

令和 2 年 8 月 31 日

若手研究者海外挑戦プログラム報告書

独立行政法人日本学術振興会 理事長 殿

受付番号 201980069

氏名

高貴原 淳

(氏名は必ず自署すること)

若手研究者海外挑戦プログラムによる派遣を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。
なお、下記記載の内容については相違ありません。

記

- 1.派遣先：都市名 アデレード (国名 オーストラリア)
- 2.研究課題名 (和文) : BMP pathway を標的とした肺線維症治療に関する研究
- 3.派遣期間：平成・令和 1 年 8 月 1 日 ~ 平成・令和 2 年 7 月 31 日 (366 日間)
- 4.受入機関名・部局名： アデレード大学健康科学部 Lung Research Program
- 5.派遣先で従事した研究内容と研究状況 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

慢性進行性の難治性肺疾患である肺線維症は、種々の要因により TGF- β pathway が活性化され、肺への線維芽細胞の集簇や細胞外マトリックス (ECM) の過剰産生を来すことが、病態の中心と考えられている。一方で同じ TGF- β ファミリーに属する成長因子である BMP は、TGF- β により誘導される線維化を抑制することが種々の疾患において知られており、肺線維症モデルに対しても BMP を投与することにより線維化が減少することが示されているが、臨床応用には至っていない。また、細胞表面にある BMP の受容体である BMPR2 については、肺線維症における機能や発現状況については不明な点が多く、その発現量をコントロールすることの意義もこれまで検討されていない。

留学先となった研究室では、同じく肺における線維化性疾患の一つである肺高血圧症のラットモデルに対して、アデノウイルスを用いて BMPR2 の過剰発現を誘導することにより、肺高血圧の改善をもたらせることを示してきた。また、アデノウイルスの代わりに、肺の病変部に集簇する性質のある血管内皮前駆細胞 (EPC) を使い、ex-vivo で EPC に BMPR2 を過剰発現させたのちにこれを動物モデルに投与することによって、ウイルスをベクターとして用いた場合と同様の治療効果が示されることを報告してきた。今回私は、このウイルスや EPC を用いた遺伝子治療による肺線維症治療の可能性を探るべく、実験を行っている。

派遣開始より 1 年が経過し、現状では TGF- β で処理を行った肺線維芽細胞にウイルスを用いた BMPR2 形質導入を行い、更に BMP を投与することによって、形質導入を行わずに BMP 単独の投与を行った場合と比較して、TGF- β により誘導される ECM の産生をより強く抑制することが示された。このことが動物実験でも示せるか、また in vitro でウイルスベクターの代わりに遺伝子改変 EPC から抽出したエクソソームを用いても同様のことが言えるかについては、研究を継続中である。

6. 研究成果発表等の見通し及び今後の研究計画の方向性 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

本研究を中断なく継続するために、派遣期間終了後も引き続き派遣先で研究を行っている。派遣期間中はアデノウイルスによる細胞への形質導入実験を中心に行ってきたが、今後は遺伝子改変 EPC を用いた動物実験や、EPC より分泌されるエクソソームを用いた研究も盛り込んでいく予定である。

また、派遣先の Paul Reynolds 教授は臨床・基礎医学両面でオーストラリアの肺線維症研究の第一人者であり、今回の留学で作られた交流を元に、今後は本研究のテーマに縛られることなく、私の日本の所属機関と多面的に共同研究を進めていく予定である。

来年 1 月まではこのままアデレード大学での研究を継続し、その後は日本に帰国して、今後 1 年以内に英文学術誌への論文投稿を行う予定である。また、一部のデータは来年以降の国際学会での発表を検討中であるが、新型コロナウイルス感染蔓延の影響により学会の中止や規模縮小が相次いでいるため、これについては今後の情勢をみて判断していく。

7. 本プログラムに採用されたことで得られたこと (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

元々私は大学院の 4 年間で、これまで臨床医として培ってきた技術や知識をより洗練し、医師として今後どういう将来を目指していくかを考える期間と捉えていた。研究者の視点でこれまで携わってきた医学の新しい側面を見られるだけでなく、海外生活の中で日本とは違うものの見方、考え方を学ぶ機会を得て、自分の視野を広げるために大学院生としての 4 年間で非常に有効に活用できていると感じている。

また、学生という立場を活かして、メインとなる研究プロジェクトとは別に、大学病院での臨床環境の見学や、現地の臨床医との交流を持つことができたことも、非常に貴重な経験であった。指導教授の紹介でオーストラリアの肺線維症研究に携わる研究者の集まりにも参加させていただくことができ、将来的に現在の専門分野をより極めていくための人脈形成にとってもメリットの大きい滞在であったと考えている。

英語力に関しては、スムーズなコミュニケーションをとるにはまだまだ不十分と言わざるを得ないが、片言ながらも学術的な会話を専門家同士で交わしていくことに、少しは慣れてきたと考えている。

オーストラリア滞在中は学生として研究活動に専念していたこともあり、収入は派遣元の名古屋大学からの定期的な奨励金のみであったが、こちらへの滞在期間全てをカバーできる額ではなく、物価の高いオーストラリアでの生活には十分ではなかった。本プログラムに採用され、財政的な援助を受けられたことで、当初より滞在期間を少し延長することも叶い、上記のような貴重な経験をする上で大きな助けとなった。このような貴重な留学の機会を与えてくださった日本学術振興会に、心より厚く御礼申し上げます。