

## 三重大学COEプロジェクト研究報告書

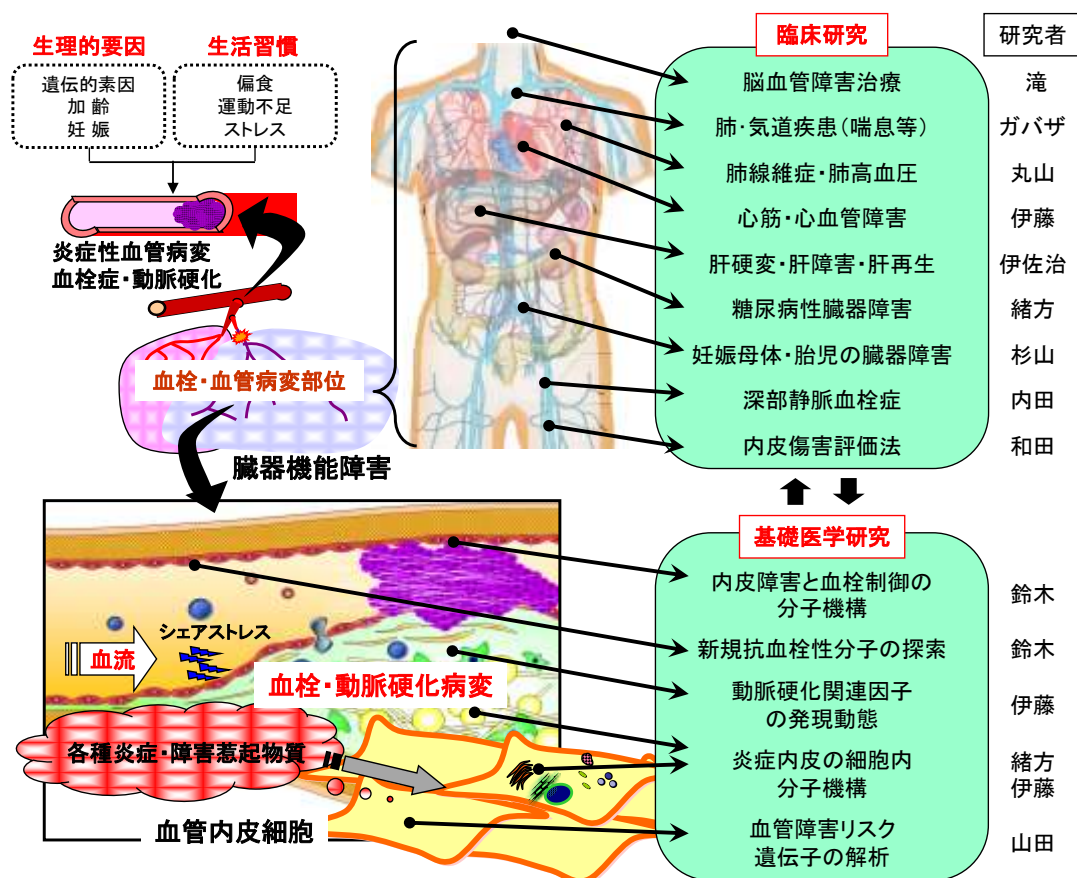
区 分	<input checked="" type="checkbox"/> 世界に誇れる世界トップレベルの研究拠点 (旧COE-A) <input type="checkbox"/> 学部として育てたい国内トップレベルの研究 (旧COE-B)
研究題目	炎症性血管病変による臓器障害機構の解明とその修復再生治療法の開発
研究代表者	鈴木宏治

### 研究の目的等

#### ①目的

【全体的事項】本研究は、基礎医学と臨床の研究者が協働して、炎症性血管病変の分子機構並びに血管病変に起因する各種臓器障害の発症機構を解明すると共に、臓器障害の診断法と予防法、及び障害臓器の修復再生治療法を開発することを目的とする。また、こうした活動を通して、当該研究課題に取り組む次代を担う新進気鋭の若手研究者を育成する教育研究拠点の形成を目指す。具体的には、下図に示すように、この研究チームを構成する研究者(及び共同研究者)が相互に協力しつつ専門領域の個別の課題について研究を行い、最終的にそれらの成果を統合して研究全体の目的を達成しようとするものである。

### 炎症性血管病変による臓器障害機構の解明とその修復再生治療法の開発



上記の目的を達成するため、本研究では、以下に示す基礎医学的研究及び臨床的研究を実施する。

(1) **基礎医学研究の内容**：血液細胞や血管内皮細胞、平滑筋細胞、疾患モデル動物などを用いて、血管内皮細胞上の新規な抗血栓性分子の探索、細菌感染や炎症性サイトカイン、血液凝固因子などにより誘引される炎症性血管内皮障害と血栓制御の分子機構の解明、生活習慣病と関連する動脈硬化関連因子の発現動態の解析、炎症内皮における細胞内分子機構の解明、冠動脈疾患・脳血管障害のリスク遺伝因子の解明、胎児の先天性奇形発生に及ぼす炎症性酸化ストレスの影響の解析等を行う。

(2) **臨床研究の内容**：炎症性血管障害患者の内皮障害評価法の開発、肺高血圧症や妊娠時の血管障害機構の解析、術後深部静脈血栓症の発症機構の解析と診断治療法の確立、炎症性血管病変に伴う肺機能障害や肝障害の修復再生治療法の解析、脳動脈狭窄症のステント術後再狭窄の分子病態などを解析し、炎症性血管病変に起因する各臓器障害に対する新規な診断治療法、抗血栓薬などの開発、疾患リスク遺伝因子を用いたオーダーメイド予防医療システムの開発を目指す研究を行う。

本研究は、医学部、付属病院、及び生命科学研究支援センター所属の教員と大学院博士課程・修士課程の学生が実施する。また、本研究は、次代の血管病研究を担う若手研究者を育成する教育研究拠点の形成を目指しており、研究推進の過程では、各研究グループの研究進展状況を把握し、相互の研究推進を促すと共に、若手研究者や大学院生を対象とした血管病関連領域の最新の知識と技術に関する情報を提供する「炎症と凝固研究会」、「抗血栓療法研究会」等の研究・検討会を定期的に開催する。

#### 【班員の研究目的】

- 【鈴木宏治】血液凝固制御機構と炎症性血管内皮障害の分子機構の解明、及び新規抗血栓薬の開発
- 【緒方正人】血管内皮の炎症における細胞内シグナル伝達系（MAP キナーゼ系）分子の機能の解明
- 【伊藤正明】炎症性病変マーカー、C 反応性蛋白質（CRP）の動脈硬化・血栓形成に及ぼす効果と細胞内 Rho/Rho キナーゼ・シグナルの関与の解明
- 【ガバザ・エステバン、田口 修】肺性高血圧症及び肺繊維症における血管リモデリングの分子病態の解明
- 【和田英夫】各種血栓症における止血系分子マーカーの臨床的意義及び診断基準の確立
- 【丸山一男】肺高血圧症の血管病変発生における炎症性因子と血液因子の役割の解明
- 【杉山 隆、佐川典正】抗酸化物質の thioredoxin 導入マウスを用いた胎児の先天性奇形発生に及ぼす酸化ストレスの影響の解析
- 【伊佐治秀司】肝硬変発症機序及び生体肝移植後肝再生の障害機序の解明
- 【内田淳正】術後深部静脈血栓症の発生機序の解明と治療体系・予防法の確立
- 【滝 和郎】脳血管内治療に伴う脳動脈病変の分子機構の解明と新しい治療法の開発
- 【山田芳司】冠動脈疾患・脳血管障害の遺伝因子の解明とオーダーメイド予防医療システムの開発

#### ②特色

【**全体的事項**】近年、血管内皮の炎症は生活習慣病などにおける血管病変（血管リモデリング）の主な要因であり、血栓症や動脈硬化の引き金になることが明らかになりつつある。すなわち、正常な血管では、内皮細胞上の抗血栓性因子と血栓形成因子の適度な発現により、過度の出血や血栓形成が制御され、血液の流動性が維持されている。しかし、細菌やウイルスなどの感染性因子、医薬品や環境汚染物質などの化学物質、異常血流や殴打などの物理的刺激などにより血管内皮が傷害されると炎症が誘発され、抗血栓性因子の発現低

下と血栓形成因子の発現増加が誘発され、血管内には易血栓性環境に変化する。こうした炎症性血管内皮には血小板が粘着・凝集して凝固血栓が形成される。術後深部静脈血栓症はこの易血栓性環境での血流低下を原因として発症するものと推察されるが、その分子機構は明らかでない。また、血管内皮の炎症性傷害部位に血小板や活性化白血球が接着すると、活性化白血球は内皮下組織に侵入し、内皮障害をさらに進展させると共に、血管平滑筋細胞を誘引して動脈硬化を誘発する。こうして形成された動脈硬化巣（プラーク）が破裂し、また、プラーク表層が糜爛（びらん）状態に陥ると、そこに血小板とフィブリンを主体とする凝固血栓が形成され血管が閉塞する。こうした血管閉塞は単に血栓形成部位周囲の機能障害に止まらず、血流支配下の臓器機能を障害し、心臓や脳だけでなく、関係する多くの臓器に虚血性障害を惹起し、さらに二次的な慢性的病変としての組織硬化や繊維化を誘発する可能性が考えられるが、詳細な機構は明らかでない。

斯界の先端的研究成果によると、炎症性血管病変には血管内皮細胞上の抗血栓性因子のトロンボモジュリン（TM）やヘパラン硫酸プロテオグリカン（HSPG）、線溶阻止因子のプラスミノゲンアクチベーター（PAI-1）、細胞接着分子（ICAM-1、VCAM-1、E-selectin、P-selectin）、炎症性サイトカイン（TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ など）、また、活性化白血球に発現する凝固開始因子の組織因子（TF）、複数の細胞接着分子、炎症性サイトカイン、細胞成長因子（インスリン、PDGF、TGF $\beta$ など）、さらに各種の血管作動分子の関与が示唆されているが、これら以外にも未知の複数因子が関与するものと推察される。近年、ヒトゲノム構造は概ね解明されたが、ゲノム上の多くの遺伝子産物（蛋白質）の機能は明らかでなく、本研究では、炎症性血管病変に関わる未知の遺伝子産物を、DNAチップ・ファージディスプレイ法などのゲノミクス・プロテオミクス手法、発生工学的手法など最新の分析法を駆使して検討を行う。

これに加えて、三重大学では以前から血液凝固と出血症（血友病など）と血栓症（心筋梗塞・脳梗塞・肺塞栓症など）に関する研究が伝統的に活発に行われ、国内外で高い評価を受けており、本研究を遂行する研究土壌・環境は十分に形成されている。

以上のように本研究は、三重大学大学院医学系研究科・医学部付属病院、及び生命科学支援センターの基礎医学系及び臨床系の研究者がグループを形成して、炎症性血管病変と関連する臓器障害の発生機構の解明、及び臓器障害の診断・治療・予防法を開発するプロジェクト研究である。こうした取り組みは、これまで全国的にも無く、地域に根付いた本学の伝統的な個性を発揮できる研究拠点形成につながるものと期待される。

#### 【班員の研究内容と特色】

【鈴木宏治】血管内皮細胞上の抗血栓性機構であるプロテインC凝固制御系の関連因子（特にプロテインS、トロンボモジュリン、プロテインCインヒビター）の炎症性血管病変に伴う発現動態と機能の解析、炎症性血管病変に関わる未知分子のファージディスプレイ法による解析、及び新規な抗血栓薬の開発を行う。

【緒方正人】血管病変や代謝症候群は、生体内で多くの細胞による細胞間相互作用の結果に起きている現象であり、本研究では個体を用いた生体レベルの研究を実施する。

【伊藤正明】動脈硬化進展のマーカーである GRP が直接的に動脈硬化を進展させるメディエーターとして作用するという新しい概念を提唱し、従来からの継続研究である Rho/Rho キナーゼ・シグナル系と本シグナルの炎症性血管病変における関与を明らかにする。

【ガバザ・エステバン】凝固・線溶系因子の遺伝子改変マウスを用いて、慢性炎症性肺疾患の病態形成と制御に関わる凝固・線溶系因子の役割を分子・細胞・個体のレベルで総合的に解明する。

【和田英夫】過凝固・炎症性内皮障害をきたす DIC、TTP、DVT などの疾患患者から収集した臨床検体における止血系分子マーカーの動態を解析し、炎症性血管病変に

特異な分子マーカーを開発する。

- 【丸山一男】炎症性血管病変が原因に考えられる肺高血圧症モデル動物を用いて、肺高血圧症の発症と肺血管病変発生に及ぼす抗炎症物質の効果を生理学的、病理学的指標を用いて解析する。特に凝固線溶系と炎症関連物質に及ぼす抗炎症物質の効果を注目する。
- 【杉山 隆、佐川典正】胎仔の発育と血管形成などに及ぼす酸化物質の影響を解明するため、生体内の抗酸化機構を強化した thioredoxin 導入マウスを用いて、酸化物質により誘発される胎仔奇形形成に及ぼす抗酸化物質の抑止効果を検討する。
- 【内田淳正】いまだ一定の見解が得られていない、整形外科領域での人工膝関節置換術後に高頻度に見られる深部静脈血栓症の発生に及ぼす駆血帯使用の影響を臨床的視点から解明する。
- 【滝 和郎】ステント留置に対する血管壁の反応を炎症の観点から検討する。また、ナノテクノロジーを用いた全く新しい製法や、炎症・組織修復に関連した生理物質を利用することにより、新規デバイスを開発する。
- 【山田芳司】心筋梗塞、脳梗塞の発症に関連する遺伝子多型を特定し、従来の危険因子及び年齢・性別を包括したオーダーメイド予防システムを開発する。本システムにより、個人の疾患発症リスクを予測し、個人の体質に合った予防法を実施することが可能になる。

### ③重要性・発展性

【**全体的事項**】人口の高齢化、高脂肪食の摂取、運動不足などを背景に、肥満、糖尿病、高血圧症、脂質代謝異常症などの生活習慣病とそれに起因する各種の動脈硬化性血管障害や静脈血栓症患者が増加している。こうした血栓性疾患の病態解明と診断治療法、予防法の開発に取り組む本研究は、今後、益々重要で発展が期待されている研究領域であり、本研究の成果は血管病変に基づく多くの疾患の克服に光明を与えるものと確信する。それを裏付けるように、現在、多くの国際的製薬企業が、次々と抗血栓薬の開発を展開しており、この数年、国内外で多数の第3相臨床試験が活発に行われている。また、心血管治療や脳血管治療においても、治療デバイスの開発は日進月歩の勢いで展開されている。さらに、血栓症の発症の予防につながる遺伝子診断法や機能性食品との開発は、「生涯健康（死ぬ日まで健康に暮らす）」という高いQOLを願う多くの人々に切望されている。こうした社会的要求を背景とし期待されている本研究は、今後もさらに大きく発展するものと考えられる。そして何よりも重要なことは、本研究課題の推進によって、各種の血栓症や血管病変に起因する臓器障害患者の治療法や予防法の開発とそれに関わる教育研究拠点が形成され、次代の血管病研究を担う若手研究者の育成が可能になることである。

#### 【班員の研究の重要性・発展性】

- 【鈴木宏治】血栓形成を制御する血液凝固制御機構の分子機構を解明するとともに、炎症性臓器障害の原因に考えられる血管内皮細胞の細胞間接着分子の発現動態を明らかにすることにより、血管内の凝固・炎症反応の阻止を作用機構とする播種性血管内凝固亢進症（DIC）などの血栓症に対する新しい抗血栓薬や機能性食品の開発など、炎症性血管病変や各種の血管障害性臓器疾患に対する新たな診断法、治療法、予防法の開発に向けた研究が活発化する。
- 【緒方正人】本研究で炎症シグナルによる血管病変や代謝症候群の進展機構を明らかにすることによって、病態の理解を進め、治療の標的分子を定めることが可能となる。
- 【伊藤正明】新しいリスク因子と考えられているGRPの細胞障害分子機構を明らかにして、

動脈硬化・血栓形成における新しい分子機序が解明できる。また、高血圧、糖尿病、メタボリックシンドロームなどの危険因子が共通に引き起こすシグナル伝達の解明へと発展させることができる。

【ガバザ・エステバン】肺線維症、肺高血圧症等の慢性炎症性肺疾患を対象とした本研究の成果は、肺疾患にとどまらず、生体の多くの臓器や組織の病態形成機構の解明に発展するものと期待される。

【和田英夫】血栓性疾患などの、効率的ならびに特異的な診断を行うことにより、医科学的エビデンスが集積され、各種疾患の診断基準、ガイドラインなどの確立が出来、さらに医療効率の改善につながることを期待される。

【丸山一男】肺高血圧症の本質的治療は、肺高血圧血管の組織的・器質的変化の発生・進行を抑制し、器質的変化の回復させることである。本研究は、他疾患に対する薬物や本研究班内で開発されている新規物質の肺高血圧発症抑制効果を検討し、今後の臨床応用への可能性を探る。

【杉山 隆、佐川典正】抗酸化機構を強化した thioredoxin 導入マウスへの抗酸化物質の投与による胎仔奇形発生における機序の解明は、母体糖尿病による胎児合併症の防止の一助となる臨床応用に直結するものと期待される。

【内田淳正】深部静脈血栓症は人工膝関節置換術の重要な合併症の1つで、発症頻度は40～80%と高率である。本症は致死性肺血栓塞栓症の原因となりうることから、その予防及び早期発見・早期治療法の開発は静脈血栓症患者の発症阻止とQOLの向上に大きく貢献できる。

【滝 和郎】脳血管病変に対する血管内治療は、良好な治療成績から適応が拡大する一方で、長期成績を含めた脳血管内治療の限界点や問題点も明らかになってきており、これらの諸問題を解決することは、安全かつ確実な脳血管内治療法の開発に貢献できる。

【山田芳司】本研究により、種々の生活習慣病の発症に関連する遺伝子をゲノム全領域関連解析により特定することが可能になるため、その成果は、健康長寿、QOLの向上、ねたきり防止に貢献できるため医学的・社会的に極めて重要であり、今後の発展性が期待できる。

#### ④学術的・社会的意義など

【全体的事項】高齢社会と飽食・運動不足の現代において、動脈硬化性疾患である心血管障害と脳血管障害の患者総数は、悪性腫瘍患者の数を凌ぐ程であり、また、深部静脈血栓症、肺塞栓症などの静脈性血栓症も術後患者を中心に高頻度にみられる。さらに、肺線維症や喘息などの肺・気道疾患、肝炎や肝硬変、腎障害などの多くの臓器機能障害が臓器固有の血管病変（血管リモデリング）によって発症し、増悪化することが分ってきた。こうした血管病変の多くは、細菌やウィルスの感染、サイトカインや白血球、血液凝固因子などの生体成分、医薬品や環境汚染物質などの化学物質、様々な物理的刺激などによる血管内皮の炎症に起因することが示唆されている。

炎症性血管病変の発生の背景には、遺伝的素因や加齢、妊娠などの生理的要因の他に、生活習慣（高カロリー・高脂肪食、過食、運動不足、肥満、精神的ストレスなど）が最大の要因として関わっている。こうした生活習慣病の典型例に糖尿病があるが、その主な病態は、高血糖とインスリン抵抗性（高インスリン血症）による慢性的な血管障害合併症であり、心筋梗塞や脳梗塞、腎症、網膜症、神経症を発症する。我国の糖尿病患者は、2006年の時点で約820万人、見かけ上健康な予備軍を含めると約1870万人と推定されており、患者数は年々増加している。

この糖尿病に加えて、動脈硬化の危険因子である高血圧、高脂血症、肥満を重複して発症するメタボリックシンドロームでは、冠動脈や頸動脈の硬化病変が進行し、心筋梗塞

や脳梗塞の発症率の増加が著しく、また、動脈形成術後の再狭窄の頻度も高く、現状では完全治癒は難しい。

こうした心筋梗塞や脳梗塞、糖尿病性合併症、肺線維症、肝硬変症などの炎症性血管病変による臓器障害患者の QOL の維持は難しく、治療費の高騰は医療経済悪化の最大要因であり、社会問題になっている。

以上のように、炎症性血管病変とそれに起因する臓器障害の発生機構を解明し、その研究成果に基づいて障害組織と臓器の修復再生のための診断法と治療法の開発、さらに予防法の開発に向けた研究は、緊急に取り組むべき重要な課題である。本研究の推進によって得られる成果は、現代社会の 2 大疾患である心血管障害と脳血管障害の発症率の低下と治癒率の向上に貢献できると共に、難治性の肺高血圧症や妊娠中毒症、肝硬変、肺線維症などの治療に関する基礎的情報を与えることが期待でき、その学術的・社会的意義は極めて大きいと考えられる。

#### **【班員の研究の学術的・社会的意義など】**

**【鈴木宏治】** 炎症性内皮障害の分子病態や血液凝固制御因子の役割の解明、新しい抗血栓薬の開発は、血栓性疾患患者の治療や QOL の改善につながるものであり、研究成果の医学的意義は非常に大きい。また、本研究で得られる知見は、血管内皮機能の維持や発達、生体の発生や分化などの生命現象の理解に重要な基礎的情報を与えるものであり、学術的意義も大きい。

**【緒方正人】** 代謝症候群は、中年男性の半数に発生しており、約 2000 万もの予備軍が存在する。厚生労働省では、平成 27 年度末までに 25% 減として医療費 2 兆円の削減を目指している。従って、代謝症候群や炎症性血管病変の MAP キナーゼによる新規制御機構の研究は、学術的意義に加えて大きな社会的意義を有する。

**【伊藤正明】** 新しい動脈硬化危険因子、動脈硬化メディエーターとして CRP の位置づけ・概念を明確化し、炎症性動脈硬化病変に Rho/Rho キナーゼ・シグナルの関与を解明することは、動脈硬化性血管病に対する新しい治療法の開発に貢献できる。

**【ガバザ・エステバン】** 凝固・線溶系因子の制御調節機構の解明は、多くの炎症性臓器疾患の発症機構の理解につながり、関連疾患に対する有効な治療薬や障害の軽減手技の開発に寄与するものであり、学術的・医学的・社会的に大きく貢献できると考えられる。

**【和田英夫】** 本研究の成果は、血栓性疾患の診断や治療におけるガイドラインの確立、新しい検査法の確立にもつながるものであり、その学術的・医学的意義は非常に大きい。

**【丸山一男】** 現在、難病である肺高血圧症における究極的な治療法は肺移植である。肺高血圧の発症原因には炎症性血管病変が考えられており、本研究において抗炎症性物質や凝固線溶系因子により肺の血管病変を抑制し、機能を回復させることが出来れば、肺移植の必要性を減じ、また、肺移植に至るまでの期間を延長できるなど、医学的・社会的意義は極めて大きい。

**【杉山 隆、佐川典正】** 日本人にはインスリン分泌が悪い遺伝的背景があり、また、加齢もインスリン抵抗性の一因となるため、近年の我が国の晩婚化現象と相俟って、今後高齢妊娠が増加すると、妊娠時糖代謝異常症はさらに増加し、それによる先天奇形胎児も増加すると推定される。妊娠自体の糖・エネルギー代謝調節機序の解明とそれに基づく耐糖能異常の治療法の開発は、今後の産科医学や社会保険の視点からも重要である。

**【内田淳正】** 人工膝関節置換術は、現在、整形外科において広く普及している手術であり、術中の出血量を減らすために用いられる駆血帯が深部静脈血栓症の発生頻度に及ぼす影響を明らかにする本研究は学術的・社会的意義が非常に大きい。

【滝 和郎】炎症性血管病変に起因する脳血管疾患（脳卒中）は、わが国の医療にとって最も対策が必要な疾患の一つである。本研究の成果は、脳血管疾患に対して即、臨床応用が可能であり、医学的・社会的意義が極めて大きい。

【山田芳司】本研究の成果は、高齢化社会を迎えた我が国における健康長寿に寄与することができる。また、世界的に進行中の疾患ゲノム研究における日本人の疾患感受性遺伝子情報の獲得としても重要であり、21世紀のゲノム医学及びオーダーメイド医療に貢献できるため、学術的な意義も大きい。

## 研究の成果等

### ①当初目的に対する成果

- 【鈴木宏治】感染性炎症に伴う凝固亢進症における血中の凝固制御因子プロテインS (PS) の機能低下の原因解明を目的として研究を進め、肝臓の実質細胞・類洞内皮細胞におけるPS及びPS制御因子のC4b結合蛋白質の発現動態を解析し、病因を明らかにすることができた。また、肝再生、血管透過性、腎機能、腫瘍細胞の増殖と転移における凝固制御系因子のプロテインCインヒビター (PCI) の役割を分子、細胞、個体レベル等で明らかにすることができた。また、ファージディスプレイ法を用いて、血管内皮細胞の新規な炎症制御因子の探索を目的として研究を進め、細胞間接着分子 (Connexin) が炎症制御に関わることを明らかにした。さらに、1987年から行ってきた遺伝子組換えトロンボモジュリン (TM) を播種性血管内凝固症候群 (DIC) の治療薬として開発する第3相臨床試験が終了し、厚生省の認可を受けて、昨年5月に上市することができた。
- 【緒方正人】血管病変や代謝症候群の病態解明を目的として研究を進め、MAPキナーゼを介するシグナル系が炎症や代謝症候群の制御に重要であることを明らかにできた。さらに、MAPキナーゼ系が、合成阻害剤による治療の標的となる可能性を示すことができた。
- 【伊藤正明】炎症性病変マーカー、CRPの動脈硬化・血栓形成に及ぼす効果と細胞内シグナル伝達系の解明を目的として研究を進め、CRPが直接血管内皮細胞に作用して、血栓形成に関与するPAI-1の発現誘導を起こすことを明らかにした。このPAI-1発現誘導には、酸化ストレスによるRho/Rhoキナーゼの活性化を介したNF $\kappa$ Bの活性化が関与していた。同様に高血糖刺激においても、同様のシグナルを介して血管内皮細胞でPAI-1の発現誘導を引き起こすことも解明した。
- 【ガバザ・エステバン】肺性高血圧症及び肺繊維症における血管リモデリングの分子病態の解明を目的として研究を進め、肺線維症の病態形成に線維素溶解系 (線溶系) の低下が重要な役割を担っていることを明らかにした。また、肺高血圧症モデルマウスにおいてプロテインCインヒビターなどのセリンプロテアーゼインヒビターが肺の炎症性障害、血液凝固、サイトカイン産生、血管壁のリモデリングを改善し、防御的に働いていることを明らかにした。
- 【和田英夫】血栓性疾患における血中の分子マーカーの臨床的意義を解明し、診断基準を確立する目的で研究を進め、各種検査法の疾患適応性を確立できた。また、Negative predictive value (NPV) 及びPositive predictive value (PPV) などの概念を導入することにより、疾患の発症を診断するカットオフ値などを確定することができた。
- 【丸山一男】肺高血圧症の血管病変発生における炎症性因子と血液因子の役割を解明する目的で研究を進め、ラットの実験モデルを用いた研究で、抗炎症作用を有する誘導型一酸化窒素合成阻害薬やレチノイン酸では、肺高血圧症の発症は抑制されなかった。吸入一酸化窒素により、肺高血圧症の回復過程は促進されなかった。また、NF $\kappa$ B阻害薬、心房型利尿ペプチドの遺伝子導入は、肺高血圧症の抑制効果が認められた。遺伝子組み換えTMは、モノクロタリン肺高血圧ラットにおいて、その発症過程を抑制する可能性があることを認めた。
- 【杉山 隆、佐川典正】抗酸化物質のthioredoxin導入マウスを用いて胎児の先天性奇形発生に及ぼす酸化ストレスの影響を解明する目的で研究を進め、糖尿病マウスの胎仔では、胎仔体重や胎盤重量も低下しており、先天奇形の発生頻度も高いこと、抗酸化物質のthioredoxin導入 (Tg) マウスの糖尿病では先天奇形発生の発生頻度が低いことが明らかになった。また、胎仔肝臓の酸化ストレ



スマーカーの thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)は、糖尿病マウスで発現量が増加していた。妊娠 10 日目の胎仔の神経上皮の酸化ストレスマーカーの 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) の発現量は、糖尿病群で高値であった。さらに母体糖尿病による胎仔奇形発生とアポトーシスとの関連を検討した結果、糖尿病群で caspase-3 の発現量が多く、Tg 群では減少していた。

【内田淳正】術後深部静脈血栓症の発生機序の解明と治療体系・予防法の確立を目的として研究を進め、人工膝関節置換術中に駆血帯を使用することにより、術中出血量及び総出血量が減少はみられたが、術後の深部静脈血栓症の発生頻度は駆血帯を使用しなかった群と比較して有意な差は認められることは出来なかった。現在、さらに臨床研究を続けている。

【滝 和郎】脳血管内治療に伴う脳動脈病変の分子機構の解明と新しい治療法の開発を目的として研究を進め、Angiotensin II receptor blocker (ARB) により、ステント留置後の新生内膜肥厚の進行を抑制できることを明らかにした。また、ナノファイバーを用いたカバードステントや、硫酸化ジェラン固定化ジェランにテネシン-Cを結合させたコイルを開発した。

【山田芳司】冠動脈疾患・脳血管障害の遺伝因子の解明とオーダーメイド予防医療システムの開発を目的として研究を進め、10,000 例の患者対照研究において、205 遺伝子 300 多型 (SNP) の大規模関連解析を行い、心筋梗塞・脳梗塞発症と関連する遺伝子多型を特定し、従来の危険因子を包括したオーダーメイド予防システムを開発した。さらに、心筋梗塞・脳梗塞のゲノム全領域関連解析を行い、これらの疾患の発症に強く関連する遺伝子を特定した。当初の目的は十分に達成することができた。

## ②研究活動から得られた新たな学術的知見

【鈴木宏治】感染症に伴う凝固炎症亢進症では、エンドトキシン (LPS) により肝細胞・類洞内皮細胞でのPS及びC4b結合蛋白質の発現動態が変化し、凝固制御活性を有する遊離型PSの血中レベルが低下することが原因であることを解明した。また、プロテインCインヒビター (PCI) は肝再生、血管透過性の制御、腎組織と機能の維持、腫瘍細胞の増殖と転移を制御していることが明らかになった。また、細胞間接着分子 Connexin 32が血管内皮細胞の炎症を制御していることを明らかにした。さらに世界で初めての新しいDIC治療薬として遺伝子組換えTMを開発し、社会に出すことができた。

【緒方正人】細胞内のMAPキナーゼを介するシグナル伝達系が、獲得免疫のみならず、自然免疫である炎症や生活習慣病の一つである肥満の重要な制御分子として機能することが個体レベルで明らかになった。

【伊藤正明】CRPが直接血管内皮細胞に作用して、血栓形成に関与するPAI-1の発現誘導を起こすことが明らかになった。このPAI-1発現誘導には、酸化ストレスによるRho/Rhoキナーゼの活性化を介したNF $\kappa$ Bの活性化が関与しており、また、高血糖刺激においても、同様のシグナルを介して血管内皮細胞でPAI-1の発現誘導を引き起こすことを解明した。

【ガバザ・エステバン】線溶阻害因子thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) はブレオマイシン誘発肺線維症モデルで、肺胞腔内のフィブリン分解を抑制し、線維化を助長することが明らかになった。また、同モデルにおいて、NF $\kappa$ B阻害剤はT細胞の転写因子を阻害し、サイトカイン分泌を抑制して、Th1-Th2不均衡

を是正し、最終的に肺線維化を抑制することが明らかになった。

【和田英夫】各種の血栓性疾患の臨床検査において、各病態に適したカットオフ値が適応されるようになった。またADAMTS13などの新しい止血系分子マーカーの有用性を明らかにし、今後の診療ガイドラインの策定に役立てることができた。

【丸山一男】抗炎症作用を持つ物質が肺高血圧症の血管病変の発生を必ずしも抑制しないことを示した。一方、NF $\kappa$ B阻害薬に抑制作用を認めたことから、今後の研究の基礎を築くことができた。また、血管病変発症抑制物質が、機能回復を促進しなかったことから、発症過程と回復過程は同一機構ではないことを示した。肺高血圧症に組換えTMが有効であったことから、凝固制御因子が肺高血圧症の治療に有用である可能性が示唆された。

【杉山 隆、佐川典正】母体糖尿病における先天奇形の発症は酸化ストレスによるシグナル伝達系を介して発生する可能性を初めてin vivoで明らかにし、また、抗酸化物質の過剰発現マウスにおいてその発生率が抑制されたことから、抗酸化剤の投与が先天奇形発生を予防する可能性も示唆した。

【内田淳正】駆血帯の使用の有無にかかわらず、約80%の症例に深部静脈血栓症が発生したことから、手術操作自体が血栓症の発生に大きく関与している可能性を明らかにした。

【滝 和郎】異物を用いる脳血管内治療では、炎症反応の阻止を常に考慮しなければならず、炎症を抑制するための治療法を開発することができた。他方、これとは逆に炎症と組織修復機構を利用した新しい治療法を開発することができた。

【山田芳司】遺伝因子・環境因子を総合すると、個人個人によって疾患発症リスク値に数倍以上の差があり、また高リスク値を示す個人でも危険因子の早期治療あるいは生活習慣の改善により発症リスク値が平均レベルまで低下することを明らかにし、これらの知見を基にオーダーメイド予防法の開発を可能にした。また、心筋梗塞・脳梗塞の発症に関連する新たな複数の遺伝子を発見した。

### ③構成員の有機的連携（連携が保たれ活発な研究活動が展開されたか）

【全体的事項】本プロジェクト研究の構成員には基礎医学系と臨床系の専門家が多数含まれていることから、臨床系の大学院生は基礎医学系構成員との連携が保たれ、共同研究を進めることが容易にできた。とりわけ、研究試薬や分析機器等の相互提供、遺伝子改変動物の作成、疾患モデル動物の作成と解析などに相互に技術的指導を受け与えることができ、また、他構成員への助言・技術提供などを行うことができた。また、構成員の多くは「炎症と凝固研究会」や「抗血栓療法研究会」などの学内研究会の幹事や班員であり、こうした研究会を通して、最新治験と一緒に学ぶことができた。さらに、附属病院内に新設した「血栓・止血異常症診療センター」を中心に止血系カンファランスを行い、止血異常症や血栓症における診療について、緊密な連携が行われた。ただ、一部の班員においては、研究試料の取り扱い上、本学の構成員との共同研究に発展させることができなかった。

### ④学部のバックアップ体制

【全体的事項】大学院医学系研究科のバックアップ体制があったため、総合研究室所有の機器の使用、生命科学支援センターの動物実験施設、RI実験施設等の使用において便宜を図っていただき、研究を展開することが出来た。また、医学系研究科や附属病院等のバックアップ体制により、患者の同意や倫理委員会などの審査機関での承認を得ることができ、患者検体を用いる研究を遂行することができた。

### ⑤経費（効率的・効果的に使用されたか）

【全体的事項】運営費交付金（校費）に基づく所属研究室の研究経費が減額されるなかで、本COE研究プロジェクト経費は非常に有り難い研究費であった。特に研究上必要な試薬（主に免疫組織染色の際の各種抗体、real time PCRの際の試薬）や動物の購入費に有用であった。また、本経費によって、非常勤技術職員の雇用、生命科学研究支援センター施設（動物実験施設とRI実験施設）の施設利用費の支払いができるなど、本研究費は研究の遂行上、効率的、効果的に遂行することができた。

### ⑥今後の展望

【全体的事項】生体防御における自然免疫の一つである血液凝固反応は、血管傷害部位での止血凝固と血管内での非凝固（血液流動性維持）という正反対の役割を有しているが、この秩序の乱れを原因として、血管病（血栓症）や関連の臓器障害が誘発される。今後も、血栓症や関連の臓器障害の発症予防のため、血液凝固制御機構の分子生物学的解明、関連疾患の分子病態の追求、細胞内シグナル伝達分子の機能発現機構の解明、糖尿病誘発性胎児奇形の阻止、難治性疾患である肺高血圧症や肺線維症、喘息等の治療法の開発、外科領域における術後血栓症の予防法の開発、脳血管障害治療に用いる安全なデバイスの開発、さらに、血栓性疾患の早期診断法の開発と生活習慣病関連遺伝子の特定によるオーダーメイド予防法の確立など、早急に取り組むべき課題は多い。この三重大COEプロジェクト研究の過程で基礎を学んだ若い研究者の今後の活躍に期待したい。

#### 【班員の研究の今後の展望】

【鈴木宏治】本学で発見されたプロテインCインヒビターの研究は独自性の高い研究課題であり、今後も大いに発展させたい。また、細胞間接着分子による炎症の制御は血管機能障害に対する新しい分子標的になると考えられ、その可能性を追求する。また、抗血栓薬の開発過程で培った実験手法を用いて、新たな血栓症の発症を予防する機能性食品素材の開発を行う。

【緒方正人】MAPキナーゼによる代謝制御は新しい研究分野であり、今後この分野の進展によって、病態解明のみならず疾患の予防や治療につながる新しい分子標的の探索を行う。

【伊藤正明】CRPが血管内皮細胞に作用して血栓形成を誘発するPAI-1を発現誘導し、この反応に酸化ストレスによるRho/Rhoキナーゼの活性化によるNF $\kappa$ Bの活性化が関与すること、また、高血糖刺激でも同様のシグナル系を介するPAI-1の発現誘導が起こることが明らかになったので、今後はこの炎症カスケードの普遍性について関連する他の疾患で追求し、治療に有効な標的分子を特定する。

【ガバザ・エステバン】本研究で明らかにしたTAFIやNF $\kappa$ B阻害剤が示した肺線維症抑制作用やTh1-Th2不均衡の是正作用に基づき、新しい診断法・治療法の開発と臨床応用に向けたTranslational Researchを行う。

【和田英夫】本研究で明らかにした新しい血栓症分子マーカーを用いた血栓性疾患の診断の結果を学内から三重県内、そして三重県から全国へ発展する。

【丸山一男】本研究の成果に基づき、肺高血圧症の新しい治療薬の開発に向けて、抗炎症性凝固制御因子である組換えTMの有効性を評価するため、組換えTM投与後の生存曲線を検討する。

【杉山 隆、佐川典正】本研究の成果に基づき、酸化ストレスと先天奇形発症の関連性の解

明、thioredoxinによるアポトーシス・シグナリングの解析、先天性奇形とアポトーシスの関連性などを解明する。さらに治療法として抗酸化物質投与の可能性も検討する。

【内田淳正】同一患者の術前と術後の血液凝固能の変化に与える要因として、血小板由来 microparticle (MP) やMP上に存在する組織因子など膜蛋白の存在に着目しており、今後はこれらの分子群について詳細な解析を進めていく。

【滝 和郎】本研究の成果は、今後、脳血管障害の新しい治療法として臨床応用されることが期待できるが、さらにより良い脳血管傷害治療デバイスと技術の開発に取り組みたい。

【山田芳司】わが国で初めて三重大学病院にオーダーメイド医療部が設立され、今後、本学を中心に三重県でオーダーメイド医療が発展すると考えられる。本研究はこうした流れに沿うものであり、今後さらに多くの生活習慣病についてオーダーメイド予防システムを開発し、三重大学をオーダーメイド医療の拠点として、国内外に情報発信する予定である。

#### ⑦その他特記事項（学内外に対しどのようなインパクト等を与えたか等）

【鈴木宏治】研究業績の全ては国外の一流専門雑誌に掲載され、あるいは現在論文投稿中である。また、我々が開発し社会に出すことのできた遺伝子組換えTMIは世界で初めてのDIC治療薬であり、我が国で遺伝子クローニングされた蛋白質が治療薬にまで開発された最初の例である。これらの業績により、我が国の医学会で最も権威があると言われるベルツ賞を受賞し、新聞等で報道された。

【緒方正人、伊藤正明、ガバザ・エステバン、丸山一男】研究の成果は多数の国際学会で発表し、世界一流の雑誌に記載された。

【和田英夫】三重大学附属病院の血栓・止血異常症診療センター構成員を中心に、学内外で止血系カンファランスを行い、研究成果の発表を行った。

【杉山 隆、佐川典正】世界で始めて母体糖尿病におけるTRXを過剰発現する胎仔において先天奇形の発症が抑制されることを明らかにしたことは極めて大きなインパクトであり、現在、論文投稿中である。

【内田淳正】我々の研究を通じて、三重県内に止まらず全国的にも、整形外科領域では深部静脈血栓症に対する関心が高まってきており、基礎研究だけでなく、診療の現場においても、深部静脈血栓症の予防に対する取り組み意識が高まってきた。

【山田芳司】本研究成果の多くは一流国際学会誌に掲載された。また、本研究成果を基に、ベンチャー企業（クオルセイパー有限責任事業組合）を設立した。さらに、三重大学リサーチセンター（疾患ゲノム研究センター）に認定された。

## 研究活動実績

① 発表論文（平成16～20年度に発表した本研究に関連した論文の著者名、論文名、掲載誌、巻号、年月、頁等を記入）【別刷を添付すること】

【鈴木宏治】

1. Toyada H, Hayashi T, Gabazza EC, Suzuki K, Kisenge RR, Kang J, Hori H, Komada Y. Experimental treatment of human neuroblastoma using live-attenuated poliovirus. *Int J Oncol* 2004; 24: 49-58.
2. Wakita T, Hayashi T, Nishioka J, Tamaru T, Akita N, Asanuma K, Kamada H, Gabazza EC, Ido M, Kawamura J, Suzuki K. Regulation of carcinoma cell invasion by protein C inhibitor whose expression is decreased in renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 2004; 108: 516-523.
3. Toyoda H, Ido M, Hayashi T, Gabazza EC, Suzuki K, Bu J, Tanaka S, Nakano T, Kamiya H, Chipeta J, Kisenge RR, Kang J, Hori H, Komada Y. Impairment of IL-12-dependent STAT4 nuclear transportation in a patient with recurrent Mycobacterium avium infection. *J Immunol* 2004; 172: 3905-3912.
4. Toyoda H, Ido M, Hori H, Hiraiwa H, Hirayama M, Kobayashi M, Ogawa M, Miyahara M, Iwamoto S, Hayashi T, Gabazza EC, Suzuki K, Azuma E, Komada Y. A case of juvenile myelomonocytic leukemia with concomitant cytomegalovirus infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 606-608.
5. Yuda H, Taguchi O, Gabazza E, Hataji O, Fujimoto H, Tamaki S, Nishikubo K, Fukudome K, D'Alessandro-Gabazza S, Matuyama J, Izumizaki M, Iwase M, Homma I, Inoue R, Kamada H, Hayashi T, Kasper M, Barnes PJ, Adachi Y, Suzuki K. Activated protein C inhibits bronchial hyperresponsiveness and Th2 cytokine expression in the mouse. *Blood* 2004; 103: 2196-2204.
6. Gabazza EC, Taguchi O, Kamada H, Hayashi T, Adachi Y, Suzuki K. Progress in the understanding of protease-activated receptors. *Int J Hematol* 2004; 79: 117-122.
7. Hataji O, Taguchi O, Gabazza EC, Yuda H, D'Alessandro-Gabazza CN, Fujimoto H, Nishii Y, Hayashi T, Suzuki K, Adachi Y. Increased circulating levels of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in lung cancer patients. *Am J Hematol* 2004; 76: 214-219.
8. Hayashi T, Kume M, Nishioka J, Kamada H, Gabazza EC, Ido M, Suzuki K. Characterization of mice transgenic for a human protein C inhibitor gene, useful as *in vivo* models for the evaluation of the therapeutic effects of human activated protein C. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 949-961.
9. Suzuki K, Gabazza EC, Hayashi T, Kamada H, Adachi Y, Taguchi O. Protective role of activated protein C in lung and airway remodeling. *Crit Care Med (suppl)* 2004; 32: 262-265.
10. Asanuma K, Wakabayashi H, Hayashi T, Okuyama N, Seto M, Matsumine A, Kusuzaki K, Suzuki K, Uchida A. Thrombin inhibitor, Argatroban, prevents tumor cell migration and bone metastasis. *Oncology* 2004; 67: 166-173.

11. Kamada H, Hattori K, Hayashi T, Suzuki K. In vitro evaluation of blood coagulation activation and microthrombus formation by a microchannel array flow analyzer. *Thromb Res* 2004; 114: 195-203.
12. Gabazza EC, Kasper M, Ohta K, Keane M, D'Alessandro-Gabazza C, Fujimoto H, Nishii Y, Nakahara H, Takagi T, Menon AG, Adachi Y, Suzuki K, Taguchi O. Decreased expression of aquaporin-5 in bleomycin-induced lung fibrosis in the mouse. *Pathol Int* 2004; 54: 774-780.
13. Suzuki Y, Gabazza EC, Imoto I, James RF, Hirayama T, Wada A, Horiki N, Nakamura M, Inoue H, Kuroda M, Ogura A, Taguchi Y, Yano Y, Taguchi O, Suzuki K, Adachi Y. Vacuolating cytotoxin A is associated with increased thrombin generation in gastric mucosa. *Helicobacter* 2005; 10: 323-331.
14. Nakamura M, Gabazza EC, Imoto I, Yano Y, Taguchi O, Horiki N, Fukudome K, Suzuki K, Adachi Y. Anti-inflammatory effect of activated protein C in gastric epithelial cells. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2721-2729.
15. Sakamoto T, Ishibashi T, Sakamoto N, Sugimoto K, Egashira K, Ohkawara H, Nagata K, Yokoyama K, Kamioka M, Ichiki T, Sugimoto N, Kurabayashi M, Suzuki K, Takuwa Y, Maruyama Y. Endogenous NO blockade enhances tissue factor expression via increased Ca<sup>2+</sup> influx through MCP-1 in endothelial cells by monocyte adhesion. *Arter Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2005-2011
16. Yamaguchi M, Gabazza EC, Taguchi O, Yano Y, Ikoma J, Kaito M, Kojima Y, Imoto I, Satomi A, D'Alessandro-Gabazza CN, Hayashi T, Moriwaki H, Suzuki K, Adachi Y. Decreased protein C activation in patients with fulminant hepatic failure. *Scand J Gastroenterol* 2005; 41: 331-337.
17. Hayashi T, Kishiwada M, Fujii K, Yuasa H, Nishioka J, Ido M, Gabazza EC, Suzuki K. Lipopolysaccharide-induced decreased protein S expression in liver cells is mediated by MEK/ERK signaling and NFkappaB activation: involvement of membrane-bound CD14 and toll-like receptor-4. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1763-1773.
18. Fujii K, Kishiwada M, Hayashi T, Nishioka J, Gabazza EC, Okamoto T, Uemoto S, Suzuki K. Differential regulation of protein S expression in hepatocytes and sinusoidal endothelial cells in rats with cirrhosis. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2607-2615.
19. Nishii Y, Gabazza EC, Fujimoto H, Nakahara H, Takagi T, Bruno N, D'Alessandro-Gabazza CN, Maruyama J, Maruyama K, Hayashi T, Adachi Y, Suzuki K, Taguchi O. Protective role of protein C inhibitor in monocrotaline- induced pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2331-2339.
20. Nakahara H, Gabazza EC, Fujimoto H, Nishii Y, D'Alessandro-Gabazza CN, Bruno NE, Takagi T, Hayashi T, Maruyama J, Maruyama K, Imanaka-Yoshida K, Suzuki K, Yoshida T, Adachi Y, Taguchi O. Deficiency of tenascin C attenuates allergen-induced bronchial asthma in the

- mouse. *Eur J Immunol* 2006; 36: 3334-3345.
21. Kijiyama N, Ueno H, Sugimoto I, Sasagur Y, Yatera K, Kido M, Gabazza EC, Suzuki K, Hashimoto E, Takeya H. Intratracheal gene transfer of tissue factor pathway inhibitor attenuates pulmonary fibrosis. *Biochim Biophys Res Commun* 2006; 339: 1113-1119
  22. Fujimoto H, Gabazza EC, Taguchi O, Nishii Y, Nakahara H, Bruno NE, D' Alessandro-Gabazza CN, Kasper M, Yano Y, Nagashima M, Morser J, Broze GJ Jr, Suzuki K, Adachi Y. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency attenuates bleomycin-induced lung fibrosis. *Am J Pathol* 2006; 168: 1086-1096.
  23. Suzuki K, Kise H, Nishioka J, Hayashi T. The interaction among protein C inhibitor, prostate-specific antigen, and the semenogelin system. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33: 46-52.
  24. Kitagawa N, Yano Y, Gabazza EC, Bruno NE, Araki R, Matsumoto K, Katsuki A, Hori Y, Nakatani K, Taguchi O, Sumida Y, Suzuki, K, Adachi Y. Different metabolic correlations of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 73: 150-157.
  25. Hayashi T, Nishioka, J., Kamada, H., Hamada, K., Fujii, K., Naka, D., Nagaike K, Uemoto S., Kobayashi T, Hattori A. Suzuki, K. Protein C inhibitor directly and potently inhibits activated hepatocyte growth factor activator. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1477-1485.
  26. Asanuma K, Yoshikawa T, Hayashi T, Akita N, Nakagawa N, Hamada Y, Nishioka J, Kamada H, Gabazza EC, Ido M, Uchida A, Suzuki K. Protein C inhibitor inhibits breast cancer cell growth, metastasis and angiogenesis independently of its protease inhibitory activity. *Int J Cancer* 2007; 121: 955-65.
  27. Song Z, Ma N, Hayashi T, Gabazza EC, Sigimura Y, Suzuki K: Intracellular localization of protein C inhibitor (PCI) and urinary plasminogen activator in renal tubular epithelial cells from humans and human PCI gene transgenic mice. *Histochem. Cell Biol* 2007; 128: 293-300.
  28. Suzuki K, Hayashi T. Protein C and its inhibitor in malignancy. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33: 667-672.
  29. Fujimoto H, D'Alessandro-Gabazza CN, Palanki MS, Erdman PE, Takagi T, Gabazza EC, Bruno NE, Yano Y, Hayashi T, Tamaki S, Sumida Y, Adachi Y, Suzuki K, Taguchi O. Inhibition of nuclear factor-kappaB in T cells suppresses lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1251-1260.
  30. Hamada T, Kamada H, Hayashi T, Nishioka J, Gabazza EC, Isaji S, Uemoto S, Suzuki K. Protein C inhibitor regulates hepatocyte growth factor activator-mediated liver regeneration in mice model. *Gut* 2008; 57: 365-373.
  31. Bruno NE, Yano Y, Takei Y, Qin L, Suzuki T, Morser J, D'Alessandro-Gabazza CN,

- Mizoguchi A, Suzuki K, Taguchi O, Gabazza EC, Sumida Y. Immune complex-mediated glomerulonephritis is ameliorated by thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency. *Thromb Haemost* 2008; 100: 90-100.
32. Kishiwada M, Hayashi T, Yuasa H, Fujii K, Nishioka J, Akita N, Tanaka H, Ido M, Okamoto T, Gabazza EC, Isaji S, Suzuki K. Regulatory mechanisms of C4b-binding protein (C4BP) $\alpha$  and  $\beta$  expression in rat hepatocytes by lipopolysaccharide and interleukin-6—specific increase of C4BP $\beta$  expression influences the plasma level of protein S-C4BP complex and anticoagulant activity of protein S. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1858-1867.
  33. Nakanishi K, Komada Y, Hayashi T, Suzuki K, Ido M. PAR1-activation of platelet is associated with increase in protein kinase CK2 activity. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1046-1048.
  34. Yamaguchi A, Gabazza EC, Takei Y, Yano Y, Fujimoto H, D'Alessandro-Gabazza CN, Murakami E, Kobayashi T, Takagi T, Maruyama J, Suzuki K, Taguchi O. Role of thrombin in interleukin-5 expression from basophils. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 368: 116-120.
  35. Shimizu, S, Shimizu T, Morser J, Kobayashi T, Yamaguchi A, Qin L, Toda M, Alessandro-Gabazza CN, Maruyama T, Takagi T, Yano Y, Sumida Y, Hayashi T, Takei Y, Taguchi O, Suzuki K, Gabazza EC. Role of coagulation system in allergic inflammation in the upper airways. *Clin Immunol* 2008; 129: 365-371.
  36. Wada H, Matsumoto T, Abe Y, Hatada T, Ota S, Yamada N, Tsuji A, Sugiyama T, Sudo A, Onishi K, Nakatani K, Uchida A, Ito M, Suzuki K, Nobori T. Elevated levels of soluble fibrin in patients with venous thromboembolism. *Int J Hematol* 2008; 88: 448-453.
  37. Tsuji A, Wada H, Matsumoto T, Abe Y, Ota S, Yamada N, Sudo A, Kanatani K, Uchida A, Ito M, Suzuki K, Nobori T. Elevated levels of soluble fibrin in patients with or a pre-thrombotic state. *Vascular Disease Prevention* 2008; 5: 227-233.
  38. Suzuki K. The multi-functional serpin, protein C inhibitor: beyond thrombosis and hemostasis. (review) *J Thromb Haemost* 2008; 6: 2017-2026.
  39. Hayashi A, Hayashi A; Matsuura E; Suzuki K; Koike T; Hashimoto E; Takeya H. Self-interaction of soluble and surface-bound  $\beta$ 2-glycoprotein I and its enhancement by lupus-anticoagulants. *FEBS Lett* 2008; 582:3308-3312.
  40. Kuriyama N, Isaji S, Hamada T, Kishiwada M, Ohsawa I, Usui M, Sakurai H, Tabata M, Suzuki K and Uemoto S. Activated protein C prevents hepatic ischaemia reperfusion injury in rats. *Liver Int* 2009; 29: 299-307.
  41. Okamoto T, Akiyama M, Takeda M, Gabazza EC, Hayashi T, Suzuki K. Connexin32 is expressed in vascular endothelial cells and participates in gap junctional intercellular communication. *Biochem Biophys Res Commun* (in press)
  42. Ikeda A, Gabazza EC, Morser J, Imoto I, Kuroda M, D'Alessandro-Gabazza CN, Hara K, Boveda Ruiz D, Gil Bernabe P, Katsurahara M, Toda M, Kobayashi Y, Yano Y, Sumida Y,



Suzuki K, Taguchi O, Takei Y. Presence of Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor in *Helicobacter pylori*-associated Gastroduodenal Disease. *Helicobacter* 2009, in press.

【緒方正人】

1. Fujikawa, T., Soya, H., Tamashiro, K. L., Sakai, R. R., McEwen, B. S., Nakai, N., Ogata, M., Suzuki, I., and Nakashima, K. Prolactin prevents acute stress-induced hypocalcemia and ulcerogenesis by acting in the brain of rat. *Endocrinology* 2004; 145: 2006-2013.
2. Nakai, N., Kaneko, M., Nakao, N., Fujikawa, T., Nakashima, K., Ogata, M., and Tanaka, M. Identification of promoter region of ghrelin gene in human medullary thyroid carcinoma cell line. *Life Sci* 2004; 75: 2193-2201.
3. Yamashita, M., Shinnakasu, R., Asou, H., Kimura, M., Hasegawa, A., Hashimoto, K., Hatano, N., Ogata, M., and Nakayama, T. Ras-ERK MAPK cascade regulates GATA3 stability and Th2 differentiation through ubiquitin-proteasome pathway. *J Biol Chem* 2005; 280: 29409-29419.
4. Fujikawa, T., Kanada, N., Shimada, A., Ogata, M., Suzuki, I., Hayashi, I., and Nakashima, K. Effect of sesamin in *Acanthopanax senticosus* HARMS on behavioral dysfunction in rotenone-induced parkinsonian rats. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 169-172.
5. Fujikawa, T., Miguchi, S., Kanada, N., Nakai, N., Ogata, M., Suzuki, I., and Nakashima, K. *Acanthopanax senticosus* Harms as a prophylactic for MPTP-induced Parkinson's disease in rats. *J Ethnopharmacol* 2005; 97: 375-381.
6. Fujikawa, T., Tamura, K., Kawase, T., Mori, Y., Sakai, R. R., Sakuma, K., Yamaguchi, A., Ogata, M., Soya, H., and Nakashima, K. Prolactin receptor knockdown in the rat paraventricular nucleus by a morpholino-antisense oligonucleotide causes hypocalcemia and stress gastric erosion. *Endocrinology* 2005; 146: 3471-3480.
7. Aiba, Y., Yamazaki, T., Okada, T., Gotoh, K., Sanjo, H., Ogata, M., and Kurosaki, T. BANK negatively regulates Akt activation and subsequent B cell responses. *Immunity* 2006; 24: 259-268.
8. Asai, S., Ohta, R., Fujikawa, T., Sakai, R.R., Shiota, M., Ogata, M., Watanabe, G., and Taya, K. Gastric ulceration and expression of prolactin receptor in the brain in Hatano high- and low-avoidance rats. *Endocrine* 2006; 30: 161-166.
9. Sanjo, H., Hikida, M., Aiba, Y., Mori, Y., Hatano, N., Ogata, M., and Kurosaki, T. Extracellular signal-regulated protein kinase 2 is required for efficient generation of B cells bearing antigen-specific immunoglobulin G. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 1236-1246.
10. Okada, Y., Ueshin, Y., Isotani, A., Saito-Fujita, T., Nakashima, H., Kimura, K., Mizoguchi, A., Oh-Hora, M., Mori, Y., Ogata, M., et al. Complementation of placental defects and embryonic lethality by trophoblast-specific lentiviral gene transfer. *Nat Biotechnol* 2007; 25: 233-237.
11. Yasuda, T., Sanjo, H., Pages, G., Kawano, Y., Karasuyama, H., Pouyssegur, J., Ogata, M., and

Kurosaki, T. Erk kinases link pre-B cell receptor signaling to transcriptional events required for early B cell expansion. *Immunity* 2008; 28: 499-508.

【伊藤正明】

1. Moriki N, Ito M, Seko T, Kureishi Y, Okamoto R, Nakakuki T, Kongo M, Isaka N, Kaibuchi K and Nakano T. RhoA activation in vascular smooth muscle cells from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hyperten Res* 2004; 27: 263-270.
2. Ozeki M, Watanabe H, Luo J, Nakano T, Takeuchi K, Kureishi Y, Ito M, Nakano T, Ohashi K and Hayashi H. Akt and Ca<sup>2+</sup> signaling in endothelial cells. *Mol Cell Biochem* 2004; 259: 169-176.
3. Kawabata S, Usukura J, Morone N, Ito M, Iwamatsu A, Kaibuchi K and Amano M. Interaction of Rho-kinase with myosin II at stress fibres. *Genes Cells* 2004; 9: 653-660.
4. Lontay B, Serfözö Z, Gergely P, Ito M and Erdödi F. Localization of myosin phosphatase target subunit 1 in rat brain and in primary cultures of neuronal cells. *J Comp Neurol* 2004; 478: 72-87.
5. Okamoto R, Ito M, Suzuki N, Kongo M, Moriki N, Saito H, Tsumura H, Imanaka-Yoshida K, Kimura K, Mizoguchi A, Hartshorne DJ, and Nakano T. The targeted disruption of the MYPT1 gene results in embryonic lethality. *Transgenic Research* 2005; 14: 337-340.
6. Vijayan KV, Liu Y, Sun W, Ito M, and Bray PF. The Pro33 isoform of integrin  $\beta 3$  enhances outside-in signaling in human platelets by regulating the activation of serine/threonine phosphatases. *J Biol Chem* 2005; 280: 21756-21762.
7. Nakakuki T, Ito M, Kureishi Y, Okamoto R, Iwasaki H, Moriki N, Kongo M, Kato S, Yamada N, Isaka N, and Nakano T. Rho/Rho-kinase pathway contributes to C-reactive protein-induced plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2088-2093.
8. Murányi A, Derkach D, Erdödi F, Kiss A, Ito M, and Hartshorne DJ. Phosphorylation of Thr695 and Thr850 on the myosin phosphatase target subunit: inhibitory effects and occurrence in A7 $\gamma$ 5 cells. *FEBS Lett* 2005; 579: 6611-6618.
9. Yamada N, Nakamura M, Ishikura K, Ota M, Yazu T, Ota S, Ito M, Fujioka H, Isaka N, and Nakano T. Triggers of acute pulmonary thromboembolism developed in hospital, with focusing on toilet activities as triggering acts. *Int J Cardiol* 2005; 98: 409-411.
10. Sato F, Kitamura T, Kongo M, Okinaka T, Onishi K, Ito M, Isaka N, and Nakano T. Newly diagnosed acute aortic dissection characteristics, treatment modification, and outcomes. *Int Heart J* 2005, 46: 1083-1098.
11. Yamada N, Ishikura K, Ota S, Tsuji A, Nakamura M, Ito M, Isaka N, and Nakano T. Pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis for proximal deep vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc*

- Surg* 2006; 31: 204-211.
12. Okamoto R, Kato T, Mizoguchi A, Takahashi N, Nakakuki T, Mizutani H, Imanaka-Yoshida K, Kaibuchi K, Lu Z, Mabuchi K, Tao T, Hartshorne DJ, Nakano T, and Ito M. Characterization and function of MYPT2, a target subunit of myosin phosphatase in heart. *Cell Signal* 2006, 18: 1408-1416.
  13. Ishikura K, Yamada N, Ito M, Ota S, Nakamura M, Isaka N, and Nakano T. Rho-kinase inhibitor in pulmonary artery hypertension. *Circ J* 2006; 70: 174-178.
  14. Seok Y, Kim JI, Ito M, Kureishi Y, Nakano T, Kim S-O, Lim DG, Park WH, and Kim I. Heat shock-induced augmentation of vascular contractility is independent of Rho-kinase. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33: 264-268.
  15. Lubomirov L, Reimann K, Metzler D, Hasse V, Ito M, Hartshorne DJ, Gagov H, Pfitzer G, and Schubert R. Urocortin-induced decrease in Ca<sup>2+</sup>-sensitivity of mouse tail arteries is attributable to cAMP-dependent dephosphorylation of MYPT1 and activation of myosin light chain phosphatase. *Circ Res* 2006; 98: 1159-1167.
  16. Sakurai M, Yamakado T, Kurachi H, Kato T, Kuroda K, Ishisu R, Okamoto S, Isaka N, Nakano T, and Ito M. The relationship between aortic augmentation index and pulse wave velocity. An invasive study. *J Hypertension* 2007; 25: 391-397.
  17. Sakuma M, Nakamura M, Takahashi T, Kitamukai O, Yazu T, Yamada N, Ota M, Kobayashi T, Nakano T, Ito M, and Shirato K. Pulmonary embolism is an important cause of death in young adults. *Circ J* 2007; 71: 1765-1770.
  18. Mizutani H, Okamoto R, and Ito M. Big mitogen-activated protein kinase: a new player in vascular remodeling. *Hypertens Res* 2007; 30: 1015-1016.
  19. Takamura T, Onishi K, Sugimoto T, Kurita T, Fujimoto N, Dohi K, Tanigawa T, Isaka N, Nobori T, and Ito M. Patients with a hypertensive response to exercise have impaired left ventricular diastolic function. *Hypertens Res* 2008; 31: 257-263.
  20. Iwasaki H, Okamoto R, Kato S, Konishi K, Mizutani H, Yamada N, Isaka N, Nakano T, and Ito M. High glucose induces plasminogen activator inhibitor-1 expression through Rho/Rho-kinase-mediated NF- $\kappa$ B activation in bovine aortic endothelial cells. *Atherosclerosis* 2008; 196: 22-28.
  21. Kato S, Onishi K, Yamanaka T, Dohi K, Yamada N, Wada H, and Ito M. Exaggerated hypertensive response to exercise in patients with diastolic heart failure. *Hypertens Res* 2008; 31: 679-684.
  22. Ota S, Yamada N, Tsuji A, Ishikura K, Nakamura M, Isaka N, and Ito M. The Günther-Tulip retrievable IVC filter. *Circ J*, 2008; 72: 287-292.
  23. Yamashiro S, Yamakita Y, Totsukawa G, Goto H, Kaicuchi K, Ito M, Hartshorne DJ, and Matsumura F. Myosin phosphatase targeting subunit regulates mitosis by antagonizing

polo-like kinase1. *Developmental Cell* 2008; 14: 787-797.

24. Fujimoto N, Onishi K, Dohi K, Tanabe M, Kurita T, Takamura T, Yamada N, Nobori T, and Ito M. Hemodynamic characteristics of patients with diastolic heart failure and hypertension. *Hypertens Res* 2008; 31: 1727-1735.
25. Wada H, Matsumoto T, Abe Y, Hatada T, Ota S, Yamada N, Sudo A, Nakatani K, Uchida A, Ito M, Suzuki K, and Nobori T. Elevated levels of soluble fibrin in patients with thrombosis or a prethrombotic state. *Vascular Disease Prevention* 2008; 5: 227-233.
26. Tsuji A, Wada H, Matsumoto T, Abe Y, Ota S, Yamada N, Sugiyama T, Sudo A, Onishi K, Nakatani K, Uchida A, Ito M, Suzuki K, and Nobori T. Elevated levels of soluble fibrin in patients with venous thromboembolism. *Int J Hematol* 2008; 88: 448-456.
27. Matoba S, Tatsumi T, Murohara T, Imaizumi T, Katsuda Y, Ito M, Saito Y, Uemura S, Suzuki H, Fukumoto S, Yamamoto Y, Onodera R, Teramukai S, Fukushima M, and Matsubara M, TACT Follow-Up Study Investigators. Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (TACT Trial) in patients with chronic limb ischemia. *Am Heart J* 2008; 156: 1010-1018.

#### 【ガバザ・エステバン】

1. Yuda H, Adachi Y, Taguchi O, Gabazza EC, Hataji O, Fujimoto H, Tamaki S, Ishikubo K, Fukudome K, D'Alessandro-Gabazza CN, Maruyama J, Izumizaki M, Iwase M, Homma I, Inoue R, Kamada H, Hayashi T, Kasper M, Lambrecht BN, Barnes PJ, Suzuki K. Activated protein C inhibits bronchial hyperresponsiveness and Th2 cytokine expression in mice. *Blood*. 2004; 103: 2196-2204.
2. Toyoda H, Ido M, Hayashi T, Gabazza EC, Suzuki K, Kisenge RR, Kang J, Hori H, Omada Y. Experimental treatment of human neuroblastoma using live-attenuated poliovirus. *Int J Oncol*. 2004; 24: 49-58.
3. Gabazza EC, Taguchi O, Adachi Y. Do matrix metalloproteinases protect or worsen pneumonia? *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 133.
4. Wakita T, Hayashi T, Nishioka J, Tamaru H, Akita N, Asanuma K, Kamada H, Gabazza EC, Ido M, Kawamura J, Suzuki K. Regulation of carcinoma cell invasion by protein C inhibitor whose expression is decreased in renal cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2004; 108: 516-523.
5. Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Yano Y, Adachi Y. Increased oxidative stress is associated with serum levels of triglyceride, insulin resistance, and hyperinsulinemia in Japanese metabolically obese, normal-weight men. *Diabetes Care*. 2004; 27: 631-632.
6. Yano Y, Gabazza EC, Kitagawa N, Bruno NE, Matsumoto K, Nakatani K, Araki R, Katsuki A, Adachi Y, Sumida Y. Tumor necrosis factor-alpha is associated with increased protein C

- activation in nonobese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2004; 27: 844-845.
7. Toyoda H, Ido M, Hayashi T, Gabazza EC, Suzuki K, Bu J, Tanaka S, Nakano T, Kamiya H, Chipeta J, Kisenge RR, Kang J, Hori H, Komada Y. Impairment of IL-12-dependent STAT4 nuclear translocation in a patient with recurrent Mycobacterium avium infection. *J Immunol*. 2004; 172: 3905-3912.
  8. Gabazza EC, Taguchi O, Kamada H, Hayashi T, Adachi Y, Suzuki K. Progress in the understanding of protease-activated receptors. *Int J Hematol*. 2004; 79: 117-122.
  9. Suzuki K, Gabazza EC, Hayashi T, Kamada H, Adachi Y, Taguchi O. Protective role of activated protein C in lung and airway remodeling. *Crit Care Med*. 2004; 32(Suppl): S262-265.
  10. Hayashi T, Nishioka J, Kamada H, Asanuma K, Kondo H, Gabazza EC, Ido M, Suzuki K. Characterization of a novel human protein C inhibitor (PCI) gene transgenic mouse useful for studying the role of PCI in physiological and pathological conditions. *J Thromb Haemost*. 2004; 2: 949-961.
  11. Hataji O, Taguchi O, Gabazza EC, Yuda H, D'Alessandro-Gabazza CN, Fujimoto H, Nishii Y, Hayashi T, Suzuki K, Adachi Y. Increased circulating levels of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in lung cancer patients. *Am J Hematol*. 2004; 76: 214-219.
  12. Toyoda H, Ido M, Hori H, Hiraiwa H, Hirayama M, Kobayashi M, Ogawa M, Miyahara M, Iwamoto S, Hayashi T, Gabazza EC, Suzuki K, Azuma E, Komada Y. A case of juvenile myelomonocytic leukemia with concomitant cytomegalovirus infection. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004; 26: 606-608.
  13. Gabazza EC, Kasper M, Ohta K, Keane M, D'Alessandro-Gabazza C, Fujimoto H, Nishii Y, Nakahara H, Takagi T, Menon AG, Adachi Y, Suzuki K, Taguchi O. Decreased expression of aquaporin-5 in bleomycin-induced lung fibrosis in the mouse. *Pathol Int*. 2004; 54: 774-780.
  14. Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K, Yano Y, Adachi Y, Sumida Y. Circulating levels of active ghrelin is associated with abdominal adiposity, hyperinsulinemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2004; 151: 573-577.
  15. Inoue H, Imoto I, Taguchi Y, Kuroda M, Nakamura M, Horiki N, Oka S, Gabazza EC, Adachi Y. Reflux esophagitis after eradication of Helicobacter pylori is associated with the degree of hiatal hernia. *Scand J Gastroenterol*. 2004; 39: 1061-1065.
  16. Hori Y, Nakatani K, Morioka K, Katsuki A, Gabazza EC, Yano Y, Nobori T, Adachi Y, Sumida Y. Insulin enhanced thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor expression through PI3 kinase/Akt pathway. *Int J Mol Med*. 2005; 15: 265-268.
  17. Morioka K, Nakatani K, Matsumoto K, Urakawa H, Kitagawa N, Katsuki A, Hori Y, Gabazza EC, Yano Y, Nishioka J, Nobori T, Sumida Y, Adachi Y. Metformin-induced suppression of glucose-6-phosphatase expression is independent of insulin signaling in rat hepatoma cells. *Int*

- J Mol Med.* 2005; 15: 449-452.
18. Kushiya F, Wada H, Sakakura M, Mori Y, Gabazza EC, Nishikawa M, Nobori T, Noguchi M, Izumi K, Nakasaki T, Takagi M, Shiku H. Prognostic impact of aortic calcification index and ankle-arm blood pressure index in patients under hemodialysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2005; 11: 161-169.
  19. Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K, Yano Y, Adachi Y, Sumida Y. Quantitative insulin sensitivity check index is a useful indicator of insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal-weight subjects with normal glucose tolerance. *Endocr J.* 2005; 52: 253-257.
  20. Suzuki Y, Gabazza EC, Imoto I, James RF, Hirayama T, Wada A, Horiki N, Nakamura M, Inoue H, Kuroda M, Ogura A, Taguchi Y, Yano Y, Taguchi O, Suzuki K, Adachi Y. Vacuolating cytotoxin A is associated with increased thrombin generation in gastric mucosa. *Helicobacter.* 2005; 10: 323-331.
  21. Suematsu M, Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Matsumoto K, Kitagawa N, Akatsuka H, Hori Y, Nakatani K, Togashi K, Yano Y, Adachi Y. Decreased circulating levels of active ghrelin are associated with increased oxidative stress in obese subjects. *Eur J Endocrinol.* 2005; 153: 403-407.
  22. Araki J, Kobayashi Y, Iwasa M, Urawa N, Gabazza EC, Taguchi O, Kaito M, Adachi Y. Polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase 1A7 gene: a possible new risk factor for lung cancer. *Eur J Cancer.* 2005; 41: 2360-2365.
  23. Hataji O, Yamakado K, Nakatsuka A, Murashima S, Fujimoto H, Nishii Y, Nakahara H, Kobayashi H, Gabazza EC, Taguchi O. Radiological and pathological correlation of lung malignant tumors treated with percutaneous radiofrequency ablation. *Intern Med.* 2005; 44: 865-869.
  24. Nakamura M, Gabazza EC, Imoto I, Yano Y, Taguchi O, Horiki N, Fukudome K, Suzuki K, Adachi Y. Anti-inflammatory effect of activated protein C in gastric epithelial cells. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 2721-2729.
  25. Kijiyama N, Ueno H, Sugimoto I, Sasaguri Y, Yatera K, Kido M, Gabazza EC, Suzuki K, Hashimoto E, Takeya H. Intratracheal gene transfer of tissue factor pathway inhibitor attenuates pulmonary fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 339: 1113-1119.
  26. Kitagawa N, Yano Y, Gabazza EC, Bruno NE, Araki R, Matsumoto K, Katsuki A, Hori Y, Nakatani K, Taguchi O, Sumida Y, Suzuki K, Adachi Y. Different metabolic correlations of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 73: 150-157.
  27. Yamaguchi M, Gabazza EC, Taguchi O, Yano Y, Ikoma J, Kaito M, Kojima Y, Imoto I, Satomi A, D'Alessandro-Gabazza CN, Hayashi T, Moriwaki H, Suzuki K, Adachi Y. Decreased protein

- C activation in patients with fulminant hepatic failure. *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41: 331-337.
28. Fujimoto H, Gabazza EC, Taguchi O, Nishii Y, Nakahara H, Bruno NE, D'Alessandro-Gabazza CN, Kasper M, Yano Y, Nagashima M, Morser J, Broze GJ, Suzuki K, Adachi Y. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency attenuates bleomycin-induced lung fibrosis. *Am J Pathol.* 2006; 168: 1086-1096.
29. Katsuki A, Suematsu M, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K, Yano Y, Adachi Y, Sumida Y. Increased oxidative stress is associated with decreased circulating levels of adiponectin in Japanese metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 73: 310-314
30. Miyamoto K, Iwase M, Nyui M, Arata S, Sakai Y, Gabazza EC, Kimura H, Homma I. Histamine type 1 receptor deficiency reduces airway inflammation in a murine asthma model. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006; 140: 215-222..
31. Hayashi T, Kishiwada M, Fujii K, Yuasa H, Nishioka J, Ido M, Gabazza EC, Suzuki K. Lipopolysaccharide-induced decreased protein S expression in liver cells is mediated by MEK/ERK signaling and NFkappaB activation: involvement of membrane-bound CD14 and toll-like receptor-4. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 1763-1773.
32. Kaito M, Watanabe S, Tanaka H, Fujita N, Konishi M, Iwasa M, Kobayashi Y, Gabazza EC, Adachi Y, Tsukiyama-Kohara K, Kohara M. Morphological identification of hepatitis C virus E1 and E2 envelope glycoproteins on the virion surface using immunogold electron microscopy. *Int J Mol Med.* 2006; 18: 673-678.
33. Kaito M, Gabazza EC, Fujita N, Tanaka H, Watanabe S, Kohara M. Immune complex of hepatitis C virus particles detected by immunogold electron microscopy. *Gastroenterol.* 2006; 41: 807-808.
34. Fujii K, Kishiwada M, Hayashi T, Nishioka J, Gabazza EC, Okamoto T, Uemoto S, Suzuki K. Differential regulation of protein S expression in hepatocytes and sinusoidal endothelial cells in rats with cirrhosis. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 2607-2615.
35. Kaito M, Ohba H, Chiba J, Kohara M, Tanaka H, Fujita N, Gabazza EC, Watanabe S, Konishi M, Adachi Y. The ultrastructural morphology of native hepatitis B virus. *Med Mol Morphol.* 2006; 39: 136-145.
36. Katsuki A, Suematsu M, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K, Yano Y, Sumida Y. Decreased high-molecular weight adiponectin-to-total adiponectin ratio in sera is associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2006; 29: 2327-2328.
37. Kaito M, Iwasa M, Kobayashi Y, Fujita N, Tanaka H, Gabazza EC, Adachi Y, Kojima Y, Nakagawa N, Watanabe S. Iron reduction therapy by phlebotomy reduces lipid peroxidation

- and oxidative stress in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2006; 41: 921-922.
38. Nishii Y, Gabazza EC, Fujimoto H, Nakahara H, Takagi T, Bruno N, D'Alessandro-Gabazza CN, Maruyama J, Maruyama K, Hayashi T, Adachi Y, Suzuki K, Taguchi O. Protective role of protein C inhibitor in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 2331-2339.
  39. El-Karef A, Yoshida T, Gabazza EC, Nishioka T, Inada H, Sakakura T, Imanaka-Yoshida K. Deficiency of tenascin-C attenuates liver fibrosis in immune-mediated chronic hepatitis in mice. *J Pathol.* 2007; 211: 86-94.
  40. Nakahara H, Gabazza EC, Fujimoto H, Nishii Y, D'Alessandro-Gabazza CN, Bruno NE, Takagi T, Hayashi T, Maruyama J, Maruyama K, Imanaka-Yoshida K, Suzuki K, Yoshida T, Adachi Y, Taguchi O. Deficiency of tenascin C attenuates allergen-induced bronchial asthma in the mouse. *Eur J Immunol.* 2006; 36: 3334-3345.
  41. Kaito M, Tanaka H, Horiike S, Fujita N, Iwasa M, Kobayashi Y, Gabazza EC, Adachi Y, Konishi M, Watanabe S. Unidentified virus-like particles are detected in plasmas with elevated ALT levels: are they significant of etiological agent(s) of non-B, non-C hepatitis? *Med Mol Morphol.* 2007; 40: 23-28.
  42. Asanuma K, Yoshikawa T, Hayashi T, Akita N, Nakagawa N, Hamada Y, Nishioka J, Kamada H, Gabazza EC, Ido M, Uchida A, Suzuki K. Protein C inhibitor inhibits breast cancer cell growth, metastasis and angiogenesis independently of its protease inhibitory activity. *Int J Cancer.* 2007; 121: 955-965.
  43. Hayashi T, Nishioka J, Nakagawa N, Kamada H, Gabazza EC, Kobayashi T, Hattori A, Suzuki K. Protein C inhibitor directly and potently inhibits activated hepatocyte growth factor activator. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 1477-1485.
  44. Maruyama-Furuta N, Yano Y, Gabazza EC, Suematsu M, Matsumoto K, Akatsuka H, Bruno NE, Araki R, Katsuki A, Sumida Y. Monocyte chemoattractant protein-1 promoter -2518 polymorphism is associated with post-challenge insulin and glucose levels in non-diabetic Japanese subjects. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 78: 208-210.
  45. Fujimoto H, D'Alessandro-Gabazza CN, Palanki MS, Erdman PE, Takagi T, Gabazza EC, Bruno NE, Yano Y, Hayashi T, Tamaki S, Sumida Y, Adachi Y, Suzuki K, Taguchi O. Inhibition of nuclear factor-kappaB in T cells suppresses lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 1251-1260
  46. Matsumoto K, Yano Y, Gabazza EC, Araki R, Bruno NE, Suematsu M, Akatsuka H, Katsuki A, Taguchi O, Adachi Y, Sumida Y. Inverse correlation between activated protein C generation and carotid atherosclerosis in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2007; 24: 1322-1328.
  47. Song Z, Ma N, Hayashi T, Gabazza EC, Sugimura Y, Suzuki K. Intracellular localization of protein C inhibitor (PCI) and urinary plasminogen activator in renal tubular epithelial cells



- from humans and human PCI gene transgenic mice. *Histochem Cell Biol.* 2007; 128: 293-300.
48. Bruno NE, Yano Y, Takei Y, Gabazza EC, Qin L, Nagashima M, Morser J, D'Alessandro-Gabazza CN, Taguchi O, Sumida Y. Protective role of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in obstructive nephropathy-associated tubulointerstitial fibrosis. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 139-146.
  49. Hamada T, Kamada H, Hayashi T, Nishioka J, Gabazza EC, Isaji S, Uemoto S, Suzuki K. Protein C inhibitor regulates hepatocyte growth factor activator-mediated liver regeneration in mice. *Gut.* 2008; 57: 365-373.
  50. Yamaguchi A, Gabazza EC, Takei Y, Yano Y, Fujimoto H, D'Alessandro-Gabazza CN, Murakami E, Kobayashi T, Takagi T, Maruyama J, Suzuki K, Taguchi O. Role of thrombin in interleukin-5 expression from basophils. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 368: 116-120.
  51. Maruyama T, Niederman MS, Kobayashi T, Kobayashi H, Takagi T, D'Alessandro-Gabazza CN, Fujimoto H, Gil Bernabe P, Hirohata S, Nakayama S, Nishikubo K, Yuda H, Yamaguchi A, Gabazza EC, Noguchi T, Takei Y, Taguchi O. A prospective comparison of nursing home-acquired pneumonia with hospital-acquired pneumonia in non-intubated elderly. *Respir Med.* 2008; 102: 1287-1295.
  52. Bruno NE, Yano Y, Takei Y, Qin L, Suzuki T, Morser J, D'Alessandro-Gabazza CN, Mizoguchi A, Suzuki K, Taguchi O, Gabazza EC, Sumida Y. Immune complex-mediated glomerulonephritis is ameliorated by thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency. *Thromb Haemost.* 2008; 100: 90-100.
  53. Kishiwada M, Hayashi T, Yuasa H, Fujii K, Nishioka J, Akita N, Tanaka H, Ido M, Okamoto T, Gabazza EC, Isaji S, Suzuki K. Regulatory mechanisms of C4b-binding protein (C4BP)alpha and beta expression in rat hepatocytes by lipopolysaccharide and interleukin-6. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 1858-1867.
  54. Shimizu S, Shimizu T, Morser J, Kobayashi T, Yamaguchi A, Qin L, Toda M, D'Alessandro-Gabazza C, Maruyama T, Takagi T, Yano Y, Sumida Y, Hayashi T, Takei Y, Taguchi O, Suzuki K, Gabazza EC. Role of the coagulation system in allergic inflammation in the upper airways. *Clin Immunol.* 2008; 129: 365-371.
  55. Saito K, Torii M, Ma N, Tsuchiya T, Wang L, Hori T, Nagakubo D, Nitta N, Kanegasaki S, Hieshima K, Yoshie O, Gabazza EC, Katayama N, Shiku H, Kuribayashi K, Kato T. Differential regulatory function of resting and preactivated allergen-specific CD4+ CD25+ regulatory T cells in Th2-type airway inflammation. *J Immunol.* 2008; 181: 6889-6897.
  56. Ikeda A, Gabazza EC, Morser J, Imoto I, Kuroda M, D'Alessandro-Gabazza CN, Hara K, Boveda Ruiz D, Gil Bernabe P, Katsurahara M, Toda M, Kobayashi Y, Yano Y, Sumida Y, Suzuki K, Taguchi O, Takei Y. Presence of Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor in *Helicobacter pylori*-associated Gastrointestinal Disease. *Helicobacter* 2009, in press.

【和田英夫】

1. Ishikura K, Wada H, Kamikura Y, Hattori K, Fukuzawa T, Yamada N, Nakamura M, Nobori T, Nakano T: High prevalence of anti-prothrombin antibody in patients with deep vein thrombosis. *Am J Hematol* 2004; 76: 338-342
2. Sase T, Wada H, Kamikura Y, Kaneko T, Abe Y, Nishioka J, Nobori T, Shiku H: Tissue factor messenger RNA levels in leukocytes compared with tissue factor antigens in plasma from patients in hypercoagulable state caused by various diseases. *Thromb Haemost* 2004; 92: 132-139
3. Matsumoto T, Wada H, Nishiyama H, Hirano T, Sakakura M, Nishii K, Masuya M, Kageyama S, Tamaki S, Nakase K, Nobori T, Shiku H: Hemostatic abnormalities and changes following bone marrow transplantation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10:341-350
4. Kushiya F, Wada H, Ooi K, Sakurai Y, Sakaguchi A, Noda M, Abe Y, Nakasaki T, Tsukada T, Shiku H, Nobori T: Effects of atorvastatin on serum lipids, lipoproteins, and hemostasis. *Am J Hematol* 2005; 78: 1-6
5. Sase T, Wada H, Yamaguchi M, Ogawa S, Kamikura Y, Nishikawa M, Kaneko T, Abe Y, Nishioka J, Nobori T, Shiku H; Haemostatic abnormalities and thrombotic disorders in malignant lymphoma. *Thromb Haemost* 2005; 93: 153-159
6. Wada H, Sakakura M, Kushiya F, Nishikawa M, Onishi K, Nakatani K, Shiku H, Nobori T: Thrombomodulin accelerates activated protein C production and inhibits thrombin generation in the plasma of disseminated intravascular coagulation patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 6: 17-24
7. Gando S, Wada H, Asakura H, Iba T, Eguchi Y, Okamoto K, Ohtomo Y, Kawasugi K, Koga S, Koseki K, Tsuji H, Mayumi T, Murata A, Nakagawa M, Endo S: Evaluation of new Japanese diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation in critically ill patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005; 11: 71-76
8. Kushiya F, Wada H, Sakakura M, Mori Y, Gabazza EC, Nishikawa M, Nobori T, Noguchi M, Izumi K, Nakasaki T, Takagi M, Shiku H: Prognostic Impact of Aortic Calcification Index and Ankle-Arm Blood Pressure Index in Patients under Hemodialysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005; 11: 161-169
9. Sakakura M, Wada H, Abe Y, Nishioka J, Tomatsu H, Hamaguchi Y, Oguni S, Shiku H, Nobori T: Usefulness of measurement of reticulated platelets for diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005; 11: 253-261
10. Abe Y, Wada H, Sakakura M, Nishioka J, Tomatsu H, Hamaguchi Y, Oguni S, Shiku H, Nobori T: Usefulness of fully automated measurement of reticulated platelets using whole blood. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005; 11: 263-270

11. Kamikura Y, Wada H, Nobori T, Kobayashi T, Sase T, Nishikawa M, Ishikura K, Yamada N, Abe A, Nishioka J, Nakano T, Shiku H: Elevated levels of leukocyte tissue factor mRNA in patients with venous thromboembolism. *Thromb Res* 2005; 116: 307-312
12. Ota S, Wada H, Nobori T, Kobayashi T, Nishio M, Nishioka Y, Noda M, Sakaguchi A, Abe Y, Nishioka J, Ishikura K, Yamada N, Nakano T: Diagnosis of deep vein thrombosis by plasma-soluble fibrin or D-dimer. *Am J Hematol* 2005; 79: 274-280
13. Matsumoto T, Wada H, Nobori T, Nakatani K, Onishi K, Nishikawa M, Shiku H, Kazahaya Y, Sawai T, Koike K, Matsuda M: Elevated plasma levels of fibrin degradation products by granulocyte-derived elastase in Patients with disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005; 11: 391-400
14. Hatada T, Wada H, Nobori T, Okabayashi K, Maruyama K, Abe Y, Uemoto S, Yamada S, Maruyama I: Plasma concentrations and importance of high mobility group box protein in the prognosis of organ failure in patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2006; 94: 975-979
15. Asakura H, Wada H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Eguchi Y, Kawasugi K, Koga S, Mayumi T, Koike K, Gando S: Evaluation of hemostatic molecular markers for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in patients with infections. *Thromb Haemost* 2006; 95: 282-287
16. Kamikura Y, Wada H, Sase T, Yamaguchi M, Kaneko T, Sakaguchi A, Abe Y, Nishioka J, Nobori T, Shiku H: Hemostatic abnormalities and leukocyte activation caused by infection in patients with malignant lymphoma during chemotherapy. *Thromb Res* 2006; 117: 671-679
17. Wada H, Kobayashi T, Abe Y, Hatada T, Yamada N, Sudo A, Uchida A, Nobori T: Elevated levels of soluble fibrin or D-dimer indicate high risk of thrombosis. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1253-1258
18. Matsumoto T, Kaneko T, Wada H, Kobayashi T, Abe Y, Nobori T, Shiku H, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S: Proteinase 3 expression on neutrophil membranes from patients with infectious disease. *Shock* 2006; 26:128-133
19. Kuwana M, Kurata Y, Fujimura K, Fujisawa K, Wada H, Nagasawa T, Nomura S, Kojima T, Yagi H, Ikeda Y: Preliminary laboratory based diagnostic criteria for immune thrombocytopenic purpura: evaluation by multi-center prospective study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1936-1944
20. Abe Y, Wada H, Tomatsu H, Sakaguchi A, Nishioka J, Yabu Y, Onishi K, Nakatani K, Morishita Y, Oguni S, Nobori T: A simple technique to determine thrombopoiesis level using immature platelet fraction (IPF). *Thromb Res* 2006; 118: 463-469
21. Kobayashi T, Wada H, Kamikura Y, Matsumoto T, Mori Y, Kaneko T, Nobori T, Matsumoto M, Fujimura Y, Shiku H: Decreased ADAMTS13 activity in plasma from patients with thrombotic

- thrombocytopenic purpura. *Thromb Res* 2007; 119: 447-452
22. Sakakura M, Wada H, Tawara I, Nobori T, Sugiyama T, Sagawa N, Shiku H: Reduced CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T Cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res* 2007; 120: 187-193
  23. Kobayashi T, Wada H, Nishioka J, Yamamoto M, Matsumoto T, Tamaru T, Nomura S, Masuya M, Mori Y, Nakatani K, Nishikawa M, Katayama N, Nobori T: ADAMTS13 Related Markers and Von Willebrand Factor in Plasma from Patients with Thrombotic Microangiopathy (TMA). *Thromb Res* 2008; 121: 849-854
  24. Tamaru S, Kitajima K, Nakano T, Eto K, Yazaki A, Kobayashi T, Matsumoto T, Wada H, Katayama N, Nishikawa M: Calyculin A retraction of mature megakaryocytes proplatelets from embryonic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 366: 763-768
  25. Kaneko T, Wada H, Onishi K, Abe Y, Ota S, Yamada N, Matsumoto T, Katayama N, Sudou A, Uchida A, Nobori T: Cutoff values of D-dimer and FDP in plasma for the diagnosis of thrombosis. *Vascular Disease Prevention* 2008; 5: 81-88
  26. Nomura H, Wada H, Mizuno T, Katayama N, Abe Y, Noda M, Nakatani K, Matsumoto T, Ota S, Yamada N, Sudo A, Uchida A, Nobori T: Negative predictive value of D-dimer for diagnosis of venous thromboembolism. *Int J Hematol* 2008; 87: 250-255
  27. Tsuji A, Wada H, Matsumoto T, Abe Y, Ota S, Yamada N, Sugiyama T, Sudo A, Onishi K, Nakatani K, Uchida A, Ito M, Suzuki K, Nobori T: Elevated levels of soluble fibrin in patients with venous thromboembolism. *Int J Hematol* 2008; 88: 448-453
  28. Wada H, Matsumoto T, Abe Y, Hatada T, Ota S, Yamada N, Sudo A, Nakatani K, Uchida A, Masaaki Ito, Suzuki K, Nobori T: Elevated levels of soluble fibrin in patients with thrombosis or prethrombotic state. *Vascular Disease Prevention* 2008; 5: 227-233

(総説)

1. Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, Wada H, Fujimura Y: The Japanese Experience with thrombotic thrombocytopenic purpura – Hemolytic uremic syndrome. *Seminar Hematol* 2004; 41: 68-74
2. Wada H: Disseminated intravascular coagulation. *Clin Chim Acta* 2004; 344: 13-21
3. Wada H, Sakaguchi A, Abe Y, Kobayashi T : Disseminated intravascular coagulation in leukemia and sepsis. *Vascular disease Prevention* 2006 ; 3: 1-10
4. Wada H, Hatada T: Pathophysiology and diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2008; 36: 348-349
5. Wada H, Hatada T: Pathophysiology and diagnostic criteria for DIC associated with sepsis. *Thromb Haemost* 2008; 100: 958-959

【丸山一男】

1. Jiang BH, Maruyama J, Yokochi A, Mitani Y, Maruyama K. A novel inhibitor of inducible nitric oxide synthase, ONO-1714, does not ameliorate hypoxia-induced pulmonary hypertension in rats. *Lung* 2007;185:303-308
2. Mitani Y, Maruyama J, Jiang BH, Sawada H, Shimpo H, Imanaka-Yoshida K, Kaneda Y, Komada Y, Maruyama K. Atrial natriuretic peptide gene transfection with a novel envelope vector system ameliorates pulmonary hypertension in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:142-149

【杉山 隆、佐川典正】

1. Umekawa T, Sugiyama T, Kihira T, Murabayashi N, Zhang L, Nagao K, Kamimoto Y, Ma N, Yodoi J, and Sagawa N. Overexpression of thioredoxin-1 reduces oxidative stress in the placenta of transgenic mice and promotes fetal growth via glucose metabolism. *Endocrinology* 149:3980-3988, 2008
2. Sugiyama T, Murabayashi N, Umekawa T, Nagao K, Kamimoto Y, Sugihara T, and Sagawa N. Rapid overgrowth of a fetus after interruption of insulin therapy in a diabetic woman. *Diabetes Research and Clinical Practice* 80:e9-e11,2008
3. Yura S, Sagawa N, et al. Neonatal exposure to leptin augments diet-induced obesity in leptin-deficient ob/ob mice. *Obesity Research* 16:1289-1295, 2008
4. Takimoto H, Sugiyama T, Fukuoka H, Kato N, Yoshiike N. Maternal weight gains and fetal growth, cesarean delivery in singleton pregnancies in Japan. *Am J Perinatology in press*
5. Tsuji A, Wada H, Takeshi A, Matsumoto T, Abe Y, Ota S, Yamada N, Sugiyama T, Sudo A, Onishi K, Nakatani K, Uchida A, Ito M, Suzuki K, Nobori T. Elevated levels of soluble fibrin in patients with venous thromboembolism. *Int J Hematol* 88:448-453,2008
6. Takehara T, Teramura T, Sagawa N, et al. Rho-associated kinase inhibitor Y-27632 promotes survival of cynomolgus monkey embryonic stem cells. *Molecular Human Reproduction*. 14:627-634, 2008
7. Kakegawa R, Teramura T, Sagawa N et al. Isolation and culture of rabbit primordial germ cells. *Journal of Reproduction and Development* 54:352-357,2008
8. Wang DF, Minoura H, Sugiyama T, Tanaka K, Kawato H, Toyoda N, Sagawa N. Analysis on the promoter region of human decidual prolactin gene in the progesterone-induced decidualization and cAMP induced decidualization of human endometrial stromal cells. *Mol Cell Biochem* 300:239-247, 2007
9. Kawamura M, Itoh H, Yura S, Mogami H, Suga S, Makino H, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Sagawa N, Fujii S. Undernutrition *In Utero* Augments Systolic Blood Pressure and Cardiac Remodeling in Adult Mouse Offspring: Possible involvement of local cardiac angiotensin system

- in developmental origins of cardiovascular disease. *Endocrinology* 148:1218-1225, 2007
10. , Wada H, Tawara I, Nobori T, Sugiyama T, Sagawa N, Shiku H. Reduced Cd4(+)Cd25(+) T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res* 20(2):187-93,2007
  11. Umekawa T, Sugiyama T, Yokochi A, Suga S, Uchida K, and Sagawa N. A case of agnathia-otocephaly complex assessed prenatally for EXIT by three-dimensional ultrasonography. *Prenatal Diagnosis* 27:679-681, 2007
  12. Murabayashi N, Sugiyama T, Kusaka H, and Sagawa N. Thoracoamniotic shunting with double-basket catheters for fetal chylothorax in the second trimester. *Fetal Diagnosis and Therapy* 22(6):425-427,2007
  13. Teramura T, Sagawa N, et al. A mouse and embryonic stem cell derived from a single embryo. *Cloning and Stem Cells* 9:485-494,2007
  14. Teramura T, Sagawa N, et al. Primate embryonic stem cells proceed to early gametogenesis in vitro. *Cloning and Stem Cells*. 9:144-156, 2007
  15. Yoshida A, Sugiyama T, Tabata T, Okugawa T, Sagawa N. Vascular ultrasound in obstetrics. *The Ultrasound Review of Obstetrics and Gynecology* 6: 109–114, 2006
  16. Wataba K, Mizutani T, Wasada K, Morine M, Sugiyama T, and Suehara N. Impact of pregnant body mass index and maternal weight gain on the risk of pregnancy complications in Japanese women. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 85:269-276,2006
  17. Takimoto H, Sugiyama T, Fukuoka H, Kato N, Yoshiike N. Maternal weight gain, prior obstetric history, pregnancy complications and fetal growth in term Japanese infants. *Int J Gynecol Obstet* 92:272-278,2006
  18. MA Nuamah, S Yura, N Sagawa, H Itoh, S Fujii. Differences in maternal plasma leptin concentration during human pregnancy, induced labor, after cesarean section without labor and vaginal deliveries: A review *N.J. Obstet. Gynecol.* 1:13-17, 2006
  19. Ogamo M, Sugiyama T, Maeda Y, Kusaka H, Utsunomiya H, Tsubouchi M, Uchida K, Sasaki N, Mitani Y, Komada Y, and Toyoda N. The ex utero intrapartum treatment (EXIT) procedure in giant fetal neck masses. *Prenatal Diagnosis and Therapy* 20:214-218,2005
  20. Yura, H Itoh, N Sagawa, et al. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. *Cell Metabolism* 1, 371-378,2005
  21. Kakui, H Itoh, N Sagawa, et al. An experimental transplantation of adult bone marrow cells and fetal liver cells from green-fluorescent protein transgenic mice into non-GFP placenta-the placenta as a recipient organ in transplantation studies. *Placenta* 26:678-685,2005
  22. Kondo, T Sugiyama, et al. Adiponectin mRNA levels in parametrial adipose tissue and serum adiponectin levels are reduced in mice during late pregnancy. *Hormone and Metabolic Research* 36, 465-469, 2004
  23. Kakui, H Itoh, N Sagawa, et al. Augmented eNOS Protein Expression in Human Pregnant

Myometrium: Possible Involvement of eNOS Promoter Activation by Estrogen via both ER $\alpha$  and ER $\beta$ . *Molecular Human Reproduction* 10,115-122, 2004

24. Nuamah, S Yura, N Sagawa, et al. Significant Increase in Maternal Plasma Leptin Concentration in Induced Delivery: A Possible Contribution of Pro-inflammatory Cytokines to Placental Leptin Secretion. *Endocrine Journal* 51, 177-187, 2004
25. Takemura, H Itoh, N Sagawa, et al. Cyclic mechanical stretch augments both interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 production in the cultured human uterine cervical fibroblast cells. *Molecular Human Reproduction* 10,573-580, 2004
26. Korita, H Itoh, N Sagawa, et al. Cyclic mechanical stretch and interleukin-1 $\alpha$  synergistically up-regulate prostacyclin secretion in cultured human uterine myometrial cells. *Gynecologic Endocrinology* 18, 130-137, 2004

【内田淳正】

1. Wada H, Kobayashi T, Abe Y, Hatada T, Yamada N, Sudo A, Uchida A, Nobori T. Elevated levels of soluble fibrin or D-dimer indicate high risk of thrombosis. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1253-1528.
2. Fukuda A, Hasegawa M, Kato K, Shi D, Sudo A, Uchida A. Effect of tourniquet application on deep vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007; 127: 671-675.
3. Kaneko T, Wada H, Onishi K, Abe Y, Ota S, Yamada N, Matsumoto T, Katayama N, Sudo A, Uchida A, Nobori T. Cutoff values of D-dimer and FDP in plasma for the diagnosis of thrombosis. *Vascular Disease Prevention* 2008; 5: 81-88.
4. Wada H, Matsumoto T, Abe Y, Hatada T, Ota S, Yamada N, Sudo A, Nakatani K, Uchida A, Ito M, Suzuki K, Nobori T. Elevated levels of soluble fibrin in patients with thrombosis or a pre-thrombotic state. *Vascular Disease Prevention* 2008; 5: 227-233.
5. Tsuji A, Wada H, Matsumoto T, Abe Y, Ota S, Yamada N, Sugiyama T, Sudo A, Onishi K, Nakatani K, Uchida A, Ito M, Suzuki K, Nobori T. Elevated levels of soluble fibrin in patients with venous thromboembolism. *Int J Hematol* 2008; 88: 448-453.
6. Nomura H, Wada H, Mizuno T, Katayama N, Abe Y, Noda M, Nakatani K, Matsumoto T, Ota S, Yamada N, Sudo A, Uchida A, Nobori T. Negative predictive value of D-dimer for diagnosis of venous thromboembolism. *Int J Hematol* 2008; 87: 250-255.
7. Ota S, Wada H, Abe Y, Yamada E, Sakaguchi A, Nishioka J, Hatada T, Ishikura K, Yamada N, Sudo A, Uchida A, Nobori T. Elevated levels of prothrombin fragment 1 + 2 indicate high risk of thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008; 14: 279-285.
8. 施徳全、須藤啓広、長谷川正裕、近藤哲士、榊原紀彦、山田典一、石倉健、小林茂樹、塩川靖夫、内田淳正。術後下肢深部静脈血栓症に対する超音波検査法の有用性。*整形外*

- 科 2004;55:1389-1395.
9. 施徳全、須藤啓広、内田淳正. 術後下肢深部静脈血栓症の予防に対するフットポンプの有用性. *骨・関節・靭帯* 2004;17:905-911.
  10. 施徳全、須藤啓広、長谷川正裕、松峯昭彦、近藤哲士、榊原紀彦、塩川靖夫、内田淳正. 術後無症候性深部静脈血栓症の発生頻度及び肺塞栓症との関係. *Therapeutic Research* 2005;26:1085-1086
  11. 施徳全、須藤啓広、長谷川正裕、近藤哲士、榊原紀彦、山田典一、小林茂樹、塩川靖夫、内田淳正. 術後下腿部深部静脈血栓症における超音波検査法の診断精度と臨床的意義. *整形外科* 2005;56:249-255.
  12. 施徳全、須藤啓広、長谷川正裕、松峯昭彦、近藤哲士、榊原紀彦、塩川靖夫、内田淳正. 術後無症候性深部静脈血栓症の発生頻度および肺塞栓症との関係. *臨整外* 2005;40:239-245.
  13. 新美墨、長谷川正裕、施徳全、須藤啓広、川村豪伸、村木真、内田淳正. 人工膝関節全置換術後の深部静脈血栓症および肺塞栓診断における D-ダイマーと可溶性フィブリンの有用性. *日本人工関節学会誌* 2006;36:336-337.
  14. 新美墨、長谷川正裕、施徳全、須藤啓広、内田淳正. 人工股関節全置換術後に発生する深部静脈血栓症の有無での可溶性フィブリンと D-ダイマーの経時的推移と深部静脈血栓症治療効果判定における有用性についての検討. *関節外科* 2006;25:1331-1335.
  15. 新美墨、長谷川正裕、施徳全、須藤啓広、福田亜紀、内田淳正. 人工股関節全置換術後に発生する深部静脈血栓症診断における可溶性フィブリンと D-dimer の有用性. *関節外科* 2006;25:1009-1013.
  16. 新美墨、長谷川正裕、須藤啓広、村木真、内田淳正. 人工股関節全置換術後の深部静脈血栓症診断における可溶性フィブリンと D-ダイマーの有用性. *Hip Joint* 2006;32:668-672.
  17. 施徳全、須藤啓広、長谷川正裕、法貴葉子、友田良太、内田淳正. 下肢人工関節置換術後における遠位型深部静脈血栓症の発生部位と分布パターン. *骨・関節・靭帯* 2006;19:157-164.
  18. 施徳全、長谷川正裕、須藤啓広、内田淳正、榊原紀彦、佐藤昌良. 術後下腿ヒラメ筋静脈血栓症に対するフットポンプの予防効果はカーフポンプに較べて少ない. *整形・災害外科* 2006;49:1019-1026.
  19. 施徳全、須藤啓広、長谷川正裕、法貴葉子、内田淳正. 人工関節置換術後における下肢深部静脈血栓症の発生頻度—超音波検査法を用いた検討. *関節外科* 2006;25:100-105.
  20. 施徳全、須藤啓広、長谷川正裕、友田良太、内田淳正、大田覚史、山田典一. 人工関節置換術後における下腿部 DVT の発生部位と分布パターン. *Therapeutic Research* 2006;27:1100-1102.
  21. 施徳全、須藤啓広、長谷川正裕、法貴葉子、近藤哲士、榊原紀彦、佐藤昌良、山田理



顕、塩川靖夫、内田淳正. 下肢人工関節置換術後における深部静脈血栓症の予防効果に関する足底部と下腿部間欠的空気圧迫装置の比較. *臨整外* 2006;41:163-168.

22. 福田垂紀、長谷川正裕、加藤公、施徳全、須藤啓広、内田淳正. 人工膝関節全置換術後の深部静脈血栓症発生に対する駆血帯の影響. *整形外科* 2006;57:650-653.
23. 新美壘、長谷川正裕、施徳全、須藤啓広、内田淳正. 人工関節全置換術後に発生する静脈血栓塞栓症の診断に対する血中マーカーの有用性. *日本人工関節学会誌* 2007;37:344-345.

【滝 和郎】

1. Sato Y, Meller R, Yang T, Taki W, Simon RP. Stereo-selective neuroprotection against stroke with vitamin A derivatives. *Brain Res* 2008; 1241: 188-192.
2. Ito H, Fukunaga M, Suzuki H, Miyakoda G, Ishikawa M, Yabuuchi Y, Taki W. Effect of cilostazol on delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats: evaluation using black blood magnetic resonance imaging. *Neurobiol Dis* 2008; 32 :157-161.
3. Taha MM, Toma N, Sakaida H, Hori K, Maeda M, Asakura F, Fujimoto M, Matsushima S, Taki W. Periprocedural hemodynamic instability with carotid angioplasty and stenting. *Surg Neurol* 2008; 70: 279-285.
4. Suzuki H, Kinoshita N, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Taki W. Cerebrospinal fluid tenascin-C increases preceding the development of chronic shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2008; 39:1610-1612.
5. Taha MM, Nakahara I, Higashi T, Iwamuro Y, Watanabe Y, Taki W. Percutaneous angioplasty and stenting of subclavian arteries before surgical coronary revascularization in a patient with an aberrant right subclavian artery. *J Neuroradiol* 2007; 34: 267-271.
6. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T; MELT Japan Study Group. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007; 38: 2633-2639.
7. Taha MM, Sakaida H, Asakura F, Maeda M, Toma N, Sano T, Hori K, Matsushima S, Taki W. Access site complications with carotid angioplasty and stenting. *Surg Neurol* 2007; 68: 431-437.
8. Suzuki H, Shimizu S, Maki H, Maeda M, Sakaida H, Trouset Y, Taki W. Role of image fusion combining three-dimensional digital subtraction angiography with magnetic resonance imaging in evaluation of unruptured cerebral aneurysms. *Neurol Res* 2007; 29: 58-63.
9. Suzuki H, Muramatsu M, Tanaka K, Fujiwara H, Kojima T, Taki W. Cerebrospinal fluid ferritin in chronic hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol* 2006; 253: 1170-1176.

10. Asakura F, Kawaguchi K, Sakaida H, Toma N, Matsushima S, Kuraishi K, Tanemura H, Miura Y, Maeda M, Taki W. Diffusion-weighted MR imaging in carotid angioplasty and stenting with protection by the reversed carotid arterial flow. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 753-758.
11. Asakura F, Kawaguchi K, Sakaida H, Toma N, Matsushima S, Kuraishi K, Tanemura H, Miura Y, Maeda M, Taki W. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in carotid angioplasty and stenting with balloon embolic protection devices. *Neuroradiology* 2006; 48: 100-112.
12. Toma N, Imanaka-Yoshida K, Takeuchi T, Matsushima S, Iwata H, Yoshida T, Taki W. Tenascin-C-coated platinum coils for acceleration of organization of cavities and reduction of lumen size in a rat aneurysm model. *J Neurosurg* 2005; 103: 681-686.
13. Tanemura H, Hatazaki S, Asakura F, Kawaguchi K, Kuraishi K, Toma N, Sakaida H, Maeda M, Taki W. Angioscopic observation during carotid angioplasty with stent placement. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1943-1948.
14. Ishida F, Ogawa H, Simizu T, Kojima T, Taki W. Visualizing the dynamics of cerebral aneurysms with four-dimensional computed tomographic angiography. *Neurosurgery* 2005; 57: 460-471.
15. Hanabusa K, Nagaya N, Iwase T, Itoh T, Murakami S, Shimizu Y, Taki W, Miyatake K, Kangawa K. Adrenomedullin enhances therapeutic potency of mesenchymal stem cells after experimental stroke in rats. *Stroke* 2005; 36: 853-858.
16. Suzuki H, Maki H, Maeda M, Shimizu S, Troussset Y, Taki W. Visualization of the intracisternal angioarchitecture at the posterior fossa by use of image fusion. *Neurosurgery* 2005; 56: 335-342.
17. Ohyama T, Nishide T, Iwata H, Sato H, Toda M, Toma N, Taki W. Immobilization of basic fibroblast growth factor on a platinum microcoil to enhance tissue organization in intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 2005; 102: 109-115.
18. Ohyama T, Ko IK, Miura A, Iwata H, Taki W. ProNectin F-grafted-ethylene vinyl alcohol copolymer (EVAL) as a liquid type material for treating cerebral aneurysm--an in vivo and in vitro study. *Biomaterials* 2004; 25: 3845-3852.
19. Ohyama T, Nishide T, Iwata H, Sato H, Toda M, Taki W. Vascular endothelial growth factor immobilized on platinum microcoils for the treatment of intracranial aneurysms: experimental rat model study. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004; 44: 279-285.
20. Ohyama T, Nishide T, Iwata H, Taki W. Development of gold stents for the treatment of intracranial aneurysms: an experimental study in a canine model. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 53-59.
21. 阪井田博司、藤本昌志、黒木香行、濱田和秀、滝 和郎、江面正幸、坂井信幸、定藤章代、高橋 明、寺田友昭、中澤和智、中原一郎、根来 真. EDコイル10タイプを用いた脳動脈瘤コイル塞栓術の臨床評価. *日本血管内治療学会誌* 2008; 9: 4-10.

22. 濱田和秀、滝 和郎、黒木香行、佐藤 裕. 頸部頸動脈狭窄症に対する急性期治療 頸動脈ステント. *救急医学* 2008; 32: 1561-1566.
23. 土屋拓郎、滝 和郎. 症候性同側高度頸動脈狭窄における頸動脈内膜剥離術と頸動脈ステント留置術の比較. *Brain & Nerve* 2008; 16: 2-3.
24. 松島 聡、滝 和郎. 日本脳神経血管内治療学会 専門医制度の現状と今後. *日本放射線科専門医会・医会誌* 2007; 158: 11-12.
25. 当麻直樹、滝 和郎. 血管内治療と抗血小板療法. *脳と循環* 2007; 12: 37-42.
26. 鈴木秀謙、牧 浩昭、前田正幸、三浦洋一、当麻直樹、川口健司、阪井田博司、松原年生、滝 和郎. Image Fusionを用いた後頭蓋窩動静脈の描出. *CI研究* 2006; 28: 111-118.
27. 滝 和郎. 脳動脈瘤治療の現状と問題点. *脳神経外科ジャーナル* 2006; 15: 822-826.
28. 山本章貴、滝 和郎. CEAとステント. *BRAIN* 2006; 82: 10-11.
29. 土屋拓郎、滝 和郎. van der Schaaf I et al : Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage (Cochrane Review). *分子脳血管病* 2006; 5: 73-77.
30. 鈴木秀謙、牧 浩昭、滝 和郎. 3D DSA/MRI融合画像. *日本臨床* 2006, 64: 367-371
31. 種村 浩、朝倉文夫、当麻直樹、川口健司、阪井田博司、滝 和郎. 頸動脈ステント留置術における血管内視鏡での観察. *日本血管内治療学会誌* 2005; 6: 4-7.
32. 廣瀬智史、川口健司、滝 和郎. 血管内治療の進歩. *循環器科*2005; 57: 381-387.
33. 倉石慶太、滝 和郎. 脳動脈瘤治療—外科的手術か血管内手術か. *EBMジャーナル* 2005; 6: 46-51.
34. 当麻直樹、滝 和郎. 椎骨脳底動脈系アテローム血栓傷病変に起因する脳梗塞. *血栓と循環*2004; 12: 87-92.
35. 朝倉文夫、畑崎聖二、倉石慶太、当麻直樹、阪井田博司、滝 和郎. 頸動脈ステント留置術時のParodi Anti Emboli System (ArteriA)の使用経験. *日本血管内治療学会誌* 2004; 5: 14-17
36. 畑崎聖二、朝倉文夫、阪井田博司、滝 和郎. 脳血管内手術—頸部内頸動脈狭窄症に対するステント留置術. *Clin Neurosci* 2004; 22: 474-476.

【山田芳司】

1. Shimokata K, Yamada Y, Kondo T, Izawa H, Nagata K, Murohara T, Ohno M, Yokota M. Association of gene polymorphisms with coronary artery disease in individuals with or without nonfamilial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004;172:167-173.
2. Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H. Association of a polymorphism of the matrix metalloproteinase-9 gene with bone mineral density in Japanese men. *Metabolism* 2004;53:135-137.

3. Yamada Y, Ichihara S, Izawa H, Tanaka M, Yokota M. Genetic risk for coronary artery disease in individuals with or without type 2 diabetes. *Mol Genet Metab* 2004;81:282-290.
4. Murase Y, Yamada Y, Hirashiki A, Ichihara S, Kanda H, Watarai M, Takatsu F, Murohara T, Yokota M. Genetic risk and gene-environmental interaction in coronary artery spasm in Japanese men and women. *Eur Heart J* 2004;25:970-977.
5. Horibe H, Yamada Y, Ichihara S, Watarai M, Yanase M, Takemoto K, Shimizu S, Izawa H, Takatsu F, Yokota M. Genetic risk for restenosis after coronary balloon angioplasty. *Atherosclerosis* 2004;174:181-187.
6. Takagi K, Yamada Y, Gong JS, Sone T, Yokota M, Tanaka M. Association of a 5178C→A (Leu237Met) polymorphism in the mitochondrial DNA with a low prevalence of myocardial infarction in Japanese individuals. *Atherosclerosis* 2004;175:281-286.
7. Yamada A, Ichihara S, Murase Y, Kato T, Izawa H, Murohara T, Yamada Y, Yokota M. Lack of association of polymorphisms of the lymphotoxin  $\alpha$  gene with myocardial infarction in Japanese. *J Mol Med* 2004;82:477-483.
8. Tanaka M, Cabrera VM, González AM, Larruga JM, Takeyasu T, Fuku N, Guo LJ, Hirose R, Fujita Y, Kurata M, Shinoda K, Umetsu K, Yamada Y, Oshida Y, Sato Y, Hattori N, Mizuno Y, Arai Y, Hirose N, Ohta S, Ogawa O, Tanaka Y, Kawamori R, Shamoto-Nagai M, Maruyama W, Shimokata H, Suzuki R, Shimodaira H. Mitochondrial Genome Variation in Eastern Asia and the peopling of Japan. *Genome Res* 2004;14:1832-1850.
9. Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H. Association of polymorphisms of the androgen receptor and klotho genes with bone mineral density in Japanese women. *J Mol Med* 2005;83:50-57.
10. Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H. Association of a -1997G→T polymorphism of collagen I $\alpha$ 1 gene with bone mineral density. *Hum Biol* 2005;77:27-36.
11. Yamada Y, Ando F, Shimokata H. Association of polymorphisms in *CYP17*, *MTP*, and *VLDLR* with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men. *Genomics* 2005;86:76-85.
12. Yamada Y, Ando F, Shimokata H. Association of a microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism with blood pressure in Japanese women. *Int J Mol Med* 2006;17:83-88.
13. Yamada Y, Banno Y, Yoshida H, Kikuchi R, Akao Y, Murate T, Nozawa Y. Catalytic inactivation of human phospholipase D2 by a naturally occurring Gly901Asp mutation. *Arch Med Res* 2006;37:696-699.
14. Yamada Y, Ando F, Shimokata H. Association of polymorphisms in forkhead box C2 and perilipin genes with bone mineral density in community-dwelling Japanese individuals. *Int J Mol Med* 2006;18:119-127.
15. Yamada Y, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Kato K, Hibino T, Yokoi K, Yoshida H, Metoki

- N, Satoh K, Ichihara S, Nozawa Y. Assessment of genetic component for hypertension. *Am J Hypertens* 2006;19:1158-1165.
16. Yamada Y, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Ichihara S, Kato K, Kameyama T, Yokoi K, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Nozawa Y. Genetic risk for ischemic and hemorrhagic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1920-1925.
  17. Yamada Y, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Kato K, Kameyama T, Yokoi K, Ichihara S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Nozawa Y. Assessment of the genetic factors for type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Med* 2006;18:299-308.
  18. Yamada Y, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Kato K, Hibino T, Yokoi K, Ichihara S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Nozawa Y. Assessment of genetic risk for myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2006;96:220-227.
  19. Yamaguchi S, Yamada Y, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Ichihara S, Kato K, Kameyama T, Yokoi K, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Nozawa Y. Genetic risk for atherothrombotic cerebral infarction in individuals stratified by sex or conventional risk factors for atherosclerosis. *Int J Mol Med* 2006;18:871-883.
  20. Yamada Y, Kato K, Kameyama T, Yokoi K, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Ichihara S, Yoshida H, Satoh K, Nozawa Y. Genetic factors for obesity. *Int J Mol Med* 2006;18:843-851.
  21. Yamada Y. Identification of genetic factors and development of genetic risk diagnosis systems for cardiovascular diseases and stroke. *Circ J* 2006;70:1240-1248.
  22. Nishigaki Y, Yamada Y, Fuku N, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Kato K, Yokoi K, Yamaguchi S, Nozawa Y, Tanaka M. Mitochondrial haplogroup N9b is protective against myocardial infarction in Japanese males. *Hum Genet* 2007;120:827-836.
  23. Nishihama K, Yamada Y, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Kato K, Hibino T, Yokoi K, Ichihara S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Nozawa Y. Genetic risk for myocardial infarction stratified by sex or the presence or absence of conventional risk factors. *Int J Mol Med* 2007;19:129-141.
  24. Tanaka M, Fuku N, Nishigaki Y, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Kato K, Yokoi K, Ito M, Nozawa Y, Yamada Y. Women with mitochondrial haplogroup N9a are protected against metabolic syndrome. *Diabetes* 2007;56:518-521.
  25. Yamada Y, Kato K, Hibino T, Yokoi K, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Ichihara S, Yoshida H, Satoh K, Nozawa Y. Prediction of genetic risk for metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2007;191:298-304.
  26. Nishigaki Y, Yamada Y, Fuku N, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Kato K, Yokoi K, Yamaguchi S, Nozawa Y, Tanaka M. Mitochondrial haplogroup A is a genetic risk factor for atherothrombotic cerebral infarction in Japanese females. *Mitochondrion* 2007;7:72-79.
  27. Oguri M, Kato K, Hibino T, Yokoi K, Segawa T, Matsuo H, Watanabe S, Nozawa Y, Murohara

- T, Yamada Y. Genetic risk for restenosis after coronary stenting. *Atherosclerosis* 2007;194:e172-e178.
28. Yamaguchi S, Yamada Y, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Kato K, Yokoi K, Ichihara S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Nozawa Y. Gender differences in the association of gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Med* 2007;19:631-637.
  29. Kato K, Oguri M, Hibino T, Yajima K, Yoshida H, Satoh K, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Nozawa Y, Yokoi K, Yamada Y. Genetic factors for lone atrial fibrillation. *Int J Mol Med* 2007;19:933-939.
  30. Fuku N, Park KS, Yamada Y, Nishigaki Y, Cho YM, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Kato K, Yokoi K, Nozawa Y, Lee HK, Masashi Tanaka M. Mitochondrial haplogroup N9a confers resistance against type 2 diabetes in Asians. *Am J Hum Genet* 2007;80:407-415.
  31. Yamada Y, Ando F, Shimokata H. Association of gene polymorphisms with blood pressure and the prevalence of hypertension in community-dwelling Japanese individuals. *Int J Mol Med* 2007;19:675-683.
  32. Yamada Y, Ando F, Shimokata H. Association of candidate gene polymorphisms with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men. *Int J Mol Med* 2007;19:791-801.
  33. Pereira TV, Rudnicki M, Cheung BMY, Baum L, Yamada Y, Oliveira PSL, Pereira AC, Krieger JE. Three endothelial nitric oxide (NOS3) gene polymorphisms in 19,917 hypertensives and 20,496 normotensives: meta-analysis of 53 studies reveals evidence for publication bias. *J Hypertens* 2007;25:1763-1774.
  34. Yoshida T, Yajima K, Hibino T, Kato K, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Oguri M, Yokoi K, Nozawa Y, Kimura G, Yamada Y. Association of gene polymorphisms with myocardial infarction in individuals with different lipid profiles. *Int J Mol Med* 2007;20:581-590.
  35. Oguri M, Kato K, Hibino T, Yokoi K, Segawa T, Matsuo H, Watanabe S, Nozawa Y, Murohara T, Yamada Y. Identification of a polymorphism of *UCP3* associated with recurrent in-stent restenosis of coronary arteries. *Int J Mol Med* 2007;20:533-538.
  36. Yamada Y, Matsuo H, Warita S, Watanabe S, Kato K, Oguri M, Yokoi K, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Ichihara S, Aoyagi Y, Yasunaga A, Park H, Tanaka M, Nozawa Y. Prediction of genetic risk for dyslipidemia. *Genomics* 2007;90:551-558.
  37. Yamada Y, Matsuo H, Watanabe S, Kato K, Hibino T, Yokoi K, Ichihara S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Nozawa Y. Association of a polymorphism of *CYP3A4* with type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Med* 2007;20:703-707.
  38. Yamada Y, Kato K, Yoshida T, Yokoi K, Matsuo H, Watanabe S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Ichihara S, Aoyagi Y, Yasunaga A, Park H, Tanaka M, Lee W, Nozawa Y. Genetic risk for metabolic syndrome: examination of candidate gene polymorphisms related to lipid metabolism

- in Japanese individuals. *J Med Genet* 2008;45:22-28.
39. Yamada Y, Kato K, Yoshida T, Yokoi K, Matsuo H, Watanabe S, Ichihara S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Aoyagi Y, Yasunaga A, Park H, Tanaka M, Nozawa Y. Association of polymorphisms of *ABCA1* and *ROS1* with hypertension in Japanese individuals. *Int J Mol Med* 2008;21:83-89.
  40. Yamada Y, Kato K, Oguri M, Fujimaki T, Yokoi K, Matsuo H, Watanabe S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Ichihara S, Aoyagi Y, Yasunaga A, Park H, Tanaka M, Nozawa Y. Genetic risk for myocardial infarction determined by polymorphisms of candidate genes in Japanese individuals. *J Med Genet* 45:216-221, 2008.
  41. Yamada Y, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Kato K, Hibino T, Yokoi K, Watanabe S, Ichihara S, Aoyagi Y, Yasunaga A, Park H, Tanaka M, Nozawa Y. Genetic factors for ischemic and hemorrhagic stroke in Japanese individuals. *Stroke* 2008;39:2211-2218.
  42. Yamada Y, Ando F, Shimokata H. Association of genetic variants of *MAOA* and *SH2B1* with bone mineral density in community-dwelling Japanese women. *Mol Med Rep* 2008;1:269-274.
  43. Yamada Y, Ando F, Shimokata H. Association of genetic variants of *APOA5* and *PRKCH* with hypertension in community-dwelling Japanese individuals. *Mol Med Rep* 2008;1:407-414.
  44. Pereira T V, Nunes A C F, Rudnicki M, Yamada Y, Pereira A C, Krieger J E. Meta-analysis of the association of four angiotensinogen polymorphisms with essential hypertension: a role beyond M235T? *Hypertension* 2008;51:778-783.
  45. Yamada Y, Kato K, Oguri M, Yoshida T, Yokoi K, Watanabe S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Ichihara S, Aoyagi Y, Yasunaga A, Park H, Tanaka M, Nozawa Y. Association of genetic variants with atherothrombotic cerebral infarction among Japanese individuals with metabolic syndrome. *Int J Mol Med* 2008;21:801-808.
  46. Ichihara S, Yamada Y, Kato K, Hibino T, Yokoi K, Matsuo H, Kojima T, Watanabe S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Aoyagi Y, Yasunaga A, Park H, Tanaka M, Nozawa Y. Association of a polymorphism of *ABCB1* with obesity in Japanese individuals. *Genomics* 2008;91:512-516.
  47. Kato K, Oguri M, Kato N, Hibino T, Yajima K, Yoshida T, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Watanabe S, Yokoi K, Murohara T, Yamada Y. Assessment of genetic risk factors for thoracic aortic aneurysm in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2008;21:1023-1027.
  48. Ichihara S, Yamada Y. Genetics factors for human obesity. *Cell Mol Life Sci* 2008;65:1086-1098.
  49. Yamada Y, Ichihara S, Nishida T. Molecular genetics of myocardial infarction. *Genomic Med* 2008;2:7-22.
  50. Yamada Y, Ichihara S, Nishida T. Proinflammatory gene polymorphisms and ischemic stroke. *Curr Pharm Des* 2008;14:3590-3600.
  51. Yamada Y. The electronic health record as a primary source of clinical phenotype for genetic

- epidemiological studies. *Genomic Med* 2008;2:5.
52. Oguri M, Kato K, Yokoi K, Watanabe S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Aoyagi Y, Nishigaki Y, Yoshida H, Nozawa Y, Yamada Y. Association of polymorphisms of *THBS2* and *HSPA8* with hypertension in Japanese individuals with chronic kidney disease. *Mol Med Rep* (in press)
  53. Yoshida T, Kato K, Fujimaki T, Yokoi K, Oguri M, Watanabe S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Aoyagi Y, Nishigaki Y, Tanaka M, Nozawa Y, Yamada Y. Association of a polymorphism of apolipoprotein E gene with chronic kidney disease in Japanese individuals with metabolic syndrome. *Genomics* (in press)
  54. Yoshida T, Kato K, Yokoi K, Watanabe S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Aoyagi Y, Nishigaki Y, Suzuki T, Nozawa Y, Yamada Y. Association of genetic variants with chronic kidney disease in Japanese individuals with type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Med* (in press)
  55. Yamada Y, Ando F, Shimokata H. Association of polymorphisms of *SORBS1*, *GCK*, and *WISPI* with hypertension in community-dwelling Japanese individuals. *Hypertens Res* (in press)
  56. Fujimaki T, Kato K, Yoshida T, Oguri M, Watanabe S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Aoyagi Y, Nishigaki Y, Tanaka M, Nozawa Y, Kimura G, Yamada Y. Association of genetic variants with myocardial infarction in Japanese individuals with chronic kidney disease. *Thromb Haemost* (in press)
  57. Yoshida T, Kato K, Fujimaki T, Yokoi K, Oguri M, Watanabe S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Aoyagi Y, Nishigaki Y, Tanaka M, Nozawa Y, Kimura G, Yamada Y. Association of genetic variants with chronic kidney disease in Japanese individuals. *Clin J Am Soc Nephrol* (in press)
  58. Oguri M, Kato K, Yokoi K, Itoh T, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Aoyagi Y, Nishigaki Y, Tanaka M, Nozawa Y, Yamada Y. Association of genetic variants with myocardial infarction in Japanese individuals with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* (in press)
  59. Yoshida T, Kato K, Yokoi K, Watanabe S, Metoki N, Satoh K, Aoyagi Y, Nishigaki Y, Nozawa Y, Yamada Y. Association of candidate gene polymorphisms with chronic kidney disease in Japanese individuals with hypertension. *Hypertens Res* (in press)
  60. Yoshida T, Kato K, Yokoi K, Oguri M, Watanabe S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Aoyagi Y, Nishigaki Y, Nozawa Y, Yamada Y. Association of gene polymorphisms with chronic kidney disease in high-risk or low-risk subjects defined by conventional risk factors. *Int J Mol Med* (in press)
  61. Yoshida T, Kato K, Yokoi K, Oguri M, Watanabe S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Aoyagi Y, Nishigaki Y, Nozawa Y, Yamada Y. Association of genetic variants with chronic kidney disease in individuals with different lipid profiles. *Int J Mol Med* (in press)
  62. Oguri M, Kato K, Yokoi K, Yoshida T, Watanabe S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Aoyagi Y, Tanaka M, Nozawa Y, Yamada Y. Association of a polymorphism of *BCHE* with ischemic stroke in Japanese individuals with chronic kidney disease. *Int J Mol Med* (in press)



- ② 著書（平成16～20年度に発表した本研究に関連した著書の著者名、著書名、出版社名等を記入）

【鈴木宏治】

1. Takeya, H and Suzuki, K. Lipid mediators and tissue factor expression. Recent Advances in Thrombosis and Hemostasis 2008 (eds. Tanaka, K., Davie, EW.) Springer, Tokyo (2008) p. 133-146.
2. Suzuki, K., Hayashi, T., Taguchi, O. and Gabazza, E. Coagulation, inflammation, and tissue remodeling. Recent Advances in Thrombosis and Hemostasis 2008 (eds. Tanaka, K., Davie, EW.) Springer, Tokyo (2008) p. 203-210.
3. 鎌田晴彦、鈴木宏治. 抗凝固因子による敗血症治療の試み、Annual Review 2004 血液（高久史麿、溝口秀昭、小宮山 淳、坂田洋一、金倉 譲編）、中外医学社、東京、2004、234-244.
4. 鈴木宏治. プロテインCとプロテインS、血液の事典（平井久丸、押味和夫、坂田洋一 編）朝倉書店、東京、2004、308-310.
5. 鈴木宏治. 血液凝固機序：概説、他、三輪血液病学 第3版（監修：浅野茂隆、池田康夫、内山卓・編集：大野仁嗣、尾崎由基男、鈴木宏治 他）分光堂、東京、2005、418-423.
6. 鈴木宏治. 抗凝固系と血栓 オーバービュー、図説 血栓・止血・血管学（一瀬白帝 編著）中外医学社、東京、2005、440-447.
7. 鈴木宏治、プロテインCとプロテインCインヒビター、血液凝固機序と凝固制御機序、血栓症ナビゲーター（内山真一郎、後藤信哉、重松 宏、半田 誠 編）、メディカルレビュー社、東京、2006、56-57, 98-99.
8. 岡本貴行、鈴木宏治、組織因子をめぐる最近の話題、Annual Review 2006 血液（高久史麿、溝口秀昭、坂田洋一、金倉 譲、小島勢二 編）、中外医学社、東京、2006、248-258.
9. 林 辰弥、鈴木宏治. 凝固系と止血機序、よくわかる病態生理5 血液疾患（松尾 理 編）日本医事新報社、東京、2007、98-102.
10. 岡本貴行、鈴木宏治. 血漿蛋白質の種類と機能、よくわかる病態生理5 血液疾患（松尾 理 編）日本医事新報社、東京、2007、107-109.
11. 岡本貴行、鈴木宏治. 血栓傾向、よくわかる病態生理5 血液疾患（松尾 理 編）日本医事新報社、東京、2007、110-114.
12. 鈴木宏治. 血栓症の分子病態、血栓症・動脈硬化モデル動物作製法（鈴木宏治 編）金芳堂、京都、2007、1-11.
13. 鈴木宏治. 小動物の血液凝固機能、血栓症・動脈硬化モデル動物作製法（鈴木宏治 編）金芳堂、京都、2007、39-53.
14. 林 辰弥、鈴木宏治. 凝固制御機能検査法、血栓症・動脈硬化モデル動物作製法（鈴木宏治 編）金芳堂、京都、2007、248-256.

15. 岡本貴行、鈴木宏治. 遺伝子改変疾患モデル動物の紹介と購入先、血栓症・動脈硬化モデル動物作製法（鈴木宏治 編）金芳堂、京都、2007、291-304.
16. 鈴木宏治、岡本貴行、宋 振虎. 止血因子とPARs—細胞の機能発現と病態形勢—、Annual Review 2008 血液（高久史麿、溝口秀昭、坂田洋一、金倉 譲、小島勢二 編）、中外医学社、東京、2008、238-250.
17. 鈴木宏治、鎌田春彦、血小板の異常、図説分子病態学、4版（一瀬白帝、鈴木宏治 編）中外医学社、東京、2008、243-249.
18. 鈴木宏治. Von Willebrand病、血栓性血小板減少性紫斑病、図説分子病態学、4版（一瀬白帝、鈴木宏治 編）中外医学社、東京、2008、250-253.
19. 鈴木宏治. 血液凝固制御系の異常、図説分子病態学、4版（一瀬白帝、鈴木宏治 編）中外医学社、東京、2008、262-270.
20. 鈴木宏治、血液凝固と制御機構、スタンダード検査血液学 第2版（日本検査血液学会 編）医歯薬出版、東京、2008、68-75.
21. 鈴木宏治. プロテインCとプロテインS、タンパク質の事典（猪飼篤、伏見 譲、ト部 格、上野川修一、中村春木、浜窪隆雄 編）朝倉書店、東京、2008、308-310.
22. 鈴木宏治. 血液凝固、他、分子細胞生物学事典、東京化学同人、東京 2008
23. 鈴木宏治、組織因子経路インヒビター（TFPI）、他、医学書院・医学大事典（伊藤正男、井村裕夫、高久史麿 編）、医学書院、東京、2009、702
24. 鈴木宏治、新しい抗凝固薬—組織因子経路インヒビター：抗凝固薬の適正な使い方 第2版（櫻川信男、上塚芳郎、和田英夫 編）、医歯薬出版、東京、2008、365-370.
25. 鈴木宏治、血栓性素因（Thrombophilia）、新臨床内科学 第9版（高久史麿、尾形悦郎、黒川清、矢崎義雄監修）、医学書院、東京、2008、949-952.

【伊藤正明】

1. 伊藤正明, 世古哲哉, 中野 赳. シグナル伝達病としての血管トーン調節破綻. **血管医学** 2004; 5: 9-17.
2. 伊藤正明, 中野 赳. Cyclic GMP 依存性プロテインキナーゼの観点から. 硝酸薬耐性. 硝酸薬耐性 Update. (編集: 伊藤猛雄, 木之下正彦). **Medical Front International Limited** 2004: 73-87.
3. 岡本隆二, 伊藤正明, 中野 赳. 血管平滑筋弛緩作用. **血管不全フロンティア**. (編集: 野出孝一). メディカルレビュー社 2004: 53-60.
4. 伊藤正明, 暮石泰子, 中野 赳. **平滑筋収縮・弛緩の分子機構**. **心血管病学**. (総編集: 矢崎義雄. 編集: 永井良三). 朝倉書店 2005: 81-93.
5. 伊藤正明, 中野 赳. 薬剤による血管新生療法. 血管新生療法 広がる治療の選択肢. **治療学** 2005; 39: 69-72.
6. 水谷英夫, 伊藤正明. Rho/rho-kinase シグナルによる血管トーン調節. **医学の歩み**

2007; 223: 1151-1154.

7. 中村真潮, 山田典一, 伊藤正明. 肺塞栓症. **第3版 わかりやすい内科学** (編集主幹: 井村裕夫). 文光堂 2008: 238-245.
8. 中村真潮, 伊藤正明. 肺血栓塞栓症 急性肺血栓塞栓症. **専門医のための薬物療法 Q&A** 2008: 435-446.
9. 太田覚史, 山田典一, 伊藤正明. 深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症. **心血管病学薬物治療マニュアル**. (監修: 山口徹. 編集: 苅尾七臣, 筒井裕之). 中山書店 2008: 104-111.

#### 【和田英夫】

1. 渡辺清明、和田英夫編：DIC 診断・治療に対する戦略的プロジェクトー診断基準の改訂、および最新の検査と治療—、臨床病理レビュー特集 130 号、臨床病理刊行会、東京都、2004 年
2. 櫻川信男、上塚芳郎、和田英夫編：抗凝固薬の適正な使い方第 (第 2 版)、医歯薬出版、東京都、2008 年

#### 【丸山一男】

1. 周術期輸液の考えかた、丸山一男 (単著) 南江堂, p1-190 (2005 年)
2. 一酸化窒素 (NO) 吸入療法、丸山一男 張尔泉、エキスパートの呼吸管理, 岡元和文 編, 中外医学社, P165-171 (2008 年)

#### 【滝 和郎】

1. 滝 和郎, 鈴木秀謙. 破裂脳動脈瘤の治療方針. 脳神経外科学改訂 9 版 (太田富雄、松谷雅生編), 金芳堂, 2004, 444-46.
2. 宮 史卓、滝 和郎. 各科領域での取り組み 脳神経外科. 周術期の肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症の予防と対策 (瀬尾憲正編), 克誠堂, 東京, 2004, pp76-81.
3. 倉石慶太、当麻直樹、朝倉文夫、阪井田博司、滝 和郎. 第4章 頭部領域 臨床1. 塞栓術. IVRの臨床と被曝防護 (中村仁信、富樫厚彦、諸澄邦彦編), 医療科学社, 東京, 2004, pp49-71.
4. 川口健司、滝 和郎. 脳動脈瘤. 循環器疾患最新の治療 2004-2005 (山口 徹、堀 正二編), 南江堂, 東京, 2004, pp424-428.
5. 症例から学ぶ「血管内手術」改訂2版 (滝 和郎編), メディカ出版, 2004.
6. 倉石慶太、滝 和郎. 頭蓋内カテーテルインターベンション. 新目でみる循環器病シリーズ 20 カテーテルインターベンション (光藤和明編), メジカルビュー社, 東京, 2006.
7. 鈴木秀謙、滝 和郎. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症の予防対策. 静脈血栓塞栓症ガ

イドブック (小林隆夫編), 中外医学社, 東京, 2006, pp133-142.

8. 滝 和郎、山本章貴. 脳神経血管内手術の歴史. 脳血管内治療の Do' s & Don' ts 第2版, 医学書院, 東京, 2006, pp1-4.
9. 松島 聡、滝 和郎. 血管内治療専門医の現状と未来は?. ファーマナビゲーター脳卒中編 (井村雪郎編), メディカルレビュー社, 東京, 2006, pp516-519.
10. 土屋拓郎、滝 和郎. XIII 脳血管障害 3. 脳動脈瘤. 循環器疾患最新の治療 (堀 正二、永井良三編), 南江堂, 東京, 2008, pp448-451.
11. 滝 和郎. 脳血管障害. 標準脳神経外科学 (山浦 晶、田中隆一編), 医学書院, 東京, 2008, pp225-244.
12. 朝倉文夫、滝 和郎. VI 脳血管障害 Stenting・Angioplasty とその功罪. Annual Review 神経 (柳澤信夫、篠原幸人、岩田 誠、清水輝夫、寺本 明編), 中外医学社, 東京, 2008, pp137-141.
13. 頸動脈ステント留置術 Carotid Artery Stenting (CAS) のすべて (滝 和郎監修、中原一郎編), メジカルレビュー社, 東京, 2008.

#### 【山田芳司】

1. Yamada Y, Ichihara S, Takemura M. Human functional genomics and proteomics. In: Dhavendra Kumar, David Weatherall, eds. *Genomics and Clinical Medicine*. New York: Oxford University Press; p31-43, 2008.
2. Yamada Y. Genomics of osteoporosis and related phenotypes. In Dhavendra Kumar, David Weatherall, eds. *Genomics and Clinical Medicine*. New York: Oxford University Press; p529-543, 2008
3. Yamada Y, Ichihara S, Nishida T. Genetics of stroke. In Dhavendra Kumar, Perry Elliot, eds. *Clinical Cardiovascular Genetics: Principle and Practice*. New York: Oxford University Press (in press).
4. Yamada Y, Ichihara S, Nishida T. Genetics of coronary heart disease. In Dhavendra Kumar, Perry Elliot, eds. *Clinical Cardiovascular Genetics: Principle and Practice*. New York: Oxford University Press (in press).

- ③ 国際あるいは国内会議・シンポジウム等の開催状況 (会議等の名称、開催時期・場所、参加人数、招待講演者等を記入)

#### 【鈴木宏治】

1. 第30回日本血栓止血学会、平成19年11月15-17日、志摩市 (志摩観光ホテル・賢島宝生苑)  
参加人数 1,000名、招待講演者 52名

2. 第30回日本検査血液学会、平成20年7月26-27日、津市（三重県総合文化センター）  
参加人数1,200名、招待講演者 10名

【和田英夫】

1. 日本DIC研究会 2008年2月17日 東京、2009年2月15日 東京
2. 日本血栓止血学会SSC学術シンポ 2007年2月16日 東京

【滝 和郎】

1. The 4th International Intracranial Stent Meeting 2007年4月18日 - 20日、京都市 参加人数：168名（20ヶ国）、招待講演者：Jacques Moret (Paris VII University)、Michel Mawad (Baylor College of Medicine) 他
2. 第12回日本血管内治療学会総会 2006年6月30日 - 7月1日、志摩市 参加人数：316名 招待講演者：大木隆生 (Montefiore Medical Center)、Daniel Rufenacht (University Hospital of Geneva) 他
3. 第33回日本脳卒中の外科学会 2004年3月19日 - 20日、名古屋市 参加人数：1546名 招待講演者：Andrew J. Molyneux (University of Oxford)、Frank J. Criado (Union Memorial Hospital) 他
4. 日本脳神経外科学会中部支部 第2回市民公開セミナー「脳卒中 その予防と治療」2005年11月4日、津市 参加人数：87名 招待講演者：井上 亨（九州医療センター）、桑山直也（富山大学）他

【山田芳司】

1. 第1回三重大学リサーチセンターシンポジウム ―生活習慣病予防と健康長寿の実践に向けて―、平成20年12月8日、津市 参加人数約100人、招待講演者4名

- ④ 特許出願状況等（当該研究から生まれた出願特許の発明者、名称、出願時期、技術移転状況等を記入）

【鈴木宏治】

1. 発明者：鈴木宏治  
出願人：三重大学、中外製薬(株)  
プロテインCインヒビターを含有する抗癌剤（特願2005-120083）
2. 発明者：鈴木宏治、林 辰弥  
出願人：三重大学、タカラバイオ(株)  
血管新生抑制剤（特願2005-194717）
3. 発明者：鈴木宏治

- 出願人：国立大学法人三重大学・中外製薬株式会社  
肝再生・修復制御剤（特願 2005-215376）
4. 発明者：鈴木宏治  
出願人：三重大学、中外製薬(株)  
肝再生・修復制御剤（特願 2004-302129）
5. 発明者：鈴木宏治、林辰弥  
出願人：科学技術振興機構、太陽化学(株)、三重大学  
組織因子阻害組成物、及びそれを含有する飲食品、飼料、医薬部外品、医薬品（特願 2005-164006）
6. 発明者：鈴木宏治、林辰弥  
出願人：科学技術振興機構、太陽化学(株)、三重大学  
血流改善用組成物、及びそれを含有する飲食品、飼料、医薬部外品、医薬品（特願 2005-164005）
7. 発明者：鈴木宏治、江南化工（株）  
出願人：国立大学法人三重大学、江南化工株式会社  
血管新生阻害剤及びその利用（特願 2005-368389）
8. 発明者：鈴木宏治、西川政勝、江南化工（株）田中茂男  
出願人：国立大学法人三重大学、江南化工株式会社  
緑藻由来の硫酸化多糖を含有する血管障害改善剤及びその製造方法（特願 2005-368390）
9. 発明者：鈴木宏治、斎藤浩之  
出願人：三重大学、中外製薬(株)  
LIVER REGENERATION/REPAIR CONTROLLING AGENT（特願 PCT/JP2005/18675）
10. 発明者：鈴木宏治  
出願人：三重大学、中外製薬(株)  
ANTI-CANCER AGENT COMPRISING PROTEIN C INHIBITOR（特願 PCT/JP2006/308095）
11. 発明者：鈴木宏治、江南化工（株）  
出願人：三重大学、江南化工（株）  
血管新生阻害剤及びその利用（特願 2006-148864）
12. 発明者：鈴木宏治、江南化工（株）  
出願人：国立大学法人三重大学、江南化工株式会社  
ANGIOGENESIS INHIBITOR AND UTILIZATION OF THE SAME（血管新生阻害剤及びその利用）（特願 PCT/JP2006/325687）
13. 発明者：鈴木宏治、江南化工（株）  
出願人：三重大学、江南化工（株）  
AGENT FOR IMPROVING ANGIOPATHY CONTAINING SULFATEDPOLYSACCHARIDE . . . 緑藻由

来の硫酸化多糖を含有する血管障害改善剤及びその製造方法（特願 PCT/JP2006/325693）

14. 発明者：鈴木宏治  
出願人：三重大学、中外製薬  
肝再生・修復制御剤（ヨーロッパ）（LIVERREGENERATION/REPAIR CONTROLLING AGENT）（特願 050793705. 4）
15. 発明者：鈴木宏治  
出願人：三重大学、中外製薬  
肝再生・修復制御剤（US）（LIVERREGENERATION/REPAIR CONTROLLING AGENT）（特願 11/577, 157）
16. 発明者：鈴木宏治  
出願人：三重大学、中外製薬  
ANTI-CANCER AGENT COMPRISING PROTEIN C INHIBITOR（特願 11/911, 754）
17. 発明者：鈴木宏治  
出願人：三重大学、中外製薬  
ANTI-CANCER AGENT COMPRISING PROTEIN C INHIBITOR（特願 06732024. 2）
18. 発明者：鈴木宏治  
出願人：三重大学、中外製薬  
肝再生・修復制御剤（JP 再公表）（LIVERREGENERATION/REPAIR CONTROLLING AGENT）（特願 2006-540926）
19. 発明者：鈴木宏治  
出願人：三重大学、中外製薬  
ANTI-CANCER AGENT COMPRISING PROTEIN C INHIBITOR プロテインCインヒビターを含有する抗癌剤（日本に再公表）（特願 2007-528151）

【緒方正人】

1. 大隈貞嗣、緒方正人、藤川隆彦  
「代謝活性化による肥満、糖尿病、メタボリックシンドロームの新規な予防および治療方法とその応用」平成20年

【山田芳司】

1. 発明者：山田芳司、野澤義則、岡田英樹  
出願人：山田芳司、G&Gサイエンス株式会社、財団法人岐阜県国際バイオ研究所  
脳血管障害の遺伝的リスク検出法（特願 2006-012907）
2. 発明者：山田芳司、野澤義則、武安岳史  
出願人：山田芳司、G&Gサイエンス株式会社、財団法人岐阜県国際バイオ研究所

- 心筋梗塞の遺伝的リスク検出法（特願 2006-025514）
3. 発明者：山田芳司、野澤義則、遠藤昭子  
出願人：山田芳司、G&G サイエンス株式会社、財団法人岐阜県国際バイオ研究所  
メタボリック症候群の遺伝的リスク検出法（特願 2006-034875、特開 2007-209297）
  4. 発明者：山田芳司、野澤義則、越坂卓也  
出願人：山田芳司、G&G サイエンス株式会社、財団法人岐阜県国際バイオ研究所  
高血圧の遺伝的リスク検出法（特願 2006-050278、特開 2007-222134）
  5. 発明者：山田芳司、野澤義則、越坂卓也  
出願人：山田芳司、G&G サイエンス株式会社、財団法人岐阜県国際バイオ研究所  
肥満の遺伝的リスク検出法（特願 2006-056678、特開 2007-228917）
  6. 発明者：山田芳司、野澤義則、島田和典  
出願人：三重大学、財団法人岐阜県国際バイオ研究所、G&G サイエンス株式会社  
2 型糖尿病の遺伝的リスク検出法（特願 2006-066316）
  7. 発明者：田中雅嗣、山田芳司、野澤義則、遠藤昭子  
出願人：田中雅嗣、山田芳司、財団法人岐阜県国際バイオ研究所、G&G サイエンス株式会社  
メタボリック症候群に関する遺伝子検出方法（特願 2006-165292、特開 2007-330147）
  8. 発明者：田中雅嗣、山田芳司、野澤義則、島田和典  
出願人：田中雅嗣、山田芳司、財団法人岐阜県国際バイオ研究所、G&G サイエンス株式会社  
2 型糖尿病に関する遺伝子検出方法（特願 2006-165293、特開 2007-330148）
  9. 発明者：田中雅嗣、山田芳司、野澤義則、武安岳史  
出願人：田中雅嗣、山田芳司、財団法人岐阜県国際バイオ研究所、G&G サイエンス株式会社  
心筋梗塞に関する遺伝子検出方法（特願 2006-165294、特開 2007-330149）
  10. 発明者：田中雅嗣、山田芳司、野澤義則、岡田英樹  
出願人：田中雅嗣、山田芳司、財団法人岐阜県国際バイオ研究所、G&G サイエンス株式会社  
アテローム血栓性脳梗塞に関する遺伝子検出方法（特願 2006-165295、特開 2007-330150）
  11. 発明者：田中雅嗣、山田芳司、野澤義則、遠藤昭子、武安岳史、岡田英樹  
出願人：田中雅嗣、山田芳司、財団法人岐阜県国際バイオ研究所、G&G サイエンス株式会社  
ヒトミトコンドリア DNA に関する遺伝子検出法（特願 2006-165296、特開 2007-330151）
  12. 発明者：山田芳司、野澤義則、岡田英樹  
出願人：山田芳司、G&G サイエンス株式会社、財団法人岐阜県国際バイオ研究所



脳血管障害の遺伝的リスク検出法（特願 2006-244526、特開 2007-215537）

13. 発明者：山田芳司、野澤義則、武安岳史  
出願人：山田芳司、G&G サイエンス株式会社、財団法人岐阜県国際バイオ研究所  
心筋梗塞の遺伝的リスク検出法（特願 2006-288908、特開 2007-228958）
14. 発明者：山田芳司、野澤義則、島田和典  
出願人：三重大学、財団法人岐阜県国際バイオ研究所、G&G サイエンス株式会社  
2 型糖尿病の遺伝的リスク検出法（特願 2006-288909、特開 2007-267728）
15. 発明者：山田芳司、武安岳史、内田英史  
出願人：山田芳司、G&G サイエンス株式会社  
脂質代謝異常の遺伝的リスク検出法（特願 2008-98088）
16. 発明者：山田芳司、村上和美  
出願人：三重大学、G&G サイエンス株式会社  
慢性腎臓病の遺伝的リスク検出法（特願 2008-324995）
17. 発明者：木村彰方、日野原邦彦、中島敏晶、和泉徹、猪子英俊、山田芳司  
出願人：東京医科歯科大学、北里大学、東海大学、三重大学  
冠状動脈疾患リスクの検査方法（特願 2008-327960）
18. 発明者：山田芳司、小島俊男、村上和美  
出願人：三重大学、理化学研究所  
脳梗塞の遺伝的リスク検出法（特願 2009-011495）

⑤ **新聞報道等**（当該研究から生まれた成果に関する新聞・放送報道等のタイトル、日時、報道メディア等を記入）

【鈴木宏治】

1. 国際血栓止血学会賞受賞 平成 17 年 8 月、中日新聞
2. 第 45 回ベルツ賞（ベーリンガーインゲルハイム社 主催）受賞：  
「鈴木・三重大教授らにベルツ賞-血管内血液 凝固防止薬開発に貢献」  
平成 20 年 11 月 20 日、読売新聞  
「ベルツ賞に鈴木教授-抗血栓物質を解明」  
平成 20 年 11 月 20 日、中日新聞  
「丸山・鈴木教授の論文「血栓制御」がベルツ賞」  
平成 20 年 12 月 19 日、科学新聞

【山田芳司】

1. 予防医療サービス参入-遺伝子解析でリスク判定  
日本経済新聞朝刊 平成 17 年 10 月 25 日

2. 長生きテーマの研究に助成-三重大学生命科学研究支援センターに大和証券財団-津で贈呈式「成果が楽しみ」  
伊勢新聞朝刊 平成 17 年 11 月 1 日
3. 三重大学生命科学研究支援センター助成-大和証券ヘルス財団  
中日新聞朝刊 平成 17 年 11 月 1 日
4. 生活習慣病-DNA から発症率算出-岐阜県バイオ研-予防システム開発  
中日新聞朝刊 平成 18 年 3 月 23 日
5. 生活習慣病リスク唾液で 5 段階診断-関係遺伝子を特定-岐阜県バイオ研など  
読売新聞朝刊 平成 18 年 3 月 23 日
6. 生活習慣病を遺伝子診断-予防システム開発-県国際バイオ研と三重大学生命科学研究支援センター  
毎日新聞朝刊 平成 18 年 3 月 23 日
7. 症例別にリスク分析-生活習慣病予防システム開発-県立病院で試験導入-岐阜県国際バイオ研  
中部経済新聞朝刊 平成 18 年 3 月 23 日
8. 遺伝子から発症の確率予測-生活習慣病予防システムを開発-県バイオ研など  
岐阜新聞朝刊 平成 18 年 3 月 23 日
9. 糖尿病発症率を左右-ミトコンドリア DNA の個人差-東京都老人研など  
日経産業新聞 平成 19 年 1 月 17 日
10. 生活習慣病発症リスク-遺伝子分析し判定-「20-70%左右」の見方-日々の暮らし、早めに改善  
日本経済新聞朝刊 平成 20 年 4 月 6 日
11. 生命科学研究支援センターから-三重大学および地域の生命科学研究・教育の支援と推進-21 世紀は生命科学の時代  
三重大 X vol. 5, p26, 2006.
12. 第 31 回日本心臓財団佐藤賞受賞記念講演-日本心臓財団佐藤賞は山田芳司氏が受賞  
第 70 回記念日循総会・学術集会ニュースフラッシュ No. 3 Medical Tribune 2006 年 3 月 26 日
13. 研究室の紹介「生命科学研究支援センター ヒト機能ゲノミクス部門」  
三重大学医学部 News No. 155, p34-38, 2006 年 4 月 1 日
14. 生活習慣病の予防システム  
Japan Medicine 2006 年 3 月 31 日 No. 957
15. 生活習慣病発症リスクを 1 人ずつ予測-オーダーメイド予防システムを開発  
Japan Medicine 2006 年 4 月 17 日
16. おもしろ研究・先生 II-「ゲノム」と生活習慣病・モデル動物・お米  
三重大 X vol. 6, p15-16, 2006.

**【和田英夫】**

今春発表される日本血栓止血学会の「感染症 DIC に対する治療のエキスパートコンセンサス」を委員長として作成した。