

血管

VOL48No.3/2025
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

CPCR2025

第35回日本循環薬理学会
第55回日本心脈管作動物質学会 合同開催

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

『進展する異分野融合研究』

会 期：2025年12月5日（金）～6日（土）

会 場：米子コンベンションセンターBIG SHIP
〒683-0043 鳥取県米子市末広町294

会 長：山本 一博
（国立循環器病研究センター 病院長）

事務局：鳥取大学医学部薬理学・薬物療法学
担当：市原 克則
〒683-8503 鳥取県米子市西町86
TEL: 0859-38-6163
E-mail: cpcr2025yonago@gmail.com

学会ホームページ：<https://cpcr2025yonago.jp/>

- ・ 開催形式は、現地開催を予定しております。
- ・ 事前参加登録は終了いたしました。
当日参加も歓迎いたします。
- ・ 学会ホームページにお知らせや最新の情報を
掲載いたしますので、ご覧ください。

* 「会場アクセスマップ」は次頁参照



↑↑↑

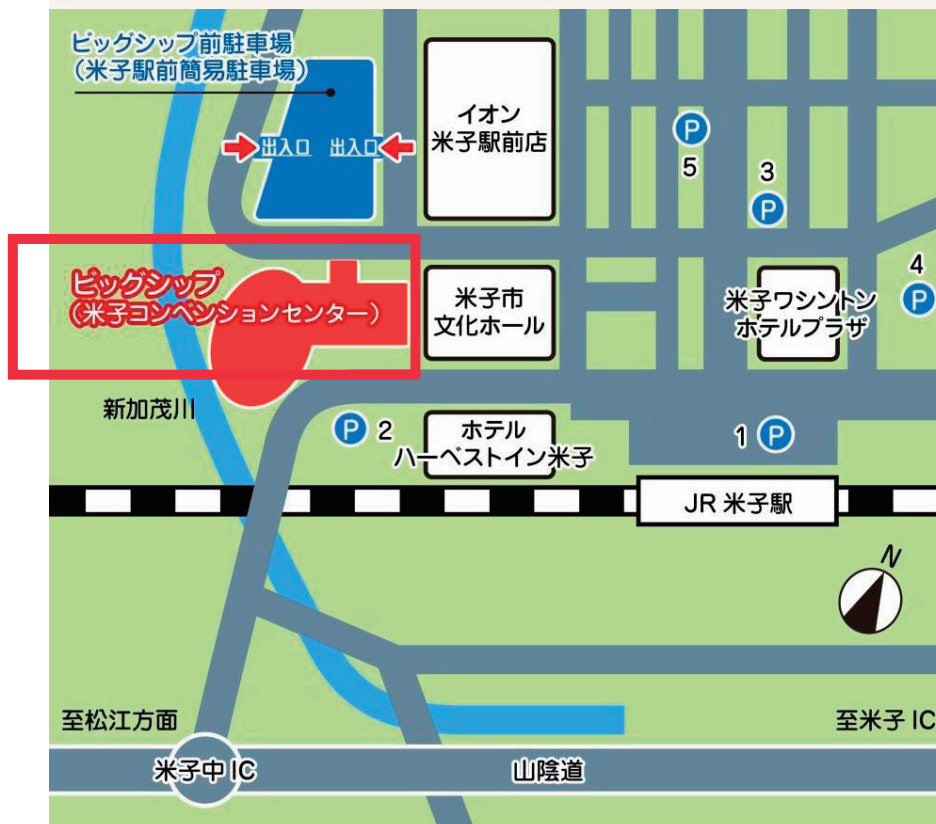
学会HPはこちら

会場アクセスマップ (米子コンベンションセンターBIG SHIP)

鉄道を利用した場合



発	着	所要時間	経路
東京	米子	約5時間20分	特急（新幹線・伯備線）
新大阪	米子	約2時間45分	特急（新幹線・伯備線）
博多	米子	約3時間50分	特急（新幹線・伯備線）
岡山	米子	約2時間	特急（伯備線）



アクセス

- ・ JR米子駅北口から徒歩7分
- ・ 米子空港から車で約25分
- ・ 米子自動車道米子I.C、山陰自動車道（鳥取市方面）からお越しの場合
→米子中I.Cから車で約5分
- ・ 松江方面からお越しの場合 →米子西I.Cを下りてください。

《日本心脈管作動物質学会の入会および各種届出について》

1. 年会費：5,000円
2. 会計年度：1月1日から12月31日まで。
3. 特典：学会誌「血管」を年3回発行します。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/~jscri-society/>

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

■総説

能動的低代謝“トーパー”を制御する心脈管作動物質：新たな循環制御の可能性

松井 一真, 大石 佳苗, 椎村 祐樹, 井上 泰良, 佐藤 貴弘…………… 119

■総説

血管新生研究－継往開来－

坂上 倫久, 東山 繁樹…………… 129

■ *Review*

Cardiovascular Active Substances Regulating the Hypometabolic State “Torpor” :
Toward a Novel Concept of Circulatory Control

Kazuma Matsui, Kanae Oishi, Yuki Shiimura

Taito Inoue, Takahiro Sato 119

■ *Review*

Angiogenesis Research : From Heritage to Future Advances

Tomohisa Sakaue, Shigeki Higashiyama 129

●総説

能動的低代謝“トーパー”を制御する心脈管作動物質：新たな循環制御の可能性

松井 一真、大石 佳苗、椎村 祐樹、井上 泰良、佐藤 貴弘

要 旨

日内休眠（daily torpor；以下、トーパー）は、動物が自発的に代謝を低下させる生理現象である。体温や心拍、血圧が大きく低下しても生理機能が失われることはなく、一定の制御のもとで維持される。このような代謝抑制は、飢餓や寒冷といった環境変化への適応として進化的に獲得されたと考えられ、循環機能の再構成や臓器血流の選択的維持といった特徴を伴う。ヒトにおいて同様の現象は確認されていないが、その分子基盤を理解することは臓器保護や代謝制御の観点から重要である。近年、トーパーの誘導と維持に関与する因子として心脈管作動物質の役割が注目されている。とくにグレリンは、交感神経系を介して血圧調節や体温低下に関与することが動物実験で示されており、受容体レベルでの因果性も支持されつつある。一方、ナトリウム利尿ペプチドやレプチンなど、他の因子についてもトーパーとの関連が報告されており、今後の研究によってその役割がさらに明らかになっていくものと考えられる。本稿では、代表的な心脈管作動物質とトーパーとの関連を整理し、能動的低代謝の理解が医療分野にもたらしうる展開について考察する。

Key words：心脈管作動物質、能動的低代謝、トーパー、グレリン

I. はじめに

体温や血圧、心拍数の調節は、生体の恒常性維持に不可欠な要素であり、外部環境や代謝の変化に応じて柔軟に制御されている。この調節機構は、覚醒時に限らず、代謝が著しく抑制された状態でも破綻することなく維持される。すなわち、生体は低代謝状態においても必要な機能を選択的に保ち、生命活動を継続している。

トーパーは、飢餓や寒冷といった厳しい環境変化に適応するために、動物が能動的に代謝を低下させる現象である。トーパーが誘導されると体温の低下とともに、心拍数や血圧も低下する一方で、エネルギー消費を抑制しつつ重要な生命活動を維持することが可能となる。マウスやリスといった小型哺乳類、さらにはハチドリなどの小型鳥類においても観察されており、生存戦略として獲得されたと考えられている^{1, 2)}。

これまでの研究から、トーパーの制御には複数の内因

性因子が関与している可能性が示されており、最近では、心脈管系に作用するホルモンやペプチドの役割にも注目が集まっている。循環機能の再構成や臓器血流の選択的維持に、これらの物質がどのように関与しているのかを明らかにすることは、低代謝状態の理解に直結する課題である。

本稿では、トーパーにおける心脈管作動物質の働きを概観し、われわれの研究成果を含む最近の知見を紹介する。さらに、これらの知見が臓器保護や代謝制御といった医療分野の応用へ発展しうる可能性についても議論する。

II. 能動的低代謝としてのトーパー：定義と生理的特徴

トーパーは能動的に誘導される低代謝状態であり、代謝が大きく低下するとともに、体温低下に加えて心拍数や血圧も一時的に低下する（図1, 2）。この短時間の低代謝状態は、長期間持続する冬眠と区別される（表1）。両者は持続時間や発現周期、代謝抑制の深さなどで異なるが、共通して能動的な低代謝を可能とする点で進化的

に獲得された適応現象である。マウスなどの小型哺乳類では、環境温度に依存して体温が低下し、しばしば30℃未満（多くの条件では20℃前後）に達し、トーパーとして観察されている^{1, 2)}。このとき血圧や心拍も顕著に低下するが、再給餌や環境温度の上昇により速やかに回復することを我々は観察している^{3, 4)}。さらに、絶食によって誘導されるトーパーは睡眠・覚醒状態と密接に関連しており、特にNREM睡眠から移行することが報告されている⁵⁾。

トーパーでは、体温や、血圧・心拍が大きく低下しても生理機能は可逆的に維持され、秩序だった制御のもとで調節されている³⁻⁵⁾。齧歯類を用いた実験では、絶食によるエネルギー不足がトーパーを誘導することが示さ

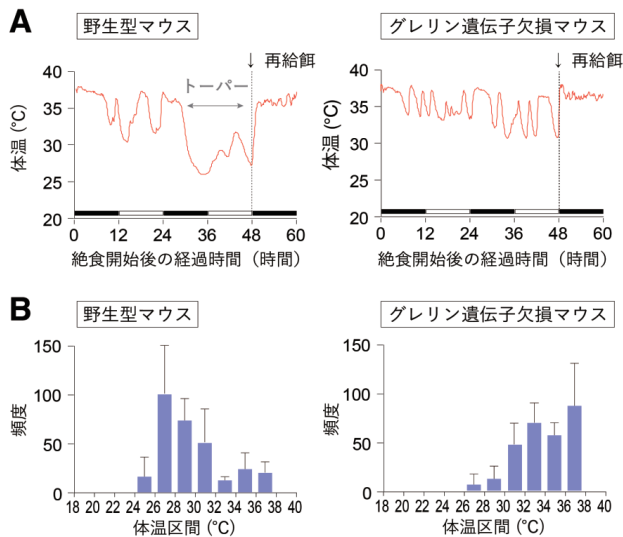


図1. トーパー誘導時の体温推移（文献3を改変）

(A) 絶食および再給餌に伴う体温推移。テレメトリー自動計測システムにより5分間隔で測定している。野生型マウスでは絶食により著しい体温低下であるトーパーが生じ、再給餌により速やかに正常値に戻る。一方、グレリン遺伝子欠損マウスでは体温低下はみられない。横軸の黒四角は活動期（暗期）、白四角は休息期（明期）を示す。(B) トーパーが生じる時間である、24-48時間における体温のヒストグラム。野生型マウスでは低体温の分布が多いのに対し、グレリン遺伝子欠損マウスでは高体温域に偏る。

表1. トーパーと冬眠の比較

特徴	トーパー	冬眠
発現様式	数時間～1日程度の短周期で繰り返す現象	数日～数週間にわたり連続的に持続する状態
発現頻度	日周性（毎日または短周期で出現）	季節性（主に冬季に出現）
体温低下	環境温度に依存し20℃前後まで低下	低温環境に適応し5℃前後まで低下
代謝抑制	数時間単位で可逆的に抑制される代謝状態	季節的な光周期変化やホルモン変動により制御される代謝状態
誘因	絶食、低環境温度など急性の環境要因	日長・気温変化やホルモン変動など季節的要因
主なモデル動物	マウス、ジャンガリアンハムスターなど	シマリス、ゴールデンハムスター、コウモリ、クマ など

れており、代謝状態が室温程度まで低下した後でも、再給餌や環境温度の上昇によって速やかに回復することが確認されている^{3, 4)}。

トーパーは通常、数時間から1日程度の短期的かつ可逆的な低代謝現象であり、絶食や寒冷などに応じて日周期的に繰り返し発現する^{1, 2)}。これに対して冬眠（hibernation）は、数日から数週間持続する長期の低代謝状態で、体温や代謝がより大きく低下し、覚醒と休眠が周期的に繰り返される点が特徴である⁶⁻⁸⁾。両者はいずれもエネルギー節約と環境適応を目的とする、生理現象である。

研究の歴史を振り返ると、20世紀前半にはリスやコウモリの冬眠研究が盛んに行われ、当初は「生命活動が停止した状態」と理解されることもあった。しかしその後、呼吸や循環が秩序立って調整されていることが示され^{2, 9, 10)}、比較生理学の主要なテーマとなった。1980年代以降はエネルギー代謝や褐色脂肪組織による熱産生、

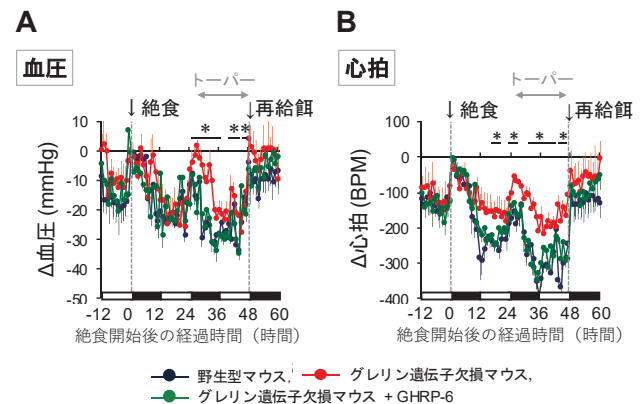


図2. トーパー誘導時の血圧・心拍の推移（文献4を改変）

絶食および再給餌に伴う血圧(A)と心拍(B)の推移。テレメトリー自動計測システムで5分間隔で測定した。野生型マウスでは絶食により血圧・心拍が低下し、再給餌で速やかに回復するが、グレリン遺伝子欠損マウスでは十分に低下しない。しかし、グレリン遺伝子欠損マウスにグレリン受容体アゴニスト GHRP-6 を浸透圧ミニポンプで投与すると、野生型と同様の推移を示す。

臓器血流の変化などが詳しく調べられ^{6, 8, 10)}、哺乳類や鳥類に共通する「日周性トーパー」と「季節性冬眠」の違いが整理されてきた^{2, 7)}。さらに近年は、遺伝子改変動物や薬理的介入を用いて、特定のホルモンや受容体がトーパー誘導に必要であることが示されつつある¹¹⁻¹³⁾。アデノシンが冬眠動物の脳でトーパー移行に関与することを示した報告や¹¹⁾、マウスでアデノシンA₁受容体シグナルが日周性トーパーの誘導に必須であることを示した研究¹²⁾、さらにはA₁受容体作動薬によって低体温が部分的に再現されることを報告した研究¹³⁾などがあり、分子や受容体レベルでの理解が大きく進展している。

このように、トーパーは単なるエネルギー節約ではなく、環境に応じて体の機能全体が柔軟に再構築される状態である。冬眠との比較を通じて共通する仕組みと異なる特徴が整理され、能動的な低代謝の理解が深まりつつある。

Ⅲ. トーパーにおける循環調節機構

トーパーは代謝全体の低下を伴う生理状態であり、体温低下とともに血圧や心拍も顕著に低下する。その結果、全身的には血流が低下し、いわゆる低灌流状態となる。ただし、この低灌流は一様ではなく、臓器ごとに血流調節が異なる傾向が報告されている^{14, 15)}。このような再配分は、限られたエネルギー資源を生存に必須な臓器に集中させる戦略と考えられる。

我々は、トーパー誘導期においてグレリンが褐色脂肪組織に inputs する交感神経活動を抑制すること、さらに心拍変動解析によって交感神経活動の抑制が確認されることを報告している^{3, 4)}。また、冬眠や低体温モデルの研究から、臓器ごとに循環調節の様式が異なることが示唆されている^{14, 15)}。このような選択的な神経活動と血流分配の調節は、臓器ごとのエネルギー需要と保護戦略に密

接に関わっていると考えられる。

また、血管反応性の変化も報告されている。ゴールデンハムスターの冬眠モデルでは、内皮依存性の血管拡張反応が低下しており、その要因として一酸化窒素(NO)産生経路の変化が示唆されている¹⁶⁾。さらに、エンドセリンやレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)など血管収縮因子の関与が強まる可能性も指摘されている。一方で、血管拡張能は一様ではなく、季節や代謝状態によって変動することが知られている。トーパーや冬眠のモデルでは、例えばリスにおいて、冬眠初期と覚醒直前で拡張反応が異なると報告されている。

われわれの研究では、グレリン遺伝子欠損マウスにおいて、トーパーの誘導や維持の過程で心拍や血圧の変動が大きくなり、循環機能が不安定化することが観察された⁴⁾。このことから、交感神経の抑制だけではなく、末梢血管の調節異常も循環の不安定性に関与している可能性が示唆される。さらに、低体温下では心筋の活動電位やイオンチャネルの性質も変化し、不整脈のリスクが高まると考えられる¹⁷⁾。実際、非冬眠動物では低体温で致命的な不整脈が頻発する一方、冬眠動物では耐性が報告されており¹⁸⁻²⁰⁾、心筋内カルシウム調節やギャップ結合の強化に関与している可能性がある。

このように、トーパーにおける循環調節は単なる機能低下ではなく、重要臓器の保護、血流再配分、末梢血管制御、不整脈耐性といった多層的な再編成によって成立していると考えられる。

Ⅳ. トーパー制御に関与する心脈管作動物質

1) トーパーに対する代表的な心脈管作動物質の作用

トーパーは中枢の神経機構のみならず、末梢で作用するホルモンやペプチドによっても調節されている。とくに循環機能に影響を及ぼす内因性の心脈管作動物質は、

表2. トーパー誘導に関与する心脈管作動物質

心脈管作動物質	受容体	トーパーにおける機能	モデル動物	備考
ナトリウム利尿ペプチド	NPR-A	褐色脂肪の熱産生を活性化, トーパーを直接制御した報告は限定的	マウス	冬眠リス心臓でANPの発現が維持 または増強
エンドセリン	ETA/ETB	局所血流再配分の可能性, トーパーでの直接的証拠は限定的	—	
アンジオテンシンⅡ	AT1	RAASが循環・体液調節を介して トーパー維持に関与する可能性	マウス, ジュウサンセンジリス	冬眠リスで血漿レニン活性上昇・ 糸球体構造変化が報告
レプチン	LEPR	高レプチン状態ではトーパー抑制, レプチン抵抗性が発現許容因子	マウス, シベリアン ハムスター	
グレリン	GHSR	絶食時トーパー誘導に必須, 血圧・心拍の低下を制御	マウス	

代謝の低下に伴う血圧や心拍の調整、臓器血流の再配分などを通じて、トーパーの誘導と維持に関与する可能性がある。本章では、これまでにトーパーとの関連が報告されてきた代表的な心脈管作動物質について整理する（表2）。

a) ナトリウム利尿ペプチド (ANP)：ANPは主に心房から分泌されるホルモンで、腎臓に作用してナトリウム排泄を促進し、体液量を減少させる。さらに、血管拡張作用によって末梢抵抗を下げ、血圧を低下させる。

近年、褐色脂肪細胞にもANP受容体が発現していることが報告され、心脈管系以外への作用が注目されている^{21, 22)}。褐色脂肪細胞は熱産生を担う特殊な脂肪細胞であり、ミトコンドリア内膜に存在するuncoupling protein 1 (UCP1) を介して熱を産生する。この仕組みは、能動的な低代謝状態における体温調節やエネルギー代謝に重要な役割を果たしている。実際、寒冷環境下でANPを投与したマウスでは寒冷耐性が高まり、白色脂肪の褐色化が促進されることが確認されている²³⁾。さらに、リス科の動物では冬眠期の心臓においてANPが発現しており、その局在変化が低温・低代謝環境への心血管系の適応に関与することが示唆されている²⁴⁾。

これらの知見は、ANPが循環調節にとどまらず、エネルギー制御や低代謝状態への適応にも関与していることを示しており、トーパーや冬眠との関連において重要な役割を担う可能性がある。

b) エンドセリン (ET-1)：ET-1は最も強力な血管収縮因子のひとつであり、血管トーンの局所調節に深く関与する。トーパーや冬眠の状態では全身的な血流は低下するが、脳や心臓など生命維持に必須な臓器では、他の臓器に比べて相対的に血流が維持されることが報告されている^{14, 15)}。さらにET-1は血管床選択的に作用し、血管床ごとに異なる反応を引き起こしうることが示されている（例：意識下ウサギで腎血管抵抗は上昇する一方、後肢血流は増加）²⁵⁾。これらの知見から、ET-1を含む局所調節因子が血流再配分的一端を担う可能性があると考えられるが、トーパーや冬眠の状況にある個体での関与を直接示す証拠は現時点では限定的である。また、ET-1の作用は受容体サブタイプ (ETA/ETB) の分布によって異なるため、臓器特異的な役割の解明が今後の課題である。

c) レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系：レニンは主に腎臓の傍糸球体細胞から分泌され、アン

ジオテンシノーゲンをアンジオテンシン I に変換する。アンジオテンシンIはアンジオテンシン変換酵素 (ACE) によってアンジオテンシン II となり、血管収縮による血圧上昇やアルドステロン分泌の促進を引き起こす。アルドステロンは腎臓でのナトリウム再吸収を増加させ、体液量の維持に寄与する。このようにRAASは循環系の恒常性を支える重要な経路である。

トーパーそのものにおけるRAASの変化を直接検証した報告は限られるが、冬眠研究から得られた知見は重要な示唆を与えている。たとえばリス科動物を対象とした研究では、腎臓の糸球体におけるろ過構造が夏季と比べて冬眠初期には有意に減少し、冬眠後期には夏季レベルに戻る傾向が観察されている²⁶⁾。

また、トーパーや冬眠の研究では、レニン活性が非低代謝時と同程度であっても、低代謝状態の持続に比例してレニン活性やアルドステロン濃度が上昇し、覚醒過程にRAASが関与する可能性が指摘されている。

さらに冬眠モデルを用いた薬理学的実験では、ジュウサンセンジリスにアンジオテンシン II を投与すると覚醒が遅延し、ACE阻害薬の投与により再トーパー入りが促進されることが報告されている²⁷⁾。

このようにRAASは、冬眠で得られた知見を背景に、トーパーの維持や覚醒調節にも関与する可能性が考えられる。循環調節や体液恒常性の維持を担うと同時に、臓器保護や血流再配分への寄与も示唆されており、医療応用の観点からも注目される。

d) レプチン：レプチンは主に脂肪組織から分泌されるホルモンであり²⁸⁾、体重調節やエネルギーバランスの維持に重要である²⁸⁻³⁰⁾。血中に分泌されたレプチンは脳の視床下部に作用し、食欲を抑制するとともにエネルギー消費を促進する²⁹⁾。体脂肪量が増加するとレプチン分泌が高まり、食欲抑制と基礎代謝率の上昇をもたらす。反対に体脂肪量が減少するとレプチン分泌も低下し、食欲は増加する³⁰⁾。

さらにレプチンは中枢神経系を介して交感神経を刺激し、血管収縮や心拍数増加を引き起こす^{31, 32)}。この作用により血圧を上昇させ、循環調整に寄与する。過剰なレプチン分泌は心血管リスクを高める要因ともなり、臨床的に注目されている³²⁾。肥満ではレプチン分泌量が増加、血圧上昇や動脈硬化の進行に関与するほか、慢性的な高レプチン状態が続くことでレプチン抵抗性が生じ、その作用が減弱する^{33, 34)}。

冬眠前の肥育期には脂肪蓄積が必要であり、この時期にレプチン抵抗性が生じることで食欲が維持され、効率的な脂肪蓄積が可能になると考えられる³⁵⁾。これ

は冬眠動物におけるエネルギー貯蔵の適応機構と考えられる。加えて、レプチンは急性にはNO依存的な血管拡張を介して血圧を低下させる一方、慢性的に高レプチン血症が続くと交感神経活性化を介して高血圧に寄与する^{31, 36)}。この二面性は、トーパー中の血圧調節におけるレプチンの役割を複雑にしている可能性がある³⁶⁾。

- e) グレリン：グレリンは主に胃から分泌されるペプチドホルモンで、視床下部に作用して摂食を促進するとともに成長ホルモンの分泌を刺激する³⁷⁾。レプチンが食欲抑制に働くのに対し、グレリンは摂食を促進し、体重維持やエネルギーバランスの調整に重要な役割を果たしている³⁸⁾。

近年の研究から、グレリン受容体 (GHSR) は消化器系にとどまらず、心筋や血管にも発現していることが示されており、血圧低下や血管拡張、心保護作用を介して循環機能の恒常性に関与する可能性が示されている^{39, 40)}。このことから、グレリンは本来の摂食や代謝の調節作用に加えて、心血管系への作用も持つホルモンとして注目されている。

われわれの研究から、グレリンがトーパー誘導に必須であることが明らかになった (図1, 2)。野生型マウスでは絶食によりトーパーが誘導されるのに対し、グレリン遺伝子欠損マウスでは同じ条件下でもトーパーは誘導されなかった。しかし、グレリン遺伝子欠損マウスにグレリン受容体作動薬である GHRP-6 を持続投与すると、トーパーは誘導された^{3, 4)}。これらの知見は、グレリンが能動的な低代謝状態への移行そのものに関与していることを示す。

さらに、トーパーの誘導時にみられる交感神経活動の抑制と、それに伴う血圧や心拍の低下は、グレリンによって制御されている可能性が高い。実際、グレリン遺伝子欠損マウスでは、絶食下でも血圧や心拍の十分な低下が起らないことに加え、血圧や心拍の変動が大きくなったことから、循環調節の不安定化が示唆された⁴⁾ (図1, 2)。この結果は、グレリンが交感神経の抑制と末梢血管の調節の両面から循環再編成を支えていることを示している。

以上のように、グレリンは摂食促進因子にとどまらず、能動的な低代謝の誘導と維持に関わる心脈管作動物質として位置づけられる。

2) 心脈管作動物質の受容体とトーパー

心脈管作動物質の作用は、それぞれが結合する受容体を介して発揮される。そのため、受容体レベルでの知見を

整理することは、トーパー成立の仕組みを理解するうえで重要である。これまでの研究成果から、心脈管作動物質の受容体は、トーパー発現に直接関与するものと、循環・代謝調節を通じてその成立に寄与すると考えられるものに分けられる。

因果関係が生理的条件下で支持されている受容体としては、グレリン受容体とレプチン受容体 (LEPR) が挙げられる。我々の研究を含む一連の報告では、グレリンやその作動薬を用いた解析から、絶食時におけるトーパーの誘導や循環系の変化がGHSRを介して生じることが示され、GHSRシグナルがトーパーの成立に不可欠な役割を果たすことが明らかになっている^{3, 4, 37-40)}。また、レプチンおよびその受容体シグナルはトーパーを抑制的に作用し、血中レプチンの低下によってトーパーが生じやすくなることが報告されている²⁸⁻³⁶⁾。一方、アデノシンは中枢神経系でA₁受容体に作用し、薬理的な介入により心拍数や体温を急速に低下させて、トーパーを誘導できることが示されている¹¹⁻¹³⁾。このように、アデノシンが急性の薬理的因子としてトーパーを再現できるのに対し、グレリンは生理的条件下でトーパーを成立させる基盤的な因子として位置づけられる。

循環・代謝調節を通じて関与が示唆される受容体としては、ANPの主要な受容体であるNPR-Aがある。この受容体は褐色脂肪組織で熱産生を活性化する経路が詳細に解析されているが^{21, 23)}、トーパーそのものを受容体レベルで操作した報告は限られている。また、アドレノメデュリンのCLR-RAMP複合体や⁴¹⁾、一酸化窒素のsGCシグナルも同様であり⁴²⁾、体温調節や血管反応性に関与することは確立しているものの、トーパーへの直接的な因果性を示す証拠は十分ではない。さらに、RAAS系のAT₁受容体についてはリス科動物の冬眠における低代謝状態に影響を与えることが報告されているが^{26, 27)}、トーパーに直結する知見はまだ限られる。加えて、ET-1は内皮由来の強力な血管収縮ペプチドであり、局所の血管トーン調節に関与することが示されている²⁵⁾。ただし、トーパーや冬眠の状況にある個体でETA/ETB受容体シグナルが血流再配分に寄与するかどうかは、受容体レベルでの直接的な証拠が乏しく、今後の検証が求められる。

このように受容体レベルでの知見を整理することで、心脈管作動物質がトーパーの成立や維持にどのように関与しているのかを理解する手がかりとなる。とくに、グレリンとレプチンは摂食制御において拮抗的に作用することが知られており、その拮抗関係がトーパー発現の閾値やダイナミクスに影響を及ぼしている可能性がある。

V. 医療への応用可能性

トーパーは、動物が能動的に代謝を抑制し、生命活動を最小限に保つ高度な生理現象である。ヒトでは薬理的に安全なトーパー状態を誘導する技術は未確立だが、実現に向けた基礎・応用研究が進展しており、冬眠研究から得られる知見もこれを支える重要な情報源となっている。

臓器移植では、保存中の代謝を抑えることで摘出後の組織損傷を遅らせ、移植後の機能を保つ可能性がある。近年、肝臓を対象に低温酸素化機械灌流 (HOPE) や静的冷保存と比較した保存手法の改善が複数報告されており^{43,44)}、これらは保存中の代謝抑制に基づいた臓器保護をめざす試みと理解できる。

心筋梗塞や脳梗塞の再灌流障害についても、代謝抑制による組織保護が注目される。冬眠動物では再灌流時の組織障害が生じにくいことが知られており⁴⁵⁾、低代謝に伴う細胞保護機構の存在を示唆する知見として、トーパー様の代謝制御を理解するために重要である。

がん治療に関しては、腫瘍細胞が高代謝である特性を利用し、低代謝誘導によって進行抑制や治療効果の増強を狙う戦略が提案されている^{10,46)}。さらに、冬眠動物由来の血漿が腫瘍抑制作用を示す報告や、中枢神経への薬理的介入でマウスにトーパーを誘導できる知見も現れており⁴⁷⁾、低代謝制御の臨床応用の可能性が広がっている。

一方、長期臥床に伴うサルコペニアの予防も、能動的低代謝の医学的応用として関心を集めている。冬眠動物では活動が制限されても骨格筋量が維持され、覚醒後には速やかに通常の運動機能を再開できることが示されている⁴⁸⁾。この仕組みを応用することで、入院患者や高齢者における筋量減少の抑制やリハビリ効率の改善が期待される。

このように、能動的低代謝を安全かつ可逆的に誘導する技術の確立は、次世代の治療手段として大きな意義を持つ。今後は、特定のホルモンや神経経路を標的とする薬理的介入により、ヒトでの実現可能性を基礎・臨床の両面から検証することが重要課題となる。

VI. おわりに

トーパーは、動物が自発的に代謝を抑制し、体温や循環機能を大きく低下させながらも、生理機能を可逆的に維持する高度な適応現象である^{1,2)}。この状態には、心脈管作動物質をはじめとする様々な内因性因子が関与し、循環機能の再構成や臓器血流の選択的維持といった特徴

的な調節がみられる^{15,17-19)}。

本稿では、代表的な心脈管作動物質の役割と、それらがトーパーの誘導・維持に及ぼす影響について、既存の知見とわれわれの研究成果をもとに整理した。これらの研究は、能動的な低代謝状態がいかに高度に制御された生理現象であるかを理解するうえで重要な示唆を与える。

今後、トーパーに関わる分子基盤や神経・内分泌系の相互作用がさらに明らかにされれば、臓器保護や代謝制御といった臨床的課題に対して、新たな介入戦略の開発につながる可能性がある。ただし、ヒトにおいて安全かつ可逆的にトーパーを誘導できるかどうかは依然として未解決の課題であり、基礎研究と臨床研究の橋渡しが強く求められる。その実現は、生命科学と医学を結び、新たな研究領域を切りひらくことにつながるものと期待される。

利益相反

すべての著者に開示すべき利益相反はありません。

REFERENCES

- Geiser F. Metabolic rate and body temperature reduction during hibernation and daily torpor. *Annu Rev Physiol*. 2004 ; 66 : 239–274.
- Ruf T, Geiser F. Daily torpor and hibernation in birds and mammals. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2015 ; 90 (3) : 891–926.
- Sato T, Oishi K, Koga D, Ida T, Sakai Y, Kangawa K, Kojima M. Thermoregulatory role of ghrelin in the induction of torpor under a restricted feeding condition. *Scientific Reports*. 2021 ; 13 : 11 : 17954.
- Matsui K, Ida T, Oishi K, Kojima M, Sato T. Ghrelin is essential for lowering blood pressure during torpor. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 ; 15 : 1487028.
- Huang Y-G, Flaherty SJ, Potheary CA, Foster RG, Peirson SN, Vyazovskiy VV. The relationship between fasting-induced torpor, sleep and wakefulness in laboratory mice. *Sleep*. 2021 ; 44 (9) : zsab093.
- Nedergaard J, Cannon B. Preferential utilization of brown adipose tissue lipids during arousal from hibernation in hamsters. *Am J Physiol*. 1984 Sep ; 247 (3 Pt 2) : R506–R512.
- Wilz M, Heldmaier G. Comparison of hibernation, estivation and daily torpor in the edible dormouse, *Glis glis*. *J Comp Physiol B*. 2000 Nov ; 170 (7) : 511–521.
- Elvert R, Heldmaier G. Cardiorespiratory and metabolic reactions during entrance into torpor in dormice, *Glis glis*. *J Exp Biol*. 2005 Apr ; 208 (Pt

- 7) : 1373–1383.
9. Geiser F. Evolution of daily torpor and hibernation in birds and mammals : importance of body size. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1998 ; Sep ; 25 (9) : 736–739.
10. Storey KB, Storey JM. Metabolic rate depression and biochemical adaptation in anaerobiosis, hibernation and estivation. *Q Rev Biol.* 1990 ; 65 (2) : 145–174.
11. Jinka TR, Tøien ø, Drew KL. Season primes the brain in an Arctic hibernator to facilitate entrance into torpor mediated by adenosine A₁ receptors. *J Neurosci.* 2011 Jul 27 ; 31 (30) : 10752–10758.
12. Iliff BW, Swoap SJ. Central adenosine receptor signaling is necessary for daily torpor in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012 Sep 1 ; 303 (5) : R477–R484.
13. Vicent MA, Borre ED, Swoap SJ. Central activation of the A₁ adenosine receptor in fed mice recapitulates only some of the attributes of daily torpor. *J Comp Physiol B.* 2017 Jul ; 187 (5 – 6) : 835–845.
14. Sjöquist PO, Duker G, Johansson BW. Effects of induced hypothermia on organ blood flow in a hibernator and a nonhibernator. *Cryobiology.* 1986 Oct ; 23 (5) : 440–446.
15. Osborne PG, Sato J, Shuke N, Hashimoto M. Sympathetic alpha-adrenergic regulation of blood flow and volume in hamsters arousing from hibernation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005 Aug ; 289 (2) : R554–R562.
16. Saito H, Thapaliya S, Matsuyama H, Nishimura M, Unno T, Komori S, Takewaki T. Reversible impairment of endothelium-dependent relaxation in golden hamster carotid arteries during hibernation. *J Physiol.* 2002 Apr 1 ; 540 (Pt 1) : 285–294.
17. Bjørnstad H, Tande PM, Refsum H. Cardiac electrophysiology during hypothermia. Implications for medical treatment. *Arctic Med Res.* 1991 ; 50 Suppl 6 : 71–75.
18. Fedorov VV, Glukhov A, Sudharshan S, Rgorov Y, Rosenshtaukh L, Efimov IR. Electrophysiological mechanisms of antiarrhythmic protection during hypothermia in winter hibernating versus nonhibernating mammals. *Heart Rhythm.* 2008 ; 5 (11) : 1587–1596.
19. Milsom WK, Zimmer MB, Harris MB. Regulation of cardiac rhythm in hibernating mammals. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 1999 Dec ; 124 (4) : 383–391.
20. Shimaoka H, Kawaguchi T, Morikawa K, Sano Y, Naitou K, Nakamori H, Shiina T, Shimizu Y. Induction of hibernation-like hypothermia by central activation of the A₁ adenosine receptor in a non-hibernator, the rat. *J Physiol Sci.* 2018 Jul ; 68 (4) : 425–430.
21. Kimura H, Nagoshi T, Oi Y, Yoshii A, Tanaka Y, Takahashi H, Kashiwagi Y, Tanaka T, Yoshimura M. Treatment with atrial natriuretic peptide induces adipose tissue browning and exerts thermogenic actions in vivo. *Sci Rep.* 2021 ; 11 (1) : 17466.
22. Carper D, Coué M, Nascimento EBM, Barquissau V, Lagarde D, Pestourie C, Laurens C, Petit JV, Soty M, Monbrun L, Marques M-A, Jeanson Y, Sainte-Marie Y, Mairal A, Déjean S, Tavernier G, Viguerie N, Bourlier V, Lezoualc' h F, Carrière A, Saris WHM, Astrup A, Casteilla L, Mithieux G, van Marken Lichtenbelt W, Langin D, Schrauwen P, Moro C. Atrial natriuretic peptide orchestrates a coordinated physiological response to fuel non-shivering thermogenesis. *Cell Rep.* 2020 ; 32 (8) : 108075.
23. Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, Ailhaud G, Dessi-Fulgheri P, Zhang C, Takahashi N, Sarzani R, Collins S. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest.* 2012 Mar ; 122 (3) : 1022–1036.
24. Öztöp M, Özbek M, Liman N, Beyaz F, Ergün E, Ergün L. Localization profiles of natriuretic peptides in the hearts of pre-hibernating and hibernating Anatolian ground squirrels (*Spermophilus xanthoprimum*). *Vet Res Commun.* 2019 May ; 43 (2) : 45–65.
25. Cocks TM, Broughton A, Dib M, Sudhir K, Angus JA. Endothelin is blood vessel selective : studies on a variety of human and dog vessels in vitro and on regional blood flow in the conscious rabbit. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1989 Apr ; 16 (4) : 243–246.
26. Anderson DG, Lopez GA, Bewernick D, Brazal S, Ponder J, Russom JM. Changes in renal morphology and renin secretion in the golden-mantled ground squirrel (*Spermophilus lateralis*) during activity and hibernation. *Cell Tissue Res.* 1990 Oct ; 262 (1) : 99–104.
27. Weekley B, Harlow HJ. Effects of pharmacological manipulation of the renin-angiotensin system on the hibernation cycle of the 13-lined ground squirrel (*Spermophilus tridecemlineatus*). *Physiol Behav.* 1985 Jan ; 34 (1) : 147–149.
28. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994 Dec 1 ; 372 (6505) : 425–432.
29. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science.* 1995 Jul 28 ; 269 (5223) : 543–546.
30. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein : evidence for a peripheral signal linking adiposity and central

- neural networks. *Science*. 1995 Jul 28;269 (5223) : 546–549.
31. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest*. 1997 Jul 15 ; 100 (2) : 270–278.
32. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension*. 1998 Jan ; 31 (1 Pt 2) : 409–414.
33. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Löllmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice : evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med*. 1995 Dec ; 1 (12) : 1311–1314.
34. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension : interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015 Mar 13 ; 116 (6) : 991–1006.
35. Rousseau Karine, Atcha Zeenat, Cagampang Felino Ramon A, Le Rouzic Philippe, Stirland J Anne, Ivanov Tina R, Ebling Francis J P, Klingenspor Martin, Loudon Andrew S I. Photoperiodic regulation of leptin resistance in the seasonally breeding Siberian hamster (*Phodopus sungorus*). *Endocrinology*. 2002 ; 143 (8) : 3083–3095.
36. Schinzari F, Tesauro M, Rovella V, et al. Leptin stimulates both endothelin-1 and nitric oxide activity in lean subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 ; 98 (3) : 1235–1241.
37. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999 ; 402 (6762) : 656–660.
38. Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillo WA, Seal LJ, Cohen MA, Batterham RL, Tageri S, Stanley SA, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes*. 2001 ; 50 (11) : 2540–2547.
39. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Ikeda Y, Yoshihara F, Shimizu W, Hosoda H, Hirota Y, Ishida H, Mori H, Kangawa K. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation*. 2001 ; 104 (12) : 1430–1435.
40. Wiley KE, Davenport AP. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery : ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1. *Br J Pharmacol*. 2002 ; 136 (8) : 1146–1152.
41. McLatchie LM, Fraser NJ, Main MJ, Wise A, Brown J, Thompson N, Solari R, Lee MG, Foord SM. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature*. 1998 ; 393 (6683) : 333–339.
42. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987 ; 84 (24) : 9265–9269.
43. Schlegel Andrea, Muller Xavier, Dutkowski Philipp. Hypothermic Machine Preservation of the Liver : State of the Art. *Curr Transplant Rep*. 2018 ; 5 (1) : 93–102.
44. Horné F, Drefs M, Schirren MJ, Koch DT, Cepele G, Jacobi SJ, Payani E, Börner N, Werner J, Guba MO, Koliogiannis D, Ritschl PV, Aigner F, Teufel A, Raschzok N, Pratschke J, Sauer IM, Schemmer P. Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion (HOPE) Prior to Liver Transplantation Mitigates Post-Reperfusion Syndrome and Perioperative Electrolyte Shifts. *J Clin Med*. 2022 ; 11 (24) : 7381.
45. Frerichs KU, Hallenbeck JM. Hibernation in ground squirrels induces state and species-specific tolerance to hypoxia and aglycemia : an in vitro study in hippocampal slices. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998 ; 18 (2) : 168–175.
46. Golpich M, Amini E, Kefayat A, Fesharaki M, Moshtaghian J. In vitro and in vivo anti-cancer effects of hibernating common carp (*Cyprinus carpio*) plasma on metastatic triple-negative breast cancer. *Sci Rep*. 2022 ; 12 (1) : 2855.
47. Yang Y, Yuan J, Field RL, Ye D, Hu Z, Xu K, Xu L, Gong Y, Yue Y, Kravitz AV, Bruchas MR, Cui J, Brestoff JR, Chen H. Induction of a torpor-like hypothermic and hypometabolic state in rodents by ultrasound. *Nat Metab*. 2023 ; 5 (5) : 789–803.
48. Hindle AG, Otis JP, Epperson LE, Hornberger TA, Goodman CA, Carey HV, Martin SL. Prioritization of skeletal muscle growth for emergence from hibernation. *J Exp Biol*. 2015 ; 218 (Pt 2) : 276–284.

Vasoactive Substances Regulating the Hypometabolic State “Torpor” : Toward a Novel Concept of Circulatory Control

Kazuma Matsui, Kanae Oishi, Yuki Shiimura, Taito Inoue, Takahiro Sato

Division of Molecular Genetics, Institute of Life Science, Kurume University

●総説

血管新生研究—継往開来—

坂上 倫久^{1, 2}、東山 繁樹³

要 旨

血管新生 (angiogenesis) の研究は、米国の外科医Judah Folkmanが提唱した「腫瘍は新生血管に依存して増殖する」という概念に基づき加速し、血管新生因子や阻害因子の探索研究へと発展・展開した。1980年代には血管内皮細胞を刺激する増殖因子が次々に同定され、1989年には血管内皮細胞に特異的な増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) が単離・同定され、その遺伝子がクローニングされるに至り、血管新生研究は大きく前進した。VEGFは血管透過性を亢進させ、新生血管の形成を強力に促進することが示され、がんや眼疾患、虚血性疾患における病態形成の中心的役割を担うことが明らかとなった。さらに1990年代には、血管新生抑制因子としてトロンボスポンジン、アンジオスタチン、エンドスタチンなどが報告され、血管新生が促進因子と抑制因子のバランスによって制御されるという概念が確立された。血管新生はがん治療標的として注目を集め、抗VEGF抗体ベバシズマブが進行性大腸癌治療薬として、2004年に初めてFDA承認された。さらに、網膜疾患に対する抗VEGF薬 (ラニベズマブ、アフリベルセプト) は視力予後を大きく改善し、臨床において画期的な成果をもたらしている。本総説では、これまでの血管新生研究の歩みを概観するとともに、近年の目覚ましい研究技術の進展によって明らかになりつつある当該研究分野の新たな展開を紹介する。

Key words : 血管内皮細胞 (Vascular endothelial cells) 血管新生 (Angiogenesis) VEGF (vascular endothelial growth factor) ユビキチンリガーゼ (ubiquitin ligase)

1. 哺乳類が進化の過程で獲得した血管内皮細胞

多細胞生物の進化において、組織や器官のサイズが増大すると、単純な拡散のみでは酸素や栄養素を組織深部にまで供給することが困難となる。これまでの研究から、200 μ m以上の厚みをもつ組織では内部が低酸素状態に陥ることが示されている¹⁾。この制約を克服するために、哺乳類は効率的な輸送システムを進化させた。その輸送システムの中心は心血管系であり、その基盤を担う細胞として血管内皮細胞が出現したと考えられる²⁾。無脊椎動物では、体液循環は開放循環系であり、血管内腔を覆う内皮細胞は存在しない。しかし、およそ5億年前に登

場した脊椎動物においては、管腔を裏打ちする内皮細胞が出現・進化し、栄養や酸素の輸送効率を飛躍的に高めると同時に、間質への選択的透過性やシグナル伝達機能を担うようになった。特に哺乳類の血管系における血管内皮細胞は、単なる物理的障壁ではなく、免疫細胞の接着・遊走、血小板の活性化、血液凝固制御といった高度で複雑な調節を可能にした。また、内皮細胞は周囲環境からの刺激に応じて血管新生を誘導し、個体発生、組織修復、炎症応答、腫瘍の進展などにおいても必要不可欠である。さらに最近では、RNAシーケンスの技術進歩に伴い、臓器ごとに血管内皮細胞が臓器機能に特化した進化を遂げていることが明らかになってきており、生体内の血管内皮細胞の多様性が解明されつつある³⁾。つまり、多細胞生物の血管内細胞は一様ではなく、各臓器の機能に特化した血管内皮細胞が、それぞれの組織恒常性維持のために不可欠な役割を果たしていることが分かってきた。

¹ 愛媛大学大学院医学系研究科心臓血管・呼吸器外科学

² 愛媛大学プロテオサイエンスセンター 細胞増殖・腫瘍制御部門
(〒791-0295 愛媛県東温市志津川)

³ 地方独立行政法人 大阪府立病院機構

大阪国際がんセンター研究所 腫瘍増殖制御学部
(〒541-8567 大阪市中央区大手前 3-1-69)

2. 血管新生研究のはじまり

イギリスの解剖学者であり外科医であるJohn Hunterは、18世紀後半に組織修復と炎症に関する研究をしており、その中で創傷治癒の過程で血管が存在しなかった領域に新たな血管が形成される現象を見出していた（図1）。この現象は後に“Angiogenesis（血管新生）”と呼ばれるようになる。その後、米国の病理学者・発生学者でありハーバード大学医学部の教授として胚発生研究に従事していたArthur T. Hertigは、ヒトおよびサル胎盤の発生過程における血管新生を顕微鏡で詳細に観察した⁴⁾。さらに、1939年、Eliot R. Clarkらは生きた哺乳類の毛細血管の成長を顕微鏡下で観察することに成功し、生体内での血管新生過程を初めて直接観察した⁵⁾。続いて1968年、Melvin Greenblattらは透明チャンバー法を用いた*in vivo*観察法を開発し、移植された悪性黒色腫に対する正常ハムスター頬間質細胞の反応性を検討した。その結果、腫瘍移植片に隣接する間質で血管増生が観察され、腫瘍由来の体液性因子が血管新生を誘導する可能性を初めて明確に示した⁶⁾。これらの研究成果は現在の血管新生研究の重要な礎となり、1971年には、Judah Folkmanが腫瘍増生には血管新生に依存するとの仮説を提唱し、未知の「腫瘍血管新生因子」の存在を示唆した⁷⁾。このことを契機に、血管新生因子の発見とそれを標的としたがん治療開発が飛躍的に進展した。

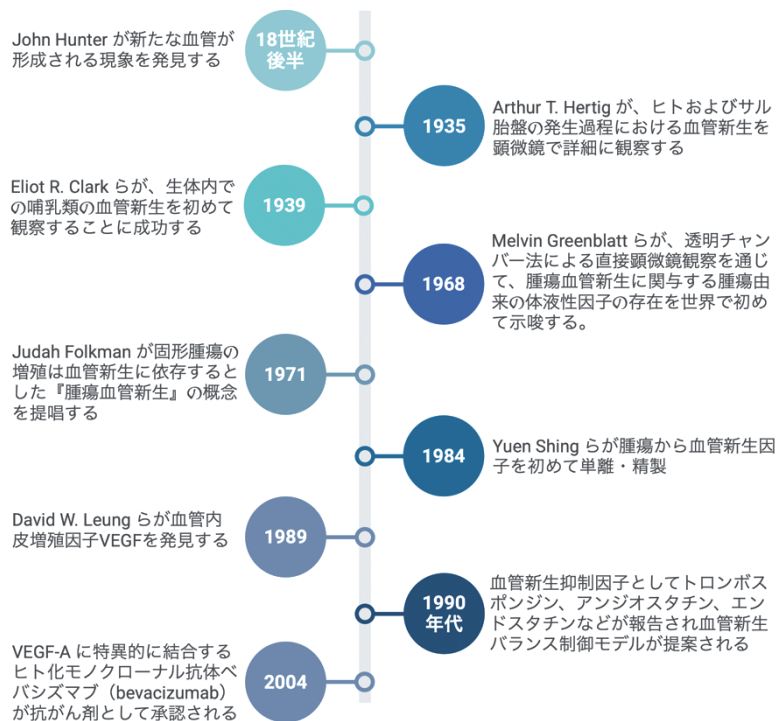


図1. 血管新生の発見から抗血管新生阻害剤の開発に至るまで

3. 血管新生制御因子のクローニング

血管新生研究史の転換点は、血管新生制御因子の分子同定とクローニングであった。1980年代から1990年代にかけて、血管新生制御因子の探索が精力的に行われ、1984年にはJudah Folkman研究室のYuen ShingおよびMichael Klagsbrunらは、腫瘍由来の毛細血管内皮細胞増殖因子 (tumor-derived capillary endothelial cell growth factor) を単離・精製し⁸⁾、翌年、この因子が酸性および塩基性線維芽細胞増殖因子 (acidic and basic fibroblast growth factor : aFGF & bFGF) であることを明らかにした⁹⁾。この研究成果は世界に先駆けて同定された最初の血管新生因子であり、続いてangiogenin, transforming growth factors α および β (TGF- α , β) にも血管新生因子活性が報告された¹⁰⁾。

血管新生研究のブレイクスルーとなったのは、1989年にDavid W. Leungらによって精製・クローニングされたvascular endothelial growth factor (VEGF) の発見であろう¹¹⁾。VEGFは血管内皮細胞に特異的に作用し、強力な新生血管誘導活性を示すことが明らかにされた。VEGFの発見に先立ち、Harold F. Dvorakらは強力な血管透過性活性を示す分子としてVascular Permeability Factor (VPF) を同定しており¹²⁾、のちにVPFがVEGFと同一分子であることが示された。これらの発見を契機に、血管新生が多因子的かつ多層的に制御されることが明らかとなった。

一方で、1990年代には血管新生抑制性因子としてトロンボスポンジン¹³⁾、アンジオスタチン¹⁴⁾、エンドスタチン¹⁵⁾などが次々と報告され、血管新生制御のバランスモデルが提示された。これらの分子同定は臨床応用へと直結し、2004年には抗VEGF抗体ベバシズマブが進行性大腸癌治療薬として承認され、その後、腎細胞癌や非小細胞肺癌などへの適応が拡大した。また、眼科領域では加齢黄斑変性や糖尿病網膜症に対してラニズマブやアフリベルセプトなどの抗VEGF薬が用いられ、視力予後の劇的な改善が得られている。詳細は次項で述べるが、血管新生因子クローニングの歴史は、基礎研究からトランスレーショナルリサーチへの重要な橋渡しとなった。

4. 血管新生制御剤の開発と疾患治療

これまでの血管新生制御薬は、主としてVEGFとその受容体VEGF receptor (VEGFR) のシグナル伝達経路を標的として開発が進められてきた薬剤群に分類される。これらの薬剤は、作用機序および標的分子の違いに基づき、大きく抗体・融合タンパク質型とチロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor ; TKI) 型に分類される。抗体・融合タンパク質型薬剤は、VEGFリガンドまたはVEGFRに直接結合し、リガンド-受容体間の相互作用を物理的に遮断するものである。代表的な薬剤であるベバシズマブ (bevacizumab) は、VEGF-Aに特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体であり、結腸・直腸癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌など多様ながん種において標準治療として広く用いられている¹⁶⁾。眼科領域では、VEGF-Aを標的とする抗体断片ラニズマブ (ranibizumab) が開発され、加齢黄斑変性症 (AMD) および糖尿病黄斑浮腫 (DME) に対して異常血管新生を抑制する目的で使用されている¹⁷⁾。さらに、アフリベルセプト (afibercept) はVEGF-Aおよび胎盤増殖因子 (placental growth factor ; PlGF) の両方に結合する融合タンパク質であり、AMDやDMEに加え、一部の結腸・直腸癌にも適応を有する^{18,19)}。また、VEGFR-2自体に直接結合しシグナルを阻害するラムシルマブ (ramucirumab) は、胃癌、非小細胞肺癌、結腸・直腸癌などに対して臨床応用されている²⁰⁾。

一方、TKI型薬剤は主として経口投与が可能な小分子化合物であり、細胞内に存在するVEGFRのチロシンキナーゼ活性を直接阻害する。多くの薬剤はVEGFRに加えて血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) やc-KITなどを同時に阻害するマルチキナーゼ阻害薬である。代表例として、ソラフェニブ (sorafenib) はVEGFR-1/2/3およびRAFを阻害し、肝細胞癌、腎細胞癌、甲状腺癌に用いられる^{21,22)}。スニチニブ (sunitinib) はVEGFR、PDGFR、KITなどを同時に阻害し、転移性腎細胞癌に対してその有効性を示した²³⁾。パゾパニブ (pazopanib) は腎細胞癌および軟部肉腫に対して有効性が示されている²⁴⁾。カボザンチニブ (cabozantinib) はVEGFRに加えてMET、AXL、RETを阻害し、腎細胞癌、肝細胞癌、甲状腺髄様癌などに適応を持つ²⁵⁾。また、レゴラフェニブ (regorafenib) も複数のキナーゼを阻害し、切除不能結腸・直腸癌や肝細胞癌の二次治療以降で使用される²⁶⁾。近年では、VEGFシグナルに加え、血管安定化に関与するangiopoietin-2 (Ang-2) 経路を同時に制御する試みも進められている。ファリシマブ (faricimab)

はVEGF-AとAng-2の両方を標的とする初の二重特異性抗体であり、AMDおよびDMEの治療において従来薬より長期の効果持続が報告されている²⁷⁾。最後に、ニンテダニブ (nintedanib) はVEGFR、FGFR、PDGFRを阻害するTKIであり、がん領域ではなく特発性肺線維症や全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の進行抑制に使用される²⁸⁾。このように血管新生制御の中心的役割を果たす分子を標的とする抗がん剤が次々と臨床応用されてきた。

一方、虚血性心疾患や褥瘡、皮膚潰瘍などの病態に対しては、血管新生を促進する治療法が開発が求められている。トラフェルミン (trafermin) として知られる組換えヒト塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) を含む外用製剤 (フィブラストスプレー) は、1993年に褥瘡および潰瘍治療薬として日本で承認された。また、VEGF165遺伝子治療では、VEGFAスプライスバリエーションをコードするプラスミドDNAまたはアデノウイルスベクターを心筋内注射あるいは冠動脈内注入することで、虚血組織での血管新生誘導が試みられた。しかし、安定狭心症を対象としたVIVA trial²⁹⁾、重症狭心症を対象としたAGENT trial³⁰⁾、AGENT-2³¹⁾、AGENT-3/4³²⁾、およびEuroinject One trial³³⁾ など多くの臨床試験において、血流改善や症状緩和効果は限定的であり、今もなお米国や欧州での承認には至っていない。並行して、患者自身の骨髄由来単核球を移植する自家骨髄単核球移植療法 (bone marrow mononuclear cell ; BM-MNC therapy) が重症虚血性心疾患患者を対象に試みられ^{34,35,36)}、現在もなおその骨髄由来細胞を用いた臨床研究は継続している。

最近の興味深い知見としてin-body tissue architecture (iBTA) 技術が注目されている。東田隆治らは重度の糖尿病性足潰瘍に対する新しい治療法の樹立に成功している。46歳から93歳までの7人の糖尿病や下肢動脈疾患による慢性創傷患者に対して、iBTA技術を駆使して治療したところ、対象症例のほぼ全てで治療効果を認めたことを発表した³⁷⁾。iBTA技術は自己生体内で2つまたは4つのバイオシート形成型を胸部または腹部に皮下埋め込み、3～6週間後に取り出して創傷部位に移植する方法として確立された (図2)。重度の糖尿病性足潰瘍が治癒されることは血流改善効果の可能性も高く、iBTA技術を駆使した治療は血管新生を中心とした組織再生が中心的役割を果たすと考えられる。その血管新生制御メカニズムは今後更なる解析で明らかにされていくものと思われる。iBTA技術は創傷治癒のみならず、鋳型の形状に合わせて血管や心臓弁などの自己組織を作製できるため³⁸⁾、糖尿病性足潰瘍のみならず、弁膜症治療など様々

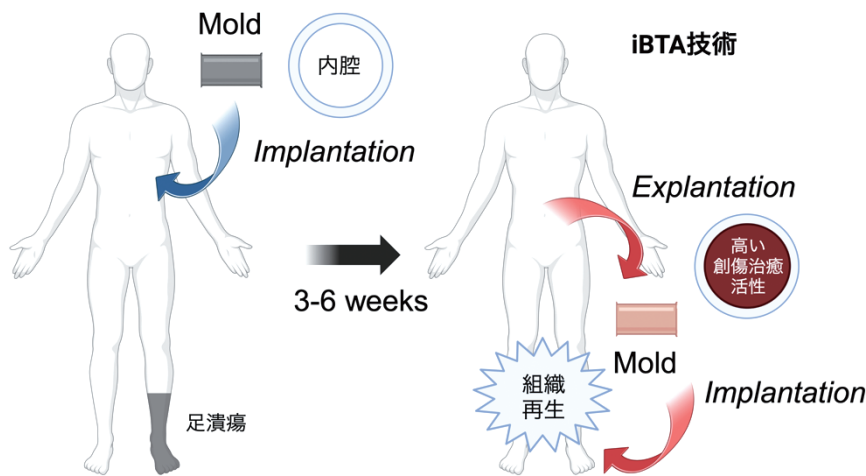


図2. iBTA技術を用いた組織再生医療概略図

な心血管再生治療への応用も期待されているところである。今後の研究展開が注目される。

5. Tip cell と stalk cell の概念から捉えた血管新生のメカニズム

血管新生の分子機構研究は20世紀後半から飛躍的に進展した。血管新生は血管が一様に伸長する単純な過程ではなく、高度に組織化された細胞間相互作用により制御されていることが明らかとなっている。Holger Gerhardtらは、出生直後のマウス網膜で起こる血管新生をモデルとして解析を行い、その結果からtip cellとstalk cellの概念を提唱するに至った³⁹⁾。新しい血管が形成される際には、まず血管周皮細胞ペリサイト（pericyte）の脱落が起こり、血管内皮細胞の一部がtip cellへと分化する。tip cellはフィリポディアやラメリポディアを伸展させ、環境中のVEGFの濃度勾配を感知しながら先導的に遊走し、これにより血管の方向性が決定される。一方、その直後に続くstalk cellは増殖能に富み、管腔を形成しながら血管を伸長させる役割を担う⁴⁰⁾。tip cellはVEGF刺激によりVEGFR 2が強く活性化され、Delta-like protein 4（DLL4）の発現が誘導される。DLL4は後続のstalk cellにNotchシグナルを入力し、stalk cell側ではDLL4-Notch経路の活性化を介して増殖活性を高めることでtip cellとの差異化が誘導される。細胞間の「側方抑制」によって、tip cellが過剰に形成されるのを防ぎ、秩序ある分岐・伸長が可能となる。さらに、成熟した新生血管ではペリサイトがリクルートされ、基底膜が沈着することで安定化が図られる。この血管内皮細胞の活性化から内皮細胞の増殖、さらには血管伸長とネットワーク形成を経て安定化までに至る多段階からなる血管新生制

御機構はマウス網膜モデルを用いて確立されていった。しかし、成体における血管新生は一様ではなく、最近では組織や病態によってその様式が異なることが報告されている。成体ゼブラフィッシュの表皮における創傷治癒過程では、ペリサイトに被覆された状態で血管が伸長する様子が観察されている⁴¹⁾。このように、ペリサイトや平滑筋細胞などの血管周囲細胞によって血管壁が被覆された状態で血管新生が進行することは、過剰な血管伸展や側枝形成を抑制し、血管新生の方向性を制御する役割を担うことが示唆されている。また、

胸部外科的の再手術後に認められる心膜癒着の病態モデルマウスを用いた解析においても、血管平滑筋細胞に被覆された状態で血管新生が誘導される現象が観察されている⁴²⁾。血管新生時における血管周囲細胞の被覆の意義や、さらには組織・病態特異的な血管新生パターンやその制御シグナルの分子基盤については、今後さらなる解析が期待されている。

6. 血管新生制御における翻訳後修飾シグナルの重要性

血管新生制御シグナルはVEGF/VEGFRのように細胞外リガンド/受容体シグナルのみによって制御されるのではなく血管内皮細胞内でのシグナルネットワークによっても支配される。近年の研究では、血管新生は遺伝子レベルの発現調節だけでなく、翻訳後修飾によっても精緻に調整されることが注目されている。血管内皮細胞においてはリン酸化、ユビキチン化、SUMO化、アセチル化など多様な翻訳後修飾シグナルの重要性が報告されており、それぞれが血管新生シグナル伝達の強度や持続性を左右する⁴³⁾。VEGFR 2のチロシンリン酸化は受容体の活性化とシグナルカスケードの開始に必須であり、VEGFR 2の分解やリサイクリングを制御する β -transducin repeat-containing protein 1は血管内皮細胞応答に重要である。その中でも筆者らは最近、血管内皮細胞のtip cell選択やその活性化において、特定のユビキチン修飾シグナルが重要な役割を果たすことを明らかにしたので紹介する。

血管新生は、促進シグナルと抑制シグナルのバランスによって制御されることはこれまでに概説してきた。その代表例であるVEGFシグナルは血管新生のアクセラ

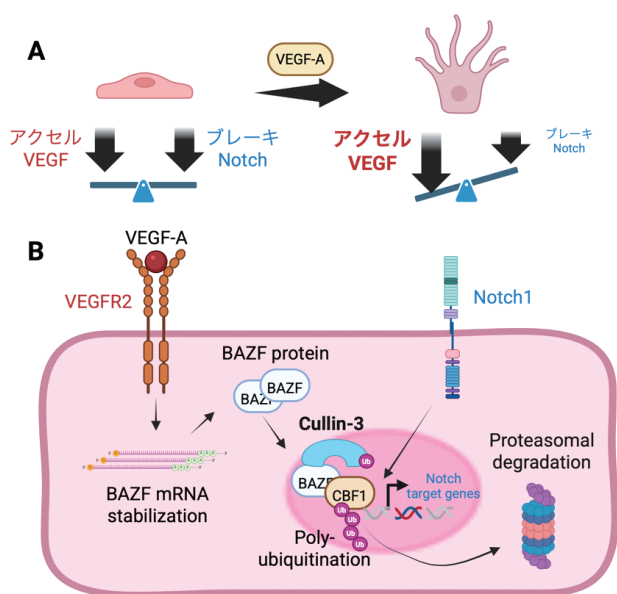


図3. 血管内皮細胞活性化の分子メカニズム。

A. 正常血管ではアクセラシグナル(VEGF)とブレーキシグナル(Notch)が平衡状態にあるが、血管新生時にはアクセラシグナル増強とブレーキシグナル解除が起こる。
B. BAZFを介した血管新生ブレーキ解除メカニズム概略図

として機能する。一方、マウス網膜血管新生においてNotchシグナルを阻害すると血管新生が過剰に生じることから、Notchシグナルは血管新生の抑制シグナルとして働くことが知られている。筆者らは、血管内皮細胞が定常状態から活性化したtip cellへ移行する過程に着目し、血管新生のブレーキシグナル(Notch)の解除とアクセラシグナル(VEGF)への切り替えを担う分子メカニズムを解析してきた(図3A)。網羅的遺伝子発現解析の結果、VEGFで刺激した血管内皮細胞ではBAZF(Bcl6-Associated Zinc Finger Protein)と呼ばれる遺伝子のmRNAが2時間以内に安定化し、タンパク質レベルでも高発現することが明らかとなった^{44, 45, 46)}(図3B)。さらに、血管内皮細胞で過剰発現したBAZFは、Notchシグナル下流転写因子CBF1(CSL Family DNA Binding Factor 1)のタンパク質分解に必須の役割を担う。BAZFは転写抑制因子として機能するZnフィンガードメインに加え、タンパク質間相互作用の足場となるBTBドメインを有している。BAZFはこのBTBドメインを介し、E3ユビキチンリガーゼプラットフォームタンパク質であるCullin-3と結合することで協調的に機能し、CBF1のポリユビキチン化と分解を促進する。実際、BAZFタンパク質はマウス網膜のtip cellに高発現しており、新生血管の出芽時におけるtip cell選択には、BAZFを介したVEGFシグナルの加速とNotchシグナルの抑制解除が重要であることが示された。BAZF欠失マウスでは、Notchシグ

ナルが亢進することで血管新生が著しく抑制されることも確認された。また、BAZFは加齢黄斑変性症や網膜静脈閉塞など、血管不安定性浮腫を特徴とする眼血管疾患の治療標的として有効であることが、マウスおよびサルを用いた実験で明らかにされた⁴⁷⁾。

さらに最近の研究では、CBF1のポリユビキチン化・分解を担うCullin-3が、多様なBTBドメインタンパク質と相互作用し、CBF1に加えて複数の基質タンパク質の分解を介して血管内皮細胞の多彩な機能を制御することが分かってきた。たとえば、Cullin-3はBTBドメインタンパク質Speckle Type BTB/POZ Protein(SPOP)を介してDeath Domain Associated Protein(DAXX)の分解を制御し、VEGFR2の転写制御に必須であること⁴⁸⁾、また、Cullin-3は血管内皮細胞同士を接着させるVE-cadherinタンパク質の安定化に必須であり、血管内皮細胞のバリア維持にも不可欠であることなどをこれまで明らかにしてきた⁴⁹⁾(図4)。さらに、Cullin-3はBTBドメインタンパク質の一つであるPotassium Channel Tetramerization Domain Containing10(KCTD10)と協調してRhoBをユビキチン化・分解することで血管内皮細胞バリア機能を維持することも明らかにしてきた⁵⁰⁾。このように、Cullin-3を中心とする翻訳後修飾経路は、血管内皮細胞の活性化、細胞進展、細胞間接着といった多段階にわたる血管新生を多面的に制御している。しかし、Cullin-3が血管内皮細胞においてパートナーとするBTBドメインタンパク質群やその標的基質の全容はまだ明らかになっておらず、今後、組織特異的な血管内皮細胞におけるCullin-3の役割の解明が大いに期待される。

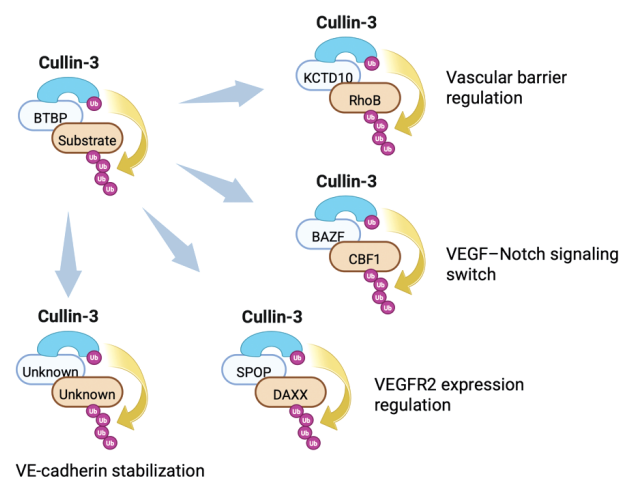


図4. 血管内皮細胞機能を多面的に制御するCullin-3型E3ユビキチンリカーゼ

7. おわりに

近年の血管新生研究は、血管新生因子のクローニングや発生生物学的理解に加え、血管内皮細胞シグナルの修飾機構へと展開してきた。Tip cell/stalk cellモデルやVEGFの発見は研究のパラダイムを大きく転換させ、さらに抗VEGF療法は臨床応用を通じて現在も大きな成果を上げ続けている。しかし一方で、耐性や副作用といった課題も顕在化しており、今後は細胞内の翻訳後修飾シグナルや代謝制御を含む多層的理解に基づいた新たな治療戦略の構築が求められている。また、血管新生シグナルの様相は腫瘍のみならず循環器疾患など病態ごとに異なるため、疾患特異的な血管新生制御メカニズムの解明が重要である。血管は軟骨を除くほぼすべての組織に存在し、病態の進展に寄与するだけでなく、組織再生医療においても欠かせない研究対象となっている。これまでの血管新生研究は、基礎科学と臨床医学を結びつける典型的な領域であり、その発展は生命科学のさらなる進歩を牽引する可能性を秘めている。

謝辞

本執筆にあたり、多くのご助言をいただきました愛媛大学医学部生化学・分子遺伝学分野の先生方、ならびに大学院医学系研究科心臓血管・呼吸器外科学の泉谷裕則教授および医局の先生方に心より感謝申し上げます。本図の一部はBioRender (<https://biorender.com/>) により作成したイラスト素材を使用して作成した。

利益相反

本研究に関して開示すべきCOIはありません。

参考文献

1. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000 ; 407 (6801) : 249–257.
2. Monahan-Earley R, Dvorak AM, Aird WC. Evolutionary origins of the blood vascular system and endothelium. *J Thromb Haemost*. 2013 ; Suppl 1 (Suppl 1) : 46–66.
3. Kalucka J, de Rooij LPMH, Goveia J, Rohlenova K, Dumas SJ, Meta E, Conchinha NV, Taverna F, Teuwen LA, Veys K, García-Caballero M, Khan S, Geldhof V, Sokol L, Chen R, Treps L, Borri M, de Zeeuw P, Dubois C, Karakach TK, Falkenberg KD, Parys M, Yin X, Vinckier S, Du Y, Fenton RA, Schoonjans L, Dewerchin M, Eelen G, Thienpont B, Lin L, Bolund L, Li X, Luo Y, Carmeliet P. Single Cell Transcriptome Atlas of Murine Endothelial Cells. *Cell*. 2020 ; 180 (4) : 764–779.e20.
4. Hertig AT. Angiogenesis in the early human chorion and in the primary placenta of the macaque monkey. *Carnegie Instn. Wash. Publ.* 459, 1935, Contrib. Embryol. 25 : 37–81.
5. Clark ER, Clark EL. Microscopic observations on the growth of blood capillaries in the living mammal. *Am J Anat*. 1939 ; 64 : 251–301.
6. Greenblatt M, Shubik P. Tumor angiogenesis : transfilter diffusion studies in the hamster by the transparent chamber technique. *J Natl Cancer Inst*. 1968 ; 41 (1) : 111–124.
7. Folkman J. Tumor angiogenesis : therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971 ; 285 (21) : 1182–1186.
8. Shing Y, Folkman J, Murray J, Klagsbrun M. Purification of a tumor-derived capillary endothelial cell mitogen. *Science*. 1984;223 (4642) :1296–1299.
9. Klagsbrun M, Shing Y. Heparin affinity of anionic and cationic capillary endothelial cell growth factors : analysis of hypothalamus-derived growth factors and fibroblast growth factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985 ; 82 (3) : 805–809.
10. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science*. 1987 ; 235 (4787) : 442–7.
11. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted, heparin-binding protein that promotes the proliferation of endothelial cells. *Science*. 1989 ; 246 (4935) : 1306–1309.
12. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*. 1983 ; 219 (4587) : 983–5.
13. Good DJ, Polverini PJ, Rastinejad F, Le Beau MM, Lemons SA, Frazier WA, Bouck NP. A tumor suppressor-dependent inhibitor of angiogenesis is immunologically and functionally indistinguishable from a fragment of thrombospondin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 ; 87 : 6624–6628.
14. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, Lane WS, Cao Y, Sage EH, Folkman J. Angiostatin : a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell*. 1994 ; 79 (2) : 315–28.
15. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, Flynn E, Birkhead JR, Olsen BR, Folkman J. Endostatin : an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*. 1997 ; 88 (2) : 277–85.
16. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2004 ; 3 (5) : 391–400.

17. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY : MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355 (14) : 1419–1431.
18. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, Boland P, Leidich R, Hylton D, Burova E, Ioffe E, Huang T, Radziejewski C, Bailey K, Fandl JP, Daly T, Wiegand SJ, Yancopoulos GD, Rudge JS. VEGF-Trap : a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 ; 99 (18) : 11393–11398.
19. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012 ; 30 (31) : 3499–3506.
20. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, Vieira Dos Santos L, Aprile G, Ferry D R, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalberg J R, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Tabernero J : REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD) : an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 ; 383 (9911) : 31–39.
21. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, Chen C, Zhang X, Vincent P, McHugh M, Cao Y, Shujath J, Gawlak S, Eveleigh D, Rowley B, Liu L, Adnane L, Lynch M, Auclair D, Taylor I, Gedrich R, Voznesensky A, Riedl B, Post LE, Bollag G, Trail PA. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumour progression and angiogenesis. *Cancer Research*. 2004 ; 64 (19) : 7099–7109.
22. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, Cosme de Oliveira A, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J : SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 ; 359 (4) : 378–390.
23. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 ; 356 (2) : 115–124.
24. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarbá JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma : results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 ; 28 (6) : 1061–1068.
25. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, Hammers H, Hutson TE, Lee J-L, Peltola K, Roth BJ, Bjarnason GA, Géczi L, Keam B, Maroto P, Heng DY, Schmidinger M, Kantoff PW, Borgman-Hagey A, Hessel C, Scheffold C, Schwab GM, Tannir NM, Motzer RJ. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 ; 373 (19) : 1814–1823.
26. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT) : an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 ; 381 (9863) : 303–312.
27. Lanzetta P, Holz FG, Wolf S, Schmidt-Erfurth U. Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (VIEW-2) : a randomised, double-masked, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 ; 399 (10327) : 729–740.
28. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 ; 370 (22) : 2071–2082.
29. Henry TD, Annex BH, McKendall GR, Azrin MA, Lopez JJ, Giordano FJ, Shah PK, Willerson JT, Benza RL, Berman DS, Gibson CM, Bajamonde A, Rundle AC, Fine J, McCluskey ER. The VIVA trial : Vascular endothelial growth factor in ischemia for vascular angiogenesis. *Circulation*. 2003 ; 107 (9) : 1359–1365.
30. Kastrup J, Jørgensen E, Ripa RS, Baldazzi F. Angiogenic gene therapy in patients with nonrevascularizable ischemic heart disease : a phase 2 randomized, controlled trial of AdVEGF121 (AdVEGF121) versus maximum medical treatment. *Gene Ther*. 2006 ; 13 (21) : 1503–1511.
31. Rajagopalan S, Mohler ER, Lederman RJ, Mendelsohn FO, Saucedo JF, Goldman CK, Blebea J, Macko J, Kessler PD, Rasmussen HS, Annex BH. Regional Angiogenesis with Vascular Endothelial Growth Factor in Peripheral Arterial Disease :

- a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. *Circulation*. 2003 ; 108 (16) : 1933–1938.
32. Henry TD, Grines CL, Watkins MW, Dib N, Barbeau G, Moreadith R, Andrasfay T, Engler RL. Effects of Ad5FGF-4 in patients with angina : an analysis of pooled data from the AGENT-3 and AGENT-4 trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007 ; 50 (12) : 1038–1046.
33. Kastrup J, Jørgensen E, Rück A, Tägil K, Glogar D, Ruzyllo W, Bøtker HE, Dudek D, Drvota V, Hesse B, Thuesen L, Blomberg P, Gyöngyösi M, Sylvén C. Direct intramyocardial plasmid vascular endothelial growth factor-A165 gene therapy in patients with stable severe angina pectoris : a randomized double-blind placebo-controlled study (Euroinject One trial). *J Am Coll Cardiol*. 2005 ; 45 (7) : 982–988.
34. Assmus B, Schächinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, Grünwald F, Aicher A, Urbich C, Martin H, Hoelzer D, Dimmeler S, Zeiher AM. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE AMI). *Circulation*. 2002 ; 106 (24) : 3009–3017.
35. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, Fichtner S, Korte T, Hornig B, Messinger D, Arseniev L, Hertenstein B, Ganser A, Drexler H. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction : the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet*. 2004 ; 364 (9429) : 141–148.
36. Heldman AW, DiFede DL, Fishman JE, Zambrano JP, Trachtenberg BH, Karantalis V, Mushtaq M, Williams AR, Suncion VY, McNiece IK, Ghersin E, Soto V, Lopera G, Miki R, Willens H, Hendel R, Mitrani R, Pattany P, Feigenbaum G, Oskouei B, Byrnes J, Lowery MH, Sierra J, Pujol MV, Delgado C, Gonzalez PJ, Rodriguez JE, Bagno LL, Rouy D, Altman P, Foo CW, da Silva J, Anderson E, Schwarz R, Mendizabal A, Hare JM. Transendocardial mesenchymal stem cells and mononuclear bone marrow cells for ischemic cardiomyopathy : the TAC-HFT randomized trial. *JAMA*. 2014 ; 311 (1) : 62–73.
37. Higashita R, Nakayama Y, Miyazaki M, Yokawa Y, Iwai R, Funayama-Iwai M. Dramatic wound closing effect of a single application of an iBTA-induced autologous biosheet on severe diabetic foot ulcers involving the heel area. *Bioengineering(Basel)*. 2024 ; 11 (5) : 462.
38. Sakaue T, Koyama T, Nakamura Y, Okamoto K, Kawashima T, Umeno T, Nakayama Y, Miyamoto S, Shikata F, Hamaguchi M, Aono J, Kurata M, Namiguchi K, Uchita S, Masumoto J, Yamaguchi O, Higashiyama S, Izutani H. Bioprosthetic valve deterioration : accumulation of circulating proteins and macrophages in the valve interstitium. *JACC Basic Transl Sci*. 2023 ; 8 (7) : 862–880.
39. Gerhardt H, Golding M, Fruttiger M, Ruhrberg C, Lundkvist A, Abramsson A, Jeltsch M, Mitchell C, Alitalo K, Shima D, Betsholtz C. VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia. *J Cell Biol*. 2003 ; 161 (6) : 1163–1177.
40. Hellström M, Phng LK, Hofmann JJ, Wallgard E, Coultas L, Lindblom P, Alva J, Nilsson AK, Karlsson L, Gaiano N, Yoon K, Rossant J, Iruela-Arispe ML, Kalén M, Gerhardt H, Betsholtz C. Dll4 signalling through Notch1 regulates formation of tip cells during angiogenesis. *Nature*. 2007 ; 445 (7129) : 776–780.
41. Ishii T, Yuge S, Ando K, Zhou W, Fukuhara S. Pericyte-mediated regulation of angiogenesis during cutaneous wound healing in adult zebrafish. *Commun Biol*. 2025 ; 8 : 1101.
42. Namiguchi K, Sakaue T, Okazaki M, Kanno K, Komoda Y, Shikata F, Kurata M, Ota N, Kubota Y, Kurobe H, Nishimura T, Masumoto J, Higashiyama S, Izutani H. Unique angiogenesis from cardiac arterioles during pericardial adhesion formation. *Front Cardiovasc Med*. 2022 ; 8 : 761591.
43. Simons M, Gordon E, Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016 ; 17 (10) : 611–625.
44. Ohnuki H, Inoue H, Takemori N, Nakayama H, Sakaue T, Fukuda S, Miwa D, Nishiwaki E, Hatano M, Tokuhisa T, Endo Y, Nose M, Higashiyama S. BAZF, a novel component of cullin3-based E3 ligase complex, mediates VEGFR and Notch cross-signaling in angiogenesis. *Blood*. 2012 ; 119 (11) : 2688–2698.
45. Miwa D, Sakaue T, Inoue H, Takemori N, Kurokawa M, Fukuda S, Omi K, Goishi K, Higashiyama S. Protein kinase D2 and heat shock protein 90 beta are required for BCL6-associated zinc finger protein mRNA stabilization induced by vascular endothelial growth factor-A. *Angiogenesis*. 2013 ; 16 (3) : 675–688.
46. Sakaue T, Maekawa M, Nakayama H, Higashiyama S. Prospect of divergent roles for the CUL3 system in vascular endothelial cell function and angiogenesis. *J Biochem*. 2017 ; 162 (4) : 237–245.
47. Tanaka M, Nakamura S, Sakaue T, Yamamoto T, Maekawa M, Nishinaka A, Yasuda H, Yunoki K, Sato Y, Sawa M, Yoshino K, Shimazawa M, Hatano M, Tokuhisa T, Higashiyama S, Hara H. BCL6B contributes to ocular vascular diseases via Notch signal silencing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023 ; 43 (6) : 927–942.
48. Sakaue T, Sakakibara I, Uesugi T, Fujisaki A, Nakashiro K, Hamakawa H, Kubota E, Joh T, Imai

- Y, Izutani H, Higashiyama S. The CUL 3-SPOP-DAXX axis is a novel regulator of VEGFR 2 expression in vascular endothelial cells. *Sci Rep*. 2017 ; 7 : 42845.
49. Sakaue T, Fujisaki A, Nakayama H, Maekawa M, Hiyoshi H, Kubota E, Joh T, Izutani H, Higashiyama S. Neddylated Cullin 3 is required for vascular endothelial-cadherin-mediated endothelial barrier function. *Cancer Sci*. 2017 ; 108 (2) : 208 – 215.
50. Kovačević I, Sakaue T, Majoleé J, Pronk MC, Maekawa M, Geerts D, Fernandez-Borja M, Higashiyama S, Hordijk PL. The Cullin-3-Rbx1-KCTD10 complex controls endothelial barrier function via K63 ubiquitination of RhoB. *J Cell Biol*. 2018 ; 217 (3) : 1015 – 1032.

Angiogenesis Research: From Heritage to Future Advances

Tomohisa Sakaue^{1, 2}, Shigeki Higashiyama³

¹ *Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Ehime University Graduate School of Medicine, Ehime, Japan*

² *Department of Cell Growth and Tumor Regulation, Proteo-Science Center (PROS), Toon, Ehime, Japan*

³ *Department of Oncogenesis and Growth Regulation, Osaka International Cancer Institute, Osaka, Japan*

日本心脈管作動物質学会 学会誌「血管」投稿規定

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

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

I. 論文種別

巻頭総説、総説、一般論文、若手研究者による最新海外情報、世界の研究室便り（留学先の研究室報告）、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ことを持つて目的とする。

第4条 本会は前条の目的を達成するために次の事業を行う。

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

第3章 会 員

第5条 本会会員は本会目的達成に協力するもので次の通りとする。

1. 正会員
2. 賛助会員
3. 名誉会員

第6条 正会員の会費は年額5,000円とする。

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

1. 総会での傍聴を認めること。
2. 年1回の学会年会に無料で参加できること。（年会前に招待状送付）

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

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

第4章 役員および評議員

第10条 本会は次の役員を置く。

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

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

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

第13条 会計監事は評議員より選出する。会計監事は会

計監査を行う。

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

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

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

第17条 役員は次の事項に該当するときはその資格を失う。

1. 定期評議員会時に満65歳を過ぎていた場合（ただし、本人の希望があれば満70歳まで資格を延長し、その後に名誉会員の被推薦者となることできる）
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 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 下川 宏明 中川 雅夫 服部 裕一
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 片岡 雅晴 楠瀬 賢也 佐田 井政
佐藤 公雄 下澤 達雄 新藤 隆有 筒井 正
富田 修平 西田 基宏 西村 野勝 西深 水
東 幸仁 平田 健一 平野 浩二 南 圭
福田 大受 福山 本義弘 前村 栖正 典
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 敬守 岡本 倫
神吉 昭子 喜多 紗斗 久場 敬司 坂上 憲
新藤 隆行 高井 真司 高栗 正人 武田 留
富田 修平 土屋 浩一郎 筒井 神啓 徳西 荻
西村 有平 中山 徹男 野間 玄 萩原 正
吉栖 正典 船本 雅文 三 明 淳一朗 茂木 正

〈臨床〉

赤澤 宏 浅原 哲子 石川 澤 啓介 石田 明夫
上原 吉就 大野 聰也 辺 瀨 淳一 片岡 雅
岸 藤拓 喜瀬 勇一郎 楠 賢也 神戸 茂
斎藤 能彦 佐々木 健一郎 佐田 澤 政雄 佐藤 公
佐藤 大樹 島袋 充生 下澤 見 達雄 添木 孝
田原 宣幸 長田 太助 錦 水 俊圭 野 孝
東 幸仁 平田 健一 深 村 浩圭 福 田 大
福 野 昇徹 宮内 義弘 前室 原 村 道博 丸山 本
南山 本一 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 正成
第40回学会 西山 宏
第41回学会 伊藤 正典
第42回学会 吉栖 健一
第43回学会 平田 勝也
第44回学会 平野 政隆
第45回学会 佐田 正人
第46回学会 筒井 浩二
第47回学会 前村 裕一
第48回学会 服部 義弘
第49回学会 福本 隆行
第50回学会 新藤 徹
第51回学会 南野 陽一
第52回学会 上田 幸仁
第53回学会 東 隆宏
第54回学会 岩本 一博
第55回学会 山本

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48巻 3号

2025年11月21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/~jsr-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

