臨床検査に遺伝子の分子診断学的アプローチ

医・中山　智祥教授

遺伝子がライフワーク、と中山教授

臨床検査という言葉に一般の人がイメージするのは、検便、尿検査、血液検査などかも知れない。臨床検査に携わる医師は、検査データを管理し所見を各分野の医師に提供することが主な仕事で、患者さんを診療することはあまりなかった。

しかし臨床検査医学が近年、進展著しい遺伝子の分野にも拡大。検査結果は診断と治療方針決定に大きく貢献するようになった。この新分野の最先端で中山教授は、臨床検査の医師自らが検査、診療、研究の一体化を実現しよう、と試みている。

キーワードは遺伝子を用いる検査。人の遺伝子および病原体の遺伝子が対象となる。「遺伝子を用いた検査は、病気の確定診断につながります」。ウイルスなど病原体の遺伝子を患者の細胞内で見つけると、それは病気を確定する診断につながる。診断には曖昧さはない。

3遺伝子構造を解読

一方、人の遺伝子の検査は、数十の遺伝子の組み合わせを調べることなどで、ある病気になりやすいかどうか、特定の薬が効きやすいか、副作用が出やすいか、患者の個別体質の情報を引き出せるようになってきた。分子生物学の進展の恩恵と患者さんの臨床で得た遺伝子情報を突き合わす統計学的な手法を駆使、いわば〝テーラーメード医療〟として、いま世界中で研究競争の真っ最中だ。

遺伝子情報から探る

人間の体質、病原体検出

人間・病原体の遺伝子解析で、医学の新分野が開かれつつあるといえよう。

人の遺伝子については、世界中の研究者が1990年代にヒトゲノム（染色体の遺伝情報のすべて）のDNA配列を解読する競争を繰り広げた。現在では個々のタンパク質を作る狭義の遺伝子の数は約2万2千個あることが判明している。「私も3つの遺伝子の構造（塩基配列）決定に関与しました。高血圧症関連の遺伝子です」。

もともと内分泌・循環器などが専門で、高血圧症の研究に邁進していた。そんな時、病気の原因のひとつの遺伝子的背景が「一生変わらないメリット」に注目して、遺伝子から高血圧症を研究してみよう」と。それが、遺伝子構造の解読という世界的な業績につながった。

さらに、研究の成果として特許取得、実用化されたのが「循環器疾患関連遺伝子多型（個人差）検査」。高血圧、脳梗塞（こうそく）、心筋梗塞になりやすい（疾患感受性）遺伝子があるかを検査するシステムで、発症リスクを判定して予防に役立てるのが目的。血液中の白血球の遺伝子の一部を自動塩基配列決定装置で分析・検査する。検査医学のイメージを一新する医科学の最先端分野となった。

「重要な仕事にもう一つ、遺伝カウンセリングがあります」。附属板橋病院は「遺伝相談室」という予約専門外来を開設しており、1件2時間枠に年間約30人程度が相談に訪れる。「抗がん剤を使っているが効果があるか」「遺伝子から体質を調べたい」など、深刻な悩みを抱え相談や検査を望む人が少なくない。

「遺伝子の検査・診療・研究がライフワークです。病気の原因、要因を遺伝子の中から発見し、予防、治療への新しい技術を開発する。それが私の医師としての本道だと肝に銘じています」。

臨床検査の主力、生化学分析装置とスタッフたち

学生には「執念が大切」

午前8時前後に出勤、病院臨床検査部のミーティング、医学部の授業、研究、そして診療と多忙な毎日。一方、学生時代に所属していたソフトテニス部の監督、写真部長も引き受けている。ソフトテニス部は関東医科大学4部リーグで優勝、3部昇格を目指す。現役指導者として「まだ学生には部内試合で負けません」。写真は旅行先の風景を素材に医学部学園祭（翠心祭）出展の常連。京都・嵯峨野の写真が教授室の壁を飾っている。

「学生には『執念が大切』と話しています。執念がないと見つかるべき研究成果も見つからない。助かるべき患者さんも助からない」。一生懸命という言葉が好き、とさらりと口にした。

プロフィル

中山　智祥（なかやま・ともひろ）昭和63年医学部卒。平成6年大学院博士課程医学研究科（内科系）卒、13年医学部先端医学教室助手を経て助教授、20年教授、21年に附属板橋病院臨床検査医学科部長、臨床検査部長。研究分野は遺伝学的検査、内分泌・高血圧症など。「日本内分泌学会研究奨励賞」など受賞歴多数。日本臨床検査自動化学会評議員。日本遺伝子診療学会評議員。徳島県出身。47歳。

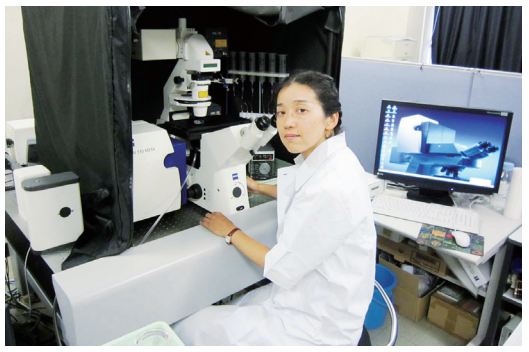
全身疾患にも繋がる体液

唾液の分泌機構を多彩に解明

生物で起きた現象に近づきたい

唾液腺の分泌機能維持と再生メカニズム

松戸歯・吉垣　純子准教授


地道な顕微鏡検査に取り組む吉垣准教授

歯科ばかりか、近年では医科においても注目されるのが、「噛む」「飲み込む」といった口の機能の問題。吉垣准教授が取り組むのは、その中でも唾液との関係だ。

持論は、口腔内の環境は唾液でコントロールされている」。外界に触れる口の中は、常に感染症にさらされている場所で、きれいに洗浄されていなければ、簡単に虫歯や歯槽膿漏を招く。それを防いでくれるのが唾液で、分泌された水分には抗菌作用を持つ物質とか免疫物質などが多く含まれているという。

何より唾液の水気があってこそ、食べ物が上手く飲み込める。実は肝心の唾液が出ないで苦労する高齢者からの相談が、このところ目立っているわけだ。普段は意識しない唾液だが、機能が損なわれると、全身疾患にもつながる極めて大切な体液なのである。

研究内容は唾液腺における唾液分泌のメカニズム。顎下腺や舌下腺と並ぶ3大唾液腺の一つで、消化酵素を分泌する耳下腺が機能低下に陥る過程を、実験動物のネズミの細胞を取り出してつぶさに観察を続けた。

細胞は本来、分裂した後にそれぞれの機能を持った細胞に分化して、機能を発揮する。唾液腺の場合も、色々な過程を経て唾液を作る機能に特化した細胞になっているわけだが、何らかの理由で組織が痛んだり、外からの障害が起きると、分化が止まる。細胞自体が生き延びることに専念して余分な機能を削ぎ落とし、そのために唾液を作る機能を停止することが分かった。

唾液分泌が低下する症状をドライマウス（口腔乾燥症）と呼ばれるが、原因は様々。向精神薬の投与や放射線治療による唾液腺傷害などのほか、単なる加齢現象との意見もあって、まだまだよく分かっていない。それにしても、徐々に機能が低下して、いつの間にか唾液の分泌が減少するというのだから怖い。

生理学分野の先駆け

一連の研究成果をまとめた論文「唾液腺細胞における分化の可塑性と機能回復の応用」は、昨年の歯科基礎医学会ライオン学術賞を受賞した。歯科での要求が高まっている。

さらに評価されたのが、一つのテーマをどれほど追求してきたか。吉垣准教授が加わった松戸歯学部の生理学講座がこの問題を取り上げたのは5、6年前からで、この分野では他に先駆けたとの自負心も強い。

勢ぞろいした研究室メンバーと記念撮影

今後の命題は、機能を停止した細胞に再び分化を促す方策を見つけることと、唾液腺が機能低下するタイミングを測って予防法を講ずるところにある。

バイオテクノロジーの登場に目を奪われて、東大理学部の生物化学研究を志望した吉垣准教授だが、タンパク質の構造が専門の研究室から「生物で起きた現象にもう少し近づきたい」と松戸歯学部に移ってきた。

「口腔内の健康が全身の健康とつながっている」との同学部の考えからか、期待通りに必要な機械が自由に使え、自分のアイデアで研究が進められる良い環境と、満足の様子だ。

ただし、生理学的手法にとらわれず、多彩な手技を用いて唾液の分泌機構を細胞レベルから解き明かすとはいえ、実際は忍耐力のいる地道な研究の連続だ。

「予想通りに結果がでるわけではないし、ヤッターッと思っても、確認したらうまくいかない。何回も実験を繰り返して、自分の中で確信を高めていく瞬間がやはりうれしい」。

アゲハチョウのように

そんな研究生活の息抜きが学生時代の友人たちといくカラオケで、持ち歌はロックバンド「ポルノグラフィティ」の「アゲハチョウ」。

「ヒラリヒラリと舞い遊ぶように　姿見せたアゲハ蝶」で始まるアップテンポの曲は、アゲハチョウに託して甘くせつない恋心を歌い上げるが、吉垣准教授がなぞらえるのは、未だベールに遮られた研究分野の次の「確信」部分なのだろうか。

プロフィル

吉垣　純子（よしがき・じゅんこ）昭和62年東京大学理学部卒、平成5年同大学院理学系研究科博士課程修了後に、日本大学松戸歯学部の副手、助手。同12年シドニー大学へ共同研究のための留学を挟みつつ、松戸歯学部専任講師、助教授を経て19年から現職。専門は細胞生物学、機能系基礎歯科学。日大口腔学会（評議員）、歯科基礎医学会（評議員）、国際歯科研究学会など5学会に所属。神奈川県出身。46歳。