



## ヒト・アンジオテンシンの単離と構造決定の秘話

ゲスト：荒川規矩男先生(福岡大学名誉教授，日本高血圧協会理事長)

ホスト：代田浩之先生(順天堂大学医学部循環器内科教授)

荒川規矩男先生は世界で初めてヒトアンジオテンシンの単離に成功し、構造決定を行いました。その後もヒトアンジオテンシン-II生成バイパス、キニン・テンシン系などを発見されました。また、活躍の場所を福岡大学に移されると運動療法による降圧効果の研究、食塩と血圧の研究をされてきました。国際高血圧学会や高血圧治療ガイドラインにも関わられるなど国際的にも高血圧分野において多大なる功績を残されました。

今回のMeet the Historyは、その荒川規矩男先生をゲストに、本誌編集委員の代田浩之先生をホストとして、逆境のなかで研究に邁進された荒川先生の半生をお伺いしました。



代田 まずはじめに先生のパーソナルヒストリーをお聞かせください。

荒川 私は医学部を卒業後、最初は外科に入局しましたが、すぐに扁桃腺炎から急性腎炎になりました。回復してもこれでは外科はつとまらないと考えて、初志に帰って内科に転向を決めました。ただし、内科といえども急には臨床は無理と考え、体に自信が持てる迄の間、マイペースで行けそうな基礎(医化学)の大学院生になりました。

医化学の研究室ではペプチドの合成をしましたが、さんざん苦勞しました。ペプチドと言ってもその教室で研究していたのはプロタミン(ボラの睾丸の蛋白)の部分構造でしたので、少々がっかりしていました。研究の合間に図書室で近着文献をひもといていると、同じペプチドでもその頃 du Vigneaud がオキシトシンとバソプレシンの構造決定でノーベル賞を受賞しましたし、Skeggs がアンジオテンシンの構造を決定しました。そういう研究こそ内心目指していた本当の医化学ではないかと思っていました。そこで、学

位論文の仕事を済ませたあとは独りで勝手にレニンインヒビターを作り始めました。日本でもレニンインヒビターが近く市販されますが、その元祖みたいな研究を始めていたわけです(図1)。

研究を始めてはみたものの、物は無いし、金も無く、指導者も無しで、これではとても埒が明かない、いっそのこと本場に飛び込もうと考え、Page(アンジオテンシンの発見者)のところに留学の申請をしました。当時の日本はどの分野でも研究をしたくても何もできない状態でしたから、Pageの下には既に先輩の尾前照雄先生、金子好宏先生らが来ておられました。そこでは、皆さん日本での仕事の関連した分野に当てはめられ、尾前先生と金子先生は動物実験、私は化学畑というので、アンジオテンシンの研究に従事させられました(図2)。

Page研究室ではブタのアンジオテンシンを研究していたので、ブタのアンジオテンシンの新しい合成法をやらせられ、その方法を鋳型にして沢山のアンジオテンシンアナログも作られました。アンジオ

テンシンに似て非なるアナログは、うまく受容体に入り込めば本物のアンジオテンシンの結合を妨害し得る筈で、つまりARBを作る目的でした。その仕事からアンジオテンシンの活性中心は4つのポイントに集約できる事を結論づけ、この4つの部分をモディファイすれば、将来ARBができるという見込みを残して、帰国しました。

日本で機会が与えられたらヒトアンジオテンシンをやろうと思っていました。というのはウマのアンジオテンシンの構造はSkeggsが1956年に決め、その

翌年1957年にロンドンのPeartがウシのアンジオテンシンの構造を決めていました。ヒトの高血圧を研究する以上、誰しもヒトのアンジオテンシンの構造が最も知りたかった筈ですが、何しろ動物のアンジオテンシン解明に莫大な材料と労力を要していましたので、ヒトのは誰も手がつけられませんでした。

ウシやウマの場合は当時の精製方法として、向流分配法(countercurrent distribution)という、大変大がかりなクロマトの原始的な方法が用いられていました。因みにSkeggsの論文をまとめて計算すると、ウマの血液を約10トンも使っていました。しかし、ヒトアンジオテンシンはいつかは誰かによって必ず解明されなければならない問題と考えていました。私は帰国して機会があったら自分がかかりかろうと思っていました。帰国しても九大第三内科の無給副手でしたから何もできない状態でした。そこに、後に大阪大学の総長になられた山村雄一先生が九大の医化学に赴任しておられて目をつけられました。そして、しばらく八幡製鉄所病院の労働医学研究所に行っておいてくれと依頼されました。山村先生は阪大に移る前だった様で、それまで八幡製鉄所病院で待っていてくれという含みの様でした。

代田 何かすることがあって病院に行けと言われたわ



図1 医化学の教室のあった中庭にて(1957年)



図2 Page宅での日本人留学生(1959年)。後列：左から増山先生(東大), 阿久津先生(名大), 荒川先生(九大), 尾前夫妻(九大), 高木先生(京大), 金子先生(東大)  
前列：左からMcCubbin先生, Dustan先生, Page夫妻, McCubbin夫人



図3 九州大学助教授時代(1969年)

けではなく、少し待っていなさいということですね。

荒川 しかし、八幡製鉄所病院へ行って2年位したら、九大の心臓研と循環器内科で中村元臣先生が教授になられました。中村先生はハーバード大に留学中、マグネシウムと動脈硬化の関係を研究され、帰国後も引き続きその方面の研究をされていました。そこで、私に助教授として来てほしいとの依頼がありました。八幡製鉄所病院時代に助教授への誘いを3つ受けましたが、何れも迷っていたところでしたので、循環器の研究が出来るのならと喜んで受けました(図3)。

その時既に動物のアンジオテンシンの構造が決定してから8年経っていましたし、その間に化学物質の精製技術もかなり進み、カラムクロマトグラフィーの時代になっていましたので、これを駆使すれば、ヒトの場合、血液1トンくらいあればよいと思われました。しかし実際には結局約3トンの期限切れ血液を出発材料としました。

一方、レニンもヒトの腎臓から調整しなければなりませんでした。しかもフレッシュな腎臓でないとレニンは不活化してしまうので大変苦労しました。病理学教室に行って聞いてみると「24時間以内の腎臓

はなかなか手に入らない。入っても年間に数個との事でした。そこで、法医学教室に伺ったところ「うちはまだ少ない。少ないうえに変死体だから数日以上経って腐敗したものが多い、そういうことなら東京都監察医務院を紹介してあげるよ」とお話しいただきました。

東京都監察医務院では、喜んで協力すると言われて感謝感激でした。東京都の条例で変死体はすべて東京都監察医務院で無条件に解剖することになっているので、1日に20体くらいは来ていました。その中から24時間以内に解剖できた腎臓だけももらいました。2~3体に1体はそうしたフレッシュな腎臓ですから、1日に10個くらい集まります。1カ月くらいかけて約200個を集めて、フリーザーに詰めてトラックで福岡に運びました。

そうやって集めた腎臓を1回には10個位を使ってヒトレニンの粗標品を作りました。

一方、ヒトの血液は血液銀行で期限切れとなった分を集めました。Cohnのアルコール分画法で $\alpha$ -2-グロブリンにアンジオテンシノーゲンが含まれていることがわかり、それを凍結乾燥して集めました。

このアンジオテンシノーゲンの入った血液分画に先に腎臓から調整したレニンを混ぜてインキュベートしてヒトアンジオテンシンを生成させました。

その精製がまた大変でした。ものすごい夾雑物ですから、まるで太平洋から針1本を拾ってくるような仕事です。精製の方法を大雑把に説明しますと、アンジオテンシンはアルギニンやヒスチジンなどの塩基性アミノ酸を含むので、各種の陽イオンカラムや陰イオンカラムと分子ふるいのカラムを組み合わせて精製し、最後に純粋な物を単離する事が出来ました。そしてそのアミノ酸分析をしました(図4, 5)。

結論から申し上げますと、ヒトのアンジオテンシンは幸か不幸かうまと同じ構造でした。少しでも違ってればよかったのですが、その10年前にSkeggsが解明していたウマのものと同じでしたので、ヒトのアンジオテンシンの構造式が教科書に載っても、私の名前は出てきません(笑)。

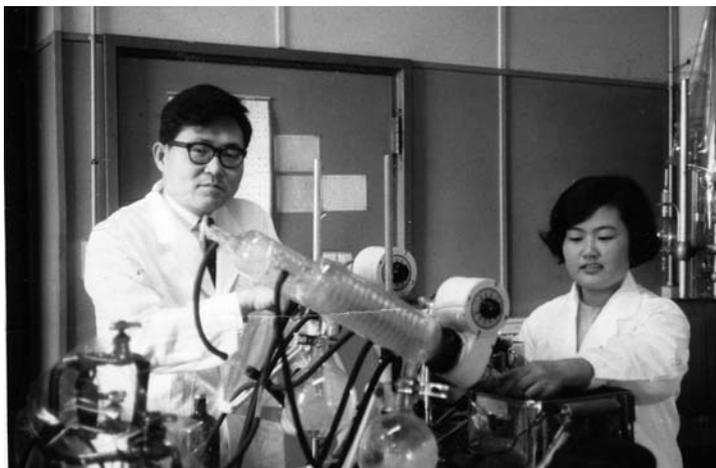


図4 ヒトアンジオテンシン精製の模様(1965年)



図5 ヒトアンジオテンシン昇圧活性(1965年)

.....  
国際高血圧学会の設立について  
.....

代田 資金面のご苦勞はありませんでしたか、NIHからの研究費の助成はあったのですか。

荒川 資金は自分で集めなければいけませんでした。そこで、NIHに申請した所、直ちに助成が得られました。現在のお金だと億単位に近い助成でしたのでびっくりしました。九大では他に勝木司馬之助先生の久山町研究が助成を受けておられました。

一度申請しただけで、どうして簡単に通ったのかと不思議に思ったのですが、その理由は後でわかりました。2年がかりでヒトのアンジオテンシンを取

り出して構造まで決めたころ、Pageからしきりに結果を催促して来ました。実はその秋の10月にシンポジウムを開催するので、そこで発表してほしいとのことでした。それが私の初めての招待講演でした。

それはPageの65歳のお祝いを兼ねた国際シンポジウムでした。そのシンポジウムで私の直接のボスだったBumpusが「Pageにお礼を言っておけ」と言われ、その理由を聞くと、PageがNIHに話を通してやったとのことでした。

そうしたことは知らずに、封入したヒトアンジオテンシン1mgをPageへの土産に持参しました。私が精製したのは1966年ですが、Pageがアンジオテン





Presidential Lecture, International Society of Hypertension, Glasgow 1996

図6 1996年の国際高血圧学会での会長講演の様子

デントのときで1996年でした(図6)。Chalmer(オーストラリア人)を委員長に任命して、その代わりに、場所は福岡で行うことにしました。

ガイドライン委員は全体で20人で、日本からは私1人でしたが、福岡で行うのだから久山町のデータを入れようと思って九大の藤島正敏先生にも委員に加わっていただきました。それまでのガイドラインは欧米が主になって出来ていたために、心臓については詳しく書いてありましたが、脳卒中のことが余り記載されていませんでした。藤島先生がそのことを強調してくれまして、1999年のWHO/ISHガイドラインには脳卒中のことが前面に出てきました。

丁度その1999年だったと思いますが、猿田享男先生が日本高血圧学会の理事長の時に、厚生省から高血圧のガイドラインを作るように要請されたそうです。Common diseaseの中でも高血圧が一番多いので、まず高血圧のガイドラインから始めてくれ、ということだったそうです。丁度、藤島先生がWHO/ISHのガイドラインのノウハウを学んだ直後でしたから、当然彼が日本の第1回のガイドライン委員長をさせられてJSH2000が生まれました。

## アンジオテンシンの その後の研究について

代田 先生は九州大学から福岡大学に移られて、そのころから次のステップの仕事を始められています。特に医局の先生方がアンジオテンシン生成のバイパスの仕事を継続的に発表されています。そのころのお話をさせていただきますか。

荒川 ヒトのアンジオテンシンI(デカペプチド)は私が構造を決めましたが、その上流の構造はヒトと動物では違うのではないかという疑問が外国から寄せられていました。これが出来るのはドクターアラカワしかないかと国際学会で言われていましたので、福岡大学に移ってそれを手がけたのです。ところがびっくりすることが起こりました。それがアンジオテンシン生成のバイパスの発見です。

先ずアンジオテンシノーゲンを部分分解して断片を拾って構造を決めようと思って、トリプシンで分解しました。同じ血中蛋白に含まれるキニノーゲンをトリプシンが切るとカリジンやブラジキニン、つまり降圧物質ができるはずですが、所がその生成物の生物活性を見ると強烈な昇圧活性が出てきたのでびっくりしました。どう見てもアンジオテンシンIより強力です。不思議なことが起こったというので、とりあえずトリプテンシンという名前をつけて発表しましたが、後に精製分析してみたらアンジオテンシン-IIそのものでした。

トリプシンは消化酵素ですが、酵素学的には兄弟の様な酵素であるカリクレインは循環系に関係していることが分かっていた酵素ですから、トリプシンでできるのなら、カリクレインも同様だろうと思って実験してみると案の定、血圧が上がって、これを分析したらやはりアンジオテンシン-IIでした。カリクレインはブラジキニンを作る降圧系酵素の筈なのに、両役を演ずることがわかったので、これをキニン・テンシン系という名前をつけてNatureに出しました(図7)。これも、あとで単離してみたらアンジオテンシン-IIそのものでした。

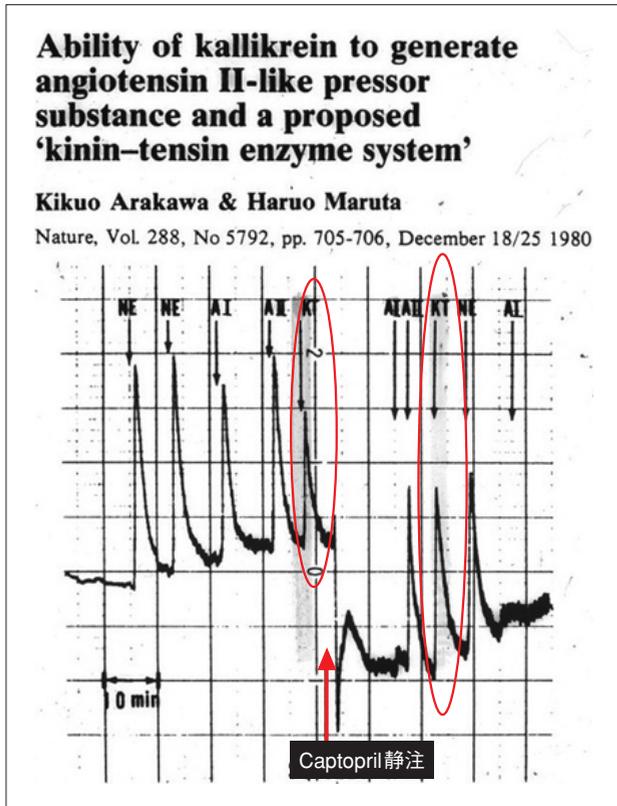


図7 カリクレインによるアンジオテンシン生成(1980年)

カリクレインは元来は降圧系の酵素ですから、昇圧系のアンジオテンシンをどのように使い分けるのかに興味がありました。そこでpH2からpH10までのバッファーを作り、その中でカリクレインと $\alpha$ -2-グロブリンをインキュベートしました。そうすると弱酸性のpH6でのみで昇圧活性を生じましたが、その他のpHでは全部ブラジキニンが出来て降圧しました。多分pH次第で分子の立体構造が変化して昇圧か降圧かの方向が決まる様です。たとえば、組織が虚血に陥って、ちょっと乳酸酸性になればアンジオテンシン-IIが出来、普通の状態ではブラジキニンが出来るという風にして、局所の血管拡張や収縮を行っているのではないかと考えています。

一方アンジオテンシン-IIも昇圧系だと思っていたら、ご存じのようにアンジオテンシンのレセプターにもAT<sub>1</sub>とAT<sub>2</sub>があって、AT<sub>2</sub>に結合すると血管を拡張させます。また、アンジオテンシン(1-7)も血管

拡張と降圧を来たします。どちらも末梢では両方向に作用し得るので大変混乱してきました。

しかし、レニン・アンジオテンシン系は全身的には昇圧系で、降圧性のアンジオテンシン(1-7)、AT<sub>2</sub>は局所での循環を修飾調整をしているのではないかと私は思います。キニン・テンシン系も同様に考えています。

代田 トリプシン系のことを研究されている方は現在いらっしゃるのですか。将来また復活することもありますか。

荒川 出てきてほしいのですが、私の知っている範囲では誰もやっていないようです。

#### 運動療法について

代田 福岡ではもう一つ運動療法のお仕事をされていますが、どの様なきっかけで始められたのですか。

荒川 私は内科医になってからも生化学者と見られていた様です。九大で聴診器をポケットに入れて歩いていたら、ある教授が「荒川君が聴診器を持つのか」とびっくりされ、こちらがびっくりしました。「僕は循環器内科の助教授ですよ」と笑ったのですが、内心ではもう少し臨床的なことをやらないといけないと思っていましたので、福岡大学に赴任してから運動療法を研究し始めました。

現在の降圧薬は1日1回投与ですから、薬を1回位飲み忘れても降圧は割りに長く続いています。しかし、以前は1回飲み忘れるとすぐに血圧が上がるので、降圧薬は対症療法に過ぎないことを痛感させられていました。

では、原因療法が何かというと、私はいまは食塩だと信じるに至りましたが、運動の効果については全然わかっていませんでした。幸い、福岡大学には体育学部の方法論のノウハウがありました。「ニコニコベース」という言葉を作った進藤・田中先生達に相談したところ、一緒にやろうということになりました。先ず福岡大学の第1回の卒業生で、学生時代にハンディ6でゴルフの全国のチャンピオンになって



いた清永明先生に大学院生として運動療法を研究してもらいました。彼が調べたら当時までに世界中で12篇の論文が出てきましたが、運動の降圧効果については納得できるようなデータがありませんでした。何が問題かという、血圧に一番影響する食塩摂取量や体重が、どの試験でもコントロールされていませんでした。また、観察期間を置いておらず、比較対照群もありませんでした。

清永先生の第1報は、観察期間も置きましたし、食事と体重もコントロールしましたが、比較試験ではありませんでした。そこで、第2報は、浦田秀則先生に比較試験を行ってもらい、これが決定的になりました。それから4年経って1991年にWHOがこれを受けとめて、初の運動降圧療法ガイドラインに引用してくれました。翌92年にはアメリカのJNCもそのWHO Bulletinを孫引きして、初めて運動療法を降圧療法の一部として採用しました。以後はWHO/ISHガイドラインを含め、いまや運動の降圧効果は世界の常識になりました。

それでも当時は運動の降圧効果自体に疑問を持つ人や、エンドポイント、つまり脳卒中や心筋梗塞の予防効果のデータがないじゃないか、という人など、いろいろな反論もあった様です。

**代田** ところで、先生ご自身は血圧が少し高い家系だとお伺いしていますが、ご自分ではどういうことをやっていますか。

**荒川** 減塩や運動をやってその上に薬も飲んでます。僕の家系は高血圧が多いのですが、日本人殆どみんなそうですよね。私が高血圧を研究したのも、うちの家系が高血圧だったからではなく、偶然に過ぎません。

運動の研究を始めたついでに、自分でも運動をやってみようと思ってやりだし、67歳まで水泳に没頭して、スキューバダイビングも20年間、世界のあちこちで潜りました。しかし、スキューバダイビングはあまりいい運動ではないと思います。宇宙飛行士は地球上では水槽で無重力状態の練習をしますが、あれと同じですからカルシウムが抜けるのではないかと

と思っていました。その矢先、67歳のときに、庭で転倒して橈骨骨端を骨折しました。それで「ああ、やっぱり」と思ったわけです。もちろんエイジングのせいもありかもしれませんが、水中で骨ももろくなっていたのではないのでしょうか。

以来10年間、ウォーキングに転じ、更に重力に逆らって山にも登り始め、毎年、日本アルプスなどに行っています。

.....  
**高血圧と塩、降圧薬について**  
.....

**代田** 運動をされるとともに、高血圧は塩分だということを先生はいつもおっしゃっています。アンジオテンシンの先生が塩だとおっしゃっているのはすごく有名な話ですが、そのへんはいかがですか。

**荒川** アンジオテンシンは長い間、世界中の学者が研究してきましたが、それが高血圧の元凶という証拠はどうしても出てきません。元凶ではなくても、それに近い所に位置していると私は考えています。では元凶は何か？と考えてみると、結局アンジオテンシンの直接の上司は食塩ではないかと考えるに至りました。アンジオテンシンは食塩を体内に貯めやすくします。反対に本態性低血圧では食塩が洩れているのに、レニン・アンジオテンシン系が亢進している事を教室の今川君がみつけました。本態性高血圧ではその反対に食塩が貯まりやすい体質なので、レニン・アンジオテンシン系は抑制されている、つまり血圧が高すぎたり、低すぎたりさせる最も重要な主役はNaで、アンジオテンシンはその補佐役だと考えるにいたりました。

**代田** 先生は減塩と、運動をされていますが、降圧薬も服用されているのですか。また、血圧はどれくらいですか。

**荒川** 降圧薬も服用しており、自宅血圧は手帳につけています。今朝は106/63、脈拍43。もともと徐脈で、朝はいつも40台です。血圧はこういう風にだいたい110前後と65前後です。ただし外部で測ると120、

場合によっては130くらい出ることがあります。

**代田** ARBを服用されていますか。

**荒川** 利尿薬とARBです。

**代田** やはり利尿薬を服用されていますか。

**荒川** 利尿薬は基本薬だと思っています。塩が原因だから塩を抜かないといけない、しかし塩を抜くと必ずレニン・アンジオテンシンが反発するからそれをARBで抑える、というのが私の降圧薬療法の原則です。実は十数年前に、ACE阻害薬の空咳を実体験する為に飲んでみました。ACE阻害薬をやめたら止まり始めるとまた出ることを3~4回繰り返して空咳なるものを実際に体験学習しました。当時、私の血圧は正常高値(常時は135ぐらい、時に140~150)でしたが、ACE阻害薬を服用した期間は10ミリくらい下がりました。それでこのまま飲み続けようと思いました。

もっともその前1973年に福大に着任したときの私の血圧は140~150、下も90くらいでした。当時は160/95以上が高血圧とされていて、高血圧の基準には入りませんので、薬も飲んでいませんでした。

そのうちに運動を始めて135前後になっていましたが、ACE阻害薬を飲んで更に10ミリくらい下がったので、そのまま飲み続けることにしました。しかし、やはり咳が止まらないので、ARBが出たらすぐ切り替えました。勿論、利尿薬とコンビで飲んでます。

### ..... 生化学的な手法について .....

**代田** 先生が研究を続けられるうえで生化学的な手法をお持ちになっていたことが相当大きかったのではないかという印象を持ちます。生化学教室に入られたときは、必ずしも高血圧の研究を目指していたのではなかったということですが、生化学に入られたこと自体がその後大きく影響していますか。

**荒川** 学生のとき、基礎の教授は「最初から基礎に入るのではなく、臨床をやってから基礎に来たほうがいいよ」と言われましたし、臨床の教授は「臨床やるなら、最初に基礎をやっておくといいよ」と聞いて

いたことが頭に残っていました。

しかし、私は鹿児島県の片田舎の出身ですから、教授になるとは夢にも思っておらず、帰って田舎で開業するとはかといっていませんでした。専門科について医学の本質は内科が根幹だと思っていましたが、当時の内科疾患は高血圧や糖尿病を始め、多くの疾患で原因は不明だし治療法もありませんでした。そんな患者さんを朝から晩まで診ていたら、いまでいうQOLの悪い生活になりそうに思いました。原因はそっちのけして、とにかく切って除ければよいという外科のやり方は嫌いですが、開業するのなら原因がわからなくても、切って除けたほうがスカッとするだろう、外科でないQOLが悪いだろうと考えて、最初は外科に入ったわけです。

ところが、最初にお話ししたように外科入局早々に急性腎炎になったので外科を諦め、将来内科をやるにしても体の事を考えて、先ずその前に基礎からやり直そうと思いました。

**代田** 若い方、これから勉強する人に勧めるとしたらどう言われますか。

**荒川** それはいまでも言えるのではないかと思います。臨床をやるのに基礎の知識は実用的に役に立ちますし、基礎をやるにしても病気との関連で基礎を眺める事が必要ではないでしょうか。

**代田** 基礎と臨床、どちらを先にとすることはありますか。

**荒川** 九州大学の大学院は、いまでも確か臨床の大学院は基礎を2年間してからでないといけない様になっていると思います。

### ..... 研究環境について .....

**代田** 研究を進めていくうえでの研究室の指導者や環境はいかがでしょうか。

**荒川** 環境についていえば、僕は大変な逆境にあったと思います。生化学教室、九大では当時医化学教室と呼んでいましたが、もし教授から言われたとおりにうまくやって、褒められていたら、高血圧やア



ンジオテンシンを対象にすることはなかったと思います。

ところが、全く反対の経験を沢山しました。その中の一つだけ例を申しますと、出発物質として先ずDL-セリンのメチルエステル塩酸塩を作りました。これはドイツのEmil Fischerが既に作っていました。彼はペプチド化学の大家でノーベル化学賞をもらった人で、教室では神様のように尊敬されていて、教授室には天皇陛下の御真影みたいにEmil Fischerの写真が飾ってありました。

そのEmil Fischerの論文の通りに実験すると、きれいな結晶ができますが、融点が約20℃も違ったのです。元素分析では理論値と一致するのにはです。

教授側近の人達からは、「今度の大学院生はめっちゃくちゃだ。Emil Fischerの論文と融点が20℃も違う」と嘲笑されました。それで幾日も徹夜で実験室にこもって、細心の注意を払って何回も何回も実験を繰り返しましたが、融点がやはり違うので、周りからは足を引張られどうしてでした。しかし元素分析値は理論通りなので、これはEmil Fischerの方が間違っていると私は独りで確信するに至りました。そして仕事を先に進めていきました。そんな中のある日、教室の図書室で近着のJACS(Journal of the American Chemical Society)を見ていたら、「Emil Fischerの誤り」という記事が出ました。見てみたら私と同じ内容だったのです。隣にいた同級生の森沢成司君にその論文をみせたら、「やったね、お前！」と言ってくれました。後で研究室に降りて行ったら「お前はEmil Fischerの過ちを見つけたそうだな」と教授に握手されました。自分が正しかった事で自信を持つと同時に、周りの人々の変化がこっけいに思われました。

似た様な苦い事件を3回も経験しました。こんな変なせせこましい研究環境は少なくとも立派な論文が湧出してくるアメリカにはないだろう。そういう本場で自分の実力を試したいという気持ちになったのです。自分を正当に評価してくれる所に行って、自分で納得できる証拠をつかみたいという気持ちで留学を決意しました。先ほどのレニンのインヒビター

を作り始めたとお話ししましたが、その夢を実現したい希望も持って行きました。だからアメリカから帰るときはこれで、初志は全うしたので、帰ったら将来は田舎で開業でもしよう、というくらいの気持ちでした。

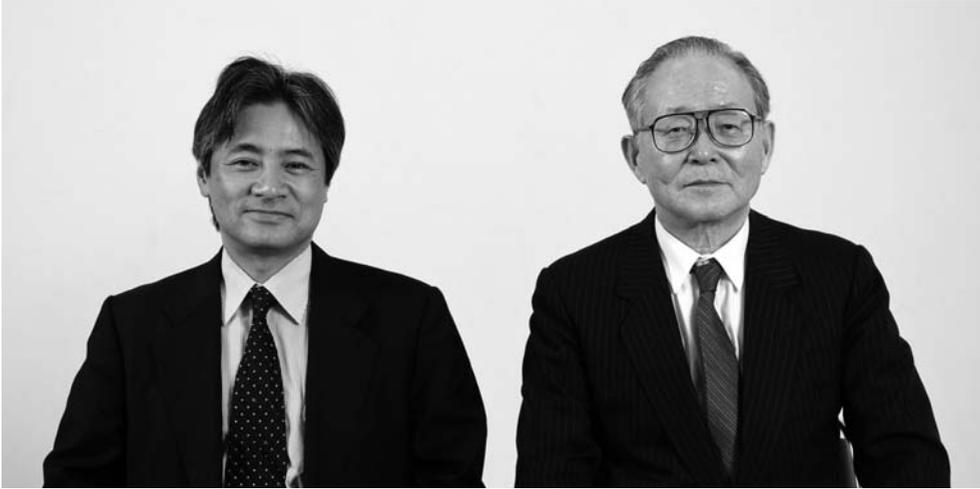
**代田** 当時と比べるといまの研究環境は相当変わってきているのでしょうか。いまの環境で足りないものは何でしょうか。日本の研究環境も変わってきていますし、日本の医療制度も変わってきていますね。大規模介入試験はもう一步というところがあるかもしれないませんが、研究環境は欧米とほぼ変わらないといってもよろしいでしょうか。先生が次の高血圧研究に必要なと思われるものにはどのようなものがありますか。

**荒川** 当時と比べるといまは夢のような環境ですね。僕らの時代はすべての点でハングリーでしたし、自然にハングリーにさせられました。研究室では逆境の連続でした。逆境がハングリー精神を仕込んだのかも知れません。いまの若い人たちはあまりにも環境がよすぎて、ハングリーになれと言われても、ハングリーになれないのではないのでしょうか。

それに研究テーマも枝葉末節にこだわりすぎる傾向にあるような感じがします。それはそれで大切ですが、そこからは木が見え難い、木が見えても森が見えにくいのでは面白くないですね。昔もそういうことがあったと思いますが、いまは特にそういう感じがします。

**代田** 最後に、先生のご研究からARBが出て、次にレニンインヒビターが出てきて、その次はどのあたりが高血圧の目標になっていきますでしょうか。

**荒川** 高血圧の元凶は食塩ということは少なくとも私の頭の中では十数年来固まってきました。きっかけは反対の本態性低血圧では塩を制限しているわけではなく、普通の日本食を食べているのにレニン・アンジオテンシン系が異常に亢進していたのです。これは塩が漏れているしか考えられませんでした。そこへ、ミネラルコルチコイドを投与してみたらたちまち血漿量も増えて、血圧も上がって、レニンとは



んと落ちた。そこで本態性高血圧ではその反対が起こっていると思ったのです。その様に塩が貯まりやすい体質がいまは食塩感受性と呼ばれています。

それがきっかけになって、その後出て来たいろいろなデータを見てみると、食塩が元凶としか思えなくなりました。レニン・アンジオテンシンは研究の最初から高血圧の原因のそばにくっついてはいるけれども、これが原因だという証拠はついに出来ません。おそらく永久に出てこないと思います。

高血圧元凶は食塩で、アンジオテンシンはそれにぴったりくっついていてアシスタントだと思います。ところがみんなアンジオテンシンを主役の様に注目しています。一番根源的な食塩に関する研究が非常に少なく、いまだに反対する人すらいます。

Kempnerのrice dietでは無塩食を行っても重症の高血圧で65%しか有効でなかったと書かれていますので、食塩を疑問に思うのでしょうか。しかし彼は、平均血圧20ミリ以上の降圧を有効としていますから、基準が厳しいのです。平均血圧で11ミリ以上降圧した人は95%もいたのです。また無塩食にしても翌日から血圧が下がるわけではなく、3週間たった後に本格的に下がり始めると書いてあることを見逃しては

なりません。では、なぜ食塩を抜いて血圧は3週間も下がらなかったのかを考える必要があります。いまではそれは簡単にレニン・アンジオテンシンが発したからだろうと思いますが、もちろんそれも重要ですが、その他にも分子レベルの詳しいメカニズムがたくさん潜んでいるに違いないと思うのです。食塩についての疑問がいまだに完全には理解されていないことは、食塩の見えない部分の作用が解明されていないからではないのでしょうか。レニン・アンジオテンシンよりも食塩の方にもっと注目する必要があると思います。

食塩以外にも生活習慣として、肥満、アルコールの飲みすぎ、ストレスなどが血圧を上げますが、それらはどれも食塩を食べている中での実験です。無塩下であれば肥満やその他の生活習慣も高血圧を殆ど起こさないのではないかと思います。実際に無塩人種のヤノマモインディアンはそうです。根源が食塩だとすれば、もう少し食塩の作用機序を深く掘り下げていくべきではないかと思います。

**代田** 最後にやはり食塩の重要性について強調していただきました。本当にありがとうございました。