

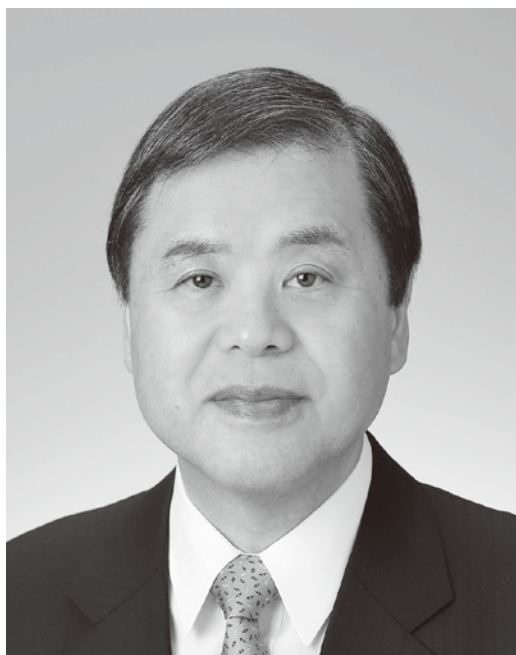
—— 最 終 講 義 ——

2020年2月7日：医学部百周年開設記念ホール 星陵オーデトリウム講堂

私の循環器研究 — 冠攣縮から音波治療開発まで —

東北大学教授

下 川 宏 明



略 歴

- 1979 (昭和 54) 年 3 月 九州大学医学部医学科卒業
- 1984 (昭和 59) 年 7 月 九州厚生年金病院医員
- 1985 (昭和 60) 年 9 月 米国メイヨークリニック, Research Fellow
- 1988 (昭和 63) 年 7 月 米国アイオワ大学, Research Scientist
- 1989 (平成 元) 年 6 月 九州大学医学部附属病院医員
- 1990 (平成 2) 年 1 月 飯塚病院医長
- 1991 (平成 3) 年 9 月 九州大学医学部附属病院助手
- 1992 (平成 4) 年 8 月 九州大学医学部附属病院講師
- 1995 (平成 7) 年 8 月 九州大学医学部助教授
- 2005 (平成 17) 年 7 月 東北大学大学院医学系研究科教授
- 2012 (平成 24) 年 4 月 東北大学医師会長 (～平成 31 年 3 月)
- 2013 (平成 25) 年 6 月 東北大学病院臨床研究推進センター長 (併任)
- 2015 (平成 27) 年 4 月 東北大学医学系研究科副研究科長 (～平成 29 年 3 月)
- 2017 (平成 29) 年 4 月 東北大学ビッグメディスンセンター長 (併任)
- 2020 (令和 2) 年 3 月 退職

— 最終講義 —

私の循環器研究

— 冠攣縮から音波治療開発まで —

My Research in Cardiovascular Medicine

— From Coronary Artery Spasm to Sound Wave Therapies —

下 川 宏 明

医学系研究科 循環器内科学分野

はじめに

私は、1979年に九州大学医学部を卒業し、2005年に東北大学医学系研究科教授に就任しました。卒業後の12年間で臨床研修（九大病院・九州厚生年金病院）・学位研究・米国留学（Mayo Clinic, Iowa 大学）・臨床力の研鑽（飯塚病院）等を行い、次の15年間で九大の助手から助教授を務め、その後の15年間で東北大学教授として務めました。私は、虚血性心臓病・心不全等を専門とし、恩師である米国留学時代からの Paul M. Vanhoutte 教授（1940～2019）や九州大学の竹下彰名誉教授（1940～2009）の薫陶をいただき、人生を歩んできました。残念ながらお二人とも他界されましたが、お二人の教えは今でも私の日々の活動を支えていただいております。

グループの別なく担当するようにしました。さらに、臨床研究・基礎研究もこの3グループ制を基に行い、いわゆるトランスレーショナル研究が効率よく実施できました。教室員全員の頑張りにより、私の在任15年間で、新患入院患者数が約3倍、新患外来患者数が約2.5倍、医業収益が約3倍に増加し、大学病院に貢献しました。また、地域医療にも力を注ぎ、まず、当科と診療所を結ぶ「病診ネットワーク」を立ち上げ、「ハートホットライン」を設置して24時間365日教室員が対応する体制を構築しました。現在では306診療所の先生にご参加いただいています。さらに、県や市町村からの強いご依頼に応える形で17の関連病院が増えました。当科と関連病院のネットワークは東北地方の循環器を支え、当科は文字通り、東北地方の循環器医療の最後の砦としての役割を果たしました。

教育実績について

臨床医学の教室として、全学教育から医学部教育（特に4～6年次）、大学院教育を担当しました。学位研究指導は137名に行いました。また、東北大学病院循環器生涯教育講座を年10回、計124回開講し、延べ7,394名の受講者がありました。さらに、東北大学病院心電図・心エコー勉強会を年12回、計152回行い、延べ19,343名の受講者がありました。

診療実績について

私は、赴任後、教室の診療体制を虚血グループ（虚血性心疾患）、循環グループ（肺高血圧症・心筋症・弁膜症等）、不整脈グループ（不整脈）の3グループ体制とし、心不全は3グループに共通するところから

研究実績について

私の主な研究テーマは4つあり、①虚血性心臓病（特に冠攣縮）の病態生理、②血管内皮機能、③先端医療開発、④循環器領域における大規模疫学研究であり、これらの研究を楽しんできました。①では、ミニプタを用いた世界初の冠攣縮の動物モデルを開発し^{1,2)}（図1）、虚血性心臓病の成因として重要な冠攣縮の分子機構が血管平滑筋の分子スイッチの役割を果たしている Rho-kinase の活性化であることを解明しました^{2,3)}（図2）。また、冠攣縮性狭心症患者において、冠動脈外膜の栄養血管⁴⁾や炎症性変化の重要性⁵⁾、微小血管障害との重複の重要性⁶⁾を明らかにしました。現在、微小血管狭心症に関して、私が研究代表者となり、国際共同研究を実施中です。②では、最後までその本体が不明であった内皮由来過分極因子

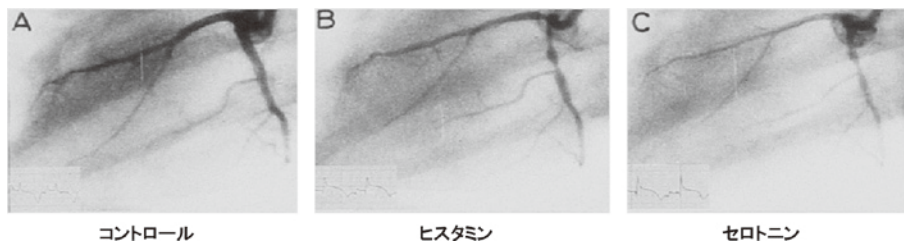


図1. ミニブタの実験的冠動脈硬化病変に誘発された冠動脈攣縮 (文献1より引用)

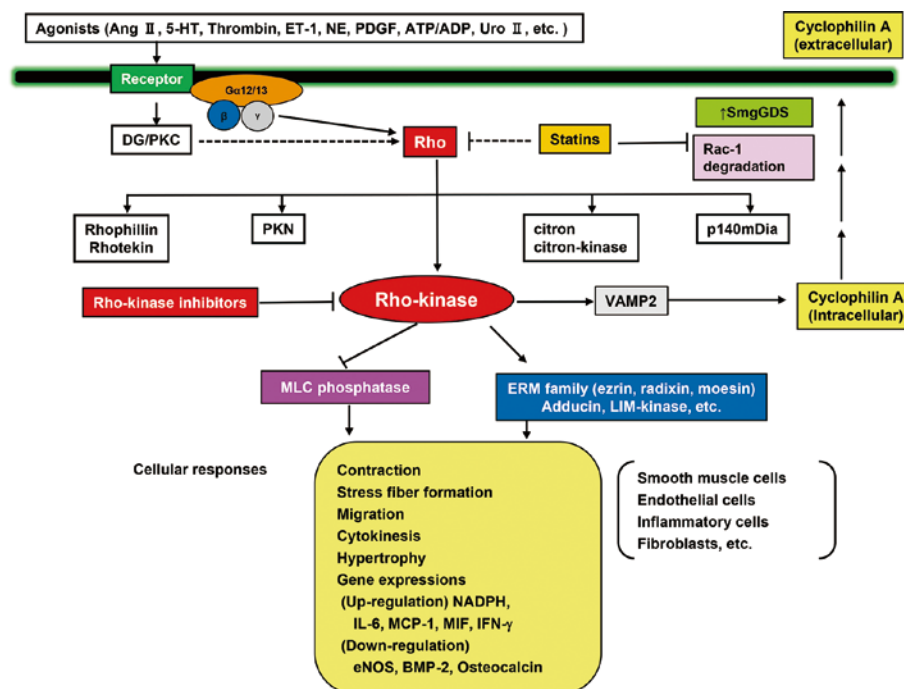


図2. 循環器疾患の成因における RhoA/Rho-kinase 経路の重要な役割 (文献2より引用)

(EDHF)の本体が過酸化水素であることを世界に先駆けて同定し^{2,7)}(図3), 活性酸素種の生体の恒常性維持における新たな側面を明らかにしました。③では、音波の持つ治療効果(血管新生作用・抗炎症作用等)に着目し、重症狭心症に対する低出力体外衝撃波治療を開発し^{8,9)}, さらに低出力パルス波超音波にも同様の作用があることを発見し、現在、狭心症・認知症を対象に世界初の医師主導治験を実施中です^{10,11)}(図4)。④では、わが国最大の慢性心不全のコホート研究(CHART-2研究)¹²⁾(図5)や冠攣縮研究会¹³⁾・宮城県心筋梗塞対策協議会¹⁴⁾の活動などを行いました。これらの疫学研究は、国内外の診療ガイドラインに数多く引用されています。

①～④の研究は全て関連しており、相加・相乗的に私の研究の幅を拡げてくれました。論文業績として、英文原著558編、英文総説114編、英文著書31編等があり、*h-index*は99、被引用回数は34,598回です。以上のような研究業績により、国内外の多くの賞を受賞しましたが、特に、循環器領域における世界の2大会である米国心臓協会とヨーロッパ心臓病学会の両方の学会賞を日本人として初めて受賞したことは私の大きな誇りです。

私は、2013年から現在まで7年間東北大学病院臨床研究センター長を務め、2015年から2年間医学系研究科副研究科長、2017年から現在まで東北大学ビッグデータメディスンセンター長、2012年から6年間

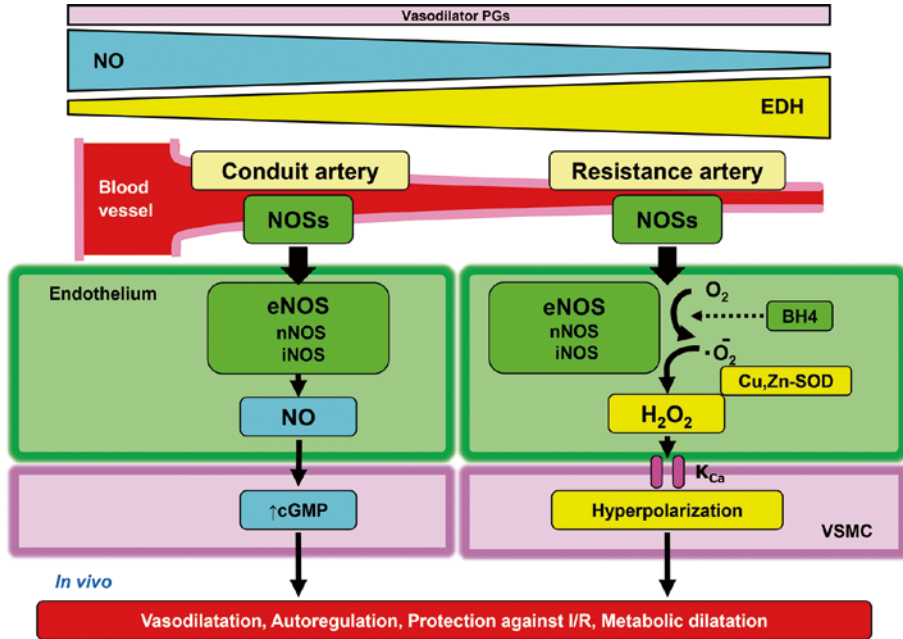


図3. 内皮型一酸化窒素 (NO) 合成酵素の血管径による大きな役割の違い (文献2より引用)

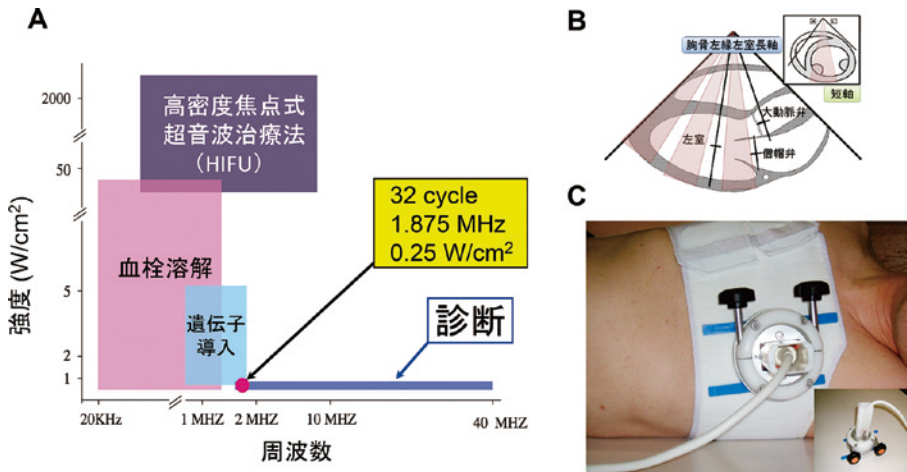


図4. 低出力パルス波超音波 (LIPUS) を用いた重症狭心症に対する血管新生療法

- A. LIPUS 治療の治療条件
- B. LIPUS 治療の説明図 (3 断面に対して行う)
- C. LIPUS 治療風景

東北大学医師会長を務めました。また、日本循環器学会 (2016 年会長) 等、主要な学会の理事・学会長・編集長等を歴任しました。特に、2016 年の第 80 回日本循環器学会学術集会では天皇皇后両陛下の行幸啓を賜り、東日本大震災 5 周年パネル展示において東北地方の医療関係者の災害医療活動についてご紹介できた

ことは私の大きな喜びでした。

おわりに

東北大学に 15 年間務めさせていただき、恵まれた研究環境に心から感謝しています。東北大学の理念で

CHART-2 Study (Chronic Heart Failure Analysis and Registry In the Tohoku District-2)

1. 前向きコホート研究(東北地区24基幹病院)
代表研究者:下川宏明
2. 登録対象(N=10,219)
 - 1) 生活習慣病症例 (Stage A・B, N=5,483)
 - 2) 慢性心不全症例 (Stage C・D, N=4,736)
3. 登録期間 2006年10月~2010年3月
4. 追跡期間 2006年10月~2020年3月
5. 調査項目(約300項目)
患者基本情報、身体所見、生活習慣病の現病歴、
治療内容、心血管イベント、心エコーや血液検査等
6. 主要アウトカム
死亡、心不全増悪による入院、急性心筋梗塞、
脳卒中、心房細動、ほか
7. 主要実績 英文原著論文 41編



図5. CHART-2 研究の概要

ある「研究第一・実学尊重・門戸開放」が実践されていることを実感していますし、微力ながらそれに貢献できたことを誇りに思います。東北大学は、わが国を代表する世界的な大学に発展しつつあり、当科にも多くの人材が育ちつつあります。今後、彼らの成長を楽しみに見守りつつ、自分の道を歩んでいきたいと思えます。15年間、ありがとうございました。

文 献

- 1) Shimokawa, H., et al. (1983) *Science*, **221**, 560-562.
- 2) Shimokawa, H. (2014) *Eur. Heart J.*, **35**, 3180-3193.
- 3) Kandabashi, T., et al. (2000) *Circulation*, **101**, 1319-1323.
- 4) Nishimiya, K., et al. (2016) *J. Am. Coll. Cardiol.*, **67**, 598-600.
- 5) Ohyama, K., et al. (2018) *J. Am. Coll. Cardiol.*, **71**, 414-425.
- 6) Suda, A., et al. (2019) *J. Am. Coll. Cardiol.*, **74**, 2350-2360.
- 7) Matoba, T., et al. (2000) *J. Clin. Invest.*, **106**, 1521-1530.
- 8) Nishida, T., et al. (2004) *Circulation*, **110**, 3055-3061.
- 9) Fukumoto, Y., et al. (2006) *Coron. Art. Dis.*, **17**, 63-70.
- 10) Hanawa, K., et al. (2014) *PLoS One*, **9**(8), e104863.
- 11) Eguchi, K., et al. (2018) *Brain Stim.*, **11**, 959-973.
- 12) Shimokawa, H., et al. (2015) *Eur. J. Heart Fail.*, **17**, 884-892.
- 13) Takagi, Y., et al. (2013) *J. Am. Coll. Cardiol.*, **62**, 1144-1153.
- 14) Cui, Y., et al. (2017) *Circ. J.*, **81**, 520-528.