

平成 30年 5月 14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 201780175

氏 名 山口 陽平
(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 フライブルク (国名 ドイツ)
2. 研究課題名 (和文) : 心筋細胞における機械受容メカニズムの電気生理学的研究
3. 派遣期間: 平成 29年 10月 24日 ~ 平成 30年 4月 25日 (183日間)
4. 受入機関名・部局名: フライブルク大学心臓センター・実験心血管医学研究所
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)

フライブルク大学心臓センター実験心血管医学研究所での6ヶ月の滞在期間中に次の2つの研究に従事した。はじめに、派遣先機関のバイオバンクから提供されたヒト心筋組織から酵素処理によって心筋細胞及び心筋線維芽細胞を単離し、それらの細胞に対してパッチクランプ下に陰圧を負荷し、伸展誘発性電流を測定に挑んだ。細胞単離条件の検討にかなりの時間が取られ、結果として心筋細胞における伸展誘発性電流の再現性の良い測定は難しかったが、心筋線維芽細胞における伸展誘発性電流の測定に成功し、その反応が機械受容チャネルであるPiezo1によって生じていることが示唆された。次に、Piezo1由来の伸展誘発性電流が遺伝性球状赤血球症由来の変異によりどのように影響を受けるかをヒト胎児腎細胞に強制発現させて調べた。5種類の変異Piezo1を使用して、伸展誘発性電流を測定したところ、2種類の変異Piezo1は伸展誘発性電流に全く影響しなかったが、3種類の変異Piezo1は伸展誘発性電流を1.5倍から2倍ほど増幅させる機能獲得していることが明らかとなった。この成果は、Piezo1の機械感受性メカニズムの解明に一石を投じる可能性がある。

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)

今回の留学期間を通じて、心筋線維芽細胞における伸展誘発性電流の測定に成功し、その電流が Piezo1 によって生じていることが示唆された。この成果は、心筋線維芽細胞のメカノセンシングにおいて Piezo1 が重要な働きをしていることを示している。今後は、圧負荷といった慢性的なメカニカルストレスによって生じる心筋リモデリング、特に心筋線維化において、Piezo1 がヒト心筋線維芽細胞をどのように活性化させ、線維化現象を引き起こしているかをヒト由来の心筋線維芽細胞及び心筋組織切片を用いて明らかにする予定である。この研究を継続させるために、再度派遣機関への留学を検討中である。さらに、もう一つの従事した研究の中で、3 種類の変異 Piezo1 が伸展誘発性電流を増幅させる機能獲得を起こしていることが明らかとなった。これらの Piezo1 の変異が、低～高頻度刺激による Piezo1 の Rundown メカニズムにどのように影響しているかを調べたが、派遣期間内では十分な成果が得られなかった。この点については、派遣機関の共同研究者が実験を引き継いで行う予定である。この実験結果が得られた後、今回の留学期間に行った実験結果と共に Piezo1 の機械感受性メカニズム研究の論文としてまとめ、著名な国際誌への発表及び国際学会での発表を行う予定である。

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)

研究に関して得られたことは、大学院在学中の研究室では学ぶことが難しかったパッチクランプ下における細胞への伸展負荷実験法を専門家の元で学べたことである。受入研究先の共同研究者は機械受容チャネル Piezo1 の専門家であり、これまでに心臓だけでなく腎細動脈等での Piezo1 の機能研究において優れた研究実績がある。その元でプレシャークランプ法による伸展誘発性電流記録について学び、トラブルシューティングも含め、実験系について多くのノウハウを習得することができた。この点は、今後心筋における機械受容メカニズムの研究をさらに発展させたいと考える派遣者としては非常に有益なものであった。

研究以外においては、ヨーロッパの研究者の研究への取り組み方（働き方）を肌で感じる事が出来た。現在日本では「働き方改革」と称して、日本人の働き方の見直しが迫られている。派遣先研究所では、夜 6 時頃には研究所内にほとんど人がいない状態となっている。そのため、日中の限られた時間内で優れた成果を出すために、頻繁に建設的な議論を行い、研究背景の異なる様々なメンバーのアイデアを取り入れることで、非常に独創的なアイデアを短時間で生み出す努力をしていた。そうすることで、週末やバケーションといった休息をしっかりと取ることができ、英気を養うことで、更なる素晴らしいアイデアの創造へと至る好循環ができあがっていると感じた。これは今後の自分の研究へのスタンス（働き方）に非常に影響するものであり、このような理想的な姿勢に一步でも近づくように日本でも努力していきたい。