

令和元年6月7日現在

機関番号：34512

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05827

研究課題名(和文) 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

研究課題名(英文) Molecular epidemiological study of atrial septal defect by introducing cardiac screening system for primary school in Indonesia

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) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、心房中隔欠損症(ASD)に伴う肺高血圧症(PH)に焦点を絞り、その病態解明と治療法最適化への知見集積を目指した日本-インドネシア国際共同研究を実施した。期間中に、両国間の疫学データの比較、インドネシアにおける学校心臓検診システムの構築、新規バイオマーカーと創薬標的の探索、という3つの課題に取り組み、成果として両国におけるASD-PHの疫学の相違点を明らかにするとともに、今後解決すべき臨床課題を抽出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、臨床ニーズの高い成人先天性心疾患診療の新たなエビデンスの構築が期待でき、成果は先天性心疾患に伴う肺高血圧症にとどまらず、広く肺高血圧症全体における新たな病態の解明や治療標的の同定につながる可能性が期待される。同時に東南アジアを含めた発展途上国の保健衛生に大きく貢献できる。また、高価な内服薬、修復治療の必要性に対するエビデンスを構築することにより費用対効果に基づく医療経済的概念の構築に果たす役割は大きい。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate the pathogenesis of pulmonary hypertension (PH) in patients with atrial septal defect (ASD) by comparing the epidemiological and genetic data between Japan and Indonesia. First, we compared the epidemiological data of ASD-PH between Japan and Indonesia. We also performed preliminary medical check-up to identify undiagnosed ASD patients in Indonesian primary schools to establish cardiac screening system in primary school. Finally, by using comprehensive biomedical and genetic methods, we are currently working to identify novel biomarkers and therapeutic targets for ASD-PH.

研究分野：血管生物学、循環器内科学

キーワード：心房中隔欠損症 肺高血圧症 インドネシア 学校心臓検診 分子疫学研究

1. 研究開始当初の背景

昨今の肺高血圧診療内容の充実により多くの患者の生命予後改善が達成されつつある。しかし依然先天性心疾患由来肺高血圧患者の臨床上的問題は山積している。「先天性心疾患でどのような患者が肺高血圧を発症しやすいのか?」「修復術導入の至適時期」「Treat & repair アプローチの妥当性」など依然として明確な回答が得られていない課題が多い。一つの要因に先進諸外国における先天性心疾患由来肺高血圧患者の少なさがあげられ、神戸大学でも平成 17 年より登録された 280 名の肺高血圧患者のうち先天性心疾患由来はわずか 33 名(12%)を経験するのみであった。一方インドネシアは現在国を挙げて循環器の診療体制の整備を図っているが、これまでの歴史的背景から多くの先天性心疾患患者が未治療のまま放置されており、同国の肺高血圧症の原因第一位が先天性心疾患由来と、日本に比べ圧倒的多数の症例蓄積が可能であるという根本的医療背景の違いがある。

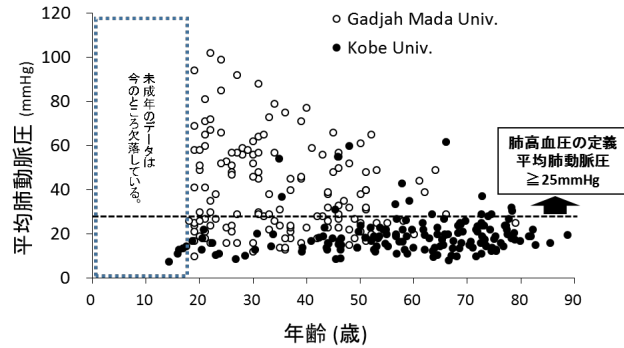


図1. 両国間のASD患者における年齢別血行動態比較
 インドネシア(ガジャマダ大学)でのASD患者の肺高血圧合併率は本邦(神戸大学)に比べ明らかに高頻度である。欠落している未成年のデータをインドネシアで集積すると共に、本邦の学校検診データと比較する。

そこで我々は平成 24 年より当研究室卒業生のガジャマダ大学循環器内科スタッフと共にインドネシアで心房中隔欠損症 (Atrial Septal Defect: ASD) 患者の系統的な臨床データベース登録作業に着手した。本プロジェクトは平成 26 年に JSPS 二国間交流事業として採択され、現在も精力的に症例集積を重ねており、インドネシア側ではプロジェクト開始わずか 3 年半で 260 名もの ASD 患者登録が完了した。過去 15 年間の神戸大学で経験した ASD 症例 180 名の臨床データを比較した所、興味深いことにインドネシア側での肺高血圧症や Eisenmenger 症候群合併頻度は本邦と比較して圧倒的に高いという結果を得た(図1)。小児検診システムが機能している本邦と検診システムが全くないインドネシアという異なる2つの医療環境の違いが肺高血圧発症頻度に大きく影響を与える可能性が浮き彫りにされ、インドネシアでの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。

しかし、同時に JSPS 二国間交流事業を行うことで、2つの新たな疑問点が浮上してきた。一つ目は“検診システムの有無のみが肺高血圧症の発生頻度を規定しているのか?”という疑問である。疫学データのみでは人種差や遺伝的背景の影響関与の評価が困難であり、血液・DNA サンプルを日本で解析することでより詳細な病態発生メカニズムの解明が必要である。さらにもう一つの疑問点は、“未修復 ASD 患者の肺高血圧 (ASD-PH) 発症は何歳頃から起こるのか?”である。図1が示すように JSPS 二国間交流事業では、未成年、特に小児のデータが欠落しており、インドネシアの重症例が何歳ごろから Eisenmenger 化してくるのか全く分かっていない。JSPS 二国間交流事業では対象としていなかった未成年期の肺高血圧患者の疫学データの蓄積が先天性心由来肺高血圧症発生メカニズム解明に必要である。

2. 研究の目的

本研究では、成人先天性心疾患で最も頻度の高い ASD に焦点を絞り、その病態解明と治療法最適化への知見集積を目指した日本-インドネシア国際共同研究を実施することによって、新たな疾患概念の確立と創薬標的の探索を目的とする。

3. 研究の方法

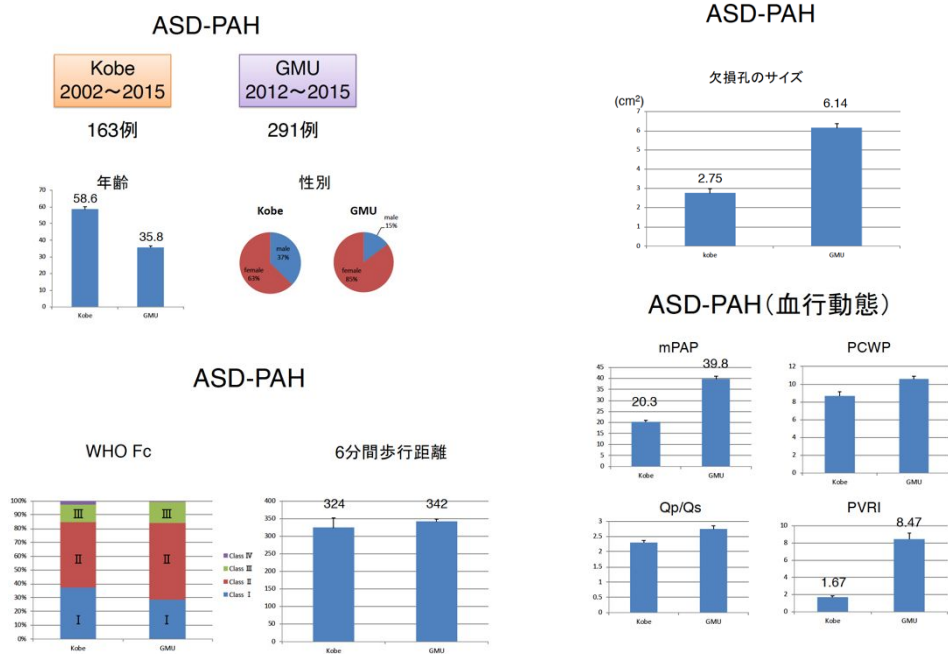
神戸大学とインドネシア・ガジャマダ大学の協力体制の下、両国間の ASD 肺高血圧症の疫学データ比較、インドネシアにおける学校心臓検診システム構築、新規バイオマーカーと創薬標的の探索、という3つの課題に対して、お互いに相互利益的な協力関係を最大限に活かしながら成果達成を目指す。

4. 研究成果

両国間の ASD 肺高血圧症の疫学データ比較

日本 - インドネシア間の ASD-PH の臨床疫学データ比較については、日本 163 例、インドネシア 291 例の臨床データについて疫学的に検討した。その結果、インドネシアにおける ASD-PH

は日本と比較して、若年に多く、欠損孔のサイズが大きく、血行動態が重症であり、両国間で臨床像が大きく異なることを明らかとした。現在その成果を取りまとめた論文を投稿中である。インドネシア側での症例集積は順調に進み、現時点で500例に至った。これらを層別化することによりさらに詳細な臨床データの解析を行っている。



インドネシアにおける学校心臓検診システム構築

学校心臓検診データの日本とインドネシア間の比較検討に関しては、平成 27 年 8 月に Kanisius Notoyudan Elementary School、平成 28 年 10 月に Muhammadiyah Karangkajen Elementary School での学校心臓検診を実施した。その成果を研究協力者である Gadjah Mada University の教員がガジャマダ市自治政府公衆衛生課に報告し、平成 29 年度から一部の地域における通常の学校検診に新たに心電図検査を追加することが認められた。その後も心臓検診は順調に増加し、平成 30 年度末の時点で計 3,000 人の学童の学校心臓検診を実施した。その結果、3 名の先天性心疾患症例の同定に成功した。現在、日本で過去 20 年に渡り蓄積されたデータと比較検討しており、両国間の小児期における ASD に伴う肺高血圧症発症を疫学的に解析することによって ASD 患者における肺高血圧症合併頻度や Eisenmenger 化に至る年齢が明らかにされる。さらに後述のバイオマーカーと併せて解析することで、肺高血圧症発症における人種間・遺伝的背景の相違点を明らかにできることが期待される。今後、インドネシア政府にプロジェクトとして申請し、ガジャマダ市自治政府にとどまらず、インドネシア国家規模での学校心臓検診制度の確立を目指す。



新規バイオマーカーと創薬標的探索

神戸薬科大学と Gadjah Mada University との間で MTA (Material Transfer Agreement) を締結し、200 例あまりの検体を対象として次世代シーケンサーを用いたバイオマーカー探索を実施した。バイオマーカー探索に関しては、私たちの過去のデータと比較して、ASD 由来肺高血圧患者ならびに Eisenmenger 症候群患者におけるバイオマーカー動態が肺動脈性肺高血圧症や慢性血栓性肺高血圧症とどの程度一致しているのか、また相違点があるのかの検証を進めている。また、BMP2 遺伝子変異の有無について探索を終了し、変異が認められなかった症例については、全ゲノムシーケンセスを実施すべく検体を調製している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計16件)

1. 江本憲昭 静注 PGI2 製剤導入のタイミング: 6th WSPH からのメッセージ 第66回日本心臓病学会学術集会 2018年9月 大阪
2. Noriaki Emoto Current Status and Perspective of the Pulmonary Hypertension Registries in Japan Annual Scientific Session of the Korean Pulmonary Hypertension Society 2018 2018年7月 韓国、仁川
3. 江本憲昭 肺循環と右心不全の基礎研究の最新知見 第3回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会 2018年6月 大阪
4. 江本憲昭 インドネシアにける心房中隔欠損症に伴う肺高血圧診療の現状 第3回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会 2018年6月 大阪
5. Noriaki Emoto Treatment of Pulmonary Hypertension: Clinical Trials on Medication and Intervention The 27th Annual Scientific Meeting of the Indonesian Heart Association 2018年4月 インドネシア、ジャカルタ
6. 江本憲昭 肺動脈性肺高血圧症の薬物治療-基礎研究の立場から- 第20回日本成人先天性心疾患学会総会 2018年1月 東京
7. 江本憲昭 肺高血圧症 Update: 病態を踏まえた治療の考え方 第21回日本心不全学会学術集会 2017年10月 秋田
8. Noriaki Emoto Pharmacological Interventions Targeting the Endothelin Pathway: the Status Quo and Future Perspective The Fifteenth International Conference on Endothelin 2017年10月 チェコ、プラハ
9. Noriaki Emoto Pathogenesis and Drug Development for Pulmonary Arterial Hypertension Jogja International CARDiovascular TOPic Series (JINCARTOS) 2017 2017年9月 インドネシア、ジョグジャカルタ
10. 江本憲昭 肺動脈性肺高血圧の分子機序: これまでの知見と今後の課題。 第2回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会 2017年6月 札幌
11. 江本憲昭 肺高血圧症の治療戦略: 新薬をどう活かすか。 第81回日本循環器学会学術集会 2017年3月 金沢
12. Noriaki Emoto New Insight into Mechanisms of Pulmonary Hypertension and Future Therapeutic Application The 1st International Conference on Heart Sciences 2016年10月 インドネシア、ジョグジャカルタ
13. Noriaki Emoto Pulmonary Hypertension in Congenital Heart Diseases: Treat and Repair Approach The 15th Vietnam National Congress of Cardiology 2016年10月 ヴェトナム、ハノイ
14. 江本憲昭 肺高血圧症 Update: 診断のピットフォールと病態を踏まえた治療法 第64回日本心臓病学会学術集会 2016年9月 東京
15. Noriaki Emoto Burden of Congenital Heart Disease in Developed Countries and Developing Countries. Cardiology Update 2016 2016年5月 インドネシア、ジョグジャカルタ
16. Noriaki Emoto Step by step diagnosis and management of pulmonary hypertension, why are pulmonary hypertension patients frequently underdiagnosed? The 25th Annual Scientific Meeting of the Indonesian Heart Association 2016年4月 インドネシア、ジャカルタ

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：中山 和彦

ローマ字氏名：(NAKAYAMA, kazuhiko)

所属研究機関名：神戸大学

部局名：大学院医学研究科

職名：特命助教

研究者番号(8桁)：70584738

(2)研究協力者

研究協力者氏名：丹羽 公一郎

ローマ字氏名：(Niwa Koichiro)

研究協力者氏名：Lucia Kris Dinarti

ローマ字氏名：(Lucia Kris Dinarti)

研究協力者氏名：Dyah Wulan Anggrahini

ローマ字氏名：(Dyah Wulan Anggrahini)

研究協力者氏名：Anggoro Budi Hartopo

ローマ字氏名：(Anggoro Budi Hartopo)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。