

研究プロジェクト名

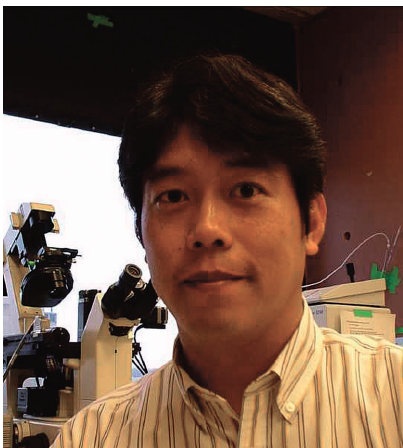
メカノバイオロジー

Mechanobiology



大学院医学系研究科・助教授

成瀬 恵治
Keiji Naruse



なるせ けいじ プロフィール

1988年 名古屋大学医学部医学科 卒業
1988年 名古屋大学大学院医学研究科生理学 入学
1989年 University of North Carolina at Chapel Hill, Neuroscience, research fellow (名古屋大学医学部交換留学)
1990年 同修了
1992年 名古屋大学大学院医学研究科生理学 修了

研究経歴

1992年 長寿科学振興財団リサーチレジデント
1993年 名古屋大学医学部生理学第二講座 助手
1994年 名古屋大学医学部生理学第二生理学講座 講師
1998年 文部省在外研究員 (Pathology, Harvard University Medical School, and Surgery, Children's Hospital)
1999年 名古屋大学大学院医学研究科 細胞情報医学専攻 細胞科学講座細胞生物物理学 助教授
1999年 文部省在外研究員 修了
2001年～ 科学技術事業団・国際共同研究 研究員兼任

研究分野

メカノバイオロジー

伊藤文雄名誉教授(前生理学教授)のお誘いで、イオンチャンネル、特にTouchなどの機械刺激を生体電気信号に変換する機械受容チャンネルに興味をもったのがそもそもの始まりで医学部生時代から教室に入り浸った。同教授の戒めの「既存の概念にとらわれるな」により生化学講座、病態制御細胞研究部門、国立共同研究機構生理学研究所などで様々な研究概念・手法を学んだ。更に卒業後、ノースカロライナ大学チャペルヒル校神経生理学で電気生理学、ハーバード大学医学部で細胞生理学とソログラフィーによる細胞パターンング技術を学んだ。

との関連が示唆される。独自に開発した定量的・高再現性ストレッチ装置により、ストレッチ刺激に対する細胞応答(細胞内情報伝達(Ca²⁺+)、機構の解明、核転写因子活性化機構、増殖反応など)に関する研究を行った。また最近では、組織レベル・個体レベルでの機械受容-応答研究も開始した。血管リング標本張力測定伸展装置を開発し新規機械受容チャンネル(SAKCA)の生理的役割の解析を行っている。またBoston大学と共同でNIHグラントを獲得することができ肺気腫発症におけるメカニカルストレスの影響に関する研究を行っている。

3.ソフトリソグラフィー

細胞の「かたち」により細胞の「機能」がコントロールされている。半導体製造技術をバイオに応用(soft lithography)し、細胞接着因子を培養基質にプリント(μ contact printing)することにより細胞を任意の形にコントロールする技術がある。この技術を用いれば、cell-cell contactが無い細胞集団などといった特殊な培養条件を作り出すことが出来る。また、四角・三角・円形細胞なども作り出すことが出来る。この手法により独自に開発したストレッチチャンバーに細胞接着班のパターンングを行い、ストレッチ刺激時の細胞骨格・細胞接着班の再構成、細胞内情報伝達機構を解析している。

ソフトリソグラフィーを利用してマイクロ流路を簡単に作成することが出来る。この中では2種類の液体は層流(laminar flow)を形成する。この手法により、単一細胞に複数の液性刺激を加えることに成功した(Nature, 2001, US patent: PARTCEL)。また、この流路内では高ズリ応力刺激(shear stress)を与えることが出来る。機械刺激のひとつであるズリ応力に対する細胞応答の研究もこの装置を用いておこなっている。

今後の展望

メカノバイオロジーの研究に関して現在、3件の国際共同研究が進行中である。ハーバード大学整形外科とは骨細胞へのメカニカルストレスの研究を、同大学病理学・血管外科学講座とはメカニカルストレス受容機構・血管新生に関する研究を、ボストン大学バイオメディカルエンジニアリング講座とは肺気腫発症のメカニカルストレスの役割に関する研究を行っている。

以上の研究課題・国際共同研究を強力に遂行・展開していくことにより、名古屋大学高等研究院での研究成果を日本国内のみならず世界に発信していきたい。

われわれの体は触覚・聴覚・血圧などといった物理的刺激を常に受容し適切に応答しているが、そのメカニズムには不明点が多い。本プロジェクトではメカノリセプター→細胞内情報伝達機構→細胞応答までを含めたメカノトランスダクション機構の解明を主目標とし、メカノバイオロジーという新しい分野の活性化を目指す。

特に、本プロジェクトでは半導体製造技術をバイオロジーに応用したソフトリソグラフィー(Soft Lithography)法を駆使し融合させることにより通常の細胞生物学的・分子細胞学的アプローチのみではなく、従来の研究分野の枠を越えた新しい分野を創出することも特色のひとつである。本プロジェクトでは以下の題材を中心に研究を推進していく。

1.機械受容チャンネルの分子生物学と細胞生理学

Touchに代表されるような機械刺激を受容するリセプターの一つとして機械受容チャンネルがある。このチャンネルの電気生理学的研究は広く行われてきたが、その分子実体は長い間不明であった。幸運にも我々は真核生物から世界ではじめてカルシウム透過性機械受容チャンネル(Mid1)の単離・同定に成功した(Science 1999)。また近年、心筋より新しいタイプの機械受容チャンネル(SAKCA)の単離・同定に成功し、更に、機械感受性責任部

位の同定およびそのメカニズム解明に一步近づいた。このチャンネルはヒト心筋・血管平滑筋などに分布していることが確認され、血圧調節機構などに関与している可能性がある。またこのチャンネルの機械感受性に対する阻害剤の候補を発見した(論文準備中及び特許出願中)。これらの発見を通じ、循環器疾患発症のメカニズムの解明、新しいメカニズムの循環器病薬の開発をおこないたい。

2.機械受容の生理学

心・血管系組織には血流から常にメカニカルストレスが加わっている。短期的には血管作動性物質放出による血管トーンの恒常性の維持、中・長期的には細胞増殖などによる組織のリモデリングが起こる。また高血圧症・動脈硬化などの病態

