

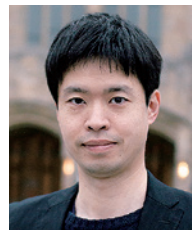


スフィンゴシンキナーゼ1に焦点を当てた 血管の弾性線維異常の解明

Yale 大学心臓血管研究センター

齋藤 純一

(第25回 日本生理学会奨励賞)



この度は日本生理学会奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。

私は小児科の臨床に携わる中で、動脈管開存症の臨床試験に参加し、現行の治療薬が動脈管の閉鎖に必要な血管リモデリング（細胞外基質の変化や平滑筋細胞の増殖）を誘導しないことを認識しました。これら血管リモデリングに焦点を当てた治療薬を見出すために、横浜市立大学の循環制御医学で基礎研究を開始しました。

博士研究は、石川義弘教授および横山詩子教授のご指導の下で、動脈管の弾性線維の研究を行いました。これまでに動脈管では弾性線維の形成が少ないことが報告されていましたが、私の研究ではさらに、ヒトとラットの動脈管で内弾性板が積極的に破壊されていることを明らかにしました。これらを通じ、動脈管では破壊された弾性線維が、平滑筋細胞（SMC）の蓄積を誘導するとの着想を得ましたが、それらを結びつける機序が不明でした。動脈管の研究は、その血管サイズが小さいため、使用可能な網羅的解析や遺伝学的ツールに限りががあります。これらを克服するために、私は弾性線維の主要構成タンパクであるエラスチンを欠損させたマウス（*Eln* (-/-) マウス）に着目しました。重要な点は、*Eln* (-/-) マウスの表現型である大動脈狭窄（*elastin aortopathy*）は、弾性線維の欠損やSMC増殖などの多くの所見が、生理的な動脈管閉鎖と共通していることです。私は、弾性線維の欠損がどのようにしてSMC増殖を誘導するかを明らかにするために、動脈管の研究は行っていないものの、*elastin aortopathy*、マウス遺伝学が専門であるDr. Greif研究室（米国Yale大学）に留学しました。

留学先での最初の標的分子は、Notchシグナル

を活性化させる *Presenilin* であり、その遺伝的欠失により *elastin aortopathy* が改善することを発見しました (*iScience*, 2024)。次の標的分子は日本生理学会大会で発表させて頂いた *Sphingosine kinase 1* (*Sphk1*) です。マウス大動脈ではエラスチンが胎生14日から発現しますが、私は網羅的解析により胎生15.5日の *Eln* (-/-) マウスの大動脈SMCで *Sphk1* が最も増加している分子であることを見出しました。重要な点は、*Presenilin* を含めて、これまでに報告されている分子は胎生15.5日の *Eln* (-/-) マウスの大動脈ではまだ増加しておらず、*Sphk1* 増加がエラスチン欠乏に対する初期の変化である可能性が示唆されていることです。*Sphk1* を阻害すると、エラスチン変異大動脈および野生型の動脈管におけるSMC増殖が有意に抑制されることから、現在のプロジェクトは、エラスチン欠乏とSMC増殖を結びつける中核的な機序を明らかにしています。

振り返ってみると臨床医としての立場から基礎研究の分野に移る際には大変な苦労もありましたが、今ではすっかり基礎研究の奥深さに魅了されており、末尾になりますが、これまでご指導頂いた先生方に改めて心より御礼申し上げます。

略歴

- 2009年 東京都立小児総合医療センター、小児科
- 2012年 神奈川県立こども医療センター、新生児科
- 2016年 横浜市立大学医学部、循環制御医学、助教
- 2019年 米国Yale大学、心臓血管研究センター、博士研究員