

生気候学部門

Department of Bioclimatology and Medicine

当部門は呼吸循環器系疾患を対象として環境、遺伝両面から生体防御能のメカニズムについて研究している。生体防御能とは、生体の環境に対する適応能と考えられる。環境の変化は五臓器および皮膚を通して入力するが、このさい生体は、ホメオスターシスを維持すべく、呼吸循環系が作動する。環境に対する生体の反応を調べる方法には、自然環境あるいは人工環境を利用する方法の2通りがある。当部門では自然環境下で生体の環境刺激に対する反応を計測するために、早くから日常生活下、無拘束下で生体情報を長時間連続記録し、コンピュータ分析を行ってきた。このようにして時間生体情報の記録を行った症例は約4万例に達する。一方、人工気象室は昭和48年に新設されて以来、約22年を経過した。最近は自然老化のために温度変化を除いて低圧、高圧試験は不可能となった。将来、明暗のコントロールを含めた環境因子が可変で、しかも生体情報を自動的に記録分析できるインテリジェント人工気象室の建設が望まれる。

基礎的研究としては牧野直樹助教授を中心として、再灌流不整脈、心筋症、心不全、高脂血症を対象として分子細胞レベルから検討を行っている。最近、畑知二講師は、心筋梗塞の進展にACEおよびATIIの関与をmRNAレベルから検討し、その治療、予防に関し優れた成績を発表した。松井寛輔医員は心房の個体発生に関する研究を行い興味ある成績を得つつあり、心房の遺伝病の理解に役立つことが期待される。

以上、1994年度は各人が個性的な研究に打ち込み充実した年となった。今年度は人事異動は少なく、武居光雄医員が研究生となった以外は移動はなかった。

A. 分子生物学的研究

a. 心筋の虚血および虚血・再灌流による障害に関する研究（舩友一洋、野崎雅彦、畑知二、牧野直樹）

i) 急性期虚血

ラット冠動脈結紮により心筋梗塞モデルを作成し、急性期である1週間以内における壊死巣の進展、残存健常組織の変化をACE阻害剤もしくはアンジオテンシンII (AII) 受容体拮抗剤のinterventionを介して特に、心筋組織でのACE活性、ACEのmRNAの発現およびAII受容体の変化について、また、プロテアーゼやMCP-1の活性、蛋白および遺伝子の発現を検討し、虚血時の大きな障害要因である好中球や単球の役割を検討している。

ii) 再灌流障害

再灌流に伴うフリー・ラジカルの発生, IL-1, TNF, や MCP-1 のようなサイトカインの発生により心筋障害が展開していく。特に再灌流不整脈はその典型的な結果であり, 上記のものに関し, その蛋白および遺伝子発現をみることで病態の解明を試みている。また, 比較的長時間の虚血再灌流後の心筋障害がどのようにして評価されるか, このモデルの慢性期での心筋の状態に再灌流後数日以内のサイトカインやプロテアーゼの変動がどう関わってくるかについても検討しており, すでに臨床的には一般化している種々の冠動脈再建法の心筋保護効果に関する新たな基礎的説明となり得, その施行時期について新たな検討が加えられることになるかもしれない。

b. 心肥大の成因・退縮に関する研究 (松井實輔, 舩友一洋, 野崎雅彦, 矢野健一, 畑 知二, 牧野直樹)

i) 圧負荷肥大心モデル

従来より用いているラットの腹部大動脈結紮による圧負荷肥大心モデルにて, 肥大の生成過程における細胞外マトリックスの変化, 心筋組織での ACE, AII 受容体の変化を組織学的, 酵素活性, 遺伝子発現での検討を加え, ACE 阻害剤, AII 受容体拮抗剤による肥大の抑制および一旦肥大形成後のこれらによる退縮効果につき検討し, 一部を J. Hypertension (1994年12月号) や International Conference on Heart Failure (1994年 5月 Winnipeg, Canada), 日本循環器学会総会 (1995年 4月名古屋) 等で発表もしくは発表予定である。

ii) 容量および圧負荷複合肥大心モデル

ラット心筋梗塞モデルは, 2週以降では生存し得た残存心筋は著明な肥大を呈する。このモデルにおいて圧負荷肥大心におけると同様の検討を加え, 発生原因の異なる肥大における生成過程と ACE および AII の関与を mRNA レベルでも検討し, これも上記の学会で発表もしくは発表予定である。また, 次年度にはより純粋な容量負荷モデルを作成し成因の違いによる変化の差につき, より明らかにしていくつもりである。

iii) 遺伝的肥大心モデル

遺伝的心筋症ハムスターである Bio 14.6等を用い, 肥大および繊維化の過程をサイトカインとの関係, 細胞外マトリックスの変化等より検討していたが, さらに組織のプロテアーゼの変化につき組織学的, 分子生物学的に検討中である。

iv) 発生学的研究

心筋の筋小胞体の遺伝子の発現やカルセクエストリン遺伝子の構造決定など心臓の発生や心肥大の発現に関与する重要な遺伝子の検討を行っている。

c. 心不全の病態および改善に関する研究（畑 知二，菅野公浩，矢野健一，舩友一洋，牧野直樹，矢永尚士）

i) 心筋梗塞後心不全モデル

上記のラット心筋梗塞モデルは6-8週で高率に心不全を呈する。このモデルを用いて心不全の病態を特にアンジオテンシン系の遺伝子を検討することで解明を試みている。結果の一部は日本循環器学会総会（1995年4月名古屋）で発表予定である。

ii) 遺伝的心筋症モデル

遺伝的肥大型心筋症モデルであるBio 14.6および遺伝的拡張型心筋症モデルであるBio 53-58を用いて、特に心筋が障害され、線維化することが心不全の発生に重要であることから、細胞外マトリックス、組織プロテアーゼの変化を遺伝子を中心として検討している。

d. 動脈硬化に関する研究（菅野公浩，牧野直樹，矢永尚士）

ウサギに高脂肪食や魚油等を与え、様々な状況を作成し、動脈硬化の成因、防御機構につき、特に脂質代謝における酵素の働きやアンジオテンシン系の関与につき分子生物学的検討を加えている。この結果については日本動脈硬化学会（1995年3月，名古屋）にて発表予定である。

B. 臨床的研究（全員）

a. 時間循環器学的研究

生体信号におけるゆらぎとリズムの臨床医学的意義（総合研究A，課題番号06304056 研究代表者山本光章 東北大情報科学研究科教授（神経生理，生体情報）の班員として精神性発汗によるストレス度評価とリズム異常の課題で研究を続けている。本研究は突然死の予防に有用な情報を得ることを目的としている。

我々は昭和47年よりホルター法を行い約4万本におよぶ患者情報を集積した。これは正常値作成，心臓病による突然死予防対策の確立に極めて重要なデータベースである。このデータベースを国内はもとより世界で利用可能とするため，生体における1/fゆらぎの発見者である前東工大教授の武者利光先生と共同研究予定である。

b. 心不全の交感神経活動に関する臨床的研究（矢永尚士，野崎雅彦，矢野健一，熊埜御堂彰子，牧野直樹ほか全員）

最近 Waagsteinらにより拡張型心筋症に β 遮断の投与が有効とする報告があり，交感神経活動に関するこれら心不全の病態生理研究がトピックスとなっている，一方ホルター心電図R-R間隔変動のスペクトルの解析により，自律神経機能評価を行う方法が確立されたが，われわれはさきのべた基礎的研究と併行して，心不全について自律神経特に交感神経の役割につい

て検討中である。(心不全の交感神経活動に関する基礎的および臨床的研究(科研C 課題番号 06670727))

c. 不整脈の非薬物治療

不整脈は放置してよいものから突然死の可能性のあるものまで、そのスペクトルは広い。一方、抗不整脈剤はときに副作用があり、できれば非薬物療法が望ましい。われわれは温浴、温泉がリラククス作用、自律神経安定化作用、生体リズム正常化作用があることに注目し、不整脈の温泉治療の有用性について検討を続けている。

d. 心事故発生と気象との関係

心筋梗塞の発生が冬、夏において温度変化が10℃以上の時に多いことは確立されたが、最近血栓症発生に特に重要とされている血管内皮機能との関係については報告がない。われわれは人工気象室を用いて気象変化と内皮機能との関係、ひいては血栓予防法について研究を続ける予定である。

原著論文

1. Sugano, M., Makino, N., Yanaga, T. 1994.
Concentrations of plasma prebeta HDL are mainly regulated by amounts of hepatic cholesteryl ester transfer protein (CETP) mRNA.
Arteriosclerosis and Thorombosis (submitted).
2. Matsui, H., Makino, N., Yano, K., Nakanishi, H., Hata, T., Yanaga, T. 1994.
Modulation of adrenergic receptors during regression of cardiac hypertrophy.
J. Hypertension., 12, 1353-1357.
3. Arai, M., Matsui, H., Muthu, Periasamy. 1994.
Sarcoplasmic reticulum gene expression in cardiac hypertrophy and heart failure.
Circ. Res., 74, 555-564.
4. 牧野直樹. 1994.
再灌流不整脈の治療—特に内因性ラジカル消去剤の発現について.
日本心電学会誌, 14 (Suppl 2), 91-104.
5. Makino, N., Masutomo, K., Nishimura, M. et al. 1994.
Cardiac collagen expression in the development of two types of cardiomyopathic hamsters (Bio 14.6 and Bio 53.58).
The Cardiomyopathic Heart, edited by M. Nagano, Takeda, N., NS Dhalla, Raven Press, New York.

6. Makino,N., Nogae,C., Hata,T., Maruyama,T., Yanaga,T., Suzuki,T., Taniguchi,N. 1994.
Interleukin-1 α pretreatment in rat against myocardial reperfusion injury.
The Adapted Heart (ed. Nagano,N. Takeda,N. and Dhalla,NS.) Raven Press, New York.
7. Hata,T., Makino,N., Dixon,IMC., Yanaga,T.
Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and AT 1 receptor blockade on reactive cardiac hypertrophy associated with myocardial infarction in rats.
J, Mol, Cell Cardiol. (in press)
8. Nogae,C., Makino,N., Hata,T., Nogae,I., Yanaga,T., Takahashi,S., Suzuki,K., Taniguchi,N. 1994.
Interleukin-1 α induced expression of superoxide dismutase reduces myocardial reperfusion injury in the rats.
J. Mol. Cell Cardiol. (accepted)
9. Masutomo,K., Makino,N., Maruyama,T., Shimada,T., Sakata,T.
Effects of enalapril on the collagen matrix in cardiomyopathic Syrian hamsters (Bio 14.6 and Bio 53.58).
Jap. Circ. J. (in press)
10. Makino,N., Hata,T., Sugano,M. 1995.
Angiotensin 11 receptor blockade E-4177 induces regression of pressure-overload left ventricular hypertrophy.
The Failing Heart (ed. Dhalla,NS. Beamish,RE. and Nagano,N.) Raven Press., New York (in press)
11. Hata,T., Makino,N., Dixon,IMC., Nozaki,M., Yanaga,T. 1995.
Angiotensin 11 receptor antagonist E-4177 inhibits progression of reactive cardiac hypertrophy with myocardial infarction in rats.
The Failing Heart (ed. Dhalla,NS. Beamish,RE. and Nagano,N.) Raven Press, New York. (in press)
12. Zarain-Herzberg,A., Yano,K., Elimban,V. and S,Dhalla,N. 1994.
Cardiac sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ - ATPase expression in streptozotocin-induced diabetic rat heart.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 203, 113-120.
13. 矢野和俊, 小田代敬太, 守田俊一, 野崎雅彦, 福永 充, 森山英俊, 大村一郎, 砂川博史, 1994.
若年成人に発症した川崎病による心筋梗塞の一例.

- 心臓, 26, 1060-1064.
14. 畑 知二, 松井寛輔, 矢野健一, 野崎雅彦, 舩友一洋, 田口幸代, 牧野直樹, 矢永尚士. 1994.
実験圧負荷肥大心に対するアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤の影響.
心筋の構造と代謝-1993-, 16, 445-450.
 15. Yano,K., Zarain-Herzberg,A. 1994.
Sarcoplasmic reticulum calsequestrin: Structural and functional characteristics.
Mol. Cell Biochem., 135, 61-70.
 16. 三浦 隆, 中村信博, 武居光雄, 牧野直樹, 吉岡秀明, 山本恭正. 1994.
向精神薬の投与が原因と思われる Torsade de Pointes の一例.
大分県医学会雑誌, 12, 169-172.
 17. Yanaga,T. 1994.
Diagnosis and Management of Syncope Using Holter Monitoring.
Cardiac Pacing Electrophysiology Today., 5, 294-296.
 18. 丸山 徹, 田嶋靖弘, 熊埜御堂彰子, 舩友一洋, 畑 知二, 牧野直樹, 矢永尚士, 1994.
右室ペーシングによる手掌部精神性発汗.
心室頻拍時の交感神経機能評価としての意義.
呼吸と循環, 42 (11), 1085-1090.
 19. 内藤 健, 亀井智成, 中島浩二, 坂口正雄, 小野伸幸, 矢永尚士, 大橋俊夫, 1994.
携帯型局所発汗量連続記録装置-精神性発汗と心拍変動の無拘束同時計測-.
Technical Report Ielce, MBE 93 (123), 57-62.

総 説

1. 矢永尚士. 1994.
日本人の病気と健康.
現代のエスプリ: 生理人類学 (佐藤方彦編), 105-113, 至文堂, 東京.
2. 矢永尚士, 矢野健一, 武居光雄, 児玉康幸, 畑 洋一, 牧野直樹. 1994.
突然死における不整脈.
診断と治療, 82, 1714-1719.
3. 矢永尚士. 1994.
加齢と不整脈.
日本医事新報: 臨床医学の展望, 127-128, 日本医事新報社, 東京.
4. 矢永尚士. 1994.
不整脈診断におけるホルター心電図の有用性-電気生理検査法に代わり得るか-.

- 不整脈セミナー, 11, 1583-1586, 文光堂, 東京.
5. Yanaga,T., Adachi,M., Sato,Y., Ichimaru,Y., and Otuka,K. 1994.
Computer Analysis of Holter Electrocardiogram.
福岡医学雑誌, 85, 282-286.
 6. 矢永尚士. 1994.
高血圧と温泉療法.
imago : 特集, 温泉主義, 193-199, 青土社, 東京.
 7. 矢永尚士. 1994.
循環器学1993年の進歩, ホルター心電図研究会.
日本循環器学会専門医誌, 2, 111-114.
 8. 矢永尚士, 岡本健次, 阿南章子, 武居光雄, 牧野直樹, 大塚邦明. 1994.
虚血性不整脈の診断と臨床的意義, Holter 心電図.
現代医療, 26, 1273-1278.
 9. 牧野直樹, 矢永尚士. 1994.
糖尿病患者における無症候性心筋虚血の病態と予後.
日本臨床, (冠動脈の臨床). 第52巻, 別冊.

学会発表

1. 畑 知二, 牧野直樹, 矢永尚士. (1994, 3/28-30)
圧負荷肥大心におけるアンジオテンシン受容体と細胞膜 Ca 調節系の関係.
第58回日本循環器学会総会, 東京.
2. 畑 知二, 牧野直樹, 矢永尚士. (1994, 3/28-30)
アンジオテンシン II 受容体拮抗剤による梗塞後心筋の修飾.
第58回日本循環器学会総会, 東京.
3. 舩友一洋, 牧野直樹, 野替知容, 矢永尚士. (1994, 3/29)
心筋症ハムスターの心筋コラーゲン線維密度に対する ACE 阻害剤の効果.
第58回日本循環器学会総会, 東京.
4. 矢永尚士. (1994, 3/30)
ホルター心電図による Disopyramide 徐放剤の作用の多面的検討.
第58回日本循環器学会, 東京.
5. 矢永尚士, 熊埜御堂彰子, 舩友一洋, 野崎雅彦, 武居光雄, 菅野公浩, 畑 知二,
牧野直樹. (1994, 4/15-16)
失神患者のストレス評価における精神性発汗測定の有用性.
第91回日本内科学会総会, 新潟市.

6. 矢永尚士, 武居光雄, 牧野直樹. (1994, 4/22-23)
精神性発汗を指標とした人口温泉浴の脱ストレス作用の検討.
第59回日本温泉気候物理医学会総会, 前橋市.
7. Yanaga, T. (1994, 5/19)
Computer analysis of Holter EKG.
6th International Congress on Ambulatory Monitoring, Barcelona.
8. Yanaga, T., Maruyama, T., Makino, N., Kamei, T., Nakashima, K., Ohashi, T.
(1994, 5/19-21)
Monitoring of palmar sweating for the evaluation of psychologic stress during daily life.
6th International Congress on Ambulatory Monitoring, Barcelona.
9. Makino, N., Hata, T., Matsui, H., Yanaga, T. (1994, 5/20-23)
Regression of the extracellular matrix in cardiac hypertrophy by angiotensin II receptor antagonist.
International Conference on Heart Failure, Winnipeg, Canada.
10. Golfman, L.S., Hata, T., Panagia, V., Dhalla, N.S. (1994, 5/20-23)
Depression of cardiac Na-Ca exchange by palmitoyl carnitine and lysophosphatidylcholine.
International Conference on Heart Failure, Winnipeg, Canada.
11. Hata, T., Makino, N., Matsui, H., Yanaga, T. (1994, 5/20-23)
Modulation of myocardium after myocardial infarction by angiotensin II receptor antagonist.
International Conference on Heart Failure, Winnipeg, Canada.
12. Yanaga, T., Kodama, Y., Ichimaru, Y., Otsuka, K., Makino, N. (1994, 5/21)
Induction of arrhythmias by acoustic stimuli in unrestrained rabbit.
6th International Congress on Ambulatory Monitoring, Barcelona.
13. 熊埜御堂彰子, 舛友一洋, 野崎雅彦, 畑 知二, 牧野直樹, 矢永尚士. (1994, 6/18)
交互に軸偏位を認め incomplete form of LPHと考えられた陳旧性心筋梗塞の一例.
第76回日本循環器学会 九州地方会, 北九州.
14. 矢永尚士, 大塚邦明, 市丸雄平, 児玉泰幸, 畑知洋一. (1994, 6/25)
長時間フレカナイドを使用した非持続性心室頻拍の一例.
第15回ホルター心電図研究会, 東京.
15. Yanaga, T., Arita, M., Saikawa, T., Ito, M. (1994, 7/3)
Effect of disopyramide retard on complex VPCS.
XXth International Congress on Electrocardiology. 横浜.

16. 矢永尚士. (1994, 8/27)
温泉の精神性発汗に及ぼす作用.
第1回発汗研究会, 東京.
17. 牧野直樹, 畑 知二, 菅野公浩, 松井寛輔, 田口幸代, 矢永尚士. (1994, 10/1)
ACE阻害剤とATI受容体拮抗剤による肥大心への: RT-PCR法による検討.
第17回心筋代謝研究会, 大阪.
18. 矢永尚士. (1994, 10/30)
講演: ホルター心電図.
第11回日本心電学会, 松江.
19. 菅野公浩, 牧野直樹, 田口幸代, 矢永尚士. (1994, 11/10)
血中 PreBHDl と肝遺伝子発現の関係.
平成6年度日本動脈硬化学会冬季大会, 福岡.
20. 野崎雅彦, 熊埜御堂彰子, 舛友一洋, 畑 知二, 牧野直樹, 矢永尚士, 葉玉哲生. (1994, 11/20)
発熱, 胸水を契機に診断されたIL-6産生左房粘液腫の一例.
第227回日本内科学会九州地方会, 鹿児島.
21. 松井寛輔, 牧野直樹, 矢永尚士. (1994, 11/26)
Isolation of atrial specific genes using RT-PCR.
XI The Scientific Session of the Japanese Section of the International Society for Heart Research, Tokyo.
22. Masutomo, K., Makino, N., Yanaga, T. (1994, 12/1)
Extracellular matrix of heart in cardiomyopathic hamsters.
XI The Scientific Session of the Japanese Section of the International Society for Heart Research, Tokyo.
23. Hata, T., Makino, N., Yanaga, T. (1994, 12/1-3)
Role of angiotensin II on cardiac Ca^{2+} transport activities in congestive heart failure.
The Scientific Session of the Japanese Section of the International Society for Heart Research, Tokyo.
24. 熊埜御堂彰子, 武居光雄, 畑 知二, 牧野直樹, 矢永尚士, 丸山 徹. (1994, 12/3)
心拍変動スペクトル解析と精神性発汗測定による健康指標の検討.
第77回日本循環器学会九州地方会, 長崎.

慢性疾患診療部

国内学会発表

1. 工藤義弘, 西山保弘. (1994, 9/17)
Stage 初期群, 進行群のリウマチ患者における間接可動域, 筋力, 握力の入退院時推移.
第9回 RA のリハビリ研究会, 広島.
2. 西山保弘, 工藤義弘. (1994, 10/8)
RAの運動負荷後の心電図 R-R 間隔変動
- 1 症例を通しての試行 -
第16回国立大学理学療法士学会, 群馬.

研究会

1. 工藤義弘, 西山保弘. (1994, 11/12)
当院におけるリウマチの装具 (Basic Brace) 紹介.
第2回リウマチケアフォーラム, 大分.