

鳥取大学大学院医学系研究科 機能再生医科学専攻(独立専攻)案内



機能再生医療を目指した トランスレーショナルリサーチ

<http://www.med.tottori-u.ac.jp/p/igaku/daigakuin/kinou/>

機能再生医科学専攻の特色

1. 鳥取大学大学院医学系研究科の教育理念

生命の尊厳を重んじ、生命倫理を遵守しながら、最先端の医学研究とヒトゲノムに関する生命科学研究を発展させる人材を養成します。
その研究成果は国際的に高く評価され、医学の発展と人類の平和に貢献することを目標とし、得られた成果を広く社会に還元します。

病気の原因となっている変異遺伝子を補う遺伝子治療や、障害のある臓器や細胞の再生を行う再生医療に代表される遺伝子工学・発生工学の最近の技術革新には目覚ましいものがあります。したがって、これまでの外科的治療や内科学的治療に加え、バイオテクノロジーの新技术を、いかに機能再生医療に応用していくかが社会的ニーズとして大きな課題です。

その先端医療を支える技術としては、細胞分化誘導・細胞治療技術や遺伝子治療用ベクターの開発、ヒト疾病の病態に関与する新規遺伝子マーカー及び蛋白質の単離、モデル動物等を用いた新治療技術の開発などを通じて、新領域における基礎研究とその成果を実際の医療につなげていく橋渡しの研究（トランスレーショナル・リサーチ）が最重要課題です。また、トランスレーショナルリサーチの担い手として、リサーチマインドをもった臨床医、地域医療の実践者の育成が重要であり、本専攻は広く門戸を開いています。本独立専攻においては、上記の鳥取大学大学院医学系研究科の教育理念に基づき、先導的地域医療の実践を目指し、遺伝子医療や機能再生医療に関する基礎研究の推進とその成果を医療の現場に応用し、加えて関連産業を先導する人材育成を行います。これまで、研究室でのサイエンスの対象であった再生医学は、今や患者さんに実践され、難病に対しての切り札と期待される医療となっています。しかし通常の医療とは異なり、再生医療は大学で開発された医療であるために、これを実践するにあたっては十分にその基礎的な知識を習得した上で臨床に使用されなければなりません。再生医学を基礎研究として教育している機関は多くありますが、基礎研究と平行して臨床応用が行われている機関はまれです。鳥取大学の機能再生医科学専攻は附属病院での再生医療の実践と研究室での再生医学の基礎研究が同時に出来るわが国でも類を見ない大学院コースなのです。さらに国内外のセンターや大学と連携大学院を組んでおり最新の技術と知識が習得できます。

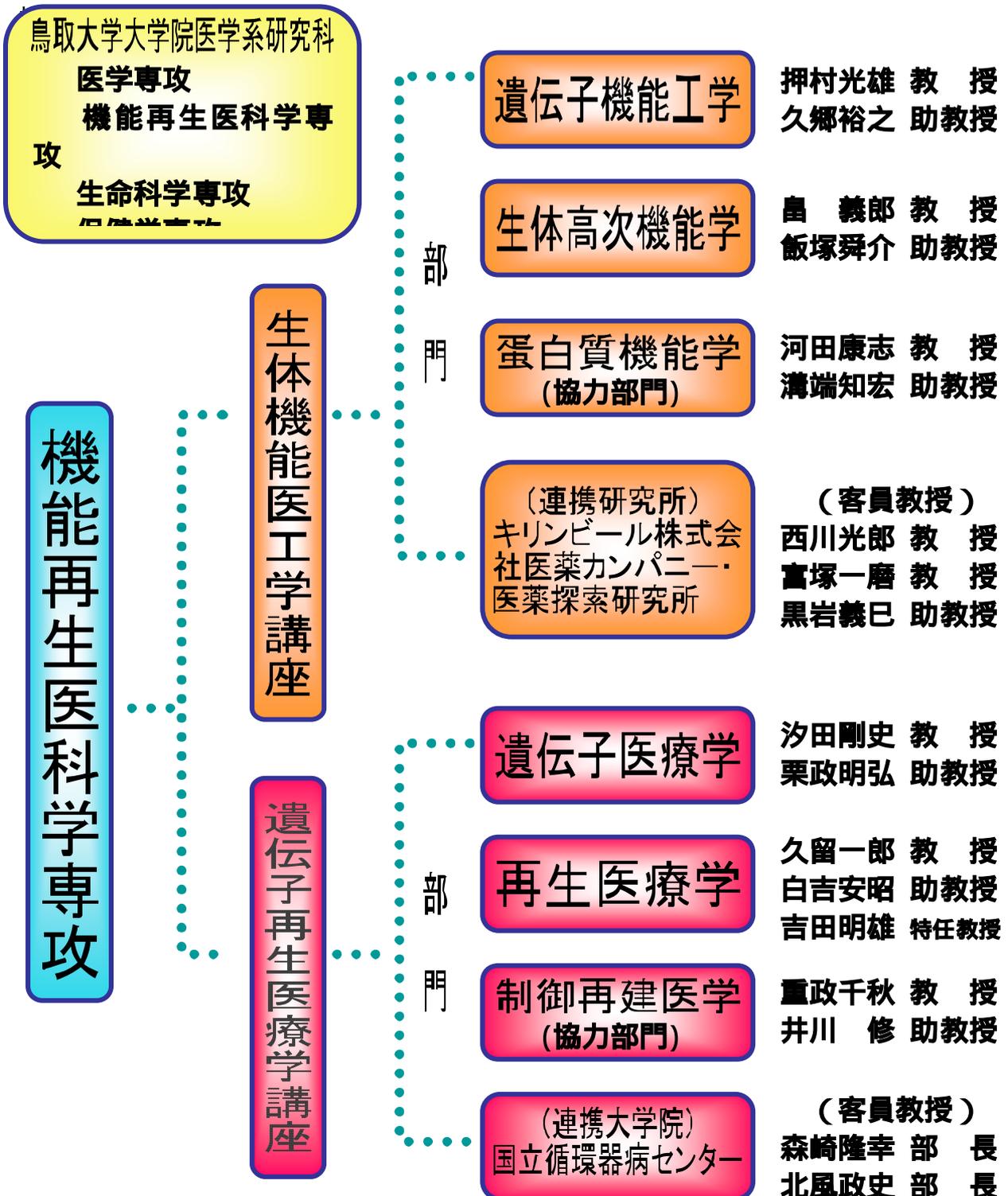
2 . 教育課程

本独立専攻「機能再生医科学専攻」においては、21世紀における新領域である遺伝子・再生医療の開発と教育を通じて、この領域における特化した人材育成を目的としているため、特に遺伝子医療や再生医療に不可欠な基礎知識を教授するほか、医療の実践を伴う領域であることから、生命倫理学を含む再生医療を実践できる教育カリキュラムの編成を行います。国際的人材育成のため、積極的に国内外の研究者との共同研究を進め、国内の研究機関ばかりでなく、海外研修や

FORMATION

機能再生医科学 専攻の組織

本独立専攻は2大講座（4基幹部門・2協力部門・1連携研究所・1連携大学院）から



遺伝子機能工学部門 (連携研究所共同研究を含む)

ヒト全塩基配列の解読をゴールに推進されていたヒトゲノムプロジェクトは、ほぼ達成されたと考えられますが、今後は、断片化されている配列データを情報処理により構築する大変な作業が残っていますが、これらの塩基配列の情報から蓄積されてきた一次元レベルの転写制御機構の解明を越え、ペプチドや染色体(クロマチン)のドメインレベル(二次、三次元)での高次構造における解析が中心になり、より生理的条件化での制御機構の解明が進むものと推測されます。事実、個体・組織の発生や細胞分化など生命現象における遺伝子発現制御は、クロマチンなどエピジェネティクスの修飾と動的変動が重要な役割をもつことが明らかになってきています。

その成果を人類の福祉に役立たせるためにも更に多くの知見の集積が必要な分野です。当研究室においては、21世紀COE「染色体工学技術開発の拠点形成」プログラムを推進し、以下の複数のプロジェクトを進めています。特に、染色体工学技術を開発・利用して、医療や医薬品開発に役立てようとしています。

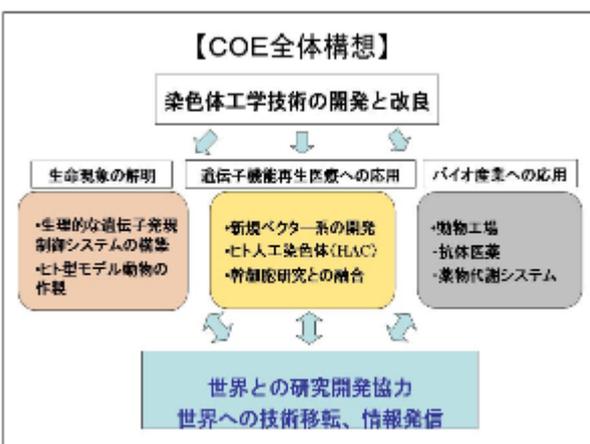
教授：押村 光雄 (oshimura@grape.med.tottori-u.ac.jp)
(http://www.med.tottori-u.ac.jp/21coe)

< 研究内容紹介 >

21世紀COE「染色体工学技術開発の拠点形成プログラム」

21世紀COEプログラムとは・・・

日本の大学に世界最高水準の研究教育拠点を形成し、研究水準の向上と世界をリードする創造的な人材育成を図るため、重点的に支援を行って国際競争力のある個性的な大学づくりを推進するため、文部科学省が平成14年度に始めた事業。鳥取大学の「染色体工学技術の拠点形成」プログラムは平成16年度に「革新的な学術分野」として採択され、世界をリードする研究教育プログラムとして期待が寄せられています。以下に研究テーマを紹介します。



ヒト型モデルマウスの作製

1) ヒト・マウス人工染色体の構築

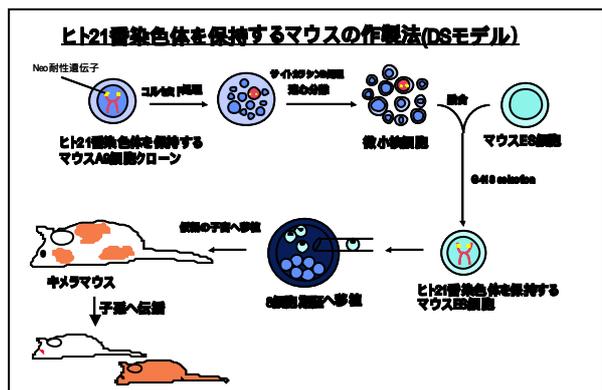
新たな遺伝子ベクターとして、巨大なヒト遺伝子や複数のヒト遺伝子を、安定な形でマウス個体に導入可能である染色体そのものを改変

し、ヒト人工染色体を構築してきました。さらに現在ではマウス生体内で安定と考えられるマウスの染色体を改変してマウス人工染色体も構築されつつあります。

これらの人工染色体は導入遺伝子サイズに制限が無く、余分な遺伝子を含まず、また目的遺伝子を生理的に発現することを可能にし、種々のヒト型モデルマウスの作製において汎用性の高いツールとなります。これら人工染色体の構築により、幅広いヒト型モデルマウスの作製が期待されます。

2) ダウン症モデルマウス

ダウン症候群モデルマウス作製を目的としてヒト21番染色体そのものをマウスES細胞に導入し、これを用いたキメラマウスにおいてダウン症候群に特異的にみられるような表現型を示すマウスを作製することに成功しました。このモデルマウスはダウン症候群の理解とさらには種々の症状に対する治療の試みにも有用であると考えられます。



3) ヒト型代謝酵素 P450 をもつマウスの作製

本研究の目的は、内因性の P450 遺伝子が破壊 (KO) されていて、かつ薬物代謝に重要な位置をしめる染色体導入法と染色体改変法を用いてヒト P450CYP3A ファミリーを保持したマウスを作製することです。このようなマウスは薬物スクリーニングへの利用はもちろんのこと、代謝における種差の要因、代謝の及ぼすがん化や催奇形性等に関する知見を得ることができると考えられます。

4) 生活習慣病に関わる機能性探索システムの開発 (文部科学省都市エリア産官学プロジェクト)

米子・境港エリアにて豊富に産生される水産資源を利用した新規事業の創出を目的として、平成 18 年度より都市エリア産官学連携事業が実施されています。この事業の 1 つとして、人工染色体 (HAC) を利用した、機能性成分の評価システムの構築を行います。さらにこれを利用して、生活習慣病の予防・改善効果を持つ成分の探索を行います。

特に HAC の特徴である、巨大な遺伝子領域を搭載可能であり、生体内に近い遺伝子発現制御を再現できるという利点を生かし、目的遺伝子の転写制御領域全長を使用することにより、物質の機能性をより正確に評価できると期待しています。

・遺伝子・再生医療

1) 筋ジストロフィーの遺伝子治療

デュシャンヌ型筋ジストロフィー (DMD) はヒト X 番染色体上に存在する DMD 遺伝子の機能欠損により引き起こされる進行性筋萎縮症です。本研究の目的は 1) ヒト人工染色体 (HAC) ベクターに DMD 遺伝子全長 (約 2.5Mb) をクローニングし治療用 DMD-HAC ベクターを作製すること、2) DMD-HAC ベクターを患者由来筋幹細胞株へ導入し、機能的発現を *in vitro* で確認すること、3) DMD-HAC ベクターを mdx-マウス由来骨髄間質細胞に導入し、筋衛星細胞への分化誘導後、mdx-nude マウスに移植することで治療効果が得られるかを検討すること、です。

以上のような DMD-HAC を用いたマウスでの遺伝子治療モデル研究はヒトへの治療的試みへ応用可能であることから、従来のベクター系に相補的な汎用性の高い遺伝子治療モデル系の構築成果が得られることが期待できます。

2) 血友病の遺伝子治療

血友病では組換えタンパク製剤の長期投与による苦痛や経済的負担の軽減のために遺伝子治療の有用性が指摘されており、ウィルスベクターを用いた Factor VIII, IX 遺伝子の導入が試みられていますが、導入遺伝子サイズに制限があること、癌化の懸念があること等の問題があり、十分な成果は得られていません。本研究では HAC ベクターの利点を生かし、Factor VIII, IX の発現ユニットをマルチコピー搭載したベクターを構築し、安定で安全な高効率発現系を実現させ、従来ベクターが抱える問題の克服を目指します。

・生命現象の解明

神経分化に伴うアポトーシスの分子メカニズムの解明

常染色体異常症候群 (ダウン症をはじめとするトリソミー症候群、部分的トリソミー/モノソミー症候群) には表現型異常として精神発達遅滞が共通して認められます。この事は特定の遺伝子量の変化だけでは説明が出来ず、むしろゲノム全体の不均衡が神経発生初期に何らかの異常を引き起こしている事が原因だと考えられます。しかしながら常染色体異常症候群に共通する精神発達遅滞の基礎的理解の為のモデル系は未だ確立されていません。そこで我々は当研究室において確立されている染色体工学を用いる事で様々な染色体異常をもつ ES 細胞を作製し、*in vitro* において神経細胞へと分化誘導することで神経発生初期に見られる異常の検索を行っています。以上のようなモデル系を用いる事で、これまで解析が困難とされてきた常染色体異常が共通に引き起こす精神発達遅滞のメカニズムを明らかにしたいと考えています。

<参考文献>

1. Kanatsu-Shinohara M et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 23;103: 8018-23, 2006
2. Suda T et al., Biochem Biophys Res Commun. 24;340: 1053-61, 2006
3. Kakeda M et al., Gene Ther 12: 852-6, 2005
4. Ren X et al., Stem Cells 23: 1608-16, 2005
5. Fukagawa T et al., Nat Cell Biol 6: 784-91, 2004
6. Kadota M et al., Neurosci 129: 352-35, 2004
7. Kanatsu-Shinohara M et al., Cell 29;119: 1001-12, 2004
8. Nishigaki R et al., Biochem Biophys Res Commun 5;295: 112-8, 2002
9. Shinohara T et al., Hum Mol Genet 15;10: 1163-75, 2001
10. Kuroiwa Y et al., Nat Biotechnol 18: 1086-90, 2000

助教授：久郷 裕之 (kugoh@grape.med.totri-u.ac.jp)

<研究内容紹介>

生体内で行われる遺伝子情報の組織特異的および時期特異的な遺伝子発現制御機構を理解するためには、DNAの一次塩基配列の情報およびその分子に直接的に関与する転写調節ネットワークの理解に加えて、塩基配列に変化を与えずに遺伝子の発現を制御する機構として注目されているエピジェネティクスによる後成的修飾をとまなうクロマチン高次構造の動的変動をもたらす分子機構の解明が重要な課題である。近年、エピジェネティクスに基づく現象の中で、double-stranded RNA(dsRNA)が引き起こすRNA interference(RNAi)による遺伝子サイレンシングや*Xist* RNA 遺伝子によるX染色体の不活化等、極めて重要な働きをしているnon-coding RNAの存在が明らかにされた。また、ゲノム刷り込みを制御する分子機構においても、従来から取り上げられているDNAのメチル化、ヒストンのリン酸化、アセチル化、メチル化やDNA複製のタイミングの違いおよび染色体の対合現象に加え、non-coding RNAの関与が報告されている。現在、遺伝子の転写制御機構がクロマチンあるいは染色体レベルでどのように制御されているかを明らかにすることを目的に、当教室で刷り込み遺伝子として同定されたnon-coding RNA LIT1の機能解析を中心に取り組んでいる。

また、我々は染色体導入を利用した細胞工学的なアプローチより様々ながん抑制遺伝子あるいは遺伝病原因遺伝子の同定を試みてきた。現在、その中で発がんの分子機構の解明に向け、テロメラーゼ活性制御遺伝子群の解析に取り組んでいる。

1) noncoding RNAにおける遺伝子発現制御機構の解明

ゲノム刷り込み(ゲノムインプリンティング)は、父親と母親由来の対立遺伝子(アレル)が識別され、その発現様式が親由来により異なる現象である。その生物学的意義は未だ完全に明らかにされていないが、刷り込み遺伝子の半数以上は染色体上にクラスターを形成し、数百kbから数Mb単位のドメインレベルで制御を受けることが明らかにされている。これまでに我々は、父方あるいは母方由来のヒト染色体を

1 本含むマウス雑種細胞を用い、11p15.5領域に父性発現を呈する新規刷り込み遺伝子 *LIT1* を同定した。*LIT1* は母性発現刷り込み遺伝子 *KVLQT1* のイントロン 10 から転写されるアンチセンス遺伝子であり、non-coding RNA として働いている。プロモーター領域に存在するアレル特異的にメチル化を受ける CpG アイランド(DMR)の欠失による *LIT1* の機能消失は、隣接する複数の母性発現遺伝子の発現異常を誘導した。これらのことから、*LIT1* はセントロメア側ドメインにおいて周囲の刷り込み遺伝子の発現を制御するインプリンティングセンターとしての役割を果たしていることが示唆された。現在我々は、*LIT1* RNA 分子を可視化させ細胞内の発現動態の解析および *LIT1* に関わる遺伝子群の同定を行い、non-coding RNA 分子に関わる遺伝子発現制御機構の解明を目指すプロジェクトを進めている。

2) ヒト人工染色体を用いたテロメラーゼ発現制御に関わる遺伝子の同定

染色体末端に存在するテロメアの伸長に働きヒト正常体細胞で不活性化されているテロメラーゼは、85%以上のがん細胞で活性化が認められることにより、テロメラーゼの発現ががん細胞の成立あるいは維持に重要な働きを担っていると考えられる。したがって、テロメラーゼ活性化の制御機構の解明ががんの予防および治療に大きく貢献すると考えられる。本プロジェクトにおいて、これまでの染色体導入研究の知見・材料を基に、改変染色体により同定された候補領域内の PAC ゲノムを Cre/loxP システムを介してヒト人工染色体(HAC: human artificial chromosome)に搭載させ、HAC 導入細胞クローンの機能解析からテロメラーゼ活性抑制遺伝子の単離を行っている。

<参考文献>

1. 久郷裕之、中野星児、押村光雄 染色体の構造と機能：111-118, 羊土社, 2006
2. Niemitz EL, DeBaun MR, Fallon J, Murakami K, Kugoh H, Oshimura M, Feinberg AP. Am J Hum Genet. 75(5): 844-849, 2004
3. Kugoh H, Shigenami K, Funaki K, Barrett JC, Oshimura M. Genes Chromosomes Cancer 36: 37-47, 2003

生体高次機能学部門

末梢・中枢神経系による人体各部のシステムの統合機能や、遺伝子・蛋白質の機能発現に必要な生体内微小環境について、その仕組みや役割を解明し、身体機能の強化や再生を目指します。

蛋白質の立体構造を決定し、立体構造に基いた機能を解析します。さらに蛋白質-蛋白質、蛋白質-核酸の相互作用、蛋白質と微量元素の結合、生体分子の細胞中での動的挙動等を核磁気共鳴 (NMR) を用いて解析し、分子構造に基づいた疾病原因を解明し、予防、診断及び治療法の開発に役立てることを目指します。

教授：畠 義郎 (yhata@grape.med.totri-u.ac.jp)

< 研究内容紹介 >

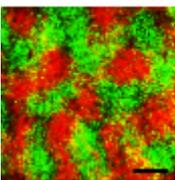
ヒトの乳児は、すでに驚くべき認知能力を持っています。しかし同時に、見る、聞く、話すといった基本的な能力でさえ、その完成には、発達の際に適切な刺激や経験を得ることが必要です。このように、ヒトの能力は遺伝的にコントロールされた成熟過程と、生育環境での経験が相互に作用することで形成されていくのです。脳がうまく発育するためには、どんな刺激や経験が必要なのでしょうか？それらの刺激はどのような仕組みで脳の発育に影響するのでしょうか？私達は、哺乳類の視覚中枢の生後発達を研究することで、このような疑問に答えようとしています。

目で捉えた視覚情報は大脳の視覚野という領域で処理されますが、この領域の機能や構造の発達に、生後発達期の視覚体験が重要な役割を果たしています。この現象をモデルとして、以下のようなプロジェクトが進行中です。

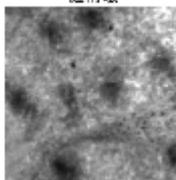
1) 視覚経験による大脳皮質神経回路網の調節とその分子機構の解明

発達の際に一方の眼の視覚経験が不十分だと、そちらの視覚入力機能は低下し、形態的にも退縮します。神経の活動がいかんして神経回路の調節につながるのか、そこに関わる神経栄養因子などの機能分子、その後の細胞内シグナル伝達系の研究を通してその分子メカニズムを追求しています。

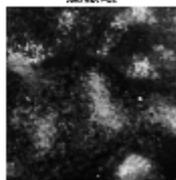
眼優位コラム



健常眼



遮蔽眼



大脳視覚野にはそれぞれの眼からの情報を受け取る領域がモザイク上に並んでいる(眼優位コラム:各眼球に対応する領域を赤と緑で表示している)。右の2つの図は、片眼の視覚を遮断した動物での眼優位コラムで、白い部分が

可視化されたコラム。健常眼コラムの拡大と遮蔽眼コラムの縮小が見られる。

2) 人工的的刺激による神経機能の調節と視機能再建の試み

視覚経験は脳の活動を引き起こします。では視覚機能の発達に必要な「経験」とは、どのような神経活動のことなのでしょう？その活動を外から与えることで脳の発達を促したり、導いたりすることは可能なのでしょうか？私たちは幼児期の動物の視神経を、片側だけ電気パルスで人工的に刺激することで、視覚野の細胞を刺激した眼に強く反応するよう変化させることに成功しました。この結果から、外部からの電気刺激で神経機能を誘導できる可能性が見えてきました。

このような研究を進めることで、視覚機能が充分発達しなかった場合に、後からその発達を人工的に促すことも出来るようになるかもしれません。

3) 視覚野神経回路網による情報処理原理の解明

視覚情報は、色や形、運動など様々な性質について分析的に処理され、各々のニューロンはある特徴に選択的な活動を示します。多数のニューロン間の相互作用を解析することで、様々な特徴を最終的に1つのイメージに統合する仕組みの解明を目指します。

< 参考文献 >

1. Kameyama K. et al. *Neuroreport* 16: 1447-1450, 2005
2. Ohshima M. et al. *J. Neurophysiol.* 88: 2147-2151, 2002
3. Hata Y. et al. *J. Neurosci.* 20:RC57 (1-5), 2000
4. Hata Y. et al. *Neuron* 22: 375-381, 1999
5. 畠 義郎 “ 発達期視覚野に見られる機能と形態の神経活動依存的可塑性 ” 「神経科学の基礎と臨床 XIII 後頭葉: その機能とネットワーク」 (板倉徹編著、ブレーン出版), 27-42, 2005

助教授：飯塚 舜介（理化学研究所 G S C タンパク質構造・機能研究グループ 客員研究員）
(mesh@grape.med.tottori-u.ac.jp)
(http://www.med.tottori-u.ac.jp/proteinNMR)

< 研究内容紹介 >

ヒトゲノム計画で遺伝情報は、ほぼ解明されてきました。そこで、生命現象を解明していくには、遺伝情報から作られる蛋白質の構造と機能を明らかにすることが大切となってきます。これによって病気の予防、診断、治療に有効な方法を見つけることができるからです。NMR は蛋白質や核酸といった生体高分子の原子レベルでの立体構造決定を行うことができます。NMR は、溶液状態の試料を測定対象として、構造情報を得ることが出来るのが特徴です。単結晶を用いる方法と比較して、より生体に近いといえます。また、蛋白質-核酸、蛋白質-蛋白質といった複合系の構造解析をすることも容易にできます。また、生体分子の溶液中での運動性を定量的に解析することができることも NMR の特徴です。また、NMR は試料に手を触れないで成分を分析できます。この技術を生体に応用して、細胞を生きのまま観察することが可能です。次のような研究をしています。

1) 転写因子の構造決定と機能の解明

血球、肝等の細胞分化に係わる転写因子 Hex の構造を決定した。Hex は DNA に結合するホメオドメイン，転写活性化する C 末端ドメイン，抑制する N 末端ドメインを有する。構造に基いたそれぞれのドメインの形

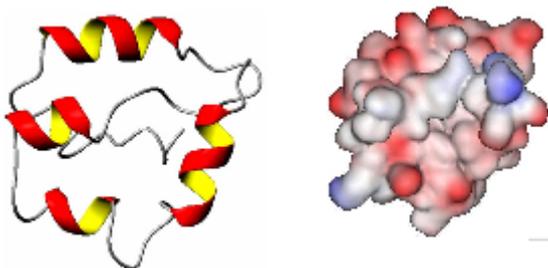


図 1 . 転写因子 Hex C 末端ドメインの立体構造と表面電荷.

2) 蛋白質・核酸の構造解析と異常構造による疾病原因の解明

腫瘍に特異的に発現する蛋白質の研究を進めています。また、神経変性疾患で見られる異常スプライシングを引き起こす核酸結合蛋白質の研究を進めています。NMR により構造を決定して蛋白質の機能を理解し、疾病の治療につなげることを目指しています。

3) 生きた細胞内の生体分子の動的構造の解析

NMR は生きたままの細胞中の生体分子を分析することが出来ます。安定同位体標識をすることによりナノプローブ技術を用いて、高感度に細胞を観察する方法の開発を行っています。細胞の中の分子間相互作用を直接観察すること、また生体分子の動的構造を解析することを目指しています。

4) 生体高分子と微量元素の相互作用の解析

微量元素の必須性が認識され、欠乏症は見られなくなりました。しかし、微量元素が正常に代謝されない場合、蓄積し有害作用を示す場合があります。微量元素の結合による蛋白質・核酸の構造変化を測定し、有害作用を理解しようとしています。

< 参考文献 >

1. D.A.Aremu,S.Meshitsuka, Brain Res. Reviews 52: 193-200, 2006
2. D.A.Aremu,S.Meshitsuka, Brain Res. 1031: 284- 296, 2005
3. S.Meshitsuka, et al., Psychogeriatrics 2: 263-268, 2002
4. S.Meshitsuka, et al., Clin Chim Acta 312: 25-30 (2001).
5. S.Meshitsuka, et al., Clin Chim Acta 279: 47-54, 1999
6. S.Meshitsuka, et al., Clin Chim Acta 281: 163-167, 1999
7. S.Meshitsuka, et al., J. Biol. Chem., 256: 4460-4465, 1981

蛋白質機能学部門

あらゆる生命活動の担い手として働く蛋白質の構造に注目し、プリオンなどに代表されるコンフォメーション病を引き起こす蛋白質の「かたち」の変化を詳細に解析すること、また、細胞内において様々な蛋白質の構造を維持・再生する分子シャペロンの分子機構の理解を深めることを目指します。

教授：河田 康志 (kawata@bio.tottori-u.ac.jp)

<研究内容紹介>

我々の体の中では常時数千もの蛋白質が存在し、働いています。最近の研究により、プリオン病などの神経変性疾患を始め、様々な病気の原因はしばしばある蛋白質の構造に生じた異常が原因となっていることが明らかにされています。病気を治す、又は予防するという試みは将来、必ずこのような蛋白質を治療するレベルまで到達すると思われれます。

蛋白質が病気を引き起こすことを防ぐためには、その病気が発症するまでの一連のプロセスを詳細に理解することが必要です。そこで、当研究部門では特に脳神経変性疾患であるパーキンソン病、アルツハイマー病に注目してこれらの病気の原因となっている蛋白質がなぜ病気を発症させるのか、またその過程はどのようなものなのかを蛋白質の構造変化に着目して理解するために研究を進めています。また、病気を予防する、あるいは治療するための手がかりを探っています。

<神経変性疾患の原因物質である蛋白質のアミロイド線維構造の性質説明>

アルツハイマー病やパーキンソン病患者の脳組織には、これらの疾病に固有の病変である「アミロイドプラーク」と呼ばれる沈殿物斑が神経細胞周辺で見受けられます。このアミロイドプラークを分子のレベルで解析すると1種類の蛋白質が細い糸状になり、いくつも寄り合わさって繊維のような構造体を形成していることが明らかとなりました。アミロイド線維と呼ばれるこの構造体はその後様々な病気でも確認され、これらの病気の発症に非常に密接に関連していることが示唆されています。

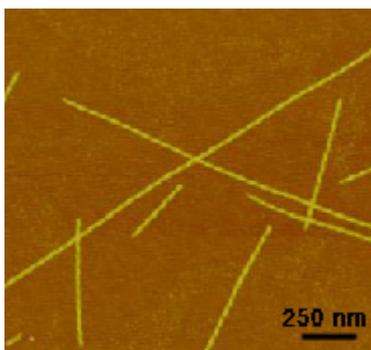


図1. アミロイド線維の原子間力顕微鏡写真

我々は、アミロイド線維という構造体がどのような条件において、どのような過程を経て形成されるのかをつぶさに観察し、解析することを目指して実験を行っています。アミロイド線維がどのような条件で形成され始めるかを理解し、図1に示したような原子間力顕微鏡などの実験手法を応用してアミロイドの形の特徴を調べることでこれらの構造体を解消したり、その形成を予防する手段を開発することが最終的な目標です。

<分子シャペロンによるアミロイド線維の解消の試み>

細胞の中で蛋白質が円滑に働くためにはその構造がある決まった状態を維持していることが大変重要です。ところが、細胞の内外において蛋白質を取り巻く環境が変化すると、その環境変化が蛋白質の構造に影響を及ぼし、蛋白質の形が変わって働かなくなることがしばしばあります。そこで、細胞の中には、このような蛋白質の構造を維持・管理する専門の蛋白質群が存在します。これら一群の蛋白質を「分子シャペロン」と呼び、蛋白質の形の維持・管理のあらゆる側面をサポートする重要な蛋白質です。

我々は、この分子シャペロンがアミロイド線維を解消・予防する力があるのではないかと期待し、分子シャペロンの機能発現機構をまず詳細に研究し(蛋白質機能学部門、溝端助教授のページを参照)、アミロイド線維に対する様々な分子シャペロンの効果を評価しています。近い将来に、分子シャペロンが有効な治療薬として使用できることを期待しています。

<参考文献>

1. H. Yagi, E. Kusaka, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 280: 38609-38616, 2005
2. T. Higurashi, H. Yagi, *et al.*, *J. Mol. Biol.* 351: 1057-1069, 2005
3. S. Makino, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 14599-14604, 2005
4. I. Sakane, *et al.*, *J. Mol. Biol.* 344 : 1123-1133, 2004
5. T. Higurashi, *et al.*, *J. Mol. Biol.* 333: 605-620, 2003
6. T. Fujii, *et al.*, *J. Mol. Biol.* 328: 635-654, 2003

助教授：溝端 知宏 (mizobata@bio.tottori-u.ac.jp)

<研究内容紹介>

我々の体の中では常に多くの化学反応が進行しており、この反応が生命を支えています。この反応が円滑に進むために数多くの酵素・蛋白質が機能しています。酵素・蛋白質が円滑に働くためには、その蛋白質が持つ固有の「形」、立体構造が正しく形成されていることが重要です。蛋白質の立体構造は本来とても不安定なものであるため、細胞内のちょっとした環境変化にも影響を受けやすく、ひいては、その働きにも影響が及びます。細胞の中では、このような環境変化に対応し、蛋白質の構造を維持、再生することを専門とする「分子シャペロン」蛋白質が存在します。当研究部門では、この分子シャペロン蛋白質の働きを様々な実験手法を用いて解析しています。

<分子シャペロンによる蛋白質構造の維持・再生メカニズムの解明とその応用>

蛋白質の誕生、蛋白質の構造維持、そして蛋白質の分解と、蛋白質の「一生」を通して数多くの分子シャペロン蛋白質が作用していることが知られています。その中でも、蛋白質の通常の構造を維持し、円滑に働き続けるように調節する働きを持つシャペロンと呼ばれる一群の蛋白質は非常に詳しく研究されています。シャペロンは分子シャペロンの中でも特に直接蛋白質の構造再生反応に作用する蛋白質で、ダメージを受け、構造が崩れた蛋白質が非特異的に会合して沈澱してしまうのを阻止

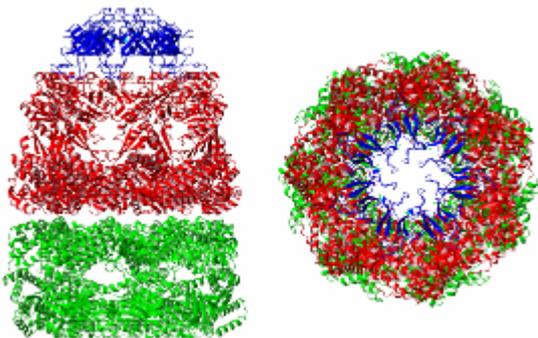


図1 . 代表的なシャペロン蛋白質、大腸菌由来 GroE 蛋白質の構造。GroE は合計 21 分子の蛋白質の集合体で、14 分子の GroEL 蛋白質(赤、緑)と 7 分子の GroES 蛋白質(青)からなる。右は GroE を上から見た図。

る働きを持っています。シャペロンは非常に大きい「かご」のような構造を持ち、この「かご」の中に形が崩れた様々な蛋白質を取り込み、他の蛋白質から「隔離」することで会合を防ぎます(図1)。

蛋白質機能学部門ではシャペロン蛋白質の様々な部位に遺伝子変異を導入してその効果を調べたり、様々な分光学的手法を用いてシャペロンを観察して、この蛋白質がどのように動き、基質蛋白質分子を隔離して安全に避難させるのかをできる限り詳細に解析する研究を行っています。このような研究を通してシャペロンがどのような蛋白質に対して作用できるのか、どのような条件でもっとも効果的に働くのかを明らかにし、将来的にこれらの蛋白質を応用して疾病の治療法や予防法の開発を目指しています(蛋白質機能学部門、河田教授のページを参照)。

<耐熱性細菌由来酵素蛋白質の機能解析>

自然界の中には人間が生育できない、きわめて過酷な条件で生き続ける生物が数多く存在します。これらの生物の中でも化学反応は生命を支えており、その化学反応を円滑に進めるために蛋白質が活躍しています。過酷な条件で生育する生物の蛋白質はその条件に耐え抜くことのできる「頑丈」な構造を持っています。当部門では、このような頑丈な蛋白質がなぜ頑丈なのか、その仕組みを理解し、これをほかの蛋白質に応用してより安定な有用蛋白質を作り出すための研究を行っています。この研究を通して「より使いやすい検査薬」、「より有効な薬」が誕生することが期待されます。

<参考文献>

1. T. Yoshimi, *et al.*, *J. Biochem.* 139: 407-419, 2006
2. K. Hongo, *et al.*, *FEBS Letters* 580: 34-40, 2006
3. M. Taniguchi, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 279: 16368-16376, 2004
4. T. Miyazaki, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 277: 50621-50628, 2002
5. 溝端知宏、河田康志 *生化学* 73: 361-366, 2001
6. T. Mizobata, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 275: 25600-25607, 2000

遺伝子医療学部門

私たちは、肝臓や肝硬変の新しい治療法の開発を目指して研究しています。幹細胞のもつ多彩な分化能力を利用し、幹細胞から肝細胞を生み出し、これを重症肝疾患の治療へ応用したいと考えています。肝細胞へ分化するヒト肝幹細胞を同定し、分化の多様性を利用した効率的分化誘導療法の開発です。

また、レチノイン酸の機能解析を起点として、肝臓治療の標的分子を同定し、肝臓の予防法や治療法の開発の研究を行っています。

教授：汐田 剛史 (gshiota@grape.med.tottori-u.ac.jp)

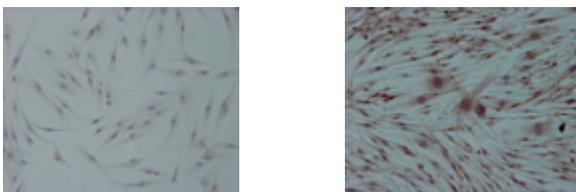
<研究紹介>

肝臓は生体の維持に必要な多岐にわたる重要な生理機能を営んでいます。重症の肝機能不全に陥ると数日以内に死の転帰をとることは、この臓器の働きが重要であることを示しています。一方、肝臓は旺盛な再生能力を有しています。肝障害後には、この再生能力により速やかに肝組織の修復が起こります。劇症肝炎や非代償性肝硬変などの重症肝疾患はこの再生能力が阻害された「肝再生不全」状態にあり、致死率が高いため、有効な治療法の開発が求められています。私たちは「肝再生不全」の克服を目指し、新規の治療法の開発を行っています。

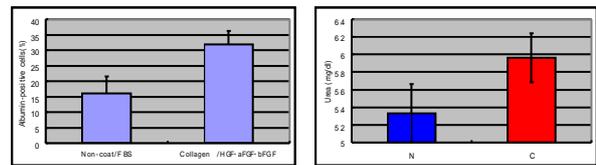
肝臓死亡者数は年間3万4千人以上にのぼります。肝臓はウイルス性肝炎を発生母体としており、癌を治療しても高率に再発し、治療はモグラ叩きとなり完治は困難です。そこで、発癌ポテンシャルを低下させるような治療法や予防法を導入する必要があります。私たちは治療や予防に有効な標的分子を同定すべく研究しています。

1) 間葉系幹細胞から肝細胞への分化誘導法の開発

間葉系幹細胞は、中胚葉系組織のみでなく、神経などの外胚葉系組織、肝臓の内胚葉系組織に分化すること知られており、いわゆる三胚葉への分化能力をもつ細胞です。われわれは、ヒト臍帯血、骨髄に存在する間葉系幹細胞に着目し、これらの細胞を肝細胞へ分化させることに成功しました。すなわち、分化に有効なサイトカインカクテルやスキャフォールド蛋白の同定を行いました。今後は、間葉系幹細胞のうち、肝臓に分化できる肝幹細胞を見出し、さらに、分化を促進する遺伝子、分化を抑制する遺伝子を同定し、近い将来、臨床応用できる治療法開発を行っています。



ヒト骨髄間葉系幹細胞(左)と分化させた肝細胞(右)



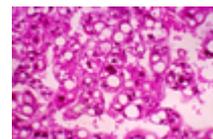
間葉系幹細胞から肝細胞への30%以上の分化能(左)と尿素合成能(右)

2) レチノイン酸の機能解析を起点とした、肝臓予防及び治療の標的分子の同定

レチノイン酸(RA)による肝臓の再発抑制が知られており、私たちが作成したRAリセプターの肝臓特異的ノックアウトマウス(RARE Tg)は肝臓を発生しました。このマウスより肝臓予防や治療に有効な標的分子のクローニングを行い、臨床効果の期待できる治療法の開発を目指しています。



RARE Tgの肝臓



RARE Tg 腫瘍組織像

<参考文献>

1. Shiota G, et al., Proc Natl Acad Sci USA 89: 373-377, 1992
2. Shiota G, et al., Hepatology 19: 962-972, 1994
3. Shiota G, et al., Hepatology 21: 106-112, 1995
4. Santoni-Rugin E, et al., Proc Natl Acad Sci USA 93: 9577-9582, 1996
5. Okano J, et al., Hepatology 26,1241-1249,1997
6. Shiota G, et al., Hepatology 35,1125-1133,2002
7. Yanagidani A, et al., Hepatology 40: 366-375, 2004
8. Tanabe N, Biochem Biophys Res Commun 331: 711-718, 2004
9. Miura N, et al., Clin Cancer Res 11: 3205-3209, 2005

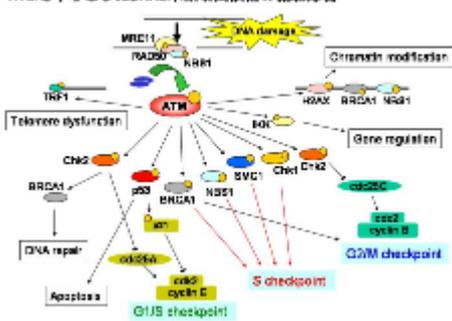
助教授：栗政 明弘 (kurimasa@grape.med.totri-u.ac.jp)

<研究内容紹介>

遺伝子治療が発展し実際の医療に応用されるにつれ、新たな問題点も指摘されています。遺伝子導入が可能となっても、その遺伝子発現が安定して得られないこと、あるいはゲノムを壊して正常な細胞機能を傷害し細胞の癌化を引き起こされることがあります。また、再生医療の発展につれ幹細胞を生体外で培養し組織を作り上げることが可能となりましたが、そのゲノムを培養条件下で安定に保つことは容易ではありません。私達は、ゲノムを安定に保つメカニズムである DNA 修復の機構に関して、マウス遺伝子改変技術、タンパク質精製・2次元電気泳動によるプロテオーム解析の技術を応用して研究を進めています。

1) 哺乳類動物細胞における DNA 2 本鎖切断修復メカニズムの解明 細胞は、そのゲノム DNA に損傷を受けたときに、損傷を認識し、その情報を伝え、細胞周期をコントロール(チェックポイントの活性化)して、クロマチンを修飾し、修復を行います。過剰な損傷により修復ができないときには、アポトーシスを引き起こして DNA に損傷を持つ細胞を排除します。その機構の破綻は、細胞の癌化・老化を引き起こします。また近年の再生医療の進展においても、DNA 修復は幹細胞等のゲノムを正常に保ち、癌化を防ぐための必須の機構と考えられています。

ATMを中心としたDNA2本鎖切断修復の細胞応答



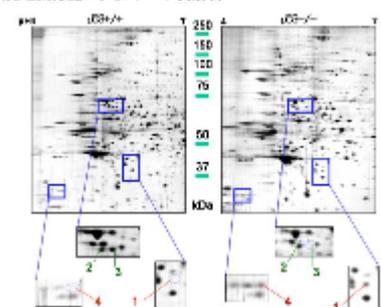
その中で、放射線等で引き起こされる DNA 2 本鎖切断損傷とその修復は、現在注目を集めている

分野です。ATM、DNA-PK を中心としたキナーゼは、p53 を含めた数多くのタンパク質をリン酸化し、種々の細胞応答を引き起こしています。私達はごく早期に引き起こされる未知のリン酸化タンパク質を解析しています。この研究により、細胞癌化のメカニズムや放射線の生物作用の解明、より有効な放射線治療の開発が可能になると考えています。

2) マウス改変技術による DNA 修復欠損細胞の樹立 遺伝子の機能を研究する上で、トランスジェニック技術を用いた遺伝子欠損マウスは極めて重要な資材を提供しています。私達はコンディショナルノックアウトマウスの作製を含めて、異なる遺伝子改変マウスの掛け合わせを行いながら、種々の DNA 2 本鎖切断修復の欠損した細胞株を作製してきました。これらの材料を用いながら、DNA 2 本鎖切断損傷に伴う細胞応答を明らかにします。

3) プロテオーム解析手法を用いたタンパク質修飾の解析 タンパク質は細胞内で種々の修飾を受けて、その本来の機能を発揮しています。DNA 2 本鎖切断修飾でも、PI-3 キナーゼファミリー(ATM や DNA-PK)が行うリン酸化が、その後の細胞周期チェックポイント、クロマチン修飾、DNA 修復などの細胞応答を引き起こしています。我々は、タンパク質精製、タンパク質 2 次元電気泳動・質量分析の手法を駆使して、DNA 損傷応答に伴う種々のタンパク質修飾を解析し、その精緻な生命システムを明らかにしていきます。

2次元電気泳動によるタンパク質解析



<参考文献>

1. Kurimasa A et al., PNAS USA, 96: 1403-1408, 1999
2. Kurimasa A et al., Mol Cell Biol 19: 3877-84, 1999
3. Burma S, Kurimasa A et al., J Biol Chem 274, 17139-43, 1999
4. Burma S et al., J Biol Chem 276: 42462-42467, 2001
5. Bailey SM et al., Science 293(5539): 2462-5, 2001
6. Gilley D et al., PNAS USA, 98(26): 15084-8, 2001
7. Allen C, Kurimasa A et al., PNAS USA, 99(6):3758-63, 2002.
8. Chan DW et al., Genes Dev. 16(18):2333-8, 2002
9. Henrie MS, Kurimasa A et al., DNA repair (Amst). 2(2):151-8, 2003
10. Park SJ et al., J Biol Chem. 279: 6046-6055, 2004
11. Tahimic Cget al., BBRC. 340(4):1244-50. 2006

再生医療学部門

病気による細胞障害の機構を明らかにし、病気に対抗する新しい機能再生治療を開発して臨床の現場で実践するというトランスレーショナルメディシンを行います。具体的には細胞工学を用いて幹細胞から効率よく心筋や血管の細胞を誘導し、選択的に採取後移植する方法の開発、体性幹細胞による血管再生医療の附属病院での実践、膜輸送蛋白のプロセッシングを修飾し蛋白を安定化することで細胞の機能を増強する機能再生治療などの開発研究を行っています。

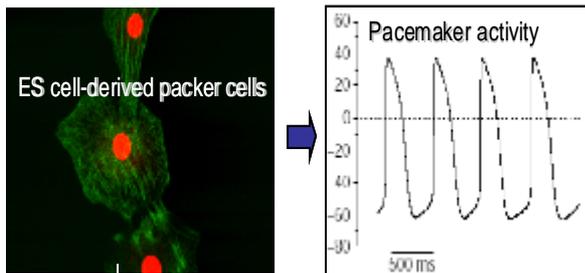
教授：久留 一郎 (hisatome@grape.med.tottori-u.ac.jp)

<研究内容紹介>

21世紀は再生医学の時代といわれ、その進展により多くの難病が克服される期待が高まっております。心臓病や動脈硬化もその重要な対象です。一般に病気の成り立ちを考えてみると細胞の働きが失われるために生じる疾病と細胞が死滅して機能不全に陥ることで生じる疾病があります。これらの疾病を克服するためにはどのような方法が考え得るのでしょうか？私たちは前者に対しては機能する蛋白を細胞に増やしてあげる事で、後者に対しては幹細胞からそれぞれの機能を持った細胞を移植することで心臓病や動脈硬化を克服する以下のような研究を行っています。

1) ES細胞からの心臓への分化機構の解明と生物学的ペースメーカー組織の開発

未分化ES細胞から中胚葉を経て心臓へと分化する過程で発現する遺伝子の網羅的な探索から心臓へと特異的に分化誘導できる因子を見つけ、これを用いてES細胞由来心筋細胞数を飛躍的に増加できます。次にペースメーカー細胞に特異的なイオンチャンネルをマーカー遺伝子としてペースメーカー細胞を大量にかつ純粋に選別採取することでES細胞由来の生物学的ペースメーカー組織を作製しています。今後この研究を基礎としてヒトES細胞由来の生物学的ペースメーカー細胞の作製を目指しています。



2) 体性幹細胞を用いた血管再生医療の開発と附属病院での実践

動脈硬化性疾患を起因とする疾患は日本の死亡率・医療費の約3分の1を占めており、今後は生活様式のアメリカ化に伴いさらに患者数が増え、重症化し、多額な医療費が必要になってきます。そこで動脈硬化性疾患の発症メカニズム解明・新しい血管再生治療法の開発に日々取り組んでいます。Bench (基礎)からBed side (臨床)へのトランスレーショナルリサーチを実践しています。**自己細胞を利用した血管再生治療(手術)**鳥取大学附属病院にて2002年から“重症動脈硬化性疾患に対する血管再生治療”を開始し、15名以上の手術を行い良好な成績を得ています。

3) 心血管細胞イオン代謝を制御する膜輸送ナノマシンのプロセッシングと病態における役割の解明及び病態治療薬の開発

心血管系のイオン代謝は膜輸送ナノマシンであるトランスポーター・チャンネル・ポンプの共同作業によって制御されますが、循環器病ではイオン代謝が心臓全体で障害されます。そこで構造の面から膜輸送蛋白のプロセッシングの仕組みを理解し、これを制御する新規分子および薬剤を探索することで心臓全体のイオン代謝の正常化を目指しています。

[特色] 再生医療の基礎研究および再生医療チームの一人として血管再生医療の実践に参加できます。希望者には1年間国内外の研究(臨床)施設での人事交流が可能です。

<参考文献>

1. Kato M, et al. BBRC 11;337: 343-8, 2005
2. Mizuta E, et al. Circ J. 69:1284-9, 2005
3. Kurata Y, et al. Biophys. J 89: 2865-87, 2005
4. Yoshida A, et al. Endocrinology 145: 4301-8, 2004
5. Ichida K, et al. JASN 15:164-73, 2004
6. Yamawaki M, et al. Br J Pharmacol 142: 618-26, 2004
7. Miake J, et al. J Clin Invest 111: 1529-36, 2003
8. Kurata Y, et al. Am J Physiol, 2003
9. Miake J, et al. Nature 419: 132-3, 2002

助教授：白吉 安昭 (yshirayo@grape.med.tottori-u.ac.jp)

<研究内容紹介>

幹細胞は、生物の発生のおもしろさを探る上でも、また再生医療を進める上でも、鍵となる細胞です。生物には多種多様な幹細胞が存在するのですが、未分化性を維持したままの自己複製能と、自己以外の細胞へと分化する多分化能という共通する特徴があります。これら多能性と呼ばれる性質については、最も研究が進んでいる胚性幹（ES）細胞においてさえ、それほど明らかになっているわけではありません。我々は、ES細胞の未分化性維持機構と分化誘導に関わる分子基盤を明らかにし、ES細胞の増殖と分化を自由に制御することを目標に研究を進めています。

1) ES細胞の多能性維持機構の解明

我々は、ES細胞とほぼ同等の性質を持つ胚性がん（EC）細胞に注目し、ES細胞とEC細胞との間で細胞融合を行うと、ES細胞の多能性が失われること、EC細胞が、培地中にES細胞に対する新規な分化抑制因子を分泌していること、を見いだしています。現在、これらの活性（因子）がどのような分子によっているのかを明らかにするために、発現クローニング系の確立と遺伝子クローニング、染色体レベルでの同定、生化学的な精製、マイクロアレイによる解析を試みています。

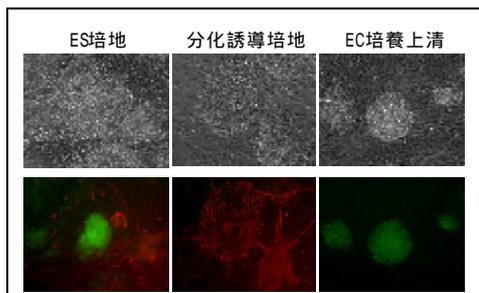


図1 未分化状態で緑色蛍光を発するES細胞は、神経（赤色蛍光）へ分化誘導後も、EC細胞の培養上清の存在下では未分化性を維持する。

2) Notch4による分化制御機能の解析

細胞膜レセプターのひとつであるNotchは、側方抑制機構により幹細胞の未分化性維持や細胞運命の選択など、発生・分化過程に深く関わっていることが知られています。我々は、NotchファミリーのひとつであるNotch4のクローニングに世界で始めて成功し、胚発生における役割を調べています。

具体的には、未分化ES細胞に対する分化抑制効果、側方抑制による血液系幹細胞の運命決定について、ES細胞を用いた分化誘導系を利用して、Notch4の機能を検討しています。また、Notch4遺伝子の第1イントロンにNotchシグナルによって活性化される自己活性化エンハンサー領域があることを発見し、現在、その転写制御に関わるシスエレメントの同定なども行っています。



図2 マウス胚(9.5dpc)におけるNotch4の発現。主に動脈の血管内皮細胞で発現している。

3) ES細胞から心筋細胞への分化制御機構の解明

ES細胞を用いて胚様体を形成すると、心筋細胞が分化します。その過程で心筋前駆細胞に特異的に発現する遺伝子を複数同定し、それらの機能を解析しています。

<参考文献>

1. Atsumi T, et al. *Differentiation* 23: 83-86, 1983
2. Shirayoshi Y, et al. *Genes Cells* 2: 213-224, 1997
3. Kadota M, et al. *BBRC* 299: 599-605, 2002

特任教授：吉田 明雄 (ayosida@grape.med.tottori-u.ac.jp)

<研究内容紹介>

甲状腺ホルモンは、胎生期からの発育、成長に大きな役割を果たします。甲状腺におけるホルモン産生にはヨードが必須です。環境中のヨードはきわめて少量であり、人間の血中のヨード濃度は $10\mu\text{M}$ 程度ときわめて低い。このため甲状腺は環境中のヨードを効率よく甲状腺内に濃縮し貯蔵するために、様々なイオンチャネルを活用しています。これまでこのイオン輸送機構はまったく明らかにされていませんでしたが、われわれの研究により、次々とその仕組みが明らかにされていきました。

1) 甲状腺 K-channel の発見¹⁾

甲状腺細胞の膜電位は -70mV まで過分極しています。これほどの過分極が見られるのは他臓器ではイオン輸送が重要な役割をもつ心筋細胞、神経細胞だけです。この過分極のメカニズムを解明するために電気生理学的手法を用いて検討したところ、甲状腺には TSH により活性化される K-channel が存在することが発見されました。これによりイオン輸送に重要な膜電位勾配を形成するメカニズムが甲状腺で初めて明らかになりました。

2) 甲状腺ヨードトランスポーター (NIS) の機能解析²⁾

甲状腺には血中のヨードを効率よく甲状腺細胞内に輸送する膜蛋白 NIS が存在することが知られていました。NIS は ClO_4 イオン、 SCN イオンも輸送すると考えられていましたがそのメカニズムは明らかではありませんでした。われわれは電気生理学的手法を用い NIS の機能解析を行いました。その結果、NIS は甲状腺細胞膜電位依存的にヨードを細胞内に極めて効率的に輸送すること。1 は 2 個の SCN は 2 個以上の Na イオンと共輸送されそのときに内向きの電流が流れますが、 ClO_4 は輸送されず、1, SCN の輸送を阻害することが明らかにされました。

3) ヨード放出機構の解明^{3, 4, 5)}

甲状腺細胞内に輸送された I はついで、甲状腺ホルモン合成部位である甲状腺濾胞腔内へ放出されます。この放出のメカニズムは全く明らかにされていませんでした。そこでわれわれは培養甲状腺細胞を用いてこのヨード輸送機

構の解明を試みました。

まず、 Cl/I channel の存在が明らかとなりました。この channel は TSH により活性化され、ヨードを濃度依存的に輸送することがわかりました。

しかし、甲状腺にはこの受動輸送に加え、低濃度のヨードを効率よく放出する能動輸送の機能が存在しなければなりません。この機構もこれまで不明でした。近年先天性難聴と甲状腺腫を合併するペンドレット症候群の原因遺伝子である Pendrin が同定された。この Pendrin が既知の陰イオン輸送体と類似の構造をしていること。甲状腺の濾胞膜側に発現していることから、これがヨードの放出を能動的に行っているのではないかと推測し、電気生理学的な検討を行ったところ、Pendrin はクロライドと交換することによって臓器特異的な陰イオンを放出するイオン交換体であること。甲状腺ではヨードの放出を能動的に行っていることが、明らかにされました。また、まだ未発表のデータですが、Pendrin に対する自己抗体がバセドウ病患者血清の 75% に見出され、Pendrin が新たな自己抗原であることも明らかにされました。Pendrin は胎盤、内耳、腎などにも発現しており、この自己抗体が、甲状腺のヨード輸送のみならずこれらの臓器の機能にも影響を与えている可能性があり、今後の検討が必要です。このように甲状腺のヨード輸送機構は次々と明らかにされていきましたが、まだまだ未知の分野が多くこれからの更なる研究が必要です。

<参考文献>

1. Yoshida, A., et. al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 191: 595-600, 1993
2. Yoshida, A., et. al. Biochim. Biophys. Acta. 11;1414: 231-237, 1998
3. Yoshida, A. et.al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 16;259: 631-635, 1999
4. Yoshida, A., et. al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 87: 3356-3361, 2002
5. Yoshida, A., et. al. Endocrinology 145(9): 4301-4308. Epub 2004 20, 2004

制御再建医学部門

生体各組織特に心血管系における機能制御とその破綻のメカニズムを内分泌・代謝学、免疫学ならびに電気生理学的立場から解明するとともに、諸種手法を用いて組織の機能強化や再生に向けた臨床展開を目指します。また、動脈硬化症とその危険因子である生活習慣病の予防に取り組みます（生活習慣病予防から心血管再生医療展開を目指して）。

教授：重政 千秋 (sigemasa@grape.med.tottori-u.ac.jp)

<研究内容紹介>

現在、我が国における死亡原因の第1位は悪性腫瘍ですが、第2、3位の心臓病、脳卒中を合わせた心血管疾患による死亡率は悪性腫瘍をしのいでいます。またこれらの心血管疾患の発症は死に至らなかったとしても、Quality of life(QOL)の極端な低下をもたらします。特に高度高齢社会にあつて、より活力ある高齢社会を迎えるためにも、動脈硬化症とその危険因子である高血圧、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、肥満症、マルチプルリスクファクター症候群、メタボリックシンドロームなどの生活習慣病克服は私達に課せられた最大の命題です。

これらの疾患の発症様式（遺伝的素因と環境要因）を含めた病態（臓器障害とそのメカニズム）の解明、疫学調査をベースとした予防医療、EBMに基づく非薬物（食事、運動療法）ならびに薬物療法を展開することは、臨床医学に携わる者にとっては当然なことです。動脈硬化症の危険因子である高血圧、糖尿病、高脂血症などは一般的には症状が乏しく、しばしば放置され、動脈硬化は知らず知らずのうちに進行し、最終的には脳、心、腎といった重要臓器の障害を生じ、死に至らしめている（silent killer）のが実情です。従って、病気の発症・進展をいかに予防するかのみならず、薬物、非薬物（手術等）治療に抵抗する患者への心血管機能再生をいかに実施していくかも私達に課せられた大きな課題です。

1. 生活習慣病予防に対する取り組み

制御再建医学分野は、医学部医学科の病態情報内科学分野と附属病院の第一内科（循環器内科、内分泌代謝内科）を兼担しています。現在、我が国においては心筋梗塞などの動脈硬化性疾患のきわめて強い危険因子となるII型糖尿病や耐糖能障害(IGT)が急激な勢いで増えてきており、それに対応するために内分泌代謝内科では既に4~5年前から主としてメタボリックシンドローム、IGT、II型糖尿病を中心として生活習慣病予防に取り組んできております。ま

た、糖尿病診療支援チームのコメディカル部門とともに充実した糖尿病教室を毎日開催し、患者教育にも精力的に取り組んでおります。

1) 生活習慣病予防外来の設置

5年前に附属病院の各部門とともにコメディカルの会（現在の糖尿病診療支援チーム）を結成し、平成14年度からコメディカル部門と協力しながら生活習慣病予防外来を設置致しました。クリニカルパスの導入のもとにIGT、II型糖尿病発症初期の一人一人の患者に対してプロトコールに沿って、食事・運動療法を含めた指導を行い、きわめて良好な成績を得ております。また、食後高血糖が動脈硬化症発症・進展に重要な役割を果たしていることに注目し、これに対応する新たな薬物療法を開発し、その効果を検討しております。現在、この大学病院における取り組みに関して病診連携を推進しているところです。

2) 疫学調査を基盤とした生活習慣病予防の取り組み

平成17年度から本学倫理審査委員会認定のもとに、鳥取県江府町の住民健診に参加し、その疫学調査を基盤とした糖尿病発症予防の取り組みを開始致しました（鳥取-江府スタディ）。鳥取県江府町は脳卒中による死亡率が高く、特に高血圧と糖尿病の発症・予防ならびに治療が重要であり、これまで高血圧に対する諸種データが蓄積されておりますが、平成17年度からは糖尿病予備群の新たな診断基準を定め、糖尿病に対するライフスタイル改善指導とともに、個々の患者にあった薬物治療を実施し、新たなエビデンスの蓄積を行ってまいります。この糖尿病予備群の新たな診断基準の提唱は本年度、日本糖尿病学会と米国糖尿病学会で発表されることになっております。

3) 睡眠時無呼吸症候群(SAS)に対する取り組み

動脈硬化症の危険因子が高血圧、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、肥満症、メタボリックシンドローム、喫煙などであることはよく知られ

ていますが、現在我が国においては睡眠時無呼吸症候群が危険因子としてあまり取りあげられておりません。私達は既に SAS が交感神経活性化等を介してレニン - アンジオテンシン系賦活、血管内皮機能障害、平滑筋肥厚、凝固線溶系活性化などを介して動脈硬化症の発症・進展の独立した危険因子であることのエビデンスを集積し、積極的に SAS への介入治療を行っております。

4) 糖尿病や IGT 患者の動脈硬化発症の早期発見に対する新たな診断基準の提案

現在、循環器内科と内分泌代謝内科が協同して運動負荷心エコーの手法を用いて、動脈硬化症発症の早期発見の新たな診断基準の提唱を行う予定です。

2. 心血管再生医療の展開

遺伝子再生医療学講座の再生医療学分野の基礎的研究をもとに、循環器内科では心血管再生医療の展開を目指しております。

1) 閉塞性動脈硬化症 (ASO) に対する血管再生医療の展開

私達は既に各種の薬物治療に抵抗し、なおかつ外科的治療が困難な ASO 患者に自己骨髄ならびに末梢血中単核細胞移植による血管新生療法を実施し、著明な血流改善および歩行距離の著明延長を得、副作用がなく有効な治療法であることを確認しています。この新たな治療の継続と合わせて、この血管再生医療の糖尿病性末梢神経障害患者への応用を計画しています。

2) 心血管機能再生と心臓リハビリテーション

これまで私達は心不全や高血圧患者に対して各種の運動負荷試験を実施し、心肺機能評価のみならず、核酸代謝や神経体液性因子 (カテコールアミン、レニン - アンジオテンシン - アルドステロン系、Na 利尿ペプチド等) の変動についてきわめて多くの臨床データを蓄積しています。これらのデータを詳細に解析するとともに現在心臓リハビリテーションクリニカルパスを作成し、心血管再生医療応用のエビデンス蓄積を行っております。

3) ユビキチン / プロテアソーム機能制御による機能再生医療への応用

これまで再生医療学分野が分子生物学的ならびに電気生理学的手法を用いて各種の抗不整脈薬 (例: ピルジカイニド) がプロテアソーム系を制御することによって細胞膜上のチャネル蛋白発現を増強することを見いだしており、今後これらのデータに基づいて新たな抗不整脈薬や心不全治療薬開発を目指しています。

4) 生活習慣病予防と健康食品

自然界にある多くの食品が生活習慣病予防に効果を示すことは経験的に知られている。再生医療学分野では、例えば海草に含まれるフコイダンが尿酸低下作用があることを提唱し、現在循環器内科において本学倫理審査委員会の認可のもとに地元のメーカーとタイアップして臨床応用の可能性を模索しております。

助教授：井川 修 (oigawa@grape.med.tottori-u.ac.jp)

<研究内容紹介>

トランスレーショナルリサーチ目指した機能再生医科学専攻が設置され3年が経過いたしました。制御再建医学におきましては、再生医療学分野心臓プロジェクトチームとのcollaborationの(ES細胞由来「バイオペースメーカー」作成)研究も新しい段階に入りました。制御再建医学三明淳一郎医師が2年間の予定で米国留学となり、既に5月下旬より渡米しております。必ずや、この分野での知識を深め、その技術の臨床応用を果たすべく、様々な問題点の答えを持ち帰ってくれるものと期待しております。基礎研究チームに呼応して行う臨床展開研究チームの実験動物作成計画については昨年、その構想の一端(洞不全症候群実験動物作成)をご紹介いたしました。その取り組みにつきわずかずつではありますが、実験を開始しております。作成したバイオペースメーカーをカテーテル先端に搭載し、経静脈的に心房へ運び、筋肉内植え込み、生着、機能を発現させようとする本計画は大変難しいものではありません。しかしながら、なんとか洞不全症候群実験動物を作製し、実験動物の安定供給が可能となるように努力を傾けております。真の生理的ペーシングを目標とするバイオペースメーカー療法は、人工ペースメーカー療法と相補い存在するものとしてイメージしております。循環器内科における人工ペースメーカーの植え込み手術、植え込み型除細動器植え込み手術、心臓再同期療法対象患者数は増加の一途を辿っておりますが、人口の高齢化もあいまって今後、更なる患者数の増加が見込まれます。生理的ペーシングの新たな展開は必ずや患者さんへの朗報をもたらすものと信じております。昨年も掲げたコンセプトの「患者さんに優しい真の「生理的ペーシング」」を求め循環器内科チーム、制御再建医学チーム、久留教授を中心とする再生医療分野チームは研究を行っております。

1)不整脈基質解明のための解剖学的アプローチ

近年、心房性不整脈、とりわけリエントリー性不整脈の成立には心房の特徴的な構造が関与していることが報告されています。私たちは右房峡部・分界稜・冠状静脈洞・心房中隔および肺静脈について、剖検心を用い解剖学的構造を詳細に検討することで不整脈を別角度から解析し、さらにはその情報をカテーテルアブレーションやペースメーカー治療に応用しようとしています。

2)ペースメーカー植え込み型除細動器の新しい機能の開発と応用

人工臓器として人工ペースメーカーはもっとも長い歴史を持っています。近年、生体の機能を模倣するだけでなく心房細動の予防、心機能の改善、抗頻脈機能の発展等の新しい機能の開発が行われています。このような機能に対し厳密な臨床的評価を行うことで開発の方向づけを行っています。

3)骨髄前駆細胞移植による血管再生医療の実践

骨髄に存在する内皮前駆細胞を閉塞性動脈硬化症患者の虚血下肢に細胞移植し、血管再生を図る治療を行っています。また、動物の下肢虚血モデルを用い血管再生を促進する因子を探索中です。

4)ES細胞由来バイオリジカルペースメーカーと人工ペースメーカーの比較

再生医療学部門と共同してペースメーカーを除去した洞機能不全細胞を移植しその効果を評価する研究が進行中です。

<参考文献>

- 1.井川 修,足立正光.診断と治療 88: 1863-1870, 2000
- 2.井川 修,足立正光.心房細動・心房粗動, 308-313, 医学書院,東京,1998
- 3.井川 修,足立正光,久留一郎,井上貴央. Heart View 9, 526-537, 2005