

研究可能テーマ

研究可能テーマ	研究指導者	受け入れ可能院生数
<p>(1) 洞結節細胞自動能の制御機構*</p> <p>過去数年間の研究により洞結節細胞の自動能発現に関与する電流系として、Ca電流、過分極誘発電流、内向き背景電流および遅延整流性K電流、Na-Kポンプ電流が重要な役割を果たしていることが確認された。これらの電流は、洞結節細胞の自動能を司るペースメーカー電位の領域では内向き電流および外向き電流として自動能を制御している。一方、迷走神経の刺激伝達物質であるアセチルコリンはこれらの電流系の中で、Ca電流や過分極誘発電流および遅延整流性K電流等の時間依存性電流を抑制することにより心拍数を減少させることが知られている。アセチルコリンの作用はadenyl cyclaseを抑制することにより細胞内c-AMPを減少させることが主な機序として考えられている。しかし、最近の我々の予備実験ではアセチルコリンにより細胞内c-GMPが増大する結果、時間依存性電流が抑制されることが示唆された。そこで、我々は細胞内c-GMPおよびc-AMPなどの細胞内伝達物質による洞結節細胞膜電流系の調節機構について検討する。</p>	萩原教授	1
<p>(2) ヒト心筋細胞のイオン電流および薬理的修飾*</p> <p>各種抗不整脈薬の開発に伴い活動電位を構成するイオン電流の役割がより注目されるようになった。しかし、実際にヒト心筋細胞における電流解析は充分に行われていない。そこで我々は、今まで行ってきたパッチクランプ法を応用しヒト心房筋細胞を用いて、主にCl電流と一過性外向きK電流について解析を行っている。Cl電流は正常および病態時における再分極相を修飾する電流として、また一過性外向きK電流は活動電位持続時間を決定する電流として最も重要と考えられている。これらの電流の性質や細胞内調節機構を解析するとともに、実際に臨床で使用されている抗不整脈薬の効果を検討する。</p>	萩原教授	1
<p>(3) 三次元マッピングを用いた不整脈機序の解析とアブレーション治療への応用*</p> <p>近年、頻拍性の不整脈に対するカテーテルアブレーション治療は著しく進歩しており、WPW症候群、房室結節リエントリー性頻拍、通常型心房粗動などは確実に根治が期待できるようになったが、心室頻拍や開心術後の心房頻拍などはいまだ治療困難な不整脈である。本研究は、このような難治性不整脈の治療法を確立することを目的とする。本研究では、従来用いられている方法に加えて、新しく開発された心臓マッピングシステムの臨床応用に主眼を置く。このシステムは、人工的に作られた患者周囲の磁界とカテーテル電極先端に組み込まれた磁気センサーにより、心腔内の形態情報と電気的情報をコンピュータ上で同時に分析し、3Dコンピュータグラフィック表示により、心臓の解剖学的形態と興奮伝播様式をリアルタイムで認識することができる。この方法の基本原理についてはほぼ確立しているが、種々の不整脈の解析法についてはいまだ未完成であるので、そのためのソフトウェアの開発、このマッピング法による複雑な不整脈の分析、およびアブレーション治療への応用を研究する。</p>	庄田准教授	1
<p>(4) 人工ペースメーカー治療における新しいペースング法の開発*</p> <p>洞機能不全、房室ブロック、徐脈性心房細動などの徐脈性不整脈のペースング療法としての人工ペースメーカー治療はすでに確立したと言ってもよいが、本研究では植込み型人工ペースメーカーを用いた心房細動の予防、心不全治療、植込み型徐細動器におけるAdams-Stokes発作の的確な診断などをテーマにして研究する。とくに心房細動の予防としての人工ペースメーカー治療は、現在でも新技術の開発と共に進行中の研究テーマであり、今後はこの方法の長期有効性の検証とさらに新しいペースングプログラムのソフトウェア開発に主眼を置く。また、心不全治療、Adams-Stokes発作の診断では、現段階では新しい心腔内センサーの開発、基礎的研究が進行中であるので、今後は臨床応用を主体とした研究を発展させる。</p>	庄田准教授	1

研究可能テーマ	研究指導者	受け入れ可能院生数
<p>(5)冠動脈疾患に対するカテーテル治療性（経皮的冠動脈インターベンション：percutaneous coronary intervention: PC)の有用性、安全性及び予後に関する研究*</p> <p>A. PCI治療抵抗性患者に対する治療戦略に関する検討 PCIは冠動脈疾患の治療体系において重要な役割を占めている。近年では、薬物溶出型ステント（Drug-Eluting Stent: DES）が広く使用されるようになり、以前と比較して再狭窄率は著明に低下した。しかしながら、患者対象がより重症化する傾向も見られ、治療抵抗性の患者群（糖尿病患者、透析患者、超高齢者など）も明らかとなってきた。当施設は上記のようなハイリスク患者に対する治療が多く行われていることから、これらの患者に対して、心血管イベントを評価項目とした、観察研究あるいは前向き治療介入試験を行う。これらの研究により、現在のDES時代における予後不良患者の実態を明らかにし、有効な治療戦略を確立する。</p> <p>B. 心房細動合併PCI患者に対する抗血栓療法と臨床転帰に関する検討 DESを用いた治療においては、抗血小板薬の2剤併用（Dual antiplatelet therapy: DAPT）が必須とされている。DAPTの主たる目的は、ステント留置後内血栓症の予防である。DAPTの至適期間に関しては、出血性合併症のリスクと長期的な心血管イベントの2次抑制効果への期待といった、相反する側面があることから、未だ議論が続いているのが現状である。更に近年は、患者の高齢化に伴い心房細動を合併している患者が増加していることから、これらの患者における抗凝固薬との併用法に関しても注目が集まっている。そこで、当施設および関連施設より心房細動を合併したPCI施行患者を前向きに登録する観察研究を行い、出血性合併症の頻度、心血管イベント発生に関わる要因などにつき検討を行う。これにより、日本におけるこれらの患者に対する抗血栓療法治療の現状に関する知見を得て、至適な抗血栓療法戦略（治療期間、選択する薬剤）の構築に取り組む。</p>	山口講師	1
<p>(6)心不全に対する新規治療法開発に関する研究</p> <p>A ヒトiPS細胞由来心筋組織による心筋再生研究 ヒトiPS細胞由来心筋組織は、心臓再生医療のみならず、疾患機序解明・創薬応用など幅広く循環器領域への発展が期待されている。我々は細胞シート工学を基盤に、ヒトiPS細胞より分化誘導した心筋細胞、血管および間質細胞を用いてヒト心筋組織の構築を可能にしている。このようなヒト心筋組織の臨床用に向けて解決すべき課題も山積している。一つは、残存iPS細胞による腫瘍形成である。最近我々は、必須アミノ酸であるメチオニンがiPS細胞の生存・増殖に必須であることを見出しているが、より感度・特異度の高いiPS細胞除去および心臓構成細胞の純化技術が必要である。二つ目は、心筋の成熟化である。iPS細胞より分化した心筋細胞は幼弱であり、より生体の心筋と同様に成熟化を図ることが重要である。種々の介入の後、電気生理学的および分子生物学的に成熟度の評価を行う。三つ目は、心不全モデル動物への心筋組織移植による心機能改善およびその機序の解明である。これらの3つの課題を中心に検討を行い、重症心不全に対する次世代再生医療を開発する。</p> <p>B 心臓間質細胞機能制御による心不全治療法開発 心臓は、体積としては心筋細胞が大半を占めるが、細胞数としては間質の細胞が約7割程度を占めるといわれている。心筋梗塞などの障害に伴う心筋細胞死に後に、間質細胞の増殖および細胞外マトリクスの増生により、線維化が進行し、心不全に至る。最近我々は、心臓間質細胞が、他の臓器の間質細胞とは異なり、心筋細胞や血管の細胞に対して特異的な機能を有することを見出している。そこで、心臓間質細胞の分子生物学的な特性を明らかにした上で、心筋細胞や血管細胞に対する機能を修飾することにより、心筋細胞死抑制や血管新生促進を介した虚血性心疾患および心不全に対する新たな治療法の開発を行う。</p>	松浦准教授	1
<p>(7)心不全患者における薬物治療に関する研究*</p> <p>近年、心不全に対する薬物治療は大きな変貌を遂げ、急性期の強心薬やANP製剤などの治療および慢性期のβ遮断薬やACE阻害薬など心保護薬の導入により、その予後は大きく改善している。しかし、どのような病態にどの薬剤が最も予後を改善するか、至適用量や投与方法など不明な部分は多い。そこで、慢性心不全患者に対し心事故を End point とした前向き治療介入研究あるいは観察研究を行う。これらの症例を詳細に検討することにより、最も有効な心不全治療戦略を確立する。</p>	志賀准教授	1

研究可能テーマ	研究指導者	受け入れ可能院生数
<p>(8) 慢性心不全における心臓自律神経調節の役割*</p> <p>慢性心不全の発生と進行には、様々な神経体液性因子の関与が知られている。また心不全患者では心臓自律神経調節の異常が指摘されているが、その病態は必ずしも明らかではない。本研究では、心拍変動解析や圧受容体反射測定、各種薬物負荷により慢性心不全における自律神経調節を分析し、基礎心疾患や心不全の重症度、他の神経体液因子との関連を明らかにし、心臓自律神経調節の心不全における役割を検討する。</p>	志賀准教授	1
<p>(9) 動脈硬化性疾患における血小板の役割の検討*</p> <p>虚血性心疾患は増加の一途をたどっており、日本人の死因の中でも大きな位置を占めている。虚血性心疾患の一次、二次予防は抗血小板療法が有効であることはすでに明らかになっており、循環器領域における血小板研究の重要性が強く認識されている。</p> <p>血小板は血栓形成に欠かせないが、最近では血栓形成のみではなく炎症にも強く関与することが明らかになりつつある。炎症は、本来は生体の目的的な防御反応だが、過剰な炎症反応は生体の自己組織の損傷をもたらす。動脈硬化性疾患もその病態の中心は炎症であることが判明しているが、血小板の炎症での役割についてはまだ、明らかでは無い点も多い。我々は、急性冠症候群で血小板 Toll like receptor 4を介し好中球が活性化され、血小板自身もprimingされることを明らかにしたが、今後、動脈硬化性疾患における血小板と白血球系細胞のcross talk中心に血小板の役割を検討する。</p>	村崎特任准教授	1
<p>(10) 循環器薬の薬物動態および薬力学に関する研究</p> <p>微量分析法の進歩により薬物血中濃度測定やモニタリング(TDM)が導入され、薬物血中濃度-効果関係について検討されているがそのほとんどがmassとしての評価で各個人を対象にしている臨床では役立たないことが多い。薬物の効果は薬物の吸収・分布・代謝・排泄および効果器官への移行などの体内薬物動態や薬物と効果器官との親和性・感受性などに規定される。さらにこれらの関係は人種間、個人間、病態や投薬時間で大きく異なってくる。このことより循環器薬(抗不整脈薬、強心薬、利尿薬、抗狭心症薬など)の心不全時の薬物動態学的・薬力学的変化、腎障害時の薬物動態学的・薬力学的の変化、個人内の薬物血中濃度-効果関係モデル(PK-PDモデル)の作成、β遮断薬に代表される人種間による薬物代謝酵素、薬物感受性の相違およびその機序について検討する。</p>	志賀准教授	1

*: 医師免許取得者 対象