

関連学会印象記

第73回日本薬理学会年会

— 循環薬理学を中心に —

服部 裕一*

第73回日本薬理学会年会は、東京大学大学院薬学系研究科薬効安全性学教授である長尾拓先生を会長として、平成12年3月23日から25日までの三日間、横浜市みなとみらいのパシフィコ横浜を会場として開催された。本年会は、第1回が昭和2年に開催された歴史のある会であるが、昨年(第72回)は、38年ぶりに北海道で開催され、本教室の菅野盛夫教授が会長を務めている。今年の年会では、特別講演・招待講演など12題と、25のシンポジウムが生まれ、一般演題は、口演307題、ポスター651題であった。そのうち、ここでは循環薬理学関連の内容について紹介させていただく。

本年会での招待講演は、Johns Hopkins UniversityのDr. Eduardo Marbánが、「Mitochondrial ATP-dependent potassium channels and cardioprotection」というタイトルで話をされた。Dr. Marbánは、ご存じの方も多と思うが、現在Circulation ResearchのChief Editorをされている。近年多くのATP依存性 K^+ チャンネルを活性化する薬物(K^+ channel opener)が開発されその臨床応用が試みられているが、 K^+ channel openersが心筋虚血に対し保護的に作用するか否かについては議論が分かれている。Dr. Marbán等のグループによる研究結果では、心筋細胞膜のATP依存性 K^+ チャンネルを活性化することは心筋虚血をむしろ悪化させる方向に働き、ミトコンドリアに存在するATP依存性 K^+ チャンネルに選択的に作用することが虚血心筋を保護することになるのだと言う。すなわち、 K^+ channel openerの今後の開発課題は、いかにミトコンドリアのATP依存性 K^+ チャンネルに選択的

に働くようにさせるかと言うことであり、ミトコンドリアが細胞内にあることを考えれば脂溶性などを考慮していく必要がある。

シンポジウムでは、「平滑筋の緊張と収縮調節の新たな展開」と題して行われた中で、血管平滑筋収縮におけるチロシンリン酸化の意義や、 Ca^{2+} 感受性制御のメカニズムが論議された。これから血管平滑筋の収縮弛緩に関する研究を続けていく方にとっては、避けて通れない話題である。「イオンチャンネルを標的とする薬剤の最近の進歩」では、抗不整脈薬や血管拡張薬として臨床的に使用されている Na^+ チャンネル遮断薬や Ca^{2+} 拮抗薬の他、今後虚血に対する心筋保護の目的で有用かも知れない Na^+-Ca^{2+} および Na^+-H^+ 交換抑制薬の作用についても紹介された。最近スタチン類は単に抗脂血症薬としての他いろいろな生体調節機構を修飾し得ることが報告されているが、「HMG-CoA還元酵素阻害薬の一般薬理学」では、心肥大や心筋虚血再灌流時のスタチン類の影響についての知見が述べられた。「創薬標的としてのキマーゼ」では、angiotensin II産生経路としてangiotensin変換酵素(ACE)に加え、ヒトではキマーゼを介した経路があり、キマーゼ阻害薬のこれからの臨床有用性について討論されたが、ACE阻害薬に代わり得るかに関し新しい降圧薬angiotensin II受容体拮抗薬が評価されている中で興味深い話題を提供してくれたと思う。手前味噌になるが、「糖尿病性合併症の発症機構とその治療に関する分子生物学的アプローチ」では、著者らによる、実験的糖尿病ラット心筋細胞での β 受容体細胞内情報伝達系機構の変化を分子レベルで解析した研究結果を報告させていただいた。 β 受容体

*北海道大学大学院医学研究科生態機能学専攻
情報薬理学講座細胞薬理学分野

細胞内情報伝達系機構は遺伝子レベルで糖尿病病態により多様に変化しているが、カテコラミンに対する反応性低下の主たる原因は、筋小胞体機能低下にあり、糖尿病性心筋症のメカニズムに関して興味深い示唆を与えることができたと思う。

一般演題では、例年どおり、新規の抗不整脈薬、血管拡張薬、強心薬の薬理作用が紹介された。これらの新規薬物の今後の臨床有用性について期待する次第である。ここ数年の傾向であるが、循環薬理の中で心機能に関する演題は減少気味であり、血管薬理の占める割合が多く、とりわけ血管内皮に関する演題が目についた。麻酔学関係で興味を引いたのは、静脈麻酔薬として本邦では確固たる地位にあるプロポフォールが、イヌ心筋梗塞モデルで催不整脈作用を起こし得るという報告があった。実際に臨床上、プロポフォールと不整脈との関係はどうであるか気になるところである。本年もそうであったが、最近マウスを動物モデルとして扱った実験成績が目につくようになった。分子生物学が全盛期であり、薬理学者の中にも分子生物学的手法をメインに研究しているものも増えているが、多くの薬物受容体を始めとする蛋白

の遺伝子情報が得られ、これらの機能を明らかにしていくため、その蛋白を過剰発現させたりノックアウトしたりした動物が作成されている。こうしたモデルにはマウスが使われているが、これまでマウスの循環機能における生理学、薬理学に関しては十分には行なわれて来なかった。その意味で、まず正常マウスにおける生理活性物質や薬物の反応性を、機能薬理的に、あるいは細胞電気生理学的に生化学的に検証することは重要なことだと思われる。ポストゲノム時代の薬理学の在り方を考えた時に、遺伝子情報を踏まえて、ノックアウト動物等で遺伝子産物である蛋白質の機能を明らかにし、生理現象や病態における役割を解明して、創薬のターゲットとしていく、すなわち Reverse Pharmacology を構築できることが、これからの薬理学者に求められるであろう。

医学研究の細分化、先端化、学際化が進む中で、研究分野としての薬理学のアイデンティティが問われている。今後薬理学会としては、年会という場で、どのようにして薬理学というサイエンスをアピールしていくのか、薬理学者の一人として見守っていきたい。