

## Frankfurt University, Molecular Cardiology, Germany

小柳 雅 孔\*

### はじめに

2002年9月よりドイツのフランクフルト大学医学部第3内科(心臓病学), Molecular Cardiology 部門に研究留学に来てからすでに4年が経過いたしました。今回、留学紹介の機会が与えられましたので微力ながら紹介させていただきます。

### ドイツヘッセン州フランクフルトアムメイン市

ドイツの中央部に位置するフランクフルトは、正式名称はフランクフルトアムメイン(メイン川に面したフランクフルト)と言います。旧東ドイツにあるフランクフルト(フランクフルト・アン・デル・オーデル)と区別するためですが、町の規模が違うので一般的にはフランクフルトで通じます。名前にもあるようにライン川の支流であるメイン

川が町の真ん中を流れています。川の北側には、フランクフルトに特徴的な高層ビル群(写真1)や市の中心部があり、向かいの南側の川沿いには美術館や博物館が10数棟並んでおり、また、有名な飲み屋街であるアルトザクセンハウゼンがあります。ドイツの空の玄関口であるフランクフルト国際空港から15分ほどで町の中心まで行くことができます。フランクフルトは人口約66万人で、ドイツ6番目の規模の都市です。日本人は約3000人住んでいます。

フランクフルトは、北緯50度(樺太ぐらい)と高緯度にもかかわらず、西岸海洋性気候であるため、比較的温暖で、夏には気温30度を越える日もあります。しかし、日本と違い、湿度が低いので蒸し暑さがなく、すがすがしく快適な時を過ごせます。冬は長く、日照時間も短くなり、曇りの日が多い



写真1 フランクフルトの高層ビル群

\*フランクフルト大学内科第3講座分子循環器学教室

ですが、一日の最低気温がマイナス 10 度を下回ることはまれで、雪もほとんど積りません。

ドイツの都市はどこでも自然が多いのですが、フランクフルトも例外ではなく、私の自宅の周りでも野鳥が飛び交い、リス、ハリネズミ、野うさぎなども見かけられます。少し郊外に行けば、鹿も見られるそうです。ドイツ人は、趣味の項目に「散歩」があるくらい散歩が好きで、休日になるとよく森に出かけます。最近是我たち家族も時々散歩に行くようになりました。公園も整備されていて、砂場の砂や、遊具は 2 年に一回代えられます。

フランクフルトはいわゆる観光都市ではないですが、市の中心部は古い町並みが再現されており、そこで冬にはクリスマス市が開かれます。日本人に人気のハイデルベルグは車で 1 時間、ライン川下りや川沿いにある古城の観光も日帰りの範囲にあります。車や電車に乗れば 2~3 時間でフランス、スイスなどの周辺国へ行け、たやすく異文化に触れる事ができます。

### ドイツでの生活

一般的には、ドイツの食事は美味しくないというイメージが強いようです。しかし、新鮮な魚がフランクフルトでは手に入りやすいことを除けば、ドイツに特徴的なソーセージやハムや様々な肉類はもちろん、野菜も新鮮でおいしいものがあります。フランスやイタリアの食材も簡単に手に入りますし、日本食の食材店もあります。ドイツのビールは水より安いものもあり、大小 1000 以上ものビール会社があるので色々なビールを楽しむことができます。ヨーロッパの多くの国(特にカトリック系の国)では日曜日は店が休みになることが多いのですが、ここドイツでも休日法という法律があり日曜日に店を開くことはできませんでした。それどころか 3 年前までは土曜日も 2 時で店が閉まっていました。それが最近になって法律の改正のため土曜日は平日と同じになり、日曜日規制がゆるくなり始めています。平日に夜 10 時まで開けているデパートやスーパーが出てきたのはこのキリスト教国においては画期的なことです。

ドイツ人はサッカー好きでプロの試合を見るだけでなく、実際に行うスポーツとしても定着して

います。町中いたるところに市民のためのサッカークラブがあり、心臓病学教室も週 1 回サッカー場を借りています。ブンデスリーガの地元のチーム(フランクフルト・アイントラハト)に昨年から日本の高原選手が来るようになり、日本人も多く試合を見に行っているようです。昨年行われたサッカーワールドカップ時には世界中から人々が押し寄せ、街中がお祭り騒ぎでした。ドイツでもチケットは取りにくかったのですが、試合に行かないでもみんなそれぞれの国の旗を家の外や車に掲げ、応援をしていました。町それぞれにパブリックビューが設けられていましたが、フランクフルト市内の場合、川の両側から観戦できるようにメイン川の中央に巨大スクリーンが設けられ、ドイツ戦などは 4, 5 時間前に並ばないと入れないぐらいでした。

ドイツの冬は夜が長く暗いのですが、クリスマスの時期には華やかなクリスマスマーケットがオープンし、町が賑います。また元旦の夜には各自で買った大きな打ち上げ花火を家の前で上げて楽しめます。冬はコンサートやオペラの季節で、日本よりかなり安い値段で本場の音楽を聴くことができます。教会で行われる無料のコンサートなどもあり、音楽に気軽にふれることができます。

### フランクフルト大学

フランクフルト大学(正式にはヨハン ウォルフガング ゲーテ大学)は、フランクフルト市民からの寄付金によって 1914 年に創立された大学です。16 の専門分野において、35,000 人の学生が学んでいます。110 を越える国と地域から学生が集まっている国際色豊かな総合大学です。大学は 4 つの場所に分かれており、病院地区は大学本部や法学、経済、教育学及び社会科学のあるポッケンハイム・キャンパスと離れており、メイン川をはさんでフランクフルト中央駅の向かいに位置しています(写真 2)。46 万平方メートルの広い敷地面積に 26 部門、60 もの建物があり、総ベッド数は 1300 床の総合病院です。一つの建物(病院)にすべての科があるわけではなく、昔の日本の大学病院のように科ごとに建物が違います。大学病院のとなりにマックスプランク研究所もあり、大学病院と



写真2 マイン川越しに見るフランクフルト大学病院(左)と  
Molecular Cardiology 研究室がある建物(右)。

あわせ、研究も盛んに行われています。医学、歯学、看護学の学生数は約 3300 人で学費は無料だったのですが、法律の改正により州によっては既に学費を取り始めているところもあります。将来的にはすべて有料になるかもしれません。フランクフルト大学は現在、6 億ユーロが投じられる包括的な整備計画のもと、2014 年までにヨーロッパで「最も進んだ大学」に改築される予定です。大学病院も少しずつ改築が行われており、その一環として 2 年前に医局 (Molecular Cardiology) は新しい建物へ引越しました。

### 研究室

Molecular Cardiology はフランクフルト大学医学部第 3 内科 (心臓病学教室) の中の 1 部門で、Stefanie Dimmeler 教授および、心臓病学の主任教授である Andreas M. Zeiher 教授の指導の下、研究を行っています。4 年前は、外国人は私一人だったのですが、現在では関西医大から岩崎先生、その他、中国、イタリア、フランス、アメリカから留学生が来ており国際色豊かになりました。2 年前の引越しの後はマイン川沿いの 6 階建ての建物の 5 階 1 フロアに移り、新しい機械も入り非常に便利になりました (写真 2)。窓からの眺望は良く、高層ビル群を一望できます。

研究室のみんなは大変フレキシブルに仕事をし、ON/OFF の区別をしっかりとつけます。ドイツでは 6 週間の休暇が義務付けられており、ここでは 1 度に 2~3 週間の休暇を取るのとは普通のことです。週

末家族ぐるみでの食事会はよくしますが、仕事帰りの飲み会などは殆どありません。それでも職場の忘年会 (クリスマスパーティー) は毎年あり、時々特別な催しもあります。2 年前には Zeiher 教授フランクフルト着任 10 周年を記念して、船を借り切ってマイン川上で船上パーティーが催されました。

### 研究内容

現在、研究室では骨髄由来幹細胞、内皮前駆細胞 (Endothelial Progenitor Cell; EPC)、血管内皮細胞の機能を中心に幾つかのサブグループに分かれ、研究を行っています。研究チームは 1) 血管新生、2) in vivo の血管新生、3) 血管細胞情報伝達、老化、4) 形質転換および細胞接着、5) 臨床と関連した細胞療法、6) 心筋に分かれています (<http://www.molekulare-kardiologie.de/>参照、ドイツ語のみ)。私は心筋チームのリーダーとして幹細胞・前駆細胞の心筋細胞への分化を中心に研究を行っています。現在までに、EPC をラットの心筋細胞と一緒に培養すると EPC の一部が心筋細胞に分化すること (Badorff et al. Circulation 2003)、また、心筋細胞への分化に E-Cadherin (Koyanagi et al, FEBS Letter, 2005)、Wnt シグナリング (Koyanagi et al, JBC 2005)、Nanotube による細胞融合 (Koyanagi et al, Circ Res 2005) が重要な働きを示してきました。現在は、EPC だけではなく、心筋幹細胞や他の幹細胞を用い、心筋細胞への分化メカニズム、特に Notch シグナリングと Wnt シグ

ナリングの相互関係や PKC シグナルなどを *in vitro* のみならず, *in vivo* でも追求しているところです. イタリアのグループやドイツの他の施設との共同研究も同時に進行中です.

他のグループの研究は最近発表されたものに限ると, 対外衝撃波を用いた患部刺激で下肢虚血モデルにおける細胞療法の治療効果がより効率的に得られること (Aicher et al, *Circulation* 2006), 血管内皮の Sprout 形成に MLL (ヒストンメチルトランスフェラーゼの一つ) が重要であること (Diehl et al, *Blood* 2006) などを発表しています.

また, Molecular Cardiology の特徴として臨床研究も同時に行える環境が整っていることがあげられます. 先ごろ我々のグループが発表した無作為比較試験の Repair-AMI 研究では, 自己骨髄単核球細胞を急性心筋梗塞の患者の冠動脈内に移植するとコントロール群と比較し心機能が改善することを示しました. このことから細胞療法は急性心筋梗塞に対する前途有望な治療法であることが示唆

され, また興味深い結果として細胞移植の効果は治療前の左室駆出率がより悪い患者の方が大きいこと, また急性心筋梗塞発症直後に行うよりも発症後 4-7 日に行う方が効果的であることを示しました (Shahinger et al, *NEJM* 2006). 慢性心不全に対する細胞療法においても自己骨髄単核球細胞の冠動脈内投与が心機能を改善することが明らかになり (Assmus et al, *NEJM* 2006), その他の臨床研究も現在進行中です.

### 最後に

細胞療法による心血管再生の分野は, 将来的な臨床応用が期待される分野なので, 競争も激しく, 厳しい面もあります. 研究室のみんなは, 私も含め, 研究したことが少しでも将来の治療につながるように励んでいるところです. 最後に, このような恵まれた環境の中で研究できることを感謝し, これからも頑張っていきたいと思っております.