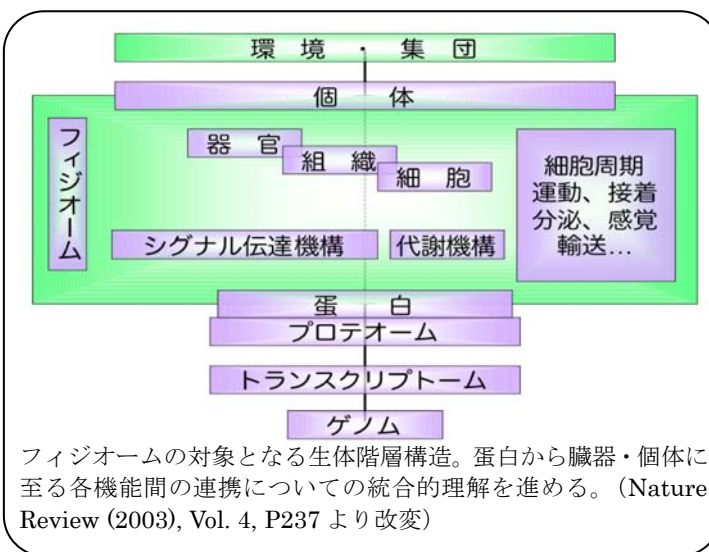


## 平成 17 年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究終了報告書

ふりがな（ローマ字）		KAJIYA FUMIHIKO				
①研究代表者氏名		梶谷 文彦		②所属研究機関・部局・職 岡山大学・大学院医歯学総合研究科・教授		
③研究課題名	和文	SPring-8 大型放射光による冠微小循環と心筋クロスブリッジ機能の解析				
	英文	Analyses of coronary microcirculation and myocardial crossbridge dynamic using SPring-8 synchrotron facility				
④研究経費 金額単位：千円	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	総 合 計
	26,000	14,800	20,900	8,300	0	70,000
⑤研究組織（研究代表者及び研究分担者）						
氏名	所属研究機関・部局・職	現在の専門	役割分担（研究実施計画に対する分担事項）			
梶谷 文彦	岡山大学・大学院医歯学総合研究科・教授	循環器ME・循環生理学	研究立案・実行・包括的評価			
菅 弘之	国立循環器病センター研究所・所長	循環生理学	心エナジェティクス・心筋細胞内カルシウム動態とクロスブリッジ動態解析			
八木 直人	高輝度光科学研究センター・主席研究員	X線工学・放射光科学	SPring-8にて心筋クロスブリッジ実験遂行・解析			
大江 透	岡山大学・大学院医歯学総合研究科・教授	不整脈	心筋細胞内イオン動態解析			
清水 寿一郎	岡山大学・大学院医歯学総合研究科・講師	循環生理学	心筋細胞内カルシウム動態実験遂行・解析			
毛利 聡	岡山大学・大学院医歯学総合研究科・助手	循環生理学	心エナジェティクス実験遂行・解析			
中村 一文	岡山大学・大学院医歯学総合研究科・助手	循環器病学・分子細胞生物学	心筋細胞内イオン動態実験遂行			
宮坂 武寛	岡山大学・大学院医歯学総合研究科・助手	医用化学工学	組織標本の解析・解析用プログラム作成			
小笠原 康夫	川崎医科大学・医学部・助教授	医用工学	冠微小循環実験遂行・解析			
松本 健志	大阪大学・大学院基礎工学研究科・助教授	バイオメカニクス	冠微小循環実験遂行・解析			
奥山 博司	川崎医科大学・医学部・講師	細胞力学・筋力学・心臓力学	SPring-8にて心筋クロスブリッジ実験遂行・解析			
⑥当初の研究目的（交付申請書に記載した研究目的を簡潔に記入してください。）						
<p>本研究ではラットあるいはマウス摘出ランゲンドルフ灌流全心臓標本を対象とし、従来の心機能・酸素消費量解析法を用いて左心室拡張期末圧、収縮末期圧を変化させ、放射光による X 線回折により心内膜側および心外膜側でのクロスブリッジ（アクチン・ミオシン）動態の差違を解析する。</p> <p>併せて心内膜側および心外膜側間の血行動態を優れた空間分解能を有する放射光を利用したデジタル血管造影法により計測し、貫壁性の冠血行動態とクロスブリッジ動態との関連性を明らかにする。さらにラット肥大心・心不全モデルにおけるクロスブリッジ動態と貫壁性冠血行動態との関係および NO、EDFH などの内皮依存性血管拡張因子の関与等について病態生理学的立場より解析する。また、興奮収縮連関における Ca 動態に対する解析にはモデル論的な推論法も導入する。</p> <p>このような細胞分子生物学的観察から臓器レベルに至る幅広い観察により、心臓の統合生理学的（フィジオミック）な解析を行う。</p>						

⑦ 研究成果の概要 (研究目的に対する研究成果を必要に応じて図表等を用いながら、簡潔に記入してください。)

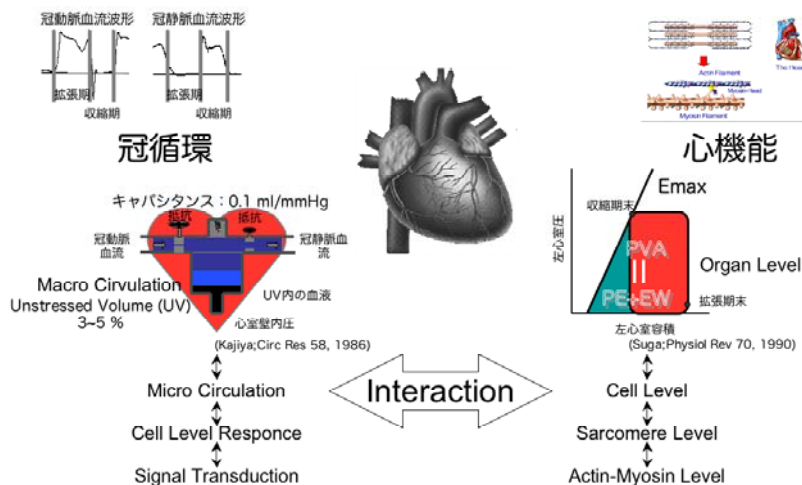
生命科学分野ではポストゲノムとしてプロテオームと言う概念が広く受け入れられてきた。換言すれば生体を構成するパーツの設計図とその蛋白機能の解明である。言うまでもなく生命科学の最終目標は生体機能の詳細な理解であり、分子・細胞・組織・臓器・個体の各レベルでの機能と機能間の連携について、統合的に理解することが重要であり、それを目標とする“フィジオーム”の視点が不可欠である。そこで本研究では、循環器系、特に「冠微小循環」と「心筋マクロモレキュール」のダイナミクスを中心に、それに関わる細胞社会の秩序がいかに維持され、制御されているかについてフィジオーム解析を推進した。本研究の新規計測としては、世界最大の第三世代放射光施設である SPring-8 の特徴を遺憾なく発揮させるべく、三次元  $\mu$ CT および共焦点レーザー顕微鏡の併用による冠微小血管容積の定量化解析、左心室自由壁心筋の X 線回折実験による心貫壁性アクチン・ミオシンクロスブリッジ動態解析を中心に、生体内 CCD 顕微鏡を駆使した階層性冠微小循環系の極限可視化および心外膜側毛細管へモダイナミクスの可視化、原子間力顕微鏡と電気的細胞—基質間インピーダンス計測、共焦点レーザー顕微鏡の併用による、血管内皮細胞—単球相互作用のナノ・マイクロオーダー動態の定量的解析を世界に先駆けて行い、循環系フィジオーム研究を推進した。



冠微小循環の心周期との連関

SPring-8 の  $\mu$ CT を利用し、心収縮と冠微小循環動態との関連について、心収縮に伴う血管容積変化が血管径により異なることを明らかにした。血管径自体は毛細血管より細動脈の変化の方が大きい、心筋内に占める毛細血管の容積は細動脈容積の 10 倍にもおよび、心収縮に伴う容積の変化は全体では毛細血管容積変化によるところが非常に大きいことが判明した。即ち、収縮期には冠毛細血管が圧搾され低圧の冠静脈系へ血液が送り出されるのに対し、拡張期には圧搾されて空になった冠毛細血管へ冠細動脈から血液が流入する。この繰り返しにより、冠細動脈の位相のずれが説明しうる。また、SPring-8 放射光を利用したラット in vivo 心筋細胞内のアクチン・ミオシン架橋 (クロスブリッジ) 動態を心筋表層と深部に分けて解析したところ、クロスブリッジの形成は収縮期には表層と深部で同期して行われるが、その解離はむしろ深部心筋で早いという予想に反する結果を得た。一般に深部心筋は心外膜側心筋と比べ虚血に陥りやすいとされているが、深部心筋のクロスブリッジの解離が心外膜側より先行し、心筋の弛緩・拡張を早期に生じ得るとすれば、深部心筋への血液流入はより容易になると考えられた。

フィジオーム (システム生理学) に基づく心臓・血管系機能の統合的・定量的評価法の開発



循環系における生体階層構造。冠循環と心機能を中心に記載してある。細胞内・細胞間情報伝達系や心筋収縮タンパクなど分子から臓器に至る各機能間の連携についての統合的に表した図である。

冠微小循環の階層性制御

これまでに冠血管は血管径という階層ごとに異なる制御機構を持つことが示唆されている。独自に開発した CCD 生体顕微鏡により冠微小循環を観察し、径数百  $\mu$ m の冠小動脈の拡張は NO に、径数十  $\mu$ m の冠細動脈と冠細静脈では血管内皮由来過分極因子により主に制御され、冠小静脈ではどちらも血管拡張には寄与しないことが明らかとなった。また、毛細血管内血流動態の可視化から 1) 冠循環におけるキャパシタンス、2) 拡張期優位な動脈側冠循環と収縮期優位な静脈側冠循環の分水嶺、3) 血液のミキシング、などの機能を有することを明らかにした。

以上の成果に加え、循環器系フィジオーム解析を精力的に行い、循環系の生理機能、病態を解明する多くの成果が得られたと考える。

⑧特記事項 (この研究において得られた独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、当該研究分野及び関連研究分野への影響等、特記すべき事項があれば記入してください。)

心臓を灌流する冠血管系の血流動態は心臓の収縮と密接な連関を持つ。特に、左心室における冠細動脈血流は、心周期の拡張期を主体に観察されるが、冠細静脈血流はほぼ収縮期のみ流れるという特徴を持つ。すなわち、拡張期には冠細動脈から流入した血液は心筋内冠容量血管内 (unstress volume; UV) に貯留され、引き続き収縮期には UV 内の血液が静脈側へ絞り出されることにより冠血流が維持されている。また、ヒトなど大型哺乳動物の冠動脈では、心外膜側にある本管から分岐した穿通枝という細い動脈が心内膜側へ陥入し深部心筋を灌流しているが、心内膜側では心外膜側より高い血管外心筋応力により冠血管系が圧閉されやすく、心内膜側の易虚血性の原因と考えられる。本研究では、心筋内 (とくに深層の) 微小冠血管特性のマイクロダイナミクス解析を中心に、冠微小血管径制御システムの解明、心筋収縮における心筋クロスブリッジ動態の解析を、第三世代大型放射光施設 SPring-8 を利用した実験を中心に行い、統合生理学的見地から冠微小循環系とその周辺環境との機能的整合性について、これまでの研究をさらに発展させるべく研究を進めた。

まず、冠微小血管のスタティックな状態での違いを明らかにするため、造影剤を灌流しながら収縮期・拡張期で停止させたラット摘出心標本の冠血管について SPring-8 を用いた microCT および共焦点レーザー顕微鏡からの三次元微小血管像をイメージングした。その結果、拡張停止心の microCT 画像では細動静脈は複雑な枝分かれをしながら、心筋間隙を縫って螺旋状に旋回して走行していた。これらの血管は収縮期停止で強く圧搾されており、その程度は細静脈径に比例して大きくなった。さらに毛細血管容積を%容積率で表すと、拡張期停止で約 20%、収縮期停止で約 14% となり、拡張期から収縮期への毛細血管容積減少率は 32% であり、細動静脈の血管容積減少率 (48%) より、有意に低値であった。しかし、毛細血管の血管容量自体は細動静脈の 10 倍であることを勘案すると、毛細血管が心筋内で拡張期に血液を蓄え、収縮期に搾り出す UV として機能していることが示された。

このように冠血管は血管径という階層ごとに固有の制御機構を持つことが示唆されている。この階層性制御機構を明らかにするため、独自に開発した CCD 生体顕微鏡によりラット生体位拍動心における冠微小循環観察法を確立し、径数十〜数百  $\mu\text{m}$  の冠細小動静脈拡張能に対する NO および血管内皮由来過分極因子の作用を定量的に評価した。その結果、径数百  $\mu\text{m}$  の冠小動脈の拡張は NO に、径数十  $\mu\text{m}$  の冠細動静脈では血管内皮由来過分極因子により主に制御され、冠小静脈では共に血管径制御には関与しないことが明らかとなった。

また同じく高解像度 CCD 生体顕微鏡、共焦点レーザー顕微鏡を駆使することで心外膜下毛細管での血流の可視化と定量的な血管容積解析に成功し、毛細管が 1) 冠循環におけるキャパシタンス、2) 拡張期優位な動脈側冠循環と収縮期優位な静脈側冠循環の分水嶺、3) 血液のミキシングなどの機能を有することを明らかにした。

また、心拍動時における冠微小循環のダイナミクスを明らかにするため、放射光マイクロアンジオグラフィにより、クリスタロイドおよび血液灌流下におけるラット摘出心の冠微小循環を観察しトレーサーデジタルアンジオグラフィによる灌流分布との関連性について評価した。その結果クリスタロイド灌流時には血管系は大きく、造影剤の組織への浸透も速やかであり、血液灌流時と比べ冠灌流量は約 5 倍であった。すなわち、クリスタロイド灌流では冠血管は完全に開いた状態であり、自動調節能などは作動していない可能性が示唆され、赤血球による酸素運搬能の重要性が改めて再認識された。

次に、SPring-8 の放射光システムで得られる強力な X 線を利用し、左心室自由壁心筋細胞の筋繊維による格子構造からの X 線回折像を一心周期に渡り記録・解析し、分子モーターであるクロスブリッジ動態を心外膜下心筋および深層心筋について分離して観察した。心外膜下心筋と深層心筋では心筋線維の三次元的な走行方向が異なるため、X 線回折像も異なる方向に出現する。これを利用して解析した左心室自由壁心筋のクロスブリッジ動態は、収縮時に貫壁性に同期するが、弛緩過程では深層心筋のクロスブリッジの方が心外膜下心筋より早期に解離することを明らかにした。このことは、結果的に、収縮期に高い心筋内圧によるストレスのため血液流入が阻止され虚血に陥りやすい心内膜側の心筋組織が、拡張期に速やかに弛緩し始めることを意味しており、拡張期に深部心筋冠微小血管への血液流入にとって好都合であることが示唆された。

病態との関連として、動脈硬化症の発症、伸展には血管内皮細胞下への単球の浸潤とそこでの泡沫細胞化が主要な役割を演じる。そこで血管内皮細胞と単球との相互作用を、原子間力顕微鏡、電気的細胞—基質間インピーダンス計測法、共焦点レーザー顕微鏡を駆使しナノ・マイクロレベルで解析した。その結果、炎症性サイトカイン (IL1 $\beta$ ) で血管内皮を刺激すると単球の接着数が飛躍的に増大すること、単球に接着された血管内皮は細胞骨格である f actin の発現が減少し細胞外応力に対する変形性が増大していること、さらに、細胞-細胞間距離は変化しないが細胞-基質間距離が開大し単球の浸潤後のスペースを確保していることが示唆された。さらに、血管内皮へ接着後の単球の挙動を経時的に追跡した。接着した単球のうち 70% が血管内皮細胞表面を血管内皮間の細胞間隙を目指して追跡し、細胞間隙に到達するとそこから浸潤を開始した。浸潤を開始した単球のうち 80% が浸潤を完了した。即ち、接着した細胞のうち浸潤を完了した単球は約 60% 弱であり、その所要時間はおおよそ 9 分前後であった。また、浸潤完了後も単球の血管内皮細胞下空間での追跡が観察されている。

⑨研究成果の発表状況 (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会、特許等の発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

## 論文

- D. Merkus, I. Vergroesen, O. Hiramatsu, H. Tachibana, H. Nakamoto, E. Toyota, M. Goto, Y. Ogasawara, J.A. Spaan, F. Kajiya: Stenosis differentially affects subendocardial and subepicardial arterioles in vivo. *Am. J. Physiol.* 280(4): H1674-H1682, 2001
- T. Matsumoto, H. Tachibana, Y. Ogasawara, F. Kajiya: New double-tracer digital radiography for analysis of spatial and temporal myocardial flow heterogeneity. *Am. J. Physiol.* 280(1): H465-H474, 2001
- T. Matsumoto, F. Kajiya: Microheterogeneity of myocardial blood flow. *Basic Res. Cardiol.* 96(6): 547-552, 2001 (Review)
- E. Toyota, K. Fujimoto, Y. Ogasawara, T. Kajita, F. Shigeto, T. Matsumoto, M. Goto, F. Kajiya: Dynamic changes in three-dimensional architecture and vascular volume of transmural coronary microvasculature between diastolic- and systolic-arrested rat hearts. *Circulation* 105(5): 621-626, 2002
- N. Kataoka, K. Iwaki, K. Hashimoto, S. Mochizuki, Y. Ogasawara, M. Sato, K. Tsujioka, F. Kajiya: Measurements of endothelial cell-to-cell and cell-to-substrate gaps and micromechanical properties of endothelial cells during monocytes adhesion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99(24): 15638-15643, 2002
- T. Yada, H. Shimokawa, O. Hiramatsu, T. Kajita, F. Shigeto, M. Goto, Y. Ogasawara, F. Kajiya: Hydrogen peroxide, an endogenous endothelium-derived hyperpolarizing factor, plays an important role in coronary autoregulation in vivo. *Circulation* 107(7): 1040-1045, 2003
- T. Yada, M. Goto, O. Hiramatsu, H. Tachibana, E. Toyota, H. Nakamoto, Y. Ogasawara, H. Matsuda, K. Arakawa, K. Hayashi, H. Suzuki, F. Kajiya: In vivo visualization of subendocardial arteriolar response in renovascular hypertensive hearts. *Am. J. Physiol.* 284(5): H1785-H1792, 2003
- S. Mochizuki, H. Vink, O. Hiramatsu, T. Kajita, F. Shigeto, J.A. Spaan, F. Kajiya: Role of hyaluronic acid glycosaminoglycans in shear-induced endothelium-derived nitric oxide release. *Am. J. Physiol.* 285(2): H722-H726, 2003
- H. Okuyama, N. Yagi, H. Toyota, J. Araki, J. Shimizu, G. Iribe, K. Nakamura, S. Mohri, M. Kakishita, K. Hashimoto, T. Morimoto, K. Tsujioka, F. Kajiya, H. Suga: An X-ray diffraction study on contraction of rat papillary muscle with different afterloads. *Adv. Exp. Med. Biol.* 538: 533-539; discussion 539, 2003
- T. Matsumoto, H. Tachibana, T. Asano, M. Takemoto, Y. Ogasawara, K. Umetani, F. Kajiya: Pattern differences between distributions of microregional myocardial flows in crystalloid- and blood-perfused rat hearts. *Am. J. Physiol.* 286(4): H1331-H1338, 2004
- N. Yagi, J. Shimizu, S. Mohri, J. Araki, K. Nakamura, H. Okuyama, H. Toyota, T. Morimoto, Y. Morizane, M. Kurusu, T. Miura, K. Hashimoto, K. Tsujioka, H. Suga, F. Kajiya: X-ray diffraction from a left ventricular wall of rat heart. *Biophysical J.* 86(4): 2286-2294, 2004
- N. Yagi, H. Okuyama, H. Toyota, J. Araki, J. Shimizu, G. Iribe, K. Nakamura, S. Mohri, K. Tsujioka, H. Suga, F. Kajiya: Sarcomere-length dependence of lattice volume and radial mass transfer of myosin cross-bridges in rat papillary muscle. *Pflugers Arch.* 448(2): 153-160, 2004
- E. Toyota, Y. Ogasawara, K. Fujimoto, T. Kajita, F. Shigeto, T. Asano, N. Watanabe, F. Kajiya: Global heterogeneity of glomerular volume distribution in early diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 66(2): 855-861, 2004
- K. Hashimoto, N. Kataoka, E. Nakamura, H. Asahara, Y. Ogasawara, K. Tsujioka, F. Kajiya: Direct observation and quantitative analysis of spatiotemporal dynamics of individual living monocytes during transendothelial migration. *Atherosclerosis* 177(1): 19-27, 2004
- J. Mizuno, S. Mohri, J. Shimizu, S. Suzuki, T. Mikane, J. Araki, T. Nishiyama, K. Hanaoka, F. Kajiya, H. Suga: Load independence of temperature-dependent  $Ca^{2+}$  recirculation fraction in canine heart. *Jpn. J. Physiol.* 54(4): 319-329, 2004
- S. Mohri, J. Shimizu, G. Iribe, H. Ito, T. Morita, H. Yamaguchi, S. Sano, F. Kajiya, H. Suga: Normal distribution of ventricular pressure-volume area (PVA) of arrhythmic beats under atrial fibrillation in canine heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 288(4): H1740-H1746, 2005
- E. Toyota, Y. Ogasawara, O. Hiramatsu, H. Tachibana, F. Kajiya, S. Yamamori, W.M. Chilian: The Dynamics of Flow Velocities in Endocardial and Epicardial Coronary Arterioles. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 288(4): H1598-H1603, 2005
- T. Yada, H. Shimokawa, O. Hiramatsu, T. Kajita, F. Shigeto, E. Tanaka, Y. Shinozaki, H. Mori, T. Kiyooka, M. Katsura, S. Ohkuma, M. Goto, Y. Ogasawara, F. Kajiya: Beneficial effect of hydroxyfasudil, a specific rho-kinase inhibitor, on ischemia/reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo. *J. Am. Coll. Cardiol.* 45(4): 599-607, 2005
- T. Kiyooka, O. Hiramatsu, F. Shigeto, H. Nakamoto, H. Tachibana, T. Yada, Y. Ogasawara, M. Kajiya, T. Morimoto, Y. Morizane, S. Mohri, J. Shimizu, T. Ohe, F. Kajiya: Direct observation of epicardial coronary capillary hemodynamics during reactive hyperemia and during adenosine administration by intravital videomicroscopy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 288(3): H1437-1443, 2005

- A. Nishiyama, L. Yao, Y. Fan, M. Kyaw, N. Kataoka, K. Hashimoto, Y. Nagai, E. Nakamura, M. Yoshigami, T. Shokoji, S. Kimura, H. Kiyomoto, K. Tsujioka, M. Kohno, T. Tamaki, F. Kajiya, Y. Abe: Involvement of aldosterone and mineralocorticoid receptors in rat mesangial cell proliferation and deformity. *Hypertension* 45(4): 710-716, 2005
- T. Matsumoto, A. Takahisa, K. Mano, H. Tachibana, M. Todoh, M. Tanaka, F. Kajiya: Regional myocardial perfusion under exchange transfusion with liposomal hemoglobin: in vivo and in vitro studies using rat hearts. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 288(4): H1909-H1914, 2005
- H. Fujino, H. Kohzuki, I. Takeda, T. Kiyooka, T. Miyasaka, S. Mohri, J. Shimizu, F. Kajiya: Regression of capillary network in atrophied soleus muscle induced by hindlimb unweighting. *J. Appl. Physiol.* 98(4): 1407-1413, 2005
- S. Mochizuki, P. Sipkema, M. Goto, O. Hiramatsu, H. Nakamoto, E. Toyota, T. Kajita, F. Shigeto, T. Yada, Y. Ogasawara, F. Kajiya: Exogenous nitric oxide suppresses flow-induced endothelium-derived nitric oxide production because of depletion of tetrahydrobiopterin. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 288(2): H553-558, 2005

#### 国際会議（招待国際発表）

- F. Kajiya: Micro-angiography. *Medical Applications of Synchrotron Radiation* (Grenoble, France), 2001.3.1-3
- F. Kajiya: Physiome project in Japan. *Oxford-Kobe Seminars in Biomedical Science: International Seminar on In Silico Techniques in Pharmaceutical Research and Development* (Kobe), 2001.4.22-24
- F. Kajiya: A challenging role of medical and biological engineering in the 21<sup>st</sup> century -Physiome project-. *The 79<sup>th</sup> International Association for Dental Research* (Chiba), 2001.6.27-30
- F. Kajiya: Physiomic analysis of cardiovascular function by a synchrotron radiation system: SPring-8 with 8GEV. *The 34<sup>th</sup> International Congress of Physiological Sciences, Satellite Meeting* (Queenstown, New Zealand), 2001.8.19-22
- F. Kajiya: Application of synchrotron radiation (SPring-8) to cardiovascular biomechanics. *Switzerland-Japan Workshop on "New directions in cellular and tissue biomechanics"* (Les Diablerets, Switzerland), 2001.9.24-28
- F. Kajiya: Application of synchrotron radiation superphoton ring 8 (SPring-8) to BME. *The fall conference of Korean Society of Medicine and Biological Engineering* (Seoul, Korea), 2001.11.16
- F. Kajiya: Physiomic approach to coronary microcirculation. *XV Congress Cardiovascular System Dynamics Society* (Sendai) 2002.10.13-16
- F. Kajiya: Physiomic approach to coronary circulation. *The 1<sup>st</sup> International Physiome Symposium* (Seoul, Korea), 2002.10.31
- J. Araki, J. Shimizu, S. Mohri, F. Kajiya: Analysis of crossbridge dynamics in beating rat hearts. *19th Annual Meeting, Japanese section of the International Society for Heart Research* (Yamagata), 2002.10.31-11.2
- J. Araki, N. Yagi, J. Shimizu, G. Iribe, K. Nakamura, K. Hashimoto, H. Okuyama, K. Tsujioka, F. Kajiya: Real-time measurement of left ventricular transmural crossbridge dynamics in beating rat hearts by a synchrotron radiation system: SPring-8. *75nd American Heart Association, Scientific Sessions* (Chicago, USA), 2002.11.17-20
- T. Kiyooka, O. Hiramatsu, F. Shigeto, T. Kajita, H. Nakamoto, T. Yamamoto, T. Yada, Y. Ogasawara, H. Minami, G. Iribe, J. Shimizu, J. Araki, F. Kajiya: Functional role of capillaries in reactive hyperemia by direct observation with a pencil-lens intravital videomicroscope. *75nd American Heart Association, Scientific Sessions* (Chicago, USA), 2002.11.17-20
- F. Kajiya: Functional imaging of the heart from molecule to system by synchrotron radiation. *International Congress on Biological and Medical Engineering* (Singapore), 2002.12.4-7
- F. Kajiya: From molecular to organic system analysis on coronary microcirculation and cardiac contraction -Application of the 3rd generation synchrotron radiation system (SPring-8). *From Hemodynamics to Tissue Engineering: A Scientific Symposium in Honor of Robert M. Nerem* (Atlanta, USA), 2003.4.27-28
- F. Kajiya: Promotion of physiome by MBE in Japan. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering* (Sydney, Australia), 2003.8.24-29
- J. Shimizu, N. Yagi, S. Mohri, H. Okuyama, H. Toyota, M. Kurusu, T. Morimoto, Y. Morizane, T. Kiyooka, C. Bao, T. Iwasaki, M. Hirota, M. Kajiya, T. Miyasaka, K. Tsujioka, F. Kajiya: X-ray diffraction from left ventricle reflects orientation of regional myofibril. *International Symposium Cardiovascular Physiome* (Okayama), 2003.12.5-7
- F. Kajiya: Beating-heart microvascular imaging by ultrahigh-speed video microscopy. *The 14<sup>th</sup> Keio University International Symposium for Life Sciences and Medicine* (Tokyo), 2003.12.11-13
- F. Kajiya, M. Kajiya, T. Iwasaki, T. Kiyooka: Functional analysis of coronary microcirculation by nobel microvisualization technologies. *International Bio-Fluid Symposium and Workshop* (California, USA), 2003.12.12-14
- J. Shimizu, N. Yagi, S. Mohri, H. Okuyama, H. Toyota, T. Miyasaka, T. Morimoto, Y. Morizane, T. Kiyooka, C. Bao, K. Tsujioka, F. Kajiya: Transmurally harmonized cardiac crossbridge formation in beating heart. *International Symposium on Nano-Biotechnology & 6<sup>th</sup> International Conference on Protein Phosphatases* (Okayama), 2004.2.18-20

- M. Kajiya, M. Hirota, Y. Inai, T. Kiyooka, T. Morimoto, T. Iwasaki, Y. Morizane, T. Miyasaka, S. Mohri, J. Shimizu, T. Ohe, F. Kajiya: Direct in vivo visualization of coronary arterial microvessels in rats with pulmonary hypertension and disturbed endothelium-dependent vasoreactivity. Cardiovascular System Dynamics Society (Alberta, Canada), 2004.7.1-4
- J. Shimizu, N. Yagi, S. Mohri, H. Okuyama, H. Toyota, T. Morimoto, Y. Morizane, T. Miyasaka, M. Kurusu, K. Tsujioka, F. Kajiya: Transmurally harmonized cardiac crossbridge formation during contraction. SAXS in the 21st Century (Hyogo), 2004.9.5-7
- F. Kajiya, T. Yada, O. Hiramatsu, J. Shimizu, S. Mohri, T. Okamoto: Physiomic linkage between macromolecular actin-myosin crossbridge dynamics and coronary microcirculation. Pioneers in Physiological Research and Challenges for 21st Century Physiologists (Seoul, Korea), 2004.10.28-29
- F. Kajiya: Visualization of the coronary microcirculation in action. American Heart Association, scientific sessions 2004 (New Orleans, USA), 2004.11.7-10
- J. Shimizu, N. Yagi, S. Mohri, H. Okuyama, H. Toyota, K. Nakamura, Y. Morizane, T. Morimoto, T. Kiyooka, T. Miyasaka, M. Kajiya, K. Tsujioka, F. Kajiya: Faster decay of crossbridge dynamics during diastole in endomyocardial region compared with epimyocardial region. American Heart Association, scientific sessions 2004 (New Orleans, USA), 2004.11.7-10

### 学会

- Araki J, Yagi N, Shimizu J, Iribe G, Nakamura K, Hashimoto K, Okuyama H, Tsujioka K, Kajiya F: Real-time measurement of left ventricular transmural crossbridge dynamics in beating rat hearts by a synchrotron radiation system: SPring-8. Circulation 106(19): II-95, 2002 (75nd American Heart Association, Scientific Sessions (Chicago, USA, 2002.11.17-20))
- Shimizu J, Yagi N, Araki J, Mohri S, Nakamura K, Hashimoto K, Morimoto T, Okuyama H, Toyota H, Tsujioka K, Kajiya F: Detection of transmural cross-bridge formation of the heart by SPring-8 X-ray diffraction, The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Fukuoka, 2003/3/28-30
- Morimoto T, Kiyooka T, Mohri S, Shimizu J, Araki J, Kajiya F, Hiramatsu O, Ogasawara Y, Ogawa A, Ohta K: In vivo, real time visualization of the interaction between perialveolar microcirculation and individual alveolar respiration in rats. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Fukuoka, 2003/3/28-30
- Kiyooka T, Shimada K, Miyasaka T, Mochizuki S, Ogasawara Y, Tsujioka K, Kajiya M, Hirota M, Mohri S, Shimizu J, Ohe T, Kajiya F: Land-mine explosion in capillary – direct in vivo observation of microbubble destruction with ultrasound. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Tokyo, 2004/3/27-29
- Shimizu J, Yagi N, Mohri S, Okuyama H, Toyota H, Nakamura K, Morizane Y, Morimoto T, Kiyooka T, Miyasaka T, Kajiya M, Tsujioka K, Kajiya F: Faster decay of crossbridge dynamics during diastole in endomyocardial region compared with epimyocardial region. Circulation 110(17) (Suppl): III-110, 2004 (American Heart Association, scientific sessions 2004 2004/11/7-10 New Orleans, Louisiana)
- Hirota M, Inai Y, Kajiya M, Kiyooka T, Morimoto T, Iwasaki T, Mohri S, Shimizu J, Tsujioka K, Sano S, Kajiya F: Sulfaphenazole, and inhibitor of cytochrome 2C9, ameliorates impaired NO-mediated coronary arteriolar vasodilation in spontaneously hypertensive rats-direct in vivo visualization. The 69th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Yokohama, 2005/3/19-21
- Shimizu J, Yagi N, Mohri S, Okuyama H, Nakamura K, Toyota H, Miyasaka T, Morizane Y, Morimoto T, Kajiya M, Miura D, Ohe T, Tsujioka K, Kajiya F: Transmurally difference in crossbridge dynamics and sarcomere shortening during relaxation of isovolumic beat. The 69th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Yokohama, 2005/3/19-21

### 特許

- 静脈内注入単一ネフロン機能診断用薬剤 特開 2003-171318
- 緑内障治療用房水排出インプラント 特願 2004-185444
- pH 測定装置及び pH 測定方法 特願 2004-319762