

関連学会印象記

第15回日本循環薬理学会

高原 章*, 橋本 敬太郎*

2005年11月25日に、第15回日本循環薬理学会(当番幹事：玉置俊晃教授・徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部)が徳島大学蔵本キャンパス内にある長井記念ホールで開催された。本学会は1999年に循環薬理研究会(1991年設立)から昇格したもので、研究会設立時から日本における循環薬理学の学術交流の場として重要な役割を果たしてきている。また、会場であった長井記念ホールは、東京大学教授であった1885年にエフェドリンを発見し、我が国の近代薬学や化学の開拓者でもある長井長義の没後60周年(1990年)に、御子孫らの寄附により故郷徳島に建築されたもので、大学の式典や教育研究の発表の場として利用されている。

本年度の学術集会の目玉であるシンポジウムは「レニン・アンジオテンシン系の新展開」をメイン

テーマに開催された。座長である光山勝慶先生(熊本大)と吉栖正典先生(奈良県立医大)から挨拶があった後に、レニン・アンジオテンシン系に関する最新の話題について、西山成先生(香川大)、有馬秀二先生(近畿大)、脇野修先生(慶応義塾大)、高井真司先生(大阪医大)の順で講演された。西山先生は腎臓内局所におけるアンジオテンシンII制御機構について述べ、アンジオテンシンIIは尿細管腔や間質で血中濃度の数十倍という高濃度で存在すること、近位尿細管細胞ではアンジオテンシンIIがAT₁受容体を介してアンジオテンシノーゲンの発現を亢進させてアンジオテンシンII産生自体を刺激する positive feedback 機構が存在すること、集合管でレニンが産生されること、キマーゼによるアンジオテンシンII産生経路が存在することなどを詳細に解説し、腎臓では全身のレニン・アンジ



会場の長井記念ホール(徳島大学蔵本キャンパス内)

*山梨大学大学院医学工学総合研究部薬理学



開会の挨拶をされる玉置俊晃教授

オテンシン系とは全く独立した制御機構によって調節されていることを示した。有馬先生は輸出輸入細動脈の血管反応性を直接評価できる糸球体単離灌流実験系による成績を示し、輸出細動脈では糸球体由来のプロスタグランジンによる制御を受けること、AT₂受容体の機能異常が本態性高血圧症で認められている腎血管抵抗上昇に関与する可能性のあること、アルドステロンが非ゲノム作用により輸出細動脈を収縮させて糸球体内圧を上昇させることなどを、糸球体単離灌流モデルによる事例を示しながら解説した。また、脇野先生はレニン・アンジオテンシン系と細胞内情報伝達系のRho/Rho キナーゼ経路の関連について述べた。ラット初代培養血管平滑筋細胞を用いた評価系では、アンジオテンシン II 受容体刺激後に時間経過の異なる急性および持続性の Rho/Rho キナーゼ活性化が生じ、前者は G12/13 経路を介したものであり、後者は Gq/EGFR/Vav によるものであった。また、アルドステロンをこのモデルに作用させた場合、Rho/Rho キナーゼに加えて JAK2/STAT 経路も活性化することも明らかとなり、以上の結果がレニン・アンジオテンシン系活性化に伴う組織線維化に対する有効な治療戦略を与えると述べた。一方、高井先生は肥満細胞顆粒中に存在するキマーゼの心血管リモデリングにおける役割について述べた。キマーゼは正常組織の肥満細胞顆粒中では不活性化状態で存在し、血液中で速やかに失活するアンジ

オテンシン II 産生酵素であるが、炎症や傷害部位で肥満細胞顆粒中から放出されると局所的にアンジオテンシン II を産生し、さらにアンジオテンシン II で誘発された matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9 と transforming growth factor (TGF) の活性化を促進することを培養ヒト血管平滑筋細胞における実験データで示し、心血管リモデリングにおけるキマーゼの役割を解説した。本シンポジウムで注目すべき新しい話題はアルドステロンに関する研究の進歩であった。従来、その作用発現にはミネラルコルチコイド受容体を介したゲノム作用が知られていたが、本シンポジウムでは、アルドステロンが血管平滑筋細胞などの細胞内 Ca²⁺ 濃度、イノシトール三リン酸ならびに cyclic AMP を非常に短時間で変化させる事例が示され、作用発現までの時間が秒単位から長くとも分単位と非常に短いことが特徴である「非ゲノム作用」として紹介された。アルドステロンによる非ゲノム作用の詳細については注目すべき点が多く、生理学的・病態生理学的役割の解明に向けた今後の研究の進展に期待したい。

一般演題では、「Young Investigator's Award」の選定を含む 27 演題の口頭発表があった。若手研究者を奨励する目的の Young Investigator's Award は学会昇格時に設立されたものであり、例年、2名の優秀発表者が選考される。本年は、国立成育医療センター研究所・薬剤治療研究部の三部 篤氏と京

都大学大学院・医学研究科・循環器内科の森本達也氏の2名が受賞した。三部氏の演題は「CryAB R120G 心筋症病態へのアミロイドオリゴマーの関与」で、alpha-beta-crystallin (CryAB) の点変異を心臓特異的に発現させたトランスジェニックマウスを用い、デスミン心筋症がアミロイド疾患の1つであることと心筋症の病態形成にアミロイドオリゴマーが関与することを明らかにした。森本氏の演題は「天然物成クルクミンは心筋細胞核内アセチル化抑制を介して心筋細胞肥大を抑制する」で、ラット初代新生児培養心筋細胞におけるフェニレフリン誘発心肥大反応への応答性に関するモデルを用いて、心不全発症における遺伝子発現調節で中心的な因子である転写コアクチベーター p300 に対する抑制物質クルクミン(天然物ウコンの成分)が心肥大を抑制することを示し、p300 が心肥大治療薬の標的となることを明らかにした。両氏には賞

状と副賞(賞金 10 万円)が授与された。

本学会は名実ともに循環薬理学に特化していることが特徴であり、本領域で話題となっている心臓、血管平滑筋および血管内皮における細胞内情報機構やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系をはじめとする神経液性因子をターゲットとした研究を基盤とし、循環器疾患の新規治療薬ならびに治療法の開発を視野に入れた研究成果が多く発表された点が一番印象に残った。実用化に向けたさらなる研究の進展に期待したい。2006 年は飯野正光教授(東京大学大学院医学研究科細胞分子薬理学)を当番幹事として、第 16 回日本循環薬理学会が 12 月 1 日に東京大学本郷キャンパスで開催される。

(学会ホームページ : <http://wwwsoc.nii.ac.jp/jacp3/index.html>)