

前置き

小児循環器医学における分子生物学的研究の発展に向けて

京都府立医科大学大学院医学研究科発達循環病態学
「小児心血管分子医学研究会」代表世話人
浜岡 建城

近年、小児循環器領域における臨床成績の向上には著しいものがある。特に、臨床診断や外科治療のほか、内科的治療法の進歩に目覚ましい発展がみられている。一方、これらの進歩をさらに加速させ、今後期待されている細胞医療、分子標的医療のほか、再生医療や遺伝子医療をも視野に入れた新たな医療を導入していくためには、細胞・分子・遺伝子レベルからのエビデンスに基づいた病態解明や治療法開発に関する研究が求められる。そして、それを支える分子生物学的な面からの基礎的研究の充実が必須である。しかしながら、本邦での小児循環器領域における基礎的研究は期待されるほど進んでいないのが現状である。ちなみに、1990年のPediatric Research, Circulation, American Journal of Cardiologyに掲載された小児循環器関係の学会抄録423題の調査では、臨床系72.6%・基礎研究27.4%の比率であった。一方、2003年の日本小児循環器学会学術集会の抄録集から演題総数517題を同様に分けてみると、90%が臨床系で基礎研究は10%にすぎず、基礎研究面からの演題の割合は1990年の米国での半分以下にすぎなかった。もちろん、研究の質を厳密に検討したものではないが、比率からみると基礎研究のさらなる推進を図る必要があるであろう。特に、近年各方面において急速に発展している分子生物学的な基礎研究はまだまだ少ない。

今回、「小児心血管分子医学研究会」の宿題報告として掲載された勝部らの論文(「未熟心筋の虚血抵抗性機序の解明 ATP感受性Kチャンネルの役割」)は、虚血に対して未熟心筋が成熟心筋に比して抵抗性を有していることについて、心筋保護作用を有するATP感受性Kチャンネルに焦点を当ててその機序を検討した研究であり、その電流密度の大きさが発現機序に深く関係していることを示したものである。このような分子生物学的な研究はわれわれの身体がどのような機構で機能しているのかという点を含めて、各病態の発現メカニズムを理解するうえで客観的かつ本質的な情報を与えてくれる。

言うまでもなく、われわれの身体はそれぞれ特殊な役割を担った器官や組織がお互いに関係し合っ一つの社会を作り上げている。そして、それぞれの器官や組織も、それぞれ特殊な役割を担った約60兆もの細胞が互いに関係し合っ作り上げているものであり、さらに、細胞の中は分子と分子が作り上げた社会となっている。われわれ生き物の分子が生き物でない分子(コンクリートやガラスなど)と大きく異なる点は、それぞれの分子が特定の役割(機能)を持っていることと、分子同士が単なる物理化学的な相互関係だけではなくそれぞれが生き物のように振る舞いながら相互関係を結んでいる点である。その意味で、器官・組織あるいは個体におけるphenotypeといえる種々の病態を正確に理解するためには分子レベルでの病態解明が必要になるのである。

さて、細胞内における分子(糖質・脂質・蛋白質・核酸)の中で特に重要な分子である蛋白質の相互関係は、協力関係であり、また上下関係を持っている。この蛋白質は、細胞を支持する「細胞骨格」や生体内での化学反応を営む「酵素」など、生命活動の主要な担い手であり、細胞内外からの情報を伝達しながら互いに刺激し合っ一連の化学反応を営んでいる。特に、この上下関係を持った相互関係が健康な生命の維持に重要となり、刺激と阻害がバランスよく行われている。多くの疾患では、このような情報伝達の過程に問題が生じて、ある種の細胞や分子が暴走することになる。逆に言えば、われわれはその分子動態を利用して臨床的な診断を行ったり、その経路を刺激したり抑制することで治療を行うことが可能となるのである。

さて、臨床医学の発展における分子生物学的研究の重要性について私見を述べてきたが、目に見えない「分子」の役割や相互関係を明らかにすることで生命現象を解明しようとする分子生物学は、今後も研究の進展や新たな技術の開発によりさらに発展していくことは間違いない。その結果、種々の病態の解明とともに標的を定めることで診断精度や治療成績の向上に大きな効果を挙げていくであろう。また、生体内のおもな機能分子である蛋白質の設計情報を担う分子としてスポットライトを当てられているDNA, RNAに関するゲノム研究についても、いまだ生命現象のごく一部の側面であるものの医療との接点として研究の焦点となってきている。そして、生命の神秘の一端を垣間見たり、「生命現象はすごい!」と感動する場面にも遭遇しながら、われわれの学術的な好奇心をさらに掻き立

てしていくものと期待される。

終わりにあたり、心筋・血管・肺などにおける各種病態をより客観的にかつ正確に把握するとともに新たな診断および治療法を自分たちの手で開拓していこうという研究者の意識の高まりに合わせて、細胞・分子生物学的な知識を勉強し情報交換を行うための場として2003年から「小児心血管分子医学研究会」が活動しているので紹介したい。この研究会は「小児心血管生物学セミナー」を発展的に引き続いたもので、2004から日本小児循環器学会の分科会として認可されている。現在、年2回の会を開催して情報交換を図っている。内容としては、各世話人が各施設で行っている研究内容の紹介とその領域でのレビューを行う「宿題報告」と、その関連領域の分子生物学的研究を積極的にやっている第一線の研究者による「特別講演」の2つのプログラムを基本として構成されている。うち1回は、できるだけ多くの小児循環器医に分子生物学的医学研究の意義を理解してもらう機会を提供することを目的として、日本小児循環器学会総会の第1日目夕方にサテライトとして開催している。そして、臨床・基礎研究に興味を持っている若手医師および研究者を対象として、分子生物学研究の基本的な手技・方法論を講義するセッションもプログラムに組み込まれており、分子生物学研究の内容と意義が分かりやすく講義されているとして好評である。今後、細胞・分子生物学に関する基本的な知識のほか、実践的な実験技術(酵素蛋白測定法・培養技術・遺伝子導入・ノックアウト動物作成・免疫組織染色・ウエスタンブロット法・PCR法・RNA抽出, など)についての講義が予定されている。次回の第6回研究会は2006年1月6日に東京で開催される(日本小児循環器学会ホームページ<http://jspccs.umin.ac.jp/>を参照)。多くの小児循環器医の参加を期待したい。