

疾患モデルとの出会いから医学・医療へ

熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学
向山 政志

わが国の高血圧者数は 4,300 万人にのぼり、言うまでもなく高血圧症は最も頻度の高い生活習慣病かつ脳心血管病の最大のリスク因子です。これまで 60 年以上にわたり、その成因や病態研究とともに種々の降圧薬が開発されてきた一方で、治療率・血圧コントロール率とも 5 割程度と低く、いまだ高血圧克服に向けて課題を残しています。しかしながら、この間の高血圧研究において、SHR、SHRSP をはじめとする高血圧モデル動物が果たした意義は計り知れません。これらのモデル動物から得られた基礎研究の成果は、成因から治療法開発、そして臨床応用へと展開していくことが期待されています。



写真 1. 国際 ANP シンポジウム(1988 年 京都)にて(前列中央 中尾先生、左から 4 人目 筆者)。



写真 2. Stanford 大学全景。右上の辺りに位置するのはラボのあった Falk 心臓血管研究所。

私は 1983 年に京都大学を卒業し、約 3 年間の内科研修ののち、当時内分泌学の新たな潮流の中にあった第二内科教授井村裕夫先生のもとで大学院に入学しました。そこで、中尾一和先生主宰の高血圧研究室に配属となり、楽しくも厳しい研究生生活が始まりました(写真1)。すぐに伊藤裕先生(現・慶應義塾大学教授)の仕事を手伝うことになり、油日に通っては SHRSP を相手に実験を習い、夜一緒に帰るといった日々が続きました。研究所の食堂のご飯が美味しかったのを覚えています。

○目次

巻頭言	P1
理事会報告	P3
お知らせ	P5



写真 3. 留学から帰国後、Victor J. Dzau 先生を迎えて(左から 6 人目、右から 3 人目 筆者)。

そうこうするうち、私のテーマであった ANP に対するモノクローナル抗体作製に成功し、SHRSP へ投与することになりました。すると、瞬く間に血圧の上昇を認め、ラットの体調不良をきたしました。もうひとつの DOCA-salt モデルでも同様であり、内因性の ANP が代償的降圧作用・心血管保護作用を有することを初めて示すことができました。伊藤先生のこの研究成果は、これまで知られていた RAA 系、カテコールアミン以外で初めて、私たちに血圧調節における内分泌因子の重要性、臓器連関の意義を改めて教えてくれました。その後、わが国を

中心に BNP、NO、エンドセリン、アドレノメデュリンと数多くの研究がなされ、高血圧の成因研究、vascular biology 研究へと繋がっていきました。

私はその後 1991 年から 3 年間、米国 Stanford 大学医学部心臓血管研究所の Victor J. Dzau 博士のラボに留学(写真 2)、angiotensin II 受容体のクローニングプロジェクトに入りました。そして 2 年後にやっと 2 型受容体(AT2 受容体)のクローニングに成功しました。この間、苦勞ななかでも多くのラボ仲間や現地の日本人と知り合い、家族を含め今でも交流が続いているのはとても貴重な財産です(写真 3)。また、当時は AT2 受容体の機能は不明なままでしたが、Dzau ラボから帰国した愛媛大学堀内先生を中心に研究が進められ、疾患モデルを用いて多くの成果が出されました。そして、降圧作用・血管保護作用・脳保護作用などがわかり、AT2 受容体作動薬の創薬へと繋がっています。

私は京都大学腎臓研究室で研究・教育・診療を重ね、2014 年からは現職の熊本大学腎臓内科学にて仕事を続けています。これまで多くの方々にお世話になったことに感謝し、高血圧の克服、CKD(慢性腎臓病)の克服に向けて社会啓発を含めた活動を展開しています。昨年は高血圧関連疾患モデル学会を主催させていただきました(写真 4)。医学研究は最終的には医療応用さらには社会貢献に繋がる必要があるのは確かです。しかし、その途上では先が見えないことも数多くあります。そのような時、あまり目先のことにとらわれず、今やっていること、出てきた結果を信じて研究を続けることも大事だと思っています。現在研究生生活の真ん中にいる研究者・医師の皆さん、さあ、“Let’s enjoy science!”(Stanford 大学 Richard Lawn 先生の口癖)。



写真 4. 第 54 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会のポスター(2018 年 熊本)。