

心不全とサイエンス

第三回 「生き物における大きさの調節 — 個体レベルで —」

塩井 哲雄

京都大学大学院医学研究科循環器内科学

1. スケーリングとは

スケーリングとはサイズやスケールの違いが及ぼす影響についての研究を意味する。アルキメデスは初等数学を用いて、同じ形で大きさの異なる幾何学図形では、表面積は長さの2乗に比例して増加し、体積は長さの3乗に比例して増加することを論じている。表面積は体積の $2/3$ 乗に比例することになる。生物を含む大小の物体におけるこのような関係についてはガリレオも言及しており、同じ形で大きな建造物を作ろうとすればその重みを支えるためにより強固な材料が必要であろうと述べている。スケーリングは工学分野では重要な研究課題でありより大きな建造物、モーター、飛行機、をつくるために研究が進歩した¹。

生き物においても、形 (Shape) を保ったまま大きさ (Size) が変わる現象が見られる。例えばラットとマウス。これらは同じくげっ歯類に属するが、ラットはマウスより大きく体重は約10倍である。しかし、形はもとより、飼育箱内での行動も同じである。どうしてこのような2つの種が存在するのかと、生き物の不思議さを問のあたりにして眺めてしまう。生物学では、異なる種の間の大さのの違い、同じ種間での発生や成長過程における大きさの違い、を扱う場合にスケーリングという言葉が用いられる。

多細胞生物では個体は臓器よりなり、臓器は細胞により成り立つ。各臓器の大きさは細胞の大きさと数により規定される。最近の研究により、個体、臓器、細胞の大きさはそれぞれ独自の仕組みで調節されているらしいと考えられ始めている。これまでの、スケーリングに関する研究の多くは、かつての老化研究のようにほとんどが観察研究であり現象論である。これは、分子生物学的手法により発展した遺伝学のみではその問題にアプローチ

できないためである。しかし、最近の測定技術の進歩などにより少しずつそのメカニズムが明らかになってきている。今回は個体レベルについての話である。

2. 同じ種間での大きさの調節

同じ種であっても成長などに伴い個体の大きさは変化する。その場合、体重と代謝率の間には密接な関連があることが分かっている。代謝率とは、個体が食物から得られたエネルギーをどれくらい、どのように使うのか、と定義され、実際には酸素消費量をもってその指標とされることが多い。体重と代謝率の間には以下の式が成り立つことが分かっている。

$$y = ax^{2/3} \quad (y: \text{代謝率}, a: \text{ある定数}, x: \text{体重})$$

この関係はアイソメトリーと呼ばれる。このことは少なくとも恒温動物においては合目的のように見える。体重が2倍になれば重量あたりの代謝率は $2^{2/3} = 1.66$ 倍になり熱産生もそれに比例するであろう、体表面積はアルキメデスが初等数学を用いて示したとおり $2^{2/3} = 1.66$ 倍になるので、熱放散の効率が一定であれば体温が一定に保たれることになる。このこともスケーリングから考えると合目的である。なぜなら体重が増えても、ミトコンドリア機能が同じで熱産生が同じならうっ熱し体温が上昇してしまうからである。実際脂肪組織のミトコンドリア機能と体重が逆相関することが知られている²。

3. 異なる種の間での大きさの調節

異なる種 (たとえば、ネズミ、ヒト、ゾウ、など) でも、個体の大きさ (体重) と重量あたりの代謝率には密接な関連がある。重量あたりの代謝率と体重の間には次の式が成り立つことが分かっている。

$$y = ax^{3/4} \quad (y: \text{代謝率}, a: \text{ある定数}, x: \text{体重})$$

即ち、個体サイズが大きくなれば代謝率は低下する。この代謝率の低下が種間の心拍数や寿命の違いと関係するとの考えもある。また、この関係は哺乳類だけではなく変温動物の爬虫類や魚類についてもあてはまることが知られており、アロメトリーと呼ばれている。アイソメトリーやアロメトリーはあくまで現象論である。なぜ異なる種間では3/4乗であり2/3乗でないのかを含め、そのメカニズムは明らかでない。

4. 発生過程における個体サイズの調節

発生生物学の分野で用いられるアフリカツメガエルでは、受精卵を半割しても正常に発生がすすみ、正常より小さいが形は同じ個体が発生する。その分子メカニズムが、(1) 4次元(位置+時間)で分子の量や結合状態を計測し、(2) それより数理モデルを作成し、(3) 予想される結果を実験で検証する、という手法で明らかにされている³。

5. 生物学研究の流れ

現在まで、発生生物学が生物学研究をリードしてきている。発生過程のうち受精卵がさまざまな種類の細胞に変化していく、いわゆる“分化”の問題については、遺伝学的手法を用いることより、階層的な構造をもった転写因子のネットワークが分化を制御している、とほぼ理解されている。しかし、発生生物学でも未解決の問題は多くのこされており、大きさや形の調節の仕組みなどもそれらに含まれる。今後は、進歩が著しいさまざまな計測技術(種々のイメージング手法や1分子レベルでのオミクス解析)によって得られたデータを、コンピューターにより統合して数理モデル化し、そのモデルが正しいかを実験で検証する、という手法が新しい生物学の流れとなるのだろう。

新しい生物学の流れは心臓病研究にも取り入れられるであろうが、研究資源には限りがあるので、大切なのはどのような現象を対象とするかである。それは、心臓の拍動、血液の流れ、など一般の人から見ても“おもしろい”または“美しい”と思ってもらえるような普遍性のあるものではないだろうか。

【文献】

- 1) McMahon TA, Bonner JT 著、木村武二・八杉貞雄・小川多恵子 訳. 生物の大きさとかたち—サイズの生物学—. 東京化学同人, 2004
- 2) Kyparos D, Arsos G, Georga S, Petridou A, Kyparos A, Papageorgiou E, Mougios V, Matziari C, Karakatsanis C. Assessment of brown adipose tissue activity in rats by ^{99m}Tc-sestamibi uptake. *Physiol Res.* 2006;55:639-59.
- 3) Inomata H, Shibata T, Haraguchi T and Sasai Y. Scaling of dorsal-ventral patterning by embryo size-dependent degradation of Spemann's organizer signals. *Cell* 2013;153:1296-311.

心不全研究のオピニオンリーダー 「聖女の高診」と心不全

長谷部 直幸

旭川医科大学 循環・呼吸・神経病態内科 教授

NHK ドラマの「聖女」が面白い。始まったばかりの連ドラの批評もどうかと思うが、原稿の締め切りが近いと編集委員のI先生に急かされるので触れてみた。多分最終回まで面白い。大森美香さんの脚本が上手い。推理小説マニアの妻も絶賛のラブサスペンスである。

「聖女」とは、宗教的な意味でなければ、慈愛に満ちた女性を指すらしい。では慈愛に満ちた男性は「聖男」か？かなり慈愛に溢れるつもりの我こそは「聖男」である。と言いたいが、そもそも何と読むべきか分からない。訓読みにすると石器時代の野人のようでいただけない？「ひじりおとこ？」そりゃ「ひじり」じゃなくて「やじり」でしょう！とツッコミも入る。自己賛美は諦めて、ここはひとつ、『我が妻は「聖女」である』と点数稼ぎに走ってみる。私の妻は肝臓を専門にする消化器内科医である。優しさに溢れ、多くの患者に敬愛される優れた医師である（らしい）。彼女の診察を待つ患者で外来はいつも溢れている。長時間、行列をなし、彼らは「聖女を待ちにやってくる」。待ち疲れても、遂に辿り着く、それが「聖女の高診」である。

性差は心不全研究においても重要な要素である。そもそも女性が長寿である疫学的事実は、性ホルモンのみでは語れない多因子現象である。拡張性心不全が高齢女性に多いことひとつをとっても、心不全領域で未解明な問題は数多く残されている。女性心不全患者の左室駆出率は、男性心不全患者に比し確かに高値側に分布している。拡張性心不全の主要背景は肥大心であるが、その背景となる高血圧は、男性優位の病態である。この矛盾がまた面白い。30歳以上の男性の60%が高血圧であるのに対し、女性の高血圧は45%と少ない。一方、閉経後女性のホルモン環境の変化は、内皮機能障害をもたらし、肥満を促進し、交感神経活性を賦活化して、食塩感受性を

増大させ高血圧を促進する。高血圧性肥大心を対象にしたLIFE研究では、ARBと β 遮断薬の薬効に明らかな性差が報告されている。20年以上前、圧負荷肥大心の心不全を犬のTACモデルで研究したことがある。同じ母犬から生まれた子犬を、TAC群とsham群に分け12ヶ月待つと、可哀そうだが左室圧220~250mmHg、左室重量1.5倍の左室肥大犬が完成した。左室コンプライアンスが極度に低下しており、僅かな容量負荷で肺うっ血を生じる見事な拡張障害モデルである。軽い運動負荷により容易に内膜側心筋に虚血が惹起され、内膜側心筋のみにstunningが生じた。心肥大の程度に性差は無く、雌雄を一群として解析したが、この興味深いモデルで何故性差を明らかにしなかったのか、今となっては悔やまれる。犬達は全員名前が付けられ、愛情を持って飼育されていた。そう言えば重篤な心不全に陥ったのは、アンとかマリアとか女性名詞の犬が多かったような記憶もあるが、後の祭りである。

聖なる母が、聖母マリアなら、聖なる父は「聖父マリオ」だろうか？任天堂のゲームにも登場するまい。「聖女」も「聖母」も「聖なるもの」は、女子にしか認められない。これは明らかに性差別だ。やり場の無い男子は、いつの時代も「性なるもの」として自己主張するしか術はなかった。歴史はそうして創られた。ところが、医学の進歩はこの自己主張に、途方も無い表現形を許してしまった。タイで発覚した同時多発代理出産事件である。連続大量人工授精は、医学的には確かに可能である。毎年10~15人の子供を出産させる計画だったという。出生児一人一人に、何不自由無い生育環境が与えられていたらしい。よくは知らぬが、あらゆる養育費用を賄い続けても有り余る資産家の御曹司らしい。冷静に考えると、決して奇想天外とは言えない。彼が思い描いたのは、

数百人の我が子に囲まれる「聖父マリオ」の姿なのかもしれない。いや、光通信のスピードと力でBダッシュすれば、遥かに巨大化した「聖父スーパーマリオ」も夢ではなかっただろう。

性差医学研究の上では、同一DNA集団の極めて貴重なデータが提供される可能性があった・・・などと言う不謹慎な妄想は反省する。端的に言って、この「聖父マリオ」の企てに、慈愛は微塵も感じられない。母としての、女性のアイデンティティーを踏みにじる傲慢な暴挙である。過去のカルト教祖と女性信者の事件なら、人間のなす事としてまだしも理解できる部分があった。「聖父マ

リオ」の完全無機質な契約関係の乱発には、貧しい女性の弱みにつけこむ吐き気のするような絶望感がある。金満日本男性の歪んだイメージが、またしても東南アジアに蔓延したに違いない。タイで日本男性と見るや「シャチョ～さん、いい子生むよ」などと声がかからぬか心配する。同じ日本男性として、タイの女性には本当に申し訳ないと思う。タイの男性にも謝りたい。おどおどして、タイの人々とは、まともに眼も合わせられない。『精神医学的には、それを「タイ人恐怖症」と言うのよ』・・・と「聖女の高診」をいただいた。

若手医師の研究紹介

村川 智一

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

研究までの経緯

大阪大学医学部附属病院で1年、大阪警察病院心臓センターで4年間研修した後、大阪大学の循環器内科で病棟スタッフとして1年間従事し、今の大学院での研究生活に至ります。

警察病院では次々と運ばれる患者さんに迅速に対応することを学びましたが、心移植施設でもある大阪大学の患者さんの重症度は圧倒的で、以前のようにはいかないことが少なからずありました。当時病棟主任であった坂田泰史教授と一緒に重症心不全の患者さんの治療に当たらせて頂いたことは非常に貴重な経験でした。そして、重症心不全を治療していくにはもっと根源的な心不全のメカニズムを知る必要があるのだろうと考えるに至りました。そこで、大学院に進む際にかねてより心不全の分子メカニズムの重要な研究をされていた大津欣也先生のグループで研究をさせて頂くことにしました。

ミトコンドリアダイナミクス

終末分化細胞である心筋細胞では、不要なものや有害なものを分裂による除去や希釈が困難です。そこで分裂増殖する他の細胞種よりも細胞内分解機構が重要となります。オートファジーはユビキチン-プロテアソーム系と並ぶ細胞内の主要な分解機構ですが、当グループではオートファジーが心臓においてその恒常性の維持及びストレス応答、さらには老化に非常に重要な役割を果たしていることを、オートファジー必須分子である ATG5 のノックアウトマウスの作製解析により報告しておりました (Nature Medicine 2007, Autophagy 2010)。また、オートファジー性の分解を逃れたミトコンドリア DNA が炎症を惹起することにより心不全を発症させることを、リソソームにおける DNA 分解酵素 DNase II のノッ

クアウトマウスを作成解析して報告しております (Nature 2012)。

しかしながら、オートファジーは非選択的な分解機構であり、近年ミトコンドリアをターゲットにしたマイトファジーなど特定の基質を選択的に分解するオートファジーが報告されるようになりました。心筋細胞はミトコンドリアを大量に含む細胞であり、ミトコンドリアの恒常性の維持は心機能にとって非常に重要と考えられます。一般的にミトコンドリアは融合と分裂によりネットワーク形成と断片化といった形態変化を繰り返して恒常性を維持しており、障害ミトコンドリアや老化したミトコンドリアは分裂の際に前述のマイトファジーで処理されると考えられています。これらをまとめてミトコンドリアダイナミクスと称しますが、ミトコンドリアの分裂に関わる Drp1、融合に関わる Mitofusins、マイトファジーに関わる Parkin などの分子が心筋でも重要な働きをしていることが報告されており、循環器領域においてもミトコンドリアダイナミクスがトピックの一つとなっています。

研究内容について

2009年にオートファジーの研究が進んでいる酵母においてマイトファジー特異的なレセプターである ATG32 が報告されました。ATG32 を欠失した酵母ではマイトファジーが全く起こらなくなります。この分子のホモログは酵母近縁でしか見つかっておりませんでしたので、マイトファジーの心臓における役割を解明する足掛かりとして、ATG32 の哺乳類におけるホモログを同定し、機能を解析することが私の研究テーマになりました。

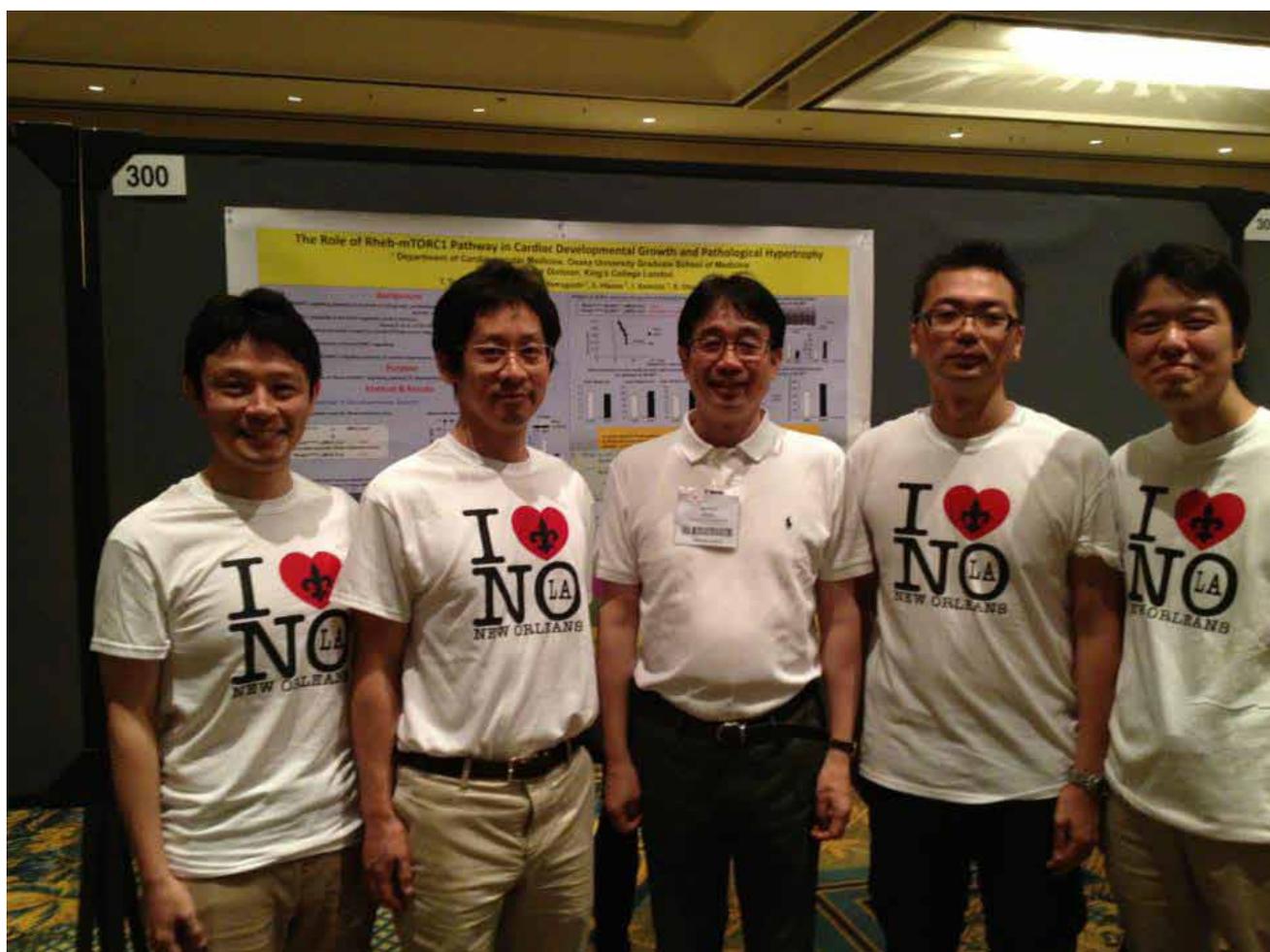
ATG32 分子構造の特徴や蛋白相互作用が哺乳類でも

保存されているであろうという仮説のもとに候補蛋白を検索しました。最初に BNIP3L という分子を候補として同定しましたが、詳しい分子機能の検討に入る前に、他の研究グループから赤血球の成熟の際に起こるマイトファジーにおいて重要な役割を果たしていることが報告されてしまいました。そこで諦めることなく、新たな候補物質を見いだすべく再度検索を行いました。現在、新たに同定した候補分子について機能解析を行っております。今後、機能解析と分子機構の解析を進め、本分子の心筋細胞における役割について明らかにしていきたいと考えています。現在、グループリーダーの山口修先生の

もと研究をしておりますが、ロンドンの大津先生とも discussion を行いながら研究を進めています。

最後に

細胞を相手に実験をする毎日ですが、自分が循環器内科医でありその向こうには重症心不全やそれに苦しむ患者さんがいることを常に心に留めて研究を続けていきたいと思っております。この度は自分の研究を知って頂く機会を与えて頂き感謝しております。今行っている研究が心不全のメカニズム解明の一端となることを信じて進んでいきたいと思っております。



心不全認定看護師が行く

得松 美月

国立大学法人 愛媛大学医学部附属病院
総合診療サポートセンター
慢性心不全看護認定看護師

私は循環器内科病棟で8年の経験を経て、心不全看護認定看護師の資格を取得し、1年が経過しました。現在は、総合診療サポートセンターで働いています。この部署には、各分野の専門・認定看護師、退院調整看護師、医師、薬剤師、ソーシャルワーカー、臨床心理士など多職種が配属されており、個々の専門知識を発揮し、入院前から退院後の生活を支援することを目指しています。センターでは、入院の予約が入った患者・家族へ、入院前のオリエンテーション・各種スクリーニングを行っています。そして、患者・家族のニーズを的確にアセスメントし、多職種が協働して、早期よりチーム医療が展開できるように情報を病棟に繋いでいます。心不全患者が予定入院となることは少ないのですが、デバイス植え込み患者やPCI後の確認カテーテル検査などの予約入院の機会を利用して、自宅でのセルフケアの状況を確認し、入院中の患者指導に情報を活用しています。当院の心不全での入院患者の特徴としては、急性増悪での繰り返しの入院に加え、大学病院の特性もあり、他院で治療に難渋しているケースなどがあります。

心不全患者に関する私の具体的な活動は、循環器病棟のカンファレンスへ参加し、情報交換を行ない、心不全患者に対する実践や病棟看護師に対する指導を行っています。また、緊急入院した心不全患者に対して、急性増悪時の症状の振り返りや病識の確認を行い、生活指導やセルフケア支援を行います。退院後は、外来通院時に患者と面談をして自宅での生活状況を確認しています。

昨年より患者指導には、心不全学会発行の心不全手帳を導入しました。一例を挙げますと、心不全増悪での入退院を6回繰り返した患者がいましたが、継続的に手帳を活用し、自宅で過ごすことができています。手帳に記入された内容を基にこれまでの日常生活を患者と共に

見直しました。また、心臓リハビリが導入された際には、その効果を患者に伝えました。心不全増悪に対する強い不安を持っていた患者に対しては、面談で手帳を用いながら症状の確認を行い、緊急時の対応について説明を繰り返す中で「外来に来て、話を聞いてもらえるだけで安心できる」という言葉を聞くことができました。心不全手帳をコミュニケーションの一つの手段として、患者とともに症状やデータを確認することで、患者が自己管理できるようになったこと、継続的な関わりをもち、患者自身が療養を見守ってくれているという安心感を味わったことが、患者の変化を導いたのではないかと思います。現在の活動を拡大し、現在準備中である心不全看護外来を開設した後も継続した支援を行なっていきたいと考えています。

多職種連携については、院内の多職種と連携して、心不全患者との関わりを進めています。これまでに、認知症看護認定看護師、退院調整看護師、臨床心理士、薬剤師、ソーシャルワーカーと連携をしてきました。認知症を合併する心不全患者のもとへ、認知症看護認定看護師と出向き、認知面からの生活支援のアプローチと、心不全の身体的なアセスメント、生活調整を行います。退院時には患者・家族・医師・看護師・ケースワーカー・デイサービス看護師によるケア会議を行いました。病状を悪化させないようなデイサービスや自宅での過ごし方や認知症を合併する患者への症状観察の方法を情報共有しました。合併症をもつ心不全患者が在宅での生活を続けられるように、病院と地域が連携をとることができた事例でした。このように一つ一つの事例に丁寧に対応しながら、多職種での介入を行い、患者がよりよい生活を送ることができるような環境を整えていきたいと考えています。

この1年の組織横断的な活動の中で、当院の状況を改めて知ることができ、活動を拡充させていくことができました。当院は、植込型補助人工心臓実施施設の認定を受けたこともあり、移植を待機しながら過ごす重症心不全患者に対する介入に取り組む必要があります。治療の選択肢に広がりがあったので、患者がより良い選択をできるように意思決定に対する介入や高度医療を受ける重症心不全患者の看護の充実に向けて院内の看護師への教育も充実させていきたいと考えています。

これまでは、病棟で入院患者に対する実践を行ってきましたが、認定看護師として「実践・指導・相談」という役割の中で、患者だけではなく、家族や多職種、地域との関わりを持つようになりました。自身の視野をもっと広げ、慢性心不全看護認定看護師としてリーダーシップをとり、課題をクリアしながら活動を充実させ、患者・家族がより良い療養生活が送れるように心不全看護の充実に向けた活動をしていきたいと思っています。

