

有田 眞 先生を偲ぶ

大分大学医学部病態生理学講座
小野 克重

大分大学名誉教授、有田眞先生は平成29年2月11日の午後2時に急逝されました。享年81歳でございました。有田眞先生は循環器内科医師として電気生理学研究を開始され、のちに生理学講座に移られてからは微小電極法およびパッチクランプ法で日本のイオンチャネル研究を世界レベルに押し上げた心臓電気生理学のパイオニア研究者であり、すぐれた教育者でもありました。大分医科大学-大分大学医学部の病態生理学講座(旧 生理学講座第二)の初代教授であり、私共の講座同門の支えであられた有田先生のご冥福を心よりお祈りするとともに、有田先生のこれまでのお仕事の一部を紹介し、ご親交のあった先生方、日本生理学会会員の方々と共に哀悼の意を表したいと存じます。



有田眞先生 近影

1. 九州大学医学部第一内科および生理学教室

有田眞先生は昭和36年に九州大学医学部をご卒業後は同大学第一内科に入局され、循環器内科医師として臨床医の道を進まれました。その後、大学院、米国ケンタッキー大学心臓血管部門への留学を経て心筋の電気生理学的研究へと邁進されました。有田眞先生の初期の研究の中で最も注目されるものの中の1つが肺静脈の自動能の研究です。近年の不整脈のカテーテルアブレーション治療法として肺静脈の電氣的隔離術が広く施行されています。これは心房-肺静脈接合部を電氣的に焼灼することで心房細動を停止させることができることを1997年にJais, Haissaguere等が報告したものであり[1, 2]、以後は心房細動の根治治療法として世界中で広く実施されています。この技術の根底にあるものが心房細動の発症・維持メカニ

ズムとしての巣状興奮説です。有田眞先生は同教室の真柴裕人先生や伊東盛夫先生等と共に、何と今から50年も前にウサギ心を用いて不整脈発症機序としての巣状興奮説を提唱しておりました。その概要は以下のとおりです。1) 心房筋線維が左・右上大静脈に1-3cm末梢まで侵入していること、2) 心房からのインパルス(洞房結節-大静脈伝導)により上大静脈が律動的に収縮すること、3) 心房-上大静脈伝導は房室結節に似てブロックされやすいこと、4) 心房-上大静脈伝導のブロックは同部で自動能を生じこれが心房に逆伝導して不整脈を生じること、等を見いだしました[3, 4]。近年の臨床報告でも大静脈起始部を焼灼することで心房細動を停止させることができたという事例が多数報告されています[5-7]。一方、発生

学的検討で肺静脈や大静脈はその起始部が洞房結節や房室結節と同様の組織に由来していることが判明しています [8]. 従って有田眞先生等の大静脈の巣状興奮説は肺静脈内に存在する心筋線維の心房細動の催不整脈性を説明する上で正に嚆矢となったわけです. 有田眞先生は昭和 48 年に九州大学医学部第二生理学講座(後藤昌義教授が主宰)の助教授に迎えられ, 心臓電気生理研究を更に発展させていきます. 有田眞先生は動脈系においてもモルモットの肺動脈球部(起始部)には右室からの心筋が 1-2mm 程も迷入しており, この部では顕著な自発放電が見られることを報告しました [9]. この所見は臨床での心室頻拍の一部に肺動脈起始部 [10, 11] や大動脈起始部 [12] を内膜側から焼灼することによって不整脈の停止が得られた症例での理論的裏付けとして重要なものです. 1998 年の Haissaguere 等の歴史的論文 [2] には有田眞先生等が 1967 年に唱えた心房-静脈接合部での巣状興奮説 [3] が引用されています. カテーテルアブレーションによる肺静脈隔離術の論文を書くにあたり, 静脈内迷入心筋が自動能を発現し, それが不整脈の原因としての機序になり得るといふ論文が何十年も前に日本の生理学雑誌に発表されていることを見つけ Haissaguere もさぞ驚いたことでしょう. 先人の業績をしっかりと学習し, それを引用する Haissaguere の研究者としての熱心さと誠実に敬意を払うと同時に, 有田眞先生が常々皆に促している, どんな小さな発見でも必ず英文論文として発表することの重要性を改めて再認識した次第です.

2. 大分医科大学医学部生理学教室

有田眞先生は昭和 54 年に新設大分医科大学生理学講座(第二)の初代教授に就任されます. 以後 20 年にわたり, 日本の心臓電気生理研究を世界レベルへ押し上げていきます. 有田先生が大分医科大学に赴任したのは, 「心臓拍動の生理」という D. Noble の新著の日本語訳本を出版した直後でした [13]. 1970 年代までは心筋の電気生理学はほんの一握りの人々が知識と技術を有し研究と臨床に関わっているだけでした. 1976 年ドイツの

Neher と Sakmann によって開発されたパッチクランプ法(patch-clamp technique)は, イオンチャネルを通るイオンの流れ(電流シグナル)を記録することによりチャネル蛋白分子の活動をリアルタイムに測定するという画期的な実験方法であり, 1980 年以降に急速に世界中に普及していきました [14]. そのような電気生理学研究のパラダイムシフトの中で, 有田先生の名訳「心臓拍動の生理」は多くの日本人に読まれ, 電気生理学者のすそ野を一気に広げて若手研究者をイオンチャネル研究に向けたという点で画期的でした. 私を含めた初学者はこの本を読んで心臓電気生理学に入門したという次第です. 日本の電気生理学研究がドイツや英国, 米国のそれを凌ぐほど大発展したきっかけの 1 つがこの訳本であると思っています.

1977 年に設立された生理学研究所(岡崎市)は世界に誇る日本のイオンチャネル研究所です. その当時は K^+ チャネル研究を集中的に進めておりました. 有田眞先生は他の研究室で手が付けられていない Na^+ チャネル研究でこの分野の突破口を開こうというお考えだったようです. 心筋で Na^+ チャネル電流は極めて開閉が速く, 電流量が大きいためにその記録が難しく研究が進んでいませんでした. そのような中で有田研究室はパッチクランプ法の 1 つである cell-attached mode を用いてモルモット心室筋から単一 Na^+ チャネル電流を長時間記録するという challenge に成功します. 心筋の Na^+ チャネルは活動電位の 0 相を形成し数ミリ秒以内に不活性化することで速い伝導を担うというのがその頃の Na^+ チャネルの理解でした. 当時はチャネル変異や gain-of-function という概念自体が存在しませんでした. この研究は正常 Na^+ チャネルが Background 開閉と Burst 開閉を繰返し, その結果として遅延電流(Late Na^+ Current)を形成することを世界に先駆けての報告です [15]. Gain-of-function と言う言葉は用いられませんでした, 後の先天性 QT 延長症候群 III 型の Na^+ チャネルの gain-of-function 変異のチャネル開閉の様式をいち早く見いだしており, 論文発表当時よりもその後の先天性 QT 延長症候群のイオン

チャンネル研究の過程で注目が更に高まったという点で先述の巣状興奮説論文に類似しています。このように有田先生の研究は先取の気質と独創性に富み、誰も考えていないことを人よりも先に成し遂げるという先進性に溢れています。

有田眞先生は平成11年に大分医科大学をご退職後は湯布院厚生年金病院院長等をご歴任され、その後も日本生理学会や各種研究会などを通して学問や研究に対する情熱を余すところなく発揮されました。その熱意には畏れにも似た敬意を感じさせられました。有田眞先生にこれまで教えていただいたことを1つでも多く実践し、後進に伝えられるよう今一度、決意を新たにするとともに心からご冥福をお祈りいたします。

文 献

1. Jais P et al: *Circulation* **95**: 572-576, 1997
2. Haissaguerre M et al: *N Eng J Med* **339**: 659-666, 1998
3. Ito M et al: *Jpn J Physiol* **17**: 174-189, 1967
4. Arita M et al: *Jpn J Physiol* **17**: 158-173, 1967
5. Tsai CF et al: *Circulation* **102**: 67-74, 2000
6. 山田忠克ら：不整脈 **18**: 521-526, 2002
7. 伊藤幸子ら：心電図 **25**: 265-275, 2005
8. Blom NA et al: *Circulation* **99**: 800-806, 1999
9. Arita M et al: *Jpn J Physiol* **19**: 403-419, 1969
10. 望月 淳ら：心電図 **21**: 719, 2001
11. Sekiguchi Y et al: *JACC* **45**: 887-896, 2004
12. Shimoike E et al: *J Cardiovasc Electrophysiol* **10**: 1005-1009, 1999
13. Noble D：心臓拍動の生理。有田 眞訳、東大出版会、1977
14. Neher E & Sakmann B: *Nature* **260**: 799-802, 1976
15. Kiyosue T et al: *Circ Res* **64**: 389-397, 1989