

リサーチ ユニット名称	臨床検体から創薬へと繋ぐ循環器研究ユニット Circulation research unit for linking clinical samples to drug discovery	
組 織		
氏名	部局・職	主な研究テーマ
(代表者) 坂上 倫久	医学系研究科・講師	血管生物学・生化学
(構成員) 青野 潤	医学系研究科・講師	循環器学・分子生物学
高橋 宏隆	プロテオサイエンスセンター・講師	遺伝子工学・タンパク質工学
倉田 美恵	プロテオサイエンスセンター・講師	循環器病理学
山口 修	医学系研究科・教授	循環器学・分子生物学
泉谷 裕則	医学系研究科・教授	心臓血管外科学・循環器学
増本 純也	プロテオサイエンスセンター・教授	臨床病理学・解析病理学
計4名		

リサーチユニット名称	臨床検体から創薬へと繋ぐ循環器リサーチユニット
代表者氏名	坂上 倫久

〔設置目的〕

血管の機能異常が起こると、組織恒常性破綻へとつながり、動脈硬化や心疾患を始めとする多くの循環器疾患発症への連鎖反応を起こす。本邦では、高齢化と生活習慣の欧米化が進み、動脈硬化関連疾患(大動脈瘤、大動脈弁狭窄症等)の罹患率は増加の一途を辿っており、極めて深刻である。またこれらの疾患は長期間無症状で経過し、急激な転機で重症化した時には不可逆的な血管石灰化に至っていることが多い。これには、近年、間葉系細胞の骨芽細胞分化に伴った異所性石灰化機構が関係しているとの報告が散見されており、基礎研究者による血管機能異常から始まる時間軸に沿った疾患発症・進展のメカニズム解明と、骨代謝研究者による異所性石灰化機序解明の介入研究が求められている。さらに最近では、画期的な新規抗癌剤の登場より抗癌剤・癌サバイバーが脚光を浴びているが、癌治療後に心不全を代表とする循環器疾患に罹患する割合が極めて高いことが報告されている。これは抗癌剤の多くに、心不全などの心血管系を構成する細胞に機能障害を与える作用があるためであることが示唆されているが、その詳細な分子メカニズムの解明には、基礎研究者や腫瘍研究者の介入が必須である。このように、従来型動脈硬化病変に加えて腫瘍治療後心不全などの新型循環器疾患発症の分子機構解明および治療法の確立には、循環器内科学領域のみでは対応できなくなっており、基礎研究者や骨代謝学または腫瘍学のスペシャリストとの、領域横断型の次世代型循環器研究の推進が急務となってきている。

そこで我々は、2015年度より病態組織標本を入手しやすく、かつ解剖学的病態組織観察の経験が豊富である心臓血管外科領域に着眼し、外科的切除した臨床検体を開始点として、分子・細胞・組織・個体レベルで疾患を紐解く若手トランスレーショナルリサーチチームを結成した。まず試験的に大動脈弁狭窄症と大動脈瘤を解析対象疾患とし、正常組織では0% (あるいは100%)、病態組織では100% (あるいは0%) の発現率を示す分子探索研究を実施した。その結果、創薬あるいは疾患予防の標的候補分子を次々と見出し、論文発表・学会発表することに成功した (Sakaue T et al., *Hypertension*, 2017, Sakaue T et al., *Biol Open.*, 2018, Sakaue T et al., *E Med J.*, 2018, Sakaue T et al., *Ann Thorac Surg.*, 2019.)。そこで、これらの標的分子を新たな創薬あるいは予防薬に繋げること、さらには、これからの新しい循環器疾患領域である腫瘍循環器疾患 (Onco-cardiology) においても研究を展開する必要があるため、循環器内科・心臓血管外科のPhysician-Scientist (臨床医学者)、病理学者と腫瘍・血管基礎医学研究者、骨代謝研究者、タンパク質工学や有機合成化学に基づく創薬研究者、の若手・シニアスペシャリストをメンバーに加え、これまでなし得なかった新しいリサーチユニットの設置に踏み切った。

〔活動計画概要 (概要をポンチ絵を用いて示した上で、簡潔に記載すること) 〕

右図に示す通りである。

循環器リサーチユニット
従来型・新規循環器疾患治療に対応

臨床研究
治療薬
分子メカニズム

病理解析

病理学
循環器内科学
心臓外科学
血管生物学
農学工学

倉田・増本 青野・山口 泉谷 坂上 高橋