

JCS/TAWC 受賞者の学会参加報告(AHA2017)

AHA2017 に参加して

自衛隊札幌病院小児科／東京女子医科大学循環器小児科／北海道大学小児科 ながい ちだ あやこ 永井（千田）礼子

第3回 Travel Award for Women Cardiologist (JCS/TAWC) を受賞させていただき、まことにありがとうございます。2017年11月11日～15日にカリフォルニア州アナハイムで開催された、American Heart Association (AHA) 2017 Scientific Sessions に参加いたしましたのでご報告させていただきます。

会場を廻って

大学卒業後間もない時期に肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) の子ども達を担当し、しかし救命できなかったことを契機に、大学院時代を含めて8年ほどPAHの基礎研究に携わってきた。

そのため今回のAHA2017でも、主にPAHに関する最新の研究を知ろうと、広い会場をぐるぐる廻った。他の研究者の発表を聞いているうちに「あー、そうだ、このタンパク見ていなかった…」などと、自分が進めている研究の問題点に気づかされた場面もあった。

特に印象に残ったのは、PAHに関する基礎研究論文が急増するなか、果たして研究の質は保たれているのか？という提言だった。PAH動物モデルの種類が増え、それぞれで生じるPAHの重症度が異なり、PAH治療薬の効果にも違いがあるなか、各々の研究結果をどう評価するのがよいのか。麻酔の状況でも血行動態などのデータは変化するのではないかと、ネガティブデータが少なすぎるのではないかなど、様々な問題が取り上げられていた。対策として、動物モデルは2つ以上を使用することが提案されていた。先行研究についても自身の研究についても再現性などについて考

えさせられ、注目すべきポイントを客観的に整理することができた。

Distinguished Scientist Lecture と冠された、PAH研究の大家である Prof. Marlene Rabinovitch の講演も拝聴した。PAH発症におけるPPAR γ とp53の役割、BMPシグナル伝達経路がエラスチンおよびフィブリリン産生に与える影響、FK506や、Elafin（エラスターゼ阻害剤）が新たなPAH治療薬となりうる可能性など、これまでに産み出された研究成果について次々とお話をされた。PAHの患者さんから樹立したiPS細胞を内皮細胞および平滑筋細胞に分化させ、それぞれにFDA認可済みの4,500種類の薬剤を投与してその影響を検討し、PAHに有用と考えられる薬剤をすでに数種類に絞り込んでいるという現在進行中のdrug repositioning研究の紹介では、あまりのスケールの大きさに茫然としたが、いやいや、自分が取り組んでいる研究テーマも、これはこれでおもしろいはず！と気合を入れ直した。

研究成果を発表して

今回は“Role of X Gene Variant in Childhood Pulmonary Arterial Hypertension”と題したポスター発表を行った。

家族性のPAH(二重分類でのheritable PAH: HPAHにあたる)の場合、そのほとんどでBMPR2遺伝子などの疾患原因遺伝子の変異が同定される。しかし、所属先で原因遺伝子検索依頼を受けた家族性PAH18家系のうち、1家系、どうしても原因遺伝子を見つけられない家系があった。そこでこの家系の方々についてエクソーム解析を行ったところ、X遺伝子変異を同定した。

X 遺伝子変異の意義を知るために、まずはヒト肺動脈平滑筋細胞において、この X 遺伝子を siRNA でノックダウンしたところ、細胞数が減少した。しかし、同定した X 遺伝子変異を導入した場合は、野生型 X 遺伝子と比較して、ヒト肺動脈平滑筋細胞の増殖が亢進した。このため、この X 遺伝子変異は機能亢進型変異であると推察した。さらに、この X 遺伝子変異が野生型 X 遺伝子と比較して、ヒト肺動脈平滑筋細胞のアポトーシスを抑制することが判明した。このことから今回同定した X 遺伝子変異は、ヒト肺動脈平滑筋細胞の増殖を促進し、同時にアポトーシスを抑制することで肺動脈リモデリングを惹起するのではないかと考えた。

では具体的に、X 遺伝子変異がどのように、細胞増殖やアポトーシス抑制にかかわっていくのか？ 様々な検討を行ったところ、X 遺伝子変異はヒト肺動脈平滑筋細胞において、p53シグナル伝達経路を抑制する働きがあることが明らかになった。p53シグナル伝達経路を活性化する作用を持つ Nutlin-3a (MDM2 アンタゴニスト) が PAH モデルマウスの重症度を改善したとの既報がある。p53が活性化することで PAH が改善するというこのメカニズムは、X 遺伝子変異で p53シグナル伝達経路が抑制されて PAH が発症するという我々の仮説を支持するものであり、逆にわれわれの研究結果は、p53シグナル伝達経路への介入が PAH の治療につながる可能性をより高めるものであると考えた。

このような内容の発表を行ったところ、2013～2014年に留学していたケンブリッジ大学呼吸器内科での同僚が見に来てくれた (図 1)。留学終了後も、よい関係を続けてくれている当時の上司や同僚達に、あらためて感謝の念を抱いた。また、アポトーシスアッセイの手法、X 遺伝子変異が他のシグナル伝達経路に与える影響の有無を検討する意義、統計解析の手法など、来場者の方々から様々なご質問やご意見をいただいた。いずれについても、論文としてまとめる際に反映させていただいた (この場をお借りしてお礼申し上げます。

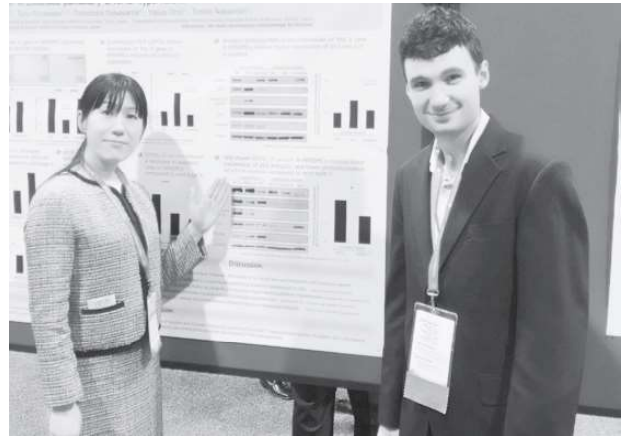


図 1

まことにありがとうございました)。

おわりに

AHA への参加は 5 年ぶり、2 回目であった。はじめて参加した AHA2012 では、あまりに広大なポスター会場に度肝を抜かれつつ、PAH に関心がある人達が世界にはこんなにいたのか！と興奮しつつ、拙い英語で一生懸命しゃべり続け、それが何のツテもない状況からの海外留学へとつながった。今回はあの時ほどの衝撃はなかったが、その分落ち着いて、様々な情報を自分なりに咀嚼し、必要な部分を吸収できたように感じている。

いつの間にか中堅と呼ばれる年齢になって思うのは、若い方々にはこの AHA のような大規模な国際学会からの強烈な刺激を、できる限り早い時期に体感してほしいということである。医学生や初期研修医の頃でも早すぎることはない。そして AHA に参加してきた！本場のディズニールンドに行ってきた！などと周囲に自慢して終了、ではなくて、多少背伸びしてでも世界各国からの参加者の方々とも、日本人研究者の方々ともどんどん交流し、それを基に磨きあげられた研究内容を論文としてしっかり世に出すところまで頑張してほしいものだ、勝手ながら願っているところである。

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