海外だより

イリノイ大学シカゴ校での留學生活

血管新生のレドックス制御機構に関する研究

中村宜督

岡山大学大学院自然科学研究科

筆者は、2006年10月から2008年3月までの約1年半の間、アメリカ・シカゴのイリノイ大学シカゴ校薬理学科にて、特別訪問研究員として研究活動を行なった。ここでは、Dr. Masuko Ushio-Fukai 研究室における血管新生と活性酸素依存的シグナル伝達調節に関する研究と、シカゴでの留學生活を紹介したい。

イリノイ州シカゴ

シカゴといえば、福留孝介選手が所属する球団カブスの本拠地があり、日本のマスコミに取り上げられる機会が増えているが、現地法人のある企業の方々や学会などで訪れた人を除くと、「そういえばトランジットがシカゴだった」というくらいで、日本人にはあまり馴染みのない街のようである。そういう筆者も、留學が決まるまでは、シカゴ周辺のアメリカ中西部の都市の位置関係すらまったくあやふやな状況だった。留學が具体化する過程において、ボスからシカゴにラボを移すことを知らされたので、急いで『地球の歩き方』とインターネットを使って情報を集め始める有様だった。その頃ボスがいたアトランタなら温暖で過ごしやすいと考えていたのだが、いざ調べてみると、シカゴの緯度が北海道函館市とほぼ同じで、周りに山がまったくないことから Windy City と呼ばれるほど風が強く、冬の寒さがきわめて厳しいことがわかった。京都、名古屋、岡山と滅多に雪の積もらない温暖な土地でしか暮らしたことがない筆者にとっては大きな不安であった。

結果として2度、シカゴの冬を経験したが、特に07年～08年の冬は、ここ50年間で最も積雪の多い厳しい冬であったようだ。とはいっても、屋外を長く歩き回らなければ（冬の間は昼間でも0℃を超えることが少なく、華氏0度、すなわち約-18℃を下回る日も年に数日あり、数分でも屋外にいと身の危険を感じた）、毛糸の帽子とファーのついたダウンジャケットで耐えることができた。元々寒さを見越して建物はつくられていて、暖房もよく効いているし、少々の積雪でも除雪がすぐに行き届き、都市機能が麻痺することもなかった（そのかわり道路の舗装が除雪車によって剥がされ、穴ぼこだらけだったが）。そんなシカゴの様子をもう少し詳しく紹介してみたい。

シカゴは、アメリカ中西部のイリノイ州の北東の隅にあり、人口ではニューヨーク、ロサンゼルスに次ぐアメリカ第3、経済、金融拠点としては第2の大都市である。ニューヨークからは飛行機で2時間半、西海岸からは4時間と、アメリカ国内のどこへ移動するにも便利な街であり、古くから空路を含めた交通の要所としても繁栄しつづけている。中でも、シカゴ市の北西にあるオヘア国際空港は世界で最も多忙な空港の一つとして有名である。ハイウェイや鉄道などの交通の便もよく、その地の利をいかして、筆者も週末を利用した小旅行に気軽に行くことができた。街の東側には五大湖の一つミシガン湖が広がる一方で、摩天楼発祥の地として知られているように、様々な建築家がデザインした高層ビルが湖に対峙する形で建ち並ぶことから、街全体が建築博物館のよう

である。ミシガン湖は海のように広大で、晴れた日には青く澄んでいて、夏になると摩天楼からの眺めだけでなく、湖岸でジョギングやサイクリングをする人たち、あるいはヨットや観光船によるクルーズを楽しむ客たちの心を掴んで離さない（写真1）。

筆者はシカゴ郊外のオークパーク (Oak Park) に住んでいたが、閑静で趣のあるこの町には「老人と海」の作者のアーネスト・ヘミングウェイの生家や、近代建築三大巨匠の一人で旧帝国ホテルやグッゲンハイム美術館を設計したことで知られるフランク・ロイド・ライトのスタジオがあり、シカゴから足を伸ばしてくる観光客も多い。2007年のシカゴ近郊は、ジュウシチネンゼミ大発生の当たり年で、初夏から夏にかけては閑静というわけにはいかなかったが、シカゴという大都市のそばで生活品は何不自由なく揃う便利な環境でありながら、緑豊かな公園も多く、住み心地はきわめて快適であった。

シカゴは、人種比率、都市構造、文化などの観点から、「アメリカの中で最も標準的、平均的な都市」といわれるが、逆にいうと上記の観点において偏りがなく、バランスよく多様性に富んだ街であるといえる。人種の多様性でいうと、白人とほぼ同じ割合のアフリカン・アメリカンが居住しており、さらにヒスパニック系、ラテン系に加えて、ギリシャ、中国、韓国などからの移民の街、エスニックタウンが郊外に点在し、それぞれの文化に接す

ることができる。また、クラシック音楽、ブルース、ジャズ、オペラ、演劇など、様々なエンターテインメントが楽しめる街としてもよく知られており、有名なアーティストのコンサートも度々開催される。MLB（野球）、NBA（バスケットボール）、NFL（アメリカンフットボール）、NHL（アイスホッケー）のアメリカ四大プロスポーツの古豪チームの本拠地があり、年中観戦が楽しめるのも嬉しい。これらの魅力が、留学先がシカゴでよかったと思う理由の一つであることは、恥ずかしながら紛れもない事実である。

シカゴの食事情

シカゴはアメリカでも有数の食いだおれの街としても知られ、エスニックフードを含め、様々な名物料理に舌鼓を打てる。特に、シカゴピザ（stuffed pizza；写真2）やスペアリブは日本人の舌にも合い、実際、シカゴに遊びにきた友人たちも絶賛してくれた。また、シカゴでは毎年、独立記念日前後にミシガン湖沿いの Grant Park において、世界最大級の食の祭典「The Taste of Chicago」が開催される。シカゴの選りすぐりの有名店が屋台として一同に会するこの祭典では、全国各地から毎年350万人以上の人出で賑わう。その人気の理由の一つに手軽さがあり、さすがファーストフード発祥の地、と納得したものだった。各店自慢の料理を一点、試食感覚で味わわせてくれるだけでなく、会場内では無料のコン

写真1 ■シカゴ・John Hancock Center より北方ミシガン湖畔を望む

南北に走る Lake Shore Drive に沿って、Gold Coast の高層コンドミニアムが立ち並ぶ高級住宅街、Lincoln Park、ヨットハーバー、ビーチが見える。

写真2 ■シカゴ名物 Stuffed Pizza

このピザは、5 cm ほどの深さの器に生地を敷き、たっぷりのチーズとお好みの具、各店特製のトマトソースを載せ、オーブンで数十分焼いたものである。かなりのボリュームなので、食べ切れず毎回テイクアウトしていた。底の生地はカリカリ、耳（外枠の生地）はモチモチ、チーズはトロトロと、やみつきになる美味しさである。

サートやパレードが行なわれているので家族連れでも楽しめるようになっていて、身動きがとれないくらいにメインストリートはごった返すのだが、それにもめげずお目当ての店を探し、世界各地由来のエスニックフードをビール片手に頬張るのが醍醐味であった。

一方、筆者の普段は、日本の食材が手に入るマーケットがシカゴ近郊に複数あるという理由で、日本食中心の食生活を送ることができたが、時には50年代を彷彿とさせる内装の行きつけのdiner（レストラン）で、ダブルチーズバーガーにむしゃぶりつきたい衝動に駆られ、足を運んでいたのが懐かしい。本場のハンバーガーに慣れてしまうと、日本のファーストフード店のものでは満足できなくなるので、現在はその衝動を抑えるのに苦労している。

シカゴでの滞在中、特に外食をした際に気になったことが、量の多さとファーストフードの浸透である。肥満大国といわれるアメリカであるが、体質や遺伝的背景を考慮してもその原因は食事によるところが大きいのではないかと想像するのは容易であった。近年、肥満大国となったことの責任をめぐって、肥満が様々な生活習慣病発症に少なからず関与することは一般に知られているので、消費者の自己責任の範囲であるという意見と、危険度の程度に関する知識は消費者には少ないことから、企業の社会的責任を問うとする意見の2つが、いわゆる「肥満訴訟」をきっかけとして様々に議論されている。しかし、アメリカは日本に比べ、自己責任を強く求める傾向にあると思われ、遺伝子組換え作物の積極的な導入や州法規の改正によって推進されているトランス脂肪酸の摂取規制以外は、対策が進んでいるようにはあまり感じられなかった。一方アメリカでは、財源の問題などから、学校給食サービスにも進出するファーストフードであるが、食育を含めアメリカの食と健康の未来の一端を担っており、今後も動向が気になるところである。そんな筆者はハンバーガーを食べながらも、より健全な「日本型食生活」を正しい栄養学的知識をもって再認識すること、そして、正しい知識に基づいて日々の食事を選択するための科学的な判断プロセスが重要であると、つくづく感じていたことを思い出した。

イリノイ大学シカゴ校

イリノイ大学シカゴ校(UIC)はシカゴ地区で最大規模の大学であるとともに、毎年約30,000万ドルの研究費が投入されている国内最大の医療学校である。また、UICは州最大の公共医療センターとして、イリノイ州の健康

管理にきわめて重要な役割を果たすだけでなく、イリノイ州の医師、薬剤師、看護師のための教育機関としても最大である。シカゴ大学やノースウエスタン大学といった名門校とも近いことから、共同のセミナー、シンポジウムが度々開催され、密接な共同研究ネットワークが構築されている。ダウNTOWN中心部(Loop)から南西に車やバスで15分と比較的便利な場所にあるキャンパスは、東と西に分かれ、東キャンパスはリベラルアーツ(教養部)、工学部、建築芸術学部や公会堂のUIC Pavilionがあるのに対し、筆者がいたCollege of Medicine Research Building(COMRB)は、西キャンパスの病院施設地区(Illinois Medical District)内にある。この地区には、ドラマ『ER』や映画『逃亡者』の舞台であるJohn H. Stroger, Jr. Hospital of Cook County(クック郡病院)やRush University Medical Centerなどが隣接し、全米で最大の医療地区ネットワークが形成されている。西キャンパスでは、近年続々と新しい病棟や研究棟が建てられ、キャンパスの拡大・整備が積極的に行なわれている。COMRBも約3年前に建てられたばかりの新築で、研究スペースも広々としており、大きな窓に囲まれて明るく過ごしやすいデザインになっていて、快適な研究生活を過ごせた一つの大きな要因であった。

また、所轄が大学キャンパス内という警察があり、昼夜問わずパトロールしていて、研究者が安心して研究に専念できる配慮がなされている。それでも、度々UIC警察所轄内で犯罪が起こり、「Crime Alert(犯罪警報)」が大学のメーリングリストで配信されるので、大学周辺での夕暮れ以降の一人歩きはできるだけ避けるようにしていた。留学の間、バージニア工科大学の事件を筆頭に、シカゴ郊外でも銃乱射事件が数多く起きたこともあり、「自分はアメリカに住んでいるのだ」という意識をいつももつようにしていた。普段の生活において不自由を感じることはほとんどなかったが、あえてあげるとすれば、この「できるだけ犯罪に巻き込まれないこと」に気を使っていたことである。実験で遅くなった際、パトロールのUIC警察にエスコートしてもらったこともあるが、基本的にはいつも、研究室のメンバーでできるだけ帰宅時間を合わせ、少し人気の少ないところにある駐車場まで集団下校していた。しかし、学生たちで賑わう普段のキャンパスはそんなことを一切感じさせず、街の中にありながら緑が多く、木々や芝生でリスが戯れる、アメリカの典型的な和やかなキャンパスであった。

さて前置きが長くなったが、筆者が所属した薬理学科を次に紹介したい。常に全米トップ10にランク入りする活気のある学科で、独自のラボをもつ22名のFac-

ulty (教授) と American Heart Association (AHA) などのグラントをもっている Research Faculty (研究教員) 20 名, 約 100 名のポスドクと PhD コース学生からなる. 学科の主な研究テーマとしては, Department Chair (学科長) の Asrar Malik 教授が血管生物学に造詣が深いこともあり, 動脈硬化, 急性肺疾患, 炎症関連疾患の分子機構, 接着因子や血小板凝集因子の役割, がん細胞の転移, 血管新生と血管内皮細胞, 血管平滑筋細胞の生物学を中心に, 神経薬理学から各種疾患に対する新規薬剤の発見に至るまで, 幅広い学問分野を網羅している. 研究成果が毎月のように一流雑誌に掲載されることから高い研究レベルを維持していることがうかがえる.

Malik 教授は他の研究者との交流を重んじ, 毎週 Department of Pharmacology Visiting Professor Seminar Series, PhD Student Research Forum など, 最低 3 回の学科主催セミナーを行なっている. さらに彼は, 毎週月曜日に行なわれる自分のラボセミナーも他の研究室に公開し, 特に学科から奨学金をもらっている学生には出席を義務付け, 普段から自他の研究にかかわらず, 客観的でリベラルに話すことが重要であることを説いておられた. それ以外にも, ノーベル賞受賞者など世界的に著名な先生も度々登場する, 生理学科や心臓血管研究施設主催でのセミナーやポスドクによる Work In Progress セミナーがあり, 以上のセミナーをすべて聞くと, 様々な研究分野の最前線で何が起きているか, ホットな話題や必要な知識を存分に手に入れることができる. しかし, 全部聞いていると, 自分の実験の差し障りになるので, すべてには出席しなかった. そういう状況を Masuko 先生 (研究室のメンバーは親しみを込めて Ushio-Fukai 博士をそう呼んでいる) は察知してか, 自分たちの研究テーマに近い先生が来られたときは, アポイントを取って, 個別にディスカッションする時間をおさえてくれた.

この他, 年に一度学科のメンバー全員がシカゴを離れて, ウィスコンシン州レイクローンリゾートに宿泊し, 研究発表やパーティー, 成績優秀者の表彰を行なうことで一年の苦労を労う retreat が開催される. これには事務系の職員も参加するため, 多くのメンバーが楽しみにしている企画である. 大学の立地条件から車で通う人が多く, また治安の問題から, ちょっと一杯引っ掛けて帰りませんか, ということができない状況だったので, 研究室のメンバーと自由時間にゴルフの打ちっぱなしをして, 夜はしこたま地ビールを飲んで, 普段話せない話をゆっくりできたことが大きな思い出の一つとなってい

る.

Masuko ラボでの研究生生活

ボスの Masuko 先生はその名の通り日本人であるが, 13 年前に夫婦でポスドクとしてアメリカに渡り, 一昨年にやっと独立したラボをもった新進気鋭の研究者である. 彼女のことを知ったのは, まだ筆者がポスドクの頃で, 彼女が筆頭著者の論文⁽¹⁾を偶然読み, 感銘を受けたことを今でも思い出す. 実際, 彼女の下で研究することなど想像もしなかったが, その論文からうかがえる研究姿勢や理路整然とした論理展開に惹かれたことも, 研究室を選んだ理由として大きな部分を占めている. Masuko 先生は, 酸化ストレスと心血管疾患に関する研究に長年取り組んでいて, 特に活性酸素産生系である NADPH oxidase (Nox) に着目し, 血管内皮細胞, 平滑筋細胞, 血管内皮前駆細胞の接着, 遊走, 分化機構における細胞内レドックスシグナル伝達機構の解明を目的に研究している. また, イリノイ州がヒト造血幹細胞に関する研究を推進していることから, 骨髄などにおける造血幹細胞の分化決定, 自己複製の分子機構についても研究を始めていて, Masuko 先生自身も幹細胞研究者のリクルート committee の Chair として精力的に活動されている.

普段から AHA grant の審査員や雑誌の Editorial board などの仕事でも多忙の Masuko 先生であるが, ほぼ毎日夕方になると実験室に来て, 各自の実験状況の把握に努める人であり, 「この人は本当に研究が好きな人だ」と改めて感心したものだった. ちょうど投稿していた論文の改訂に四苦八苦していた頃, ディスカッションの後に, 暇さえあれば整理した生データを絶えず見返し, その生データが語る声にいつも耳を傾けていることなど, 研究者は斯くあるべきだというお話を聞かせていただいたことも印象深く心に残っている.

ラボでの活動は, 基本的にはボスのご主人 Tohru 先生のラボと共同で行なっていて, 週に一度, 論文紹介とプロジェクトの進行状況を発表するラボミーティングがあった. 特に後者は毎週月曜日, 全員が当番になるので, 休日に準備に追われ, 辛いときもあったが, いつもデータに向き合って考える重要性がわかった今では, きわめて貴重な時間であったと思える. メンバーは筆者の他に 4 人の日本人ポスドク (全員医師), 韓国人のポスドク, アメリカ人のテクニシャン各 1 人, アメリカ人 PhD コース学生 2 人, そして今年からラボに参加したトルコ人の Instructor (指導研究員) で, 規模としては小さい

が、ラボの立ち上げからのメンバーが多く、まとまりのいいチームであった(写真3)。このような多国籍メンバーであるので、ラボ内では英語でしか話してはいけないことになっており、最初は日本人どうしの英会話に気恥ずかしさを覚えたものだった。テクニシャンとのスポーツ談義や学生との実験操作に関するやり取りが、英会話を練習する重要なチャンスと思い、積極的に話しかける努力をしていた。気のいいテクニシャンにはその他にも、地元のソフトボールチームに誘ってもらったり、ホームパーティーをしたり、いろいろお世話になったので、一度お土産に阪神タイガースの金本選手のレプリカユニフォームをプレゼントしたのが記憶に新しい。1年

写真3 ■ Ushio-Fukai & Fukai ラボメンバーと
前列一番左が Masuko 先生、前列右端が筆者。筆者の文献セミナー後の1枚

半もアメリカにいたわりに、語学力は一向に成長しなかったが、コミュニケーションはまず相手に伝える気持ちが大事であることを学んだし、何より外国人に対する人見知りがなくなったので、そういう点では少しは成長できたかなと思っている。

血管新生のレッドックス制御機構に関する研究

血管新生は、発生や創傷治癒などの生理的な局面だけでなく、腫瘍形成や糖尿病網膜症、動脈硬化過程における炎症など病理的にも重要な役割を果たす生命現象である⁽²⁾。近年、血管形成や血管新生に関わる分子の同定や機能解析が進み、血管内皮成長因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) などによる血管治療、あるいは骨髄内の造血幹細胞や成熟血液細胞による血管新生促進作用を応用した虚血性疾患に対する細胞治療、さらにごく最近では全能性の ES 細胞からの血管系細胞への分化誘導技術の発展とともに、血管新生生物学を基礎とした最先端の血管再生医療が最もホットな研究分野の一つとなりつつある。一方、高齢化に伴い急増が予想される糖尿病をはじめとした生活習慣病やがんにおいても、病態特異的血管治療の開発が社会的要求の高い研究領域として、その発展が期待されている。特に、腫瘍の増殖には腫瘍血管新生が必須であり、腫瘍細胞の増殖速度に大きな影響を与えることから、腫瘍血管新生を標的とする治療法の開発(図1)も活発に行なわれている⁽³⁾。近年、このように血管領域研究では、基礎研究に基づいた臨床応用が徐々になされてきてはいるものの、実際に血管が

腫瘍悪性化の特徴的な指標の一つとして、血管内皮細胞における VEGF, VEGFR, metalloproteinase (MMP) などの血管新生誘導因子の発現誘導があげられる。VEGF は様々な刺激により腫瘍から産生され、VEGFR2 を介して血管透過性の上昇、細胞増殖、遊走、ひいては管腔形成を刺激する。血管新生誘導性形質への転換はいわゆる“Angiogenic switch”として知られ、このプロセスの制御が抗血管新生治療の重要な戦略となっているが、VEGF や VEGFR2 と並んで NADPH oxidase や活性酸素が潜在的分子標的として注目を集めつつある。文献3を改変

図1 ■ 腫瘍血管新生における活性酸素依存的 VEGF シグナリングと治療分子標的

どのように新生されるかについては未だ不明な点が多いことも事実である。

血管新生のプロセスを概略すると、まず新しく産生された血管新生因子による内皮細胞の発生あるいは活性化を契機として起こり、細胞外マトリックスの分解、内皮細胞の遊走、接着、増殖を経て、原始血管叢の形成へと導かれ、その後、血管のリモデリングから本格的な血管の組織化が起こるとされている。この最後の過程は、血管径の拡張や逆に1本の血管が複数に分かれる嵌入式血管新生、既存の血管から分岐が発芽、伸長する発芽型血管新生のいずれかの様式で構成される。特に後者の発芽型が病的血管新生の治療標的として注目されている。先述のように、Masuko 先生の研究グループは、VEGF による活性酸素種 (ROS) 依存的なシグナル伝達機構に着目して研究を行なっているが、これまでの研究成果として、VEGF 依存的な活性酸素の産生は NADPH oxidase 2 (Nox2/gp91^{phox}) が主に担っており⁽⁴⁾、VEGF 受容体 2 (VEGFR2/KDR/Flk-1) の自己リン酸化および下流の血管新生応答に必要であること⁽⁵⁾、Nox2 欠損マウスでは虚血後の血管新生が有意に抑制されること⁽⁶⁾を明らかにしている。その一方で、最近、Tohru 先生との共同研究から、細胞外型 superoxide dismutase (ecSOD/SOD3) 欠損マウスでは酸化ストレスが亢進しているにもかかわらず、血管新生応答が低下していたこと⁽⁷⁾も明らかにし、適切な量の活性酸素が血管新生過程の調節に重要であることを指摘している。

このような背景から、活性酸素依存的シグナリングに関与する分子の同定と機能解析が大きなテーマの一つとなっている。筆者の留学の目的は、基本的な血管生物学に対する理解を深めることと、新たな生理機能評価法の取得とともに、食品成分の新規分子標的を見いだすことであつたので、このテーマの研究グループに属して研究することとなった。これまでに、マウス後肢虚血モデルを用いた血管新生過程において、直接リン酸化カスケードの調節に関与する protein tyrosine phosphatase (PTP) の一分子種 (PTP1B) が発現誘導されてくることが予備的に見いだされていた。PTP1B は最初に単離された PTP の一つで、近年ではインスリンやレプチンシグナリングの負の調節因子として知られ、糖尿病や肥満の治療分子標的として注目されているだけでなく、インスリンシグナリングにおいて PTP1B は活性酸素によって活性が調節されていることも明らかとなっている⁽⁸⁾。

そこで、筆者はまず、この PTP1B が血管内皮細胞において VEGF 依存的シグナルの調節因子として作用するか否かを検討するために、アデノウイルスベクター

を用いた野生型および基質捕捉型不活性変異体の過剰発現系、siRNA によるノックダウン系を用いて VEGFR2 自己リン酸化の変化を測定した。その結果、PTP1B 活性と自己リン酸化レベルに負の相関が認められること、PTP1B が VEGFR2 の細胞内ドメインに直接結合し、脱リン酸化できることを明らかにした⁽⁹⁾。また、下流のシグナル伝達を解析した結果、細胞遊走に重要な p38 MAPK 経路にはまったく影響を与えない一方で、増殖に直接関わる VEGFR2-Tyr1175/PLC γ 1/ERK1/2 経路、および細胞-細胞間コミュニケーションに重要な VE-cadherin のリン酸化を負に制御することで、VEGF による細胞増殖を特異的に調節することを明らかにした。さらに PTP1B は、マウス後肢虚血モデルにおいて、筋肉組織だけでなく、新生血管部位でも経時的に発現が上昇すること⁽⁹⁾から、血管新生過程においても負の調節因子として重要であるという PTP1B の新しい機能が示唆され、脈管形成の促進や虚血性疾患の新しい治療分子標的になりうるものと期待している。

以上の成果に加えて、PTP1B の内皮細胞におけるレドックス制御機構や新規結合因子の同定など、留学期間の最終盤に新しい知見を少なからず得ることができたが、どんどん面白くなってきたところで留学期間が終了したので、自分の手で最後まで実験できなかったのが、唯一心残りである。その点については、後を引き継いでくれたメンバーの頑張りに期待するしかないが、今後は、留学期間には検討できなかった抗酸化物質などの食品成分による調節に関する研究へと発展させていきたい。

おわりに

以上、シカゴでの留学期間の一部を紹介させていただいた。この海外だよりで複数の方々がかれこれにも書かれているように、現在インターネットを通じて世界中の情報が、動画を含めてリアルタイムで手に入る世の中だが、実際に自分の目で見て、聞いて、触れて、嗅いで、味わって、感じることは雲泥の差があると改めて感じた。筆者は事情により事前のインタビュー（下見と面談）ができなかったもので、留学期間の立ち上げの際に少し苦労するところがあったからというわけではないが、留学先を探す上でもこの視点はきわめて重要で、受け入れ先を決めるまでに一度はその場所を訪れてみるべきだと思う。また、日本から離れて生活することで、日本の素晴らしいところ、直すべきところをはっきりと認識することもできた。研究生活では、ある程度満足のいく結果が得られたが、それよりも家族の支え、健康であることと、

周囲の素晴らしい人たちに恵まれたお蔭で（逆にいうと、ボスやラボメンバーが寛大で忍耐力があったと思う）、日本では経験できない海外での生活を楽しむことができたのが、留学してよかったと思う第一の理由である。終始取りとめのない駄文になったが、留学生活がいかに楽しかったかを感じていただければ幸甚である。

最後に、UIC で公私ともにお世話になりました深井真寿子、透両先生、Kim Ha Won 博士、Ronald Mckinney 氏、同じ研究グループで切磋琢磨した猪又兵衛、浦尾紀文両博士、そして、留学中に多大なご支援と励ましをいただきました、岡山大学の村田芳行先生、下石靖昭先生、中国学園大学の多田幹郎先生、留学に快く送り出してくださいました岡山大学農学部農芸化学コースの先生方に、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

文献

- 1) M. Ushio-Fukai, R. W. Alexander, M. Akers & K. K.

- Griendling : *J. Biol. Chem.*, **273**, 15022 (1998).
- 2) J. Folkman : *Nature Med.*, **1**, 27 (1995).
- 3) M. Ushio-Fukai & Y. Nakamura : *Cancer Lett.*, **266**, 37 (2008).
- 4) M. Ushio-Fukai : *Sci. STKE*, **2006**, re8 (2006).
- 5) M. Ushio-Fukai, Y. Tang, T. Fukai, S. I. Dikalov, Y. Ma, M. Fujimoto, M. T. Quinn, P. J. Pagano, C. Johnson & R. W. Alexander : *Circ. Res.*, **91**, 1160 (2002).
- 6) T. Tojo, M. Ushio-Fukai, M. Yamaoka-Tojo, S. Ikeda, N. Patrushev & R. W. Alexander : *Circulation*, **111**, 2347 (2005).
- 7) H. W. Kim, A. Lin, R. E. Guldberg, M. Ushio-Fukai & T. Fukai : *Circ. Res.*, **101**, 409 (2007).
- 8) N. K. Tonks : *Cell*, **121**, 667 (2005).
- 9) Y. Nakamura *et al.* : *Circ. Res.*, **102**, 1182 (2008).