

血管

VOL43No.2/2020
JAPANESE JOURNAL OF
CIRCULATION RESEARCH

日本心脈管作動物質学会



- ・ 編集長 筒井正人（琉球大学大学院医学研究科薬理学）
- ・ 副編集長 西村有平（三重大学大学院医学系研究科薬理学）
- ・ 副編集長 西山 成（香川大学医学部薬理学）
- ・ 副編集長 福本義弘（久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科部門）

編集委員（五十音順）

今村武史，上田陽一，佐田政隆，下川宏明，新藤隆行，筒井正人，富田修平，中田徹男，
 錦見俊雄，西村有平，西山 成，林 登志雄，東 幸仁，平田健一，平野勝也，福田 昇，
 福本義弘，前村浩二，南野 徹，宮内 卓，吉栖正典，吉村道博

学会案内

第50回 日本心脈管作動物質学会

『心脈管研究の歴史と未来への継承～次の半世紀に向けて』

会 期：2021年2月12日(金)～13日(土)

コロナウイルス感染状況によって、延期の可能性があります。
延期の場合、2021年7月16日(金)～17日(土)を予定しています。

会 場：信州大学医学部附属病院 外来診療棟 4階

〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1

会 長：新藤 隆行

(信州大学医学部医学科 循環病態学教室)

事務局：信州大学医学部医学科 循環病態学教室

担当：市川 優佳

〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1

TEL 0263-37-2578, FAX 0263-37-2564

E-mail: jscr50@shinshu-u.ac.jp

学会ホームページ：<http://www.jscr50.jp>

会場アクセス

<タクシーでお越しの場合>

会場までタクシーをご利用の方は「信大病院玄関口」とお伝えください。

<バスでお越しの場合>

- ・JR松本駅お城口（東口）を出て右前方、松本バスターミナル（ALPICO PLAZA 1階）からのりば1「信大横田循環線」、または「信大経由浅間温泉行」乗車→「信州大学前」バス停下車
- ・松本駅前にある「松本駅お城口（3番のりば）」バス停から「北市内線」バス（西回り・東回りどちらも可）乗車→「信大病院南口」バス停下車（東回り）or「信大病院玄関前」バス停下車（西回り）

<駐車場について（自家用車の場合）>

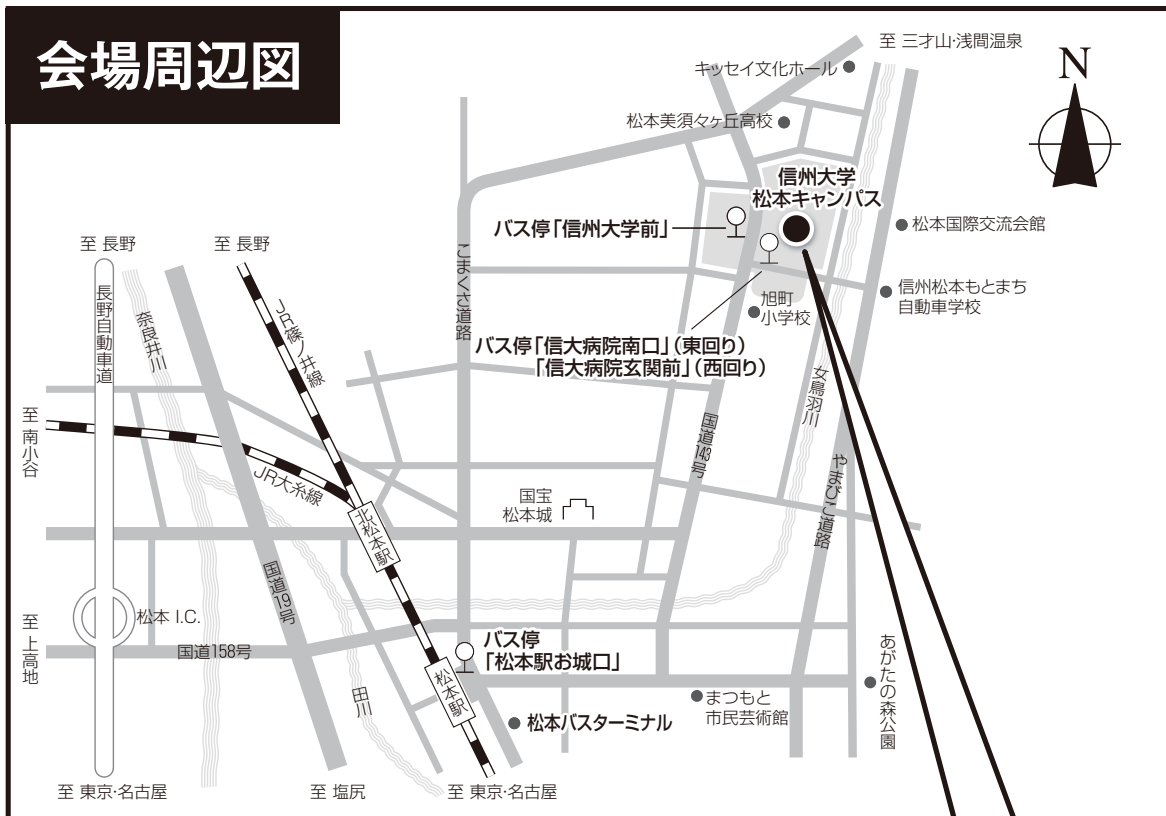
お車でご来場の方は、外来駐車場をご利用ください。

※受付にて割引券をお渡し致しますので、お申し出ください。（1日200円）

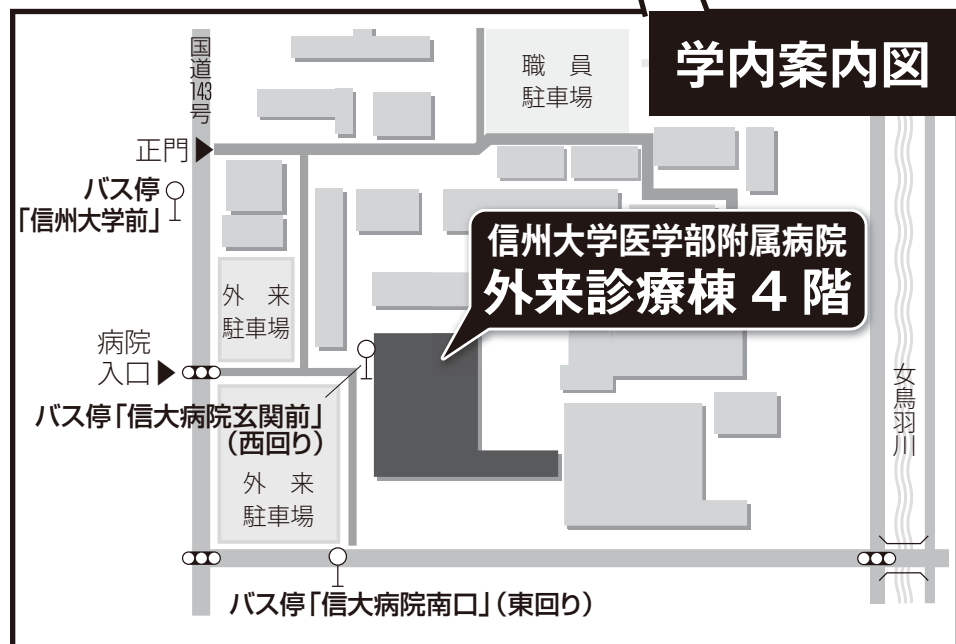
※「会場アクセスマップ」次頁参照

会場アクセスマップ

会場周辺図



学内案内図



会場：信州大学医学部附属病院 外来診療棟 4 階

〒390-8621 長野県松本市旭 3 - 1 - 1

※外来診療棟は全館禁煙になっておりますのでご協力ください。

《日本心脈管作動物質学会の入会および各種届出について》

1. 年会費：5,000円
2. 会計年度：1月1日から12月31日まで。
3. 特典：学会誌「血管」を年3回送付します。第1号は学会抄録号となります。
4. 総会：年1回開催します。学会の演題申込者はすべて本会会員に限ります。
5. 入会手続き：本学会入会希望者は、学会ホームページより入会申込書をダウンロードして必要事項を記入し、メールまたはFax（098-895-1411）で事務局までご送付ください。そして、下記郵便口座あてに年会費5,000円をお振り込みください。
6. 学会誌送付先などに変更が生じた場合は、すみやかに事務局までお知らせください。

《振込先》

【ゆうちょ銀行からの振込口座】

郵便振替口座：00900-8-49012

加入者名：日本心脈管作動物質学会

【その他の金融機関からの振込口座】

ゆうちょ銀行

店番：099〔ゼロキュウキュウ店〕

預金種目：当座

口座番号：0049012

受取人名：ニホンシンミャッカンスドウブッシツガッカイ

※送金手数料は入金者をご負担ください。

《「お知らせ」の掲載について》

本誌では、「血管」に関連した学会および学術集会（国内外、規模の大小は問いません。）の案内を、無料掲載いたします。ご希望の方は、締切日までに原稿を下記事務局へお送りください。（締切日等は事務局へご確認ください。）

事務局：〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207番地

琉球大学大学院医学研究科薬理学講座内

日本心脈管作動物質学会事務局

TEL 098-895-1135

FAX 098-895-1411

<http://plaza.umin.ac.jp/~jscri-society/>

E-mail: circ.res.japan@gmail.com

■第49回日本心脈管作動物質学会研究奨励賞受賞論文（総説）

内皮由来弛緩因子と冠微小循環障害

神戸 茂雄, 下川 宏明..... 1

■第49回日本心脈管作動物質学会研究奨励賞受賞論文（総説）

血管生物学の研究領域におけるOCTの活用

西宮 健介, 松本 泰治, 天水 宏和
大山 宗馬, 宇塚 裕紀, 下川 宏明..... 11

■世界の研究室便り

Cardio-Oncologyを学ぶ

～テキサス大学MDアンダーソンがんセンター 阿部純一研究室～
今西 正樹..... 23

■世界の研究室便り

マサチューセッツ総合病院 Farouc A. Jaffer研究室に留学して

池上 龍太郎..... 29

日本心脈管作動物質学会のホームページでカラー図がご覧いただけます。

<http://plaza.umin.ac.jp/~jscr-society/>

■ *Young Investigator Research Award (Review)*

Endothelium-derived relaxing factors and coronary microcirculatory dysfunction

Shigeo Godo, Hiroaki Shimokawa 1

■ *Young Investigator Research Award (Review)*

Usefulness of OCT in The Research Field of Vascular Biology.

Kensuke Nishimiya, Yasuharu Matsumoto, Hirokazu Amamizu

Kazuma Ohyama, Hironori Uzuka, Hiroaki Shimokawa 11

■ *Research Laboratories over the World*

Department of Cardiology, The University of Texas MD Anderson Cancer
Center

Masaki Imanishi 23

■ *Research Laboratories over the World*

Introduction of Farouc A. Jafefr lab in Massachusetts General Hospital

Ryutaro Ikegami 29

● 総説

総 説

第49回日本心脈管作動物質学会研究奨励賞受賞論文（総説）

内皮由来弛緩因子と冠微小循環障害

神戸 茂雄, 下川 宏明

東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学分野

はじめに

高血圧症・糖尿病・脂質異常症・加齢などの動脈硬化性疾患の危険因子によって、血管内皮機能障害が生じることは広く知られている。一般に、血管内皮機能障害とは、内皮由来弛緩因子（endothelium-derived relaxing factor: EDRF）の一つである一酸化窒素（nitric oxide: NO）の産生または利用能の低下として定義されることが多い。確かにNOは血管径の太い導管血管における主要なEDRFであるが、血圧や臓器血流を規定する血管径300 μ m以下の抵抗血管においては、NOではなく内皮由来

過分極因子（endothelium-derived hyperpolarizing factor: EDHF）が主要なEDRFとして血管トーンズの調整を担っている。本稿では、このEDHFに焦点を当てながら著者らの研究成果を紹介する。

1. 内皮由来弛緩因子

血管内皮細胞は、EDRFと総称される複数の血管弛緩因子を産生・遊離して、血管恒常性の維持に重要な役割を果たしている¹⁾（図1）。このEDRFには3種類の因子が知られており、プロスタサイクリン（prostacyclin: PGI₂）

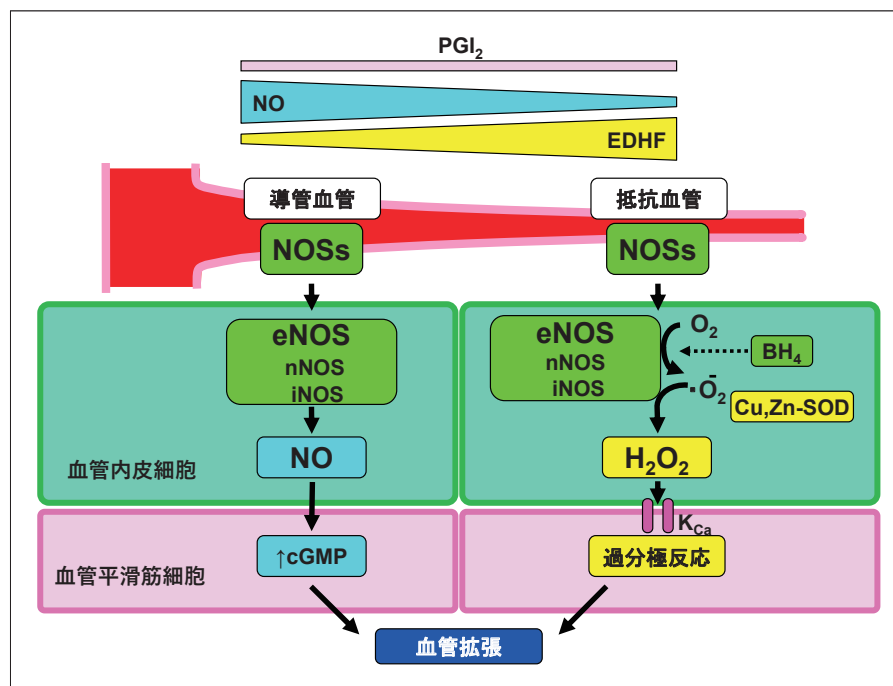


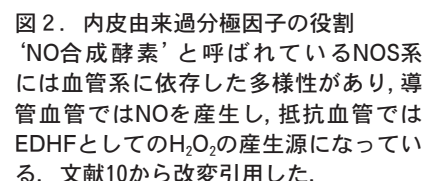
図1. 血管径に応じた内皮由来弛緩因子の役割分担
血管内皮細胞は、EDRFと総称される3種類の血管弛緩因子を血管径に応じて産生・遊離し、血管恒常性を維持している。文献10から改変引用した。

1) NO

内因性NOは、単にEDRFとして血管拡張反応に関与するのみならず、様々な生理活性を介して抗動脈硬化作用を有することが明らかにされてきた。その主な作用は、血小板凝集の抑制、血管平滑筋増殖の抑制、エンドセリンなどの内皮由来収縮因子の抑制、内皮接着分子の抑制による炎症性細胞の血管壁への接着抑制、活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) の消去作用など多彩である。血管内イメージングモダリティを用いた臨床研究では、冠動脈の内皮機能障害部位に一致して冠動脈硬化病変の程度と進展が顕著になることが報告されている。一方で、NO供与体である硝酸剤の長期投与は、むしろ心血管イベントを増大させるという報告が意外に多いことは留意すべき点で、硝酸剤の漫然とした投与は避けるべきである。

2) EDHF

EDHFとは、 PGI_2 およびNOの合成を阻害した条件下でもなお残存する、血管内皮依存性の血管拡張反応を惹起する因子で、血管平滑筋の過分極反応を介してこれを弛緩させる因子と定義されている。EDHFの産生および作用機序は、血管内皮細胞に対する種々のアゴニストや血流によるずり応力の刺激により、同細胞内でカルシウム・カルモジュリン依存性に産生・遊離され、血管平滑筋に作用して血管平滑筋のカルシウム活性化カリウムチャネル(KCa)を開口し、同細胞膜を過分極させることにより細胞内カルシウムが減少して血管平滑筋を弛緩させるというものである(図2)。 PGI_2 およびNOに続く第三のEDRFとして、1988年にFeletouおよびVanhoutte³⁾、ならびにChenら⁴⁾のグループによって独立にEDHFの存在が報告されて以来、30年以上が経過した現在までに、



EDHFの本体として複数の候補が発見・同定されてきた。代表的な説としては、アラキドン酸から産生されるエポキシエイコサトリエン酸(epoxyeicosatrienoic acids: EETs)とする説^{5,6)}、ギャップ結合を介する電氣的伝播とする説⁷⁾、カリウムイオンとする説⁸⁾、そして著者らの研究グループが同定した過酸化水素(hydrogen peroxide: H_2O_2)とする説⁹⁾などがある(図2)。いずれもそれ単独では説明のできない動物種あるいは血管床が知られており、現在では複数のEDHFが存在し、その本態は動物種や血管床によって異なるものと広く認識されている¹⁾。

2. EDHFとしての H_2O_2

H_2O_2 は動物のみならずヒトの冠動脈や腸間膜動脈の微小血管でもEDHFとして働いていることが証明されている。以下では、EDHFの本体としての H_2O_2 説について概説する^{10,11)}(図2)。

1) EDHFとしての H_2O_2 の同定

従来、 H_2O_2 を含むROSはその細胞毒性や組織傷害性から悪玉因子として認識されてきたが、ある一定の生理的な低濃度下では、生体内で重要な役割を果たすシグナル伝達物質として機能することが明らかにされてきた。1988年にEDHFの存在が報告されて以来、著者らは、内皮型一酸化窒素合成酵素(endothelial NO synthase: eNOS)から生理的濃度で産生される非NO物質がEDHFであるという仮説を立てた。これは、①種々の動脈硬化の危険因子によってNOならびにEDHFを介する血管内皮機能がともに減弱すること、②逆に動脈硬化の危険因子を治療することによってNOならびにEDHFを介した血管内皮機能がいずれも改善すること、③血管内皮由来のROSに血管拡張作用があること、④NOならびにEDHFともにカルシウム・カルモジュリン依存性の血管拡張反応を有すること、⑤生体内の多様な需要に応じて時々刻々と血管のトーンスを調整するためには、複雑な分子よりはNOのような単純な物質の方が有利であろうことなどに基づいた考えであった。2000年に著者らはeNOS欠損マウスを用いた検討により、eNOS由来の H_2O_2 がEDHFであることをマウス腸間膜動脈分枝で証明した⁹⁾。その後、ヒトの腸間膜動脈やブタ・イヌの冠動脈でも確認した。さらに、Guttermanらによって、ヒトの冠動脈の小血管において、血管内皮由来の H_2O_2 がパラクリン作用を有した拡散性物質としてEDHF反応を介した血流依存性血管拡張反応に関与していることが証明された。いずれの検討でも、EDHFとして作用する H_2O_2 の濃度は数 $\mu\text{mol/L}$ から50 $\mu\text{mol/L}$ 未満の低濃度

であったことは特筆すべき点であり、これは様々な病的条件下で認められる濃度より数倍から数十倍低いものである。なお、摘出血管標本を用いたin vitroの実験では、 H_2O_2 は10–100 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で血管拡張反応を示すが、外因性に投与した H_2O_2 のうち作用点に達するのは、細胞内の抗酸化物質や膜の通過性のために、その10–15%程度であることに注意を要する。

2) EDHFとしての H_2O_2 の産生源

血管内皮由来の H_2O_2 は、細胞内でNADPHオキシダーゼ、ミトコンドリア電子伝達経路、キサンチンオキシダーゼ、リボキシゲナーゼ、eNOSなどに由来するスーパーオキシドアニオンから派生して産生される。著者らは、eNOS由来のスーパーオキシドが銅亜鉛型スーパーオキシドディスムターゼ(Cu/Zn-superoxide dismutase: Cu/Zn-SOD)によって分解されることでEDHFとしての H_2O_2 が産生されることを報告した¹²⁾。重要な点として、 H_2O_2 を介したEDHF反応は、NOS阻害薬やテトラヒドロピオプテリンによって抑制されないことから、病的ないわゆるアンカップリング状態のeNOSに由来するものではなく、生理的条件下のeNOSから産生されるスーパーオキシドを利用した反応である¹³⁾。また、 H_2O_2 を含むROSの作用が生体内で有害になるか否かは、細胞内の作用点での局所的な濃度が決め手になるものと考えられる。Cu/Zn-SODは主に細胞膜下に存在するが、このように H_2O_2 の産生源と標的が共局在することで有害な非特異的な酸化が起こらないように備えられている。

3) EDHFとしての H_2O_2 の作用機序

Eatonらの研究によりEDHFとしての H_2O_2 による血管平滑筋レベルでの詳細な血管拡張の作用機序が明らかにされた^{14,15)}。すなわち、 H_2O_2 がプロテインキナーゼG1 α (protein kinase G 1 α : PKG1 α)のN末端から42番目のシステイン残基(Cys42)を酸化して、ジスルフィド結合を介したPKG1 α の二量体を形成してこれを活性化し、続いて、この酸化的活性化を受けたPKG1 α がKCaを活性化して、血管平滑筋の過分極反応を介して血管を弛緩させるという機序である。実際に、遺伝子工学的にPKG1 α のCys42をセリンに置換することで H_2O_2 によるPKG1 α のジスルフィド化を欠いた遺伝子改変マウス(通称‘redox-dead’ノックインマウス)では、EDHF反応を介した血管拡張反応が著明に減弱し、表現型として高血圧を呈する¹⁵⁾。また、 H_2O_2 の分解酵素であるカタラーゼを抑制することによって、PKG1 α の酸化的活性化が亢進し血圧降下作用が見られる。さらに、 H_2O_2 はPKG1 α の細胞質から細胞膜への細胞内移動を促進することで、より効率的にこの機

序による血管平滑筋の弛緩に寄与する。いずれもリン酸化のように可逆的なタンパク質の翻訳後修飾であり、生体内における多様な需要に応じて血管トーンスを調整するというEDHFの役割に適した機構と言える。

3. EDHFの臨床的意義

NOSにはeNOS以外に神経型 (neural NOS: nNOS) および誘導型 (inducible NOS: iNOS) の各アイソフォームが存在するが、これらすべてを欠損させたtriple-NOS欠損マウスを用いた検討では、内皮依存性弛緩反応においてNO反応だけでなく H_2O_2 を介するEDHF反応もほぼ完全に消失していた¹⁶⁾。さらに、このtriple-NOS欠損マウスはヒトのメタボリックシンドロームに類似した表現型、すなわち血圧高値・脂質異常・耐糖能異常・内臓脂肪蓄積を示し、動脈硬化性疾患の最たるものといえる急性心筋梗塞を自然発症する表現型を生じた¹⁷⁾。

冠循環においても H_2O_2 は血管拡張性物質として機能し、冠循環の自動調整能、虚血再灌流後傷害に対する保護、頻脈誘発性の代謝性血管拡張反応などの重要な働きを担っている (図2)。

内皮依存性血管拡張反応は、進行性に経過する動脈硬化病変において、その初期段階から低下し始める事が知られている。加齢・高血圧症・糖尿病・脂質異常症・喫煙といった動脈硬化の危険因子は、内皮依存性血管拡張反応で代表される血管内皮機能を障害していくが、EDHFはNOの補完的な役割を果たしている。すなわち、初期にはまずNOの産生が低下するが、代償性にEDHFの産生が増加することで血管恒常性が保たれる。しかしながら、危険因子への曝露が持続すると、さらなる血管内皮障害の進展によりEDHFの産生までもが低下し、この代償機序は破綻してしまう。逆に、これら危険因子の回避や薬物療法の介入により、減弱したEDHFを回復させることも可能である。具体的には、動物モデルを用いて、アルドステロン受容体拮抗薬とカルシウム拮抗薬の併用療法やアンジオテンシン変換酵素阻害薬により、EDHFによる弛緩反応の改善効果が示されている。したがって、動脈硬化性疾患を診断・治療する上で、血管内皮機能障害の程度を評価することは重要である。現在までに臨床の現場で利用可能な血管内皮機能検査法としては、駆血後血管拡張反応 (flow-mediated dilation: FMD) や指尖反応性充血指数 (reactive hyperemia index: RHI) などがあり、これらを用いて実施された臨床研究で血管内皮機能障害と虚血性心疾患との関係性も多数報告されている。

こうした一連の研究の中から得られた教訓として、次の二点を強調しておきたい。第一に、元来‘NO合成酵素’

と呼ばれているNOS系が、太い導管血管では文字通りNO産生による血管内皮機能に関与しているが、微小血管では主としてEDHFとしての H_2O_2 の産生源になっており、血管径に応じたNOS系の生物学的多様性が明らかになった点である (図2)。第二に、代表的なROSで‘悪玉’因子として認識されてきた H_2O_2 が、ある生理的な条件下、恐らく $\mu\text{mol/L}$ レベルの生理的な低濃度下では、シグナル分子であるEDHFとして働いて血管恒常性の維持に寄与し、血圧の調節や冠循環の維持や代謝機能などに重要な役割を果たしている点である。

4. 血管径に応じたEDRFの役割分担

前述の通り、これら3種類のEDRFによる内皮依存性の血管弛緩反応への寄与度は、血管径に応じて大きく異なることが知られている (図1)。すなわち、 PGI_2 を代表とする血管拡張性プロスタグランジン類の寄与度は他者より小さいながら血管径によらずほぼ一定の関与がある。一方、NOは比較的太い血管 (大動脈、心外表面の冠動脈などの導管血管) における血管弛緩反応に大きく寄与しているが、血管径が細くなるに従ってその役割をEDHFへゆずり、細い血管 (腸間膜動脈分枝や冠微小血管などの抵抗血管) においてはEDHFによる血管弛緩反応が主となることで、生理的なバランスが取られている。この現象は動物種や血管床を問わず普遍的に認められる。したがって、EDHFの役割は血圧や臓器血流を規定する抵抗血管において特に重要であり、実際にこれまでの研究により、冠循環の制御、血圧の調節、代謝機能におけるEDHFの重要性が示されてきた。

著者らはこうした血管径によるNOとEDHFの寄与度の違いに、eNOSを機能的に抑制しているカベオリン1 (caveolin-1: Cav-1) が関与していることを報告した¹⁸⁾。導管血管ではeNOSが‘NO合成酵素’として働き、eNOS由来のNO-GC-cGMPの経路で血管平滑筋を弛緩させる。一方、抵抗血管ではeNOSとCav-1との相互作用がより強くなりeNOSは機能的により抑制された状態にある。そしてeNOS由来の生理的な低濃度の H_2O_2 が血管平滑筋の過分極反応を生じて血管平滑筋を弛緩させる (図2)。

5. NOとEDHFの相互作用

外因性にNOを投与することでEDHFによる血管弛緩反応が減弱することが複数の動物種・血管床でこれまでに報告されている。イヌ冠動脈の摘出血管を用いた検討では、cGMPによる脱感作を介してNOが内皮依存性弛緩反応にネガティブフィードバックをかけることが示

されている。さらに、NO 供与体であるニトログリセリンをウサギに慢性投与した検討では、大動脈弁血管内皮細胞におけるアセチルコリン (ACh) 誘発性過分極反応が減弱したことが報告されている。また、過剰な NO によって EDHF に対する血管平滑筋の感受性が低下することを支持する知見として、 H_2O_2 による血管弛緩反応の中心的な機序である PKG1 α のダイマー化が cGMP による PKG の活性化によって抑制されるという報告もある。

6. NOとEDHFの生理的バランスの重要性

血管径に応じてNOとEDHFの生理的なバランスが取られているという現象は、動物種や血管床を問わず普遍的に認められるが、このバランスの生物学的な意義は明らかにされていなかった。著者らは、心血管系の恒常性維持におけるNOとEDHFの生理的なバランスの意義を明らかにすべく、eNOS機能を強制増強させた2つの遺伝子改変マウス、Cav-1欠損マウスと血管内皮特異的eNOS過剰発現マウスを用いて、血管内皮機能と心血管系表現型の解析を行った¹⁹⁾。血管内皮機能は異なる3種類の血管床で検討し、NOを主なEDRFとする導管血管の代表として大動脈の摘出血管、EDHFを主要なEDRFとする抵抗血管の代表として腸間膜動脈分枝の摘出血管、そして摘出拍動心を用いた冠循環での内皮依存性血管拡張反応の評価を行った。結果、遺伝子工学的にeNOS機能を強制増強することによって、抵抗血管レベルにおいてNOが優位になって本来のEDHFが減弱し、血管径に応じたNOとEDHFの生理的なバランスが変化した¹⁹⁾。生体内での影響として、左室への圧負荷モデルにおいて、長期生存・心機能・冠流量増加反応・心筋虚血のいずれも増悪した¹⁹⁾。

上述のように、内皮依存性血管拡張反応においてNOとEDHFには血管径に応じた役割分担が存在し、種々の動脈硬化の危険因子によりNOを介した血管拡張反応は障害されやすいのに対して、EDHFを介したそれは比較的保たれ、時には亢進して、血管恒常性の維持に役立っている。本研究で得られた知見は、微小循環におけるEDHFを介した内皮依存性血管拡張反応を保持することの重要性を示唆するものであり、新しい治療戦略の開発につながる可能性がある。すなわち、eNOSの機能を高めてNO産生を過剰に増やすことは、NOとEDHFの生理的なバランスを崩してしまうため、必ずしも有益ではない可能性がある。実際に、これまでに行われたいくつかの臨床研究では、心筋梗塞患者に対する硝酸薬(NO供与体)の長期投与は、死亡率を改善せず、むしろ予後を悪化させることも報告されている。さらに、ヒトにおける抗酸化療法が無効もしくは有害であることを理解するため

の手掛かりとなる可能性がある。生理的な低濃度の H_2O_2 がシグナル分子であるEDHFとして働いて血管恒常性の維持に寄与していることを考慮すると、EDHFとしての H_2O_2 を介した血管恒常性の維持機構が過剰なNOによって障害され得るという本研究の知見は、抗酸化療法の否定的な臨床成績を理解する一助になるものと考えられる。

7. 冠微小血管機能障害

冠動脈に狭窄などの器質的異常が観察されないにもかかわらず、狭心痛によって生活の質が低下している患者が一定数いるが、その原因として冠微小血管機能障害 (coronary microvascular dysfunction: CMD) が最近注目されている。経皮的冠動脈インターベンションや冠動脈バイパス術といった冠血行再建療法は、心外表面の冠動脈を治療標的としたものであるが、近年行われた大規模の無作為化臨床試験では、心外表面の冠動脈へのインターベンションの限界も指摘されており^{20, 21)}、CMDへの関心がますます高まっている。CMDの病態生理に関しては、恐らく不均一なものであろうと考えられており、微小血管の閉塞や血管密度の低下といった構造的異常の他、血管内皮機能障害や微小血管の冠攣縮などの機能的異常が提唱されている²²⁾。CMDの診断は包括的に評価する必要がある (図3)。こうしたCMDに関連した著者らの最近の研究成果を2つ紹介する。

1) 冠微小循環における血管内皮機能と冠動脈硬化症との関連

狭心症の疑いで心臓カテーテル検査を実施したが冠動脈造影上は正常冠動脈または軽度 (内腔狭窄率40%未満) の非閉塞性冠動脈疾患しか認められなかった患者に対して、冠微小循環における血管内皮機能と血管内超音波 (virtual-histology intravascular ultrasound: VH-IVUS) で評価した冠動脈硬化病変の性状との関連を検討した²³⁾。VH-IVUSはプラークの構成成分を線維 (fibrous)、線維性脂質 (fibro-fatty)、壊死性コア (necrotic core)、石灰化 (dense calcium) の4つに分類して評価することが可能なイメージングモダリティで、その診断能の高さはヒトで組織学的に証明されている²⁴⁾。冠微小循環における血管内皮機能は、ドップラーガイドワイヤーを用いて、AChの冠動脈注入による内皮依存性の冠動脈血流量 (coronary blood flow: CBF) の増加率で評価し、CBF増加率が50%未満を冠微小循環における内皮機能異常 (coronary microvascular endothelial dysfunction: CMED) と定義した²⁵⁾。なお、AChは血管平滑筋の収縮反応を惹起するアゴニストでもあるため、冠動脈

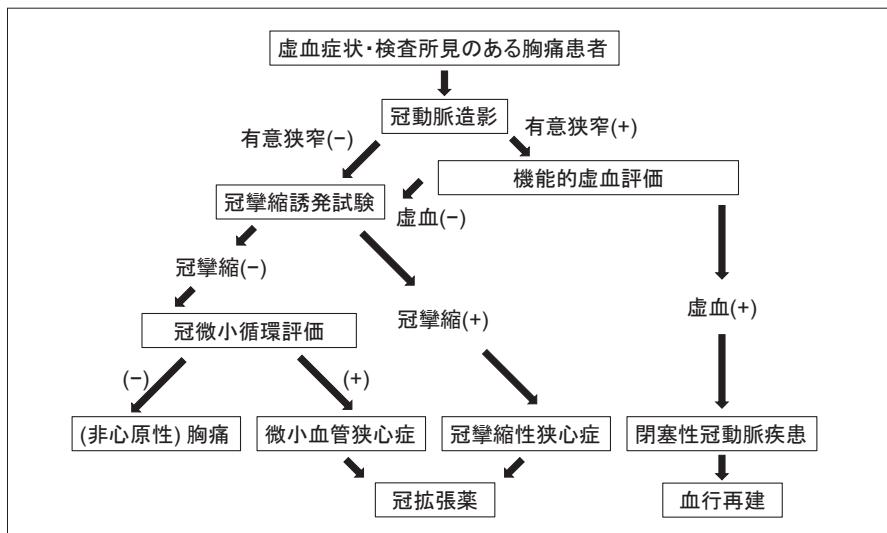


図3. 冠循環の機能的検査

機能異常に関する国際共同研究グループ (Coronary Vasomotion Disorders International Study Group: COVADIS) の診断基準に基づき、本検討ではAChによって心外表面の冠動脈に90%以上の攣縮が誘発された冠攣縮性狭心症の患者を除外した²⁶⁾。組入および除外基準を満たした連続症例148人のうち、87人(59%)にCMEDを認めた。CMEDを有する患者は、対照群と比較して、VH-IVUSで評価した冠動脈硬化病変の性状がより増悪していた。すなわち、冠動脈プラークの脆弱性と関連する壊死性コア (necrotic core) がより大きく、将来の心筋梗塞の発生母地となり得るthin-capped fibroatheromaをより高い頻度で有していた。交絡因子を補正した多変量ロジスティック回帰分析の結果、CMEDは冠動脈プラーク脆弱性の独立した予測因子であった(調整オッズ比2.26, 95%信頼区間1.30-4.02, P値0.004)。冠動脈硬化病変の初期段階から、CMEDはより進展した冠動脈病変と関連することが示された。

2) 'Primary coronary microcirculatory dysfunction'

上記の研究結果は、冠微小循環障害がその後の冠動脈イベントの発生に関与するという 'Primary coronary microcirculatory dysfunction' 説を支持するものである²⁷⁾。冠動脈造影検査で器質的な有意狭窄病変を有しない患者は、'冠動脈に異常なし' とされて循環器内科での積極的な治療や経過観察の対象にならないことが多い。しかしながら、CMEDを有する患者は、こうしたcommon practiceに反して、より脆弱で進行した冠動脈硬化症を有するいわゆる 'vulnerable patient'^{28, 29)} である可能性がある。こうした患者に対して、血管内皮機能を改善させる治療戦略、例えば早期からのスタチンやレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害薬などの薬

物療法や生活習慣病への治療介入が有益かもしれない。

3) 微小血管狭心症の新たな病態—全身の微小血管の機能障害を反映—

冠動脈に有意な器質的狭窄病変を有しないにもかかわらず、狭心痛によって生活の質 (QOL) が低下している患者が多く存在する。その病因として、冠攣縮性狭心症や微小血管狭心症で代表される冠動脈機能異常の重要性が近年注目されているが、その病態はまだ十分に明らかにされていない。著者らは最近、微小血管狭心症患者の末梢血管 (指尖細動脈) において、前述した主要なEDRFであるNOとEDHFを介した血管拡張反応が著明に低下していることを世界で初めて明らかにした³⁰⁾。

冠攣縮性狭心症は心外表面を走行する太い冠動脈の血管平滑筋の過収縮に主に起因し、微小血管狭心症は微小冠動脈の機能異常 (血管平滑筋の過収縮ならびに冠微小血管の拡張障害) によって引き起こされる。いずれも冠動脈に有意な狭窄病変を認めないにもかかわらず心筋虚血を生じる疾患として重要であるが、特に微小血管狭心症は、閉経前後の女性に多く、定型的な性状の狭心痛を認めないことも多いため、診断が遅れることが問題になっている。さらに、最近の研究では、微小血管狭心症が認知症、腎機能障害、網膜症などの他の臓器障害と関連する可能性が示唆されており、末梢血管機能異常を有することで、さらなる合併症や予後への影響が懸念されている³¹⁾。冠攣縮性狭心症および微小血管狭心症の患者における末梢血管機能異常の原因として、血管内皮機能障害が関与しているか否かはこれまで明らかにされていなかった。著者らは、冠攣縮性狭心症ならびに微小血管狭心症の患者を対象に、NOとEDHFによる内皮依存性拡張反応を評価した。NOが主要なEDRFとして働く導

管血管の代表として上腕動脈，ならびにEDHFが主要なEDRFとして作用する抵抗血管の代表として指尖細動脈の血管内皮機能測定を行った。2015年1月から2019年4月の間に，当科で狭心症の疑いで心臓カテーテル検査を施行した患者のうち，ACh負荷冠攣縮誘発試験ならびに冠動脈の拡張能を評価する冠動脈生理学的検査の両者を施行した43人を対象に，内皮依存性拡張反応を惹起するアゴニストであるブラジキニンの上腕動脈内投与を行い，上腕動脈と指尖細動脈における内皮依存性拡張反応を各々超音波検査と末梢動脈トノメトリーを用いて同時に測定した。NOとEDHFによる内皮依存性拡張反応を別々に評価するために，プロスタグランジン類の阻害薬であるアスピリンの内服，NOS阻害薬であるNG-モノメチル-L-アルギニンの上腕動脈内投与を順次行い，血管拡張性プロスタグランジン類を抑制した条件（NO + EDHF反応を反映），さらにNOを抑制した条件（EDHF反応を反映）において，内皮依存性拡張反応を測定した。結果，冠攣縮性狭心症患者では末梢血管機能異常を認めなかったが，微小血管狭心症患者ではNOならびにEDHFの両者を介した内皮依存性拡張反応が著明に低下しており，顕著な末梢微小血管障害を有していた。一方，内皮非依存性弛緩物質であるニトロプルシドに対する拡張反応には差を認めなかったことから，血管平滑筋の弛緩反応は同等であり，血管拡張反応低下の原因は血管内皮機能障害であることが示された。本研究の結果は，微小血管狭心症患者の末梢微小血管において，NOならびにEDHFを介した血管内皮機能が顕著に障害されていることを世界で初めて明らかにした重要な知見で，微小血管狭心症の新たな治療戦略の開発へつなげる可能性がある。

おわりに

本稿では，EDHFに焦点を当てながら血管内皮機能ならびにCMDに関して著者らの研究成果を中心に紹介した。EDHFは，いまだ不明な点も多く残されているが，その本体の一つが H_2O_2 であることが同定され，その生体内における重要性が明らかになりつつある。NOがそうであるように，元来ROSとして認知されてきた H_2O_2 が生理的な低濃度では臓器血流の維持や血圧の調節を担うEDHFとしての重要な働きを果たしている事は興味深い。今後の研究では，NOとEDHFの生理的なバランスを保ちながら血管内皮機能障害と密接な関係のある心血管病の治療戦略を開発することが望まれる。

COI開示

本論文に関して著者らに開示すべきCOIはない。

謝辞

本研究の実施にあたり，triple-NOS欠損マウスを用いた共同研究を行いました琉球大学大学院医学研究科薬理学の筒井正人教授，ならびに共同実験を行いました東北大学大学院医学系研究科環境医学の赤池孝章教授，川崎医療福祉大学医療技術学部臨床工学科の矢田豊隆教授に心より感謝を申し上げます。また，本研究の一部は文部科学省からの研究費（16K19383）の支援を受けて行われました。

参考文献（31編）

1. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M and Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease -a 30th anniversary update. *Acta Physiol.* 2017;219:22-96.
2. Shimokawa H. 2014 Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities-from bench to bedside-. *Eur Heart J.* 2014;35:3180-3193.
3. Feletou M and Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization of canine coronary smooth muscle. *Br J Pharmacol.* 1988;93:515-524.
4. Chen G, Suzuki H and Weston AH. Acetylcholine releases endothelium-derived hyperpolarizing factor and EDRF from rat blood vessels. *Br J Pharmacol.* 1988;95:1165-1174.
5. Campbell WB, Gebremedhin D, Pratt PF and Harder DR. Identification of epoxyeicosatrienoic acids as endothelium-derived hyperpolarizing factors. *Circ Res.* 1996;78:415-423.
6. Fisslthaler B, Popp R, Kiss L, Potente M, Harder DR, Fleming I and Busse R. Cytochrome P450 2C is an EDHF synthase in coronary arteries. *Nature.* 1999;401:493-497.
7. Griffith TM, Chaytor AT and Edwards DH. The obligatory link: role of gap junctional communication in endothelium-dependent smooth muscle hyperpolarization. *Pharmacol Res.* 2004;49:551-564.
8. Edwards G, Dora KA, Gardener MJ, Garland CJ

- and Weston AH. K^+ is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in rat arteries. *Nature*. 1998;396:269-272.
9. Matoba T, Shimokawa H, Nakashima M, Hirakawa Y, Mukai Y, Hirano K, Kanaide H and Takeshita A. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in mice. *J Clin Invest*. 2000;106:1521-1530.
10. Shimokawa H and Godo S. Nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization mediated by hydrogen peroxide in health and disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019 (in press). DOI: 10.1111/bcpt.13377.
11. Shimokawa H. Reactive oxygen species in cardiovascular health and disease: special references to nitric oxide, hydrogen peroxide, and Rho-kinase. *J Clin Biochem Nutr*. 2020;66:83-91.
12. Morikawa K, Shimokawa H, Matoba T, Kubota H, Akaike T, Talukder MA, Hatanaka M, Fujiki T, Maeda H, Takahashi S and Takeshita A. Pivotal role of Cu,Zn-superoxide dismutase in endothelium-dependent hyperpolarization. *J Clin Invest*. 2003;112:1871-1879.
13. Stuehr D, Pou S and Rosen GM. Oxygen reduction by nitric-oxide synthases. *J Biol Chem*. 2001;276:14533-14536.
14. Burgoyne JR, Madhani M, Cuello F, Charles RL, Brennan JP, Schroder E, Browning DD and Eaton P. Cysteine redox sensor in PKG1 α enables oxidant-induced activation. *Science*. 2007;317:1393-1397.
15. Prysyazhna O, Rudyk O and Eaton P. Single atom substitution in mouse protein kinase G eliminates oxidant sensing to cause hypertension. *Nat Med*. 2012;18:286-290.
16. Takaki A, Morikawa K, Tsutsui M, Murayama Y, Tekes E, Yamagishi H, Ohashi J, Yada T, Yanagihara N and Shimokawa H. Crucial role of nitric oxide synthases system in endothelium-dependent hyperpolarization in mice. *J Exp Med*. 2008;205:2053-2063.
17. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Suda O, Morishita T, Shibata K, Yatera Y, Sabanai K, Tanimoto A, Nagasaki M, Tasaki H, Sasaguri Y, Nakashima Y, Otsuji Y and Yanagihara N. Spontaneous myocardial infarction in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Circulation*. 2008;117:2211-2223.
18. Ohashi J, Sawada A, Nakajima S, Noda K, Takaki A and Shimokawa H. Mechanisms for enhanced endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses in microvessels in mice. *Circ J*. 2012;76:1768-1779.
19. Godo S, Sawada A, Saito H, Ikeda S, Enkhjargal B, Suzuki K, Tanaka S and Shimokawa H. Disruption of physiological balance between nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization impairs cardiovascular homeostasis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:97-107.
20. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, Keeble T, Mielewicz M, Kaprielian R, Malik IS, Nijjer SS, Petraco R, Cook C, Ahmad Y, Howard J, Baker C, Sharp A, Gerber R, Talwar S, Assomull R, Mayet J, Wensel R, Collier D, Shun-Shin M, Thom SA, Davies JE and Francis DP. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:31-40.
21. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, Chaitman BR, Senior R, Lopez-Sendon J, Alexander KP, Lopes RD, Shaw LJ, Berger JS, Newman JD, Sidhu MS, Goodman SG, Ruzyllo W, Gosselin G, Maggioni AP, White HD, Bhargava B, Min JK, Mancini GBJ, Berman DS, Picard MH, Kwong RY, Ali ZA, Mark DB, Spertus JA, Krishnan MN, Elghamazy A, Moorthy N, Hueb WA, Demkow M, Mavromatis K, Bockeria O, Peteiro J, Miller TD, Szwed H, Doerr R, Keltai M, Selvanayagam JB, Steg PG, Held C, Kohsaka S, Mavromichalis S, Kirby R, Jeffries NO, Harrell FE, Jr., Rockhold FW, Broderick S, Ferguson TB, Jr., Williams DO, Harrington RA, Stone GW and Rosenberg Y. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1395-1407.
22. Sechtem U, Brown DL, Godo S, Lanza GA, Shimokawa H and Sidik N. Coronary microvascular dysfunction in stable ischaemic heart disease (NOCAD and OCAD). *Cardiovasc Res*. 2020;116:771-786.
23. Godo S, Corban MT, Toya T, Gulati R, Lerman

- LO and Lerman A. Association of coronary microvascular endothelial dysfunction with vulnerable plaque characteristics in early coronary atherosclerosis. *EuroIntervention*. 2019 (in press). DOI: 10.4244/eij-d-19-00265.
24. Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Vince DG, Virmani R, Surmely JF, Murata A, Takeda Y, Ito T, Ehara M, Matsubara T, Terashima M and Suzuki T. Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: a validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2405-2412.
25. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Jr. and Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101:948-954.
26. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H and Bairey Merz CN. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2017;38:2565-2568.
27. Lerman A, Holmes DR, Herrmann J and Gersh BJ. Microcirculatory dysfunction in ST-elevation myocardial infarction: cause, consequence, or both? *Eur Heart J*. 2007;28:788-797.
28. Libby P and Pasterkamp G. Requiem for the 'vulnerable plaque'. *Eur Heart J*. 2015;36:2984-2987.
29. Fuster V. The vulnerable patient: providing a lens into the interconnected diseases of the heart and brain. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1077-1078.
30. Ohura-Kajitani S, Shiroto T, Godo S, Ikumi Y, Ito A, Tanaka S, Sato K, Sugisawa J, Tsuchiya S, Suda A, Shindo T, Ikeda S, Hao K, Kikuchi Y, Nochioka K, Matsumoto Y, Takahashi J, Miyata S and Shimokawa H. Marked impairment of endothelium-dependent digital vasodilatations in patients with microvascular angina: evidence for systemic small artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40:1400-1412.
31. Berry C, Sidik N, Pereira AC, Ford TJ, Touyz RM, Kaski JC and Hainsworth AH. Small-vessel disease in the heart and brain: current knowledge, unmet therapeutic need, and future directions. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011104.

● 総説

総 説

第49回日本心脈管作動物質学会研究奨励賞受賞論文（総説）

血管生物学の研究領域におけるOCTの活用*

西宮 健介**, 松本 泰治**, 天水 宏和**, 大山 宗馬**, 宇塚 裕紀**, 下川 宏明**

東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学

Key Words : 光干渉断層画像, optical coherence tomography, OCT, vasa vasorum, adventitia, micro-OCT

はじめに

光干渉断層画像すなわちOptical coherence tomography (OCT) は、波長約1310nmの近赤外線光を用いて、対象物を空間分解能10 μ mで描出する光学技術である¹⁾。OCTは眼科領域の診断機器として普及していたが、1990年代に入り米国マサチューセッツ工科大学より血管領域における臨床応用性が実証され²⁾、以降、OCTは特に冠動脈疾患の診断と治療の補助装置として広く用いられるようになった³⁾。本邦は、年間約30,000例にOCTを使用しており、OCTを用いた研究領域において世界を牽引する立場にある⁴⁾。OCTの最大の特徴は10 μ mという優れた解像度にあり⁵⁾、これは血管内超音波装置に10倍にも相当する。高解像度によってもたらされる血管表面の詳細な情報に加えて、深部情報をも得られることから、OCTは血管の形態計測やプラーク性状の把握を可能とし、インターベンション治療の補助装置としての有用性が確立されている^{3, 4)}。こうした特徴によって、OCTはヒト冠動脈壁の内外に存在する細胞、細胞下レベルの構造物を明瞭に画像描出することができ、臨床現場において冠動脈疾患の病態を探索する研究ツールとしてもその効果を発揮してきた。

冠動脈疾患の発生機序として、血管内皮機能障害から始まるいわゆる‘inside-out’の学説が広く定着している。この点に関して、下川らは冠動脈病変が外膜側の慢性炎症性刺激によっても形成され得ることを複数のプタ実験によって証明してきた^{6~8)}。このような‘outside-in’

theoryにおいて血管壁栄養血管（vasa vasorum）は、炎症の導管として働いている可能性があり、近年その臨床的意義に対する注目が集まってきている。筆者らは、OCTを用いることで、特に冠動脈外膜のvasa vasorumと冠動脈疾患の関わりを臨床的に解明してきた。次に筆者は、米国ハーバード大学・マサチューセッツ総合病院への研究留学において、次世代のOCTであるマイクロOCT（ μ OCT）の開発にも従事した。本稿では、第一にOCTを用いたvasa vasorumに関する研究成果について概説し、第二に μ OCTを用いた最新の研究成果について紹介する。

1. 冠動脈外膜vasa vasorumの病態解明におけるOCTの活用

1) Vasa vasorum (図1)

Vasa vasorumとは、血管径50-300 μ m程度の微小な血管壁栄養血管であり、血管外膜側に分布している。1990年Bargerらは、ヒト剖検冠動脈プラークの外膜側にvasa vasorumが増生していることを報告した^{9~10)}。その後、vasa vasorumの破綻がプラーク内出血¹¹⁾の原因となり、プラークの急速な進展を惹き起こすこと、ひいてはプラーク破裂をもたらし心筋梗塞を惹き起こすことが報告された^{12~13)}。近年、vasa vasorumが冠動脈プラークのみならず、冠動脈攣縮、冠微小血管障害、冠動脈解離、心移植後のvasculopathyなど多彩な病態に関与する可能性が報告されてきている¹⁴⁾。

2) OCTを用いたvasa vasorumの生体内画像化

OCTにおける冠動脈外膜のvasa vasorumは、当初、血管径50-300 μ mの無信号の管腔構造で少なくとも2連

東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学
(〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1)

続断面に認められ、且つ血管内腔と内膜表面の境界線から1 mm外側に距離をとった領域以内に認められるもの、と定義されていた^{15~16)}。この定義では、血管のサイズによるvasa vasorumの計測誤差が考慮されていなかった。筆者らは、最初にブタとヒトの剖検冠動脈を収集し、それらの全長をOCTで撮像し、外膜に発達しているvasa vasorumを画像化できることを、組織との照合によって証明した(図2)^{17~18)}。筆者らは先行研究として、健常なブタ冠動脈に恒久ポリマー型薬剤溶出性(drug-eluting stents, DES) ステンントを留置することでステント留置部位の外周にvasa vasorumが増生することを明らかにしていた¹⁹⁾。同じブタモデ

ルにおいて、ステント近傍に増生したvasa vasorumをOCTで観察し、Image J (U.S. National Institute of Health, USA) を用いて1断面におけるvasa vasorumの面積を手動でセグメンテーションし、総面積を算出した。次に、OCT撮像部の冠動脈の組織標本に対して血管内皮マーカであるvon Willebrand factor (vWF) の免疫染色を施し、vWF陽性の微小血管をvasa vasorumと捉え、セグメンテーションを行い総面積を算出した¹⁸⁾。OCTあるいは免疫染色において算出されたvasa vasorumの面積密度は、優れた相関関係を示していた ($P<0.01$, $R=0.91$)。本検討の結果、少なくともex vivoにおいてOCTがブタ冠動脈外膜に増生したvasa

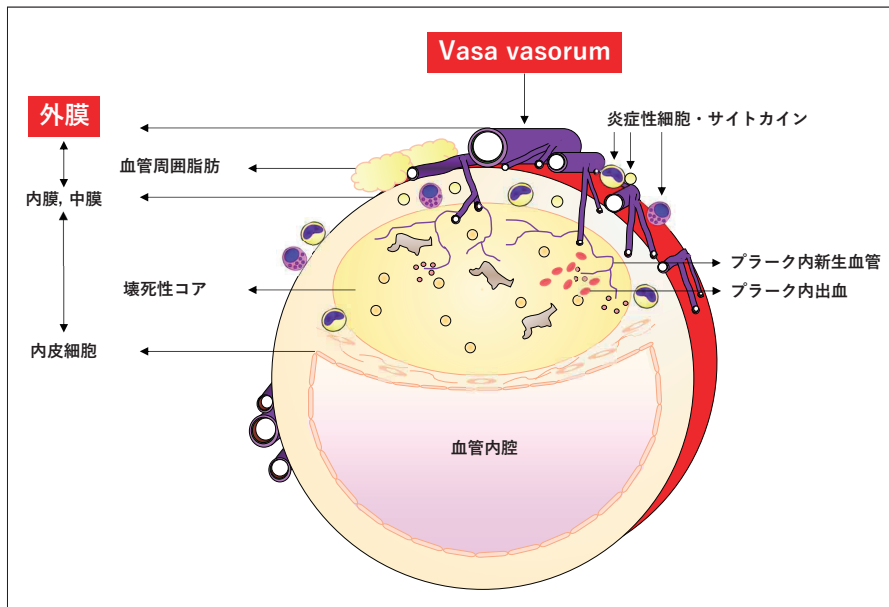


図1. Vasa vasorum
(文献¹⁴⁾より改変引用)

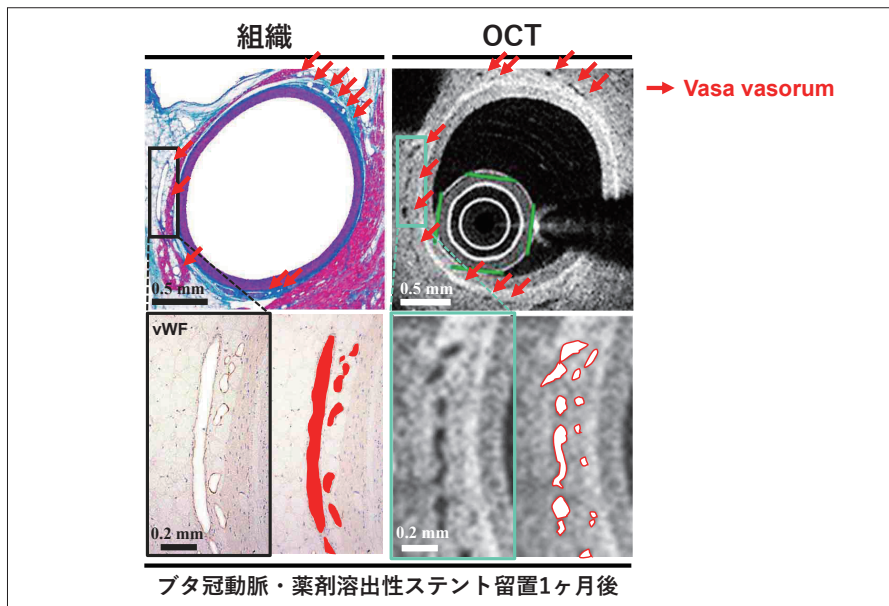


図2. ブタ冠動脈組織とOCTにおける vasa vasorumの画像比較:
(文献¹⁸⁾より改変引用)

vasorumを画像化し得ることを証明した。また、OCT断面像におけるvasa vasorumの定量化手法を以下のように定めた。すなわち、冠動脈外膜の面積 (μm^2) = [外弾性板から外側に血管内膜+中膜厚分距離をとった領域の面積-血管面積] とし、外膜vasa vasorumの面積密度 ($\mu\text{m}^2/\mu\text{m}^2$) = [manual segmentationしたvasa vasorum面積の総和/外膜面積] と定義した (図3)²⁰⁾。本手法は、セグメンテーションで算出されたvasa vasorumの面積が、血管やプラークのサイズに影響を受けることを考慮し、これを補正することを目的としている。こうしたブタ冠動脈における検討と併行して、ヒト剖検冠動脈を用いて同様の組織照合を行い、OCTがヒト生体内 (in vivo) においても冠動脈外膜のvasa vasorumを画像化できることを報告した (図4)¹⁷⁾。本報告では、外膜のvasa vasorumがプラーク形成部の内膜側と交通している様相を捉えることに成功し、‘outside-in’ theoryをヒト生体内で証明する重要な知見となった。

3) OCTで捉えたVasa vasorumの臨床的意義

冠動脈硬化症とOCTにおけるvasa vasorumの関連については、複数の報告がなされている。Choiらは

OCTを用いて、動脈硬化形成の初期段階における血管炎症の一部としてvasa vasorumが関与している可能性を報告した²²⁾。Taruyaらは、OCTを3次元構築することによって、ヒト冠動脈プラークの進展度によるvasa vasorumの走行パターンの違いに注目し、外膜由来のadventitial vasa vasorumは比較的初期の線維性プラークの容積増大と関連し、一方、プラーク内を走行するinternal vasa vasorum (intraplaque-neovessels) が進行したプラークの脆弱性に寄与していることを報告した²³⁾。Uemuraらは、冠動脈造影上器質狭窄が認められない部位をOCTで観察し、internal vasa vasorumが新たなプラーク発生の独立した予測マーカーとなることを報告した²⁴⁾。心移植後の冠動脈病変 (allograft vasculopathy) に関して、OCTで定量した外膜のvasa vasorum量が主要な寄与因子となっていることも報告され、外膜の炎症が一定の役割を果たしているものと考えられている²⁵⁾。

2020年に入り、安定狭心症患者の有意狭窄病変に対するインターベンション治療が、必ずしも患者の生命予後に帰結しないことが改めて報告された²⁶⁾。冠動脈の機能的異常 (冠攣縮、冠微小血管障害) は、有意狭窄を伴わない非閉塞性冠動脈疾患の要因として大きく注

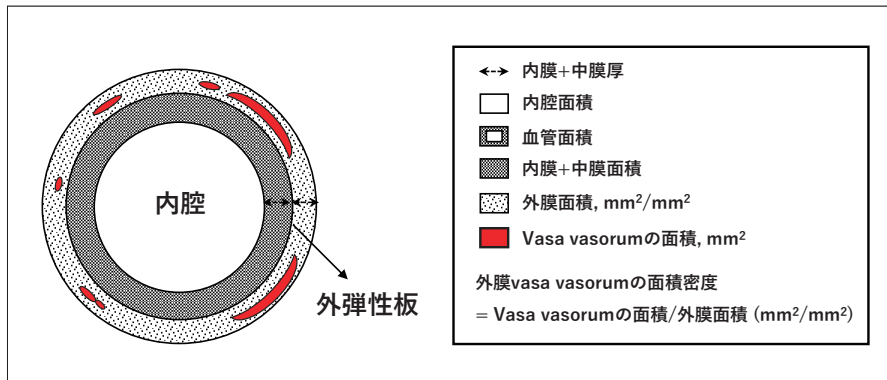


図3. OCTにおける外膜vasa vasorumの面積密度算出法 (文献²⁰⁾より改変引用)

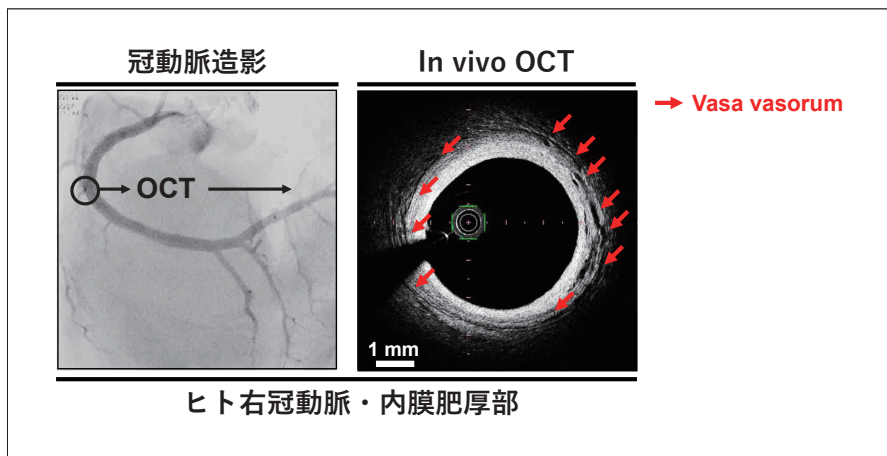


図4. OCTにおけるヒト冠動脈外膜vasa vasorum (In vivo): 軽度の内膜肥厚性病変において内⇔外膜側を交通するvasa vasorum (赤矢印) を捉えたもの (文献¹⁷⁾より改変引用)

目される病態である²⁷⁾。筆者らはOCTを用いて、冠攣縮誘発試験の陽性患者(63例、左前下行枝のびまん性冠攣縮を呈した例のみを抽出)と陰性患者(26例)において、vasa vasorumの増生の程度に差異が生じているかを比較検討した。その結果、びまん性冠攣縮陽性群において、著明なvasa vasorumの増生が起こっていることを明らかにした(図5)²⁸⁾。OCTを3次元再構築した画像では、びまん性冠攣縮を呈する部位に一致して、vasa vasorumもびまん性に分布していることを確認した。Vasa vasorumの発達程度は、冠攣縮反応の程度や冠攣縮の活動性マーカーである末梢血好中球中のRho-kinase活性^{29~30)}と良好な相関を示した。これらの結果は、冠攣縮の病態における外膜側の慢性炎症単独での関与の可能性を臨床的に確認するものであった^{6~8)}。びまん性冠攣縮(2セグメント以上に攣縮反応が起こるもの)に次いで、局所性冠攣縮(攣縮反応が1セグメントに留まるもの)を呈する症例に注目すると、冠攣縮部位の動脈硬化性変化がびまん性冠攣縮症例に比較してより強く認められ、冠攣縮・動脈硬化部位に一致してvasa vasorumが増生していた²⁰⁾。Vasa vasorumは外膜側の血管炎症の導管として働くが、一連の炎症は冠血管周囲脂肪(Perivascular adipose tissue, PVAT)から生じる炎症性サイトカインが主体となっていることに注目しさらに検討を進めた。第一に、ブタDES留置モデルを用いて、¹⁸fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET)を用いたPVATの炎症評価方法を開発した³¹⁾。次いで、¹⁸FDG-PETで捉えたPVATの炎症は、vasa vasorum増生とも関連してびまん性冠攣縮患者において非冠攣縮患者に比べ有意に増大していることを突き止めた³²⁾。さらにPVATの炎症は、Ca拮抗薬を用いた適切な薬物治療によって抑制されることを示すことができた。Ca拮抗薬は、炎症促進性のサイトカインや活性酸素種を阻害し血管炎症を抑制することが知られ、我々が行ったブタ実験でもCa拮抗薬(nifedipine)のもつ血管炎症の抑制効果を確認して

おり³³⁾、本結果はこれらの知見を臨床的に裏付けるものであった。¹⁸FDG-PETを用いた外膜の炎症評価が冠攣縮性狭心症の病勢を反映するマーカーとしても有用であることが示された。

冠微小血管障害は、欧米において特に女性の冠動脈疾患の要因として大きく注目されてきている²⁷⁾。Parkらは、非閉塞性冠動脈疾患患者において、OCTにおけるvasa vasorumが冠血流予備能の低下と相関を示すことを報告した³⁴⁾。本報告の他に、冠微小血管障害とOCT所見の関連を論じたまとまった報告は少なく、今後の研究が期待される。冠動脈の心筋内走行は特に左前下行枝に観察される走行異常であり、心筋内走行の近位側冠動脈には動脈硬化性変化が生じやすく、心筋内走行部位以遠には冠動脈攣縮が好発することが知られている。一般に、心筋内走行部の収縮期・拡張初期の血流障害によるシェアストレスの変化によって、近位側に動脈硬化が起こりやすく、心筋内走行部より以遠に冠攣縮が生じやすいといわれている。筆者らは、心筋内走行部位は冠動脈周囲脂肪を欠くためにvasa vasorumの形成がみられず、一方で近位と遠位で増生を認めることを報告している³⁵⁾。

4) Vasa vasorum研究の展望

本邦では2018年の診療報酬改定を受け、虚血性心疾患に対する不要なステント留置を回避する必要性が増してきている。その中で2020年にISCHEMIA trialが発表され、有意狭窄に対するインターベンション治療の意義そのものが揺らいできている²⁶⁾。海外の報告では、PCI施行後も約3~4割の患者に胸痛が残存することが示されている³⁶⁾。筆者らの研究グループは、金属ステントに比較してDES留置例で胸痛が持続しやすいこと、DESの恒久性ポリマーを中心とした外膜の炎症性変化とvasa vasorumの増生が、中膜平滑筋層において冠攣縮の分子スイッチであるRho-kinase経路の活性化をもたらし、冠動脈過収縮反応が生じること

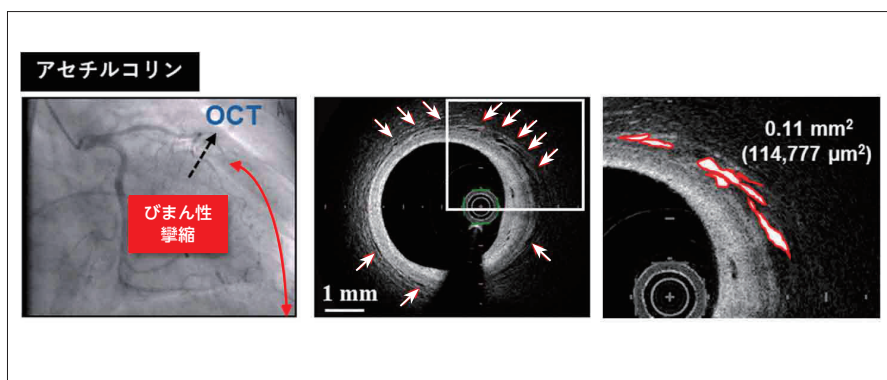


図5. 冠攣縮性狭心症患者における外膜 vasa vasorumの増生:
びまん性冠攣縮を来す部位の外膜において vasa vasorum (赤色)が増加している

を報告してきた³⁷⁻³⁹⁾。また、*vasa vasorum*の増生や冠動脈過収縮反応は生体吸収性ポリマーを搭載した新型DESを用いることで抑制できることを報告した^{19,39)}。次に、*vasa vasorum*の増生に関連して冠動脈周囲の自律神経線維の増生が起こっていることにも注目した。腎動脈周囲交感神経をアブレーションカテーテルで焼灼することで腎臓-脳-心臓連関を介した外膜側の炎症抑制が可能となることを明らかにした⁴⁰⁾。難治性冠攣縮性狭心症患者に対して腎動脈周囲交感神経除神経術 (renal denervation) が有効である可能性が示唆された。さらに、DES留置後に生じる冠動脈周囲のリンパ管機能不全によって炎症細胞の回収機構が破綻し、外膜側の炎症が遷延する原因となっていることを解き明かした⁴¹⁾。リンパ管の運搬能は、周囲の筋収縮によって他動的に制御されている側面があり、今後は冠動脈にとどまらず心疾患全体におけるリンパ管の役割に注目し、検討を進めていきたい。

臨床面では、冠攣縮、冠微小血管障害を含む非閉塞性冠動脈疾患の個々の病態における体表面冠動脈の形態的特徴が予後にどのように関わるかは明らかになっておらず、OCTを用いた研究のニーズとして挙げられる。OCTの限界点として、脂質沈着や壊死性コアを正確に同定できないことが挙げられる。こうした限界点を補完する多機能型OCTが登場しつつある。OCT-near-infrared spectroscopy (NIRS) は、細胞外の脂質沈着やOCT信号が減衰してしまう部位の脂質プールを視覚的に同定するツールである⁴²⁾。また、OCT-near-infrared autofluorescence (NIRAF) は、*vasa vasorum*がもたらすプラーク内出血を半定量的に評価することができ、これまでにヒト生体内における臨床的有用性が報告されている⁴³⁾。

2. 冠動脈内皮細胞画像化における μ OCTの活用

1) μ OCT

μ OCTは2011年、米国ハーバード大学・マサチューセッツ総合病院 (Guillermo J. Tearney研究室) から発表された新技術であり、先述したOCTの発展型に相当し、最大の特徴は1 μ mの超高解像度にある⁴⁴⁾。開発当初、解像度の向上と引き換えに組織深達度が不十分となる点が問題となっていたが、 μ OCTのカテーテル化を進める過程で、組織深達度は1,000 μ m程度まで延伸され、問題は解決された⁴⁵⁾。 μ OCTの技術によって、特に10 μ m未満の細胞や細胞下レベルの構造物を一個体レベルで描出できるようになり⁴⁶⁾、冠動脈の病態解明においても極めて有用なツールとして注目されてきている。

2) μ OCTによる冠動脈プラークの構成成分の画像化

Tearneyらは μ OCTに関する初報において、ヒト剖検冠動脈を用いたex vivoの検討を行い、マクロファージ、冠動脈表面に接着する好中球、平滑筋細胞、線維芽細胞といった細胞成分、血栓、層状コレステロール結晶等の細胞下レベルの冠動脈壁内の構成成分を明瞭に描出できることを報告した⁴⁴⁾。次に、 μ OCTが通常のマクロファージとコレステロール結晶を貪食した泡沫化マクロファージを明瞭に識別できることを報告している⁴⁷⁾。

3) 冠動脈内皮細胞

冠動脈内皮細胞は、厚さ2 μ m未満の紡錘形をなす細胞であり、冠動脈の表層を一樣に覆う内膜層の主成分である。いわゆる‘inside-out’の説において、冠動脈内皮の機械的あるいは機能的傷害は、動脈硬化形成の最初期のシナリオと考えられているが、ヒト生体内における冠動脈内皮細胞の病態は全く明らかにされて来なかった。この事は、生体内で冠動脈内皮細胞を画像化できる適切なイメージング装置が開発されていないことに起因していた。申請者は、 μ OCTが果たして冠動脈内皮細胞層を適切に画像化し得るか否かを、従来のゴールドスタンダードである組織標本や電顕標本と比較して検討を行った⁴⁸⁾。

4) μ OCTによるブタ冠動脈内皮細胞の画像化

健常ブタの左冠動脈前下行枝より、新鮮な冠動脈サンプルを採集し、血管内腔側を μ OCTを用いて撮像したところ、冠動脈の表面は極めて薄い凹凸の層で覆われていることを確認できた。Movat染色を施した組織像において、凹凸の層は、個々の冠動脈内皮細胞の連なりによって形成されていることを確認した (図6)。次に、生体用接着剤を1 ml程度スライドガラスに塗布し、冠動脈サンプルの表面を数秒接着させ引き剥がす手法 (いわゆるendothelial stripping法)⁴⁹⁾を用いて内皮細胞層を剥離したところ、 μ OCTとMovat染色いずれにおいても凹凸の層は消失していた。 μ OCTの連続断面像を用いて3次元構築した3D- μ OCT画像は、凹凸の連続からなる血管表面の特徴的構造=pavementingの様相を正確に捉えており、endothelial stripping法を施した後の3D- μ OCT画像では、pavementingが消失し平坦な内弾性板の層が露呈していた。走査型電子顕微鏡において、endothelial strippingを施した部位では冠動脈内皮細胞が完全に消失していることを確認した。 μ OCTと走査型電顕で得た血管表面のpavementingのそれぞれの像から、凸凹の程度を『表

面(線)粗さ』を算出したところ、2種類の画像から得た表面(線)粗さは良好な相関関係を示していた。以上の結果より、 μ OCTが健常なブタ冠動脈内皮細胞を正確に画像描出できることを確認した。

5) μ OCTによるヒト冠動脈プラーク部位の内皮細胞の画像化

次に、ヒト剖検冠動脈左前下行枝近位部を従来のOCTを用いて撮影し、合計45病変を正常～内膜肥厚性病変(n=26)、線維性プラーク(n=9)、脂質や壊死性コアを伴う進展性プラーク(n=5)、石灰化プラーク(n=5)に分類した。各病変を μ OCTを用いて撮像し、3D- μ OCT画像から、表面(線)粗さを算出し、プラーク間の差異を検討した。進展性プラークと石灰化プラークで表面(線)粗さは大きく減弱しており、より正常に近いプラークに比べて内皮細胞の配列が疎に

なっているか、細胞自体が扁平に変形している可能性が示唆された。実際に、ある進展性プラークの表面では内皮細胞が疎になっており、また凹凸自体も少なくなっていた(図7)。また、血管内腔に向かいコレステロール結晶の一部が突き出している様子を捉えることが出来た。近年、こうしたコレステロール結晶の突出が冠動脈血栓の一因となっている可能性が報告されている⁵⁰⁾。一方、急性冠症候群の原因とされる浅表性石灰化を伴うプラークでは、内皮細胞が一部分欠損し、表面に石灰化病変が露出する形になっていた。またDES留置例では、ステントストラットの新生内皮細胞が表面を被覆している部位と被覆が十分でない部位を、 μ OCTが明瞭に区別できることを確認した。

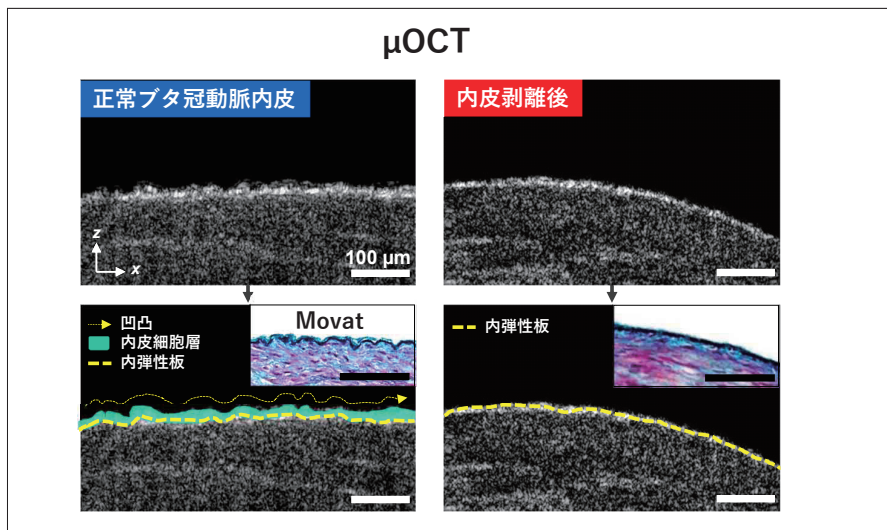


図6. μ OCTで捉えたブタ冠動脈内皮細胞層の凹凸と内皮剥離後の変化:
 μ OCTで捉えられた凹凸(黄色矢印)が内皮剥離で消失した(右図)。
Movat染色(下段)においても明らかに内皮が消失していることを確認した。

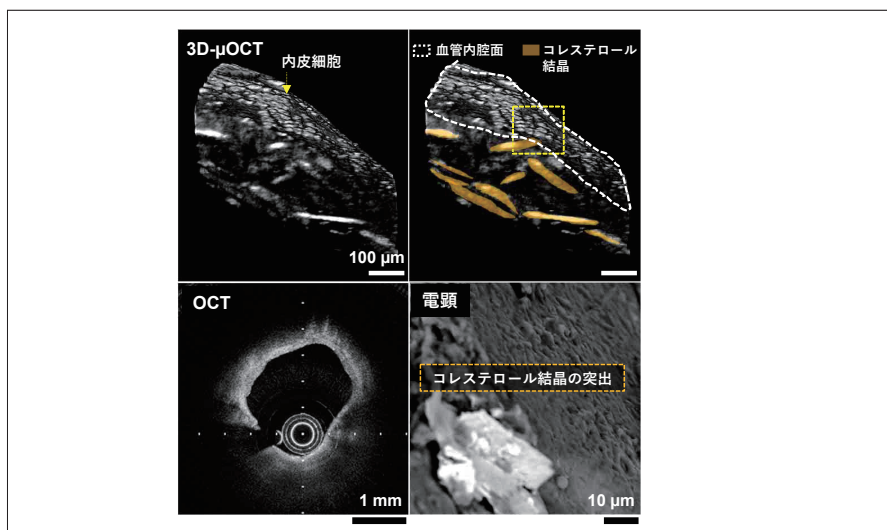


図7. 3D- μ OCTで捉えたヒト冠動脈の進展性プラーク表面:
 μ OCTを用いることでプラーク表面の内皮細胞(黄色矢印)を画像描出できる(上段)。
ただし配列は乱れ、分布は疎となっている。 μ OCTは電顕におけるコレステロール結晶(下段右)の内腔への突出を捉えている。これら微小構造はOCT(下段左)では描出できない。

6) μ OCTによる冠動脈内皮細胞の画像化の臨床的意義と応用性

本検討に続いて、筆者は μ OCTカテーテルの開発にも従事した。具体的に、ヒト冠動脈やウサギ大動脈動脈硬化モデルを用いて、生体内 (in vivo) で μ OCTカテーテルが正常に作動することを確認し、これまでに ex vivoで確認してきた冠動脈壁内の構成成分を再現よく画像化できていることを報告した⁵¹⁾。将来的に、ヒト生体内で μ OCTカテーテルの運用が可能となれば、動脈硬化の最初期像とされる血流やシェアストレスの変化に应答した内皮細胞の構造や配列の乱れを、臨床的に探索することができる。近年、急性冠症候群の第2の原因として冠動脈内皮びらんが注目されているが⁵²⁾、臨床的に顕性化していない非閉塞性の内皮びらんの検出やその発生機序の解明に3D- μ OCTが有用と考えられる。また、DES留置後のステントストラットの再内皮化の程度をより精密に評価できれば、適切な血栓リスクの抽出と抗血小板薬の至適期間の調整につながる事が期待できる。

結語

基礎医学研究の臨床応用性が、よりいっそう重要視されるようになってきた。心血管生物学の研究領域において過去の基礎的知見を臨床的に追証しようとする際、必ず臨床応用性に優れた血管内イメージングが必要となってくる。OCTは循環器領域の日常診療に既に浸透しており、現時点で最高の解像度を実装する血管内イメージングである。将来的には新型OCTの登場によって、ヒト生体内において心血管疾患の機序や病態がいっそう解明されていくことを期待したい。

謝辞

東北大学循環器内科で行われた一連の研究におきまして、日頃より厚くご指導とご助力をいただきました、教室員の皆様に深く感謝を申し上げます。動物実験に際しまして、ステント部位の病理標本作成にご協力を頂きました国立循環器病研究センター病院 副院長 安田 聡 先生、同センター病理部部長 植田 初江 先生に深謝を申し上げます。最後に、留学先で親身にご指導下さいましたハーバード大学・マサチューセッツ総合病院 Guillermo J. Tearney教授を初めラボメンバーに対して、この場をお借りして謝意を表したいと思います。なお、 μ OCTに関する研究は、公益財団法人 MSD生命科学財団、上原記念生命科学財団によるサポートのもとに行うことが出

来ました。貴重なご機会を頂きましたことに感謝を申し上げます。

著者の利益相反

開示すべき利益相反はございません

文献

1. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, Bouma B, Bruining N, Cho JM, Chowdhary S, Costa MA, de Silva R, Dijkstra J, Di Mario C, Dudek D, Falk E, Feldman MD, Fitzgerald P, Garcia-Garcia HM, Gonzalo N, Granada JF, Guagliumi G, Holm NR, Honda Y, Ikeno F, Kawasaki M, Kochman J, Koltowski L, Kubo T, Kume T, Kyono H, Lam CC, Lamouche G, Lee DP, Leon MB, Maehara A, Manfrini O, Mintz GS, Mizuno K, Morel MA, Nadkarni S, Okura H, Otake H, Pietrasik A, Prati F, Räber L, Radu MD, Rieber J, Riga M, Rollins A, Rosenberg M, Sirbu V, Serruys PW, Shimada K, Shinke T, Shite J, Siegel E, Sonoda S, Suter M, Takarada S, Tanaka A, Terashima M, Thim T, Uemura S, Ughi GJ, van Beusekom HM, van der Steen AF, van Es GA, van Soest G, Virmani R, Waxman S, Weisz G; International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography (IWG-IVOCT). Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1058-72.
2. Tearney GJ, Brezinski ME, Bouma BE, Boppart SA, Pitris C, Southern JF, Fujimoto JG. In vivo endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography. *Science*. 1997;276:2037-9.
3. Ali ZA, Karimi Galougahi K, Maehara A, Shlofmitz RA, Ben-Yehuda O, Mintz GS, Stone GW. Intracoronary Optical Coherence Tomography 2018: Current Status and Future Directions. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2017;10:2473-87.
4. Kameyama T, Ino Y, Kubo T, Akasaka T.

- Advances in coronary artery imaging. *J Jpn Coron Assoc* 2016;22:39-44.
5. Yun SH, Tearney GJ, Vakoc BJ, Shishkov M, Oh WY, Desjardins AE, Suter MJ, Chan RC, Evans JA, Jang IK, Nishioka NS, de Boer JF, Bouma BE. Comprehensive volumetric optical microscopy in vivo. *Nat Med.* 2006;12:1429-33.
6. Shimokawa H, Ito A, Fukumoto Y, Kadokami T, Nakaike R, Sakata M, Takayanagi T, Egashira K, Takeshita A. Chronic treatment with interleukin-1 β induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo. The role of platelet-derived growth factor. *J Clin Invest* 1996;97:769-76.
7. Shimokawa H. 2014 Williams Harvey Lecture: Importance of coronary vasomotion abnormalities-from bench to bedside. *Eur Heart J* 2014;35:3180-93.
8. Shimokawa H, Sunamura S, Satoh K. RhoA/Rho-kinase in the cardiovascular system. *Circ Res* 2016;118:352-66.
9. Barger AC, Beeuwkes R 3rd, Lainey LL, Silverman KJ. Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1984;310:175-7.
10. Barger AC, Beeuwkes R 3rd. Rupture of coronary vasa vasorum as a trigger of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:41G-3G.
11. Wartman WB. Occlusion of the coronary arteries by hemorrhage into their walls. *Am Heart J* 1938;15:459-70.
12. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, Farb A, Guerrero LJ, Hayase M, Kutys R, Narula J, Finn AV, Virmani R. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003;349:2316-25.
13. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tulenko TN, Wrenn SP, Narula J. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2054-61.
14. Nishimiya K, Matsumoto Y, Shimokawa H. Viepoint: Recent advances in intracoronary imaging for vasa vasorum visualization. *Eur Cardiol* 2017;12:121-3.
15. Vorpahl M, Nakano M, Virmani R. Small black holes in optical frequency domain imaging matches intravascular neoangiogenesis formation in histology. *Eur Heart J* 2010;31:1889.
16. Aoki T, Rodeguez-Porcel M, Matsuo Y, Cassar A, Kwon TG, Franchi F, Gulati R, Kushwaha SS, Lennon RJ, Lerman LO, Ritman EL, Lerman A. Evaluation of coronary adventitial vasa vasorum using 3D optical coherence tomography -Animal and human studies-. *Atherosclerosis* 2015;67:598-600.
17. Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, Uzuka H, Odaka Y, Nihei T, Hao K, Tsuburaya R, Ito K, Shimokawa H.. In vivo visualization of adventitial vasa vasorum of the human coronary artery on optical frequency domain imaging. Validation study. *Circ J* 2014;78:2516-18.
18. Nishimiya K, Matsumoto Y, Uzuka H, Oyama K, Tanaka A, Taruya A, Ogata T, Hirano M, Shindo T, Hanawa K, Hasebe Y, Hao K, Tsuburaya R, Takahashi J, Miyata S, Ito K, Akasaka T, Shimokawa H. Accuracy of optical frequency domain imaging for evaluation of coronary adventitial vasa vasorum formation after stent implantation in pigs and humans. A Validation study. *Circ J* 2015;79:1323-31.
19. Nishimiya K, Matsumoto Y, Shindo T, Hanawa K, Hasebe Y, Tsuburaya R, Shiroto T, Takahashi J, Ito K, Ishibashi-Ueda H, Yasuda S, Shimokawa H. Association of adventitial vasa vasorum and inflammation with coronary hyperconstriction after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo. *Circ J* 2015;79:2009-16.
20. Nishimiya K, Matsumoto Y, Uzuka H, Ohyama K, Hao K, Tsuburaya R, Shiroto T, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H. Focal vasa vasorum formation in patients with focal coronary vasospasm. -An optical frequency domain imaging study-. *Circ J* 2016;80:2252-4.
21. Aoki T, Rodeguez-Porcel M, Matsuo Y, et al. Evaluation of coronary adventitial vasa vasorum using 3D optical coherence tomography -Animal and human studies-. *Atherosclerosis* 2015;67:598-600.

22. Choi BJ, Matsuo Y, Aoki T, Kwon TG, Prasad A, Gulati R, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction is associated with inflammation and vasa vasorum proliferation in patients with early atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2473-7.
23. Taruya A, Tanaka A, Nishiguchi T, Matsuo Y, Ozaki Y, Kashiwagi M, Shiono Y, Orii M, Yamano T, Ino Y, Hirata K, Kubo T, Akasaka T. Vasa vasorum restructuring in human atherosclerotic plaque vulnerability. A clinical optical coherence tomography study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2469-77.
24. Uemura S, Ishigami K, Soeda T, Okayama S, Sung JH, Nakagawa H, Somekawa S, Takeda Y, Kawata H, Horii M, Saito Y. Thin-cap fibroatheroma and microchannel findings in optical coherence tomography correlate with subsequent progression of coronary atheromatous plaques. *Eur Heart J* 2012;33:78-85.
25. Park KH, Kwon TG, Matsuzawa Y, Sun T, Liu Z, Lennon RJ, Lerman LO, Kushwaha SS, Lerman A. Association between the vasa vasorum and the atherosclerotic changes in cardiac allograft vasculopathy: volumetric analysis. *Eur Heart J* 2016;17:272-9.
26. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, Chaitman BR, Senior R, López-Sendón J, Alexander KP, Lopes RD, Shaw LJ, Berger JS, Newman JD, Sidhu MS, Goodman SG, Ruzyllo W, Gosselin G, Maggioni AP, White HD, Bhargava B, Min JK, Mancini GBJ, Berman DS, Picard MH, Kwong RY, Ali ZA, Mark DB, Spertus JA, Krishnan MN, Elghamaz A, Moorthy N, Hueb WA, Demkow M, Mavromatis K, Bockeria O, Peteiro J, Miller TD, Szwed H, Doerr R, Keltai M, Selvanayagam JB, Steg PG, Held C, Kohsaka S, Mavromichalis S, Kirby R, Jeffries NO, Harrell FE Jr, Rockhold FW, Broderick S, Ferguson TB Jr, Williams DO, Harrington RA, Stone GW, Rosenberg Y; ISCHEMIA Research Group. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395-407.
27. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA): developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade. *Circulation* 2017;135:1075-92.
28. Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, Uzuka H, Wang H, Tsuburaya R, Hao K, Ohyama K, Odaka Y, Miyata S, Ito K, Shimokawa H. Enhanced adventitial vasa vasorum formation in patients with vasospastic angina-. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:598-600.
29. Kikuchi Y, Yasuda S, Aizawa K, Tsuburaya R, Ito Y, Takeda M, Nakayama M, Ito K, Takahashi J, Shimokawa H. Enhanced Rho-kinase activity in circulating neutrophils of patients with vasospastic angina: a possible biomarker for diagnosis and disease activity assessment. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1231-7.
30. Nihei T, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Odaka Y, Tsuburaya R, Nishimiya K, Matsumoto Y, Ito K, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Prognostic impacts of Rho-kinase activity in circulating leukocytes in patients with vasopastic angina. *Eur Heart J* 2018;39:952-9.
31. Ohyama K, Matsumoto Y, Amamizu H, Uzuka H, Nishimiya K, Morosawa S, Hirano M, Watabe H, Funaki Y, Miyata S, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H. Association of coronary perivascular adipose tissue inflammation and DES-induced coronary hyperconstricting responses in pigs -18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging study-. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:1757-64.
32. Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, Ota H, Nishimiya K, Sugisawa J, Tsuchiya S, Amamizu H, Uzuka H, Suda A, Shindo T, Kikuchi Y, Hao K, Tsuburaya R, Takahashi J, Miyata S, Sakata Y, Takase K, Shimokawa H. Coronary adventitial and perivascular adipose tissue inflammation in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:414-25.
33. Tsuburaya R, Yasuda S, Shiroto T, Ito Y, Gao JY, Aizawa K, Kikuchi Y, Ito K, Takahashi J, Ishibashi-Ueda H, Shimokawa H. Long-term treatment with nifedipine suppresses coronary hyperconstricting responses and inflammatory changes induced by paclitaxel-eluting stent in pigs in vivo: possible involvement of Rho-kinase

- pathway. *Eur Heart J* 2012;33:791-9.
34. Park KH, Sun T, Diez-Delhoyo F, Liu Z, Yang SW, Lennon RJ, Herrmann J, Gulati R, Rodriguez-Porcel M, Lerman LO, Lerman A. Association between coronary microvascular function and the vasa vasorum in patients with early coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2016;253:144-9.
35. Nishimiya K, Matsumoto Y, Wang H, Piao Z, Ohyama K, Uzuka H, Hao K, Tsuburaya R, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H. Absence of adventitial vasa vasorum formation at the coronary segment with myocardial bridge -An optical coherence tomography study. *Int J Cardiol* 2018;250:275-7.
36. Crea F, Bairey Merz CN, Beltrame JF, Berry C, Camici PG, Kaski JC, Ong P, Pepine CJ, Sechtem U, Shimokawa H. Mechanisms and Diagnostic Evaluation of Persistent or Recurrent Angina Following Percutaneous Coronary Revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:2455-62.
37. Shiroto T, Yasuda S, Tsuburaya R, Ito Y, Takahashi J, Ito K, Ishibashi-Ueda H, Shimokawa H. Role of Rho-kinase in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by drug-eluting stents in pigs in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2321-9.
38. Aizawa K, Yasuda S, Takahashi J, Takii T, Kikuchi Y, Tsuburaya R, Ito Y, Ito K, Nakayama M, Takeda M, Shimokawa H. Involvement of Rho-kinase activation in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by drug-eluting stents in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2012;76:2552-60.
39. Nishimiya K, Matsumoto Y, Uzuka H, Ogata T, Hirano M, Shindo T, Hasebe Y, Tsuburaya R, Shiroto T, Takahashi J, Ito K, Shimokawa H. Beneficial effects of a novel bioabsorbable polymer coating on enhanced coronary vasoconstricting responses after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo. *J Am Coll Cardiol Interv* 2016;9:281-91.
40. Uzuka H, Matsumoto Y, Nishimiya K, Ohyama K, Suzuki H, Amamizu H, Morosawa S, Hirano M, Shindo T, Kikuchi Y, Hao K, Shiroto T, Ito K, Takahashi J, Fukuda K, Miyata S, Funaki Y, Ishibashi-Ueda H, Yasuda S, Shimokawa H. Renal denervation suppresses coronary hyperconstricting responses after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo through kidney-brain-heart axis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:1869-80.
41. Amamizu H, Matsumoto Y, Morosawa S, Ohyama K, Uzuka H, Hirano M, Nishimiya K, Gokon Y, Watanabe-Asaka T, Hayashi M, Miyata S, Kamei T, Kawai Y, Shimokawa H. Cardiac lymphatic dysfunction causes drug-eluting stent-induced coronary hyperconstricting responses in pigs in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39:741-53.
42. Fard AM, Vacas-Jacques P, Hamidi E, Wang H, Carruth RW, Gardecki JA, Tearney GJ. Optical coherence tomography--near infrared spectroscopy system and catheter for intravascular imaging. *Opt Express* 2013;21:30849-58.
43. Ughi GJ, Wang H, Gerbaud E, Gardecki JA, Fard AM, Hamidi E, Vacas-Jacques P, Rosenberg M, Jaffer FA, Tearney GJ. Clinical characterization of coronary atherosclerosis with dual-modality OCT and near-infrared autofluorescence imaging. *J Am Coll Cardiol Img* 2016;9:1304-14.
44. Liu L, Gardecki JA, Nadkarni SK, Toussaint JD, Yagi Y, Bouma BE, Tearney GJ. Imaging the subcellular structure of human coronary atherosclerosis using micro-optical coherence tomography. *Nat Med*. 2011;17:1010-4.
45. Yin B, Hyun C, Gardecki JA, Tearney GJ. Extended depth of focus for coherence-based cellular imaging. *Optica* 2017;4:959-65.
46. Leung HM, Birket SE, Hyun C, Ford TN, Cui D, Solomon GM, Shei RJ, Adewale AT, Lenzie AR, Fernandez-Petty CM, Zheng H, Palermo JH, Cho DY, Woodworth BA, Yonker LM, Hurley BP, Rowe SM, Tearney GJ. Intranasal micro-optical coherence tomography imaging for cystic fibrosis studies. *Sci Transl Med* 2019;11:eaav3505.
47. Kashiwagi M, Liu L, Chu KK, Sun CH, Tanaka A, Gardecki JA, Tearney GJ. Feasibility of the Assessment of Cholesterol Crystals in Human Macrophages Using Micro Optical Coherence Tomography. *PLoS One* 2014;9:e102669.
48. Nishimiya K, Yin B, Piao Z, Ryu J, Osman H, Leung HM, Sharma G, Liang CP, Gardecki JA,

- Zheng H, Shimokawa H, Tearney GJ. Micro-optical coherence tomography for endothelial cell visualization in the coronary arteries. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:1878-80.
49. Jeleu L, Surchev L. A novel simple technique for en face endothelial observations using water-soluble media -'thinned-wall' preparations. *J Anat* 2008;212:192-7.
 50. Katayama Y, Tanaka A, Taruya A, Kashiwagi M, Nishiguchi T, Ozaki Y, Matsuo Y, Kitabata H, Kubo T, Shimada E, Kondo T, Akasaka T. Feasibility and Clinical Significance of In Vivo Cholesterol Crystal Detection Using Optical Coherence Tomography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40:220-9.
 51. Yin B, Piao Z, Nishimiya K, Hyun C, Gardecki JA, Mauskopf A, Jaffer FA, Tearney GJ. 3D cellular-resolution imaging in arteries using few-mode interferometry. *Light Sci Appl* 2019;8:104.
 52. Crea F, Libby P. Acute Coronary Syndromes: The way forward from mechanisms to precision treatment. *Circulation* 2017;136:1155-66.

● 世界の研究室便り

世界の研究室便り

Cardio-Oncologyを学ぶ ～テキサス大学MDアンダーソンがんセンター 阿部純一研究室～

今 西 正 樹

*Department of Cardiology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center

1. はじめに

皆様、こんにちは。テキサス大学MDアンダーソンがんセンター (UTMDACC) に留学中の今西正樹と申します。この度は寄稿させていただく機会を頂きまして誠にありがとうございます。私は2018年11月より、米国ヒューストンのテキサスメディカルセンターにあるUTMDACC 阿部純一教授 (Department of Cardiology) の研究室にて博士研究員として勤務しております。私は2009年3月に静岡県立大学薬学部を卒業し、その後徳島大学医学部薬理学分野 (玉置俊晃教授) の大学院に進学し修士課程および博士課程を修了しました。さらにその後、鳥取大学医学部分子薬理学分野、徳島大学病院薬剤部において助教として勤務し、一貫して血管リモデリングに関する基礎研究を続けて参りました。本稿では、留学するに至った経緯、留学中の体験や行っている研究などについて感想も交えながら紹介させていただこうと思います。少しでも今後留学をお考えの先生方の参考になれば幸いです。

2. 留学前に行っていた血管リモデリングの研究

前述のように私は薬学部出身で、現在の薬学部は6年制になっていますが、4年制つまり4年間の学部課程を卒業し国家試験に合格すると薬剤師免許を取得できた最終学年でした。その後の大学院からずっと医学部の所属になりましたので、渡米するころには薬学部にも所属した期間 (4年間) よりも医学部に所属した期間 (9年半)の方がはるかに長くなっていました。医学部に身を置いてから臨床医の先生方に研究のご指導を頂く機会があり、

また動物実験ではCre-loxPシステムによる組織特異的遺伝子改変マウスを頻用していたこともあり、新しい病態形成メカニズムを解明することに興味を持つようになりました。

大学院生だった当時、私は徳島大学医学部薬理学分野准教授の富田修平先生 (現・大阪市立大学医学部分子病態薬理学教授) にご指導いただき、血管リモデリングにおける低酸素誘導因子の役割について研究しておりました。昨年2019年、低酸素誘導因子 (Hypoxia-inducible factor; HIF) を発見したDr. Gregg L. Semenzaがノーベル生理学医学賞を受賞されたこともありHIFは広く知られるようになりましたが、HIF-1 α が低酸素環境下だけではなくAngiotensin IIやPlatelet-derived growth factor (PDGF) などの成長因子、Tumor necrosis factor (TNF)- α などのサイトカインによっても誘導されることはまだ広くは知られていません。転写制御因子であるHIF-1 α は全身のあらゆる種類の細胞に遍在し、血管新生、造血系、上皮間葉転換、解糖系、細胞増殖や細胞生存、細胞遊走、細胞外マトリックス代謝、DNA修復、サイトカイン産生などに寄与する数多くの遺伝子を直接制御することが知られており、組織の慢性炎症においても中心的な役割を担っているのではないかと考えられてきました。我々は、平滑筋特異的HIF-1 α 欠損マウスを作出し、Angiotensin II慢性持続投与による大動脈中膜肥厚、マクロファージの浸潤および血管周囲の線維化は平滑筋特異的HIF-1 α 欠損により抑制されることを見出しました¹。

Angiotensin IIによる血管平滑筋細胞の肥大化およびCollagen I産生をHIF-1 α が制御していることが明らかとなり、血管平滑筋細胞のHIF-1 α は血管リモデリング促進因子として働くことが示唆されました。さらにその後血管脆弱性を呈する動物モデルとして薬剤誘導性大動脈瘤モデルを用い、平滑筋特異的HIF-1 α 欠損マウスでは大動脈瘤形成率が上昇することを見出しました²。

Matrix metalloproteinase (MMP)-2 はHIF-1 α の標的

*Department of Cardiology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center
(Unit #1057 THE UNIVERSITY OF TEXAS MD Anderson CANCER CENTER, 1515 HOLCOMBE BOULEVARD, HOUSTON, TX 77030-4009, USA)

遺伝子として知られていたため、当時は血管平滑筋細胞のHIF-1 α は大動脈瘤形成を促進させる方向に働くことを示唆する報告ばかりでした。しかし我々は平滑筋特異的HIF-1 α 欠損は大動脈瘤モデルにおいて、大動脈におけるMMP-2活性上昇には影響せず、エラスチン線維の主な原料であるTropoelastin発現やエラスチン架橋酵素であるLysyl oxidaseの活性および発現を低下させることで大動脈瘤形成を促進させることを明らかにしました。無刺激条件下においては平滑筋特異的HIF-1 α 欠損マウスではコントロールマウスに比べ表現型に差は認められないことおよび以上より我々は、HIF-1 α 誘導により、MMP活性化によるエラスチン線維分解の抑制ではなくエラスチン線維構築の促進を介して大動脈瘤形成を抑制できる可能性があるという新たな概念を提唱し、本論文はArteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology誌の特集記事として取り上げられました³。さらにこれら我々の研究成果より、平滑筋由来HIF-1 α の血管リモデリングにおける役割の一端を解明することができました³。平滑筋由来HIF-1 α の生体適応を超えた異常な活性化は血管線維化、中膜肥厚、炎症惹起に寄与し、逆に平滑筋由来HIF-1 α 欠損は血管脆弱性を呈すると考えられます。生体適応応答可能範囲内でのHIF-1 α 発現レベルでは、HIF-1 α は血管恒常性維持の役割を持っていると我々は考えています。実際にヒトのアテローム性動脈硬化巣や大動脈瘤病巣部において平滑筋細胞のHIF-1 α が誘導されていることが報告されています^{4,5}。

基礎研究を継続することにより血管リモデリングの分野で、このように新しい病態形成メカニズムや新規治療概念の提唱を積み重ねていくことにやりがいを感じるようになっていました。徳島大学病院薬剤部に異動した後も基礎研究を継続し、異動して1カ月後に、徳島大学医学部 赤池雅史教授（現・医学部長）、玉置俊晃教授（現・阿南医療センター病院長、徳島大学名誉教授）から阿部純一教授の研究室に留学しないかというお話を頂きました。赤池雅史先生はかつて阿部純一教授の研究室に留学されており、夜遅くまで阿部純一先生と研究の議論をされたそうです。非常に興味があるお話だったのですが、当時は異動後間もなかったので結局留学のお話はお断りしました。玉置俊晃先生より「お前、行きたいんやったら行け！」と言われたのを覚えています。自分自身のやりたいことを存分にやれということだったのだと思います。そのまま血管リモデリングの基礎研究を継続し⁶⁻⁸徳島大学病院薬剤部助教の任期が切れる前に改めて留学を考え、かつてロチェスター大学の阿部純一教授の研究室に1年間留学されていた徳島大学AWAサポートセンター准教授 石澤有紀先生のご紹介で、任期満了退職後直

ちに現在のUTMDACC阿部純一研究室に留学することになりました。私は血管リモデリングの基礎研究を継続していましたので阿部純一研究室へ留学が決まったことはちょうど良いと赤池雅史先生からも激励いただきました。早いもので、本稿を執筆させていただいている現在（2020年4月中旬）では留学して1年半が経過しようとしています。

3. ヒューストン、UTMDACC、阿部純一研究室について

ヒューストンは全米第4の都市として知られ、世界最大の医療研究機関の集積地であるテキサスメディカルセンターやアメリカ航空宇宙局（NASA）のジョンソン宇宙センターなどが立地することで有名です。ヒューストンのジョージ・ブッシュ・インターコンチネンタル国際空港へは東京からユナイテッド航空および全日空の直行便が毎日運航されており、非常に便利が良いです。私は大学院生時代にノースカロライナ州に位置する米国国立環境衛生科学研究所（NIEHS）へ2カ月間短期留学していましたが、最寄りのローリー・ダーラム国際空港へは日本からは米国国内で航空機の乗り継ぎをしないとたどり着くことができなかったもので、それに比べれば目的地へたどり着くのは楽でした。気候は1年を通じて日本よりも温暖ですが、湿度が高く曇りがちな日が多いです。数年に1回洪水がおこることがあるので、住むアパートの部屋は2階以上の方が良いと勧められました。車を購入する際にも、洪水で浸水した履歴がないかを確認することが重要で、アパートの駐車場も立体駐車場であれば安心とのことでした。メキシコに近いこともあり、生活していると英語だけではなくスペイン語、また中国人が多く中国語などもよく耳にします。テキサスメディカルセンターエリアには、UTMDACC、テキサス大学ヒューストン健康科学センター、ベイラー医科大学、テキサスA&M大学、テキサス小児病院、ヒューストン・メソジスト病院など多くの医療研究機関が密集しています。多くの機関が病院施設と共に研究施設を有しており、研究留学で滞在されている日本人の先生方も比較的多くおられます。日本人が比較的多いので、研究室から車で10～15分圏内にも和食レストランが数多く存在し、車で25分ほど運転すれば日本食スーパーや韓国系スーパーも存在するので、食事にもほとんど困りません。

UTMDACCは、U.S. News & World Report's annual “Best Hospitals” surveyにおいて何度もがん治療施設No.1に選ばれ、全米No.1と評されるがん専門医療施設です。UTMDACCは、North CampusとSouth Campusの大きく2つに分かれて立地しており、我々の研究室は

North CampusにあるMain buildingからMD Anderson Blvd.を挟んで隣接するZayed building(写真1)に入っています。施設内の至る所に“MD Anderson is #1 in cancer care”、“We are MD Anderson”、“Making cancer history”などのキャッチフレーズが掲げられ、職員が強い誇りを胸に働いていることがうかがえます。米国らしさを感じる一面だと思います。UTMDACCはがん専門医療施設ですので行われている研究の大部分はがんに関する研究ですが、一部ではそれ以外の研究も行われています。阿部純一研究室は、内科部門のDepartment of Cardiologyの中にあるCardiology-Researchという位置づけです。100%基礎研究(共同研究として臨床検体や臨床データを用いることはありますが)を行う部門で、臨床業務は行っていません。阿部純一先生はもともと循環器内科医として医療に従事された後に渡米され循環器学の基礎研究を精力的にすすめられてきました。動脈硬化性プラーク形成における血管内皮細胞やマクロファージ由来のリン酸化シグナルおよびSUMO化シグナルに着目して、新規病態形成メカニズムの解明や新規治療法の開発を研究されています。例えば、p90RSKのリン

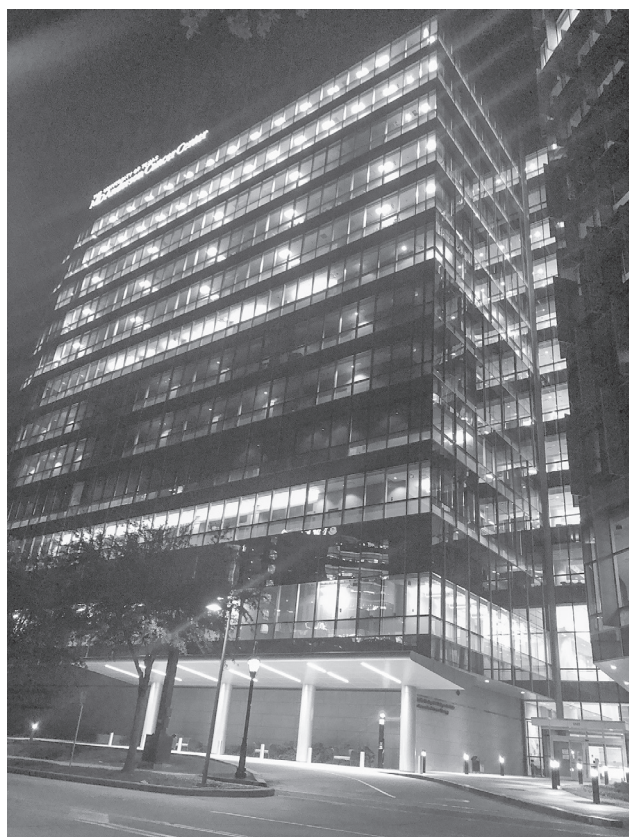


写真1：Zayed building

全館が研究施設で、9階に阿部純一研究室(Cardiology-Research)が入っています。オープンラボ型で近接する研究室とコミュニケーションがとりやすい構造です。

酸化やその下流において誘導されるERK5などの分子のSUMO化やさらに下流のリン酸化経路が炎症や細胞老化、内皮機能低下などを介して動脈硬化性プラーク形成に寄与することが明らかにされています⁹⁻¹⁴。また、動脈硬化性プラーク形成を促進させるリン酸化シグナルやSUMO化シグナルを活性化させる動脈硬化惹起因子として、酸化ストレスや酸化LDL、disturbed-flowなどがあげられますが最近では放射線暴露も用いています^{10, 15-17}。放射線暴露を用いる理由は、近年増加しているがん治療(放射線照射を含む)施行患者において心血管病を合併するリスクが高いことが知られているからです¹⁸。また、多種類にわたる組織特異的遺伝子欠損マウスやノックインマウスも保有しており、これらを各種動物モデルに適用し実験を進めています。かつて阿部純一先生のもとでAssistant Professorとして働かれていたDr. Nhat-Tu Leは、今ではヒューストン・メソジスト病院の研究所で研究室のPrincipal investigatorとして活躍され、我々とも密接に共同研究を進められています(写真2)。



写真2：Dr. Nhat-Tu Leの研究室メンバーと

右から5番目が阿部純一先生、右から3番目がDr. Nhat-Tu Le、右から4番目が筆者。2019年夏にチャイナタウンにあるNAPA Udon & Wine Barにて食事会をした際の写真。阿部純一先生はここのうどんがお気に入り。

4. キャンサーサバイバーの増加とCardio-Oncology (腫瘍循環器学)

2018年10月末、私がUTMDACCに初めて出勤した頃はDr. James P. AllisonがCTLA-4の研究でノーベル生理学医学賞を受賞されて間もない頃で、UTMDACCでは彼を讃えるお祭りムードでした(写真3)。この受賞をきっかけにがん免疫療法や免疫チェックポイント阻害薬という言葉が一般にも広く知られるようになりました

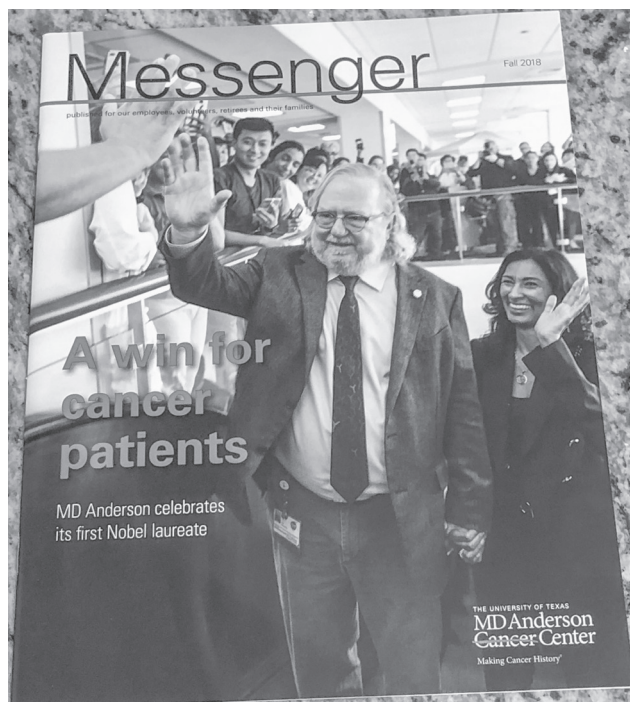


写真3:UTMDACC内でのみ配布される雑誌“Messenger”
2018年10月、Dr. James P. Allisonがノーベル生理学医学賞を受賞された時はUTMDACC内でお祝いムード一色。

が、これも含め近年のがん治療薬開発競争は激しさを増しています。それに伴ってがん治療成績は向上していく可能性があることや近年がん患者数が増加していることから、今後、がん治療によってがんを克服あるいは寛解状態になる患者（がんサバイバー）が増加することが考えられます。しかし、抗がん剤や放射線照射などのがん治療を施行された患者では心血管病の合併リスクが高いことが知られています¹⁸⁻²⁰。この心血管病に含まれるのはアントラサイクリン系薬剤やトラスツズマブなどによる心障害だけではありません。

他方、近年では多くの製薬企業での循環器治療薬の開発が減少しています。このような背景から、がんサバイバーにおける心血管病発症メカニズムの解明や治療法開発の重要性が浮上してきました。アントラサイクリン系薬剤やトラスツズマブなどによる心障害発症のメカニズムに関しては研究されてきていますが、各種抗がん剤や放射線照射などによる動脈硬化形成メカニズムについては不明点が多いです。この新たな研究分野Cardio-Oncologyを確立するために、2014年、阿部純一先生は前任地のロチェスター大学から現在のUTMDACCに着任されました。私も現在このCardio-Oncologyの分野の研究を行っており、新しい研究技術も取り入れながら勉強しているところです。

5. 新しい研究技術の習得(Imaging Mass Cytometry; IMC)

UTMDACCに留学して良かったと感じる点として、最先端の研究技術に触れられるということもあります。最近私が使用しているのは、Imaging Mass Cytometry (IMC) という技術です。金属同位元素で標識された抗体を用いることによって、パラフィン組織切片を最大約40種類のマーカーで同時に染め分けることが可能です。染色済の組織切片をHyperion Imaging System (Fluidigm)の機械にかけると、レーザーで組織をアブレーションしながら標識金属がCyTOF Mass Cytometerにて検出されます(IMC scanning)。通常の蛍光標識抗体を用いた蛍光多重組織染色と比較すると、自家蛍光がない、シグナルが非常にシャープでオーバーラップが非常に少ない、同時に約40種類ものマーカーが使用可能、などの点で優れています。同時に約40種類ものマーカーで染め分けられるため、IMC scanning後取得された染色画像をもとに一つ一つの細胞の輪郭の定義づけ (Cell segmentation)を行えばsingle-cell analysisが可能となります。つまり、組織切片上で各細胞の位置情報も含めたままsingle-cell analysisが可能な技術です。本技術は、一つ一つの細胞の性質を解析してどのような性質をもった細胞集団が分布しているかを解析するsingle-cell analysis (解析によりPhenotype matrixやt-SNE plot、single-cellレベルでの遺伝子発現解析結果などを得ることが可能)の要素と病理学的評価が可能 (各細胞間距離の解析も可能) という要素の両方を有しているため、新たな病態形成メカニズムを解明するためには非常に有用な技術かと思います。日本では限られた施設にしか配備されていないようですが、この機会によく勉強しておきたいと思います。

6. おわりに

2019年12月以降、中国湖北省武漢市を中心に発生した新型コロナウイルス (COVID-19) の感染が世界的に拡大しています。3月末には米国における感染者数は世界最大となりました。UTMDACCでは3月23日から研究室がシャットダウンし現在 (2020年4月中旬) でも入室して実験できない状況が続いています。テキサスメディカルセンターのあるハリス郡はテキサス州内でCOVID-19感染者数が最も多く、現在も自宅待機命令が続いています。留学中に研究が進まなくなってしまったことは残念ですが、UTMDACCは医療施設であり患者最優先で考えないといけない部分がありますのでやむを得ないことです。一刻も早く感染された患者様が回復され感染者数が0になり、普段の生活が戻ってくることを祈っています。日

本でもCOVID-19の感染拡大が深刻と聞いておりますので、どうぞご自愛ください。本稿が出版される頃には普段の生活が戻っていることを期待しております。

私は現在自宅にてテレワークを続けております。Zoomアプリを用いて研究室メンバーで毎日ミーティング、論文用のfigure作成、研究室再開後に行う実験計画やプロトコル作成など自宅での仕事とはいえ充実しています。阿部純一先生はいかなる時も精力的に仕事をされています。COVID-19感染が起こる前は時々仕事終わりに阿部純一先生からビールやワインを飲みに行くのに誘っていただきました。阿部純一先生は20年以上アメリカで研究を続けてこれ、活躍されています。お話の中でよくおうかがいするのは哲学のお話です。「アメリカでは自分の哲学を強くもっていないと生きていけない」とよくおっしゃられています。1年半ですが、いかに魅力ある論文にまとめるか、いかにgrantの申請書に研究データを盛り込んで（米国のgrantの申請書は数十ページ以上にわたります）研究費獲得に尽力するか、阿部純一先生の背中を見てきました。大学院生時代から玉置俊晃先生より教わっていることにも通じるのかもしれませんが、自分自身のやりたいこと、やるべきことを明確に、存分に精力的にやるということが研究においても必要なかもしれません。私は現在の留学において、血管の研究を積み重ねCardio-Oncology¹⁴⁻²¹という新しい研究分野の勉強もしておりますが、研究内容についてだけではなく、米国でgrant獲得など激しい競争の中研究活動されている先生方の背中を見て自身の研究に対する姿勢について改めて考える良い時間を過ごしております。また、阿部純一教授の研究室やDr. Nhat-Tu Leの研究室には日本人以外に、インド人、ベトナム人、韓国人、アメリカ人など多国籍のスタッフが在籍しています。非常に多様な考え方、習慣、研究環境に触れられていることも魅力です。私は学位取得後6年が経過してしまいましたが、もし今後留学をお考えの先生がおられましたら可能ならばもう少し早い時期に留学されこのような環境に早い目に身を置かれるのも良いかと思います。最後にこの場をおかりし、留学の機会を与えてくださいました先生方、留学中にもお世話になっております先生方に感謝申し上げます。

REFERENCES

1. Imanishi M, Tomita S, Ishizawa K, Kihira Y, Ueno M, Izawa-Ishizawa Y, Ikeda Y, Yamano N, Tsuchiya K and Tamaki T. Smooth muscle cell-specific Hif-1alpha deficiency suppresses angiotensin II-induced vascular remodelling in mice. *Cardiovasc Res.* 2014.
2. Imanishi M, Chiba Y, Tomita N, Matsunaga S, Nakagawa T, Ueno M, Yamamoto K, Tamaki T and Tomita S. Hypoxia-Inducible Factor-1alpha in Smooth Muscle Cells Protects Against Aortic Aneurysms-Brief Report. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2016;36:2158-2162.
3. Kim HW and Weintraub NL. Aortic Aneurysm: In Defense of the Vascular Smooth Muscle Cell. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2016;36:2138-2140.
4. Hu XH, Yang J, Liu CW, Zhang ZS and Zhang Q. [The expression and significance of hypoxia-inducible factor-1 alpha and related genes in abdominal aorta aneurysm]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2004;42:1509-12.
5. Sluimer JC, Gasc JM, van Wanroij JL, Kisters N, Groeneweg M, Sollewijn Gelpke MD, Cleutjens JP, van den Akker LH, Corvol P, Wouters BG, Daemen MJ and Bijnens AP. Hypoxia, hypoxia-inducible transcription factor, and macrophages in human atherosclerotic plaques are correlated with intraplaque angiogenesis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1258-65.
6. Kondo M, Imanishi M, Fukushima K, Ikuto R, Murai Y, Horinouchi Y, Izawa-Ishizawa Y, Goda M, Zamami Y, Takechi K, Chuma M, Ikeda Y, Fujino H, Tsuchiya K and Ishizawa K. Xanthine Oxidase Inhibition by Febuxostat in Macrophages Suppresses Angiotensin II-induced Aortic Fibrosis. *Am J Hypertens.* 2018.
7. Imanishi M, Izawa-Ishizawa Y, Sakurada T, Kohara Y, Horinouchi Y, Sairyo E, Zamami Y, Takechi K, Chuma M, Fukushima K, Ikeda Y, Fujino H, Yoshizumi M, Tsuchiya K, Tamaki T and Ishizawa K. Nitrosonifedipine, a Photodegradation Product of Nifedipine, Suppresses Pharmacologically Induced Aortic Aneurysm Formation. *Pharmacology.* 2018;102:287-299.
8. Imanishi M, Yamakawa Y, Fukushima K, Ikuto R, Maegawa A, Izawa-Ishizawa Y, Horinouchi Y, Kondo M, Kishuku M, Goda M, Zamami Y, Takechi K, Chuma M, Ikeda Y, Tsuchiya K, Fujino H, Tsuneyama K and

- Ishizawa K. Fibroblast-specific ERK5 deficiency changes tumor vasculature and exacerbates tumor progression in a mouse model. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2020.
9. Chang E and Abe JI. Kinase-SUMO networks in diabetes-mediated cardiovascular disease. *Metabolism: clinical and experimental*. 2016;65:623-633.
10. Heo KS, Le NT, Cushman HJ, Giancursio CJ, Chang E, Woo CH, Sullivan MA, Taunton J, Yeh ET, Fujiwara K and Abe J. Disturbed flow-activated p90RSK kinase accelerates atherosclerosis by inhibiting SENP2 function. *J Clin Invest*. 2015;125:1299-310.
11. Heo KS, Cushman HJ, Akaike M, Woo CH, Wang X, Qiu X, Fujiwara K and Abe J. ERK5 activation in macrophages promotes efferocytosis and inhibits atherosclerosis. *Circulation*. 2014;130:180-91.
12. Le NT, Heo KS, Takei Y, Lee H, Woo CH, Chang E, McClain C, Hurley C, Wang X, Li F, Xu H, Morrell C, Sullivan MA, Cohen MS, Serafimova IM, Taunton J, Fujiwara K and Abe J. A crucial role for p90RSK-mediated reduction of ERK5 transcriptional activity in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Circulation*. 2013;127:486-99.
13. Heo KS, Chang E, Le NT, Cushman H, Yeh ET, Fujiwara K and Abe J. De-SUMOylation enzyme of sentrin/SUMO-specific protease 2 regulates disturbed flow-induced SUMOylation of ERK5 and p53 that leads to endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Circ Res*. 2013;112:911-23.
14. Kotla S, Vu HT, Ko KA, Wang Y, Imanishi M, Heo KS, Fujii Y, Thomas TN, Gi YJ, Mazhar H, Paez-Mayorga J, Shin JH, Tao Y, Giancursio CJ, Medina JL, Taunton J, Lusis AJ, Cooke JP, Fujiwara K, Le NT and Abe JI. Endothelial senescence is induced by phosphorylation and nuclear export of telomeric repeat binding factor 2-interacting protein. *JCI insight*. 2019;4.
15. Vu HT, Kotla S, Ko KA, Fujii Y, Tao Y, Medina J, Thomas T, Hada M, Sood AK, Singh PK, Milgrom SA, Krishnan S, Fujiwara K, Le NT and Abe JI. Ionizing Radiation Induces Endothelial Inflammation and Apoptosis via p90RSK-Mediated ERK5 S496 Phosphorylation. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2018;5:23.
16. Ko KA, Wang Y, Kotla S, Fujii Y, Vu HT, Venkatesulu BP, Thomas TN, Medina JL, Gi YJ, Hada M, Grande-Allen J, Patel ZS, Milgrom SA, Krishnan S, Fujiwara K and Abe JI. Developing a Reliable Mouse Model for Cancer Therapy-Induced Cardiovascular Toxicity in Cancer Patients and Survivors. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2018;5:26.
17. Le NT, Sandhu UG, Quintana-Quezada RA, Hoang NM, Fujiwara K and Abe JI. Flow signaling and atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74:1835-1858.
18. Abe J, Martin JF and Yeh ET. The Future of Onco-Cardiology: We Are Not Just "Side Effect Hunters". *Circ Res*. 2016;119:896-9.
19. Lipshultz SE, Landy DC, Lopez-Mitnik G, Lipsitz SR, Hinkle AS, Constine LS, French CA, Rovitelli AM, Proukou C, Adams MJ and Miller TL. Cardiovascular status of childhood cancer survivors exposed and unexposed to cardiotoxic therapy. *J Clin Oncol*. 2012;30:1050-7.
20. Yeh JM, Nekhlyudov L, Goldie SJ, Mertens AC and Diller L. A model-based estimate of cumulative excess mortality in survivors of childhood cancer. *Annals of internal medicine*. 2010;152:409-17, w131-8.
21. Abe JI, Ko KA, Kotla S, Wang Y, Paez-Mayorga J, Shin IJ, Imanishi M, Vu HT, Tao Y, Leiva-Juarez MM, Thomas TN, Medina JL, Won JH, Fujii Y, Giancursio CJ, McBeath E, Shin JH, Guzman L, Abe RJ, Taunton J, Mochizuki N, Faubion W, Cooke JP, Fujiwara K, Evans SE and Le NT. MAGI1 as a link between endothelial activation and ER stress drives atherosclerosis. *JCI insight*. 2019;4.

● 世界の研究室便り

世界の研究室便り

マサチューセッツ総合病院 Farouc A. Jaffer研究室に留学して

池 上 龍太郎

* マサチューセッツ総合病院 心血管研究センター

私は2019年4月より、米国ボストンにあるハーバード大学マサチューセッツ総合病院(MGH)のCardiovascular Research Centerに留学し、Farouc A. Jaffer先生のもとで研究する機会を頂いています。光栄にも寄稿の機会を頂いて原稿を執筆している今は、渡米からちょうど1年が経ったところです。研究はまだまだ道半ばですが、私の所属する研究室や研究内容についてご紹介させていただきます。

1. ボストンについて

マサチューセッツ州ボストン市は言わずと知れた学術都市で、ハーバード大学やマサチューセッツ工科大学をはじめ、多くの大学や研究機関が存在します。読者の中にはボストンへ留学経験をお持ちの方もいらっしゃるかと思います。MGHはハーバード大学医学部の基幹病院の一つで、世界で初めてエーテル麻酔による外科手術を行ったことでも知られており、医学研究をリードしてきた長い歴史があります。市内を流れるチャールズ川のほとりにあり、初夏になるとレンガ作りの街並みを背にヨットが浮かぶ美しい景色を眺めることができます。冬は厳しいと言われていますが、今年は記録的な暖冬で雪もほとんど降らず、覚悟していた分、拍子抜けするくらいでした。日本人が多く住むエリアには、日本人向けのスーパーやレストランがあり、家族連れでも生活しやすい都市です。

2. 研究テーマについて

私が所属するJaffer研究室は、トランスレーショナル

研究の位置付けで動脈硬化や血栓症を対象とした分子イメージングを研究テーマとしています。特に、近赤外線蛍光法(Near Infrared fluorescence: NIRF)を用いた血栓や動脈硬化プラークの画像診断法の開発に力を入れています。冠動脈カテーテル治療の現場ではIVUSやOCTなどの血管内画像診断が広く普及していますが、これにNIRFを組み合わせたカテーテル画像デバイス(NIRF-OCT / NIRF-IVUS)を共同研究で開発し、分子蛍光プローブと組み合わせることで経カテーテル血管内蛍光イメージングが可能となりました。これまでに当研究室は、様々な分子蛍光プローブを用いたNIRF-OCTが血栓や血管壁



写真 1：マサチューセッツ総合病院の正面玄関

* マサチューセッツ総合病院 心血管研究センター
Massachusetts General Hospital, Cardiovascular Research Center
(185 Cambridge street, Boston, MA02114)

炎症の検出に有用であることを報告してきました。さらに近年では、破綻リスクの高いプラークが特定の波長の近赤外線に自家蛍光を発することに着目し、蛍光プローブを必要としない血管内NIRFイメージングに取り組んでいます。プローブの認可を必要としないため臨床応用のハードルが低く、すでに狭心症患者を対象とした小規模な臨床試験を行って、不安定プラークの検出に有用であったことを報告しています。

こうした研究の背景には、動脈硬化病変の質的画像診断の確立が求められている現状があります。急性心筋梗塞の発症において、器質的血管狭窄率とプラーク破綻リスクは必ずしも一致しないことが以前から知られてきました。また、血管狭窄率のみを基準とした安定狭心症のカテーテル治療は生命予後を改善しないことも明らかとなり、プラークのリスクに応じた新しい治療基準が求められています。近年では、様々な分子プローブを用いたPETやMRIが血管壁炎症の検出に有用であることが報告され臨床普及が期待されていますが、検査コストや核種供給の問題から汎用性に弱点を抱えています。その点、経カテーテルNIRFイメージングは、通常のカテーテル治療の流れの中でリアルタイムな診断が可能な点で緊急治療が多い現場ニーズにも則しており、大きな可能性があると感じています。

現在、私もこのNIRF-OCTに関するいくつかのプロジェクトに取り組んでいます。実際のIn Vivoイメージングは、病院とほぼ同じ機器を揃えた動物用カテーテル室で、PigやRabbitにカテーテルを行いながら観察しています。同時にマウスやIn Vitroの実験で分子メカニズムの検証を行っており、幅広い実験に対応できる研究室の環境は素晴らしいと感じています。研究室には7名

のリサーチフェローが在籍していますが、デバイス開発を担当するエンジニアから臨床に従事する循環器医まで、背景は様々です。PIのDr. JafferもMGH循環器内科でカテーテル治療部門のディレクターを務める臨床医であり、いわゆるPhysician Scientistです。こうした臨床との距離の近さが「Bench to Bedside」の研究を行いやすくしています。留学前、私は循環器内科医としてカテーテル治療を専門にしていたため、この分野で臨床を行いながら研究を率いるDr. Jafferの姿勢や視点から多くのことを学ばせて頂いています。

3. 研究環境について

MGHにはMolecular Imaging Centerなるものがあり、全体的に分子イメージング研究が盛んな環境です。がんや神経など様々な領域で分子イメージングに取り組む研究室が存在し、必要なリソースの共有や共同研究が行いやすい環境が整っています。実際、私たちのプロジェクトの多くが共同研究の形で進行しており、例えば、OCT-NIRFカテーテルの開発はOCTの医療応用研究で有名なPro. Tearneyの研究室が中心になっています。また、すぐ近くにマサチューセッツ工科大学とハーバード大学が共同で設立した生物医学・ゲノム研究のため研究機関Broad Instituteがあり、オミックス解析などを依頼することができます。このような医工学・医化学系の研究室が身近にあることは、分子イメージング研究にとってとても有利と言えます。こうした研究環境から感じるのは、研究者のネットワークをフル活用し分担しながら、合理的かつ効率的に研究を進めていこうという姿勢です。内外の研究者とのミーティングも定期的に開かれており、



写真2：動物用カテーテル実験室

Jaffer研究室はMGHで唯一の実験用カテーテル室を持っています。



写真3：Jaffer研究室のメンバーと

左列一番手前が筆者、左列中央がDr. Jaffer

PIから「これについてこの施設のこの研究者に相談するように」という形で指示されることも多々あります。

私自身、英語が得意とは言えないため、こうした環境に苦勞することがあります。1対1で必要なコミュニケーションができて、英語を母国語とする研究者の中に入って細かい内容をディスカッションするには相応の英語力が必要です。語学は飛び込んでしまえばなんとかなる、というのは本当だと思いますが、他の研究者と仕事を楽むために語学能力が高いに越したことはありません。これから留学を考えている方には、語学についてもできるだけ準備をして臨まれることをお勧めしたいと思います。

ここまで現在の私の研究環境についてご紹介してきましたが、ボストンならではの魅力についても触れたいと思います。それは日本人研究者との交流です。研究室の日本人は私だけですが、MGH全体では50人以上の日本人研究者がおり、日本人による勉強会や親睦会も定期的に開かれています。Brigham Women's Hospitalなどがあるメディカルエリアには、さらに多くの日本人研究者がおり、様々なコミュニティーで交流することができます。例えば、日本から市内に留学している循環器内科医は15名ほどおり、時々集まって食事をしながら研究の相談や生活情報を共有できます。何より英語環境を抜け出して気分転換ができます。色々な壁にぶつかる留學生活において、研究室は違えど頑張っている仲間がいることは励みになるものです。また、文系・理系を超えてボストン中の日本人研究者が集まる講演会も毎月開かれており、自分の専門とは全く違う分野の話を聞くこともできます。留学は周囲に日本人がいない環境が良いという意見もありますが、日本では知り合えなかったであろう研究者たちと交流できることも大きな魅力であり、帰国後も財産として残るのではないかと考えています。

4. 留學経験をとおして

最後に、私がJaffer研究室に留学に至った経緯について触れたいと思います。これから留学を考えている若い研究者の方に少しでも参考になれば幸いです。私は大学院生の時、臨床を離れて基礎研究の世界を初めて知りました。臨床のアンメットニーズに挑む基礎研究の面白さを知り、将来は臨床医として働きながら専門に近い分野の研究に関わりたと思うようになり、分子イメージング研究のための留学を考えるようになりました。留学先の決め方は、すでにコネクションがある場合や自分で探す場合など、状況により様々かと思います。私の場合、やりたい研究テーマがはっきりしていたこと、指導い

ただいていた南野教授から自分が希望する研究テーマで留学するよう背中を押していただいたことから、自分で留学先を探すことになりました。論文や国際学会の演題から希望に近い研究室を探しました。また、知り合いの留學中の先生に連絡を取り、現地の情報提供をお願いしました。その先生が情報を持ち合わせていなくても、それぞれのネットワークで別の先生を紹介してくださり、日本ではわからない情報や的確なアドバイスを頂くことができました。今はFacebookなどの普及により、こうした情報収集が行いやすいと思います。こうしてJaffer研究室を第一希望に決め、スカイプ面接を経て受け入れが決まりました。研究の立ち上げにも苦勞しましたが、同僚が早くサポートしてくれました。多くの人に助けられながら色々なハードルを乗り越える経験を通して、人とのつながりの大切さを教えられました。留學の経験を通して、研究者としてだけでなく、人としても成長する機会にできればと思っています。留学先を悩んでいた頃、留學経験がある先生から、「思いが強ければ不思議と道は開けるものですよ」と言葉をかけられたことを思い出します。これから留学を考えている方に、素晴らしい経験や人との出会いがあることを祈っています。

こうして原稿を書いている2020年4月現在、世界はCOVID-19のパンデミックの最中にあります。ボストンでも外出規制により仕事や社会活動が大きく制限されています。図らずも海外で世界の異常事態を目の当たりにし、社会や国民性の違い、貧富の格差や医療の課題など色々なことを考えさせられます。研究室もしばらく閉鎖され、Webミーティングや論文執筆など在宅でできることをするしかない状況ですが、再開されたらしっかり研究ができるよう、今できることに全力で取り組んでいきたいと思っています。

日本を含め世界中の最前線で奮闘している医療従事者やエッセンシャル・ワーカーの方々の安全を心から祈っています。そして、医学研究が今求められている役割と期待にしっかり応え、この世界的な危機が一日も早く終息に向かうことを祈っています。

謝辞

留学に際して多くの方々に力添えやアドバイスを頂きました。特に、新潟大学循環器内科の南野徹先生、清水逸平先生のこれまでのご指導と全面的なバックアップにより留学を実現させることができました。この場をお借りしてお礼申し上げます。

日本心脈管作動物質学会 学会誌「血管」投稿規定

投稿論文は、その内容が未投稿・未掲載であって、独創的な知見を含むものに限ります。

すべての著者は原稿の内容を理解していること、投稿について同意していることが必要です。なお、日本心脈管作動物質学会の会員以外からの投稿も受け付けます。

I. 論文種別

巻頭総説、総説、一般論文、若手研究者による最新海外情報、世界の研究室便り（留学先の研究室報告）を受け付けます。用語は日本語とします。

1. 総説

- (1) 投稿による総説：著者の関与する研究についての最近の成果をまとめたもので、主題が明確な論文。
- (2) 招待による総説：理事、評議員、編集委員が執筆、推薦、依頼する論文。

2. 一般論文

著者の原著であり、独創的研究で得られた有意義な新知見を含む論文。

II. 原稿様式・記載方法

1. タイトルページ

論文タイトル、著者名、責任著者情報（名前、所属機関、住所、電話番号、Fax番号、E-mailアドレス）を和文と英文で記載して下さい。

2. 内容

心脈管作動物質に関連した内容でお書き下さい。

3. 原稿様式

- ・すでに公表された図表・文章を再利用するときは、転載元の出版社等から許諾を取って下さい。図表の再利用は説明文中に明記し、文章の再利用はフットノートに明記して下さい。図表を改変して用いるときは説明文中に「改変」と断り、その出典元を明記して下さい。
- ・字数は、巻頭総説、総説、および一般論文は全角16000字程度、若手研究者による最新海外情報は全角8000字程度、世界の研究室便りは全角8000字程度を大まかな目安として執筆して下さい。
- ・原稿は、本文と表はWordファイルで、図はPowerPointファイルで作成して下さい。
- ・字体はMS明朝などの明朝体を用いて下さい。
- ・本文中の項目は次のランクづけをお願いします。

I. ……左右中央（2行ドリ）、太字

1) ……左寄せ（1行ドリ）

a) ……左寄せ（1行ドリ）

- ・原稿は、楷書、横書き、ひらがな、新かなづかい、口語体、当用漢字を用い、正確に句読点をつけ、句読点、かっこは1字を要し、改行の際は冒頭を1字分あけて下さい。
- ・外国語で一般に日本語化しているものは、カタカナを用いても結構です。
- ・数字はアラビア数字を用い、度量衡の単位は、mm, cm, ml, dl, μ g, g, kg, N/10などと記して下さい。

- ・次の漢字はかな表示にしてください。

勿論、唯、夫々、及び、各々、並び、殆ど、但し、併せる、全て、更に、為、何故、於いて、就く、我々、若、其、出来、共、所、事、訳、即ち、様

4. 引用文献及び注記

- ・引用文献は雑誌掲載論文、書籍、単行本、インターネット、技術報告、特許、講演等とします。引用文献は主なものに限って掲載して下さい。
- ・引用文献の出現順に通し番号を付け、番号順に並べてREFERENCESとして論文末尾に一覧表示して下さい。
- ・本文中の引用箇所の右肩に番号を付して下さい。例「○○○1～2), ○○○1～5)」
- ・引用文献の記載には、著者名は全員を記し、first及び middle nameのイニシャルを記載して下さい。
- ・過去の「血管」掲載論文の様式を参考にして下さい。

Ⅲ. 費用

1. 投稿手数料 無料
2. 掲載料 無料
3. 原稿料 なし
4. 別刷料 無料 (50部を贈呈) ※追加増刷の場合は、別途費用がかかります。

Ⅳ. その他

1. 著作権
 - ・本誌に掲載された論文、抄録、記事等の著作権は日本心脈管作動物質学会に帰属します。
 - ・本会は、これら著作権の全部または一部を、本会のホームページ、本会が認めたネットワーク媒体、その他の媒体において掲載し、出版することができます (電子出版を含む)。
2. 査読により論文の改訂をお願いすることがあります。

(施行 2018年12月4日)

日本心脈管作動物質学会会則

第1章 総 則

第1条 本会は日本心脈管作動物質学会（Japanese Society for Circulation Research）と称する。

第2条 本会の事務局は、沖縄県中頭郡西原町字上原207番地、琉球大学大学院医学研究科薬理学講座内に置く。

第2章 目的および事業

第3条 本会は心脈管作動物質に関する研究の発展を図り、会員相互の連絡および関連機関との連絡を保ち、広く知識の交流を求めることを持つて目的とする。

第4条 本会は前条の目的を達成するために次の事業を行う。

1. 学術講演会、学会等の開催
2. 会誌および図書の発行
3. 研究、調査および教育
4. 関係学術団体との連絡および調整
5. 心脈管作動物質に関する国際交流
6. その他本会の目的達成に必要な事業

第3章 会 員

第5条 本会会員は本会目的達成に協力するもので次の通りとする。

1. 正会員
2. 賛助会員
3. 名誉会員

第6条 正会員の会費は年額5,000円とする。

第7条 賛助会員は本会の目的に賛同し、かつ事業を維持するための会費年額100,000円（一口）以上を納める団体または個人とする。
賛助会員には次の権利がある。

（賛助会員の権利）

1. 総会での傍聴を認めること。
2. 本会の発行する学会誌の配布をうけること。
3. 年1回の学会年会に無料で参加できること。（年会前に招待状送付）

第8条 名誉会員は理事会で推薦し、評議員会の議決を経て総会で承認する。名誉会員は会費免除とする（年会参加費は免除しない）。

第9条 本会に入会を希望するものは、所定の手続きを経て、会費を添えて本会事務局に申し込むものとする。原則として2年間会費を滞納したものは退会とみなす。

第4章 役員および評議員

第10条 本会は次の役員を置く。

1. 会長 1名
2. 理事 若干名（うち理事長1名）
3. 会計監事 若干名

第11条 会長は理事会の推薦により、評議員会の議決を経て選ばれ、総会の承認を得るものとする。会長は総会を主宰する。

第12条 理事会は会長を補佐して会務を執行し、庶務、会計その他の業務を分担する。理事長は理事会の互選により選出され、本会の運営を統括する。

第13条 会計監事は評議員より選出する。会計監事は会計監査を行う。

第14条 本会には、評議員をおく。評議員は正会員中より選出し、理事会の推薦を経て評議員会で議決し、総会の承認を得るものとする。理事長がこれを委嘱する。評議員は評議員会を組織し、本会に関する重要事項を審議する。

第15条 編集委員は機関誌“血管”（Japanese Journal of Circulation Research）を編集し、本会の学術活動に関する連絡を行う。なお、編集に関する事項は、事務局にて決定する。

第16条 役員の任期は会長は1年、理事長、理事、会計監事および編集委員は2年とする。ただし再任は妨げない。

第17条 役員は次の事項に該当するときはその資格を失う。

1. 定期評議員会時に満65歳を過ぎていた場合（ただし、本人の希望があれば、定期評議員会時に満70歳を過ぎていた場合まで延長できるものとする）
2. 3年間連続で、役員会等を正当な理由なくして欠席した場合

第5章 会 議

第18条 理事会は少なくとも年1回理事長が招集し、議長は理事長がこれに当たる。

第19条 総会および評議員会は毎年1回これを開き、次の議事を行う。

1. 会務の報告
2. 会則の変更
3. その他必要と認める事項

第20条 臨時の総会、評議員会は理事会の議決があった時これを開く。

第6章 会 計

第21条 本会の事業年度は毎年1月1日より始まり、12月31日に終わる。

第22条 本会の会計は会費、各種補助金及び寄付金をもって充てる。

日本心脈管作動物質学会研究奨励賞に関する細則

制 定：平成13年 2 月13日

改訂1：平成27年 2 月 6 日

A. 研究奨励賞の目的と名称

次世代の心脈管作動物質研究を担う研究者の育成と学会の活性化をめざし、年次会における若手研究者の研究発表を顕彰する。名称を、「日本心脈管作動物質学会研究奨励賞」とする。各年次会において本名称を統一して用いることとする。

B. 募集と選考の方法

1. 応募資格は、学会開催年で満40歳未満の本学会会員とする。
2. 応募者は、年次会の演題登録時に演題登録・抄録用紙に本賞に応募する旨を記入して申請する。
3. 応募者多数の場合は書類審査による予備選考を行うことができる。
4. 応募者は学会において口述あるいはポスター発表を行う。
5. 選考は選考委員会により行う。選考委員長は年次会長が担当し、数名の選考委員を委嘱する。
6. 選考委員は、担当する候補演題すべてについてその発表時に在席し、別項F（評価の基準と方法）に定める評価基準に基づいて評点を付ける。但し、選考委員と同じ講座、教室、研究室などに所属する応募者については評価しない。
7. 評価の集計は学会事務局により行い、選考委員会を非公開にて開催し、受賞者決定に関わる協議を行う。
8. 受賞者の選考は、選考委員の評点の合計点あるいは平均点をもって判断する。同点の場合には、順位点や各項目の点を参考にし、選考委員会で審議する。
9. 年次会長の定めるところにより、若干名を研究奨励賞として選出する。

C. 研究奨励賞受賞者の発表、顕彰

1. 選考委員会は受賞者を決定し、年次会後「血管」誌上に発表する。
2. 受賞者には賞状と副賞を授与する。賞状は学会理事長と年次会長の連名で授与する。副賞は学会本部経費より支出する。
3. 受賞者は受賞研究内容を「血管」誌上に原著論文または総説として掲載する。

D. そ の 他

1. 本研究奨励賞の実施の判断も含め、項目B（募集と選考の方法募集）および項目F（評価の基準と方法）の要領は、年次会長の裁量に委ねる。
2. 本細則に定める事項およびその他研究奨励賞に関して協議が必要な事項が生じた場合は、理事会、評議員会の審議を経て、総会で議論し変更、追加できるものとする。

E. 補 足

1. 次世代の心脈管作動物質研究を担う研究者の育成と学会の活性化をめざし、若手研究者の研究発表を顕彰するために、平成13年 2 月13日開催の総会において本細則が制定された。
2. 伝統ある学会賞として一貫した実施を図るために、平成27年 2 月 6 日開催の総会において本細則が改定された。

F. 評価の基準と方法

選考委員は、発表演題の提示する内容と関連する質疑応答を中心に下記の項目について評価する。下記項目の配点を明示した評価表を事前に選考委員に配布し、各応募者に対し、評価点と順位点をつける。

【評価点】(30点満点)

① 研究の質 (10点満点：1点刻みで評価する)

研究内容の質の高さを評価する。研究目的から結論に至るまで論理的な解析方法に基づき質の高い結論を導き出しているもの

② 研究の独創性 (5点満点：1点刻みで評価する)

研究課題、研究方法において、着想や展開にオリジナリティーや工夫等が認められるかを評価の対象とする。

③ 研究の将来性・発展性 (5点満点：1点刻みで評価する)

研究の将来性・発展性の高さを評価する。

④ プレゼンテーション能力 (10点満点：1点刻みで評価する)

以下の点を中心に評価する。

- ・目的、方法、結果、結論は明示されているか。
- ・全体的な構成は適切か。
- ・図や表は適切に作成されているか。
- ・自立的に研究ができていると思われるか。
- ・演者による説明は分かり易く適切か。
- ・質疑／応答は適切になされたか。
- ・発表態度は好感が持てたか。

【順位点】

各選考委員において、評価点の高い順に順位点を1点から順につける。評価点の同点者には順位点で優劣をつける。

日本心脈管作動物質学会賛助会員

第一三共株式会社

日本心脈管作動物質学会役員

名 誉 会 員

岩 尾 洋	寒 川 賢 治	中 川 雅 夫	平 田 恭 信
平 田 結喜緒	田 中 利 男	玉 置 俊 晃	日 高 弘 義
山 田 和 生			

理 事 長

筒 井 正 人

理 事

今 村 武 史	上 田 陽 一	佐 田 政 隆	下 川 宏 明
新 藤 隆 行	筒 井 正 人	富 田 修 平	中 田 徹 男
西 村 有 平	西 山 成 弘	東 幸 仁	平 田 健 一
平 野 勝 也	福 本 義 弘	前 村 浩 二	南 野 徹
吉 栖 正 典			

監 事

西 田 基 宏	茂 木 正 樹
---------	---------

評 議 員

〈基礎〉

青 木 浩 樹	五十嵐 淳 介	五十嵐 友 紀	池 田 康 将
石 井 邦 明	石 澤 有 紀	今 村 武 史	岩 本 隆 宏
上 田 陽 一	岡 本 貴 行	金 原 明 人	佐 藤 靖 史
島 田 康 人	新 藤 隆 行	菅 井 正 大	高 井 留 健
高 栗 修 平	土 屋 浩 一	筒 井 野 間	德 留 基 宏
富 田 修 平	中 神 啓 徳	中 野 玄 督	西 田 基 宏
西 村 有 平	西 山 勝 也	三 明 淳 一	萩 原 正 敏
服 部 裕 一	平 野 勝 也		茂 木 正 樹
望 月 直 樹	吉 栖 正 典		

〈臨床〉

赤 澤 宏	石 澤 啓 介	石 田 明 夫	大 藏 隆 文
川 辺 淳 一	岸 拓 弥	喜 瀬 勇 也	北 村 和 雄
上 月 正 博	古 波 健 太	小 林 直 彦	斎 藤 能 彦
佐 々 木 健 一	佐 々 木 享	佐 田 政 隆	佐 藤 公 雄
七 里 眞 義	島 袋 充 生	下 川 宏 明	下 澤 達 雄
添 木 武 雄	高 橋 克 仁	田 原 宣 広	長 田 太 實
錦 見 俊 雄	野 出 孝 一	長 谷 部 直 幸	檜 垣 圭 男
東 幸 仁	平 田 健 一	廣 岡 良 隆	深 水 圭 浩
福 田 大 受	福 田 昇 男	福 本 義 弘	藤 田 内 卓
前 村 浩 二	丸 山 一 男	南 野 豊 隆	宮 栖 正 生
室 原 豊 明	森 本 聡		
吉 村 道 博			

(五十音順)

会 長

第 1 回研究会	横 山 育 三
第 2 回研究会	藤 原 元 始
第 3 回研究会	岳 中 典 男
第 4 回研究会	毛 利 喜 久 男
第 5 回研究会	藤 原 元 始
第 6 回研究会	岳 中 典 男
第 7 回研究会	山 本 国 太 郎
第 8 回研究会	毛 利 喜 久 男
第 9 回研究会	土 屋 雅 晴
第10回研究会	横 山 育 三
第11回研究会	日 高 弘 義
第12回研究会	三 島 好 雄
第13回研究会	東 健 彦
第14回研究会	恒 川 謙 吾
第15回研究会	戸 田 昇
第16回学会	塩 野 谷 恵 彦
第17回学会	野 々 村 禎 昭
第18回学会	河 合 忠 一
第19回学会	平 則 夫
第20回学会	杉 本 恒 明
第21回学会	安 孫 子 保
第22回学会	外 山 淳 治
第23回学会	千 葉 茂 俊
第24回学会	中 川 雅 夫
第25回学会	室 田 誠 逸
第26回学会	猿 田 享 男
第27回学会	矢 崎 義 雄
第28回学会	田 中 利 男
第29回学会	竹 下 彰
第30回学会	岩 尾 洋
第31回学会	平 田 結 喜 緒
第32回学会	荻 原 俊 男
第33回学会	藤 田 敏 郎
第34回学会	辻 本 豪 三
第35回学会	松 岡 博 昭
第36回学会	玉 置 俊 晃
第37回学会	下 川 宏 明
第38回学会	川 崎 博 己
第39回学会	伊 藤 正 明
第40回学会	西 山 成
第41回学会	伊 藤 宏
第42回学会	吉 栖 正 典
第43回学会	平 田 健 一
第44回学会	平 野 勝 也
第45回学会	佐 田 政 隆
第46回学会	筒 井 正 人
第47回学会	前 村 浩 二
第48回学会	服 部 裕 一
第49回学会	福 本 義 弘
第50回学会	新 藤 隆 行

事 務 局

〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207番地
 琉球大学大学院医学研究科薬理学講座内
 TEL:098-895-1135 FAX:098-895-1411

日本心脈管作動物質学会誌
血管 第43巻 2 号

2020年 6 月 1 日発行

発行人 日本心脈管作動物質学会理事長 筒井正人
発行所 日本心脈管作動物質学会事務局
〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207番地
琉球大学大学院医学研究科薬理学講座内
TEL 098-895-1135 FAX 098-895-1411
<http://plaza.umin.ac.jp/~jscri-society/>
E-mail: circ.res.japan@gmail.com

印刷所 株式会社 国際印刷
〒901-0147 沖縄県那覇市宮城1丁目13番 9 号

