

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：34512

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B））

研究期間：2020～2023

課題番号：20KK0219

研究課題名（和文）心房中隔欠損症に伴う肺動脈性肺高血圧症の分子疫学的国際共同研究

研究課題名（英文）International Collaboration of Molecular Epidemiological Research on Pulmonary Hypertension Associated with Congenital Heart Disease

研究代表者

江本 憲昭（Emoto, Noriaki）

神戸薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30294218

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、心房中隔欠損症に伴う肺高血圧症に着目して、日本とインドネシアの国際共同研究として、疫学データの収集・解析、学校心臓検診システムの確立と有用性評価、新規原因遺伝子と創薬標的の探索に取り組むことを目的とした。疫学データ収集・解析については、現時点で約2,400例の症例を登録し、その一部を論文として発表した。インドネシアにおける学校心臓検診システムに関しては計6,100例あまりの心臓検診を実施し、検診システムを確立した。新規原因遺伝子同定と創薬標的の探索については、141例の全エクソンシーケンシングを実施し、先天性心疾患の原因遺伝子として報告されている遺伝子に新規の変異を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

成人先天性心疾患に対する医療は世界的に大きな変革期を迎え、新たな臨床エビデンスの構築や分子レベルでの病態解明が社会的急務である。世界で唯一、学校心臓検診システムが確立し膨大なデータを有し、また最先端の生命科学研究のシステムが確立しているわが国と、膨大な症例数を有し、国を挙げて生命科学研究の導入を図るインドネシアとの間で、これまで培った予備的研究成果をさらに発展させたことが本研究の強みである。本研究の成果は、心房中隔欠損症に伴う肺高血圧症の診療の改善に貢献することが期待される。今後、インドネシアにおける基礎臨床融合国際共同研究拠点に発展すれば自律的かつ持続的な共同研究体制の構築が期待される。

研究成果の概要（英文）：This study, as an international collaborative study between Japan and Indonesia, focused on pulmonary hypertension associated with atrial septal defect, and aimed to collect and analyze epidemiological data, establish a school heart screening system and evaluate its usefulness, and search for new causative genes and therapeutic targets. Regarding epidemiological data collection and analysis, approximately 2,400 cases have been registered to date, some of which have been published. Regarding the school heart screening system in Indonesia, a total of over 6,100 heart screenings have been performed, and the screening system in Indonesia has been established. Regarding the identification of new causative genes and the search for therapeutic targets, full exon sequencing was performed on 141 cases, and novel mutations were found in genes reported as causative genes for congenital heart disease.

研究分野：循環器内科学分野

キーワード：肺高血圧症 心房中隔欠損症 学校心臓健診 インドネシア 成人先天性心疾患

1. 研究開始当初の背景

心房中隔欠損症 (atrial septal defect: ASD) は、先天性心疾患の中で最も頻度の高い疾患である。ASD 患者の大半は幼少時にカテーテルや外科的手術で欠損孔を修復する根治的治療を受ける。しかし、一部の ASD 患者は未治療のまま成人期を迎え、さらにその一部は重症の肺高血圧症 (pulmonary hypertension: PH) をきたす。一旦、重症の PH を発症すると、根治的修復術は不可能となり、心不全をきたして死に至ることになる。近年、PH に有効な治療薬が次々に登場し、生存率の改善が認められるようになりつつあるが、「ASD 患者のうち、どのような患者が PH をきたしやすいのか？」や「どのような患者に PH 治療薬や根治的修復術の適応があるのか？」など多くの疑問が未解決のままである。

研究代表者は、明確な治療ガイドラインが確立していない先天性心疾患由来の PH に対し、将来の最適治療法を推奨できる明確な臨床エビデンス構築を目指すこと、また先天性心疾患由来の PH の病態形成に関わる分子機序を明らかにすることを目的とした臨床・基礎融合研究に精力的に取り組んできた。

研究代表者は、2014 年～2017 年に日本学術振興会 二国間交流事業に採択され「未根治心房中隔欠損症における肺高血圧発症メカニズムの解明と治療法最適化への応用」をテーマにインドネシアとの間で共同研究を実施し、ASD 患者における PH 発症のリスク要因を明らかにすることができた。さらに本研究で得られた新たな知見として、インドネシアでの学校心臓検診システムの早期確立・普及の必要性が明らかとなった。

そこで、研究代表者は、2016 年～2019 年に科学研究費補助金 基盤研究 (B) 海外調査研究として「インドネシアへの日本型学校心臓検診システム導入による心房中隔欠損症の分子疫学研究」という研究課題に取り組んだ。本研究において、学校心臓検診のトライアルを実施しシステムが稼働可能なことを確認した。

これらの研究の結果、解決すべき新たな疑問点として、「現在の医療状況における ASD-PH に対する治療方針は？」、「学校心臓検診の費用対効果含めた有用性は？」、「日本とインドネシアで ASD-PH の病態は異なるのか？」が浮かび上がってきた。

2. 研究の目的

本国際共同研究は、先天性心疾患および合併症としての PH に関して、臨床疫学データの収集・解析、学校心臓検診システムの確立と有用性評価、新規原因遺伝子と創薬標的の探索、基礎研究環境整備に取り組み、最終的に先天性心疾患に関する基礎臨床融合国際共同研究拠点の形成を目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

本国際共同研究では、3 つの課題について研究を遂行した。

課題 1: ASD-PH に関する臨床疫学データ収集・解析

ASD-PH の診療にあたり日本で直面する臨床上の疑問点に対して医学的エビデンスを持った回答を提供するための疫学研究を実施する。具体的には日本とインドネシアの両国の医療事情を勘案した上で共通するデータベースを作成し、インドネシアでの症例登録に使用する。

予備的研究では、ASD-PH の臨床像が日本とインドネシアとの間で大きく異なっていたため、まずは集積した症例から疫学的に「インドネシアにおける ASD-PH は日本と同じ病態と考えて良いのか？」という疑問に答える。

課題 2: インドネシアにおける学校心臓検診システムの確立ならびにその有用性の評価

学校心臓検診に関しては、2015 年 8 月に Kanisius Notoyudan Elementary School を皮切りに開始し、2019 年末の時点で 49 校、2,800 人の児童を対象として実施した。今回の研究では、引き続き学校心臓検診を継続し、2022 年度半ばまでに最終的に 5,000 人のデータを蓄積することを目標とする。

課題 3: ASD-PH の病態に関与する新規原因遺伝子同定と治療標的の探索

これまでのインドネシアとの共同研究で収集した患者検体については、ゲノム DNA を調製し、全エキソシーケンシングを実施し、現在解析を進めている。まずは、2020 年度中に先天性心疾患のこれまでに既報の遺伝子の変異有無を全て調べるとともに、PH に関連する遺伝子の変異有無を調べる。一連の解析システムが問題ないことを確認できたところで本格的に新規遺伝子探索に取り掛かりたい。臨床データと合わせて解析することで、ASD-PH と高い相関を示す遺伝子変異の探索を計画している。同時に新たに収集した検体についても同様のアプローチで解析を進める。

4. 研究成果

課題 1: ASD-PH に関する臨床疫学データ収集・解析

心房中隔欠損症に合併する肺高血圧症 (ASD-PH) に関する臨床疫学データ収集・解析については、インドネシアでの成人先天性心疾患に伴う PH の症例登録研究である COHARD Registry の一部として実施した。現時点で約 2,400 例の症例を登録し、うち 75% が ASD に伴う PH であ

った。日本の疫学データと比較して、性差には有意な差を認めないが、年齢層、肺動脈圧、肺血管抵抗生存率に大きな差を認めた。これらの差異が両国の医療環境の違いに起因するものか否かについては結論が導くことはできなかったが、少なくとも両国の ASD-PH の臨床像は疫学的には大きな違いがあることが判明した。

また、ASD のうち PH 合併の有無を心電図から判定する基準を作成し、論文として発表した。

課題 2：インドネシアにおける学校心臓検診システムの確立ならびにその有用性の評価

インドネシアにおける学校心臓検診システムの確立ならびにその有用性の評価として、インドネシア側スタッフが学校心臓検診を実施する予定であったが、Covid19 感染拡大のため学校がオンライン授業となり、また感染拡大防止の観点からも中断を余儀なくされた。しかしながら、現時点で当初の目標症例数の 5,000 例を超える 6,100 例あまりの児童の心臓検診結果を得た。現在、収集した心電図を用いて日本で提唱された心電図判定基準の妥当性の検討について準備を進めている。

課題 3：ASD-PH の病態に關与する新規原因遺伝子同定と治療標的の探索

ASD-PH の病態に關与する新規原因遺伝子同定と治療標的の探索については、症例 77 検体と対照 64 検体の全エキソンシーケンスを解析し、同定された遺伝子変異の病原性を解析した。その結果、ASD-PH に特異的な遺伝子変異を持つ新規原因遺伝子は同定できなかった。しかし、先天性心疾患の原因遺伝子としてすでに報告されている遺伝子にこれまでに報告されていない新規の変異を認めた。現在、この遺伝子変異の病原性を分子の構造解析および細胞生物学的なアプローチで検討中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hadwiono MR, Hartopo AB, Wasityastuti W, Anggrahini DW, Ryanto GRT, Emoto N, Dinarti LK.	4. 巻 13
2. 論文標題 Increased serum activin A level in congenital heart disease-associated pulmonary artery hypertension: A comparative study from the COHARD-PH registry.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pulm Circ.	6. 最初と最後の頁 e12280
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/pul2.12280	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Murni IK, Kato T, Wirawan MT, Arafuri N, Hermawan K, Hartopo AB, Anggrahini DW, Nugroho S, Noormanto N, Emoto N, Dinarti LK.	4. 巻 23
2. 論文標題 An electrocardiographic score to predict pulmonary hypertension in children with atrial septal defect.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Pediatr.	6. 最初と最後の頁 288
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12887-023-04102-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	加藤 太一 (Kato Taichi) (20422777)	名古屋大学・医学系研究科・准教授 (13901)	
研究分担者	片岡 雅晴 (Kataoka Masaharu) (20445208)	産業医科大学・医学部・教授 (37116)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	谷口 悠 (Taniguchi Yu) (80823046)	神戸大学・医学部附属病院・助教 (14501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
インドネシア	Universitas Gadjah Mada			