



日本循環制御医学会

Japan Society of Circulation Control in Medicine

ISSN 0389-1844
平成4年9月8日学術刊行物認可

CIRCULATION CONTROL

循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

特集

第37回総会シンポジウム1「代謝疾患と循環制御」

第37回総会シンポジウム3「老化と循環制御」

総説

マイクロRNAと下肢の末梢動脈疾患

原著

Heart Rate Response to Intravenous Landiolol during Propofol Anesthesia

関連学会印象記

日本臨床麻酔学会第36回大会印象記

CVMW2016(心血管代謝週間)

第29回日本老年麻酔学会学術集会印象記

留学速報 カルフォルニア大学ロサンゼルス校 Yibin Wang 研究室

文献紹介

新著紹介

生き物たちは3/4が好き 多様な生物界を支配する単純な法則

施設紹介 地方行政独立法人福岡市立病院機構福岡市立こども病院

機器紹介 完全皮下埋込み型除細動器「EMBLEM™」

植込み型心臓モニタ (Reveal LinQ) の活用

質疑応答 自動鎮静システム (Sedasys) はなぜ発売中止になったのですか？

会告

循環制御・目次

第 38 巻第 1 号(通巻 130 号)

巻頭言

人工知能..... 外 須美夫... 1

特集

第 37 回総会シンポジウム 1「代謝疾患と循環制御」

1. 糖尿病、代謝異常と交感神経、副交感神経..... 坂 本 昌 也... 2
2. 自律神経系を介して脳が統御する糖・エネルギー代謝調節機構の解明..... 山 田 哲 也... 5
3. 心血管病における筋小胞体カルシウム ATPase (SERCA2) の障害..... 足 立 健... 9
4. グリケーションによる糖化ストレスとその受容体による血管障害機構..... 山 本 靖 彦... 11

第 37 回総会シンポジウム 3「老化と循環制御」

1. Sirtuin と腎加齢..... 脇 野 修... 13
2. 血管老化と糖代謝異常..... 南 野 徹... 16
3. Klotho と老化、骨、FGF23..... 黒 尾 誠... 19
4. Nrf2 の抗老化因子としての役割..... 山 寄 博 未... 21

総説

マイクロ RNA と下肢の末梢動脈疾患..... 若 林 一 郎... 24

原著

Heart Rate Response to Intravenous Landiolol during Propofol Anesthesia..... Natsuko Yamamoto... 35

関連学会印象記

- 日本臨床麻酔学会第 36 回大会印象記..... 山 下 幸 一... 40
- CVMW2016(心血管代謝週間)..... 徳 留 健... 42
- 第 29 回日本老年麻酔学会学術集会印象記..... 藤 田 喜 久... 45

留学速報

カルフォルニア大学ロサンゼルス校 Yibin Wang 研究室..... 横 田 知 大... 48

文献紹介

- I..... 木 下 浩 之... 51
- II..... 井 尻 好 雄... 52
- III..... 荻 尾 七 臣... 54

新著紹介

生き物たちは 3/4 が好き 多様な生物界を支配する単純な法則..... 福 満 雅 史... 57

施設紹介

地方行政独立法人福岡市立病院機構福岡市立こども病院..... 石 川 司 朗... 59

機器紹介

- 完全皮下埋込み型除細動器「EMBLEM™」..... 小 川 正 浩... 62
- 植込み型心臓モニタ (Reveal LinQ) の活用..... 岡 村 英 夫... 67

質疑応答

自動鎮静システム (Sedasys) はなぜ発売中止になったのですか?..... 尾 崎 眞... 70

会告

- 第 38 回日本循環制御医学会総会案内..... 74
- 日本循環制御医学会会則..... 75
- 投稿規定..... 79

編集後記

..... 熊 谷 裕 生... 81

巻頭言

人工知能

外 須美夫*

最近、人工知能という言葉が流行っている。コンピューターが人間のように考え、自律的な意志で働くかのような紛らわしい言葉が飛び交っている。コンピューターは電子計算機のことであり、人間によって与えられた計算式あるいは取り決めに従って超高速で何かを実行することはできるものの、人間のように考えることもなければ、もちろん意志も持たない。

人工知能の実力を世界中に見せつけたのが去年3月の囲碁対局、グーグル社のアルファ GO と囲碁世界一といわれる韓国棋士イ・セドルの一戦だった。五局戦い、アルファ GO が4勝1敗で圧勝した。囲碁ファンの誰もが目を疑った。囲碁はルールが複雑で、選択肢も無数に近くあり、場合分けが難しいことから、コンピューターが人間に勝つのは無理だろうと数年前まで言われていた。しかし、最近になってコンピューターの性能および数学的解析手法が急成長して棋士との戦いに勝ち始めた。そうは言っても世界一の棋士に勝つことは容易でないだろうと思っていたところ、なんと完勝してしまった。

考えてみると、囲碁も決まったルールの中で、限られた空間で行われるゲームである。コンピューターには過去のプロ棋士たちの棋譜が何万と記憶されている。人間ならその場面に応じた選択肢の中から直感と経験と先読みに基づいて次の1手を選択するが、コンピューターは無数に近い選択肢のそれぞれを選んだあとの結末まであつという間に計算できるし、選択肢が勝つ確率も数値化して比較できる。だから、過去の棋譜を参考に、選択すべき1手を予想し、それに対して、回帰分

析や判別分析を行い、結果予想から確率順に並べることができる。実際にアルファ GO は「この局面で高段者はどこに打つか」を予測するプログラムを使っている。つまり人間の過去の業績をすべて盗んで利用していることになる。あとはコンピューター同士で戦わせて(数秒で一局が終わってしまうので味気ないだろうが)、精度を上げるだけでいい。アルファ GO の場合、イ・セドルとの1回の対戦に用いた高性能 CPU の数が約 1200 台、電気代は 100 万円にもなったという。逆にいうと、そこまですないと人間の頭脳に追いつかないということであり、イ・セドルの頭脳がどんなに素晴らしいかがわかる。

医療の世界にも人工知能が導入され始めている。Digital radiologist や Digital pathologist といった診断への介入は相当な勢いで進んでおり、医師の能力以上に精度の高い診断技術をもつ人工知能もすでに世に出てきている。人工知能ワトソンを医療に導入している病院もすでにある。診断だけでなく、介護、リハビリテーション、外科手術など、治療領域にも人工知能は大きく進出してくるだろう。医療だけではなく、教育のあり方も大きく変化するに違いない。やがて大学にキャンパスや教室が残るかどうかもあやしい。

さて、循環制御の世界にも人工知能が応用される日は来るのだろうか。その一端はすでに見え隠れしている。いずれきっと来るだろうが、循環制御のために用いるまっとうな規則や数式をコンピューターに教える人間の到来がなければそれはかなわない。だから本学会の意義は大きい。

*九州大学大学院医学研究院麻酔・蘇生学

特集

第37回総会シンポジウム1「代謝疾患と循環制御」

1. 糖尿病、代謝異常と交感神経、副交感神経

坂本昌也*、井内裕之*、松谷大輔*
鈴木博史*、宇都宮一典*

はじめに

糖尿病患者の細小血管障害のうち最も早期に出現するのが神経障害である¹⁾。特に自律神経障害に関しては、大血管障害や予後との関連も示唆されているが、その評価方法も画一的に数値化されたものがなく、糖尿病発症時期の不明確さからもその病態の詳細を把握することは難しい。ことさら2型糖尿病患者はメタボリックシンドロームを基盤として発症しており、高血圧を高率に合併していることが多く²⁾、高血圧の存在自体によっても交感神経が賦活化するためその評価はさらに困難を極めるものとなっている。

血糖・血圧変動

近年、糖尿病患者を対象とした試験において、血糖・血圧値各々の変動がそれぞれの絶対値と独立した心血管死のリスクであることが分かってきたが、さらに最近になり、細小血管障害・大血管障害の増悪にも関与していたと報告された³⁻⁵⁾。特に血糖変動に関しては、糖尿病薬物治療に伴う低血糖から引き起こされる、交感神経系の賦活化⁶⁾と共に心血管イベントの大きな増悪因子として問題となっている。我々も2型糖尿病合併高血圧患者の24時間連続ABPM・CGMの同時施行で、血圧変動と血糖変動が正相関し、変動が大きい群は動脈硬化が進行していたことを確認している。原因として自律神経障害の関与を第一に考え、CVR-Rの低下またはLF/HFなどの検査との関連性を検討したが、明らかな相関関係は認めなかった。この原因としてCVR-Rが年齢によって低下すること、また、LF/HFは数値の個人差が大きいことなどによる検査の特異性の問題や患者数不足による検出力不足も要因と考えられた。

糖尿病と血圧変動

一方、血圧変動を司る器官として、大動脈弓及び頸動脈洞に存在する圧受容器⁷⁾があるが、高血圧を合併していない糖尿病患者においても

糖尿病性神経障害の発症以前からその機能が低下していることが報告されている⁸⁾。我々はこの圧受容器機能が血糖変動及び血圧変動を介した動脈硬化の発症・進展機転の上流に位置しており、高血圧と糖尿病の両者が密接に関連し、お互いの存在が悪影響を及ぼす様に働いている可能性を考えている(図1)。この仮説の検証に、圧受容器除神経術(sinoaortic denervation, SAD)を用いた研究を実施している。その結果、糖尿病状態において圧変動が加わると、著しく心筋リモデリングが進行することがわかった(図2)。臨床においては2型糖尿病患者において圧受容器反射感受性(baroreflex sensitivity, BRS)が低下していることまでは報告されていたが^{9,10)}、今回我々はさらに、2型糖尿病患者においては“動脈硬化の進行に関与していると報告されている24時間日内血糖変動”と相関していることも見いだした(図3)。

糖尿病と高血圧を結びつける病態として、従来からインスリン抵抗性などが報告されていたが、今回、圧受容器を介して血圧変動及び血糖変動を増加させていることが解ってきた。これらの現象が交感神経賦活化・動脈硬化を介している可能性は高いが、その原因は酸化ストレス・炎症などの関与が考えられるが未だ不明である。さらに研究

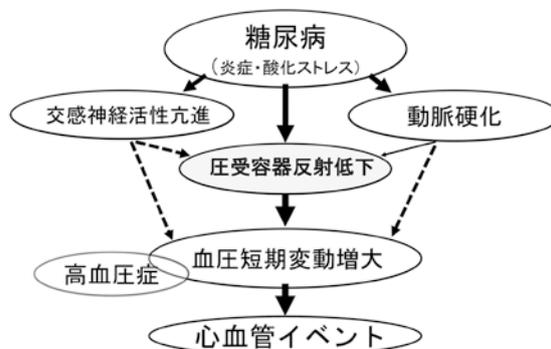


図1 糖尿病で血圧変動増大が発生する機序(仮説)
Iuchi H, Sakamoto M, Utsunomiya K: J
Adaptation Med 2014; 18(2), 9-16. 一部改変

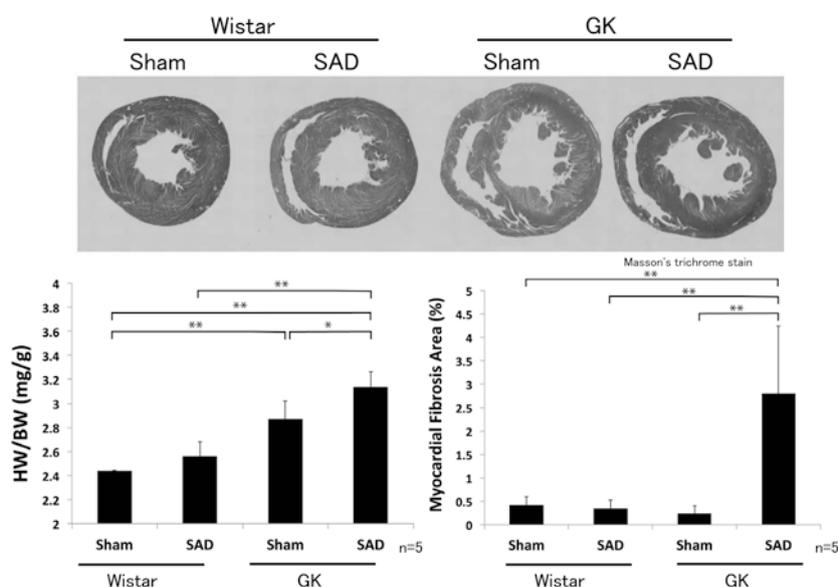


図 2 糖尿病への血圧変動増大は心筋リモデリングを増悪
坂本昌也, 井内裕之: 2015 年 日本高血圧学会総会 シンポジウムより

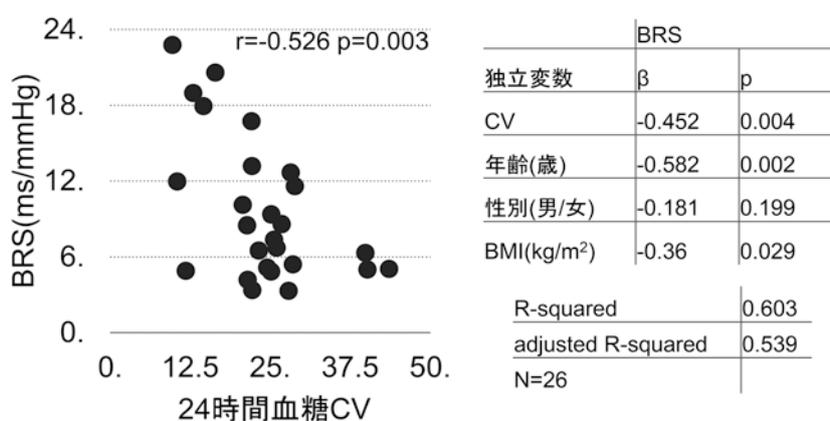


図 3 CGM の血糖変動と圧受容器反射感受性は関連する
Matsutani D, Iuchi H, Sakamoto M, et al: 2016 年 日本糖尿病学会より。

が進むことが期待され、将来的に臨床応用されることが期待される。

文 献

- 1) Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al: Dermal neurovascular dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1468-75.
- 2) Chen G, McAlister FA, Walker RL, et al: Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension* 2011; 57: 891-7.
- 3) Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al: Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895-905.
- 4) Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, et al: The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension* 2011; 57: 160-6.
- 5) Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, et al: Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 2359-65.
- 6) Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V: Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010; 33: 1389-94.
- 7) Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, et al: Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 143-55.

-
- 8) Wu JS, Lu FH, Yang YC, et al: Impaired baroreflex sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance, but not isolated impaired fasting glucose. *Acta Diabetol* 2014; 51: 535-41.
 - 9) Ruiz J, Monbaron D, Parati G, et al: Diabetic neuropathy is a more important determinant of baroreflex sensitivity than carotid elasticity in type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 46: 162-7.
 - 10) Bennett T, Hosking DJ, Hampton JR: Baroreflex sensitivity and responses to the Valsalva manoeuvre in subjects with diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 178-83.

特集

第 37 回総会シンポジウム 1 「代謝疾患と循環制御」

2. 自律神経系を介して脳が統御する糖・エネルギー代謝調節機構の解明

山田 哲也*

はじめに

肥満・インスリン抵抗性を基盤とするメタボリックシンドローム患者の増加が、社会的な問題にもなっており、体重調節機構の解明は重要課題の一つである。体重を保つことの本質的な意義は、食物を常に得ることができるか不確かな環境下(=飢餓)で、すぐに利用できるエネルギー源を体に蓄えておくことにあると考えられる。一方で、過剰な脂肪の蓄積(=肥満)は個体の活動性を損

ない、捕食や外敵からの回避において不利益をもたらす。従って、哺乳類は生存戦略として摂食およびエネルギー消費量を調整し、適切なレベルの脂肪蓄積を維持できるよう進化を遂げてきたものと想定される。脳(視床下部)はこの統御機構において中心的役割を担っており、図 1 に示すような臓器連関によってエネルギー代謝情報入手し、それに基づいてエネルギー摂取(=食事)とエネルギー消費を調整し、最終的に個体の体重を制御している¹⁾。

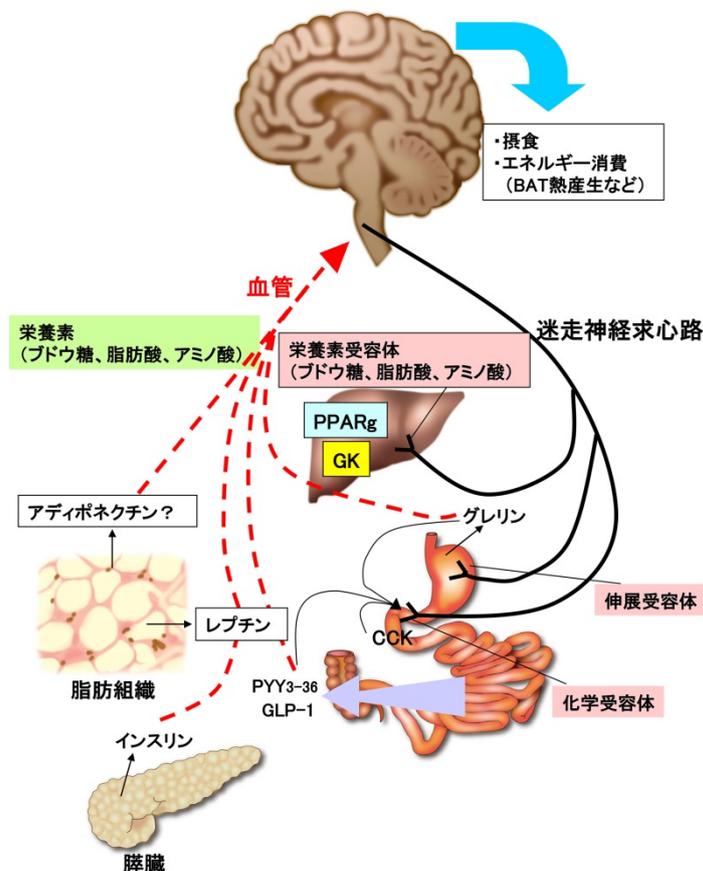


図 1 脳を介するエネルギー代謝調節機構(文献¹⁾より引用改変)

*東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野

脳へのエネルギー代謝情報の伝達経路(図1)

脳へのエネルギー代謝情報の入力経路には、血流と神経経路を介するものがある。例えば、白色脂肪組織(WAT)から分泌されるアディポカインであるレプチン(後述)は、血流を介して視床下部に作用し、褐色脂肪組織(BAT)にいたる交感神経を活性化させる。一方、求心性神経経路も腹腔内臓器からのエネルギー代謝情報を脳へ伝達する経路として重要である。腹腔内臓器には迷走神経と内臓神経が分布しているが、前者の構成線維の約75~90%が、また、後者の約50%が求心性神経線維であることが知られている。

BATによる熱産生の増加に繋がる臓器連関

体重の過増加(=肥満)を防止するために、個体には液性因子や神経ネットワークを介して体重を一定に保とうとする臓器連関が存在する。ここでは、レプチン系と我々の見出した神経ネットワークによる臓器連関について紹介したい。

A. レプチン

レプチンは、主にWATから分泌され、血流を介して脳(主に視床下部)に作用し、“摂食抑制”や“交感神経の活性化を介してBATの食事誘発性熱産生の増加”などを引き起こすアディポカインである。その産生はWATの中性脂肪の蓄積(=貯蔵エネルギー量)増加に相関して増えるため、エネルギーの過剰摂取に対して体重増加を抑制するというネガティブフィードバック機構として役立っている。レプチンによる体重増加の抑制には、食欲抑制とBATの熱産生の増大が寄与しており、その割合は前者が65%、後者が35%と報告されている。レプチンが視床下部に作用し、最終的にBATに至る交感神経活性の上昇に繋がる経路については、視床下部の弓状核、室傍核、背内側核などを通じて伝達され、少なくともプレモーターニューロンである延髄の縫線核に集約されることが明らかとなっている。

B. 肝臓から発信される神経シグナル

余剰摂取されたエネルギーは、まず、中性脂肪として白色脂肪組織に貯蔵されるが、脂肪肝は余剰エネルギーが肝細胞にまで蓄積した状態、すなわち長期にわたるエネルギー摂取過多を反映しているとも言える。PPAR γ は非肥満状態では主に脂肪組織に発現する転写因子であるが、脂肪肝では肝臓にも発現が亢進する。また、肝臓特異的にPPAR γ を欠損させると脂肪肝の形成が抑制され、末梢脂肪の増加とインスリン抵抗性や耐糖能悪化を引き起こすことも示されていた。これらは、肝臓のPPAR γ が、エネルギー代謝調節における臓器間相互作用において重要な働きを有することを示唆している。この肝臓のPPAR γ に着目して研

究を進めたところ、肝でのエネルギー過剰蓄積の信号が迷走神経求心路を介して脳に伝達され、交感神経を活性化しBATの食事誘発性熱産生を増加させるというネガティブフィードバックにより、肥満や糖尿病の増悪を抑制するという新たな臓器連関が体に備わっていることが明らかとなった²⁾。

BATによる熱産生の低下に繋がる臓器連関

来るべき飢餓に備えて適切なレベルの脂肪蓄積を維持しておくためには、上述のような肥満を防止するような機構に加えて、①摂取したエネルギーを効率的に脂肪として蓄える、あるいは、②エネルギー摂取が減少した際に、脂肪蓄積の減少を最小限に留めるようなメカニズムが必要である。最近、我々はこれら①、②のメカニズムの一端を説明しうる新たな肝臓からの臓器間神経ネットワークを発見したので紹介したい。

まず、肝臓のグルコキナーゼ(GK)発現の亢進が引き金となって生じる臓器間神経ネットワークが、①の摂取したエネルギーを効率的に脂肪として蓄えるメカニズムに寄与していることを見出した。はじめに、高脂肪食をマウスに与えた際、体重増加に先駆けて肝GKの発現が速やかに上昇することを観察した。加えて、肝臓特異的にGKを過剰発現するトランスジェニックマウスは肥満を呈することが報告されていたことから³⁾、肝GK発現の上昇が体重増加の引き金を引く可能性を有していると考えた。そこで、マウスの肝臓にGKを遺伝子導入し、臓器間相互作用の解析を試みたところ、褐色脂肪のUCP1など熱産生関連遺伝子の発現が低下し、その熱産生が抑制されていることがわかった。研究を進めると、肝GK発現の亢進が引き金となって生じた代謝シグナルが迷走神経求心路を介して脳に伝達され、交感神経活性の低下→BAT熱産生の低下が生じ、最終的には体重の増加に繋がることが判明した(図2)。さらに、今回見出した臓器連関が、個体の「太りやすさ」の違いに寄与していることも明らかとなった⁴⁾。最近、GK活性が低下する遺伝子異常を有する患者の体重が、健常人に比べて有意に低いことが報告され⁵⁾、ヒトにおいても「肥満になりやすさ」に関与していることが示唆されている。

最近、②のエネルギー摂取が減少した際に、脂肪蓄積の減少を最小限にとどめるようなメカニズムの例としても、肝臓からの神経シグナルが重要な役割を担っていることを、糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬を用いたマウスの実験で見出した。SGLT2阻害薬は腎における尿糖の再吸収を抑制し尿への糖排出を増加させることで、結果的にエネルギー摂取の低下と同様の状態を生じさせるが、体重減少に及ぼす効果は限定的である。

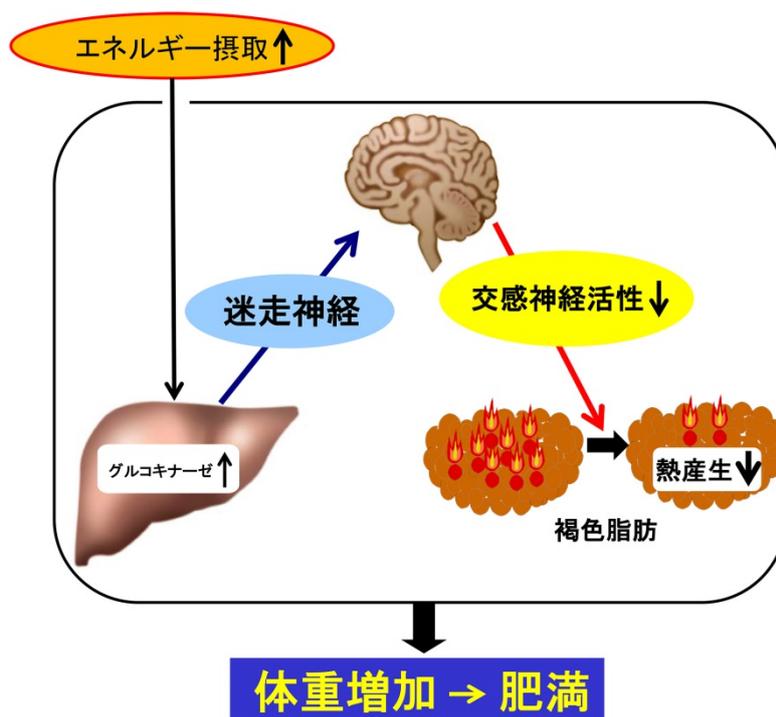


図 2 肝臓グルコキナーゼからの神経シグナルによる BAT 熱産生抑制機構 (文献⁷⁾より引用改変)

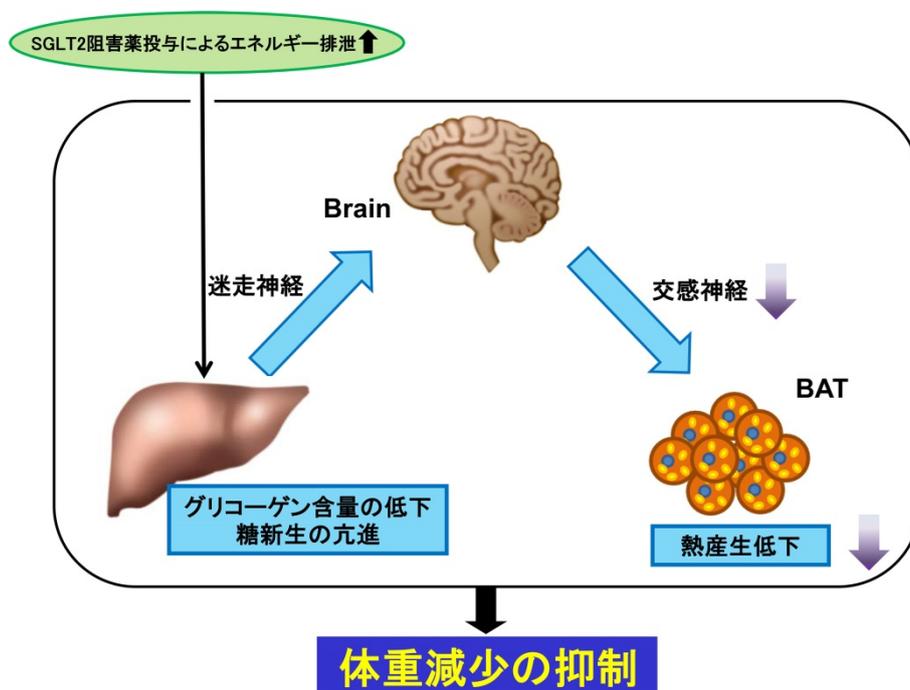


図 3 SGLT2 阻害薬投与下における肝臓からの神経シグナルによる BAT 熱産生抑制機構

SGLT2 阻害薬をマウスに投与すると、個体レベルでの酸素消費量が低下し、そのメカニズムに交感神経活性の低下による BAT 熱産生の低下が関与していることがわかった。さらに、この変化は、肝臓を支配する迷走神経を選択的に切断すると

認められなくなったことから、肝臓からの神経シグナルが重要な役割を担っていると考えられる (図 3)⁶⁾。

このような適切なレベルの脂肪蓄積を維持しようとする個体の性質は、飢餓を頻繁に経験する

時代には生存に有利に働いたと考えられるが、飽食の現代においては、肥満発症のみならず肥満治療(減量)を困難なものにしている要因の一つになっていると想定される^{7,8)}。

おわりに

これまで我々は、個体レベルのエネルギー代謝調節において、肝臓-脳-BATと連なる臓器間神経ネットワークが重要な役割を担っていることを見出してきた。一方、その詳細な機序は不明な点も多く、他のメカニズムを介する臓器連関によるBAT熱産生制御機構の存在も示唆されてきており、今後の研究の発展が期待される。

文 献

- 1) Yamada T, Oka Y, Katagiri H: Inter-organ metabolic communication involved in energy homeostasis: potential therapeutic targets for obesity and metabolic syndrome. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 188-98.
- 2) Uno K, Katagiri H, Yamada T, et al: Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity. *Science* 2006; 312: 1656-9.
- 3) Ferre T, Riu E, Franckhauser S, et al: Long-term overexpression of glucokinase in the liver of transgenic mice leads to insulin resistance. *Diabetologia* 2003; 46: 1662-8.
- 4) Tsukita S, Yamada T, Uno K, et al: Hepatic glucokinase modulates obesity predisposition by regulating BAT thermogenesis via neural signals. *Cell Metab* 2012; 16: 825-32.
- 5) Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, et al: Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA* 2014; 311: 279-86.
- 6) Chiba Y, Yamada T, Tsukita S, et al: Dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, acutely reduces energy expenditure in BAT via neural signals in mice. *PLoS One* 2016; 11: e0150756.
- 7) Yamada T: Inter-organ communications mediate crosstalk between glucose and energy metabolism. *Diabetol Int* 2013; 4: 149-55.
- 8) Yamada T, Tsukita S, Katagiri H: Identification of a novel interorgan mechanism favoring energy storage in overnutrition. *Adipocyte* 2013; 2: 281-4.

特集

第 37 回総会シンポジウム 1 「代謝疾患と循環制御」

3. 心血管病における筋小胞体カルシウム ATPase (SERCA2) の障害

足立 健*

筋小胞体カルシウム ATPase (SERCA2) は、細胞内カルシウム調節の中心的役割を果たします。SERCA2 は 1 モルの ATP を水解して 2 モルのカルシウムを細胞質から小胞体へ運搬し、細胞質カルシウム濃度を低く保つことにより種々のシグナルを調節します。心血管病において SERCA2 は種々の臓器・細胞で障害されます。SERCA2 は筋肉の収縮・拡張を調節するのみならず、カルシウム依存性シグナル(肥大・アポトーシス・増殖)や脂質代謝、酸化ストレス、小胞体ストレスを調節することが知られています(図 1)。

高度収縮障害心不全を呈した心移植レシピエント患者の心筋では SERCA2 の発現、もしくはホスホランパン (PLB) と比較した SERCA2 の相対的発現低下が起こります。ここから単離した心筋ではカルシウムサイクルの障害と心筋細胞収縮の低下を認めます。心不全の患者、動物モデルから単離した細胞にアデノウイルスを用い SERCA2 遺伝子を導入したところ、この障害は著明に改善しました。この事実を基に、近年米国でアデノ関連ウイルスを用いた SERCA2 遺伝子による心不全治療が治験されました。第一相の CUPID I では

予後改善効果が期待されましたが、第二相の CUPID II では改善効果が証明されませんでした。今後 SERCA2 への新たな介入法が臨床応用に重要であることが示唆されます^{1,2)}。

我々、また共同研究グループの基礎検討では、糖尿病の種々の臓器において SERCA2 の障害が起こることを報告しました。この時に SERCA2 の発現低下のみならず酸化修飾による活性低下が起こります。血管では SERCA2 の障害により平滑筋過剰増殖や内皮障害が起こります。血小板では細胞内カルシウム濃度上昇により凝集が亢進します³⁾。肝臓では SERCA2 の発現低下に伴い小胞体ストレスを介して脂肪肝が増悪します。この過程で種々の代謝障害と炎症性サイトカイン濃度上昇が引き起こされ、これが血管内皮障害に関与します⁴⁾。これらの臓器で SERCA2 の発現を保つ治療は、糖尿病の心血管障害を改善することが期待されます。

一酸化窒素 (NO) は血管内皮細胞で内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) により L-アルギニンから合成・放出されます。血管平滑筋において NO はグアニリルサイクレーズのヘム鉄に結合して、cGMP 合成・

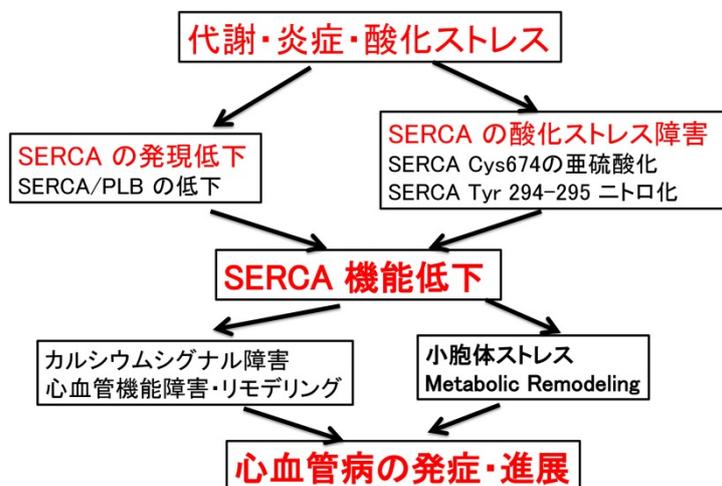


図 1 心血管病における SERCA2 の障害

*防衛医科大学校循環器内科

Nitration of Tyr294–295 on SERCA in patients with diabetes

Tyr-294–295 Nitration–SERCA2 antibody

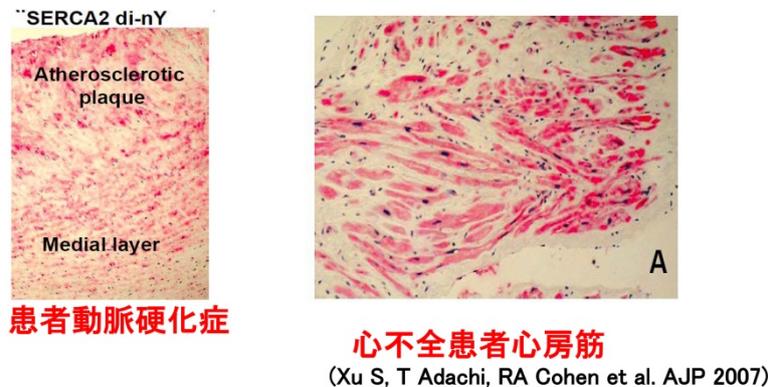


図2 糖尿病患者におけるSERCA2の酸化修飾

PKGを活性化し、血管平滑筋を弛緩させます。血管平滑筋弛緩時には細胞内カルシウムの低下を伴いますが、この過程は少なくとも一部はcGMP/PKGを介さず、SERCA2のCys674のグルタチオン修飾を介することを報告しました。Cys674は糖尿病・動脈硬化・心不全時には亜硫酸まで酸化され、NOシグナルが障害され、病態の進行に繋がります。また、同時にSERCA2のTyr293-294はニトロ化修飾を受け、SERCA2は障害されます^{5,6)}。

我々は現在酸化されたSERCA2を検出する抗体(Cys674 sulfonyl SERCA2、Tyr293-294 Nitrated SERCA2)を開発し種々の動物モデルや臨床検体でこのSERCA2の障害を検討しています(図2)。また、Cys674を遺伝子的に変異したマウス(SKI: SERCA C674S mutant Knock-In Mice)を作成して、このNO/SERCA2シグナル障害の心血管病への関与を研究しています。将来SERCA2障害の詳細な検出とこれを指標とした心血管病治療開発は、種々の循環器疾患への診断・治療応用が期待されます。

文献

- 1) Zsebo K, Yaroshinsky A, Rudy JJ, et al: Long-term effects of AAV1/SERCA2a gene transfer in patients with severe heart failure: analysis of recurrent

cardiovascular events and mortality. *Circ Res* 2014; 114: 101-8.

- 2) Greenberg B, Butler J, Felker GM, et al: Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet* 2016; 387: 1178-86.
- 3) Adachi T: Modulation of vascular sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase in cardiovascular pathophysiology. *Adv Pharmacol* 2010; 59: 165-95.
- 4) Kujiraoka T, Satoh Y, Ayaori M, et al: Hepatic extracellular signal-regulated kinase 2 suppresses endoplasmic reticulum stress and protects from oxidative stress and endothelial dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000361.
- 5) Adachi T, Weisbrod RM, Pimentel DR, et al: S-Glutathiolation by peroxynitrite activates SERCA during arterial relaxation by nitric oxide. *Nat Med* 2004; 10: 1200-7.
- 6) Adachi T, Matsui R, Xu S, et al: Antioxidant improves smooth muscle sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase function and lowers tyrosine nitration in hypercholesterolemia and improves nitric oxide-induced relaxation. *Circ Res* 2002; 90: 1114-21.

特集

第 37 回総会シンポジウム 1 「代謝疾患と循環制御」

4. グリケーションによる糖化ストレスとその受容体による血管障害機構

山本 靖彦*

生体内に存在するほとんどすべての生体高分子は、生命活動に伴ってグリケーション(糖化反応)を受ける。最近ではグリケーションによる細胞への影響を糖化ストレスと称したりもする。当初、グリケーションは、グルコースに代表される還元糖のカルボニル基とタンパク質のアミノ基が非酵素的に反応し、最終的には後期糖化反応生成物(advanced glycation end-products, AGE)の生成に至るまでのことを指していた。しかし、現在ではより広い範囲で使用されている。

生体のすべてのタンパク質は生命活動を続ける限り、非酵素的な糖化反応を受ける可能性があり、これを避けては通れない。糖尿病のような慢性的な高血糖状態では、生体内のあらゆるところ

でグリケーション反応が亢進し、その最終産物である AGE が蓄積することになる。現代の高齢化社会においては、年齢を重ねるとともにグリケーション反応が加齢関連疾患の発症に関わることになる。

生命活動を行うすべての細胞は解糖系を利用する。細胞内では、細胞外から取り込んだグルコースを使ってエネルギー産生が行われている。解糖系においてグルコース代謝の中間産物であるグリセルアルデヒド-3-リン酸を経由して、常に数%副産物として非常に反応性の高い α -ジカルボニル化合物のメチルグリオキサールが産生され続けている¹⁾(図 1)。メチルグリオキサールは、それ自身強力な細胞毒性を有していることが知られて

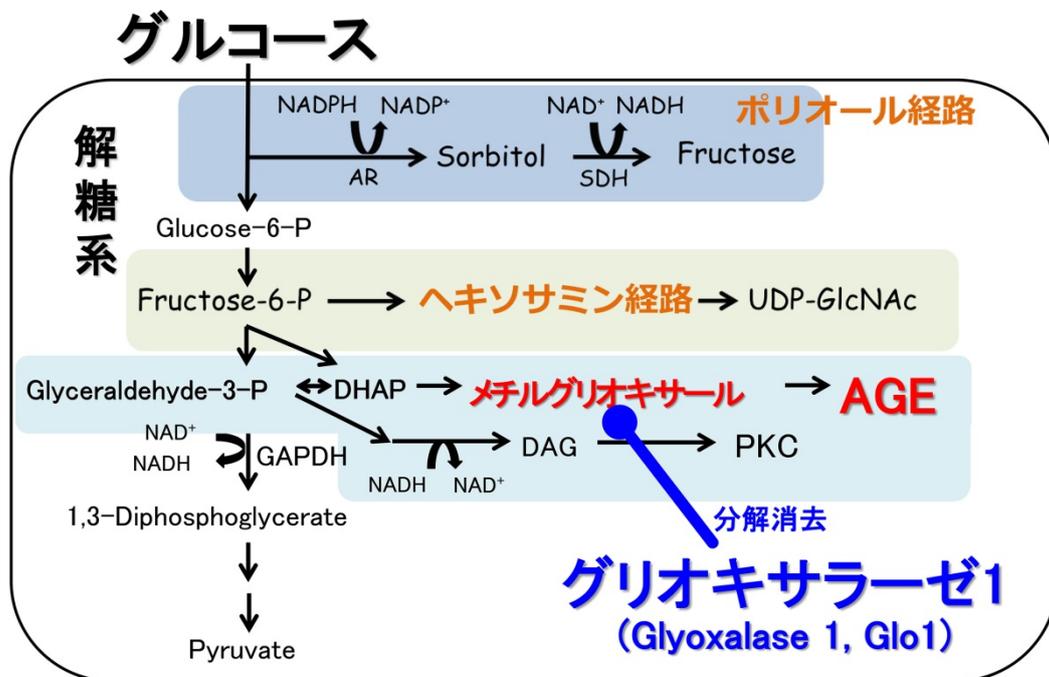


図 1 細胞内では糖化は常に生じている

aldose reductase, AR; diacylglycerol, DAG; dihydroxyacetone phosphate, DHAP; glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH; protein kinase C, PKC; sorbitol dehydrogenase, SDH; uridine diphosphate N-acetylglucosamine, UDP-GlcNAc.

*金沢大学医薬保健研究域医学系血管分子生物学

いる。通常、メチルグリオキサールは、glyoxalase systemにより消去され、その鍵を握る酵素が glyoxalase 1 (Glo1)である²⁾(図1)。様々な病態形成において、メチルグリオキサール、Glo1の関与が知られてきている。例えば、糖尿病状態ではGlo1の発現は低下しており、メチルグリオキサールが上昇し、これにより体内でのAGEの蓄積は増加し、糖尿病合併症が増悪すると考えられている³⁾。また、統合失調症患者の一部にGlo1タンパク質が欠失している症例があることが報告された⁴⁾。それとは逆に、グルコースを大量に取り込み解糖系が亢進しているような大腸癌、肺癌、前立腺癌などの多くのがんでは共通してGlo1が高発現していることが報告されている⁵⁾。また、神経変性疾患(アルツハイマー病、パーキンソン病、不安障害及びてんかん^{6~9)}など様々な疾患との関連も報告されている。つまり、Glo1は糖尿病・糖尿病合併症、統合失調症、がん、神経変性疾患などの様々な疾患の病態解明に役立つとともに、治療薬開発にも繋がると考えられる。

また、最終的に生成したAGEは、AGE受容体(receptor for AGE, RAGE)に認識され様々な細胞応答やそれに引き続く病態形成を引き起こすことになる¹⁰⁾。さらに最近では、RAGEはAGEのみならずアミロイド-β、ノンヒストンタンパク high mobility group B-1 (HMGB-1)、S100/calgranulins、lipopolysaccharide (LPS)、phosphatidylserine、lysophosphatidic acid (LPA)など様々なリガンドと結合することが明らかにされ、Toll様受容体などと同様にパターン認識受容体(Pattern recognition receptors, PRRs)として自然免疫、炎症、組織の再生など種々の機能的役割が知られてきている¹¹⁾。つまり、RAGEは、糖尿病血管合併症、膵β細胞疲弊、動脈硬化、心筋虚血による心筋障害、高酸素による肺障害、肺線維症、骨粗鬆症、糖尿病における皮膚の血管新生障害、敗血症、脳虚血による神経細胞死、アルツハイマー病、がん転移、アポトーシス細胞の処理、アレルギー反応、大腸炎に代表される炎症性疾患にも機能的に関わることがマウスなどを使った実験により証明されてきた。

以上、グリケーションやGlo1、RAGEは様々な病態や疾患の発症進展に関わっていることが明らかになってきた。今後、さらに疾患の病態解明や新規治療薬の開発のために、このような分野の研究が進展することに期待したい。

文 献

- 1) Rabbani N, Xue M, Thornalley PJ: Methylglyoxal-induced dicarbonyl stress in aging and disease: first steps towards glyoxalase 1-based treatments. *Clin Sci (Lond)* 2016; 130: 1677-96.
- 2) Inagi R: RAGE and glyoxalase in kidney disease. *Glycoconj J* 2016; 33: 619-26.
- 3) Shinohara M, Thornalley PJ, Giardino I, et al: Overexpression of glyoxalase-I in bovine endothelial cells inhibits intracellular advanced glycation endproduct formation and prevents hyperglycemia-induced increases in macromolecular endocytosis. *J Clin Invest* 1998; 101: 1142-7.
- 4) Arai M, Yuzawa H, Nohara I, et al: Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 589-97.
- 5) Sakamoto H, Mashima T, Sato S, et al: Selective activation of apoptosis program by S-p-bromobenzylglutathione cyclopentyl diester in glyoxalase I-overexpressing human lung cancer cells. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2513-8.
- 6) Chen F, Wollmer MA, Hoernkli F, et al: Role for glyoxalase I in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 7687-92.
- 7) Hipkiss AR: Aging risk factors and Parkinson's disease: contrasting roles of common dietary constituents. *Neurobiol Aging* 2014; 35: 1469-72.
- 8) Distler MG, Plant LD, Sokoloff G, et al: Glyoxalase 1 increases anxiety by reducing GABAA receptor agonist methylglyoxal. *J Clin Invest* 2012; 122: 2306-15.
- 9) Tao H, Si L, Zhou X, et al: Role of glyoxalase I gene polymorphisms in late-onset epilepsy and drug-resistant epilepsy. *J Neurol Sci* 2016; 363: 200-6.
- 10) Yamamoto Y, Yamamoto H: Controlling the receptor for advanced glycation end-products to conquer diabetic vascular complications. *J Diabetes Investig* 2012; 3: 107-14.
- 11) Yamamoto Y, Yamamoto H: RAGE-mediated inflammation, type 2 diabetes, and diabetic vascular complication. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 105.

特集

第 37 回総会シンポジウム 3 「老化と循環制御」

1. Sirtuin と腎加齢

脇野 修*、長谷川 一宏*、伊藤 裕*

はじめに

腎臓は老化とともに機能が低下する臓器であり、腎機能低下する疾患である CKD は加齢性疾患である。年齢別の GFR の値を見ると年を取るにつれて、GFR の 60 未満、すなわち CKD の割合が増加し 80 から 90 歳ではその割合は男性では 50% 近く、女性では 70% 近くとなることがわかる。つまり CKD の進行とはヒトの老い、老化の進行を見ていると考えられる。本稿では腎臓の老化とその背後にあるシグナルにつき述べる。

老化のエネルギー代謝説

腎臓に限らず細胞、組織において加齢は細胞、組織のエネルギー代謝と関連を有している。エネルギー代謝状態が寿命を決め、エネルギー代謝の異常が加齢を推進させる。このエネルギー代謝説

において寿命にかかわるシグナル、遺伝子が同定されている。線虫、ショウジョウバエ、酵母といった下等生物を用いた検討でその遺伝子を過剰発現もしくは欠損させたら寿命がどうなるかを検討して、寿命と関連あると結論付けられた遺伝子群であり代謝に関わる遺伝子群を表 1 に挙げる¹⁾。そのなかで我々は NAD 依存性脱アセチル化酵素 Sirtuin に注目し、Sirtuin の腎臓における意義について検討を続けた。Sirtuin 遺伝子はその遺伝子導入で酵母、線虫の寿命を伸ばす長寿遺伝子 Sir2 遺伝子の哺乳類ホモログであり、アイソフォームが Sirt1~7 まで存在する。最も Sir2 と相同性が高い Sirt1 は、カロリー制限に伴い発現が誘導され、寿命やストレスに対するタンパクの発現を調節する。また Sirt1 は PPAR γ 、PPAR α 、PGC1 α といったエネルギー、糖脂質代謝、ミトコンドリア生合成に関わる遺伝子の発現も調節し、長寿を誘導す

表 1 老化の仮説、メタボエイジング
エネルギー代謝説において寿命にかかわるシグナル、遺伝子

標的遺伝子	寿命延長をもたらす発現変化	生物
Insulin/IGF-1 経路		
Insulin と IGF-1	低下	線虫
Insulin 受容体と IGF 受容体	低下	線虫、ショウジョウバエ、マウス
IRS	低下	線虫、ショウジョウバエ
PI3 kinase	低下	線虫
PTEN	上昇	線虫
PDK	低下	線虫
AKT	低下	線虫、酵母
FOXO	上昇	線虫、ショウジョウバエ
GH 受容体	低下	マウス
GHRH 受容体	低下	マウス
Sir2		
Sirt1	上昇	酵母、線虫、ショウジョウバエ
AMPK/mTOR		
AMPK	上昇	酵母、線虫、ショウジョウバエ
TSC	上昇	ショウジョウバエ
TOR	低下	線虫、ショウジョウバエ
S6K	低下	ショウジョウバエ

*慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科

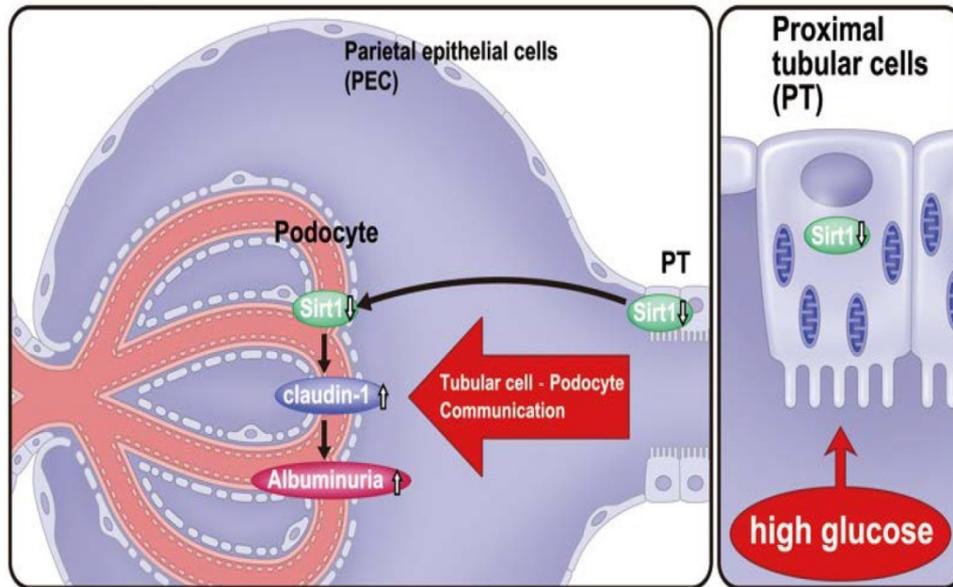


図1 糖尿病性腎症における尿細管・ポドサイト Communication

る。そして Sirt1 の異常はエネルギー、代謝破綻の代表的疾患である糖尿病の病態成立においても重要である。

糖尿病性腎症における Sirt1

Sirt1 はエネルギー代謝において重要な役割を果たしているが、腎臓内において活発にエネルギー代謝を行う臓器は近位尿細管である。近位尿細管は糸球体に直結しており、ここでは再吸収が非常に活発に行われている。そのためエネルギー獲得や ATP 産生が必要で Sirt1 の重要性が示唆される。そこで加齢性疾患である、糖尿病、CKD の二つの要素を有する糖尿病性腎症に対する Sirt1 の効果を近位尿細管に特異的に Sirt1 を過剰発現する遺伝子改変マウス (TG マウス) を用いて検討した²⁾。

まず最初に糖尿病腎症における Sirt1 の発現の変化を検討した。腫毒性を有するストレプトゾトシン (Streptozotocin, STZ) でマウスに糖尿病を誘発したのち腎臓での Sirt1 の発現を検討した。Sirt1 の免疫染色で明らかかなように近位尿細管における Sirt1 の発現は STZ 投与 8 週で既に低下しており、24 週でさらに低下を認めた。一方で糸球体の Sirt1 は 24 週頃より低下を認めている TG マウスでは 24 週においても近位尿細管の Sirt1 の発現は保たれていた。そして STZ マウスではアルブミン尿が増加したが TG マウスでは軽快していた。組織所見も糖尿病性腎症で認められる、podocyte の足突起の融合が TG マウスでは改善していた。即ち糖尿病性腎症における近位尿細管における代謝異常を改善させると糸球体機能を改善できることが分かった。

次に我々は糸球体を顕微鏡下で切り出し、この中の遺伝子の発現を比較した。さまざまな遺伝子の中で我々は STZ で上昇し、TG マウスで発現低下する遺伝子として Claudin-1 という遺伝子を発見した。Claudin-1 の podocyte、足細胞に対する影響を検討する目的で Claudin-1 の発現ベクターを培養ポドサイトに遺伝子導入したところ、ポドサイトのアルブミン透過性を制御する蛋白である podocin および synaptopodin といった蛋白の発現の低下が認められた。その結果 in vitro で測定するアルブミンの透過性は Claudin-1 の過剰発現で亢進した。このように高血糖で近位尿細管での Sirt1 の発現が低下するとその変化が糸球体に波及して糸球体 podocyte の Sirt1 の発現が低下し、podocyte の Sirt1 の発現の低下はその下流の Claudin-1 の発現を上昇させアルブミン尿を引き起こしたことが考えられ、尿細管から糸球体への Communication、尿細管・糸球体連関を明らかとした (図 1)。

おわりに

このように糖尿病では Sirt1 の発現が低下し、腎障害の引き金となることを明らかとした。これまでの検討で長寿遺伝子 Sirt1 は腎臓のメサンジウム細胞、ポドサイト、尿細管細胞などあらゆる場所に発現し、抗アポトーシス、抗加齢、抗炎症に働き腎障害の抑制、CKD の進行を抑制する働きを有することが証明されている³⁾ (図 2)。長寿遺伝子 Sirt1 は加齢性疾患である糖尿病性腎症の発症を抑制する効果があり、これは腎老化を抑制する効果に通ずると考えられる。

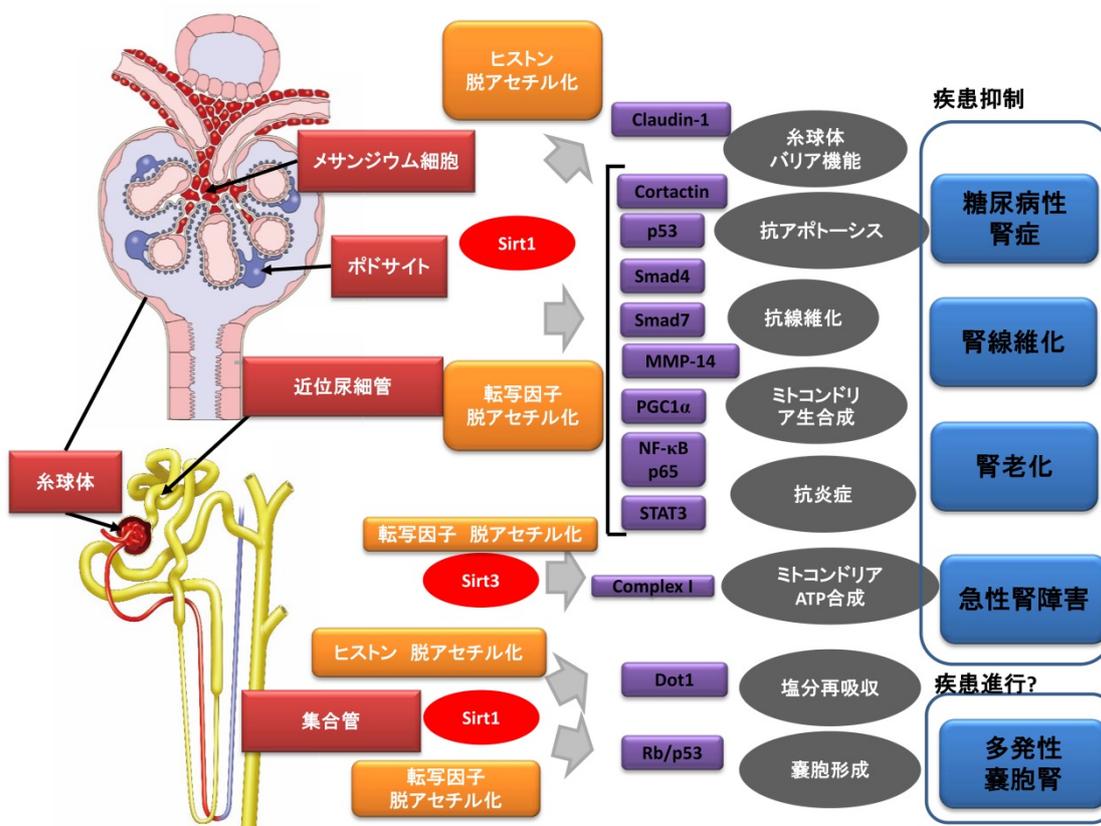


図 2 Sirtuin による腎保護作用

文 献

- 1) Curtis R, Geesaman BJ, DiStefano PS: Ageing and metabolism: drug discovery opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 569-80.
- 2) Hasegawa K, Wakino S, Simic P, et al: Renal tubular
- 3) Wakino S, Hasegawa K, Itoh H: Sirtuin and metabolic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88: 691-8.

Sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing Claudin-1 overexpression in podocytes. *Nat Med* 2013; 19: 1496-504.

特集

第37回総会シンポジウム3 「老化と循環制御」

2. 血管老化と糖代謝異常

南野 徹*

ヒトの糖尿病患者において、血管の p53 が活性化していることやその活性化が心血管病の進展に関連することが報告されている^{1~6)}。しかしながら、肥満に関連した代謝異常に血管 p53 活性化が寄与するかについては未だ明らかになっていない。そこで本研究では、血管内皮細胞 p53 が代謝に与える影響について検証することを目的とした。

まず野生型マウスに高カロリー食を投与して食餌性肥満モデルを作成し、大動脈・肺/骨格筋の血管内皮細胞を評価した。これらのマウスを用いて標本切片の染色・蛋白抽出や RNA 抽出による分子発現確認を行った。次に血管内皮細胞 p53 の役割を評価するために p53 floxed マウスを Tie2Cre マウスもしくは PdgfbCre マウスと交配して血管内皮細胞特異的 p53 ノックアウトマウスを作製した。また逆に p53 過剰発現マウスを作成するため、p53 のユビキチン分解経路分子である Mdm4 をターゲットにした floxed マウスを PdgfbCre と交配した。

それぞれのマウスの代謝機能を評価するため、経時的な体重変化追跡・CT スキャンによる脂肪蓄積量計測・グルコースもしくはインスリン負荷試験による耐糖能検査/インスリン感受性検査・呼吸代謝機能計測ケージを用いた酸素消費量計測・テレメトリー留置による行動量/深部体温検査などを行った。

本研究で、我々は糖代謝における血管内皮細胞 p53 の役割を探索した。まず我々は高カロリー食負荷によりマウスの血管内皮細胞において p53 が活性化することを発見した(図 1)。そこでこの p53 の役割を解析するために血管内皮細胞特異的 p53 ノックアウトマウスを作製し高カロリー食を負荷したところ、コントロールマウスと同等の食餌摂取量にもかかわらず脂肪の蓄積とインスリン抵抗性が有意に改善した(図 2)。さらに解析を進めたところ、p53 は血管内皮細胞において eNOS の活性を負に制御し、その結果骨格筋のミトコンドリア生合成ならびにエネルギー消費を司る Pgc-1 α の

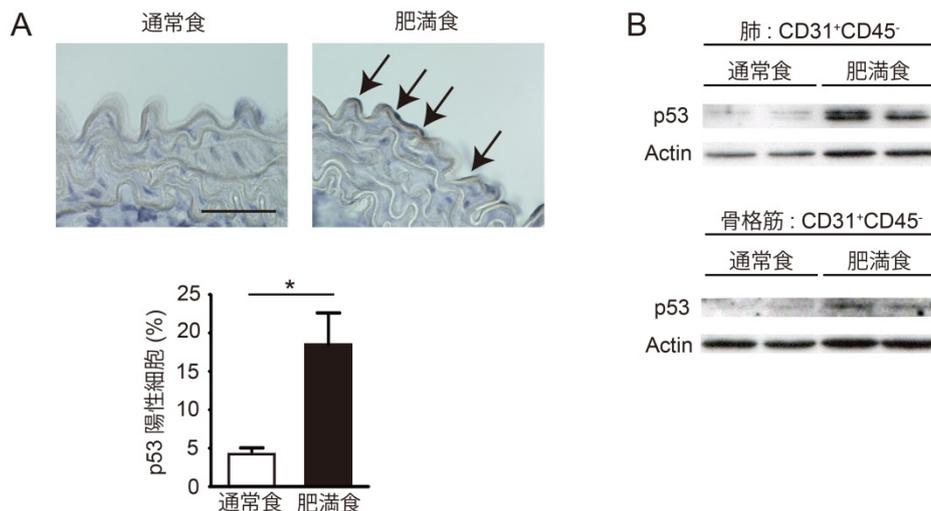


図 1

A: マウス大動脈の p53 免疫染色。通常食投与と比較して肥満食(高脂肪高蔗糖食)負荷によって p53 陽性細胞が増加していることがわかる(矢印)。Scale: 20 μ m

B: 単離血管内皮細胞の p53 ウェスタンブロット。末梢血管においても、肥満食負荷は p53 蛋白の発現を増加させる。

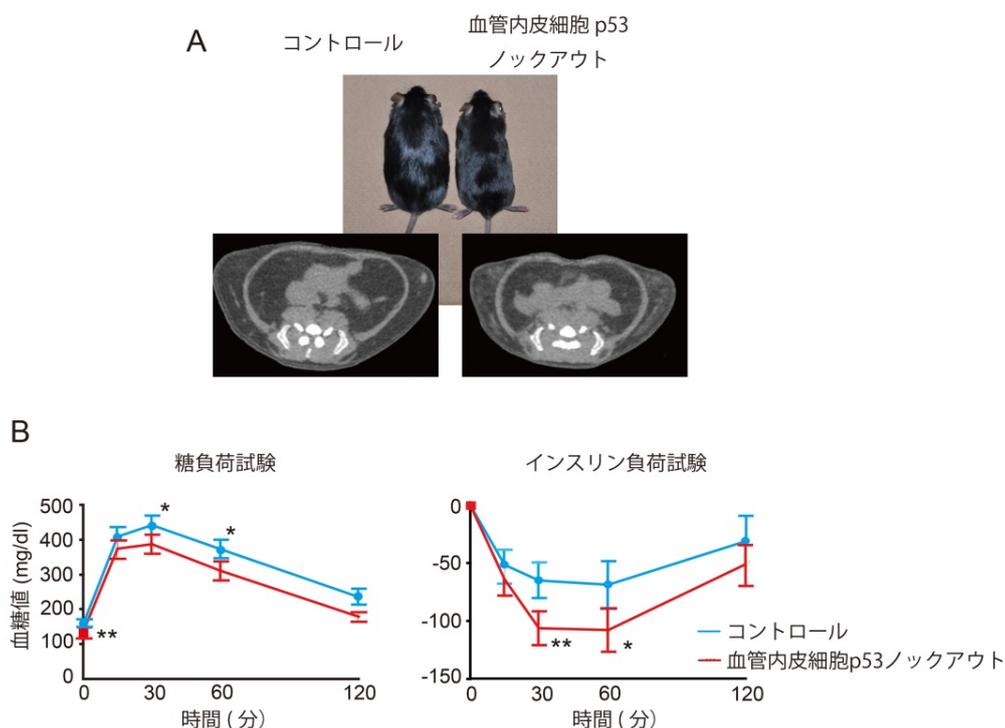


図 2

- A：高カロリー食負荷で生じる肥満が、血管内皮細胞特異的 p53 ノックアウトマウスでは軽減し脂肪蓄積も減少している。
 B：糖負荷試験・インスリン負荷試験では、血管内皮細胞特異的 p53 ノックアウトマウスでの血糖値改善が見られた。

発現が抑制されることが分かった。またこれとは異なるメカニズムとして、糖輸送分子の一つである Glut1 が血管内皮細胞において p53 によって抑制的に制御されており、高カロリー負荷による p53 活性化の結果糖分子の輸送が障害されることも明らかとなった。さらに逆に血管内皮細胞特異的に p53 を過剰発現するマウスを作成したところ、糖代謝障害が悪化した。すなわち血管内皮細胞 p53 の抑制はエネルギー消費・糖取り込みを促進することで糖代謝障害を改善することから、食餌負荷による血管内皮細胞 p53 の活性化がインスリン抵抗性を引き起こす血管障害の原因となると考えられる。

今回我々は、血管内皮細胞 p53 がミトコンドリア生合成ならびに骨格筋での糖取り込みを調節することで糖代謝を制御していることを証明した。高血糖や高インスリン血症などの糖尿病の病態下では酸化ストレスやストレス応答経路の活性化と関わりあって血管内皮細胞 p53 が活性化し、心血管イベント発症と関連することが既に報告されている。本報告は、過剰なエネルギー負荷状態が血管内皮細胞 p53 を活性化し代謝機能不全を誘導、その結果心血管合併症を引き起こされるという新しい悪循環メカニズムを提唱した。血管内皮細胞 p53 を抑制する戦略は、この悪循環を断ち

切るという新規治療法になりえると我々は考えている^{7~10)}。

文 献

- 1) Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, et al: Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 105: 1541-4.
- 2) Minamino T, Miyauchi H, Tateno K, et al: Akt-induced cellular senescence: implication for human disease. *Cell Cycle* 2004; 3: 449-51.
- 3) Sano M, Minamino T, Toko H, et al: p53-induced inhibition of Hif-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload. *Nature* 2007; 446: 444-8.
- 4) Minamino T, Orimo M, Shimizu I, et al: A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat Med* 2009; 15: 1082-7.
- 5) Shimizu I, Yoshida Y, Katsuno T, et al: p53-induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure. *Cell Metab* 2012; 15: 51-64.
- 6) Shimizu I, Yoshida Y, Moriya J, et al: Semaphorin3E-induced inflammation contributes to insulin resistance in dietary obesity. *Cell Metab* 2013; 18:

-
- 491-504.
- 7) Minamino T, Komuro I: Role of telomere in endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 537-43.
- 8) Minamino T, Komuro I: Vascular cell senescence: contribution to atherosclerosis. *Circ Res* 2007; 100: 15-26.
- 9) Minamino T, Komuro I: Vascular aging: insights from studies on cellular senescence, stem cell aging, and progeroid syndromes. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 637-48.
- 10) Shimizu I, Yoshida Y, Suda M, et al: DNA damage response and metabolic disease. *Cell Metab* 2014; 20: 967-77.

特集

第 37 回総会シンポジウム 3 「老化と循環制御」

3. Klotho と老化、骨、FGF23

黒尾 誠*

今から 25 年程前、私は老化が加速する突然変異マウスを発見し、そのマウスで欠損している遺伝子を同定した¹⁾。ギリシャ神話の生命の糸を紡ぐ女神に因んで Klotho と命名したその遺伝子は、一回膜貫通型の膜蛋白をコードしており、主に腎臓の尿細管に局限して発現していた。その後の研究で、Klotho 蛋白が FGF23 というリン利尿ホルモンの受容体として機能することが分かった²⁾。

リンが老化を加速する

FGF23 (fibroblast growth factor-23) とは、リン摂取に応じて骨細胞から分泌されるペプチドホルモンで、Klotho に結合すると、尿細管におけるリン再吸収を抑制し、ネフロンあたりのリン排泄量を増やす。その結果、摂取したリンと同量のリンが尿中に排泄され、リン恒常性が保たれる³⁾。したがって、Klotho 欠損マウスの病態の本質は、リン排泄障害によるリン貯留と考えられる。実際 Klotho 欠損マウスは、早老症とともに高リン血症を呈する。さらに、Klotho 欠損マウスを低リン食で飼育してリン貯留を解消すると老化も減速することから、「リンが老化を加速する」という概念が生まれた⁴⁾。

そのメカニズムは？

生体は、リンをリン酸カルシウムの形で骨に大量に蓄えている。これを可能にするため、骨以外の場所でリン酸カルシウム結晶を成長させない仕組みが存在する。例えば、血中リン濃度が上昇してリン酸カルシウムが析出したとしても、血清蛋白の Fetuin-A がこれを速やかに吸着して結晶の成長を阻害してくれる。その結果、リン酸カルシウムを吸着した Fetuin-A の凝集体が形成され、コロイド粒子となって血中に分散する。この粒子は Calciprotein particle (CPP) と呼ばれている⁵⁾。高リン血症を呈する Klotho 欠損マウスの血中には CPP が大量に存在することが予想されるが、CPP は必ずしも無害ではない。あたかも病原体のように自然免疫反応や細胞障害を誘導する活性があり、血中に CPP が増えると、血管石灰化や

非感染性慢性炎症を引き起こし、老化を加速する可能性が考えられる⁵⁾。

慢性腎臓病と老化

最近の臨床研究で、慢性腎臓病の進行にともなって血中 CPP が増えることが示された。さらに、血中 CPP 値は血中リン濃度や動脈硬化の指標と相関することも示された^{6, 7)}。CPP の活性を考えると、この相関関係が実は因果関係である可能性がある。末期の慢性腎臓病患者では、Klotho の発現低下や高リン血症が認められ、血管石灰化、心肥大、骨粗鬆症、サルコペニア、フレイルなどの症状を呈するが、リン制限(リン含有量の多い食品を避ける栄養指導やリン吸着剤の投与)が一定の治療効果を上げている。このように慢性腎臓病患者は、その病態・症状・治療(リン制限)への反応が Klotho 欠損マウスと酷似することから、「慢性腎臓病は早老症」という概念も生まれた⁸⁾。

慢性腎臓病とリン

慢性腎臓病は、慢性糸球体腎炎や嚢胞腎などの腎疾患の他、糖尿病や高血圧の合併症として、また老化現象の一環として起こる場合が多く、その原因はさまざまであるが、普遍的な病態が「ネフロン数の減少」であることに異論はないであろう。慢性腎臓病の初期、ネフロン数が減少し始めたにもかかわらずリン摂取量を減らさないでいると、ネフロンあたりのリン排泄量を増やしてリン恒常性を維持する必要に迫られ、FGF23 が上昇する。動物実験では、ネフロンあたりのリン排泄量が 1.0 $\mu\text{g}/\text{day}$ を超えると尿管障害から間質の線維化に至ることが証明されているが⁹⁾、この際、原尿中にリン酸カルシウムが析出する可能性が指摘されている。すなわち、FGF23 の上昇による原尿中リン濃度上昇がリン酸カルシウムまたは CPP の形成を促進し、細胞障害(尿管障害)を誘導する、という仮説が提唱されている¹⁰⁾。ヒトでは、健常成人のネフロンあたりのリン排泄量はおよそ 0.5 $\mu\text{g}/\text{day}$ である。これは、健常成人は 1 日約 1 グラムのリンを尿中に排泄すること、腎臓 1

表1 リン制限の考え方

	現在の考え方	新しい考え方
理論的根拠	高リン血症は血管石灰化や心血管病のリスクを増す	FGF23が上昇すると、ネフロンあたりのリン排泄量が増え、腎線維症になる
目標	血中リンを下げる	血中 FGF23 を下げる
効果	心血管合併症の抑制	腎線維症の抑制
適用	高リン血症 (日本人成人の約 0.2%)	高 FGF23 血症 (日本人成人の約 11%)

つあたりのネフロン数が約100万であることから計算できる。ネフロン数は加齢とともに減少することが知られており、70歳代になると20歳代の約半分にまで減少する¹¹⁾。したがって、歳をとっても若い頃と同じ食生活をしていると、尿中リン排泄量は減らないので、ネフロンあたりのリン排泄量が1.0 $\mu\text{g}/\text{day}$ を超えて尿細管障害から腎線維症に至るリスクが高まることになる。腎線維症は慢性腎臓病の final common pathology であり¹²⁾、さらにネフロン数の減少を加速すると考えられる。

リン制限の新しい考え方

高リン血症が慢性腎臓病の予後悪化因子に同定されて以来、血中リン濃度を下げることが目標にリン制限が行われてきた。しかし、高リン血症は慢性腎臓病の末期症状で、ネフロン数が極端に減少したために摂取したリンが排泄しきれず、リン恒常性が維持できなくなったことを意味しており、もはや手遅れの感がある。一方、FGF23は慢性腎臓病の早期から上昇する。FGF23の上昇を残存ネフロン数に対してリン摂取が過剰であるサインと捉え、たとえ血中リン濃度が正常範囲でもリン制限を開始するのが合理的と考えられる。この際、目標は血中リン濃度ではなくFGF23の正常化であり、目的は血管石灰化ではなく腎線維症の抑制である(表1)。この新しいリン制限の考え方を証明する介入試験が待たれる。

文献

- 1) Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al: Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45-51.
- 2) Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, et al: Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by *klotho*. *J Biol Chem* 2006; 281: 6120-3.
- 3) Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, et al: Fibroblast growth factor 23 and *klotho*: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 503-33.
- 4) Kuro-o M: A potential link between phosphate and aging--lessons from *Klotho*-deficient mice. *Mech Ageing Dev* 2010; 131: 270-5.
- 5) Kuro-o M: *Klotho*, phosphate and FGF-23 in ageing and disturbed mineral metabolism. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 650-60.
- 6) Hamano T, Matsui I, Mikami S, et al: Fetuin-mineral complex reflects extraosseous calcification stress in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1998-2007.
- 7) Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, et al: Phosphorylated fetuin-A-containing calciprotein particles are associated with aortic stiffness and a procalcific milieu in patients with pre-dialysis CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1957-66.
- 8) Stenvinkel P, Larsson TE: Chronic kidney disease: a clinical model of premature aging. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 339-51.
- 9) Haut LL, Alfrey AC, Guggenheim S, et al: Renal toxicity of phosphate in rats. *Kidney Int* 1980; 17: 722-31.
- 10) Lau K: Phosphate excess and progressive renal failure: the precipitation-calcification hypothesis. *Kidney Int* 1989; 36: 918-37.
- 11) Denic A, Lieske JC, Chakkera HA, et al: The substantial loss of nephrons in healthy human kidneys with aging. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 313-20.
- 12) O'Sullivan ED, Hughes J, Ferenbach DA: Renal aging: causes and consequences. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 407-20.

特集

第 37 回総会シンポジウム 3 「老化と循環制御」

4. Nrf2 の抗老化因子としての役割

山 嵯 博 未*、Enger Máté János*、伊 東 健*

はじめに

NF-E2-related factor 2 (Nrf2) は親電子性物質、活性酸素(窒素)種などの様々な反応性分子種により活性化するストレス応答性転写因子である¹⁾(図 1)。定常状態では、Nrf2 は細胞質において Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) と結合し、ユビキチン化修飾を受けプロテアソームにより分解される。Keap1 が親電子性物質や活性酸素(窒素)種による酸化修飾を受けると、Nrf2 のユビキチン化は停止し、分解を免れた Nrf2 が核移行し標的遺伝子群を活性化する。Nrf2 の標的遺伝子にはグルタチオン転移酵素(GST)やキノノキシドレダクターゼ(NQO1)などの解毒代謝酵素、ヘムオキシゲナーゼ(HO-1)やチオレドキシシン還元酵素などの抗酸化遺伝子、薬物輸送遺伝子、抗炎症性遺伝子などが報告されており、これら遺伝子を統一的に活性化することで、酸化ストレス下での恒常性を維持している。本稿では Nrf2 と個

体の老化との関係を概説したい。

Nrf2 は血管内皮細胞保護にはたらく

昔から「人は血管とともに老いる」と言われる。活性酸素などのフリーラジカルは DNA やタンパク質、脂質を酸化し老化の原因となる。血管内皮細胞は、直接血液と接するため血管の恒常性維持に重要な役割を果たす。血流に起因するずり応力(シヤアストレス)は機械的刺激の一つであるが、血管の部位によってストレスの強さや性質が異なり、直線部では一方向性の層流(laminar flow)を、分岐部では乱流(oscillatory flow)を生じる。動脈硬化巣は血管の分岐部に好発することから、laminar flow は動脈硬化抑制作用を、oscillatory flow は促進作用を有すると考えられている。我々は、ヒト大動脈内皮細胞(HAEC)を用いた解析により、laminar flow が内因性抗炎症物質である 15d-PGJ₂ を介して Nrf2 を活性化することを明らかにした²⁾。また、炎症性メディエーターは VCAM-1 などの

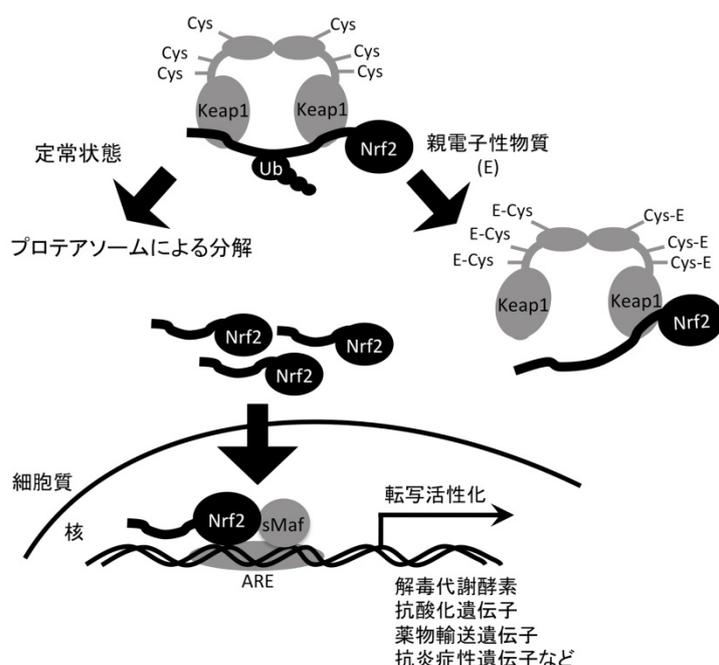


図 1 Nrf2 によるストレス応答機構

*弘前大学大学院附属高度先進医学研究センター 分子生体防御学講座

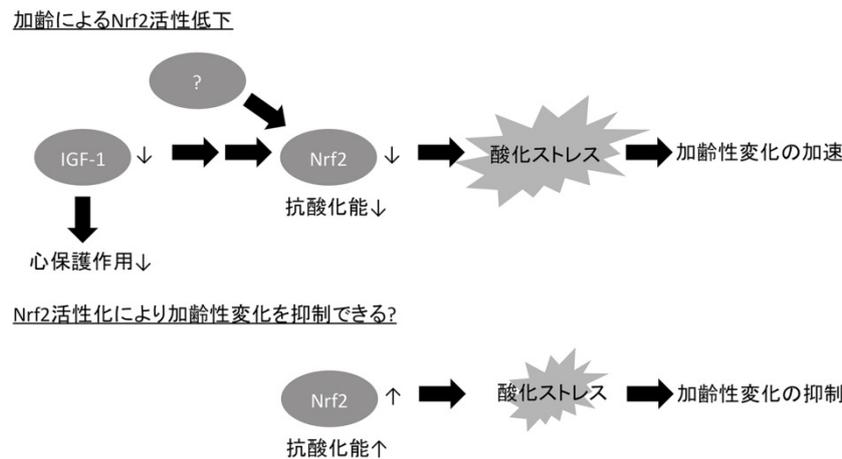


図2 加齢によるNrf2活性変化とNrf2を標的とした加齢抑制モデル

炎症性細胞接着因子を誘導することで動脈硬化を亢進すると考えられているが、Zakkerらはマウス個体レベルで laminar flow によって活性化された Nrf2 が VCAM-1 の発現を抑制することを示した³⁾。彼らは、laminar flow により Nrf2 が活性化されると活性酸素が消去され、p38 の抑制因子である MKP-1 の活性阻害が解除されて VCAM-1 の発現が抑制されるというモデルを提唱した。さらに、Nrf2 の誘導剤であるスルフォラファンを投与することで、血管分岐部において Nrf2 が活性化し、VCAM-1 の発現も抑制されることを示した。以上の知見より、oscillatory flow を生じる血管部位において Nrf2 を活性化させることが動脈硬化症の発症予防につながると考えられた。

Nrf2 による抗酸化機能と老化

加齢とともに抗酸化力が低下することが知られているが、Nrf2 の活性も加齢とともに低下する⁴⁾ (図2)。アカゲサルにおいては加齢とともに動脈の Nrf2 の活性が低下し、同時に酸化ストレスが増加することが報告されている⁵⁾。心血管系においてインスリンおよびインスリン様成長因子(IGF)-1 はアポトーシス阻害などの心保護作用を有することが知られているが⁶⁾、Nrf2 を活性化することも報告されている^{7, 8)}。特に、循環血中の IGF-1 は加齢により著明に減少するため老化を考えるのに重要である⁶⁾。循環血中 IGF-1 は主に肝臓で産生されることが知られているが、肝臓特異的な IGF-1 の欠失は循環血中 IGF-1 の低下を介して血管 Nrf2 経路の活性を阻害する⁷⁾。

また、最近、早老症の一つであるハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群(HGPS)において Nrf2 の活性が低下していることも報告された⁹⁾。HGPS の原因遺伝子は、核膜構成タンパク質であるラミン A であることが知られているが、同論文ではラミン A の変異体である progerin が Nrf2 と結合することで Nrf2 活性が失

われるため酸化ストレスが蓄積することが示された。さらに、HGPS のモデル細胞において DNA 損傷やヘテロクロマチン構造の低下などの老化に関連した表現型が認められたが、Nrf2 を活性化させることでこれらの表現型が改善するとともに酸化ストレスが減少することが明らかとなった。以上より、抗酸化遺伝子を統一的に制御する Nrf2 活性を保つことが老化予防に貢献することと考えられる。

Nrf2 による幹細胞維持機構

組織幹細胞の老化は、加齢に伴う臓器機能低下につながるため、個体の老化を考える上で重要である。Nrf2 が組織幹細胞や胚性幹細胞などの未分化細胞の機能維持に重要であることが、近年続々と報告されている。Nrf2 活性化は、ヒストン脱アセチル化酵素 SIRT1 の発現増加を介して間葉系幹細胞の自己複製能を高め、分化を抑制することが示された¹⁰⁾。SIRT1 は、がん抑制遺伝子 p53 によりその遺伝子発現が抑制されるが、Nrf2 活性化による SIRT1 活性化は p53 の発現抑制を介した機構であった。また、ES 細胞において Nrf2 はプロテアソームサブユニットの直接または間接的な発現制御を行うことでプロテアソームの活性を高く保ち、多能性と自己複製能を制御していることが報告されている¹¹⁾。一方で、iPS 細胞へのリプログラミング時にはエネルギー代謝経路が酸化的リン酸化から解糖系へスイッチし、これが iPS 細胞誘導に重要であることが知られている。酸化的リン酸化で生じた活性酸素により Nrf2 が活性化、続いて低酸素誘導性転写因子 HIF α が活性化し、解糖系へとエネルギー代謝をスイッチする経路が iPS 細胞誘導の効率化に寄与している可能性が報告された¹²⁾。

おわりに

以上のように Nrf2 の動脈硬化症や老化におけ

る役割が近年明らかになってきた。その他にも、多発性硬化症、糖尿病、がんの発症など様々な疾患に対して Nrf2 の活性化が防御的に働くことが報告されている。一方、Nrf2 の活性化が生体にとって悪い影響を及ぼすこともあり、がん細胞では Nrf2 活性化が悪性化に寄与することも示されている。また、本稿では紙幅の都合により割愛したが、我々は動脈硬化症の進展期においてはマクロファージの Nrf2 はむしろ硬化巣の成長に寄与していることを見出している¹³⁾。しかしながら Nrf2 は加齢性疾患の発症遅延を介した健康寿命の延長や種々の疾患の治療・予防法を考える上で重要な位置付けにあると考えられ、これらの事情を勘案した上での医療への応用の推進が望まれる。

文 献

- 1) Mimura J, Itoh K: Role of Nrf2 in the pathogenesis of atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2015; 88: 221-32.
- 2) Hosoya T, Maruyama A, Kang MI, et al: Differential responses of the Nrf2-Keap1 system to laminar and oscillatory shear stresses in endothelial cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 27244-50.
- 3) Zakkar M, Van der Heiden K, Luong le A, et al: Activation of Nrf2 in endothelial cells protects arteries from exhibiting a proinflammatory state. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 1851-7.
- 4) Suh JH, Shenvi SV, Dixon BM, et al: Decline in transcriptional activity of Nrf2 causes age-related loss of glutathione synthesis, which is reversible with lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 3381-6.
- 5) Ungvari Z, Bailey-Downs L, Gautam T, et al: Age-associated vascular oxidative stress, Nrf2 dysfunction, and NF- κ B activation in the nonhuman primate *Macaca mulatta*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66: 866-75.
- 6) Yao H, Han X, Han X: The cardioprotection of the insulin-mediated PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14: 433-42.
- 7) Bailey-Downs LC, Mitschelen M, Sosnowska D, et al: Liver-specific knockdown of IGF-1 decreases vascular oxidative stress resistance by impairing the Nrf2-dependent antioxidant response: a novel model of vascular aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67: 313-29.
- 8) Takahashi S, Hisatsune A, Kurauchi Y, et al: Insulin-like growth factor 1 specifically up-regulates expression of modifier subunit of glutamate-cysteine ligase and enhances glutathione synthesis in SH-SY5Y cells. *Eur J Pharmacol* 2016; 771: 99-106.
- 9) Kubben N, Zhang W, Wang L, et al: Repression of the antioxidant NRF2 pathway in premature aging. *Cell* 2016; 165: 1361-74.
- 10) Yoon DS, Choi Y, Lee JW: Cellular localization of NRF2 determines the self-renewal and osteogenic differentiation potential of human MSCs via the P53-SIRT1 axis. *Cell Death Dis* 2016; 7: e2093.
- 11) Jang J, Wang Y, Kim HS, et al: Nrf2, a regulator of the proteasome, controls self-renewal and pluripotency in human embryonic stem cells. *Stem Cells* 2014; 32: 2616-25.
- 12) Hawkins KE, Joy S, Delhove JM, et al: NRF2 orchestrates the metabolic shift during induced pluripotent stem cell reprogramming. *Cell Rep* 2016; 14: 1883-91.
- 13) Harada N, Ito K, Hosoya T, et al: Nrf2 in bone marrow-derived cells positively contributes to the advanced stage of atherosclerotic plaque formation. *Free Radic Biol Med* 2012; 53: 2256-62.

総説

マイクロ RNA と下肢の末梢動脈疾患

若林 一郎*

要旨

遺伝子機能を調節するマイクロ RNA (microRNA; miRNA; miR) と下肢の末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease: PAD) との関連性が最近注目されている。PAD の主な病態である動脈硬化には miR-15a/16, miR-21, miR-92a, miR-126, miR-143/145, miR-221/222 など、さまざまな miRNA が関与している。PAD の重要なリスク要因である糖尿病、喫煙と miRNA との関連性についても示されている。また、PAD 患者の血中 miRNA の変化が報告されており、miRNA は PAD の診断や将来のリスク予測のためのバイオマーカーとなる可能性がある。さらに PAD の病態において血管新生の促進または虚血の抑制に寄与する miRNA の治療への応用が期待されている。

はじめに

下肢の末梢動脈疾患 (PAD) は動脈硬化を基盤として発症する下肢の血行障害であり、閉塞性動脈硬化症 (ASO) とほぼ同義である。したがって虚血性心疾患や脳血管疾患などの動脈硬化性疾患

と共通のリスク要因が PAD のリスクを高める (表 1)。その中でも糖尿病と喫煙は最も重要な PAD のリスク要因であり、加齢、高血圧、血中脂質異常が他の主なリスク要因として挙げられる。さらに、血中炎症マーカー高値、慢性腎臓病、血液凝固亢進状態、高ホモシステイン血症、内臓肥満とともに、遺伝が PAD のリスク要因として報告されている¹⁾。そして、虚血性心疾患や脳血管障害の合併が PAD の予後決定因子として重要である²⁾。しかし、PAD の病態生理には不明な点も多く、例えば、糖尿病患者と喫煙者では PAD の好発部位が異なるが^{3,4)}、その理由は明らかでない。

マイクロ RNA (microRNA; miRNA; miR) は 20-25 塩基よりなる非翻訳領域の小型 RNA であり、mRNA の 3'非翻訳領域に結合することにより転写後の遺伝子発現を調節している⁵⁾。一つの miRNA による複数の遺伝子発現の調節が可能であり、2500 種類以上の miRNA が同定されている。近年、miRNA の発現異常が PAD の病態と関連することが報告されている。一方、miRNA は血中にも安定して存在し、増幅することにより微量 miRNA の測定が可能であることから、miRNA は疾患のバ

表 1 PAD のリスク要因

古典的リスク要因
加齢
喫煙
糖尿病
他の心血管疾患の既往
血中脂質異常
高血圧
その他のリスク要因
遺伝
人種/民族
血中炎症マーカー (CRP、フィブリノーゲン、白血球数、IL-6 など) の高値
慢性腎臓病
血液凝固亢進状態
血中ホモシステイン高値
内臓肥満

*兵庫医科大学環境予防医学

略 語(アルファベット順)

ABI: ankle-brachial index	ACE: angiotensin-converting enzyme
AGE: advanced glycation end products	AGO: Argonaute
AP-1: activator protein 1	Apo: apolipoprotein
ASO: arteriosclerosis obliterans	Bcl-2: B-cell lymphoma 2
BMP: bone morphogenic protein	CRP: C-reactive protein
CXCL12: C-X-C motif chemokine 12	eNOS: endothelial nitric oxide synthase
FGF: fibroblast growth factor	FOXO3: Forkhead box O3
GST: glutathione S-transferase	HIF1 α : hypoxia inducible factor α
HMG-CoA: hydroxymethylglutaryl-CoA reductase	IL: interleukin
ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1	IRS1: insulin receptor substrate 1
IPO: importin	JNK: c-Jun N-terminal kinase
ITGA5: integrin subunits α 5	KLF: Krüppel-like factor
Kipl: CDK interacting protein 1	miR: microRNA
MTHFR: methylenetetrahydrofolate reductase	mTOR: mammalian target of rapamycin
MMP: matrix metalloproteinase	PAD: peripheral arterial disease
OSBPL: oxisterol binding protein	PDGF: platelet-derived growth factor
PDCD4: programmed cell death 4	
PDGFR: platelet-derived growth factor receptor	
PGC-1 α : proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 α	
PIK3R2: phosphoinositide-3 kinase regulatory subunit 2	
PPAR- α : peroxisome proliferator-activated receptor- α	
PTEN: phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10	
Rasa1: RAS p21 protein activator 1	Ras-MAPK: Ras/mitogen activated protein kinase
Rho: Ras homolog family member	ROC: receiver operating characteristic
Runx2: runt-related transcription factor 2	SCF: stem cell factor
SIRT1: sirtuin1	SOD-2: superoxide dismutase 2
SPRED1: Sprouty-related, EVH1 domain-containing protein 1	
STAT5A: signal transducer and activator of transcription 5A	
TGF- β : transforming growth factor- β	VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1
VEGF: vascular endothelial growth factor	

イオマーカーとしても期待されている。本稿では PAD に関連する miRNA に関する知見を概説する。

PAD と遺伝子

前述の古典的な動脈硬化リスク要因の PAD 発症への寄与率はおよそ 70%に留まり⁶⁾、一方家系調査によると遺伝因子の寄与率は 21~48%と報告されている^{7,8)}。これまでの候補遺伝子研究からは、フィブリノーゲン、IL-6、eNOS、ApoB、MTHFR など、動脈硬化の病態と関連するさまざまな遺伝子が PAD のリスクと関連することが報告されている⁹⁾。しかし、これらの遺伝子の中で PAD 関連遺伝子として確立されたものはなく、またゲノムワイド研究の結果と一致する遺伝子も知られていない。日本人を対象にした 2 つのゲノムワイド研究では、それぞれ *OSBPL10* 遺伝子および *IPO5* 遺伝子が最も有力な PAD 関連遺伝子候補であるという^{10,11)}。このうち、OSBPL はコレステロール代謝の調節因子であり¹²⁾、核-細胞質間輸送蛋白である IPO は ApoA-1 の分泌にも関与することが

報告されており¹³⁾、いずれの蛋白も脂質代謝を介して PAD の病態を修飾する可能性がある。一方、喫煙は PAD の重要なリスク要因であることから、遺伝子-環境相互作用の可能性も考えられる。また、タバコ煙に含まれる化学物質の代謝に関与する GST の遺伝子多型が喫煙と PAD との関係に影響することが報告されている¹⁴⁾。しかし、OSBPL10、IPO5 などの PAD に関連する遺伝子と喫煙との相互作用の有無は不明である。

PAD に関連する miRNA

前述の遺伝子と PAD との関係に加えて、さまざまな遺伝子の機能を調節する miRNA と PAD との関連性が最近注目されている。PAD の基礎病変として動脈硬化は重要であり、その病態にはさまざまな miRNA が関与している。動脈硬化巣は増殖して内膜に遊走した中膜平滑筋細胞や外膜線維芽細胞によって形成され、血管内皮機能が障害され、それに伴い血管新生が出現する。VEGF、PDGF、FGF などが血管新生促進因子として作用

表2 PADに関連する miRNA の標的分子と作用

mi-RNA	標的分子	作用	文献
miR-15a/16	FGF2、VEGF	血管内皮細胞の遊走・分化・管腔形成抑制	15
	VEGF-A、AKT-3	血管内皮前駆細胞の遊走促進、生存率上昇	16
miR-21	RhoB	血管内皮細胞の増殖・遊走・管腔形成抑制	17
	PTEN、Bcl-2、PDCD4	血管平滑筋細胞の増殖促進、アポトーシス抑制	20、23
	PDCD4	線維芽細胞、筋線維芽細胞の増殖促進	21
miR-30b-c	Runx2	血管壁の石灰化促進	42
miR-92a	ITGA5、eNOS	血管内皮細胞の遊走・粘着抑制	24
miR-100	mTOR	血管内皮細胞の増殖・管腔形成抑制、平滑筋細胞の遊走抑制	43
miR-126	SPRED1、PIK3R2	血管内皮細胞の遊走促進、生存率上昇	25、26
miR-132/212	Rasa1、SPRED1	血管内皮細胞の管腔形成促進	44
miR-133a	RhoA	血管平滑筋細胞の増殖・遊走抑制	45
miR-143/145	KLF4、KLF5	血管平滑筋細胞の分化促進	31、34
miR-210	Ephrin-A3	血管内皮細胞の遊走・管腔形成促進	47
miR-221/222	Ets-1、c-kit	血管内皮細胞の遊走・管腔形成抑制	38、39、40
	P27(Kip1)、p57(Kip2)	血管平滑筋細胞の増殖・遊走促進	37、40
miR-503	cdc25A、CCNE1	血管内皮細胞の増殖抑制	48

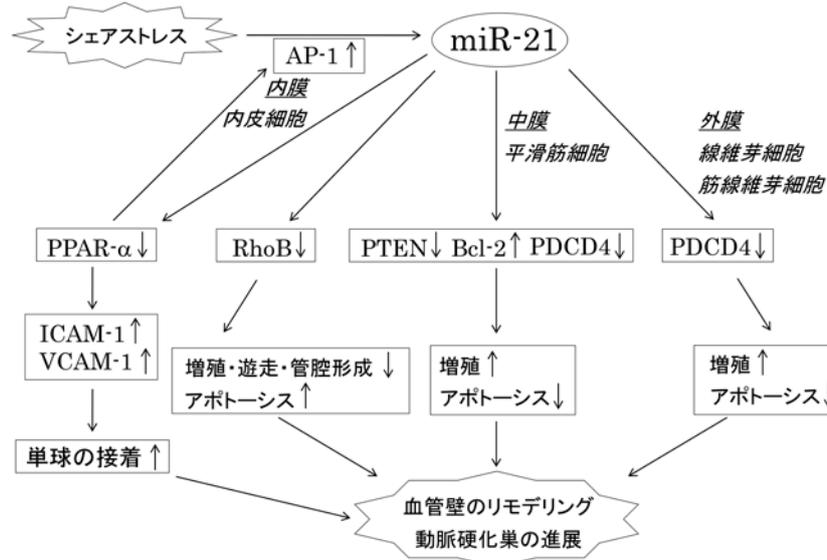


図1 miR-21による動脈硬化促進のメカニズム

する。一方、これらの因子はPADにおける虚血組織の機能的血管新生に必要である。PADの病態生理に関連する細胞内シグナルを修飾することが報告されているmiRNA(miR)を表2に列挙した。PAD患者では虚血性心疾患や脳血管障害の合併が多いことが知られており、これらの疾患共通の基礎病変は動脈硬化であると考えられている。したがって、PADに関連するmiRNAは動脈硬化一般にも関与する 경우가多く、少なくともPADにのみ特異的に関与するmiRNAは同定されていない。本稿ではこれまでに報告されているPADに関連するmiRNAを紹介するとともに、各miRNAについて動脈硬化一般に関する知見を合わせて概説する。

A. miR-15a/16

miR-15aを選択的に血管内皮で過剰発現させると、マウス後肢虚血モデルにおいて血管形成や血流が減少した。これはmiR-15aによるFGF2およびVEGFの発現抑制を介する管腔形成や血管内皮の遊走能、分化能の低下によると考えられる¹⁵⁾。重症下肢虚血(critical limb ischemia)患者の血管内皮前駆細胞ではmiR-15aとmiR-16の発現が亢進しており、血管内皮前駆細胞の生存率と遊走能は、miR-15a/16の過剰発現により障害され、逆にmiR-15a/16の抑制により改善した¹⁶⁾。さらに正常な血管内皮前駆細胞を抗miR-15a/16処理して移植すると、虚血後の血流回復が改善し筋肉における細動脈の密度が増加した。このmiR-15a/16の

作用は VEGF-A および AKT-3 の発現抑制による
と考えられた¹⁶⁾。

B. miR-21 (図 1)

miR-21 は血管内皮に強く発現しており、その増殖、遊走および管腔形成を負に調節しているが、これは RhoB の発現および活性の抑制による¹⁷⁾。ヒトの血管内皮にシェアストレスを周期的に加えると AP-1 依存性に miR-21 発現が誘導され、これにより PPAR- α 発現が抑制され、その結果 AP-1 が活性化されるとともに、ICAM-1 や VCAM-1 といった接着因子の発現が亢進し、単球の接着が促進される。すなわち正のフィードバックが作動し血管内皮での炎症が誘発される¹⁸⁾。また、シェアストレスの加えられたヒト血管内皮では miR-21 の発現が亢進するとともに PTEN の発現が減少し、アポトーシスの減少、eNOS リン酸化と NO 産生の増加が見られる¹⁹⁾。一方、miR-21 は血管平滑筋細胞にも発現しており、PTEN の抑制や Bcl-2 の活性化を介して平滑筋細胞の増殖促進とアポトーシス抑制により、血管内皮損傷後の動脈硬化の進展に関与する²⁰⁾。さらに、miR-21 は PDCD4 遺伝子の発現を抑制し、JNK/c-Jun 経路を促進する結果、外膜の線維芽細胞および筋線維芽細胞の増殖を促進しアポトーシスを抑制して、これが内膜損傷に伴う血管壁のリモデリングに関与すると報告されている。そして、実際ラットのバルーンによる損傷後の腸骨動脈のリモデリングが miR-21 の antagomir 投与によって抑制された²¹⁾。antagomir とは、細胞内の特定のマイクロ RNA と相補的に結合し分解することによりその機能を阻害する目的で、化学的に合成されたオリゴヌクレオチドであり、細胞内への送達を促進するためにコレステロール分子を共有結合で付加している²²⁾。同様に、miR-21 は PDCD4 発現を抑制

し、AP-1 活性の低下を介して酸化的ストレスによる血管平滑筋細胞のアポトーシスおよび細胞死を抑制する²³⁾。

C. miR-92a

マウスの後肢虚血モデルで antagomir の注射によって miR-92a を抑制すると、血管新生が促進され、組織の壊死が減少し、血流が増加する²⁴⁾。血管内皮細胞で miR-92a を強制発現させると遊走能およびフィブロネクチンへの粘着能が低下する。miR-92a による血管新生への負の調節は ITGA5 および eNOS の抑制を介することが示唆されている²⁴⁾。

D. miR-126 (図 2)

miR-126 は VEGF シグナルの抑制因子である SPRED1 および PIK3R2 に作用して血管新生を促進するが、マウスの後肢虚血モデルにおいて、miR-126 を抑制する antagomir を注射すると腓腹筋での毛細血管の密度が減少することから、miR-126 は虚血により誘発される血管新生を促進すると考えられる²⁵⁾。SPRED1 および PIK3R2 は VEGF の情報伝達経路を負に調節しており、miR-126 はこれらの分子を抑制することによって血管内皮細胞の遊走能が亢進し生存率が上昇する²⁶⁾。また、miR-126 は内皮細胞由来のアポトーシス小体に多く含まれており、miR-126 がケモカイン CXCL12 の産生を亢進させ、骨髄から前駆細胞が動員されることにより血管新生が促進されることが報告されている²⁷⁾。さらに血管内皮細胞において miR-126 は SIRT1 および SOD-2 発現を亢進させる一方、VCAM-1 発現を抑制する^{28, 29)}。その結果、酸化的ストレスが減少し、内皮細胞寿命が延長するとともに、単球の内皮細胞への接着が抑制される。

miR-126 は血管内皮で高度に発現している。一

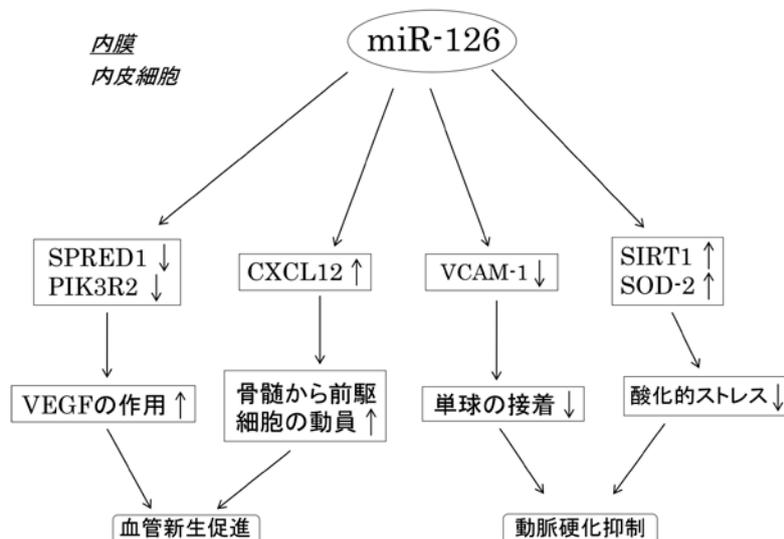


図 2 miR-126 による動脈硬化抑制と血管新生促進のメカニズム

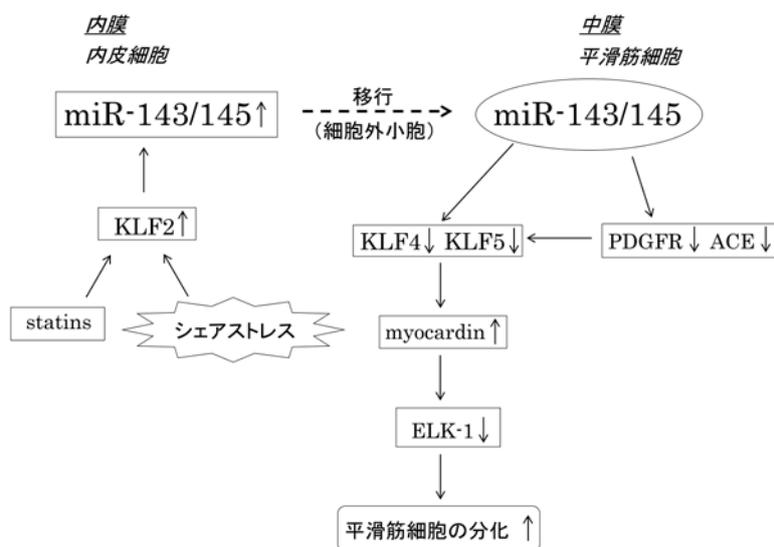


図3 miR-143/145による動脈硬化抑制のメカニズム

方、ヒト臍帯静脈内皮細胞と臍帯動脈平滑筋細胞の共培養を用いた実験から、内皮由来の miR-126 が平滑筋細胞に移行して、FOXO3、Bcl2、IRS1 の mRNA を抑制することにより、細胞周期を促進し、平滑筋細胞の増殖を亢進させることが報告されている³⁰⁾。このように、パラクリンの内皮由来の miR-126 が平滑筋細胞の増殖を調節している可能性がある。

E. miR-143/145(図3)

miR-143/145 は動脈壁に強く発現しており、おもに平滑筋細胞に局在して血管平滑筋細胞の収縮型から増殖型への形質転換を負に調節している^{31, 32)}。ApoE ノックアウトマウス大動脈の動脈硬化巣では miR-143/145 の発現が低下しており、逆にラット頸動脈のバルーン損傷モデルでは miR-143/145 を過剰発現させると新生内膜の形成は抑制される³³⁾。また、miR-143/145 ノックアウトマウス由来の大動脈では平滑筋細胞、マクロファージ、コラーゲン I から成る新生内膜が観察され、大動脈の収縮機能(特にフェニレフリンやアンジオテンシン II などの受容体作動薬による収縮)が著しく低下していた³²⁾。miR-143/145 は TGF- β や BMP4 によって誘導され、転写因子である KLF4 および KLF5 の遺伝子発現を抑制し、その結果 myocardin 発現が亢進し ELK-1 発現が抑制されることにより血管平滑筋細胞の分化を促進する^{31, 34)}。さらに miR-143/145 は PDGF 受容体、ACE などを介しても血管平滑筋細胞のフェノタイプに影響すると報告されている^{32, 35)}。一方、シエアストレスの負荷により内皮細胞での KLF2 発現が亢進し、その結果 miR-143/145 発現が著明に増加し、HMG-CoA 還元酵素阻害薬である mevastatin も内皮での miR-143/145 発現を増加させる³⁶⁾。さらに血管平滑筋細胞との共培養の実験

結果から、内皮由来の miR-143/145 を含む細胞外小胞が血管平滑筋細胞に移行しその分化に寄与するという、内皮と平滑筋との間の相互作用が示唆されている³⁶⁾。

F. miR-221/222

miR-221/222 は血管内皮および平滑筋細胞に強く発現している。その発現はラット頸動脈のバルーンによる損傷後に増強する³⁷⁾。内皮細胞では miR-221/222 は転写因子 Ets-1 や SCF の受容体である c-kit の発現を低下させ、遊走や管腔形成を抑制する^{38~40)}。また miR-222 による STAT5A の抑制が血管壁のリモデリングに関与すると報告されている⁴¹⁾。一方、血管平滑筋細胞では miR-221/222 により細胞増殖抑制因子である p27 (Kip1) および p57 (Kip2) 発現が抑制され、その結果血管平滑筋の増殖と遊走が亢進する^{37, 40)}。このように miR-221/222 は血管内皮細胞と平滑筋細胞に対して相反する作用を示す。

G. その他

miR-30b-c は BMP-2 により発現が抑制され、その結果 Runx2 発現が亢進し、冠動脈の石灰化が促進する⁴²⁾。miR-100 は mTOR の阻害を介して内皮細胞の増殖・管腔形成および平滑筋細胞の遊走を低下させ、血管新生を抑制するが、miR-100 の antagomir を投与すると、血管新生が刺激される結果、マウス大腿動脈結紮後の血流は改善する⁴³⁾。また、マウスの下肢虚血実験により、miR-132/212 が Rasa1 および SPRED1 を抑制することにより Ras-MAPK 系の活性が亢進し、内皮細胞の管腔形成が増加し血管新生が促進することが示されている⁴⁴⁾。一方、治療により切断された患者下肢より採取した大腿動脈平滑筋細胞を用いた検討では、PAD 患者の細胞では miR-133a の発現が低下しており、miR-133a により負に調節される RhoA

の発現が亢進していた。RhoAは血管平滑筋細胞の増殖や遊走に関与する重要な因子であり、PAD患者ではmiR-133aの低下によるRhoA発現の上昇の結果、血管平滑筋細胞の増殖・遊走能が亢進すると考えられる⁴⁵⁾。このようにmiR-100とmiR-133aの発現低下がPADの進行に関与する可能性が示唆されている。miR-210は低酸素状態でHIF1 α により発現が亢進する⁴⁶⁾。低酸素状態では血管内皮細胞においてmiR-210発現が亢進し、Ephrin-A3発現が抑制される結果、VEGFに対する反応が促進され、血管内皮細胞の遊走および管腔形成が亢進する⁴⁷⁾。miR-503は細胞周期関連遺伝子である*cdc25A*および*CCNE1*を標的分子として内皮細胞の増殖を抑制することが後述の糖尿病モデルを用いた研究で報告されている⁴⁸⁾。その他、マウスを用いた研究ではmiR-93、miR-106b-93-25、miR-155などが下肢虚血に関連することが報告されている⁴⁹⁾。

糖尿病とmiRNAとの関連性

糖尿病はPADの重要なリスク要因である。血管壁細胞におけるmiRNA発現への高血糖の影響を検討したこれまでの報告が散見される。2型糖尿病患者から採取した血漿のマイクロアレイによる解析では、血管新生促進因子であるmiR-126が低下していた。高血糖状態では血管内皮細胞のアポトーシス小体中のmiR-126が減少することから、2型糖尿病での血中miR-126レベルの低下は内皮細胞でのmiR-126の減少を反映している可能性がある⁵⁰⁾。

血管内皮細胞を高血糖に曝露するとmiR-221発現が誘導される結果、c-kit発現が抑制され内皮細胞の遊走が障害される⁵¹⁾。しかし、血管内皮細胞を高血糖やAGEに曝露すると、逆にmiR-221/222発現が抑制される結果、p27(Kipl)およびp57(Kip2)発現が亢進し細胞増殖が抑制されるとの報告がある⁵²⁾。

さらに高血糖下では血管内皮のmiR-503発現が亢進する⁴⁸⁾。miR-503は内皮細胞の増殖、遊走、管腔形成を抑制するが、糖尿病マウスでmiR-503を抑制すると、後肢虚血からの回復が促進される⁴⁸⁾。また重症下肢虚血を呈する糖尿病患者の骨格筋ではmiR-503発現が亢進し、miR-503発現量はcdc25蛋白レベルと逆相関を示した⁴⁸⁾。

miR-208はサイクリン依存性キナーゼ阻害因子であるp21遺伝子発現を抑制するが、血管平滑筋細胞ではインスリンによりmiR-208発現が亢進しp21が減少する結果、血管平滑筋細胞の増殖が亢進する⁵³⁾。

このように、高血糖下では、血管壁のmiR-126、miR-221、miR-503などの発現が変化することによって血管新生が抑制されることが、糖尿病にお

けるPADの病態に関与すると推察される。さらに、miR-208はインスリン治療中の糖尿病患者における動脈硬化の促進に関与する可能性がある。

喫煙者におけるmiRNAの変化

日本人の男性喫煙者11名と非喫煙者7名の血漿中miRNAレベルを網羅的解析により比較した研究によると、43種類のmiRNAで有意な差を認めた。これらのmiRNAの中には本稿で紹介したmiR-21、miR-92a、miR-126、miR-221が含まれており、いずれも喫煙者で高値を示した。これらの喫煙者でのmiRNAの変化は禁煙後には見られず、また前喫煙者における喫煙による急性効果としても見られなかったことから、喫煙の慢性影響と考えられる⁵⁴⁾。喫煙は糖尿病とともにPADの最も重要なリスク要因であることから、喫煙がこれらのmiRNAの作用を介してPADの病態に関与している可能性が推測される。さらに血漿中の微小胞に含まれるmiRNAについて比較したところ、非喫煙者に比べて禁煙者ではmiR-223は低いレベルを、miR-29bは高いレベルをそれぞれ示した⁵⁵⁾。このうち血中miR-223は心筋梗塞および2型糖尿病の予知マーカーである可能性が前向き研究により示唆されている⁵⁶⁾。一方、miR-29bは酸化LDLによりその発現が促進され、その結果MMP-2およびMMP-9の発現が亢進し、動脈硬化や心臓の線維化に関与することが示唆されている^{57,58)}。

PADにおけるミトコンドリア機能とmiRNAとの関連性

PAD患者ではミトコンドリアの機能変化を伴う骨格筋のエネルギー代謝異常や酸化ストレスの増加がみられ^{59,60)}、これが患肢の運動制限を増悪させている⁶¹⁾。miRNAはミトコンドリアにおけるエネルギー代謝を調節しており⁶²⁾、マウスの四肢虚血により骨格筋のmiRNAが変化することが報告されている⁶³⁾。

PAD患者では虚血の改善に運動療法が有効であるが、その機序にはミトコンドリア機能の回復が関係する。miR-494はミトコンドリア転写因子AおよびForkhead box j3発現を抑制しミトコンドリア含量を減少させる⁶⁴⁾。miR-494は下肢の虚血によって増加するが、逆に運動により減少する^{63,64)}。一方、骨格筋のmiR-696レベルも運動療法により減少し、運動不足では増加する。マウスの腓腹筋のマイクロアレイ解析では運動によりmiR-696が減少し、その標的分子であるPGC-1 α 発現が亢進することによってミトコンドリア数が増加する⁶⁵⁾。さらに、運動によってマウス腓腹筋のmiR-761発現も減少し、その結果PGC-1 α を介するミトコンドリアの生合成が促進される⁶⁶⁾。

表3 PAD患者における血中 miRNA レベルの変化

miRNA	臨床的意義	文献
miR-15a, miR-16	高値の場合に下肢切断のリスクが上昇する	16
miR-27b, miR-130a	Fontaine 分類による重症度と正相関を示す	69
miR-126	糖尿病での低下が ABI の低下と関連する	48
miR-503	重症下肢虚血を有する糖尿病患者で上昇する	48
miR-4284	病初期 (Fontaine 分類 I 期) にすでに上昇している	70
miR-4463	病初期 (Fontaine 分類 I 期) にすでに低下している	70

PGC-1 α は骨格筋において VEGF 遺伝子のプロモーターに作用しその発現を増強させる結果、血管新生が促進される⁶⁷⁾。このように PAD 患者において、miRNA は血管新生の調節とともに、ミトコンドリアの質的および量的変化にも関与していると考えられる。

PAD 患者における血中 miRNA の変化(表 3)

血中に存在する miRNA は、細胞・組織由来の分泌型 miRNA であり、エクソソームに内包されているか、HDL や Ago タンパク質などと結合して存在するため、血中の RNA 分解酵素による分解を受けず、安定的に存在する。心筋梗塞や心不全患者での血中 miRNA レベルの変化については多くの報告があり、疾患のバイオマーカーとして提唱されている。網羅的解析によると、間歇性跛行の症状を有する白人男性の PAD 患者では、末梢血細胞中の let 7e, miR-15b, miR-16, miR-20b, miR-25, miR-26b, miR-27b, miR-28-5p, miR-126, miR-195, miR-335, miR-363 が低下しており、ROC 解析の結果、これらはいずれも診断的意義を有することが報告されている⁶⁸⁾。このうち、miR-126 の低下と ABI の低下との関連性が糖尿病患者で示されている⁴⁸⁾。また重症下肢虚血を呈する糖尿病患者では血中 miR-503 レベルが上昇しており⁴⁸⁾、血管新生を抑制する miR-15a と miR-16 の血中での高値が下肢切断の予知因子になると報告されている¹⁶⁾。血清中の個別 miRNA を検討した研究では、ASO 患者では miR-27b, miR-130a, miR-210 のレベルが上昇しており、このうち miR-27b と miR-130a は Fontaine 分類のステージと正相関を示した⁶⁹⁾。さらに、中国のグループによる最近の研究では、ASO 患者と対照者各 3 名の血漿を分析したところ、24 種類の miRNA レベルに有意差を認め、次に 55 名の ASO 患者と 54 名のコントロールでこれら 24 種類の miRNA を比較したところ、9 種類の miRNA レベルに有意差を認めた⁷⁰⁾。さらに、24 名の治療による下肢切断患者について、動脈硬化を示す内膜組織とコントロールの内膜でこれらの miRNA 種の発現量を比較したところ、動脈硬化例で miR-4284 が有意に上昇し、miR-221-3p, miR-4306, miR-4463 が有意に減少

していた。このうち、miR-4284 と miR-4463 は Fontaine 分類 I 期にすでに変化していることから ASO の初期診断に有効である可能性があるという⁷⁰⁾。しかし、ASO の病態と関連したこれらの miRNA の機能については不明である。

血中に存在する miRNA は血管内皮細胞で発現しているタイプが多いことから⁷¹⁾、主に内皮由来と考えられる。血小板由来の miRNA も血中レベルに影響し、抗血小板薬は血中 miRNA レベルを低下させるため、研究上の交絡因子となる⁷²⁾。また、miRNA は血中から標的細胞に運搬され、HDL はそのトランスポーターの一つであり、スカベンジャー受容体クラス B タイプ 1 が関与する^{73, 74)}。

PAD 治療への miRNA の応用

PAD の病態において血管新生の促進または虚血の改善に寄与する miRNA の治療への応用が期待されている。既述の通り、実際に動物実験においては、抗 miRNA 治療により虚血肢における血管新生が促進され、血流が改善することが報告されている。そこで、PAD の病態に関連する特異的な miRNA に相補的なオリゴヌクレオチドである antagomir を用いた抗 miRNA 療法がヒトに対しても期待されるが、その有効性を高めるためには、miRNA 結合能の増強、ヌクレアーゼによる分解の抑制、細胞への取り込みの促進、下肢病変部への集積などの方法を開発する必要がある。さらに、生体に投与する場合に、miRNA のさまざまな機能によって起こりうる副作用の問題点をいかに解消するかについても今後の課題である。

今後の展望

最近の 10 年間で miRNA に関する研究は大きく進歩した。そして PAD の診断、予後判定、さらに治療への miRNA の臨床応用が期待されるが、その実用化のためにはさらなる研究が必要である。これまでの研究では、診断に関してはヒトでの特定 miRNA と PAD との関連性についての横断研究が主であり、今後前向き研究により PAD の発症リスクおよび重症化の予知に有用な miRNA を明らかにする必要がある。また、PAD の病態における miRNA の意義について、本稿では PAD と

miRNA に関する主に基礎研究による機能的なデータを紹介したが、それをヒトでの臨床所見とつなぐ知見がほとんどない点は、現在の研究の限界である。治療に関しては、マウスやラットを用いた特定 miRNA の発現の変化と下肢虚血および血管新生との関連性がこれまでに主に検討されてきた。これらの動物実験の結果がヒトに適用されるかについても今後の研究課題である。現在存在が明らかになっている miRNA の中にはその役割が不明なものも多く、さらに pre-miRNA 遺伝子の多型も報告されている。例えば、pre-miR-146a の遺伝子多型 (rs2910164) と冠動脈疾患のリスクとの関連性がメタ解析を用いた研究により示されている⁷⁵⁾。また、本稿で紹介した PAD の病態に関連した miRNA による血管壁細胞機能の調節機構とともに、特に糖尿病では血管の神経支配への miRNA による調節機構についても今後の研究が待たれる。

謝 辞

本論文における調査研究は文部科学省科学研究費補助金基盤研究 B (No. 17H02184) の補助を受けた。

利益相反状態：なし

文 献

- 1) Sotoda Y, Wakabayashi I: Peripheral arterial disease. In *Interdisciplinary concepts in cardiovascular health* (Wakabayashi I, Groschner K, Ed., Springer, DOI 10.1007/978-3-319-01074-8). 2014; 3: pp115-45.
- 2) Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al: Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1317-24.
- 3) Menzoian JO, LaMorte WW, Paniszyn CC, et al: Symptomatology and anatomic patterns of peripheral vascular disease: differing impact of smoking and diabetes. *Ann Vasc Surg* 1989; 3: 224-8.
- 4) Haltmayer M, Mueller T, Horvath W, et al: Impact of atherosclerotic risk factors on the anatomical distribution of peripheral arterial disease. *Int Angiol* 2001; 20: 200-7.
- 5) Bartel DP: MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-97.
- 6) Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, et al: Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2934-8.
- 7) Carmelli D, Fabsitz RR, Swan GE, et al: Contribution of genetic and environmental influences to ankle-brachial blood pressure index in the NHLBI Twin Study. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 452-8.
- 8) Murabito JM, Guo CY, Fox CS, et al: Heritability of the ankle-brachial index: the Framingham Offspring study. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 963-8.
- 9) Katwal AB, Dokun AO: Peripheral arterial disease in diabetes: is there a role for genetics? *Curr Diab Rep* 2011; 11: 218-25.
- 10) Koriyama H, Nakagami H, Katsuya T, et al: Identification of evidence suggestive of an association with peripheral arterial disease at the OSBPL10 locus by genome-wide investigation in the Japanese population. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 1054-62.
- 11) Matsukura M, Ozaki K, Takahashi A, et al: Genome-wide association study of peripheral arterial disease in a Japanese population. *PLoS One*. 2015; 10: e0139262. doi: 10.1371/journal.pone.0139262.
- 12) Du X, Brown AJ, Yang H: Novel mechanisms of intracellular cholesterol transport: oxysterol-binding proteins and membrane contact sites. *Curr Opin Cell Biol* 2015; 35: 37-42.
- 13) Chung KM, Cha SS, Jang SK: A novel function of karyopherin beta3 associated with apolipoprotein A-I secretion. *Mol Cells* 2008; 26: 291-8.
- 14) Li R, Folsom AR, Sharrett AR, et al: Interaction of the glutathione S-transferase genes and cigarette smoking on risk of lower extremity arterial disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 729-38.
- 15) Yin KJ, Olsen K, Hamblin M, et al: Vascular endothelial cell-specific microRNA-15a inhibits angiogenesis in hindlimb ischemia. *J Biol Chem* 2012; 287: 27055-64.
- 16) Spinetti G, Fortunato O, Caporali A, et al: MicroRNA-15a and microRNA-16 impair human circulating proangiogenic cell functions and are increased in the proangiogenic cells and serum of patients with critical limb ischemia. *Circ Res* 2013; 112: 335-46.
- 17) Sabatel C, Malvaux L, Bovy N, et al: MicroRNA-21 exhibits antiangiogenic function by targeting RhoB expression in endothelial cells. *PLoS One*. 2011; 6: e16979. doi: 10.1371/journal.pone.0016979.
- 18) Zhou J, Wang KC, Wu W, et al: MicroRNA-21 targets peroxisome proliferators-activated receptor-alpha in an autoregulatory loop to

- modulate flow-induced endothelial inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 10355-60.
- 19) Weber M, Baker MB, Moore JP, et al: MiR-21 is induced in endothelial cells by shear stress and modulates apoptosis and eNOS activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 393: 643-8.
- 20) Ji R, Cheng Y, Yue J, et al: MicroRNA expression signature and antisense-mediated depletion reveal an essential role of MicroRNA in vascular neointimal lesion formation. *Circ Res* 2007; 100: 1579-88.
- 21) Wang F, Zhao XQ, Liu JN, et al: Antagonist of microRNA-21 improves balloon injury-induced rat iliac artery remodeling by regulating proliferation and apoptosis of adventitial fibroblasts and myofibroblasts. *J Cell Biochem* 2012; 113: 2989-3001.
- 22) Krützfeldt J, Rajewsky N, Braich R, et al: Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'. *Nature* 2005; 438: 685-9.
- 23) Lin Y, Liu X, Cheng Y, et al: Involvement of MicroRNAs in hydrogen peroxide-mediated gene regulation and cellular injury response in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2009; 284: 7903-13.
- 24) Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M, et al: MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice. *Science* 2009; 324: 1710-3.
- 25) van Solingen C, Seghers L, Bijkerk R, et al: Antagomir-mediated silencing of endothelial cell specific microRNA-126 impairs ischemia-induced angiogenesis. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 1577-85.
- 26) Fish JE, Santoro MM, Morton SU, et al: miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev Cell* 2008; 15: 272-84.
- 27) Zerneck A, Bidzhekov K, Noels H, et al: Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection. *Sci Signal* 2009; 2: ra81. doi: 10.1126/scisignal.2000610.
- 28) Harris TA, Yamakuchi M, Ferlito M, et al: MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 1516-21.
- 29) Togliatto G, Trombetta A, Dentelli P, et al: Unacylated ghrelin induces oxidative stress resistance in a glucose intolerance and peripheral artery disease mouse model by restoring endothelial cell miR-126 expression. *Diabetes* 2015; 64: 1370-82.
- 30) Zhou J, Li YS, Nguyen P, et al: Regulation of vascular smooth muscle cell turnover by endothelial cell-secreted microRNA-126: role of shear stress. *Circ Res* 2013; 113: 40-51.
- 31) Cordes KR, Sheehy NT, White MP, et al: miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity. *Nature* 2009; 460: 705-10.
- 32) Boettger T, Beetz N, Kostin S, et al: Acquisition of the contractile phenotype by murine arterial smooth muscle cells depends on the Mir143/145 gene cluster. *J Clin Invest* 2009; 119: 2634-47.
- 33) Elia L, Quintavalle M, Zhang J, et al: The knockout of miR-143 and -145 alters smooth muscle cell maintenance and vascular homeostasis in mice: correlates with human disease. *Cell Death Differ* 2009; 16: 1590-8.
- 34) Davis-Dusenbery BN, Chan MC, Reno KE, et al: Down-regulation of Kruppel-like factor-4 (KLF4) by microRNA-143/145 is critical for modulation of vascular smooth muscle cell phenotype by transforming growth factor-beta and bone morphogenetic protein 4. *J Biol Chem* 2011; 286: 28097-110.
- 35) Quintavalle M, Elia L, Condorelli G, et al: MicroRNA control of podosome formation in vascular smooth muscle cells in vivo and in vitro. *J Cell Biol* 2010; 189: 13-22.
- 36) Hergenreider E, Heydt S, Tréguer K, et al: Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs. *Nat Cell Biol* 2012; 14: 249-56.
- 37) Liu X, Cheng Y, Zhang S, et al: A necessary role of miR-221 and miR-222 in vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia. *Circ Res* 2009; 104: 476-87.
- 38) Zhu N, Zhang D, Chen S, et al: Endothelial enriched microRNAs regulate angiotensin II-induced endothelial inflammation and migration. *Atherosclerosis* 2011; 215: 286-93.
- 39) Poliseno L, Tuccoli A, Mariani L, et al: MicroRNAs modulate the angiogenic properties of HUVECs. *Blood* 2006; 108: 3068-71.
- 40) Liu X, Cheng Y, Yang J, et al: Cell-specific effects of miR-221/222 in vessels: molecular mechanism and therapeutic application. *J Mol Cell Cardiol* 2012; 52: 245-55.
- 41) Dentelli P, Rosso A, Orso F, et al: MicroRNA-222 controls neovascularization by regulating signal transducer and activator of transcription 5A expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1562-8.
- 42) Balderman JA, Lee HY, Mahoney CE, et al: Bone morphogenetic protein-2 decreases microRNA-30b and microRNA-30c to promote vascular smooth

- muscle cell calcification. *J Am Heart Assoc* 2012; 1: e003905. doi: 10.1161/JAHA.112.003905.
- 43) Grundmann S, Hans FP, Kinniry S, et al: MicroRNA-100 regulates neovascularization by suppression of mammalian target of rapamycin in endothelial and vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2011; 123: 999–1009.
- 44) Lei Z, van Mil A, Brandt MM, et al: MicroRNA-132/212 family enhances arteriogenesis after hindlimb ischaemia through modulation of the Ras-MAPK pathway. *J Cell Mol Med* 2015; 19: 1994–2005.
- 45) Li Y, Ouyang M, Shan Z, et al: Involvement of microRNA-133a in the development of arteriosclerosis obliterans of the lower extremities via RhoA targeting. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 424–32.
- 46) Chan SY, Loscalzo J: MicroRNA-210: a unique and pleiotropic hypoxamir. *Cell Cycle* 2010; 9: 1072–83.
- 47) Fasanaro P, D'Alessandra Y, Di Stefano V, et al: MicroRNA-210 modulates endothelial cell response to hypoxia and inhibits the receptor tyrosine kinase ligand Ephrin-A3. *J Biol Chem* 2008; 283: 15878–83.
- 48) Caporali A, Meloni M, Völlenkle C, et al: Deregulation of microRNA-503 contributes to diabetes mellitus-induced impairment of endothelial function and reparative angiogenesis after limb ischemia. *Circulation* 2011; 123: 282–91.
- 49) Golledge J, Biros E, Bingley J, et al: Epigenetics and peripheral artery disease. *Curr Atheroscler Rep* 2016; 18: 15. doi: 10.1007/s11883-016-0567-4.
- 50) Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, et al: Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res* 2010; 107: 810–7.
- 51) Li Y, Song YH, Li F, et al: MicroRNA-221 regulates high glucose-induced endothelial dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 381: 81–3.
- 52) Togliatto G, Trombetta A, Dentelli P, et al: MIR221/MIR222-driven post-transcriptional regulation of P27KIP1 and P57KIP2 is crucial for high-glucose- and AGE-mediated vascular cell damage. *Diabetologia* 2011; 54: 1930–40.
- 53) Zhang Y, Wang Y, Wang X, et al: Insulin promotes vascular smooth muscle cell proliferation via microRNA-208-mediated downregulation of p21. *J Hypertens* 2011; 29: 1560–8.
- 54) Takahashi K, Yokota S, Tatsumi N, et al: Cigarette smoking substantially alters plasma microRNA profiles in healthy subjects. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 272: 154–60.
- 55) Badrnya S, Baumgartner R, Assinger A: Smoking alters circulating plasma microvesicle pattern and microRNA signatures. *Thromb Haemost* 2014; 112: 128–36.
- 56) Zampetaki A, Willeit P, Tilling L, et al: Prospective study on circulating MicroRNAs and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 290–9.
- 57) Chen KC, Wang YS, Hu CY, et al: OxLDL up-regulates microRNA-29b, leading to epigenetic modifications of MMP-2/MMP-9 genes: a novel mechanism for cardiovascular diseases. *FASEB J* 2011; 25: 1718–28.
- 58) Abonnenc M, Nabeebaccus AA, Mayr U, et al: Extracellular matrix secretion by cardiac fibroblasts: role of microRNA-29b and microRNA-30c. *Circ Res* 2013; 113: 1138–47.
- 59) Pipinos II, Sharov VG, Shepard AD, et al: Abnormal mitochondrial respiration in skeletal muscle in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2003; 38: 827–32.
- 60) Pipinos II, Judge AR, Zhu Z, et al: Mitochondrial defects and oxidative damage in patients with peripheral arterial disease. *Free Radic Biol Med* 2006; 41: 262–9.
- 61) Brass EP, Hiatt WR, Green S: Skeletal muscle metabolic changes in peripheral arterial disease contribute to exercise intolerance: a point-counterpoint discussion. *Vasc Med* 2004; 9: 293–301.
- 62) Li P, Jiao J, Gao G, et al: Control of mitochondrial activity by miRNAs. *J Cell Biochem* 2012; 113: 1104–10.
- 63) Greco S, De Simone M, Colussi C, et al: Common micro-RNA signature in skeletal muscle damage and regeneration induced by Duchenne muscular dystrophy and acute ischemia. *FASEB J* 2009; 23: 3335–46.
- 64) Yamamoto H, Morino K, Nishio Y, et al: MicroRNA-494 regulates mitochondrial biogenesis in skeletal muscle through mitochondrial transcription factor A and Forkhead box j3. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303: E1419–27.
- 65) Aoi W, Naito Y, Mizushima K, et al: The microRNA miR-696 regulates PGC-1 α in mouse skeletal muscle in response to physical activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298: E799–806.
- 66) Xu Y, Zhao C, Sun X, et al: MicroRNA-761 regulates mitochondrial biogenesis in mouse skeletal muscle in response to exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 467: 103–8.

- 67) Arany Z, Foo SY, Ma Y, et al: HIF-independent regulation of VEGF and angiogenesis by the transcriptional coactivator PGC-1 α . *Nature* 2008; 451: 1008-12.
- 68) Stather PW, Sylvius N, Wild JB, et al: Differential microRNA expression profiles in peripheral arterial disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2013; 6: 490-7.
- 69) Li T, Cao H, Zhuang J, et al: Identification of miR-130a, miR-27b and miR-210 as serum biomarkers for atherosclerosis obliterans. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 66-70.
- 70) He XM, Zheng YQ, Liu SZ, et al: Altered plasma microRNAs as novel biomarkers for arteriosclerosis obliterans. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23: 196-206.
- 71) Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, et al: Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. *Circ Res* 2010; 107: 677-84.
- 72) Willeit P, Zampetaki A, Dudek K, et al: Circulating microRNAs as novel biomarkers for platelet activation. *Circ Res* 2013; 112: 595-600.
- 73) Vickers KC, Palmisano BT, Shoucri BM, et al: MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. *Nat Cell Biol* 2011; 13: 423-33.
- 74) Boon RA, Vickers KC: Intercellular transport of microRNAs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 186-92.
- 75) Bao MH, Xiao Y, Zhang QS, et al: Meta-analysis of miR-146a polymorphisms association with coronary artery diseases and ischemic stroke. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 14305-17.

MicroRNA and Peripheral Arterial Disease in Lower Extremities

Ichiro Wakabayashi*

*Department of Environmental and Preventive Medicine, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan

Attention has recently been paid to associations between peripheral arterial disease (PAD) and microRNAs (miRs), which regulate gene expression. Various miRs, including miR-15a/16, miR-21, miR-92a, miR-126, miR-143/145 and miR-221/222, are known to be involved in atherosclerosis, which is the main pathogenesis of PAD. Associations of miRs with major risk factors of PAD such as diabetes and

smoking have also been shown. Blood levels of some miRs have been reported to be changed in patients with PAD, and miRs are therefore possible biomarkers for diagnosis of PAD and prediction of its risk in the future. Application of miRs that promote neovascularization and inhibit progression of ischemia to therapy for PAD is also expected.

Keywords : atherosclerosis, diabetes mellitus, microRNA, peripheral arterial disease, smoking

(Circ Cont 38: 24~34, 2017)

原著

Heart Rate Response to Intravenous Landiolol during Propofol Anesthesia

Natsuko Yamamoto, MD*, Takashi Horiguchi, MD*,
Tetsu Kimura, MD*, Toshiaki Nishikawa, MD*

Summary

Propofol suppresses both the sympathetic and parasympathetic nervous systems. There have been no clinical studies examining the infusion rate-related hemodynamic interaction between propofol and landiolol, an ultra-short-acting β_1 -blocking agent. Twenty-four patients were divided into two groups. Patients in the P-1.25 group ($n=12$) received intravenous (IV) propofol (1.25 mg/kg) over 1 min followed by continuous infusion of propofol at 5 mg/kg/h. Tracheal intubation was facilitated with IV rocuronium, and anesthesia was maintained with propofol at 5 mg/kg/h and 67% nitrogen in oxygen. Patients in the P-2.5 group ($n=12$) received IV propofol (2.5 mg/kg) over 1 min followed by propofol at 10 mg/kg/h. All other protocols were identical to those in the P-1.25 group. Fifteen minutes after tracheal intubation, patients in both groups received IV landiolol at incremental infusion rates (40, 50, 60, 70, 80, 90, and 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for 2 min at each dose). Changes in heart rate (HR) were greater in patients in the P-1.25 group than the P-2.5 group. The landiolol infusion at 40, 50, or 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ caused HR changes of -6 ± 4 , -9 ± 6 , and -13 ± 6 beats/min (bpm) in the P-1.25 group, while the HR in the P-2.5 group decreased by -1 ± 3 , -4 ± 2 , and -6 ± 4 bpm (mean \pm SD, $P < 0.05$). When landiolol was infused at a rate of 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, HR decreased by more than 15 bpm in all patients in the P-1.25 group, but only 40% of patients in the P-2.5 group. We conclude that the HR response to IV landiolol is attenuated at higher propofol infusion rates.

Key words; Anesthetics, propofol, heart, heart rate, landiolol

Introduction

Propofol attenuates both the sympathetic and parasympathetic nervous systems and reduces sympathetic tone to a greater degree than parasympathetic tone¹ or parasympathetic tone to a greater degree than sympathetic tone². On the other hand, meta-analysis has shown that propofol significantly increases the incidence of bradycardia when compared with other anesthetics³. Pharmacologically, propofol induces changes in myocardial β -adrenoceptor binding and responsiveness⁴, and attenuates β -adrenoceptor-mediated signal transduction⁵.

Landiolol hydrochloride, an ultra-short-acting β_1 -selective blocking agent, was developed by modifying the chemical structure of esmolol to produce higher cardioselectivity and greater potency without increasing its duration of action⁶. To the best of our knowledge, there have been no clinical studies that have investigated the alteration of heart rate response when landiolol is co-administrated with propofol. To examine the hypothesis that the heart rate (HR) response to intravenous (IV) landiolol would be altered dose-dependently during propofol anesthesia, we studied the infusion rate-related hemodynamic interaction between propofol and landiolol in humans.

Materials and Methods

Twenty-two adult patients, ASA physical status 1, aged between 20 and 48 years, and undergoing a variety of general surgical procedures were studied. The study protocol was approved by the human history of cardiovascular, pulmonary or neurological

*Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, Akita University Graduate School of Medicine, Akita Japan

research committee of Akita University School of Medicine (No. 138), and written informed consent was obtained from each patient. Subjects with a disorders, or those who had taken any medication that affects cardiovascular function were excluded. All patients received 10 mg of lafutidine (H₂ receptor antagonist, UCB Japan Co., Ltd., Tokyo, Japan) orally as preanesthetic medication 90 min before the arrival in the operating room (OR).

On the arrival in the OR, a 20-gauge IV cannula was inserted, and bicarbonated Ringer's solution was administered at a rate of 10 mL/kg/h throughout the study. Standard lead II electrocardiography (ECG) was initiated and an automated blood pressure (BP) cuff (Dynascope, DS-5300, Fukuda Denshi Co., Ltd., Tokyo, Japan) was applied on the contralateral arm. HR was determined as averaged data at 4-sec intervals on the ECG monitor, and mean BP was measured via the oscillometric method.

The patients were randomly assigned to one of two groups. After pre-oxygenation, patients in the P-1.25 group ($n = 12$) received IV propofol (Maruishi Pharmaceutical, Osaka, Japan) at 1.25 mg/kg over 1 min, followed by continuous infusion of propofol at 5 mg/kg/h without the use of analgesic drugs. Intubation of the trachea was facilitated with IV rocuronium (0.6 mg/kg), and anesthesia was maintained with propofol at 5 mg/kg/h and 67% N₂ in oxygen. Mechanical ventilation was adjusted to maintain Et-CO₂ at approximately 35 mmHg. Patients in the P-2.5 group ($n=12$) received IV propofol at 2.5 mg/kg over 1 min followed by continuous infusion of propofol at 10 mg/kg/h. The remaining protocol was identical to the P-1.25 group.

We obtained a stable hemodynamics at 15 min after tracheal intubation in both groups. Patients with a baseline HR of less than 65 were excluded. Patients in both groups received IV landiolol (Ono Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan) at incremental infusion rates (40, 50, 60, 70, 80, 90, or 100 μ g/kg/min for 2 min at each dose) via a controlled infusion pump (TE-312, Terumo Co., Ltd., Tokyo, Japan), until HR decreased by more than 15 beats/min (bpm) from baseline values before surgical stimulation. Landiolol hydrochloride was diluted with normal saline to a concentration of 2.5 mg/mL. HR and BP (systolic, mean, diastolic) were measured at 1-min intervals until the end of each infusion period, while ECG was monitored continuously. At the end of each infusion period,

values for HR and BP were subjected to data analyses. When systolic BP fell below 80 mmHg or HR below 50 bpm, rescue treatment with ephedrine or atropine was administered, respectively, and the patient was excluded from subsequent data analysis. Changes in HR were plotted against landiolol infusion rates of 40, 50, or 60 μ g/kg/min. The cumulative percentage of patients whose HR decreased by more than 15 bpm was also plotted against landiolol infusion rate.

Power analysis based on our pilot study revealed that at least 6 patients in each group had 80% power to detect differences between mean decrease in HR with a significance level (α) of 0.05 (G*Power, version 3.1.9.2, Heinrich-Heine University). Statistical analysis was performed using two-way analysis of variance to compare changes in hemodynamic variables between groups. When a significant difference was identified, this was followed by unpaired Student's *t*-test with Bonferroni's correction. Intergroup differences in demographic data were also compared by unpaired Student's *t*-test or chi-squared analysis. Changes in hemodynamic variables over time within each group were analyzed by repeated-measures analysis of variance, followed by paired Student's *t*-test. Testing for significance in the incidence of negative HR responses after landiolol infusion between the two groups was accomplished by chi-squared analysis. Data were expressed as means \pm SD and a *P* value <0.05 was considered to be the minimum level of significance.

Results

There were no significant differences between the groups with respect to age, weight, height or gender (Table 1). One patient in each group was excluded from the study, because the baseline HR (after induction of anesthesia and just prior to landiolol infusion) was less than 65; a patient in the P-1.25 group was going on a diet and a patient in the P-2.5 group had an athlete's heart. Before the induction of anesthesia and baseline in HR remained unchanged (Table 2). There were also no significant differences

Table 1 Patient Characteristics

	P-1.25 group	P-2.5 group
Male / female	4/7	4/7
Age (yr)	41 \pm 9	37 \pm 11
Height (cm)	150 \pm 9	159 \pm 6
Weight (kg)	58 \pm 10	59 \pm 10

Values are numbers or mean \pm SD

Table 2 Heart Rate and Blood Pressure at Each Dose of Intravenous Landiolol Infusion Rate

	Group	Before anesth	Baseline	Landiolol infusion rate ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)		
				40	50	60
HR	P-1.25	79 \pm 8	78 \pm 12	71 \pm 10†	68 \pm 8†*	65 \pm 7†*
	P-2.5	83 \pm 9	81 \pm 10	80 \pm 11†	78 \pm 10†*§	74 \pm 9†*§
sBP	P-1.25	124 \pm 22	116 \pm 17†	106 \pm 11†	104 \pm 12†	104 \pm 8†*
	P-2.5	140 \pm 19	115 \pm 16†	110 \pm 10†	110 \pm 10†	104 \pm 8†*
mBP	P-1.25	85 \pm 13	76 \pm 11†	70 \pm 8†	68 \pm 10†	68 \pm 13†*
	P-2.5	95 \pm 14	78 \pm 8†	75 \pm 6†	75 \pm 6†	74 \pm 5†*
dBP	P-1.25	67 \pm 8	60 \pm 13†	56 \pm 11†	54 \pm 10†	53 \pm 14†*
	P-2.5	76 \pm 9	64 \pm 10†	58 \pm 5†	58 \pm 4†	56 \pm 6†*

Values are mean \pm SD. Baseline = after induction of anesthesia and just before landiolol infusion; HR = heart rate (beats/min); sBP = systolic blood pressure (mmHg); mBP = mean blood pressure (mmHg); dBP = diastolic blood pressure (mmHg). * $p < 0.05$ versus baseline; † $p < 0.05$ versus before anaesthesia; § $p < 0.05$ versus P-1.25

in the decrease in HR and mean BP after infusion of propofol between the P-1.25 and P-2.5 groups (-1 ± 10 , -2 ± 8 bpm, and -9 ± 8 , -16 ± 14 mmHg, respectively). No patients' systolic BP fell below 80 mmHg or HR below 50 bpm during the study.

Changes in HR were greater in patients in the P-1.25 group, in whom landiolol infusion at 40, 50, or 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ resulted in HR changes of -6 ± 4 , -9 ± 6 , -13 ± 6 bpm, as compared to changes of -1 ± 3 , -4 ± 2 and -6 ± 4 bpm in the P-2.5 group, respectively ($P < 0.05$, Fig. 1). When landiolol was infused at a rate of 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, HR decreased by more than 15 bpm in all patients of the P-1.25 group, but in only 40% of patients of the P-2.5 group ($P < 0.0001$ vs. the P-2.5 group, Fig. 2).

There were no significant differences in systolic, diastolic, and mean BP between the groups (Table 2). No patient in either the P-1.25 or P-2.5 group developed arrhythmias after landiolol infusion. There were no other adverse effects related to landiolol infusion or propofol-landiolol interactions.

Discussion

Our main finding is that the HR response to IV landiolol was attenuated at a higher propofol infusion rate. The decreased heart rate response to IV landiolol at a higher propofol infusion rate was contrary to our expectations.

Although the mechanisms for this finding remain unclear, autonomic nervous system changes due to propofol are of concern⁷. Propofol anesthesia reduces parasympathetic tone to a lesser degree than sympathetic tone when using HR variability (HRV) analysis¹. By contrast, there have been reports that propofol anesthesia

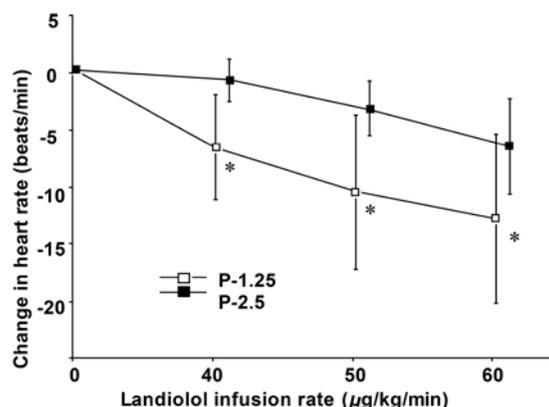


Figure 1

Heart rate responses to intravenous landiolol infusion at 40, 50, or 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in patients in the P-1.25 group ($n=10$) and P-2.5 group ($n=10$). Means \pm SD, * $P < 0.05$ between groups.

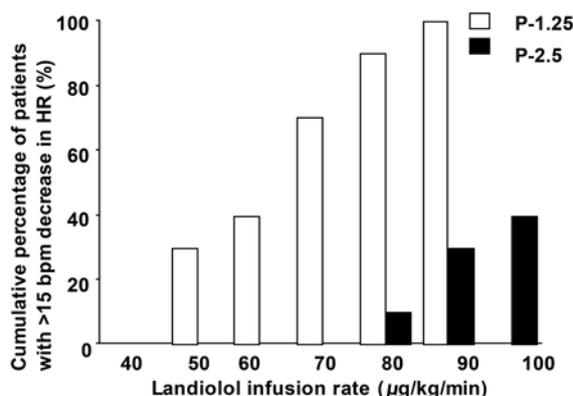


Figure 2

Cumulative percentage of patients whose heart rate decreased by more than 15 beats/min from baseline values after intravenous landiolol infusion in patients in the P-1.25 group ($n=10$) and P-2.5 group ($n=10$).

reduces cardiac parasympathetic tone to a greater degree than sympathetic tone, depending on the depth of anesthesia when HRV analysis was employed²⁾. Therefore, the effects of propofol on cardiac autonomic nervous system remain controversial may be situation-specific.

In our study protocol, induction and maintenance of propofol anesthesia (before infusion of landiolol) did not cause a reduction in HR, as has been described previously^{1, 8, 9)}. Though both sympathetic and parasympathetic tone might be suppressed by propofol according to the previous study, the balance between sympathetic and parasympathetic tone would have been maintained when we induced and maintained anesthesia with propofol.

Landiolol exerts its β -blocking action by competing with catecholamines at β -adrenoceptor sites, and is not thought to suppress sympathetic nerve activity¹⁰⁾. Propofol can decrease cardiac β -adrenoceptor binding and responsiveness⁴⁾. These previous reports may indicate that landiolol, which competes with catecholamines at β -adrenoceptor sites, exhibits dose-dependent decreases in cardiac β -adrenoceptor binding with propofol, and thus a weaker HR response to IV landiolol is seen at higher infusion rates of propofol.

Landiolol is rapidly hydrolyzed to an inactive form by both carboxylesterase in the liver and pseudocholesterase in the plasma, resulting in an elimination half-life of about 4 min¹¹⁾. In the low-dose escalation regimen (1-min loading infusion at 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, followed by 10-min continuous infusion at 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), the blood concentration of landiolol changed within a constant range from 2 min after starting administration¹²⁾. Therefore, it is reasonable that the patients received IV landiolol at an incremental infusion rate every 2 min in our protocol.

We recognize a few limitations to our study. First, we examined patients of ASA physical class 1, aged between 20 and 48 years. In elderly patients, and patients with cardiovascular disease or arrhythmias, our results might not apply because both sympathetic and parasympathetic activity may differ in these patients. Secondly, patients in our protocol received IV landiolol at incremental infusion rates. In clinical settings, however, patients are given IV landiolol at an appropriate infusion rate after a loading dose.

In conclusion, the HR response to IV landiolol was attenuated at a higher propofol infusion rate. The reduced HR response to IV landiolol at a higher

infusion rate of propofol is possibly due to propofol-induced dose-dependent changes in autonomic nervous system activity or in the β -adrenoceptor affinity of landiolol. Further study is warranted to determine infusion rate-related hemodynamic interactions between propofol and landiolol in patients with tachycardia or tachyarrhythmias, as such patients exhibit modulation of basic autonomic nervous system balance.

Disclosures

We declare no conflicts of interest. This study was supported solely by institutional or departmental sources.

References

- 1) Deutschman CS, Harris AP, Fleisher LA: Changes in heart rate variability under propofol anesthesia: a possible explanation for propofol-induced bradycardia. *Anesth Analg* 1994; 79: 373-7.
- 2) Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S, et al: Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. *Anesthesiology* 2003; 98: 34-40.
- 3) Tramèr MR, Moore RA, McQuay HJ: Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity. *Br J Anaesth* 1997; 78: 642-51.
- 4) Zhou W, Fontenot HJ, Wang SN, et al: Propofol-induced alteration in myocardial β -adrenoceptor binding and responsiveness. *Anesth Analg* 1999; 89: 604-8.
- 5) Kurokawa H, Murray PA, Damron DS: Propofol attenuates β -adrenoceptor-mediated signal transduction via a protein kinase C-dependent pathway in cardiomyocytes. *Anesthesiology* 2002; 96: 688-98.
- 6) Iguchi S, Iwamura H, Nishizaki M, et al: Development of a highly cardioselective ultrashort-acting β -blocker, ONO-1101. *Chem Pharm Bull* 1992; 40: 1462-9.
- 7) Ebert TJ, Muzi M: Propofol and autonomic reflex function in humans. *Anesth Analg* 1994; 78: 369-75.
- 8) Coates DP, Monk CR, Prys-Roberts C, et al: Hemodynamic effects of infusions of the emulsion formulation of propofol during nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 64-70.
- 9) Horiguchi T, Nishikawa T: Heart rate response to intravenous atropine during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 95: 389-92.
- 10) Sasao J, Tarver SD, Kindscher JD, et al: In rabbits,

-
- landiolol, a new ultra-short-acting β -blocker, exert a more potent negative chronotropic effect and less effect on blood pressure than esmolol. *Can J Anesth* 2001; 48: 985-9.
- 11) Atarashi H, Kuruma A, Yashima M, et al: Pharmacokinetics of landiolol hydrochloride, a new ultra-short-acting β -blocker, in patients with cardiac arrhythmias. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 143-50.
- 12) Murakami M, Furuie H, Matsuguma K, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of landiolol hydrochloride, an ultra short-acting β_1 -selective blocker, in a dose escalation regimen in healthy male volunteers. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005; 20: 337-44.

関連学会印象記

日本臨床麻酔学会第36回大会 印象記

山下 幸一*

日本臨床麻酔学会第36回大会が、去る11月3日から5日まで高知市において大会長である高知大学医学部麻酔科学・集中治療医学講座 横山正尚教授のもと開催された(写真1)。日本臨床麻酔学会は1980年に設立された学会で会員数約6,000人を誇る麻酔科領域では日本麻酔科学会に次いで大きな学会である。地方開催も行われることも多い学会ではあるが、南国高知では初開催となる。会場は高知市中心の4会場(高知市文化プラザかるぽーと、ホテル日航高知旭ロイヤル、ザクラウンパレス新阪急高知、高知県立県民文化ホール)で各会場の移動は巡回バスが学会で準備されており大きな混乱はなかったように感じた。また、会場ごとにテーマが決められていたため自分の専門領域に関しては会場を移動することも少なく集中して聴講することができた。内容では世界中から注目される研究者・臨床家が招待され世界標準の講演を聴講することが出来たことは特筆すべきである。Nigel R. Webster, Steven L. Shafer, Vincent Chan, Colleen Koch, David G

Lambert, Alex S. Evers, David Wilkinson, Jeffrey S. Mogil, Zhiyi Zuo, Adrian W Gelb など ASA, WSFA, BJA などの巨匠が集結し、さながら有数の国際学会を思わせるものであった。日本の医学研究に対する問題点を指摘した講演、最新の臨床・基礎研究の結果を基にした講演が個人的には強く印象に残っている。術後認知障害に関して賛否両論の講演があったことは興味深かった。講演者が日本人に合わせ分かりやすい英語で話されていたことも印象的であった。大会長のご配慮の賜物ではないかと推察された。おそらく今後このような学会を日本で経験することはないのではないかと感じるほどであった。学会の内容も充実しており特別講演2演題、海外招請講演12演題、招請講演16演題、教育講演16演題、シンポジウム22題、Problem-Based Learning 8項目、リフレッシュャーコース20コースで、ランチョンセミナーも全22セミナーであった。これほどまでに充実した学会は昨今見たことはなかった。会長はじめ主催校教職員一同に感謝したい。おそらく参加された方



写真1

*高知赤十字病院麻酔科

は皆充実した時間を過ごしたのではないかと想像される。

学会の構成にも特徴が見られた。学会総会は学会員にとっては重要な情報源となる場であるが、日本の学会では閑散としており形式的な儀式となっていることが多い。大会長は冒頭の挨拶で、国際基準の学会を目指すべく学会総会のあり方を一変させる試みを行うと宣言していた。その言葉通り今回の総会は参加者すべてが参加できるように並列する講演を全くなくしていた。しかも、招請者の紹介や学会賞授与などのセレモニーも同時に行い、学会総会のイメージを一新する試みが行われていたことは驚きであった。学会は会員のものであり、様々な人に支えられていることを強く印象付けるもので好感をもつことができた。今後、日本では各学会の存在意義が問われる時代がくると思われる。本学会は、この問題に一石を投じたのではないかと考えらえる。次期学会の状

況が気になるところである。

懇親会はというとこれも趣向を凝らしたものであった。高知城の一角を借り切ってステージを作成し、様々なイベントが行われた。高知出身の歌手“いちむじん”のミニコンサートやジョギング大会の表彰などが印象的であった。高知城のライトアップも美しく参加者は皆スマートフォンで写真や動画を撮影していた。少々寒かったが暖かい料理が屋台形式で自由に選択することができ満足できるものであった。また、少し早めの終了(高知独特の中締め)であったため、懇親会終了後も参加者は皆気の合う仲間とともに町明かりにつられ楽しんでた。全体的には、高度な学術的な講演と細かい配慮が行き届いたリクレーションなどこれまでにない有意義な学術大会ではなかったかと思われた。改めて大会長には感謝を申し上げたい。

関連学会印象記

CVMW2016 (心血管代謝週間)

徳 留 健*

2016年12月16日から17日までの2日間、CVMW2016(心血管代謝週間)が東京コンベンションホールにて開催され、同学会のシンポジウムで発表させて頂くとともに最新の知見について聴講して参りました。今回、大変僥越ながら学会印象記を執筆する機会を頂きましたので、その内容について紹介したいと存じます(写真1)。

CVMWは「Cardiovascular and Metabolic Week」の頭文字であり、本学術集会は3つの関連する学会(第20回日本心血管内分泌代謝学会・第33回国際心臓研究学会日本部会・第20回日本適応学会)が同時開催されたものです。心血管内分泌代謝学の関連学会を同時開催する試みは2015年に始まり、2015年は日本血管生物医学会・日本心血管内分泌代謝学会・国際心臓研究学会日本部会・心筋生検研究会が、CVMW2015として神戸国際会議場にて同時開催されました。関連学会を同時開催することにより、会員は効率的な情報収集・意見交換ができるという大きな利点があり、今後この流れは継続して頂きたいと思います。

CVMW2016のテーマは「異分野融合により生

まれる新たな医学研究」でした。日本心血管内分泌代謝学会は、20世紀後半に日本で発見されたナトリウムペプチドファミリー・エンドセリン・アドレノメデュリン・グレリン等の、循環・代謝調節ホルモンに関する研究を軸に発展してきた学会であり、今回の会長は東京大学大学院医学系研究科循環器内科学の小室一成教授でした。国際心臓研究学会は欧州・北米・南米・インド・日本に支部があり、これらの支部が毎年学術集会を開催しており、今回の会長は大阪大学保健センター・大阪大学大学院循環器内科学の瀧原圭子教授でした。日本適応学会は「外部環境、あるいは内部環境の変化に対して生じる生体の適応現象を、遺伝子・分子・細胞・臓器・個体について検討し、病態生理の解明から疾患の予防や治療に役立てること」を目的とし、今回の会長は慶應義塾大学医学部循環器内科の福田恵一教授でした。私自身は平成8年に循環器内科学講座に入局したのち、平成12年より国循で生理活性ペプチド研究に従事している関係上、心血管内分泌代謝学会で長年勉強させて頂き、現在評議員を務めております。



写真1 会場は東京コンベンションホール

*国立循環器病研究センター研究所生化学部

さて CVMW2016 は 3 人の会長が循環器内科の教授であり、心血管領域の基礎・臨床研究に関する演題が多い印象を受けましたが、内分泌代謝学・腎臓病学・生理学・薬理学を専門とされる先生方の演題や、各疾患領域における再生医療に関する演題もあり、一つの疾患を多面的に考察する大変貴重な機会となりました。

初日の開会式のあと、心血管内分泌代謝学会の Young Investigator's Award (YIA) セッションが行われ、抄録による一次選考で選ばれた 10 名の先生方が口述発表し、審査の結果 5 名の受賞者が決定しました(東京大学 3 名、京都大学 1 名、東京医科歯科大学 1 名)。一方、日本適応学会ではシンポジウム 1「心不全における各神経内分泌系の適応とその破綻」が開催され、私も「消化管ホルモンと心不全」というタイトルで発表させていただきました。会場には多くの現役教授が来られており、大変緊張しつつも何とか無事発表・質疑応答を終えることができました。早々に自分の発表が終わったことで、リラックスして学会を楽しめました。次に開催されたのは 3 学会合同シンポジウム 1「心臓・血管・脂肪の適応と破綻の分子機序」でした。製薬会社・免疫学・内分泌代謝学・循環器内科学の分野から 1 名ずつが登壇され、心血管代謝疾患における適応障害についてご発表されました。「複数の学問分野を心血管代謝疾患の病態解明に集約させる」というこのような企画は、大変刺激的で勉強になります。

ランチセミナー後、3 学会合同の特別講演が行われ、審良静男先生(大阪大学 WPI 免疫学フロンティア研究センター)が、「マクロファージ・単球サブセットとその役割」という演題でご講演されました(写真 2)。審良先生は免疫学者として大変ご高名であり、特に自然免疫・Toll-like receptor の研究で世界をリードされていることはご承知のとおりです。近年、心肥大や肥満の病態

形成におけるマクロファージの役割が注目されており、その極性が M1(炎症誘導)・M2(炎症抑制)に大きく分けられることが明らかになりましたが、審良先生らは「疾患特異的マクロファージサブセットの存在」を提唱されており、肥満や肺線維症の病態に大きく関わるマクロファージサブセットについてご紹介頂きました。個人的にも大変興味がある内容であり、大いに勉強させて頂きました。続いて合同シンポジウム 2「慢性炎症と臓器線維化の分子基盤」が行われ、千葉大学の真鍋一郎先生・熊本大学の尾池雄一先生・慶應義塾大学の佐野元昭先生・九州大学の小川佳宏先生が、慢性炎症・臓器連関・免疫老化・組織線維化をキーワードにご講演されました。いずれの先生もこの分野のトップランナーであり、生活習慣病研究の最先端について熱い議論が交わされました。一方 CVMW では一般演題も充実しており、口述発表・ポスター発表で大変興味深い演題を聴講致しました。シンポジウム・一般演題が全て終わったのは 17:30 ですが、そこからイブニングセミナーが開催されました。私自身が肺高血圧についても研究していることから、京都大学の木下秀之先生のご発表(肺高血圧治療の新たな展望)を聴講しました。私が研修医であった 20 年前に比べると、肺高血圧治療の選択肢はエンドセリン受容体拮抗薬をはじめ明らかに増え、患者予後も改善しています。エンドセリンは日本で柳沢正史先生らが発見され、その生理作用解析・臨床応用における日本人研究者の貢献度は非常に大きいと思われます。今後も CVMW に参加している研究者によって、新たな治療法が開発される可能性は大いにありと個人的には思っております。

さて、自身の発表・興味深い演題の聴講でだいぶ疲れましたが、初日の 18:30 からは 3 学会合同の会員懇親会が行われました。ステージでは、「東京大学鉄門室内楽の会」の皆さんによる素晴らしい

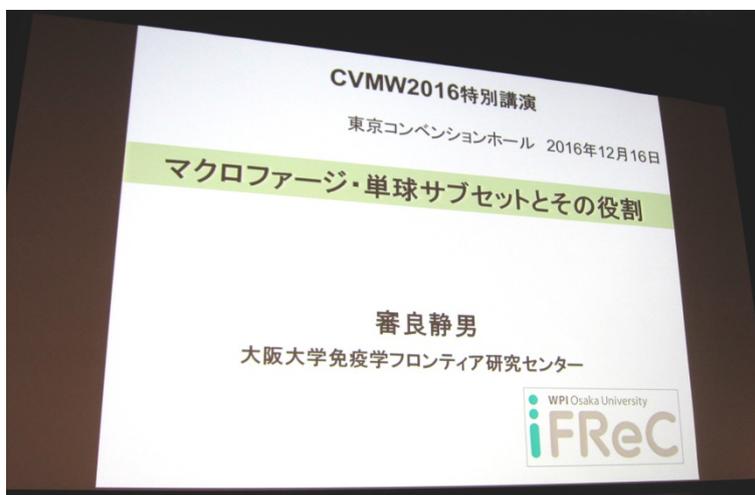


写真 2 審良静男先生のご講演タイトル



写真3 高峰譲吉賞を受賞された児島将康先生

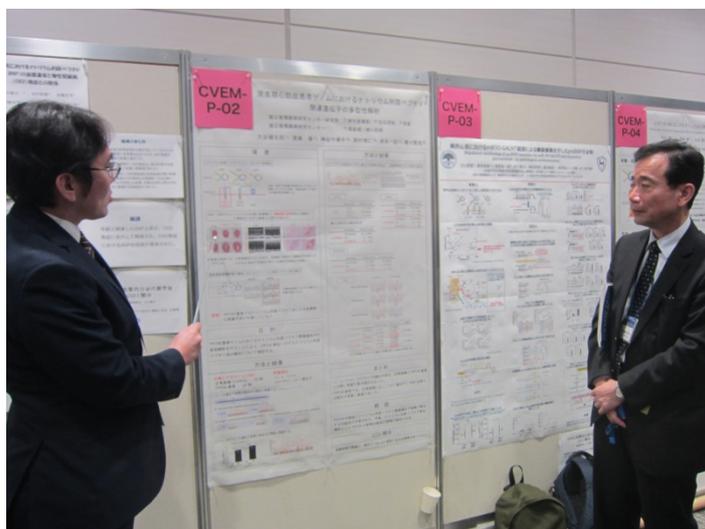


写真4 ポスターセッション

い演奏が行われ、和やかな雰囲気の中、旧交を温めることができました。

二日目の午前は、合同プログラムとして「高峰譲吉賞・高峰譲吉研究奨励賞・中尾一和賞」の受賞講演が行われました。いずれの賞も日本心血管内分泌学会の賞です。高峰譲吉賞は「心血管内分泌代謝学の分野において卓越した業績を有する指導的研究者」に、高峰譲吉研究奨励賞は「心血管内分泌代謝学の分野において卓越した業績を有する満45歳以下の研究者で、心血管内分泌代謝学会の発展への貢献が期待できる将来のリーダー候補者」に、中尾一和賞はトランスレーショナルリサーチ領域で優れた業績を有する満45歳以下研究者」に授与されます。今回の高峰譲吉賞は、グレリン発見者である久留米大学の児島将康先生が受賞されました(写真3)。児島先生は、国循生化学部に平成13年まで在籍されましたので、私にとっては研究室の大先輩です。児島先生には

グレリンノックアウトマウスをご供与頂き、大変感謝しております。二日目も一般演題・シンポジウム等が大変充実しており、盛りだくさんの内容でした。なお、「CVMW2016」は参加費1万円で全てのプログラムが聴講できました(写真4)。

CVMW2017(日本血管生物医学会・日本心血管内分泌代謝学会・国際心臓研究学会日本部会の合同開催)は、2017年12月に大阪で開催されます。循環器・血管生物学・内分泌代謝学を柱とした横断的プログラムが組まれることと存じます。学会の合同開催にあたっては、プログラム構成などで主催される側には大変なご苦労があるようですが、参加者には多くのメリットがありますので、今後も続けて欲しいと願っております。最後になりましたが、本稿を執筆させて頂く機会を頂きました国循循環動態制御部の川田徹先生に感謝申し上げます。

関連学会印象記

第29回日本老年麻酔学会学術集会印象記

藤田 喜久*

第29回日本老年麻酔学会学術集会が平成29年2月11日、12日に三重県津市アスト津において宮部雅幸会長(三重大学大学院医学系研究科臨床麻酔科学教授)の主催で開催された(写真1)。この学会は、老年患者の麻酔に関する最新の知見を交換することで老年麻酔の医療向上を目的としているが、また一方で麻酔科医不足の日本で65歳を超えた麻酔科医が医療の現場から引退することが許されない状況を鑑み、本学会は老年の麻酔科医に研修の場を提供する場である(土田英昭学会事務局長、金沢医科大学教授)。私は、昨年の

春に定年を迎えた老年麻酔科医の一人として今後この学会を通じて麻酔科学の研鑽に努めたいと考えている。

全国学会ではあるが比較的小規模(今回は171名の参加者)である分、宮部会長のリーダーシップや個性が発揮された学術集会となった。特別講演、ランチョンセミナー、シンポジウム、一般演題が一つの会場で行われた。このため講演中の会場の出入りが少なく、比較的落ち着いた雰囲気の中でフランクな質問や十分な討論ができたとの印象を持っている。

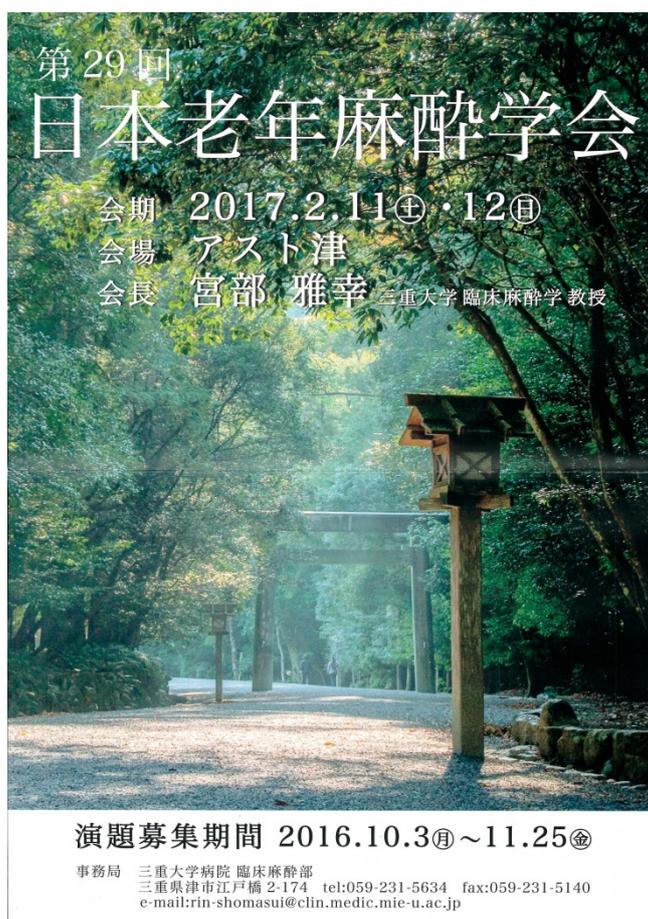


写真1 学術集会のポスター



写真2 開会のあいさつをする宮部雅幸会長

今回は「栄養と老化」をテーマとして、外科領域で最近話題になっているサルコペニアとフレイルについての特別講演が企画された。宮部雅幸会長は開会のあいさつで最新の栄養学の観点から、従来から行われてきたエネルギー源としての糖質を重視する食事摂取は間違いで、タンパク質重視(1g/kg/日)こそが筋肉量を維持するとの考えを披露された。宮部会長自身はその食事変更で、趣味としているマラソンのタイムが大幅に短縮され、昼間の眠気もなくなり快調になったことを紹介された(写真2)。

一般演題、特別講演、ランチョンセミナーの順に学術集会の報告をする。

【一般演題】

高齢者の麻酔管理に関わる難症例の提示や工夫、新しい機器の使用経験など32題が一般演題として発表された。どこの施設においても高齢者の麻酔は増加しており、多くの合併症を有し、リスクの高い患者の麻酔について聴衆から活発な討論がなされた。発表時間6分、討論4分と十分な討論ができたと思われる。発表に先立って利益相反についての開示がなされることが定着していた。これは形式的のようであるが、発表の公正さの判断から今後も必要であろう。さらには本学術集会に限らないことであるが、症例報告の発表に際しても、1. 医療安全の面から、手術や麻酔の方法が唯一の選択であったのかあるいは十分な対策や準備、患者や代諾者への説明と同意がなされていたかの検討、2. 論文で求められるように患者あるいは代諾者の了承を得ることの2点が必要になると思われるとの印象を持った。

【特別講演】

特別講演1は「エビデンスに基づく細心の周術期栄養管理とサルコペニア、—もし大学病院の外科医がビジネス書を読んだら—」と題して、同名のベストセラーで有名な京都大学移植外科の海道利実先生が、周術期栄養管理とサルコペニアに

注目し、それを多くの職種(栄養管理士、麻酔科医師、看護師など)を巻き込んで改善することで生体肝移植の飛躍的な生存率の向上をきたしたかを解説された。自分の医師としての取り組み、医療界を超えて実社会の人々とのかかわり、わかりやすいプレゼンテーションの見本となるような講演で1時間があっという間に過ぎた。「学会発表をする際にはすでに論文を書き上げる」、「自分に与えられた状況でベストを尽くす」など前向きな姿勢に共感した。早速、海道利実先生の著書を購入した。機会があれば海道先生の講演をぜひまた聞きたいと思った。

特別講演2は和歌山県立医科大学麻酔科 川股知之教授による「高齢者と骨の痛み」について、骨代謝から骨粗しょう症に至るメカニズム、加齢以外の骨粗しょう症を促進するホルモン療法、麻薬の慢性投与、生活習慣病を例に挙げ、骨の痛みのメカニズムをわかりやすく説明された。同じ麻酔科を専門とするが最近の痛み研究に疎い私には、その議論の緻密さに驚くばかりであった。この特別講演が総説として公表されれば、痛みに関心を持つ多くの麻酔科医やペインクリニック専門医にとって大変有意義であろうと思われた。

特別講演3(認定医制度講演会)はフレイル・サルコペニア、その対策と食事(栄養)と題して、名古屋大学在宅医療学 葛谷雅文教授の講演があった。これは認定医制度講演会を兼ねており、老年麻酔認定医の申請や更新に際して出席が義務付けられているものである。生活習慣病である肥満、糖尿病、高血圧、喫煙などに対して政府は国を挙げて取り組んできたがこれは働く中年世代への対策であったし、実際に、この生活習慣病対策は大きな成果を上げてきたことを立証する研究もある。65歳以上が人口全体の27%を超えて超高齢化社会に突入した日本において今後は高齢者特有の症候群である老年症候群対策を進める必要があることが力説された。その高齢者の健康維持

に重要なのは、筋肉量、筋力の維持(フレイル・サルコペニア対策)で、生活習慣病対策であったようにカロリーの過剰摂取を制限するよりも、糖質からタンパク質重視への変更がもとめられると話された。素人的で恐縮であるが、「あの老人は肉が好きだから元気で長生きしている」などとよく言われているが、そのことが実証されたように感じた。

【ランチョンセミナー】

初日のランチョンセミナーは浜松医科大学 中島教授より「周術期管理におけるクリアサイトの期待」としてわかりやすく麻酔中の循環管理の基礎と新しいモニターによる非侵襲連続動脈圧モニターについて解説があった。現在も自動血圧計で一分毎の血圧測定も可能であり、一方で動脈カニューレーションを行えば連続圧モニターと共に採血も可能であることから、無侵襲とはいえ持続モニターのために約3万円のコストと装着の手間をかけるべきかとの疑問がわいた。本デバイスが手術室でどれだけ受け入れられるか今後の状況を見ていきたい。

また2日目のランチョンセミナーで鹿児島大学 上村教授の「高齢者における筋弛緩管理」と題する講演があった。ご自身がかかわった医療裁判を例に挙げてわかりやすく筋弛緩状態の評価の重要性、そしてスガマデックスの使用に際してはまれな合併症としてアナフィラキシーショックがあるが大部分は投与後5分以内に発現していることから、麻酔終了時に吸入麻酔薬(特にデスフルラン)を止める前にスガマデックスを投与することでスガマデックス投与から手術室退室までの十分な時間を確保すべきであると強調された。

【シンポジウム】

「老年麻酔科医の老眼対策」と題して、川名信先生(宮城県立こども病院)、宮部先生(学会長)、

伊藤博隆先生(新松戸中央総合病院)より発表があった。老眼は麻酔科医に限らず高齢者の宿命であり、これに対して、3名より順に、静脈路確保、気道確保、神経ブロックについてそれぞれのデバイスによる工夫と経験が紹介された。シンポジウムの発表を通じて、老眼は加齢とともに徐々に進むが新しいデバイスも進歩することから、老年麻酔科医は自分の経験と勘だけに固守するのではなく、新しいデバイスにチャレンジしていく態度が求められると感じた。

本学術集会でテーマとなった「サルコペニア・フレイル」は手術成績(手術のアウトカム)を左右するもので外科領域でのトピックスであったが、今後、麻酔科領域においても大きな研究課題となるものと感じた。私の知るところでもすでにASA-PSの分類にADLを加えるべきであるとの論文もある。

宮部会長は、学術集会前日に評議員を伊勢神宮に引率し、評議員を対象として特別講演し、そして学術集会では自ら司会と発表で大活躍であった。私は宮部会長と会長を支えて学術集会の準備に当たった三重大学臨床麻酔科学の医局員に心より感謝した。

来年度より、福島和則幹事の篤志により「日本老年麻酔学会学術賞」(福島賞)が設けられ、前年度までの5年間に公表された老年麻酔科学分野の優れた論文の著者に贈られることが総会で承認されたので、「我こそは」と思う方はぜひ応募していただきたい。今回は香川大学 白神豪太郎教授の主催で、「超高齢社会における麻酔科医の役割」をメインテーマに琴平公会堂および琴平グランドホテルにおいて平成30年2月10、11日に開催されることとなっている。今回同様に老年麻酔に興味を持つ多くの麻酔科医が集うことが期待される。

留学速報**カルフォルニア大学ロサンゼルス校
Yibin Wang 研究室**

横 田 知 大*

はじめに

私は2011年11月から現在まで、アメリカ合衆国カルフォルニア州ロサンゼルスにある University of California Los Angeles (UCLA) にて研究を行っています。ロサンゼルスが属するカルフォルニア州は全米第3位の面積で人口は全米第1位であり、その中でロサンゼルスは最大の都市として知られています。気候は温暖でほとんど雨が降らず、湿気も少ない為、一年を通して非常に生活しやすい土地と私自身は感じています。ロサンゼルスは日本から最も近いアメリカの都市の一つで、近郊に多くの日本企業の海外拠点が存在し、多くの大学が密集した地域でもあるため、駐在や留学のため来ている日本人が多く在住しています。UCLA は1919年に設置され、カルフォルニア大学の中でパークレー校、サンフランシスコ校に次ぐ歴史をもっており、最新版の Times Higher Education World University Rankings では、14位であり、高い水準の教育と研究を行っている大学です。

留学までの経緯

私は日本にいた頃、早稲田大学の南沢亨先生(現 東京慈恵医科大 教授)の研究室で博士課程の学生として動脈管の研究を行っていました。卒業の半年前から大学から約1年半の期間留学するチャンスをもたらすことができ、現在所属する UCLA David Geffen School of Medicine, Department of Anesthesiology, Division of Molecular Medicine の Yibin Wang 教授のもとで研究することになりました。Wang 教授は、南沢教授と UC San Diego の Kenneth Chien 研究室で一緒だったこともあり、快く私を受け入れてくれました。1年半という短い期間では、研究に十分でないと考えていたので、サポート付きの留学期間終了後にポスドクとして雇ってもらいたいとお願しておきました。

研究生活

Wang 研究室は現在、教授1名、ポスドク4名、大学院生3名、客員研究員4名、技術員3名で構成されています。その他にも学生が何人か来ており、少し大所帯の研究室です(写真1)。ボスが中



写真1 Yibin Wang 研究室集合写真

*University of California Los Angeles

国オリジンであることに関係しているためか、ラボに所属する人間の多くが中国人もしくは中華系アメリカ人です。Wang 研究室では、ポスドク・大学院生のほとんどがそれぞれ独立した研究内容を持っています。もちろん研究室内外でコラボレーションを行っているため完全に独立しているというわけではありませんが、日本にいた時と比べてチームでという印象はありません。研究室には、動物の手術を行う専門の技術員、新生仔ラット心筋細胞を週1回提供する技術員がいるため、安定したデータを得る環境が整っています。

こちらに来るまでのアメリカでの研究スタイルは朝早く始まり、夕方には皆帰ってしまうというイメージでした。しかしながら、われわれの研究室はこれといった時間に対しての規則はなく、欧米系の人・技術員は10~18時勤務、土日祝日は休み、アジア人は10時ぐらいから仕事が終わるまで、土日祝日も実験という形態で日本とほとんど変わりがないと感じています。そのため、私は順応しやすかったです。周りの研究室を見て私が感じたのは、アジア人は、ほぼ毎日働いて遅くまで研究するというスタイルなのだと思います。もちろん強制ではなく、個々のスタイルに合わせて研究を進めています。

毎週金曜日午後3時から約2時間ラボミーティングが行われ、そこでそれぞれの進捗発表や最新の論文紹介が行われラボメンバーとデータや最新の論文についてディスカッションをしています。また毎週月曜の午前中に心血管系研究を行っている UCLA の研究者が集まり、他大学から講演者を呼びセミナーを行っており、多くの知識を得られます。

自身の研究について触れますと、私自身は出生前後の心血管発生を主に研究してきたのですが、Wang 研究室は主に心不全を研究していました。最初の1年は、以前の学生時の研究を引き継ぎ、心不全を研究しながら自身のテーマを考えることになりました。新たなテーマは心不全に着目しようかと迷ったのですが、やはり心発生をテーマにしたいという気持ちが強く、今現在行っている新生仔期マウスにおける左室と右室の発生相違のメカニズムを研究してみようとなりました。研究室でメインにしていないテーマでも、自身の興味があることを研究させてもらえるというのが Wang 研究室の良いところとも感じています。研究テーマへのアプローチの難しさもさることながら、研究室には心発生研究をしている人がいなかったのが苦労しましたが、Wang 教授や周りのサポートもあり6年目にしてやっと論文にできそうまでホッとしています。

その他の生活

まず私がロサンゼルスに来て最初に苦労したのは家探しでした。こちらに来たのが11月半ば過ぎで、入れ替わりの多い7月~8月の時期に良い物件はうまってしまっていたので予算内で選べる物件がほとんどなかったのを覚えています。やっとの思いで家を決めて、入居してその日のうちに最低限の家具を買おうと思ったのですが、その日はアメリカでの大きな祝日の一つであるサンクスギビングデーでした。日本から来たばかりの私はどこの店もその日は空いていないことを知らずに布団も買えず、寒い中日本から持ってきた服にくるまって寝たのは今ではいい思い出です。もう一点苦労した点を挙げるとしたら、電話での対応でした。多くの契約や問題が発生した場合にメールでなく、電話でやり取りをすることがほとんどですが、電話越しで英語を聞き取るとはもともと英語が得意でなかった私にはなかなか大変でした。

食生活に関して言えば、ロサンゼルスは日本人が住むには全く問題のない都市です。他の都市に在住している日本人に羨ましがられるほどに、日本の食があふれています。近くには、日系スーパーが3種類ありますし、いわゆるアメリカ寿司でない日本の寿司、つじ田や一幸舎といった日本でも馴染みのあるラーメン屋など、様々な日系レストランが多く存在しています。

多くの日本人コミュニティが存在するのも一つの特徴かと思います。その中の一つをご紹介しますと、Southern California Japanese Scholars Forum (SCJSF) という南カルフォルニアにある大学や企業に属する日本人研究者、学生、大学院生、短期長期留学生が参加しているコミュニティがあります。ここでは、様々な研究分野・職種の方々の講演を聞くことができ、交流を深めるきっかけともなりとても有意義なものです。

研究室内外の仲間と大学の近くのバーで飲むのもまた楽しみの一つです(写真2)。普段ラボで話さないような話をしたり、たわいもない話をして交流を深めています。夏に周りの研究室と合同でバーベキューをしたり、サッカーをしたりとイベントが時々あります。

せっかくアメリカに来たのだから、旅行に行くのも楽しみの一つだと思います。ロサンゼルスから車で6時間のところにヨセミテ国立公園、9~10時間のところにグランドキャニオンやセドナ、アンテロープキャニオンといったアメリカらしい国立公園があり雄大なアメリカの自然を感じることができます(写真3,4)。近場では、車で4時間のところにラスベガスがあるので、そこでエンターテイメントを楽しむのも良いかと思います。



写真 2 研究室の仲間と大学近くのバーでの写真



写真 3 グランドキャニオンでの写真



写真 4 モニュメントバレーへと続く長い道での写真

最近の出来事の中では、大統領選が非常に印象に残っています。仕事を終えて、夕飯ついでにバーに行った際、大統領選の速報が行われており、トランプ有利になるたびに悲鳴が上がり、最終的には湿っぽい空気が流れていました。こちらの選挙に対する関心の強さを強く感じる 1 日でした。

最後に

これを読んでくださっている方々の中で、海外

で研究をする機会がある方がいらっしゃれば、多くの方に挑戦してもらいたいと私は感じています。海外の研究仲間を得ることができるいい機会になると思います。アメリカでの研究のきっかけを与えてくださった東京慈恵医科大の南沢享教授、UCLA で私をサポートしてくださっている Yibin Wang 教授をはじめとした全ての先生方に感謝申し上げます。

一文献紹介

I

非心臓手術前にアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬を中止するか、継続するか：VISION (Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluation) コホートでの解析

Roshanov PS, Rochwerg B, Patel A, et al: Withholding versus continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers before noncardiac surgery: An analysis of the Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluation (VISION) prospective cohort. *Anesthesiology* 2017; 126: 16-27.

アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) の術当日投与は、特に、揮発性麻酔薬との相互作用で低血圧を惹起することが指摘され、添付文書に『手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。』と記載されている。しかし、これらの薬剤を慢性的に使用している非心臓手術患者が、手術に際して投薬を中止するとその予後にどのような影響があるかは、コントロールされた前向き研究では明らかにされていなかった。

2007 年から 2011 年にわたる国際前向きコホート研究で、45 歳以上の ARB あるいは ACEI 投薬を受けている患者 4,802 人を含む、非心臓手術を受ける合計 14,687 人の患者データを解析した。ARB あるいは ACEI 投薬中止と非心臓手術後 30 日までの全ての原因による死亡、脳梗塞および心筋障害との複合関連 (主要評価項目)、および術中、術後の臨床的意義のある低血圧 (収縮期血圧 < 90 mmHg) との関連 (副次評価項目) を、多変量解析モデルを用い評価した。

ARB あるいは ACEI 投薬を継続した患者に比し、これらを手術 24 時間以内に中止した患者 1,245 人 (26%) は、非心臓手術後 30 日までの全ての原因による死亡、脳梗塞および心筋障害の複合関連の頻度が有意に少なかった (150/1,245 人 [12.0%] 対 459/3,557 人 [12.9%]; 補正相対危険度 0.82; 95% CI, 0.70~0.96; P=0.01)。また、術中の臨床的意義のある低血圧との関連についても、投薬を中止した患者で有意に低頻度だった (補正相対危険度 0.80; 95% CI, 0.72~0.93; P<0.001)。しかし、術後の低血圧頻度については両群に差はなかった (補正相対危険度 0.92; 95% CI, 0.77~1.10; P=0.36)。これらの結果は、どの術前血圧レベルの患者同士と比較しても同様であった。

ARB あるいは ACEI を術前に使用している非心臓手術患者が、手術に際しこれらの投薬を中止すると周術期死亡や血管リスクを軽減できる。これらの結果を支持する大掛かりな無作為試験が必要になるが、その結果が得られるまでの間は、非心臓手術患者で手術前 24 時間は ARB および ACEI 投薬を中止させる方が良いと考えられる。

【注】

※VISION コホート：Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluation の略で、Vascular の V、In の I、Surgery の S、cOhort の O 及び evaluation の N から名付けられた。

※60 歳未満の若い患者では、術後 2 日目までの ARB 非再開は、術後 30 日死亡率を高める要因となることが遡及的研究 (*Anesthesiology* 2015; 123: 288-306) で明らかにされており、これら薬剤の中止および再開のタイミングについてはさらなる研究が必要である。

一過性受容器電位チャネル Ankyrin 1 活性化は齧歯類で心筋細胞の虚血再灌流障害を抑制する

Lu Y, Piplani H, McAllister SL, et al: Transient receptor potential ankyrin 1 activation within the cardiac myocyte limits ischemia-reperfusion injury in rodents. *Anesthesiology* 2016; 125: 1171-80.

近年、痛みの伝導経路と虚血再灌流障害の細胞内経路とのクロストークが指摘されるようになった。本研究では、痛みの伝導に重要な役割を果たす一過性受容器電位チャネル Ankyrin 1 (TRPA1) が心筋細胞に存在するか、また、このチャネルが虚血再灌流障害を制御するかを明らかにすることを目的とした。

TRPA1 の生化学的解析には、定量的ポリメラーゼ連鎖反応、ウエスタンブロッティング解析および免疫蛍光法を用いた。TRPA1 がどのように心筋細胞障害に関与するかを明らかにするため、ラット心臓虚血再灌流 in vivo モデルと摘出ラット心筋細胞での低酸素-再酸素化 in vitro モデルを用いた。

生化学的解析で TRPA1 が心筋細胞内に存在することが明らかになった。さらに、ラット心臓虚血再灌流 in vivo モデルで、TRPA1 活性化物質 ASP 7663 と optovin は心筋障害を有意に抑制した (対照 66 ± 6% に比し、梗塞サイズそれぞれ 45 ± 5%*、44 ± 8%* に減少; 各群 n=6; 平均 ± 標準偏差; *P<0.001)。逆に、TRPA1 を抑制するとモルヒネの梗塞巣減少作用は消失した。摘出ラット心筋細胞での低酸素-再酸素化 in vitro モデルでは、ASP 7663 と optovin は再酸素化時の心筋細胞死を有意に減少させた (対照 36 ± 3% に比し、それぞれ

20 ± 3%*, 22 ± 4%*; 各群 n=6; 平均±標準偏差; *P<0.05)。さらに、TRPA1 活性化物質の梗塞抑制作用は in vivo モデルの再灌流時にも認められた。

本研究は、TRPA1 が心筋細胞に発現しており、このチャネルが心筋障害の制御に重要な役割を果たすことを初めて明らかにした。本研究結果は、シクロオキシゲナーゼ2阻害薬やその他の抗炎症薬などの鎮痛薬が TRPA1 活性を抑制することで、心血管リスクを高めてしまうことを示唆しているのかもしれない。

基準脈圧、急性腎障害と非心臓手術後の死亡率

Oprea AD, Lombard FW, Liu WW, et al: Baseline pulse pressure, acute kidney injury, and mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2016; 123: 1480-9.

脈圧の増大は、心臓術後急性腎障害の重要な独立危険因子である。本研究は、高い基準脈圧が非心臓手術後の急性腎障害と30日間死亡率に関与するか否かを明らかにすることを目的とした。

2006年1月から2009年12月までにデューク大学メディカルセンターで非心臓手術を受けた9,125人の成人患者を対象とした。基準血圧は、麻酔導入前の自動血圧記録システムで記録された最初の5回測定値の平均と定義した。術後急性腎障害は、術後の最初の10日間で血漿クレアチニン値が術前値に比して50%以上増加か、48時間ごとに0.3 mg/dL以上上昇した場合とした。基準脈圧がこれらの患者の術後急性腎障害と30日間死亡率に関連するかについて多変量ロジスティック回帰分析を行った。

これら9,125人の患者で、基準脈圧<40 mm Hgが1,426人(15.6%)、40-80 mm Hgが6,926人(75.9%)、>80 mm Hgが773人(8.5%)であった。急性腎障害の頻度は、19.8%で、うち8.4%(151人)、4.2%(76人)がそれぞれステージIIあるいはIIIの急性腎障害を引き起こしていた。術後急性腎障害に関しての危険因子調整モデルでは、高い基準脈圧は、術後急性腎障害と強い相関があった(補正オッズ比 [OR] 20 mm Hg 脈圧上昇につき 1.17; 95%信頼区間 [CI] , 1.10~1.25; P<0.0001)が、軽度術後急性腎障害のみに有意な相関があった(ステージI腎障害; OR, 1.19; 95% CI, 1.11~1.27; P<0.0001)。

非心臓手術を受ける患者でも、高い基準脈圧は、術後急性腎障害と有意な相関があるものの、高度な腎障害や術後30日死亡との相関は認めないことが明らかとなった。

【注】

本研究での急性腎障害のステージ分類

I: 急性腎障害の基準を満たすがIIおよびIIIの基

準を満たさないもの

II: 術後10日間で血漿クレアチニン値が2~2.9倍(100~200%)に上昇

III: 術後10日間で血漿クレアチニン値が3倍以上(>200%)に上昇したか、血漿クレアチニン値 >4 mg/dLに上昇した場合

(愛知医科大学医学部麻酔科学講座 木下 浩之)

II

マクロファージ活性化における Delta-like ligand 4-Notch シグナリング(総説)

Nakano T, Fukuda D, Koga J, et al: Delta-like ligand 4-notch signaling in macrophage activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36: 2038-47.

要約: Notch シグナル伝達経路は、様々な細胞型および器官の発生を調節し、成人の疾患メカニズムにも寄与する。心血管系疾患や代謝性疾患における役割が示されている。また Notch シグナル伝達の要素は、免疫細胞の表現型を制御する。Notch 経路のデルタ様リガンド4(Dll4)は、in vitro および in vivo での活性化マクロファージの炎症性を促進する。Dll4 遮断は、マウスの慢性アテローム性動脈硬化症、静脈グラフト病変、血管石灰化、インスリン抵抗性および脂肪肝を減弱させる。このように、Dll4-Notch 経路は、心臓・代謝障害の共有メカニズムに関与し、これらによる世界的な健康問題を改善する潜在的治療標的となる可能性がある。

まとめ: 心臓・代謝障害において活性化マクロファージの関与があり、その関係性を理解することが新しい治療法の開発につながるとされている。アテローム動脈硬化性血管障害での活性化マクロファージの新たな引き金を引くメカニズムを探究した研究では Dll4 媒介性炎症が、アテローム動脈硬化症および石灰化、静脈グラフト病変、インスリン抵抗性、肥満および脂肪肝の共通機構であることを示唆している。さらに in vitro データによれば、IL-1 β のような炎症性刺激薬は Dll4 のマクロファージ発現を誘導する。In vitro および in vivo データでは、IL-1 β 、IL-6、CCL2/MCP-1、iNOS、NF- κ B が Dll4-Notch シグナル伝達の下流遺伝子であることを同定した。これらによって Dll4-Notch によって増幅された過剰なマクロファージ活性化が炎症誘発性環境を持続させることを示唆している。Dll4 遮断では、脂肪および肝臓におけるマクロファージ負荷を減少させ、これはインスリン抵抗性および脂肪肝を減弱するための根本的な共有機構であることを示唆した。さらなる研究が必要となるであろうが、マクロファ-

ジ活性化および心筋代謝性疾患における Notch シグナル伝達の役割を調べるための研究は、新しい治療法の開発に向けた重要な第一歩である。

心血管系と中枢神経系における ADAM17 (a disintegrin and metalloprotease 17) の機能 (総説)
Xu J, Mukerjee S, Silva-Alves CR, et al: A disintegrin and metalloprotease 17 in the cardiovascular and central nervous systems. *Front Physiol* 2016; 7: 469.

要約 : ADAM17 (A Disintegrin And Metalloprotease 17) は切断され metalloprotease を生じる部分と細胞膜に局在して留まる disintegrin を生じる部分から構成され、metalloprotease は多種多様な細胞表面タンパク質を切断する。哺乳類の体細胞に発現し、そのタンパク質分解作用はいくつかの生理的および病理学的プロセスに影響を及ぼす。この総説は ADAM17 の分子 (構造)、心血管系のシグナリング、心臓・脈管系の病態への関与、さらに自律神経と心血管調節機構にフォーカスをあてた。

まとめ : 本論文は、ADAM17 に関する 150 本以上の論文をまとめた総説である。記載されている内容は、ADAM17 の構造、転写経路、タンパク質分解酵素としての機能であり、最後に ADAM17 を標的とした新たな治療法の提案並びに課題を示している。本総説では、ADAM17 のタンパク質切断 (shedase) 活性により引き起こされる心臓、血管、脳 (中枢) での現象を数多く記載している。胚形成や生体への発達段階に関与する Notch シグナル、EGFR シグナルへの影響やサイトカインや細胞接着分子に影響する TNF- α の活性化、アンジオテンシン系の ACE2 による代償機構などが主な関連である。細胞質の様々な基質に作用しており、ADAM17 の発現の有無は病態形成に大きく関与する。

ここでは、本総説で取り上げられている血管新生について一部紹介する。ADAM17 は、アンジオテンシン II (Ang-II) によって誘導されるタンパク質である。誘導された ADAM17 は EGFR シグナルを介して血管リモデリングを引き起こす。また、Ang-II を介して誘導されるフィブロネクチンや TGF- β は線維化を引き起こす。それらの経路に ADAM17 は高血圧とは無関係に関与する。

血管新生に伴う酸化ストレスにより炎症反応を促進しプラークを不安定化するが、ADAM17 は抗血管新生因子トロンボスポニン I の発生を抑制することで血管新生を促進している。内皮細胞での EGFR シグナルを活性化することで血管新生を起こす。平滑筋細胞では内皮細胞由来 ADAM17 により EGFR リガンドが放出されてい

る。このことより、特異的な ADAM17 の阻害が EGFR シグナル、VEGFR シグナルの抑制を行うことにより、血管新生の治療標的となり得る。しかし、ADAM17 の代償機構として ACE2 が作用し、心筋障害、脳卒中などを引き起こす。その為、ADAM17 を治療標的として活用するには、効率性と特異性が課題である。

CYP2E1 により産生されたハロゲン化炭化水素代謝産物による肝障害に対する caspase-8 および -9 の寄与

Ijiri Y, Kato R, Sadamatsu M, et al: Contributions of caspase-8 and -9 to liver injury from CYP2E1-produced metabolites of halogenated hydrocarbons. *Xenobiotica* 2017; 12: 1-13.

薬物誘発肝障害は、前臨床段階で予測することが困難である。この研究は、四塩化炭素 (CCl₄)、ハロタンまたはセボフルランで処理したラット (in vivo) および培養細胞 (in vitro) の両方において、CYP2E1 代謝産物誘導肝障害における caspase-8 および -9 の役割を明らかにすることを目的とした。ヒト肝がん細胞 (FLC-4) は、3 次元培養で維持され、単独またはヒト単球性白血病細胞 (THP-1) と共培養された。in vivo、in vitro 実験ともに、肝機能障害および組織学的な評価では、セボフルラン投与群においては正常であった。CCl₄ 処理では、血中 AST/ALT レベル、肝 caspase-3 および -9 活性および肝臓マロンジアルデヒドを増加させ、小葉性肝細胞壊死を伴っていた。ハロタンは AST/ALT レベル、caspase-3 および -8 活性を増加させ、広範囲の肝毒性を併っていた。in vitro で、CCl₄ 処理は caspase-9 活性を増加させ、ミトコンドリア膜電位 (MMP) および細胞生存度の両方を低下させた。共培養において、ハロタンは caspase-8 活性を増加させ、MMP および細胞生存率を低下させた。単培養および共培養において CYP2E1 ノックダウン細胞には毒性応答はなかった。CYP2E1 誘導性代謝物は、ハロゲン化炭化水素毒性に大きく関与した。肝細胞 caspase-8 および -9 活性の変化は、薬剤性肝障害を引き起こす代謝産物の新規バイオマーカーであり、新薬の前臨床段階において薬物の臨床試験における薬物誘発肝障害を予測できる可能性がある。

カプサイシン皮下 1 回投与でのリポ多糖類 (LPS) 処置マウスにおける生存率改善のメカニズム

Ijiri Y, Kato R, Sasaki D, et al: Mechanisms of increased survival in lipopolysaccharide-treated mice with a single subcutaneous capsaicin challenge. *Int J Clin Pharmacol*

Toxicol 2016; 5, 202-8.

背景：カプサイシン (capsaicin、トウガラシの辛み成分) には、様々な生物活性 [例えば transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV-1) の刺激作用や腫瘍壊死因子 α (TNF- α) の抑制作用] がある。この研究は、リポ多糖類 (LPS) 投与した敗血症ショックモデルマウス (3 日以内で生存率 10% 以下) の生存率改善度を TRPV-1 agonist である capsaicin と TRPV-1 antagonist である capsazepine とで比較した。

方法：LPS 20 mg/kg 腹腔内、1 回投与敗血症モデルマウスを用いて、capsaicin (TRPV-1 agonist) と capsazepine (TRPV-1 antagonist) 投与群での生存率を比較検討した。HE 染色、TUNEL 染色、NF- κ B の DNA 結合活性等を行った (in vivo)。また、LPS 処理 RAW264 細胞において、TNF- α を酵素結合抗体免疫測定法で測定した (in vitro)。

結果：LPS 20 mg/kg 投与群の生存率は 7.7%、LPS+4 mg/kg capsaicin 群のそれは 92.3%、そして、LPS+40 mg/kg capsazepine 群のそれは 53.8% であった。capsaicin は圧倒的に LPS 処置による生存率を改善した。また、肝臓組織において LPS 投与により NF- κ B の DNA 結合活性は有意に増加したが、capsaicin はこれを有意に減少した。LPS 投与マウスでは、肺胞上皮および肝臓実質細胞の TUNEL 染色陽性細胞が増加したが、capsaicin 投与群において有意に減少した。さらに、RAW264 細胞 (マウス白血球の単球) において、capsaicin は LPS 刺激によるマクロファージからの TNF- α の放出を有意に抑制した。

結論：LPS 投与マウスにおける capsaicin の生存率改善は 92.3% で、TRPV-1 作用だけでなく、マクロファージからの TNF- α 放出抑制作用を示すことで生存率改善が説明された。したがって、capsaicin は有望な LPS 関連疾患 (重症敗血症、感染性ショック) 治療の選択肢である可能性がある。

抗凝固剤が腫瘍細胞による血小板からの血管新生タンパク質の分泌を阻害するかの検討

Battinelli EM, Markens BA, Kulenthirarajan RA, et al: Anticoagulation inhibits tumor cell-mediated release of platelet angiogenic proteins and diminishes platelet angiogenic response. *Blood* 2014; 123: 101-12.

要約：抗凝固剤が PAR1 を介したシグナル伝達を妨げ、血小板からの血管新生タンパク質の分泌を阻害し、血管形成能を減少させた。

まとめ：血小板は腫瘍形成において重要な役割を果たし、炎症、血管新生および腫瘍細胞の転移播種に寄与するといわれている。また血小板上

のプロテイナーゼ活性化受容体 (PAR) のトロンビン誘発性活性化が血小板を刺激して血管新生因子を放出し得るので、抗凝固剤は、トロンビン媒介性の PAR1 活性化の調節による血小板からの血管形成タンパク質の放出を減少させる可能性がある。本研究は健康なヒトから採血した血小板を用い、腫瘍細胞もしくは ADP やトロンビンにより血小板を活性化させることで血管新生タンパク質の放出や腫瘍細胞増殖に影響を与えるということを示した。さらに抗凝固剤により前処理することにより血小板からの血管新生タンパク質である VEGF 分泌、内皮細胞の遊走数、血管形成能を評価した。いずれも抗凝固剤によって減少した。また PAR1 アンタゴニストにより VEGF 濃度の減少、エンドスタチン濃度の増加や血管新生能の減少もみられた。一方で PAR1 アゴニストにより VEGF 濃度が増加した。これらの結果より、著者らは抗凝固剤が PAR1 を介したシグナル伝達を妨げ、血小板からの血管新生タンパク質の分泌を阻害し、血管形成能を減少させたと結論した。また著者らはこれらの結論を踏まえ、PAR1 アンタゴニストは腫瘍増殖および転移の調節のための新規の治療標的となりうるのではないかとも言及している。

(大阪薬科大学循環病態治療学 井尻 好雄)

III

治療抵抗性高血圧における腎交感神経デナベーションとスピロラクトン：日内変動と血圧変動への効果

de la Sierra A, Pareja J, Armario P, et al: Renal denervation vs. spironolactone in resistant hypertension: effects on circadian patterns and blood pressure variability. *Am J Hypertens* 2017; 30: 37-41.

治療抵抗性高血圧の治療法において、薬物療法においてはスピロラクトンの投与、デバイス治療においては腎交感神経デナベーション (RDN) の有用性が報告されている。RDN においては、シャムコントロールを用いた試験において、降圧効果の有用性が示されなかったため、その有効性は現在議論があるところである。高血圧の管理において、血圧レベルだけでなく、24 時間自由行動下血圧計 (ABPM) で捉えられる日内変動異常や血圧変動性の増大も臓器障害や心血管イベントと強い関連がある。本研究は、ABPM で捉えられるこれらの指標の改善が、治療抵抗性高血圧の症例において、スピロラクトン (n=13) と RDN (n=11) によって差があるかどうかを検討したものである。ABPM で評価された血圧レベルは、RDN

群に比べてスピロラクソン群で明らかに低下した。血圧日内変動の変化は両群間で差を認めなかったが、24時間の拡張期血圧(DBP)の血圧変動性、加えて覚醒時と睡眠時に分けたDBPの変動性がスピロラクソン群と比較し、RDN群で有意に低下した。明確な理由にははっきりしないが、血圧変動性の増大は交感神経活性亢進が要因の一つとも考えられており、RDNが交感神経活性抑制効果を有することを裏付ける結果かもしれない。血圧レベルと血圧変動性のどちらにターゲットを置くかによって、治療抵抗性高血圧の治療戦略を考慮する必要があることが示唆される。

治療抵抗性高血圧の症例において、スピロラクソン投与による治療と腎交感神経デナベーション(RDN)は、血圧レベルの低下はスピロラクソン投与が優れるが、血圧変動性の抑制はRDNが優れる。

高血圧患者における肥満、血圧変動、右室の機能・形態の関係

Tadic M, Cuspidi M, Vukomanovic V, et al: The association between obesity, blood pressure variability, and right ventricular function and mechanics in hypertensive patients. J Am Soc Echocardiogr 2016; 29: 802-11.

背景・目的：血圧変動、右室のリモデリング、肥満は心血管イベントに関連していることから、高血圧患者では体型の違いによって血圧変動が右室の機能や形態に関連していると仮説をたて、高血圧患者を正常体重、超過体重、肥満の3群に分け、血圧変動と右室機能および形態の関係について調べた。

方法：retrospectiveの横断研究で127名の無治療の高血圧患者を対象とし、正常体重(BMI<25 kg/m²)、超過体重(25≤BMI<30 kg/m²)、肥満(BMI≥30 kg/m²)の3群に分けた。自由行動下血圧測定(ABPM)、2D心エコーにて右室strainおよびstrain rate、3D心エコーにて右室容積、右室一回拍出量、右室駆出率を測定した。

結果：日中、夜間、24時間の各血圧変動は超過体重群および肥満群で正常体重群よりも大きかった。右室の壁厚と三尖弁のE/e'は肥満群で他の群よりも高値であった。2Dエコーの右室longitudinal strain(-24.1±3% vs -23.3±3.2% vs -27.7±3.3%, P=0.004)とsystolic strain rateが正常体重群と比較して肥満群で有意に低かった。3Dエコーによる右室容積は肥満群よりも正常体重群・超過体重群で小さく(平均右室拡張末期容積65±6 vs 67±7 vs 71±8mL/m², P=0.001)、右室駆出率は肥満群で低下していた(60±4% vs 58±3% vs 57±3%, P<0.001)。夜間血圧の変動指数は日中

血圧変動パラメータよりも右室 global longitudinal strain と右室容積に関連していた。

結論：高血圧未治療の患者では血圧変動と右室形態・機能は肥満の影響を受け、血圧変動は右室リモデリングに関与していた。

riser型血圧変動はHFpEFの予後不良を予測する新たな因子である

Komori T, Eguchi K, Saito T, et al: Riser pattern is a novel predictor of adverse events in heart failure patients with preserved ejection fraction. Circ J 2017; 81: 220-6.

収縮力の保たれた心不全(HFpEF)の心血管予後は収縮力の低下した心不全(HFrEF)と同様であることが示されている。HFpEFではどのような因子が心血管予後を予測するのかが明らかでない。著者らはriser型血圧変動として知られる異常な血圧日内変動パターンがHFpEFの予後を悪化させる因子という仮説について検証した。

入院中に自由行動下血圧測定(ABPM)を行った心不全患者の前向き観察研究を行った。516名の平均年齢69歳、男性321名、女性195名の心不全患者を20.9ヵ月追跡したところ、総死亡と心血管イベントを含む複合エンドポイントが220名の患者に生じた。 Kaplan-Meier解析では、HFpEF群において、riser血圧変動群が他の血圧変動パターン群に比べてイベント発生が有意に多かった(HR 3.01, 95%CI 1.43~6.08, p<0.01)。しかし、HFrEFではこの傾向は認められなかった。本研究からはriser型血圧変動はHFpEFの心血管予後の新たな予測因子であることが示された。

riser型血圧変動がHFpEFにおいてのみ予後規定因子になった理由としては、HFpEFの拡張障害のために心不全患者に夜間に生じる心臓への体液移動が代償できず心不全を発症すること、HFpEFで認められる血圧上昇に関連した臓器障害が、riser型血圧変動により助長されることが考えられた。

腎血管狭窄を伴う高血圧患者における経皮的腎血管形成術が診察室血圧、家庭血圧および家庭の血圧変動に及ぼす効果

Iwashima Y, Fukuda T, Kusunoki H, et al: Effects of percutaneous transluminal renal angioplasty on office and home blood pressure and home blood pressure variability in hypertensive patients with renal artery stenosis. Hypertension. 2017; 69: 109-17.

要約：腎血管形成術は線維筋性異形成群でより有意に早朝収縮期血圧の低下効果がみられた

が、線維筋性異形成群、動脈硬化性狭窄群いずれの群においても平均血圧レベルの低下に関係なく血圧変動を抑制する効果がみられた。

腎血管狭窄症は二次性高血圧や治療抵抗性高血圧の原因として鑑別すべき疾患であり、中でも線維筋性異形成と動脈硬化性狭窄との関連がしばしばみられる。これまでの無作為化試験でも経皮的腎血管形成術の降圧効果と腎保護効果は証明できておらず、特に報告は動脈硬化性狭窄に限られている。また経皮的腎血管形成術の早期合併症としての再狭窄を過小評価していた可能性があり、降圧効果は診察室血圧を用いていたが、最近のガイドラインでは家庭血圧を指標にすることが推奨されている。本研究は、腎血管狭窄症のある高血圧患者 126 人において経皮的腎動脈形成術を施行し、術後 1 年間エコーで再狭窄がない症例での家庭血圧を指標とした形成術の効果を

血圧変動も含め線維筋性異形成と動脈硬化性狭窄両群でみていることに意義がある。結果は両群ともに 12 ヶ月後の診察室血圧は低下するものの群間に有意差はなく、早朝収縮期血圧の低下は線維筋性異形成群でより顕著であった。特に両群間ともに平均血圧レベルの低下に関係なく血圧変動を抑制する効果がみられ、コントロール不良な家庭血圧患者は 77%から術後 38.9%へ減少した。また術後のコントロール不良群を予測する独立した予後予測因子は、高血圧罹患期間、動脈硬化性狭窄、蛋白尿であった。とりわけこれらの予測因子をもつ患者では治療効果をみるためにも家庭血圧測定が重要である。

(自治医科大学大学院医学研究科心血管病学
苅尾 七臣)

新著紹介

生き物たちは $3/4$ が好き 多様な生物界を支配する単純な法則

ジョン・ホイットフィールド著

化学同人; A5 判/352 頁/2009 年(本体 2,200 円+税)

「ゾウさんもネコもネズミも心臓はドッキンドッキンドッキンと 20 億回打ってとまる」

1992 年出版の「ゾウの時間 ネズミの時間(中公新書)」で有名な一文であるが、この「ゾウの時間 ネズミの時間」の書中では哺乳類の心拍数や寿命などの時間に関するものは、おおよそ体重の $1/4$ 乗に比例することが紹介されている。生物の体の大きさに関わらず、2つの指標の間に成り立つ両対数線形関係はアロメトリーとよばれる。もし個体レベルのみならず生物全体を支配する法則があるとすれば、それは私たち医師や医学研究者にとって、とても興味深いものである。

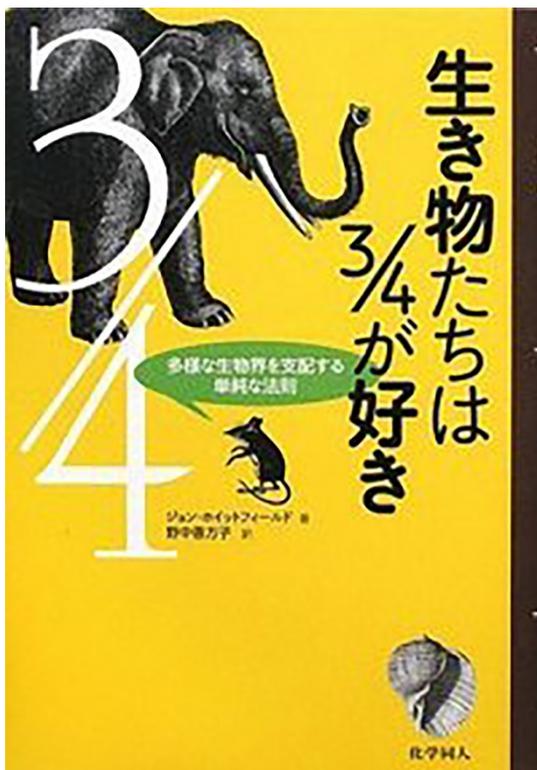
本書は、イギリスのサイエンスライター、ジョン・ホイットフィールドによる「In the Beat of a Heart: Life, Energy, and the Unity of Nature」の翻訳書である。本書では、物理学と数学の手法と概

念を取り入れて生物界を支配する法則を探索し、上記のアロメトリーについて歴史的背景や学説史を中心に詳しく取り扱っている。邦題の「生き物たちは $3/4$ が好き」は、本書で焦点を当てている生物の体重に対する代謝アロメトリー指数(代謝率と体重)が、どの生物でも普遍的に 0.75 であることに由来している。

本書は、前半と後半で大きく2つの部分から構成されている。本書の前半では、生物学の法則を解き明かすための歴史的背景が、後半ではマクロ生態学の取り組みがそれぞれ紹介されている。本稿では以下にその一部を紹介したい。

本書のテーマのひとつは、「エネルギー獲得の観点から見た生物の体のサイズ」の謎を紐解いていくことである。よく知られているように、動物は体が大きくなると単位体重あたりの代謝効率は小さくなり、その一方で体が小さくなると代謝効率は大きくなる。ここで「代謝効率を決めるのは何か」という疑問が生じる。その疑問を解決するために、本書では多くの先人たちが登場する。

ドイツの生理学者であったマックス・ループナーは、ネズミからウマにいたるまで様々な大きさの動物で実験を行い、代謝率に関連があるのは体表面積であると結論づけた。このとき、すでに体表面積は体重の $2/3$ 乗で規定されることが証明されており、ループナーは体重から推定したイヌの体表面積と代謝率が比例していることを見出したのだった。それからしばらくの間、代謝率と体重の間にも同じように $2/3$ 乗の関係が成り立つと考えられていた。しかしながら、それは誤りであったことが判明する。後に別の研究者であるマックス・クライバーによって、代謝率は体重の $2/3$ 乗ではなく、 $3/4$ 乗に比例することが示される。その後多くの追試が行われ、クライバーが行った実験の結果は支持されていくことになる。本書では、「科学の悲劇は、美しい仮説がぶざまな現実によって否定されることだ」とトマス・ハクリーの言葉を引用しつつ、ループナーの美しい仮説は「美しい現実」によって否定されたと表現し



ている。ここでクライバーの実験結果によって、どこから「3/4」という数字が出てきたのか、新たな疑問が生じてくる。この生物学のスケーリングの謎に一つの答えを与えたのは、それから20年後の物理学者を中心とする別の研究者グループであった。素粒子物理学のトップであったジェフリー・ウェストは、50歳を過ぎて生物の寿命に興味をもち、生物学を独習し始めた。ここでは詳細は割愛するが、ウェストらのグループは、血管ネットワークに着目したところ、あるキーワードが浮かび上がり、上記の疑問に一つの答えを与えることになった。

これは本書の一部の紹介である。本書では、その他にも生物の法則性や統一性を見出そうとし

た多くの研究者が登場する。印象的なのは、生物やシステム全体が機能する様子を知るためには、時に細部を犠牲にし、鳥瞰的にみる必要性があることを記述している点である。上で紹介したウェストは、実際の血管ネットワークの複雑さや多様性をあえて省くことで、生物学のスケーリングに一つの答えを与えることができた。

「自然はみごとにまで単純なのか、それともみごとにまで複雑なのか。そのどちらも真実である。」筆者のエピローグの一文は印象的である。

(国立循環器病研究センター 福満 雅史)

施設紹介

地方行政独立法人福岡市立病院機構 福岡市立こども病院

石川 司 朗*

西日本唯一の公立こども病院

福岡市立こども病院の前身である福岡市立こども病院・感染症センターは、1980年(昭和55年)9月に福岡市中央区に開院しました。この設立には、今上天皇のご成婚を記念して発足した国立小児病院(現・国立成育医療研究センター)に対比して、西日本にもこどものセンターをとの地元関係者の熱意から、当時の進藤一馬福岡市長と合屋

長英九州大学医学部小児科教授を軸とし、九州大学をはじめとした地元の関係者の大きな力添えがありました。次代を担うこども達が心身ともに健やかに育成することを目的とし、こどもの成長と発達という特性に対応できる医療をおこなう高度小児医療部門と、感染症を取扱う感染症部門を2本の柱とし、主として一般の診療機関で診断、治療が困難な患者を対象とする高度専門の医療施設と位置づけられました。



写真1

*福岡市立こども病院循環器センター

小児循環器専門のチームの結成

高度専門医療の対象疾患として小児循環器疾患(とくに先天性心疾患 CHD; congenital heart diseases)が位置づけられました。その後第2代病院長(～2000年)となられた故本田恵名誉院長を軸に、九州大学医学部心臓外科教室から安井久嵩先生(名誉教授)を迎えてはじまりました。心臓外科は手術に専念し、患者の検査や術前術後管理を循環器科(小児科医)が担当し、麻酔科、新生児科の協力を得てセンターとして機能し、現在の循環器センターに継承されています。開院時の医療レベルは大学病院でさえ Fallot 四徴症の半分が元気になるかどうか? といったものであり、循環器小児科医も総肺静脈還流異常症をはじめてみたというのが実情であったと先輩から聞きおよびます。その後、当院は着実に実績を重ね、1987年(私が米国留学から帰国し本院に勤務しはじめた年)に福岡市で開催された日本小児循環器学会学術総会(本田恵会長)では、完全大血管転位症に対する新生児期大血管スイッチ術(Jatene 手術)や完全房室中隔欠損の乳児期開心術といった難しいCHDの良好な成績を発表しました。この際、当時の最先端医療施設であった東京女子医科大学の故高尾篤良名誉教授から『おめでとうございます。この先、九州のCHD患者が関門海峡を渡ることはないでしょう!』と仰っていただいたことを故本田先生がこどものように喜んでおられた姿を思い出します。

単心室治療への挑戦

順調に実績を伸ばした当センターは、1990年から第二世代として機能的単心室症に対する治療に本格的に取り組みはじめました。今では循環器内科医にもその名が浸透した Fontan 手術(右心バイパス手術の完成型)への挑戦です。1971年、Fontan氏が三尖弁閉鎖症患者に施行した手術が発端となり、このFontan手術は右房(右心耳)を肺動脈に吻合する心房肺動脈吻合法(Atrio-pulmonary connection)となり、体静脈血が右室を介さず肺動脈に還流する非生理的なFontan循環として機能的根治術に位置づけられました。しかし、1980年代の手術成績は惨憺たるもので、当時小児循環器診療をはじめたばかりの私も手術室におくった担当の単心室患者が病室に戻ってこなかったことを鮮明に記憶しています。1988年、改良型Fontan形手術として発表されたTotal cavo-pulmonary connection(TCPC)法が成績向上の足がかりとなりました。さらに、1991年Lancetに発表された新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)に対する一酸化窒素(NO)ガス吸入療法の劇的な効果報告をきっかけとしてNOガスによる肺血管抵抗制御療法が注



図1 肺循環制御 NO ガス吸入療法の導入
福岡市立こども病院(1994年)

- (1) 全自動 NO ブレンダー 福岡酸素社製 FOS-1000
- (2) 簡易型 NO ブレンダー 福岡酸素社製 FOS-H

目されはじめます。1998年にNO発見の功績によりノーベル医学生理学賞を授賞されたFurchgott博士と面識があり、その臨床応用に興味を抱いていた私は1992年のAHA(米国アトランタ)セミナーに参加し、早速NOガス吸入療法の実現にむけて試行をはじめました。地元の医療ガス会社の技術者の協力と本田院長の支援をうけて、1994年、おそらく当時としては最高のNOガスブレンダー(FOS-1000:高精度NOx濃度測定装置つき全自動NOガスブレンダー)を作成して右心バイパス手術周術期の循環管理に応用しはじめました(図1)。当時の規制のあまさが幸いし、Fontan手術の成績はみるみる向上し、今日のFontan手術の完成へと導いたと考えています。現在、当院のFontan術後患者は650例を超え、患者予後は予想をはるかに凌駕する良好なものとなり、成人した患者さんは医師、警察官などとして立派に社会で活躍しています。

時代は成人先天性心疾患

(ACHD; adult congenital heart diseases)へ

CHDは全出生の1%に発症する先天性疾患でもっとも頻度の高い疾患ですが、現在ではその90%以上が治療を受け成人し、患者総数は数十万人以上といわれています。成人した患者はACHD患者と称され、原則として生涯にわたる管理が望まれます。内科医にとってCHDはいまだに複雑・難解な血行動態の心疾患と認識されているかもしれませんが、ACHDは左右の心室が2つある通常循環とFontan循環に二分されます。いずれも心室機能、弁機能、大動脈弓の異常を念頭に置けば循環動態の理解はさほど難しいものではありません。前者は心房中隔欠損や心室中隔欠損のような比較的単純な疾患(術後)で、一般の医療機関にて胸部レントゲン写真、心電図、心エコーなどで管理されれば十分な疾患が多くを占めます。一方、前者でも

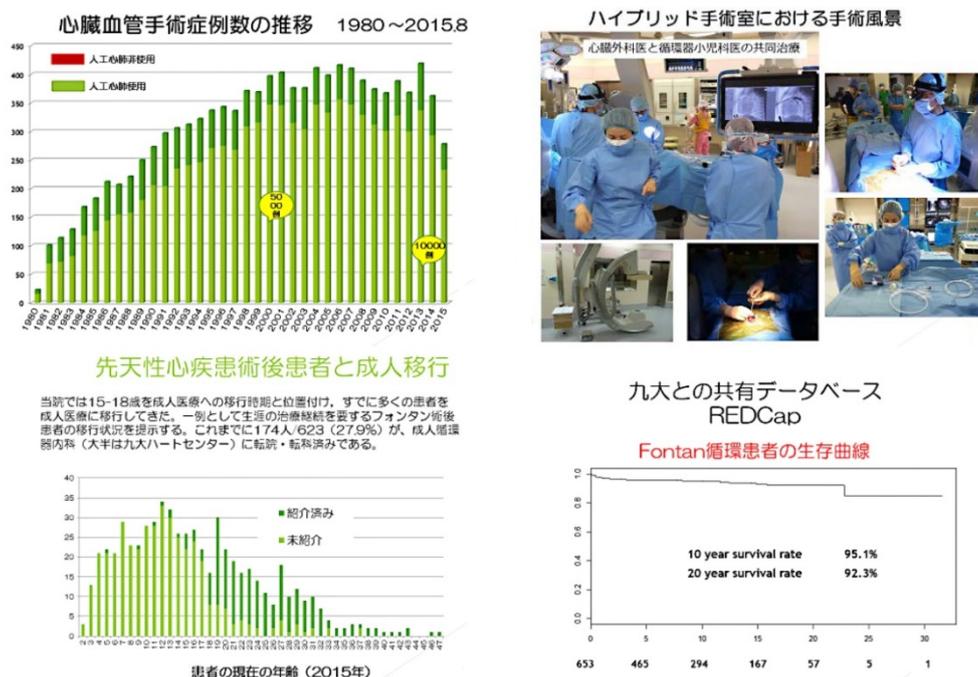


図2 心臓血管手術と成人先天性心疾患

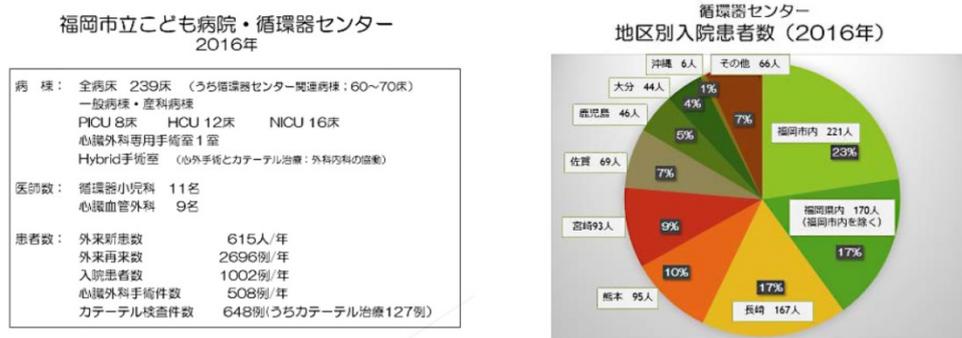


図3 福岡市立こども病院・循環器センター (2016年)

Fallot 四徴症術後、大血管転位症術後などの加療の継続や再手術を要する群および Fontan 循環を有する単心室患者は大学病院などの総合高度医療機関で管理を継続する必要があります。開院時から当心臓外科を、そして本邦の CHD 手術を牽引する角秀秋副院長により、当センターの心臓手術件数は 10,000 例を超え、循環器小児科の心臓カテーテル検査・治療も 20,000 例を超えています (図2 左上)。Fontan 循環患者はすでに 650 人を超え、成長した 150 人以上がすでに九州大学病院ハートセンターを中心とした成人領域に転院・転科しています (図2 左下)。ACHD として転院後も、九州大学病院とはデータベースを共有し、患者管理体制をシームレスなものにしています (図2 右下)。本邦では ACHD を診療する内科医の絶対数が不足していますが、ACHD は今後の循環器内科領域でますます重要な位置づけとなる疾患群と考えます。このような CHD から ACHD への潮流

における小児科医の役割は、こどもたちに適切な治療を施すとともに、自立支援を徹底することにあります。この過程は移行期医療と呼ばれ、多くの小児病院が取り組みはじめています。

最新の小児循環器医療

1980 年以降も当施設は順次、救急病院の認定、地域医療支援病院の承認、地域周産期母子医療センターの認定を受けるなど小児の地域医療、救急医療、周産期医療にも力を入れています。2014 年 11 月 1 日には福岡市東区アイランドシティに移転し、「福岡市立こども病院」として再出発しました。周産期センターと手術・集中治療センターの充実、ヘリポート運用開始で新生児 CHD から未熟児 CHD へと対象疾患の難易度は一段と増し、患者数が増加し、さらなる飛躍を必要としています (写真1、図3)。

機器紹介

完全皮下埋込み型除細動器「EMBLEM™」

小川 正 浩*

はじめに

本邦では、現在年間約7万人以上の心原性心肺停止例がある。これに対して自動体外式除細動器(AED)の普及や心肺蘇生法の啓蒙が進んでいるが、すでに心肺停止蘇生後など致死性不整脈の発生した患者の二次予防(AVID試験¹⁾)、または致死性不整脈の心電図記録がないもののその危険性が高い、ないしは致死性不整脈が発生している可能性がある患者に対する一次予防(MADIT II試験²⁾)、SCD-HeFT試験³⁾)など)目的に埋込み型除細動器(ICD)が適応され、生命予後の改善に大きく寄与することが明らかとなった。

従来からある経静脈リードICDは、経静脈リードの細小化、ジェネレータ本体のサイズの小型化、頻拍鑑別機能の向上や電池長寿命化など機器の進歩がみられる一方、心臓や血管内にリードを留置させることのデメリットは存在する。ICDのさらなる進化として経静脈的に心臓に直接接触することなくICDリードを含めたすべてのシステムを皮下のみで完結する完全皮下埋込み型除細動器(Subcutaneous-ICD, S-ICD)が開発され、ヒトでの有用性が報告⁴⁾された。

大規模多施設前向き研究(IDE試験⁵⁾)、EFFORTLESS試験⁶⁾)において、S-ICDの実臨床での有効性と安全性が報告され、さらなる報告⁷⁾として、両試験を合わせた平均22ヵ月間の蓄積されたデータからも有効性と安全性が示されている。S-ICDは、第一世代に比し本体の厚みを20%減少し、予想寿命を40%長期化して現在で第2世代となっており、本邦でも2016年2月より上梓され実臨床で使用可能となった。本稿では、現在、臨床で唯一使用可能であるS-ICD(ポストンサイエンティフィック社製「EMBLEM™」)の特徴・特性について概説する。

患者スクリーニングと適応

S-ICDリードとS-ICDパルスジェネレータ本体により感知される心電図のQRS波やT波の振幅やその比率は、患者個々や誘導により異なり、体

位、体動や心拍数に影響を受け、心室期外収縮やペーシングなどにより変化する。S-ICDでの皮下心電図感知機能において、電位そのものの検出やT波オーバーセンシングなどQRS波とT波の識別が困難な場合があるため、植込み前に体表面心電図によりスクリーニングし、原則的にS-ICDに適していない可能性を検討する必要がある。スクリーニングは仰臥位、立位や座位など複数の体位や姿勢でQRS振幅、QRS/T波振幅比、QRS幅及び洞調律時波形についての解析を行う。運動や心拍数により心電図が変化することがあるため、運動負荷時の体表面心電図もスクリーニング解析する⁸⁾。患者スクリーニングツール(図1A)からQRS波振幅に一致する色付きプロファイルを選択する。QRS波のピークはピークゾーン(PEAK ZONE)に収まれば(CORRECT PROFILE)、収まらなければ(INCORRECT PROFILE)であり(図1B)、QRS波の上下振れの大きい方のピークを基準にプロファイルを選択する。QRS波及びT波がプロファイルに収まっているものは許容(ACCEPTABLE)され、QRS波及びT波の一部がプロファイルに収まっていないものは許容しない(UNACCEPTABLE)と判定する(図1C)。臥位及び座位(立位)で少なくとも1つの誘導で心電図がこれにマッチする場合は植込みに適している。

S-ICD システムの特徴

S-ICDシステムは、パルスジェネレータ本体(EMBLEM™: 容量59.3 mL、重量130 g、サイズ83.2×69.1×12.7 mm)、S-ICDリード(Q-TRAK™: マルチストランドケーブルコア設計、中空コアなし、インナーコイルなし、高耐久性ポリウレタン絶縁体)からなる(図2A)。他、手術時使用するものとしてS-ICDリードの挿入ツール(Q-GUIDE™: 全長36.4 cm、シャフト径4 mm、図2B)とS-ICDジェネレータ本体との交信、解析や設定のためのプログラム(Q-TECH™タブレットプログラム、図2C)がある。

解剖学的情報に基づき植込み部位を決定する。通常、S-ICDリードは胸骨正中線に平行になるよ

*福岡大学医学部心臓・血管内科学

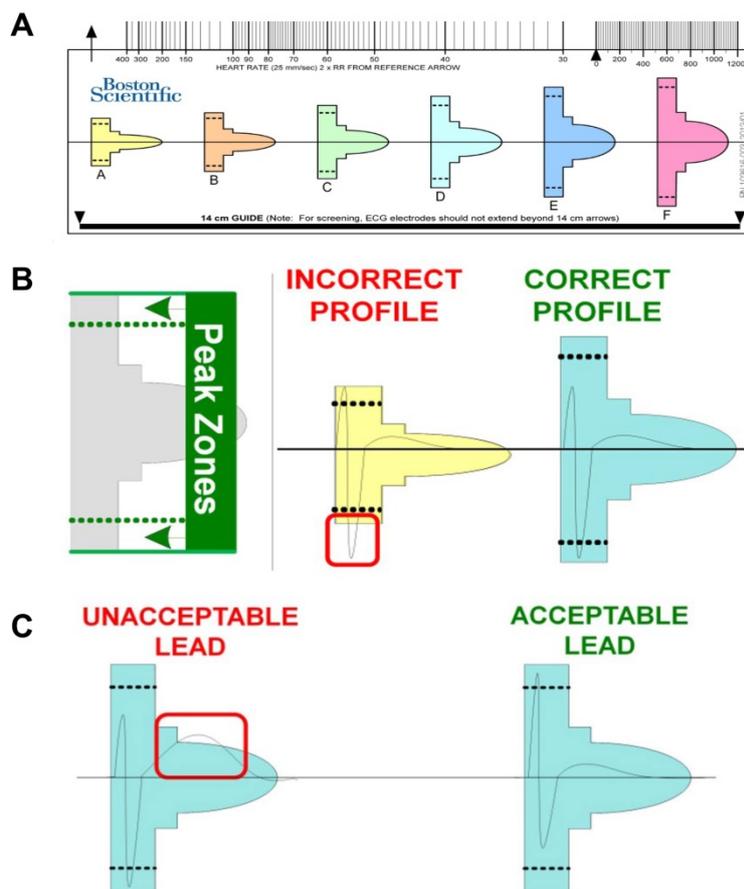


図 1

A: 患者スクリーニングツール、B, C: プロファイルを用いた判定基準

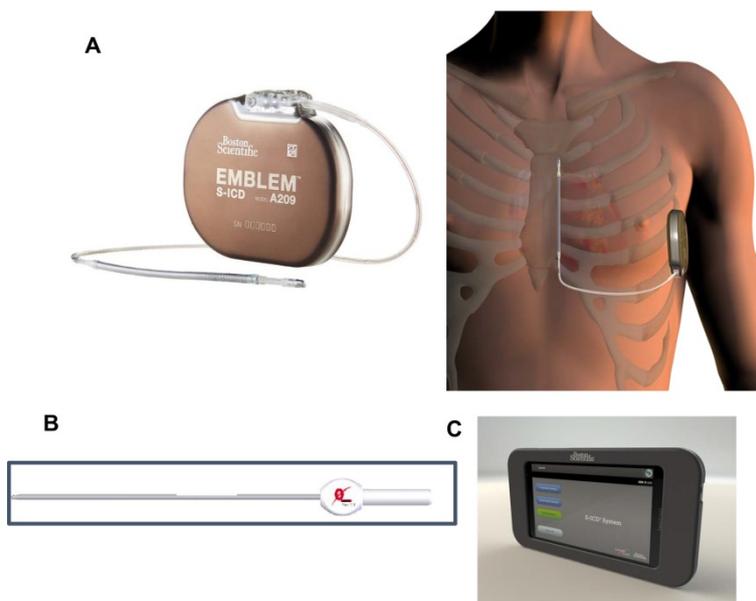


図 2

A: パルスジェネレータ本体と S-ICD リード、B: S-ICD リードの挿入ツール、C: タブレットプログラマ

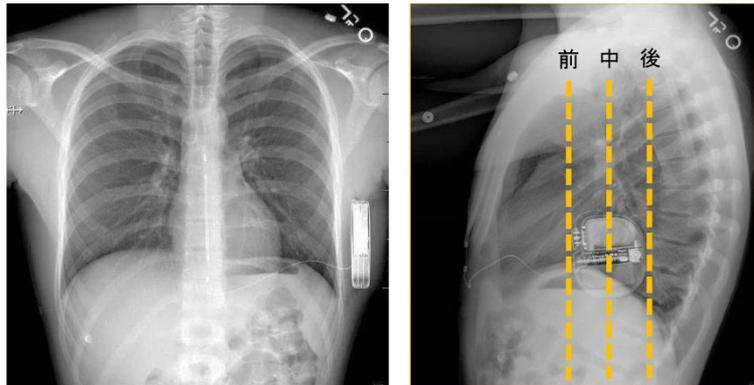


図3 植込み後胸部 X線写真(正面、側面像)

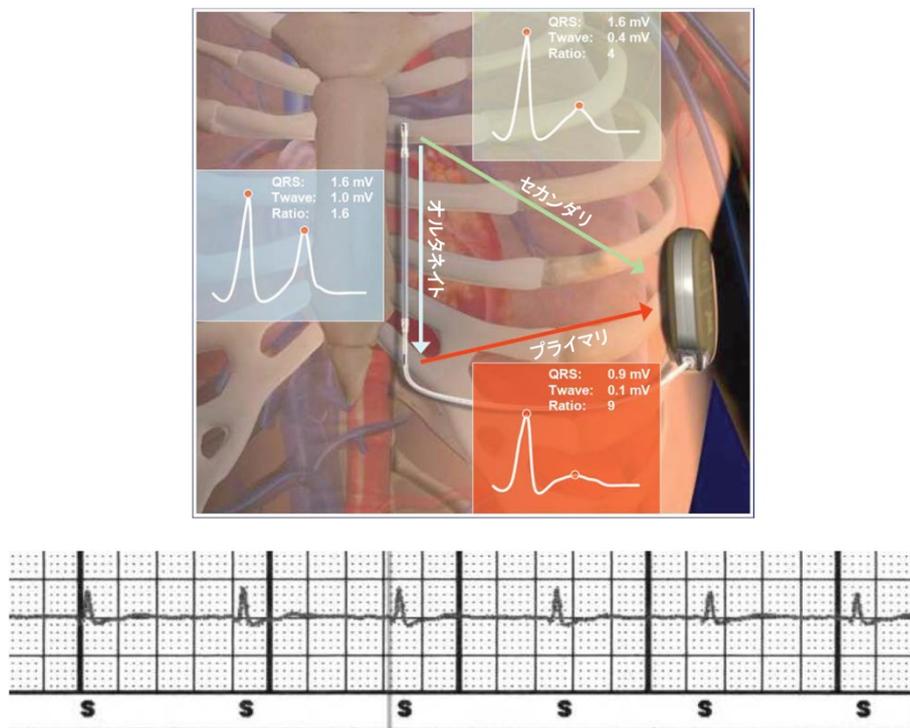


図4 3つの感知ベクトルと導出された皮下心電図

う胸骨左縁に留置し、パルスジェネレータは術直前に X線透視下で本体の中央が心尖部で横隔膜より上になるよう高さを調整し、前後間隔は、患者が仰臥位になった際に障害にならない程度にできるだけ後部で本体の中心が中腋下线よりも後ろ側になるよう調整(図3)し、マーキングを参考にして筋膜上層に移植する。通常、術中 X線透視の使用の必要性はほとんどない。

経静脈リード ICD と比べ、S-ICD のメリットとして、システム全体が心臓や血管に触れることがないため心臓・血管損傷のリスクが排除され血管が温存されること、感染症発生時の対処がし易く重篤化を回避し、リード断線や感染で抜去が必要となった際の対処が比較的容易であること、患者

の植込み側上肢の運動制限の大幅な軽減などが挙げられる。一方、徐脈、抗頻拍や心臓再同期治療など心臓ペーシングが必要な症例には S-ICD は不向きと考えられる。

S-ICD の不整脈感知とショック作動

パルスジェネレータ本体と S-ICD リードの遠位と近位の電極から 3 種類の感知ベクトル(プライマリ、セカンダリ、オルタネイト)を導出し、それぞれ 3 つの感知ベクトルの QRS 波と T 波から不整脈の鑑別をする(図4)。

不整脈検出レート設定のためのショックゾーン(Shock Zone)とコンディショナルショックゾーン(Conditional Shock Zone: INSIGHT™アルゴリズム

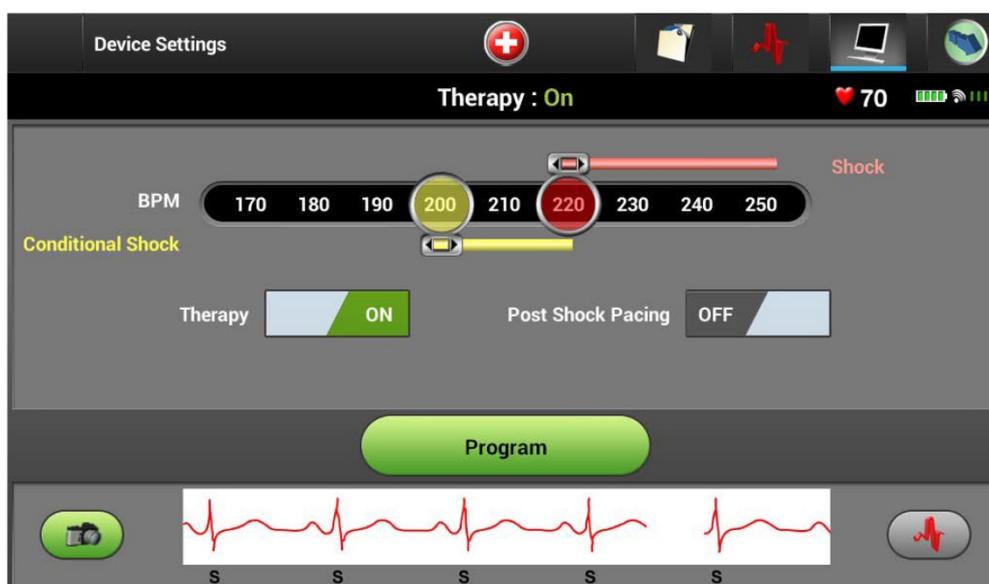


図5 プログラムを用いた不整脈検出レートと治療設定例
 (コンディショナルショックゾーン 200-220 bpm、ショックゾーン 220 bpm-、
 ショック作動設定オン、ショック作動後ペーシング設定オフ)

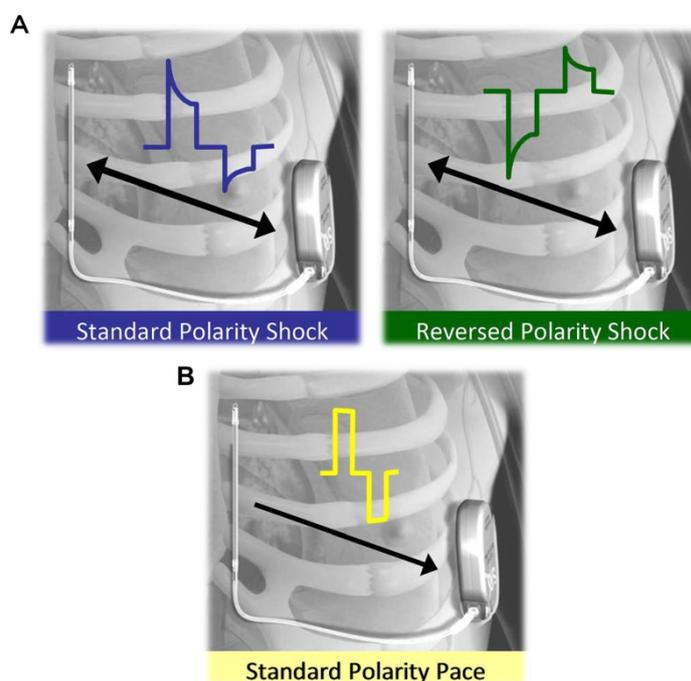


図6
 A: S-ICD ショックベクトル、B: S-ICD ショック作動後ペーシング

ムによる波形識別があり、上室ないしは心室不整脈を識別する)とを合わせたデュアルゾーン設定が不適切作動を軽減する(図5)。

ショック治療はエネルギー80 J(固定)の二相性ショック放出で行われる。1 エピソードで最大 5 回のショックが放出され、ショックエピソードごと最大 128 秒の皮下心電図記録が保存され、最大

44 エピソードが保存される。有効ショック作動時のショックベクトルを記憶しており、次回最初のショック作動時にそのショックベクトルが自動的に使用される(図6A)。S-ICD ショック後のペーシング治療は、設定すれば、ショック作動後に経胸壁ペーシング(200 mA, 50 ppm)で最長 30 秒間行われる(図6B)。

まとめ

特に心臓ペーシングを必要としない症例の致死性不整脈による心臓突然死予防において、すべてを皮下で完結する S-ICD の有用性は大きく、この機器の特性を生かした良い適応や活用をしていくことが重要である。S-ICD の開発と発展は、進歩する心臓植込みデバイスの大きな一歩であり今後もさらなる進化が期待される。

文 献

- 1) The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators: A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-83.
- 2) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
- 3) Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-37.
- 4) Bardy GH, Smith WM, Hood MA, et al: An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med* 2010; 363: 36-44.
- 5) Weiss R, Knight BP, Gold MR, et al: Safety and efficacy of a totally subcutaneous implantable-cardioverter defibrillator. *Circulation* 2013; 128: 944-53.
- 6) Lambiase PD, Barr C, Theuns DA, et al: Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry. *Eur Heart J* 2014; 35: 1657-65.
- 7) Burke MC, Gold MR, Knight BP, et al: Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1605-15.
- 8) Kooiman KM, Knops RE, Olde Nordkamp L, et al: Inappropriate subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator shocks due to T-wave oversensing can be prevented: implications for management. *Heart Rhythm* 2014; 11: 426-34.

機器紹介

植込み型心臓モニタ (Reveal LinQ) の活用

岡村 英夫*

植込み型ループレコーダー (ILR: implantable loop recorder) は原因不明の失神を有する患者に対し、失神の原因が心臓由来か否かを診断するためのツールとして使用されてきた。古く昔から不整脈の診断に用いられてきたのは24時間ホルター心電図記録である。ホルター心電図では装着中の心電波形すべてが記録されるものの、記録時間が限定されるため稀にしか発生しない動悸や失神の原因を解明するのは容易ではなかった。これに対してループレコーダーは小型の心電図モニターを前胸壁皮下に植込み、2~3年に渡り不整脈を監視することができる。ホルター心電図と異なり、すべての心電波形を記録するのではなく、その名のおりループ式に新しい波形を記録し古い波形を消去してゆく。ただし、設定を超える長い心停止や速い頻脈が発生すると、その時の心電波形は自動的に残しておく。もし失神した場合には、意識が戻ってから患者自身が体表からアクティベーターを操作することで、操作時点よりさかのぼって数分間の心電波形を残す機能も備わっている。こうして失神が発生した時点の心電波形を確認することで、失神の原因が心臓由来かどうか確認できるわけである。原因不明の失神に対するILRの有効性が報告されており^{1,2)}、失神のガイド

ラインにもILRの適応が記されている³⁾。初期のILRは数社から発売され、大きさが約6 cm×2 cm、厚さ8 mm程度のペースメーカを細長くしたくらいのサイズで、ペースメーカ同様、皮下にポケットを作成して留置する必要がある、小さい手術に近かった。また「原因不明の失神」に対してのみ保険適応されていたため症例数も限られていた。これに対し、2016年9月から使用可能となったMedtronic社の新しいILRであるReveal LINQは大きさが約4.5 cm×0.7 cm、厚さ4 mm程度と従来品より体積比で87%小さくなっている(図1左)。これを左傍胸骨皮下に胸骨に平行または45°程度斜めに留置することが推奨されている(図1右)。これだけ小型化が進んだにも関わらず、心房細動の検出能が上昇しており、「原因不明の失神」に加えて「潜因性脳梗塞」すなわち原因不明の脳梗塞に対しても保険適応が拡大された。高齢化が進む中で、自覚症状のない発作性心房細動による脳梗塞が問題になっている⁴⁾。発作性心房細動による脳梗塞リスクは心不全、高血圧、年齢(75歳以上)、糖尿病、脳梗塞の既往の五項目をスコア化したCHADS₂スコアが知られているが、潜因性梗塞患者に対する心房細動の有無の確認はその後の抗凝固療法の是非に関わる重要な問題であ

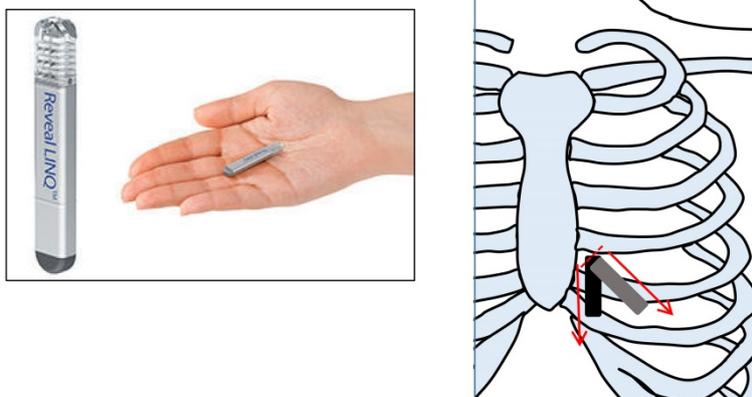


図1 新型の植込み型ループレコーダー「Reveal LINQ」(左図)と植込み場所(右図)

*国立循環器病研究センター心臓血管内科

る⁵⁾。Reveal LINQは小型であり植込みも極めて容易である。Reveal LINQのパッケージには皮切用の切開ツールと挿入ツール(図2参照)が本体とともに同封されている。図3に示すように、

- ①皮膚切開部の局所麻酔
- ②切開ツールで皮切(表皮のカットはこの大きさで十分)
- ③切開ツールで切れていない真皮をメスでカット
- ④挿入ツール(ハンドル)を差し込む皮下組織に麻酔
- ⑤⑥挿入ツール(ハンドル)の中に Reveal LINQ をセットしておき、ハンドルを皮下組織に奥まで差し込む
- ⑦挿入ツール(ハンドル)を180°回転させ、挿入ツール(プランジャー)をハンドルの後ろから押し込み Reveal LINQ を皮下組織内に押し込む
- ⑧Reveal LINQ が飛び出さないように切開部を押さえてハンドルを抜き去る
- ⑨プログラマーヘッドをあてて十分な波高値がとれていることを確認
- ⑩閉創(この症例では2針マットレス縫合)



図2 「Reveal LINQ」に付属の挿入ツール

⑪被覆材で創を覆って終了

このような流れで植込みは終了である。筆者らの経験では、③真皮の切開を加えることと、⑩創はテープでとめるのではなく縫合することが植込みのポイントと考えている。真皮がきちんと切れていないと Reveal LINQ が皮下組織に入ってゆかないし、ハンドルを皮下組織に差し込んだ後に出血が続くことがあり、テープだけでとめていると剥がれてしまう恐れがあるからである。Reveal LINQ の植込みは手術というより小処置に近い。施設によってはカテ室や手術室ではなく処置室で植込みが行われている^{6,7)}。処置室でも十分可能な処置であるが、異物を体内に留置する処置であるから清潔操作には十分な注意が必要である。図4に実際に ILR が捉えた発作性心房細動を示す。この症例は78歳の女性で右中大脳動脈の脳梗塞を発症し塞栓機序が疑われたが、これまで心房細動は捉えられたことはなく、抗凝固療法の妥当性を証明するために ILR を植込み経過をみた症例であるが、ILR 植込み後数ヶ月で図3に示すように発作性心房細動が確認された。RR 間隔のばらついた2分間持続したイベントを自動的に的確に捉えている。自覚症状がなく頻度の少ない心房細動を従来のホルター心電図等で捉えるのは容易ではない。ILR の威力が発揮された症例であった。このように ILR の適応が広がり、植込みの侵襲も小さくなると使用頻度が増えてくると予想される。ILR は不要なペースメーカーなどの植込みを回避したり、必要な抗凝固療法を投与したりと、不整脈治療のあいまいだった部分をクリアに解決してくれるツールとして期待される。一方であくまで検査機器であり、徐脈を解決するものではな

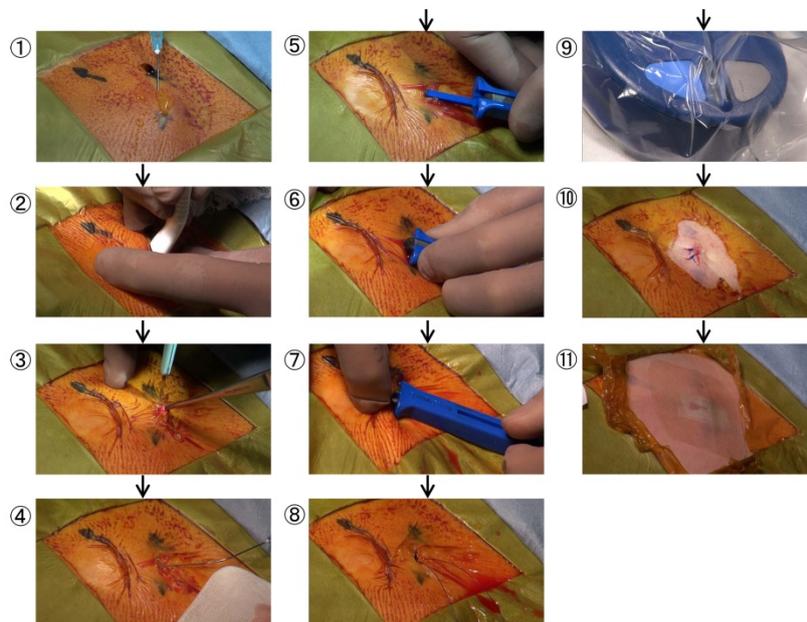


図3 Reveal LINQ の植込み手順

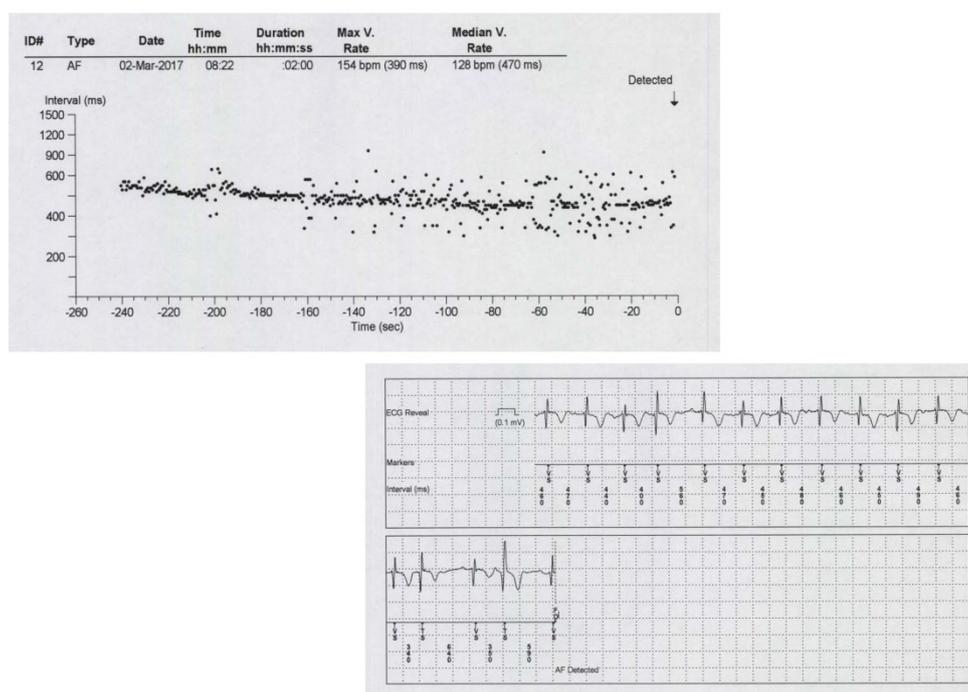


図4 植込み型ループレコーダーが自動的に記録した心房細動イベントと心電波形

いし、心室頻拍を停止できるものでもない。臨床的に脳梗塞の原因として心房細動が疑わしいならば抗凝固療法は開始したうえで、低心機能で失神の原因として心室頻拍が疑わしい場合にはそれによる突然死を防ぐ対策をしたうえで ILR の記録をみてゆくことが望まれる。近年、不整脈植込みデバイスの多くは自宅からでもデータ送信できる遠隔モニタリングが一般的になっている。ペースメーカーなどの植込みデバイスが発見する発作性心房細動と脳梗塞発症の関連も示されている⁸⁾。Reveal LINQ も患者が自宅に通信機器を設置すれば遠隔モニタリングが可能であり、致命的な不整脈が記録された場合には病院でチェックせずともデータの確認が可能である。こうした最新の機能もうまく活用されたい。

文献

- 1) Krahn AD, Klein GJ, Yee R, et al: Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* 2001; 104: 46-51.
- 2) Salih H, Monsel F, Sergent J, et al: [Long-term follow-up after implantable loop recorder in patients with syncope: results of a French general hospital survey]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2012; 61: 331-7.
- 3) Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, et al: 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients with Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2017 (in press).
- 4) Saver JL. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2016; 374: 2065-74.
- 5) Rojo-Martinez E, Sandín-Fuentes M, Calleja-Sanz AI, et al: [High performance of an implantable Holter monitor in the detection of concealed paroxysmal atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke and a suspected embolic mechanism]. *Rev Neurol* 2013; 57: 251-7.
- 6) Wong GR, Lau DH, Middeldorp ME, et al: Feasibility and safety of Reveal LINQ insertion in a sterile procedure room versus electrophysiology laboratory. *Int J Cardiol* 2016; 223: 13-7.
- 7) Rogers JD, Sanders P, Piorkowski C, et al: In-office insertion of a miniaturized insertable cardiac monitor: Results from the Reveal LINQ In-Office 2 randomized study. *Heart Rhythm* 2017; 14: 218-24.
- 8) Boriani G, Glotzer TV, Santini M, et al: Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J* 2014; 35: 508-16.

質疑応答

自動鎮静システム (Sedasy) は なぜ発売中止になったのですか？

(福井県：K.S.)

(回答) 尾崎 眞*

なぜ発売中止になったのか、結論から回答すれば、発売後約1年半経過したが、北米において年間の売り上げがあまりにも予想を下回っていて、さらに今後も増える見込みがないと開発元のジョンソン・エンド・ジョンソン社が判断したからだ(2014年秋に本格的に発売～2016年3月に発売中止決定)。

Sedasy とはどんなシステムなのか？

「セデーシス」(下線部分にアクセント)と発音されたこの器械は一言で要約して循環制御の読者に「ああ！」と納得してもらえるように言うならば、「プロポフォールをあるフィードバックをかけて内視鏡検査時の鎮静を実現するために注入する機器で酸素を供給しつつ、心電図、呼気二酸化炭素濃度カプノメータ、パルスオキシメータ、血圧計のモニタもホールインワンセット化したもの」であった。器械は、患者サイドに置くベッドサイドモニタ、本体モニタ+1%プロポフォール50 ml バイアル注入ポンプから成り立っていて(図1)、プロポフォールバイアルをディスポーザブルの回路に接続するとエア抜きも含めて回路内充填も自動でなされる。患者には Nasal Prongs 経由で 2 L/min～8 L/min の酸素が投与され、その酸素流量増減調整もパルスオキシメータや患者反応モニタからフィードバックされる。モニタとしては、パルスオキシメータ、呼気二酸化炭素カプノメータ、心電図、非観血的血圧計、そして患者反応モニタ Patient Responsiveness をみるものがある。それら機器の各パーツの構成を示したのが図2だ。

患者反応モニタであるが、これは手のひらに握るバナナを小型にしたようなハンドセットとボイスコマンドからなる。ボイスコマンドで「手のひらに振動を感じたら、握り返してください」と指令が出てハンドセットが振動し、それを握り返す時間が反応時間として何秒かがモニタ画面に

表示される。この一連の患者反応をもとにしてプロポフォールの投与速度が調整される。患者反応モニタについては、Anesthesiology 2001; 94: 585-92 の論文がもととなっている¹⁾。この論文では、プロポフォール-air またはプロポフォール-50%N₂O の2群での Sedasy のプロトタイプ ART (Automated Responsiveness Test) 装置が評価された。連続15分サイクルボランティア 20 名で15分間のコントロール期間の後、プロポフォールは 50%N₂O 併用群では 0.0 μg/ml で、そして air 併用群では 1.5 μg/ml の初期標的効果部位濃度で投与が開始され、N₂O 群では 0.25、air 群では 0.5 μg/ml ずつ Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale



図1 Sedasy の外観

ももとは、Sedasy 社の WEB サイトからダウンロード可能であったが、いまはもうそのサイトも存在しない。

*東京女子医科大学麻酔科

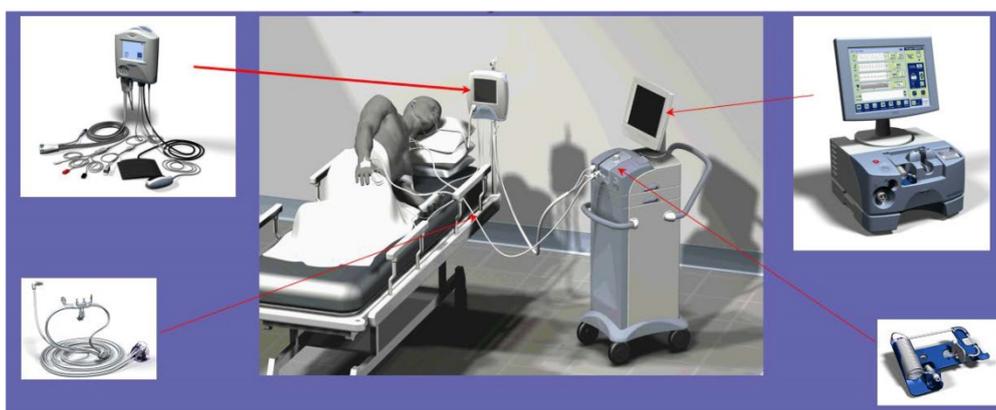


図2 Sedasysの構成パーツの概略

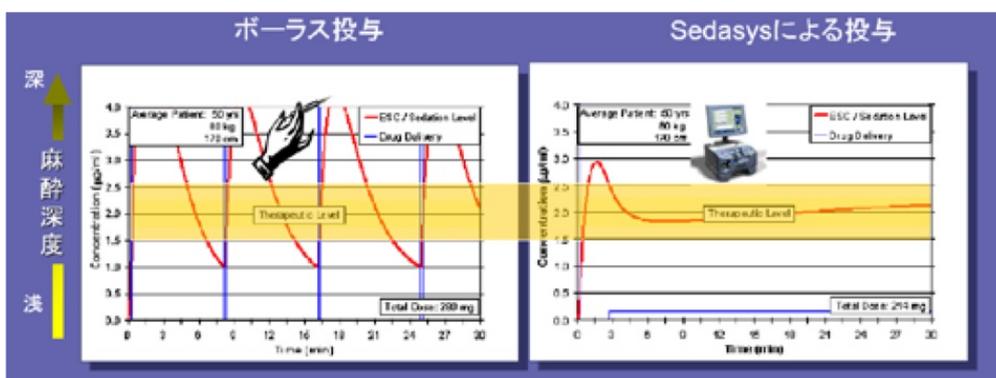


図3 手動ボラス投与と Sedasys 自動制御による血漿プロポフォール濃度比較
Sedasys の制御により、ボラス投与法すなわち手動でプロポフォールを投与するよりもいわゆる鎮静深度を一定に保てる。

が 10/20 以下になるまでか、または有害な生理学的事象が検出されるまで増量されていった。結果として、P50 と考えられるボランティアの 50% のみが ART に反応できた OAA/S スコアは、プロポフォール-N₂O 群では、11.1/20 (95%信頼区間 [CI] : 10.6~11.8)、プロポフォール-air 群で 11.8/20 (95%CI: 11.4~12.3) であった。ART に反応が消えた血漿プロポフォール濃度は、プロポフォール-N₂O 群で 0.7±0.6 μg/ml、プロポフォール-air 群で 1.6±0.6 μg/ml であった。意識消失が生じたプロポフォール血漿濃度はそれぞれ 1.2±0.8 μg/ml および 1.9±0.7 μg/ml だった。また偽の ART 応答はなかった。すなわち、結論として ART が、プロポフォールの個人の滴定を上手に行うのに使えることが分かった。なぜなら、ART 応答性試験に反応しない状況は、意識消失に先立って生じるため、偽の応答に影響されないからである。プロポフォールに N₂O を併用する鎮静は ART の予測精度を低下させた。

以上のことから、2014 年秋に北米大陸で発売された Sedasys からは亜酸化窒素 N₂O は装備されていなかった。ART を用いて、手動によるボラス

投与よりも Sedasys の自動制御により安定した一定の鎮静深度を保てること分かる(図3)。日本におけるプロポフォールの添付文書上の投与方法である鎮静を維持するための投与速度の推奨範囲 25~75 μg/kg/min および鎮静開始時の推奨用量 0.5 mg/kg を守って器械は投与する。またいつでも操作者がそれらの投与状況をオーバーライドして変えられる。

Sedasys のモニタ画面

図4がこれまで概観してきた Sedasys の主のモニタリング画面だ。図4中の5)では、先述した Automated Responsiveness Test (ART) の名称が Automated Responsive Monitor (ARM) となっている。青い破線で囲った部分が 1)~5) のモニタ画面であり、その向かって右側の部分にプロポフォール投与量調整画面が出ている。さらにその下に Nasal Prongs から投与されている酸素量が示されている。このプロポフォール投与画面のアイコンをクリックすることで容易に手動による投与や投与中止が行える。

このように麻酔科専従医がいなくともプロポ

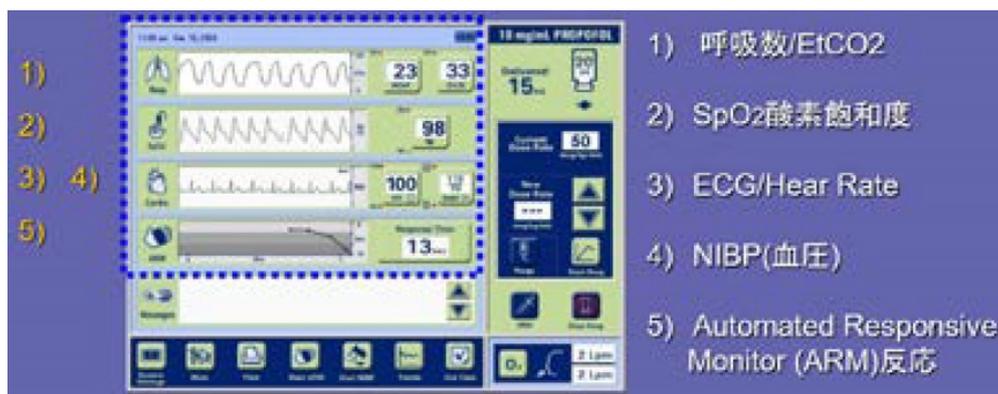


図4 Sedasysのモニタリング画面

青い破線部分が患者モニタリング画面であり、その横が投与中プロポフォールと酸素の画面。

フォール投与を安全にモニタ下で行いうる機構を備えた機器であるSedasysは2014年秋にリリースされた時には、絶賛されて受け入れられたように思われた。

2014年Sedasysがついにリリース

米国食品薬品局FDAはSedasysを2013年暮れには認可し、2014年にはSedasysが北米でリリースされた。Sedasysが発売されてからProMedica Toledo Hospitalでの使用状況をMay 11, 2015のThe Washington Post紙がレポートしている。記事の見出しには、「New machine could one day replace anesthesiologists」とある²⁾。ここでは、大腸内視鏡と呼ばれる結腸癌のスクリーニングのために59歳の男性を鎮静させるための麻酔科医ではなくて、器械としてのSedasysが描かれている。そして北米において、大腸内視鏡検査は最も一般的な医療処置の1つで、年間約1,400万回が行われていることや、その大腸スクリーニングはしばしば不快で、時には痛みを伴うので、多くの患者が鎮静されることを好むであろうし、近年、これらの処置のために鎮静がより一般的になっていると述べられている。ある研究調査によると、2009年には11億ドルが伝統的な大腸内視鏡麻酔サービスに費やされたと推定されていて、鎮静は大腸内視鏡検査そのものよりもさらに費用がかかり、約\$2,000であった。これとは対照的に、Sedasysは毎回150~200ドルの費用がかかるだけだとされている。この辺りは日本とはだいぶ事情が違う。

ところが、2016年3月には・・・

2014年のSedasysのデビュー以来、「There doesn't need to be an anesthesiologist participating anymore」とまで極論された内視鏡領域での鎮静に対して、鎮静を生業とする麻酔科医グループまたは麻酔看護師グループが全米の病院における

Sedasysをほとんど使わない動きをした結果、2016年3月に「The computerized propofol delivery device was touted as the future of anesthesiology, but failed to take off in the U.S.」という報告が出た³⁾。そしてその動きの結果、本社の決定を受けてジョンソン・エンド・ジョンソンJapanもPhase IIIまで行っていたSedasysの日本における治験途中であったにもかかわらず、その開発を中止したのだった。

北米における開業麻酔科医または麻酔看護師のチームが手術室外の鎮静や麻酔を請け負う体制があまりにも整い過ぎていたばかりに、その利権を打ち崩すことがSedasysそしてジョンソン・エンド・ジョンソンの力をもってしても出来なかったわけだ。逆にいうと、その体制があまり整っていない日本においては、Sedasysのデビューが手術室外の鎮静や麻酔の質を高める可能性があるのにと悔やむのは私だけだろうか(著者はSedasysの日本における治験責任医師だった)。

Sedasys 開発秘話

実は、Sedasysは1990年代の中頃にテキサスはLubbockのテキサス工科大学病院麻酔科のRandy Hickelが設計したVigilant Care Systemが元になっている。これはRandyの息子Scottが右腕前腕を骨折した時に、救急センターで自分がついていたのに、そばにモニタや適切な鎮静・鎮痛薬がそろっていなかったので、無麻酔で処置をせざるを得なかった苦い経験から、モニタも薬品もホールインワンになっている器械がそばに在ったら、Scottを泣かせなかったという彼の思いを実現したものだ。開発途中から、器械の製品特許はジョンソン・エンド・ジョンソンにライセンスされ、Stanford大学などの開発チームが最終的にアセンブルしたのがSedasysだった。

文献

- 1) Doufas AG, Bakhshandeh M, Bjorksten AR: Automated responsiveness test (ART) predicts loss of consciousness and adverse physiologic responses during propofol conscious sedation. *Anesthesiology* 2001; 94: 585-92.
- 2) Frankel TC. New machine could one day replace anesthesiologists.
https://www.washingtonpost.com/business/economy/new-machine-could-one-day-replace-anesthesiologists/2015/05/11/92e8a42c-f424-11e4-b2f3-af5479e6bbdd_story.html?utm_term=.f801fe26c7aa
- 3) Gapinski K. Ethicon Pulling Sedasys Anesthesia System.
<http://www.outpatientsurgery.net/outpatient-surgery-news-and-trends/general-surgical-news-and-reports/ethicon-pulling-sedasys-anesthesia-system-03-10-16>

第38回 日本循環制御医学会 総会・学術集会

心血管リモデリングと循環制御：基礎と臨床

2017年6月16日(金)・17日(土)
大阪国際会議場 〒530-0005
大阪府大阪市北区中之島5丁目3番51号



 JSCCM2017

会長：林 哲也 学校法人大阪医科薬科大学 大阪薬科大学大学院 教授

事務局：学校法人大阪医科薬科大学 大阪薬科大学 循環病態治療学研究室
〒569-1094 大阪府高槻市京佐原4丁目20番1号

事務局長：井尻 好雄 大阪薬科大学 循環病態治療学研究室 准教授
TEL:072-690-1000 (内線) FAX:072-690-1045

準備事務局

株式会社プロアクティブ 〒650-0033 神戸市中央区江戸町 85-1 ベイウイング神戸ビル 10F
TEL: 078-332-2505 FAX: 078-332-2506 E-mail: jscm2017@pac.ne.jp

<http://www.jscm2017.org/>

日本循環制御医学会会則

第1章 総 則

第1条 本会は、日本循環制御医学会と称し、英文では Japan Society of Circulation Control in Medicine (JSCCM) と表記する。

第2条 本会は、主たる事務局を東京都新宿区におく。

第2章 目的および事業

第3条 本会は、体液循環の調節機構および体液循環の管理・制御などの領域をめぐる学際的研究を通して医学の進歩に貢献することを目的とする。

第4条 本会は、第3条の目的を遂行するために、次の事業を行う。

1. 第〇〇回日本循環制御医学会総会・学術集会と称する学術研究集会等を年1回以上開催する。
2. 学会誌その他の刊行物の発行
3. 内外の関係諸団体との交流・協力活動
4. その他、第3条の目的を遂行するために必要な事業

第3章 会 員

第5条 本会の会員は次の4種類とする。

1. 正会員 本会の目的に賛同し、所定の会費を納入する医師または研究者
2. 名誉会員 本会の目的に関して多年功労のあった個人で、総会会長経験者や評議員2名による推薦を受け、理事会、評議員会の議を経て、総会で承認された者。理事長が囑託する。
3. 賛助会員 本会の目的に賛同し、本会の維持発展に協力を希望する正会員以外の個人または団体で、所定の会費を納入する者
4. 協賛会員 本会の目的に賛同する正会員以外の個人または団体で、期限付きで寄付を行う者

第6条 正会員または賛助会員は、会費細則に定めるところにより、会費を納入しなければならない。名誉会員及び協賛会員は、会費を納めることを要しない。既納の会費はいかなる事由があっても返還しない。

第7条 会員は次の場合にその資格を失う。なお、代議員である正会員は会員資格を喪失した際に代議員の資格を喪失する。

1. 退会の希望を本会事務局に届け出たとき。
2. 会費の納入が継続して3年以上なされなかったとき。
3. 当該会員が死亡または会員である団体が解散したとき。
4. 本会の名誉を傷つけ、また本会の目的に反する行為があった、その他正当な事由があると理事会が判定したとき。

第4章 役 員

第8条 本会に次の役員をおく。

1. 理事長1名
2. 学会長1名
3. 理事若干名
4. 監事2名
5. 評議員若干名
6. 事務局長1名

第9条 役員を選出法と任期

1. 理事長は理事会の決議によって理事の中から選任する。

2. 新理事は、理事2名による推薦を受け、理事長が任命する。
3. 新監事は、理事会の決議を経て、理事長が委嘱する。なお、監事は学会長を兼ねることができない。
4. 理事長、理事および監事の任期は3年とし、再任を妨げない。
5. 新評議員は、評議員2名による推薦を受け、理事会で決定する。
6. 事務局長は、理事長が任命する。任期は3年とし、再任を妨げない。
7. 理事、監事および評議員の任期は定期総会の翌日から3年後の定期総会終了日までとする。補充または増員によって選出された役員の任期は、前任者または現任者の残任期間とする。

第10条 役員の職務

1. 理事長は、本会を代表し、理事会を組織して会務を執行する。
2. 理事は、理事会を構成し、重要事項を決定、会務を執行する。
3. 監事は、会の運営並びに経理を監査する。また理事の職務の執行を監査し、監査報告を作成する。いつでも、理事に対して事業の報告を求め、本会の業務及び財産の状況の調査をすることができる。
4. 評議員は、評議委員会を構成し、会の重要事項を審議する。
5. 事務局長は、本会の事務を担当する。
6. 役員は無報酬とする。ただし、その職務を行うために要する費用の支払いをすることができる。

第11条 学会長の選出と職務、および任期

1. 学会長は、立候補者を募り、理事会で選考し、評議員会で承認し、総会に報告する。
2. 学会長は、学術研究集会を主催する。
3. 学会長は、評議員会および総会の議長となる。
4. 学会長の任期は1年とする。

第5章 総会・理事会および評議員会

第12条 総会は年1回開催し、正会員および名誉会員をもって構成され、理事長が招集し、学会長が議長となる。議決は出席者の過半数をもって行う。

第13条 評議員会は年1回開催し、理事長が招集し、学会長が議長となる。名誉会員は、評議員会に出席し、理事長の要請により意見を述べる事ができる。評議員会は評議員の過半数の出席をもって成立する。

第14条 臨時総会および臨時評議員会は、理事会の議決を経て開催される。

第15条 理事会は、理事、監事および事務局長をもって構成する。理事長が必要と認めた場合に招集し、理事長が議長となる。理事会は理事の3分の2の出席をもって成立し、議決は出席者の過半数をもって行う。理事会の議事については、議事録を作成し、出席した理事長及び幹事は議事録に記名押印する。

第16条 理事長が事故または欠員のときは、総会、評議員会、臨時総会ならびに臨時評議員会は、当該年度の学会長が招集する。

第17条 理事会は、会務執行の必要に応じ、常設または臨時の委員会を設置することができる。委員長は理事会の議を経て、理事長が任命する。

第18条 監事は、本学会に関する全ての会議、委員会に出席し、会務に関して意見を述べる事ができる。

第6章 会計

第19条 本会の会計年度は、毎年4月1日から翌年3月31日までとする。

事務局長は毎会計年度終了後に年1回、会計報告を作成し、監事の監査を経て、理事会、評議員会および総会の承認を得る。

第20条 本会の経費には、年会費、寄付金およびその他の収入をもって充てる。

第21条 本会会員の年会費は別に定める。

第7章 補 則

第22条 本会則は、理事会および評議員会の議決ならびに総会の承認を経て改正することができる。

第23条 この会則は、1999年5月16日から施行する。

細 則 会費規程

第1条 この規定は、日本循環制御医学会の定款第6条に基づき、この会の会員の会費に関し必要な事項を定める。

第2条 年額会費は次の各号に定める通りとする。

1. 理事 年額 15,000 円
2. 正会員 年額 10,000 円
3. 賛助会員 一口 50,000 円
4. 名誉会員 会費の納入を必要としない。

第3条 会員が、年度の途中に入会または退会した場合であっても、入会または退会年度の会費は全額を支払うものとする。

第4条 第2条で規定する会費は、4月1日から翌年3月31日までを1年度分とし、この会が指定する方法で前納するものとする。

第5条 この細則は、理事会および評議員会の議決によって改正することができる。

<1990年 7月14日改正>

<1993年 5月28日改正>

<1999年 5月14日改正>

<2003年 9月30日改正>

<2008年 7月 1日改正>

<2012年 6月 3日改正>

<2015年 6月 5日改正>

個人情報の保護に関する細則

「日本循環制御医学会個人情報保護方針」に基づき、実施の実際について下記の通り定める。

1. 会員の個人情報に関して

1) 個人情報を収集する時期

本会は、会員の入会時および情報が変更になったときに、会員本人の個人情報について、会員の同意の下に収集し、これを事務局にて保管する。

2) 収集する個人情報の範囲

本会は、学会業務および会員への連絡通知等に必要な最低限度の個人情報を、会員の同意の下に収集する。

3) 第三者への提供

本会は、第三者に対する会員の個人情報はいかなる形でも提供しない。

4) 年度大会事務局への提供

日本循環制御医学会の年度大会事務局に対しては、学会業務および会員への連絡通知等に必要な最低限度の個人情報のみを提供する。大会業務が終了次第、当該個人情報を安全に破棄する。

5) 年度大会事務局が保有する個人情報の「循環制御」誌編集委員会への提供

年度大会事務局が演題登録時に得た個人情報のうち、論文投稿依頼の連絡通知等に必要な最低限度の個人情報のみを日本循環制御医学会の機関誌「循環制御」の編集委員会に提供する。このことは年次学術集会の演題募集要項に「個人情報保護について」として個人情報の保有期間を含めて明記する。

6) 電子媒体での提供

本会からは個人情報を電子媒体で提供しない。やむを得ず提供する場合は、学会業務および会員への連絡通知等に必要な最低限度の個人情報のみを、安全な形で送付する。この場合、本会は相手方に情報の取り扱いに関する誓約書の提出を求める。

7) 個人情報の訂正に関して

個人情報の内容について、全部または一部の訂正を希望する場合には、会員本人より FAX、郵便、電

子メールなど記録に残る方法により事務局まで通知するものとする。

8) 個人情報の削除に関して

個人情報の内容について、内容の変更がないにもかかわらず全部または一部の削除を希望する場合には、会員本人より書面にて事務局まで通知するものとする。この場合、削除によって会員が被る不利益がある場合、当該会員はその不利益について同意したものとする。

2. 業務に付随して発生する個人情報について

1) 会員以外の個人情報について

本会は、その業務において会員以外の個人情報を取得した場合、上記1.4)および1.5)を準用する。かかる業務が終了した時点で当該個人情報を安全に破棄する。

2) 患者の個人情報について

本会は、その業務において患者の個人情報を取り扱う場合には厳重に管理し、第三者への提供等を行わない。

3) 発表者における患者情報の取り扱いについて

本会は、学会集会および講習会等で使用される発表データから、あらゆる患者情報を削除または識別不可能とする。

2016年7月9日より施行

「循環制御」(電子版) 投稿規定

本誌は、他誌に未発表の、投稿中でないものに限りに、和文あるいは英文で循環制御に関する論文を投稿の対象とします。投稿原稿の採否は、「循環制御(電子版)」編集委員が査読の上で決定します。通常、採否決定まで約1ヶ月です。

1. 投稿の種類

1) 総説 (Review)

原則として依頼原稿としますが、一般からの投稿も歓迎します。

2) 原著論文 (Original article)

基礎および臨床研究に関する論文。

3) 症例報告 (Case report)

症例提示を目的とした論文。

4) 短報 (Short communication)

基礎および臨床研究、症例提示あるいは、掲載論文についての編集部への寄稿等で、以下に示す基準をみたまもの。

5) 書簡 (Letter to editor)

2. 原稿の体裁

原稿のうち、本文(図の説明を含む)は、すべてA4版横書きで、1ページあたり25行程度のダブルスペースとし、MSワード(Windows版、Mac版のいずれでも可)を使用し、1つのファイルとして作成して下さい。図はMSパワーポイント(Windows版、Mac版のいずれでも可)を使用し、表はMSワード(Windows版、Mac版のいずれでも可)を使用して作成し、それぞれ別々のファイルとして下さい。

3. 原稿の字数制限(要約と引用文献を含む。)

原稿の種類	和文制限字数(字)	英文語数制限(words)
総説	12,000	6,000
原著	10,000	5,000
症例報告	4,000	2,000
短報	2,000	1,000
書簡	1,000	500

4. 表紙(和文および英文にかかわらず、第1ページ)

表紙には、和文および英文にかかわらず、以下の項目を記して下さい。

- 1) 表題、
- 2) 著者名、
- 3) 所属機関名、
- 4) 所属機関の住所、
- 5) 所属機関の電話番号、
- 6) 所属機関のファクシミリ番号、
- 7) 著者の連絡先の住所、
- 8) 著者の連絡先の電話番号、
- 9) 著者の連絡先のファクシミリ番号、
- 10) 著者の電子メールアドレス

5. 要約(和文および英文にかかわらず、第2ページ)

原稿の種類	和文制限字数(字)	英文語数制限(words)
総説	300	250
原著	300	250
症例報告	不要	不要
短報	不要	不要
書簡	不要	不要

6. 英文抄録とキーワード (和文原稿の第3-4ページ)

和文の総説および原著については、本文とは別に以下の英文を添付して下さい。

- 1)表題、
- 2)著者名、
- 3)所属機関、
- 4)所属機関の住所、
- 5)英文抄録 (250words 以内)、
- 6)キーワード (3~5words)

英文は、原則として英文校正業者に依頼し、英文のチェックを受け、投稿時にチェックが終了していることを示す文書を添付して下さい。

7. 本文の体裁

原著は緒言(Introduction)、方法(Methods)、結果(Results)、考察(Discussion)、謝辞(Acknowledgement)、文献(References)、図表説明(Figure legends)の順とし、症例報告は緒言(Introduction)、症例提示(Case report)、考察(Discussion)、謝辞(Acknowledgement)、文献(References)、図表説明(Figure legends)の順としそれぞれ新しいページから開始して下さい。

8. 文献

文献引用の責任は、著者に帰属します。引用順に括弧 () つきの番号をふり、本文末尾にまとめて列挙して下さい。著者は全て記載し、誌名の略称は日本医学図書館協会編の日本医学雑誌略名表および Index Medicus にしたがって下さい。

(例)

向井詩保子, 野村実, 杉野芳美: 僧帽弁形成術において経食道 3D 心エコーが有用であった症例. 循環制御 2003;24:249-52.

Hoka S, Yamaura K, Takenaka T: Propofol-induced increase in vascular capacitance is due to inhibition of sympathetic vasoconstrictive activity. Anesthesiology 1998; 89: 1949-50.

山崎光章, 畠山登, 廣田弘毅: 吸入麻酔と心血管系. 外須美夫編, 真興交易(株)医書出版部, 東京, 2003, pp.112-33.

Bosnjak ZJ, Kampine JP: Physiology of the heart. In: Estafaneous FG, Barash PG, Reves J Geds, Cardiac Anesthesia, Phyladelphia, WB Saunders, 1994, pp.3-20.

9. 投稿に際しての注意事項

1)倫理面および倫理審査結果の記載

ヒトを対象にして行われた研究については、薬物の適応外使用も含め、適切に患者および被験者の承認ならびに所属研究施設の倫理審査委員会の承認を受け、その旨を方法(Methods)の最初に記載して下さい。また、動物実験においても、動物愛護の面について充分配慮されたものであることと、所属施設の倫理審査委員会の承認を得ている旨を方法(Methods)の最初に記載して下さい。

2)利益相反状態の記載

本文の文献(References)の前に「利益相反状態」について記載して下さい。

3)二重投稿の禁止と著作権の移管の承認

「投稿原稿の内容は、他誌に未発表であり、現在投稿中ではないこと」および「共著者全員が投稿原稿作成に関わり、その内容について承知していること」「循環制御誌に掲載された著作物の著作権は、著者から日本循環制御医学会に移管されることを共著者全員が理解し、それに同意すること」を明記し、共著者全員の署名と日付を付記した書面を PDF ファイルとして投稿時に添付して下さい。

4)その他本誌への投稿料は無料ですが、紙媒体での別刷りはありません。採択原稿については、筆頭著者に掲載論文の PDF ファイルを進呈します。

なお、本誌に掲載された論文はすべて J-STAGE(科学技術情報発信・流通総合システム)で WEB 上に公開されます。

10.原稿送信先

日本循環制御医学会事務局「循環制御」編集室

送信先 submit.jscem@ncvc.go.jp

(2013年7月1日改定)

編集後記

長く寒かった冬がようやく終わって、やっと春が来た。4月も中旬を過ぎてようやくコートがいらなくなり、桜も見ごろとなった。鹿児島市では桜が満開にならないという珍しい現象が起きている。

本号の前半は、わたくしが主宰させていただいた2016年7月の第37回日本循環制御医学会・学術集会の中の「代謝疾患と循環制御」と「老化と循環制御」という2つのシンポジウムの、最先端の研究内容をまとめた論文集である。山本靖彦先生、黒尾誠先生、南野徹先生など世界でも有名な先生方に学術集会で発表していただき、また当学会雑誌に論文を投稿していただけたことは誠に有り難いことである。

また高齢者や糖尿病患者によく見られる下肢の末梢動脈疾患を、microRNAを解析して診断と治療の戦略を立てようという全く新しい試みが紹介されている。完全皮下埋め込み除細動器 EMBLEM、植込み型ループレコーダー Reveal LinQ の紹介もされている。

この号の論文を読むと、ある疾患や事象を細かく分析的に攻めようとしている手法と、さまざまなデータや要素を統合して疾患や現象を大きな視点から見るといふ両方の方法論があることに気づくであろう。またこれらの論文を読むと、その先生にしかできない独自の得意分野の業績を披露していることに気づかれると思う。若い先生方はさまざまに模索するうちに自分の得意な研究分野を作って、それをひたすら研究し続けていただきたい。

若い先生方にこの号を読んでいただき、循環制御、循環調節の面白さ、美しさを大いに味わってほしいと心から願っている。

(熊谷 裕生)

- ・編集主幹 川田 徹
- ・編集委員 井尻 好雄 奥村 敏 苅尾 七臣 神田 圭一
木下 浩之 熊谷 裕生 重見 研司 杉町 勝
畠山 登 廣岡 良隆 山浦 健
- ・編集顧問 岡田 和夫 公文 啓二 砂川 賢二 外 須美夫 夜久 均

ISSN 0389-1844

循環制御

第38巻 第1号 (2017)

- 公開日／ 平成29年5月11日
- 編集／ 「循環制御」編集委員会
- 発行所／ 日本循環制御医学会
- 発行人／ 川田 徹
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1
国立循環器病研究センター循環動態制御部内
電話 06-6833-5012 内線2509
ファクシミリ 06-6835-5403
電子メール submit.jscm@ncvc.go.jp
- 印刷／ ㈱宇宙堂八木書店
〒104-0042 東京都中央区入船3-3-3
電話 03-3552-0931
ファクシミリ 03-3552-0770
- 原稿投稿先／ submit.jscm@ncvc.go.jp