

—千里ライフサイエンス新適塾—
「難病への挑戦」第17回会合

『ヒト臨床研究から得た心血管疾患克服への
一筋の光明』

講師 大石 充（おおいし みつる）
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
心臓血管・高血圧内科学
教授

日時 2014年2月3日（月） 18:00～20:00

場所 千里ライフサイエンスセンタービル
講演会 6階 千里ルームA （18:00～19:00）
懇親会 6階 千里ルームB （19:00～20:00）

講演・懇親会ともに参加費無料

コーディネーター

山下 俊英（大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授）

菊池 章（大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授）

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
〒 560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号
千里ライフサイエンスセンタービル20階
E-mail : dsp@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2001
<http://www.senri-life.or.jp>

『ヒト臨床研究から得た心血管疾患克服への

一筋の光明』

鹿児島大学 大学院 医歯学総合研究科 心臓血管・高血圧内科学
教授 大石 充

心筋梗塞や脳卒中に代表される動脈硬化性疾患は死因の多くを占めるだけでなく、QOL を妨げることにより高齢化社会の大きな問題となる。以前より *in vivo* および *in vitro* など様々な側面から血管疾患の研究がなされており大きな成果を上げつつある。これらの業績により心筋梗塞も脳卒中も減少傾向に転じてはいるが、依然高い発症率であることは国民調査などからも明らかである。私は後期研修病院で幸運にもレニン・アンジオテンシン（RA）系と心血管疾患というライフワークに出会うことが出来た。RA 系遺伝子多型が心疾患リスクとなることを報告し、このメカニズムを追求するためにヒト冠動脈病理学から研究を始めたが、ヒト冠動脈硬化は動物モデルと全く異なる形態を示すことを教えられた。そこで心血管疾患解明のために NOAH 研究という高血圧患者の詳細なコホート研究を始めることにした。リスク因子となり得る病態・液性因子の網羅的探索や遺伝的負荷の解析により macrophage inflammatory protein-1 β というケモカインが細胞接着誘導を介した新しい心血管疾患リスク因子であることが示された。さらに近年は血圧変動性に着目をしている。これは Rothwell らにより 2010 年に報告された概念であるが、比較的期間の長い受診時血圧変動が脳卒中・心筋梗塞の極めて強力なリスク因子となることが報告された。我々は様々な角度から受診時血圧変動発生メカニズムを解析してきたが、NOAH 研究のサブ解析を中心として受診時血圧変動が 2-10mm 程度の筋性動脈の硬さの指標であり、動脈硬化の基礎病態となることと血行動態的に虚血域を作り出すことから心血管疾患の強いリスクになる可能性を指摘した。

ヒトの病態は細胞レベルでの非常に厳密なカスケードの解明も重要であるが、個体全体としての病態把握も重要である。得てして臨床研究は疾患やサロゲートマーカーとの関連性のみが論じられることが多いが、臨床研究からヒト病態のメカニズムを追求するという研究姿勢を忘れないように精進していきたい。

【講師学歴/職歴】

1990 年	大阪大学医学部卒業
1990 年	大阪大学医学部附属病院老人科 非常勤医員
1991 年	桜橋渡辺病院循環器内科 医員
1994 年	大阪大学老年病医学(第四内科) 研究生
1997 年	豪州ハワード・フローリー研究所 Visiting Researcher/Senior Research Officer
1999 年	大阪大学加齢医学(第四内科) 医員
2001 年	大阪大学加齢医学 助手
2007 年	大阪大学老年・腎臓内科学 講師
2009 年	大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科 病院教授(兼任)
2013 年	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 心臓血管・高血圧内科学 教授

【主要論文】

1. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Simon GA, Benjamin EJ, Boutouyrie P, Cameron J, Chen CH, Cruickshank JK, Hwang SJ, Lakatta EG, Laurent S, Maldonado J, Mitchell GF, Najjar SS, Newman AB, Ohishi M, Pannier B, Pereira T, Ramachandran VS, Shokawa T, Sutton-Tyrell K, Verbeke F, Wang KL, Webb DJ, Hansen TW, Zoungas S, McEniery CM, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J Am Coll Cardiol in press.
2. Kawai T, Ohishi M, Ito N, Onishi M, Takeya Y, Yamamoto K, Kamide K, Rakugi H. Alteration of Vascular Function is Important Factor in the Correlation between Visit-to-visit Variability in Blood Pressure and Cardiovascular Disease. J Hypertens 2013; 31(7): 1387-1395.
3. Tatara Y, Ohishi M, Yamamoto K, Shiota A, Hayashi N, Iwamoto Y, Takeda M, Takagi T, Katsuya T, Ogihara T, Rakugi H. Macrophage inflammatory protein-1 β induced cell adhesion with increased intracellular reactive oxygen species. J Mol Cell Cardiol 2009; 47(1): 104-111.
4. Yamamoto K, Ohishi M, Katsuya T, Ito N, Ikushima M, Kaibe M, Tatara Y, Shiota A, Sugano S, Takeda S, Rakugi H, Ogihara T. Deletion of Angiotensin-Converting Enzyme 2 Accelerates Pressure Overload-Induced Cardiac Dysfunction by Increasing Local Angiotensin II. Hypertension 2006; 47: 718-726.
5. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, Kumada M,

- Ohashi K, Okamoto Y, Nishizawa H, Kishida K, Maeda N, Nagasawa A, Kobayashi H, Hiraoka H, Komai N, Kaibe M, Rakugi H, Ogihara T, Matsuzawa Y. Association of Hypoadiponectinemia with Impaired Vasoreactivity. *Hypertension* 2003; 42: 231-234.
6. Okamura A, Rakugi H, Ohishi M, Yanagitani Y, Shimizu M, Nishii T, Taniyama Y, Asai T, Takiuchi S, Moriguchi K, Ohkuro M, Komai N, Yamada K, Inamoto N, Otsuka A, Higaki J, Ogihara T. Additive effects of nicorandil on coronary blood flow under continuous administration of nitroglycerin. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(3): 719-725.
 7. Ohishi M, Ueda M, Rakugi H, Okamura A, Naruko T, Becker AE, Hiwada K, Kamitani A, Kamide K, Higaki J, Ogihara T. Upregulation of angiotensin-converting enzyme during the healing process after injury at the site of percutaneous transluminal coronary angioplasty in humans. *Circulation* 1997; 96: 3328-3337.
 8. Ohishi M, Ueda M, Rakugi H, Naruko T, Kojima A, Okamura A, Higaki J, Ogihara T. Enhanced expression of angiotensin-converting enzyme is associated with progression of coronary atherosclerosis in humans. *J Hypertens* 1997; 15: 1295-1302.
 9. Ohishi M, Rakugi H, Ogihara T. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994; 331(16): 1097-8.
 10. Ohishi M, Fujii K, Minamino T, Higaki J, Kamitani A, Rakugi H, Zhao Y, Mikami H, Miki T, Ogihara T. A potent genetic risk factor for restenosis. *Nat Genet* 1993; 5(4): 324-5.

— 一次回の開催は5月ごろを予定しております —