

依頼稿 (報告)

平成 21 年度「独創性のある生命科学研究」プロジェクト課題 本学における脈管研究クラスター構築と 臨床応用にむけた戦略的脈管研究の推進

川 辺 淳 一*

はじめに

高齢化社会、欧米食化に伴い増加の一途をたどる心血管系疾患、癌に対する有効な治療法の開発の社会的要請は高い。脈管新生再生や、その制御による心血(脈)管系疾患、癌治療という先端医療分野は、これらの難治疾患治療法の打開策として注目されている。多くの疾患、病態に密接に関与する脈管という質・量ともに重要な臓器を対象とする研究は、疾患特異性の垣根を越えた他講座や分野との連携により、さらに効果的に新しい研究シーズが創生しうる研究分野でもある。これまでも、本学における脈管研究に携わる若手研究

医師を中心とした小さな連携活動を行ってきたが、このたび大学から本支援をうけ、基礎系講座－臨床系講座も含む体系だった脈管研究連携活動(クラスター)を運営していくことになった。

本研究クラスターを構成する研究医メンバー(Principle Investigator(PI))は、それぞれ競争外的資金を獲得しつつ、各所属の講座において独自の研究プロジェクトを運営している(図1)。本クラスター活動の目的は、各PIのプロジェクトの効率よい運営と発展(共同研究も含め)に寄与することはもちろん、今後、将来の有効な治療法として期待できる(外的資金が提供される魅力的な)本大学オリジナルの研究シー

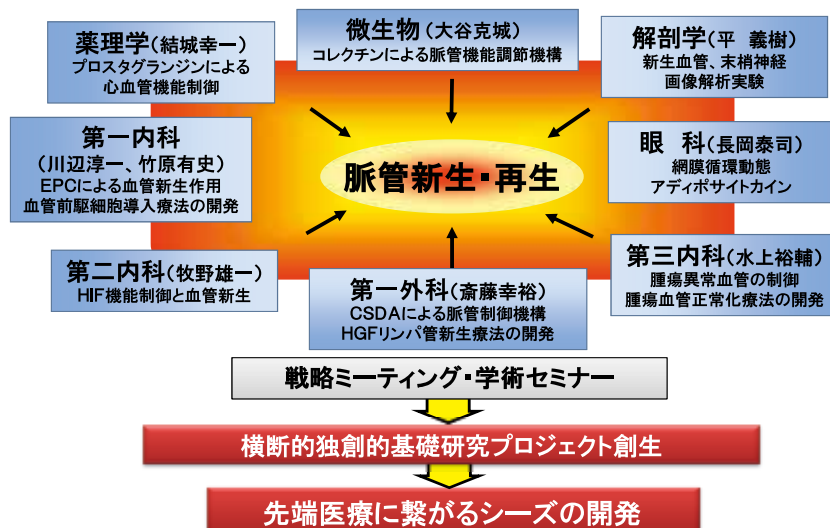


図 1 旭川医科大学・脈管研究クラスター構想

脈管研究をキーワードに三つの基礎医学講座および五つの臨床講座所属のPIが連携して、各PI自身のプロジェクトをより効果的に運営し、新しい脈管新生・再生に関する研究シーズの開拓とその臨床応用を目指した研究運用をしていく。

*心血管再生先端医療開発講座

表 1 定期学術セミナーの開催

平成 22 年 1 月 29 日	大谷篤志先生 (京都大学 眼科講座)	網膜疾患への幹細胞治療 Alternative or Conventional?
平成 22 年 2 月 26 日	高倉信幸先生 (大阪大学 微生物研究所)	血管新生過程における 血管成熟化の分子機構の解明
平成 22 年 4 月 23 日	大場雄介先生 (北海道大学 病態医科学分野)	蛍光蛋白質を用いたイメージングとその応用
平成 22 年 5 月 21 日	中神啓徳先生 (大阪大学 健康発達医学)	血管新生治療のトランスレーショナル リサーチを目指して
平成 22 年 6 月 18 日	柿沼由彦先生 (高知大学 生理学分野)	非中枢性細胞内アセチルコリン産生系がもつ 多様な生物学的意義について
平成 22 年 8 月 20 日	山下 潤先生 (京都大学 再生医科学研究所)	ES 細胞及び iPS 細胞を用いた心血管分化再生研究 - 基礎研究から臨床応用に至る領域横断的アプローチ -
平成 22 年 8 月 25 日	石森直樹先生 (北海道大学 循環器内科)	動脈硬化性疾患における ナチュラルキラー T 細胞の果たす役割

ズを開発していくことである。この目的のための我々の本年度の活動と成果を報告し、かつ今後にもむけた抱負について述べたい。

I. 研究者の interaction の場の構築

独創的科学研究を実践していく上で、異なる研究背景をもつ研究者同士の情報や意見交換の環境は非常に重要である。特に、地方大学が抱える情報不足というハンディキャップを克服するためにも、「限られた情報、知識、実験技術など」を共有、集約、融合するための一層の努力と工夫は必要不可欠である。

(1) 学術セミナーの開催

本資金援助を背景に、我々の活動に「必要な」国内外の革新的な研究を進める研究者講師を自由に選定・招聘した定期的学術セミナーを開催している (表 1)。

これらの活動をきっかけに、貴重な情報交換はもちろん、実験技術、実験材料・資料提供などの連携協力活動が行われている。また、本セミナーは、本大学大学院博士課程の講義として認可され、若手研究者の啓蒙の場としても活用されている。今後も学外施設との共同研究にも繋がる「化学反応」の機会の場を提供していく。

(2) 戦略会議の開催

各研究分担者が出席し、研究内容、進行状況などを

提示、報告する会議を逐次開催している。研究上の疑問点、実験上の問題点など自由な議論をするなかで、各 PI プロジェクトの運営活動の効率化にも寄与し、新たな研究着想の場となるよう努めている。

II. 脈管研究クラスター発の研究プロジェクト創生にむけて

本研究クラスター発の「共同研究プロジェクト」第一弾として進行している『新生血管成熟における末梢神経の役割解明と臨床応用にむけた基礎研究』について紹介する。

癌や網膜症の病態はもちろん、最近では動脈硬化や心不全といった心血管系疾患の病態においても、組織内の「新生血管の形成異常」が重要な役割をもつことが明らかになってきた。一方、将来の本格的な再生医療にむけては、臓器内の「成熟した脈管構築」が必要である。したがって、癌や動脈硬化性疾患、網膜症など加齢関連疾患の新しい治療法や再生医療の開発のうえで、従来の脈管内皮細胞を対象とした「脈管新生」研究に加えて、「血管の成熟化、正常化」に関する基礎研究の重要性が今後ますます増している。

(1) 新生血管観察法の開発

様々な臓器、病態で起こる微小な血管新生を適切に観察する方法は限られており、特定の実験動物や臓器を利用した研究がほとんどである。

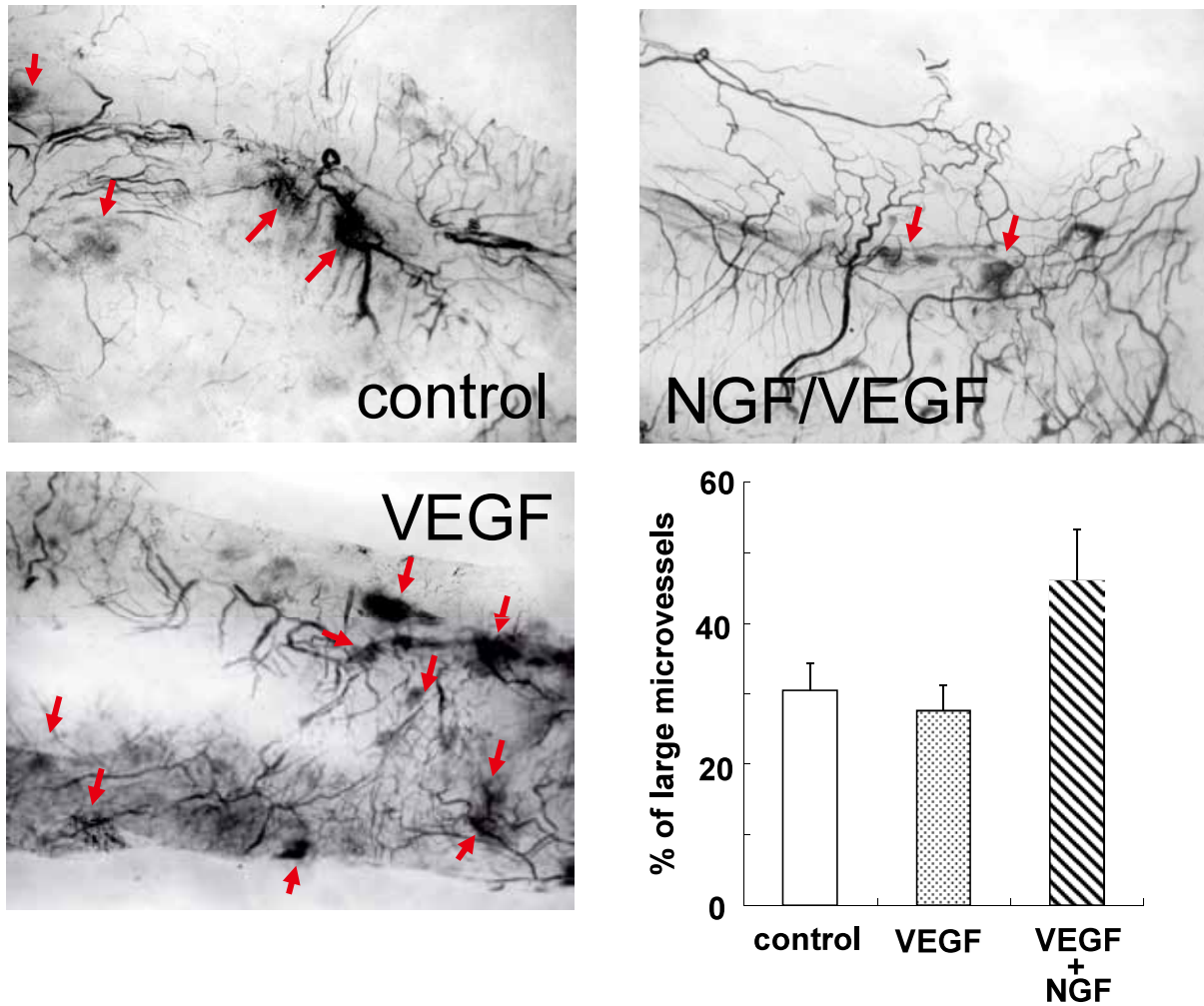


図2 血管新生における神経増殖因子 (NGF) の効果

障害血管周囲の vasa vasorum 血管新生形成は、同部位に内皮増殖因子 (VEGF) 徐放ゲルを留置することにより促進する。増強した新生血管は、血管径も細く、血管から血液の滲み出し (矢印) が著明に亢進している。しかし、神経増殖因子 (NGF) を添加することにより、新生血管の径は大きくなり、血管の透過性異常も改善した。なお、NGF の効果は、Hydroxy-dopamine で末梢神経を抑制すると消失する。

動脈硬化血管の外膜に存在する血管を栄養する微小血管 (vasa vasorum; VV) の異常形成が、プラークの増悪や不安定化に関与することが推測され、その病態解明が急がれている。我々は、Collagen-coated tube (CCT) を障害血管周囲に留置することにより、障害血管の VV 新生血管を CCT 薄膜上に形成させる方法を開発した (川辺 第一内科 PI)。我々の開発した新生血管アッセー法は VV 血管新生の伸長度や血管透過性など *in vivo* 血管新生の質・量の評価や詳細な免疫組織学的解析に利用することが可能である。この独自の新規血管アッセー法を用いて、末梢神経再生が新生血管の成熟化に重要であるという知見を得ることができた (図2)。

(2) 末梢神経画像解析

詳細な組織学的解析が可能な新生血管組織を準備することができた。しかし、基本的に末梢神経繊維の同定および解析は困難であり、それが故に、末梢神経の働きに関して見逃されていることも多いといえる。

本大学の平義樹、墓地本宇己両先生 (解剖学講座 (渡辺剛教授)) の連携協力のもと、従来、主に血管緊張調節を担うと考えられていた血管周囲末梢神経が、これまでの常識に反して、血管内皮細胞外側に周細胞が部分的に覆っているような新生血管の極早期に、すでに末梢神経線維が再生分布していることを明らかにした。これにより、血管新生における血管周囲末梢神経の新しい役割という着想にいたった。

(3) 新生血管由来細胞株の樹立

新生血管成熟機構を解析する上で、血管成熟に関与する細胞群の機能解析実験系が必須である。しかし、新生血管自体が微小組織であり、実験のため十分量の新生血管構成細胞群を調整することは技術的に困難である。

我々は、生体組織の微少細胞の不死化（細胞株化）を可能にする温度感受性 SV40 抗原発現マウスを用いて、血管の成熟化、安定化に重要な役割を果たす細胞群（内皮細胞、周細胞、末梢神経由来のシュワン細胞）を精製し、現在、それらの細胞株を作成している。これらの細胞を利用し、細胞間の相互作用など詳細な機能解析実験を行っていく。

(4) 血管新生関連細胞株を用いた血管新生および血管成熟機構の解明

新生血管由来内皮細胞、周細胞（および、その周辺未分化細胞）の共培養システムと、細胞増殖・血管新生アクセシー系を組み合わせ、血管成熟機構の解明研究とともに、血管新生・成熟化に関与する新規遺伝子探索を計画している。齋藤幸裕先生（第一外科 PI）、中神啓徳先生（大阪大学、本研究学術セミナー講師）との連携のもと、HVJ-E を基盤とした High Throughput Screening 法を用いてスクリーニングしていく。

現在、障害血管周囲の vasa vasorum 新生血管システムを用いて研究展開しているが、これは血管新生成熟・安定化を制御する新規遺伝子も含めた新しい知見を見出していくための一つの突破口である。これら新しい知見を基に、各 PI の研究分野の様々な疾患病態に対して検証し、各 PI の独自研究シーズとして発展させていく。

III. 本脈管研究クラスター活動のこれから

旭川医科大学が大学であり続けるために、優れた臨床医養成と共に独創的研究成果の発信とその臨床応用、先端医療を実践していく必要がある。我々の脈管研究連携の活動の中から、「ワクワク」するような大学研究環境と研究シーズが創生されること。この一連の活動が、年々厳しさが増していく外的資金の獲得や学術的に大学の価値を高めていく一助になることを願っている。

(1) トランスレーショナルリサーチへの発展

脈管再生医学研究分野は、特に bench（基礎研究）と bedside（臨床）間をダイナミックかつ密接に動く分野でもある。本研究活動も、立ち上げた研究シーズをどれだけ臨床応用にむすびつけていけるかという点で最終的な真価が問われる。他大学との共同研究もふくめて、臨床研究から前臨床試験などの研究フェーズを実践しているメンバーも多数おり、その経験を最大限に生かしながら、本大学オリジナルの研究シーズを成長展開していきたい。

(2) 先端医療のための体制確立にむけて

トランスレーショナル研究の実践においては、研究シーズの開発と共に、本学における Cell Processing Center などの先端医療実践のための体制作りも重要である。先端医療、再生医学に関連する本学他研究グループとも連携をとりながらオール旭川医大の研究チームによる先端・再生医療シーズの充実と共に、再生医療時代のニーズに対応しうる技術と知識を身につけた若手医学研究者の育成の一助となる活動をしていきたい。