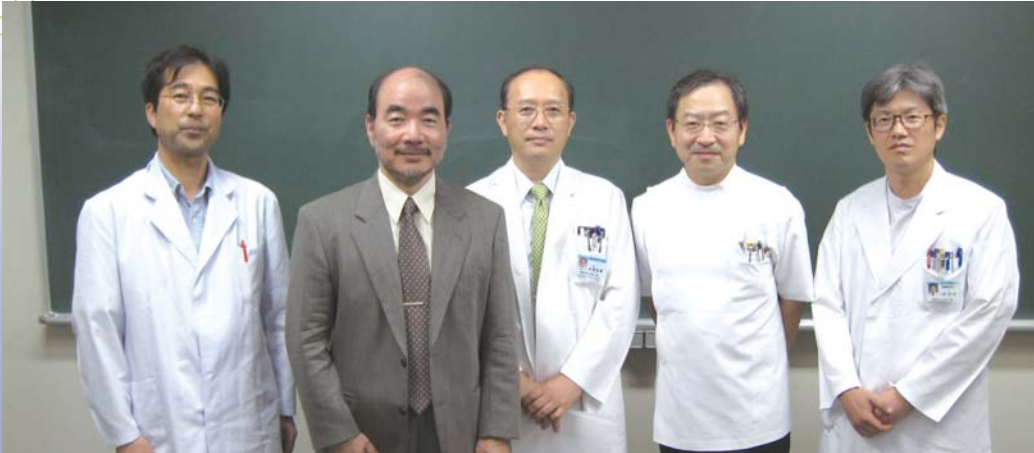


# Vascular Street

◎パネルディスカッション

## 「心血管・代謝疾患：新たな治療ターゲットを求めて」

福岡大学医学部  
生理学  
教授

井上 隆司 先生

九州大学大学院医学研究院  
循環器内科学  
教授

砂川 賢二 先生

福岡大学医学部  
呼吸器・乳腺内分泌・  
小児外科学  
教授

岩崎 昭憲 先生

福岡大学医学部  
心臓・血管内科  
教授

朔 啓二郎 先生

福岡大学医学部  
心臓・血管内科  
准教授

三浦 伸一郎 先生

はじめに

朔 心血管・代謝疾患の分野では、新たな治療標的を求めた最新医療を目指し様々な研究が行われている。そこで、今回、この研究分野でご活躍されている福岡大学医学部生理学井上隆司教授には、トピックスとして「心血管TRPチャンネルをめぐる病態生理の新展開—心血管リモデリングとTRPチャンネル」について、九州大学大学院医学研究院循環器内科学砂川賢二教授には、「衝撃のバイオニック医学 "変貌する21世紀の循環器医学"」のタイトルで特別講演をお願いした。

### TRPは、電位以外の物理化学的な刺激で 活性化されるCa<sup>2+</sup>流入チャンネル

三浦 それでは、TRPチャンネル (Transient receptor potential) についての最近の知見を井上先生にお願いいたします。

井上 電位依存性のCa<sup>2+</sup>チャンネルは有名ですが、いろいろな細胞の膜にある受容体、特にGタンパク質共役型受容体、チロシンキナーゼ受容体が活性化されると脂質代謝が大きく影響されます。しかし、それによって、活性化させるチャンネルがあるか、その実態は不明でした。このTRPこそが、電位以外の刺激によって活性化されるCa<sup>2+</sup>チャンネルとしてわかってきました。

三浦 どのくらいの種類があり、電位以外の刺激とはどのようなものですか。

井上 ヒトのTRPは、28種類有ります。熱、膜伸展、pH変化、毒素などさまざまなものによって活性化されます。非常に範囲が広く、4つは、遺伝性疾患を発症させますし、神経系や免疫系疾患にも関与していることがわかってきています。さらに、TRPの選択的拮抗薬について様々な創薬の研究が進行中です。視野の範囲内にあるものとして、各種高血圧や心肥大の発症や進行を抑制する薬、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患治療薬、骨粗鬆症などの高齢化社会でクローズアップされている疾病の改善薬など、多岐に亘る新しい有用な薬がそう遠くない将来に得られる可能性があります。

### TRPは、心肥大シグナルと心筋変性 シグナルに関与

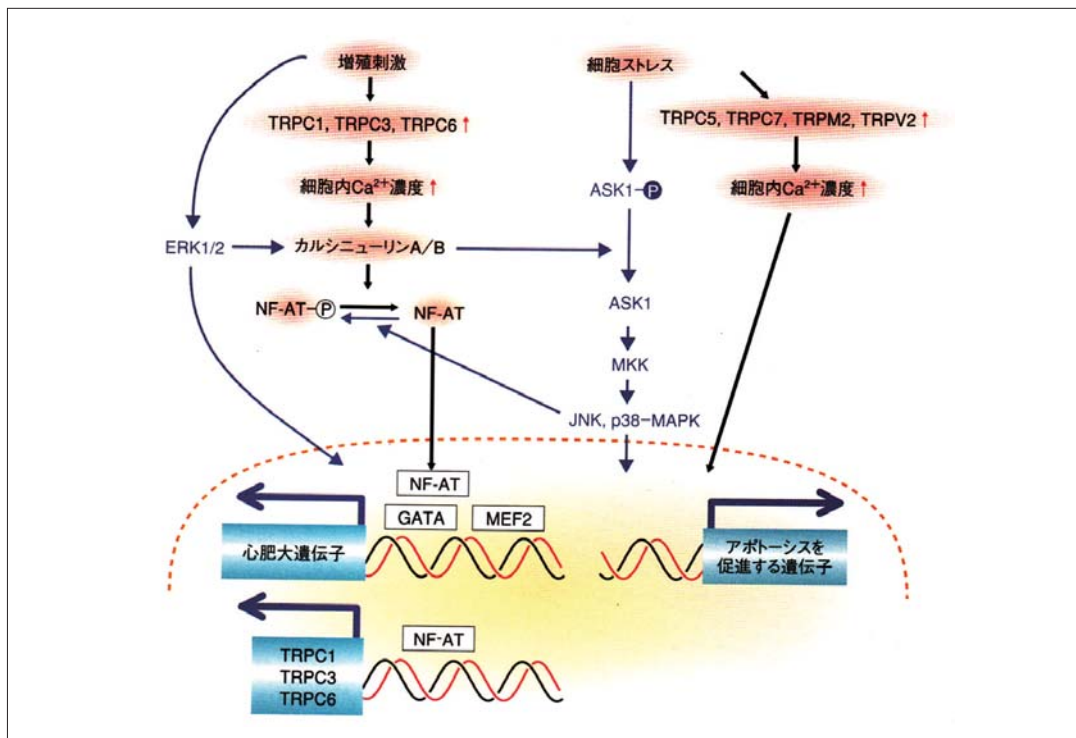


図1. シグナル伝達系

三浦 心リモデリングには、どのようにTRPが関与しているのでしょうか。そのメカニズムですが？

井上 心血管系への影響として、TRPV2の心筋過剰発現モデルでは、心筋の拡張性の変性・線維化を起こすことがわかっています。ヒト心臓では、肥大を起こしていると心筋のTRPC6の発現が増加しています。心リモデリングの調節は、TRPC1、TRPC3やTRPC6からの心肥大シグナル調節と、TRPC5、TRPV2などから心筋細胞へのストレスが持続し、細胞死へ向かうシグナル調節が存在しており、このバランスによって、心筋が肥大に向かうのか、変性へ進むのかが決定されていると考えています(図1)。その下流には恐らくNFATのようなCa依存性転写因子の活性化が密接に関わっていることが、我々の研究を含めた最近の研究から示唆されています。

るTRPをブロックして、バランスを保つような治療をすることが必要です。この意味で、細胞膜にあるイオンチャンネルであるTRP蛋白質は、従来の電位依存性Caチャンネルの拮抗薬のように、その投与量の調節によって、個別的に最適化された治療を行うことを可能にする標的となることが期待されます。

朔 井上先生有り難うございました。創業の点でTRPの選択的拮抗薬の研究が成就することをお祈りいたします。次に、砂川先生に「衝撃のバイオニック医学」についてお話をお願いいたします。まず、バイオニック医学についての説明からお願いします。

砂川 近年、ハードウェアの高機能化やナノ化、さらに

### TRP拮抗薬は、創業のターゲット

朔 心不全治療をターゲットにすると、TRPはどのようにすることがよいのですか。

井上 Ca<sup>2+</sup>はもちろん心筋の収縮に重要ですので何でもブロックするというのではなく、心肥大の初期にあ

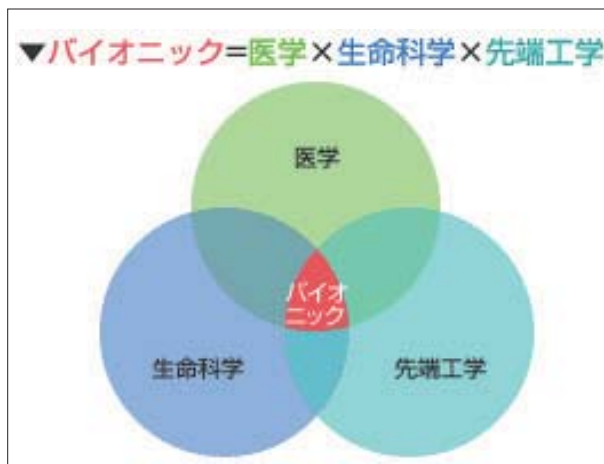


図2

情報や信号処理の論理の発展により、これらのハイテクを難治性疾患の治療に応用するバイオニック医学の可能性が開けてきました。バイオは命、遺伝子など生物系を表し、ニックは電子、工学、IT等ハイテクを象徴しています。バイオニック医学は生命科学と先端工学を融合させることにより、従来の医学体系では治療が困難であった疾患の治療を目指す全く新たな医療体系です。この図2に示すように、中心にバイオニックが存在します。

### 循環系の系神経的な治療には 脳を聴く、創る、超える枠組みが重要

砂川 循環調節系の主体は本来脳にあります。多くの循環器疾患は調節異常が病態に深く関わることから、脳の血管運動中枢に介入することができれば、循環器疾患の治療ができる可能性があります。その時に重要なのは、脳の情報を聴く、脳の機能を再構成（脳を創る）する、あるいは脳による循環調節よりも優れた調節を実現する（脳を超える）ような経神経的な治療手段の開発です。すでに脳から心臓に送られる神経信号を聴き取る（翻訳する）ことができ、原理的には脳が制御するペースメーカーの開発は可能になっています。図3は脳の循環調節機能が破綻した際に、その機能を電子的に代替することで生理的な血圧調節機能を復元する枠組みを示しています。この枠組みに基づいて、血圧

が制御できることが、実験的に確認されています。さらに、脳が適切でない循環制御をするから、病態が悪化することがあります。心不全が典型です。この場合は直接心臓の自律神経を脳を凌駕する論理で制御することで、実験動物において予後が劇的に改善することが示されています。

朔 現段階でどのような疾患を先生はターゲットにされているのですか？

砂川 脊損患者の血圧の安定化に、経神経的な治療が使えることが分かってきました。脊損患者、特に頸髄損傷患者は交感神経遠心路が遮断されるため、血圧の起立耐性が著しく損なわれます。幸い、彼らは経皮的な電気刺激で血圧を上げることができるため、血圧を計測し、その情報で負帰還をかけることで、血圧の安定化が実現できます。

### 治療支援システムの構築が重要

朔 将来、治療ロボットということも可能となってくるのでしょうか。

砂川 確立された医療には医者の手を煩わせないようにすべきです。医者が必要なのは患者との接触、今直らない病気を治すということで医者は必要です。熟練化した臨床ドクター（専門医）の頭の中をきれいにモデル化してモデルに基づく治療をすることが目標です

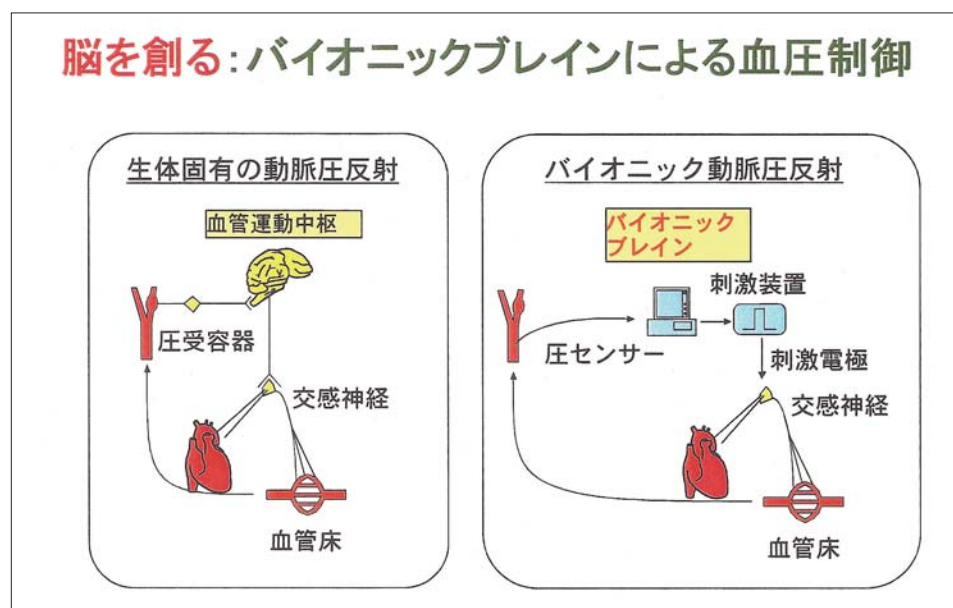


図3. 脳を造る



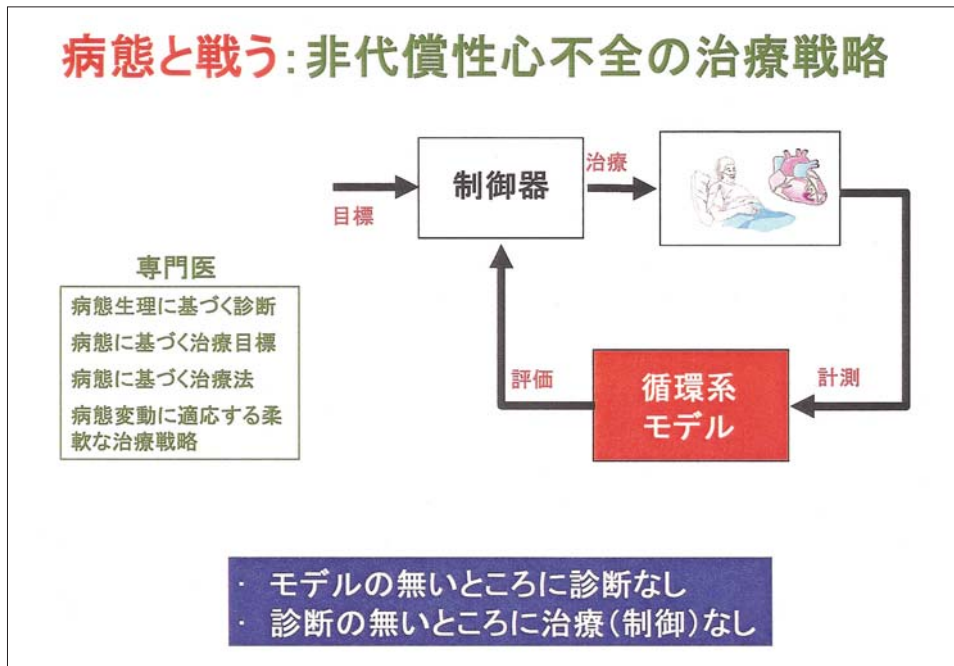


図4. 心不全治療

(図4. 心不全治療)。患者さんの状態を循環系モデルにはめ込んで、どこが悪いかを推定して、それに対するフィードバックを組んでおくという研究が進んでいます。日本は、実は極端に医療費が安くて、医療のベンチマークは世界一、コストパフォーマンスが極端に高いのが日本の現実ですが、それでも医療崩壊が叫ばれています。私は、それをこういったテクノロジーがコストパフォーマンスをさらに改善し、医療崩壊を阻止するのではないかと思います。

岩崎 私は胸部外科が専門ですが、外科というのは、意外と職人的なところがあり抽象的で、その人の技術をいかに伝えていくのかが重要になるのですが、先生のご研究では、工学関係の方やいろんな領域の先生方が関係されたかと思うのですが、先生をサポートされている方々はどれくらいの規模のものか教えてください。

砂川 99%私自身がしており、工学のサポートはありません。ハードウェアの開発まで自分自身でしています。そこまでのトレーニングをするというのが私の教育方針です。試作品まではできますが、埋め込むような製品までではできないので、最終的には支えてくれる企業が必要になります。

### 人工心臓の中でも情報型のデバイスに将来性

朔 実際、心臓移植に変わるような埋め込み型人工的な心臓というものは近いところにあるのですか？

砂川 人工臓器というものに二つの種類があります。一つは物理的なデバイスです。代表は人工心臓です。血液という重さのあるものを送るということで莫大なエネルギーが必要です。もう一つは、情報型のデバイスです。やっていることは、生体の情報の流れに介入し治療します。ペースメーカーがその代表です。情報型のデバイスのエネルギーは、マイクロワット

かミリワットオーダーで動作します。今後、情報型のデバイスが花形になってくるでしょう。

井上 先生のお話をお聞きしていると、薬理学は終わったのかと心配になります。治療法のない脊損の患者などではこういった治療は良いとは思いますが、思いがけないことが起った場合、どのように対処されるのですか。

砂川 薬もデバイスもその点是不変だと思います。ただ、圧倒的に経験が違って、薬はヒトの歴史とともに歩んできましたが、デバイスは経験が足りません。体のシステムに切り込んでいくときにやりすぎる可能性はあると思います。

朔 先生のテクノロジーを使って、運動中に起こる不整脈を特定し、防ぐことも可能になるのでしょうか。

砂川 できるかもしれません。過去のデータから、運動中に起こる不整脈がどのようなものなのかを選択して対処法を確立すれば、うまくいく可能性もあるでしょう。

朔 心血管・代謝病における最新治療のターゲットとして、井上先生にはTRP、砂川先生には21世紀の循環器医学としてのバイオニック医学の重要性についてお話をお伺いしました。

本日は、どうもありがとうございました。