

生気候学部門

Department of Bioclimatology and Medicine

当部門は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も考えられる。環境の変化は五官器および皮膚を通して入力し、ホメオスタ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二通りがある。生体機能を臨床的に研究するには日常生活下、無拘束下で長時間連続記録し、これをコンピュータで分析する。当部門は人工気象室と時間生体情報記録分析をその研究の特徴の一つとしている。

さらに当部門は再渡流不整脈、心筋症、心不全、脂質代謝異常の分子生物学的研究を行い生体防御機構の基礎的解明に努めている。

熊笹御堂彰子医員は臨床腫瘍部門で1年の研修を終えて平成5年6月、復帰した。4月より武居光雄（大分医大脳神経外科出身）が医員としての入局した。また10月1日には菅野公浩が産業医大第2内科より助手として着任した。10月30日にはカナダのマニトバ大学生理学教室で研究を行っていた矢野健一助手が帰学した。11月16日には松井寛輔がシンシナチ大学での心臓の分子生物学的研究を終え、医員として復学した。

A. 分子生物学的研究

a. 再灌流不整脈および心筋障害に関する研究（牧野直樹、畑 知二、野崎雅彦、矢野健一、矢永尚士）

心筋梗塞後に閉塞冠動脈の再疎通に伴う不整脈や心筋収縮力の低下について、活性酸素の役割が重要視されている。昨年度は活性酸素産生系と心筋SH基の関係について検討したが、本年度は心筋梗塞後心筋構築との関係について研究している。

b. 心筋コラーゲン遺伝子発現におよぼす各種サイトカインの役割（舛友一洋、牧野直樹、畑 知二、菅野公浩、野崎雅彦、矢野健一、松井寛輔、矢永尚士）

心筋症や種々の原因による肥大心筋において心臓の線維化が、心機能に悪い影響を及ぼすことはよく知られている。この線維化は、心筋梗塞における壊死細胞を置換する過程の線維化とは機序が異なると考えられている。われわれは既にラット圧負荷肥大心およびある種の心筋症ハムスターにアンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACEI）およびアンジオテンシⅡ（ATⅡ）レセプター拮抗薬を用いた場合、心筋内のコラーゲンの発現がmRNAレベルより抑制されていることを認めた。また、電子顕微鏡レベルにおいても心筋コラーゲン線維の形成する網目構造は

ACEIにより明らかに疎となっていた。(第66回アメリカ心臓病学会学術集会にて報告, 1993)
(図 A 1)

現在, さらに各種サイトカインが心筋コラーゲン遺伝子発現に及ぼす役割について検討している。

本研究は心筋線維化の分子機構を明らかにしようとするもので, 種々の病的心筋に対する線維化の予防に資するものと期待される。

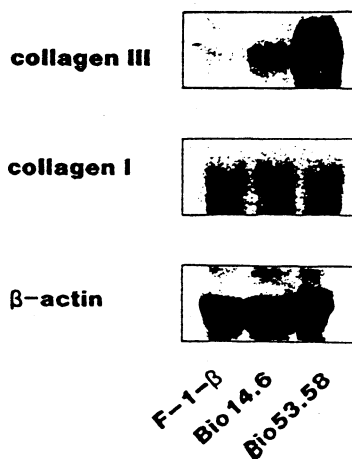


図 A. 1 F₁β, Bio14,6, Bio53-58ハムスターの心臓での type III コラーゲンの免疫染色
Bio 14.6では関係組織における染色性の増加を, Bio 53-58では大量, びまん性の染色性の増加が示されている。

c. ウサギ心筋小胞体カルセクエストリン (CS) 遺伝子の構造

CSは心筋小胞体と骨格筋小胞体の終末相に局在する主要なカルシウム結合蛋白である。心筋と白筋の異なるアイソフォームは2個の異なる遺伝子の産物である。白筋小胞体cs遺伝子は白筋にのみに発現するが心筋小胞体CSは主に心筋で一部赤筋で発現する。

われわれはウサギ心筋小胞体CS cDNAの翻訳領域と非翻訳領域を含むcDNA制限酵素断片をP³²でラベルし, プローブとしてλファージウサギゲノムライブラリーをスクリーニングした。その結果ウサギ心筋小胞体CS遺伝子のエクソン分布は白筋小胞体cs遺伝子の分布に類似することがわかった。(図 A 2)

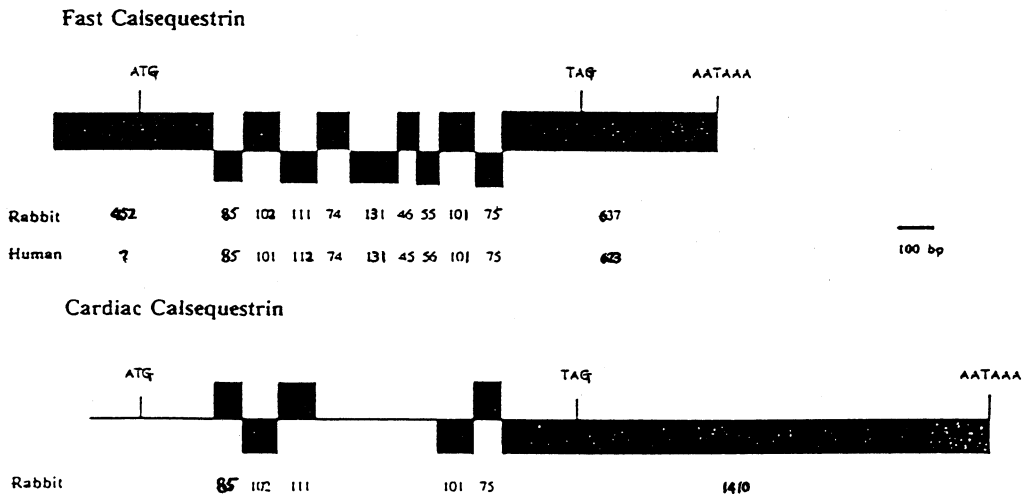


図 A. 2 家兎, 心筋少胞体 c 骨格筋少胞体のエクソン/イントロン境界領域の比較

d. 心筋肥大の成因および退縮効果に関する研究 (松井寛輔, 舩反一洋, 野替知容, 牧野直樹, 矢永尚士)

われわれはさきにラット大動脈狭窄により心肥大を作成し, 肥大に伴いアドレナリン受容体の変化, 特に α_1 受容体の増加を認め, さらに ACE 阻害剤により肥大の退縮を認めた.

さらに心筋肥大における筋少胞体遺伝子の発現について研究を続けている (Cir.Res 74 : 555-564, 1994).

e. 心不全の交感神経活動に関する基礎的研究 (牧野直樹, 野崎雅彦, 矢野健一, 熊埜御堂彰子, 矢永尚士)

われわれはさきに心不全患者に対する β レセプターの役割について報告した (Am Heart J. 125 : 1311, 1993.). 現在, β プロッセー療法やアンジオテンシン転換酵素阻害剤の投与に対し, 心不全患者の血中リンパ球 β レセプター数や, 刺激型グアニヌクレオチド蛋白の活性の変化について検討中である.

f. 脂肪代謝異常の分子生物学的研究 (菅野公浩, 牧野直樹, 矢永尚士ほか)

家族性高コレステロール血症は頻度の高い遺伝病であることが, 最近報告された. われわれは動脈硬化と脂質代謝異常との関連について, 検討を始めている.

B. 臨床的研究 (会員)

a. 時間心臓学的研究

突然死には①器礎心疾患, ②電氣的不安定性, ③自律神経異常の3つの因子が関与している。②, ③について最近, Holter法により詳細な検討が可能となった。特にわれわれは精神性発汗の連続記録により, emotion, 自律神経異常の定量的評価が可能であることを知った。

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, 牧野直樹ほか会員)

最近 Waagsteinらにより拡張型心筋症に β 断剤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に解析により, 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。

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°C 以上の時に多いことは確立されたが, 最近血栓病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た。

原著論文

1. Yanaga, T., Maruyama, T., Kumanomido, T., Adachi, M., Noguchi, S. and Taguchi, J. 1993. Usefulness of automatic measurement of QT interval using Holter tape in patients with hyperthyroidism. J. Ambulatory Monitoring, 6, 27-34.
2. Yanaga, T., Maruyama, T., Tajima, Y., Hata, T., Makino, T., and Adachi, M. 1993. Morning increase of psychologic sweating: Observation by newly developed device for quantitative measurement.

- Ther. Res. 14, 155-158.
3. Makino,N., Matsui,H., Masutomo,K., Hata,T. and Yanaga,T. 1993.
Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor on regression in cardiac hypertrophy.
Mol. Cell. Biochem. 119, 23-24
 4. Seppet,E.,K., Frantiset,K., Dixon,L.M.C., Hata,T. and Dhalla,N.S. 1993.
Regulation of cardiac sarcolemmal Ca^{2+} channels and Ca^{2+} transporters by thyroid hormone.
Mol. Cell. Biochem., 129, 145-159.
 5. Golfman,L.S., Hata,T., Beamish,R. and Dhalla,N.S. 1993.
Role of endothelin in heart function in health and disease.
Can.J.Cardiol., 9, 635-653.
 6. Yano,K. and Zarain-Herzberg,A. 1993.
Structural organization of the rabbit cardiac SR calsequestrin gene.
J. Biol. Chem. Suppl.17d, 235.
 7. Yano,K., Maruyama,T., Makino,N., Matsui,H. and Yanaga,T. 1993.
Effects of amiloride on the mechanical electrical and biochemical aspects of ischemia reperfusion injury.
Mol. Cell. Biochem. 121, 75-83.
 8. 丸山 徹, 矢永尚士, 赤池紀生, 上野伸哉, 立石成人. 1993.
心臓内迷走神経細胞および脊髄知覚神経細胞における急性アシドーシスの効果.
心電図 13, 133-140.
 9. Maruyama,T., Tajima,Y., Kumanomido,A., Masumoto,K., Adachi,M., Hata,T.,
Makino,N. and Yanaga,T. 1993.
An evaluation of ECG event recording in patients with palpitation,using simultaneous
24-h ECG monitoring as a reference.
J. Ambulatory Monitoring, 6, 187-197.
 10. Matsui,H., Makino,N., Yano,K.,Hata,T., Nakanishi,H. and Yanaga,T. 1993.
Down-regulation of alpha 1 adrenergic receptors in the cardiac regression of aortic
banding rats (submitted).
 11. Matsui,H., MacLennan,D.H., Alpert,N.R. and Periasamy,M. 1993
Sarcoplasmic reticulum gene expression in pressure overload induced cardiac
hypertrophy in rabbit (submitted).
 12. Ishida,S., Makino,N., Matsumoto,K., Hata,T. and Yanaga,T. 1993.
The effect of metoprolol on the β -adrenoceptor density of lymphocytes in patients

with dilated cardiomyopathy.
Am. Heart J. 125, 1311-1315.

総 説

1. 矢永尚士. 1993.
ホルター心電図実施上のポイント.
日本医師会総誌. 110, 71-77.
2. 矢永尚士. 1993.
Holter心電図最近の進歩.
Annual Review 循環器. 中外医学社
3. 矢永尚士. 1993.
気象病とは.
治療 75, 148-150.
4. 矢永尚士, 丸山 徹, 田嶋靖弘, 畑 知二, 矢野直樹. 1993.
老年者の不整脈の成因と診断. 洞不全症候群.
老化と疾患 6 : 56-62.
5. 牧野直樹, 畑 知二, 舩友一洋, 野崎雅彦. 1993.
糖尿病心臓の筋小胞体とサルコレンマの異常.
Diabetes frontier, 4 : 699-703.
6. 牧野直樹, 丸山 徹. 1993.
心電活動とカルシウム／活性酸素動態
フリーラジカルとカルシウム.
Clinical Calcium, 3, 60-64.
7. 牧野直樹, 矢永尚士.
糖尿病患者における無症候群性心筋虚血の病態と予後
冠動脈疾患 (刊行予定)

著 書

1. Takeshige,K., Nunoi,H., Ishida,K., Nozaki,M., Aoyagi,K., Mitsuyama,T., Yu,L. and Minakami,S. 1993.
Superoxide production by neutrophils. Active Oxygens, Lipid Peroxides and Antioxydants (Yagi,K.ed). pp83-95, Tokyo/CRC Press,Boca Raton.
2. Makino,N., Masutomo,K., Nishimura,M. and Yanaga,T. 1993.
Cardiac collagen expression in the development of two types of cardiomyopathic

hamsters (Bio 14.6 and Bio 53.58). The Cardiomyopathic Heart (Nagano,M.,Takeda, N.and Dhalla,M. eds) pp57-64, Raven Press, N.Y.

3. Nogae,C., Makino,N., Hata,T., Maruyama,T. and Yanaga,T.
Interleukin-1a pretreatment is protective in rat of myocardial reperfusion injury. Adaptive Medicine (Nagano,M.,Takeda,N. and Dhalla,N.Eds), Raven Press,N.Y. (in press).

抄 録

1. Makino,N., Matsui,H., Masutomo,K., Hata,T. and Yanaga,T. 1993.
Effects of ACE inhibitor on regression of cardiac hypertrophy.
J. Mol. Cell. Cardiol.,25 (suppl. II), S 34.
2. Hata,T., Nogae,C., Masutomo,K., Nogae,I., Makino,N. and Yanaga,T. 1993.
Induction of endogenous superoxide dismutase reduce myocardial injury size by the pretreatment with interleukin 1-a.
J. Mol. Cell. Cardiol., 25 (Supp ; II), S 19.
3. Masutomo,K., Nogae,C., Hata,T., Makino,N. and Yanaga,T. 1993.
Effects of enalapril on the extracellular matrix of cardiomyopathic hamsters.
J. Mol. Cell. Cardiol., 25 (Suppl. II), S 35.
4. Maruyama,T., Tajima,Y., Hata,T., Makino,N. and Yanaga.T. 1993.
Pacing-induced palmar sweating : A new index of the autonomic nervous activity altered during tachyarrhythmias.
PACE, 16, 1597.
5. Adachi,M., Hata,Y. Sato,Y. and Yanaga,T. 1993.
Two cases of the improvement of sleep structure after pacemaker implantation.
PACE, 16, 1618.

学会発表

1. 畑 知二, 野替知容, 舛友一洋, 野替一郎, 牧野直樹, 矢永尚士. (1993, 3/25-27)
サイトカインの活性酸素消去系の発現と再灌流不整脈の関係.
第57回日本循環器学会学術集会, 千葉.
- 2 舛友一洋, 牧野直樹, 畑 知二, 野替知容, 野替一郎, 丸山 徹, 矢永尚士. (1993. 3/25-27).
ACE 阻害薬の心筋線維化におよぼす効果について.
第57回日本循環器学会学術集会, 千葉.

3. 武居光雄, 大屋國益, 山本喜昭, 山田和広, 猿渡研一. (1993, 5/20)
ラット脳切片高エネルギー磷酸化合物の MRS を用いた脳代謝の変化.
第30回日本リハビリテーション医学会, 東京.
4. 武居光雄, 大屋國益, 山本喜昭, 山田和広, 猿渡研一. (1993, 5/20)
mdx マウス骨格筋の磷 NMR.
第30回日本リハビリテーション医学会, 東京.
5. 武居光雄, 牧野直樹, 矢永尚士. (1993, 5/29)
向精神薬によると思われる Torsade de Pointes の一例.
第74回日本循環器学会九州地方会, 佐賀.
6. 田島靖弘, 野崎雅彦, 舛友一洋, 武居光雄, 畑 知二, 牧野直樹, 矢永尚士. (1993, 5/29)
失神発作を伴った肺塞栓症と思われる 1 例.
第74回日本循環器学会九州地方会, 佐賀.
7. 児玉泰幸, 田嶋靖弘, 野崎雅彦, 舛友一洋, 畑 知二, 牧野直樹, 矢永尚士. (1993, 5/29)
ホルター心電図による心筋虚血の診断基準.
第74回日本循環器学会九州地方会, 佐賀.
8. Makino,N., Matsui,H., Mastutomo,K., Hata,T. and Yanaga,T. (1993, 6/14-15).
Effects of ACE inhibitor on regression of cardiac hypertrophy.
The Xth Meeting of the Japanese Section of International Society for Heart Research,
Oita.
9. Masutomo,K., Nogae,C., Hata,T., Makino,N. and Yanaga,T. (1993, 6/14-15).
Effects of enalapril on the extracellular matrix of cardiomyopathic hamsters. The
Xth Meeting of teh Japanese Section of International Society for Heart Research,Oita.
10. 矢永尚士, 畑 洋一, 畑 知二, 長井克介, 川崎義己. (1993, 6/2-3)
硫酸ナトリウム含有発泡浴剤の循環系に及ぼす影響—特に不整脈について.
第58回日本温泉気候物理医学会総会, 札幌.
11. 矢永尚士, 有田 眞, 伊東盛夫, 犀川哲典, 大分抗不整脈薬研究グループ. (1993, 6/26)
徐放性ジソピラマイドの心室期外収縮例の心拍変動性に対する作用—器械による差.
第14回ホルター心電図研究会, 東京.
12. Yanaga,T., Yokoi,T., Ichimaru,Y., Otsuka,K., Adachi,M., Kodama,Y., Sato,Y. and
Kaji,M. (1993, 6/4)
Management of cardiopulmonary diseases using artificial climate chamber.
Toyako International Symposium on Hot Spring, Hokkaido.

13. Hata,T., Nogae,C., Masutomo,K., Nogae,I., Makino,N. and Yanaga,T. (1993, 6/4-5)
Induction of endogenous superoxide dismutase reduce myocardial injury size by pretreatment with interleukin 1-a.
The Xth Meeting of the Japanese Section of International Society for Heart Research, Oita.
14. Makino,N., Hata,T., Nogae,C. and Yanaga,T. (1993, 6/4-5)
Cytokine induced expression of superoxide dismutase decrease myocardial reperfusion injury. The III World Congress of the International Society for Adaptive Medicine, Tokyo.
15. 牧野直樹. (1993, 8/20-21)
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よる効果について—活性酸素, フリーラジカルと不整脈.
犬山シンポジウム, 宮崎.
16. 矢永尚士, 熊埜御堂彰子, 武居光雄, 舛友一洋, 野崎雅彦, 畑 知二, 牧野直樹, 中島浩二. (1993, 8/28)
立位負荷と精神性発汗.
第1回日本発汗研究会, 東京.
17. 畑 知二, 松井寛輔, 田口幸代, 舛友一洋, 牧野直樹, 矢永尚士. (1993, 9/10-11)
実験的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.
第16回心筋代謝研究会, 東京.
18. 矢永尚士, 有田 眞, 伊東盛夫, 犀川哲夫, 大分抗不整脈循環研究グループ. (1993, 9/24-25)
Oisopyromide 徐放錠の効果の時間生物学的検討.
第10回日本心電学会, 別府.
19. 児玉泰幸, 矢永尚士, 牧野直樹. (1993, 9/24-25)
ホルター心電図におけるST低下とその持続時間の関係.
第10回日本心電学会, 別府.
20. Masutomo,K., Makino,N., Shimada,T. and Yanaga,T. (1993, 11/8-11)
Fibrillar Collagen meshwork density is restored in cardiomyopathic hamsters treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor.
66th Scientific Sessions, American Heart Association, Atlanta,
21. 矢永尚士, 有田 眞, 伊東盛夫, 犀川哲典, 大分抗不整脈薬グループ. (1993, 12/11)
Disopyramide 徐放錠の心拍—期外収縮数関係に及ぼす作用の検討.
第7回日本循環器学会九州地方会, 宮崎.

講演

1. Yanaga, T. (1993, 8/1-4)
Diagnosis and management of syncope using Holter monitoring.
Vth Asian-Pacific Symposium on Cardiac Pacing and Electrophysiology, Makuhari,
2. 矢永尚士. (1993, 11/84)
ホルター心電図の最近の進歩.
京都府立医科大学臨床検査医学教室特別講義, 京都.

慢性疾患診療部

国内学会

1. 西山保弘, 工藤義弘. 1993.
筋硬結の臨床—第1報—
—頸肩腕部の発生部位についての考察—
第28回日本理学療法士学会, 東京.
2. 工藤義弘, 西山保弘. 1993.
頸髄損傷者の妊娠, 分娩と理学療法.
第28回日本理学療法士学会, 東京.
3. 工藤義弘, 西山保弘. 1993.
リウマチの活動性と筋肉について.
第15回国立大学理学療法士学会. 大分.

報告書

1. 西山保弘, 工藤義弘, 藤野喜久命, 本田隆信, 岡田玉樹. 1993.
厚生省助成事業, リウマチのリハビリテーション普及推進事業報告.
2. 西山保弘, 工藤義弘, 藤野喜久命, 本田隆信, 岡田玉樹. 1993.
RAの膝関節拘縮に対する寒冷療法と温熱療法の効果の比較.
日本リウマチ財団 平成5年度報告書.