

—— 最 終 講 義 ——

2019 年 2 月 8 日：医学部百周年開設記念ホール 星陵オーデトリウム講堂

血管から紐解いた私の加齢医学研究

東 北 大 学 教 授

佐 藤 靖 史



略 歴

1978 年 神戸大学医学部医学科卒業
1978 年～ 神戸大学附属病院・内科研修医
1979 年～ 東京都養育院附属病院・都職員医師
1981 年～ 国立療養所兵庫中央病院・厚生技官医師
1982 年～ 大分医科大学第一内科・医員
1985 年～ 大分医科大学第一内科・文部教官助手
1987 年 医学博士（九州大学医学部）
1987 年～ ニューヨーク大学メディカルセンター・ポスドク
1989 年～ 大分医科大学第一内科・文部教官助手
1994 年～ 東北大学加齢医学研究所・教授
2006 年～ 大学院農学研究科・教授（兼務）

血管から紐解いた私の加齢医学研究

My Research of Aging Science Based on Vascular Biology

佐 藤 靖 史

加齢医学研究所 腫瘍循環研究分野

はじめに

新しい血管網が形成される血管新生は、促進因子と抑制因子の局所バランスによって制御されている。筆者は、新規血管新生調節因子の探索から、促進因子の刺激に反応して血管内皮細胞が産生するネガティブフィードバック型抑制因子の *Vasohibin-1* (*VASH1*) と、そのホモログで *VASH1* とは拮抗的に血管新生を促進する *Vasohibin-2* (*VASH2*) を発見した。

VASH 遺伝子は種を超えて良く保存されており、血管のない下等生物では単一の *VASH* 祖先遺伝子として存在するが、進化の過程で血管を持つ脊椎動物から *VASH1* 遺伝子と *VASH2* 遺伝子に別れたことが分かった。つまり *VASH* は、もともと血管とは関係のない分子として生体に与えられたが、脊椎動物から血管系にも使われるようになったと考えられる。以下、*VASH1* と *VASH2* に関する研究成果を概説する。

VASH1 について

VASH1 は、*VEGF* など血管新生の促進因子によって血管内皮細胞に誘導されるネガティブフィードバック型の抑制因子であり、その発現誘導は転写レベルで調節されており、その発現誘導は病的な血管新生（腫瘍血管新生）においても観察される。実際、*Vash1* ノックアウトマウスにがん細胞を移植すると、腫瘍血管新生は亢進し、腫瘍の発育とともに転移は有意に増加した。一方、ヒトの臨床病理学的解析から、多くのがんにおいて腫瘍血管の *VASH1* 陽性率が高いほど予後不良であることが示された。ここで留意すべきは、組織学的な腫瘍血管の *VASH1* 陽性率は、がんの血管新生活性に対する血管の反応性を示すものであり、血管新生抑制活性は必ずしも反映しないことである。なぜなら、がん微小環境において、*VASH1* はがん細胞に由来する蛋白分解酵素によって分解・不活性化されるからで

ある。この点に関して、血管新生抑制活性を有する *VASH1* の血中濃度測定法を開発して解析したところ、術前の血中 *VASH1* 濃度が高い非小細胞肺癌患者ほど術後の予後が良好なことが明らかとなった。

血管内皮細胞は血流や血圧といった物理的ストレスや血中のさまざまな物質による化学的ストレスに持続的に晒されているが、*VASH1* はこのようなストレスに晒された血管内皮細胞の早期細胞老化を防ぎ、血管系の恒常性を維持する機能を担うことを明らかにした。また、ストレスに晒されたときの *VASH1* タンパクの増加は、mRNA の上昇を伴わず、RNA 結合蛋白 *HuR* に依存した転写後反応であることも明らかにした。

“人は血管と共に老いる”と言われるが、加齢に伴う血管障害の基盤をなすのが血管内皮細胞障害である。そこで、加齢が血管内皮細胞の *VASH1* 産生に影響するか否かを検証したところ、加齢に伴って *VASH1* の産生は有意に減少し、その機序は加齢に伴って上昇する *miR-22* による転写後反応であることを明らかにし、この *VASH1* の減少が動脈硬化などの加齢関連血管障害の一因となる可能性を提示した。

では、なぜ *VASH1* は加齢に伴い減少するように運命付けられているのだろうか？ *Vash1* 欠損マウスの寿命を調べたところ、血管を保護する *Vash1* が欠損すれば当然短命になると考えたが、予想に反して健康長寿を示し、しかも糖尿病には至らないような軽度のインスリン抵抗性状態を示すことが明らかとなった。インスリン・シグナル低下により長寿となることは種を超えて認められるが、インスリン・シグナル低下が大きいと糖尿病を来すため、「インスリン・パラドックス」と言われる。興味深いことに *Vash1* 欠損マウスでは糖尿病には至らないような軽度のインスリン抵抗性状態を示し、これが健康長寿に繋がると考えられた。

VASH2 について

前述したように、VASH はもともと閉鎖系血管を持たない最も下等な多細胞生物では単一の VASH 祖先遺伝子であるが、進化の過程で閉鎖系血管を持つようになった脊椎動物から VASH1, VASH2 に別れたが、進化上 VASH2 の方が VASH 祖先遺伝子により近いことが分かった。また、VASH2 は胎生期には広く発現するが、生後は精巣を除く正常組織ではほとんど発現しなくなることで、これに対してさまざまながん細胞では VASH2 が高発現することが分かった。さらに、がん患者の予後との関連性についての臨床研究から、最も悪性度の高い膀胱がんにおいても、VASH2 の発現が独立した予後予測因子となることを明らかにした。

そこで、次に VASH2 とがん進展との関係について研究を進めた。大腸がんモデルである *Apc^{min}* マウスや胃がんモデルである *Gan* マウスなどの自然発がんモデルマウスと *Vash2* 遺伝子改変マウスとの交配実験から、*Vash2* 遺伝子の欠損によってがん進展は顕著に抑制されること、さらに、がん間質においては腫瘍血管新生を促進するだけでなく、がん随伴線維芽細胞を増加させ、その一方で、がん細胞に直接作用して、上皮間葉転換を惹起すると共にがんを未分化な状態に維

持する可能性など、がん間質細胞とがん細胞の双方に対して多彩な作用を発揮することを明らかにした。さらに、siRNA の局所投与によるがん細胞の VASH2 発現の阻害や、中和抗体を作成して VASH2 の作用をブロックすることで有意な抗腫瘍効果が得られることを明らかにし、VASH2 はがん治療のための分子標的の有望な候補分子であることを提示した。

ま と め

以上より、VASH1 は血管新生を制御すると共に血管をストレスから守り、血管の恒常性を維持する機能を担うために血管内皮細胞に付与されたと考えられる。VASH1 の産生は加齢に伴い減少し、それが加齢に伴う血管障害の一因となるが、一方で糖尿病には至らないような軽度のインスリン抵抗性を来し、そのことは却って健康長寿に繋がる可能性がある。

一方、VASH2 は精巣を除く正常組織ではほとんど発現しないが、さまざまながんで発現亢進してがんの進展に関わっており、その阻害により顕著な抗腫瘍効果が得られることから、がん治療のための有望な分子標的候補である。