

高知大学医学部同窓会会報

やまもも

高知大学医学部医学科同窓会
会長 廣瀬大祐
〒高知県南国市岡豊町小蓮
TEL/FAX:088(866)0034
dosokaij@kochi-u.ac.jp
<http://www.kochi-ms.jp>

第 20 号

平成 20 年（第 12 回）同窓会総会および懇親会
開催のご案内

開催日：平成 20 年 8 月 16 日（土）

（場所は未定ですが、後日ご連絡させていただきます。）

目 次

《会長から一言》	同窓会会長 廣瀬大祐	2
《高知大学リサーチミーティング同窓会賞》	高知大学医学部外科 2 半田武巳	3
《事務局から》	事業報告と同窓会総会報告（予算と決算）について	

《会長から一言》

外から見た大学の現状

同窓会会長 廣瀬 大祐（6期生）

卒後20年、開業して間もなく5年が過ぎます。ここ数年は医療改革、大学改革と、医学部および附属病院も大きな嵐の中にいます。

例を一つ上げても平均在院日数の短縮。外科系では平均在院日数が半分になるということは単純に入院患者が2倍 手術件数も2倍になるということです。

このことに対して大学病院も手術件数をあげるべく努力をしてきましたがここ数年は頭打ちのように見えます。手術待ち3～4ヶ月の診療科もあれば、手術枠を埋められない科も存在しているのではないのでしょうか。また手術を支える麻酔科の医師の矛盾。大学でいくら頑張っても普通の病院の給与の半分程度。

大学に医師が残るためには研究の充実も大切ですが、病院改革が非常に重要ではないかと考えます。

もう一点、大学医局は高知県の地域医療を支えて医師を派遣しましたし、専門医を養成してきました。しかしここ数年、卒後臨床研修が始まる以前から入局者がいなく、また県外に流失している医局があるのも事実です。

医師を派遣していく上では大学として各科の2次、3次救急または癌などの県下における拠点病院また他の病院との連携を周知することも大きな使命ではないでしょうか？

勝手な私見を述べさせていただきました。皆さんの感想 ご意見をお待ちしています。

《第 6 回 KMS リサーチミーティング同窓会賞受賞論文》

ドネペジル(アルツハイマー治療薬;商品名アリセプト;コリンエステラーゼ阻害薬)による容量負荷心不全マウスモデルに対する左室リモデリング、生存率改善効果に対する検討

半田武巳 1) 佐藤隆幸 2) 柿沼良彦 2) 笹栗志朗 1)

高知大学 外科 2 (心臓血管外科) 2) 高知大学 循環制御学教室

Introduction

我々は心筋梗塞ラットモデルに対して迷走神経刺激を行い、遠隔期の生存率が劇的に改善した事を報告している。またその作用機序は神経終末物質であるアセチルコリン(ACh)の心拍数減少に依存しない直接的な心筋保護効果である事も報告している。しかし、迷走神経刺激は侵襲的であり臨床的な安全性も不明である。そこで、非侵襲的な方法として、現在アルツハイマー治療薬として一般に使用されている経口内服薬; ドネペジル (商品名アリセプト;コリンエステラーゼ阻害薬) を選択し、ACh を介した容量負荷心不全マウスモデルの心筋リモデリング抑制効果、生存率改善効果について検討を行った。

*Methods***動物実験**

手術は生後 8 週 ddy マウスで行った。腹部大動脈一下大静脈レベルで AV シャントを作成し、手術 4 週間後に無治療群、治療群に分類後 5mg/kg/day の容量でドネペジルの経口投与を開始した。この容量は徐脈が誘発されず、心房性 Na 利尿ペプチド (ANP) の心筋内発現を増強する事が予備実験で確認されている。

左室機能評価

治療 2 及び 4 週間後にランゲンドルフ還流心装置を使用して左室圧容量曲線を作成し左心機能評価を行った。収縮末期圧 -50mmHg 以下、LVDP(収縮末期圧 $-$ 拡張末期圧) 20mmHg 以下のポイントを左室内容積 $0\mu\text{l}$ と仮定している。また収縮末期圧 $=0\text{mmHg}$ となるポイントを V0 ポイントと定義し、左室形態学的リモデリングの指標としている。

生存率

生存率観察期間は治療後 140 日までとし、Kaplan-Meier 法で行った。

ANP, BNP, pAkt/Akt, VEGF 測定

治療 4 週間後に心筋内 ANP, BNP は RT-PCR 法で、細胞生存シグナルである pAkt/Akt, VEGF は Western Blot 法で測定を行った。

脳アンギオテンシン II (ATII) 免疫染色

治療 4 週間後に中枢性中枢性レニン-アンギオテンシン-アルドステロン (RAA) 系の評価を脳 ATII 免疫染色で行った。

Results

左室圧容量曲線自然歴

ランゲンドルフ還流心装置で測定された左室圧容量曲線は術後 4 週間目より右方移動し、有意差を持って収縮末期圧、LVDP の低下が経時的に観察されている(Figure1)。V0 ポイントも有意差を持って経時的に右方移動しており(table1)、マウス容量負荷心不全モデルでのリモデリングの進行を形態的、機能的に評価出来る実験システムとなっている。

治療群での左室リモデリング評価

心筋重量/体重比は有意差を持って治療群で減少していた(6.14 ± 0.16 versus 5.68 ± 0.17 , $p<0.05$)。ランゲンドルフ還流心による左室機能評価では、治療群では左室容量曲線が左方移動し、有意差を持って収縮末期圧、LVDP の改善が認められた(Figure2)。また、治療群では V0 ポイントが有意差を持って左方移動していた(table1)。治療群では形態的、機能的リモデリングが改善されている事が分かった。

生存率

140 日間の観察期間では無治療群の生存率は 30%以下であり、治療群では

生存率が 73%と劇的に改善していた(73% versus 28% $P=0.035$)。

ANP, BNP

無治療群と比較して治療群では心筋内 ANP 発現が有意差を持って増強され ($p<0.05$)、心筋内 BNP は有意差を持って減少していた ($p<0.05$)。(Figure 3.)

pAkt/Akt, VEGF

細胞生存シグナルである pAkt/Akt, VEGF は有意差を持って治療群で活性化されていた ($p<0.05$)。

脳 AT II 免疫染色

治療群では中枢性 AT II の発現が抑制されており、ドネペジルにより中枢性 RAA 系が抑制される事が分かった。

Discussion

ランゲンドルフ還流心装置でのマウス心機能測定は困難であるため行われることが少なく、特に今回のような左室圧容量曲線を作成した左室機能評価の報告例は過去に 2 例しか見られていない。今回の実験では左室内容積 0 μ l の定義を厳密に行っているため実験精度には問題はないと考えている。ドネペジルにより容量負荷心不全モデルで構造的機能的リモデリングの改善、BNP の減少により心不全の重症度が改善され生存率も上昇する事は今回の結果で示されており、その作用機序はドネペジルによる心筋内 ANP 発現増強効果が関与していると考えている。Sham マウスによる予備実験ではドネペジルにより心筋内 ANP は増強するが、BNP の発現に変化はなく、ドネペジルは ANP regulation のみに関与している可能性が示唆されている。心不全マウスでも同様に心筋内 ANP の発現が増強されている。ANP の全身的な作用としては Na 利尿作用、血管拡張作用が知られているが、心筋局所では左室肥大抑制効果のある事が ANP KO マウスの実験系で報告されている。今回の結果では左室圧容量曲線の推移から前負荷、後負荷共に軽減され、心筋重量から左室肥大が抑制されていることが示されており心筋内 ANP 増強作用が左室リモデリングの進行を抑制していると考えられる。また、細胞生存シグナルである pAkt/Akt, VEGF の活性化からもドネペジルによる心筋保護効果の増強が示唆されている。脳免疫染色の結果からは中枢性 RAA 系の抑制により中枢性利尿が亢進する可能性も示唆されていた。

Conclusions

今回の結果により、アルツハイマー治療薬であるドネペジルは心筋内 ANP 発現増強により神経液体ホメオスターシスを改善し、心不全ポンプ失調及び左室リモデリングを抑制する事で容量負荷心不全マウスの生存率を改善する可能性が示唆された。

Table1.

		0W (post op.4W)	2W (post op.6W)	4W (post op.8W)
	Sham (n=10)	Untreat (n=7)	Untreat (n=7)	Untreat (n=10)
V0(μ l)	1.24 \pm 0.15	1.54 \pm 0.27*	2.70 \pm 0.15*#	3.22 \pm 0.28*#
			Donepezil (n=8)	Donepezil (n=7)
			1.48 \pm 0.12*†	1.44 \pm 0.33*†

Values are means \pm SE. V0, left ventricular volume at end-systolic pressure=0mmHg, *p<0.01 vs sham, #p<0.05 vs 0W untreat, †p<0.01 vs age-matched untreat.

《事務局から》

事業報告と同窓会総会報告（決算と予算）について

1. 同窓会事業について

同窓生への福利厚生と高知大学医学部の発展および高知県地域医療への貢献を目的として

- ① 現役学生への図書購入費として平成16年度に100万円、平成17年度平成18年度に各50万円を補助しました。またよさこい祭への参加補助として年5万円補助を行っております。今年は医学部の百日咳集団感染のためよさこい祭への参加はできませんでしたがキャンセル料などが必要であったため例年とおり5万円補助をしました。また入学・卒業時にKMSのマークの入ったバッジ、キーホルダーを配布しています。
- ② 高知大学医学部の卒後研修に残ってもらうために卒業1年目に限り年間医師賠償自賠責保険料約5万円を補助しています。（但し、同窓会費を最低1万円は納めてもらっています）平成18年度は6名、平成19年度は16名でした。
- ③ 卒後、高知大学医学部および附属病院に残って研究されている方のためにKMSリサーチミーティングに同窓会賞として平成17年度には5万円、平成18年度、19年度には10万円をだしています。

2. 今後の活動計画

各地区同窓会

いままで十分にできていない全国各地で活躍されている先生方の連絡網を整備するために、各地区での同窓会に対して補助を出したいと考えています。

各地区で同窓会を予定されている幹事の先生は、懇親会などを開かれる際は、日時・場所・会員名簿などを事務局までご連絡ください。

研究助成

卒業後大学に残って研究、教育をされる先生を応援するために総額100万円のグラントをつくります。(応募要項はホームページをご覧ください)

名簿作成

平成20年は2年に1度の名簿作成の年です。住所など変更があれば事務局までご連絡ください。

同窓会総会

ここ数年同窓会総会・懇親会の参加者が10名程度です。平成20年は大勢の人数で開きたいと考えています。卒業節目の年の学年は同窓会総会・懇親会で集まりませんか？

平成20年8月16日(土)です 場所は未定 予定を開けておいてください。

(6期生の先生方にあやまって9日と言ってしまいました。訂正します。)

3. 予算

現在の会費は年1万円 で計5万円です。平成16年からは入学時に3万円平成18年からは入学時に5万円納入していただいております。

また、医師賠償保険などの保険事務収入として20万円ほどの収入が入ります。

これらの収入から事業費、事務経費、通信費などを支出しています。

4. 理事会

奇数月の第4水曜日 PM7時～ 大学研究棟1F会議室で理事会を開いております。同窓生ならだれでも参加自由です。ぜひご参加ください。

【同窓会会費振込先】

郵便振替口座；0160-0-35159

高知医大卒業生同窓会

【事務局連絡先】

高知大学医学部同窓会

〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮

TEL/FAX：088-866-0034

dosokaij@kochi-u.ac.jp

<http://www.kochi-ms.jp>