

第78回日本薬理学会年会

光山勝慶*

第78回日本薬理学会年会は3月22日から3日間、パシフィコ横浜で開催された。3日間とも9会場に分かれて特別講演、シンポジウム、一般講演およびポスターセッションが同時進行で行われ、活発な発表および討論がなされた。今回は山形大学医学部薬理学の遠藤政夫教授が主催された。非常に斬新的なプログラムが組まれた。中でも特に印象深かったのは、29のシンポジウムの中の約1/3は、発表および討論すべてが英語で行われたことである。日本循環器学会等では学会の国際化を目指して、既に数年以上前から、発表演題の過半数は英語で行われており、かなり定着しつつある。同様に日本薬理学会でも英語のセッションを初めて企画されたことに、薬理学会のレベルアップにご尽力されている遠藤教授の熱意が感じられる学会であった。本学会の主なプログラムとしてはプレナリーレクチャーが4題、招待講演が8題、教育講演が3題、そして基調講演が2題企画され、各分野の先駆的な研究者による講演が行われた。また、29のシンポジウムが行われたが、テーマとしては、基礎から臨床へのトランスレーションリサーチにおける薬理学の役割、QT延長に関するシンポジウム、薬物トランスポーター、致死性不整脈の発症機構、組織エンジニアリング、平滑筋の興奮収縮機能、ゲノム創薬科学、アルツハイマー病、T型チャネルの病態生理学的意義、ヒト組織の研究応用、日本の創薬の現状と将来、アレルギー研究の新展開、イオンチャンネルの創薬、血管新生、エイコサノイド研究、東洋医学と西洋医学の接点、心不全、ファーマコゲノミクス、ストレスと不安、ヒスタミン研究、中枢シグナル伝達制御と脳疾患、受容体薬理学、脳高次機能と脳

機能障害、腎障害の分子機構、カルシウムチャネル等であった。英語のシンポジウムは、招待外国人研究者を交えて行われ、国際学会のような雰囲気があり、若手研究者にとっていい刺激になったと思う。

筆者がオーガナイザーを務めたシンポジウム「心不全の最新のトピックス」の内容について紹介したい。本シンポジウムでは、新進気鋭の研究者による心不全発症の分子機構、治療戦略の開発等に関する最先端の研究発表、討論がなされた。矢野氏(山口大学)は、一連の研究成績からリアノジン受容体機能障害と、筋小胞体による細胞内カルシウム調節異常が、心不全での心筋収縮および拡張機能障害に重要であることを示した。リアノジン受容体はいくつかの結合蛋白と共に巨大分子複合体を形成しているが、結合蛋白のひとつであるFKBPはリアノジン受容体の安定化作用に関与している。ところが、不全心筋では、 β 受容体刺激を介してリアノジン受容体の過リン酸化が生じ、FKBP12.6がリアノジン受容体から解離し、その結果、拡張期カルシウムリークが引き起こされ、カルシウム overloadの原因となる。また、筋小胞体内のカルシウム storeの低下をもたらす。従って、リアノジン受容体からのFKBP12.6の解離を予防することができればリアノジン受容体からの異常なカルシウムリークを抑制し、細胞内カルシウムハンドリングを改善することができる。また、このような作用を持つ薬物が心不全治療に有効である動物実験データを示した。さらに、リアノジン受容体の分子内にはチャンネル制御ドメインが存在し、多形性の心室頻拍などの患者においてはポイントミューテーションも発見されており、リアノジン受容体のチャンネル制御ドメインの調節制御が新しい心不全治療戦略につながることを示唆した。

*熊本大学大学院医学薬学研究部生体機能薬理学

吉村氏(熊本大学)は、ヒトの不全心筋ではアルドステロンが合成されており、心筋のアポトーシスやACEの遺伝子発現を亢進させること等、アルドステロンの新たな心臓作用について示した。さらに、デハイドロエピアンドロステロン(DHEA)がヒト心臓において合成、分泌されていることを示した。アルドステロンが不全心筋で合成、分泌されるのとは対照的に、DHEAは健常心において分泌され、エンドセリンによる心筋肥大抑制作用を持つ。すなわちDHEAはアルドステロンとは対照的に心臓保護に働くステロイドと考えられる。従って、心不全治療にはアルドステロンやDHEA等のステロイド系の心臓内での合成・分泌の制御が新たな心不全治療戦略になることを提言した。伊藤氏(秋田大学)は、心筋細胞の再生療法が心不全の新しい治療戦略となりうることをテーマに報告した。細胞周期調節因子を制御することによって、心筋細胞を細胞周期にリエントリーさせることを考えた。核局在シグナル(NLSS)と結合したサイクリンD1を含むアデノウイルスベクターを作製し、サイクリン依存性キナーゼ4と共発現することにより心筋細胞周期のリエントリーを誘導し、新生児心筋細胞の細胞分裂を引き起こされることを示した。さらに、遺伝子導入により *in vivo* で成熟ラット心筋の細胞分裂を引き起こすことに成功した。以上の実験から、サイクリンD1を核内へ移送することにより、心筋細胞の増殖誘導を引き起こし、心不全の新しい治療法になる可能性を示唆した。北風氏(国立循環器病センター)は、DNAアレイによりヒト不全心筋で10,000の遺伝子の中で、200および400の遺伝子がそれぞれアップレギュレーションおよびダウンレギュレーションされていることを見いだした。そして、アップレギュレーションされている遺伝子の中にEGF、一方ダウンレ

ギュレーションされている遺伝子の中にアデノシン受容体があり、HBEGFを阻害すること、あるいはアデノシン受容体を刺激することが心肥大、心不全を抑制することを動物実験で示した。さらに、心不全の患者においてはアポトーシスに関与する小胞体ストレスにも異常があることを示し、小胞体シャペロンは大動脈縮窄心肥大モデル動物で増加し、それがアポトーシスを誘導すること、またCHOP依存性経路が心不全で活性化されており、CHOPのRNAiによる抑制がアポトーシスを抑制することを示した。以上のデータから、HBEGF、アデノシン、小胞体ストレスが心不全の病態に重要な役割を演じており、今後の治療ターゲットとしての有用性を提言した。各シンポジストのご尽力で、今後の心不全治療の新しい戦略を考える上で極めて有意義なシンポジウムを行うことができた。

本学会の、特別講演やシンポジウムでは薬理学会のみならず、基礎、臨床を問わず多分野の研究者による講演が行われた。従って、非常に幅広い分野を網羅しており、しかも学問レベルの高い学会であった。しかしながら、参加者に関しては薬理学会関係者がほとんどであった。臨床に所属する研究者の参加は非常に少ない。学会を発展させるためには、学会員を増やし、学会参加者数を増やすことが不可欠である。そういった点では、学会参加者数を増加させることが今後の大きな課題と思われる。今後、臨床薬理学会なども合同で学会を行うことにより、基礎薬理学のみならず臨床薬理学も含めた総括的な薬理学会を開催し、分子レベルから臨床に至るまでの薬理学の発表・討論を行う場を提供することも薬理学会の重要な役割と考える。