



東京大学循環器内科  
新藤 隆行 氏

期待の若手研究者登場

## 再生医療の知識を発生工学に還元 エビデンスを明確にした論文の成果

KLF5/BTEB2 —この遺伝子が動脈硬化や癌細胞の増殖が起こる際に活発に働き、細胞の増殖に関与する他の遺伝子のスイッチを入れる。昨年、この研究結果を発表し、「ネイチャーメディシン」で報道されたのが、東京大学循環器内科の新藤隆行氏だ。

10数種類のトランスジェニック及びノックアウトマウスを作り、それを解析していくという手法は循環器分野では異色だが、エビデンスのはっきりした論文は海外の学会からも注目されている。

### Katz Award の最終選考に残る

「残念ながら Katz Award の winner はとれませんでした」と謙虚に話すのが、日本国内の研究室に所属しながらそこまで残れば評価は高い。AHA (米国心臓病協会会議) で最も権威ある賞の一つ、Katz Award の候補となったのもネイチャーメディシンに取り上げられたのと同じく KLF5 (Kruppel-like transcription factor) BTEB2 による心血管リモデリングをテーマとしたものだ。

動脈硬化や PTCA 後の再狭窄、肺高血圧によって起こる心血管リモデリングにおいては、血流不全・血栓形成などが起こり、虚血性疾患の原因となる場合がある。新藤氏らは、心血管のリモデリングを分子レベルで解明し、血栓の形成を防ごうとした。

新藤氏が注目したのが、胎生期の大動脈には発現が確認されているが、成体の血管にはほとんど存在しない「KLF5/BTEB2」だった。この遺伝子が血管のリモデリングにも何らかの役割を担っていると考えたのだ。

その証拠もあった。成体の血管であ

っても障害が加わった場合、平滑筋細胞内に KLF5/BTEB2 が発現し、平滑筋細胞を脱分化型へと形質変換させることが分かっていた。これを in vivo で解明しようとしたのが新藤氏の試みだ。

### 動脈硬化の原因は KLF5/BTEB2 遺伝子

新藤氏は動脈硬化の原因とされるアンテオジン II を野生型と KLF5/BTEB2 ノックアウト型の 2 種類のマウスに投与し、心細胞の肥大と冠動脈周囲の線維化を調べた。すると、野生型では顕著な反応が見られたが、KLF5/BTEB2 ノックアウト型では反応が低下していた。

さらに KLF5/BTEB2 ノックアウト型をよく調べていくと、血小板由来増殖因子 (PDGF-A) の発現が野生型の半分程度まで低下していた。ここから KLF5/BTEB2 が PDGF-A と結合し、動脈硬化を引き起こしていることが突き止められたのだ。

### 10 数種類のノックアウトマウスを使った研究

実はこの成果は新藤氏の研究のごく一部に過ぎない。現在数種の研究を平

#### ● 新藤 隆行 先生のプロフィール

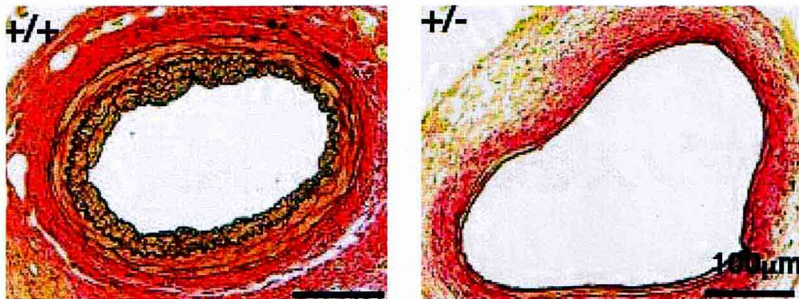
昭和 41 年生まれ  
東京大学医学部循環器内科助手

主な受賞歴は、  
日本心臓作動物質学会賞 (1999 年)  
日本臨床分子医学会賞 (1999 年)  
日本血管内分泌代謝学会 YIA (1999 年)  
日本血管細胞生物学会 YIA 優秀賞 (2001 年)  
第 66 回日本循環器学会 YIA 優秀賞 (2002 年)  
第 12 回 International symposium cardiovascular remodeling and function 2002 YIA 最優秀賞  
第 75 回米国心臓病協会会議 (AHA) Arnold Katz 賞 最終選考

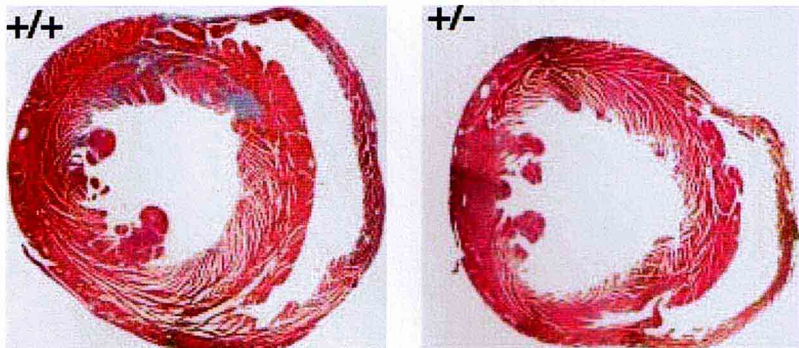


図 KLF5/BTEB2 ノックアウトマウスでの心血管病態モデルへの反応性

(A) 野生型(+/+)およびKLF5/BTEB2ヘテロマウス(+/-)の大腿動脈をカフで傷害した。傷害された動脈壁は、野生型では新生内膜の形成を認め、肥厚したが、ヘテロマウスでは菲薄化した。



(B) アンジオテンシンII負荷後の心臓。野生型マウスでは心筋細胞の肥大と間質の線維化が認められたが、KLF5/BTEB2 +/-マウスでは、いずれの反応も低下していた。



行して行っており、そのほとんどを論文として形にしている。しかも論文としての質も極めて高く、その証拠に昨年度だけを見ても第66回日本循環器病学会、International Vascular Biology MeetingでYIA、第25回日本高血圧学会、International Symposium on Cardiovascular Remodeling and Function 2002でYIA最優秀賞、そしてAHA(米国心臓病協会会議)で冒頭のArnold Katz Awardのfinalistに残っている。研究テーマも動脈硬化が中心だがなかには腎臓病の研究に近いものもある。新藤氏の研究がこれだけ幅広く、そして評価されるのは、その研究手法のユニークさにある。氏は10数種類にも及ぶノックアウト及びトランスジェニックマウスを作り、その解析結果を論文としているのだ。循環器分野でこうした研究をしている研究者は数少ない。

### 研究結果から導き出されたエビデンス

「もともと、マウスを使った研究は教室の先輩の黒尾先生がやるはずでした。ところが黒尾先生が国立精神・神経センターに行ったきりになってしまった。そこで

当時、大学院生だった私が跡継ぎになったのです」と新藤氏は話す。跡継ぎといっても動物実験室を作ることが決まっていただけで、あるものといえば、部屋とマウスを飼育する棚が二つ、ノウハウも全くなかった。そこで新藤氏は先輩である黒尾先生に教を請うため国立精神・神経センターに1年間出向くことになる。

1年の国内留学でノックアウトマウスの作り方は概ね理解できたものの、戻ってきた東大にはその設備が無かった。「ちょうど大学に補正予算がついたので、その獲得のため徹夜で申請書を書いた」(新藤氏)と言う。運良く補正予算が獲得でき、ノックアウトマウスを作る設備を整えることができた。

しかし、ノックアウトマウスは作れるようになったが、その解析方法については新藤氏も当初はお手上げの状態だったという。というのも「最初に意図したような結果の出るマウスができることの方が稀」だったからだ。海外の文献などを読み込み、該当遺伝子をノックアウトしたマウス、しかし当然予想されていた結果は出ない。新藤氏は困り果てた。心筋の変化を期待したマウスで腎臓の疾患が出たことさえあった。「学内の知り合いや

学会で出会った先生を頼って相談に行った」と新藤氏は話す。迷惑がるかと思った他科の先生は大喜びだった。研究材料のマウスとそのデータを持った新藤氏が突然やってきたのだから。

こうして各科の先生たちのアドバイスのお陰で、それまでの通説を覆す研究成果が次々と証明された。「(マウスは)たった30グラムの生物ですが、その中にすべての細胞が入っている。それを使って出た結果はまぎれもなくエビデンスを持つのです」と新藤氏。ノックアウトマウスで出た結果から原因を特定し、論文にまとめるため、その信用性は高い。「マウスを育てるのに2年、その解析に1年かかる」と話すが、結果から見ると効果的な研究方法かもしれない。

### 日本のピーター・キャメリエを目指せ

発生工学の手法を用いマウスの製作から解析まで行う手法を編み出した新藤氏だが、「このまま研究が横に広がっても意味はない」とも言う。そして今後の研究課題として、「より臨床に近いところでの研究」を挙げる。新たな研究スタイルの一つとして考えているのが、よりコンディショナルなマウスによる研究だ。

「通常の疾患で、ある特定の遺伝子が存在しないという状態はほとんどありません。部分的にない、もしくはある特定の時期にないという状態でどんな症状がでるのかを解析できれば臨床にも応用しやすい」と話す。ノックアウトマウスの場合には結果は「はっきりと」出るが、コンディショナルの場合には結果は微妙なものになり、解析にも時間がかかる。しかし、より現実的な研究を目指すとこうなるのだと話す。

臨床への応用はこれまでの研究からも反映されており、KLF5/BTEB2の研究では同遺伝子の発現を抑えるレチノイン酸受容体アゴニスト・Am80を塗布したステントの開発を進めている。

教授からは今の研究手法をさらに進め、ベルギーの遺伝子学者、ピーター・キャメリエ氏を目指せと言われていたのだが、氏のまなざしは研究だけに止まりそうもない。