

**京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書**

2019年 8月 3日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団
会 長 藤 洋 作 様

所属部局・研究科 循環器内科

職 名・学 年 医員

氏 名 木村 昌弘

助 成 の 種 類	2019年度 ・ 国際研究集会発表助成	
研 究 集 会 名	Basic Cardiovascular Sciences Scientific Sessions (BCVS 2019)	
発 表 形 式	<input type="checkbox"/> 招 待 ・ <input type="checkbox"/> 口 頭 ・ <input checked="" type="checkbox"/> ポスター ・ <input type="checkbox"/> その他()	
発 表 題 目	Homeobox A4 Suppresses Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Switching as a Novel Regulator of YAP/TEAD Transcriptional Activity	
開 催 場 所	アメリカ合衆国 ボストン	
渡 航 期 間	2019年 7月 27日 ～ 2019年 8月 2日	
成 果 の 概 要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有()	
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	25万円
	使用した助成金額	25万円
	返納すべき助成金額	0円
	助 成 金 の 使 途 内 訳	学会参加費用 約10万円
		渡航関連費 約5万円
滞在関連費 約10万円		
当財団の助成について	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 今回の助成頂いたことで、有意義な学会発表を行う事ができ、感謝申し上げます。 このような助成があるお陰で、日本の臨床・基礎研究が成り立っていると実感しました。	

成果の概要

医学研究科循環器内科学
医員 木村昌弘

【学会の概要】

学会名:2019 年 Basic Cardiovascular Sciences Scientific Sessions (BCVS 2019)

開催地:アメリカ合衆国 ポストン

開催期間:2019 年 7 月 29 日~2019 年 8 月 1 日

【学会内容】

BCVS は毎年 8 月頃に、アメリカ国内で開催される循環器基礎研究に関する学術集会である。世界各国から医師・研究者が参加し、基礎研究分野の学会としては循環器領域で世界最大の学術集会であり、まだ論文になっていない unpublished な研究も数多く発表され、研究者同士の交流の場となっている。今年度は、開催地がポストンということもあり、例年より多くの 1000 題近い演題発表がなされ、日本からの参加者も過去最大の 100 人近くと、非常に活況であった。口頭発表のセッションでは世界のトップラボより高名な研究者が最新の知見を報告し、また質疑応答も非常に活発なものであった。

本学会では、近年の循環器領域のトピックスでもある心機能の保たれた心不全 (HFpEF) に対する動物モデル・治療法の開発、心臓の代謝・ミトコンドリア機能の解析、iPS 細胞や direct reprogramming による心筋再生治療、褐色脂肪細胞と循環器病のクロストーク、単細胞 RNA seq による新たな病態理解、循環器病ゲノミクスへの AI の応用、心臓線維芽細胞の新たな機能と心臓線維化をテーマとした演題が多く、最先端の循環器研究の潮流を肌で感じることができた。私が研究領域としている Hippo signaling pathway に関しても、数多くの演題が発表されており、特にポスターセッションは研究者同士が顔を合わせて議論できるように十分な時間が確保されており、世界中の研究者と活発な議論を交わすことができた。また、日本人研究者の交流会も開催され、お互いに人脈を広げることができ、非常に有意義な 4 日間であった。

【発表の内容】

私は、学術集会の 1 日目(7月 29 日)にポスターセッションにて、発表を行った。

Hippo signaling は近年報告された、臓器サイズを規定する新たな pathway である。細胞は、細胞外環境や細胞接触からのシグナルを受けると、Hippo signal を構成するいくつかのキナーゼカスケードを介し、最終的に YAP という転写共役因子の細胞内局在が制御される。YAP は核内で TEAD という転写因子を活性化し、下流の細胞増殖に関する遺伝子の発現を亢進させる。すなわち、転写因子複合体 YAP/TEAD は Hippo signal の最終的な effector として、強力に細胞増殖を誘導する。この YAP/TEAD の活性調整により臓器のサイズが適正に保たれるが、YAP/TEAD が異常活性化すると癌をはじめ様々な病気を引き起こす。近年、循環器病領域でもこの YAP/TEAD の重要性が明らかとなり、YAP/TEAD の異常活性化が肺高血圧や動脈硬化などの血管リモデリングに関与することが報告された。

血管リモデリングの分子背景の一つに血管平滑筋細胞の形質転換がよく知られている。血管平滑筋細胞は定常状態では収縮型と呼ばれ、血管平滑筋マーカー遺伝子を発現しているが、病的状態になると、血管平滑筋マーカーの発現低下と細胞増殖・遊走能が亢進し、合成型と呼ばれる形質となる。YAP/TEAD はこの血管平滑筋の病的形質転換を誘導するが、YAP/TEAD を制御する因子については解明されていない。今回、我々は YAP/TEAD 活性を GFP 蛍光で可視化できるレポーター細胞を構築し、shRNA ライブラリーを用いて YAP/TEAD 活性を制御する遺伝子を網羅的に探索した。その結果、血管で発現の多い HOXA4 が YAP/TEAD 活性を抑制し、血管平滑筋の病的形質転換を抑制していることを見出だした。実際、HOXA4 ノックアウトマウスでは頸動脈障害後の病的血管リモデリングが増悪していた。さらに、そのメカニズムとして HOXA4 は TEAD と結合することで、YAP-TEAD 結合を阻害し、YAP による TEAD の転写活性化を抑制していることを見出し、これらの結果を今回ポスターにて発表した。

当日の発表では、海外の研究者より様々な質問・コメントを頂くことができ、自分の研究の問題点や課題などが浮き彫りとなり、今後の研究にとって非常に価値あるものとなった。また、今回の発表は 2019 Paul Dudley White International Scholar に選出して頂き、また学会のホームページ上で FEATURED BCVS SCIENCE and videos from AHA's Science News team に紹介して頂いた。

【謝辞】

今回、BCVS 2018 への参加、研究成果の発表は貴重な経験となりました。このような機会を与えてくださった京都大学教育研究振興財団に心より御礼申し上げます。