

## 私と高血圧

森ノ宮医療大学学長/大阪大学名誉教授  
荻原俊男

私自身は正常血圧です。減塩・カロリー制限は厳格にしています。今回は私の40年間にわたる高血圧研究歴について振り返ってみたいと思います。この間SHR、SHR-SPには大変お世話になりました。この機会に家森先生はじめ関係の皆様には深く感謝申し上げます。

1970年頃、当時阪大第1内科・臨床検査部の熊原雄一先生（当時助教授、その後臨床診断学教授）ひきいる甲状腺研究室に出入りしたのがその後の研究人生を決めました。ステロイドホルモンに興味のあった私は、アルドステロン測定から始めることになりました。これがきっかけで、アルドステロンラジオイムノアッセイ（RIA）の元祖であるアリゾナ大学 Nugent 教授のもとに留学し、ここで内分泌学、高血圧の臨床の手ほどきを受けたことが本格的に高血圧研究の道に入る発端となりました。帰国後はペプチドの臨床応用が教室のテーマであったことからアンジオテンシンII拮抗性アナログの臨床応用、ヒトレニン抗体の作成（檜垣実男先生、現愛媛大学教授とともに村上和雄筑波大教授の御指導による）、レニン固相法RIAやアルドステロン直接RIA法の確立などを行うことができた。この頃、Bumpus先生にHigh Blood Pressure Councilのfellowに推挙いただき毎年クリーブランドの会議に参加しました、この会で岡本耕造先生・家森先生がCiba Awardを受賞され、岡本先生が羽織袴姿で登壇されたのをいまも鮮明に覚えています。

1988年熊原先生の後任として老年病医学講座（現老年・腎臓内科学）教授に就任してからは4つあった研究グループのすべてに分子生物学の導入、特に高血圧、糖尿病、老年病の原因遺伝子解明を共通テーマとしました。

高血圧遺伝子については勝谷友宏先生（現臨床遺伝子治療学特任准教授）とともに研究を推進し、SHR-SPを用い小規模ながら日本においては候補遺伝子解析のパイオニア的立場にあった。この流れに、教室出身の三木哲郎愛媛大学教授も



第16回うず潮カンファレンス 1997年8月23日 鳴門  
前列左より松岡、日和田、荻原、村上、家森、檜垣、築山の各先生

ミレニアムゲノムプロジェクト高血圧部門リーダーとして加わり、そのGWASの成果は国

## 〇目次

巻頭言	・ P1
総会報告	・ P3
お知らせ	・ P4

際コンソーシアムから Nature オンライン版に 2011 年 9 月 12 日付けで発表され、ATP2B1 を含め、欧米人で 28 種、東アジア人で 9 種、南アジア人で 6 種の遺伝子が血圧と関連することが明らかになりました。発案以来 20 年、ようやく一段落の感がありますが、これらの遺伝子の機能、さらには創薬の可能性などこのプロジェクトは未だ完結していません。

老年医学教室としては「血管の老化」にもとりくむことが重要と考え、当教室でも血管のレニン-アンジオテンシン系に取り組んでいたハーバード大学の Dzau ラボに楽木宏実先生（現老年・腎臓内科学教授）、森下竜一先生（現 臨床遺伝子治療学教授）を送り血管の RA 系について更に極めていただいた。彼らは多くの成果を挙げ、その流れが現教室でも連綿と続いています。



日中高血圧シンポジウム 1999 年 10 月 4 日 北京  
左より 椋山、荻原、日和田、家森、猿田、藤田の各先生

降圧薬の開発、臨床試験に関しては数多くの品目について関与させていただいた。その中でもカンデサルタンについては感慨深いものがある。きっかけは武田薬品の西川浩平博士らが利尿降圧物質としてスクリーニングから見出したベンジルイミダゾール酢酸系化合物の一つである CV-2973 で、アンジオテンシン II 拮抗作用を有する有望な降圧薬と

して期待され、その臨床応用について相談を受けた。当時ペプチド性アンジオテ

ンシン II 拮抗薬の臨床応用を行っていた私共は大いなる期待をもちつつ、健常人においてその作用を検討したところ、動物とは代謝が異なり人では全く効果を示さなかった。1981 年のことであった。その後 DuPont 社が CV コンパウンドをリード化合物として新しいアンジオテンシン II 拮抗薬 (ARB) のロサルタンを開発、その発表を聞くや武田の研究陣はただちに ARB の開発を再開し、元祖 ARB 開発者としての意地にかけてカンデサルタンシレキセチルに辿りついた。1990 年、私共の研究室で健常人での有効性が確認され、さらにプレパイロット試験を行い、本薬は強力かつ持続的な A II 拮抗作用と降圧作用を確認することができた。その後フェーズ II、III へと順調に進みプロプレスとして市販されるに到った。

1999 年、プロプレスに関する臨床試験について相談を受け、日本高血圧学会においても高血圧治療ガイドライン作成に向けて本邦独自のエビデンスが求められていることから、最も頻用されている Ca 拮抗薬アムロジピンとアウトカムを比較する本格的な医師主導型の多施設大規模臨床試験が発足し、研究代表者の猿田亨男慶応大学教授のもと運営委員会委員長として関わることができた。この試験は京都大学 EBM 研究センター（中尾一和センター長）のもとで管理され、全国延べ 679 名の参加医師をはじめ各委員会委員の先生方、上嶋健治教授他の京都大学 EBM 研究センターのスタッフ等多数の皆様の熱意と協力のもとに完成した。結果の主要第一報は福岡での第 21 回国際高血圧学会 (ISH2006) で発表し、論文については難産の末 Hypertension 誌に報告した。



その後、高齢者、慢性腎臓病患者、糖尿病患者等の切り口で多くのサブ解析を行い、国際学会で発表し論文がなされた。高齢者のサブ解析の論文（Hypertens Res 31:1595-1601, 2008）は日本高血圧学会優秀論文賞をいただいた。創薬の苦しみを知る一人として初期臨床試験から市販後の臨床試験まで一貫して関わったことは幸いであった。

大阪大学退官後も、VALISH 試験や COPE 試験、COLM 試験などにかかわることができた。これらの成績は日本人のエビデンスを提供しうるものである。VALISH 試験の論文は Hypertension 誌(56:196, 2010)の 2010 年臨床部門の Top Original Paper に選ばれ、2011 年の米国 High Blood Pressure Council での受賞論文となった。これら大規模臨床試験に関しては全国の多くの先生方のご協力の賜物であり深く感謝する次第です。

2006 年、国際高血圧学会 (ISH2006Fukuoka) では組織委員長を仰せつかった。ISH の日本での開催は京都での開催以来 18 年ぶりであった。学会は内外の先生方の御協力のもと大盛会となり、学会の最終日には ISH 理事長 Alderman とともに学会からのメッセージとして「福岡宣言 Global Challenge for Overcoming High Blood Pressure」を発表した (J Hypertension. 25:727, 2007)。多くの皆様にご迷惑をおかけしたことに深くお詫び申し上げるとともに、労を惜しまずご協力頂いたことに改めて感謝します。

その後、2007 年からは高血圧治療ガイドライン改訂作業に大阪大学老年腎臓内科の楽木教授とともに取り組み、2009 年 1 月に JSH2009 の発刊にこぎつけた。これにはかなりの勢力をつぎ込んだが完ぺきではない。この改訂版が出てから 3 年になろうとしている、その後の内外にエビデンスの集積を踏まえ、そろそろ次の改定の作業に入る時がきている。

40 年にわたる高血圧研究とのかかわりについて書かせていただいたが、今後も一研究者、臨床家として、体力が続く限り高血圧にかかわりたくおもっています。これまで助けていただいた多くの皆様に感謝申し上げます。



岡本国際賞授賞式 2007 年 9 月 7 日 大阪  
左より家森先生、家内、村上先生、筆者