



Congratulations

前田 真岐志 先生

最優秀演題賞

周術期心筋傷害にはS100A9を中心とした心筋炎症が
関与する：PMIモデルマウスのRNA-seqを用いた検討

日本麻酔科学会第72回学術集会（神戸）





Congratulations

佐藤 慧 先生

最優秀演題賞

ロスバスタチン併用投与は血液胎盤関門上のOATP2B1の
輸送機能を修飾し，レミマゾラムの胎盤移行率を変化させる

日本麻酔科学会第72回学術集会（神戸）



Q1. 研究内容について教えてください。

【前田真岐志先生】

このたび、日本麻酔科学会第72回学術集会の循環（基礎）部門にて、「周術期心筋傷害にはS100A9を中心とした心筋炎症が関与する：PMIモデルマウスのRNA-seqを用いた検討」というテーマで最優秀演題賞をいただきました。

周術期心筋傷害（PMI）は非心臓手術後の重要な合併症ですが、その病因・病態は未だ不明な点が多く、それを明らかにするための基礎研究は今までにほとんどありませんでした。

私たちの研究では、まずPMIモデルマウスを確立し、その心筋のトランスクリプトーム解析を通じてPMIの病態解明を目指しました。結果として、S100A9という炎症関連遺伝子・タンパクが関与している可能性が示唆され、PMI発症の分子基盤の一端を明らかにすることができたと考えています。今後、PMIに関する基礎研究の発展や、さらには臨床応用への可能性も期待できる成果だと思っています。

【佐藤慧先生】

ヒトの胎盤に於ける母体から胎児への麻酔薬の移行性について研究しています。妊産婦が暴露した麻酔薬は、一定の割合で、血液胎盤関門を経由して母体から胎児へ移行してしまいます。麻酔薬の胎児移行性の問題は、薬剤の種類や用量によっては出生児のApgar score値や人工呼吸導入の一因ともなりますし、周産期における母体の麻酔薬曝露は、胎盤を経由して、胎児の中枢神経系の発達に悪影響を及ぼすことが知られています。麻酔薬の移行率を変化させることで、胎児の麻酔薬曝露を最小限にできないか?ということを目指して研究しています。

Q2. 臨床医からスタートしたお二人が基礎研究に取り組むに至った経緯を教えてくださいませんか？

【前田真岐志先生】

札幌医科大学麻酔科には、心臓や循環の臨床・研究に取り組む「循環チーム」が古くからあります。山蔭教授のもと、これまで現・熊本大学麻酔科教授の平田先生、そして現在は当講座講師の吉川先生がリーダーを務めてこられました。もともと心臓麻酔や循環に興味があった私は、麻酔科専門医を取得後、さらにこの分野で研究に挑戦したいと考え、大学

院に進学し、循環チームに所属して基礎研究を始めることになりました。

【佐藤慧先生】

麻酔科専門医試験が終わって間もない頃、当時私が赴任していた旭川に、山蔭教授が出張で来られた際、大学院での基礎研究のお誘いをいただきました。それ以前にも、臨床で憧れていた優秀な先輩方が、大学院生として実験にも取り組まれてきたという当講座の環境も、大きかったと思います。基礎医学的な視点から臨床を解釈されていた先輩方の背中をみて、いつか自分も、そういう視座を持った医師になりたい、と思うようになっていました。関連病院の救急・ICU で出会ってきた、医師として忘れられない産科救急症例での経験が、研究テーマに繋がっています。

Q3. 研究テーマの着想から今回の受賞にいたるまでの軌跡を教えてください。

【前田真岐志先生】

大学院進学にあたり、当時循環チームのリーダーだった平田先生と相談し、「PMI に関する基礎研究に取り組もう！」と決め、まずは PMI モデル動物の作製に挑戦しました。最初

は安定したモデルを作るのに苦労し、完成までに1年半ほどかかりました。その頃、平田先生のご栄転や吉川先生の留学からの帰国が重なり、新たに指導教官となった吉川先生の発案で、PMI モデルマウスの心筋を用いたトランスクリプトーム解析

(RNA-seq)を進めることになりました。

RNA-seq の資金確保には苦労しましたが、幸運にも日本心臓血管麻酔学会の若手研究助成金を獲得することができ、さらに吉川先生のご紹介で免疫・リウマチ内科学の神田先生にも RNA-seq の解析でご協力いただき、無事に研究を完成させることができました。多くの先生方のご指導・ご支援、そして幸運に恵まれてこの研究に取り組めたことを心から感謝しています。

【佐藤慧先生】

多くの論文を読み漁るなかで、特に薬学・農学領域において、胎盤以外の臓器における血液臓器関門でトランスポーター（特定の物質を輸送するタンパク輸送体）に着目した物質移動・輸送の研究が活発に行われている現状を知り、麻酔領域に持ち込んで血液胎盤関門での薬物移行性を検討してみようと考えたのが、研究テーマの着想です。

薬剤の胎盤移行性をめぐる研究では、動物の種差によって胎盤の解剖学的な構造が異なることから、動物実験の結果をヒトに外挿して、ヒトの薬物動態を推論することは困難とされています（マウスやラットといった齧歯類、ウサギ等、他の多くの実験で用いられている動物達とヒトでは血液胎盤関門の構成構造が異なります）。そこで、近年、薬物移行性研究において着目されている、ヒトの該当部位の細胞を対応させて構築する *in vitro* 血液臓器関門モデルを札幌医大麻酔科研究室内でも作製することに成功し、研究を進めてきました。

また、研究を進めていく中で、検証したいが我々の研究室では扱ったことのない分野の研究手法等については、先行して論文報告されていた実績を基に、コネもツテありませんでしたが、飛び込み営業のような形で、学外2施設の学びの門を叩きました。北海道大学薬学部 臨床薬剤学研究室（鳴海克哉 講師・小林正紀 教授）と北海道科学大学薬学部 臨床薬理学分野（戸田貴大 教授）の両研究室に毎週足繁く通い、熱いご指導をいただきながら進めました。一見、無謀にも見えるような挑戦に対しても、全面的に肯定・激励して送り出し続けてくださった 指導教官の茶木友浩 助教と山蔭 教授のおふたりの先生方のおかげで、このような他施設共同研究の形で研究を進めることができました。

また、各種試薬など実験は多額の費用を要し研究費の確保が必須ですが、幸いにも私は大学院2年の時に、科研費 基盤研究(C)を獲得することができ、研究を進めることができました。

茨のような実験の道のりですが、一緒に頭を抱えて検討を繰り返してくださり、失敗続きでなかなか実験が進まない日々もあたたかく見守ってくださる 指導教官の茶木友浩 助教と山蔭教授が、一緒に走ってくださっている、そんな日々です。

Q4. 臨床医でありながら基礎研究をすることへのお二人のお考えをお聞かせください。

【前田真岐志先生】

「臨床の疑問を基礎で探り、基礎の成果を臨床に生かす」というサイクルを実践し得るのは、臨床医が基礎研究を行う大きな魅力だと思います。

【佐藤慧先生】

概念として考えてきた、肉眼では見えない生理機構を、実験モデルを用いることで可視化できたり、現象を捉えることができるというのは、基礎研究の醍醐味だと思います。研究で捉えた現象が、将来、臨床医学に寄与できる橋渡しに繋がるかもしれないというのも、

基礎研究の魅力です。

誇張な表現かもしれませんが、ぼんやりと術野の臓器を眺めているだけでは見えないややコシイ理論も、あたかもリアルタイムな現象として目の前に思い描くことができるようになる、それは基礎研究生活で培ってきた思考トレーニングの産物のようにも思います。（とは言っても、頭に入っているのは、ホンの少しなのですが…）

研究時間の捻出には、苦労した時期もあります。早朝5時起きでの実験の下拵えや細胞の世話、臨床業務終了後の夜間～深夜や週末での実験、日中帯の通常臨床業務以外の時間をフル活用しています。臨床医でありながら基礎研究をするというのは、慢性的な睡眠不足との闘いでもあり、集中力が途切れないよう、日々の生活リズムと自らの怠惰な心を律することに苦心しています…。

Q5. お二人の今後の目標や後進へのメッセージをお願いします。

【前田真岐志先生】

大学院での研究はなかなか上手くいかずに大変なこともありました。先輩や仲間、循環チームのメンバーと切磋琢磨しながら実験に励む日々はとても楽しい時間でした。また、臨床の合間を縫って実験に取り組めたのは、多くのスタッフや診療医、後期研修医の先生方のご協力・ご配慮のおかげであり、とても感謝しています。

まずは今回の研究成果を論文として発表することが直近の目標ですが、今後も PMI に関わる基礎研究を続けていきたいと考えています。当講座・循環チームと一緒に研究に取り組む仲間が増えてくれたら嬉しいです。

【佐藤慧先生】

早朝・深夜・週末 etc...いつも院生仲間の誰かが実験室にいる。それが、札幌医大麻酔科の実験室です。共に歯を食いしばって実験に取り組み、切磋琢磨してきた大学院生の仲間には、学年の上下関係なく常に刺激を与え続けてもらいました。実験室は、学術的な内容で議論をしたり、世間話で盛り上がった（こっちの方が多いか??）、まるで学生時代の、部活の部室のような面白い環境です。そして、実験失敗で落ち込んだり、上手く行って小躍りしたりといった、お互いのいろんな顔と苦楽の時間、という同じ釜の飯を食ってきた大学院生のメンバーは、文字通りの戦友になります。

学問の探求という志と合わせて、何かに向けて猛烈に取り組むという「もうひとつの青春

時代」的な側面も、山あり谷ありな研究生生活の良さのように思います。