

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
（分担）研究報告書

ピオグリタゾンの冠動脈ステント留置後の再狭窄予防効果に関する研究

（分担）研究者 伊藤 晴康 大阪赤十字病院循環器科
田中 昌 大阪赤十字病院循環器科部長

研究要旨 糖尿病患者およびインスリン抵抗性患者において、冠動脈ステント留置後の再狭窄は高率に認めるが、インスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾンにより再狭窄を減少させることが可能である。

A. 研究目的

冠動脈形成術後の再狭窄は、心筋梗塞発症のリスクとなるが、糖尿病やインスリン抵抗性がステント植え込み後の再狭窄の予知因子となるか、またインスリン抵抗性改善薬のピオグリタゾンが再狭窄を予防するかを明らかにすること。

B. 研究方法

労作性狭心症で冠動脈造影検査後にステント植え込み治療の対象となった患者を、耐糖能正常群（n=20）、異常群（n=40）に分け、異常群はさらにピオグリタゾン治療群（n=20）と非治療群（n=20）に分けて再狭窄の程度を比較検討した。また炎症性ケモカインである MCP-1、アディポサイトカインのアディポネクチンの各群の血中濃度も測定した。

C. 研究結果

耐糖能正常群に比し、耐糖能異常群ではステント留置後の再狭窄の頻度が高く（ 108 ± 06 vs 205 ± 07 ）、これはピオグリタゾンの投与により抑制された（ 138 ± 09 ）。

またステント留置前と比較し留置後3カ月ではピオグリタゾン投与群において血中アディポネクチン濃度の増加傾向が認められた。（ $8.6 \pm 3.5 \rightarrow 24.0 \pm 9.1$ vs $4.8 \pm 1.8 \rightarrow 6.4 \pm 1.8$ ）

D. 考察

最近の metabolic syndrome の概念よりインスリ

ン抵抗性は動脈硬化症の危険因子と考えられているが、今回の研究でステント植え込み後の再狭窄の危険因子でもあることが明らかとなった。狭心症患者でステント留置術を施行され再狭窄を認めた症例において末梢血中のサイトカインの上昇が報告されたり、ピオグリタゾンが PPAR- γ のリガンドとしてマクロファージの産生する炎症性サイトカインを抑制することが知られているが、今回のピオグリタゾンによるステント留置後再狭窄の予防の機序として、ピオグリタゾンが抗動脈硬化作用を有するアディポネクチンの産生を増加させることが考えられる。

E. 結論

耐糖能異常は狭心症における冠動脈ステント留置術後再狭窄の予知因子となるが、ピオグリタゾンの投与はこれを抑制した。

F. 研究発表

1：論文発表 なし

2：学会発表

Soluble Lox-1 as a novel marker for acute coronary syndrome.

Hayasida K, Kume N, Nakagawa D, Inada T,

Tanaka M, Ueda A, Kominami G, Kambara H

Kita T：第 67 回 日本循環器学会総会，プレナリーセッション；福岡 2003.

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
（分担）研究報告書

（分担）研究者 吉岡 秀幸 京都通信病院第二内科

医療の進歩と平均寿命の延長によって高齢者人口が増大し、それに伴う高齢者の尿失禁が大きな問題になってきている。欧米では、高齢者の尿失禁について、在宅者の20-30%が合併していると報告されている。我々は、いままで、特別養護老人ホーム入所高齢者及び入院脳梗塞高齢者の尿失禁について調査報告し、尿失禁と痴呆には有意の正相関が認められ、今回アルツハイマー型老人性痴呆（SDAT）及び脳血管性痴呆（VD）の入院高齢者を対象に尿失禁の頻度・程度及び尿失禁を増悪させる可能性のある因子との関連を前回に引き続き症例を追加し検討した。調査した項目は、尿失禁・痴呆の程度、日常動作の制限の程度、既往疾患、内服薬剤、尿路感染の有無で、可能なものには膀胱内圧測定を施行した。さらに、血小板活性化指標の検討準備をする。尿失禁はSDATの75%、VDの94%に見られ、その半数は高度尿失禁であった。着衣・食事・入浴・排尿排便・歩行のうち一つでも介助を必要とする日常動作の制限を86%に認め、日常動作が強く制限されるほど尿失禁が増悪した。尿失禁と各既往疾患及び内服薬剤との間に有意の関係はなかった。尿路感染症は38%に見られたが、尿失禁との関連はなかった。膀胱内圧測定を46%に施行し、排尿筋の無抑制収縮を75%に認め、無抑制収縮の有無と尿失禁・痴呆の有無に有意の相関を認めた。痴呆と動作障害は有意に尿失禁を悪化させるが、合併疾患・投薬治療・尿路感染については有意の相関は認められなかった。排尿筋の反射亢進を認め、痴呆と尿失禁との間に有意の相関があった。以上から、痴呆と動作障害は高齢者の尿失禁に対する独立した危険因子であると考えられる。さらに、血小板活性化指標の検討をしていく。

H.Yoshioka, N.Hayashi, K.Ueyama, et al: Urinary Incontinence in Elderly Patients with Senile Dementia of Alzheimer Type and Vascular Dementia in Japan. *International Psychogeriatrics*, 15-2, 322, 2003.

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
（分担）研究報告書

急性冠症候群における可溶性 LOX-1 の動態に関する研究

（分担）研究者 服部 隆一 近畿大学医学部奈良病院循環器内科

研究要旨：急性冠症候群において、PCI 治療後、大動脈、冠静脈、洞血中の可溶性 LOX-1 を測定したが、両者間で差がなかった。
急性冠症候群では血中の可溶性 LOX-1 が上昇していたが、冠循環への LOX-1 の遊離を捉えることができなかった。

A. 研究目的

急性冠症候群 (ACS) において、冠循環中に LOX-1 が遊離してきているか否かを明らかにすること。

B. 研究方法

急性心筋梗塞 AMI (10 例)、不安定狭心症 UAP (6 例)、その他の心疾患 Others (安定狭心症等 8 例) において、大動脈、冠静脈洞より、カテーテルを通して同時に血液を採取し、血中の可溶性 LOX-1 (pg/ml) をサンドイッチ ELISA で測定した。AMI, UAP では、PCI 治療後に採血を行った。

(倫理面への配慮)

血液採取に関してインフォームドコンセントを得た患者のみを対象にした。

C. 研究結果

可溶性 LOX-1 の測定結果 (平均±標準煩瑣) を示す。

| | 大動脈 | 冠静脈洞 |
|--------|---------|--------|
| AMI | 155±129 | 136±80 |
| UAP | 109±82 | 98±46 |
| Others | 60±43 | 63±35 |

AMI, UAP の ACS 郡で、大動脈、冠静脈洞間で、LOX-1 に差を認めなかった。LOX-1 は、AMI, UAP の ACS 郡で高い傾向を認めた。

D. 考察

ACS において、大動脈、冠静脈洞間で、可溶性 LOX-1 に差がなかった。PCI 後に採血を行ったので、PCI 前や、もう少し早い時点の採血なら、差が出た可能性があるかもしれない。AMI の 2 例で、冠静脈洞に比べ、大動脈で著明に高く、今後、症例の蓄積が必要と考えられる。

E. 結論

急性冠症候群 (ACS) において、PCI 後では、冠循環中への LOX-1 の遊離を証明できなかった。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
（分担）研究報告書

大動脈拡大性病変の破裂予測因子としての sLOX-1 の検討

（分担）研究者 近畿大学医学部心臓血管外科学講座 佐賀俊彦、井村正人

A. 研究目的

大動脈拡大性病変の破裂予測因子として瘤径がよく知られているが、それが必ずしも定量的な予測因子とはいいがたく、各症例毎の固有の因子、瘤の形態と部位、発育速度、血栓内膜量、などによって異なると思われる。また、慢性解離性大動脈瘤では動脈硬化性大動脈瘤で用いられている瘤径による手術適応とは異なり、手術時期の決定に難渋する場合も多い。sLOX-1 は破裂を予測する鋭敏なマーカーであることが期待される。拡大進行度や臨床経過、切迫破裂または破裂、手術などをエンドポイントとして種々の血清マーカーとの相関を検討する

B. 研究対象と方法

対象：腹部および胸部大動脈瘤で、瘤径からみた手術適応には至っていない症例、1) 腹部大動脈瘤では直径 4cm 以下、2) 胸部大動脈瘤では直径 5cm 以下、3) Stanford B 型慢性大動脈解離症例

観察期間：主要エンドポイントが起こるまで、もしくは 2 年間

目標症例数：各病型 20 例

実施方法：初回登録時、6 ヶ月後、12 ヶ月後、18 ヶ月後、24 ヶ月後に血圧を測定し採血を行う。また、同時期に CT 検査を行う。CT 検査は通常の経過観察で 6 ヶ月から 12 ヶ月毎に施行していて、侵襲の追加とはならない。

初回登録時に動脈硬化性病変の危険因子の検査を行う。

C. 研究結果

現在進行中であり、考察すべきデータの収集中である。

D. 考察

本研究の内、Stanford B 型慢性大動脈解離については、動脈硬化性拡大性（瘤化）病変に比べて、従来から臨床的に頻用される瘤径による手術適応基準も明確ではなく、sLOX-1 が鋭敏な拡大進行の予知因子となりうるかどうか、興味深い。また、なり得るとすれば今までに明らかにされていない知見であり、学術的、臨床的意義は大きい。

IV. 研究成果の刊行に 関する一覧表

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|---------------------------------|-----|-------------|-------|
| Kataoka, K., Hasegawa, K., Sawamura, T., Fujita, M., Yanazume, T., Iwai-Kanai, E., Kawamura, T., Hirai, T., Kita, T., Nohara, R. | LOX-1 Pathway affects the extent of myocardial ischemia-reperfusion injury | Biochem. Biophys. Res. Commun. | 300 | 656-660 | 2003 |
| Ashida N, Takechi H, Kita T, Arai H. | Vortex-mediated mechanical stress induces integrin-dependent cell adhesion mediated by inositol-1,4,5 triphosphate-sensitive Ca ²⁺ release in THP-1 cells. | J. Biol. Chem. | 278 | 9327-9331 | 2003 |
| Matsuzawa, Y., Kita, T., Mabuchi, H., Matsuzaki, M., Nakaya, N., Oikawa, S., Saito, Y., Sasaki, J., Shimamoto, K., Itakura, H., and the J-LIT Study Group | Sustained Reduction of Serum Cholesterol in Low-Dose 6-Year Simvastatin Treatment With Minimum Side Effects in 51, 321 Japanese Hypercholesterolemic Patients. -Implication of the J-LIT Study, a Large Scale Nationwide Cohort Study- | Circ. J | 67 | 287-294 | 2003 |
| Nagai, K., Arai, H., Yanagita, M., Matsubara, T., Kanamori, H., Nakano, T., Iehara, N., Fukatsu, A., Kita, T., Doi, T. | Growth arrest-specific gene 6 is involved in glomerular hypertrophy in the early stage of diabetic nephropathy. | J. Biol. Chem. | 278 | 18229-18234 | 2003 |
| Tanaka, M., Matsubayashi, K., Yokode, M., Kita, T. | Donepezil and atetosis in an elderly patient with Alzheimer's disease. | J. Am. Geriatr. Soc. | 51 | 889-890 | 2003. |
| Tabuchi A, Yoshioka A, Higashi T, Shirakawa R, Nishioka H, Kita T, Horiuchi H. | Direct demonstration of involvement of protein kinase Calpha in the Ca ²⁺ -induced platelet aggregation. | J. Biol. Chem. | 278 | 26374-26379 | 2003 |
| Abe M, Hasegawa K, Wada H, Morimoto T, Yanazume T, Kawamura T, Hirai M, Furukawa Y, Kita T. | GATA-6 is involved in PPARgamma-mediated activation of differentiated phenotype in human vascular smooth muscle cells. | Arterioscler Thromb Vasc. Biol. | 23 | 404-410 | 2003 |
| Yanazume T, Hasegawa K, Morimoto T, Kawamura T, Wada H, Matsumori A, Kawase Y, Hirai M, Kita T. | Cardiac p300 is involved in myocyte growth with decompensated heart failure. | Mol. Cell. Biol. | 23 | 3593-3606 | 2003 |
| Iwai-Kanai E, Hasegawa K, Adachi S, Fujita M, Akao M, Kawamura T, Kita T. | Effects of endothelin-1 on mitochondrial function during the protection against myocardial cell apoptosis. | Biochem. Biophys. Res. Commun. | 305 | 898-903 | 2003 |
| Shimaoka T, Nakayama T, Kume N, Takahashi S, Yamaguchi J, Minami M, Hayashida K, Kita T, Ohsumi J, Yoshie O, Yonehara S. | Cutting edge: SR-PSOX/CXC chemokine ligand 16 mediates bacterial phagocytosis by APCs through its chemokine domain. | J Immunol. | 171 | 1647-51 | 2003 |
| Izumi T, Kihara Y, Sarai N, Yoneda T, Iwanaga Y, Inagaki K, Onozawa Y, Takenaka H, Kita T, Noma A. | Reinduction of T-type calcium channels by endothelin-1 in failing hearts in vivo and in adult rat ventricular myocytes in vitro. | Circulation. | 108 | 2530-2535 | 2003 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|--------------------------------|---------|--------------|------------------|
| Yamada SI, Takechi H, Kanchiku I, Kita T, Kato N. | Small conductance Ca ²⁺ -dependent K ⁺ channels are the target of spike-induced Ca ²⁺ release in a feedback regulation of pyramidal cell excitability. | J Neurophysiol. | | | 2003 |
| Yamauchi R, Tanaka M, Kume N, Minami M, Kawamoto T, Togi K, Shimaoka T, Takahashi S, Yamaguchi J, Nishina T, Kitaichi M, Komeda M, Manabe T, Yonehara S, Kita T. | Upregulation of SR-PSOX/CXCL16 and recruitment of CD8 ⁺ T cells in cardiac valves during inflammatory valvular heart disease. | Arterioscler Thromb Vasc Biol. | 24 | 282-287 | 2004. |
| Shirakawa R, Higashi T, Tabuchi A, Yoshioka A, Nishioka H, Fukuda M, Kita T, Horiuchi H. | Munc13-4 is a GTP-Rab27 binding protein regulating dense-core granule secretion in platelets. | J Biol Chem. | | | 2004 in press |
| Xu Y, Arai H, Zhuge X, Sano H, Murayama T, Yoshimoto M, Heike T, Nakahata T, Nishikawa SI, Kita T, Yokode M. | Role of Bone Marrow-Derived Progenitor Cells in Cuff-Induced Vascular Injury in Mice. | Arterioscler Thromb Vasc Biol. | 24 | 477-484 | 2004 |
| Shimaoka T, Nakayama T, Fukumoto N, Kume N, Takahashi S, Yamaguchi J, Minami M, Hayashida K, Kita T, Ohsumi J, Yoshie O, Yonehara S. | Cell surface-anchored SR-PSOX/CXC chemokine ligand 16 mediates firm adhesion of CXC chemokine receptor 6-expressing cells. | J Leukoc Biol. | 75 | 267-74 | 2004 |
| Kume N, Kita T. | Apoptosis of vascular cells by oxidized LDL: involvement of caspases and LOX-1, and its implication in atherosclerotic plaque rupture. | Circ. Res. | 94 | 269-270 | 2004 |
| (o) Shimaoka T, Nakayama T, Fukumoto N, Kume N, Takahashi S, Yamaguchi J, Minami M, Hayashida K, Kita T, Ohsumi J, Yoshie O, Yonehara S. | Cell surface-anchored SR-PSOX/CXC chemokine ligand 16 mediates firm adhesion of CXC chemokine receptor 6-expressing cells. | J Leukoc Biol. | 75(2)] | :267-74. | 2004. [Epub 2003 |
| (o) Shirakawa R, Higashi T, Tabuchi A, Nishioka H, Fukuda M, Kita T, Horiuchi H. | Munc13-4 is a GTP-Rab27 binding protein regulating dense-core granule secretion in platelets. | J Biol Chem. | 279(11) | 10730-10737, | 2004 |
| Ohashi S, Abe H, Takahashi T, Yamamoto Y, Takeuchi M, Arai H, Nagata K, Kita T, Okamoto H, Yamamoto H, Doi T. | Advanced Glycation End Products Increase Collagen-specific Chaperone Protein in Mouse Diabetic Nephropathy. | J. Biol. Chem. | 279(19) | 19826-19823, | 2004 |
| (o) Fukumoto N, Shimaoka T, Fujimura H, Sakoda S, Tanaka M, Kita T, Yonehara Shin. | Critical Roles of CXC Chemokine Ligand 16/Scavenger Receptor that Binds Phosphatidylinositol and Oxidized Lipoprotein in the Pathogenesis of Both Acute and Adoptive Transfer Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. | J Immunol. | 173 | 1620-1627, | 2004 |
| (o) Sato Y, Kita T, Takatsu Y, Kimura T. | Biochemical markers of myocyte injury in heart failure. | Heart. | 90 | 1110-1113, | 2004 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|---------------------------------------|------------|---------------|------|
| Horiuchi H, Matsuzawa Yuji, Mabuchi H, Itakura H, Sasaki J, Yokoyama M, Ishikawa Y, Yokoyama S, Mori S, Ohrai T, Akisita M, Hayashi T, Yamane K, Egusa G, and <u>Kita I.</u> | Strategy for treating elderly Japanese with hypercholesterolemia. | <i>Geriatric. Gerontol Int.</i> | 4 | 151-156, | 2004 |
| (o) Kobayashi T, Tahara Y, Matsumoto M, Iguchi M, Sano H, Maruyama T, Arai H, Oida H, Yurugi-Kobayashi T, Yamashita J K., Katagiri H, Majima M, Yokode M, <u>Kita I.</u> , Narumiya S. | Roles of thromboxane Aand prostacyclin in the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. | <i>J. Clin. Invest.</i> | 114 | 784-794, | 2004 |
| (o) Taniguchi R, Sato Y, Yamada T, Ooba M, Higuchi H, Matsumori A, <u>Kimura T.</u> , <u>Kita I.</u> | Combined Measurements of Cardiac Troponin T and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. | <i>Circ J.</i> | 68: | 1160-1164, | 2004 |
| (o) <u>Kume N.</u> , <u>Kita I.</u> : | Apoptosis of vascular cells by oxidized LDL: involvement of caspases and LOX-1, and its implication in atherosclerotic plaque rupture. | <i>Circ. Res.</i> | 94: | 269-270, | 2004 |
| (o) <u>Horiuchi H.</u> , <u>Kita I.</u> , Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, and the J-LIT Study Group. | Primary cardiovascular events and serum lipid levels in elderly Japanese with hypercholesterolemia undergoing 6-Year simvastatin treatment : A subanalysis of the Japan Lipid Intervention Trial. | <i>J. Am. Geriatrics. Soc.</i> | 52: | 1981-1987, | 2004 |
| (o) Xu Y, <u>Arai H.</u> , Zhuge X, Sano H, Murayama T, Yoshimoto M, Heike T, Nakahata T, Nishikawa Si, <u>Kita I.</u> , <u>Yokode M.</u> | Role of Bone Marrow-Derived Progenitor Cells in Cuff-Induced Vascular Injury in Mice. | <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> | 24: | 477-482 | 2004 |
| <u>Saito N.</u> , <u>Kimura T.</u> , <u>Toma M.</u> , <u>Teragaki M.</u> , <u>Minaminimura H.</u> , <u>Kita I.</u> , <u>Inoue K.</u> | Successful endovascular repair of an aneurysm of the ductus diverticulum with a branched stent graft: case report and review of literature. | <i>J Vasc Surg.</i> | 40: | 1228-1233 | 2004 |
| (o) Hayashida K, <u>Kume N.</u> , Minami M, Inui- Hayashida A, Mukai E, Toyohara M, <u>Kita I.</u> : | Peroxisome proliferator-activated receptor alpha ligands activate transcription of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 gene through GC box motif. | <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> | 323: | 1116-1123, | 2004 |
| (o) Mukai E, <u>Kume N.</u> , Hayashida K, Minami M, Yamada Y, Seino Y, <u>Kita I.</u> : | Heparin-binding EGF-like growth factor induces expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. | <i>Atherosclerosis</i> | 176 | 289-296, | 2004 |
| (o) Higashi T, Yoshioka A, Shirakawa R, Tabuchi A, Nishioka H, <u>Kita I.</u> , <u>Horiuchi H.</u> | Direct demonstration of involvement of the adaptor protein ShcA in the regulation of Ca(2+)-induced platelet aggregation. | <i>Biochem. Biophys. Res. Commun</i> | 322 | :700-704, | 2004 |
| Abe H, Matsubara T, Iehara N, Nagai K, Takahashi T, <u>Arai H.</u> , <u>Kita I.</u> , <u>Doi T.</u> | Type IV Collagen Is Transcriptionally Regulated by Smad 1 under Advanced Glycation End Product (AGE) Stimulation. | <i>J. Biol. Chem</i> | 279 (14) : | 14201 -14206, | 2004 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|------------------------------------|---------|------------|-----------------------|
| Togi K, Kawamoto T, Yamauchi R, Yoshida Y, Kita I and Ianaka M | Role of HAND1/eHAND in the Dorsal-Ventral Patterning and Interventricular Septum Formation in the Embryonic Heart. | <i>Mol. Cell. Biol.</i> | 24(11): | 4627-4635, | 2004 |
| Yamada T, Inoue K, Hamasaki N, Nakagawa Y, Iwabuchi M, Yokoi H, Kimura T, Nosaka H, Nobuyoshi M | Late restenosis of the balloon-dilated site: serial angiographic observations beyond 7 years. | <i>Circ J.</i> | 69: | 380-385. | 2005; |
| Yamamuro M, Tadamura E, Kubo S, Toyoda H, Nishina I, Ohba M, Hosokawa R, Kimura T, Tamaki N, Komeda M, Kita T, Konishi J. | Cardiac functional analysis with multi-detector row CT and segmental reconstruction algorithm: comparison with echocardiography, SPECT, and MR imaging. Cardiac functional analysis with multi-detector row CT and segmental reconstruction algorithm: comparison with echocardiography, SPECT, and MR imaging. | <i>Radiology.</i> | 34: | 38-390 | 20052. |
| Hosokawa R, Nohara R, Hirai T, Fujibayashi Y, Fujita M, Kambara N, Ohba M, Tadamura E, Kimura T, Kita I. | Myocardial metabolism of 123I-BMIPP under low-dose dobutamine infusion: implications for clinical SPECT imaging of ischemic heart disease. | <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging.</i> | 32 | 75-83 | 2005 |
| Saito N, Kimura T, Odashiro K, Toma M, Nobuyoshi M, Ueno K, Kita T, Inoue K. | Feasibility of the Inoue single-branched stent-graft implantation for thoracic aortic aneurysm or dissection involving the left subclavian artery: short- to medium-term results in 17 patients. | <i>J Vasc Surg.</i> | 41: | 206-212; | 2005; discussio n. |
| (o) K. Hayashida, N. Kume, T. Murase, M. Minami, D. Nakagawa, T. Inada, M. Tanaka, A. Ueda, G. Kominami, H. Kambara, J. Kimura, J. Kita | Serum soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (soluble LOX-1) levels are elevated in acute coronary syndrome—a novel marker for early diagnosis | <i>Circulation</i> | | | 2005 in press |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|----------------------------------|--------|-----------|----------|
| Tsuji Y, Kanamori H, Murakami G, Yokode M, Mezaki T, Doh-ura K, Taniguchi K, Matsubayashi K, Fukuyama H, Kita T, Tanaka M. | Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease: diffusion-weighted MRI and PET characteristics. | J Neuroimaging | 14(1) | 63-6 | 2004 Jan |
| Xu Y, Arai H, Zhuge X, Sano H, Murayama T, Yoshimoto M, Heike T, Nakahata T, Nishikawa SI, Kita T, Yokode M. | Role of Bone Marrow-Derived Progenitor Cells in Cuff-Induced Vascular Injury in Mice. | Arterioscler Thromb Vasc Biol | 24(3) | 477-82 | 2004 Mar |
| Yuan Z, Kishimoto C, Sano H, Shioji K, Xu Y, Yokode M. | Immunoglobulin treatment suppresses atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice via the Fc portion. | Am J Physiol Heart Circ Physiol. | 285(2) | H899-906 | 2003 Aug |
| Tanaka M, Yokode M, Kita T, Matsubayashi K. | Donepezil and athetosis in an elderly patient with Alzheimer's disease. | J Am Geriatr Soc. | 51(6) | 889-90 | 2003 Jun |
| Kobayashi T, Tahara Y, Matsumoto M, Iguchi M, Sano H, Murayama T, Arai H, Oida H, Yurugi-Kobayashi T, Yamashita JK, Katagiri H, Majima M, Yokode M, Kita T, Narumiya S. | Roles of thromboxane A2 and prostacyclin in the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. | J Clin Invest | 114 | 784-794 | 2004 |
| Zhuce X, Kataoka H, Tanaka M, Murayama T, Kawamoto T, Sano H, Togi K, Yamauchi R, Ueda Y, Xu Y, Nishikawa S-I, Kita T, Yokode M. | Expression of the novel <i>Snai</i> -related zinc-finger transcription factor gene <i>Smuc</i> during mouse development. | Int J Mol Med | | in press, | 2005 |
| Zhuce X*, Murayama T*, Arai H, Yamauchi R, Tanaka M, Shimaoka T, Yonehara S, Kume N, Yokode M, Kita T. | CXCL16 is a novel angiogenic factor for human umbilical vein endothelial cells. | Biochem Biophys Res Commun | | in press, | 2005 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|-----------------------------|-----|-----------|------|
| Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Tamura T, Kaburagi S, Sawada Y, Sato Y, Yokoi H, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M. | Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. | N Engl J Med | 334 | 561-566 | 1996 |
| Mintz GS, Kimura T, Nobuyoshi M, Leon MB. | Intravascular ultrasound assessment of the relation between early and late changes in arterial area and neoinimal hyperplasia after percutaneous transluminal coronary angioplasty and directional coronary atherectomy. | Am J Cardiol. | 83 | 1518-1523 | 1999 |
| von Birgelen C, Mintz GS, de Vrey EA, Serruys PW, Kimura T, Nobuyoshi M, Popma JJ, Leon MB, Erbel R, de Feyter PJ. | Preintervention lesion remodelling affects operative mechanisms of balloon optimised directional coronary atherectomy procedures: a volumetric study with three dimensional intravascular ultrasound. | Heart | 83 | 192-197 | 2000 |
| Nakagawa Y, Yufu K, Nakamori S, Kimura T, Yokoi H, Tamura T, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M. | Clinical and angiographic follow-up after single long GFX coronary stent implantation. | Catheter Cardiovasc Interv. | 50 | 40-47 | 2000 |
| Mintz GS, Kimura T, Nobuyoshi M, Dangas G, Leon MB. | Relation between preintervention remodeling and late arterial responses to coronary angioplasty or atherectomy. | Am J Cardiol. | 87 | 392-396 | 2001 |
| Sakai K, Nakagawa Y, Kimura T, Doi T, Yokoi H, Iwabuchi M, Hamasaki N, Inoue K, Nosaka H, Nobuyoshi M. | Comparison of results of coronary angioplasty for acute myocardial infarction in patients > or =75 years of age versus patients <75 years of age. | Am J Cardiol | 89 | 797-800 | 2002 |
| Kimura T, Abe K, Shizuta S, Odashiro K, Yoshida Y, Sakai K, Kaitani K, Inoue K, Nakagawa Y, Yokoi H, Iwabuchi M, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M. | Long-term clinical and angiographic follow-up after coronary stent placement in native coronary arteries. | Circulation | 105 | 2986-2991 | 2002 |
| Park SJ, Park SW, Hong MK, Lee CW, Lee JH, Kim JJ, Jang YS, Shin EK, Yoshida Y, Tamura T, Kimura T, Nobuyoshi M. | Long-term (three-year) outcomes after stenting of unprotected left main coronary artery stenosis in patients with normal left ventricular function. | Am J Cardiol. | 91 | 12-16 | 2003 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|-----------------------------|-----|-------------------------|-------|
| <u>Yamada T., Inoue K., Hamasaki N., Nakagawa Y., Iwabuchi M., Yokoi H., Kimura T., Nosaka H., Nobuyoshi M.</u> | Late restenosis of the balloon-dilated site: serial angiographic observations beyond 7 years. | Circ J. | 69 | 380-385 | 2005 |
| <u>Saito N., Kimura T., Odashiro K., Toma M., Nobuyoshi M., Ueno K., Kita T., Inoue K.</u> | Feasibility of the Inoue single-branched stent-graft implantation for thoracic aortic aneurysm or dissection involving the left subclavian artery: short- to medium-term results in 17 patients. | J Vasc Surg. | 41 | 206-212 discussion 212. | 2005 |
| <u>Yamamuro M., Tadamura E., Kubo S., Toyoda H., Nishina T., Ohba M., Hosokawa R., Kimura T., Tamaki N., Komeda M., Kita T., Konishi J.</u> | Cardiac functional analysis with multi-detector row CT and segmental reconstruction algorithm: comparison with echocardiography, SPECT, and MR imaging. | Radiology. | 234 | 381-390 | 2005. |
| <u>Hosokawa R., Nohara R., Hirai T., Fujibayashi Y., Fujita M., Kambara N., Ohba M., Tadamura E., Kimura T., Kita T.</u> | Myocardial metabolism of 123I-BMIPP under low-dose dobutamine infusion: implications for clinical SPECT imaging of ischemic heart disease. | Eur J Nucl Med Mol Imaging. | 32 | 75-83 | 2005 |
| <u>Saito N., Kimura T., Toma M., Teragaki M., Minaminimura H., Kita T., Inoue K.</u> | Successful endovascular repair of an aneurysm of the ductus diverticulum with a branched stent graft: case report and review of literature. | J Vasc Surg. | 40 | 1228-1233 | 2004 |
| <u>Sakai K., Nakagawa Y., Kimura T., Ando K., Yokoi H., Iwabuchi M., Inoue K., Nosaka H., Nobuyoshi M.</u> | Primary angioplasty of unprotected left main coronary artery for acute anterolateral myocardial infarction. | J Invasive Cardiol | 16 | 621-625 | 2004 |
| <u>Taniguchi R., Sato Y., Yamada T., Ooba M., Higuchi H., Matsumori A., Kimura T., Kita T.</u> | Combined measurements of cardiac troponin T and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with heart failure. | Circ J. | 68 | 1160-1164 | 2004 |
| <u>Nishiyama K., Okino S., Andou J., Nakagawa Y., Kimura T., Nobuyoshi M.</u> | Coronary angioplasty reduces free wall rupture and improves mortality and morbidity of acute myocardial infarction. | J Invasive Cardiol | 16 | 554-558 | 2004. |
| <u>Sato Y., Kita T., Takatsu Y., Kimura T.</u> | Biochemical markers of myocyte injury in heart failure. | Heart. | 90 | 1110-3. Review. | 2004 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|--------------------------------|------|------------|------|
| <u>Noriaki Kume</u> , Toru Kita | Apoptosis of vascular cells by oxidized LDL: involvement of caspases and LOX-1, and its implication in atherosclerotic plaque rupture. | Circulation Research | 94巻 | 269-270 | 2004 |
| Takeshi Shimaoka Takashi Nakayama, Noriko Fukumoto, <u>Noriaki Kume</u> , et al | Cell surface-anchored SR-PSOX/CXC chemokine ligand 16 mediates firm adhesion of CXC chemokine receptor 6-expressing cells. | Journal of Leukocyte Biology | 75巻 | 267-274 | 2004 |
| Takeshi Shimaoka, Takashi Nakayama, <u>Noriaki Kume</u> , et al | SR-PSOX/CXC chemokine ligand 16 mediates bacterial phagocytosis by APCs through its chemokine domain. | Journal of Immunology | 171巻 | 1647-1651 | 2003 |
| Kume N, Kita T: | Apoptosis of vascular cells by oxidized LDL: involvement of caspases and LOX-1, and its implication in atherosclerotic plaque rupture. | Circ. Res. | 94: | 269-270, | 2004 |
| Mukai E, Kume N, Hayashida K, Minami M, Yamada Y, Seino Y, Kita T: | Heparin-binding EGF-like growth factor induces expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. | Atherosclerosis | 176: | 289-296, | 2004 |
| Hayashida K, Kume N, Minami M, Inui-Hayashida A, Mukai E, Toyohara M, Kita T: | Peroxisome proliferator-activated receptor alpha ligands activate transcription of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 gene through GC box motif. | Biochem. Biophys. Res. Commun. | 323: | 1116-1123, | 2004 |

| 発行者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|-------------------------------|-----|-------------|-----------------|
| H. Horiuchi, Y. Matsuzawa, H. Mabuchi, H. Itakura, J. Sasaki, M. Yokoyama, Y. Ishikawa, S. Yokoyama, S. Mori, T. Ohnri, M. Akishita, T. Hayashi, K. Yamane, G. Egusa, and T. Kita | Strategy for treating elderly Japanese with hypercholesterolemia: From the report of the Research Group for 'Long-term prognosis of elderly Japanese with hypercholesterolemia' in the Comprehensive Research on Aging and Health. | Geriatr. Gerontol. Int. | | | 2004, in press |
| Shirakawa R, Higashi T, Tabuchi A, Yoshioka A, Nishioka H, Fukuda M, Kita T, Horiuchi H | Munc13-4 is a GTP-Rab27 binding protein regulating dense-core granule secretion in platelets. | J Biol Chem | | | 2004, in press. |
| Tabuchi A, Yoshioka A, Higashi T, Shirakawa R, Nishioka H, Kita T, Horiuchi H | Direct demonstration of involvement of protein kinase Calpha in the Ca2+-induced platelet aggregation. | J. Biol. Chem. | 278 | 26374-26379 | 2003. |
| E. Ishii, I. Ueda, R. Shirakawa, K. Yamamoto, H. Horiuchi, S. Ohga, K. Furuno, A. Morimoto, M. Imayoshi, Y. Ogata, M. Sako, K. Koike, A. Sakata, H. Takada, T. Hara, S. Imashuku, T. Sasazuki and M. Yasukawa | Genetic subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: correlations with clinical features and cytotoxic T lymphocyte/natural killer cell functions. | Blood | | | 2005, in press |
| T. Higashi, A. Yoshioka, R. Shirakawa, A. Tabuchi, H. Nishioka, T. Kita, and H. Horiuchi | Direct demonstration of involvement of the adaptor protein ShcA in the regulation of Ca2+-induced platelet aggregation. | Biochem. Biophys. Res. Commun | 322 | 700-704 | 2004 |
| H. Horiuchi, Y. Matsuzawa, H. Mabuchi, H. Itakura, J. Sasaki, M. Yokoyama, Y. Ishikawa, S. Yokoyama, S. Mori, T. Ohnri, M. Akishita, T. Hayashi, K. Yamane, G. Egusa, and T. Kita | Strategy for treating elderly Japanese with hypercholesterolemia: From the report of the Research Group for 'Long-term prognosis of elderly Japanese with hypercholesterolemia' in the Comprehensive Research on Aging and Health. | Geriatr. Geront. Int. | 4 | 151-156 | 2004 |
| H. Horiuchi, T. Kita, H. Mabuchi, M. Matsuzaki, Y. Matsuzawa, N. Nakaya, S. Oikawa, Y. Saito, J. Sasaki, K. Shimamoto, H. Itakura, and the J-LIT Study Group | Primary cardiovascular event and serum lipid levels in elderly Japanese with hypercholesterolemia under 6-Year simvastatin treatment: A sub-analysis of the J-LIT Study | J Am. Geriatr Soc | 52 | 1981-1987 | 2004 |
| R. Shirakawa, T. Higashi, A. Tabuchi, A. Yoshioka, H. Nishioka, M. Fukuda, T. Kita, and H. Horiuchi | Munc13-4 is a GTP-Rab27 binding protein regulating dense core granule secretion in platelets. | J. Biol. Chem. | 279 | 10790-10737 | 2004 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|--|-----|-------------|----------|
| Nagai, K., Arai, H., Yanagita, M., Matsubara, T., Kanamori, H., Nakano, T., Iehara, N., Fukatsu, A., Kita, T., and Doi, T. | Growth arrest-specific gene 6 is involved in glomerular hypertrophy in the early stage of diabetic nephropathy | J. Biol. Chem. | 278 | 18229-18234 | 2003 |
| Ashida, N., Takechi, H., Kita, T., and Arai, H. | Vortex-mediated mechanical stress induces integrin-dependent cell adhesion mediated by inositol-1,4,5 triphosphate-sensitive Ca^{2+} release in THP-1 cells. | J Biol Chem. | 278 | 9327-9331 | 2003. |
| Yanagita, M., Ishimoto, Y., Arai, H., Nagai, K., Ito, T., Nakano, T., Salant, DJ., Fukatsu, A., Doi, T., Kita, T. | Essential role of Gas6 for glomerular injury in nephrotoxic nephritis. | J Clin Invest. | 110 | 239-246 | 2002 |
| Zhuge X, Murayama T, Arai H, Yamauchi R, Tanaka M, Shimaoka T, Yonehara S, Kume N, Yokode M, and Kita T. | CXCL16 is a novel angiogenic factor for human umbilical vein endothelial cells. | Biochemical and Biophysical Research Communications, | | | in press |
| Nagai K, Matsubara T, Mima A, Sumi E, Kanamori H, Iehara N, Fukatsu A, Yanagita M, Nakano T, Ishimoto Y, Kita T, Doi T, and Arai H. | Gas6 induces Akt/mTOR-mediated mesangial hypertrophy in diabetic nephropathy. | Kidney International, | | | in press |
| Tanaka M, Arai H, Liu N, Nogaki F, Nomura K, Kasuno K, Oida E, Kita T, and Ono T. | Role of coagulation factor Xa and protease-activated receptor 2 in human mesangial cell proliferation. K | Kidney International, | | | in press |
| Takahashi T, Abe H, Arai, H, Matsubara T, Nagai K, Matsuura M, Iehara N, Yokode M, Nishikawa S, Kita T, and Doi T. | Activation of STAT3/Smad1 is a key signaling pathway for progression to glomerulosclerosis in experimental glomerulonephritis. | J Biol Chem | 280 | 7100-7106, | 2005 |
| Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, Mabuchi H, Teramoto T, Sasaki J, Nakaya N, Itakura H, Ishikawa Y, Ouchi Y, Horibe H, and Kita T. | Serum Lipid Survey and its Recent Trend in the General Japanese Population in 2000, | J Arteriosclerosis Thrombosis, | | | in press |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|-------------------------------|------|--------------|------|
| Ohashi H, Takagi H, Koyama S, Oh H, Watanabe D, Antonetti DA, Matsubara T, Nagai K, Arai H, Kita T, Honda Y. | Alterations in expression of angiopoietins and the Tie-2 receptor in the retina of streptozotocin induced diabetic rats. | Mol Vis. | 10 | 608-617, | 2004 |
| Kobayashi T, Tahara Y, Matsumoto M, Iguchi M, Sano H, Murayama T, Arai H, Oida H, Yurugi-Kobayashi T, Yamashita JK, Katagiri H, Majima M, Yokode M, Kita T, Narumiya S. | Roles of thromboxane A(2) and prostacyclin in the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. | J Clin Invest | 114 | :784-94, | 2004 |
| Xu, Y., Arai, H., Zhuge, X., Sano, H., Murayama, T., Yoshimoto, M., Heike, T., Nakahata, T., Nishikawa, S., Kita, T., Yokode, M. | Role of bone marrow-derived progenitor cells in cuff-induced vascular injury in mice. | Arterioscler Thromb Vasc Biol | 24: | 477-482, | 2004 |
| Ohashi S, Abe H, Takahashi T, Yamamoto Y, Takeuchi M, Arai H, Nagata K, Kita T, Okamoto H, Yamamoto H, Doi T. | Advanced glycation end products increase collagen-specific chaperone protein in mouse diabetic nephropathy. | J Biol Chem. | 279: | 19816-19823, | 2004 |
| Abe H, Matsubara T, Iehara N, Nagai K, Takahashi T, Arai H, Kita T, Doi T. | Type IV collagen is transcriptionally regulated by Smad1 under advanced glycation end product (AGE) stimulation. | J Biol Chem. | 279: | 14201-14206, | 2004 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|--------------------------------------|-----|------------|------------------|
| Yamauchi R, <u>Tanaka M</u> , Kume N, Minami M, Kawamoto T, Togi K, Shimaoka T, Takahashi S, Yamaguchi J, Nishina T, Kitaichi M, Komeda M, Manabe T, Yonehara S and Kita T. | Up-regulation of SR-PSOX/CXCL16 and recruitment of CD8 ⁺ T cells in cardiac valves during inflammatory valvular heart disease. | <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> | 24 | 282-287. | 2004 |
| Togi K, Kawamoto T, Yamauchi R, Yoshida Y, Kita T and <u>Tanaka M</u> | A role of HAND1/eHAND in the dorso-ventral patterning and interventricular septum formation in the embryonic heart. | <i>Mol. Cell. Biol.</i> | | | <i>in press</i> |
| Zhuge X, Murayama T, Arai H, Yamauchi R, Tanaka M, Shimaoka T, Yonehara S, Kume N, Yokode M and Kita T | CXCL16 is a novel angiogenic factor for human umbilical vein endothelial cells. | <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> | | | <i>in press.</i> |
| Togi K, Kawamoto T, Yamauchi R, Yoshida Y, Kita T and <u>Tanaka M</u> A role of HAND1/eHAND in | the dorso-ventral patterning and interventricular septum formation in the embryonic heart. | <i>Mol. Cell. Biol.</i> | 24 | 4627-4635. | 2004; |
| Fukumoto N, Shimaoka T, Fujimura H, Sakoda S, <u>Tanaka M</u> , Kita T and Yonehara S | Critical roles of CXC chemokine ligand 16/ SR-PSOX in the pathogenesis of both acute and adoptive transfer experimental autoimmune encephalomyelitis. | <i>J.Immunol.</i> | 173 | 1620-1627 | 2004 |
| Jay PY, Harris BS, Maguire CT, Buerger A, Wakimoto H, <u>Tanaka M</u> , Kupersmidt S, Roden DM, Schultheiss TM, O'Brien TX, Gourdie RG, Berul CI and Izumo S. | Nkx2.5 mutation causes anatomic hypoplasia of the cardiac conduction system. | <i>J.Clin.Invest.</i> | 113 | 1130-1137 | 2004 |
| Yamauchi R, <u>Tanaka M</u> , Kume N, Minami M, Kawamoto T, Togi K, Shimaoka T, Takahashi S, Yamaguchi J, Nishina T, Kitaichi M, Komeda M, Manabe T, Yonehara S and Kita T. | Up-regulation of SR-PSOX/CXCL16 and recruitment of CD8 ⁺ T cells in cardiac valves during inflammatory valvular heart disease. | <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> | 24 | 282-287 | 2004 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|--------------------------|-----------|---------|------|
| Hiroki M, Miyashita K, Oe H, Takaya S, Hirai S, Fukuyama H | Link Between Linear Hyperintensity Objects in Cerebral White Matter and Hypertensive Intracerebral Hemorrhage | Cerebrovascular Diseases | in press | | 2004 |
| 浦山慎一、廣木昌彦、花川 隆、福山秀直、阿部昌代、 杉本直三 | 高空間分解能T2強調画像における線状高信号病変の検出の試み —高血圧性重症度指標としての定量化にむけて— | 電子情報通信学会技 術研究報告 | MI2003-49 | 17~22 | 2003 |
| Ihara M, Tomimoto H, Ishizu K, Mukai T, Yoshida H, Inoue M, Doi T, Hashikawa K, Konishi J, Shibasaki H, Fukuyama H. | Decrease in benzodiazepine receptors in symptomatic patients with leukoaraiosis | a PET study. Stroke. | 35 (4) | 942-947 | 2004 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|--------|----|----------|------|
| Ogawa M, Abe S, Biro S, Saigo M, Kihara T, Setoyama S, Matsuoka T, Toda H, Torii H, Atsuchi Y, Toyama Y, Tateishi S, Minagoe S, Maruyama I, Tei C | R353Q polymorphism, activated factor VII, and risk of Circ J premature myocardial infarction in Japanese men. | Circ J | 68 | 520-525. | 2004 |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |