

アイオワ大学内科 Curt Sigmund 研究室での ポストク生活

堺 浩 二*

『アイオワ？何処にあるの？』

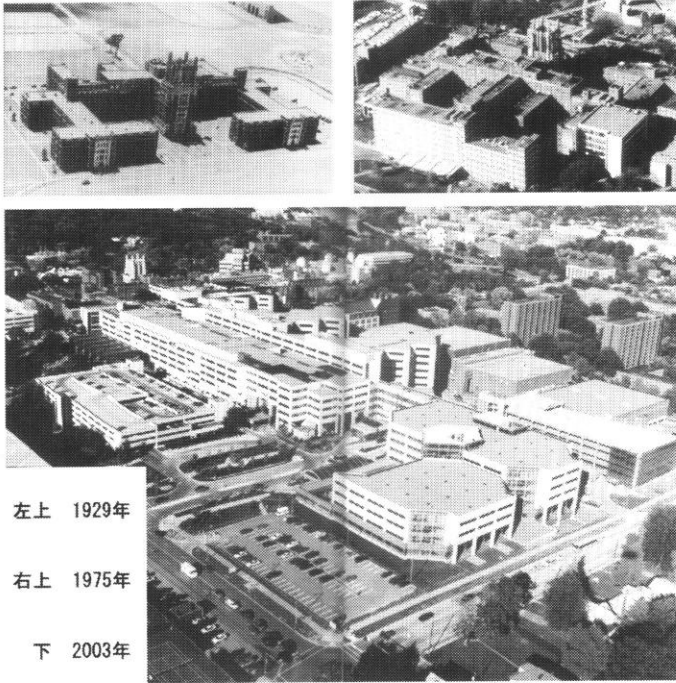
これが、私が一番よく耳にする会話の一節です。アイオワですよ、オハイオ、アイダホではありません。アイオワはアメリカの中西部、広大なプレイリーの広がる場所、ミシシッピ川のすぐ西側に位置しています。人はトウモロコシ、小麦等の豊かな実りをこの場所から享受しています。トウモロコシ、豚肉はアメリカの生産量を誇り典型的な農業州です。歴史的には道路も何もない開発の時代、ミシシッピ川は当時 Steam Ship の登場とあいまって、現代の高速道路のような役割を果たしていました。そこミシシッピ川を大動脈として開発の波は西側へと向かっていきました。アイオワはこの視点で見ると“Go West”，西部開発の出発点としての役割をもち、栄えてきました。実質的にはこの場所の歴史は 150 年、そこらだということです。事実、その昔、アイオワを含めたミシシッピ川以西に道路すら殆どなかったのです。後に、Route 66 や高速道路である Interstate の整備が行われるまでアメリカはその程度だったのです。しかし、知っての通りのアメリカの発展振り、アイオワもそのひとつです。

このような流れの中でアイオワ大学は短期間に実に素早く成長してきた研究拠点のひとつです。上記のような歴史的流れを受けてアイオワ大学は開設当時、交易学校としてスタートしました。その後、ロックフェラー財団や地元の富豪からの多額の投資を受け、高等教育の場として成長し、NIH による国家的投資のもとに中西部における研究拠点として成長を続けています。2000 年以降、

毎年 150 億円程の研究予算を獲得している現状です。この額は、ポストク一人あたりに配分される研究費として考えると、全米でも常時 5 位以内に入る額なので研究資金は潤沢な方であると考えられます。

こと循環調節という点で考えるならば、アイオワ大学は Francois Abboud 教授や Allyn Mark 教授のもとで大きく成長してきました。これまでに、Circulation Research 誌、Hypertension 誌等の Editorial Office をつとめてきましたし、今でも Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 誌の Editorial Office がありますので、中西部でアメリカの心臓病学を支えてきたといえそうです。言葉では伝わりにくいこの場所の成長を写真で見てください。開設当初、何もない大地に Medical Laboratory が建設されてこの場所での本格的研究が始まり(写真 1 左上 1929 年)、地元富豪の投資を中心に施設の拡大拡充が続き(写真 1 右上 1975 年)、現在に至っています(写真 1 下 2003 年)。この場所アイオワの驚くほどの急速な進歩の跡がうかがえます。建物は全て、NIH 研究費のような国家的なお金によるのではなく、地元の人たちを中心とした寄付によるものです。日本とはかなり異なった善意と資金体系があることを示しています。アイオワ大学自体はアイオワ州の中でも Iowa City という人口 6 万人ほどの小さな町にあります。現在、町の平均年齢は 30 歳そこそこ、住民の 90% 以上が白人です。アイオワ大学を中心とした典型的な研究学園都市です。Iowan は人柄がとても優しく、Iowa City にいる限り、日常生活の中で差別等を実感する機会はほぼ全くなく、英語さえ話せばあらゆる意味でストレスの非常に少ない素晴らし

*九州大学大学院医学研究院循環器内科学



左上 1929年

右上 1975年

下 2003年

写真1 アイオワ大学景観の年次変遷



写真2 研究室メンバー

写真中央の手を組んでいるのがボス Dr. Sigmund, 筆者は写真右上端.

い場所です。町はとても安全で夜中に一人で歩くことの危険もなく、女性が一人歩く夜中の風景もここでは普通のことです。

さて、私はこの研究室に3年半前に赴任いたしました。ラボのボスは Curt Sigmund, 高血圧を中心に研究している内科の研究室です。内科の研究

室ながら Dr. Sigmundも含めてメンバー18人(写真2)は全て PhD あるいは PhD のコースに属する大学院生で、MD は私だけです。Sigmund 研究室ではレニン・アンギオテンシン系の Physiological な役割について15年以上研究してきました。いくつかの主な具体的研究領域があります。レニン遺伝

子の転写調節の研究と組織レニン・アンギオテンシンの役割に関する研究がその主なものといったところでです。

私は組織レニン・アンギオテンシン、特に中枢における役割について研究を続けてきました。組織レニン・アンギオテンシンの重要性が語られはじめから、かなりの時間がたち今では常識のようになっています。しかし、実際にはそれを直接に示すような研究というのは殆どありません。理論的にそう考えれば説明がつくので、組織レニン・アンギオテンシンが重要な役割を果たしている筈だ、そういった視点からの論文が殆どであって直接 vivo でそれを示している研究は殆どないのが現状です。薬物を使った実験を vivo で行う限り、厳密な意味で systemic なものから、tissue あるいは細胞レベルでの問題を切り離して研究することは難しいからです。Cre/LoxP recombination はそれを vivo レベルで可能にする方法として 1995 年頃からマウスにおける vivo の実験系で用いられ始めました。Cre/LoxP による相同組み換えの性格を考えれば、組織レニン・アンギオテンシンの話を systemic なレニン・アンギオテンシン系から完全に切り離して論じることができるのは明白です。

私は神経特異的にレニン遺伝子を発現したマウスとアンギオテンシン II のコード領域の存在する Exon2 が Flox されたアンギオテンシノーゲンを発現したマウスとを用いでダブルトランスジェニックマウスを作成し、アンギオテンシン II を中枢特異的に発現し、かつ Cre recombinase を発現させることでアンギオテンシノーゲン、つまりアンギオ

テンシン II の産生源を時限空間的にノックアウトできる実験系を確立させました。このマウスは (Cre recombinase のない状態で) 非常に高い血圧と大量の飲水という点で中枢アンギオテンシン II の機能を象徴的に表現しています。ウイルスベクターや組織特異的プロモーターを用いることで Cre recombinase を発現させればこの Phenotype に関わっている重要な脳内機序に迫ることができます。Cre/LoxP recombination は理論的にそういう実験系をもたらししてくれるものとは分かっているでもそれを実験で実際に示すのは時間のかかる大変な作業でした。結果、歴史的には常識である組織レニン・アンギオテンシン系の話を直接に示す研究ができた訳ですが、早く publication を待ちたいものです。その他、レニンの転写調節に関する研究も長年行ってきています。

最近、ラボではレニン・アンギオテンシン系以外にも、血管の PPAR γ 等に焦点を当て高血圧との関連での研究を始めています。また高血圧に関連する SNP のような Genomics 領域で得られた知識が本当に vivo で高血圧を起こす問題であるのかをマウスを作成することで直接示そうとするような研究も盛んです。結果、ラボには 20 を越える独立したマウスの系があって、マウス総数は 5 万に及びます。

留学には色々な目的があるかと思いますが、Curt Sigmund Lab は研究者として independent になる過程を学び、経験する為に最適なラボのうちのひとつであると思います。興味ある方、アイオワまでご連絡ください。