

血管

VOL47No.2/2024
JAPANESE JOURNAL OF
CIRCULATION RESEARCH

日本心脈管作動物質学会

- ・ 編集長 西村有平（三重大学大学院医学系研究科統合薬理学）
- ・ 副編集長 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）

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，中田徹男，錦見俊雄，西田基宏，西村有平，西山成，
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，
茂木正樹，吉栖正典，吉村道博

学会案内

第54回 日本心脈管作動物質学会

認定循環器専門医研修単位対象学会
研修認定薬剤師制度認定対象集合研修会（申請予定）

『アートな(独創的・感動的な)心脈管作動物質研究を目指して』

会 期：2025年1月31日(金)・2月1日(土)

会 場：福岡市美術館
(ミュージアムホール、レクチャールーム、アートスタジオ)
〒810-0051 福岡市中央区大濠公園 1-6

会 長：岩本 隆宏
(福岡大学医学部薬理学 教授)

事務局：福岡大学医学部薬理学
担当：根本 隆行
〒814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1
TEL: 092-801-1011 (内線：3265)
E-mail: pharmaco@fukuoka-u.ac.jp

学会ホームページ：<https://www.med.fukuoka-u.ac.jp/pharmaco/jscr54/>

- 現在、演題募集および参加登録期間中です。
- 学会ホームページにお知らせや最新の情報を掲載しますのでご覧ください。
- 1月31日(金)夜に情報交換会を予定しております。



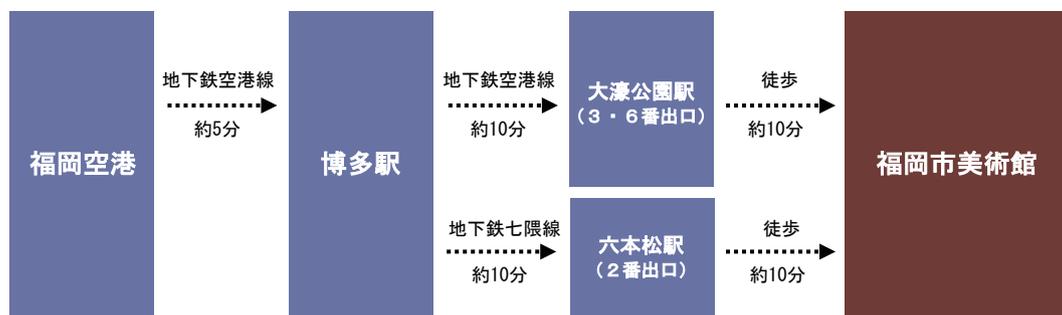
↑↑↑
学会HPはこちら

※「会場（福岡市美術館）アクセスマップ」次頁参照

会場（福岡市美術館）アクセスマップ



福岡空港・博多駅からの所要時間



* お車でのお越しの場合は、美術館併設駐車場をご利用ください（最初30分無料、4時間まで200円、以降1時間毎に100円追加）

《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

■第53回日本心脈管作動物質学会 研究奨励賞受賞論文（総説）

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, 梶川 正人, Farina Mohamad Yusoff

岸本 真治, 丸橋 達也, 東 幸仁…………… 1

■第53回日本心脈管作動物質学会研究奨励賞受賞論文（総説）

アドレノメデュリン2/インターメディンは心筋細胞のミトコンドリア機能を調節して心臓保護に働く

ZHAO YUNLU, 桜井 敬之, 神吉 昭子、田中 愛、市川 優佳

河手 久香, 松田 順繁, ZHANG YAN, GUO QIANQIAN, LI PEIXUAN

星山 健, 林 真倫那, LI JIAKE, 新藤 隆行…………… 9

■最近の話題

2023年度日本心脈管作動物質学会 若手研究者交流シンポジウムを開催して

伊藤 章吾, 福本 義弘…………… 21

■ *Young Investigator Research Award (Review)*

Effects of Coffee Intake on Vascular Function in Patients with
Hypertension in cardiovascular and inflammatory diseases

Takayuki Yamaji, Masato Kajikawa, Farina Mohamad Yusoff

Shinji Kishimoto, MD, Tatsuya Maruhashi, Yukihiro Higashi 1

■ *Young Investigator Research Award (Review)*

Adrenomedullin 2 /Intermedin Protects the Heart against Pressure
Overload by Regulating Mitochondrial Function in Cardiomyocytes

Yunlu Zhao, Takayuki Sakurai, Akiko Kamiyoshi, Megumu Tanaka

Yuka Ichikawa-Shindo, Hisaka Kawate, Yorishige Matsuda

Yan Zhang, Qianqian Guo, Peixuan Li, Ken Hoshiyama

Marina Hayashi, Jiake Li Takayuki Shindo 9

■ *Recent topics*

The Event Report of Young Researchers Networking Symposium 2023
of Japanese Society for Circulation Research

Shogo Ito, Yoshihiro Fukumoto 21

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、Farina Mohamad Yusoff³
岸本 真治³、丸橋 達也³、東 幸仁^{1,2,3}

要 旨

コーヒーはアルコール、タバコと並び最も広く摂取されている嗜好品の一つであり、カフェイン、クロロゲン酸、ヒドロキシヒドロキノン等の血管作動物質を有している。

コーヒーは心保護作用を有し、健康に好影響を与えていると考えられているが、コーヒー中に含まれるカフェインには血圧上昇作用があることが報告されており、高血圧を有する患者においてコーヒーが健康に好影響を与えているかどうかについては依然議論の余地がある。そこで今回我々は血管機能の観点から高血圧患者においてコーヒーがどのような影響を与えるかについて検討を行ったところ、1日2杯程度のコーヒー摂取は血管機能に好影響を与えていると考えられた。特にコーヒー中に含まれるクロロゲン酸に血管機能を改善させる効果があると考えられた。

Key words：コーヒー、血管内皮機能、血管平滑筋機能、血流依存性血管拡張反応、内皮非依存性血管拡張反応

はじめに

本稿では、コーヒーが血管機能に与える影響について概説する。

I. 研究背景

コーヒーはアルコール、タバコと並び最も広く摂取されている嗜好品の一つである。アルコール、タバコが健康に悪影響を与えていることは一般的にも広く知られているが、コーヒーは心保護作用を有し、健康に好影響を与えていると考えられている。世界保健機構（WHO）の提言では、アルコール摂取により年間300万人、¹タバコにより800万人の死亡に寄与していると報告がなされている一方で、²コーヒーの摂取により心血管イベントリ

スクは低下することが報告されている。³しかし、高血圧を有する患者においてコーヒーが健康に好影響を与えているかどうかについては依然議論の余地がある。過去のコホート研究によると、高血圧を有する患者においてもコーヒー摂取により心血管イベントリスクが低下するという報告がある一方で、⁴1日2杯以上のコーヒー摂取で高血圧患者の心血管死亡リスクが上昇する報告も存在する。⁵そこで今回我々は血管機能の観点から高血圧患者においてコーヒーがどのような影響を与えるかについて検討を行った。

II. 血管機能について

血管は内膜、中膜、外膜の3層構造をしており、内膜は最内層を形成する内皮細胞と結合組織より形成されており、その外側に位置する中膜は平滑筋細胞と弾性繊維から構成され、最外側に外膜が位置している。血管内皮細胞は様々な物質を分泌し、血管の収縮や拡張、凝固や抗凝固に関与し、血管トーンや構造の調節を行っている。⁶血管内皮機能障害は動脈硬化の初期段階で出現し、

¹ 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

² 広島大学病院 未来医療センター

³ 広島大学原爆放射線医科学研究所
(〒734-8551 広島県広島市南区1-2-3)

最終的に心血管イベントを発症する。⁶血管内皮機能障害は、加齢、高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満、喫煙等の冠危険因子によりもたらされる一方で、運動不足、座位間の延長、といった生活習慣とも関連があることが報告されている。^{7,8}血管内皮機能は心血管イベントの独立した規定因子であり、⁹また、生活習慣の是正、薬物療法といった介入を行うことにより血管内皮機能は改善することが報告されている。¹⁰そのため血管内皮機能を評価することにより、現在の心血管イベントリスクを知ることが可能となる。現在血管内皮機能の評価で最も一般的に行われている評価方法が、血流依存性血管拡張反応 (FMD) である。動脈硬化の進展により血管平滑筋機能障害が出現し、最終的に心血管イベントを発症するとされている。血管平滑筋機能の評価で最も一般的に行われている評価方法が、血流非依存性血管拡張反応 (NID) である。

Ⅲ. コーヒーに含まれる成分と血管機能に与える影響

コーヒーには、カフェイン、クロロゲン酸 (CGA)、ヒドロキシヒドロキノン (HHQ)、等様々な化合物を有しているがカフェインには血圧上昇作用があることが報告されている。¹¹コーヒーの摂取により血管機能に影響を与えるメカニズムとして、いくつかの可能性が想定されている。コーヒーの摂取により

血管収縮、血管拡張作用、凝固、抗凝固作用、炎症促進作用、抗炎症作用、酸化促進、抗酸化作用のバランスに影響を与え、血管機能に影響を与えているとされている。カフェインには、(1)ホスホジエステラーゼ阻害作用、(2)アデノシン受容体拮抗作用、(3)EDHFの生成作用、(4)酸化ストレスの減少、(5)細胞内カルシウム濃度の上昇作用、(6)eNOS発現の増強作用など様々な作用を有しているとされている。¹²

クロロゲン酸は、ポリフェノールの1種であり、抗酸化作用を有し、活性酸素を除去し、NO合成酵素を活性化する作用を有している。また、Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) のリ

ン酸化を介してeNOSを活性化することが報告されている。クロロゲン酸の活性酸素除去作用とNO合成作用により血管機能を改善させているとされている。クロロゲン酸は焙煎前のコーヒー豆に多く含まれ、焙煎するにつれその含有量減少することが報告されている。一方でヒドロキシヒドロキノンは豆を焙煎するにつれ増加し、酸素と反応することで活性酸素を発生させることが報告されている。¹²

Ⅳ. コーヒーの摂取量と血管機能について

まず、日常生活のコーヒー摂取量と血管機能についての評価を行った。¹³2016年4月から2021年8月までに当院で血管機能を測定し、日常生活におけるコーヒー摂取の有無の情報を知り得た高血圧患者462名を対象とした。血管内皮機能は血流依存性血管拡張反応 (FMD) を用い、血管平滑筋機能は血流非依存性血管拡張反応 (NID) を用いて評価を行った。コーヒー1杯は200mlと定義し0.5杯単位でコーヒー摂取量を聴取した。平均年齢65±13歳、平均収縮機血圧130±17mmHg、コーヒー摂取量の中央値は1.5杯/日であった。コーヒー非摂取群は71名、コーヒー摂取群は391名であり、コーヒー摂取群の1日あたりのコーヒー摂取量は中央値で2杯/日であった。(表1) コーヒー非摂取群のFMDは2.6±2.8%、コーヒー摂取群

表1. コーヒー摂取群と非摂取群の患者背景について

項目	全体 (n=462)	コーヒー 非摂取群 (n=71)	コーヒー 摂取群 (n=391)	P 値
年齢, 歳	65±13	67±13	64±13	0.08
男性, n (%)	274(59.7)	51(71.8)	223(57.5)	0.02
Body Mass Index, kg/m ²	24.4±3.8	24.5±3.8	24.4±3.7	0.84
心拍数, bpm	69±11	70±14	69±11	0.37
収縮期血圧, mmHg	130±17	133±20	129±16	0.07
拡張期血圧, mmHg	79±12	81±12	78±12	0.10
総コレステロール, mg/dL	190±36	183±34	191±36	0.12
中性脂肪, mg/dL	113(82, 160)	116(76, 166)	112(83, 159)	0.63
HDLコレステロール, mg/dL	60±16	60±15	60±17	0.97
LDLコレステロール, mg/dL	108±30	101±29	110±30	0.04
クレアチニン, mg/dL	0.89±0.58	1.09±0.93	0.86±0.48	0.002
血糖値, mg/dL	107±23	106±24	107±23	0.73
Hb A1c, %	5.9±0.9	5.8±1.3	5.9±0.8	0.59
脂質異常症, n (%)	301(65.2)	48(67.6)	253(64.7)	0.64
糖尿病, n (%)	135(29.2)	14(19.7)	121(31.0)	0.048
心血管疾患の既往, n (%)	94(20.6)	23(32.4)	71(18.4)	0.007
現在の喫煙習慣, n (%)	47(10.2)	0(0)	47(12.1)	0.002
降圧薬使用 n (%)	421(91.9)	65(92.9)	356(91.8)	0.75
脂質改善薬使用 n (%)	190(62.5)	30(62.5)	160(62.5)	1.00
血糖降下薬使用 n (%)	130(28.1)	14(19.7)	116(29.7)	0.09
コーヒー摂取量, 杯/日	1.5(1.2, 5)	0	2(1, 3)	<0.001

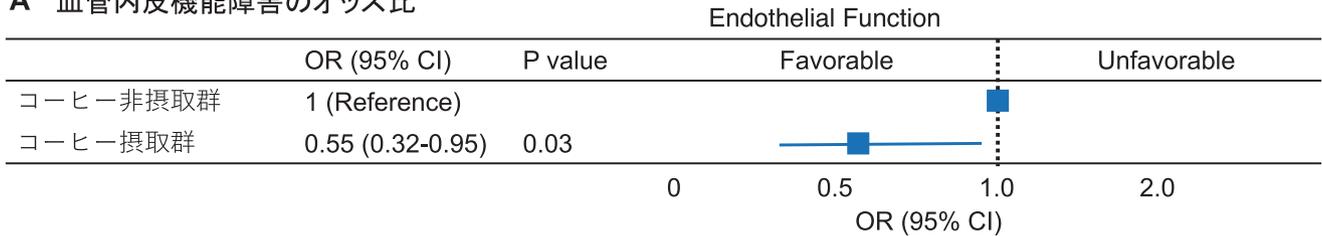
(文献12) を基に著者改変

のFMDは $3.3 \pm 2.9\%$ であり ($p=0.04$)、コーヒー非摂取群のNIDは $9.6 \pm 5.5\%$ 、コーヒー摂取群のNIDは $11.3 \pm 5.4\%$ であった ($p=0.02$)。

FMD、NIDの三分位はそれぞれ1.6%、8.4%であった

ため、FMD $<1.6\%$ を血管内皮機能障害、NID $<8.4\%$ を血管平滑筋機能障害と定義し、オッズ比を算出した。FMD、NIDの規定因子である、年齢、性別、BMI、喫煙の有無、脂質異常症の有無、糖尿病の有無、心血管疾患の既往、収

A 血管内皮機能障害のオッズ比



B 血管平滑筋機能障害のオッズ比

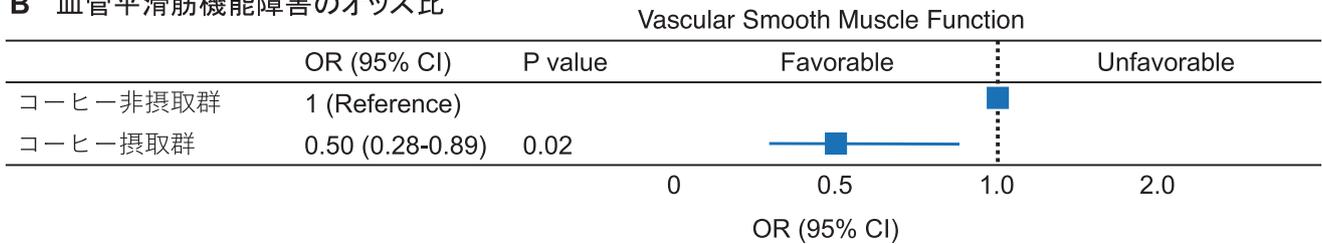
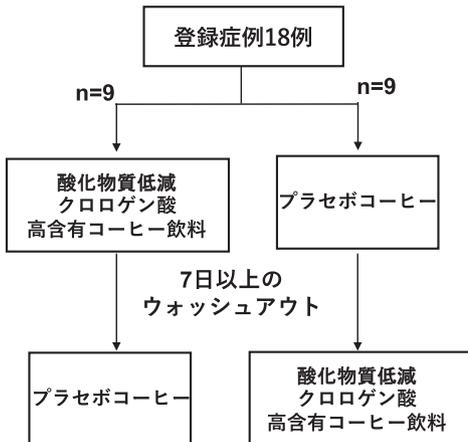


図1

A：多変量解析による血管内皮機能障害のオッズ比
年齢、性別、BMI、脂質異常症の有無、糖尿病の有無、現在の喫煙の有無、収縮期血圧、心血管疾患の既往の有無を調整。
B：多変量解析による血管平滑筋機能障害のオッズ比
年齢、性別、BMI、脂質異常症の有無、糖尿病の有無、現在の喫煙の有無、収縮期血圧、心血管疾患の既往の有無を調整。
(文献12)を基に著者改変

クロロゲン酸の血管内皮機能への影響

A



B

	酸化物質低減 クロロゲン酸高含有 コーヒー飲料	プラセボコーヒー
用量, g/serving	185	185
クロロゲン酸, mg/serving	412	0
ヒドロキシヒドロキノン, mg/serving	0.11	0.10
カフェイン, mg/serving	69	59
エネルギー, kcal/serving	9	2

C

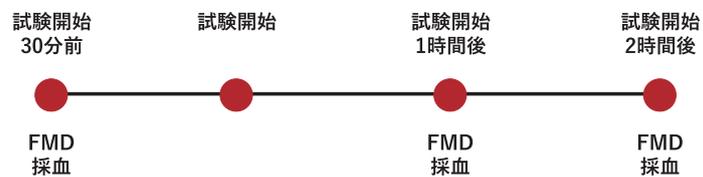


図2

A：研究デザインのフローチャート B：各コーヒーの含有成分について C：試験当日の流れについて
(文献14)を基に著者改変

クロロゲン酸の血管内皮機能への影響

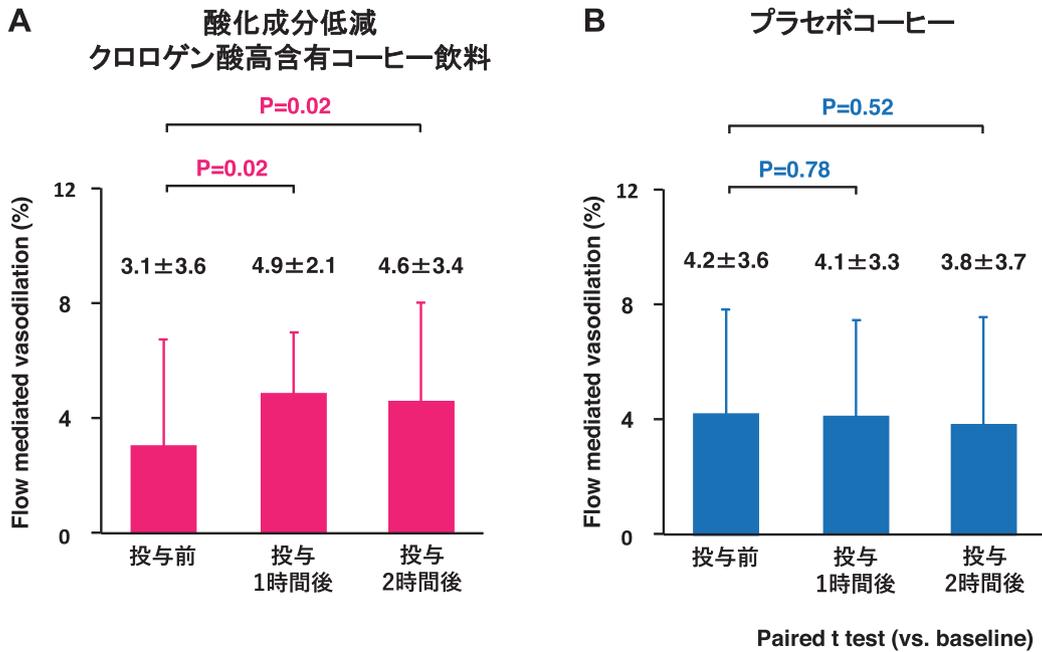


図3

A：酸化成分低減クロロゲン酸高含有コーヒー飲料投与前、投与1時間後、投与2時間後のFMD値
B：プラセボ飲料投与前、投与1時間後、投与2時間後のFMD値
(文献14)を基に著者改変

クロロゲン酸の8-イソプロスタニンへの影響

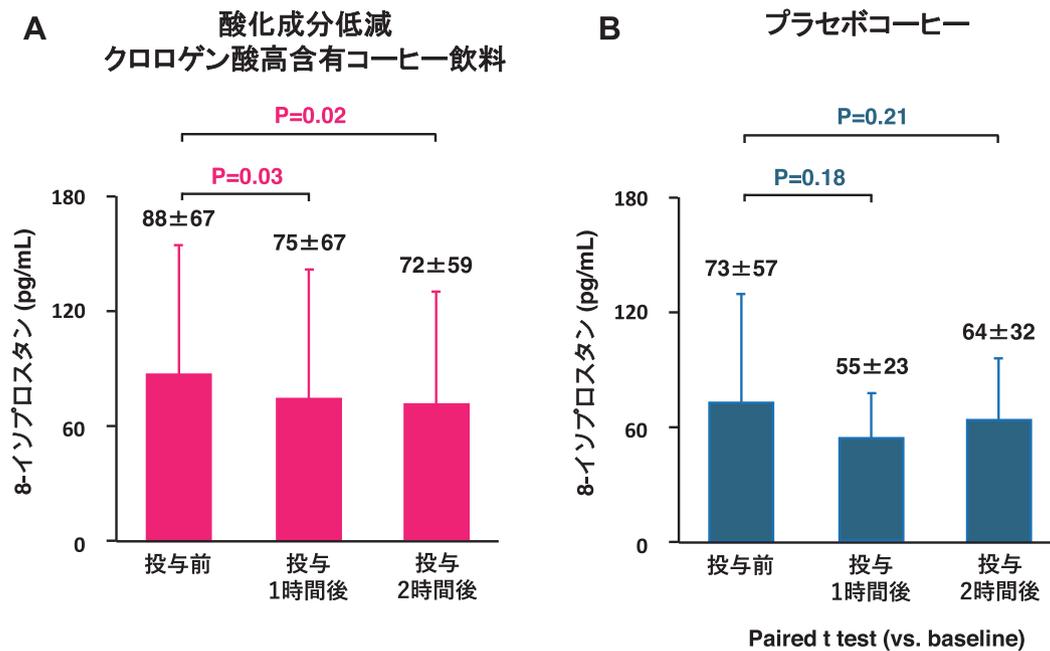


図4

A：酸化成分低減クロロゲン酸高含有コーヒー飲料投与前、投与1時間後、投与2時間後の8-イソプロスタニン値
B：プラセボ飲料投与前、投与1時間後、投与2時間後の8-イソプロスタニン値
(文献14)を基に著者改変

縮期血圧を調整の後にもコーヒー摂取群において血管内皮機能障害のオッズ比：0.55 (0.32-0.95) (図1 A)、血管平滑筋機能障害のオッズ比：0.50 (0.28-0.89) (図1 B)と有意に低値であった。1日2杯程度コーヒーを摂取している高血圧患者の血管機能はコーヒー非摂取群と比較して良好であることが明らかとなった。

V. コーヒーの成分と血管機能、活性酸素について

引き続きコーヒーに含まれるクロロゲン酸が活性酸素に与える影響、血管内皮機能に与える影響の検討を行った。14名が正常高値、1度高血圧かつ耐糖能正常、もしくは境界型の18名を対象とし、プラセボ対象無作為化単盲検クロスオーバー試験にて酸化成分低減クロロゲン酸含有コーヒー(クロロゲン酸412mg、ヒドロキシヒドロキノン0.11mg、カフェイン69mg)とプラセボコーヒー(クロロゲン酸412mg、ヒドロキシヒドロキノン0.11mg、カフェイン69mg) (図2 A、図2 B)の投与を行い、投与前、投与1時間後、2時間後に血液検査、FMD測定を行った(図2 C)。酸化成分低減クロロゲン酸含有コーヒー投与群において、FMD値はそれぞれ3.1±3.6%、4.9±2.1%、4.6±3.4%であり、投与前と比較して、投与1時間後(p=0.02)、2時間後(p=0.02)で

は優位に上昇していた。一方、プラセボコーヒー群においては、FMD値はそれぞれ4.2±3.6%、4.1±3.3%、3.8±3.7%であり、投与前と比較して、投与1時間後(p=0.78)、2時間後(p=0.52)で変化を認めなかった。(図3) 血中8-isoprostane値は、酸化成分低減クロロゲン酸含有コーヒー投与群において、88±67pg/mL、75±67pg/mL、72±59pg/mLであり投与前と比較して、投与1時間後(p=0.03)、2時間後(p=0.02)では優位に低下していた。一方、プラセボコーヒー群においては、73±57pg/mL、55±23pg/mL、64±32pg/mLであり投与前と比較して、投与1時間後(p=0.18)、2時間後(p=0.21)で変化を認めなかった。(図4) また、投与前、投与1時間後の血中クロロゲン酸値の変化量と、FMDの変化量には優位な相関(r=0.41, p=0.01)を認めていた。(図5)

VI. 考察

1日2杯程度のコーヒー摂取は血管機能に好影響を与えていると考えられた。酸化成分低減クロロゲン酸含有コーヒー摂取1時間後には、酸化ストレスマーカーである8-isoprostane値は優位に低下し、FMD値は優位に上昇していた。また、FMD変化量と血中クロロゲン酸濃度

FMD変化量と血中クロロゲン酸濃度変化量の関係

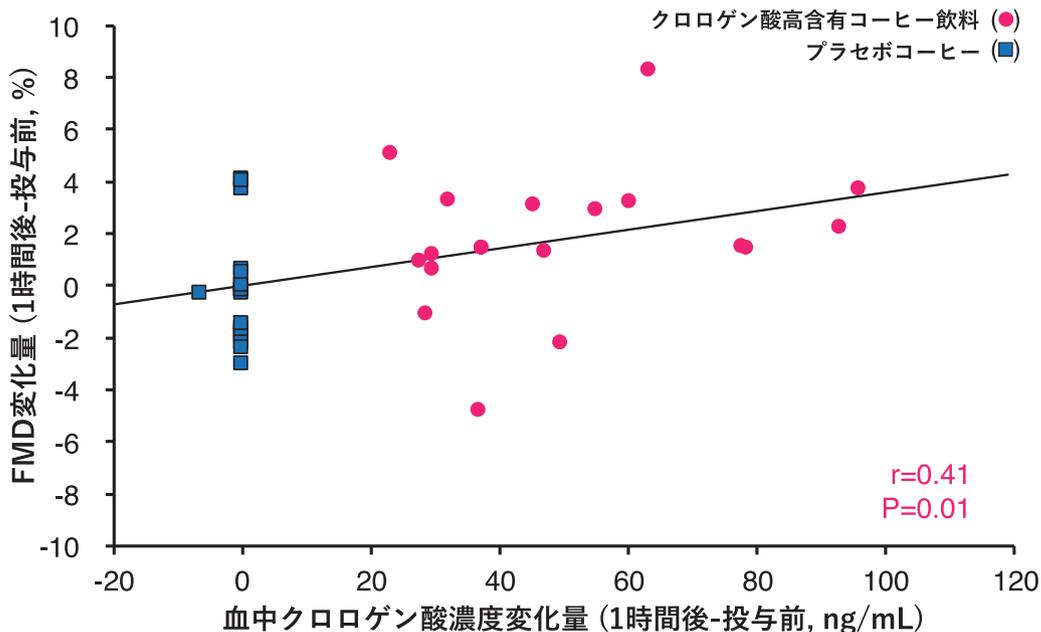


図5

酸化成分低減クロロゲン酸含有コーヒー飲料投与1時間後のFMD変化量とクロロゲン酸濃度変化量について(文献14)を基に著者改変

変化量には優位な正の相関を認めていた。

過去の先行研究においてクロロゲン酸が活性酸素作用除去作用を有していることが報告されている。¹⁵そのため酸化成分低減クロロゲン酸含有コーヒー摂取後に酸化ストレスマーカーである 8-isoprostane の低下を介して FMD の改善に寄与していると考えられた。また、活性酸素により血管平滑筋細胞の DNA 損傷が引き起こされるが、クロロゲン酸の投与により抑制されることも報告されている。¹⁶

ヒトを対象とした先行研究では、クロロゲン酸には血圧を低下させる効果があり、肥満リスクの減少効果、糖尿病発症リスクの減少効果が報告されている。^{17,18}

以上の結果より、コーヒーに含まれるクロロゲン酸の多面的効果により血管機能に好影響を与えていると考えられた。

VII. 結論

1日2杯程度のコーヒー摂取は血管機能に良い影響を与えていると考えられた。特にコーヒー中に含まれるクロロゲン酸に血管機能を改善させる効果があると考えられた。

VIII. 謝辞

この度は第53回日本心脈管作動物質学会において若手研究奨励賞に選出いただきまして、心より御礼申し上げます。本稿を執筆する機会を与えていただきました心脈管作動物質学会にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

IX. 参考文献

- 1) World Health Organization. Alcohol. 2024 ;
- 2) Fouad H, Commar A, Hamadeh R, El-Awa F, Shen Z and Fraser C : Estimated and projected prevalence of tobacco smoking in males, Eastern Mediterranean Region, 2000 – 2025. *East Mediterr Health J*, 2021 ; 27 : 76 – 82
- 3) Freedman ND, Park Y, Abnet CC, Hollenbeck AR and Sinha R : Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *The New England journal of medicine*, 2012 ; 366 : 1891-1904
- 4) Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB and van Dam RM : Coffee consumption and risk of stroke in women. *Circulation*, 2009 ; 119 : 1116 – 1123
- 5) Teramoto M, Yamagishi K, Muraki I, Tamakoshi A and Iso H : Coffee and Green Tea Consumption and Cardiovascular Disease Mortality Among People With and Without Hypertension. *J Am Heart Assoc*, 2023 ; 12 : e026477
- 6) Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M and Kihara Y : Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 2009 ; 73 : 411 – 418
- 7) Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, Kajikawa M, Matsumoto T, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Goto C, Tomiyama H, Takase B, Yamashina A and Higashi Y : Relationship between flow-mediated vasodilation and cardiovascular risk factors in a large community-based study. *Heart*, 2013 ; 99 : 1837 – 1842
- 8) Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Nakano Y, Kajikawa M, Yoshimura K, Chayama K, Goto C, Han Y, Mizobuchi A, Yusoff FM, Kishimoto S, Maruhashi T, Nakashima A and Higashi Y : Self-reported total sitting time on a non-working day is associated with blunted flow-mediated vasodilation and blunted nitroglycerine-induced vasodilation. *Sci Rep*, 2022 ; 12 : 6366
- 9) Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, Iwamoto A, Kajikawa M, Matsumoto T, Oda N, Kishimoto S, Matsui S, Hashimoto H, Aibara Y, Mohamad Yusoff F, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Goto C, Tomiyama H, Takase B, Kohro T, Suzuki T, Ishizu T, Ueda S, Yamazaki T, Furumoto T, Kario K, Inoue T, Koba S, Watanabe K, Takemoto Y, Hano T, Sata M, Ishibashi Y, Node K, Maemura K, Ohya Y, Furukawa T, Ito H, Ikeda H, Yamashina A and Higashi Y : Endothelial Dysfunction, Increased Arterial Stiffness, and Cardiovascular Risk Prediction in Patients With Coronary Artery Disease : FMD-J (Flow-Mediated Dilation Japan) Study A. *J Am Heart Assoc*, 2018 ; 7 :

- 10) Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO and Vita JA : Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function : a prospective study. *Circulation*, 2002 ; 105 : 1567 – 1572
- 11) Happonen P, Voutilainen S and Salonen JT : Coffee drinking is dose-dependently related to the risk of acute coronary events in middle-aged men. *J Nutr*, 2004 ; 134 : 2381 – 2386
- 12) Higashi Y : Coffee and Endothelial Function : A Coffee Paradox? *Nutrients*, 2019 ; 11 :
- 13) Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Nakano Y, Kajikawa M, Yoshimura K, Goto C, Mizobuchi A, Tanigawa S, Yusoff FM, Kishimoto S, Maruhashi T, Nakashima A and Higashi Y : Relationship of Daily Coffee Intake with Vascular Function in Patients with Hypertension. *Nutrients*, 2022 ; 14 :
- 14) Kajikawa M, Maruhashi T, Hidaka T, Nakano Y, Kurisu S, Matsumoto T, Iwamoto Y, Kishimoto S, Matsui S, Aibara Y, Yusoff FM, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Noma K, Nakashima A, Watanabe T, Tone H, Hibi M, Osaki N, Katsuragi Y and Higashi Y : Coffee with a high content of chlorogenic acids and low content of hydroxyhydroquinone improves postprandial endothelial dysfunction in patients with borderline and stage I hypertension. *Eur J Nutr*, 2019 ; 58 : 989 – 996
- 15) Jiang R, Hodgson JM, Mas E, Croft KD and Ward NC : Chlorogenic acid improves ex vivo vessel function and protects endothelial cells against HOCl-induced oxidative damage, via increased production of nitric oxide and induction of Hmox-1. *J Nutr Biochem*, 2016 ; 27 : 53 – 60
- 16) Wang J, Li J, Liu J, Xu M, Tong X and Wang J : Chlorogenic acid prevents isoproterenol-induced DNA damage in vascular smooth muscle cells. *Mol Med Rep*, 2016 ; 14 : 4063 – 4068
- 17) Watanabe T, Arai Y, Mitsui Y, Kusaura T, Okawa W, Kajihara Y and Saito I : The blood pressure-lowering effect and safety of chlorogenic acid from green coffee bean extract in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*, 2006 ; 28 : 439 – 449
- 18) Tajik N, Tajik M, Mack I and Enck P: The potential effects of chlorogenic acid, the main phenolic components in coffee, on health : a comprehensive review of the literature. *Eur J Nutr*, 2017 ; 56 : 2215 – 2244

Effects of Coffee Intake on Vascular Function in Patients with Hypertension Brief title: Coffee and Vascular Function in Hypertension

Takayuki Yamaji, MD, PhD;1 Masato Kajikawa, MD, PhD;2 Farina Mohamad Yusoff, MBBS, PhD, FSVM; 3 Shinji Kishimoto, MD, PhD;3 Tatsuya Maruhashi, MD, PhD; 3 Yukihiro Higashi, MD, PhD, FAHA1,2,3

¹Center for Radiation Disaster Medical Science, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

²Division of Regeneration and Medicine, Medical Center for Translational and Clinical Research, Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan

³Department of Regeneration and Medicine, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

Conflict of interest

The authors declared that they do not have anything to disclose regarding conflict of interest with respect to this manuscript.

● 総説

アドレノメデュリン2/インターメジン 心筋細胞のミトコンドリア機能を調節して心臓保護に働く

ZHAO YUNLU¹、桜井 敬之^{1,2}、神吉 昭子^{1,2}、田中 愛^{1,2}、市川 優佳¹
河手 久香¹、松田 順繁¹、ZHANG YAN¹、GUO QIANQIAN¹、LI PEIXUAN¹
星山 健¹、林 真倫那¹、LI JIAKE¹、新藤 隆行^{1,2}

要 旨

本稿では、カルシトニンスーパーファミリーに属する機能性ペプチドである、アドレノメデュリン2 (AM2)、別名インターメジンの心臓および心筋細胞における役割を概説します。我々は、横大動脈縮窄術 (TAC) を施したAM2遺伝子欠損マウスの病態生理学的解析により、AM2遺伝子が心筋細胞における解糖系およびTCAサイクルに関連するミトコンドリア機能の調整に関わり、圧負荷状態下で心臓機能を維持する上で重要な役割を果たすことを明らかにしました。

キーワード：アドレノメデュリン2/インターメジン、心臓保護、横大動脈縮窄術 (TAC)、心不全、心筋細胞、ミトコンドリア

1. アドレノメデュリン2 (AM2) と受容体活性調節タンパク (RAMPs)

心血管系における内因性の生理活性ペプチドとその受容体は、循環の恒常性維持において重要な役割を果たしています。これらのペプチドは血圧や体液バランスの調節に関与しており、心血管疾患の薬理的標的としても注目されています^[1, 2]。

アドレノメデュリン2 (AM2)、別名インターメジンは、高橋らによって初めて同定された機能性ペプチドであり、アドレノメデュリン (AM) やカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) とともにカルシトニンスーパーファミリーに属します^[3, 4]。AMやCGRPと同様に、AM2受容体はクラスBのGタンパク質共役型受容体 (GPCR) の一つであるカルシトニン受容体様受容体 (CLR) と、3つの受容体活性修飾タンパク質 (RAMP1、RAMP2、RAMP3) のそれぞれと1対で構成されています^[5]。AMは主にRAMP2/3/CLR複合体に結合しますが、AM2がCLRに結合するメカニズムおよびRAMP

がこの結合をどのように制御しているかは不明です (図1A)^[6]。血管内でのAM2刺激はERKおよびPI3K/AKT経路を介して伝達されることが示唆されています^[7, 8]。AM2は全身に広く発現し、血管拡張、変力作用、ナトリウム利尿作用を持つほか、血管新生や内皮細胞の代謝制御にも関与します^[9, 10]。我々の先行研究では、AM2は新生血管性加齢黄斑変性症に関連する病態を軽減し、血液網膜関門の破壊や脈絡膜新生血管、炎症、線維症を抑制することが実証されています^[11]。

心臓機能に関しては、うっ血性心不全モデルのラットにおいて、心臓内でのAM2発現が増加し、心臓保護に重要な役割を果たしていることが示唆されていますが、心肥大におけるAM2の役割は未解明です^[12]。本研究では、AM2遺伝子欠損マウス (AM2^{-/-}) を用いて、心臓および心筋細胞におけるAM2の役割を明らかにすることを目指しました。

2. AM2遺伝子は心臓機能維持および心不全進行抑制に重要である

我々はCRISPR/Cas9ゲノム編集法を用いてAM2遺伝子欠損マウス (AM2^{-/-}) を作製しました (図1B)。このマウスに横行大動脈狭窄術 (TAC) を施して心肥大を誘導し、AM2の病態生理学的役割を解析しました (図2A)。

¹⁾ 信州大学 医学部 循環病態学教室

²⁾ 信州大学 バイオメディカル研究所 ライフイノベーション部門 (〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1)

アドレノメデュリン2/インターメディンは心筋細胞のミトコンドリア機能を調節して心臓保護に働く

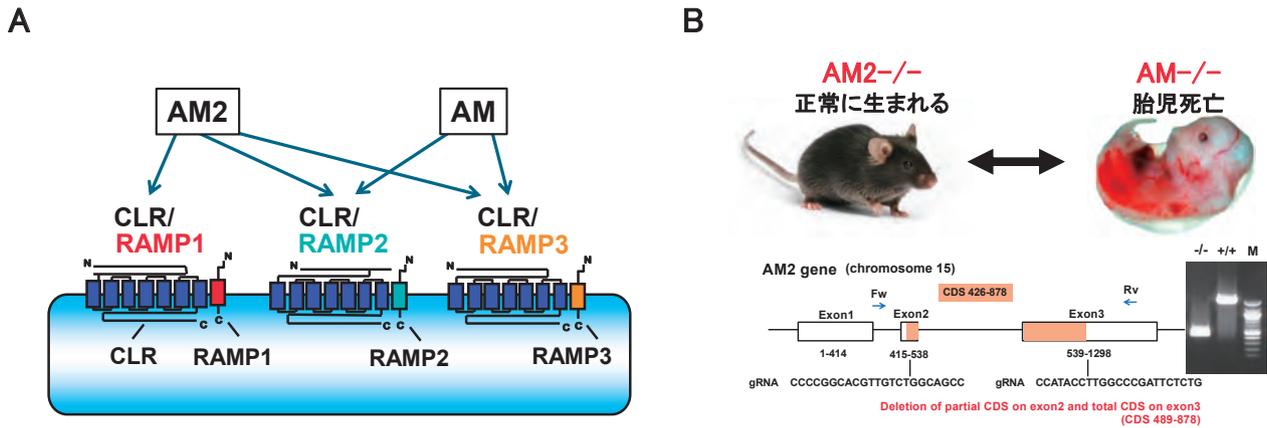


図1. AM2及びAM受容体システムとアドレノメデュリン2 (AM2)^{-/-}マウスの作製

A. AM2の受容体は、RAMP1/CLR、RAMP2/CLRおよびRAMP3/CLR複合体である。
B. AM2^{-/-}マウスの作製法

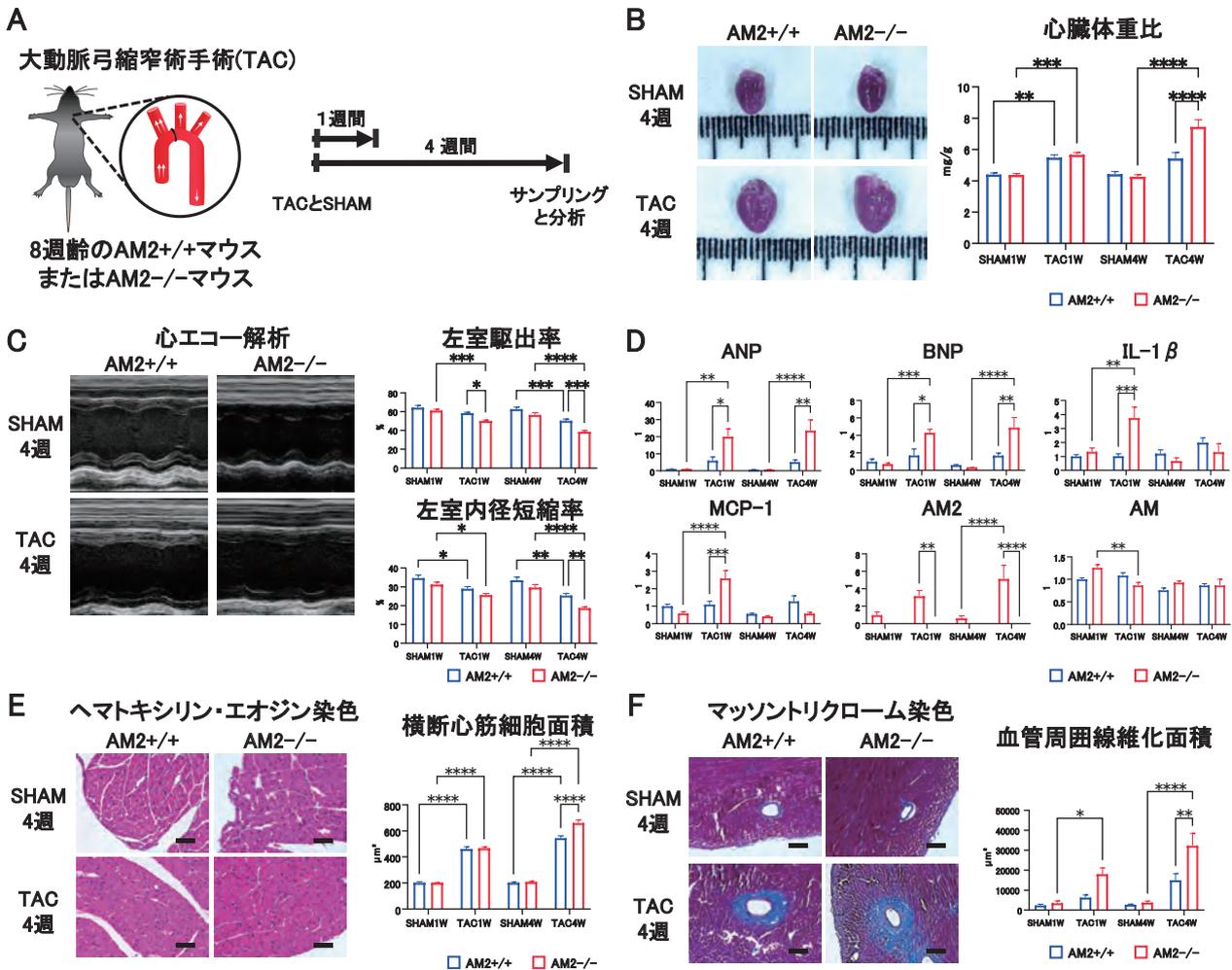


図2. 大動脈弓縮窄術手術 (TAC) モデルによるAM2^{-/-}マウス心臓の解析

A. TACモデルの実験デザイン
B. マウスの心臓像と心臓体重比
C. 心エコー解析像と左室駆出率と左室内径短縮率の結果
D. 心臓でのqPCRの結果
E. 心臓のヘマトキシリン・エオジン染色像と横断心筋細胞面積の定量 スケール=50 μm
F. 心臓のマッソントリクローム染色像と血管周囲線維化面積の定量 スケール=100 μm
平均±標準誤差 *: P < 0.05; **: P < 0.01; ***: P < 0.001; ****: P < 0.0001。

TAC術後4週間で、AM2^{-/-}マウスはAM2^{+/+}マウスと比較して心臓体重比が有意に増加しました (P<0.0001, 図2B)。

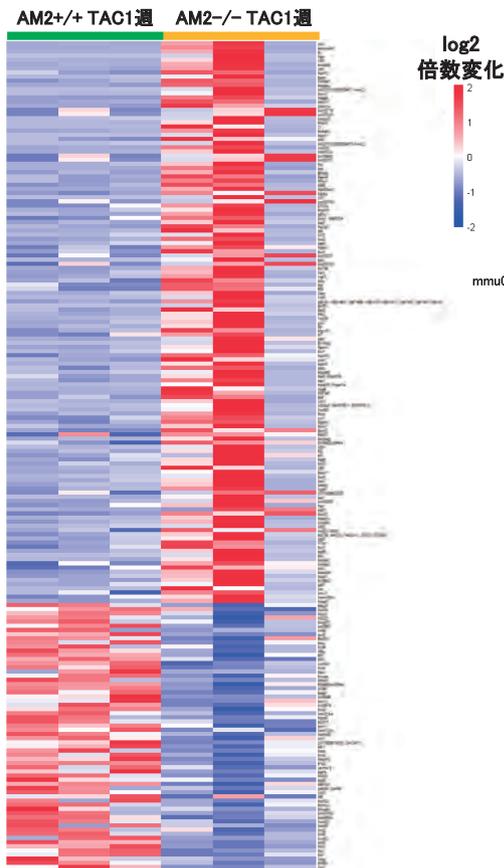
心エコー検査では、術後1週間でAM2^{+/+}マウスと比較して、AM2^{-/-}マウスの左室駆出率が25%減少し (P<0.05)、術後4週間では左室駆出率 (P<0.01) および左室内径短縮率 (P<0.05) がともに有意に減少しました (図2C)。さらに、遺伝子発現量解析では、術後1週間および4週間のAM2^{-/-}マウスの心臓でANP (P<0.05, P<0.01) およびBNP (P<0.05, P<0.01) の発現量がAM2^{+/+}マウスに比べて有意に高くなり、AM2^{-/-}マウスはより重度の心不全を示しました (図2D)。また、術後1週間でAM2^{-/-}マウスの心臓におけるIL-1 β およびMCP-1の発現量が有意に増加し (P<0.001)、炎症の増大が示唆されました。興味深いことに、術後1週間および4週間でAM2^{+/+}マウスではAM発現量に変化はありませんでしたが、AM2発現量は著しく増加していました (P<0.0001)。心臓の組織解析

では、術後4週間でAM2^{-/-}マウスの心筋細胞の横断面積がAM2^{+/+}マウスと比較して有意に増加し (P<0.0001, 図2E)、血管周囲の線維化もAM2^{+/+}マウスに比べて有意に増加していました (P<0.01, 図2F)。これらの結果を総合すると、AM2遺伝子の欠損が心不全の進行を悪化させ、圧力過負荷状態で心臓機能を維持する上でAM2が極めて重要であることが示唆されました。

3. AM2遺伝子欠損は心臓の代謝とTCAサイクルの活動を低下させる

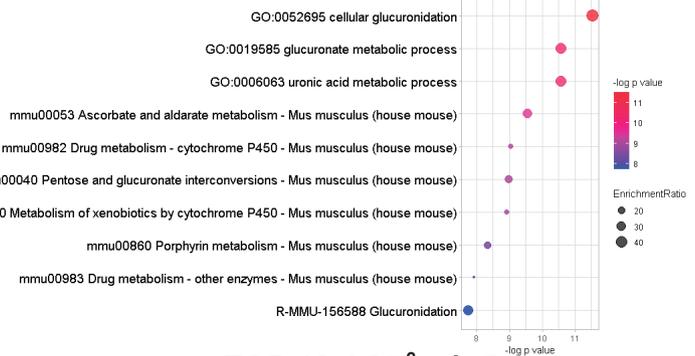
そこで、心臓におけるAM2遺伝子の包括的な理解と機能の推定のため、トランスクリプトーム解析を実施しました。TAC術後1週間、AM2^{-/-}マウスの心臓は、AM2^{+/+}マウスのそれと比較して、200個の遺伝子発現量が有意な変化を起こしており (P<0.05, 倍数変化>2) (図3A)、そのGOパスウェイ分析は、発現量の変化が多い遺伝子群が細胞内の解糖経路および代謝プロセス (図3B) であることを明らかとしました。この発見を

A トランスクリプトーム解析



B

TOP 10 GOパスウェイ AM2^{-/-} TAC1W vs AM2^{+/+} TAC1W



TOP 10 GOプロセス AM2^{-/-} TAC1W vs AM2^{+/+} TAC1W

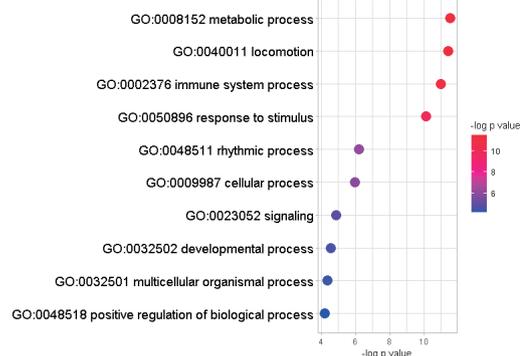


図3. TAC手術したAM2^{-/-}マウスの心臓のトランスクリプトーム解析

- A. TAC手術したAM2^{-/-}心臓とAM2^{+/+}心臓での遺伝子発現量の比較、顕著に変化していた遺伝子のヒートマップ
- B. 最も変化していたTop10のGOパスウェイ
- C. 最も変化していたTop10のGOプロセス

アドレノメデュリン2/インターメディンは心筋細胞のミトコンドリア機能を調節して心臓保護に働く

検証するために、AM2+/+マウスとAM2-/-マウスの心臓の代謝物定量分析を実施しました。代謝物enrichment分析では、AM2-/-心臓のアミノ酸代謝とTCAサイクルの代謝物がAM2+/+心臓と比較して顕著に変化していました(図4A)。TAC術後1週間、AM2-/-心臓ではセリン、グリシンが増加し(図4B)、TCAサイクル代

謝物のコハク酸が減少しました(図4C)。これらの結果は、AM2-/-マウスの心臓は、AM2+/+マウスのそれに比べ、TCAサイクルの活動能が低下していることを明らかとしました。

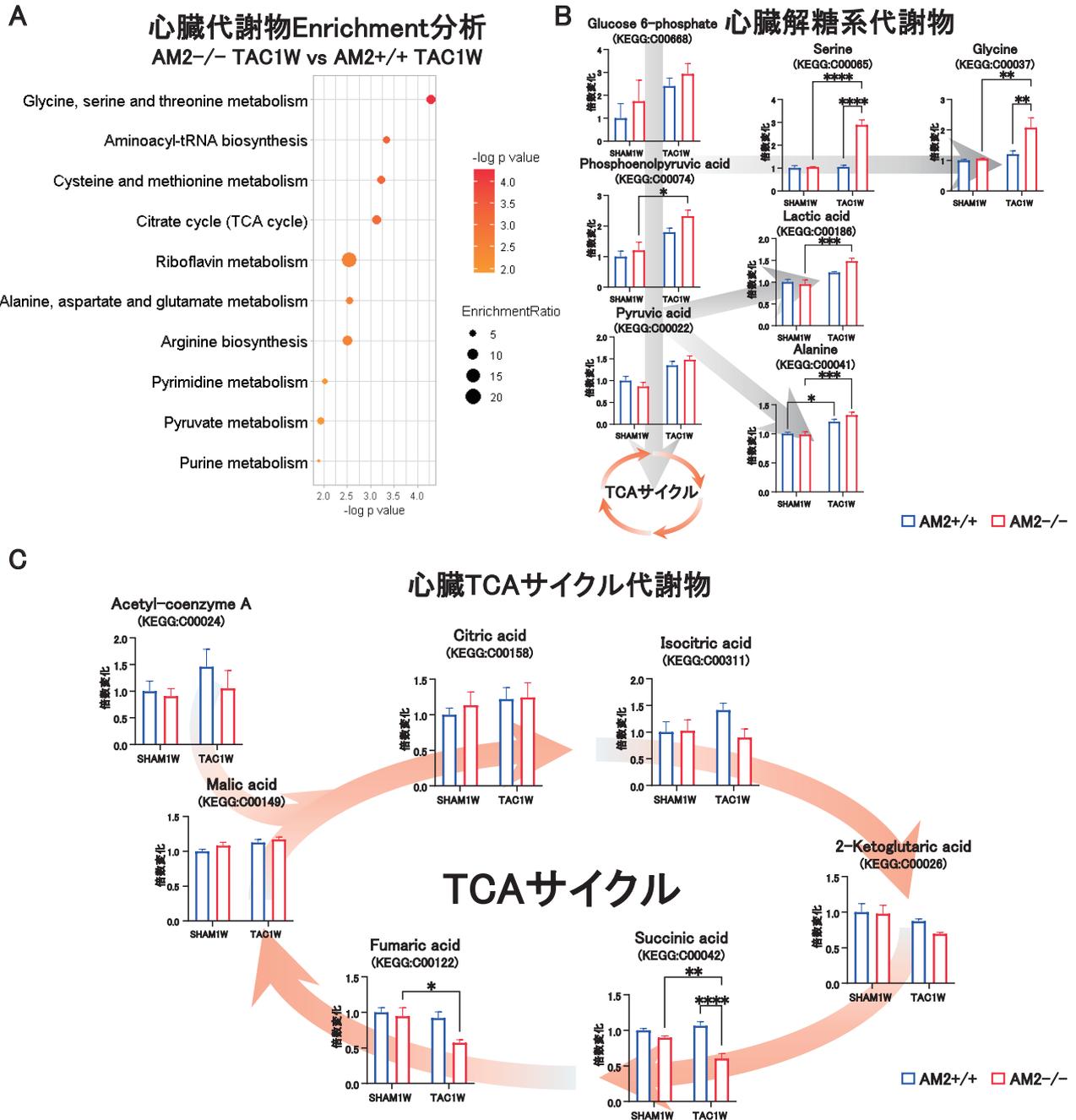


図4. TAC手術したAM2-/-マウスの心臓の代謝物定量分析

A. TAC手術したAM2-/-心臓とAM2+/+心臓での心臓代謝物Enrichment分析結果
B. 心臓解糖系代謝物の定量分析結果
C. 心臓TCAサイクル代謝物の定量分析結果
平均±標準誤差 * : P < 0.05 ; ** : P < 0.01 ; *** : P < 0.001 ; **** : P < 0.0001。

4. AM2遺伝子欠損は心筋細胞のミトコンドリア機能を低下させる

AM2遺伝子とTCAサイクルの活性の関係が示唆されたことから、我々はミトコンドリアの機能と形態の評価を実施しました。まず、ミトコンドリアの機能を組織レベルで判定できるコハク酸デヒドロゲナーゼ (SDH) 染

色を、TACおよびSHAMの手術をしたAM2+/+およびAM2-/-マウスの心臓で行いました (図5 A)。SHAM術後のAM2-/-およびAM2+/+マウス心臓のSDH染色面積の差は認められない一方で、TAC術後1週間のそれらは有意に (P<0.001) 減少しました (図5 A)。次に、心臓のミトコンドリアの形態を観察するため、透過型電子顕微鏡分析を行いました。その結果、SHAM術後の

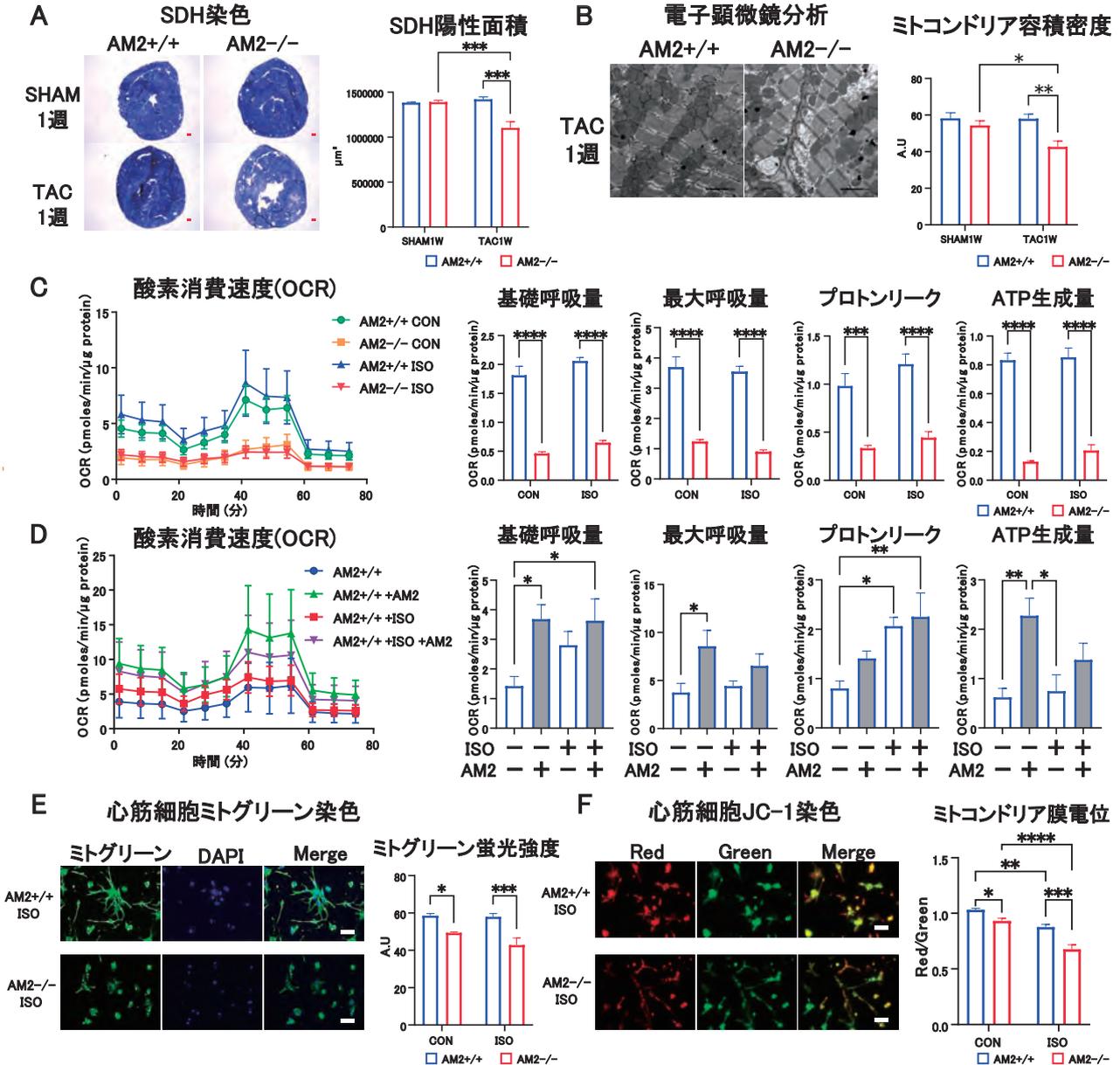


図5. AM2欠損心臓およびAM2欠損心筋細胞におけるミトコンドリアの形態と機能の解析

- A. 心臓のSDH染色像と陽性面積定量結果 スケール=200 μm
 - B. 心臓の電子顕微鏡分析結果 (ミトコンドリア容積密度はimage Jで定量) スケール=2 μm
 - C. ISO処理したAM2-/-心筋細胞とAM2+/+心筋細胞のフラックス代謝解析の結果
 - D. ISO処理したAM2+/+心筋細胞への外因性のAM2投与効果 (フラックス代謝解析の結果)
 - E. 心筋細胞のミトグリーン染色像と蛍光強度定量の結果 スケール=50 μm
 - F. 心筋細胞のJC-1染色像(ミトコンドリア膜電位はRed/Greenの比で計算) スケール=50 μm
- 平均±標準誤差 * : P<0.05; ** : P<0.01; *** : P<0.001; **** : P<0.0001.

AM2^{-/-}およびAM2^{+/+}マウス心臓のミトコンドリア容積密度に差異は認められない一方で、TAC 術後のそれらは有意に減少しました (P<0.01、図5B)。

そこで、AM2^{+/+}およびAM2^{-/-}マウスの胎児心臓から心筋細胞を回収し、そのミトコンドリアの機能と形態を解析しました。これらの心筋細胞はイソプロテレノール (ISO) 処理を行い心肥大に相当する障害を与えました。フラックス代謝解析の結果は、ISOの処理の有無に関わらずAM2^{-/-}心筋細胞では基礎呼吸量、最大呼吸量、プロトンリーク、およびATP生成量のOCR値がAM2^{+/+}心筋細胞のそれらより有意に低いことが明ら

かになりました (図5C)。そして、外因性のAM2の添加効果を調べたところ、対照群、ISO処理群ともにAM2^{+/+}心筋細胞の基礎呼吸量、最大呼吸量、およびATP生成量のOCR値が増加しました (図5D)。AM2^{-/-}心筋細胞のミトグリーン平均蛍光強度はAM2^{+/+}心筋細胞のそれより低いこと (図5E；対照、P<0.05；ISO、P<0.001)、AM2^{-/-}心筋細胞のミトコンドリア膜電位は、AM2^{+/+}のそれよりも低いこと (P<0.05)、ISO処理はさらにそれを低下させる (P<0.001) ことが判明しました。以上の結果から、AM2遺伝子は心筋細胞のミトコンドリア呼吸と膜電位、ATP生成に関わることが明らかとなりました。

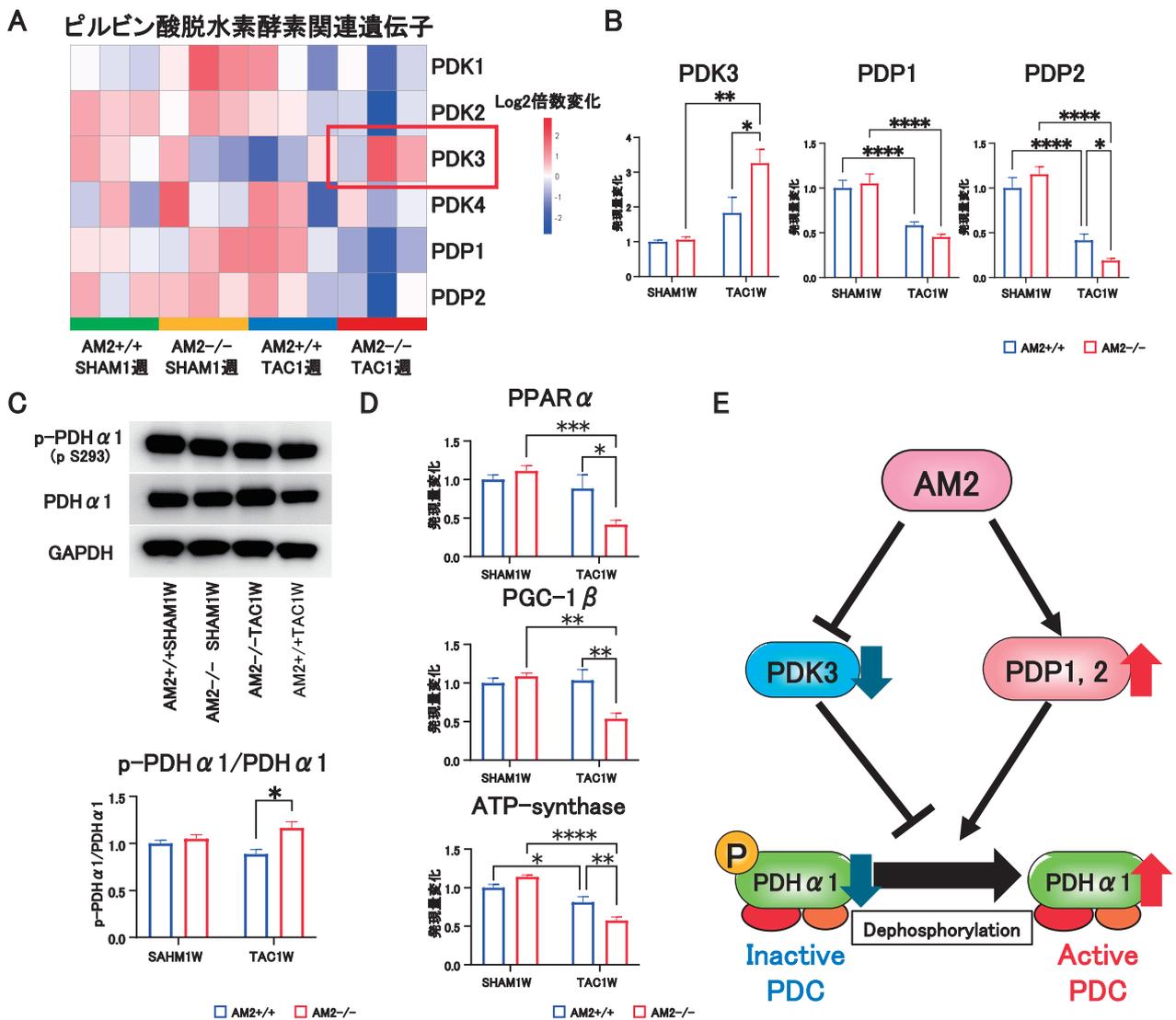


図6. AM2欠損心臓におけるピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDC) 関連遺伝子の解析

- A. トランスクリプトーム解析によるPDC関連遺伝子発現量のヒートマップ
 - B. qPCRによる心臓でのPDC関連遺伝子発現量の結果
 - C. 心臓でのp-PDH α およびPDH α のウェスタンブロットの結果
 - D. qPCRによる心臓でのPDC活性や β 酸化に関わる遺伝子発現量の結果
 - E. AM2はPDK3、PDP1およびPDP2を介してPDCの脱リン酸化を促進する。
- 平均 \pm 標準誤差 * : P<0.05 ; ** : P<0.01 ; *** : P<0.0011 ; **** : P<0.0001。

5. AM2遺伝子はミトコンドリア内に存在するピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDC) を調整する

そこで、AM2遺伝子が心臓のミトコンドリアの機能をどの様に調整しているかを調べました。解糖系の主要酵素であるピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDC) に関わる遺伝子群を、TAC術後1週間のAM2^{-/-}マウスの心臓で、トランスクリプトーム解析したところ、PDCリン酸化を促進するピルビン酸脱水素酵素キナーゼ3 (PDK3) の

発現量の上昇と、PDCを脱リン酸化するPDCホスファターゼ (PDP1, PDP2) の発現量の減少が認められました (図6A)。これらはqPCR解析でも確認できました (図6B)。加えて、TAC術後1週間のAM2^{-/-}マウスの心臓では、AM2^{+/+}マウスの心臓と比較して、PDCサブユニットPDH α 1のリン酸化が増加していることがウエスタンブロット分析で判明しました (P<0.05, 図6C)。さらにPDC活性や β 酸化に関わるPPAR α (P<0.05) とPGC-1 β (P<0.01) と、ATP-synthase (P<0.01) 遺伝

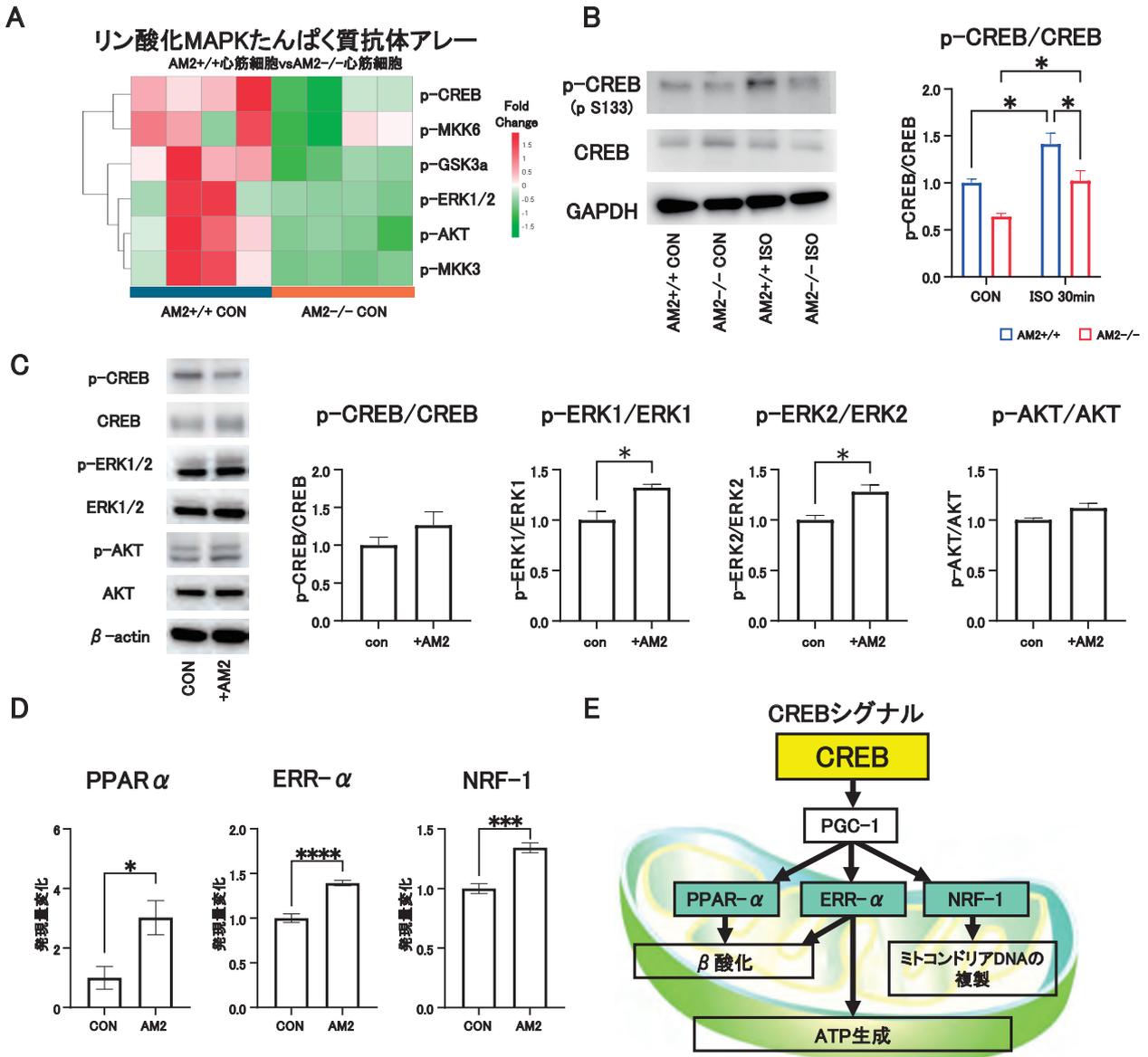


図7. 心筋細胞におけるAM2とMAPKの関連性

A. 初代培養心筋細胞のリン酸化MAPKタンパク質抗体アレーの解析結果
B. 初代培養心筋細胞でのp-CREBおよびCREBのウエスタンブロットの結果
C. H9c2ラット心筋細胞でのMAPKウエスタンブロット解析の結果
D. H9c2ラット心筋細胞でのミトコンドリア機能関連遺伝子のqPCRの結果
E. CREBシグナル伝達経路
平均±標準誤差 * : P < 0.05 ; ** : P < 0.01 ; *** : P < 0.001 ; **** : P < 0.0001。

子の発現量はTAC術後1週間のAM2^{-/-}マウスの心臓で有意に低下していました(図6D)。これらの結果は、心臓圧力過負荷下で、AM2遺伝子欠損の心臓がミトコンドリアの機能の異常を示すのは、PDC活性の低下による可能性が示唆されました(図6E)。

6. AM2はMAPKシグナルを介して、ミトコンドリアの機能を調節する

AM2の刺激が如何にしてミトコンドリア内のPDC活性やβ酸化に伝わるのかを調べました。我々は、AM2^{+/+}およびAM2^{-/-}マウスから調整した胎児心筋細胞でのリン酸化MAPK抗体アレイ実験を実施しました(図7A)。

その結果、p-CREB、p-MKK6、p-GSK3α、p-ERK1/2、p-AKTおよびp-MKK3量がAM2^{+/+}心筋細胞と比較してAM2^{-/-}心筋細胞で減少していました。実際、心筋細胞のウエスタンブロット分析で、AM2^{-/-}心筋細胞ではAM2^{+/+}心筋細胞より、p-CREB/CREB比が減少していること、ISO処理した心筋細胞でも、それらの比の減少は有意に認められました(図7B、P<0.05)。さらに、これらの発見を検証するために、H9c2心筋細胞に外因性のAM2を投与する実験を行いました。その結果、AM2投与後、CREB、ERK1/2(P<0.05)、AKTとのリン酸化の増加をウエスタンブロット分析で認めました(図7C)。そして、CREBシグナルの下流にあるPPARα(P<0.05)、

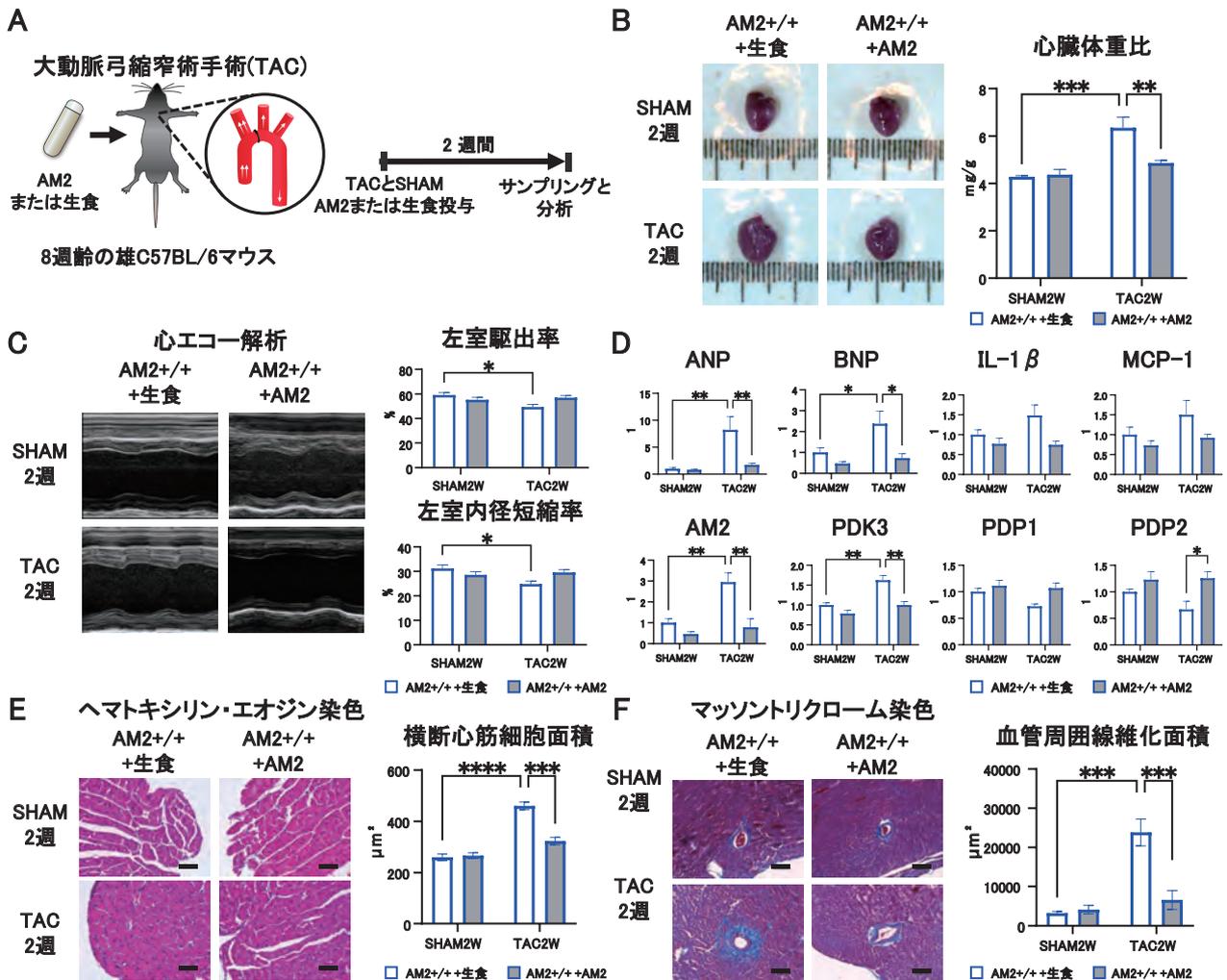


図8. AM2の投与による圧力過負荷による心不全症状の改善

- TAC術後マウスへの外因性のAM2投与実験のデザイン。
 - マウスの心臓像と心臓体重比。
 - 心エコー解析像と左室駆出率と左室内径短縮率の結果
 - 心臓でのqPCRの結果
 - 心臓のヘマトキシリン・エオジン染色像と横断心筋細胞面積の定量 スケール=50μm
 - 心臓のマソントリクローム染色像と血管周囲線維化面積の定量 スケール=100μm
- 平均±標準誤差 * : P<0.05; ** : P<0.01; *** : P<0.001; **** : P<0.0001。

ERR- α (P<0.0001)、とNRF-1 (P<0.001) 遺伝子の発現量の有意な増加をqPCR解析で認めました (図7D)。NRF-1はミトコンドリアDNAの複製に関する遺伝子ですが、我々はAM2-/-心筋細胞のミトコンドリアコピー数の減少を観察しています (data not shown)。以上の結果をまとめると、AM2はCREBなどのMAPKリン酸化シグナル伝達経路を介して、心筋細胞のミトコンドリアのTCAサイクル、 β 酸化、ミトコンドリアDNAの複製を調整することが示唆されました (図7E)。

7. AM2は心臓の心不全に対する保護効果を示す

最後に、AM2投与による心不全に対する効果を検証しました。C57BL/6マウスに対してTACまたはSHAM手術を施し、AM2または生理食塩水 (生食) を投与しました (図8A)。2週間後の結果として、生食投与を受けたTAC手術マウスのHW/BWは、SHAM手術マウスのそれより有意に増加しました (P<0.01)。一方、AM2を投与されたTAC手術マウスのHW/BWは、SHAM手術マウスのそれと同等でした (図8B)。心エコー検査の結果 (図8C)、生食投与のTAC手術マウスでは、左室駆出率、左室内径短縮率が有意に減少しましたが、AM2投与

のTAC手術マウスとSHAM手術マウスでそれらの差はありませんでした。

qPCR解析の結果、TAC手術群においてAM2投与はANP、BNP (P<0.01)、およびPDK3 (P<0.01) の遺伝子発現量を低下させました。IL-1 β 、MCP-1、PDP1、PDP2の発現量に関しては、AM2投与群はSHAM手術群と同程度を維持していました。組織学的分析でも、TAC手術マウスの心臓での横断心筋細胞面積 (図8E) および血管周囲線維化面積 (図8F) はAM2投与によって、SHAM手術マウスのそれと同程度でした。これらの結果から、AM2投与は心不全の進行を抑制し、圧力負荷条件下での心臓機能を維持するための保護的役割を果たしていることが示唆されました。

結 論

本研究では、AM2遺伝子が心筋細胞における解糖系およびTCAサイクルに関連するミトコンドリア機能の調整に関わり、圧負荷状態下で心臓機能を維持する上で重要な役割を果たすことを明らかにしました。AM2はMAPK経路を介してシグナルを伝達し、解糖、 β 酸化、酸化リン酸化に関する遺伝子発現に影響を及ぼしま

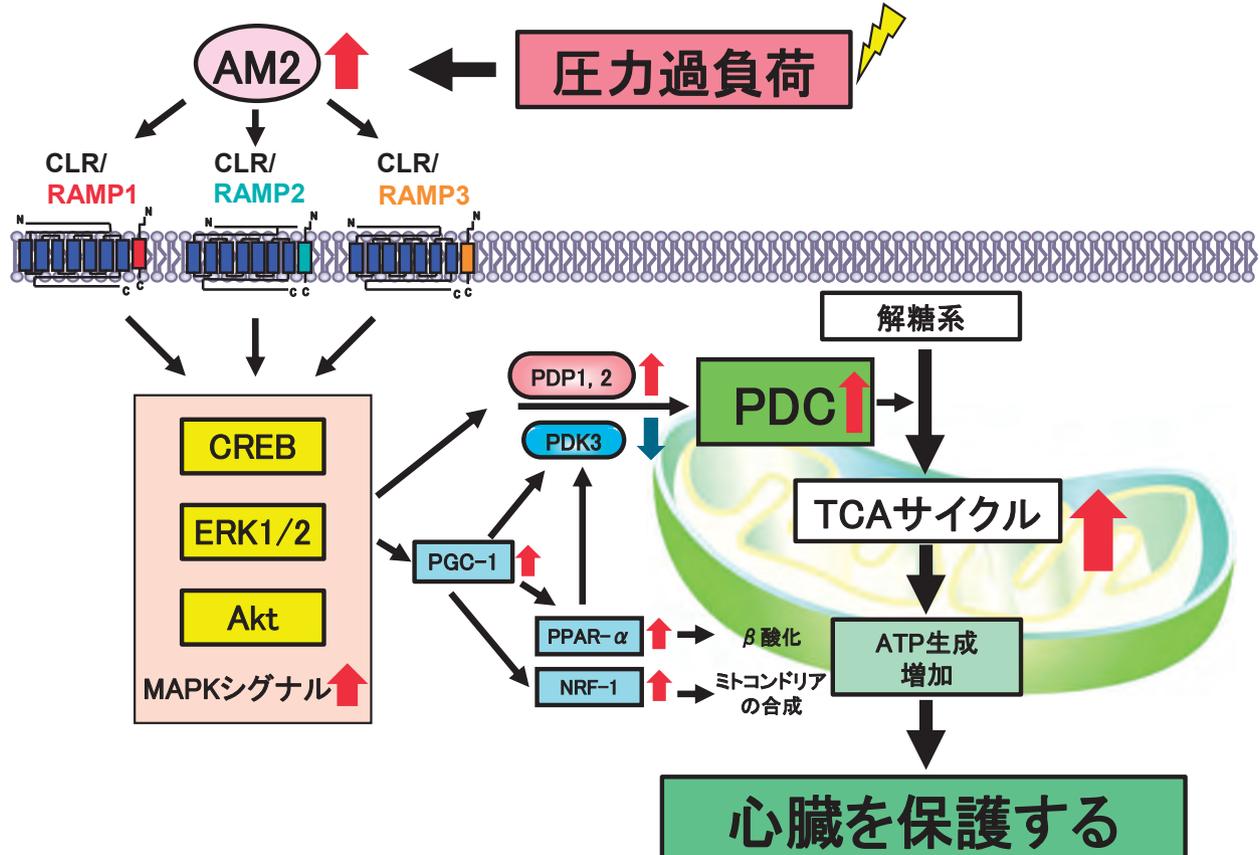


図9. 本研究で推定されたAM2によって活性化されるカスケード

す (図9)。また、AM2遺伝子欠損がTAC手術のマウスにおいて心不全の進行を加速させる一方で、外因性のAM2投与が心臓機能の維持に効果的でした。これらの発見は、AM2が心不全の新しい治療標的となり得る可能性を示唆しています。今後の研究では、AM2の分子メカニズム、特にAM2がRAMP1、RAMP2、RAMP3とどのように選択的に結合し、形成されたRAMP/CLR複合体を介してミトコンドリア機能を具体的に調節するか、心血管系における他のシグナル伝達経路との関係をさらに解明することが期待されます。

謝 辞

本稿を執筆する機会を与えて頂いた日本心臓血管作動物質学会に深謝致します。

代謝物の定量分析にご協力いただいた群馬大学大学院医学系研究科教育研究支援センターの大日方英先生と相良陽子先生に感謝申し上げます。

利益相反

本論文内容に開示すべきCOIはありません。

引用文献

1. Freed, J.K., Healing the Broken Heart With Adrenomedullin. *Circ Res*, 2019. 124 (1) : p. 15–17.
2. Meijers, W.C., et al., Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides : review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA) , European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*, 2021. 23(10) : p. 1610–1632.
3. Hong, Y., et al., The pharmacology of adrenomedullin 2 /intermedin. *Br J Pharmacol*, 2012. 166 (1) : p. 110–20.
4. Takei, Y., et al., Novel fish-derived adrenomedullin in mammals : structure and possible function. *Peptides*, 2004. 25 (10) : p. 1643-56.
5. Charles, C.J., M.T. Rademaker, and A.M. Richards, Hemodynamic, hormonal, and renal actions of adrenomedullin-2 in normal conscious sheep. *Endocrinology*, 2006. 147 (4) : p. 1871–7.
6. Babin, K.M., et al., Adrenomedullin 2/intermedin is a slow off-rate, long-acting endogenous agonist of the adrenomedullin(2)G protein-coupled receptor. *J Biol Chem*, 2023. 299 (6) : p. 104785.
7. Smith, R.S., Jr., et al., Intermedin is a new angiogenic growth factor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009. 297 (3) : p. H1040-7.
8. Chen, Y., et al., Intermedin (1–53) attenuates aging-associated vascular calcification in rats by upregulating sirtuin 1. *Aging (Albany NY)*, 2020. 12 (7) : p. 5651–5674.
9. Yallampalli, C., et al., Role of adrenomedullin 2 /intermedin in pregnancy induced vascular and metabolic adaptation in mice. *Front Physiol*, 2023. 14 : p. 1116042.
10. Pearson, L.J., et al., Intermedin (adrenomedullin-2) : a potential protective role in human aortic endothelial cells. *Cell Physiol Biochem*, 2009. 23 (1–3) : p. 97–108.
11. Kakihara, S., et al., Role of Adrenomedullin 2 /Intermedin in the Pathogenesis of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Lab Invest*, 2023. 103 (4) : p. 100038.
12. Hirose, T., et al., Increased expression of adrenomedullin 2 /intermedin in rat hearts with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2008. 10 (9) : p. 840–9.

Adrenomedullin 2/Intermedin Protects the Heart against Pressure Overload by Regulating Mitochondrial Function in Cardiomyocytes

Yunlu Zhao¹, Takayuki Sakurai^{1,2}, Akiko Kamiyoshi^{1,2}, Megumu Tanaka^{1,2}, Yuka Ichikawa-Shindo¹
Hisaka Kawate¹, Yorishige Matsuda¹, Yan Zhang¹, Qianqian Guo¹, Peixuan Li¹, Ken Hoshiyama¹
Marina Hayashi¹, Jake Li¹, Takayuki Shindo^{1,2}

¹*Department of Cardiovascular Research, Shinshu University School of Medicine*

²*Department of Life Innovation, Institute for Biomedical Sciences, Interdisciplinary Cluster for Cutting Edge Research, Shinshu University*

●最近の話題

2023年度日本心脈管作動物質学会 若手研究者交流シンポジウムを開催して

伊藤 章吾¹⁾²⁾、福本 義弘¹⁾

¹⁾久留米大学医学部 内科学講座 心臓・血管内科部門

²⁾ラヴァル大学医学部 IUCPQ

The Event Report of Young Researchers Networking Symposium 2023 of Japanese Society for Circulation Research

Shogo Ito¹⁾²⁾, Yoshihiro Fukumoto¹⁾

¹⁾ Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine,
Kurume University School of Medicine, Japan.

²⁾ Research center of the Québec Heart and Lung Institute (IUCPQ),
Laval University School of Medicine, Canada.

[1. はじめに]

2023年10月14日(土)、福岡市天神の中心地に位置する「久留米大学福岡サテライト」で2023年度日本心脈管作動物質学会若手研究者交流シンポジウムを開催した。このシンポジウムは2023年の本会が初回の開催となった。このシンポジウムの開催の経緯と、当日の雰囲気を報告することで、シンポジウムが周知され、さらに発展することを目的とする。

[2. 若手研究者交流シンポジウム開催の経緯と必要性について]

これまでも心脈管作動物質学会総会は伝統ある会であり、心臓・脈管領域のトランスレーショナルな研究テーマについて幅広く議論する会として大変有意義な場を提供していただいていた。近年の心血管疾患の患者数の増加傾向を受け、「脳卒中と循環器病克服第二次5ヵ年計画」が策定された。その中で5戦略事業のうちの一つに臨床・基礎研究の強化が挙げられており¹⁾、研究者間の交流機会を増やし、情報共有・共同研究を推進し、研究力を強化することが求められている。さらに、医療研

究の促進を目的として設立されたAMEDも、研究者個人で解決できない課題を抱えることで研究が結実されないことを問題視しており、日本全体でのネットワーク体制を強化することを重要なミッションと捉えている²⁾。すなわち、研究者間や研究機関同士の交流を強固にすることが必要に駆られている現状になってきている。

しかし研究を始めて間もない若手研究者にとって、近年は研究手法の複雑性や難易度が高くなっているだけでなく、求められる実験手法は多岐にわたっており、若手研究者が単独で、与えられた時間の中で研究成果を出すハードルは年々高くなっており、継続することが困難となり、研究成果を生み出すことができないことを目の当たりにする。そこで、心臓・脈管領域の基礎研究の議論の場である日本心脈管作動物質学会によって若手研究者交流を推進する場を設けることは、本邦の研究力の強化という目的を果たす上で必要不可欠と考えられる。それだけでなく、研究者間の交流は、研究を推進するにあたっての助言が得られることもあれば、失敗を共感し合うことで明日からより頑張ろうと思うことができ、研究を継続する力を得ることができる。

そこで、日本心脈管作動物質学会の福本義弘 理事長の熱意とご尽力により、本学会の理事の先生方の寛大なご理解を賜り、きめ細かい会則を作成いただき、若手研究者交流シンポジウムが実現できた。

趣意書を作成するにあたり、第一回の本会のテーマを「百万一心」とした。意味は「日と同じうにし、力を同

¹⁾久留米大学医学部 内科学講座 心臓・血管内科部門
(〒830-0011 福岡県久留米市旭町67)

²⁾ラヴァル大学医学部 IUCPQ

じうにし、心を同じうにすれば何事も成し遂げることができる」という意味であり、本会が若手研究者の結束の機会となり、あらゆる研究課題を打ち破るパワーを生み出す有意義な場となることを願った。

[3. シンポジウム開催の準備]

まず、会場は久留米大学福岡サテライトと決めた。福岡市天神の中心に位置し、福岡空港から地下鉄で10分、博多駅からは5分でアクセスできる利便性の高い場所である。最大収容人数は80人とシンポジウムの規模を考慮すれば妥当と考えた。さらに、主催者が学内関係者であれば無料で使用できるため、主催の日本心臓血管作動物質学会と参加者に経済的負担を軽減することができる考えた。

本シンポジウムが初回であり、認知度が低いと考えられたため、演題は事務局推薦と一部公募によって選定した。既存の若手基礎研究者のネットワーキングの場となっている国際心臓研究学会日本部会 (ISHR Japanese Section) U45のネットワークを活用した³⁾。2023年3月の第87回日本循環器学会学術集会のU45の懇親会の場で、幅広い研究機関の先生にプログラム委員として演者選定に協力いただくよう依頼した。このことにより本シンポジウムの参加者は各分野の若手のトップランナーが集結することとなり、私個人の力だけではプログラムの完成は到底できなかった。当日の参加・不参加を問わず、特に自治医科大学 魚崎 英毅 准教授、理化学研究所 木村 航 チームリーダー、名古屋大学 由良 義充 先生、京都府立医科大学 木谷 友哉 先生、九州大学 松島 将士 講師、熊本大学 有馬 勇一郎 准教授、熊本大学 分子遺伝学の佐藤 迪夫 先生にはプログラム作成にご協力いただいた。また、複数の先生方から演題公募をいただくことができた。プログラムが揃うに従い、このシンポジウムの重要性和責任が増していくことを実感した。当日を迎えるのがとても楽しみとなり、大変なはずの準備もエキサイティングな気持ちの中で行うことができた。ただ、日程は心・血管学関連の主要学会と日程が重複しないように留意した

が、循環器専門医試験と重複してしまい、数人の先生からキャンセルされたことは心残りであった。

シンポジウムの内容は、心不全基礎研究、種々の心疾患、老化・血管、再生・発生・シングルセルのおもに4分野に分け、プログラムを作成した (Table 1)。当日参加が可能なプログラム作成に協力いただいた先生には、座長をお願いした。

また、型通りの発表+質疑応答形式では交流の場にならないと考え、立食での軽食の時間を設け、メゾンカイザーのパンと飲み物を久留米大学心臓・血管内科の池田 翠さん、小倉英子さんに手配していただいた。

[4. 当日の様子]

当日は清々しい秋晴れの中で迎えることができ、晴れやかな気分で福本義弘 理事長と、伊藤の挨拶で開会した。会場内の様子を示す (Figure 1)。プレゼンテーションは質疑の時間を多く取るために発表8分、質疑6分と設定したが、質疑応答が活発化し、初めから想定の間をオーバーした。しかし、納得ゆくまでお互いの研究バックグラウンドや研究内容を議論しあうことで発表だけでは得ることができない情報を補完することは重要なことであり、研究の楽しさを共有するために設けた時間としては少なすぎた。Preliminary dataを発表された演者の先生も、鋭い指摘と、研究の苦勞を共有するような意見を受け、明日からの研究のモチベーションが上がっただろうと思われた。休み時間もFigure1のように楽しく前向きなディスカッションは尽きず、立ち話が花盛りとなってしまい、次のセッション開始の呼びかけをするのでさえためられた。このため、シンポジウム全体は見事1時間以上超過して終了してしましたが、このような自由な学術的交流の場は必要不可欠と考えられるため、この雰囲気の良いを継続するようにしたいと考えた。

発表内容はTable1に示す多岐にわたる発表内容で、心臓・血管領域の研究の中でもkey factorの機能解析を行なった研究や、代謝制御についての研究など、将来の循環器治療に応用できるものも多く、クオリティの高い内



Figure 1. シンポジウム会場内の様子。セッション間の休み時間にも質問が飛び交う雰囲気であった。

容であった。

シンポジウムも無事に終わり、九州最大の歓楽街である中洲で懇親会を行なった。そこでも貴重な情報交換は続き、2024年度の本シンポジウムの大会長を熊本大学分子遺伝学 佐藤 迪夫 先生にお願いすることを決定した。

[5. 総括と反省]

まず、このシンポジウムに関わっていただいた全ての先生方に厚く御礼申し上げたい。先述のように本シンポジウムで得られた知見は、10年後の医療のヒントになるものが多くあると実感しており、実りある機会となった。すなわち、「脳卒中と循環器病克服第二次5ヵ年計画」が提言しているように循環器病克服のための基礎研究力の強化と、そのための研究者間の交流の活性化にふさわしい会合となったと感じており、本シンポジウムは将来へわたって重要性があるということを強調して申し上げたい。

継続性における課題があるとすれば、若手を主体に継続するために会場費と光熱費のかからない研究機関関連施設を用いることができる先生に大会長を持ち回りで

願いすることにしており、そのような関連施設をお持ちの先生方は積極的にお申し出いただきたい。また、シンポジウムにかかった経費は軽食・飲料・ゴミ袋・ネームカードホルダー・芳名帳と、多額ではない支出で有意義な会合を開催することができたため、これからも継続的なご支援をお願いしたいと考えている。

最後に、心臓・脈管領域の基礎研究の発展に貢献し続けている日本心脈管作動物質学会の発展と、本邦の心臓・脈管領域の研究力の向上のために、若手研究者交流シンポジウムは存在し続けるべきであると思っている。本学会より若手の交流機会を与えていただいたことは大変光栄なことであり、本学会の関係各位の先生方のご尽力に、心からの感謝を申し上げたい。

[6. 結論]

2023年度日本心脈管作動物質学会若手研究者交流シンポジウムを開催した。想定以上に自由で活発な議論の場となったため、次回以降さらに発展することが予想される。

[7. 謝辞]

2023年度日本心脈管作動物質学会若手研究者交流シンポジウムの開催にあたりご尽力頂いた、西村有平 事務局長をはじめ、学会理事の先生方に深謝申し上げます。シンポジウムの事務局運営に携わっていただいた、池田翠さん、小倉英子さん、西江恵子さんにこの場お借りして感謝申し上げます。当日参加いただいた全ての先生とプログラム作成にご協力いただいた先生方に、有意義な場を共有することができた喜びと共に、心から感謝申し上げます。2024年10月19日に、熊本大学分子遺伝学 佐藤迪夫 先生を大会長とし、事務局長を久留米大学 中尾英智が務め、久留米大学福岡サテライトで開催致します。

重ねて、日本心脈管作動物質学会のますますの発展を心より祈念しております。

[8. 利益相反]

本論文内容に関連した開示すべきCOIはありません。

[9. 責任著者]

伊藤 章吾
 久留米大学内科学講座 心臓・血管内科部門
 〒830-0011 福岡県久留米市旭町67
 Shogo Ito
 67 Asahimachi Kurume-city, Fukuoka, 830-0011, Japan.
 itou_shyougo@med.kurume-u.ac.jp

2023年度日本心脈管作動物質学会 若手研究者交流シンポジウム	
会期	2023年10月14日(土)
場所	久留米大学 福岡サテライト (〒810-0001 福岡県福岡市中央区天神 1-4-2 エルガーラオフィスビル6F) ※福岡市営地下鉄 七隈線 天神南駅 4番出口すぐ (天神駅からはアクセスしにくいので天神南駅下車を推奨します。博多駅でお乗り換えください。)
Opening remarks	久留米大学 心臓・血管内科 伊藤 章吾 12:00-12:10
シンポジウム 1 心不全	12:10-12:10
座長	佐藤 迪夫 熊本大学 分子遺伝学
演者	井原 健介 東京医科歯科大学 循環器内科学分野 山本 恒久 ベンシルベニア大学 「RIP140 deficiency enhances cardiac fuel metabolism and protects mice from heart failure」 本谷 友哉 京都府立医科大学 循環器内科学 「Targeting TAOX1 prevents cardiomyocyte death and cardiac dysfunction induced by doxorubicin via inhibiting the p38-MAPK signaling pathway」 木下 裕哉 熊本大学 分子遺伝学 「新規 HFrEF モデルマウスの作成」
シンポジウム 2 種々の疾患	12:16-14:15
座長	本谷 友哉 京都府立医科大学 循環器内科学
演者	中尾 正也 金沢大学 循環器内科学 井原 健介 東京医科歯科大学 循環器内科学分野 「RBM20 変異と心臓性不整脈」 根本 隆行 福岡大学医学部 薬理学 「肺高血圧発症機序における細胞膜ミトコンドリア外膜 Ca ²⁺ 輸送体の関与」 森川 馨 熊本大学 循環器内科学 「Sirt6 と HFrEF」 豊原 貴之 九州大学 循環器内科学 「Tim4 plays a protective role in pressure overload-induced cardiac hypertrophy and dysfunction by preserving mitophagy through PINK1-Parkin pathway」
軽食・懇親会	14:20-14:35
シンポジウム 3 老化、血管	14:40-16:40
座長	根本 隆行 福岡大学医学部 薬理学
演者	山口 眞正 久留米大学 質量分析医学応用施設 松本 雅文 徳島大学 薬理学 「病的な心肥大におけるマロファージ鉄ストレスによる心臓老化制御機構の解析」 深水 大天 熊本大学 分子遺伝学 「健康長寿を阻害する動脈硬化関連疾患へのワクチン治療薬開発」 島内 司 聖マリア病院 放射線科 「在心不全進展における DNA 損傷の役割」 柴田 怜 久留米大学 心臓・血管内科 「大動脈解離病態における脚蹠チロシンキナーゼ (Syk) の働き」
シンポジウム 4 再生・発生、シグナル	16:46-16:56
座長	由良 義充 名古屋大学 循環器内科学
演者	吉田 尚史 国立循環器病研究センター 辻本 拓実 神戸大学 内科学(循環器内科学分野) 「シグナル細胞解析でせまる動脈硬化性疾患発症メカニズム」 斎藤 祐一 理化学研究所 生命機能科学センター 心臓再生研究チーム 「異種間マルチオミクス比較解析による心筋増殖停止機構の探索」 坂口 あかね 理化学研究所 生命機能科学センター 心臓再生研究チーム 「解糖系を利用した成体心臓再生法の確立」
懇親会 夜の部	18:00-

Table 1. 2023年度日本心脈管作動物質学会若手研究者交流シンポジウムのプログラム。

TEL 0942-31-7562

FAX 0942-33-6509

[10. 文献]

- 1) Ishida M, Matsumoto C, Kida K, Fukuda M, Kagiya N, Kusunose K, Matsumoto S, Nomura S, Okumura T, Shiono Y, Taniguchi T, Mizuno A, Kishi T, Node K, Komuro I, Hirata KI : Directors of the Japanese Circulation Society. New Vision, Mission, and Values of the Japanese Circulation Society. *Circ J.* 2021 ; 85 : 2248 – 2251.
- 2) Suematsu M. The Framework for Clinical Practice: Current Trends. *Topics : VI. Mission of AMED: Global data sharing. Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2016 ; 105 : 2358 – 2366.
- 3) <https://www.u45ishr.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、最近の

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）、最近の話題を受け付けます。

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。巻頭総説、総説、一般論文については、要旨、キーワード、利益相反の有無を和文または英文で記載してください。

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、世界の研究室便り、最近の話題は全角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下さい。

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

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 2024年6月23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. 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たときは、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、年次会后「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 若手研究セミナー細則

制定：令和5年2月10日

(若手研究セミナーの開催)

第1条

日本心脈管作動物質学会は、会則第4条第6項による「若手研究セミナー」を開催する。

(若手研究セミナーの主宰)

第2条

若手研究セミナーの開催にあたっては、若手研究セミナー会長を置き、会長がその独自性を生かしながら主宰する。会長は理事会にて選任する。

(開催日程・場所の決定)

第3条

若手研究セミナーの開催日程・場所(会場)は、開催年の半年前までに会長が決定し、理事会に報告するが、後述する参加費を考慮して会場を決定する。

(運営体制)

第4条

理事会は、会長がセミナーの企画・運営を円滑に行うことができるように支援する。

(予算)

第5条

会長は、セミナー予算を作成し、事業計画とともに理事会の承認を得る。

(参加費)

第6条

参加は学会員に限り、参加費は無料とする。非学会員が応募する場合は、学会に入会し年会費5,000円を支払う。

(会長代行)

第8条

会長に事故があるときまたは欠けたときは、理事長と理事が協力してその職務を代行する。

(筆頭演者)

第9条

発表の筆頭演者は若手正会員である必要がある。若手の年齢制限は45歳以下とする。

(事業の変更)

第10条

会長は、会期の変更など事業に大きく変更が生じる場合には、速やかに理事会に報告する。

(報告)

第11条

会長はセミナー終了後、事業概要及び収支に関して、原則として翌年の理事会に報告する。

(規程の変更)

第12条

この規程の変更は、理事会の決議を経て行うものとする。

(その他)

第13条

その他必要な事項は、理事会の決定による。

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

浅原 哲子 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 基宏 西村 有平 西山 成圭 東 福田 幸仁
平田 健一 平野 勝也 深南 野 茂 木 正樹
福本 義弘 前村 浩二 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 将史
石井 邦明 石澤 有紀 今西 正樹 今村 武貴 史行
岩本 隆宏 上田 陽一 大喜多 守行 岡本 原中 明愛
神吉 昭子 坂上 倫久 新藤 隆憲 菅田 中 修平
高井 真司 高栗 郷人 武留 健宏 富田 村 有裕
土屋 浩一郎 筒井 正人 徳西 田 基正 服部 裕一
中田 徹男 中神 啓徳 萩原 正樹 望 月 直樹
西山 成也 野 間 玄 督 茂 木 正 樹

〈臨床〉

赤澤 宏 浅原 哲子 石澤 啓介 石田 明夫 夫
大野 聡子 川 辺 淳一 片岡 雅晴 岸 拓弥 弥
喜瀬 勇也 楠 瀬 賢也 神戸 茂雄 古波 健太郎 健太郎
斎藤 能彦 佐々木 健一郎 佐田 政隆 佐藤 公雄 公雄
佐藤 大樹 島袋 充生 下川 宏明 下澤 達雄 達雄
添木 武 田原 宣広 長田 太健 一 錦見 俊雄 俊雄
野出 孝一 東 幸仁 平田 太健 一 深藤 田 圭浩 圭浩
福田 大受 福田 昇男 福本 義弘 藤 宮 内 卓生 卓生
前村 浩二 丸山 一 山 本 一 吉 栖 正 正
室原 豊明 森 本 聡 山 本 一 山 本 一 吉 栖 正 正

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 平野 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 裕弘
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
第54回学会 岩本 隆宏

(五十音順)

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

日本心脈管作動物質学会誌
血管 第47卷 2号

2024年10月29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

印刷所 合資会社 黒川印刷
〒514-0008 三重県津市上浜町 2-11

