

200807007B

厚生労働科学研究費補助金
創薬基盤推進研究事業
(萌芽的先端医療技術推進研究事業)

心不全に対し β 遮断薬療法を安全かつ
有効に導入するための統合的ゲノム薬理学研究

平成18～20年度 総合研究報告書

研究代表者 岩尾 洋

平成21(2009)年 3月

目 次

I. 総合研究報告	
心不全に対し β 遮断薬療法を安全かつ有効に導入 するための統合的ゲノム薬理学研究	----- 1
岩尾 洋	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 31
III. 研究成果の主要刊行物・別刷	----- 55

心不全に対し β 遮断薬療法を安全かつ有効に導入するための統合的ゲノム薬理学研究

研究代表者 岩尾 洋 大阪市立大学大学院教授 医学研究科

研究要旨：心不全治療における β 遮断薬の有効性が大規模臨床試験により示され、 β 遮断薬は心不全治療の第一選択薬となった。重要なことは、 β 遮断薬療法の臨床的有用性には確固たるエビデンスが認められるが、心不全治療における β 遮断薬の作用機序は依然明らかにされていないことにある。従って、現状では、薬効を規定する因子は不明であり、 β 遮断薬療法に対する薬効を投与前に予見することは困難である。本研究は、 β 遮断薬療法の個別適正化を実現するために、拡張型心筋症患者において β 遮断薬に対する薬効を規定する遺伝的因子をゲノム疫学的アプローチにより検索すること、その遺伝的因子の意義を分子薬理学的アプローチにより解明することを目的とした統合的ゲノム薬理学研究である。

平成 18 年度は、心不全モデルにおいて発現変動する遺伝子群の遺伝子多型と β 遮断薬の薬効の相関の検討を行い、トロンボスポンジン、CD58、NFAT5 の遺伝子多型と β 遮断薬の有効性との間に相関があることを明らかにした。また、心不全に対する β 遮断薬療法の薬理学的機序の解明にむけて、カニクイザルを用いた心筋症モデルを作製した。このモデルでは、心不全患者に対する β 遮断薬療法と同様に、 β 遮断薬投与により、カテコールアミンにより低下した心機能が改善することを確認した。さらに、心不全に関連する 91 遺伝子 210 遺伝子多型と β 遮断薬に対する反応性との相関を検討した。相関を示した 54 遺伝子多型に関し、平成 19 年度、独立した新たな患者集団を対象に、相関の再現性を検討した。その結果、7 遺伝子多型が、再現性をもって β 遮断薬の有効性と相関を示すことが明らかになった。以上の結果から、心不全患者に対する β 遮断薬の反応性を予測するアルゴリズムを作成した。心不全に対する β 遮断薬療法の薬理学的機序の解明にむけて、カニクイザルを用いた“たこつぼ型”心筋症モデルを作成し、 β 遮断薬投与により、カテコールアミンにより低下した心機能が改善することを確認するとともに、心不全関連遺伝子の発現変化について解析を行った。また、臨床現場でこれらの遺伝子多型を判定するために、等温増幅法を用いた遺伝子判定機器の作製に着手した。平成 20 年度は、 β 遮断薬療法の薬理機序を解析するために重要なカニクイザル心不全モデルを完成し、心不全心筋におけるアドレナリンシグ

ナルを解析した。また、臨床的検討から、ノルエピネフリントランスポーター(NET)T-182C、アドレナリン α 2C 受容体(ADRA2C) Del322-325、SOD2 Val16Ala、lymphotoxin (LT) α G-380T、トロンボスポンジン(TSP)1 Thr523Ala、オステオポンチン(OPN) G-156Del が β 遮断薬の反応性予測に有用な遺伝子多型であることを見出した。

研究分担者

岡本 洋：国立病院機構西札幌病院内科系診療
部長 循環器内科
葭山 稔：大阪市立大学大学院 教授
医学研究科
寺崎文生：大阪医科大学 診療准教授
内科学 III
藤尾 慈：大阪大学大学院准教授
薬学研究科

A. 研究目的

心不全は、心不全は、さまざまな心疾患の終末像であり、その患者数は、生活習慣の欧米化と社会の高齢化に伴い今後ますます増加すると推測されている。これまで、CIBIS study、US Carvedilol studyをはじめ、さまざまな大規模臨床試験で、心不全に対する β 遮断薬の有用性が確認された。しかしながら、心不全に対する β 遮断薬療法の問題点としては、患者の約 30% が β 遮断薬に対して無効（ノンレスポnder）であり、そのような症例では、 β 遮断薬の陰性変力作用により心不全が悪化することが挙げられる。従って、 β 遮断薬投与前に薬効の予想が可能になれば、心不全における β 遮断薬の有用性はさらに向上すると期待されるが、現状では、 β 遮断薬の抗心不全薬としての薬理機序すら不明であり、臨床現場における薬効の予測は実現されていない。

このような背景から、本研究は、ゲノム情報

にもとづき β 遮断薬療法の薬効を予測し、心不全に対する β 遮断薬治療の個別適正化を実現することを目的とする。

具体的には、

- ① ゲノム疫学的アプローチにより、 β 遮断薬の薬効に影響を与える遺伝子多型を検索すること
- ② 分子薬理学的アプローチにより、心不全に対する β 遮断薬の効果の機序を解明し、①で検索された遺伝子多型の生物学的妥当性を検証すること
- ③ ①、②の結果を臨床現場へ導入し、 β 遮断薬の薬効の予測を行なうために、ベッドサイドで遺伝子多型の判定を行なう遺伝子判定装置を作製することを目的とする。

平成 18 年度は、

- ①ゲノム疫学的アプローチについては、 β 遮断薬の薬効に影響を与える遺伝子多型の一次スクリーニング
- ②分子薬理学的アプローチについては、心不全における β 遮断薬療法のモデル系の確立を達成目標とした。

平成 19 年度は、

- ①独立した新たな患者集団を対象に、これまでの研究から β 遮断薬の薬効との相関が示唆された遺伝子多型の妥当性の確認を行うこと、
- ②①で確認した遺伝子多型を用いた、 β 遮断薬の有効性を予測するためのアルゴリズムを作成

すること、

③ これらの研究と並行して、ベッドサイドで使用可能な遺伝子多型判定機器の作製に着手すること、

を目的とした。

平成 20 年度は、

① カニクイザルエビネフリン心不全モデルの確立と解析、

② β 遮断薬の反応性を予測する遺伝子多型の抽出とその意義の解析、

を目的とした。

B. 研究方法

本研究は、ゲノム疫学的アプローチと分子薬理学的アプローチを並行して行なった。

B-1. ゲノム疫学的アプローチ

1) β 遮断薬の薬効を決定する遺伝子多型候補の選出

文献的に心不全との関係が報告されてきた 73 遺伝子、及び、心不全モデル動物（ドキシソルピシン心筋症、心筋梗塞後心不全など）で発現が変動した遺伝子およびその関連遺伝子、31 遺伝子の計 104 遺伝子から、日本人における多型頻度が 10%以上である遺伝子多型を選出した。

92 遺伝子 210 遺伝子多型と β 遮断薬への反応性との相関を、平成 18 年までに同意を得ていた症例群（第 1 集団、80 名）を対象として解析した。それらの遺伝子多型のうち、 p 値が 0.1 以下を示した、44 遺伝子 54 遺伝子多型について、2) に示した独立した症例群（第 2 集団、63 例）を対象に、 β 遮断薬に対する反応性との相関を検討した。多型判定は、各多型部位を PCR で増幅し、シーケンス法により行った。

2) 心不全患者を対象とした、 β 遮断薬治療への反応性と遺伝子多型との相関に関する解析

拡張型心筋症患者で、分担研究者施設にて、

すでに β 遮断薬治療をうけている患者 80 名に関し、遺伝子多型の判定を行った。 β 遮断薬治療の結果、左室内径短縮率(FS)が 3%以上改善した患者をレスポナー(responder)、3%未満の患者をノンレスポナー(nonresponder)とし、これら遺伝子多型との相関を検討した。レスポナー、ノンレスポナーの判定は、 β 遮断薬投与後 6 ヶ月以上経過した症例について行った。

新たに、拡張型心筋症患者ですでに β 遮断薬治療をうけている患者 67 名について、本研究への参加、遺伝子多型判定に関する同意を得た(第 2 集団)。そのうち、63 例は、本研究報告時、すでに投与後 6 ヶ月が経過しており、臨床データ解析の対象とした。

3) β 遮断薬の反応性を予測する遺伝子多型の抽出とその意義の解析

β 遮断薬治療をすでに受けている心不全患者 144 名に関し、 β 遮断薬投与前後の心エコー所見から、 β 遮断薬に対する反応性を検討し、患者をレスポナー、ノンレスポナーに分類した。

患者血液サンプルからゲノム DNA を抽出し 91 遺伝子 210 遺伝子多型について多型判定を行い、 β 遮断薬の反応性と相関する遺伝子多型を選出した。

選出した遺伝子多型のうち、遺伝子多型による機能変化が不明のものに関しては、その意義を以下の方法で検討した；

- 遺伝子多型がプロモーター領域にありものに関しては、プロモーター・リポーター遺伝子アッセイを行った。
- 遺伝子多型が coding region のエクソンに存在するものに関しては、発現ベクターを作製し、RNA の安定性、蛋白の安定性、in vitro translation による翻訳効率の検討を行った。心筋の炎症反応における意義を検討するため、

ラット自己免疫性心筋炎モデルを作製した。

4) ベッドサイドで利用可能な遺伝子多型判定機器の作製

FUJI FILM との共同研究として、等温増幅法を用いた、遺伝子多型判定機器の作製に着手した。

B-2. 分子薬理学的アプローチ

心不全では、交感神経をはじめとした神経体液性因子の亢進が心機能に影響を与えている。特に、心不全におけるβ遮断薬療法の分子メカニズムを解明するためには、カテコールアミン過剰による心不全モデルの作製は特に重要である。そこで、雄性カニクイザルにエピネフリンを2回静脈投与しエピネフリン心不全モデルを作製した。また、この心不全モデルに対し、β遮断薬を投与した。効果の解析は以下の方法で行なった；

- ① 心エコー図、② 血液生化学的検査項目、③ 網羅的遺伝子発現解析、④ 組織化学的解析、⑤ 定量 RT-PCR 法による遺伝子発現解析

(倫理面での配慮)

ゲノム DNA の収集 各医療機関倫理委員会の承認のもと実施した。医療機関受診中の患者から文書にて承諾書を得たのち採血を行った。承諾書は倫理委員会の同意に基づき作成した。採取した患者検体は、医療機関で匿名化したのち大阪大学に発送した。

遺伝子解析 大阪大学ゲノム倫理委員会の承認のもと実施した。各医療機関で匿名化した血液サンプルから DNA を精製し多型判定を行った。精製した DNA は大阪大学大学院薬学研究所で管理保存している。

動物実験 各研究機関の実験動物取扱指針に基づいて行った。

C. 研究結果

C-1. ゲノム疫学的アプローチ

1) β遮断薬の反応性を決定する遺伝子以外の患者背景の検討

β遮断薬投与開始後6ヶ月以上経過した143例(第1集団、第2集団の合計)に関し、投与前の患者背景とβ遮断薬に対する反応性の相関を検討した。その結果、年齢、性別などは、β遮断薬に対する反応性と関連しないが、β遮断薬投与前のFSは、β遮断薬の反応性の決定因子であり、FS値が低値を示す症例は、β遮断薬の有効性が期待されることが示された。

2) β遮断薬の反応性を予測する遺伝子多型の抽出とその意義の解析

β遮断薬に対する反応性との相関が期待された遺伝子多型は次の通りであった；ノルエピネフリントランスポーター(NET)T-182C、アドレナリンα₂C受容体(ADRA₂C) Del322-325、SOD2 Val16Ala、lymphotoxin (LI) αG-380T、トロンボスポンジン(TSP1) Thr523Ala、オステオポンチン(OPN) G-156Del。

遺伝子多型情報を臨床現場で用いるための判定機器を作製するには、判定対象とする遺伝子多型を限定する必要がある。そこで、臨床統計学的有意性に加え、生物学的妥当性、多型の表現型に対する影響の明確さを考慮し、ADRA₂C Del322-325、NET T-182C、TSP1 Thr523Ala、OPN G-156Del を反応性予測に特に有用な遺伝子多型と位置づけた。これら4遺伝子多型について、さらに詳細な検討を行った。

ADRA₂C Del322-325：交感神経シナプス終末よりノルエピネフリンに遊離を促進する遺伝子

多型である。この多型を有する症例はレスポonder率が高くなるという結果を得た。この多型はノルエピネフリンの過負荷を惹起することから、 β 遮断薬の反応性を改善するという結果は生物学的に妥当である。

NETT-182C:NET はノルエピネフリンの再取り込みを担う遺伝子である。シナプス間隙のノルエピネフリン量を調節する。この多型の生物学的意義は不明であるため、この多型およびその周辺多型を含めハプロタイプ解析を行った。次に、各ハプロタイプについてプロモーター・リポーター遺伝子を作製し、プロモーター活性を検討したが有意な差は得られなかった。

TSP1 Thr523Ala : TSP1 は、NO の機能を抑制することが知られている。Ala/Ala 型を有する症例でレスポonderが多かった。これまで、この遺伝子多型の機能解析に関する報告はなかった。本研究では、Ala を有する遺伝子型は、mRNA、蛋白の安定性には影響を与えないが、mRNA からの翻訳が低下することが明らかになった。このことは Ala/Ala 型では、TSP1 の発現が抑制され血管機能が改善することが予想される。

OPN G-156Del : Del/Del 型で β 遮断薬反応性が改善した。OPN は炎症を誘発することが知られている。本多型は転写因子の結合サイトに位置することから、Del/Del 型では炎症反応が抑制される傾向にあると理解される。また、OPN Del/Del 型の患者検体では、心筋の線維化が抑制されていることを確認した。自己免疫性心筋炎モデルを用いて炎症の抑制が心機能の改善につながることを示した。

3) ベッドサイドで使用可能な遺伝子判定機器の作製

本研究申請当時は、PCR をベースにした高感度検出法による遺伝子判定装置が注目を浴びて

いたが、開発が具体化するに伴い、判定過程で PCR 反応を行うことが以下の重大な問題をはらむことが次第に明らかになってきた；すなわち、PCR 反応では、反応温度を3段階に変化させることから、

- ・温度を変化させるための装置が必要となり、コストが高くなる。
 - ・同時に、小型化が困難である。
 - ・複数の多型を同時に増幅する条件を設定せねばならず、同時に判定することは困難である。
- このような背景から、SMAP 法をはじめとした、等温増幅法が主流となると予想されている。3) で挙げたこれら遺伝子多型情報に基づいた個別化医療を実現するためには、遺伝子判定機器の作製が必要となる。技術的には、等温増幅法により多型を含む部位を増幅するためのプライマー設定が重要であり、上記の遺伝子多型に関して設定を行っている。

以上の研究に加えて、本研究期間中、大規模臨床試験 J-CHF の遺伝子多型に関するサブスタディーに参加した症例 123 例について 91 遺伝子 210 遺伝子多型の判定を行った。

C-2. 分子薬理学的アプローチ

正常状態カニクイザルに対し、エピネフリンの静脈内投与を行うと、“たこつぼ型”様の心尖部領域の壁運動低下が生じることを 3D 心エコーにて確認した。駆出率も正常サルに比して有意に低下した。この“たこつぼ型”心不全モデルに対してメトプロロール (0.3mg/kg/10min 静脈内投与) は駆出率を有意に改善した。

エピネフリン投与群では心筋逸脱酵素(GOT, CPK など)の上昇が見られたが、メトプロロールによりこれらの逸脱酵素は改善しなかった。マイクロアレイ法(各群 n=3 をプール)の結果、

コントロール群心尖部に比べてエピネフリン投与群心尖部における遺伝子発現が2倍以上のものは約2500遺伝子、0.5倍以下のものは約600遺伝子であった。その中で、基部と同様に変動している遺伝子を除くと、それぞれ約2000遺伝子、約550遺伝子となった。基部に比べて心尖部では、エピネフリン投与による発現が変動する遺伝子が多いこともわかった。すなわち、

- β 遮断薬は正常心筋と不全心筋では作用が異なる。
- エピネフリン心不全において、心機能低下部位と心機能正常部位で発現する遺伝子のプロファイルが異なる。

D. 考察

ADRA_{2C} Del322-325、NET T-182C、TSP1 Thr523Ala、OPN G-156Del が、 β 遮断薬の有効性と相関を示し、 β 遮断薬の効果を予測する上で有用であることを示した。

心不全に対する β 遮断薬の作用機序は、現在のところ不明ではあるが、 β 遮断薬の有効性と相関を示す遺伝子多型が、ノルエピネフリンのturnoverに関連した遺伝子、炎症に関連した遺伝子、血管機能制御に関連した遺伝子など多岐にわたっている点は興味深い。このことは、 β 遮断薬が心機能を回復させる過程においては、アドレナリン受容体動態の改善に加えて、炎症抑制および血管機能改善が重要なステップであることを示しているかもしれない。

これまで、さまざまな心不全モデルが報告されているが、それらのモデルで β 遮断薬が、ヒトの場合と同様の有効性（すなわち、心不全の発症を予防するのではなく、心不全を発症した動物に投与し心不全を改善させる効果）を示す例は、我々の知る限り、今回のカニクイザルエピネフリン心不全モデルが初めてであり、心不

全に対する β 遮断薬療法の薬理機序を明らかにする上で重要なツールとなると考えられる。興味深いことに、上記の β 遮断薬に対する反応性予測に有用な遺伝子多型のうち、OPN、TSPは心機能低下部位においてのみ発現増強していた。カニクイザルエピネフリン心不全モデルは、 β 遮断薬療法の薬理機序を明らかにする上で極めて有益なツールとなるであろう。

本研究では、 β 遮断薬を徐々に増量し、副作用が認められない最大容量をもって、 β 遮断薬の反応性を判定した。このことは、 β 遮断薬療法における心機能の改善には、用量依存性が存在することを示した MUCHA 試験を根拠としている。投与量によって遺伝子多型間の貢献度に差があるかどうかは本研究結果からは不明である。この点に関しては、大規模臨床試験 J-CHF のサブスタディの結果が待たれる。

E. 結論

平成 18 年度、ゲノム疫学的アプローチの結果として、ノルエピネフリントランスポーター (NET) に加え、CD53、トロンボスポンジン (THBS) 1、NFAT5 の遺伝子多型が、 β 遮断薬の薬効と相関を示すことが明らかになった。また、分子薬理学的アプローチの結果として、ヒト心不全に対する β 遮断薬療法を mimic するカニクイザルカテコールアミン心不全モデルを確立した。

平成 19 年度、2つの独立した患者集団を対象に、 β 遮断薬に対する反応性と相関を示す遺伝子多型の検索を行った結果、7 個の遺伝子の遺伝子多型と β 遮断薬に対する反応性との間に相関をみた。これらの遺伝子多型の組み合わせにより、 β 遮断薬に対する反応性を予測する数式を作成した。次年度は、他の患者集団で、この数式の妥当性を確認しつつ、これらの多型を判

定する遺伝子判定機器を作製することを計画した。また、分子薬理学的アプローチの結果として、ヒト心不全に対するβ遮断薬療法をmimicするカニクイザルエピネフリン心不全モデルを確立するとともに、心不全に関連した遺伝子の発現変動について、部位別に検討を行った。次年度は検体数を増やして、分子薬理学的アプローチを引き続き行っていくこととした。

平成20年度、心不全に対するβ遮断薬療法の効果予測に有用な遺伝子多型としてADRA2C Del322-325、NETT-182C、TSP1 Thr523Ala、OPN G-156Delを挙げた。これら遺伝子多型の判定機器作製のための基盤技術を確立しつつある。

F. 研究発表

1. 論文発表

(岩尾洋)

(英文)

1. Matsuura K, Kudoh S, Yoshimura N, Kimura T, Mitsuoka S, Hirata K, Yoshikawa J, Iwao H. Smoking history and prior surgical resection predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer.

Osaka City Med J 2006;52:1-8.

2. Nishiya D, Omura T, Shimada K, Matsumoto R, Kusuyama T, Enomoto S, Iwao H, Takeuchi K, Yoshikawa J, Yoshiyama M. Effects of erythropoietin on cardiac remodeling after myocardial infarction.

J Pharmacol Sci 2006;101:31-39.

3. Murata E, Hozumi T, Matsumura Y, Fujimoto K, Sugioka K, Takemoto Y, Watanabe H, Yamagishi H, Yoshiyama M, Iwao H, Yoshikawa J. Coronary flow velocity reserve measurement in three major coronary arteries using transthoracic Doppler echocardiography.

Echocardiography 2006;23:279-286.

4. Kim-Mitsuyama S, Izumi Y, Izumiya Y, Namba M, Yoshida K, Wake R, Yoshiyama M, Iwao H. Dominant-negative c-Jun inhibits rat cardiac hypertrophy induced by angiotensin II and hypertension.

Gene Ther 2006;13:348-355.

5. Enomoto S, Yoshiyama M, Omura T, Matsumoto R, Kusuyama T, Nishiya D, Izumi Y, Akioka K, Iwao H, Takeuchi K, Yoshikawa J. Microbubble destruction with ultrasound augments neovascularisation by bone marrow cell transplantation in rat hind limb ischaemia.

Heart 2006;92:515-520.

6. Tsusaki H, Yonamine H, Tamai A, Shimomoto M, Kuwano K, Iwao H, Nagata R, Kito G. Left ventricular volume and function in cynomolgus monkeys using real-time three-dimensional echocardiography.

J Med Primatol 2007;36:39-46.

7. Nakao T, Shiota M, Tatemoto Y, Izumi Y, Iwao H. Pravastatin induces rat aortic endothelial cell proliferation and migration via activation of PI3K/Akt/mTOR/p70 S6 kinase signaling.

J Pharmacol Sci 2007;105:334-341.

8. Nishiya D, Enomoto S, Omura T, Matsumoto R, Kusuyama T, Izumi Y, Iwao H, Takeuchi K, Yoshiyama M. The long-acting Ca²⁺-channel blocker azelnidipine prevents left ventricular remodeling after myocardial infarction.

J Pharmacol Sci 2007;103:391-397.

9. Kuwamura H, Tominaga K, Shiota M, Ashida R, Nakao T, Sasaki E, Watanabe T, Fujiwara Y, Oshitani N, Higuchi K, Ichijo H, Arakawa T, Iwao H. Growth inhibition of colon cancer cells by transfection of dominant-negative apoptosis signal-regulating

kinase-1.

Oncol Rep 2007;17:781-786.

10. Tanaka F, Tominaga K, Shiota M, Ochi M, Kuwamura H, Tanigawa T, Watanabe T, Fujiwara Y, Oshitani N, Higuchi K, Iwao H, Arakawa T. Interleukin-10 gene transfer to peritoneal mesothelial cells suppresses peritoneal dissemination of gastric cancer cells due to a persistently high concentration in the peritoneal cavity.

Cancer Gene Ther 2008;15:51-59.

11. Shiota M, Kusakabe H, Hikita Y, Nakao T, Izumi Y, Iwao H. Pharmacogenomics of cardiovascular pharmacology: molecular network analysis in pleiotropic effects of statin -- an experimental elucidation of the pharmacologic action from protein-protein interaction analysis.

J Pharmacol Sci 2008;107:15-19.

12. Yoshikawa T, Akiyoshi Y, Susumu T, Tokado H, Fukuzaki K, Nagata R, Samukawa K, Iwao H, Kito G. Ginsenoside Rb1 reduces neurodegeneration in the peri-infarct area of a thromboembolic stroke model in non-human primates.

J Pharmacol Sci 2008;107:32-40.

13. Toyo-oka K, Mori D, Yano Y, Shiota M, Iwao H, Goto H, Inagaki M, Hiraiwa N, Muramatsu M, Wynshaw-Boris A, Yoshiki A, Hirotsune S. Protein phosphatase 4 catalytic subunit regulates Cdk1 activity and microtubule organization via NDE1 dephosphorylation.

J Cell Biol 2008;180:1133-1147.

14. Iwai T, Kitamoto K, Teramoto K, Machida Y, Tamada S, Yukimura T, Iwao H, Nakatani T, Miura K. Cobalt protoporphyrin attenuates rat obstructive nephropathy: role of cellular infiltration.

Urology 2008;72:432-438.

15. Teramoto K, Negoro N, Kitamoto K, Iwai T,

Iwao H, Okamura M, Miura K. Microarray analysis of glomerular gene expression in murine lupus nephritis.

J Pharmacol Sci 2008;106:56-67.

16. Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, Fujita T, Higaki J, Horiuchi M, Imai Y, Imaizumi T, Ito S, Iwao H, Kario K, Kawano Y, Kim-Mitsuyama S, Kimura G, Matsubara H, Matsuura H, Naruse M, Saito I, Shimada K, Shimamoto K, Suzuki H, Takishita S, Tanahashi N, Tsuchihashi T, Uchiyama M, Ueda S, Ueshima H, Umemura S, Ishimitsu T, Rakugi H. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009).

Hypertens Res 2009;32:3-107.

17. Izumi Y, Okatani H, Shiota M, Nakao T, Ise R, Kito G, Miura K, Iwao H. Effects of metoprolol on epinephrine-induced takotsubo-like left ventricular dysfunction in non-human primates.

Hypertens Res 2009 in press.

(和文)

18. Shiota M, Izumi Y, Nakao T, Iwao H. Pleiotropic effects of statins on endothelium and signaling mechanisms.

Nippon Yakurigaku Zasshi 2006;128:161-166.

19. Tanaka T, Oka T, Iwao H. Pharmacogenomics of cardiovascular pharmacology.

Nippon Yakurigaku Zasshi 2006;128:130-132.

(岡本洋)

(英文)

1. Takekuma Y, Takenaka T, Kiyokawa M, Yamazaki K, Okamoto H, Kitabatake A, Tsutsui H, Sugawara M. Contribution of polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferase and CYP2D6 to the individual variation in disposition of carvedilol.

J Pharm Pharm Sci 2006;9:101-112.

2. Okamoto H, Fujioka Y, Takahashi A, Takahashi T, Taniguchi T, Ishikawa Y, Yokoyama M. Trichostatin A, an inhibitor of histone deacetylase, inhibits smooth muscle cell proliferation via induction of p21 (WAF1).

J Atheroscler Thromb 2006;13:183-191.

3. Okamoto H, Nonen S, Fujio Y, Takemoto Y, Yoshiyama M, Hamaguchi T, Matsui Y, Yoshikawa J, Kitabatake A, Azuma J. Adrenoceptor Alpha 1B and norepinephrine transporter polymorphisms are associated with the beta-blocker response in patients with dilated cardiomyopathy.

Circulation 2006;114:II-443.

4. Takekuma Y, Takenaka T, Kiyokawa M, Yamazaki K, Okamoto H, Kitabatake A, Tsutsui H, Sugawara M. Evaluation of effects of polymorphism for metabolic enzymes on pharmacokinetics of carvedilol by population pharmacokinetic analysis.

Biol Pharm Bull 2007;30:537-542.

5. Terasaki F, Okamoto H, Onishi K, Sato A, Shimomura H, Tsukada B, Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yoshida T, Kitaura Y, Kitabatake A. Higher serum tenascin-C levels reflect the severity of heart failure, left ventricular dysfunction and remodeling in patients with dilated cardiomyopathy.

Circ J 2007;71:327-330.

6. Okamoto H. Osteopontin and cardiovascular system.

Mol Cell Biochem 2007;300:1-7.

7. Nonen S, Okamoto H, Fujio Y, Takemoto Y, Yoshiyama M, Hamaguchi T, Matsui Y, Yoshikawa J, Kitabatake A, Azuma J. Polymorphisms of norepinephrine transporter and adrenergic receptor alpha1D are associated with the response to beta-blockers in dilated cardiomyopathy.

Pharmacogenomics J 2008;8:78-84.

8. Xu Z, Okamoto H, Akino M, Onozuka H, Matsui Y, Tsutsui H. Pravastatin Attenuates Left Ventricular Remodeling and Diastolic Dysfunction in Angiotensin II-Induced Hypertensive Mice.

J Cardiovasc Pharmacol 2008;51:62-70.

9. Arimura T, Martijn BJ, Sato A, Kubo T, Okamoto H, Doi Y, Michael J, Ackerman, Kimura A. Cardiac ankyrin repeat protein mutations in hypertrophic cardiomyopathy.

J Am Coll Cardiol 2009 in press.

(和文)

10. Okamoto H, Tsutsui H, Kitabatake A. Future perspectives of beta-blockers in chronic heart failure.

Nippon Rinsho 2006;64:921-926.

11. Okamoto H, Kitabatake A, Tsutsui H. J-CHF Study.

Nippon Rinsho 2007;65 Suppl 4:537-542.

12. 岡本 洋 (2006) 佐古田論文に対する Editorial Comment

心臓 38(8) : 84

13. 岡本洋, 秋野正敏, 筒井裕之, 今重之, 上出利光 (2006) Osteopontin 発現のリモデリングと心機能における意義
循環器科 59(3) : 304-305

14. 寺崎文生, 下村裕章, 塚田敏, 大塚宏治, 片嶋隆, 大塚薫, 浮村聡,
北浦泰, 今中恭子, 吉田利通, 廣江道昭, 岡本洋 (2006) 心サルコイドーシス心筋では matricellular proteins と I 型ヘルパー T 細胞関連 サイトカインの発現が亢進する

循環器科 59(3) : 298-299

15. 森本 紳一郎, 植村 晃久, 平光 伸也, 中谷 敏, 土田 哲人, 矢崎善一, 和泉徹, 松森昭, 後藤鋳司, 廣江道昭, 寺崎文生, 鈴木忠, 岡本 洋, 徳田衡, 菱田仁 (2006) サルコイド

ーシスの心病変の診断の手引き (改定)

循環器科 59(3) : 300

16. 岡本 洋 (2006) アドレナリン受容体 $\alpha 1 B$ (G549A) とノルエピネフリントランスポーター (T-182C) の遺伝子多型は拡張型心筋症患者の β 遮断薬治療への反応性と相関する AHA2006 第 79 回米国心臓病学会学術集会 (報告集), PROUS SCIENCE (Barcelona) : 9-11
17. 北畠 顕, 岡本 洋 V. うっ血性心不全 : 新臨床内科学 コンパクト版 第 3 版 150 頁-154 頁 監修 : 高久文鷹, 尾形悦郎 コンパクト版編集 : 和田 攻, 橋本信也 編集 : 大藤正雄, 沖田 極, 柏崎禎夫, 春日雅人, 木村 健, 吉良枝郎, 黒川清, 西元寺克禮, 齋藤 厚, 篠原幸人, 貫和敏博, 細田瑳一, 溝口秀昭, 矢崎義雄 医学書院, 東京, 2008
18. 北畠 顕, 岡本 洋 「うっ血性心不全」, 406 頁-418 頁 (高久文鷹, 尾形 悦郎 : 『新臨床内科学』 第 8 版 (株) 医学書院, 東京), 2008
19. 岡本 洋 重症肺疾患を伴う虚血性心筋症に β -blocker を導入し得た一例 : 西岡論文に対する Editorial Comment 心臓 40:9: 780, 2008
20. 抗結核薬とステロイドの併用が著効した結核性心膜炎の 1 症例 渡辺武史, 神垣光徳, 伊藤直史, 横田美紀, 渡辺安寿香, 池田大輔, 坂上慎二, 辻野一三, 徳原教, 岡本 洋, 筒井裕之, 西村正治 心臓 40 巻 983-988, 2008
21. 岡本 洋 拡張型心筋症の生命予後治療学 「suggestion」 121-126, 2008
22. 岡本 洋 日本人の高血圧治療に新たな可能性を拓く選択的アルドステロンブロッカー (SAB) Medical Tribune 1-3, 2008 年 10 月 2 日号
23. 岡本 洋 「BNP ガイド下での循環器疾患の診断・治療」 東ソーバイオサイエンス 1-6,

2008

(葭山稔)

1. Tanaka S, Yoshiyama M, Imanishi Y, Nakahira K, Hanaki T, Naito Y, Imai M, Tanaka M. MR Measurement of Visceral Fat: Assessment of Metabolic Syndrome. *Magn Reson Med Sci* 2006;5:207-210.
2. Ogawa K, Hozumi T, Sugioka K, Matsumura Y, Nishiura M, Kanda R, Abe Y, Takemoto Y, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Usefulness of automated quantitation of regional left ventricular wall motion by a novel method of two-dimensional echocardiographic tracking. *Am J Cardiol* 2006;98:1531-1537.
3. Nakamura Y, Wang X, Xu C, Asakura A, Yoshiyama M, From AH, Zhang J. Xenotransplantation of long-term-cultured swine bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2006;25:612-620.
4. Fujimoto K, Hozumi T, Watanabe H, Tokai K, Shimada K, Yoshiyama M, Homma S, Yoshikawa J. Acute hyperglycemia induced by oral glucose loading suppresses coronary microcirculation on transthoracic Doppler echocardiography in healthy young adults. *Echocardiography* 2006;23:829-834.
5. Kusuyama T, Omura T, Nishiya D, Enomoto S, Matsumoto R, Takeuchi K, Yoshikawa J, Yoshiyama M. Effects of treatment for diabetes mellitus on circulating vascular progenitor cells. *J Pharmacol Sci* 2006;102:96-102.
6. Shirai N, Ikura Y, Naruko T, Ohsawa M, Sugama Y, Suekane T, Kitabayashi C, Ehara S, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Ueda M. Endothelin-converting enzyme expression in the neointima after percutaneous coronary intervention.

Osaka City Med J 2006;52:29-37.

7. Hirai H, Shibata T, Aoyama T, Yoshiyama M, Omura T, Suehiro S. Activation of mitogen-activated protein kinases, activator protein-1, and nuclear factor-kappaB during acute rejection after heterotopic heart transplantation in rats.

Osaka City Med J 2006;52:9-19.

8. Takemoto Y, Hozumi T, Sugioka K, Watanabe H, Matsumura Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J. Automated three-dimensional analysis of mitral annular dynamics in patients with myocardial infarction using automated mitral annular tracking method. *Echocardiography* 2006;23:658-665.

9. Wake R, Takeuchi M, Yoshitani H, Miyazaki C, Otani S, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Role of contrast-enhanced dobutamine stress echocardiography in predicting outcome in patients with known or suspected coronary artery disease.

Echocardiography 2006;23:642-649.

10. Okajima K, Kawase Y, Matsushita N, Iwata S, Doi A, Hasegawa T, Hato K, Nishimoto M, Abe Y, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Usefulness of myocardial contrast echocardiography with nicorandil stress for the detection of coronary artery stenosis.

Heart 2006;92:1331-1332.

11. Kusuyama T, Omura T, Nishiya D, Enomoto S, Matsumoto R, Murata T, Takeuchi K, Yoshikawa J, Yoshiyama M. The effects of HMG-CoA reductase inhibitor on vascular progenitor cells.

J Pharmacol Sci 2006;101:344-349.

12. Iwata S, Hozumi T, Matsumura Y, Sugioka K, Yoshitani H, Murata E, Takemoto Y, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Cut-off value of coronary flow velocity reserve by transthoracic

Doppler echocardiography for the assessment of significant donor left anterior descending artery stenosis in patients with spontaneously visible collaterals.

Am J Cardiol 2006;98:298-302.

13. Tatsumi H, Takagi M, Nakagawa E, Yamashita H, Yoshiyama M. Risk stratification in patients with Brugada syndrome: analysis of daily fluctuations in 12-lead electrocardiogram (ECG) and signal-averaged electrocardiogram (SAECG).

J Cardiovasc Electrophysiol 2006;17:705-711.

14. Wake R, Takeuchi M, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Quantitative assessment of left ventricular function during contrast-enhanced dobutamine stress echocardiography predicts future cardiac events in diabetic patients.

Circ J 2006;70:868-874.

15. Nishiya D, Omura T, Shimada K, Matsumoto R, Kusuyama T, Enomoto S, Iwao H, Takeuchi K, Yoshikawa J, Yoshiyama M. Effects of erythropoietin on cardiac remodeling after myocardial infarction.

J Pharmacol Sci 2006;101:31-39.

16. Murata E, Hozumi T, Matsumura Y, Fujimoto K, Sugioka K, Takemoto Y, Watanabe H, Yamagishi H, Yoshiyama M, Iwao H, Yoshikawa J. Coronary flow velocity reserve measurement in three major coronary arteries using transthoracic Doppler echocardiography.

Echocardiography 2006;23:279-286.

17. Zhu H, Hozumi T, Takemoto Y, Takagi Y, Negishi K, Abo K, Sugioka K, Matsumura Y, Otsuka R, Yoshitani H, Nakao M, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Estimation of myocardial ischemia by diastolic strain analysis in exercise stress echocardiography: comparison with exercise thallium-201 single photon

emission computed tomography.

J Cardiol 2006;47:165-172.

18. Asawa K, Kataoka T, Kobayashi Y, Hasegawa T, Nishioka H, Yamashita H, Qiu Z, Ehara S, Hirose M, Kamimori K, Shimada K, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Method analysis for optimal continuous imaging using intravascular optical coherence tomography.

J Cardiol 2006;47:133-141.

19. Shirai N, Naruko T, Ohsawa M, Ikura Y, Sugama Y, Hirayama M, Kitabayashi C, Ehara S, Inoue T, Itoh A, Haze K, Tanzawa K, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Ueda M. Expression of endothelin-converting enzyme, endothelin-1 and endothelin receptors at the site of percutaneous coronary intervention in humans.

J Hypertens 2006;24:711-721.

20. Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Ueda M, Yoshikawa J. Coronary artery calcification revisited.

J Atheroscler Thromb 2006;13:31-37.

21. Naruko T, Ueda M, Ehara S, Itoh A, Haze K, Shirai N, Ikura Y, Ohsawa M, Itabe H, Kobayashi Y, Yamagishi H, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Becker AE. Persistent high levels of plasma oxidized low-density lipoprotein after acute myocardial infarction predict stent restenosis.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:877-883.

22. Hirata K, Watanabe H, Otsuka R, Fujimoto K, Tokai K, Yamagishi H, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Noninvasive diagnosis of restenosis by transthoracic Doppler echocardiography after percutaneous coronary intervention: comparison with exercise TI-SPECT.

J Am Soc Echocardiogr 2006;19:165-171.

23. Hasegawa T, Ehara S, Kobayashi Y, Kataoka T, Yamashita H, Nishioka H, Asawa K, Yamagishi H, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Ueda M.

Acute myocardial infarction: clinical characteristics and plaque morphology between expansive remodeling and constrictive remodeling by intravascular ultrasound.

Am Heart J 2006;151:332-337.

24. Fukuda D, Shimada K, Tanaka A, Kusuyama T, Yamashita H, Ehara S, Nakamura Y, Kawarabayashi T, Iida H, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Comparison of levels of serum matrix metalloproteinase-9 in patients with acute myocardial infarction versus unstable angina pectoris versus stable angina pectoris.

Am J Cardiol 2006;97:175-180.

25. Kim-Mitsuyama S, Izumi Y, Izumiya Y, Namba M, Yoshida K, Wake R, Yoshiyama M, Iwao H. Dominant-negative c-Jun inhibits rat cardiac hypertrophy induced by angiotensin II and hypertension.

Gene Ther 2006;13:348-355.

26. Fukuda D, Yoshiyama M, Shimada K, Yamashita H, Ehara S, Nakamura Y, Kamimori K, Tanaka A, Kawarabayashi T, Yoshikawa J. Relation between aortic stiffness and coronary flow reserve in patients with coronary artery disease.

Heart 2006;92:759-762.

27. Ehara S, Yoshiyama M. Clinical implication of coronary calcification.

Clin Calcium 2007;17:325-331.

28. Takemoto Y, Hozumi T, Sugioka K, Takagi Y, Matsumura Y, Yoshiyama M, Abraham TP, Yoshikawa J. Beta-blocker therapy induces ventricular resynchronization in dilated cardiomyopathy with narrow QRS complex.

J Am Coll Cardiol 2007;49:778-783.

29. Nishitani Y, Yoshiyama M, Hosaka K, Tagami J, Donnelly A, Carrilho M, Tay FR, Pashley DH. Use

of Hoy's solubility parameters to predict water sorption/solubility of experimental primers and adhesives.

Eur J Oral Sci 2007;115:81-86.

30. Wake R, Fukuda D, Yoshiyama M, Shimada K, Yoshikawa J. The effect of the gravitation of the moon on acute myocardial infarction.

Am J Emerg Med 2007;25:256-258.

31. Ehara S, Kobayashi Y, Kataoka T, Yoshiyama M, Ueda M, Yoshikawa J. Quantification of coronary calcification by intravascular ultrasound.

Circ J 2007;71:530-535.

32. Okura H, Taguchi H, Kubo T, Toda I, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Yoshida K. Impact of arterial remodelling and plaque rupture on target and non-target lesion revascularisation after stent implantation in patients with acute coronary syndrome: an intravascular ultrasound study.

Heart 2007;93:1219-1225.

33. Nishiya D, Enomoto S, Omura T, Matsumoto R, Kusuyama T, Izumi Y, Iwao H, Takeuchi K, Yoshiyama M. The long-acting Ca²⁺-channel blocker azelnidipine prevents left ventricular remodeling after myocardial infarction.

J Pharmacol Sci 2007;103:391-397.

34. Okura H, Taguchi H, Kubo T, Toda I, Yoshida K, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Atherosclerotic plaque with ultrasonic attenuation affects coronary reflow and infarct size in patients with acute coronary syndrome: an intravascular ultrasound study.

Circ J 2007;71:648-653.

35. Yamashita H, Ehara S, Yoshiyama M, Naruko T, Haze K, Shirai N, Sugama Y, Ikura Y, Ohsawa M, Itabe H, Kataoka T, Kobayashi Y, Becker AE, Yoshikawa J, Ueda M. Elevated plasma levels of oxidized low-density lipoprotein relate to the

presence of angiographically detected complex and thrombotic coronary artery lesion morphology in patients with unstable angina.

Circ J 2007;71:681-687.

36. Ueda H, Hayashi T, Tsumura K, Kaitani K, Yoshimaru K, Nakayama Y, Yoshiyama M. QT dispersion and prognosis after coronary stent placement in acute myocardial infarction.

Clin Cardiol 2007;30:229-233.

37. Hirata K, Kadirvelu A, Kinjo M, Sciacca R, Sugioka K, Otsuka R, Choy A, Chow SK, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Homma S, Lang CC. Altered coronary vasomotor function in young patients with systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum 2007;56:1904-1909.

38. Takagi M, Tatsumi H, Yoshiyama M. Approach to the asymptomatic patients with Brugada syndrome.

Indian Pacing Electrophysiol J 2007;7:73-76.

39. Sugioka K, Hozumi T, Takemoto Y, Ehara S, Ogawa K, Iwata S, Oe H, Matsumura Y, Otsuka R, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Relation of early improvement in coronary flow reserve to late recovery of left ventricular function after beta-blocker therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.

Am Heart J 2007;153:1080.e1-e6.

40. Adachi T, Naruko T, Itoh A, Komatsu R, Abe Y, Shirai N, Yamashita H, Ehara S, Nakagawa M, Kitabayashi C, Ikura Y, Ohsawa M, Yoshiyama M, Haze K, Ueda M. Neopterin is associated with plaque inflammation and destabilisation in human coronary atherosclerotic lesions.

Heart 2007;93:1537-1541.

41. Wake R, Takeuchi M, Yoshikawa J, Yoshiyama M. Effects of gender on prognosis of patients with

known or suspected coronary artery disease undergoing contrast-enhanced dobutamine stress echocardiography.

Circ J 2007;71:1060-1066.

42. Okajima K, Abe Y, Fujimoto K, Fujikura K, Girard EE, Asai T, Kwon SH, Jin Z, Nakamura Y, Yoshiyama M, Homma S. Comparative study of high-resolution microimaging with 30-MHz scanner for evaluating cardiac function in mice.

J Am Soc Echocardiogr 2007;20:1203-1210.

43. Nagakura T, Takeuchi M, Yoshitani H, Nakai H, Nishikage T, Kokumai M, Otani S, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Hypertrophic cardiomyopathy is associated with more severe left ventricular dyssynchrony than is hypertensive left ventricular hypertrophy.

Echocardiography 2007;24:677-684.

44. Okura H, Takada Y, Kubo T, Asawa K, Taguchi H, Toda I, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Yoshida K. Functional Mitral Regurgitation Predicts Prognosis Independent of Left Ventricular Systolic and Diastolic Indices in Patients with Ischemic Heart Disease.

J Am Soc Echocardiogr 2007 in press.

45. Okura H, Asawa K, Kubo T, Taguchi H, Toda I, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Yoshida K. Impact of statin therapy on systemic inflammation, left ventricular systolic and diastolic function and prognosis in low risk ischemic heart disease patients without history of congestive heart failure.

Intern Med 2007;46:1337-1343.

46. Tanaka H, Shimada K, Yoshida K, Jissho S, Yoshikawa J, Yoshiyama M. The simultaneous assessment of aortic valve area and coronary artery stenosis using 16-slice multidetector-row computed tomography in patients with aortic stenosis

comparison with echocardiography.

Circ J 2007;71:1593-1598.

47. Tanaka S, Yoshiyama M, Imanishi Y, Teragaki M, Kasayuki N, Shimizu N, Nakahira K, Hanaki T, Naito Y, Tanaka M, Inoue Y. Measuring visceral fat with water-selective suppression methods (SPIR, SPAIR) in patients with metabolic syndrome.

Magn Reson Med Sci 2007;6:171-175.

48. Ehara S, Naruko T, Kobayashi Y, Kataoka T, Nakagawa M, Shirai N, Ishii H, Okuyama T, Oe H, Sugioka K, Hozumi T, Haze K, Yoshikawa J, Yoshiyama M, Ueda M. Comparison of clinical characteristics and arterial remodeling by intravascular ultrasonic imaging in three age groups (< or =55, 56 to 69 and > or =70 years) of Japanese patients with acute myocardial infarction.

Am J Cardiol 2007;100:1713-1717.

49. Nakamura Y, Wang X, Xu C, Asakura A, Yoshiyama M, From AH, Zhang J. Xenotransplantation of long-term-cultured swine bone marrow-derived mesenchymal stem cells.

Stem Cells 2007;25:612-620.

50. Oe H, Hozumi T, Murata E, Matsuura H, Negishi K, Matsumura Y, Iwata S, Ogawa K, Sugioka K, Takemoto Y, Shimada K, Yoshiyama M, Ishikura Y, Kiso Y, Yoshikawa J. Arachidonic acid and docosahexaenoic acid supplementation increases coronary flow velocity reserve in Japanese elderly individuals.

Heart 2008;94:316-321.

51. Nonen S, Okamoto H, Fujio Y, Takemoto Y, Yoshiyama M, Hamaguchi T, Matsui Y, Yoshikawa J, Kitabatake A, Azuma J. Polymorphisms of norepinephrine transporter and adrenergic receptor alpha1D are associated with the response to beta-blockers in dilated cardiomyopathy.

Pharmacogenomics J 2008; 8:78-84.

52. Ehara S, Naruko T, Shirai N, Itoh A, Hai E, Sugama Y, Ikura Y, Ohsawa M, Okuyama T, Shirai N, Yamashita H, Itabe H, Haze K, Yoshiyama M, Ueda M. Small coronary calcium deposits and elevated plasma levels of oxidized low density lipoprotein are characteristic of acute myocardial infarction.

J Atheroscler Thromb 2008;15:75-81.

53. Hirata K, Pulerwitz T, Sciacca R, Otsuka R, Oe Y, Fujikura K, Oe H, Hozumi T, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Di Tullio M, Homma S. Clinical utility of new real time three-dimensional transthoracic echocardiography in assessment of mitral valve prolapse.

Echocardiography 2008;25:482-488.

54. Hyodo E, Hirata K, Hirose M, Kamimori K, Kawarabayashi T, Shimada K, Yoshikawa J, Yoshiyama M. Clinical use of Doppler echocardiography and Doppler tissue imaging in the estimation of myocardial ischemia during dobutamine stress echocardiography.

J Am Soc Echocardiogr 2008;21:331-336.

55. Ito T, Kimura Y, Uozumi Y, Takai M, Muraoka S, Matsuda T, Ueki K, Yoshiyama M, Ikawa M, Okabe M, Schaffer SW, Fujio Y, Azuma J. Taurine depletion caused by knocking out the taurine transporter gene leads to cardiomyopathy with cardiac atrophy.

J Mol Cell Cardiol 2008;44:927-937.

56. Maeda K, Takagi M, Tatsumi H, Nakagawa E, Yoshiyama M. The effects of nifekalant hydrochloride on the QT dispersion after direct-current defibrillation.

Osaka City Med J 2008;54:11-19.

57. Matsumura Y, Saracino G, Sugioka K, Tran H, Greenberg NL, Wada N, Toyono M, Fukuda S,

Hozumi T, Thomas JD, Yoshikawa J, Yoshiyama M, Shiota T. Determination of regurgitant orifice area with the use of a new three-dimensional flow convergence geometric assumption in functional mitral regurgitation.

J Am Soc Echocardiogr 2008;21:1251-1256.

58. Nakagawa E, Takagi M, Tatsumi H, Yoshiyama M. Successful radiofrequency catheter ablation for electrical storm of ventricular fibrillation in a patient with Brugada syndrome.

Circ J 2008;72:1025-1029.

59. Nakata S, Yokoi Y, Matsumoto R, Shirai N, Otsuka R, Sugioka K, Yoshitani H, Ehara S, Kataoka T, Yoshiyama M. Long-term cardiovascular outcomes following ischemic heart disease in patients with and without peripheral vascular disease.

Osaka City Med J 2008;54:21-30.

60. Okura H, Takada Y, Kubo T, Asawa K, Taguchi H, Toda I, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Yoshida K. Functional mitral regurgitation predicts prognosis independent of left ventricular systolic and diastolic indices in patients with ischemic heart disease.

J Am Soc Echocardiogr 2008;21:355-360.

61. Okuyama T, Ehara S, Shirai N, Sugioka K, Ogawa K, Oe H, Kitamura H, Itoh T, Otani K, Matsuoka T, Inoue Y, Ueda M, Hozumi T, Yoshiyama M. Usefulness of three-dimensional automated quantification of left ventricular mass, volume, and function by 64-slice computed tomography.

J Cardiol 2008;52:276-284.

62. Okuyama T, Ehara S, Shirai N, Sugioka K, Yamashita H, Kataoka T, Naruko T, Itoh T, Otani K, Matsuoka T, Inoue Y, Ueda M, Yoshikawa J, Hozumi T, Yoshiyama M. Assessment of aortic atheromatous plaque and stiffness by 64-slice

computed tomography is useful for identifying patients with coronary artery disease.

Circ J 2008;72:2021-2027.

63. Sugioka K, Hozumi T, Iwata S, Oe H, Okuyama T, Shirai N, Yamashita H, Ehara S, Kataoka T, Yoshikawa J, Ueda M, Yoshiyama M. Morphological but not functional changes of the carotid artery are associated with the extent of coronary artery disease in patients with preserved left ventricular function.

Stroke 2008;39:1597-1599.

64. Takeshita H, Shimada Y, Kobayashi Y, Nishioka H, Ehara S, Kataoka T, Yoshiyama M. Impact of body mass index and Framingham risk score on coronary artery plaque.

Osaka City Med J 2008;54:31-39.

65. Wake R, Muro T, Hozumi T, Matsumoto R, Kataoka T, Nakamura Y, Takemoto Y, Takagi M, Suehiro S, Yoshiyama M. Multiple cardiac thrombi and thromboembolism in a heparin-induced thrombocytopenia antibody- positive patient with heart failure.

Am J Emerg Med 2008;26:1066 e1065-1067.

66. Yoshida K, Shimada K, Tanaka A, Jissho S, Tanaka H, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Quantitative analysis of myocardial contrast enhancement by first-pass 64-multidetector computed tomography in patients with coronary heart disease.

Circ J 2009;73:116-124.

67. Ogawa K, Hozumi T, Sugioka K, Iwata S, Otsuka R, Takagi Y, Yoshitani H, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Automated assessment of left atrial function from time-left atrial volume curves using a novel speckle tracking imaging method.

J Am Soc Echocardiogr 2009;22:63-61.

68. Okura H, Kubo T, Asawa K, Toda I, Yoshiyama

M, Yoshikawa J, Yoshida K. Elevated E/E' predicts prognosis in congestive heart failure patients with preserved systolic function.

Circ J 2009;73:86-91.

(寺崎文生)

1. Otsuka K, Terasaki F, Eishi Y, Shimomura H, Ogura Y, Horii T, Isomura T, Suma H, Kitaura Y. Cardiac sarcoidosis underlies idiopathic dilated cardiomyopathy: importance of mediastinal lymphadenopathy in differential diagnosis.

Circ J 2007;71:1937-1941.

2. Terasaki F, Fujita M, Shimomura H, Tsukada B, Otsuka K, Otsuka K, Katashima T, Ikemoto M, Kitaura Y. Enhanced expression of myeloid-related protein complex (MRP8/14) in macrophages and multinucleated giant cells in granulomas of patients with active cardiac sarcoidosis.

Circ J 2007;71:1545-1550.

3. Otsuka K, Terasaki F, Kitaura Y. Cardiac sarcoidosis associated with heart failure.

Nippon Rinsho 2007;65 Suppl 5:446-450.

4. Otsuka K, Terasaki F, Iimori A, Tonari S, Shimomura H, Ito T, Kitaura Y, Kanki-Horimoto S, Katsumata T. Right atrial blood cyst with total occlusion of the right coronary artery.

Heart Vessels 2007;22:208-210.

5. Terasaki F, Okamoto H, Onishi K, Sato A, Shimomura H, Tsukada B, Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yoshida T, Kitaura Y, Kitabatake A. Higher serum tenascin-C levels reflect the severity of heart failure, left ventricular dysfunction and remodeling in patients with dilated cardiomyopathy.

Circ J 2007;71:327-330.

6. Tanaka T, Sohmiya K, Kono T, Terasaki F, Horie R, Ohkaru Y, Muramatsu M, Takai S, Miyazaki M,

Kitaura Y. Thiamine attenuates the hypertension and metabolic abnormalities in CD36-defective SHR: uncoupling of glucose oxidation from cellular entry accompanied with enhanced protein O-GlcNAcylation in CD36 deficiency.

Mol Cell Biochem 2007;299:23-35.

7. Fujita S, Terasaki F, Otsuka K, Katashima T, Kanzaki Y, Kawamura K, Tanaka T, Kitaura Y. Markedly increased intracellular lipid droplets and disruption of intercellular junctions in biopsied myocardium from a patient with arrhythmic right ventricular cardiomyopathy.

Heart Vessels 2008;23:440-444.

8. Ito T, Kawanishi Y, Tsukada B, Futai R, Terasaki F, Kanzaki Y, Suwa M, Kitaura Y. Novel method for displaying left ventricular function and dyssynchrony using tissue Doppler imaging: evaluation of its applicability in dilated cardiomyopathy with wide and narrow QRS complexes.

J Am Soc Echocardiogr 2008;21:1236-1243.

9. Terasaki F, Ukimura A, Tsukada B, Fujita S, Katashima T, Otsuka K, Otsuka K, Kanzaki Y, Shimomura H, Fujita M, Tanaka T, Kitaura Y. Enhanced expression of type 1 helper T-cell cytokines in the myocardium of active cardiac sarcoidosis.

Circ J 2008;72:1303-1307.

10. Kawanishi Y, Ito T, Suwa M, Terasaki F, Futai R, Kitaura Y. Effect of left ventricular dyssynchrony on plasma B-type natriuretic peptide levels in patients with long-term right ventricular apical pacing.

Int Heart J 2008;49:165-173.

11. Miyamoto S, Ueda M, Ikemoto M, Naruko T, Itoh A, Tamaki S, Nohara R, Terasaki F, Sasayama S, Fujita M. Increased serum levels and expression of S100A8/A9 complex in infiltrated neutrophils in

atherosclerotic plaque of unstable angina.

Heart 2008; 94: 1002-1007.

12. Kanzaki Y, Terasaki F, Okabe M, Kitaura Y. Images in cardiovascular medicine. Three-dimensional remodeling of cardiomyocytes in a patient with aortic stenosis: scanning electron microscopy.

Circulation 2009;119:e10.

13. Otsuka K, Terasaki F, Ikemoto M, Fujita S, Tsukada B, Katashima T, Kanzaki Y, Sohmiya K, Kono T, Toko H, Fujita M, Kitaura Y. Suppression of inflammation in rat autoimmune myocarditis by S100A8/A9 through modulation of the proinflammatory cytokine network.

Eur J Heart Fail 2009;11:229-237.

(藤尾 慈)

1. Ito T, Fujio Y, Uozumi Y, Matsuda T, Maeda M, Takahashi K, Azuma J. TauT gene expression is regulated by TonEBP and plays a role in cell survival.

Adv Exp Med Biol 2006;583:91-98.

2. Takahashi K, Takatani T, Uozumi Y, Ito T, Matsuda T, Fujio Y, Schaffer SW, Azuma J. Molecular mechanisms of cardioprotection by taurine on ischemia-induced apoptosis in cultured cardiomyocytes.

Adv Exp Med Biol 2006;583:257-263.

3. Uozumi Y, Ito T, Takahashi K, Matsuda T, Mohri T, Kimura Y, Fujio Y, Azuma J. Myogenic induction of taurine transporter prevents dexamethasone-induced muscle atrophy.

Adv Exp Med Biol 2006;583:265-270.

4. Uozumi Y, Ito T, Hoshino Y, Mohri T, Maeda M, Takahashi K, Fujio Y, Azuma J. Myogenic differentiation induces taurine transporter in

association with taurine-mediated cytoprotection in skeletal muscles.

Biochem J 2006;394:699-706.

5. Fukuda T, Tarabe T, Ohno M, Tougou K, Fujio Y, Azuma J, Yamamoto I, Takeda A. Warfarin dose requirement for patients with both VKORC1 3673A/A and CYP2C9*3/*3 genotypes.

Clin Pharmacol Ther 2006;80:553-554.

6. Maeda M, Fujio Y, Azuma J. MTHFR gene polymorphism and diabetic retinopathy.

Curr Diabetes Rev 2006;2:467-476.

7. Mohri T, Fujio Y, Maeda M, Ito T, Iwakura T, Oshima Y, Uozumi Y, Segawa M, Yamamoto H, Kishimoto T, Azuma J. Leukemia inhibitory factor induces endothelial differentiation in cardiac stem cells.

J Biol Chem 2006;281:6442-6447.

8. Matsuda T, Fujio Y, Nariai T, Ito T, Yamane M, Takatani T, Takahashi K, Azuma J. N-cadherin signals through Rac1 determine the localization of connexin 43 in cardiac myocytes.

J Mol Cell Cardiol 2006;40:495-502.

9. Kubota T, Nakajima-Taniguchi C, Fukuda T, Funamoto M, Maeda M, Tange E, Ueki R, Kawashima K, Hara H, Fujio Y, Azuma J. CYP2A6 polymorphisms are associated with nicotine dependence and influence withdrawal symptoms in smoking cessation.

Pharmacogenomics J 2006;6:115-119.

10. Yasui, M., Yamamoto, H., Ngan, C. Y., Damdinsuren, B., Sugita, Y., Fukunaga, H., Gu, J., Maeda, M., Takemasa, I., Ikeda, M., Fujio, Y., Sekimoto, M., Matsuura, N., Weinstein, I. B., Monden, M. Antisense to cyclin D1 inhibits vascular endothelial growth factor-stimulated growth of vascular endothelial cells: Implication of tumor

vascularization.

Clin. Cancer Res 2006;12:4720-4729.

11. Yamane M, Matsuda T, Ito T, Fujio Y, Takahashi K, Azuma J. Rac1 activity is required for cardiac myocyte alignment in response to mechanical stress.

Biochem Biophys Res Commun 2007;353:1023-1027.

12. Kimura R, Maeda M, Arita A, Oshima Y, Obana M, Ito T, Yamamoto Y, Mohri T, Kishimoto T, Kawase I, Fujio Y, Azuma J. Identification of cardiac myocytes as the target of interleukin 11, a cardioprotective cytokine.

Cytokine 2007;38:107-115.

13. Tougou K, Fukuda T, Ito T, Yamazaki H, Fujio Y, Azuma J. Genetic polymorphism of bile acid CoA: amino acid N-acyltransferase in Japanese individuals.

Drug Metab Pharmacokinet 2007;22:125-128.

14. Ito T, Fujio Y, Takahashi K, Azuma J. Degradation of NFAT5, a transcriptional regulator of osmotic stress-related genes, is a critical event for doxorubicin-induced cytotoxicity in cardiac myocytes.

J Biol Chem 2007;282:1152-1160.

15. Ito T, Asakura K, Tougou K, Fukuda T, Kubota R, Nonen S, Fujio Y, Azuma J. Regulation of cytochrome P450 2E1 under hypertonic environment through TonEBP in human hepatocytes.

Mol Pharmacol 2007;72:173-181.

16. Hiramoto Y, Shioyama W, Kuroda T, Masaki M, Sugiyama S, Okamoto K, Fujio Y, Hirota H, Hori M, Yamauchi-Takahara K. Effect of bosentan on plasma endothelin-1 level in patients with pulmonary arterial hypertension.

Circ J 2007;71:367-369.

17. Kuroda T, Masaki M, Sugiyama S, Hiramoto Y,