

また原発性肺高血圧症(PPH)あるいは種々の原因による2次性前毛細管性肺高血圧において可溶性TMの低下が近年報告されているが、血行動態との相関を含めた臨床的意義は確立されていない4)。本研究での結果ではCPTE群において血中可溶性TM濃度の低下が認められた。これに対しAPTE群ではTM濃度は対照群に比べ上昇していた。これはAPTEでは急性血栓の発症後血管内皮細胞の抗血栓性が亢進するのに対し、CPTE症例での血管内皮細胞表面におけるTM発現の低下および血管内皮の抗血栓作用の低下を反映するものと考えられる。また血漿中のTM濃度が平均肺動脈圧など肺高血圧の重症度と相関する傾向があった。CPTEにおける有用かつ非侵襲的な経過観察の血液学的指標は少ない。実際今回の検討でもTM以外はAPTEとCPTEの病態の違いを表すと考えられる有意な違いを示すものは見いだせなかった。今回報告したTMの測定は肺高血圧を合併したCPTEにおける肺血管内皮細胞の機能低下に関連した微小血栓形成を反映する可能性があるとともに非侵襲的な重症度判定、経過観察および治療効果の評価法として有用な指標に成り得ることが示唆された。

II. 重症肺動脈性肺高血圧におけるプロスタサイクリン持続注入療法の血管内皮障害と凝固線溶異常のマーカーに及ぼす影響

A. 研究目的

原発性肺高血圧症(PPH)は原因不明の肺血管抵抗の上昇から右心不全にいたる予後不良の疾患である5)。最近まで有効な治療法は存在しなかったが近年肺血管に比較的強力な拡張作用を有するプロスタサイクリン(prostaglandin I₂: PGI₂)の長期持続静脈内注入療法により自覚症状、肺血行動態の改善が報告されている6)。他の血管拡張薬と異なるPGI₂の効果の特徴として、投与直後の肺血行動態の改善が不良な症例でも3ヵ月以上の長期投与を行うことで自覚症状、血行動態の改善が得られる点が挙げられるがその原因についてははっきりしていない6)7)。

本研究ではPPHを始めとする重症肺動脈性肺高血圧症にPGI₂の持続注入療法を施行した症例において治療前後で血管内皮障害および凝固線溶異常ないし微小血栓形成のマーカーを測定し本治療法の血管内皮の抗血栓活性に及ぼす効果を検討した。

B. 研究方法

当院に入院し重症の肺高血圧と診断され、担当医お

よび2名以上の循環器または呼吸器専門医の判断でPGI₂持続注入療法が必要と考えられ、同療法を開始されたPPH15名と膠原病による2次性肺高血圧症例3名の計18名(男5名、女13名;35±10歳)を対象とした。投与開始前に右心カテーテルにて肺血行動態を評価し、血漿検体を採取した。内頸静脈または鎖骨下静脈に中心静脈注入用カテーテルを挿入し、PGI₂を2ng/kg/minより投与開始した。関節痛などの副作用が許容範囲内である限り、自覚症状および運動耐用能の改善傾向が認められるまで1週間あたり2ng/kg/min.ずつ投与量を増量した。投与開始後平均3ヵ月の時点で右心カテーテルにて肺血行動態を再評価するとともに血漿検体を採取し、以下の血液マーカーを測定した。血漿中可溶性P-selectinを血管内皮障害および血小板活性化による微小血栓形成を評価するために測定した。また血漿トロンボモジュリン(Thrombomodulin: 以下TM)濃度を血管内皮障害とそれに伴う血管内皮細胞の抗血栓作用を評価するために測定した。測定法は以前報告した方法に準じた。

測定値の結果は平均値±標準偏差で表した。PGI₂治療前後の比較はpaired t-testを用いて行い、p値が0.05未満の場合に有意差ありと判定した。

(倫理面への配慮) PGI₂持続注入療法の開始および検体採取および右心カテーテル検査に際しては患者本人および家族に本療法の必要性および本研究の意義を説明し、同意を得た。

C. 研究結果

PGI₂治療後の平均肺動脈圧(mPAP)、肺動脈血管抵抗(PVR)とも治療前に比べ改善していた(mPAP: 治療前62±10 mmHg、治療後54±12mmHg; PVR: 治療前22±7 Wood units、治療後15±5 Wood units; p<0.05)。

図4に治療前(Baseline)と治療後(Follow-up)の血漿中のP-selectin濃度およびTM濃度の変化を示した。P-selectin濃度は治療前(307.5±187.8 ng/mL)に比べ、治療後(187.8±84.8)は多くの症例で低下し、正常化する傾向を示した。またTM濃度は治療前(1.9±0.5 ng/mL)に比べ全ての症例で治療後(2.5±0.6)は有意に増加し改善する傾向を示した。PGI₂治療前後でのPVRの変化率(%)とP-selectinの変化率には有意な相関はなかったが、PVR変化率とTMの改善率(%)の間には有意な負の相関がありTMの上昇(改善)が大きいものほどPVRも低下する傾向があった。

D. 考察

昨年度の本研究報告で我々はPPHに代表される慢

性PH症例において血漿中のP-selectin濃度が高値を示し、かつTM濃度が低値をとり、かつこれらの異常がPPHにおいては血行動態に代表される重症度と相関することを報告した8)。慢性高度肺高血圧においては肺血管内皮細胞障害に関連した血小板凝集および凝固線溶異常が病態の悪化因子として考えられ、これらは臨床症例においてP-selectin、TMの異常に反映されると考えられる。

PGI₂による治療効果発現機序としてPGI₂に平滑筋増殖や血管壁リモデリングに対する抑制作用や血小板凝集抑制作用など血管拡張作用以外の作用が推定されているが明らかにはなっていない7)9)。本検討で示されたPGI₂による血漿P-selectinの改善は同薬による血小板凝集抑制作用により肺循環のみならず体循環での血小板活性化の抑制さらには微小血栓形成が抑制された機序が原因の一つと考えられる。しかし血漿中TMの改善はそれのみでは説明できずPGI₂に血管内皮機能とくに抗血栓活性を改善する効果が期待できると考えられる。実際近年PGI₂の誘導体であるBeraprost sodiumが培養血管内皮細胞のTM発現を改善させた報告がある10)。またPGI₂による肺血管拡張による肺血行動態の改善が血管壁にかかる壁ストレス(Shear-stress)を改善し、これが血管内皮細胞の機能改善に結びついている可能性も考えられる11)。

今回の検討から慢性高度肺動脈性肺高血圧の新たな治療法として低下した肺血管内皮細胞の抗血栓機能改善を目的とした方法も考慮されるべきと考えられた。

E. 結論

本年度の検討では以下の2点が示唆された

(1)肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症においては血管内皮機能障害に伴う抗血栓性の低下が病態の悪化因子として考えられ、これらは臨床症例においてTMの低下に反映されると考えた。

(2)原発性肺高血圧症(PPH)またはその類似病態において有効な治療法であるプロスタサイクリン治療前後でPPHにおいて認められた可溶性P-selectinの増加、TMの減少はプロスタサイクリンの持続注入療法により改善する傾向を示した。プロスタサイクリン投与後のこれらの指標の改善は同剤の血管拡張作用以外の血小板凝集抑制や内皮機能の改善等の抗血栓効果を示唆すると考えた。

(参考文献)

1. 中西宣文,京谷晋吾,佐藤徹,国枝武義; 慢性肺血栓塞栓症例の肺血行動態と長期予後に関する検討. 日胸疾

会誌 35 (6): 589-595, 1997.

2. Dittman WA, Majerus PW: Structure and function of thrombomodulin: a natural anticoagulant. *Blood* 75: 329-336, 1990.

3. Kodama S, Uchijima M, Nagai K, Mikawatani K, Hayashi T, Suzuki K: One-step sandwich immunoassay for soluble human thrombomodulin using monoclonal antibodies. *Clin Chim Acta* 192: 191-200, 1990.

4. Cacoub P, Karmochkine M, Dorent R, Nataf P, Piette JC, Godeau P, Gandjbakhch I, Boffa MC: Plasma levels of thrombomodulin in pulmonary hypertension. *Am J Med* 101: 160-164, 1996.

5. Rich, S., Braunwald, E., Grossman, W.: Pulmonary hypertension. In *Heart Disease; A Textbook of Cardiovascular Medicine*. (Braunwald, M. eds.) W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1997, pp780-806

6. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S: Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1998; 338: 273-277.

7. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Joebsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW: A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996; 334: 296-301.

8. 坂巻文雄:慢性肺高血圧における微小血栓の関与について. 厚生省特定疾患(重点研究)調査研究班”原因不明の血栓が原因となる難治性疾患の横断的研究”平成10年度研究報告書. 35-42; 1999.

9. Vane JR, Botting RM: Pharmacodynamic profile of prostacyclin. *Am J Cardiol*. 1995; 73: 3A-10A.

10. Kainoh M, Maruyama I, Nishio S, Nakadate T: Enhancement by beraprost sodium, stable analogue of prostacyclin, in the thrombomodulin expression on membrane surface of cultured endothelial cells via increase in cyclic AMP level. *Biochem Pharmacol*. 1991; 41: 1135-1140.

11. Hassell KL: Altered hemostasis in pulmonary hypertension. *Blood Coag Fibrinol*. 1998; 9: 107-117.

F. 研究発表

1. 論文発表

1) F. Sakamaki, H. Hoffmann, S. Muenzing, F. Krombach,

K. Messmer, F. W. Schildberg. The effects of preservation solutions in lung transplantation on PMN activation in vitro. *Transplant Int* 1999; 12 (2): 113-121.

2) N. Nagaya, M. Uematsu, T. Satoh, S. Kyotani, F. Sakamaki, N. Nakanishi, M. Yamagishi, T. Kunieda, K. Miyatake. Serum Uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 487-492.

3) H. Nakamura, S. Fujishima, T. Inoue, Y. Ohkubo, K. Soejima, Y. Waki, M. Mori, T. Urano, F. Sakamaki, S. Tasaka, A. Ishizaka, M. Kanazawa, K. Yamaguchi. Clinical and immunoregulatory effects of roxithromycin therapy for chronic respiratory tract infection. *Eur Respir J* 1999; 13: 1371-1379.

4) F. Sakamaki, T. Satoh, N. Nagaya, S. Kyotani, N. Nakanishi, Y. Ishida. Abnormality of left ventricular sympathetic nervous function assessed by 123I-metaiodobenzylguanidine imaging in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *CHEST* 1999; 116: 1575-1581.

5) N. Nagaya, M. Uematsu, Y. Okano, T. Satoh, S. Kyotani, F. Sakamaki, N. Nakanishi, K. Miyatake, T. Kunieda. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1188-1192.

6) 大谷秀雄,坂巻文雄,永谷憲歳,京谷晋吾,佐藤徹,中西宣文: 血流短絡を伴う先天性心疾患における肺動脈内血栓合併例の臨床像. *Therapeutic Research* 20 (4). 991-992: 1999.

7) 坂巻文雄, 中西宣文: 原発性および二次性肺高血圧と肺血管内皮細胞機能. *血管と内皮* 9 (5). 508-513: 1999.

8) S. Miyamoto, N. Nagaya, T. Satoh, S. Kyotani, F. Sakamaki, M. Fujita, N. Nakanishi, K. Miyatake. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-492.

9) N. Nagaya, T. Satoh, T. Nishikimi, M. Uematsu, S. Furuichi, F. Sakamaki, H. Oya, S. Kyotani, N. Nakanishi, Y. Goto, Y. Masuda, K. Miyatake, K. Kangawa. Hemodynamic, renal and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2000; 101 (5): 498-503.

2. 学会発表

1) F. Sakamaki, S. Kyotani, N. Nagaya, T. Satoh, H. Oya, N. Nakanishi. Increased plasma levels of P-selectin and decreased thrombomodulin in primary pulmonary hypertension were improved by prostacyclin therapy. 1999 ALA/ATS International Conference (1999. 4.24-4.28, San Diego CA).

2) 坂巻文雄, 京谷晋吾, 佐藤長人, 永谷憲歳, 大谷秀雄, 中西宣文. 慢性肺血栓塞栓症における血漿トロンボモジュリン値—急性肺血栓塞栓症との相違—. 第40回日本呼吸器学会総会 (1999.3.22-3.24, 広島).

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

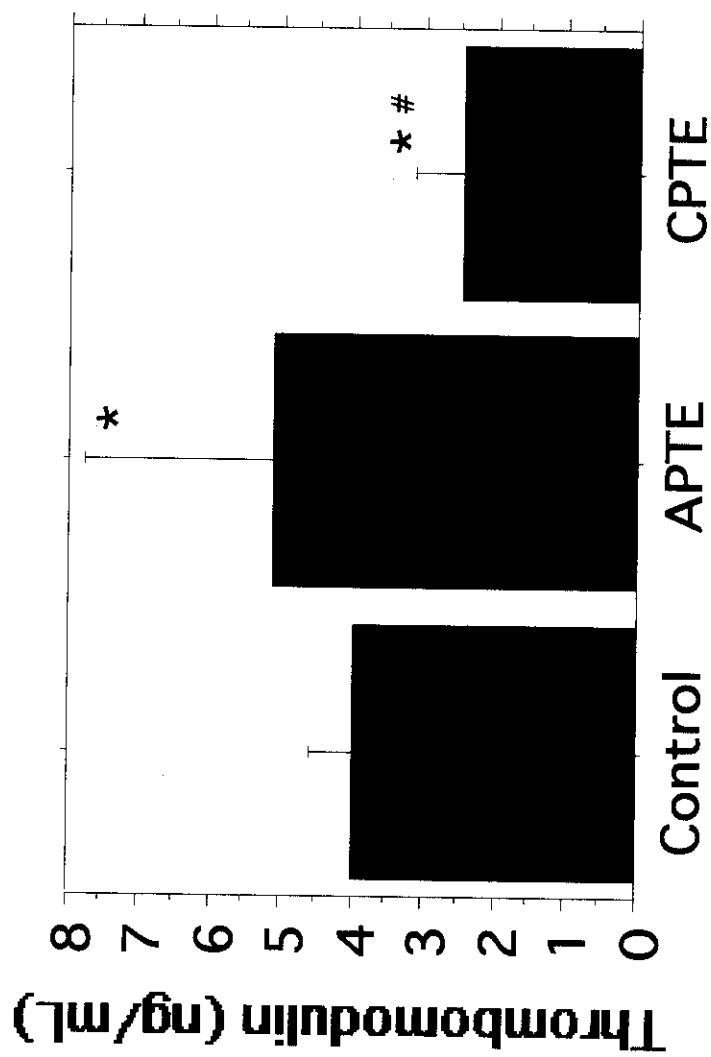
表 1 : 対照群(Control), 急性肺血栓塞栓症(APTE), 慢性肺血栓塞栓症(CPTE)における肺血行動態

	mPAP (mmHg)	TPR (Wood unit)	PVR (wood unit)
Control	13±2	2.6±0.3	1.2±0.1
APTE	14±6	2.7±1.1	1.4±0.5
CPTE	37±14*	12.4±8.4*	9.8±3.0*

Mean±SD

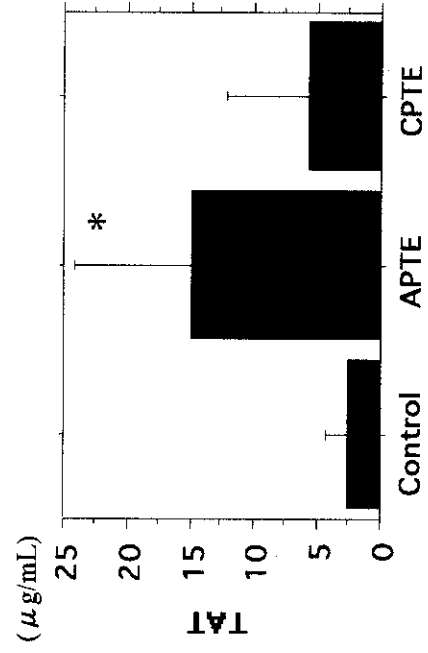
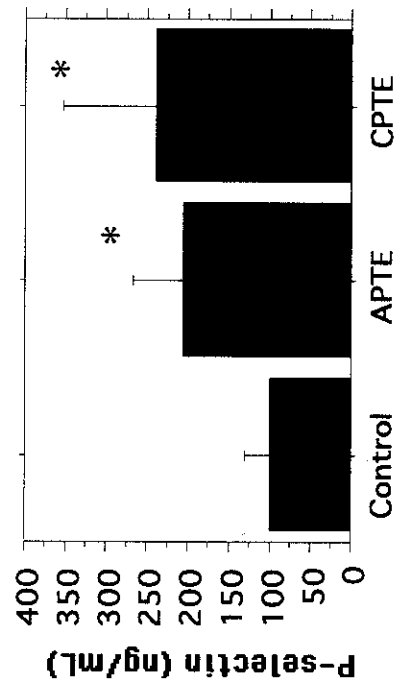
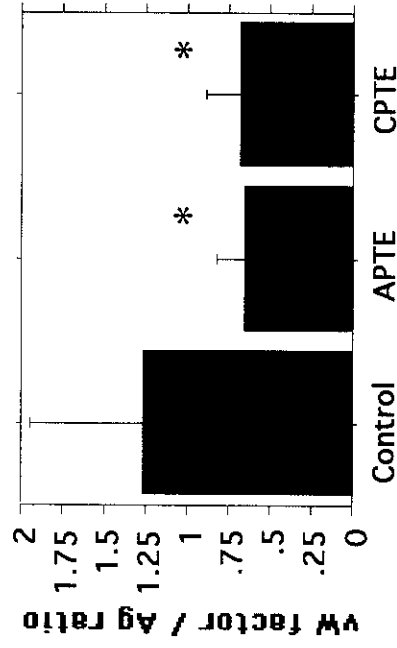
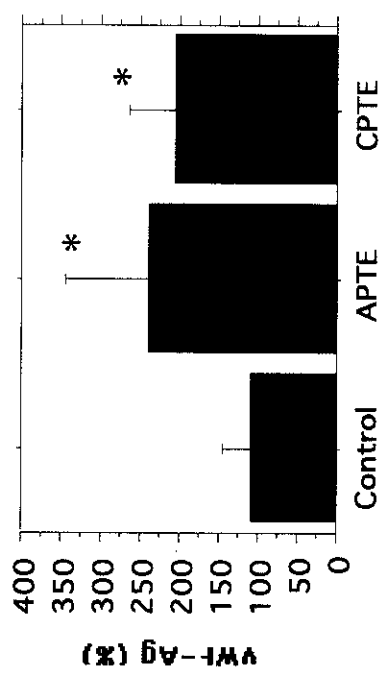
*p<0.05 vs Control, APTE

图 1 : 对照群(Control),急性肺血栓栓栓(APTE),慢性肺血栓栓栓(CPTE)における血漿中トロンボモジュリン値



* p<0.05 versus Control
p<0.01 versus APTE

図2：その他の血栓分子マーカー



(mean ± SD)

* p<0.05 versus Control

図3:平均肺動脈圧(mPAP)とトロンボモジュリン値の関係

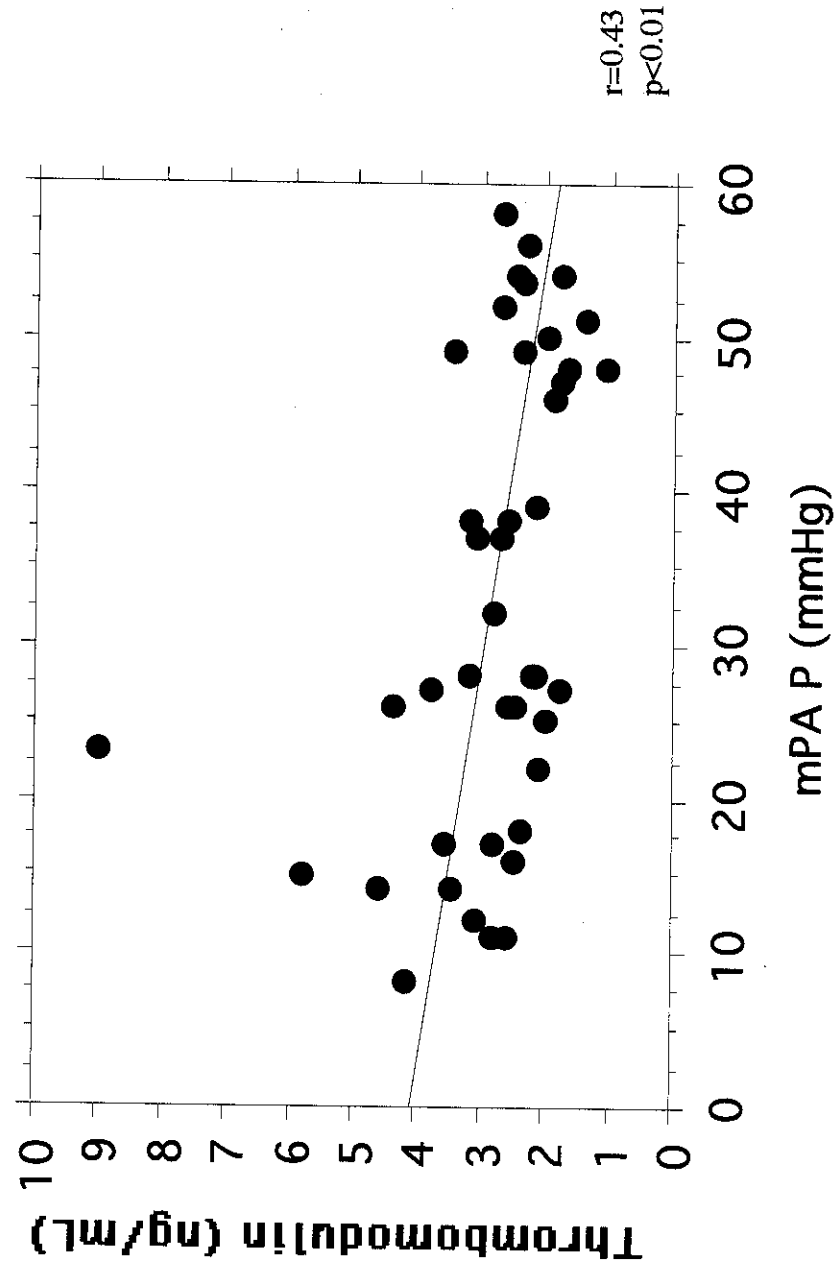
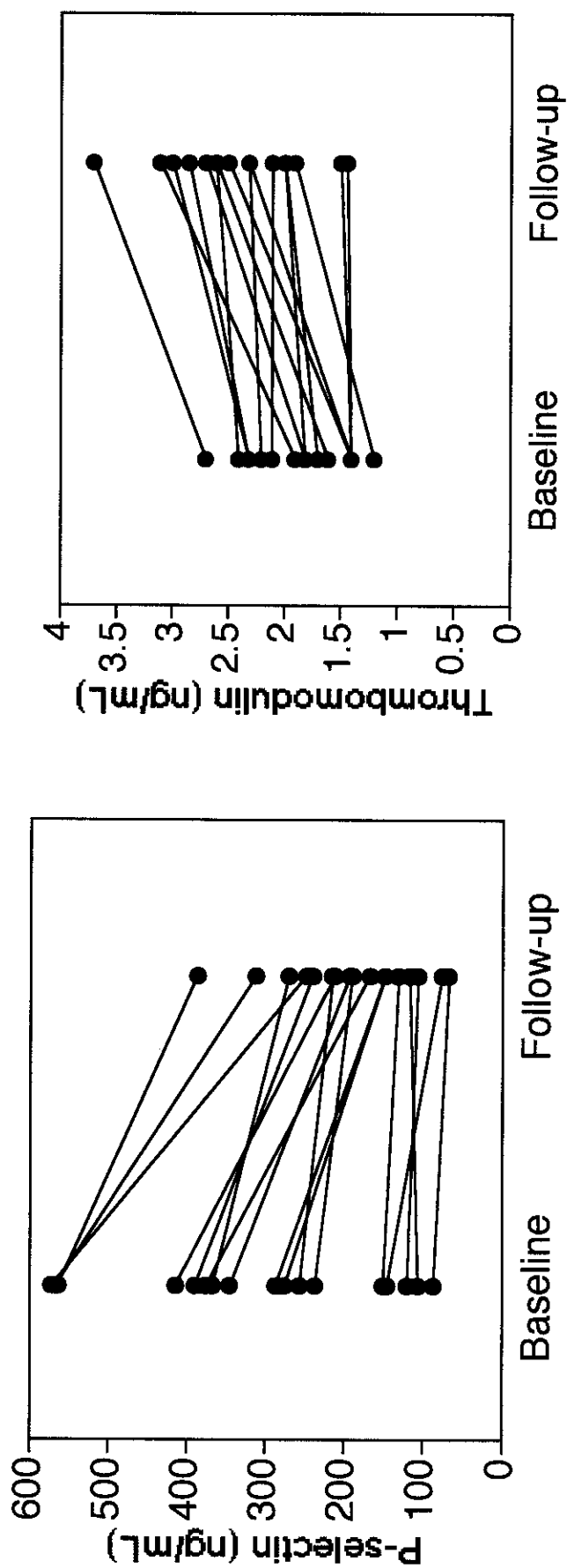


図4: プロスタグランジン治療前後でのP-selectin, トロンボモジュリンの変化



研究成果の刊行に関する一覧表

平成11年度 研究成果の刊行に関する一覽
特定疾患対策研究事業

- 1) Sawada,K.,Koizumi,K.,Tarumi,T.,Takano,H.,Ieko,M.,Nishio,M.,Fukada,Y., Yasukouchi,T.,Yamaguchi,M.,**Koike,T.** Role of physiologic concentrations of stem cell factor in leukemic type growth of myelodysplastic CD34⁺ cells. *Leukemia Reserach.* 23:1-11,1999
- 2) Ieko,M.,Ichikawa,K.,Triplett,D.A.,Matsuura,E.,Atsumi,T.,Sawada,K.,**Koike,T.** β_2 -Glycoprotein I is necessary to inhibit protein C activity by monoclonal anticardiolipin antibodies. *Arthritis & Rheum.* 42(1):167-174,1999
- 3) Nishio,H.,Suda,T.,Sawada,K.,Miyamoto,T.,**Koike,T.**,Yamaguchi,Y. Molecular Cloning of cDNA encoding human Rab3D whose expression is upregulated with myeloid differentiation. *Biochimica et Biophysica Acta.* 144:283-290,1999
- 4) Ichikawa,K.,Tsutsumi,A.,Matsuura,E.,**Koike,T.** 1-3).Antiphospholipid syndrome. *Int.Med.* 38(2):170-173,1999
- 5) Nojima,J.,Suehisa,E.,Kuratsune,H.,Machii,T.,**Koike,T.**,Kitani,T.,Kanakura,Y., Amino,N. Platelet activation induced by combined effects of anticardiolipin and lupus anticoagulant IgG Antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost.* 81:436-441,1999
- 6) Tsuchida,K.,Makita,Z.,Yamagishi,S.,Atsumi,T.,Miyoshi,H.,Obara,S.,Ishida,M., Ishikawa,S., Yasumura,K.,**Koike,T.** Suppression of transforming growth factor beta and vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy in rats by a novel advanced glycation end product inhibitor,OPB-9195. *Diabetologia.* 42:579-588,1999
- 7) Tarumi,T.,Sawada,K.,Koizumi,K.,Takano,H.,Fukuda,Y.,Nishio,M.,Fujie,T., Ohnishi,K.,Kohno,M.,Sato,N.,Sekiguchi,S.,**Koike,T.** A pilot study of a response oriented chemotherapeutic regimen combined with autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in aggressive non-hodgkin's lymphoma. *Leukemia and Lymphoma.* 34:361-371,1999
- 8) Shimizu,C.,Kubo,M.,Kijima,H.,Uematsu,R.,Sawamura,Y.,Ishizu,A.,**Koike,T.** A rare case of acromegaly associated with pachydermoperiostosis. *J.Endocrinol.*

22:386-389,1999

9) Takeuchi, M., Makita, Z., Yanagisawa, K., Kameda, Y., **Koike, T.** Detection of noncarboxymethyllysine and carboxymethyllysine advanced glycation end products (AGE) in serum of diabetic patients. *Molecular Medicine.* 5:393-405,1999

10) Krause, I., Blank, M., Levi, Y., **Koike, T.**, Shoenfeld, Y. Anti-idiotype immunomodulation of experimental anti-phospholipid syndrome via effect on Th1/Th2 expression. *Clin Exp Immunol.* 117:190-197,1999

11) Atsumi, T., Tsutsumi, A., Amengual, O., Khamashita, M.A., Huges, G.R. V., Miyoshi, Y., Ichikawa, K., **Koike, T.** Correlation between β 2-glycoprotein I valine/leucine²⁴⁷ polymorphism and anti- β 2-glycoprotein I antibodies in patients with primary antiphospholipid syndrome. *British Society for rheumatol.* 38:721-723,1999

12) Tsutsumi, A., Horita, T., Atsumi, T., Ichikawa, K., Tashiro, K., **Koike, T.** Reflex Sympathetic dystrophy in a patient with the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 8:471-473,1999

13) Haseyama, Y., Sawada, K., Oda, A., Koizumi, K., Takano, H., Tarumi, T., Nishio, M., Handa, M., Ikeda, Y., **Koike, T.** Phosphatidylinositol 3-Kinase is involved in the protection of primary cultured human erythroid precursor cells apoptosis. *Blood.* 94(5):1568-1577,1999

14) Ichikawa, K., Tsutsumi, A., Atsumi, T., Matsuura, E., Kobayashi, S., Hughes, G.R. V., Khamashta, M.A., **Koike, T.** A chimeric antibody with the human γ 1 constant region as a putative standard for assays to detect IgG β ₂-glycoprotein I-dependent anticardiolipin and anti- β ₂-glycoprotein I antibodies. *Arthritis & Rheumatism.* 42:2461-2470, 1999.

15) Shoenfeld, Y., Segovia, D.A., Buskila, D., Shakra, M.A., Lorber, M., Sherer, Y., Meroni, P.L., Valesini, G., **Koike, T.**, Riquelme, E.A. Frontiers of SLE: Review of 5th international congress of systemic Lupus Erythematosus, Cancun, Mexico, April 20-25, 1998. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 29:112-130,1999.

16) Katsumata, K., Ikeda, H., Sato, M., Ishizu, A., Kawarada, Y., Kato, H., Wakisaka, A., **Koike, T.**, Toshiki, T. Cytokine Regulation of env Gene Expression of Human Endogenous Retrovirus-R in Human Vascular Endothelial Cells. *Clin. Immunol.* 93(1):75-80,1999.

- 17) Koizumi, K., Sawada, K., Sato, N., Yamaguchi, M., Nishio, M., Tarumi, T., Takano, H., Fukada, Y., Ieko, M., Yasukouchi, T., Sekiguchi, S and **Koike, T.** Large scale purification of human blood CD34⁺ cells using a nylon-fiber syringe system and immunomagnetic microspheres. *Cytotherapy.* 4:319-327,1999
- 18) Wilson, W. A., Gharave, A., **Koike, T.**, Lockshin, M. D., Branch, D. W., Piette, J-C., Brey, R., Derksen, R., Harris, E. N., Hughes, G. R. V., Triplett, D. A., Khamashta, M. A. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis & Rheumatism.* 42(7):1309-1311,1999
- 19) Tsutsumi, A., **Koike, T.** Hepatic Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome. *Internal Medicine.* 39(1):6-7,2000
- 20) Blank, M., Waisman, A., Edna, M., **Koike, T.**, Shoenfeld, Y. Characteristics and pathogenic role of anti- β_2 -glycoprotein I single-chain Fv domains: induction of experimental antiphospholipid syndrome. *The Japanese Society for Immunology.* 11(12):1917-1926,1999
- 21) Hashimoto, H., Sawada, K., Koizumi, K., Nishio, M., Endo, T., Takashima, T., Kobayashi, H., **Koike, T.** Effective CD34⁺-selected autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with subcutaneous panniculitic T cell lymphoma (SPTCL) transformed into leukemia. *Bone Marrow Transplantation.* 24:1369-1371,1999
- 22) Ieko, M., Sawada, K., **Koike, T.**, Notoya, A., Mukai, M., Kohno, M., Wada, N., Itoh, T., Yoshioka, N. The Putative Mechanism of Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome: Impairment of the Protein C and the Fibrinolytic Systems by Monoclonal Anticardiolipin Antibodies. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 25(5):503-507,1999
- 23) Yamada, H., Tsutsumi, A., Ichikawa, K., Kato, E, H., **Koike, T.**, Fujimoto, S. IgA-class anti- β_2 -glycoprotein I in women with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Arthritis & Rheumatism.* 42(12):2727-2728,1999
- 24) 久保俊一、上島圭一郎：特発性大腿骨頭壊死症の治療。リウマチ病セミナーX。133-142、永井書店、大阪、1999.12.18
- 25) 久保俊一：外傷性骨壊死症。整形外科最新の治療(平澤泰介、高岡邦夫、星野雄一編集)115-114、南江堂、東京、1999.4.25

- 26) 久保俊一:特発性骨壊死症. 整形外科最新の治療(平澤泰介、高岡邦夫、星野雄一編集)112-114, 南江堂、東京、1999.4.25
- 27) 久保俊一:特発性大腿骨頭壊死症. 今日の整形外科治療指針(第4版)668-672、医学書院、東京、2000.1.15
- 28) Mizuno,H.,Emi,H.,Abe,A.,Takahashi,I.,**Kojima,T.**,Saito,H.,Sumi,Y.,Hata,K., Ueda,M. Successful Culture and Sustainability in Vivo of Gene-Modified Human Oral Mucosal Epithelium. *Human Gene Therapy.* 10:825-830,1999
- 29) Ishiguro,K.,**Kojima,T.**,Taguchi,O.,Saito,H.,Muramatsu,T.,Kadomatsu,K. Syndecan-4 expression is associated with follicular atresia in mouse ovary. *Histochem Cell Biol.* 112:25-33,1999
- 30) Yamamoto,K.,Shimokawa,T.,**Kojima,T.**,Joskutoff,D.J.,Saito,H. Regulation of Murine Protein C Gene Expression In Vivo: Effects of Tumor Necrosis Factor- α , Interleukin-1,and Transforming Growth Factor- β . *Thromb Haemost.* 82:1297-1301,1999
- 31) Kunishima,S.,**Kojima,T.**,Tanaka,T.,Kamiya,T.,Ozawa,K.,Nakamura,Y.,Saito,H. Mapping of a gene for May-Hegglin anomaly to chromosome 22q. *Hum Genet.* 105:379-383,1999
- 32) Katsumi,A.,Matsushita,T.,Yamazaki,T.,Sugiura,I.,**Kojima,T.**,Saito,H. Severe Factor VII Deficiency Caused by a Novel Mutation His348 to Gln in the Catalytic Domain. *Thromb Haemost.* 83:239-243,2000
- 33) Ishiguro,K.,Kadomatsu,K.,**Kojima,T.**,Muramatsu,H.,Tsuzuki,S.,Nakamura,E., Kusagami,K., Saito,H.,Muramatsu,T. Syndecan-4 Deficiency Impairs Focal Adhesion Formation Only under Restricted Conditions. *The Journal of Biological Chemistry.* 275(8):5249-5252,2000
- 34) 北本康則、徳永 寛、富田公夫. 血管内皮細胞増殖因子(VEGF)による糸球体の形成. 腎と透析. 2000年:48(2)219-225.
- 35) Hosoda,Y.,**Ikeda,E.** Pathology of spontaneous occlusion of the circle of Willis (cerebrovascular Moyamoya disease). *Neuropathology.* 19:137-138,1999

- 36) **Sakamaki, F.**, Hoffmann, H., Munzing, S., Krombach, F., Messmer, K., Schildberg, F, W. Effects of lung preservation solutions on PMN activation in vitro. *Transpl Int.* 12:113-121,1999
- 37) Nagaya, N., Uematsu, M., Satho, T., Kyotani, S., **Sakamaki, F.**, Nakanishi, N., Yamagishi, M., Kunieda, T., Miyatake, K. Serum uric acid levels correlate the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 160(2):487-492,1999
- 38) **Sakamaki, F.**, Satoh, T., Nagaya, N., Kyotani, S., Nakanishi, N., Ishida, Y. Abnormality of Left Ventricular Sympathetic Nervous Function Assessed by ¹²³I-Metaiodobenzylguanidine Imaging in Patients With COPD*. *CHEST.* 116:1575-1581,1999
- 39) Nagaya, N., Uematsu, M., Okano, Y., Satoh, T., Kyotani, S., **Sakamaki, F.**, Nakanishi, N., Miyatake, K., Kunieda, T. Effect of Orally Active Prostacyclin Analogue on Survival of Outpatients With Primary Pulmonary Hypertension. *The American College Cardiology.* 34(4):1188-1192,,1999
- 40) 坂巻文雄、中西宣文：原発性および二次性肺高血圧と肺血管内皮細胞機能。血管と内皮。 9(5) : 508-513,1999
- 41) Nagaya, N., Satoh, T., Nishikimi, T., Uematsu, M., Furuichi, S., **Sakamaki, F.**, Oya, H., Kyotani, S., Nakanishi, N., Goto, Y., Masuda, Y., Miyatake, K., Kangawa, K. Hemodynamic, Renal, and Hormonal Effects of Adrenomedullin Infusion in Patients With Congestive Heart Failure. *Circulation.* 101(5):498-503,2000
- 42) Nakata, M., Yata, J. Soejima, N. **Maruyama, J.** Leptin potentiates platelet function via leptin receptor. *Diabetes.* 48:426-429,1999
- 43) Kishida, A., Nakashima, M., Sakamoto, N., Serizawa, T., **Maruyama, J.**, Akashi, M. Study on Complex Formation Between Recombinant Human Thrombomodulin Fragment and Thrombin Using Surface Plasmon Resonance. *American Journal of Hematology* 63:136-140,2000
- 44) Sarker, P.K., Abeyama, K., Nishi, J., Nakata, M., Tokioka, T., Nakajima, T., Kitajima, I., **Maruyama, J.** Inhibition of Thrombin-induced Neuronal Cell Death by Recombinant Thrombomodulin and E5510, a Synthetic Thrombin Receptor Signaling Inhibitor.

Thromb Haemost 82:1071-7,1999

45) Nakata, M., Uto, N., **Maruyama, I.**, Yada, T. Nitric Oxide Induces Apoptosis via Ca^{+2} -Dependent Processes in the Pancreatic b-cell Line MIN6. *Cell STRUCTURE AND FUNCTION* 24:451-455,1999

事務局：鹿児島大学医学部臨床検査医学講座

〒890-8520

鹿児島市桜ヶ丘8丁目35-1

TEL：099-275-5437

FAX：099-275-2629