

血管

VOL47No.1/2024
JAPANESE JOURNAL OF
CIRCULATION RESEARCH

日本心脈管作動物質学会



第53回日本心脈管作動物質学会

「心脈管作動物質を再考する ～過去、現在、未来～」

会 期 2024年2月9日(金)・10日(土)

会 場 広仁会館 〒734-8551 広島市南区霞1-2-3

会 長 東 幸仁 (広島大学原爆放射線医科学研究所 再生医療開発研究分野)

運営準備室 株式会社コンベンションリンケージ

目 次

会 長 挨 拶	1
会場アクセスマップ	2
会場見取り図	3
お知らせとご案内	4
座長・演者へのご案内	7
日 程 表	9
プログラム	11
抄 録	24
基調講演	24
シンポジウム	27
パネルディスカッション	33
会長企画セミナー	36
ランチョンセミナー	37
若手研究奨励賞 (YIA) セッション	39
一般演題 (口演・ポスター発表)	42
入会および各種届出	49
学会誌「血管」投稿規定	50
会 則	52
研究奨励賞に関する細則	53
役 員	55
謝 辞	56



会長挨拶

会長 東 幸仁

広島大学原爆放射線医科学研究所 再生医療開発研究分野 教授

この度、2024年2月9日（金）・10日（土）に第53回日本心脈管作動物質学会学術集会を、広島大学霞キャンパス内、広仁会館にて開催させて頂くこととなりました。本学会は、1972年に設立された学会であり、学術集会開催も50回を超えた歴史ある学会です。半世紀を超える歴史ある本学会の学会長を拝命しましたことを、大変光栄に存じます。

当学会といたしまして、コロナ明けの初の学術集会となります。現地での開催を予定致しております。

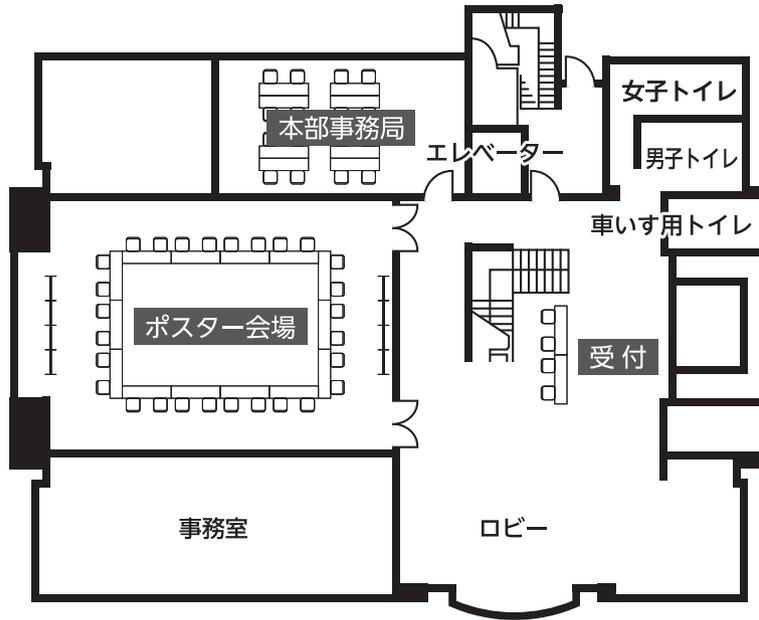
本学会の目的は、“心脈管作動物質に関する研究の発展を図り、会員相互の連絡および関連機関との連絡を保ち、広く知識の交流を求めることを持つて目的とする”（日本心脈管作動物質学会会則第3条）と定められています。本学会では、学術集会や機関誌“血管”（Japanese Journal of Circulation Research）の発行などの活動を通して最新の情報発信に務めています。

一般演題として、基礎研究、臨床研究、疫学研究を発表して頂く予定です。さらに、若手研究者の育成にもつながる学術集会となるよう努力する次第であります。

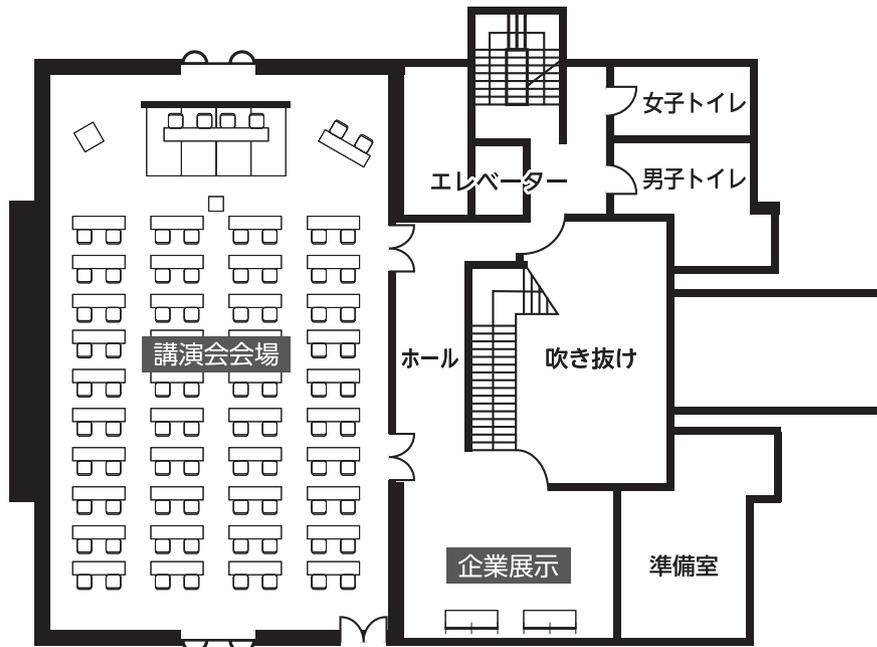
全国の皆様方のご発表、ご参加を心よりお待ちしております。

会場見取り図

広仁会館 1階



広仁会館 2階



お知らせとご案内

【開催方式】

現地開催

【会 期】

2024年2月9日（金）・10日（土）

【事前参加登録】

- ・参加登録及び支払いはオンライン申請のみとなります。
- ・学会参加費の支払いは事前のみ（当日現地での受付はなし）となりますので期日までにオンライン申請、ご入金お願い致します。
- ・参加登録期間：2023年9月25日（月）～2024年1月31日（水）

・参加費

評議員 6,000 円

一般（会員・非会員） 5,000 円

大学院生・研修医 3,000 円

学部学生 無料

※やむなく当日参加をご希望される場合は受付にてご相談ください。

【参加者の皆様へ】

- ・事前に学会ホームページ（<https://www.c-linkage.co.jp/jscr53/>）よりオンライン参加登録をお願いいたします。
- ・事務局による入金確認後に送られてくる自動配信メールを必ず保存、印刷頂き、当日受付にてご提示ください。ネームカードをお渡しさせていただきます。
- ・その後ご自身のお名前をご記入いただき会場へお進みいただきます。
- ・原則として、会場内での呼び出しはいたしません。
- ・会場内での写真撮影およびビデオ撮影は固くお断りいたします。

【現地参加受付のご案内】

- ・受付時間：2月9日（金）10：00～
 2月10日（土）8：00～
- ・受付場所：広仁会館1階ホワイエ
- ・ネームカードは、会場内では常に見えるようにご着用願います。
- ・ネームカードのない方のご入場は固くお断りいたします。

お知らせとご案内

【理事会のご案内】

2月9日（金）10：30～11：15 1階 中会議室
理事の先生方のご参加をお願いいたします。

【評議員会のご案内】

2月9日（金）11：15～11：30 第1会場（2階 大会議室）
評議員の先生方のご参加をお願いいたします。

【総会のご案内】

2月9日（金）11：30～11：40 第1会場（2階 大会議室）
学会員の先生方のご参加をお願いいたします。

【懇親会のご案内】

2月9日（金）18：30～ ポスター会場（1階 中会議室）
学会参加者の方は無料でご参加頂けます。

【飲食提供のご案内】

2月9日（金）ランチョンセミナー及び2月10日（土）会長企画セミナーでは昼食をご用意いたします。

【単位登録のご案内】

- ・ **日本循環器学会循環器専門医（1単位）の単位取得が可能です。**

申請方法は日本循環器学会にご確認ください。

- ・ **本会は薬剤師研修センター認定の学会です。**

6単位（2月9日（金）2単位、2月10日（土）4単位）の取得が可能です。

当日、PECSにご登録済みの薬剤師 QRコード受付がございます。

QRコードリーダーにかざしてください。

単位取得にあたりましては、各開催日の開始時から終了時まで受講・参加が必須となります。

各日、以下の日時にて単位受付を行いますので、必ずそれぞれの開始時と終了時にQRコードを
読取機にかざしてください。

途中までの参加で退場した場合（開始時または終了時のいずれかのみ受付）は、単位は付与され
ませんのでご注意ください。

2月9日（金）：開始時11：40～11：50／終了時18：10～18：20（2単位）

2月10日（土）：開始時8：20～8：30／終了時16：50～17：00（4単位）

（詳細は日本薬剤師研修センターホームページをご確認ください。

<https://www.jpec.or.jp/faq/about/kenshunintei.html>

お知らせとご案内

【運営準備室】

第53回日本心脈管作動物質学会 運営事務局

株式会社コンベンションリンクージ内

〒604-8162 京都府京都市中京区烏丸通六角下ル七観音町634

Tel : 075-231-6357 Fax : 075-231-6354

E-mail : jscr53@c-linkage.co.jp

座長・演者へのご案内

【ご講演・口頭発表者へのご案内】

- ・セッション開始の30分前までに、発表データ受付（2階 第1会場前）にて発表データのご登録をお願いいたします。
- ・全ての口演は、PCによるパワーポイントでのご発表をお願いします。音声データは、ご使用できません。

データの持ち込み方法

- ・発表データは、USBメモリーでご持参ください。その他のメディアは対応できませんのでご注意ください。

PCのスペック及び使用ソフト

- ・会場内、発表データ受付（2階 第1会場前）に設置するPCはWindows10、使用ソフトはMicrosoft Power Point 2019をご用意いたします。
- ・スクリーンサイズ比率は16：9となります。発表スライドは横縦比16：9もしくは4：3を推奨します。

PC本体をお持込になる場合

- ・映像出力端子はHDMIが備わったものをご用意ください。
- ・Macintoshなど変換コネクタが必要な場合は、ご自身で必ずご持参ください。
- ・バックアップ用データもUSBメモリーでご持参ください。
- ・パスコードロック、スクリーンセーバー、省電力設定等は、事前に解除しておいてください。

利益相反について（COI）

- ・スライドの1枚目に利益相反（COI）開示に関するスライドを入れてください。

【一般口演演者の皆様へのご案内】

- ・YIAの発表時間は12分（発表7分、質疑5分）です。
- ・一般演題（口演）の発表時間は8分（発表6分、質疑2分）です。
- ・一般演題（ポスター）の発表時間は6分（発表4分、質疑2分）です。

座長・演者へのご案内

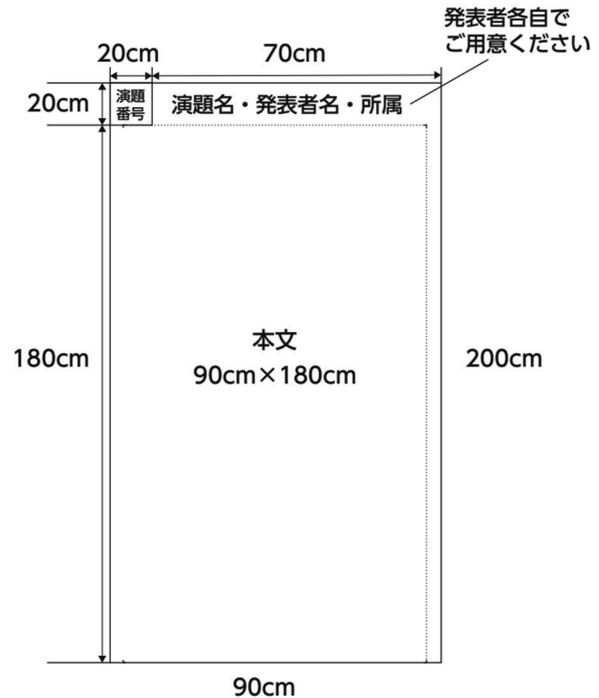
【ポスター発表者へのご案内】

ポスター展示について

- ・ 掲示作業：2月9日（金）11：30～12：00
- ・ 撤去作業：2月10日（土）15：00～16：00
※撤去されていないポスターは、事務局にて処分させていただきますのでご了承ください。
- ・ パネル左上に、W：20cm×H：20cmの演題番号を事務局にて貼付します。
- ・ ポスターには、利益相反（COI）に関する文言を入れてください。

発表について

- ・ 発表時間：2月9日（金）17：40～18：10
- ・ 個別発表時間：発表4分、質疑2分
- ・ 会場：ポスター会場（1階 中会議室）
- ・ ポスター発表者は、発表時間になりましたら、ポスター前各セッションの座長の指示に従ってください。



【座長の先生方へのご案内】

- ・ ご来場されましたら、受付（1階 ホワイエ）をお願いいたします。ご来場の確認をさせていただきます。
- ・ 口演座長の先生方は、担当セッションの10分前までに次座長席までお越しください。進行を一任いたしますので、遅延のないようご協力をお願いいたします。
- ・ ポスター座長の先生方は、担当セッションの開始前までに、担当セッションのポスター前までお越しください。進行を一任いたしますので、遅延のないようご協力をお願いいたします。

【研究奨励賞（YIA）応募者へのご案内】

- ・ YIA 候補演題の発表時間は12分（発表7分、質疑5分）です。
- ・ 選考結果は、閉会式前の YIA 授賞式において発表します。YIA に応募されたすべての先生は、YIA 授賞式に必ずご出席ください。

【YIA 審査員の先生方へのご案内】

- ・ YIA 審査員の先生方は、セッション開始10分前に受付（2階 第1会場前）へお越しください。
- ・ 採点用紙は、会場にてスタッフより配布いたします。

日程表

【第1日目】 2024年2月9日（金）	
第1会場 (大会議室)	ポスター会場 (中会議室)
10:00 受付開始	
	10:30-11:15 理事会
11:15-11:30 評議員会	
11:30-11:40 総会	
11:50-11:55 開会式	11:30-12:00 ポスター掲示
12:00-13:00 ランチョンセミナー1 (第一三共) 座長：東 幸仁先生 演者：辻田 賢一先生	
13:10-14:10 基調講演1 座長：東 幸仁先生 演者：浜田 信行先生	
14:20-15:50 シンポジウム1 オーガナイザー：中神 啓徳先生 座長：青木 浩樹先生、深水 圭先生 演者：大山 尚貢先生、柴田 玲先生、 川辺 淳一先生、中神 啓徳先生	12:00-17:40 ポスター閲覧
16:00-17:40 パネルディスカッション オーガナイザー：下澤 達雄先生 座長：下澤 達雄先生、石田 万里先生 演者：田中 愛先生、長瀬 美樹先生、 吉村 道博先生、徳留 健先生	
	17:40-18:10 ポスター発表1 座長：梶川 正人先生
	17:40-18:10 ポスター発表2 座長：田中 愛先生
	18:30- 懇親会

日程表

【第2日目】 2024年2月10日（土）	
第1会場 (大会議室)	ポスター会場 (中会議室)
8:00 受付開始	
8:30-10:00 シンポジウム 2 オーガナイザー：西山 成先生 座長：平野 勝也先生、富田 修平先生 演者：清水 逸平先生、北田 研人先生、 久米 真司先生、矢野 裕一郎先生	8:30-15:00 ポスター閲覧
10:10-11:00 一般口演 座長：神吉 昭子先生、岡本 貴行先生	
11:10-12:20 若手研究奨励賞 (YIA) セッション 座長：岸 拓弥先生、徳留 健先生	
12:30-13:30 会長企画セミナー 座長：岩本 隆宏先生 演者：東 幸仁先生	
13:40-14:40 基調講演 2 座長：福本 義弘先生 演者：下川 宏明先生	
14:50-16:20 シンポジウム 3 オーガナイザー：田中 敦史先生、丸橋 達也先生 座長：田中 敦史先生、丸橋 達也先生 演者：田中 敦史先生、松澤 泰志先生、 伊藤 章吾先生、佐藤 迪夫先生	15:00-16:30 ポスター撤去
16:30-16:40 YIA 授賞式 16:40-16:50 閉会式	
17:00	

1日目 プログラム

第1会場 (広仁会館 大会議室)

11:15-11:30 評議員会

11:30-11:40 総会

11:50-11:55 開会式

12:00-13:00 ランチョンセミナー

共催：第一三共株式会社

座長：東 幸仁 (広島大学原爆放射線医科学研究所 再生医療開発研究分野)

左室肥大合併高血圧の治療 ～ ESES-LVH 試験からみたエサキセレノンへの期待～

○辻田 賢一

熊本大学大学院生命科学研究部 循環器内科学

13:10-14:10 基調講演 1

座長：東 幸仁 (広島大学原爆放射線医科学研究所 再生医療開発研究分野)

放射線と循環器

○浜田 信行

電力中央研究所 サステナブルシステム研究本部

14:20-15:50 シンポジウム 1

座長：青木 浩樹 (久留米大学循環器病研究所)

深水 圭 (久留米大学腎臓内科)

アカデミア創薬研究の未来創造

S1-1 医薬品のライフサイクルからみた未来創造

○大山 尚貢

武田薬品工業株式会社 ジャパンメディカルオフィス

S1-2 心脈管分野での細胞治療 —脂肪組織由来幹細胞を用いた試み—

○柴田 玲

名古屋大学大学院医学系研究科先進循環器治療学

S1-3 専門や講座の枠を超えた脈管研究クラスター活動 —カネ・ヒト・トキ不足の地方法人大学アカデミア 復興の試み—

○川辺 淳一

旭川医科大学 医学部生化学講座

S1-4 非感染症疾患を標的とした治療ワクチン開発

○中神 啓徳

大阪大学大学院医学系研究科健康発達医学寄附講座

16:00-17:40 パネルディスカッション

座長：下澤 達雄（国際医療福祉大学大学院臨床医学系 臨床検査医学）
石田 万里（広島大学医系科学研究科心臓血管生理医学）

循環調節因子のトランスレーション

PD-1 アドレノメデュリンの受容体活性調節システムを 標的とした癌転移の制御

○田中 愛

信州大学 医学部医学科 循環病態学教室

PD-2 腎臓における Piezo2の発現と高血圧性腎硬化症 モデル・脱水モデルにおける変化

○長瀬 美樹

杏林大学医学部肉眼解剖学

PD-3 ナトリウム利尿ペプチドとエネルギー代謝・体温 との関係

○吉村 道博

東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

PD-4 ナトリウム利尿ペプチドのトランスレーショナル リサーチ

○徳留 健

横浜市立大学医学部 薬理学教室

1日目 プログラム

ポスター会場 (広仁会館 中会議室)

10:30-11:15 理事会

17:40-18:10 一般演題 [ポスター 1]

座長：梶川 正人 (広島大学病院 未来医療センター)

P-1 血管内皮細胞における貯蔵部作動性カルシウム流入機構は細胞老化により増強する

○平野 勝也、平野 真弓

香川大学医学部自律機能生理学

P-2 A DOUBLE-BLINDED, RANDOMIZED, AND PLACEBO-CONTROLLED STUDY: LOW-INTENSITY PULSED ULTRASOUND FOR PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE

○Farina Mohamad Yusoff¹⁾、梶川 正人²⁾、山路 貴之¹⁾、岸本 真治¹⁾、丸橋 達也¹⁾、中島 歩³⁾、辻 敏夫⁴⁾、東 幸仁¹⁾²⁾

¹⁾ 原爆放射線医科学研究所 広島大学

²⁾ 病院未来医療センター 広島大学

³⁾ 大学院 総合研究部 医学域 臨床医学系 山梨大学

⁴⁾ 大学院先進理工系科学研究科 広島大学

P-3 老齡マウスの血管老化に対するビートルートジュース摂取の効果

○田和 正志、中川 恵輔、大喜多 守

大阪医科薬科大学薬学部病態分子薬理学研究室

P-4 大腸炎モデルマウスは、病態早期に体液喪失が生じるが、最終的に全身の水分含量が増加する

○北田 研人、Kundo Kumar、藤澤 良秀、西山 成

香川大学医学部薬理学

座長：田中 愛（信州大学 医学部 循環病態学教室）

P-5 CCL22は肺高血圧症と肺線維症の病態に関連する

○西村 有平¹⁾²⁾、澤田 博文²⁾³⁾、一志 真子⁴⁾、鹿島 誠⁵⁾、白水 崇¹⁾²⁾、大下 裕法³⁾、三谷 義英⁶⁾、広川 佳史⁴⁾、渡邊 昌俊²⁾⁴⁾、平山 雅浩²⁾、丸山 一男⁷⁾

- 1) 三重大学大学院医学系研究科統合薬理学
- 2) 三重大学線毛疾患研究センター
- 3) 三重大学大学院医学系研究科小児科学
- 4) 三重大学大学院医学系研究科腫瘍病理学
- 5) 東邦大学 理学部 生物分子科学科
- 6) 三重大学医学部附属病院周産母子センター
- 7) 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部救急救命学科

P-6 タバコ煙による炎症惹起におけるミトコンドリアDNAの役割

○小林 佑輔¹⁾、坂井 千恵美²⁾、石田 隆史³⁾、中野 由紀子²⁾、石田 万里³⁾

- 1) 広島大学大学院医系科学研究科 循環器内科
- 2) 広島大学病院医系科学研究科 心臓血管生理学
- 3) 福島県立医科大学循環器内科学講座

P-7 血管内皮機能評価のための新しい測定装置

○岸本 真治¹⁾、丸橋 達也¹⁾、梶川 正人²⁾、溝渕 亜矢¹⁾、原田 崇弘³⁾、山路 貴之⁴⁾、中野 由紀子⁵⁾、Farina Mohamad Yusoff¹⁾、岩永 義高⁶⁾、金岡 幸嗣郎⁶⁾、矢田 智彦⁷⁾、板良敷 朝将⁷⁾、東 幸仁¹⁾²⁾

- 1) 広島大学原爆放射線医科学研究所 放射線災害医療研究部門
- 2) 広島大学 未来医療センター
- 3) 広島大学大学院医系科学研究科附属死因究明教育研究センター
- 4) 広島大学原爆放射線医科学研究所 放射線災害・医科学研究機構
- 5) 広島大学大学院医系科学研究科循環器内科学
- 6) 国立循環器病研究センター 情報利用促進部
- 7) サラヤ株式会社

P-8 DNA二本鎖切断蓄積による動脈硬化発症メカニズムの探索

○坂井 千恵美¹⁾、石田 隆史²⁾、小林 佑輔¹⁾、石田 万里¹⁾

¹⁾ 広島大学大学院 医系科学研究科 心臓血管生理医学

²⁾ 福島県立医科大学 循環器内科学

2日目 プログラム

第1会場 (広仁会館 大会議室)

8:30-10:00 シンポジウム2

座長：平野 勝也 (香川大学医学部自律機能生理学)
富田 修平 (大阪公立大学大学院医学研究科分子病態薬理学)

社会問題の解決に向けた心脈管研究

S2-1 心血管代謝性疾患における老化促進分子の病的意義の解明及びリバーズ法開発

○清水 逸平

国立循環器病研究センター 心不全・移植部門／心血管老化制御部

S2-2 気候変動・水問題に抗う：体液調節関連の話題

○北田 研人

香川大学医学部薬理学

S2-3 飢餓問題に抗う：ケトン体による生体制御の話題

○久米 真司

滋賀医科大学 糖尿病内分泌・腎臓内科

S2-4 データ駆動型アプローチにおける心脈管研究

○矢野 裕一郎

順天堂大学医学部 総合診療科学講座

座長：神吉 昭子（信州大学医学部循環病態学教室）
岡本 貴行（島根大学 医学部 薬理学講座）

0-1 LOW-INTENSITY PULSED ULTRASOUND PROMOTES THERAPEUTIC MYOGENESIS IN A VOLUMETRIC SKELETAL MUSCLE LOSS INJURY MODEL

○ Farina Mohamad Yusoff¹⁾、中島 歩²⁾、梶川 正人³⁾、岸本 真治¹⁾、丸橋 達也¹⁾、東 幸仁¹⁾³⁾

¹⁾ 広島大学 原爆放射線医科学研究所

²⁾ 山梨大学 大学院 総合研究部 医学域 臨床医学系

³⁾ 広島大学 病院未来医療センター

0-2 回腸縦走筋平滑筋細胞／カハール介在細胞におけるNCX1の異なる律動的収縮制御

○根本 隆行¹⁾、桑原 正裕¹⁾、篠田 康晴¹⁾、喜多 知¹⁾、田頭 秀章¹⁾、喜多 紗斗美¹⁾²⁾、岩本 隆宏¹⁾

¹⁾ 福岡大学医学部薬理学

²⁾ 徳島文理大学薬学部薬理学

0-3 TCGA がんゲノムビッグデータによる膀胱がん悪性化因子の網羅的探索と腫瘍血管新生の寄与についての検討

○今西 正樹¹⁾、井上 貴久¹⁾、福島 圭穂²⁾、五味 義輝¹⁾、檜垣 良也¹⁾、野島 雅孝¹⁾、近藤 宏祐¹⁾、澤村 貴哉¹⁾、山下 竜介¹⁾、中山 涼¹⁾、常松 保乃加¹⁾、後藤 廣平¹⁾、宮本 理人³⁾、船本 雅文⁴⁾、藤野 裕道²⁾、池田 康将⁴⁾、土屋 浩一郎¹⁾

¹⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部医薬品機能生化学分野

²⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部生命薬理学分野

³⁾ 神奈川工科大学健康医療科学部管理栄養学科食品学・薬理学研究室

⁴⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野

0-4 DNA 損傷の蓄積が心筋梗塞後の心臓リモデリングに及ぼす影響—M2マクロファージの役割

○高橋 万由子¹⁾、小林 佑輔²⁾、坂井 千恵美³⁾、唐崎 航平³⁾、中野 由紀子²⁾、石田 万里³⁾

¹⁾ 広島大学医学部 医学科 4回生

²⁾ 広島大学大学院医系科学研究科 循環器内科

³⁾ 広島大学病院医系科学研究科 心臓血管生理学

0-5 ACE2-Angiotensin (1-7)-Mas receptor 軸を介した Angiotensin II type 1 receptor blocker の AAA 進行抑制作用

○唐崎 航平¹⁾、小久保 博樹²⁾、石田 万里¹⁾、坂井 千恵美¹⁾、吉栖正生³⁾

¹⁾ 広島大学 心臓血管生理医学

²⁾ 東都大学 幕張ヒューマンケア学部

³⁾ 安田女子大学 看護学部

0-6 ドキソルビシン誘導性心毒性を抑制する漢方薬と作用機序の解明

○船本 雅文¹⁾、村松 明美穂²⁾、今西 正樹²⁾、土屋 浩一郎²⁾、池田 康将¹⁾

¹⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野

²⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部医薬品機能生化学分野

座長：岸 拓弥（国際医療福祉大学大学院医学研究科循環器内科）
徳留 健（横浜市立大学 医学部 薬理学）

Y-1 マルファン症候群の大動脈拡大における血管周囲組織炎症の寄与

○曾和 裕之¹⁾、橋本 昌樹¹⁾、翟 博文¹⁾、安達 裕助¹⁾、八木 宏樹¹⁾²⁾、上田 和孝¹⁾、
武田 憲文¹⁾²⁾、赤澤 宏¹⁾、小室 一成³⁾⁴⁾

¹⁾ 東京大学大学院医学系研究科循環器内科学講座

²⁾ 東京大学医学部附属病院 マルファン症候群センター

³⁾ 国際医療福祉大学

⁴⁾ 東京大学大学院医学系研究科先端循環器医科学講座

Y-2 アドレノメデュリン2は、心筋細胞のミトコンドリア機能と代謝系シグナルを制御し、心保護に働く

○Zhao Yunlu、桜井 敬之、神吉 昭子、新藤 優佳、河手 久香、田中 愛、
松田 順繁、Zhang Yan、Guo Qianqian、Li Peixuan、星山 健、Li Jiake、
大西 菜穂、林 真倫那、笠原 智貴、新藤 隆行

信州大学医学部医学科 循環病態学教室

Y-3 Exosomal miR206 secreted from growing muscle promotes angiogenic response in endothelial cells

○林 浩也¹⁾、泉家 康宏¹⁾、石田 俊史²⁾、有馬 勇一郎³⁾、林 央¹⁾、辻田 賢一²⁾、
福田 大受¹⁾

¹⁾ 大阪公立大学大学院医学研究科 循環器内科学

²⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部 循環器内科学講座

³⁾ 熊本大学 国際先端医学研究機構 心臓発生研究室

Y-4 新規血管中膜石灰化モデルマウスの樹立とトランスクリプトミクス解析による病態解明

○中尾 恭久¹⁾、坂上 倫久²⁾、伊藤 淳平³⁾、莖田 昌敬¹⁾、白井 学⁴⁾、山口 修¹⁾⁴⁾

¹⁾ 愛媛大学大学院医学系研究科 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学

²⁾ 愛媛大学大学院医学系研究科 心臓血管・呼吸器外科学

³⁾ 国立循環器病研究センター 心不全病態制御部

⁴⁾ 国立循環器病研究センター 創薬オミックス解析センター

Y-5 高血圧患者におけるコーヒー摂取：血管機能に与える影響について

○山路 貴之¹⁾、梶川 正人²⁾、中野 由紀子³⁾、齋藤 勇介¹⁾、谷川 俊輔¹⁾、溝渕 亜矢¹⁾、Farina Mohamad Yusoff¹⁾、岸本 真治¹⁾、丸橋 達也¹⁾、東 幸仁¹⁾²⁾

¹⁾ 広島大学原爆放射線医科学研究所

²⁾ 広島大学病院未来医療センター

³⁾ 広島大学病院循環器内科

12:30-13:30 会長企画セミナー

座長：岩本 隆宏（福岡大学医学部薬理学）

Therapeutic angiogenesis：現在、過去そして未来へ

○東 幸仁¹⁾²⁾

¹⁾ 広島大学原爆放射線医科学研究所 再生医療開発研究分野

²⁾ 広島大学病院 未来医療センター

13:40-14:40 基調講演 2

座長：福本 義弘（久留米大学心臓・血管内科）

アルツハイマー病に対する低出力パルス波超音波治療の開発—内皮型 NO 合成酵素の重要性—

○下川 宏明¹⁾²⁾

¹⁾ 国際医療福祉大学

²⁾ 東北大学

座長：田中 敦史（佐賀大学循環器内科）

丸橋 達也（広島大学原爆放射線医科学研究所再生医療開発研究分野）

若手シンポジウム

S3-1 SGLT2阻害薬の心血管代謝作用を臨床研究から探る

○田中 敦史、野出 孝一

佐賀大学循環器内科

S3-2 血管内皮機能検査に基づく総合リスク評価

○松澤 泰志

熊本大学病院 循環器内科

S3-3 右室不全を改善させる治療ターゲットの開発

○伊藤 章吾¹⁾、芝尾 昂大¹⁾、橋本 寿之²⁾、山川 裕之²⁾、湯浅 慎介²⁾³⁾、福本 義弘¹⁾

¹⁾ 久留米大学内科学講座 心臓・血管内科部門

²⁾ 慶應義塾大学医学部循環器内科

³⁾ 岡山大学循環器内科

S3-4 ROS およびミトコンドリア機能の制御による 心不全克服への挑戦

○佐藤 迪夫¹⁾²⁾、野出 孝一²⁾、尾池 雄一¹⁾

¹⁾ 熊本大学大学院 生命科学研究部 代謝・循環医学分野 分子遺伝学講座

²⁾ 佐賀大学 医学部 循環器内科

抄 録

基 調 講 演

放射線と循環器

はまだ のぶゆき
○浜田 信行

電力中央研究所 サステナブルシステム研究本部

電離放射線に被ばくすると、被ばくする組織・臓器の放射線感受性、線量（放射線の量、単位は Gy）、線量率（単位時間あたりの線量）、被ばく後の経過時間などに依存して、様々な影響が生じる。国際放射線防護委員会（ICRP）が勧告する放射線防護体系に基づき、本邦を含む世界各国の規制機関は、作業員（医療従事者を含む）と公衆（患者を含まない）における確率的影響（線形の線量応答を仮定しているがんと遺伝性影響が該当）のリスク低減と組織反応（しきい線量型の線量応答を仮定している皮膚への非がん影響と白内障が該当）の発症防止を目的として線量限度によって被ばくを制限しているが、循環器疾患は現時点では線量限度に含まれていない。

1980年代まで、循環器への影響は40–60 Gy の被ばく後に認められることから、循環器の放射線感受性は低いと考えられてきた。しかし、1990年代に入って、原爆被ばく者における ≥ 2 Gy での循環器疾患の有意な死亡リスク増加が報告された。原爆被ばく者で循環器疾患死亡リスクが ≥ 0.5 Gy で有意に増加することを示した2010年の論文が主たる契機となり、2011年に ICRP は、初めて循環器疾患を組織反応（しきい線量型の線量応答を仮定する非がん影響）に分類し、医療従事者への警鐘として、しきい線量を線量率によらず0.5 Gy と勧告したが、不確実な点が複数あることから、線量限度は勧告しなかった。2022年に、国連科学委員会（UNSCEAR）は最新の科学的知見を整理するため、そして、ICRP は科学的知見の放射線防護体系への示唆を検討するため、それぞれ専門家グループを立ち上げ、互いに協調しながら報告書の作成を進めている。

循環器への放射線影響に関する科学的知見は蓄積してきているが、 < 0.5 Gy でのリスク、線量・線量率依存性、線量応答関係の形状、罹患リスクと死亡リスクの乖離、生物学的機構、標的組織・臓器など、依然として不明な点が多数あり、今後の更なる研究が必要である。

本講演では、放射線被ばくによって循環器に生じる影響に関して、最近の科学的知見と放射線防護分野における議論を紹介する。

アルツハイマー病に対する低出力パルス波超音波治療の開発 —内皮型 NO 合成酵素の重要性—

しもかわ ひろあき
○下川 宏明¹⁾²⁾

1) 国際医療福祉大学、2) 東北大学

私は、過去20年以上にわたり音波の持つ自己治癒力の活性化作用に着目し、先端医療の開発に取り組んできている。まず、結石破碎治療に使用されている衝撃波の10%の音圧に相当する低出力体外衝撃波に血管新生作用があることを見出し、大型動物（ブタ）での基礎的検討を経て、重症虚血性心臓病に対する低出力体外衝撃波治療（CSWT）を開発した。これまでに25ヶ国、1万人の症例に使用され、有効性と安全性が報告されている。

次いで、超音波で同様の作用が再現できないか検討したところ、ある特殊な条件の低出力パルス波超音波（LIPUS）にSWと同様の作用があることを見出した。分子機序を検討したところ、興味深いことに、LIPUSもSWも内皮細胞膜にあるCaveolae内の $\beta 1$ -integrin/caveolin-1複合体が音波による微細な機械的振動を化学的な細胞内シグナル伝達に変換し（Mechano-transduction機構）、核から内皮型NO合成酵素（eNOS）等のmRNA発現を亢進させていることを明らかにした。この特殊な条件のLIPUSを用いて、重症狭心症に対する医師主導探索的治験を実施したところ、心筋虚血改善作用を認めた。

現在、アルツハイマー病（AD）をはじめとする認知症が増加中であるが、危険因子や予防法に関して虚血性心臓病との共通点が多い。そこで、認知症の病態にも内皮機能障害による脳の微小循環障害が関与しており、LIPUS治療は新たな治療法になるのではないかと着想した。この仮説を、マウスのADモデルと脳血管認知症モデルで検討したところ、両方のモデルで有効性と安全性が確認された。このLIPUSの治療効果はeNOS欠損マウスでは消失し、また、nNOSやiNOSは関与していなかった。

そこで、早期AD患者を対象にLIPUS治療の医師主導探索的治験を行ったところ、安全性が確認され有効性が強く示唆された。これらの治験結果に基づき、2022年9月30日付けで、厚労省から「先駆的医療機器」の第1号に指定された。2023年9月より、最後の検証的治験を開始している。全国17施設で、220名の早期AD患者の登録を目指している。治験プロトコルは、1:1の無作為化プラセボ対照比較試験（RCT）であり、3か月おきに1クール当たり3回のLIPUS治療を計6クール行う（合計1.5年+半年のフォローアップ）。Primary endpointはADAS-J-cog14で、治験治療の前後で全例に $A\beta$ -PETを実施する。この検証的治験において、LIPUS治療のADに対する有効性・安全性が確認され、新たな治療法が開発されることが期待される。

抄 録

シ ン ポ ジ ウ ム
パ ネ ル デ ィ ス カ ッ シ ョ ン

シンポジウム 1

S1-1

医薬品のライフサイクルからみた未来創造

○おおやま なおつぐ大山 尚貢

武田薬品工業株式会社 ジャパンメディカルオフィス

医薬品が臨床応用されるまでには、創薬の基礎研究から10年～15年かかり、開発費用も数千億円かかると言われています。有望な新規化合物を適切な開発プランに則り、GCP省令に基づく臨床試験を実施し、承認取得することが臨床応用するためには必須です。加えて、市販後にリスク・ベネフィットバランスを確立するために、日本においてはGPSP省令に基づく製造販売後調査を行い、厚生労働省による再審査を受ける流れが続きます。

近年医療ビッグデータであるリアルワールドデータが注目されており、医薬品開発のプロセスのなかでも、調剤レセプトデータや保険者データ、電子カルテデータなど、臨床現場で得られる診療行為に基づく情報を活用する機会が増加しています。

本稿では、臨床開発をメインとして、創薬の未来創造につながるリアルワールドデータについて、その枠組み・選択肢の増加やより薬剤特性に合わせた安全性監視活動が計画できるようになってきたことなどを踏まえ、議論したいと考えています。

S1-2

心脈管分野での細胞治療—脂肪組織由来幹細胞を用いた試み—

○しばた れい柴田 玲

名古屋大学大学院医学系研究科先進循環器治療学

我々はこれまで、重症虚血患者を対象に、脂肪組織由来幹細胞（ADRCs）移植による、血管新生療法に取り組んできた。

重症虚血肢患者29名（34肢）を対象に、脂肪吸引法により採取した患者自身の皮下脂肪からADRCsを分離し、分離した細胞を筋肉注射法で移植を行ったところ、対象患者の90%以上で切断が回避され、ほとんどの患者で、創傷部の潰瘍が縮小し、歩行距離が延長した（*Angiogenesis* 2022）。このようにADRCsを利用した細胞治療は、虚血性心血管病に有効であることが示された。

一方で、いくつかの課題も残されている。移植細胞の生着率の問題、腫瘍形成や免疫拒絶の危険性、幹細胞培養や移植にかかる高額な費用の問題などである。加えて、幹細胞移植による治療効果は、主に分泌する液性因子によるものであることも明らかとなっている。したがって、より安全で簡便で、効果的な治療のためには、細胞移植を伴わない、“Cell-Free”の再生医療が求められる。

現在、我々は、次世代のツールとして、細胞濾液製剤に着目し、開発を進めている。抽出したADRCsを凍結融解することにより、脂肪組織由来幹細胞濾液（FADRCL: Filtrated adipose-derived Regenerative cell lysate）を作成し、FADRCLの効果を検討している。本講演では、FADRCLの今後の可能性を含め、ADRCsを用いた血管新生療法に関して述べたい。

シンポジウム 1

S1-3

専門や講座の枠を超えた脈管研究クラスター活動—カネ・ヒト・トキ不足の地方 法人大学アカデミア復興の試み—

かわべ じゅんいち
○川辺 淳一

旭川医科大学 医学部生化学講座

大学の自立運営を謳う法人化改革も20年が経過しているが、多くの地方大学において、資金や人・時間が不足する中で、日本全体としては科学力・大学アカデミアの低下が指摘され、これと連動するように日本経済の低迷が続いている。一方で、地球温暖化や AI 技術革命など大きな世界的な社会変動の中で先が不透明な時代、社会に対するアウトカム、コンピテンシーやイノベーション創生にどれだけ資するか、大学が社会から期待される点も変容している。

アカデミアの本質の一つは多種多様な連携や異文化融合であり、その裾野が広がれば、それだけイノベーション創生の可能性が高まります。演者は循環器研究医として米国で心不全を中心に研究キャリアを積んできたが、帰国後に、多細胞生物にとって普遍的・基盤となる「毛細血管」研究を開始した。その狙いは、毛細血管に関する重要な知見を得ると、これを軸に臓器や疾患の枠を超えた多種多様な人材が集まる。さらにそこから新たな研究シーズが創生されるといったアカデミアの本質的な環境構築と共に、人や情報・技術・資金の集約運用が期待される。

これまで、毛細血管の形成に重要な新規分子 Ninjurin1 や、毛細血管由来の新規の幹細胞 (capillary stem cells, CapSCs) を見出し、これらの成果を基に、本学や他大学の様々な専門研究者が参画し、心血管だけでなく骨格筋や神経領域の研究、さらに多細胞生物の基盤であるが故、必然ともいえる「再生」「老化」研究プロジェクトにも展開している。本講演では、これら一連の脈管研究クラスター (Angio Research Cluster) 活動について紹介する。

S1-4

非感染症疾患を標的とした治療ワクチン 開発

なかがみ ひろのり
○中神 啓徳

大阪大学大学院医学系研究科健康発達医学寄附講座

近年、mRNA などの新しいモダリティーを用いた感染症ワクチンの開発が急速に進んでいる。一方で、感染症以外の疾患に対する抗体産生主導型の治療ワクチンの研究開発も試みられている。認知症や高血圧に対する治療ワクチンは臨床試験へと進められている一方で、ヒト臨床試験でワクチンにより安定した治療効果を得るための課題も少しずつ明らかとなってきた。我々は治療ワクチンの実用化を目指し、産学連携体制で主としてペプチドエピトープワクチンを用いた研究に注力している。感染症と異なり、非感染症を標的としたワクチンは自己蛋白に対する免疫応答を惹起する必要がある、また細胞傷害性 T 細胞の活性化を回避しながら、抗体を誘導する仕組みが必要である。その観点から、必要なエピトープ配列だけを選定して、治療ワクチンに用いることで治療効率の改良を試みている。我々のペプチドワクチンは T/B 細胞エピトープから構成され、T 細胞エピトープに関しては濾胞性 T 細胞活性化による長期抗体発現誘導を目指した配列検討、B 細胞エピトープに関しては効果的な抗体誘導できる最適な配列設計を目指している。

並行して、各種疾患に対する検討に関しては、国内外の多くの研究室と共同研究を積極的に行うことで、ワクチンにより産生される抗体による治療効果を検証している。実用化の方向性として、1) 生活習慣病に対する生涯投薬からの切り替え、2) 癌・難治性疾患の抗体医薬からの切り替え、3) 遺伝病・老化疾患に対する早期治療介入 の3つの方向性でのワクチン実用化を目指した検討を行っている。本シンポジウムでは、治療ワクチンのトランスレーショナルリサーチとしての一連の取り組みをご紹介したい。

シンポジウム 2

S2-1

心血管代謝性疾患における老化促進分子の病的意義の解明及びリバーサル法開発

しみず いっぺい
○清水 逸平

国立循環器病研究センター 心不全・移植部門／心血管老化制御部

老化は一定の制御機構を伴うが、ほぼ同じ時相で全身の臓器が機能低下をきたす分子基盤は未だ不明である。血液中に存在するタンパク質や代謝性物質が「加齢同期」の中心的役割を担い、老化に伴う病的側面を促進している可能性が想定される。メタボローム解析を用いた検討により、心不全や肥満、加齢に伴い機能不全に陥った臓器に由来する代謝物質が血液中で増加することがわかった。加齢や加齢性疾患に伴い血液や臓器で増加する代謝物質のうち、老化形質を促進する代謝物質が存在することも明らかとなり、これらを「老化促進代謝物質」と位置づけ「加齢同期」の中心的基盤を形成するという仮説のもと、その制御メカニズムと病的意義の解明に挑むこととした。加齢性疾患の一つである心不全に着目し検討を行なった。重症心不全の予後は依然として不良であり、新たな治療標的や治療コンセプトの創出が急務である。心不全モデルマウスの、褐色脂肪をはじめとする主要代謝臓器や血液サンプルを用いてメタボローム解析を行なった結果、酸化型コリンが心不全及び老化モデルマウスの血液中で上昇することがわかった。酸化型コリンによりミトコンドリア不全が生じ、心不全やサルコペニアの病態が増悪することが強く示唆されている。肥満モデルの血液中で線維化促進分子が増加し、非アルコール性脂肪性肝炎モデルマウスの肝臓の線維化を促進することもわかった。本分子は加齢と共に上昇するため「老化促進タンパク質」という概念で捉え、収縮能が保たれた心不全 (HFpEF) の病態に関与するか現在検討を重ねている。本発表の機会を通して加齢同期、老化促進分子、老化細胞除去について考えてみたいと思う。

S2-2

気候変動・水問題に抗う：体液調節関連の話

きただ けんと
○北田 研人

香川大学医学部薬理学

生物にとって水は無くてはならない分子であり、生命活動に必要な量の水を維持出来ないと、死をも引き起こしてしまう。人類は今、水喪失の危機にさらされている。具体的には、地球環境の変化（温暖化、砂漠化、水汚染など）、地球規模の人口増加（水必要量の増加）など様々な要因により、世界人口の45%が水不足の問題を抱えていると考えられている。また先進国においても、超高齢化により、カラダが体内水分を維持する‘能力’が減衰しているのも問題である。教科書によると、新生児では体内の水分は約75%であるのに対し、高齢者では50%を下回るまで体内水分量が減少すると考えられており、加齢は脱水や熱中症のリスクを上昇させる。しかしながら、これら水に関連した問題を根本的に解決する手段は存在しない。脱水や熱中症を防ぐ手段としては、こまめな飲水やエアコンなどの使用が挙げられるが、そもそもこれら資源にアクセスできない場合は対応できない。

一方、自然界には脱水・乾燥環境に対して適応能力（耐性）を有する生物が存在する。そのひとつが「肺魚の夏眠」である。肺魚は、その名の通り「肺呼吸する魚」である。環境中に水が存在する雨季の期間は、肺魚は川（淡水中）で生活するが、環境中から水が無くなる乾季になると、土の中へ潜って夏眠する。肺魚は夏眠することで、魚類であるにも関わらず、水が一滴も無い脱水・乾燥環境を月～年単位で生存することができる。我々は、上述の水に関連した問題を解決する手段を開発するために、肺魚の環境適応能力（夏眠）の研究が有用である可能性を見出している。

本シンポジウムでは、肺魚の夏眠能力をモデルとした我々の生物模倣（バイオミメティクス）研究を概説し、「気候変動・水問題に抗う技術の創出」の可能性を紹介したい。

シンポジウム 2

S2-3

飢餓問題に抗う：ケトン体による生体制御の話題

○久米 真司

滋賀医科大学 糖尿病内分泌・腎臓内科

飢餓は全ての生物が進化の過程で晒されてきた最大の生命危機の一つであり、その克服のため、我々の体には多くの絶食応答機構が備えられている。一方で、飽食の時代の今、その役割の必要性は失われ、時にその機能の一部が飽食によりもたらされる生活習慣病の原因となることが知られている。しかしながら、高齢化が進む中、カロリー制限による抗老化研究が進み、我々の体に潜在する飢餓応答機構の中に、臓器保護に寄与するものの存在も明らかとされつつある。

ケトン体は糖尿病における致死性合併症であるケトアシドーシスの原因物質となることから、飽食の時代において長く「負のイメージ」が根付いてきた。しかし、ケトン体は元来、飢餓克服のために不可欠な代謝産物である。さらに近年、ケトン体の持つ種々の生理作用の解明が進み、その秘めたる力に抗老化作用等への期待が高まっている。我々も動物モデルを用い、ケトン体が糖尿病性腎臓病に対する腎保護効果を発揮すること、ケトン体産生を欠損するマウスが短命となる一方で、1,3-butanediolを用いたケトン体供給は高齢期での寿命を延長させることを報告した。更に近年、ケトン体が肝臓以外の多くの臓器でも産生され、その生理的役割が解明されつつある。我々も腎臓局所のケトン体産生の役割解明を進めた結果、腎ケトン体産生が全身の水代謝やサルコペニアといった幅広い生命現象に関わることを明らかとし、その存在が健康寿命の延伸に不可欠であるという知見を得ている。

飽食の時代の今、我々の生命維持には既に無用と思われてきたケトン体であるが、そこには単なるエネルギー源としてだけでなく、組織修復や臓器保護の役割が存在している可能性が示されてきた。本講演では、ケトン体を中心に、「飢餓に抗う」ための生命現象の解明が、現代社会の健康問題に寄与し得るか、その可能性について、我々の研究成果をもとに議論させて頂きたい。

S2-4

データ駆動型アプローチにおける心脈管研究

○矢野 裕一朗

順天堂大学医学部 総合診療科学講座

大規模な医療データセットと先進的な機械学習技術を統合することで、心脈管疾患の複雑なメカニズムを解明し、パーソナライズされた治療法の開発が取り組まれている。遺伝子情報、ライフスタイル、環境要因を含む多様なデータソースを活用し、心脈管疾患のリスク因子を精密に同定する手法が開発されている。また、人工知能（AI）を用いた画像解析技術により、心臓の画像データから微細な異常を検出し、これを早期介入医療へと応用する研究が加速している。さらに、個人の日常生活におけるデータ収集（ウェアラブルデバイスの使用など）を通じて、リアルタイムでのヘルスマonitoringと介入を図り、疾患管理の新たなパラダイムが構築されつつある。本発表では、心脈管疾患研究におけるデータ駆動型アプローチの有効性を示し、今後の医療実践への統合に関する提言を行います。

シンポジウム 3

S3-1

SGLT2阻害薬の心血管代謝作用を臨床研究から探る

○田中 敦史、野出 孝一

佐賀大学循環器内科

SGLT2阻害薬は、腎臓の近位尿細管にあるトランスポーターである SGLT2 を阻害することにより尿糖排泄を増加させる糖尿病治療薬として薬剤のキャリアがスタートした。その後、複数の大規模臨床試験が実施され、ハイリスク 2 型糖尿病患者に対する心不全予防、糖尿病の有無や左室駆出率を問わず心不全患者に対する心不全治療効果、さらには糖尿病の有無を問わず CKD に対する腎症進展抑制効果などが次々と明らかになり、糖尿病領域のみならず循環器および腎臓領域においても今や必須の薬剤となった。その一方で、そうした多臓器における臨床的ベネフィットの作用機序については血糖低下作用のみでは説明がつかず、多面的・多層的な機序が推定されているが、未だ十分な解明には至っていない。我々はこれまでに SGLT2 阻害薬を用いた医師主導型多施設共同ランダム化比較試験を実施してきた。その中で、心血管代謝系の複数のサロゲートマーカーを評価指標として用いることにより、SGLT2 阻害薬がそれらの指標にどのような影響を及ぼすのか、またそこから推定される SGLT2 阻害薬の作用機序の一端に迫ろうとしてきた。本講演では、これまでに我々が実施してきた SGLT2 阻害薬を用いたランダム化比較試験の結果から、実臨床レベルにおける SGLT2 阻害薬の心血管代謝作用について概説する。

S3-2

血管内皮機能検査に基づく総合リスク評価

○松澤 泰志

熊本大学病院 循環器内科

心血管疾患に対する治療法・予防法は、この数十年で飛躍的な進歩を遂げて来た。しかし、心血管疾患予後は依然として不良である。心血管疾患患者において、血栓塞栓イベントリスクが重要であるが、それと同等またはそれ以上に出血リスクの重要性が明らかとなってきた。二次予防では疫学研究から確立した血栓塞栓リスク介入が行われるが、各リスク因子から受ける血管障害の度合いや治療への反応性には個体差が大きい。そのため、さらなる心血管疾患予後改善のためには、血管の傷害の程度を直接評価でき、且つ個々の患者における包括的な血管状態評価に基づいて個別治療を行うための指標が必要である。血管内皮機能は、動脈硬化の初期から血管イベント発生までの全ての段階において重要な役割を果たす。血管内皮機能のもう一つの重要な側面として、未知の因子まで含めた血管傷害因子と保護する因子の全てを反映するという特徴がある。これまでの我々の研究によって、血管内皮機能障害は全死亡の中でも特に心血管死亡と関連することや、血栓塞栓イベントだけでなく出血イベントとも関連すること、心不全患者の予後予測にも有用であることがわかってきた。そのため、内皮機能検査を臨床に用いることで、個別化されたテーラーメイド医療を提供できる可能性がある。本セッションでは、心血管診療における血管内皮機能検査 - EndPAT のエビデンスをレビューし、血管内皮機能検査ガイド予防ストラテジーの可能性について述べる。

S3-3

右室不全を改善させる治療ターゲットの開発

○伊藤 章吾¹⁾、芝尾 昂大¹⁾、橋本 寿之²⁾、山川 裕之²⁾、湯浅 慎介²⁾³⁾、福本 義弘¹⁾

¹⁾久留米大学内科学講座 心臓・血管内科部門

²⁾慶應義塾大学医学部循環器内科

³⁾岡山大学循環器内科

【背景】現在でも重症心不全の予後は悪く、新たな治療法が模索され続けている。しかも、左室不全に右室不全を合併すると、左室不全に対する治療の妨げとなり、心不全治療が不十分となり、治療予後を悪くする。このため、右室不全の特異的な治療法を開発する必要性は高いと考えられる。

【目的】成獣マウスの右室と左室の発現変動遺伝子を検出することを試みた。次に、得られた発現変動遺伝子が右室不全に関与するかをノックアウトマウスを用いて解析を行った。

【結果】マイクロアレイによってマウスの右室では、補体D因子(Cfd)が高発現していることがわかった。Cfdは補体C3を加水分解し、C3aという小分子蛋白を生み出す。右室ではC3aが多く産生されていると考えられた。右室不全モデル(肺動脈結紮)を作製すると更にCfdの発現量が増加し、C3aの産生量が増加した。C3ノックアウトや、下流のC3a受容体阻害剤を投与すると、肺動脈結紮後の右室不全の程度・心室性不整脈の発症・単離心筋細胞のカルシウム過負荷が抑制された。さらに、肺高血圧症患者血清では、補体D因子の血中濃度と肺動脈圧が正相関した。この結果で、補体C3-D因子-C3a受容体経路の阻害は右室不全に対する新たな効果的治療法になると考えられた。

さらに、補体C3aは免疫担当細胞に対して強く機能修飾するタンパクであり、好中球に作用してIL22の産生を低下させると報告されている。このため、IL22ノックアウトマウスに対して右室不全モデルを作成すると、右室機能が悪化することがわかった。IL22は右室不全に対して保護的に作用している可能性があり、さらにメカニズムを追求したい。

S3-4

ROSおよびミトコンドリア機能の制御による心不全克服への挑戦

○佐藤 迪夫¹⁾²⁾、野出 孝一²⁾、尾池 雄一¹⁾

¹⁾熊本大学大学院 生命科学研究部 代謝・循環医学分野 分子遺伝学講座

²⁾佐賀大学 医学部 循環器内科

本邦では超高齢化社会を背景に、心不全患者数が増加の一途を辿っている。また、高齢者における心不全の多くを占める「心臓の収縮力が保たれた心不全: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: HFpEF」は、有効な治療薬が少なく、その分子基盤についても未解明な点が多い。そのような状況の中、近年、多くの long non-coding RNA (lncRNA) が心肥大・心不全に関与することが報告され、注目されている。我々は lncRNA の同定・発現解析・機能解析を同時に実施できる網羅的な Gene Trap 法とヒストンメチル化ドメインを指標にした lncRNA 探索法を併用し、心筋細胞に特異的に高発現し、細胞質に局在する新規 lncRNA *Caren* (*cardiomyocyte-enriched noncoding transcript*) を同定した。心臓における *Caren* 発現量は加齢や心負荷により減少し、心不全増悪を招く。逆に、その補充により心臓保護作用を示すことを明らかにしている (Sato et al. *Nat Commun.* 2021)。 *Caren* による心臓保護作用のメカニズムは、①Hint1-ATM 経路を不活化することによる「DNA 損傷応答」の軽減、②Tfam を介した「ミトコンドリア生合成・機能充進」の2点である。さらに我々は、ヒト *CAREN* 候補を複数同定し、その中の一つのヒト *CAREN* 候補の Tg マウスが、圧負荷誘導性心不全に抵抗することを確認している。これらの成果より、我々は、「ミトコンドリア機能」と「DNA 損傷応答による炎症」をターゲットとした新規心不全治療戦略の創出を目指した研究を進めている。本講演では、*Caren* の心保護作用に着目した新規心不全治療法開発、および活性酸素種: Reactive Oxygen Species (ROS) 蓄積抑制やミトコンドリア機能改善をもたらす物質による心臓保護作用の可能性について、最新のデータを交えて議論したい。

PD-1

アドレノメデュリンの受容体活性調節システムを標的とした癌転移の制御

○田中 愛

信州大学 医学部医学科 循環病態学教室

近年、癌治療はめざましい進歩を遂げたが、未だ癌転移を抑制する方法は存在しない。我々は癌転移という現象について、心血管系の恒常性破綻の観点から研究を進めている。我々はこれまで、心脈管作動性ペプチドであるアドレノメデュリン (AM) のノックアウトマウス (AM^{-/-}) が、血管の発生異常によって胎生致死となることから、AMが血管の恒常性維持に必須であることを明らかとしてきた。AMの機能は主として、AM受容体に結合する受容体活性調節タンパク、RAMP2あるいはRAMP3によって制御されている。

RAMP2ノックアウトマウスはAM^{-/-}の表現型を再現して胎生致死となることから、誘導型血管内皮細胞特異的RAMP2ノックアウトマウス (DI-E-RAMP2^{-/-}) を樹立し、癌細胞移植による遠隔臓器への自然転移実験を行った。DI-E-RAMP2^{-/-}では、メラノーマ細胞の皮下移植による肺転移モデルや、肝癌細胞の肝転移モデルにおいて、転移が亢進する結果となった。DI-E-RAMP2^{-/-}の血管では、内皮間葉転換 (EndMT) や慢性炎症を生じ、転移前土壌形成や癌細胞遊走因子の発現が亢進した結果、転移の亢進に繋がったと考えられた。

一方、RAMP3ノックアウトマウス (RAMP3^{-/-}) では、DI-E-RAMP2^{-/-}とは逆に、転移が抑制される結果となった。さらにRAMP3欠損乳癌細胞を樹立し、皮下移植を行っても、腫瘍増殖は抑制された。RAMP3^{-/-}や、RAMP3欠損癌細胞移植マウスでは、癌関連線維芽細胞が間葉上皮転換 (MET) を生じ、良性化する現象が観察された。

以上から、AM-RAMP2系が転移抑制に働くのに対し、AM-RAMP3系は転移促進に働くという相反する作用が明らかとなった。この結果から、選択的なRAMP2の活性化とRAMP3の抑制が、癌転移抑制の新たな治療法に繋がることが期待される。

PD-2

腎臓における Piezo2の発現と高血圧性腎硬化症モデル・脱水モデルにおける変化

○長瀬 美樹

杏林大学医学部肉眼解剖学

腎臓の細胞は絶えず血流や尿流、管腔圧に起因する力に晒されており、血圧・体液量などの血行動態を感知し、交感神経系やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系などを介して恒常性を維持している。また、糸球体高血圧や糸球体過剰濾過といった過度の機械的刺激の持続が腎障害の進展に関わるとされる。しかしどのメカノセンサーを介して機械的刺激を感知・応答し、その異常が疾病を引き起こすか、その実体は謎に包まれていた。

我々は、正常マウスの腎臓で Piezo2 mRNA が腎糸球体のメサングウム細胞とレニン産生細胞に局限して発現することを見出した。Piezo2GFP レポーターマウスを用いて、蛋白レベルでも同様の発現を確認した。胎生期には、後腎間葉の Foxd1陽性間質前駆細胞 (メサングウム細胞やレニン産生細胞を作り出す細胞) に発現していた。

高血圧性腎硬化症を呈する食塩負荷 Dahl 食塩感受性高血圧ラットや脳卒中易発症自然発症高血圧ラット (SHR-SP) では、メサングウム細胞での Piezo2発現は増強し、また小動脈・細動脈周囲にも認められた。これらは動脈外膜に集簇した Col1a1陽性、PDGFRB陽性、Acta2陰性の線維芽細胞であった。レニン産生細胞における Piezo2発現は、早期には低かったが、腎障害の進行とともに増強した。一方、脱水モデルでは、メサングウム細胞での Piezo2発現は減少し、レニン産生細胞では Piezo2発現は著増した。

以上より、Piezo2の糸球体における発現がレニン分泌や糸球体硬化、血管周囲線維化の制御に関わる可能性が示唆された。

パネルディスカッション

PD-3

ナトリウム利尿ペプチドとエネルギー代謝・体温との関係

よしむら みちひろ
○吉村 道博

東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

ナトリウム利尿ペプチド (NP) は血行動態の調節以外にも臓器間で様々なクロストークを行っていると考えられている。本研究では、エネルギー代謝および体温に焦点をあてて検討した。まず、褐色脂肪細胞を用いて検討を行った。低温に晒した培養褐色脂肪細胞に ANP を前投与すると細胞温度の低下が抑えられた。その体温保持効果はマウスを生体のまま低温環境下に晒し、ANP 持続投与した場合でも認められた。次に、ANP 持続投与の脂肪および肝臓さらには心臓への効果を肥満モデルマウスで順次検討した。結果、ANP 持続投与による脂肪燃焼効果を組織学的および Mitochondrial uncoupling protein 1 (UCP1) を用いて確認した。さらには脂肪肝が ANP 持続投与で予防できることを示した。そして、肥満マウスの心臓への ANP の持続投与の効果を検討したが、心筋のインスリン抵抗性が改善され、Langendorff 装置を用いた虚血再灌流障害の評価にて虚血再灌流後の心機能障害 (梗塞サイズ、ミトコンドリア損傷) が改善されることを見出した。電子顕微鏡を用いた心筋超微細構造解析では、ミトコンドリア周囲の脂肪滴が増加し、心筋脂肪トリグリセリドリパーゼ (ATGL)、リン酸化ホルモン感受性リパーゼ (HSL) レベルが ANP 持続投与で低下していたことからミトコンドリアを脂肪過負荷から保護していることが想定された。以上は動物実験のデータであったが、ヒトでの検討も行っている。我々は心不全症例で内因性 BNP 濃度と体温の関係性を統計学的に調べたが、BNP 濃度上昇と体温上昇には関連があることが判明した。さらには、ARNI を用いて検討を行ったが、3ヶ月という短い間でインスリン抵抗性が改善することを報告した。動物のみならずヒトにおいても NP とエネルギー代謝・体温とは深い関連があることが強く示唆された。

PD-4

ナトリウム利尿ペプチドのトランスレーショナルリサーチ

とくどめ たけし
○徳留 健

横浜市立大学医学部 薬理学教室

ナトリウム利尿ペプチドファミリーは、ANP・BNP・CNP から構成され、それぞれ1984年・1988年・1990年に発見された。ANPは1995年に急性心不全治療薬として、BNPは1996年に心不全診断薬として臨床応用された。さらに最近ナトリウム利尿ペプチドファミリーの分解酵素阻害効果を有するサクビト rilバルサルタンが、2020年に慢性心不全治療薬として、翌2021年には高血圧治療薬として日本で臨床応用されるに至った。私は20年以上に渡ってナトリウム利尿ペプチドのトランスレーショナルリサーチを行ってきたが、内服薬である ARNI が慢性心不全・高血圧治療薬として世に出たことは大変感慨深い。

本パネルディスカッションでは、これまでの我々のナトリウム利尿ペプチドに関するトランスレーショナルリサーチを中心に紹介するとともに、ナトリウム利尿ペプチドのさらなる可能性について、最新の知見を交えて論じたい。

抄 録

会長企画セミナー
ランチオンセミナー

Therapeutic angiogenesis : 現在、過去そして未来へ

ひがし ゆきひと
○東 幸仁¹⁾²⁾

¹⁾ 広島大学原爆放射線医科学研究所 再生医療開発研究分野、

²⁾ 広島大学病院 未来医療センター

我が国において、閉塞性動脈硬化症の患者数は約300万人、重症虚血肢（critical limb ischemia: CLI）は約15万人、糖尿病壊疽は約8万人、ビュルガー病の患者数は約1万人である。閉塞性動脈硬化症の患者数は、無症候性の患者を合わせると600万人近くになると推定される。近年、生活習慣病の増加に伴い閉塞性動脈硬化症の患者が急増している。閉塞性動脈硬化症患者の10～20%が増悪し、約2%の患者が切断を必要とする重症虚血肢へと進行する。我が国においては、毎年約1万人の患者が既存の内科的治療、外科的治療に反応せず四肢の切断を余儀なくされている。従来、このような重症例は治療不可能であったが、血管再生という概念が新たな治療の可能性を切り開いている。2000年に、日本において、肢の切断しか治療の選択肢のない重症末梢血管疾患に対して、自家骨髄単核球細胞を用いた血管再生療法がはじめて施行され、細胞治療の有効性、安全性が世界で初めて確認されている。血管の発生と分化のメカニズムが徐々に解明され、既存の血管からの血管内皮細胞の増殖・遊走といった従来の血管形成に加え、骨髄あるいは血液より動員された血管内皮前駆細胞の分化・増殖により血管再生が生じることが明らかとなってきた。近年、多くの施設において血管増殖因子を用いた遺伝子治療や細胞移植、さらに衝撃波や低周波超音波を用いた血管再生療法が臨床応用され、有効性が示されている。本稿では、重症虚血肢に対する血管再生療法の効果、長期予後、問題点や今後の課題について機序も含めて概説したい。

左室肥大合併高血圧の治療

～ ESES-LVH 試験からみたエサキセレノンへの期待～

つじた けんいち
○辻田 賢一

熊本大学大学院生命科学研究部 循環器内科学

①冠動脈硬化と冠微小循環障害の併存：INOCA への注目

近年、心臓疾患の一つである冠動脈硬化と冠微小循環障害の併存が注目されている。中でも、冠微小循環障害を伴う非閉塞性冠動脈疾患（INOCA）は、狭心症状があるが、閉塞性冠動脈のない虚血性心疾患であり、診断や治療の難しい病態である。また、心血管イベントや HFpEF 発症のリスクが高く予後不良である。

②左室肥大と冠微小循環：HFpEF の基盤病態

日本では高齢化が進み、心不全患者数は年々増加しているが、中でも左室肥大を伴う心不全（HFpEF）が大きな問題となっている。高血圧肥大心においては、左室壁肥厚に伴い、冠微小循環が障害されることがわかっている。

③積極的降圧管理による左室肥大および冠微小循環の改善

高血圧は心臓への負荷を増加させ、左室肥大や冠血流の障害を引き起こすリスクがあるが、厳格な降圧治療により、心肥大の発症を抑制し退縮させることが、SPRINT の追加解析で示唆されている。本講演では、「MR 関連高血圧」に焦点を当て、MR を介して引き起こされる高血圧、臓器障害について考える。また、TOPCAT 試験を踏まえ、MRB による降圧治療が左室肥大や心筋の繊維化、冠微小循環に及ぼす影響について解説する。

④ ESES-LVH 試験 エサキセレノンへの期待

最後に、当院で実施した最新の研究である ESES-LVH 試験について紹介する。RAS 阻害薬や CCB においても心肥大退行効果が期待されるが、日本における降圧目標達成率は40%未満であり、これら製剤のみでの目標血圧達成は不十分である。また、アルドステロン・ブレークスルーが高確率で起こるため、LVH 発症時は MRB 製剤が有用とされるが、従来薬では副作用や禁忌のため使用は制限される。この研究では、心肥大合併の高血圧患者に対して、新規選択的非ステロイド性 MRB である「エサキセレノン」の降圧効果や LVH への影響及び安全性を検討した。本講演では、エサキセレノンの特徴や効果、今後の治療で期待できる点について解説する。

抄 録

YIA セ ッ シ ョ ン

一 般 演 題
(口 頭 発 表)

一 般 演 題
(ポ ス タ ー 発 表)

Y-1

マルファン症候群の大動脈拡大における血管周囲組織炎症の寄与

○曾和 裕之¹⁾、橋本 昌樹¹⁾、翟 博文¹⁾、安達 裕助¹⁾、八木 宏樹¹⁾²⁾、上田 和孝¹⁾、武田 憲文¹⁾²⁾、赤澤 宏¹⁾、小室 一成³⁾⁴⁾

¹⁾ 東京大学大学院医学系研究科循環器内科学講座

²⁾ 東京大学医学部附属病院 マルファン症候群センター

³⁾ 国際医療福祉大学

⁴⁾ 東京大学大学院医学系研究科先端循環器医科学講座

マルファン症候群 (MFS) は、FBN1 の遺伝子変異によって引き起こされる常染色体顕性遺伝性疾患であり、全身の結合組織に異常をきたし、主に眼、骨格、心血管系の異常を呈する。特に大動脈起始部の拡張と、それに続く大動脈解離や破裂は生命を脅かす合併症である。β 遮断薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬などの薬剤は大動脈基部拡張の進行を抑制するとされるが、拡張を完全に止めることは困難であり、新規治療法の開発が待たれている。最近の研究で、血管疾患の発症メカニズムに血管周囲組織の炎症が重要な役割を果たしていることが明らかになりつつあり、我々も血管周囲脂肪組織 (PVAT) の炎症が傷害後の血管リモデリングを制御していることを見出して報告した。そこで本研究では MFS の大動脈拡大メカニズムへの PVAT 炎症の関与を検討した。

MFS 患者および Fbn1 の遺伝子変異を導入した MFS モデルマウス (Fbn1^{C1041G/+}) の大動脈では、マクロファージが炎症性サイトカインの発現増加を伴って大動脈周囲組織に著明に集積していた。高脂肪食負荷による代謝ストレスによって Fbn1^{C1041G/+} マウスの大動脈周囲組織の炎症はより強く誘導され、大動脈拡張も促進された。これらの変化はいずれも低用量のピタバスタチンにより抑制された。コンピュータ断層撮影 (CT) 画像において冠動脈 PVAT 領域の CT 減衰度が PVAT 炎症を反映するという報告をもとに、我々は多数の CT 画像を用いて機械学習を行い、上行大動脈の PVAT 炎症を自動測定するアルゴリズムを独自に開発した。そして、MFS 患者では非 MFS の大動脈瘤患者よりも大動脈周囲脂肪の炎症が顕著であることを見出した。同時に、スタチン使用者は PVAT の炎症が有意に低いことも見出した。

これらの結果は、MFS の大動脈においては PVAT に特徴的な炎症が起きていることを示しており、スタチン等による血管炎症への介入が、MFS の大動脈拡大を抑制する新たな治療標的となる可能性が示唆される。

Y-2

アドレノメデュリン 2 は、心筋細胞のミトコンドリア機能と代謝系シグナルを制御し、心保護に働く

○Zhao Yunlu、桜井 敬之、神吉 昭子、新藤 優佳、河手 久香、田中 愛、松田 順繁、Zhang Yan、Guo Qianqian、Li Peixuan、星山 健、Li Jiake、大西 菜穂、林 真倫那、笠原 智貴、新藤 隆行

信州大学医学部医学科 循環病態学教室

アドレノメデュリン 2 (AM2) は、アドレノメデュリン (AM) を含むカルシトニンスーパーファミリーに属するペプチド因子である。AM が心臓において定常的に発現しているのに対し、AM2 は定常状態の心臓ではほとんど発現を認めず、圧負荷にตอบสนองして発現が著明に亢進する。本研究では、心臓における AM2 の病態生理学的意義を検討した。

AM ノックアウトマウス (-/-) が胎生致死であるのに対し、AM2/- は正常に生まれ、成体が得られた。AM2/- では、横行大動脈縮窄術 1 週間後の早期から、心収縮能、拡張能の低下と ANP、BNP の発現亢進を認めた。AM2/- の心臓では、電顕において、ミトコンドリアの形態異常を認めた。AM2/- の初代培養心筋細胞では、ミトコンドリアの膜電位低下を認め、酸素消費速度および ATP 産生量の低下を認めた。

AM2/- の心臓では、トランスクリプトーム解析において、代謝関連因子に最も顕著な変化が観察され、シグナル伝達因子の包括的解析では、Akt、GSK3α、p70S6k などの代謝系シグナル活性が特異的に抑制されていた。さらにメタボローム解析では、解糖系代謝産物が増加する一方、TCA サイクル代謝産物は減少していた。ピルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体 (PDHC) は、ミトコンドリア内に存在し、ピルビン酸をアセチル CoA に変換して、解糖系を TCA サイクルにシフトさせることで、糖代謝におけるゲートキーパーとして働く。AM2/- では、PDHC 活性化因子である PDP1、2 の発現が低下し、逆に PDHC 抑制因子である PDK3 の発現が亢進していた。一方で、AM2 の外因性投与は、GLUT4 の細胞膜への輸送を促進し、インスリン感受性を亢進させた。

以上から、AM2 は心筋細胞において、圧負荷にตอบสนองして発現誘導され、ミトコンドリア機能と代謝系シグナルを制御することで、心保護に働くことが明らかとなった。

Y-3

Exosomal miR206 secreted from growing muscle promotes angiogenic response in endothelial cells

○林 浩也¹⁾、泉家 康宏¹⁾、石田 俊史²⁾、有馬 勇一郎³⁾、林 央¹⁾、辻田 賢一²⁾、福田 大受¹⁾

¹⁾大阪公立大学大学院医学研究科 循環器内科学
²⁾熊本大学大学院生命科学研究部 循環器内科学講座
³⁾熊本大学 国際先端医学研究機構 心臓発生研究室

Background: Resistance exercise has beneficial effects in patients with lower extremity arterial disease. Recently, muscle-derived exosomes were shown to contain many types of signaling molecules, including microRNAs (miRNAs). Here, we tested the hypothesis that exosomal miRNAs secreted by growing muscles promote angiogenic response in endothelial cells.

Methods and Results: We used skeletal muscle-specific conditional Akt1 transgenic (Akt1-TG) mice in which skeletal muscle growth can be induced as a model of resistance training. Remarkable skeletal muscle growth was observed 2 weeks after gene activation in these mice. The protein amount in exosomes secreted by growing muscles did not differ between Akt1-TG and control mice. KEGG pathway frequency analysis of 4665 target genes, identified using a real-time PCR array of miRNAs, revealed a significant increase in Akt and its downstream signaling pathway genes. Among the upregulated miRNAs, miR1, miR133, and miR206 were significantly upregulated in the serum of Akt1 TG mice. miR206 was also increased in IGF-1-stimulated hypertrophied myotubes. Exogenous supplementation of exosomal miR206 in human umbilical vein endothelial cells promoted angiogenesis, as assessed using the spheroid assay, and increased the expression of angiogenesis-related transcripts.

Conclusions: Exosomal miR206 is upregulated in the blood of Akt1-TG mice and in IGF-stimulated cultured myotubes. Exogenous supplementation of miR206 promoted angiogenic response in endothelial cells. Our data suggest that miR206 secreted from growing muscles acts on endothelial cells and promotes angiogenesis.

Y-4

新規血管中膜石灰化モデルマウスの樹立とトランスクリプトミクス解析による病態解明

○中尾 恭久¹⁾、坂上 倫久²⁾、伊藤 淳平³⁾、莖田 昌敬¹⁾、白井 学⁴⁾、山口 修¹⁾⁴⁾

¹⁾愛媛大学大学院医学系研究科 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学
²⁾愛媛大学大学院医学系研究科 心臓血管・呼吸器外科学
³⁾国立循環器病研究センター 心不全病態制御部
⁴⁾国立循環器病研究センター 創薬オミックス解析センター

【背景・目的】血管中膜の石灰化 Medial arterial calcification (MAC) は、循環器疾患に対する死亡率増加に強く寄与する。しかし、MAC は散在的に発生するために分子機構解明は進んでおらず、その進行を抑制する薬物療法も存在しない。その主たる理由として、MAC を高効率で誘導可能な病態モデル動物が存在しないこと挙げられる。本研究で我々は、新たな MAC 形成モデルマウスを樹立し、トランスクリプトミクスを用いて MAC 形成に関わる分子機構解明を目指した。

【方法】特定の血管において MAC を誘導できるモデルとして、心血管に対して圧負荷および炎症を誘導できる Oリングによる横行大動脈狭窄 (OTAC) 法 (Nakao Y et al., Sci Rep., 2022) を用いた。成体 C57BL/6J 雄マウスに OTAC 法を施行し、病理学的解析とトランスクリプトミクスを組み合わせた経時的な病態変化を解析した。

【結果】横行大動脈に Oリングを留置することで、留置部位に高い再現性で MAC が形成されることを見出した。病理学的解析から MAC 形成局所では平滑筋細胞の消失と同時に多数のアシアンブルー陽性細胞が認められた。トランスクリプトーム解析により、SOX-9、RUNX2などの骨軟骨細胞マーカー遺伝子の有意な発現亢進を認めた。また、経時的病態推移解析から、Oリング留置部位では炎症シグナル依存的に平滑筋細胞を起源とした骨軟骨細胞分化と骨基質産生による中膜石灰化が起こることが明らかとなった。

【結論】OTAC モデルは、MAC 病態解明にも応用可能であり、血管平滑筋の脱分化制御を標的とした新しい創薬研究開発に非常に有用である。

Y-5

高血圧患者におけるコーヒー摂取：血管機能に与える影響について

○山路 貴之¹⁾、梶川 正人²⁾、中野 由紀子³⁾、
齋藤 勇介¹⁾、谷川 俊輔¹⁾、溝淵 亜矢¹⁾、
Farina Mohamad Yusoff¹⁾、岸本 真治¹⁾、
丸橋 達也¹⁾、東 幸仁¹⁾²⁾

¹⁾広島大学原爆放射線医科学研究所

²⁾広島大学病院未来医療センター

³⁾広島大学病院循環器内科

背景：コーヒーが心血管疾患の発症に保護的に働くかどうかは、一定の見解は得られていない。

目的：本研究の目的は、コーヒーが血管機能に与える影響について検討することである。

方法：462名の高血圧症患者を対象とした。日常生活におけるコーヒー摂取の有無、一日の摂取量と、内皮依存性血管拡張反応 (FMD)、内皮非依存性血管拡張反応 (NID) との関連について横断研究を行った。

結果：コーヒー摂取群では、コーヒー非摂取群に比較し、FMD ($3.3 \pm 2.9\%$ vs. $2.6 \pm 2.8\%$, $p=0.04$)、NID ($11.3 \pm 5.4\%$ vs. $9.6 \pm 5.5\%$, $p=0.02$) 共に有意に高値であった。また、交絡因子の調整後も、血管内皮機能障害のodds比 (OR: 0.56, 95% CI: 0.33-0.97)、血管平滑筋機能障害のodds比 (OR: 0.43, 95% CI: 0.24-0.76) は、コーヒー摂取群でコーヒー非摂取群よりも有意に低値であった。Cubic spline 曲線から、コーヒーを飲まない人と比較して、1日に0.5杯から2.5杯飲む方では、血管内皮機能障害、血管平滑筋機能障害のodds比が有意に低値であることが示された。

結語：高血圧患者において、1日に0.5杯から2.5杯のコーヒー摂取は、血管機能に良い影響をもたらすことが示唆された。

0-1

LOW-INTENSITY PULSED ULTRASOUND PROMOTES THERAPEUTIC MYOGENESIS IN A VOLUMETRIC SKELETAL MUSCLE LOSS INJURY MODEL

○Farina Binti Mohamad Yusoff¹⁾、中島 歩²⁾、梶川 正人³⁾、岸本 真治¹⁾、丸橋 達也¹⁾、東 幸仁¹⁾³⁾

¹⁾広島大学 原爆放射線医科学研究所

²⁾山梨大学 大学院 総合研究部 医学域 臨床医学系

³⁾広島大学 病院未来医療センター

Background: Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) irradiation has been shown to induce various responses in different cells. It has been shown that LIPUS activates extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK 1/2) through integrin.

Hypothesis/Purpose: To study the effects of LIPUS on myogenic regulatory factors and other related myogenesis elements in a volumetric skeletal muscle loss injury model.

Study Design: Controlled Laboratory Study

Methods: C57BL/6J mice were subjected to full thickness muscle defect injury of the quadriceps and were treated with direct application of LIPUS 20 min/day or non-LIPUS treatment (control) group for 3, 7 and 14 days. LIPUS was also applied to C2C12 cells in culture in the presence of low and high doses of LPS. The expression levels of myogenic regulatory factors and the expression levels of myokine-related and angiogenic related proteins of the control and LIPUS groups were analyzed.

Results: Muscle volume in the injury site was restored at day 14 with LIPUS treatment. Paired-box protein 7, myogenic factor 5, myogenin and desmin expressions were significantly different between control and LIPUS groups at day 7 and day 14. Myokine and angiogenic cytokine-related factors were significantly increased in the LIPUS group at day 3 and decreased with no significant difference between the groups by day 14. LIPUS induced different responses of myogenic regulatory factors in C2C12 cells with low and high doses of lipopolysaccharides. LIPUS promoted myogenesis through short-lived increase in interleukin-6 and heme oxygenase 1, together with activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2.

Conclusions: LIPUS had a constant impact on the variables of tissue damage, from macro-trauma to micro-trauma, leading to efficient muscle regeneration.

0-2

回腸縦走筋平滑筋細胞／カハール介在細胞における NCX1の異なる律動的収縮制御

○根本 隆行¹⁾、桑原 正裕¹⁾、篠田 康晴¹⁾、喜多 知¹⁾、田頭 秀章¹⁾、喜多 紗斗美¹⁾²⁾、岩本 隆宏¹⁾

¹⁾福岡大学医学部薬理学

²⁾徳島文理大学薬学部薬理学

消化管の律動的収縮は、腸管壁を構成する2層の平滑筋層（縦走筋層と輪走筋層）の間に分布する筋層間神経叢（カハール介在細胞：ICC）により調節されている。この律動的収縮は、ペースメーカー細胞となるICCで発生した活動電位が隣接する平滑筋細胞に伝えられ、Ca²⁺チャネルやCa²⁺輸送体が形成するCa²⁺シグナルにより機能制御されると考えられている。1型Na⁺/Ca²⁺交換輸送体（NCX1）は平滑筋細胞に豊富に発現しており、平滑筋細胞の収縮・弛緩に関与していると考えられているが、消化管の律動的収縮におけるNCX1の役割については未だ不明な点が多い。本研究では、NCX1ヘテロ欠損マウス（NCX1^{+/-}）、平滑筋特異的／ICC特異的NCX1欠損マウス（SM-cKO/ICC-cKO）および選択的NCX1阻害薬（SEA0400、KB-R7943）を用いて、回腸の律動的収縮制御におけるNCX1の機能的役割について検討した。雄性C57BL/6Jマウスの回腸縦走筋標本をマグヌス装置に懸垂して律動的収縮を観察し、選択的NCX1阻害薬を処置したところ、濃度依存的に律動的収縮反応（振幅）の抑制とその頻度の低下が引き起こされ、一部律動的性の乱れも認められた。次に、NCX1^{+/-}マウスと野生型マウスの回腸縦走筋標本を比較したところ、NCX1^{+/-}マウスでは律動的収縮頻度の低下と一部律動的性の乱れがみられた。一方、SM-cKOマウスの同標本では律動的収縮反応が顕著に抑制されたが、律動的頻度の低下はみられなかった。さらに、ICC-cKOマウスの同標本では、律動的収縮反応には有意な影響はみられず、律動的頻度の低下と一部律動的性の乱れが観察された。また、Ca²⁺蛍光センサーを用いて、各NCX1欠損マウスの平滑筋細胞とICCのCa²⁺シグナルを解析したところ、律動的収縮反応の変化は細胞内Ca²⁺シグナルの変化と良く対応していた。これらの結果から、回腸ICCのNCX1は律動的収縮頻度の制御に、一方、回腸縦走筋平滑筋細胞のNCX1は律動的収縮反応（振幅）の制御に、それぞれ異なる機能的役割を有していることが示唆された。

0-3

TCGA がんゲノムビッグデータによる膀胱がん悪性化因子の網羅的探索と腫瘍血管新生の寄与についての検討

○今西 正樹¹⁾、井上 貴久¹⁾、福島 圭稜²⁾、五味 義輝¹⁾、
檜垣 良也¹⁾、野島 雅孝¹⁾、近藤 宏祐¹⁾、澤村 貴哉¹⁾、
山下 竜介¹⁾、中山 涼¹⁾、常松 保乃加¹⁾、後藤 廣平¹⁾、
宮本 理人³⁾、船本 雅文⁴⁾、藤野 裕道²⁾、池田 康将⁴⁾、
土屋 浩一郎¹⁾

¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部医薬品機能生化学分野

²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部生命薬理学分野

³⁾神奈川工科大学健康医療科学部管理栄養学科食品学・薬理学研究室

⁴⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野

【背景・目的】膀胱がん患者の5年生存率は10%未満と低く、その原因として腫瘍内低酸素環境ががん治療抵抗性発現やがん悪性化に関与することが考えられている。本研究では、The Cancer Genome Atlas (TCGA) がんゲノムビッグデータと Gene Expression Omnibus (GEO) トランスクリプトームデータとを統合し、低酸素誘導性の膀胱がん予後悪性化遺伝子候補を網羅的に抽出し、それらが新規治療標的となる可能性を検討した。膀胱がん予後に対する腫瘍血管新生の寄与についても検討を試みた。

【方法・結果】膀胱がんのTCGA datasetの解析により、発現が高いほど生命予後が低下する遺伝子を網羅的に抽出し、GEOに収載されている膀胱がん細胞において低酸素で発現誘導される遺伝子を抽出した結果、107遺伝子が共通して含まれていた。この107遺伝子についてGene Ontology解析を行ったところ、上位4番目のtermとして血管新生制御因子が同定されたものの、TCGA解析では内皮細胞マーカー遺伝子発現は生命予後には影響しなかった。抽出された107遺伝子についてTCGA解析結果により通常組織よりもがん組織において発現が有意に高い遺伝子に絞り込むと、12遺伝子が抽出された。膀胱がん由来細胞株であるMIA PaCa-2を用いて低酸素刺激を行うと、その12遺伝子のうちの5遺伝子においてmRNA発現上昇が認められ、炭酸脱水素酵素の遺伝子CA9やリン脂質輸送に寄与する遺伝子PRELID2が発現上昇率の上位に含まれた。siRNAを用いてPRELID2をノックダウンしたところ、低酸素刺激下において細胞増殖の抑制およびアポトーシスの促進が認められた。

【結論】バイオインフォマティクス解析により膀胱がん悪性化因子としてCA9やPRELID2を始めとする12遺伝子が抽出され、血管新生促進因子は治療標的にはなり得ない可能性が示された。

0-4

DNA 損傷の蓄積が心筋梗塞後の心臓リモデリングに及ぼす影響—M2マクロファージの役割

○高橋 万由子¹⁾、小林 佑輔²⁾、坂井 千恵美³⁾、
唐崎 航平³⁾、中野 由紀子²⁾、石田 万里³⁾

¹⁾広島大学医学部 医学科 4回生

²⁾広島大学大学院医系科学研究科 循環器内科

³⁾広島大学病院医系科学研究科 心臓血管生理学

心血管疾患危険因子であるタバコ煙や酸化LDLが細胞にDNA二本鎖切断(DSBs)を蓄積させる。このDNA損傷応答の異常が心筋梗塞(MI)後のリモデリングに及ぼす影響をマクロファージ(M ϕ)の動態に焦点をあて検討した。DSBsの修復蛋白Ku80のヘテロノックアウトマウス(Ku80KO)及び野生型マウス(WT)の冠動脈前下行枝を結紮しMIを誘導した。Ku80KOはWTに比べMI誘導後の心機能が低下し予後が不良であった。心筋梗塞の範囲や梗塞後のM1-M ϕ の集積に差はなかったが、Ku80KOではWTに比しMI部のDSBsが多く、M2-M ϕ の集積が有意に低下し、MI後超急性期にM2-M ϕ の誘導に関わるIL-10のmRNAレベルが有意に低下していた。以上より、Ku80KOではMIに対しM2-M ϕ の誘導が適切に行われないうえに過剰な心臓リモデリングが生じ予後悪化につながったと考えられた。

0-5

ACE2-Angiotensin (1-7)-Mas receptor 軸を介した Angiotensin II type 1 receptor blocker の AAA 進行抑制作用

○唐崎 航平¹⁾、小久保 博樹²⁾、石田 万里¹⁾、坂井 千恵美¹⁾、吉栖正生³⁾

¹⁾ 広島大学 心臓血管生理医学
²⁾ 東都大学 幕張ヒューマンケア学部
³⁾ 安田女子大学 看護学部

腹部大動脈瘤 (AAA) は血管壁の炎症・組織破壊を背景とした腹部大動脈の拡張で、進行した AAA の破裂は致命的である。現状の内科的治療で AAA の進行を抑止することは困難で、さらなる研究が求められている。Angiotensin (Ang) (1-7) は Ang II が Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) による代謝を受けて生成されるペプチドで、動物モデルにおいて AAA 形成を減弱することが示唆されている。一部の Ang II type 1 receptor blocker (ARB) は ACE2 を介した Ang (1-7) の生成を増加させる可能性が示されている。本研究では AAA が持続的に進行する *Osteoprotegerin* (*Opg*) 欠損マウスを用いて、ARB 投与による AAA 進行の変化を調べるとともに、ARB 投与に伴う Ang (1-7) の増加が AAA 進行の抑制に関連するか、検討した。大動脈への CaCl₂ 塗布により野生型マウスと *Opg* 欠損マウスに AAA を誘導したところ、*Opg* 欠損マウスでは大動脈径拡大や大動脈組織破壊が重度に生じ、AAA の進行を認めた。ARB のオルメサルタンを AAA 誘導 2 週間前より経口投与したところ、野生型マウスの AAA 形成には変化を認めなかった一方、*Opg* 欠損マウスの AAA 進行は抑制された。さらにオルメサルタンを投与した野生型マウス、*Opg* 欠損マウスの双方で血中 Ang (1-7) 濃度および心臓組織における *Ace2* mRNA 発現量の増加を認めた。血管平滑筋細胞培養系では、*Opg* 欠損マウスの AAA 進行に関連する tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand 誘導性のタンパク質分解酵素 matrix metalloproteinase-9 の発現が Ang (1-7) の培地への添加により抑制された。また、*Opg* 欠損マウスに対し、オルメサルタン投与に加えて Ang (1-7) 受容体の Mas receptor に対する拮抗剤を同時投与したところ、オルメサルタン投与による AAA 進行の抑制が減弱した。これらの結果から、ARB の投与は ACE2-Ang (1-7)-Mas receptor 軸を介して AAA 進行を減弱することが示唆された。

0-6

ドキシソルビシン誘導性心毒性を抑制する漢方薬と作用機序の解明

○船本 雅文¹⁾、村松 明美穂²⁾、今西 正樹²⁾、土屋 浩一郎²⁾、池田 康将¹⁾

¹⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野
²⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部医薬品機能生化学分野

【背景・目的】 ドキシソルビシン (DOX) は重篤な副作用として心毒性が知られており、がん治療継続の大きな制限となる。DOX 誘導性心毒性に対する支持療法も確立されていない。本研究では、漢方薬を用いて DOX 誘導性心毒性に対する新規支持療法となりうる薬剤の探索を行った。また、DOX が心筋細胞のミトコンドリアに蓄積しやすく、ミトコンドリア損傷が心毒性の原因の一つといわれている。DOX によるミトコンドリア損傷は、アポトーシス誘導に加えてミトコンドリア DNA 断片が多量に放出される。自己由来遊離 DNA 断片による自然免疫 DNA センサー cGAS/STING/IRF3 経路が活性化し炎症が惹起される。そこで本研究では、DOX 心毒性に対して抑制効果を有する漢方薬の同定と、その分子機序として cGAS/STING/IRF3 経路に着目して検討した。

【方法】 約40種類の漢方薬を用いて H9c2細胞の DOX 誘導性細胞死に対する抑制効果を in vitro スクリーニングで検討した。cGAS/STING/IRF3経路について、同定した漢方薬並びに cGAS 阻害剤を用いてウエスタンブロッティング法により検討した。さらに、C57BL/6J マウスに DOX を 20mg/kg 単回腹腔投与し、同定した漢方薬 1g/kg/day を 5 日間連日経口投与した。ウエスタンブロッティング法並びに PCR 法により cGAS/STING/IRF3経路並びに下流遺伝子について検討した。

【結果】 in vitro スクリーニングの結果、DOX 誘導性細胞死を抑制した漢方薬は黄連解毒湯などの漢方薬が同定された。DOX による細胞死は黄連解毒湯 100μg/ml で有意に抑制された。ウエスタンブロッティング法の検討では、DOX によりアポトーシスの指標である cleaved caspase-3 発現並びに IRF3 と STING のリン酸化が増加し、黄連解毒湯によって抑制された。また、同様に cGAS 阻害剤も、DOX による cleaved caspase-3 発現と IRF3 と STING のリン酸化増加を抑制した。DOX 心毒性モデルマウスを用いて検討した結果、DOX 投与による FS 低下と心腎骨長比減少は、黄連解毒湯によって抑制された。また、DOX による cleaved caspase-3 発現並びに IL-1β と CXCL10 の発現増加は、黄連解毒湯によって抑制された。

【結論】 黄連解毒湯は DOX による cGAS/STING/IRF3 経路を介した炎症を抑制することで、DOX 心毒性に対する新規支持療法薬になることが示唆される。

P-1

血管内皮細胞における貯蔵部作動性カルシウム流入機構は細胞老化により増強する

○平野 勝也、平野 真弓

香川大学医学部自律機能生理学

【背景】 貯蔵部作動性カルシウム流入機構は血管内皮細胞における持続的な細胞内カルシウムシグナルの発生に重要な役割を果たし、内皮バリアー機能障害など内皮機能調節に関わる。細胞老化により血管内皮細胞の細胞間接着機構が障害され、血管透過性が亢進し、加齢性血管病の発症基盤として重要な役割を果たす。本研究では、培養ブタ大動脈内皮細胞を用いて、継代を重ねることで細胞老化を誘導し、貯蔵部作動性カルシウム流入に及ぼす細胞老化の影響を明らかにする。

【結果】 低継代内皮細胞（継代数9～15）で、コンフルエントに達し細胞間接着が成熟した細胞において、1 U/mL トロンピンは、刺激3分の早期に、経内皮細胞電気抵抗の低下を引き起こし、細胞辺縁部におけるミオシン軽鎖の2リン酸化とアクチン線維束の形成を引き起こした。刺激を続けると、細胞辺縁部のアクチン線維束は、ストレスファイバーへと再編成された。一方、培養3日目の細胞間接着が未成熟な低継代内皮細胞では、トロンピン刺激により直ちにアクチンストレスファイバー形成が認められた。一方、高継代内皮細胞（継代数23～30）は高い老化関連βガラクトシダーゼ活性を示し、コンフルエントに達した状態で、刺激のない安静時においてもアクチンストレスファイバーが観察され、トロンピン刺激により直ちにアクチンストレスファイバーの増加が認められた。貯蔵部作動性カルシウム流入を、小胞体カルシウムポンプ阻害剤タブシガルギンによる細胞質カルシウム濃度変化（ $[Ca^{2+}]_i$ ）を観察し、評価した。低継代数内皮細胞において、細胞外カルシウムを除去した条件下でタブシガルギンは、小胞体からのカルシウム放出による一過性の $[Ca^{2+}]_i$ 上昇をひき起こした。引き続き、細胞外に2 mMカルシウムを添加すると、貯蔵部作動性カルシウム流入による持続的な $[Ca^{2+}]_i$ 上昇が観察された。この持続的 $[Ca^{2+}]_i$ 上昇のレベルは、高継代内皮細胞で有意に高かった。

【結論】 継代により引き起こされた細胞老化によって、細胞間接着は未熟化し、バリアー機能が障害される。細胞老化によって増大した貯蔵部作動性カルシウム流入が細胞間接着の未熟化に関与する可能性がある。

P-2

A DOUBLE-BLINDED, RANDOMIZED, AND PLACEBO-CONTROLLED STUDY: LOW-INTENSITY PULSED ULTRASOUND FOR PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE

○Farina Binti Mohamad Yusoff¹⁾、梶川 正人²⁾、山路 貴之¹⁾、岸本 真治¹⁾、丸橋 達也¹⁾、中島 歩³⁾、辻 敏夫⁴⁾、東 幸仁¹⁾²⁾

¹⁾原爆放射線医科学研究所 広島大学

²⁾病院未来医療センター 広島大学

³⁾大学院 総合研究部 医学域 臨床医学系 山梨大学

⁴⁾大学院先進理工系科学研究科 広島大学

Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) have been shown to induce angiogenesis through activation of the ERK/Akt/endothelial nitric oxide synthase (eNOS)/vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway and may have beneficial effects on limb ischemia. This was a prospective, double-blinded and randomized study to evaluate the effect of LIPUS on symptoms in patients with Peripheral Artery Disease (PAD). Patients were randomly assigned to receive treatment with either active LIPUS equipment or dummy LIPUS device (ratio 1:1). The ultrasound device was applied over the skin of the ischemic limb of the calf region at home 20 minutes every day for 24 weeks. Symptoms in affected leg were assessed during a 24-week period of LIPUS in 25 patients with PAD, including 12 patients with Buerger disease and 13 patients with atherosclerotic PAD, and twenty-five patients who did not receive LIPUS as controls. In Buerger disease and atherosclerotic PAD patients, rest pain intensity on visual analog score (VAS) was significantly decreased after 24-week LIPUS treatment. Skin perfusion pressure (SPP) was significantly increased in patients with Buerger disease but not in patients with PAD. LIPUS treatment had a tendency to increase ankle brachial pressure index (ABPI) and transcutaneous oxygen pressure (TcPO₂), but not significantly. LIPUS increased the number of and migration of circulating progenitor cells in patients with Buerger disease and patients with PAD. LIPUS is noninvasive, safe and effective in improving symptoms in patients with PAD.

P-3

老齢マウスの血管老化に対するビートルートジュース摂取の効果

○田和^{たわ} 正志^{まさし}、中川 恵輔、大喜多 守

大阪医科薬科大学薬学部病態分子薬理学研究室

血管の機能や構造は加齢に伴い変化するが、そのような血管老化の発症、進行には一酸化窒素 (NO) の利用能低下が深く関与している。ビートルート (Beta vulgaris L.) は硝酸塩を豊富に含む根菜であり、硝酸塩は体内における NO の供給源となる。本研究では、ビートルートジュース (BRJ) 摂取が血管老化に対して保護的に働くのか否かについて検討した。雄の老齢マウス (98-100週齢) に水道水 (aged 群) あるいは BRJ (BRJ 群: 硝酸塩濃度 3.5 mM) を 4 週間自由飲水させ、若齢マウス (12-15週齢, young 群) と比較した。摘出した胸部大動脈における acetylcholine (ACh) 誘発弛緩反応は young 群と比較して aged 群で有意に弱かったが、BRJ 群ではその減弱が抑制された。なお、ACh の弛緩作用はいずれの群においても L-NAME 存在下では消失した。また、A23187 による弛緩反応は ACh による反応と同様の結果となった。一方、sodium nitroprusside による弛緩反応は 3 群間で変わらなかった。Aged 群では大動脈の中膜に肥厚が生じており、BRJ 群においても同程度の中膜肥厚が観察された。血漿中の NO_3^- レベルは aged 群より BRJ 群で有意に高く、それとは対照的に TBARS レベルは aged 群より BRJ 群で低かった。以上の結果から、BRJ 摂取は加齢に伴う血管内皮機能障害を改善すると考えられる。また、この効果は酸化ストレスの軽減や NO 利用能の向上に起因するのかもしれない。したがって、習慣的なビートルートの摂取は血管老化を防ぐためのセルフメディケーションの一つとして注目すべき方法である。

P-4

大腸炎モデルマウスは、病態早期に体液喪失が生じるが、最終的に全身の水分含量が増加する

○北田^{きただ} 研人^{けんと}、Kundo Kumar、藤澤 良秀、西山 成

香川大学医学部薬理学

【背景・目的】 腸は水分を吸収することで、体液保持に寄与する重要な器官である。腸の障害は、下痢などの体液喪失を惹起するが、体躯の水分・ナトリウム含量や血圧にどのような影響を及ぼすか、その詳細は不明である。本研究では、大腸炎モデルマウスの全身ナトリウム・水分含量と血圧の変化を検討した。

【方法・結果】 雄性 C57BL6J マウスに 3% デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を飲水投与し、大腸炎モデルを作製した。大腸炎マウスは、DSS 投与 5 日後まで体重の減少は観られなかったが、全身ナトリウムおよび水分含量は減少しており、血圧の上昇も認められた。一方、大腸炎マウスは、DSS 投与 6 日後以降に体重が減少し、全身の乾燥重量あたりの相対的なナトリウムおよび水分含量の増加が認められ、血圧も低下した。また、大腸炎モデルマウスにおいて、飲水量あたりの尿量減少、腎髄質における尿素含量の増加がみられた。

【結論・考察】 大腸炎マウスは、病態の早期に腸からの水喪失に伴い、体内ナトリウム・水分含量の減少と血圧上昇が生じること、また、その後の大腸炎の増悪に伴い体重が減少すると、組織重量あたりの全身ナトリウム・水分含量の増加と血圧低下が生じる。この全身ナトリウム・水分含量の増加には、腎臓の水再吸収亢進や、体質量 (カラダの大きさ) の減少が関与していることが示唆された。腸の障害は、組織レベルの電解質・水分異常を引き起こす可能性が考えられた。

P-5

CCL22は肺高血圧症と肺線維症の病態に関連する

○西村 有平¹⁾²⁾、澤田 博文²⁾³⁾、一志 真子⁴⁾、鹿島 誠⁵⁾、
白水 崇¹⁾²⁾、大下 裕法³⁾、三谷 義英⁶⁾、広川 佳史⁴⁾、
渡邊 昌俊²⁾⁴⁾、平山 雅浩²⁾、丸山 一男⁷⁾

1) 三重大学大学院医学系研究科統合薬理学

2) 三重大学線毛疾患研究センター

3) 三重大学大学院医学系研究科小児科学

4) 三重大学大学院医学系研究科腫瘍病理学

5) 東邦大学 理学部 生物分子科学科

6) 三重大学医学部附属病院周産母子センター

7) 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部救急救命学科

肺高血圧症に対して様々な治療薬が開発され、臨床的有益性が示されている。しかし、依然として肺高血圧症は進行性で致死率の高い疾患であり、新たな治療法の開発が喫緊の課題となっている。本研究では、肺高血圧症の病態に関連する新たな遺伝子の探索を目的として、ラットの代表的な肺高血圧症モデルである Sugen5416/Hypoxia モデル (GSE162239, GSE162243) と monocrotaline モデル (GSE149713, GSE229361) の比較トランスクリプトームを実施した。その結果、これらのモデルに共通して Ccl22 の発現が増加することを見出し、Ccl22 と発現パターンが類似する遺伝子ネットワークを同定した。公共のシングルセル RNA-seq データを利用して、これらの肺高血圧症モデルラットにおける Ccl22 の発現が樹状細胞において増加していることを見出した。免疫組織化学染色を用いて Ccl22 の発現が Sugen5416/Hypoxia ラットモデル肺の樹状細胞において増加していることを実証した。CCL22 の発現は肺線維症で増加していることが報告されている。公共トランスクリプトームデータ (GSE199949, GSE231693) を用いて、CCL22 の発現が肺線維症患者の肺で上昇していること、肺高血圧症モデルラットを用いて同定された CCL22 発現類似遺伝子の一部も肺線維症患者の肺で発現増加していることを見出した。これらの結果は、CCL22 が肺高血圧症と肺線維症の両方の病態に関与すること、CCL22 が肺高血圧症と肺線維症の治療標的遺伝子となりうることを示唆している。

P-6

タバコ煙による炎症惹起におけるミトコンドリア DNA の役割

○小林 佑輔¹⁾、坂井 千恵美²⁾、石田 隆史³⁾、
中野 由紀子²⁾、石田 万里³⁾

1) 広島大学大学院医系科学研究科 循環器内科

2) 広島大学病院医系科学研究科 心臓血管生理学

3) 福島県立医科大学循環器内科学講座

【背景・目的】 喫煙は動脈硬化の独立した危険因子である。以前我々はタバコ煙抽出物 (CSE) がヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVECs) の細胞質に DNA を蓄積させ炎症を惹起することを示した。今回は CSE による炎症に寄与する細胞質 DNA の起源と、それを惹起する主な原因成分を検討した。

【方法】 タバコ煙をリン酸緩衝液に溶かし CSE を作成した。基礎培地への低用量 (50ng/mL) エチジウムブロマイド添加による培養でミトコンドリア DNA (mtDNA) を枯渇させた HUVECs を作成した。

【結果】 CSE の曝露により、HUVECs において、DNA 二本鎖切断と酸化的損傷の蓄積、核およびミトコンドリア由来の細胞質 DNA の増加と炎症性サイトカインである IL-6 の発現増加が認められた。CSE の有毒成分のうち Acrolein (ACR)、Methyl vinyl ketone (MVK)、2-cyclopenten-1-one (CPO) の単独曝露は DNA 二本鎖切断を生じさせたが、細胞質遊離 DNA や炎症性サイトカイン発現は増加させなかった。ACR、MVK、CPO を混合 (以下 ALL) し曝露すると CSE 同様、細胞質遊離 DNA と炎症性サイトカイン発現が増加した。mtDNA を枯渇させると CSE、ALL による IL-6 の発現が抑制された。また CSE 曝露により細胞外にも遊離 DNA (cfDNA) が蓄積していたことから、若年喫煙者と生活習慣病患者血漿中の cfDNA を測定すると、非喫煙者や健常者に比べ mt-cfDNA が有意に増加しており、それは頸動脈エコーによるプラーク存在の独立した予測因子であった。

【結論】 CSE 誘導性炎症の主要な原因成分として ACR、MVK、CPO が考えられ、細胞質 mtDNA が炎症惹起の鍵分子と考えられた。mt-cfDNA は動脈硬化リスクの予測に有用な可能性がある。

P-7

血管内皮機能評価のための新しい測定装置

○岸本 真治¹⁾、丸橋 達也¹⁾、梶川 正人²⁾、溝渕 亜矢¹⁾、
原田 崇弘³⁾、山路 貴之⁴⁾、中野 由紀子⁵⁾、
Farina Mohamad Yusoff¹⁾、岩永 義高⁶⁾、
金岡 幸嗣郎⁶⁾、矢田 智彦⁷⁾、板良敷 朝将⁷⁾、東 幸仁¹⁾

- ¹⁾広島大学原爆放射線医科学研究所 放射線災害医療研究部門
²⁾広島大学 未来医療センター
³⁾広島大学大学院医系科学研究科附属死因究明教育研究センター
⁴⁾広島大学原爆放射線医科学研究所 放射線災害・医科学研究機構
⁵⁾広島大学大学院医系科学研究科循環器内科学
⁶⁾国立循環器病研究センター 情報利用促進部
⁷⁾サラヤ株式会社

【背景】 超音波を用いて上腕動脈で評価を行う血流依存性血管拡張反応検査 (flow-mediated vasodilation: FMD) は、血管内皮機能の評価する確立した方法である。FMD は心血管イベントの独立した予測因子であり、広く使用されている。従来の FMD 測定よりも短時間かつ簡便に測定するために、我々は、上腕動脈の反応性充血による血管拡張反応を評価する新しい非侵襲的方法であるプレシスモグラフィック FMD (plethysmographic FMD: pFMD) を開発した。

【目的】 本研究の目的は、血管内皮機能評価における pFMD の妥当性を検討することである。

【方法】 本研究は多施設共同の横断研究である。50人の男性 (平均年齢41±9歳) を対象に、カフ圧とカフ容積を用いた新しい装置による pFMD と超音波を用いた従来式 FMD を比較した。pFMD の測定は、上腕に血圧カフを装着しカフ圧とカフ容積を用いて血管内皮機能を自動で評価できる装置を使用した。

【結果】 pFMD は従来式 FMD と有意に相関した ($\rho=0.60$, $P<0.01$)。pFMD と従来式 FMD の Bland-Altman 分析では、pFMD と従来式 FMD の平均差は0.78%であり、一致限界 (差の平均差±2標準偏差) は-4.53%~6.11%であった。

【結論】 血管内皮機能の評価を短時間で自動化できる新しい pFMD 測定法の有効性が示された。pFMD の測定は、従来の FMD の測定よりも簡便であり、従来式 FMD の測定と比較してバイアスを低減できる可能性がある。

P-8

DNA 二本鎖切断蓄積による動脈硬化発症メカニズムの探索

○坂井 千恵美¹⁾、石田 隆史²⁾、小林 佑輔¹⁾、石田 万里¹⁾

- ¹⁾広島大学大学院 医系科学研究科 心臓血管生理医学
²⁾福島県立医科大学 循環器内科学

DNA 損傷と動脈硬化発症の関連に関する報告は増えているが、DNA の二本鎖切断 (DSBs) と動脈硬化の因果関係はまだ確立されていない。そこで、DSB 修復タンパク質である Ku80 を欠損させたマウスと血管細胞を用いて、動脈硬化における DSBs の役割について検討した。Ku80 欠損アポリポ蛋白 E ノックアウトマウス (Ku80^{-/-}-ApoE^{-/-}) は、高脂肪食を4週間摂取させると ApoE^{-/-} コントロールと比較して大動脈の DSBs とプラークサイズの増加を示した。動脈硬化が顕著化する前 (2週間の高脂肪食) において、Ku80^{+/-}-ApoE^{-/-} 大動脈ではすでに DSBs の数、IL-6 や MCP-1 といった炎症性サイトカインの mRNA レベルが著しく増加していた。さらに、DSBs と炎症反応増加の分子機序を調べるため、Ku80 野生型マウスと Ku80^{+/-} マウスから分離した血管平滑筋細胞を用いて検討を行った。Ku80^{+/-} 細胞は Ku80 野生型細胞と比較して、DSBs が増加し、DNA 損傷応答の活性化が持続し、細胞質に DNA の断片が蓄積していた。加えて、細胞質 DNA センサーである cGAS-STING 経路が活性化しており炎症性サイトカインの mRNA レベルが上昇していた。Ku80^{+/-} 細胞で DNA 損傷応答を制御する ATM を阻害しても炎症性サイトカインの発現に変化は認められなかったが、cGAS-STING 経路を阻害すると、IL-6 mRNA レベルは低下した。さらに cGAS-STING 経路の下流の転写因子であるインターフェロン制御因子 3 (IRF3) が活性化しており、IRF3 を siRNA によりノックダウンすると、Ku80^{+/-} 細胞の IL-6 mRNA レベルが低下した。これらの結果から、DSBs の蓄積は、細胞質 DNA を増加させ、cGAS-STING 経路と下流の IRF3 の活性化を介して炎症を惹起し、これにより、動脈硬化を促進させることが示唆された。

《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回発行します。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：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(059-232-1765)で事務局まで送付ください。そして、下記ゆうちょ銀行口座あてに年会費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】

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：ニホンシンミヤクカンサドウブツシツガッカイ

※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：〒514-8507 三重県津市江戸橋2丁目174番地
三重大学大学院医学系研究科統合薬理学分野内
日本心脈管作動物質学会事務局

TEL 059-231-5411

FAX 059-232-1765

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

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

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、

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16,000字程度，若手研究者による最新海外情報は全角8,000字程度，世界の研究室便りは全角8,000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、三重県津市江戸橋2丁目174番地、三重大学大学院医学系研究科統合薬理学分野内に置く。

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として目的とする。

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 役員は任期は会長は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。

第7章 年 会

第23条 年会は、毎年1回、会長が主催して開催する。年会の運営は、理事会がこれを会長に委託する。年会の主題および演題の選定・採択は、会長が裁量する。

年会に演題を提出する場合、筆頭著者は本会の会員でなければならない。

ただし、海外所属の外国人および日本人や会長が特別に認める者はこの限りではない。

会長は翌年の理事会で収支報告を行う。

年会では研究奨励賞を規定し、その細則は別に定める。

理事会は、年会の下部組織として、若手研究者の育成を目的とした「若手研究セミナー」を開くことができ、その規則は別に定める。

その他、理事会が必要と認めるときは、臨時の年会を開くことができる。

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役員

名誉会員

岩尾 洋 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

理事長

福本 義弘

理事

池田 康将 今村 武史 岩本 隆宏 上田 陽一
 佐田 政隆 佐藤 公雄 下川 宏明 下澤 達雄
 新藤 隆行 筒井 正人 富田 修平 西田 基健
 西村 有平 西山 成圭 東 幸仁 平田 健一
 平野 勝也 深水 圭樹 福本 義弘 前村 浩二
 南野 徹 茂木 正樹 山本 一博 吉 栖 正典

監事

中神 啓徳 三 明 淳一朗

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 今西 正樹 今村 武史
 岩本 隆宏 上田 陽一 大喜多 守久 岡本 貴隆
 神吉 昭子 金 徳男 坂上 倫久 新藤 隆憲
 菅原 明 高井 真司 高栗 正郷 武田 留憲
 田中 愛 土屋 浩一郎 筒井 正人 徳西 基宏
 富田 修平 中田 徹男 中神 啓徳 西田 基宏
 西村 有平 西山 成圭 野間 玄督 萩原 正正
 服部 裕一 平野 勝也 三 明 淳一朗 茂木 正典
 望月 直樹 吉 栖 正典

〈臨床〉

赤澤 宏 浅原 哲子 石澤 啓介 石田 明夫
 川辺 淳一 岸 拓弥 喜瀬 勇也 神 戸 茂雄
 古波 健太郎 斎藤 能彦 佐々木 健一郎 佐田 政隆
 佐藤 公雄 佐藤 大樹 島袋 充生 下川 宏明
 下澤 達雄 添木 武 田原 宣広 長田 太助
 錦見 俊雄 野出 孝一 東 幸仁 平田 健一
 深水 圭 福田 大受 福田 昇男 福本 義弘
 藤田 浩 前村 浩二 丸山 一男 福南 野 徹
 宮内 卓 室原 豊 森 本 聡 山 本 一博
 吉 栖 正生 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 藤原 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
 第51回学会 南野 徹
 第52回学会 上田 陽一
 第53回学会 東 幸仁

事務局

〒514-8507 三重県津市江戸橋2丁目174番地
 三重大学大学院医学系研究科統合薬理学分野内
 TEL : 059-231-5411 FAX : 059-232-1765

謝 辞

協賛法人・団体・企業 一覧

第一三共株式会社

サラヤ株式会社

株式会社ユネクス

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

トーアエイヨー株式会社

アストラゼネカ株式会社

MSD 株式会社

持田製薬株式会社

田辺三菱製薬株式会社

協和キリン株式会社

大塚製薬株式会社

バイエル薬品株式会社

アステラス製薬株式会社

広島大学循環器内科同門会学術研究基金

広島大学医学部医学科広仁会

広島和光株式会社

第53回日本心脈管作動物質学会の開催・運営にあたり、上記の法人および企業各社・団体より多大なご協賛、広告掲載、または、寄付を賜りました。ここに心より感謝の意を表します。

第53回日本心脈管作動物質学会

会長 東 幸仁

2024年1月

日本心脈管作動物質学会誌
血管 第47卷 1号

2024年 1月31日発行

発行

日本心脈管作動物質学会
〒514-8507 三重県津市江戸橋2丁目174番地
三重大学大学院医学系研究科統合薬理学分野内
TEL 059-231-5411 FAX 059-232-1765
<https://plaza.umin.ac.jp/~jscr-society/>
E-mail: circ.res.japan@gmail.com
