

- 10) T. Yada, H. Shimokawa, F. Kajiya, Role of NO and EDHF during ischemia reperfusion injury in coronary microcirculation. 2004 ISHR World Congress (August 7-11, 2004, Brisbane, Australia). Symposium: Coronary Microembolization
- 11) H. Shimokawa, Role of Rho-kinase signaling in the molecular mechanism for coronary artery spasm and arteriosclerosis. 2004 ISHR Satellite Symposium (August 13-15, 2004, Hong Kong) *The First Asian Lecture on Vascular Biology
- 12) Shimokawa H: Extracorporeal shock wave therapy induces a complete recovery of ischemia-induced myocardial dysfunction in a pig model. European Society of Cardiology Congress 2004 (August 28-September 1, 2004, Munich, Germany). Workshop: Cardiac shock wave therapy for refractory angina pectoris.
- 13) H. Shimokawa, Rho-kinase in the cardiovascular disease. Invited Lecture at Bayer (August 31, 2004, Wuppertal, Germany)
- 14) H. Shimokawa. Role of Rho-kinase-mediated pathway in the molecular mechanisms for coronary artery spasm and arteriosclerosis. Invited Lecture at the University of Zurich (September 2, 2004, Zurich, Switzerland).
- 15) H. Shimokawa. Rho-kinase as a novel therapeutic target in cardiovascular medicine. Invited Lecture at the Cardiology Seminar of the University of Hong Kong (October 8, 2004, Hong Kong)
- 16) H. Shimokawa. The role of the endothelium in the maintenance of vascular homeostasis. Invited Lecture at the Pharmacology Seminar of the University of Hong Kong (October 8, 2004, Hong Kong)
- 17) T. Hizume, H. Shimokawa, K. Morikawa, T. Uwatoku, K. Oi, K. Abe, C. Kubo. Sustained elevation of serum levels of cortisol induces hypercontraction of porcine coronary arteries -Possible involvement of Rho-kinase. The 11th Congress of the Asian College of Psychosomatic Medicine (October 23-25, 2004, Naha, Japan)
- 18) K. Morikawa, H. Kubota, T. Matoba, T. Fujiki, M. Hatanaka, H. Shimokawa. Important role of superoxide dismutase in EDHF-mediated relaxations of human mesenteric arteries. *Circulation*. 110 (Suppl III):III-54, 2004. Annual Scientific Meeting of the American Heart Association (November 7-10, 2004, New Orleans, USA)
- 19) T. Yada, H. Shimokawa, O. Hiramatsu, M. Goto, Y. Ogasawara, F. Kajiya. 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.
- 20) T. Fujiki, M. Hatanaka, K. Morikawa, H. Kubota, T. Matoba, MAH. Talukder, H. Shimokawa. 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.
- 21) K. Abe, T. Uwatoku, K. Oi, T. Hizume, H. Shimokawa. 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.
- 22) T. Hizume, K. Morikawa, T. Uwatoku, K. Oi, K. Abe, H. Shimokawa. Sustained elevation of serum level of cortisol induces hyperconstriction of porcine coronary arteries—Possible involvement of Rho-kinase— *Circulation*. 110 (Suppl III):III-153, 2004.
- 23) T. Morishita, M. Tsutsui, H. Shimokawa, H. Tasaki, O. Suda, Y. Sasaguri, N. Yanagihara, Y. Nakashima. *Circulation*. 110 (Suppl III):III-180, 2004.
- 24) T. Yada, H. Shimokawa, O. Hiramatsu, M. Goto, M. Katsura, S. Okuma, E. Tanaka, Y. Shinozaki, H. Mori, T. Kiyooka, F. Kajiya. 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.
- 25) Y. Fukumoto, A. Ito, H. Tanaka, T. Kishi, H. Shimokawa. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Circulation*. 110 (Suppl III):III-464, 2004.
- 26) H. Shimokawa, A. Takeshita. The role of Rho-kinase pathway in the development of atherosclerosis and hypertensive vascular lesions. The Third International Congress on Cardiovascular Diseases (November 26-28, 2004, Taipei, Taiwan). * *Keynote Speech*
- 27) H. Shimokawa. Rho-kinase as a novel therapeutic target for the treatment of cardiovascular diseases. 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).
- 28) H. Shimokawa. Therapeutic importance of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, in cardiovascular medicine. The 8th Annual Scientific Meeting of the University of Hong Kong; Vascular Biology: From Bench to Patient. (December 11-12, 2004, Hong Kong)
- 29) H. Shimokawa. The therapeutic importance of Rho-kinase in the pathogenesis of coronary vasospasm and arteriosclerotic diseases. The Catholic Cardiovascular Symposium (December 17, 2004, Seoul, South Korea)
- 30) 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-、日本外科学会（4月7-9日、2004年、大阪）（シンポジウム）
- 31) 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. 日本外科学会 (4月7-9日、2004年、大阪) (シンポジウム)
- 32) 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—, 日本外科学会 (4月7-9日、2004年、大阪) (シンポジウム)
- 33) 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, 日本外科学会 (4月7-9日、2004年、大阪) (シンポジウム)
- 34) 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10回 Circulation Club (5月15日、2004年、木更津)
- 35) 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. 第10回 Circulation Club (5月15日、2004年、木更津)
- 36) 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 α と Rho-kinase β の発現の相違. 日本麻酔学会 (5月27-29日、2004年、名古屋)
- 37) 下川宏明：Rho-kinase 阻害薬の基礎的・臨床的研究. 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」
- 38) 吉田昌義、榊元章浩、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. 第96回日本循環器学会九州地方会 (6月26日、2004年、熊本)
- 39) 堤 孝樹、山本博昭、榊元章浩、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. 第96回日本循環器学会九州地方会 (6月26日、2004年、熊本)
- 40) 荒木周一郎、井口孝介、榊元章浩、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96回日本循環器学会九州地方会 (6月26日、2004年、熊本)
- 41) 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)
- 42) 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)
- 43) 下川宏明：内皮由来弛緩因子と活性酸素. 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)
- 44) 下川宏明：動脈硬化の治療標的としての

- Rho-kinase の重要性. 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」
- 45) 下川宏明: 血管病の克服を目指した展開医療の実践. 第 8 回信州ハートクラブ (7 月 17 日、2004 年、松本)
- 46) 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. 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」
- 47) 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 の関与. 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」
- 48) 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. 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」
- 49) 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. 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」
- 50) 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 は動脈硬化プラ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 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」
- 51) 下川宏明: 虚血性心疾患と EPA. 第 9 回東京ブロック JELIS 研究会 (7 月 31 日、2004 年、東京)
- 52) 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. 第 2 回血液・血管オルピス (8 月 28—29 日、2004 年、神戸)
- 53) 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 5 回血管病研究会 (8 月 21 日、2004 年、名古屋)
- 54) 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 4 回 Cardiovascular Medicine 21 フォーラム (8 月 21 日、2004 年、東京)
- 55) 下川宏明: 動脈硬化における Rho-kinase の関与. 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】
- 56) 下川宏明: 狭心症治療の実際と新しい治療法の展望. 第 52 回日本心臓病学会学術集会 (9 月 13—15 日、2004 年、京都) 【ランチョンセミナー】
- 57) 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. 第 52 回日本心臓病学会学術集会 (9 月 13—15 日、2004 年、京都)
- 58) 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. 第 52 回日本心臓病学会学術集会 (9 月 13—15 日、2004 年、京都)
- 59) 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。第 5 2 回日本心臓病学会学術集会（9月13—15日、2004年、京都）
- 60) 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。第 5 2 回日本心臓病学会学術集会（9月13—15日、2004年、京都）
- 61) 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—。第 5 2 回日本心臓病学会学術集会（9月13—15日、2004年、京都）
- 62) 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 5 2 回日本心臓病学会学術集会（9月13—15日、2004年、京都）
- 63) 下川宏明：虚血性心疾患の成因における Rho-kinase の意義。東海医学会講演会（9月22日、2004年、伊勢原）
- 64) 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。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）
- 65) 下川宏明：虚血性心疾患治療の最前線—この1年間の動向—。第 23 期循環器内科学生涯講座（10月28日、2004年、福岡）
- 66) T. Hattori, H. Shimokawa, Rho-kinase as a novel therapeutic target in the treatment of cardiovascular diseases. 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.
- 67) T. Fujiki, H. Shimokawa, K. Morikawa, H. Kubota, M. Hatanaka, T. Matoba, MAH. Talukder, A. Takeshita, K. Sunagawa. Endothelium-derived hydrogen peroxide accounts for the enhancing effect of an angiotensin converting enzyme inhibitor on EDHF-mediated relaxations in mice. 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.
- 68) K. Morikawa, T. Kubota, T. Matoba, T. Fujiki, M. Hatanaka, H. Shimokawa. Important role of superoxide dismutase in EDHF-mediated relaxations of human mesenteric arteries. 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.
- 69) K. Abe, T. Uwatoku, K. Oi, T. Hizume, T. Hattori, H. Shimokawa. Long-term treatment with a Rho-kinase inhibitor improves monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension in rats. 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.
- 70) T. Uwatoku, H. Shimokawa, K. Abe, K. Oi, T. Hizume, K. Sunagawa. Extracorporeal cardiac shock wave therapy suppresses left ventricular remodeling after myocardial infarction in pigs. 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.
- 71) 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

- の関与一, 第2回日本循環器心身医学会 (11月27日, 2004年, 名古屋)
- 72) 下川宏明, Rho-kinase 阻害薬の将来展望. Sunrise Stroke Session for Rho-kinase inhibitors (12月11日, 2004年, 東京)
- 73) 野上貴司, 園田達彦, 村田正治, 秋吉一成, 片山佳樹. リン酸化シグナル応答型ナノゲル微粒子. 日本化学会第84春季年会 2004年3月
- 74) 大石潤, 河村健司, 園田達彦, 村田正治, 片山佳樹. プロテインキナーゼシグナル応答型遺伝子転写制御システム. 日本化学会第84春季年会 2004年3月
- 75) 井上雄介, 濱口裕三, 園田達彦, 村田正治, 稲森和紀, 片山佳樹. 2D-SPR を利用した細胞内リン酸化シグナル検出システムの開発. 日本化学会第84春季年会 2004年3月
- 76) 野上貴司, 園田達彦, 村田正治, 秋吉一成, 片山佳樹. 細胞内リン酸化シグナル応答型ナノゲル微粒子. 第53回高分子学会年次大会 2004年5月
- 77) 大石潤, 河村健司, 園田達彦, 村田正治, 片山佳樹. プロテインキナーゼシグナル応答型遺伝子導入剤の開発とその評価. 第53回高分子学会年次大会 2004年5月
- 78) 生田健次郎, 山本竜広, 阿部弘太郎, 上徳豊和, 大井啓司, 村田正治, 下川宏明, 片山佳樹. 血管内障害を認識する薬物キャリアの合成と基礎評価. 第53回高分子学会年次大会 2004年5月
- 79) 浦崎哲彦, 山本竜広, 生田健次郎, 村田正治, 吉満研吾, 下川宏明, 片山佳樹. 熱応答型 MRI 造影剤の合成と基礎評価. 第65回分析化学討論会・2004年5月
- 80) 河村健司・大石潤・園田達彦・村田正治・片山佳樹. 細胞内プロテアーゼシグナル応答型遺伝子送達システムの構築. 第53回高分子学会年次大会 2004年5月
- 81) 井上雄介, 濱口裕三, 園田達彦, 村田正治, 稲森和紀, 片山佳樹. 2D-SPR を利用した細胞シグナル動態解析法の開発. 第41回化学関連支部合同九州大会 2004年7月
- 82) 生田健次郎, 山本竜広, 阿部弘太郎, 上徳豊和, 大井啓司, 村田正治, 下川宏明, 片山佳樹. 血管内障害を認識する薬物キャリアの開発. 第41回化学関連支部合同九州大会 2004年7月
- 83) 浦崎哲彦, 山本竜広, 生田健次郎, 村田正治, 吉満研吾, 下川宏明, 片山佳樹. 熱応答型 MRI 造影剤の合成と造影能の評価. 第41回化学関連支部合同九州大会 2004年7月
- 84) 浦崎哲彦, 山本竜広, 生田健次郎, 村田正治, 吉満研吾, 下川宏明, 片山佳樹. 温度応答型 MRI 造影剤の開発. 第22回九州分析化学若手の会 夏季セミナー・2004年7月
- 85) 河村健司, 大石潤, 村田正治, 片山佳樹. 細胞内シグナルに反応して遺伝子転写を制御できる遺伝子送達法. 第14回バイオ・高分子シンポジウム 2004年7月
- 86) Yoshiki Katayama, Kenji Kawamura, Jun Ohishi, Masaharu Murata. Intracellular Signal-responsive Gene Carrier for Novel Cellular Specific Regulation of Gene Expression. 第41回高分子国際会議 (IUPAC Macro2004) 2004年7月
- 87) 大石潤, 河村健司, 園田達彦, 村田正治, 片山佳樹. 細胞内シグナル応答型遺伝子発現制御システムの開発. 第41回化学関連支部合同九州大会 2004年7月

- 月
- 88) 大石 潤、河村健司、園田達彦、村田正治、片山佳樹。細胞内シグナルにตอบสนองして遺伝子を制御する高分子-DNA 複合体。高分子若手講演会 2004年8月
- 89) 浦崎哲彦、山本竜広、生田健次郎、大井啓司、上徳豊和、阿部弘太郎、村田正治、吉満研吾、下川宏明、片山佳樹。血管内皮障害を認識する新規 MRI 造影剤の合成と評価。日本分析化学会第 53 年会・2004年9月
- 90) 生田健次郎、山本竜広、阿部弘太郎、上徳豊和、大井啓司、村田正治、下川宏明、片山佳樹。血管内障害を認識する薬物キャリアの機能評価。第 53 回高分子討論会 2003年9月
- 91) 大石 潤、河村健司、園田達彦、村田正治、片山佳樹。D-RECS(1) プロテインキナーゼシグナル応答型遺伝子発現制御システムの創製。第 53 回高分子討論会 2004年9月
- 92) 野上貴司、園田達彦、村田正治、秋吉一成、片山佳樹。D-RECS(2) リン酸化シグナル応答型材料の開発。第 53 回高分子討論会 2003年9月
- 93) Kota Kodama, Yoko Shoji, Hideki Nakashima, Jeong-Hun Tang, Kenji Kawamura, Jun Ohishi, Takuro Niidome and Yoshiki Katayama. Artificial gene regulation system responding to HIV protease. AIPPS-JPS 2004 2004年10月
- 94) 大石 潤、河村健司、園田達彦、村田正治、新留琢郎、片山佳樹。細胞対話型分子を利用した新規遺伝子制御システム。ナノメディシン・シンポジウム 2004年11月
- 95) 片山佳樹。細胞対話型分子システムを用いる革新的遺伝子送達概念の創製。ナノメディシン・シンポジウム 2004年11月
- 96) 児玉耕太、東海林洋子、中島秀喜、姜貞勲、河村 健司、大石 潤、新留 琢郎、片山佳樹。Artificial gene regulation system responding to HIV protease. ナノメディシン・シンポジウム 2004年11月
- 97) 大石 潤 河村健司 園田達彦 村田正治 片山佳樹。細胞内シグナル応答型遺伝子発現制御システムの開発。高分子九州支部特別講演会 2004年11月
- 98) 児玉耕太、東海林洋子、中島秀喜、姜貞勲、河村 健司、大石 潤、新留 琢郎、片山佳樹。HIV 治療を目的としたインテリジェントナノキャリアーの設計。第 10 回大阪市立大学ナノサイエンス・ナノテクノロジーフォーラム・2004年11月
- 99) 崔 学東、新名主 輝男、松田 武久。Synthesis and Properties of Multi-stage Temperature-sensitive Copolymer via Quasi-living Radical Photopolymerization Technique. 日本化学会西日本大会講演予稿集 F2-07、平成16年10月、大分大学
- 100) 崔 学東、新名主 輝男、松田 武久。Synthesis and Properties of Multi-stage Temperature-sensitive Copolymer. 第 4 1 回化学関連支部合同九州大会講演予稿集 3_5.64、平成16年7月、北九州国際会議場
- 101) 木戸秋悟、松田武久、"電界紡糸ナノ・マイクロファイバーによる組織工学骨格基材の機能的設計と医用デバイス化"、第 1 5 回 繊維学会西部支部セミナー、福岡、2004年6月(招待口演)
- 102) 朝井雅剛、沼田宗典、新海征治、櫻井和朗、藤田典史、長谷川輝明。β-1,3-glucan-カーボンナノチューブ複合体の形

- 成とその構造評価. 日本化学会第 84 春季年会, 2004 年 3 月
- 103) 沼田宗典, 新海征治. 核酸を鋳型とした新規ナノシリカの創製. 日本化学会第 84 春季年会, 2004 年 3 月
- 104) 穴田貴久, 水 雅美, 甲元一也, 狩長亮二, 長谷川輝明, 松本貴博, 櫻井和朗, 新海征治. 化学修飾シゾフィランを利用したアンチセンスオリゴヌクレオチドキャリアーの開発. 日本化学会第 84 春季年会, 2004 年 3 月
- 105) 甲元一也, 穴田貴久, 櫻井和朗, 新海征治. シゾフィランの化学修飾による複合体中の核酸鎖の加水分解速度の抑制. 日本化学会第 84 春季年会, 2004 年 3 月
- 106) 狩長亮二, 甲元一也, 穴田貴久, 櫻井和朗, 新海征治. リエチレングリコールを導入したシゾフィランを利用した新規アンチセンスキャリアー. 日本化学会第 84 春季年会, 2004 年 3 月
- 107) 長谷川輝明, 梅田真理子, 松本貴博, 沼田宗典, 水 雅美, 甲元一也, 穴田貴久, 櫻井和朗, 新海征治. ラクトース修飾シゾフィランによる肝細胞特異的アンチセンスデリバリー系の構築. 日本化学会第 84 春季年会, 2004 年 3 月
- 108) 佐藤 琢, 長崎 健, 坂入信夫, 新海征治. 6-アミノ-6-デオキシキトサンの哺乳類細胞への遺伝子導入活性評価. 日本化学会第 84 春季年会, 2004 年 3 月
- 109) 木村太郎, 別府亜希子, 櫻井和朗, 新海征治. 多糖シゾフィラン-核酸相互作用を用いた新規メッセンジャーRNA 分離システムの開発. 日本化学会第 84 春季年会, 2004 年 3 月
- 110) 梅田真理子, 沼田宗典, 長谷川輝明, 松本貴博, 櫻井和朗, 新海征治. アゾベンゼン修飾 β -1,3-グルカンを用いた新規機能性材料の開発. 日本化学会第 84 春季年会, 2004 年 3 月
- 111) 松本貴博, 梅田真理子, 沼田宗典, 長谷川輝明, 新海征治, 櫻井和朗. β -1,3-グルカン-機能性高分子コンジュゲートの構築と機能評価. 日本化学会第 84 春季年会, 2004 年 3 月
- 112) 長崎 健, 宇野 篤, 佐藤 琢, 甲元一也, 櫻井和朗, 新海征治. カチオン化シゾフィランを用いた動物細胞への遺伝子導入. 日本化学会第 84 春季年会, 2004 年 3 月
- 113) 沼田宗典, 長谷川輝明, 金子賢治, 櫻井和朗, 新海征治. β -1,3-グルカンを一次元ホストとして利用した機能性材料の創製. 第 19 回生体機能関連化学部会, 2004 年 10 月 (東大)
- 114) 山口智弘, 大塚英幸, 木戸秋悟, 松田武久, 高原 淳, エレクトロスプレーデポジション法による生分解性セグメント化ポリウレタンおよびセグメント化ポリウレタンウレアマикроファイバーの調製. 第 33 回九大生体材料・力学研究会, 九州大学, 2004 年 3 月
- 115) 山口智弘, 大塚英幸, 木戸秋 悟, 松田武久, 高原 淳, 生分解性セグメント化ポリウレタンおよびセグメント化ポリウレタンウレアの特解解析とマイクロファイバーの調製. 第 53 回高分子学会年次大会, 神戸国際会議場 (神戸市), 2004 年 5 月
- 116) A. Takahara, Preparation of Biodegradable Segmented Polyurethanes and Polyurethaneureas from Lysine-Based Diisocyanate, 8th World Conference on Biodegradable Polymers and Plastics, Seoul, Korea, June, 2004
- 117) A. Takahara, M. Hadano, T. Yamaguchi,

- H. Otsuka, S. Kidoaki, T. Matsuda, Characterization of Novel Biodegradable Segmented Polyurethanes nad Polyurethaneureas from Amino-acid Based Diisocyanate, 40th IUPAC International Symposium on Macromolecules (MACRO 2004), Paris, France, July, 2004
- 118) 波多野 道子、山口 智弘、大塚 英幸、木戸秋 悟、松田 武久、高原 淳、アミノ酸由来のジイソシアナートを用いたセグメント化ポリウレタンマイクロファイバーの調製、第 41 回化学関連支部九州大会、北九州国際会議場、2004 年 7 月
- 119) 波多野 道子、山口 智弘、大塚 英幸、木戸秋 悟、松田 武久、高原 淳、生分解性セグメント化ポリウレタンの分子鎖凝集構造と分解挙動、第 53 回高分子討論会、北海道大学、2004 年 9 月
- 120) 波多野 道子、山口 智弘、大塚 英幸、木戸秋 悟、松田 武久、高原 淳、リジンジイソシアナートを用いた生分解性セグメント化ポリウレタンの凝集構造と物性評価、平成 16 年度繊維学会秋季研究発表会、熊本大学、2004 年 9 月
- 121) 波多野 道子、山口 智弘、大塚 英幸、青井 啓悟、佐々木 園、高原 淳、アミノ酸由来のジイソシアナートを用いた生分解性セグメント化ポリウレタンの凝集構造と分解挙動の評価、ポリウレタンフォーラム・高分子学会九州支部フォーラム「ポリウレタンを考える VI」、長崎大学、長崎県長崎市文教町、2005 年 2 月
- 122) 波多野 道子、山口 智弘、大塚 英幸、木戸秋 悟、松田 武久、青井 啓悟、高原 淳、リジンジイソシアナートを用いた環境調和型ポリウレタンの合成とその特性解析、第 5 回 GSC シンポジウム、学術総合センター・一橋記念講堂、2005 年 3 月
- 123) 高松洋、岡野博幸、福田優子、松田武久、感温性ゼラチンを用いた細胞の培養下選別回収法、日本機械学会第 17 回バイオエンジニアリング講演会、2005.1.
- 124) H. Takamatsu, H. Okano, Y. Fukuda, T. Matsuda, A New Method for In-Situ Harvesting of a Target Cell, ASME 2005 Summer Bioengineering Conference, 2005.6.
- 125) K. Nakayama, S. Matsuda, K. Tanaka, H. Mizuchi, Y. Iwamoto, IN VIVO STUDY OF SCAFFOLD FREE MESENCHYMAL STEM CELL PLUG FOR CARTILAGE REPAIR, The 5th bi-annual meeting of International Cartilage Repair Society (May 26-29, 2004, Gent, Belgium)
- 126) K. Nakayama, S. Matsuda, K. Tanaka, Y. Iwamoto, SCAFFOLD FREE MESENCHYMAL STEM CELL PLUG FOR AUTOLOGOUS REPAIR OF OSTEO-CHONDRAL DEFECT IN RABBIT, 5th Combined Meeting of the Orthopaedic Research Societies of Canada, U.S.A., Japan and Europe (October 10 - 13, 2004, Alberta, Canada)
- 127) 中山功一、松田秀一、田仲和宏、岩本幸英、細胞単独からなる骨軟骨様プラグの作成、第 17 回日本軟骨代謝学会 (2004, 3, 12-13 東京)
- 128) 中山功一、松田秀一、田仲和宏、水内秀城、岩本幸英、細胞単独からなる間葉系幹細胞プラグを用いた軟骨再生、第 36 回日本結合織学会 (2004, 6, 3-4, 福岡)
- 129) 中山功一、松田秀一、田仲和宏、岩本幸英、細胞単独からなる自家骨髄間葉系幹細胞プラグを用いた軟骨の再生、第 23 回 日本運動器移植・再生医学研究会 (2

004, 9, 18, 岡山)

出願番号：2004-21864

F. 知的財産の出願・登録状況

1) 特許名：心血管病の治療又は予防の為の
医薬組成物

発明者：下川宏明

出願人：三共株式会社

出願日：2004年1月29日

2) 特許名：MRI用造影剤

発明者：片山佳樹、下川宏明、山本竜広

出願人：(株)産学連携機構九州

国際出願日：2004年2月3日

国際出願番号：PCT/JP2004/001063

国際公開日：2004年9月10日

厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）
分担研究報告書

次世代低侵襲性医療の開発

分担研究者 下川 宏明（九州大学大学院医学研究院循環器内科助教授）

研究要旨：今世紀、我が国は未曾有の高齢化社会を迎えている。こうした中において、患者への負担が小さい低侵襲性医療技術の開発は、患者の早期の社会復帰を支援できる点において、また、医療経済的な見地からも、その重要性が認識されてきている。内視鏡治療が世界的に普及し、また、ロボット治療が開発されてきている理由もそこにある。今年度までに我々が開発している次世代の低侵襲性医療（治療・診断）の開発について報告する。

A. 低出力体外衝撃波による重症虚血性心疾患に対する非侵襲性治療

虚血性心疾患に対する治療法は、現在、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3つの方法があるが、人口の高齢化や生活様式の欧米化などに伴い、重症の虚血性心疾患が増加し、冠動脈インターベンションや冠動脈バイパス術が適応にならないような症例が増加してきている。このような症例は、QOLの低い日常生活を余儀なくされている。こうした重症の虚血性心疾患に対して、現在、遺伝子治療や細胞療法などの開発が検討されているが、その効果や安全性についてはなお検討すべき点が多く、また、遺伝子や細胞の虚血心筋への注入に侵襲的な開胸操作を必要とし、反復施行は実際上困難である。

我々は、衝撃波が培養内皮細胞で血管新生因子の発現を亢進させるという報告に着目し、体外衝撃波を用いた虚血心筋に対する非侵襲性の血管新生療法を開発した。まず、ヒト培養内皮細胞において、結石破碎療法に用いられている出力の約10%の低出力衝撃波（0.09 mJ/mm²）が最も効率よく VEGF やその受容体

である Flt-1 の発現を増強することを確認した。続いて、この低出力衝撃波を用いた治療（0.09 mJ/mm² の低出力衝撃波を心筋虚血部位9カ所に1カ所あたり200発照射し、1週間で3回施行）が、ブタの慢性虚血心筋において血管新生を促進し、局所心筋血流を改善し、結果的に局所壁運動を改善させること、その機序の一つとして、虚血心筋における VEGF 発現を亢進させることを認めた。また、不整脈や心筋傷害などの副作用は全く認められなかった。衝撃波の血管新生因子の発現促進作用の機序として、衝撃波は、細胞内で「cavitation 効果」といわれるマイクロメートルレベルのバブルの形成と破裂を惹起し、それが一種のずれ応力として長く記憶されると考えられている。

こうした一連の基礎的検討結果を踏まえ、医学部倫理委員会の承認を得て、昨年1月より、従来の治療法を行うことが困難な重症虚血性心疾患を有する患者を最初の対象として、同治療法の有効性・安全性を検討する臨床試験を開始した（図1）。基礎的検討と同様の方法で、虚血心筋20~40カ所に衝撃波治療を行い、治療前および1・3・6ヶ月後に、冠



図1 低出力体外衝撃波を用いた重症虚血性心疾患に対する治療
本治療法は、無麻酔で開胸操作も必要とせず、極めて非侵襲的である（模擬治療風景）。

動脈造影、左室造影、心筋シンチグラム、心エコー等を施行した。その結果、6ヶ月後の時点で、治療を行ったほぼ全ての患者において、自覚症状・運動耐容能・心筋血流の改善を認め、また、不整脈や心筋傷害などの副作用は認めなかった（図2）。

現在、臨床試験を継続するとともに、基礎的研究において、心筋梗塞後の心室リモデリングの抑制（ブタ）や閉塞性動脈硬化症に対

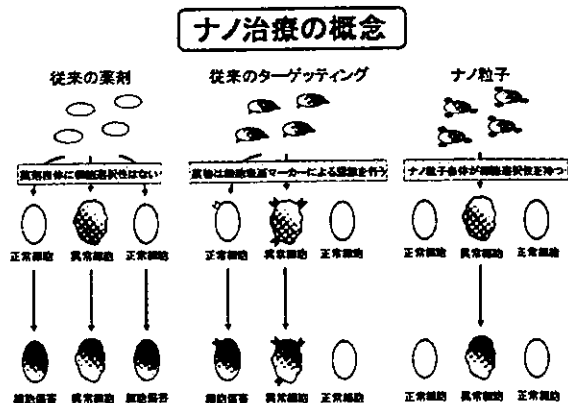


図3 ナノ治療の概念

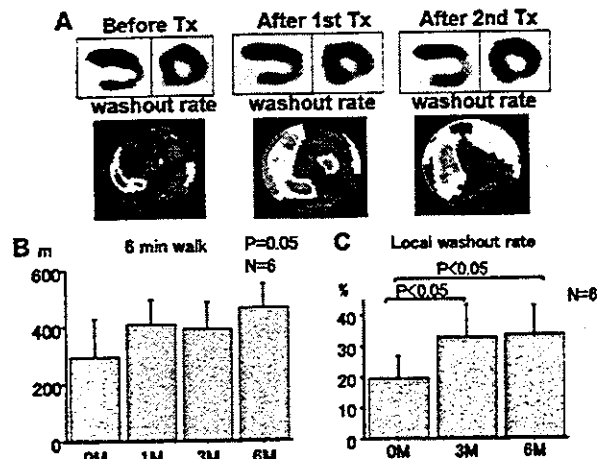


図2 低出力体外衝撃波を用いた重症虚血性心疾患に対する非侵襲性治療効果
本治療法により、衝撃波を照射した部位のみ心筋血流が改善した（A）。
6名の患者の6分間歩行（B）と心筋血流（C）。

する有効性（ウサギ）を示す予備的結果が得られつつある。低出力体外衝撃波を用いた血管新生療法は、その有効性・安全性に加えて、非侵襲性であり、将来的には外来でも反復実施できる点が最大の特徴である。医療費も大幅に節減できることが期待される。今後、慎重の検討を重ねていきたい。

B. ナノ医療

近年のナノテクノロジーの進歩により、特にドラッグデリバリーの領域において、組織選択性を有した薬剤の送達が可能となった（図3）。我々は九州大学工学研究院の片山芳樹教授および医学研究院松田武久教授との共同研究で、循環器疾患に対する低（非）侵襲性のナノ医療（診断・治療）の開発を目指している。

ナノ診断

動脈硬化病変の早期診断、特に動脈硬化プラークの検出は、虚血性心疾患の診断において重要である。動脈硬化プラークでは、血管透過性の亢進が生じている。我々は、従来血管透過性亢進部位の検出のために用いられてい

た Evans-blue 色素に着目した。従来のガドリニウム MRI 用造影剤に Evans-blue の骨格を付加し、血管透過性亢進部位を検出する機能化造影剤を作成した。ブタ大動脈を摘出し内皮擦過剥離を行い、同部位の造影剤による MRI シグナル増強部位に一致してシグナル増強が確認された。また、ラット頸動脈バルーン傷害モデルにおいても、傷害部位での MRI 強度の亢進が認められ、in vivo での有用性が示唆された。我々は、現在、自然発症動脈硬化モデルである ApoE-KO マウスを用いて、動脈硬化プラークが描出されることを確認しつつある (図 4)。本造影剤の開発により、より早期の動脈硬化プラークの非侵襲性の検出が可能となることが期待される。本造影剤は九大 TLO を通じて、現在、国内・国際特許を申請中である。

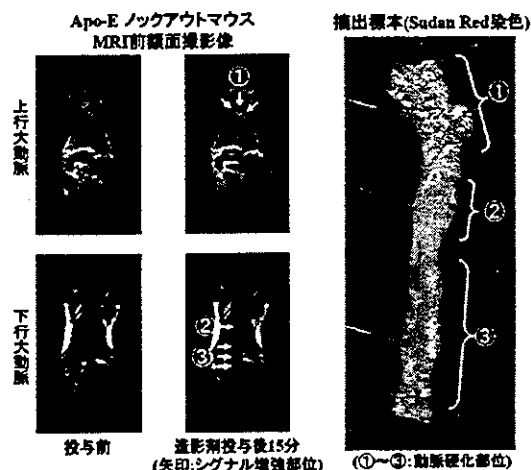


図 4 機能化造影剤による動脈硬化プラークの検出
血管透過性亢進部位に選択的集積性を有する MRI 用機能化造影剤は、ApoE-KO マウスの動脈硬化プラークを検出した。

ナノ治療

冠動脈形成術後の再狭窄予防においては、現在、薬剤溶出性ステントが最も有効と考えられる。しかし、ステントを用いずに同じ予防効果が得られる低侵襲性の予防法が開発され

れば、より安全で効果的と考えられる。我々は、悪性腫瘍の治療目的で開発されたドキシソルピシンを含有したナノカプセルである NK911 に着目した。NK911 は、ポリエチレングリコールの疎水性側鎖にドキシソルピシンを結合させたもので、溶解後、水中で直径約 40 nm のミセルを形成する。このミセルは血管透過性亢進部位に対する選択性を有しており、特に固形腫瘍に対して高い腫瘍集積性・抗腫瘍効果を有している。一方、血管形成術後の血管局所は一定期間血管透過性が亢進しており、NK911 が高い集積性を示すことが考えられ、結果として新生内膜形成を抑制することが期待される。ラットの頸動脈バルーン傷害モデルを作成し、経静脈的に NK911 を投与したところ、4 週間後の血管病変形成が強力に抑制され (図 5)、さらに傷害部血管でのドキシソルピシンの選択的な集積も確認された。一方、全身性の副作用は全く認められなかった (ドキシソルピシン換算常用投与量の 10 倍まで)。

また、最近、我々は片山研究室との共同研

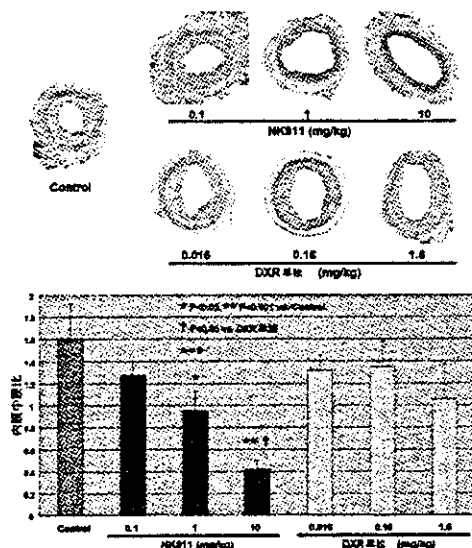


図 5 ナノカプセルを用いた血管傷害後の再狭窄予防
ドキシソルピシン含有ナノカプセルである NK911 は、ラット頸動脈のバルーン傷害後の再狭窄病変の形成を著明に抑制した (文献 8 より引用)

究にて、Rho-kinase 応答型のナノカプセルの開発に成功している。同カプセルは、Rho-kinase の基質を付加した認識ドメインと DNA を搭載したプラスミドドメインから成っており、Rho-kinase により認識ドメインがリン酸化を受ける結果、プラスミドから特性の搭載 DNA が放出される。Rho-kinase は、動脈硬化、冠動脈スパズム、ステント留置後再狭窄、肺高血圧症、急性心筋梗塞後の心室リモデリングなどの幅広い循環器疾患において重要な治療標的分子であることを我々は明らかにしてきた。したがって、Rho-kinase 応答型ナノカプセルにより、こうした疾患群に対する、より選択的な診断・治療戦略が開発されることが期待される。

C. 研究発表

1. 論文発表

1. Y. Matsumoto, T. Uwatoku, K. Abe, K. Oi, T. Hattori, K. Morishige, Y. Eto, Y. Fukumoto, K. Nakamura, Y. Shibata, T. Matsuda, A. Takeshita, H. Shimokawa. 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.
2. T. Hattori, H. Shimokawa, M. Higashi, J. Hiroki, Y. Mukai, K. Kaibuchi, A. Takeshita. Long-term treatment with a specific Rho-kinase inhibitor suppresses cardiac allograft vasculopathy in mice. Circ Res. 2004, 94:46-52.
3. K. Ito, Y. Hirooka, T. Kishi, Y. Kimura, K. Kaibuchi, H. Shimokawa, A. Takeshita. Rho/Rho-kinase pathway in the brainstem contributes to hypertension caused by chronic nitric oxide synthase inhibition. Hypertension. 2004, 43:156-162.
4. K. Abe, H. Shimokawa, K. Morikawa, T. Uwatoku, K. Oi, Y. Matsumoto, T. Hattori, Y. Nakashima, K. Kaibuchi, K. Sueishi, A. Takeshita. Long-term treatment with a Rho-kinase inhibitor improves monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension in rats. Circ Res. 2004, 94:385-393.
5. T. Yamamoto, K. Ikuta, K. Oi, K. Abe, T. Uwatoku, M. Murata, N. Shigetani, K. Yonemitsu, H. Shimokawa, Y. Katayama. First functionalized MRI contrast agent recognizing vascular lesions. Analytical Sciences. 2004, 20:5-7.
6. T. Hattori, H. Shimokawa, M. Higashi, J. Hiroki, Y. Mukai, H. Tsutsui, K. Kaibuchi, A. Takeshita. Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. Circulation. 2004, 109:2234-2239.
7. T. Kishi, Y. Hirooka, Y. Kimura, K. Ito, H. Shimokawa, A. Takeshita. 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.
8. A. Ito, H. Shimokawa, H. Meno, T. Inou. Possible involvement of macrophage-colony stimulating factor in the pathogenesis of cardiac dysfunction in hemodialysis patients. Jpn Heart J.

- 2004, 45:497-503.
9. S. Sanada, H. Asanuma, O. Tsukamoto, T. Minamino, K. Node, S. Takashima, T. Fukushima, A. Ogai, Y. Shinozaki, M. Fujita, A. Hirata, H. Okuda, H. Shimokawa, 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.
 10. 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*. 44:66-73, 2004.
 11. S. Shiotani, M. Shimada, T. Suehiro, Y. Soejima, H. Shimokawa, Y. Maehara. Involvement of Rho-kinase in cold ischemia-reperfusion injury after liver transplantation in rats. *Transplantation*. 2004, 78:375-382.
 12. K. Oi, H. Shimokawa, J. Hiroki, T. Uwatoku, K. Abe, Y. Matsumoto, Y. Nakajima, K. Nakajima, S. Takeichi, A. Takeshita. 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.
 13. K. Ito, Y. Hirooka, Y. Kimura, H. Shimokawa, A. Takeshita. Effects of hydroxyfasudil administered in rostral ventrolateral medulla contribute to neural mechanisms of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*, in press.
 14. J. Hiroki, H. Shimokawa, M. Higashi, K. Morikawa, T. Kandabashi, N. Kawamura, T. Kubota, T. Ichiki, M. Amano, K. Kaibuchi, A. Takeshita. Inflammatory stimuli upregulate Rho-kinase in human vascular smooth muscle. *J Mol Cell Cardiol*. 2004, 37:537-546.
 15. T. Nishida, H. Shimokawa, K. Oi, H. Tatewaki, T. Uwatoku, K. Abe, Y. Matsumoto, Y. Kajihara, M. Eto, T. Matsuda, H. Yasui, A. Takeshita, Sunagawa K. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation*. 2004, 110:3055-3061.
 16. T. Yamamoto, K. Ikuta, K. Oi, K. Abe, T. Uwatoku, F. Hyodo, M. Murata, N. Shigetani, K. Yoshimitsu, H. Shimokawa, Y. Katayama. In vivo MR detection of vascular endothelial injury using a new class of MRI contrast agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2004, 14:2787-2790.
 17. Y. Fukumoto, T. Matoba, A. Ito, H. Tanaka, T. Kishi, S. Hayashidani, K. Abe, A. Takeshita, H. Shimokawa. Acute vasodilator effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension. *Heart*, in press.
 18. K. Inokuchi, A. Ito, Y. Fukumoto, T. Matoba, A. Shiose, T. Nishida, M. Masuda, S. Morita, H. Shimokawa. 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.
19. MAH. Talukder, T. Fijiki, K. Morikawa, M. Motoishi, H. Kubota, T. Morishita, M. Tsutsu, A. Takeshita, H. Shimokawa. Upregulated neuronal nitric oxide synthase compensates coronary flow response to bradykinin in endothelial nitric oxide-deficient mice. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004, 44:437-445.
 20. K. Hirayama, Y. Hata, Y. Noda, M. Miura, I. Yamanaka, H. Shimokawa, T. Ishibashi. The involvement of Rho-kinase pathway and its regulation in cytokine-induced collagen gel contraction by hyalocytes. *Invest Ophthalmol Visual Sci.*, in press.
 21. A. Ito, Y. Fukumoto, H. Shimokawa. Changing characteristics of patients with vasospastic angina in the era of new calcium channel blockers. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004, 44:480-485.
 22. MAH. Talukder, T. Fujiki, K. Morikawa, M. Motoishi, Y. Matsuo, M. Hatanaka, M. Tsutsui, A. Takeshita, H. Shimokawa. 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.
 23. K. Morikawa, T. Matoba, H. Kubota, M. Hatanaka, T. Fujiki, S. Takahashi, H. Shimokawa. Important role of superoxide dismutase in EDHF-mediated responses of human mesenteric arteries. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004, 44:552-556.
 24. Y. Zhao, Y. Fukumoto, M. Mohri, H. Shimokawa, A. Takeshita. Impact of gender and age on coronary basal tone. *Int Med.*, in press.
 25. T. Nishikimi, K. Akimoto, X. Wang, Y. Mori, K. Tadokoro, Y. Ishikawa, H. Shimokawa, H. Ono, H. Matsuoka. Fasudil, a new Rho-kinase inhibitor, attenuates glomerulosclerosis in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypert.* 2004, 22:1787-1796.
 26. PV. Rao, P. Deng, R. Maddala, DL. Epstein, CY. Li, H. Shimokawa. Expression of dominant-negative Rho-binding domain of Rho-kinase in organ cultured human eye anterior segments increases aqueous humor outflow. *Investigative Ophthalmology and Visual Science.*, in press.
 27. K. Ito, Y. Hirooka, Y. Sagara, Y. Kimura, K. Kaibuchi, H. Shimokawa, A. Takeshita, K. Sunagawa. Inhibition of Rho-kinase in the brainstem augments baroreflex control of heart rate in rats. *Hypertension.* 2004, 44:478-483.
 28. T. Yada, H. Shimokawa, O. Hiramatsu, T. Kajiya, F. Shigeto, M. Goto, Y. Ogasawara, F. Kajiya. Beneficial effects of hydroxyfasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, on ischemia-reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo. *J Am Coll Cardiol.*, in press.
 29. K. Abe, K. Morikawa, T. Hizume, T. Uwatoku, K. Oi, M. Seto, I. Ikegaki, T. Asano, K. Kaibuchi, H. Shimokawa. Prostacyclin does not inhibit Rho-

- kinase: An implication for the treatment of pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.*, in press.
30. J. Hiroki, H. Shimokawa, Y. Mukai, T. Ichiki, A. Takeshita. 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.
31. R. Chapados, K. Abe, J. Elliot, AT. Gates, K. Ihida-Stunbery, M. Kern, D. McKean, S. Merklinger, A. Plant, L. Sisbarro, H. Shimokawa, PL. Jones. Adhesion-dependent induction of vascular smooth muscle cell tenascin-C expression relies upon RhoA-mediated changes in actin dynamics and cell shape. *Circ Res.*, in press.
32. H. Shimokawa, T. Matoba, K. Morikawa, T. Yada, H. Kubota, Y. Hirakawa, A. Takeshita. Important role of hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor in animals and humans. In: Vanhoutte PM (ed.), *EDHF 2002*, pp. 63-69, Taylors & Francois Co., London, 2003.
2. 学会発表
 <国際学会> (* 招待講演)
- 1) K. Hirayama, Y. Hata, Y. Noda, M. Miura, I. Yamanaka, H. Shimokawa, T. Ishibashi. The involvement of Rho-kinase and its regulation in cytokine-induced collagene gel contraction by hyalocytes. *The Association for Research in Vision and Ophtalmolgy 2004* (April 29, 2004, Fort Lauderdale, FL, USA)
- 2) H. Shimokawa, Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in animals and humans. *The 3rd International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide* (May 24-28, 2004, Nara, Japan) *Symposium: NO and EDHF: Pivotal Roles of Reactive Oxygen Species in Vascular Homeostasis
- 3) K. Morikawa, H. Kubota, T. Matoba, M. Hatanaka, T. Fujiki, MAH. Talukder, T. Akaike, H. Maeda, H. Shimokawa, Endothelial Cu,Zn-SOD plays a pivotal role in endothelium-dependent hyperpolarization in mice. *The 3rd International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide* (May 24-28, 2004, Nara, Japan)
- 4) M. Higashi, T. Hattori, K. Morikawa, H. Shimokawa, Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses angiotensin II-induced cardiovascular hypertrophy in rats in vivo. *The 3rd International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide* (May 24-28, 2004, Nara, Japan)
- 5) K. Morikawa, H. Kubota, T. Matoba, M. Hatanaka, T. Fujiki, MAH. Talukder, H. Shimokawa, Important role of superoxide dismutase in EDHF-mediated relaxations of human mesenteric arteries. *The 3rd International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide* (May 24-28, 2004, Nara, Japan)
- 6) K. Abe, T. Uwatoku, K. Oi, K. Morikawa, T. Hizume, H. Shimokawa. Long-term inhibition of Rho-kinase markedly

- ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension and endothelial dysfunction in rats -Effects on endothelial NO synthase. The 3rd International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (May 24-28, 2004, Nara, Japan)
- 7) T. Yada, H. Shimokawa, O. Hiramatsu, Y. Ogasawara, F. Kajiya. Beneficial role of hydroxyfasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, on ischemia-reperfusion injury in canine coronary microcirculation. The 3rd International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (May 24-28, 2004, Nara, Japan)
- 8) T. Fujiki, H. Kubota, M. Hatanaka, K. Morikawa, MAH. Talukder, T. Matoba, H. Shimokawa. Endothelium-derived hydrogen peroxide accounts for the enhanced EDHF-mediated relaxations by long-term treatment with an angiotensin converting enzyme inhibitor in mice. The 3rd International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (May 24-28, 2004, Nara, Japan)
- 9) Y. Kimura, Y. Hirooka, K. Ito, Y. Sagara, H. Shimokawa, A. Takeshita. Overexpression of inducible nitric oxide synthase in rostral ventrolateral medulla causes hypertension and sympathoexcitation via an increased oxidative stress. The 3rd International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (May 24-28, 2004, Nara, Japan)
- 10) T. Yada, H. Shimokawa, F. Kajiya, Role of NO and EDHF during ischemia reperfusion injury in coronary microcirculation. 2004 ISHR World Congress (August 7-11, 2004, Brisbane, Australia). Symposium: Coronary Microembolization
- 11) H. Shimokawa, Role of Rho-kinase signaling in the molecular mechanism for coronary artery spasm and arteriosclerosis. 2004 ISHR Satellite Symposium (August 13-15, 2004, Hong Kong) *The First Asian Lecture on Vascular Biology
- 12) H. Shimokawa: Extracorporeal shock wave therapy induces a complete recovery of ischemia-induced myocardial dysfunction in a pig model. European Society of Cardiology Congress 2004 (August 28-September 1, 2004, Munich, Germany). Workshop: Cardiac shock wave therapy for refractory angina pectoris.
- 13) H. Shimokawa, Rho-kinase in the cardiovascular disease. Invited Lecture at Bayer (August 31, 2004, Wuppertal, Germany)
- 14) H. Shimokawa. Role of Rho-kinase-mediated pathway in the molecular mechanisms for coronary artery spasm and arteriosclerosis. Invited Lecture at the University of Zurich (September 2, 2004, Zurich, Switzerland).
- 15) H. Shimokawa. Rho-kinase as a novel therapeutic target in cardiovascular medicine. Invited Lecture at the Cardiology Seminar of the University of Hong Kong (October 8, 2004, Hong Kong)

- 16) H. Shimokawa. The role of the endothelium in the maintenance of vascular homeostasis. Invited Lecture at the Pharmacology Seminar of the University of Hong Kong (October 8, 2004, Hong Kong)
- 17) T. Hizume, H. Shimokawa, K. Morikawa, T. Uwatoku, K. Oi, K. Abe, C. Kubo. Sustained elevation of serum levels of cortisol induces hypercontraction of porcine coronary arteries -Possible involvement of Rho-kinase. The 11th Congress of the Asian College of Psychosomatic Medicine (October 23-25, 2004, Naha, Japan)
- 18) K. Morikawa, H. Kubota, T. Matoba, T. Fujiki, M. Hatanaka, H. Shimokawa. Important role of superoxide dismutase in EDHF-mediated relaxations of human mesenteric arteries. *Circulation*. 110 (Suppl III):III-54, 2004. Annual Scientific Meeting of the American Heart Association (November 7-10, 2004, New Orleans, USA)
- 19) T. Yada, H. Shimokawa, O. Hiramatsu, M. Goto, Y. Ogasawara, F. Kajiya. 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.
- 20) T. Fujiki, M. Hatanaka, K. Morikawa, H. Kubota, T. Matoba, MAH. Talukder, H. Shimokawa. 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.
- 21) K. Abe, T. Uwatoku, K. Oi, T. Hizume, H. Shimokawa. 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.
- 22) T. Hizume, K. Morikawa, T. Uwatoku, K. Oi, K. Abe, H. Shimokawa. 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.
- 23) T. Morishita, M. Tsutsui, H. Shimokawa, H. Tasaki, O. Suda, Y. Sasaguri, N. Yanagihara, Y. Nakashima. *Circulation*. 110 (Suppl III):III-180, 2004.
- 24) T. Yada, H. Shimokawa, O. Hiramatsu, M. Goto, M. Katsura, S. Okuma, E. Tanaka, Y. Shinozaki, H. Mori, T. Kiyooka, F. Kajiya. 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.
- 25) Y. Fukumoto, A. Ito, H. Tanaka, T. Kishi, H. Shimokawa. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Circulation*. 110 (Suppl III):III-464, 2004.
- 26) H. Shimokawa, A. Takeshita. The role

- of Rho-kinase pathway in the development of atherosclerosis and hypertensive vascular lesions. The Third International Congress on Cardiovascular Diseases (November 26-28, 2004, Taipei, Taiwan). * Keynote Speech
- 27) H. Shimokawa. Rho-kinase as a novel therapeutic target for the treatment of cardiovascular diseases. 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).
- 28) H. Shimokawa. Therapeutic importance of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, in cardiovascular medicine. The 8th Annual Scientific Meeting of the University of Hong Kong; Vascular Biology: From Bench to Patient. (December 11-12, 2004, Hong Kong)
- 29) H. Shimokawa. The therapeutic importance of Rho-kinase in the pathogenesis of coronary vasospasm and arteriosclerotic diseases. The Catholic Cardiovascular Symposium (December 17, 2004, Seoul, South Korea)
- <国内学会・研究会・講演会>
- 30) 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-, 日本外科学会 (4月7-9日、2004年、大阪) (シンポジウム)
- 31) 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。日本外科学会 (4月7-9日、2004年、大阪) (シンポジウム)
- 32) 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-, 日本外科学会 (4月7-9日、2004年、大阪) (シンポジウム)
- 33) 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関与する Rho/Rho kinase 伝達系の検討, 日本外科学会 (4月7-9日、2004年、大阪) (シンポジウム)
- 34) 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10回 Circulation Club (5月15日、2004年、木更津)
- 35) 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。第10回 Circulation Club (5月15日、2004年、木更津)
- 36) 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 α と Rho-kinase β の発現の相違。日本麻酔学会 (5月27-29日、2004年、名古屋)
- 37) 下川宏明：Rho-kinase 阻害薬の基礎的・