

What's new? —研究室探訪—

分子薬理学教室

山田 充彦

本教室は、以下のような研究を行っている。

1. I型アンジオテンシンII受容体(AT₁R)を利用した小児心不全治療法の開発

現在も、生命予後改善効果の有る小児心不全治療薬はほとんど無い。我々は、マウスで離乳前後に心筋細胞AT₁Rの下流信号が大きく変化することを見出した(図1)。AT₁Rは心筋細胞内でG蛋白質(G)とβアレスチン(β-Arr)と共役する。心筋細胞AT₁R刺激は、成体ではGを介して心肥大・心不全を誘発するが、離乳前の個体ではβ-Arrを介して陽性変力作用・抗アポトーシス作用を生ずる。β-Arrの作用は、ヒトiPS由来幼若心筋細胞でも確認できたので、進化的に保存された哺乳類循環移行期の循環補助を担う生理作用と考えられた。アンジオテンシンIIはGとβ-Arr双方を刺激し、AT₁Rの逆アゴニスト(ARB)は双方を抑制する。従って臨床的に証明されているように、ARBは成人慢性心不全の生命予後を改善するが、新生児・乳児心不全は改善しない。一方、β-Arrバイアスアゴニスト(BBA)は、Gを抑制しβ-Arrを活性化することで、ヒト先天性拡張型心筋症モデルマウスの離乳前生命予後を有意に改善することを見出した。我々は現在、BBAを用いた小児心不全治療法確立をめざしている。

2. 低出生時体重児の子宮外後腎分化促進法の研究

ヒト後腎は胎生後期に形成され誕生までに完成するが、低出生時体重児では誕生時後腎が往々に未完成である。しかし誕生後は、後腎分化が停止するので、低出生時体重児の腎ネフロン数は満期産児より生涯少なく、加齢とともに高血圧・慢性腎疾患を発症しやすい。後腎分化にも、AT₁Rが深く関与する。我々は、マウスの後腎形成期に投与したARBが重篤な腎尿細管・血管構造異常による腎不全を発生するが、BBAは全く腎障害を生じないことを見出している。ARBとBBAの効果の差はβ-Arrに対する効果であるので(図1)、AT₁R/β-Arr軸が後腎形成に重要であると考えられる。そこで、我々はこの機序をより詳細に解析することと、BBAを用いて低出生時体重児の子宮外後腎分化を促進する方法の開発を行っている。

3. 心筋活動電位内でのL型電流波形を決定する分子機構の解明

ヒトの心室筋活動電位幅(APD)は、心電図QT時間とほぼ同じ数百msecである。この長いAPDが、心室筋の強い収縮やリエントリ不整脈抑制に重要である。一方、低K⁺血症やQT延長症候群(LQT)におけるAPD延長は後脱分極を生じ、その結果生じる期外収縮はAPD不均一性を生じリエントリ不整脈を誘発する。APDの最重要決定因子は、L型Ca²⁺チャネル(LTCC)電流波形であり、この波形はLTCCの膜電位依存性不活性化(VDI)とCa²⁺依存性不活性化(CDI)で決定される。我々は、種々の変異を持つリコンビナントLTCCを、ヒトの活動電位と類似した形状を持つモルモット心室筋活動電位に固定し、APD決定の分子機構を解析している。その結果、LTCC主サブユニット内の活性化ゲートが障害されると、LTCCのfacilitationという現象が活動電位中に生じVDIとCDI双方が著しく障害され、LTCC電流波形が著しく変形することを見出した。

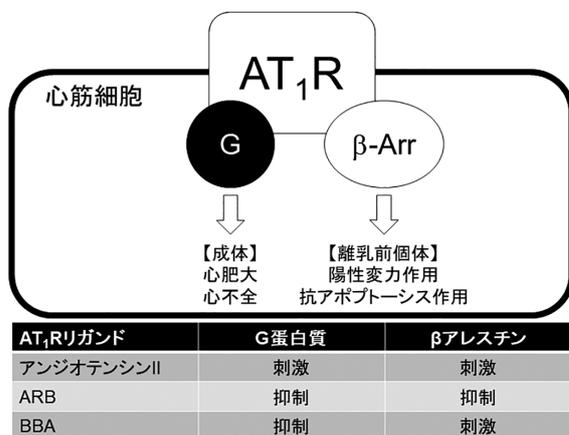


図1 心筋細胞AT₁R下流の信号とその役割、およびそれらに対する各種AT₁Rリガンドの効果

G, G蛋白質; β-Arr, βアレスチン; ARB, AT₁R逆アゴニスト; BBA, βアレスチンバイアスAT₁Rアゴニスト