

生気候学部門

Department of Bioclimatology and Medicine

当部門は循環器系の難治患者を対象として、環境因子、遺伝因子の両面から研究を行っている。そのために高血圧、心筋梗塞、不整脈、心筋症、突然死などの心血管系異常について、臨床、基礎の両面から病因、診断、治療、予後について検討を続けている。臨床循環器的研究では、ホルターを用いた生体リズムからみた循環器疾患の解明を主として行い、基礎循環器的研究では、心臓発生のメカニズム、心筋梗塞における心臓のリモデリング、心肥大のメカニズム、動脈硬化の成因および予防に関する研究を行っている。また、平成7年6月には日本生理人類学会を別府市において当部門が主催し全国より約400名が参加した。人事面では平成7年6月には産業医大より平山祐義が医員として入局し、10月には田中彰子が出産のため一時休職した。現在進行中の研究は以下の如くである。

基礎的研究

A. 心臓発生における分子遺伝学的研究（野崎雅彦，松井寛輔，矢野健一，牧野直樹）

a. 増殖遺伝子の時期特異的な発現の解析

胎児期、成熟期に心臓で発現する遺伝子群の比較を行い、時期特異的に発現する遺伝子の同定、クローニングを行ってきた。現在までに、胎児期にのみ発現するプロテインキナーゼを同定し、その解析を進めている。

b. 心房における Nebulin mRNA の発現

非収縮性骨格筋線維蛋白質の1つである Nebulin は筋組織の弾性的特徴を決定する重要なものであることが判ってきた。心臓においては Titin がこの役割を果たすものと推測されているが、我々は mRNA differential display 法により、Nebulin mRNA が心房に存在するが心室にはほとんど認めないことを発見した。心房における Nebulin 蛋白の発現は明かでないが、現在心臓の発生段階での Nebulin mRNA 発現につき検討中である。

c. 心筋小胞体 (SR) カルセクエストリン (CS) 遺伝子の構造

CS は心筋 SR と骨格筋 SR の終末槽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 Isoform は2個の異なる遺伝子の産物である。白筋 CS 遺伝子は白筋のみに発現するが、心筋 CS 遺伝子は主に心筋で一部赤筋で発現する。ウサギ心筋 CS 遺伝子の構造を明らかにした。今後この遺伝子のプロモーター領域と 5' 調節領域を詳細に分析し更には心筋において特

異的に発現を支配する遺伝子をクローニングし基礎的に詳細に分析する予定である。

B. 心筋障害の発生機構に関する研究（舩友一洋，菅野公浩，畑 知二，牧野直樹）

心筋梗塞急性期の Matrix Metalloproteinase (MMP) の役割

心筋梗塞の急性期（2日以内）における，心筋内コラーゲンの変性もしくは分解が心拡大や心破裂に関係していると考えられる。しかし，これに関与する MMP は不明であるので，検討している。潜在型の MMP 1 や MMP 2 が活性化されるのではなく，好中球から分泌される MMP 8 や MMP 9 の関与を明らかにした。

C. 動脈硬化の成因・治療に関する研究（菅野公浩，畑 知二，牧野直樹）

a. コレステロール負荷動脈硬化におけるレニン-アンギオテンシン系

日本白色家兎をコレステロール食で飼育し，ACE 阻害剤及び AT 1 拮抗剤の動脈硬化の進展に及ぼす効果を検討した。動脈のコレステロールの含量の抑制には，動脈内 ACE 活性及び ACE mRNA は関与せず，動脈内 AT1 mRNA の抑制が重要なことが示唆された。

b. コレステロールエステル転換酵素 (CETP) に対するアンチセンスの効果

CETP は主として肝で合成されるため，CETP のアンチセンスを asialoglycoprotein-poly(L) lysine ODNs complex として，耳静脈より投与した。asialoglycoprotein-poly(L) lysine ODNs complex は血清の CETP 活性及び LDL コレステロールを低下させ，HDL コレステロールを上昇させた。

D. 臨床的研究（平山祐義，田中彰子，矢野健一，松井寛輔，牧野直樹，矢永尚士）

a. ホルター心電図検査を行い自律神経機能を評価し重症不整脈の出現などの予後の判定を行った。

この方法は心拍変動により時系列解析と周波数分析を行う方法であり，心不全患者は自律神経機能が障害され，特に，副交感および交感神経活動の低下が示唆された。また，アンギオテンシン変換酵素阻害剤の投与は上記の変化を改善する傾向を認めた。（2）冠動脈疾患において自律神経の異常によりその発作が発症する症例があることから，精神性発汗測定を行いその臨床的有用性について検討した。

b. 循環器疾患における温泉療法の意義

循環器疾患特に陳旧性心筋梗塞に罹患した患者の温泉療法に果たす役割についてアンケートを中心に疫学的調査を行った。その結果、壮快感や胸部症状が軽快することが分かった。メンタルストレスの軽減に関与していると推測された。

原著論文

1. 牧野直樹, 松井寛輔, 矢永尚士. 1995.
循環器疾患における QOL.
日本温泉気候物理医学会誌, 59巻 (1号): 25-26.
2. Nogae,C., Makino,N., Hata,T., Nogae,I., Yanaga,T., Takahashi,S., Suzuki,K., Taniguchi,N., 1995.
Interleukin-1 α induced expression of manganous superoxide dismutase reduces myocardial reperfusion injury in the rats.
J. Mol. Cell. Cardiol. 27 : 2091-2099.
3. Masutomo,K., Makino,N., Nozaki,M., Yanaga,T., 1995.
Early activation of collagenase and gelatinase derived from neutrophil after myocardial infarction in rats.
Circulation 92 (Suppl. 1) : 459.
4. Matsui,H., MacLennan,D.H., Alpert,N. R., Periasamy,M. 1995.
Sarcoplasmic reticulum gene expression in pressure overload-induced cardiac hypertrophy in rabbit.
Am. J. Physiol. 268 (Cell Physiol. 37) : C252-C258.
5. Masutomo,K., Makino,N., Maruyama,T., Shimada,T., Yanaga,T., Sakata,T. 1996.
Effects of enalapril on the collagen matrix in cardiomyopathic Syrian hamsters (Bio 14.6 and Bio 53.58).
Jpn. Circ. J. 60 (1) : 50-61.
6. 矢永尚士, 牧野直樹.
体温表を利用したベッドサイドでの生体リズム評価法について.
日本生理人類学会誌, 1巻 (1号).
7. 矢永尚士, 田中彰子, 矢野健一, 牧野直樹, 亀井智成, 内藤 建, 中島浩二, 坂口正雄, 大橋俊夫.
冠動脈疾患と精神性発汗.
発汗学, 2巻 (2号) : 73-74.
8. Makino,N., Hata,T., Sugano,M., Dixon,I.M.C., Yanaga,T. 1996.

Regression of hypertrophy after myocardial infarction is produced by the chronic blockade of angiotensin type 1 receptor in rats.

J. Mol. Cell. Cardiol. 28 : 507-517.

9. 矢野健一, 牧野直樹, 矢永尚士.

ホルター心電図による心筋虚血の診断—薬物投与下における ST の評価について.

日本心電学会誌 (in press).

10. Makino,N., Sugano,M. Hata,T., Yanaga,T.

Chronic Low dose Treatment with Enalapril Induced Cardiac Regression of Left Ventricular Hypertrophy.

Molecular and Cellular Biochemistry (in press).

11. Sugano,M., Makino,N. 1996.

Changes in plasma lipoprotein Cholesterol levels by antisense oligonucleotides against cholesteryl ester transfer protein in cholesterol-fed rabbits.

J. Biol. Chem. (in press).

12. Sugano,M., Makino,N., Yanaga,T. 1996.

The effects of renin-angiotensin system inhibition on aortic cholesterol content in cholesterol-fed rabbits.

Atherosclerosis (in press).

13. Sugano,M., Makino,N., Yanaga,T. 1996.

Effects of hepatic HDL-related mRNAs on plasma prebeta HDL in cholesterol-fed rabbits.

Artery (in press).

著 書

1. 牧野直樹, 畑 知二, 菅野公浩, 松井寛輔, 田口幸代, 矢永尚士. 1994.

ACE 阻害剤と AT1 受容体拮抗剤による肥大心への効果—RT-PCR 法による検討—.

心筋の構造と代謝, 17, 123-128.

2. Takashi Yanaga. 1995.

Introduction of Noninvasive Electrocardiology. Clinical Aspects of Holter Monitoring.

In Frontiers in Cardiology 1st. ed. Moss, A. J. and Stern, S. ed., pp.37-38.

3. Makino,N., Hata,T., Sugano,M., Yanaga,T. 1995.

Angiotensin II receptor blockade, E-4177, induces regression of pressure-overload left ventricular hypertrophy.

In The Failing Heart, Dhalla,N.S., Beamish,R.E., Takeda,N., Nagano,M. ed., Lippincott-

Raven Publishers, Philadelphia, pp.253-pp.262.

4. Hata,T., Makino,N., Dixon,I.M.C., Nozaki,M., Yanaga,T. 1995.

Angiotensin II receptor antagonist, E-4177, inhibits progression of reactive cardiac hypertrophy associated with myocardial infarction in rats.

In Mechanics of Heart Failure, Singal, P.K., Dixon, I.M.C., Beamish, R.E., Dhalla, N. S. ed., Kluwer Academic Publishers, Boston, pp.389-pp.400.

5. Makino,N., Sugano,M., Yanaga,T..

Aortic cholesterol content in cholesterol fed rabbits was decreased by ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonist.

In Adaptation Biology and Medicine, Sharma, B.K., Singal, P.K. ed., Narosa Publishing House (in press).

その他

1. 矢永尚士, 牧野直樹, 松井寛輔.

不整脈と温泉 (6).

大分県温泉調査研究会報告 46.

学 会 発 表

国際学会

1. Makino,N., Sugano,N., Hata,T., Yanaga,T., Effects of enalapril vs AT1 blockade on reactive cardiac hypertrophy associated with myocardial infarction.

Oscar Langendorff Symposium-Control of Cardiovascular Gene Expression, Stuttgart, Germany, June 29-July 1, 1995.

2. Makino,N., Sugano,M., Hata,T., Yanaga,T.. Role of angiotensin II receptor subtypes in cardiac hypertrophy on spontaneously hypertensive rats. The XV World Congress of the International Society for Heart Research, Prague, Czech, July2-7, 1995.

3. Hata,T., Makino,N., Sugano,M., Yanaga,T.. Effects of modulations of angiotensin on reactive cardiac hypertrophy after myocardial infarction in rats. The XV World Congress of the International Society for Heart Research, Prague, Czech, July2-7, 1995.

4. Masutomo,K., Makino,N., Nozaki,M., Yanaga,T.. Early activation of collagenase derived from neutrophil after myocardial infarction in the rats. The 68th Scientific Sessions of American Heart Association, Anaheim, U. S. A., Nov.13-16, 1995.

5. Yano, K., Makino, N., Yanaga, T., Zarain-Herzberg, A.. Structural organization of the rabbit cardiac SR calsequestrin gene. The XIIth Meeting of Japanese Section of International Society for Heart Research, Osaka, Japan, Dec.9-11, 1995.
6. Masutomo, K., Makino, N., Yanaga, T.. The role of neutrophil collagenase and gelatinase activation in acute myocardial infarction. The XIIth Meeting of Japanese Section of International Society for Heart Research, Osaka, Japan, Dec.9-11, 1995.
7. Makino, N., Sugano, M., Hata, T., Hirayama, H., Matsui, H., Yana, K., Yanaga, T.. Aspects of the Renin-Angiotensin System in Cholesterol-induced Atherosclerosis in Rabbits. The IV World Congress of Adaptative Medicine, Chandigarh, India, Dec.9-12, 1995.
8. Hata, T., Makino, N., Sugano, M., Masutomo, K., Yanaga, T.. Effect of Angiotensin Type 1 Receptor Blockade on the Size of Myocardial Infarction of Rats. The IV World Congress of Adaptative Medicine, Chandigarh, India, Dec.9-12, 1995.

国内学会

1. 菅野公浩, 牧野直樹, 田口幸代, 舩友一洋, 矢永尚士.
HDL 中 ω -3 不飽和脂肪酸 (PUF) 含有コレステロールエステル (CE) の CE 転換酵素 (CETP) への影響.
第27回日本動脈硬化学会総会, 名古屋, 1995.
2. 菅野公浩, 牧野直樹, 畑 知二, 舩友一洋, 矢永尚士.
動脈硬化におけるレニン-アンジオテンシン (RAS) 系の影響—分子生物学的検討.
第59回日本循環器学会総会, 名古屋, 1995.
3. 菅野公浩, 牧野直樹, 矢野健一, 野崎雅彦, 矢永尚士.
血中 pre β HDL と肝 HDL 関連遺伝子発現の関係.
第59回日本循環器学会総会, 名古屋, 1995.
4. 畑 知二, 牧野直樹, 菅野公浩, 矢永尚士.
心筋梗塞後の心筋再構築における ACE および Angiotensin II 受容体遺伝子の対応.
第59回日本循環器学会総会, 名古屋, 1995.
5. 牧野直樹, 菅野公浩, 畑 知二, 舩友一洋, 矢永尚士.
降圧を来さない ACE 阻害剤の少量投与と肥大退縮—ACE および AT1 遺伝子発現の検討—.
第59回日本循環器学会総会, 名古屋, 1995.
6. 松井寛輔, 牧野直樹, 矢野健一, 菅野公浩, 矢永尚士.
心臓内部位特異的遺伝子の研究.
第59回日本循環器学会総会, 名古屋, 1995.
7. 菅野公浩, 牧野直樹, 平山祐義, 田口幸代, 矢永尚士.

コレステロール食負荷家兎における動脈硬化に対するレニン-アンギオテンシン系拮抗剤の効果.

平成7年度日本動脈硬化学会冬季大会, 11月, 1995.

8. 牧野直樹, 松井寛輔, 矢永尚士.

循環器疾患の QOL.

第60回日本温泉気候物理医学会, 修善寺町, 1995.

9. 矢野健一, 牧野直樹, 矢永尚士.

ホルター心電図による心筋虚血診断の問題点.

第12回日本心電学会, 東京, 1995.

地方会

1. 矢野健一, 牧野直樹, 矢永尚士, Zarain-Herzberg, A..

ウサキ心筋小胞体 (SR) カルセクエストリン (CS) 遺伝子の構造.

第78回日本循環器学会九州地方会, 福岡市, 1995.

2. 矢野健一, 牧野直樹, 矢永尚士.

Syndrome X の患者における運動負荷試験での亜硝酸薬の急性効果.

第78回日本循環器学会九州地方会, 福岡市, 1995.

3. 平山祐義, 田中彰子, 菅野公浩, 矢野健一, 畑 知二, 牧野直樹, 矢永尚士.

心不全患者における心拍変動スペクトル解析.

第79回日本循環器学会九州地方会, 福岡市, Dec., 1995.

研究会・その他

1. 松井寛輔. 循環器分子生物学入門. 別府市ハート会, 別府, 1995.

2. 畑 知二, 佐藤義則, 矢永尚士, 畑 洋一.

各種降圧剤による血圧日内変動におよぼす影響.

第9回九州血圧変動研究会, 福岡, 1995.

3. 牧野直樹, 畑 知二, 舩友一洋, 菅野公浩, 矢永尚士.

梗塞後の心筋 Remodeling における心筋 ACE および AT1 受容体の対応.

第18回心筋代謝研究会, 秋田, 1995.

4. 舩友一洋, 牧野直樹, 矢永尚士.

心筋内マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 活性の加齢に伴う変化.

第18回心筋代謝研究会, 秋田, 1995.

5. 平山祐義, 田中彰子, 牧野直樹, 矢永尚士.

心筋機能低下を認めた患者における RR Variability の検討.

第7回大分県不整脈検討会，大分，1995.

6. 畑 知二.

成人病予防からみた高脂血症と食事.

大分県保健環境部在宅栄養士研修会，大分，Feb. 16, 1996.