

## 第10回日本心不全学会・学会賞を受賞に際して

齋藤 能彦

奈良県立病院機構  
奈良県西和医療センター 総長

この度、日本心不全学会、学会賞を授与いただきましたことは、身に余る光栄なことで感謝申し上げます。

京都大学内科学第二講座で井村裕夫先生、中尾一和先生のご指導のもと、研究を始めて以来約40年間、私の研究人生を振り返ると、「幸運であった」の一言に尽きると思っている。それは、素晴らしい恩師との出会い、素晴らしい仲間・後輩との出会い、そして、素晴らしい研究テーマとの出会いである。恩師は、前述した井村裕夫先生、中尾一和先生、熊本大学循環器内科の泰江弘文先生、ナトリウム利尿ペプチドの発見者で国立循環器病研究センター研究所でご指導を戴いた故松尾壽之先生、寒川賢治先生の5人である。世の中には稀に大天才がいて、師匠がいなくても自身でどんどん新天地を切り開くことができる人もいるが、多くの凡人は、師匠から手ほどきを受け、ものの考え方を教わり、そして、一緒に切磋琢磨する仲間の存在が、自身の成長に必須のことであると思われる。この受賞は、5人の恩師のご指導は言うに及ばず、ご協力を賜った全ての皆様のお陰であり、改めて感謝申し上げます。

この受賞を機に、私が実施してきた研究を振り返るとともに、私が、日頃感じている心不全研究・医学研究に対する私観を、特にこれからの若い研究者へのメッセージとして述べてみたい。

私は、奈良県立医科大学を卒業後、京都大学医学部附属病院で内科研修を開始し、浜松労災病院で循環器医としてのトレーニング3年3ヶ月受けた。その後京都大学医学部附属病院に帰ったのであるが、大方の予想と異なり、内分泌の専門内科である第二講座に入局した。その大きな理由は、もちろん奈良医大を卒業後、京大での研修を始めるにあたり、井村裕夫先生をご紹介戴いたことが一番大きいのだが、その1年半前に発見されたAtrial Natriuretic Peptide(ANP)に何か新しいものを感じたか

らである。そこで中尾一和先生に出会い、研究の1から10まで教わることができたのである。

ANPのペプチドとしてのポテンシャルは極めて高く、ANPの作用が利尿作用と血管拡張作用であることを考えると、ANPが心不全治療に有効であることは容易に想像された。熊本大学循環器内科の泰江弘文先生の全面的なご協力を得て、幸いANPの心不全治療薬としての可能性を世界に先駆けて報告することができた。今風に言うと人を対象にPOCを示したのであるが、この研究が根拠の一つとなりANPの心不全治療薬として保険償還に繋がった。研究を始めて間もない時にこのような成果に遭遇できたことは極めて幸運であった。その後、松尾壽之先生と寒川健治先生により第2のNatriuretic Peptide (NP)であるBrain Natriuretic Peptide(BNP)が豚脳より単離精製された。脳で発見されたBNPであるが、心臓でも産生していること、さらに、ANPと異なりBNPは心室で大量に産生されていること、心不全症例ではその重症度に比例して血中BNP濃度が著しく上昇することなどが、私を含む中尾研究室の面々によって明らかにされた。また、ノックアウトマウスを用いた基礎研究や臨床研究より、NP系とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系のバランスの破綻が心不全発症・増悪に関与していることを提唱することができた。

NPは日本で発見され、心不全での治療薬や診断薬としてのPOCまでの研究では世界と対等あるいは対等以上に戦っていたにも関わらず、その後の大きな臨床展開では、欧米の研究者に完敗した。これは、アカデミアと産業界がタッグを組んで臨む体制が、日本では当該分野が未発達であったことや、私を含めた研究者のNPのポテンシャルの高さに賭ける洞察力と勇気の欠如が原因のように思われる。欧米人のパイオニア精神と比べて、少なくとも私はそれが不足していた、あるいは、途中で満足

してしまったのかもしれない。

2002年に幸運にも、母校である奈良県立医科大学附属病院第一内科(現在は循環器内科と腎臓内科に分離独立)に職を得ることができた。そして、多くの仲間や後輩と一緒に仕事をする機会に恵まれた。教室を預かる立場になると、NP研究一辺倒というわけにも行かず、心腎関連の分子機序の解明にも取り組んだ。心腎関連の分子機序としてVEGFのファミリーであるPLGFとその内因性拮抗物質であるsFlt-1のバランスの破綻が、腎不全に合併する動脈硬化症や心不全の易発症性に関与していることを世界で初めて報告することができた。この研究の進め方はNP研究で培った方法論を踏襲したものであった。

循環器特に心不全研究は、基本的にはヒトを対象にして、病態解明とそれに根差した診断法・治療法の開発がメインストリームである。現在の心不全医療は、残念ながら原因療法と言えるものは極めて少ない。最近ではオミックス解析や、シングルセル解析が可能となり、そのデータの解析法であるITやAI技術革新が著しく進歩し、ヒトやヒト資料を直接対象にした病態解明が可能となった。そして、デジタルネイティブな若き研究者が増えてきている。これらの技術とデジタルネイティブな研究者が融合することにより、大きな化学反応が起きることを期待している。しかし、医科学研究の一番重要な点は、技術だけに捉われることなく、病める人に対する慈愛の心や、生命への畏敬の念を、決して忘れることなく、また、少年・少女のような新鮮な眼と、広い視野を持って研究に取り組むことが肝要であろう。