

第一回性差医学研修会 報告

本学の「女性研究者への革新的支援」は、性差医学を基盤として研究、啓発を行う、と謳っています。そこで、本年度より性差医学研修会を立ち上げ、連続して展開することにいたしました。

平成21年7月16日に第一回として、難治疾患研究所先端分子医学研究部門生体情報薬理学分野の黒川洵子准教授による「突然死における性差：薬物誘発性不整脈は女性に起こりやすい」という講演が行われました。

新健康フロンティア2.1などでも、性差に配慮した医学・医療が重要課題となっています。性差を示す臓器、疾患には様々なものがありますが、心臓は冠動脈疾患、弁膜疾患、不整脈など様々な性差が認められる臓器です。

特に性差医学を研究していたわけではなく、不整脈研究の中で、偶然、性差に結びつく分子メカニズムを見つけました。ECGが発明された1920年代よりQT間隔の性差は指摘されてきましたが、不整脈の性差は主に1990年代に入って報告されてきました。心房細動やブルガダ (Brugada) 症候群は男性に多く、先天性、薬物性QT延長症候群は女性に多いことが知られています。創薬で大きな問題となっているQT延長症候群に伴う致死性不整脈Torsades de Pointes(TdP)は、たとえば、抗不整脈剤、抗生剤、抗マラリア剤などでおこりますが、女性での報告が7割近くになるとされています。性周期や妊娠時期でTdPリスクが変動することが報告されており、複数の臨床データから、男性ホルモンおよび黄体ホルモンが保護的に働くことが示唆されてきました。

性ホルモンは遺伝子転写制御を介した“ゲノム作用”が注目されてきましたが、最近では、“非ゲノム作用”に注目が集まっています。私たちは、心臓電気活動が比較的ヒトに近いことから、モルモット単離心筋細胞を用いて、パッチクランプ法で研究を行っています。プロゲステロンは、ホルモン受容体を介した非ゲノム作用により、活動電位幅を短縮することを見つけました。TdPの重要なトリガー因子として交感神経系刺激が知られていますが、非刺激状態では緩徐活性型遅延整流電流 I_{Ks} チャンネルが活性化し、刺激状態(cAMP添加)ではL型カルシウムチャンネル $I_{Ca,L}$ が抑制されることにより、活動電位幅が短縮することがわかっています。

エストロゲンも上記の非ゲノム作用を示すものの、濃度によって二相性の働きをしました。生理的なエストロゲン濃度では、 I_{Ks} 、 $I_{Ca,L}$ への非ゲノム作用がない代わりに、薬物誘発性不整脈のターゲットタンパク質である I_{Kr} の機能が抑制されます。ヒト I_{Kr} であるhERGチャンネル蛋白は、イオン透過孔の中に3次元構造的に大きな薬物結合部位を持っています。ここにはプロゲステロンやテストステロンは結合しないのですが、エストロゲンだけは芳香族化されているために結合でき、modulatorとして作用するようです。

このように性ホルモンが非ゲノム作用として、不整脈に大きな関与をすることが次第にわかってきました。こうした作用が明らかになると、薬物の安全性などに大きなインパクトが得られると思います。

