平成 19 年度海外留学補助金による研究経過・成果および近況報告研究テーマ:成人幹細胞の高効率心筋分化誘導法の確立

一心不全治療への応用を目指して一

八代 健太

この度は私の海外留学に際しまして、財団法人 病態代謝研究会より補助金を交付していただきました事、厚く御礼申し上げます。平成19年8月17日に渡英し、9月2日より、ロンドンにあります Queen Mary's School of Medicine & Dentistry, University of London 内の William Harvey Research Institute にて新しい環境での研究を開始いたしました。

私が赴任いたしましたこの研究所は、近代循環器学の始祖とも言うべき医師 William Harvey の名を冠した研究所で、循環器疾患、炎症性疾患、そして内分泌疾患の3つの分野の基礎医学研究に重点を置いた研究所です。ロンドン大学 Queen Mary 校の当医学部は、1785 年に開講した英国最古の医学校 The Medical College at The London Hospital を源泉とする古くからの伝統を有する医学部です。後に、この The London Hospital の医学校 (The London)と St Bartholomew's Hospital の医学校 (Barts)が一つに合併し現在の当医学部/病院(通称、"Barts & The London"と呼ばれて親



写真 1. John Vane Science Centre 外

しまれています) に至っています。William Harvey は St Bartholomew's Hospital の医師でありました。

William Harvey Research Institute は、後にアスピリンの作用機序の解明につながるプロスタグランジンに関する研究で、1982 年にノーベル医学生理学賞を受賞した Sir John Vane 教授によって設立されました。現在はそれを記念して John Vane Science Centre の名を与えられた建物の中にあり、薬理学と免疫/炎症学の分野で輝かしい業績を有する施設です。ロンドンのビジネスの中心街に近く、また、シェークスピア劇やロンドン交響楽団の本拠地でもある Barbican Centre のすぐそばの活気あふれる町中にあります。この研究所は、昨今の Translational Research の重要性と社会的要請に応えるため、2000 年より段階的に新たな組織再編を行い、従来から定評の有った免疫/炎症学研究に加え、循環器学と内分泌学を含む 200 人を超える新たな新進気鋭の研究者を募り、先進的な医学研究施設として益々発展しようとしています。私と私の上司である鈴木憲教授の所属する Translational Cardiovascular Therapeutics は、近年の Translational Research

の重要性を見据え、また、当医学部病院にて開始された英国最大の骨髄血球幹細胞を用いた心不全に対する細胞移植治療の治験プログラムを基礎研究によって支える事を目的に、2007 年に新規に開設された新しい部門です。開設にあたっては、世界的に高名な心臓外科医である Imperial College の Sir Margi Yacoub 教授の大きなサポートが有った事も申し添えておきたいと思います。現在、同じキャンパスの敷地内には、基礎研究から臨床研究を担う新たな循環器病研究施設である Heart Centre を建設中で、2008 年度中に建物が完成の予定になっています。

研究室は、心不全に対する 細胞移植治療法の研究開発 に於いて、その創世記から質 の高い研究を続けてこられ た鈴木教授を筆頭に、発生生 物学/小児科(受賞者本人)、 老化 (Dr Scott Brouilette)、細 胞接着 (Dr Steven Coppen)、 循環器内科 (新谷泰範先生と Dr Niall Campbell)、心臓外科 (成田卓也先生)、そして小 児科(高橋邦彦先生)と実に 多様なバックグラウンドを



研究室メンバー近影(2008 年 8 月 5 日撮影、敬称略) 上段左より、Scott Brouilette、新谷泰範、高橋邦彦、Niall Campbell、成田卓也。 下段左より、鈴木憲、八代健太(本人)、Steven Coppen

持った研究者達で構成されています。研究室自体も構成人員も大変に若くて、これからの意気込みにあふれた研究室です。各々の違った専門性を持つ研究者が、お互いに有機的に連携し合いながら将来的な心不全治療に対するブレイク・スルーを展開する事に主眼を於いて、オリジナリティーのある研究を目指しています。主に掲げているテーマとして、(1)心筋分化の基礎生物学的理解、(2)心不全に対する細胞移植治療に適した幹細胞の探索、(3)移植する細胞の移植前後でのクオリティーの検討、(4)心不全モデル動物の作成と外科的手技/内科的手技を用いた最適な細胞移植法の検討、(5)細胞移植療法後に於ける不整脈発生機序の解明とその予防法の開発、(6)細胞移植に因って局所で生じる炎症反応の解析、(7)移植細胞の挙動の追跡と移植細胞による心筋へのパラクライン・エフェクトの分子細胞生物学的解析とその制御方法の開発、(8)細胞移植療法と遺

伝子治療の融合、が主要なプロジェクトとなっています。これらプロジェクトの中で、私は、(1) 心筋分化の基礎生物学的理解と、(2)治療に適した幹細胞の探索、のプロジェクトを牽引して行く事を期待されています。

私達の研究グループは、国際的な協力体制で研究を展開していることも大きな特徴と言えます。現在は、鈴木教授のプロジェクトが Imperial College の Sir Margi Yacoub 教授と Imperial College および European Molecular Biology Laboratory, Monterotondo (Mouse Molecular Unit)を兼任されている Nadia Rosenthal 教授と共同研究を展開しています。一方、鈴木教授の古巣である大阪大学心臓血管外科学教室(澤芳樹教授)、新谷先生のご出身の同循環器内科、また、受賞者(八代)と高橋先生の古巣である同小児科(大薗惠一教授)とも連絡を密に保っています。また、マウスの遺伝学的実験系に関して、前述の Nadia Rosenthal 教授と、申請者が大学院生時代から基礎生物学研究に於いて薫陶を受けた大阪大学 大学院生命機能研究科 個体機能学講座の濱田博司教授の全面的な協力を得ています。英国にいながら、大変に日本と親和性が高いことも特徴と言えます。英国のみならず日本の国益にもなる様に、新たな治療方法の開発を目指しています。

渡英してほぼ一年になりますが、当初は生活のセットアップに追われ、次に研究を立ち上げるための予備的な仕事に終始せざるを得ませんでしたが、一年経ってようやく仕事が軌道に乗り始めたと言えるところまで漕ぎ着けました。現在のところ、当助成金への研究提案であるマウス遺伝学と発生生物学的手法を駆使した心筋前駆体細胞を追跡するための新しい実験系の構築がほぼ完了し、それを用いた心筋誘導に関わる新規遺伝子探索のための実験系の構築に着手するところ迄漕ぎ着けました。当初、自分自身が思い描いた青写真よりも約数ヶ月程度の遅れが生じていますが、この遅れは主に英国に於ける実験動物の使用に関わる法規に従った法的手続きに起因するもので、正規の手続きに沿った形での新規研究立ち上げとしては、ほぼ順調と言って差し支えないと考えています。また、知的財産権の関係から詳述は控えさせていただきますが、本研究提案の立ち上げ過程の中で、全く新規の成体由来幹細胞の発見にも至り、新たな展開を見せつつ有ります。しばらくは、マウス初期胚を用いた心筋分化機構の理解のためのプロジェクトと、この新規幹細胞の生物学的な特性の解析と心筋への分化誘導法の開発の2点が、私の主要な研究テーマになると考えています。

最後になりますが、この海外留学の機会とこの度の留学助成を意義のあるも

のにするため、質の高い独創的な研究を今後も目指し、実り多い海外留学にしたいと強く希望いたしております。

## 渡英後、2007年8月~2008年8月における業績

## 英文原著論文

- 1. <u>Yashiro, K.</u>, Shiratori, H. & Hamada, H. Haemodynamics determined by a genetic programme govern asymmetric development of the aortic arch. *Nature* 450, 285-288 (2007).
- Takahashi, K., Fukushima, S., Yamahara, K., <u>Yashiro, K.</u>, Shintani, Y., Coppen S.R., Salem, H.K., Brouilette, S.W., Yacoub, M.H., Suzuki, K.
  "Modulated Inflammation by Injection of High-Mobility Group Box 1 Recovers Post-Infarction Chronically Failing Heart."
  Ciculation in press.
- 3. Coppen, S.R., Fukushima, S., Shintani, Y., Takahashi, K., Varela-Carver, A., Salem, H.K., Brouilette, S.W., <u>Yashiro, K.,</u> Yacoub, M.H., Suzuki, K. "A factor underlying arrhythmogenicity after cell therapy to the heart: Global down-regulation of connexin43 in the host myocardium following skeletal myoblast transplantation."

Ciculation in press.