

---

# NOの心筋収縮修飾効果のCa<sup>2+</sup>依存性機序と 虚血再灌流心機能障害における役割

---

(課題番号：07670744)



平成7年，8年科学研究費補助金

基盤研究(C)(2) 研究成果報告書

平成9年3月

研究代表者

長谷部 直 幸

(旭川医科大学医学部 助手)

# NOの心筋収縮修飾効果のCa<sup>2+</sup>依存性機序と 虚血再灌流心機能障害における役割

(課題番号：07670744)

平成7年、8年科学研究費補助金 基盤研究(C)(2) 研究成果報告書

平成9年3月

研究代表者 長谷部 直幸

(旭川医科大学医学部 助手)

## 研究組織

研究代表者 長谷部直幸 旭川医科大学医学部助手

## 研究経費

平成7年度	1、190千円
平成8年度	800千円
計	1、990千円

## 目次

- I.研究目的と背景
- II.研究方法、結果
- III.研究発表
  - (1)学会誌発表
  - (2)口頭発表
- IV.発表論文 (抜粋)

## 研究目的と背景

血管内皮由来弛緩物質の本態がNitric Oxide (NO)およびその類縁物質であることが示されて以来、種々の循環器疾患の病態におけるNOの関与が明らかにされつつある。以前から、心筋の虚血再灌流に際して、NOを介する血管内皮依存性弛緩反応が減弱することはよく知られていた。ごく最近、NOが心筋収縮に対して陰性変力作用を発揮することが、サイトカインとの関わりや(Finkel;Science 1992)、カテコールアミンとの関わり(Balligand; Proc Natl Acad Sci USA1993)で示され、NOの直接的な心筋収縮抑制作用が注目されるようになり、これを支持する報告が散見されるようになってきた(Brady;Am J Physiol 1993, Shah;Circ Res 1994, Paulus;Circulation 1994)。

これに対して、著者は、虚血再灌流後の可逆的心筋収縮障害(myocardial stunning)の成立過程では、虚血局所で産生されるNOがむしろ心筋収縮能を亢進・維持し、stunningの回復に重要な役割を果たしていることを見い出すと共に、その機序が冠血流調節とは別の独立した機序であることを明らかにした(Hasebe;Circulation 1993)。この研究結果は、心筋由来のNOが、血流調節因子としてのみならず、心機能の直接的修飾因子としても重要な役割を担っていることを示唆したものである。しかし、NOの多面性は心筋虚血再灌流におけるその役割の理解を複雑にしており、過去の報告は実験条件の相違とも相まってまったく混沌としている。すなわち、虚血再灌流に伴うNOの心臓保護的作用を指摘するもの(Leffer;Circ Res 1993,Wang;Circulation 1993)と心筋障害的作用を指摘するもの(Patel;Biochem Biophys Res Comm 1993,Schultz;Circulation 1993)が相半ばしているのが現状である。一方、心筋虚血再灌流障害の主要機序として、Ca<sup>2+</sup>調節機構の破綻があることはよく知られており、NOがcGMPを介する細胞内Ca<sup>2+</sup>の修飾作用を持つことから、この過程に関与している可能性は十分想定される。著者は、心負荷非依存性の収縮力指標である期外収縮後収縮増強(Postextrasystolic Potentiation)の現象を用いて、心筋収縮に対するNOの生理学的意義を、Ca<sup>2+</sup>依存性機序との関連で検討し、初期成績は1994年11月のAHA(Dallas)で発表した。本研究は、これらの知見を発展・統合して、虚血再灌流心機能障害におけるNOの役割を、

Ca<sup>2+</sup>調節機序との関連で明らかにし、心筋虚血再灌流において、NOは保護的であるのか障害的であるのかを検討し、冠再灌流療法におけるNO制御の役割を明らかにすることを目的とした。

## 研究方法・結果

### (1) 冠閉塞再灌流によるmyocardial stunningにおけるNOの関与

Naoyuki Hasebe, You-Tang Shen, Stephan F Vatner :Inhibition of endothelium-derived relaxing factor enhances myocardial stunning in conscious dogs *Circulation* 1993;88:2862-2871

本論文では、慢性覚醒犬を用いて冠動脈内に留置した特殊カテーテルにより、NO合成阻害薬であるN-nitro-L-arginine(L-NA)を投与し、局所の内因性NO合成を阻害した。その環境下に10分間の冠動脈閉塞と解除を行い、その後の可逆性心機能障害（myocardial stunning）の時間経過を、同阻害薬を用いないcontrol状態との間で比較検討することによって、myocardial stunningにおよぼすNOの役割を検討した。その結果、虚血局所のNO合成阻害は、myocardial stunningを増強することが示されたが、その増強はL-NAの心筋血流におよぼす影響とは独立した機序によるものであることが明らかになった。Myocardial stunningは、心外膜側に比して心内膜側で強いことも確認されたが、NO合成阻害によるその増強は、内膜側のみならず外膜側でも同様に認められた。すなわち、内因性NOは、虚血再灌流後のmyocardial stunningに対して防御的に作用していることが示唆された。その機序として、myocardial stunningの主要な機序であるcalcium overloadに対して、NO-cGMP系が抑制的に作用することが考えられた。

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

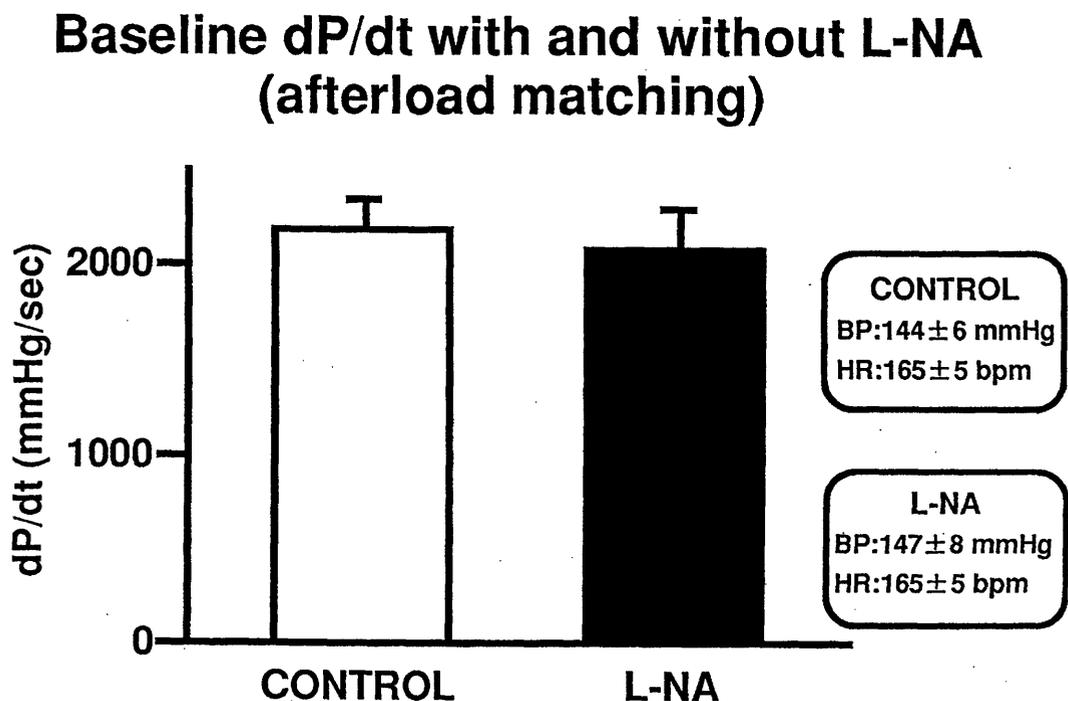
## (2) 生理的心筋収縮能におよぼすNOの効果とCa依存性機序の検討

### (i) 実験動物および装置

麻酔開胸犬を用いて、右心耳にペーシングリードを装着してpaired pacingを可能とし、左室圧トランスデューサーにより左室圧およびその一次微分(dP/dt)を測定した。大腿動脈より大動脈圧をモニターし、大腿静脈内に留置したカテーテルを通じて各種薬剤の投与を行った。また、対側の大腿動脈から挿入留置したバルーンカテーテルを用いて、左室後負荷のマッチングを行った。

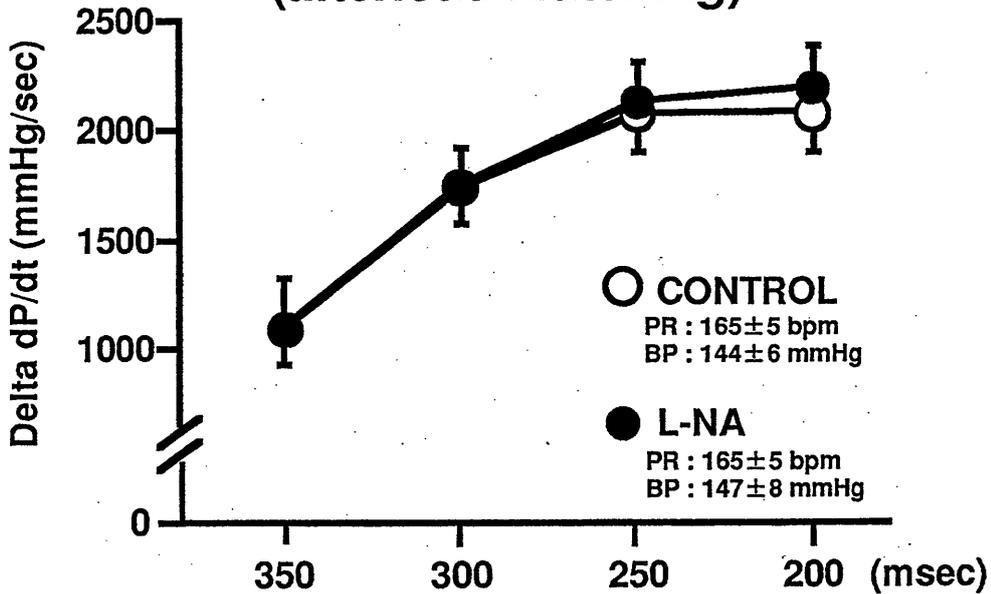
### (ii) Baseline dP/dtおよびPESP におよぼすL-NAの効果

L-NAの投与により動脈圧は有意の上昇を示すため、あらかじめ大腿動脈から挿入したバルーンカテーテルを用いて、左室後負荷を一定レベルに増加させ、L-NA投与後にマッチングを行い、pacingを用いて心拍数を一定に保った。その結果、図1に示すようにbaselineのdP/dtは、controlとL-NAの間に有意差を認めなかった。



このような環境下で観察した期外刺激後収縮増強(Postextrasystolic potentiation:PESP)は、図2に示すようにL-NA投与の有無に関係なく350msecから200msecのcoupling timeの期外刺激に対して一定の増強効果を示した。

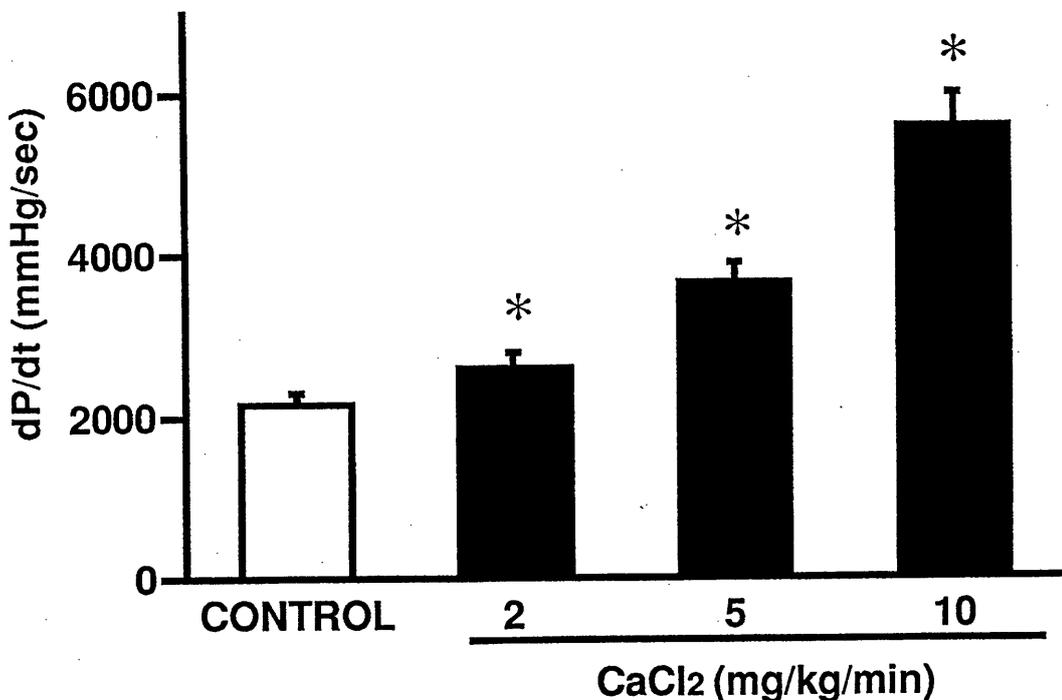
## Effects of L-NA on PESP (afterload matching)



### (iii) 外因性CaおよびRyanodineの効果

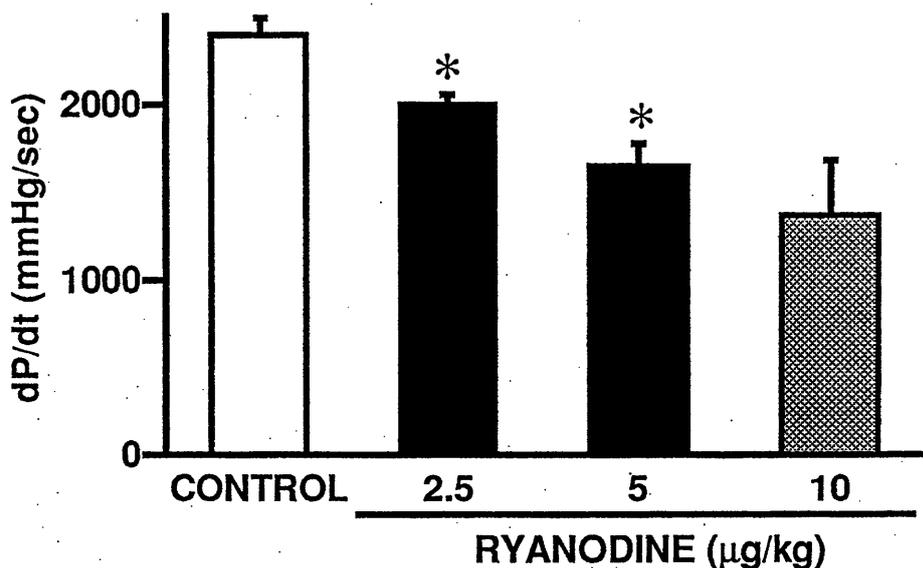
CaCl<sub>2</sub> 2mg/kg/minから10mg/kg/minの投与により、左室dP/dtは投与量依存性に増加した(図3)。

## Effects of CaCl<sub>2</sub> on Max dP/dt



一方、SRのCa放出を抑制するryanodineの投与は、投与量依存性に左室収縮能を抑制することが示された(図4)。

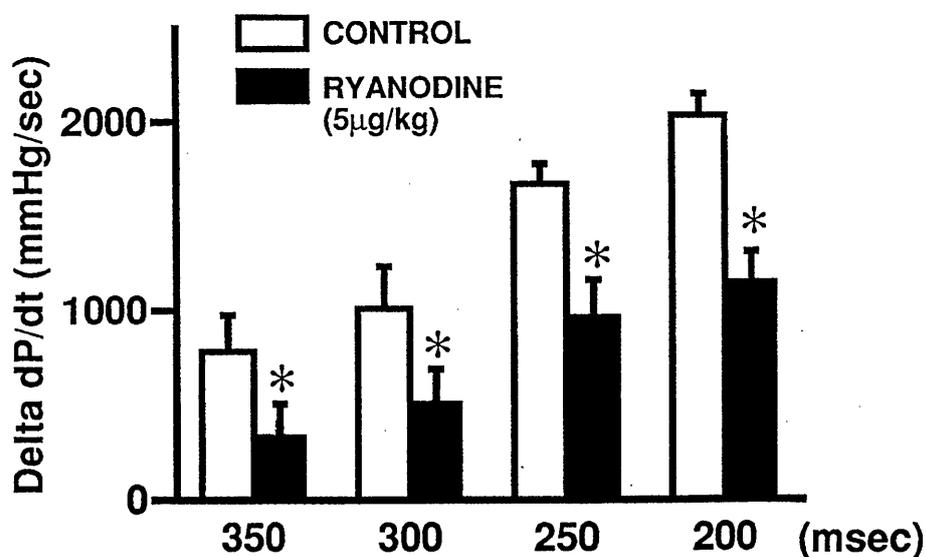
### Response to Ryanodine in Max dP/dt



(iv) ryanodine のPESPに対する効果

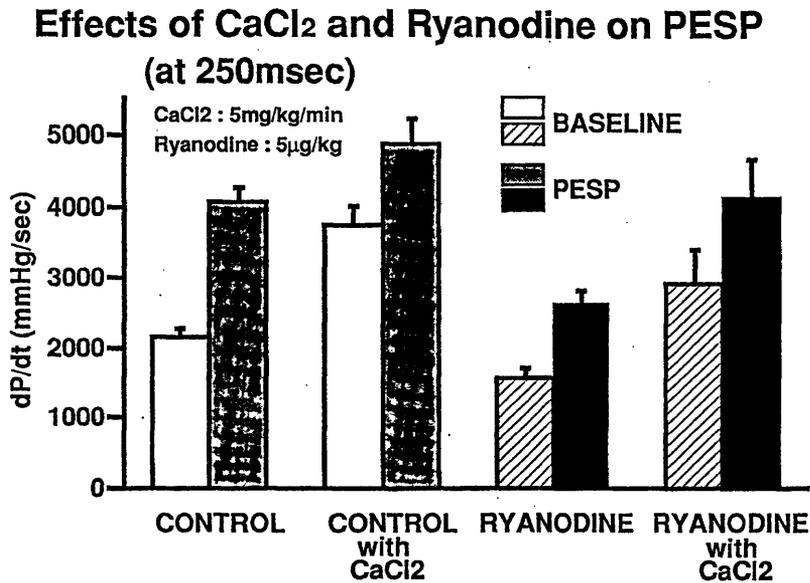
ryanodine 5µg/kgの投与下にPESPを検討したが、350msecから200msecの間で有意なPESPの減弱効果が確認された(図5)。

### Effects of Ryanodine on PESP



(v) PESPに対するCaCl<sub>2</sub>およびryanodineの相互作用

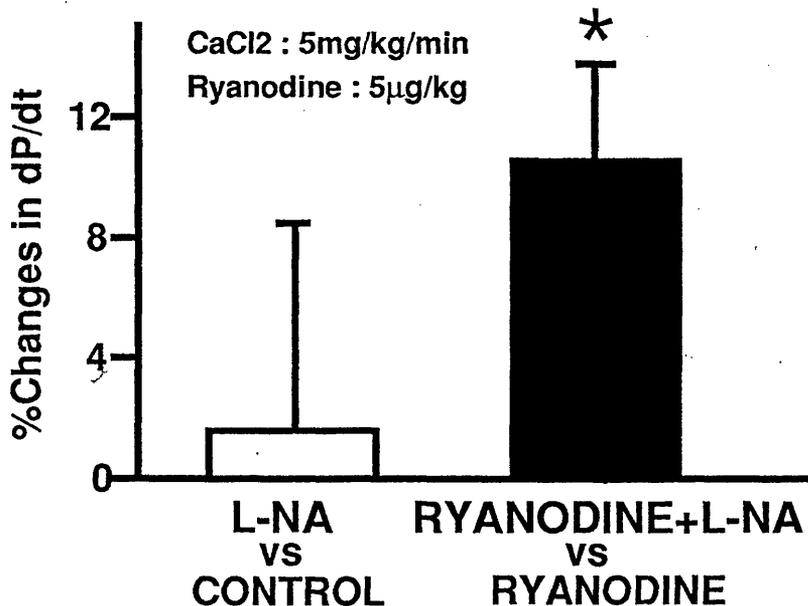
CaCl<sub>2</sub>は、baselineの収縮力を増強することによって、PESPの絶対値を増加させた(図6左)。一方、ryanonodineは、baselineの収縮力を減弱することによってPESPの絶対値を減少させるが(図6右)、CaCl<sub>2</sub>はこれに拮抗した。



(vi) CaCl<sub>2</sub>の陽性変力作用におよぼすL-NAの効果

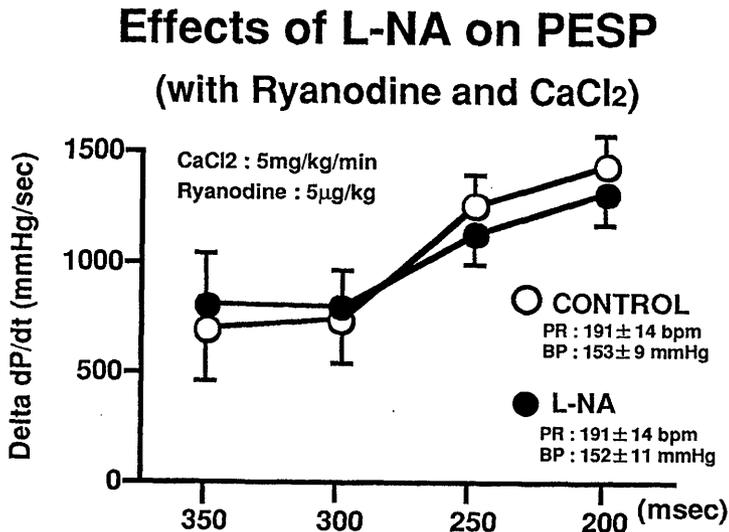
CaCl<sub>2</sub>の陽性変力作用は、L-NAの前処置によっても影響を受けなかった。しかし、ryanodineの投与によりSRからのCa放出を抑制した条件下では、外因性CaCl<sub>2</sub>による陽性変力作用がわずかではあるが有意に増強された(図7)。

**Inotropic Effects of CaCl<sub>2</sub> with L-NA in the Presence and Absence of Ryanodine**



(vii) ryanodine前処置下のCaCl<sub>2</sub>投与時におけるPESPに対するL-NAの効果

以上の結果を踏まえ、SRのCa放出を抑制し、外因性にCaを投与した条件下で、PESPにおよぼすL-NAの効果を検討した。図8に示す如く、この条件では、L-NAの有無に関わらずPESPは同程度に観察された。



## Summary

1. L-NA neither affected baseline LV dP/dt nor enhanced PESP under the condition of matched aortic blood pressure and pacing rate.
2. Ryanodine showed a dose dependent decrease in LV dP/dt, in contrast, CaCl<sub>2</sub> showed a dose dependent increase in LV dP/dt.
3. Ryanodine diminished PESP in a dose dependent fashion, and an additional CaCl<sub>2</sub> partially restored it
4. In the presence of ryanodine, the effect of CaCl<sub>2</sub> on baseline LV dP/dt was enhanced by L-NA, however, PESP was not enhanced.

以上より、NOの合成阻害は、ryanodineによるSRのCa放出を抑制した条件下では、外因性Caによる陽性変力作用を増強したが、PESPには影響を与えないことが示された。このことは、PESPの機序自体が主にSRからの細胞内Caの放出に依存することを示したものと考えられ、興味深い成績であった。

## 著書

1. 長谷部直幸，菊池健次郎：狭心症，心筋梗塞を伴った高血圧とACE阻害薬．実地診療におけるレニン・アンジオテンシン系抑制薬の手引．p58-61．医薬ジャーナル社，東京，1995
2. 長谷部直幸，菊池健次郎：心疾患と心不全．実践臨床内科学シリーズ6 ベッドサイドの水電解質管理と腎不全の診療．p69-76．メディカル葵出版，東京，1995
3. 菊池健次郎，長谷部直幸，菅原 齊：各種カルシウム拮抗薬の特徴と相違点．新時代の降圧薬療法 個別的な降圧薬選択のために．p196-202．新興医学出版社，東京，1996
4. 長谷部直幸，菊池健次郎：狭心症理解のためのQ&A：各冠危険因子は虚血性心疾患にどの程度重要か．循環器NOW14 狭心症 最新の治療と病態の解明，p77-79．南江堂，東京，1996
5. 長谷部直幸，藤野貴行，菊池健次郎：心不全治療薬としてのアンジオテンシンII受容体拮抗薬の位置づけ：アンジオテンシンII受容体拮抗薬のすべて，p178-185．先端医学社，東京，1997
6. 長谷部直幸，菊池健次郎：心疾患：目でみる臨床栄養学，p77-84．医歯薬出版株式会社，東京，1997
7. 長谷部直幸，菊池健次郎：心疾患の薬物治療を考える－高血圧：大規模試験後の薬物治療－心臓病診療プラクティス 13．文光堂，東京（印刷中） 1997
8. 長谷部直幸，菊池健次郎：心疾患の薬物治療を考える－K・Mg保持性利尿薬と心不全－心臓病診療プラクティス 13．文光堂，東京（印刷中） 1997

9. 菊池健次郎, 長谷部直幸, 井門 明 : カテコールアミン定量 : 臨床医のための循環器自律神経機能機能検査. メディカルレビュー社, 東京 (印刷中) 1997

## 論文発表

1. Naoyuki Hasebe, You-Tang Shen, Stephen F. Vatner : Inhibition of endothelial derived relaxing factor enhances myocardial stunning in conscious dogs. *Circulation* 88 : 2862-2871, 1993.
2. Luc Hittinger, Thomas Patrick, Tadashi Ihara, Naoyuki Hasebe, Richard P. Shannon, Stephen F. Vatner : Exercise induces cardiac dysfunction in both moderate, compensated and severe hypertrophy. *Circulation* 89 : 2219-2231, 1994.
3. 早川拓治, 石井良直, 川村祐一郎, 川嶋栄司, 本多 肇, 長谷部直幸, 羽根田俊, 山下裕久, 飛世克之, 小野寺壮吉, 今本哲郎 : 運動誘発性冠攣縮性狭心症を合併した左単冠動脈症の1例. *心臓* 26 : 403-407, 1994
4. 南 宏明, 箭原 修, 大宮博史, 橋爪敬行, 長谷部直幸 : Rifampicinが著効を奏したActinomycotic meningitisの一例. *神経内科* 41 : , 1994
5. Naoyuki Hasebe, You-Tang Shen, Kaname Kiuchi, Luc Hittinger, Sanford P. Bishop, Stephen F. Vatner : Enhanced postischemic dysfunction selective to subendocardium in conscious dogs with LV hypertrophy. *American Journal of Physiology* 266 : H702-H713, 1994.
6. 菊池健次郎, 羽根田俊, 長谷部直幸 : 脳・心・腎合併症をもつ患者の治療の実際. *臨床医* 20 : 38-42, 1994.
7. 長谷部直幸, 菊池健次郎 : 心疾患 目で見える臨床栄養学24. *臨床栄養* 85 : 541-548, 1994.

8. 長谷部直幸, 石井良直, 菊池健次郎 : 虚血性心疾患とカルシウム・マグネシウム. CLINICAL CALCIUM 4 : 658-663, 1994.
9. 長谷部直幸, 菊池健次郎 : マグネシウムと循環器疾患. Medicina 31 : 1971-1973, 1994.
10. 山下裕久, 石井良直, 加藤淳一, 小川裕二, 松橋浩伸, 南 宏明, 川嶋栄司, 原田貴之, 平山智也, 井門 明, 佐藤伸之, 中村泰浩, 塩越隆広, 赤坂和美, 名取俊介, 大井伸治, 松坂知行, 種市麻衣子, 野村智昭, 高橋 啓, 竹原有史, 角地祐幸, 高橋文彦, 木戸伸介, 菅原 斉, 増川才二, 長根忠人, 福澤 純, 川村祐一郎, 長谷部直幸, 菊池健次郎, 小野寺壮吉 : 冠狭窄病変に対するプラバスタチンの効果-MAC (Mevalotin (Pravastatin)Asahikawa Coronary) Study. Progress in Medicine 15 : 325-331, 1995.
11. Naoyuki Hasebe, Luc Hittinger, Suzanne Kohin, You-Tang Shen, Robert M. Graham, Stephen F. Vatner : Effect of hypertrophy on left atrial and plasma ANF levels in conscious dogs. American Journal of Physiology 268 : H781-H787, 1995.
12. 竹内利治, 井門 明, 柏木雄介, 大井伸治, 長谷部直幸, 山下裕久, 菊池健次郎 : 健常者における<sup>123</sup>I-BMIPPの臓器分布および心局所分布に関する検討. 核医学 32 : 675-681, 1995.
13. 井門 明, 佐藤伸之, 長谷部直幸, 木村 隆, 箭原 修, 山下裕久, 菊池健次郎, 黒田健司, 橋本和季 : <sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィによるShy-Drager症候群における心臓交感神経機能の評価. 自律神経 32 : 384-390, 1995.
14. 井門 明, 長谷部直幸, 松橋浩伸, 名取俊介, 幸村 近, 川村祐一郎, 菊池健次郎 : 冠側副血行に及ぼす冠静脈洞内圧上昇の意義 -冠静脈洞閉塞法による検討-. 脈管学 35 : 1095-1100, 1995.

15. 長谷部直幸, 菊池健次郎 : 高齢者の高血圧治療とカルシウム拮抗薬使用上の注意. 日本醫事新報 3722 : 128-129, 1995.
16. 菊池健次郎, 長谷部直幸, 小村博昭 : 本態性高血圧症と腎のカルシウム調節異常. CLINICAL CALCIUM 5 : 96-109, 1995.
17. 菊池健次郎, 長谷部直幸, 山地 泉, 石黒俊哉 : 高血圧の病態とその新しい知見. 現代医療 27 : 1695-1702, 1995.
18. 菊池健次郎, 長谷部直幸 : 各種循環器疾患におけるマグネシウム代謝の意義-現況と今後への展望-. JJSMgR (マグネシウム) 14 : 1-6, 1995.
19. 長谷部直幸, 菊池健次郎 : 高血圧の薬物療法-その実際と話題 降圧薬 Ca拮抗薬. 内科 75 : 59-63, 1995.
20. 長谷部直幸, 菊池健次郎 : 慢性心不全の治療 利尿薬の使い方と使用上の留意点. Medio 2 12 : 92-99, 1995.
21. 長谷部直幸, 井門 明, 菊池健次郎 : 循環調節と内分泌因子-最近の話題-カテコールアミン. 循環器科 38 : 541-548, 1995.
22. 長谷部直幸, 藤野貴行, 菊池健次郎 : 治療の実際 高血圧患者の手術. 臨床と研究 72 : 2804-2807, 1995.
23. 長谷部直幸, 藤野貴行, 菊池健次郎 : Ca拮抗薬の治療上の留意点. 血圧 2 : 691-696, 1995.
24. 南 宏明, 長根忠人, 早川拓治, 増川才二, 竹内克呂, 箭原 修, 長谷部直幸, 山下裕久, 菊池健次郎 : 虚血心筋におけるトロポニン-Cの減少. 呼吸と循環 44 : 403-407, 1996.
25. Sanford P. Bishop, Pamela C. Powell, Naoyuki Hasebe, You-Tang Shen, Thomas A. Patrick, Luc Hittinger, Stephen F. Vatner : Coronary vascular

morphology in pressure-overload left ventricular hypertrophy. J Mol Cell Cardiol 28 : 141-154, 1996.

26. 長谷部直幸：心筋虚血再灌流障害の成立過程におけるNitric Oxide (NO)の動的役割-効果的な再灌流療法への新たな視点-. 秋山財団年報 9 : 54, 1996
27. 長谷部直幸, 菊池健次郎：病態に応じた高血圧の治療。MEDICAMENT NEWS 1515 : 1-3, 1996.
28. 菊池健次郎, 長谷部直幸：Ca拮抗薬と虚血性心疾患 -2論文を検証する。Current Topics on Geriatric Hypertension 2 : 38-44, 1996.
29. 菊池健次郎, 長谷部直幸：虚血性心疾患を合併する高血圧患者に対する降圧薬治療の現状 -道内の日本循環器学会会員を対照としたアンケート調査の結果から。THERAPEUTIC RESEARCH 17 : 3337-3344, 1996.
30. 菊池健次郎, 長谷部直幸：高血圧治療におけるup-to-date：冠動脈疾患を伴う高血圧の治療。THERAPEUTIC RESEARCH 18 : 4504-4508, 1996.
31. 長谷部直幸, 菊池健次郎：心原性ショック：診断と治療の進歩 III. 治療法の進歩 1.応急処置とその手順。日本内科学会雑誌 85 : 48-53, 1996.
32. 長谷部直幸, 松坂知行, 菊池健次郎：糖尿病性血管障害とマグネシウム。CURRENT CONCEPTS IN MAGNESIUM METABOLISM 8 : 8-11, 1996.
33. 長谷部直幸, 名取俊介, 菊池健次郎：心機能とNO-Ca代謝。CLINICAL CALCIUM 6 : 1121-1123, 1996.
34. 長谷部直幸, 菊池健次郎：脳卒中の発症予防と再発予防—高血圧—。

循環器科 41:47-51, 1997.

35. 菊池健次郎, 長谷部直幸: カルシウム拮抗薬をいかに用いるか—短時間作用型と長時間作用型との差異—. *MEDICAL PRACTICE* 14: 65-70, 1997.
36. 長谷部直幸, 菊池健次郎: 冠動脈疾患を引き起こす高血圧の害—冠動脈粥状硬化と左室・冠動脈リモデリング—. *診断と治療* 85:359-366, 1997 (印刷中)
37. 長谷部直幸, 菊池健次郎: T/P比の意義と限界: 高血圧の治療 新しい時代を迎えて. *MEDICINA* 34:1997 (印刷中)
38. Naoyuki Hasebe, Sokichi Onodera, Yuichiro Kawamura, Hironobu Matsushashi, Akira Ido, Hirohisa Yamashita, Kenjiro Kikuchi : Hypoxic pulmonary vasoconstriction in cross-perfused excised canine lung lobes. *Am J Physiol* 1997(submitting)
39. Akira Ido, Naoyuki Hasebe, Hironobu Matsushashi, Kenjiro Kikuchi : Elevated coronary sinus pressure enhances coronary collateral flow and reduces subendocardial ischemia. *Cardiovasc Res* 1997(submitting)
40. Takayuki Fujino, Naoyuki Hasebe, Masaaki Fujita, Katsuro Takeuchi, Shigeki Higashiyama, Katsuyuki Tobise, Kenjiro Kikuchi : Enhanced expression of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and its receptor in hypertrophied left ventricle of spontaneously hypertensive rat. *Circ Res* 1997(submitting)

## 学会発表

1. 山下裕久, 小笠寿之, 南 宏明, 箭原 修, 羽根田俊, 長谷部直幸, 小野寺壮吉, 菊池健次郎: 肺血管抵抗変化の局在比率の推定-摘出肺葉拍動灌流系を用いた新しい解析法への発展. 第33回日本胸部疾患学会総会. 1993, 4 (横浜)
2. GA. Zeballos, Naoyuki Hasebe, You-Tang Shen, Stephen F. Vatner, MS. Wolin, TH. Hintze : Plasma nitric oxide measurements by chemiluminescence of head space gas. Annual Meeting of FASEB 94. 1994, 4 (Anaheim)
3. Luc Hittinger, Israel Mirsky, You-Tang Shen, Thomas Patrick, Naoyuki Hasebe, Sanford Bishop, Stephen F. Vatner : Hemodynamic mechanisms responsible for reduced subendocardial coronary perfusion in chronic pressure overload left ventricular hypertrophy. The 67th Scientific Sessions AHA. 1994, 10 (Dallas)
4. Naoyuki Hasebe, Akira Ido, Hironobu Matsushashi, Shunsuke Natori, Tomoyuki Matsuzaka, Masaaki Fujita, Takayuki Fujino, Hirohisa Yamashita, Kenjiro Kikuchi : Inhibition of nitric oxide does not enhance postextrasystolic potentiation despite preserved inotropic response to external calcium. The 67th Scientific Sessions AHA. 1994, 10 (Dallas)
5. Masaaki Fujita, Katsuyuki Tobise, Naoyuki Hasebe, Hiromitsu Yoshie, Kazumi Uekita, Sokichi Onodera, Kenjiro Kikuchi, Yoshihiro Ishikawa : Alteration in type V and VI adenylyl cyclase isoform gene expression in rat heart with Monocrotaline induced pulmonary hypertrophy . The 67th Scientific Sessions AHA. 1994, 10 (Dallas)
6. 長谷部直幸, 菊池健次郎, You-Tang Shen, Stephen F. Vatner : Nitric Oxide (NO)の局所産生阻害の効果とmyocardial stunning. 第58回日本循環器学会学術集会. 1994, 3 (東京)
7. 長谷部直幸, 菊池健次郎, You-Tang Shen, Stephen F. Vatner : 左室肥大

- 心の冠予備能と虚血後心機能障害. 第58回日本循環器学会学術集会. 1994, 3 (東京)
8. 松坂知行, 長谷部直幸, 藤野貴行, 井門 明, 菊池健次郎: 実験的心筋梗塞におけるマグネシウム. 第14回マグネシウム研究会. 1994, 11 (東京)
9. 長根忠人, 南 宏明, 増川才二, 早川拓治, 竹内克呂, 藤野貴行, 藤田雅章, 松坂知行, 長谷部直幸, 箭原 修, 山下裕久, 菊池健次郎: 心筋梗塞後のremodeling形成時における心筋デスミンのリン酸化の意義. 第17回心筋代謝研究会. 1994, 10 (大阪)
10. 井門 明, 長根忠人, 柏木雄介, 竹内利治, 早川拓治, 長谷部直幸, 山下裕久, 菊池健次郎: 健常者の<sup>123</sup>I-MIBG心筋SPECTにおける下壁集積低下の成因. 第42回日本心臓病学会学術集会. 1994, 9 (横浜)
11. 井門 明, 佐藤伸之, 柏木雄介, 長根忠人, 長谷部直幸, 山下裕久, 菊池健次郎: <sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィーによるShy-Drager症候群における心臓交感神経機能の評価. 第42回日本心臓病学会学術集会. 1994, 9 (横浜)
12. Eiji Kawashima, Yuichiro Kawamura, Takahiro Shiokoshi, Kazumi Akasaka, Naoyuki Hasebe, Kenjiro Kikuchi: Influence of pacing mode on left atrial appendage flow velocity. 8th Congress of the International Cardiac Doppler Society, 6th Scientific Sessions of the Japanese Society of Echocardiography. 1995, 7 (Sapporo)
13. Takahiro Shiokoshi, Eiji Kawashima, Kazumi Akasaka, Yuichiro Kawamura, Naoyuki Hasebe, Kenjiro Kikuchi: Decreased peak flow velocity left atrial appendage predicts paroxysmal atrial fibrillation and cerebral infarction in hypertrophic cardiomyopathy. 8th Congress of the International Cardiac Doppler Society, 6th Scientific Sessions of the Japanese Society of Echocardiography. 1995, 7 (Sapporo)

14. 早川拓治, 長根忠人, 南 宏明, 増川才二, 竹内克呂, 藤野貴行, 山崎泰宏, 長谷部直幸, 箭原 修, 山下裕久, 菊池健次郎: 心筋梗塞後長期生存における非梗塞部位での心筋構造蛋白質の変化. 第59回日本循環器学会総会学術集会. 1995, 4 (名古屋)
15. 井門 明, 大井伸治, 石井良直, 柏木雄介, 竹内克呂, 塩越隆広, 佐藤伸之, 川嶋栄司, 小川裕二, 長谷部直幸, 山下裕久, 菊池健次郎: 虚血性心疾患における<sup>123</sup>I-BMIPP心筋シンチグラフィ(BMシンチ)のfill inの臨床的意義. 第20回ニュータウンカンファレンス. 1995, (横浜)
16. 井門 明, 大井伸治, 石井良直, 柏木雄介, 長谷部直幸, 山下裕久, 菊池健次郎: 器質性狭心症における<sup>123</sup>I-BMIPP心筋SPECT後期造影の臨床的意義. 第43回日本心臓病学会学術集会. 1995, 9 (横浜)
17. 井門 明, 長谷部直幸, 松橋浩伸, 名取俊介, 菊池健次郎: 冠静脈洞内圧の上昇が虚血域心内膜側心筋を保護する機序. 第36回日本脈管学会総会. 1995, 11 (沖縄)
18. 長谷部直幸, 井門 明, 藤野貴行, 松坂知行, 会沢佳昭, 藤田雅章, 名取俊介, 松橋浩伸, 菊池健次郎: NOの合成阻害はPostextrasystolic Potentiation (PESP)を増強するか? -Ca<sup>2+</sup>依存性機序の検討-. 第59回日本循環器学会総会学術集会. 1995, 4 (名古屋)
19. 長谷部直幸, 菊池健次郎, Stephen F. Vatner: 圧負荷肥大心の心房性Na利尿ペプチド分泌動態における心耳コンプライアンスの役割. 第36回日本脈管学会総会. 1995, 10 (沖縄)
20. 松坂知行, 長谷部直幸, 藤野貴行, 井門 明, 会沢佳昭, 藤田雅章, 名取俊介, 松橋浩伸, 菊池健次郎: マグネシウムの心筋梗塞サイズ縮小効果におけるアデノシンの関与. 第59回日本循環器学会総会学術集会. 1995, 4 (名古屋)

21. 長根忠人, 南 宏明, 増川才二, 早川拓治, 竹内克呂, 藤野貴行, 山崎康宏, 長谷部直幸, 箭原 修, 菊池健次郎: 心筋梗塞後の心筋 remodeling 形成時におけるデスミンのリン酸化・脱リン酸化の意義. 第59回日本循環器学会総会学術集会. 1995, 4 (名古屋)
22. 長谷部直幸, 井門 明, 藤野貴行, 松坂知行, 藤田雅章, 会沢佳昭, 菊池健次郎: 内因性Ca<sup>2+</sup>依存性の心筋収縮機序におよぼすNitric Oxide (NO)の効果. 第11回高血圧とカルシウムカンファランス. 1995, 8 (神奈川)
23. 大井伸治, 井門 明, 石井良直, 柏木雄介, 竹内利治, 塩越隆広, 川嶋栄司, 長谷部直幸, 山下裕久, 菊池健次郎: <sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィを用いた肥大型心筋症における交感神経活性の検討. 第43回日本心臓病学会学術集会. 1995, 9 (横浜)
24. Naoyuki Hasebe, Stephan F.Vatner: Nitric oxide synthesis inhibition and myocardial stunning. The second International Meeting on Endothelial Control of Cardiac Performance. 1995,6 (Antwerp,Belgium)
25. 佐藤元彦, 片岡 亮, 長谷部直幸, 菊池健次郎, Lanier SM:  $\alpha$  2A/D-adrenergic receptorからG-proteinへの情報伝達制御因子. 第5回分子高血圧研究会. 1996, 10 (大阪)
26. 井門 明, 大井伸治, 中村秀樹, 木戸伸介, 石井良直, 川嶋栄司, 吉田亜由美, 川村祐一郎, 長谷部直幸, 山下裕久, 菊池健次郎: 肥大型心筋症における自律神経機能障害-<sup>123</sup>I-MIBGシンチグラフィと心拍変動解析による検討-. 第60回日本循環器学会総会学術集会. 1996, 2 (大阪)
27. 小川裕二, 羽根田俊, 中村泰浩, 長谷部直幸, 菊池健次郎: 本態性高血圧患者(EHT)におけるリシノプリルおよびニトレンジピンの尿中アルブミン排泄(UAE)減少効果と腎機能, 腎プロスタグランジン代謝との関連性-cross over studyによる検討-. 第39回日本腎臓学会学術総会. 1996, 5 (倉敷)

28. 高橋文彦, 小川裕二, 長谷部直幸, 羽根田俊, 菊池健次郎: 慢性リンパ性白血病(CLL)に膜性増殖性腎炎型のネフローゼ症候群を合併した1例. 第26回日本腎臓学会東部学術大会. 1996, 11 (横浜)
29. 中村秀樹, 長谷部直幸, 藤野貴行, 井門 明, 菊池健次郎:  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋集積の空間分布および他臓器分布に及ぼす血中ノルエピネフリンの競合作用. 第60回日本循環器学会総会学術集会. 1996, 3 (大阪)
30. 中村秀樹, 長谷部直幸, 藤野貴行, 名取俊介, 井門 明, 菊池健次郎:  $^{123}\text{I}$ -MIBG 集積の心臓空間分布および他臓器分布に及ぼす外因性 norepinephrine の影響. 第44回日本心臓病学会学術集会. 1996, 9 (東京)
31. 長谷部直幸, 菊池健次郎: 狭心症合併高血圧症における降圧療法と冠動脈病変の関連-J-curve現象におよぼす冠動脈病変重症度の意義-. 第44回日本心臓病学会学術集会. 1996, 9 (東京)
32. 藤野貴行, 長谷部直幸, 藤田雅章, 竹内克呂, 辻 史郎, 中村秀樹, 名取俊介, 井門 明, 松橋浩伸, 飛世克之, 菊池健次郎: 高血圧自然発症ラット左心室における Heparin-binding Epidermal Growth Factor および Epidermal Growth Factor Receptor の発現増加について. 第19回日本高血圧学会総会. 1996, 10 (仙台)
33. Takayuki Fujino, Naoyuki Hasebe, Masaaki Fujita, Jun-ichi Kawabe, Hideki Nakamura, Shunsuke Natori, Akira Ido, Hironobu Matuhashi, Katuyuki Tobise, Kenjiro Kikuchi: Alteration in type V adenylyl cyclase isoform gene expression in spontaneously hypertensive rat hearts. The 13th Meeting of the Japanese Section of the International Society for Heart Research. 1996, 11 (千葉)
34. Takayuki Fujino, Naoyuki Hasebe, Masaaki Fujita, Hideki Nakamura, Shunsuke Natori, Akira Ido, Hironobu Matuhashi, Katuyuki Tobise, Kenjiro Kikuchi: Alteration in type V adenylyl cyclase isoform gene expression in

spontaneously hypertensive rat hearts. Effects of beta1 adrenergic receptor antagonist and angiotensin converting enzyme inhibitor. The 69th Scientific Sessions AHA. 1996,11(New Orleans)

35. Tomoyuki Matsusaka, Naoyuki Hasebe, Takayuki Fujino, Masaaki Fujita, Hideki Nakamura, Shunsuke Natori, Akira Ido, Hironobu Matuhashi, Katuyuki Tobise, Kenjiro Kikuchi : Adenosine mediates the infarct size limiting effect of magnesium in rabbits. The 46th Scientific Session ACC. 1997,3 (Anahaim)

36. Naoyuki Hasebe, Shinsuke Kido, Akira Ido, Kenjiro Kikuchi : Anatomical severity of coronary artery disease and diastolic blood pressure in hypertensive patients with angina pectoris. The 46th Scientific Session ACC. 1997,3 (Anahaim)