

最終講義抄録



ホルモン・自律神経による心筋細胞膜の
興奮性制御機構の研究を通して

山田 充彦
信州大学医学部分子薬理学教室

山田 充彦 教授 略歴

【学歴】

- 1977年3月 兵庫県立長田高等学校卒業
- 1984年3月 神戸大学医学部卒業
- 1984年5月 医師免許取得
- 1991年12月 医学博士取得

【職歴】

- 1984年4月 神戸大学医学部内科学第一講座医局員（同年6月まで）
- 1984年7月 医員（研修医）（神戸労災病院）（1987年6月まで）
- 1987年7月 医員（神戸大学医学部附属病院）（1989年5月まで）
- 1989年6月 兵庫病院内科医師（1990年6月まで）
- 1990年7月 佐用共立病院内科医師（1991年5月まで）
- 1991年6月 兵庫病院内科医師（1991年12月まで）
- 1992年1月 米国メイヨークリニック内科心・血管病部門ポストドクトラルフェロー（1994年3月まで）
- 1994年4月 大阪大学医学部第二薬理学講座文部教官助手（1998年3月まで）
- 1995年12月 米国メイヨークリニック客員研究員（1996年2月まで）
- 1998年4月 国立循環器病センター研究所心臓生理部 神経性調節研究室室長（2002年5月まで）
- 2002年6月 大阪大学大学院医学系研究科情報薬理学講座文部科学教官助教授（2004年6月まで）
- 2004年7月 信州大学医学部分子薬理学教室教授（2024年3月まで）

【所属学会】（2023年11月現在）

日本薬理学会（代議員），日本生理学会（評議員），日本循環器学会，日本小児循環器学会，日本心電学会（評議員），日本循環薬理学会（幹事，監事），子どもの薬を創る会（代表），Biophysical Society，American Physiological Society

【編集委員】

Journal of Pharmacological Sciences

【受賞】

- 1993年1月 財団法人循環器学研究振興財団内田賞
- 2005年10月 第5回医科学応用研究財団助成による日本心電学会論文賞
- 2020年11月 第56回日本小児循環器学会総会優秀演題

【学会主催】

- 2016年12月 第26回日本循環薬理学会
- 2020年10月 第143回日本薬理学会関東部会
- 2021年11月 生理学研究所研究会
- 2022年10月 生理学研究所研究会
- 2021年～ 子どもの薬を創る会（定期的オンライン講演会開催中）

ホルモン・自律神経による心筋細胞膜の興奮性制御機構の研究を通して

山田 充彦

信州大学医学部分子薬理学教室

はじめに

私は、神戸市内で平凡かつ幸せに育ちましたが、幼少期から思春期にかけ、父、父代りの祖父と叔父の相次ぐ死と遭遇し、大学受験前にはヒトの死に対する抗いがたい畏怖と恐怖を常に感じる青年であったことも事実です。それ故私は、正直なところ、病者を助けたいという崇高な気持ちより、死への恐怖に理論武装したいという、恐怖神経症のかつ真に身勝手な動機で医師となる道を選択しました。

時がたち、神戸大学医学部で勉強するうちに、ガイトンの循環生理学に魅了され、cardiologist になるべく、1984年に循環器内科である同校内科学第一講座（第一内科）に入局しました。その後、神戸労災病院内科で3年間の臨床研修を終え、1987年に第一内科に戻って医学博士を取得することになりました。この時、思いがけない人生の転機が訪れました。

神戸大学医学部時代

研修を終えた頃の私は臨床医として腕を磨くことだけを目指していましたが、第一内科教授の晴天の霹靂の御指示があり、突然基礎研究で学位を取得することになりました。しかし始めて見ると実験の面白さにすぐに魅了され、虜になってしまいました。私は心筋細胞の P_{2V} 受容体が駆動するホスホイノシチド代謝を研究し、1991年の暮に医学博士を取得しました。そして、この反応の生理的意義を解明するため、細胞内情報伝達機構によるイオンチャネルの機能制御を勉強したいと思うようになりました。

ちょうど当時、若くして東京大学医学部第二内科助手からメイヨークリニックのPIとなっておられた倉智嘉久博士が、日本人ポスドクを探しておられました。彼は、アセチルコリンと結合した洞房結節細胞の M_2 ムスカリン性受容体が、 $G_{i/o}$ 蛋白質の α ではなく $\beta\gamma$ サブユニットを介してムスカリン性 K^+ チャネルを活性化させ、陰性変時作用を誘導することを Nature の article に報告されていました。この仕事は、まさしく私がやりたいと思っていたホルモン・自律神経によ

るイオンチャネルの機能制御機構の研究であったので、1992年にメイヨークリニックに留学させて頂きました。

メイヨークリニック・大阪大学・国立循環器病センター時代

その当時、三量体G蛋白質 $\beta\gamma$ サブユニットは、主たる α サブユニットの補助サブユニットにすぎないと考えられていたので、 $\beta\gamma$ サブユニット説は世界的論争を生んでいました。この渦中に飛び込んだ私を待っていたのは、説を立証するための膨大なデータ取得でした。本当に大変な仕事でしたが、電気生理学者として良いトレーニングとなりましたし、何より楽しかったです。そして1993年に私たちはついに勝利し、 $\beta\gamma$ サブユニット説は世界に受け入れられました。これを皮切りに、ホスホリパーゼ $C\beta$ や P/Q タイプ Ca^{2+} チャネルも $\beta\gamma$ サブユニットにより制御されることが矢継ぎ早に報告されるようになりました。

1994年に、倉智先生は大阪大学医学部第二薬理（当時）の教授として凱旋されることとなり、私も助手として帯同していただきました。これが薬理学の道を進むことになったきっかけです。私は阪大では、倉智先生のもう一つテーマである、細胞内 ATP で抑制される内向き整流性 K^+ チャネル（ATP 感受性 K^+ チャネル）の分子生理・薬理学的研究を担当しました。

その後1998年から2002年の4年間、私は阪大から国立循環器病センター研究所（当時）に室長として出向しました。この時期に、現在の主題である心筋細胞L型 Ca^{2+} チャネル（LTCC）の研究を始めました。しかし当時の私は未熟で、4年間で3枚しか論文を作成できませんでした。そこで一旦阪大に助教授として戻って仕切り直し、2004年に信州大学の現職に着任しました。しかし国立循環器病センター研究所時代の苦い経験が、現在の活動のかけがえのない基盤となっています。

信州大学時代

本学に着任後、私は一貫して「横紋筋のLTCCの時空間的制御」を主題に研究してきました。メインは、

「アンジオテンシンⅡ (AngII) による幼若心筋細胞の LTCC 制御の分子機構の解析と、この系を利用した小児心不全治療薬の開発」です。レニン・アンジオテンシン系 (RAS) の中心的生理活性ペプチド AngII は、ほぼすべての作用を I 型 AngII 受容体 (AT₁R) を介して発揮します。成人では、AT₁R は高血圧、心肥大、心不全、腎不全などの病態を形成し、それ故 AT₁R 逆アゴニスト (ARB) はこれら疾患の生命予後を有意に改善します。このように RAS は一見病態形成因子に見えますが、脊椎動物発生以来~4.5億年間も保存されており、脊椎動物、特に陸上四足類に不可欠な、①水と塩に対する渴望の形成、②原尿濃縮能の高い後腎の形成、③高い血圧の発生という、3つの役割を担います。ヒトを含む陸上哺乳類では、RAS は系統発生的記憶を辿り、個体が母体内 (水中生活) から母体外 (陸上生活) に移行する誕生前後に、重要な生命維持作用を発揮します。

AT₁R は、細胞内で G 蛋白質と β アレスチンという 2 種類の信号変換器と共役します。我々は近年、新生児マウスで AngII が心筋細胞の AT₁R と β アレスチン 2 を介して、①心筋細胞の興奮収縮連関の要である LTCC を活性化し陽性変力作用を生じること、②しかしカテコラミンとは異なり、心負荷となる頻脈、不整脈、心筋酸素消費量増加、活性酸素量増加をほとんど誘発しないことを、世界で初めて見出しました。興味深いことに、この反応はマウスの誕生後、日齢依存的に減退し、離乳期を過ぎるとほぼ消失するので、循環が胎児型から成体型に移行する時期に特化した生体防御反応であると考えられました。また重要なことに、この反応は胎児から新生児の形質を有するヒト iPS 細胞由来心筋細胞でも保存されていました。

そこでこの反応を、現在もエビデンスの有る治療薬がほとんどない小児心不全、特に劇症・悪性の経過を取る新生児・乳児期の心不全の治療に活かすための検討を行ってきました。その結果、AT₁R を介して β アレスチンを刺激し G 蛋白質を抑制する「 β アレスチンバイアスアゴニスト (BBA)」の TRV027 が、離乳期までに~80% が心不全死するヒト拡張型心筋症モデルマウスのホモ接合体の生命予後を有意に改善すること、しかし AT₁R を介して G 蛋白質と β アレスチン双方を抑制する ARB であるカンデサルタンは無効であることが判明しました。一方野生型同腹仔で、TRV027 は何ら毒性を示しませんでした。カンデサルタンは後腎形成を阻害して腎不全を生じ、~60% の個体を離

乳期までに殺傷しました。これらの結果から、AT₁R/ β アレスチン経路が、新生児・乳児期の AngII の陽性変力作用と後腎形成の双方を仲介しており、この時期の心不全治療に適した創薬標的であることが判明しました。

しかし TRV027 は持続的静脈内投与を要するペプチド製剤であり、ICU のような特殊環境以外では使用しづらいという問題があります。そこで我々は、製薬企業と共同研究で低分子 BBA を探索しました。その結果、現在までにそれ自体でアゴニスト活性を有する物質は残念ながら見いだせていませんが、AngII の作用を修飾するアロステリック制御薬を数多く発見できました。この中には、AngII の β アレスチンに対する作用を高め、G 蛋白質に対する作用を弱める「 β アレスチンバイアスアロステリック増強薬 (B-BAP)」も存在します。生体内、特に新生児・乳児の体内では高濃度の内因性 AngII が存在するので、B-BAP には BBA 同様の小児心不全治療効果を期待できます。バイアスアロステリック GPCR 制御薬は、内因性アゴニストの時空間的リズムを崩さず、望ましい反応だけを抽出して増強するという、従来の GPCR 作動薬には無い特性を有するので、GPCR 創薬の new frontier と考えられています。我々の知る限り AT₁R に対する B-BAP 同定は世界初です。今後このヒット化合物を構造展開して小児心不全治療薬のリード化合物に成長させ、将来的には本邦初の first-in-class の小児心不全治療薬の開発につなげたいと考えています。

最後に

定年退職を迎えた今も、小児心不全治療薬開発は未達成です。今後この課題の推進には、最低限以下のことが必要です。①実際のヒト小児心筋組織検体で、AT₁R/ β -アレスチン経路下流の情報伝達因子の年齢依存的発現変化を解析し、BBA または B-BAP の適用年齢を推定すること、②BBA または B-BAP の安全性薬理試験を行うこと、③低分子 B-BAP の作用機序解明とポテンシー向上のため B-BAP とヒト AT₁R の共結晶構造解析を行うこと。①は、長野県立こども病院、東京都立小児総合医療センター、信州大学と神戸大学の心臓血管外科がご協力くださっており、日本小児循環器学会が伴走支援して下さっております。②は、元当教室員で現在国立医薬品食品衛生研究所薬理部の川岸裕幸室長が、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用い検討してくれています。③は、微小重力環境下で

最終講義抄録

の高品質蛋白質結晶作製プロジェクトを運用する JAXA と BINDS の支援を受けております。

このように、大変ありがたいことに、多くの方々が我々のプロジェクトを支援して下さいっておりますので、私も微力ながらもうしばらく特任教授としてこの仕事

に携わらせて頂きたいと考えております。信州大学には、これまで大変長い間お世話になりましたことに感謝申し上げますとともに、今しばらく引き続きご支援のほどを宜しくお願い申し上げます。
