

就任講演

ポストゲノム時代における新しい検査部・臨床検査医学への挑戦

北 島 勲

富山医科薬科大学医学部臨床検査医学講座

I. はじめに（自己紹介）

平成13年9月1日付けをもち、富山医科薬科大学医学部臨床検査医学講座ならびに附属病院検査部を担当させて頂くことになりました。はじめに自己紹介を兼ねて略歴を述べさせていただきます。高校野球で有名な高知県の土佐高校を卒業し（高校3年生のとき同級生の応援で甲子園に行きました）、昭和51年鹿児島大学医学部に入学、学生時代は卓球部と社会医学研究会という無医村とりわけ離島医療に興味をもちフィールドワーククラブ活動に生きがいを求めておりました。昭和57年前鹿児島大学学長井形昭弘先生に憧れて、鹿児島大学医学部第三内科に入局しました。神経内科を中心とした臨床研修を行いました。初めて受け持った患者さんが「家族性ビタミンD抵抗性クル病」でOPLLを母子とも合併するという非常にめずらしい症例でした。この患者さんから多くのことを学びました。以降、神経内科専攻し、内科認定医と神経科内科専門医取得後、平成元年、東京女子医科大学リウマチ痛風センターに助手として赴任しました。ここで成人T細胞白血病ウイルス（HTLV-I）感染による関節症発症機構の研究を行い、その研究の延長線として平成2年から5年まで米国スクリプス研究所にて、HTLV-Iによる発癌機構の研究を行いました。そして、私の学生時代からの恩師である丸山征郎先生が鹿児島大学医学部臨床検査医学講座教授に就任されたことを機会に、帰国し同講座にて臨床検査医学のスタートを切りました。平成5年8月より鹿児島大学臨床検査医学講座で研究を継続する一方、検査部において、血清生化学検査、細菌検査、生理検査等の検査法を技師さんから教えてもらいながら、各診療科に対する検査値のコンサルト業務や技師さんとの症

例検討会や勉強会組織、検査システム概算予算作成など、一から臨床検査医学の勉強を始めました。平成9年に臨床検査専門医を取得した時、「いままでの経験（基礎研究と臨床経験）を生かせる場所が臨床検査医学であり、これからの人生を臨床検査医学に貢献しよう。」と決心しました。

II. これまでの研究についての概説

1. 代謝性骨疾患、神経疾患を中心とした臨床研究

研修医時代に特発性若年性骨粗鬆症の本邦第1例目を報告し、東洋人でも本疾患が存在することを明らかにしました。また、大脳萎縮と骨嚢胞性変化を特徴とするmembranous lipodystrophy (Nasu-Hakola病)の2家系を見だし、この変性脂肪細胞膜様構造物にはMPAレクチン結合性糖鎖が増加することを明らかにして平成3年医学博士を取得しました。

2. 関節・骨に対する基礎研究

(1) 成人T細胞白血病ウイルス（HTLV-I）による関節症発症分子機構の研究

南九州にはHTLV-I感染者が多数存在していますが、感染者には高率に慢性関節リウマチ様の感染者が多いことを報告しました(Lancet I:441-442,1989)。さらに、関節症を有する患者の関節滑膜組織中にはHTLV-Iが存在し、ウイルス発現が生じていることと報告しました(J.Clin.Invest 88:1315-1322,1991)。そこで、HTLV-Iが関節症発症に関連することを証明するため、HTLV-Iトランスジェニックマウスを作成しました。その結果、生後6か月頃より関節炎が発症し、人のリウマチ組織で見られる滑膜組織増殖による関節破壊(パンヌス)所見も確認しました(Science253:1026-1028,1991)。

(2) 慢性関節リウマチの関節破壊における骨芽細胞アポトーシスの研究

慢性関節リウマチの関節破壊機構として、破骨細胞活性化による骨吸収亢進機序が重要とされていましたが、関節組織をTunel法で検討すると、軟骨細胞と骨芽細胞がアポトーシスに陥っていることを見いだしました。また、罹患関節中で増加しているTNF- α がこのアポトーシス誘導に重要であることを明らかにしました(BONE 19:263-270,1996)。いま慢性関節リウマチの新しい治療法として抗TNF- α 抗体療法が有望視されています。また、骨芽細胞のアポトーシスはステロイド誘導性骨粗鬆症の原因として注目されています。

3. 転写因子NF- κ B解析による疾患の分子病態解析

医学研究の潮流の1つに転写因子研究が挙げられます。米国留学時代に、ノーベル賞学者であるDavid Baltimoreが発見したNF- κ Bが注目されていました。タイムリーなことに、HTLV-Iトランスジェニックマウスに発症する線維腫瘍の増殖にこのNF- κ Bが関与することを明らかにし、アンチセンス法を用いた癌の腫瘍遺伝子治療に成功しました (Science 258:1792-1795, 1992)。帰国後、NF- κ B活性化解析法を用いて、トロンビン刺激によるNF- κ B活性化シグナル伝達系解明(Ann.Rheum.Dis58:55-60,1999)やエンドトキシンショックに関わる細菌菌体成分リポポリサッカロイド(LPS)の受容体Toll like receptor2の発現調節にNF- κ B活性化が関与していることを明らかにしました(Infect. Immun. 69:2788-2769,2001)。

4. 臨床検査医学における遺伝子診療研究

(1) 病院検査室の遺伝子診断法開発

病院検査部ではラジオアイソトープを使用しない検出法を用いることが重要です。そこで、多数検体を少量の血液から迅速に処理でき、発色基質を用いたELISA法を導入した非RI-PCR-SSCP法による遺伝子変異スクリーニング法を確立し、鹿児島大学病院検査室に遺伝子診断室を創設しました。本方法を用いて、MRSA菌株遺伝型別診断が容易になり、病院内感染ルートが迅速に判定できるようになりました (Infect Cont Hosp Ep.

19:107-109, 1997)。また、家族性高コレステロール血症のLDL受容体遺伝子検査、微量癌組織からの癌抑制遺伝子P53異常スクリーニング法を病院検査室で実施できるようになりました。

(2) 新しい診断マーカー開発

(A) 慢性関節リウマチの新規自己抗体の発見と臨床応用

関節破壊の強い慢性リウマチ患者血清には、骨芽細胞に対する自己抗体が存在することを発見しました。この反応抗原をクローニングしたところ、変性アルドラーゼであることがわかりました(Ann.Rheum.Dis 58:169-174,1999)。骨破壊進行期の慢性リウマチ患者血清中で高値を示すことより、今後、慢性関節リウマチの関節破壊診断マーカーとして臨床応用することを考えています。

(B) 血管新生の病態診断と血管内皮増殖因子(VEGF)

血管内皮増殖因子(VEGF)は最も強力な血管新生因子と言われていますが、同時に血管透過性亢進因子でもあり浮腫の病因ともなります。私たちは、血管新生と浮腫を特徴とする形質細胞腫、POEMS症候群がVEGF異常産生病であることを見だし、VEGF測定により本疾患の診断と病態把握ができることを明らかにしました(Lancet 347:702,1996)。また、川崎病の血管病変や若年生慢性関節リウマチの関節症状にVEGFが関与することなども明らかにしました。

Ⅲ. 現在進行中の研究プロジェクトについて

1. 宇宙科学：無重力で誘導されるタイプ1筋萎縮関連転写因子クローニング

私のライフワークである運動器の分子病態研究を進展させるため、アメリカ航空宇宙局(NASA)と連絡をとり、毛利宇宙飛行士の次のスペースシャトルに搭乗させた宇宙飛行ラットのサンプルを入手しました。その傍脊柱筋を検討した結果、無重力に14日間暴露されると抗重力筋にタイプ1筋萎縮が生じることを確認しました。この萎縮は寝たきりの患者さんに発症する萎縮と同様と考えられます。そこで、タイプ1筋萎縮に関連する遺伝子

を見つけだす計画をたてました。differential display法を用いて解析したところ、42個の遺伝子を明らかにしました。無重力下に暴露されると、生体がストレスに应答し、ヒートショックタンパク(HSP70)が増加し、筋肉内にミトコンドリア代謝が活発になることと、筋アルドラーゼ、筋アンキリン1等の筋由来タンパクが低下することが解明しました(FEBS Lett.477:135-140,2000)。とくに無重力でmyocyte enhancer binding factor(MEF) 2Cという筋肉特異的転写因子が減少していることに注目しています。MEF2Cは筋肉分化課程で筋管形成など筋成熟や心臓発生に重要な転写因子です。私たちはMEF2Cがタイプ1筋萎縮責任転写因子ではないかと考えており、現在、その発現系構築などを含めた遺伝子機能解析を進めています。また、いままでに報告のない未知の遺伝子も見つかっております。本マウスのサンプルは本講座に持ってきておりますので、誰かご興味をもたれた方がいらっしゃいましたら是非、共同研究をお願いいたします。

2. 核酸医薬品の創薬による遺伝子治療開発

私は先述しましたように、米国スクリプス研究所留学時代に、アンチセンス核酸を用いた遺伝子発現制御法を学びました。帰国後、成人T細胞白血病病因ウイルスHTLV-Iに対する遺伝子治療法開発に取り組み、HTLV-I tax/rex RNAを切断できるルボザイムの分子設計に成功し、感染細胞における効果を確認しました(J.Biol.Chem 272:27099-27106,1997)。また、肝臓癌における血管新生に癌細胞が恒常的に産生するインターロイキン8(IL-8)が関与していることを明らかにしました。IL-8プロモーター活性化解析を行うと、-147から-142bp領域に転写因子Ets familyの1つであるPEA-3が作用していることを見いだしました(BBRC279:166-171,2000)。現在、このPEA3を肝臓癌細胞核内で捕獲できる遺伝子医薬品”デコイ”を開発中です。本学部は全国で唯一の医学部・薬学部が一体となっている特徴があると理解しています。是非、本学の理念に則り創薬プロジェクトにも参加したいと考えております。

IV. ポストゲノム時代に対応できる病院検査部構築構想

(1) Evidence-based Medicineの担い手としての検査部構築：病院検査部が臨床サイドから依頼のあった検査データを機械的に提供するだけの機能しかもたないのであれば、検査の自動化が進む中で、大学病院の検査部の存在意義は減少すると考えます。そこで、私は検査部が診療支援の一翼を担い、診療、診断、治療方針決定に関わる情報までをトータルに迅速かつ正確に提供できる付加価値の高い検査システムを構築する必要性を感じています。

(2) 診断・治療支援システム構築：以上の理念に基づいて検査部運営を行ってゆきたいと考えています。私自身、鹿児島大学検査部副部長として検査部の内部組織改革に取り組み、自動搬送システムに加え、検体測定検査、採血準備システムなど検査部分析機器群をコンピューターネットワークLANで結び、この検査情報システムを病院情報システムと直結する総合臨床検査システムの構築を行ってきました。このシステムで検査のオーダリングから検査結果報告までの迅速化と合理化を実現しました。さらに蓄積された検査情報はコンピューターにより処理、計算できるため、診断、診療ロジックも開発できる環境を整備しました。医薬大検査部においても、医療情報部がすすめている電子カルテ化と連動して、検査情報を迅速に診療に提供できる診断支援システムを構築してゆきたいと考えております。

(3) 医療経済改善の視点に立った検査部構築：平成12年から保険診療報の中に「検体検査管理加算」として、入院患者1人あたり1か月に220点が認められています。この加算のためには1) 専門検査医の存在、2) 緊急検査を含めた24時間検査体制の確立、3) 検査制度管理の充実、4) 検査適正利用のための委員会設置などの条件が課せられています。今後、検査部には従来以上に診療支援機能の充実と質の高いサービスを効率よく提供でき、かつ病院経営に反映できる検査部構築がますます求められていると考えます。そのためには、病院運営管理者としての検査部長の指導的役割が今まで以上に要求されていると肝に銘じているところ

であります。

V. 最後に (将来展望)

臨床検査医学は「古来、「経験と勤」によって行われていた診断と治療を科学的、客観的に展開するための方法で、緒検査により生体情報を得、その活用により、診断と治療を支援するシステム」と定義できます。アメリカでは病理医をanatomical physician (AP)、臨床検査医をclinical physician (CP)として区別され、病院が大規模になればなるほど臓器別診療を横断的で結びつける診療各科の「扇の要」の役目をする重要な職種です。しかし、日本ではまだ、その存在価値の認識が低く、全国でも臨床検査専門医の認定を受けている方が500人少々しかいないのが現状です。

私の夢は、地域医療に根ざした臨床検査医学を構築することにあります。検査データの蓄積と解析を通じていかに地域医療に貢献できるか挑戦してみたいと考えています。そのため、私は富山医科大学に赴任したとき、4つの目標を立てま

した。すなわち、①病院検査部の運営に全力を注ぎ、検査を通して地域医療情報ウェブを構築する。②医学教育中核に検査部を据え、医学生教育のみならず地域の臨床検査技師研修の場となる付属病院検査部を構築する。③CPを多数育成する。④後世に残る検査法を創る。以上であります。

(図1)に私が考えている病院検査と臨床検査医学講座の将来構想を掲げておきます。講座では新しい検査法の研究開発を中心に行い、検査部では「独立行政法人化」移行後を睨んだ業務改革と高度先進医療に対応すべく「オープンラボラトリーシステム」の構想を持っています。この1年間で実行・具体化できたことは①患者サービス向上を目指した検査業務の充実：24時間検査体制の確立と特に輸血と感染症業務の24時間検査技師試行。②検査情報の学内外配信：ホームページを充実し、全国の検査技師や市民とメールで情報を交換する。(興味のある方は<http://www.toyama-mpu.ac.jp/hp/ella/index.htm>をご覧ください。)②技師教育の充実：毎週の英文論文抄読会、症例

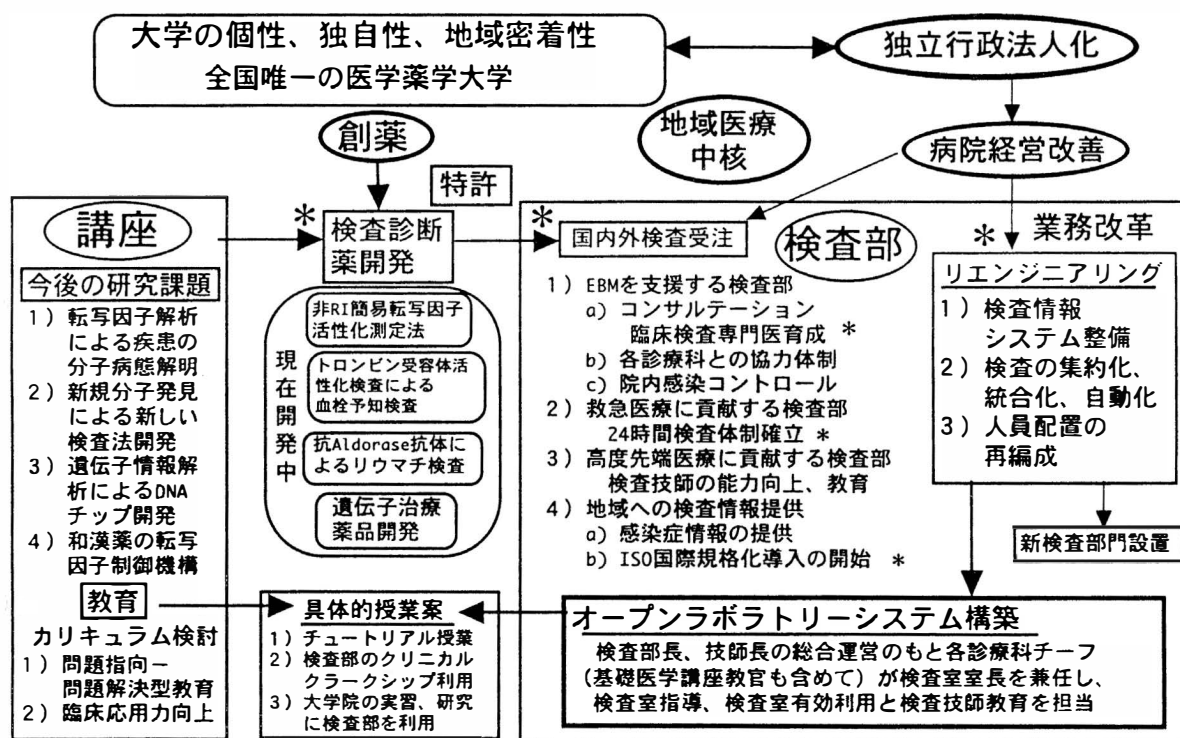


図1 ポストゲノム時代の富山医科薬科大学臨床検査医学講座・病院検査部の将来構想

ポストゲノム時代における新しい検査部・臨床検査医学への挑戦

検討会，研究課題検討会の実施。③医学教育への参加：少人数（2－3名）1週間単位で1年間休まず臨床検査基本手技修得実習（採血からサンプリング・血清分離・生化学検査まで，末梢血，骨髓検査，グラム染色を中心とした細菌検査，血液型とクロスマッチ，心電図・エコー・脳波・呼吸機能など生理検査）の実施。④研究体制確立：講座の研究室を分子生物学ができるよう機器を整備し，この4月から大学院生2名〔平成14年度から待望の臨床検査医を目指す新入局員が2名（1名は鹿児島大学卒で鹿児島大学病院で研修中）入局

してくれました。〕がきてくれましたので，和漢薬研究所との共同研究で漢方薬の転写因子調節機構解析，整形外科との共同研究で軟骨再生医学，検査企業との共同研究で検査室でできる転写因子活性化測定法確立に対して研究を開始しました。

多くの方々のご援助を受けながら，大学独立法人化や大学統合化といった荒波を乗り切って，医薬大発展のため前進してゆきたいと考えております。今後ともご指導の程，何卒よろしくお願い申し上げます。