流 れ

新たなコンセプトを探し求めて

磯 達也¹

1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科教育研究支援センター医療開発医科学部門

文献情報

投稿履歴：

受付 平成26年10月20日

採択 平成26年12月4日

論文別刷請求先：

磯 達也

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22

群馬大学大学院医学系研究科教育研究支援センター医療開発医科学部門

電話：027-220-8145（直通）

E-mail: isot@gunma-u.ac.jp

この度、「流れ」の紙面の中でこれまでの研究経緯を紹介する機会を頂きましたので、循環器内科医である私が、どのようなスタイルでどのような研究をしてきたのか、お話ししたいと思います。

昨今、新規分子を探索するために、様々なスクリーニング法が使われます。私は、これまでに二回、新規性の高い分子と遭遇することが出来ました。スクリーニング自体は運に左右される部分が大きいものですが、スクリーニング後の展開は研究者の力量にかかってきます。膨大な情報処理の後、複数の候補分子からターゲットを選定し、その分子にどのような新規性・概念を打ち出せるか、手探りの状態から始まります。私自身がスクリーニングから始めた二つのプロジェクトの概要をご紹介します。

Notch シグナルと心血管病

米国・南カリフォルニア大学留学中に、Notch シグナルの標的転写因子 HERP1 (Hey2) と HERP2 (Hey1) を単離・同定し、遺伝子制御のメカニズムについて研究・発表してまいりました。^{1,2} 当時は心血管系における Notch シグナルの役割がほとんど解明されておらず、新規フィールドへの挑戦でした。現在では Notch シグナルが心血管の発生過程に必須のシグナルであることが次々と発表され、すそ野の大きな広がりを見せております。Notch フィールドの拡大のおかげで、当時の研究から派生した私の review paper は、

今でも多くの研究者から引用されています (J Cell Physiol 2003³; citation 844, ATVB 2003⁴; citation 288, 2014 年 10 月時点)。帰国後も心血管系における Notch シグナルの役割の解析に取り組んで、これまでに、Notch シグナルが平滑筋の分化を促進すること、⁵ Notch シグナルの標的因子の HERP1 が平滑筋分化を抑制すること、⁶ Notch リガンド Dll4 が動脈分化を促進すること⁷などを報告してきました。

筋型毛細血管内皮細胞を介すると脂肪酸代謝の制御機構と全身代謝への影響

最近では、毛細血管内皮細胞の機能解析に研究が大きくシフトしています。これも、Notch シグナル標的因子のスクリーニングから始まったものです。脂肪酸結合蛋白 FABP4・FABP5 は細胞内での脂肪酸の貯蔵と輸送に関与します。FABP4 は主に脂肪細胞に、FABP5 は主に皮膚の扁平上皮細胞に高発現することが知られていましたが、これら FABP4/5 が毛細血管内皮細胞にも高発現することがわかりました。FABP4/5 ダブルノックアウト (DKO) マウスでは、高脂肪食負荷による一連のメタボリックシンドローム様症候 (肥満、インスリン抵抗性、糖尿病) が著しく減弱することが知られていましたが、これらの表現型の主な成因が、毛細血管内皮細胞に発現する FABP4/5 の欠損によることが明らかになりました。つまり、受動的拡散ではない毛細血管内皮細胞の FABP4/5 を介する輸送により

脂肪酸は血中から心筋・骨格筋の間質へ効率よく運搬されること（経内皮的脂肪酸輸送）、その欠失により DKO マウスの心臓・骨格筋では脂肪酸取り込みが減少すること、そして、エネルギー基質不足を補うために代償的にグルコース代謝が著しく亢進することがわかったのです。この心筋・骨格筋でのグルコース代謝亢進が DKO マウスの代謝改善の表現型の主因だったわけです。⁸

絶食時には通常、多くの臓器でエネルギー基質の依存度が脂肪酸へシフトします。そこで、心臓・骨格筋の脂肪酸利用能が低下する DKO マウスにおいて、長期絶食下での全身エネルギー代謝がどのように変化するか検討しました。DKO マウスでは、絶食に伴い低血糖・高遊離脂肪酸血症・高ケトン体血症・著明な脂肪肝が認められました。⁹ さらに、絶食後に寒冷環境下 (4°C) に暴露すると、DKO マウスは急速な低体温を呈しました。¹⁰ 以上より、DKO マウスは、絶食時に最も重要な脂肪酸が利用できないため、長期の飢餓や低温など、想定されうる過酷な自然環境に対して非耐性のマウスであることが明らかとなりました。

新規性の高い分野の研究は、実験系の確立や概念の構築に苦難を伴います。しかしながら、それらが現実化されていく過程の中で数多くの「ときめき」を感じ、論文が掲載されれば大きな反響があり、素直に喜びを感じます。そのような苦しくも楽しい研究生生活が送れる現在の研究環境に感謝し、今後も新しい概念を積み重ねていきたいと思っています。また、一緒にはたらくスタッフには、研究に「ときめき」を感じていただければと思います。

文献

1. Iso T, et al. Herp, a new primary target of notch regulated by ligand binding. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 6071-6079.
2. Iso T, et al. Herp, a novel heterodimer partner of hes/e(spl) in notch signaling. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 6080-6089.
3. Iso T, et al. Hes and herp families: Multiple effectors of the notch signaling pathway. *J Cell Physiol* 2003; 194: 237-255.
4. Iso T, et al. Notch signaling in vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 543-553.
5. Doi H, Iso T, et al. Jagged1-selective notch signaling induces smooth muscle differentiation via a rbp-jkappa-dependent pathway. *J Biol Chem* 2006; 281: 28555-28564.
6. Doi H, Iso T, et al. Herp1 inhibits myocardin-induced vascular smooth muscle cell differentiation by interfering with srf binding to carg box. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2328-2334.
7. Iso T, et al. Dll4-selective notch signaling induces ephrinb2 gene expression in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 341: 708-714.
8. Iso T, et al. Capillary endothelial fatty acid binding proteins 4 and 5 play a critical role in fatty acid uptake in heart and skeletal muscle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2549-2557.
9. Syamsunarno MR, Iso T, et al. A critical role of fatty acid binding protein 4 and 5 (fabp4/5) in the systemic response to fasting. *PloS One* 2013; 8: e79386.
10. Syamsunarno MR, Iso T, et al. Fatty acid binding protein 4 and 5 play a crucial role in thermogenesis under the conditions of fasting and cold stress. *PloS One* 2014; 9: e90825.