心筋症の病態生理の解明と治療開発

池田　昌隆
九州大学循環器内科　心不全研究室

2025年度第13回日本心不全学会学術賞の受賞にあたり、実に多くの先生方に支えられてきたことを改めて実感している。直接ご指導いただいた先生方、そして支えてくれた同門の先生方はもちろん、学会や研究会、論文査読等を通じて叱咤激励をいただいた全ての先生方に、この場を借りて厚く御礼申し上げたい。そして諸先輩方からいただいた知識や知恵に、自身の成功と失敗の経験を重ね、さらなる心不全の克服に向けた研究に取り組むとともに、次世代へつないでいきたいと思う。

私は2007年に九州大学医学部医学科を卒業し、砂川賢二教授が主宰する九州大学循環器内科に入局した。2011年に大学院へ進学し、砂川先生より直接の指導を受ける機会を得た。私の研究者としての“自由奔放さ”は、間違いなく砂川先生の薫陶によるものである。砂川先生は循環器診療で誰もが出くわす未解決の課題を取り上げ、頭の中で描く仕組みを語ってくださった。その一つが「心臓の大きさは心臓自体ではなく、前負荷が決める仕組みが合理的であり、それは心臓の成長と同じ経路ではないか」という仮説であった。大学院生であった私はこれを大変面白いと感じ、容量負荷モデルで遠心性心肥大を解析した結果、仮説通り前負荷による左室拡張末期圧が成長シグナルmTORを活性化することを見出した（Sci Rep, 2015）。この発見を通じ、「観察した事象を自分の視点で理解し、証明する」という研究の本質的なプロセスと面白さを、無意識のうちに教えていただいたのだと思う。

大学院修了後に師事したのが筒井裕之教授である。当時の私は、自由な妄想ばかりを語る厄介なポスドクであった。仮に研究の着眼点が良くとも、コンセンサスの得られる前提のもとで論理的に第三者へ伝えられなければ、評価される研究にはならない。評価されなければ次のステージもない中、この自由すぎるポスドクの指導には随分と苦労をかけたはずである。研究の進め方、論文と査読レターの書き方などの基本、言わば研究の“型”のようなものは、筒井先生のご指導の賜物であり、びっしりと朱筆で訂正されたいくつもの論文原稿は、今も大切に保管している。

筒井先生のもとでは、鉄依存性の細胞死であるフェロトーシスに関する研究に取り組んだ（JCI Insight 2020; JACC Basic Transl Sci 2022; Sci Signal 2022; J Am Heart Assoc 2024）。一連の研究は大きな反響をいただき、多数の学会にお声かけいただくこととなった。この経験から「研究を続けるうえで幅広く受け入れられる研究は必要である」ということを学んだ。加えて、筒井先生が取り組んでいたnatural killer T細胞活性化による心不全治療の実用化事業の非臨床試験も担当する機会を得た（Circ Heart Fail 2022）。免疫や慢性炎症は当時も今も不得手な分野で大変苦労したが、この経験が研究者としての幅を広げる要因となった。実際に免疫応答に興味を持つことで、心筋自己抗体を形成するモデルの開発に至り（Circ Heart Fail 2023）、新たな領域に挑戦することができている。苦手意識を持つ分野にこそ、新たな自分の可能性を見出すチャンスがあるとの教訓を得た貴重な経験であった。

このように書くと、何かと窮屈な研究生活のように聞こえるかもしれないが、実際はそうでもない。大学院生時代に感銘を受けた論文に、2019年にノーベル賞を受賞したKaelin研究室からの「持続的なPHD活性の阻害とそれに続く低酸素誘導因子（HIF）の活性化が心臓収縮不全の

原因となる」との報告がある（Circulation 2010）。代償期の心肥大から非代償期への機転としての「相対的低酸素（虚血）仮説」は古典的な教科書にも示されている仮説だが、驚くべきは低酸素自体ではなく、低酸素応答が収縮不全の原因となり得るという点であった。生体は外的ストレスへの適切な応答によって恒常性を維持するが、まさにその過応答が非代償期への機転となり得ることが示されたのである。私は心不全の代償機転の破綻にHIFが寄与することの証明に取り組んできたが、現在までに整然と示すには至っていない。しかし思わぬ出会いで、この仮説の一端を示す機会に巡り合えた。当研究グループに配属となった麻酔科出身の大学院生から敗血症性心筋症の病態解明に取り組みたいとの申し出があり、当初は戸惑いながらも共に取り組んだ結果、リポポリサッカライド（LPS）への応答によりHIF-1αが過剰に増加し、この過応答がミトコンドリアの呼吸機能を低下させ収縮不全をきたすことを明らかにできた（Nat Cardiovasc Res 2025）。同門である香川大学自律機能生理学講座の平野勝也教授（当時）からいただいた「研究は一緒にやる“人”が重要です」との言葉を実感した出来事であった。この点において、これまでの研究において文字通り原動力となって一緒に取り組んでくれた大学院生の先生方には改めて感謝を申し上げたい。

幸い心不全は「あらゆる心疾患の終末像」であるから、枠にとらわれず研究を進めることができた。AIによる心不全の予後予測モデル（ESC Heart Fail 2021）、術後心房細動発症予測モデル（Circ Arrhythmia Electrophysiol 2023）、CPETのreal-timeでのATとpeak VO2の予測モデル（Eur J Prev Cardiol 2023）、HE染色からの心アミロイドーシス診断モデル（Eur Heart J Imag Method Pract 2025）、そして大規模心不全レジストリの経時解析による臨床的転帰の推移の報告（Eur Heart J 2026）などの臨床研究は、いずれも比類ない才能と情熱を持つ遠山岳詩先生との出会いによるものであることも申し添えたい。

また今回の受賞では、本学術賞への応募を強く勧め、推薦してくださった阿部弘太郎教授の後押しも欠かせない。書き出してみると、この度の受賞は私以外の部分がほとんどのように思え、いささか気後れもする。しかし、このような機会をいただくことで、これまで支えてくださった多くの方々へ感謝を伝えられることは何よりも有り難い。

最後に、私の研究を振り返るうえで欠かせない、去る2024年5月17日に逝去された井手友美先生（Circ Rep 2024）について記したい。井手先生との出会いは、私が医学部6年生の頃に遡る。「心臓が大きくなるのはどうしてなのか」と聞いてくる変わった学生だったと後に言われた。卒業時にいただいた聴診器に感激し、今思えば安く青田買いされたとも思えるが、共に取り組んだ研究を通じて応分にお返しできたものと信じている。大学院生になってからは指導医という立場ではあったが、どちらかといえば同志という表現がしっくりくる。井手先生も「それでいいよ」と言ってくれるだろう。何をやれと言われた記憶はほとんどないが、ふと思いついたアイデアを一方的に喋り続けても、嫌な顔一つせず、いつも面白がって話を聞いてくれた。研究は時に本当に困難な道のりである。そのような中、常に賛同し支持してくれた井手先生がいなければ、私はいずれの研究もやり遂げることはできなかった。

本受賞を一番喜んでくれたであろう井手先生に本受賞を直接ご報告することは叶わないが、本寄稿をこれまでいただいた御恩への感謝と報告とさせていただきたい。