

3、急性大動脈症候群に対する予防治療の指針作成に向けた基礎研究  
その遺伝リスク解明

研究分担者： 所属施設 東京大学大学院医学系研究科健康医科学創造講座  
特任准教授  
氏 名 森田啓行

研究要旨

「急性大動脈症候群」に特徴的な大動脈壁破綻・拡張のリスク素因検討をおこない、リスクコントロール、最適治療選択、予防治療開発のための基礎データを得ることが本研究の目的である。当分担者は特に大動脈瘤患者の遺伝リスク解明を中心に研究を進めた。東京大学医学部附属病院入院・通院中の大動脈瘤患者 30 例からゲノム DNA を収集し、遺伝子解析をおこなっている。大動脈瘤多発家系で変異が検出された平滑筋ミオシン (MYH11)、平滑筋アクチン (ACTA2) の遺伝子に関して変異解析をおこなったところ、家族歴のある腹部大動脈瘤患者に新しく平滑筋ミオシン遺伝子 Arg1799Gln 変異を同定した。大動脈瘤の遺伝子解析を進めることは、大動脈瘤の遺伝の本質を明らかにするだけでなく、予後予測のためのマーカー確立に貢献する。

A. 研究目的

「急性大動脈症候群」は急性大動脈解離及び大動脈瘤破裂・切迫破裂の総称であり、突然発症する生命予後がきわめて不良な病態であるが、希少性疾患のため大動脈壁の破綻につながるメカニズムは不明であり、効果的な予防治療方法は未確立であった。

大動脈解離及び大動脈瘤の発生から進展、最終的に大動脈破裂にいたる臨床像を詳細に検討し、大動脈破裂に至るリスク因子を同定、発症予測因子を明らかにすることを目的に本研究を進めた。本研究のもうひとつの目的は、基礎研究・ゲノム解析を併行

し、「急性大動脈症候群」に特徴的な大動脈壁破綻・拡張のメカニズム解析・リスク素因検討をおこない、リスクコントロール、最適治療選択、予防治療開発のための基礎データを得ることである。

当分担者は特に大動脈瘤患者の遺伝リスク解明を目的とする。

B. 研究方法

「大動脈多発家系」で同定された遺伝子変異をヒントに「一般の」大動脈瘤の遺伝リスクを考える。すなわち、「大動脈多発家系」という極端な例が「強い」遺伝子変異

で起こるとするならば「一般の」大動脈瘤はそれよりは「やや弱い」遺伝子変異で起こるはず、という作業仮説に基づいて遺伝子解析を進める。この進め方は、心肥大や脂質異常症の遺伝子解析では既報である。

「大動脈多発家系」では平滑筋ミオシン(*MYH11*)、平滑筋アクチン(*ACTA2*)の遺伝子変異が報告されている(*Nat Genet* 2006, 2007)。本研究では大動脈瘤患者を対象にして平滑筋ミオシン(*MYH11*)、平滑筋アクチン(*ACTA2*)の遺伝子変異検索をおこなった。東京大学医学部附属病院に入院・通院中の大動脈瘤患者 30 例から採血しゲノム抽出、遺伝子解析をおこなった。平滑筋ミオシン遺伝子(*MYH11*)には 40 個、平滑筋アクチン遺伝子(*ACTA2*)には 8 個のエクソン領域が存在する。それらをすべて個別に PCR 増幅し、ダイレクトシーケンス法で全塩基配列を解読した。

(倫理面への配慮)

本解析は東京大学医学部附属病院の倫理委員会承認を得ている。対象患者から文書による承諾を得た上でおこなわれた。

### C. 研究結果

平滑筋ミオシン遺伝子(*MYH11*)の解析においては 8 個の SNPs(Ala588Ala, Ser694Ser, Ile743Ile, Ala831Ala, Ala1241Thr, Ala1421Ala, Lys1820Lys, Leu1833Leu)が同定された。これらはいずれも理化学研究所が既にウェブサイト上に公開している SNPs に該当した。

平滑筋アクチン遺伝子(*ACTA2*)には変異が検出されなかった。しかし、平滑筋ミオシン遺伝子(*MYH11*)に関しては、腹部大動

脈瘤患者において 1799 番目のアミノ酸残基アルギニンがグルタミンに置換するミスセンス置換 Arg1799Gln を発見した。1799 番目のアルギニン残基は進化の過程で(魚類、両生類、鳥類、ラット、マウス、イヌ、ヒトまで)高度に保存されており生物学的に重要なアミノ酸残基である可能性が高い。また、塩基性アミノ酸であるアルギニンが中性アミノ酸であるグルタミンに置換することから、タンパク機能に変化をもたらすことが予想される。

引き続き、この Arg1799Gln 置換が未報の SNP である可能性を除外するために、中高年の健康診断受診者 258 名(大動脈瘤に関する情報なし)を対象にこの置換に関して遺伝子解析をおこないこの置換が SNP ではないことを確認した。

### D. 考察

「大動脈多発家系」という極端な例が「強い」遺伝子変異で起こるとするならば「一般の」大動脈瘤はそれよりは「やや弱い」遺伝子変異で起こるはず、という作業仮説に基づいて遺伝子解析を進めた。「大動脈多発家系」で遺伝子変異が報告されている平滑筋ミオシン(*MYH11*)、平滑筋アクチン(*ACTA2*)に着目し、一般の大動脈瘤患者ゲノムを解析した。

昨年度に同定し既に報告した平滑筋ミオシン遺伝子(*MYH11*)Gln1658His 変異と今回報告する Arg1799Gln 変異、すなわち 30 症例中 2 例で平滑筋ミオシン遺伝子(*MYH11*)変異を検出した。本研究班の他の研究分担者が「動脈瘤の家族歴を有する腹部大動脈瘤患者は瘤破裂のハイリスク群と

みなすべき」という結論を得ており、それと  
考え併わせると、大動脈瘤の遺伝リスク  
解明はきわめて有用な瘤破裂予測マーカー  
として期待できる。本研究で同定された変  
異が大動脈瘤をきたす機序に関しては今後  
の検討が必要であるが、臨床マーカーとし  
ての有用性に期待が持てる。

今後は家族歴のあるものだけではなく、  
「瘤径が小さいにもかかわらず破裂した  
例」「瘤径急速増大例」「多発瘤例」に着目  
し症例を重ねて遺伝子解析を進める。

## E.結論

本研究プロジェクトで集積した大動脈瘤  
患者 30 例を対象に、平滑筋ミオシン遺伝  
子 (*MYH11*)、平滑筋アクチン遺伝子  
(*ACTA2*) の解析をおこない、腹部大動脈瘤  
患者に平滑筋ミオシン遺伝子 Arg1799Gln  
変異を新しく同定した。遺伝子解析は大動  
脈瘤の遺伝の本質を明らかにするだけでな  
く、予後予測のためのマーカー確立に貢献  
する。

## G.研究発表

論文投稿中

## H.知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅱ. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

4、急性大動脈症候群に対する予防治療の指針作成に向けた基礎研究  
冠動脈疾患と大動脈瘤径拡張速度との相関

研究分担者： 所属施設 東京大学大学院医学系研究科健康医科学創造講座  
特任准教授  
氏 名 森田啓行  
研究協力者： 所属施設 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻  
大学院生  
氏 名 中山敦子

研究要旨

「急性大動脈症候群」に特徴的な大動脈壁破綻・拡張のリスク素因検討をおこない、リスクコントロール、最適治療選択、予防治療開発のための基礎データを得ることが本研究の目的である。当分担者は特に冠動脈疾患の有無と大動脈瘤径拡張速度との相関に関して研究を進めた。2003年から2009年に東京大学医学部附属病院および榊原記念病院で待機的手術をおこなった腹部大動脈瘤患者247名を対象に腹部CT画像上の瘤径推移を検索、術前心臓カテーテル検査における冠動脈疾患の有無との関連を調べた。予想に反して、冠動脈疾患のない群でむしろ腹部大動脈瘤の瘤径拡張スピードが速い、という結果が得られた。冠動脈疾患と大動脈瘤との合併が多いことはよく知られた事実であるが、冠動脈疾患のない群で大動脈瘤進展がむしろ速い、という事実は、冠動脈疾患と大動脈瘤進展とに異なる病態生理がかかわっていることを示唆する。また、術前スクリーニングのあり方にも大きなインパクトを与える。

A. 研究目的

「急性大動脈症候群」は急性大動脈解離及び大動脈瘤破裂・切迫破裂の総称であり、突然発症する生命予後がきわめて不良な病態であるが、希少性疾患のため大動脈壁の破綻につながるメカニズムは不明であり、効果的な予防治療方法は未確立であった。

大動脈解離及び大動脈瘤の発生から進展、

最終的に大動脈破裂にいたる臨床像を詳細に検討し、大動脈破裂に至るリスク因子を同定、発症予測因子を明らかにすることを目的に本研究を進めた。

当分担者は特に冠動脈疾患と大動脈瘤径拡張速度との相関に関して検討した。瘤径拡張はサイレントに進行し破裂という致死的事件にいたるまで気づかれないこと

が多い。したがって瘤拡張と有意に相関する臨床所見の同定はきわめて重要である。冠動脈疾患と大動脈瘤との合併が多いことは既によく知られているが、冠動脈疾患があると大動脈瘤の拡張スピードが速いのか否かは不明である。

## B.研究方法

2003年から2009年までの間に東京大学医学部附属病院および榊原記念病院で腹部大動脈瘤(腎動脈分岐部より遠位)に対して待機的な外科的手術を受けた者を対象とした。外傷、感染、炎症性疾患、マルファン症候群によるものは除外、嚢状瘤、解離を伴うものも除外した。冠動脈病変の精査過程で大動脈瘤を指摘された例は除外し、バイアスを小さくするようつとめた。なお、手術前に最低3回のCT評価をおこなっている、手術前に90日以上フォローをおこなっている、瘤径40mm以下からフォローを開始し、50mm以上までフォローがおこなわれている、を対象に組み入れる際の条件にした。

年齢、性別、BMI、高血圧、脂質異常症、喫煙既往(初回CT評価1ヶ月前までに禁煙)、喫煙、維持透析、Cre値、AAAの家族歴、冠動脈疾患の家族歴、術前冠動脈疾患の有無(術前心臓カテーテル検査による)、脳卒中既往、COPD既往、薬剤内服(ARB、 $\beta$ ブロッカー、スタチン)と大動脈瘤径拡張スピードとの関連を調べた。

(倫理面への配慮)

本解析は東京大学医学部附属病院および榊原記念病院の倫理委員会承認を

得ている。

## C.研究結果

研究方法に記した基準を満たす、247名の腹部大動脈瘤患者を解析対象にした。いずれも待機的な外科的手術前に最低3回のCT評価をおこない(平均3.2年間に平均4.1回)、瘤径40mm以下(平均35mm)からフォローを開始し、50mm以上(平均57mm)までフォローがおこなわれている。

冠動脈疾患なし群では冠動脈疾患あり群と比較して有意に大動脈瘤径拡張スピードが速いという結果が得られた(径40mmが径50mmになるまでのスピードは $6.0 \pm 5.0$  mm/年 vs  $4.6 \pm 4.3$  mm/年;  $P=0.029$ )。当然、瘤径が大きいほど拡張スピードは速くなるが、35-40、40-45、45-50、50-手術時どの範囲をとっても冠動脈疾患なし群では冠動脈疾患あり群と比較して大動脈瘤径拡張スピードは速かった。

大動脈瘤径拡張スピードが5.0 mm/年をこえる症例に有意にみられる変数は「冠動脈疾患なし」( $p<0.01$ )「脂質異常症なし」( $p=0.04$ )であった。現行の喫煙とは弱い相関( $p=0.09$ )、糖尿病との相関はなかった。なおこの検討では特定の薬剤内服との相関を認めていない。

## D.考察

大動脈瘤と冠動脈疾患との合併に関する報告は多い。動脈硬化を共通の発症基盤にしていることを考えると当然といえる。しかしながら大動脈瘤径拡張スピードと冠動脈病変との相関に関して

は報告がない。文献では、瘤径拡張スピードと喫煙継続が正相関、糖尿病が逆相関、ABI 低下(動脈硬化の程度を反映)が逆相関という報告がみられ、また ARB や $\beta$ ブロッカー、スタチンが瘤拡張を遅らせるという可能性を検証するため臨床研究がおこなわれている。しかし、冠動脈病変自体と瘤径拡張スピードとの相関を調べた研究は今までに見られない。今回の検討によって冠動脈疾患がない症例の方が腹部大動脈瘤の拡張スピードが速い、という結果が得られた。動脈硬化という観点から、冠動脈疾患がある例では大動脈瘤拡張も速い、と考えてしまいがちであるが、結果は逆であった。大動脈瘤の発症と進展には別箇の機序がかかわっている可能性がある。少なくとも冠動脈病変と大動脈瘤進展とは別の機序が作用しているのであろう。

このような病態生理への洞察もさることながら、今回の結果が実地臨床に与えるインパクトは大きい。これまで冠動脈疾患がない症例は大動脈瘤のスクリーニング対象になりにくかった。確かに大動脈瘤の合併率は低いかもしれないが、大動脈瘤が一旦できると急速に進行することを念頭にスクリーニングの計画を立てる必要がある。

## E. 結論

冠動脈疾患と大動脈瘤との合併が多いことはよく知られた事実であるが、本研究の結果、冠動脈疾患のない群で大動脈瘤進展がむしろ速い、という事実が明らかになった。冠動脈疾患と大動脈瘤進展とに異なる病態生理がかかわっていることを示唆する。

さらに冠動脈疾患のない群でも一旦大動脈瘤ができると急速拡大する可能性が高く、破裂予防の観点からもスクリーニングの計画を立てる必要がある。

## G. 研究発表

論文投稿中

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅱ. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

5、JCVSD(日本心臓血管外科手術データベース)を用いた、  
胸部大動脈手術症例における非待機手術群と待機手術群の比較

研究分担者： 所属施設 東京大学医学部 名誉教授  
氏 名 高本眞一  
所属施設 東京大学医学部附属病院心臓外科 教授  
氏 名 小野 稔  
所属施設 東京大学医学部附属病院心臓外科 講師  
氏 名 師田哲郎  
所属施設 東京大学医学部附属病院心臓外科 助教  
氏 名 竹谷 剛  
所属施設 東京医科大学外科学第2講座 教授  
氏 名 小櫃由樹生  
所属施設 東京大学医学部附属病院医療品質評価学講座  
特任准教授  
氏 名 宮田裕章

研究要旨

JCVSD（日本心臓血管外科手術データベース）を用いて、胸部大動脈瘤手術症例における破裂危険因子を抽出した。  
女性はAAS発症リスクが高く、瘤径による手術適応判定は要再考。

A.研究目的

胸部大動脈手術においては急性大動脈症候群（AAS）に対する緊急/準緊急手術は高いリスクを伴うことが知られているが、待機手術と比較した場合リスク因子にどのような相違があるのか、明らかになっていない。本研究は胸部大動脈に対する非待機手術において特に強いリスクとなる因子を明らかにすることを目的とする。

B.研究方法

日本成人心臓血管外科手術データベース（JCVSD）に登録された、2004年1月1日から2008年12月31日の間に行われた胸部大動脈手術13,436例を対象とし、非待機手術群（EM群）（4,518例）と待機手術群（EL群）（8,918例）について術前・術中因子・術後アウトカムを比較した。また、ロジスティック回帰分析により、各群で手術死亡および主要合併症のリスクモデルを

作成し比較した。

#### (倫理面への配慮)

本データベース登録に当たっては全症例から書面による同意の取得が義務付けられており、データベース利用に際しても心臓血管外科学会データベース委員会による審査・承認を経ている。また、情報セキュリティなど個人情報管理には細心の注意が払われている。

### C.研究結果

術前因子としては、EM群で年齢が若く、BSAが小さく、クレアチニン値が高かった。手術死亡はEM群で14.82%、EL群で4.71%であり、主要合併症発生率はEM群45.69%、EL群21.84%であった。手術死亡リスクモデルにおいては、EM群では神経学的障害の既往、再手術、低左心機能がEL群に比し重要であった。

### D.考察

胸部大動脈の非待機手術は、待機手術と比較して約3倍の手術死亡率を伴っていた。また非待機手術においては、待機手術に比し神経学的障害の既往を有する症例・再手術症例・低左心機能症例の相対リスクが高久、これらの症例は特に、AAS発症前に手術を行うことが重要と考えられた。

### E.結論

胸部大動脈の待機手術の適応決定においては、経過観察を選択しAASを発症した場合に手術室に到達しない可能性や非待機手

術のリスクに加え、EM群のリスクモデルで強いリスクとされる因子を有する場合、比較的早期の手術を考慮すべきである可能性が示唆された。

### G.研究発表

#### 【論文発表】

竹谷 剛、西村 隆 人工臓器—最近の進歩 人工血管 . 人工臓器 . 2010;39(3):166-169.

#### 著書 (分担執筆)

竹谷 剛、高本眞一 第14章A胸部大動脈瘤 日本脈管学会編 脈管専門医のための臨床脈管学 Medical Tribune 東京 2010. pp.193-4.

#### 【学会発表】

本村 昇、師田哲郎、齋藤 綾、竹谷 剛、小野 稔： 感染性大動脈疾患に対するAllograftを用いた外科治療 第40回日本心臓血管外科学会学術総会 ディベートセッション

縄田 寛、師田哲郎、竹谷 剛、小野 稔、本村 昇、村上 新、高本眞一： 自己弁温存大動脈基部置換術の中遠隔期成績 第40回日本心臓血管外科学会学術総会 会長要望演題

縄田 寛、師田哲郎、竹谷 剛、齋藤綾、北村律、西村隆、久木甚至、木下修、本村昇、小野稔： Stanford A型偽腔閉塞型急性大動脈解離の治療成績 第63回日本胸



部外科学会定期学術集会 一般口演ミニ

小前兵衛、師田哲郎、縄田寛、竹谷剛、小野稔： 大動脈食道瘻に対する治療戦略の検討 第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会 一般口演ミニ

竹谷 剛、木下 修、縄田 寛、嶋田正吾、益澤明広、河田光弘、保科克行、師田哲郎、小野 稔： 胸部大動脈破裂例に対する緊急ステントグラフト内挿術 第 41 回日本心臓血管外科学会学術総会 ポスターセッション

竹谷 剛、縄田 寛、河田光弘、師田哲郎、小野 稔、高本眞一： マルフアン症候群女性患者の妊娠・結婚 第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会 プレナリーセッション

#### H. 知的所有権の出願・取得状況

なし。

## Ⅱ. 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

### 分担研究報告書

#### 6、破裂性腹部大動脈瘤の特質

- 研究分担者： 所属施設 東京大学医学部附属病院血管外科 准教授  
氏 名 宮田哲郎  
所属施設 東京大学医学部附属病院血管外科 助教  
氏 名 保科克行  
所属施設 東京医科大学外科学第2講座 主任教授  
氏 名 重松 宏  
所属施設 東京医科大学外科学第2講座 教授  
氏 名 小櫃由樹生  
所属施設 埼玉医科大学総合医療センター血管外科 准教授  
氏 名 出口順夫
- 研究協力者： 所属施設 東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 大学院生  
氏 名 赤井 淳

#### 研究要旨

「急性大動脈症候群」は急性大動脈解離及び大動脈瘤破裂・切迫破裂の総称であり、突然発症する生命予後がきわめて不良な病態である。現在、大動脈解離に関しては発症予測不可能、瘤破裂に関してもせいぜい画像診断での「大動脈瘤径」、「瘤形態」と「拡張スピード」しか予測指標はない。年間患者数が大動脈瘤1万6千人、大動脈解離は9千人(2002年厚生労働省統計)と希少性疾患であることにより、大動脈壁の破綻につながるメカニズムは不明であり、効果的な予防的治療の方法論は未確立である。本申請研究では急性大動脈症候群のリスク因子を同定、発症予測因子を明らかにし予防的治療につなぐ。

本分担研究においては、1995～2008年に当科を受診した瘤径が30mm以上50mm未満の腹部大動脈瘤患者のうち、初診時のCTが参照可能でありかつ最低半年以上にわたって瘤径をfollowされた103症例について後ろ向き調査を行い、瘤の拡大速度に関する因子を検討したところ、瘤径以外の因子として動脈瘤の家族歴を有する症例、COPDを合併した症例、腹腔動脈分岐部の大動脈径が大きい症例では瘤の拡大速度が大きいことが判明した。

## A.研究目的

「急性大動脈症候群」は急性大動脈解離及び大動脈瘤破裂・切迫破裂の総称であり、突然発症する生命予後がきわめて不良な病態である。希少性疾患のため大動脈壁の破綻につながるメカニズムは不明であり、効果的な予防治療方法は未確立である。本研究では疾患概念を確立するために、大動脈解離及び大動脈瘤の発生から進展、最終的に大動脈破裂にいたる臨床像を詳細に検討し、大動脈破裂に至るリスク因子を同定、発症予測因子を明らかにし予防治療につなぐ。

## B.研究方法

カルテ（紙ベース、電子カルテ）からの情報による、後ろ向き研究である。対象として、過去最大 10 年間の当院で腹部大動脈瘤と診断された症例のうち、手術を施行された症例の情報分析を行う。年間約 40 例ベースで、10 年で約 400 例であるが、破裂症例などでは情報が少なく、正確な症例数は未定である。調べる項目は、年齢、性別、病名、サイズ、入院日、手術日、退院日、手術内容、家族歴、開腹術の既往、動脈硬化のリスクファクター（HT, HL, current & ex-smoking, DM, CKD）、IHD、CVD、一秒率、EF、BNP、手術時間、出血量、輸血の有無、並存疾患、術後合併症である。その他、開腹手術後の創部合併症、ヘルニアなどについても検索することを考慮している。

## （倫理面への配慮）

カルテ・写真を含めた資料は、直ちに個人情報管理者の補助者によって個人情報を削除（連結可能匿名化）した上で管理する。匿名化の操作はネットワークに接続していないコンピュータを用いて行い、連結可能匿名化の対応表は個人情報管理者の補助者が厳重に管理する。

本研究の成果を学会や論文において公表する場合にあっても、資料提供者個人の特定につながる情報が掲載されないよう十分に配慮する。

## C.研究結果

腹部大動脈瘤の拡大速度は瘤径に相関することが知られているが、その他にも性別や喫煙の有無などが拡張速度に関与する独立した因子として報告されている。腹部大動脈瘤の急速増大は瘤破裂の独立したリスクファクターであることが知られており、瘤の拡大速度に関与する因子を正しく理解することは、急性大動脈症候群の病因を明らかにするうえで重要な課題である。

1995～2008 年に当科を受診した瘤径が 30mm 以上 50mm 未満の腹部大動脈瘤患者のうち、初診時の CT が参照可能でありかつ最低半年以上にわたって瘤径を follow された 103 症例について後ろ向き調査を行い、瘤の拡大速度に関与する因子を検討したところ、瘤径以外の因子として動脈瘤の家族歴を有する症例、COPD を合併した症例、腹腔動脈分岐部の大動脈径が大きい症例では瘤の拡大速度が大きいことが判明し

た。

#### D. 考察、今後の方針

昨年度及び今年度の研究で、動脈瘤の家族歴は瘤破裂のリスクファクターであるとともに急速増大のリスクファクターでもあることが明らかとなった。従って、動脈瘤の家族歴は急性大動脈症候群のリスクファクターとして臨床上注意を要する項目であるとともに、急性大動脈症候群の病因・病態を理解する上でも重要なキーポイントになるものと思われる。動脈瘤の家族歴と、瘤破裂・瘤の急速増大の関係をさらに明らかにするため、来年度は、東大病院のデータに東京医大、埼玉医大総合医療センターのデータを加えさらに統計学的な検討を加える予定である。

#### E. 結論

本疾患群には、瘤径や形状以外になんらかの遺伝学的な要因が関与していると考えられる。また、動脈瘤の家族歴を有する腹部大動脈瘤患者は本疾患群のハイリスク群であると考えられた。

#### G. 研究発表

##### 【論文発表】

- 1) Hoshina K, Kato M, Mikuriya A, Ohkubo N, Miyata T. Successful endovascular repair in two cases of graft limb occlusion after endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysms. *Surg Today* 2010;40:487-490
- 2) Hoshina K, Kato M, Miyahara T,

Mikuriya A, Ohkubo N, Miyata T. A retrospective study of intravascular ultrasound use in patients undergoing endovascular aneurysm repair: its usefulness and a description of the procedure. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:559-563

3) 重松邦広, 宮田哲郎. 「若手の疑問に答える」感染性腹部大動脈瘤手術時の治療方針:特に人工血管の選択について *血管外科* 29 (1) 190-193. 2010

4) 保科克行, 宮田哲郎. 手術偶発症を減らす手技の工夫 腹部大動脈瘤—ステントグラフト内挿術を安全に行うために— *手術* 2010;64(11):1649-54.

5) 宮田哲郎. 高齢男性における腹部大動脈瘤スクリーニングの有益な費用対効果: 解説. *The Mainichi Medical Journal* 2010;6(1):28-29.

6) 宮田哲郎. 急性大動脈症候群とは: 診療ガイドライン作成をめざして *Heart View* 2010;14:40-44.

##### 【学会発表】

- 1) Hoshina K, Miyahara T, Yamamoto S, Akai A, Nishiyama A, Isaji T, Kagaya H, Suzuki J, Hashimoto T, Kimura H, Okamoto H, Shigematsu K, Miyata T, Kato M, Ohkubo N. Perioperative Risk of Mural thrombi of endovascular aneurysm repair. The 11th Annual Congress of Asian Society for Vascular Surgery July 1st 2010, Kyoto
- 2) Kagaya H, Miyata T. Infected Abdominal Aortic and Iliac Artery

- Aneurysm: A Single Center 25-year Experience. Society for Vascular Surgery, Vascular Annual Meeting June 11. 2010, Boston USA Poster
- 3) Kagaya H, Miyata T, Nagawa H. Management of Visceral Artery Aneurysms: Single-centre Experience over 25 Years. European Society for Vascular Surgery, X X IV Annual Meeting 2010.9.19 Amsterdam The Netherlands Oral
- 4) Nishiyama A, Akai A, Kagaya H, Suzuki J, Isaji T, Hashimoto T, Hoshina K, Kimura H, Okamoto H, Shigematsu K, Miyaya T. The strategy for Treatment of pancreaticoduodenal arcade aneurysms. The 11th Annual Congress of Asian Society for Vascular Surgery 30.June 2010 Kyoto Japan, oral
- 5) 伊佐治寿彦,山本諭,赤井淳,西山綾子,加賀谷英生,鈴木潤,菅原将代,額賀さおり,宮原拓也,保科克行,木村秀生,岡本宏之,重松邦広,宮田哲郎. 炎症性腹部大動脈瘤の治療戦略. 第 38 回日本血管外科学会総会 2010.5.22 大宮 口演
- 6) 加賀谷英生,西山綾子,赤井淳,伊佐治寿彦,鈴木潤,保科克行,木村秀生,岡本宏之,重松邦広,宮田哲郎,名川弘一. 感染性動脈瘤の治療戦略. 第 51 回日本血管外科学会学術総会 2010.5.22 大宮. 口演
- 7) 福原菜摘, 山本諭, 保科克行, 宮原拓也, 木村秀生, 岡本宏之, 重松邦広, 宮田哲郎, 名川弘一. 超高齢者の腹部大動脈瘤—解剖学的困難症例に対する EVAR の 1 例. 第 52 回日本老年医学会関東甲信越地方会 2010.9.2 東京. 口演
- 8) 保科克行,宮原拓也,赤井淳,西山綾子,伊佐治寿彦,加賀谷英生,鈴木潤,橋本拓弥,木村秀生,岡本宏之,重松邦広,宮田哲郎,加藤雅明,大久保修和. EVAR は Shower embolization のリスクが高いか? —腎動脈下大動脈血栓付着例の比較: EVAR vs. Open Surgery— 第 110 回日本外科学会定期学術集会 2010.4.8 名古屋 パネルディスカッション
- 10) 保科克行,保坂晃弘,宮原拓也,赤井淳,西山綾子,伊佐治寿彦,加賀谷英生,鈴木潤,木村秀生,岡本宏之,重松邦広,宮田哲郎,加藤雅明,大久保修和. EVAR 術後の腎機能障害—造影剤腎症とコレステロール塞栓症の違いと対策. 第 38 回日本血管外科学会総会 2010.5.22 大宮 口演
- 11) 保科克行,保坂晃弘,宮原拓也,加藤雅明,大久保修和,山本諭,赤井淳,西山綾子,伊佐治寿彦,加賀谷英生,鈴木潤,木村秀生,岡本宏之,重松邦広,宮田哲郎. 高齢者 (85 歳以上) に対するステントグラフト内挿術. 第 51 回日本脈管学会総会 2010.10.15 旭川 口演
- 12) 保科克行,西山綾子,加賀谷英生,重松邦広,宮田哲郎. 腹部ステントグラフト内挿術の中長期成績—解剖学的適応と術中 Type 1 エンドリークについての検討を中心に— 第 72 回日本臨床外科学会総会 2010.11.23 横浜 シンポジウム
- 13) 宮田哲郎. 急性大動脈症候群に対する予防治療の指針作成に向けた基礎研究. 平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金 (難

治性疾患克服研究事業) 報告会 2010.3.12  
東京 演者

14) 宮田哲郎. 大動脈瘤に対するステント  
グラフト術. 第58回日本心臓病学会学術  
集会 2010.9.18 東京 教育講演座長

**H. 知的所有権の出願・取得状況**

なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

#### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
竹谷 剛 高本眞一	第14章A胸部大動脈瘤	日本脈管学会	脈管専門医のための臨床脈管学	Medical Tribune	東京	2010	193-4

#### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takahashi M, Shimizu T, Inajima T, Hosoya Y, Takeda N, <u>Ishizaka N</u> , Yamashita H, Hirata Y, Nagai R	A case of localized IgG4-related thoracic periarteritis and recurrent nerve palsy.	Am J Med Sci	341(2)	166-169	2011
田崎龍之介、谷川淳、村井基修、藤阪智弘、柚木孝仁、武田義弘、新名荘史、岡部太一、中小路隆裕、星賀正明、石原正、花房俊昭	冠動脈造影時の造影剤によるアナフィラキシーショックと薬剤抵抗性冠攣縮の一例.	心臓	42(1)	76-81	2010
Barlis P, Dimopoulos K, Tanigawa J, Dzielicka E, Ferrante G, Del Furia F, Di Mario C	Quantitative analysis of intracoronary optical coherence tomography measurements of stent strut apposition and tissue coverage.	Int J Cardiol	141(2)	151-156	2010
Imori A, Kanzaki Y Ito S, Kotani T, Hirano-Kuwata S, Daion M, Katsumata T, Akagi H, Komori T, Terasaki F, <u>Ishizaka N</u> , Ukimura A	Rapidly progressing aneurysm of infected thoracic aorta with pseudoaneurysm formation.	Internal Med	49(22)	2461-2465	2010

Kanzaki Y, Terasaki F, Okabe M, Fujita S, Katashima T, Otsuka K, Ishizaka N	Three-dimensional architecture of cardiomyocytes and connective tissue in human heart revealed by scanning electron microscopy.	Circulation	122(9)	1973-1974	2010
Suzuki J, Ogawa M, Muto S, Itai A, , Isobe M, Hirata Y Nagai R	Periodontitis and cardiovascular diseases	Expert Opin Investig Drugs			2011
Suzuki J, Ogawa M, Takayama K, Taniyama Y, Morishita T, Hirata Y, Nagai R, Isobe M.	Ultrasound-microbubble mediated intercellular adhesion molecule-1 small interfering ribonucleic acid transfection attenuates neointimal formation after arterial injury in mice	J Am Coll Cardiol	55	04-13	2010
Suzuki J, Ogawa M, Tamura N, Maejima Y, Takayama K, Maejima K, Honda K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M.	A critical role of sympathetic nerve regulation for the treatment of impaired daily rhythm in hypertensive Dahl rats	Hypertens Res.	33	1060-5	2010
Ogawa M, Suzuki J, Yamaguchi Y, Muto S, Itai A, Hirata Y, Isobe M, Nagai R	The effects of pharmacological plasminogen activator inhibitor-1 inhibition in acute and chronic rejection in murine cardiac allografts	Transplantation	Nov 16.	[Epub ahead of print]	2010
Hishikari K, Watanabe R, Ogawa M, Suzuki J, Masumura M, Shimizu T, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M	Early treatment with clarithromycin attenuates rat autoimmune myocarditis via inhibition of matrix metalloproteinase activity	Heart	96	523-7	2010
Nakajima T, Hishikari K, Ogawa M, Watanabe R, Suzuki J, Nagashima A, Masumura M, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M	Clarithromycin attenuates myocardial ischemia reperfusion injury	Expert Opin Ther Targets	14	881-93	2010



Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, Fujita H, Morita T, Takahashi M, Nagata D, Kohro T, Imai Y, Nagai R	Plasma cystatin C concentration reflects the severity of coronary artery disease in patients without chronic kidney disease	Circ J	74	2441-7	2010
Higashikuni Y, Sainz J, Nakamura K, Takahashi M, Enomoto S, Iwata H, Sahara M, Tanaka K, Koibuchi N, Ito S, Kusahara H, Sugiyama Y, Hirata Y, Nagai R, Sata M	The ATP-binding cassette transporter BCRP1/ABCG2 plays a pivotal role in cardiac repair after myocardial infarction via a modulation of microvascular endothelial cell survival and function	Arterioscler Thromb Vasc Biol	30	2128-35	2010
Hatano M, Yao A, Shiga T, Kinugawa K, Hirata Y, Nagai R	Imatinib mesylate has the potential to exert its efficacy by down-regulating the plasma concentration of platelet-derived growth factor in patients with pulmonary arterial hypertension	Int Heart J	51	272-6	2010
Nakajima T, Kurano M, Hasegawa T, Takano H, Iida H, Yasuda T, Fukuda T, Madarame H, Uno K, Meguro K, Shiga T, Sagara M, Nagata T, Maemura K, Hirata Y, Yamashita T, Nagai R	Pentraxin3 and high-sensitivity C-reactive protein are independent inflammatory markers released during high-intensity exercise	Eur J Appl Physiol	110	905-13	2010
Iwata H, Sata M, Ando J, Fujita H, Morita T, Sawaki D, Takahashi M, Hirata Y, Tanaka M, Hirata Y, Nagai R	Impact of primitive cells in intracoronary thrombi on lesion prognosis: temporal analysis of cellular constituents of thrombotic material obtained from patients with acute coronary syndrome	Heart	96	748-55	2010
Sahara M, Sata M, Morita T, Nakajima T, Hirata Y, Nagai R	A phosphodiesterase-5 inhibitor vardenafil enhances angiogenesis through a protein kinase G-dependent hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway	Arterioscler Thromb Vasc Biol	30	1315-24	2010

Togashi M, Urano Y, Kojima H, Terai T, Hanaoka K, Igarashi K, Hirata Y, Nagano T.	Sensitive detection of acrolein in serum using time-resolved luminescence	Org Lett	12	1704-7	2010
Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, Fujita H, Morita T, Takahashi M, Nagata D, Kohro T, Imai Y, Nagai R	Relationship between renal dysfunction and severity of coronary artery disease in Japanese patients	Circ J	74	786-91	2010
Takahashi M, Suzuki E, Oba S, Nishimatsu H, Kimura K, Nagano T, Nagai R, Hirata Y	Adipose tissue-derived stem cells inhibit neointimal formation in a paracrine fashion in rat femoral artery.	Am J Physiol Heart Circ Physiol	298	H415-23	2010
Shiga T, Kinugawa K, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Endo M, Kato N, Hirata Y, Kyono S, Ono M, Nagai R	Age and preoperative total bilirubin level can stratify prognosis after extracorporeal pulsatile left ventricular assist device implantation	Circ J	75	121-8	2010
Oba S, Kumano S, Suzuki E, Nishimatsu H, Takahashi M, Takamori H, Kasuya M, Ogawa Y, Sato K, Kimura K, Homma Y, Hirata Y, Fujita T	miR-200b precursor can ameliorate renal tubulointerstitial fibrosis	PLoS One	5	e13614.15	2010
Uchino Y, Watanabe M, Hirata Y, Shigematsu K, Miyata T, Nagai R	Efficacy of renal revascularization in a patient with fibromuscular renal artery stenosis and heart failure	Int Heart J	51	432-435	2010
Takahashi M, Shimizu T, Inajima T, Hosoya Y, Takeda N, Ishizaka N, Yamashita H, Hirata Y, Nagai R	A case of localized IgG4-related thoracic periarthritis and recurrent nerve palsy	Circ J	74	1764-1765	2010
Kiyose K, Hanaoka K, Oushiki D, Nakamura T, Kajimura M, Suehara M, Nishimatsu H, Yamane T, Terai T, Hirata Y, Nagano T	Hypoxia-Sensitive Fluorescent Probes for in Vivo Real-Time Fluorescence Imaging of Acute Ischemia	J Am Chem Soc	132	15846-8	2010

Hirata Y, Nagata D, Suzuki E, Nishimatsu H, Suzuki J, Nagai R	Diagnosis and Treatment of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Disease	Int Heart J	51	1-6	2010
Hirata Y	Significance of B-type natriuretic peptide measurement in patients with chronic kidney disease	Circ J	74	632-3	2010
Nagai R, Awai K, Hirata Y, Iesaka Y, Ishiwata S, Kikuchi T, Mizutani H, Nishitani H, Sakurada H, Shoda M, Soh I, Tani S, Yamaguchi I, Yamashita H, Izumi T, Kanmatsuse K, Ohe T, Yamaguchi T	Guidelines for radiation safety in interventional cardiology (JCS 2006)	Circ J	74	2760-2785	2010
Nagata D, Hirata Y	The role of AMP-activated protein kinase in the cardiovascular system	Hypertens Res	33	22-8	2010
Suzuki J, Ogawa M, Muto S, Itai A, Hirata Y, Isobe M, Nagai R	Effects of specific chemical suppressors of plasminogen activator inhibitor-1 in cardiovascular diseases	Expert Opin Investig Drugs	20	255-64	2011
鈴木淳一	歯周病と心臓血管病	月刊糖尿病	2	89-97	2010
鈴木淳一	歯周病と心血管疾患	Progress in Medicine	30	2799-2803	2010
永井良三、山下尋史、絹川弘一郎、安喰恒輔、八尾厚史、宇野漢成、竹中克、鈴木順一、平田恭信	臨床医学の展望2010 循環器病学	日本医事新報	4478	34-45	2010
Tanaka K, Nagata D, Hirata Y, Tabata Y, Nagaia R, Sata M	Augmented angiogenesis in adventitia promotes growth of atherosclerotic plaque in apolipoprotein E-deficient mice	Atherosclerosis	in press		

Suzuki J, Ogawa M, Muto S, Itai A, Isobe M, Hirata Y, Nagai R	Novel IKK inhibitors for treatment of nuclear factor-kappa B-related diseases.	Expert Opin Invest Drugs	in press		
Ngoc PB, Suzuki J, Ogawa M, Hishikari K, Takayama K, Hirata Y, Nagai R	The anti-inflammatory mechanism of prostaglandin E2 receptor 4 activation in rat experimental autoimmune myocarditis	J Cardiovasc Pharm	in press		
竹谷 剛 西村 隆	人工臓器－最近の進歩 人工血管	人工臓器	39(3)	166-9	2010
Hoshina K, Kato M, Mikuriya A, Ohkubo N, Miyata T.	Successful endovascular repair in two cases of graft limb occlusion after endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysms.	Surg Today	40	487-490	2010
Hoshina K, Kato M, Miyahara T, Mikuriya A, Ohkubo N, Miyata T.	A retrospective study of intravascular ultrasound use in patients undergoing endovascular aneurysm repair: its usefulness and a description of the procedure.	Eur J Vasc Endovasc Surg	40	559-563	2010
重松邦広, 宮田哲郎	「若手の疑問に答える」感染性腹部大動脈瘤手術時の治療方針：特に人工血管の選択について	血管外科	29	190-193	2010
保科克行, 宮田哲郎	手術偶発症を減らす手技の工夫 腹部大動脈瘤－ステントグラフト内挿手術を安全に行うために－	手術	64	1649-54	2010
宮田哲郎	高齢男性における腹部大動脈瘤スクリーニングの有益な費用対効果：解説	The Mainichi Medical Journal	6	28-29	2010
宮田哲郎	急性大動脈症候群とは：診療ガイドライン作成をめざして	Heart View	14	40-44	2010