

H3K9me3 depletion induces cardiomyocyte proliferation and extends the heart regeneration window in mice (AHA 2016)

ワシントン大学循環器内科, 久留米大学心臓・血管内科

かじ もと ひで み
梶本 英美

はじめに

このたびは, 第1回 Travel Award for Women Cardiologists (JCS/TAWC) に選出していただき, 深く感謝申し上げます. 今後も引き続き, 循環器医療の発展に貢献できるよう, 邁進していきたいと思っております.

AHA Scientific Sessions の紹介

今回の The American Heart Association (AHA) Scientific Sessions は, ルイジアナ州ニューオーリンズにおいて, 11月12日から16日までの5日間開催された. 100カ国以上から, 18,000人を超える参加者があり, 演題数5,000以上, そのうち1,500演題の invited lecture と4,000題の abstract presentation, 200以上の exhibitor ありと, 世界最大規模の循環器学会とも言えるだろう. 4割以上が米国外からの参加者で, 例年日本からも多くの方が参加し, 米国の学会と言うよりは, 国際学会という印象だ. 今回のプログラムでは, 以下の分野が特に強調されていた.

Stem cell biology

Thrombosis

Precision medicine

Peripheral arterial disease

Emerging mobile

Health technologies

AHA Scientific Sessions に参加

事前に参加申し込みすることにより参加費がディスカウントされ, 申し込み後に送付されるバッジ番号を受付に持っていけば, 待つことなく, 会場でバッジと AHA bag を受け取ることができる. 膨大な発表数に対して効率よく参加するために, 以前はパソコンの検索サイトで事前に検索し, 自分のスケジュール表を印刷して持っていたが, 今回は, iPad あるいはスマートフォンのアプリが改善されて使い勝手がよくなっており, 主にこちらを使用した. 将来, iPad でプログラムや抄録だけでなく, 各会場の発表がリアルタイムに閲覧できるようになるのだろうか. さらに, 毎朝, daily news が配布されたため, その日のハイライトもチェックできた. Abstract は学会期間中に, exhibition hall において USB で配布された.

例年の学会会場は, 会場周辺に商用施設がなく, シャトルバスでの移動に時間を取られることが多かった. ところが, 今回は学会会場である Ernest N. Morial Convention Center (図1), ホテル, 繁華街が徒歩圏内だったため, 毎日, ミシシッピ川 (図2) を眺めながら学会に通うことができ, 快適に過ごせた. 学会会場はとても広く, 端から端まで歩くのに30分ほどかかりそうであった. Walking challenge に参加した人の中から winner が最終日に発表されていたが, top stepper の歩数は80,517歩だったとのことだ.



図1 学会会場である Ernest N. Morial Convention Center



図2 学会会場の横を流れる Mississippi River

学会会場内は比較的動きやすかった。Main 会場や poster 会場が exhibition hall に隣接し、移動が容易であったためかもしれない。何年か前の AHA では、poster 会場だけが孤立して地下で開催されていたため、訪れる人も少なかった。学会期間中に企業が主催するサテライトイベントはここ数年、案内状の数が減っている印象だったが、今年は紙媒体の案内が多く送られてきた。米国の景気が回復傾向にあることも影響しているのだろうか。

今回、筆者は夫（本学会で発表）と息子とともに参加したが、AHA Scientific Sessions では、託児サービスはない。会場内には子供が入場できないため、ベビーシッターを各自雇うなどの対応が



図3 Mother's room の前にて、息子と筆者

必要になる。両親や親戚に子供を預け、強行日程で日本から発表に来ていらっしゃる方もいた。筆者は初日に registration をするために、子供を連れて学会会場に行った。夫と交代で会場内に入ることとし、convention center のホールで待ち合わせていたところ、14ヵ月の息子のおむつ替えのため、トイレに行きたくなった。驚くことに、子供のおむつを替えるスペースが、どこのトイレにも設置されていなかった。Information center で mother's room があると聞き、ようやくたどり着いたが、なんと鍵がかかっており、係員も鍵の保管場所を把握しておらず、少し手間取った。鍵を受け取りに、さらに最上階の端の部屋まで行く必要があった（図3）。Mother's room に入ってみると、中は仕切りもない長机と椅子があるだけの部屋だった。非常に不便に感じ、他の子連れの方はどうしているのだろうと見渡すと、参加者が行き来する廊下のソファでおむつを替えていた。

AHA Scientific Sessions で印象に残ったこと

11月12日の学会初日は朝9時から夕方5時まで、例年どおり early career program だった。2日目は、opening session 後に、late-breaking clinical trials が始まった。

3日目は、Dr. James E. Rothman (Yale uni-



図4 Dr. James E. Rothman

versity) による Nobel laureate lecture があった (図4)。Dr. Rothman は、2013年にノーベル生理学・医学賞を受賞されている。細胞内で生成されたタンパク質を細胞核などの目的の場所まで運ぶ仕組み (小胞輸送) の解明をしている。小胞と目的の器官などの膜が融合してタンパク質を放出するには、両者の SNARE (Soluble N-ethylmaleimide sensitive fusion protein attachment protein receptor) タンパク質が複合体 (SNARE complex) を作る必要があり、その組み合わせがタンパク質の行き先を制御しているとする「SNARE 仮説」を提唱した。細胞分裂、細胞増殖、神経細胞間の情報伝達、インスリンなど体内の各種ホルモンの分泌などの説明が可能となった。ご講演の中で、基礎研究の重要性を強調されていた。また、基礎研究に本格的に取り組んでいった彼自身の経緯を、高校時代にさかのぼり話していただいた。他に arrhythmia research summit, vascular disease summit, thrombosis summit があった。今回の scientific session では、フォーカスされた領域が、-summit という名前で、半日から1日かけて、じっくり討論する場が設けられていた。

以前より、3日目は“wear red day”といって、赤いものを身につけることにより、女性の循環器疾患に注目していきましょうというイベントがあった。今回は、4日目に“sneaker day”もあっ



図5 Stem cell summit の 1st session 後に、演者が壇上に上がり、討論をしている様子

マイクを握っているのは、Dr. Charles Murry (University of Washington)

た。運動は心血管病の予防に大事だというスローガンのもと、学会にもスニーカーで来ましようという呼びかけである。4日目は、朝から1日中、stem cells summit があった。Dr. Eduardo Marban (Cedars-Sinai Medical Center) が座長をされ、4つのセッション (1st session : stem cell と心筋障害後の心筋再生について基礎研究, 2nd session : stem cell biology における paracrine mediator, 3rd session : translational research, 4th session : clinical trial) に分かれて開催された。その分野における専門家の方々の発表を広く聞くことができたが、1人6分ずつと短い発表だったため、興味ある内容には、発表後に直接演者とディスカッションする必要があった (図5)。Exosome の話題が多く、基礎研究から臨床応用にまで話が及んだ。特に印象に残った講演は、C社という biotech company の方の話だった。左心低形成症候群は、現在でも、先天性心疾患の中では最も重症度の高い疾患である。残念ながら、手術成績も他の疾患と比べて良好とは言えない。最近、左心低形成症候群に対する exosome の臨床応用に、National Institutes of Health が420万ドルを援助することになり、臨床応用が現実的になりつつあるという内容だった。

4日目は、他にも、Dr. Stefanie Dimmeler (In-

stitute of cardiovascular regeneration at the university of Frankfurt in Germany) による Paul Dudley White International Lecture があった。題名は, “The Dark genome: Function and Therapeutic potential of non-coding RNAs in cardiovascular disease” だった。植物が40,000個の遺伝子を持っているのに対し, ヒトは約23,000個しか遺伝子を持っていない, 3%の DNA だけがタンパクへ翻訳されるが, 80%は RNA へ transcribe される。この non-coding RNA が, 心血管システムを精密に制御していると考えているとのことである。Non-coding RNA には, 200 base pairs より小さい short strands (microRNAs, miRNAs) と, 200 base pairs より大きい long strand (lncRNAs) の2種類がある。一般的に, miRNAs のほうが, lncRNAs より広く研究されている。1本鎖 miRNA は自身と部分相補的な塩基配列をもつ messenger RNA (mRNA) に結合することで, その遺伝子の翻訳反応を阻害する。有名な miRNA として, miRNA-92a は angiogenesis, vessel patterning, 心筋梗塞後の血管新生, tissue recovery, 心機能の改善, 下肢虚血後の vasoprotection に関与していると報告されている。さらに, 高脂肪食を摂っても, 肥満や動脈硬化になりにくい役割があることも示されてきた。miRNA-92a を完全にノックアウトしたり, 阻害薬を使用しても, マウスにおいて発がんや多臓器不全などの副作用がみられなかったそう。メカニズムは十分に解明されていないが, 2017年後半にはヒトにおける clinical trial を予定しているとのことである。5日目は半日だけで, 参加者も少なめだった。

筆者の発表

学会4日目に行われた “Cardiac Regeneration—Thinking Outside the Box” というセッションにおいて, “H3K9me3 depletion induces cardiomyocyte proliferation and extends the heart regeneration window in mice” という題名でポ

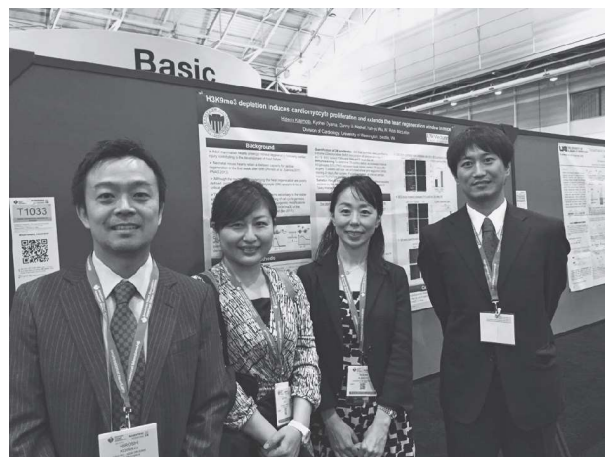


図6 筆者のポスターの前にて

左から, 久留米大学小岩屋宏先生, 大野聡子先生, 筆者, 野原正一郎先生

スター発表をさせていただいた (図6)。座長は Harvard 大学の Dr. Rongliu Liao であった。Dr. Liao は, AHA の council の1つ, Basic Cardiovascular Sciences (BCVS) の Chair である。ポスター発表では moderator が現れないことも多いのだが, Dr. Liao は忙しいと言いながら, 最初から最後までプレゼンテーションをする機会を与えてくださった。マウスでは生後1週間までは心筋再生能があり, regeneration window と呼ばれている。大人になるにつれて, どのように心筋再生能を失うのか, 細胞周期の不活化が関わっていることが予想されているが, 詳細は明らかになっていない。筆者は, 細胞周期の epigenetic mark に注目した。Negative mark である H3K9me3 を心筋細胞特異的に除去することにより, 生後1週間を過ぎても心筋梗塞後に心筋再生を示すことができ, regeneration window を延長することに成功した。多くの人が興味をもって話を聞きに来てくださり, 大変有意義な議論ができた。

AHA scientific sessions に参加することの意義

最近, 欧州の学会も人気があるが, やはり世界最大規模の循環器学会だけあって, 最先端の話題や, これから注目される領域を感じることがで

きる。また、多くの著名人に会い、議論することもできる。AHA scientific sessionsに参加すると、予想以上に日本人が多く感じる。それだけ、日本から発信するエビデンスに、世界が注目しているのだなと思った。

ニューオーリンズのこと

ルイジアナ州南部にある同州最大の都市である。筆者は、シアトルから行ったが、ニューオーリンズは暖かく、こじんまりとしていて、過ごしやすかった。ジャズの発祥地だけあって、街中を歩くと、どこからでもジャズの生演奏が聞こえた。筆者は、2004年に一度、この学会に参加する

ためにニューオーリンズを訪れている。2005年に起きたハリケーン・カトリーナの影響も心配したが、フレンチクォーターを歩けば、煉鉄のバルコニーや美しい建築が残されていて嬉しかった。1つ驚いたことは、米国ではたいてい、公共の場における飲酒は禁じられているのだが、barから出てきてそのまま、路上でビールを飲んでいる人が多かったことだ。

来年のAHA Scientific Sessionsは2017年11月11日から15日まで、Anaheim (California)で行われる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

*

*

*