

【留学先紹介】

Genzyme 社遺伝子治療研究部門

東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

伊 達 太 郎

私が所属する Genzyme 社の研究所は米国 Boston 郊外の Framingham という町にあります。この町は循環器領域では有名な Framingham study という大規模な疫学研究が行われた町でもあります。Boston から Mass Pike という高速道路 (アメリカにしては珍しく通行料が必要、ただし 100 円位) を使って 30 分くらい西に向かうとこの Framingham の町に通じる出口があります。Genzyme 社はもともとと名前の示す通り酵素の開発を一つの柱としている会社で、Cerezyme[®] という Gaucher 病の治療薬を開発し世界各国において臨床ですでに使用されています。1990 年代になってから遺伝子治療の研究にも力を入れており、私の所属している研究所もビル全体がこの遺伝子治療の研究を行っています。私はその中で Gene transfer research というグループに所属し心血管領域における遺伝子治療について研究を行っています。

Framingham は Boston のベッドタウンで、緑の多い美しい町です。周りにはいくつかのショッピングモールがあるので買い物にも便利な場所です。Genzyme 社はこの Framingham に 7 つの研究所を持ち、Boston の隣に位置する Cambridge にもいくつかの研究所があります。私の所属するビルのすぐ近くには立派な動物実験施設があり、大勢のスタッフがその管理にあたっています。小動物の細胞の採取から rabbit, pig, goat 等の手術まで動物を扱う手技はすべてこの場所で行っています。

カンファレンスは週 4 回と頻繁に行われます。月曜日は私の所属する循環器グループのカンファレンスがあり、前の週に行った実験の結果を各自が簡単にプレゼンテーションします。またこの時にこれからの実験プランやシステム上の問題点なども話し合います。火曜日は遺伝子治療部門全体

のカンファレンスが行われます。このカンファレンスは特に質疑応答が活発で、他のカンファレンスと違いちょっとした学会の様な雰囲気があります。循環器を研究している小グループは私たちのグループ以外に 3 つのグループがあるため、各グループ間での意見交換の目的で、隔週木曜日に循環器カンファレンスを行っています。そして最後に金曜日の Gene transfer research というグループのカンファレンスがあります。このカンファレンスはベーグルやドーナツを食べながら和気藹々と進められます。やはり会社の研究所という性格上、極めて臨床に即した研究が求められていることがこれらのカンファレンスに参加するとよく解ります。どの研究者も治療の対象となる疾患とその治療適応・目的にはっきりとしたビジョンを持っています。そういった意味でも、自分の研究姿勢についていろいろと考えさせられます。

それ以外にも著明な講演者を招き様々な分野のレクチャーが頻繁に行われています。また、このラボには、viral vector の作製、non-viral vector の作製、代謝、免疫療法等に関わるいくつかの小さなグループがあります。そのため実験を進めていく上で各領域の専門家から貴重なアドバイスが得られます。そういった意味でも研究に恵まれた環境であると思われます。

研究内容

私の属する心血管遺伝子治療グループは私を含めてもわずか 5 人の小所帯です。Principal investigator (P.I.) は Dr. Canwen Jiang (写真前列一番右) で、すばらしい人柄の持ち主です。常に的確な実験のアドバイスを与えてくれ、その鋭い洞察力にはいつも感心させられます。その他循環器領域におけるウイルスベクターの作製を行っているチーム (P.I. は Dr. Karen A. Vincent: 写真前



循環器研究グループ

私達の働いている研究所の玄関前で。後列右から2人目が筆者。

列一番左), 小動物における遺伝子導入を主に研究しているチーム (P.I. は Dr. Geoff Akita: 後列一番左) などもあり, お互いが協力しながら実験を進めています。実験の主なテーマは血管新生, 血管再狭窄の予防, 心不全の治療の3つです。血管新生については, すでに Ad2/HIF-1 α /VP16 というウイルスベクターを用いた臨床研究が進行中の段階にあります。本来 HIF-1 α という転写因子は低酸素刺激によって誘導され VEGF 等の血管新生因子の発現を促進しますが, 酸化によって急速に分解されてしまいます。そこで, このウイルスベクターは低酸素でない状態においても安定して HIF-1 α が発現するように作製されたものです¹⁾。そして, このベクターを用いた虚血性心疾患, 閉塞性動脈硬化症等に対する治療が期待されています。

また, 近年冠動脈病変に対するインターベンションの発展に伴い治療後の血管再狭窄予防が大きな課題となっています。私たちのグループではアポトーシスを誘導する FasL と逆に caspase を阻害する p35 を共に発現するベクターを用いてその血管再狭窄に対する予防効果を *in vitro*²⁾, *in vivo*³⁾ で観察し, その有効性を確認しています。心不全に対する遺伝子治療についても他大学との共同研究が進行中です。この3つのテーマに限らず遺伝子治療が応用可能であるすべての心血管領域

の疾病が研究の対象であると考えており, 小グループながらも非常に active に研究が行われています。1日も早く心臓病に対する新たな遺伝子治療が実現可能となることを夢見て, 日夜努力しています。

このような留学の機会を与えてくださいました, 循環器内科教授望月正武先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Vincent KA, Shyu KG, Luo Y, Magner M, Tio RA, Jiang C, et al. Angiogenesis is induced in a rabbit model of hindlimb ischemia by naked DNA encoding an HIF-1 alpha/VP16 hybrid transcription factor. *Circulation* 2000; 102: 2255-61.
- 2) Belanger AJ, Scaria A, Lu H, Sullivan JA, Cheng SH, Gregory RJ, et al. Fas ligand/Fas-mediated apoptosis in human coronary artery smooth muscle cells: therapeutic implications of fratricidal mode of action. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 749-61.
- 3) Luo Z, Garron T, Palasis M, Lu H, Belanger AJ, Scaria A, et al. Enhancement of Fas Ligand-induced inhibition of neointimal formation in rabbit femoral and iliac arteries by coexpression of p35. *Hum Gene Ther* 2001; 12: 2191-202.