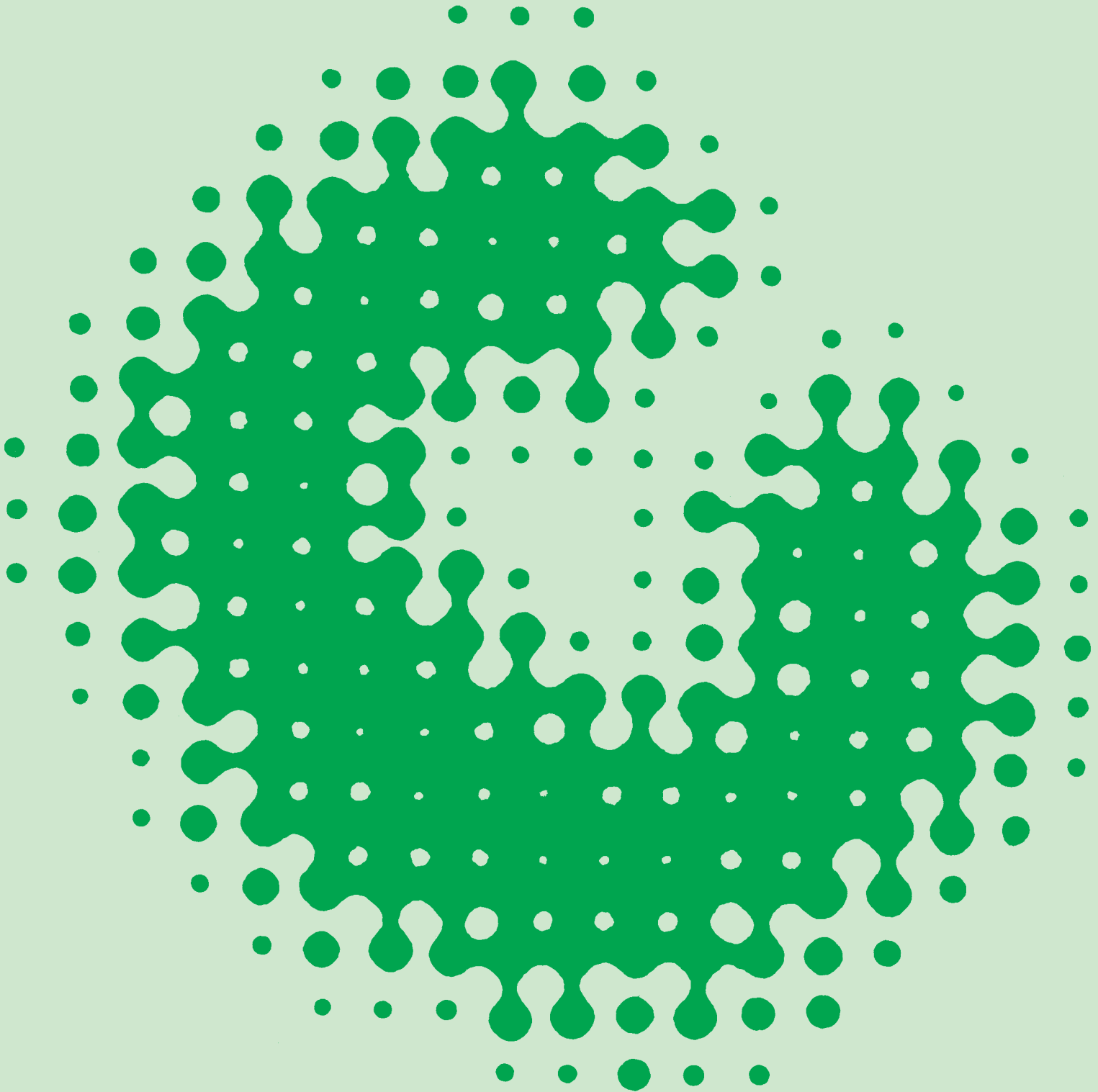


# 血管

VOL30 No.4/2007  
JAPANESE JOURNAL OF  
CIRCULATION RESEARCH

日本心脈管作動物質学会



- ・ 総 編 集 長 平 田 結喜緒 (東京医科歯科大学大学院分子内分泌内科学)
- ・ ベーシック編集長 岩 尾 洋 (大阪市立大学大学院医学研究科分子病態薬理学)
- ・ インフォマティクス編集長 田 中 利 男 (三重大学大学院医学系研究科薬理ゲノミクス)
- ・ ゲノミクス編集長 辻 本 豪 三 (京都大学大学院薬学研究科ゲノム創薬科学)
- ・ クリニカル編集長 伊 藤 正 明 (三重大学大学院循環器内科学)

### 編集委員 (ABC 順)

江頭健輔, 藤田浩, 藤田敏郎, 福田 昇, 古川安之, 後藤文男, 林 晃一, 林登志雄,  
 平田恭信, 平田結喜緒, 井口昭久, 飯野正光, 池田宇一, 今泉祐治, 伊藤 宏, 伊藤猛雄,  
 岩尾洋, 草川 実, 松原達昭, 松崎益徳, 三島好雄, 三浦総一郎, 宮内 卓, 村松郁延,  
 永井良三, 永田博司, 中川雅夫, 中木敏夫, 中尾一和, 成瀬光荣, 錦見俊雄, 大橋俊夫,  
 岡村富夫, 大内尉義, 大柳光正, 阪口周吉, 佐々木富男, 島田和幸, 末松 誠, 高橋和広,  
 高橋克仁, 武田和夫, 竹内和久, 田中利男, 谷口隆之, 辻本豪三, 山崎峰夫, 柳沢輝行,  
 吉田 豊, 吉村道博, 由井芳樹, 伊藤正明, 中村真潮

# 学会案内

## 第37回日本心脈管作動物質学会

会 期：平成20年2月2日（土）

会 場：仙台国際センター  
〒980-0856 仙台市青葉区青葉山無番地  
TEL 022-265-2211（代表）

参 加 費：事前参加登録 ￥4,000  
（当日） ￥5,000

●日本心脈管作動物質学会研究奨励賞

一般演題の中から選考により学会賞を数名(40歳未満)に贈呈致します。

会 長：下 川 宏 明  
（東北大学大学院医学系研究科 循環器病態学分野）

【お問合せ先】

事 務 局：〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
東北大学大学院医学系研究科 循環器病態学分野  
第37回日本心脈管作動物質学会事務局 安田 聡  
TEL：022-717-7152 FAX：022-717-7156  
E-mail：37jscr@convention.co.jp  
学会HP：http://www.2.convention.co.jp/37jscr/

運営事務局：〒980-0824 仙台市青葉区支倉町4-34 丸金ビル6階  
日本コンベンションサービス株式会社 東北支社  
TEL：022-722-1311 FAX：022-722-1178

【日本心脈管作動物質学会 入会申込書請求先】

事 務 局：〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174  
三重大学大学院医学系研究科薬理ゲノミクス分野内  
日本心脈管作動物質学会事務局  
TEL：059-232-1111（内線6343） FAX：059-232-1765  
E-mail：jscr@doc.medic.mie-u.ac.jp

●プログラム

- 9 : 00 ~ 9 : 05 開会の辞  
下川宏明 (東北大学大学院医学系研究科 循環器病態学分野)
- 9 : 05 ~ 10 : 50 シンポジウム「血管内皮由来心脈管作動物質の最新の知見」  
座長：平田結喜緒 (東京医科歯科大学 分子内分泌内科学)  
伊藤 宏 (秋田大学医学部内科学講座 循環器内科学分野)
1. 心血管病とNO：NO合成酵素完全欠損マウスから得られた新知見  
筒井正人 (産業医科大学 医学部 薬理学)
  2. プロスタノイドの循環器疾患病態形成における役割  
牛首文隆 (旭川医科大学 薬理学)
  3. 生体内内皮由来過分極因子・過酸化水素の冠および腸間膜微小循環における役割  
矢田豊隆 (川崎医科大学 医用工学)
  4. C型ナトリウム利尿ペプチド (CNP)：心臓における役割  
堀尾武史 (国立循環器病センター内科高血圧腎臓部門)
  5. アドレノメデュリンの特徴と新たな展開  
北村和雄 (宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学)
- 10 : 50 ~ 11 : 40 特別講演  
「心血管系ストレス応答因子KLF5の意義」  
演者：永井良三  
(東京大学大学院医学系研究科内科学 循環器内科)  
座長：下川宏明  
(東北大学大学院医学系研究科 循環器病態学分野)
- 11 : 50 ~ 12 : 40 ランチョンセミナー  
講演1 「NADPHオキシダーゼを標的とした血管内皮保護療法」  
山岸昌一  
(久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科部門)  
講演2 「Flow-induced vasodilation in the human heart:  
from endothelial mechanisms to clinical speculations」  
David D. Gutterman (Medical College of Wisconsin, USA)  
座長：伊藤正明 (三重大学大学院医学系研究科 循環器内科学)
- 12 : 50 ~ 13 : 05 総 会
- 13 : 10 ~ 16 : 20 一般演題

## 会場及び交通

仙台国際センター 〒980-0856 仙台市青葉区青葉山無番地  
TEL：022-265-2211



## 会場へのアクセス

### ●仙台空港からお越しの方

札幌、成田、小松、名古屋（中部）、大阪（伊丹）、神戸、広島、福岡、沖縄（那覇）からのフライトがあります。

#### \*エアポートリムジンバス

仙台駅西口まで所要時間約40分

料金910円

#### \*仙台空港アクセス線（仙台空港駅～仙台駅間）最短17分

料金630円

\* タクシー

仙台空港～仙台駅 約45分 約7000円

● JR 仙台駅からお越しの方

東京駅より、仙台駅まで新幹線「はやて」で約1時間40分

\* 市営バス

仙台駅より所要時間約10分 料金180円

路線名「宮教大・青葉台」、「宮教大」、「宮教大・成田山」

「動物公園循環 青葉通・工学部経由」

仙台駅前（西口バスプール9番乗り場）乗車

博物館・国際センター前降車（徒歩1分）

\* タクシー

仙台駅より所要時間約7分

\* 自家用車でお越しの方

東北自動車道仙台宮城ICから所要時間約5分

仙台西道路経由：「青葉城跡（仙名城跡）」方面の標識に従ってご走行下さい。

有料地下駐車場（収容台数96台）

※できるだけ公共の交通機関（仙台市営バスなど）をご利用下さい。

## 宿 泊 案 内

期間／平成20年2月2日(土)

会場／仙台国際センター

この度は、「第37回日本心脈管作動物質学会」が宮城県仙台市において開催されますことを心よりお祝い申し上げます。

開催にともないまして、全国各地から本総会に参加されます皆様の宿泊予約をJTB東北団体旅行仙台支店のホームページよりご案内させていただく事となりました。

つきましては、内容をご確認いただきご利用賜りますようお願い申し上げます。

**【便利な宿泊予約】「仙台ホテル検索&オンライン予約」**

1. 第37回日本心脈管作動物質学会ホームページ内の宿泊案内にリンクがはられていますので、内容をご確認の上、ぜひともご利用ご予約をお願いいたします。

※ Google検索：「JTB団体旅行仙台支店」で検索、【便利な宿泊予約】「仙台ホテル検索&オンライン予約」からお入り頂いてのご予約も可能です。

URL:<http://www.jtb.co.jp/jtbtohoku/pc/shop/danryosendai/map.asp>

宿泊申し込み受付中

## 2. ポイント

☆地図から選べて便利！

⇒ 会場の仙台国際センター及び近辺ホテルの距離感を確認できます。

☆検索機能が充実！格安プランも探せます！

⇒ インターネット利用無料のホテル、禁煙ルームのあるホテル、満足度順、料金の安い順など、皆様のご要望にあったホテル検索が可能です！

☆オンラインで即予約が可能！

⇒ ネット予約の場合、ご利用日当日21：00まで予約可能。

メールフォームからのお申込みは、ご利用日前日12：00まで可能。

お支払い方法は、クレジットカード/コンビニによる事前支払い、または当日現地でのお支払いです（一部ホテルを除く）。

## 3. 総会会場から徒歩10～15分圏内／レオパレス仙台、仙台ワシントンホテル、仙台エクセルホテル東急

★ご希望のホテルが満室の場合は、下記までFAX・E-mailでお問い合わせください。

お調べの上、ご回答申し上げます。

★出張パックの設定がない都市についても、適用可能な商品をお調べします。

お気軽にお問い合わせ下さい。

### 【お問い合わせ】

(株) JTB東北団体旅行仙台支店

イベント・コンベンションセンター

FAX：022-263-6693

E-mail：sendai\_convention2@jtb.jp

## 《日本心脈管作動物質学会の入会および会員の継続について》

1. 年会費：4,000円
2. 期 間：加入（会費納入）した年の12月31日まで。
3. 機関誌：「血管」を年4回送付します。本年度は1号が学会抄録号となります。
4. 総 会：年1回開催します。学会の演題申込者はすべて本会会員に限ります。
5. 入会手続き：本学会入会希望者は、所属機関（勤務先）の宛先、氏名、および入会申し込み希望の旨を記入した用紙をFax（059-232-1765）にて事務局までご送付ください。折り返し必要書類をお送りします。
6. 会員の継続手続き：継続用紙にご記入の上、Fax（059-232-1765）にて事務局まで御送信ください。さらに、下記郵便口座あてに年会費4,000円をお払い込みください。

郵便振替口座：00900-8-49012

加入者名：日本心脈管作動物質学会

7. 雑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。

### 《「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。）

〒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薬理ゲノミクス分野  
日本心脈管作動物質学会事務局  
FAX 059-232-1765  
TEL 059-232-1111（内線6343）  
<http://www.jscr.medic.mie-u.ac.jp/>  
[jscr@doc.medic.mie-u.ac.jp](mailto:jscr@doc.medic.mie-u.ac.jp)

## ■総説

心筋細胞に対する幹細胞治療-メカニズムとその臨床応用

岩田 洋……………97

## ■学会賞受賞論文

『腎尿細管におけるNa負荷によるRedox調節』

—高血圧発症・増悪に関わるNaの役割について—

阿部 倫明……………101

## ■世界の研究室便り

ハーバード大学ブリガム・アンド・ウイメンズ病院循環器科Liao研究室に留学して

岡本 隆二……………109

■ *Review*

Stem Cell Therapy for Cardiac Regeneration; Mechanisms  
and Clinical Application

Hiroshi Iwata MD, PhD.....97

■ *Young Investigator Research Awards*

Redox changes on Na-perfusing renal tubules

Michiaki Abe, Sadayoshi Ito, Allen AW.Cowley,Jr.....101

■ *Research Laboratories over the World*

A letter from Liao' s Laboratory in Brigham and Women' s Hospital in  
Harvard Medical School

Ryuji Okamoto.....109

## 心筋細胞に対する幹細胞治療—メカニズムとその臨床応用

岩田 洋

東京大学大学院 医学系研究科 循環器内科

### はじめに

心不全は心臓のポンプ機能の低下により全身の代謝に見合う血流を送ることができなくなった状態と定義される。重症心不全に対する治療法として、一般的には薬物的治療法、重症例には補助心臓デバイスの併用も行われるが、これまで心移植以外の根治療法は存在しなかった。しかしながら、特にわが国では深刻なドナー不足のため、心移植まで至らずに死亡する症例が多数を占めているのが実情である。そのため、心移植以外の根治的治療法が模索されてきた。その中で幹細胞移植療法は壊死した心筋細胞再生が期待され、遺伝子療法などとともに臨床上大きな関心を集めている治療法である。

これまでの動物モデルを用いた基礎研究では大きく4種類の幹細胞の心機能改善に関する検討が行われている。ひとつは骨髄由来前駆(幹)細胞とその細胞成分(中胚葉性幹細胞:mesenchymal stem cell:MSC):bone marrow progenitor cell(BMPC)、次に骨格筋幹細胞(skeletal myoblast:SM)、さらに胚性幹細胞(embryonic stem cell:ESC)、最後に心筋内局所に存在する心筋幹細胞(cardiac stem or cardiomyocyte progenitor cell:CMPC)である。そのうちBMPC, SM, CMPC移植は自家移植であり、ESCのみ同種移植となる。現在のところ臨床試験まで行われているのはBMPC, SMの2種類である。

当初、これらの幹細胞療法は投与した細胞が心筋細胞に分化することを期待して検討が開始されたが、その頻度は期待されたよりもかなり低く、現在は局所の血流を改善する作用などが主なものと考えられている。CMPCは比較的最近になって見出されつつある細胞群で治療への

の応用が期待されている。また、上記細胞群を、体外で培養・増殖させて投与する方法も検討されているが、特にESCでは癌化などのリスクについても考慮する必要がある。さらに、ESCは最も多能幹細胞と考えられているが、胚からの細胞採取とその投与については倫理的に極めて神経質な問題を含んでおり、臨床応用には慎重な社会的検討も必要となる。

これらの幹細胞療法についての動物実験とBMPC(MSC), SM投与による初期臨床試験の結果が概ね良好であったために、今後、基礎・臨床ともにさらなる検討が行われるが、1)効果的な細胞タイプの確立 2)細胞投与により心機能が改善される機序の解明 3)移植細胞の生存期間の延長(効果の持続, 投与頻度について) 4)より低侵襲で有効性の高い投与方法の開発 5)非虚血性心筋症への有効性の検討など、将来に向かって検討すべき課題が依然残されている。

### 1. 心筋組織への幹細胞治療のメカニズムと動物実験モデル

#### 1-1. 組織内心筋幹細胞

これまで、心筋細胞は生後、分裂せず再生しないterminal differentiated cellであると考えられていた。この定説に対して近年様々な反証が出され、議論が高まっている。たとえば、心筋局所組織、あるいは血管内・骨髄内の骨髄由来細胞中などに心筋細胞へと分化しうる能力を持つ心筋前駆細胞(心筋幹細胞)が存在し、障害時に分裂、増殖、再生するとする動物モデルが報告されている<sup>1, 2)</sup>。

最初に報告された心筋幹細胞は細胞表面マーカー上Lin陰性, c-kit陽性細胞で、それらの細胞はラット虚血モデルにおいて、心筋細胞のみならず、平滑筋細胞や内皮細胞に分化する能力を有しており、梗塞、正常の境界部位へこの細胞群を注入すると、当該部位に分裂細胞が観察されさらに心機能も改善したと報告された。<sup>1)</sup>そ

\*東京大学大学院 医学系研究科 循環器内科  
(〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1)

れ以外に、心筋幹細胞の表面マーカーとして報告されているのはSca-1 (stem cell antigen-1) で<sup>3</sup>Sca-1はc-kit陽性細胞とは異なる細胞に発現し、培養すると心筋細胞マーカーを発現する細胞へと分化した。また、この細胞をマウス心筋梗塞後に血管内に投与すると心筋に生着し、心筋細胞マーカーを発現する細胞へと分化した。特に、生着に際しては、約半分はSca-1陽性細胞自体が心筋細胞へと分化しており、残りはレシピエント心筋細胞と融合していた。さらに、SP細胞群 (side-population) も心筋幹細胞として報告されている。SP細胞は細胞膜にATP結合体 (ABC-binding cassette) 共輸送タンパクを発現している細胞で、胎生期の組織発達期に発現し、Sca-1を発現することもある未分化細胞である<sup>4</sup>。また、上咽頭に発現するホメオボックス遺伝子isl1も幹細胞マーカーとして注目されている。胎生期にisl1発現細胞は大動脈流出路、右心室形成に役割を担い、心筋細胞へと分化後その発現は消失する。新生児期にisl1を発現する細胞が心臓内に見出されており、それらを単離すれば、心筋細胞へと分化することがマウス・ヒトでも証明されている<sup>5</sup>。以上のように、成人心筋組織内にはいくつかの心筋前駆・幹細胞群が含まれ、心筋障害に際して再生治療のターゲットとなりうる可能性が考えられている。しかしながら、多能性分化能を持つ幹細胞数は少数であり、哺乳類の心筋組織がゼブラフィッシュ、イモリなどのように旺盛な再生能力を持つ可能性はないことを考えれば、心筋内幹細胞の詳細な解析が不可欠であると同時に、分裂・再生能力を最大限引き出すための方法論の検討も必要である。

#### 1-2. 骨髄由来幹細胞－中胚葉幹細胞 (mesenchymal stem cell: MSC)

心筋梗塞などによる傷害後の左心室は、心筋細胞壊死と繊維化を伴う進行性のリモデリングを呈し、内腔の拡大と左心室全体の駆出力低下に至る。この現象は、有効な自己修復あるいは再生機序が存在しないことを示しているため、それらの機転の賦活、あるいは導入への研究が行われてきた。中でも骨髄細胞は心筋細胞に対する再生療法のソースとして期待を集めている。

2001年、Anversaらによりマウスを用いた実験モデルにおいて、心筋梗塞後に骨髄由来前駆細胞 (血球系幹細胞: hematopoietic stem cell: HSC) を障害部位に直接打ち込むと心機能が改善されるとする報告がなされ、大きな議論を呼んだ<sup>6</sup>。しかしながら、この報告では心機能の改善が投与されたHSCによる心筋前駆細胞、あるいは血管内皮前駆細胞としての効果なのか、あるいは別の細胞集団の混在による効果なのかが明らかでなかった。そ

の後、骨髄由来中胚葉幹細胞 (mesenchymal stem cell: MSC) が虚血心の再生医療のソースとして適しているとして同定され、多数の報告が出されている。

MSCは現在CD29, CD44, Cd49a-f, CD5, CD73, CD105, CD106, CD133, CD166, Stro1, SSEA-1, 4, などの表面マーカーを発現し、かつCD11b, CD14, CD45などの成熟血球系細胞マーカー陰性の細胞と定義される。骨髄由来MSCは血管支持細胞 (pericyte) 表面マーカーであるCD146, 3G5を発現し、MSCの起源は骨髄内血管周囲pericyteである、とする報告もある<sup>7</sup>。MSCは脂肪細胞、骨芽細胞、軟骨細胞、筋肉細胞などさまざまな組織に分化しうる能力を有すると報告されているが、心筋細胞に関しては、骨髄由来MSCを心筋細胞と共培養すると、心筋細胞に特異的な微小構造を呈したり、troponin I, Tや $\alpha$ ,  $\beta$ -MHC, connexin43, Nkx2.5, GATA4など心筋細胞に特異的な分子マーカーを発現、機能的には洞結節あるいは心室様の活動電位を呈したり、多数が同期して収縮できるまで分化することが報告されている。しかしながら、投与された骨髄由来MSCが実際に機能的な心筋細胞に分化しているか、また、細胞融合 (cell fusion) についての議論にも結論は出しておらず、骨髄由来細胞の心筋細胞への分化の頻度は認めない<sup>8</sup>か、きわめて低い<sup>9</sup>とする報告もあり、今後も慎重な検討が必要である。また、直接の分化とは別に心筋内に移植されたMSCはVEGF, FGF2, PDGF-BBなど多数の増殖因子を放出しパラクリン機序によりMSC自身が増殖するとともに、血管・脈管新生を促進し、最終的に心機能の改善に至る、とする機序についても報告されている<sup>10</sup>。移植された骨髄由来MSCが心筋細胞あるいは血管構成細胞へ直接分化し得るか、という議論とは別に、小動物を用いた動物実験モデルでは虚血に曝された心臓への骨髄由来MSC投与は心機能を改善させたとする報告は多く、さらに細胞の投与方法、投与細胞数、投与対象となる心臓の状態に関わらず明らかな毒性や有害免疫反応などの副作用はほとんど報告されなかったため、大型動物を用いた前臨床試験が進められている。

ブタ慢性虚血モデルを用いた報告のひとつに、ラベルした骨髄由来MSCの直接投与後2週間で、MSCは心筋細胞マーカーを発現しながら構造的に心筋様細胞に分化し、同時に心機能を改善したとするものがある<sup>11</sup>。その一方で、イヌモデルを用いた実験では経冠動脈MSC投与により心筋梗塞が惹起されたとする報告や、致死性の不整脈が観察されたとする報告も存在し<sup>12</sup>、副作用についての検討も進められている。

### 1-3. 骨格筋(芽)細胞

通常骨格筋の再生を促進する骨格筋サテライト(芽)細胞は、当初心筋細胞への形質転換を期待されて研究が開始された。ラットモデルを用いた実験では、数グラムの筋組織から分離し、体外で培養すれば投与に十分な細胞数(10<sup>8</sup>個)まで増殖させることが可能で、一部の細胞には拍動も認められたが、移植した際には心筋細胞にはわずかに融合したのみで、ギャップジャンクションを形成せず電気生理学的な心筋細胞との同期は観察されなかった<sup>13</sup>。しかしながら、骨格筋芽細胞は比較的安全に分離でき、たとえ少数でも培養により心筋細胞様の形質を発現するため、自家移植を安全に行えるための幹細胞源であると一般的には考えられている。

### 1-4. 胚性幹細胞 (Embryonic Stem Cells : ESC)

ESCは胎胚期の胚細胞から分離され、可塑性が極めて高いために心筋細胞への分化についての研究が行われている。in vitroでは心筋細胞特異的分子マーカーを発現しながら機能的に多数が同期して拍動する心筋様細胞が報告され、(human embryonic stem cell-cardiomyocyte: HESM-CM) in vivoでの有効性、安定性の報告もある<sup>14</sup>が、同種移植(allogenic)であり、自家移植には出現しない拒絶反応や、倫理上の問題も含め、臨床応用には現在のところ至っていない。

## 2. 心筋に対する幹細胞投与の有効性を検討する臨床試験

### 2-1. 骨格筋(芽)細胞による臨床試験

最初のヒトへの骨格筋芽細胞への投与は2003年重症心不全患者の一例報告であった<sup>15</sup>。その症例では、細胞は外科手術の際に心外膜から投与され、その後症状と心機能の改善を認めた。その後、バイパス手術の際の投与の有効性を検討する第1相試験が行われ、症状と左室駆出率(LVEF)の改善を認めたが、10症例のうち4例に致死性心室性不整脈を発症し、埋め込み型徐細動デバイスが植え込まれた<sup>16</sup>。しかしながら、12症例を対象とした同様の第1相試験では不整脈は見られず、LVEFを改善させるとともに、術後3ヶ月のPETで心筋のviabilityを改善させた上、1年後もその改善を維持し、明らかな副作用を認めなかった<sup>17</sup>。以上のように結果に大きなばらつきが認められるため、今後更なる患者数にて検討を行う必要がある。

### 2-2. 骨髄由来幹細胞-中胚葉幹細胞による臨床試験

2002年に報告されたTOPCARE-AMI試験<sup>18</sup>では20症例に対して骨髄あるいは末梢血由来幹細胞が投与され、

LVEF、梗塞部位壁運動の改善、心筋のviabilityの改善が報告された。対象群をおいた最初の前向き試験であるBOOST試験では、LVEFと梗塞サイズの決定にMRIが用いられている。本試験では、心筋梗塞発症後1週間以内に、経冠動脈的に細胞を投与された30症例と、従来の治療を受けた30症例を比較している。投与は安全で明らかな副作用は認められなかった。6ヵ月後の評価では細胞投与群で拡張末期容積が高値で、LVEFは有意に(6.7%)良好であった<sup>19</sup>。しかしながら、18ヶ月後の評価では有意差を認めなかった。<sup>20</sup>より大規模のREPAIR-AMI試験では(片群95症例)BOOST試験と比較して、より少ない有益性しか認められなかった<sup>21</sup>。さらに3番目の試験はノルウェーで行われたASTAMI試験で、49症例が細胞投与を受け、心機能の改善は対象群と比較して認められなかった。さらに、Janssensらが報告した1群33例のプラセボを用いた前向きトライアルでも、細胞投与によりLVEFの改善は認められなかったが、梗塞部位の壁運動は有意に改善した<sup>22</sup>。上記4試験では細胞投与による明らかな合併症は認められなかったが、細胞を投与した冠動脈の再狭窄率が有意に高い<sup>23</sup>、とする報告もあり、完全に安全と断じることはできない。しかしながら、STEMIで、PCIを施行され再還流に成功した症例を対象とし、さらに大規模に(細胞投与101例対プラセボ103例)行われたREPAIR-AMI試験では、4ヶ月後、1年後24のLVEFを有意に改善することが示された。このように試験により結果にばらつきが認められるが、現在のところ、骨髄前駆細胞の投与はおおむね安全な治療法であるため、心筋梗塞後の心機能改善をより促進する治療法である可能性がある。いずれにしても、本治療法の有効性(あるいは無効性)を評価するには、より大規模で、プラセボ群を対象とし、より長期に評価する試験の実施が不可欠である。現在オランダでHEBE、ドイツではBOOST II試験が進行中であり、それらの結果が待たれる。

### おわりに

虚血性心疾患に対する幹細胞治療は、未だ黎明期である。当初は幹細胞自体が機能的な心筋細胞へと分化し、心機能改善に寄与することが期待されたが、その後の検討により、心筋細胞へと分化する頻度は低く、有効性を示す機序として、1)投与細胞がバラクライン効果により血管新生を促進し、心筋細胞壊死を防ぐ 2)局所心筋幹細胞への作用でその増殖を刺激するなどが想定されている。このように、この治療法に関してはメカニズムの解析、投与法の確立などを含め今後克服すべき課題、

検討すべき課題も数多いため、これまでの臨床試験の結果のみでその可否を決めるべきではなく、更なる詳細な研究と、慎重な効果検討が望まれる。

### 参考文献

1. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*. Sep 19 2003 ; 114 ( 6 ) : 763–776.
2. Laugwitz KL, Moretti A, Lam J, et al. Postnatal isl1+ cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages. *Nature*. Feb 10 2005 ; 433 ( 7026 ) : 647–653.
3. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD, et al. Cardiac progenitor cells from adult myocardium : homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Oct 14 2003 ; 100 ( 21 ) : 12313–12318.
4. Martin CM, Meeson AP, Robertson SM, et al. Persistent expression of the ATP-binding cassette transporter, Abcg2, identifies cardiac SP cells in the developing and adult heart. *Dev Biol*. Jan 1 2004 ; 265 ( 1 ) : 262–275.
5. Cai CL, Liang X, Shi Y, et al. Isl1 identifies a cardiac progenitor population that proliferates prior to differentiation and contributes a majority of cells to the heart. *Dev Cell*. Dec 2003 ; 5 ( 6 ) : 877–889.
6. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. Apr 5 2001 ; 410 ( 6829 ) : 701–705.
7. Shi S, Gronthos S. Perivascular niche of postnatal mesenchymal stem cells in human bone marrow and dental pulp. *J Bone Miner Res*. Apr 2003 ; 18 ( 4 ) : 696–704.
8. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature*. Apr 8 2004 ; 428 ( 6983 ) : 664–668.
9. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, et al. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature*. Apr 8 2004 ; 428 ( 6983 ) : 668–673.
10. Minguell JJ, Fierro FA, Epanan MJ, et al. Nonstimulated human uncommitted mesenchymal stem cells express cell markers of mesenchymal and neural lineages. *Stem Cells Dev*. Aug 2005 ; 14 ( 4 ) : 408–414.
11. Shake JG, Gruber PJ, Baumgartner WA, et al. Mesenchymal stem cell implantation in a swine myocardial infarct model : engraftment and functional effects. *Ann Thorac Surg*. Jun 2002 ; 73 ( 6 ) : 1919–1925 ; discussion 1926.
12. Vulliet PR, Greeley M, Halloran SM, et al. Intra-coronary arterial injection of mesenchymal stromal cells and microinfarction in dogs. *Lancet*. Mar 6 2004 ; 363 ( 9411 ) : 783–784.
13. Leobon B, Garcin I, Menasche P, et al. Myoblasts transplanted into rat infarcted myocardium are functionally isolated from their host. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jun 24 2003 ; 100 ( 13 ) : 7808–7811.
14. Klug MG, Soonpaa MH, Koh GY, et al. Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts. *J Clin Invest*. Jul 1 1996 ; 98 ( 1 ) : 216–224.
15. Hagege AA, Carrion C, Menasche P, et al. Viability and differentiation of autologous skeletal myoblast grafts in ischaemic cardiomyopathy. *Lancet*. Feb 8 2003 ; 361 ( 9356 ) : 491–492.
16. Menasche P. Skeletal myoblast transplantation for cardiac repair. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. Jan 2004 ; 2 ( 1 ) : 21–28.
17. Gavira JJ, Herreros J, Perez A, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation in patients with nonacute myocardial infarction : 1-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Apr 2006 ; 131 ( 4 ) : 799–804.
18. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation*. Dec 10 2002 ; 106 ( 24 ) : 3009–3017.
19. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction : the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet*. Jul 10–16 2004 ; 364 ( 9429 ) : 141–148.
20. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction : eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation*. Mar 14 2006 ; 113 ( 10 ) : 1287–1294.
21. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, et al. Clinical trials update from the American Heart Association : REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE – II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail*. Jan 2006 ; 8 ( 1 ) : 105–110.
22. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction : double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. Jan 14 2006 ; 367 ( 9505 ) : 113–121.
23. Mansour S, Vanderheyden M, De Bruyne B, et al. Intracoronary delivery of hematopoietic bone marrow stem cells and luminal loss of the infarct-related artery in patients with recent myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. Apr 18 2006 ; 47 ( 8 ) : 1727–1730.
24. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, et al. Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction : final 1-year results of the REPAIR-AMI trial. *Eur Heart J*. Dec 2006 ; 27 ( 23 ) : 2775–2783.

● クリニカル

日本心脈管作動物質学会研究奨励賞受賞論文

1

『腎尿細管におけるNa<sup>+</sup>負荷によるRedox調節』

— 高血圧発症・増悪に関わるNa<sup>+</sup>の役割について —

阿部 倫明, 伊藤 貞嘉<sup>1</sup>, Allen AW Cowley, Jr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科, <sup>2</sup>ウィスコンシン医科大学 生理学講座

【はじめに】

高血圧性腎障害は腎髄質外層から始まり、間質の線維化や尿細管障害として観察されることがDahl食塩感受性高血圧ラット<sup>1</sup>、アンジオテンシンII (AngII) 誘導高血圧モデル<sup>2</sup>、2腎1クリップ高血圧モデル<sup>3</sup>で報告されている。また、AngII 誘導高血圧モデルを使用したサーボコントロール研究により、腎灌流圧を正常域に調整することにより高血圧性腎障害が75%も軽減されることが分かった<sup>2</sup>。この腎障害の原因として腎髄質における酸化ストレスの亢進が考えられている。外因性に腎髄質の酸化ストレスを増加させると正常血圧動物は高血圧を呈した<sup>4,5</sup>。一方で、腎髄質における一酸化窒素(NO)の上昇はDahl食塩感受性高血圧ラットの高血圧を正常化させた<sup>6</sup>。活性酸素(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)はNOを瞬時に消去するので<sup>7</sup>、腎髄質におけるRedox (特にO<sub>2</sub><sup>-</sup>とNOのバランス)は血圧調節に重要であることが考えられる。

腎尿細管の中でヘンレの太い上行脚(TAL)は、食塩感受性高血圧の成因に関わる組織として特に重要である。なぜなら、腎灌流が増加すると近位尿細管におけるナトリウムイオン(Na<sup>+</sup>)の再吸収率が低下し、TALへ到達するNa<sup>+</sup>量が増加する<sup>8</sup>。Dahl食塩感受性高血圧ラットでは、腎髄質外層におけるNa<sup>+</sup>再吸収率が亢進している<sup>9</sup>。これまで、腎灌流の増加が、どのようにして腎髄質障害の原因となる酸化ストレスを亢進させるのか不明であった。今回我々は、尿細管内へ到達するNa<sup>+</sup>の増加が酸化ストレスを亢進させるかどうかを調べるために、正常血圧ラットのTALをNa<sup>+</sup>溶液で微小灌流し、尿細管細胞内のO<sub>2</sub><sup>-</sup>とNOの変化を各々測定した<sup>10</sup>。

【実験方法】

●ラット尿細管の微小単離

雄のSprague-Dawleyラット(170-230g)をpentobarbital(50mg/kg, ip)で麻酔し、大動脈に挿入したカテーテルから左腎動脈に冷HANK's緩衝液を灌流し血球を除去した。その後、直ぐに左腎臓を切除し、スライス状にし、氷冷上で腎髄質のTAL(mTAL)をMicrodissection法により単離した。単離したmTALを直径15mmのカバーガラス上に生体糊でしっかりと固定した。全て動物実験は、Wisconsin医科大学動物実験施設のthe Institutional Animal Care and Use Committeeの指導に基づいて行った。

●“in vitro Micropuncture”法

新規に我々が開発した“in vitro Micropuncture”法により、チャンバー底にしっかりと固定したmTALを任意の溶液で灌流することを可能にした(図2)。

まず、先端直径が3-5 μmのMicropunctureピペットを作成した。このピペットには灌流ラインと廃液ライン

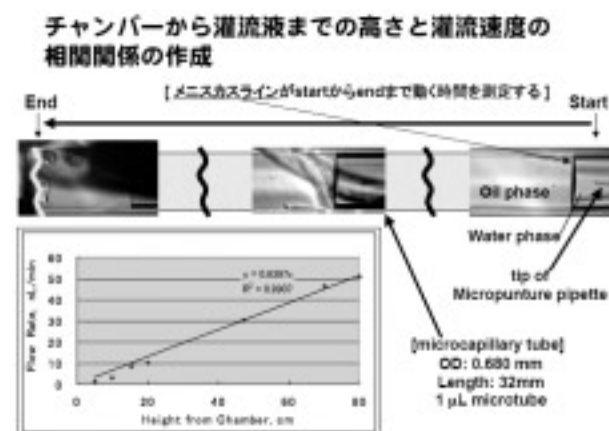


図 1

1 東北大学医学部腎高血圧内分泌科

(〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1)

2 ウィスコンシン医科大学 生理学講座

『腎尿細管におけるNa<sup>+</sup>負荷によるRedox調節』

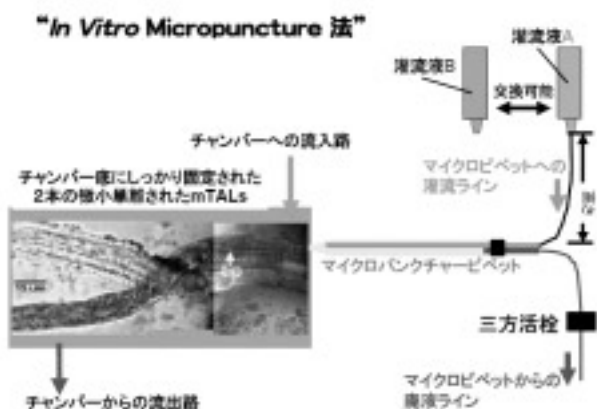


図2

が装着されており、尿細管を傷つけることなくピペット内の溶液を任意に交換可能にした。灌流液は重力に従い一定流速で灌流した。新規のピペットを作成する度に、灌流液のチャンバーからの高さで灌流液流速の相関を校正した(図1)。このようなMicropunctureピペットよりmTALを灌流するのNa<sup>+</sup>濃度と速度を随意に変更させながら、細胞内の蛍光シグナルの観察、測定を可能にした。

単離したmTALをこのMicropunctureピペットでMicropunctureし、100 μM Arginine/20 mM HEPESを含有するmodified HANK's緩衝液を灌流した。図2では、2本のmTALのうち1本をMicropunctureし、青色色素を微小灌流している。高濃度のNa<sup>+</sup>溶液を灌流する場合には modified HANK's緩衝液 (Na<sup>+</sup> 149 mM) を使用し、低Na<sup>+</sup>濃度溶液を灌流する場合にはNa<sup>+</sup> 60 mM の溶液を使用した。低Na<sup>+</sup>溶液は、modified HANK's緩衝液を基にNa<sup>+</sup>濃度が60 mMとなるようにChCl/100 μM Arginine/20 mM HEPES液で希釈した。また、灌流液の高流速と低流速には、20 nl/minと 5 nl/minを便宜的に使用した。これらの灌流条件については、後に考察する。

●リアルタイム蛍光顕微鏡法

蛍光倒立顕微鏡 (Nikon TE2000) に60xの対物レンズを装着し、高解像度高感度CCDカメラ (Photometrics Cascade 512B) を通して個々の細胞における蛍光標識シグナルを観察・測定した。励起光線は、Shutter社製DG-4を使用して光線波長を瞬時に変更可能にした。また、Shutter社製Lambda10を使い発光フィルターを適時交換可能にした。

●蛍光イメージ測定

細胞内O<sub>2</sub><sup>-</sup>検出の為に、蛍光標識薬にDihydroethidium

(DHE) を使用した(図3上)。mTALは、50 μM DHEで30分間前処理し良く洗浄した後に、微小灌流実験に使用した。DHEはO<sub>2</sub><sup>-</sup>と反応してEthを産生し、Ethは核内に取り込まれその蛍光強度を増強する。EthとDHEの蛍光シグナルをそれぞれ測定し(励起波長/検出波長 DHE; 380 nm/535 nmとEth; 480 nm/605 nm)、その比を記録した (Ratiometrical Method) <sup>11</sup>。

細胞内NO検出には 3-amino-4-aminomethyl-2',7'-difluorofluorescein diacetate FM (DAF-FM-DA) を使用した(図3下)。尿細管は、10 μM DAF-FM-DAで30分間前処理し良く洗浄した後に、微小灌流実験に使用した。DAF-FM-DAは細胞内に入りDAF-FMとして安定化し、NOと反応して蛍光シグナルを発光する(励起波長 480 nm/検出波長 530 nm)。全ての蛍光標識測定プロトコールは、腎臓摘出から3時間以内で終了した。

●統計方法

O<sub>2</sub><sup>-</sup>の産生反応はEth/DHEの変化を150秒間のスロープとして算出し、NOの産生反応はDAF蛍光シグナルの変化を200秒間のスロープとして算出した。同一プロトコール内のコントロールと刺激との間の有意性は、paired t-testで検定した。異なるグループ間の有意性は unpaired t-testで検定した。

【実験結果】

●Na<sup>+</sup>濃度変動実験

細胞内ラジカル反応を蛍光標識し、リアルタイム蛍光顕微鏡で観察した(図4A)。灌流速度を一定(15 nl/min)に保ち、尿細管内のNa<sup>+</sup>灌流液の濃度を60 mMから149 mMに上昇するとmTALのO<sub>2</sub><sup>-</sup>産生が増加した。また

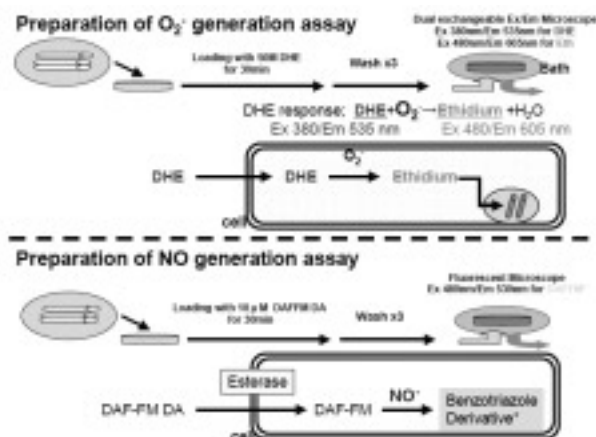


図3

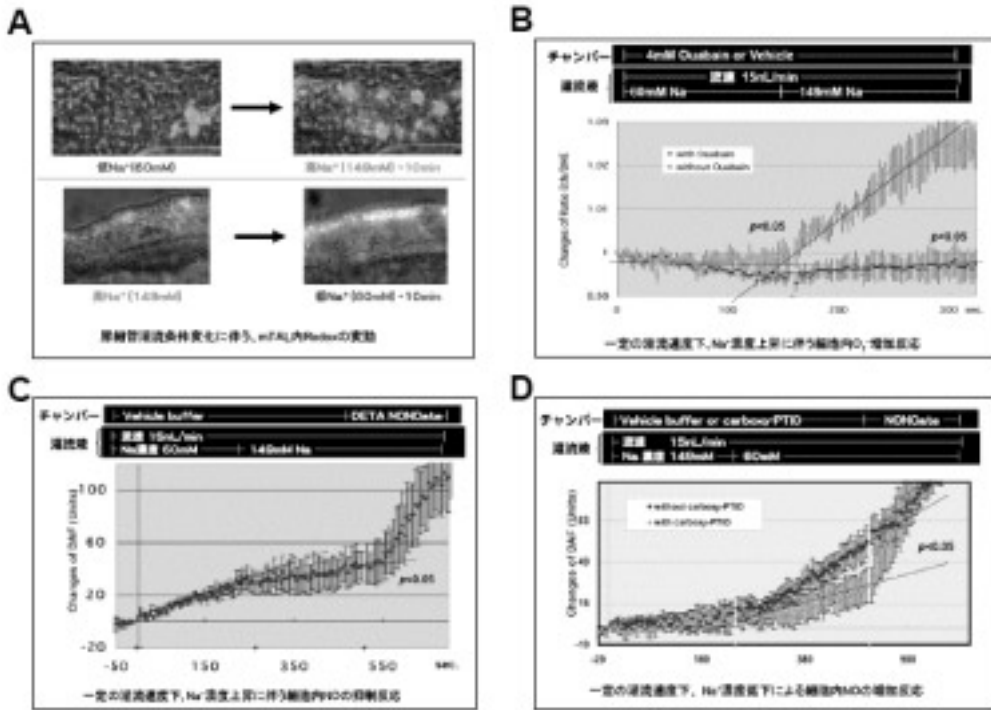


図4

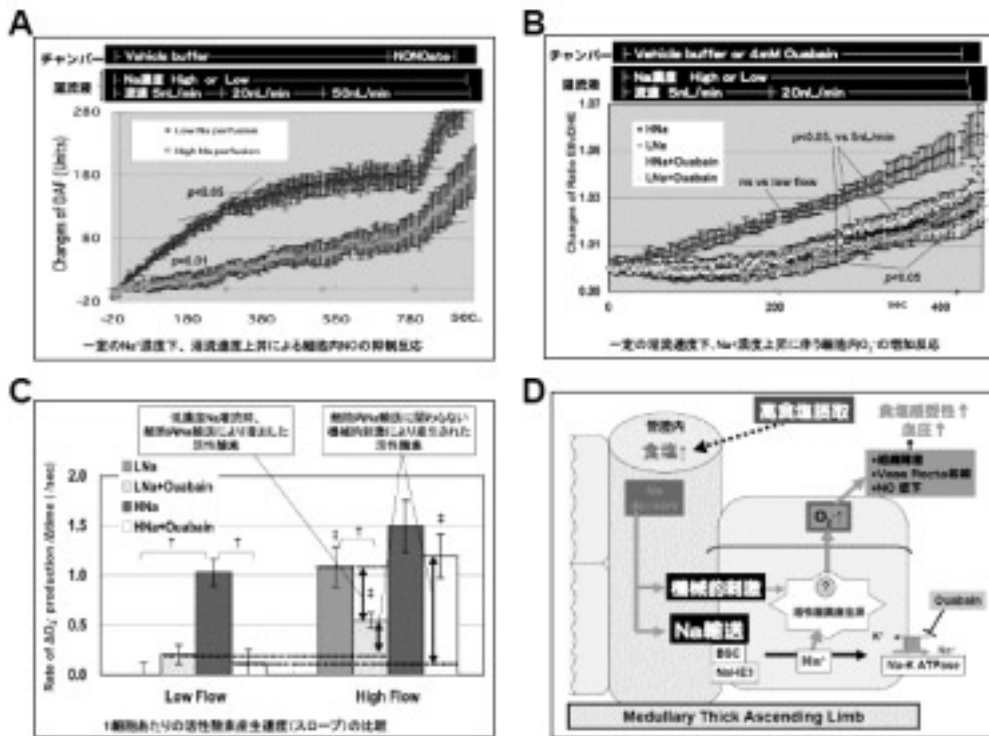


図5

Na<sup>+</sup>濃度を149mMから60mMに低下させるとmTALのNOが増加した。一定灌流速度下、低Na<sup>+</sup>液（60mM）を灌流するとmTAL内のO<sub>2</sub><sup>-</sup>（Eth/DHE比）は増加しなかったが、高Na<sup>+</sup>液（149mM）に変更したところ有意に増加した（図4B）。この反応はNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase阻害薬（4 mM Ouabain）の前処置により有意に抑制された（図4B）。

Na<sup>+</sup>灌流液の濃度を60mMから149mMに上昇させるとmTALのNO産生は抑制された（図4C）。そこで、尿管管腔内Na<sup>+</sup>灌流液の濃度を149mMから60mMに下降するとmTALのNO産生が認められた（図4D）。これまでの研究により60mM というNa<sup>+</sup>濃度はmTALにおけるNa<sup>+</sup>細胞内輸送に関し安定していると考えられているため<sup>12</sup>、このNO産生はmTALの基礎分泌と考えられた。また、このNOの反応はNOスカベンジャーのcarboxy-PTIOにより消去された（図4D）。

#### ●灌流速度変動実験

Na<sup>+</sup>灌流液の濃度を低Na<sup>+</sup>濃度（60mM）または高Na<sup>+</sup>濃度（149mM）に保ち、灌流速度を5 ml/minから20ml/minに上昇させてmTAL内NOを測定した。高Na<sup>+</sup>濃度灌流下では、低流速時でもNO基礎分泌は全く認められなかった（図5A）。一方、低Na<sup>+</sup>濃度灌流下では、灌流速度が速くなるにつれて尿管におけるNOの基礎分泌が減弱した。

次に同じ条件でmTAL内のO<sub>2</sub><sup>-</sup>を測定した（図5B）。高Na<sup>+</sup>液を灌流すると、流速に関わらずO<sub>2</sub><sup>-</sup>が産生した（◆）。これは、同灌流条件でNO基礎分泌が認められなかった結果と矛盾しなかった。低濃度Na液の灌流時、低流速から高流速に変化させた時に活性酸素は増加した（■）。しかし、この増加反応はOuabainにより部分的に抑制された（×）。

#### 【考察】

これまでに腎尿細管のいくつかのセグメント（proximal tubules・TAL・distal tubules・collecting duct）において、NOがNa<sup>+</sup>の再吸収を抑制することが報告されている<sup>13, 14</sup>。それらの中で、特にmTALが高血圧の発症に重要であると考えられる。その理由として、①高血圧モデル動物においてヘンレのループにおける再吸収能が亢進していること<sup>8</sup>、②ヘンレのループの各セグメントの中でNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaseによるNa<sup>+</sup>の能動輸送が行われているのはTALのみであること、③腎臓内でmTALは最もNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase活性が高いこと<sup>15</sup>、④食塩感受性高血圧では腎臓のNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaseが亢進している<sup>16</sup>こと

などがあげられる。しかしながら、解剖学上mTALの生理機能を通常の（in Vivo）Micropuncture法などで評価することは極めて難しい。そこで我々は正常ラットのmTALを単離し、“In Vitro Micropuncture”により蛍光顕微鏡上で再構成系を作成し、生理的な範囲におけるmTAL管腔へのNa<sup>+</sup>負荷が細胞内酸化ストレスの産生を亢進させるかどうかについて、微小灌流液のNa<sup>+</sup>濃度変化と灌流速度変化（機械的刺激）の2つのパラメーターに分けて検証した。以上の結果の様に、いずれの刺激も細胞内O<sub>2</sub><sup>-</sup>とNOのバランスを酸化ストレス側にシフトさせた（図5D）。ここで[Na<sup>+</sup>濃度変化による尿管管酸化ストレス調節]・[機械刺激による尿管管酸化ストレス調節]・[腎内Redoxによる血圧への影響]の3項目について考察した。

#### ●Na<sup>+</sup>濃度上昇による尿管管酸化ストレス

mTAL管腔内の生理的Na<sup>+</sup>濃度は、mTALが解剖学的に深い位置に存在するため、直接測定することが不可能である。今回の実験における灌流液のNa<sup>+</sup>濃度条件は、これまでの通常のMicropuncture研究によって報告されているlate proximal tubules（管腔内Na<sup>+</sup>濃度は血清Na<sup>+</sup>とほぼ同じ<sup>17</sup>）・腎盂先端のヘンレの細い下降脚（係蹄のNa<sup>+</sup>濃度は344 mEq/l<sup>18</sup>）・early distal tubules（尿管管腔内Na<sup>+</sup>濃度は30-60 mEq/l<sup>17</sup>）の各尿管管腔内Na<sup>+</sup>濃度を参考にし、より生理的範囲に近づけるよう熟慮し決定した。ヘンレの細い下降脚先端では管内Na<sup>+</sup>濃度は高い。このNa<sup>+</sup>濃度は、ヘンレの細い上行脚に沿って行く間にNa<sup>+</sup>濃度依存性により尿管管腔から間質へ受動輸送されるため、次第に低下する。そしてmTALの最初のポイントにおける管内液Na<sup>+</sup>濃度は腎髄質外層内帯の間質におけるNa<sup>+</sup>濃度とほぼ同じになっていると考えられる。ラットの腎髄質内層と外層内帯との境界領域の間質のNa<sup>+</sup>濃度は220-240mEq/lと報告されているため、今回の実験使用した高Na<sup>+</sup>濃度は便宜的に細胞外液と同じレベルにした。

Burgらは、TALを使った微小灌流実験で75-159 Na<sup>+</sup> mEq/lの溶液を灌流すると灌流後に管内溶液のNa<sup>+</sup>濃度が低下しており、今度は49-52 Na<sup>+</sup> mEq/lの溶液を灌流すると灌流後に管内溶液のNa<sup>+</sup>濃度が上昇するという結果を報告した<sup>19</sup>。すなわち、約60 mEq/lのNa<sup>+</sup>濃度はTALのNa<sup>+</sup>輸送について分泌と再吸収が平衡していると考えられたため、低Na<sup>+</sup>濃度には60mMを使用した。この濃度はearly distal tubulesの尿管管腔内Na<sup>+</sup>濃度の報告を矛盾していなかった。

Na<sup>+</sup>の細胞内輸送がどのようにしてO<sub>2</sub><sup>-</sup>産生を促進するかについて、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaseとNa<sup>+</sup>/H Exchangerの関

与が示唆されている。Moriらは、mTAL管外液のNa<sup>+</sup>濃度を149から250mEq/lに上昇させるとO<sub>2</sub><sup>-</sup>産生が亢進することを報告した<sup>20</sup>。この反応はOuabainやAmilorideを使用した阻害剤実験により、Na/K ATPaseとNa/H Exchangerを介していたことが分かった。またLiらはNa/H Exchangerの活性化によりプロトンが細胞外に放出され、NAD(P)H oxidaseが活性化すると報告した<sup>21</sup>。我々の結果でも基底膜側からNa/K ATPaseを阻害することによりO<sub>2</sub><sup>-</sup>産生が抑制されたが、その産生機序の詳細は不明である。

●機械的刺激による尿細管酸化ストレス調節

今回の研究により、mTALの灌流速度を上昇させることにより尿細管壁に機械的刺激 (tension) が加わると酸化ストレスが亢進することが示された。図5Bの灌流実験によるラジカル変化を、単一細胞における産生速度として計算し評価した (図5C)。Na/K-ATPase阻害作用は、細胞内のNa<sup>+</sup>輸送を減弱させると考えられる。従って、Na/K-ATPase阻害剤のOuabainにより減弱したO<sub>2</sub><sup>-</sup>量は細胞内Na<sup>+</sup>輸送を介して生じた酸化ストレスの産生量であると考えられた。灌流速度を低速から高速へ変動させた時mTAL内腔に到達するNa<sup>+</sup>分子数も増加する。そこで、機械的刺激によって増加した酸化ストレスを調べるために、Na/K-ATPaseを阻害した状態で灌流速度を上昇させO<sub>2</sub><sup>-</sup>量の増加分を測定した。Ouabain前処理後に低Na<sup>+</sup>液で灌流し、灌流速度を上昇させた時に認められたO<sub>2</sub><sup>-</sup>増加分が、機械的刺激によって増加したnetの酸化ストレスであると考えられた。近年、尿細管腔表面に存在する繊毛がMechanosensorとして働き、液流反応性に細胞内Ca<sub>2</sub><sup>+</sup>が上昇すると報告されている<sup>22</sup>。機械的刺激が細胞内O<sub>2</sub><sup>-</sup>を増加させる機序として、繊毛を介した機序が存在する可能性がある。

●腎内Redoxによる血圧への影響

Redoxとは酸化還元 (Oxidation-Reduction) という意味である。Redoxによる生命反応というとらえ方により、Redoxという言葉を広く酸化ストレスに関わる生物化学的反応と考えることができる。O<sub>2</sub><sup>-</sup>はROSの中で最強のラジカルであるため、O<sub>2</sub><sup>-</sup>とNOのバランスはRedox状態を決定するために極めて重要である。

そこで今回の研究ではmTALのNa<sup>+</sup>負荷による細胞内O<sub>2</sub><sup>-</sup>とNOの変化を測定したが、興味深いことに細胞内のO<sub>2</sub><sup>-</sup>とNOは互いにミラーイメージになるように変動した。Garvinらは、O<sub>2</sub><sup>-</sup>がTALにおいてNOによるNaClの再吸収抑制効果を打ち消すと報告した<sup>23</sup>。局所で産生されるO<sub>2</sub><sup>-</sup>とNOとのバランスが尿細管のNa<sup>+</sup>再吸収を調

節する上で非常に重要であると考えられる。その理由は、NOとO<sub>2</sub><sup>-</sup>との反応が非常に速く (Km 9 x10<sup>9</sup>M<sup>-1</sup>S<sup>-1</sup>)<sup>7</sup>、組織局所で発生したO<sub>2</sub><sup>-</sup>はNOにとって最強の内因性スカベンジャーとして作用していると考えられるからである。従って、塩分摂取量が多くなく腎髄質におけるO<sub>2</sub><sup>-</sup>がほとんど産生されていない状態では、腎髄質のNO予備能力が勝っており尿細管の再吸収を抑制し食塩感受性を減弱していると考えられる (腎髄質Redoxは還元状態にシフト)。一方、食塩摂取が多くなるにつれてmTALにおけるO<sub>2</sub><sup>-</sup>産生が上昇し腎髄質のNOを凌駕するようになると、結果的に尿細管の再吸収を促進し食塩感受性高血圧を誘導するようになると考えられる (腎髄質Redoxは酸化状態にシフト)。

また腎髄質では、直血管とmTALがそれぞれ束構造を形成してきれいに並んで存在している。腎髄質で発生したNOは (下降) 直血管を拡張して、腎髄質の血流量を増加させていると考えられている<sup>11, 24</sup>。腎髄質の血流低下は、急性にはNa<sup>+</sup>利尿の低下を引き起こすが、慢性的には食塩感受性高血圧の発症をもたらすと考えられている<sup>24</sup>。mTALで産生されたO<sub>2</sub><sup>-</sup>は、腎髄質で産生されたNOを相殺し、腎髄質の血流低下をもたらすと考えられる。更に、酸化ストレスは組織障害をもたらす組織の線維化・腎硬化症を引き起こし、高血圧を発症させると考えられている。このように腎髄質においてO<sub>2</sub><sup>-</sup>の産生は、局所のNO産生とのバランスにおいて高血圧発症に大変重要な役割を担っていると考えられている (図8)。

腎髄質における活性酸素(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)と一酸化窒素(NO)のバランス説



図6

【まとめ (図5D)】

各Na<sup>+</sup>液の灌流条件におけるO<sub>2</sub><sup>-</sup>とNOの変化を半定量化した(表)。

表. NOとO<sub>2</sub><sup>-</sup>の産生率

	灌流速度		Na濃度	
	LNa	HNa	LNa	HNa
NO (fM units/sec)	1.1±0.3	0.5±0.1 <sup>†</sup>	4.4±0.5	0.7±0.4 <sup>†</sup>
O <sub>2</sub> <sup>-</sup> (nM/sec)	-0.02±1.1	1.3±0.4 <sup>†</sup>	0.1±0.1	1.0±0.1 <sup>†</sup>

†: p<0.05, vs LNa; ‡: p<0.05, vs LF

1. 腎髄質ヘンレの太い上行脚 (mTAL) 内腔に到達するNa<sup>+</sup>量が増加すると細胞内のO<sub>2</sub><sup>-</sup>が増加し、基礎分泌のNOが減弱するという結果が認められた。
2. 低濃度Na液の灌流時、低流速から高流速に変化させるとO<sub>2</sub><sup>-</sup>は増加した。この増加反応はOuabainにより部分的に抑制されたが、一部は抑制されずに部分的な増加反応が認められた。このことはmTAL内腔における機械的刺激 (tension) によりのO<sub>2</sub><sup>-</sup>産生が促進されることを示唆した。
3. 尿管灌流液の生理的範囲内のNa<sup>+</sup>灌流変化 (Na<sup>+</sup>濃度・速度) はmTAL内のO<sub>2</sub><sup>-</sup>とNOのバランスを調節することが示唆された。

【おわりに】

本研究における臨床上的意義について検討する。

●食塩摂取による血圧増悪

食塩摂取により血圧上昇が認められる高血圧を食塩感受性高血圧と呼ぶ。Fujitaらは、本態性高血圧患者のうち食塩負荷 (Na; 9→14.6 mEq/日, 7日間) により平均血圧が10%以上の上昇を認めたものを食塩感受性群と提唱した<sup>25</sup>。世界32カ国52集団10,079人を対象にした疫学研究のINTERERSALT (INTERNational study on SALT and blood pressure) 研究では食塩摂取量と血圧値の間に相関を認めた<sup>26</sup>。この研究では、食塩摂取の多い人は人種差にかかわらず高血圧を呈することが明らかとなった。極めて食塩摂取量の少ない文化を持つ Yanomamo Indianでは、加齢に伴う血圧上昇さえ認められなかった<sup>27</sup>。

また、チンパンジーを食塩量 6 - 12 g / 日摂取下で飼育すると、人間と同様に血圧が加齢とともに上昇する。しかし自然食 (極低食塩食) のみで飼育されたチンパンジーでは、加齢に伴う血圧上昇が認められない。Denton

らは、この自然食のみで飼育されたチンパンジーに食塩負荷したところ、加齢に伴う血圧上昇が出現したと報告した<sup>28</sup>。この出現した高血圧は、摂取食塩量を減少すると半年で治ることより、食塩感受性高血圧であると考えられた。いかなる病態の高血圧でも高食塩摂取は高血圧を悪化させるが、正常血圧でも食塩摂取は血圧上昇と密接に関係していることが示唆された。そして、食塩摂取が血圧上昇に寄与する仕組みは腎機能に大きく依存していると考えられている。

●腎臓機能と血圧との関係

健康者の血圧は、日常生活の中で平均血圧75~125mmHgの幅をもって常に変動しており、24時間の平均血圧を平均すると約100mmHgとなる。血圧は、次の式により与えられる。

$$\begin{aligned} \text{『血圧』} &= \text{『心拍出量』} \times \text{『全末梢血管抵抗』} \\ &= \text{『1回拍出量』} \times \text{『心拍数』} \times \text{『全末梢血管抵抗』} \end{aligned}$$

『1回拍出量』と『心拍数』と『全末梢血管抵抗』は“体液量 (または循環血液量)”, “心機能”, “血管収縮性” によりそれぞれ調節を受ける。これらを調節する主要な機序は、秒単位で作動するものからより長時間かけて作動するものまで種々存在し [短期的機序 (神経)・中間期的機序 (液性因子・血管反応・毛細血管の透過性変化など)・長期的機序 (腎機能)], 時々刻々と血圧値を変動させている。Guytonらは、それらの中で最も長時間作動し続ける腎機能が、体液量を調節することで最も強力に血圧を調節していると報告した<sup>xxix</sup>。また、本態性高血圧モデルラットと正常血圧ラットの交配第1世代を作成し、両側腎臓を摘出したあとに高血圧ラットまたは正常血圧ラットの腎臓をそれぞれ交叉移植したところ、高血

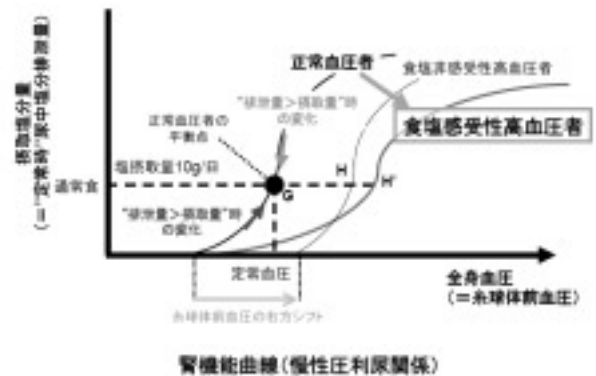


図7

ラットの腎臓を受けた個体は高血圧になり，正常血圧ラットの腎臓を受けた個体は正常血圧を維持した<sup>30</sup>。従って，腎臓の障害は高血圧の成因に最も重要であると考えられている。

さらにGuytonらは，腎機能（圧－利尿関係）という概念を提唱し，腎機能がどのように血圧調節に関わっているかを説明した<sup>31</sup>。縦軸に24時間尿中Na排泄量，横軸に血圧値をプロットした図を「圧－利尿曲線」と呼ぶ（図7）。安定した日常生活（定常時）において，1日の食塩摂取量は1日の尿中排泄量とほぼ一致する。腎臓は，体液量と血圧値が圧－利尿曲線上の（ある）平衡点を保つように働いている。例えば，塩分摂取量が多く排泄量を上回る場合には，血圧は平衡点より高いレベルに上昇する。その後，速やかに食塩の尿中排泄を増加させ，再び血圧をその平衡点にまで落ち着かせる。一方，塩分摂取量が少ない場合や脱水・出血時には血圧が低下し，尿中Na排泄量が減少する。その後，水分・食塩の補充に伴って血圧が平衡点にまで速やかに戻る。このように生理的状況下において，腎臓は体液の維持に対して緻密な調節機能を有している。

食塩の排泄過程において，尿細管管腔内側へのNa<sup>+</sup>暴露は必然的に生じる。特に高食塩摂取時には余剰な食塩を排泄するために，mTALは大量のNa<sup>+</sup>に暴露されることとなる。そして，mTAL内のRedoxが酸化ストレス側に傾くことにより，食塩の再吸収が促進される。mTAL細胞にはNOSが存在し<sup>14,32</sup>，Na<sup>+</sup>排泄を促進するように機能していると考えられるが，過剰な食塩摂取を長年続けることによりO<sub>2</sub><sup>-</sup>が持続的に増加し続け，腎髄質NOの涸渇やNO産生酵素の減弱が生じると<sup>3</sup>，食塩感受性高血圧が発症してくるものと考えられる。今後，腎髄質のRedoxを考慮に入れた高血圧治療法の開発・発展が望まれる。

1. Eng E, Veniant M, Floege J, Fingerle J, Alpers CE, Nenard J, Clozei JP, Johnson RJ. Renal proliferative and phenotypic changes in rats with two-kidney, one-clip Goldblatt hypertension. *Am J Hypertens.* 7 : 177-185, 1994.
2. Mori T, Cowley AW Jr. Role of pressure in angiotensin II-induced renal injury: chronic servo-control of renal perfusion pressure in rats. *Hypertension* 43; 752-759, 2004.
3. Johnson RJ, Gordon KL, Giachetti C, Kurth T, Skelton MM, Cowley AW Jr. Tubulointerstitial injury and loss of nitric oxide synthases parallel the development of hypertension in the Dahl SS rat. *J Hypertens.* 18:1497-1505, 2000.
4. Makino A, Skelton MM, Zou AP, Roman RJ, Cowley AW. Increased renal medullary oxidative stress produces hypertension. *Hypertension* 39; 667-672, 2002.
5. Taylor NE, Glocka P, Liang M, Cowley AW Jr. NADPH oxidase in the renal medulla causes oxidative stress and contributes to salt-sensitive hypertension in Dahl S rats. *Hypertension* 47; 692-698, 2006.
6. Miyata N, Zou AP, Mattson D, Cowley AW. Renal medullary interstitial infusion of L-arginine prevents hypertension in Dahl salt-sensitive rats. *Am. J. Physiol.* 275; R1667-R1673, 1998.
7. Huie RE, Padmaja S. The reaction of NO with superoxide. *Free Radic Res Commun.* 18; 195-199, 1993.
8. Roman RJ. Pressure-diuresis in volume-expanded rats. Tubular reabsorption in superficial and deep nephrons. *Hypertension* 12; 177-183, 1988.
9. Roman RJ, Kaldunski ML. Enhanced chloride reabsorption in the loop of Henle in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 17; 1018-1024, 1991.
10. Abe M, Kaldunski M, Liang M, Roman R, Cowley AW, Jr. Effect of Sodium Delivery on Superoxide and Nitric Oxide in the Medullary Thick Ascending Limb. *Am J Physiol Renal Physiol.* 291 : F350-357, 2006.
11. Mori T, Cowley AW. Angiotensin II-NAD(P)H oxidase-stimulated superoxide modifies tubulovascular nitric oxide cross-talk in renal outer medulla. *Hypertension.* 42; 588-593, 2003.
12. Burg MB, Green N. Function of thick ascending limb of Henle's loop. *Am J Physiol.* 224 : 659-668, 1973.
13. Liang M, Knox FG. Production and functional roles of nitric oxide in the proximal tubule. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 278; R1117-R1124, 2000.
14. Ortiz PA, Garvin JL. Role of nitric oxide in the regulation of nephron transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 282; F777-F784, 2002.
15. Garg LC, Knepper MA, Burg MB. Mineralocorticoid effects on Na-K-ATPase in individual nephron segments. *Am J Physiol* 240; F536-F544, 1981.
16. Nishi A, Celsi G, Aperia A. High-salt diet upregulates activity and mRNA of renal Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase in Dahl salt-

- sensitive rats. *Am J Physiol* 264 ; F448–F452, 1993.
17. Malnic G, Klose RM, Giebisch G. Micropuncture study of distal tubular potassium and sodium transport in rat nephron. *Am J Physiol.* 211 ; 529–547, 1966.
  18. Johnson PA, Battilana CB, Lacy FB, Jamison RL. Evidence for a concentration gradient favoring outward movement of sodium from the thin loop of Henle. *J Clin Invest.* 59 ; 234–240, 1977.
  19. Burg MB, Green N. Function of thick ascending limb of Henle's loop. *Am J Physiol.* 224 : 659–668, 1973.
  20. Mori T, Cowley AW Jr. Renal oxidative stress in medullary thick ascending limbs produced by elevated NaCl and glucose. *Hypertension* 43 ; 341–346, 2004.
  21. Li N, Zhang G, Yi FX, Zou AP, Li PL. Activation of NAD(P)H oxidase by outward movements of H<sup>+</sup> ions in renal medullary thick ascending limb of Henle. *Am J Physiol.* 289 : F1048–1056, 2005.
  22. Praetorius HA, Spring KR. A physiological view of the primary cilium. *Annu Rev Physiol.* 67 ; 515–529, 2005.
  23. Ortiz PA, Garvin JL. Interaction of O<sub>2</sub><sup>-</sup> and NO in the thick ascending limb. *Hypertension* 39 ; 591–596, 2002.
  24. Cowley AW Jr., Mori T, Mattson D, Zou AP. Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284 ; R1355–R1369, 2003.
  25. Fujita T, Henry WL, Bartter FC, Lake CR, Delea CS. Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patients with hypertension. *Am J Med.* 69 ; 334–344 (1980).
  26. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt : an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 297 ; 319–328 (1988).
  27. Oliver WJ, et al. Blood pressure, sodium intake and sodium related hormones in the Yanomamo Indians : A “no salt” culture. *Circulation* 52 ; 146–151 (1975).
  28. Denton D, Weisinger R, Mundy NI, Wickings SJ, Dixon A et al. The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. *Nat Med.* 1 ; 1009–1016, 1995.
  29. Guyton AC, Hall JE. *Human Physiology and Mechanisms of Disease*- 6th ed. WB Saunders Co. USA, 1997.
  30. Retting R, et al. *Am J Physiol.* 258 ; F606, (1990).
  31. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW, Scheel KW, Manning RD, Norman RA. Arterial Pressure Regulation. *Am J Med.* 52 ; 584–594, 1972.
  32. Wu F, Park F, Cowley AW Jr, Mattson DL. Quantification of nitric oxide synthase activity in microdissected segments of the rat kidney. *Am J Physiol.* 276 ; F874–F881, 1999.

## ◆ クリニカル

### 世界の研究室便り

#### 「ハーバード大学 ブリガム・アンド・ウイメンズ病院 循環器科Liao研究室に留学して」

岡本 隆二

ハーバード大学ブリガム・アンド・ウイメンズ病院  
循環器内科Liao研究室

2006年4月より、アメリカのハーバード大学ブリガム・アンド・ウイメンズ病院循環器科のLiao準教授のもとにポスドクとして留学させて頂いています。Jim (Liao先生の愛称)は血管の分子生物学が専門ですが、eNOS, NO, スタチンと進むうちに低分子量Gタンパク質であるRhoに注目された方で、前伊藤研でもRhoのシグナル伝達をやっていた御縁で留学の機会を頂きました。

ハーバード大学はご存知のように世界中の留学生と著名なゲストであふれており、常に活気に満ちています。Jimは学生時代テニスプレイヤーとしても超一流で、マッケンローともやりあったことがあるとのこと、その体力と集中力は超人的です。そのため早朝や夜中に彼からのメールを受けることもしばしばで、今でもびくついてしまうことがあります。彼は内皮細胞、平滑筋細胞を中心として、Gタンパク質、NO、ステロイドホルモン、転写因子、リポタンパク質のそれぞれの役割と相互のシグナル伝達の研究を精力的に進めており、全てを理解することは僕では不可能ですが、現在Rhoキナーゼのシグナル伝達を中心に研究をさせて頂いています。ノックアウトマウスを用いた病態モデルと患者さんのサンプルを中心とした2本立ての研究を展開しています。ラボの病態モデルは血管では頸動脈の閉塞モデル(血管障害)、大腿動脈の閉塞モデル(下肢虚血)、各種心肥大モデルです。解析の全てのプロセスは文字通り自分の手でやらなければいけません、in vivoの実験を学びに来た僕としては嬉しい限りです。同じフロアの心臓再生で有名なRichard Leeラボの研究業績も素晴らしく、2005年度はAHAのYIAのファイナリスト10人のうち4人がこのフロアから選ばれたのは驚異的です。このためフェロー同士のライバル意識も強いものがあります。

さてラボの生活ですが、火曜日にラボミーティング、木曜日にジャーナルクラブがあります。ラボミーティングは3-4ヶ月ごとに回ってきて学会形式でプレゼンテーションします。この時はやはり準備に相当時間とエ



Parners Research Building

ブリガムアンドウイメンズ病院、マサチューセッツ総合病院、マサチューセッツ工科大学の3施設共同研究所。Jimが所長を兼任しており、ラボは2階にあります。

ネルギーを要します。Jimは普段のデータやその方向性はほとんど見てくれません。完全に僕たちフェローを信頼してくれています。そのためこのプレゼンは非常に重要で、全てのプロセスに論理性を求められます。Jimのつつこみは厳しいと同時に、自分が示した今後の方向性の可否が決定されます。彼を納得させるだけのデータをそれまでに得るのは容易ではありません。ジャーナルクラブでは臨床家の彼らしく、どうすれば臨床応用できるのか、この論文が臨床に与えるインパクトは何なのかといった意見を求められることが多いです。

ラボのメンバーは彼がChinese-Americanということもあってかアメリカ人のポスドクは稀で、日本、中国、台湾などアジアからの留学生が多いです。ヨーロッパからはドイツ、イタリアが主です。初年度は何からのグラントが無いと受け入れてもらえず、それが色々な意味でハーバードのプライドになっているようです。

これから海外での留学を考えていらっしゃる方へ一言。ボストンはアメリカの学術の中心であり、観光にも非常に適したところで、姉妹都市が京都市であることも納得です。美術館や交響楽団が有名ですが、独立記念日の日

\*ハーバード大学ブリガム・アンド・ウイメンズ病院循環器内科  
Liao研究室  
(65 Landsdowne St. PRB-270 Cambridge, MA02139, USA)

「ハーバード大学ブリガム・アンド・ウイメンズ病院循環器科Liao研究室に留学して」

に行われる屋外コンサートや全米大学レガッタ大会もそうそうたる催しです。また話題のレッドソックスが本拠地をおくところでもあります。医学分野に限らず日本からの様々な方との出会いもあります。JRからマサチューセッツ工科大学に共同研究にいられている方、国土交通省から都市計画のためハーバード大学デザイン科にいられている方などなど。住居費が高く、生活は決して楽ではありませんが、学術を行う上ではこれ以上刺激的な場所は無いと思われます。チャレンジ精神に満ちた後進の先生方に期待いたします。

最後になりましたが貴重な留学の機会を与えて頂いた三重大学循環器内科の中野前教授、伊藤現教授、執筆の機会を与えて下さった日本心脈管作動物質学会事務局の先生方、そして恐縮ですが留學生活を支えてくれている家族に感謝いたします。



Jimのホームパーティにて

前列左から、千葉大から見学に来られた学生さん、澤田先生、Chaoyung先生、廣井先生、Yuxin先生、Wei先生、2列目筆者、3列目左から、北本先生、Hongwei先生、Jim、Ping-yen先生、野間先生



## 編集後記

重症心不全に対する治療に心移植以外の根治的治療が模索される中、胚性幹細胞（ES細胞）の再生医療への応用が期待されている。本稿でも幹細胞治療のメカニズムとその臨床応用への現状が解説されている。昨年ヒトのクローン胚によるES細胞がソウル大学黄教授の論文ねつ造とする報告は、アカデミアの社会のみならず、一般社会へも大きな衝撃を与えた。しかし、我が国の京都大学山中教授は、マウス皮膚細胞から人工多機能性幹細胞（iPS細胞）の樹立に成功し、世界中で注目されている。ヒトiPS細胞はヒト受精卵を用いないため、倫理的問題がクリアされ、再生医療への実用化により近づいたと言える。しかし、iPS細胞の研究は世界的（特にアメリカ）に熾烈な競争分野であることから、国家的支援によるオールジャパンでこの競争に打ち勝つ早急な体制作りが望まれる。

(YH)

# お知らせ

## 千里ライフサイエンス第100回記念セミナー 「生命機能を支える生体超分子の高次構造と機能」

日 時：平成20年2月28日（木）10：00～17：00

場 所：千里ライフサイエンスセンタービル5F 千里ライフホール

着 眼 点：複雑で精緻な生命の様々な機能を支えているのは、タンパク質や核酸などが構成する生体超分子が、その立体構造、すなわち、数千から数万もの構成原子の精密な立体配置にもとづいて発現する分子機械としての機能であり、また、生体内の様々な分子との相互作用を通して形成する分子間ネットワークシステムの、ダイナミックでよく制御された動作である。X線結晶構造解析や電子顕微鏡などの構造解析手法によって次々と明らかにされる生体超分子の立体構造や、細胞内外あるいは細胞間で形成される生体超分子の配列構造などをもとに、現在の生命科学はそのしくみにどこまで切り込むことができるのか。この分野の最先端の研究をいくつか紹介し、生命のしくみの全解明に向けた将来展望を聴衆の皆さんとともに探りたい。

コーディネータ：大阪大学 蛋白質研究所 所長 月原 富武  
大阪大学大学院 生命機能研究科 教授 難波 啓一

プログラム：

午 前：細胞膜間相互作用に関わる膜蛋白質の機能構造

午後第一部：膜蛋白質以外の超分子の機能構造

午後第二部：低分子や水素イオンの輸送に関わる膜蛋白質の機能構造

はじめに：難波啓一

細胞接着装置における細胞膜・細胞骨格相互作用

大阪大学大学院 生命機能研究科 教授 月田 早智子

多機能性膜タンパク質の生理的意味

京都大学大学院 理学研究科 生物科学専攻 教授 藤吉 好則

－ 昼 食 －

生体超分子ナノマシン細菌べん毛の自己構築と動作のしくみ

大阪大学大学院 生命機能研究科 教授 難波 啓一

鋳型なしRNA合成酵素の進化・分子機構

産業技術総合研究所 生物機能工学研究部門 研究グループ長 富田 耕造

－ 休 憩 －

多剤排出トランスポーターによる薬剤排出機構

大阪大学 産業科学研究所 生体情報制御学研究分野 准教授 村上 聡

呼吸酵素チトクロム酸化酵素の働きの仕組み

大阪大学 蛋白質研究所 所長 月原 富武

おわりに：月原富武

定 員：300名

参 加 費：大学・官公庁職員，当財団の賛助会員：3,000円

一 般 5,000円

学 生 1,000円

**申込方法：**

- ・次の①を明記の上，FAXまたはE-mailで下記宛お申込みください。  
①氏名，所属（大学もしくは勤務先），役職名または学年，〒，所在地，電話，FAX  
番号，
- ・申込締切後，参加いただく方に参加費の振込先口座番号をお知らせいたしますので，  
そこに参加費をお振込みください。
- ・当方で入金を確認次第，領収書兼参加証をお届けいたします。

**主 催：**財団法人千里ライフサイエンス振興財団

**問合せ・申込先**

財団法人千里ライフサイエンス振興財団  
千里ライフサイエンスセミナーX 3 係  
〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2  
千里ライフサイエンスセンタービル8階  
TEL：06-6873-2001 FAX：06-6873-2002  
E-mail：dnp@senri-life.or.jp  
URL：http://www.senri-life.or.jp

# 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2-174、三重大学医学部薬理学教室内に置く。

## 第2章 目的および事業

- 第3条** 本会は心脈管作動物質に関する研究の発展を図り、会員相互の連絡および関連機関との連絡を保ち、広く知識の交流を求めることを持つて目的とする。
- 第4条** 本会は前条の目的を達成するために次の事業を行う。
1. 学術講演会、学会等の開催
  2. 会誌および図書の発行
  3. 研究、調査および教育
  4. 関係学術団体との連絡および調整
  5. 心脈管作動物質に関する国際交流
  6. その他本会の目的達成に必要な事業

## 第3章 会 員

- 第5条** 本会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4,000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。
- 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。
- 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** 会計監事は理事より互選により選出し、会計監査を行う。

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

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

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

**第17条** 役員は次の事項に該当するときはその資格を失う。

1. 定期評議員会時に満65歳を過ぎていた場合
2. 3年間連続で、役員会等を正当な理由なくして欠席した場合

## 第5章 会 議

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

**第19条** 総会および評議員会は毎年1回これを開き、次の議事を行う。

1. 会務の報告
2. 会則の変更
3. その他必要と認める事項

**第20条** 臨時の総会、評議員会は理事会の議決があった時これを開く。

## 第6章 会 計

**第21条** 本会の事業年度は毎年1月1日より始まり、12月31日に終わる。

**第22条** 本会の会計は会費、各種補助金及び寄付金をもって充てる。

# 日本心脈管作動物質学会賛助会員

アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社

旭化成ファーマ株式会社

アステラス製薬株式会社

エーザイ株式会社

寿製薬株式会社

サノフィ・アベンティスグループ アベンティスファーマ株式会社

三共株式会社

第一製薬株式会社

武田薬品工業株式会社

田辺三菱製薬株式会社

デザイナーフーズ株式会社

デリカフーズ株式会社

日本新薬株式会社

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

バイエル薬品株式会社

萬有製薬株式会社

株式会社ポッカコーポレーション

《50音順》

日本心脈管作動物質学会役員

名誉会員

毛利喜久男 中川雅夫

第37回会長

下川宏明

理事

田中利男 (理事長)

岩尾洋 平田結喜緒 松岡博昭  
寒川賢治 下川宏明 辻本豪三

監事

飯島俊彦 平田恭信

評議員

〈基礎〉

浅野正久 朝山純 馬場明道 遠藤政夫  
古川安之 萩原正敏 飯島俊彦 藤野正光  
今泉祐治 石井邦明 石川智彦 伊藤猛雄  
伊東祐之 岩尾洋 金出英夫 伊藤賢治  
河南洋 加納英雄 川崎博己 寒川賢等  
増田弘毅 松尾理一 松村靖夫 黒瀬直人  
光山勝慶 三元輪聡 宮崎瑞夫 南野篤郎  
森田育男 成村成一 西田郁弘 中木敏夫  
中山貢一 成宮俊夫 岡村富夫 西村有平  
西山成治 大橋正史 曾我部正博 大島靖史  
佐々木泰誠 洪谷正光 高井真司 高倉伸幸  
末松和陽 多辻豪三 柳澤輝行 吉服部良之  
柳澤輝行 吉服部良之 藤田浩仁 藤田敏郎  
安東克之 檜垣實男 堀正二 平田恭信  
福田昇 廣岡良隆 石光俊彦 市来俊弘  
平田結喜緒 今西政仁 伊藤隆之 伊藤健次郎  
池田康夫 伊藤貞嘉 小林直彦 児玉逸雄  
伊藤幸夫 北上月正博 丸山征郎 丸山一男  
河野雅和 松岡博昭 中野越一 三浦総一郎  
丸山幸夫 永田博司 野出孝一 中尾一和  
永井良三 成瀬俊男 大内尉義彦 大柳光正  
成瀬光雄 荻原藤 榭原嘉和 佐々木富男  
小川久雄 荻原俊康 島本和明 澤田昌平  
楽木宏実 佐々木享 下川宏平 下門顕太郎  
洪谷正人 下川明仁 高橋克仁 吉栖正生

〈臨床〉

藤田浩仁 藤田敏郎 藤田敏郎  
東幸仁 平田恭信 平田恭信  
堀正二 市来俊弘 市来俊弘  
石光俊彦 伊藤健次郎 伊藤健次郎  
伊藤隆之 児玉逸雄 児玉逸雄  
小林直彦 丸山一男 丸山一男  
丸山征郎 三浦総一郎 三浦総一郎  
中野越一 中尾一和 中尾一和  
野出孝一 錦見俊雄 錦見俊雄  
大内尉義彦 大柳光正 大柳光正  
榭原嘉和 佐々木富男 佐々木富男  
島本和明 澤田昌平 澤田昌平  
島田和幸 下門顕太郎 下門顕太郎  
白土邦仁 鈴木善男 鈴木善男  
友池仁 横山光宏 横山光宏

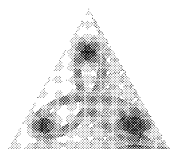
(ABC順)

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回研究会 塩野谷恵彦
- 第17回研究会 野々村慎昭
- 第18回研究会 河合忠一
- 第19回研究会 平則夫
- 第20回研究会 杉本恒明
- 第21回研究会 安孫子保
- 第22回研究会 外山淳治
- 第23回研究会 千葉茂俊
- 第24回研究会 中川雅夫
- 第25回研究会 室田誠逸
- 第26回研究会 猿田享男
- 第27回研究会 矢崎義雄
- 第28回研究会 田中利男
- 第29回研究会 竹下彰
- 第30回研究会 岩尾洋
- 第31回研究会 平田結喜緒
- 第32回研究会 荻原俊男
- 第33回研究会 藤田敏郎
- 第34回研究会 辻本豪三
- 第35回研究会 松岡博昭
- 第36回研究会 玉置俊晃

事務局

〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174 三重大学大学院医学系研究科薬理ゲノミクス分野内  
TEL 059-232-1111 (内線6343), FAX 059-232-1765



**MICARDIS**

胆汁排泄型持続性AT<sub>1</sub>受容体ブロッカー  
(テルミサルタン)

薬価基準収載

**ミカルディス<sup>®</sup>** 20mg  
錠 40mg

指定医薬品、処方せん医薬品  
(注意—医師等の処方せんにより使用すること) Micardis<sup>®</sup>Tablets



■「効能・効果」「用法・用量」「禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

発売

アステラス製薬株式会社

東京都板橋区連根3-17-1

[資料請求先] 本社 / 東京都中央区日本橋本町2-3-11

製造販売

日本ベーリンガーインゲルハム株式会社

東京都品川区大崎2丁目1番1号

資料請求先: メディカルフェアース部Dセンターグループ

07/10作成 A4 1/2 C 04

日本心脈管作動物質学会誌

血管 第30巻 4号

2007年12月28日発行

発行人 田中利男

三重大学大学院医学系研究科

薬理ゲノミクス分野

発行所 日本心脈管作動物質学会事務局

〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174

三重大学大学院医学系研究科

薬理ゲノミクス分野内

TEL 059-232-1111 (内線6343)

FAX 059-232-1765

<http://www.jscr.medic.mie-u.ac.jp>

印刷所 合資会社 黒川印刷

〒514-0008 三重県津市上浜町2-11

- ・ 総 編 集 長 平 田 結喜緒 (東京医科歯科大学大学院分子内分泌内科学)
- ・ ベーシック編集長 岩 尾 洋 (大阪市立大学大学院医学研究科分子病態薬理学)
- ・ インフォマティクス編集長 田 中 利 男 (三重大学大学院医学系研究科薬理ゲノミクス)
- ・ ゲノミクス編集長 辻 本 豪 三 (京都大学大学院薬学研究科ゲノム創薬科学)
- ・ クリニカル編集長 伊 藤 正 明 (三重大学大学院循環器内科学)