

生活習慣病における非侵襲的方法を用いた
血管内皮機能の評価

(研究課題番号 11470518)

平成11年度～平成12年度科学研究費補助金(基盤研究(B)(2))
研究成果報告書

平成13年3月

研究代表者 大島哲也
(広島大学医学部助教授)

はしがき

生活習慣病は高血圧、糖尿病、高脂血症など、食生活や運動などの生活習慣と関連する一連の疾患群であり、元来成人病と云われていた。いずれも遺伝的要因と環境的要因が密接に関連し、生活習慣の改善が治療の中心となる。特筆すべきはこれらの疾患の頻度の高さであり、医療費からも1位は高血圧、2位は糖尿病と、臨床的な重要性も高い。いずれの疾患も自覚症状に乏しいが、動脈硬化の危険因子であり、ある日突然脳卒中や心筋梗塞が発症するので、silent killerとも呼ばれる。この点より動脈硬化を早期発見することが重要であるが、動脈造影など侵襲的検査が多くルーチンに行うには問題がある。

血管内皮は種々の血管作動物質を生成放出し、血管平滑筋緊張を調節するほか、血小板粘着、凝集の抑制や血管平滑筋の遊送や細胞接着にも影響し、動脈硬化に密接に関与することが明らかになってきた。動脈硬化の危険因子である高血圧、加齢、高脂血症、喫煙、閉経などで血管内皮機能が低下していることを多くの研究者が報告し、この機能低下が動脈硬化の初期像である可能性が示唆されている。この点、血管内皮機能異常を早期に検出することが臨床的にも重要であるが、その評価法は研究者により異なり、適切な臨床検査法は確立していない。

かかる血管内皮機能の評価法をルーチンの臨床検査として確立することが必要であると考え、前腕血管内皮依存性血管拡張反応の指標としてプレチスモグラフィにより測定した前腕血流量のアセチルコリンや反応性充血に対する反応性を用い、生活習慣病において検討した。これらの一連の研究によりいくつかの新知見を得ることが出来たが、これらの成果が動脈硬化の病因解明やひいては臨床検査や予防医学の向上に役立てば至福の至りである。

なお、血管内皮機能の研究は、元神戸大学医学部第一内科講師佐野博士先生のご教示により、腎血流量のL-Arginineに対する反応性評価を小園亮次と開始し、その後東 幸仁が引き継ぎ発展させた。さらに前腕血管反応性の評価は平成6年当時九州大学循環器内科講師だった今泉 勉先生（現久留米大学医学部教授）に私と東 幸仁がプレチスモグラフィを見学させて頂いた日から始まった。他にも多くの内・外の先生方にご指導、ご協力を頂いたのでこの場を借りてお礼申し上げたい。

研究組織

研究代表者：大島哲也（広島大学医学部助教授）
研究分担者：神辺眞之（広島大学医学部教授）
小園亮次（広島大学医学部附属病院助手）

研究協力者：梶山梧朗（広島大学医学部名誉教授）
茶山一彰（広島大学医学部教授）
松浦秀夫（広島大学医学部附属病院講師）
山形東吾（広島大学医学部助手）
新宮哲司（広島大学医学部助手）
東 幸仁（広島大学医学部医員）
石田隆史（広島大学医学部医員）
石田万里（広島大学医学部医員）
中野由紀子（広島大学医学部医員）
大上泰生（広島大学医学部医員）
杉野 浩（広島大学医学部医員）
石岡規生（広島大学医学部大学院）
佐々木正太（広島大学医学部大学院）
中河啓悟（広島大学医学部大学院）
大石孝比古（広島大学医学部大学院）
木村祐之（広島大学医学部大学院）
野間玄督（広島大学医学部大学院）
三保成正（広島大学医学部大学院）
上田智広（広島大学医学部研究生）
佐々木 智（広島大学医学部研究生）
吉村光功（広島済生会病院内科）
松本敏幸（庄原赤十字病院内科）
栗栖 智（広島市民病院内科）
大村裕子（広島大学医学部事務補佐員）
久保素子（広島大学医学部事務補佐員）

研究経費

平成11年度	8,400	千円
平成12年度	3,400	千円
計	11,800	千円

研究発表

(1) 学会誌

・英文原著

1. Shota Sasaki, Yukihiro Higashi, Keigo Nakagawa, Hideo Matsuura, Goro Kajiyama, Tetsuya Oshima
Effects of angiotensin-(1-7) on forearm circulation in normotensive subjects and patients with essential hypertension
Hypertension (in press)
2. Yukihiro Higashi, Mitsuhiro Sanada, Shota Sasaki, Keigo Nakagawa, Chikara Goto, Hideo Matsuura, Koso Ohama, Kazuaki Chayama, Tetsuya Oshima
Effect of estrogen replacement therapy on endothelial function in peripheral resistance arteries in normotensive and hypertensive postmenopausal women
Hypertension 37 : 651-657, 2001
3. Yukihiro Higashi, Shota Sasaki, Keigo Nakagawa, Hideo Matsuura, Goro Kajiyama, Tetsuya Oshima
Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor imidapril on reactive hyperemia in patients with essential hypertension : relationship between treatment periods and resistance artery endothelial function
Journal of the American College of Cardiology 37 : 863-870, 2001
4. Yukihiro Higashi, Shota Sasaki, Keigo Nakagawa, Hideo Matsuura, Goro Kajiyama, Tetsuya Oshima
A noninvasive measurement of reactive hyperemia that can be used to assess resistance artery endothelial function in humans
The American Journal of Cardiology 87: 121-125, 2001
5. Yukihiro Higashi, Shota Sasaki, Keigo Nakagawa, Tomohiro Ueda, Atsunori Yoshimizu, Satoshi Kurisu, Hideo Matsuura, Goro Kajiyama, Tetsuya Oshima
A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension : a multicenter study
Journal of American College of Cardiology 35 : 284~291, 2000
6. Toshiyuki Matsumoto, Ryoji Ozono, Nobuo Sasaki, Tetsuya Oshima, Hideo Matsuura, Robert M. Carey, Goro Kajiyama, Masayuki Kambe
Type 1 A dopamine receptor expression in the heart is not altered in spontaneously hypertensive rats
American Journal of Hypertension 13 : 673~677, 2000
7. Yukiko Nakano, Tetsuya Oshima, Shota Sasaki, Kazuko Yamaoka, Toshiyuki Matsumoto, Hidekazu Hirao, Ryoji Ozono, Hideo Matsuura, Goro Kajiyama, Masayuki Kambe
Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with serum total and ionized calcium concentration
Journal of Molecular Medicine 78 (10) : 575~579, 2000

8. Shota Sasaki, Tetsuya Oshima, Hideo Matsuura, Ryoji Ozono, Yukihito Higashi, Nobuo Sasaki, Toshiyuki Matsumoto, Yukiko Nakano, Atsushi Ueda, Atsunori Yoshimizu, Satoshi Kurisu, Masayuki Kambe, Goro Kajiyama
Abnormal magnesium status in patients with cardiovascular diseases
Clinical Science 98 : 175~181, 2000
9. Ryoji Ozono, Toshiyuki Matsumoto, Tetsuji Shingu, Tetsuya Oshima, Yasuhiro Teranishi, Masayuki Kambe, Hideo Matsuura, Goro Kajiyama, Zhi-Qin Wang, Allan F. Moore, Robert M. Carey
Expression and localization of angiotensin subtype receptor proteins in the hypertensive rat heart
American Journal of Physiology 278 : R781~R789, 2000
10. Toshiyuki Matsumoto, Ryoji Ozono, Tetsuya Oshima, Hideo Matsuura, Taijiro Sueda, Goro Kajiyama, Masayuki Kambe
Type 2 angiotensin II receptor is downregulated in cardiomyocytes of patients with heart failure
Cardiovascular Research 46 : 73~81, 2000
11. Tetsuya Oshima, Yukiko Nakano, Ryoji Ozono, Yukihito Higashi, Shota Sasaki, Atsushi Ueda, Hideo Matsuura, Masayuki Kambe
Abnormal Ca^{2+} handling and increased Mg^{2+} permeability in platelets of hypertensive rats
Hypertension Research 23 : 651~657, 2000
12. Yukihito Higashi, Tetsuya Oshima, Ryoji Ozono, Hideo Matsuura, Masayuki Kambe, Goro Kajiyama
Effect of L-arginine infusion on systemic and renal hemodynamics in hypertensive patients
American Journal of Hypertension 12(1) : 8~15, 1999
13. Yukihito Higashi, Shota Sasaki, Nobuo Sasaki, Keigo Nakagawa, Tomohiro Ueda, Atsunori Yoshimizu, Satoshi Kurisu, Hideo Matsuura, Goro Kajiyama, Tetsuya Oshima
Daily aerobic exercise improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension
Hypertension 33(2) : 591~597, 1999
14. Yoshiaki Tsutsumi, Hiroaki Matsubara, Hiroya Masaki, Hiroki Kurihara, Satoshi Murasawa, Shinji Takai, Mizuo Miyazaki, Yoshihisa Nozawa, Ryoji Ozono, Keigo Nakagawa, Takeshi Miwa, Noritaka Kawada, Yasukiyo Mori, Yasunobu Shibasaki, Yohko Tanaka, Soichiro Fujiyama, Yohko Koyama, Atsuko Fujiyama, Hakuo Takahashi, Toshiji Iwasaka
Angiotensin II type 2 receptor overexpression activates the vascular kinin system and causes vasodilation
Journal of Clinical Investigation 104 : 925~935, 1999
15. Yukihito Higashi, Shota Sasaki, Satoshi Kurisu, Atsunori Yoshimizu, Nobuo Sasaki, Hideo Matsuura, Goro Kajiyama, Tetsuya Oshima
Regular aerobic exercise augments endothelium dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects : role of endothelium-derived nitric oxide
Circulation 100 : 1194~1202, 1999

・和文総説

1. 大島哲也, 東幸仁, 小園亮次, 中野由紀子, 石田万里, 神辺眞之, 松浦秀夫, 梶山梧朗
循環生理学の基礎的研究の進歩 血管内皮機能の評価
臨床病理 48 (9) : 859-866, 2000
2. 大島哲也
高血圧の非薬物療法の有効性と限界 ミネラル
今日の高血圧治療 4 (2) : 20-21, 2000
3. 大島哲也, 神辺眞之, 松浦秀夫, 梶山梧朗
カルシウム, マグネシウム動態
日本臨床 58 増刊号 高血圧 (上巻) : 353-357, 2000
4. 大島哲也, 神辺眞之, 松浦秀夫, 梶山梧朗
治療 非薬物療法 禁煙, 節酒
日本臨床 58 増刊号 高血圧 (下巻) : 60-64, 2000
5. 小園亮次, 神辺眞之, 大島哲也, 梶山梧朗
本態性高血圧-治療 非薬物療法の限界
日本臨床 58 増刊号 高血圧 (下巻) : 73-77, 2000
6. 石田万里, 大島哲也, 神辺眞之, 石田隆史, 松浦秀夫, 梶山梧朗, Bradford C.Berk
アンジオテンシンIIタイプ1(AT1)受容体をリン酸化するキナーゼ
血圧 7 (3) : 215~220, 2000
7. 大島哲也
本態性高血圧とカルシウム代謝異常
最新医学 54 (5) : 16~21, 1999
8. 大島哲也, 松本敏幸, 小園亮次
電解質調節因子
臨床検査 43 (6) : 648~651, 1999
9. 大島哲也
二次性高血圧 副甲状腺疾患と高血圧
循環器科 46 (suppl 1) : 202~207, 1999
10. 佐々木正太, 大島哲也, 寺川宏樹, 松浦秀夫, 梶山梧朗, 神辺眞之
循環器疾患とMagnesium (Mg) 代謝
臨床病理 47 (5) : 396~401, 1999
11. 栗栖 智, 松浦秀夫, 梶山梧朗, 小園亮次, 大島哲也, 神辺眞之, 寺西泰弘, 小川勝成, 嶋本文雄, 正木浩哉, 森 泰清, 松原弘明
心肥大進展にAT2受容体は関与するか: トランスジェニックマウスによる検討
血圧 6 (3) : 31~33, 1999

(2) 口頭発表

・国際学会

1. Ryoji Ozono, Atsushi Ueda, Tetsuya Oshima, Hideo Matsuura, Yasuhiro Teranishi, Goro Kajiyama, Masayuki Kambe
Disruption of subtype 2 dopamine receptor causes hypotension independently of its action on sympathetic nerve system
54th Annual Fall Conference and Scientific Sessions of the Council for High Blood Pressure Research (Washington D.C.) October 2000
2. Keigo Nakagawa, Yukihito Higashi, Shota Sasaki, Tetsuya Oshima, Hideo Matsuura, Goro Kajiyama
Leptin causes vasodilation in humans
54th Annual Fall Conference and Scientific Sessions of the Council for High Blood Pressure Research (Washington D.C.) October 2000
3. Shota Sasaki, Yukihito Higashi, Ryoji Ozono, Hideo Matsuura, Goro Kajiyama, Tetsuya Oshima
A low-calorie diet improves endothelium-dependent vasodilation in obese patients with essential hypertension
54th Annual Fall Conference and Scientific Sessions of the Council for High Blood Pressure Research (Washington D.C.) October 2000
4. Yukihito Higashi, Mitsuhiro Sanada, Shota Sasaki, Keigo Nakagawa, Koso Ohama, Hideo Matsuura, Goro Kajiyama, Tetsuya Oshima
Effect of estrogen replacement therapy on endothelial function of peripheral resistance artery in postmenopausal women : comparison of normotensive subjects and hypertensive patients
54th Annual Fall Conference and Scientific Sessions of the Council for High Blood Pressure Research (Washington D.C.) October 2000
5. Takafumi Ishida, Mari Ishida, Tetsuya Oshima, Masayuki Kambe, Hideo Matsuura, Goro Kajiyama
Cortactin is tyrosine-phosphorylated and translocated by thrombin and platelet-derived growth factor (PDGF) in vascular smooth muscle cells : Role of C-src in cytoskeletal reorganization
72th Scientific Sessions for American Heart Association (New Orleans) November 2000
6. Ryoji Ozono, Yukiko Nakano, Tetsuya Oshima, Hideo Matsuura, Goro Kajiyama, Masayuki Kambe
Gene polymorphism of 1,25-(OH)₂-vitamin D₃ receptor (VD₃-R) is associated with serum calcium level but not with blood pressure
17th International and 13th European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
1st International Congress of Clinical Molecular Biology (CMB)
31st National Congress of the Italian Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology (Firenze) June 1999

7. Ryoji Ozono, Toshiyuki Matsumoto, Tetsuya Oshima, Masayuki Kambe
Cardiac expression of subtype 1A dopamine receptor (D1A-R) and left ventricular hypertrophy
17th International and 13th European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
1st International Congress of Clinical Molecular Biology (CMB)
31st National Congress of the Italian Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology (Firenze) June 1999
8. Yukiko Nakano, Tetsuya Oshima, Hidekazu Hirao, Ryoji Ozono, Tadakatsu Yamada, Yuji Muraoka, Togo Yamagata, Hideo Mitsuura, Goro Kajiyama, Masayuki Kambe
Effect of estrogen supplementation on heart rate variability and QT interval
Congress of Pathology and Laboratory Medicine XXXI I I
IV Mercosul XX World III Laboratory Management (Sao Paulo) September 1999
9. Satoshi Kurisu, Hiroshi Sugino, Ryoji Ozono, Tetsuya Oshima, Hideo Mitsuura, Yasuhiro Teranishi, Masayuki Kambe, Goro Kajiyama, Hiroya Masaki, Yasukiyo Mori, Hiroaki Matsubara
Cardiac overexpression of type 2 angiotensin II receptor in transgenic mice attenuates cardiac fibrosis but not cardiac hypertrophy
53th Annual Fall Conference and Scientific Sessions of the Council for High Blood Research (Orland) September 1999
10. Yukiko Nakano, Tetsuya Oshima, Ryoji Ozono, Yukihiro Higashi, Shota Sasaki, Hideo Mitsuura, Goro Kajiyama, Masayuki Kambe
Estrogen replacement therapy in post menopausal women inhibits platelet function via a nitric oxide independent pathway
53th Annual Fall Conference and Scientific Sessions of the Council for High Blood Research (Orland) September 1999
11. Atsushi Ueda, Ryoji Ozono, Tetsuya Oshima, Tomohiro Ueda, Yasuhiro Teranishi, Masayuki Kambe, Goro Kajiyama
Disruption of type 2 dopamine receptor (D2R) gene causes sodium dependent increase in blood pressure in mice
53th Annual Fall Conference and Scientific Sessions of the Council for High Blood Research (Orland) September 1999
12. Yukihiro Higashi, Shota Sasaki, Keigo Nakagawa, Hideo Mitsuura, Goro Kajiyama, Tetsuya Oshima
Tetrahydrobiopterin improves impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension
53th Annual Fall Conference and Scientific Sessions of the Council for High Blood Research (Orland) September 1999

13. Hiroshi Sugino, Ryoji Ozono, Satoshi Kurisu, Tetsuya Oshima, Masayuki Kambe, Goro Kajiyama, Yasuhiro Teranishi, Katsunari Ogawa, Hiroya Masaki, Hiroaki Matsubara
Apoptosis is not increased in myocardium overexpressing type2 angiotensin receptor (AT2) in transgenic mice
53th Annual Fall Conference and Scientific Sessions of the Council for High Blood Research (Orland)September 1999

・全国学会

1. 中野由紀子, 大島哲也, 小園亮次, 三浦史晴, 平尾秀和, 松浦秀夫, 神辺眞之
性周期により自律神経活動及びQT時間は変化するか
第64回日本循環器学会(東京):2000.4
2. 中野由紀子, 大島哲也, 小園亮次, 石田万里, 松浦秀夫, 神辺眞之
心拍変動スペクトル解析とカプトリル負荷試験を組み合わせた腎血管性高血圧症の診断
第64回日本循環器学会(東京):2000.4
3. 矢野愛, 杉本好, 小園亮次, 大島哲也, 神辺眞之
タイプ2ドーパミン受容体(D2)は交感神経活性に影響をおよぼすかーノックアウトマウス(KO)を用いた研究ー
第40回日本臨床化学会(仙台):2000.10
4. 大上泰生, 中野由紀子, 大島哲也, 杉野浩, 上田智広, 中河啓悟, 佐々木正太, 東幸仁, 石田隆史, 松浦秀夫, 神辺眞之
Sildenafil Citrateの単回経口投与による血小板機能抑制効果
第23回日本高血圧学会総会(福岡):2000.10
5. 中野由紀子, 大島哲也, 小園亮次, 石田万里, 神辺眞之, 東幸仁, 中河啓悟, 大上泰生, 佐々木正太, 松浦秀夫
性周期により内皮依存性血管拡張反応や自律神経活動は変化するか
第23回日本高血圧学会総会(福岡):2000.10
6. 石田隆史, 石田万里, 大島哲也, 松浦秀夫
血管平滑筋細胞におけるangiotensin IIおよびPDGFによるcortactinのチロシンリン酸化
第23回日本高血圧学会総会(福岡):2000.10
7. 東幸仁, 佐々木正太, 中河啓悟, 佐々木智, 木村祐之, 野間玄督, 松浦秀夫, 大島哲也
食塩負荷が本態性高血圧症患者の血管内皮機能に及ぼす影響についてー腎および前腕血管内皮機能の比較ー
第23回日本高血圧学会総会(福岡):2000.10
8. 小園亮次, 大島哲也, 松浦秀夫
心筋細胞のAT2受容体はNOを介して間質線維化を抑制する
第23回日本高血圧学会総会(福岡):2000.10

9. 中野由紀子, 大島哲也, 小園亮次, 松本敏幸, 神辺眞之, 平尾秀和, 松浦秀夫, 梶山梧朗
エストロゲンが自律神経活動およびQT時間におよぼす影響
第63回日本循環器学会(東京):1999.3
10. 中野由紀子, 大島哲也, 小園亮次, 松本敏幸, 神辺眞之, 平尾秀和, 松浦秀夫, 梶山梧朗
減量によるインスリン感受性と自律神経活動の影響 心拍変動による検討
第63回日本循環器学会(東京):1999.3
11. 石田隆史, 石田万里, 松浦秀夫, 大島哲也, 神辺眞之, 梶山梧郎
血管内皮細胞におけるトロンピンによるJNKの活性化の分子機構・低分子量G蛋白質およびSrcファミリーの役割
第31回日本動脈硬化学会総会(宮崎):1999.6
12. 大島哲也
シンポジウム:栄養と生活習慣 高血圧
第14回日本臨床化学会夏期セミナー(広島):1999.7
13. 小園亮次, 中野由紀子, 松本敏幸, 大島哲也, 神辺眞之
ビタミンD3受容体の遺伝子多型は血清カルシウム濃度に関連がある
第39回日本臨床化学会(京都):1999.9
14. 東幸仁, 佐々木正太, 中河啓悟, 石田隆史, 石岡規生, 植田篤, 上田智広, 大上泰生, 杉野浩, 松浦秀夫, 梶山梧朗, 大島哲也, 小園亮次, 石田万里, 中野由紀子, 松本敏幸
Tetrahydrobiopterin (BH4)は本態性高血圧症患者の血管内皮機能障害を改善する
第22回日本高血圧学会総会(香川):1999.10
14. 植田篤, 小園亮次, 大島哲也, 松浦秀夫, 石田隆史, 石田万里, 東幸仁, 石岡規生, 松本敏幸, 佐々木正太, 中野由紀子, 上田智広, 杉野浩, 大上泰生, 中河啓悟, 寺西泰弘, 神辺眞之, 梶山梧朗
ドーパミンD2受容体(D2R)欠損マウスは食塩依存性に血圧が上昇する
第22回日本高血圧学会総会(香川):1999.10
15. 中河啓悟, 東幸仁, 佐々木正太, 上田智広, 大上泰生, 杉野浩, 植田篤, 石田規生, 石田隆史, 松浦秀夫, 梶山梧朗, 中野由紀子, 松本敏幸, 小園亮次, 石田万里, 大島哲也
レプチンは一酸化窒素(NO)非依存性にヒト末梢血管を拡張する
第22回日本高血圧学会総会(香川):1999.10
16. 佐々木正太, 東幸仁, 中河啓悟, 小園亮次, 石田隆史, 石田万里, 石岡規生, 松本敏幸, 植田篤, 中野由紀子, 上田智広, 大上泰生, 杉野浩, 松浦秀夫, 梶山梧朗, 大島哲也
アンジオテンシン-1(7)は一酸化窒素(NO)非依存性に血管拡張反応を惹起する
第22回日本高血圧学会総会(香川):1999.10

17. 栗栖智, 小園亮次, 大島哲也, 神辺眞之, 杉野浩, 松浦秀夫, 梶山梧朗, 小川勝成, 嶋本文雄, 寺西泰弘, 正木浩哉, 森泰清, 松原弘明
心筋のタイプ2 アンジオテンシンII 受容体 (AT2) は心肥大と間質線維化を抑制するか? -トランスジェニックマウスを用いた検討-
第22回日本高血圧学会総会 (香川): 1999.10
18. 大島哲也
臨床生理学専門部会講演: 血管内皮機能の評価
第46回日本臨床病理学会総会 (熊本): 1999.11
19. 松本敏幸, 小園亮次, 中野由紀子, 石田万里, 大島哲也, 神辺眞之, 松浦秀夫, 梶山梧朗, 末田泰二郎, 松浦雄一郎
虚血性心疾患患者におけるアンジオテンシン2タイプ2受容体 (AT2) 蛋白の発現は心房性ナトリウム利尿ペプチドの増加に伴い減少する
第46回日本臨床病理学会総会 (熊本): 1999.11

・全国研究会

1. 杉野浩, 佐々木正太, 松浦秀夫, 大島哲也, 茶山一彰
高血圧患者におけるマグネシウム (Mg) 補給療法の効果
第20回日本マグネシウム研究会 (奈良): 2000.11
2. 小園亮次, 大石孝比古, 大島哲也, 神辺眞之
食塩による交感神経および血圧調節におけるタイプ2ドーパミン受容体 (D2R) の役割 -ノックアウトマウスを用いた検討-
第5回ファイザー循環器病研究助成「自律神経と高血圧」発表会 (東京): 2000.12
3. 小園亮次, 大石孝比古, 大島哲也, 神辺眞之
腎 Na 排泄とドーパミン D2 受容体
第6回腎と高血圧研究会 (大阪): 2000, 12
4. 石田隆史, 松浦秀夫, 梶山梧朗, 石田万里, 大島哲也, 神辺眞之, Bradford C. Berk
アンジオテンシンIIの血管平滑筋細胞 (VSMC) 内のシグナリングにおける C-Src の役割
第4回アンジオテンシンカンファレンス (東京): 1999.2
5. 石田隆史, 石田万里, 松浦秀夫, 大島哲也, 神辺眞之, 梶山梧郎, Bradford C. Berk
Angiotensin II および thrombin による血管平滑筋細胞の細胞骨格の再構築における c-Src の役割
第4回高血圧と動脈硬化研究会部会 (東京): 1999.6
6. 石田隆史, 石田万里, 大島哲也, 松浦秀夫, Bradford C. Berk, 梶山梧朗
Angiotensin II による血管平滑筋細胞のリモデリングおよびそれに関連するシグナル伝達における c-Src の役割
第7回「高血圧と血管代謝」研究発表会 (東京): 1999.7

7. 石田万里, 石田隆史, 大島哲也, 神辺眞之, 松浦秀夫, 梶山梧朗, Bradford C. Berk
アンジオテンシンIIタイプ1 (AT1) 受容体をリン酸化するキナーゼ
分子高血圧研究会 (東京) : 1999.10
8. 東 幸仁, 佐々木正太, 中河啓吾, 松浦秀夫, 大島哲也, 梶山梧朗
習慣的な等張性運動による血管内皮機能障害改善に及ぼす交感神経の影響について
第4回 ファイザー循環器病研究助成 (東京) : 1999.12
9. 中野由紀子, 大島哲也, 小園亮次, 東 幸仁, 松浦秀夫, 梶山梧朗, 神辺眞之
Non-Dipper 型高血圧症における自律神経活動と臓器障害の関連
--心拍変動解析による検討--
第4回 ファイザー循環器病研究助成 (東京) : 1999.12

研究成果

【目的】

①何をどこまで明らかにするか：

- ・血管内皮機能異常が多く、心、血管病で明らかにされているが、末梢循環動態の評価は患者の負担が大きく、適切な臨床検査法は確立されていない。
- ・そこで前腕血管の内皮依存性血管拡張反応を簡易で侵襲の少ない日常臨床ルーチン検査として確立し、生活習慣病（高血圧症、高脂血症、糖尿病、肥満など）において異常が存在するか否かを明らかにする。さらに生活習慣の改善によりこれらが改善するか否かを明らかにする。

②学術的特色・独創的な点及び予想される結果と意義：

- 1) これまで動物実験や冠動脈造影などの観血的検査でしか行えなかった血管内皮機能評価法を簡易化し、非侵襲的な臨床ルーチン検査として確立することは客観的測定法を導入し、独創的な臨床検査医学の新しい分野を開拓することになる。
- 2) 心、血管病が発症する以前でも、生活習慣病に血管内皮機能異常が存在する可能性が高いと考えられる。そうであれば、本研究は心、血管病の病因解明に役立つだけでなく、これら疾患の発症前のマーカーとなるため、その検出は予防医学においても意義深い。

③当該研究の位置づけ：

国内外の関連する研究は動物実験や観血的検査法により、多くの循環器疾患に血管内皮機能（内皮依存性血管拡張反応や血小板不活性化）の異常が関与する可能性を示唆してきたが、日常臨床では適切な評価法がないので、これをルーチン検査として確立することは、臨床の場でその意義を明らかにし、治療や予防医学に新しい展開が期待される。

着想に至った経緯

1. 心、血管疾患に血管や血小板を制御する血管内皮の機能異常が関与することを明らかにしたことより、動脈硬化の危険因子である生活習慣病において、心、血管病の発症予知のためにこれらを臨床検査として評価する必要性を痛感した。
2. 心、血管病や高血圧に遺伝因子と環境因子（食塩、Ca、Mgの摂取量）が各々重要な調節因子であることを明らかにしたが、これらの相互作用を生活習慣病のレベルで解明することは予防医学において必要だと感じた。

【対象および方法】

1. 対象

- 1) 生活習慣病群：心、血管合併症を認めない①本態性高血圧症、②糖尿病、③高脂血症、④肥満（高インスリン血症）、さらに危険因子として⑤閉経後女性の5グループ
- 2) 健常群：健康診断で異常のないことを確認した例
各疾患グループと健常群は各々30～50例とし、年齢、性でマッチさせる。
いずれも広島大学附属病院にて外来通院中の患者を1)患者群とする。広島中央検診所で定期的検査を受けた健常人を2)対象群とする。

2. 検査

1) 前腕の非侵襲的な循環器動態の評価

- ①基礎時の前腕の循環動態すなわち前腕血流量、前腕血管抵抗（既存のホーカンソン社プレチスモグラフィにより測定）、前腕動脈径や最大流速（既存のヒューレット・パッカー社超音波診断装置により測定）
- ②さらに内皮依存血管拡張反応をこれらの反応充血やAchに対する反応性として、また内皮非依存性血管拡張反応を亜硝酸製剤に対する反応性として評価する。（この際、左右の前腕血流量比を指標として用いるので、プレチスモグラフィを一台追加購入の必要がある。）

2) 血液検査による血管内皮機能の評価

- ①血管内皮より分泌されるNOの代謝産物としてNO_x、プロスタグランジンとしてPGE₂およびファンウイルグランド因子の濃度は市販のキットにて測定する。
- ②血管内皮により機能調節されている血小板凝集能（既存の凝集計ヘマトレーサーにより測定）とIIb/IIIa糖蛋白およびP-セクレチン放出能（既存のレーザー・フロー・サイメトリーにより測定）を評価する。血漿βトロンボグリセリンや血小板第4因子も血小板活性化の指標として用いる。

3) 危険因子の遺伝的マーカー検索

白血球の遺伝子を用い、以下の10項目の遺伝子多型性を評価する。これらはいずれも冠動脈疾患との関連が報告され、測定方法も確立している。（検討項目が多いため、多容量のPCRおよび高感度検出の電気泳動ゲル撮影システムおよびDNA・RNA専用分光光度計が必要である。）①内皮NO合成酵素、②アンジオテンシン変換酵素、③アンジオテンシンII 1型受容体、④糖蛋白IIb/IIIa、⑤糖蛋白Ib/IX、⑥トロンボモジュリン、⑦エストロゲン受容体、⑧フィブリノーゲン、⑨アポ・リポ蛋白E、⑩リポ蛋白リパーゼ

3. 解析

各群での前腕内皮依存性血管拡張反応など各測定項目の多群間比較およびこれらに異常に関連する遺伝的マーカーの有無を明らかにする。

役割分担 患者管理、血小板、血液検査、総括：大島哲也
前腕循環動態、遺伝子多型の評価：小園亮次
データ解析、シュミレーション：神辺眞之

研究実績の概要

1. 多くの心、血管疾患で血管内皮機能の異常が明示されてきたが、臨床検査における適切な評価法は確立していない。今回、前腕血管を用いた内皮依存性血管拡張反応の評価法を確立し、動脈硬化の危険因子である生活習慣病において検討した。
2. 血管拡張反応はプレシモグラフィにより測定した前腕血流量の変化にて評価した。内皮依存性血管拡張はアセチルコリン動注時、もしくは虚血(280mmHgで5分間遮断)後の反応性充血時の血流変化を測定した。内皮非依存性血管拡張は硝酸イソソルビド動注時、もしくはニトログリセリン舌下投与時の血流変化を測定した。動注による検査を観血的方法、そうでない検査を非侵襲的方法とした。
3. 本態性高血圧症患者では観血的、非侵襲的いずれの方法でも内皮依存性血管拡張反応が有意に減弱していたが、NO合成阻害剤の前投与により消失したことより、NO合成低下が主因であると考えられた。観血的方法と非侵襲的方法の間には高い正相関が認められた。
4. 高血圧患者にACE阻害薬を投与すると前腕内皮依存性血管拡張反応は改善したが、Ca拮抗薬、 β 遮断薬、利尿薬では変化を認めなかった。また、高血圧患者に好氣的運動療法を12週間持続しても前腕血管内皮機能が改善した。
5. 肥満を伴う高血圧患者では、伴わない患者に比し内皮依存性血管拡張反応が減弱していたが低加カロリー食による減量により改善した。
6. 閉経後女性でも同様の内皮機能の低下が認められたがエストロゲン補充療法により改善した。
7. 以上より本態性高血圧、閉経後女性、肥満により前腕血管の内皮依存性血管拡張反応が低下しているが生活習慣の改善や薬物療法により改善することを明らかにした。

今後の研究の展開に関する計画

- ・基盤研究(B)にて、前腕内皮依存性血管拡張反応が高血圧、肥満、高脂血症、閉経後女性などで低下していることを断面調査で明らかにした。しかし血管内皮機能には多因子が関与するため断面調査のみでは各々の因果関係や相互関係が不明である。
- ・これらを発展させ、血管内皮機能を標的にした前向き長期の経過観察を行う。

これより

- 1) 経過観察研究により各々の生活習慣病の動脈硬化における貢献度および各因子の相互関係を明らかにする。
- 2) 血管内皮機能や血小板機能にどのような薬物治療や非薬物治療が臨床的に有益であるか長期効果を明らかにする。かかる血管内皮機能の反応性に関与する遺伝的マーカーが存在するか否かも明らかにする。
- 3) 前腕の血管反応性が冠動脈の血管反応性を反映しうるか否か、また血小板機能と相関しうるか否かを明示し、その評価の臨床的重要性を明らかにする。

研究論文

1. 生活習慣病における非侵襲的方法を用いた血管内皮機能の評価
8編
2. 生活習慣病における腎血管内皮機能の評価 7編
3. 生活習慣病と電解質代謝 15編