

COE 国際シンポジウム “心機能：ゲノム，蛋白，機能におけるトピックス” を開催して

国立循環器病センター研究所長 菅 弘之

新世紀初頭の2001年2月8, 9両日, 大阪千里ライフサイエンスセンターにて, COE International Symposium “Cardiac Function—Osaka 2001—: Topics in Genomics, Proteomics, and Physiomics (心機能 大阪2001 : ゲノム, 蛋白, フィジオームにおけるトピックス)” を開催した。発端は, 松尾壽之名誉所長から, 私が昨年4月に古巣である国立循環器病センター研究所(1980年代を中心に心臓生理部長を4年, 循環動態機能部長を9年間務めたことがある)に所長として戻ってきた機会に, 私の専門とする心機能の分野で, ポストシーケンス時代を先取りするような国際シンポジウムを開催してみたらどうかとの勧めを受けたことに始まる。松尾名誉所長は, 宮崎医大教授時代の1989年に, 生体内情報伝達に係わる超微量ペプチドの研究, 特に心房性ナトリウム利尿ホルモンの構造と機能に関する研究で, 学士院賞を受賞されている。その後当センター研究所長を務められ, 1993年に当センターが科学技術庁科学技術振興調整費による我が国初の中核的研究拠点COE (Center of Excellence) に選ばれ, そのプロジェクト「生体内情報伝達機構および制御機構の解明」のリーダーを務められた。名誉所長は現在そのプロジェクトの2期目のリーダーを務めておられる。

今や, ヒトゲノム読み取り計画もほぼ完了し, ポストシーケンス時代は当に機能や構造ゲノム学 (functional and structural genomics) から個体機能との相関までをカバーすべき段階になろうとしている。そこで, 私がライフワークとして東大大学院時代から30余年没頭してきた心機能という循環器病における一つの中心的課題を巡っ

て, ゲノムから統合機能, 再生医学まで広い視野からスポットライトを当ててみようと思いついたのである。開会の辞では主催側代表として山口武典総長にこのシンポジウムの背景を含めてご挨拶を戴き, 引き続き私が図1を示しながら, 本シンポジウムの目的を説明した。

ゲノム学 (genomics) から心機能を眺める目的の第1セッションでは, ハーバード大RJ Hajjar 助教授から, 不全心機能の病因として重要な心筋細胞内カルシウム動態不全の治療に結びつく期待される筋小胞体カルシウムポンプ機能改善のための遺伝子操作について学んだ。次いで, 京大循環内木原康樹博士から, 個々の筋節の収縮にはその局所でのカルシウムスパークが不可欠であることを学んだ。次にUCSD 留学帰国後の新進気鋭の東京女子医大心研南沢享博士から, フォスフォランバン遺伝子ノックアウトが心筋症発症予防に繋がる可能性を学んだ。最後に慶応大工学部の富田勝教授から独創的E-Cellによるシミュレーシ

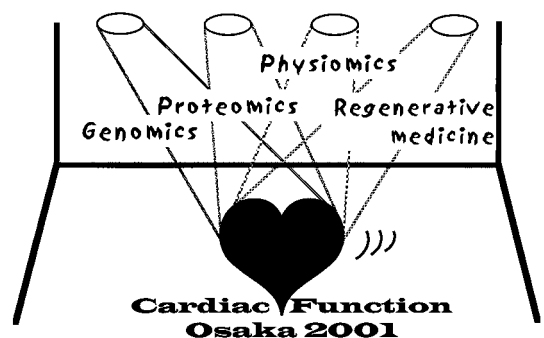


図1. 心機能に当てられたゲノム学, 蛋白科学, 生理機能学, 再生医学のスポットライト

オンが個々の遺伝子機能と要素統合産物としての細胞機能とを関連づけて理解するのに非常に有益であることを学んだ。

第2セッションでは、ペプチド学 (peptidomics) から心機能を眺める目的で、当センター心臓内科医師の新進気鋭の永谷憲歳博士から、当研究所の寒川賢治生化学部長 (松尾名誉所長の筆頭直弟子) が発見した生理活性物質アドレノメデュリンが、心筋エネルギー消費を増加することなく末梢血管拡張、冠血流増加、心収縮性と心拍出量増加をもたらして、慢性心不全治療効果が大であることを学んだ。当センター石田良雄放射線科医長から心不全における様々な生化学的病態を *in vivo* 評価出来る SPECT や PET の進歩について学んだ。阪大第一内科野出孝一博士からは、虚血心において内因性 NO が心筋好気性代謝、冠循環改善を惹起して、心収縮性改善に繋がることを学んだ。次いでこの分野の大御所ベルギーの DL Brutsaert 教授からは、心内膜および冠血管の内皮から分泌される様々な生理活性物質が、当初予想されていた以上に心筋の収縮性、律動性や成長に深く関わっていることを学んだ。

第3セッションでは、蛋白科学 (proteomics) から心機能を眺める目的で、東大循内杉浦清了博士から新しい *in vitro* 実験系を用いてのミオシンアクチン動力学と収縮蛋白ミオシン重鎖軽鎖アイソフォームとの対応を学んだ。SPring-8 (播磨にある高輝度放射光施設) 八木直人主席研究員からは、拍動心筋の X 線回折像から収縮蛋白動態と発生張力との関係が解明されつつあることを学んだ。米国バーモント大循内の M LeWinter 教授からは、Dahl 食塩感受性ラット心臓を用いて、太いフィラメントではなく細いフィラメントのアイソフォーム変化が、心筋のカルシウム感受性低下とクロスブリッジ動特性低下の原因であることを学んだ。

夕刻の立食形式のリセプションでは、松尾名誉所長に当センターにおける COE 研究の歴史を話していただき、尾前照雄名誉総長に歓迎のご挨拶を戴いた後、ギリシャ語でのシンポジウムの本来の意味に帰って、シンポジストと参加者とが親し

く、飲み、食べ、大いに語らい、親交を深めた。

2日目の第4セッションは第3のPart IIであり、慈恵医大生理栗原敏教授から、クロスブリッジ運動が負帰還的にトロポニンCのカルシウム感受性に影響を与えることによる興奮収縮連関の複雑さを学んだ。この分野における大御所の米国イリノイ大生理生物物理の RJ Solaro 教授からは、収縮に関連する収縮蛋白、調節蛋白などのアイソフォームを遺伝子操作動物で様々な発現させて、統合的収縮機能に影響を与える要素を見出す方法論とその成果を学んだ。米国ジョンスホプキンス大循内 DA Kass 教授からは、不全心の成因における神経性体液性諸因子 (アンジオテンシン II, メタロプロテイナーゼ, コラゲナーゼ) の役割に関する最新の実験成果を学んだ。

第5セッションでは、生理機能学 (physiomics) から心機能を眺める目的で、当研究所循環動態機能部 (砂川賢二部長) 杉町勝室長からは、心室壁局所の動的粘弾性特性の新しい振動計測法による成果を学び、当センター循内の後藤葉一医長からは、虚血不全心と虚血後不全心との力学的エネルギー学的差異を学び、奈良医大生理高木都教授からは、イヌで完成されてきた心力学エネルギー学的概念とその計測法を遺伝子改変や疾病モデル動物が得やすいラット、マウスへの応用上の問題点とその解決法を学んだ。

第6セッションは、第5のPart IIであり、菅がこれまで30年にも渡り確立してきた心力学エネルギー学的概念 (心収縮性指標 Emax と心エネルギー指標 PVA) を、過去9年間の岡大生理教授時代にさらに発展させて得られた、丸ごと心での興奮収縮連関に動員される総カルシウム量の定量法をまとめた。次いで岡大生理及び川崎医大 ME 梶谷文彦教授からは、マクロスコープ法による心筋内微小循環の局所における力学的諸因子と血流量との関係を学んだ。当研究所盛英三心臓生理部長からは、心筋内心筋虚血による収縮不全と、その血管再生法循環改善による治療法に関しての最新成果を学んだ。

最終の第7セッションでは、再生医学から心機能を眺める目的で、先ず慶応大内科福田恵一講師

MACRO-MICRO CROSSTALK THROUGH CARDIAC FUNCTION

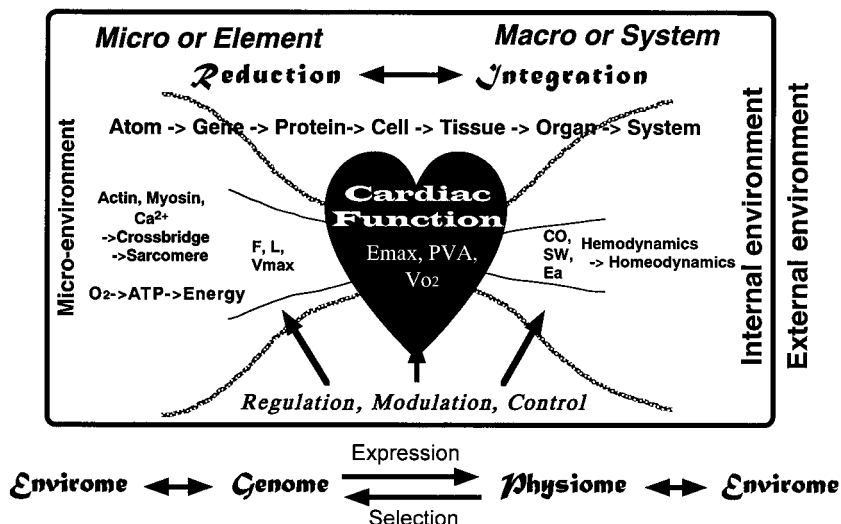


図2. 心機能を介しての要素（マイクロ，要素還元）と個体機能（マクロ，統合）との連関．共に環境に囲まれている．遺伝子は機能発現に責任を持つが，環境への個体機能の適合の有無が，遺伝子を選択，淘汰する．

から，骨髄幹細胞から分化して得られる拍動心筋原細胞群の生物学的，生理薬理学的特性を学んだ．当研究所バイオサイエンス部（森崎隆幸部長）の日高京子室長からは，胚性幹（ES）細胞から分化する心筋原細胞の同定法とその分画収率改善法に関する最近の進歩について学んだ．京大胸部外科米田正始教授からは，慢性不全心の代替治療法としての細胞移植の試みについての最新の実験成果を学んだ．最後にカナダモントリオール大外科RCJ Chiu教授からは，これまで精力的に挑戦してきた心筋再生のための骨格筋原細胞や幹細胞の移植法の最新成果について学んだ．そこでは移植細胞の立体構造（tensegrity）を完成させるための微小隣接環境（microenvironment）の重要性が指摘された．

それぞれのセッション中の質疑応答以外に，企画に加わってもらった心臓生理部盛部長の発案により，初日，二日目の最後にその日中の全体にわたる横断的総括の場を Grand discussion として設けた．初日はゲノム学から蛋白科学の前半までで

あったので，心機能という統合臓器機能との距離が大きくなり，発表およびセッション直後の質疑応答も，心機能との関連でなされたものは比較的少なかった．しかし，Grand discussion では，心機能に関わる要素は非常に多く，ゲノムという生体設計情報から，ゲノム機能である蛋白，ペプチドなどの構造構成あるいは生理機能物質を經由して，どのようにして統合的（integrative）に細胞，組織，臓器機能が表れ，修飾，制御，調節されるかを，今後いかにして研究を進めて行くかに関して，当日各セッションの座長を務めてもらった Kass, Brutsaert, LeWinter 教授らから幾つかの重要な提言があった．基本的には，依然として要素還元（reductionistic）レベルで要素と全体の関係を着実に研究，解明してゆく必要があることと並んで，モデル化，シミュレーションを用いて，要素群と全体との関係を論理的に明らかにしてゆきながら，実験結果と比較をしてゆく必要があるということであった．

二日目は蛋白科学の後半から，生理機能学を経

て、再生医学 (regenerative medicine) までカバーしたので、初日に比べて心機能との距離が近く、発表およびセッション直後の質疑応答も心機能と直結したものが多かった。Grand discussionでは、私が予め用意しておいた図2を示しながら、今回焦点を当てた心機能も、生体が全ての環境因子 (envirome) に適合して生存し繁栄してゆくためには、循環系に整合性がある、さらにホメオスターシス維持に適さない限りは、QOLが低下するだけでなく、生存も危ぶまれること、それが生殖年齢前に起これば、その心機能を責任を持って発現したゲノムまでが自然淘汰されてしまうこと、しかもゲノムも内部環境によって発現が制約され、場合によっては淘汰される運命にあること、従ってゲノム機能も与えられた環境下での個体全機能との対応で意味付けられなければ意味がないこと、等々の考え方が今後の研究で重要であろうと締め括った。

ポスターも全国から20件応募があり2日間にわたって展示され、昼食前後や休憩時間に熱心な質疑応答がなされていた。心機能計測機器取扱店

も機器展示に加わってくれた。また初日前夜には内外のシンポジストと座長を迎えてのGet-together party、2日目終了後は同じメンバーでのFarewell partyを開催し、話に花が咲いた。会費はCOEシンポジウムでは無料とする事になっており、一般参加者は基礎医学、臨床医学、製薬企業などから幅広く80名という盛況であった。

今回のシンポジウムは、限られた予算、時間の制約上、心機能に関する全ての研究分野 (電気生理、薬理学、循環調節、人工心臓など) を網羅することは出来なかったが、このような一つの統合機能に焦点を当てて、異なる分野の研究者が一堂に会し横断的に密度高く発表討論する場は比較的珍しいと思われる。その点でポストシーケンス、SNP、ゲノム創薬、再生医療などがマスコミ上でも取り上げられる時代にふさわしいシンポジウムであったと自負している。このようなシンポジウムに積極的に参加頂いた内外のシンポジスト、座長、ご来賓、ポスター発表者、一般参加者、当研究所からの会場係など全員に感謝申し上げたい。(mail to: hsuga@ri.ncvc.go.jp)