



ほりうち ひさのり
堀内 久徳 教授

～ 基礎加齢研究分野 ～

講義題目

感謝；楽しく駆け抜けた 40 年

【略 歴】

- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| 1984年 3月 京都大学医学部卒業 | 1993年 6月 欧州分子生物学研究所 |
| 1984年 5月 天理よろづ相談所病院 | 1996年10月 京都大学医学部附属病院助手 |
| 1986年 5月 社会保険小倉記念病院 | 2006年 2月 京都大学大学院医学研究科講師 |
| 1993年 3月 京都大学大学院医学研究科修了 | 2010年 3月 東北大学加齢医学研究所教授 |
| 1993年 4月 京都大学医学部附属病院 | 2024年 3月 退職 |

【研究業績等の紹介】

堀内久徳教授は 1984 年に京都大学医学部を卒業し、天理よろづ相談所病院でレジデント研修後、小倉記念病院循環器内科に勤務されました。そこで、当時循環器診療の領域で大きな課題であった冠動脈形成術後の再狭窄に関する臨床研究に参画し、形成術後 3 ヶ月までに再狭窄が生じ、その後は余り進展しないことを報告されました (JACC,1988、JACC1991)。その結果によって、我が国では冠動脈形成術後 3 ヶ月に形成部位の再評価を行うことが普及しました。その後京都大学大学院 (北徹教授) に進学し、1993 年に医学博士号を取得されました。大学院時の約 3 年間は、神戸大学医学部生化学教室 (高井義美教授) に国内留学され、癌遺伝子 Ras に代表される低分子量 GTP 結合蛋白質を中心とした細胞内情報伝達機構の研究を行われました。そして欧州分子生物学研究所 (Marino Zerial 博士) に留学し、エンドサイトーシスを制御する Rab5 の促進性活性制御因子 (GEF) を世界に先駆けて発見されました (Cell,1997)。Rab は細胞内膜輸送を制御する Ras スーパーファミリーに属する一群の GTP 結合蛋白質ですが、発見された分子は、最初に発見された Rab の GEF ということで、RabGEF-1 という遺伝子名となっています。

1996 年に京都大学医学部附属病院に助手として着任し、2010 年 3 月に東北大学加齢医学研究所に教授として異動され、今回退職されます。その間の基礎研究としては、活性化血小板における顆粒放出反応および凝集反応の分子機構の研究をされました。その研究過程で、顆粒放出必須因子として Rab27 を見出し、そのエフェクタータンパク質として Munc13-4 を同定されました。そして、我が国の小児科研究班と協力して、Munc13-4 の異常で生ずる家族性血球貪食症候群の病態を明ら

かにし、迅速診断法を開発されました (Blood, 2011、Blood, 2018)。さらに、Ras ファミリーに属する Ral の血小板顆粒放出における役割を明らかにし、Ral の抑制性活性制御因子 RalGAP を世界に先駆けて発見されました。多くの診療科との共同研究によって、RalGAP-Ral 軸が膀胱癌や膵臓癌 (東北大総合外科との共同研究 (Cancer Sci, 2018、J Biol Chem, 2023))、大腸癌などの悪性化に深く関与していることを見出されました。低分子量 GTP 結合蛋白質は、ファルネシル基やゲラニルゲラニルというプレニル脂質によって翻訳後修飾されて機能を獲得します。1990 年代前半に Ras ファルネシル転移酵素 (FT)、Rho ゲラニルゲラニル転移酵素 (GGT1)、Rab ゲラニルゲラニル転移酵素 (GGT2) の 3 つが同定されていましたが、4 つめのプレニル転移酵素 GGT3 を発見し、その基質としてゴルジ体輸送やオートファジーに重要な YKT6 を同定され (EMBO J, 2020)、現在研究を進展させておられます。

臨床研究では、大動脈弁狭窄症など、血流内に高度のずり応力が生じた場合に随伴する後天性フォンヴィレブランド症候群と消化管出血の実態・病態の解明に取り組み、2015 年以来継続して厚労省難治疾患政策研究事業や AMED のサポートを得て、研究代表者として多施設共同前向き臨床研究を推進されました。最近では、重症大動脈弁狭窄症患者は、易出血性異常血管である血管異形成をひとり平均約 10 個持ち、狭窄大動脈弁の治療後には消退することを明らかにされました (NEJM, 2023)。また、東北大心臓血管外科と共同で、植込型補助人工心臓留置患者における後天性フォンヴィレブランド症候群と消化管出血の関係を明らかにされ (Eur J Cardio-Thorac Surg, 2018)、さらに東北大病院検査部等と共同で、病院検査室において自動測定可能な指標を診断に用いた場合の特性を報告されました (Res Prac Thromb Haemost, 2024)。

このように、基礎・臨床研究に駆け抜けられた 40 年でした。