

循環器研究の歩みと今後について

菅 弘 之*

はじめに

循環器とは、個体の内部恒常性維持に不可欠な体液の内の主として血液の全身的体内循環を維持するポンプとしての心臓と配管としての血管から成る閉鎖系を意味する。

単細胞生物や少数細胞生物においては、生存に必要な個々の細胞内部恒常性は、それらを取り巻く外部環境との間で物質の拡散、取込、分泌や熱交換等によって維持される。ところが、多細胞生物になるにつれて、多くのあるいはほとんどの細胞は外部環境からの距離が遠ざかり、生存に必要な細胞内部恒常性は、体表面や器官内面を通じての単なる物質の拡散、取込、分泌や熱交換等によっては維持出来なくなる。

循環器は、このような多細胞生物の生存にとって不可欠な個々の細胞と外部環境との物質の拡散、取込、分泌や熱交換等が可能となるように、それぞれの細胞が必要とする環境物質を呼吸器、消化器などを通して取り込んだ後に、血液などの体液によって全身の隅々にまでに行き渡らせ、細胞が不要とする代謝物質や熱を呼吸器、泌尿器などを通じて体外に排出したり、細胞が産生する内分泌物質を、必要な細胞に届けたりする役割を持つ。

人を含め哺乳類における循環器の重要性は、何らかの理由や機序によって、全身あるいは局所での血液の循環が止まると、それによって生命が維持されてきた諸器官や種々の組織の機能が低下や停止をして、個体の機能が様々な程度に低下し、場合によっては、個体の死に繋がる恐れがある点にある。

現に、循環器の病気(循環器病、循環器疾患、循

環器系疾患とも呼ばれるし、心臓病と血管病とに分けられることもある)の内で、冠動脈の血液循環が低下あるいは停止すれば、狭心症や心筋梗塞となり、場合によっては心停止が起き得る。それらが殆どを占める心臓病による死亡数は全死亡数(我が国では年間100余万人)の16%にも達する。さらに、脳血管が詰まったり(脳梗塞)破れたり(脳出血)すれば(両方を合わせて脳卒中)、場合によっては、死亡に繋がり、その死亡数も全死亡数の13%にも達する。これらを合わせた全循環器病死亡数(29%)は、あらゆるガンによる死亡数(30%)とほぼ横並びである。

しかし、死には至らないまでも、日常生活動作(ADL)や生活の質(QOL)の低下に繋がる循環器病を持つ通院・入院患者数は、ガン患者の数倍も居て、国民医療費も循環器病の方がガンの倍も掛かっている。さらに、寝たきり介護を受けている人の半分弱は循環器病、中でも脳卒中既往者で、ガン既往者はほんの僅かである。また、救急患者においても、循環器病が1/4を占めている。

これらの状況を見ると、医療や社会における循環器病の深刻さが明らかである。この点に関しては、筆者が国立循環器病センター研究所長の折りに2年間を掛けて班員を務めた厚生労働省循環器病研究委託費「循環器病克服10ヵ年戦略」の成果報告書に詳細が書かれている。その概要は、一般向けの「循環器病克服への10年戦略～生き生き健康長寿を目指して～」(<http://www.ncvc.go.jp/10nensenyaku/mokuji.html>)としても公表されている。

循環器病研究の歩み

この度本誌から本題執筆を依頼された筆者は、循環器、中でも心臓を生理学的・医用工学的な観点で40年間研究を続けてきた学者¹⁾であるから、

*国立循環器病センター研究所 名誉所長

その専門性の範囲でユニークな内容となることが期待されていると思う。したがって、網羅的な記述は避けた。

心臓は正に心の臓器を意味し、英語やドイツ語でも心の意味する heart とか Herz、歴史的に古いラテン語でもギリシャ語でも心や核心を意味する cor とか kardia と呼ばれている。その理由は、心臓が止まると意識を失いもはや心が消え失せるからである。また心臓が止まると、自発呼吸も停止すること、さらに死後の心臓を開けると血液と同時にガスが溜まっている事から、心臓は空気ポンプと考えられていた。

17世紀半ばになってやっと Harvey が心臓は血液ポンプであることを発見したが、それ以後も上記の心臓の名称は変化しなかった。それゆえに、現在でも心の持ち方で心臓がドキドキするので、心があたかも胸に中あるいは心臓にあるかのような気持ちになることや、心の底からと言う気持ちを表わす際に、左胸に手を当てる仕草が残っている。本来ならば、心の底は首上部だと考えられるが、そのような仕草は見られない。

心臓が血液ポンプであることが判ってから、血管にガラス管を差し込んで血圧が計測されたり、心臓が弱ってくると静脈が異常に膨隆し、脱血することで心臓への負担が少なくなり、心不全が改善できたりと、循環器病の理解や治療が徐々に進んできた。

循環器研究に実験動物が使われるようになり、カエルの心臓を取り出して水に入れると、イカのように泳ぐ事が観測されたが、ネズミやイヌの心臓だと取り出してもすぐに拍動が止まり、水に入れてももはや泳がないことも判ってきた。その結果、心臓の拍動には冠循環が不可欠であることが判ってきた。

カエルの摘出心臓のポンプ機能は19世紀末にドイツの Frank によって研究された。哺乳動物の心臓研究は、イヌを用いて20世紀初めに英国の Starling によって研究された。その結果、スターリングの心臓法則が提案され、現在でも心臓のポンプ機能に関する基本的概念となっている。この心臓法則は、心臓ポンプの拍出量は心臓の充満圧に比例するというものである。また同じ充満圧でも心臓が強ければ拍出量が多く、心臓が弱ると拍出

量が低下する事が判ってきた。

20世紀半ばに米国 NIH の NHI(国立心臓研究所、現在の NHLBI の前身)の Sarnoff が、スターリング曲線よりも良い心機能曲線として、心拍出量の代わりに心臓仕事量と、右心房充満圧の代わりに左心室拡張末期圧との関係である心室機能曲線を提案し、一時はブームになった。

その後、Sonnenblick は、既に Huxley が骨格筋で見出していた張力-短縮速度関係を心筋(乳頭筋)で求めて、その関係、特に無負荷最大短縮速度(V_{max})が心筋収縮性の定量指標となることを提案した。その後この V_{max} は世界的にブームになったが、当初から問題点も議論されていた。これらの歴史に関しては、文献2にも記載した。

電気機械工作趣味を持っていた筆者は、岡大医学生時代に心臓生理学に関心を持ちはじめ、東大医用電子研究施設の大学院生になって心臓ポンプ機能の研究を開始したところ、上記のような既成の概念には満足できなかった。そこで、心臓研究の原点に戻って、イヌ心臓を用いて左心室の圧容積関係を解析し始めたところ、帰納的に心室が時変弾性特性(time-varying elastance)を持つことに気がついた。これは学者人生で初の eureka (serendipity とも言える)でもあった。さらにイヌ心臓実験を重ねて、左心室の時変弾性特性(elastance の頭文字をとって $E(t)$)が収縮期末に最大となることから、収縮期末 $E(t)$ を E_{max} と命名した。 E_{max} は心臓の収縮性(contractility あるいは inotropism)を高めると増加し、低めると減少することも明らかにした。 E_{max} は一定の収縮性の基で、心室の前負荷や後負荷を様々に変えて得られる複数の圧容積ループの左上角の収縮期末圧容積点を結ぶ直線の勾配である。これらの新発見を学位論文にまとめ上げ、博士号を授与された。この $E(t)$ および E_{max} の発見がその後の筆者の運命を決めた^{2,3)}。(この辺りに関しては文献1をご参照頂ければ光栄です。)

その後、この心臓の $E(t)$ モデルから演繹的に心臓収縮によって産生される機械的エネルギーが、単に心臓の外的仕事(EW)のみではなく、機械的ポテンシャルエネルギー(PE)をも含む可能性が示された。この PE は、従来の内的仕事(筋内の直列弾性を伸ばす仕事)の3倍程度大きいエネルギーであ

り、実際に心臓から外に取り出すことが出来たという点で、これも新発見であった²⁾。

そこで、演繹的に EW と PE を加えたものを総機械的エネルギーと考えた。これは圧容積図面上では、収縮期末圧容積直線(勾配は E_{max})下方で、収縮期圧容積軌跡の左側(原点側)で、拡張期末圧容積曲線の上方に位置する部分の面積に該当するので、収縮期圧容積面積(systolic pressure-volume area 略して PVA)と命名した²⁾。

そこで閃いたのは、心臓収縮に伴う酸素消費量(V_{O_2})の規定因子が未解決のままだったので、PVA がその規定因子ではないかと言う仮説であった。早速、再び電気機械工作趣味を生かして実験系を組み上げ、イヌ心臓の V_{O_2} と PVA, E_{max} との関係を探るべく、帰納的に研究した。すると、一拍当たりの心臓 V_{O_2} が、PVA に比例すること、さらにその比例関係が、 E_{max} によって、勾配を変えないままで上下に平行移動することが明らかになった。これは我が学者人生の第2回目の eureka となった²⁾。

この V_{O_2} と PVA, E_{max} との関係を様々な条件下のイヌ心臓で研究を重ね、次から次へと論文にしていっていったところ、米国生理学会の伝統があり格の高い総説誌である *Physiological Review* から執筆依頼が来た。2年を掛けて書き上げ1990年に出版となった⁴⁾。その要点を一言で表わせば、これまで自分が発見してきた心臓力学・エネルギー学知見から、一拍 $V_{O_2} = a \cdot PVA + b \cdot E_{max} + c$ という単純な関係が導かれたということである。

この式の係数 a は PVA の酸素コスト、 b は E_{max} の酸素コスト、 c は基礎代謝に相当する。PVA は ATP を消費してのミオシン、アクチンの化学反応によって形成されるクロスブリッジ(CB)運動から産生される機械的エネルギーであるから、その酸素コスト、あるいはその逆数の PVA エネルギー効率は、その CB の機械効率と P : O 比(通常は 3 : 1 なのでエネルギー変換効率は 60%)で決まる。この PVA 酸素コストは、様々な負荷や収縮性の実験条件にも拘らずほぼ一定の 2.5(無次元)であることが見出された。したがって、CB 機械効率そのものはほぼ一定の 60%強となることが推測された⁴⁾。

さらに、CB 機械効率が負荷に拘らず一定ということから、ATP 1 分子当たりの CB 滑走距離は一

定ではなく、負荷が軽いほど長距離となると推定できた。このことは、骨格筋 CB 単分子生理学で既に明らかになっている現象が、丸ごと心臓内でも起きていることを示唆している。さもなければ、丸ごと心臓で見出された一定の PVA 酸素コストが説明できなくなる^{5,6)}。

E_{max} 酸素コストは、興奮収縮連関(ECC)による CB 形成に不可欠の細胞内 Ca^{2+} の大部分を弛緩時に筋小胞体(SR)内に取り込む($Ca : ATP$ 比は 2)のに必要な V_{O_2} と、残りの Ca を細胞外に汲み出す Na-Ca 交換機構($Ca : ATP$ 比は 1)に必要な V_{O_2} を合わせたものである。もし全ての ECC Ca^{2+} が細胞外から入らず全てが SR から放出されるなら(Ca^{2+} 細胞内再循環率が 100%)、同じ収縮性(同じ E_{max})を実現するための ATP 消費量は最小で済み、もし全ての ECC Ca^{2+} が細胞外から入るならば(Ca^{2+} 細胞内再循環率が 0%)、同じ収縮性(同じ E_{max})を実現するための ATP 消費量は最小の倍になると考えられる。現実には期外収縮後の収縮率が時定数を持って指数関数的に減少するので、 Ca^{2+} 細胞内再循環率は 100%でも 0%でもなく、その中間である^{2,4)}。

E_{max} 酸素コストは、正常心では、冠血中 Ca^{2+} 濃度やカテコールアミン濃度などによっては殆ど変わらないが、高温、アシドーシス、急性不全心などによって有意に増加し、低温、アルカローシスなどによって有意に減少することが明らかとなった^{2,4)}。

そこで、 E_{max} 酸素コストの変化の機序を解明すべく、イヌ心臓で期外収縮後の E_{max} の変化を解析し、細胞内 Ca^{2+} 再循環率を求めて見たところ、 E_{max} 酸素コストの増大は、細胞内 Ca^{2+} 再循環率の低下に起因し、酸素コストの低下は細胞内 Ca^{2+} 再循環率の増加に起因することも明らかとなった^{2,7)}。

さらに、PVA 非依存性 V_{O_2} と細胞内 Ca^{2+} 再循環率を組み合わせると、

$$ECC \text{ 動員 } Ca^{2+} \text{ 総量} = 6 \cdot 10^7 \cdot (PVA \text{ 非依存性 } V_{O_2} - \text{基礎代謝}) / (22400 / (1 - \text{細胞内 } Ca^{2+} \text{ 再循環率} / 2))$$

となる。これによって、丸ごと拍動心の ECC 動員 Ca^{2+} 総量を求めることが出来る^{2,7)}。

この段階までが、丸ごと心臓における統合的レベルでの力学・エネルギー学・情報学的な解析結

果である。これらの結果は、要素還元手法での解析結果では得られない心臓機能の統合的特徴を明らかにしている⁸⁾。

このような研究は、成果主義戦略研究ではなく、好奇心基礎研究であるが、心機能上問題のある心臓病の克服にとって有益な研究成果であると言える。

筆者はこのような研究を長年して来たが、心臓病には、心筋収縮以外にも、心筋や刺激伝達系、冠循環、弁などの様々な異常も医療上重要であり、これらに関する画期的研究成果も国内外から出ていた。中でも特に注目をされた研究分野には、心筋や弁の再生医療、狭窄冠動脈のステント治療、人工心臓、心臓移植、ロボット手術、心房利尿ホルモン(ANP)などの生理活性物質、収縮弛緩心筋内CB動態X線回折等々があるが、ここでは触れない。

さらに、心筋の要素還元研究も同時に進み、単一心筋細胞レベルから、心筋細胞を構成するSR機能、収縮蛋白単分子力学、様々なイオンチャネルなどの機能や病態が解明されてきた。

その結果、心筋や心臓の詳細機能をスーパーコンピュータ上でシミュレートすることも可能となりつつある。最終的には、個人々人から得られたゲノム情報やフィジオーム情報を取り入れてシミュレートして、個人々人医療(テイラード医療、オーダー医療とも呼ばれる)に繋がるのが大きく期待されている。

血管に関しては、筆者の専門性は低いので、簡略に述べさせて頂く。

筆者の専門である心機能研究に関係が深い血管研究としては、20世紀半ばのGuytonの循環平衡が上げられる。これは心臓ポンプを左室、右室とに別けて、それぞれの平均心房圧と心拍出量との関係を心拍出量曲線で表わし、それらの負荷として体循環、肺循環の血管系を動脈コンプライアンス、動脈抵抗、静脈コンプライアンス、静脈抵抗で表わした。これら心室、血管を閉じた循環系とし、その中に一定の循環血液量を与えると、左右の心房圧と静脈還流量との関係が右下がりの曲線として出てくる。この曲線と心拍出量曲線の交点が循環平衡点である。正にスターリングとガイトンが握手をしたような概念である。

その後、1980年代にSunagawa(現九大教授)が、

心臓エラスタンス E_{max} の概念とマッチする形での血管負荷を表わす動脈エラスタンス E_a を提案し、ガイトンの静的循環平衡とは異なって、心拍動毎の動的な循環平衡が表わされるようになった。 E_a を E_{max} 、PVA の概念と組み合わせると、前負荷(拡張期末心室容積)が与えられると一回拍出量やPVAが自動的に決まり、さらに拍動毎の Vo_2 も決まる。したがって、不整脈時にも拍動毎の心室動態が理解出来る点が、ガイトンの循環平衡概念を超えることになった。さらに、 E_{max} が与えられた心臓が最小限の Vo_2 で必要な心拍出量を出すための E_a の条件(至適カップリング)を求めることも可能となった²⁾。

E_a を決めるのは、動脈壁および毛細血管の内径や長さや血管壁の粘弾性であるが、それらを決めるのは、動脈硬化のみでなく、交感神経緊張度もあり、心不全の様々な診断治療にも E_a および至適カップリングは有意義である。

心拍出への抵抗成分は、平均値としては平均動脈圧を心拍出量で除した総末梢抵抗で表わされるが、瞬時圧は総末梢抵抗の他に、大動脈部分のコンプライアンスと、末梢血管からの反射波などで決まるインピーダンスで表わされる。このような流体力学的研究以外に、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞などに関する生物学的(例えば酸化LDL受容体LOX-1など)、薬理的(例えば、エンドセリン、ANP、BNPなど)、工学的(薬物放出ステントなど)も著しい発展を遂げてきており、循環器医療に大きな期待が持てる状況となっている。

循環器病研究の今後

今後どのような研究を循環器領域ですべきであるかの一般論では、基礎研究と応用研究、好奇心型研究と戦略型研究などにわたり多面的である。また、コスト・パフォーマンス、コスト・ベネフィットをどのように考えるかによっても、大きく影響される。また、要素(原子、分子、遺伝子など)レベルで、あるいは、それに向かって要素還元的に研究して行くか、逆に要素が巧妙に組み合わせられて出来上がっている統合システム(組織、臓器系、個体)レベルで、あるいは、それに向かって研究して行くかによっても、大きく異なる。どのような研究をするべきかどうかは、自分の好奇心や

考え方だけではなく、自分の置かれた研究環境とのマッチングも大きく関わってくる。その辺りには、様々な運命的な要因も絡まってくるであろう。

具体例として、前述した国立循環器病センターが提案した「循環器病克服10カ年戦略」においては、世界一長寿国の我が国で、生き生き健康長寿を目指すには、何が問題か、それらの解決に向かって何をすべきかが提案されている。その中での研究面では、1) 予防法のさらなる進歩と充実、2) 侵襲の少ない安全安心な革新的診断・治療法の開発、の2項が上げられている。そこに今後いかなる研究が為されるべきかが書かれている。少なくとも、それらに含まれる、あるいは、関わる研究をすることで、成果への国民からの期待が大きくなるであろう。

おわりに

これまでに医学生、大学院生、研究生や教職員にしばしば話したのは、「教科書には判ったことは書いてあるが、判らないことは書かれていない。行間の空白は、今後君たちが研究をして、その成果を追加して行くスペースだ。しかし現在でも判っていないことは、判っている事よりも遥かに多い。だからそのスペースはもっと広い必要がある。例えば、1頁に1行が記載部分で、残りは全てスペースだ。でもそれでは本として売れない。」であった。

本誌でも同じことを述べたい。循環制御の分野

でも未解明事実の方が遙かに多い。好奇心が有ればぜひ研究に挑戦する価値がある。意外にも解っていないことに遭遇するであろう。それを研究すれば画期的成果に繋がるかも知れない。

終わりに当たり、これまでの国内外全ての研究協力者に深く感謝したい。

文 献

- 1) 菅 弘之: 心臓研究と私. 悠飛社, 2007.
- 2) 菅 弘之, 他: 心臓力学とエナジェティクス. コロナ社, 2000.
- 3) 菅 弘之: 特集: 内科-100年のあゆみ(循環器). 日本人の貢献. 8. Emax(心室収縮期末最大エラストランス). 日本内科学会雑誌. 創立100周年記念号 91巻, 862-4, 2002.
- 4) Suga H: Ventricular energetics. *Physiol Rev* 1990; 70: 247-77.
- 5) Suga H: Mechanoenergetic estimation of multiple cross-bridge steps per ATP in a beating heart. *Jpn J Physiol* 2004; 54: 103-8.
- 6) Suga H: Mysterious beauty of beating heart: cardiac mechano-energetico-informatics. Sliding Filament Mechanism in Muscle Contraction: Fifty Years of Research. In: Sugi H, editor. Springer; 2005. p.303-17.
- 7) 菅 弘之: 拍動心の興奮収縮連関 Ca^{2+} 動員量の推定: Emax と PVA に続く第3のアイデア. 循環器病研究の進歩 2000; 21: 55-68.
- 8) 菅 弘之: フィジオーム(Physiome): 今後の医療に必要となるシステム生理. 循環器病研究の進歩 2004; 25, 19-26.