

若手医師の研究紹介

松島 将士

北海道大学循環病態内科学

卒後 14 年目となりすでに中堅といわれる年代となりましたが、今回「若手医師の研究紹介」に執筆の機会を与えていただき厚く御礼申し上げます。

<入局して現在まで>

2001 年に九州大学医学部を卒業し、当時竹下彰教授が主宰されていた循環器内科に入局しました。九大循環器内科は基礎研究が非常に盛んに行われており、私は質の高い基礎研究のできる循環器内科医に憧れ入局を決めましたのをつい最近のように覚えています。2 年間の大学病院での臨床研究の後、卒後 3 年目からは大学院生として心不全の分子メカニズムの研究を精力的に行われていた筒井裕之先生のもとで基礎研究を開始しました。私の研究課題はミトコンドリア抗酸化酵素による心筋リモデリング改善効果とメカニズムの検討でした。ミトコンドリアに局在する抗酸化酵素であるペルオキシレドキシシン 3 (Prx-3) の過剰発現マウスは心筋梗塞後の非梗塞部心筋において、ミトコンドリア分画の酸化ストレスが減少し、心筋細胞肥大・アポトーシスおよび間質の線維化が減少し、心機能が改善することを見出しました。また、ミトコンドリアおよび細胞質に発現している抗酸化酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼ (GPx) の過剰発現マウスは薬剤誘発性糖尿病における心筋拡張障害が改善することを報告しました。大学院在学中に筒井先生が北海道大学の教授へ就任され、それに伴い卒後 5 年目から北大循環器内科で国内留学という形で研究生活を送らせていただきました。大学院終了後も筒井先生のもとで循環器研究に携わりたいとの希望を受け入れていただき、卒後 7 年目に北大循環器内科へ入局しました。

函館で 2 年間病院に勤務した後 2010 年から酸化ストレスと心不全に関する研究を発展させるべく米国

ニュージャージー医科歯科大学の佐渡島純一教授のもとへ留学し、NADPH oxidase (Nox) に関する研究に従事しました。Nox は活性酸素種を産生することを目的とするユニークな蛋白質であり、7 つのアイソフォームのうち、Nox4 は心筋細胞のミトコンドリアに優位に発現していることから、それまでミトコンドリアの酸化ストレスの研究を行っていた私にとっては非常に興味深いものでした。この留学中に Nox4 が心筋肥大を引き起こす分子メカニズムを明らかにすることができました。また、心臓に発現するもう 1 つのアイソフォームである Nox2 についても研究を行い、Nox2 と Nox4 のいずれかが心虚血再灌流時の心筋保護には必要であり、Nox2 と Nox4 をダブルノックアウトすることで過剰に酸化ストレスを抑制すると虚血再灌流障害が悪化することを見出しました。米国留学時代に佐渡島教授より分子生物学的手法を数多く学ぶことができたことは、基礎研究を続けていくうえで大きな財産になったと思います。

<現在の研究>

2013 年 1 月からは北大に戻り、筒井先生、絹川真太郎先生ご指導のもと心不全の基礎研究、臨床研究を行っており、基礎研究では留学時代の研究を発展させるべく Nox4 の翻訳後修飾による調節機構に関する解析を行っています。Nox4 の活性はその発現レベルで制御されていると考えられていましたが、Nox4 が tyrosine kinase によりリン酸化され活性が抑制されることを見出し、本研究で 2014 年の AHA にて Melvin L. Marcus Young Investigator Award に選出していただきました。さらなる詳細な分子機序の解明し Nox4 制御による心不全治療の確立を目指して研究を続けています。また、最近ミトコンドリアダイナミックスはミトコンドリア機能を制御

しており様々な病態に関連していることが明らかとなってきましたが、酸化ストレスによるミトコンドリア機能制御という観点から Nox4 とミトコンドリアダイナミックスに関する研究を大学院生とともに進めています。

臨床研究では心筋症に関する疫学研究に従事しており、厚労省心筋症班班員の先生方にご協力いただき拡張相肥大型心筋症に関する多施設共同研究を進めております。本研究により拡張相肥大型心筋症の実態を明らかにすることを目指しています。また、日本医療研究開発機構の難治性疾患実用化研究事業として NKT 細胞による炎症細胞制御を介した新たな心筋症治療に関する臨床研究にも従事しています。今まで心不全おける炎症反応の重要性については多くの研究で報告されていますが、炎症反応に介入した心不全治療は確立していません。RENEWAL 試験や ATTACH 試験では TNF- α 抑制は心不全を改善することはできませんでしたが、これは炎症反応の過度の抑制はむしろ有害であることが理由の 1 つと

推察されています。NKT 細胞は炎症反応を「orchestrate (調整)」し、ヘルパー細胞の Th1 細胞と Th2 細胞のバランスを適正化する細胞であるため、新たなパラダイムにより新規心筋症治療の開発につながることを期待されます。

<さいごに>

九州で研究の基礎を教えていただき、ニュージャージーで分子生物学の奥深さを学び、現在は北海道で基礎研究、臨床研究に携わっておりますが、これも筒井先生はじめ多くの諸先輩、同僚の先生方のご指導、ご協力があったからこそと感謝しております。昨今、全国的に医師の基礎研究離れが危惧されていますが、基礎研究の衰退は将来の臨床研究にも大きく影響すると思われます。「質の高い基礎研究のできる循環器内科医になりたい」という九大入局当時の初心を忘れず、臨床研究に還元できる基礎研究を行いたいと思っております。



心不全研究の仲間たちと筒井教授を囲んで。左から津田、門口、斎藤、筒井教授、松島（筆者）、降旗、西川、高田。（2014年AHA年次集会（シカゴ）にて撮影）

心不全認定看護師が行く

青木 芳幸

JA 長野厚生連

佐久総合病院・佐久医療センター

当院は、長野県の東に位置し、高度専門医療、プライマリヘルスケア、在宅医療、健康管理事業等の機能を有する関連施設をもつグループ病院であり、長野県東部地域の医療を包括的に支援する地域密着型の病院です。

高度先進医療を担う医療センターと地域密着医療を担う本院や分院、訪問看護ステーションなどがあり、地域の他の医療福祉機関とも連携し多層的なネットワークで地域の保健医療をささえることを目標としています。

具体的には医療センターでは循環器領域において補助人工心臓（VAD）治療や経カテーテル大動脈弁留置術（TAVI）のような高度医療を提供する一方、本院や分院では山間地の国保診療所にも医師を派遣し、地域密着型の医療を提供しています。

この様な背景のもと私は2014年から慢性心不全看護認定看護師として活動を始めました。現在は循環器病棟（循環器内科・心臓血管外科混合）で勤務し、その傍ら認定看護師として専門性を持って活動する場として「心不全ケア外来」を行っています。またスタッフ教育では「ハートケアを考える会」を発足させ、現在に至っています。

心不全看護専門外来

当地域においても高齢化は進行する一方、病院経営上入院期間は短縮が求められ十分な疾病管理を習得せず退院となる患者さんも多くなっています。そのため不足しているセルフケア力を外来でも継続的に補うことや、間接的な疾病モニタリングを強化することで、病状悪化や再入院の予防に繋がたいと考え2014年9月から「心不全ケア外来」を開始しました。対象の患者さんは医師からの紹介を基本としていますが、平均年齢は70歳と高齢者が多く、心不全での再入院は平均2回/年、心機能

も高度に低下している方や、服薬などのアドヒアランスが低下している方が主となっています。

外来は週に1回、半日ですが、開始後半年経過した現在、介入している方は20人を超えました。外来は基本的に予約制で、一人30分の予約枠で行っており、日常生活の様子を聴取し、改善点のアドバイスや、疾病モニタリングの方法を教育することで自己評価と対処行動がとれるよう支援をしています。また介入している患者さんには訪問看護を導入している方も多く、その様な場合には訪問診療部門である地域ケア科や訪問看護ステーションと連携し、看護外来での状況や、生活上の問題点・注意点を訪問看護師が使用している連絡ノートに記載し、情報の共有を図っています。心不全ケア外来と、訪問看護が連携し継続的な介入を図る事により、間接的な疾病モニタリングが強化されるほか、ケア目標の統一を図ることで、病状悪化や再入院の予防に取り組んでいます。

外来開始後、介入した患者さんで再入院に至った方は2名であり、再入院となった方も受診までの対処が早期に行われたため、重症化せず入院日数が以前より減少するなどの効果が得られています。今後は外来での心不全ケアの有効性を示すことで、全国へも同様な活動が浸透し、現状では算定の無い診療報酬へも反映されればと考えています。

「ハートケアを考える会」

2014年10月より「ハートケアを考える会」という名前で学習会を毎月1回開始しました。開始当初は専門的な心不全ケアチームを立ち上げることを目的として、症例検討と医師による心不全の講義を行う内容で少人数からの開始となりました。しかし、開始してみると看護

師他、多くのスタッフが興味を持ち、参加の希望が多かったため、病院全体を巻き込んだ活動へと変化してきました。現在は病棟・外来看護師、リハビリスタッフをはじめ MSW や医療事務、訪問看護ステーション、近隣病院のスタッフなど大勢の職種が集まる定例学習会となり、毎月 40 人近くの参加があります。

症例検討では多職種参加のメリットを生かすため、グループディスカッション形式をとっています。それぞれの専門的な視点からの意見を述べ、より良いケアを模索すると同時に、お互いの仕事を理解し、学びや支援につ

なげることが出来るよう工夫をしています。また医師からの心不全の講義も、循環器領域の経験が少ないスタッフや、今まで心不全に関して学習をする機会が少なかったスタッフからはとても好評です。多くのスタッフが自発的に参加し、学びを深めたいという姿勢を見ると、心不全ケアの更なる質向上の可能性を感じます。近隣施設の参加はまだ 1 施設だけですが、今後、更に多くの施設を巻き込み、地域全体の心不全ケアの質の向上に貢献していきたいと考えています。



ハートケアを考える会



心不全ケア外来