検討-

学術講演会 (8月25日, 2006年, つくば)

324. 下川宏明: 冠動脈硬化: 成因から最新の治療まで

第13回熊本心臓研究会 (9月14日, 2006年, 熊本)

325. 下川宏明: 日本人の虚血性心疾患の治療

BioJapan 2006 (9月15日, 2006年, 大阪)

326. 下川宏明: 循環器領域における先端医療の開発

筑後 JELIS 研究会 (9月15日, 2006年, 久留米)

327. 下川宏明: EPA と虚血性心臓病

第 134 回東北大学病院臨床集談会 (9月21日, 2006年, 仙台)

328. 下川宏明: 心血管病の新しい治療標的としての Rho-kinase の意義

第 1 回大曲仙北医師会循環器勉強会 (10月10日, 2006年, 大仙)

329. 下川宏明: 循環器疾患治療の最近の進歩

上十三医師会学術講演会 (10月11日, 2006年, 十和田)

330. 下川宏明: 高脂血症治療における最近の進歩

高血圧・狭心症学術講演会 (10月12日, 2006年, 宇都宮)

331. 下川宏明: 日本人の虚血性心疾患の治療

八女筑後医師会学術講演会 (10月27日, 2006年, 八女)

332. 下川宏明: 虚血性心疾患の治療 -最近の進歩-

高脂血症シンポジウム in 仙台 (11月2日, 2006年, 仙台)

333. 下川宏明: 日本における EBM の重要性と MEGA Study からの新たな知見 (シンポジウム)

第 18 回カテーテルアブレーション委員会公開研究会 (11月4日, 2006年, 東京)

334. 熊谷浩司, 福田浩司, 若山裕司, 菅井義尚, 広瀬 徳, 下川宏明: 肺静脈隔離術施行後誘発された心房頻拍の機序が上大静脈起源の細動の分界稜中部近傍からの breakthrough による粗動であった 1 例

第 3 回宮城アブレーション研究会 (11月21日, 2006年, 仙台)

335. 大友 淳, 杉村彰彦, 福地満正, 菅井義尚, 熊谷浩司, 下川宏明: アブレーションを施行した非通常型結節リエントリー性頻拍の 1 例

336. 広瀬尚徳, 熊谷浩司, 福田浩二, 若山裕司, 菅井義尚, 山口展寛, 下川宏明: 上大静脈起源が分界稜中部の exit からの breakthrough により心房頻拍を呈した 1 例

平成 18 年度第一内科同窓会 (11月25日, 2006年, 仙台)

(2006 年米国心臓協会 (AHA) 動脈硬化部門学会賞受賞記念講演)

337. 下川宏明: 私の歩んできた循環器病学研究の道

第 13 回肺塞栓症研究会・学術集会 (12月2日, 2006年, 横浜)

338. 縄田 淳, 福本義弘, 出町 順, 杉村宏一郎, 佐久間聖仁, 中西宣文, 京谷晋吾, 安藤太三, 下川宏明: 慢性肺血栓塞栓症に対する血栓内膜摘除後, 肺高血圧の増悪をきたした 1 症例

呉循環器病研究会学術講演会 (12月8日, 2006年, 呉)

339. 下川宏明: 虚血性心臓病の治療: 最近の話題

第 2 回星陵循環器懇話会 (12月9日, 2006年, 仙台)

340. 熊谷浩司, 若山裕司, 福田浩二, 菅井義尚, 広瀬尚徳, 山口展寛, 下川宏明: 大動脈弁置換術後, ICD 頻回作動する薬剤抵抗性の左心室瘤起源心室頻拍にアブレーションが奏功した 1 例

第 19 回心臓性急死研究会 (12月16日, 2006年, 東京)

341. 福田浩二, 熊谷浩司, 若山裕司, 菅井義尚, 広瀬尚徳, 細谷真紀, 下川宏明: 夕食後に増加する単形性心室性期外収縮から心室細動を来した一例

第 5 回 Heart Failure セミナー (12月22日, 2006年, 福岡)

342. 下川宏明: 東北慢性心不全登録研究 (CHART)

第 28 回 Coronary Club (1 月 20 日, 2007 年, 仙台)

343. Nakano M, Satoh K, Fukumoto Y, Ito Y, Kagaya Y, Ishii N, Sugamura K, Shimokawa H. Important role of erythropoietin receptor to promote VEGF expression and angiogenesis in peripheral ischemia in mice.

第 7 回サザンハートカンファレンス (1 月 23 日, 2006 年, 福岡)

344. 下川宏明：虚血性心疾患の治療：最近の進歩

第 70 回富泉医談会学術講演会 (1 月 24 日, 2006 年, 仙台)

345. 下川宏明：循環器診療の最近の進歩

## 2007 年

東北大学イノベーションフェア 2007 (2 月 1 日, 2007 年, 東京)

346. 下川宏明：新しい発想による心臓病治療法の開発

第 2 回宮城不整脈治療研究会 (2 月 2 日, 2007 年, 仙台)

347. 若山裕司, 熊谷浩司, 福田浩二, 菅井義尚, 広瀬尚徳, 山口展寛, 下川宏明：両心室ペーシング後の心室性不整脈発生の検討

第 5 回特発性心室細動研究会 (J-IVFS) (2 月 2 日, 2007 年, 東京)

348. 福田浩二, 熊谷浩司, 若山裕司, 菅井義尚, 広瀬尚徳, 山口展寛, 下川宏明：WPW 症候群を合併した Brugada 症候群 2 症例-副伝導路による Brugada ECG の評価-

第 9 回長崎心臓とカルシウム研究会 (2 月 14 日, 2007 年, 長崎)

349. 下川宏明：日本人の虚血性心疾患の治療

第 5 回特発性心室細動研究会 (2 月 17 日, 2007 年, 東京)

350. 福田浩二, 熊谷浩司, 若山裕司, 菅井義尚, 広瀬尚徳, 山口展寛, 下川宏明：WPW 症候群を合併した Brugada 症候群 2 例-副伝導路による Brugada ECG の修飾-

東北大学老年科カンファレンス (2 月 20 日, 2007 年, 仙台)

351. 下川宏明：心血管病に対する分子標的治療の開発

学術講演会 (3 月 2 日, 2007 年, 静岡)

352. 下川宏明：セロトニンと虚血性心疾患

学術講演会 (3 月 3 日, 2007 年, 福岡)

353. 下川宏明：循環器診療の最近の進歩

国立病院機構仙台医療センター地域医療センター研修会 (3 月 8 日, 2007 年, 仙台)

354. 下川宏明：虚血性心臓病の衝撃波治療

第 47 回東北不整脈研究会 (3 月 10 日, 2007 年, 仙台)

355. 山口展寛, 熊谷浩司, 下川宏明：薬剤による二次性 QT 延長により心室頻拍をきたした頻脈性心房細動の一例

第 7 回宮城川崎病研究会 (3 月 30 日, 2007 年, 仙台)

356. 下川宏明：冠動脈疾患の治療：最近の進歩

第 1 回肺循環研究会 (3 月 31 日, 2007 年, 仙台)

357. 出町 順, 福本義弘, 縄田 淳, 杉村宏一郎, 佐治賢哉, 藤田 央, 佐久間聖仁, 下川宏明：肺動脈性肺高血圧症患者におけるエポプロステノール導入前の血行動態指標と転帰

358. 縄田 淳, 出町 順, 杉村宏一郎, 佐治賢哉, 藤田 央, 福本義弘, 下川宏明：膠原病性肺高血圧症に対するステロイド治療の効果とリスク

359. 田原俊介, 阿部弘太郎, 福本義弘, 下川宏明: Rho-kinase 阻害薬の肺高血圧症治療薬としての可能性
360. 福本義弘, 藤田中央, 嵯峨亜希子, 縄田 淳, 出町 順, 佐治賢哉, 杉村宏一郎, 下川宏明: 先天性心疾患に伴う肺高血圧症に対するボセンタンの使用経験

病診勉強会 (4月12日, 2007年, 仙台)

361. 下川宏明: 虚血性心臓病と EPA

第148回宮城循環器懇話会 (4月14日, 2007年, 仙台)

362. 下川宏明: 虚血性心臓病診療の最近の進歩

竹田総合病院講演会 (4月17日, 2007年, 会津若松)

363. 下川宏明: 循環器診療の最近の進歩

大崎地区医師会連合会学術講演会 (4月18日, 2007年, 大崎)

364. 下川宏明: 虚血性心臓病と EPA

Adalat Current Research 研究会 (4月21日, 2007年, 東京)

365. 下川宏明: ニフェジピンの内皮機能改善作用 -基礎的・臨床的検討-

東北大学病院循環器生涯教育講座 (4月26日, 2007年, 仙台)

366. 下川宏明: わが国の循環器診療の現状と展望

学術講演会「虚血性心疾患をめぐる話題」(5月10日, 2007年, 川越)

367. 下川宏明: 虚血性心疾患の治療-最近の話題-

第4回奈良 Cardiovascular Conference (5月19日, 2007年, 奈良)

368. 下川宏明: 虚血性心臓病に対する非侵襲性血管新生療法の開発

第1回東北 EPA 研究会 (6月9日, 2007年, 盛岡)

369. 下川宏明: 虚血性心臓病と EPA

第4回宮城アブレーション研究会 (6月14日, 2007年, 仙台)

370. 福田浩二, 熊谷浩司, 若山裕司, 菅井義尚, 広瀬尚徳, 山口展寛, 下川宏明: Brugada 症候群における右室心内膜側の電気生理学的検討

第4回県南胸部疾患研究会 (7月6日, 2007年, 横手)

371. 下川宏明: 虚血性心疾患に関する最近の話題

第243回仙南循環器談話会 (7月10日, 2007年, 柴田町)

372. 下川宏明: 心不全診療の最近の進歩

学術講演会 (7月19日, 2007年, 郡山)

373. 下川宏明: 虚血性心臓病における脂質管理の重要性

第11回宮城県心臓核医学研究会 (7月20日, 2007年, 仙台)

374. 若山裕司, 熊谷浩司, 福田浩二, 菅井義尚, 広瀬尚徳, 山口展寛, 及川美奈子, 杉村宏一郎, 加賀谷豊, 一瀬あずさ, 金田朋博, 福田 寛, 下川宏明: 両心室ペーシングを施行した拡張型心筋症の一例 -適応決定における心臓画像診断法の役割-

第8回 Cardiovascular Clinical & Basic Forum (7月21日, 2007年, 大阪)

375. 下川宏明: NO と EDHF: 最新の知見

石巻医師会講演会 (7月26日, 2007年, 石巻)

376. 下川宏明: 循環器診療の最近の進歩

墨東循環器懇話会（7月27日，2007年，東京）

377. 下川宏明：虚血性心疾患の治療：最近の進歩

第2回冠攣縮研究会（7月28日，2007年，東京）

378. 高橋 潤，安田 聡，下川宏明：院外心停止に冠攣縮の関与が疑われた一例

第3回星陵循環器懇話会（8月11日，2007年，仙台）

379. 杉村宏一郎，高橋 潤，福本義弘，福井重文，菅井義尚，下川宏明：循環器疾患患者に発生した Non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI) が疑われた2症例

第494回八戸胸部疾患懇話会（8月21日，2007年，八戸）

380. 下川宏明：虚血性心臓病治療の最近の進歩

虚血性心疾患学術講演会（8月24日，2007年，弘前）

381. 下川宏明：虚血性心疾患診療の最近の進歩

第7回 Cardiovascular Medicine 21（8月25日，2007年，東京）

382. 福井重文，福本義弘，鈴木 潤，佐治賢哉，縄田 淳，田原俊介，篠崎 毅，加賀谷 豊，下川宏明：拡張型心不全の分子機構における Rho-kinase 経路の役割

健康増進公開講座（9月15日，2007年，那須塩原）

383. 下川宏明：役に立つ心臓病の話

明日の診療に役立つ心疾患勉強会（9月25日，2007年，いわき）

384. 下川宏明：循環器診療の最近の進歩

第99回筑豊循環器懇談会（10月4日，2007年，飯塚）

385. 下川宏明：虚血性心疾患の治療 -最近の進歩-

学術講演会（10月29日，2007年，柴田町）

386. 下川宏明：虚血性心臓病における脂質管理の重要性

山形県立中央病院研修医向け講演会（11月22日，2007年，山形）

387. 下川宏明：循環器内科医として私の歩んできた道

第5回山形最先端医学研究会（11月22日，2007年，山形）

388. 下川宏明：循環器治療の最近の進歩

黒川郡医師会学術講演会（11月30日，2007年，仙台）

389. 下川宏明：虚血性心臓病と EPA

第3回愛媛冠攣縮研究会（12月8日，2007年，松山）

390. 下川宏明：冠攣縮における最近の知見

平成19年度仙台二高第1学年「一日大学」（12月13日，2007年，仙台）

391. 下川宏明：高齢化社会における先進医療開発

沼津医師会・三島市医師会学術講演会（12月14日，2007年，沼津）

392. 下川宏明：虚血性心臓病の治療：最近の進歩

第4回星陵循環器懇話会（12月15日，2007年，仙台）

393. 広瀬尚徳，熊谷浩司，福田浩二，若山裕司，山口展寛，下川宏明：Ensite system を使用してアブレーションを施行した右室流出路起源心室性期外収縮の一例

学術講演会（1月26日，2007年，横浜）

394. 下川宏明：虚血性心臓病の治療 -最近の進歩-

第5回県南胸部疾患研究会（1月31日，2007年，横手）

395. 下川宏明：難治性疾患としての肺高血圧症と拡張型心筋症



## 2008年

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究・糖尿病戦略等研究研究成果発表会（2月7日，2008年，東京）

396. 下川宏明：慢性心不全におけるメタボリック症候群の意義に関する研究

第18回城南循環器研究会（2月7日，2008年，東京）

397. 下川宏明：冠攣縮に関する最新の知見

第1回日本性差医学・医療学会学術集会（2月9日，2008年，東京）<ランチョンセミナー>

398. 下川宏明：虚血性心臓病における性差について考える

虚血性心疾患フォーラム2008（2月9日，2008年，札幌）

399. 下川宏明：虚血性心臓病の治療：最近の進歩

東北心不全協議会学術講演会 in 横手（2月29日，2008年，横手）

400. 下川宏明：心不全の治療標的としてのレニンアンジオテンシン系の意義

薬剤師のための循環器フォーラム2008（3月22日，2008年，仙台）

401. 下川宏明：循環器診療におけるca拮抗薬の有用性

第2回肺循環研究会（4月5日，2008年，仙台）

402. 三浦 裕，福本義弘，福井重文，杉村宏一郎，縄田 淳，下川宏明：感冒様症状に続発した甲状腺機能亢進症を契機に増悪した特発性肺動脈性肺高血圧症の一例

403. 道・額・珠蘭其其格，福本義弘，縄田 淳，田原俊介，中野 誠，星川 康，近藤 丘，下川宏明：肺高血圧症患者におけるRhoキナーゼ活性の亢進

第6回 Organ Microcirculation Forum（4月17日，2008年，東京）

404. 下川宏明：血管内皮由来弛緩因子：最近の知見

第593回奥州市医師会学術講演会（4月18日，2008年，奥州）

405. 下川宏明：心不全診療の最近の進歩

仙台EPA勉強会（4月23日，2008年，仙台）

406. 虚血性心臓病とEPA

平成20年度東北大学病院循環器生涯教育講座（4月24日，2008年，仙台）

407. 下川宏明：循環器疾患と性差

第2回高血圧薬物治療研究会（5月22日，2008年，倉敷）

408. 下川宏明：虚血性心臓病の治療：最近の進歩

第2回宮城心・腎フォーラム（6月5日，2008年，仙台）

409. 下川宏明：心臓の立場から見た心・腎連関

上十三医師会講演会（6月12日，2008年，十和田）

410. 下川宏明：心不全診療の最近の進歩

ゼチーア発売1周年記念講演会（6月21日，2008年，大阪）

411. 下川宏明：エゼチミブの最新の臨床知見

第5回星陵循環器懇話会（7月13日，2008年，仙台）

412. 石川陽二郎，及川美奈子，高木祐介，杉村宏一郎，福井重文，近藤正輝，福本義弘，下川宏明：画像診断が有用であった好酸球性心筋炎の一例

第12回日本心筋・血管新生療法研究会（7月17日，2008年，東京）

413. 中野 誠，佐藤公雄，福本義弘，伊藤愛剛，加賀谷豊，下川宏明：虚血後血管新生におけるエリスロポイエチン/エリスロポイエチン受容体システムの役割

第12回宮城県心臓核医学研究会（7月18日，2008年，仙台）

414. 羽尾清貴，若山裕司，加賀谷 豊，下川宏明：心臓画像診断にて左室緻密化障害様所見を認めた拡張相肥大型心筋症の一例

Cardiovascular Medicine 21/ 第8回フォーラム（8月2日，2008年，東京）

415. 伊藤愛剛，伊藤健太，下川宏明：急性心筋梗塞に対する体外衝撃波治療-虚血再灌流モデルにおける検討-

第6回県南胸部疾患研究会（8月22日，2008年，大仙）

416. 下川宏明：日本人とポックリ病

第18回東京高血圧研究会（9月6日，2008年，東京）

417. 下川宏明：酸化ストレスの治療標的としての Rho-kinase の意義

第1回東北大学病院市民公開講座（9月13日，2008年，仙台）

テーマ「心臓病から市民を守る-東北大学病院の取り組み-」

418. 下川宏明：循環器関連診療科の紹介

AT-877ER 前期第II相臨床試験説明会（9月23日，2008年，東京）

419. 下川宏明：肺高血圧症における Rho-kinase 阻害薬の意義

京都府医師会学術講演会（10月2日，2008年，京都）

420. 下川宏明：冠攣縮性狭心症：最近の知見

東北心不全協議会 in 山形（10月7日，2008年，山形）

421. 下川宏明：心不全診療の最近の進歩

栗原市医師会講演会（11月20日，2008年，栗原）

422. 下川宏明：ARB の心血管保護作用

第5回太白生活習慣病フォーラム（11月21日，2008年，仙台）

423. 下川宏明：循環器診療における脂質管理の意義

東北大学病院禁煙セミナー（11月27日，2008年，仙台）

424. 下川宏明：禁煙の重要性 -心臓の立場から-

第16回静岡県循環器のつどい（11月28日，2008年，仙台）

425. 下川宏明：冠攣縮性狭心症の最近の知見

大崎市民病院研修医向け講演会（12月2日，2008年，大崎）

426. 循環器内科医としてのやりがい

第6回星陵循環器懇話会（12月6日，2008年，仙台）

427. 杉 正文，多田智洋，湊谷 豊，山本義人，油井 満，石原利勝，若山裕司，広瀬尚徳，山口展寛，福田浩二，下川宏明：肺動脈近位部に起源を有した頻発性心室性期外収縮の一例

428. 藤澤夏行，杉村宏一郎，福本義弘，及川美奈子，佐藤公雄，中野 誠，下川宏明：好酸球増多症に合併した心室瘤の一例

429. 真野 唯，武田守彦，近藤正輝，中山雅晴，伊藤健太，高橋 潤，安田 聡，下川宏明：ブルガダ様心電図を呈した冠攣縮性狭心症の一例

アンプラグ発売15周年記念講演会（12月6日，2008年，東京）

430. 下川宏明：セロトニンと循環障害（基調講演）

循環器学術講演会（12月11日，2008年，名古屋）

431. 下川宏明：冠攣縮性狭心症の最近の知見

柴田郡医師会学術講演会（12月12日，2008年，大河原町）

432. 下川宏明：心血管病の治療標的としてのレニン・アンジオテンシン系の意義

第2回東北 Heart & Sleep 研究会（12月13日，2008年，仙台）

433. 杉村宏一郎，福本義弘，中野 誠，羽尾清貴，太田 淳，下川宏明：慢性心不全患者における ASV 導入の検討

第4回前橋地区循環器内科ミーティング（12月19日，2008年，前橋）

434. 下川宏明：心不全診療の最近の進歩

## 2009年

千葉 HEART FORUM（1月22日，2009年，千葉）

435. 下川宏明：冠攣縮性狭心症の診断と治療

第512回八戸胸部疾患懇話会（1月29日，2009年，八戸）

436. 下川宏明：心不全診療の最近の進歩

第14回東北セロトニン研究会（2月7日，2009年，仙台）

437. 白戸 崇，安田 聡，円谷隆治，高 軍毅，伊藤愛剛，高木 文，伊藤健太，下川宏明：薬剤溶出性ステントによる冠動脈セロトニン過収縮反応の分子機構

宮城県医師会冬期医学講座（2月12日，2009年，仙台）

438. 下川宏明：我が国の循環器診療の現状と展望 —産業医・実地医家に役立つ虚血性心臓病の診療—

宮城不整脈治療研究会（2月13日，2009年，仙台）

439. 若山裕司，広瀬尚徳，山口展寛，近藤正輝，福田浩二，下川宏明：完全房室ブロックを伴う心筋疾患における心室頻拍カテーテルアブレーションの経験

第5回 Metropolitan Heart Club（2月16日，2009年，東京）

440. 下川宏明：冠攣縮に関する最近の話題

東北大学病院地域連携協議会（2月18日，2009年，仙台）

441. 下川宏明：東北大学病院循環器内科のご紹介

岩手県立中央病院講演会（2月24日，2009年，盛岡）

442. 下川宏明：わが国の循環器疾患の現状と今後の展望 —当科の取り組み—

第7回県南胸部疾患研究会（2月27日，2009年，横手）

443. 下川宏明：不整脈治療の進歩

日本医師会生涯教育講座講演会（3月6日，2009年，旭川）

444. 下川宏明：冠攣縮性狭心症診療の最近の進歩

第3回肺循環研究会（4月18日，2009年，仙台）

445. 三浦 裕，福本義弘，中野 誠，佐藤公雄，杉村宏一郎，及川美奈子，下川宏明：肺高血圧症の新たな予後規定因子の検索—当院データベース—

446. 星川 康，佐渡 哲，岡田克典，野田雅史，松田安史，大石慶子，桜田 晃，遠藤千頭，近藤 丘，杉村宏一郎，福本義弘，下川宏明，八巻重雄：肺移植術後左心不全による肺循環障害をきたさず例外的に良好な術後経過を辿った肺高血圧症の1例

447. 杉村宏一郎，福本義弘，及川美奈子，佐藤公雄，中野 誠，三浦 裕，下川宏明：肺静脈閉塞症における一酸化窒素吸入試験の有用性

平成21年度東北大学病院循環器生涯教育講座（4月23日，2009年，仙台）

448. 下川宏明：わが国の循環器診療の現状と展望 —当科の取り組み—

第4回瀬戸旭循環器学術講演会（4月25日，2009年，名古屋）

449. 下川宏明：心不全診療の最近の進歩

仙台徳洲会病院院内講演会（5月14日，2009年，仙台）

450. 下川宏明：わが国の循環器診療の現状と展望

大崎市民病院院内講演会（5月29日，2009年，仙台）

451. 下川宏明：わが国の循環器診療の現状と今後の展望

第17回 Cardiovascular Consensus and Controversy Conference（6月12日，2009年，大阪）

452. 下川宏明：虚血性心疾患診療の最近の進歩 —冠攣縮から低出力体外衝撃波治療まで—

第12回北大阪循環器研究会（6月20日，2009年，大阪）

453. 下川宏明：心不全診療の最近の進歩

飯塚医師会学術講演会（7月2日，2009年，飯塚）

454. 下川宏明：冠攣縮性狭心症の診療：最近の進歩

第13回宮城県心臓核医学研究会（7月3日，2009年，仙台）

455. 宮道沙織，及川美奈子，杉村宏一郎，伊藤健太，下川宏明：マルチモダリティによる心サルコイドーシスの診断

第9回心血管再生先端治療フォーラム（7月4日，2009年，東京）

456. 佐藤公雄，下川宏明：低酸素・虚血ストレスとエリスロポイエチン受容体

最新循環器セミナー（7月4日，2009年，東京）

457. 下川宏明：冠攣縮性狭心症診療の最近の進歩

いわき市医師会講演会（7月9日，2009年，いわき）

458. 下川宏明：心不全診療の最新の知見

第7回星陵循環器懇話会（7月11日，2009年，仙台）

459. 高木祐介，安田 聡，高橋 潤，武田守彦，中山雅晴，伊藤健太，広瀬尚徳，若山裕司，福田浩二，下川宏明：院外心停止の成因における冠攣縮と心室細動の重要性

460. 大田 淳，佐藤公雄，福本義弘，杉村宏一郎，及川美奈子，中野 誠，三浦 裕，下川宏明：貧血の是正に伴い右心不全症状が軽快した慢性血栓塞栓性肺高血圧の1例

第3回岐阜VSA研究会（7月31日，2009年，岐阜）

461. 下川宏明：冠攣縮性狭心症診療の最近の進歩

第9回 Cardiovascular Medicine 21 フォーラム（8月1日，2009年，東京）

462. 佐藤公雄，下川宏明：酸化ストレス分泌蛋白 Cyclophilin A の血管リモデリングにおける役割

第15回札幌カルジオロジーフォーラム（8月7日，2009年，札幌）

463. 下川宏明：虚血性心臓病診療の最近の進歩

大分県内科医会学術講演会（8月20日，2009年，大分）

464. 下川宏明：冠攣縮性狭心症診療の最近の話題

会津地区学術講演会（9月15日，2009年，会津若松）

465. 下川宏明：冠攣縮性狭心症に関する最近の話題

第8回県南胸部疾患研究会（9月24日，2009年，横手）

466. 下川宏明：虚血性心臓病に対する低出力体外衝撃波治療の開発

第1回東北臨床不整脈研究会（9月26日，2009年，盛岡）

467. 近藤正輝, 若山裕司, 広瀬尚徳, 山口展寛, 福田浩二, 下川宏明: 心不全増悪に関与した心外膜起源心室性期外収縮に対して冠静脈内での通電が有効であった一例

榊原記念病院定例講演会 (10月23日, 2009年, 府中)

468. 下川宏明: 虚血性心臓病診療の最近の進歩

支払基金審査委員勉強会 (10月27日, 2009年, 仙台)

469. 下川宏明: 脂質低下療法の最新の知見

第6回心血管病研究会 (10月31日, 2009年, 福岡)

470. 下川宏明: 冠攣縮に関する最新の知見

第9回宮城県北末梢血管障害研究会 (11月6日, 2009年, 大崎)

471. 下川宏明: 循環器内科医から見た末梢動脈疾患

第7回オータム循環器カンファレンス (11月7日, 2009年, 東京)

472. 下川宏明: 虚血性心臓病診療の最近の進歩

山形循環器懇話会 (11月12日, 2009年, 山形)

473. 下川宏明: 虚血性心臓病診療の最新の知見

第31回心筋生検研究会 (11月27～28日, 2009年, 大阪)

474. 青木竜男, 福本義弘, 杉村宏一郎, 及川美奈子, 佐藤公雄, 中野 誠, 中山雅晴, 下川宏明: 心臓の線維化が予後に与える影響

第8回星陵循環器談話会 (12月5日, 2009年, 仙台)

475. 金子仁彦, 福本義弘, 杉村宏一郎, 中野 誠, 宮道沙織, 建部俊介, 及川美奈子, 佐藤公雄, 下川宏明: 前毛細血管性および後毛細血管性肺高血圧症を有した歌舞伎症候群の一例

476. 若山裕司, 近藤正輝, 山口展寛, 広瀬尚徳, 福田浩二, 下川宏明: 発作性心房細動に対するカテーテルアブレーション —左肺静脈隔離が肺静脈周囲約2/3周の通電のみで可能であった一例—

第1回東京レニンアンジオテンシン研究会 (12月12日, 2009年, 東京)

477. 下川宏明: 心血管病の治療標的としてのレニン—アンジオテンシン系の意義

第22回心臓性急死研究会 (12月19日, 2009年, 東京)

478. 高木祐介, 安田 聡, 高橋 潤, 武田守彦, 中山雅晴, 伊藤健太, 広瀬尚徳, 若山裕司, 福田浩二, 下川宏明: 院外心停止の成因における冠攣縮と心室細動の重要性

Seminar: Cardiology 2009 (12月19日, 2009年, 東京)

479. 下川宏明: 性差医療における微小血管狭心症の意義

## 2010年

学術講演会 (1月15日, 2010年, 仙台)

480. 下川宏明: 冠攣縮性狭心症の最新の知見

滋賀県医師会講演会 (1月16日, 2010年, 大津)

481. 下川宏明: 冠攣縮性狭心症の最新の知見

学術講演会 (1月20日, 2010年, 横手)

482. 下川宏明: 心不全診療の最近の進歩

第17回東海セロトニン研究会 (1月23日, 2010年, 名古屋)

483. 下川宏明: セロトニンと循環器疾患

第617回奥州市医師会医学講演会 (1月26日, 2010年, 奥州)

484. 下川宏明: 虚血性心臓病診療の最近の進歩

第 250 回仙南循環器談話会記念講演会 (1 月 28 日, 2010 年, 大河原町)

485. 下川宏明: 虚血性心臓病診療の最近の進歩

山形県立中央病院院内講演会 (2 月 5 日, 2010 年, 山形)

486. 下川宏明: 高齢化社会と心血管病

第 1 回症例から考える循環器勉強会 (2 月 5 日, 2010 年, 山形)

487. 下川宏明: 冠攣縮に関する最新の知見

Cardio-Lipidologist 3rd (2 月 12 日, 2010 年, 名古屋)

488. 下川宏明: 脂質異常症治療の最近の進歩

第 15 回東北セロトニン研究会 (2 月 20 日, 2010 年, 仙台)

〈基調講演〉

489. 下川宏明: セロトニンと循環器疾患

第 5 回さがみ医療セミナー (2 月 23 日, 2010 年, 町田)

490. 下川宏明: 冠攣縮に関する最新の知見

第 2 回元気!健康!フェア (2 月 28 日, 2010 年, 仙台)

491. 下川宏明: 知って得する心臓病の知識

カデュエット新発売記念講演会 (3 月 12 日, 2010 年, 姫路)

492. 下川宏明: 循環器診療における血圧と脂質の同時コントロールの意義

REAL Conference 中国地区 (3 月 27 日, 2010 年, 広島)

493. 下川宏明: 日本人における脂質低下療法の意義

第 9 回県南胸部疾患研究会 (3 月 30 日, 2010 年, 横手)

494. 下川宏明: 重要性を増す心不全の診療

第 9 回 Vascualr and Brain Conference West (4 月 2 日, 2010 年, 大阪)

495. 下川宏明: 心血管病の新たな治療標的としての Rho-kinase の意義

第 4 回肺循環研究会 (4 月 3 日, 2010 年, 仙台)

496. 佐藤公雄, 太田 淳, 福本義弘, 杉村宏一郎, 及川美奈子, 中野 誠, 三浦 裕, 下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の長期経過と終末期重症右心不全の難治性を経験した一例

497. 中野 誠, 福本義弘, 及川美奈子, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 建部健介, 宮道沙織, 下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症と先天性心疾患に伴う肺高血圧症の鑑別に OCT が有用であった一症例

498. 杉村宏一郎, 福本義弘, 佐藤公雄, 建部健介, 宮道沙織, 中野 誠, 及川美奈子, 下川宏明: 重症慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺動脈形成術が著効した一例

平成 22 年度東北大学病院循環器生涯教育講座 (4 月 8 日, 2010 年, 仙台)

499. 下川宏明: 日本人と冠攣縮

第 8 回血管不全研究会ランチョンセミナー (4 月 10 日, 2010 年, 東京)

500. 下川宏明: 心血管病の新たな治療標的としての Rho-kinase の意義

飯塚医師会学術講演会 (5 月 7 日, 2010 年, 飯塚)

501. 下川宏明: 心不全診療の最近の進歩

学術講演会 (5 月 8 日, 2010 年, 大阪)

502. 下川宏明: 冠攣縮性狭心症の最新の知見

学術講演会 (5 月 27 日, 2010 年, 宜野湾)

503. 下川宏明：心不全・高血圧診療の新展開

第111回心臓病カンファレンス特別講演（6月8日，2010年，東京）

504. 下川宏明：難治性虚血性心疾患に対する新たな治療法の開発

学術講演会（6月11日，2010年，陸前高田）

505. 下川宏明：心不全・高血圧診療の新展開

第28回寿泉堂病院公開医学講座（6月29日，2010年，郡山）

506. 下川宏明：わが国の循環器診療の現状と展望

石巻医師会講演会（7月8日，2010年，石巻）

507. 下川宏明：わが国の循環器診療の現状と展望

第9回星陵循環器懇話会（7月10日，2010年，仙台）

508. 瀬川将人，福田浩二，若山裕司，中野 誠，近藤正輝，下川宏明：繰り返す上室性頻拍を合併した特発性拡張型心筋症の一例

岩手県立中央病院（7月26日，2010年，盛岡）

509. 下川宏明：循環器診療の現状と展望

第5回冠攣縮研究会（7月31日，2010年，東京）

510. Yasuda S, Ogawa H, Shimokawa H. Future study by Japanese Coronary Spasm Association.

511. Takagi Y, Yasuda S, Shimokawa H. The prognostic significance of dual induction test for coronary vasospasm and ventricular fibrillation in survivors of out-of-hospital cardiac arrest.

第1回東北心不全研究会（8月7日，2010年，仙台）

512. 後岡広太郎，柴 信行，三浦正暢，下川宏明：東北慢性心不全登録研究 ―過去・現在・未来―

第10回県南胸部疾患研究会（8月19日，2010年，横手）

513. 下川宏明：循環器診療における睡眠時無呼吸の重要性．（基調講演）

REAL Conference in Sapporo（9月9日，2010年，札幌）

514. 下川宏明：日本人における脂質低下療法の意義

学術講演会（9月11日，2010年，東京）

515. 下川宏明：冠攣縮性狭心症の最新の知見

第7回ドクターサーチみやぎ健康セミナー（9月12日，2010年，仙台）

＜基調講演＞

516. 下川宏明：動脈硬化を知ろう！ 悪玉コレステロールと善玉コレステロール

学術講演会（9月24日，2010年，いわき）

517. 下川宏明：循環器診療における血圧と脂質の同時コントロールの意義

第2回東京ゼチーアサミット（9月25日，2010年，東京）

518. 下川宏明：脂質異常症治療の新たな展開

白河レニンアカデミー（9月27日，2010年，白河）

519. 下川宏明：心血管病の治療標的としてのレニンーアンジオテンシン系の意義

第7回豊島循環器研究会（10月12日，2010年，東京）

520. 下川宏明：循環器診療における最近の話題 ―DRIと低出力体外衝撃波治療―

第25回岡山生活習慣病懇話会（10月19日，2010年，岡山）

521. 下川宏明：生活習慣病と心不全 ―最新の知見―

第4回 Heart of KPUM Conference (10月26日, 2010年, 京都)

522. 下川宏明: 心血管病の新たな治療標的としての Rho-kinase の意義

学術講演会 (10月28日, 2010年, 金沢)

523. 下川宏明: 冠攣縮性狭心症の最新の知見

第10回いしづち循環器勉強会 (11月2日, 2010年, 新居浜)

524. 下川宏明: 冠攣縮性狭心症の最新の知見

平成22年度宮城県医師会医師研修講習会 (11月11日, 2010年, 塩釜)

525. 下川宏明: 狭心症治療の進歩 —特に重症狭心症に対する低出力体外衝撃波治療について—

学術講演会 (11月25日, 2010年, 南相馬)

526. 下川宏明: 冠攣縮性狭心症に関する最近の知見

石巻市医師会学術講演会 (11月26日, 2010年, 石巻)

527. 下川宏明: 循環器診療における血圧と脂質の同時コントロールの意義

第4回東北 Heart&Sleep 研究会 (11月27日, 2010年, 仙台)

528. 三浦 裕, 福本義弘, 杉村宏一郎, 下川宏明: LVADにより中枢性無呼吸が著明に改善した重症心筋症の1例

第21回循環器診療セミナー in 西宮 (12月9日, 2010年, 西宮)

529. 下川宏明: 虚血性心臓病診療の最近の進歩

第10回星陵循環器談話会 (12月11日, 2010年, 仙台)

530. 建部俊介, 福本義弘, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 中野 誠, 三浦 裕, 宮道沙織, 下川宏明: Optical Coherence Tomographyによる末梢型慢性血栓塞栓性肺高血圧症の診断

第23回心臓性急死研究会 (12月18日, 2010年, 東京)

531. 武田守彦, 高橋 潤, 円谷隆治, 伊藤愛剛, 高木祐介, 中山雅晴, 伊藤健太, 安田 聡, 下川宏明: シロリムス溶出性ステント留置3年後に超遅発性ステント血栓症を発症し, 更にその2年半後に院外心停止を来した1例

2011年

第107回新宿循環器カンファレンス (1月22日, 2011年, 東京)

532. 下川宏明: 虚血性心疾患に対する体外衝撃波治療

第6回福岡 ACSを考える会 (1月28日, 2011年, 福岡)

533. 下川宏明: 虚血性心疾患診療の最近の進歩 —冠攣縮から低出力体外衝撃波治療まで—

第16回冠循環カンファレンス (2月10日, 2011年, 佐賀)

534. 下川宏明: 虚血性心臓病診療の最近の進歩

米沢市医師会学術講演会 (2月15日, 2011年, 米沢)

535. 下川宏明: 冠攣縮性狭心症の最新の知見 —狭心症治療のコツ—

第11回県南胸部疾患研究会 (2月18日, 2011年, 横手)

<基調講演>

536. 下川宏明: 超高齢社会で急増する心臓弁膜疾患

第1回「血管障害とセロトニン」フォーラム (2月26日, 2011年, 東京)

<Key Note Lecture>

537. 下川宏明: セロトニンと循環障害 —新たな展望—

第7回東京ハートコンソーシアム (3月10日, 2011年, 東京)

538. 下川宏明: 重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療



平成 23 年度東北大学病院循環器生涯教育講座（4 月 28 日，2011 年，仙台）

539. 下川宏明：循環器領域における性差医療に関するガイドライン —特に虚血性心臓病について—

岡崎市医師会学術講演会（6 月 1 日，2011 年，岡崎）

540. 下川宏明：循環器診療における性差医療の展開

十和田市立中央病院講演会（6 月 3 日，2011 年，十和田）

541. 下川宏明：重要性を増す循環器疾患

飯塚医師会学術講演会（6 月 10 日，2012 年，飯塚）

542. 下川宏明：冠攣縮性狭心症：Up-to-date

岩手県立病院医学会「循環器分科会」（6 月 21 日，2011 年，盛岡）

543. 下川宏明：重要性を増す循環器疾患

冠攣縮性狭心症セミナー（7 月 1 日，2011 年，浜松）

544. 下川宏明：冠攣縮性狭心症：Up-to-date

第 132 回姫路循環器研究会学術講演会（7 月 7 日，2011 年，姫路）

545. 下川宏明：重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療

第 11 回星陵循環器懇話会（7 月 9 日，2011 年，仙台）

546. 堀井晋一良，福田浩二，若山裕司，中野 誠，近藤正輝，川名暁子，長谷部雄飛，Mohamed Abdel-Shafee，下川宏明：徐脈頻脈症候群による著明な洞停止を合併した発作性心房細動に対してカテーテルアブレーションによる肺静脈隔離術が有効であった一例

547. 三浦 裕，杉村宏一郎，福本義弘，佐藤公雄，後岡広太郎，青木竜男，建部俊介，山本沙織，下川宏明：末梢型慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する経皮的肺動脈形成術の効果

第 27 回天草循環器研究会（7 月 22 日，2011 年，天草）

548. 下川宏明：冠攣縮性狭心症：最近の進歩

第 10 回広島血管内皮機能研究会（7 月 26 日，2011 年，広島）

549. 下川宏明：NO 合成酵素系の生物学的多様性

Daiichi-Sankyo 循環器フォーラム 2011（7 月 30 日，2011 年，東京）

550. 下川宏明：東日本大震災と心不全・循環器疾患

第 12 回県南胸部疾患研究会（8 月 19 日，2011 年，横手）

551. 下川宏明：肺高血圧症の診療の進歩

腎臓病・心血管病の予防と治療の戦略 2011（8 月 24 日，2011 年，仙台）

552. 下川宏明：循環器診療における血圧と脂質の同時コントロールの意義

広島脂質異常症治療エキスパートミーティング（9 月 8 日，2011 年）

553. 下川宏明：脂質異常症診療の最近の進歩

日本臨床心臓病教育研究会（9 月 11 日，2011 年，東京）

554. 下川宏明：臨床研究医の立場から

東葛医療研究会（9 月 12 日，2011 年，柏）

555. 下川宏明：脂質異常症診療の最近の進歩

第 10 回鹿児島血管不全研究会（9 月 15 日，2011 年，鹿児島）

556. 下川宏明：血管不全を捉える —血管内皮と血管平滑筋の視点から—

アダラート Web カンファレンス（9 月 27 日，2011 年，仙台）

557. 下川宏明：DES 時代の冠動脈保護戦略

第3回元気!健康!フェア in とうほく (10月1日, 2011年, 仙台)

558. 下川宏明: 長寿のための心臓病の知識

第25回北摂心臓病談話会 (10月1日, 2011年, 高槻)

559. 下川宏明: 冠攣縮性狭心症 —最近の進歩—

生涯教育講座学術講演会 (10月5日, 2011年, 福島)

560. 下川宏明: 冠攣縮性狭心症

学術講演会 (10月6日, 2011年, 那覇)

561. 下川宏明: 冠攣縮性狭心症 —最近の進歩—

循環器疾患学術講演会 (10月27日, 2011年, つくば)

562. 下川宏明: 冠攣縮性狭心症: 最近の進歩

ゼチーアフォーラム 2011 (11月27日, 2011年, 東京)

563. 下川宏明: 脂質異常症診療の最近の進歩

学術講演会 (11月29日, 2011年, いわき)

564. 下川宏明: 重要性を増す心不全診療

学術講演会 (12月1日, 2011年, 徳島)

565. 下川宏明: 冠攣縮性狭心症の診療と研究の進歩

第12回星陵循環器懇話会 (12月10日, 2011年, 仙台)

566. 林 聖也, 杉村宏一郎, 福本義弘, 佐藤公雄, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織, 下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する経費的肺動脈形成術中に生じた肺動脈静脈ろうの一例

567. 谷内亜衣, 中野 誠, 福田浩二, 若山裕司, 近藤正輝, Mohamed Al-Sayed Abdel-Scafee, 川名暁子, 長谷部雄飛, 下川宏明: アミオダロンとカテーテルアブレーションのハイブリッド治療が奏功した頻脈誘発性心筋症の一例

第24回心臓性急死研究会 (12月17日, 2011年, 東京)

568. 高木祐介, 安田 聡, 角田隆輔, 緒方康博, 関 敦, 住吉徹哉, 松井幹之, 後藤敏和, 田辺恭彦, 末田章三, 佐藤俊明, 小川 聡, 久保典史, 百村伸一, 小川久雄, 下川宏明: 院外心停止から蘇生した冠攣縮性狭心症例の臨床的特徴ならびに予後の検討—冠攣縮研究会多施設共同研究からの報告—

2012年

第68回鹿児島大学第一内科開講記念会特別講演 (1月21日, 2012年, 鹿児島)

569. 下川宏明: 心血管病の新たな治療標的としての Rho-kinase の意義

第11回 Vascular Forum in Cardiology (1月27日, 2012年, 東京)

570. 下川宏明: 最新の冠動脈疾患治療 —低出力体外衝撃波治療について—

グローバル GOE シンポジウム「Network Medicine による医学・生命科学の新たな潮流」(2月1日, 2013年, 仙台)

571. 下川宏明: 循環器系の恒常性維持と疾病発生における臓器間ネットワーク

山形県立中央病院研修医向け講演会 (2月17日, 2012年, 山形)

572. 下川宏明: 重要性を増す循環器疾患

第13回山形救急懇話会 (2月18日, 2012年, 山形)

573. 下川宏明: 東日本大震災と循環器疾患

循環器 Meet the Expert in 千駄木 (2月21日, 2012年, 東京)

574. 下川宏明：脂質異常症診療・研究の最近の進歩

Cardio-Lipidology 5th (2月24日, 2012年, 名古屋)

575. 下川宏明：脂質異常症診療の最近の進歩

三重 VSA 研究会 (3月1日, 2012年, 津)

576. 下川宏明：冠攣縮性狭心症 —最近の知見—

筑豊ブロック医師会講演会 (3月9日, 2012年, 飯塚)

577. 下川宏明：東日本大震災から学ぶ —医療者の立場として—

第2回東北大学先進医療開発コアセンターシンポジウム (3月22日, 2012年, 仙台)

578. 下川宏明：低出力体外衝撃波を用いた低侵襲性血管新生療法の開発と臨床応用

第13回県南胸部疾患研究会 (3月23日, 2012年, 横手)

579. 下川宏明：冠動脈インターベンション治療の現状と展望

第6回肺循環研究会 (4月7日, 2012年, 仙台)

580. 青木竜男, 福本義弘, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 三浦 裕, 後岡広太郎, 建部俊介, 山本沙織,  
下川宏明：肺高血圧症を合併した Combined fibrosis and emphysema syndrome の2例

581. 杉村宏一郎, 福本義弘, 佐藤公雄, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 建部俊介, 山本沙織,  
下川宏明：末梢型慢性血栓栓性肺高血圧症に対する経皮的肺動脈形成術前後における光干渉断層法による肺動脈病変の評価

582. 建部俊介, 福本義弘, 杉村宏一郎, 佐藤公雄, 三浦 裕, 後岡広太郎, 青木竜男, 山本沙織,  
下川宏明, 八巻重雄, 近藤 丘, 齋木佳克：脳死両肺移植を施行した突然死リスクを有する高度肺高血圧合併先天性心疾患の2例

東北大学病院循環器生涯教育講座 (4月26日, 2012年, 仙台)

583. 下川宏明：冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン

循環器スペシャルセミナー (5月13日, 2012年, 大阪)

584. 下川宏明：重症虚血性心臓病に対する低出力体外衝撃波治療の開発

第3回沖縄動脈硬化予防研究会 (5月22日, 2012年, 那覇)

585. 下川宏明：脂質異常症診療の最近の進歩

藤岡多野医師会講演会 (5月24日, 2012年, 藤岡)

586. 下川宏明：虚血性心臓病診療の最近の進歩

第2回宮城県医師会特別講演会 (6月2日, 2012年, 仙台)

587. 下川宏明：東日本大震災と心血管病

第29回 Cardiovascular Imaging Conference (6月8日, 2012年, 名古屋)

588. 下川宏明：虚血性心臓病に対する低出力体外衝撃波治療の開発

学術講演会 (6月13日, 2012年, 水戸)

589. 下川宏明：脂質異常症診療の最近の進歩

脂質異常症治療 学術講演会 (6月20日, 2012年, 旭川)

590. 下川宏明：脂質異常症診療の最近の進歩

第13回星陵循環器懇話会 (7月7日, 2012年, 仙台)

591. 松本泰治, 鈴木康太, 高橋 潤, 二瓶太郎, 白戸 崇, 羽尾清貴, 高木祐介, 圓谷隆治, 伊藤愛剛,  
杉村宏一郎, 中山雅晴, 伊藤健太, 福本義弘, 下川宏明：たこつぼ心筋症の発症誘因の検討 - 東北大学病院における検討 -

第7回冠攣縮研究会（7月28日，2012年，東京）

592. 二瓶太郎，高橋 潤，菊地 翼，羽尾清貴，高木祐介，圓谷隆治，白戸 崇，伊藤愛剛，松本泰治，中山雅晴，伊藤健太，安田 聡，下川宏明：冠攣縮性狭心症患者における東日本大震災の影響—Rho キナーゼ活性に基づく疾患活動性の検討—

第13回県南胸部疾患研究会（8月10日，2012年，横手）

593. 下川宏明：重要性を増す心不全診療

脂質異常症治療セミナー in 郡山（9月5日，2012年，郡山）

594. 下川宏明：脂質異常症診療の最近の知見

第3回つくば食後代謝フォーラム（9月11日，2012年，つくば）

595. 下川宏明：脂質異常症診療の最近の進歩

第15回重症心不全治療フォーラム（9月29日，2012年，仙台）

596. 後岡広太郎，福本義弘，下川宏明：当院における重症心不全の現況・今後の課題 —循環器内科医の立場から—

神戸循環器フォーラム（10月4日，2012年，神戸）

597. 下川宏明：虚血性心臓病診療の最近の進歩

いわき市学術講演会（10月15日，2012年，いわき）

598. 心不全診療の最近の進歩

Hyperlipidemia Forum in 長崎（10月16日，2012年，長崎）

599. 下川宏明：脂質異常症診療の最近の進歩

学術講演会（10月25日，2012年，高知）

600. 下川宏明：脂質異常症診療の最近の進歩

国際医療福祉大学病院循環器セミナー（10月28日，2012年，那須塩原）

601. 下川宏明：長寿のための心血管病の知識

International Lipid Conference（11月6日，2012年，Los Angeles, USA）

602. 下川宏明：脂質異常症診療の最近の進歩

みやぎ知と医療機器創成拠点キックオフミーティング（11月14日，2012年，仙台）

603. 下川宏明：超音波を用いた革新的非侵襲性血管新生療法の開発

日本光電社内講演会（11月21日，2012年，東京）

604. 下川宏明：東日本大震災と心血管病

学術講演会（11月22日，2012年，宇部）

605. 下川宏明：脂質異常症診療の最近の進歩

みやぎ知と医療機器創生拠点キックオフミーティング（11月14日，2012年，仙台）

606. 下川宏明：超音波を用いた革新的非侵襲性血管新生療法の開発

東北3県医工連携医療機器開発プロジェクト進捗・成果発表シンポジウム（12月4日，2012年，仙台）

607. 下川宏明：超音波を用いた革新的非侵襲性血管新生療法の開発

第8回中国・四国 Vascular フォーラム（12月14日，2012年，岡山）

608. 下川宏明：虚血性心臓病診療の最近の進歩

市民のためのサイエンス講座 2012 —3・11 後の心と体～被災地のヘルスケア—（12月20日，2012年，仙台）

609. 下川宏明：東日本大震災と心血管病

## 2013年

大崎地区学術講演会・大崎薬剤師学術講演会（1月16日，2013年，大崎）610. 下川宏明：東日本大震災と循環器疾患第553回八戸胸部疾患懇話会（1月29日，2013年，八戸）611. 下川宏明：東日本大震災と心血管病日本動脈硬化学会第13回動脈硬化教育フォーラム（2月3日，2013年，京都）612. 下川宏明：脂質異常症診療の最近の進歩第15回県南胸部疾患研究会（3月8日，2013年，横手）

## &lt;基調講演&gt;

613. 下川宏明：心房細動と抗凝固療法第5回元氣！健康！フェア（4月6日，2013年，仙台）614. 下川宏明：長寿のための心臓病の知識第7回肺循環研究会（4月6日，2013年，仙台）615. 大槻知宏，建部俊介，福本義弘，杉村宏一郎，三浦 裕，後岡広太郎，下川宏明：急性リンパ性白血病のダサニチブ治療中に発症した肺動脈性肺高血圧症の1例616. 杉村宏一郎，福本義弘，三浦 裕，後岡広太郎，建部俊介，三浦正暢，佐藤公雄，下川宏明：Epstein-Barr 慢性活動性感染症に合併した肺高血圧症の一例山形県立中央病院院内講演会（4月9日，2013年，山形）617. 下川宏明：当科における研究の紹介第11回山形最先端医学研究会（4月9日，2013年，山形）618. 下川宏明：当科における最先端医療の開発と実践平成25年度第1回東北大学病院循環器生涯教育講座（4月25日，2013年，仙台）619. 下川宏明：慢性心不全診療の最近の進歩函館内科会学術講演会（5月10日，2013年，函館）620. 下川宏明：東日本大震災と循環器疾患県立循環器呼吸器病センター院内研修会（5月16日，2013年，瀬峰）621. 下川宏明：超高齢社会と心血管病栗原市医師会学術講演会（5月16日，2013年，栗原）622. 下川宏明：脂質異常症診療の最近の進歩第15回札幌市循環器懇話会（6月11日，2013年，札幌）623. 下川宏明：冠攣縮性狭心症の最新の知見第6回 Cardiometabolic Symposium（6月13日，2013年，名古屋）624. 下川宏明：虚血性心臓病診療の最近の進歩三医師会学術講演会（7月27日，2013年，田辺）625. 下川宏明：冠動脈攣縮：最新の知見第13回 The Frontier of Vasculopathy & RAAS in Shizuoka（8月1日，2013年，静岡）626. 下川宏明：東日本大震災と心疾患Keio Brain Embolism Conference（8月9日，2013年，東京）627. 下川宏明：抗凝固療法の最近の進歩

第 16 回県南胸部疾患研究会 (8 月 22 日, 2013 年, 横手)628. 下川宏明: 不整脈の治療の進歩第 3 回苫小牧心臓病セミナー (8 月 23 日, 2013 年, 苫小牧)629. 下川宏明: 心不全診療の最近の進歩心房細動治療 Update (9 月 8 日, 2013 年, 横浜)630. 下川宏明: 抗凝固療法の最近の進歩脂質代謝と吸収制御フォーラム (9 月 18 日, 2013 年, 鹿児島)631. 下川宏明: 脂質異常症診療の最近の進歩.十和田市立中央病院循環器内科講演会 (10 月 18 日, 2013 年, 十和田)632. 下川宏明: 循環器診療の最近の話題いわき市学術講演会 (10 月 21 日, 2013 年, いわき)633. 下川宏明: 東日本大震災と循環器疾患動脈硬化症治療カンファレンス (12 月 13 日, 2013 年, 久留米)634. 下川宏明: 脂質異常症に関する最新知見第 16 回星陵循環器懇話会 (12 月 14 日, 2013 年, 仙台)635. 有竹秀美, 鈴木秀明, 大村 拓, 工藤大介, 入野田崇, 久志本成樹, 円谷隆治, 白戸 崇, 松本泰治, 高橋 潤, 伊藤健太, 下川宏明, 加賀谷 豊: 低体温療法中, 心機能低下により経皮的人工心肺による管理を要した一例636. 福井玲矛, 鈴木秀明, 宮川乃理子, 久志本成樹, 杉村宏一郎, 下川宏明, 加賀谷 豊: 広範囲熱傷患者に発症した拡張型心筋症の一例637. 佐藤大樹, 藤田 央, 山口展寛, 尾上紀子, 石塚 豪, 篠崎 毅, 下川宏明: 慢性心不全患者の生涯再入院解析三重心疾患予防フォーラム (12 月 19 日, 2013 年, 津)638. 下川宏明: 虚血性心疾患診療の最前線

## 2014 年

札幌循環器内科外科セミナー (1 月 11 日, 2014 年, 札幌)639. 下川宏明: わが国の慢性心不全診療の現状と展望第 6 回東京心臓血管研究会 (1 月 23 日, 2014 年, 東京)640. 下川宏明: 冠攣縮に関する最新の知見国際医療福祉大学病院市民公開講座 (2 月 23 日, 2014 年, 那須塩原)641. 下川宏明: 超高齢社会と心血管病.第 17 回県南胸部疾患研究会 (3 月 7 日, 2014 年, 横手)642. 下川宏明: 不整脈治療の進歩栗原市医師会学術講演会 (3 月 18 日, 2014 年, 栗原)643. 下川宏明: わが国の循環器疾患診療の現状と展望第 8 回肺循環研究会 (4 月 5 日, 2014 年, 仙台)644. 三浦正暢, 杉村宏一郎, 後岡広太郎, 建部俊介, 山本沙織, 下川宏明: 部分肺静脈灌流異常症と門脈肝静脈シャントが併存した肺高血圧症の一例645. 矢尾板信裕, 福本義弘, 杉村宏一郎, 堀内久徳, 下川宏明: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における Trombin-activated Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) の関与

山形県立病院院内講演会（4月8日，2014年，山形）

646. 下川宏明：重要性を増す循環器疾患

平成26年度東北大学病院循環器生涯教育講座（4月24日，2014年，仙台）

647. 下川宏明：わが国の循環器診療の現状と展望

大阪ハートクラブ循環器学術セミナー（5月22日，2014年，大阪）

648. 下川宏明：音波を用いた低侵襲性血管新生療法の開発

仙台オープン病院心臓病カンファレンス（5月23日，2014年，仙台）

649. 下川宏明：東日本大震災と心血管病

第17回大分循環器セミナー（5月30日，2014年，大分）

650. 下川宏明：循環器診療の最近の動向

岩手県立中央病院医学会「循環器部会」（6月12日，2014年，盛岡）

651. 下川宏明：重要性を増す循環器疾患 . Username : hishimokawa  
Password : shimokawa56547

第13回熊本循環器 EBM 研究会（6月18日，2014年，熊本）

652. 下川宏明：日本人の心不全の EBM –CHART 研究からの最新知見

第17回星陵循環器懇話会（7月5日，2014年，仙台）

653. 星 陽介，加賀谷 豊，鈴木秀明，佐藤哲哉，久志本成樹，青木竜男，羽尾清貴，杉村宏一郎，高橋 潤，下川宏明：心室頻拍を繰り返した左室緻密化障害（LVNC）による重症心不全の一例

654. 三浦直晃，加賀谷 豊，鈴木秀明，前澤翔太，小坏知明，久志本成樹，福田浩二，下川宏明：右心系心内膜炎を合併した頸髄損傷による心停止の一例

655. 神津克也，中村明浩，高橋 徹，遠藤秀晃，中嶋壮太，清水 亨，野田一樹，池田尚平，門間雄斗，大浦翔子，野崎英二，下川宏明：心膜悪性中皮腫の進行に伴い発症した急性心筋梗塞の1例

656. 野木正道，高木祐介，崔 元吉，塙健一郎，山本義人，杉 正文，坪井栄俊，六角 丘，近藤俊一，下川宏明：腹部大動脈瘤に対する EVAR と，冠動脈病変に対する PCI を同時に施行した一例

第18回県南胸部疾患研究会（7月10日，2014年，横手）

657. 下川宏明：肺高血圧症の診療の進歩

第20回藤田ハートカンファレンス（7月12日，2014年，名古屋）

658. 下川宏明：冠動脈攣縮の最新知見

第12回北海道循環器懇話会（8月7日，2014年，札幌）

659. 下川宏明：東日本大震災と循環器疾患

Cardiovascular update seminar 2014（9月11日，2014年，岡山）

660. 下川宏明：冠動脈攣縮の最新知見

十和田市立中央病院循環器内科講演会（9月19日，2014年，十和田）

661. 下川宏明：超高齢社会と心血管病

第214回内科懇話会（10月1日，2014年，仙台）

662. 下川宏明：音波を用いた血管新生療法の開発：超高齢社会における新しい治療法

いわき市医師会講演会（10月20日，2014年，いわき）

663. 下川宏明：超高齢社会と循環器疾患

第18回循環器再生医療研究会（11月8日，2014年，東京）

664. 下川宏明：音波を用いた低（非）侵襲性血管新生療法の開発

LA-Summit 札幌 (11月27日, 2014年, 札幌)

665. 下川宏明: 脂質異常症に関する最近の知見

仙台医療センター特別学術講演会 (12月11日, 2014年, 仙台)

666. 下川宏明: 超高齢社会と循環器疾患

第27回心臓性急死研究会 (12月20日, 2014年, 東京)

667. 下川宏明: マラソン中に心肺停止となった特発性心室細動の1例

2015年

第11回 Cardiovascular Translational Research Conference (1月10日, 2015年, 福岡)

668. 下川宏明: Rho-kinase を標的としたトランスレーショナルリサーチの実践

塩釜医師会生涯研修会 (1月17日, 2015年, 塩釜)

669. 下川宏明: 超高齢社会と循環器疾患

中之島循環器フォーラム (2月13日, 2015年, 大阪)

670. 下川宏明: 冠動脈攣縮: 最近の話題

第12回東北 Brain and Heart Forum (2月19日, 2015年, 仙台)

671. 下川宏明: 冠動脈攣縮の歴史と展望

第10回愛媛心不全研究会 (2月20日, 2015年, 松山)

672. 下川宏明: 重要性を増す心不全の診療

第19回県南胸部疾患研究会 (2月27日, 2015年, 横手)

673. 下川宏明: 冠攣縮性狭心症の研究の歴史

$\beta$ -Blocker Conference in Niigata (3月6日, 2015年, 新潟)

674. 下川宏明: 慢性心不全診療の最近の知見

第7回元氣!健康!フェア in とうほく (4月4日, 2015年, 仙台)

675. 下川宏明: 超高齢社会における心臓病の重要性

第9回肺循環研究会 (4月4日, 2015年, 仙台)

676. 佐藤 遙, 建部俊介, 杉村宏一郎, 青木竜男, 三浦正暢, 矢尾板信裕, 佐藤公雄, 下川宏明: 肺胞低換気症候群による肺動脈性肺高血圧症を呈した1例

平成27年度東北大学病院循環器生涯教育講座 (4月30日, 2015年, 仙台)

677. 下川宏明: 超高齢社会と循環器疾患

気仙沼市医師会学術講演会 (6月3日, 2015年, 気仙沼)

678. 下川宏明: 重要性を増す心不全の診療

岩手県立病院医学会・循環器分科会 (6月23日, 2015年, 盛岡)

679. 下川宏明: 冠攣縮性狭心症の最新知見

第8回 Vascular Medicine 研究会 (7月25日, 2015年, 東京)

680. 下川宏明: 日本人の心不全に関する大規模コホート研究: CHART 研究

山形県立中央病院教育講演会 (7月28日, 2015年, 山形)

681. 下川宏明: 冠攣縮性狭心症の最新知見

平成27年度東北ろうさい病院医療連携のつどい (7月30日, 2015年, 仙台)

682. 下川宏明: 超高齢社会と循環器疾患



第 20 回県南胸部疾患研究会 (7 月 31 日, 2015 年, 横手)

## &lt;基調講演&gt;

683. 下川宏明: 超高齢社会と循環器疾患

第 4 回仙台病診連携講演会 (8 月 19 日, 2015 年, 仙台)

684. 下川宏明: 抗血栓療法の最近の進歩.

第 8 回船橋脂質代謝懇話会 (9 月 11 日, 2015 年, 船橋)

685. 下川宏明: 虚血性心疾患診療の最近の進歩

第 2 回東北大学ケアサイエンス共創センター講演会 (10 月 1 日, 2015 年, 仙台)

686. 下川宏明: 臨床研究推進センター (CRIETO) とは?

いわき市心疾患学術講演会 (10 月 7 日, 2015 年, いわき)

687. 下川宏明: 冠攣縮性狭心症の最新知見

埼玉循環器疾患予防フォーラム (10 月 20 日, 2015 年, 大宮)

688. 下川宏明: 重症狭心症に対する低出力体外衝撃波治療の開発

第 13 回循環器 physical examination 講習会 (11 月 14 日, 2015 年, 神戸)

689. 下川宏明: 重要性を増す心不全診療

仙台オープン病院心臓病カンファレンス特別講演会 (11 月 16 日, 2015 年, 仙台)

690. 下川宏明: 超高齢社会と循環器疾患

第 275 回仙南循環器談話会 (11 月 17 日, 2015 年, 大河原)

691. 下川宏明: 冠動脈攣縮の最新知見

第 3 回沖縄抗凝固療法フォーラム (11 月 18 日, 2015 年, 島尻郡南風原)

692. 下川宏明: 抗凝固療法の最新の進歩

国際医療福祉大学病院特別講演会 (11 月 22 日, 2015 年, 那須塩原)

693. 下川宏明: 長寿のための心臓病の知識

日本薬科大学特別講演 (11 月 26 日, 2015 年)

694. 下川宏明: 超高齢社会における循環器疾患に対する薬物治療 —現状と将来展望—

イグザレルト Experts Meeting (11 月 29 日, 2015 年, 東京)

695. 下川宏明: 抗凝固療法の最新の進歩

第 28 回心臓性急死研究会 (12 月 19 日, 2015 年, 東京)

696. 深澤恭之朗, 中野 誠, 近藤正輝, 瀬川将人, 千葉貴彦, 三木景太, 福田浩二, 下川宏明: J wave と心室細動発作の関連が強く示唆される若年 Brugada 症候群の 1 例

## 2016 年

JCHO 仙台病院学術勉強会 (1 月 21 日, 2016 年, 仙台)

697. 下川宏明: 超高齢社会と循環器疾患

第 39 回福島循環器フォーラム (2 月 3 日, 2016 年, 福島)

698. 下川宏明: 冠動脈攣縮: 最新の知見

第 21 回県南胸部疾患研究会 (3 月 25 日, 2016 年, 横手)

699. 下川宏明: わが国の慢性心不全の現状

第 8 回元気!健康!フェア (4 月 2 日, 2016 年, 仙台)

700. 下川宏明: 健康長寿のための心臓病の知識

糖尿病と循環器疾患を考える会（4月12日，2016年，仙台）

701. 下川宏明：循環器疾患における糖尿病治療の意義

第1回登米市医師会学術講演会（4月21日，2016年，登米）

702. 下川宏明：抗凝固療法における最新の知見

第10回肺循環研究会（4月23日，2016年，仙台）

703. 菊地 翼，井汲陽佑，山本沙織，杉村宏一郎，下川宏明，渡部 賢，高橋克明，松井幹之，後藤敏和，妻沼りこ，大本英次郎：自己末梢血幹細胞移植により肺高血圧が改善した POEMS 症候群の1例

十和田市立病院循環器内科講演会（5月27日，2016年，十和田）

704. 下川宏明：重要性を増す心不全診療

新東京病院講演会（5月31日，2016年，松戸）

705. 下川宏明：虚血性心疾患の診療：目に見えないものの重要性

坂総合病院講演会（6月7日，2016年，塩竈）

706. 下川宏明：超高齢社会と心血管病

第25回埼玉循環器フォーラム（6月8日，2016年，大宮）

707. 下川宏明：慢性心不全に関する最新の知見

県立病院医学会・循環器分科会（6月16日，2016年，盛岡）

708. 下川宏明：循環器病学 - 最近の話題 -

第10回宮城心・腎フォーラム（6月23日，2016年，仙台）

709. 下川宏明：循環器の立場から見た心腎連関

平成28年度第1回 MICE レベルアップセミナー（7月27日，2016年，仙台）

710. 下川宏明：「第80回日本循環器学会学術集会」と「第9回国際 NO 学会学術集会」を主催した経験から

CVRM Forum in Akita（7月29日，2016年，秋田）

711. 下川宏明：抗凝固療法における最新の知見

Meet the Specialist in Fukui（8月2日，2016年，福井）

712. 下川宏明：脂質異常症診療の最近の進歩

気仙沼循環器セミナー（8月4日，2016年，気仙沼）

713. 循環器診療の現状と展望

山形県立中央病院教育講演会（8月24日，2016年，山形）

714. 下川宏明：心不全診療の最近の知見

いわき市心疾患学術講演会（10月17日，2016年，いわき）

715. 下川宏明：心不全診療の最近の進歩.

寿泉堂病院研修医レクチャー（10月18日，2016年，郡山）

716. 下川宏明：超高齢社会と循環器疾患

イグザレルト講演会（10月28日，2016年，久留米）

717. 下川宏明：抗凝固療法における最近の進歩

石巻市立病院講演会（11月22日，2016年，石巻）

718. 下川宏明：超高齢社会の循環器疾患

第22回県南胸部疾患研究会（11月25日，2016年，横手）

719. 下川宏明：冠循環を見直す

第 279 回仙南循環器談話会 (12 月 9 日, 2016 年, 大河原)720. 下川宏明: 心不全診療の最新の知見第 22 回星陵循環器懇話会 (12 月 10 日, 2016 年, 仙台)721. 迫田みく, 青木竜男, 杉村宏一郎, 建部俊介, 山本沙織, 矢尾板信裕, 佐藤 遙, 神津克也, 後岡広太郎, 佐藤公雄, 下川宏明: 再発性感染性心内膜炎の一例722. 進藤智彦, 伊藤健太, 高橋 潤, 松本泰治, 白戸 崇, 羽尾清貴, 菊地 翼, 尾形 剛, 加賀谷裕太, 黒澤 亮, 江口久美子, 坂田泰彦, 下川宏明: 狭心症超音波治験・候補症例ご紹介のお願い第 29 回心臓性急死研究会 (12 月 17 日, 2016 年, 東京)723. 深澤恭之朗, 中野 誠, 長谷部雄飛, 木村義隆, 千葉貴彦, 三木景太, 福田浩二, 下川宏明. コントロールに難渋した低 K 血症に伴う TdP から VF を来した若年 DCM の 1 例国際医療福祉大学病院循環器センター特別講演会 (12 月 18 日, 2016 年, 那須塩原)724. 下川宏明: 狭心症の基礎知識

## 2017 年

国立仙台医療センター講演会 (1 月 19 日, 2017 年, 仙台)725. 下川宏明: 心不全診療の最近の進歩AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成 28 年度成果報告会 (3 月 2 ~ 3 日, 2017 年, 東京)726. 下川宏明: 東北大学における革新的医療技術創出の取り組み727. 下川宏明: 超音波を用いた革新的非侵襲性血管新生療法の開発Lipid Biology Forum (3 月 23 日, 2017 年, 金沢)728. 下川宏明: 脂質異常症治療の最近の進歩第 9 回元気!健康!フェア in とうほく (4 月 2 日, 2017 年, 仙台)729. 下川宏明: 狭心症を知ろう第 11 回肺循環研究会 (4 月 8 日, 2017 年, 仙台)730. 紺野 亮, 建部俊介, 杉村宏一郎, 青木竜男, 山本沙織, 矢尾板信裕, 佐藤 遙, 神津克也, 白井剛志, 佐藤公雄, 下川宏明: 好酸球性炎症が冠攣縮と肺高血圧を惹起したと思われる心室細動で発症した EGPA の一例イグザレルト講演会 (4 月 20 日, 2017 年, 福島)731. 下川宏明: 抗凝固療法における最新の知見Bayer Thrombosis Seminar in Kanazawa (4 月 25 日, 2017 年, 横浜)732. 下川宏明: 抗凝固療法における最新の知見県北抗凝固療法学術講演会 (5 月 25 日, 2017 年, 大崎)733. 下川宏明: 抗凝固療法における最新の知見久留米抗凝固療法セミナー (5 月 26 日, 2017 年, 久留米)734. 下川宏明: 抗凝固療法における最新の知見第 3 回 Cardiology Frontier in Yamaguchi (6 月 7 日, 2017 年, 宇部)735. 下川宏明: 虚血性心臓病に関する最新の知見Tokyo Heart & Brain Joint Forum (6 月 12 日, 2017 年, 東京)736. 下川宏明: 抗凝固療法の最近の進歩十和田市立中央病院講演会 (6 月 16 日, 2017 年, 十和田)737. 下川宏明: 超高齢社会と循環器疾患

岩手県立中央病院講演会（6月22日，2017年，盛岡）738. 下川宏明：超高齢社会と循環器疾患Iwate Thrombosis Seminar（7月25日，2017年，盛岡）739. 下川宏明：抗凝固療法における最新の知見石巻・東松島エリア学術講演会（7月27日，2017年，石巻）740. 下川宏明：抗凝固療法における最新の知見第23回県南胸部疾患研究会（8月4日，2017年，横手）741. 下川宏明：抗凝固療法における最新の知見柴田郡医師会学術講演会（8月18日，2017年，大河原）742. 下川宏明：抗凝固療法における最新の知見第4回 Japan ROCK Conference（9月10日，2017年，東京）743. 下川宏明：心血管病の成因における Rho-kinase の役割山形県立中央病院教育講演会（10月22日，2017年，山形）

744. 重要性を増す循環器疾患

第4回次世代医療システム産業化フォーラム2017（10月4日，2017年，大阪）745. 下川宏明：音波を利用した先端医療の開発いわき市心疾患学術講演会（10月16日，2017年，いわき）746. 下川宏明：抗血栓療法の現状と展望栗原市医師会学術講演会（10月17日，2017年，栗原）747. 下川宏明：抗血栓療法の現状と展望かかりつけ医のためのハートケア講演会（11月2日，2017年，長崎）748. 下川宏明：抗血栓療法の現状と展望第2回気仙沼循環器セミナー（11月21日，2017年，気仙沼）749. 下川宏明：超高齢社会と循環器疾患国際医療福祉大学病院市民公開講座 循環器センター特別講演会（11月26日，2017年，那須塩原）750. 下川宏明：長寿のための心臓病の知識。いわて脂質異常症マネジメントフォーラム（12月6日，2017年，盛岡）751. 下川宏明：脂質異常症診療の最新の知見

## 2018年

リバロ Web カンファレンス（3月15日，2018年，東京）752. 下川宏明：冠動脈疾患患者における脂質異常症治療 —REAL CAD 結果を踏まえて—イグザレルト Web カンファレンス（3月27日，2018年，仙台）753. 下川宏明：抗血栓療法における最近の知見第10回元気！健康！フェア in 東北（3月31日，2018年，仙台）754. 下川宏明：不整脈を知ろう第30回リスクファクターフォーラム（4月10日，2018年，東京）755. 下川宏明：虚血性心臓病の最近の話題心血管疾患研究会（4月18日，2018年，横手）756. 下川宏明：循環器診療：最新のエビデンス

八女筑後医師会三月会講演会（4月20日，2018年，筑後）757. 下川宏明：抗血栓療法における最近の知見県北イグザレト EXPERT Meeting（6月6日，2018年，大崎）758. 下川宏明：抗凝固療法における最近の知見イグザレト記念講演会（6月15日，2018年，久留米）759. 下川宏明：抗血栓療法における最近の知見仙台明治青年大学講演会（6月27日，2018年，仙台）760. 下川宏明：知って得する心臓病の知識県立病院医学会循環器分科会（7月3日，2018年，盛岡）761. 下川宏明：目に見えないものの重要性第24回県南胸部疾患研究会（7月27日，2018年，横手）762. 下川宏明：抗血栓療法における最近の知見第27回日本心血管インターベンション治療学会学術集会（8月4日，2018年，神戸）763. 下川宏明：心血管病の成因における炎症の重要性山形県立中央病院教育講演会（8月7日，2018年，山形）764. 下川宏明：眼に見えないものの重要性Tokushima Embolism Conference（9月27日，2018年，徳島）765. 下川宏明：抗血栓療法における最近の知見第20回横浜アテローム・血栓研究会（10月16日，2018年，横浜）766. 下川宏明：抗血栓療法における最近の知見十和田市立中央病院循環器内科講演会（10月19日，2018年，十和田）767. 下川宏明：超高齢社会と循環器疾患東葛 HEART 研究会（10月30日，2018年，松戸）768. 下川宏明：超高齢社会における先端医療の開発仙台オープン病院特別講演会（11月1日，2018年，仙台）769. 下川宏明：超高齢社会と循環器疾患脳卒中・循環器病セミナー2018（11月21日，2018年，柏）770. 下川宏明：音波を用いた先端医療の開発 —狭心症から認知症まで—気仙沼循環器セミナー（11月22日，2018年，気仙沼）771. 下川宏明：超高齢社会と循環器疾患東北大学病院「つながる健康講座 in 栗原：心臓病の今とこれから」（11月25日，2018年，栗原）772. 下川宏明：心臓病治療の最前線第4回 新・城西心血管フォーラム（11月29日，2018年，東京）773. 下川宏明：冠攣縮性狭心症の最新知見国際医療福祉大学病院 市民公開講座 循環器センター 特別講演会（12月23日，2018年，那須塩原）774. 下川宏明：超高齢社会と心血管病

## 2019年

秋田県立脳血管研究センター新病棟竣工式祝賀会特別講演（2月9日，2019年，秋田）775. 下川宏明：超高齢社会と循環器疾患

SGLT2 阻害薬の有用性を考える講演会 (2月18日, 2019年, 仙台)

776. 下川宏明: 心不全と糖尿病 —心不全ガイドライン改定のポイント—

神戸医療産業都市推進機構 医療イノベーション推進センター研修会 (3月7日, 2019年, 神戸)

777. 下川宏明: 音波を用いた先端医療の開発 —狭心症から認知症まで—

香川血栓塞栓症治療セミナー 2019 (3月7日, 2019年, 高松)

778. 下川宏明: 心房細動における抗凝固療法の最近の進歩

平成31年度東北大学病院生涯教育講座 (4月24日, 2019年, 仙台)

779. 下川宏明: 循環器疾患における新展開: 微小血管狭心症

前橋赤十字病院地域連携学術講演会 (5月9日, 2019年, 前橋)

780. 下川宏明: 心房細動における抗凝固療法の最近の進歩

第10回仙台冠攣縮研究会 (5月11日, 2019年, 仙台)

781. 下川宏明: 私の冠攣縮研究 —40年を振り返って—

桜井充とともに明日の日本を創る会 (6月11日, 2019年, 東京)

782. 下川宏明: 音波を用いた自己治癒力を活性化する先端医療の開発

性差に関する講演会 (6月15日, 2019年, 熊本)

783. 下川宏明: 循環器領域における性差医学・医療

糖尿病 Web 講演会 (6月24日, 2019年, 仙台)

784. 下川宏明: 心不全と糖尿病: 最新のエビデンス

第25回県南胸部疾患研究会 (7月5日, 2019年, 横手)

785. 下川宏明: 冠動脈機能異常の最新知見

いわき市心疾患学術講演会 (10月28日, 2019年, いわき)

786. 下川宏明: 循環器疾患における抗血栓療法最近の知見

十和田市立中央病院講演会 (11月8日, 2019年, 十和田)

787. 下川宏明: 第2・第3の狭心症—冠攣縮性狭心症と微小血管狭心症—

仙台オープン病院講演会 (11月12日, 2019年, 仙台)

788. 下川宏明: 第2・第3の狭心症—冠攣縮性狭心症と微小血管狭心症—

第4回気仙沼循環器セミナー (11月22日, 2019年, 気仙沼)

789. 下川宏明: 狭心症診療の最近の進歩

心不全学術講演会 (12月14日, 2019年, 仙台)

790. 下川宏明: 第二次東北慢性心不全登録研究 (CHART-2) 研究 —14年間を振り返って—

国際医療福祉大学病院市民公開講座循環器センター特別講演会 (12月22日, 2019年, 那須塩原)

791. 下川宏明: 長寿のための心臓病の知識

塩釜医師会生涯研修会 (1月11日, 2020年, 塩釜)

792. 下川宏明: 超高齢社会と循環器疾患.


東葛循環器セミナー (1月21日, 2020年, 松戸)

793. 下川宏明: 第2・第3の狭心症 —冠攣縮性狭心症と微小血管狭心症—

第2回浜松 PAH 臨床カンファレンス (2月5日, 2020年, 浜松医科大学)


794. 下川宏明: 当科における肺高血圧研究 — PAH を CTEPH—

## 7. HEART (全データ)【創刊号～55号】



Department of Cardiovascular  
Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【創刊号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成 18 年 8 月 9 日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/笹氣出版印刷株式会社

## 教室広報誌「Heart」創刊に当たって

東北大学病院循環器内科 下川宏明

東北大学病院循環器内科の科長に就任して1年が経過いたしました。今後、仙台市・宮城県・東北地方の循環器医療の発展に貢献するために全力を尽くしたいと考えておりますので、どうぞ宜しくお願い申し上げます。この度、地域の先生方と当科とのコミュニケーションを図る目的で、教室の広報誌「Heart」を発刊することになりました。季刊誌として年に4回発行し、当科の案内や最新の医療情報の提供をさせていただき、また、先生方からのご意見やアドバイスをいただきたいと存じます。

当科は、私が就任いたしました診療グループの再編を行い、疾患別に「虚血グループ」「循環グループ」「不整脈グループ」の3診療グループ体制にし、心不全は症例に応じて全グループが担当する診療体制にしました。この再編で、大学病院におけるより高度の専門診療が可能になり、基礎・臨床の研究面でも分かりやすい体制になりました。

「虚血グループ」は狭心症・心筋梗塞等の虚血性心疾患を担当し、冠動脈インターベンションを始めとした最新の診療を行っています。また、冠動脈インターベンションや冠動脈バイパス手術もできない重症虚血性心臓病に対しては、私が開発してきました低出力体外衝撃波を用いた非侵襲性血管新生療法を行っています。お困りの症例があり

ましたら、是非ご紹介下さい（詳細は当科のHPをご覧ください）。「循環グループ」は、肺高血圧や心筋症を担当しております。東北大学が関東以北では唯一の肺移植認定施設になっているところから、当科には東北・北関東各地から重症の肺高血圧症の患者様が多数紹介されてきており診療に当たっております。「不整脈グループ」は、東北各地から紹介されてくる心房細動や心室頻拍などの難しい症例のablation治療に当たっている他、重症心不全に対する両心室ペーシング（CRT）、植え込み型除細動器（ICD）による治療等も行っています。今後、全ての診療グループの更なるレベルアップを図り、東北地方に加え、全国からも頼りにされる最先端治療を行う大学病院の循環器内科を目指していきたいと考えております。

循環器疾患の急患には現在でも24時間体制で対応しておりますが、本年10月からは大学病院の高度救命救急センターがオープンし、さらに充実した救急医療体制になります。急患には24時間365日対応させていただきますので、宜しくお願いいたします。

ご意見・ご質問・ご要望がありましたら、当科にいつでもご連絡下さい（下記の連絡先をご参照下さい）。今後お届けいたします「Heart」にどうぞ期待下さい。宜しくお願い申し上げます。



## 循環器内科の診療体制

科長：下川宏明（教授）  
副科長（医局長）：加賀谷 豊（助教授）  
外来医長：小丸達也（講師）  
病棟医長：柴 信行（院内講師）  
CCU 主任：安田 聡（助手）

## 1. 入院診療

診療グループ別に専門性を生かして行っています。

## 虚血グループ：責任者 高橋 潤（助手）

急性心筋梗塞、不安定狭心症などの急性冠症候群をはじめとした冠動脈疾患を対象としています。インターベンション治療を積極的に行うと同時に、PCIやCABGの適応を外れた重症の冠動脈疾患の患者様への非侵襲性の体外衝撃波治療を最近開始しました。

## 循環グループ：責任者 福本義弘（助手）

重症肺高血圧症患者への最新の薬物療法や急性および慢性肺血栓塞栓症患者への先進的治療を行うとともに、弁膜症、心筋症、先天性心疾患の診断と治療など、幅広い心疾患に対応しております。

## 不整脈グループ：責任者 熊谷浩司（助手）

心房細動や心室頻拍、上室性頻拍に対するアブレーション治療や心室細動に対するICD植え込みなど、不整脈に対する非薬物的治療を積極的に行っております。その他重症心不全に対する再同期療法（CRT）の適用など新しい治療に取り組んでおります。

なお、心不全に関しては3グループがタイアップして診療に当たっております。

## 2. 外来診療

新患は月-金の毎日8時30分から11時まで受付します。再来は以下の通りです。（急患はこの限りではありません）。

虚血グループ：水、木  
不整脈グループ：火、水（水曜は隔週）  
（木はカテーテル・アブレーション専門外来）  
循環グループ：木

## 3. 検査

心臓カテーテル検査  
虚血グループ：月、木  
循環グループ：水、金  
不整脈グループ：月、火、水  
電気生理検査・カテーテルアブレーション  
負荷心筋シンチグラフィ：月、水

## 東北大学循環器内科連絡先（直通）

医局：022-717-7153

FAX：022-717-7156

外来：022-717-7728

病棟：022-717-7786

患者様のご紹介、ご相談にご活用ください。

緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日

当直医が対応いたします。

本季刊紙「HEART」に関するご意見、ご質問は下記のメールアドレスにお寄せください。

kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp

✓ワンポイント・レクチャー

心房細動のアブレーション治療

不整脈グループでは、昨年約 140 症例のカテーテルアブレーション治療を行った他、心臓再同期療法・植え込み型除細動器の植え込み等など不整脈の高度先端治療を行っています。今回は、現在注目されている薬剤抵抗性の心房細動のアブレーション治療についてご紹介します。

心房細動は、最も頻度の多い不整脈ですが、洞調律化およびその維持は、症状および血行動態の改善はもとより、血栓塞栓症予防の面においてきわめて重要です。薬物療法の有効性には限界があり、最近では、カテーテルアブレーション治療が発展を遂げています。多くの発作性心房細動の起始において肺静脈を起源とする孤立性、反復性の心房期外収縮がトリガーとなることが 1998 年に報告され、本起源への巣状アブレーションによる発作性心房細動の根治が可能となりました。しかし、局所異常興奮の誘発が困難な症例や複数起源を有する症例もあり、現在では肺静脈開口部への電気的隔離法が主流となりつつあります。この電気的隔離法には、4 本の肺静脈の開口部を各々隔離する方法や、心房筋を含め広範囲に同側肺静脈を隔離する方法があります。我々は、後者の広範囲同側肺静脈電気的隔離術を施行しており、特に、本法は、肺静脈開口部起源を含めた左房後壁起源興奮を除去でき肺静脈狭窄の発生予防を期待できるのが特徴です。下図中央は、MDCT により心臓後面から見た左房と肺静脈を表し、左右の図はそれぞれ左右上下肺静脈の開口部（2 箇所の小円）とその周りを囲むアブレーションの通電ライン（点線）を endoscopic view にて表しています。経中隔アプローチにて左上下肺静脈の開口部に 2 本のリング状電極カテーテルを挿入し、同様にアブレーションカテーテルを左房に挿入し通電を行います。エンドポイントは左右肺静脈電位の消失であり、肺静脈が左房から電気的隔離されたことを表します。

このアブレーション治療により、今まで抗不整脈薬だけではコントロール困難な心房細動症例もコントロールが可能となってきました。（文責 熊谷浩司・助手）



✓トピックス

重症狭心症に対する体外衝撃波治療

当科では、倫理委員会の承認を得て、全国で唯一、重症虚血性心臓病の患者さんを対象に、低出力体外衝撃波を用いた非侵襲的な治療法を行っています。

私達が行ってきた基礎研究により、低出力の衝撃波（尿路結石治療の 10 分の 1）を心臓に当てると、血管内皮細胞などからの血管増殖因子の発現が促進され、血管新生が起こり心筋虚血が改善されることが明らかになってきました。

実際の治療は、仰臥位に寝た患者さんの胸部に、心エコーを内蔵した衝撃波発生装置を当てて、心筋虚血領域に衝撃波を当てます。1 日おきに 3 回（各 3・4 時間）行います。痛みを伴わないので、麻酔の必要もありません。3・6・12 ヶ月後に経過観察のため、2 週間程度の入院検査を行います。

現時点の適応症例は、重症の狭心症で、最大限の薬物療法でも十分な改善が見られず、また PCI や CABG による血行再建が不可能な症例です。先生方の患者さんで、狭心症の治療に難渋している患者さんがいらっしゃいましたら、ぜひご相談下さい。（文責 伊藤健太・助手）

体外衝撃波治療による心筋血流の改善

心筋血流が低下している部位（左上図の矢印の部位、および、右上図の青で示された部位）は、治療後に正常化している。

実際の治療風景





Department of Cardiovascular  
Medicine

TOHOKU UNIVERSITY



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第2号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成 18 年 11 月 8 日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/笹氣出版印刷株式会社

### 当科の救急体制について

東北大学病院循環器内科 下川宏明

東北大学病院は、9月の**新東病棟**のオープンに続いて、10月には**高度救命救急センター**がオープンし、宮城県内はもとより東北地方の重症患者や救急患者に対応できる体制が整いました。そこで、本号では、当科の救急体制についてご紹介申し上げます。

当科は15名の教官(助手/病院特任助手以上)をはじめ、総勢約40名のスタッフで毎日の臨床業務に当たっています。このスタッフの中で、循環器指導医7名、循環器専門医13名がおります。診療グループを、虚血・循環・不整脈の3つのグループに分け、心不全は全ての診療グループが協力して診療する体制にしています。3つの診療グループとも、非常に高いレベルの診療を行っています。病床は、一般病床49床の他に、10床の**CCU(冠動脈疾患集中治療部)**を有しています。

循環器疾患で緊急性を要する代表的な疾患に、急性心筋梗塞・急性心不全・肺動脈血栓症・解離性大動脈瘤・重症不整脈などがあります。当科は、心臓血管外科や放射線部・救急部・集中治療部と連携し、これらの循環器救急疾患に対して、幅広い救急体制を整えています。

急性心筋梗塞に対しては、24時間体制で虚血グループが診療に当たり、夜間の冠動脈インターベンションにも迅速に対応しています。急性心不全・心原性ショックは、3つの診療グループが協力して診療に当たり、肺動脈血栓症は長年の経験がある循環グループが診療に当たっています。当科(院)は、心臓および肺移植の両方が行える全国3つの認定施設の一つです。他の2施設は西日本の大阪大学と国立循環器病センターであり、当科(院)は東日本の要の役割を担っています。解離性大動脈瘤は心臓血管外科と密接に協力して診療に当たっています。重症不整脈には経験豊富な不整脈グループが診療に当たっており、アブレーションをはじめとした先端治療を行っています。

10月からオープンした**高度救命救急センター**には、当科からもスタッフを派遣し、本院における救急部の活動に参加するとともに、救急外来からの循環器疾患患者の当科への移送・救急治療が円滑に行えるように努めています。

皆様におかれましては、胸痛をはじめ循環器疾患が疑われた救急患者はいつでもご紹介下さいますよう、お願い申し上げます。当科では、救急患者に対し、24時間、365日迅速かつ適切に対応いたしますので、どうぞ宜しくお願い申し上げます。



### 東北大学高度救命救急センター・オープン!

10月2日にオープンした**東北大学病院高度救命センター(以下本センター)**につきまして、皆様にご紹介します。

本センターは、**新東病棟1階全域(1600㎡)**を占めるセクションです。写真1は東北大学病院の全景ですが、相当の広さであることはご想像いただけるかと思えます。重症初療ベッドは2床あり、写真2のように十分なスペースが確保されています。センター内には、手術室(兼内視鏡室)、CT室(地下にMRI室)、外来エックス線撮影室が併設されています。入院ベッドも20床確保されており、うち4床はICU相当となっております。宮城県全域や東北各地からの救急患者の受け入れ、特に広範囲熱傷、急性薬物中毒、多発外傷、指肢切断等の重症例に対する高度医療を主な業務としています。

医師スタッフは16名で、循環器内科からも1名が派遣され、24時間体制で診療にあたっております。急性冠症候群、重症不整脈、急性肺血栓症、急性大動脈解離、心原性ショックなどの循環器救急疾患は、センターでの

初期救命診療に引き続いて、**循環器内科診療チーム**によりカテーテルインターベンションなどの専門治療が行われます。

もう一つの特徴は、新東病棟屋上の「ヘリポート」(地上17階)です(写真3)。緊急患者搬送、災害救助活動、移植臓器移送等に大いに寄与するものと思われます。皆様ご存じのように、当科は**心臓および肺移植の認定施設**です。ヘリコプター移送の最初のケースは、岩手医科大学附属循環器医療センターから搬送されてきた10代の拡張型心筋症患者で、重症心不全のため大動脈バルーンポンプによる循環補助が施された状態でヘリコプターにて搬送されてきました。盛岡市からの飛行時間は1時間弱で、その模様は一部民放の地域ニュースでも放映されました。

この度の本センター開設に伴い、救急医療というニーズに対応できる体制が充実いたしました。急患には24時間365日対応しておりますので、どうか宜しくお願いいたします。センターへ救急患者の緊急搬送が必要な場合は

**022-717-7499**までご連絡ください。

(文責: 安田 聡・助教授)



写真1



写真2



写真3

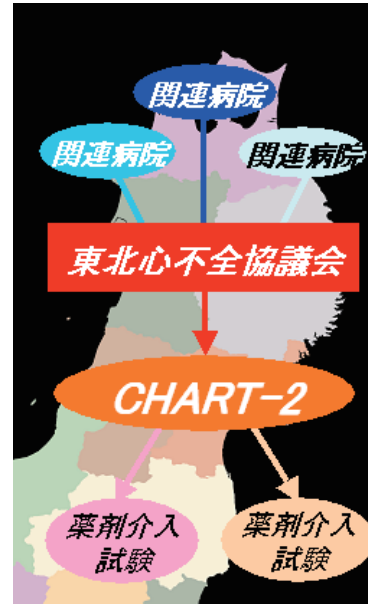
✓ワンポイント・レクチャー

日本人の慢性心不全の特徴と治療：東北慢性心不全登録2 (CHART-2) と SUPPORT 試験

慢性心不全はすべての心疾患の終末像であり、先進諸国においては死因の多くを占めています。わが国では心疾患は全ての死因の15%を占め、悪性新生物について第二位となっています。慢性心不全は心臓の機能低下によって生じる臨床症候群と考えられており、アメリカ心臓病学会で提案されたステージ分類では、心不全発症のハイリスク状態である Stage-A から、すでに器質的な心臓の構造的異常があるが症状のない Stage-B、心不全症状が顕性化した Stage-C、難治性となり心移植などの治療を必要とする Stage-D へと移行する進行性疾患と捉えられています。一方慢性心不全は高齢者に多い疾患であり、今後未曾有の高齢化社会を迎えようとしているわが国においては本疾患の著明な増加が危惧されています。

当科では、慢性心不全患者さんの登録事業、東北慢性心不全登録 (Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District: CHART) を2000年2月より開始し、これまでに多数の知見を学会や論文を通して発表してきました。その要旨は、(1) 欧米とは異なり冠動脈疾患を背景とする慢性心不全は約25%にとどまり、非虚血性心筋症、弁膜疾患が約67%を占めている、(2) これまでの予想に反して、日本人における慢性心不全患者の予後は欧米の大規模臨床試験の結果とほぼ同等であり、予後は良好とは言えない、(3) 慢性心不全薬物治療の浸透率を検討すると、高齢者、女性、拡張不全症例、弁膜症症例では十分な治療が行われていなかった可能性があり、この領域におけるエビデンスの集積が必要であること、です。CHART 試験は2005年12月で終了しましたが、慢性心不全治療においては、メタボリック症候群などの新たな心血管疾患リスクの発見や両心室ペースティングなどのデバイス治療の対象となる重症心不全の増加など様々な問題が山積しています。

このため、当科では2006年10月より東北地区基幹17病院の協力を得て新たな慢性心不全コホート CHART-2 登録研究を開始しています。このコホートでは、症状のある心不全症例 (Stage-C/D) だけでなく心不全の前段階である Stage-B 症例を連続で10,000例を登録する予定で、世界でも有数のコホートになると思われます。また、登録した症例のうち高血圧のある症例を対象にしてアンギオテンシン II 受容体拮抗薬によるランダム化薬物介入臨床試験 SUPPORT 試験を開始しました。この試験により、日本人における本薬剤の世界初のエビデンスが得られることが期待されます。本研究に興味をお持ちの方はホームページ <http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp> にアクセスして下さい。また、試験参加希望の方はお気軽に事務局の柴までご連絡ください。(文責：柴 信行・講師)



✓初期研修医の先生方へ・・・循環器内科後期研修のご案内

東北大学循環器内科では、初期臨床研修を終えた皆さんに、充実した4つの後期研修プログラム (1) 循環器専門医コース、(2) 大学院研究コース、(3) 他内科ローテーションコース、(4) 関連病院コース、を用意しています。また、研修途中でのプログラムへの変更も可能です。充実したプログラムにより、幅広い分野の循環器疾患に対する最先端の診療の経験や世界トップレベルの基礎・臨床研究を行うことができます。みなさんの参加をお待ちしています。

**1. 循環器専門医コース：**病棟主治医として循環器の患者の診療にあたりつつ、診療技術の習得を目的に各診療グループをローテートし、最先端の循環器診療を身につけ、日本循環器学会認定循環器専門医の取得を目指します。病棟に関しては循環器一般病床とCCUを交代で受け持ち、検査に関しては、①冠動脈造影やPTCAを行なう虚血グループ、②電気生理学的検査やアブレーションなどを行なう不整脈グループ、③様々な循環器疾患を観血的に診断する循環グループ、の3つの診療グループをローテートして、診断、治療の技術の習得と循環器疾患への深い理解の達成を目指します。

**2. 大学院研究コース：**基本的に大学院入学を想定しています。4年間で基礎研究あるいは臨床研究をまとめ、学位取得を目指します。研究対象は、心臓・血管のミクロからマクロまで広範囲に及び、その内容は基礎の分子生物学的研究から臨床疫学的研究まで多岐にわたっています。また、希望があれば、基礎の教室に向向して基礎医学の本格的な研究に携わることも可能です。一方、冠動脈造影や電気生理学的検査などの臨床検査に携わることもできます。この度、二次募集の日程が決まりました。応募期間は2007年1月5日から12日まで。試験は1月25日です。手続きや必要書類などの詳細は <http://www.hosp.tohoku.ac.jp/home.html> にアクセスして下さい。

**3. 他内科ローテーションコース：**将来循環器科内科医を目指したいが、後研修のうちにもう少し他内科の知識を得ておきたいという方を想定したコースです。循環器内科研修の前に、他内科をいくつかローテートします。ローテーションの期間は、本人の希望を尊重しつつ、他内科と相談の上、決定します。

**4. 関連病院コース：**冠動脈インターベンション等の循環器診療の特殊技能を集中して学ぶことを目的に、症例の豊富な仙台市内の関連基幹病院を後期研修の一環としてローテーションするコースです。本人と相談の上ローテーションの期間や派遣先を決めることになります。


後期研修に対しては柔軟に対応できますので、各人の希望に沿うことを基本としています。お気軽にご相談ください。(文責：小丸達也・講師)

東北大学循環器内科連絡先 (直通)

医局：022-717-7153  
FAX：022-717-7156  
外来：022-717-7728  
病棟：022-717-7786

患者様のご紹介、ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医が対応いたします。

本季刊紙「HEART」に関するご意見、ご質問は下記のメールアドレスまで



Department of Cardiovascular  
Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY**

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第3号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成 19 年 2 月 15 日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/笹氣出版印刷株式会社

### 循環器生涯教育講座のご案内

東北大学病院循環器内科 下川宏明

少し時間が経ちましたが、明けましておめでとうございます。本年もどうぞ宜しくお願い申し上げます。通算で第3号の教室広報誌「Heart」をお届けいたします。

私が当科に平成 17(2005)年 7 月に赴任しましてから約 1 年半が経過いたしました。この間、皆様の暖かいご支援をいただき、また、教室員全員の頑張りにより、臨床実績も徐々に上がってきました。さらに、昨年 10 月には、東北大学病院高度救命救急センターがオープンし、循環器系の救急患者も増加傾向にあります。

平成 19 年度（本年 4 月）より、毎月、「東北大学病院循環器生涯教育講座」（東北大学医師会主催）を始めることにいたしましたので、ご案内申し上げます。本公開講座の目的は、進歩の早い循環器診療の最新情報をお伝えするとともに、当科と地域の医療関係者の皆様との連携を図るためのものです。宮城県医師会・仙台市医師会の後援もいただき、毎回、日本医師会の生涯教育講座 5 単位が認定されます。本公開講座の概要は、次の通りです。

#### 「東北大学病院循環器生涯教育講座」

- ・日時：毎月第 4 木曜日、午後 6 時 45 分～8 時 15 分
- ・場所：良陵会館
- ・対象：全ての医療関係者
- ・参加料：無料（軽食付き）
- ・年間スケジュール：8 月・12 月を除く合計 10 回
- ・後援：宮城県医師会、仙台市医師会  
（日本医師会生涯教育講座 5 単位を毎回認定）

年間スケジュールの詳細（テーマ・講師）は同封の参加登録申し込み用紙をご覧ください。参加を希望される方は、この参加登録用紙に必要事項をご記入後、ファックス・郵送・メールなどの方法で当科にご連絡下さい。なお、登録いただいても、毎回のご参加はご自由です。

最初の年になります平成 19 年度は教室の教官挙げて準備をし、皆様の日常のご診療やお仕事に必ず役に立つ内容にしたいと思います（テキストも用意いたします）。

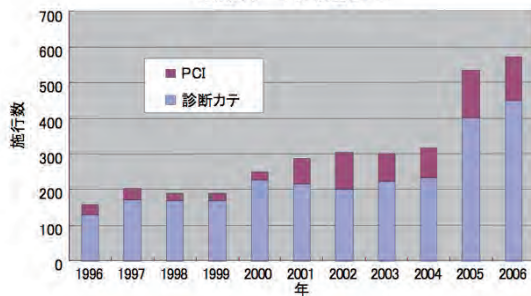
多くの皆様のご登録・ご参加を、心よりお待ちしております。



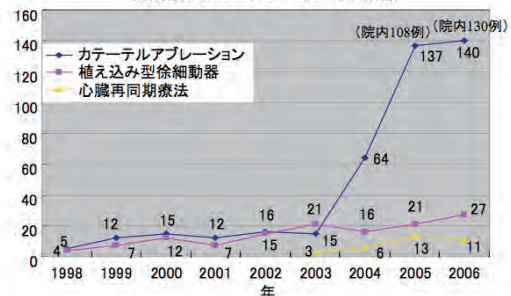
### 2006 年（1～12 月）の当科の臨床実績紹介

当科は、2001 年に旧第一内科から移行した後、年間入院患者数約 16,000、年間外来患者数約 17,000 で推移しています。図には示してはませんが、患者さんの重症化と診療の高度化が進んでいることが当科の特徴です。皆様には、当科への患者様のご紹介をお願い申し上げます。左図は虚血グループおよび循環グループによる心臓カテーテル数と PCI 数を示しています。2005 年以降顕著な増加が見られ、PCI 数も増加してきています。今後、高度救命救急センターの開設に伴い急性心筋梗塞をはじめとした循環器疾患の救急患者を積極的に受け入れていきます。右図は不整脈グループによる診療実績で、高周波アブレーション・植込み型徐細動器・心臓再同期療法(CRT)を示しています。2005 年以降は高周波アブレーション治療数の顕著な増加が認められ、北関東以北では最も多い症例数を誇っています。CRT も総数で 33 例に達し、このうち除細動機能を有する CRT-D を 6 例に施行しました。本治療により心臓移植を回避しえた重症心不全症例も増加しており、当科では今後とも積極的に施行していく予定です。

心臓カテーテル検査とPCI



高周波アブレーション・デバイス治療



東北心不全協議会のホームページを公開しました！！  
CHART-2、SUPPORT の情報、登録はこちらから ↓  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>



✓ワンポイント・レクチャー

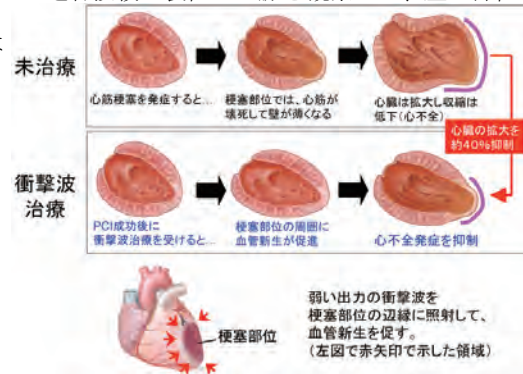
急性心筋梗塞に対する体外衝撃波治療臨床試験の開始

我が国では、人口の高齢化や生活の欧米化により、虚血性心疾患・脳卒中・閉塞性動脈硬化症などの動脈硬化性疾患が増加しており、生命予後・QOLの悪化、医療費増加の原因となっています。急性心筋梗塞症例に対しては、緊急冠動脈カテーテルインターベンションにより閉塞血管を再疎通させますが、組織の浮腫などのために微小循環が十分に改善しないため、心筋梗塞サイズの拡大をきたし慢性期には心不全の増悪をきたす症例が少なくありません。

私達は、低出力の衝撃波（尿路結石破碎治療に用いられている出力の約10分の1）を体外から心臓に当てて血管新生を促す新しい治療法を開発し、現在、重症狭心症患者を対象に臨床試験を行っています。このたび倫理委員会の承認を得て、衝撃波治療法の治療対象を拡大し、平成19年2月から、**急性心筋梗塞患者を対象にした非侵襲性体外衝撃波治療法の臨床試験を開始**する運びとなりました。急性心筋梗塞への体外衝撃波治療法の応用は世界初となります。大型動物（ブタ）における検討の結果から、通常の治療に加えて衝撃波治療を行うことにより、梗塞境界領域の血流が改善して心筋梗塞サイズの拡大が抑制され、慢性期の心不全増悪が抑制されることが期待されます。今回開始する臨床試験では、冠動脈カテーテルインターベンション成功後に体外衝撃波治療を心筋梗塞発症後72時間以内に開始し、1-2日おきに計3回行います。具体的には、仰臥位で寝た患者さんの前胸壁に衝撃波発生装置をあて、装置に内蔵した超音波検査装置で心臓を観察して、虚血部位に照準を合わせて低出力衝撃波を照射します。1回の治療で200発の衝撃波を約50カ所に当てます。1回の治療時間は約3時間です。麻酔や鎮静剤は不要で、覚醒下で治療を行います。痛みはありません。この画期的な治療法は、他の先進医療（遺伝子治療、未分化細胞移植）と異なり、全身麻酔や手術操作が一切不要であるという点で極めて非侵襲的な治療法です。また、非常に弱い出力の衝撃波を照射するため、治療に伴う副作用や合併症も認めていません。

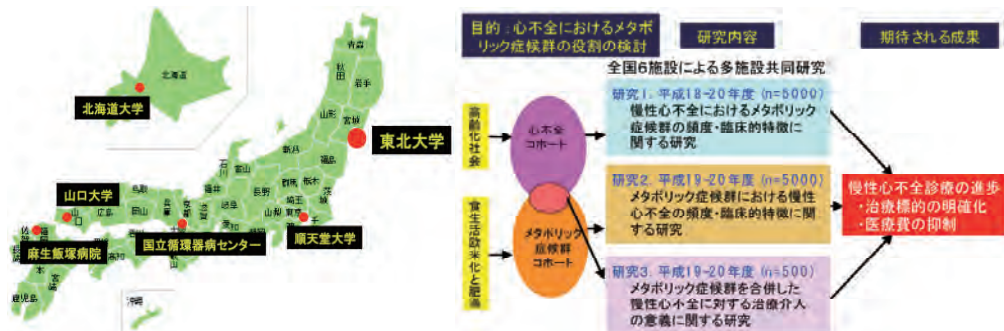
**本治療法の確立により、急性心筋梗塞患者の生命予後・QOLの改善が期待されます。**今後、この新しい治療法の効果を科学的に証明することにより、本治療法が世界に普及することが期待されます。なお、本臨床試験は、厚生労働科研究費の補助を受けています。

（文責：伊藤健太・助手）



✓厚生労働省班研究紹介-メタボリック症候群と心不全

**メタボリック症候群**は、内臓肥満を基盤とし、軽度の高血圧・高脂血症・糖尿病を合併する病態であり、心血管病の成因に深く関係しています。現在、当科の下川教授が班長になり、慢性心不全におけるメタボリック症候群の意義を明らかにする**全国規模の厚生労働省班研究**を実施しています（左図）。メタボリック症候群の治療が慢性心不全の発症予防や治療標的として有用か否かを明らかにすることにより、エビデンスに基づく日本人の特性に留意した慢性心不全の予防・治療体系の確立を目指す研究です。



本研究計画は右上図のごとく、3研究から構成されています。我が国では、慢性心不全の増悪や難治化などの実態調査が最近ようやく始まったばかりであり、メタボリック症候群の意義に関する調査研究は全く行われていません。また欧米でも慢性心不全におけるメタボリック症候群の役割は明らかにされていません。

現在、我が国は未曾有の高齢化社会を迎え、慢性心不全患者が激増しており、このような研究は我が国においてこそ取り組むべき緊急性の高い課題であると考えています。本研究により、早期より効果的に慢性心不全を予防することが可能になり、実地臨床に有用な多くのエビデンスが得られることが期待されます。本研究も厚生労働科研究費の補助を受けて実施しています。

（文責：福本義弘・助手）

東北大学循環器内科連絡先（直通）

医局：022-717-7153


FAX：022-717-7156

外来：022-717-7728

病棟：022-717-7786

患者様のご紹介、ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見、ご質問は下記のメールアドレスまで。

kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp



Department of Cardiovascular Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL**

# HEART

**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第4号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成19年5月22日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/笹氣出版印刷株式会社

**当科の卒前・卒後教育について**

東北大学病院循環器内科 下川宏明

4月から平成19年度が始まり、当科にも若い人材が加わり、病棟も研究棟も活気が増えています。具体的には、医学系研究科大学院生として7名(日本人5名、中国人2名)が入局し、日本人大学院生は基礎研究を開始する前に各人の希望に応じて3-6ヶ月の病棟勤務を開始し、中国人大学院生2名は基礎研究を既に開始しています。これに、当科をホスト診療科として選んだ初期臨床研修医3名が研修中であり、加えて、高次修練として当科での実習を選んだ学部6年生が4月に6名、5月に3名、さらに三次修練として学部5年生が例年通り2週間おきに5-6名ずつ回ってきています。病棟は、これら4世代の若い人材で活気が増しており、病棟のスタッフも気持ちも若返って頑張っているように見えます。

当科では、卒前・卒後教育にも全力で取り組んでいます。今年度から大学病院で研修を希望する初期臨床研修医が増え、ほぼ通年で当科の病棟に研修医が勤務することになりましたので、今年度からの新しい試みとして、この4世代から成る屋根瓦方式の研修チームを組織し、午前9時から当科の病棟スタッフ(虚血・不整脈・循環の各グループ)

による回診の前に、プレラウンドと称して午前8-9時の間に自分達だけで病棟の回診をさせています。また、この時間帯を含む午前中に、火曜日は私が、木曜日は加賀谷准教授と一緒にプレラウンドをして指導しています。この新方式は若い世代には大変好評で、明るい雰囲気の中で卒前・卒後の枠を越えて疾患について勉強ができ、効果的な共同実習・研修ができています。

また、当科では、4月から毎週木曜日に「心電図勉強会」をスタートさせており、7月までの間に初級から上級の内容まで計12回の勉強会を予定しています。毎回、4-6年の学部学生や研修医を中心に200名を超える参加者があり、大変熱心に勉強してもらっています。加えて、前回ご案内しましたように、「東北大学病院循環器生涯教育講座」を毎月第4木曜日に開催しており、4月の第1回は、開業医・勤務医の先生を中心に、120名を超える参加者がありました。

医学・医療の進歩は日進月歩で、それに遅れないようにすることは大変重要です。しかし、その前提としての基本的な医療技術の習得や臨床医としての人的成長はもっと重要なものと考えています。

本学出身の学生や東北大学病院で研修を経験した若手医師が、十分な臨床力と臨床医としての人間力を身につけて、わが国の次世代の医学・医療を担い発展させてくれることを願っています。



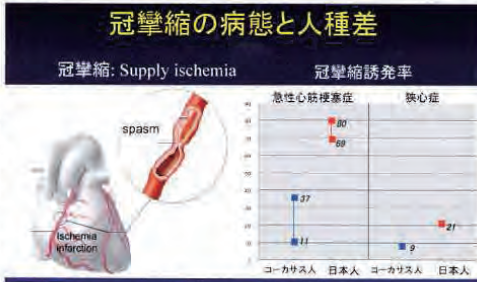
**「冠攣縮研究会」**

冠攣縮 (coronary spasm) は、突然の冠動脈内腔の狭小化により一過性に血流が低下し心筋虚血を引き起こす病態 (supply/primary ischemia) です (左図)。冠攣縮は、異型狭心症のみならず、その他の全ての種類の狭心症や急性心筋梗塞症、心臓性突然死などの虚血性心臓病全般の発症に重要な役割を果たしています。急性心筋梗塞後の患者を対象に同じプロトコルで冠攣縮誘発試験を実施した国際共同研究では、日本人では80%の陽性率であったのに対して、コーカサス人では37%と低率で、顕著な人種差も認められています (右図)。冠攣縮は日本人の虚血性心臓病の成因に極めて重要であると考えられることから、この病態に対する基礎的・臨床的見地から最先端の研究を行うことを目的に、昨年8月に「冠攣縮研究会」が発足し、東北大学 (下川教授)・熊本大学 (小川久雄教授) を中心に、全国55の第一線の施設にご参加いただいております (右図)。本研究会事務局は当科に設けられ、日本心臓財団より研究助成を受け運営されています。現在、以下の7つの研究テーマ毎に分科会にて活動を行っております: 1) 誘発試験・診断基準の標準化、2) 治療法の標準化・難治例に対する治療法提案、3) 後ろ向き集積による全国調査研究、4) 血管内超音波を用いた血管病変解析・冠動脈内心電図の応用、5) 前向き予後調査・レジストリ研究、6) SNP解析、7) 人種差に関する国際共同研究。

本年3月の日本循環器学会総会 (神戸市) では、下川教授と小川熊大教授により企画されました「冠攣縮性狭心症のトピックス」が開催され、会場が溢れるほど多くの参加者がありました。冠攣縮性狭心症の診断・治療への全国的な関心の高さと冠攣縮研究会への期待が感じられました。

本年度からは、冠攣縮性狭心症の前向きならびに後ろ向き観察研究のための症例登録システムが加わる予定です。この研究会で得られた知見は、今後、本広報誌Heartでも随時ご紹介させていただきますと思っています。当研究会のHP (<http://csa.cardiovascular-medicine.jp/>) をご覧下さい。また、4月から、当科独自のHP (<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>) を立ち上げましたので、是非、ご覧下さい。


(文責: 安田 聡、准教授・冠攣縮研究会事務局)



**東北心不全協議会のホームページを公開しました！！**

CHART-2、SUPPORT の情報、登録はこちらから ↓

<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>



✓ ワンポイント・レクチャー

薬剤溶出性ステント(Drug-Eluting Stent: DES)使用に関する問題点

経皮的冠動脈形成術(PTCA)が臨床応用されてから今年でちょうど30年になります。これまでに様々なデバイスが実用化され、PTCAは経皮的冠動脈インターベンション(PCI)と総称されるようになりました。PCIの発展の歴史には、これまで2つのブレイクスルーがありました。

第1のブレイクスルーは、1990年代初めの冠動脈ステントの登場です。ステント使用によりバルーンのみでは5~10%あった急性冠閉塞がほとんど認められなくなりました。またバルーンよりも再狭窄予防効果に優れることが証明され、ステントはびまん性病変や慢性完全閉塞などの複雑病変にも使用されるようになり、その適応は拡大の一途をたどりました。その一方で、20~40%の症例で生じるステント内再狭窄という新たな問題を惹起しました。1990年代後半はステント内再狭窄をいかに減少させるかというテーマで様々な方法(DCA、ロータブレータ、カッティングバルーン、ステントの追加、冠動脈内放射線療法等)が試みられましたが、いずれも決定的な解決法にはなりませんでした。

第2のブレイクスルーは、1999年末より臨床治験が開始された、冠動脈ステントに細胞増殖抑制作用を有する薬剤を塗布した、いわゆる薬剤溶出性ステント(Drug-Eluting Stent:DES)です。最初のDESであるCypher stent(silorimusを塗布)は、わが国では2004年8月から保険償還され、2番目のDESであるTaxus stent(taxolを塗布)が今年5月に販売開始されました。RAVEL試験、SIRIUS試験などの初期の大規模臨床試験において、Cypher stentは、従来型金属ステント(Bare-Metal Stent:BMS)に比し、標的病変に対する再度の血行再建(TLR)の頻度植え込み8ヶ月後で5%以下と大幅に減少させることが示されました。再狭窄の問題がクリアされたためDESの普及は顕著であり、以降わずか数年のうちに世界中で600万例以上の植え込みが行われるようになりました。

しかし、こうしたDES至上主義に警鐘を鳴らす衝撃的な報告がNEJM誌2007年3月8日号に一挙に5編掲載され話題となっております。4年間にわたる長期予後メタ解析したもので、その主な内容は以下の通りです。

- DES群ではBMS群に比し、植え込み8ヶ月後のTLRは著明に低下し、その差はステント植え込み4年後にも持続して認められました(図1)。しかし、植え込みから4年の時点で、DES群とBMS群の間に累積死亡率・心筋梗塞の新規発症に両群間で有意差はなく、DESの予後改善効果は明らかではありませんでした(図1)。一部の報告では癌などの非心臓死がBMSに比べDES植え込み例で多く認められています。
- ステント留置1年以上に発生する超遅発性ステント血栓症はDES群に多い可能性が示唆されました。DESは平滑筋増殖を抑制する一方で正常の内皮細胞再生を障害し、ステント金属部が露出したままの状態になることが易血栓性の原因と考えられます。DES植え込み部~近傍で冠動脈収縮反応の異常亢進が生じ得ることも報告されています。

これらの結果はDESの適応についての十分な考慮と治療後の注意深い観察の必要性を我々に喚起するものです。安定狭心症に対する薬物療法の有効性についてはNEJM誌2007年4月12日号に発表されたCOURAGE試験にも再確認されていますし、今後、治療のメリット・リスクを十分吟味することが求められています。

今年9月に開催される心臓病学会での特別企画「コントロバシー：すべての病変に対してDESを留置するか」では当科の成績が発表される予定です。血管径が3.5mmを越えるlarge lumen vesselでは、現在使用可能な最大径DES(3.5mm)と4.0mm径BMSの再狭窄率(12.5% vs. 16.6%)・TLR率(9.3% vs. 8.3%)は同等でした。すなわちDES時代においても4.0mm径BMSは、ハイリスク例(入口部や石灰化病変)以外に適応された場合、依然として有用な治療オプションであると考えられます(図3)。

今後も、当科では、適切な適応の下にPCIを行い、DESとBMS各々の植え込み至適病変と治療効果判定を血管内超音波(IVUS)や定量的冠動脈造影(QCA)を用いて詳細に行うことにより各々の長所・短所を科学的に明らかにし、病態に応じた治療選択を行うことを目指したいと思っております。先生方におかれましては、是非患者様のご紹介どうか宜しくお願いいたします。(文責：高橋潤、助教)

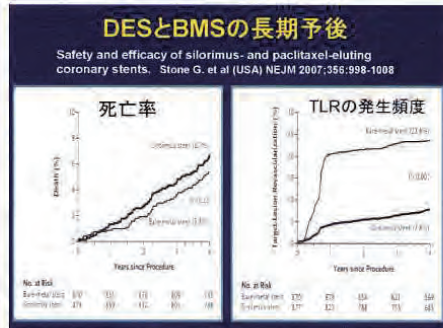


図1. DESとBMSの予後効果の比較

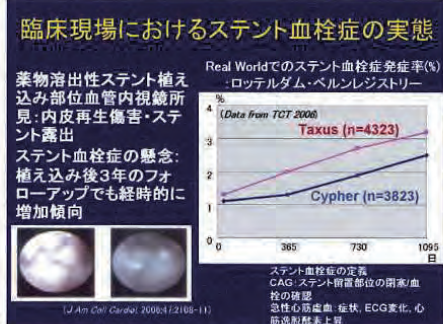


図2. ステント血栓症の実態

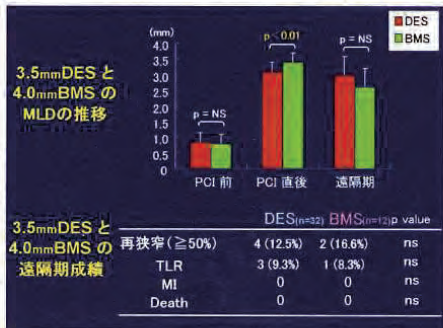


図3. 3.5mmDESと4.0mmBMSの比較

東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局：022-717-7153

FAX：022-717-7156

外来：022-717-7728

病棟：022-717-7786

患者様のご紹介、ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見、ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL**

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第5号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成19年8月24日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/笹気出版印刷株式会社

**循環器EBM開発学寄附講座の開設**

東北大学病院循環器内科 下川宏明

現在当科では、「Heart」第2-4号でお知らせいたしましたように、いくつかの大規模臨床疫学研究を行っております。具体的には、(1)日本人の慢性心不全の特徴と治療方針を明らかにする**CHART-2登録研究とSUPPORT試験**(第2号で紹介、東北地方の22施設が参加)、(2)メタボリックシンドロームの慢性心不全における意義を明らかにする**厚生労働省班研究**(第3号で紹介、全国の6施設が参加)、(3)日本人の虚血性心臓病の成因として極めて重要な冠攣縮に関する未解決の問題を検討していく**冠攣縮研究会**(第4号で紹介、全国55施設が参加)の3つの大規模臨床疫学研究を行っており、これ以外にも、今後いくつかの臨床研究を始める予定にしております。したがって、今後、当科には日本人の幅広い循環器疾患に関する多くのエビデンスが蓄積されていくこととなります。

わが国も本格的なEBM時代に入り、外国人において得られたEBMをそのまま日本人に当てはめるのではなく、日本人独自のエビデンスに基づき、日本人独自の診療指針を得ることが重要であるという考え方が医療関係者に広く行き渡るようになってきました。循環器領域においても、最近、いくつかのわが国の大規模臨床試験の結果が報告され、わが国の循環器診療の指針に大きな影響を与えるようになってきました。

こうした背景を受けて、当科に「**循環器EBM開発学寄附講座**」を開設することいたしました。講座の運用に必要な寄附は本講座の趣旨に賛同していただいた複数の製薬企業からいただき、本年の10月1日から、5年間の予定で開設いたします。寄附講座の開設は、既に、教授会で最終承認され、講座の体制は、教授は私が兼任し、准教授1名、助教1名、研究補助員2名の体制で発足する予定です。

本講座において、日本人の幅広い循環器疾患に関する豊富なエビデンスが蓄積され、それに基づいて、日本人に適した診療指針が確立されていくことが期待されます。

本講座における知見は、適宜、このHeart誌でも紹介していきますので、どうぞ、ご期待下さい。また、当寄附講座は当科HPでもご案内いたしておりますので、どうぞご覧下さい。



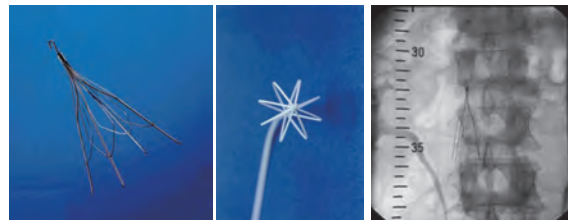
**「肺血栓塞栓症を予防する」**

本年7月に中越地方を襲った大地震は、大きな被害をもたらしました。現在も、多くの方々が避難所での生活を余儀なくされています。このような状況下において注意すべき疾患の一つに**肺血栓塞栓症**があります。3年前の2004年に起きた中越地震では、車中に避難宿泊中の被災者の方が肺塞栓症を発症し、死亡したケースもありました。長期間同じ姿勢を保った状態では、血流のうっ滞によって、特に下肢に血栓が生じやすい状態になっています。被災者の方々の他、長時間乗り物に乗る旅行者や入院中の方には、常に肺血栓塞栓症発症のリスクがあることを我々医療従事者は認識し、その予防に努める必要があります。

2004年4月の診療改訂によって、肺血栓塞栓症の予防管理料を算定できるようになり、肺血栓塞栓症の予防が病院全体の取り組みとなりました。逆に、これだけ認識されるようになった現在、入院中に肺塞栓症で死亡した場合、

**(表) 周術期の肺塞栓症リスクと予防法**

リスクレベル	推奨予防法
低リスク	早期離床および積極的な運動
中リスク	弾性ストッキングあるいは間欠的空気圧迫法
高リスク	間欠的空気圧迫法あるいは低用量未分画ヘパリン
最高リスク	低用量未分画ヘパリン+間欠的空気圧迫法 or 低用量未分画ヘパリン+弾性ストッキング



**(図) 下大静脈フィルター。 (左) 回収型フィルター、 (中) 一時的フィルター、 (右) 回収型フィルターを留置した様子**

もはや「偶発症」では済まされない状況にもなっています。実際、最近では、肺塞栓症によって死亡した場合の医療訴訟が増加しています。周術期の静脈血栓予防については、ガイドラインが制定されており、リスク別に推奨される予防方法が推奨されています(左表)。


深部静脈血栓症が存在する場合は、基本的にヘパリンなどの**抗凝固療法**を行います。周術期であれば、**下大静脈フィルター**を挿入することもあります(上図)。

また、実際に肺血栓塞栓症が疑われる場合は、**マルチスライスCT**が診断に有効です。肺動脈相にて肺血管内の血栓の有無を確認するとともに、遅延相にて下肢に静脈血栓が残存しているか否かもわかります。

当科では肺血栓塞栓症の診断・治療に関して多くの経験を有しています。個々の症例に関して、ご不明な点、お困りな点などありましたら、当科までご連絡下さい。

(文責: 縄田 淳, 助教)

東北心不全協議会のホームページを公開しました!!  
CHART-2, SUPPORT の情報、登録はこちらから↓  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>



ワンポイント・レクチャー

両心室ペーシング・心臓再同期療法  
Biventricular Pacing・Cardiac Resynchronization Therapy (CRT)

心臓ペーシングは主に脈が遅い患者さんに対する治療ですが、「両心室ペーシング (Biventricular Pacing)」はそれとは全く異なった新しいコンセプトの心不全治療です。心不全の重い患者さんでは、時に脚ブロックや房室ブロックなどの刺激伝導系の障害を伴います。このような伝導系障害は心臓のポンプ効率を低下させることが知られています。特に、左心室内の伝導障害(左脚ブロック)では、左室自由壁(側壁)の収縮が遅れるために左心室内の収縮の協調性が失われ、左心機能が更に低下します。

このような非協調性 (Dyssynchrony) を改善するために、通常の右房・右室ペーシングに加え、冠静脈経路で左室自由壁ペーシングを行い、両心室を同時ペーシングします(図1)。それによって幅広かった心電図QRS幅は短縮し、PQ間隔も適正化され、それに伴い心機能が改善します。このような両心室ペーシングを中心としたペーシングデバイスを用いた心不全治療を「心臓再同期療法 (Cardiac Resynchronization Therapy: CRT)」と呼びます。最近では心室性不整脈による突然死リスクの高い患者さんには植え込み型除細動機能付きの両心室ペーシング (CRT-D) も使用可能です。両心室ペーシングは、左室収縮の効率を改善し、心機能を改善し、心不全患者さんの自覚症状 (NYHAクラス)・運動耐容能を改善します。僧房弁逆流を改善することもあります(図1)。

長期的効果としては、拡張した左室が縮小し(左室リモデリングの改善)、生命予後を改善することが、欧米の大規模臨床研究で証明されました。当初は心電図でQRS幅の広さが130msec (もしくは120msec)以上の人を適応としていましたが、最近では左室内の収縮のずれを直接心エコーなどで調べ、Dyssynchronyの証明された症例に両心室ペーシングを行うべきだと考えられています。

当科では2003年から本治療法を導入し、約40名の重症心不全の患者さんに両心室ペーシング療法を行い、植え込み直後から劇的な改善を示す症例も数多く経験しております。当科では適応と考えられる患者さんには、心エコーによる組織ドプラー法をはじめ、心臓MDCTやMRI・核医学的手法などの最新の心臓画像診断法で左室内のずれを検討して、両心室ペーシング適応を決めています(図2)。また不整脈リスクを検討して植え込み型除細動機能付デバイスをお勧めすることもあります。手術は通常のペースメーカー手術と同様に局所麻酔で行います。患者さんの重症度にもよりますが、手術前後の評価や治療も含め3~4週間程度の入院が必要となります。

**CRTの適応**

- ・ NYHAⅢ~Ⅳの重症心不全
- ・ 内科的治療に抵抗性
- ・ 左室駆出率(EF)が35%以下
- ・ 左室非協調運動を認める (心電図上QRS幅120ms以上)

アメリカ心臓病学会2005年基準より改変

図3: 両心室ペーシングの適応

最後に両心室ペーシングの適応を図3に示します。基本的には左脚ブロックでQRS幅の広い左心機能低下症例に適応となります。慢性的右室ペーシング症例も良い適応になります。心房細動症例や陈旧性心筋梗塞症例でも左室内Dyssynchronyがあれば適応になります。QRS幅が狭い症例や軽度の心不全 (NYHAⅡ度) の症例でも適応になる場合があります。両心室ペーシングの適応の判断は外来検査でも可能ですので、適応と思われる心不全でお困りの患者さんがおられましたら、是非、お気軽にご相談ください。

(文責: 若山 裕司、助教)

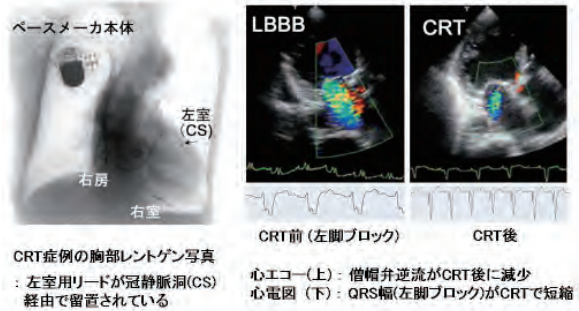


図1: 両心室ペーシングを施行した拡張型心筋症の一例

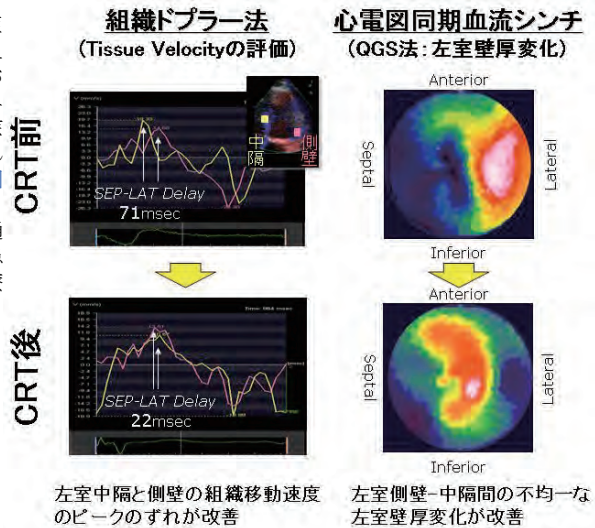



図2: 両心室ペーシングによるDyssynchronyの改善

**東北大学循環器内科連絡先 (直通)**

医局 : 022-717-7153  
 FAX : 022-717-7156  
 外来 : 022-717-7728  
 病棟 : 022-717-7786


患者様のご紹介、ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医 (病棟) が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見、ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
 kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>





Department of Cardiovascular Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL**

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第6号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成19年11月16日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/笹氣出版印刷株式会社

**高度救命救急センター開設1年目の当科実績のご報告**

東北大学病院循環器内科 下川宏明

昨年10月1日に東北大学病院の**高度救命救急センター**が開設されて1年が経過しました。この間、当科からもスタッフ1名を同センターに出向させてセンターの診療活動に貢献するとともに、循環器疾患の救急患者の当科へのスムーズなバトンタッチを担当してきました(Heart第2号をご参照下さい)。

高度救命救急センターの開設1年間の実績は、東北大学病院HPの地域医療連携センター広報誌「With第6号」に詳しく報告されています。センター開設後の救急車搬入患者は1950名/年で、開設前(救急部時代)の約1.3倍ですが、重症度は増加し、開設前の約3倍にあたる685名が入院となりました。入院患者の内訳は、内因性疾患47%、外傷22%、中毒18%、熱傷7%、心肺停止蘇生後6%とのこと(With第6号より)。

この高度救命救急センターの開設により、当科の救急

診療実績も伸びました。具体的には、センターを通じた救急患者として、急性心筋梗塞29例(開設前1年は7例)、心不全34例(32例)、肺塞栓8例(2例)、不整脈87例(51例)などで、合計275例(194例)の治療に当たりました。この結果、緊急心カテ数も72例(25例)、そのうち冠動脈インターベンション施行例も44例(20例)と増加しました。また、心不全や肺高血圧症の重症患者や登山中に発症した急性心筋梗塞患者がヘリコプターで搬送されて治療に当たったことも初めての経験でした。これらの結果は、当科の診療のみならず、教育や研究面にも好影響を及ぼしています。

上記のように、高度救命救急センター開設を機会に当科としてはさらに循環器疾患の救急医療に教員丸一丸となって対応していきたいと考えております。

胸痛をはじめ循環器疾患が疑われる救急患者は、

**24時間・365日迅速に受け入れて適切な治療ができる体制**にしておりますので、いつでもご連絡いただきますよう、宜しくお願い申し上げます。



**「当科データベースの作成」**

「今年の心筋梗塞で左前下行枝病変は何件?」「EFが30%以下で腎機能が悪い患者さんたちの予後は?」「サルコイドーシスでBNP高値の症例は?」などの疑問が浮かび、色々な観点から症例を振り返る機会が多いと思います。時には突然降り掛かる上司のリクエストに応えなければならないというシチュエーションもあるでしょう。現在、当科では、**入院歴のある患者さんのデータベースを作成し、上記のような横断的検索を可能とするソフト**を開発しています。

世はIT(Information Technology)化の波に押され、政府のe-Japan宣言のもと電子カルテの導入も声高に叫ばれています。しかしながら、IT化で現場の仕事は楽になる実感はなく、かえって非効率な労働が増えた気がします。多くの情報が電子文書化されるにもかかわらず、検索ツールなどの利用法はあまり発達していないために、臨床医が日々必要としている情報はなかなか簡単には得ることができません。どこの科も各臨床グループごと市販のデータベースソフトを自ら作成している現状です。東北大学病院でも電子カルテ導入に向けて動き出していますが、やはり検索を含め、本当に医師が満足できるシステムになるためにはまだまだ多くの時間と労力とコストを必要とします。

当科で開発中のソフトでは、患者さんの基本情報、臨床病名、採血検査・心臓カテーテル・超音波検査の結果、内服薬など多くの情報を一元化して保存し、様々な切り口で検索・集計できます。EBMの恩恵を受け、一般的な治療効果は理解していても、自らの施設が有しているデータを検証しなければ、本当に標準化された医療を与えているかは不明です。また大規模臨床試験のようなモデル化されたケースだけでなく、日常の臨床には様々なケースがあり、そのときに頼りになるのは日々培ってきたデータだと思います。自分たちの施設が自信を持ってやってきた経過をはっきり数値として実感し、患者さんたちに提示し、また臨床にフィードバックしていけることを目標としています。

pid	fname	bnp
10C	1 sarcooidosis	324.4
25	J3 sarcooidosis	30
32	172 sarcooidosis	858.0
394	196 sarcooidosis	382.0
398	78 sarcooidosis	374.2
4332	4 sarcooidosis	37
434	506 sarcooidosis	306.5
435	389 sarcooidosis	409.0
433A	12 sarcooidosis	432.0
484	774 sarcooidosis	443.2
470	102 sarcooidosis	307.0
492	829 sarcooidosis	698.0
4978	34 sarcooidosis	447.0
5069	38 sarcooidosis	307.7
5122	3 sarcooidosis	872.0
99C	3 sarcooidosis	598.0


昨今医療をとりまく現状は厳しく、分子(臨床業務)は増えながら分母(医者の数)は減り、当然一人頭の仕事量は増えています。データベースソフトにより効率よくデータを利用し、疲弊することなく日々臨床に研究マインドを持ち続けられるための一助となれば作成している者として最大の喜びです。

(文責: 中山雅晴、講師)

**東北心不全協議会のホームページを公開しました!!**

CHART-2, SUPPORT の情報、登録はこちらから ↓

<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>



✓ ワンポイント・レクチャー

心腎貧血連関

Cardio-renal-anemia syndrome

近年、慢性腎臓病患者においては心血管イベントが多く、一方、心疾患患者が慢性腎臓病を合併すると予後不良となることが示され、**心腎連関**という概念が注目されるようになりました。さらに、これらの病態においては、しばしば貧血がみられること、また、慢性心不全患者において貧血は予後を悪化させる独立した因子となることが明らかになり、**心腎貧血連関**とよばれるようになりました(図1)。すなわち、心疾患患者の治療に当たっては、常にその患者の腎機能、尿蛋白、あるいは貧血の状態を考慮しながら診療にあたるのが重要であり、腎保護を念頭に置いた治療薬の選択が望まれます。また、慢性腎臓病患者においても心疾患の発症を抑えるために充分なリスク管理と貧血への対応が要求されます。

心腎貧血連関  
Cardio-renal-anemia Syndrome

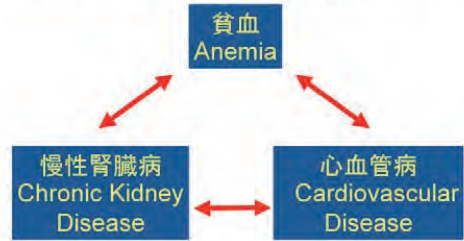


図1

慢性心不全において想定される貧血の原因

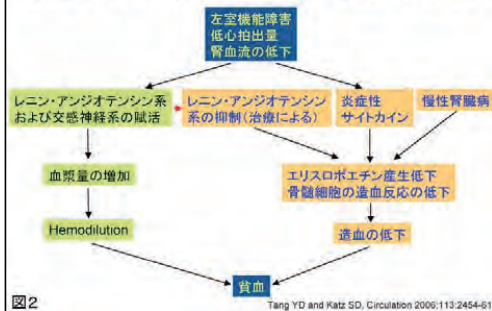


図2

Tang YD and Katz SO. Circulation 2006;113:2454-61

慢性心不全患者において貧血がみられる原因は、主として血液の希釈による機序と造血が抑制されるための機序に分けられます(図2)。後者においては、エリスロポエチン(Epo)・Epo受容体系が重要な位置を占めており、最近、貧血を有する慢性心不全患者にヒト遺伝子組み換えEpoを投与することにより、運動耐応能とQOLが改善することが示されています。一方、貧血を伴う慢性腎臓病の患者にヒト遺伝子組み換えEpoを投与するとき、目標とするヘモグロビン値をどの位にすると生命予後の改善あるいは心血管イベントの抑制につながるのかわかっていませんでした。2006年11月にNew England Journal of Medicineに欧米で行われた2つの研究の成果が発表されて話題になりました。2つの論文の結論は、目標ヘモグロビン値を正常レベル(13.5 g/dlまたは13.0-15.0 g/dl)に設定すると、より低い値(11.3 g/dlまたは10.5-11.5 g/dl)を目標としたときに比べて、心血管イベントの頻度はむしろ増加するか、あるいは変わらないというものでした。従って、腎性貧血の治療にEpoを用いるときは、正常ヘモグロビン値よりもやや低い値を目標とする方が心血管イベントを抑制する観点からは望ましいといえます。

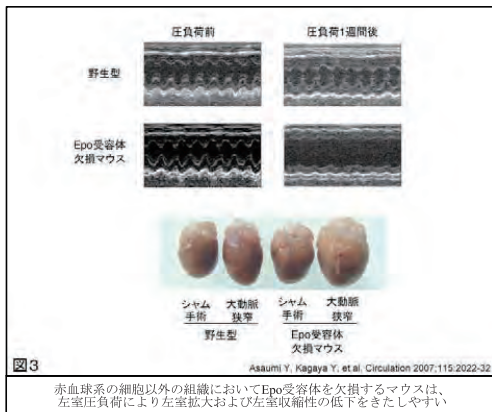



図3

Asaumi Y, Kagaya Y, et al. Circulation 2007;115:2022-32  
赤血球系の細胞以外の組織においてEpo受容体を欠損するマウスは、左室圧負荷により左室拡大および左室収縮性の低下をきたしやすい

シグナルが心血管系の種々の病態において保護作用を持つことを示してきました。赤血球系以外の組織においてEpo受容体を欠くと、心筋虚血再灌流モデルにおいては梗塞サイズが大きくなり(Circulation 2007, 図3)、低酸素曝露による肺高血圧症モデルでは肺高血圧症がより高度となり(Circulation 2006)、さらに下肢虚血モデルにおいては血流回復が抑制される(Circ Res 2007)ことがわかりました。慢性腎臓病や慢性心不全においては内因性Epo-Epo受容体系を介するシグナルが抑制されていることから、このような病態におけるヒト遺伝子組み換えEpoの投与は、心血管イベントを抑制する可能性があります。しかし、前述の大規模臨床試験の結果からヘモグロビン濃度の過度の上昇は逆にイベントを増やす可能性があることから、今後、Epoの投与方法の検討や造血作用を持たないEpo誘導体の使用の是非などにつき、さらに検討を重ねる必要があります。


(文責: 加賀谷 豊、准教授)

**東北大学循環器内科連絡先(直通)**  
 医局: 022-717-7153  
 FAX: 022-717-7156  
 外来: 022-717-7728  
 病棟: 022-717-7786  
 患者様のご紹介、ご相談にご活用下さい。  
 緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。  
 本季刊紙「HEART」に関するご意見、ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
 kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
 http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL**

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第7号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成20年1月16日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/笹氣出版印刷株式会社

### 学術集会開催のご案内

東北大学病院循環器内科 下川宏明

皆様、明けましておめでとうございます。本年も、どうぞ、宜しくお願い申し上げます。

昨年2007年は、下記にご報告しておりますように、当科の臨床実績も増加して、臨床面だけではなく、教育・研究面でも良い結果が得られました。本年も、教室員一同、全力を尽くしたいと思っておりますので、宜しくお願いします。

さて、本年は、3つの学術集会を開催いたしますので、ご案内申し上げます。

まず、2月2日(土)に、**第37回日本心臓作動物質学会学術集会**を仙台国際センターで開催いたします。心血管病の成因や病態を明らかにして効果的な予防法・治療法を確立するためには、その基盤となっている心臓作動物質について知る必要があります。本学会は、そうした目的の下、異なる分野(内科学、薬理学、生理学、生化学、分子生物学、等)の研究者が全国から集まり、最新の知見を交換するユニークな学会です。特別講演には永井良三東大

教授を、ランチョンセミナーには米国Wisconsin大学のGutterman教授をお招きしています。

2月23日(土)には、東北6県の循環器専門医が集う**第145回日本循環器学会東北地方会**をフォレスト仙台で開催します。特別講演は小川久雄熊大教授から急性冠症候群のEBMについてご講演いただきます。

5月9日(金)~10日(土)には、**第8回日本NO学会学術集会**を仙台国際センターで開催します。1998年にノーベル賞の対象となった一酸化窒素(NO)の研究は、その後、ますます大きな展開を見せており、心血管病の成因や循環器治療薬の作用機序としてNOは中心的な役割を果たしていることが明らかになってきました。今回は、基礎系・臨床系のシンポジウムを各々2つ企画している他、特別講演として、ノーベル賞受賞者のIgnarro教授(UCLA)の他、Michel教授(Harvard大学)、Vanhoutte教授(香港大学)、Eaton教授(英国King's College)などを招待しています。

詳細は、各学術集会のHPに掲載しております。ご興味のある多くの皆様のご参加をお待ちいたしております。



### 「2007年(1-12月)の当科の臨床実績のご報告」

昨年一年間の当科の臨床実績をご報告します。当科には「虚血グループ」「循環グループ」「不整脈グループ」の3つの診療グループがあり、全ての循環器疾患に対応した高度な診療を共同して行っています。図1・2に示すように、2005年以降、臨床実績は着実に増加しています。昨年の冠動脈インターベンション(PCI)を含めた心臓カテーテル検査の総数は722件で、急性冠症候群の患者数も52件と2005年(21件)、2006年(21件)に比して大きく増加しました。また、植込型除細動器、心臓再同期治療も順調に増加しています。当科では、**高度救急救命センターと連携して、救急患者を24時間・365日体制で受け入れております**。東日本各地や北海道などの他大学からの重症症例の紹介が多いのも当科の特徴です。いつでも患者様のご紹介をお待ちしておりますので、お気軽にご連絡ください。

(文責：柴 信行、准教授・病棟医長)

図1：心臓カテーテル検査とPCI

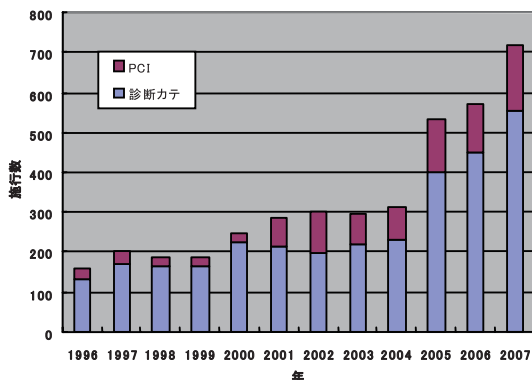
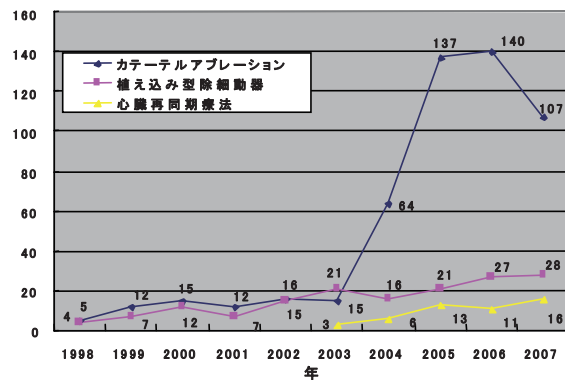



図2：高周波アブレーション・デバイス治療



東北心不全協議会のホームページを公開しました！！  
**CHART-2、SUPPORT** の情報、登録はこちらから ↓  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp> 

✓ ワンポイント・レクチャー

Brugada症候群

本症候群は、特徴的な心電図波形（右脚ブロックを伴う前胸部誘導のST上昇）をもつ特異性心室細動として、1992年にBrugadaらにより報告されました。その一群の特徴として、東南アジア系の中老年男性に多く、心室細動（VF）のほとんどが夜間に認められることが知られています。この特徴は日本における「ボックリ病」という中老年男性の夜間の突然死という背景と類似しており、Brugada症候群はその主要な原因の一つと考えられています。

Brugada ECGの発生の機序としては、右室流出路の心外膜側と心内膜側の心筋の再分極過程の違いにより生じる電位勾配の差が原因とする説が有力です。再分極を早める主な要因として、心筋活動電位第0相に関与する内向きナトリウム電流の減少または第1相に関与する一過性の外向きカリウム電流の相対的増加が考えられています(図1)。これはBrugada症候群に15-25%の頻度で心筋Naチャンネルの遺伝子異常が認められていることよりも示唆されます。またI群の抗不整脈薬であるNaチャンネルブロッカーは、臨床的にBrugada症候群の診断のための薬物負荷試験として用いられています。この他、夜間の発作が多いこと・食事によりBrugada ECGの増悪が認められることより、副交感神経緊張の関与も推定されています。

**Brugada症候群の診断のポイントは3つ**あります。①特徴的な心電図（Brugada型心電図）、②器質的心疾患・代謝異常などに由来する心電図変化の除外、③致死的心室性不整脈（特にVF）の発生です。Brugada ECGの実際の判別には2002年のヨーロッパ心臓病学会の診断基準（図2）が現在広く用いられていますが、前胸部誘導におけるJ点の見極めが難しい場合があります。ポイントとしては、V5 または V6誘導のJ点を基準にして、V1-V3のST上昇を判読します。この他、Brugada ECGは日内・日差変動が知られており、繰り返しの検査が必要と考えられます。前胸部第4肋間だけでなく、第3・第2肋間で

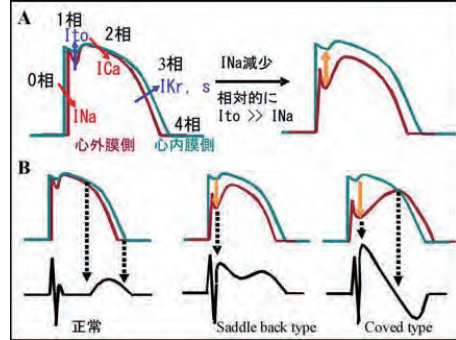


図1. A: RVOT心筋活動電位と膜電流。RVOTではItoの分布が心外膜側>心内膜側。INaの減少は心外膜側活動電位第1相への影響大。B: Brugada ECGの成因。心外膜側と心内膜側の活動電位勾配の差により発生。INa: 内向きNa電流, Ito: 一過性外向きK電流, Ica: 内向きCa電流, IKr, s: 外向きK電流

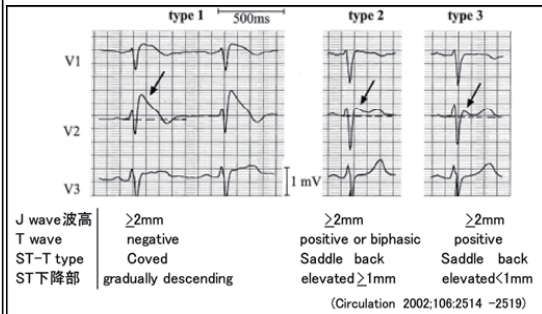


図2. Brugada ECGのType

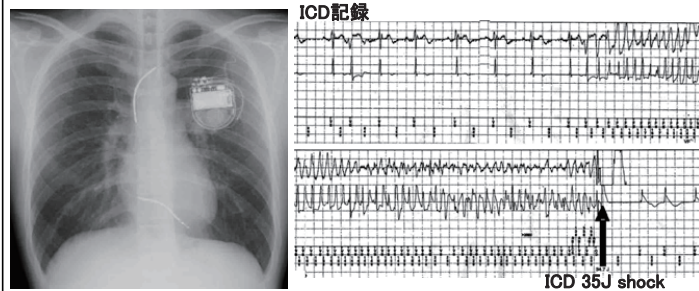


図3. VF発作時のICD shock

る薬剤としては、I群抗不整脈薬であるNaチャンネルブロッカー、β遮断薬。心筋活動電位の第2相を抑制し再分極を早める可能性があることからCa拮抗薬も慎重投与が必要と考えられています。

当科では、通常の前胸部第4肋間に加え第2/第3肋間の心電図・加算平均心電図・前胸部誘導に焦点を当てた特殊Holter ECG, 薬物負荷試験（1泊入院）、心臓電気生理学的検査など、症候性・無症候性Brugada症候群に関して幅広くリスク評価を行っています。昨年度は70例のBrugada型心電図をフォローさせて頂き、うち2例のハイリスクBrugada症候群に対して、ICD植え込みを施行しました。Brugada型心電図に限らず、治療方針の判断に迷う症例などございましたら、お気軽にご相談・ご紹介頂ければ幸いです。

(文責：福田浩二、助教)

Brugada症候群で問題となるのは心事故イベントのリスク評価です。リスク層別化に最も関連があるとされるのは、**症状の有無**です。過去に心肺停止蘇生・失神などの有症候性は無症候性に比べてリスクが高いことが知られ、植え込み型除細動器（ICD）の適応と考えられています。本邦の登録研究では平均24ヶ月のフォローアップで、心事故発生率は心肺停止蘇生例・症候性・無症候性の各群でそれぞれ、27%・3%・1%とされています(Heart View 2007)。この他のリスク評価としては、心電図における**自然coved type ECGの出現**があります。また加算平均心電図における遅延電位は有症候性に多いという報告もあります。一方突然死の家族歴、Naチャンネルの遺伝子異常に関してはBrugada症候群の診断に有用ですが、現在のところ心事故発生リスクの評価には繋がらないとされています。電気生理学的検査（EPS）によるVF誘発に関しても、誘発群で心事故のリスクが高いとする報告と必ずしもリスク評価に繋がらないとする報告があり、いまだ結論が出て

いません(最近は後者が優勢です)。現在問題となっている無症候性Brugada症候群患者のリスク評価に関しては、Coved type ECGの他はいまだはっきりとした指標がないため、EPSがICD植え込みの最終的な根拠とされているのが実情です。治療としては、ICDの植え込みが唯一の確立された治療です(図3)。一部、一過性の外向きカリウム電流抑制作用を持つキニジン・ベプリジル、心筋活動電位の第2相に関与する内向きCa電流を増加させるシロスタゾールなどの有効性を示唆する報告もありますが、全ての症例に確立された方法ではありません。投薬に注意を要す

東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局: 022-717-7153

FAX: 022-717-7156

外来: 022-717-7728


病棟: 022-717-7786

患者様のご紹介、ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。

本季刊紙「HEART」に関するご意見、ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。

kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp

http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL**

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第8号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成20年4月16日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/笹気出版印刷株式会社

## 新年度にあたって

東北大学病院循環器内科 下川宏明

平成20年度がスタートしました。今年度は、8名の若手医師が、希望に燃えて当科に入局（大学院進学）してくれました。厳しい医師不足の続く東北地方ですが、彼らが次世代のわが国や東北地方の循環器診療や研究を担ってくれることを期待しています。そうした人材の育成に全力を尽くしたいと思います。

当科HPで既にご紹介しましたが、急な企画ではありませんでしたが、3月19日（水）に、**第1回東北大学肺高血圧国際ワークショップ**を開催しました。これは、医学系研究科が平成19年度から3年間の予定で文科省から獲得した大学院教育支援プログラム（ルネサンスセミナーシリーズ）の一環として行ったもので、米国からの3名の招待演者と国内（学内外）からの5名の演者に加え、大学院生のポスター発表も行い、難病として新たな治療法の開発が待たれている肺高血圧症に関する最新の知見について討議しました。参加した大学院生にも大変勉強になったようでした。

3月28(金)~30(日)日に福岡で開催された**第72回日本循環器学会学術集会**では、当科からシンポジウムに4題、一般演題に27題の演題を発表しました。また、本年度より、日本循環器学会東北支部の理事に選出されましたので、東北地方の循環器診療や研究教育のために全力を尽くしたいと思います。

昨年度開催して大変好評でした**心電図勉強会**（毎週木曜日、計12回）と**東北大学病院循環器生涯教育講座**（毎月第4木曜日、良陵会館、8月・12月を除く計10回）を本年度も開催します。詳細は当科HPをご覧ください。また、既にご案内いたしました、5月9(金)~10(土)日に**第8回日本NO学会学術集会**を仙台国際センターで開催します。特別講演として、ノーベル賞受賞者のIgnarro教授（UCLA）やMichel教授（Harvard大学）、Vanhoutte教授（香港大学）などを招待しています。詳細は、本学術集会のHPに掲載しております。

ご興味のある多くの皆様のご参加をお待ちいたしております。

本年度も、どうぞ宜しくお願い申し上げます。



## 「睡眠時無呼吸と心不全について」

**睡眠時無呼吸症候群（SAS）**は、夜間睡眠中に無呼吸を繰り返すことにより、睡眠障害だけでなくさまざまな循環器疾患を引き起こすことが明らかになってきました。当科では慢性心不全（CHF）に合併するSASに注目し、診療・研究に積極的に取り組んでいます。近年、**中枢型睡眠時無呼吸（CSAS）**がCHFの予後不良因子であることが報告され注目されています。当科の検討では、CHFの29%にCSASが認められ、それは一般人口における割合より高率であり、また、BNPと独立した死亡の規定因子であることが明らかになりました（図1）。この結果から、CSASは心不全診療を行うに当たり、重要な病態の1つであるといえます。酸素療法がCSASを改善することは古くから知られていますが、それに加え夜間酸素投与はBNP低下や交感神経活性の低下を認めることからCSASを合併するCHFには有効な治療法であるといえます（図2：当科症例）。CHFに合併するCSASの発症機序の一つとして二酸化炭素への換気応答の亢進が報告されておりますが、いまだに詳細なメカニズムは解明されておりません。今後、SAS診療に加え、その機序に迫る研究が必要であるといえます。

（文責：杉村宏一郎、助教）

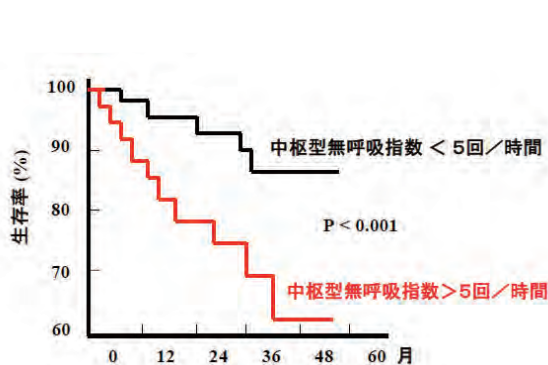


図1：CHF患者におけるCSASの生命予後への影響

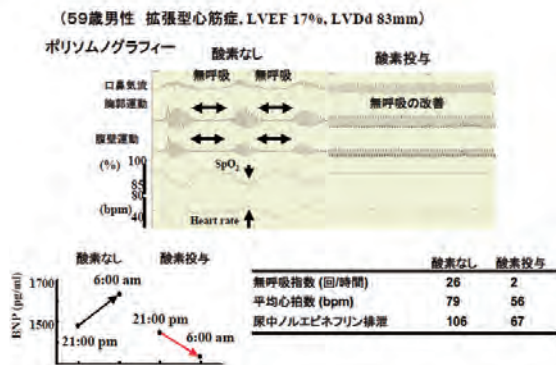



図2：中枢性SASに対する夜間酸素療法の効果

東北心不全協議会のホームページを公開しました！！

CHART-2、SUPPORT の情報、登録はこちらから ↓

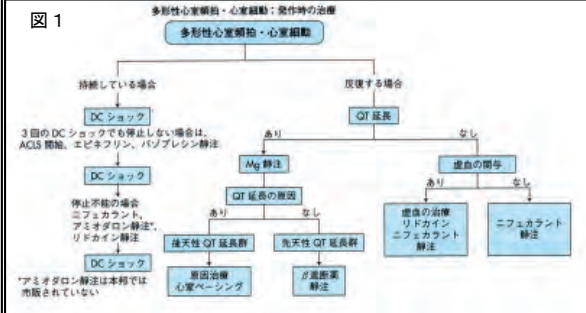
http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp



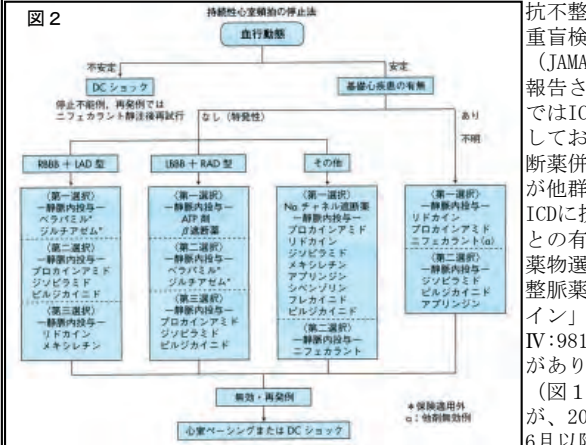
**ワンポイント・レクチャー 不整脈の薬物療法**

I 群抗不整脈薬の慢性投与に対する警鐘と近年の植え込み型除細動器 (ICD) 治療の確立、及びカテーテル焼灼術の成績向上により、心室性不整脈に対する治療は非薬物的アプローチが主流になっています。更に発作性上室性頻拍や通常型 (I 型) 心房粗動などの上室性不整脈においても、カテーテル焼灼術による治療が中心になり、薬物療法は既に補助的なものになっています。そこで近年の不整脈治療における薬物療法に関して概説したいと思います。

**心室性不整脈の薬物療法**

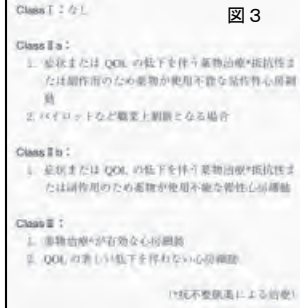


アミオダロンの二次予防の有効性は、CASCADE試験において示されましたが、これは対象群で使用されたI群抗不整脈薬の有害作用によって生じたという指摘があります。一次予防に関しても、13の前向き試験のデータを用いたメタ解析 (ATMA) では、有効性が示されましたが、SCD-HeFT試験 (N Engl J Med 2005;352:225-37) では、有効性が認められませんでした。また、ソタロールに関しては、ESVEM試験以外には有効性を示した報告はありません。このため、心室性不整脈の治療における抗不整脈薬の役割は、単独使用による発作の予防というよりも、ICD植え込み症例に併用してICDのショック回数を減らし、QOLの改善を図るというものになっています。



抗不整脈薬の併用によるICDショック回数の減少は、多施設二重盲検試験であるOPTIC試験 (JAMA 2006;295:165-71) で報告されています。OPTIC試験ではICD植え込み症例を対象としており、アミオダロンとβ遮断薬併用群では、ICDショックが他群に比して有意に減少し、ICDに抗不整脈薬を併用することの有用性を示しています。

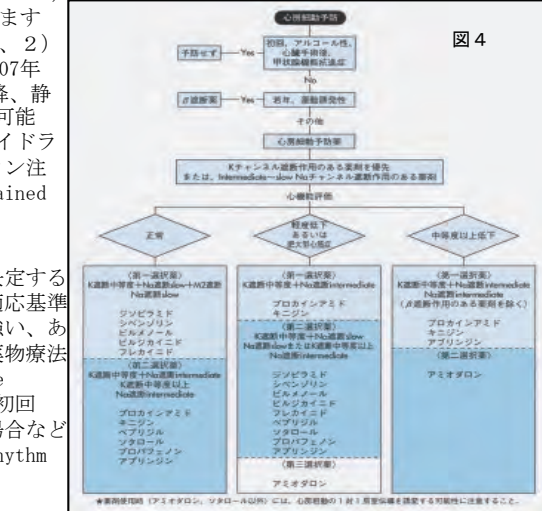
薬物選択の詳細に関しては「不整脈薬物療法に関するガイドライン」 (Circ J 2004;68 Suppl IV:981-1077) があります (図1、2) が、2007年6月以降、静注用アミオダロン (アンカロン注150) が本邦においても使用可能になりましたので、若干の変更が必要です。ACC/AHA/ESCのガイドライン (Circulation 2006;114:1088-1132) においてアミオダロン注は、心停止、polymorphic VT、incessant VTでClass I、sustained monomorphic VTではClass IIaですので、こちらも御覧下さい。



**上室性不整脈の薬物療法**

心房細動の治療においては、まず非薬物療法の適応の有無を決定する必要があります。心房細動に対するカテーテル焼灼術では、適応基準がやや厳しく (図3)、特殊な職業、発作時の症状が非常に強い、あるいは容易に心不全を引き起こす症例以外は、今まで通りの薬物療法が優先されます。次に、抗不整脈薬の予防投与は必要か、rate controlとrhythm controlのどちらを選択するかに関しては、初回発作、アルコール性、心臓手術後、甲状腺機能亢進症を伴う場合などでは、抗不整脈薬の予防投与をせず (図4)、基本的にはrhythm controlを選択した上で、洞調律の維持が困難になった時点でrate controlを選択するのが一般的と考えます (J-Rhythm)。

尚、治療の詳細に関しては、「心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2006年改訂版)」 (ホームページ公開のみ) を御覧下さい。また、心房細動以外の上室性不整脈に対する治療は、「不整脈の非薬物治療ガイドライン (2006年改訂版)」 (ホームページ公開のみ) の記載のように、カテーテル焼灼術が中心になりますので併せて御覧下さい。



当科では、不整脈に対する薬物・非薬物治療の窓口として、不整脈外来 (火曜日、隔週金曜日)、アブレーション外来 (木曜日)、ICD 外来 (隔週金曜日) を行っています。その他の曜日でも常時対応可能ですので、御紹介をお待ちしております。

(文責：三浦昌人、准教授)

**東北大学循環器内科連絡先 (直通)**

医局 : 022-717-7153  
 FAX : 022-717-7156  
 外来 : 022-717-7728  
 病棟 : 022-717-7786

患者様のご紹介、ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医 (病棟) が対応いたします。

本季刊紙「HEART」に関するご意見、ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
 kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
 http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine

TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL

## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第9号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成20年7月18日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html  
印刷/笹氣出版印刷株式会社

### 当科の学会・学術社会活動について

東北大学病院循環器内科 下川宏明

前回の第8号でもご報告しましたが、本年度より、**日本循環器学会の理事**に東北支部から選出され、東北地方の循環器診療の支援と、全国レベルでの循環器病学や循環器診療の発展に寄与することになりました。皆様におかれましては、どうぞ宜しく願い申し上げます。

日本循環器学会の全国レベルでは、小川聡理事長（慶応大学）や松崎益徳前編集長（山口大学）からのご指名により、英文学会誌であります**Circulation Journal**の**編集長(Editor-in-Chief)**に今月から就任いたしました。同誌は我が国を代表する循環器領域の学術誌で、72年の歴史を有しています。松崎前編集長のご尽力により2007年のimpact factorが2.373まで向上し、同年の論文投稿数は1020編に達し、うち海外からの投稿が約半数と文字通り、国際学術誌に発展しつつあります。新しい編集チームとして、Associate Editorsに30名、Editorial Board membersに80名、International Advisory Board membersに29名

の先生方にご就任いただき、今後、さらにCirculation Journalをレベルの高い学術誌に発展させていきたいと考えています。

**日本循環器学会の東北地方**レベルでは、東北地方の他県の5大学の循環器内科教室と協力しながら、地域の医療・学術レベルの向上に努めたいと思います。

その他、日本心不全学会、日本心臓病学会、日本内科学会、日本NO学会、日本心臓血管作動物質学会等、理事や評議員を務めております学会での活動を通して、我が国の循環器病学・循環器診療の発展に貢献していきたいと思っています。

4月～7月の計12回開催いたしました**心電図勉強会**は好評のうちに終了いたしました。のべ1785名の参加者（うち学部学生510名）がありました。また、**東北大学病院循環器生涯教育講座**は毎月第4木曜日に好評開催中ですので、宜しくお願いします。

また、9月13日（土）に、**第1回東北大学病院公開講座**が開講されることになり、テーマが心臓病と決まり、現在、鋭意準備中です（詳細は病院HPをご参照下さい）



### 「大動脈疾患のトピックス」

#### ～大動脈瘤に対するステントグラフト治療～

人口の高齢化と生活習慣の欧米化によって、動脈硬化性の大動脈疾患の罹患率も年々増加しています。**大動脈瘤**とは、大動脈壁の全周または局所が正常径（胸部～30mm、腹部～20mm）の1.5倍を超え拡張した状態をいいます。大動脈瘤はいったん発生すると縮小することはなく徐々に拡大しますので、その進展予防には**降圧療法**が重要になりますし、CTや超音波検査による定期的なフォローは不可欠です。胸部で55～60mm以上、腹部では45～50mm以上で外科的治療の必要性が高まります。また、1年間に10mm以上の速度で急速に拡大する場合や、**囊状瘤**（片側性に径が拡張している）（図1）は破裂の危険が高くより早期の治療が必要とされています。大動脈瘤に対する治療の最近のトピックスとして**ステントグラフト治療**があります（図2）。従来の人工血管置換術に比べ、小手術創、手術時間短縮、出血量軽減、体外循環を必要としないなどその低侵襲性が特徴とされ、高齢者の治療選択の一つになり得る期待があります。東北大学心臓血管外科でも、ステントグラフト治療が行われています。今後の遠隔期を含めた治療成績の検討が待たれるところです。

（文責：安田聡、准教授）

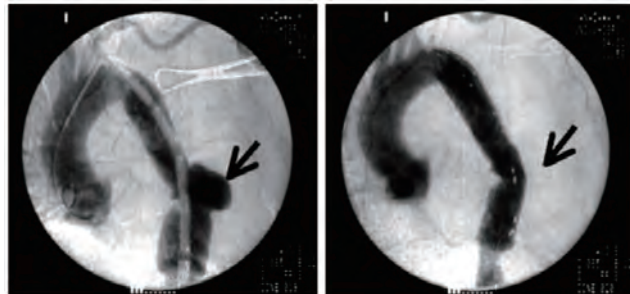


図1：囊状下行大動脈瘤に対するステント治療

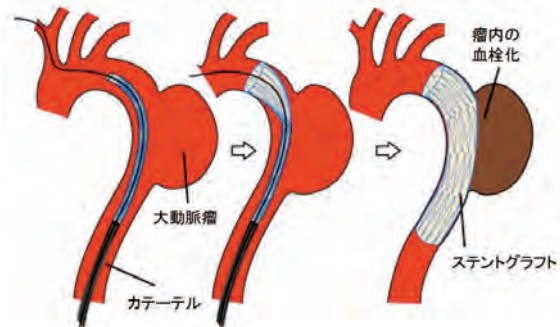


図2：ステントグラフトの挿入

東北心不全協議会のホームページを公開しました！！  
CHART-2、SUPPORTの情報、登録はこちらから↓  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>



✓ ワンポイント・レクチャー

画像診断の進歩

近年における循環器画像診断法の進歩は著しく、これまでは侵襲的な検査でしか診断できなかった疾患はもちろん、これまでの検査法では診断しえなかった疾患まで捉えることができるようになりました。近年保険適応となったFDG-PETに加え、特にCT・MRIはここ数年で急速に進歩しており、さまざまな技術の開発によって、さらに高精度で高分解能な画像診断が可能になってきています。

**1. MDCT** 64列MDCT (multi detector-row computed tomography) の診断能は飛躍的に向上し、特にnegative predict valueは99%と非常に高く、胸痛症例においては、MDCTで狭窄がなければ虚血性心疾患はほぼ否定できるといわれております(図1)。また、冠動脈狭窄の診断能は約95%と高く、重度石灰化病変を伴わない冠動脈狭窄の検出にも優れています。さらに、検査従来の冠動脈造影で得られる情報は血管内腔の投影像のみでしたが、MDCTでは冠動脈内腔の情報ばかりでなくプラークを含めた血管壁の情報を画像化できる利点があります。急性冠動脈症候群のほとんどは、脆弱なプラークの破綻が原因といわれていますので、**心臓CTによる冠動脈プラークの性状評価**は治療効果判定や治療方針の決定に大きく寄与すると考えられます。

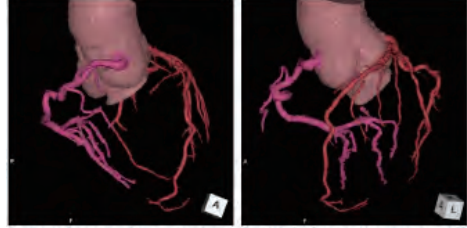


図1. MDCTで撮像した冠動脈。末梢側の冠動脈まで明瞭に描出される。

**2. 心臓MRI** 形態診断に優れたMDCTに対し、心臓MRIは機能的診断や組織性状の診断に有用性が高く、放射線被曝も伴わない利点を持ちます。当院での心臓MRI検査は、シネ撮像、冠動脈撮像、T2強調black blood撮像、心筋血流撮像、遅延造影撮像、からなります。シネMRIによる左室壁運動と左室ポンプ機能の診断は他の画像診断法を比較して精度と再現性が高く、現在最も正確な心機能評価法を考えられています(図2-A, B)。冠動脈MRIは狭窄を有する患者の検出感度は82%、特異度は90%と報告されておりMDCTよりは劣りますが、放射線被曝を伴わないので小児や若年者のスクリーニングに有用と考えられます(図2-C, D, E)。T2強調MRIは心筋の炎症を検出することができるので、心筋炎や急性期心筋梗塞巣の心筋浮腫、心サルコイドーシスの活動性の描出に適しています。心筋細胞の壊死部位が高信号で表示される遅延造影MRIは心筋細胞の壊死部位を特定できる上、空間分解能が高いためこれまでの検査では評価できなかった内膜下梗塞や右室梗塞も診断できるという特徴をもっています。また心サルコイドーシスによる障害心筋や肥大型心筋症や拡張型心筋症の心筋の線維化病変を描出可能であり、T2強調画像と合わせることで、病期や病巣の広がりや特定でき、治療方針の決定に役立ちます(図3)。**心筋血流MRI**ですが、これは少量のガドリニウム造影剤を注入し、造影剤による心筋の染まりから心筋血流を診断する検査法で、空間分解能が高いため心内膜下虚血や多枝病変の検出も可能です。負荷心筋パーフュージョンと遅延造影MRIを組み合わせることで、梗塞巣・虚血・正常心筋領域を判別することが可能です。

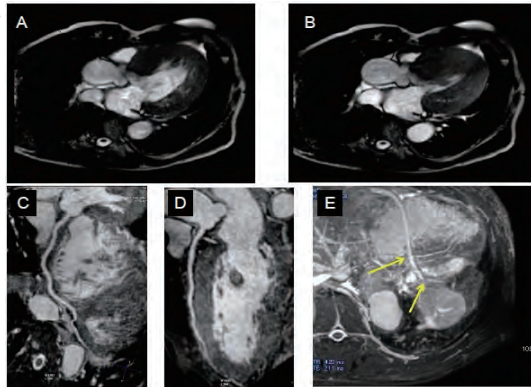


図2. シネMRIでみた肥大型心筋症例の拡張期(A)と収縮期(B)。冠動脈MRIでみた正常な右冠動脈(C)、左前下行枝(D)、黄色い矢印は、静脈グラフトと4PD,4AVの吻合部を示す(E)。

**3. FDG-PET** 核医学検査は従来、カテーテル法による冠動脈造影検査の補助診断的な役割にとどまっていた。しかし、PETはSPECTに比べて優れた画像分解能を有するのに加え、定量性を併せ持つため、高い診断精度が得られています。FDGはブドウ糖によく似た物質ですので、**ブドウ糖をエネルギー基質のひとつとしている心筋に集積**します。健康人の心筋では空腹時は基本的にFDGの集積はありません。この性質を生かして、空腹時にPET検査をすることによって、**虚血にさらされた心筋や、不全心などを描出**することができます。FDGは炎症部位に集まることもわかっているため、**心臓サルコイドーシスや**

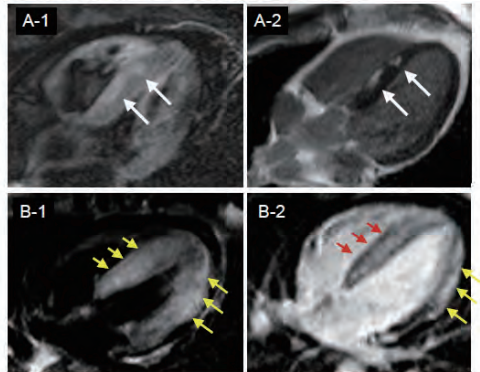


図3. 心サルコイドーシス症例(A): T2強調画像(A-1)と遅延造影で心室中隔に高信号を認める(A-2)(白矢印)。急性心筋炎症例(B): 心室中隔と左室側壁に高信号域(B-1, 黄色い矢印)を認め、遅延造影では同部位に淡い造影効果を認める(B-2, 赤矢印)。

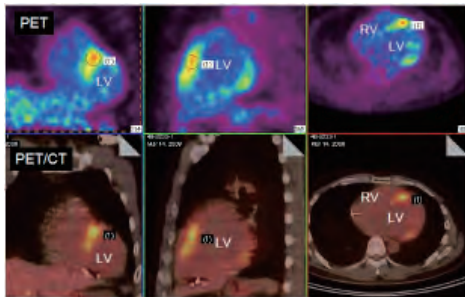


図4. 心サルコイドーシス症例に施行した空腹時FDG-PET: 局所的にFDGの異常集積を認める。

**心筋炎などの診断**にも非常に有用です(図4)。また、ブドウ糖負荷時には通常FDGは心筋全体に集まるので、**心筋のバイピリティー評価**にも有用で、冠動脈形成術やバイパス術を積極的に行うべきか、を判断する助けになります。また、心電図に合わせて時間に分けてデータ収集することにより、心臓が拡張・収縮の程度を評価することも可能です。

当科では、MDCT、心臓MRI、FDG-PET、SPECTなどを用いて非侵襲的な画像診断を行っています。検査希望の患者様がいらっしゃいましたら、木曜日の及川の外来に、是非、ご紹介下さい。(文責：及川美奈子、助教)

東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局：022-717-7153

FAX：022-717-7156

外来：022-717-7728

病棟：022-717-7786

患者様のご紹介、ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。

本季刊紙「HEART」に関するご意見、ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。

kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp

http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html





Department of Cardiovascular Medicine

TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL

## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第10号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成20年10月28日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/葎氣出版印刷株式会社

### 第1回東北大学病院市民公開講座 一心臓病から市民を守る一

東北大学病院循環器内科 下川宏明

前号でお知らせいたしておりましたように、9月13日(土)に、仙台国際センターで、**第1回東北大学病院市民公開講座一心臓病から市民を守る一**を開催しました。東北大学病院全体として行うのは初めての試みでした。

この市民講座の目的は、「一般市民に本院の診療内容を広く公開し、理解と支援を得ることにより、地域医療連携意識を啓発し機能分化の促進につなげること、および市民の理解と支援を得てより高度な医療を展開し、研究・教育に反映すること」です。

プログラムは、3部構成とし、第1部では当科を含む5つの循環器関連診療科の紹介を兼ねた各科医師による基調講演、第2部はプロ野球解説者村田兆治氏の心筋梗塞体験談、第3部は私が司会進行を務めながら、基調講演をした各科の医師と村田氏に加えて2名の師長さんにも加わっていただき、パネルディスカッションを行いました。

(当科HPから)

会場全体の様子



村田氏の講演風景



イベントの様子



また、イベントコーナーを設け、頸動脈エコー・血管年齢診断・AED実習で、循環器診療の一端に触れていただきました。

当日は会場が満員になるほどの約1000名の参加者があり、村田氏の熱の入った講演やイベントコーナーへの関心もあって、大変盛り上がりました。当日のアンケート調査結果でも、今回の企画は好評で、大学病院を身近に感じたという声が多く聞かれました。

今後は、1年に2回(春と秋)行う

予定で、次回は、平成21年6月28日

(日)に「**消化器病から市民を守る**」

のテーマで開催されることになっています。



### トピックス: 「たこつぼ心筋症」

**たこつぼ心筋症**は、1990年に広島市民病院・佐藤光医師により報告されました。急性心筋梗塞症に類似した突然の胸痛・胸部症状と心電図変化(ST上昇・異常Q波・T波逆転)を示し、①心尖部を中心とする広範囲な左心室の収縮低下とそれを代償する心基部の過収縮により、左室造影(図1)において収縮期の左心室があたかも蛸漁に用いられる壺(図2)のような形態を呈するものの、②急性期の冠動脈造影検査では有意の狭窄病変を有さない、ことを特徴とします。高齢女性に多く、医療行為を含めた身体的・精神的苦痛ないし緊張をきっかけに発症することから、欧米では**stress cardiomyopathy**や**broken heart syndrome**と表現されることもあります。急性心梗塞症との違いとして、太い冠動脈病変が無いこと以外に、壁運動異常は通常1-2週間ではほぼ完全に正常化し、予後は一般的に良好であるという点あげられます。臨床像は顕著であるにもかかわらず、その成因については、身体的・精神的ストレスが誘因となることが多いことから、内因性のカテコラミン増加に伴う心筋障害説や、冠動脈造影で描出しえない微小循環障害説など諸説が提唱されていますが、結論には至っていません。女性に多い(男性の1/6倍)ことなど性差医療の観点からも注目されており、当科でもその病態解明に取り組んで参ります。(文責:安田聡、准教授)

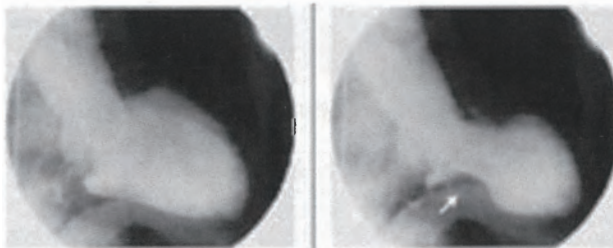


図1:たこつぼ心筋症(急性期)



図2:たこつぼ

東北心不全協議会のホームページを公開しました!!  
CHART-2、SUPPORT の情報、登録はこちらから↓  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>



ワンポイント・レクチャー

肺高血圧症の治療の進歩

**肺高血圧症**は、「安静時平均肺動脈圧が25mmHg以上、運動負荷時30mmHg以上」と定義され、その成因に器質的肺動脈病変および肺動脈攣縮が大きく関与しています。また進行性の肺血管抵抗上昇および肺動脈圧上昇が特徴で、極めて予後不良な疾患です。

**1. 肺高血圧症の成因**：肺高血圧症の発症には遺伝的要素や自己免疫的因子が関与していると考えられていますが、そのトリガーはまだ明らかにされていません。しかしながら、何らかのトリガーにより、肺動脈の内膜・中膜・外膜に血管病変が出現・進展し、肺動脈の過収縮および血管リモデリングなどにより肺高血圧症が発症・進展するとされています（**図1**）。

**2. 肺高血圧症の分類**：肺高血圧症は、①肺動脈性肺高血圧症（PAH）、②左心系心疾患に伴う肺高血圧症、③肺疾患に伴う肺高血圧症、④慢性血栓塞栓症による肺高血圧症（CTEPH）、⑤その他（サルコイドーシスなど）に分類されます。本稿では、特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）・家族性肺動脈性肺高血圧症（FPAH）・膠原病に続発して起こる肺高血圧症（CTD-PAH）・先天性心疾患に続発して起こる肺高血圧症（CHD-PAH）などに細分類されているPAHとCTEPHの治療について概説いたします。

**3. 肺高血圧症の治療**：肺高血圧症の診断は、心エコーでは不十分で、心臓カテーテル検査による右心系血行動態の評価が不可欠です。心臓カテーテル検査時の急性血管反応が陽性ならばカルシウム拮抗薬の内服をしています。カルシウム拮抗薬が良好に反応する症例は稀ですが、多くの場合、プロスタグランジン製剤内服、シルデナフィル内服を行っていますが、低心機能症例では薬物の導入時に注意が必要です。特にWHO機能分類IV度の症例では、経口プロスタグランジン製剤では不十分で、プロスタグランジン製剤の持続点滴が強く勧められます（**図2**）。

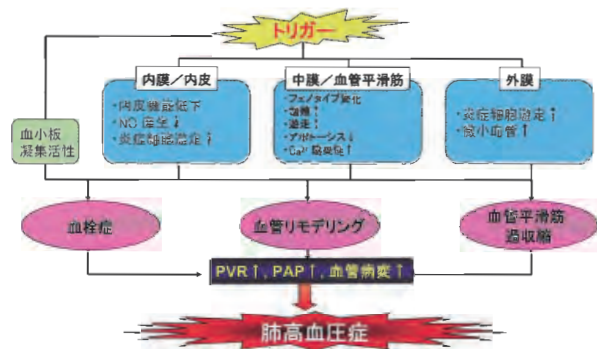
その一方で、内科的治療に抵抗性の場合、外科的に生体もしくは脳死肺移植を最終治療として行いますが、ドナー不足およびコストの面から、外科的治療が行われる症例は限定されています。また、心房中隔切開術はわが国では殆ど行われていません。

このように、肺高血圧症は未だ難治性疾患であり、予後も極めて悪く、世界中で新たな治療法の開発が求められています。

**4. 新しい治療ターゲット**：Rhoキナーゼは、1990年代半ばに、2つの日本の研究グループと1つのシンガポールのグループから、低分子量GTP結合タンパク質Rhoの標的タンパク質として同定された細胞内セリンスレオニンリン酸化酵素です。これまでの研究により、Rhoキナーゼが平滑筋細胞の収縮のみならず、各種細胞の形態制御、遊走、遺伝子発現制御などの生理機能に関与していることが明らかとなっています（**図3**）。さらに、我々の研究により、種々の心血管病の成因にRhoキナーゼが深く関与していることが示されています。

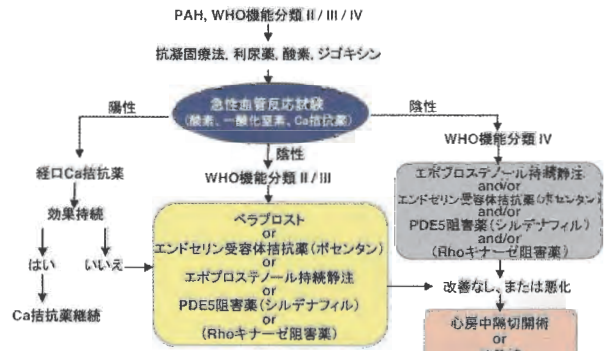
**当科では、肺高血圧症患者さんのスクリーニング・検査・治療を行っています。肺高血圧症が疑われるの患者さんがおられましたら、木曜日の福本の外来に、是非、ご紹介下さい。**

（文責：福本義弘、講師）



(Fukumoto Y, Tawara S, Shimokawa H. TJEM. 2007)

図1: 肺高血圧症進展に関与する病態生理



(Fukumoto Y, Tawara S, Shimokawa H. TJEM. 2007)

図2: 肺高血圧症に対する診断および治療アルゴリズム

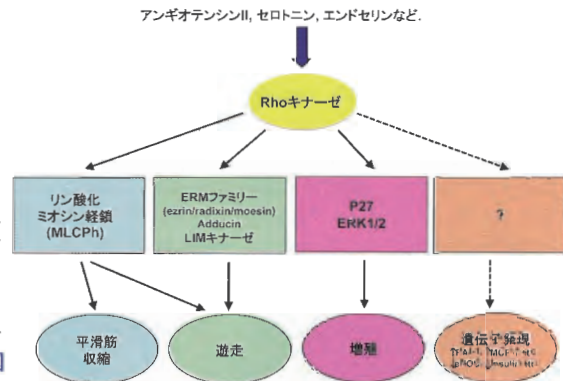


図3: 各種細胞におけるRhoキナーゼの生理機能制御

東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局: 022-717-7153

FAX: 022-717-7156

外来: 022-717-7728

病棟: 022-717-7786

患者様のご紹介、ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。

本季刊紙「HEART」に関するご意見、ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。

kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp

http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



# HEART

## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第11号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成21年 1月16日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/笹氣出版印刷株式会社

### 循環器内科ホットラインの開設

東北大学病院循環器内科 下川宏明

新年、明けましておめでとうございます。本年も、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

当科では、大学病院の高度救命救急センターと連携して、心血管病の救急患者を24時間・365日体制で受け入れております。こうした地域医療への貢献を行ってきた中で、当科自身の急患対応の窓口が分かるような体制を作してほしいという要望が多く、医療機関から寄せられました。このため、昨年11月から、**循環器内科ホットライン(ハートホットライン)**を開設いたしました。

当科では、夜間でも週末でもこの急患担当者が常に病院に詰めておりますので、このホットラインに電話1本していただければ、その後の救急患者を受け入れを、高度救命救急センターと連携して、迅速に行います。

心血管病の救急患者は、心筋梗塞や狭心症などの虚血性心臓病に加えて、重症不整脈や心不全、脳・肺・腎臓疾患

など、複数の重大な疾患を合併していることが多く、高度かつ総合的な診療体制が必要とされます。私共東北大学病院の循環器内科は、そうした社会的要請に最も応えることができる医療機関であると思います。

既にこのホットラインを利用して多数の医療機関から心血管病の救急患者をご紹介いただいております。今後、ますますご利用いただきたいと存じます。

平成21年を当科にとりまして更なる飛躍の年にしたいと思っております。臨床面では地域医療に貢献しながら高度先端医療を開発していきます。研究面では、世界に向けて情報を発信していきます。当科HPでもご報告しておりますが、今月からヨーロッパ心臓病学会の学会誌である**European Heart Journalの国際副編集長(International Associate Editor)**に就任いたしました。また、今年の6月1~3日には、**血管拡張機序に関する国際シンポジウム**を主催いたします。

教育の面でも、昨年同様、生涯教育講座などを開催させていただきます。

本年も、どうぞ宜しくお願い申し上げます。



### 「2008年(1-12月)の当科の臨床実績のご報告」

昨年1年間の当科の臨床実績をご報告します。当科の臨床実績は、2005年以降、着実に増加しています。昨年の冠動脈インターベンション(PCI)を含めた心臓カテーテル検査の総数は773件で、2005年(536件)、2006年(572件)、2007年(728件)と年々増加しています(図1)。11月からは新しい冠動脈内病変診断装置OCT(光干渉断層計)を導入し、より高度な冠動脈疾患治療が可能となりました。不整脈治療の分野では、EnSite・CARTOの2種類の不整脈マッピングシステムを有し、東北地方でも有数の高度なアブレーション治療が可能です。また、植込型除細動器、心臓再同期治療も着実に増加しています(図2)。当科では、高度救命救急センターと連携して、救急患者を365日・24時間体制で受け入れております。11月からは**いつでも急患を受け入れるための循環器内科ホットライン「ハート・ホットライン 070-5620-1353」を開設しました**。緊急処置や緊急入院の必要な全ての心血管病の救急患者をご紹介ください。当科は、東日本各地や北海道などの他大学からの重症患者の紹介が多い点も特徴の一つです。いつでも患者様のご紹介をお待ちしておりますので、お気軽にご連絡ください。(文責:柴信行、准教授・医局長)

図1:心臓カテーテル検査とPCI(循環G+虚血G)

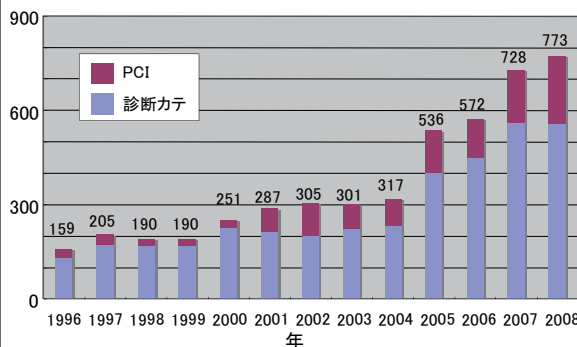
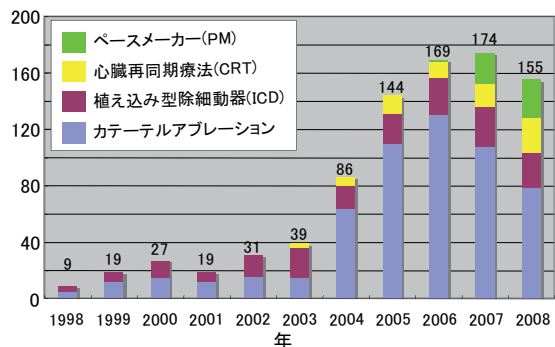


図2:高周波アブレーション・デバイス治療(不整脈G)



東北心不全協議会のホームページを公開しました!!  
CHART-2、SUPPORT の情報、登録はこちらから↓  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>



✓ ワンポイント・レクチャー

冠動脈造影検査におけるOCT  
(Optical Coherence Tomography; 光干渉断層撮影)

当科では、昨年10月からOCT(Optical Coherence Tomography)を導入しました。OCTは、もともと眼科領域で網膜の評価において一般的に使用されていました。しかし、循環器分野では昨年ようやく日本で薬事承認されたばかりで、昨年10月から保険適応となりました。

OCTとは赤外線を用いた新しい画像診断システムで、特徴は高い画像分解能にあります。現在冠動脈病変の観察方法として一般的なのは、IVUS(Intravascular Ultrasound; 血管内超音波診断)です。ステント留置などの冠動脈インターベンション治療で、IVUSは標準的に頻用され、不可欠なツールと言えます。しかしIVUSは血管径や分枝の情報を得るのに有用ですが、空間分解能が低いと血管壁や冠動脈硬化病変の微細な構造および性状の質的診断は困難でした。IVUSの解像度が約100-150 μm程度であるのに対し、OCTは約10-15 μmとIVUSの約10倍の分解能を有しており、OCTではIVUSで描出不可能な血管の微細構造の観察が可能です。例えば、正常血管であれば血管内膜、中膜、外膜といった動脈の3層構造まで詳細に観察することができます(図1)。

赤外線を使用するOCTは、超音波を用いたIVUSとは基本的に画像描出原理が異なっているため、IVUSの弱点を補ってくれます。例えば、IVUSでは石灰化病変や血栓性病変などが弱点として挙げられます。IVUSでは高度石灰化病変の場合、その奥の情報からず、冠動脈の状態を評価するのが困難です。また、心筋梗塞や不安定狭心症の症例で、超音波では冠動脈内に存在する構造物が血栓かプラークか、評価が困難な場合があります。このような症例で赤外線を使うOCTは石灰化病変を詳細に観察可能であり、血栓の同定も容易(赤色血栓と白色血栓の区別も可能)である、という面でIVUSを上回る利用価値があります。また、高い画像分解能を利用して薬剤溶出性ステント治療後の微小な新生内膜の評価、あるいは血管造影では有意狭窄ではない冠動脈で、将来的に急性心筋梗塞などを引き起こす可能性のある不安定プラークの発見といった面でもOCTは大きく役立つものと考えられます。図2に当科で施行した、ステント留置後6ヶ月(ベアメタルステント)及び8ヶ月(薬剤溶出性ステント)の新生内膜被覆のOCT像を提示します。

OCTにも弱点はあります。OCTは画像分解能が高い反面、画像の深部到達度は2mm以下しかありません。一方、IVUSは4-8mm程度の深部到達度が得られます。従って、OCTはカテーテルから離れた、血管の深い位置を観察するのは不向きです。また、OCTはイメージワイヤーをそのまま冠動脈内に留置して観察しようとすると赤血球に赤外線が乱反射して観察に耐えうる画像を得ることができません。そのため、観たい部位の近位部をバルーンで一時的に閉塞し、冠動脈内の血流を遮断した上で観察を行う必要があります。長い場合、30秒程度の血流遮断が必要となり、その間に胸痛を感じられる患者様もいらっしゃいます。このようにOCTは制限がまだ多くあり、観察できる冠動脈部位が限定されてしまうこともあって、OCT単独ではなく、時にはIVUSと併せて冠動脈を評価する必要が生じる場合があります。

このOCTの開発には日本人研究者が大きく関与しており、OCTを使った冠動脈疾患の診断・治療では日本が世界の最先端にいます。薬剤溶出性ステント留置後の微小新生内膜の被覆状態、急性心筋梗塞責任病変の詳細な形態評価、不安定プラークの早期発見、スタチン治療後のプラーク退縮など、大変興味深いデータが本邦から世界へ発信されています。当院ではこの新しいデバイスを駆使し、患者様に質の高い治療を提供すると同時に、臨床研究を行い、新知見を今後発信していきたいと考えています。(文責：武田守彦、助教)

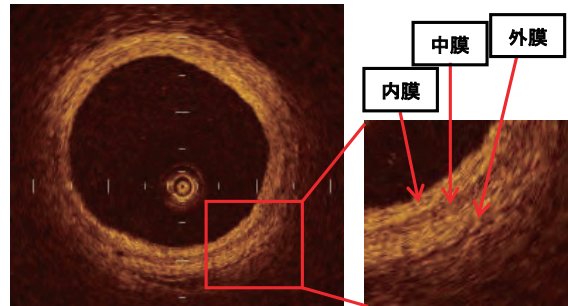


図1：ほぼ正常な冠動脈のOCT像。内膜・中膜・外膜が区別され、明瞭な3層構造が認められる

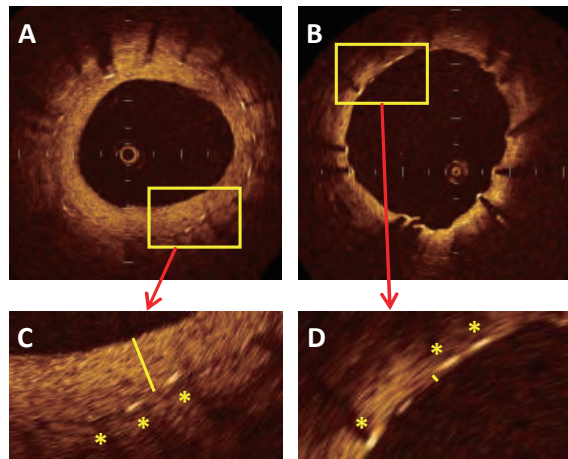


図2：冠動脈ステント留置後のフォローアップカテーテル検査時に得られたOCT像。近赤外線はステントの金属を通過できないため、ステントは前面の反射として可視化され、その背後にはシャドウを伴う。  
A：ベアメタルステント(BMS)留置後6ヶ月のOCT像。著明な新生内膜の増殖を認める。  
B：Cypherステント(シロリムス溶出性ステント)留置後8ヶ月のOCT像。内膜増殖がBMSに比し、抑制されているのが分かる。  
C、D：それぞれA、Bの口で囲まれた部分の拡大図。黄線が内膜の厚み、\*印がステントのストラットを示す。

東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局：022-717-7153

FAX：022-717-7156

外来：022-717-7728

病棟：022-717-7786

患者様のご紹介、ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。

本季刊紙「HEART」に関するご意見、ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。

kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp

http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応いたします

070-5620-1353



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第12号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成21年4月22日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html  
印刷/笹気出版印刷株式会社

国際シンポジウム開催のご案内

東北大学病院循環器内科 下川宏明

6月1~3日の3日間の日程で、「第10回血管拡張機序に関する国際シンポジウム (International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation, MOVD2009)」を松島で開催しますので、ご案内申し上げます。

この国際シンポジウムは、4年に1回、世界を回って開催されている世界的に有名なシンポジウムで、血管拡張機序を中心に血管生物学全般の研究成果を討議するものです。特に、1996年にMayo Clinicで開催された第5回の際に、当時本体が不明であった内皮由来弛緩因子 (endothelium-derived relaxing factors, EDRFs) の本体が血管内皮から産生・遊離される一酸化窒素 (NO) であることを、米国のFurchgottらの研究グループとIgnarroらの研究グループが初めて報告し、1998年の彼らのノーベル賞受賞につながったことで世界的に知られている国際シンポジウムです。

第10回目の節目となる今回も、世界的な経済不況にも関わらず、100名を超える海外の研究者の参加が予定されています。演題も外国から96題、日本から85題が集まっています。プログラム等の詳細はMOVD2009のHP (<http://www2.convention.co.jp/movd2009/>)に掲載しておりますので、是非、ご覧下さい。多くの皆様のご参加をお待ちいたしております。

今月から、5名の入局者 (大学院進学者) が当科に新たに加りました。さらに、文科省国費留学生2名 (エジプト、モンゴル) が来日し、半年間の日本語研修の後、当科の大学院に進学予定になっています。

また、好評をいただいております東北大学病院循環器生涯教育講座を本年度も今月から開催させていただきます。第1回目は私の担当で、4月23日 (木)、「わが国の循環器診療の現状と展望—当科の取り組み—」(長慶会館)で行います。第2回目以降は症例・症候中心の内容にしています。詳細は、当科HPをご覧ください。



「冠攣縮性狭心症 (vasospastic angina)」

冠攣縮は、突然の冠動脈の狭小化により一過性に血流が低下し心筋虚血を引き起こす病態 (supply ischemia) と定義されます (図1)。多くの場合、先行する血圧や心拍数の上昇、すなわち心筋酸素消費量の増大を必ずしも伴いません。この点で労作性狭心症に代表される demand ischemia とは区別されます。冠攣縮は、狭心症や急性心筋梗塞などの虚血性心疾患全般の発症に重要な役割を果たしています (図2)。夜間の突然死にも冠攣縮の関与が以前から示唆されています。冠攣縮の発生頻度は日本人では白人に比べて約4倍高いことが報告されており、これには遺伝的素因も関係していると考えられています。一過性の機能的障害を主体とする冠攣縮性狭心症を診断する上で、病歴の聴取は極めて重要です。好発時間帯：症状 (数分間) は深夜から早朝にかけて好発します。症状出現形態：安静時に出現することが多く、労作に伴う場合もその運動閾値は必ずしも一定せず日内変動を有することを特徴とします。背景因子：冠危険因子の合併は必ずしも多くはありませんが、喫煙は冠攣縮の最も重要な因子であることが知られています。ホルター心電図などで症状出現時に一致したST変化が記録されれば診断は確定します。当科には確定診断に至らない患者様を多くご紹介いただいております。冠攣縮誘発試験 (アセチルコリン冠動脈内投与) を行っています (図3)。当科には冠攣縮研究会 (Coronary Spasm Association) 事務局がおかれています。全国47施設にご協力いただき冠攣縮性狭心症患者の後ろ向き観察研究を行い1500例を超える症例の登録をいただき、その中間解析の結果を3月大阪で開催された日本循環器学会総会でも発表しました。Ca拮抗薬を主体とした診療の中で、薬物療法の中断・減量が心血管イベントとの関連している可能性が示唆されています。是非、冠攣縮研究会HP (<http://csa.cardiovascular-medicine.jp/>) もご覧ください。

(文責：安田聡、准教授)



東北心不全協議会のホームページを公開しました！！  
CHART-2、SUPPORT の情報、登録はこちらから↓  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>



✓ ワンポイント・レクチャー

血管内皮機能とFMD

(Flow-mediated Dilatation: 血流依存性血管拡張反応)

当科の血管生物学グループでは血管内皮細胞の研究、また創薬ターゲットとして注目されているRho-kinaseに関する研究を行っております。今回は①血管内皮機能障害と動脈硬化 ②血管内皮機能の障害とFMD ③Rho-kinase活性亢進と血管内皮機能の低下 について説明し、最後に当科で現在進行中の臨床試験(EZET Trial)を紹介致します。



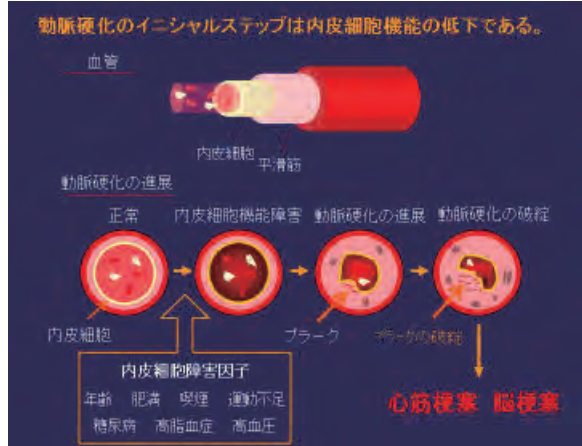
血管内皮機能の障害と動脈硬化

血管内皮細胞は、血管内腔を覆う単なる一層の細胞群ではなく多くの機能を有していることが知られおり、**内皮機能障害が動脈硬化の第一歩**と言われております。

血管内皮細胞は自ら強い血管拡張作用を有する一酸化窒素(NO)を産生させるNO合成酵素(eNOS)を産生することにより血管系を拡大し、需要に応じて血液量を増やす機能を有しています。また血流増加による動脈壁への刺激によっても血管内皮細胞からNOが産生され、血管径が拡張します。この反応を血流依存性血管拡張反応(FMD)といい、1992年Celermajerらによって初めて報告されました。血管径の拡大の程度を評価します。

血管内皮機能の障害とFMD

動脈硬化の初期変化である内皮機能障害を簡便に測定できる**FMD**は動脈硬化の早期診断の重要な検査法の1つであり動脈硬化の進展による心筋梗塞や脳梗塞の発症を予防する一助となると考えられています。従来の方法では検査中の腕の固定の難しさ、内径径の測定に検者間でズレがあるなどFMD測定には難しさや再現性の低さがありましたが、最近になり半自動測定できる装置(下図)が開発され、昨年当院にも導入されました。



Rho-kinase活性の亢進と血管内皮機能の低下

**Rho-kinase**は1990年代半ばに同定されたセリン・スレオニンリン酸化酵素です。生体内に広く発現しており、様々なアゴニスト刺激による細胞情報伝達経路に介在することで、平滑筋細胞の収縮弛緩、アクチン骨格の再構成や細胞接着、遊走、増殖など多岐にわたる細胞の機能に関与しています。現在最も研究されている機能としては血管平滑筋の収縮・弛緩への関与です。Rho-kinase活性の亢進により血管平滑筋には過収縮が起こり、動脈硬化性疾患のみならず、冠動脈攣縮や高血圧、肺高血圧など多岐にわたる循環器疾患においてRho-kinaseの関与が指摘されています。最近話題のメタボリックシンドロームの症例においてもRho-kinase活性の亢進が報告されております。



臨床研究(EZET Trial)

最後になりますが現在当科では「メタボリックシンドロームにおける血管内皮機能の低下に対するコレステロール吸収制御に関する影響」をテーマに臨床研究を進行中です。第一内科OBの先生方、開業医の先生方には日頃ご協力頂き有難うございます。対象症例は①メタボリックシンドロームの診断基準を満たす20歳から80歳までの男女

- ② LDLコレステロールが120mg/dl以上180mg/dl未満
  - ③ 現在いかなる高脂血症薬を内服していないです。
- 現在症例を募集しております。適応と思われる症例がございましたら、毎週月曜日午前の「メタボ外来」までご紹介頂くか医局の後岡(のちおか、Tel022-717-7153)までご連絡頂ければ幸いです。

(文責：後岡広太郎・柴信行(准教授))



東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局：022-717-7153

FAX：022-717-7156

外来：022-717-7728

病棟：022-717-7786

患者様のご紹介、ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。

本季刊紙「HEART」に関するご意見、ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。

kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp

http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応いたします

070-5620-1353



Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY

# HEART



**東北大学病院**  
**循環器内科広報誌**  
**【第13号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成21年7月24日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/笹氣出版印刷株式会社

## 肺高血圧症に対する臨床治験

東北大学病院循環器内科 下川宏明

Heart 第10号のワンポイントレクチャーでご紹介いたしました。私共は、長年の基礎的・臨床的研究により、血管平滑筋の分子スイッチの役割をしているRhoキナーゼの過剰な活性化が、**冠動脈攣縮**だけではなく、**肺高血圧症**の重要な分子機序であることを世界に先駆けて明らかにしました。

肺高血圧症は、比較的若年で発症し（発症のピークは20~40歳）、女性に比較的多く（男女比は約1:2）、慢性に進行する非常に予後の悪い疾患です。現在、特定疾患に指定されており、プロスタグランジン<sub>2</sub>の持続静注療法や数種類の経口血管拡張薬が臨床応用されていますが、予後の改善は十分ではなく、最終的には肺移植が必要となることも稀ではありません。しかし、わが国のドナー不足の状況下で、多くの患者さんが肺移植を受けることなく亡くなっている厳しい現状があります。

私共は、**長時間作用型の経口Rhoキナーゼ阻害薬を用いたプラセボ対照二重盲検臨床治験**を昨年10月から、全国5施設（7月時点）の協力の下に開始しております。経口Rhoキナーゼ阻害薬の肺高血圧症に対する効果を検討する世界初の治験になります。今年度中の症例登録を予定しております。治療に難渋しておられる肺高血圧症の患者さんがおられましたら、是非、当科にご紹介下さい（窓口：福本義弘講師）。

6月1~3日の3日間、松島で開催しました「**第10回血管拡張機序に関する国際シンポジウム(International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation, MOVD2009)**」は、大変盛会でした。海外から約100名、国内から約200名の研究者が参加し、血管生物学に関する最新の知見が報告され、活発な意見交換が行われました。1986年にMayo Clinicで開催された第4回の時の研究発表がその後ノーベル賞を受賞したように、今回の発表の中からそれに続く成果が出ることを期待しています。



## 「厚労省班研究 ~メタボリックシンドローム・生活習慣病と運動~」

近年我が国では、食生活の欧米化や運動不足に伴い、メタボリックシンドロームを始めとする生活習慣病の頻度が増加の一途をたどっています。**生活習慣病**は、虚血性心臓病や高血圧性心臓病の発生を通して慢性心不全に至る重要な危険因子であり、早期からの介入の重要性が指摘されています（**図1**）。中でも**メタボリックシンドローム**は、内臓肥満・高血圧・高脂血症・糖尿病の各因子が、各々の程度軽度ではあるものの、それらが複合して心血管病の成因に深く関係した病態として注目されています。しかしその重要性は、虚血性心臓病では広く認識されるようになりましたが、慢性心不全の発症および進展にどのように関与しているかは明らかではありませんでした。

そこで当科の下川教授が班長となり、平成18年~20年度の3年間、全国6施設が参加した厚労省研究班を立ち上げ、「**慢性心不全におけるメタボリックシンドロームの意義に関する全国多施設共同研究**」を行いました。現在、データを鋭意解析中ですが、中間解析の結果から、慢性心不全群では、メタボリックシンドロームの合併率が一般人口の2倍以上であることが判明し、慢性心不全とメタボリックシンドロームの関与が初めて明らかになりました（**図2**）。

しかし、日本人の生活習慣病における一次予防のための運動基準については、その策定を目指した大規模研究がまだ行われていませんでした。生活習慣病が激増しているわが国では、その是正を目的としたこのような研究は取り組むべき緊急性の高い課題であると考えられます。そこで、当科の下川教授が班長となり、平成21~23年度の3年間で、厚労省班研究として「**日本人の生活習慣病における一次予防のための運動基準策定に関する全国多施設共同研究**」を行うことになりました。この研究では、全国から5施設が参加し、運動療法の介入が生活習慣病を抑制し心血管病・慢性心不全の発症予防につながるかを、生活習慣病の程度・症状の重症度・身体活動能力・心機能・基礎心疾患・心血管イベント・予後などとの相関を比較検討する予定にしています（**図3**）。（文責：福本義弘、講師）

図1

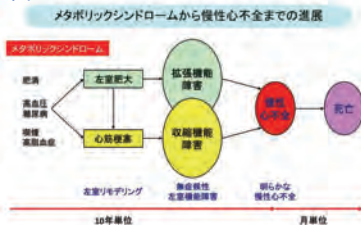


図2

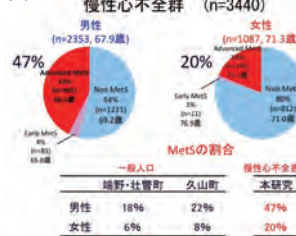
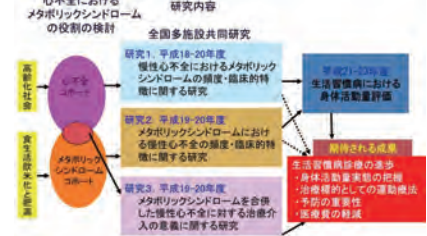



図3



東北心不全協議会のホームページを公開しました！！  
CHART-2、SUPPORT の情報、登録はこちらから↓  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>



ワンポイント・レクチャー

広がる低出力体外衝撃波治療法の適応

1. 低出力体外衝撃波治療法の開発

私たちは、非常に弱い出力（結石破碎治療に用いる出力の10分の1）の衝撃波をヒト培養血管内皮細胞に当てると、種々の血管増殖因子の発現が効率良く増えることを発見しました。さらに、ブタ慢性虚血心モデルを用いた検討により、低出力の衝撃波を照射した領域では、毛細血管の数が増えて心筋血流量や心機能が改善することも明らかにしました。これらの基礎研究で得た知見をもとに、**新しい血管新生療法「低出力体外衝撃波治療法」を開発**しました。現在、狭心症(2006年2月開始)に加えて、急性心筋梗塞(2007年2月開始)と下肢閉塞性動脈硬化症(2007年10月開始)を対象に臨床試験を行っています。また、心疾患に加え、全身の幅広い疾患への適応拡大に向けた研究も行っております(図1)。

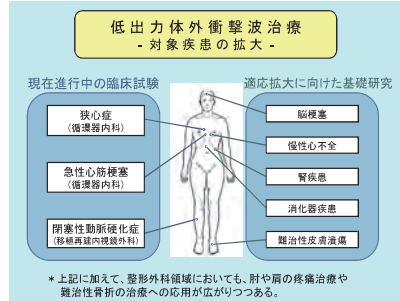


図1. 低出力体外衝撃波治療の適応

2. 狭心症に対する体外衝撃波治療(図2・3)

冠動脈カテーテルインターベンション(PCI)やバイパス手術(CABG)による血行再建が困難な**重症狭心症症例を対象に臨床試験**を行っています。心筋虚血領域に、低出力衝撃波を約1万発、1日おきに3回照射します。痛みはないので麻酔も不要。**心筋血流量が増加し、狭心症の症状は改善し、ニトロ舌下を要する狭心発作の頻度も減少**します。



図2. 狭心症に対する衝撃波治療

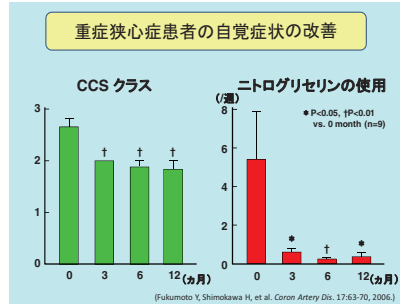


図3. 衝撃波治療の効果(狭心症)

3. 急性心筋梗塞に対する体外衝撃波治療(図4)

ブタ急性心筋梗塞モデルを用いた検討において、急性期に梗塞周辺領域に低出力衝撃波を照射すると、**慢性期の心不全(左室リモデリング)が抑制**されることを明らかにしました。この知見を基に、急性心筋梗塞に対する体外衝撃波治療の臨床試験を行っています。急性期にPCIに成功した急性心筋梗塞症例を対象に、発症72時間以内に衝撃波治療を開始しています。

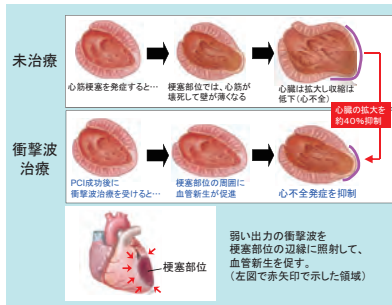


図4. 急性心筋梗塞に対する衝撃波治療

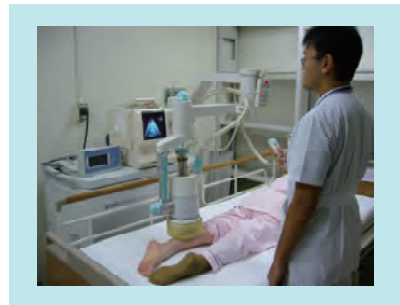


図5. 閉塞性動脈硬化症に対する衝撃波治療

4. 閉塞性動脈硬化症に対する体外衝撃波治療(図5)

ウサギ慢性下肢虚血モデルを用いた検討において、**低出力衝撃波を照射した領域では毛細血管の数が増えて下肢血流量が改善**することを明らかにしました。この知見をもとに、間歇性跛行患者および重症下肢虚血症例を対象に臨床試験を行っています。

5. さいごに

体外衝撃波治療は、日本でも尿路結石に対する結石破碎治療として20年以上前から保険適応になっている確立した治療法ですが、結石破碎に用いる出力の10分の1という弱い出力の衝撃波を用いた血管新生療法を開発し、現在、適応拡大を目指して研究を続けております。治療にお困りの患者さんや衝撃波治療の対象になりそうな患者さんがおられましたら、お気軽にご相談ください。また、是非、体外衝撃波治療のHomepageも御覧ください。( <http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/shockwave/index.html> )

(文責：伊藤健太・准教授)

東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局：022-717-7153

FAX：022-717-7156

外来：022-717-7728

病棟：022-717-7786

患者様のご紹介、ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日直医(病棟)が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見、ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応いたします

070-5620-1353





Department of Cardiovascular Medicine

TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL

## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第14号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成21年10月16日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/笹氣出版印刷株式会社

### 当科の臨床疫学研究

東北大学病院循環器内科 下川宏明

現在、エビデンスに基づいた医療(Evidence-based Medicine, EBM)の重要性が強調されており、国内外の学会からエビデンスに基づいた多くの診療ガイドラインが発表されています。しかし、日本の循環器領域では、残念ながら日本人に関するエビデンスの蓄積は十分ではありません。当科では、平成19年から循環器EBM開発学寄附講座を発足させ、日本人のEBM確立を目指しています。

日本人の循環器エビデンスが特に不十分な領域の一つに心不全があります。当科では、24の関連病院とともに東北心不全協議会を構成し、1万例の連続した心不全患者登録研究であるCHART-2研究と有症候性の心不全患者1000名を対象にアンジオテンシン受容体拮抗薬の有効性を検討する介入試験であるSUPPORT試験を実施しており、年内に症例登録がほぼ終了できる段階までできました。今後、約3年間の追跡を行っていく予定です。この二つの研究が達成され

れば、日本では最大規模で、世界でも有数の心不全コホートが構築されることになります。

さらに、近年増加しているメタボリックシンドローム(MetS)に関するエビデンスの蓄積も重要です。当科では厚労省の全国多施設研究として、平成18~20年度の3年間でMetSの慢性心不全における意義に関する全国多施設共同研究(MetS-CHF研究)を行い、多くのエビデンスを得ました。さらに平成21~23年の3年間で、生活習慣病における運動基準策定に関する全国多施設研究を実施中です。

虚血性心臓病の領域では、日本人に特に重要な冠動脈攣縮に関して、平成18年に全国66施設が参加した冠攣縮研究会を発足させ、当科に事務局を置いて活動中です。また、裏面にご紹介していますように、宮城県心筋梗塞対策協議会において、30年間にわたり県下で発生する急性心筋梗塞の登録研究を行ってきています。

当科から日本人の循環器領域の多くのエビデンスを発信していきたいと考えています。



### トピックス: 直接的レニン阻害剤(アリスキレン)

本年10月1日に、新しいクラスの降圧薬である直接的レニン阻害薬(アリスキレン)が本邦で発売開始となりましたので、その概要について、ご紹介します。

#### (1)アリスキレンの作用メカニズム

心疾患の発症・進展に大きな関与をする高血圧症の病態には、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系の関与が重要です(右図)。このRAA系の最も上流に位置するのがレニンです。レニンは血流量や血圧の変化に反応して腎臓より分泌され、アンジオテンシノーゼンを基質としてアンジオテンシンI(Ang I)を産生します。Ang Iは、アンジオテンシン変換酵素(ACE)により生理活性を有するアンジオテンシンII(Ang II)に変換されます。キマーゼなどによりAng IIに変換される非ACE経路も存在することが判っています。Ang IIは、細胞上のAT1受容体に結合して、カテコラミン遊離、アルドステロン分泌、ナトリウム再吸収促進、体液貯留、血管収縮などを誘発して、炎症や線維化を介して臓器障害や心血管リモデリングを促進し心血管疾患の増悪を惹起します。これまでRAA系を抑制する薬剤としてはACE阻害剤やアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)がありますが、ネガティブフィードバックを介して代償的に血中レニン活性を増加させることが知られています。アリスキレンは、RAA系の最上流に存在するレニンを選択的に直接阻害するため、心血管疾患の進行を効率的に予防することが期待されています。

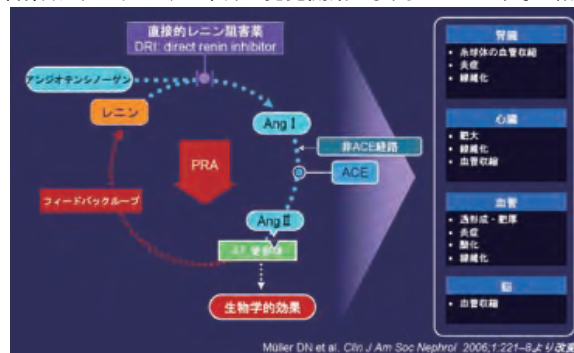


図 直接的レニン阻害剤はRAA系の最上流にあるレニンを阻害し血漿レニン活性(PRA)を低下させる

#### (2)ATMOSPHERE試験

アリスキレンによる心不全患者の予後改善効果を検討する多施設臨床試験が現在行われています。この試験は急性非代償性心不全患者と慢性心不全患者を対象に、日本を含めた世界各国で行われています。近年の心不全における治療の進歩はめざましいものがあります。しかし依然として心不全患者の死亡率は高く、患者の半数が診断後4年以内に死亡すると考えられています。本試験は、アリスキレンが心不全患者において、心血管死や心不全による再入院などのイベント発生に改善効果を示すかを評価する試験で、その結果が期待されています。(文責: 柴 信行, 准教授)

東北心不全協議会のホームページを公開しました!!  
CHART-2, SUPPORT の情報、登録はこちらから↓  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>

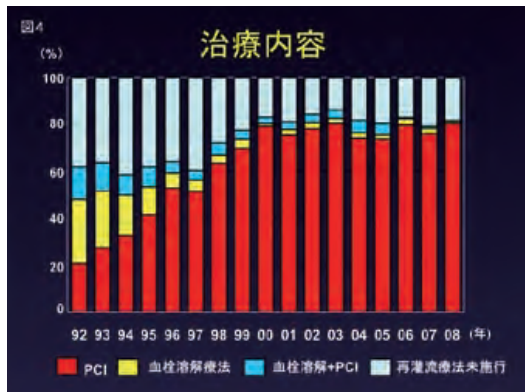
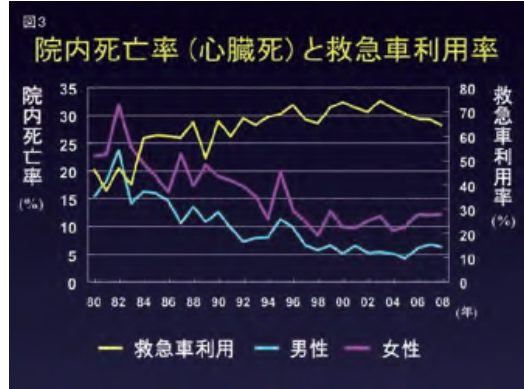
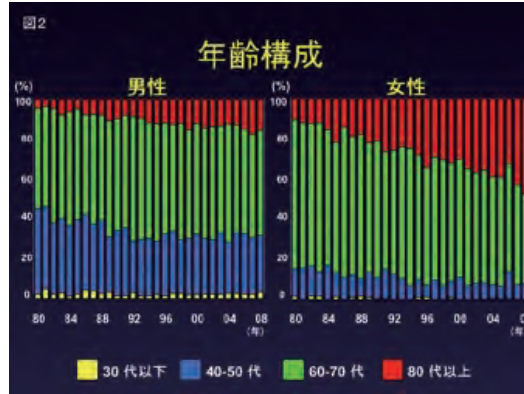
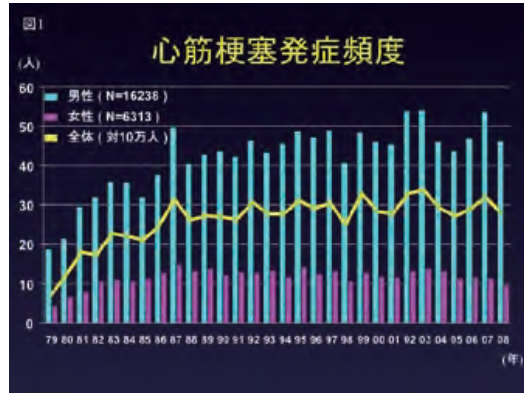


ワンポイント・レクチャー

宮城県心筋梗塞対策協議会：30年間の活動報告

宮城県心筋梗塞対策協議会は、当科の故瀧島任名誉教授が発案され、昭和54年(1979年)に宮城県の救急医療の一環として、緊急性が特に高い急性心筋梗塞に適切に対処しその予後を改善することを目的に設立されました。昭和54年は、アメリカ合衆国と中華人民共和国が国交樹立(1月)、イギリス保守党の党首サッチャーが先進国初の女性首相に就任(5月)、日本シリーズ(11月)では広島対近鉄第7戦の江夏の21球が語り草となった年でもありました。この協議会は、(1)宮城県の主要循環器診療施設が全て参加し県下の急性心筋梗塞症例のほぼ全例を前向きに登録している点、(2)平成20年度で30年間に及ぶ長期間の登録になった点、で全国的にも大変重要でかつユニークな臨床疫学研究となっております。30年という歴史の重みを感じながら、事務局の一人としてこの度データをまとめさせていただきました。紙面をお借りして登録いただきました先生方に深く感謝申し上げます。

さて30年のデータから我が国の虚血性心疾患の動向について興味深い知見が得られましたのでご報告いたします。第一に過去30年間心筋梗塞の発症数は増加傾向にあることが明らかになりました(図1：年齢補正データ)。官報等でも死亡診断書からの死亡率のデータは報告されておりますが、“発症頻度”に関するデータは極めて少なく欧米の発症頻度との比較がこれまで困難でありました。第二に、心筋梗塞罹患患者の高齢化、特に80歳以上の症例が占める割合が急激に進んでいることが挙げられます(図2)。世界的にも有数の長寿国である我が国からのデータとして世界的にも注目される内容と思われれます。第三に、この高齢化の一方で、急性期死亡率は全体として著明に改善しているということも明らかになりました(図3)。第四に、この死亡率の低下には、冠動脈インターベンション(PCI)による再灌流療法(血行再建術)の普及が関与している可能性が示唆されました(図4)。救急車の利用率も向上しました(図4)。一方で、問題点も明らかになりました。再灌流療法時代の現在においても女性の死亡率は男性に比し依然として高率であるという点です(図3)。解析の結果、男性では全体の80%で再灌流療法が施行されていたのに対し、女性では約70%に止まっていた。女性の心筋梗塞患者では様々な理由で、再灌流療法の恩恵に必ずしも預かっていない現状があり、今後の重要な検討課題と考えられます。




今後とも、宮城県心筋梗塞対策協議会へのご理解とご支援を宜しくお願ひ申し上げます。

参考文献: Takii T, et al. Increasing Incidence but Decreasing Mortality of Acute Myocardial Infarction Over 30 Years in Japan -Report from the MIYAGI-AMI Registry Study-. Circ J 2009 (In press) (文責：事務局・安田聡・准教授)

循環器内科急患ホットライン 365日24時間対応いたします **070-5620-1353**

今回は要点のみをご紹介させていただきましたが、詳細につきましては、間もなく **Circulation Journal** (<http://www.j-circ.or.jp/journal/index.htm>) に出版の予定です。是非、ご一読いただけましたら幸いです。

東北大学循環器内科連絡先(直通)  
 医局：022-717-7153  
 FAX：022-717-7156  
 外来：022-717-7728  
 病棟：022-717-7786  
 患者様のご紹介、ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。  
 本季刊紙「HEART」に関するご意見、ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
 kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>



Department of Cardiovascular Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL**

# HEART



**東北大学病院**  
**循環器内科広報誌**  
**【第15号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成22年1月14日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/笹氣出版印刷株式会社

### 低侵襲性医療機器開発拠点

東北大学病院循環器内科 下川宏明

明けましておめでとうございます。本年も、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

昨年一年間の当科の臨床実績は、下記にご報告しておりますように大きく伸びました。これもひとえに皆様のご支援の賜物と、深く感謝申し上げます。

さて、当科では、こうした臨床実績の伸びに加えて、嬉しいニュースがありました。それは、我々が目指しております「**低侵襲性医療機器開発拠点形成プロジェクト**」が大きく動き始めたからです。

Heart第13号でもご紹介しましたように、我々は、過去10年間、低出力体外衝撃波を用いた**虚血性心臓病に対する低侵襲性血管新生療法**を世界に先駆けて開発してきました。冠動脈インターベンションや冠動脈バイパス手術が適応にならない重症狭心症に対して、第一次（オープン試験）・第二次（プラセボ対照二重盲検試験）の試験を実施し、その有

効性と安全性を確認しました。現在、**厚労省の高度医療に申請中**で、最終の第二次審査を受けています。

本治療法は、急性心筋梗塞（当科）の他、下肢の閉塞性動脈硬化症（血管外科）・難治性皮膚潰瘍（形成外科）・慢性膵炎（消化器内科）にも適応拡大が検討されています。大変嬉しいことに、この東北大学病院での我々の取組みが厚労省の「**スーパー特区拠点形成推進事業**」（平成21～23年度）に採択されました。最近、この東北大学病院での取組みが、**国立大学病院フォーラム**で紹介されました（紹介記事を同封しております）。

また、**難治性不整脈に対する衝撃波アブレーションシステムの開発**も、厚労省科研費により実施中です。

さらに、工学研究科と連携して超音波を用いた血管新生療法にも取組んでおり、文科省の「**特別教育研究推進事業**」（平成22～26年度）に採択されました。

今後ますます高齢化率が増加するわが国にあって、東北大学病院の特色の一つとして、**低侵襲性医療機器開発拠点形成**を目指して行きたいと思っております。



### 「2009年（1～12月）の当科の臨床実績のご報告」

昨年一年間の当科の臨床実績をご報告します。**虚血・循環・不整脈の3診療グループともに順調に実績を伸ばしました（図1～3）**。心臓カテーテル検査・治療の総数は1,046件と大幅に増加しました。特に、冠動脈インターベンション（PCI）は**OCT (Optical Coherence Tomography)**の導入もあって274件と大幅に増加し、不整脈に対する高周波アブレーションは心房細動への適応拡大を行い108件と増加しました。また、植込型除細動器が33件、心臓再同期治療が29件とデバイス治療も順調に増加しました。さらに、肺血栓塞栓症による肺高血圧症に対する肺動脈インターベンション治療も開始し、臨床的な有効性が確認されています。我々は、救急救命センターと連携して、救急患者様を24時間体制で診療しております。いつでも患者様のご紹介をお待ちしておりますので、**ハートホットライン(070-5620-1353)**などで、お気軽にご連絡ください。（文責：柴 信行、准教授・医局長）

図2. 循環グループ:心臓カテーテル検査数の推移

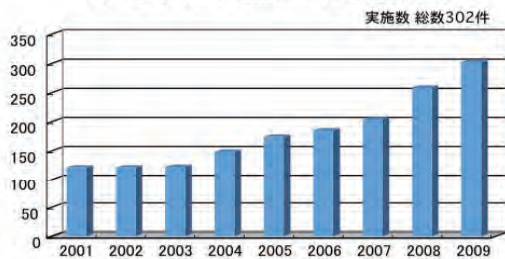


図1. 虚血グループ:心臓カテーテル検査とPCI数の推移

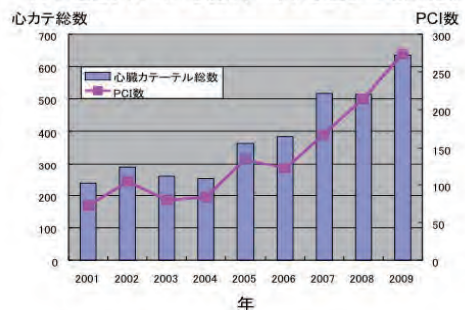
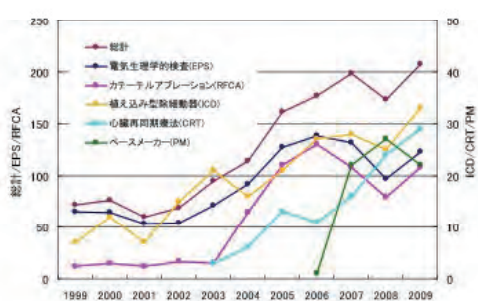



図3. 不整脈グループ:電気生理学的検査とRFCA・デバイス治療の推移



東北心不全協議会のホームページを公開しました！！  
**CHART-2、SUPPORT** の情報、登録はこちらから ↓  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>



✓ ワンポイント・レクチャー

メタボリックシンドロームと慢性心不全（厚生労働省班研究の結果から）

近年我が国では、食生活の欧米化や運動不足に伴い、**メタボリックシンドローム**を始めとする生活習慣病の頻度が増加の一途をたどっています。**生活習慣病**は心疾患発症のリスクとなり、すでに慢性心不全の始まり(Stage A)と考えられており(図1)、虚血性心臓病や高血圧性心臓病などの発生を通して慢性心不全に至る重要な危険因子ですので、早期からの介入の重要性が指摘されています(図1)。中でも**メタボリックシンドローム**は、内臓肥満・高血圧・高脂血症・糖尿病の各因子が、各々の程度が軽度ではあるものの、それらが複合して心血管病の成因に深く関係した病態として注目されています。しかしその重要性は、虚血性心臓病では広く認識されるようになりましたが、慢性心不全の発症および進展にどのように関与しているかは明らかではありませんでした。



図1: ACC/AHAガイドライン 心不全治療指針

そこで当科の下川教授が班長となり、平成18年～20年度の3年間、全国6施設が参加した厚生省研究班を立ち上げ、「慢性心不全におけるメタボリックシンドロームの意義に関する全国多施設共同研究」を行いました。その結果、慢性心不全群では、メタボリックシンドロームの合併率が一般人口の2倍以上であることが判明し、慢性心不全とメタボリックシンドロームの関与が初めて明らかになりました(図2)。また、メタボリックシンドロームを有している慢性心不全症例では、メタボリックシンドロームを合併していない慢性心不全症例に比べ、虚血性心疾患の合併率が高いことも明らかになりました(図3)。

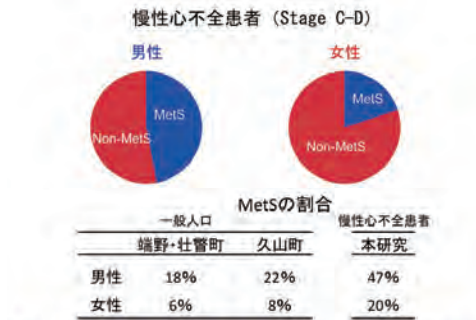


図2: 慢性心不全におけるメタボリックシンドロームの頻度

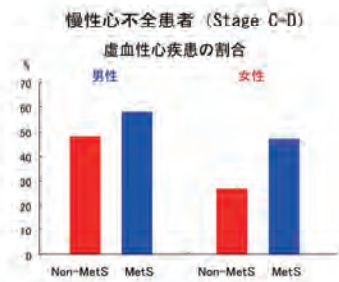


図3: 慢性心不全におけるメタボリックシンドロームの特徴

運動量測定用質問表

- 生活
- ( )分 普通のスピードでの歩行
  - ( )分 早歩き
  - ( )分 床掃除
  - ( )分 自転車にのる
  - ( )分 介護
  - ( )分 階段の上り下り
  - ( )分 車むしり
  - ( )分 農作業(畑仕事など)
  - ( )分 重い荷物運び
  - ( )分 その他の仕事(内容: )
- 運動
- ( )分 軽度～中等度の運動(軽めのウェイトトレーニング)
  - ( )分 自転車エルゴメーター(軽く)
  - ( )分 体操(ラジオ体操など)
  - ( )分 ゴルフ
  - ( )分 水中運動
  - ( )分 軽いジョギング
  - ( )分 強めのウェイトトレーニング
  - ( )分 ランニング
  - ( )分 その他スポーツ(内容: )

運動量測定用万歩計



コントロール手帳



図4: 日常生活での運動量測定・コントロール

東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため様々な治験を行っています。  
 長時間作用型の経口Rhoキナーゼ阻害薬  
 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬  
 チロシンキナーゼ阻害薬  
 患者様のご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
 365日24時間対応いたします **070-5620-1353**

東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局: 022-717-7153  
 FAX: 022-717-7156  
 外来: 022-717-7728  
 病棟: 022-717-7786

患者様のご紹介、ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日直医(病棟)が対応いたします。  
 本季刊紙「HEART」に関するご意見、ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
 kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>



Department of Cardiovascular Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL**

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第16号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成22年4月14日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>  
印刷/笹氣出版印刷株式会社

## 日本人と冠攣縮

東北大学病院循環器内科 下川宏明

平成22年度がスタートしました。本年度も、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

本年度は、当科にも8名の若手医師が入局（大学院進学）いたしました（7名が日本人医師、1名がバングラデシュからの文科省国費留学生）。今後、彼らが医師として研究者として成長していくことを期待しています。

さて、日本人に**冠（動脈）攣縮**が多いことは広く知られています。この分野の世界的な研究者であるイタリアのMaseri教授によると、少なくとも3倍の頻度の差があるのではないかということです。最近では、韓国や香港でも冠攣縮誘発テストを行う施設が増えてきて、日本人と変わらない頻度が報告され始めていますので、冠攣縮の頻度が多いことはアジア人に共通した特徴のようです。

冠攣縮は夜間から明け方に多く発生し、日本人の夜間突然死の原因（いわゆる**ポックリ病**）の原因の一つになっていることが知られています。しかし、冠攣縮に関してはまだまだ未解決の問題が多く、これらの点を明らかにするために、平成18年に熊本大学循環器内科の小川教授と私が代表世話人になり、全国から66施設が参加して**冠攣縮研究会**を立ち上げて活動を行ってきています。

本研究会では、まず、後ろ向き登録研究を行い、日本循環器学会のガイドラインの診断基準に準拠した1528例が登録されました。現在、データ解析を行っているところですが、院外心停止の原因として重要であること（下記トピックス参照）、不注意な薬剤の減量・中止が心血管イベントを引き起こすこと、などこれまでにない知見が得られつつあります。今後、Maseri教授にも参加していただき、イタリア・オーストラリア・韓国の研究者らと共に、前向きの国際共同研究を行っていく予定です。

平成22年度から2年間、東北大学医師会を代表して、**宮城県医師会副会長**に就任させていただきました。ご指導・ご鞭撻の程、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

平成22年度から2年間、東北大学医師会を代表して、**宮城県医師会副会長**に就任させていただきました。ご指導・ご鞭撻の程、どうぞ宜しくお願い申し上げます。



### トピックス「院外心停止蘇生例における冠攣縮・心室細動誘発試験の重要性」

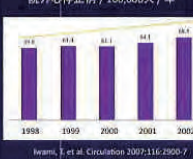
我が国の院外での**心原性心停止**の発生件数は、全国ベースで年間2～3万件と推定されています。この頻度は昨今の交通事故での死者数の2～3倍にあたります。大阪府では1998年から大阪府で発生したすべての救急隊が蘇生に関わった院外心停止症例の登録が行われています。このウツタイン大阪プロジェクトデータ（<http://www.osakalifesupport.jp/utstein/index.html>）によると心原性心停止例は近年増加していることがわかります（**図1**）。一方で**自動体外式除細動器（AED）**の普及もあって院外心停止の**救命率も年々向上**しています。心原性心停止の主たる原因は**急性冠症候群**とよばれる**冠動脈内プラークの破綻・血栓形成**によるものですが、このような器質的な異常を必ずしも伴わない＝正常冠動脈造影像を呈する患者群が少なからず認められるようになりました。当科ではこのような器質的な異常が明らかでない患者様の病態解明と治療の依頼を数多くいただいており、機能的な異常についての評価、すなわちアセチルコリン冠動脈内注入による**冠攣縮誘発試験**と電気生理学的検査による**心室細動誘発試験**を行っております。17症例（男/女、16/1；年齢、43±13歳）について2重誘発試験を施行し検討したところ、全症例でいずれかの試験が陽性であるという結果でした。その内訳も心室細動単独3例、冠動脈攣縮3例に加えて、両者の合併例は11例に及び、院外心停止例の病態は多様であることがわかりました（**図2：代表例**）。治療として冠攣縮誘発例では**血管拡張薬**の投与、ならびに心停止2次予防の目的で全例**植え込み型除細動器（ICD）**の適応としております。これらの治療で予後がどのようになるか？観察を継続しているところです。もしこのような難しい症例が先生方の御施設におられましたら幸いです。

参考文献：Takagi Y, Yasuda S, Shimokawa H, et al. Importance of dual induction tests for coronary vasospasm and ventricular fibrillation in patients surviving out-of-hospital cardiac arrest. *Circ J.* 2009;73:767-769.

（文責：安田 聡、准教授）


**図1. 院外心停止例の増加と冠動脈正常蘇生例**

ウツタイン大阪プロジェクト




院外心停止例 / 100,000人 / 年

正常冠動脈造影像を呈する蘇生例




**図2. 代表例：50代男性・院外心停止蘇生例**

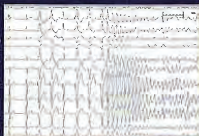
コントロール造影




アセチルコリン注入：冠攣縮陽性



電気生理学的検査  
冠攣縮誘発試験の  
結果カシラシメ後  
抗薬を注入し速速に  
プログラム心室刺激  
600/270/210 msec  
にて心室細動誘発



**東北心不全協議会のホームページを公開しました！！**  
**CHART-2、SUPPORT** の情報、登録はこちらから ↓  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp> 

✓ ワンポイント・レクチャー

脂質低下療法による心血管イベント抑制（国内大規模臨床研究の必要性）

近年、動脈硬化性疾患特に冠動脈疾患を中心とした心血管系疾患による死亡は、日本人の死因統計上、がんと並ぶ大きな位置を占めています。中でも、冠動脈疾患の既往例の再発率は、薬物療法や経皮的冠動脈形成術（PCI）等の著しい進歩により低下傾向にあるものの、依然として一次予防患者の冠動脈疾患発生率に比べて高いのが現状です。  
**高LDLコレステロール血症**は国内外の大規模臨床研究から心血管イベントの主要な危険因子として確立しており、**HMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン）**を用いた**LDL-C低下療法**は極めて有効な治療法の1つであることが証明されています（図1）。わが国でも**J-LIT**の部分集団や**MUSASHI-AMI**等の結果により**LDLコレステロールを100 mg/dL未満**にコントロールすることにもならない心血管イベントの再発を予防できることが示されており、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版では二次予防患者のLDLコレステロール管理目標値を欧米と同様の100 mg/dL未満に定めています。

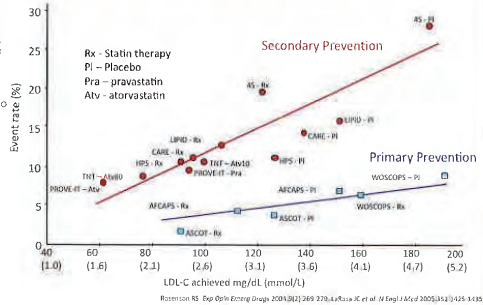


図1: LDLコレステロール低下は心血管イベント発症を抑制する

一方、海外では**TNT**、**IDEAL**、**PROVE-IT**といったスタチンを用いた積極的脂質低下療法と通常脂質低下療法を比較した二次予防試験の結果が次々に発表されています（図2）。これらの試験のメタアナリシスでは、積極的脂質低下療法群の通常脂質低下療法群に対する心血管イベントのオッズ比は0.84（95%信頼区間：0.80~0.89, p<0.0001）でした（図3）。同様な結果は、急性期、慢性期を問わずいずれの冠動脈疾患患者でも確認されていて、これらの試験結果から欧米ではハイリスク患者ではLDLコレステロールを70 mg/dL未満にコントロールすることが推奨されています。

わが国でも近年になり、**ESTABLISH**、**JAPAN-ACS**、**COSMOS**など日本人冠動脈疾患患者を対象として、スタチンの高用量投与による積極的脂質低下療法によりLDLコレステロールを70~80 mg/dLまでコントロールすることにもならない冠動脈プラークが退縮することが立証されました。更に、**ESTABLISH**の追跡調査である**Extended ESTABLISH**では、プラーク退縮群の心血管イベントの発症頻度はプラーク進展群よりも低かったと報告されています。このことから、日本人冠動脈疾患患者でもスタチンの高用量投与により更に積極的にLDLコレステロールを管理することで、より**心血管イベントの発症を予防**しうる可能性が示唆されています。しかし、これまでに日本人冠動脈疾患患者に対して、スタチンによる積極的脂質低下療法が心血管イベントの発症を抑制できるかどうかを検討した試験は実施されていません（図4）。また実地臨床においては、現行ガイドラインで推奨されている二次予防患者のLDLコレステロール管理目標値100 mg/dL未満の達成率すら十分ではないのが現状です。

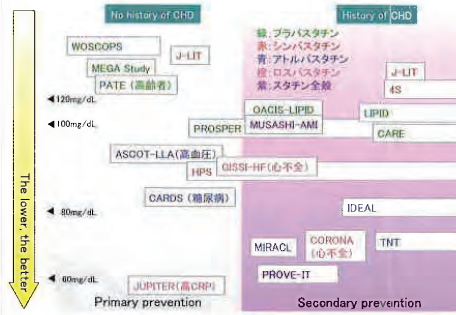


図2: 国内外のスタチンを用いた大規模臨床研究

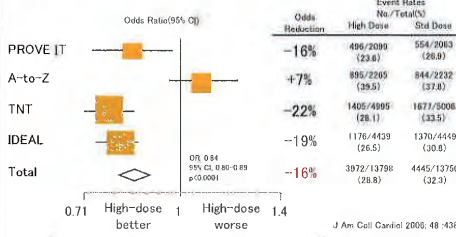


図3: スタチンのhead to head試験における心血管イベント発症率の比較（メタ解析）

チンによる積極的脂質低下療法を規定する必要性は高いと考えられます。

そこで、今回慢性冠動脈疾患患者を対象とし、ピタバスタチン1 mg/日投与による通常脂質低下療法群または4 mg/日投与による積極的脂質低下療法群にランダムに割り付け、高用量スタチン投与による心血管イベント発症抑制効果を検討する**REAL-CAD試験**が始まりました。

本研究は日本全国から12,600名の慢性冠動脈疾患患者を登録・介入する国内最大規模の臨床研究になります。本研究により日本人の心血管イベント抑制のエビデンスがもう1つ増えることになり、その結果が期待されます。（文責：福本義弘、講師）

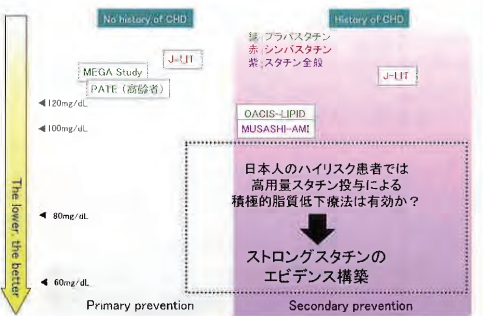



図4: 国内のスタチンを用いた大規模臨床研究

東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため様々な治療を行っています。  
 長時間作用型の経口Rhoキナーゼ阻害薬  
 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬  
 チロシンキナーゼ阻害薬  
 また肺動脈血拴塞症による肺高血圧のバルーン拡張術も行っています。  
 患者様のご紹介をお願いいたします。


循環器内科急患ホットライン 365日24時間対応いたします **070-5620-1353**

東北大学循環器内科連絡先（直通）  
 医局：022-717-7153  
 FAX：022-717-7156  
 外来：022-717-7728  
 病棟：022-717-7786  
 患者様のご紹介、ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医（病棟）が対応いたします。  
 本季刊紙「HEART」に関するご意見、ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
 kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
 http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL**

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第17号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成22年7月14日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

## 高度医療承認と同門会設立

東北大学病院循環器内科 下川宏明

今月は、重要なニュースが2つありましたのでご報告します。

一つは、私が10年以上かけて開発してきました重症虚血性心臓病に対する**低出力体外衝撃波治療**が、7月1日付けで、**厚生省の高度医療に承認**されました。治療法の着想から、培養細胞や動物モデルにおける基礎的検討を経て、第一次（オープン試験）および第二次試験（プラセボ対照二重盲検試験）を経て、ようやく国からも正式な治療法として承認されるまでになりました。全身麻酔や開胸手術も不要な患者さんに優しい非侵襲性の治療法です。バイパス手術や冠動脈インターベンションの適応にならない、あるいはそれらの治療を行っても虚血心筋が残存して困っておられる患者さんがおられましたら、是非、当科にご紹介下さい。（詳細は、当科 HP をご覧下さい）

もう一つの重要なニュースは、7月10日に、**第1回東北大学循環器内科同門会を開催**したことです。当科は、大正2年(1913)の旧第1内科を母体とし、平成10年(1998)の大学院重点化により、大学院では循環器病態学分野、病院では循環器内科として再出発した経緯があります。私は、旧第1内科の同窓会である**甲寅会**の会長も仰せつかっておりますが、この度、甲寅会の幹事会・総会での承認もいただき、未来志向の意味で、循環器内科同門会も設立した次第です。お陰様で、256名の先生に参加いただき、半数以上の先生にご出席いただきました。甲寅会において旧第1内科の先生方の親睦を図るとともに、循環器内科同門会におきまして、未来志向で、次世代の循環器専門医を育てる場にしたいと考えております。また、当科が東北地方の循環器医療を支える中核的な教室になるとともに、医学研究におきましても、わが国や世界に新たな情報発信ができる教室にしていきたいと思っております。皆様のご支援・ご鞭撻を、何卒、宜しくお願い申し上げます。



## トピックス「新しい経口糖尿病薬：DPP-4阻害薬」

2007年の厚生労働省の調査では、糖尿病が強く疑われる人や予備群は合わせて2,210万人に達すると報告されています。糖尿病は遺伝的因子と欧米型の生活習慣から発生する生活習慣病であり、高血圧や高脂血症と並んで心血管疾患の重要なリスクです。昨年、日本では約10年ぶりとなる新しい作用機序を持つ2型糖尿病治療薬：**DPP-4（ジペプチジルペプチダーゼ-4）阻害薬**が使用可能となり、その効果が期待されていますので、ご紹介いたします。

**1. 作用メカニズム** 食後の血糖値上昇に伴って腸上皮細胞から**インクレチン**という消化管ホルモンが分泌されます。インクレチンは膵β細胞に作用してインスリン分泌を増加させ、膵α細胞からのグルカゴン分泌を抑制して血糖低下をもたらします（図1）。インクレチンは細胞膜上と血中に存在する酵素：DPP-4によって速やかに分解されますが（半減期は数分）、**DPP-4阻害薬は、インクレチンの分解を抑制して血糖降下作用を発揮**します。

**2. 効果の特徴** 主なインクレチンには、GLP-1（グルカゴン様ペプチド-1）とGIP（グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド）があります。インスリン分泌促進作用に加えて、GLP-1にはグルカゴン分泌抑制作用・胃排泄遅延作用・食欲抑制作用があり、血糖コントロールに有利です。GIPは脂肪細胞に直接働いて糖の取り込みを促進します。2型糖尿病患者ではインクレチンによるインスリン分泌作用が低下しているため本薬剤の投与は合理的であり、また、インクレチンによるインスリン分泌増強は血糖値に依存して起こるため低血糖が発生しにくいと考えられます。GLP-1による血糖降下作用を図2に示しますが（Nauck MA, et al. *Diabetologia* 1993;36:741-74）、血糖値が正常値になるとインスリン分泌促進が停止することが判ります。

**3. 現在使用できるDPP-4阻害薬と注意点** 現在日本で販売されているDPP-4阻害薬は、シタグリブチン、ビルダグリブチン、アログリブチンの3剤です。本邦における**適応は食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない2型糖尿病**などですが、詳細は薬剤で異なります。主な副作用としては低頻度ながらも低血糖や腹部膨満・便秘などの消化器症状が認められ、シタグリブチンとビルダグリブチンを対象としたメタ解析では従来の治療に比較して鼻咽頭感染・尿路感染や頭痛の発生が多いと報告されており念頭に置くべきと思われる（Amori RE et al. *JAMA* 2007;298:194-206）。

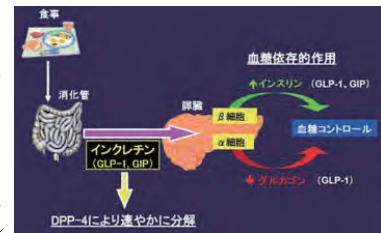


図1 インクレチンによる血糖のコントロール

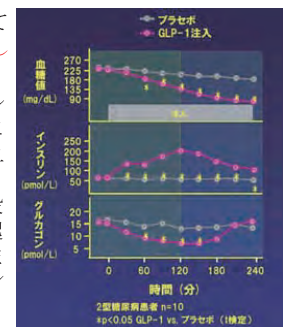


図2 GLP-1投与と血糖・インスリン濃度の関係

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します

**番号が変わりました！**  
**080-28011810(ニイハオいいハート)**

✓ ワンポイント・レクチャー

狭心症の薬物療法のポイント

狭心症は、心筋の酸素需要と供給が不均衡となる結果として生じる症状です(図1)。狭心症には、安定狭心症 vs. 不安定狭心症を含め、様々な分類がありますが、そのうちの 하나가症状の出現様式から、労作性狭心症、安静時狭心症 それらの混合型に大別するものです。狭心症では、予後の改善(心筋梗塞・心臓死の予防)とともに、心臓発作回数の減少による生活の質の向上が重要な治療目標となります。今回のミニレクチャーでは、安定期にある狭心症の薬物療法のポイントとして、この症状の出現様式に着目した薬物療法について解説したいと思います(図2)。

**労作狭心症** 労作に伴い血圧や心拍数が上昇し、心筋酸素消費量が增大する結果として心筋虚血が生じることが主たる病態です。高度冠狭窄病変を伴っていることが多く、このような病態に対して適した治療薬がβ遮断薬です(図3)1)。冠血流は拡張期優位であることから、心拍数を制御することは拡張期を延長させ、心筋血流の増加に寄与します。一方でβ遮断薬には、β2受容体も同時に抑制した場合、気管支喘息の誘発や末梢循環や糖・脂質代謝への悪影響が生じる場合もありますので、半減期の短い薬剤(metoprolol:2.8時間)やβ1選択性の高い薬剤を(Bisoprolol)を用いるなどの配慮をすることがコツです。

**安静狭心症** 冠動脈内腔の狭小化が生じ一過性に血液供給が低下する結果として心筋虚血が生じる病態で、血圧や心拍数が上昇する状況が必ずしも先行せず安静時に突然に生じる狭心症です。安静時狭心症の原因の一つが日本人に多い冠攣縮であり、カルシウム拮抗薬のよい適応となります(図4)2)。

図1:病態に応じた抗狭心症薬の選択

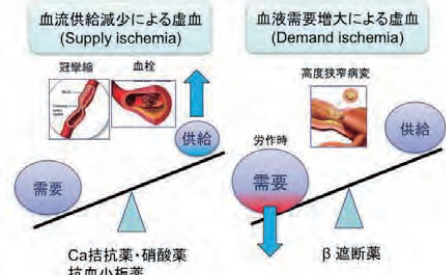


図2: 狭心症の病態から見た治療薬の適応



図3:β遮断薬の虚血軽減効果

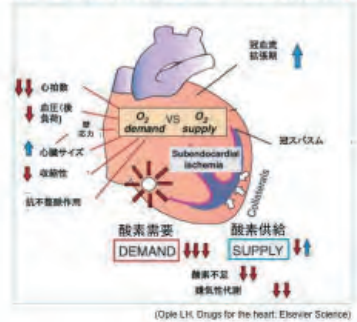
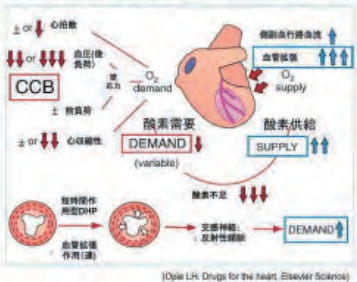


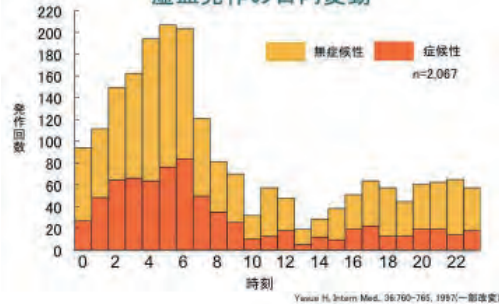
図4:Ca拮抗薬の虚血軽減効果



カルシウム拮抗薬の中でもジヒドロピリジン系は血管拡張効果に優れ、冠血流量の増加=心筋酸素供給の増加をもたらします。一部(大動脈狭窄症・閉塞性肥大型心筋症)を除いて禁忌が少なく使用しやすい薬剤です。冠攣縮は早朝・深夜に多く出現することが知られていますので(図5)、好発時間によっては、起床時ないし眠前に服用をすすめることも、冠攣縮予防のためのコツです。

東北大学病院循環器内科では、病態に応じた薬物治療、冠危険因子の管理に加え、重症例に対する冠動脈インターベンションなど、幅広く対応しておりますので、是非お困りの患者さんがおられましたらご紹介いただけましたら幸いです。

図5:冠攣縮性狭心症(異型狭心症)の虚血発作の日内変動



参考文献:

- 1) 安田 聡、下川宏明: 心筋梗塞急性期治療薬としてのβ遮断薬 荻原俊男, 築山久一郎, 松崎益徳, 島田和幸(編): β遮断薬のすべて, pp. 251-253, 先端医学社 2009.
- 2) 安田 聡、下川宏明: カルシウム拮抗薬によるアテローム血栓症の予防: 循環器科 pp. 344-347, 科学評論社, 2007.

(文責: 安田 聡、准教授)

東北大学循環器内科では肺高血圧症の治療発展のため様々な治験を行っています。  
 (1) 長時間作用型の経口Rhoキナーゼ阻害薬  
 (2) 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬  
 (3) チロシンキナーゼ阻害薬  
 また肺動脈血栓塞栓症による肺高血圧のバルーン拡張術も行っています。  
 患者さんのご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します

080-28011810(ニイハオいいハート)

東北大学病院 循環器内科連絡先(直通)

医局: 022-717-7153

FAX: 022-717-7156

外来: 022-717-7728

病棟: 022-717-7786

患者様のご紹介、ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日直医(病棟)が対応いたします。

本季刊紙「HEART」に関するご意見、ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。

kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp

http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html





Department of Cardiovascular Medicine

TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL

## HEART

東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第18号】発行/東北大学病院循環器内科 平成22年10月22日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153, Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

## 病診連携ネットワークの設立

東北大学病院循環器内科 下川宏明

心血管病の治療は一刻を争うことが多く、診療所と病院との緊密な連携が最も重要な領域の一つです。また、当科では、虚血性心臓病の診療に加え、重症心不全・重症不整脈・重症肺高血圧症など、循環器疾患全般に対する全国トップレベルの先進医療を行っております。さらに、心血管病の患者さんは他の臓器の重大な疾患を合併しておられることも多く、総合診療力を誇る東北大学病院との連携は、地域医療を支えておられる診療所の先生方にも大変有用であると考えます。

このような背景を基に、「東北大学循環器内科病診連携ネットワーク」を設立することにいたしました。大変嬉しいことに、地域の多くの診療所の先生が主旨に賛同してご参加いただきました。今後、より良い循環器診療を提供していきたいと思っておりますので、どうぞ、宜しく願い申し上げます（詳細は、次ページをご覧ください）。

今年の7月に厚労省から高度医療に承認されました**重症虚血性心臓病に対する低出力体外衝撃波治療**は、お陰様で全国から多くの問い合わせや患者さんの紹介をいただいております。また、私共の高度医療ネットワークに入りこの治療を行いたいと希望される病院も出てきております（東北大学を通して厚労省の承認が必要になります）。今後、慎重に症例を増やし、また、ネットワーク参加病院を増やしていきたいと思っております。

また、**改正臓器移植法**が7月から実施され、本人の同意がなくても家族の同意があれば脳死患者からの臓器移植が可能になりました。この結果、ほぼ毎週のように全国各地で脳死ドナーが出る状況になってきており、当科の患者さんも、心臓移植を1名、肺移植を2名が受けられました。臓器移植は移植手術が注目されがちですが、臓器移植ネットワーク関係者・脳死判定を含むドナー側の病院関係者・レシピエント患者を移植手術まで管理する内科医・移植手術後の患者管理に携わる関係者など、多くの人々が関係する地道な仕事です。



## トピックス「CTEPHに対するPTPAの著明な効果」

**慢性血栓性肺高血圧症（CTEPH）**患者は、わが国全体で2006年の時点で800名が難病治療給付対象となっております。CTEPHは器質化血栓により肺動脈が慢性閉塞することにより発症しますが、その正確な発症機序は明らかではありません。さらにその治療法も中枢型CTEPHでは肺動脈血栓内膜摘除術が適応となっておりますが、末梢型および術後に肺高血圧症が残存している症例では内科的治療が難しく、その5年生存率は、平均肺動脈圧が40 mmHgを超える症例で30%、50 mmHgを超える症例で10%と予後不良の疾患であることが知られています。最近、我々は積極的に**経皮的肺動脈形成術（PTPA）**を施行し、良好な成績を得ています。図1に示しますように、PTPA前の肺動脈造影で肺動脈の高度狭窄もしくは途絶を認めますが、図2に示しますように、PTPAにより肺動脈を再疎通させることができ、症状および血行動態の改善が得られます。これまで当施設において、手術非適応例の末梢型CTEPH 9名（平均年齢60歳、女性8名）に対してPTPAを施行しており、十分な薬物療法を行った後に、患者1名当たり平均4.6回のPTPAを行い、全107病変を治療しました。この治療により平均肺動脈圧は $46.6 \pm 7.5 \rightarrow 35.3 \pm 5.3$  mmHgへ、肺血管抵抗は $764 \pm 188 \rightarrow 438 \pm 108$  dyn $\cdot$ sec $\cdot$ cm $^{-5}$ へと著明な改善を認めました。以上より、これまで難治性疾患であった末梢型CTEPHに対して、これまでの薬物療法に加えPTPAを行うことで、血行動態の著しい改善を得ることができています。

合併症として、全例に軽度～中等度の肺水腫、約半数に喀血を認めましたが、致死的なものはありませんでした。

しかし、PTPAは重篤な合併症を引き起こす可能性が高い手技ですので、肺高血圧症の治療に習熟した施設で行うべきだと考えています。

（文責：福本義弘、循環グループ主任、講師）

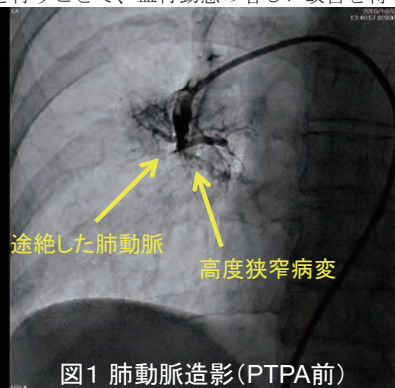


図1 肺動脈造影(PTPA前)

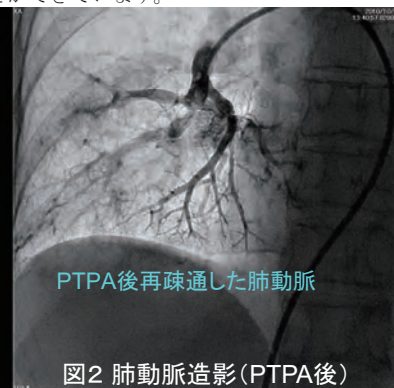


図2 肺動脈造影(PTPA後)

循環器内科急患ホットライン  
24時間365日対応致します！

080-28011810(ニイハオいいハート)

### 「東北大学循環器内科病診連携ネットワーク」の設立


卒業研修制度義務化に端を発した地域医療の崩壊が年々深刻さを増し、東北地方はまさにその渦中にあります。それに伴い、東北大学病院には先端医療を担う特定機能病院としての役割に加え、地域とともに歩む地域中核病院としての使命が日々大きくなってきていることを感じます。そこで当科では、地域の先生方とより緊密な連携を図り、より多くの患者さんへ最先端医療を提供するため、ご開業の先生方を対象とした「東北大学循環器内科病診連携ネットワーク」を組織することにいたしました。

このネットワークにご参加いただきますと胸痛や呼吸苦を訴える患者さんを「**ハートホットライン**」への電話1本で、24時間365日、面倒な紹介状無しに即座にお引き受けいたします。また、それら患者さんの急性期治療が終了しましたら、ご紹介頂いた先生方のクリニックに原則お戻しいたします。今回、案内状を送付させていただいてから1ヶ月間で300を越える御施設から参加のご返事を頂戴しました（**下表参照**）。誠にありがとうございました。当科は地域に根ざした患者さん本位の診療科であることを目指して参ります。より多くのご開業の先生方の「**東北大学循環器内科病診連携ネットワーク**」へのご参加をお待ちしております。

#### ◎ 参加施設一覧（平成22年10月18日現在）

仙台市 青葉区	青葉区(続き)	宮城野区(続き)	太白区(続き)	仙北地区(続き)	仙北地区(続き)
会川クリニック内科呼吸器科 一番町クリニック	スズキ記念病院 奥口内科クリニック 海瀬内科クリニック 千田内科 追内科消化器科 笠原内科循環器科クリニック 早川医院 みやぎ台かねこ医院 七十七銀行健康保険組合診療所 川村内科クリニック 松沢医院 あおば脳神経外科 浦井内科医院 ささきクリニック 佐々木内科医院 佐藤玄徳内科クリニック 高野原曾木医院 仙台すこやかクリニック 川平内科 老健施設仙台ロイヤルセンター 東勝山なごわ内科アレルギー科 宮町通りクリニック 南條クリニック 旭ヶ丘診療所 桜ヶ丘クリニック 松尾けんこうクリニック 森りり子内科クリニック 仙台星陵クリニック 吉成内科胃腸科	庄内科クリニック 庄司内科小児科医院 仙台森ビル内科クリニック のむら内科心療内科クリニック みやぎの内科クリニック 本間医院 <b>仙台市 若林区</b> 三浦内科医院 五十人町 おおとも内科 沖野内科医院 猪岡内科医院 入野田内科・小児科・消化器科医院 入野田内科小児科医院 氏家クリニック えびな総合クリニック 杉山内科消化器科 角田胃腸科内科クリニック 長島内科医院 金田内科クリニック あらまち内科クリニック やべ内科クリニックおきの 愛宕にしごわ脳神経外科クリニック はんごわ内科胃腸科 三塚神経科内科クリニック やべ内科クリニックおきの 結城クリニック <b>仙台市 太白区</b> 猪股内科医院 興野内科医院 菊池内科クリニック 平澤内科 ばいび内科ゆうこ整形外科クリニック 生田診療所 青沼内科医院 あんどろクリニック 大岡内科医院 大波医院 仙台今村クリニック うちだクリニック 河野医院 小林内科医院 西中田中央内科小児科 大岡医院 佐藤内科・外科クリニック ちばクリニック かいさい内科クリニック 仙台柳生クリニック 星クリニック 堀米内科医院 京極クリニック 宮田医院 門間内科医院 山田医院 山家内科医院	結城内科 クリニック ソアーズ わたるクリニック すけの医院 鈴木研一内科クリニック 仙台クリニック ないとうクリニック 老健施設社の倶楽部 仙台柳生クリニック 渡辺内科胃腸科医院 わたなべクリニック <b>仙台市 東区</b> 大澤内科医院 泉ヶ丘佐藤内科医院 社の泉内科循環器科 しょうげん内科クリニック ホームドクターズ奥山 畑岡内科クリニック 岡部クリニック 高森こういちクリニック T&A内科クリニック 南光伊藤クリニック 仙台古クリニック 井上胃腸科内科医院 牛込医院 五十嵐内科クリニック さいとう呼吸内科 桂井内科医院 桂内科・こどもクリニック せき内科・脳神経内科クリニック 八乙女クリニック 虹の丘小児科内科クリニック 松陵かきざきクリニック 橋本内科胃腸科医院 南中山内科クリニック 高森クリニック 泉パークタウンクリニック 長命ヶ丘内科クリニック 桂島いずみクリニック 須藤内科クリニック やかた内科・小児科クリニック 福田内科クリニック 宮澤循環器内科クリニック 村上胃腸科クリニック 泉内科消化器科 <b>仙北地区</b> 菊池内科医院 富永内科医院 さとう内科循環器科医院 大山医院 鈴木内科医院 宮野内科医院 古山内科循環器科	石垣クリニック内科循環器科 熊坂医院 小野医院 本間医院 おほば医院 しらかし台医院 老健施設恵仁ホーム おおたのおたにクリニック 鈴木内科医院 菅原内科胃腸科医院 杉山内科医院 いづつ内科循環器科 関口内科胃腸科医院 山田憲一内科医院 いとうクリニック 深見内科循環器科医院 伊東一般内科医院 佐久間内科医院 野村内科小児科医院 伊藤内科クリニック こばやし医院 伊東胃腸科内科 木村医院 藤野内科整形外科医院 大坂医院 佐藤医院 島医院 大里胃腸科内科医院 鈴木医院 平澤内科医院 無量井内科クリニック おだかクリニック 関口胃腸科内科医院 笠神ハートクリニック 中山クリニック 渡谷クリニック 吉岡QQクリニック 大崎東部クリニック おのだクリニック 鈴木診療所 高橋医院 小牛田内科クリニック 上石内科クリニック 高橋消化器内科 木村医院 <b>仙北地区</b> 女川町国保診療所 簡野医院 ししど内科クリニック 大坂医院 佐幸医院 八嶋中央診療所 沢辺中央医院 くりこまクリニック	萩野診療所 たまがけ医院 日野外科内科医院 若柳消化器内科 葛診療所 佐藤藤内科クリニック <b>仙南地区</b> 村田内科クリニック 守病院 菅原内科胃腸科クリニック かわち医院 宮上クリニック 阿部内科医院 村川医院 阿部内科医院 鈴木産婦人科内科小児科医院 やべ内科クリニックわたり 桑島内科消化器科クリニック 曾我内科こどもクリニック 毛利内科 森内科クリニック 青木神経科・内科クリニック 本郷医院 しろがね産科婦人科クリニック たかはし内科クリニック 水野内科クリニック 内方医院 ふなはざま医院 平井内科 東北リコー診療所 佐藤内科医院 高山内科胃腸科 名取医院 浜吉駅前内科 あべ脳神経クリニック 老健施設エヴグリーンなとり 岡部医院 鈴木ゆうクリニック 武田内科医院 浜田A&Bクリニック おなかのクリニック 中川医院 <b>岩手県</b> 石川内科循環器科クリニック さとう内科クリニック 谷口内科医院 滝田医院 <b>山形県</b> 山田内科医院 <b>福島県</b> 酒井医院 平谷医院 増戸医院

(文責：高橋 潤、虚血グループ主任、院内講師)



東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため様々な治験を行っています。  
長時間作用型の経口Rhoキナーゼ阻害薬  
可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬  
チロシンキナーゼ阻害薬  
また**肺動脈血栓塞栓症**による肺高血圧の**バルーン拡張術**も行っています。  
患者様のご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
24時間365日対応致します！  
**080-28011810(ニイハオいいハート)**

東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局：022-717-7153  
FAX：022-717-7156  
外来：022-717-7728  
病棟：022-717-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。  
緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。  
本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第19号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成23年1月20日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

循環器センターの設立と分野名の変更

東北大学病院循環器内科 下川宏明

明けましておめでとうございます。本年も、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

東北大学病院の改革の一環として、平成23年度より**循環器センター**を設立することになりました。具体的には、現在西病棟3階にありますCCUを西病棟9階に移転し循環器内科と同じフロアにすることで診療の連続性を向上させるとともに、東9階にあります心臓血管外科と一体となってセンター化し運用することで効率を高めるのが目的です。また、東北大学病院を利用していただく一般市民の方々にも分かりやすい体制になることを期待しています。挿管やその他の集中治療が必要な患者さんは、従来通り、西病棟3階のICUで診療することになっています。

また、平成23年度より、当科の大学院レベルにおける分野名を、従来の「循環器病態学分野」から「**循環器内科学分野**」に変更します。当科に私が赴任して6年目になり

ますが、私が目指す教室像は、心血管病の病態の解明だけではなく、新たな診断法・治療法の開発も含め、もっと多岐に及ぶとの思いがありました。また、循環器内科学（分野）の名称は一般市民にも分かりやすく身近に感じていただけたと思います。教授会でも承認され、4月1日より変更になります。病院での診療科名は従来通り「循環器内科」です。

さて、下記にご報告しておりますように、**2010年の当科の診療実績**も順調でした。患者さんのご紹介や当科退院後の通院加療等では大変お世話になりました。

また、2ページ目に報告しておりますように、**循環器内科病診連携ネットワーク**も徐々に認知度が増し、多くの先生に利用していただくようになってきました。今回は、実際に利用していただきました先生方の生の声をご紹介します。

本年も、教室員が力を合わせて診療に取り組んでいきたいと存じます。

ご支援・ご協力の程、何卒、宜しくお願い申し上げます。



「2010年(1~12月)の当科の臨床実績のご報告」

図1 カテーテル検査総数

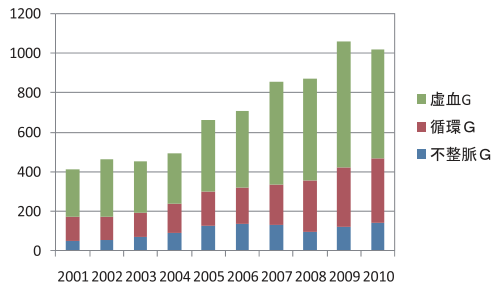
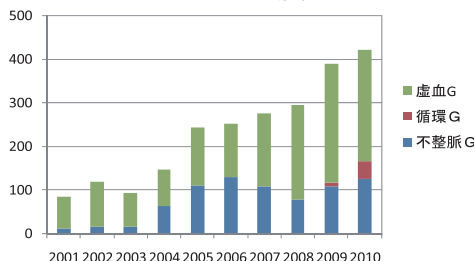


図2 インターベンション治療数

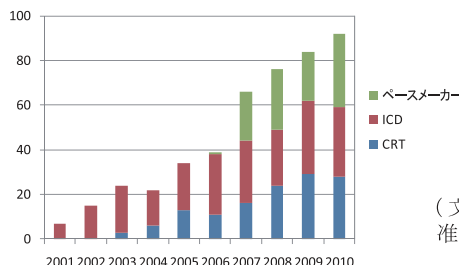


昨年一年間の当科の臨床実績をご報告します。**虚血・循環・不整脈の3診療グループ**ともに順調に業績を伸ばしており(図1~3)、**心臓カテーテル検査・治療の総数は1,110件**となっています。

冠動脈インターベンション(PCI)は大学の特性を生かして慢性閉塞性病変など難易度の高い病変にも積極的に施行しています。肺高血圧症に対する肺動脈インターベンションの施行件数は42件と著明に増加し、その有効性が明らかになりつつあります。また、新規に下肢動脈インターベンションを開始しました。今後症例を増加していく予定です。特筆すべきは心房細動を含めた高度な高周波アブレーション治療をルーチンに行っていることで、昨年は125例に対して施行して良好な結果を得ています。

また、下川教授の巻頭言にありますように、9階病棟に心臓外科と共同で**循環器センター**を開設し、これまで

図3 ペースメーカー・デバイス治療数



培われた緊密な地域連携を活かして更に高度な循環器医療を目指します。どうぞお気軽にご連絡ください。

(文責: 柴 信行、准教授・医局長)

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-28011810(ニイハオいいハート)

## 「東北大学循環器内科病診連携ネットワーク」の活用

2008年11月のハートホットライン(080-28011810:ニイハオいいハート)開設以来2年以上が経過しました。その間にハートホットラインを通じて、関連病院や地方基幹病院の先生方から重症虚血性心疾患をはじめ重症心不全・重症不整脈・重症肺高血圧など、高度治療を必要とする多くの患者様を東北大学循環器内科にご紹介いただきました。2010年9月には地域の開業医の先生方とより密接な連携を図り、より多くの患者様に最先端医療を提供する目的で「東北大学循環器内科病診連携ネットワーク」を設立し、現在311施設にご参加いただいております(図)。この病診連携ネットワークにご参加いただいている開業医の先生方からも、ハートホットラインに急性冠症候群の患者様のご紹介や心臓病をお持ちの患者様のご相談をいただく機会が増えています。この場をお借りしてこれまでハートホットラインをご利用いただいた先生方に改めて御礼申し上げます。

東北大学病診連携ネットワーク参加医療機関分布図



さて、今後ハートホットラインをさらに活用し、東北大学循環器内科が地域医療にさらに貢献していくため、2010年にハートホットラインをご利用いただいた4名の先生方に「ハートホットラインを使用してのご感想・ご意見」をインタビューさせていただきました。今回はその先生方の生の声をご紹介します。

### インタビュー：ハートホットラインを使用してのご感想・ご意見(掲載許可取得済み)

**齋藤 親弘先生 (齋藤内科医院、仙台市青葉区)**

今回(2010年11月)、初めてハートホットラインを使用して急性心筋梗塞症例を大学病院に紹介しました。これまでは正直なところ大学病院は敷居が高い印象があり急患は受け入れてもらえないと思っていました。また、これまでの大学病院は担当医に連絡がつくまで煩雑で時間がかかっていたので、急性心筋梗塞などの緊急性がある症例は他の病院にお願いすることが多かったですが、今回、非常にスムーズに事が運び、患者さんの命を助けていただき、とても有難く感じています。これを機会に今後もハートホットラインを活用したいと思います。

**山根 由理子先生 (生田診療所、仙台市太白区)**

基本的に緊急性の無い患者様は、大学病院循環器内科の新患外来に紹介状を持たせ後日受診していただき、緊急性がある患者様のみをハートホットラインを通じてお願いするようにしています。ハートホットラインがあることによって、常に大学病院という後ろ盾があるという安心感が得られています。心疾患が合併している患者様は他院に紹介しても受け入れてもらえない場合も度々あるのですが、そのような患者様もハートホットラインを通じて、様々な専門医が揃う大学病院に引き受けてもらえるので大変助かっています。

**小田 浩司先生 (しょうげん内科クリニック、仙台市泉区)**

昨年ハートホットラインで紹介した患者様は、胸部大動脈瘤の手術既往がある方で、胸腹部痛を訴えていました。疼痛部が胸腹部全体に及んでいたため、臓器別診療科に分かれて縦割り型システムの大学病院には紹介しにくいと思ったのですが、ハートホットラインに依頼したところ、意外にも速やかに引き受けてくれました。後日その患者様から伺った話では、循環器内科入院後すぐに造影CTを行い胆石胆嚢炎が疑われたので、翌日には消化器内科に紹介転科となり消化器専門医の治療を受けたとのことでした。ハートホットラインを通じて東北大学病院の総合診療力を利用することが可能で、大変有用であると思いました。

**小田倉 弘典先生 (土橋内科医院、仙台市青葉区)**

ハートホットラインは正直、大変重宝しています。何より、電話1本で、循環器専門医に直接つながるので、安心、信頼感を持って患者様をご紹介することができるというのが実感です。これまで、大学病院に紹介するときは、どこに電話してよいかもわからず、電話がつながっても大変時間がかかることがありましたが、ハートホットライン設置後は、そのような心配は全くなくなりました。研究、教育にも携わらねばならない大学の先生方が、このように心臓救急に積極的に取り組んでおられるという点も、非常に評価されるべきことだと思います。病院によっては、ナースのみが対応するところもありますが、専門医と直接話ができるので、例えば、送るべきか否か迷うような症例の時でも、その適応も含めてご相談できます。また、お配りいただいたステッカーは、診察室の机や壁に貼ってすぐ見えるようになっており、色も目につきやすく、あれはヒットだと思います。改善すべき点としては、患者さんから電話で胸痛の相談があった時にハートホットラインを利用して大学病院に引き受けてもらったのですが、紹介状をFAXで送ろうとしたがFAX番号がわかりませんでした。FAX連絡先等もご教示いただければ助かります。

インタビューにお答えいただいた4名の先生方、お忙しいところ誠にありがとうございました。概ねハートホットラインは好評のうちに活用いただいているようで安堵いたしました。小田倉先生からご指摘いただいたFAX番号(022-717-7156、下記)については、今後ステッカーへの記載等を検討し、周知いただけるように工夫いたします。貴重なご意見を賜り感謝しております。(文責：高橋 潤、虚血グループ主任、院内講師)

東北大学循環器内科では肺高血圧症の治療発展のため様々な治験を行っています。  
長時間作用型の経口Rhoキナーゼ阻害薬  
可溶性グアニルシクラーゼ刺激薬  
また肺動脈血栓塞栓症による肺高血圧の  
バルーン拡張術も行っています。  
患者様のご紹介をお願いいたします。

### 東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局：022-717-7153

FAX：022-717-7156

外来：022-717-7728

病棟：022-717-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。  
緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日  
当直医(病棟)が対応いたします。  
本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問  
は下記のメールアドレス、当科HPまで。

kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp

<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

循環器内科急患ホットライン  
24時間対応致します！

080-28011810(ニイハオいいハート)



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第20号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成23年4月8日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

大震災からの復興を目指して

東北大学病院循環器内科 下川宏明

3月11日午後2時46分に発生した宮城県沖の巨大地震とその後の広域にわたる大規模余震、そしてそれらに伴う大津波により、東北地方から関東地方に至る太平洋沿岸地域で甚大な被害が生じました。お亡くなりになられた多くの方々に心からお悔やみ申し上げますとともに、被災された方々にお見舞い申し上げます。この東日本大震災は、福島原発の破損とそれに伴う放射性物質の拡散という追い打ちをかけ、東北地方の復興に重い足かせとなっています。

東北大学病院は、建物自体は幸い大きな被害はなく、大震災発生直後から、里見病院長のリーダーシップの下で、被災地域の災害医療活動に全力を上げてきました。当科も、多くの教員を被災地の基幹病院や避難所に派遣し、その一翼を担ってきました(詳細は病院HP・当科HPをご覧ください)。4月に入り、大震災から4週間が経過し、局面は慢性期の対応にシフトしてきています。すなわち、東北大学病院

が被災地の基幹病院では対応できない患者さんの後方支援病院としての役割が重要になってきております。

大学病院も震災前の業務にほぼ戻りつつあります。当科でも心臓カテーテル検査・治療も再開しました。大学院生も各自の研究を元気に再開しました。

今回の大震災に伴い、大学病院の改革プランにも大きな影響が出たために、前回お知らせしました循環器センターの設立も大幅に遅れることになると思います。

この大震災は、我々に自然の無慈悲さを突きつけましたが、同時に、人々の助け合いの大切さも教えてくれました。被災地の人々は互いに助け合い、全国から世界から、多くの支援が寄せられています。

今回、当科の若手医師の全員が被災地の災害医療活動に従事する機会がありました。この経験は、彼らが良医になるための貴重な経験に必ずなると思います。

大震災からの復興には長い年月が必要になるとは思いますが、教室員一丸となってそれを目指していきたいと思っております。

(今年度から「循環器内科学分野」

になりました。)

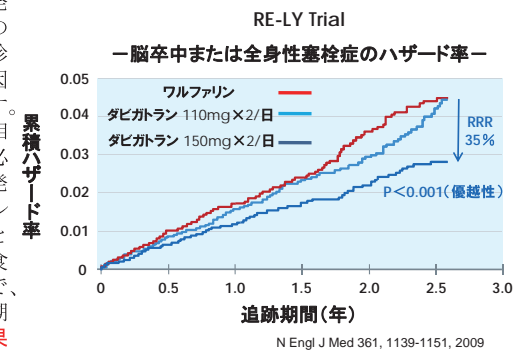


新規経口抗凝固薬ダビガトランの可能性

本年3月新規経口抗凝固薬ダビガトラン(商品名プラザキサ)が発売開始となりました。心房細動の重篤な合併症である脳塞栓の予防には抗血小板薬では不十分であり、2008年の循環器病の診断と治療に関するガイドラインでもVitamin K依存性の抗凝固因子をターゲットとするワルファリンが第一選択となっています。しかし、定期的血液検査の煩雑さ、個体差・食事や薬物との相互作用によるコントロールの難しさなどからワルファリンは必要症例の約半数にしか投与されていないのが現状です。今回発売開始となったダビガトランは、凝固カスケードにおいてワルファリン作用点より下流に位置するトロンビンと拮抗することにより、抗凝固作用を示します。ワルファリンと比較して、食物・薬物相互作用が少なく、定期的な採血による調整が不要で、効果発現まで2時間・半減期が12-17時間と短く、導入や周術期管理が容易であるなどの多くの利点があげられます。また効果に関しては、ワルファリンと同等以上が期待されています。

先に欧米で行われた心房性脳塞栓のリスクのある非弁膜性心房細動患者を対象とした大規模臨床試験(RE-LY Trial)の結果で、脳卒中または全身性塞栓症の発症率はダビガトラン低用量群(110 mg×2回/日)で1.53%/年、高用量群(150mg×2回/日)で1.11%/年、ワルファリン群では1.69%/年であり、低容量群でワルファリンと同等、ダビガトラン高用量群ではワルファリン群に比べ34%のリスク減少効果を認めています(図)。出血リスクに関しては、重大な出血は低用量群で2.71%/年、高用量群で3.11%/年でワルファリンの3.36%をいづれも下回る良好な結果でした。一方、ワルファリンに劣点としては、薬価が高い、飲み忘れた場合の効果がすぐに切れること、消化器症状の副作用、消化管出血の発症が多い可能性などが指摘されています。また、弁膜症患者や他の血栓塞栓症患者への適応、抗血小板剤との併用の可否など明らかでない点もあります。

安定したワルファリンコントロール患者からの切り替えに関しては、実際の臨床現場でのエビデンスや使用経験などの蓄積が必要であると考えられますが、抗凝固療法における新たな展開をもたらす薬剤であることは間違いないと思っております。



N Engl J Med 361, 1139-1151, 2009

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-28011810(ニイハオいいハート)

✓ ワンポイント・レクチャー

植込み型補助人工心臓による新たな重症心不全治療について

臓器移植法改正後、心臓移植数は増加しましたが、依然として2~3年の待機が必要であり、その間の全身維持のために**補助人工心臓 (Ventricular assist device; VAD)**による循環補助が必須です。これを心臓移植への人工心臓ブリッジ使用(**Bridge to transplantation; BTT**)と称します。これまで保険償還上使用可能であったVADは東洋紡社製Toyobo VAD (図1) だけでした。Toyobo VADは本来30日使用機器であり、入院治療が使用条件となっています。病院内使用を目的とされていた機器で、患者の活動が制限され、十分な運動や気分転換は困難でした。また長期補助中の重篤な脳血管障害、感染症などの合併症が問題でした。

世界ではポンプ本体を腹部に植え込む、**植込み型VAD**がBTTの主流になっています。腹壁から細いケーブルが出て電源に接続されます。携帯バッテリー接続(1本で4~6時間持続)で外出可能です。患者・家族がケーブル消毒することで在宅治療が可能となり、自宅復帰、社会復帰をしつつ心臓移植待機が可能となります。国内では昨年11月に、植込み型VAD 2機種(図2)の製造販売承認があり、本年4月より使用可能となります。今回は植込み型VADによる重症心不全治療についてご紹介します。

拍動流ポンプの東洋紡製VADに対し、**EVAHEART**と**DuraHeart**は遠心ポンプ(定常流ポンプ)であり、抗動流ポンプに比べ小型で、構造がシンプルで長期耐久性に優れています。抗凝固療法はPT-INRで2.5~3.5でコントロールする必要があります。退院直後は1~2週毎、以後は4週毎の外来受診で十分になります。入浴は禁止ですが、シャワーキットなどを用いてシャワー浴は可能です。海外ではスキーやテニスなどスポーツを楽しみながら移植待機をしている患者もいます。

植込み型VADの適応となるのは、心臓移植適応基準に準じた**末期的重症心不全患者**で、表1の基準を満たさなくてはなりません。日本人の場合、体格で基準を満たせない患者が少なからず存在します。2機種で決められている体表面積1.4 m<sup>2</sup>以下の小柄な患者には腹部臓器合併症などの危険があり埋め込みはできず、今まで同様、体外設置型VADの適応となります。また患者の健康状態と家庭環境が在宅治療に適するか否かも重要です。表2に退院プログラムの1例を示します。また公共交通機関で植込み型VAD実施病院まで2時間以内に到着できるという居住条件もあり、術後転居が必要になる場合があります。

図1. 体外設置型VAD(Toyobo VAD)



駆動装置 大きさ: 55 × 35 × 97cm 重量: 85kg  
血液ポンプ 5mの駆動チューブを介して駆動装置に接続。  
Toyobo VAD装着患者の、皮膚貫通部の消毒。

図2. 製造販売承認がおりた植込み型VAD2機種



テルモ社製 DuraHeart  
サンメディカル社製 EVAHEART  
植込み型VADを装着し退院した患者(ドイツ)

表1. 植込み型補助人工心臓実施基準

対象	疾患・病態	心臓移植適応基準に準じた末期的重症心不全(拡張型及び拡張相対大型心筋症、虚血性心疾患、弁膜症、先天性心疾患、心筋炎後心筋症など)
心機能	NYHAクラスIII~IV(IVの既往あり)	
	薬物治療	ジギタリス、利尿剤、ACE阻害剤、ARB、硝酸薬、β遮断剤など試みられている
選択基準	強心薬+補助循環	強心薬、昇圧剤、PDEIII阻害薬などに依存、またはIABP、体外型VADに依存
	年齢	65歳以下が望ましい(身体能力によっては65歳以上も考慮)
治療の理解	BSA	ラステムにより個別に規定
	条件	他の治療で効果が望めず、また著しいQoLが障害された患者で、治療参加で高いQoLが得られ、長期在宅治療が行え、社会復帰が期待できる患者。
除外基準	感染症	補助人工心臓の感染や併発症を理解し、家族の理解と支援が得られる。
	呼吸器疾患	重症感染症
その他の臓器不全	呼吸器疾患	重度のCOPD、高度の肺高血圧、30日以内に発症した肺動脈高血圧症
	循環器疾患	開心術後早期(2週間程度)、治療不可能な動脈や末梢血管疾患、心室瘤、心室中隔破裂、中等度の大動脈弁閉鎖不全症
その他	神経障害	重度の中脳神経障害、薬物中毒またはアルコール依存の既往、プロコロールに答えられない、あるいは理解不能と判断されるほどの精神神経障害
	その他	重度の肝疾患、出血傾向、腎不全、慢性腎不全による透析症例、悪性腫瘍、膠原病などの全身性疾患、インスリン依存性重症糖尿病
		著しい肥満、妊娠中、輸血拒否患者など

表2. 自宅復帰プログラムの適用条件

1. 植込み後少なくとも4週間入院していること。
2. 重篤感染、持続性右心機能不全、重度神経障害など、退院の妨げとなる病状を来していない。
3. 創部治癒が十分であること。
4. NYHAクラスIIIまたはそれより良好であり、患者が自宅で生活できるような身体活動を行えること。
5. 腎機能及び肝機能の検査値が基準値内であるか前後の検査値から判断し、安定しており、明らかに臨床症状を来していないこと。また、栄養水準が正常であること。
6. 退院するにあたり、患者の心の準備および在宅での生活環境が整っていること。
7. 絶えず患者を補助し、支援する介護者(一人または複数)が特定されていること。
8. 患者自身に、ポンプ及びその他の状況を患者日記に記録する意思と能力があること、また患者が筆記困難な場合、介護者等による代筆が可能であること。

テルモ社DuraHeart退院プログラム一部改定

患者の術前全身状態も適応決定には重要です。経皮的人工心肺 (Percutaneous cardiopulmonary support; PCPS) 装着例や、多臓器不全合併例などの最重症例の場合は、まずは従来のPCPSや体外式VAD治療を行い、それにより循環動態、多臓器不全の改善される場合に植込み型VADへの移行が試みられます。拡張型心筋症などによる**治療抵抗性心不全**の患者で治療にお困りの患者がおられましたら、循環動態が悪化する前の比較的落ち着いた段階で、一度当院に御紹介いただけると幸いです。(文責: 秋山正年、心臓血管外科、助教)

**東北大学循環器内科では肺高血圧症の治療**  
**発展のため様々な治験を行っています。**  
**可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬**  
**また肺動脈血栓塞栓症による肺高血圧の**  
**バルーン拡張術も行っています。**  
**患者様のご紹介をお願いいたします。**

**循環器内科急患ホットライン**  
**365日24時間対応致します!**

**080-28011810(ニイハオいいハート)**

**東北大学循環器内科連絡先(直通)**  
**医局: 022-717-7153**  
**FAX: 022-717-7156**  
**外来: 022-717-7728**  
**病棟: 022-717-7786**

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。  
 緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日  
 当直医(病棟)が対応いたします。  
 本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問  
 は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
 kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
 http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第21号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成23年7月20日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

### 東日本大震災からの復興

東北大学病院循環器内科 下川宏明

3月11日に発生した**東日本大震災**から4ヶ月が経過しました。この間、東北大学病院や当科は、被災地の支援や被災地からの患者さんの受け入れに全力で当たってきました。誰でもが初めて経験する大震災でしたが、時々刻々と変化する被災地の状況があり、我々も現地からの情報をリアルタイムで入手しながら迅速に対応してきました（詳細は、里見病院長が報告をされている大学病院のHPや当科のHPをご覧ください）。

循環器疾患に関しては、やはり、心血管病とストレスとの深い関連を実感しております。

今回の大震災で最も増加した心疾患が**心不全**でした。しかも、その原因が経過とともに変化していきました。大震災発生当初は、油の混じった海水を誤嚥したことによる肺炎やそれに続発する**心不全**、薬剤（特に降圧薬）が不足したことによる**高血圧性心不全**が認められました。亜急性期

には、劣悪な避難所の環境や塩分の多い保存食の摂り過ぎによる**心不全**が増え、慢性期の現在は、精神的ストレスを背景にした**ストレス**が認められています。次に増加した疾患が**肺塞栓症**で、これはある程度予想されていました。予想外だったのは、**感染性心内膜炎**の増加でした。口腔内の清潔が保たれなかったことが原因と思われます。急性冠症候群が少ないことも予想外でした。これらの当科の取り組みは、NHKテレビで全国に紹介されました。

また、今回の大震災で行われた災害救急活動を詳細に記録し、後世に残すことは我々の務めであると思います。我々は、宮城県医師会との共同研究として、宮城県下で実施された災害救急活動の詳細を調査研究することにしました。大変な難いことに、県下12の広域消防本部全てから協力の回答が得られ、既に、基礎データの調査を開始しました。

このような時期に、5名の若者が当科に入局（大学院進学）してくれました。全員がやる気のある若者で大変心強く思います。わが国や東北地方の循環器医療の将来は彼らの肩にかかっています。

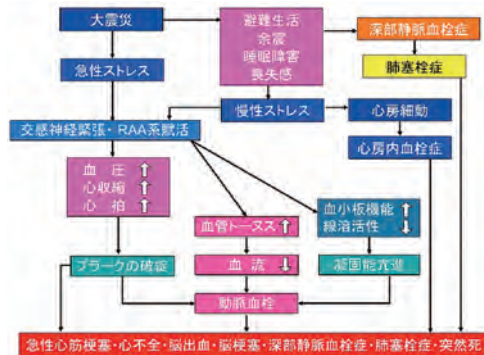


### 震災ストレスと心血管病

本年3月11日の震災から約4か月が経過しましたが、依然、余震や避難生活など、**震災ストレス**にさらされている状況が続いています。このような災害時には、高齢者やリスクの高い被災者を中心に、**心血管イベント**が増加すると言われています。ストレスが解除されない場合には、心血管イベント増加が数か月持続すると言われており、それには、災害時の恐怖や環境変化に伴う急性ストレス、その後の避難生活などに起因する慢性ストレスが原因となっています。その機序として、急性・慢性ストレスにより**交感神経系緊張**や**レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAA系）賦活**が生じ、**血圧上昇**、**血液凝固亢進**、**炎症反応**などが惹起され、心血管イベントを発症することが報告されています。

これまでも世界では自然災害やテロなどで多くの災害が発生していますが、それらの報告からも災害時には心血管イベントが増加することが明らかとなっています。1995年に発生した阪神・淡路大地震の際も、震災発生日以降の3か月間に発生した心血管イベントによる死亡が前年度同時期と比べ、倍増していますし、2004年の新潟県中越地震におきましても**急性冠症候群**、**肺塞栓症**、**たこつぼ型心筋症**などの発症が増加しています。わが国だけでなく、2001年9月11日の米国における911テロ事件時にも**致死性不整脈**が有意に増加していることも報告されています。現在、我々は、今回の震災に伴う宮城県内の心血管イベントに関して調査を行っております。

これらの**心血管イベント**には、ストレスに伴う血圧上昇が直接的トリガーになる可能性が高く、震災時の血圧コントロールの重要性が示唆されています。実際の我々の臨床現場においても、高血圧の悪化を経験しています。さらに、被災者においては、血液凝固系亢進状態が生じているとされています。その機序には、交感神経亢進による血小板凝集能亢進や脱水不足（ライフラインの破壊や飲料水供給の遅れ、避難所生活のため仮設トイレに行くのが嫌で飲水を控えるなど）が関与していると考えられています。脱水状態に加え、避難所で集団感染などおこれば、炎症反応が亢進し、血栓を惹起しますし、また脱水そのものがRAA系を賦活化させますので、肺塞栓症などが増加します。さらにストレスは血糖にも悪影響を及ぼすことが知られており、このようなストレス時には**適切なストレス対処**と**適切な睡眠**を確保することが望ましいとされています。



(文責：福本義弘、循環グループ主任、講師)

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-28011810(ニイハオいいハート)

✓ ワンポイント・レクチャー

東日本大震災における東北大学病院および当科の対応

東日本の広い範囲に壊滅的な被害をもたらした東日本大震災・津波発生から4カ月が経ちました。東北大学病院は、宮城県唯一の大学病院として、里見病院長のリーダーシップの下、災害医療活動をおこなってきました。ここで、東日本大震災における東北大学病院および当科の対応について振り返ってみたいと思います。

東北大学病院の対応

3月11日の震災発生直後、里見病院長を本部長とする災害対策本部を立ち上げ、自院での診療活動に加え、被災地の診療応援に幅広く対応してきました。

1. 東北大学病院における診療：救急救命センターを中心にのべ1000人を超えるトリアージを行うとともに、気仙沼や石巻など沿岸地域から300名を超える入院患者を受け入れました。また、気仙沼からは約80名の透析患者を受け入れ、数日間の透析の後、北海道の透析病院へ移送しました。高次機能病院としての病院機能の回復に向けた復旧作業にも力を注ぎ、3月16日以降は、緊急手術・心カテのみならず、放射線治療、外来診療を再開し、4月には通常診療に復しました。
2. 被災地域への医師派遣：被災地の拠点病院（気仙沼市立病院、石巻赤十字病院、斎藤病院、大崎市民病院、県南中核病院）へバスを毎日運行し、のべ1500人超のスタッフを派遣しました。また医師・看護師・薬剤師がチームを組み、石巻赤十字病院災害対策本部や県の担当課と連携して、避難所で巡回診療を行いました。
3. 放射線被曝への対応：県からの依頼を受け、希望者に対する検査および除染活動を24時間体制で行いました。

当科の対応

震災発生直後に、下川教授を本部長とする災害対策本部を循環器内科病棟に設置し、情報収集を行いました（図1）。発生当初は関連病院との通信手段が絶たれていたため、外勤先の医局員や医局員の家族の安否確認には数日を要しました。そして、日を追う毎に、沿岸地域の惨状が伝わってきました。

当科では、大学病院の災害対策本部と連携して、被災地の拠点病院や避難所への医師派遣、救急救命センターへのスタッフ配置を行うとともに、当科独自で、関連病院（斎藤病院、磐城共立病院等）への医師派遣と物資の輸送を行いました。また、沿岸地域からヘリや救急車で搬送される重症入院患者を連日受け入れ、被災地域の後方支援病院としての機能も果たしました。また、過去の大震災において肺塞栓症が多発していることから、下肢静脈血栓症・肺動脈血栓塞栓症発症予防パンフレットを作成し、避難所に配布しました。

心不全患者の増加

今回の大震災では、心不全患者と肺塞栓症患者の増加を認めました。特に、震災後1カ月間の心不全患者数は、震災直前の3倍を超えました（図2）。慢性心不全の急性増悪が多く、心不全増悪の原因としては、偏った食事や塩分の多い食事、水分摂取低下による脱水、内服薬の中断、そして、精神的ストレスによる交感神経系の活性化が考えられました。また、肺塞栓症の原因としては、避難所や仮設住宅での長時間安静や脱水が考えられました。適度な運動や水分摂取、服薬の継続、塩分を控えた食事、十分な睡眠などの重要性が、あらためて浮き彫りになりました。

さいごに

震災後の医療は、既に急性期から慢性期へシフトしており、今後、長期的な支援診療活動が重要になってくると考えられます。現在、宮城県では、ワーキンググループを作って、短期・中期・長期の医療体制を再構築する話し合いが行われております。当科としても、積極的に貢献していきたいと考えております。最後になりましたが、様々なご支援・激励を下さった皆様に感謝申し上げます。

（文責：伊藤健太、外来医長、准教授）



図1. 循環器内科災害対策本部

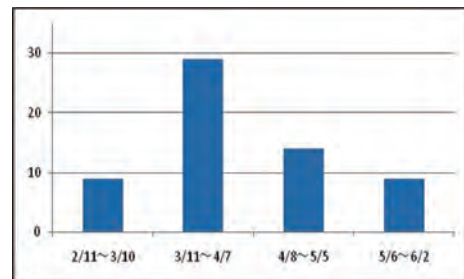


図2. 重症心不全入院患者数

東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため様々な治験を行っています。  
**可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬**  
**また肺動脈血栓症による肺高血圧のバルーン拡張術も行っています。**  
**患者様のご紹介をお願いいたします。**

**循環器内科急患ホットライン**  
**365日24時間対応致します！**

**080-28011810(ニイハオいいハート)**

**東北大学循環器内科連絡先（直通）**  
**医局：022-717-7153**  
**FAX：022-717-7156**  
**外来：022-717-7728**  
**病棟：022-717-7786**

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。  
 緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医（病棟）が対応いたします。  
 本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
 kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>





Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第22号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成23年10月28日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

東日本大震災と心血管病

東北大学病院循環器内科 下川宏明

3月11日に発生した東日本大震災から7ヶ月以上が経過しました。宮城県は、今回の大震災による人的被害・物的被害の約6割をしめる甚大な被害を被りました。改めて、犠牲になられた方々のご冥福をお祈りするとともに、今なお避難生活を余儀なくされておられる方々にお見舞い申し上げます。

宮城県では、徐々に復興に向けてのいろいろな動きが出てきていますが、沿岸地域を中心とした医療復興はまだ足取りが遅く、可及的早期の復興が望まれます。

今回の大震災を経験した医療関係者として、その記録を後世に残し、今後の災害に備えることは、我々の務めだと思います。

そうした考えから、当科では、循環器医療に関する以下のような多くの臨床研究を開始しました。今回の大震災では多くの心血管病が増加している可能性があります。

(1) 救急車により搬送された患者の調査

宮城県には12の広域消防本部があり、全県の救急患者をカバーしています。宮城県医師会と私共の宮城県心筋梗塞対策協議会との共同研究として、全ての広域消防本部のご協力を得て、3月11日の前後3ヶ月(合計6ヶ月)の救急搬送された患者の病名を今年から過去3年間に遡り、合計4年間の調査を実施中です。

(2) 沿岸地域の10病院の循環器内科チームによる調査

上記の調査結果をさらに補完するために、専門家集団による調査を実施中です。

(3) CHART-2登録研究における調査

私共のCHART-2登録研究に登録された慢性心不全とその予備軍の患者さんたちに関して、今回の大震災の影響について調査中です。

(4) 宮城県心筋梗塞対策協議会による調査

毎年実施している調査内容に、今回の震災関連の調査項目を追加しました。

この他、当科の診療グループ内でもいくつかの研究を実施中で、結果がまとまり次第、ご報告申し上げます。



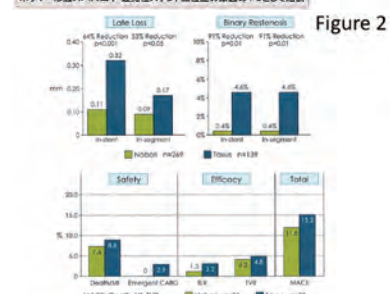
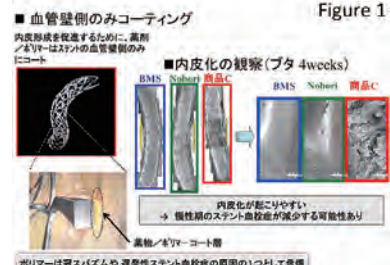
トピックス Nobori スtent (テルモ社)

今年5月から使用できるようになった日の丸ブランド唯一の薬剤溶出ステント(DES)、テルモ社 Nobori スtentの紹介をいたします。Nobori スtentは、Cypher スtent、Taxus スtent、Endeavor スtent、Xience スtentに次いで国内で使用できる5番目のDESとなります。現在のDES市場は2010年2月に発売されたXienceが臨床データの優位性と、他のDESと比較して柔らかく曲がりやすい構造を有しており使い勝手が良いことからシェアの約7割を占めています。こうしたXience独り勝ち状態の国内DES市場ですが、以下に述べる利点・臨床研究結果から、NoboriはXienceとシェアを分け合う可能性を有していると思われる。

Noboriには従来のDESと決定的に異なる点が2点あります。1つ目は薬剤を搭載し溶出コントロールの中心であるポリマーに初めて生体分解性ポリ乳酸が使用された点、2つ目はステントの血管壁側表面だけに薬剤が塗布されている点です(Figure 1)。DESの課題である遅発性ステント血栓症の発生原因として、ステント表面のポリマーに対するアレルギー反応と、血管内皮・平滑筋機能の障害による冠スパスムが指摘されています。Noboriではポリマーが分解され消失するので血栓の発生が抑制され、薬剤(バイオリムスA9)が血管壁側だけに溶出するため血流に乗って他部位の血管内皮・平滑筋機能を障害するリスクが減り冠スパスムも抑えられることが期待されます。

今年5月に行われたEuroPCR 2011でNoboriとTaxusの治療成績を比較したNOBORI 1試験の結果が発表されました(Figure 2)。主要評価項目である9カ月のlate lossでは、Nobori群がTaxus群に対し非劣性を証明し、再狭窄率もNobori群が有意に低い結果でした。3年MACE発生率はNobori群11.8%、Taxus群15.2%とNobori群で低い傾向が示され、追跡5年間のステント血栓症累積発生率はTaxus群5.8%に対してNobori群では0%でした。以上の結果からNoboriの安全性と有効性が少なくとも留置後5年間は維持されることが確認されました。

現在、当教室ではブタモデルを用いてNoboriの血管機能に及ぼす影響を検討しています。またNEXT、NAUSICA-AMIといった日本人を対象とした全国規模の臨床試験も開始されました。今後、これらの検討からの新たな知見を踏まえつつ、Noboriの適性を生かしたPCIを模索していきたいと思ひます。(文責:虚血グループ主任、高橋 潤、院内講師)



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-28011810(ニイハオいいハート)

✓ ワンポイント・レクチャー

東北大学病院における衝撃波治療の診療・研究の展開

1. 低出力体外衝撃波治療

私たちは、低出力（結石破碎治療に用いる出力の約10分の1）の衝撃波を体外から虚血心筋に照射すると、血管新生が促進されること発見し報告してきました。そして、虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法の有効性・安全性を示した基礎研究論文（2004年）および臨床論文（2006年）を世界で初めて発表しました。さらに、厚労省のスーパー特区研究事業に研究課題「低侵襲性体外衝撃波治療法の実用化を目指したエビデンス確立のための拠点形成」が採択されました（2009-2011年度）。これは、厚労省の医療技術実用化総合研究事業の一つで、医療機器開発のスーパー特区に指定されている東北大学病院において、当科が開発してきた低出力体外衝撃波治療を、心疾患以外の幅広い疾患も含めて、臨床応用することを目指すプロジェクトです。

臨床試験

狭心症患者を対象とした第2次臨床試験（二重盲検プラセボ対照試験）においても、有効性・安全性を確認し論文報告しました（2010年）。これらの成果に基づき、狭心症患者を対象とした低出力体外衝撃波治療法は、H22年7月に厚労省の高度医療（第3項先進医療）に承認されました。現在、50例の予定で東北大学病院のみで治療が行われており、東北地方のみならず関西や九州からも患者が集まっています。

狭心症に加えて、急性心筋梗塞患者を対象とした臨床試験も行っています。また、間歇性跛行を伴う下肢閉塞性動脈硬化症の患者を対象とした臨床試験を行っており、最大歩行距離の延長や末梢循環の改善など有効性を認めています（移植再建内視鏡外科との共同研究）。また、今年度、難治性皮膚潰瘍に対する臨床試験も開始予定です（形成外科との共同研究）。お困りの患者さんがいらっしゃいましたら、ぜひご相談下さい。

基礎研究

ブタ急性心筋梗塞モデルにおいて低出力体外衝撃波治療の効果をみた実験でも有効性・安全性を確認し論文報告しました（2007年、2010年）。また、非虚血性心不全に対しても、有効性を確認しつつあります。心疾患以外では、ラット尾を用いたリンパ浮腫モデルにおいてリンパ管新生やリンパ浮腫軽減効果を確認し論文報告しました（2011年：移植再建内視鏡外科と共同）。また、マウス難治性皮膚潰瘍モデルでは創傷治癒の促進効果を確認しました（形成外科と共同）。さらに、脊髄損傷（整形外科）、慢性腎炎（腎高血圧内分泌科）、肝硬変（移植再建内視鏡外科）、慢性膵炎（消化器内科）への応用を目指した共同研究も行っており、今後、幅広い疾患への応用が期待されます。

2. 衝撃波アブレーションカテーテルの開発

現在社会問題となっている突然死・急死の原因として、心臓性急死が9割を占めると考えられており、その中でも頻脈性不整脈は虚血性心疾患とともに主要な死因の一つです。頻脈性不整脈の治療は従来の薬物療法に加え、非薬物療法として原因となる心筋組織を焼灼する高周波カテーテルアブレーションによる根治術の開発が進んできましたが、原理的に不可避な2つの大きな問題点があります。1つは心筋深層（心外膜側）起源の不整脈が治療できない点、もう1つは心内膜側への通電に伴う血栓・塞栓症です。これらの問題点を克服するため、私たちは、衝撃波という全く異なるエネルギー源を用いた治療用アブレーションカテーテルシステムの開発に取り組んでいます。本研究では、衝撃波を心臓カテーテル先端という極小の場所から発生させ、従来のアブレーションカテーテルでは治療困難な部位に起源を持つ難治性不整脈の治療デバイスの開発を目指します。現在までに、衝撃波発生システムの小型化に成功、そして、試作カテーテルを用いてブタ心筋に心外膜側から衝撃波を照射することにより、心筋組織の狭い範囲に組織損傷を与えることができることを確認しています。本研究は、国から大型研究費の交付を受けて行っています（2008-2010年度 厚労省科研費事業、2011-2013年度 科学技術振興機構）。



図1. 狭心症に対する低出力体外衝撃波治療

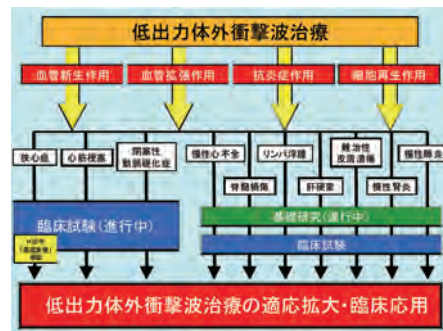


図2. 低出力体外衝撃波治療の適応拡大

東北大学循環器内科では肺高血圧症の治療発展のため様々な治験を行っています。  
 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬  
 また肺動脈血栓栓症による肺高血圧のバルーン拡張術も行っています。  
 患者様のご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
 365日24時間対応致します！ 080-28011810(ニイハオいいハート)

東北大学循環器内科連絡先（直通）  
 医局：022-717-7153  
 FAX：022-717-7156  
 外来：022-717-7728  
 病棟：022-717-7786  
 患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。  
 緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医（病棟）が対応いたします。  
 本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
 kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
 http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第23号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成24年1月26日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel:(022) 717-7153 Fax:(022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

東日本大震災における心血管病調査研究

東北大学病院循環器内科 下川宏明

明けましておめでとうございます。本年も、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

昨年(2011年)の3月11日に発生した東日本大震災から10ヶ月が経過しました。改めて、犠牲になられた方々のご冥福をお祈りするとともに、今なお避難生活を余儀なくされておられる方々にお見舞い申し上げます。

前月号でご報告いたしましたように、今回の大震災を経験した医療関係者として、当科では、その記録を後世に残し今後の災害に備えることを目的として、循環器疾患に関する以下のような多くの臨床研究を開始しました。

既に終了した調査やまだ進行中の調査などがありますが、現在までに判明した主な知見についてご報告いたします。

(1) 救急車により搬送された全患者の調査

宮城県医師会と私共(宮城県心筋梗塞対策協議会)との共同研究として、宮城県の12の広域消防本部の協力を得て、

3月11日の前1ヶ月・後3ヶ月に救急搬送された全患者の病名を昨年(2011年)から過去3年間に遡り、合計4年分(合計約12万件)調査しました。その結果、心不全・急性冠症候群・脳卒中・心肺停止・肺炎の5疾患の全てが一過性に増加したことが分かりました。また、各々の疾患の収束状況も詳細に判明しました。(論文投稿中)

(2) 沿岸地域の10病院の循環器内科チームによる調査

上記の調査結果をさらに補完するために、専門家集団による調査を実施し、現在、データを集計中です。

(3) CHART-2登録研究における調査

私共のCHART-2研究に登録された慢性心不全と予備軍の患者さんたちに関して、大震災の影響を調査中です。

(4) 宮城県心筋梗塞対策協議会による調査

毎年実施している調査内容に、今回の震災関連の調査項目を追加し、現在、集計中です。

(5) 当科の臨床研究

不整脈発作の頻度が増加し、両心室再同期療法(CRT)の効果が減弱し、冠攣縮も起こりやすくなっていることが判明しました。



【2011年(1~12月)の当科の臨床実績のご報告】

図1 カテーテル検査総数

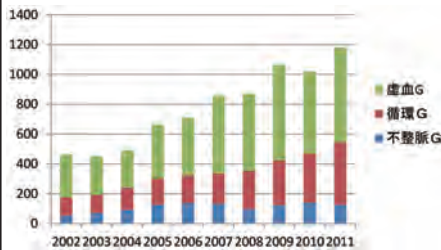
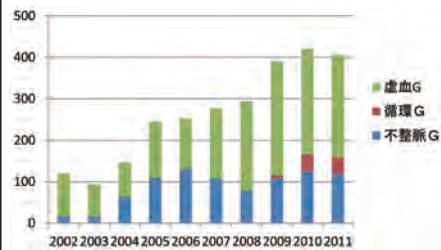


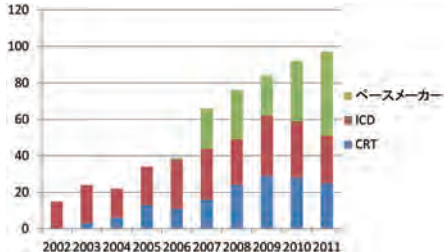
図2 インターベンション治療数



昨年一年間の当科の臨床実績をご報告します。約1ヶ月間、震災後の急患対応に全力を尽くし、その間通常の検査診療を止めていましたが、**虚血・循環・不整脈の3診療グループともに一昨年度と同等の業績を残すことができました(図1~3)**。結果として、**心臓カテーテル検査・治療の総数は一昨年度より増加し、1,278件となっています**。冠動脈インターベンション(PCI)は大学病院の特色を生かして慢性完全閉塞性病変など難易度の高い病変にも積極的に施行しています。一昨年度から開始した慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺動脈インターベンションもコンスタントに行えるようになり、紹介患者も増加しております。また、下肢動脈インターベンションも順調に件数を増やしています。不整脈グループは、心房細動に対するカテーテルアブレーションが増加し、全体の内訳の中で32%と第一位を占めています。デバイス治療に関しては、植え込み型除細動器(ICD)、両心室ペーシング治療(CRT)件数はここ数年25-30件と安定、ペースメーカー治療件数が増加傾向にあり、右肩上がりとなっております。

今年の7月からは西9階病棟に心臓外科と共同で**循環器センター**が開設され、これまでハートホットラインによって培われた緊密な地域連携を活かして更に高度な循環器医療を目指します。どうかお気軽にご連絡ください。(文責: 福田 浩二、講師・医局長)

図3 ペースメーカー・デバイス治療数



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-28011810(ニイハオいいハート)

✓ ワンポイント・レクチャー

当科における慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する  
経皮的肺動脈形成術による治療の取り組み

はじめに

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は、器質化血栓による肺動脈の閉塞または狭窄により肺高血圧症を呈し、進行性の右心不全に至る予後不良の疾患です。CTEPH の治療は、外科的治療を中心に発展してきました。現在では、中枢型 CTEPH に対する血栓内膜摘除術は治療法の第一選択として確立され、いくつかの施設から、良好な成績が報告されております。しかし、血栓内膜摘除術の適応とならない末梢型 CTEPH には、抗凝固療法と血管拡張薬を用いた内科的治療が主流であり、近年、治療成績は改善されつつあるものの、その予後はいまだ不良であります。さらに、日本における使用可能な血管拡張剤は 1 剤のみであるという現実問題も存在し、治療の難しさを助長しております。我々は、末梢型 CTEPH の肺動脈における光干渉断層法 (OCT) を用いて観察した結果、血管内のフラップによる網目状構造や壁に血栓による狭窄が、血流の妨げとなり、肺高血圧の原因となっていることを報告してきました (図 1)。経皮的肺動脈形成術 (PTPA) はバルーンカテーテルを用いて、そのフラップ構造による閉塞や狭窄を拡張することで、血流の改善を得る新しい治療法です (図 2)。しかし、死亡例といった重篤な合併症の報告もあり、より安全な方法の開発が CTEPH の予後の改善につながると考えられます。

当科での臨床成績

我々は、2007 年 7 月以降、手術非適応例の末梢型 CTEPH に対し、合併症の軽減のため、①内科的治療を十分行う、②治療を 1 セッションで 1 領域の肺血管の拡張にとどめる、の 2 点を原則とし、経皮的肺動脈形成術 (PTPA) による治療を行ってきました。2007 年 7 月から 2011 年 3 月までに、末梢型 CTEPH10 例と血栓内膜摘除術後の肺高血圧残存例 2 例を加えた 12 例 (58 ± 13 [SD] 歳、女性 11 例) に対して、PTPA を行いました。合併症として 8 人中 5 人に再灌流障害に伴う肺水腫による喀血を認めましたが、非侵襲的陽圧換気療法のみで全例対応可能でした。

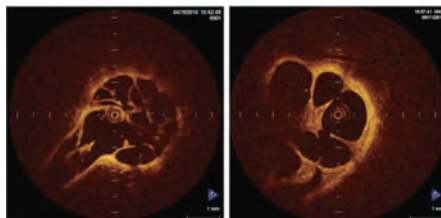
7 例にエポプロステノール、5 例にベラプロスト、11 例にシルデナフィル、5 例にボセンタンを投与し、心係数、BNP は血管拡張療法のみで有意に改善を認めましたが、平均肺動脈圧は有意な低下は認めませんでした。その後、全 57 回の PTPA (5 ± 2 回/人) を行い、全 169 病変 (14 ± 7 病変/回) を治療した結果、平均肺動脈圧は 43.1 ± 9.5 mmHg から 24.8 ± 4.9 mmHg (P < 0.01) へ、肺血管抵抗は 672 ± 236 dyn·sec·cm<sup>5</sup> から 310 ± 73 dyn·sec·cm<sup>5</sup> (P < 0.01) へと著明に低下しました (図 3)。PTPA を行うことにより、エポプロステノール投与例は同薬の持続静注療法を中止することができ、内服薬へ変更後も悪化することなく経過しています。当院における、これまでの血管拡張療法のみを治療群と比較し、PTPA 施行群では有意に予後の改善を認めました (図 3)。

まとめ

PTPA は末梢型 CTEPH に対する新しい治療法であり、その効果は血行動態だけでなく、予後の改善も期待できる一方で、重篤な合併症の報告もあるため、より安全な方法の確立が今後の課題であると考えます。

(文責：杉村宏一郎、助教)

図 1. 末梢型 CTEPH 患者の肺動脈の OCT 画像  
網目状構造が特徴的である



Tetebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Shimokawa H, et al. Circ J 2010

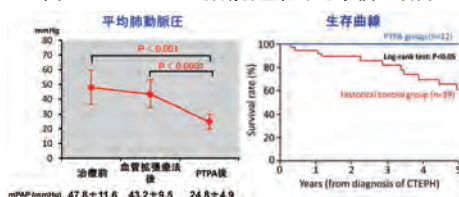
図 2. PTPA により肺動脈血流の改善を得た。




3D-CT



図 3. PTPA による肺動脈圧低下と予後の改善



Sugimura K, Fukumoto Y, Shimokawa H, et al. Circ J 2012 (in press)


 東北大学循環器内科では肺高血圧症の治療  
 発展のため様々な治験を行っています。  
 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬  
 また肺動脈血栓塞栓症による肺高血圧の  
 バルーン拡張術も行っています。  
 患者様のご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
 365日24時間対応致します！ 080-28011810(ニイハオいいハート)

東北大学循環器内科連絡先 (直通)  
 医局：022-717-7153  
 FAX：022-717-7156  
 外来：022-717-7728  
 病棟：022-717-7786  
 患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。  
 緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日  
 当直医(病棟)が対応いたします。  
 本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問  
 は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
 kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
 http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine

TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL

## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第24号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成24年4月16日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 循環器 EBM 開発学講座の新体制

東北大学病院循環器内科 下川宏明

新年度がスタートしました。本年度も新たに7名の若手医師が当科に入室(大学院進学)して、教室も活気づいています。今後の彼らの活躍を期待したいと思います。

新年度に当たり、私が教授を兼任して運営しております寄附講座であります**循環器 EBM 開発講座**にも、新しい人材が入りましたのでご紹介いたします。まず、准教授として、大阪大学循環器内科から**坂田泰彦先生**を迎えました。坂田先生は、大阪地区の急性心筋梗塞を対象とした臨床疫学ゲノム研究である OASIS 研究の責任者を務めており、今後、当科の CHART-2/SUPPORT 研究をはじめとした臨床疫学研究を発展させてくれることと期待しています。また、東京のがん研究所から、医学統計の専門家である**宮田敏先生**を助教として迎えました。今後、当科や星陵地区の医学統計の発展に貢献してくれることを期待しています。

今月から、例年のように、新大学院生・1年目研修医・6年生(高次修練)・5年生(三次修練)が実習しており賑やかになっています。例年通り、屋根瓦方式で教育していきたいと思っております。

当科で実施しております**東日本大震災における心血管病の調査研究**も以下のように、順調に進行しています。

#### (1) 救急車により搬送された全患者の調査

昨年3月11日の前1ヶ月・後3ヶ月に救急搬送された全患者について、過去3年間に遡り、合計4年分(合計約12万件)を調査した結果、心不全・急性冠症候群・脳卒中・心肺停止・肺炎の5疾患の全てが一過性に増加したことが判明しました。特に、**心不全の増加**はこれまでの大災害では全く報告がなく、国内外から注目されています。3月の日本循環器学会の Late Breaking Session で報告しました。

#### (2) 沿岸地域の10病院の循環器内科チームによる調査

#### (3) 宮城県心筋梗塞対策協議会による調査

急性心筋梗塞が増加したことやその詳細が、現在、明らかになりつつあります。

#### (4) CHART-2 登録研究における調査

CHART-2 研究に登録された1万名の慢性心不全と予備軍の患者さんたちに関して、現在、貴重なデータが得られつつあります。

#### (5) 当科の臨床研究

心不全患者において、不整脈発作の頻度が増加し、両心室同期療法の効果が減弱すること、冠攣縮性狭心症患者において冠攣縮が起こりやすくなっていることが判明しました。



### トピックス TAVI: Transcatheter aortic valve implantation (経カテーテル的大動脈弁留置術)

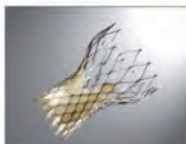
近年、大動脈弁・僧帽弁疾患や先天性心疾患 (Structural heart disease) に対するカテーテルを用いたインターベンション治療の進歩が著しくなっています。日本では超高齢社会を迎え、高齢者の**重症大動脈弁狭窄症 (AS)** 患者に接する機会が増え、その中に併存疾患によるリスクのために手術は実施困難と判断され、保存的治療を継続せざるを得ないケースが増えてきています。このような手術リスクの高い**症候性重症大動脈弁狭窄症患者**の治療法として、近年、**カテーテルを用いた大動脈弁留置術 (TAVI: Transcatheter aortic valve implantation)** が脚光を浴びています。2007年、バルーン拡張型と自己拡張型の2種類の弁が CE マークを取得し、ヨーロッパを中心に臨床で使用され始め、

現在までに4万~5万例以上の症例が治療されました。治療のアプローチ部位は、主として大腿部ですが、下肢動脈の血管径や蛇行の程度、大動脈瘤の存在により、心尖部からや左鎖骨下動脈、上行大動脈が選択されます。

システムは当初、約24F相当でしたが、現在は18Fまでサイズダウンされ、補助心肺装置や挿管下での呼吸管理が不要であり、合併症がなければ治療時間は約1時間前後で終え、冠動脈インターベンションと遜色ない程度まで短縮されています。合併症として、弁留置時の冠閉塞やバルサルバ洞破裂による緊急開胸手術、脳梗塞やペースメーカの植え込みが必要になる高度 AV-ブロックの合併等がありますが、この TAVI 治療を受けない方と比べて、TAVI を受けた方は**予後や QOL が有意に改善**することが最近報告されています。経皮的冠動脈形成術が初めてヒトに行われて30年以上が経過しましたが、この TAVI のように、カテーテル治療の分野は大きく発展しています。

(文責: 松本泰治、院内講師・虚血グループ副主任)

#### カテーテル治療で用いる主な2種類の弁



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-28011810(ニイハオいいハート)

✓ ワンポイント・レクチャー

次々と登場する新しい抗凝固薬

はじめに

近年**心房細動**の重篤な合併症である**脳梗塞**予防に対する**抗凝固療法**の重要性が認知されてきております。従来からVitamin K 依存性の抗凝固因子をターゲットとする**ワルファリン**が第一選択薬でした。しかし、定期的血液検査の煩雑性、個体差・食事や薬物との相互作用によるコントロールの難しさが問題点としてあげられ、抗凝固療法が必要な症例の約半数にしか投与されていないのが現状でした。これらの問題を解決する薬物として、新たな抗凝固薬が次々に開発されてきています。共通した特徴として、Vitamin K 非依存性のために食事の影響を受けないこと、薬物相互作用が低いこと、患者毎の用量調節・定期的な血液モニターが不要なことなど、投与が容易なことが挙げられ、ワルファリンの代替薬剤として期待されています。

新しい抗凝固阻害薬

2011年3月に発売開始となった直接的抗トロンビン阻害剤である新規経口抗凝固薬である**ダビガトラン**（商品名**ブラザキサ**）は、非弁膜症性心房細動患者を対象としたRE-LY試験で、1日2回投与で塞栓症においてワルファリンとの非劣性、出血性合併症における安全性が証明されています。

ダビガトランに続き、新たな抗凝固薬としてトロンビンの上流にあたるXa因子を阻害し、抗凝固効果を発揮するXa凝固因子阻害薬が次々に登場してきます。

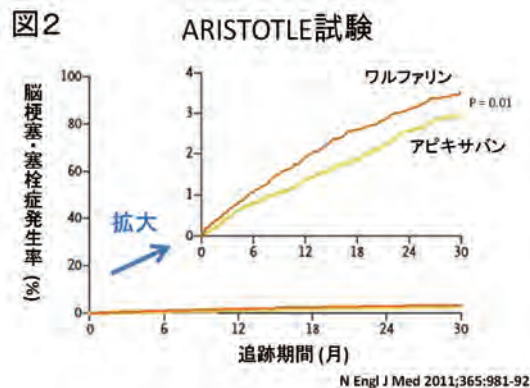
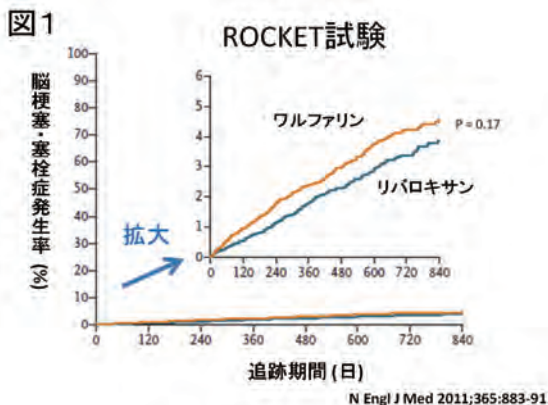
まず世界で初めて経口可能なXa凝固因子阻害薬として承認された**リバーロキサバン**（商品名**イグザレルト**）が2012年1月に日本でも承認され、今月発売予定となっています。その特徴としては、脳梗塞・塞栓症イベントにおいてワルファリンとの非劣性を示したROCKET試験に加え（図1）、日本国内での有効性・安全性をみたJ-ROCKET試験を実施し、日本人の用量設定を設けている点です。J-ROCKET試験では、有効性を検証するための十分な例数を有していないものの、脳卒中全体の発症リスクは、ワルファリン群と比べ、リバーロキサバン群で54%の減少が認められました。また1日1回投与であり、服薬のアドヒアランス向上も期待されています。今月発売予定です。

次に来年早々発売が予定されている**アピキサバン**はARISTOTLE試験で主要評価項目の発生をワルファリン群に比べ、有意に21%抑制し、非劣性だけでなくワルファリンへの優越性を示しています（図2）。また出血イベントの発生率や死亡率が有意に少ないことも示されました。

そのほか**エドキサバン**（商品名**リクシアナ**）は、下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制の適応で現在発売されている直接的第Xa因子阻害薬ですが、心房細動患者に対する血栓塞栓症予防として、ENGAGE AF-TIMI 48試験を実施中です。これは1日1回投与の国産の新規Xa凝固因子阻害薬であり、その結果が待たれます。

最後に

最後に注意を喚起しておきたいのは、ダビガトランを含む新規抗凝固薬は少なからず代謝経路が腎排泄性であることです。ワルファリン（肝代謝）と異なり、常に腎機能に注意が必要です。クレアチニンクリアランス30ml/min以下の症例では用いることができないこと、特に腎機能が悪化しやすい高齢者への投与は慎重に行う必要があります。



（文責：福田浩二、講師・医局長・不整脈グループ主任）



東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため最先端の治療を行っています。近いうちに吸入薬の治療も始まります。また**肺動脈血栓塞栓症**による**肺高血圧**の**バルーン拡張術**も行っています。患者様のご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-28011810(ニイハオいいハート)

東北大学循環器内科連絡先（直通）

医局：022-717-7153

FAX：022-717-7156

外来：022-717-7728

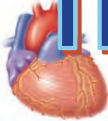
病棟：022-717-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医（病棟）が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>



Department of Cardiovascular Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL**

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第25号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成24年7月12日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

## 東北大学病院循環器センターの開設

東北大学病院循環器内科 下川宏明

東北大学病院循環器センターが、7月1日付けで開設されました。昨年発生した東日本大震災により開設が遅れておりましたが、予定より約1年遅れの開設となりました。

この循環器センターでは、これまで西3階にありましたCCUを西9階に上げて、開放病床6床と個室2床を新設し、循環器内科・心臓血管外科の一般病床78床と一体となって機能的に運用できるようになりました。人工呼吸管理や体外式補助循環（IABP, PCPS）等の治療を要する最重症患者は、これまで通り、西3階の集中治療部（ICU/CCU）で治療することになります。この循環器センターの開設により、東北大学病院では、高度救命救急センター、3階の集中治療部（ICU/CCU）、9階のCCU・一般病床、そしてリハビリテーション部と、急性期から慢性期まで切れ目のない循環器医療を提供する体制が整いました。

センター長には私が、副センター長には心臓血管外科の齋木教授が就任しました。両診療科の連携をこれまで以上に強化して、地域医療に貢献していきたいと思っております。

当科は、虚血性心臓病・心不全・不整脈・肺高血圧症など全ての循環器疾患に対する診療体制が高いレベルで整っており、心臓血管外科も全ての心臓大血管疾患に対する診療体制が充実しています。それに加えて、東北大学病院は、心臓移植と肺移植の両方が認可されている全国3大学病院の一つで（あとの二つは大阪大学と岡山大学）、これまで、心臓移植5例、肺移植43例の実績があり、現時点での待機患者も、東日本一円から、心臓移植が13名、肺移植が60名になっています。文字通り、**東北地方・東日本の循環器診療の最後の砦の役割**を果たしています。

当科では、24時間医師がすぐに対応する「**ハートホットライン**」を設け、急患の対応や医療相談に応じておりますので、お気軽にご利用下さい（このページの最下段に電話番号を示しています）。また、地域の診療所の先生方と「**病診連携ネットワーク**」を構築して関係強化を図っております（詳細は当科HPをご覧ください）。

東北大学病院循環器センターの開設により、地域の病院・診療所の先生方と益々連携を深めて地域医療の充実に貢献していきたいと思っておりますので、どうぞ、宜しく願い申し上げます。



## トピックス 新しい水利尿薬「トルバプタン」

2011年、本邦で新たな作用機序を有する **V2-受容体拮抗薬トルバプタン**（商品名**サムスカ**）が発売されました。V2-受容体にバソプレシンが結合すると、水チャンネルであるアキュアポリン-2（AQP2）の発現亢進と管腔側への移行により、水の透過性が亢進して再吸収を促進します。トルバプタンは、そのV2-受容体に拮抗する作用を有し、腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することにより、電解質排泄の増加を伴わない水利尿作用を示します（図1）。従来の利尿剤とは作用機序が異なることから、他の利尿剤でも体液貯留が存在する患者さんや、低Na血症を伴う心不全への治療としても有用性が期待されています。しかし、高額な利尿剤であること、利尿効果に個人差を認め、時に過度の利尿作用が認められる場合があること、急激な血漿Na濃度の上昇から橋中心髄鞘崩壊症候群をきたす恐れがあることなどの問題も存在するため、その使用には注意を要するよう勧告されております。

当科でトルバプタンを使用し、効果があつた症例を提示します（図2）。本症例は、クローン病により下血を繰り返すため、僧房弁狭窄症に対して外科治療が行えなかった心不全症例です。著しい腎機能障害を合併し、貧血に対して輸血を行うことで心不全を繰り返していましたが、入院中に急性肺炎を発症し、心不全の急性増悪をきたし、当科へ紹介となりました。フロセミド持続静注、DOB投与にて利尿が得られず、胸水貯留をきたし、起坐呼吸の状態でしたが、トルバプタン15mg内服を開始したところ、翌日には著明な尿量の増加が得られ、心不全の改善が得られました。トルバプタンは、重症心不全に対し、新たな治療オプションとしての可能性が期待されます。

（文責：杉村宏一郎、助教・循環グループ副主任）

図1. サムスカの作用機序

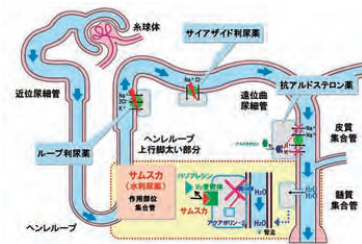
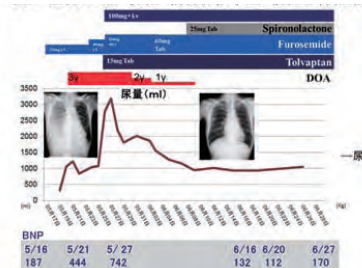


図2. 症例：77歳 男性  
僧房弁狭窄症 慢性心房細動



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-28011810(ニイハオいいハート)

✓ ワンポイント・レクチャー

薬剤溶出性ステントと冠攣縮

はじめに

薬剤溶出性ステント (DES) は、金属ステント (BMS) に比し、冠動脈インターベンション (PCI) 後の再狭窄を著明に減少させた一方、**遅発性ステント血栓症**や**多枝冠攣縮**による死亡例が報告されるようになり、その原因としてDESによる冠動脈機能障害が注目されています。今回のワンポイントレクチャーではDES留置により引き起こされる冠機能障害・冠攣縮について概説いたします。

(1) 薬剤溶出ステント留置により冠攣縮が起こりやすくなる

2004年以降本邦ではシロリムス溶出性 Cypher ステント、パクリタクセル溶出性 Taxus ステントが相次いで保険償還され、その強力な再狭窄抑制効果から爆発的にシェアを拡大しました。しかし、DES は BMS と比較して**予後の改善効果は無く**、遅発性ステント血栓症といった BMS には見られなかった新たな合併症を引き起こすことが報告され、DES の持つ問題点がクローズアップされるようになりました。その中でDES留置後から**冠攣縮狭心症が増悪する症例**があり、多枝攣縮による死亡例も報告されています。実際に Cypher ステントや Taxus ステント留置冠動脈に少量のアセチルコリンを冠注すると、ステントの両端、特にステント遠位部に強い血管過収縮が認められることがあります (図1)。この現象は BMS ではほとんど認められず DES に特異的であり、DES の内皮被覆・修復の遅延や、薬物自体もしくは薬物溶出をコントロールするポリマー等が関与している可能性が指摘されています。現在臨床現場で使用されている第2・3世代DES (Endeavor, Xience/Promus・Nobori) では内皮再被覆化は第1世代DES (Cypher, Taxus) に比しかなり改善していることがOCTや血管内視鏡を用いた検討で報告されています。しかし、冠動脈異常過収縮反応は第2世代DESでも第1世代に比し軽減はしているものの完全には消失しておらず、その原因が単なる内皮機能の異常だけでは説明がつかないことが示唆されています。

図1: DESは血管機能低下を引き起こす

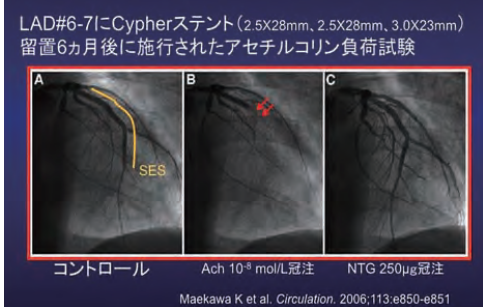
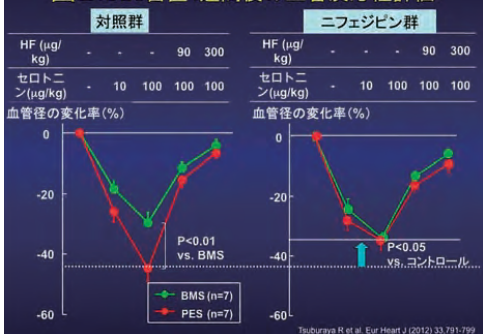


図2: DES留置4週間後の血管反応性評価



(2) 薬剤溶出ステントによる血管機能障害のメカニズム

では、薬剤溶出ステント留置血管で認められる血管機能障害はどのような機序で生じてくるのでしょうか？我々は、DES留置後の冠攣縮発生機序として血管平滑筋の分子スイッチである **Rho-kinase の活性化**が重要な役割を果たしていることをブタ DES モデルで明らかにしました (Shirotto et al. *JACC*. 2009)。ヒトにおいても、DES留置症例 (n=16) と BMS留置症例 (n=9) においてアセチルコリン (ACh) に対するステント両端の血管反応を比較したところ、DES留置群で ACh によりステント両端の過収縮反応が惹起され、この過収縮反応が **Rho-kinase 阻害薬 fasudil** で抑制されました (Aizawa et al. *Circ J* in press)。

(3) 薬剤溶出ステント留置血管に対する血管保護治療の検討

欧州で実施された ENCORE 試験等の結果から、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬ニフェジピンが、抗炎症作用や血管内皮機能の改善作用を介して心血管保護効果を発揮することが示されました。我々は、最近、ブタ DES モデルにおいて、DES留置後の冠動脈収縮反応や微小血栓形成、炎症反応、Rho-kinase 活性亢進等に対して、ニフェジピン徐放錠の長期投与が抑制作用を示すことを報告し、DES留置後の冠動脈機能障害に対しニフェジピンが保護的に作用する可能性を示しました (図2) (Tsuburaya et al. *Eur Heart J*. 2011)。その基礎的実験結果を受けて、現在我々は、第2世代のDES (Xience/Promus) を留置する安定労作狭心症患者を対象に、DES留置後の冠動脈に対してニフェジピン徐放錠が保護効果を有するか否かを検証する臨床研究 (NOVEL Study) を、当科と7つの関連病院が一体となって実施中です。研究は順調に進行しており、なるべく早期にその結果を報告できるようにしたいと思います。

(文責：高橋 潤、講師・虚血グループ主任)



東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため最先端の治療を行っています。吸入薬の治験も始まりました。また**肺動脈血栓塞栓症**による**肺高血圧**の**バルーン拡張術**も行っています。患者様のご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-28011810(ニイハオいいハート)

東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局：022-717-7153


FAX：022-717-7156

外来：022-717-7728

病棟：022-717-7786

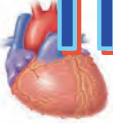
患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>





Department of Cardiovascular Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL**

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第26号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成24年10月19日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

**東日本大震災の国際学会発表・受賞のご報告**

東北大学病院循環器内科 下川宏明

**東日本大震災**で心血管病がどのような時間経過で増減したかを記録し後世に伝えることは、今後の災害救急医学の発展のためにも重要です。

これまでの大震災でもいくつか報告がありましたが、短期間に限られた地域で研究者が興味のある特定の疾患に絞って調査が行われていました。そこで、今回の東日本大震災の調査研究では、宮城県全体を対象に調査期間も5ヶ月と長くして、対象疾患も主な心血管病を網羅的に調査する方針としました。

その結果、調査した5疾患全てが前3年の同時期と比較して有意に増加し、**時間経過に3パターンがあったことが判明**しました。すなわち、①**心不全・肺炎**は震災後急激に増加し2~3ヶ月かけて徐々に元のレベルに戻り、②**脳卒中**（脳梗塞の増加、脳出血の増加なし）と**心肺停止**は同様に震災後に急増し急激に下がり4月11日の大余震時に再び増加する2峰性を示し、③**急性冠症候群**は同様に急激に増加し急激に下がり第2のピークを示さないまま3ヶ月目には前3年と比較して有意に減少するというパターンが認められました。

さらに、重要なことに、心不全・急性冠症候群・脳卒中・心肺停止の4疾患の増加は年齢・性別・居住地（沿岸部vs.内陸部）の影響を受けず等しく増加したことが分かりました。このことは、宮城県民が、老若男女を問わず、居住地の如何を問わず、等しく震災ストレスの影響を受けて心血管病を発症したことを示唆します。

今回の東日本大震災における心血管病の調査研究は、対象とした住民数、調査した期間や疾病数などの点で、大震災に関する過去に報告のない最大の調査研究になりました。8月28日に**ヨーロッパ心臓病学会**のホットラインセッションで発表し、論文もEuropean Heart Jに同時掲載され、現在、国内外から大きな関心を集めています。今回の知見が、近い将来起きると予想されている南海トラフ大地震などの防災対策に役立つことを期待しています。

長年行ってきました虚血性心臓病に関する基礎的・臨床的研究により、今年度の**日本医師会医学賞**を受賞することになりました。教室員をはじめ、これまで、私の研究を支援いただいた多くの皆様に心から感謝申し上げます。今後も、自分なりに研究を続けて医学・医療の発展に貢献していきたいと思っておりますので、どうぞ、宜しくお願い申し上げます。



**トピックス 「MRI対応ペースメーカ」**

長年、ペースメーカ植込み患者は、MRI検査を受けることができませんでしたが、2012年10月1日より、一定の条件を満たした場合にMRI検査が可能となる**「条件付きMRI対応の植込み型心臓ペースメーカ(PM)」**(メドトロニック Advisa MRI®) (図1) および「条件付きMRI対応心内膜植込み型PMリード」(メドトロニック キャプシューア-FIX MRIリード®) (図2)が発売開始となりました。

MRI装置により生じる強力な磁場による影響として、①センシング不全によるペースングの抑制または非同期ペースングによる不整脈の誘発、②リード端の発熱とペースングの喪失、③デバイスの機能不全と損傷が考えられ、ペースメーカ植込み患者におけるMRI検査は重篤な合併症をきたす危険性があります。今回発売された条件付きMRI対応PMおよびPMリードは、その問題点をクリアするための工夫がされています。しかし、実際のMRI検査施行時には、撮像時のPMモードの変更、1.5TのMRI装置のみ対応など、いくつかのPM側、MRI装置側の制約があります。さらに撮像のための施設基準が存在し、関係医療スタッフの所定研修受講などが必要となります。

最後に、今回のAdvisa MRIは全身のどの部位の撮像についても安全性が確認されているため、全身のMRI撮像が可能とされていますが、今後発売される同様の機器に関しては、それぞれの撮影条件を確認する必要があります。また既PM植込み患者に、新たにMRI対応PMとリードを植え込んだ場合、以前のPMリードが残存している状況下では、引き続きMRI検査禁止となることは、患者さんへの情報として留意しておく必要があります。

図1




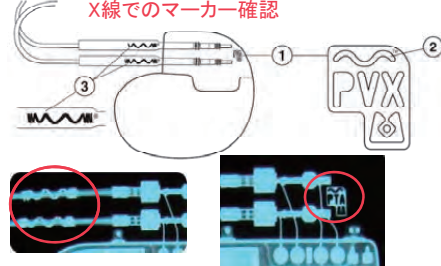
	国際標準マーク	定義
MR Safe		『あらゆるMRI環境において既知のハザードを生じないもの』 例:プラスチックのシャーレ
MR Conditional 条件付きMRI対応		『特定の使用条件、特定のMRI環境において既知のハザードを生じないもの』 例:ステント、ステントグラフト、脳動脈瘤クリップ、DBS (ハルス発生器&リード)他
MR Unsafe		『あらゆるMRI環境において、既知のハザードを生じるもの』 例:強磁性体材質のハサミ、PM/ICD

図2



(文責：福田浩二、講師・不整脈グループ主任)

**循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！**

**080-28011810 (ニイハオいいハート)**

ワンポイント・レクチャー

慢性心不全に対する非薬物治療の進歩

はじめに

慢性心不全に対する治療において、β遮断薬などの薬物療法に加え、病態に応じて非薬物療法が有効となる場合があります。今回のワンポイントレクチャーでは、慢性心不全に対する非薬物療法、特に両心室ペースメーカを用いた心臓再同期療法(CRT)と睡眠時無呼吸症候群(SAS)に対する治療について概説いたします。

1. 心臓再同期療法(CRT)の最近の進歩

**心臓再同期療法(CRT)**は本邦で専用ペースメーカが承認された2003年以降、重症心不全症例に対して広く使用されています。CRTにはペース機能のみのデバイス(CRT-P)と、植え込み型除細動機能付きのデバイス(CRT-D)があります(図1)。CRT適応となる低心機能症例は突然死が大きな問題となりますが、不整脈リスクの高い症例にはCRT-Dデバイスを選択します。当院でも約8割の症例でCRT-Dデバイスを使用していますが、多くは予防的なCRT-D植え込みです。

CRTの最近の進歩として、NYHA I～IIの軽症例への適応拡大がトピックスの一つとして挙げられます。2008年に軽症心不全症例へのCRT効果を検討した大規模臨床試験(REVERSE)が発表され(JACC 2008;52:1834-43)、2010年のヨーロッパ心臓病学会ガイドラインで初めて軽症心不全へのCRT適応が言及されました。これまでのCRT適応はQRS幅120msec以上でしたが(図1)、軽症例ではCRT効果のより確実なQRS幅150msec以上で、特に左脚ブロック症例でCRTを検討すべきと述べられています。

当院でのCRT症例の検討でも、CRT前の左室拡大の無い症例や左脚ブロック型心電図症例でのCRT効果が高い傾向にある結果が得られています(図2)。左脚ブロック型の幅広いQRS(150msec以上)を呈する心機能低下症例に関しては、左室リモデリングが進行する前の軽症の時期のCRT導入が推奨されています。該当する軽症心不全症例に関してお気軽にCRT適応についてご相談下さい。

(文責：若山裕司、院内講師・不整脈グループ副主任)

2. 慢性心不全における睡眠時無呼吸症候群(SAS)

**非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)**は、**睡眠時呼吸障害(SBD)**に対する一般的に行われている治療法です。循環器領域において、NPPVは前負荷・後負荷の軽減、酸素化の改善、呼吸仕事量の減少などの作用を有し、以前より急性心不全の呼吸管理に使用されてきました。その効果は、肺酸素化能の早期の改善、気管挿管の回避、集中治療室滞在日数の減少、そして死亡率の減少として報告されています。また、慢性心不全に高率に合併する、予後不良因子の一つである**中枢性無呼吸**に対し、**持続陽圧換気療法(CPAP)**を行った研究では、無呼吸低換気指数(AHI)が15回/時間未満へ減少した群では予後が改善したと報告され(Circulation. 2007;115:3173)、NPPVは、慢性心不全の非薬物治療としても確立しつつあります。

さらに、最近普及しつつある**adaptive servo-ventilation(ASV)**は、低下した分の換気を補助する新しいNPPVのモードですが(図3)、あらゆるタイプのSBDに有効とされ、近年ではSBDの程度に因らず、慢性心不全患者へ用いることにより、心機能の改善をもたらす報告がなされ、新たな慢性心不全の非薬物治療として注目されています(Circ J. 2011;75:710)。図4は、当院でASVを導入した53歳の拡張型心筋症の症例です。胸部X線写真では心拡大は改善し、BNPも896pg/dlから210pg/dlへ著明な改善を認め、ADLの改善と心不全入院の減少が得られました。ASVは慢性心不全の治療の一つの選択肢になり得る可能性があります。

(文責：杉村宏一郎、院内講師・循環グループ副主任)

図1 重症心不全患者への心臓再同期療法 (Cardiac Resynchronization Therapy: CRT)

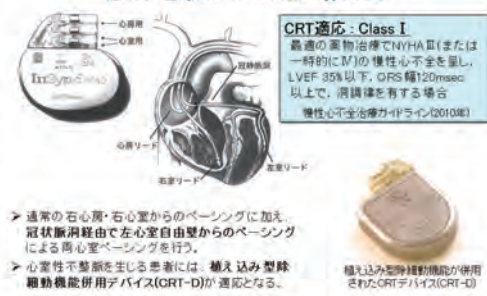


図2 東北大学病院におけるCRTの有効性

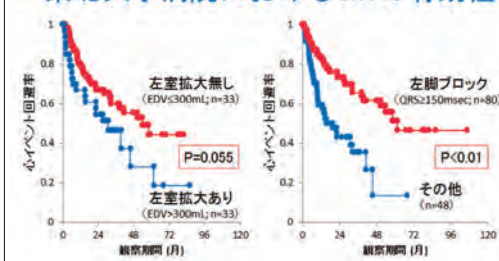


図3. Adaptive-Servo Ventilation (ASV)

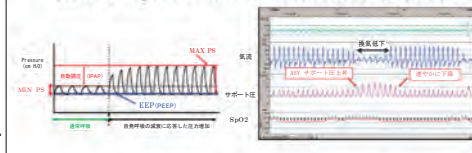
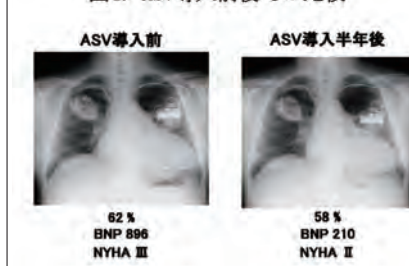


図4. ASV導入前後での比較




東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため最先端の治療を行っています。**吸入薬の治験も始まりました。**また**肺動脈血栓症による肺高血圧のバルーン拡張術も行っています。**患者様のご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン 24時間対応致します！ 080-28011810(ニイハオいいハート)

東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局：022-717-7153  
FAX：022-717-7156  
外来：022-717-7728  
病棟：022-717-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第27号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成25年1月22日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

日本心不全学会学術集会の開催

東北大学病院循環器内科 下川宏明

明けましておめでとうございます。本年も、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

昨年1年間の臨床実績は、下記にご報告しておりますように、虚血・循環・不整脈の3グループとも大変順調でした。地域の皆様のご支援に心から感謝申し上げます。本年も、質の高い循環器診療を実施していく所存ですので、病診連携ネットワーク等を介した患者さんのご紹介をどうぞ宜しくお願い申し上げます。

昨年の11月30日（金）～12月2日（日）の3日間、仙台国際センターにて、第16回日本心不全学会学術集会を開催させていただきました。お蔭様で、発表演題数（421題）も参加人数（1,421名）も過去最多となりました。また、会員数も初めて2,000名を超えました。

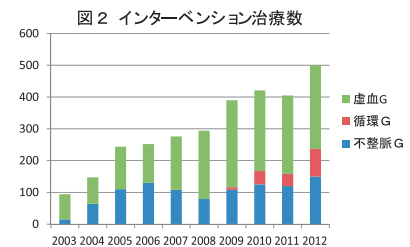
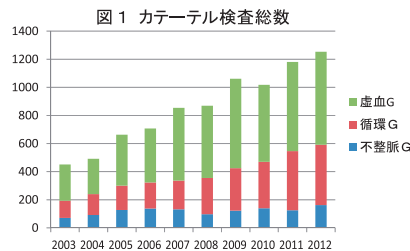
この背景には、わが国における心不全患者の激増とそれに対する関心の高まりがあります。昨年の宮城県医師会報12月号にも書きましたが、現在、心不全パンデミックと呼んでも差し支えないような心不全患者の激増が起きている。これには多くの要因が関与していると考えられます

が、主要因としては、①人口の高齢化と②医療の進歩が挙げられます。①については、従来、心不全はあらゆる心疾患の末期像と考えられてきましたが（その考えは現在でも正しいのですが）、これに加えて、「加齢」だけで心不全になりやすいことが明らかになってきました。心不全には収縮力が低下する「収縮不全」と拡張能が低下する「拡張不全」とが混在することが分かっています。前者は理解しやすいのですが、後者は特に心疾患がなくても加齢により生じやすいことが知られており、特に、高齢女性に多く見られます。また、収縮不全に対しては治療の進歩が見られていますが、拡張不全に対する十分な治療はまだ開発されていません。②については、以前ならば命を落としていた重症疾患（急性心筋梗塞、慢性腎不全、重症糖尿病、Eisenmenger症候群、エイズ等）の患者が、医療の進歩により、原疾患では死亡せずに長生きするようになり、結果的に、動脈硬化性の心血管病を発症して最後は心不全で死亡するケースが増えています。

東北大学病院は東日本の移植医療の中心であり、今後も重症心不全や重症肺高血圧等の高度医療を含めて、地域やわが国の循環器医療に貢献していきたいと思っております。

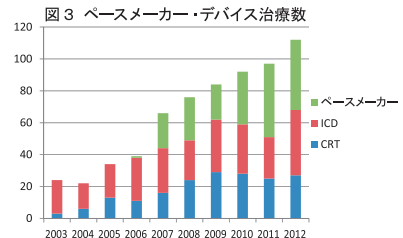


「2012年(1～12月)の当科の臨床実績のご報告」



肩上がりとなっております。本年もどのような症例にも迅速に対応させていただきますので、お気軽にご相談頂ければ幸いです。

昨年1年間の当科の臨床実績をご報告申し上げます。昨年は7月に、西9階病棟へCCUが移転し、循環器センターが開設されました。これにより、循環器内科・心臓血管外科が緊密に連携を取り合う診療体制が確立しています。また当科の病診連携ネットワークを通じて地域の先生方から多くの患者さんをご紹介頂き有難うございました。昨年は、虚血・循環・不整脈の3診療グループともに一昨年度以上の業績を残すことができ、結果として心臓カテーテル検査・治療の総数は1,254件と過去最多となっています(図1)。具体的には、虚血Gの冠動脈インターベンション(PCI)は、大学の特性を生かして慢性閉塞性病変など難易度の高い病変にも積極的に施行しており、下肢動脈インターベンションも順調に件数を増やしています。循環Gの肺高血圧症に対する肺動脈バルーン形成術も、昨年は78件と順調に伸びました。また、不整脈Gのカテーテルアブレーション数も増加しました(図2)。特に、心房細動症例が大幅に増加し、昨年度は63例とアブレーション全体の中で42%と第1位を占めています。デバイス治療に関しては、植え込み型除細動器(ICD)治療の増加、両心室ペーシング治療(CRT)、ペースメーカー治療件数は昨年と同等の症例数を施行し、総計で右



(文責：福田 浩二、講師・医局長・不整脈グループ主任)

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

✓ ワンポイント・レクチャー

新規抗凝固薬リバーロキサバンとEXPAND Study

はじめに

2012年11月から、当科の下川宏明教授が研究代表者となり、非弁膜症性心房細動の血栓塞栓症予防が期待される新規抗凝固薬リバーロキサバン(商品名イグザレルト)に関する医師主導型全国多施設臨床研究(EXPAND Study)が始まりましたので、ご紹介します。

研究名: **EXPAND Study** (Evaluation of effectiveness and safety of  $\text{Xa}$  inhibitor for the Prevention of stroke And systemic embolism in a Nationwide cohort of Japanese patients Diagnosed as non-valvular atrial fibrillation)  
 非弁膜症心房細動患者の脳卒中および全身性塞栓症に対するリバーロキサバンの有効性と安全性に関する登録観察研究

【背景】

心房細動の重篤な合併症である心原性脳塞栓の予防の重要性が再認識され、抗凝固療法薬の使用が増加しています。抗凝固療法を中心は、従来Vitamin K依存性の抗凝固因子をターゲットとするワルファリンでした。しかし、Vitamin K還元酵素を阻害することによる間接的作用のため、薬物相互作用・食事の影響・定期的なモニターと用量調節などの注意が必要とされます。近年、凝固カスケードの一部を直接的に阻害することにより作用を発揮する薬剤が開発され、ワルファリンの問題点を回避できる新しい薬剤として期待されています。その中で、リバーロキサバン(商品名イグザレルト)が世界初の経口可能な $\text{Xa}$ 凝固因子阻害薬として承認され、2012年1月わが国でも承認され、同年4月に発売となりました。その根拠となった臨床試験として、脳梗塞・塞栓症イベントにおいてワルファリンとの非劣性を示したROCKET AF試験に加え、日本人の用量設定を設け、本邦での有効性・安全性をみたJ-ROCKET AF試験があります。J-ROCKET AF試験では、ワルファリンに対して安全性における非劣性が検証され(図1)、また検出力は低いものの虚血性脳卒中を抑制する効果が示唆されました(図2)。一方、これらの試験の対象は、血栓塞栓症のリスク評価として用いられているCHADS<sub>2</sub> スコア(うっ血性心不全、高血圧、75歳以上、糖尿病、または脳卒中・一過性脳虚血発作・全身性塞栓症の既往)のうち2つまたは3つの危険因子を持つ非弁膜性心房細動患者とされており、その平均が3点をこえる塞栓症リスクの高い患者群でした。しかし実地臨床においては、より低いCHADS<sub>2</sub>スコアの段階から抗凝固療法が開始されている現状があります。欧州では血栓塞栓症のリスク評価として、従来のCHADS<sub>2</sub>スコアに加え、虚血性心疾患を含む血管疾患、年齢65歳以上、女性を考慮にいたしたCHADS<sub>2</sub>-Vasc スコアを導入し、積極的な新規抗凝固療法薬の導入が推奨されてきています。そこで、実地臨床における本邦のリバーロキサバン服用症例においても脳卒中発症状況および出血事象の発生状況を集積・分析することが望まれています。

図1. J-ROCKET AF試験 安全性の評価

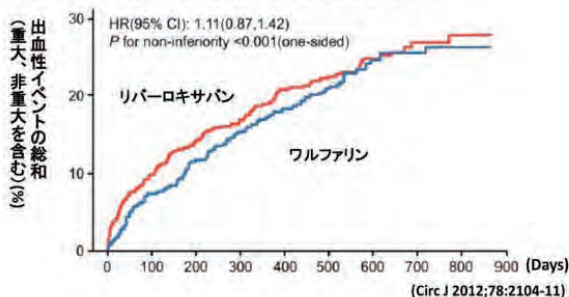
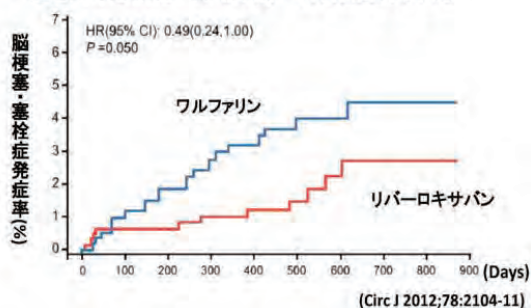


図2. J-ROCKET AF試験 有効性の評価



【EXPAND study】

今回の全国多施設共同研究であるEXPAND Studyの目的は、非弁膜症性心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症に対するリバーロキサバンの有効性と安全性を、実地臨床で確認することです。対象患者は、リバーロキサバンが処方された非弁膜症性心房細動患者で、その半数がCHADS<sub>2</sub> SCOREが1以下であることが計画されています。登録期間は2012年11月から2014年6月までで、調査期間は2016年3月までです。参加施設は、全国で約500施設を予定しており、目標登録症例数は7000例です。皆様のご理解とご協力を何卒宜しくお願い申し上げます。

(文責：福田浩二、講師・不整脈グループ主任)



東北大学循環器内科では肺高血圧症の治療発展のため最先端の治療を行っています。吸入薬の治療も始まりました。また肺動脈血栓塞栓症による肺高血圧のバルーン拡張術も行っています。患者さんのご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810(ニーハオ いいハート)

東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局：022-7117-7153

FAX：022-7117-7156

外来：022-7117-7728

病棟：022-7117-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。

kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp

http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第28号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成25年4月24日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

日本性差医学・医療学会学術集会の開催

東北大学病院循環器内科 下川宏明

本年の2月1日(金)～2日(土)の2日間、仙台国際センターで「第6回日本性差医学・医療学会学術集会」を主催しました。性差医学・医療の歴史は、1957年、米国のバーバラ・シーマン(ジャーナリスト)が始めた女性の健康を守る運動がその始まりとされています。その後、全米で「全国女性の健康ネットワーク」が創設され拡大していくのですが、1960～70年代に起きたサリドマイド薬害により、米国FDAは、妊娠の可能性のある女性を新薬の治験に加えることを禁止する通達を出しました。流れが変わったのは、1985年、米国NIHのプラント医師による女性特有の病態に関する研究報告であり、これを受けて、NIHは1991年から、大規模疫学プロジェクト(WHI)を開始しました。そして、1994年にFDAは通達を見直し、薬剤の治験では半数に女性を含むことを推奨するようになりました。そして、1995年にFDAにOWH(Office on Women's Health)が設立され、現在に至っています。

翻って、日本では、2001年に鹿児島大学の鄭忠和教授(当時)が大学病院ではわが国初の女性専用外来を設立し、

2004年、天野恵子先生が代表世話人となり、性差医療・性差医学研究会が設立され、2008年に鄭忠和先生を理事長として発展的に日本性差医学・医療学会が設立され、第1回の学術集会が開催され、現在に至っています。

性差を正しく認識し、医学・医療を実践することは極めて重要です。また、性差医学・医療の包含する分野は非常に広く、本学会の評議員構成にも多くの分野の先生に参加してもらっています(詳細は本学会のHPをご覧ください)。私は、女性に多い微小血管狭心症を研究していたことから、理事会での推挙を受けて、昨年度から第2代目の本学会の理事長を務めています。4月5日には、国際性差医学会理事長のGlezerman教授(イスラエル・テルアビブ大学産婦人科教授)が東北大学を訪問し、両学会の今後の連携について合意しました。微力ですが、本学会の発展に努めていきたいと思っておりますので、今後のご支援・ご協力を、宜しくお願い申し上げます。

本年度は、11名の新入局員がいました。全員、循環器疾患の重要性を認識し、その専門医を志す若者です。彼らの今後の活躍で、当科の研究や診療レベルがますます高まり、文字通り、わが国を代表する循環器内科教室として発展していくことを期待しています。

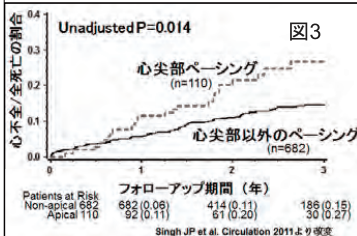


トピックス 「心臓再同期療法の進歩 ～4極ペースング電極リードの導入～」

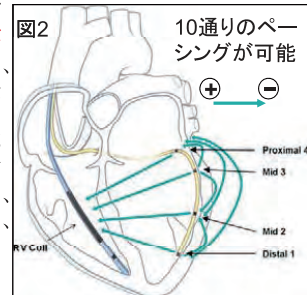
心臓再同期療法(CRT)は、広いQRS幅を呈した心不全症例に対して有効な治療オプションとして知られています。CRTは、通常の右室ペースングに加え、冠静脈内に留置した専用ペースングリードによる左室自由壁ペースングが必要で(両心室ペースング)。冠静脈へのリード留置は、近年Over-the-wireシステムによって手技が容易になりましたが、ペースング閾値上昇や横隔神経刺激が術後の問題となります。横隔神経刺激は、左室側壁ペースング部位の近くに左横隔神経が走行していることが原因となり、特定の体位をとると突然しゃっくりのような症状が生じます。術中の予測が困難で、比較的頻度が多く(～10%)、QOL低下の原因の一つとなります。



左室ペースング部位の調整は従来のBipolar(2極)ペースング電極でも可能でしたが、4極ペースング電極リードの導入に伴い飛躍的に有用性が向上しました。日本では2012年7月からSJM社(St. Paul, MN, USA)製リードが使用可能となり(図1)。電極が4つあるために専用CRTデバイスが必要ですが、SJM社のCRTデバイスでは4極のペースング電極及び右室電極間で計10通りのペースング・プログラミングが可能で(図2)。すなわち、術後に横隔神経刺激やペースング閾値上昇を認めても、プログラムでペースング部位を調整するだけで最高のペースングを得ることが可能です。



最近の報告では、左室ペースング部位が心尖部近くの場合、CRTの心不全改善効果が乏しいと言われています(図3)。4極リードを使用することで、心尖部を避けたペースング部位の選択も容易となり、より高い心不全改善効果を得ることが可能となると思われます。



(文責：若山裕司、院内講師・不整脈グループ副主任)

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

✓ ワンポイント・レクチャー

日本人の心不全のエビデンス —CHART-2研究の最近の知見から—

はじめに

東北大学では、心不全の治療の実態や発症予防に関するエビデンスを発信するため、2006年4月より関連24施設と協力してCHART-2研究を行っています(図1)。お陰様で2010年3月までに10219例の登録に成功し、これまでに本邦でも慢性心不全の基礎疾患として虚血性心疾患の頻度が増加していることを明らかにするなど(Shiba et al., Circ J. 2011;75:823-33.)、世界有数の心不全登録研究として重要な情報を発信しています。今回は、CHART-2研究の特徴についてご紹介します。

CHART-2研究の特徴

(1) 日常臨床に即した慢性心不全症例の大規模追跡調査

既存の慢性心不全登録研究のほとんどは心不全加療目的に入院した症例を登録し、その後外来にて継続調査を行うものばかりでした。そのため、これらの研究では必然的に重症度の高い症例が中心となり、我々が実際に臨床現場で加療を行う慢性心不全症例全体を反映していない可能性があります。一方、CHART-2研究では外来における登録症例が8割を占めており、日常臨床において遭遇する慢性心不全の実情を反映する登録研究として意義が大きいものとなっています。

(2) ステージB症例の登録

近年、心不全の管理においては既に症状が出現したステージC/Dの段階からではなく、ステージA/Bという無症状の段階から心不全の発症を予防することが重要とされています。そこでCHART-2研究では、ステージC/Dのみならず、ステージB症例の登録も行い、心血管疾患の進行や心不全発症の予防に関する知見を得ることも目的としています。本邦はおろか世界中の心不全登録研究でもこうしたStageB症例の登録は珍しく、CHART-2研究は世界の心不全発症予防研究の先駆けとなりつつあります。

(3) 収縮能が保持された心不全(HFpEF)の登録

左室機能の低下した心不全(HFrEF:Heart Failure (HF) with Reduce Ejection Fraction (EF))とは異なり、左室収縮能が保たれている心不全(HFpEF:HFwith Preserved EF)における有効な治療法は、まだ確立されていません。CHART-2研究ではHFpEF症例を数多く登録していることもその大きな特徴の一つであり、現在HFpEFに関する詳細な検討を行っています。例えば腎機能の鋭敏な指標であるアルブミン尿に着目し、GFRに加えてアルブミン尿を測定することはHFpEF症例のリスク層別化に有用であることを世界に先駆けて報告しました(図2)。

今後さらに詳細な検討を行い、未だ確立されていないHFpEFに対する治療戦略の検討を行っていく予定です。

(4) その他

CHART-2研究では外部の競争的研究資金として、厚生労働省科学研究費など数多くの研究費を獲得してメタボリックシンドロームや介護問題、被災地の在宅医療などに関する研究を行い、本邦の厚生医療行政への貢献を目指しています。また、東日本大震災による肉体的・精神的ストレスが、心不全症例にどのような影響を及ぼすかも現在包括的に検証中であり、今後の災害医療への貢献を視野に努力を続けています。

終わりに

以上、簡単にですが、CHART-2研究の特徴について紹介させていただきました。今後も下川教授のご指導の下、東北から世界に向けて心不全エビデンスを発信してまいります。引き続きご支援・ご協力の程、どうぞよろしくお願い申し上げます。

(文責：坂田泰彦、E B M開発学寄附講座准教授・CHARTグループ主任)

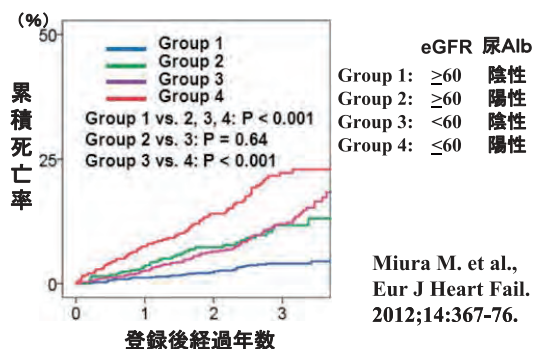
図1: CHART-2研究の特徴

1. 東北地区24基幹病院による前向きコホート研究
2. ハイリスク群から予備群(Stage B)まで登録する実臨床に生きる心不全登録研究
3. 2006-2010年に10219例登録
4. 2018年3月まで 最長12年にわたる追跡調査
5. 左室駆出率の保持した心不全・高齢者心不全を登録 ⇒ 先進国の心不全研究モデルケース
6. 厚生労働省班研究にも多数参画し、日本の厚生医療施策に貢献



(Shiba N, et al. Circ J 2011;75:823-33.)

図2: アルブミン尿陽性心不全症例の予後は不良



東北大学循環器内科では肺高血圧症の治療発展のため最先端の治療を行っています。吸入薬の治験も始まりました。また肺動脈血栓症による肺高血圧のバルーン拡張術も行っています。患者さんのご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810(ニーハオ いしいハート)

東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局: 022-7117-7153

FAX: 022-7117-7156

外来: 022-7117-7728

病棟: 022-7117-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第29号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成25年7月24日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

東北大学病院 臨床研究推進センター

東北大学病院循環器内科 下川宏明

6月1日付けで東北大学病院の臨床研究推進センター長に就任しました。東北大学病院は、現在、下瀬川病院長を先頭に多岐にわたる改革を実施し発展しつつありますが、その中の重要な部分の一つである臨床研究の推進に、八重樫副センター長・青木副センター長と共に、取り組んでいきたいと思っております。

わが国では、世界的な基礎医学研究の成果が多いにもかかわらず、臨床研究の体制整備が大幅に遅れていました。この結果、欧米での臨床研究が先行し日本の患者がその恩恵を受けることが欧米より遅れ、また、医薬品も医療機器も長年にわたって大幅な輸入超過に陥っている現状があります。現在、医療産業は世界的な競争も激化してきており、国際競争力を有する質の高い臨床研究推進体制の整備が国家的な急務となっています。

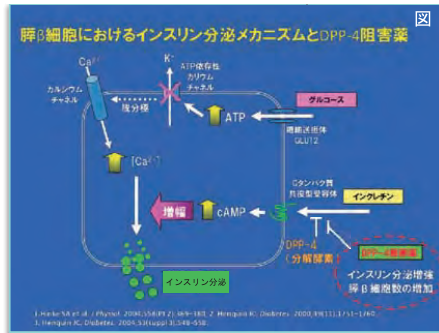
現在、東北大学では臨床研究を推進する非常に良い環境ができつつあります。第1に、東北大学病院が平成25年度から5年間、厚労省から臨床研究中核病院に選定されました。この事業は、東北大学病院が東北地方の中核となって臨床

研究を推進するものです。第2に、東北大学では、各研究科～医学系研究科創生応用医学研究センター～当センターと研究開発の流れができています。第3に、これらの開発研究活動を東北大学本部のメディカルサイエンス実用化推進委員会（委員長：下瀬川病院長）が俯瞰し支援する体制があることです。第4に、文科省関連の橋渡し研究支援拠点ネットワーク事業と知と医療機器創生宮城県エリア事業が実施されていることです。臨床研究推進センターは、これらの臨床研究を束ねる重要な役割を果たすだけでなく、広く、東北地方全体の臨床研究支援体制作りを目指しています。したがって、当センターの果たすミッションは大きく、その事業内容は、非常に多岐に及びます。また、センターのスタッフ数も今後100名を超えることが予想され、東北大学だけではなく東北地方全体の臨床研究の中核となることが期待されています。今後、全国および世界に向けて、医療機器や医薬品の主な分野に加えて、希少疾患・難病・小児疾患などの分野を対象にした開発研究結果を発信していきたいと思っております。また、臨床研究を担う人材育成にも努めていきたいと思っております。

皆様のご協力・ご支援を、どうぞ、宜しくお願い申し上げます。



トピックス 「出揃ったDPP-4阻害薬」



DPP-4阻害薬は、血統応答性のインスリン分泌促進作用を有するインクレチンの一つであるグルカゴン様ペプチド (GLP-1) 濃度を高めることにより血糖降下作用を発揮します(左図)。インクレチン効果はグルコース濃度依存性に発揮されるため低血糖の副作用が比較的低く、早期からの血糖コントロールを目指した治療が行えるようになりました。DPP-4阻害薬が登場し3年が経過しますが、現在ではシタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、リナグリプチン、テネリグリプチン、アナグリプチン、サキサグリプチンの7剤が利用可能となりました(下表)。DPP-4阻害薬は、単剤投与で血糖低下させるだけでなく、インスリンをはじめ他剤との併用で血糖降下作用や血糖変動幅の減少作用の相乗効果も報告されています。

表 各DPP-4阻害薬の薬物動態の相違と投与時の注意点

一般名	シタグリプチン	ビルダグリプチン	アログリプチン	リナグリプチン	テネリグリプチン	アナグリプチン	サキサグリプチン
商品名	ジュスピア®/グラクティブ®	エクア®	ネシーナ®	トラゼンタ®	テネリア®	スイニール®	オングリザ®
投与回数	1回	1～2回	1回	1回	1回	2回	1回
投与量	50～100mg	50～100mg	25mg	5mg	20～40mg	200～400mg	2.5～5mg
半減期(時間)	11.4±2.4	1.77±0.23	17.1±2.0	105(幾何平均)	24.2±5.0	6.20±3.11	6.8±0.8
消失経路	おもに腎排泄	代謝および腎排泄	おもに腎排泄	おもに胆汁排泄	代謝および腎排泄	おもに腎排泄	代謝および腎排泄
尿中排泄率	79～88%	85%	72.80%	約5%	45.40%	73.20%	15.80%
腎臓調節	必要(腎機能低下時)	必要(腎機能低下時)	必要(腎機能低下時)	-	-	必要(腎機能低下時)	必要(腎機能低下時)
腎障害	軽度	-	-	-	-	-	-
	中等度	慎重投与	慎重投与	慎重投与	-	-	慎重投与
	重症	禁忌	慎重投与	慎重投与	-	慎重投与	慎重投与
肝障害	軽度	-	慎重投与	-	-	-	-
	中等度	-	慎重投与	-	-	-	-
	重症	-	禁忌	-	-	慎重投与	-

(各インタビューフォーム、資料より作成)

(文責：杉村 宏一郎、院内講師)

本邦では、ビルダグリプチン、リナグリプチン、サキサグリプチンが全薬剤と、シタグリプチンはグリニドを除いた他の薬剤との併用が承認されています。リナグリプチンとテネリグリプチンに関しては、腎機能障害患者における投与の制限はありません。この点については、症例により使い分けが必要です。シタグリプチンをはじめ各薬剤に多くの有効性・安全性を調査した試験が報告されていますが、心血管イベントへの効果に関しては、現在、大規模な前向き試験が行われており、その結果が待たれている状況です。

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

✓ ワンポイント・レクチャー

冠攣縮研究会からの報告

はじめに

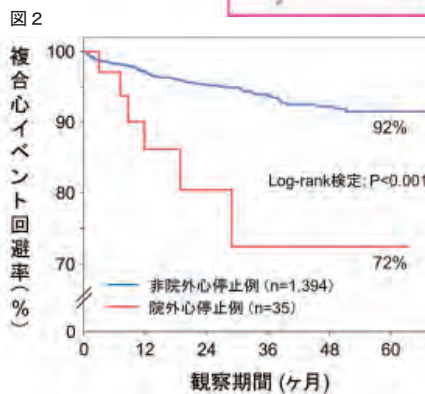
冠攣縮は、血管平滑筋の過収縮を主因として冠動脈が異常収縮を生じ、血管内腔の狭小化から心筋虚血を生じる病態であり、狭心症のみならず、急性冠症候群や重症不整脈、心臓突然死など多岐にわたる心疾患の発症に関与しています。冠攣縮研究会は、冠攣縮の成因と病態について最先端の基礎的、臨床的研究を行うことを目的として当科の下川宏明教授と熊本大学の小川久雄教授によって2006年に設立され、2013年7月現在国内81施設、海外6施設(イタリア、イギリス、ドイツ、オーストラリア、韓国)が参加しています(図1)。本稿では近年冠攣縮研究会の活動から明らかとなった新たなエビデンスをご紹介します。



後ろ向き観察研究(登録期間2007年9月~2008年12月)から得られた新たなエビデンス

1) 冠攣縮と院外心停止 (Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011;4:295-302.)

後ろ向き観察研究に登録された1,429例の冠攣縮性狭心症のうち、35例(2.4%)が院外心停止からの蘇生の既往を有していました。院外心停止例は5年間の複合心イベント(MACE)発生率は非院外心停止例に比して著しく高率(28 vs. 8%, P<0.001)であり(図2)、予後不良でした。院外心停止例は冠攣縮性狭心症におけるハイリスク群と考えられ、より厳密な薬物療法および経過観察が必要であると考えられます。

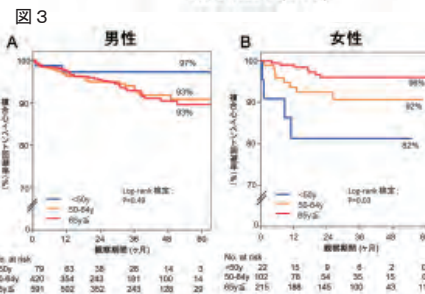


2) 冠攣縮誘発試験の安全性と有用性 (Eur Heart J. 2013 ;34:258-67.)

我が国では誘発方法としてアセチルコリンが約60%、エルゴノビンが約40%で用いられていました。誘発試験中の危険な不整脈を合併した症例はわずかに3%であり、誘発試験の安全性が示されました。また、誘発試験の際の冠攣縮の形態が予後と関連しており、誘発試験を行うことにより、その症例の将来的なイベント発生をある程度予想することが可能であることが示されました。

3) 冠攣縮狭心症における性差 (Circ J. 2013 ;77:1267-74.)

1429例の全登録症例の内訳は、男性1090例、女性339例で、男性では女性に比して若年で、喫煙率・心筋梗塞既往・冠動脈器質的狭窄病変・発作時の心電図でST上昇型がそれぞれ多いという臨床的特徴における性差を認めました。5年間のMACE回避生存率は男女ともほぼ同率でした。年代別に比較してみると、男性では年代間で予後に差はありませんでしたが、女性では若年群ほど予後が不良であり、喫煙率の高さが原因の一つと推察されました(図3)。



4) 冠攣縮リスクスコアの開発 (J Am Coll Cardiol. 2013, in press)

冠攣縮狭心症の予後予測因子であることがわかった「院外心停止の既往」、「喫煙」、「安静時胸痛」、「器質的狭窄」、「多枝攣縮」、「ST上昇」、「β遮断薬」の7個の項目に点数を与え、その合計点が大きい症例ほど、将来心血管イベントを発生する可能性が高いことを見出しました。このリスクスコアは冠攣縮狭心症診療の有用なツールとして実地臨床で使用されることが期待されます。

現在前向きに症例登録中の新たな臨床研究

1) 冠攣縮性狭心症に関する多施設共同前向きレジストリ研究

本研究では、2008年に発表された「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン(JCS2008)」に準じて診断された患者を前向きに登録・5年間にわたり追跡、危険因子・病歴・診断方法・治療内容および予後について明らかにすることを目的としています。2013年7月現在、登録症例は1100例(うち海外からの登録約200例)を越え、順調に登録症例数が伸びています。

2) 冠攣縮を合併した院外心停止例に関する多施設共同観察研究

本研究では、冠攣縮性狭心症を合併した院外心停止例の患者特性・長期予後を詳細に検討し、これらに対する有効な治療法、特に植込型除細動器(ICD)の心停止二次予防効果を確立することを目的としています。

おわりに

冠攣縮性狭心症は、院外心停止例や薬物治療抵抗例といった重症例の管理や治療、また人種差の検討などまだまだ未解決の課題も多く存在します。冠攣縮研究会ではこれらの課題を一つ一つ解決するための活動・研究を今後も精力的に取り組んでいきます。(文責：冠攣縮研究会事務局・講師 高橋 潤)



東北大学循環器内科では肺高血圧症の治療発展のため最先端の治療を行っています。吸入薬の治験も始まりました。また肺動脈血栓塞栓症による肺高血圧のバルーン拡張術も行っています。患者さんのご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！


080-280-11810(ニーハオ いいハート)

東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局：022-717-7153  
FAX：022-717-7156  
外来：022-717-7728  
病棟：022-717-7786

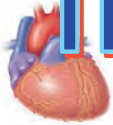
患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html





Department of Cardiovascular Medicine  
**TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL**

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第30号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成25年10月21日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

**医師主導臨床試験の開始**  
—超音波を用いた非侵襲性血管新生療法—

東北大学病院循環器内科 下川宏明

低出力の衝撃波に血管新生作用があることを私が発見し、約10年かけて**心臓病専用の低出力体外衝撃波治療機器**を開発してきたことは、これまでに数回、ご紹介しました。この低（非）侵襲性の血管新生治療は、日本では2010年7月に**高度医療（現在の先進医療B）**に承認され、東北大学病院で実施中ですが、海外では既に20か国、約5000名の狭心症患者の治療に使用され、有効性と安全性が確認されています（10月27日（日）の午後9時からのNHK総合テレビ「NHKスペシャル 病の起源-心臓病-」で紹介されますので、是非、ご覧下さい）。

低出力体外衝撃波治療は、血流の改善に有効で侵襲性が低い長所がありますが、一方では、肺を避ける必要があること（衝撃波は空気に触れると破裂する性質があり、肺に照射されると軽度の肺出血が起きる可能性があります）、心拍に一致して照射するために特に除脈の症例では治療時間が3時間前後かかることが欠点でした。

これらの欠点を克服する目的で、もう一つの代表的な音波である**超音波を用いた血管新生療法**の開発に2008年から着手しました。文科省の特別教育研究経費の支援を得て、工学研究科の金井浩教授と日立アロカ社との共同研究により、ある特殊な条件の超音波に低出力衝撃波と同様の血管新生因子の発現亢進作用があることを発見しました。この特殊な条件は診断域の出力範囲であることも確認しました。次に、大型動物（ブタ）の狭心症モデルにおいて、低出力体外衝撃波とほぼ同様の血管新生作用があること、また、極めて安全で治療時間も1時間程度ですむことも確認しました（2009年に東北大学から基本特許申請済み）。今回は、低出力体外衝撃波治療での開発経験が大変役に立ちました。

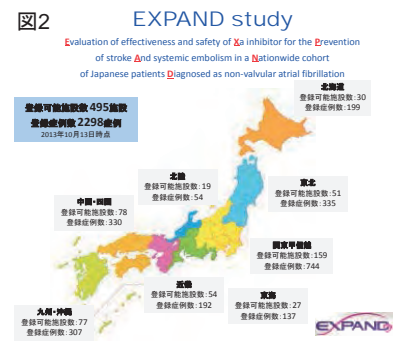
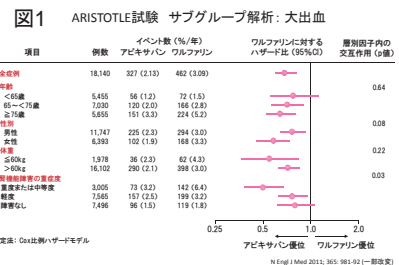
幸い、平成24年度からの**厚労省の「革新的医療機器創出促進事業」**に採択され、数回のPMDAとの事前協議を経て、今年度から、私が代表研究者となり、**医師主導臨床試験**を開始することになりました（10月10日にPMDAに試験届を提出済み）。東北大学に加え国立循環器病研究センターなど4施設でスタートし、その後3～4施設追加していく予定です。順調に進行すれば平成28年度に終了し、良好な成績が得られれば平成29年度に薬事承認を申請し、平成30年度の薬事承認を目指します。



**トピックス 「新規経口抗凝薬」**

**<アピキサバンの特徴>**近年心房細動の重篤な合併症である脳梗塞予防における**新規経口抗凝薬（NOAC）**が次々に開発され、その有効性および安全性が認められています。平成23年2月から使用可能となった**第Xa因子阻害剤であるアピキサバン（商品名：エリキュース）**が新たに加わりました。アピキサバンは、ARISTOTLE試験でワルファリン群に比べ、主要評価項目である脳卒中・全身性塞栓症発症率抑制の非劣性のみならず、優越性が示されました。また注目すべきは、出血性合併症に関する安全性の面においてです。ワルファリンと比べて、他のNOACと同様に頭蓋内出血の低下に加え、他のNOACでは増加が認められた消化管出血においてワルファリンと同等との結果が報告されています。また、そのサブ解析では、ワルファリンにおける出血性合併症の高リスク因子である高齢者および腎機能障害患者のイベントを、アピキサバンは有意に低下させるという結果が得られています（図1）。アピキサバンは塞栓症予防の有効性も認められていますが、安全性の面で優れた抗凝薬ということができると考えられます。今後のエビデンスの蓄積が待たれるところです。

**<リバーロキサバンを用いたEXPAND研究の進捗状況>**HEART第27号でご紹介しました、現在使用可能なもう一つの第Xa凝固因子阻害剤である**リバーロキサバン（商品名：イグザレルト）**を用いたEXPAND研究の進捗状況についてご報告します。リバーロキサバンに関しては、ROCKET AF, J-ROCKET AF試験において、ワルファリンと比較して、脳梗塞を含めた全身性塞栓症予防の有効性と抗凝薬療法に伴う出血性合併症の安全性に関して、同等の効果が確認されています。但し上記2つの試験での対象患者がCHADS<sub>2</sub> score 2点以上が対象であること、日本において心房細動罹患患者の50%がCHADS<sub>2</sub> score 1点以下であることから、実地臨床下でのデータ蓄積を目的に今回の研究が開始されました。本研究の対象患者は、リバーロキサバンが処方された非弁膜症性心房細動患者です。登録期間：2012年11月～2014年6月、調査期間：2012年11月～2016年3月、参加予定施設数は全国約650施設、目標症例数は7,000例を予定しています。2013年10月13日現在、登録可能施設数500施設、登録症例数2,298例と順調に推移しております（図2）。是非、皆様のご協力を宜しくお願い申し上げます。



（文責：福田浩二、講師・医局長・不整脈グループ主任）

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810（ニーハオ いいハート）

✔ ワンポイント・レクチャー

進む心血管インターベンション技術の進歩  
- TAVI, MitraClip, Renal artery denervation -

近年、心血管分野におけるカテーテル治療は飛躍的な進歩がみられます。冠動脈や下肢動脈だけでなく、最近では、大動脈弁狭窄症や僧帽弁閉鎖不全症などの**Structural heart disease (SHD: 構造的な心疾患)**に対するカテーテル治療が欧州から始まり注目を集めています。

日本では、ハイリスクの症候性重症大動脈弁狭窄症に対して、まずEdwards社(図1:左)のバルーン拡張型のカテーテルデバイスを用いた大動脈弁留置術(TAVI)が実施できるようになってきました。僧帽弁閉鎖不全症に対するAbbott社のMitraClip(図2:上段)を用いたカテーテル治療は現時点では欧州を中心に行われています(日本では未治療段階)。これらの疾患の共通点は、高齢者に多く、放置することで心不全の増悪をきたし予後が悪くなる点です。従来は心臓血管外科による開胸手術でのみ治療可能でしたが、治療器具の進歩により、カテーテルを用いて以前よりも低侵襲性に治療することができ、QOLや予後を改善できるようになりました。

この分野はカテーテル治療の中で非常に進歩の著しい分野ですが、循環器内科だけでなく心臓血管外科医、麻酔科、看護師、技師、理学療法士などの多職種が必要な分野であり、通常ハイブリッド手術室で治療が行われます。東北大学病院のハイブリッド手術室(図3)は、3D-CT撮影も可能な高性能の血管撮影装置を組み込んだ新世代手術室で、東病棟3階に新設された97m<sup>2</sup>の手術室にシーメンス社製の最新心臓血管撮影装置「Artis Q」とマック社製の高性能手術台「MAGNUS」を統合したシステムを導入しています。我々は、欧州を中心にした目覚ましいSHDに対する治療の進歩をうけて、早くより東北低侵襲性心血管インターベンション研究会を立ち上げ、ハイブリッド手術室を使用する治療(TAVIなど)を安全に導入し展開していくために、内科・外科を含めた診療チームを組織して、早ければ年内にTAVIが実施できる体制作りを進めています。

したがって、手術にはリスクが高いと考えられる症候性重症大動脈弁狭窄症の患者さんを当科までご紹介いただきますようお願い申し上げます(現時点では、透析症例にはTAVIが国内で実施できないようになっています。)

また、欧州では薬剤抵抗性高血圧に対する腎動脈神経アブレーション治療(図2:下段)が行われており、日本ではMedtronic社のデバイスが治療中です。今年9月の欧州心臓病学会にて、この腎動脈アブレーション治療による長期的な降圧持続作用が報告されました。また、降圧作用のみならず、最近では心不全や睡眠時無呼吸症候群、不整脈やインスリン抵抗性の改善など腎動脈アブレーションの多岐にわたる効果が報告され始め、注目を集めています。

(文責：虚血グループ副主任：院内講師 松本泰治)

図1 TAVIに使用されている主な2種類の弁

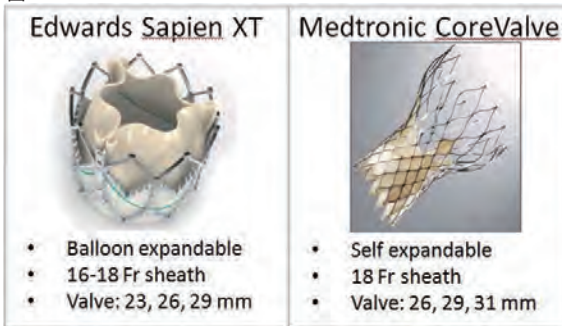
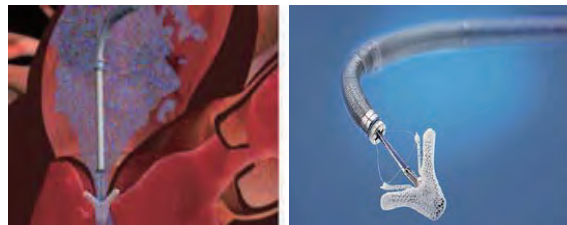


図2

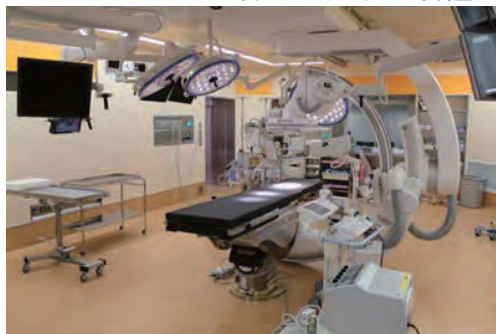
MitraClip®



腎動脈アブレーション



図3. ハイブリッド手術室



東北大学循環器内科では肺高血圧症の治療発展のため最先端の治療を行っています。吸入薬の治療も始まりました。また肺動脈血栓塞栓症による肺高血圧のバルーン拡張術も行っています。患者さんのご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810(ニーハオ いいハート)

東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局：022-717-7153  
FAX：022-717-7156  
外来：022-717-7728  
病棟：022-717-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL



東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第31号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成26年1月16日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

「先進循環器研究コアセンター」の設立  
(医学系研究科創生応用医学研究センター)

東北大学病院循環器内科 下川宏明

明けましておめでとうございます。本年もどうぞ宜しくお願い申し上げます。東日本大震災からはぼ3年が経過しようとしておりますが、当科は本年も地域医療に貢献していく所存ですので、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

本年は、第62回日本心臓病学会学術集会(9月26日～28日、仙台国際センター他)を開催させていただきますので、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

さて、東北大学では、医学研究の推進を図るために、医学系研究科に「創生応用医学研究センター(ART)」を、大学病院に「臨床研究推進センター(CRIETO)」を設置して活動しています。

前者において、私は里見進前コアセンター長を引き継いで「先進医療開発コアセンター」のセンター長を務めております。このコアセンターは、文字通り医療機器・医薬品・細胞治療等の先進医療開発を行い、大学病院の臨床研究推進センターと連携して実用化を目指す役目があります。

さらに本年より、本学星陵地区の循環器領域の研究の推進を図る目的で、循環器領域の研究者を結集し、創生応用医学研究センター内に新たに「先進循環器研究コアセンター」を設立することになりました(センター長:下川、副センター長:斎木佳克心臓血管外科教授)。本コアセンターの構成は、現時点で、以下のように7プロジェクトから成り、教授18名・准教授8名・講師6名・助教11名の充実した陣容になっています。

- ・臨床疫学研究プロジェクト(プロジェクト長:下川)
- ・大血管治療開発プロジェクト(同上:斎木佳克教授)
- ・循環作動薬開発プロジェクト(同上:赤池孝章教授)
- ・肺高血圧研究プロジェクト(同上:下川)
- ・動脈硬化研究プロジェクト(同上:堀内久徳教授)
- ・重症心不全研究プロジェクト(同上:斎木佳克教授)
- ・先端医療開発プロジェクト(同上:下川)

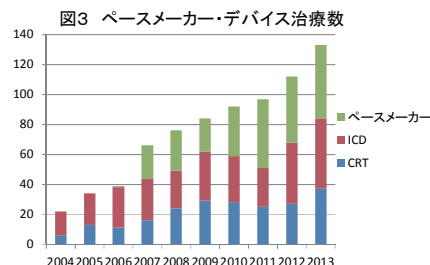
本コアセンターにおける研究活動を通して本学の循環器領域における多くの情報発信を行い、また、先進医療開発コアセンターや大学病院の臨床研究推進センターと連携して、多くの基礎シーズの開発とその実用化につなげていきたいと思っております。

皆様のご支援・ご協力をどうぞ宜しくお願い申し上げます。

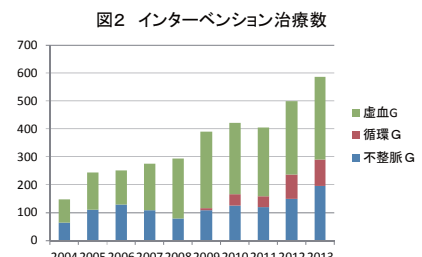
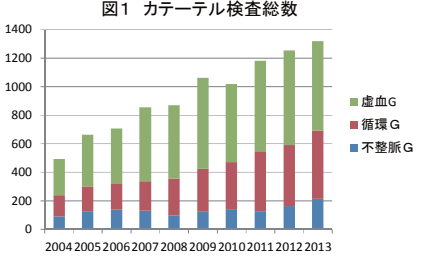


「2013年(1～12月)の当科の臨床実績のご報告 -過去最高の診療実績-」

昨年1年間の当科の臨床実績をご報告します。現在、東西9階病棟の「循環器センター」が順調に運営され、循環器内科・心臓血管外科が緊密に連携を取り合う診療体制が確立され、また、東北大学循環器内科病棟連携ネットワークの病院・診療所の先生方からのご紹介が着実に増加しております。お陰様での3診療グループ(虚血・循環・不整脈)ともに2013年は過去最高の診療実績を残すことができました(図1～3)。具体的には、心臓カテーテル検査・治療の総数は1319件となりました(2012年1254件)。冠動脈インターベンション(PCI)は大学病院の特性を生かして慢性閉塞性病変など難易度の高い病変を含む297件(2012年263件)に施行し、肺高血圧症に対する肺動脈インターベンションも紹介数が増え、95件(2012年87件)に施行しました。不整脈に対するアブレーション治療も着実に増加しており、総数は195件(2012年150件)、そのうち心房細動症例も73件(2012年63件)に施行しました。デバイス治療に関して



全てのカテゴリーで増加し、植え込み型除細動器(ICD)治療、両心室ペーシング治療(CRT)、ペースメーカー治療件数は、各々、47・37・49件施行しました。



今後もどのような症例にも迅速に対応させていただきますので、お気軽にご相談頂ければ幸いです。本年もどうぞ宜しくお願い申し上げます。

(文責: 福田浩二、講師・医局長・不整脈グループ主任)

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

ワンポイント・レクチャー

肺高血圧症の診療の進歩

肺高血圧症(PH)はかつて、原因不明で治療法もない予後不良の疾患であると考えられてきました。しかし、この10年の様々な知見の集積から新たな診断方法や治療法が確立されつつあります。治療法の進歩に伴い、PH患者の予後は著しく改善し、適切な治療を受ければ、治療困難な不治の病ではなくなりつつあるのです。

2013年にニースでPHに関する国際会議が行われ、新たな臨床分類が提案されました(表)。PHの診断は安静時の右心カテーテル(RHC)による平均肺動脈圧25mmHg以上と1973年以来変わらず定義されています。心エコーによる推定肺動脈圧がPHの非侵襲的な診断方法として試みられていますが、RHCによる実際の肺動脈圧との乖離が一定頻度で存在するため、やはりRHCがPHの診断には必須であると考えられています。画像診断ではCTやMRIなどが右心機能の評価に用いられるようになってきました。新たなモダリティとして、我々は光干渉断層法(OCT)を用いた肺動脈血管内イメージングをPHの診断に用いてきました。慢性血栓性肺高血圧症(CTEPH)は、慢性血栓による閉塞・狭窄によりPHをきたす疾患ですが、OCTによりメッシュ様構造や壁に血栓など肺動脈性肺高血圧症(PAH)では認められない特徴的な像が得ることができ、新たな診断ツールとしての可能性を示しました(図1)。また、肺動脈圧が肺高血圧症に至らない境界群においても、早期から肺血管リモデリングをきたしていることもOCTを用いて明らかになりました。今後このような新たなモダリティを用いた知見がより精度の高い診断をもたらすと期待されます。

PHの予後を予測するバイオマーカーとして、BNPや尿酸値はよく知られています。当科では心血管病の成因に関与するRhoキナーゼに関してこれまで研究してきましたが、肺動脈性肺高血圧症患者で末梢白血球中のRho-kinase活性が上昇していることを報告し、新たなバイオマーカーとしての可能性を示しました。また、血管平滑筋や血管内皮の酸化ストレスの悪循環や炎症などに関与するとされるサイクロフィリンAがRhoキナーゼと深い関与があることを報告し、PH治療またはバイオマーカーとしての可能性を検討しています。

この10年でPH治療は大きく進歩しました。予後を改善する治療法の先駆けとなったのがプロスタサイクリン(PGI2)の持続静注療法の開発でした。また、エンドセリン受容体拮抗薬(ボセンタン・アンプリセンタン)、PDE-V阻害薬(シルデナフィル・タダラフィル)などの経口肺血管拡張薬が次々に登場し、単剤での使用だけでなく、薬剤併用療法も注目されています。しかし、PH治療の成績は未だ満足のものではなく、新たな治療薬の開発が期待される現状です。そのような状況の中で当科がその開発にかかわったRhoキナーゼ阻害薬のファスジルやNO経路に関与するcGMPエンハンサーであるリオングアトは、治験も終了し、今後新たに臨床に加わることが期待される薬品です。新たな機序の治療薬として増殖因子の阻害薬である分子標的薬がPH治療薬として注目されました。しかし、分子標的薬の一つであるイマチニブは世界的な臨床治験が実施されましたが、その効果とリスクのバランスが取れないとの理由で申請がなされませんでした。

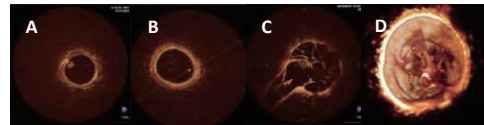
CTEPHの治療は肺血栓内膜摘除術が可能な場合は第一選択ですが、手術非適応例CTEPHに対しては保険適応として認められている治療薬がないというのが現状です。当科では2009年よりバルーンカテーテルによる肺血管形成術(PTPA)を積極的に行ってきましたが、PTPAは、血行動態だけでなく、予後も著明に改善することを報告しています(図2)。

PHの診療は、今後ますます注目される分野であり、研究が進展することで飛躍的な治療成績の向上が期待される領域となりつつあります。(文責: 杉村 宏一郎、院内講師・循環グループ主任)

表. ニース会議で提案された肺高血圧症臨床分類(案)

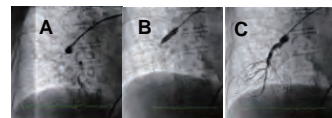
第1群. 肺動脈性肺高血圧症
1) 突発性肺動脈性肺高血圧症
2) 遺伝性肺動脈性肺高血圧症
1 BMPR2
2 ALK1, endoglin, SMAD2, CAV1
3 不明
3) 薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症
4) 各種新患に伴う肺動脈性肺高血圧症
1 結合組織病
2 エイズウイルス感染症
3 門脈肺高血圧症
4 先天性心疾患
5 住血吸虫症
第1'群. 肺静脈閉塞性疾患/肺毛細血管腫症
第1''群. 新生児遷延性肺高血圧症
第2群. 左心性心疾患に伴う肺高血圧症
1) 左室収縮不全
2) 左室拡張不全
3) 弁膜疾患
4) 先天性/後天性の左室流出路/流入路閉塞
第3群. 肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症
1) 閉塞性肺疾患
2) 間質性肺疾患
3) 拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患
4) 睡眠呼吸障害
5) 肺動脈低換気障害
6) 高所における慢性暴露
7) 発育障害
第4群. 慢性血栓性肺高血圧症
第5群. 詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症
1) 血液疾患
2) 全身性疾患
3) 代謝性疾患
4) その他

図1. 肺動脈のOCT像



A: 非PH症例の肺動脈。B: 肺動脈性肺高血圧症の肺動脈OCT像。内膜の肥厚を認める。C: 慢性血栓性肺高血圧症(CTEPH)のOCT像で、特徴的なメッシュ像を認める。D: CTEPHにおける肺動脈OCT像の3D画像。

図2. CTEPHに対するPTPA



A: 完全閉塞を認める。B: ガイドワイヤー通過後、バルーンカテーテルにて拡張している。C: 新たな血管の表出を認める。



東北大学循環器内科では肺高血圧症の治療発展のため最先端の治療を行っています。吸入薬の治験も始まりました。また肺動脈血栓性肺高血圧のバルーン拡張術も行っています。患者さんのご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810(ニーハオ いいハート)

東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局: 022-717-7153

FAX: 022-717-7156

外来: 022-717-7728

病棟: 022-717-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY  
HOSPITAL



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第32号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成26年4月18日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 当科の研究について

東北大学病院循環器内科 下川宏明

新年度がスタートしました。私が東北大学循環器内科に赴任して10年目を迎えます。今年度は**17名の新入局者**があり、教室も大変活気づいています。これまでの当科の研究を振り返り、今後の展望をしてみたいと思います。

私の研究に関する方針の一つとして、基礎研究と臨床研究を常に連携させながら一体として行ってきました。当科では、以下に述べます研究体制をとっていますが、各研究グループ間の壁も取り払い、教室全体が一体となって研究を行うことも心がけてきました。

**1. 虚血グループ** 私のライフワークの一つである冠動脈攣縮の研究では、その中心的な分子機構が血管平滑筋収縮の分子スイッチである**Rho-kinaseの活性化**であることを明らかにしました。現在、その誘因としての血管外膜の炎症性変化に着目して基礎的・臨床的研究を行っています。また、先端医療として、重症虚血性心臓病に対する**低出力体外衝撃波治療**を開発し、続いて、特殊な条件の超音波にも同様の作用があることを見出し、基礎的研究を経て、現在、**超音波治療の医師主導試験**（全国8施設）を実施中です。

**2. 循環グループ** 基礎的・臨床的研究により、心不全や肺高血圧症の成因にもRho-kinaseの活性化が重要な関与をしていることを見出し、グローバルな**Rho-kinase阻害薬**の開発につながっています。また、最近、肺高血圧の治療の開発に有望な複数の分子を同定し、研究を行っています。

**3. 不整脈グループ** 現行の高周波アブレーションの欠点（浅い深達度、熱発生による血栓形成）を補う**衝撃波アブレーションシステム**を開発中です。

**4. CHARTグループ** 1万人の慢性心不全およびその予備軍の患者を前向きに登録し追跡していく、わが国最大で世界有数の**CHART-2研究**を実施中で、多くの情報発信を行っています。また、従来治療にARBの上乗せ効果を検討する**SUPPORT試験**も行っています。

**5. 血管生物学グループ** 内皮由来弛緩因子を中心に先駆的な研究を行っています。特に、**内皮由来過分極因子(EDHF)**の研究では、世界をリードしています。

重症虚血性心臓病に対する低出力体外衝撃波治療の開発により、平成26年度の**文部科学大臣表彰(科学技術賞・開発部門)**を受賞しました。今後も、独創性の高い研究を世界に発信していきたいと思っています。

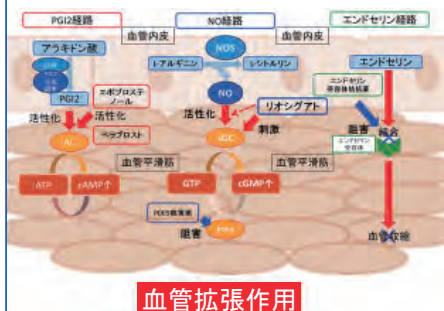


### トピックス慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する新薬：リオシグアート

この十数年の間に次々と登場した新たな薬剤により、肺高血圧症（PH）の治療成績は改善を認めますが、その結果は決して満足のいくものではなく、いまだに予後不良の疾患の一つです。とくに**慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）**において、治療の第一選択である肺血栓内膜摘除術の適応とならない症例や、その術後に肺高血圧症が残存する症例に対する薬物治療については、適応となるPH治療薬が世界的にも承認されていない現状があり、PH治療の中の問題点の一つでした。そのような状況で行われたCHEST-1試験は、CTEPHにおける外科的手術不適応例、術後PH残存例/再発例に対して可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬である**リオシグアート**を用いた無作為盲検臨床試験です。PHの治療薬は、現在、PGI<sub>2</sub>経路、エンドセリン経路、NO経路の3系統に関する薬剤が主流ですが、リオシグアートは、NO経路において直接的にsGCを刺激し間接的にNOに対するsGCの反応性を高める新しいクラスの薬剤です（図）。PDE5阻害薬との違いは、NO濃度によらない作用が期待できる点です。実際、CHEST-1では主要評価項目である投与後16週における6分間歩行距離の改善だけでなく、副次評価項目の血行動態、NT-proBNP、WHO機能分類で有意な改善が示されました。以上の結果より、リオシグアートは米国・欧州だけでなく、2014年1月17日、わが国でもCTEPHにおける外科的手術不適応例や術後PH残存例/再発例に対する初の医薬品製造販売承認が得られた薬剤となり、4月18日に発売になりました。リオシグアートによりCTEPHに対する治療の幅が広がることが期待されます。

（文責：杉村宏一郎、院内講師・循環グループ主任）

図. 肺高血圧症治療における血管拡張薬の作用機序



**血管拡張作用**

NOがsGCに結合すると、cGMPの合成が促進され、血管拡張作用に働きますが、リオシグアートはNO-sGC結合を安定化させ、反応性を高め、また、sGCを直接刺激することでcGMPの産生を向上させます。

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

ワンポイント・レクチャー

急性心筋梗塞登録研究:MIYAGI-AMI レジストリーの最新知見

はじめに

東北大学循環器内科を中心に組織された宮城県心筋梗塞対策協議会は、急性心筋梗塞(AMI)患者の動向を調査するために設立され、宮城県内の全てのAMI患者を対象として前向き登録観察研究を行っています。今回のワンポイント・レクチャーでは本研究から得られた最新の知見をご紹介します。

MIYAGI-AMI レジストリー

宮城県心筋梗塞対策協議会は、宮城県内の心カテ室/CCUを有する全ての45施設により組織され、県内で発症した全てのAMI患者を前向きに本研究に登録しています。

本研究は、1979年に故滝嶋任教授により開始され、2代目の会長を白土邦男先生、3代目の現会長を下川宏明教授が引き継ぎ、今年で35年目になります。これまでに累計25,000名以上のAMI患者を登録してきました。本研究から、日本のAMI発症数が過去30年間で増加傾向にあること(図1)、患者の高齢化や冠リスク因子の合併の欧米化、予後における性差など、様々な知見を報告してきました。

東日本大震災が急性心筋梗塞の救急医療に及ぼした影響

最新の知見として、東日本大震災における急性心筋梗塞の救急医療についての検討を行い、この度Circulation Journal 2014;78(3):634-43 に掲載されましたのでご紹介します。

2011年の宮城県内のAMI患者の院内死亡率は、2008-2010年の過去3年間に比して改善を認めており[8.3% (2011年) vs. 10.5% (2008-2010年),  $P<0.05$ ]、特に震災直後の2か月間は顕著でした[7.2% (2011年) vs. 13.3% (2008-2010年),  $P<0.05$ ] (図2)。さらにこの期間には、AMI発症から入院までの時間の短縮 [120分 (2011年) vs. 240分 (2008-2010年),  $P<0.001$ ] と冠動脈インターベンション施行率の増加 [86.8% (2011年) vs. 76.2% (2008-2010年),  $P=0.001$ ] が認められるとともに、発症早期(3時間以内)に入院した患者における入院時の心不全合併率が減少しており[6.9% (2011年) vs. 16.2% (2008-2010年),  $P<0.05$ ]、これらの因子が院内死亡率の改善に関与したと考えられました。また、来院から再灌流までの時間であるDoor-to-balloon timeが、震災直後も平時と変わらない水準であったことから、病院内の救急医療体制は震災直後も関わらず維持されていたことも急性期予後が改善した一因と考えられました(図3)。

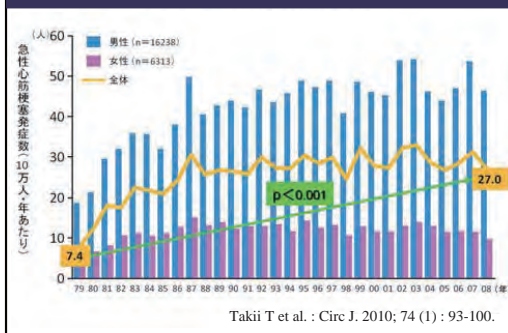
AMIに対する救急医療は、救急救命の連鎖である“chain of survival”を迅速にすることにより更なる改善が可能であると考えられており、特にAMI発症から医療従事者と最初に接触するまでの経過時間である“patient delay”の遅延は大きな課題として残されています。本研究は、大災害時において“chain of survival”の改善によりAMI患者の救急医療が改善しうること大規模集団で示した初めての研究です。その要因としては、震災時のストレスにより健康に対する関心が高まり、胸痛等の症状に対して敏感となったことなどが関係しているのではないかと考えられました。

おわりに

最後に、宮城県心筋梗塞対策協議会にご参加いただき、平素より多忙な日常診療の中で症例登録にご協力いただいております全ての会員の先生に感謝申し上げます。今後とも、何卒よろしくお願い申し上げます。

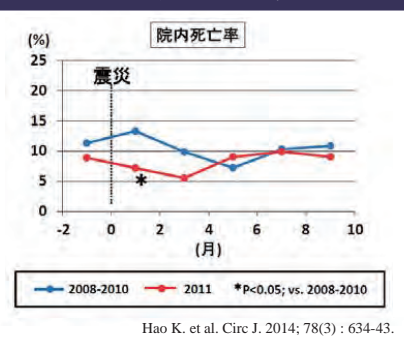
(文責：羽尾清貴、助教・虚血グループ、高橋潤、講師・虚血グループ主任)

図1. 宮城県における急性心筋梗塞発症数の年次変化



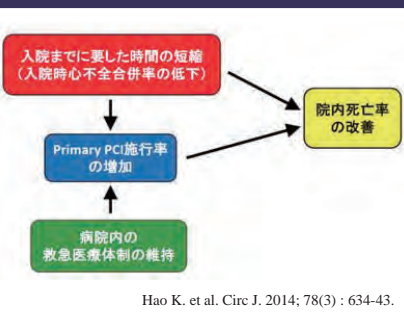
Takii T et al. : Circ J. 2010; 74 (1) : 93-100.

図2. 東日本大震災前後でのAMI患者の院内死亡率の変化



Hao K. et al. Circ J. 2014; 78(3) : 634-43.

図3. 東日本大震災後のAMI救急医療の変化



Hao K. et al. Circ J. 2014; 78(3) : 634-43.



東北大学循環器内科では肺高血圧症の治療発展のため最先端の治療を行っています。吸入薬の治療も始まりました。また肺動脈血栓塞栓症による肺高血圧のバルーン拡張術も行っています。患者さんのご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810(ニーハオ いいハート)

東北大学循環器内科連絡先(直通)


医局：022-717-7153

FAX：022-717-7156

外来：022-717-7728


病棟：022-717-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



TUH  
Tohoku University Hospital

Department of Cardiovascular Medicine



**東北大学病院**  
**循環器内科広報誌**  
**【第33号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成26年7月18日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

**日本心臓病学会学術集会の開催**

東北大学病院循環器内科 下川宏明

第62回日本心臓病学会学術集会を、9月26日（金）～28日（日）の3日間、仙台国際センターを中心とした3会場で開催させていただきます（参加者約4000名）。

日本心臓病学会は、1970年に設立された臨床心電図研究会を前身として1987年に設立され、臨床心臓病学の発展・普及と次世代を担う若手医療関係者の教育を学会の目的として活動しており、現在約9000名の会員を擁するわが国を代表する学会の一つです。

現在、循環器領域では、研究を中心とした日本循環器学会（会員数約26000名）と臨床・教育を中心とした日本心臓病学会があり、ちょうど、米国におけるAmerican Heart Association (AHA)とAmerican College of Cardiology (ACC)と似た状況にあります。

今回の学術集会のテーマとして、臨床心臓病学の原点に立ち返るという意味を込めて、「臨床心臓病学の真髄」という言葉を考えましたが、「真髄」に「精神」の意味も込めたいと思い、英語で「**The Spirit of Clinical Cardiology**」とさせていただきます。

したがって、今回の学術集会では、本学会の原点に立ち返る意味で、「教育」に力点の一つを置いたプログラム構成にしました。その一環として、**日本臨床心臓病学教育研究会 (JECCS)**との合同企画を企画しました。また、目に見える情報だけではなく、時として目に見えない機能的な心血管系の異常（例：冠攣縮、心筋虚血）も常に視野に入れて病態を把握する臨床心臓病学の重要性を再認識する企画も組みました。

プログラム編成はほぼ終了し、16名の海外招待講演、わが国を代表する6名の「臨床の達人」による特別講演、会長特別企画（10）、教育講演（14）、シンポジウム（18）、ビジュアルワークショップ（5）、メディアカルスタッフセッション（5）、海外2学会・国内7学会とのジョイントセッション等に加えて、約1300題の一般演題が発表されます。

2011年3月11日に発生した**東日本大震災**から3年半が経過する時期に、被災地の中心となった宮城県仙台市で日本心臓病学会学術集会を開催させていただくことに、関係の皆様から感謝申し上げます。本学術集会が、臨床心臓病学の最新知識を学ぶだけではなく、その原点をもう一度考え直す機会になれば幸いです。多くの皆様のご参加をお待ちいたしております。

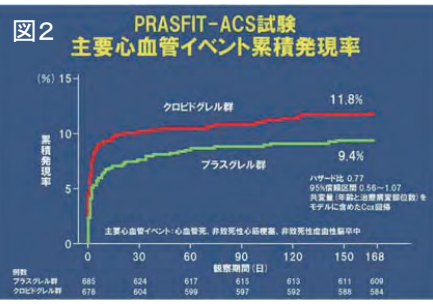
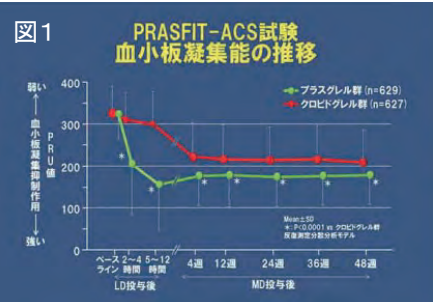


**トピックス 新しい抗血小板薬 「プラスグレル」**

現在、**経皮的冠動脈インターベンション(PCI)**後の抗血小板療法はアスピリンとクロピドグレル(第2世代チエノピリジン系薬)を併用する2剤併用抗血小板療法が主流となっています。しかし、クロピドグレルは効果発現に時間を要し、肝代謝酵素CYP2C19の遺伝子多型の保有率が欧米人に比べて日本人では高く、薬効が低減する患者が30%前後存在するなど、課題が残されていました。5月下旬から第3世代チエノピリジン系抗血小板薬**プラスグレル**（商品名エフィエント）が本邦でも発売され使用可能となりました。プラスグレルはクロピドグレルに比べ効果発現が早く(図1)、同薬の代謝はCYP2C19遺伝子多型の影響を受けにくいいため、日本人においてより安定した効果が得られると期待されています。

実際に日本で実施された第3相臨床試験であるPRASFIT-ACS試験では、心血管死・非致死性心筋梗塞・非致死性虚血性脳卒中から成る主要複合心血管イベント(MACE)の発生率は、プラスグレル群9.4%、クロピドグレル群11.8%で、プラスグレル群でMACE発生リスクは23%減少しました(図2)(Saito et al. *Circ J.* 2014;78:1684-1692)。安全性についても、頭蓋内出血や大出血を含め出血イベントに両群間に差は認められませんでした。今回の試験では、プラスグレルの初期投与量として20mg、維持投与量として3.75mgが投与されましたが、いずれも海外投与量の約3分の1であり、日本人患者において安全性と抗血小板作用効果のバランスがとれた適切な用量設定であったと考えられます。今後プラスグレルは、日本人において虚血性心疾患治療の標準的治療薬となることが期待されています。

(文責：高橋 潤、講師・虚血グループ主任)



**循環器内科急患ホットライン**  
**365日24時間対応致します！**

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

✓ ワンポイント・レクチャー

頻脈性不整脈治療に対するカテーテルアブレーションの進歩

はじめに

頻脈性不整脈に対するカテーテルアブレーション治療の進歩として、高周波アブレーションの開発、3次元マッピングシステムの導入、心房細動アブレーション、の3つが挙げられます。

1. 高周波アブレーションの開発

カテーテルアブレーションの歴史は、1980年代に直流電流を用いたカテーテルアブレーションから始まります。これは心腔内においた電極カテーテルと背中に貼った電極間で電気ショックをかける治療です。大きなエネルギーを広範囲の心筋に与えることによる心筋損傷をきたし、心タンポナーデなどの重篤な合併症のリスクが高い手技でした。そこで開発された方法が高周波をエネルギーソースに用いた**高周波カテーテルアブレーション**です。これは、カテーテル先端から出る高周波電流により3-5mmの小さな治療域を作成することを可能とし、直流除細動による合併症のリスクを大きく下げ、頻脈性不整脈カテーテル治療拡大に大きな進歩をもたらしました。本邦でも**1994年に保険適用**となりました(図1)。これにより、解剖学的に治療ターゲットが明確な発作性上室性頻拍および通常型心房粗動など多くの頻脈性不整脈が安全に根治可能となりました。

図1. 頻脈性不整脈に対するカテーテルアブレーションの歴史

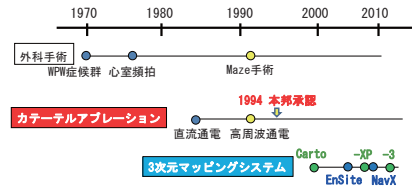
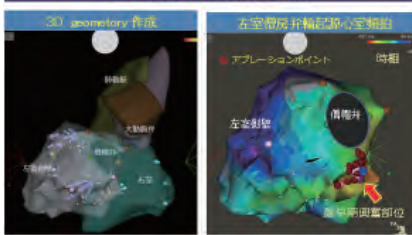


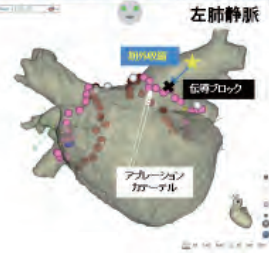
図2. 3次元マッピングシステム



2. 3次元マッピングシステムの導入

次に、3次元マッピングシステムの導入です。このシステム導入により、器質的心疾患に伴う心室頻拍・非定型心房粗動などの機序が複雑な不整脈に対して、3次的に心腔内の解剖を構築し、頻脈中の回路が同定可能となりました。このシステムにより頻脈性不整脈の治療成績が向上し、一定の回路をもつほとんどの頻脈性不整脈が治療対象となってきました(図2)。現在、使用可能な3次元マッピングシステムは**CARTO3システム**と**EnSite-NavXシステム**の2つがあります。当院でも2つのシステムを症例に応じて使い分けています。

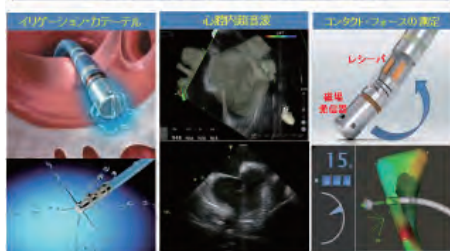
図3. 心房細動に対する肺静脈隔離術



3. 心房細動アブレーション

近年の大きな進歩として、**心房細動へのカテーテルアブレーション治療**があります。1998年 Haïssaguerreらが、心房細動の誘因となる心房期外収縮の7-8割が肺静脈およびその近傍起源であることを報告し(*N Engl J Med.* 1998;339:659-666)、これに対する**肺静脈隔離術**という手法が確立されました(図3)。従来の薬物療法に比し、高い洞調律維持効果が認められ、さらに心房細動の重篤な合併症である心原性脳塞栓の発症率も低下させることが期待されています。心房細動は、最も一般的に認められる頻脈性不整脈であり、カテーテルアブレーションの心房細動への適用は、件数全体の大幅な増加に結びついています。当科でも、昨年度のアブレーション総数195件のうち、心房細動は73件(約40%)と、全体に占める第1位の疾患となっています。その他の進歩としては、安全性の向上のためのデバイスの開発があります(図4)。高周波通電によるカテ先の血栓形成の予防および温度上昇を避け十分な出力発生を可能とするため、カテーテル先端から水を流し、先端を冷却しながら通電を行う**イリゲーション・カテーテル**の導入があります。また**心腔内超音波診断**の導入により、心腔内の構造を確認しながらの治療も可能となっております。さらに先端の接触圧を測定可能なカテーテルが使用可能となり、これにより不十分なコンタクトによる通電の回避および、過度の接着による壁損傷・穿孔のリスク低下につながっております。

図4. カテーテルアブレーションのデバイスの進歩



おわりに


上記の様に、近年では**ほぼ全ての頻脈性不整脈がカテーテルアブレーションの適応**となってきています。当科においても、年々その件数は増加しております。これもひとえに関連病院の先生方からのご紹介によるものであり、心から感謝申し上げます。今後とも何卒宜しくお願い申し上げます。(文責：福田 浩二、講師・医局長・不整脈グループ主任)

東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため最先端の治療を行っています。  
**吸入薬の治験も始まりました。**  
 また**肺動脈血栓塞栓症による肺高血圧のバルーン拡張術**も行っています。  
 患者さんのご紹介をお願いいたします。

**東北大学循環器内科連絡先(直通)**  
 医局：022-717-7153  
 FAX：022-717-7156  
 外来：022-717-7728  
 病棟：022-717-7786  
 患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
 kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
 http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

循環器内科急患ホットライン  
 365日24時間対応致します！  
 080-280-11810(ニーハオ いいハート)

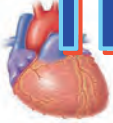




TUH  
Tohoku University Hospital

Department of Cardiovascular Medicine

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第34号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成26年10月24日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 学術集会開催と受賞のご報告

東北大学病院循環器内科 下川宏明

**第62回日本心臓病学会学術集会**を、9月26日(金)～28日(日)の3日間、仙台国際センターを中心とした3会場で開催しました。

**日本心臓病学会**は、1970年に設立された臨床心音図研究会を前身として1987年に設立され、臨床心臓病学の発展・普及と次世代を担う若手医療関係者の教育を学会の目的として活動しており、現在約8000名の会員を擁するわが国を代表する学会の一つです。

今回の学術集会のテーマとして、臨床心臓病学の原点に立ち返るという意味を込めて、「臨床心臓病学の真髄」という言葉を考えましたが、「真髄」に「精神」の意味も込めたいと思い、英語で「**The Spirit of Clinical Cardiology**」としました。

このテーマの下、わが国を代表する6名の「臨床の達人」による特別講演、日本臨床心臓病学教育研究会(JECCS)との合同企画、14の教育講演、16名の海外招待講演、10の会長特別企画、18のシンポジウム、海外2学会・国内7学会とのジョイントセッション等に加えて、約1300題の一般演題が

発表されました。好天にも恵まれ、約3700名の参加者があり、成功裡に終了しました。終了後は、充実したプログラム内容であったことや学術集会のテーマがよく反映されていたなどの嬉しい感想が寄せられました。**東日本大震災**から3年半が経過したこの時期に、被災地の仙台市で日本心臓病学会学術集会を開催させていただいたことに、関係者の皆様に心から感謝申し上げます。

順序が前後しますが、今年の**ヨーロッパ心臓病学会(ESC, 8月30日～9月3日, バルセロナ, スペイン)**で**学会賞を受賞**しましたので、ご報告申し上げます。ESCは会員数約8万名、世界56ヶ国が参加する循環器領域では世界で最大の学会です。ESCでは、毎年、基礎研究・臨床研究・疫学研究・インターベンション研究の4分野で研究者を表彰していますが、今年の基礎研究領域の学会賞(**William Harvey Lecture Award**)に私が選出され、8月31日に当地で受賞記念講演を行いました。この賞は、血液循環を発見したイギリスのWilliam Harvey(1578~1657)にちなんだ歴史ある名誉な賞です。私が長年行ってきました冠縮や内皮由来弛緩因子に関する研究が評価されたものです。これまでの共同研究者や関係者の皆様に感謝するとともに、今後も自分なりの研究を行っていききたいと思います。



### トピックス:4番目の新規経口抗凝薬「エドキサバン」

非弁膜症性心房細動の血栓症予防のための新規経口抗凝薬(NOACs)の4剤目として**エドキサバン**(商品名**リクシアナ**)が加わりました。エドキサバンは第Xa因子阻害剤の一つで、整形外科領域の周術期の静脈血栓症予防薬として既に臨床使用されていました。H26年9月に新たに深部静脈血栓症予防投与と合わせて、今回の追加承認がなされました。

エドキサバンの非弁膜症性心房細動患者における治療効果に関しては、ワルファリンとの非劣性を検討した大規模臨床試験である**ENGAGE-AF試験**があります(N Engl J Med 2013;369:2093-104)。対象症例は、CHADS<sub>2</sub>スコア2点以上の非弁膜症性心房細動患者で、1日1回投与、2つの用量設定(高用量60mg, 低用量30mg)がされています。加えて明確化された減量基準があり、①体重60kg以下、②腎機能CCr 30-50ml/min、③P糖蛋白阻害剤の服用いずれかにあたる場合、半量に減量するとされています。また非劣性を比べるワルファリン群において、PT-INRコントロールの指標であるTTR(Time in Therapeutic Range)が68%とよくコントロールされていたのもこの試験の特徴の一つです。この研究の結果をまとめますと、有効性に関してはエドキサバン60mg群、30mg群における脳卒中および全身性塞栓症の年間発現率はそれぞれ1.18%、1.61%、ワルファリン群で1.50%であり、ワルファリンに対して両群とも非劣性が示されています(図1)。また安全性に関しては、重大な出血の年間発現率はエドキサバン群でそれぞれ、2.75%、1.61%、ワルファリン群で3.43%と、両用量群においてそのリスクがそれぞれ20%と53%減少し、優越性が示されています(図2)。高用量群において有効性および安全性、低用量群においてより安全性の面で優れている印象です。

エドキサバンを加えて、現在使用可能なNOACsが4剤となり、それぞれの使い分けなど今後の実臨床で検証していく必要があります。

(文責: 福田浩二、講師・医局長・不整脈グループ主任)

図1 脳卒中または全身塞栓性イベント

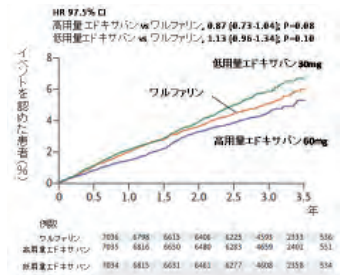
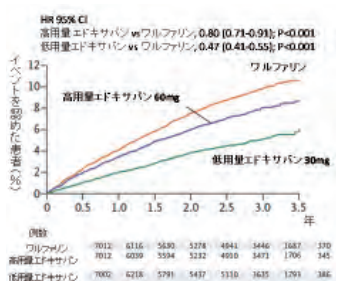


図2 大出血イベント



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

ワンポイント・レクチャー

東北慢性心不全登録研究(CHART研究)における最新知見

はじめに

東北大学では、心不全の治療の実態や発症予防に関するエビデンスを発信するため、2006年4月より関連24施設と協力してCHART-2研究を行っています(図1)。お陰様で2010年3月までに10219例の登録に成功し、世界有数の心不全登録研究として重要な情報を発信しています。今回は、CHART-2研究から得られた最近の知見をご紹介します。

CHART-2研究における最新の知見

(1) 虚血性心不全の増加

これまで我が国では、欧米とは異なり、慢性心不全の基礎疾患として心臓弁膜症や心筋症が多く、心筋梗塞や狭心症など虚血性心疾患の頻度は少ないとされてきました。しかし、2000-2004年に行われたCHART-1研究と比較すると、CHART-2研究では、慢性心不全の基礎疾患として虚血性心疾患の頻度が26%から47%に大幅に増加し、欧米とほぼ同等となっていること、また虚血性心疾患以外にも高血圧や糖尿病など虚血性心疾患の危険因子の頻度も増加していることが明らかになりました(図2)。超高齢社会に入った我が国では慢性心不全が増加し社会問題となっていますが、その予防・管理において虚血性心疾患とその危険因子の管理がますます重要になっていることが判明しました。

(2) 女性の心不全の重症化

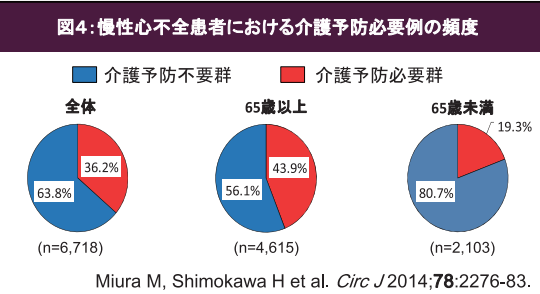
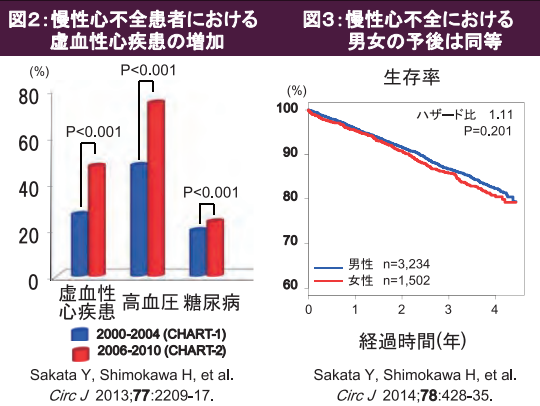
これまでの研究では、女性の慢性心不全症例は男性に比較して予後が良いとされてきました。ところが近年社会の高齢化に伴い、それが変わりつつあります。CHART-2研究に登録された慢性心不全症例で男女の予後を比較した結果、生存率に男女差を認めませんでした(図3)。また男性に比較して女性はやや高齢で、心機能(左室駆出率)は良好でしたが、心不全重症度は高く、心不全による死亡率は高い一方で、β遮断薬等の心不全治療薬の使用頻度は低いという結果でした。今後こうした性差を考慮した心不全治療の確立が望まれます。

(3) 介護予防が必要な心不全患者の増加

社会の超高齢化に伴い、介護の必要な慢性心不全患者が増加しています。そこでCHART-2研究では、厚労省が作成した基本チェックリストを用いて登録症例の介護予防必要度を検討しました。その結果、Stage C/Dの慢性心不全症例では介護が必要な症例が全体の約4割と健康人(約8%)に比して非常に高率であることが明らかになりました(図4)。また、介護予防が必要な症例は、高齢で、女性が多く、糖尿病や抑うつ傾向、痴呆を多く有しており、予後が不良であることがわかりました。しかし、介護予防が必要な理由の多くは運動機能の低下に関連しており、運動リハビリなどにより介護予防が必要な症例の生活の質と予後が改善するか否か、今後の検討が望まれます。

おわりに

CHART-2研究で得られた最近の知見の一部を紹介させていただきました。今後も、東北から世界に向けて心不全のエビデンスを発信していきたいと思っております。引き続き、ご支援さき、ご支援の程、どうぞよろしくお願い申し上げます。



(文責: 坂田泰彦、准教授・CHARTグループ主任)

東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため最先端の治療を行っています。  
**吸入薬の治験も始まりました。**  
 また**肺動脈血栓栓症による肺高血圧のバルーン拡張術**も行っています。  
 患者さんのご紹介をお願いいたします。


循環器内科急患ホットライン  
 365日24時間対応致します！

080-280-11810(ニーハオ いいハート)

**東北大学循環器内科連絡先(直通)**

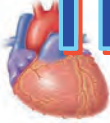
医局: 022-717-7153  
 FAX: 022-717-7156  
 外来: 022-717-7728  
 病棟: 022-717-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
 kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
 http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第35号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成27年1月14日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 当科の今後の展望

東北大学病院循環器内科 下川宏明

明けましておめでとうございます。本年も、どうぞ、宜しくお願い申し上げます。

昨年は、**第62回日本心臓病学会学術集会** (9月26日～28日) を開催させていただきました。臨床心臓病学の原点に立ち返るという意味を込めて、「The Spirit of Clinical Cardiology」のテーマの下、わが国を代表する6名の臨床の達人による特別講演や様々な特別企画に加え、約1300題の一般演題が発表され、約4000名の参加者があり、成功裡に終了しました。

今年は学会の主催の予定はありませんが、来年の3月18日(金)～20日(日)の3日間の日程で、**第80回日本循環器学会学術集会**を開催させていただく予定になっています。この学術集会はわが国では最大規模の一つで、約2万名の参加者と約4000題の一般演題の発表が予定されています。学術集会のテーマは、80回の節目として「日本の循環器病学の過去・現在・未来」とし、サブテーマとして「東日本大震災5周年」としました。プレナリーとシンポジウムの大枠は既に決定し、今後、詳細なプログラムを企画していきます。皆様のご支援・ご協力をどうぞ宜しくお願い申し上げます。

2016年は、さらに、当科の前身である**旧第一内科の創設100周年**も迎えます。これに向けて、同窓会(甲寅会)を中心に、100周年の祝賀行事の準備が開始されています。

当科に私が赴任してから早いもので10年になりました。この間、皆様の暖かいご支援をいただきながら教室は大きく発展し、研究・診療・教育・社会貢献の全ての分野で、活発に活動してきました。

**研究**では、分子・細胞レベルの基礎研究からヒトを対象とした臨床研究、そして国内・国際共同研究まで、非常に幅広い研究を活発に行っています。また、多くの若手教員が各種学会の若手研究者賞を受賞しており、次世代を担う人材が確実に育っています。

**診療**では、虚血・循環・不整脈の3グループが高いレベルの診療を行っており、地域の医療機関の信頼もますます高まり、患者さんの紹介が増えてきております。

**教育**では、教員が一体となって、学部教育・卒後教育に取り組んでおり、高い評価を得ています。

**社会貢献**では、今年も、生涯教育講座・心電図勉強会・医学統計勉強会などを開催する予定です。

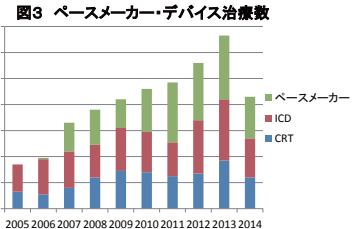
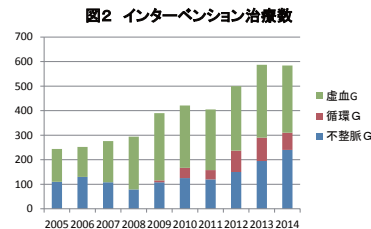
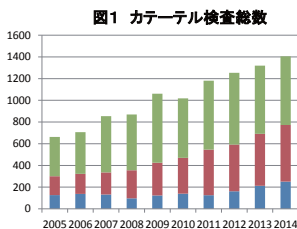
本年も、どうぞ宜しくお願い申し上げます。



### 2014年(1～12月)の当科の臨床実績のご報告

昨年1年間の当科の臨床実績をご報告します。**大学病院循環器センター**は順調に稼働し、**東北大学循環器内科病診連携ネットワーク**の関連病院・クリニックの先生方からのご紹介も着実に増加しました。それを反映して、**2014年に施行した心臓カテーテル検査・治療の総数は1405件と増加しました(2013年1319件)**(図1～3)。**虚血グループ**は、冠動脈インターベンション(PCI)の実施件数は247件と昨年(253件)とほぼ同数でしたが、診断カテーテル検査時の圧測定ワイヤーを用いた冠血流予備量比測定件数が昨年の40件に比べ91件と大幅に増加し、PCI適応病変の鑑別をより正確に行い、適正な治療につながっています。**循環グループ**は、慢性肺動脈血拴塞症に対する肺動脈インターベンションも安定して行われるようになり、昨年度は70件施行しています。また、注目すべき事柄として、**経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation)の認定施設**となったことが挙げられます。外科手術困難な高齢者の大動脈弁狭窄症例に対して昨年は10例施行しており、今後も増加が予想されます。**不整脈グループ**は、カテーテルアブレーションの増加が順調です。総数は240件(昨年195件)、そのうち心房細動症例の増加が多く、111件(昨年73件)施行しました。デバイス治療に関しては、植え込み型除細動器(ICD)治療・両心室ペースング治療(CRT)・ペースメーカー治療はそれぞれ30、24、32件施行しました。関連病院でもデバイス治療を始めたことが影響して前年度より減少しておりますが、適応を遵守して実施しています。

本年も、どのような症例にも迅速に対応させて頂きますので、何卒、宜しくお願い申し上げます。



(文責: 福田浩二、講師・医局長・不整脈グループ主任)

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

✓ ワンポイント・レクチャー

冠動脈疾患の画像診断の進歩

はじめに

近年、心血管画像診断の技術革新は目覚ましく、冠動脈疾患領域においては、冠動脈造影による狭窄度の評価に加えて、冠動脈イメージングや冠機能評価、核医学、心臓MRIなどの複数の診断技術を駆使し、生命予後に帰結する適正な冠血行再建治療を行う考え方が世界的に定着してきました。今回、当科の取り組みをご紹介します。

(1) 非侵襲的な画像診断の進歩

冠血流予備量比 (FFR) を指標とした冠動脈ステント治療の適応決定が世界標準となり、冠動脈の器質的な評価に、機能的側面を融合する取り組みが広く浸透しつつあります。例えば、非侵襲的な画像診断の代表である**冠動脈CTと核医学検査 (SPECT) の融合画像**は、冠動脈CTにおける石灰化病変の虚血評価を可能にし、一方、SPECTのみで判定し得なかった責任病変が同定できるようになりました。

(2) 冠動脈イメージング (OFDI) の進歩

冠動脈イメージングの代表として、**光干渉断層画像 (OCT)**・**血管内超音波 (IVUS)**・**血管内視鏡**が広く知られています。2013年度より本邦で次世代OCTである**Optical Frequency Domain Imaging (OFDI)**が臨床応用され、当科でも、冠動脈疾患の診療に役立ててきました。従来のOCTに比較したOFDIの長所として、① 高解像度 (20-30 $\mu$ m)、② occlusion 不要、③ 一度の画像取得手技で主要冠動脈のほぼ全長を観察可能 (pullback speed : 40 mm/sec, pullback length : 150 mm) などが挙げられます。

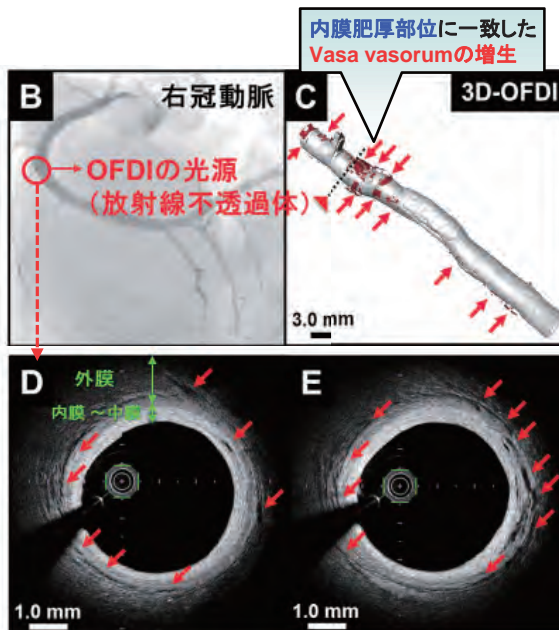
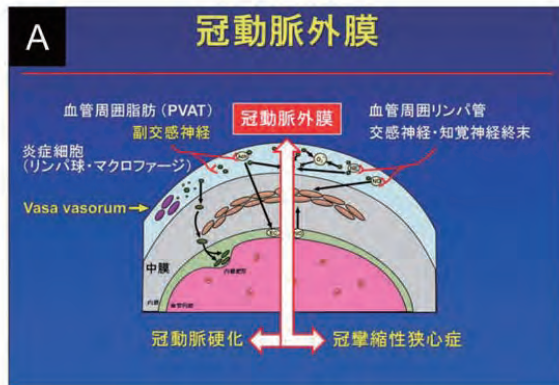
当科ではこれまで、冠動脈外膜の病態が冠動脈硬化や冠攣縮の成因に関与することを解明してきました(図A) (Shimokawa H. *Eur Heart J.* 2014)。特に近年、血管壁の栄養血管である **vasa vasorum** が、動脈硬化巣における炎症供給路として働くことが示され、新たな治療標的として注目されています。当科では、実臨床における冠動脈外膜の病態を究明すべく、**OFDIを用いた vasa vasorum の生体内画像化**に取り組んできました。その結果、ヒト生体内においてOFDIがvasa vasorumを正確に画像化し得ること(図B-E)、さらにOFDIの3D再構築画像より、**冠動脈内膜肥厚部位に一致して vasa vasorum が増生している**ことを報告しています(図C) (Nishimiya K, et al. *Circ J.* 2014)。こうした知見を背景とし、冠動脈疾患の病態における冠動脈外膜の役割を実臨床において解明する研究を続けています。

(3) 今後の展望

冠動脈CTAにおけるFFRの測定手法が報告され、冠動脈イメージングの領域においても、**60MHzのIVUS**や**micro-OCT**(解像度:1 $\mu$ m)といった超高解像度技術の臨床応用が見込まれており、病理組織に極めて近い、精緻な冠動脈内の情報が得られことが期待されています。

おわりに

当科の虚血性心疾患の臨床研究で得られた最新の知見を紹介させていただきました。今後も、冠攣縮性狭心症をはじめとした冠動脈疾患の病態解明を研究し、世界に向けて情報発信をしていきたいと思っております。引き続き、ご支援の程、宜しくお願い申し上げます。(文責：西宮 健介、助教・虚血グループ)




OFDI cross-sectional images (55歳、男性)  
① 軽度内膜肥厚像 ② Vasa vasorum (赤矢印)

東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため最先端の治療を行っています。**吸入薬の治験も始まりました。**また**肺動脈血栓栓症による肺高血圧のバルーン拡張術**も行っています。患者さんのご紹介をお願いいたします。

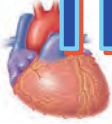
循環器内科急患ホットライン 365日24時間対応致します！ 080-280-11810(ニーハオ いいハート)

東北大学循環器内科連絡先 (直通)  
医局：022-717-7153  
FAX：022-717-7156  
外来：022-717-7728  
病棟：022-717-7786  
患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine

# HEART



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第36号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成27年4月10日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 東北大学病院臨床研究推進センター(CRIETO)

東北大学病院循環器内科 下川宏明

今年も美しい桜の季節になり、当科にも9名の新入局者(大学院進学者)が加わりました。全員、モチベーションが高く、今後、研究的な物の見方を学ぶことにより、内科医・循環器専門医として大きく成長してほしいと思います。

さて、今年、わが国の臨床研究の一つの節目になる年になると思われまます。第1に、従来3省(文科省・厚労省・経産省)で別々に行われていた医学研究の支援が、**日本医療研究開発機構(AMED)**に一本化され、より効率的に実施されるようになりました。第2に、**人を対象とした臨床研究に関する倫理指針**が適応されるようになり、大学においては学長が責任者になった厳格な実施・評価体制が要求されるようになりました。第3に、**医療法上の臨床研究中核病院制度**がスタートして、高度医療機関である大学病院の社会的責務が益々大きくなります。

Heart第29号でもご紹介しましたが、東北大学病院は、文科省の**橋渡し研究加速ネットワークプログラム**の全国9施設の一つに採択されているのに加えて、その事業の事務局機能も担当しており、厚労省の**臨床研究中核病院事業**でも全国15施設の一つに採択されています。これらの活動の中心に

なっているのが、**臨床研究推進センター(CRIETO)**です。私がセンター長を務めています。現在、11部門からなり、職員数も122名まで増えてきました。CRIETOの特徴として、①本学が強い医療機器開発を中心に据えていること、②企業との連携を促進するバイオデザイン部門を展開していること、③東北6県の大学病院をネットワークとして活用する**東北トランスレーショナルリサーチネットワーク(TTN)**が立ち上がっていることです。また、東北大学では、全学的にライフサイエンス研究を支援する組織として、**メディカルサイエンス実用化推進委員会**が組織され、関連する16部局全てが参加して活動を行っています。この全学的な取組みの中から、本学独自の新たなシーズが次々と生まれています。また、医学系研究科には、前臨床段階の研究を行う**創生応用医学研究センター(ART)**が活動しており、CRIETOはARTと連携して、新たな医薬品・医療機器等の開発を目指しています。CRIETOの活動は高い評価を得ており、全国トップクラスの臨床研究推進センターとして活動しています。

今年度より、上記の病院のCRIETOセンター長に加えて、医学系研究科においては**副研究科長(総務・人事担当)**を拝命しました。

今年度も、大学病院や研究科の発展に貢献していきたいと思っておりますので、皆様のご支援をどうぞ宜しくお願い申し上げます。



### トピックス:超音波血管新生療法の医師主導治験

当科では、下川教授が低出力体外衝撃波を用いた血管新生療法を開発し、臨床応用してきました。今回、衝撃波と同じ音波である**超音波を用いた血管新生療法**を開発し、下川教授が研究代表者となり、**医師主導治験**を多施設共同で開始しましたのでご案内いたします。

当科では、ブタ慢性心筋虚血モデルを用いた検討において、ある特殊な照射条件の超音波を体外から虚血心筋に当てると血管新生が促進されて心筋虚血が改善することを見出しました(図1)。この治療で用いる超音波の出力は、超音波診断装置で用いる出力と同程度であることから安全かつ低侵襲性の治療法です。

今回の臨床治験では、**薬物療法に抵抗性**でかつ**PCIやCABGによる治療が困難な安定労作性狭心症症例**(いわゆる**No option症例**)を対象としています。超音波を20分×3回照射する治療を、隔日で3日間行います。超音波治療中、患者さんは痛みを感じないので麻酔や鎮静は不要です。治療により側副血行路が増えて心筋虚血が改善し、狭心症発作の頻度が減ることが期待されます。現在、参加していただく患者さんを募集しています(図2)。血管径が細いためPCIやCABGに適さない狭心症症例、バイパス血管が閉塞したCABG既往の狭心症症例など、治療に難渋している患者さんがおられましたら、是非、お気軽にお電話やメールでご相談いただけましたら幸いです(詳細は当科HPをご覧ください)。

(文責:伊藤健太、准教授・副科長)

図1. 血管新生促進効果と心機能改善効果(基礎研究)

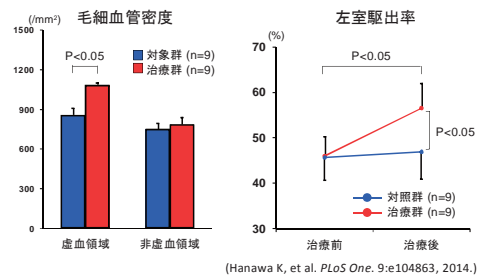


図2. 治療装置と治験参加施設(全国8施設)



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

ワンポイント・レクチャー

新規経口抗凝固薬 (NOACs) をどのように使いこなすか

経口抗凝固薬として長きにわたりワルファリンがほぼ唯一使用されてきました。しかし、ワルファリンと同等の効果をもつ薬剤として、2011年3月にトロンビン阻害薬であるダビガトランを皮切りに、現在、第Xa因子阻害剤であるリバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンと計4剤の**新規経口抗凝固薬 (NOACs)**が、臨床使用可能な状況となりました。これらのNOACsの特徴としては、ワルファリンと比較し、**塞栓症の予防効果は同等もしくはそれ以上、安全性に関しても出血性イベントは同等**という結果です(図1)(Lancet 2014 383;955-62)。さらに、全てのNOACsで**明らかに頭蓋内出血を抑制**します。2014年に発表された日本循環器学会の「心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版)」における心房細動に対する抗凝固療法(図2)では、リスク評価として従来通りCHADS2スコアを使用し、塞栓症のリスクに応じ各抗凝固薬の推奨度を決めています。ポイントとなるのは、CHADS2スコア1点の対象患者で、NOACsのうち、ダビガトラン、アピキサバンは推奨のレベルが与えられている点です。同じNOACsであるリバーロキサバンやエドキサバンはその基となった臨床試験の対象患者が2点以上であり、1点の患者に対するエビデンスが得られていないことよりワルファリンと同じ考慮可のレベルとなっています。この2剤に関しても、今後エビデンスが蓄積されれば、推奨レベルが上がるものと期待されます。

次に現在臨床使用可能な4種類のNOACsの特徴を見ていきます。

**1. ダビガトラン(プラザキサ®)**  
**RELY試験**で高用量(150mg×2)と低用量(110mg×2)の2つの用量でエビデンスがあり、ワルファリンに比し、高用量で塞栓症のリスク低下、低用量で出血性合併症低下のエビデンスがあります。ただし腎排泄率が85%であり、**腎機能低下例では注意**を要します(CCr<30ml/minは禁忌、30-50 ml/minでは慎重投与、低用量を検討)。腎機能が良好な患者において、選択の優先順位が高い薬剤といえると思われ(エビデンスが50ml/min以上の患者において、有効性を期待する場合300mg、安全性を重視する場合220mgの選択など)。その他の注意点としては、上部消化器症状が多いこと、高用量で消化管出血の頻度が多いことが報告されています(しかし、アジア人のサブ解析では消化管出血の増加はさせないことが示されています)。

**2. リバーロキサバン(イグザレルト®)**  
**J-ROCKET AF試験**で日本人独自の用量設定(15mg×1)におけるエビデンスがあり、ワルファリンに比し有効性においてイベント抑制の傾向が認められ、安全性においては非劣性が証明されている薬剤です。特徴としては、1日1回の投与でその効果が期待でき、服薬のコンプライアンスの向上が期待できます。注意点としては、75歳以上、50kg以下の低体重でワルファリンより出血のイベントが多い可能性があること、CHADS2 1点以下の患者のエビデンスがないことがあげられます。現在、当科の下川教授を研究代表者として、全国7000例をこえるリバーロキサバンの前向き登録観察研究(**EXPAND study**)が進行中です。このEXPAND studyではCHADS2 1点以下が37.5%含まれており、本薬剤の実臨床でのデータが得られるものと期待されています。

**3. アピキサバン(エリキュース®)**  
 本薬剤の大規模臨床試験である**ARISTOTLE試験**で、ワルファリンに比し、塞栓症予防効果は同等、出血性合併症は低いことが示されています。また、消化管出血に関してはワルファリンと同等という結果です。高齢および腎機能低下患者においてもワルファリンに比し、有意に出血性イベントが低いことが認められているのもこの薬剤の特徴です。これらの結果は、腎排泄率が25%と低く、胆汁・腸管からの複数の排泄経路を持ち、体内分布容積も小さいことが(血管内にとどまりやすい)、体内への蓄積性を低下させていると考えられます。以上より、高齢者など、抗凝固薬服用において出血性副作用の頻度が高い患者群において選択の順位が高い薬剤と考えられます。

**4. エドキサバン(リクシアナ®)**  
 下肢整形外科手術時の静脈血栓塞栓症に既に臨床応用されていましたが、昨年から、非弁膜症性心房細動・深部静脈血栓症への適応追加となったNOACです。ダビガトラン同様に、**ENGAGE-AF TIMI 48試験**で二つの用量設定でエビデンスがあります。高用量(60mg)および低用量(30mg)の両群で、ワルファリンに比し、有効性(脳卒中又は全身性塞栓症の抑制)は非劣性、安全性は有意に優れていることが示されています。この他、消化管出血に関しては60mg群で有意に高く、30mg群で有意に低いという結果でした。投与するにあたり60mgが常用量となり、体重が60kg以下、腎機能(CCrが30 ml/min以上50 ml/min以下)、または併用薬剤(キニジン、ベラパミル、エリスロマイシン、シクロスポリン)のいずれかに該当する場合、30mgへの減量となります。この薬剤の特徴は1日1回投与であること、安全性の面において優れていることです。この他、薬価が他のNOACsと比べて高いことは投与の際に説明が必要な点です。まだ使用開始まもない薬剤であり、今後のエビデンス蓄積が期待されます。

**おわりに**  
 NOACsの登場により、心房細動の抗凝固療法は新たな展開を迎えています。従来のPT-INRを指標にした用量調整を行うワルファリンと異なり、一律の用量投与となるNOACsを使用するにあたっては、各NOACsの特徴を良く理解するとともに、個々の患者の状態把握がより重要になってきます。(文責：福田 浩二、講師・医局長・不整脈グループ主任)

図1. NOACs vs. ワルファリン(VKA) 有効性、安全性のメタ解析

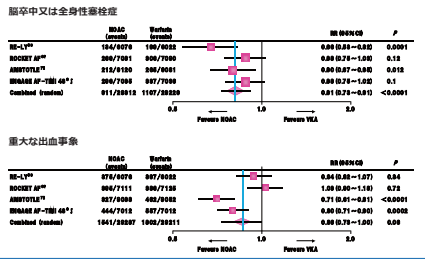
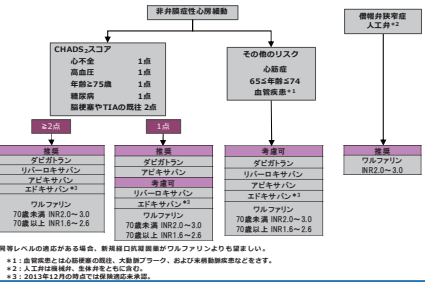


図2. 心房細動における抗凝固療法



東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため最先端の治療を行っています。  
**吸入薬の治験も始まりました。**  
 また**肺動脈血栓塞栓症による肺高血圧のバルーン拡張術**も行っています。  
 患者さんのご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
 365日24時間対応致します！ 080-280-11810(ニーハオ いいハート)

東北大学循環器内科連絡先(直通)  
 医局：022-717-7153  
 FAX：022-717-7156  
 外来：022-717-7728  
 病棟：022-717-7786  
 患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。  
 緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。  
 本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
 kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
 http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第37号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成27年7月24日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 第80回日本循環器学会学術集会の開催

東北大学病院循環器内科 下川宏明

来年の3月18日(金)~20日(日)の3日間の日程で、仙台で、**第80回日本循環器学会学術集会**を開催させていただきますので、ご案内申し上げます。

長い歴史を誇る**日本循環器学会**ですが、今回の学術集会は、2つの意味で節目の学術集会になります。第1に、80回という人間で言いますと傘寿の節目の学術集会となることです。日本循環器学会は、第二次世界大戦をはさんで過去80年間、多くの先達の貢献により発展してきました。今や、循環器領域では、**米国心臓協会(AHA)**、**欧州心臓病学会(ESC)**と並ぶ**世界3大学会**の位置にまで発展してきました。また、学術集会の規模も約2万人が参加するわが国でも最大級の規模にまで発展し、世界的にも**ESC(約3万人)**に次いで**AHA(約1.4万人)**よりも大きい学術集会にまで発展してきました。第2の節目は、**東日本大震災復興5周年**となることです。2011年3月11日に発災した東日本大震災では、東北大学病院は被災地の中心の大学病院として全力で災害医療に従事するとともに、以後、今日まで被災地の医療復興に対して継続的に支援を行ってきました。東北大学では、星陵キャンパスに東北メディカルメガバンクが発足し、青葉山キャンパスに災害科学国際研究所が設立されました。

今回の学術集会では、この2つの節目の重要性を鑑み、サブテーマを、「**日本の循環器病学の過去・現在・未来 ー東日本大震災復興5周年ー**」としました。「**80周年企画**」としては、メインプログラムであるプレナリーセッションやシンポジウムに、近未来~未来の循環器病学を見据えた多くのプログラムを企画しました。また、冠攣縮・高安病・川崎病・久山町研究・たこぼし心筋症・Na利尿ペプチドなどが国発の業績を振り返りたいと思います。「**東日本大震災復興5周年企画**」としては、東北大学病院をはじめ、被災地の病院や被災3県の医師会・病院の活動などを紹介する企画を計画中です。

今回の学術集会は、**仙台国際センター**を中心として、**東北大学百周年記念会館**、**仙台市民会館**の3会場で行います。特に、仙台国際センターに関しては、既存の会議棟に加えて、今年新築された展示棟を使用します。この新展示棟は、仙台市が本学術集会を開催できるように、当初予定されていた予算を増額して、規模を大きくして建築していただいたものです。また、今年の12月には**市営地下鉄東西線**が開業しますが、本学術集会は、開業後初の規模イベントとしての意義もあります。

7月13日(月)から演題募集も開始しましたので、是非、多くの皆様にご参加をお願いします。詳細は下記のHPをご覧ください。

(<http://www2.convention.co.jp/jcs2016/>)



### トピックス: TAVI の進歩

近年、大動脈弁・僧帽弁疾患や左心耳・先天性心疾患(Structural heart disease)に対する**カテーテルインターベンション**の進歩が顕著です。昨年2014年5月より、東北大学病院においても、**カテーテルを用いた大動脈弁留置術(TAVI: Transcatheter aortic valve implantation)**を開始しました。日本では超高齢社会を迎え、高齢者の重症大動脈弁狭窄症(AS)患者に接する機会が増え、併存疾患によるリスク(特にフレイル)のために、従来の開胸手術では困難と判断した症例に対して、心臓外科との共同のハートチームでTAVIを実施しています。約1年が経過しましたが、2015年6月末現在で、14例(経大腿アプローチ12例、経心尖部アプローチ2例)施行し、**30日死亡率は0を維持**しています。また、経大腿アプローチでは、海外のプロクターに依存せずに実施できるようになりました。TAVIを受けられた患者さんは、皆様お元気で心不全再入院はなく、中には日常生活でよく使っていた杖がほとんど必要なくなり、草むしりなどでの息切れもなく楽になったと、ご本人やご家族からお聞きました。日本人においても、TAVIは、従来の大動脈弁置換術とは異なり、低侵襲の画期的治療法であると実感しました(図1)。

手術リスクの高い症候性重症大動脈弁狭窄症患者の治療法として、2007年、Edwards社の**バルーン拡張型(Sapien)**とMedtronic社の**自己拡張型(CoreValve)**の2種類の弁がCEマークを取得し、欧州を中心に臨床で使用され始め、現在までに5万例以上の症例が治療されています。本年10月からCoreValve(図2)が使用できるようになる予定で、日本では治療デバイスがようやく2種類になり、デバイスを選択できる段階になりました。これらの経皮的動脈弁の留置のわずかなずれば、留置後のARや冠動脈閉塞、左室への脱落をきたすため、非常に慎重で正確な位置決めが重要となります。このように、TAVIはStructural heart diseaseに対するカテーテルインターベンションの一つとして確実に進歩しており、今後、僧帽弁閉鎖不全や左心耳閉鎖のインターベンションへと益々発展していくことが期待されています(図1)。

(文責: 松本 泰治、講師・虚血グループ副主任)

図1 低侵襲治療の展開: 過去・現在・未来

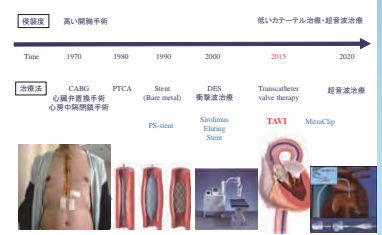
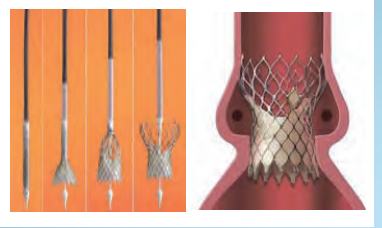


図2 CoreValve



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

ワンポイント・レクチャー

SUPPORT試験が明らかにした重要な知見

エビデンスに基づき治療された高血圧合併心不全症例におけるARB追加投与の有用性を検討

近年世界中で慢性心不全の患者数が増加し、「心不全パンデミック」と呼ばれる事態に私たちは遭遇しています。こうした状況の中、これまで多くの大規模臨床試験が行われ、レニンアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やβ遮断薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)などの薬剤が慢性心不全患者の予後改善に有用であることが示されてきました。しかし、これら薬剤の併用療法の有効性に関しては十分な検証はなされていませんでした。特に、既にエビデンスに基づきACE阻害薬およびβ遮断薬を用いて治療されている慢性心不全症例におけるARB追加投与の有用性についてはエビデンスが存在しませんでした。そこで、当科では関連16病院と共同でSUPPORT(The Supplemental Benefit of an Angiotensin Receptor Blocker in Hypertensive Patients with Stable Heart Failure Using Olmesartan Trial)試験を行い、高血圧を合併する慢性心不全症例におけるARB(オルメサルタン)の追加投与の有効性を検討しました(Sakata Y, Shimokawa H et al.; the SUPPORT investigators. *Eur Heart J* 2015;36:915-23.)。

ACE阻害薬、β遮断薬、ARBの3剤併用は有害事象増加と関連

SUPPORT試験の対象は、高血圧を合併する心不全として、既にエビデンスに基づきACE阻害薬やβ遮断薬の投与を受けているNYHA分類II度以上の症状を有する慢性心不全患者1147例です。血清クレアチニン3mg/dl以上あるいは人工透析中の慢性腎不全症例や、その他重篤な肝機能障害を有する症例、急性心筋梗塞発症後半年以内の症例などは除外されています。これら1147例を、オルメサルタン追加投与群と非投与群の2群に分けて、全死亡・非致死性心筋梗塞・非致死性脳卒中・心不全増悪による入院の4項目の複合エンドポイントを一次評価項目として、PROBE法で最低3年以上の追跡を行いました。その結果、**オルメサルタンの追加投与は複合エンドポイントを減少させない一方で、腎機能障害を増加させることが明らかとなりました。**また部分集団解析の結果、試験開始時に既にACE阻害薬とβ遮断薬両方の投与を受けていた群においては、**オルメサルタン追加投与は複合エンドポイント及び腎機能障害の有意な増加と関連し、その一方で、試験開始時にACE阻害薬の投与はなくβ遮断薬のみの投与を受けていた群ではオルメサルタン追加投与は死亡率低下と関連し、腎機能障害増加とは関連しないことが示唆されました(図2)。**

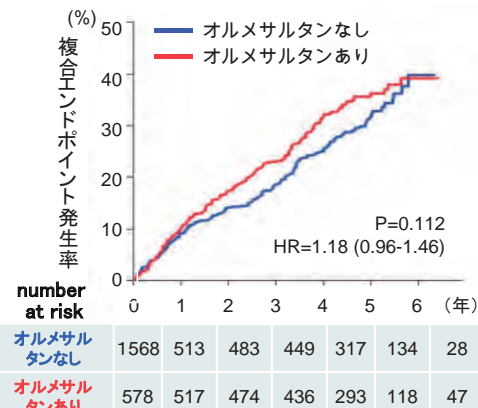


図1: 両群における複合エンドポイント発生率の比較

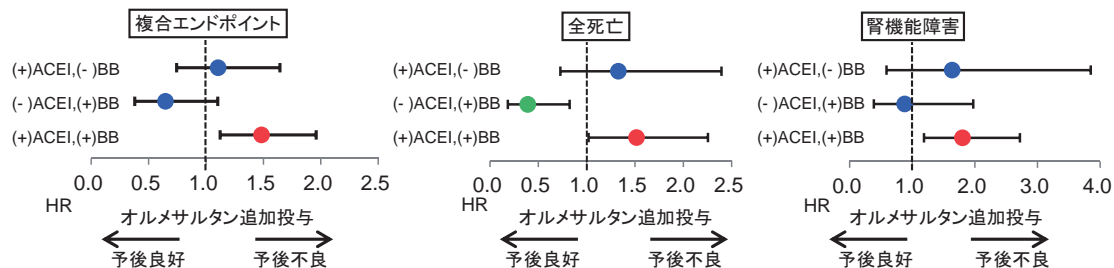


図2: 試験開始時のACE阻害薬(ACEI)およびβ遮断薬(BB)の投薬背景と、オルメサルタンが各エンドポイント発生へ及ぼす影響の関係

高血圧を合併した慢性心不全患者の実臨床に即したARBの臨床試験として海外でも高い評価

以上の研究結果は、私たちに大きな示唆を与えてくれました。第1に、ACE阻害薬、β遮断薬、ARBは、各々が慢性心不全にエビデンスのある薬剤とはいえ、**それら3剤の併用療法は有害**である可能性が示唆された点です。第2に、ACE阻害薬を投与しない症例におけるβ遮断薬とARBの併用の有用性が示されました。近年、世界中で左室駆出率の保たれた心不全(HFpEF)の増加が報告されていますが、SUPPORT試験もその登録症例の70%がHFpEFであり、これらの結果は、わが国の実臨床における慢性心不全治療方針決定に大きな示唆を与える結果となりました。お陰様で本試験論文はEuropean Heart Journal誌に掲載されましたが、同誌のEditorialコメント(*Eur Heart J* 2015;36:899-901.)にも取り上げられ、またNature Review Nephrology誌でもNews & Views(*Nat Rev Nephrol* 2015;11:260-2.)において紹介されるなど、海外でも高い関心が示されました。本研究結果が、今後の慢性心不全の診療に活用されることを願っています。最後に、SUPPORT試験にご参加いただいた皆様、試験を支援していただいた東北心不全協議会のメンバーの皆様により感謝申し上げます。


(文責: 坂田 泰彦, 准教授・CHARTグループ主任)

東北大学循環器内科では肺高血圧症の治療発展のため最先端の治療を行っています。  
吸入薬の治験も行っています。  
また肺動脈血栓症による肺高血圧のバルーン拡張術も行っています。  
患者さんのご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！ 080-280-11810(ニーハオいいハート)

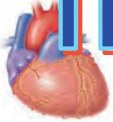
東北大学循環器内科連絡先(直通)  
医局: 022-7117-7153  
FAX: 022-7117-7156  
外来: 022-7117-7728  
病棟: 022-7117-7786  
患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。  
緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。  
本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html





Department of Cardiovascular Medicine

# HEART



**東北大学病院**  
**循環器内科広報誌**  
**【第38号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成27年10月28日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 冠動脈攣縮に関する研究

東北大学病院循環器内科 下川宏明

**冠動脈攣縮**は、**冠攣縮性狭心症**の成因になっているだけでなく、**労作狭心症・急性心筋梗塞・突然死**など、幅広い虚血性心疾患の成因に重要な関与をしていることが知られています。

私は、冠攣縮をライフワークの一つとして30年以上研究してきています。まず、実験動物(ミニブタ)に冠攣縮を誘発することに世界で初めて成功しました(Science1983)。この研究では、冠攣縮が冠動脈硬化部位に好発することに着目し、ミニブタを用いて、冠攣縮が初期の冠動脈硬化病変に一致して生じること、複数の収縮刺激で生じうることを明らかにしました。この実験結果は、その10年後の1993年に、バルーンによる冠動脈形成術(PTCA)を受けた患者において、ヒトでも確認されました。

その後、冠攣縮の主因として、内皮機能不全か血管平滑筋の過収縮かをめぐる論争が起きました。第1のモデルではこの両者が生じており、分けることができませんでしたので、第2のモデルとして、ブタ冠動脈を外膜側から炎症性サイトカインで慢性に刺激するモデルを作成しました。この着想は、冠攣縮で突然死した患者の冠動脈外膜に炎症性病変が形成されていたという病理学的報告にヒントを

得たものでした。このモデルでも**炎症性冠動脈硬化病変**に一致して冠攣縮が再現性よく誘発されました(J Clin Invest 1996)。内皮機能は正常に保たれており、血管平滑筋の過収縮のみで冠攣縮が生じることが実証されました。

その後の一連の基礎的・臨床的研究により、血管平滑筋収縮の分子スイッチの役割を果たしている**Rho-kinase**の活性化が中心的な役割を果たしていることを世界に先駆けて示しました(Circulation 2000)。さらに、臨床的に問題になっている薬剤溶出性ステント(DES)留置冠動脈に生じる冠攣縮の成因にもRho-kinaseの活性化が関与していることを示しました(JACC 2009)。また、最近の研究により、Rho-kinase活性化の誘因として、**冠動脈外膜の栄養血管(vasa vasorum)**の増生を含む炎症性変化が重要であることを明らかにしました(Circ J 2015)。

Rho-kinaseは動脈硬化性疾患を含む多くの心血管病の成因に深く関与していることが明らかにされ、現在、国内外の製薬企業が選択的Rho-kinase阻害薬を開発中です。

また、2006年には全国横断的な**冠攣縮研究会**を創設し、冠攣縮に関する多くの臨床的知見を発表するとともに(EHJ 2014, ATVb 2015)、現在、国際共同研究も行っています。

冠攣縮の研究を30年以上続けてきて、その病態の解明や薬剤の開発など、医学の発展に貢献できていることを大変嬉しく思います。



### トピックス: SGLT2阻害薬

糖尿病治療は、良好な血糖降下作用と副作用が少ない**DPP-4阻害薬**の誕生により大きく進歩しましたが、最近、新たに**SGLT(sodium-dependent glucose co-transporter)2阻害薬**が登場し、大きな注目を集めています。一般に、非糖尿病患者では、糖は腎糸球体で濾過された後に、近位尿細管に発現しているSGLT2で約90%、SGLT1で約10%の割合で再吸収されています。しかし、糖尿病患者では、高血糖に伴い、大量の糖が糸球体で濾過されることにより尿細管で再吸収しきれず尿糖となって排泄されます。高血糖状態が続くとSGLT2が過剰に発現することにより糖の再吸収が亢進するため、高血糖をさらに進行させるという悪循環を生じます。この負のサイクルを絶つ目的でSGLT2阻害薬が開発されました。SGLT2阻害薬は尿糖の再吸収を抑制し、過剰な糖を尿中に排泄させて血糖降下作用を発揮するという、インスリンに依存しない作用機序を持っています(図1)。

2015年9月、NEJMにてEMPA-REG OUTCOME試験の結果が発表されました。本試験は多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、心血管イベントリスクの高い2型糖尿病患者を対象に、SGLT2阻害薬である**エンパグリフロジン**の心血管リスクに対する長期安全性について検討しました。本試験には、わが国を含む42カ国592施設が参加しました。7,020例のハイリスクの糖尿病患者(平均63.1歳、男性72%、白人72%、アジア人22%、レニン・アンジオテンシン系阻害薬使用者81%、利尿薬使用者43%、スタチン使用者77%)を対象とし、標準治療に追加する形でエンパグリフロジン10mg/日群、同25mg/日群、プラセボ群にランダムに割り付けました。その結果、エンパグリフロジン投与群では、複合心血管イベント(心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中)のリスクが14%有意に減少し、全死亡については32%のリスク減少がみられました(図2)。しかし、脳卒中や心筋梗塞のリスクはエンパグリフロジン投与群で減少しませんでした。SGLT2阻害薬には浸透圧利尿効果があり、心不全傾向にある症例における水分調整効果が期待される一方で、脱水や感染症に伴う合併症に注意を払う必要があります。(文責: 三浦正暢、講師・CHART/循環グループ)

図1 グルコースの再吸収機構とSGLT2阻害薬

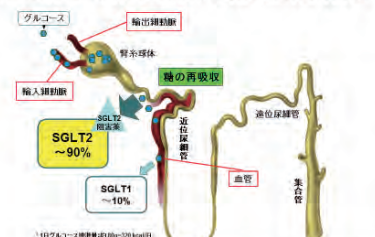
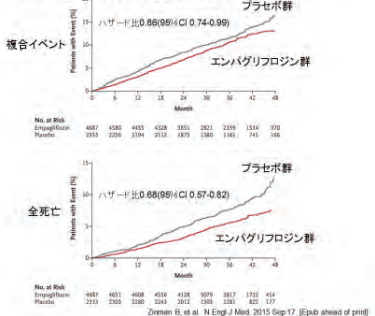


図2 エンパグリフロジン投与と予後の関連



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

✓ ワンポイント・レクチャー

冠攣縮研究会からの報告 残されたフロンティアへの挑戦

1. COVADIS の設立

以前の HEART (平成 25 年夏発行 29 号) の本項でご紹介した、当科下川教授が代表を務める冠攣縮研究会の新たな取り組みについてご報告させていただきます。冠攣縮研究会は、東北大学循環器内科に事務局をおく、85 施設 (2015 年 10 月現在) からなる全国的な研究組織です。冠攣縮研究会は、冠攣縮に関する成因や病態について基礎的・臨床的見地から最先端の研究を行う事を目的に 2006 年に設立され、その活動内容は HP にて公開しています (<http://csa.cardiovascular-medicine.jp>)。さらに、下川教授が中心メンバーとなり、Coronary Vasomotor Disorder Study Group Summit (COVADIS) が 2013 年に設立されました。COVADIS は世界中の冠動脈機能異常に造詣が深い第一線の研究者からなる研究組織であり、冠攣縮や冠微小循環障害に関する成因や病態について基礎的・臨床的見地から最先端の研究を行う事を目的に活動を行っています。2013 年以來、毎年ヨーロッパ心臓病学会の後にミーティングを開催しています。今年はロンドンで 9 月 2 日-3 日に開催され、当科からは下川教授のほか、小鷹・小松・大山・須田の大学院生 4 名と高橋が出席いたしました (図 1)。以下に冠攣縮研究会が中心となり COVADIS と協力して進める 2 つの世界規模の臨床研究の進捗についてご報告いたします。



図 1 第3回COVADIS meeting (2015年9月2日-3日 イギリス・ロンドン)

2. 冠攣縮性狭心症多施設共同前向きレジストリ研究

平成 22 年度より開始した「冠攣縮性狭心症に関する多施設共同前向きレジストリ研究」(UMIN000003304) の症例登録は順調に推移し、参加施設は全国 85 施設、海外 6 施設で、WEB システムの新規症例登録は昨年末 (平成 26 年 12 月 31 日) で終了しました。最終的な登録症例数は、患者群 1883 例、対照群 113 例となり、そのうち海外 6 施設 (イタリア・オーストラリア・イギリス・ドイツ・韓国) からは 449 例が登録され、これまでにない大規模な国際的登録研究になりました (図 2)。現在、登録時データクリーニングが終了し、平成 28 年 12 月 31 日までの追跡期間としてイベントの発生を観察する予定です。今後、この国際登録研究から、後ろ向き観察研究と同様に、ガイドラインに影響を与えるようなエビデンスを発信できるよう解析を進めていく所存です。

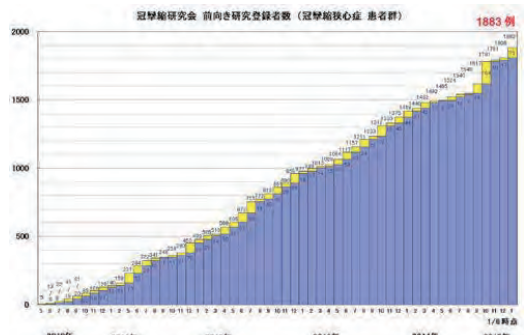


図 2 多施設共同前向きレジストリ研究登録数の推移

3. 冠微小血管狭心症国際前向き登録研究

冠循環はその太さにより機能的調節因子が異なることが知られております (図 3)。最近、古典的な心筋虚血のメカニズム (動脈硬化性、冠攣縮) に加えて、微小血管型狭心症を含めた冠微小循環障害が、冠動脈疾患・心筋症・たこつぼ型心筋症のような急性循環不全を呈する疾患に関連する第 3 の機序として注目され、また冠微小循環障害は心血管イベント発生リスクであることが報告されています。したがって、冠微小循環障害・微小血管狭心症の正確な診断アルゴリズムを作成し、将来的な心血管イベント発生リスクが高い症例を同定・層別化することにより、それらの症例に介入することは急務であると考えられます。しかし、わが国を含め、世界的にも微小血管狭心症の診断基準・診断アルゴリズム・治療・長期予後はいまだ明確にはされていません。そこで冠攣縮研究会・COVADIS では虚血性心疾患の残されたフロンティアともいえる微小血管狭心症・冠微小血管障害が疑われる患者を、世界規模で前向きに登録・追跡し、危険因子・病歴・診断方法・治療内容および予後について明らかにすることを目的として国際登録研究を計画しました。既に東北大学倫理委員会で承認され、各国の COVADIS 参加施設でも現在審査中です。今後、研究の進捗に関して、適宜ご報告いたします。

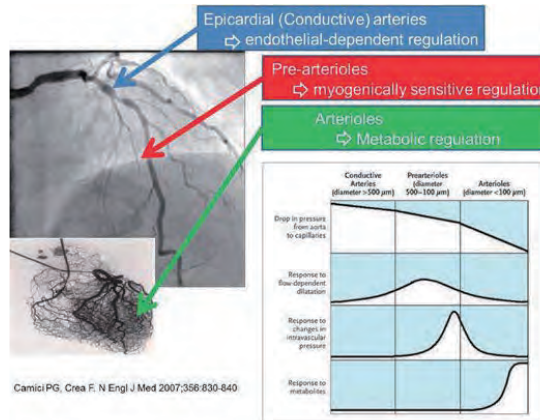



図 3 冠循環における機能的調節因子

(文責：冠攣縮研究会事務局・講師 高橋 潤)



**東北大学循環器内科では肺高血圧症の治療発展のため最先端の治療を行っています。**  
**吸入薬の治療も始まりました。**  
**また肺動脈血栓栓症による肺高血圧のバルーン拡張術も行っています。**  
**患者さんのご紹介をお願いいたします。**

**循環器内科急患ホットライン**  
**365日24時間対応致します！**

**080-280-11810 (ニーハオ いいハート)**


**東北大学循環器内科連絡先 (直通)**  
**医局：022-717-7153**  
**FAX：022-717-7156**  
**外来：022-717-7728**  
**病棟：022-717-7786**

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医 (病棟) が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
[kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp](mailto:kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp)  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>



Department of Cardiovascular Medicine

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第39号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成28年1月22日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 第80回日本循環器学会学術集会の準備状況

東北大学病院循環器内科 下川宏明

明けましておめでとうございます。本年も、どうぞ、宜しくお願い申し上げます。昨年の当科の診療実績は、下記にご報告しておりますように、順調でした。皆様のご支援に感謝申し上げます。

さて、私が主催させていただく**第80回日本循環器学会学術集会**（3月18日～20日、仙台国際センター他）が近づいてきましたのでその準備状況についてご報告申し上げます。今回の学術集会は、第80回であることに加えて**東日本大震災5周年**の節目にも当たり、二重の節目の意味で開催意義が大きいと考えております。このため、学術集会のテーマを、「日本の循環器病学の過去・現在・未来 —東日本大震災復興5周年—」とさせていただきます。日本循環器学会は、米国のAmerican Heart Association (AHA)とヨーロッパのEuropean Society of Cardiology (ESC)と並び、世界の3極の一角をなす学会となりました。会員数も約2万6000名にまで増え、毎年開催する学術集会も参加者が約2万名前後にまで増え、わが国最大の学術集会の一つです。

今回の学術集会では、日循100年を見据えてわが国や世界の循環器病学を展望する企画を数多く盛り込んでいます。さらに東日本大震災復興5周年であることを念頭に置いて、

災害医療への貢献や復興に向けた活動に関するパネル展示を企画しています。

**会長特別企画**（全18）では、「日本が誇る循環器研究」「日本循環器学会80年の歩み」などを企画しています。「美甘レクチャー (Vanhoutte教授)」「真下記念講演 (山本雅之教授)」の他、特別講演18、プレナリーセッション11、シンポジウム28、海外の学会7との合同シンポジウム、ラウンドテーブル11、トピック8、コントロールシー6、モーニングレクチャー29などを企画しております。

**一般演題**には3,818題の応募があり、そのうち2,308題を採用し、採択率は60.5%でした。さらにLate-breaking Sessionsには、65題の応募があり、36題を採用し、採択率は55%となりました。チーム医療セッションは、シンポジウム公募に13題の応募があり10題を採用しました。一般演題には352題の応募があり、310題を採用し、チーム医療セッション全体では88%の採択率となりました。特別企画・会長特別企画・一般演題・Late-breaking Sessions等、全ての企画を合わせて、**合計3294演題の発表に合計815名の座長**を予定しており、心から感謝申し上げます。

昨年12月6日には、地下鉄東西線も開通し、仙台駅から仙台国際センターへの移動も格段によくなりました。

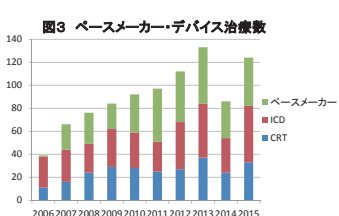
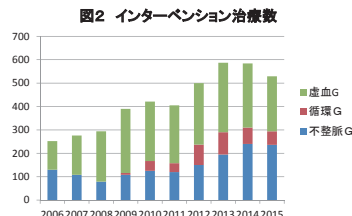
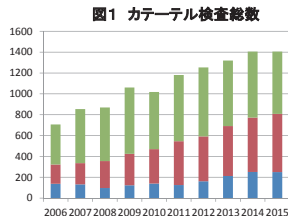
多くの皆様のご参加を心よりお願い申し上げます。



### 2015年(1～12月)の当科の臨床実績のご報告

昨年一年間の当科の臨床実績をご報告します。大学病院循環器センターは順調に稼働し、東北大学循環器内科病診連携ネットワークの関連病院・診療所の先生方からも安定してご紹介頂いております。この場をお借りして御礼申し上げます。2015年の当科のカテーテル関連の実績ですが、**心臓カテーテル検査・治療の総数は昨年と同数の1,405件**でした（図1-3）。各グループに關しては、**虚血グループ**:冠動脈インターベンション (PCI) 総数は235件と高水準を維持しております。適応に關して、FFRの機能評価に基づき、PCIが必要な症例の鑑別を厳密に行い、治療を行っております。またH26年5月から開始した、外科手術困難な高齢大動脈弁狭窄症例に対する**経カテーテルの大動脈弁置換術 (TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation)**の手技も安定してきており、昨年は13例施行しました。今後も増加が予想されており、積極的に取り組んでいきます。**循環グループ**:慢性肺動脈血拴塞症 (CTEPH) に対する**肺動脈バルーン形成術 (BPA)**が安定して行えるようになり、昨年度は58件施行しました。また当院は、昨年新たに作成されたBPAの厳しい認定基準をクリアできる数少ない施設であり、今後も積極的に取り組んでいきます。**不整脈グループ**:**カテーテルアブレーション**および**デバイス治療**ともに順調です。アブレーション総数は昨年とほぼ同数の236件 (昨年240件) 施行しました。そのうち心房細動症例は着実な増加を認め、昨年は125件 (一昨年111件) 施行しました。心房細動アブレーションに關しては、昨年1月から通常の高周波アブレーションに加え、**冷凍凝固アブレーション (cryoablation)**、液体窒素を充填したバルーンで肺静脈隔離を短時間で導入しており、時間短縮・再発率低下につながっています。昨年のもう一つの特徴として、デバイス治療の増加があります。植え込み型除細動器 (ICD) 治療、両心室ペースング治療 (CRT)、ペースメーカー治療はそれぞれ49, 33, および42件施行しました。皆様のご紹介のお陰と感謝申し上げます。

今後もどのような症例にも迅速に対応させて頂きます。本年も何卒宜しくお願い申し上げます。



(文責: 文責: 福田 浩二、講師・医局長・不整脈グループ主任)

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

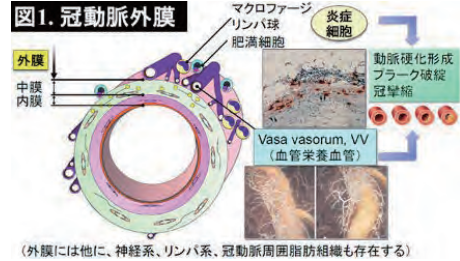
ワンポイント・レクチャー

見えてきた冠動脈外膜の重要性

はじめに

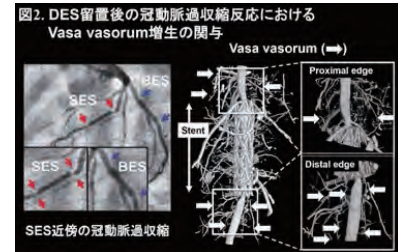
虚血性心疾患の死亡率は年々緩やかな減少傾向を示していますが、その発症率はここ40年横ばいで推移しており (Kubo M, et al. *Stroke* 2003)、虚血性心疾患に対する新規治療法の開発はいつそう大きく期待されております。冠動脈は内膜・中膜・外膜の3層から構成されますが、冠動脈病変の形成に、内膜からの病巣進展に加えて、**冠動脈外膜**の関与が重要であることが古くから提唱されています (Winternitz MC, et al. *The Biology of Arteriosclerosis* 1938)。

当科ではこれまで、虚血性心疾患における**外膜の慢性炎症**の意義を明らかにしてきました (図1)。ブタ冠動脈外膜にサイトカインやケモカインによる慢性炎症刺激を加えると、動脈硬化様病変が形成され、同部位に冠攣縮反応が生じることを世界に先駆けて報告し、同モデルを用いて**Rho-kinase活性化**による中膜平滑筋の過収縮が冠動脈攣縮の主な分子機構であることを明らかにしました (総説, Shimokawa H. *Eur Heart J* 2014)。さらに、冠動脈外膜には**血管壁栄養血管=vasa vasorum**が存在します (図1)。ブタ・マウス動脈硬化モデルにおいて、vasa vasorumが増生し、炎症性変化の供給路として機能することで、動脈硬化病変の形成に関与することが示されてきました (Mulligan-Kehoe MJ, et al. *Circulation* 2014)。近年、vasa vasorumは虚血性心疾患の新しい治療標的として注目されています。一方、vasa vasorumと冠動脈攣縮との関連や臨床的意義についてはほとんど明らかになっていませんでした。本稿では、当科で行ってきた**外膜のvasa vasorum**に関するトランスレーショナル研究の一端をご紹介します。



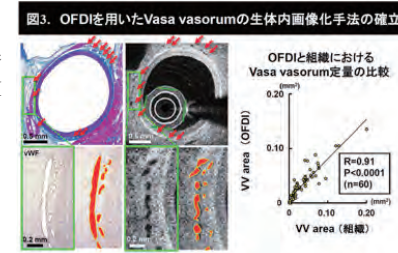
薬剤溶出性ステント (Drug-eluting stents, DES) 留置後の冠動脈過収縮反応におけるvasa vasorum増生の関与

狭心症に対するDES留置後も胸痛が残存あるいは新規発症する例があり、その主因として**DES留置後の冠動脈過収縮反応**の問題が注目されております。その病態として、DESに塗布されたポリマー周囲の炎症性変化を発端として、外膜における**vasa vasorum増生**が誘導され、vasa vasorumを導管としてステント近傍に炎症が波及し、Rho-kinaseが活性化されることで最終的に冠動脈過収縮反応が生じる可能性を明らかにしました (図2) (Nishimiya K, et al. *Circ J* 2015, *J Am Coll Cardiol Intv* 2016)。



Optical frequency domain imaging (OFDI)を用いたvasa vasorumの生体内画像化手法の確立

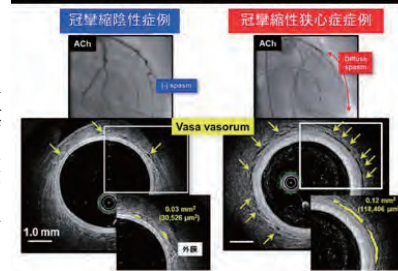
次に、vasa vasorumの臨床的意義を明らかにする手段として、光干渉断層イメージングである**OFDI**に注目しました。第一に、ブタとヒトの冠動脈組織を用いて、OFDIがvasa vasorumを再現性よく画像化できることを確認しました (図3)。第二に、OFDIによる**vasa vasorumのヒト生体内画像化・定量化手法**を確立しました (Nishimiya K, et al. *Circ J* 2014, 2015)。



冠攣縮性狭心症患者におけるvasa vasorum増生の観察

さらに、OFDIによるvasa vasorumの観察手法を用いて、アセチルコリン負荷試験においてびまん性冠攣縮を示す冠攣縮性狭心症患者では、冠攣縮を示さない陰性例と比較して、責任冠動脈外膜のvasa vasorum形成が有意に増大していることを明らかにしました。また、興味深いことに、冠攣縮性狭心症患者におけるvasa vasorum増生は、冠攣縮反応の程度や好中球Rho-kinase活性と正相関することを確認しました (Nishimiya K, et al. *J Am Coll Cardiol* 2016)。

図4. 冠攣縮性狭心症患者におけるVasa vasorum増生の観察



今後の展望

冠動脈外膜には、炎症細胞やvasa vasorumの他、自律神経やリンパ管など多様な組織が存在し、それらを血管周囲脂肪が包み込んでいます。個々の外膜組織の役割を、動物モデルを用いて基礎的に明らかにしていく必要があります。現在、冠攣縮性狭心症以外の虚血性心疾患の病態におけるvasa vasorumの臨床的意義についても検討を進めています。長期的展望として、OFDIを凌駕する超高解像度イメージングを開発し、より詳細な外膜組織の生体内画像化手法の確立にも取り組んでいきたいと思っております。

皆様におかれましては、引き続きご支援の程、宜しくお願ひ申し上げます。  
(文責：西宮 健介・松本 泰治、虚血グループ)

東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため最先端の治療を行っています。  
吸入薬の治験も始まりました。  
また**肺動脈血栓栓症による肺高血圧のバルーン拡張術**も行っています。  
患者さんのご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！  
080-280-11810(ニーハオ いいハート)

東北大学循環器内科連絡先 (直通)  
医局：022-717-7153  
FAX：022-717-7156  
外来：022-717-7728  
病棟：022-717-7786  
患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。  
緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。  
本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第40号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成28年4月8日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel:(022) 717-7153 Fax:(022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 第80回日本循環器学会学術集会のご報告

東北大学病院循環器内科 下川宏明

3月18日(金)～20日(日)の3日間の日程で、**第80回日本循環器学会学術集会**を開催し、成功裡に終了しましたので、ご報告申し上げます。

#### 1. 開催概要

今回の学術集会は、第80回であることに加えて**東日本大震災5周年**の節目にも当たり、二重の節目の意味で大きな開催意義がありました。このため、学術集会のテーマを、「日本の循環器病学の過去・現在・未来 -東日本大震災復興5周年-」としました。会場は、仙台国際センター会議棟・展示棟、東北大学100周年記念会館萩ホール、仙台市民会館の4会場を用いました(図1)。展示棟は、震災復興のシンボルの一つとして、仙台市が日循学術集会規模の学術集会が開催できるように建設しました。また、昨年12月には地下鉄東西線が開通し、仙台駅から会場まで5分で着き利便性が向上しました。このように、青葉山山麓のコンパクトな会場で学術集会を開催することができました(図1)。お天気にも恵まれ約1万5000名の参加者がありました(市民公開講座除く)。



図1. 会場概観図

#### 2. 東日本大震災復興5周年

東日本大震災復興5周年の節目の意義に関しては、東北地域(特に宮城県・岩手県・福島県の被災3県)の大学病院・地域の基幹病院・3県医師会・医療行政等の災害医療への貢献や復興に向けた活動をパネル展示で参加者に広く紹介しました。初日の3月18日(金)の午前中には、被災地を訪問中の**天皇皇后両陛下**がパネル展示展にご臨場賜り、我々の取り組みに関する説明を熱心に聞いていただき、また、慰労のお言葉をいただいたことは、関係者一同の大きな励みになりました(図2)。



図2. 両陛下のご臨場

#### 3. 日循学術集会80周年

日循学術集会80回目の節目の意義に関しては、プログラムの中で、「日本循環器学会80年の歩み」などの会長企画や20年後の日循100周年を見据えた多くの特別企画を組むとともに、「わが国が誇る循環器研究」と題して、①久山町研究、②冠攣縮、③Na利尿ペプチド、④川崎病、⑤高安病、⑥たこつぼ心筋症を取り上げて、講演やパネル展示で紹介しました(図3)。



図3. 口演会場風景

#### 4. その他のプログラム

美甘レクチャーは私の恩師のVanhoutte教授(香港大学)、真下記念講演は東北大学の山本雅之教授(東北メディカルメガバンク機構長)にお願いしました。その他、会長特別企画(18)では、「Editors-in-Chief of the Top Medical Journals」「重要性を増すCardio-oncology」などを企画・実施しました。さらに、海外演者による特別講演18、プレナリーセッション11、シンポジウム28、海外の7学会との合同シンポジウム、ラウンドテーブル11、トピック8、コントロバーシー6、モーニングレクチャー29などを実施しました。コントロバーシーやラウンドテーブルでは、壇上で座長・演者がゆっくり座って議論できるように、ソファ式の椅子やレイアウトを実施し好評でした。特別企画・会長特別企画・一般演題・Late-breaking Sessions等、全ての企画を合わせて、合計3294演題の発表に対して、合計815名の方々に座長をお願いしました。

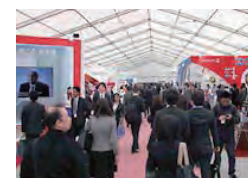


図4. 展示・ポスター会場風景

#### 5. おわりに

地下鉄国際センター駅の北側に広い展示・ポスター会場、南側に新設の展示棟が直結しており、参加者には大変好評でした(図4)。本学術集会は、仙台市としても、新展示場と地下鉄東西線開業がセットになった初の大規模な開催になり、宮城県、宮城県医師会、東北大学とともに、全面的なご協力をいただきました(図5)。

多くの皆様のご参加に、心より感謝申し上げます。



図5. 教室員とともに

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

ワンポイント・レクチャー

東日本大震災5周年

はじめに

東北地方に甚大な被害をもたらした東日本大震災から5年が経過しました。まず初めてお亡くなりになられた方々のご冥福を改めてお祈りいたしますとともに、被害にあわれた皆様にお見舞い申し上げます。

さて、東日本大震災に伴い生じた身体的・精神的ストレスは大変大きなものでした。そのため東日本大震災は循環器疾患の発症・増悪に少なからず影響を与える結果となりました。これらは非常に残念なことでしたが、当科では**東日本大震災に関連した実態調査を行い、今後の災害医療に役立てることが私たちの大切な責務であると考えています。**そこで今回は、東北大学で行った東日本大震災後の調査研究を幾つかご紹介します。

1. 宮城県消防隊出動記録に基づく調査

私たちはまず**宮城県消防本部の協力**を得て、2008年から2011年の上半期、2月から6月までの宮城県内の全救急車搬送記録124,152件を解析し、心不全を含めた心血管病の発症数が震災後どのように変化したかを検討しました。その結果、**震災後には心不全、急性冠症候群、脳梗塞、心肺停止などの心血管病、そして肺炎が増加していることが明らかになりました。**特に心不全は過去3年間に比べて発症後数週間にわたり著明に増加しており(図1)、**震災後の様々なストレスが長期にわたり心不全発症に影響することが示されました**(*Eur Heart J.* 2012;33:2796-803.)。

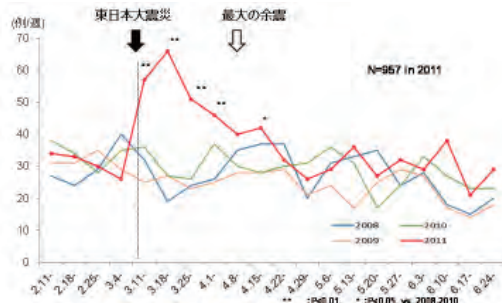


図1: 東日本大震災後の心不全の増加

2. 宮城県沿岸の基幹病院における調査

東北大学病院を含む宮城県沿岸の拠点10病院に入院した14,078症例のカルテ調査の結果からは、**循環器専門医により心不全と診断され加療を受けた患者数は震災後約2か月間、例年に比し大きく増加しており、その傾向は救急車搬送記録による調査の結果と一致しました**(*Circ J.* 2013;77:490-93.)。また東北大学病院循環器内科通院中であったCRT-D又はICD植込み患者170症例において不整脈増加の有無、心不全増悪による入院の頻度を調べた結果、**心室性頻脈性不整脈の頻度は震災後に有意に増加しており、また慢性心不全患者における心不全増悪入院が震災後に増加していました**(図2)(*Circ J.* 2012;76:1283-85.)。

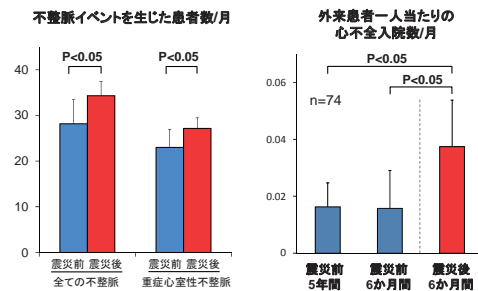


図2: 震災前後の頻脈性不整脈と心不全入院の頻度

3. 第二次東北慢性心不全登録(CHART-2)研究における調査

東北大学では2006年より基幹33病院と連携して慢性心不全およびそのハイリスク症例の前向き調査である「**CHART-2研究**」(N=10,219)を行っています。今回CHART-2研究登録患者を対象にアンケートを行い、**東日本大震災後のストレス障害(PTSD)**について調査しました。その結果、2011,2012,2013年のPTSDの頻度は各々14.7%, 15.7%, 7.4%と高く、**沿岸部や福島第一原発周辺、そして震度の大きかった地域で特に顕著であることがわかりました**(図3)。またPTSD保有は、2年間の追跡期間中18.3%に発生し、死亡を含む心血管事故増加の有意な規定因子でした(相対危険度1.3, P<0.05)。すなわち、**心血管病症例では震災後長期にわたりPTSDが高頻度に存在して予後と関連することが初めて明らかとなりました**。( *Circ J.* 2015;79:664-7.)。

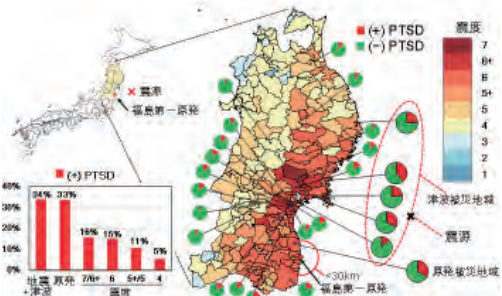


図3: 沿岸部・原発・震度の大きさとPTSD保有頻度

おわりに

これまで人類は世界中で様々な大災害を経験してきましたが、災害が循環器疾患の発症・増悪に及ぼす影響に関して体系的に行われた研究はありませんでした。今回私たちは東日本大震災という大災害に見舞われましたが、各方面の協力を得て実態調査を行い、**大災害後に心不全を中心とした循環器疾患が増加すること、そして災害による精神ストレス障害が長期間継続し、予後に悪影響を及ぼすことを初めて明らかにしました。**これらの知見は、今後の災害医療に大きく貢献するものであり、調査にご協力いただいた皆様に深くお礼申し上げます。

(文責：坂田泰彦：准教授・CHARTグループ主任、高橋 潤：講師・虚血グループ主任)

東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため最先端の治療を行っています。  
**吸入薬の治験も始まりました。**  
 また**肺動脈血栓塞栓症による肺高血圧のバルーン拡張術**も行っています。  
 患者さんのご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
 365日24時間対応致します！  
 080-280-11810(ニーハオ いいハート)

**東北大学循環器内科連絡先(直通)**  
 医局：022-717-7153  
 FAX：022-717-7156  
 外来：022-717-7728  
 病棟：022-717-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
 kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
 http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第41号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成28年7月14日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel:(022) 717-7153 Fax:(022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 第一内科開講100周年記念式典と国際NO学会学術集会の開催のご報告

東北大学病院循環器内科 下川宏明

#### 第一内科開講100周年記念式典

当科の前身である**東北大学第一内科**は、初代の熊谷岱蔵(たいざう)先生が、東北帝国大学医科大学第一内科教授に就任された大正5年(1916年)に開講され、今年で100周年を迎えました。熊谷先生は、その3年前の大正2年(1913年)に東北帝国大学医学専門部教授に就任しておられますが、**同窓会(甲寅会)**の関係者で話し合いました結果、明確に第一内科の名称がつけられた大正5年(1916年)を開講の年といたしました。

第一内科は、熊谷岱蔵先生(1913~1942)に次いで、**大里俊吾先生(1944~1950)**、**中村隆先生(1951~1972)**、**滝島任先生(1972~1992)**、**白土邦男先生(1992~2005)**が主宰され、平成10年(1998年)の大学院重点化に伴い、「循環器内科」と「感染症・呼吸器内科」に臓器別に分かれました。その後、「**循環器内科**」においては、平成17年(2005年)に私**下川宏明**が6代目の教授として赴任し現在に至っております。「感染症・呼吸器内科」は、平成10年(1998年)から**服部俊夫先生**が主宰され、平成24年(2012年)、抗酸菌病研究所内科に源流のある「遺伝子・呼吸器内科」と統合し、一ノ**瀬正和先生**の下で「**呼吸器内科**」として一本化されて現在に至っております。

この100年間、東北大学第一内科は多くの人材を輩出し、わが国の循環器疾患や呼吸器疾患の診療をリードするだけでなく、循環器・呼吸器領域において、多くの世界的な研究成果を上げてきました。

今回、100周年を迎えるに当たり、「**東北大学第一内科開講100周年記念事業実行委員会**」を設立し、準備を重ねてきました。実行委員会では、記念事業として、(1)「**100周年記念誌**」の発行、(2)「**学術奨励賞基金**」の創設、(3)「**記念式典**」の実施、の3事業の実施を決めました。本事業にご寄付をいただきました皆様に深謝申し上げます。

6月18日にその**開講100周年記念式典**を開催し、200名を超える同窓会員や関係者の皆様と開講100周年をお祝いしました。

東北大学からは、里見進総長、下瀬川徹研究科長、八重樫伸生病院長にご出席いただき、記念講演会では、本同窓会の重鎮の一人である松本慶蔵先生(長崎大学名誉教授)と本学OBでわが国を代表する宗教政治学者の一人である山折哲雄先生にご講演をいただきました。

第一内科の発展の歴史を振り返り、循環器内科と呼吸器内科の今後の展望について語り合う記念すべき一日になりました。



#### 国際NO学会学術集会

**第9回国際NO学会学術集会**を、**第16回日本NO学会学術集会**(会長:福永浩司東北大薬学研究科教授)と共同開催の形で、5月20日(金)~22日(日)の3日間、仙台国際センターで開催しました。

**日本NO学会**は、世界的なNO研究の高まりを受けて、1996年米国にNitric Oxide Societyが創設された後に世界各国でNO学会が設立される動きを受けて、2000年5月に20名の研究者が設立発起人となり設立されました。以来、学術集会は翌年の2001年から年に1回開催されてきています。現在、私が理事長を務めております。

本年2016年は、1886年に**内皮由来弛緩因子(endothelium-derived relaxing factors, EDRFs)**の本体としてNOが同定されてから30年目の節目に当たります。その後、NO研究が爆発的に進み、NOの広範な重要性が明らかになり、1998年、3名の研究者に**ノーベル賞**が授与されました。その後もNO研究は世界的に広範な領域で活発に進み新しい知見が次々と報告されています。具体的には、血管弛緩・動脈硬化抑制作用に加えて、シグナル分子としてほとんどの細胞の機能維持に関与していることが明らかになりました。

今回の学術集会では世界中から約300名の研究者が参加して、NOに関する最新知見が報告されました。また、当科助教の神戸茂雄が、若手研究者賞(YIA)の最優秀賞を受賞しました。



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

ワンポイント・レクチャー

冠微小循環の重要性

1. 冠微小循環障害・微小血管狭心症の疾患概念

近年、胸痛精査のため冠動脈造影が施行された症例の約40%では有意な器質的狭窄病変は認められず、冠動脈の機能的障害によることが報告されています (Ong P et al. JACC 2012)。古典的な**心筋虚血のメカニズム** (動脈硬化性、冠攣縮) に加えて、**微小血管狭心症**を含めた**冠微小循環障害**が、虚血性心疾患における第3の発症機序として注目されるようになってきました。冠微小循環障害は、血管造影で確認することが困難な500μm以下の微小血管における器質的・機能的異常により、心筋血流と酸素需要のミスマッチが原因で心筋虚血を生じる病態です。その原因に関しては血管内皮や平滑筋の障害だけでなく、血管リモデリングや血管周囲の線維化などの構造的異常も関与しているとされ、**冠微小血管の拡張能低下**、**心室壁内における不均一な血管拡張による盗血現象**、**微小血管攣縮**など複数の病態が複雑に絡み合っていることが推定されています (図1)。例えば、冠微小循環の代謝性拡張不全は、労作時の心内膜下血流低下を引き起こし、労作性胸痛の原因となります。一方、微小血管攣縮は安静時胸痛の原因となり、アセチルコリンなどを用いた薬物による冠攣縮誘発試験によって間接的に証明することが可能です。

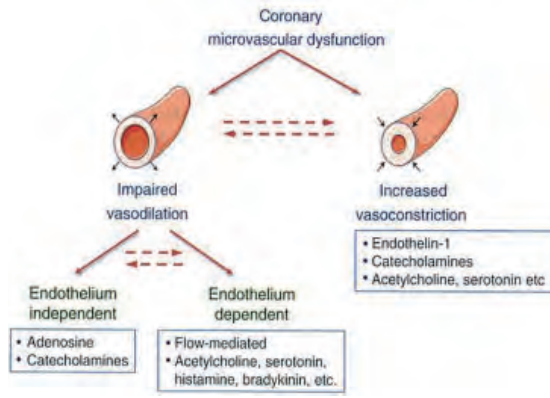


図1 微小循環障害のメカニズム

また、**微小循環障害は、心血管イベントの有意な発症要因**であることが報告されています (Pepine CJ et al. JACC 2010)。また、一般的に微小血管狭心症患者は、Ca拮抗薬や硝酸薬などの抗狭心症薬に対して治療抵抗性を示すことが多く、そのため患者の不安感増大や活動性減弱といったQOLの低下、頻回な病院受診と医療費増大への影響が問題となっています。

2. 微小血管狭心症の特徴

微小血管狭心症の臨床像として、①**女性**、特に**閉経後の女性**に多い、②**胸痛の性状や心電図変化は通常の狭心症と同様**、③**労作、安静時ともに胸痛を生じる**、④**胸痛の持続時間が10分以上と長い**ことが稀ではない、⑤**半数以上の症例で硝酸薬舌下錠の有効性が十分ではない**、などの特徴が挙げられます。我々は、アセチルコリン冠注による冠攣縮誘発試験中に、心表面の冠動脈に有意な攣縮が認められなくても関わらず、自然発作と同様の胸部症状、虚血性心電図変化、もしくは**心筋内乳酸産生**などの心筋虚血の直接・間接的所見が認められた際に、微小血管狭心症と診断しています。図2に微小血管狭心症と診断した自験例を提示します。症例は51才女性で、朝方の安静労作時の胸痛を主訴に受診し、冠動脈CTでは器質的狭窄病変は認められませんでした。症状から冠攣縮性狭心症が疑われたため、冠攣縮誘発試験を実施しました。アセチルコリン100μgを冠動脈内投与時に普段と同様の胸痛が出現し、心電図上V4-V6で有意なST低下が認められましたが、心表面の太い冠動脈の有意な攣縮は認められませんでした。一方、心筋虚血の鋭敏な指標である心筋内乳酸産生が確認され、症状・心電図変化と併せて微小血管狭心症と診断しました。

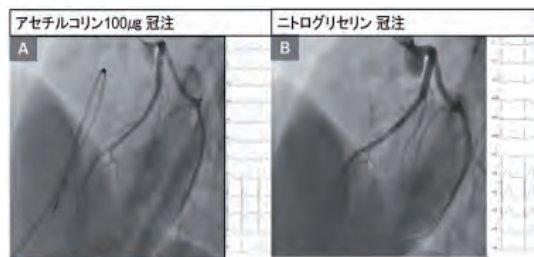


図2 微小血管狭心症の一例  
54才女性、高血圧(-)脂質異常症(-)糖尿病(-)喫煙歴(-)、心血管家族歴(-) 病歴：安静労作時の胸痛あり、精査のため入院、器質的狭窄病変認めず、症状からはVSAも否定できないため ACh誘発試験を実施。  
A) ACh100μg冠注、明らかな冠動脈攣縮は認められないが、普段生じる胸痛、心電図上I、aVL、V5-V6でST低下出現。  
B) ニトログリセリン投与後、症状、心電図変化は消失。  
本症例では、上記所見と検査後の乳酸逆転を認め、微小血管狭心症と診断した。

図2 微小血管狭心症の一例

3. 冠微小循環障害を対象とした研究活動

冠微小循環は可視化が困難であり、病態評価のための特異的で簡便に繰り返し測定可能なバイオマーカーの開発が求められています。我々は、強力な血小板凝集作用・血管収縮作用を有するセロトニンに注目し、**血漿セロトニン濃度と冠微小循環障害の関連性**について検討しています。また、HEART38号でもお伝えしましたが、下川教授が中心である、Coronary Vasomotor Disorder Study Group Summit (COVADIS) 国際共同研究チームにおいて**冠微小血管狭心症の国際前向き登録研究**が開始され (図3)、順調に登録症例は増加しています。8月にローマで行われるCOVADIS 会議で進捗を報告する予定です。

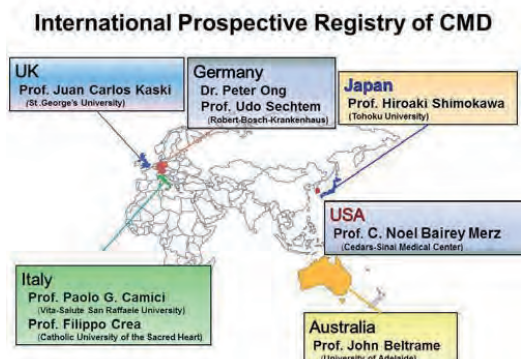



図3 冠微小血管狭心症国際前向き登録研究

(文責：虚血グループ主任・講師 高橋 潤)


**東北大学循環器内科では肺高血圧症の治療発展のため最先端の治療を行っています。**  
**吸入薬の治療も始まりました。**  
**また肺動脈血栓塞栓症による肺高血圧のバルーン拡張術も行っています。**  
**患者さんのご紹介をお願いいたします。**

**東北大学循環器内科連絡先 (直通)**  
**医局：022-717-7153**  
**FAX：022-717-7156**  
**外来：022-717-7728**  
**病棟：022-717-7786**  
 患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。  
 緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。  
 本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
 kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
 http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

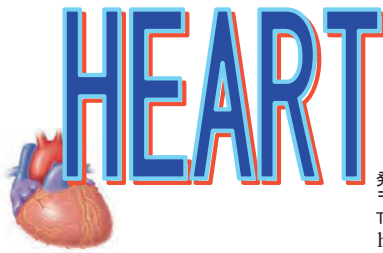
**循環器内科急患ホットライン**  
**365日24時間対応致します！**

**080-280-11810 (ニーハオ いいハート)**





Department of Cardiovascular Medicine



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第42号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成28年10月26日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel:(022) 717-7153 Fax:(022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 性差医学・医療の重要性

東北大学病院循環器内科 下川宏明

ヒトには男性と女性の2つの性があり、生命を維持する基本的な機構には差がないものの、特に種の保存を目指した生殖機能やそれに関連する心身機能に大きな違いがあることは自明の理ではありません。しかし、それが本当に注目されるようになってきたのは最近のことです。

**性差医学・医療**の歴史は、1957年に米国の女性ジャーナリストのバーバラ・シーマンが女性の健康を守る運動を開始したところから始まると言われていています。その後、1975年に、全米で「全国女性の健康ネットワーク」が創設されましたが、1960～1970年代に起きたサリドマイド薬害を受けて、FDAは「妊娠の可能性がある女性の薬剤の治験への参加の禁止」を通達しました。しかし、1985年の米国NIHのプラント医師による女性特有の病態の研究や1991年からのNIHによる大規模疫学プロジェクト(WHI)の開始を受けて、1994年、FDAは「薬剤の治験では半数に女性を含むことを推奨する」という通達を出すに至るまでになりました。そして、1995年に、FDA内にOWH(Office on Women's Health)が創設されて現在に至っています。

わが国では、米国での上記のような動きを受けて、2001

年に鄭忠和先生が鹿児島大学にわが国初の女性専用外来を創設され、2004年に天野恵子先生が代表世話人になられて性差医療・性差医学研究会が設立され、第1回の学術集会在開催され、4年間継続されました。そして2008年、**日本性差医学・医療学会**が発展的に設立され、鄭先生が初代の理事長として就任され、その後4年間本学会をリードされました。

私は、専門の一つが虚血性心臓病であるところから、更年期以降の女性に多い**微小血管狭心症**の研究を行っていた関係で、鄭先生・天野先生に声をかけていただき、研究会の初期の段階から参加しました。そして、2012年から本学会の**2代目の理事長**を務めており、わが国における性差医学・医療の普及に努めています。

この度、来年の**第8回国際性差医学学術集会**の会長を依頼され、理事会での賛同を得てお引き受けすることになりました。会期・会場は、来年の9月14日～16日の3日間、仙台国際センターでの開催を予定しております(下記HP <http://www2.convention.co.jp/igm2017/greeting/index.htm>)。性差医学の領域でわが国として初めてとなる国際学術集会の開催に向けて準備を始めたところです。皆様のご支援をどうぞ宜しくお願い申し上げます。



### トピックス:皮下植え込み型除細動器(Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator; S-ICD)

致死的心室性不整脈に対する確立された治療法として**植え込み型除細動器(ICD)**があります。右室内に留置された経静脈リードを通して、致死的心室性不整脈を認識し、鎖骨下に置かれていたICD本体から右室内の経静脈リードに電気ショックを送り、不整脈を停止させます。この従来のICD治療の大きな問題点として、劣化などによるリード損傷のためのリード追加および長期リード留置に伴う血管閉塞、また血管・心腔内に留置したデバイス感染があります。これらの問題点を回避する**皮下植え込み型ICD(S-ICD)**が開発・臨床応用されてきています。わが国でも2016年2月から正式に使用可能となったこのS-ICDは、従来のICDと異なり、左傍胸部部の皮下にリードを、また本体は左側胸部皮下に留置します(図1)。このS-ICDの大きなメリットは、血管内・心腔内にリードを留置しないことです。植え込み手技も従来のICDと比し、血管・心臓壁の損傷などの大きな合併症のリスクが低いのも特徴です。治療は80Jの高容量のエネルギーによる電気ショックであり、電池寿命は現在の第2世代のモデルで7.3年です。S-ICD植え込み症例の追跡調査では、経静脈ICDに同等の有効性および有害事象の低い発生率が報告されています<sup>1),2)</sup>。

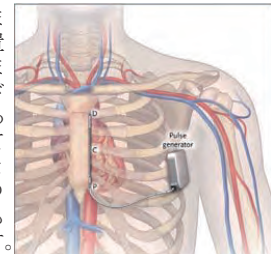


図1. 皮下植え込み型ICD(S-ICD)

このS-ICD治療の良い適応としては、若年者、致死性不整脈として心室細動を想定している症例、血管アクセスが困難な症例、もしくは血管内へのリード挿入を回避することが望ましいデバイス感染や透折症例などが考えられます。一方、心腔内にリードが存在しないことより頻拍時の高頻拍ペースメーカー治療や持続的なペースメーカー治療の機能はなく、これらを必要とする症例は従来のICD治療が望ましいと考えられます。S-ICD植え込みの施設認定に関しては、現在、規定プログラムの受講が必要です。当院では既に14例の植え込みを経験しており、今後も増加が予想されています(図2)。(文責:福田浩二、講師・不整脈グループ主任)

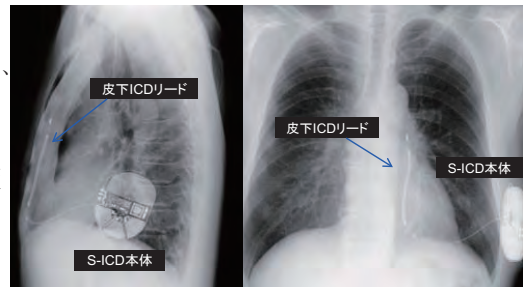


図2. 皮下植え込み型ICD(S-ICD)の実例

1)Weiss R et al. Circulation 2013;128:944-953, 2)Lambiase P et al. Eur Heart J 2014;35:1657-65

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

ワンポイント・レクチャー

成人先天性心臓病: 最近の知見

1. 増加する成人先天性心疾患患者

小児期の内科的管理や心臓手術成績の向上により、成人期に達する先天性心疾患(ACHD; adult congenital heart disease)患者数が急速に増加しています。わが国では年間1万人近い先天性心疾患(CHD)患者が成人期に達し、40万人以上のACHD患者が存在すると報告されています(Shiinaら, Int J Cardiol. 2011)。実際、当科のACHD患者の入院件数も大きく増加しており(図1)、循環器内科にとってもACHD診療は重要な診療領域の一つになっています。

2. 成人先天性心疾患の治療の進歩

ACHD患者数の増加は、ACHDの遠隔期の新たな課題(図2)を認識させることになりました。心臓の遠隔期合併症には心不全、不整脈、肺高血圧症などが挙げられます(Le Gloan Lら, Circ J. 2011)。

- (1) **心不全**: ファロー四徴症術後の右心不全、体心室が解剖学的右室の疾患(修正大血管転位・完全大血管転位心房内血流転換術後)、フォンタン術後症例等があります。適切な時期に(再)手術を検討します。**心房中隔欠損症、動脈開存症ではカテーテル閉鎖術が第1選択**となります。手術適応のない最重症例はLVAD、心移植の適応となり、心臓血管外科と協力して治療しています。
- (2) **不整脈**: ACHDでは不整脈や突然死が高い頻度で見られます。技術的な進歩によりAblationやDevice治療が可能となっており、当科不整脈グループで積極的に行っています。S-ICD, CRTはACHDでも最近注目されているDevice治療です。
- (3) **肺高血圧症**: 選択的肺血管拡張薬は、Eisenmenger症候群を含めた肺高血圧症合併CHDに使用されています。肺血管拡張薬療法により手術適応外とされた症例の短絡孔閉鎖が可能となった報告が散見され、注目を集めています(Treat and Repair Strategy)。内科治療抵抗性の肺高血圧症には肺移植が行われますが、当院の呼吸器外科では多数のACHDの肺移植手術を施行しています。
- (4) **虚血性心疾患**: 高齢化社会を迎え、ACHDの虚血性心疾患も増加が予測されます。川崎病冠動脈後遺症も課題の一つです。

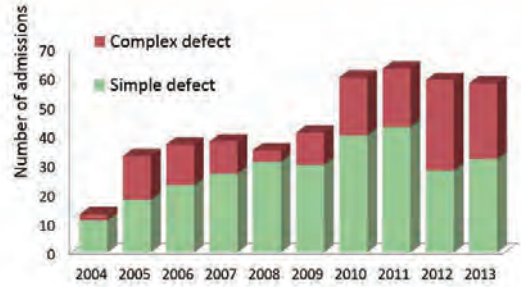
以上のようにACHD診療には循環器内科専門医の大きな貢献が期待されています。また同時に他診療科医師、看護師、臨床心理士などのコメディカルを含めた集学的医療による対処が必要となっています。

3. 成人先天性心疾患を対象とした研究活動

上記課題を抱えるACHD診療ですが、詳細な実態調査やリスク因子に関する研究・エビデンスは不足しています。今回、当科では下川教授のご指導のもと、ACHDを対象とした新たな観察研究「成人先天性心疾患の遠隔期合併症・問題点の解明とリスク低減への対処法開発に関する研究」を開始することになりました。本研究ではCHART-2研究に登録されているACHD患者さんに関する解析に加えて、東北大学病院(循環器内科・心臓血管外科・小児科)、千葉県循環器病センター、千葉県子ども病院、岩手医科大学病院による多施設共同後向きおよび前向き観察研究を行います。本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の課題に採択され、受託研究費にて行われます(図3)。本研究からの知見は、ACHD診療の向上につながるものと考えております。随時、結果を本広報誌上でご報告申し上げます。皆様には、是非ACHD患者様のご紹介をいただければ幸いです。どうぞ宜しくお願い申し上げます。

(文責: 循環グループ副主任・院内講師 建部俊介)

図1: 東北大学病院循環器内科への成人先天性心疾患入院数の年次推移



建部俊介 第78回 日本循環器学会学術総会シンポジウム

図2 ACHDの遠隔期諸問題

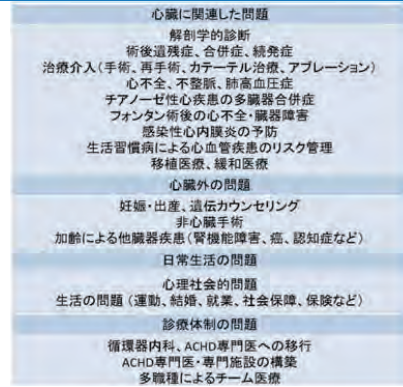
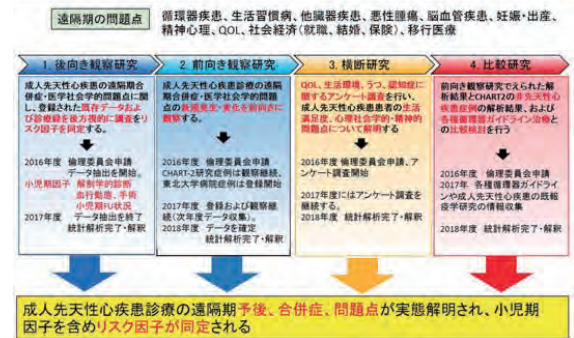


図3: 研究全体の具体的なロードマップ



成人先天性心疾患診療の遠隔期予後、合併症、問題点が実態解明され、小児期因子を含めリスク因子が同定される



東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため最先端の治療を行っています。  
吸入薬の治験も始まりました。  
また**肺動脈血栓塞栓症**による肺高血圧の**バルーン拡張術**も行っています。  
患者さんのご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810(ニーハオ いいハート)

東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局: 022-717-7153  
FAX: 022-717-7156  
外来: 022-717-7228  
病棟: 022-717-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



# HEART

**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第43号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成29年1月24日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 当科の臨床研究

東北大学病院循環器内科 下川宏明

明けましておめでとうございます。本年も、どうぞ、宜しくお願い申し上げます。昨年当科の臨床実績は、下記にご報告しておりますように順調でした。皆様のご支援に感謝申し上げます。

**当科の臨床研究**に関しましては、これまで個別にご紹介してきましたが、教室全体でどのような臨床研究を行っているか、まとめて概説させていただきます。

**虚血性心疾患**に関しては、私のライフワークの一つである**冠動脈攣縮**の臨床研究を行っています。具体的には、我々が同定した冠攣縮の主要分子機構であるRho-kinase活性化の病態について検討するとともに、冠攣縮の成因における冠動脈外膜の関与を明らかにする目的でOFDIなどを用いた冠動脈イメージング研究を行っています。また、2006年に「**冠攣縮研究会**」を設立し、現在75施設に参加してもらっていますが、1521名の国内の後向き研究、1883名の前向き国際共同登録研究を実施しました(海外7施設も参加)。また、海外6ヶ国を含む**冠動脈機能異常に関する国際共同研究チーム(COVADIS)**を組織し、当科が事務局となって**微小血管狭心症**の国際共同登録研究を開始しました。急性心筋梗塞に関しては、私より2代前の瀧嶋教授が1979年に設立

された「**宮城県心筋梗塞対策協議会**」の活動が今年で37年目になり、全県下で発生する症例を全例登録する全国唯一の登録研究として、様々な重要な情報発信をしています。

**心不全**に関しては、関連病院の協力を得て、東北地方の心不全およびその予備群の症例を合計10219名連続登録した**東北慢性心不全登録研究(CHART-2研究)**を実施中です。2006年から開始し、毎年、詳細な追跡データが得られ、様々な情報発信をしています。心不全の登録研究としては国内最大で、国際的にも非常に注目されてきています。また、AMED研究で、CHART-2研究を基にして、心房細動や血栓症に関する2つの臨床研究も行っています。

**肺高血圧症**に関しては、肺動脈性肺高血圧症や慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関して様々な臨床研究を行っています。加えて、日本肺循環学会で全国から1257名の症例を登録して、現在、データを解析中です。

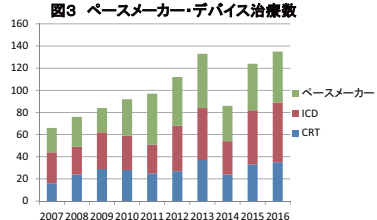
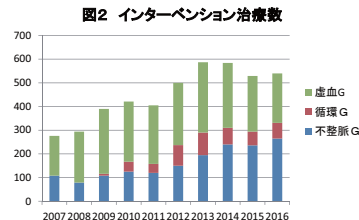
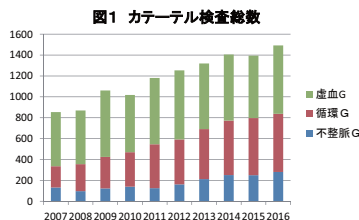
**不整脈**に関しては、難治性心室性不整脈を対象に**衝撃波アブレーションカテーテル**を開発中で、大型動物(ブタ)では有効性と安全性を確認できる段階までできています。来年度中には、First-in-humanの臨床治験を開始したいと考えています。また、私が研究代表者となり、新規経口抗凝固薬であるrivaroxabanの有効性と安全性に関する国際レベルの**EXPAND Study**を実施しました。

今年も当科の臨床研究を進展させたいと思います。



### 2016年(1~12月)の当科の診療実績のご報告

昨年1年間の当科の診療実績をご報告します。**大学病院循環器センター**は順調に稼働しており、**東北大学循環器内科病診連携ネットワーク**の病院・診療所の先生方からも安定してご紹介頂いておりますことを御礼申し上げます。2016年の当科のカテーテル関連の実績ですが、**心臓カテーテル検査・治療の総数は1,492件**と伸びました(2015年1394件)(図1-3)。次に、各グループについてご報告します。**虚血グループ**:冠動脈インターベンション(PCI)総数は209件と高水準を維持しています。適応に関して、FFRの機能評価に基づきPCIが必要な症例の鑑別を確実にを行い、治療を行っています。また、外科手術困難な高齢者重症大動脈弁狭窄症例に対する**経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVI: Trans-catheter Aortic Valve Implantation)**の手技も安定してきており、昨年は15例施行しました。今後も積極的に取り組んでいきます。**循環グループ**:慢性肺動脈血栓塞栓症に対する**肺動脈形成術(BPA)**が安定して行えるようになり、昨年度は66件施行しました。当科は、肺動脈バルーン拡張術の厳しい認定基準をクリアできる全国で数少ない施設であり、今後もご紹介の程、宜しくお願い申し上げます。**不整脈グループ**:アブレーション総数は昨年より伸び、265件施行しました。その中でも心房細動症例の増加が大きく、156件施行しました。植え込み型除細動器(ICD)治療、両心室ペーシング治療(CRT)、ペースメーカー治療はそれぞれ54, 35, 48件施行しました。また昨年の特記すべきこととして、**皮下植え込み型ICD(S-ICD)認定施設**として植え込みを開始し、計15例に施行しました。また、デバイス感染症例に対するレーザーシースを用いた**リード抜去の施設認定を7月に取得**し、計8例に施行しました。皆様のご紹介のお陰と感謝申し上げます。今後どのような症例にも迅速に対応させて頂きます。本年も宜しくお願い申し上げます。



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

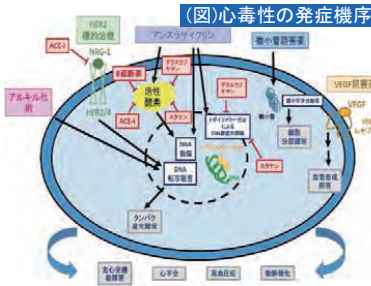
ワンポイント・レクチャー

「Cardio-oncology」の重要性

**1. Cardio-oncologyの必要性:** 新たなガン治療薬の登場に伴い問題となっているのが、薬剤や放射線療法による心血管障害、ガン患者に起こる血栓症など心血管系の副作用です。ガン患者の予後を悪化させ、原疾患の治療を妨げます。また、長期生存者において予後規定因子としても心血管疾患は重要で、たとえば、乳ガン患者では、診断から10年以降は、乳ガン死亡を心血管死亡が追いつくことが報告されています。小児ガン生存者でも、成人期の心不全リスクは11倍、冠動脈疾患リスクは5倍に増加しており、ガン治療自体がその後の心血管リスクとなっているのです。以上の点から、「Cardio-oncology」への注目は益々高まっています。この分野は多岐にわたっていますが、本稿では内容を絞ってご紹介したいと思います。

**2. 心毒性:** 使用頻度が高く、心毒性の出現を注意しなければならない最も重要な薬剤にアントラサイクリン系薬剤があります(表1)。アントラサイクリン系薬剤の心毒性で最も重要なものは慢性心毒性です。アントラサイクリン関連心不全の予後は無治療では非常に悪く、3年生存率は約50%といわれていましたが、早期の発見と適切な管理を行うことで予後を改善できることも報告されています。最も重要な発症リスク因子は累積投与量で300mg/m<sup>2</sup>以上で心機能障害が起ることと言われています(表2)。心毒性の発症機序を図に示しますが、トポイソメラーゼIIβ阻害作用と細胞内Feキレート作用を併せ持つデクストラゾキサンは、本症の発症基盤である心筋細胞死およびアポトーシスを抑制することなどが示されています。アントラサイクリン系薬剤の心毒性のリスク因子には、年齢(小児・若年者、高齢者)、他剤(シクロホスファミド・タキサン系薬剤・トラスツズマブ)との併用、縦隔に対する放射線治療の既往、心血管系疾患の併存などが指摘されています(表2)。心筋障害の検出するためには心エコー作用をアドリアマイシン300mg/m<sup>2</sup>を超えた時点で1回実施します。その後も経過観察しEFが10%以上低下したら左心室機能障害と判断します。早期に心筋障害を検出し、治療することが必要ですが、有効であるとされる心臓保護剤デクストラゾキサンのわが国での適応症は、残念ながらアントラサイクリン系薬剤の血管外漏出に限られています。ACE阻害薬・β遮断薬・スタチンの効果が報告されていますので、早期発見し、これらを投与するというのが一般診療において現実的であるかもしれません(図)。

分子標的薬の中で心毒性を示すものとして有名なものにトラスツズマブがあります。human epidermal growth factor receptor II (HER-2)は乳ガンの25%-30%に過剰発現しており、トラスツズマブはそのHER-2膜蛋白を標的としたモノクローナル抗体です。HER-2タンパク陽性患者における補助療法と転移患者において用いられ、高い効果が報告されています。その一方で、無症候性も含めると投与患者の5~10%に心機能障害を認めると報告されています。宮城県だけで年間1000症例以上の乳ガン手術が行われることを考えても相当数の化学療法が行われており、心不全の高リスク群として、決して無視できない数字であると思われます。その他多くの薬剤に心毒性の報告がなされており(表1)、収縮障害だけでなく心房細動の発症やQT延長に関与することが知られています。



**3. 抗VEGF治療:** 血管新生阻害薬では、高血圧症が最も頻度が高い血管合併症と言われています。その作用はNOやPGI2の産生阻害と言われています。その他、蛋白尿や虚血性心疾患の発症が言われており、冠縮などとの関与も報告されています。

**4. 放射線療法:** 放射線療法においては、晩期に冠動脈疾患・微小循環障害・弁膜症・心膜疾患(収縮性心膜炎など)などの心血管合併症の発症が知られており、RILD(radiation-induced heart disease)と総称されています。Hodgkin病で完全寛解をした患者の死亡率の25%はRILDであり、なかでも心筋梗塞が最多で、その比率は一般人口に比べ有意に高いことが知られています。乳ガン患者においても心臓への照射がMACEと関連し、相対危険度は20年以上経過しても増加したままであることが報告されています。ガン治療の進歩が生命予後を改善し、放射線療法の晩期合併症が、ガン患者の生命を脅かす大きな問題となっています。

現在では国民の3人に1人がガンで死亡する時代です。多くの診療科がガン診療に関わっており、その合併症としての心血管合併症は、病院全体として取り組まなければならない重要な問題であり、循環器内科医が積極的に関わっていくなければ解決できない喫緊の課題です。

参考文献: Zamorano JL, Lancellotti P, et al. 2016 ESC Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;21:2768-2801.

(文責: 杉村宏一郎、院内講師・循環グループ主任)

表1 化学療法に伴う左心室機能障害の発生頻度(参考文献より)

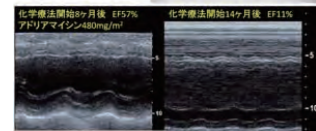
抗ガン剤	発症率(%)
<b>アントラサイクリン</b>	
ドキソリビン	
400 mg/m <sup>2</sup>	3-5
550 mg/m <sup>2</sup>	7-26
700 mg/m <sup>2</sup>	18-48
イダルビシン(90 mg/m <sup>2</sup> )	5-18
エビルビシン(900 mg/m <sup>2</sup> )	0.9-11.4
ミトキシロン(120 mg/m <sup>2</sup> )	2.6
リボソーム アントラサイクリン(900 mg/m <sup>2</sup> )	2
<b>アルキル化剤</b>	
シクロホスファミド	7-28
イホスファミド	
410 g/m <sup>2</sup>	0.5
125-16 g/m <sup>2</sup>	17
<b>代謝拮抗剤</b>	
クロファゼリン	27
<b>微小管阻害薬</b>	
ドセタキセル	2.3-13
パクリタキセル	11
<b>モノクローナル抗体</b>	
トラスツズマブ	1.7-201
ペバシズマブ	1.6-4
セルツマブ	0.7-1.2
<b>テロシチナーゼ阻害薬</b>	
エニチニブ	2.7-19
ゾラフェニブ	7-11
ゾラフェニブ	4-8
ダサチニブ	2-4
イマチニブ	0.2-2.7
ゾラフェニブ	0.2-1.5
クロチニブ	1
<b>プロテアソーム阻害薬</b>	
カルポゾミブ	11-25
ボルテゾミブ	2-5
<b>その他</b>	
エベロロムス	11
テムシロリムス	11

表2 心毒性のリスク(参考文献より)

心疾患の既往	心血管リスク
心不全	
無症候性LV機能障害(LVEF 50%未満またはBNP上昇)	<18歳以下、50歳以上(トラスツズマブ)またはBNP上昇
冠動脈疾患	若年心血管イベントの家系歴
LVHや収縮障害を伴う弁膜症	高血圧症
LVHのある高血圧性心筋症	糖尿病
心筋症	高脂血症
不整脈(AFやVTなど)	
<b>がん治療の既往</b>	
アントラサイクリンの使用	喫煙
乳癌または縦隔への放射線療法	アルコール過量摂取
	肥満
	脂質がちな食習慣

【症例】30歳 女性

子宮体癌術後 アドリアマイシン心筋症  
シスプラチン+アドリアマイシンによる化学療法施行。治療開始8ヶ月ではEF57%。化学療法開始14ヶ月後、入院時14ヶ月後に心切れと浮腫出現。EF11%と著しい左心室収縮障害を認めた。



東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため最先端の治療を行っています。  
吸入薬の治験も始まりました。  
また**肺動脈血栓塞栓症**による**肺高血圧のバルーン拡張術**も行っています。  
患者さんのご紹介をお願いいたします。


循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810(ニーハオ いいハート)

東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局: 022-717-7153  
FAX: 022-717-7156  
外来: 022-717-7228  
病棟: 022-717-7786

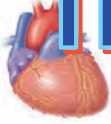
患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。  
緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。  
本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



TUH  
Tohoku University Hospital

Department of Cardiovascular Medicine

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第44号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成29年4月14日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

**東北大学ビッグデータメディスンセンター**

東北大学病院循環器内科 下川宏明

最近「ビッグデータ」という言葉を耳にする機会が増えました。情報技術 (information technology, IT) の進歩により大量のデータを処理することが可能となり、これまで分からなかった現象や事実が明らかにできる時代となりました。ビッグデータの特徴として、Volume (量)・Velocity (迅速性)・Variety (多様性) の3Vが挙げられますが、その応用範囲は広く、我々の生活の全ての面をカバーするとも言っても過言ではありません。なかでも医学・医療の分野はビッグデータの活用が期待される分野の一つです。

東北大学は、動物疾患モデルやオミックス解析基盤を持つ医学系研究科を中心に、15万人の健康人ゲノムコホートを持つ東北メディカルメガバンク、80万人の患者情報を有し臨床研究中核病院として指定された東北大学病院があります。さらには、情報科学研究科・工学研究科・医工学研究科・薬学研究科・加齢医学研究所など、医療ビッグデータを基に新たな研究領域を創出するための研究環境や人材に恵まれています。そこで、東北大学では、2年間の準備期間を経て、平成29年度から、医学系研究科を中心として、全学組織として「ビッグデータメディスンセンター」を立ち上げることにしました。本センターでは、以下の4つの目標を掲げています。(1) 正確性・信頼性の高い臨床データとゲノム・オミックスデータを、個人情報厳密に管理しながら

連携させ、臨床情報などを含めた日常データとの併合も行い、情報解析基盤を構築・整備する。(2) 各種疾患を対象として具体的な研究を進展させるために必要な体制をソフト・ハード面の両面で構築する。(3) 基礎医学・疫学統計・情報処理・人工知能等の解析チームとの連携による研究環境を構築し、国際競争力を強化する。(4) 複数分野に明るい人材の育成環境を整備することで研究の恒常性・発展性を担保し、医療系ビッグデータ解析に資する人材を育成する。さらに、それらの新規解析結果をもとに、出口戦略を明確にした開発コアチームを配備し、最終的に精密医療を実地臨床で実践することを目指す。

センターの組織構成としては、さしあたって4つの疾患コア群 (難治性癌、生活習慣病、希少疾患、老化・認知症) を設け、これを6つの解析チーム (バイオインフォマテックス、クリニカルインフォマテックス、データサイエンス、臨床疫学、機能遺伝学、遺伝統計学) が横串を通して解析する構成としました。私が初代のセンター長に就任し、4名の副センター長とともに、約30名のスタッフ体制で立ち上げる予定です。このビッグデータメディスンセンターからは、これまでになかったような研究成果や人材が育つことが期待されます。また、本センターの活動は、東北メディカルメガバンクや大学病院にとっても大きなプラスになることが期待されます。

皆様のご理解とご支援を宜しくお願い申し上げます。

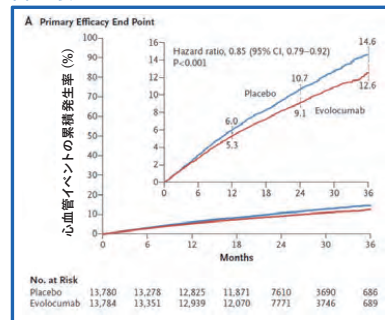


**トピックス: 抗PCSK9抗体薬**

東北大学出身の遠藤章先生によるスタチン (HMG-CoA還元酵素阻害剤) 発見から45年。様々な心血管病における有効性が証明されました。特に、心筋梗塞や狭心症の原因となる動脈硬化性疾患の危険因子として血中LDLコレステロール値 (LDL-C) は重要ですが、スタチンの使用により大多数の患者でのLDL-Cのコントロールが可能になりました。実際、スタチンを使用してLDL-Cを低下させると、高コレステロール血症患者の主要心血管イベントを著明に低下させることが明らかになっています。しかしスタチン投与下でもLDL-Cが十分に低下しない患者が存在し、その症例ではイベント発生の危険性が高いことも知られています。実際、心血管疾患の二次予防を目的として薬物治療を受けている患者のうち、約40%がLDL-Cの管理目標値を達成できていません。そうした中、高コレステロール血症に対する抗PCSK9抗体薬として、エボロクマブ (商品名: レパーサ) とアリロクマブ (商品名: プラルエント) が開発されました。PCSK9蛋白は、LDL受容体が肝細胞表面に戻ることを妨げる蛋白です。従って、抗PCSK9抗体薬はPCSK9とLDL受容体との結合を阻害することで、肝細胞表面に戻るLDL受容体を増加させ、結果として血中LDL-Cを低下させます。臨床試験ではスタチンへの追加投与でLDL-Cをさらに70%以上低下させることが証明されました。

さらに、エボロクマブの心血管イベントの大規模研究であるFOURIER試験の結果が、今年3月の米国心臓病学会で発表され、New England Journal of Medicineに同時掲載されました (文献1)。FOURIER試験では、アテローム性心血管疾患を有し、LDL-Cが70 mg/dL以上かつスタチン治療を受けている患者27,564例を対象とし、エボロクマブの有効性と安全性が評価されました。LDL-C中央値は、エボロクマブ群で92 mg/dLから48週目までに30 mg/dLまで低下しました。2.2年の試験期間での主要複合評価項目である心血管死・心筋梗塞・脳卒中・不安定狭心症による入院や冠血行再建術のイベントは、エボロクマブ群で9.8%、プラセボ群で11.3%と、エボロクマブで約15%減少しました (図)。イベント発生率の抑制は個別の評価項目でも確認され、心筋梗塞では27%、脳卒中では21%、冠血行再建術は22%、エボロクマブ群で有意に相対リスクの減少がみられました。本試験は、実臨床に近い多様な対象患者に対してエボロクマブの心血管イベントリスク抑制を証明し、かつ、安全性の問題も認められなかった点で重要な報告と考えられます。

図. 主要エンドポイント



(文責: 佐藤 公雄, 准教授)

文献1) Sabatine MS, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

ワンポイント・レクチャー

我が国の抗血栓療法現状と課題

循環器領域における抗血栓療法は、心房細動 (AF)、虚血性心疾患、弁膜症、末梢血管疾患、肺高血圧症、肺塞栓症、深部静脈血栓症など幅広い疾患で既にその重要性が明らかにされており、広く実地臨床で実践されています。抗血栓薬の選択肢も医学の進歩に伴い増加し、特に近年は2011年3月に上市されたトロンビン阻害薬ダビガトランを皮切りに、第Xa因子阻害薬リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンが上市され、実地臨床における**直接経口抗凝固薬 (DOAC)**が急速に普及しています。非弁膜症性心房細動 (NVAF) 患者の脳梗塞・全身性塞栓症予防については、2014年に発表された日本循環器学会の「心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2013年改訂版)」において、脳梗塞高リスクであるCHADS2スコア2点以上のNVAF患者に対するワルファリン、DOACはともにクラスIとされ、さらに同等レベルの適応がある場合にはDOACがワルファリンよりも望ましいとされています。また、ステント血栓症の予防に用いられる抗血小板薬であるP2Y12受容体阻害薬についても、2006年5月にクロピドグレル、2014年5月にプラスグレル、2016年9月にチカグレロルがそれぞれ上市され、それまで使用されていたチクロピジンからの切り替えが進んでいます。

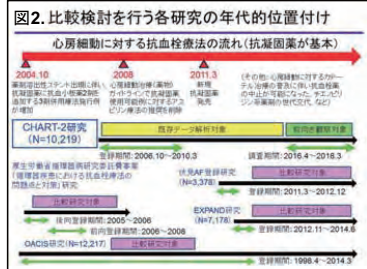
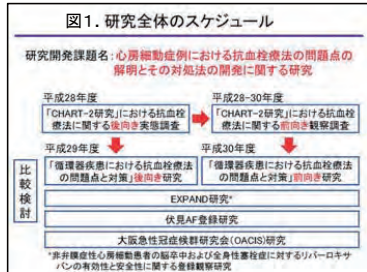
一方、我が国の抗血栓療法の課題として、我が国独自のエビデンスの不足が挙げられます。NVAF患者におけるDOACの有効性・安全性についてワルファリンと比較した検討については、DOAC各薬剤についてアジア人を対象とした各第三相臨床試験のサブ解析が出揃い、またRE-LY試験、J-ROCKET試験、ARISTOTLE試験に登録された日本人患者を用いたメタ解析 (Circ J. 2015; 79: 339-345) が報告されています。しかし、我が国の実臨床におけるDOACの有効性と安全性について検討した大規模観察研究は、当教室の下川宏明教授が研究代表を務めたEXPAND Study (第81回日本循環器学会学術集会Late Breaking Cohort Studiesで主解析結果が報告：脳卒中/全身性塞栓症発症率は1.0%/年、ISTH出血基準の大出血発症率は1.2%/年) やJ-Rhythm Registry 2 (Circ J. 2016; 80: 843-51) にとどまりまだ少ないのが現状です。

また、我々が行っている**第二次東北慢性心不全登録 (CHART-2) 研究**でも明らかになっている通り、虚血性心疾患を背景とする慢性心不全症例の割合が増加しているなか、虚血性心疾患を合併するAF症例の管理も課題となっています。AF患者に薬剤溶出ステント (DES) を留置した際の抗血栓療法については、「抗血小板薬2剤併用療法 (DAPT) + 抗凝固療法」の3剤併用療法が行われていますが、3剤併用療法により出血性合併症が少なくとも2-3倍増加することが明らかになっています (Circulation. 2016; 134:e123-e155)。既にヨーロッパ心臓病学会のガイドラインでは、抗凝固療法が必要なAF症例において、3剤併用療法は待機的PCI症例ではDES留置後1か月、ACS症例では低出血リスク患者 (HAS-BLEDスコア2点以下) はDES留置後1か月、高出血リスク群 (HAS-BLEDスコア3点以上) はDES留置後6か月が推奨されていますが、我が国のガイドラインにおいては現時点では明確な推奨は出されていません。


他にも、Fushimi AF Registryからの報告では、抗凝固療法が実施されていないアンダーユース (J Cardiol. 2013; 61: 260-6) や、十分な治療域に達するよう抗凝固薬が投与されていないアンダードーズ (Circ J. 2014; 78: 2166-72) が実臨床の課題として明らかになっており、他方、心房細動に対するアブレーションが実施された症例における抗凝固療法に関しても、現時点では中止基準が明らかになっていません。

これらの現状と課題を踏まえ、当科では平成28年度から平成30年度までの3年間の研究期間で、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の支援を受けて「**心房細動症例における抗血栓療法の問題点の解明とその対処法の開発に関する研究**」(研究開発代表者: 下川宏明教授) を実施中です (図1~3)。本研究では、CHART-2研究に登録された慢性心不全症例における抗血栓療法の後向き実態調査ならびに前向き観察研究を実施し、その研究成果を10年以上前に行われた先行調査 (厚生労働省循環器病研究委託費事業「循環器疾患における抗血栓療法の問題点と対策」研究) や、EXPAND StudyやFushimi AF Registryなどの日本人を対象とした他の大規模症例登録研究と比較することにより、我が国の心房細動症例および他の心血管病症例における適切な抗血栓療法のあり方を提示することを目的としています。東北心不全協議会の諸先生方におかれましては、何卒ご協力の程宜しくお願い致します。

(文責: 白戸 崇、臨床疫学グループ、臨床研究推進センター特任准教授)



- 図3. 研究の特徴と期待される成果
1. 海外のデータに頼らない我が国独自の大規模実態調査
  2. 現在進行中のCHART-2研究の枠組みを活用
  3. 脳梗塞など血栓性イベントの予防に加えて出血性合併症の抑制にも有効な現代の抗血栓療法のあり方を提示
  4. 10年前の「循環器疾患における抗血栓療法の問題点と対策」研究および日本人を対象とした大規模臨床研究 (EXPAND研究、伏見AF登録研究) との比較
  5. 新規経口抗凝固薬登場前後の調査から同剤の適切な使用法を提示
  6. CHART-2研究を活用し、心房細動症例以外の幅広い循環器疾患に関する調査が可能




東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため最先端の治療を行っています。  
**吸入薬の治験も始まりました。**  
 また**肺動脈血栓塞栓症による肺高血圧のバルーン拡張術**も行っています。  
 患者さんのご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン 365日24時間対応致します！ 080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

東北大学循環器内科連絡先 (直通)

医局 : 022-717-7153  
 FAX : 022-717-7156  
 外来 : 022-717-7728  
 病棟 : 022-717-7786


患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医 (病棟) が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
 kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>



TUH  
Tohoku University Hospital

Department of Cardiovascular Medicine

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第45号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成29年7月26日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

## 音波の不思議

東北大学病院循環器内科 下川宏明

これまで何回かご紹介する機会がありましたが、私は、音波の持つ治療効果に着目して、2001年から**音波による循環器疾患の非(低)侵襲性治療の開発**を行ってきています。

きっかけは、2001年に開催した第1回日本NO学会で、イタリアの研究者が、ヒト由来の培養内皮細胞に弱い**衝撃波**を照射すると一酸化窒素(NO)が産生・遊離されるという基礎研究発表を聞いたことでした。NOは非常に優秀な血管新生効果を有しており、当時、虚血性心臓病の非(低)侵襲性治療の開発を模索していた私はこの発表に着目を得て研究を開始しました。基礎研究の結果、結石破碎治療に使用されている出力の10%の低出力衝撃波に血管新生効果があることを見出し、大型動物(ブタ)の狭心症モデルで有効性・安全性を確認し、次いで、**重症狭心症患者**を対象とした第一次臨床研究(オープン試験)、第二次臨床研究(プラセボ対照二重盲検試験)を行い、有効性・安全性を実証し、2010年に**低出力体外衝撃波治療**として、国の**先進医療B**の承認を得ました。この治療法は、現在、世界25ヶ国以上で約1万人の患者に使用され、有効性・安全性が広く確認されるまでになりました。

この治療法は、東北大学病院的の多くの診療科の先生にも注目

していただき、閉塞性動脈硬化症・リンパ浮腫(血管外科)、膠原病に伴う手指潰瘍(血液免疫科)、脊髄損傷(整形外科)などへの応用が検討されています。

次いでもう一つの代表的な音波である**超音波**に注目しました。衝撃波での成功経験がありましたので、衝撃波と同じ物理的効果を生起できる超音波の条件を検討し、ある特殊な条件の超音波に衝撃波と同様の血管新生作用を有することを見出しました(出力は診断レベルの範囲内で極めて安全です)。この**超音波治療**も、衝撃波の場合と同様に大型動物(ブタ)の狭心症モデルで有効性・安全性を確認し、現在、私が研究代表者になり、全国10大学病院が参加して重症狭心症を対象として**医師主導臨床試験**を実施中です。この試験により有効性・安全性が確認されれば保険適応の申請に進むことになります。また最近の基礎研究で両者の音波治療に共通の分子機序が存在することも明らかになりました。

この超音波治療も適応に関して大きな展開があり、動物実験の結果、**認知症**に有効である可能性が示されました。認知症には、**アルツハイマー型認知症**と**脳血管性認知症**の2種類が代表的ですが、そのどちらの動物モデルにも有効性・安全性が確認されました。この結果を受けて、今年度から国の研究費を得て、**認知症に対する医師主導試験**を開始することになりました。今後の展開については、また、ご報告いたします。



## トピックス：心房細動に関するESCの改訂ガイドラインのポイント

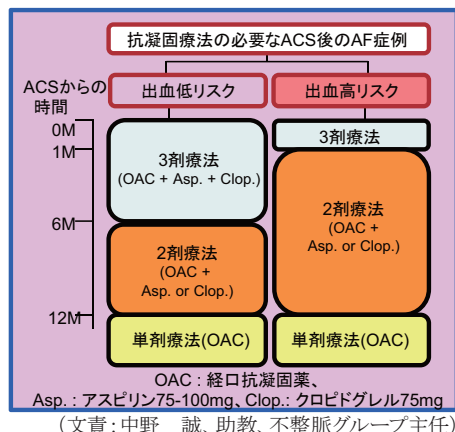
昨年改訂されました、**European Society of Cardiology (ESC)の心房細動に関するガイドライン**のポイントを概説いたします。

1点目は、出血リスクの目安とされてきた**HAS-BLEDスコア**の使用が中止された点です。HAS-BLEDスコア[hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly, drugs/alcohol concomitantly]は出血リスクを見積もるスコアとして知られていますが、CHADS2スコアとHAS-BLEDスコアの双方に高血圧・年齢・脳卒中歴が含まれているように、血栓塞栓症と出血事象に関してはリスク因子が重複しており、リスク層別が困難です。これらの背景を受けて、今回のESCガイドラインでは、出血リスクについては、出血リスク因子の同定を行い、是正できる因子であれば、それを修正することが示されています。

[是正出来得る因子：高血圧(特に160mmHg以上)、不安定なPT-INRコントロール、抗血小板剤やNSAIDsなどの出血素因となる薬剤の使用、過度のアルコール摂取]。

2点目は、**冠動脈疾患合併の心房細動症例(抗血小板併用症例)**に対する薬物療法についてです。安定した冠動脈病変を有する心房細動症例(急性冠症候群や12か月以内の冠動脈インターベンション施行例を除く)では、抗血小板剤を使用せず、経口抗凝固薬単剤での治療が推奨されています。これに対して、急性冠症候群症例や、冠動脈インターベンション施行例では、最初に3剤療法(経口抗凝固薬、クロピドグレル、アスピリンの3剤)、それに引き続いて2剤療法(経口抗凝固薬、クロピドグレルとアスピリンのうち1剤)、その次に経口抗凝固薬単剤での治療が提唱されており、3剤、2剤療法の期間については出血リスクを考慮して決定することが示されています(右図)。

3点目は、**中和剤イダルシズマブ(プリズバインド™)**の登場です。イダルシズマブは現状で唯一使用可能なDOACの中和剤であり、ダビガトラン(プラザキサ™)に速やかに結合し、その抗凝固作用を中和します。抗凝固作用を打ち消すのみで、トロンビン生成が生じないことも特徴です。今回のガイドライン改定は複雑化した心房細動症例のマネジメントについて分かりやすく記載されており、実臨床に非常に有用なガイドラインです。



文献1) Stefano Benussi et al. European Heart Journal (2016) 37, 2893-2962 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

✓ ワンポイント・レクチャー

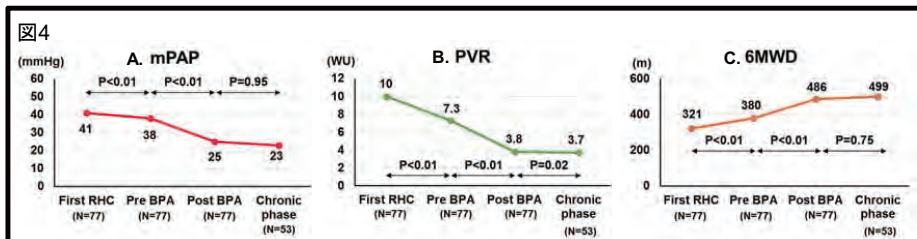
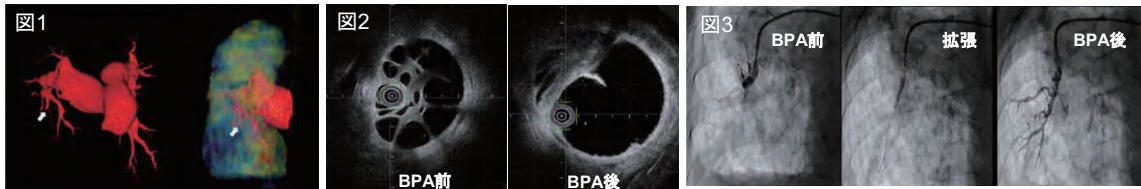
## BPA (Balloon Pulmonary Angioplasty)の著明な治療効果

**慢性血栓塞栓性肺高血圧症(Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension CTEPH)**は、器質化血栓により肺動脈が閉塞・狭窄し、肺血管抵抗が上昇することにより肺高血圧を生じる疾患です。近年、これまで手術の適応がなかった症例に対して、カテーテルインターベンションが施行されるようになり、良好な結果を示しています。さらに、CTEPHに有効な新規肺血管拡張薬も上梓され、治療の面でも注目されるようになり、新規症例も増加しています。本稿では、CTEPHに対して行われている**バルーン肺動脈形成術(BPA, balloon pulmonary angioplasty)**について紹介したいと思います。

CTEPHで息切れなどの臨床症状が強い重症例では、外科的根治術である肺動脈血栓内膜摘除術(PEA)が施行されています。PEAは、器質化血栓を肺動脈の内膜と一括で剥離・摘除することで肺動脈の閉塞を解除することを目的としており、これにより、自覚症状や血行動態、予後が改善されることが明らかになっています。PEAは、剥離を肺動脈の中枢部から開始するため、血栓が肺動脈の主幹部から区域枝に存在する場合に有効ですが、血栓がそれよりも遠位部に限局している場合には手術適応とはなりません。実際、国際レジストリーによると約1/3以上の患者が手術非適応と診断されています。最近、これらの非手術適応CTEPH症例に対し、BPAが行われるようになってきました。BPAの有効性は、2001年にFeinsteinらによって初めて報告され、非手術適応のCTEPH症例18例に対してBPAを行った結果、平均肺動脈圧は $42 \pm 12$ mmHgから $33 \pm 10$ mmHgへ低下し、心拍出量・肺血管抵抗も同様に改善しました。しかし、61%に肺水腫を認め、1人の患者は周術期に死亡しており、重篤な合併症が問題視され、すぐには一般的な治療にはなりません。しかし、2010年ころから、拡張する区域を限定し、画像診断を用いて拡張に用いるバルーンサイズの適正化を図るなどの工夫により、肺水腫などの合併症が減少し、その初期成績が非常に良好であることが主として日本から報告されるようになりました。2015年に発表された欧州心臓病学会(ESC)の肺高血圧症診療ガイドラインでも、非手術適応症例ではBPAの施行を考慮するように記載されています。

### 肺動脈バルーン血管形成術(BPA)の実際

- ・**病変の選択**: 拡張する肺動脈の選択は、事前に撮影し、再構築している3D-CTとperfusion image(図1)を用いて行います。青で表される血流の低下した領域を灌流する肺動脈を選択すれば、有効な再灌流が得られると考えています。
- ・**ガイドワイヤーの挿入・バルーンによる拡張**: ガイドワイヤーの挿入に際しては、肺動脈の穿孔に十分な注意を払う必要があります。我々は、安全性を重視し、先端の1mmの親水コーティングを除去したコイルワイヤー(B-pahm®、日本ライフライン)を第一選択とし、これで病変を通過できなかった場合は親水コーティングのプラスチックワイヤー(Chevalier®、Cordis)を選択しています。さらに、バックアップが必要な場合は、マイクロカテーテル(Quick-Cross®、Spectranetics)やバルーンによりバックアップを強化しています。バルーンサイズは選択的肺動脈造影により病変の前後の血管径を測定し決定しますが、OCTやOFDIなどの血管内イメージングデバイスも非常に多くの情報が得られるため参考としています。BPA前後でのOFDIの画像(図2)と選択的肺動脈造影(図3)を下に示します。
- ・**治療成績と予後**: 図4は当科でBPAを施行した77例の血行動態の推移です。BPAにより肺動脈圧、肺血管抵抗、6分間歩行距離は著明に改善しました。さらに、これらの治療効果は数年間持続しており、その予後も非常に良好です。
- ・**BPA指導施設**: 当科は、2016年に日本循環器学会等が発表したBPA指導施設に登録された**東北で唯一の認定施設**です。BPAは安全に施行でき、良好な成績が期待できます。該当の症例は是非ご紹介をお願いいたします。



(文責: 青木竜男、  
院内講師、循環グループ  
副主任、病棟医長)

東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため最先端の治療を行っています。  
吸入薬の治験も始まりました。  
また**肺動脈血栓塞栓症による肺高血圧のバルーン拡張術**も行っています。  
患者さんのご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！  
080-280-11810(ニーハオ いいハート)

**東北大学循環器内科連絡先(直通)**  
 医局: 022-717-7153  
 FAX: 022-717-7156  
 外来: 022-717-7228  
 病棟: 022-717-7786  
 患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。  
 緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。  
 本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
 kikanashi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
 http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html





Department of Cardiovascular Medicine



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第46号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成29年10月26日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

### 第8回国際性差医学会学術集会の主催のご報告

東北大学病院循環器内科 下川宏明

昨年10月の第42号でお知らせしておりましたように、9月14日(木)～16日(金)の3日間、仙台国際センターで**第8回国際性差医学会学術集会**を主催しました。

世界の18ヶ国から約250名の参加者があり、約200題の演題が発表されて、大変活発な質疑が行われました。海外から予想以上の多くの参加者があり、発表演題の学術レベルは非常に高く、参加された多くの先生方から「仙台に来てよかった」と嬉しい評価をいただきました。大成功だったと嬉しく思います。

今回の学術集会のプログラムは、海外の32名と日本の25名の研究者からなる Scientific Committee からの提案を基に構成し、最終的に3つの特別講演、5つの Plenary lectures、13の Symposiums を中心に特別企画が生まれ、その他、一般演題(口演、ポスター)が発表されました。質疑も活発に行われ、性差医学に関する最新の情報提供と意見交換が行われました。学術的にも高いレベルの学術集会であったと思います。また、執行部の改選が行われ、新理事長に Dr. Kautzky-Willer (University of Vienna) が選出され、私も理事に選出されました。

1日目の夜は会員懇親会を開催し、2日目の午後は、松島湾のクルーズと東日本大震災の説明を行いました。その後、円通寺の日本庭園の散策、そして日本料理を堪能していただきました(写真)。皆さんも満足しておられたようでした。

わが国の性差医学の歴史はまだ浅く、2004年に天野恵子先生が「性差医療・性差医学研究会」を設立され、2008年に**日本性差医学・医療学会**が発展的に設立され、鄭忠和先生が初代理事長を4年間務められ、2012年から私が2代目理事長を務めております。医学的な性差の視点は非常に重要で、ほぼ全ての医学分野に関わる重要な問題です。加えて、世界的に超高齢化が進行中の現代では、性差に関する社会的な視点も重要になってきています。

今回来日していただいた世界の研究者との連携をさらに深めて、性差医学・医療の更なる発展を目指したいと思います。



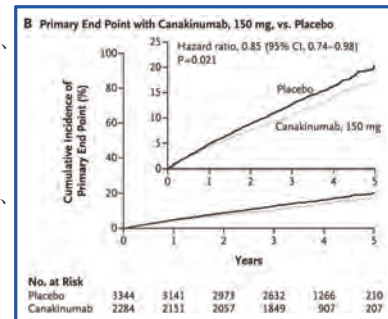
### トピックス: CANTOS試験

8月の終わりにスペイン・バルセロナで開催された**欧州心臓病学会(ESC2017)**において当科の下川教授が日本の治験責任者を務めた**CANTOS試験**の結果が発表され、大きな反響を呼んでいます。動脈硬化性疾患が**慢性炎症**により引き起こされる可能性は以前より提唱されており、スタチンの多面的効果の一つとしての抗炎症作用の重要性が、LDL-CとCRPの低下によりイベント抑制が認められた**JUPITER試験**において改めて認識されました。しかし、慢性炎症の低下が脂質低下を伴うことなく心血管イベントを抑制したというエビデンスは今までありませんでした。そこで今回スタチンでLDL-Cを最大限低下させても慢性炎症が持続している**心筋梗塞既往症例**において、抗炎症作用を有しリウマチ性疾患治療で承認されている**IL-1βを標的にした完全ヒト型抗IL-1βモノクローナル抗体**である**カナキヌマブ(canakinumab)**による抗炎症作用が動脈硬化性イベントを抑制するか検討した画期的なランダム化試験がCANTOS試験です。対象は心筋梗塞の既往があり、高感度CRP (hsCRP) が0.2mg/dL以上の患者で、慢性感染症、癌の既往、免疫抑制状態、結核、全身的な抗炎症治療が行われている患者は除外されました。対象患者はプラセボ、カナキヌマブ50mg、150mg、300mgをそれぞれ3ヶ月に1回投与する4群に無作為に割り付けられました。

中央値3.7年の追跡期間で有効性の主要評価項目である複合心血管イベント(心血管死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中)の発生率はカナキヌマブ150mg投与群においてプラセボ群に比べ約15%有意に低下しました(右図)。有害事象としては、カナキヌマブ投与群では好中球減少症や致死的な感染の有意な増加が認められました。CANTOS試験のプラセボ群のイベント発生率は5年で約25%と高く、hsCRP高値の患者では、スタチンによるコレステロールの介入だけでは抑制できない残余リスクとして慢性炎症を考慮する必要があると考えられました。CANTOS試験により初めて虚血性心疾患二次予防として**慢性炎症への直接的な介入**というアプローチが有効であることが示されました。さらに予め定められた評価項目ではありませんでしたが、驚くべきことにカナキヌマブ投与群において用量依存的に、癌、特に肺癌の罹患や肺癌による死亡のリスクが有意に低下していました。カナキヌマブ300mgでのプラセボ群に比較した肺癌発生リスクは67%の減少、肺癌による死亡のリスクは77%の減少でした<sup>2</sup>。この点については今後の追加の検討が待たれるとことです。

文献 1) Ridker PM, Shimokawa H et al. N Engl J Med. 2017;377:1119-1131.  
2) Ridker PM, et al. Lancet. 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32247-X

図. 主要エンドポイント



(文責:高橋 潤、講師)

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

 ワンポイント・レクチャー

## 直接経口抗凝固薬Rivaroxabanの新たな一面

先般、スペイン・バルセロナで開催されたヨーロッパ心臓病学会学術集会(2017年8月26日～30日)のHot-Line Late Breaking Clinical Trial Sessionにおいて、低用量Rivaroxabanを用いたランダム化比較試験であるCOMPASS試験の結果について、安定した冠動脈疾患(CAD)と末梢動脈疾患(PAD)の2演題が報告され、Rivaroxabanの新たな一面が注目されています。そこで、これまでに発表された低用量Rivaroxabanを用いた臨床試験について紹介します。

### 1. ATLAS ACS2-TIMI51 試験 (Mega JL, et al. *NEJM*. 2012; 366: 9-19.)

Phase II 試験である ATLAS ACS-TIMI 46 試験 (Mega JL, et al. *Lancet* 2009;374:29-38.) の結果を基に、急性冠症候群(ACS)発症後1-7日の患者15,526人に抗血小板投与下で、用量の異なるRivaroxaban 2群(2.5mg, 5mgの1日2回投与)とPlacebo群に割付け、有効性(心血管死/MI/脳卒中の複合)と安全性(CABGに関連しない大出血)を比較した。Placebo群と比較してRivaroxaban投与2群では有効性イベントは有意に減少し、特にRivaroxaban 2.5mg投与群で心血管死と全死亡が有意に減少した。Placebo群と比較して大出血・頭蓋内出血はRivaroxaban投与群で増加したが致死性出血の有意な増加はなく、Rivaroxaban 2.5mg群では5mg群と比較して致死性出血が有意に減少した。

### 2. PIONEER AF-PCI 試験 (Gibson CM, et al. *NEJM*. 2016;375:2423-34.)

ステント留置を伴うPCIを施行された非弁膜症性心房細動患者2,124人を、Rivaroxaban 15mg 1日1回+P2Y12阻害薬単剤12ヵ月投与、Rivaroxaban 2.5mg 1日2回+1, 6, 12ヵ月の抗血小板薬2剤併用療法(DAPT)併用、ワルファリン+1, 6, 12ヵ月のDAPT併用の3群に割付け、安全性(臨床的に重要な出血)を比較した。ワルファリン+DAPT群と比較してRivaroxabanを投与した2群では大出血、臨床的に重要な出血の両イベントを有意に抑制した。心血管死/MI/脳卒中の複合イベントで評価した有効性は、信頼区間が広く非劣性を検出できなかったものの3群で同程度であった。

### 3. COMPASS 試験 (Eikelboom JW, et al. *NEJM*. 2017; 377: 1319-30.)

安定しているCAD及びPAD患者27,395人をRivaroxaban (2.5mg 1日2回投与)+アスピリン群、Rivaroxaban (5mg 1日2回投与)単独群、アスピリン単独群に割付け、有効性(心血管死/MI/脳卒中複合)と安全性(大出血)、net clinical benefitを比較した。試験はRivaroxaban+アスピリン群の有効性に関する優越性のために平均観察期間23ヵ月で早期終了となった。有効性エンドポイントについては、Rivaroxaban+アスピリン群でアスピリン単独群と比較して24%の相対リスク減少を認めた。心血管死/MI/脳卒中/致死性出血/重要臓器の症候性出血の複合イベントで評価したnet clinical benefitについても20%の相対リスク減少を認めた。大出血イベントはRivaroxaban使用により有意に増加したが、致死性出血、頭蓋内出血には有意差を認めなかった。全死亡はRivaroxaban+アスピリン群とアスピリン単独群で同程度であった。アスピリン単独群と比較して、Rivaroxaban単独群では有効性エンドポイントを有意に減少させず、大出血イベントを有意に増加させた。

### 4. COMPASS-PAD (Anand SS, et al. *Lancet*. in press)

COMPASS試験に登録されたPAD患者7,470人について、Rivaroxaban+アスピリン群、Rivaroxaban単独群がアスピリン単独群と比較して主要心血管イベント(MACE: 心血管死/MI/脳卒中の複合)とMALE(Major Adverse Limb Events: インターベンションを要する重症虚血及び下腿より近位での切断)を減少させるか検討した。アスピリン単独群と比較してRivaroxaban+アスピリン群では、MACE、MALE、MACE/MALE/切断術の複合イベントの相対リスクをそれぞれ28%、46%、31%有意に減少させた。一方、Rivaroxaban単独群ではアスピリン単独群と比較してMALEを有意に減少させるものの、MACEと複合イベントに有意差を認めなかった。大出血イベントはRivaroxaban使用により有意に増加したが、致死性出血、重要臓器の症候性出血には有意差を認めなかった。

以上の通り、低用量Rivaroxabanの有効性はACS、非弁膜症性心房細動、安定したCAD及びPADにおいて確認されています。ワルファリン、抗トロンビン薬、Xa阻害薬により生成が阻害されるトロンビンは、フィブリノーゲンからフィブリンを形成するだけでなく、プロテアーゼ活性化型受容体(PARs)を活性化して血小板凝集を促進することが知られています。これまでもACS後におけるワルファリンとアスピリンとの併用はメタ解析 (Rothberg MB, et al. *Ann Intern Med*. 2005;143:241-50.) で心筋梗塞、脳梗塞、再血管再建術を減少させることが示されていましたが、死亡率に差はなく、出血性合併症を2.5倍増加させることから、現在の本邦におけるガイドラインの推奨はクラスIIaとされています。一方、PADに至っては現在抗凝固薬の推奨はありません。

低用量Rivaroxabanを用いる治療は、既存の抗血栓療法と比較して有効性と出血性合併症のリスク・ベネフィットバランスの良い治療であり、今後抗血栓療法のパラダイムシフトが起こる可能性があります。現在、低用量Rivaroxabanの臨床試験として、CADを併存しEFが低下している心不全(HFrEF)症例を対象としたCOMMANDER-HF試験、血行再建を実施したPAD患者を対象としたVOYAGER PADなどが実施されており、新たなエビデンスの創出が注目されます。

(文責: 白戸 崇、臨床疫学グループ、臨床研究推進センター特任准教授)



東北大学循環器内科では肺高血圧症の治療発展のため最先端の治療を行っています。  
吸入薬の治療も始まりました。  
また肺動脈血栓症による肺高血圧のバルーン拡張術も行っています。  
患者さんのご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810(ニーハオ いいハート)

#### 東北大学循環器内科連絡先 (直通)

医局: 022-717-7153

FAX: 022-717-7156

外来: 022-717-7728

病棟: 022-717-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。  
緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。  
本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>



Department of Cardiovascular Medicine



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第47号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成30年1月12日  
〒980-8574 仙台市青葉区陵墓町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

### 認知症に対する超音波治療治験の開始

東北大学病院循環器内科 下川宏明

明けましておめでとうございます。本年もどうぞ宜しくお願い申し上げます。

世界的な高齢社会の進行に伴い、循環器疾患やがんに加えて、**認知症患者**の増加が深刻な問題となっています。久山町研究では、高齢者における認知症の頻度は、2012年に約7人に1人だったものが、2050年には約5人に1人まで増加することが予想されています。認知症にはいくつかの型がありますが、**脳血管性認知症**と**アルツハイマー型認知症**が代表的な2つの型であり、両者を合わせて、認知症の約7割になります。アルツハイマー型認知症に対しては、これまで何種類かの薬剤が開発されてきましたが、どの薬剤も症状改善薬であり、根本的な治療薬ではありませんでした。また、脳血管性認知症に対しては薬剤そのものが開発されていませんでした。

最近の話題の一つとして、認知症の成因には**脳循環障害**が重要な関与をしていることが明らかになってきています。例えば、血管内皮から産生・遊離される**一酸化窒素(NO)**は臓器血流の維持に重要な役割を果たしていますが、内皮型NO合成酵素(eNOS)を欠損させたマウスは認知症が進行しやすいこと

が知られています。当科では、これまでも数回ご紹介してきましたように、**音波(特に超音波)**の持つ血管新生効果に着目して、**虚血性心臓病に対する非(低)侵襲性治療**を開発してきました。**超音波治療法**は、eNOSの発現を著明に増加させ、また、薬物治療の場合に問題となる**「血液脳関門」**を全く問題とせず、脳に直接作用させることができることから、認知症にも有効ではないかと仮説を立てモデルマウスで検討を行いました。その結果、脳血管性とアルツハイマー型のどちらの認知症モデルマウスでも著効し安全であることが明らかになりその共通の機序として**eNOSの活性化**が確認されました。

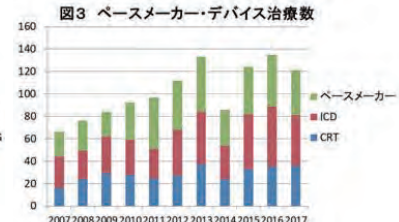
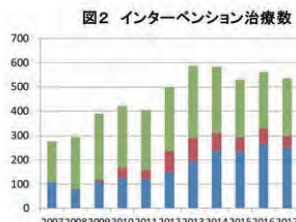
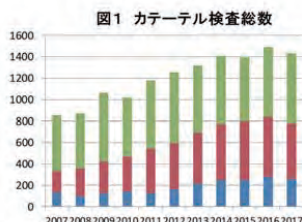
そこで、AMEDに臨床治験を申請したところ、幸い今年度から採択されました。まずマウスとヒトの脳・頭蓋骨は大きく異なりますので、この1年間をかけて、マウスでの治療条件を再現できるヒトでの治療条件を検討し、平行してヒト治験に用いる治験機器の開発を行いました。現在、治験機器の最後の安全性試験を行っているところです。来年度から2年間をかけて**医師主導の探索的治験**を実施し(実治療群とプラセボ治療群各々20例)、有効性と安全性が確認されれば平成20年度から**企業主体の検証的治験**を2年間で行う予定です。



### 2017年(1~12月)の当科の診療実績のご報告

2017年(1~12月)の当科の診療実績をご報告します。**大学病院循環器センター**は順調に稼働しており、**東北大学循環器内科病診連携ネットワーク**の病院・診療所の先生方からも安定してご紹介頂いておりますことを御礼申し上げます。2017年の当科のカテーテル関連の実績ですが、**心臓カテーテル検査・治療の総数は1,434件**と例年通りの数字でした(図1-3)。次に、各グループについてご報告します。**虚血グループ**は、冠動脈インターベンション(PCI)総数は198件と高水準を維持しています。適応に関して、FFR/iFRの機能評価に基づきPCIが必要な症例の鑑別を確実にを行い、治療を行っています。また、外科手術困難な高齢者重症大動脈弁狭窄症例に対する**経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation)**の手法も安定してきており、昨年は28例施行しました。今後も積極的に取り組んでいきます。**循環グループ**は、昨年は、慢性肺動脈血栓症に対する**バルーン肺動脈形成術(BPA)**を50件施行し、心筋生検を166例施行しました。当科は、BPAの厳しい認定基準をクリアできる全国で数少ない施設であり、今後ご紹介の程、宜しくお願い申し上げます。**不整脈グループ**は、**アブレーション総数は249件**と変わらぬ例数でした。その中心は心房細動症例の154件でした。植え込み型除細動器(ICD)治療・両心室ペーシング治療(CRT)・ペースメーカー治療はそれぞれ45・36・40件施行しました。また昨年に引き続き、皮下植え込み型 ICD(S-ICD)の植え込みを10例、デバイス感染症例に対するレーザーシースを用いたリード抜去を4例に施行しました。皆様のご紹介のお陰と感謝申し上げます。今後もどのような症例にも迅速に対応させて頂きます。本年も宜しくお願い申し上げます。

(文責: 杉村宏一郎、講師・医局長)



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

✓ ワンポイント・レクチャー

## 冠動脈攣縮の成因としての冠動脈外膜の炎症の重要性

### 1. はじめに

虚血性心疾患の死亡率は年々緩やかな減少傾向を示していますが、その発症率はここ 40 年間横ばいで推移しているため、虚血性心疾患の早期発見とそのための非侵襲的診断法の進歩が期待されています。冠動脈は内膜・中膜・外膜の 3 層から構成されていますが、当科では冠動脈病変の形成に**冠動脈外膜**の関与が重要であることを提唱してきています。

当科ではこれまで、ブタモデルを用いて虚血性心疾患における冠動脈外膜の役割を明らかにしてきました。ブタ冠動脈外膜にサイトカインやケモカインによる慢性炎症刺激を加えると、動脈硬化様病変が形成され、同部位に冠攣縮反応が生じることを世界に先駆けて報告し、同モデルを用いて **Rho-kinase 活性化**による中膜平滑筋の過収縮が、冠動脈攣縮の中心的な分子機構であることを明らかにしました(総説, Shimokawa H. *Eur Heart J* 2014)。さらに冠動脈外膜の外側には**血管周囲脂肪組織 = Perivascular adipose tissue (PVAT)**が存在します(図 1)。

近年、ブタやマウスモデルにおいて、炎症の生じた PVAT 由来のサイトカインやアディポカインが血管壁に浸潤し、動脈硬化性病変の形成に関与することが示されており、**PVAT の炎症**が心血管病の進展・増悪において重要な役割を果たしていることが注目されています。そこで、本稿では**冠動脈攣縮における外膜・PVAT の炎症**とその非侵襲的検出方法である **<sup>18</sup>F-FDG PET** の有用性に関する当科の基礎研究・臨床研究をご紹介します。

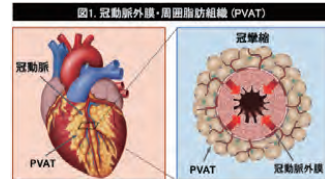


図1. 冠動脈外膜・周囲脂肪組織 (PVAT)

### 2. <sup>18</sup>F-FDG PET を用いた薬剤溶出性ステント (Drug-eluting stent) 留置後の冠動脈過収縮反応における PVAT の炎症性変化の検討

狭心症に対する DES 留置後に胸痛が残存もしくは新規発症する例があり、その主因として **DES 留置後の冠動脈過収縮反応**の問題が注目されています。そこで、今回ブタ冠動脈に DES 留置を行い、1 カ月後にカテーテルを用いて冠動脈過収縮反応を調べ、さらに **<sup>18</sup>F-FDG PET** を施行し **PVAT の炎症性変化**を評価しました。

本研究の結果から、冠動脈過収縮反応の病態として冠動脈周囲に存在する PVAT に炎症性変化が誘導され、それにより PVAT の炎症が外膜から中膜平滑筋へ波及し、**Rho-kinase が活性化**されることで、最終的に冠動脈過収縮反応が生じることを明らかにしました。さらにこのような PVAT の炎症性変化を非侵襲的に捉える手段として、臨床的に応用可能な方法である **<sup>18</sup>F-FDG PET** を用いることで、冠動脈過収縮反応と関連する PVAT の炎症性変化が評価できることを明らかにしました (Ohyama K, Matsumoto Y, Shimokawa H, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017.) (図 2)。

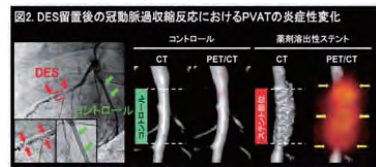


図2. DES留置後の冠動脈過収縮反応におけるPVATの炎症性変化

### 3. <sup>18</sup>F-FDG PET を用いた冠攣縮性狭心症患者における外膜・PVAT の炎症性変化の検討

続いて上述のブタを用いた基礎的知見をもとに、冠動脈過収縮反応がその病態として重要である冠攣縮性狭心症の患者において、**<sup>18</sup>F-FDG PET** を用いて**外膜・PVAT の炎症**が亢進しているか否かを調べました。アセチルコリン負荷試験においてびまん性冠攣縮を示す冠攣縮性狭心症患者では、冠攣縮を示さなかった患者と比較して、攣縮部位の**外膜・PVAT の FDG 集積**が亢進していることを明らかにしました(図 3)。この外膜・PVAT の FDG 集積は、血管内イメージングである OCT (optical coherence tomography) を用いて測定した外膜の炎症性変化の指標である**血管壁栄養血管 = Vasa vasorum の増生**と相関しており、また**好中球 Rho-kinase 活性**とも相関することが明らかになりました。また冠攣縮性狭心症患者では、Ca拮抗薬を中心とした長期間の内服治療より、症状の改善と一致して **<sup>18</sup>F-FDG PET** を用いて評価された**外膜・PVAT の炎症**が低下することが明らかになりました(図 4)。これらの結果から、冠攣縮性狭心症の病態において**外膜・PVAT の炎症性変化**が重要な役割を果たしており、その活動性の評価において非侵襲的検査である **<sup>18</sup>F-FDG PET** が有用であることが明らかになりました (Ohyama K, Matsumoto Y, Shimokawa H, et al. *J Am Coll Cardiol* 2018.)。

図3. 冠攣縮性狭心症患者における外膜・PVATの炎症性変化

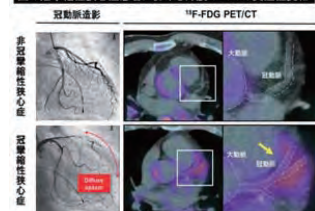


図4. 冠攣縮性狭心症患者における長期内服治療後の外膜・PVATの炎症性変化の改善

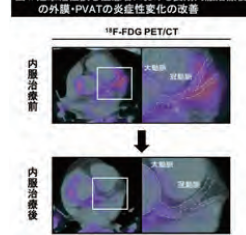


図4. 冠攣縮性狭心症患者における長期内服治療後の外膜・PVATの炎症性変化の改善

### 4. 今後の展望

冠動脈外膜には炎症の進展に関与する PVAT や vasa vasorum の他、**リンパ管**も存在しますがその役割は不明です。今後、冠攣縮の成因としての炎症やその治療標的になり得るリンパ管の役割を明らかにする必要があります。末筆ではございますが、皆様におかれましては、引き続きご支援の程、宜しくお願い申し上げます。

(文責: 大山 宗馬 (大学院生)、松本 泰治 (院内講師))

東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため最先端の治療を行っています。  
**吸入薬**の治療も始まりました。  
 また**肺動脈血栓栓症**による肺高血圧の**バルーン拡張術**も行っています。  
 患者さんのご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
 365日24時間対応致します！  
 080-280-11810(ニーハオ いいハート)

**東北大学循環器内科連絡先 (直通)**  
 医局: 022-717-7153  
 FAX: 022-717-7156  
 外来: 022-717-7728  
 病棟: 022-717-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご利用下さい。  
 緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。  
 本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
 kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
 http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第48号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成30年4月24日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

### 難治性冠攣縮に対するRho-kinase阻害薬の治験

東北大学病院循環器内科 下川宏明

これまでも数回ご紹介しましたように、私のライフワークの一つが**冠動脈攣縮**です。35年以上研究してきました。

まず、ミニプタに実験的冠動脈病変を作成し、同部にヒトに酷似した冠攣縮を誘発することに世界で初めて成功し、**初期冠動脈硬化病変**の重要性を示しました (Science 1983)。次いでプタ冠動脈に外膜から代表的な炎症性サイトカインであるIL-1 $\beta$ を用いて慢性刺激すると、同部に動脈硬化病変と冠攣縮反応が惹起されることを示し、**冠動脈外膜の炎症性変化**の重要性を明らかにしました (J Clin Invest 1996)。この冠攣縮モデルにおいて分子機序を検討したところ、血管平滑筋収縮の分子スイッチの役割をしている**Rho-kinase**の発現・活性の亢進が生じており、これが冠攣縮の主要な分子機序であることを世界で初めて明らかにしました (Circulation 2000)。また、クモ膜下出血後の脳血管攣縮に作用機序が不明なまま保険適応が承認されていた**Fasudil** (商品名エリル注) が**選択的Rho-kinase阻害薬**として作用していることを明らかにしました (Circ Res 2003)。実際に**冠攣縮狭心症患者**で検討したところ、Fasudilは著明な冠攣縮抑制効果を示しました (Circulation 2002)。

その後、Fasudilは硝酸薬やCa拮抗薬に抵抗性を示す**難治性冠攣縮**にも著効を示すことを示しました (Cardiovasc Pharmacol 2004)。また、Fasudilは薬剤溶出性ステント治療後に生じる冠攣縮にも著効を示すことも明らかにしました (Eur Heart J 2009, Circ J 2012)。我々の一連の研究成果を基に、現在では難治性冠攣縮に対する最終手段としてのFasudilの使用が全国で広く行われていますが、保険適応が認められていませんでした (当科では研究費で購入して使用しています)。

そこで、**日本医師会の治験促進事業**に申請したところ、幸い昨年度から採択されました。まず昨年度一年間は、日本医師会と製薬企業 (旭化成ファーマ) との契約書作成や治験プロトコルの作成・PMDAとの相談を行い、承認を得ました。そして、今年度から全国11施設 (予定) において治験を開始することになりました。生食を**プラセボ対照とした無作為二重盲検比較試験**で、合計26症例 (実治療群とプラセボ治療群各々13例) を実施する予定で、来年度までに終了する予定です。カテ台の上で全て完結するプロトコール内容となっています。

本治験で有効性と安全性が確認できれば、薬事承認と保険適応の申請を行う予定です。



### トピックス: ORBITA試験

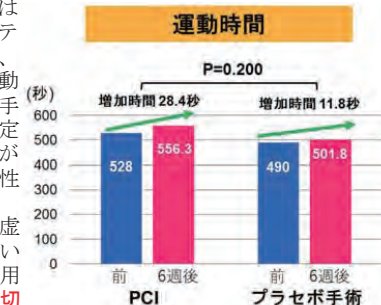
**冠動脈インターベンション (PCI)** はもともと安定狭心症に対する治療法として考案され、安定狭心症に対するPCIは全世界で年間50万件以上施行されています。しかし、COURAGE試験 (N Engl J Med. 2007;356:1503-16) において、安定狭心症に対するPCIは薬物療法に比して急性心筋梗塞や死亡などの長期予後を改善しないことが示され、安定狭心症に対するPCIのメリットは胸痛等の症状出現を減らし、**生活の質 (QOL) を有意に改善すること**にあると考えられています。

昨年11月、その概念を覆す**ORBITA試験**が米国のインターベンション学会であるTCT2017で発表され、同日Lancetオンライン版に掲載され注目されています (Lancet 2018;391:31-40)。ORBITA試験はインペリアル・カレッジ・ロンドンを始めとする英国の5施設で行われ、70%以上の**一枝狭窄が認められる安定狭心症**で狭心症症状のある患者を対象としています。全登録症例 (230例) に対し、6週間の至適薬物治療が行われた後、心肺運動負荷試験・症状に関する質問票による評価やドプタミン負荷心エコー法を実施し、無作為に被験者200例を2群に分け、一群にはPCIを (105例)、もう一群にはプラセボ手術が行われました (95例)。プラセボ群では、15分以上鎮静状態を保持した後に冠動脈カテーテルが抜去され、手技の内容については術中耳栓を行うなどして患者本人にも術後ケアを行うスタッフにも全く知られない工夫がされました。主要評価項目は**6週後の運動時間のベースライン (ランダム割り付け時) からの変化量**とされました。

被験者200例の狭窄部位の平均狭窄率は84.4%、平均冠血流予備量比 (FFR) は0.69、平均瞬時血流予備量比は0.76でした。PCI群では全患者に薬剤溶出ステントが留置され、FFR・iFRともにPCI後は有意に改善しました (FFR: 0.90、iFR: 0.95、いずれも $P < 0.0001$ )。しかし、主要評価項目の術後6週目の運動時間の改善に関して**両群で有意差は認められませんでした** (PCI群-プラセボ手術群: 16.6秒、95%信頼区間: -8.9~42.0、 $P = 0.200$ ) (図)。著者らは、安定狭心症でPCI後に認められる症状改善の多くは、プラセボ効果による可能性があるとし、薬物療法でスタンダードになっているように、侵襲手技の有効性についてもプラセボ対照の評価は可能であると述べています。

ORBITA試験から、**術前の虚血評価と薬物の最適化**は重要であり、軽度の虚血では血行再建は生命予後にも症状の緩和にも明らかな優位性が見出せないことが明らかにされました。ただし、重症虚血の症例にまでこの結果を適用することは誤りであり、今まで以上に**論理的にPCIの適応を決める姿勢が大切**であると思われます。

(文責: 高橋 潤、講師・虚血グループ主任)



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

✓ ワンポイント・レクチャー

## 急性・慢性心不全診療ガイドライン

### 1. 急性・慢性心不全診療ガイドラインが改訂

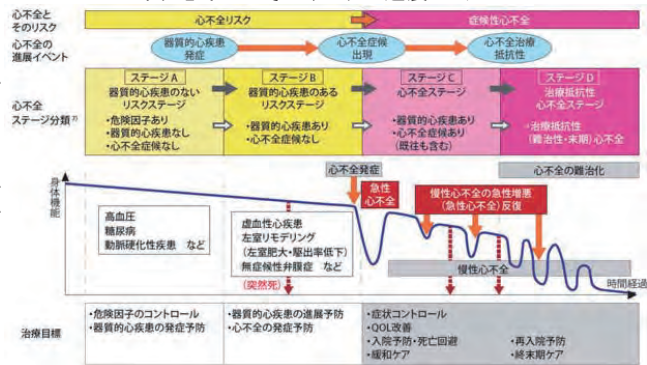
日本循環器学会 / 日本心不全学会は急性・慢性心不全診療ガイドラインを改訂し(2007)、2018年3月に公表しました。ガイドライン班は11学会、班員31名、協力員25名、外部評価員6名という大きな組織です。当科から、下川宏明教授(班員)、坂田泰彦准教授(協力員)、後岡広太郎特任講師(協力員)が改訂に協力しました。新ガイドライン改訂におけるポイントは以下の10個です。

心不全ガイドライン・10の改訂ポイント	
1.	心不全の定義を明確化し、一般向けに分かりやすい定義も新たに記載
2.	心不全とそのリスクの進展のステージと治療目標を新たに記載
3.	心不全をHFrEF (Heart failure with reduced ejection fraction)とHFpEF (HF with preserved EF)に加えて、EF40-49%をHFmrEF (HF with mid-range EF)として3群に分類。さらにHFpEF improved (HF with recovered EF)について記載
4.	心不全診断アルゴリズムを新たに作成
5.	心不全予防の項を新たに設定
6.	心不全治療アルゴリズムを新たに作成
7.	併存症の病態と治療に関する記載を充実
8.	急性心不全の治療において時間経過と病態を踏まえたフローチャートを新たに作成
9.	重症心不全における補助人工心臓治療のアルゴリズムを新たに作成
10.	緩和ケアに関する記載を充実

### 2. 心不全とそのリスクの進展ステージ

心不全を非可逆的な疾患と捉え、ステージAは器質的心疾患のないリスクステージ、ステージBは器質的心疾患のあるリスクステージ、ステージCは心不全ステージ、ステージDは治療抵抗性心不全ステージとしています。治療目標として、ステージAは危険因子のコントロールと器質的心疾患の発症予防、Bでは器質的心疾患の進展予防と心不全の発症予防、CとDでは、症状コントロール、QOL改善、入院予防・死亡回避、緩和ケア、再入院予防、終末期ケアを治療目標としています。(右図)

図：心不全とそのリスクの進展・ステージ



### 3. 左室駆出率(LVEF)による心不全の分類

LVEFにより、HFrEF (LVEF<40%未満)、HFmrEF (LVEF 40%以上50%未満)、HFpEF (LVEF 50%以上)の3群に分類しています。更にLVEFが改善した心不全をHFpEF improved (LVEFが40%未満であったが治療により40%以上に改善)と定義しました。

### 4. 心不全診断・治療のアルゴリズム

心不全診断のフローチャートが作成されました。治療はステージCのHFrEFに対しACE阻害薬/ARB+β遮断薬+MRA、利尿薬を第1選択とし、必要に応じてジギタリス、血管拡張薬、ICD/CRT、運動療法を加えるとされました。

HFmrEFについては十分なエビデンスが確立していないため個々の病態に応じて治療、HFpEFについては、以前示されていたアルゴリズムは削除され、うっ血を改善するための利尿薬がクラスIとされ、併存症に対する治療を行うことが示されています。ステージDでは治療薬の見直し、補助人工心臓、心臓移植、そして緩和ケアを状況に応じて行うことが明示されています。

ESCなど海外のガイドライン推奨のARNI (sacubitril/バルサルタン)、ivabradine (Ifチャネル阻害薬)に関しては本邦も含め治験が進行中であり、将来日本のガイドラインにおいて推奨されるためにはエビデンスの蓄積が必要です。

(文責：後岡広太郎、特任講師、坂田泰彦、准教授)



東北大学循環器内科では肺高血圧症の治療発展のため最先端の治療を行っています。  
吸入薬の治療も始まりました。  
また肺動脈血栓塞栓症による肺高血圧のバルーン拡張術も行っています。  
患者さんのご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810(ニーハオ いいハート)

#### 東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局：022-717-7153

FAX：022-717-7156

外来：022-717-7728

病棟：022-717-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第49号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成30年7月27日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

### 認知症に対する超音波治療治験 (その2)

東北大学病院循環器内科 下川宏明

本年1月の本誌第47号でアルツハイマー型認知症に対する低出力パルス波超音波(LIPUS)治療の治験の開始についてご報告しました。その後、6月19日に本学の東京分室で記者会見を行い、同日、プレスリリースを行いました。また、7月20日には、東北大学本部から英語版のプレスリリースがされました。

(記者会見) (6/19)

<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/news/index.html#1384>

(プレスリリース) (6/19)

<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/news/pdf/press20180619.pdf>

(英語版プレスリリース) (7/20)

[https://www.tohoku.ac.jp/en/press/treating\\_dementia.html](https://www.tohoku.ac.jp/en/press/treating_dementia.html)

本治験に関する国内外の関心は予想以上に高く、多くの問い合わせや取材の申込みを受けています。現在、世界的に急増する認知症に対する有効な薬剤開発が厳しい現状があり、例えば、フランスでは、認知症治療薬は全て保険償還からはずされてしまいました。本治験に対する関心の高さは、こうした深刻な現状を反映しているのではないかと思います。

そこで、本治験のプロトコールの概略についてご説明します。まず、本治験の対象患者さんは、軽症アルツハイマー病または軽度認知障害(MCI)の患者さんです。MMSEで20点以上26点以下の患者さんを対象にします。本治験は2部に分かれており、第1部(入院)では5名の患者さんに対して本治療の安全性を確認します(Roll-in群)。LIPUS治療は、週3回、20分間x3回の全脳照射を隔日で行い、3ヶ月間観察します。第1部で安全性が確認された後に、無作為化比較試験である第2部(外来)を開始します(RCT群)。この第2部では40名の患者さんを無作為に2群に分け(治療群 vs. プラセボ群)、週3回、20分間x3回の全脳照射(またはプラセボ治療)を隔日で行い、これを1クールとして、以後、3ヶ月毎に合計6クール実施します。治験期間中3・6・12・18ヶ月目に有効性・安全性を評価します。

有効性評価項目は、第1部では安全性と治療機器の機能、第2部でのprimary endpointは初回治療後72週におけるADAS-J cog(認知機能の指標)、secondary endpointsとして9項目を設定しています。これに加えて、多くの安全性評価項目も設定しています。

第1部の1例目の治療は7月23日に既に開始しており、第1部は年内に終了し、安全性が確認できれば、来年から第2部を開始する予定です。



### トピックス: SGLT2阻害薬と心不全

SGLT2阻害薬は、腎近位尿細管における尿糖の再吸収を阻害し、尿糖排泄を促進することによって血糖降下作用を有する薬剤です。我が国においては2014年より使用可能となり、これまでに2型糖尿病治療に対する有効性に加え、心血管疾患に対する効果に関しても、世界中から多くの基礎的・臨床的研究の結果が報告されています。

2015年に発表されたEMPA-REG OUTCOME試験(N Engl J Med. 2015;373:2117-28)は、日本を含む42か国590施設における7,020例の心血管疾患合併2型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照試験です。本研究においてエンパグリフロジンは、複合心血管イベント(心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中)に加え、心不全入院発生率も有意に減少させました(P<0.002)(図)。また、2017年に発表されたCANVAS Program

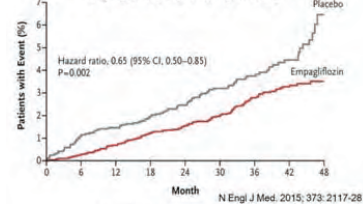
試験(N Engl J Med. 2017;377:644-57)においても、複合心血管イベント抑制、心不全入院抑制、腎合併症進行の抑制が認められ、カナグリフロジンの優位性が証明されました(図)。さらに、2018年に発表されたCVD-REAL 試験(J Am Coll Cardiol. 2018;71:2497-506)およびCVD-REAL2試験(J Am Coll Cardiol. 2018;71:2628-39)において

は、SGLT2阻害薬とその他の2型糖尿病治療薬による糖尿病治療を比較し、心血管アウトカムに関するSGLT2阻害薬の有益性が実臨床において示されました。これらの大規模試験の結果はいずれも、SGLT2阻害薬による心不全発生リスクの低下と死亡率の減少を示し、心不全診療におけるSGLT2阻害薬の有用性と、そのクラスエフェクトを示す結果になりました。

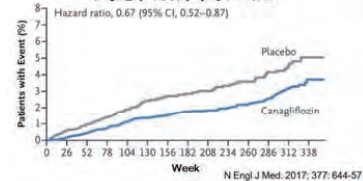
現在、ダパグリフロジンに関する大規模臨床試験(DECLARE試験、DAPA-HF試験、DAPA-CKD試験)が進行中であり、特にDAPA-HF試験では2型糖尿病合併の有無に関わらず、慢性心不全の管理におけるダパグリフロジンの効果を明らかにすることを目的としています。また、エンパグリフロジンに関しては、現在進行中のEMPEROR HFプログラムにおいて、駆出率が保持された慢性心不全(HFpEF)患者で安全性と有効性を評価するEMPEROR HF-Preserved試験を含み、SGLT2阻害薬がHFpEFに対しても有効性を示すか否かが注目されています。新薬に関する新たなエビデンスの蓄積に伴い、今後ますます心不全治療が変わっていくことが予想されます。

図: SGLT2阻害薬と心不全入院イベント

プラセボ vs エンパグリフロジン



プラセボ vs カナグリフロジン



(文責: 菊地順裕、杉村宏一郎(循環グループ))

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

✓ ワンポイント・レクチャー

冠循環に関する最近の知見

1. はじめに

古典的な心筋虚血のメカニズムである①冠動脈硬化、②冠攣縮に加えて、**微小血管狭心症**をはじめとする③**冠微小循環障害**が虚血性心疾患における第3の発症機序として注目されています。実際にはこの3者が様々な割合で重複することにより、心筋虚血が発生すると考えられています(図1)。最近では、冠微小循環障害は冠動脈疾患だけではなく、心不全やこつぽ型心筋症などの成因に深く関与することが示され、さらに注目が集まっています。今回のワンポイントレクチャーでは冠微小循環障害についての最新の知見をご紹介します。

2. 心臓 MRI を用いた微小血管狭心症の診断

太い冠動脈における血流評価に関しては圧センサー付きガイドワイヤーを用いた **FFR (Functional flow reserve)** が、冠血行再建術の適応を決定する際の評価項目として **gold standard** となっていますが、FFR と同様に侵襲的に微小血管機能を評価する指標として **IMR (Index of microvascular resistance)** が注目されています。非閉塞性冠動脈疾患患者において、IMR 高値は Duke treadmill score 低値と相関し、長期の心血管イベント発生の予測因子であることが報告されています。さらに最近では、微小循環障害を非侵襲的に診断するために、高度な空間分解能で心筋血流を評価可能である心臓 MRI を用いた検討も行われています。従来の MRI 測定項目である Cine MRI やガドリニウム遅延造影に加えて、アデノシン負荷による心筋血流の変化を Myocardial perfusion reserve index (MPRI) で評価するとともに、アデノシン負荷時の心筋血流 (Stress MBF) を測定することで IMR と同様の **微小血管抵抗** を非侵襲的に評価することが可能であることが最近報告されました (*J Am Coll Cardiol.* 2018;71:969-979)。図2に68歳男性労作性狭心症患者の冠血流機能評価の結果を示します。左右冠動脈に有意狭窄 (FFR<0.80) を認めませんでした。IMR は高値 (>25) であり、心臓カテーテル検査で微小循環障害と診断されました。一方、MRI による評価でも MPRI が低値 (<1.4) であり、微小血管障害に矛盾しない結果でした。

3. 冠微小循環障害と HFpEF の関係

冠微小循環障害や心筋障害、心筋硬度の増加は **駆出率が保たれた心不全 (HFpEF)** の病態にも深くかかわっていると考えられます。しかし、現在まで微小循環障害を反映する CFR (冠血流予備能) と心筋拡張障害・HFpEF の危険因子との関連性については不明でした。最近、HFpEF 連続 201 例において CFR と予後が検討された報告を紹介します (*Eur Heart J.* 2018;39:840-849)。この研究では、CFR 低下群 (CFR<2, n=108) は CFR 正常群に比し予後不良で、CFR 値は組織ドップラー法による  $e'$  と正の相関を、 $E/e'$  と負の相関を示しました。多変量解析で CFR 低下は拡張障害に関与し、複合心血管アウトカム・HFpEF 入院とも相関が認められました。CFR 低下と拡張障害 ( $E/e'$ >15) を併せ持つと HFpEF 心不全入院のリスクが5倍以上になることが示されました(図3)。したがって、冠微小循環障害は HFpEF の病態と予後に密接に関与することが明らかにされました。我々も CHART-2 研究のデータベースを用いて冠微小循環障害の観点から新たな臨床研究を行う予定です。

(文責：羽尾清貴、須田彬、佐藤公一、高橋潤 (虚血グループ))

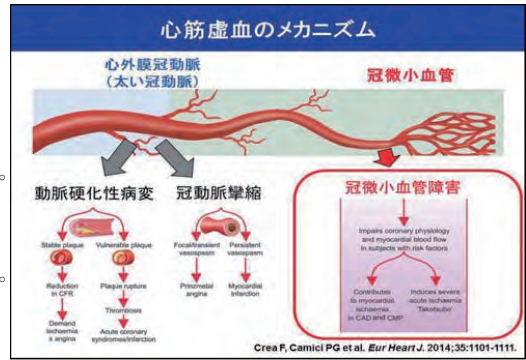


図1: 心筋虚血の3つの機序

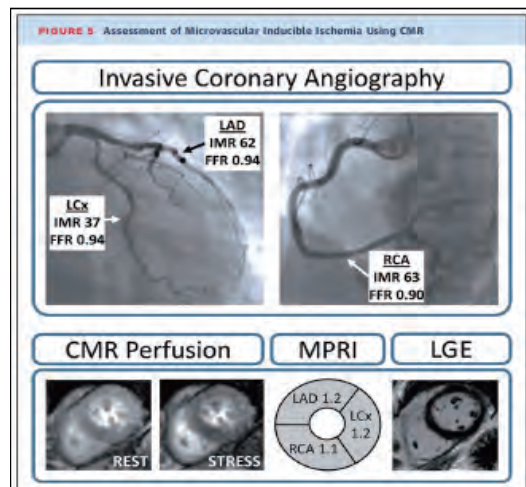


図2: MRI による微小血管狭心症の診断

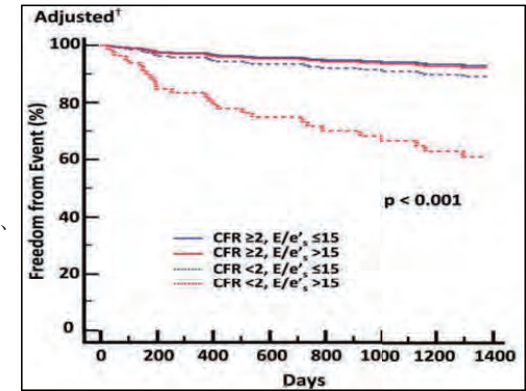


図3: HFpEF 患者の CFR・心筋拡張障害有無別の予後

東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため最先端の治療を行っています。  
**吸入薬の治験も始まりました。**  
 また**肺動脈血栓栓症による肺高血圧のバルーン拡張術**も行っています。  
 患者さんのご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン 365日24時間対応致します! 080-280-11810(ニーハオ いいハート)

東北大学循環器内科連絡先 (直通)  
 医局: 022-717-7153  
 FAX: 022-717-7156  
 外来: 022-717-7728  
 病棟: 022-717-7786  
 患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
 kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
 http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html





Department of Cardiovascular Medicine



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第50号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成30年10月30日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel:(022) 717-7153 Fax:(022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

### 「Heart」創刊50号を記念して

東北大学病院循環器内科 下川宏明

日頃より大変お世話になっております。私が平成17年7月に当科に着任し、**教室広報誌「Heart」**を平成18年8月に創刊し、年4回の季刊誌としてお届けしてきて、今回で第50号となりました。毎回、当科の活動報告に加えて、その時々話題をトピックスとして、また重要なテーマに関してワンポイントレクチャーとして解説記事をお届けしてきました。お蔭様で、地域の医療関係者をはじめ多くの皆様に好評を博してきました。今回は、創刊50号を記念してこれまでの「Heart」の記事を通して当科の歩みを振り返ってみたいと思います。

#### 第1号(平成18年8月)

**創刊号**として、教室の体制のご紹介をしました。当時助教(副科長)だった**加賀谷豊先生**は現在本学医学系研究科医学教育推進センター教授、講師(外来医長)だった**小丸達也先生**は現在東北医科薬科大学循環器内科教授、院内講師(病棟医長)だった**柴信行先生**は現在国際医療福祉大学循環器内科教授・同病院副院長、助手(CCU主任)の**安田聡先生**は現在国立循環器病研究センターの副院長・心臓内科部門長、助手(循環グループ主任)の**福本義弘先生**は久留米大学心臓血管内科主任教授に昇任しています。時の流れの早さを感じるとともに、当科から多くの人材が育っていることを誇りに思います。

#### 第3号(平成19年2月)

平成19年4月から、「**東北大学病院循環器生涯教育講座**」を始めました。これまでに合計115回の講座に延べ7089名の参加がありました。

#### 第7号(平成20年1月)・第8号(平成20年4月)

平成20年2月2日に「**第37回日本心脈管作動物質学会学術集会**」を、同年5月9～10日に「**第8回日本NO学会学術集会**」を主催しました。

#### 第11号(平成21年1月)

平成19年11月から「**循環器内科ホットライン(ハートホットライン)**」を開設し、24時間365日の急患受け入れ体制を強化しました。

#### 第12号(平成21年4月)・第13号(平成21年7月)

平成21年6月1～3日「**第10回血管拡張機序に関する国際シンポジウム(MOVD)**」を主催しました。

#### 第20号(平成23年4月)・第21号(同年7月)・第22号(同年10月)・第23号(平成24年1月)・第24号(同年4月)・第26号(同年10月)

平成23年3月11日に発災した**東日本大震災**に対して、教職員が一致団結して被災地支援を行いました。また、宮城県下の循環器疾患の動向を調査し、心不全の急増と遷延化を世界で初めて報告しました。

#### 第27号(平成25年1月)・第28号(同年4月)

平成24年11月30～12月2日に「**第16回日本心不全学会学術集会**」を、平成25年2月1～2日に「**第6回日本性差医学・医療学会**」を主催。

#### 第29号(平成25年7月)

東北大学病院**臨床研究推進センター**長に就任。同センターは、現在約160名の人員を擁し、わが国を代表するAROに発展しました。

#### 第33号(平成26年7月)・第34号(同年10月)・第35号(平成27年1月)

平成26年9月26～28日に「**第62回日本心臓病学会学術集会**」を主催しました。

#### 第36号(平成27年4月)

**重症狭心症に対する超音波治療**の医師主導治験を開始しました。

#### 第37号(平成27年7月)・第39号(平成28年1月)・第40号(同年4月)

平成28年3月18～20日に「**第80回日本循環器学会学術集会**」を主催しました。  
天皇・皇后両陛下のご訪問をいただきました(右図)。



#### 第41号(平成28年7月)

「**旧第一内科開講100周年記念式典**」および「**第9回国際NO学会学術集会**」を主催しました。

#### 第44号(平成29年4月)

平成29年4月に「**東北大学ビッグデータメディスンセンター**」が設立され、その初代センター長に就任しました。

#### 第46号(平成29年10月)

平成29年9月14～16日に「**第8回国際性差医学学会学術集会**」を主催しました。

#### 第47号(平成30年1月)・第48号(同年4月)・第49号(同年7月)

**アルツハイマー型認知症に対する超音波治療**、および**難治性冠縮に対するRho-kinase阻害薬**の医師主導治験を開始しました。

今後とも、当科へのご支援・ご協力をどうぞ宜しくお願い申し上げます。



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

✓ ワンポイント・レクチャー

宮城県心筋梗塞対策協議会 40年のあゆみ

1. はじめに

「宮城県心筋梗塞対策協議会」は、昭和54年(1979年)に、故・瀧島任名誉教授が創設され、宮城県の救急医療の一環として、緊急性が特に高い急性心筋梗塞 (Acute myocardial infarction; AMI) に適切に対処してその予後を改善することを目的に設立されました。この協議会には、現在宮城県の主要循環器診療施設全44施設が参加しており、県下のAMI症例のほぼ全例を長期間にわたって前向きに登録しています。今年は症例登録を開始して40年目となり、全国的にも大変重要でかつユニークな臨床疫学研究として注目されています。これまでも 現・下川会長指導の下、1979年～2008年の30年間にわたり我が国のAMIの発症率は増加した一方で、救急医療の進歩とともに院内死亡率は劇的に改善したことなどを報告しています (Circ J. 2010;74: 93-100)。今回のワンポイントレクチャーでは、「宮城県心筋梗塞対策協議会」のデータベースから得られた日本人のAMIに関する最近の知見をご紹介します。

2. 急性心筋梗塞発症率及び院内死亡率の経年変化

「宮城県心筋梗塞対策協議会」のデータベースにおいて、近年のAMI発症率の動向を経年的に検討してみますと、1985年～1995年までは増加傾向でしたが、1995年～2014年の20年間では、ほぼ横ばいで推移していました。男女別に解析すると、男性では同様の傾向を認めた一方で、女性のAMI発症率は、最近10年間(2005年～2014年)で減少に転じていました(図1)。さらに年代別に検討すると、59歳以下の若年者では男女ともにAMI発症率は30年間にわたって増加し続けていました(傾向検定  $P < 0.01$ ) が、その一方で70歳以上の高齢者においては男女ともに最近10年間でAMI発症率は減少に転じていました(傾向検定  $P < 0.01$ ) (図2)。

院内死亡率については、男女ともに1985年～2005年の20年間で著明な改善が認められましたが、直近の10年間ではほぼ横ばいに推移していました。年代別の検討でも、男女・各年代ともに同様の傾向を認めました(傾向検定  $P < 0.01$ ) (図3)。また、観察期間を通じて男性に比較して女性の院内死亡率が約2倍高値である傾向が持続していました。

さらに2000年～2014年におけるAMIに対する救急医療の変化について検討したところ、AMI発症から来院までに要した時間は短縮し、Primary PCI施行率の上昇が認められており、AMIに対する救急医療体制のさらなる改善が達成されていると考えられました。しかし、その一方で、AMI患者の高齢化や入院時におけるKillip分類2度以上の心不全合併率の増加が認められ、近年のAMI患者の臨床背景は以前にも増して重症化していると考えられました。それらがお互いを相殺した結果、近年のAMI院内死亡率が横ばいで推移していると考えられました (Circ J. 2017;81:520-528)。

以上、「宮城県心筋梗塞対策協議会」のデータベースを用いた検討結果から、日本における最近30年間のAMI発症率及び院内死亡率の年代別動向、急性期治療の経年変化が明らかになりました。これだけの長期データを示しうるAMI疫学研究は、本登録研究しか我が国には存在せず、引き続きAMIに関する様々な知見を発信していく所存です。関連施設の先生方におかれましては今後とも協力・ご指導の程、よろしくお願いたします。

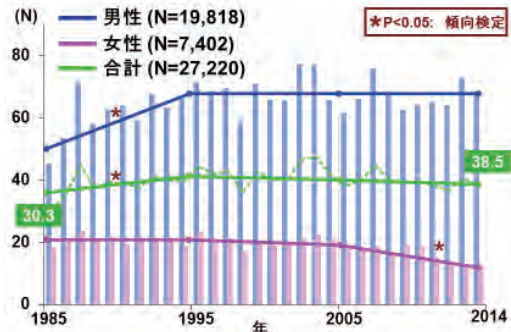


図1：年齢調整急性心筋梗塞発症率の経年変化

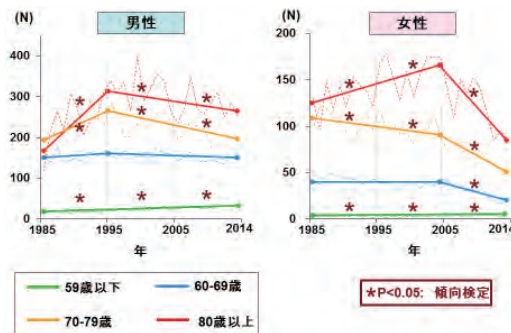


図2：年代別急性心筋梗塞発症率の経年変化

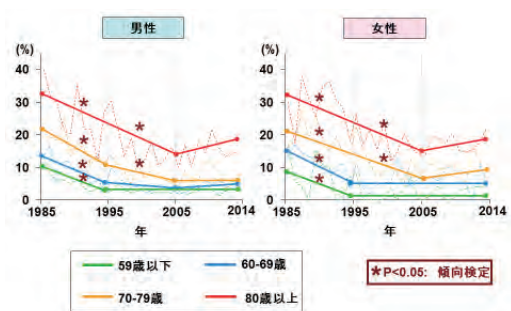


図3：年代別急性心筋梗塞院内死亡率の経年変化

(文責：羽尾清貴、高橋潤 (虚血グループ))



東北大学循環器内科では肺高血圧症の治療発展のため最先端の治療を行っています。吸入薬の治療も始まりました。また肺動脈血栓症による肺高血圧のバルーン拡張術も行っています。患者さんのご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810(ニーハオ いいハート)

東北大学循環器内科連絡先 (直通)

医局：022-7117-7153

FAX：022-7117-7156

外来：022-7117-7728

病棟：022-7117-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第51号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成31年1月28日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

### 認知症に対する超音波治療治験 (3)

東北大学病院循環器内科 下川宏明

少し時間が経ちましたが、明けましておめでとうございます。本年も、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

さて、この教室広報誌Heartでもご紹介してきましたアルツハイマー型認知症に対する低出力パルス波超音波(LIPUS)治療の治験ですが、その後の進捗状況や国内外の反応につきましてご報告いたします。

この開発治験の対象患者さんは、軽症アルツハイマー病または軽度認知障害(MCI)の患者さんです。本治験は2部構成になっており、第1部(Roll-in群)では、5名の患者さんを対象に本治療法の安全性を確認することを主目的としています。既に5名全員の患者さんの治療を終え、最後の患者さんの3ヶ月間の経過観察期間が今月末で終了します。最初の4名の患者さんの3ヶ月間の経過観察は既に終了しており、問題になるような点は認めておりません。5人目の患者さんも、現在のところ問題になるような点は認めていない点から、安全性については確認できるのではないかと考えております。最終的には、この5名の患者さんのデータが全て揃ったところで安全性評価委員会の評価を受けることになっています。

安全性評価委員会で安全性が確認された場合、次の段階はいよいよ第2部(RCT群)の開始となります。この第2部では40名の患者さんを無作為に2群に分けて(治療群vs.プラセボ群)、週3回、20分間x3回の全脳照射(またはプラセボ治療)を隔日で行い、これを1クールとして、以後3ヶ月毎に合計6クール実施します。治験期間3・6・12・18ヶ月後に有効性と安全性を評価します。第2部では、有効性評価項目はprimary endpointが初回治療後72週におけるADAS-J cog(認知機能の指標)、secondary endpointsとして9項目を設定しています。

毎年世界中で1000万人の新規の認知症患者が生じている現状ですが、有効な薬剤がなく、非薬物治療である我々のLIPUS治療に対する注目度は高いことを実感しています。今年になってからでも、2つのテレビ局(テレビ朝日、テレビ東京)の全国放送で紹介されましたし、情報誌も数社の取材を受けました。また、海外の大学、研究者からの問い合わせも数多く受けています。本LIPUS治療は、薬物治療の場合に立ちどころ血液-脳関門を全く問題にせず、また、非(低)侵襲性に患者さんの自己治療力を活性化させる革新的治療法です。本治療法の有効性・安全性をさらに慎重に検討し、わが国発の新規治療法の開発を目指していきたいと思っております。



### 2018年(1~12月)の当科の診療実績のご報告

2018年(1~12月)の当科の診療実績をご報告します。大学病院循環器センターは順調に稼働しており、東北大学循環器内科病診連携ネットワークの病院・診療所の先生方からも安定してご紹介頂いておりますことを御礼申し上げます。2018年の当科のカテーテル関連の実績ですが、心臓カテーテル検査・治療の総数は1,568件と例年通りの数字でした(図1~3)。次に、各グループについてご報告します。虚血グループは、冠動脈インターベンション(PCI)総数は213件でした。2018年度より心筋虚血の証明がPCIの適応として必須になりましたが、当科では以前よりFFR/iFRの機能評価に基づきPCIを行ってまいりましたので、PCI数に関しても高水準を例年通り維持できております。また、外科手術困難な高齢者重症大動脈弁狭窄症例に対する経カテーテルの大動脈弁置換術(TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation)の実施数も順調に増えており、昨年は40例に施行しました。今後も積極的に取り組んでまいります。循環グループは、昨年は、慢性肺動脈血拴塞症(CTEPH)に対するバルーン肺動脈形成術(BPA)を90件施行し、心筋生検を99例施行しました。2018年はCTEPH 23例の新規症例のご紹介を頂きました。今後も宜しくお願い申し上げます。不整脈グループは、アブレーション総数は244件と2018年も高水準を維持しております。その他、皮下植え込み型ICD(S-ICD)・リードレスペースメーカーなど新たなデバイスも加わりましたが、植え込み型除細動器(ICD)治療・両心室ペーシング治療(CRT)・ペースメーカー治療は、各々、60・19・50件実施しました。デバイス感染症例に対するレーザーシースを用いたリード抜去なども行っていますので、今後ご紹介のほどよろしくお願いたします。どのような症例にも迅速に対応させていただきますので、本年もどうぞ宜しくお願い申し上げます。(文責: 杉村宏一郎、講師・医局長)

図1 心カテ総数

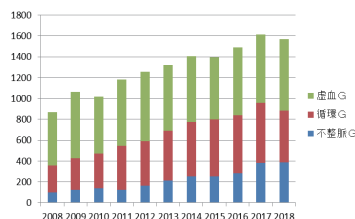


図2 心カテーテル治療総数

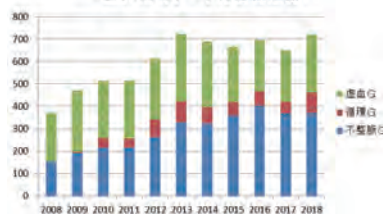
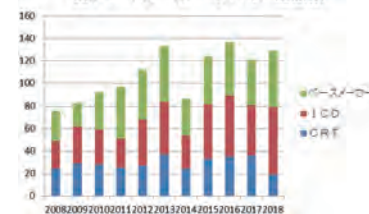


図3 ペースメーカー・デバイス治療数



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

✓ ワンポイント・レクチャー

超音波を用いた先端医療(狭心症・認知症)の開発

1. はじめに

人口の急激な高齢化に伴い、**重症狭心症**の割合が増えています。重症狭心症には、透析や糖尿病など複数の合併症を有する症例や、バイパス術後閉塞症例、冠動脈多枝病変などが含まれます。その治療選択肢が限られることから、心不全増悪により入退院を繰り返したり、狭心痛によりADLが低下してしまうことが大きな課題となっています。その一方で、世界的な高齢社会の進行は、心臓病のみならず認知症の患者数を急速に増加させることとなりました。これらの疾患は生活の質に大きく影響することから、患者・家族を巻き込む深刻な問題となっています。一方で、World Alzheimer Report 2016によると、2015年の時点で世界における認知症患者は4,680万人であり、その数は2050年に1億3,000万人を超えると予想されています。認知症にはいくつかの病型がありますが、**アルツハイマー型認知症**と**脳血管性認知症**が代表的な2つの病型であり、両者を合わせて、認知症の約7割になります。アルツハイマー型認知症に対しては、これまで4種類の薬剤が開発されてきましたが、どの薬剤も症状改善薬であり、根本的な治療薬ではありませんでした。また、脳血管性認知症に対しては根治的治療薬そのものが開発されていません。

2. 重症狭心症に対する超音波治療の開発

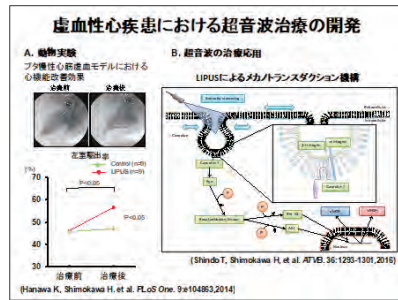
超音波は、画像診断装置として既に50年以上の歴史を持ち、その利便性と幅広い応用性から、診断ツールとして今や臨床現場では必要不可欠な存在となっています。当科では、この超音波をある特定の照射条件で生体組織に照射すると、血管新生や細胞増殖を促し、臓器の血流改善や機能回復に寄与しうることを明らかにしました。このような特殊な条件の超音波は、**低出力パルス波超音波 (low-intensity pulsed ultrasound ; LIPUS)**と呼ばれ、新世代の低侵襲性治療として注目を集めています。当科が開発したLIPUS治療は、診断装置のビーム形状をそのまま利用し、心臓の虚血領域に治療用超音波を短時間で効率よく照射できるよう工夫されています。具体的には、1回20分間の超音波照射を心臓短軸画像で3断面(心基部、中部、心尖部)において照射します。麻酔を含む侵襲的な処置は不要で、必要があれば何回でも治療を受けることができます。現在、このLIPUS治療の重症狭心症に対する有効性・安全性を確認するための**医師主導治験**が、下川教授を代表者として、全国10大病院で実施中です。

3. 認知症に対する超音波治療の開発

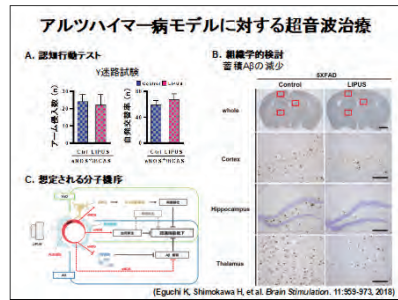
最近の話題の一つとして、認知症の成因には**脳循環障害**が重要な関与をしていることが明らかになってきています。例えば、血管内皮から産生・遊離される一酸化窒素(NO)は臓器血流の維持に重要な役割を果たしていますが、内皮型NO合成酵素(eNOS)を欠損させたマウスは認知症が進行しやすいことが知られています。LIPUS治療法は、**eNOSの発現を著明に増加**させ、また、薬物治療の場合に問題となる**血液脳関門**を全く問題とせず、直接脳に作用させることができます。この特性を応用し、認知症モデルマウスでその有効性と安全性を検討しました。その結果、脳血管性認知症とアルツハイマー病のどちらの認知症モデルマウスでも有効性が確認され、かつ安全であることを明らかにし、また、その共通の機序としてeNOSの活性化を確認しました。現在、この超音波治療装置を用いて、下川教授が代表者となり**医師主導治験**を開始しています(実治療群とプラセボ治療群各々20例)。今回、我々が開発した経頭蓋超音波治療装置の振動子は、射出された超音波ビームが側頭骨ウィンドウと呼ばれる側頭部の薄い頭蓋骨を介して頭蓋内へと拡散し、海馬のみならず、大脳皮質全体にも到達するよう工夫されています。これは、Aβの蓄積がADの進行に伴い脳全体に拡大していくことを想定して設計したものです。

4. 今後の展望

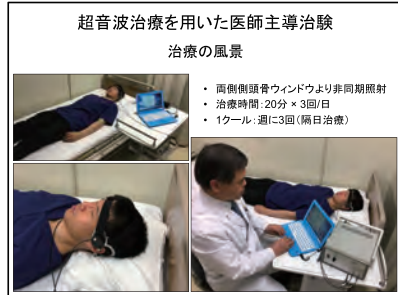
急激な高齢化の進展は**虚血性心臓病**や**認知症の急増**を招き、世界的なニーズの高まりと相まって多くの研究者や企業がその治療法を模索しています。そのような中、当科が開発してきたこのLIPUS治療は、非侵襲的で汎用性の高い医療機器となり得ることから、高齢社会の医療現場における様々なアンメットニーズに対する解決策となることが期待されます。



Hanawa K, Shimokawa H, et al. PLoS One 2014. Shindo T, Shimokawa H, et al. ATVB 2016.



Eguchi K, Shimokawa H, et al. Brain Stim 2018.



(文責: 進藤 智彦, 助教)



東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため最先端の治療を行っています。**吸入薬の治験も始まり**ました。**また肺動脈血栓症による肺高血圧のバルーン拡張術も行っています。**患者さんのご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します！

080-280-11810(ニーハオいいハート)

東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局: 022-717-7153  
FAX: 022-717-7156  
外来: 022-717-7728  
病棟: 022-717-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第52号】**

発行/東北大学病院循環器内科 平成31年4月18日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

**当科で実施中の3本の医師主導治験**

東北大学病院循環器内科 下川宏明

当科では、現在、①特殊な条件のパルス波超音波 (LIPUS) 治療の重症狭心症に対する治験、②同LIPUS治療のアルツハイマー型認知症に対する治験、③選択的Rho-kinase阻害薬であるFasudilの難治性冠攣縮に対する治験、の合計3本の医師主導治験が進行中です。今回は、各治験の進捗状況についてご報告します。なお、研究費は全てAMEDから出ています。

**1. LIPUS治療の重症狭心症に対する治験**

(URL:<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/ustiken/index.html>) PCI治療や冠動脈バイパス術の適応がない**重症の狭心症**に対して、LIPUS治療により血管新生を惹起することにより狭心症状を改善する先端医療の開発を目指す**二重盲検プラセボ対照比較試験**です。対象症例を無作為に2群に分け、実治療またはプラセボ治療を行い、3ヶ月目で有効性の評価を行い、その後、全例に実治療を行い、1年間追跡して安全性・有効性を検討する予定です。全国10施設で最終的には80例を組み入れる計画ですが、現在56例まで実施して安全性に問題がないことから、PMDAから60例で中間解析をするよう指示されています。

**2. LIPUS治療のアルツハイマー型認知症に対する治療**

(URL:<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/ustiken-ninchi/>) LIPUS治療を認知症の治療に応用することを旨とする**二重盲検プラセボ対照比較試験**です。Roll-in群5例を終了し、3月11日に開催された効果安全評価委員会で安全性が確認されました。今月から40例を対象としたRCT群の実治療/プラセボ治療を開始しています。現在認知症に有効な薬剤がないことから国内外から注目されています。約2年で終了する予定です。

**3. Fasudilの難治性冠攣縮に対する治験**

AMEDが支援する日本医師会の治験促進事業の一つです。我々が見出した**選択的Rho-kinase阻害薬Fasudilの難治性冠攣縮**に対する急性治療効果をカテ室で検討する**二重盲検プラセボ対照比較試験**です。全国10施設が参加し、合計26例の組み入れを予定していますが、現在6例の組み入れを終了しています。今年度中に残り20例を組み入れる予定です。

上記の3つの治療は世界の循環器診療の進歩に重要だと思いますので、必ず完遂させたいと思います。



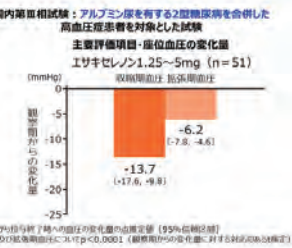
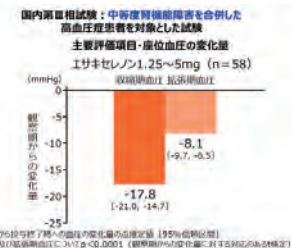
**トピックス: 新規のミネラルコルチコイド受容体拮抗薬エサキセロン (ミネプロ®)**

ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MR拮抗薬) は、尿管管などにおけるアルドステロンの働きを阻害し、血圧を下げる作用を有します。また、心臓の肥大などに関わるアルドステロンの働きを抑えるため、**高血圧症**以外にも、**慢性心不全**の治療に使われています。

これまででは、MR拮抗薬としてはスピロラクソン及びエブレノンが使用可能でした。**スピロラクソン**は、女性化乳房などの性ホルモン受容体に関連した副作用を発生しやすいことが知られています。また、**エブレノン**は、スピロラクソンに比べてこれらの副作用は少ないものの、高血圧患者さんにおいて、クレアチンクリアランス 50 mL/分未満の腎機能障害患者及び微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者には使用できませんでした。そのため、こうした腎機能障害や、蛋白尿を伴う糖尿病を合併する高血圧患者に対しても安全に使用できる新たなMR拮抗薬の開発が望まれていました。

この度、次世代型の非ステロイド構造を有する選択的MR拮抗薬である**エサキセロン (ミネプロ®)**が開発され、5月13日から発売されます。国内臨床試験において、これまでエブレノンが投与できなかった中等度腎機能障害 (右図上) や、アルブミン尿を有する2型糖尿病 (右図下) を合併した高血圧患者において慎重に投与することで、安全かつ確実に血圧を下げる事が示されました。また、同試験において、エサキセロンにより尿中アルブミン/クレアチニン比が減少し、**腎機能障害が改善**することも明らかになりました。

現在、**エサキセロン (ミネプロ®)**は高血圧症患者のみ服用が可能です。高カリウム血症もしくは本剤投与開始時に血清カリウム値が5.0 mEq/Lを超えている患者、重度の腎機能障害 (eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満) のある患者、カリウム保持性利尿剤やMR拮抗剤又はカリウム製剤を服用中の患者、エサキセロンの成分に対し過敏症の既往歴のある患者には使用できません。また現在、保険適応の関係から、その効果が本来期待される心不全患者には、高血圧の合併がないと使用できません。そのため、今後、このような患者に適応が拡大されることが期待されます。



(文責: 後岡広太郎、坂田泰彦 (CHARTグループ))

**循環器内科急患ホットライン**  
365日24時間対応致します!

**080-280-11810 (ニーハオ いいハート)**

✓ ワンポイント・レクチャー

頻脈性不整脈に対するカテーテルアブレーションの長期予後効果

心房細動に対するカテーテルアブレーションは、その有効性・安全性が知られており、現在、多くの施設で施行されている治療手技です。しかし、死亡・心不全入院などの長期予後に関する報告は限られていました。最近、心房細動に対するカテーテルアブレーションの長期予後に関する報告がされましたので、ご紹介いたします。

CASTLE AF Study (New England Journal of Medicine, 2018;378:417-27.)

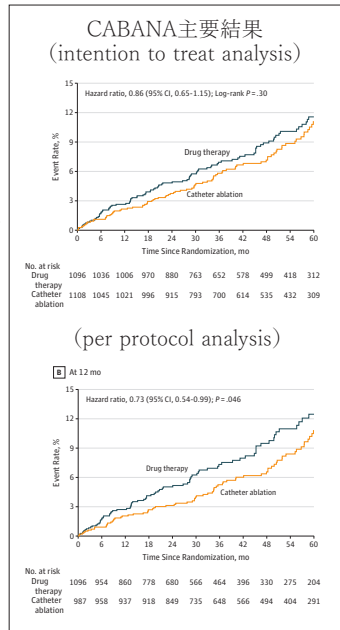
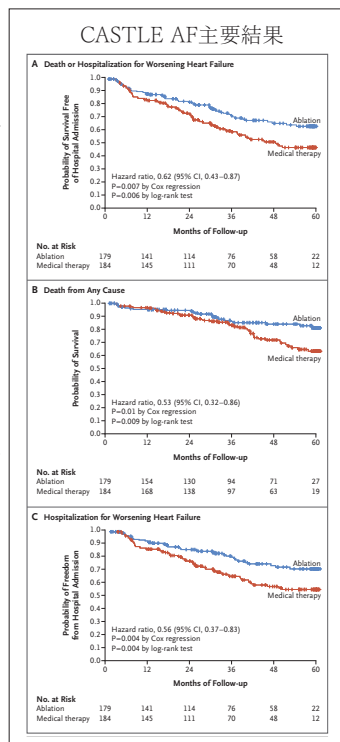
低心機能の慢性心不全（左室駆出率 35% 以下）に合併した症候性心房細動患者を無作為にアブレーション治療群（179 名）と薬物療法群（184 名）に振り分けた試験です。全例に植え込み型除細動器（ICD）もしくは両心室ペースング機能付植え込み型除細動器（CRT-D）が植え込まれ、心房細動再発の有無が ICD/CRT-D のデータで正確に確認できるようにされています。平均観察期間 37.8 カ月での主要複合エンドポイント（全死亡と心不全入院）、ならびに全死亡・心不全入院・心血管疾患による死亡のいずれにおいても、薬物療法群に比してアブレーション群で有意にイベントが少ない結果でした。サブ解析では、左室駆出率 25% 以上の症例ではアブレーション群の有効性が有意に認められるものの、25% 未満の症例ではアブレーション群の優位性が示されませんでしたので、これらの症例に対する検討は、今後、必要になってくる可能性があります。本研究の結果を受けて、海外や我が国のガイドラインも更新されています。我が国のガイドラインでは、心不全合併心房細動症例に対するカテーテルアブレーションは Class IIa の適応とされています。

CABANA Randomized Clinical Trial (Journal of the American Medical Association, 2019 Mar 15. doi: 10.1001/jama.2019.0693. [Epub ahead of print])

心房細動症例（EF 35% 未満の症例は 5% 未満ですので多くが心機能が保たれている症例）での死亡率・塞栓症リスクについて、カテーテルアブレーション群（n=1108）と薬物療法群（n=1096）を無作為比較検討した試験です。平均観察期間 48.5 カ月において、intention-to-treat analysis（割り付け群のまま比較）では、主要複合エンドポイント（死亡・麻痺の残存する脳卒中・重篤な出血・心停止）並びに全死亡では両群間に有意差を認めませんでした。しかし、死亡または心血管疾患による入院および心房細動の再発については、アブレーション群で有意にイベントが少ない結果でした。ただし、本研究では、実際には、薬物療法群に割り付けられた症例の約 30% が最終的にカテーテルアブレーションを受けています。これを踏まえて、per protocol analysis（薬物療法群のうち、アブレーションを受けた症例はその時点で解析から除く）で解析すると、主要エンドポイントにおいてもアブレーション群で有意にイベントが少ない結果が得られています。このように、薬物療法群からアブレーション群への移行（cross-over）が多い試験となっており、試験結果の解釈には注意を要すると思われます。なお、同時に発表された CABANA trial の QOL に関する論文では、薬物療法群に比してアブレーション群で有意に QOL の改善が認められたとの結果が出ています。

東北大学循環器内科では、心機能の保たれた頻脈性不整脈疾患は勿論のこと、低心機能症例、重症心不全症例における頻脈性不整脈疾患の治療にも積極的に取り組んでいます。これまで心臓移植適応と考えられていたほど重症の心不全症例に対するアブレーションも複数例実施しています。頻脈性不整脈疾患の患者さんがおられましたら、是非、ご紹介をお願い申し上げます。

（文責 中野 誠、不整脈グループ主任）



東北大学循環器内科では肺高血圧症の治療発展のため最先端の治療を行っています。  
吸入薬の治療も始まりました。  
また肺動脈血栓症による肺高血圧のバルーン拡張術も行っています。  
患者さんのご紹介をお願いいたします。

循環器内科急患ホットライン 365日24時間対応致します！ 080-280-11810(ニーハオ いいハート)

東北大学循環器内科連絡先（直通）  
 医局：022-717-7153  
 FAX：022-717-7156  
 外来：022-717-7728  
 病棟：022-717-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。  
 緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医（病棟）が対応いたします。  
 本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
 kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
 http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html



Department of Cardiovascular Medicine



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第53号】

発行/東北大学病院循環器内科 令和元年7月26日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

### 目に見えないもの大切さ

東北大学病院循環器内科 下川宏明

循環器疾患の研究を行って来て約40年になりますが、自分の研究を振り返って、意識はしませんでした、「目に見えないもの大切さ」について研究してきたように思います。

#### 1. 冠動脈機能異常の重要性

私の最初の研究テーマは「冠攣縮」で、約40年間続けています。冠動脈インターベンション治療(PCI)は成熟期を迎えています。PCIはあくまで局所治療であり、冠動脈造影で見える冠動脈は全体のわずか5%です。PCIで目に見える冠動脈狭窄病変を全て解除しても、約40%の胸痛患者には症状が残存することが知られています。また、第48号でもご紹介したように、ORBITA試験では、一枝病変の安定狭心症患者ではPCI実施群とプラセボ治療群とで運動時間の改善には両群で有意差がありませんでした(Lancet 2018)。安定狭心症の原因には心表面の太い冠動脈の①狭窄病変と②冠攣縮、③冠微小血管異常、の3者が種々の割合で関与して生じています。当科の最近の研究では、この3者の併存が予想以上に多く、②③の冠動脈機能異常の重要性が明らかになりました。

#### 2. 内皮由来弛緩因子(EDRFs)の重要性

私の2番目の研究テーマは「内皮由来弛緩因子」で、米国留学以来30年間続けています。EDRFsには主として3種類あり、発見順にPGI<sub>2</sub>(1976)、一酸化窒素(NO, 1986)、内皮由来弛緩因子(EDHF, 1988)があります。前2者の発見・同定には各々ノーベル賞が授与されています。私は、2000年にEDHFの本体の一つが、生理的濃度で産生・遊離される過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)であることを同定しました。EDRFsは目には見えませんが、血管の恒常性維持や動脈硬化の発生・進展の抑制に重要な役割を果たしています。

#### 3. 音波を利用した先端医療の開発

私の3番目の研究テーマで、約20年間続けています。音波は勿論目には見えず、かつ耳にも聞こえません。私たちの耳は20KHzまでの周波数の音しか聞こえませんが、低出力衝撃波に加えて、ある特殊な条件の超音波(LIPUS)に血管新生作用や抗炎症作用等があることを発見し、前号でご紹介したように、現在、治験を実施しています(狭心症・認知症)。

2014年に3の研究に対して文部科学大臣表彰(科学技術賞・開発部門)を受賞していましたが、今年2019年、1~2の研究に対して2回目の同賞(科学技術賞・研究部門)を受賞しました。



### トピックス: 新規の高脂血症治療薬 「ペマフィブラート (パルモディア®)」

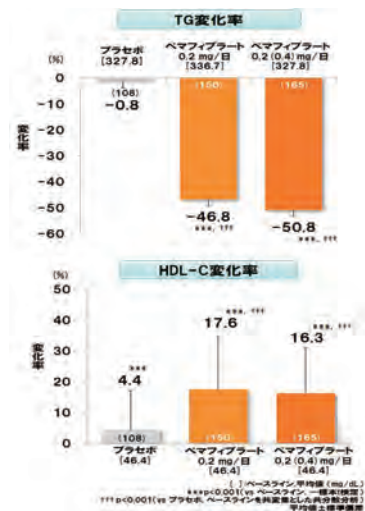
フィブラート系薬剤は脂質異常症、特に高トリグリセリド(TG)血症および低HDLコレステロール(HDL-C)血症に対する治療薬として用いられ、その作用標的は核内受容体PPAR $\alpha$ 活性化であることが明らかにされています。しかし、従来のフィブラート系薬はPPAR $\alpha$ への選択性が低く、肝機能悪化やクレアチニン上昇等の副作用も多いことが臨床で大きな問題でした。

新規の高脂血症治療薬「ペマフィブラート(パルモディア®)」は世界初の選択的PPAR $\alpha$ モジュレーター(SPPARM $\alpha$ )として2018年6月に日本で発売され、最近、長期処方も可能になりました。

わが国で行われたペマフィブラートの臨床試験では右図に示すように、優れたTG低下作用とHDL-C上昇作用を有し、従来のフィブラート系薬と比較して副作用の頻度が少なく、極めて良好な安全性が確認されました。さらにペマフィブラート投与後のHDL機能の活性化、食後高脂血症の改善、高感度CRPの低下、フィブリノーゲン低下などの好ましい作用が認められました。

安全面でも、肝機能検査値の上昇や血清クレアチニン上昇といった従来のフィブラート系薬剤に認められた有害事象が少なく、特に各種スタチンとの併用において相互作用が少ないため高い忍容性が確認されました。さらに、従来のフィブラート系薬剤の多くが腎排泄型であるのに対し、ペマフィブラートは主として胆汁排泄型であり、腎機能低下例でも血中濃度の増加はなく、安全に使用が可能であることが示されました。

しかし、フィブラート系薬剤による高脂血症を主対象とする質の高い予後検証試験はこれまでほとんどなく、糖尿病を合併する場合は別として、TGを低下させることによって心血管系のイベント発生を抑制できるかは明確ではありませんでした。現在、ヒトにおけるペマフィブラートのCVイベント抑制効果を実証するための大規模臨床試験であるPROMINENT試験が、米国・英国・日本・ロシア等を含む全世界24か国で進行中です。研究責任者は下川教授の友人である米国ハーバード大学ブリガム・アンド・ウイメンズ病棟のPaul Ridker教授が務め、世界初のSPPARM $\alpha$ の抗動脈硬化作用を検討する試験として今後の結果が大いに期待されています。



(文責: 高橋 潤、講師・虚血グループ主任)

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

✓ ワンポイント・レクチャー

心房中隔欠損症や卵円孔開存に対する経皮的カテーテル治療の進歩

1. はじめに

**心房中隔欠損症 (atrial septal defect; ASD)** は先天性心臓病の一つで、成人以降に発見されることの比較的多い疾患です。後天的な病気、例えば急性心筋梗塞等に比べて、先天性の病気は生まれつき心臓の代償機構が働いていることもあり、自覚症状(の変化)を感じにくいとされています。逆に症状が出現した時というのは、右心不全(からだのむくみや、息切れ、腹部膨満感)や不整脈(心房拡大に伴って起きることが多い)、肺高血圧症(肺血管障害が進行して起きる)などを伴い、より進行した場合があります。そのため、理想的には自覚症状の発症前、過去の報告では 40 才以前に治療した方が良いとされています。

(Gatzoulis MA, et al. *N Engl J Med* 1999.)

2. カテーテルによるASD専用閉鎖栓(デバイス)の登場、普及

ASD は、かつては外科手術しか治療法がありませんでしたが、2006 年アンブラッツァー閉鎖栓(図)が登場して以降、日本で ASD に対するカテーテル治療数は年々増加してきています。現状の当科での考え方としては、事前に ASD の位置や大きさ等を調べて、カテーテル治療の適応があればより低侵襲のカテーテル治療をまず検討します。実際、外科手術は胸と心臓を開き、人工心肺装置をつける必要もあり、侵襲が大きく、約3週間の入院が必要ですが、カテーテル治療は、心臓を止めることなく、ニッケルとチタンの合金でできた専用の閉鎖栓(デバイス)で欠損孔を閉鎖します。1週間程度で退院し、すぐに日常生活に戻ることができ、術後の MRI の施行も問題ありません。一方で、カテーテル治療が施行困難な場合(欠損孔の位置が心房中隔の端の方にある、大きさが 38mm を超えるぐらい大きいなど)は、心臓外科に手術を依頼することを検討します。また、カテーテル治療が出来る範囲も、2016 年にフィギュラ・フレックス II 閉鎖栓(図)という新しいデバイスが登場して以降、拡大してきています。従来、心房中隔の上の方、つまり大動脈側の rim(辺縁)が少ない場合、カテーテル治療による合併症のリスクを考慮して外科手術になることがありましたが、フィギュラ・フレックス II 閉鎖栓の構造的な特徴からその課題はほぼ克服されたと言ってもいい状況になっています。一方で、先天性の病気が、高齢になってから発見されるケースも少なくありません。高齢になりますと、生活習慣病(高血圧や糖尿病など)、動脈硬化、心不全、不整脈、肺高血圧症、その他の併存疾患の合併が多くなり、若年者と比較して管理に注意が必要となります。そのような高齢者でも比較的低侵襲かつ安全に治療できるのが、カテーテル治療のメリットの一つと考えます。実際、左-右シャント量は年齢とともに増えていく事が報告されています。(Kurishima C, et al. *Circ J* 2015.)

3. 卵円孔開存症を介する奇異性脳塞栓症に関するパラダイムシフト

最大径 10 mm 以上の ASD は、有意な右心負荷(拡大)、左-右シャントに関連しているとされ、カテーテルによる治療適応となる場合があります。ただ、径 3 mm や 5 mm といった小さい ASD の場合でも、奇異性脳塞栓症(足などにできた血栓は、通常は肺に飛んでいく所ですが、心房の欠損孔を通過してしまい、脳などの全身に飛んでいく病態)を発症した場合などに、治療適応であると考えられています。さらに、最近、卵円孔開存症(patent foramen ovale; PFO)を介する奇異性脳塞栓症に関する新しい知見(エビデンス)が出て、再び注目されています。PFO は、通常出生後に心房の一次中隔と二次中隔が癒着することにより閉鎖しますが、癒着が不完全な場合は成人期以降にも開存することがあるとされています。健康人でもおよそ 20~25% の人(4~5 人に一人程度)に PFO を認めるとされています。通常 PFO があっても無症状で治療を要することはありませんが、卵円孔の形態や、腹圧のかかる動作を行った場合、その他の要因が加わった場合に卵円孔を介した右-左シャント(右心房から左心房へ)が生じる可能性があり、その場合、奇異性脳塞栓症の原因となり得るとされています。2017 年に北米での無作為化大規模臨床試験で、従来の薬物療法と比較して PFO に対するカテーテル閉鎖術の脳梗塞再発予防効果が示されました。この結果を受けて、アメリカでは PFO 閉鎖用のデバイスが承認され、使用されています。日本でもまもなく PFO 専用デバイスが登場する見込みとなっています。(Saver JL, et al. *N Engl J Med* 2017.)

日本で使用可能な主なASD閉鎖栓




形状記憶合金・メッシュ状、ニチノール製(ニッケル・チタン)

4. 今後の展望

このような ASD や PFO を介する奇異性脳塞栓症を診療するには、循環器内科医と脳卒中専門医との連携が重要になります。最近日本脳卒中学会、日本循環器学会、日本心血管インターベンション治療学会の3学会合同で示された「**潜因性脳梗塞に対する経皮的卵円孔閉鎖術の手引き**」にも、**ブレインハートチーム(brain-heart team)**の体制確立などが求められており、循環器内科だけでなく、他科の医師やコメディカルなどを含めた連携がより重要となってくると考えられます。当院でも、院内の脳外科・ER(高度救命救急センター)との連携はもちろんのこと、仙台市内の広南病院や仙台医療センターなどの脳卒中専門施設との連携を進めている所で、今後は東北地方全体の脳卒中専門施設との連携を見据えています。

(文責：福井 重文、助教)



東北大学循環器内科では肺高血圧症の治療発展のため最先端の治療を行っています。  
 吸入薬の治療も始まりました。  
 また肺動脈血栓塞栓症による肺高血圧のバルーン拡張術も行っています。  
 患者さんのご紹介をお願いいたします。

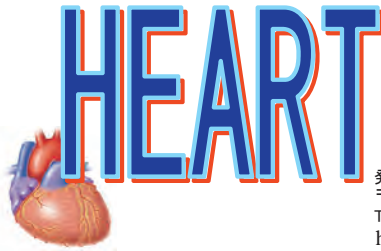
循環器内科急患ホットライン  
 365日24時間対応致します！ 080-280-11810(ニーハオ いいハート)

**東北大学循環器内科連絡先(直通)**  
 医局：022-7117-7153  
 FAX：022-7117-7156  
 外来：022-7117-7728  
 病棟：022-7117-7786  
 患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。  
 緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。  
 本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
 kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
 http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html





Department of Cardiovascular Medicine



## 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第54号】

発行/東北大学病院循環器内科 令和元年10月28日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

### 冠動脈機能異常に関する国際共同研究組織 (COVADIS)

東北大学病院循環器内科 下川宏明

冠動脈インターベンション治療 (PCI) が円熟期を迎えた現在、逆に**冠動脈機能異常の重要性**が益々注目されてきています。その背景には、世界的に、胸痛を訴えて冠動脈造影検査を受ける患者さんの中で、有意な冠動脈狭窄が認められない症例の頻度が年々増加してきており、男性で約4割、女性で約7割に達していること、さらに、PCIで有意冠狭窄を全て解除しても約4割の患者さんに胸痛が残存している事実があります。

このような冠動脈機能異常の課題に取り組むべく、2012年に国際共同研究組織として、**COVADIS (Coronary Vasomotor Disorders International Study Group)**が設立されました。運営委員にはこの領域の代表的な研究者10名が各国から参加し、私は日本を代表して参加しています。日頃から活発な情報交換を行うとともに、毎年、ヨーロッパ心臓病学会学術集会后に会議を開催して、論文発表等を介して、様々な重要な情報を発信してきました。主な実績をご紹介します。

- 冠攣縮性狭心症の診断基準 (Eur Heart J, 2015)**  
各国でバラバラだった冠攣縮性狭心症の診断基準を統一しました。これで同じ基準で国際比較ができることになりました。
- 微小血管狭心症とHFpEFとの類似性 (Eur Heart J, 2016)**  
現在、世界中で収縮能は保たれ拡張能が低下した心不全 (HFpEF) が急増していますが、有効な治療法がなく大きな問題になっています。COVADISは、微小循環障害という視点から、微小血管狭心症とHFpEFの類似性を指摘しました。
- 微小血管狭心症の診断基準 (Int J Cardiol, 2018)**  
微小血管狭心症の診断基準は明確な基準がありませんでしたが、COVADISが世界初の明確な基準を発表しました。
- PCI後に残存する胸痛に関するアプローチ (Eur Heart J, 2019)**  
PCI後に残存する胸痛を有する症例の病態や診断・治療のアプローチを示しました。
- 微小血管狭心症の国際登録研究(当科が事務局で実施中)**  
微小血管狭心症に関しては、その病態や診断・治療法、人種差など、不明な部分が多く残されています。そこで、COVADISのメンバーが中心になり、当科に事務局を置いて、現在、前向き登録研究が進行中です。昨年末で862例の症例登録に成功しました。今年12月まで予後の追跡を行い、来年には第1報を報告する予定です。



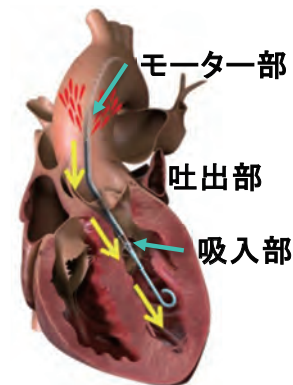
### トピックス:カテーテル式左室補助装置 「インペラ® (IMPELLA®)」

**補助循環用ポンプカテーテル(商品名インペラ®:IMPELLA®)** (図)とは、心原性ショックなど薬物療法抵抗性の急性心不全に対して、大腿動脈から左室内へ挿入・留置し、**左室内から直接脱血して上行大動脈へ順行性に送血**することで体循環を補助する**経皮・経管的カテーテル式の体内式軸流ポンプ装置**です。2016年に本邦でも承認され、ST上昇型急性心筋梗塞による心原性ショック、劇症型心筋炎、経皮的心肺補助装置 (PCPS) 下の左室ベント目的などを適応に、2019年10月までに全国で計1,001例に使用され、徐々に普及しつつあります。心原性ショックを伴う急性心筋梗塞に関して、従来から用いられてきた大動脈内バルーンポンピングが複数のランダム化試験での否定的な結果を受けて欧米のガイドラインでは非推奨 (クラス3適応、エビデンスレベルA) に改訂される中、これに代わり得る低侵襲かつ迅速に導入可能な補助循環装置として近年非常に期待されています。

最大補助流量に応じた使い分けが可能で、IMPELLA®2.5は経皮的に挿入可能で2.5L/minまで補助し、IMPELLA®5.0は挿入にカットダウンを要しますが5.0 L/minまで補助します。さらに、約3.7L/minまで補助し経皮的に留置可能なIMPELLA®CP (Cardiac Power) も近日中に当院で使用可能になる見込みです。

IMPELLAの際立った特徴として、“**圧・容量負荷軽減 (unloading) による心筋サルベージ効果**”が提唱されており、単に急性心不全・心原性ショックの生存率改善のみならず、心機能改善を図れる病態 (急性心筋梗塞や劇症型心筋炎など) での有効性が特に期待されています。動物実験による基礎研究では、左室の直接的な負荷軽減効果と順行性の体血流量増加作用の他、急性心筋梗塞モデルにおいて梗塞巣の縮小効果や慢性期の左室駆出率改善効果などが示されました。さらに、PCPS (VA-ECMO) との併用療法であるECPELLA (VA-ECMO + IMPELLA)、劇症型心筋炎などで数週間の長期にわたって循環補助を行うPROPELLA (prolonged IMPELLA) といった応用的な治療法も登場しています。当院では2018年度よりこれまで5例 (劇症型心筋炎2例、左室幹部へのPCI 1例、LVAD感染・血栓の拡張型心筋症1例、心室中隔穿孔を伴った急性心筋梗塞による心原性ショック1例) に使用し、全例で有効性が見られました。

(文責: 神戸 茂雄、菊地 翼、高橋 潤: 虚血グループ)



循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

ワンポイント・レクチャー

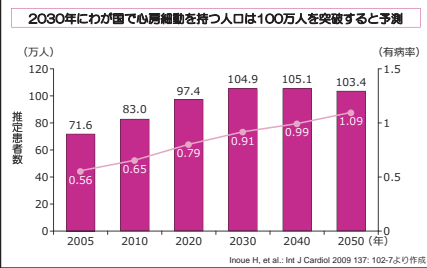
心房細動に関する当科のAMED研究

2015年に日本版 NIH である国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) が、医療分野における研究開発支援を目的として設立されました。下川教授が研究代表者になり、当科が行っている心房細動に関する AMED 研究をご紹介します。

1. 心房細動とは

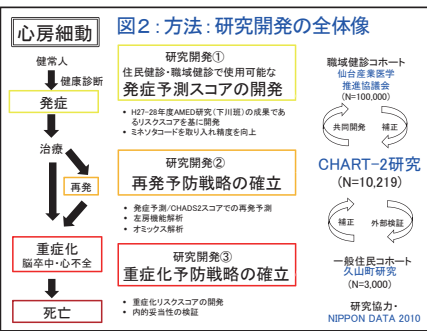
超高齢社会に突入した我が国では心房細動の患者さんが急増しており、2030年には100万人を突破すると推計されています(図1)。不整脈の一つである心房細動では心房が小刻みに収縮するため血栓を生じやすくなります。また、心房細動を発症すると**心原性脳梗塞の発症が男性で17.5倍、女性で12倍に増加**します。さらに、脳梗塞を発症した心房細動患者の多くが介助を必要とし、入院中に死亡することが報告されています。心房細動では、**心房機能や心拍出量が低下し、頻脈の出現により循環動態が不安定となるため心不全の発症や増悪のリスクが増大**します。したがって現在、**心房細動の発症予測と発症予防が極めて重要**になっています。

図1: 心房細動の推定患者数と有病率の将来予測



2. 心房細動発症予測の試み


まず我々はCHART-2研究の枠組みを活用し、平成27-28年度AMED委託研究「**心房細動リスクの評価・層別化指標と新たな心房細動の発症予防法の開発に関する研究**」において心不全発症リスクの高い生活習慣病例 (N=5,483) における心房細動発症予測スコアを開発しました (Yamauchi T, Shimokawa H, et al. *Circ J.* 2017;81:185-94.)。この心房細動発症予測スコアではBNP(脳性ナトリウム利尿ペプチド)や心臓超音波検査を組み合わせることで、高い診断精度で心房細動発症を予測することが可能となりました。そして平成29年度からは新たなAMED委託研究「**住民健診・職域健診で使用可能な心房細動発症リスクスコアの開発と心房細動の再発・重症化予防戦略の確立**」において、健康診断の心電図におけるミネソタコードを活用した、簡便な心房細動発症予測スコアの開発を行っています(図2)。



3. 心房細動症例における抗血栓療法に伴う血栓性イベントと出血性合併症に関する実態調査

心房細動症例における血栓塞栓症予防を目的とした抗血栓療法の有効性は明らかであり、我が国でのガイドラインでも**脳梗塞のリスク評価を行ったうえで適切な抗血栓療法を選択**ることが推奨されています。しかしその一方で**抗血栓療法による出血性合併症の増加は大きな問題**であり、特に狭心症や心筋梗塞などの冠動脈疾患を合併する心房細動症例では抗凝固薬に加えて複数の抗血小板薬を使用するためリスクが大きいのが現状です。しかし、これまで冠動脈疾患を合併する心房細動症例における適切な抗血栓療法のあり方についてのエビデンスはほとんどありませんでした。そこで、我々は、平成28~30年度にCHART-2研究の枠組みを活用してAMED委託研究「**心房細動症例における抗血栓療法の問題点の解明とその対処法の開発に関する研究**」を行いました。すなわち、CHART-2研究に登録された心房細動症例3,221名を登録時の抗血栓薬の組合せにより4群(抗血栓薬非投与、抗凝固薬単独、抗血小板薬単独、抗凝固薬・抗血小板薬併用)に分けて、血栓塞栓症、出血性合併症、長期予後に関して検討しました。その結果、①抗凝固薬単独群は脳梗塞のリスク低下と関連し、特に心不全や冠動脈疾患を合併する症例、持続性心房細動症例では顕著であること、②抗凝固薬単独群と比較して抗凝固薬・抗血小板薬併用群では、たとえ抗血小板薬1剤の併用であっても血栓塞栓症あるいは大出血(ISTH基準)の複合エンドポイントのリスクが増加し、特にそれは心不全や冠動脈疾患合併例において顕著であること、等を明らかにしました (Shirot T, Shimokawa H. *Int J Cardiol.* DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.09.022)。本研究成果は、近年欧州並びに我が国で改定された冠動脈インターベンションに関連する診療ガイドラインの方向性に合致する内容であり、**心房細動など抗凝固療法を必要とする疾患を合併する冠動脈疾患の診療を支えるエビデンスとして大きな注目を集めています。**

(文責: 後岡広太郎、特任講師; 白戸崇、特任准教授; 坂田泰彦、准教授)



東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため最先端の治療を行っています。  
吸入薬の治験も始まりました。  
また**肺動脈血栓塞栓症による肺高血圧のバルーン拡張術**も行っています。  
患者さんのご紹介をお願いいたします。

**東北大学循環器内科連絡先 (直通)**  
**医局: 022-717-7153**  
**FAX: 022-717-7156**  
**外来: 022-717-7728**  
**病棟: 022-717-7786**

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
[kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp](mailto:kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp)  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応致します!


080-280-11810(ニーハオ いいハート)



Tokohu University Hospital

Department of Cardiovascular Medicine

# HEART



**東北大学病院  
循環器内科広報誌  
【第55号】**

発行/東北大学病院循環器内科 令和2年2月26日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

## 15年間、ありがとうございました

東北大学病院循環器内科 下川宏明

私は2005（平成17）年7月1日に当科に着任しましたが、本年3月末で東北大学を定年退職いたしますので、本55号が私が発行する最終号となります。15年にわたり当科や私にいただいたご支援に厚くお礼申し上げます。

この**教室広報誌「Heart」**は、地域の医療関係者や当科に関連のある皆様に当科発のニュースを発信させていただき、当科との関係をより密にすることを目的に、着任翌年の2006（平成18）年8月から、年に4回の季刊誌として発行してきました。過去のHeart誌のアーカイブは当科のHPの下記URLでご覧いただくことができます。

<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/class/heart/index.html>

毎号、1ページ目には、私の巻頭言に続いて、その時々で話題になっているテーマを「トピック」としてご紹介し、合計で36のテーマを取り上げました。2ページ目には、「ワンポイント・レクチャー」として、合計54の重要なテーマについて、詳細に解説いたしました。

私が東北大学に着任後、臨床の体制を、**虚血グループ**（狭心症・心筋梗塞等）、**循環グループ**（肺高血圧症・心筋症・心臓弁膜症・先天性心疾患等）、**不整脈グループ**（不整脈）の**3診療グループ体制**にし、心不全は3グループ全てに関連しますので、全ての診療グループが連携して担当することになりました。病棟も外来もこの3グループ体制とし、非常に効率的に診療を行うことができました。また、臨床研究も診療体制と関連させた3グループ体制として、いわゆる**トランスレーショナル研究**が効率よく実施できました（次ページに概説します）。

私は、東北地方の**地域医療**にも注力しました。まず、宮城県を中心とした「**病診連携ネットワーク**」を構築しました。

<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/referral/referral.html>

次に、入局者にも恵まれましたので、彼らが学位研究を終了した後、各人の希望等に応じて東北地方を中心とする各地の病院に派遣しました。私の在任中、全て先方からの要請に基づき新たに17病院が**関連病院**として加わりました。

<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/class/kanren/index.html>

また、**東北大学が東北地方唯一の心臓・肺移植**

**認定施設**であるところから、東北地方の循環器

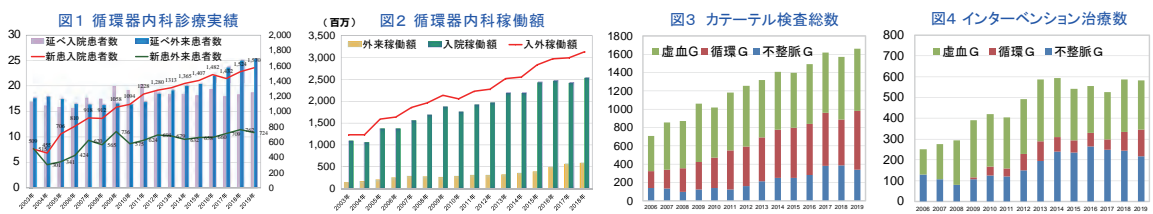
診療の最後の砦として**高度医療**を実践しました。

15年間のご支援に心から感謝申し上げます。



## 当科の15年間の診療実績のご報告（教室全体）

下川教室15年間の診療実績のまとめをご報告します。当科は、この15年間で診療を充実させるために多くのことに取り組んできました。「**病診連携ネットワーク**」を構築し、「**大学病院循環器センター**」を心臓血管外科とともに立ち上げ、地域の病院・診療所の先生方からスムーズなご紹介を頂くことができました。高度救急救命センターへは立ち上げ時より当科から教室員を派遣し、救急医療にも貢献してきました。その結果、この15年間で、入院患者数は約3倍、外来新患者数は約2.5倍（**図1**）、医療収益は約3倍（**図2**）に増加しました。**虚血グループ**は、虚血性心疾患に対し、年間200例以上の冠動脈インターベンション施行に加え、FFR/IMRなどの冠循環機能評価や冠縮誘発試験を行い、また微小循環障害も含めた総合的な診断・治療に力を入れてきました。2014年より**経カテーテルの大動脈弁置換術（TAVI）**も開始し、順調に症例数は増えています。**循環グループ**は心不全・心筋症・肺高血圧症など幅広い疾患を担当し、特に重症心不全は心臓血管外科、肺高血圧症は呼吸器外科と共に**移植医療**にも取り組んできました。2009年から開始しました慢性血栓性肺高血圧（CTEPH）に対する**バルーン肺動脈形成術（BPA）**では、本邦でも数少ないBPA指導施設に認定されています。新たに心房中隔欠損症に対するカテーテル閉鎖術も取り入れ、診療の幅が益々広がっています。**不整脈グループ**は、年間200例以上のアブレーションを中心に、ICDやCRT-Dなどのデバイス治療にも力を入れてきました。皮下植込み型ICD・リードレスペースメーカーなど新たなデバイスも加わり、レーザーを用いたリード除去では東北地方でも数少ない実施施設になっています。以上より、2019年（1～12月）の当科の心臓カテーテル検査・治療の総数は1,658件と過去最高の件数であり、この15年間でカテーテル検査総数は約2.5倍（**図3**）、カテーテル治療総数は約2倍（**図4**）に増加しました。今後も、東北地方の循環器医療へ貢献していきたいと思っております。（文責：杉村宏一郎、講師・医局長）



**循環器内科急患ホットライン**  
365日24時間対応致します！

**080-280-11810 (ニーハオ いいハート)**

ワンポイント・レクチャー

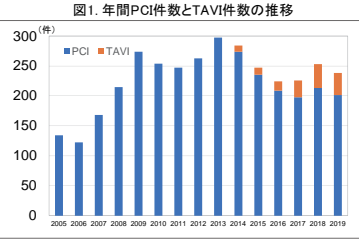
当科の15年間の臨床実績・臨床研究のまとめ(各グループ別)

当科の15年間の臨床実績と臨床研究の概要について、各グループ別にご報告いたします。

1. 虚血グループ(高橋 潤講師)

(臨床実績)

2005年に下川教授が就任され、24時間体制で急患紹介の窓口となる「ハートホットライン」の開設や**教室季刊誌「HEART」**発行による地域の病院や診療所との連携強化により年間PCI件数は15年間に2倍以上に増加しました(図1)。また、2014年から開始した**TAVI**は年間40例、累計約200例に施行し、良好な成績を収めています。



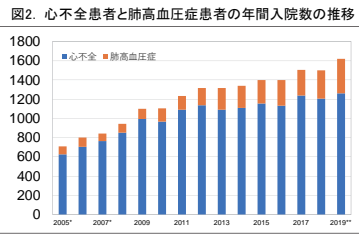
(臨床研究)

当グループでは冠動脈機能研究の世界的権威である下川教授の指導の下、冠攣縮や冠微小血管障害に関するトランスレーショナルリサーチを行い、**Eur Heart J**や**J Am Coll Cardiol**などの欧米の一流誌に多くの論文を発表しました。また、難治性冠攣縮に対するRho-kinase阻害薬**ファスジル**や下川教授が開発した**低出力パルス波超音波**による革新的な低侵襲性治療(狭心症・認知症)の**医師主導臨床試験**を実施中です。

2. 循環グループ(杉村宏一郎講師)

(臨床実績)

東北大学病院は、**心臓移植と肺移植**の両方が承認された日本でも数少ない施設です。下川教授の就任以来、**重症心不全・肺高血圧症**の紹介患者が年々増加し(図2)、その成績も年々良好になってきています。また、慢性血栓塞栓性肺高血圧症や心房中隔欠損症に対するカテーテル治療にも積極的に取り組んでおり、良好な成績を収めています。



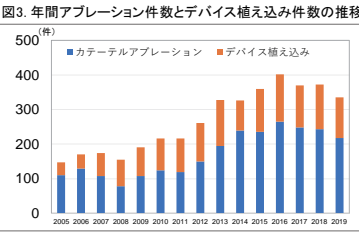
(臨床研究)

東北大学を中心とする肺高血圧症1200症例の全国登録研究を**Int J Cardiol**に発表しました。慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関して数多くの臨床研究論文を発表し、**バルーン肺動脈形成術(BPA)**の長期成績について当科の良好な結果を**Eur Heart J**に発表しました。

3. 不整脈グループ(中野 誠院内講師)

(臨床実績)

下川教授就任以来、**カテーテルアブレーション**や**デバイス植え込み治療**の件数は2倍以上に飛躍的に増加しました(図3)。近年では、最新の高密度3次元マッピング診断、皮下植え込み型除細動器治療、リード抜去術など、先進的な不整脈治療を実践して、東北地方一円からの不整脈症例に対応しています。



(臨床研究)

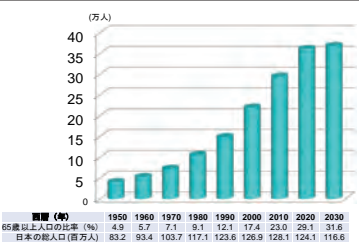
下川教授のご指導の下、明日からの臨床に直結する研究を心がけ、致死性不整脈症例の特徴やリスク層別、アブレーションや無症候性脳梗塞に関する知見等を論文発表しました(**Circ AE, Heart Rhythm**等)。また、下川教授が開発中の**衝撃波アブレーション**についても臨床応用を視野に入れ、研究を進めています。

4. 疫学グループ(坂田泰彦准教授、高橋 潤講師)

第二次東北慢性心不全登録(CHART-2)研究(坂田)

CHART-2研究は、下川教授が研究代表者となり、当科と関連23施設が共同で2006~2010年に10,219例の慢性心不全および心不全予備群の症例を登録し、現在も追跡調査を行っている我が国最大、世界でも最大級の心不全の前向き疫学研究です。現在までに40編以上の英文論文を発表し、その成果が日米欧の心不全診療ガイドラインに数多く引用されるなど、超高齢社会に突入した日本から心不全診療に関する重要なメッセージを世界に向けて発信しています(図4)。

図4. わが国の65歳以上の人口における心不全患者の増加(予想)



宮城県AMI登録研究・冠攣縮研究会・COVADIS(高橋)

宮城AMI登録研究は、40年間にわたり宮城県で発症するAMI全例を前向きに3万例が登録されたユニークな疫学研究です。冠攣縮研究会は2006年に下川教授が設立し、全国85施設が参加して冠攣縮に関する疫学研究を行っています。また、下川教授は冠機能異常に関する国際共同研究グループ(COVADIS)を設立し、近年、多くの世界的なエビデンスを発信しています。

Shimokawa H, et al. *Eur J Heart Fail* 2015;17:884-92.

東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため最先端の治療を行っています。  
**吸入薬**の治療も始まりました。  
 また**肺動脈血栓塞栓症**による**肺高血圧**の**バルーン拡張術**も行っています。  
 患者さんのご紹介をお願いいたします。

**東北大学循環器内科連絡先(直通)**  
 医局：022-717-7153  
 FAX：022-717-7156  
 外来：022-717-7728  
 病棟：022-717-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。  
 kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

循環器内科急患ホットライン  
 365日24時間対応致します！  
 080-280-11810(ニーハオ いいハート)

## 8. CHART 通信【第1～7号】

# CHART通信

東北大学大学院  
CHART-2 研究広報誌  
【第1号】

発行 / 東北大学病院循環器内科 平成 25 年 6 月 18 日  
〒980-8574 仙台市青葉区皇陵町 1-1  
Tel: 022-717-7153 FAX: 022-717-7156  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp/>

## 「CHART 通信」 発刊のご挨拶

東北大学循環器内科の下川宏明です。皆様には CHART-2 研究にご協力いただき、誠に有難うございます。CHART-2 研究は、東北地方において、心不全あるいはその予備軍の患者さんを連続 1 万例登録させていただき、臨床経過を調べることにより、日本人の心不全に関する新たな知見を得ることを目的としています。日本では最大の心不全登録観察研究であり、世界的にも最大規模の重要な研究です。本研究は、2006 年に開始し、2010 年 3 月に 1 万名を越える登録を終え、現在、その後の臨床経過を調査させていただいております。

わが国では、**心不全の患者さんが急増**してきています。これには多くの原因がありますが、高齢者が増えたこと、生活習慣病の患者さんが増えたこと、医療の進歩により昔は亡くなっていたような心臓病の患者さんが助かるようになってきたことなどが挙げられます。今回の**東日本大震災**でも心不全が大きく増加したことを私たちが報告して、世界的に注目されています。日本人の心不全の実態を明らかにして、効果的な対処法を確立することは非常に重要です。この度、皆様との情報共有を図る目的で、**CHART 通信**を発行させていただくことにしました。年数回、分かりやすい内容で CHART-2 研究の進捗状況や新しいニュースをお届けしたいと思います。皆様におかれましては、本研究の意義をご理解いただき、本研究にご協力をいただきますよう、宜しくお願い申し上げます。



東北大学循環器内科  
教授 下川宏明

## CHART-2 研究の目的・意義

皆さんこんにちは。普段は CHART 研究にご協力くださり大変有難うございます。CHART 事務局の後岡です。今回は第 1 回目ですので、CHART-2 研究の目的と意義についてお話しさせていただきます。

心不全とは心臓のポンプ機能が低下して全身に血液を十分に提供できなくなった状態で、心不全の方の多くは何らかの形で日常生活が妨げられています。しかしながら医学が進歩した現在でも、心不全の原因や治療法・予防法に関してよくわかっていないことが多いのが現実です。特に現代日本の心不全では、高齢者の増加、メタボリック症候群、介護、認知症など多くの因子が複雑に絡み合っており、治療を困難にしています。

そこで私たちは心不全の実情を把握し、より良い治療法と予防法を見出すために東北大学と主要関連病院で東北心不全協議会を設立し、CHART 研究 (Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku district) を開始しました。第 1 回目の CHART-1 研究は 2000 年から 2004 年に行いましたが、2006 年からは CHART-2 研究として 10,219 名もの皆さまにご協力いただいて研究を進めています。

CHART-2 研究では、**軽症（予備群）から重症まで幅広く心不全の方**にご協力いただいております。様々な観点から研究を行うことができることが特徴です。CHART-2 研究において日本の心不全の実態を調査し、心不全の治療法はどうあるべきか、より良い予防法は何かなど多くの重要な情報を今後も発信していきたいと考えています。皆さま今後どうぞよろしくご協力の程お願いいたします。



平成 24 年 11 月、東北心不全協議会にて

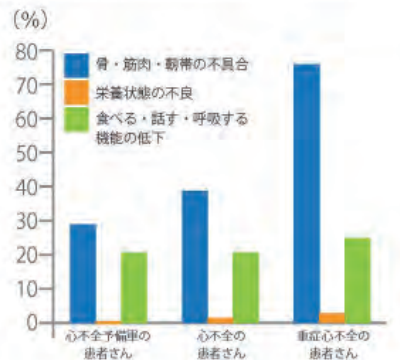
## CHART-2 研究トピックス：介護の予防

今回 CHART 研究内容の一部として「介護の予防」について紹介させていただきます。CHART-2 研究に参加頂いている皆様の介護予防の必要度をアンケートで調査させて頂いたところ、頂介護の予防が必要な患者さんは平成 22 年は全体の 29.7%、平成 23 年は 33.4% と健康な方に比べて約数倍高く、また経年的に増加していることが分かりました。

介護の予防が必要な方には高齢や重症者が多く、今後も綿密なケアが必要と考えます。一方で介護が必要な理由に活動能力や筋力の低下といった運動器のリハビリで対処できる内容が含まれていることもわかりました。

今後はどれくらいの運動が心不全患者さんに適切なものが身体活動が不十分となる原因が何かという事を検討していく予定です。これからもご協力お願いいたします。

介護の予防が必要な理由（65 歳以上）



## 研究期間延長のお知らせとご協力のお願い（2018 年 3 月末まで）

平素より CHART-2 研究にご協力頂き有難うございます。当初は CHART-2 研究は本年 9 月に終了予定でしたが、心不全臨床における本研究の意義の大きさを考慮して、この度研究期間を 2018 年 3 月末まで延長させて頂くことになりました。皆様におかれましては、引き続きご理解・ご協力の程よろしくお願い申し上げます。

## CHART-2 研究事務局より

CHART-2 事務局、臨床研究コーディネーター（CRC）の嵯峨です。今回は第一回目ということで、事務局の紹介と業務内容につきましてお話ししたいと思います。

現在事務局は医師 6 名、統計家 1 名、CRC 8 名、CRC 補助 6 名、データベース管理者 1 名、データ入力専門者 1 名そして秘書 1 名の計 24 名です（写真）。

2010 年 3 月 31 日までに 10,219 名の方々に登録していただき、誠にありがとうございました。

現在の主な業務は直接各施設を訪問し、①検査時期のお知らせ ②データ収集 ③アンケートの発送です。時には患者様や開業医の先生方にお電話やお手紙を出し、受診や検査実施のお願い等をして、できるだけデータが途切れることのないように工夫しながら作業しております。

こうして収集しましたデータを元に先生方は多くの学会や雑誌に投稿しこの研究の結果、意義や重要性などが着実に形あるものになっております。

2011 年 3 月 11 日、未曾有の大震災に見舞われ、多くの尊い命が奪われました。

この研究にご協力いただきました方の中にも、誠に残念ですがお亡くなりになられた方もおられます。謹んでお悔やみ申し上げます。

皆様からの大切なデータを正確に伝え、今後の心不全治療、そして医学の発展に役立てられますよう頑張っていく所存です。今後約 5 年間の延長となり皆様にはご負担をおかけすることも多々あるかと思いますが何卒よろしく願い申し上げます。ご意見、ご感想等ございましたら事務局までご連絡ください。



CHART-2 研究事務局メンバー



**CHART 研究事務局**

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1 Tel&FAX: 022-717-7158  
http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp/

# CHART通信

東北大学大学院  
CHART-2 研究広報誌  
【第2号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成 26 年 10 月 1 日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1  
Tel: 022-717-7153 FAX: 022-717-7156  
http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp/

## わが国最大で世界有数の慢性心不全登録研究：CHART-2 研究

平素より、CHART-2 研究にご協力いただいております全ての皆様に感謝申し上げます。

**CHART-2 研究**は、慢性心不全およびその予備軍の患者さんを 1 万名以上連続登録させていただき、前向きに経過を追跡させていただくことにより、わが国の慢性心不全の診療実態や病態を明らかにすることを目的としており、その規模や内容の点で、**わが国最大で世界的にも有数の慢性心不全登録研究**です。東北大学循環器内科と関連の 24 基幹病院が参加し、2006 年 10 月から前向きに登録を開始し、2010 年 3 月末で 10219 名の患者さんを登録させていただきました。平均追跡期間 2.5 年経過したところで予期せぬ**東日本大震災**が発生し、この 1 万名の患者さんに震災がどのように影響したかも検討することとなりました。

これまでも多くの知見が得られ、学会発表や論文発表をさせていただきました。主な知見としましては、①慢性心不全の原因となる心臓病として虚血性心臓病の割合が急速に増加しており、この意味で日本人の心不全の実態も欧米化しつつあること、②β遮断薬の使用頻度が増えるなどガイドラインで推奨されている薬物治療が普及しつつあり、それに伴い、患者さんの予後も改善してきていること、③心収縮力の保たれているタイプの心不全が増加してきていること、などです。今後とも、本研究へのご協力をどうぞ宜しくお願い申し上げます。



東北大学循環器内科  
教授 下川宏明

## CHART-2 研究事務局より

### 研究期間延長のお知らせとご協力のお願い（2018 年 3 月末まで）

いつも、**CHART-2 研究**にご協力頂き有難うございます。当初 CHART-2 研究は 2013 年 9 月に終了予定でしたが、心不全臨床における本研究の意義の大きさを考慮して、この度研究期間を **2018 年 3 月末まで延長**させて頂くことになりました。皆様におかれましては、引き続きご理解・ご協力の程よろしくお願い申し上げます。

### 2013 年度アンケートご協力ありがとうございました

CHART 研究に参加頂いております方の内 7,502 名の方に送付、2014 年 3 月末までに **4,503 名 (60%)**の方から回答をいただき、貴重なデータを得ることが出来ました。ご協力ありがとうございました。皆様から頂きましたデータは**心臓病治療の進歩**のみならず**厚生行政などに貢献可能な貴重な情報**となります。**今年度もご協力をよろしくお願い申し上げます。**

## 塩分がいけないそのワケは？

心臓や血管の病気の背景には高血圧があることが多く、減塩をすすめられることも少なくないでしょう。

**そもそも、どうして食事の塩分を減らした方が良いでしょうか？**

食事ですった塩分は血液中に入り込みます。すると血中の塩分濃度を下げるために、血管には自動的に水分が送られます。すると心臓は通常より強い力で血液を送り出さなければならなくなります。

これが「**血圧が上がる**」という状態です。

この状態が続くと、血管がその圧力に耐えるために硬くなる（動脈硬化）が起こり、心疾患や脳卒中のリスクを高める原因になってしまいます。

日本人の塩分摂取量は先進国の中でも多く、1 日平均 10g 以上です。厚生労働省が目標とする塩分摂取量は男性で 9g 未満、女性で 7.5g 未満ですが、高血圧の人の目標は、**1 日 6g**です。

塩分を少なくしても、**だし**をきかせたり、**酸味**や**辛み**で味を引き締める、**ハーブ**や**香辛料**で香りをつける…などの工夫で料理はぐんと美味しくなるものです。

今までの食生活を一度に全て変えることは難しいので、まずは**1 週間に数日**でも、**1 日 1 食**でも良いので、始めてみませんか。

(文責：池野、CHART 研究事務局)

### 主な調味料の塩分量

主な調味料の小さじ 1 杯 (5ml) に含まれる塩分量です。

おおよその塩分量を知ることによって、意識しやすくなり、さまざまに応用できるようになります。

調味料	分量	塩分量 (g)
塩	小さじ 1	6 g
しょうゆ	小さじ 1	0.85 g
薄口しょうゆ	小さじ 1	0.95 g
みそ	小さじ 1	0.75 g
トマトケチャップ	小さじ 1	0.15 g
中濃ソース	小さじ 1	0.35 g
マヨネーズ	小さじ 1	0.1 g
オイスターソース	小さじ 1	0.7 g
酢	小さじ 1	0.06 g
だし汁	小さじ 1	0.005 g

## CHART 研究トピックス：東日本大震災による精神的ストレスの増加

### はじめに

皆様からの貴重なアンケート結果から**東日本大震災**後に精神的ストレスが増大し、**経年的に増加**していることが明らかになりました。今回解析結果の一部をご紹介します。

### 東日本大震災が心臓病患者に与えた精神面における影響

CHART-2 研究参加患者さんの内、東北大学病院通院中 1725 名（平均 62.8 歳 男性 66%）を対象に東日本大震災による精神的ストレスの影響を調べました。精神的ストレスは、世界標準として使用されている IES-R（Impact of Event Scale-Revised）スコアを用いて評価し 25 点以上を **Posttraumatic stress reaction/disorder：PTSR/PTSD** と定義しました。

2011 年に有効回答を得た 1180 名の患者さんのうち **14.1%**が PTSD と判定されました。大災害後の精神的ストレスに関する過去の海外の 24 の調査研究では PTSD 陽性頻度は 12.5%と報告されていますので、東日本大震災においても**過去の災害と同等かそれ以上に精神的ストレスを抱える方が存在**することが明らかとなりました。またこれら精神的ストレスは、地震に加えて津波の被害を受けた方で最も多く（**図 1**）、男性に比較して女性で多く認められました（12.6% vs. 17.2%）。翌年 2012 年の調査では **PTSR/PTSD の頻度が 18.9%**とさらに増加していました（**図 2**）。

PTSR/PTSD 関連因子として、患者さん自身の受傷や近親者の受傷・入院・死亡、自宅の損壊などは両年とも共通して PTSD に関連していました。その他の要因では、2011 年の PTSD には心不全の重症度（病気そのものの要因）、2012 年では失業・転職、経済的困窮（社会的要因）が関与していることが明らかになりました（**図 3**）。

### 本研究のメッセージ

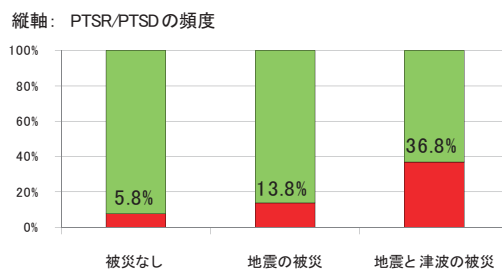
震災後の精神的ストレスを比較的長期にわたり調査を行った報告はなく、本研究は、震災後の精神的ストレスが長期にわたり持続してその頻度はむしろ経時的に増加すること、またその要因が経時的に変化すること（**病気そのものの要因から社会的要因へ**）を初めて明らかにした点で、非常に重要なメッセージを含んでいると考えられます。

### おわりに

現在、最終発表に向け CHART-2 研究に参加頂いている患者さん全員で心不全重症度や生命予後との関連を含めた解析を行っているところです。皆様には今後とも CHART-2 研究にご協力頂けますようお願い申し上げます。

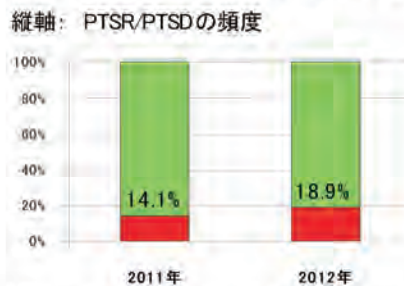
（文責：後岡広太郎、助教、坂田泰彦、准教授、 CHART グループ）

（図 1）被災とストレス障害の関係



東北大学循環器内科に通院中の心臓病患者さん1180名において、地震に加え津波の被害を受けた方が最も精神的ストレスが強いことが分りました。

（図 2）PTSR/PTSD の経年的増加



2012年の再調査では、PTSR/PTSD の頻度は2011年に比べてさらなる増加を認めました。

（図 3）PTSR/PTSD 発症と関連する因子

2011年の調査

因子	オッズ比	P値
自身の受傷	4.37	0.001
近親者の受傷・入院・死亡	2.17	0.002
自宅の倒壊・破損	2.23	<0.001
現在心不全の症状がある (NYHA II度以上)	1.77	0.005

2012年の調査

因子	オッズ比	P値
自身の受傷入院	2.57	0.039
近親者の受傷・入院・死亡	1.64	0.044
自宅の倒壊・破損	1.93	<0.001
失業・転職	3.73	0.029
経済的困窮	2.05	0.046

NYHA: New York Heart Association (心不全の重症度分類)

PTSR/PTSD 関連因子として、患者さん自身の受傷や近親者の受傷・入院・死亡、自宅の倒壊・破損などは両年とも共通して PTSD 発症に関連していました。その他の PTSD 要因では、2011 年では心不全の重症度、2012 年では失業・転職、経済的困窮が関与していることが明らかになり、震災の急性期と慢性期における PTSD 要因が一部異なることも明らかになりました。



CHART-2 研究事務局

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1  
Tel: 022-717-7158 FAX: 022-717-7158  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp/>



# CHART通信

東北大学大学院  
CHART-2 研究広報誌  
【第3号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成 27 年 10 月 1 日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1  
Tel: 022-717-7153 FAX:022-717-7156  
http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp/

## 世界が注目する CHART-2 研究

皆様には、CHART-2 研究にご協力いただき、有難うございます。

現在、地球規模で、人口の高齢化に伴う心不全の問題が顕在化してきており、心不全パンデミックという言葉で表現されています。心不全はいろいろな心臓病の末期像として理解されてきましたが、最近では、高齢であるというだけで心臓の機能が低下し（特に拡張する力）心不全を発症する患者さんが急増しています。世界で最も高齢化が進んでいるわが国ではその傾向が顕著で、その現状をよく把握し、対策を立てることが急務になっています。しかし、わが国では、これまで信頼できる大規模な心不全に関する研究が行われておらず、研究の必要性が高まってきました。

CHART-2 研究は、こうした背景を受けて、当科と関連病院の医師が行っている前向きな観察研究です。心不全の実態を詳細に記録するだけですので、個々の患者さんの治療方針や治療内容が影響されることはありません。2006 年から開始した本研究は、2010 年 3 月末で 10,219 名の患者さんを登録し、2018 年まで経過を追跡させていただく予定です。この規模は、国内最大であり、国際的にも最大規模です。本号でもご紹介しておりますように、既に、多くの新しい知見が得られ、国内外から注目されています。毎年、アンケート調査もさせていただいておりますが、非常に重要な知見が得られつつあります。

皆様にご協力いただいております本研究が、わが国や世界の医学・医療の進歩にいかにか重要であるかをご理解いただき、今後ともご協力の程、どうぞ、宜しくお願ひ申し上げます。



東北大学循環器内科  
教授 下川宏明

## CHART-2 研究トピックス：心不全患者さんの投薬と治療成績の変遷

### はじめに

心不全患者さんの生命予後は健康な人に比べて不良であることが多く、それは原因となる心臓病の種類、症状の重症度により異なります。しかしながら、最近では医学の進歩に伴い心不全患者さんの治療成績は改善しつつあります。例えば以前の心不全治療では、主として体内の余分な水分を取り除く「利尿薬」と、心臓の働きを手助けする「ジギタリス製剤」が症状を軽くするために使用されてきました。しかしながら近年では、「レニン-アンジオテンシン系阻害薬」、「アルドステロン拮抗薬」、「β遮断薬」などの薬剤が心臓の負担を軽くし、長期生存率を改善させることが証明され、その使用頻度が増えています。

そこで今回、CHART-2 研究（2006 年—現在）とその前身研究である CHART-1 研究（2000—2005 年）において、日常生活でも症状のある心不全患者さんにおける薬の使用頻度と治療成績を比較しました。

### 心不全治療の変遷と予後の改善

CHART-1 研究と CHART-2 研究における投薬率の変化を見ると、レニン-アンジオテンシン系阻害薬、β遮断薬、アルドステロン拮抗薬の投与率が CHART-1 研究から CHART-2 研究にかけて増加していました。

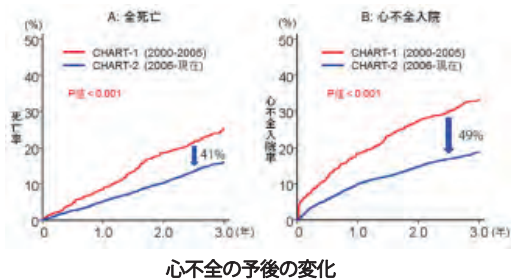
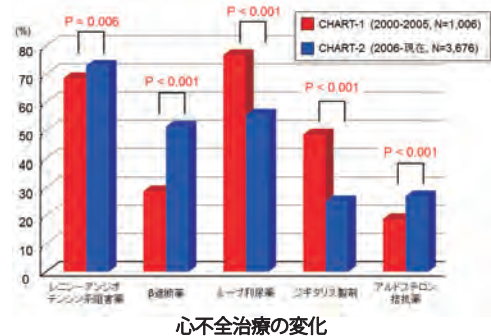
その一方で、利尿薬、ジギタリス製剤の投与率は減少していました。これらの変化に伴い、CHART-1 研究から CHART-2 研究にかけて 3 年間の死亡率は 41%減少しており、心不全入院も 49%の減少を認めました。

このように、長期予後を改善する心不全治療薬が多くの患者さんに処方され、心不全患者さんの治療成績が向上していることが明らかになりました。

### おわりに

本研究成果は日本循環器学会、ヨーロッパ心臓病学会で発表を行い、また日本循環器学会誌である Circulation Journal 誌に論文として掲載され、お陰様で高い評価を頂きました。この場をお借りして皆様へ、心よりお礼申し上げますとともに、今後も引き続き CHART-2 研究にご協力頂きますようお願い申し上げます。

（文責：CHART グループ大学院生 牛込亮一）



## CHART-2 研究トピックス：心不全と貧血の関わり

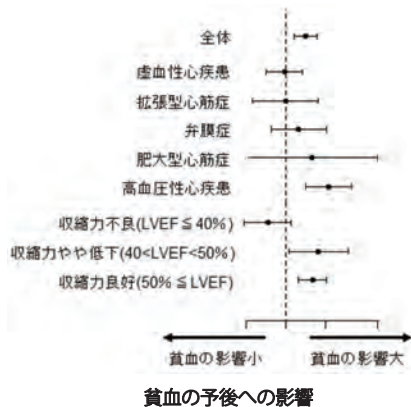
今回は CHART-2 研究における、心不全と「貧血」の関わりについて紹介いたします。

貧血とは血液の中で酸素を運ぶヘモグロビンという色素たんぱくが減少した状態で、以前から心不全の患者さんには貧血が合併しやすく、また一方で貧血は心不全を悪化させる要因であることがわかっています。しかしながら、心不全患者さんにおける貧血の頻度や生命予後に及ぼす影響については、いまだに明らかではありません。

そこで今回、CHART-2 研究に登録されている心不全患者さんを対象に検討を行いました。その結果、心不全の成り立ち（基礎疾患）や心臓の収縮力（左室駆出率）によって貧血が予後に与える影響が異なることがわかりました。心不全の成り立ちには心臓の血管が詰まったり狭まったりする虚血性心疾患、心臓の筋肉が障害される心筋症、血液の逆流を防ぐ弁膜の機能が低下する弁膜症、高血圧により心臓の負荷が増えて生じる高血圧性心疾患等がありますが、このうち高血圧性心疾患では貧血が生命予後に与える影響が大きいことがわかりました。また収縮力の悪い患者さんに比較して収縮力のよい患者さんでは特に影響が大きいことがわかりました。一方で性別や年齢などの違いは貧血が予後に及ぼす影響に差はありませんでした。本研究結果は直接治療法に結びつく内容ではありませんが、このように心不全の成り立ちや心臓の収縮力に注目することで、個々の患者さんに応じた、より適切な治療（個別治療）に結びつけていくことができると考えています。

お陰様で本研究結果は日本循環器学会、米国心不全学会で演題発表を行い、日本循環器学会誌である Circulation Journal 誌に論文として発表することができました。この場をお借りして皆様に深くお礼申し上げます。今後も皆様のご協力を得て、医学の進歩に役立つ研究を行って行きたいと考えております。引き続き CHART-2 研究にご理解とご協力をいただきますよう、心よりお願い申し上げます。

(文責：CHART グループ大学院生 山内毅)



## CHART-2 研究事務局より

### 2014 年度アンケートにご協力ありがとうございました

いつも、CHART-2 研究にご協力頂き有難うございます。2014 年度も、本研究に参加いただいております方の内 6,733 名の方にアンケートを送付、2015 年 3 月末までに 3,928 名 (58.3%) の方から回答をいただき、貴重なデータを得ることが出来ました。ご協力ありがとうございました。

皆様から頂きましたデータは、心臓病治療の進歩のみならず厚生行政などに貢献可能な貴重な情報となります。

引き続きご理解・ご協力の程よろしくお願い申し上げます。

## からだにやさしい入浴の方法

空気が冷え込んでくるこれからの季節、温かいお風呂に入るのが楽しみな方も多くいらっしゃるのではないのでしょうか。

入浴はリラックスできる時間でもあります。寒くなる時期には入浴によりからだに負担がかかりやすくなりますので十分に注意しましょう。急激な温度変化によって血圧が大きく変動することは、心臓だけでなく全身への負担となります。特に冬場には熱いお風呂と寒い脱衣所・浴室との温度差が大きくなりますので注意が必要です。入浴中あるいは入浴前後の心筋梗塞や脳梗塞、失神といった思わぬ事故も冬場に多く聞かれます。

それでは、寒い冬にからだに優しい入浴するにはどのようなことに注意すればよいのでしょうか？

入浴するタイミングは、食事や運動の直後は避け、少なくとも 30 分は空けた後にしましょう。また寒くないよう浴室や脱衣所を暖かくしておくことも効果的です。暖房がない場合でも、お風呂を焚いて 30 分程度ふたを開けておくと、湯気で風呂場全体を暖めることができます。お湯の温度は 38~40℃、10 分程度の入浴が良いとされています。42℃以上にはお湯の温度を上げないようにします。

高温のお湯は交感神経を活性化してからだの負担になるからです。湯船に浸かる前には、まず手や足の先から少しずつ全身に掛け湯をして、湯の温度にからだを慣らします。首まで湯船に浸かると水圧がかかり心臓の負担になりますので、浸かる深さは胸の高さ、両ワキを結んだ線までにとすると心臓への負担が少なくすみます。また、入浴後には湯冷めしないように気を付けて、30 分程度の安静を心掛けてください。入浴の前後には適度な水分補給をすることも大切です。入浴方法や水分の取り方について、主治医からのアドバイスがある場合にはそちらに従ってください。ご自身の体調に合った気持ちの良い入浴をされて健やかに過ごしてください。



(文責：山田、CHART-2 研究事務局)



CHART-2 研究事務局

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1  
Tel: 022-717-7158 FAX: 022-717-7158  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp/>

# CHART通信

東北大学大学院  
CHART-2 研究広報誌  
【第4号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成 28 年 10 月 1 日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1  
Tel: 022-717-7153 FAX:022-717-7156  
http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp/

## CHART-2 研究のわが国の厚生行政への貢献

皆様には、**CHART-2 研究**にご協力いただき、誠に有難うございます。

前回号でも申し上げましたが、**CHART-2 研究**は 2006 年から開始し今年で 10 年目を迎えます。2010 年 3 月末で 10219 名の患者さんを登録させていただき、その後の経過を 2019 年まで調査させていただくことになっております。日本人における慢性心不全のエビデンス構築を目指すこの前向き観察研究は、国内最大であり、国際的にも最大規模です。毎年、300 項目以上の詳細な臨床情報が高い精度と追跡率で集積されつつあり、重要な知見が数多く得られつつあり、国内外から大変注目される研究になってきました。

こうした背景を受けて、国からの期待も大きく、文科省・厚生省・経産省の 3 省庁のライフサイエンス部門が合体して昨年度から発足した「**日本医療研究開発機構 (AMED)**」から、下記の 3 本の大型研究費を獲得することができ、わが国の厚生行政への貢献を目指しております。

- ①「**心房細動リスクの評価・層別化指標としてのリスクスコアの開発とリスク軽減に資する因子の検討**」(研究代表者:下川宏明)(研究期間:2015~2016 年度)  
この研究では、CHART-2 のデータを活用し、新規に心房細動を発症した症例における因子の検討を基にリスクスコアを開発し、それを、大学病院のデータベースや学外のコホートデータとの整合性を検証します。
- ②「**心房細動症例における抗血栓療法の問題点の解明とその対処法の開発に関する研究**」(研究代表者:下川宏明)(研究期間:2016~2018 年度)  
この研究では、CHART-2 に登録された症例の中で心房細動の患者さんに行われている抗血栓療法の実態を明らかにするとともに、現状の問題点を明らかにしていきます。
- ③「**成人先天性心疾患の遠隔期合併症・問題点の解明とリスク低減への対処法開発に関する研究**」(研究代表者:建部俊介)(研究期間:2016~2018 年度)  
この研究では、CHART-2 に登録された症例に加えて外部のコホートの症例も加えて、詳細な検討を行います。



東北大学循環器内科  
教授 下川宏明

皆様の引き続きのご協力を、どうぞ、宜しくお願い申し上げます。

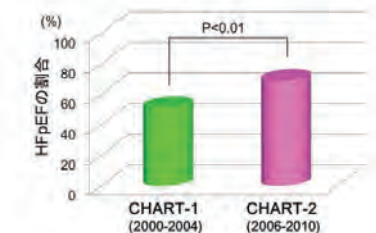
## CHART-2 研究トピックス：左室駆出率が保たれた心不全

心臓は右心房、右心室、左心房、左心室という 4 つの部屋に分かれています。それぞれの部屋が一定のリズムで収縮と拡張を繰り返し、ポンプのように全身に血液を送り出しています。また、**1 回の収縮でどれくらいの血液を全身に送り出せるかをみる指標を左室駆出率**と呼んでいます。以前、心不全はポンプ機能の低下、すなわち左室駆出率が低下した病態 (HFrEF: Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) が主体であると考えられてきましたが、現在は左室駆出率が保たれている心不全 (HFpEF: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) が多いことが明らかとなり注目されています。

HFpEF は一般的に高齢者や女性、高血圧を有する患者さんに多いことが明らかになっており、超高齢社会を向かえた我が国では HFpEF は年々増加の一途をたどっています。我々の先行研究であります CHART-1 研究(2000 年-2004 年)と CHART-2 研究(2006 年-現在)を比べてみても、**HFpEF が心不全全体に占める割合は約 50%から約 70%まで顕著に増加**しています。HFrEF ではβ遮断薬やレニン-アンジオテンシン系阻害薬の内服などで予後が改善することが明らかになっていますが、HFpEF では未だ確固とした治療法が確立されておらず、問題となっています。

そこで我々は HFpEF の臨床的特徴を明らかにすることを目的とし、CHART-2 研究のデータを用いて、HFpEF の詳しい臨床症状や予後、治療法などについての研究を進めてまいりました。その結果、**HFpEF は性別や心不全の原因となっている心臓病の種類により患者さんの特徴や予後が異なること、また、脂質異常症に用いられる薬であるスタチンの投与や栄養状態の改善により予後が改善する可能性があることなどを明らかに**しました。すなわち HFpEF に対しては性別や基礎疾患などを考慮し、個々の患者さんに応じた適切な治療を行うことが重要であると考えております。

本研究成果は日本循環器学会やアジア太平洋心不全学会で発表を行い、今後は論文発表を予定しております。この場をお借りして皆様にご心より御礼申し上げますとともに、今後も引き続き CHART-2 研究に御協力頂きますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。



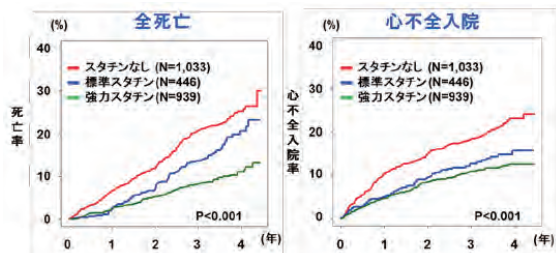
(文責：CHART グループ大学院生 辻薫菜子)

## CHART-2 研究トピックス：虚血性心不全とスタチンの関係

今回は、**虚血性心疾患(狭心症や心筋梗塞)**が原因である**虚血性心不全**の患者さんにおける強力なスタチン治療が死亡や心不全増悪による入院の減少と関連するという研究結果についてご紹介したいと思います。

まず「スタチン」という薬は、血中の**悪玉(LDL)コレステロール**を減少させる働きをもち、心筋梗塞や脳梗塞といった生活習慣病の発症や再発の予防に使われている薬剤です。現在、日本では6種類のスタチンが販売されていますが、効果の強さにより標準スタチンと強力スタチンに分けられます。またスタチンは、悪玉コレステロールを減らす以外にも、**抗酸化作用**や**抗炎症作用**などの効果が注目されています。その為、スタチンが生活習慣病以外の疾病や心不全の予防にも効果がある可能性があり、研究されてきました。CHART-2 研究においても以前、スタチンが心機能の保たれた心不全患者さんの死亡を減らす可能性があることを報告しています。今回、スタチンの種類と虚血性心不全患者さんの予後について検討を行いました。

その結果、右の図に示します様にスタチンを服用していない患者さんや標準スタチンで治療されている患者さんに比べ、**強力スタチンで治療されている患者さんは、死亡率や心不全入院が少なかった**ことがわかりました。すなわち虚血性心不全の患者さんにおける強力スタチンによる治療が予後改善に関連することが示されました。



最後に、本研究結果はお陰様で2016年3月に仙台で開催しました日本循環器学会総会にて発表を行い、医療情報サイトの<math>m3.com</math>でも取り上げられて高い評価を頂きました。この場をお借りしまして、皆様へ心より御礼申し上げますとともに、今後も引き続きCHART-2研究にご理解とご協力を頂きますようお願い申し上げます。  
(文責：CHARTグループ大学院生 及川卓也)

## CHART-2 研究事務局より

### 2015年度アンケートにご協力ありがとうございました

日頃より、CHART-2 研究にご協力いただきまして有難うございます。2015年度も、本研究に参加いただいております方の内6,423名の方にアンケートを依頼、2016年4月末までに**3,961名(61.7%)**の方から回答をいただき、貴重なデータを得ることが出来ました。ご協力ありがとうございました。

皆様から頂きましたデータは、**心臓病治療の進歩のみならず厚生行政などに貢献可能な貴重な情報**となります。引き続きご理解・ご協力の程よろしくお願い申し上げます。

## 手軽においしく塩分制限

高血圧や腎臓病、成人病予防には塩分制限が大切ですが、生命維持には欠かせないのも塩分です。日本人は、味噌汁、お漬物、お刺身などを食べるせいでしょうか、塩分の摂取量が多い国民だといわれています。今回はテレビや雑誌等から知って、私が実践しております、お手軽でおいしい塩分制限をご紹介します。

### <スプレー醤油>

100円ショップなどで売っている小型のスプレーボトル(化粧水等に使うもの)に醤油を入れて使います。

全体にまんべんなく醤油が付き、うす付きなのに味がしっかりしています。

霧状態になるので空気に触れた醤油が凄く蒸り高く、醤油大好き日本人には魅力的です。



### <泡醤油>

泡にすると附着性が高くなり、舌の上にとどまる時間が長くなるので味わいが長引きコクが増すといわれています。

ごく少量の醤油で深い味が得られます。ドレッシングなどでも応用できます。

作り方1. 水で5倍に薄めた醤油を泡立てる(玉じゃくしなどを使うとよい)

作り方2. 醤油10g、水40g、ゼラチン1g(20mlのお湯で溶かしておく)をボウルに入れ、2~3分泡立てる

※ふわふわモコモコで、長持ちする泡を作るには「ゼラチン」を使うほうが良いです。以上!!ぜひお試しください。

(文責：渡邊早苗、CHART-2 研究事務局)



CHART-2 研究事務局

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1  
Tel: 022-717-7157 FAX: 022-717-7157  
http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp/

# CHART通信

東北大学大学院  
CHART-2 研究広報誌  
【第5号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成 29 年 11 月 1 日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1  
Tel: 022-717-7153 FAX:022-717-7156  
http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp/

## 世界が注目する CHART-2 研究

CHART-2 研究では、皆様からご理解・ご協力をいただき、有難うございます。本研究は、2006 年から登録を開始し、2010 年に 1 万人を超える患者さんの登録を達成することができ、以後、300 項目以上の詳細な臨床データが、毎年、高い追跡率で蓄積されています。その規模はわが国最大であり、世界的にも最大規模の心血管病のコホート研究になり、研究成果は世界からも注目されるようになりました。今回は 2 つの知見についてご報告します。

心臓の収縮力を左心室の駆出率 (LVEF と言います) で表現します。心不全と言いますと心臓の収縮力が低下している印象が一般的にはあると思います。これを **LVEF の低下した心不全(HFrEF)** と言います。一方、一見すると収縮力が保たれている心不全があり、これを **LVEF の保たれた心不全(HFpEF)** と言います。CHART-2 研究の知見により、この一見収縮力の保たれている HFpEF の患者さんが急増 (約 70%) してきていることが明らかになりました。このタイプの心不全は、心臓の拡張する機能が低下して起きていることが知られており、高齢者・女性・高血圧の基礎疾患等がその危険因子として知られています。問題は、収縮力の低下した HFrEF に有効な薬剤は数多く開発されていますが、収縮力の保たれた HFpEF には有効な薬剤がまだ十分には開発されていないことです。

また、心不全の患者さんにおいて LVEF が長期間にどのように推移するのか、十分な**経時的データ**がありませんでした。CHART-2 研究でこの点を検討したところ、HFrEF の患者さんでは LVEF は改善したり悪化したり不変であったりと様々な経過をとりましたが、HFpEF の患者さんの多くは LVEF が保たれたまま経過していることが明らかになりました。このことは、HFpEF が HFrEF とは病態を異にする心不全のタイプであることを示唆していると考えられます。



東北大学循環器内科  
教授 下川宏明

## CHART-2 研究トピックス：健康意識と予後の関係

いつも CHART-2 研究にご協力いただき有難うございます。今回は 2012 年にご協力いただいた「健康管理アンケート」の調査結果について紹介させていただきます。

「健康管理アンケート」では皆様ご自身の健康管理に関して 12 の項目を調査させていただきました。その結果、心不全患者さんの中で薬を処方通りに内服されている方は約 90%、インフルエンザの予防接種をされている方は約 60%と高率でしたが、息切れや足のむくみを医師や看護師に相談する方と日中に休憩される方は約 50%、塩分制限をされる方は約 40%、毎日体重測定をされる方と定期的な運動をされる方は約 30%、水分制限をしている方は約 20%と比較的少なめでした。そして女性では健康意識が高いこと、また男女に関わらず、健康意識が高い人には高齢で心不全が重症な人が多いことが明らかになりました。

次に心不全患者さんにおける健康意識と予後の関係について調査したところ、右下の表のように運動をしていない患者さんに比べ、定期的に運動をしている患者さんでは男女ともに死亡や心不全入院が少ないこと、女性では毎日体重測定を行う患者さんでは体重測定を行わない患者さんより死亡が少ないことがわかりました。すなわち、慢性心不全の患者さんでは定期的な運動や体重測定などの健康管理が大切であることがわかりました。特に運動にはこれまでに多くの研究で心臓病の患者さんの寿命を延ばすことが報告されています。そのため、**適度で無理のない運動を心掛ける**ことが心不全の皆さんの寿命をのばすと言えます。ただし、**状態が悪い時に無理に運動をすると心不全を悪化させて逆効果**になりますので、**どういう時にどの程度の運動をするのが適切か、必ずかかりつけの先生と相談しながら運動する**ように心がけてください。

これらの報告は日本発の貴重な研究として日本循環器学会や日本心臓リハビリテーション学会で発表を行い、高い評価を受けました。この場をお借りして、アンケート調査にご協力いただいた皆様に深く感謝いたします。今後も引き続き CHART-2 研究にご理解とご協力を頂きますよう、どうぞよろしく願いいたします。

(文責：CHART グループ大学院生 阿部瑠璃)

全死亡		
	性別	ハザード比
定期的に運動する	男性	0.65
	女性	0.50
毎日体重測定する	男性	1.06
	女性	0.34
心不全入院		
	性別	ハザード比
定期的に運動する	男性	0.68
	女性	0.85

### ハザード比：

定期的に運動をしない、または毎日体重測定をしない患者さんが死亡や心不全入院を起こす頻度をそれぞれ1とした場合に、定期的に運動をする、または毎日体重測定をする患者さんが死亡や心不全入院を起こす比率。1より小さいとその頻度が小さいことを意味します。

## CHART-2 研究トピックス：BNPと心不全

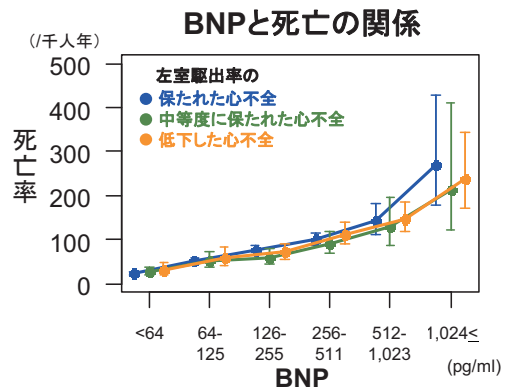
脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は、心不全の診断と予後予測に役立ち、日常診療で広く使用されている血液中の検査項目（バイオマーカー）です。一方、心不全は心臓のポンプ機能（左室駆出率：LVEF）に応じて、左室駆出率の保たれた心不全（LVEF 50%以上）、中等度に保たれた心不全（LVEF 41-49%）、低下した心不全（LVEF 40%以下）の3群に分類されます。

BNPと予後との関係を調べたこれまでの研究は左室駆出率の低下した心不全患者さんを対象としたものが多く、3群すべての心不全患者さんを対象とした大規模研究はありません。そこで、CHART-2 研究のデータを用いて、3群におけるBNPの予後予測能を比較しました。

その結果、右の図に示しますように、BNPが高い患者さんは、左室駆出率の保たれた心不全、中等度に保たれた心不全、低下した心不全いずれの分類であっても、同じように死亡率が高値でした。すなわち、BNPが同じ値であれば、左室駆出率にかかわらず、予後は同等である、ということが示されました。

本研究成果は、日本循環器学会やヨーロッパ心不全学会で発表を行い、今後は論文発表を予定しております。この場をお借りして皆様に心より御礼申し上げますとともに、今後も引き続き CHART-2 研究にご協力いただけますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

(文責：CHART グループ大学院生 笠原信太郎)



## CHART-2 研究事務局より

### 2016 年度アンケートにご協力ありがとうございました

日頃より、CHART-2 研究にご協力いただきまして有難うございます。2016 年度も、本研究に参加いただいております方の内 5,823 名の方にアンケートを依頼、2017 年 4 月末までに 3,323 名 (57.1%) の方から回答をいただき、貴重なデータを得ることが出来ました。ご協力ありがとうございました。

皆様から頂きましたデータは、心臓病治療の進歩のみならず厚生行政などに貢献可能な貴重な情報となります。引き続き、CHART-2 研究へのご理解・ご協力の程よろしくお願い申し上げます。

## 自分に合った排便習慣を見つけよう

厚生労働省の調べでは便秘人口は男女共に 65 歳以上の高齢層が最も多いそうです。高齢者の便秘の原因には、大腸機能や筋力の低下、食事量の減少、内服薬により起こる便秘症があります。しかし、日常生活の中で排便習慣を意識して生活するだけで便秘症の改善効果がみられると言われてしています。そこで日常生活で手軽に取り入れられる解決法をあげてみたいと思います。

### <解決法>

- ① トイレに行く習慣 (毎日決まった時間にトイレに行くようにする。便意を我慢しない。)
- ② 運動の習慣 (散歩や家事、腹式呼吸、腹部マッサージをする。)
- ③ 食生活の改善 (水分を制限しすぎない。食物繊維、善玉菌を増やすものを摂取する。)
- ④ 医師に薬の相談 (必要に応じて下剤や整腸剤の処方、調整を相談する。)



心臓疾患のある方や高血圧症の方などは努責をかける(いきむ)と急激な血圧や心臓に負担をかけてしまうことがあります。そのため、下剤や整腸剤を内服している方が多いと思います。既に薬の内服のある方もない方も、ぜひ自分に合った排便習慣を見つけて実践してみてください。

(文責：及川いづみ、CHART-2 研究事務局)



CHART-2 研究事務局

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1  
Tel: 022-717-7157 FAX: 022-717-7157  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp/>

# CHART通信

東北大学循環器内科  
CHART-2 研究広報誌  
【第6号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成 30 年 12 月 1 日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1  
Tel: 022-717-7153 FAX:022-717-7156  
http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp/

## 世界が注目する CHART-2 研究

皆様には **CHART-2 研究** にご参加・ご協力いただき、誠に有難うございます。本研究は、2006 年から開始しましたが、1 万人を超える慢性心不全の患者さんまたはその予備群の患者さんを登録させていただき、毎年 300 項目を超える詳細な臨床データを長年にわたり精度高く蓄積している点で、国内外から高く評価されています。その研究の規模は国内では最大であり、世界的に見ても最大級の疫学研究になっています。CHART-2 通信の第 5 号は昨年 11 月にお届けしましたが、その後の 1 年間の主な知見について、ご報告申し上げます。



東北大学循環器内科  
教授 下川宏明

**スタチン**と呼ばれる悪玉(LDL)-コレステロールを低下させる薬剤があります。この薬剤は、心筋梗塞の再発予防など虚血性心臓病の治療には非常に有用ですが、心不全が合併した患者さんにおける有用性は十分には解明されていませんでした。そこで、CHART-2 研究において、虚血性心臓病が原因で心不全を発症された 2,444 名の患者さんを対象に検討したところ、スタチンの使用、特に高強度のスタチンの使用が、虚血性心不全の患者さんの良好な予後と相関すること、また、LDL コレステロールの値とは関係がないことが明らかになりました(JAHA, 2018)。

次に、心不全のバイオマーカーとして確立されている **BNP(脳性利尿ペプチド)**の有用性が、心不全のタイプにより異なるか否かを検討しました。第 5 号でご紹介しましたように、心不全のタイプの分類として、左心室の駆出率(LVEF)が低下・保持・その中間の 3 つのタイプに分けることができます。心不全の患者さんの中で、各々のタイプの患者さん(742 名、2,893 名、666 名)について検討したところ、その全てのタイプの心不全の患者さんにおいて BNP 値は等しく予後予測能を有することが明らかになりました(Heart and Vessels, 2018)。

今後とも、皆様のご協力を宜しくお願い申し上げます。

## CHART-2 研究トピックス：高齢者と慢性心不全

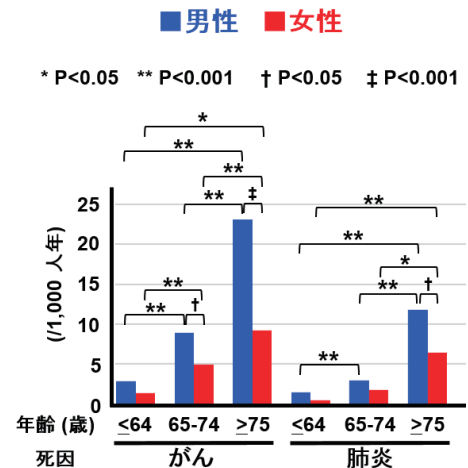
人口の高齢化に伴って、**心不全患者さんの数は世界中で増加**しています。WHO(世界保健機関)は、総人口に占める 65 歳以上の人口比率(高齢化率)が 21%を超えた場合、その社会を超高齢社会と定義しています。日本は 2007 年に、世界に先駆けてこの超高齢社会に突入し、世界で最も高齢化率の高い国として、世界の最前線にいます。こうした背景を受けて、**CHART-2 研究から発信される研究成果は、世界中から注目**されています。

今回、CHART-2 調査に登録された患者さんを①≤64 歳群、②65-74 歳群、③≥75 歳群の 3 群に分けて、**高齢心不全患者さんの臨床的特徴**を調べました。その結果、高齢心不全患者さんには女性が多く、高血圧や慢性腎臓病を有する方が多い一方で、ヘモグロビンやアルブミンの値が低く、貧血や低栄養状態の方が目立ちました。また高齢になるほど、心臓以外の理由でお亡くなりになる方の割合が大きくなりましたが、その内訳では**がん**と**肺炎による死亡**が多く、その傾向は男性において顕著でした。

以上のように、**高齢の心不全患者さんは多くの合併症**を有していることに加えて、貧血や低栄養、また、筋力低下や虚弱等の臨床的特徴を有しており、**心臓以外の理由で亡くなられることが多い**ことが明らかになりました。すなわち超高齢社会に突入した我が国では現在、**高齢者に特化した治療法の確立**が求められていると考えられます。

最後に、本研究結果は本年度の日本循環器学会やアメリカ心臓協会(American Heart Association, AHA)の年次総会で発表を行うことができました。今後は論文発表を予定しております。この場をお借りして皆様に心よりお礼を申し上げますとともに、今後も引き続き CHART-2 研究にご協力を頂けますよう、宜しくお願い申し上げます。

(文責：CHART グループ大学院生 佐藤雅之)



## CHART-2 研究トピックス：心不全発症高リスク症例と左室駆出率 (LVEF)

心不全は心臓のポンプ機能(左室駆出率：LVEF)に基づき、**LVEF が良好な(50%以上)心不全**、**LVEF が中等度に保たれた(40-49%)心不全**、**LVEF が低下した(40%未満)心不全**の3群に分類されます。これまでに CHART-2 研究では、**心不全患者さんの LVEF は経年的に大きく変化し、LVEF が保たれたまま、あるいは経過中に改善する患者さんの生命予後が良好であることを報告しました。**しかし、心不全をまだ発症していない患者さんでは、LVEF の変化が生命予後に影響するか否かは明らかではありませんでした。

そこで今回、心不全をまだ発症していない段階の患者を対象に、登録時点から 1 年後にかけての LVEF の変化と生命予後との関連を調べました。その結果、やはり多くの患者さんで LVEF が大きく変化し、登録時に中等度に保たれた LVEF、あるいは**低下した LVEF**であっても 1 年後に**良好な LVEF(50%以上)**へと改善を認める症例を多く認めました(図)。

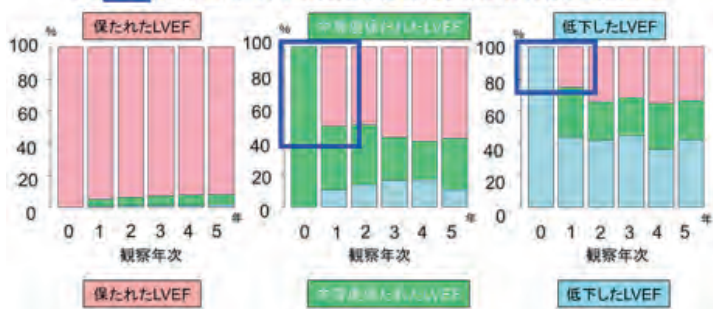
そして3群の中で1年後に**良好な LVEF(50%以上)であった群**は生命の予後により傾向が示されました。すなわち、心不全発症高リスクの患者さんの予後改善のためには **LVEF を 50%以上に保つ、あるいは改善させることが**大切であることが示されました。

本研究の成果は日本循環器学会やヨーロッパ心臓学会で発表を行いました。今後は論文発表を予定しております。この場をお借りして皆様へ心より御礼申し上げますとともに、今後も引き続き CHART-2 研究にご協力いただけますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

(文責:CHART グループ大学院生 青柳 肇)

心不全発症高リスク患者さんにおけるLVEFの経年的変化

注：□ は登録時から1年後でLVEFが改善している患者さんの割合を示す。



## CHART-2 研究事務局より

### CHART-2 研究にご協力ありがとうございます

日頃より、CHART-2 研究にご協力いただきまして、ありがとうございます。2006年にスタートいたしました本研究も、本年で12年目を迎えました。おかげさまで CHART-2 研究からこれまでに数多くの論文発表や学会発表を行い、超高齢社会を迎えた日本の循環器診療に関する貴重な報告として、各方面から高い評価を受けております。この場をお借りして深くお礼申し上げます。

引き続き、CHART-2 研究へのご理解・ご協力の程よろしくお願い申し上げます。

## 体温・自分の平熱 知っていますか？

皆さんは最近、検温したことがありますか？**健康のためには理想的な体温を保つことが大切**とされています。実は体温は高すぎるのもよくありませんが、低すぎるのもまたよくないのです。近年、私たちの平熱が低くなってきており、それによって不調を訴える人が多いと言われています。**体重を計るように、体温も測って理想の体温を目指しましょう。**できれば平熱は3~4日間、朝・昼・夜の体温を測って平均をして出してみましょう。50年前前の日本人の平熱は36.9度、現代の日本人は36.2度。さてあなたは如何でしょう？

### <体温上昇による7つの効果>

- ①基礎代謝が上がり、太りにくい体に
- ②新陳代謝が活発になり細胞レベルから若々しく(アンチエイジングに)
- ③エネルギーの消費効率が高まり、内臓脂肪が燃焼されてメタボ対策に
- ④血行が改善して、細胞に十分な酸素と栄養の供給が
- ⑤骨粗鬆症の予防に
- ⑥腸の蠕動運動が活発になり便秘や大腸がんの予防に
- ⑦脳の血行が改善して、記憶力低下や認知症の予防に

### <身体を冷やす6つの原因>

- ①運動不足
  - ②過度のストレス
  - ③食生活の変化
  - ④冷房の影響
  - ⑤水の飲み過ぎ
  - ⑥湯船につからない
- 思い当たることはありませんか？体温1度で免疫力は5~6倍上がるといわれています。身体を冷やさず体を温めて、病気予防をしませんか？



(文責：木村順子、CHART-2 研究事務局)



CHART-2 研究事務局

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1  
Tel: 022-717-7157 FAX: 022-717-7157  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp/>



# CHART通信

東北大学循環器内科  
CHART-2 研究広報誌  
【第7号】

発行/東北大学病院循環器内科 令和2年2月吉日  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1  
Tel: 022-717-7153 FAX:022-717-7156  
http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp/

## CHART-2 研究 終了のお礼と今後のお願い

皆様には CHART-2 研究にご参加・ご協力いただき、誠に有難うございます。本研究は、2006年から開始しましたが、1万名を超える慢性心不全の患者さんまたはその予備群の患者さんを登録させていただき、毎年 300 項目を超える詳細な臨床データを長年にわたり精度高く蓄積している点で、国内外から高く評価されています。その研究の規模は国内最大であり、世界的にも最大級の疫学研究になっています。お陰様で、本年の3月末をもちまして、予定通り、患者さんの追跡調査を終了させていただくことになりました。改めまして、皆様の本研究へのご理解とご支援につきまして、心からお礼申し上げます。



東北大学循環器内科  
教授 下川宏明

これまでに、**日本人の慢性心不全に関する新たな知見**を下記のように得ることができ、合計 41 本の論文を発表することができました。

1. **疫学・予後**：心不全の急増（心不全パンデミック）、アジア人の心不全の特徴、欧米化、予後の改善、性差、介護、東日本大震災の影響（特に PTSD）、発癌、メタボリック症候群、運動量と予後、運動障害因子、左室機能
2. **病態**：栄養、心拍数・血圧、貧血、炎症マーカー、左室機能別の特徴
3. **予後予測因子・リスクスコア**：アルブミン尿、糖尿病・虚血性心疾患・腎症、大動脈弁狭窄症、心房細動、新規心房細動発症、左室駆出率と BNP、虚血性心不全と残存冠狭窄、利尿ペプチド換算式、HFpEF リスクスコア
4. **治療**：ARB の追加効果（SUPPORT trial、サブ解析）、スタチン、ICD、利尿薬、心房細動と抗血栓療法

CHART-2 研究で得られたデータベースは膨大でかつ信頼性が高く、今後も論文化を行っていく予定です。特に、毎年、精度の高い 300 項目以上の臨床データが蓄積されており、この経時的データは世界的にも大変貴重です。

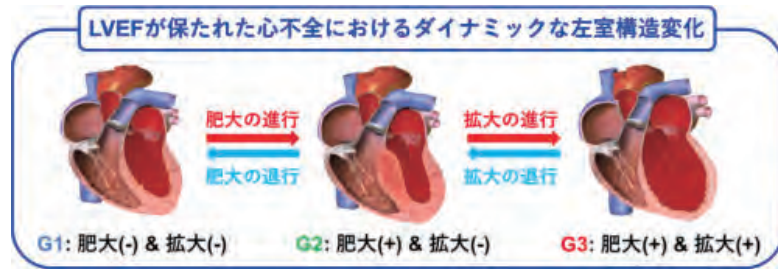
患者さんの追跡は 3 月末で終了しますが、追跡データの解析は全員を対象に登録時から 10 年目まで行う予定です。引き続き、皆様のご理解とご協力を宜しくお願い申し上げます。

## CHART-2 研究トピックス：LVEF が保たれた心不全の左室構造変化と生命予後

心不全は心臓のポンプ機能、すなわち左室駆出率(LVEF)に基づき、**LVEF が保たれた(LVEF 50%以上)心不全**、中等度に保たれた(40-49%)心不全、低下した(40%未満)心不全の 3 群に分類されます。**人口の高齢化に伴い、心不全患者さんの数は世界中で急増し、いわゆる心不全パンデミックの状態にあります。中でも特に LVEF が保たれた心不全患者の増加が顕著ですが、その病態は複雑であり、未だ有効な治療法は開発されていません。**

私たちは最近、LVEF が保たれた心不全患者では、年数が経過しても **LVEF が殆ど変化しない**ことを明らかにしました (Tsuji K, Shimokawa H, et al. Eur J Heart Fail 2017)。しかし、LVEF が保たれた心不全患者さんは左室肥大や左室拡大などの左室構造変化を有しており、そうした構造変化が経年的に変化するのか否かは不明でした。そこで今回、LVEF が保たれた心不全患者を G1 (左室肥大なし & 左室拡大なし)、G2 (左室肥大あり & 左室拡大なし)、G3 (左室肥大あり & 左室拡大あり)の 3 グループに分けて、LVEF が保たれた心不全における左室構造が経年的に変化するのか、そしてその経年的変化が生命予後にどのような影響を与えるのかを検討しました。その結果、LVEF が保たれた心不全では、**左室構造が経年的にダイナミックに変化して、左室構造の悪化であるリモデリング(➡)と改善であるリバースリモデリング(➡)を生じること、そしてそのそれぞれが生命予後の悪化と改善に関連することを明らかにしました。**

本研究成果は、2019 年ヨーロッパ心臓病学 Late-Breaking Science セッションにて発表を行い、第 23 回日本心不全学会学術集会にて YIA 優秀賞を受賞しました。この場をお借りして皆様へ心より御礼申し上げます。今後も引き続き CHART-2 研究にご協力頂けますよう、何卒宜しくお願い申し上げます。



(文責：CHART-2 研究グループ大学院生 山中 信介)

## CHART-2 研究トピックス：尿酸値と慢性心不全

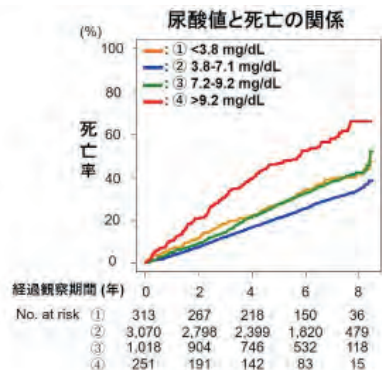
血清尿酸値は、身体の中の新陳代謝で生まれる**老廃物**の1つです。肥満や高血圧・脂質異常症などの**生活習慣病**、過度な飲酒・運動不足といった**不健康な生活習慣**など様々な原因によって高くなります。高値になると血液の中で結晶化して関節にたまり、**痛風**を引き起こすことで知られており、近年では**心血管疾患の危険因子**である可能性が示されてきました。

一般に、**尿酸値が高い人**においては**心血管疾患のリスクが高い**ことが分かってきましたが、心不全患者さんを対象とした大規模な研究はありませんでした。そこで、CHART-2 研究のデータを用いて、尿酸値に応じて4群に分類して予後を比較しました。その結果、尿酸値が3.8-7.1 mg/dLの患者さんと比較して、**7.2 mg/dL 以上**と高値の患者さんで**死亡率が高く**、また**3.8 mg/dL 未満**と**比較的低値**の患者さんでも**予後が悪い**ことが明らかになりました。

尿酸値が低い患者さんの尿酸値を上昇させることで予後が良くなるかは不明ですが、**高い患者さんではプリン体の多い食事**(レバー・魚卵・干物・塩辛など)を控える、**飲酒量を減らす**、**軽い有酸素運動を行う**、などの**生活習慣の改善**により尿酸値の上昇を防ぎ、**予後を改善**することが期待できます。

本研究結果は、日本心不全学会やヨーロッパ心臓病学会で発表を行い、今後は論文発表を予定しております。この場をお借りして心より御礼申し上げます。今後も引き続き CHART-2 研究にご協力いただけますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

(文責：CHART-2 研究グループ大学院生 藤橋 敬英)



## CHART-2 研究事務局より

### 運動のススメ

寒い冬は外に出るのも億劫で、運動不足になりがちです。運動をすると**筋力が増加**し転倒によるケガの防止に役立つほか、**血流がよくなって**内臓の働きが活性化するので**食欲が増進**し、**免疫力を向上**させます。また、**ストレスの発散**も期待できます。



#### <運動するときの注意点は?>

準備運動をして体を温めてから行い**ケガを防止**しましょう。  
冬の屋外では、路面の凍結などに注意するほか、暖かいところから寒いところへ出ると**ヒートショック**を起こして心臓に負担がかかることがありますので**十分な防寒**をしましょう。



ハードな運動でなくてもよいので、体力や健康状態に合わせて可能な範囲で行いましょう。習慣にできるように自分の合った運動を見つけられるように、いろいろ試してみてください。

(文責：CHART-2 研究事務局 國井葉子)

### お知らせ

日頃より、**CHART-2 研究**にご協力頂きまして誠にありがとうございます。本研究は2006年10月にスタートし、2010年3月までに10,219名の方にご登録頂きました。そして毎年一定の検査と診療情報を頂き、研究を進めて参りましたが、本年3月末を持ちまして追跡を終了させて頂くことになりました。(但し、現在、東北大学病院に通院されオミックス研究にご協力頂いている方は、しばらく追跡を継続させて頂きます。)

2011年3月11日、東日本大震災が発生しました。地震・津波そして原発とこれまでにない甚大な被害を受け、数多くの尊い命も犠牲となりました。皆が被災者となりながらも本研究は中断することなく続けて来ることが出来ました。これもひとえに皆様のご協力の賜物と心より感謝申し上げます。

**CHART-2 研究**はここで一旦終了となりますが、これほど大きな観察研究は他に類を見ない大変貴重な研究です。これからも論文や学会等で発表を行い、超高齢社会を迎えた日本の循環器診療に関する貴重な報告として発信していく所存です。

最後になりましたが、皆様方のご健康をお祈りいたしております。共に前へ進みましょう。

(文責：CHART-2 研究事務局 CRC 嵯峨 千春)



CHART-2 研究事務局

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
Tel: 022-717-7157 FAX: 022-717-7157  
http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp/

## 9. Press Release

2008.08.28 新しい血管弛緩機構を解明



東北大学

報道機関各位

平成 20 年 8 月 28 日  
東北大学大学院医学系研究科

## 新しい血管弛緩機構を解明

東北大学大学院医学系研究科循環器病態学分野・下川宏明教授、高木文研究員らのグループは、一酸化窒素(NO)合成酵素系が大動脈などの太い血管ではNO産生を、腸間膜動脈などの微小血管では内皮由来過分極因子(EDHF)を産生して、血管を弛緩させていることを発見した。この研究成果は、米国医学誌 *The Journal of Experimental Medicine* (9月1日号) に掲載される。

## 【研究内容】

血管内皮細胞は、血管の内側を覆っている一層の細胞群で、内皮由来弛緩因子と総称される3種類の弛緩因子を産生・遊離して、動脈硬化の発生・進行を抑制する極めて重要な役割を果たしています。第1のプロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>)、第2の一酸化窒素(NO)の同定に対しては、その重要性から、各々、ノーベル賞が授与されています。私たちは、臓器血流を司る重要な役割を果たしている第3の弛緩因子である内皮由来過分極因子(endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF)の本体の一つが血管内皮から生理的濃度で産生・遊離される過酸化水素であることを2000年に同定しましたが、その産生機構については不明でした。NO合成酵素(NOSs)は、血管内でNOを産生し血管弛緩反応を惹起し、生体内に3種類(内皮型・神経型・誘導型)が存在していることが知られています。今回私たちは、産業医科大学の筒井正人准教授との共同研究において、この3種類のNO合成酵素を全く持たないNO合成酵素完全欠損マウスを用いて、NO合成酵素系が大動脈などの太い血管ではNO産生を、腸間膜動脈などの微小血管ではEDHFを産生して、血管を弛緩させていることを世界に先駆けて発見しました(図)。この新たな血管弛緩機構の解明は、高血圧や糖尿病をはじめとするメタボリックシンドロームや動脈硬化・心不全などの心血管病の治療法の開発に対し新たな手がかりを与えると共に、創薬への応用が期待されます。

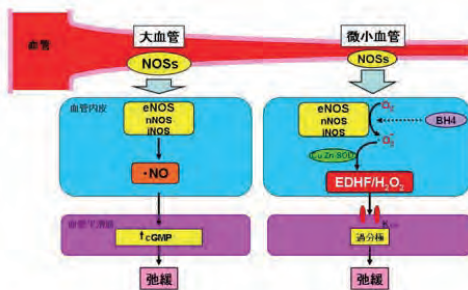


図. NO合成酵素系(NOSs)の働きの血管径による大きな違い

NOとEDHFの間には血管径による明らかな役割分担があり、NOはより太い血管で、EDHFは臓器血流を司る微小血管で重要な役割を果たしている。今回の研究により、NO合成酵素系は血管径の違いにより、太い血管ではNO合成酵素として、微小血管ではEDHF合成酵素として働き、血管弛緩反応を惹起していることが明らかになった。

【用語説明】

**EDHF (内皮由来過分極因子)**

血管内皮細胞に対する様々な刺激により、内皮細胞からカルシウム・カルモジュリン依存性に産生・遊離され、血管平滑筋に作用して血管平滑筋膜のカルシウム活性化型 K チャネル ( $K_{Ca}$  チャネル) を開口させ、血管平滑筋を過分極させることにより血管平滑筋の弛緩を惹起する因子。私たちは、これまでに内皮由来の過酸化水素( $H_2O_2$ )がヒト・マウスの腸間膜動脈およびブタ冠微小血管における主要な EDHF であることを同定し、さらに一酸化窒素合成酵素系から生理的に放出されるスーパーオキシドが内皮 Cu,Zn-SOD により EDHF/ $H_2O_2$  に変換されることを明らかにしている (*JCI 2000, BBRC 2002, ATVB 2003, JCI 2003*)。

【論文題目】

Crucial role of nitric oxide synthases system in endothelium-dependent hyperpolarization in mice

(和文訳)「マウスの内皮依存性過分極反応における NO 合成酵素系の重要な役割」

(米国医学誌「**The Journal of Experimental Medicine** (ジャーナルオブエクスペリメンタルメディスン)」

9月1日号に掲載)

【研究費】

本研究は、文部科学省グローバル COE「Network Medicine 創成拠点」形成のための教育研究費および同省の科学研究費補助金により実施しました。

(お問い合わせ先)

東北大学大学院 医学系研究科 循環器病態学

教授 下川宏明 (しもかわ ひろあき)

研究員 高木 文 (たかき あや)

電話番号 : 022-717-7153

2010.07.09 重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療



平成22年7月9日

東北大学病院

「重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療」  
高度医療承認について

東北大学病院 循環器内科の下川宏明教授らのグループは、狭心症の患者さんを対象にした新しい血管新生療法を開発しました。7月1日付けで厚生労働省の高度医療（第3項先進医療）に承認されましたので、お知らせいたします。

【概要説明】

（本治療法開発の背景）

我が国では、人口の高齢化や生活の欧米化により、狭心症や急性心筋梗塞などの虚血性心疾患の患者数が増加してきています。これらの疾患に対して、薬物療法・カテーテル治療・バイパス手術が行われていますが、これらの標準的治療のみでは治すことが難しい患者さんが増えてきています。そのため、新しい治療法の開発が望まれています。

体外衝撃波治療は、20年以上前から尿路結石破碎治療として臨床応用されている治療法です。下川教授らは、結石破碎治療に用いられている出力の約10分の1という弱い出力の衝撃波が血管新生をおこすことを発見し、低侵襲でかつ有効性の高い治療法を開発して世界をリードしてきました。

(本治療法の特徴)

この画期的な治療法は、他の先進的な医療（遺伝子治療、細胞移植治療）とは異なり、全身麻酔や手術操作が一切不要であるという点で、極めて非侵襲的な治療法です。また、非常に弱い出力の衝撃波を照射するため、治療に伴う副作用や合併症も認めていません。更に非侵襲性の治療であることから、必要があれば繰り返し行うことも可能です（図1）。



図1：治療風景.

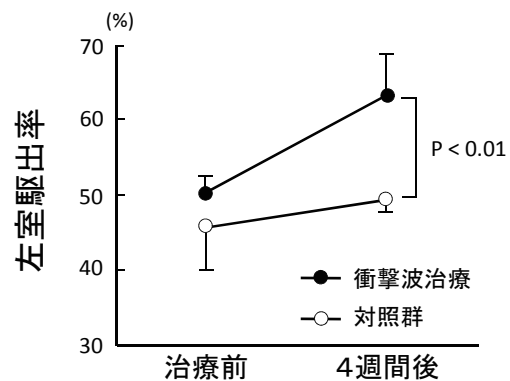
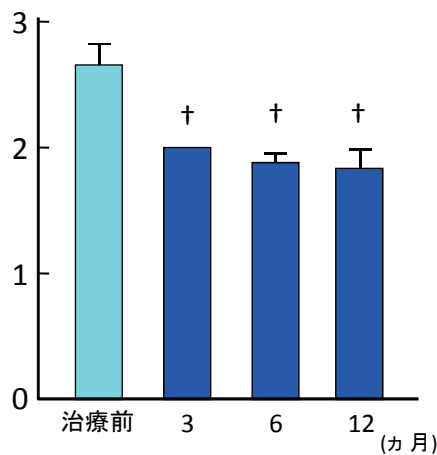


図2：衝撃波治療による心機能の改善.

狭心症重症度 (CCS class score)



ニトログリセリンの使用頻度

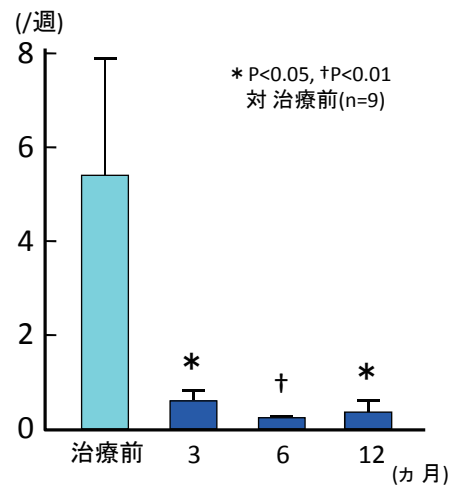


図3：衝撃波治療の効果（第一次臨床試験）。衝撃波治療により、狭心症重症度は改善し、ニトログリセリンの使用を必要とする狭心症発作の頻度も減少しています。

## (本治療法の開発の経緯)

まず、下川教授らは、培養細胞や大型動物（ブタ）を用いた基礎研究で、低出力の衝撃波を用いた血管新生療法の有効性・安全性を確認し、世界で初めて論文発表しています (Nishida et al. *Circulation* 2004) (図2)。また、2006年と2010年には、第一次（オープン試験）・第二次（二重盲検試験）の臨床試験で有効性と安全性を確認した結果を、世界で初めて論文発表しています (Fukumoto et al. *Coron Artery Dis.* 2006; Kikuchi et al. *Circ J.* 2010) (図3-4)。

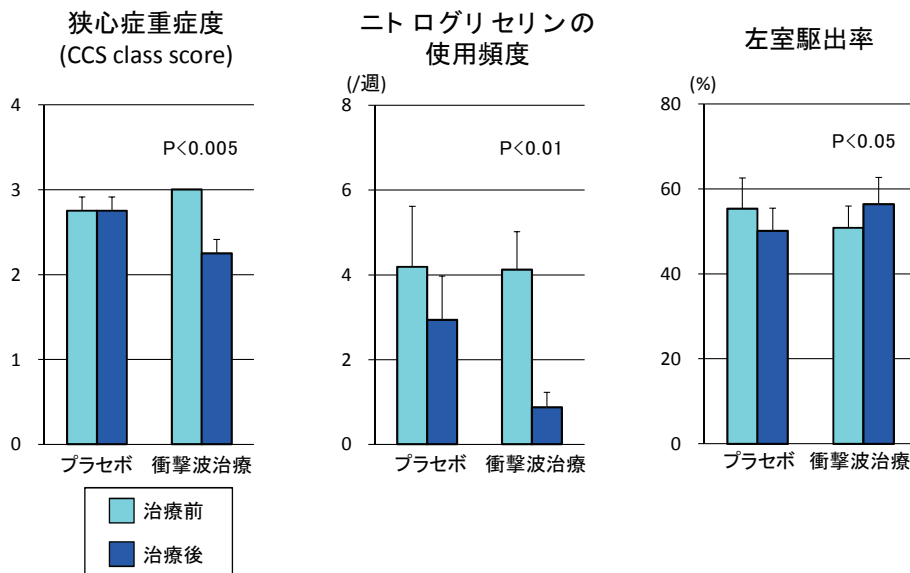


図4：衝撃波治療の効果 (第二次臨床試験)。衝撃波治療により、狭心症重症度やニトログリセリンの使用を必要とする狭心症発作の頻度は改善し、心機能も改善しています。

## (本高度医療の概要)

今回の高度医療の実施では、弱い出力の衝撃波（結石破碎治療の約10分の1）を用いて体外衝撃波治療を1～2日おきに3回行います（図5）。具体的には、仰向けに寝た患者さんの前胸壁に衝撃波発生装置を当て、治療装置に内蔵された超音波検査装置で心臓を観察しながら、虚血部位に照準を合わせて低出力衝撃波を照射します。1回の治療で200発の弱い衝撃波を約50ヵ所に当てます。1回の治療時間は約3時間です。麻酔や鎮静剤の投与も不要で、覚醒下で

治療を行います。痛みはありません。衝撃波治療にかかる費用は、3回の治療（1クール）で26万5500円（全額自費）となりますが、衝撃波治療以外の検査・入院費用については、保険適応（通常3割負担）となります。今回は、東北大学病院において、50例の実施が承認さ

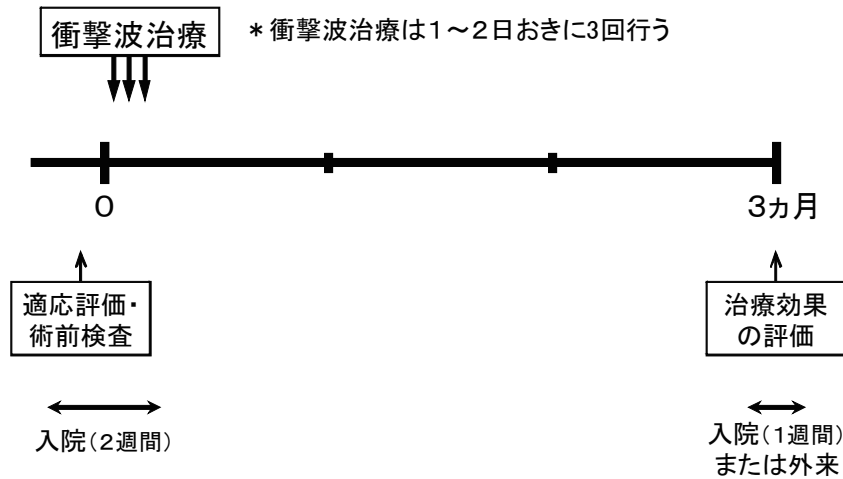


図5：試験プロトコール.

れました。

本治療法の確立により、狭心症患者さんの生命予後・生活の質(QOL)の改善が期待され、医学的意義は極めて大きいと考えられます。



**【用語説明】****虚血性心疾患：**

心臓の筋肉への血液の供給が減ることや途絶えることを虚血といいます。一過性に心筋への血流が低下する「狭心症」と持続的に心筋への血流が低下して心筋が壊死する「心筋梗塞」の2つをまとめて虚血性心疾患と呼びます。

**体外衝撃波治療：**

体外衝撃波治療とは、衝撃波というエネルギーの波を体表面から体内の組織に照射する治療法で、20年以上前から泌尿器科領域において、尿路結石（腎結石や尿管結石）を破砕する治療に広く用いられ、その安全性も確認されています。

**高度医療（第3項先進医療）：**

薬事法上の未承認または適応外使用である医薬品または医療機器を使用して、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的とした先進的な医療技術。

**(お問い合わせ先)**

東北大学病院 循環器内科  
准教授 伊藤 健太、 教授 下川 宏明  
電話番号：022-717-7153、ファックス：022-717-7156  
E-mail：cswt@cardio.med.tohoku.ac.jp

**(取材申込み窓口)**

東北大学病院 総務課長  
電話番号：022-717-7003、ファックス：022-717-7016

2012.06.20 血管機能調節のネットワーク機構を解明



東北大学



平成 24 年 6 月 20 日  
東北大学大学院医学系研究科

## 血管機能調節のネットワーク機構を解明

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川宏明教授らの研究グループは、血管機能が複数の臓器・組織が連携してネットワークとして調節されていることを解明しました。そもそも血管は全身の臓器に血液・酸素を運ぶために極めて重要な働きをしており、血管機能の障害は動脈硬化をはじめ様々な病気の原因になることが知られています。今回の発見は、今後の動脈硬化の成因の解明や新たな創薬に道を拓くと期待されています。この論文は、6 月 22 日発行の米国心臓協会の学会誌サーキュレーションリサーチ (Circulation Research) に掲載されます。

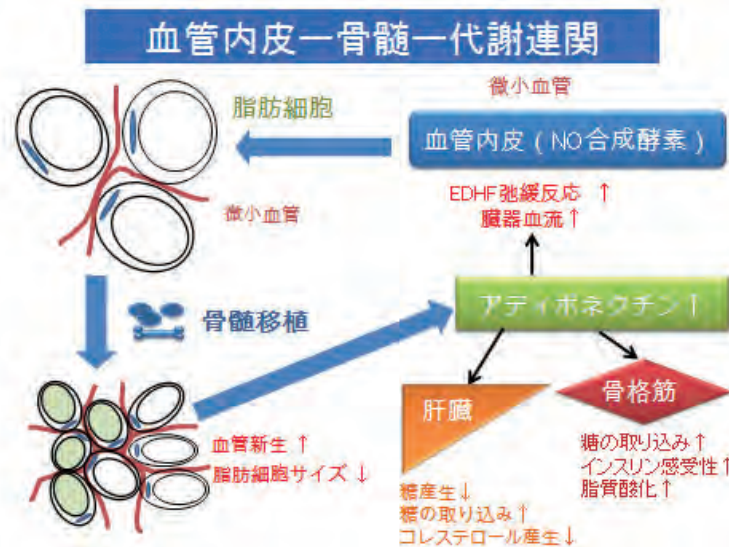
### 【研究内容】

血管は、主として、内側を覆う一層の血管内皮細胞と血管平滑筋から構成されています。血管内皮細胞は、動脈硬化の発生・進展を抑制する重要な働きをしています。下川教授らは、内皮機能が十分に働かず動脈硬化が自然に発生してしまう遺伝子改変マウス（内皮型 NO 合成酵素<sup>\*1</sup> 欠損マウス）を用いて研究を行いました。このマウスでは、動脈硬化の他に、高血圧・高脂血症・糖尿病も自然に発症し、ヒトのメタボリックシンドロームに近い動物モデルとされています。

このマウスに正常マウスの骨髄を移植したところ、驚くことに、内皮機能（特に微小血管）が大きく回復し、高脂血症・糖尿病も改善しました（血圧には影響なし）。骨髄は血液細胞を作る働きがありますが、研究の結果、骨髄移植の効果は、血液細胞が正常になったことによるのではなく、アディポネクチン<sup>\*\*2</sup> という脂肪細胞から産生される善玉の因子が関与していることが明らかになりました（このマウスをアディポネクチン欠損マウスと交配してアディポネクチンが働かなくすると骨髄移植の良い効果が消失したため）。また、内皮機能の回復には、内皮型 NO 合成酵素とは別の神経型 NO 合成酵素の働きが代償的に亢進して惹起されていることも明らかになりました（神経型 NO 合成酵素欠損マウスと交配させても骨髄移植の良い効果が消失したため）（下図）。

本研究の結果は、血管機能（特に微小血管）が骨髄や脂肪細胞も関与した大きなネットワーク機構により見事に調節されており、血流の維持だけではなく、脂質代謝・糖代謝が維持されていることを初めて示したもので、今後の研究の発展と新しい薬剤の開発に大きく道を拓くことが期待されます。

本研究は、文部科学省の科学研究費補助金および新学術領域補助金、および東北大学グローバル COE「ネットワーク・メディスン」研究補助金により実施されました。



図：血管内皮—骨髄—脂肪細胞のネットワークによる血管機能調節

今回の研究により、血管内皮・骨髄・脂肪細胞がネットワークを形成し、生体機能の調節を行っていることが明らかになりました。今後、このネットワークの解明が進み、新たな創薬等に結びつくことが期待されます。

#### 【用語説明】

※<sup>1</sup>NO合成酵素：血管内皮は、内皮由来弛緩因子と総称される血管拡張因子を産生・遊離して、動脈硬化の発生・進展を抑制する極めて重要な働きをしています。この内皮由来弛緩因子には、主として3種類あり、第1のプロスタサイクリン、第2の一酸化窒素(NO)の発見にはノーベル賞が授与されています。下川教授は、第3の因子である内皮由来過分極因子(EDHF)の本体が過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)であることを世界に先駆けて2000年に同定して、現在、世界的に広く支持されています。一方、NOは3種類のNO合成酵素から産生・遊離され、各々、内皮型(eNOS)、神経型(nNOS)、誘導型(iNOS)、と言われています。

※<sup>2</sup>アディポネクチン：脂肪細胞は、アディポサイトカインと総称される内因性調節因子を産生・遊離して生体の恒常性維持に重要な働きをしています。その中には善玉の因子と悪玉の因子がありますが、アディポネクチンは代表的な善玉の因子で、脂質代謝・糖代謝などにも好影響を及ぼし、動脈硬化を抑制することが知られています。

#### 【論文題目】

論文タイトル：Essential Role of Bone Marrow for Microvascular and Metabolic Functions in Mice.  
(マウスにおける骨髄の微小血管および代謝機能に対する重要な役割)

掲載誌：Circulation Research オンライン版 (doi:10.1161/CIRCRESAHA.112.270215) (6月22日掲載)

(お問い合わせ先)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野

教授 下川 宏明

電話番号：022-717-7152

Eメール：shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道担当)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

長神 風二 (ながみ ふうじ)

電話番号：022-717-7908

ファックス：022-717-8187

Eメール：f-nagami@med.tohoku.ac.jp

2012.06.29 東北大学病院循環器センターの開設 —東北地方・東日本の循環器診療の拠点—



報道機関各位

平成24年 6月 29日  
東北大学病院

## 東北大学病院循環器センターの開設 —東北地方・東日本の循環器診療の拠点—

### <概要>

平成24年7月1日から「東北大学病院循環器センター」が開設されますのでお知らせいたします。東北地方や東日本の循環器診療の拠点としての活躍が期待されます。

### <解説>

東北大学病院の循環器診療の特徴は、循環器内科と心臓血管外科の連携のもと、虚血性心臓病（狭心症や急性心筋梗塞）・心不全・不整脈・肺高血圧症・心筋症・大動脈疾患など、幅広い循環器疾患に対して最新の高度医療を実践・提供していることです。特に東北大学病院は、心臓移植と肺移植の両方の臓器移植が認定されている全国に3ヶ所しかない医療機関（本院、大阪大学病院、岡山大学病院）のうちの1つであるため、仙台市内・宮城県内や東北地方のみならず、広く東日本各地から、多くの重症の心不全や肺高血圧症患者様をご紹介いただいております。また、人口の高齢化に伴い、慢性腎臓病や閉塞性動脈硬化症などを合併し、より高度の集学的治療を必要とする心臓病患者様の割合も年々増加してきております。こうした背景を受けて、さらに高いレベルの循環器医療を患者様に提供するため、この度、「東北大学病院循環器センター」を開設することになりました。

「循環器センター」の開設により以下の点が期待されます。

#### **(1) 循環器内科と心臓血管外科のさらなる連携による循環器高度医療の提供**

初代センター長には下川宏明循環器内科長（循環器内科学教授）、副センター長には齋木佳克心臓血管外科長（心臓血管外科学教授）が就任します。センター化することにより循環器内科と心臓血管外科の連携がこれまで以上に深くなり、より良質な循環器チーム医療の提供が可能になります。特に、臓器移植法改正以降、徐々に増加している心臓移植や、心臓移植への橋渡し治療である植込み型補助人工心臓装着に関して、その適応決定から実施までの治療方針の一本化と迅速化を図れることとなります。また、心臓への新たな低侵襲性治療として注目されている経カテーテル大動脈弁置換術（TAVI）に代表されるように、近い将来、循環器内科医と心臓血管外科医が一つのチームとして治療を行うケースが増えてきます。センター化し運用することで、きめ細かなチーム診療が可能になります。

## (2) 新CCU(心臓血管集中治療部)の開設による診療体制の強化

「循環器センター」の開設に伴い、これまで大学病院西病棟3階集中治療部(旧重症病棟部)内にあったCCU(Coronary Care Unit:心臓血管疾患集中治療室)を西病棟9階に移動・新築しました。新CCUは開放病床6床、感染症を合併した心臓病患者様への対応を考慮した個室病床2床の合計8床を備えています。全てのベッドに最新のモニタリングシステムが完備され、様々な処置や急変時に備えてベッド周りは十分なスペースが確保されており、24時間体制で循環器疾患に精通した看護師が配置されます。CCUが西病棟9階に移動することになり、同一階の一般病床(78床)との連携が図りやすくなることが期待されます。また、気管内挿管・人工呼吸器など集中治療が必要な患者様は、これまで通り呼吸管理の専門家である麻酔科と連携して集中治療部にて治療します。したがって、「循環器センター」では患者様の重症度に応じて集中治療部、新CCU、一般病床の3段階の病床を有効活用することができるようになり、急性期治療から社会復帰に向けてのリハビリテーションまで、切れ目のない診療を行うことができるようになりました。

## (3) 最先端の臨床研究と人材の育成

これまで東北大学は伝統的に「研究第一主義」を旗印としてかかげ、世界に多くの情報を発信してきました。「循環器センター」は、低出力体外衝撃波を用いた非侵襲性血管新生治療や肺高血圧症に対する分子標的治療の開発、吸収性新素材を用いた新しい心膜癒着防止材の開発、極細径光ファイバ圧センサの開発など、基礎研究の成果を臨床に応用する、いわゆるトランスレーショナルリサーチ(橋渡し研究)の実践の場となります。学生や研修医、若手循環器内科医・心臓血管外科医らにとってこうした環境の中で学び、働くことは生涯にわたる財産となります。「循環器センター」が、地域医療や我が国全体の医療に大きく貢献できる人材の育成に大きく貢献することが期待されます。

(お問い合わせ先)  
東北大学病院 循環器内科  
下川 宏明  
電話番号：717-7151  
(取材申し込み窓口)  
東北大学病院 総務課長  
電話番号：717-7003

2012.10.05 日本人の虚血性心疾患に関する基礎的・臨床的研究により、下川宏明教授が日本医師会医学賞を受賞



東北大学



2012年10月5日  
東北大学大学院医学系研究科

**日本人の虚血性心疾患に関する基礎的・臨床的研究により、  
下川宏明教授が日本医師会医学賞を受賞**

東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学分野の下川宏明教授は、平成24年度日本医師会医学賞を受賞しました。日本医師会医学賞 (Medical Award of The Japan Medical Association) は、日本医師会会員で、医学上重要な業績をあげた研究者に、毎年1回、基礎医学、社会医学、臨床医学で各1名、計3名に授与されます (今年度の臨床医学の受賞者は2名)。今回の下川教授の受賞は、「日本人の虚血性心疾患に関する基礎的・臨床的研究」に関する業績が高く評価されたものです。

下川宏明教授は、日本人の虚血性心疾患の成因に重要な関与をしている冠動脈攣縮の研究における世界の第一人者であり、幅広い基礎的・臨床的研究によりその分子機構を解明し、新薬の開発にもつながっています。

動脈硬化の進展防止に極めて重要な役割を果たす血管内皮の研究では、長年謎であった内皮由来過分極因子の本体を世界に先駆けて同定し、世界の研究の発展に大きく貢献しています。

また、日本で増加している重症の虚血性心疾患 (狭心症・心筋梗塞) の研究においては、ユニークな発想から、低出力体外衝撃波を用いた低侵襲性の血管新生療法を世界に先駆けて開発し、臨床研究を経て有効性と安全性を証明し、現在、世界15ヶ国、約3000名の虚血性心疾患患者の治療に使用され、日本でも、2010年に厚労省の高度医療として承認されました。

さらに、昨年の中日本大震災では、宮城県医師会副会長として活躍し、現在は東北大学医師会長、宮城県医師会議長として日本医師会にも貢献しています。

表彰式および受賞講演は、11月1日(木)に日本医師会館大講堂(東京都)にて開催される日本医師会設立記念医学大会において行われる予定です。

参考：

日本医師会サイト 「平成24年度 日本医師会医学賞並びに医学研究奨励賞受賞者決まる」

<http://www.med.or.jp/nichinews/n241005d.html>

(お問い合わせ先)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野

教授 下川 宏明

電話番号：022-717-7153

Eメール：shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道担当)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

長神 風二 (ながみ ふうじ)

電話番号：022-717-7908

ファックス：022-717-8187

Eメール：f-nagami@med.tohoku.ac.jp

## 2014.02.24 東日本大震災後の被災地の心臓病患者における精神的ストレスの増加



東北大学



2014年2月24日

報道機関各位

東北大学大学院医学系研究科

**東日本大震災後の被災地の心臓病患者における精神的ストレスの増加**

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川宏明教授らの研究グループは、東日本大震災後に精神的ストレスが増大し、経年的に増加していることを明らかにしました。東日本大震災から3年目と迎えようとしている被災地の東北地方では、慢性期の疾患動態に注意を払う必要があります。下川教授らの研究グループは発災後の急性期に心不全などの循環器疾患や肺炎の増加を明らかにしましたが、本研究の結果から、さらに震災後の長期にわたる精神的ケアの必要性が示されました。

## 【研究内容】

本研究では、東日本大震災が心臓病患者に与えた精神面における影響を明らかにするため、東北大学病院循環器内科に通院する慢性心不全及びその高リスク患者さん1725名(62.8歳 男性66%)を対象として郵送によるアンケート調査を行いました。精神的ストレスは、世界標準として使用されているIES-R (Impact of Event Scale-Revised) スコアを用いて評価しました。具体的には、①侵入(本人の意思とは無関係にその時の光景や恐怖の感情がよみがえる状態)、②回避(外界に対する活動性や反応が低下し感情のマヒが生じる状態)、③過覚醒(あらゆる物音や刺激に対して過敏に反応してしまい不安で落ち着かない、眠れない状態)という3つのストレスの側面から総合的に評価し、25点以上を「心的外傷後ストレス反応/障害 (Posttraumatic stress reaction/disorder: PTSD/PTSD)」と定義しました。

まず、2011年に有効回答を得た1180名の患者さんのうち、14.1%がPTSD/PTSDと判定されました。大災害後の精神的ストレスに関する過去の海外の24の調査研究ではPTSD/PTSD陽性頻度は12.5%と報告されていますので、東日本大震災においても過去の大災害と同等かそれ以上に震災後に精神的ストレスを抱える方が存在することが明らかとなりました。また、これら精神的ストレスは、地震に加えて津波の被害を受けた方で最も多く(図1)、また男性に比較して女性で多く認められました(12.6% vs. 17.2%)。心臓病の患者さんは、一般住民と比較すると、ストレスに敏感になっていることも推察されます。翌年2012年の調査結果では、PTSD/PTSDの頻度が18.9%とさらに増加しており(図2)、その傾向は侵入・回避・過覚醒の3つのストレスの全ての側面において認められました(図3)。また、PTSD/PTSD関連因子として、患者さん自身の受傷や近親者の受傷・入院・死亡、自宅の損壊などは両年とも共通してPTSD/PTSDに關与していましたが、その他の要因では、



2011年のPTSR/PTSDには心不全の重症度(病気そのものの要因)、2012年では失業・転職、経済的困窮(社会的要因)が関与していることが明らかになりました(図4)。

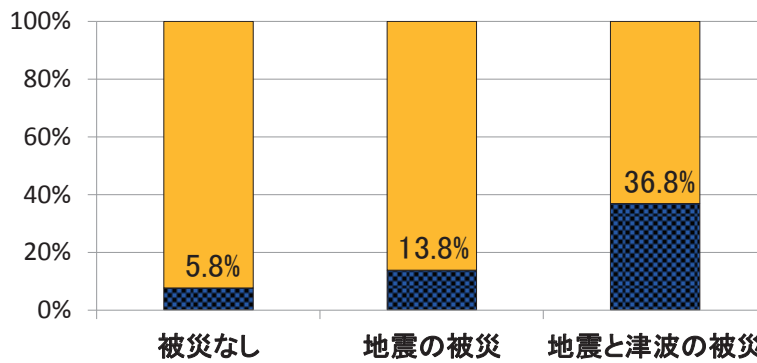
震災後の精神的ストレスを評価した報告は過去にいくつかありますが、比較的長期にわたり調査を行った報告はなく、本研究は、震災後の精神的ストレスが長期にわたり持続してその頻度はむしろ経時的に増加すること、またその要因が経時的に変化すること(病気そのものの要因から社会的要因へ)を初めて明らかにした点で、非常に重要なメッセージを含んでいると考えられます。

現在、対象症例数をさらに追加し、心不全重症度や生命予後との関連を含めた解析を行っているところですが、その重要性を鑑み、震災後3年目の節目を迎えようとしている現段階で研究成果を一部プレスリリースさせていただき次第です。今後、追加の解析が完了し次第、最終結果を公表する予定です。

なお、本研究の予備的結果は、第16回日本心不全学会学術集会(2012年11月30日、仙台)および第21回東北心不全協議会(2013年12月15日、仙台)で報告いたしました。

(図1) 被災とストレス障害の関係

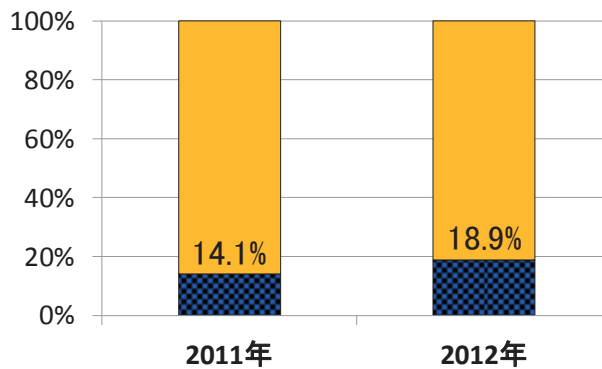
縦軸：PTSR/PTSDの頻度



東北大学循環器内科に通院中の心臓病患者さん1180名において、地震に加え津波の被害を受けた方が最も精神的ストレスが強いことが分かりました。

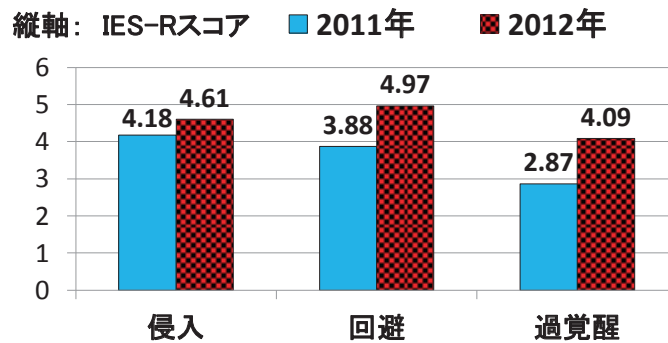
(図2) PTSR/PTSDの経年的増加

縦軸：PTSR/PTSDの頻度



2012年の再調査では、PTSR/PTSDの頻度は2011年に比べてさらなる増加を認めました。

### (図3) PTSD/PTSRの3要素 (侵入・回避・過覚醒)の経年的変化



2012年の再調査においては2011年と比較してPTSR/PTSDの要素である侵入・回避・過覚醒の各要素共に増加を認めました。  
(侵入・回避・過覚醒に関する説明は本文をご覧ください。)

### (図4) PTSD/PTSR発症と関連する因子

2011年の調査

因子	オッズ比	P値
自身の受傷	4.37	0.001
近親者の受傷・入院・死亡	2.17	0.002
自宅の倒壊・破損	2.23	<0.001
現在心不全の症状がある (NYHA II度以上)	1.77	0.005

2012年の調査

因子	オッズ比	P値
自身の受傷入院	2.57	0.039
近親者の受傷・入院・死亡	1.64	0.044
自宅の倒壊・破損	1.93	<0.001
失業・転職	3.73	0.029
経済的困窮	2.05	0.046

NYHA: New York Heart Association (心不全の重症度分類)

PTSR/PTSD関連因子として、患者さん自身の受傷や近親者の受傷・入院・死亡、自宅の倒壊・破損などは両年とも共通してPTSR発症に関与していました。その他のPTSR/PTSD要因では、2011年では心不全の重症度、2012年では失業・転職、経済的困窮が関与していることが明らかになり、震災の急性期と慢性期におけるPTSR要因が一部異なることも明らかになりました。

(お問い合わせ先)

東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学分野

教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

准教授 坂田 泰彦 (さかた やすひこ)

電話番号 : 022-717-7151

Eメール : [sakatayk@cardio.med.tohoku.ac.jp](mailto:sakatayk@cardio.med.tohoku.ac.jp)

(報道担当)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

長神 風二 (ながみ ふうじ)

電話番号 : 022-717-7908

ファックス : 022-717-8187

Eメール : [f-nagami@med.tohoku.ac.jp](mailto:f-nagami@med.tohoku.ac.jp)

2014.03.04 PTSD 時間経過し増加 (読売新聞)

# PTSD 時間経過し増加

## 震災後 経済的困窮など影響

東北大調査

震災後、東北大病院(仙台市)に通う心臓病患者のうち、心的外傷後ストレス障害(PTSD)の症状を示したのは7人に1人で、時間の経過とともに割合が増えたことが、東北大の研究チームの調査で分かった。震災半年後の発症は、家族の死亡や自分の負傷などの影響が大きかったが、時間がたつと、失業や経済的困窮の影響が強く表れるようになっていた。

研究チームは、2011年9月、1725人の患者に災害後の精神的ストレスを測るテストと被災の有無などを問うアンケートを行った。1180人の有効回答のうち、震災時の光景が突然よみがえるなどPTSDの症状がみられると判定されたのは、全体の14.1%だった。自宅が被災しなかった場合は5.8%にとどまったのに対し、地震と津波で自宅が被災した場合は36.8%に上った。

1年後の12年9月にも同じ内容をテストを行ったところ、有効回答者は1067人で、PTSDを示した割合は18.9%に増えた。11年の調査では、自分がけがをしていた場合、PTSDになるリスクが跳ね上がったが、12年の調査では、リスクが大幅に低下していた。一方、震災後に失業、転職した場合、11年の調査

ではほとんど影響がみられなかったが、12年の調査では、リスクが最も高くなっていた。

研究チームの坂田泰彦准教授(循環器内科学)は「被災地では息の長い精神的ケアが求められていること

や、時間経過に応じ、必要な支援が変化することが示された」と分析している。

2014年(平成26年)3月4日 読売新聞朝刊  
※転載許可取得済

## 2014.08.20 超音波の血管新生作用発見 - 医師主導治験実施へ



東北大学



報道機関各位

2014年8月20日

東北大学病院 臨床研究推進センター

東北大学大学院医学系研究科

## 超音波の血管新生作用発見 - 医師主導治験実施へ

## 【研究の概要】

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川宏明教授（東北大学病院臨床研究推進センター センター長）、東北大学大学院工学研究科金井浩教授、長谷川英之准教授、および日立アロカメディカル（株）の研究グループは、ある特殊な条件の超音波に血管新生作用があることを発見し、この研究成果を基に狭心症患者を対象とした超音波治療の医師主導治験を開始しました。約15年前から下川教授らは狭心症の虚血組織における血管新生を誘導する低出力体外衝撃波治療を開発・臨床応用を進めてきました。この低出力体外衝撃波治療は、2010年には厚生労働省から先進医療として承認を得ています。しかし、衝撃波は空気層では膨張する性質があるので、組織障害の可能性を避けるために、空気で満たされた肺に当たらないよう注意深い操作が必要でした。また、衝撃波発生装置の他に、照射位置を確認するための診断用超音波装置も必要なため、治療装置の小型化には限界がありました。そこで下川教授らは、40年以上前から心エコー検査や腹部エコー検査など世界中で使われており、その安全性も確立している超音波に着目し、超音波にも血管新生作用がないか検討を行った結果、ある特殊な条件の超音波にも血管新生作用があることを発見しました。本治療法は、診断で用いられる出力範囲の超音波を用いた低侵襲性治療であり、今後の発展が期待できる新しい治療法です（図1）。

本研究の成果は、2011～2013年の米国心臓協会学術集会での発表を経て、2014年8月11日付で国際誌PLOS ONEに掲載されました。

## 【研究内容】

狭心症に対する標準的治療は、生活習慣の改善を基本に、(1)薬物療法、(2)カテーテル治療、(3)冠動脈バイパス手術の3つがあります。しかし、近年我が国では、人口の高齢化や食生活の欧米化に伴い、これら従来の治療法では十分な効果が得られない重症例が増加してきており、新しい治療法の開発が期待されています。本研究では、40年以上前から心エコー検査や腹部エコー検査など世界中で使われており、その安全性も確立している超音波に着目し、超音波にも血管新生作用がないか検討しました。まず、様々な照射条件の超音波をヒト由来の培養血管内皮細胞に照射して、主な血管新生因子の1つである血管内皮増殖因子（VEGF）の発現に対する効果を検討し、血管新生に最適な超音波照射条件を明らかにしました。さらに、この照射条件の超音波を、虚血性心疾患モデル動物（ブタ）の心臓に照射したところ、虚血領域の毛細血管数が増加して心筋の血流や収縮力が改善することを確認されました（図2・3）。また、超音波治療の効果は、下川教授らが開発し、厚生労働省から先進医療として承認を得ていた低出力体外衝撃波治療とほぼ同程度であることが分かりました。

本治療法は、大型動物（ブタ）を用いた前臨床試験において、その有効性が確認されています。また、治療に用いる超音波の出力は現在臨床の現場で診断に用いられている出力の範囲内

であることから安全性に対する懸念がほとんどありません。この研究成果に基づき、厚生労働省の承認を得て、2013年度から、下川教授が代表研究者となり、重症狭心症患者を対象とした多施設共同の医師主導治験を開始しました（図4・5）。内服薬などによる治療を十分に受けているにもかかわらず狭心症発作がある患者のうち、カテーテル治療や冠動脈バイパス手術による改善が見込めない患者が対象になります。本治験は、東北大学病院臨床研究推進センターによる全面的な支援の下、全国8施設で実施中です。本治療法は、重症患者や高齢者にも負担が少ない低侵襲性治療であること、国産医療機器の開発プロジェクトであること、他の虚血性疾患への応用が期待できることなど、本治験において有効性を示すことができれば、世界へ与えるインパクトは極めて大きいと考えられます。

#### 【超音波治療（超音波血管新生療法）のウェブサイト】

<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/ustiken/index.html>

本研究は、文部科学省 特別教育研究経費（2010～2014年度）、厚生労働省 革新的医療機器創出促進事業（2012～2015年度）、及び文部科学省 地域イノベーション戦略支援プログラム 知と医療機器創生宮城県エリア（2012～2016年度）によってサポートされました。

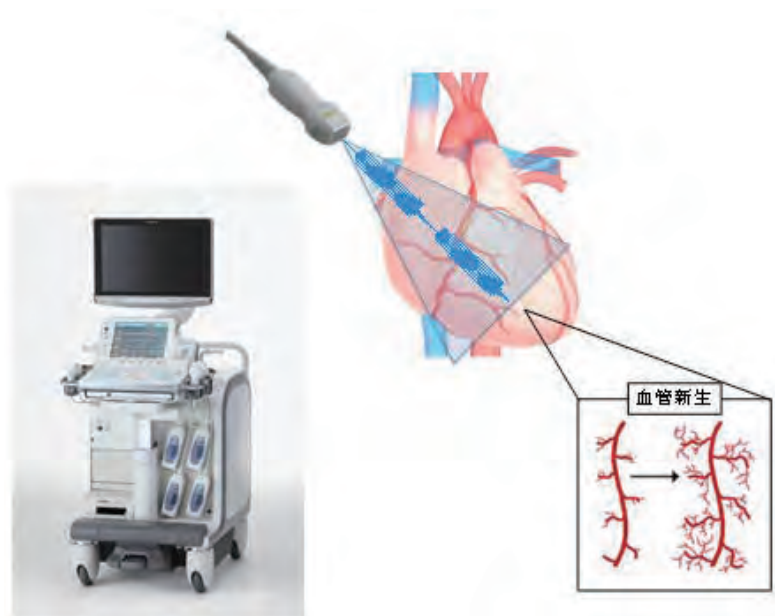


図1. 治療の概念図：特殊な条件の超音波を心臓に照射すると、虚血領域の心筋で血管新生が促進される。

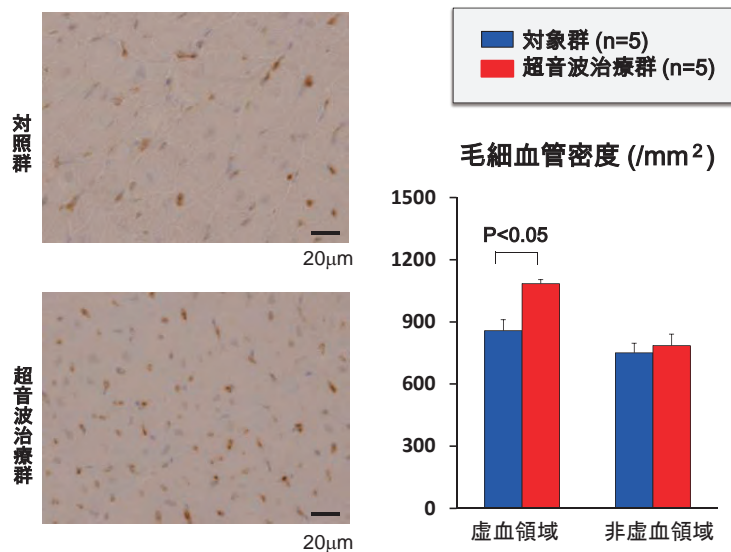


図2. 超音波治療の血管新生効果: 超音波治療群では、対照群に比して、虚血領域における毛細血管密度が高い。つまり、超音波治療により血管新生が亢進されている。一方、非虚血領域（健常部）には影響を与えなかった。

### 超音波治療はブタ慢性虚血心において心機能を改善させる

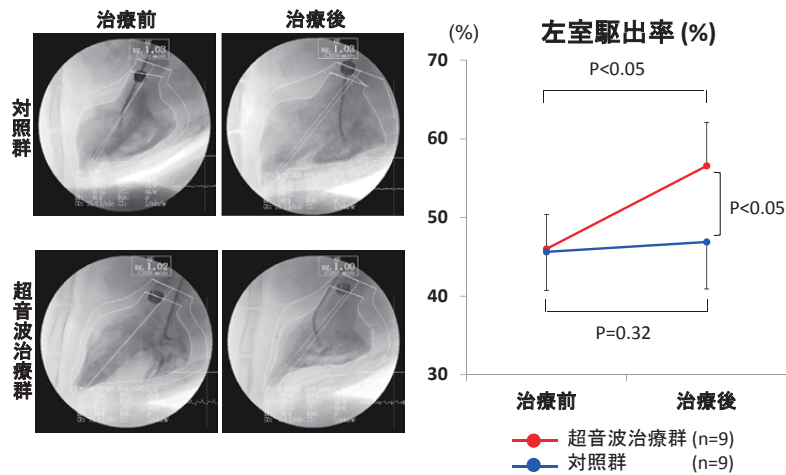


図3. 超音波治療の心機能改善効果: 低下していた左室駆出率が、対照群では変わらないのに対し、超音波治療群では有意に改善した。



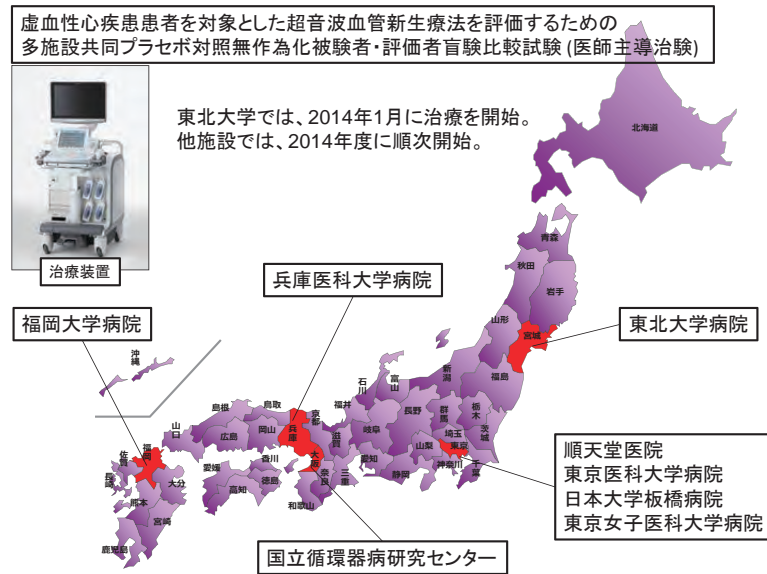


図 4. 医師主導治験への参加施設 (全国 8 施設)

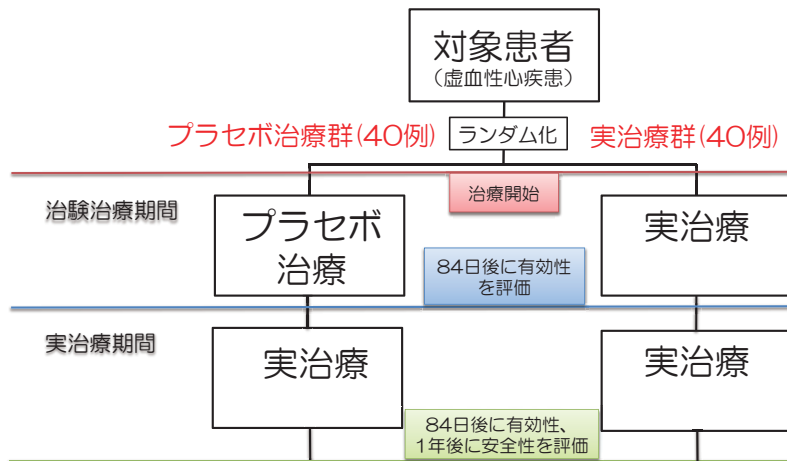


図 5. 医師主導治験のデザイン

#### 【用語説明】

- 注1. **狭心症**：心臓の表面を3本の太い動脈（「冠動脈」といいます）が走っており、これらの動脈が心臓の筋肉へ血液を送ります。動脈硬化などのため、冠動脈の内腔が狭くなったり詰まったりすると、階段を上ったり運動したときに、十分な血液を心臓の筋肉へ供給することができず、胸痛や息切れが出現したり、心臓の働きが低下したりします。このような病態を狭心症といいます。
- 注2. **カテーテル治療**：内腔が狭くなったり閉塞したりした血管を風船やステントで拡げる治療。
- 注3. **心筋虚血**：心臓の筋肉に十分な血液が供給されていない状態。
- 注4. **左室駆出率**：心臓が1回の心拍で拍出する血液量を、心臓が最も拡張したときの容積を100%として表した値。左心室の収縮力（ポンプ能力）の指標。ヒトにおける正常値は50-80%。

#### 【論文】

（著者）

Hanawa K, Ito K, Aizawa K, Shindo T, Nishimiya K, Hasebe Y, Tuburaya R, Hasegawa H, Yasuda S, Kanai H, Shimokawa H.

（タイトル）

Low-intensity pulsed ultrasound induces angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a porcine model of chronic myocardial ischemia

「低強度パルス波超音波は、ブタ慢性心筋虚血モデルにおいて血管新生を促進し心機能を改善する」

米国学術誌 PLOS ONE (2014)に掲載 (8月11日付け)。

#### （研究に関するお問い合わせ先）

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野

教授 下川 宏明（しもかわ ひろあき）

准教授 伊藤 健太（いとう けんた）

電話番号： 022-717-7152

Eメール： ito-kenta@cardio.med.tohoku.ac.jp

#### （治験に関するお問い合わせ先）

東北大学病院臨床研究推進センター 開発推進部門

電話番号： 022-717-7136

Eメール： c2chiken@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

#### （報道担当）

東北大学病院 広報室

電話番号： 022-717-7149

ファックス： 022-717-8931

Eメール： pr@hosp.tohoku.ac.jp

2014.08.21 狭心症に超音波治療開始 (読売)

(第3種郵便物認可) 2014年(平成26年)8月21日(木曜日) 言

# 狭心症に超音波治療開始

## 東北大・下川教授ら

薬剤や手術では十分な効果が得られない重症の狭心症の新しい治療法を、東北大の下川宏明教授(循環器内科学)らが開発し、臨床試験(治験)をスタートした。心臓に超音波を当てて新たな血管を作らせ、心筋の血流を改善する。体内の様子を調べる検査に使われる超音波と同程度の強度で効果が得られることから、患者の負担が少ない治療法として期待される。

### 患者の負担軽減に期待

狭心症は、心筋に血液を送る太い動脈(冠動脈)が、動脈硬化などで狭くなったが詰まったりして起きる。これまで、主に薬物療法や心臓バイパス手術、金属

医療として国の承認を受けた。だが、衝撃波は空気中では膨張する性質があることから、空気を多く含む肺を避けなくてはならなかった。そのため、位置をあわせる手間がかかるうえ、肺気腫などの患者には使にくいという短所があった。

下川教授らは、特定の周波数の超音波を断続的に当てることで、衝撃波と同じ効果が得られることを発見。心筋の血流が低下したブタを使った実験により、超音波によって新しい血管が作られ、心筋の血流が改善したことを確認した。また、副作用や合併症は現れなかった。

超音波は、肺に傷害を与える恐れがなく、1回の治療に要する時間も大幅に短縮されるため、患者の負担

の管で血管を広げるカテーテル治療の三つが行われてきた。しかし、食生活の欧米化で動脈硬化が進み、これらの治療を施しても発作を繰り返す重症患者が増えている。

従来の治療法が適さない患者のため、下川教授らは、衝撃波を心臓に当て、新しい血管を作らせる治療法を開発し、2010年に先進



**2014年(平成26年)8月21日(木)**  
**読売新聞朝刊**  
 ※転載許可取得済み

が軽減されるなどの長所がある。また、超音波機器については、日本企業も高い技術を持っているため、国産の装置開発が可能だという。

同大病院を含む全国の8施設で治験を行い、18年度には国の承認を得る計画だ。下川教授は、「狭心症治療の新たな選択肢として、国内だけで数万人の患者が対象になるとみられる」と話している。

2014.08.21 超音波で狭心症治療（河北）

コヒ

薬学

専攻

平成26年(2014年)8月21日(木曜日)

# 超音波で狭心症治療

東北大グループ臨床試験

東北大学大学院医学系研究科の下川宏明教授（循環器内科）らの研究グループは20日、冠動脈の硬化が進んだ重症の狭心症患者に対する「超音波治療」の臨床試験を始めたと発表した。超音波により血管を新生させる新たな治療法で、安全性が高く、体への負担も少ない。

下川教授らは、血管を新生するのに最適な条件の超音波を特定。狭心症にしたブタの心臓に照射したところ、毛細血管の本数が増え、心筋の血流や収縮力が向上し、心機能がほぼ正常な状態に改善した。

超音波の微細な振動が刺激になり、血管が新たに作られたとみられる。出力は腹部エコー診断などに使われる範囲で、正常な組織に照射しても影響はなく、副作用や合併症もない。

この1月以降、東北大病院、東京女子医大病院（東京）、国立循環器病研究センター（大阪）など全国8施設で80例の臨床試験を実施。安全性と有効性を確認した上で、2016年度の薬事承認を目指す。国内の狭心症患者は約100万人と推定される。重症化する標準的治療の「薬物療法」「カテーテル治療」「冠動脈バイパス手術」を行っても症状の改善が困難とされる。下川教授は「超音波治療は第4の治療法として、動脈硬化が進んだ重症患者に有効だ」と話す。臨床試験には、文部科学省や厚生労働省が本年度までに計7億1500万円を助成する。

## 重症患者の毛細血管新生

2014年（平成26年）8月21日（木）河北新報朝刊

※転載許可取得済み

2015.05.29 救急車からの12誘導心電図伝送システムの本格運用開始



東北大学

報道機関各位



平成 27 年 5 月 29 日  
東北大学病院  
宮城県保健福祉部医療整備課

救急車からの12誘導心電図伝送システムの本格運用開始（県北・県南地区）

—急性心筋梗塞患者の救命率向上を目指して—

急性心筋梗塞<sup>注1</sup>などの心臓病は、発症後の早期診断と治療が極めて重要です。心臓病が疑われる患者の救急搬送時に救急車から受入れ病院へ12誘導心電図<sup>注2</sup>や車内映像などをデータ伝送することができれば、早期の容態把握が可能になり、発症から緊急治療の準備や実施までの時間が短縮されることが期待されます。また、治療までの時間を短縮することにより、急性心筋梗塞患者の救命率向上にも貢献することが期待されます。

これまで、第2期宮城県地域医療再生計画及び同事業補助金により、東北大学病院循環器内科下川宏明教授を実施代表者として、①大崎市民病院・大崎広域消防本部、②みやぎ県南中核病院・仙南広域消防本部、③東北大学病院の3者で、救急車からの「12誘導心電図伝送システム」の配備に向けて準備を行ってきました。この度、その準備が整いましたので、平成27年6月1日から本格運用を開始します。

本事業では、急性心筋梗塞患者の予後改善のための高度医療を遅延なく、また、地域の別なく全県下で効果的に提供できる救急医療システムを実現するために、まず、県北・県南の3次救急医療機関<sup>注3</sup>である大崎市民病院及びみやぎ県南中核病院をモデル施設として、救急車（大崎広域消防本部13台、仙南広域消防本部11台）への12誘導心電図伝送システムの配備・試験運用・データ転送確認等を進めてきました（図1）。

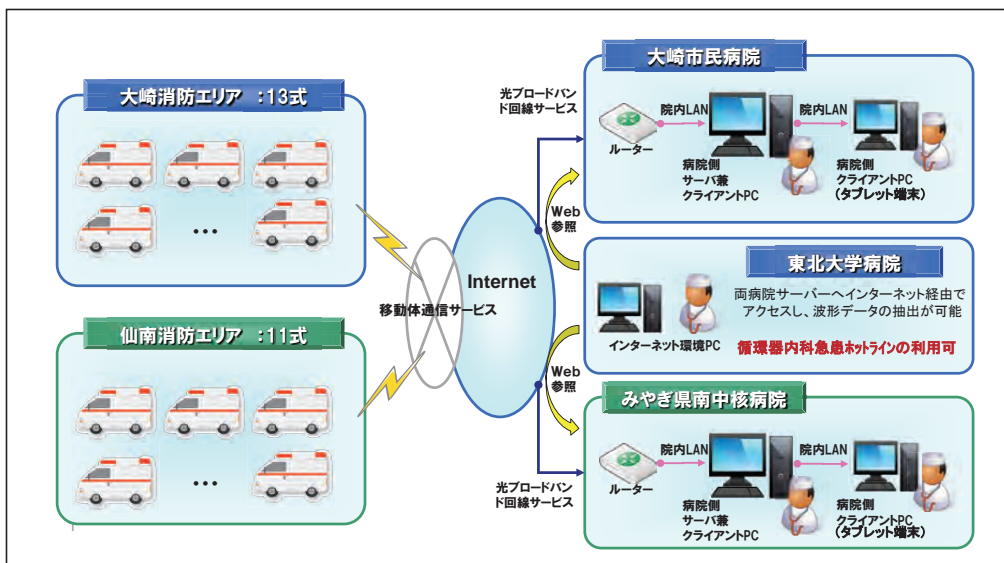


図1. システムの概要

従来は、救急車内ではモニター心電図<sup>註4</sup>（1チャンネル）で心拍を観察し、救急隊から病院への病状の伝達は電話による音声情報のみでした。そして、病院到着後に12誘導心電図（12チャンネル）を記録して、医師が緊急治療の要否を判断していました。

本システムの運用開始後は、胸痛患者を救急車に収容後早期に、救急隊が12誘導心電図を記録して、救急車から大崎市民病院・みやぎ県南中核病院へ伝送します（図2）。大崎市民病院・みやぎ県南中核病院では、患者が病院に搬入される前に、医師が容態を把握して緊急治療の要否を判断し、病院到着から治療までの時間を短縮することができます。「12誘導心電図電送」は、治療チーム招集の判断材料としても有用であるばかりではなく、救急救命士に対して適切な指示を行うことにより、言わば「パトロールドクターカー」として病院到着前処置も可能となります。

12誘導心電図伝送システムの配備は、急速に全国的に広がっており、既に市内全救急隊への配備を完了した横浜市などでは、病院到着から治療までの時間が20～30分大幅に短縮されたと報告されています（図3）。



図2. 病院へ伝送された12誘導心電図と車内映像

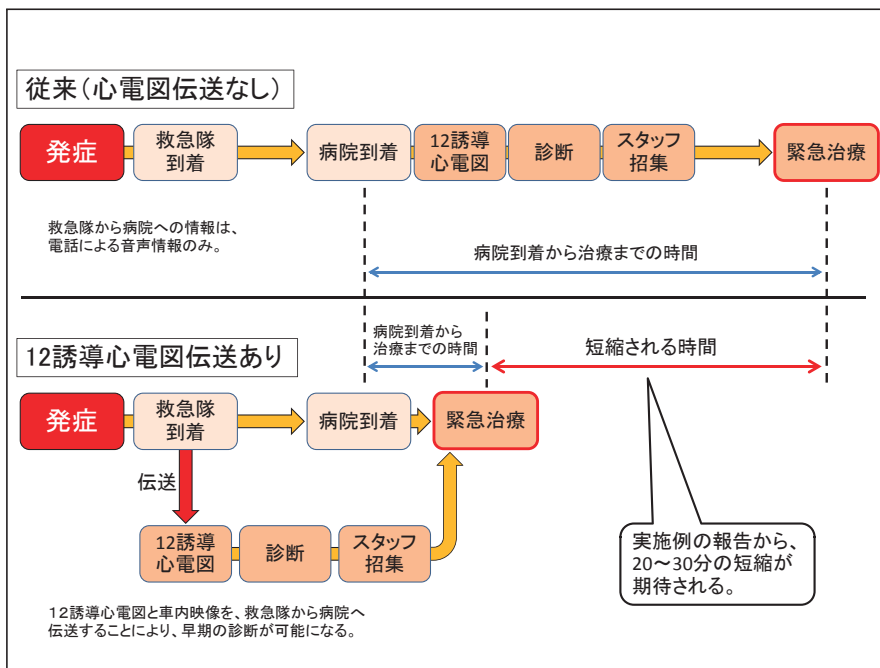


図3. 期待される効果

東北大学病院循環器内科においては、救急隊及び大崎市民病院・みやぎ県南中核病院に対して必要な支援を行います。また、救急隊において記録する現着から搬送までの時間経過、大崎市民病院・みやぎ県南中核病院において記録する受入れから治療に至る時間経過と転帰（治療経過及び結果（見通し））をデータ化し、その検証を行い、宮城県の救急医療において重要な急性心筋梗塞診療の向上を目指します。

#### 【用語説明】

注1. 急性心筋梗塞：心臓の筋肉に栄養を送る血管（冠動脈）が突然詰まって血液が流れなくなり、心臓の筋肉の一部が死んでしまう（壊死する）病気。突然死の原因になることもある。

注2. 12誘導心電図：四肢と胸部の10カ所に電極を装着して、計12チャンネルの波形を記録する心電図。急性心筋梗塞の診断に有用。

注3. 3次救急医療機関：一刻を争う重篤な救急患者に対応する医療機関。

注4. モニター心電図：四肢や胸部の3カ所に電極を装着して心電図波形を観察する。不整脈の検出には有用だが、急性心筋梗塞の診断には不十分。

（お問い合わせ先）

東北大学病院循環器内科

副科長 伊藤 健太（いとう けんた）

科長 下川 宏明（しもかわ ひろあき）

電話番号：022-717-7153

Eメール：ito-kenta@cardio.med.tohoku.ac.jp

（報道担当）

東北大学病院広報室

電話番号：022-717-7149

ファックス：022-717-8931

Eメール：pr@hosp.tohoku.ac.jp

2015.06.29 ジャパン・バイオデザイン調印のお知らせ



平成 27 年 6 月 29 日

報道機関 各位

東北大学大学院医工学研究科

ジャパン・バイオデザイン調印のお知らせ

標記について、別添のとおりプレスリリースいたしますので、広くご周知いただきますようご協力の程お願い申し上げます。

(お問い合わせ先)  
東北大学大学院医工学研究科  
瀬尾 絵利香  
Tel:022-717-8588  
Fax:022-717-8588  
E-mail:edu\_promot@bme.tohoku.ac.jp





国立大学法人 大阪大学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-1

TEL: 06-6877-5111 (代)

www.osaka-u.ac.jp

Press Release

平成 27 年 6 月 29 日

## ジャパン・バイオデザイン調印のお知らせ

このたび、大阪大学、東京大学および東北大学(以後、3 大学)は、米国スタンフォード大学とバイオデザインプログラムに関する提携契約に調印し、医療機器産業とも連携しながら日本の医療機器イノベーションを牽引する人材育成プログラム ジャパン・バイオデザインプログラムを平成 27 年 10 月より開始することとなりました。

### ❖ 経緯

世界の医療機器市場は、現在の 3,300 億ドルから、2018 年には 4,500 億ドルにまで大きく成長すると見込まれています(Espicom 社データ)。一方、日本発の医療機器のシェアは米国に大きく離されており、貿易赤字も年々拡大しています。これまでも医工連携や産学連携によるさまざまなアプローチが実施されてきました。しかし、現状では、市場のニーズをうまく捉えられず、事業化に至らない、すなわち、死の谷を越えることができないケースが依然多く存在します。

このような背景から、我が国でも、医療現場におけるニーズをもとにした医療機器の開発、さらには、ニーズから事業化までを一気通貫で牽引できる人材の育成が必要であるという結論に至り、様々なプログラムを検討した結果、スタンフォード・バイオデザインプログラムに辿りつきました。

### ❖ バイオデザインとは

2001 年にスタンフォード大学の Dr Paul Yock (ポール ヨック 博士)らが、デザイン思考をもとにした医療機器イノベーションを牽引する人材育成プログラムとして開始しました。開発の初期段階から事業化の視点も検証しながら、医療現場のニーズを出発点として問題の解決策を開発し、イノベーションを実現するアプローチを特徴とするプログラムです。

フェローシップと呼ばれる 1 年間のコースには、世界各国から応募があり、18 倍を超える高い競争率の中、年間で 8 名が選抜されます。14 年間で 40 社の起業を実現し、400 件以上の特許出願がなされました。また、20 万人を超える患者が、本プログラムで創出されたデバイスによる恩恵を受けております。現在、インド、シンガポール、アイルランド、イギリスで導入され、さらには、中国やブラジルをはじめとする世界中で導入が検討されております。



### ❖ スタンフォード大学との契約

スタンフォード大学と交渉を重ね、このたび、3 大学と同大学間において、スタンフォード・バイオ



東北大学



東京大学  
THE UNIVERSITY OF TOKYO



大阪大学  
OSAKA UNIVERSITY

国立大学法人 大阪大学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-1

TEL: 06-6877-5111 (代)

www.osaka-u.ac.jp

## Press Release

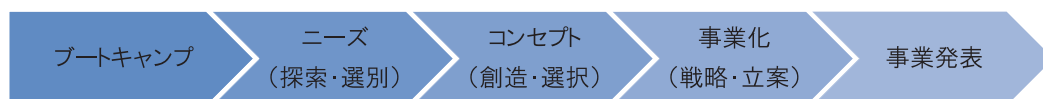
デザインのパートナーとしてのジャパン・バイオデザイン設立に関するアグリーメントを締結致しました。

このアグリーメントは、ジャパン・バイオデザインプログラムの開発・実施に関する今後 3 年間のスタンフォード・バイオデザインからの支援について取り決めたものです。具体的には、カリキュラムやシラバスの提供をはじめ、来日による直接的又はテレビ会議等での指導やプログラム確立と品質管理について謳われています。また、本プログラムから生まれる知的財産は日本の大学に帰属することになります。

### ❖ ジャパン・バイオデザインプログラムの概要

大阪大学国際医工情報センター、東京大学医療イノベーションイニシアティブ、および、日本で唯一の医工融合大学院である東北大学大学院医工学研究科が実施主体となり、今回調印するアグリーメントをもとに、ジャパン・バイオデザインによるフェローシップを中心とした人材育成プログラムを平成 27 年 10 月から開講致します。

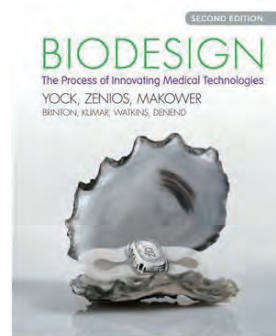
フェローシップは約 1 年の少人数精鋭のプログラムであり、各大学それぞれが提供するプログラムに加えて、3 大学とスタンフォード・バイオデザインが連携して提供する合同プログラムの両輪で構成されます。プログラムでは、医師、エンジニアをはじめ、MBA など様々な専門性、キャリアを持つメンバーでチームを構成してプロジェクトを以下のプロセスを経ながら推進します。最初に、対象とする医療分野の臨床知識、デザインシンキングなどを学ぶブートキャンプから開始します。医療現場での観察を通して、各チームは約 500 のニーズを発見し、その後、市場性など様々な項目で発見したニーズを評価・選別します。次に、コンセプトのステージでは、選別したニーズに対する解決策をブレインストーミングでアイデアを出した後、知的財産やレギュラトリーなどの観点からコンセプトを選択し、試作品製作による検証を重ねながら最終コンセプトを創造します。さらに、本プログラムはニーズから事業化までを一気通貫で牽引できる人材を育成するため、事業化のステージでは知的財産やレギュラトリーに加えて、マーケティング、戦略立案、ファイナンスなど事業化に向けて必要なことを学びます。そして、最終報告にて各チームが 1 年かけて生み出したニーズ・問題解決のためのコンセプト・事業プランにより構成される発表を行います。



フェローシッププログラムの修了者には、医療機器ベンチャーの起業、大学での研究および起業における製品開発など幅広いキャリアパスが期待されています。

本プログラムの指導は、スタンフォード・バイオデザインにてグローバルファカルティ研修を修了した 4 名のジャパン・バイオデザインファカルティ（大阪大学 八木雅和、東京大学 前田祐二郎、東北大学 中川敦寛、産業界 大森初夏）が主に担当します。さらには、知的財産、レギュラトリー、事業化などの内容については、各界から様々な専門講師を招いて実施していきます。

教材は、医療機器開発のバイブルと呼ばれる「BIODESIGN The process of innovating Medical Technologies」を用います。このテキストは現在和訳が進められており、今秋の開講までに出版されます。



The 2nd Edition of our textbook, *Biodesign: The Process of Innovating Medical Technologies*, is now available for purchase and review.



東北大学



東京大学



大阪大学

国立大学法人 大阪大学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-1

TEL: 06-6877-5111 (代)

www.osaka-u.ac.jp

## Press Release

日本では、スタンフォード・バイオデザインの人材育成プログラムをそのまま導入するのではなく、同プログラムを参考にしながら、日本に適合したプログラム開発を進めていきます。その中で、高齢者の世界最先行市場として、新しいニーズから世界初のイノベーション創出も期待されています。

### ❖ 本プログラムが社会に与える影響

本プログラムによるイノベーションを牽引する人材の育成を通して、医療機器におけるイノベーションの活性および日本の産業の発展に寄与していきます。さらに、創出された医療機器が、多くの患者の診療に役立つことが期待されます。

### ❖ 特記事項

本プログラムは、文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラムの支援を受けて準備を進めています。また、産業界との連携を目的として設立される、一般社団法人日本メドテックイノベーション協会に関係者が参画します。

### ❖ 本件に関する問い合わせ先

大阪大学大学院医学系研究科

彦惣 俊吾

Tel: 06-6879-3632 Fax: 06-6879-3639 E-mail: hikoso@cardiology.med.osaka-u.ac.jp

東京大学医療イノベーションイニシアティブ

前田祐二郎

Tel: 03-5841-0282 E-mail: jbd\_tokyo@mol.f.u-tokyo.ac.jp

東北大学大学院医工学研究科

瀬尾 絵利香

Tel: 022-717-8588 Fax: 022-717-8588 E-mail: edu\_promot@bme.tohoku.ac.jp

2015.08.17 医療法上の臨床研究中核病院に選定

リリース先：宮城県政記者会、東北電力記者会、文部科学記者会



東北大学

報道機関各位



2015年8月17日

東北大学病院

### 医療法上の臨床研究中核病院に選定

東北大学病院（八重樫伸生 病院長）は8月7日、今年4月に施行された医療法上の「臨床研究中核病院」に選定されました。臨床研究中核病院は、日本発の革新的な医薬品・医療機器の開発に必要な質の高い臨床研究や医師主導治験を担う病院として、全国の医療機関から公募され、今回、当院をはじめ国立がん研究センター中央病院、大阪大学医学部附属病院の3つの医療機関が初めて指定を受けました。

東北大学病院では、2012年に東北大学病院臨床研究推進センター：CRIETO（下川 宏明センター長）を設置し、次世代医療の創出のための体制整備を推進してきました。2013年には、厚生労働省の臨床研究中核病院整備事業の選定を受け、国際水準の臨床研究や医師主導治験の中心的な役割を果たすため、東北地区におけるネットワークの構築等、臨床研究推進のさらなる強化を進めてきました。今回の医療法上の臨床研究中核病院においては、信頼性の高い研究支援体制、臨床研究や医師主導治験の実績、施設要件等、最高基準の要件が求められ、当院がこれらを満たす医療機関として、全国に先駆けて選定を受けたものです。

当院では今後、高水準の臨床研究実施のための体制強化をさらに図るとともに、我が国における臨床研究の普及のための人材育成を推進し、東北地区における臨床研究の拠点として、社会に貢献してまいります。

（お問い合わせ先）

東北大学病院広報室

電話番号：022-717-7149

ファックス：022-717-8931

Eメール：pr@hosp.tohoku.ac.jp



図：東北大学病院は臨床研究推進センター（CRIETO）を中心に、学内他部局及び東北地区の医療機関との連携のもと、臨床研究推進の拠点としてシーズ探索から企業との連携、治験の実施等、臨床研究に関する一連の流れを担う。

\* ICH-GCP（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Us - Good Clinical Practice）：日米 EU 医薬品規制調和国際会議において合意された臨床研究・治験の遂行に関する国際的な実施基準

厚生労働省発医政0807第4号

## 臨床研究中核病院承認通知書

医療機関名 国立大学法人東北大学病院

所在地 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

開設者名 国立大学法人東北大学

総長 里見 進

平成27年5月13日付の臨床研究中核病院の承認申請については、医療法（昭和23年法律第205号）第4条の3第1項の規定に基づき、平成27年8月7日をもって、これを承認する。

平成27年 8月 7日

厚生労働大臣 塩崎 恭久



2016.05.09 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における



東北大学



報道機関各位

2016年5月9日

東北大学大学院医学系研究科

## 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における 病因タンパク質を世界で初めて発見

### 【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川宏明(しもかわ ひろあき)教授の研究グループは、国の指定難病で、診断が困難かつ致死性の疾患である「慢性血栓塞栓性肺高血圧症」の病因タンパク質としてトロンビン活性化型線溶阻害因子(Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor)を同定しました。本研究は、同症の病因タンパク質を世界で初めて明らかにした重要な報告で、このタンパク質を標的とした、新たな診断法や治療薬の開発へつながることが期待されます。

本研究成果は、2016年4月21日に、米国心臓協会(American Heart Association, AHA)の学会誌であるArteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology誌(電子版)に掲載されました。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、厚生労働省科学研究費補助金及び東北大学グローバルCOE研究助成金の支援を受けて行われました。

### 【研究のポイント】

- 慢性血栓塞栓性肺高血圧症は診断が困難かつ致死性の疾患で、発症の原因がよくわかっていない。
- 本研究は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病因タンパク質としてトロンビン活性化型線溶阻害因子(Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor)を同定した。
- 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の新たな診断法や治療薬の開発へつながることが期待される。

**【研究内容】**

国の指定難病である「慢性血栓塞栓性肺高血圧症」は、肺動脈に器質化<sup>注1</sup>血栓が生じることで血液が流れにくくなり、肺動脈へかかる圧が上昇する「肺高血圧症」と呼ばれる状態になる疾患です。息切れなどの非特異的な症状しかなく、致死的でありながらしばしば見逃されている疾患です。肺動脈内の血栓は、血栓を溶解・分解する線溶系<sup>注2</sup>の作用により除去されることが一般的ですが、慢性血栓塞栓性肺高血圧症では肺動脈内に血栓が形成されても溶解されずに残存し、器質化します。しかし、これまで患者の血液凝固系<sup>注2</sup>の異常は報告されておらず、慢性血栓塞栓性肺高血圧症の器質化血栓形成の原因は不明でした。

本研究で着目した、「トロンビン活性化型線溶阻害因子（Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor、以下 TAFI）」は血漿中及び血小板中に存在し、血栓を溶解・分解する線溶系を抑制するタンパク質です。下川教授の研究グループは本研究において、慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者では線溶系が低下していることを示しました。さらに、血漿中及び血小板中の TAFI が著しく増加しており、慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者の線溶系の低下の原因であることを世界で初めて明らかにしました。TAFI の増加は慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者の治療後も継続しており、TAFI の抗原量を増加させる一塩基多型（SNPs）が確認されたことから、TAFI が慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者の病因タンパク質である可能性が示されました。また、TAFI の活性阻害薬を用いると、慢性血栓塞栓性肺高血圧症で認められた線溶系の低下が改善しました。

慢性血栓塞栓性肺高血圧症は息切れなどの非特異的な症状しかなく診断が困難で、治療法としては血栓を取り除く外科手術やカテーテルで血管を広げる治療が一般的ですが、本研究により新たな診断法や治療薬の開発へつながることが期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、厚生労働省科学研究費補助金および東北大学グローバル COE 研究助成金の支援によってサポートされました。

**【用語説明】**

- 注 1. 器質化：体外から入った異物、また体内に生じた血栓や壊死した組織などの異物は、修復の過程において肉芽組織でおおわれ、融解・吸収される。最終的には固い膠原線維や結合組織に置き換わる。
- 注 2. 凝固系・線溶系：凝固系（血液凝固因子）とは出血を止めるために生体が血液を凝固させる一連の分子の作用系であり、そうして固まった血栓を溶かして分解するのが線溶系（線維素溶解系）である。
- 注 3. トロンビン活性化型線溶阻害因子（Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor、TAFI）：血液の凝固に関わるタンパク質であるフィブリンのリジン残基を切除することで血栓を線溶系に対し安定化させるタンパク質。



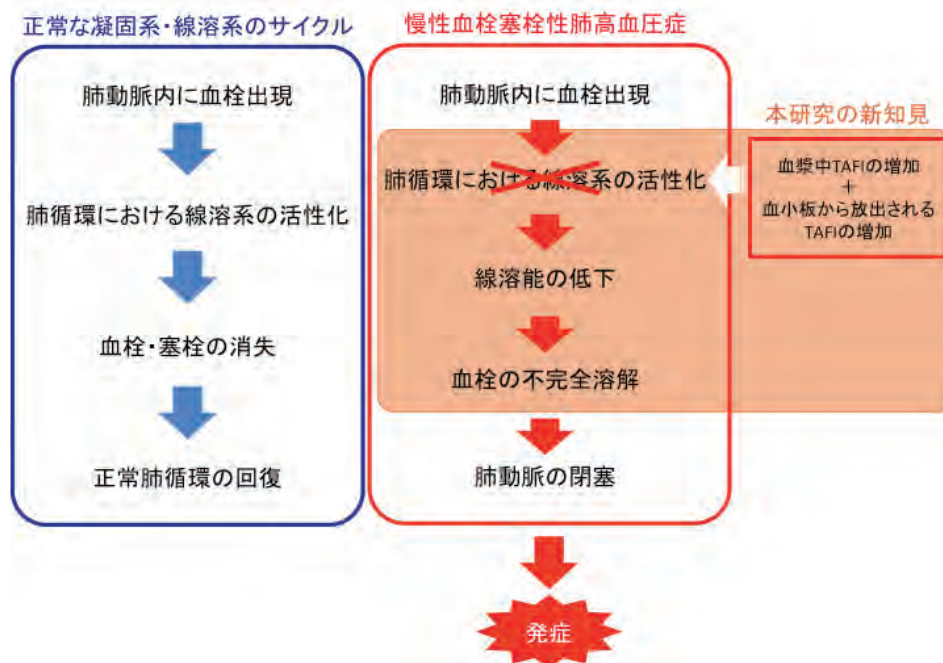


図 1. 肺循環内の凝固系・線溶系の概念図

通常は肺循環内に血栓が生じても線溶系により血栓は完全に溶解され、肺循環動態に影響を与えない(青矢印)。しかし、慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者では、SNPs による TAFI の血漿中抗原量の増加と血小板から放出される TAFI が増加しており(白矢印)、そのために線溶能が低下し、血栓が肺血管内に残存し肺血管床を閉塞してしまう。それに伴い肺血管床が減少し、慢性血栓塞栓性肺高血圧症を発症する(赤矢印)。

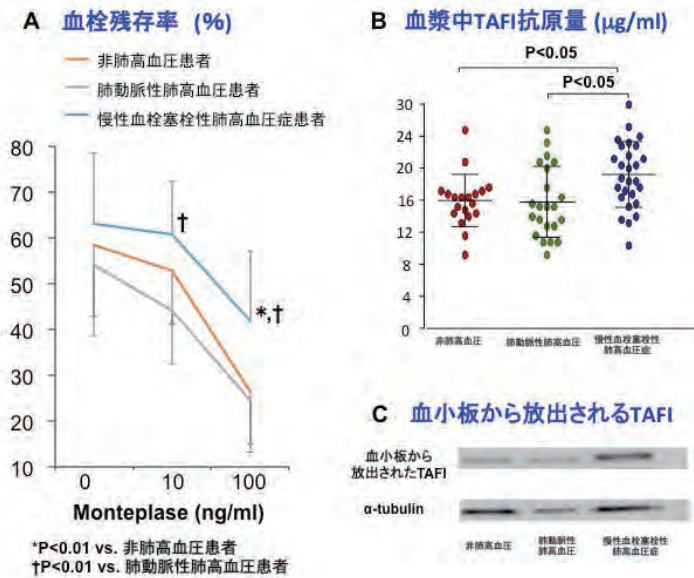


図 2. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における血栓残存率と TAFI 量

A: 対象とした患者の線溶能を評価している。慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者では線溶系による血栓溶解後も残存する血栓が多く、線溶能が低下していることが明らかになった。

B: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者では血漿中の TAFI 抗原量が著明に増加していることが示された。

C: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者では血小板から放出される TAFI も著明に増加していることが示された。

**【論文題目】**

(英語)

Title: Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.

Authors: Nobuhiro Yaoita, Kimio Satoh, Taijyu Satoh, Koichiro Sugimura, Shunsuke Tatebe, Saori Yamamoto, Tatsuo Aoki, Masanobu Miura, Satoshi Miyata, Takeshi Kawamura, Hisanori Horiuchi, Yoshihiro Fukumoto, Hiroaki Shimokawa.

(日本語)

「慢性血栓塞栓性肺高血圧症における Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor の関与」

著者名: 矢尾板信裕、佐藤公雄、佐藤大樹、杉村宏一郎、建部俊介、山本沙織、青木竜男、三浦正暢、宮田敏、河村剛至、堀内久徳、福本義弘、下川宏明

掲載誌名: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 36: 2016 (in press)

**【お問い合わせ先】**

東北大学大学院医学系研究科循環器内科  
教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)  
電話番号 : 022-717-7152  
Eメール : shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

**【報道担当】**

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室  
講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)  
電話番号 : 022-717-7891  
FAX 番号 : 022-717-8187  
Eメール : pr-office@med.tohoku.ac.jp

2016.05.30 肺高血圧症の新規治療標的を同定



東北大学



報道機関各位

2016年5月30日  
東北大学大学院医学系研究科

## 肺高血圧症の新規治療標的を同定 —既存の糖尿病治療薬に意外な作用—

### 【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川宏明（しもかわ ひろあき）教授の研究グループは、国の指定難病で依然として致死の疾患である肺高血圧症において、血管内皮細胞の酵素の一つである AMP 活性化プロテインキナーゼ(AMPK)<sup>注1</sup>がその発症を抑制していることを世界で初めて明らかにしました。これまで、肺高血圧症患者の血中には各種の炎症性サイトカイン<sup>注2</sup>が高濃度に存在し、長期的な生命予後と相関することが知られていましたが、肺動脈への直接的な作用や肺高血圧症悪化との因果関係は明らかではありませんでした。本研究は、患者由来の血清が肺動脈血管内皮の AMPK を直接抑制することで内皮機能低下させること、さらに肺動脈血管平滑筋細胞の増殖を促進し、結果として肺動脈の肥厚と肺高血圧症発症を促進することを明らかにしました。

さらに、糖尿病治療薬の一つであるメトホルミンが肺動脈血管内皮の AMPK を活性化し、マウスにおいて顕著な肺高血圧治療効果を有するという重要な新規の知見を世界で初めて明らかにしました。メトホルミンは、現在、糖尿病の診療において一般的に投与されている薬剤であり、同薬剤が肺高血圧症の治療にも有用である可能性が期待されます。本研究成果は、米国心臓協会（American Heart Association, AHA）の学会誌である *Circulation Research* 誌（電子版）に掲載されました。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、厚生労働省科学研究費補助金及び東北大学グローバル COE 研究助成金の支援を受けて行われました。

**【研究のポイント】**

- 肺高血圧症患者由来の血清が肺動脈血管内皮の AMPK を直接抑制することにより血管内皮機能を低下させ、肺動脈血管平滑筋細胞の増殖を促進した。
- 血管内皮選択的に AMPK を欠損させたマウスでは、血管内皮機能低下・血管平滑筋細胞増殖・炎症細胞浸潤を認め、著しい肺高血圧症悪化を示した。
- 糖尿病治療に一般的に使用されているメトホルミンが、肺動脈血管内皮の AMPK を活性化し、マウスにおいて著明な肺高血圧治療効果を示した。
- メトホルミンが、AMPK 活性化を介して、肺高血圧症治療薬としても有用であることが期待される（ドラッグ・リポジショニング<sup>注3</sup>）。

**【研究内容】**

肺に血液を送るための血管を「肺動脈」といいます。この肺動脈内の血圧が異常に上昇するのが「肺高血圧症」です。その原因は、肺の血管内腔が異常に狭くなり、血液の流れが悪くなるからです。また、狭くなった肺動脈に血液を流すように心臓（右心室）が無理をするために、右心不全を生じます。しかし、何故このような病気が起こるのかは解明されていません。肺高血圧症は、発症後の平均生存期間は成人例で未治療の場合約 3 年と重篤であり、薬剤による根治は困難で肺移植の適応疾患です。したがって、肺高血圧症は日本において指定難病に認定されています。

本研究では、肺動脈内皮における AMP 活性化プロテインキナーゼ(AMPK)が肺高血圧症患者および肺高血圧症マウスモデルの肺動脈で抑制されていることを初めて明らかにしました。また、本研究では、肺高血圧症の重要な要素である炎症により内皮細胞の AMPK が抑制されることで肺高血圧が重症化することを明らかにしました。さらに、糖尿病治療薬の一つであるメトホルミンの投与により AMPK が活性化され肺高血圧が改善することを示しました。本研究の成果から、メトホルミンに代表される AMPK 活性化を標的とする肺高血圧治療の新しい薬物治療の開発が期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、厚生労働省科学研究費補助金及び東北大学グローバル COE 研究助成金の支援を受けて行われました。

【用語解説】

注 1. AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) : タンパク質リン酸化酵素の一種。AMPK は、細胞内のエネルギー源である ATP (アデノシン-3-リン酸) が分解されてできる AMP によって活性化されることから、細胞内のエネルギーのセンサーとしての役割を担っている。

注 2. 炎症性サイトカイン : 一般に、白血球などの免疫細胞から分泌され、炎症症状を引き起こすタンパク質。

注 3. ドラック・リポジショニング : 特定の疾患に対する既存薬を、他の疾患への治療薬として実用化すること。新薬の開発では、治験において副作用等により安全性が確保できない、また、薬効としての動態を明確に証明できないことも多いが、既存薬はヒトの体内動態も明らかで安全性も確認されているので、他の疾患治療薬として実用化できれば、早期に低コストで治療薬とすることができる。

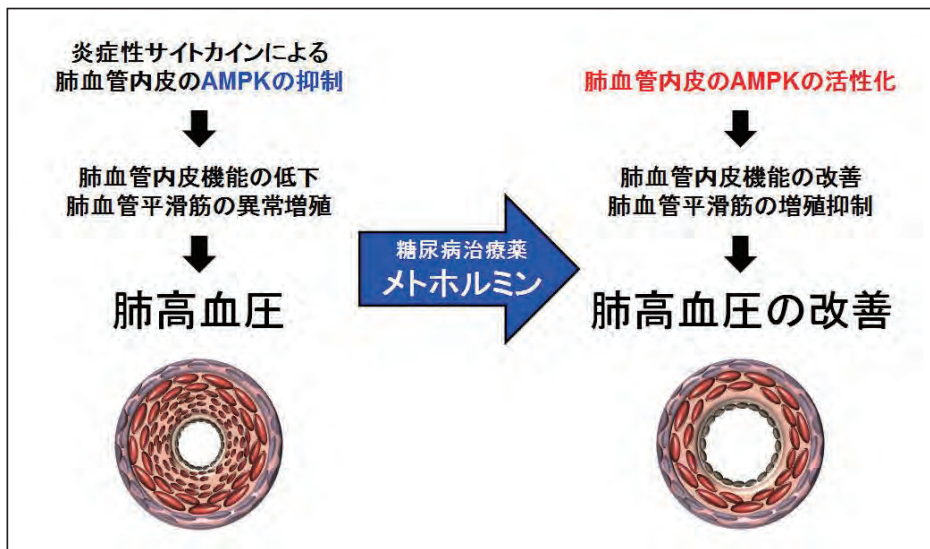


図 1. AMPK の肺高血圧症発症に対する抑制機構

**【論文題目】**

(英語)

Title: Protective roles of endothelial AMP-activated protein kinase against hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice.

Authors: Junichi Omura, Kimio Satoh, Nobuhiro Kikuchi, Taijyu Satoh, Ryo Kurosawa, Masamichi Nogi, Tomohiro Otsuki, Katsuya Kozu, Kazuhiko Numano, Kota Suzuki, Shinichiro Sunamura, Shunsuke Tatebe, Tatsuo Aoki, Koichiro Sugimura, Satoshi Miyata, Yasushi Hoshikawa, Yoshinori Okada, Hiroaki Shimokawa.

(日本語)

マウスの低酸素誘発性肺高血圧症発症に対する血管内皮 AMPK の保護的役割

著者名: 大村淳一、佐藤公雄、菊地順裕、佐藤大樹、黒澤亮、野木正道、大槻知広、神津克也、沼野和彦、鈴木康太、砂村慎一郎、青木竜男、建部俊介、杉村宏一郎、宮田敏、星川康、岡田克典、下川宏明

掲載誌名: *Circulation Research*. 2016 (in press)

**【お問い合わせ先】**

東北大学大学院医学系研究科循環器内科

教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号 : 022-717-7152

Eメール : [shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp](mailto:shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp)

**【報道担当】**

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号 : 022-717-7891

FAX 番号 : 022-717-8187

Eメール : [pr-office@med.tohoku.ac.jp](mailto:pr-office@med.tohoku.ac.jp)

2017.07.28 世界初：攣縮を生じた冠動脈病変部位の画像化に成功



Press Release



2017年7月28日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科

## 世界初：攣縮を生じた冠動脈病変部位の画像化に成功

- 冠攣縮性狭心症の病態解明への、新たな一歩 -

### 【発表のポイント】

- 狭心症の一つ、冠攣縮性狭心症（かんれんしゆくせいきょうしんしょう）において、今日まだその病態が明らかにされていないことが多い。
- このたび、冠攣縮における病変部位の画像化に、世界で初めて成功した。
- 冠攣縮性狭心症の診断画像化への応用、ひいては新たな病態解明が期待される。

### 【概要】

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川 宏明（しもかわ ひろあき）教授らの研究グループは、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET<sup>注1</sup>による生体内分子イメージングを用いて、攣縮を生じている冠動脈の病変部位の画像化に世界で初めて成功しました。

本研究は、冠攣縮血管を映像として評価できることを世界で初めて報告したものであり、冠攣縮の新たな病態解明と診断画像化への応用につながることを期待されます。

本研究成果は、2017年7月27日に、米国心臓協会（American Heart Association, AHA）の学会誌である *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 誌（電子版）に掲載されました。文部科学省科学研究費補助金、日本学術振興会科学研究費助成金及び東北大学グローバル COE 研究助成金の支援を受けて行われました。

[www.tohoku.ac.jp](http://www.tohoku.ac.jp)

研究



**【研究内容】**

狭心症は、血管の物理的な狭窄（動脈硬化性プラーク<sup>注2</sup>）による器質性狭心症と冠動脈の一時的な収縮による冠攣縮性狭心症<sup>注3</sup>に分けられます（図1）。冠動脈内ステント治療<sup>注4</sup>といった器質性狭心症に対する治療法が近年著しい進歩を遂げている一方で、冠攣縮性狭心症には未解明の課題が多く残されています。

冠攣縮は、胸全体が締め付けられるような狭心痛という症状に代表されますが、欧米人に比べて日本人に多く発症し、急性心筋梗塞や突然死を引き起こすこともあるため、その診断は非常に重要です。また、器質性狭心症のステント治療後も冠攣縮によって狭心痛が引き起こされることもあります。しかし、冠攣縮は通常、血管造影法では検出できないため、診断にはカテーテルを用いて薬剤を冠動脈に直接投与する検査（アセチルコリン負荷誘発試験）などの侵襲的検査が必要となります。

下川教授の研究グループは、この冠攣縮の発症メカニズムとして、冠動脈の外側にある血管外膜が炎症性的変化を起こし、血管を取り囲む筋肉（血管平滑筋）で Rho キナーゼと呼ばれるタンパク質が関与するシグナル伝達系が亢進することで、血管平滑筋の過剰な収縮が引き起こされることを世界に先駆けて明らかにしました。

本研究では、血管外膜のさらに外側にある冠動脈周囲脂肪組織（PVAT）に注目し、PVAT が冠攣縮に関与しているかどうか、さらにその炎症性変化が <sup>18</sup>F-FDG PET を用いた生体内分子イメージングで画像化できるかどうかを検討しました（図2）。まず、ブタの冠動脈に薬剤溶出性ステントを植え込み、冠攣縮の動物モデルを作成し、つぎに、東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンターとの共同研究により、ブタ冠攣縮モデルにおいて、冠攣縮を示す病変部位で PVAT の炎症性変化が亢進していることを、<sup>18</sup>F-FDG PET イメージングを用いて画像化することに世界で初めて成功しました（図3）。さらに、<sup>18</sup>F-FDG PET イメージングを用いて炎症細胞の集積から炎症性変化を測定することで、結果として起こる冠攣縮の程度を評価できることを世界で初めて報告しました。

本研究の成果から、<sup>18</sup>F-FDG PET による生体内分子イメージングを用いた PVAT の炎症性変化を可視化することが可能となり、冠攣縮に関する新たな病態解明や非侵襲的な診断への応用につながることを期待されます。

【用語説明】

- 注1. <sup>18</sup>F-FDG PET：悪性腫瘍や炎症性疾患では、病変部位は<sup>18</sup>Fで標識されたグルコース（ブドウ糖）である<sup>18</sup>F-FDGを取り込む性質があることを利用して、取り込まれたグルコースに標識されたポジトロン核種をPET（陽電子放射断層撮像）カメラで検出する検査。
- 注2. 動脈硬化性プラーク：動脈硬化病変に存在する内膜の肥厚性病変をプラークと呼ぶ。こうした肥厚性病変は、冠動脈のような中型動脈では内腔の狭窄を起し、狭心症や心筋梗塞の発症に関係する。
- 注3. 冠攣縮性狭心症：冠攣縮とは心臓の表面を走行する比較的太い冠動脈が一過性に異常に収縮すること。冠攣縮性狭心症は、冠攣縮によってその灌流領域の心筋に血液が十分に行き渡らないため狭心痛が生じる病態。
- 注4. 冠動脈内ステント治療：カテーテルを用いて、動脈硬化性プラークにより狭窄した冠動脈を金属製ステントで拡張し、血流を改善する治療法。



	器質性狭心症	冠攣縮性狭心症
原因	冠動脈の物理的な狭窄	冠動脈の一時的な収縮
血管造影による検査	狭窄部位が検出できる	通常は検出できない
主な治療法	ステント治療	薬剤療法

図1. 狭心症の分類と治療法

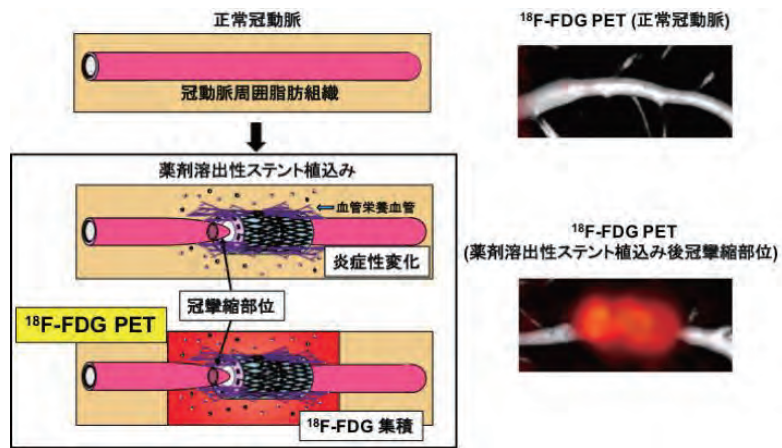


図 2. 薬剤溶出性ステント植込後の冠攣縮と同部位の  $^{18}\text{F-FDG PET}$  イメージング

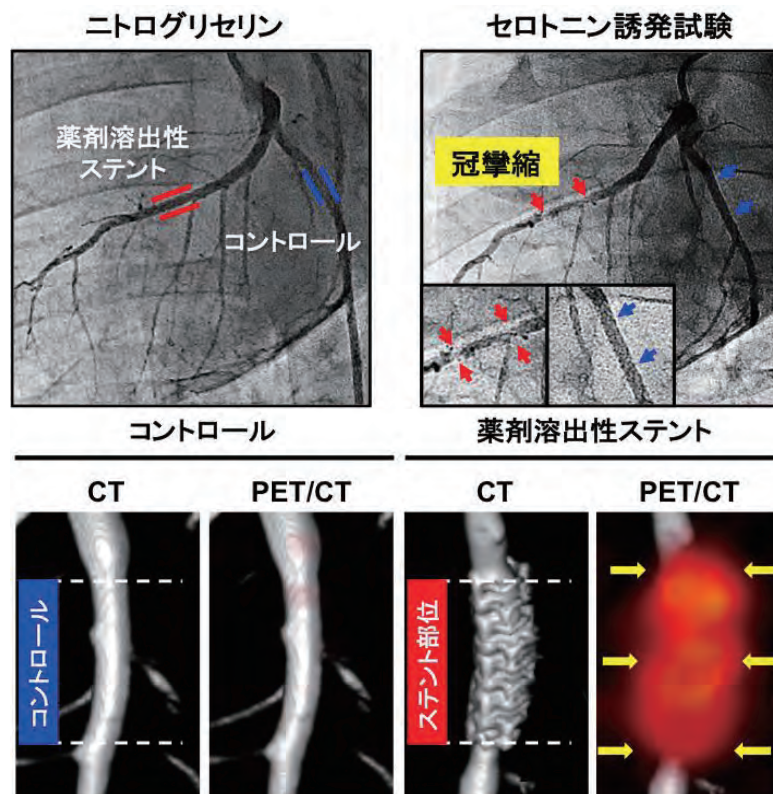


図 3. 薬剤溶出性ステント植込後の冠攣縮の冠動脈造影所見と、同部位の  $^{18}\text{F-FDG PET}$  イメージング

【論文題目】

(英語)

English Title: Association of Coronary Perivascular Adipose Tissue Inflammation and DES-induced Coronary Hyperconstricting Responses in Pigs -FDG PET Imaging Study-

Authors: Kazuma Ohyama, Yasuharu Matsumoto, Hirokazu Amamizu, Hironori Uzuka, Kensuke Nishimiya, Susumu Morosawa, Michinori Hirano, Hiroshi Watabe, Yoshihito Funaki, Satoshi Miyata, Jun Takahashi, Kenta Ito, Hiroaki Shimokawa

(日本語)

タイトル：冠動脈周囲脂肪組織の炎症性変化と薬剤溶出性ステント留置後のブタ冠動脈過収縮との関連 —FDG PET イメージングスタディ—

著者名：大山 宗馬, 松本 泰治, 天水 宏和, 宇塚 裕紀, 西宮 健介, 諸沢 薦, 平野 道基, 渡部 浩司, 船木 善仁, 高橋 潤, 伊藤 健太, 下川 宏明

掲載誌名: Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2017 (in press)

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野  
教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号：022-717-7152

Eメール：shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室  
講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp

2017.08.03 不整脈に「衝撃」的な解決策



Press Release



2017年8月3日  
東北大学大学院医学系研究科

## 不整脈に「衝撃」的な解決策 - 頻脈性不整脈の新規治療法開発に成功 -

### 【研究のポイント】

- 脈拍が異常に早くなる頻脈性不整脈<sup>注1</sup>は、ときには命に関わる疾患である。
- 現在主流の、熱を発する高周波を用いた治療法には、様々な課題が残されている。
- このたび、衝撃波<sup>注2</sup>による新規治療法の開発に成功。熱を発しない、より安全、有効な治療として期待される。

### 【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川 宏明(しもかわ ひろあき)教授の研究グループは、頻拍性不整脈に対するアブレーション治療<sup>注3</sup>の分野において、衝撃波を用いた全く新しい治療法を開発し、動物実験でその有効性・安全性を報告しました。現在広く使用されている高周波を利用したアブレーション治療は、非常に有用ではあるものの、熱を利用することによって生じるいくつかの問題点が避けられません。しかし、本研究で開発した衝撃波アブレーション法は、衝撃波を用いているため熱による問題点を克服した画期的なシステムであり、今後の不整脈治療に大きな進歩をもたらすことが期待されます。

本研究成果は、2017年8月2日に、ヨーロッパ心臓学会 (European Society of Cardiology, ESC) の学会誌である EP Europace 誌 (電子版) に掲載されました。

本研究は、日本医療研究開発機構による研究成果最適展開支援プログラム、および橋渡し研究推進プログラムの支援を受けて行われました。

[www.tohoku.ac.jp](http://www.tohoku.ac.jp)

研究

### 【研究内容】

脈拍が異常に早くなる頻脈性不整脈は、ときには命に関わる疾患です。

現在、頻脈性不整脈に対しては、高周波カテーテルを用いて心筋の不整脈の発生源となる部分を焼き切る方法（高周波アブレーション法、**図 1**）が主流ですが、熱を発生する高周波通電を用いるこの治療法には様々な課題がありました。具体的には、①深達度の限界、②心内膜損傷に伴う血栓塞栓症<sup>注4</sup>、③炎症治癒反応の遷延化による再発です。

かねてより下川教授の研究グループは解決策として、熱を用いないより安全な方法として、高周波の代替に衝撃波を用いたアブレーション治療の研究開発に取り組んできました。この度、改良を重ねた、「改良版衝撃波アブレーション法」において、動物実験による安全性が実証されました。

改良版衝撃波アブレーション法は、従来の高周波アブレーション法よりも深い場所まで効果が到達し、さらに深さの調節も可能です（**図 2**）。さらに、血栓塞栓症の原因となりうる心臓の内側部分の損傷が極めて軽く（**図 3**）、その損傷部位では炎症が早く治まり、不整脈が再発する危険性が大幅に低下します。

頻脈性不整脈に対する新規治療法であることが実証された、改良版衝撃波アブレーション法は、今後の不整脈治療において、より有効で安全な選択肢となり得ることが期待されます。

### 【用語解説】

- 注1. 頻脈性不整脈：心臓の拍動リズムの異常により、正常な拍動の範囲を超えて（1分間に100回以上）脈が速くなる疾患。脈が飛ぶ期外収縮、脈がバラバラで速くなる心房細動、心臓突然死につながる心室頻拍や心室細動など。
- 注2. 衝撃波：爆発などによって生じる音速を超えた圧力波。尿路結石に対する体外式結石破碎や、狭心症に対する低出力体外衝撃波治療など様々な分野で医療応用されている。
- 注3. アブレーション治療：足の付け根など太い血管から挿入したカテーテルで、頻脈性不整脈の異常な拍動リズムの原因となる心筋の部位を破壊し不整脈を根治する治療法。現在は高周波電流を用いて患部を焼灼する高周波アブレーションが主流。
- 注4. 血栓塞栓症：血管内で発生した血栓（血の塊）が血流により運ばれ、様々な臓器の血管に詰まり障害を起こすこと。脳の血管であれば脳梗塞、肺の血管であれば肺塞栓（エコノミークラス症候群）となり、重篤な症状をもたらす。

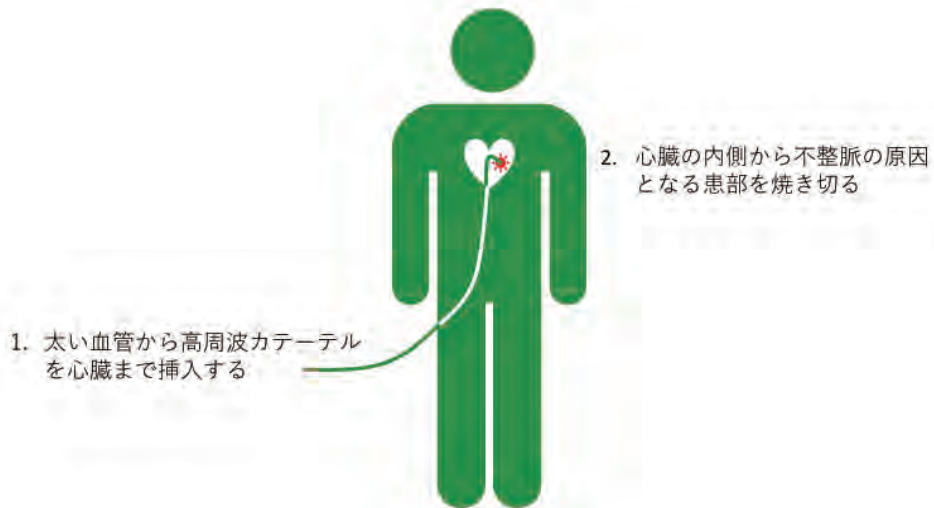


図 1. 高周波カテーテルによる不整脈治療

足の付け根など太い血管から挿入したカテーテルで、心臓内部の不整脈の原因となる患部を焼き切って破壊する。

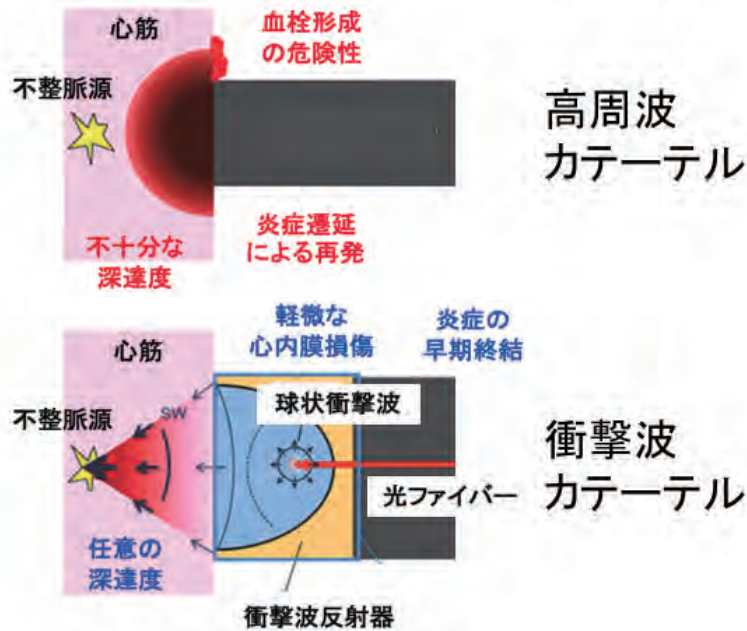


図2. 高周波カテーテルと衝撃波カテーテルの比較

高周波アブレーション法は、熱により表面から心筋を焼き切るため、不十分な深達度、血栓形成の危険性、炎症が長引いたことによる不整脈の再発など、熱を原因とする危険性がある。一方、衝撃波アブレーション法では、熱を発生しないので危険性はより少ない。

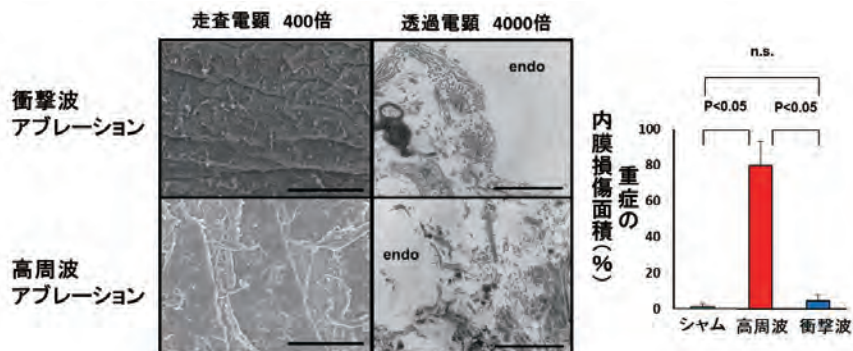


図3. 二つの方法による心臓の内側（心内膜）の損傷の比較

高周波アブレーション法と衝撃波アブレーション法の心内膜損傷の程度を、電子顕微鏡を用いて比較したもの。高周波アブレーション法では心内膜の剥離など損傷が広い範囲で見られる。一方、衝撃波アブレーション法では心内膜の損傷が少なかった。



**【論文題目】**

(英語)

**Title:** Development of a novel shock wave catheter ablation system-A validation study in pigs in vivo-**Authors:** Michinori Hirano, Hiroaki Yamamoto, Yuhi Hasebe, Koji Fukuda, Susumu Morosawa, Hirokazu Amamizu, Kazuma Ohyama, Hironori Uzuka, Kazuyoshi Takayama, Hiroaki Shimokawa

(日本語)

衝撃波カテーテルアブレーションシステムの開発ーブタ生体実験による検証ー

著者名：平野道基、山本裕朗、長谷部雄飛、福田浩二、諸沢薦、天水宏和、大山宗馬、宇塚裕紀、高山和喜、下川宏明

掲載誌名：*EP Europace*. 2017**【お問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科

教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号：022-717-7152

Eメール：shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp

2017.08.22 世界初「腎-脳-心臓」連関：腎臓から心臓を治療する



東北大学

TOHOKU UNIVERSITY

Press Release



2017年8月22日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科

## 世界初「腎-脳-心臓」連関：腎臓から心臓を治療する

－ 冠攣縮性狭心症に対する腎動脈交感神経除神経治療の可能性 －

### 【研究のポイント】

- 虚血性心疾患<sup>注1</sup>に対する冠動脈ステント治療後に、治療部近くで冠攣縮が生じることが問題となっている。
- 冠攣縮の動物モデルにおいて、腎動脈交感神経除神経<sup>注2</sup>治療により冠攣縮反応が改善された。
- 本研究は、「腎-脳-心臓」の臓器連関を証明した世界初の研究であり、腎動脈交感神経除神経治療が冠攣縮に有効である可能性を示した。

### 【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川 宏明（しもかわ ひろあき）教授の研究グループは、冠動脈ステント治療後に治療部分近くに生じる冠攣縮反応に対して、カテーテルで腎動脈交感神経を除去する治療が有効であることを世界で初めて報告しました。

本研究は、ステント治療後の冠攣縮反応に自律神経の異常が関与していること、さらに、腎動脈交感神経除神経治療が「腎-脳-心臓」という複数の臓器間の連関を介して心臓へ好影響を与えることを、動物モデルを用いて世界で初めて証明したものであり、冠攣縮の病態解明や新規治療法の確立、さらには「腎-脳-心臓」の臓器連関のさらなる解明につながることを期待されます。

本研究成果は、2017年8月17日（米国東時間、日本時間8月18日）に、米国心臓協会（American Heart Association, AHA）の学会誌である *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 誌（電子版）に掲載されました。本研究は、文部科学省科学研究費補助金、日本学術振興会科学研究費助成金及び東北大学グローバルCOE研究助成金の支援を受けて行われました。

[www.tohoku.ac.jp](http://www.tohoku.ac.jp)

研究

**【研究内容】**

現在、心臓の動脈（冠動脈）の硬化が原因となる狭心症や心筋梗塞といった虚血性心疾患に対して、カテーテルによる冠動脈ステント留置治療<sup>注3</sup>が標準治療として広く行われています。この治療では治療部位の血管が再び狭くなることを予防するために薬剤溶出性ステント<sup>注4</sup>が主に使用されていますが、治療後数年経つとステントの両端に冠攣縮が生じることがあり、胸痛や場合によっては突然死に至るという問題点があります。

かねてより、下川教授の研究グループは動物を用いた基礎実験やヒトでの臨床研究を通して、薬剤溶出性ステント留置後に生じる冠攣縮の病態解明や治療法開発に取り組んできました。本研究では、薬剤溶出性ステント留置後冠攣縮の動物モデルにおいて、腎動脈交感神経除神経を行うことで、冠攣縮反応が抑制されることを世界で初めて示しました（図1）。

本研究では、ブタの冠動脈に薬剤溶出性ステントを留置すると、ヒトと同様にステント留置部の両端に冠攣縮が生じること、さらに同部位で交感神経線維が増加することを示しました。これにより、ステント留置後冠攣縮に自律神経系の異常が関与している可能性が示されました。

次に、全身の自律神経バランスを改善する作用を持つ腎動脈交感神経除神経を行うことで、薬剤溶出性ステント留置後に生じる冠攣縮反応に対する影響を評価しました。

まず、腎動脈交感神経除神経治療により腎動脈局所の交感神経が切断されたことを組織学的に確認し、さらに、次に、冠動脈ステント治療に伴い脳の交感神経が活性化していることを明らかにしました。また、全身の自律神経のバランスが腎動脈交感神経除神経治療により変化したことを血圧や筋電図を用いた神経活性評価でも確認しました。さらに、腎動脈交感神経除神経治療により、ステント留置冠動脈での交感神経線維の増加が抑制されることを示し、最終的に冠攣縮反応が抑制されること（図2）を証明しました。

このように、腎動脈交感神経除神経治療は、「腎 - 脳 - 心臓」という多臓器連関を介して、ステント留置後の冠攣縮に対する治療法となり得ることを世界で初めて示しました（図3）。本研究の結果から、ステント留置後冠攣縮や一般的な冠攣縮の病態解明や新たな治療方法の確立、さらには多臓器連関のさらなる解明が期待されます。

【用語解説】

- 注1. 虚血性心疾患：心臓に血液を供給している冠動脈が、動脈硬化などの原因で狭くなったり閉塞したり、また冠動脈の痙攣（冠攣縮）が生じて心筋に血液が行かなくなることで生じる。狭心症や心筋梗塞が主な疾患。適切に治療が行われないと、致死率が高い。
- 注2. 腎動脈交感神経除神経：ももの付け根（大腿動脈）から挿入したカテーテルによって、腎動脈の血管壁を内側から電気焼灼することで、腎動脈の周囲の神経を切断する。全身の交感神経の活性を低下させ自律神経バランスを改善させることにより、難治性高血圧症の治療となる。現在、難治性高血圧症患者を対象に、主にヨーロッパを中心に世界的に開発が行われている。
- 注3. 冠動脈ステント留置治療：手首（橈骨動脈）や肘（上腕動脈）、ももの付け根（大腿動脈）からカテーテル（細いチューブ）を挿入し、レントゲン透視下で心臓まで進め、冠動脈の狭窄部位や閉塞部位を風船で拡張し、ステント（金属性の金網の筒）を留置する治療法。
- 注4. 薬剤溶出性ステント：留置したステントが慢性期に狭くなる（再狭窄）ことを予防する目的に、金属製のステントの表面に薬剤が塗布されているステント。現在の冠動脈ステント留置治療の大部分で使用されている。

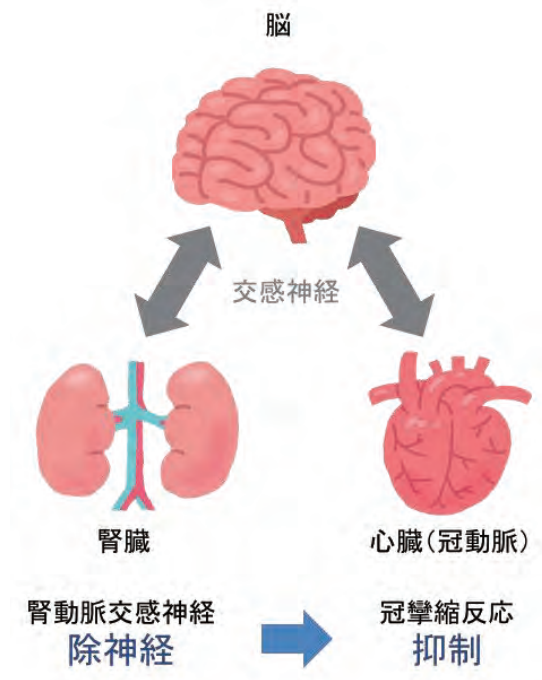


図 1. 交感神経を介した「腎 - 脳 - 心臓」連関

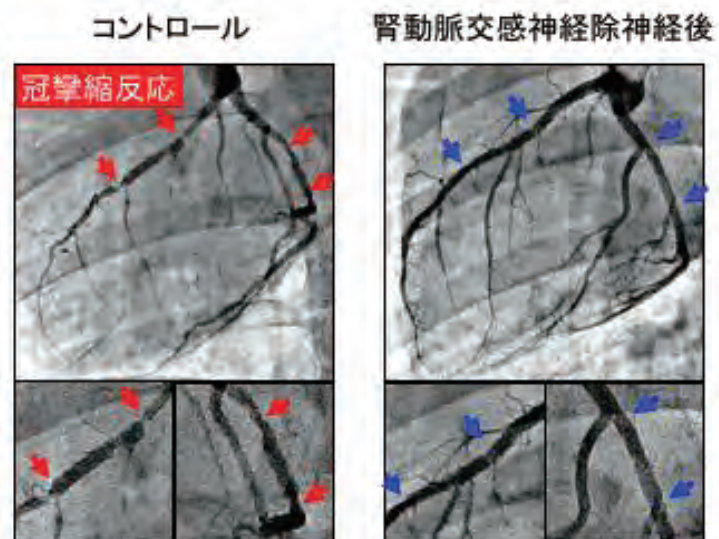


図2. 腎動脈交感神経除神経によるステント留置後冠攣縮反応の抑制効果  
薬剤溶出性ステントを留置するとステント留置部の両端に冠攣縮反応が生じるが  
(コントロール、左図)、腎動脈交感神経除神経治療を加えることで、冠攣縮反応は  
抑制された (腎動脈交感神経除神経後、右図)。

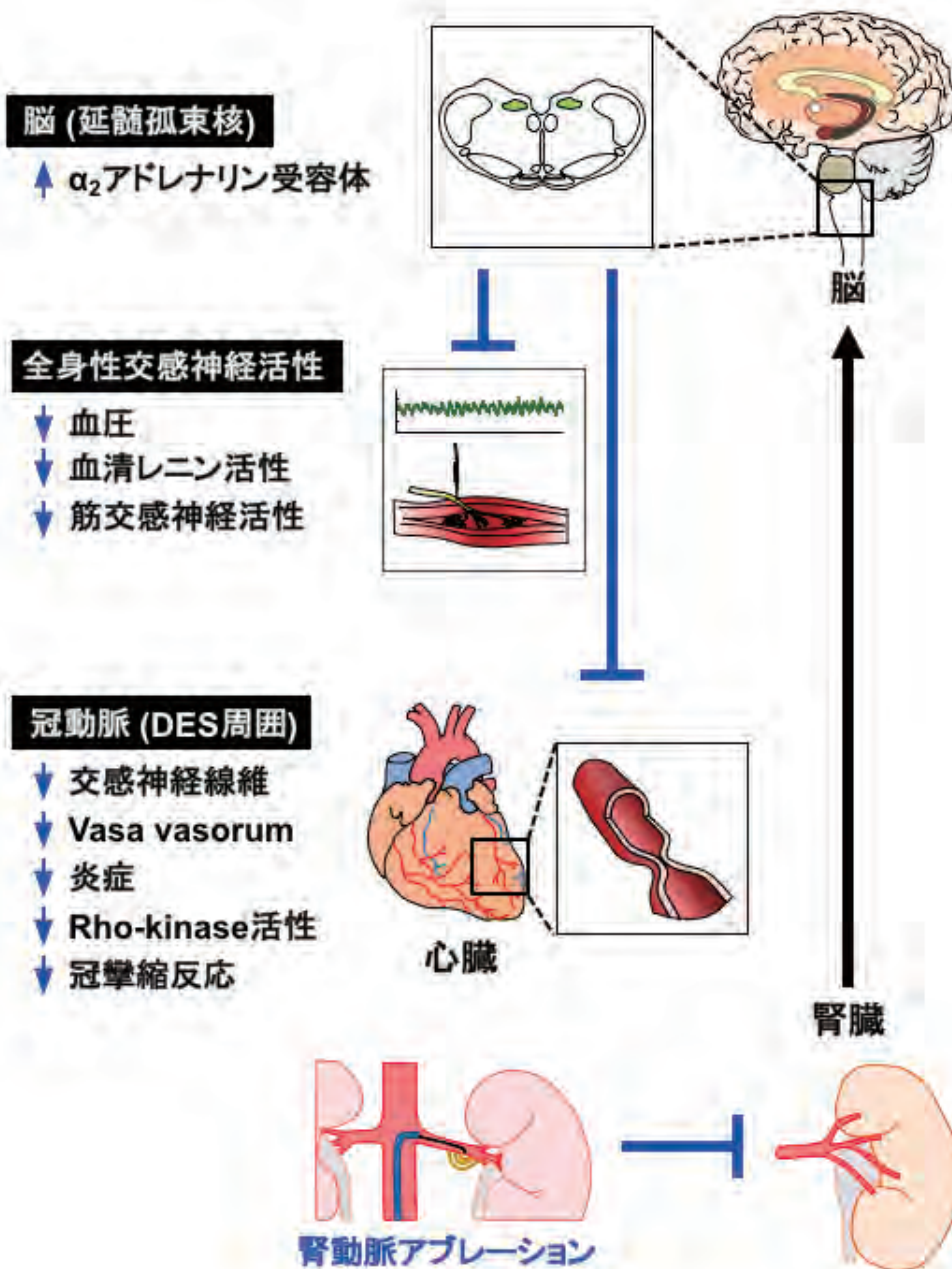


図3. 腎 - 脳 - 心臓 (冠動脈) の多臓器連関  
 薬剤溶出性ステント留置後冠攣縮に対して、腎動脈交感神経除神経は「腎-脳-心臓」連関を介して治療効果を示す。

## 【論文題目】

(英語)

Title: Renal Denervation Suppresses Coronary Hyperconstricting Responses after Drug-Eluting Stent Implantation in Pigs in Vivo through the Kidney-Brain-Heart Axis

Authors: Hironori Uzuka, Yasuharu Matsumoto, Kensuke Nishimiya, Kazuma Ohyama, Hideaki Suzuki, Hirokazu Amamizu, Susumu Morosawa, Michinori Hirano, Tomohiko Shindo, Yoku Kikuchi, Kiyotaka Hao, Takashi Shiroto, Kenta Ito, Jun Takahashi, Koji Fukuda, Satoshi Miyata, Yoshihito Funaki, Hatsue Ishibashi-Ueda, Satoshi Yasuda, Hiroaki Shimokawa

(日本語)

経カテーテル的腎動脈アブレーションはブタモデルにおける薬剤溶出性ステント留置後冠動脈過収縮反応に対して腎-脳-心臓連関を介して抑制効果を示す

著者名：宇塚 裕紀, 松本 泰治, 西宮 健介, 大山 宗馬, 鈴木 秀明, 天水 宏和, 諸沢 薦, 平野 道基, 進藤 智彦, 菊地 翼, 羽尾 清孝, 白戸 崇, 伊藤 健太, 高橋 潤, 福田 浩二, 宮田 敏, 船木 善仁, 植田 初江, 安田 聡, 下川 宏明

掲載誌名: Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2017 (in press)

## 【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学  
教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号：022-717-7152

Eメール：shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室  
講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp

2017.08.31 氷山の一角から見えてきたもの



Press Release



2017年8月31日

東北大学大学院医学系研究科

## 氷山の一角から見えてきたもの

- 日本の研究力を維持するために -

### 【研究のポイント】

- これまで世界を牽引する立場にあった日本の医学研究が、基礎・臨床いずれの分野においても失速の一途を辿っている。
- その要因として、少子高齢化、長引く経済不況、若手博士研究者の減少、医師キャリアパスの変化が挙げられる。
- 現状打開のため、日本医療研究開発機構（AMED）<sup>注\*</sup>による医療分野の研究開発や助成、国の政策による外国人留学生・研究者の積極的受け入れ、各学会による若手研究者支援などが行われ始めている。

### 【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川 宏明（しもかわ ひろあき）教授の研究グループは、過去約 20 年間に世界の主要な科学雑誌に掲載された学術論文を詳細に検討することにより、日本における医学研究が基礎・臨床いずれの分野においても減速の一途を辿り、現状打開が急務であることを明らかにしました。21 世紀に入り自然科学 3 部門において米国に次ぐノーベル賞受賞者輩出国である日本が、近年このような苦境に立たされている要因として、少子高齢化、長引く経済不況、若手博士研究者の減少、医師キャリアパスの変化を挙げ、その打開策として、日本医療研究開発機構（AMED）による医療分野の研究開発や助成、国の政策による外国人留学生・研究者の積極的受け入れ、国や各学会による若手研究者支援などが進められていることを報告しました。

本研究成果は、8 月 3 日（米国東部時間、日本時間 8 月 4 日）に米国心臓協会（American Heart Association, AHA）の学会誌である *Circulation Research* 誌（電子版）に掲載されました。

下川教授は同誌の *Senior Consulting Editor* を務めています。本論文は、同誌編集長の *Dr. Roberto Bolli* の依頼により、下川教授が執筆したものです。

[www.tohoku.ac.jp](http://www.tohoku.ac.jp)

研究



**【研究内容】**

21世紀に入り自然科学3部門（物理学、化学、医学生理学）において米国に次いで多くのノーベル賞受賞者を輩出する日本ですが、その受賞理由となった研究には20世紀末までに行われたものが多く、近年では世界を牽引する立場であった日本の科学研究の失速が見え始め、世界のトップリーダーの一国としての地位が脅かされています。

下川教授らがクラリベイト・アナリティクス社のウェブ・オブ・サイエンスのデータベースを元に集計したデータによると、アメリカ心臓病学会（American Heart Association, AHA）が発行する主要学術誌3誌（*Circulation*、*Circulation Research*、*Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*）における日本からの掲載論文数はこの16年で約4分の1となり（図1A）、特に本論文が発表された *Circulation Research* 誌における日本の論文報告数は2000年の第2位から第11位に転落し、日本の循環器基礎医学研究領域の失速が明らかとなりました（図1B）。同様の傾向は、世界における基礎医学研究分野の主要な学術誌3誌（*Nature*、*Cell*、*Science*）においても明らかとなり、さらにこの失速は基礎医学研究領域に止まらず、臨床医学研究領域の主要学術誌3誌（*New England Journal of Medicine*、*the Lancet*、*the Journal of the American Medical Association*）においても、他国の科学研究の進歩に後れを取っている現状が浮き彫りになりました（図2A、B）。さらに、伝統的に日本が世界に誇る得意な研究分野の一つであった工学系の学術論文も、この20年に他国の進歩から取り残されている現状があり（図2C）、日本は科学研究全体における世界のトップリーダーとしての地位を取り戻すために、現状打開が急務であることが明らかになりました。

近年の特に基礎医学研究領域における失速の原因として、少子高齢化に伴い社会保障費が増加の一途をたどり、一方で長引く経済不況や近年相次ぐ大災害のために、研究開発費への投資を削減せざるを得ない現状が挙げられます。また、主要な研究機関である国立大学が2004年に独立行政法人化した後、政府予算が毎年約1%ずつ削減されたこともあり、研究機関の財政問題も一因として挙げられます。さらには、日本においては医師が医学研究を行うことが多い中、医師免許を取得した若手医師の臨床研修必修化（2004年）や専門医制度の変化により、多くの臨床医が育つ一方で若いうちに基礎医学研究に関わる機会が減少し、若手医学研究者が減少していることも一因と考えられます。

日本の科学研究におけるこのような憂慮すべき現状を打開するための対策として、日本政府は2015年に日本医療研究開発機構（AMED）を設立し、医療分野の研究開発や助成を集約的に行うことを開始しました。また、2008年からの「留学生30万人計画」により外国人留学生・研究者の積極的受け入れを進め、さらには国や各学会による若手研究者支援などが進められ、日本の医学研究の現場が再び活性化することが期待されます。少子高齢化を続ける日本において、現在と未来に対する投資のバランスは困難を極めますが、日本が世界に誇る技術力を維持し発展させるために、いま多くの努力が求められています。

【用語解説】

注＊ 日本医療研究開発機構（AMED）：医療分野の研究開発および研究開発環境の整備や助成等を行う国立研究開発法人。内閣府所管。従来、文部科学省・厚生労働省・経済産業省でそれぞれ独立して計上されていた医学・医療研究予算や人員を一本化して2015年に発足。

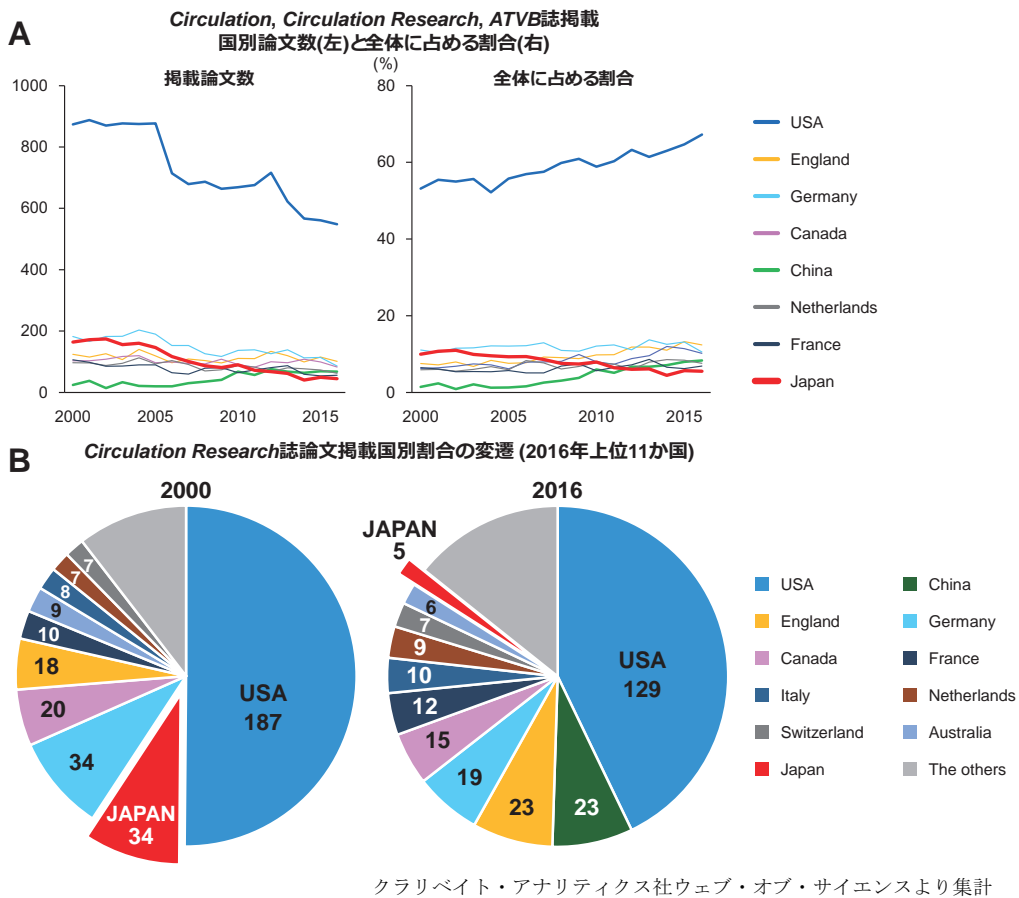
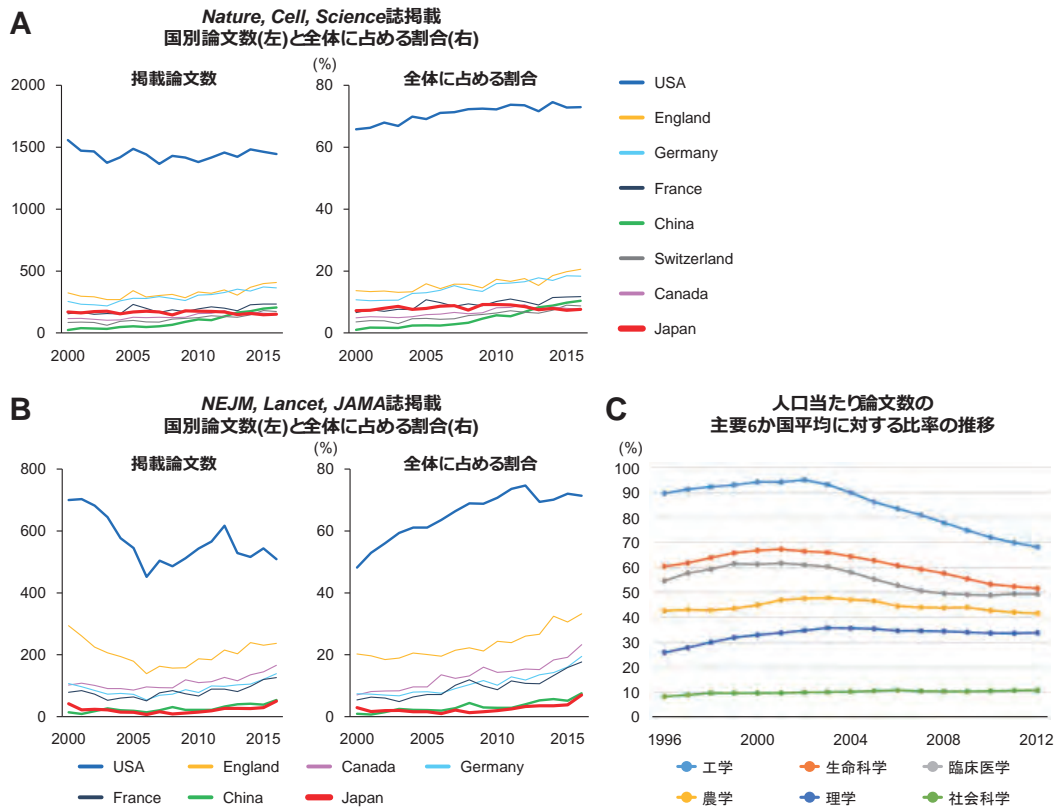


図 1. 日本のアメリカ心臓病学会発行学術誌掲載論文数の変遷

アメリカ心臓病学会（AHA）が発行する主要学術誌である *Circulation*、*Circulation Research*、*Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (ATVB)* 誌における日本からの掲載論文数と全体に占める割合は、ともに2000年以降減少し続け、他の科学先進国に取り残される形となっています（転載許可取得済み）。



(A,B) クラリベイト・アナリティクス社ウェブ・オブ・サイエンスより集計

(C) 国立大学協会政策研究所発行「運営費交付金削減による国立大学への影響・評価に関する研究」より

### 図 2.日本の科学研究の失速

基礎医学領域の主要学術誌である *Nature*、*Cell*、*Science* 誌や、臨床医学領域の主要学術誌である *New England Journal of Medicine (NEJM)*、*the Lancet*、*the Journal of the American Medical Association (JAMA)* 誌における日本からの掲載論文数と全体に占める割合も、他国の成長に後れを取っており、また、主要 6 か国（アメリカ、イギリス、ドイツ、カナダ、フランス、イタリア）の人口あたり論文数の平均と比較した場合、2000 年以降の生命科学・臨床医学論文数の減少に加え、日本の伝統的な得意分野である工学系論文数の減少が明らかとなりました（転載許可取得済み）。

【論文題目】

(英語)

**Title:** Shrinking Basic Cardiovascular Research in Japan -The Tip of the Iceberg-

**Authors:** Hiroaki Shimokawa, Nobuhiro Kikuchi, Kimio Satoh

(日本語)

日本における循環器領域基礎研究の失速 - 氷山の一角 -  
著者名：下川宏明、菊地順裕、佐藤公雄

掲載誌名: *Circulation Research*. 2017; 121: 331-334.

DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310845.

URL: <http://circres.ahajournals.org/content/121/4/331>

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科

教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号：022-717-7152

Eメール：shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp

2017.09.26 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する新規治療



Press Release



2017年9月26日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科

## 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する新規治療 - バルーン肺動脈形成術は効果的で安全な治療法である -

### 【研究のポイント】

- 国の指定難病である慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）<sup>注1</sup>は、肺の動脈に血栓が生じて血管が狭くなる・詰まることで肺高血圧症を引き起こす難治性の疾患である。
- 肺動脈血栓を外科的に取り除く手術（肺動脈血栓内膜摘除術<sup>注2</sup>）が主な治療法であるが、約40%の患者は手術が適応できない“末梢型”CTEPHであり、治療後の経過が悪い。
- 本研究では、“末梢型”CTEPHに対する新たな治療法として、バルーン肺動脈形成術<sup>注3</sup>が効果的で安全な治療法であることを示した。

### 【研究概要】

国の指定難病であるCTEPHは、体を動かす時に息苦しく感じる・すぐに疲れるといった症状が現れる難治性の疾患です。近年、従来の手術が適応できない“末梢型”CTEPHに対し、肺動脈バルーン形成術が行われており、肺動脈圧や運動能に対する短期的な改善効果が報告されています。東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川 宏明（しもかわ ひろあき）教授、杉村 宏一郎（すぎむら こういちろう）講師、青木 竜男（あおき たつお）院内講師らの研究グループは、肺動脈バルーン形成術の短期的な効果だけでなく、より長期（慢性期）の血行動態と治療後の経過について詳細に検討し、この治療法がCTEPHに対して非常に効果的かつ高い安全性を示すことを報告しました。

本研究成果は、2017年9月23日に、欧州心臓学会（European Society of Cardiology, ESC）の学会誌であるEuropean Heart Journal誌（電子版）に掲載されました。

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業（(15H02535、15K19361)）の支援を受けて行われました。

研究

www.tohoku.ac.jp

### 【研究内容】

国の指定難病である CTEPH は、体を動かす時に息苦しく感じる・すぐに疲れるといった症状が現れる疾患で、何らかの原因で肺の動脈に血栓が生じて血管が狭くなる・詰まることで肺動脈圧が異常に上がり、病状が進行すると心機能に影響が出てくる難治性の疾患です（図 1、2）。日本国内での患者数は 2,140 人（2013 年度）と報告されています。主な治療法は、肺動脈血栓を外科的に取り除く肺動脈血栓内膜摘除術ですが、これは大きな血管にしか適用できず、約 40% の患者は、末梢の細い血管に病変が限局した“末梢型”CTEPH や、合併症のために手術ができない非手術適応の CTEPH です。非手術適応の CTEPH の治療には、これまで薬物療法が行われてきましたが、治療後の経過が悪いことが問題となっていました。

東北大学病院循環器内科では、“末梢型”CTEPH 患者に新しい治療法であるバルーン肺動脈形成術を適用し、その治療効果を検討しました。2009 年 7 月から 2016 年 10 月までの間に初回の肺動脈バルーン形成術を施行した 84 名の内、治療が完了した 77 例を対象に、治療効果の指標である平均肺動脈圧<sup>注4</sup>、6 分間歩行距離などを計測しました。肺動脈バルーン形成術治療を行う病変の選択には、肺動脈造影および Dual energy CT<sup>注5</sup>による肺血流の画像を用いました。肺動脈バルーン形成術を行った結果、平均肺動脈圧は  $38 \pm 10$  mmHg から  $25 \pm 6$  mmHg に、6 分間歩行距離は  $380 \pm 138$  m から  $486 \pm 112$  m にそれぞれ改善しました（図 3）。また、これらの改善は慢性期においても持続していました（追跡期間  $43 \pm 27$  ヶ月）。合併症については 84 例（424 セッション）中、血痰を 14%（60 セッション）で認め、マスク式の人工呼吸器は 8%（33 セッション）で施行され、経口挿管による人工呼吸器管理を必要としたのは 0.2%（1 セッションのみ）であり、手技に関連した死亡はありませんでした。さらに、初回肺動脈バルーン形成術施行後の 5 年生存率は 98.4%（N=77）であり、肺動脈バルーン形成術が施行可能となる以前の患者（未施行群）の 5 年生存率（77.5%）と比較すると、肺動脈バルーン形成術が有意に予後を改善していることが明らかになりました（図 4）。CTEPH 患者において、Dual energy CT を用いた肺動脈バルーン形成術は安全に施行でき、肺動脈圧と運動能を改善し、治療後の長期予後も改善することが示されました。

### 【用語解説】

注1. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)：肺動脈内の血栓または塞栓が原因で肺動脈の血圧が異常に高くなる疾患。国の指定難病（指定難病 88）である。心臓に負荷がかかり、病状が進行すると体を動かす時に息苦しく感じる、すぐに疲れるなどの症状が現れる。さらには、心臓の機能がより低下によって、足のむくみや体

を動かしただけでも息苦しいなどの症状が現れる。病変部位が大きな血管の場合は肺動脈血栓内膜摘除術が可能だが、血栓・側線部位が末梢の細い欠陥の場合は手術ができず、バルーン肺動脈形成術による治療となる。

注2. 肺動脈血栓内膜摘除術：肺動脈の内膜を剥がして血栓を取り除く方法。大きな血管に適用される。

注3. バルーン肺動脈形成術 (balloon pulmonary angioplasty, BPA)：肺動脈の狭窄・閉塞をバルーンで拡張するカテーテル治療。末梢の細い血管に適用される。

注4. 平均肺動脈圧：肺動脈における収縮期と拡張期の平均の血圧。肺動脈圧の正常値は一般に平均圧 18~9mmHg とされる。肺高血圧症では平均肺動脈圧が 25mmHg を超える。

注5. Dual energy CT：異なる2種類のエネルギー（強さ）の X 線で CT を撮影する技術。物質による減弱が X 線の平均エネルギーによって異なることを利用している。時間分解能がよく、3次元再構築された肺動脈と共に肺血流を同時に表示できるため、バルーン肺動脈形成術の治療標的の選択に有用。

注6. BNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）：心不全の指標の一つで、心臓への

注7. 負荷が強いと上昇する事が明らかになっている。

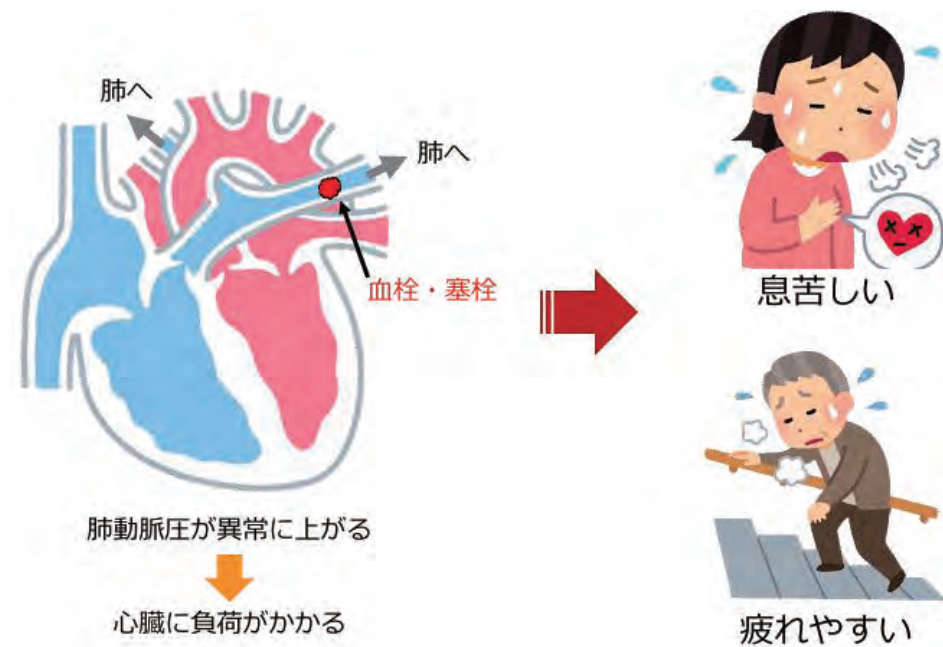


図 1. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の原因と症状

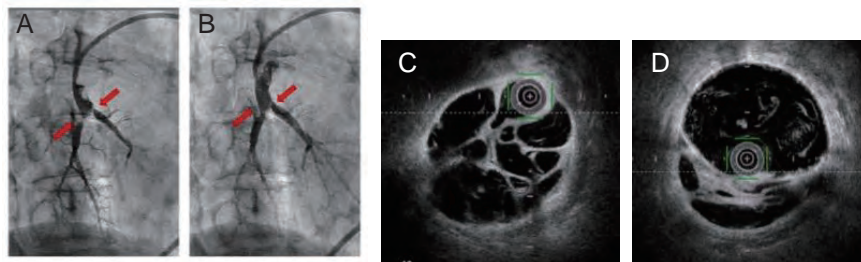


図2. 肺動脈の狭窄を生じさせる血栓の3D画像  
バルーンによる治療前 (A, C) は網目状の血栓により肺動脈が狭窄していますが、治療後 (B, D) は血栓が下方に偏位し、内腔が拡大しています。



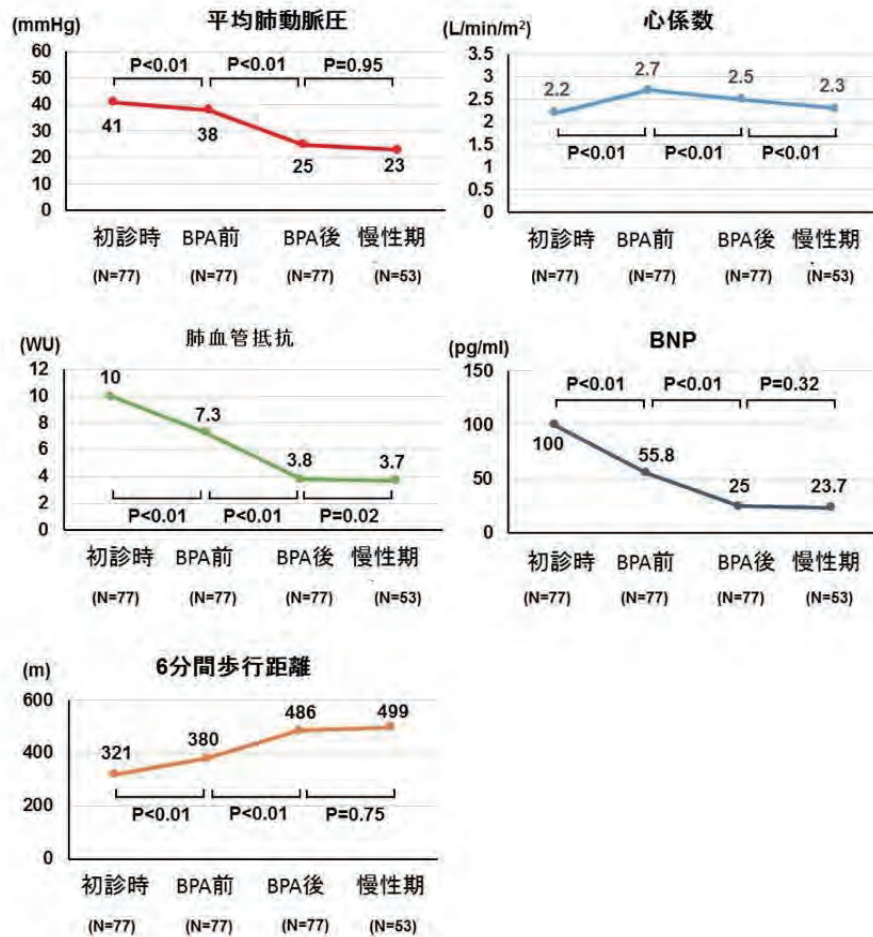
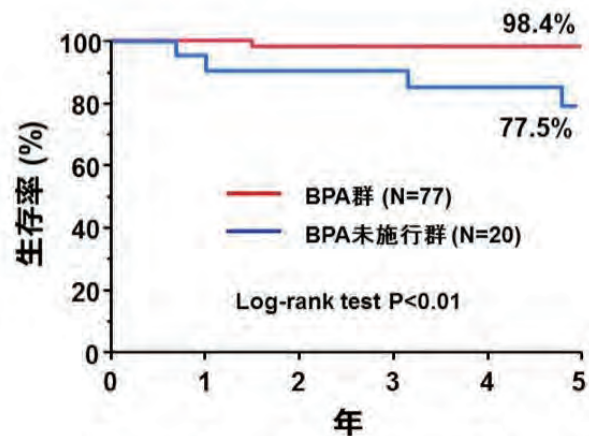


図3. 肺動脈バルーン形成術の治療効果

肺動脈バルーン形成術は平均肺動脈圧、肺血管抵抗、BNP<sup>注6</sup>、6分間歩行距離のいずれも有意に改善しており、慢性期になっても悪化することはありませんでした。



BPA群	77	70	58	41	30	19
BPA未施行群	20	19	17	16	14	12

図 4. 肺動脈バルーン形成術（BPA）群と BPA 未施行群の 5 年生存率  
 肺動脈バルーン形成術施行群と未施行群の 5 年生存率を比較すると、施行は予後を有意に改善していました。施行群の死亡は観察期間内に 1 例（非心臓死）のみでした。

## 【論文題目】

(英語)

**Title:** Comprehensive evaluation of the effectiveness and safety of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension  
-Long-term effects and procedure-related complications-

**Authors:** Tatsuo Aoki, Koichiro Sugimura, Shunsuke Tatebe, Masanobu Miura, Saori Yamamoto, Nobuhiro Yaoita, Hideaki Suzuki, Haruka Sato, Katsuya Kozu, Ryo Konno, Satoshi Miyata, Kotaro Nochioka, Kimio Satoh, Hiroaki Shimokawa

(日本語)

タイトル：慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対するバルーン肺動脈形成術の包括的評価 - 長期予後と合併症 -

著者：青木 竜男、杉村 宏一郎、建部 俊介、山本 沙織、矢尾板 信裕、佐藤 遥、神津 克也、紺野 亮、後岡 広太朗、佐藤 公雄、下川 宏明

掲載誌名：*European Heart Journal*. 2017 (in press)

## 【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科  
教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)  
電話番号：022-717-7152  
Eメール：shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室  
講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)  
電話番号：022-717-7891  
FAX 番号：022-717-8187  
Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp

2017.11.20 冠攣縮性狭心症患者の長期予後を予測する バイオマーカーを世界で初めて開発



Press Release



2017年11月21日

報道機関各位

東北大学大学院医学系研究科

冠攣縮性狭心症患者の長期予後を予測する  
バイオマーカーを世界で初めて開発  
- 難治性冠攣縮性狭心症患者の判別へ期待 -

【研究のポイント】

- 冠攣縮性狭心症<sup>注1</sup>は、心臓に酸素や栄養を運ぶ動脈（冠動脈）が痙攣して狭くなり、狭心症の症状がでる疾患である。
- 血管拡張薬の内服が主な治療法であるが、約1割の難治性患者では経過観察中に狭心症の再燃や心筋梗塞・突然死の発症の危険性がある。
- 本研究では、冠攣縮性狭心症患者の予後を判別するための世界初のバイオマーカー<sup>注2</sup>（末梢血白血球のRhoキナーゼ<sup>注3</sup>活性）を開発した。

【研究概要】

冠攣縮性狭心症は、冠動脈を構成する筋細胞（血管平滑筋）が一過性に過剰に収縮することで、心筋が虚血状態になり胸痛等の症状が現れる病気です。血管平滑筋の収縮には、Rhoキナーゼという「スイッチタンパク質」の活性化が重要な役割を担っています。東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川 宏明（しもかわ ひろあき）教授、高橋 潤（たかはし じゅん）講師、二瓶 太郎（にへい たらう）医師らの研究グループは、「スイッチタンパク質」Rhoキナーゼの活性が冠攣縮性狭心症患者の長期的な予後を予測するバイオマーカーであることを世界で初めて明らかにしました（図1）。本研究は、現在長期予後を判断する指標が確立されていない冠攣縮性狭心症患者の新規バイオマーカーを同定した重要な報告であり、難治性冠攣縮性狭心症患者の判別や治療への応用などへとつながることが期待されます。

本研究成果は、2017年11月20日に、ヨーロッパ心臓病学会（European Society of Cardiology, ESC）の学会誌である European Heart Journal 誌にオンライン掲載されました。

本研究は、文部科学省の科学研究費補助金の支援を受けて行われました。



www.tohoku.ac.jp

**【研究内容】**

冠攣縮性狭心症は、心臓の冠動脈の血管平滑筋が一過性に過剰に収縮することで生じる虚血性心疾患です。冠攣縮性狭心症では、明らかな血管の狭窄が平常時には観察されないため、診断に特別な検査を必要とする場合があります。冠攣縮性狭心症は狭心症のみならず、急性冠症候群<sup>注4</sup>や重症不整脈、心臓性突然死など多岐にわたる心疾患の発症に深く関与します（図 2A-C）。

下川教授の研究グループは、これまでの基礎的・臨床的研究から、血管平滑筋の収縮を促進するスイッチタンパク質である Rho キナーゼの活性化が冠攣縮の発生機序において極めて重要な役割を果たしていることを報告しました（図 3）。また、末梢血白血球の Rho キナーゼ活性が冠攣縮性狭心症患者の診断や疾患の評価に有用なバイオマーカーとなることも明らかにしました（図 4）。一方で、冠攣縮性狭心症患者の治療後の経過（予後）に関する研究が主に 1980 年代から日本や欧米で行われており、様々な予後因子が挙げられてきました。日本では、冠攣縮研究会（代表世話人：東北大下川宏明教授）が実施した多施設共同研究から、院外心停止の既往、喫煙、安静時狭心症などの複数の予後因子が同定されています。しかし、冠攣縮性狭心症患者の長期的な予後を予測するバイオマーカーは未だ確立されていませんでした。

下川教授の研究グループでは、東北大学病院循環器内科において、薬剤（アセチルコリン）を用いた冠攣縮誘発試験に基づいて冠攣縮性狭心症を確定診断した後、患者の末梢血白血球中の Rho キナーゼ活性を測定し、長期予後との関連を検討しました。2011年12月から2014年5月までの間に174名が冠攣縮性狭心症と診断、末梢血白血球の Rho キナーゼ活性が測定され、その後の経過が観察されました。診察時の検査では、冠攣縮性狭心症患者の Rho キナーゼ活性は、冠攣縮性狭心症でない患者と比較して有意に高いことが明らかになりました（図4）。また、Rho キナーゼ活性が高い値を示した冠攣縮性狭心症患者群では、低い値を示した冠攣縮性狭心症患者群や冠攣縮性狭心症でない患者群と比較して、冠攣縮発作による不安定狭心症や心臓死がより多く発生していました（図5）。さらに、冠攣縮性狭心症の指標となるリスクスコア（JCSA リスクスコア<sup>注5</sup>）に、末梢血白血球 Rho キナーゼ活性の測定結果を組み合わせることで、冠攣縮性狭心症患者の予後をさらに明確に判別できることを見出しました（図6）。

本研究成果は、末梢血白血球 Rho キナーゼ活性が、冠攣縮性狭心症患者の長期予後のバイオマーカーになることを世界で初めて明らかにした重要な報告です。新たな長期予後指標の発見によって、診断時点で長期予後不良患者を選別することが可能となり、ハイリスク患者や難治性患者における治療戦略の改善につながることを期待されます。

【用語説明】

- 注1. 冠攣縮性狭心症 (vasospastic angina; VSA) : 冠攣縮により狭心症状を生じる疾患。多くが安静時、特に夜間から早朝の胸痛発作を特徴とする。しばしば心電図上で虚血性変化を伴う。薬剤による冠攣縮誘発試験および自然発作によって診断がなされる。治療の第一選択薬はカルシウム拮抗薬であるが、長時間作用型硝酸薬などその他の冠拡張薬も推奨されており、治療抵抗例に対する併用効果が期待される。
- 注2. バイオマーカー: 薬理学において、病気の進行や治療の効果を測るための、化学的、物理学的、または生物学的指標のこと。
- 注3. Rho キナーゼ: 細胞の収縮、増殖、遊走、遺伝子発現誘導などの細胞の生理機能に深く関与しているタンパク質。血管平滑筋においては収縮を促進するスイッチの役割を担う。
- 注4. 急性冠症候群: 冠動脈内にできた粥腫 (脂肪などが袋状にたまったもの) の破綻や、血栓形成が原因で急に心臓の筋肉へ血液が十分に行き渡らなくなる症候群で、急性心筋梗塞、不安定狭心症、心臓突然死を包括する。
- 注5. JCSA (Japanese Coronary Spasm Association) リスクスコア: わが国の冠攣縮研究会で行われた多施設共同研究で開発されたスコアで、冠攣縮性狭心症の予後と関連する「院外心停止の既往」、「喫煙」、「安静時狭心症」、「器質的有意狭窄」、「多枝冠攣縮」、「発作時心電図 ST 上昇」、「β遮断薬の使用」の7項目にそれぞれ重み付けを行い点数化し、合計したもの。合計点が大きくなるほど、将来心筋梗塞、不安定狭心症などが発生する可能性が高くなることが報告されている。



図 1. Rho キナーゼ活性測定の意義

バイオマーカー (Rho キナーゼ活性) と JCSA リスクスコアを組み合わせると長期予後不良患者を判別することが可能となります。

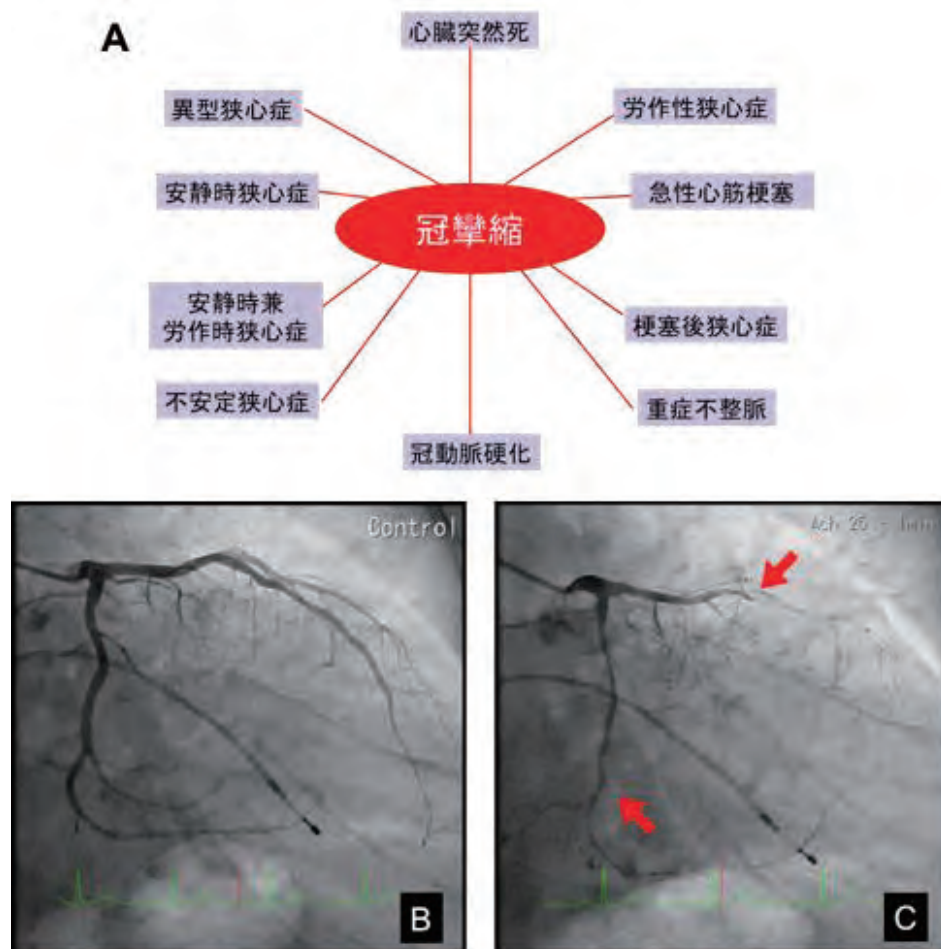


図 2. 虚血性心疾患の病態生理と冠攣縮

- A: 冠攣縮は、安静時狭心症だけでなく、急性心筋梗塞や心臓性突然死など、種々の虚血性心疾患の病態生理に関与しています。
- B: 薬剤（アセチルコリン）の冠動脈内注入による冠攣縮誘発試験。誘発前の左冠動脈造影。有意な狭窄病変は認められません。
- C: アセチルコリン注入後、左前下行枝中間部および後側壁枝冠動脈に冠攣縮による完全閉塞が誘発されました（赤矢印）。

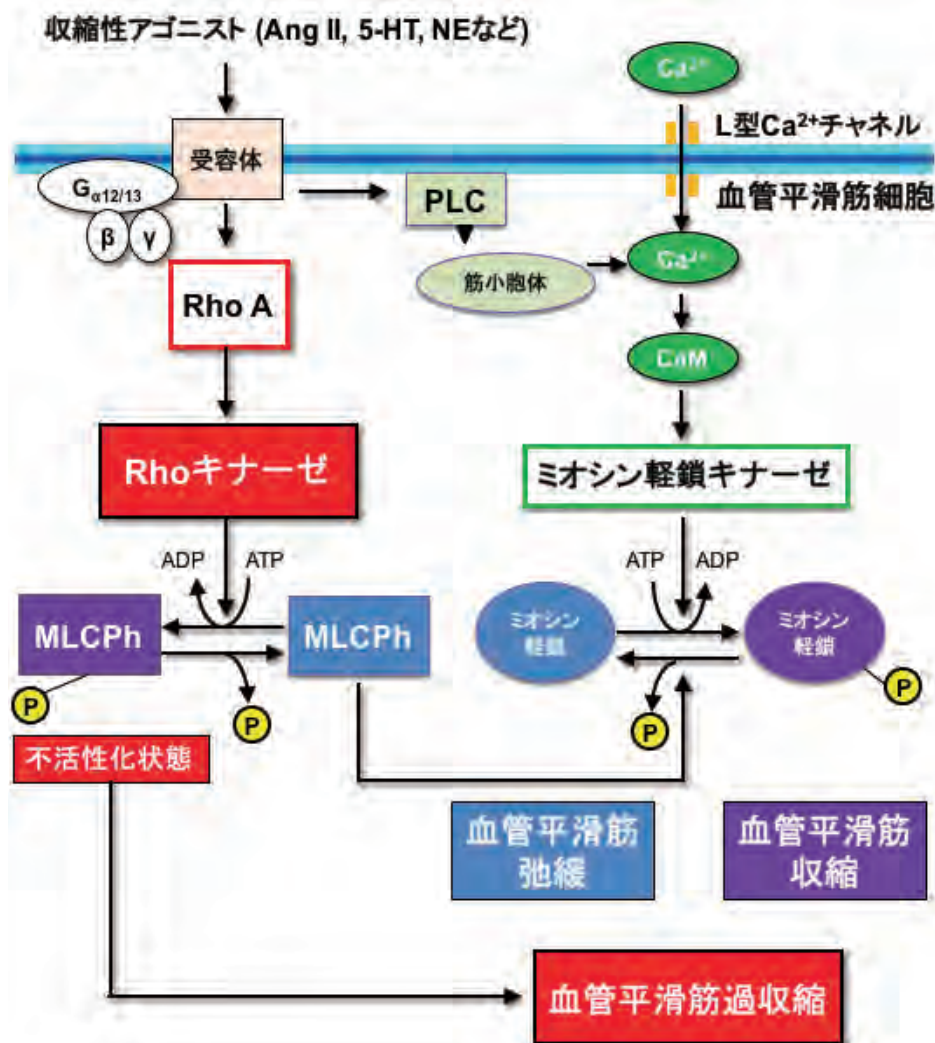


図 3. 血管平滑筋細胞における Rho キナーゼ経路

Rho キナーゼは細胞内カルシウム濃度非依存性に血管平滑筋の収縮弛緩を調節しています。活性化した Rho キナーゼは血管平滑筋の弛緩を制御するミオシン軽鎖脱リン酸化酵素 (myosin light-chain phosphatase; MLCPh) のミオシン結合サブユニットをリン酸化し、MLCPh の活性を阻害します。その結果、ミオシン軽鎖が過剰にリン酸化され、血管平滑筋の過収縮 (攣縮) が引き起こされます。



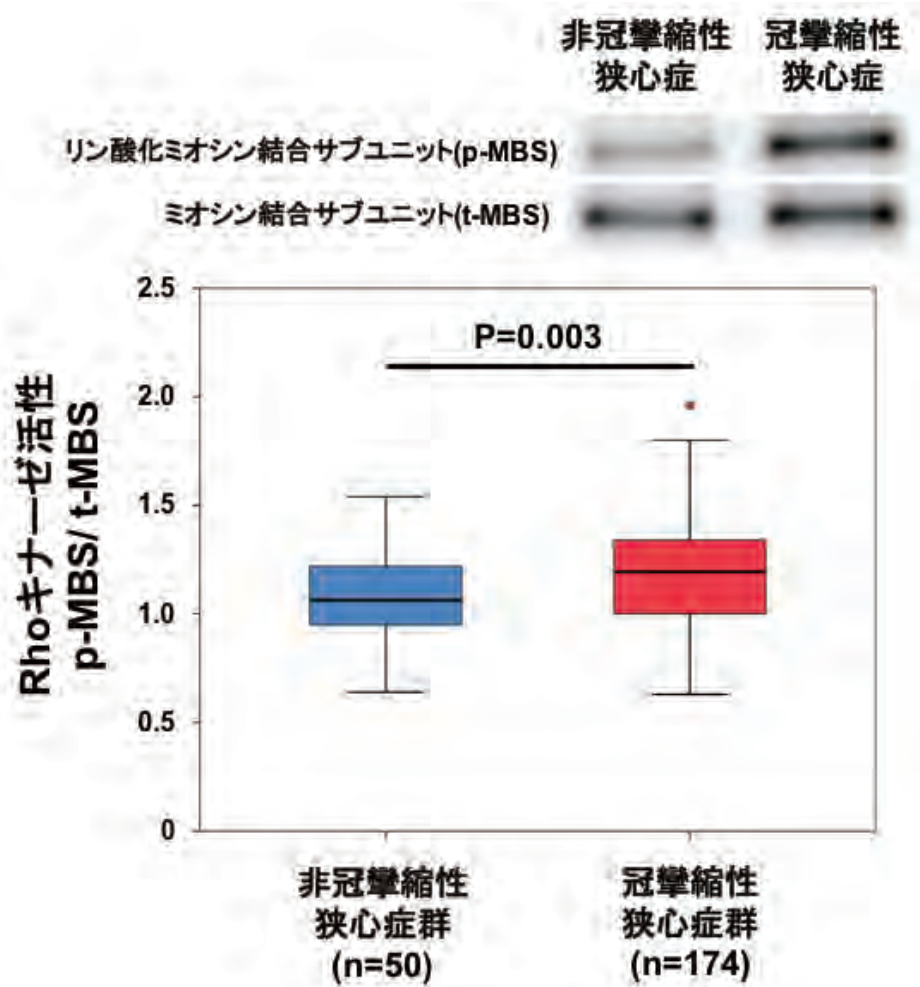
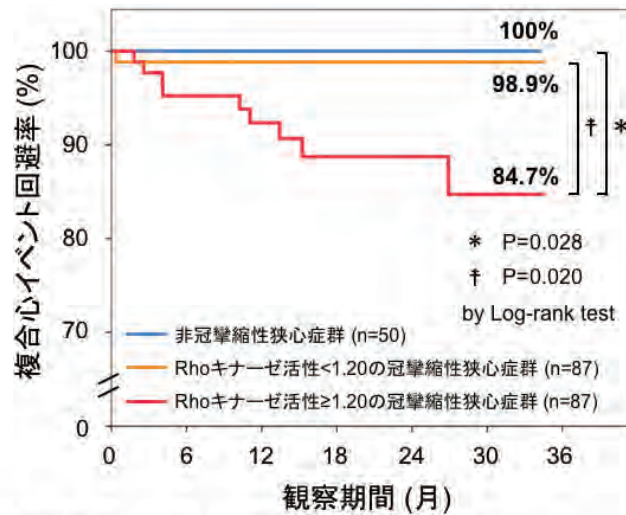


図 4. 冠攣縮性狭心症患者における末梢血白血球 Rho キナーゼ活性対象患者を冠攣縮性狭心症の有無別に分類して末梢血白血球 Rho キナーゼ活性値を比較しました。非冠攣縮性狭心症群と比較して、冠攣縮性狭心症群では有意に高い Rho キナーゼ活性値が認められました。



非冠攣縮性狭心症群	50	46	34	17	6	5
Rhoキナーゼ活性<1.20の冠攣縮性狭心症群	87	69	53	35	19	7
Rhoキナーゼ活性≥1.20の冠攣縮性狭心症群	87	74	60	39	28	15

図 5. 冠攣縮性狭心症患者における末梢血白血球 Rho キナーゼ活性と予後  
対象患者を冠攣縮性狭心症の有無、Rho キナーゼ活性値の高低で 3 群に分類して  
予後を比較しました。Rho キナーゼ活性値が高い冠攣縮性狭心症群では有意に複  
合心血管イベント（心臓死、非致死的心筋梗塞、不安定狭心症による入院）の発  
生が多く認められました。

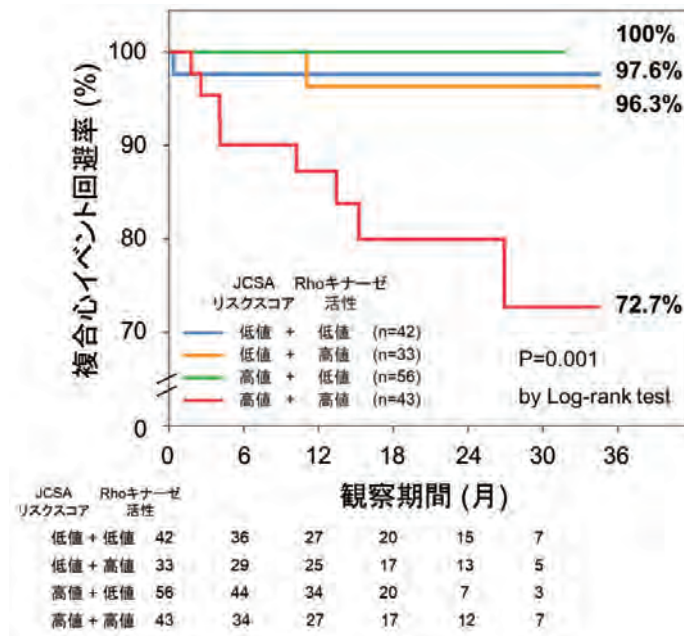


図 6. JCSA リスクスコアと末梢血白血球 Rho キナーゼ活性を用いた予後の層別化冠攣縮性狭心症群を JCSA リスクスコアと Rho キナーゼ活性の高低で 4 群に分類して予後を比較しました。両者が共に高値の群では複合心血管イベントが有意に多く認められました。

【論文題目】

(英語)

**Title:** Prognostic impacts of Rho-kinase activity in circulating leukocytes in patients with vasospastic angina

**Authors:** Taro Nihei, Jun Takahashi, Kiyotaka Hao, Yoku Kikuchi, Yuji Odaka, Ryuji Tsuburaya, Kensuke Nishimiya, Yasuharu Matsumoto, Kenta Ito, Satoshi Miyata, Yasuhiko Sakata, Hiroaki Shimokawa

(日本語)

タイトル: 冠攣縮性狭心症患者における末梢血白血球Rhoキナーゼ活性の予後予測能

著者名: 二瓶 太郎、高橋 潤、羽尾 清貴、菊地 翼、小鷹 悠二、円谷 隆治、西宮 健介、松本 泰治、伊藤 健太、宮田 敏、坂田 泰彦、下川 宏明

雑誌名: *European Heart Journal*. 2017 (in press)

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科  
教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号: 022-717-7152

Eメール: shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室  
講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp

2018.01.23 臨床での冠攣縮性狭心症患者の冠動脈病変部位の可視化



Press Release



2018年1月23日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科

## 臨床での冠攣縮性狭心症患者の冠動脈病変部位の可視化

-  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT を用いた冠動脈の炎症の画像化診断の臨床実用化へ -

### 【発表のポイント】

- 狭心症の一つ、冠攣縮性狭心症の病態はまだ不明な部分が多く、特別な検査をしないと病変部位を検出できない。
- ヒト冠攣縮性狭心症患者において、冠攣縮部位の炎症性変化の画像化に世界で初めて成功した。
- 冠攣縮性狭心症の新たな病態解明および診断への応用が期待される。

### 【概要】

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川 宏明（しもかわ ひろあき）教授・松本 泰治（まつもと やすはる）院内講師・大山 宗馬（おおやま かずま）医師（大学院生）らの研究グループは、同放射線診断学分野の高瀬 圭（たかせ けい）教授らの研究グループとの共同研究により、冠攣縮性狭心症患者において、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT<sup>注1</sup>を用いて、攣縮を生じている冠動脈の病変部位の炎症性変化の画像化に、世界で初めて成功しました。

本研究は、攣縮冠動脈に生じている炎症性変化を画像として評価できることを世界で初めて報告したものであり、冠攣縮の新たな病態解明と画像化診断への応用につながることを期待されます。

本研究成果は、2018年1月22日に、米国心臓病学会（American College of Cardiology, ACC）の学会誌である Journal of the American College of Cardiology 誌（電子版）に掲載されました。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、日本学術振興会科学研究費助成金及び東北大学グローバル COE 研究助成金の支援を受けて行われました。

研究

[www.tohoku.ac.jp](http://www.tohoku.ac.jp)

**【研究内容】**

狭心症は、血管の器質的な狭窄（動脈硬化性プラーク<sup>注2</sup>）による器質性狭心症と冠動脈の一過性の異常収縮（攣縮）による冠攣縮性狭心症<sup>注3</sup>に分けられます（図1）。器質性狭心症に対する冠動脈内ステント治療<sup>注4</sup>が近年著しい進歩を遂げている一方で、冠攣縮性狭心症には未解明の課題が多く残されています。

冠攣縮性狭心症は、胸全体が締め付けられるような狭心痛という症状に代表されますが、欧米人に比べて日本人に多く発症し、急性心筋梗塞や突然死を引き起こすこともあるため、その正確な診断は非常に重要です。しかし、冠攣縮は、非発作時には冠動脈血管造影では検出できないため、アセチルコリンという薬剤を用いた誘発テスト（アセチルコリン負荷誘発試験）が必要となります。

下川教授の研究グループは、この冠攣縮の発症機序として、冠動脈外膜が炎症性変化を起こし、血管平滑筋収縮の分子スイッチの役割を果たしている Rho キナーゼと呼ばれるタンパク質が関与するシグナル伝達系が亢進することで、血管平滑筋の過剰な収縮（攣縮）が引き起こされることを世界に先駆けて明らかにしました。さらに、最近、大型動物（ブタ）を用いた前臨床研究において、冠攣縮部位の炎症性病変の検出における<sup>18</sup>F-FDG PET/CTの有効性を明らかにしました。

本研究では、冠動脈外膜に加えて、外膜のさらに外側にある冠動脈周囲脂肪組織（PVAT）に注目し、冠動脈外膜と PVAT の炎症性変化が冠攣縮性狭心症の成因に関与しているか否か、さらにその炎症性変化が<sup>18</sup>F-FDG PET/CTなどを用いて画像化できるか否かを検討しました（図2）。東北大学病院循環器内科に冠攣縮性狭心症が疑われてカテーテル検査入院となった40名の患者を、アセチルコリン負荷誘発試験の結果に基づき、27名の冠攣縮性狭心症患者と13名の対照患者とに分けて、<sup>18</sup>F-FDG PET/CTを用いて、冠動脈外膜と PVAT の炎症性変化を比較しました。その結果、冠攣縮部位で冠動脈外膜と PVAT の炎症性変化が亢進していることを、<sup>18</sup>F-FDG PET/CT イメージングを用いて画像化することに世界で初めて成功しました（図3）。さらに、カルシウム受容体拮抗薬<sup>注5</sup>を中心とする内服治療後に、狭心症状の改善とともに冠動脈外膜と PVAT の炎症性変化が改善することを、<sup>18</sup>F-FDG PET/CT イメージングを用いて画像化することによって世界で初めて示しました（図4）。

本研究の成果から、<sup>18</sup>F-FDG PET/CTによるイメージングを用いて冠動脈外膜と PVAT の炎症性変化を可視化することが可能であることが実証されました。このことは、アセチルコリン負荷誘発試験をしなくても冠攣縮性狭心症の診断ができる可能性を示唆しており、冠攣縮に関する新たな病態解明や非侵襲的な画像診断への応用につながることで期待されます。

## 【用語説明】

- 注1.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT：悪性腫瘍や炎症性疾患では、病変部位は  $^{18}\text{F}$  で標識されたグルコース（ブドウ糖）である  $^{18}\text{F}$ -FDG を取り込む性質があることを利用して、取り込まれたグルコースに標識されたポジロン核種を PET（陽電子放射断層撮像）カメラで検出する検査と CT（コンピューター断層撮影法）検査を組み合わせた検査。
- 注2. 動脈硬化性プラーク：動脈硬化病変に存在する内膜の肥厚性病変をプラークと呼ぶ。こうした肥厚性病変は、冠動脈のような中型動脈では内腔の狭窄を起し、狭心症や心筋梗塞の発症に深く関与する。
- 注3. 冠攣縮性狭心症：冠攣縮とは、心臓の表面を走行する比較的太い冠動脈が一過性に異常に収縮すること。冠攣縮性狭心症は、冠攣縮によってその灌流領域の心筋に血液が十分に行き渡らないため狭心痛が生じる病態。
- 注4. 冠動脈内ステント治療：カテーテルを用いて、動脈硬化性プラークにより狭窄した冠動脈を金属製ステントで拡張し、血流を改善する治療法。
- 注5. カルシウム受容体拮抗薬：冠攣縮性狭心症の第一選択薬であり、血管の平滑筋のカルシウム受容体を遮断することで、血管を弛緩させる作用を有する薬。



	器質性狭心症	冠攣縮性狭心症
原因	冠動脈の器質的な狭窄	冠動脈の一過的な収縮
血管造影による検査	狭窄部位が検出できる	冠攣縮誘発テストが必要
主な治療法	ステント治療、バイパス手術	薬剤療法

図 1. 狭心症の分類と治療法

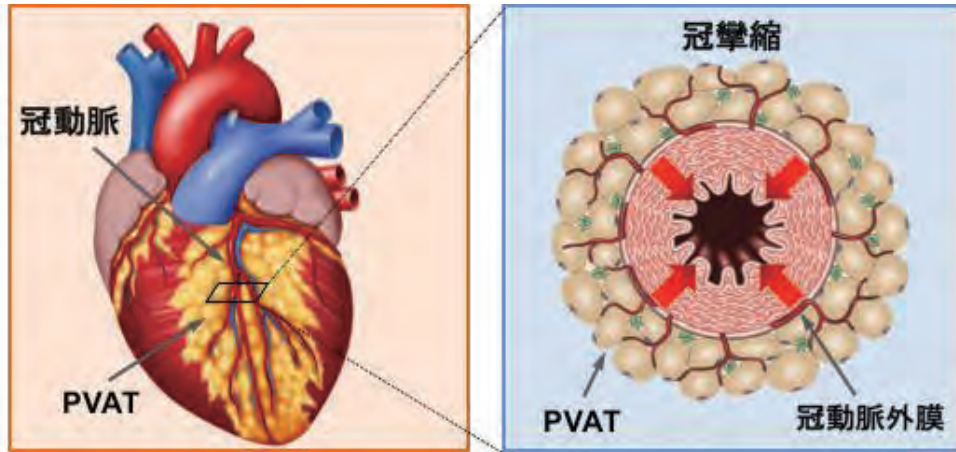


図 2. 冠攣縮性狭心症における冠動脈外膜、周囲脂肪組織(PVAT)

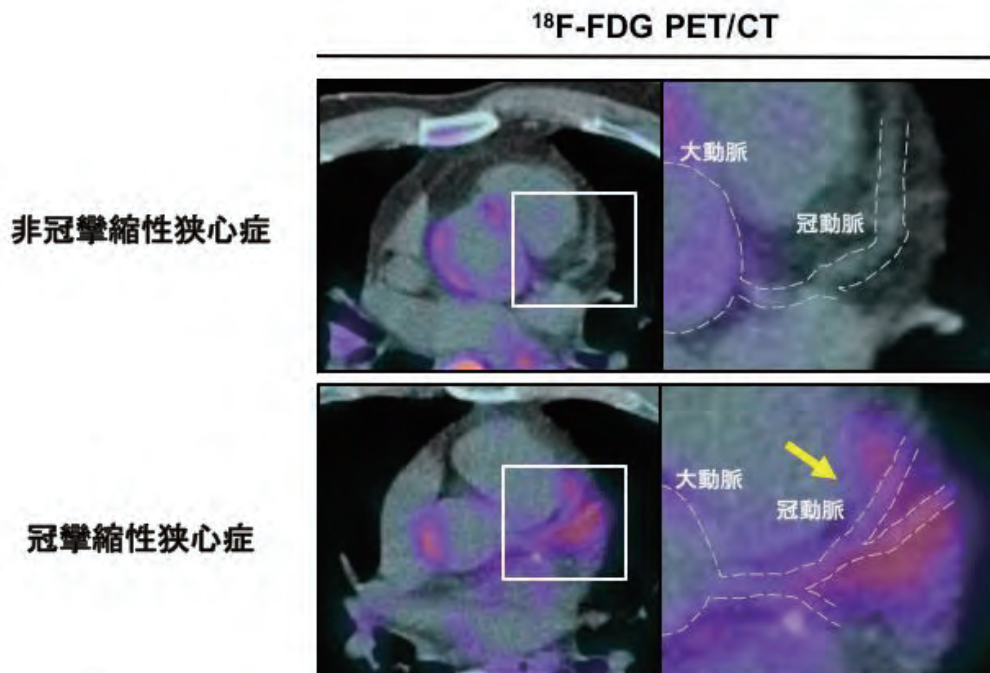


図 3. 冠攣縮性狭心症における冠攣縮部位の <sup>18</sup>F-FDG PET/CT イメージング  
矢印が示す色がついた部分に炎症性病変を認める。



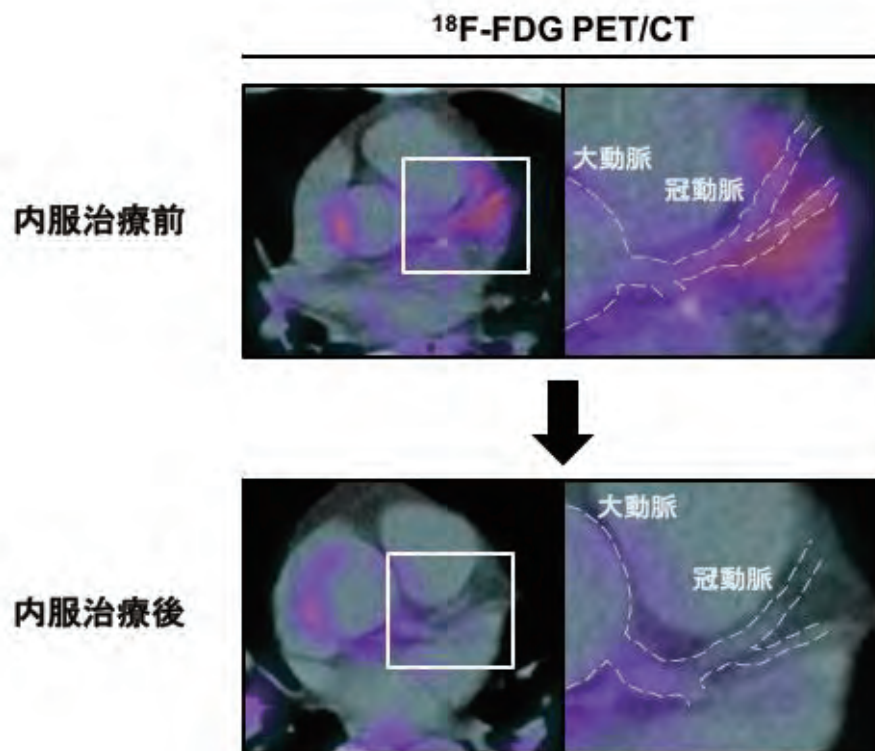


図 4. 薬物治療後の  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT における病変部位の炎症性変化の改善

【論文題目】

(英語)

English Title: Evidence for Coronary Adventitia and Perivascular Adipose Tissue Inflammation in Patients with Vasospastic Angina

Authors: Kazuma Ohyama, Yasuharu Matsumoto, Kentaro Takanami, Hideki Ota, Kensuke Nishimiya, Jun Sugisawa, Satoshi Tsuchiya, Hirokazu Amamizu, Hironori Uzuka, Akira Suda, Tomohiko Shindo, Yoku Kikuchi, Kiyotaka Hao, Ryuji Tsuburaya, Jun Takahashi, Satoshi Miyata, Yasuhiko Sakata, Kei Takase, Hiroaki Shimokawa

(日本語)

タイトル：冠攣縮性狭心症患者における冠動脈外膜・周囲脂肪組織の炎症性変化のエビデンス

著者名：大山 宗馬, 松本 泰治, 高浪 健太郎, 大田 英揮, 西宮 健介, 杉澤 潤, 土屋 聡, 天水 宏和, 宇塚 裕紀, 須田 彬, 進藤 智彦, 菊池 翼, 羽尾 清貴, 圓谷 隆治, 高橋 潤, 宮田 敏, 坂田 泰彦, 高瀬 圭, 下川 宏明

掲載誌名: *Journal of the American College of Cardiology*. (in press)

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野  
教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号：022-717-7152

Eメール：shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室  
講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp

2018.02.21 東北大学ビッグデータメディシンセンターの設立



Press Release



2018年2月21日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科

## 東北大学ビッグデータメディシンセンターの設立

- 東北大学の総力を結集し、未来型医療への一歩を刻む -

### 【発表のポイント】

- 東北大学は2018年度（平成29年度）から指定国立大学の第一陣の一つとして認定され、「未来型医療」を目標の一つに掲げています。
- 未来型医療の実現を支援するため全学組織として「東北大学ビッグデータメディシンセンター（Big Data Medicine Center; BDMC）」を設立しました。
- BDMCは、医療系ビッグデータの活用により、プライバシーを保護しながら未来型医療の実現を支え、国民の健康増進に貢献します。

### 【概要】

東北大学は、2018年度（平成29年度）から指定国立大学の第一陣の一つとして認定され、「未来型医療」を目標の一つに掲げています。その活動の一環として、全学組織として「ビッグデータメディシンセンター（Big Data Medicine Center; BDMC）」を設立しました。

BDMCは国民の健康増進に貢献するために、以下の4つを目標に掲げています。

- ① 正確性・信頼性の高い臨床データと遺伝子・オミックス<sup>注1</sup>データを連携させ、情報解析基盤を構築・整備する。
- ② 各種疾患・病態を対象として具体的なプロジェクトを進め、研究を発展させるために必要な課題をソフト・ハードの両面で充実させる。
- ③ 基礎医学・疫学統計・情報処理・人工知能等の解析専門チームとの連携による研究開発環境を構築し、国際競争力を強化する。
- ④ 複数分野に詳しい人材の育成環境を活性化することで、医療系ビッグデータ解析に資する人材を輩出する。

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川 宏明（しもかわ ひろあき）教授が初代センター長に就任し、4名の副センター長とともに、約30名のスタッフ体制で立ち上がりました。

本センターからは、これまでになかったような医療系ビッグデータの活用により、未来型医療の実現を支え、国民の健康増進に貢献します。

[www.tohoku.ac.jp](http://www.tohoku.ac.jp)

**【説明】**

情報技術（information technology, IT）の進歩により大量のデータ（ビッグデータ）を処理することが可能となり、これまで分からなかった現象や事実が明らかにできる時代となりました。なかでも医学・医療の分野はビッグデータの活用が期待される分野の一つです。東北大学は、平成 29 年度から指定国立大学の第一陣の一つとして認定され、目標の一つとして、「未来型医療」を掲げました（図 1）。その活動の一環として、全学組織として「ビッグデータメディシンセンター」を設立しました（図 2）。

東北大学は、動物疾患モデルやオミックス解析基盤を持つ医学系研究科に加えて、15 万人の健康人の遺伝子情報を含めたデータを持つ東北メディカル・メガバンク機構、80 万人の患者情報を有し臨床研究中核病院として指定された東北大学病院があります。さらには、情報科学研究科・工学研究科・医工学研究科・薬学研究科・加齢医学研究所など、医療ビッグデータを基にプライバシーを保護しながら、新たな研究領域を創出するための研究環境や人材が揃っています。

本センターでは、国民の健康増進のため、以下の 4 つの目標を掲げ、課題に取り組んでいきます。

- ① 正確性・信頼性の高い臨床データとゲノム・オミックスデータを連携させ、情報解析基盤を構築・整備する。
- ② 各種疾患・病態を対象として具体的なプロジェクトを進め、研究を発展させるために必要な課題をソフト・ハードの両面で充実させる。
- ③ 基礎医学・疫学統計・情報処理・人工知能等の解析専門チームとの連携による研究開発環境を構築し、国際競争力を強化する。
- ④ 複数分野に詳しい人材の育成環境を活性化することで、医療系ビッグデータ解析に資する人材を輩出する。

センターの組織構成としては、4 つの疾患コア群（難治性癌、生活習慣病、希少疾患<sup>注2</sup>、老化・認知症）を設け、これを 6 つの解析チーム（バイオインフォマテックス<sup>注3</sup>、クリニカルインフォマテックス<sup>注4</sup>、データサイエンス、臨床疫学、機能遺伝学、遺伝統計学）が解析します（図 3）。

東北大学大学院医学系研究科循環器内科の下川 宏明（しもかわ ひろあき）教授が初代のセンター長に就任し（東北大学病院 臨床研究推進センター長兼任）、4 名の副センター長とともに、約 30 名のスタッフ体制で立ち上げました。

本センターからは、これまでになかったような医療系ビッグデータの活用により、未来型医療の実現を支えるような研究成果や人材が育つことが期待されます。皆様のご理解とご支援を宜しくお願い申し上げます。

## 【用語説明】

- 注1. オミックス解析：血液や尿から、病気に対するリスクを反映して血液中や尿中の量に変化するようなタンパク質や低分子化合物などを網羅的に測定する方法。
- 注2. 希少疾患：代謝異常、神経難病など患者数が比較的小さな疾患。
- 注3. バイオインフォマテックス：生命科学と情報科学の融合分野のひとつで、DNA や RNA、タンパク質の構造などの生命が持っている情報を情報科学や統計学などを用いて分析することで生命について解き明かしていく学問。
- 注4. クリニカルインフォマテックス：患者の身体・検査結果など臨床情報を、情報科学を用いて分析する学問。

個々人の臨床データ、ゲノム・オミックスデータの網羅的収集

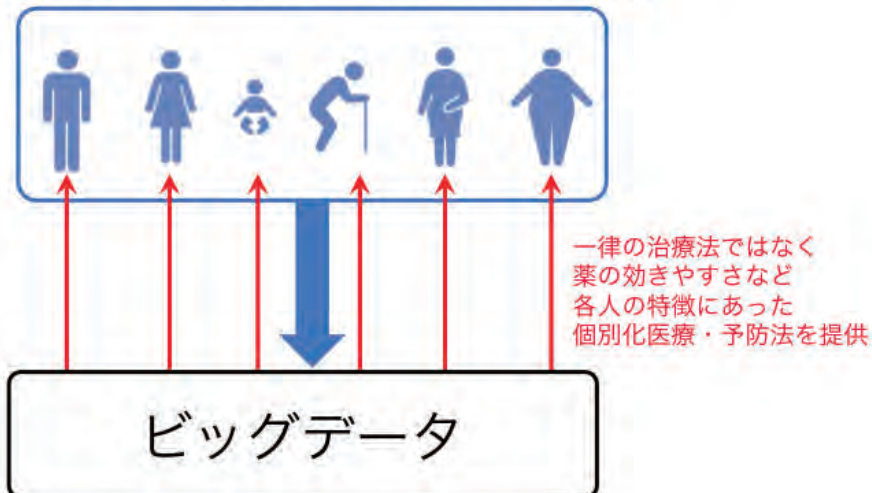


図1. ビッグデータがもたらす未来型医療

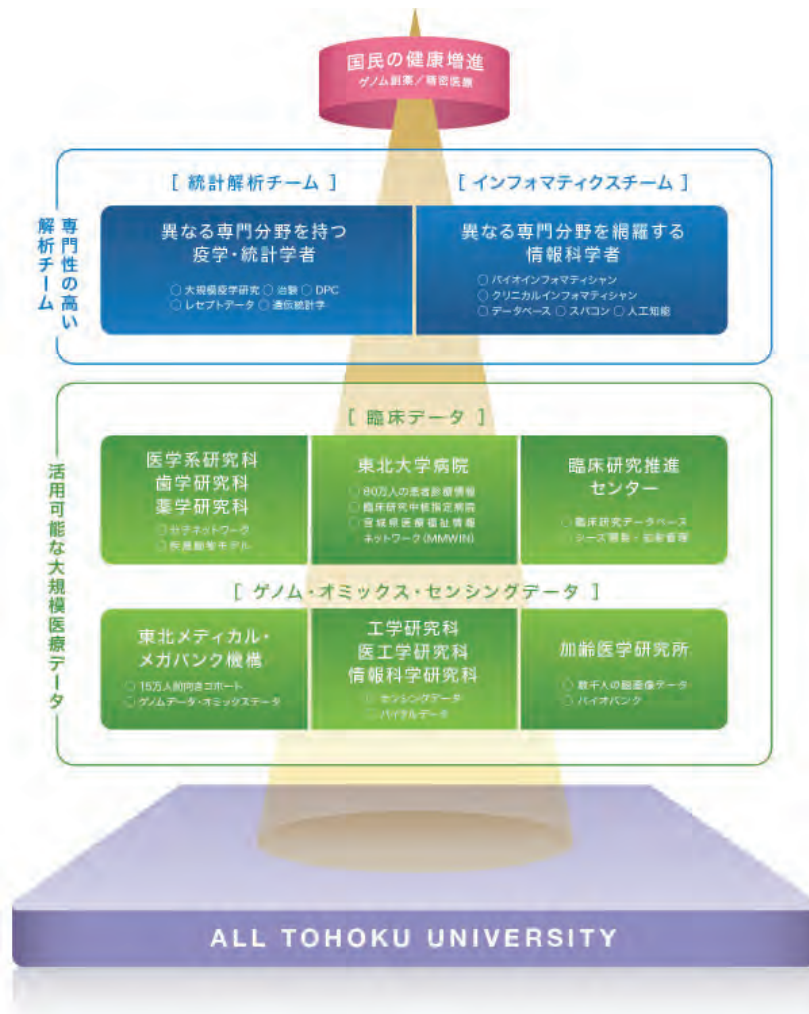


図2. ビッグデータメディスンセンター（解析チーム＋大規模医療データ）の全体像



図 3. センターの組織構成：4つの疾患コア群と6つの解析チーム

【お問い合わせ先】

（BDMC に関すること）

東北大学大学院医学系研究科 医学情報学分野  
教授 中山 雅晴（なかやま まさはる）

電話番号：022-717-7572

Eメール：msi@med.tohoku.ac.jp

（取材に関すること）

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室  
講師 稲田 仁（いなだ ひとし）

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp

**BDMC** TOHOKU UNIVERSITY  
BIG DATA  
MEDICINE CENTER

東北大学ビッグデータメディスンセンター





## TOP MESSAGE

## 真のデータヘルスへの 一歩をここに刻む

最近、「ビッグデータ」という言葉を耳にする機会が増えました。情報技術(information technology, IT)の進歩により大量のデータを処理することが可能となり、これまで分からなかった現象や事実が明らかにできる時代となりました。ビッグデータの特徴として、Volume(量)・Velocity(迅速性)・Variety(多様性)の3Vが挙げられていますが、その応用範囲は広く、我々の生活の全ての面をカバーすると言っても過言ではありません。なかでも医学・医療の分野はビッグデータの活用が期待される分野の一つです。

東北大学は、動物疾患モデルやオミックス解析基盤を持つ医学系研究科に加えて、15万人の健康人ゲノムコホートを持つ東北メディカルメガバンク、80万人の患者情報を有し臨床研究中核病院として指定された東北大学病院があります。さらには、情報科学研究科・工学研究科・医工学研究科・薬学研究科・加齢医学研究所など、医療ビッグデータを基に新たな研究領域を創出するための研究環境や人材が揃っています。そこで、東北大学では、2年間の準備期間を経て、平成29年度から、全学組織として「ビッグデータメディシンセンター」を立ち上げました。本センターでは、以下の4つの目標を掲げています。

- ① 正確性・信頼性の高い臨床データとゲノム・オミックスデータを連携させ、情報解析基盤を構築・整備する。
- ② 各種疾患・病態を対象として具体的なプロジェクトを進め、研究を進展させるために必要な課題をソフト・ハードの両面で充実させる。
- ③ 基礎医学・疫学統計・情報処理・人工知能等の解析専門チームとの連携による研究開発環境を構築し、国際競争力を強化する。
- ④ 複数分野に明るい人材の育成環境を活性化することで、医療系ビッグデータ解析に資する人材を輩出する。

センターの組織構成としては、さしあたって4つの疾患コア群(難治性癌、生活習慣病、希少疾患、老化・認知症)を設け、これを6つの解析チーム(バイオインフォマテックス、クリニカルインフォマテックス、データサイエンス、臨床疫学、機能遺伝学、遺伝統計学)が横串を通して解析する構成としました。私が初代のセンター長に就任し、4名の副センター長とともに、約30名のスタッフ体制で立ち上げました。

本センターからは、これまでになかったような研究成果や人材が育つことが期待されます。また、本センターの活動は、東北メディカルメガバンクや大学病院にとっても大きなプラスになることが期待されます。皆様のご理解とご支援を宜しくお願い申し上げます。

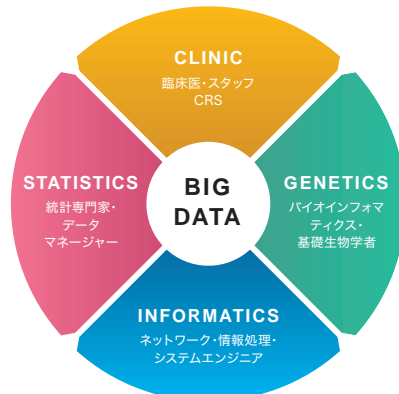


東北大学  
ビッグデータメディシンセンター  
センター長 下川宏明

1979年：九州大学医学部医学科卒業  
1985年：米国Mayo Clinic, Research Fellow  
1989年：九州大学医学部附属病院  
1995年：九州大学医学部助教授  
2005年：東北大学大学院医学系研究科教授  
現在に至る  
2012年：東北大学医師会長  
2013年：東北大学病院臨床研究  
推進センター長(兼任)  
2017年：東北大学ビッグデータメディシン  
センター長

### BDMC 設立の目的

国民の健康に寄与するためのゲノム創薬・精密医療の実現のため、オール東北大学による医療データと遺伝子データの融合・活用した医療系ビッグデータの研究と人材育成を行います。

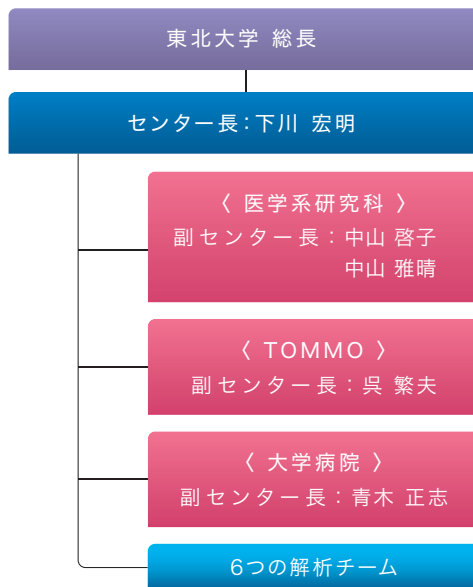


STRUCTURE

# 東北大学の総力を結集し、 データヘルスの新たな展開に挑む

東北大学は、平成29年度から指定国立大学の第一陣の一つとして認定され、4つの目標の一つとして、「未来型医療」を掲げました。その活動の一環として、全学組織として「ビッグデータメディシンセンター」を設立しました。

本センターは、東北大学大学院・医学系研究科、東北大学病院・個別化医療センター、東北メディカル・メガバンク機構と、情報科学研究科・工学研究科・医工学研究科・歯学研究科・薬学研究科・加齢医学研究所などが参加しています。センターには、臨床データを扱う臨床医・CRC、ゲノム疫学データを扱うバイオインフォマティシャン(生命情報学者)・基礎生物学者に加えて、統計を担当する生物統計家・データマネージャー、情報処理を担当するネットワーク・情報処理システムエンジニアが在籍しています。本センターの組織構成は、センター長の下に4名の副センター長を配置した6部門、約30名のスタッフ体制です。



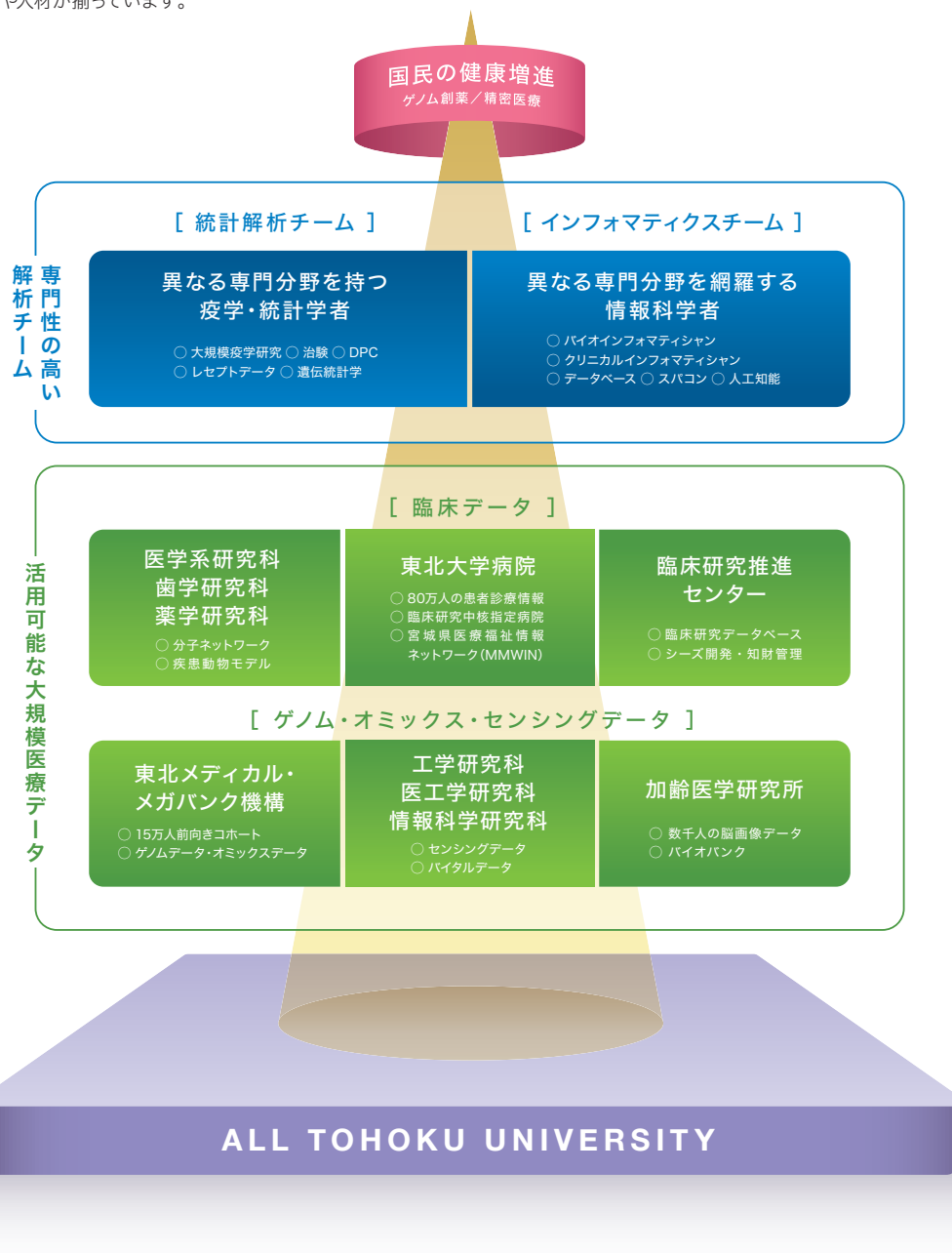
## 4つの疾患コア群 × 6つの解析チーム



OUR MISSION

# 医療系ビッグデータの活用で、 ゲノム創薬・精密医療の実現を支援

東北大学医学系研究科には、長年にわたる基礎・臨床・疫学研究の研究基盤があります。更に80万人の患者情報を有し臨床研究中核病院として指定された東北大学病院、前向きに15万人の健康人ゲノムコホート情報を有する東北メディカルメガバンク機構、個別化医療センターがあります。さらには、情報科学研究科・工学研究科・医工学研究科・歯学研究科・薬学研究科・加齢医学研究所など、医療ビッグデータを基に新たな研究領域を創出するための研究環境や人材が揃っています。



# 新たな可能性に道をひらく、 BDMC の目標と取り組み

目標  
1

正確性・信頼性の高い臨床データとゲノム・オミックスデータを、個人情報厳密に管理しながら連携させ、さらに臨床情報などを含めた日常データとの併合しつつ、医療ビッグデータの入力系・解析系の整備する。

取組み

## 医療ビッグデータの入力系・解析系の整備

電子カルテ等、正確性が高く網羅性に富んだ臨床情報データベースを構築します。プライバシーを保護しながら、ゲノム等各種オミックスデータベースや臨床データの連携基盤の開発をします。また、病名は保険診療上のいわゆるレセプト病名があるため、患者自身を代表する病名を追うことが困難です。さらに同じ概念で異なる病名も同一疾患として扱う取り決めが必要となってきます。これらの点を考慮に入れて、各診療科の持つデータベースを統合・解析するプロジェクトを開始し、網羅的ゲノム・オミックス解析のための統計および情報解析系チーム形成を行います。

目標  
2

難治性癌、生活習慣病、希少疾患、老化・認知症を4つのコアとして各疾患に対してプロジェクトを進め、研究を発展させる。

取組み

## 各種疾患をターゲットとしたビッグデータ解析

難治性癌、生活習慣病、希少疾患、老化・認知症を4つのコアとし、癌、循環器、糖尿病、希少疾患、小児・産科疾患、精神疾患、認知症に対するビッグデータ解析を行います。また疾患モデル動物を活用したオミックスデータ解析と分子ネットワーク解析を行います。さらに、整備されたデータ基盤は国内外の各組織とのデータ共有を可能とします。

目標  
3

基礎医学・疫学統計・情報処理・人工知能等の解析専門チームとの連携による研究開発環境を構築し、国際競争力を強化する。

取組み

## 解析専門チームとの連携による研究開発環境の構築; Advisory Board

医学系研究科、メガバンク、東北大学病院および臨床研究推進センターの各分野の人材と連携し研究開発環境を構築し、国際競争力を強化します。また、研究をサポートするためにAdvisory Boardを設立します。アドバイザリーボードによる研究に対する助言のみならず、資金調達、各申請書の作成、倫理申請、プロトコル作成、各施設間連携の面でもサポート体制を整え、迅速に研究を加速させます。

目標  
4

複数分野に明るい人材の育成環境を整備することで、研究の恒常性・発展性を担保し、国内外を問わず医療系ビッグデータ解析に資する人材を輩出する。

取組み

## 複数分野に明るい人材の育成環境を整備

ビッグデータ時代に相応しく、よりスピーディーに、より網羅的に、より正確に、大量のデータ活用のため複数の分野に精通した人材を育成します。診療情報と遺伝情報そして臨床研究の知見が「医療情報ビッグデータ」を形成し、従来得られなかったアイデアと成果を生み出すことが期待されています。しかし、扱うデータの対象範囲は広く、とりわけ、統計学・情報学・遺伝学・臨床医学の間の連携が求められます。異なった分野のチームの連携を行い、複数分野に明るい人材の育成環境を整備します。各研究機関や民間企業などより人材を受け入れることも予定しています。



ACCESS

東北大学星陵キャンパス



バス停留所

【仙台市営バス】

JR仙台駅西口バスプール13、15-1、15-2番のりば「東北大学病院前経由」または「交通局東北大学病院前」行き乗車「東北大学病院前」下車。(約20分、180円)

地下鉄駅

【仙台市営地下鉄】

仙台駅より、南北線泉中央方面行き乗車「北四番丁駅」にて下車。(約5分、200円)北2出口より山形方面へ徒歩15分

真のデータヘルスへの一步をここに刻む



東北大学  
ビッグデータメディシンセンター

980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学医学部5号館2階

☎ 022-717-8035 ☒ contact@bmc.med.tohoku.ac.jp

<http://www.bmc.med.tohoku.ac.jp>

2018.05.18 難治性疾患肺動脈性肺高血圧症の新規分子機序を解明



Press Release



2018年5月18日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科

## 難治性疾患肺動脈性肺高血圧症の新規分子機序を解明

- 新規バイオマーカーと治療薬開発の可能性 -

### 【研究のポイント】

- 指定難病である肺動脈性肺高血圧症（PAH）<sup>注1</sup>の発症機序については、未だ完全には解明されておらず、早期発見のためのバイオマーカーや根本的治療薬の開発が待たれている。
- PAHにおいて、タンパク質セレノプロテイン P（SeP）<sup>注2</sup>の著しい発現亢進を発見し、新規分子機序の解明と新規バイオマーカー開発の可能性を示した。
- 薬物による SeP の抑制は複数の PAH モデル動物に対して治療効果を示し、同疾患に対する新規治療ターゲットとなる可能性を見出した。

### 【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川宏明（しもかわ ひろあき）教授、佐藤公雄（さとう きみお）准教授、菊地順裕（きくち のぶひろ）医員の研究グループは、指定難病である肺動脈性肺高血圧症（PAH）の新規病因候補遺伝子・タンパク質の網羅的探索を行った結果、これまで PAH との関連が全く示唆されていなかった新規病因タンパク質としてセレノプロテイン P（SeP）を発見しました。多くの臨床検体や遺伝子改変動物を用いた解析の結果、SeP が PAH の主な病変部位である肺動脈平滑筋細胞の異常な増殖を促進し、PAH の病態に深くかかわっていることを解明しました。

本研究は、発症機序に未解明な点が多く残されている PAH の分子機序の解明と共に、早期発見のための新規バイオマーカー、そして新規治療ターゲットとしての SeP の役割を解明したものであり、世界初のバイオマーカーとしての実用化、新規治療薬の開発などの臨床応用につながることを期待されます。

本研究成果は、4月10日（米国東部時間、日本時間4月11日）に米国心臓協会（American Heart Association, AHA）の学会誌である *Circulation* 誌（電子版）に掲載されました。本研究は、文部科学省科学研究費補助金、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化研究事業、および日本学術振興会科学研究費助成金の支援を受けて行われました。

[www.tohoku.ac.jp](http://www.tohoku.ac.jp)

**【研究内容】**

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、微小肺動脈の血管壁を構成する細胞の異常な増殖や、局所での炎症細胞の活性化などが複雑に相互作用することで肺動脈が狭窄・閉塞し、心臓から肺に向かう血圧が高くなってしまふ疾患で、その結果、心臓（右心室と右心房）に過剰な負荷がかかり右心不全をきたす難病です。症状が重篤になるほど生存率が下がり、早期発見が極めて重要となります（図1）。しかし、PAHにはこれといった特徴的な症状がないため循環器専門医でも早期診断を行うことが難しく（図2）、また薬物治療が有効でない場合も多いため、多剤併用療法や、最終的には肺移植が必要となることもあります。とくに、現在PAHの治療に用いられる内服薬は、狭くなった血管を拡張させ、血管抵抗を下げることによって肺動脈の降圧作用を狙うもので、肺血管壁の細胞増殖そのものを抑える根本的な薬剤は未だ実用化されていません。以上から、本疾患の早期診断のための特異的なバイオマーカーや、根本的な治療薬の開発が強く望まれています。

下川教授の研究グループは、東北大学循環器内科がこれまでに蓄積してきた多くの臨床検体を用いて、PAHの病因遺伝子・病因タンパク質の網羅的な探索を行い、新規病因タンパク質としてこれまでPAHとの関連が全く示唆されていなかったセレノプロテインP（SeP）を発見しました。

本研究では、臨床検体を用いた細胞実験や、計5種類に及ぶ遺伝子改変動物を用いた詳細な解析によって、SePがPAHの発症と進行に重要な役割を果たしていることを世界で初めて証明しました（図3）。また、PAH患者では、健常者に比べて血液中のSeP濃度が上昇しており、さらには血中SeP濃度が疾患の重症度や予後と相関することを発見しました（図4）。これらの結果から、SePがPAHに対する世界初の特異的なバイオマーカーとなることを見いだしました。最後に、複数のPAHモデル動物に対して薬剤を用いてSePを抑制することにより、PAHの発症予防効果と治療効果が得られることを明らかにし、そのSeP抑制薬の候補物質をも明らかにしました。すでに、PAHに対する特異的なバイオマーカーおよび治療ターゲットとしてSePの特許出願を行っています。

本研究の成果から、機序の不明な点が多く残されているPAHの新たな発症機序が明らかになり、SePの新規バイオマーカーとしての可能性と新規治療ターゲットとしての可能性が示されました。今後本研究に基づき、基礎研究から臨床応用へのトランスレーショナルリサーチを進展させ、非侵襲的診断法への応用や、新規治療薬の開発につながることを期待されます。

**【用語解説】**

- 注1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH, Pulmonary Arterial Hypertension) : 心臓から肺に向かう肺動脈の内圧 (血圧) が異常に上昇する疾患。肺動脈を構成する細胞の異常増殖により血管抵抗が上昇し、肺動脈圧が上昇する。その原因は未解明な点が多く、難治性呼吸器疾患 (指定難病) に認定されている。
- 注2. セレノプロテイン P (SeP) : 分子中に微量元素であるセレンを含有するタンパク質。多く (約 65%) は肝臓で産生され、セレンを末梢臓器に運搬することが主要な役割と考えられているが、いまだその機能の全容解明には至っていない。



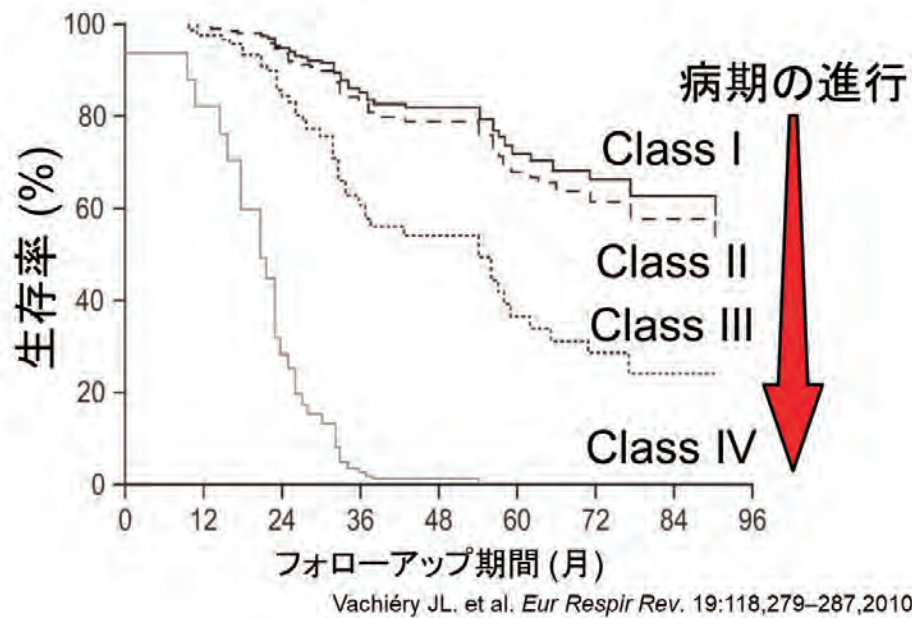


図1. 肺動脈性肺高血圧症（PAH）の重症度と予後の関係

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は症状に応じて4つの重症度に分類されますが、重症度の進行に応じて（Class I→IV）その予後も著しく不良となり、早期発見が極めて重要な疾患と考えられます。

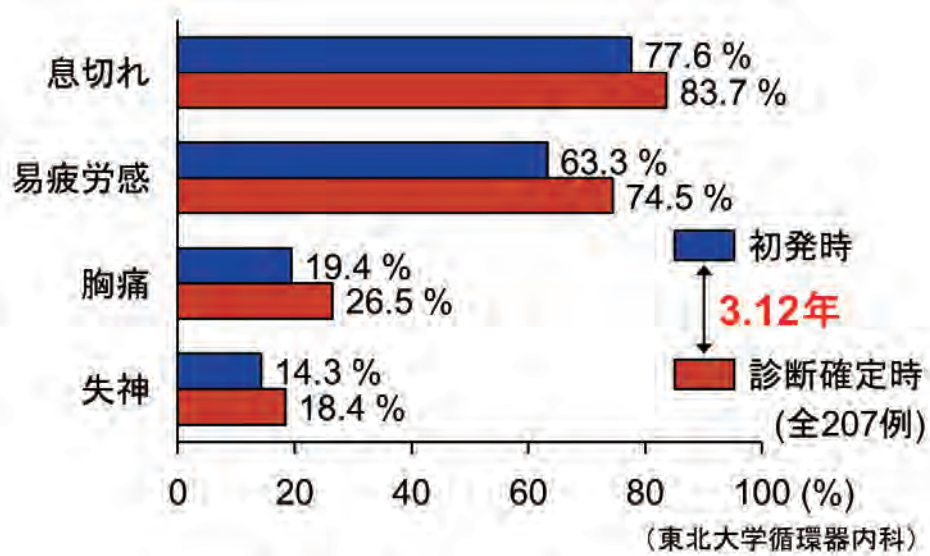


図2. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の非特異的な症状

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、初発時から診断確定に至るまで、非特異的な（ありふれた、他の疾患でも出現しうる）症状を呈し、これが PAH の早期診断を困難なものにしています。

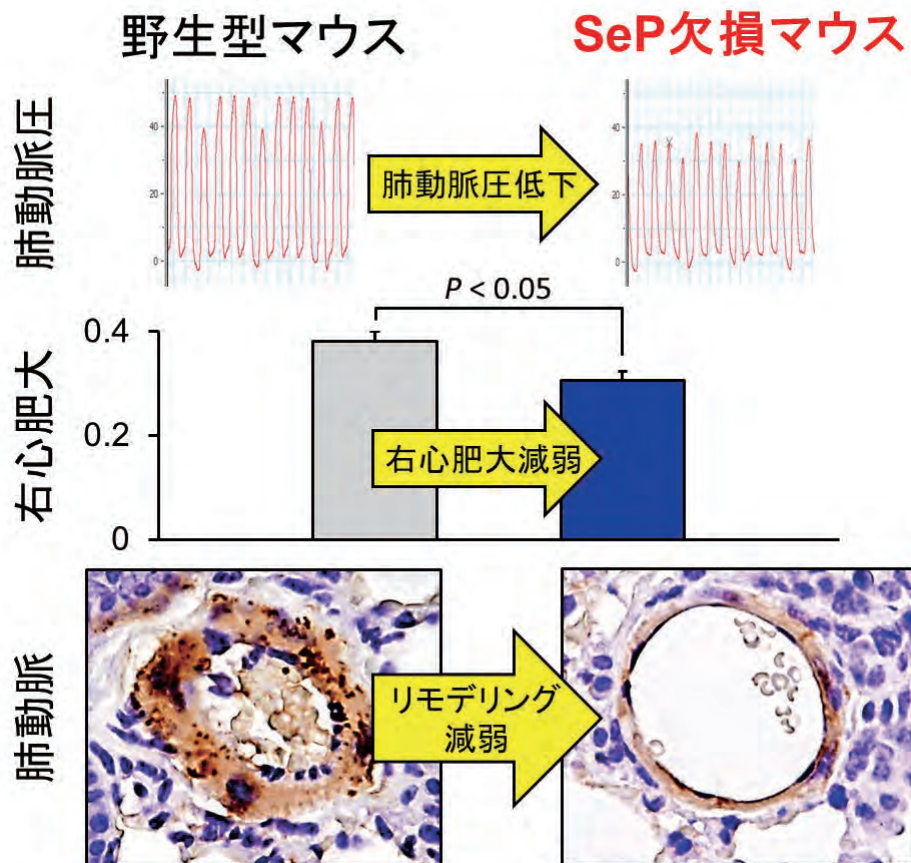


図3. セレノプロテインP遺伝子欠損マウスは肺高血圧症が減弱  
 セレノプロテインP遺伝子を欠損させたマウスと通常のマウスに対して、肺高血圧を発症させるモデルを作成して比較した結果、セレノプロテインP欠損マウスは肺血圧、右心室心筋の肥大（右心不全の徴候）、肺動脈血管の狭窄（リモデリング）の全てが減弱し、肺高血圧症にならないことを発見しました。

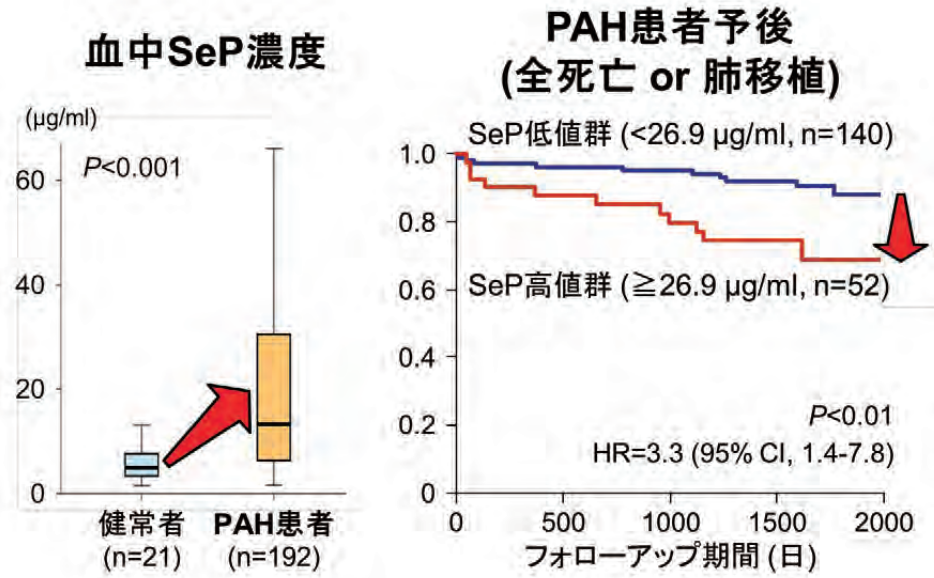


図4. 肺動脈性肺高血圧症（PAH）では血中 SeP 濃度が上昇  
肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者では、健常者に比べて血液中の SeP 濃度が上昇しており、さらには血中 SeP 濃度が疾患の予後と相関することを発見しました。

## 【論文題目】

(英語)

**Title:** Selenoprotein P Promotes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension; Possible Novel Therapeutic Target

**Authors:** Nobuhiro Kikuchi, Kimio Satoh, Ryo Kurosawa, Nobuhiro Yaoita, Md. Elias-Al-Mamun, Mohammad Abdul Hai Siddique, Junichi Omura, Taijyu Satoh, Masamichi Nogi, Shinichiro Sunamura, Satoshi Miyata, Yoshiro Saito, Yasushi Hoshikawa, Yoshinori Okada, Hiroaki Shimokawa

(日本語)

新規病因タンパク質セレノプロテイン P による肺高血圧症促進機構

著者名：菊地 順裕, 佐藤 公雄, 黒澤 亮, 矢尾板 信裕, Md. Elias-Al-Mamun, Mohammad Abdul Hai Siddique, 大村 淳一, 佐藤 大樹, 野木 正道, 砂村慎一郎, 宮田 敏, 斎藤 芳郎, 星川 康, 岡田 克典, 下川 宏明

掲載誌名：*Circulation*. 2018; (in press).

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033113.

URL:

<http://circ.ahajournals.org/content/early/2018/04/05/CIRCULATIONAHA.117.033113.1>  
ong

## 【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科

教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号：022-717-7152

Eメール：shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp

2018.06.19 世界初のアルツハイマー型認知症に対する超音波



Press Release



平成 30 年 6 月 19 日

東北大学病院  
東北大学大学院医学系研究科  
東北大学加齢医学研究所

世界初のアルツハイマー型認知症に対する超音波  
治療の医師主導治験  
—認知症に対する自己修復能力の活用—

【発表のポイント】

- アルツハイマー型認知症<sup>注1</sup>は、高齢化の進展に伴い全国的に増加の一途を辿っている。
- アルツハイマー型認知症は、いくつかの症状改善薬が開発されているものの、未だ根治的な治療方法がなく新たな治療法の開発が求められている。
- 今回、低出力パルス波超音波<sup>注2</sup>を応用することで、血液脳関門<sup>注3</sup>の影響を受けることなく、自己修復能力を活性化して治療効果が期待できる革新的な低侵襲性治療を開発した（図1）。

【概要】

東北大学大学院 医学系研究科 循環器内科学分野の下川 宏明(しもかわ ひろあき)教授、進藤 智彦(しんどう ともひこ)助教、江口 久美子(えぐち くみこ)医師、東北大学加齢医学研究所 老年医学分野 荒井啓行(あらい ひろゆき)教授らの研究グループは、低出力パルス波超音波(low-intensity pulsed ultrasound: LIPUS)<sup>注2</sup>がマウスのアルツハイマー型認知症モデルにおいて認知機能低下を抑制する可能性があることを見出し、2018年6月より、世界で初めて臨床の現場で探索的医師主導治験を開始します。

アルツハイマー型認知症<sup>注1</sup>は認知症の代表的な病態の一つであり、いくつかの症状改善薬が開発された現在もその根本的な解決策となる治療法が確立されていません。認知症に対する治療法の開発は、超高齢社会の進展に伴う認知症患者の急激な増加と相まって、世界的に大きな課題となっています。そのような中、新世代の低侵襲治療とされる LIPUS 治療が、認知症に対する新たな治療手段として研究が始まっています。

[www.tohoku.ac.jp](http://www.tohoku.ac.jp)

研究

下川教授らの研究グループは、以前より虚血性心疾患に対するLIPUS治療の有効性と安全性を動物実験レベルで報告してきました(図2)。この低出力パルス波超音波を全脳に照射すると、進行性の認知機能低下が抑制される可能性があることを、マウスを用いた二つの認知症モデルから見出しました(図3)。アルツハイマー型認知症の動物モデルでは、その二大病理の一つであるアミロイド $\beta$ の蓄積を有意に減少させました(図4)。また、この治療法は、物理刺激を用いた革新的なアプローチであり、薬物では通過しにくい血液脳関門<sup>註3</sup>の影響を全く受けることなく十分な治療効果を得ることができます。

本研究は、現在根治的な治療法のないアルツハイマー型認知症において、認知機能の低下を抑制する新たな治療方法を見出した重要な研究であり、2018年6月から世界で初めて実際に臨床の現場でその有効性と安全性を評価する探索的医師主導治験が始まります。本治験は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)からの指導を受けて行われ、また国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の革新的医療シーズ実用化研究事業において課題名「認知症に対する経頭蓋超音波治療装置の開発」で支援を受けて実施されます。

#### 【研究内容】

認知症に対する新たな治療法の確立は、現在喫緊の課題の一つといえます。高齢化の進展は本邦のみに止まらず、世界的に拡がりを見せており、それに伴いアルツハイマー型認知症をはじめとした脳血管性認知症やレビー小体病、パーキンソン症候群など認知機能の低下を生じるあらゆる認知症が増加の一途を辿っています。その中でもアルツハイマー型認知症は二つの病理学的特徴を持っており、一つはアミロイド $\beta$ (A $\beta$ )から成る老人斑、もう一つは微小管関連蛋白質であるタウ蛋白から成る神経原線維変化と言われており、これらの病理変化によって神経細胞の脱落が起きると言われています。その病態発症機構としては、現在アミロイド仮説が最も支持されています。アミロイド仮説とは、A $\beta$ がその前駆体蛋白質(amyloid precursor protein:APP)から切り出され、これが異常凝集することで神経細胞を傷害するというものです。しかし、近年様々な研究からその発症機構がより複雑であることが判明し、以前のアミロイド仮説で提案されているような単純な仮説からは遠ざかっているのが現状です。また、従来は脳に蓄積する不溶性のA $\beta$ 線維が神経毒性を発揮すると考えられていましたが、近年ではより毒性の強い凝集体として、可溶性オリゴマーに注目が集まっています(オリゴマー仮説)。

これらの病態仮説に対して、現状では根本的な治療法がないことが大きな課題となっていました。現在、アルツハイマー型認知症に対する治療の主流は家族や介護者からの支援的ケアと言われており、内服薬としてはコリンエステラーゼ阻害薬やグルタミン酸拮抗薬が用いられます。これらは根本的な治療薬ではなく、神経伝達物質に作用する「症状改善薬」と言われています。この「症状改善薬」に対して、アルツハイマ

一型認知症を根本的に治療できる可能性を持った「疾患修飾薬」の開発が急務となっています。一方で、近年、アルツハイマー型認知症は、高血圧、脂質異常症、糖尿病、加齢など、動脈硬化を主体とする血管病と共通の危険因子を有することが分かりました。高血圧、脂質異常症、糖尿病、加齢などの動脈硬化の危険因子は、長期間暴露されることにより血管内皮機能の障害をもたらします。この血管内皮機能の障害は、さまざまな神経疾患の病因と密接に関連することが報告されています。血管内皮細胞は、ニューロン、グリア細胞など様々な細胞種と共に、脳組織の構造を維持する細胞外マトリックスに包まれ複雑な神経ネットワークを構築します。下川教授らの研究グループは、この血管内皮機能の修復・改善を治療標的とすることが、アルツハイマー型認知症の予防または治療として応用できないかと考えました。

このような中、近年、低出力パルス波超音波 (low-intensity pulsed ultrasound: LIPUS) は、細胞・組織障害が非常に少ない低侵襲治療として様々な分野で注目され始めています。下川教授らの研究グループは、狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患において、超音波が血管内皮細胞表面の窪み構造(カベオラ)を伸展させることで、細胞膜表面の機械刺激受容体を刺激し、内皮型一酸化窒素合成酵素 (endothelial nitric oxide synthase: eNOS) の発現および血管新生を誘導することを報告しています(図 2)。これらの成果をもとに、同グループは企業と連携して経頭蓋超音波治療装置を開発しました(図 5、6)。

2018年6月から、軽度アルツハイマー型認知症の患者さんを対象として、プラセボ治療群を対照群とする単施設盲検無作為化比較試験(探索的医師主導治験)を東北大学病院にて開始します。治療は3ヶ月毎に行い、全観察期間は18ヶ月となります(図 7)。主な有効性評価項目は、認知機能試験(MMSE、ADAS-J cog、CDR/CDR-SB)と行動試験(NPI-Q、Zarit)であり、安全性の評価として頭部MRI検査を実施します。

この治験の結果をもとに、将来的には検証的治験の実施、薬事承認申請を目指します。この治療法の有効性が認められれば、世界初のアルツハイマー型認知症に対する「疾患修飾療法」として、革新的な治療装置となることが期待されます。

#### 【用語説明】

注 1. アルツハイマー型認知症:

アルツハイマー病を原因とする認知症の一つ。アミロイドβの蓄積による老人斑と、タウ蛋白のリン酸化による神経原線維変化を二大病理とする進行性の神経変性疾患である。全ての認知症の中で半数以上の割合を占める。

注 2. 低出力パルス波超音波:

人間の可聴域を超える周波数(20kHz以上)を持った波は超音波と呼ばれ、媒質を振動して伝導する縦波(疎密波)から構成される。パルス波は、連続的に音波を発信し続ける連続波とは対照的に、断続的に音波を発信する照射方法であり、生体



内の機械的振動によって生じる熱の発生を抑えられるため、連続波よりも高い強度での照射が可能になる。

注 3. 血液脳関門:

血液と脳組織の間にあり、両者の物質交換を制御する機構のことを指す。これにより血中の不要な物質は容易に脳組織へは浸透できないようになっている。しかし、アルツハイマー病をはじめとする頭蓋内病変の治療においては、この血液脳関門の存在により治療薬が組織まで到達しにくいという問題もある。

【論文題目】

1. Eguchi K, Shindo T, Ito K, Ogata T, Kurosawa R, Kagaya Y, Monma Y, Ichijyo, S, Kasukabe S, Miyata S, Yoshikawa T, Yanai K, Taki H, Kanai H, Osumi N, Shimokawa H. Whole-brain Low-intensity pulsed ultrasound therapy improves cognitive dysfunctions in mouse models of dementia -Crucial roles of endothelial nitric oxide Synthase. *Brain Stimulation* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.05.012>
2. Ogata T, Ito K, Shindo T, Hatanaka K, Eguchi K, Kurosawa R, Kagaya Y, Monma Y, Ichijo S, Taki H, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates contractile dysfunction of pressure-overloaded heart in mice. *PLOS ONE*. 2017;12:e0185555.
3. Shindo T, Ito K, Ogata T, Hatanaka K, Kurosawa R, Eguchi K, Kagaya Y, Hanawa K, Aizawa K, Shiroto T, Kasukabe S, Miyata S, Taki H, Hasegawa H, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a mouse model of acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:1293-1301.
4. Hanawa K, Ito K, Aizawa K, Shindo T, Nishimiya K, Hasebe Y, Tuburaya R, Hasegawa H, Yasuda S, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound induces angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a porcine model of chronic myocardial ischemia. *PLoS One*. 2014;9:e104863.

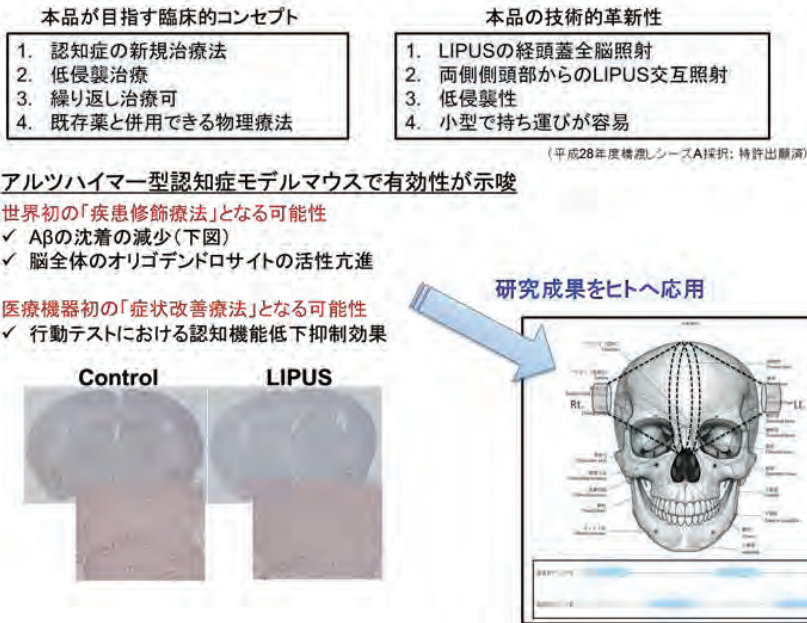


図 1. アルツハイマー型認知症を対象とした経頭蓋超音波治療装置の開発コンセプト

**低出力パルス波超音波(LIPUS)の臨床応用**

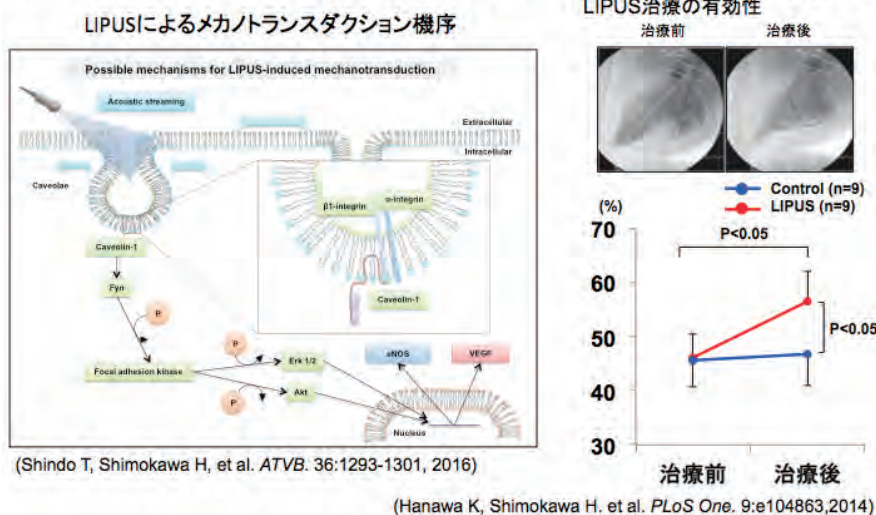
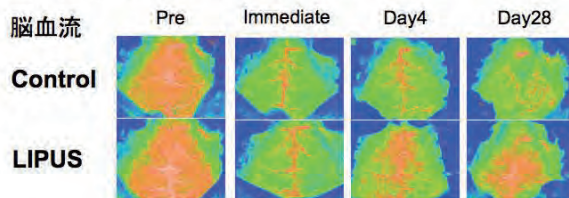


図 2. 虚血性心疾患を対象としたLIPUS治療の基礎研究

1. 脳血管性認知症モデルマウス

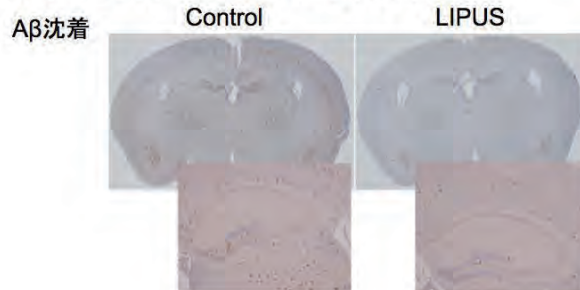


- 脳血流の改善
- 白質病変の軽減
- 稀突起膠細胞の活性化
- 幼若神経細胞の増生



認知機能低下の抑制

2. アルツハイマー型認知症モデルマウス



- eNOSの発現亢進
- アミロイドβの蓄積軽減

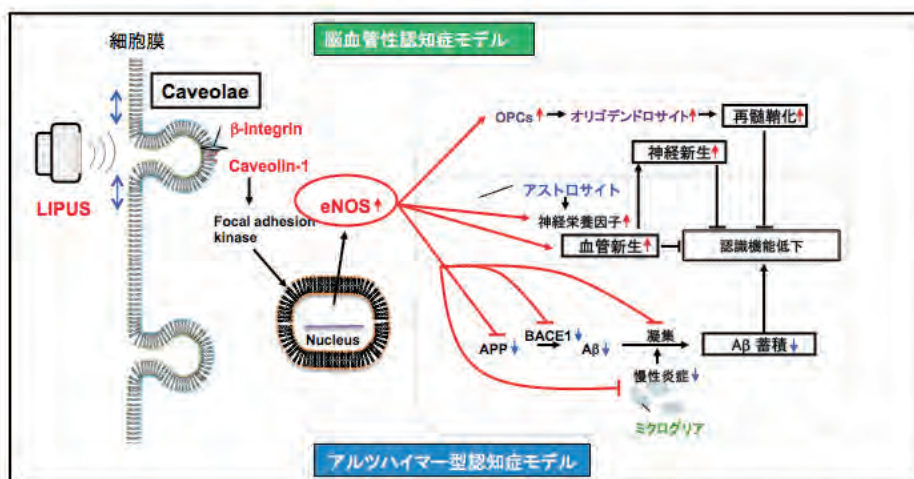


認知機能低下の抑制

世界初の「疾患修飾療法」として期待

図 3. 二つの認知症マウスモデルに対する LIPUS の全脳照射の有効性

超音波治療 (LIPUS) の作用機序



(Shindo, Shimokawa, et al. *ATVB*. 2016;36:1220-9)

(Eguchi, Shimokawa, et al. *Brain Stimulation*. in press)

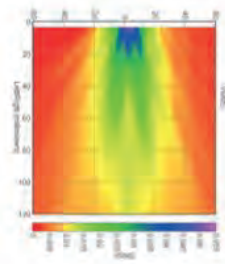
図 4. LIPUS 頭蓋内照射による認知機能改善効果のメカニズム

## 治験機器の開発

### 1. ヒト頭蓋骨を用いた測定実験



### 2. 音場測定実験



### 3. 治験機器の作成



図 5. 経頭蓋超音波治療装置の開発(開発の流れ)



図 6. 経頭蓋超音波治療装置(模擬治療風景)

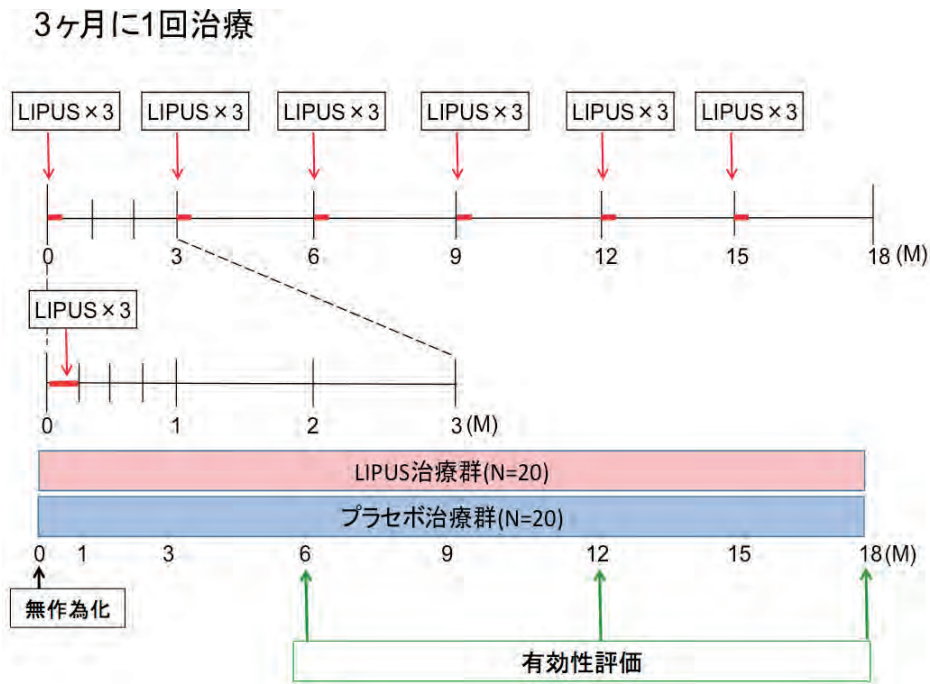


図 7. 治験治療のスケジュール

**【問い合わせ先】**

(研究・治験に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科

教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号 : 022-717-7152

E-mail : shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学病院広報室

電話番号 : 022-717-7149

E-mail pr@hosp.tohoku.ac.jp

2018.06.26 胸部大動脈瘤の発症と破裂に関わる新規分子を発見



Press Release



2018年6月26日

東北大学大学院医学系研究科

## 胸部大動脈瘤の発症と破裂に関わる新規分子を発見 - 分子機序の解明から根治治療薬の開発へ -

### 【研究のポイント】

- 胸部大動脈瘤について、外科的根治治療の他に、予防や内科的根治治療法の開発が待ち望まれている。
- 胸部大動脈瘤患者の大動脈血管平滑筋細胞を用いた解析から、胸部大動脈瘤の発症と破裂に関わる新規分子 SmgGDS タンパク質を発見した。
- SmgGDS を胸部大動脈に局所的に過剰産生させることにより、胸部大動脈瘤の形成が著しく抑制され、同疾患に対する新規治療法になる可能性を見出した。

### 【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川宏明（しもかわ ひろあき）教授、佐藤公雄（さとう きみお）准教授、野木正道（のぎ まさみち）医師の研究グループは、同大学心臓血管外科学分野と共同で胸部大動脈瘤<sup>注1</sup>の病因タンパク質の網羅的探索を行った結果、これまで胸部大動脈瘤との関連が全く示唆されていなかった新規病因タンパク質 SmgGDS<sup>注2</sup>を発見しました。遺伝子改変動物や大動脈平滑筋細胞を用いた解析や多くの臨床検体を用いた検討の結果、SmgGDS が胸部大動脈瘤の発症の原因となる大動脈平滑筋細胞の脆弱化を抑制し、その病態に深くかかわっていることを解明しました。

本研究は、発症機序に未解明な点が多く残されている胸部大動脈瘤の新規分子機序の解明と共に、新規治療ターゲットとしての SmgGDS の役割を解明したものであり、新規根治治療薬の開発などの臨床応用につながることを期待されます。

本研究成果は、6月19日（米国東部時間、日本時間6月20日）に米国心臓協会（American Heart Association, AHA）の学会誌である Circulation 誌（電子版）に掲載されました。本研究は、文部科学省科学研究費補助金、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化研究事業、及び日本学術振興会科学研究費助成金の支援を受けて行われました。



www.tohoku.ac.jp

**【研究内容】**

胸部大動脈瘤は、心臓に近い胸部の大動脈の血管の壁が薄くなり、「瘤（こぶ）」のように膨らんでしまう状態になる疾患です。多くの場合、自覚症状のないまま病状が進んでしまい、大動脈瘤の破裂による突然死の原因となっています（図 1）。胸部大動脈瘤の原因は、組織の隙間を埋める結合組織のタンパク質の遺伝子異常であることがこれまで指摘されてきました。マルファン症候群といった遺伝子疾患では、これらの遺伝子異常によって大動脈を包んでいる筋細胞（大動脈平滑筋細胞）の形質が変わり、血管壁が薄くもろくなって動脈瘤が形成されると考えられています。しかし、遺伝子疾患ではない一般的な胸部大動脈瘤の原因は依然として不明なままです。また現在、胸部大動脈に対する根治治療は外科的な人工血管置換術のみであり、内科的治療は薬によって血圧をコントロールする以外に治療法はありません。以上から、本疾患の予防法の確立や内科的な根治治療薬の開発が強く望まれています。

下川教授の研究グループは、東北大学病院循環器内科と心臓血管外科の共同で、臨床検体を用いた胸部大動脈瘤の病因遺伝子・病因タンパク質の網羅的な探索を行い、これまで胸部大動脈瘤との関連が全く示されていなかった新規病変タンパク質 **SmgGDS** を発見しました。

本研究では、臨床検体を用いた細胞実験と遺伝子改変動物（**SmgGDS** 欠損マウス）を用いた病態の詳細な検討によって、**SmgGDS** が胸部大動脈瘤の発症と進行に重要な役割を果たしていることを世界で初めて証明し（図 2 および図 3）、**SmgGDS** は細胞内の特定のシグナル伝達経路を通して、大動脈平滑筋細胞の形質維持の役割を担い、胸部大動脈瘤を抑制していることを発見しました。また、薬剤で誘導した胸部大動脈瘤形成のモデルマウスに **SmgGDS** を局所的に過剰産生させることにより、胸部大動脈瘤の形成を抑制することができる事も発見しました（図 4）。

本研究の成果から、不明な点が多く残されている胸部大動脈瘤の新たな発症機序が明らかになり、**SmgGDS** の新規治療ターゲットとしての可能性が示されました。今後本研究に基づき、基礎研究から臨床応用へのトランスレーショナルリサーチを発展させ、新規治療薬の開発につながることを期待されます。

**【用語解説】**

- 注1. 胸部大動脈瘤：胸の中の大動脈が何らかの原因で拡大する疾患。症状が出現せず病気が進行することが多く、破裂すると致命的となる。現在確立されている内科的治療は血圧コントロールのみであり、根治治療は外科的治療である。
- 注2. **SmgGDS**：細胞の骨格タンパク質の維持・増殖や分化を制御する因子（低分子量 **G** タンパク）を活性化させるタンパク質の一つ。

### 胸部大動脈の拡大

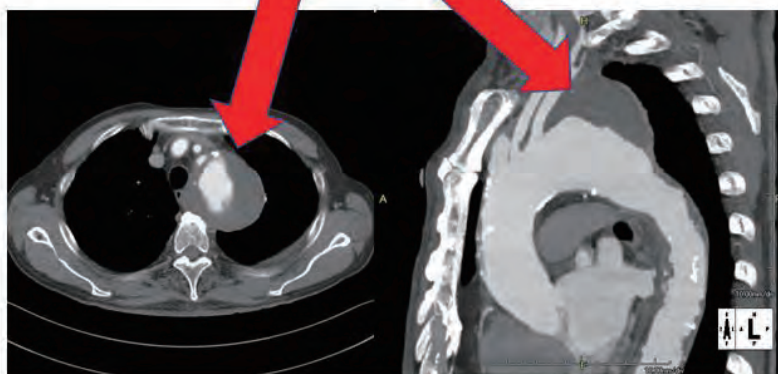


図 1. 胸部大動脈瘤

胸部大動脈瘤は胸部大動脈の拡大を特徴とする疾患です。自覚症状のないまま進行することが多く、動脈瘤が破裂をすると致命的となります。



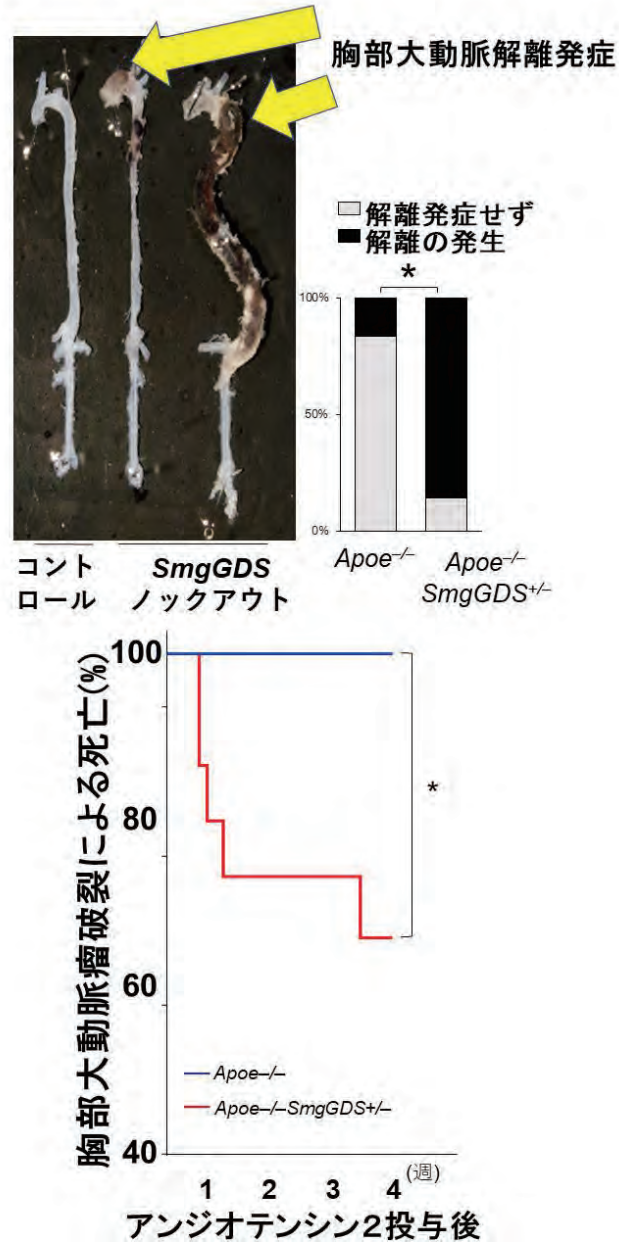
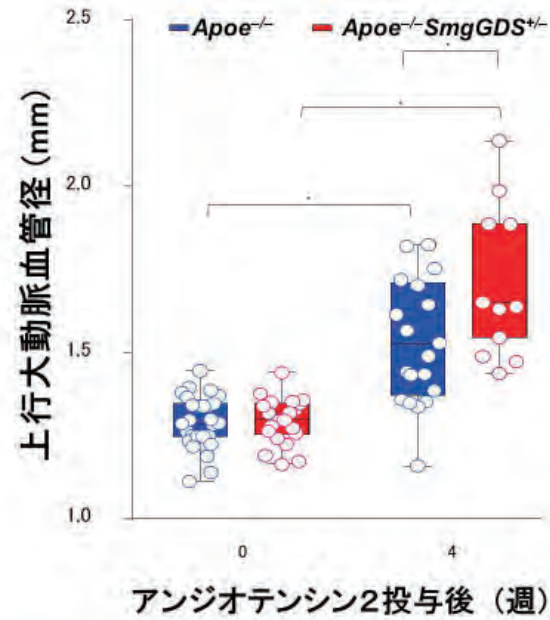


図 2. *SmgGDS* 欠損マウスは胸部大動脈瘤破裂による死亡が増加する  
*SmgGDS* 欠損マウスは薬剤 (アンジオテンシン 2) 投与後早期より胸部大動脈解離を発症し、その後の胸部大動脈瘤破裂による死亡が有意に増加する。



SmgGDSノックアウトマウスへのアンジオテンシン2投与後の上行大動脈(エラスチカ・マッソン染色)

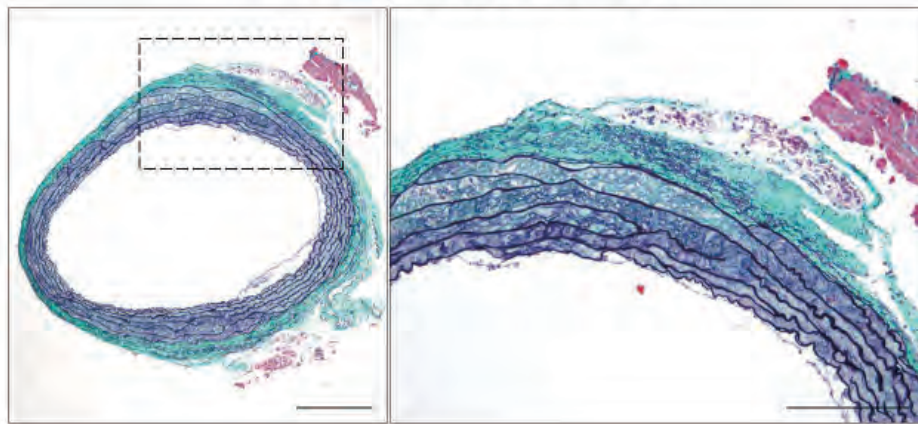


図 3. SmgGDS 欠損マウスは胸部大動脈径の拡大と変性が進行  
SmgGDS 欠損マウスでは薬剤 (アンジオテンシン 2) 投与後の胸部大動脈径が時間の経過とともに拡大し、血管壁の変性が進行することを発見した。

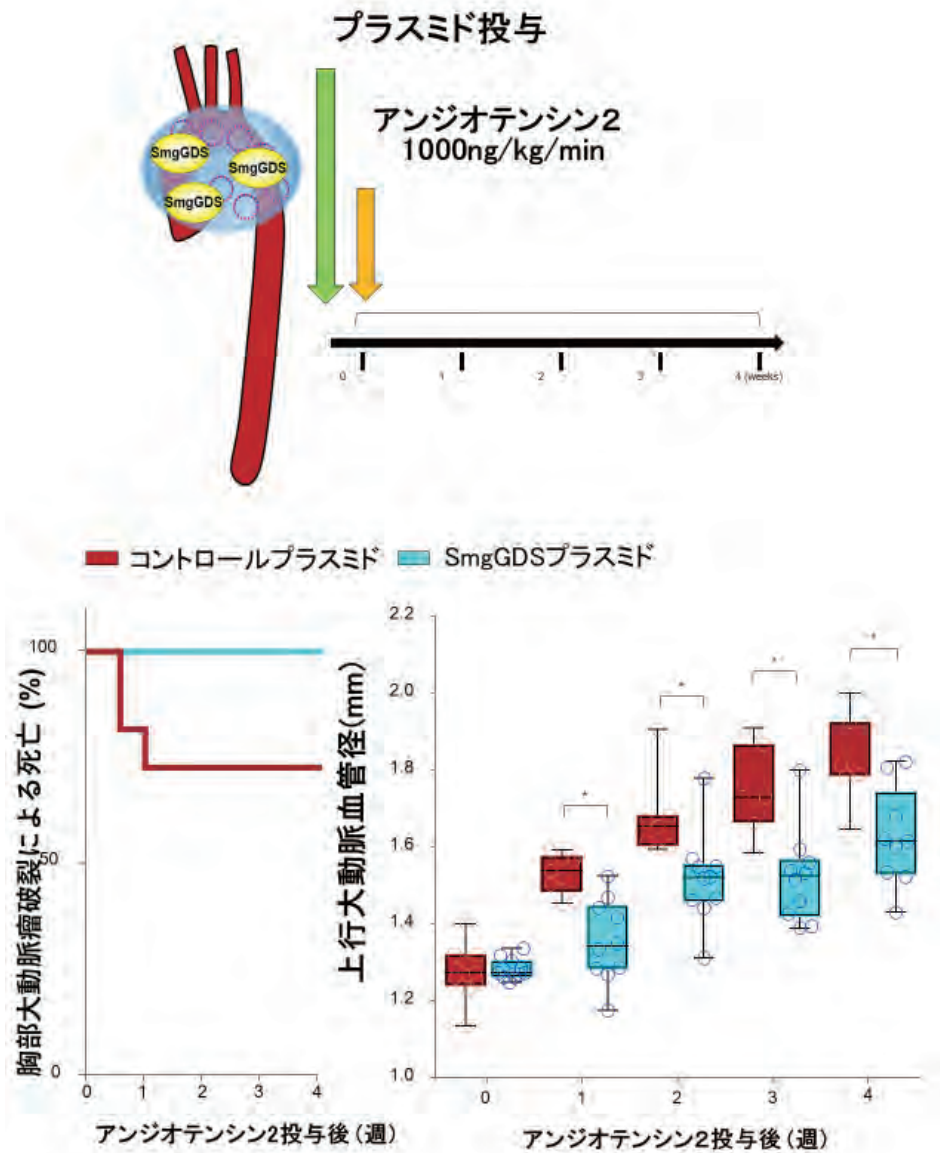


図4. SmgGDS による胸部大動脈瘤破裂による死亡・血管径拡大の抑制  
SmgGDS を人為的に胸部大動脈で過剰発現させる (SmgGDS プラスミド) ことにより、胸部大動脈瘤破裂による死亡、上行大動脈血管の拡大を抑制できた。

【論文題目】

(英語)

**Title:** SmgGDS Prevents Thoracic Aortic Aneurysm Formation and Rupture by Phenotypic Preservation of Aortic Smooth Muscle Cells

**Authors:** Masamichi Nogi, Kimio Satoh, Shinichiro Sunamura, Nobuhiro Kikuchi, Taijyu Satoh, Ryo Kurosawa, Junichi Omura, Elias-Al-Mamun, Mohammad Abdul Hai Siddique, Kazuhiko Numano, Shun Kudo, Satoshi Miyata, Masatoshi Akiyama, Kiichiro Kumagai, Shunsuke Kawamoto, Yoshikatsu Saiki, Hiroaki Shimokawa

(日本語)

SmgGDS の大動脈平滑筋細胞の形質維持による胸部大動脈瘤の形成と破裂に対する予防的機能

著者名：野木 正道, 佐藤 公雄, 砂村 慎一郎, 菊地 順裕, 佐藤 大樹, 黒澤 亮, 大村 淳一, Md. Elias-Al-Mamun, Mohammad Abdul Hai Siddique, 沼野 和彦, 工藤 俊, 宮田 敏, 秋山 正年, 熊谷 紀一郎, 川本 俊輔, 齋木 佳克, 下川 宏明

掲載誌名: *Circulation*. 2018; (in press) .

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035648

URL:

<http://circ.ahajournals.org/content/early/2018/06/13/CIRCULATIONAHA.118.035648?ijkey=tmBPnkFTmTfrcUe&keytype=ref>

【お問い合わせ先】

東北大学大学院医学系研究科循環器内科

教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号： 022-717-7152

Eメール： shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

【報道担当】

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号： 022-717-7891

FAX 番号： 022-717-8187

Eメール： pr-office@med.tohoku.ac.jp

2018.07.10 左心不全に伴う肺高血圧症の発症メカニズムを解明



Press Release



2018年7月10日

東北大学大学院医学系研究科

## 左心不全に伴う肺高血圧症の発症メカニズムを解明 - 新規の心不全治療薬候補の同定 -

### 【研究のポイント】

- 左心不全に伴う肺高血圧症は、心不全患者の予後（治療とその後の回復）に大きく影響するが、その発症メカニズムについては未だ不明な点が多い。
- Rho-kinase<sup>注1</sup>の遺伝子破壊マウスを用いた解析により、左心不全に伴う肺高血圧症発症においてタンパク質サイクロフィリンA（CyPA<sup>注2</sup>）が重要な役割を果たしていることを発見した。
- CyPAの発現を抑制する低分子化合物を探索し、心不全治療効果のあるセラストールを同定した。

### 【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川宏明（しもかわ ひろあき）教授、佐藤公雄（さとう きみお）准教授、砂村慎一郎（すなむら しんいちろう）医師の研究グループは、左心不全に伴う肺高血圧症発症における分子メカニズムを解明しました。類似した2つのRho-kinase（ROCK1とROCK2）のそれぞれの遺伝子破壊マウス（ノックアウトマウス）を用いた解析により、心不全の進展において心筋細胞のROCK1とROCK2が異なる役割を担っていることを発見しました。また、Rho-kinaseの下流でCyPAが酸化ストレス<sup>注3</sup>を増幅することにより、左心不全に伴う肺高血圧症の発症に深く関わっていることを解明しました。さらに、CyPAを標的とした新規心不全治療薬の探索を行い、生薬の成分であるセラストールを同定しました。

本研究は、心不全患者の予後に影響する重要な因子である肺高血圧症の分子メカニズムの解明した重要な報告です。また、心不全治療効果のある低分子化合物を同定したことから、今後、臨床応用につながることを期待されます。

本研究成果は、7月9日午後3時（米国東部時間、日本時間7月10日午前4時）に米国科学アカデミー（National Academy of Sciences, NAS）の学会誌であるProceedings of the National Academy of Sciences of the USA, PNAS 誌（電子版）に掲載されました。本研究は、文部科学省科学研究費補助金、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化研究事業、及び日本学術振興会科学研究費助成金の支援を受けて行われました。



www.tohoku.ac.jp

**【研究内容】**

心不全は、心臓の筋肉が障害されることにより心臓のポンプ機能が低下し、肺や全身の臓器に必要な血液量を送り出すことができない病態です。心不全患者の一部において、左心房の血圧の上昇が肺に血液を送り出す動脈(肺動脈系)に影響し、肺動脈の収縮や肥厚(リモデリング)が引き起こされ、肺高血圧症の発症に至ることが知られています(図1)。この左心不全に伴う肺高血圧症は心不全患者の治療とその後の回復(予後)に重要な影響を与えますが、その肺高血圧症の発症メカニズムについては未だ完全には解明されていません。現状では、薬剤治療やペースメーカーといった植込み型のデバイス治療などが心不全治療に用いられていますが、依然として死亡率が高く、新規の心不全治療薬の開発が待ち望まれています。

下川教授の研究グループは、これまで細胞の重要な生理機能に関与しているタンパク質ローキナーゼ(Rho-kinase)が循環器疾患に深く関与していることを報告してきました。本研究では、遺伝子改変動物や臨床検体を用いた解析の結果、左心不全に伴う肺高血圧症発症の分子メカニズムにおいてRho-kinaseとシクロフィリンA(CyPA)が、酸化ストレスの増幅を介して重要な役割を果たしていることを発見しました。

本研究では、類似した2つのRho-kinaseであるROCK1とROCK2の遺伝子破壊マウス(ノックアウトマウス)において、大動脈をゆるく縛ることで左心房圧を上昇させた圧負荷心不全モデルを作成することにより、心不全の病態の進行でROCK1とROCK2が異なる役割を担っていることを世界で初めて証明しました(図2)。さらにその下流で、酸化ストレス増幅タンパク質CyPAが、左心不全に伴う肺高血圧症発症に深く関わっていることを解明しました(図3)。また、CyPAを標的とした新規心不全治療薬の探索を行った結果、生薬成分であるセラストールを投与すると心不全が改善されることを発見しました(図4)。

本研究の成果から、左心不全に伴う肺高血圧症の新たな発症メカニズムが明らかになり、肺高血圧症においてRho-kinaseとCyPAが重要な役割を担っている可能性が示されました。今後本研究に基づき、基礎研究から臨床応用へのトランスレーショナルリサーチを発展させ、新規治療薬の開発につながることを期待されます。

## 【用語解説】

- 注1. Rho-kinase:低分子量 GTP 結合タンパク質 Rho の標的タンパク質であり、収縮、増殖、遊走、遺伝子発現誘導など細胞の重要な生理機能に関与している。これまで多くのグループが Rho-kinase の活性亢進が様々な循環器疾患に深く関与していることを報告している。
- 注2. CyPA:酸化ストレスにより Rho-kinase 依存性に細胞から分泌されるタンパク質。分泌された細胞外 CyPA が酸化ストレスをさらに誘導することで、酸化ストレスの悪循環を形成することが知られている。
- 注3. 酸化ストレス:反応性の高い活性酸素により細胞が障害されている状態。

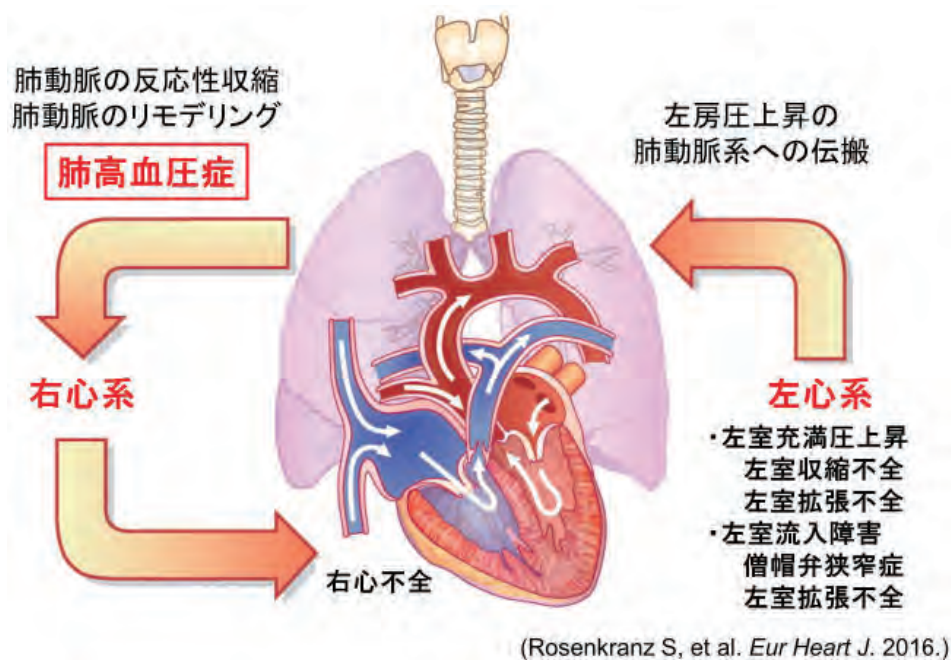


図 1. 左心不全に伴う肺高血圧症

左心不全による左房圧の上昇が肺動脈系に持続して伝搬されることにより、肺動脈の収縮や肥厚（リモデリング）が引き起こされ、肺高血圧症に至ることが知られている。

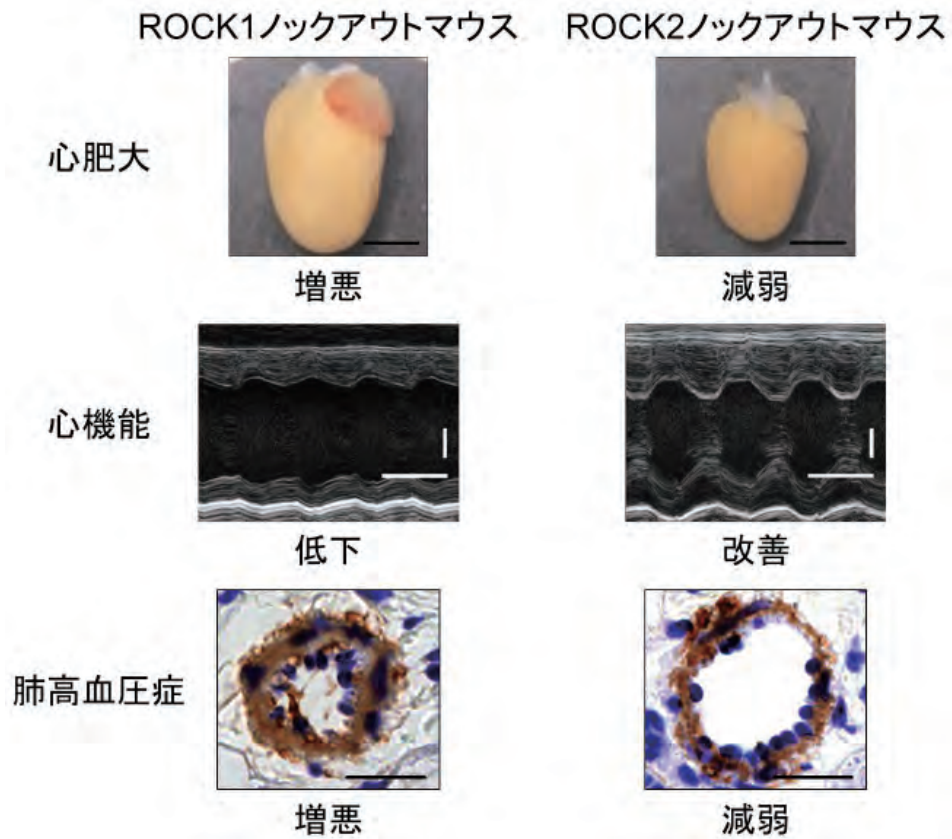


図 2. ROCK1 ノックアウトマウスと ROCK2 ノックアウトマウスの圧負荷応答の違い

圧負荷による心機能低下とそれに伴う肺高血圧症が、ROCK1 ノックアウトマウスでは増悪し、ROCK2 ノックアウトマウスでは減弱することを発見した。



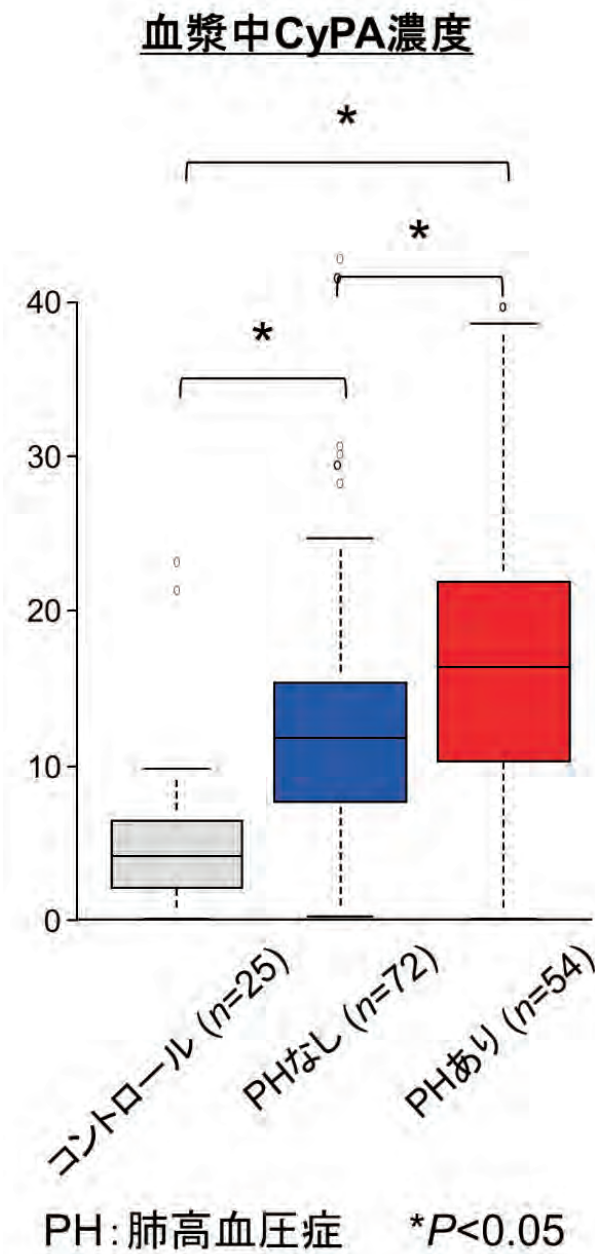


図3. 肺高血圧症を伴う左心不全では血漿中 CyPA 濃度が上昇  
心不全患者の血漿中 CyPA 濃度は、健常者に比し上昇を認め、特に肺高血圧症  
を伴うと有意に高値であることを発見した。

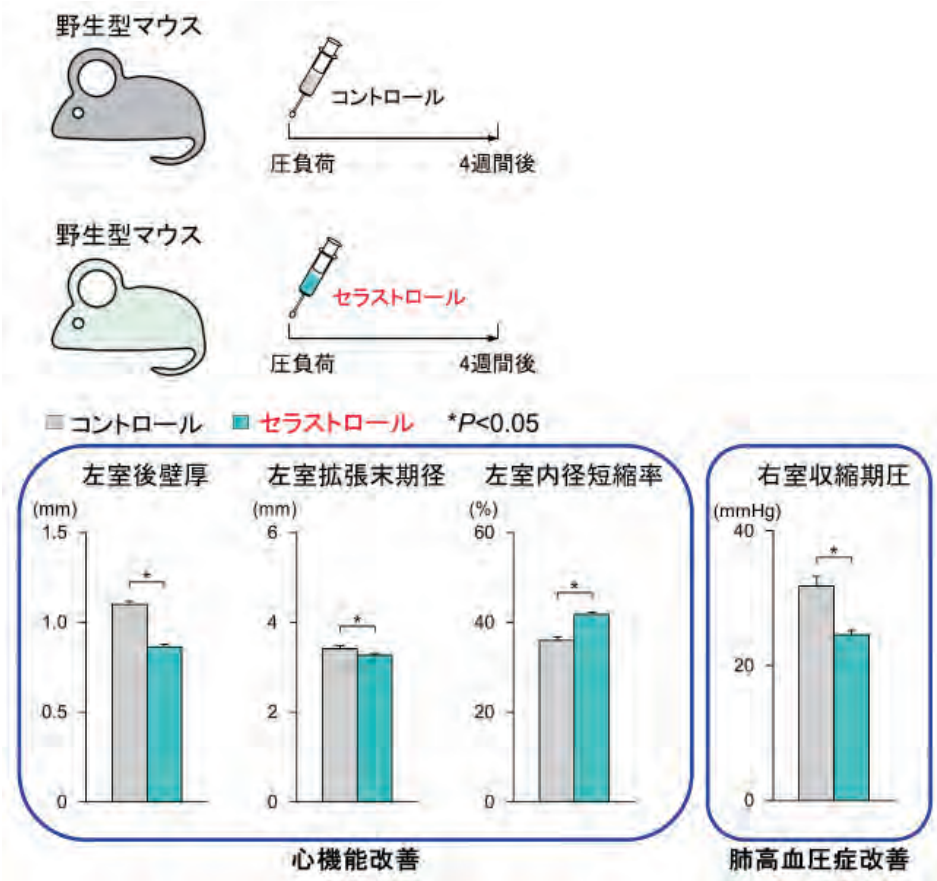


図4. セラストールによる圧負荷心不全の改善

セラストールを圧負荷後の野生型マウスに投与すると、圧負荷による心機能低下とそれに伴う肺高血圧症が改善することを発見した。

**【論文題目】**

(英語)

Title: Different Roles of Myocardial ROCK1 and ROCK2 in Cardiac Dysfunction and Postcapillary Pulmonary Hypertension in Mice

Authors: Shinichiro Sunamura, Kimio Satoh, Ryo Kurosawa, Tomohiro Ohtsuki, Nobuhiro Kikuchi, Md. Elias-Al-Mamun, Toru Shimizu, Shohei Ikeda, Kota Suzuki, Taijyu Satoh, Junichi Omura, Masamichi Nogi, Kazuhiko Numano, Mohammad Abdul Hai Siddique, Satoshi Miyata, Masahito Miura, and Hiroaki Shimokawa

(日本語)

タイトル：左心不全に伴う肺高血圧症発症における ROCK1 と ROCK2 の役割分担の解明

著者名：砂村 慎一郎, 佐藤 公雄, 黒澤 亮, 大槻 知広, 菊地 順裕, Md Elias Al-Mamun, 清水 亨, 池田 尚平, 鈴木 康太, 佐藤 大樹, 大村 淳一, 野木 正道, Mohammad Abdul Hai Siddique, 宮田 敏, 三浦 昌人, 下川 宏明

掲載誌名: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2018; (in press) .

**【お問い合わせ先】**

東北大学大学院医学系研究科循環器内科  
教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号： 022-717-7152

Eメール： shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

**【報道担当】**

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号： 022-717-7891

FAX 番号： 022-717-8187

Eメール： pr-office@med.tohoku.ac.jp

2019.02.29 世界初：心臓におけるリンパの流れと狭心症の関係を解明



Press Release

配信先：宮城県政記者会、文部科学記者会、科学記者会



2019年3月29日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科

**世界初：心臓におけるリンパの流れと狭心症の関係を解明**  
－ 冠動脈攣縮における心臓リンパ管の役割が明らかに －

**【発表のポイント】**

- 狭心症の重要な原因の一つである冠動脈攣縮（かんどうみやくれんしゆく）は、まだその病態が十分には明らかにされていない。
- 本研究において、心臓リンパ管の異常が冠攣縮の原因となることを、大型動物モデル（ブタ）を用いて、世界で初めて証明した。
- 心臓リンパ管は、冠攣縮性狭心症の新規治療標的となることが期待される。

**【研究概要】**

東北大学大学院医学系研究科の循環器内科学分野の下川 宏明（しもかわ ひろあき）教授、松本泰治（まつもと やすはる）院内講師、天水宏和（あまみ ひろかず）医師らの研究グループは、冠攣縮性狭心症の原因となっている冠攣縮の成因に心臓リンパ管の異常が関与していることを、ブタモデルを用いて、世界で初めて証明しました。冠攣縮は心臓の動脈（冠動脈）が痙攣を起こす病態で、胸痛や突然死を引き起こします。

心臓リンパ管は、1653年に世界で初めてその存在が報告されたにもかかわらず、心臓の血管（冠動脈や冠静脈）と比べ、今日までほとんど注目されてきませんでした。本研究は、ブタモデルを用いて、心臓リンパ管の機能不全により冠攣縮が悪化することを世界で初めて示したものであり、心臓リンパ管が冠攣縮性狭心症に対する新規治療標的になり得ることが今後期待されます。

本研究成果は、2019年2月28日米国心臓協会（American Heart Association, AHA）の学会誌である Arteriosclerosis Thrombosis, and Vascular Biology（電子版）に掲載されました。本研究は、文部科学省科学研究費補助金、日本学術振興会科学研究費助成金、および東北大学グローバル COE 研究助成金の支援を受けて行われました。

[www.tohoku.ac.jp](http://www.tohoku.ac.jp)

研究

**【研究内容】**

狭心症は、体を動かしているときに胸痛などの発作が起こる労作性狭心症と安静時に発作が起こる冠攣縮性狭心症<sup>註1</sup>に分けられます。労作性狭心症は心臓の動脈（冠動脈）が動脈硬化によって狭くなるのが原因となり引き起こされます。一方、冠攣縮性狭心症は、冠動脈の痙攣（冠攣縮）が原因となり引き起こされます。心臓カテーテルによる冠動脈ステント治療<sup>註2</sup>などの労作性狭心症に対する治療法が近年著しい進歩を遂げている一方で、冠攣縮性狭心症には未解明の課題が多く残されています。また、労作性狭心症に対する薬剤溶出性ステント<sup>註3</sup>治療後も冠攣縮による胸痛が残ることも知られています。

下川教授の研究グループは、この冠攣縮が生じる分子機序に、Rho キナーゼと呼ばれる分子が関与することを世界に先駆けて明らかにしてきました。冠動脈の外側に炎症が生じると、血管の筋肉（血管平滑筋）の Rho キナーゼの発現や活性が上昇して、血管平滑筋の過収縮（攣縮）の原因となります。

血管の外側には、血管を栄養するための微小血管や自律神経などの様々な組織が存在しており、その一つに心臓リンパ管（図 1）があります。心臓リンパは冠動脈のすぐ近くを走行しているリンパ管で、他の臓器のリンパ管と比べて、今までほとんど注目されてきませんでした。本研究では、心臓リンパ管を結紮してリンパ管の機能を抑制して、薬剤溶出性ステント植込み後のブタ冠動脈の冠攣縮反応がどのように変化するかを調べました。その結果、リンパ管の機能を抑制すると冠攣縮が悪化しました（図 2）。顕微鏡下で組織の構造を観察したところ、冠動脈外膜のリンパ管の数が減少し、炎症反応が増強され、Rho キナーゼの発現や活性が上昇していました。以上より、リンパ管の機能不全が冠攣縮に関与していることを世界で初めて明らかにしました（図 3）。

本研究の結果から、心臓リンパ管は、今後、薬剤抵抗性の難治性冠攣縮性狭心症<sup>註4</sup>において、新規治療標的となり得る可能性があります。

【用語説明】

- 注1. **冠攣縮性狭心症**：冠攣縮とは心臓の表面を走行する比較的太い冠動脈が一過性に異常に収縮すること。冠攣縮性狭心症は、冠攣縮により心筋に血液が十分に行き渡らないために狭心痛が生じる疾患。
- 注2. **ステント治療**：血管内に網目状の筒（ステント）を留置して、狭くなった血管を広げる治療法。
- 注3. **薬剤溶出性ステント**：留置したステントが慢性期に狭くなる（再狭窄）ことを予防する目的で、金属製のステントの表面に増殖を抑制する薬剤が塗布されているステント。現在の冠動脈ステント治療の多くのケースで使用されている。
- 注4. **難治性冠攣縮性狭心症**：冠攣縮性狭心症に対しては、1種類以上の内服薬を用いて治療を行うが、難治性冠攣縮性狭心症は複数の内服薬を用いても症状が改善しない病態を指す。胸痛などの症状により生活の質が下がり、時に突然死を引き起こすこともあるため、非常に重要な問題である。

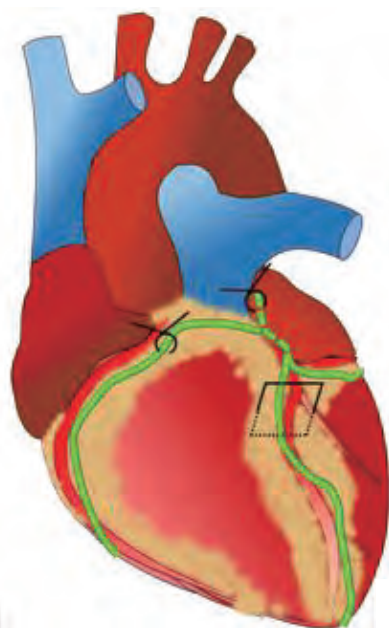


図 1. ブタの心臓の冠動脈(赤)とリンパ管(緑)

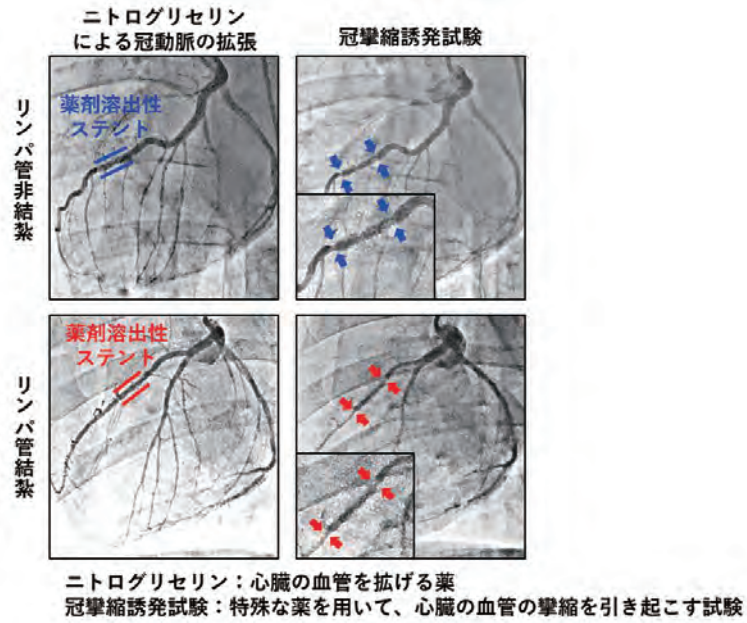


図 2. 心臓リンパ管の結紮による冠攣縮の増悪

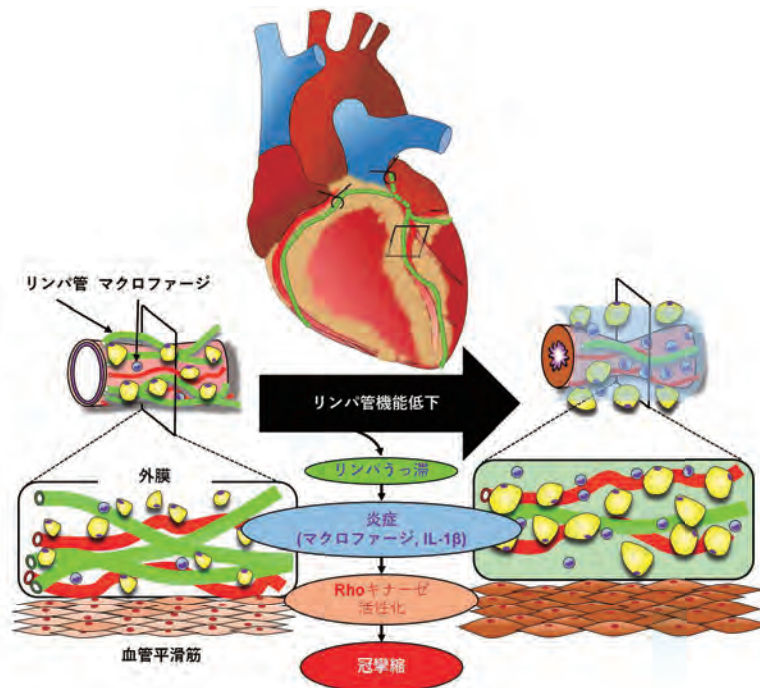


図 3. 冠攣縮の成因におけるリンパ管の関与

**【論文題目】**

English Title: Cardiac Lymphatic Dysfunction Causes Drug-Eluting Stent-Induced Coronary Hyperconstricting Responses in Pigs in Vivo.

Authors: Hirokazu Amamizu, Yasuharu Matsumoto, Susumu Morosawa, Kazuma Ohyama, Hironori Uzuka, Michinori Hirano, Kensuke Nishimiya, Yusuke Gokon, Tomomi Watanabe-Asaka, Moyuru Hayashi, Satoshi Miyata, Takashi Kamei, Yoshiko Kawai, Hiroaki Shimokawa

Journal: Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.

DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312396.

**【お問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野  
教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号: 022-717-7152

Eメール: shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp



2019.03.06 世界初の冠攣縮性狭心症に関する国際共同研究



**東北大学**  
TOHOKU UNIVERSITY



2019年3月6日

報道機関各位

東北大学大学院医学系研究科

## 世界初の冠攣縮性狭心症に関する国際共同研究

—明らかになった臨床像や予後の相違—

### 【研究のポイント】

- ・これまで日本人に多いとされてきた冠攣縮性狭心症<sup>註1</sup>は、欧米人でも有病率が高いことが近年報告され、改めて注目されている。
- ・本研究は、欧米人と日本人の冠攣縮性狭心症患者の特徴と長期予後における人種差を国内外の多施設で前向きに検討した世界で初めての研究である。
- ・本研究の結果、冠攣縮性狭心症症例において欧米人症例と日本人症例とでは、男性の比率やその発作の好発時間に明確な差異があり、欧米人において冠攣縮発作による不安定狭心症<sup>註2</sup>や心臓死がより多く発生していた。

### 【研究概要】

冠攣縮性狭心症は、心臓の動脈（冠動脈）の血管の筋肉（血管平滑筋層）が一過性に過剰に収縮（攣縮）することで血管が狭窄・閉塞をきたし、冠動脈の血流が減少・途絶することで心筋が虚血状態になり胸痛等の症状が起きる病気です。これまで日本において研究が盛んに行われてきた疾患ですが、近年、欧米人でもその有病率が高いことが分かり、改めて注目を集めています。東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川宏明（しもかわ ひろあき）教授、高橋潤（たかはし じゅん）講師、佐藤公一（さとう こういち）医師らの研究グループは、冠攣縮性狭心症患者では、臨床的特徴に欧米人と日本人の間に明らかな差異があり（表1、図1）、また、長期予後を検討した結果、日本人患者に比べ欧米人患者で冠攣縮発作による不安定狭心症入院や心臓死がより多く発生していることを初めて明らかにしました（図2）。さらに下川教授らが近年開発した冠攣縮狭心症の予後予測指標であるJCSA リスクスコア<sup>註3</sup>が、欧米人患者においても予後を明確に層別化でき、有効であることを示しました（図3）。本研究は、冠攣縮性狭心症患者の人種差について明らかにした世界初の国際共同研究です。

本研究成果は、2019年2月26日に、International Journal of Cardiology 誌にオンライン掲載されました。本研究は、日本心臓財団の研究費補助金の支援を受けて行われました。

### 【研究内容】

冠攣縮性狭心症は、心臓を栄養する冠動脈の血管平滑筋が一過性に過剰収縮することで心筋虚血を生じ、狭心痛を発症する疾患です。時として急性冠症候群や重症不整脈、心臓突然死など重大な心臓病の原因となることが明らかにされています。下川教授の研究グループは、これまでの基礎的・臨床的研究から、冠攣縮性狭心症の病態、新しい診断方法、治療経過(予後)に関わる因子を明らかにしてきました。さらに、下川教授は「冠攣縮研究会」を主宰し、国内の冠攣縮性狭心症患者を対象とした多施設共同観察研究を行い、冠攣縮性狭心症患者の予後に関するエビデンスを構築してきました。従来、欧米人に比しアジア人で有病率が高いとされてきた冠攣縮性狭心症ですが、近年、欧米でも冠攣縮性狭心症に関する研究が盛んに行われるようになり、欧米人においてもその有病率はこれまで考えられていた以上に高いことが明らかになりました。しかし、冠攣縮性狭心症患者の人種的な差異については未だ不明の点が多く、同じ診断基準で診断された欧米人患者と日本人患者の臨床像や長期予後を前向きに比較検討する研究はこれまでありませんでした。

今回、下川教授の研究グループは、冠攣縮性狭心症に関する国際多施設共同前向き登録研究を実施し、欧米人と日本人患者の世界初の人種間比較研究を行いました。2010年の1月から2014年の12月までの間に国内外の42施設から日本人1460症例、欧米人201症例の合計1661症例が登録され、その中の1460例について前向きに臨床経過を観察しました。診断時の登録データでは日本人の方が男性の比率が高く、喫煙者の比率が高いことが分かりました。また、日本人の胸痛発作の出現時間は、冠攣縮性狭心症に特徴的な夜間から早朝にかけて多かったのに対し、欧米人の胸痛発作には好発時間は認められず、終日発作が発生しているという興味ある特徴が明らかになりました。さらに、治療薬に関しては、日本人では冠攣縮性狭心症治療の第一選択薬であるカルシウム拮抗薬が96%の症例で処方されていたのに対し、欧米人では86%にとどまり、代わって硝酸薬やスタチン、ACE阻害薬、β遮断薬の処方率が高いという特徴が認められました。また、長期予後に関しては、日本人に比して欧米人において冠攣縮発作による不安定狭心症入院や心臓死がより多く発生していました。また、冠攣縮研究会リスクスコア(JCSA リスクスコア<sup>註3</sup>)は、日本人のみならず欧米人においても長期予後を明確に予測できることを初めて明らかにしました。

### 【用語解説】

- 注1. 冠攣縮性狭心症(vasospastic angina; VSA):冠攣縮により狭心症状を生じる疾患。多くが安静時、特に夜間から早朝の胸痛発作を特徴とする。しばしば心電図上で虚血性変化を伴う。虚血性心臓病患者の突然死の重要な原因の一つとされる。喫煙や精神的・肉体的ストレスが重要な要因となることが知られている。薬剤による冠攣縮誘発試験および自然発作によって診断がなされる。治療の第一選択薬はカルシウム拮抗薬であるが、長時間作用型硝酸薬などその他の冠拡張薬も推奨されており、治療抵抗例に対する併用効果が期待される
- 注2. 不安定狭心症:狭心症発作の頻度が増加したり、胸痛の程度が増強するなど増悪傾向にある状態の狭心症で、心筋梗塞に移行する可能性が高い危険な病態。
- 注3. JCSA リスクスコア:わが国の冠攣縮研究会で行われた多施設共同研究で開発されたスコアで、冠攣縮性狭心症の予後と関連する「院外心停止の既往」、「喫煙」、「安

静時狭心症」、「器質的有意狭窄」、「多枝冠攣縮」、「発作時心電図 ST 上昇」、「 $\beta$ 遮断薬の使用」の 7 項目にそれぞれ重み付けを行い点数化し、合計したもの。合計点が大きくなるほど、将来、心筋梗塞・不安定狭心症などが発生する可能性が高くなることが報告されている。

背景因子	欧米人(n=118)	日本人(n=1,339)	P-value
年齢	61 (±12)	64 (±12)	0.007
男性	60 (51)	913 (68)	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28 (±5)	24 (±12)	<0.001
高血圧	66 (56)	757 (57)	0.98
脂質異常症	66 (56)	717 (54)	0.55
糖尿病	19 (16)	257 (19)	0.46
喫煙	57 (49)	801 (60)	0.019
家族歴	60 (51)	307 (23)	<0.001
心疾患の既往	52 (44)	400 (30)	0.001
来院時心停止	0 (0)	46 (3)	0.041
内服薬	欧米人(n=118)	日本人(n=1,339)	P-value
Ca拮抗薬	101 (86)	1282 (96)	<0.001
硝酸薬	69 (59)	609 (46)	0.007
スタチン	77 (65)	580 (43)	<0.001
ACE阻害薬/ARB	60 (51)	366 (27)	<0.001
抗血小板薬	62 (53)	533 (40)	0.007
β遮断剤	28 (24)	130 (10)	<0.001

表1 冠攣縮性狭心症患者の背景因子の人種差

欧米人の方が男性の比率や BMI が高く、喫煙者の比率が高かった。また欧米人患者は心疾患の既往が多かった。治療薬の差異に関しては、日本人では冠攣縮性狭心症治療の第一選択薬であるカルシウム拮抗薬が 96%の症例で処方されていたのに対し、欧米人での処方率は 86%ほどと低く、硝酸薬やスタチン、ACE 阻害薬や、β 遮断薬の処方率が高かった。

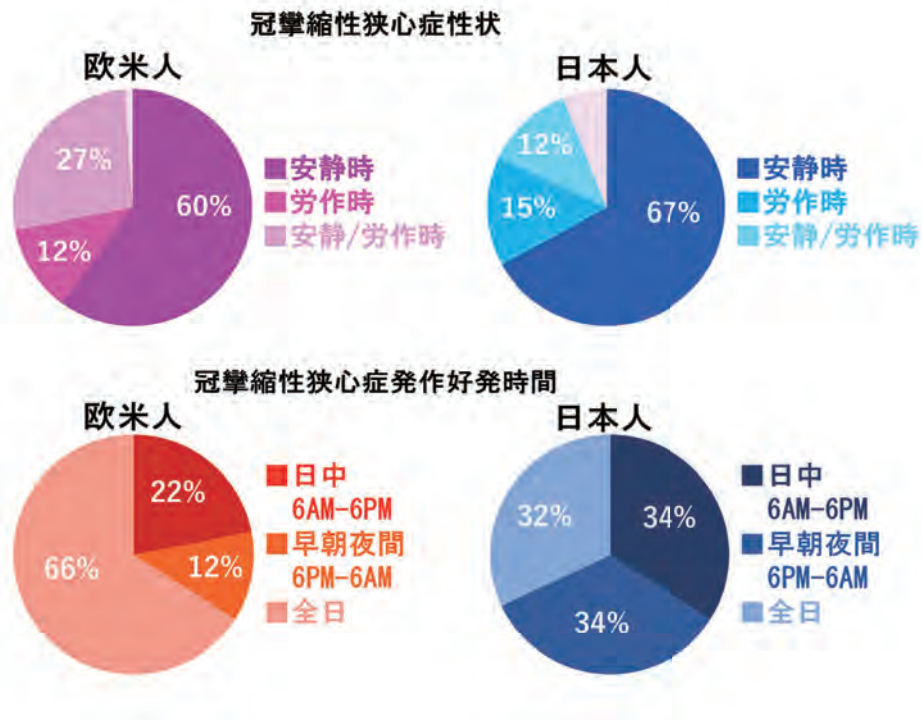
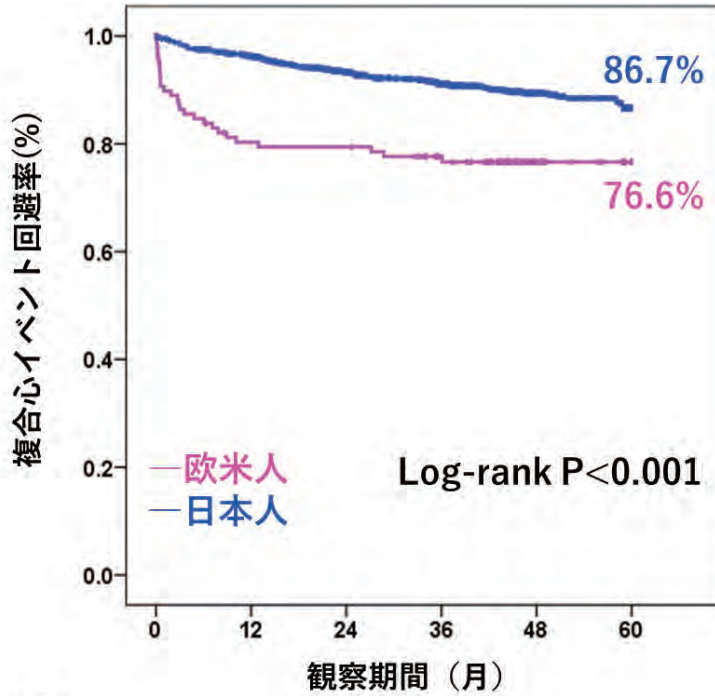


図1 冠攣縮発作の人種差

日本人の胸痛発作は安静時胸痛が多かったが、欧米人では安静時と労作時の双方で好発する症例が多かった。また、発作の出現時間は、日本人は、冠攣縮性狭心症に特徴的とされる夜間から早朝にかけて多かったのに対し、欧米人の胸痛発作は特定の好発時間帯は認められなかった。



No. at risk		0	12	24	36	48	60
欧米人	118	91	90	77	23	4	
日本人	1339	1181	933	690	387	137	

図2 冠攣縮性狭心症患者の予後の人種差

日本人患者に比して欧米人患者で有意に複合心血管イベント（心臓死、非致死的心筋梗塞、不安定狭心症による入院、致死性不整脈）が多く認められた。

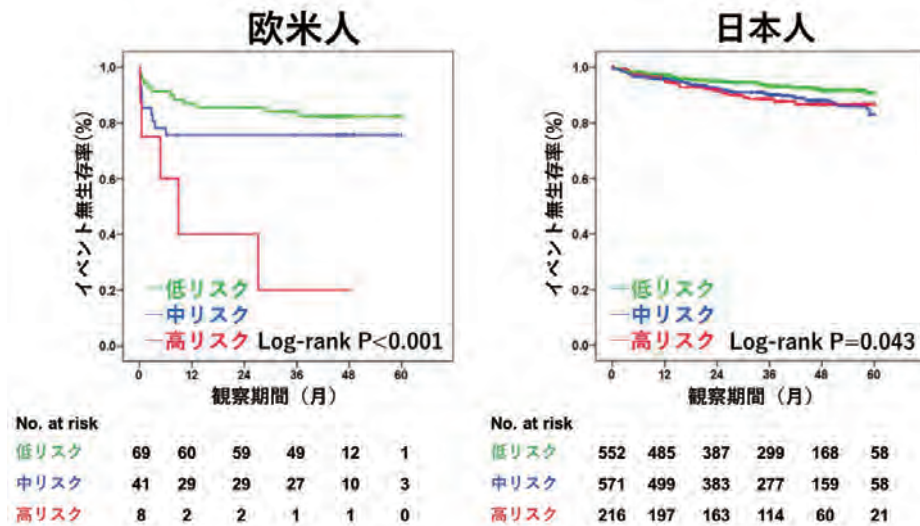


図3 冠攣縮性狭心症患者の予後の人種差

冠攣縮性狭心症患者を JCSA リスクスコアの値で、低リスク、中リスク、高リスクの3群に分類して予後を比較した。その結果、日本人だけではなく欧米人においても、ハイリスク群ほど有意に複合心イベントが多く認められた。したがって、JCSA リスクスコアは、日本人だけではなく欧米人においても、予後を明確に予測できることが明らかとなった。

【論文題目】

(英語)

**Title:** Clinical characteristics and long-term prognosis of contemporary patients with vasospastic angina -Ethnic differences detected in an international comparative study-

**Authors:** Koichi Sato, Jun Takahashi, Yuji Odaka, Akira Suda, Shozo Sueda, Hiroki Teragawa, Katsuhisa Ishii, Takahiko Kiyooka, Atsushi Hirayama, Tetsuya Sumiyoshi, Yasuhiko Tanabe, Kazuo Kimura, Koichi Kaikita, Peter Ong, Udo Sechtem, Paolo G Camici, Juan Carlos Kaski, Filippo Crea, John Beltrame, Hiroaki Shimokawa.

(日本語)

タイトル：冠攣縮性狭心症患者における臨床的特徴と長期予後 ―国際比較研究により明らかとなった人種差―

著者名：佐藤公一、高橋 潤、小鷹悠二、須田 彬、末田章三、寺川宏樹、石井克尚、清岡崇彦、平山篤志、住吉徹哉、田邊恭彦、木村一雄、海北幸一、Peter Ong, Udo Sechtem, Paolo G Camici, Juan Carlos Kaski, Filippo Crea, John Beltrame, 下川宏明

雑誌名：*International Journal of Cardiology*. 2019 (in press)

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科

教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号：022-717-7152

Eメール：[shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp](mailto:shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp)

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：[pr-office@med.tohoku.ac.jp](mailto:pr-office@med.tohoku.ac.jp)



2019.03.13 世界初のアルツハイマー型認知症に対する超音波



Press Release

平成 31 年 3 月 14 日

報道機関 各位

東北大学病院  
東北大学大学院医学系研究科  
東北大学加齢医学研究所

世界初のアルツハイマー型認知症に対する超音波  
治療の医師主導治験  
—安全性を確認し本格治験へ—

## 【発表のポイント】

- アルツハイマー型認知症<sup>注1</sup>は、高齢化の進展に伴い世界的に増加の一途を辿っている(毎年 1000 万人の新規発症患者)。
- アルツハイマー型認知症は、いくつかの症状改善薬が開発されているものの、未だ根治的な治療方法がなく新たな治療法の開発が求められている。
- 低出力パルス波超音波<sup>注2</sup>を応用することで、血液脳関門<sup>注3</sup>の影響を受けることなく、自己治癒能力を活性化して治療効果が期待できる革新的な低侵襲性治療を開発し、医師主導治験を開始した(図 1)。
- 治験の第一段階である安全性評価を主軸に置いた Roll-in 群の治療と経過観察が終了し、3 月 11 日、効果安全評価委員会で本治療の安全性が示された。
- 治験の第二段階である有効性の評価を主軸に置いた RCT 群の治験が 4 月から開始される。

## 【概要】

東北大学大学院 医学系研究科 循環器内科学分野の下川 宏明(しらかわ ひろあき)教授、進藤 智彦(しんどう ともしこ)助教、江口 久美子(えぐち くみこ)医師、東北大学加齢医学研究所 老年医学分野 荒井啓行(あらい ひろゆき)教授らの研究グループは、低出力パルス波超音波(low-intensity pulsed ultrasound: LIPUS)<sup>注2</sup>がマウスのアルツハイマー型認知症モデルにおいて認知機能低下を抑制する可能性があることを見出し、2018 年 6 月より、世界で初めての医師主導治験を開始しています。

アルツハイマー型認知症<sup>注1</sup>は代表的な認知症の一つであり、いくつかの症状改善薬が開発された現在でもその根本的な解決策となる治療法が確立されていませ

www.tohoku.ac.jp

研究

ん。認知症に対する治療法の開発は、超高齢社会の進展に伴う認知症患者の急激な増加と相まって、毎年、世界中で 1000 万人の新規患者が発症しているとされ、大変深刻な課題となっています。そのような中、新世代の低侵襲性治療とされる LIPUS 治療が、認知症に対する新たな治療手段として研究が始まっています。

下川教授らの研究グループは、以前より虚血性心疾患に対する LIPUS 治療の有効性と安全性を動物実験レベルで報告してきました(図 2)。この低出力パルス波超音波を全脳に照射すると、認知機能低下が抑制される可能性があることを 2 種類の認知症モデルマウスにおいて確認しました(図 3)。アルツハイマー型認知症の動物モデルでは、アミロイド  $\beta$  の蓄積を著明に減少させました(図 4)。この治療法は、物理刺激を用いた革新的なアプローチであり、薬物では通過しにくい血液脳関門<sup>注 3</sup>の影響を全く受けることがないなどの有利な特徴を有しています。

この研究結果に基づき、下川教授らのグループは、2018 年 6 月から実際にアルツハイマー型認知症の患者さんを対象に LIPUS 治療の有効性と安全性を評価する世界初の探索的医師主導治験を開始しました。今回、治験の第一段階である安全性評価を主軸に置いた 5 名の患者さんを対象とした Roll-in 群の観察期間が終了し、3 月 11 日に開催された効果安全評価委員会でその安全性が確認されました。これを受けて、2019 年 4 月から、有効性の評価を主軸に置いた 40 名の患者さんを対象とした RCT 群の治験治療を開始することになりました。

本治験は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA)からの指導を受けて行われ、また国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED)の革新的医療シーズ実用化研究事業において課題名「認知症に対する経頭蓋超音波治療装置の開発」の支援を受けて実施されています。

#### 【研究内容】

認知症に対する新たな治療法の確立は、現在世界的に喫緊の課題です。高齢化の進展はわが国だけではなく世界的な広がりを見せており、それに伴い、アルツハイマー型認知症をはじめとして、脳血管性認知症やレビー小体病、パーキンソン症候群など、認知機能の低下を生じるあらゆる認知症が増加の一途を辿っています。その中でもアルツハイマー型認知症は二つの病理学的特徴を持っており、一つはアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) から成る老人斑、もう一つは微小管関連蛋白質であるタウ蛋白から成る神経原線維変化と言われており、これらの病理変化によって神経細胞の脱落が起きると言われています。その病態発症機構としては、これまで「アミロイド仮説」が最も支持されていました。この仮説は、 $A\beta$  がその前駆体蛋白質(amyloid precursor protein: APP) から切り出され、これが異常凝集することで神経細胞を傷害するというものです。しかし、近年様々な研究から、その発症機構がより複雑であることが判明し、以前のアミロイド仮説で提案されているような単純な仮説からは遠ざかっているのが現状です。また、従来は脳に蓄積する不溶性の  $A\beta$  線維が神経毒性を発揮すると考えられてい

ましたが、近年ではより毒性の強い凝集体として、可溶性オリゴマーに注目が集まっています(オリゴマー仮説)。

これらの病態仮説に対して、現状では根本的な治療法がないことが大きな課題となっていました。現在、アルツハイマー型認知症に対する治療の主流は、家族や介護者からの支援的ケアと言われており、内服薬としてはコリンエステラーゼ阻害薬やグルタミン酸拮抗薬が用いられます。これらは根本的な治療薬ではなく、神経伝達物質に作用する「症状改善薬」と言われています。この「症状改善薬」に対して、アルツハイマー型認知症を根本的に治療できる可能性を持った「疾患修飾薬」の開発が急務となっています。一方で、近年、アルツハイマー型認知症は、高血圧、脂質異常症、糖尿病、加齢など、動脈硬化を主体とする血管病と共通の危険因子を有することが明らかになっています。これらの動脈硬化危険因子は、長期間曝露されることにより血管内皮機能の障害をもたらします。この血管内皮機能の障害は、さまざまな神経疾患の病因と密接に関連することが報告されています。血管内皮細胞は、ニューロン、グリア細胞など様々な細胞種と共に、脳組織の構造を維持する細胞外マトリックスに包まれ複雑な神経ネットワークを構築しています。下川教授らの研究グループは、この血管内皮機能の修復・改善を治療標的とすることが、アルツハイマー型認知症の予防または治療として応用できないかと考えました。

このような中、近年、低出力パルス波超音波(low-intensity pulsed ultrasound: LIPUS)が、細胞・組織障害が非常に少ない低侵襲治療として様々な分野で注目され始めています。下川教授らの研究グループは、狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患において、超音波が血管内皮細胞表面の窪み構造(カベオラ)を振動させることで、細胞膜表面の機械刺激受容体を刺激し、内皮型一酸化窒素合成酵素(endothelial nitric oxide synthase:eNOS)の発現および血管新生を誘導することを既に報告しています(図 2)。これらの成果をもとに、同グループは医療機器メーカーと連携して「経頭蓋超音波治療装置」の開発を進めています(図 5、6)。

2018年6月から、軽度アルツハイマー型認知症の患者さんを対象として、プラセボ治療群を対照群とする単施設盲検無作為化比較試験(探索的医師主導治験)を東北大学病院にて開始しています。今回、治験の第一段階である安全性評価を主軸に置いたRoll-in群の観察期間が終了し、3月11日に開催された効果安全評価委員会で安全性が確認されたため、有効性の評価を主軸に置いたRCT群の登録を2019年4月から開始することになりました。このRCT群では、治療は3ヶ月毎に行い、全観察期間は18ヶ月となります(図 7)。主な有効性評価項目は、認知機能試験(MMSE、ADAS-J cog、CDR/CDR-SB)と行動試験(NPI-Q、Zarit)であり、安全性の評価として頭部MRI検査を実施します。

この治験の結果をもとに、将来的には検証的治験の実施、薬事承認申請を目指しています。本治療法の有効性が認められれば、世界初のアルツハイマー型認知症に対する「疾患修飾療法」として、革新的な治療装置となることが期待されます。

## 【用語説明】

## 注 1. アルツハイマー型認知症:

アルツハイマー病を原因とする認知症の一つ。アミロイド  $\beta$  の蓄積による老人斑と、タウ蛋白のリン酸化による神経原線維変化を二大病理とする進行性の神経変性疾患である。全ての認知症の中で半数以上の割合を占める。

## 注 2. 低出力パルス波超音波:

人間の可聴域を超える周波数(20kHz 以上)を持った音波は超音波と呼ばれ、媒質を振動して伝導する縦波(疎密波)から構成される。パルス波は、連続的に音波を発信し続ける連続波とは対照的に、断続的に音波を発信する照射方法であり、生体内の機械的振動によって生じる熱の発生を抑えられるため、連続波よりも高い強度での照射が可能になる。

## 注 3. 血液脳関門:

血液と脳組織の間にあり、両者の物質交換を制御する機構のことを指す。これにより血中の不要な物質は容易に脳組織へは浸透できないようになっている。しかし、アルツハイマー病をはじめとする頭蓋内病変の治療においては、この血液脳関門の存在により治療薬が組織まで到達しにくいという問題もある。

## 【論文題目】

1. Eguchi K, Shindo T, Ito K, Ogata T, Kurosawa R, Kagaya Y, Monma Y, Ichijyo, S, Kasukabe S, Miyata S, Yoshikawa T, Yanai K, Taki H, Kanai H, Osumi N, Shimokawa H.  
Whole-brain Low-intensity pulsed ultrasound therapy improves cognitive dysfunctions in mouse models of dementia -Crucial roles of endothelial nitric oxide Synthase. *Brain Stimulation* (2018).  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.05.012>.
2. Ogata T, Ito K, Shindo T, Hatanaka K, Eguchi K, Kurosawa R, Kagaya Y, Monma Y, Ichijo S, Taki H, Kanai H, Shimokawa H.  
Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates contractile dysfunction of pressure-overloaded heart in mice.  
*PLOS ONE*.  
2017;12:e0185555.
3. Shindo T, Ito K, Ogata T, Hatanaka K, Kurosawa R, Eguchi K, Kagaya Y, Hanawa K, Aizawa K, Shiroto T, Kasukabe S, Miyata S, Taki H, Hasegawa H, Kanai H,

Shimokawa H.

Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a mouse model of acute myocardial infarction.

*Arterioscler Thromb Vasc Biol.*

2016;36:1293-1301.

4. Hanawa K, Ito K, Aizawa K, Shindo T, Nishimiya K, Hasebe Y, Tuburaya R, Hasegawa H, Yasuda S, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound induces angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a porcine model of chronic myocardial ischemia.

*PLoS One.*

2014;9:e104863.

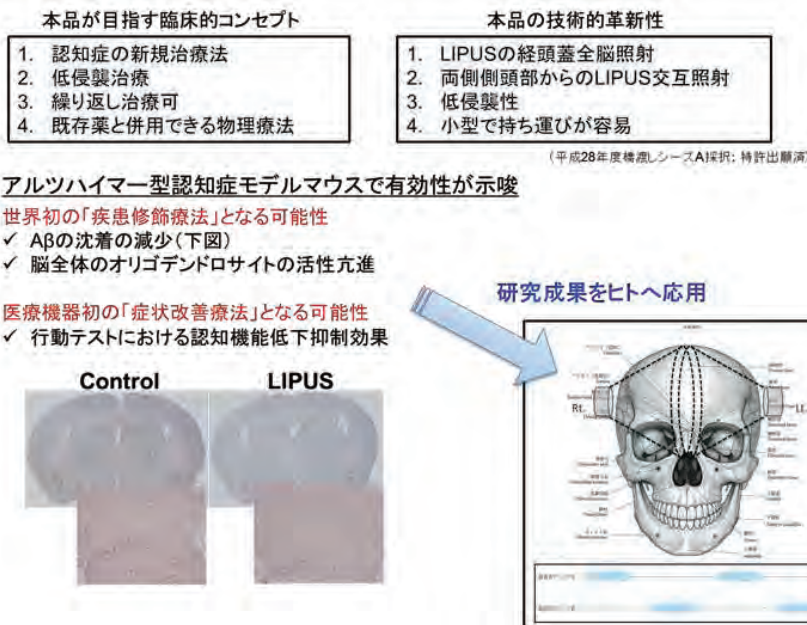
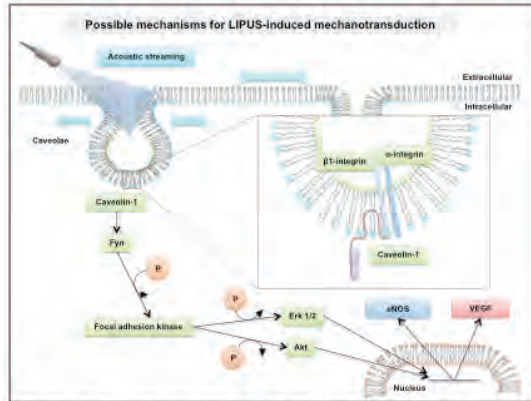


図 1. アルツハイマー型認知症を対象とした経頭蓋超音波治療装置の開発コンセプト

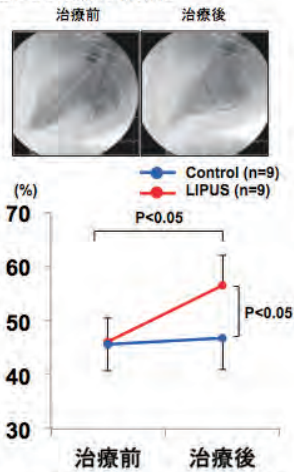
低出力パルス波超音波(LIPUS)の臨床応用

LIPUSによるメカノトランスダクション機序



(Shindo T, Shimokawa H, et al. *ATVB*. 36:1293-1301, 2016)

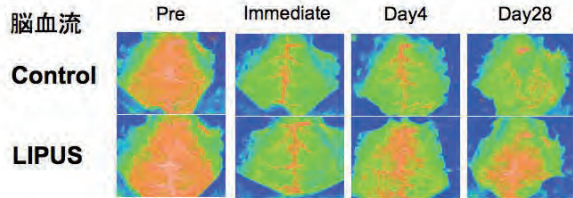
ブタ慢性心筋虚血モデルに対するLIPUS治療の有効性



(Hanawa K, Shimokawa H. et al. *PLoS One*. 9:e104863,2014)

図 2. 虚血性心疾患を対象とした LIPUS 治療の基礎研究結果

1. 脳血管性認知症モデルマウス

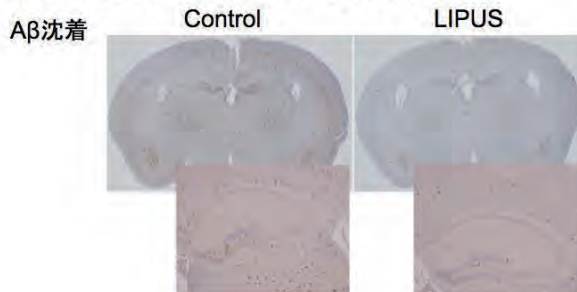


- 脳血流の改善
- 白質病変の軽減
- 稀突起膠細胞の活性化
- 幼若神経細胞の増生

↓

認知機能低下の抑制

2. アルツハイマー型認知症モデルマウス



- eNOSの発現亢進
- アミロイドβの蓄積軽減

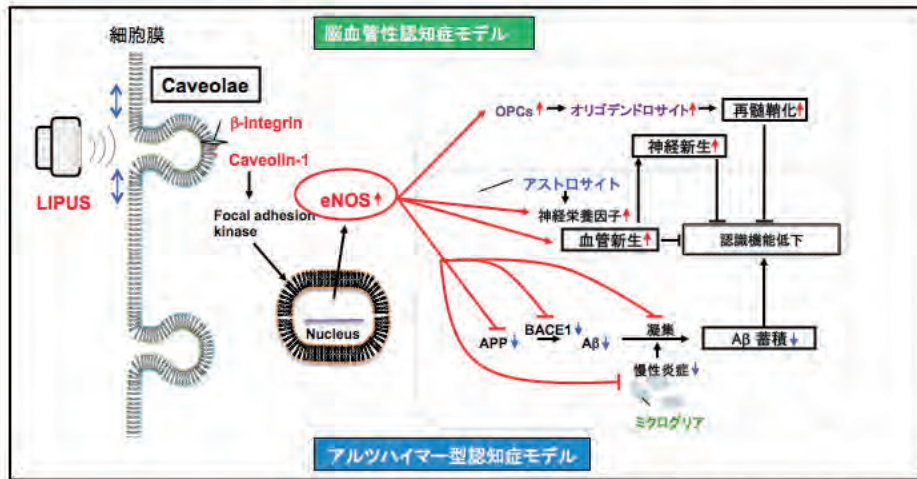
↓

認知機能低下の抑制

世界初の「疾患修飾療法」  
として期待

図 3. 二つの認知症マウスモデルに対する LIPUS の全脳照射の有効性

### 超音波治療(LIPUS)の作用機序



(Shindo, Shimokawa, et al. *ATVB*. 2016;36:1220-9)  
 (Eguchi, Shimokawa, et al. *Brain Stimulation*. in press)

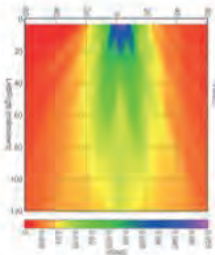
図 4. LIPUS 頭蓋内照射による認知機能改善効果の機序

### 治験機器の開発

1. ヒト頭蓋骨を用いた測定実験



2. 音場測定実験



3. 治験機器の作成



図 5. 経頭蓋超音波治療装置の開発(開発の流れ)



図 6. 経頭蓋超音波治療装置(模擬治療風景)



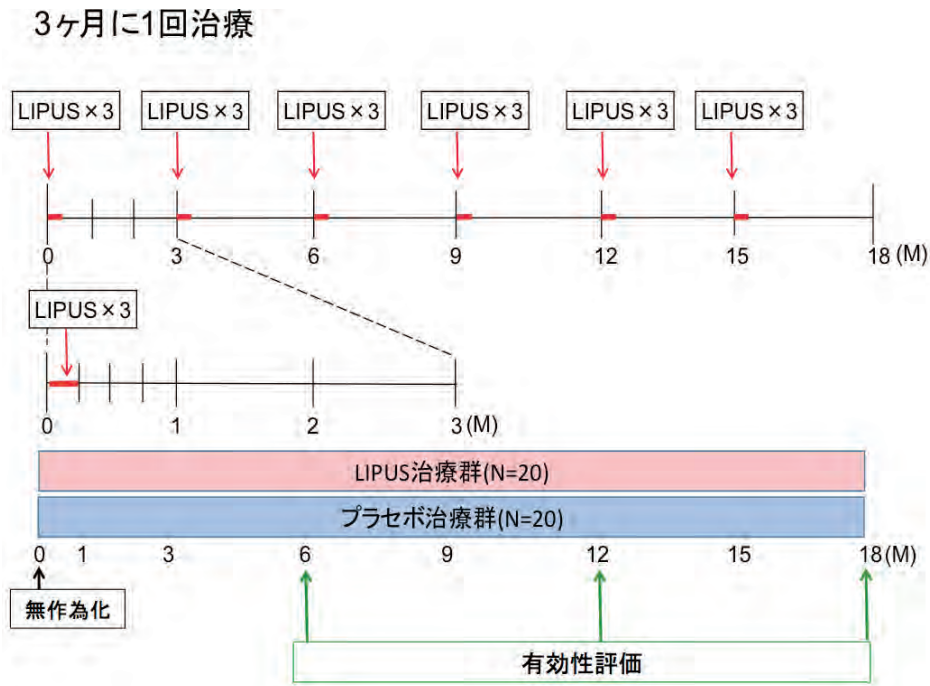


図 7. 治験治療のスケジュール

**【問い合わせ先】**

(研究・治験に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科

教授 下川 宏明(しもかわ ひろあき)

電話番号:022-717-7152

E-mail: [shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp](mailto:shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp)

(報道に関すること)

東北大学病院広報室

電話番号:022-717-7149

E-mail: [pr@hosp.tohoku.ac.jp](mailto:pr@hosp.tohoku.ac.jp)

## 2019.06.27 肺動脈性肺高血圧症の新規治療薬候補を世界に先駆けて発見

Press Release



2019年6月27日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科  
東北大学東北メディカル・メガバンク機構  
東北大学大学院薬学研究科

## 【発表のポイント】

- 国の指定難病である肺動脈性肺高血圧症<sup>注1</sup>について、病状が進行した患者に対する本質的な治療薬の開発が求められている。
- 肺動脈性肺高血圧症患者の細胞を用いて5,562種類の化合物ライブラリーを探索した結果、細菌由来の化合物セラストラマイシン<sup>注2</sup>を同定した。
- セラストラマイシンは、炎症抑制作用・酸化ストレス<sup>注3</sup>抑制作用・ミトコンドリア機能改善作用を持ち、肺高血圧症モデル動物で顕著な治療効果を示すことを世界に先駆けて発見した。

## 【研究概要】

東北大学 大学院医学系研究科 循環器内科学分野の下川 宏明（しもかわ ひろあき）教授、佐藤 公雄（さとう きみお）准教授、黒澤 亮（くろさわ りょう）助教の研究グループは、国の指定難病である肺動脈性肺高血圧症の新規治療薬を探索するため東北大学化合物ライブラリー5,562種類の網羅的探索を行い、細菌由来の化合物セラストラマイシンが肺動脈性肺高血圧症に対して治療効果を示すことを世界に先駆けて発見しました。肺動脈性肺高血圧症の病因として、肺動脈の細胞（血管平滑筋細胞）が癌細胞のように増殖してしまうことが知られていますが、セラストラマイシンは肺動脈性肺高血圧症患者由来の細胞の増殖を抑制しました。さらに、セラストラマイシンが炎症抑制作用・酸化ストレス抑制作用・ミトコンドリア機能改善作用を持ち、肺高血圧モデル動物において顕著な治療効果を示すことを確認しました。本研究により、根本的な治療薬のない肺動脈性肺高血圧症に対する臨床応用が期待されます。本研究は、東京大学創薬機構の支援のもと、東北大学大学院薬学研究科および東北大学東北メディカル・メガバンク機構と協力して行われ、アカデミア創薬スクリーニングによる全く新しい肺高血圧症治療薬開発の成果です。本研究成果は、6月14日（米国東部時間、日本時間6月15日）に米国心臓協会（American Heart Association, AHA）の学会誌であるCirculation Research誌（電子版）に掲載されました。

研究

**【研究内容】**

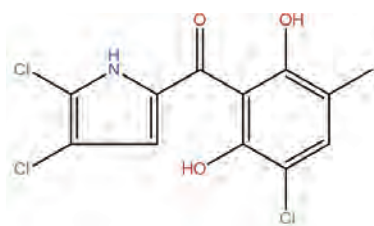
肺動脈性肺高血圧症は、肺動脈壁の細胞が異常に増殖することで肺動脈が狭窄・閉塞し、心臓から肺に向かう血圧が高くなった結果、心臓（右心室と右心房）に過剰な負荷がかかり右心不全をきたして死に至る難病です。本疾患は治療抵抗性であることが多く、複数の薬を組み合わせた治療や、最終的には肺移植が必要となることもあります。特に、肺動脈性肺高血圧症の治療に現在用いられている内服薬は、狭くなった血管を拡張させ、血管抵抗を下げることにより肺動脈の血圧を下げる効果を狙ったもので、肺血管壁の異常な細胞増殖そのものを抑える根本的な治療薬は未だ実用化されていません。よって、肺動脈性肺高血圧症に対する全く新しい治療薬の開発が望まれています。

下川教授の研究グループは、東京大学創薬機構、東北大学大学院薬学研究科、東北大学東北メディカル・メガバンク機構との共同研究により、東北大学に存在する独自の化合物ライブラリー5,562種類を用いアカデミア創薬スクリーニングを実施しました（**図1**）。肺動脈性肺高血圧症患者由来の異常な増殖性を示す肺動脈血管平滑筋細胞を用いて、細胞の増殖抑制を指標として治療薬候補の探索を行い、健常者由来の細胞には影響のない化合物としてセラストラマイシンを発見しました。セラストラマイシンが細胞増殖抑制にどのように作用するか詳細に解析したところ、抗炎症作用、酸化ストレス抑制作用、ミトコンドリア機能改善作用があることを発見し、これらの結果として患者由来細胞の異常増殖を抑制することを明らかにしました（**図2**）。興味深いことに、セラストラマイシンは酸化ストレスに応答するタンパク質 Keap1 の発現を抑制することで、その下流にある Nrf2 タンパク質発現を強力に増加させ、優れた酸化ストレス抑制効果を示すことが確認されました（**図3**）。さらに、セラストラマイシンを肺高血圧モデルマウスやラットに投与することで、肺高血圧が顕著に改善される治療効果を確認しました（**図4**）。

本研究の成果から、肺動脈性肺高血圧症が発症する本質的メカニズムである肺動脈血管平滑筋細胞の異常増殖を治療標的とした、全く新しい切り口の治療薬の有効性が確認されました。今後、本研究に基づき、基礎研究から臨床応用へのトランスレーショナルリサーチを進展させ、肺動脈性肺高血圧症に対する新規治療薬の開発につながることを期待されます。本研究は、文部科学省科学研究費補助金、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の難治性疾患実用化研究事業、および日本学術振興会科学研究費助成金の支援を受けて行われました。

【用語解説】

- 注1. 肺動脈性肺高血圧症：心臓から肺に向かう肺動脈の内圧（血圧）が異常に上昇する疾患。肺動脈壁を構成する平滑筋細胞の異常増殖により血管抵抗が上昇し、肺動脈圧が上昇する。その原因は未解明な点が多く、国の指定難病に認定されている。
- 注2. セラストラマイシン：Celastraceae family（ニシキギ科）の植物の根に内生する細菌から分離された化合物（*Org. Lett.* 2009;11:1693-1695）。



Cl<sub>3</sub>NO)



ニシキギ科の植物

- 注3. 酸化ストレス：反応性に富む活性酸素の産生と解毒のバランスが崩れた状態のこと。

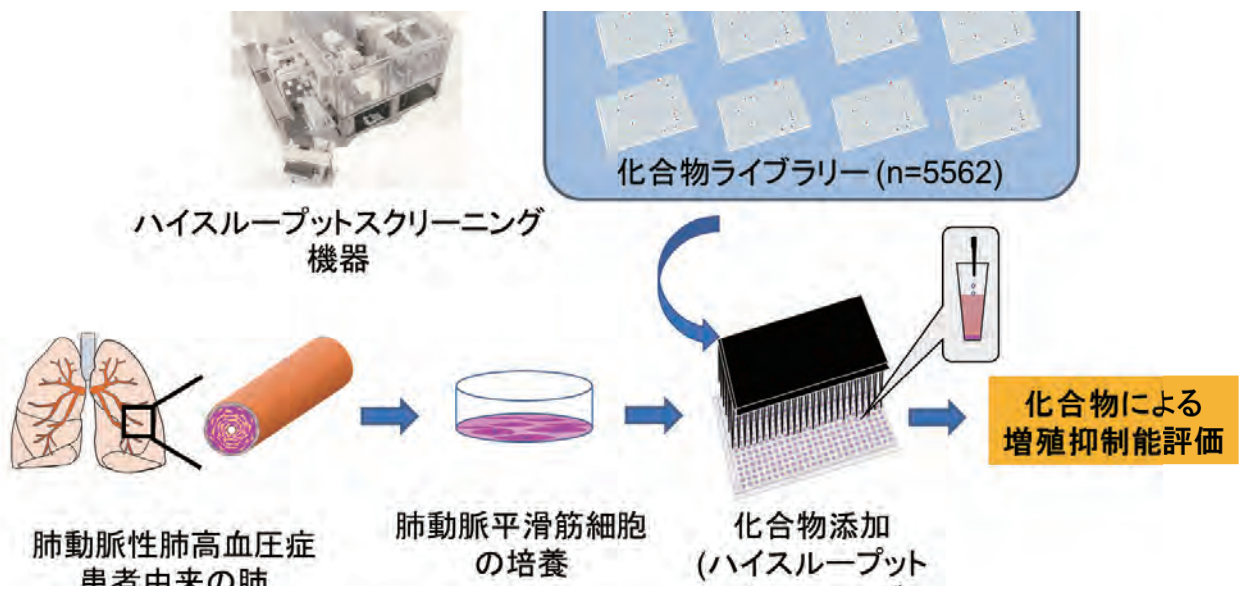


図 1. スクリーニング方法

肺動脈性肺高血圧症患者由来の癌類似の増殖性を示す肺動脈血管平滑筋細胞に対して、ハイスループットスクリーニング機器を用いて 5,562 種類の化合物を添加し、化合物による増殖抑制能を評価しました。

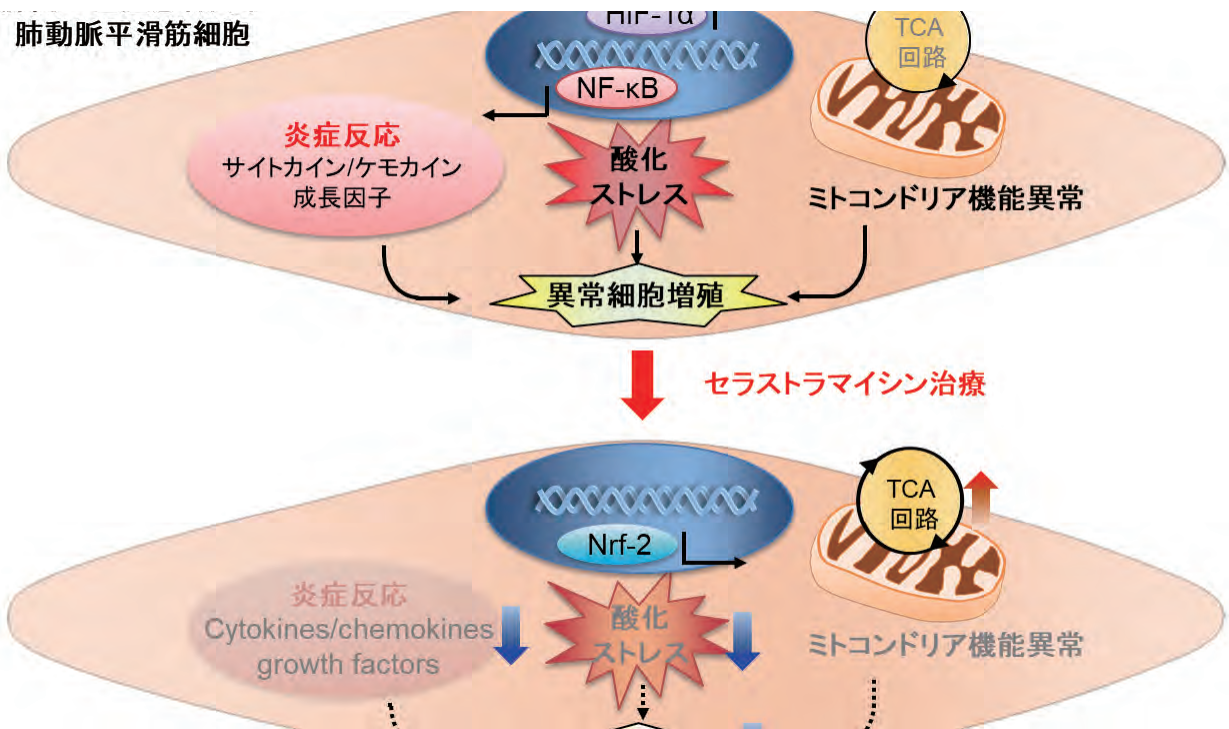


図2. セラストラマイシンの細胞増殖抑制機序

セラストラマイシンは、抗炎症作用、酸化ストレス抑制作用、ミトコンドリア機能の改善作用により、肺動脈性肺高血圧症患者由来の肺動脈血管平滑筋細胞の異常増殖を抑制するという機序が明らかになりました。

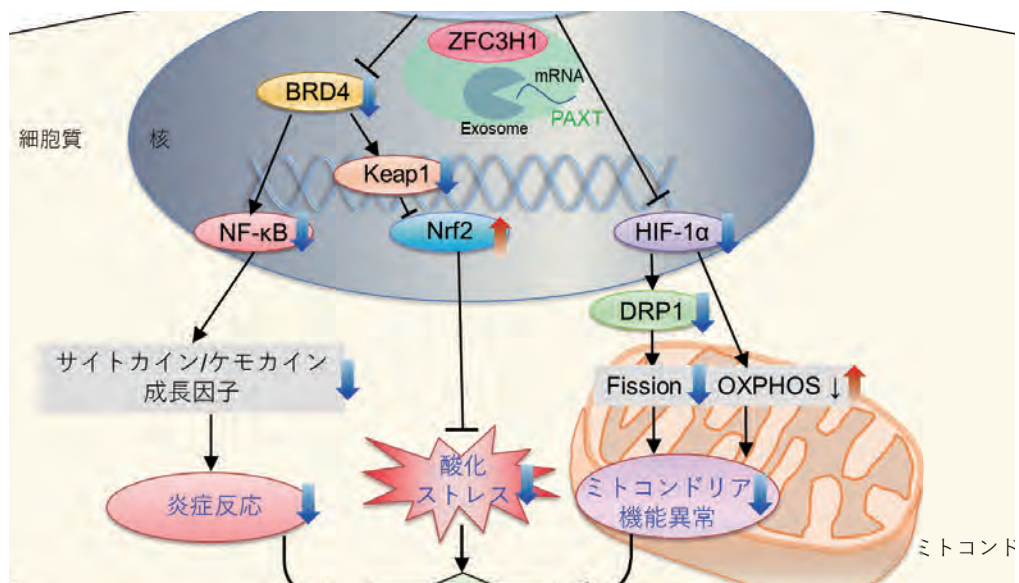
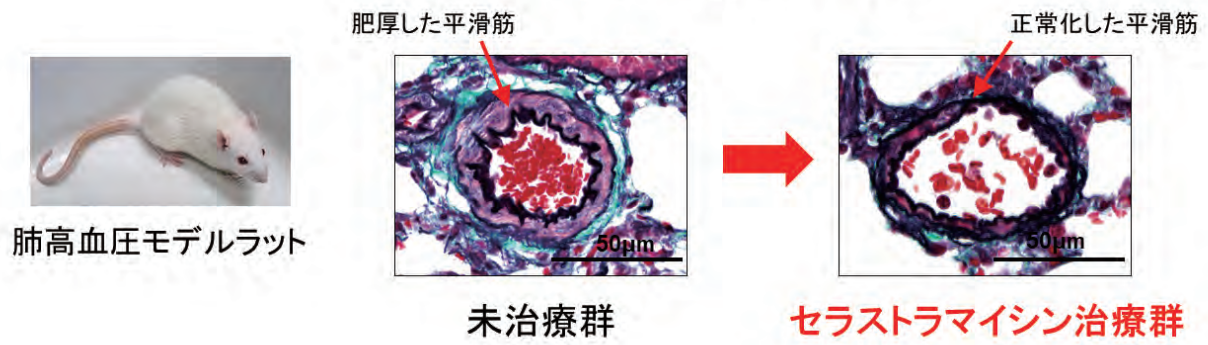


図3. セラストラマイシンの分子メカニズム

セラストラマイシンは、ZFC3H1というタンパク質に接着することにより、Keap1を含む多くのタンパク質の発現を変化させ、抗炎症作用、酸化ストレス抑制作用、ミトコンドリア機能の改善を示すことが明らかになりました。

加種動物の組織画像



肺動脈リモデリング（異常な肥厚）を抑制する

セラストラマイシンにより肺高血圧モデル動物を治療したところ、肺高血圧症の著しい治療効果が示されました。



## 【論文題目】

(英語)

**Title:** Identification of Celastramycin as a Novel Therapeutic Agent for Pulmonary Arterial Hypertension -High-throughput Screening of 5,562 Compounds-

**Authors:** Ryo Kurosawa, Kimio Satoh, Nobuhiro Kikuchi, Haruhisa Kikuchi, Daisuke Saigusa, Md. E. A. Mamun, M. A. H. Siddique, Junichi Omura, Taijyu Satoh, Shinichiro Sunamura, Masamichi Nogi, Kazuhiko Numano, Satoshi Miyata, Akira Uruno, Kuniyuki Kano, Yotaro Matsumoto, Takayuki Doi, Junken Aoki, Yoshiteru Oshima, Masayuki Yamamoto, Hiroaki Shimokawa.

(日本語)

論文タイトル：アカデミア創薬スクリーニングによる全く新しい肺動脈性肺高血圧症治療薬セラストラマイシンの発見

著者名：黒澤亮、佐藤公雄、菊地順裕、菊地晴久、三枝大輔、モハメド E. A. マムン、M. A. H. シディック、大村淳一、佐藤大樹、砂村慎一郎、野木正道、沼野和彦、宮田敏、宇留野晃、可野邦行、松本洋太郎、土井隆行、青木淳賢、大島吉輝、山本雅之、下川宏明

掲載誌名：*Circulation Research*. 2019 (in press).

DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315229.

URL: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.119.315229>

## 【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科

教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号：022-717-7152

Eメール：shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.

2019.07.03 座って測定、寝て測定：肺高血圧症の新規判別法を発見



Press Release



2019年7月3日

東北大学大学院医学系研究科  
東北大学病院

## 座って測定、寝て測定：肺高血圧症の新規判別法を発見 呼気ガス分析を用いた簡便で非侵襲的な判別法

### 【発表のポイント】

- 肺高血圧症とは心臓から肺に血液を送る血管が狭くなったり閉塞したりすることで肺動脈の血圧が高くなり、心臓や肺の機能障害をもたらす国の指定難病である。
- 肺高血圧症のうち、肺動脈性肺高血圧症<sup>注1</sup>と慢性血栓塞栓性肺高血圧症<sup>注2</sup>は非常に似た症状を示すため判別が難しく、患者の負担が大きい検査が必要。
- 本研究では、異なる姿勢における呼気ガス分析により、肺動脈性肺高血圧症と慢性血栓塞栓性肺高血圧症の判別を簡便かつ非侵襲的にできることを世界で初めて示した。

### 【研究概要】

東北大学大学院 医学系研究科 内部障害学分野の秋月三奈（あきづき みな）大学院生、上月正博（こうづき まさひろ）教授の研究グループは、循環器内科学分野の下川宏明（しもかわ ひろあき）教授、杉村宏一郎（すぎむら こういちろう）講師らの研究グループと共同で、座った姿勢から寝た姿勢への姿勢変化と呼気ガス分析を組み合わせることで、肺動脈性肺高血圧症と慢性血栓塞栓性肺高血圧症を判別が非侵襲的に可能であること世界で初めてを示しました。

本研究では、呼気ガス分析器<sup>注3</sup>を用いて、座った姿勢と仰向けになった姿勢で呼吸に含まれる酸素や二酸化炭素などのガスを分析することにより、肺高血圧症の有無や、肺動脈性肺高血圧症と慢性血栓塞栓性肺高血圧症の判別が可能であることを世界で初めて示しました。本研究での検査法は、患者への負担が少ない簡易な肺高血圧症の検査法となると期待されます。

本研究成果は、2019年7月1日に、*Respirology* に掲載されました。本研究は、JSPS 科研費 JP17K13047 の助成を受けて行われました。

[www.tohoku.ac.jp](http://www.tohoku.ac.jp)

研究

### 【研究内容】

肺高血圧症は、肺の動脈（肺動脈）が障害されるため肺の血流が減少するために息苦しさを感じたり、進行すれば心臓に大きな負担がかかり心不全を引き起こしたりする、病状の経過が悪くなる可能性が高い厚生労働省の指定難病です。近年、肺高血圧症の病態の解明と治療薬の開発が進み、治療法が進歩しつつありますが、治療を早期に行うほど生存率が上昇するため、早期発見、早期診断が非常に重要となります。

肺高血圧症のうち、肺動脈性肺高血圧症と慢性血栓塞栓性肺高血圧症は症状が非常に似ているため判別が難しく、診断に心臓超音波検査や右心カテーテル検査、胸部 CT 検査など様々な検査が必要なため患者に大きな負担がかかっています。本邦での患者数は、肺動脈性肺高血圧症が 3456 人、慢性血栓塞栓性肺高血圧症 3439 人と報告されています（2017 年時点）。

健常者では、肺動脈は伸縮性に富み血流に対する予備能（肺血管予備能）が大きいため、座った姿勢（座位）から寝た姿勢（臥位）になると肺への血流量が多くなりますが（肺血流再分配）、肺高血圧症患者では肺血管が狭窄あるいは閉塞するため肺血管予備能が低下し、座位から臥位へなっても肺血流再分配が起こらないことが知られています。本研究グループは、肺高血圧症患者で姿勢変化による肺血流再分配が減少あるいは起きないことに注目しました。

本研究では、検査の結果肺高血圧症でなかった患者と検査で新たに肺高血圧症と診断された肺高血圧患者に対して 6 つの検査（右心カテーテル検査や心臓超音波検査、血液生化学検査、6 分間歩行距離、呼気ガス分析）を行い、その結果を比較しました。その結果、呼気ガス分析によって肺高血圧症の診断や肺動脈性肺高血圧症と慢性血栓塞栓性肺高血圧症の区別ができることを世界で初めて示しました（図 1）。

呼気ガス分析において、肺高血圧症患者では座位から臥位への姿勢変化に伴う呼気終末二酸化炭素分圧<sup>注4</sup>の値が非肺高血圧症患者より低下すること、さらに、姿勢変化に伴う二酸化炭素換気当量<sup>注5</sup>の変化量から肺動脈性肺高血圧症と慢性血栓塞栓性肺高血圧症が区別できることを明らかにしました。本研究の結果が、患者への負担が少ない簡易な肺高血圧症の検査法として多くの医療施設で手軽に導入されることで、肺高血圧症の早期発見、早期治療につながることで期待されます。

【用語説明】

- 注1. 肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension; PAH）：心臓から肺に血液を送る血管（肺動脈）の末梢の小動脈の内腔が狭くなることで、肺動脈の血圧（肺動脈圧）が高くなり、肺高血圧症を示す疾患。
- 注2. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTEPH）：薬などでは溶けなくなった血のかたまり（血栓）により、広範囲の肺動脈が慢性的に狭くなったり閉塞したりすることで、肺高血圧症を示す疾患。
- 注3. 呼気ガス分析装置：吐いた息に含まれる酸素や二酸化炭素の濃度、呼吸回数や量を継続的に測定し、呼吸の状態を評価する機械。
- 注4. 呼気終末二酸化炭素分圧：吐いた息の最後の二酸化炭素の分圧であり、肺の血流量や呼吸と血流のバランスを示す指標。
- 注5. 二酸化炭素換気当量：二酸化炭素を排出するのに必要な換気量であり、換気効率を示す指標。

## 肺高血圧症に対する簡便な新規判別法



座った姿勢と寝た姿勢で呼気成分の変化量を比較

図 1. 呼気ガス分析を用いた肺高血圧症の簡便な判別法

**【論文題目】**

タイトル:

Non-invasive screening using ventilatory gas analysis for distinguishing between chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension  
「呼気ガス分析を用いた肺動脈性肺高血圧症と慢性血栓性肺高血圧症の非侵襲的なスクリーニング法」

著者:

秋月三奈、杉村宏一郎、青木竜男、柿花隆昭、建部俊介、山本沙織、佐藤遙、佐藤公雄、下川宏明、上月正博

掲載誌名:Respirology. 2019; (in press)

DOI: 10.1111/resp.13618

**【お問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科内部障害学分野

教授 上月 正博(こうづき まさひろ)

電話番号: 022-717-7351

Eメール: kohzuki@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp

2019.10.10 温故知新：古い薬に全く新しい肺動脈性肺高血圧症の治療効果を発見



Press Release

2019年10月10日

報道機関 各位

国立大学法人 東北大学大学院医学系研究科  
国立大学法人 東北大学大学院薬学研究科  
国立大学法人 東北大学病院

温故知新：古い薬に全く新しい肺動脈性肺高血圧症の治療効果を発見  
- アカデミア創薬スクリーニングの成果 -

【発表のポイント】

- 国の指定難病である肺動脈性肺高血圧症<sup>注1</sup>について、病状が進行した患者に対する本質的な治療薬の開発が求められている。
- 肺動脈性肺高血圧症患者の由来の培養細胞を用いて化合物ライブラリーを探索した結果、催吐薬の主成分として知られるエメチン<sup>注2</sup>を同定した。
- エメチンは、炎症抑制作用や酸化ストレス<sup>注3</sup>抑制作用を持ち、肺高血圧症モデル動物で顕著な治療効果を示すことを発見した。

【研究概要】

東北大学 大学院医学系研究科 循環器内科学分野の下川 宏明（しもかわ ひろあき）教授、佐藤 公雄（さとう きみお）准教授、Mohammad Abdul Hai Siddique 研究員の研究グループは、国の指定難病である肺動脈性肺高血圧症の新規治療薬を探索するため東北大学化合物ライブラリー5,562種類の網羅的探索を行い、催吐剤の主成分であるエメチンが肺動脈性肺高血圧症に対して治療効果を示すことを世界に先駆けて発見しました。肺動脈性肺高血圧症の病因として、肺動脈の細胞（血管平滑筋細胞）が癌細胞のように増殖してしまうことが知られていますが、エメチンは肺動脈性肺高血圧症患者由来の細胞の増殖を抑制しました。さらに、エメチンが炎症抑制作用や酸化ストレス抑制作用を持ち、肺高血圧モデル動物において顕著な治療効果を示すことを確認しました。本研究により、根本的な治療薬のない肺動脈性肺高血圧症に対する臨床応用が期待されます。本研究は、東北大学大学院薬学研究科と協力して行われ、アカデミア創薬スクリーニングによる全く新しい肺高血圧症治療薬開発の一連の成果です。本研究成果は、9月19日（米国東部時間、日本時間9月20日）に米国心臓協会（American Heart Association, AHA）の学会誌である Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 誌（電子版）に掲載されました。

www.tohoku.ac.jp

研究

### 【研究内容】

肺動脈性肺高血圧症は、肺動脈壁の細胞が異常に増殖することで肺動脈が狭窄・閉塞し、心臓から肺に向かう肺動脈の血圧が高くなった結果、心臓（右心室と右心房）に過剰な負荷がかかり右心不全をきたして死に至る難病です。本疾患は治療抵抗性であることが多く、複数の薬を組み合わせた治療や、最終的には肺移植が必要となることもあります。特に、肺動脈性肺高血圧症の治療に現在用いられている内服薬は、狭くなった血管を拡張させ、血管抵抗を下げることで肺動脈の血圧を下げる効果を狙ったもので、肺血管壁の異常な細胞増殖そのものを抑える根本的な治療薬は未だ実用化されていません。よって、肺動脈性肺高血圧症に対する全く新しい治療薬の開発が望まれています。

下川教授の研究グループは、東北大学大学院薬学研究科との共同研究により、東北大学に存在する独自の化合物ライブラリー5,562種類を用いアカデミア創薬スクリーニングを実施しました（**図1**）。肺動脈性肺高血圧症患者由来の異常な増殖性を示す肺動脈血管平滑筋細胞を用いて、細胞の増殖抑制を指標として治療薬候補の探索を行い、健常者由来の細胞には影響のない化合物としてエメチンを発見しました。エメチンが細胞増殖抑制にどのように作用するか詳細に解析したところ、抗炎症作用や酸化ストレス抑制作用があることを発見し、これらの結果として患者由来細胞の異常増殖を抑制することを明らかにしました。興味深いことに、エメチンは酸化ストレスを増幅するタンパク質（サイクロフィリンAとその受容体 basigin）の発現を抑制することで、優れた酸化ストレス抑制効果を示すことが確認されました。さらに、薬剤投与によって作成した肺高血圧モデルマウスやラットにエメチンを投与することで、肺高血圧が顕著に改善される治療効果を確認しました。

本研究の成果から、肺動脈性肺高血圧症が発症する本質的メカニズムである、肺動脈血管平滑筋細胞の異常増殖を治療標的とした、全く新しい切り口の治療薬の有効性が確認されました。今後、本研究に基づき、基礎研究から臨床応用へのトランスレーショナルリサーチを進展させ、肺動脈性肺高血圧症に対する新規治療薬の開発につながることを期待されます。本研究は、文部科学省科学研究費補助金、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化研究事業、および日本学術振興会科学研究費助成金の支援を受けて行われました。

**【用語解説】**

- 注1. 肺動脈性肺高血圧症：心臓から肺に向かう肺動脈の内圧（血圧）が異常に上昇する疾患。肺動脈壁を構成する平滑筋細胞の異常増殖により血管抵抗が上昇し、肺動脈圧が上昇する。その原因は未解明な点が多く、国の指定難病に認定されている。
- 注2. エメチン：催吐薬及び抗原虫薬として用いられる薬品。トコンの根から抽出される。
- 注3. 酸化ストレス：反応性に富む活性酸素の産生と解毒のバランスが崩れた状態のこと。



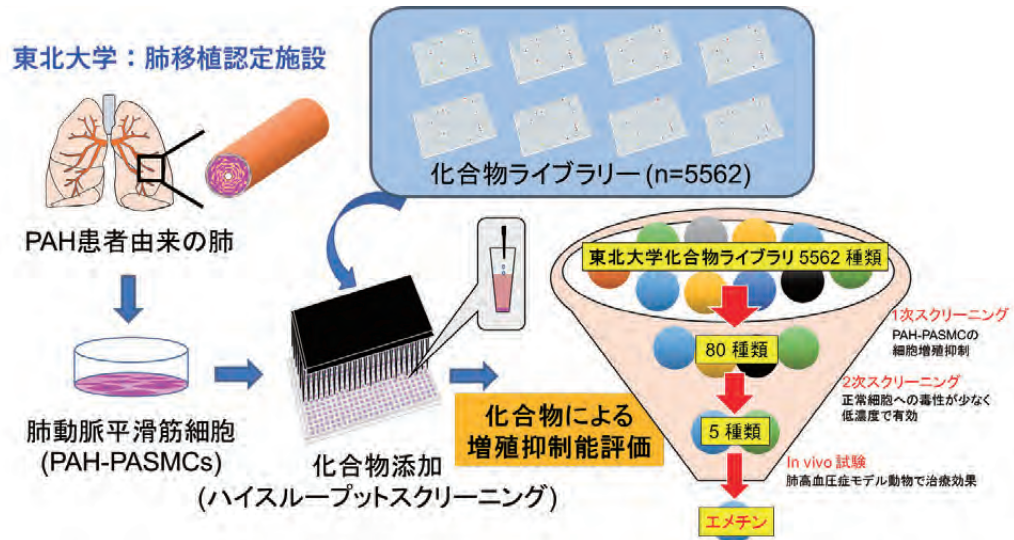


図 1. スクリーニング方法

肺動脈性肺高血圧症患者由来の癌類似の増殖性を示す肺動脈血管平滑筋細胞に対して、ハイスループットスクリーニング機器を用いて 5,562 種類の化合物を添加し、化合物による増殖抑制能を評価しました。

## 肺細動脈の組織染色像

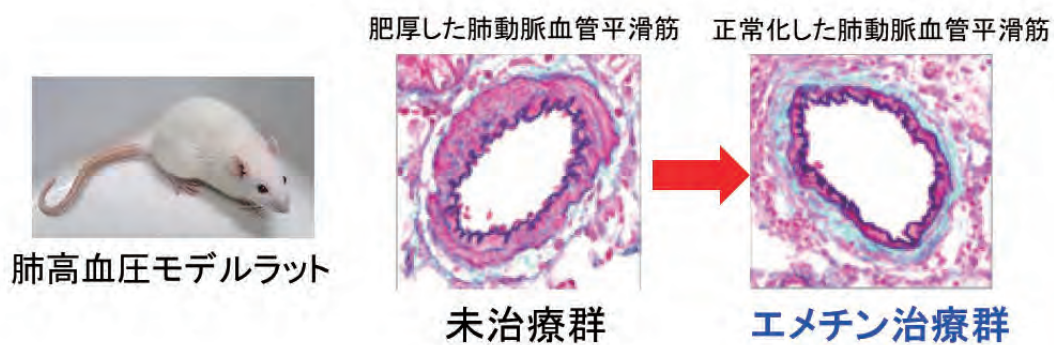


図2. エメチンは肺高血圧モデル動物の肺動脈リモデリング（異常な壁肥厚）を抑制する

エメチンにより肺高血圧モデル動物を治療したところ、肺高血圧症の著しい治療効果が示されました。

## 【論文題目】

(英語)

**Title:** Identification of emetine as a therapeutic agent for pulmonary arterial hypertension -Novel effects of an old drug-

**Authors:** Mohammad Abdul Hai Siddique, Kimio Satoh, Ryo Kurosawa, Nobuhiro Kikuchi, Md. Elias-Al-Mamun, Junichi Omura, Taijyu Satoh, Masamichi Nogi, Shinichiro Sunamura, Satoshi Miyata, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama, Hiroaki Shimokawa

(日本語)

論文タイトル：創薬スクリーニングによる肺動脈性肺高血圧症治療薬エメチンの発見

著者名：M.A.H. シディック、佐藤公雄、黒澤亮、菊地順裕、モハメド E. A. マムン、大村淳一、佐藤大樹、砂村慎一郎、野木正道、宮田敏、植田浩史、徳山英利、下川宏明

掲載誌名：*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 (in press).

DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313309

URL: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/ATVBAHA.119.313309>

## 【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科  
教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号：022-717-7152

Eメール：shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp

2019.10.15 肺動脈性肺高血圧症の新規治療標的と治療薬候補を発見



Press Release

2019年10月15日

国立大学法人 東北大学大学院医学系研究科  
国立大学法人 東北大学加齢医学研究所  
国立大学法人 東北大学病院

肺動脈性肺高血圧症の新規治療標的と治療薬候補を発見  
- ドラッグリポジショニング：既存の感染症治療薬に意外な作用 -

【発表のポイント】

- 指定難病である肺動脈性肺高血圧症がどのように発症するかは未だ完全には解明されておらず、根本的治療薬の開発が待たれている。
- 肺動脈性肺高血圧症において、タンパク質 ADAMTS8 の著しい増加が肺高血圧・右心不全を促進することを明らかにした。
- 既存の感染症治療薬の一つであるメベンダゾールが ADAMTS8 の増加を抑え、肺動脈性肺高血圧症モデル動物において治療効果を示したことから、ADAMTS8 をターゲットとした全く新しい治療法を開発できると期待される。

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川宏明（しもかわ ひろあき）教授、佐藤 公雄（さとう きみお）准教授、大村淳一（おおむら じゅんいち）医師の研究グループは、東北大学加齢医学研究所の呼吸器外科学分野と共同で、指定難病である肺動脈性肺高血圧症の新規病因候補遺伝子・タンパク質の網羅的スクリーニングを行った結果、これまで肺動脈性肺高血圧症との関連が全く示唆されていなかった新規病因タンパク質 ADAMTS8 を発見しました。遺伝子改変動物およびヒト臨床検体を用いて解析した結果、ADAMTS8 の増加が肺動脈性肺高血圧症の特徴である肺動脈を取り囲む細胞（肺動脈血管平滑筋）の異常な増殖と右心不全を促進することを明らかにしました。さらに重要なことに、既存の感染症治療薬の一つであるメベンダゾールが ADAMTS8 を抑え、肺動脈性肺高血圧症動物モデルにおいて顕著な治療効果を示すという意外な知見を世界で初めて明らかにしました。寄生虫の治療において一般的に投与されているメベンダゾールが肺高血圧症の治療にも有用であると期待されます。本研究成果は、9月26日（米国東部時間、日本時間9月27日）に米国心臓協会（American Heart Association, AHA）の学会誌である Circulation Research 誌（電子版）に掲載されました。

www.tohoku.ac.jp

研究

### 【研究内容】

肺動脈性肺高血圧症は国の指定難病で、本邦における患者数は年々増加しつつあります。肺動脈性肺高血圧症では、心臓から肺に血液を送るための血管（肺動脈）を取り囲む細胞の層（血管平滑筋層）が厚くなることで肺動脈の内側が異常に狭くなり、血液の流れが悪くなり血圧が上昇します。さらに、狭くなった肺動脈に血液を流すために心臓（右心室）に負荷がかかり、その結果、右心室の機能が低下し右心不全が引き起こされます。しかし、この疾患がどのような仕組みで起こるのかは解明されていませんでした。発症後の平均生存期間は成人で未治療の場合約3年で、薬剤による根治治療は難しく、最終的には肺移植が必要となる疾患です。

下川教授の研究グループは、東北大学病院循環器内科が蓄積してきた多くの臨床検体を用いて、これまで肺動脈性肺高血圧症との関連が全く示唆されていなかったタンパク質 ADAMTS8 が、肺動脈性肺高血圧症の新規病因子であることを発見しました。肺動脈性肺高血圧症動物モデルや多くの臨床検体を用いた解析の結果、ADAMTS8 が肺血管内腔の狭小化と右心不全を促進することを初めて明らかにしました（図1）。さらに本研究では、肺動脈性肺高血圧症患者由来の細胞を用いて創薬スクリーニングを行い、既存の感染症治療薬の一つであるメベンダゾールが肺動脈性肺高血圧症の有効な治療薬候補となることを明らかにしました。メベンダゾールを肺動脈性肺高血圧症モデル動物に投与すると ADAMTS8 の増加が抑えられ、肺高血圧が顕著に改善されました。本研究の成果から、ADAMTS8 を標的とするメベンダゾールに代表される肺高血圧治療の新しい薬物治療の開発が期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化研究事業、および日本学術振興会科学研究費助成金の支援を受けて行われました。

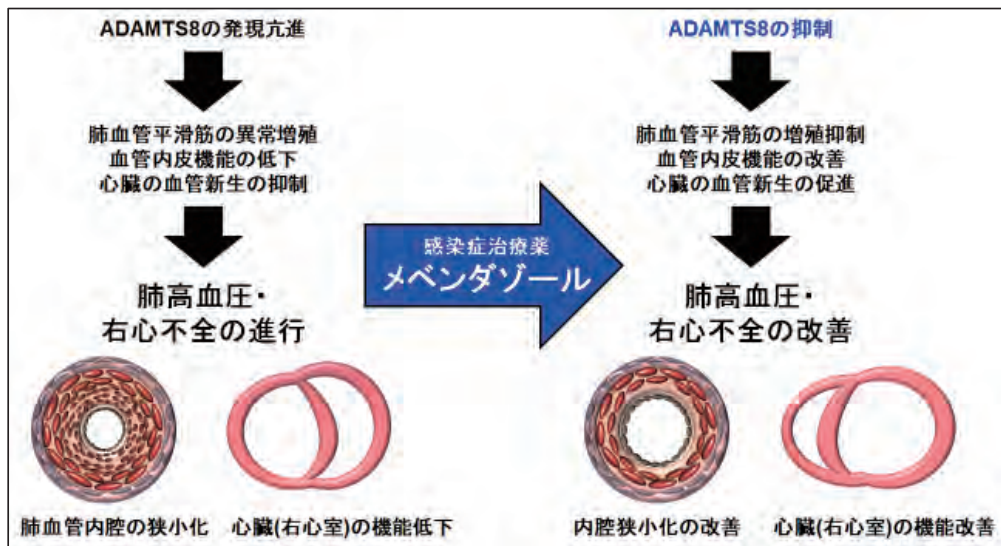


図1. ADAMTS8 による肺高血圧症・右心不全の促進機構

【論文題目】

(英語)

Title: ADAMTS8 Promotes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension and Right Ventricular Failure -A Possible Novel Therapeutic Target-

Authors: Junichi Omura, Kimio Satoh, Nobuhiro Kikuchi, Taijyu Satoh, Ryo Kurosawa, Masamichi Nogi, Tomohiro Ohtsuki, Md Elias Al-Mamun, Mohammad Abdul Hai Siddique1, Nobuhiro Yaoita, Shinichiro Sunamura, Satoshi Miyata, Yasushi Hoshikawa, Yoshinori Okada, Hiroaki Shimokawa

(日本語)

新規病因蛋白 ADAMTS8 による肺高血圧および右心不全の促進機構

著者名: 大村淳一、佐藤公雄、菊地順裕、佐藤大樹、黒澤亮、野木正道、大槻知広、モハメド E.A. マムン、M.A.H. シディック、矢尾板 信裕、砂村慎一郎、宮田敏、星川康、岡田克典、下川宏明

掲載誌名: *Circulation Research*. 2019 (in press)

DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315398

URL: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.119.315398>

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科

教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号: 022-717-7152

Eメール: [shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp](mailto:shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp)

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: [pr-office@med.tohoku.ac.jp](mailto:pr-office@med.tohoku.ac.jp)

2019.11.07 冠動脈全長にわたる機能異常の存在

Press Release



2019年11月7日

報道機関各位

 東北大学大学院医学系研究科  
 東北大学病院

**冠動脈全長にわたる機能異常の存在：狭心症の新たな病態を解明  
 冠攣縮性狭心症と微小冠動脈障害が合併すると長期治療経過が悪化**

**【研究のポイント】**

- 狭心症<sup>注1</sup>の診断のために冠動脈造影検査<sup>注2</sup>を受けた患者の約4割は、心臓の動脈（冠動脈）に狭窄や閉塞といった明らかな異常が見られない。
- このような「非閉塞性冠動脈疾患」患者では、冠動脈の機能異常（冠動脈の過収縮反応と拡張障害）が胸痛の原因となっている。
- 冠動脈機能異常に関して、同一患者で太い冠動脈と微小な冠動脈の両方を同時に検査した結果、太い冠動脈の冠攣縮性狭心症<sup>注3</sup>と微小冠動脈の拡張障害が合併すると長期治療経過が悪化することを世界で初めて明らかにした。

**【研究概要】**

冠動脈機能異常の原因として冠動脈過収縮反応と冠動脈拡張障害<sup>注4</sup>の2つがあり、冠動脈造影検査で明らかな狭窄や閉塞が見られない患者において、突然死や急性心筋梗塞などの発生に強く関連することが報告されています。東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川 宏明（しもかわ ひろあき）教授、高橋 潤（たかはし じゅん）講師、須田 彬（すだ あきら）医師らの研究グループは、心臓表面を走る太い冠動脈の過収縮反応である冠攣縮性狭心症と冠微小血管の拡張障害の指標である微小血管抵抗指数<sup>注5</sup>の上昇の合併は長期予後の悪化と関連すること、また、冠攣縮性狭心症と微小血管抵抗指数上昇に共通した原因として共通する因子（Rho キナーゼ<sup>注6</sup>の活性化）が大きく関与していることを明らかにしました。本研究は、診断方法や治療後の予測因子が未だ確立されていない冠動脈機能異常を太い冠動脈と微小冠動脈の両方で初めて明らかにした重要な報告であり、長期予後が悪化する患者の判別や新たな治療方法への応用などへとつながることが期待されます。

本研究結果は2019年11月4日に、米国心臓学会の学会誌である *Journal of the American College of Cardiology* 誌にオンライン掲載されました。

研究

**【研究内容】**

狭心症や心筋梗塞などの心臓の動脈（冠動脈）の血流が低下する虚血性心疾患は、致死性不整脈や心臓突然死を引き起こすだけでなく、胸痛症状や精神的ストレスにより患者の生活の質（Quality of life, QOL）を低下させる疾患です。近年、胸痛や心電図変化により狭心症が疑われ冠動脈造影検査を受けた患者のうち、約4割は明らかな狭窄や閉塞などの異常が見られず、「非閉塞性冠動脈疾患」として報告されています。このような非閉塞性冠動脈疾患における心筋への血流が異常となる原因として、特に、冠動脈の機能異常が重要な役割を果たしていることが近年明らかになってきました。冠動脈機能異常は心臓表面の冠攣縮と微小冠動脈の過収縮・拡張反応障害の2つに大別されます（図1）。しかし、これらの2つの異常を同一患者で評価し、その合併頻度や長期予後への影響、両者の障害に共通した機序を調べた研究はこれまでありませんでした。

今回、下川教授の研究グループは、東北大学病院循環器内科において、狭心症が疑われ心臓カテーテルによる冠動脈造影検査が施行された患者のうち、太い心臓表面冠動脈に狭窄や閉塞が見られなかった患者に対し、冠動脈の収縮と拡張の両方を検査して冠動脈機能異常を評価し、長期予後との関連を評価しました（図2）。2014年11月から2017年7月までの間に合計187例が両方の検査を受け、うち128名（68%）が冠攣縮性狭心症、22名（12%）が微小冠動脈攣縮と診断されました。冠動脈拡張障害の評価としては、冠血流予備能<sup>註7</sup>の低下が見られた症例が66名（35%）、微小血管抵抗指数の上昇が見られた症例が70名（37%）であり、84名（45%）の症例では冠動脈機能異常のうち2つ以上を合併していました（図3）。また冠攣縮性狭心症の有無と微小血管抵抗指数の高低から患者を4群に分けて長期治療経過を観察したところ、冠攣縮性狭心症と微小血管抵抗指数高値を合併した患者群は他の群と比較し、経過観察中の不安定狭心症発症や心臓死がより多く観察されました（追跡期間中央値30ヶ月）（図4）。さらに、血管収縮に重要な因子であるタンパク質（Rhoキナーゼ）の選択的阻害薬であるファスジルを冠動脈内に投与すると、冠攣縮性狭心症と微小血管抵抗指数高値を合併した患者群において微小血管抵抗指数値が有意に改善されました。このことより、冠攣縮性狭心症と微小血管抵抗指数高値の共通の機序としてRhoキナーゼの活性化が関与していることが明らかになりました（図5）。

本研究成果は、冠攣縮性狭心症と冠動脈拡張障害である微小血管抵抗指数高値の合併が長期予後の悪化と関連し、その共通した機序としてRhoキナーゼ活性化が重要であることを世界で初めて明らかにした重要な報告です。冠動脈機能異常患者における長期治療経過が悪い患者の判別やRhoキナーゼ阻害薬を初めとした新たな治療戦略の開発につながることを期待されます。



**【用語説明】**

- 注1. 狭心症：心臓の筋肉（心筋）に供給される酸素が不足するために胸部に痛みや圧迫感が起きる病気。心臓の動脈（冠動脈）の血流の不足が原因で生じることが多い。
- 注2. 冠動脈造影検査：細い管（カテーテル）を血管に挿入して、冠動脈内に造影剤を注入し、X線撮影によって冠動脈の太さや狭窄などの形状を調べる検査。
- 注3. 冠攣縮性狭心症 (vasospastic angina; VSA)：心臓表面の太い冠動脈の攣縮（痙攣して狭くなること）に伴って狭心症状を生じる疾患。多くが安静時、特に夜間から早朝に発作が起きる。薬剤で人為的に冠攣縮を誘発する試験（アセチルコリン負荷冠攣縮誘発試験）や自然発作によって診断がなされる。
- 注4. 冠動脈拡張障害：心臓表面の冠動脈より下流（心筋の内側）にある直径500  $\mu\text{m}$  以下の微小な冠動脈（冠微小血管）は、運動時など心筋に多くの酸素が必要となった場合や心臓表面の太い冠動脈の血流が低下した場合、冠微小血管が拡張し血流を安静時の4~5倍まで増加させる能力がある。しかし、この冠微小血管の血管拡張反応が異常になると、冠動脈血流低下と心筋虚血を引き起こす。
- 注5. 微小血管抵抗指数 (index of microvascular resistance, IMR)：冠動脈拡張障害の評価方法の一つ。冠動脈内に挿入した圧-温度センサーによって測定され、冠微小血管の血管抵抗（血流の流れ難さ）を表す。
- 注6. Rho キナーゼ：細胞の収縮・増殖・遊走・遺伝子発現誘導などの細胞の生理機能に深く関与しているタンパク質。血管平滑筋においては収縮弛緩を制御する分子スイッチの役割を担う。
- 注7. 冠血流予備能 (coronary flow reserve, CFR)：冠動脈拡張障害の評価方法の一つ。微小血管抵抗指数と同様に圧-温度センサーで測定する方法とMRIなどの画像上で算出する方法がある。微小血管抵抗指数が冠微小血管のみの指標であるのに対し、冠血流予備能は太い心表面冠動脈から冠微小血管に至るまでの血管拡張能の指標とされる。
- 注8. 冠微小血管攣縮 (microvascular spasm; MVS)：微小冠動脈における過収縮反応。心筋の酸素不足（虚血）により狭心症の症状を生じる。冠攣縮性狭心症と同様にアセチルコリン負荷冠攣縮誘発試験により診断される。

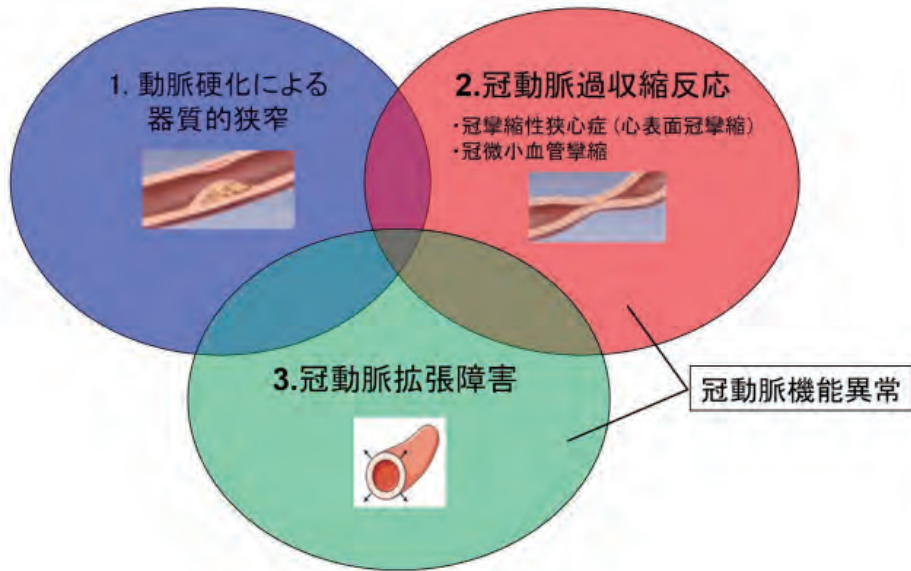


図 1. 心筋虚血の機序としての冠動脈機能異常

1. 動脈硬化による物理的な狭窄：喫煙・高血圧・脂質異常症・糖尿病などの生活習慣病に伴う動脈硬化性プラーク（袋状にコレステロールなどが溜まったもの）の形成による血管内径の狭小化
2. 太い心表面冠動脈または微小血管攣縮などの血管過収縮反応に伴う機能的な血管内径の狭小化
3. 心表面冠動脈から微小血管までにおける血管拡張障害

2 と 3 は合わせて「冠動脈機能異常」と総称される。

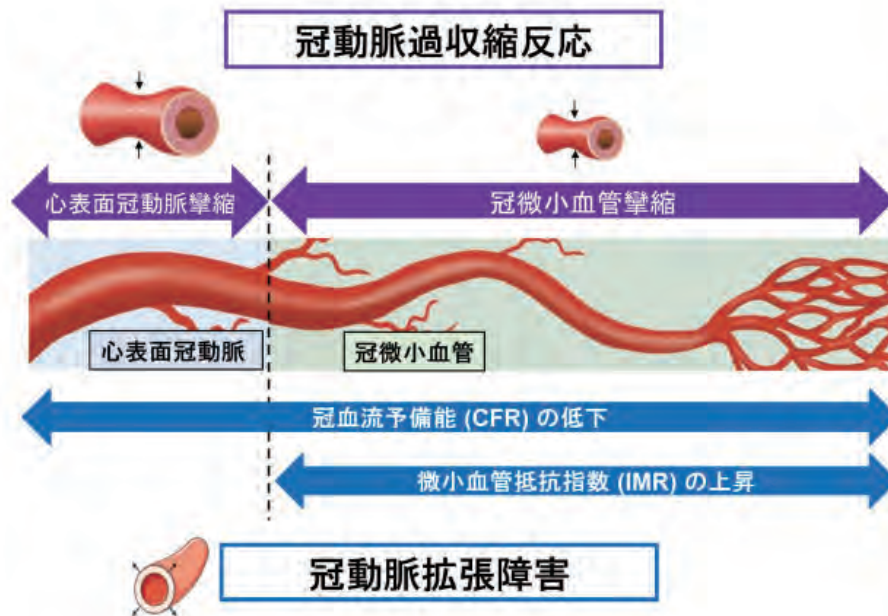


図 2. 冠動脈機能異常の分類

冠動脈機能異常は、冠動脈過収縮反応と冠動脈拡張障害の2つに分類される。冠動脈過収縮反応は発生する部位により、太い冠動脈に起きる心表面冠攣縮と、微小血管に生じる冠微小血管攣縮<sup>註8</sup>に分けられる。冠動脈拡張障害の本態は主として冠微小血管の拡張障害であり、冠血流予備能 (coronary flow reserve, CFR) の低下や微小血管抵抗指数 (index of microcirculatory resistance, IMR) の上昇によって評価される。

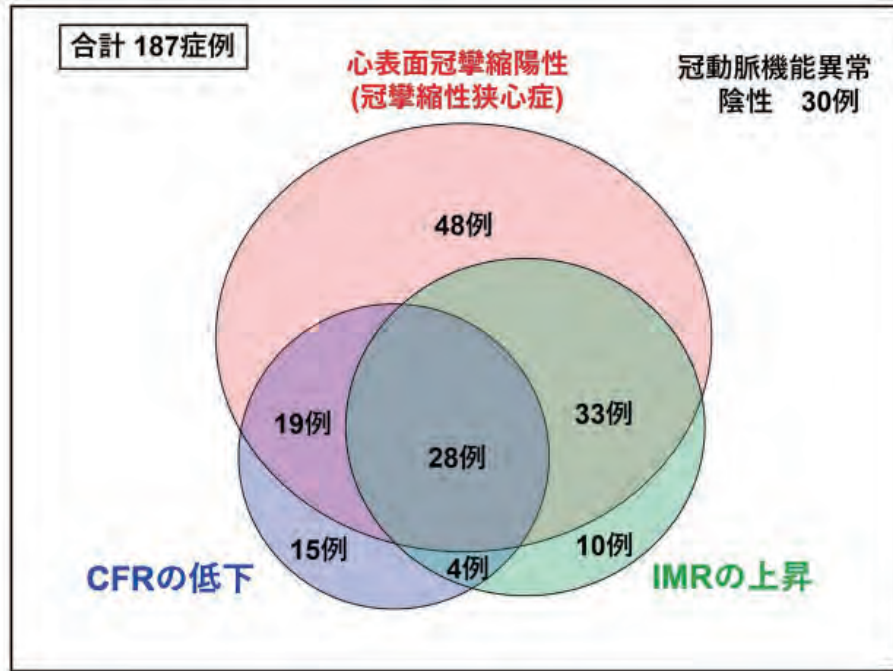
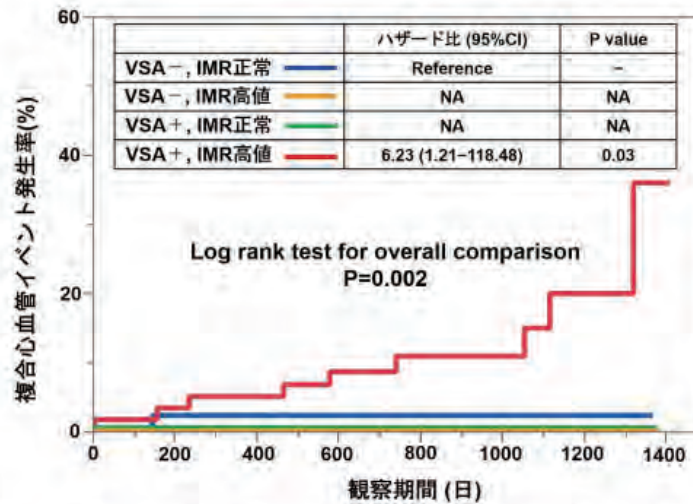


図 3. 冠動脈機能異常の合併

合計 187 症例のうち、アセチルコリン負荷試験により 128 名 (68%) が心表面冠攣縮と診断された。また冠動脈拡張障害の評価では、冠血流予備能 (coronary flow reserve, CFR) の低下が見られた症例が 66 名 (35%)、微小血管抵抗指数 (index of microcirculatory resistance, IMR) の上昇が見られた症例が 70 名 (37%) であり、84 名 (45%) の症例では心表面冠攣縮、CFR 低下、IMR 上昇の冠動脈機能異常のうち 2 つ以上を合併していた。



No. at Risk	0	200	400	600	800	1000	1200	1400
VSA-, IMR正常	45	43	42	36	25	19	8	1
VSA-, IMR高値	13	13	13	12	12	10	3	1
VSA+, IMR正常	67	67	67	54	36	29	10	1
VSA+, IMR高値	60	59	58	50	40	28	14	2

図 4. 心表面冠攣縮の有無と微小血管抵抗指数高低による長期治療経過の検討  
対象患者を心表面冠攣縮（VSA）の有無、微小血管抵抗指数（IMR）の高低（カットオフ値=18）で4つの患者群に分類して、複合心血管イベント（不安定狭心症や心筋梗塞発症による入院、心臓死など）発生率を検討した。心表面冠攣縮かつ微小血管抵抗指数高値を合併した患者群（VSA+, IMR高値：赤線）では他の群と比較して、有意に複合心血管イベント発生率が高かった。

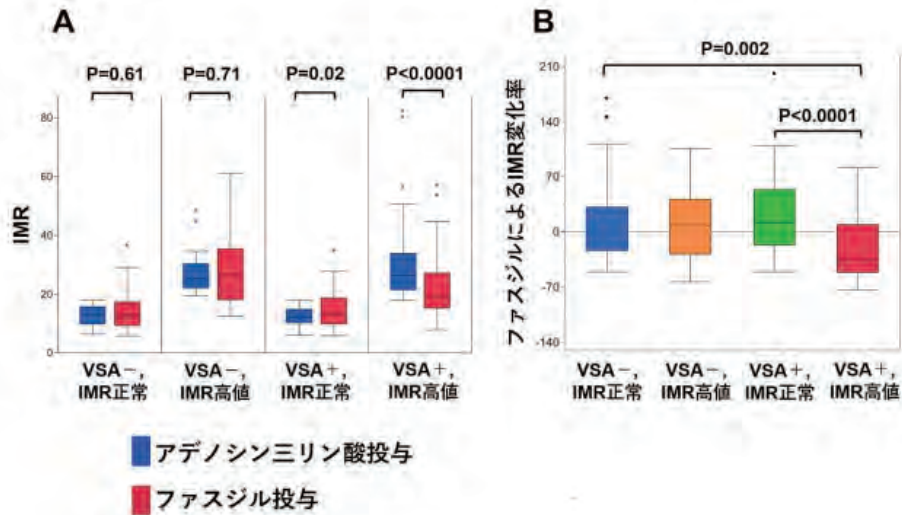


図 5. 選択的 Rho キナーゼ阻害薬ファスジルによる微小血管抵抗指数の変化  
 心表面冠攣縮 (VSA) の有無、微小血管抵抗指数 (IMR) の高低 によって分けられた 4 つの患者群において、基準となる微小血管抵抗指数値 (薬剤アドノシン三リン酸の静脈内投与時の測定) と選択的 Rho キナーゼ阻害薬ファスジルの冠動脈内投与時の微小血管抵抗指数値の変化を測定した。心表面冠攣縮と微小血管抵抗指数高値を合併する群 (VSA+, IMR 高値) ではファスジル投与により微小血管抵抗指数値が有意に改善し (A)、その変化率は他の群と比較して有意に高かった (B)。

## 【論文題目】

**Title:** Coronary Functional Abnormalities in Patients With Angina and Nonobstructive Coronary Artery Disease

**Authors:** Akira Suda, Jun Takahashi, Kiyotaka Hao, Yoku Kikuchi, Tomohiko Shindo, Shohei Ikeda, Koichi Sato, Jun Sugisawa, Yasuharu Matsumoto, Satoshi Miyata, Yasuhiko Sakata, Hiroaki Shimokawa,

タイトル：胸痛を有する非閉塞性冠動脈疾患患者における冠動脈機能異常  
著者名：須田 彬、高橋 潤、羽尾 清貴、菊地 翼、進藤 智彦、池田 尚  
平、佐藤 公一、杉澤 潤、松本 泰治、宮田 敏、坂田 泰彦、下川  
宏明

雑誌名：*Journal of the American College Cardiology*. 2019 (in press)

DOI:

## 【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科  
教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号：022-717-7152

Eメール：shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp

2020.04.16 指先から見えた微小血管狭心症患者の新たな病態



Press Release

リリース先：宮城県政記者会、文部科学記者会、科学記者会



2020年4月16日

報道機関各位

国立大学法人東北大学大学院医学系研究科  
国立大学法人東北大学病院

## 指先から見えた微小血管狭心症患者の新たな病態 - 全身の微小血管の機能障害を反映 -

### 【研究のポイント】

- 冠動脈に狭窄などの明らかな異常が観察されないにもかかわらず、狭心痛によって生活の質（QOL）が低下している患者が一定数いる。
- 近年、冠攣縮性狭心症<sup>注1</sup>や微小血管狭心症<sup>注2</sup>で代表される冠動脈機能異常がその原因として注目されているが、詳しい病態は明らかにされていない。
- 微小血管狭心症患者における指先の細い動脈（指尖細動脈）において、主要な内皮由来血管弛緩因子<sup>注3</sup>である一酸化窒素（NO）と内皮由来過分極因子（EDHF）を介した血管拡張反応が顕著に低下していることを世界で初めて明らかにした。

### 【研究概要】

冠攣縮性狭心症および微小血管狭心症は、それぞれ、心臓表面の太い動脈冠動脈および心筋内に入り込む微小な動脈（微小冠動脈）の機能異常で生じることが知られています。両疾患とも末梢の血管にも異常があり、合併症の危険や治療経過への悪影響が懸念されます。しかし、冠攣縮性狭心症、微小血管狭心症患者における末梢血管機能異常の原因は未だ十分には解明されていませんでした。

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川宏明教授らの研究グループは、微小血管狭心症患者で指尖細動脈における血管拡張因子を介した内皮依存性拡張反応が著明に低下しており、末梢微小血管障害を起こしていることを明らかにしました。

本研究は、微小血管狭心症患者における末梢微小血管の内皮機能障害を世界で初めて明らかにした重要な報告であり、微小血管狭心症患者に対する新たな治療方法への応用へとつながると期待されます。

本研究結果は2020年4月2日に、米国心臓協会の学会誌である *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 誌にオンライン掲載されました。



### 微小血管狭心症の臨床像

- 女性、特に閉経後に多く発症
- 胸痛の性状や心電図変化は他の狭心症と同様
- 労作時以外にも安静時胸痛で発症することがある
- 胸痛の持続時間が長い（10分以上～数時間）
- 通常の冠動脈造影のみでは診断困難
- 速効性硝酸剤は半数以上の症例で無効





**【詳細な説明】**

冠攣縮性狭心症と微小血管狭心症は、冠動脈の狭窄などの明らかな異常が観察されないにもかかわらず、心臓の筋肉に血液が足りなくなる結果、胸痛を生じる疾患です。両疾患とも冠動脈の機能異常が原因とされ、冠攣縮性狭心症は心表面冠動脈の攣縮が、微小血管狭心症は冠微小血管における攣縮あるいは拡張障害の 2 つの機能異常が原因と考えられています (図 1)。微小血管狭心症は、閉経前後の女性に多く、定型的な狭心症状を欠くことも多いことから、診断が遅れることが問題となっています (図 2)。さらに近年、微小血管狭心症患者は手足の先など末梢血管においても血管機能の異常が観察されることが報告されていますが、その詳しい仕組みに関しては未だ十分には解明されていませんでした。血管内皮細胞は、「内皮由来弛緩因子」と総称される血管を拡張させる物質を産生・放出し、血管の正常な機能の維持に重要な役割を果たしています。この内皮由来弛緩因子には主としてプロスタサイクリン、一酸化窒素 (NO)、内皮由来過分極因子 (EDHF) の 3 種類が存在していることが知られており (図 3)、大動脈などの太い血管における弛緩反応は主に NO が、指先などの細い血管では EDHF が重要な役割を果たしていることが知られています (図 4)。しかし、両疾患における内皮由来弛緩因子の役割、特に EDHF の役割に関しては未だ解明されていませんでした。

今回、東北大学病院循環器内科の下川宏明 (しもかわ ひろあき) 教授、白戸 崇 (しろと たかし) 特任准教授、神戸茂雄 (ごうど しげお) 助教、大浦翔子 (おおうら しょうこ) 医師らの研究グループは、冠攣縮性狭心症単独、微小血管狭心症単独、両疾患を合併した計 3 群の患者を対象に、前腕 (肘から先の部分) の上腕動脈と指先の指尖細動脈を対象に、NO と EDHF による内皮依存性拡張反応を検討しました。狭心症が疑われて東北大学病院循環器内科において心臓カテーテル検査を施行した患者のうち、心表面冠動脈の攣縮を評価する検査および冠動脈の拡張能を評価する検査の両方を施行した 43 例を対象に、上腕動脈と指尖細動脈における内皮依存性拡張反応を同時に測定しました。さらに、内皮依存性拡張反応において、NO と EDHF による反応を分けて評価するために、NO と EDHF の両方が働く条件、および、EDHF のみが働く条件で、内皮依存性の血管拡張剤であるブラジキニンによる血管拡張反応を検査しました。その結果、両者が働く条件では冠攣縮性狭心症と微小血管狭心症の 2 つを合併した患者において、それぞれ単独の患者に比べ、ブラジキニンで惹起される内皮依存性拡張反応が上腕動脈で顕著に減少していました。さらに驚いたことに、微小血管狭心症患者では、ブラジキニンに対する指尖細動脈の内皮依存性拡張反応はほぼ消失していました (図 5)。一方、内皮非依存性の血管拡張薬 (ニトログリセリン) に対する弛緩反応は 3 群間に差はありませんでした。すなわち、抵抗血管における内皮機能 (NO と EDHF による内皮依存性拡張反応) は微小血管狭心症患者で著明に低下しており、全身性の微小血管内皮機能障害を反映していることが世界で初めて明確に示されました。

**結論**：本研究は、微小血管狭心症患者の末梢微小血管では NO と EDHF を介した血管内皮機能が障害されていることを明らかにした世界で初めての重要な報告であり、微小血管狭心症患者の予後や新たな治療方法への応用などへとつながることが期待されます。

**支援**：本研究は、厚生労働省および文部科学省からの研究費の支援を受けて行われました。

**【用語説明】**

- 注1. 冠攣縮性狭心症：心臓表面の動脈（冠動脈）が一過性に攣縮（痙攣して細くなること）することで狭心症の症状を生じる病気。多くが安静時、特に夜間から早朝に発作が起きる。薬剤で人為的に冠攣縮を誘発する試験（アセチルコリン負荷冠攣縮誘発試験）や自然発作によって診断がなされる。
- 注2. 微小血管狭心症：冠微小血管における一過性の攣縮や拡張障害により、心筋の酸素需要に見合う十分な血流が伴わず心筋虚血が生じる病気。
- 注3. 内皮依存性拡張因子：血管内皮細胞より放出される血管を拡張させ血管抵抗を低下させる因子。
- 注4. 冠微小血管攣縮：微小冠動脈における過収縮反応。心筋の酸素不足（虚血）により狭心症の症状を生じる。冠攣縮性狭心症と同様にアセチルコリン負荷冠攣縮誘発試験により診断される。

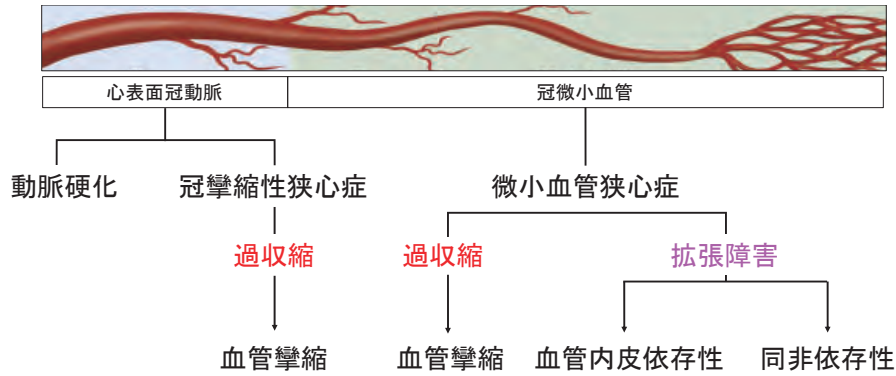


図1. 冠攣縮性狭心症や微小血管狭心症における冠動脈の機能異常  
 心臓の表面にある太い冠動脈の攣縮により心筋虚血が生じる疾患を「冠攣縮性狭心症」、心筋の中まで入り込む冠微小血管における攣縮や拡張障害により心筋虚血が生じる疾患を「微小血管狭心症」とよぶ。特に、冠微小血管における攣縮は冠微小血管攣縮<sup>注4</sup>と総称される。

## 微小血管狭心症の臨床像



- ・女性、特に閉経後に多く発症
- ・胸痛の性状や心電図変化は他の狭心症と同様
- ・労作時以外にも安静時胸痛で発症することがある
- ・胸痛の持続時間が長い（10分以上～数時間）
- ・通常の冠動脈造影のみでは診断困難
- ・速効性硝酸剤は半数以上の症例で無効

図2. 微小血管狭心症の臨床像（症状）

微小血管狭心症は、閉経前後の女性に多く、労作時（体を動かしている時）以外にも安静時でも発症することがある。通常の冠動脈造影のみでは診断困難である。

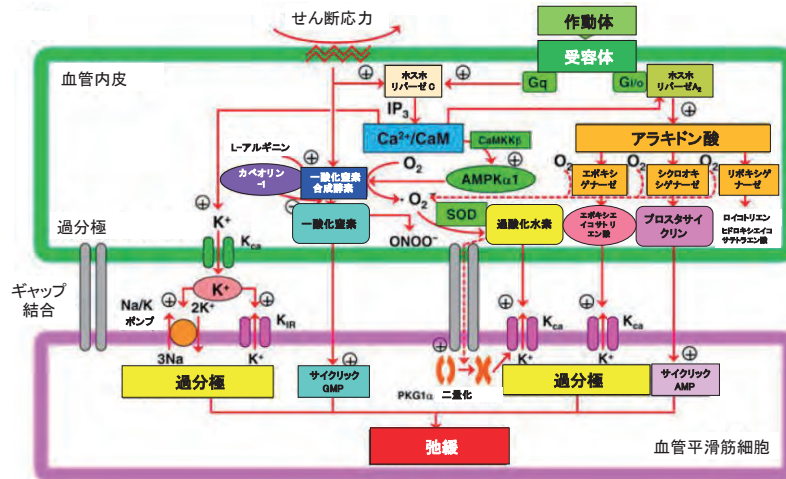


図3. 血管内皮細胞における内皮由来弛緩因子の働き

血管内皮細胞は、「内皮由来弛緩因子」と総称される弛緩物質を産生・放出し、血管の恒常性維持に重要な役割を果たしている。この内皮由来弛緩因子には、主として、プロスタサイクリン、一酸化窒素(NO)、内皮由来過分極因子(EDHF)の3種類が存在する。当科では、EDHFの本体が過酸化水素であることを、ヒトおよび動物において同定している。

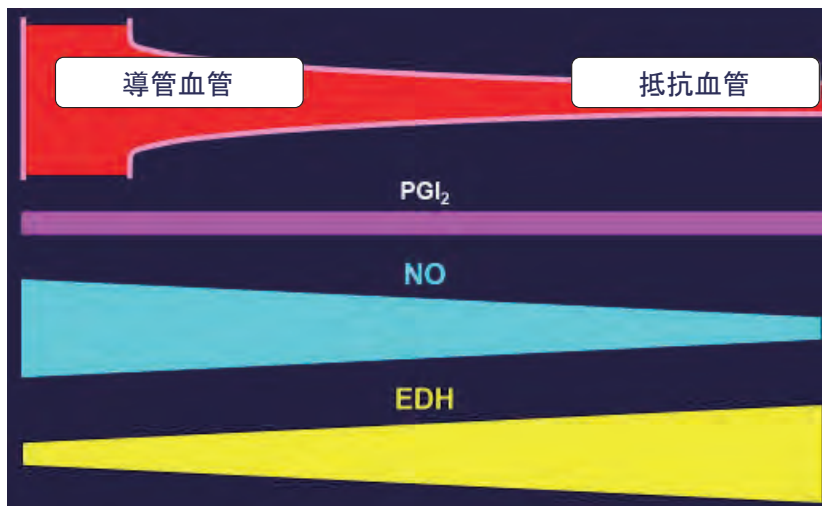


図4. 血管径によるNOとEDHFの役割分担

血管径によって内皮依存性拡張反応への寄与度が大きく異なり、太い血管(導管血管)では一酸化窒素(NO)が、微小血管(抵抗血管)では内皮由来過分極因子(EDHF)が主となる。

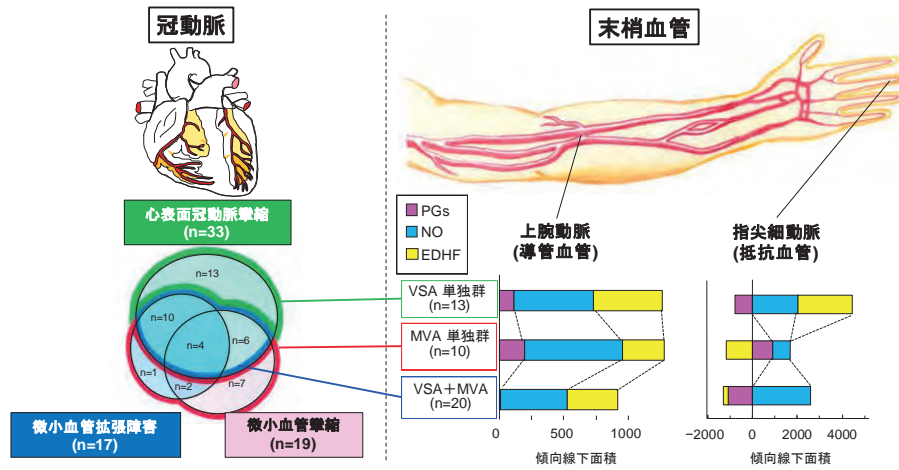


図5. 冠動脈血管機能異常と末梢血管機能異常との関係

一見、冠動脈に狭窄などの異常が観察されない患者で、心表面冠動脈攣縮、微小血管攣縮、微小血管拡張障害の3つの病態が様々な組み合わせで高い確率で同時に起こっていた。さらに、微小血管狭心症 (MVA) 単独群では冠攣縮性狭心症 (VSA) 単独群と比較して、指先の細い動脈 (指尖細動脈) おける一酸化窒素 (NO) および内皮由来過分極因子 (EDHF) による内皮依存性拡張反応が著明に低下していた。

【論文題目】

Title: Marked Impairment of Endothelium-Dependent Digital Vasodilatations in Patients with Microvascular Angina -Evidence for Systemic Small Artery Disease-

Authors: Shoko Ohura-Kajitani, Takashi Shiroto, Shigeo Godo, Yosuke Ikumi, Akiyo Ito, Shuhei Tanaka, Koichi Sato, Jun Sugisawa, Satoshi Tsuchiya, Akira Suda, Tomohiko Shindo, Shohei Ikeda, Kiyotaka Hao, Yoku Kikuchi, Kotaro Nochioka, Yasuharu Matsumoto, Jun Takahashi, Satoshi Miyata, Hiroaki Shimokawa.

タイトル：微小血管狭心症患者における抵抗血管内皮依存性拡張反応の障害  
—全身性微小血管病のエビデンス—

著者名：大浦（梶谷）翔子、白戸 崇、神戸茂雄、井汲陽祐、伊藤秋代、田中 修平、佐藤公一、杉澤 潤、須田 彬、進藤智彦、池田尚平、羽尾清貴、菊地 翼、後岡広太郎、松本泰治、高橋 潤、宮田 敏、下川宏明

雑誌名：*Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020.

DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313704.

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学  
教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

(現職：国際医療福祉大学 副大学院長)

電話番号：022-717-7152

Eメール：shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp

2020.07.20 収縮力の保たれた心不全に対する世界初の超音波治療の開発



Press Release

リリース先：宮城県政記者会、文部科学記者会、科学記者会



2020年7月20日

報道機関各位

国立大学法人東北大学大学院医学系研究科  
国立大学法人東北大学病院

収縮力の保たれた心不全に対する世界初の超音波治療の開発  
- 急増する心不全に対する薬物を使用しない革新的治療法 -

## 【研究のポイント】

- 心不全は先進諸国における主要な死因となっており、なかでも、心臓の収縮力(左室駆出率<sup>注1</sup>)の保たれた心不全(heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF)が世界的に急増していることが報告されている。
- HFpEF の予後を改善させる有効な薬剤は未だ開発されておらず、効果的な治療の開発が世界的に急務となっている。
- 低出力パルス波超音波(low-intensity pulsed ultrasound:LIPUS)<sup>注2</sup>治療が、HFpEF に対し、有効かつ安全であることを動物モデルにおいて世界で初めて明らかにした。

## 【研究概要】

心不全には、心臓の収縮力(ポンプ機能、左室駆出率)が低下した心不全(HFrEF)と保たれた心不全(HFpEF)の2つのタイプがあり、近年、後者の HFpEF の急増が世界中で問題となっています。しかし、HFrEF に対する薬剤は数多く開発されましたが、HFpEF に有効な薬剤はまだ開発されておらず、この点でも世界的に大きな問題となっています。東北大学大学院 医学系研究科 循環器内科学分野の下川 宏明客員教授らの研究グループは、低出力パルス波超音波(low-intensity pulsed ultrasound:LIPUS)<sup>注2</sup> がマウスの HFpEF モデルにおいて有効かつ安全であることを示し、その詳細な作用機序を明らかにしました。本研究は、未だ有効な治療法が開発されていないヒトの HFpEF に対して LIPUS 治療が有効である可能性を示唆しており、薬物を使用しない世界初の革新的な治療法となることが期待されます。

本研究成果は 2020 年 7 月 19 日付(英国時間)に、欧州心臓病学会の学会誌である Cardiovascular Research 誌にオンライン掲載されました。



www.tohoku.ac.jp

研究

**【研究内容】**

心不全は先進諸国における主要な死因となっており、その患者数は増加しています。現時点において、全世界で患者数は約 2600 万人と想定されており、「心不全パンデミック」と称されています。わが国でも、心不全患者数は急激に増加しており、2030 年には約 150 万人に達すると予想されています。従来、心不全の原因は、左心室の収縮力が低下し(左室駆出率が 50%未満)、左心室が拡大した「収縮不全」が主な原因と考えられていました。しかし、近年では、心不全患者の中には、収縮力が保たれているにもかかわらず、左心室が硬くて広がりにくいために、心不全症状を呈する「拡張不全」というタイプの心不全があることが分かってきました。心臓へ血液を戻す力が弱くなっているため、うっ血が起こり、むくみや労作時の息切れなどの症状が起こる特徴があります。このタイプの心不全を、「左室駆出率が保たれた心不全(heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF)」と呼んでいます。さらにその患者数が心不全患者全体の半数以上を占め、かつ、世界的に急増中であり、世界的な問題となっています。

HFpEF の病態については未だ未解明な部分が多いのが現状ですが、近年では血管内皮障害、特に、内皮型一酸化窒素合成酵素(endothelial nitric oxide synthase: eNOS)の機能障害がその主な病態の一つではないかと考えられています。高血圧や糖尿病、脂質異常症といった併存症により、全身性に酸化ストレスや炎症が惹起された結果、血管内皮の障害、それに引き続く eNOS が関与するシグナル伝達経路(eNOS-NO-cGMP-PKG 経路<sup>註3</sup>)の障害が起こり、左室の拡張障害が生じ、HFpEF の発症に繋がるというものです。これまでの心不全治療薬の開発は、「収縮不全」タイプの心不全を治療標的としており、その結果、β遮断薬、ACE 阻害薬など有効な薬剤が数多く開発されてきましたが、HFpEF に関しては有効な薬剤の開発には至っていないのが現状です。

このような中、近年、LIPUS は、細胞・組織障害が非常に少ない低侵襲治療として様々な分野で注目されています。これまでに、下川客員教授らの研究グループは、狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患において、LIPUS が血管内皮細胞の細胞膜の窪み構造(カベオラ)を伸展させることで、細胞膜表面の機械刺激受容体を刺激し、eNOS の発現および血管新生を誘導することを明らかにしました。

そこで、今回、下川宏明(しもかわ ひろあき)客員教授、進藤智彦(しんどう ともしこ)助教、門間雄斗(もんま ゆうと)医師らの研究グループは、LIPUS 治療が HFpEF の拡張障害を改善し有効な治療法になるのではないかと着想し、HFpEF モデル動物(マウス)に対する有効性・安全性を検討する目的で一連の実験を行いました。その結果、LIPUS 治療を受けた動物では、(1) 左室拡張能の改善、(2) 心不全のバイオマーカーである BNP の低下、(3) 運動耐容能の改善、(4) 心筋の肥大・線維化の低減、(5) 心筋組織レベルでの弛緩特性の改善が認められ、その機序として eNOS-NO-cGMP-PKG 経路の活性化が関与していることを見出しました(図 1)。

**結論:**本研究は、HFpEF モデルマウスに対する LIPUS 治療が効果的かつ安全であることを示す世界で最初の報告です。本研究によって、未だ有効な治療法が確立されていない HFpEF 患者に対して、LIPUS 治療が新たな治療戦略になる可能性が示されました。

**支援:**本研究は、日本学術振興会科研費を用いて行われました。



**【用語説明】**

- 注1. 左室駆出率:心臓が1回の収縮で拍出する血液量を、心臓が最も拡張したときの容積を 100%として表した値。左心室の収縮力(ポンプ能力)の指標。ヒトにおける正常値は 50~80%。
- 注2. 低出力パルス波超音波:人間の可聴域を超える周波数(20kHz 以上)を持った波は超音波と呼ばれ、媒質を振動して伝導する縦波(疎密波)から構成される。パルス波は、連続的に音波を発信し続ける連続波とは対照的に、断続的に音波を発信する照射方法であり、生体内の機械的振動によって生じる熱の発生を抑えられるため、連続波よりも高い強度での照射が可能になる。
- 注3. eNOS-NO-cGMP-PKG 経路:eNOS は内皮型一酸化窒素合成酵素という血管内皮に発現する NO(一酸化窒素)合成酵素であり、正常な血管内皮においては、ホルモンによるシグナルや血流などによる物理刺激が eNOS を活性化し、NO が生成されます。NO は 周囲の組織や細胞に拡散し、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)という酵素を刺激し、cGMP(環状グアノシンーリン酸)の産生を活性化します。細胞内の cGMP レベルの上昇は、cGMP 依存性プロテインキナーゼ(PKG)の活性化を介して、血管機能の維持や心機能の維持などさまざまな心保護的な効果を発揮することが分かっています。

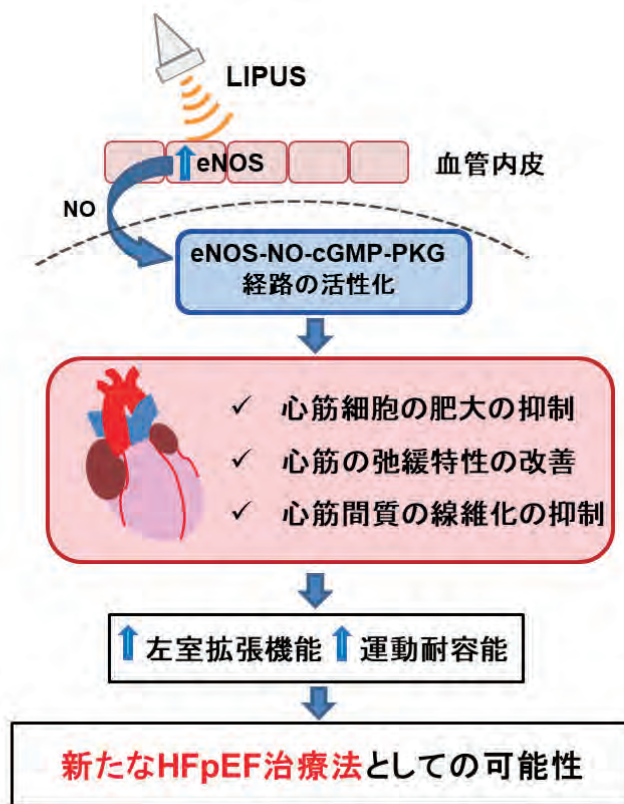


図 1. HFpEF に対する LIPUS の作用機序

LIPUS 治療は、血管内皮細胞に作用し eNOS-NO-cGMP-PKG 経路を活性化させることで、心筋細胞の肥大の抑制、心筋の弛緩特性の改善、ならびに心筋間質の線維化の抑制を介して、左室拡張能と運動耐用能を改善させることが明らかになった。

**【論文題目】**

Title: Low-intensity pulsed ultrasound ameliorates cardiac diastolic dysfunction in mice -A possible novel therapy for HFpEF-

Authors: Yuto Monma, Tomohiko Shindo, Kumiko Eguchi, Ryo Kurosawa, Yuta Kagaya, Yosuke Ikumi, Sadamitsu Ichijo, Takashi Nakata, Satoshi Miyata, Ayana Matsumoto, Haruka Sato, Masahito Miura, Hiroshi Kanai, Hiroaki Shimokawa.

タイトル: 低出力パルス波超音波治療 (LIPUS) はマウスの心臓拡張機能低下を抑制する-新たな HFpEF 治療法としての可能性-

著者名: 門間 雄斗、進藤 智彦、江口 久美子、黒澤 亮、加賀谷 裕太、井汲 陽祐、一條 貞満、中田 貴史、宮田 敏、松本 彩那、佐藤 遥、三浦 昌人、金井 浩、下川 宏明

雑誌名: Cardiovascular Research. 2020. (in press)

DOI: 10.1093/cvr/cvaa221

**【お問い合わせ先】****(研究に関すること)**

東北大学大学院医学系研究科・循環器 EBM 開発学寄附講座

客員教授 下川 宏明(しもかわ ひろあき)

(現職: 国際医療福祉大学 副大学院長)

電話番号: 022-717-7152

Eメール: shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

**(報道に関すること)**

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp

2020.07.21 心不全の進展過程を解明ーポンプ機能が保たれた心不全の病態に関する新発見



Press Release

リリース先：宮城県政記者会、文部科学記者会、科学記者会



2020年7月21日

報道機関各位

国立大学法人東北大学大学院医学系研究科  
国立大学法人東北大学病院

## 心不全の進展過程を解明

ーポンプ機能が保たれた心不全の病態に関する新発見ー

### 【研究のポイント】

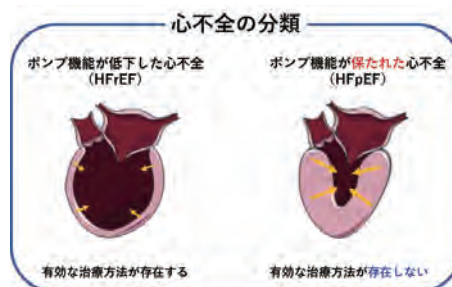
- ポンプ機能が保たれた心不全（HFpEF）が世界中で急増している。
- HFpEF 患者の心臓では、筋肉が厚くなる心肥大と内腔が大きくなる心拡大の状態がしばしば見られるが、こうした状態が心不全の進展と共に変化するか否か、その変化が患者の生命予後や生活の質に影響するのかが不明であった。
- HFpEF 患者における心肥大と心拡大の医学的な意義を世界で初めて明らかにした。

### 【研究概要】

近年、ポンプ機能が保たれた心不全（HFpEF）の増加が世界中で問題となっています。しかし、HFpEF の病態は未だ十分には解明されておらず、寿命と生活の質にどのように影響するのかが明らかではありませんでした。

東北大学大学院医学系研究科の下川宏明客員教授らの研究グループは、東北大学の第二次東北慢性心不全登録研究<sup>注1</sup>に登録された HFpEF 患者では、①心肥大と心拡大は時間経過とともに進行や退行を認めること、②心肥大と心拡大の存在が死亡と心不全入院の増加に関連すること、③心肥大と心拡大の進行や改善はそれぞれ心血管死亡<sup>注2</sup>と心不全入院の増加や減少と密接に関連すること、を明らかにしました。本研究成果は、HFpEF 患者における心肥大と心拡大の医学的な意義を世界で初めて明らかにしたもので、今後、新たな治療方法の開発につながることを期待されます。

本研究成果は 2020 年 6 月 27 日（英国時間、日本時間 6 月 28 日）に、欧州心臓病学会の学会誌である European Journal of Heart Failure 誌にオンライン掲載されました。



研究

[www.tohoku.ac.jp](http://www.tohoku.ac.jp)

### 【詳細な内容】

心不全は、心臓の機能が低下することによって全身に十分な血液・酸素を供給できずに、呼吸困難・倦怠感・浮腫などの症状が出現する疾患で、その生命予後は著しく不良です。従来、心不全はポンプ機能が低下した状態と考えられてきましたが、近年、人口の高齢化を背景に、ポンプ機能が保たれた心不全 (HFpEF) の患者数が世界中で急増しています (図 1)。しかし、HFpEF の病態に関しては不明な点が多く、未だ有効な治療方法が確立されていないのが現状です。

最近の研究から、HFpEF では、心臓の筋肉が厚くなる心肥大と心臓の内腔が大きくなる心拡大がその病態に関与し、またこうした心肥大と心拡大が様々な程度で共存することが明らかとなりましたが、果たしてこうした心肥大と心拡大の状態や、その経時的な変化が HFpEF 患者の寿命や生活の質に関連するかどうかは不明でした。

本研究では、東北大学大学院医学系研究科・循環器 EBM 開発学寄附講座の下川宏明 (しもかわ ひろあき) 客員教授、同研究科・循環器内科学分野の坂田泰彦 (さかた やすひこ) 准教授、後岡広太郎 (のちおか こうたろう) 特任准教授、山中信介 (やまなか しんすけ) 医師らの研究グループが、東北大学が行う第二次東北慢性心不全登録研究 (CHART-2 研究) のデータベースを用いて、2,698 人の HFpEF 患者 (平均年齢: 69 歳、女性: 32%) を対象として検討を行いました。心臓超音波検査により心肥大と心拡大の有無の評価を行い、HFpEF 患者を 3 群 [G1: 心肥大なし/心拡大なし (989 人)、G2: 心肥大あり/心拡大なし (1,448 人)、G3: 心肥大あり/心拡大あり (261 人)] に分類し、心肥大と心拡大が心血管死亡や心不全入院の発生率に及ぼす影響について解析を行いました。その結果、研究開始時に認められた心肥大と心拡大はいずれもその後の心血管死亡や心不全入院の増加と関連し、両者を合併した G3 の患者においてその頻度が最も高いことが明らかとなりました (図 2)。また、心肥大と心拡大の程度は多くの患者で変化しましたが、研究開始からの 1 年間で心肥大が進行して G1 から G2 へ移行した群や、心拡大が進行して G2 から G3 へ移行した群では、その後の心血管死亡や心不全入院の頻度が増加した一方で、心肥大が退行して G2 から G1 へ移行した群や、心拡大が退行して G3 から G2 へ移行した群では、その後の心血管死亡や心不全入院の頻度が減少しました (図 3)。以上の結果から、HFpEF 患者において、心肥大と心拡大の進行は生命予後の悪化に関連する一方で、その改善は生命予後の改善に関連することが明らかとなりました。

**結論:** 本研究は、HFpEF 患者において心肥大と心拡大の存在がその後の心血管死亡や心不全入院などの心血管事故に関連すること、さらに、心肥大と心拡大の時間的な移り変わり、すなわち心肥大と心拡大の進行や改善が、各々、心血管事故の増加や減少に密接に関連することを世界に先駆けて明らかにした重要な報告であり、未だ有効な治療方法が確立されていない HFpEF 患者における治療方法の開発に繋がることが期待されます。

**支援:** 本研究は厚生労働省科研費および循環器 EBM 開発学寄附講座寄附金の支援を受けて行われました。

**【用語説明】**

- 注1. CHART-2 (Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District-2) 研究：東北大学循環器内科が実施中の心不全患者の予後に関する多施設前向き観察研究。2006年から2010年まで、のべ10,219人の患者登録を行い、現在も追跡調査を継続中の国内最大の慢性心不全の疫学研究である。
- 注2. 心血管死亡：心臓や血管に起こった疾患が原因で死亡すること。具体的には、心不全の悪化による死亡、不整脈による突然死、急性心筋梗塞による死亡、脳卒中（脳梗塞・脳出血）による死亡などのこと。

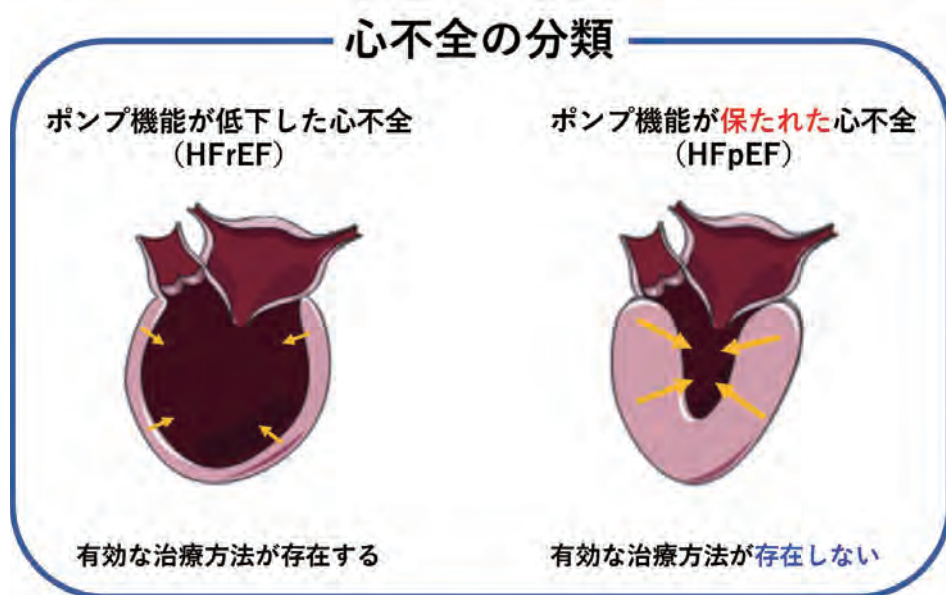


図 1. 心不全の分類

従来、心不全はポンプ機能 (=左室駆出率) が低下した状態と考えられてきたが、近年、ポンプ機能が低下していない、すなわちポンプ機能が保たれた心不全 (HFpEF)<sup>注3</sup>の存在が注目されている。しかし、ポンプ機能が低下した心不全 (HFrEF)<sup>注4</sup>と異なり、未だ有効な治療方法が確立しておらず、治療方法の開発が急務となっている。

<sup>注3</sup> HFpEF: Heart Failure with preserved Ejection Fraction

<sup>注4</sup> HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction

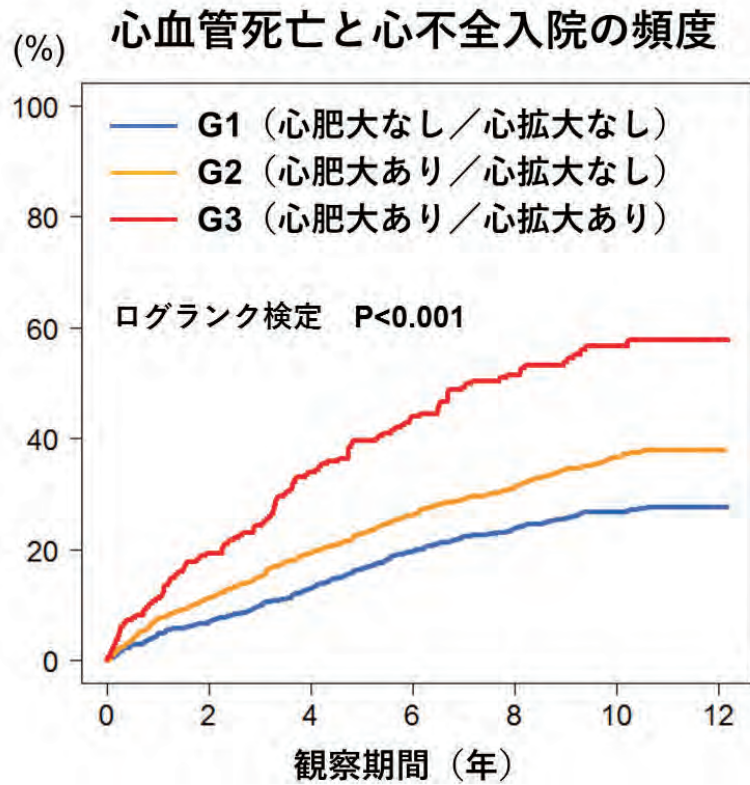


図 2. HFrEF 患者における心肥大と心拡大が心血管死亡と心不全による入院の頻度に及ぼす影響

心肥大と心拡大はいずれも心血管死亡と心不全による入院の頻度の増加と関連し、両者を合併した群 (G3: 心肥大あり／心拡大あり) においてその頻度が最も高いことが明らかとなった。



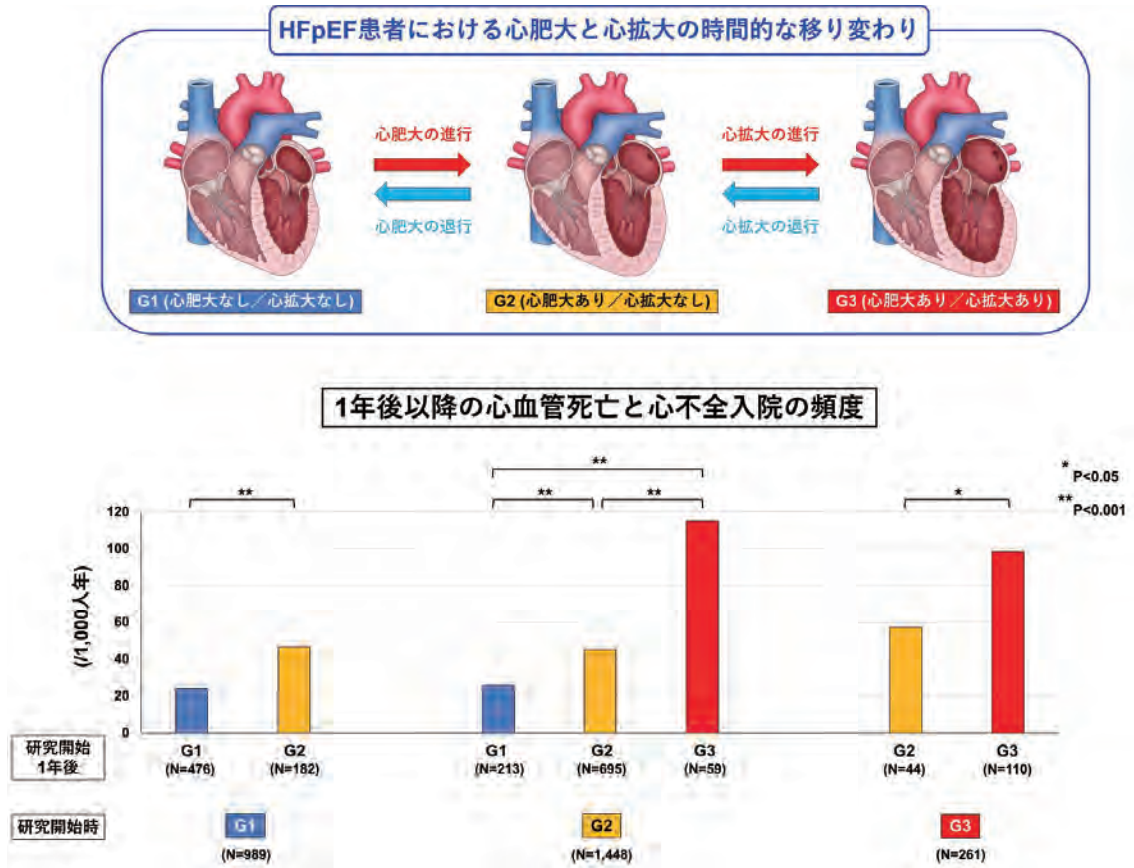


図 3. HFpEF 患者における心肥大と心拡大の経時的変化とその心血管死亡と心不全入院の頻度に及ぼす影響

研究開始からの1年間で心肥大が進行してG1からG2へ移行した群（青色→黄色）では、G1に留まった群（青色→青色）に比して、1年後以降の心血管死亡と心不全による入院の頻度が増加した（下段左）。同様に、心拡大が進行してG2からG3へ移行した群（黄色→赤色）では、G2に留まった群（黄色→黄色）に比して、その頻度が増加した（下段中央）。一方で、心肥大が改善してG2からG1へ移行した群（黄色→青色）では、G2に留まった群（黄色→黄色）に比して、その頻度が減少した（下段中央）。同様に、心拡大が退行してG3からG2へ移行した群（赤色→黄色）では、G3に留まった群（赤色→赤色）に比して、その頻度が減少した（下段右）。

【論文題目】

**Title:** Prognostic impacts of dynamic cardiac structural changes in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction.

**Authors:** Shinsuke Yamanaka, Yasuhiko Sakata, Kotaro Nochioka, Masanobu Miura, Shintaro Kasahara, Masayuki Sato, Hajime Aoyanagi, Takahide Fujihashi, Hideka Hayashi, Takashi Shiroto, Koichiro Sugimura, Jun Takahashi, Satoshi Miyata, Hiroaki Shimokawa.

タイトル：左室駆出率が保たれた心不全患者における左室構造変化と長期予後

著者名：山中信介、坂田泰彦、後岡広太郎、三浦正暢、笠原信太郎、佐藤雅之、青柳 肇、藤橋敬英、林 秀華、白戸 崇、杉村宏一郎、高橋 潤、宮田 敏、下川宏明

雑誌名：European Journal of Heart Failure. 2020. (in press)

DOI: doi: 10.1002/ejhf.1945.

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・循環器 EBM 開発学寄附講座

客員教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

(現職：国際医療福祉大学 副大学院長)

電話番号：022-717-7152

Eメール：shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp

10. 写真集（医局アルバム）

2007年10月6日（土）芋煮会



2008年3月18日（火）新医学博士祝賀会・送別会



2008年4月15日（火）お花見



2008年9月25日(木) 歡送迎会



2008年10月4日(土) 芋煮会



2009年5月23日(土)～24(日) 医局旅行(秋保温泉)



2009年8月6日(木) 納涼会



2009年10月10日(土) 芋煮会



2009年10月10日(土) 芋煮会



2009年12月15日(火) 忘年会



2010年3月26日(金) 送別会



2010年4月19日(月) お花見



2010年6月19(土) ~ 20(日) 医局旅行



2010年8月6日(金) 納涼会



2010年10月2日(土) 芋煮会

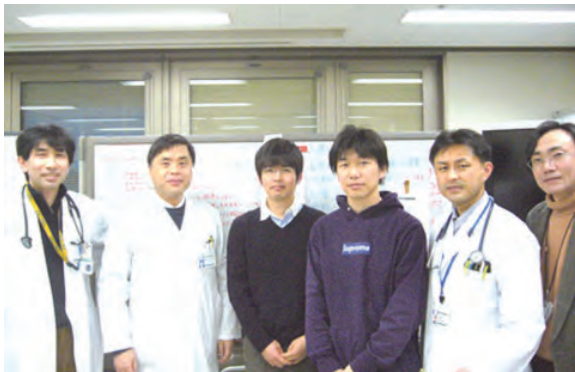


2010年12月13日(月) 忘年会





2011年3月25日(金) 送別会



2011年4月25日(月) お花見



2011年5月28(土) ~ 29(日) 医局旅行



2011年5月28(土)～29(日) 医局旅行



2011年8月5日(金) 納涼会



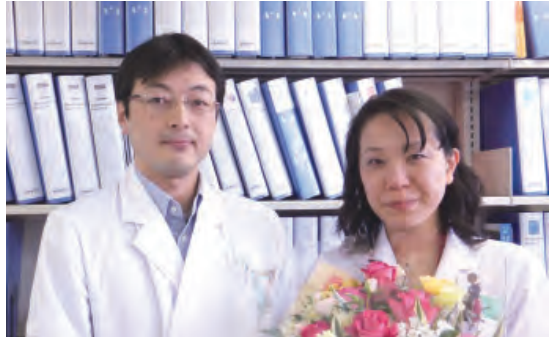
2011年10月8日(土) 芋煮会



2011年12月19日(月) 忘年会



2012年3月21日(水) 送別会



2012年4月18日(水) お花見



2012年5月26日(土) ~ 27日(日) 医局旅行



2012年8月5日(月) 納涼会



2012年10月13日(土) 芋煮会



2012年12月17日(月) 忘年会



2013年3月25日(月) 歡送迎会



2013年4月16日(水) お花見



2013年5月11日(土)～12日(日) 医局旅行





2013年5月11日(土)～12日(日) 医局旅行



2013年8月7日(水) 納涼会



2013年8月7日(水) 歓送迎会



2013年8月7日(水) 歓送迎会



2013年10月26日(土) 芋煮会



2013年10月26日(土) 芋煮会



2013年12月16日(月) 忘年会



2013年12月16日(月) 忘年会



2014年3月24日(月) 歡送迎会



2014年4月18日(金) お花見



2014年5月24日(土) ~ 25日(日) 医局旅行



2014年5月24日(土)～25日(日) 医局旅行



2014年5月24日(土)～25日(日) 医局旅行



2014年6月27日(金) 送別会





2014年8月8日(金) 納涼会・歓送迎会



2014年8月8日(金) 納涼会・歓送迎会



2014年9月22日(月) 送別会



2014年10月26日(日) 芋煮会



2014年12月15日(月) 忘年会



2014年12月15日(月) 忘年会



2015年3月23日(月) 歡送迎会



2015年3月23日(月) 歡送迎会



2015年4月20日(月) お花見



2015年4月20日(月) お花見



2015年5月30日(土) ~ 31日(日) 医局旅行



2015年5月30日(土)～31日(日) 医局旅行



2015年8月7日(金) 納涼会





2015年8月7日(金) 納涼会



2015年9月7日(月) 送別会



2015年9月7日(月) 送別会



2015年10月18日(日) 芋煮会



2015年12月14日(月) 忘年会



2015年12月28日(月) 送別会・仕事納め慰労会



2016年3月24日(木) 歡送迎会



2016年3月24日(木) 歡送迎会



2016年3月24日(木) 歡送迎会



2016年4月18日(月) お花見



2016年4月18日(月) お花見



2016年6月17日(金) 送別会



2016年6月25日(土)～31日(日) 医局旅行





2016年6月25日(土)～31日(日) 医局旅行



2016年8月8日(月) 納涼会



2016年8月8日(月) 納涼会



2016年8月19日(金) 送別会



2016年9月27日(火) 送別会



2016年9月27日(火) 送別会



2016年10月23日(日) 芋煮会



2016年11月24日(木) 送別会



2016年11月24日(木) 送別会



2016年12月12日(月) 忘年会



2016年12月12日(月) 忘年会



2016年12月28日(水) 送別会・仕事納め慰労会



2017年3月27日(月) 歡送迎会



2017年3月27日(月) 歡送迎会



2017年3月27日(月) 歡送迎会





2017年4月10日(月) お花見



2017年6月24日(土) ~ 25日(日) 医局旅行



2017年6月24日(土)～25日(日) 医局旅行



2017年8月7日(月) 納涼会



2017年10月29日(日) 芋煮会



2017年10月29日(日) 芋煮会



2017年12月11日(月) 忘年会



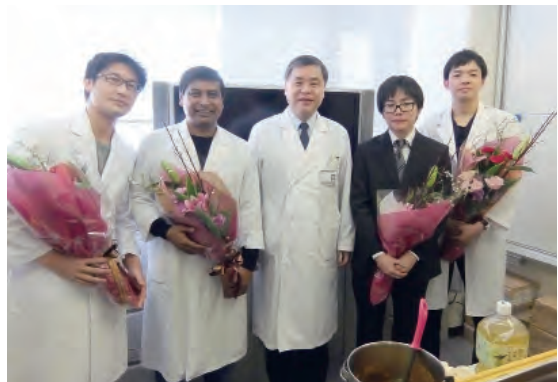
2017年12月11日(月) 忘年会



2017年12月28日(木) 仕事納め慰労会



2018年1月15日(月) 送別会



2018年3月26日(月) 歡送迎会



2018年3月26日(月) 歡送迎会



2018年4月9日(月) お花見



2018年5月16日(土) ~ 17日(日) 医局旅行





2018年5月16日(土)～17日(日) 医局旅行



2018年8月6日(月) 納涼会



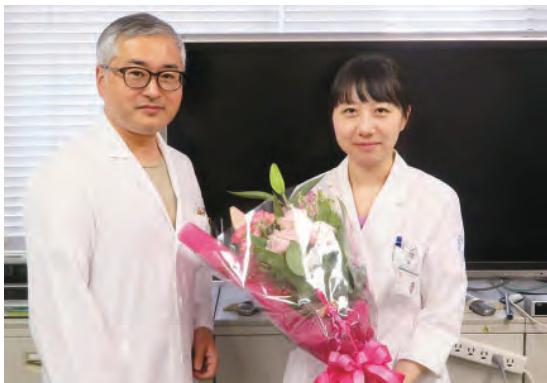
2018年10月20日(土) 芋煮会



2018年10月20日(土) 芋煮会



2018年11月28日(水) 送別会



2018年12月17日(月) 忘年会



2018年12月28日(金) 送別会・仕事納め慰労会



2019年3月18日(月) 歓送迎会



2019年3月18日(月) 歡送迎会



2019年3月18日(月) 歡送迎会



2019年4月8日(月) お花見



2019年4月8日(月) お花見



2019年6月8日(土)～9日(日) 医局旅行





2019年6月8日(土)～9日(日) 医局旅行



2019年7月29日(月) 納涼会



2019年10月20日(土) 芋煮会



2019年12月16日(月) 忘年会



2019年12月27日(金) 仕事納め慰労会



2020年3月16日(月) 最後の総回診



2020年3月18日(水) 研究科主催退職教授送別会



2020年3月25日(水) 第158回仙台心臓血管研究会(東北大学教授として最後の講演)



2020年3月25日(水) 第158回仙台心臓血管研究会(東北大学教授として最後の講演)



