

ニューズ

VOL. 34 NO. 4 2004. 3. 25

遺伝子診断・治療の是非を巡って

豊岡 照彦

ヒトゲノムの全配列の発表後、その知的資産を如何に生かすかが問われている。大多数の日本人が真っ先に思い浮かぶのはプライバシーの保護、特に疾患関連遺伝子を有する事が判明すると結婚や保険などで不利な扱いをうけ、差別の元となる点であろうか？ 特に遺伝子情報は本人だけでなく、係累にも広く、また子孫にも及ぶことから、データの扱いには非常に慎重であるべき事は当然である。また疾患とは言えなくとも、例えば遺伝子の多型性と知能とが相関しそうな場合も、ナチスドイツ時代の選民思想のように悪用されかねない。こうしたネガティブな面だけでなく、遺伝子の多型性に基づいて、確実に有効な薬の選択などに利用して、逼迫する医療経済の救世主ともなるポジティブな面も評価されるだろうか。

小生の専攻する循環器領域では、学生の突然死予防は大きな命題の一つである。実際、一昨年も駒場の体育実技中に学生が1人亡くなり、大学全体に大きなショックをもたらした。経験的に若年者の突然死は、米国のバスケットボール選手にも見られるように、不整脈を発生しやすい肥大型心筋症などの心疾患が多く、中・高年の脳出血や脳梗塞など脳血管疾患に起因する場合と対照的である。しかし全ての肥大型心筋症の症例が突然死する訳ではなく、良性と悪性の遺伝子多型も報告され、悪性の場合には積極的治療で予防可能である。当研究室では国内8学会の勧告とHelsinki宣言など医療のモラルを遵守し、更に後で説明するデータの連結性を遮断した上で、突然死候補の遺伝子診断の許可を学内の倫理委員会から頂いた。その結果、予想もしなかった結果が出た。即ち、ミトコンドリア遺伝子の変異により心筋症を来す事は従来から知られていたが、この原因遺伝子とは全く別の、従来Dループと呼ばれ、疾患と関係なく、民族の由来を探る際に人類学の領域で用いられてきた部位の多型性とミトコンドリア心筋症の一部に強い相関が示された。これは現在、無縁と思われるミトコンドリア心筋症の患者さん達が実は共通の先祖を持つ、つまり、患者さんのルーツは共通である事が示唆される。この独特のDループの持ち主は全例が日本人で、韓国や中国の方にも協力頂いて検討したが、全く見つからなかった。

前述の「データの連結性を遮断」とは遺伝子解析を行う際に、遺伝子の提供者と、得られた遺伝子配列が誰のものか特定できなくする操作を言う。この結果、遺伝子変異を有する人が集団の中で、どの程度存在するか推定できるので、将来の疾病対策など医療行政に役立つメリットと遺伝子の提供者を特定できないため、個人の予防や治療に直接用いる事はできないデメリットがある。患者さんには知る権利も、知らないでいる権利も保障する必要があり、熟慮した判断なら第三者が介入すべき事ではない。遺伝子診断の一段階として保守義務を全うするには、こうしたアプローチも評価すべきである。ただ、今後、遺伝子情報も考慮して、個体差に基づいたtailored medicineを目指す時は、新たに真摯な議論を行う必要がある。

(保健センター所長・医学部器官病態内科)

研究紹介

奄美大島からの贈り物

福 沢 世 傑

奄美大島といえばハブ、黒糖焼酎、大島紬、維新前夜西郷どんが流された島といったことがまず連想されよう。珊瑚礁の上に浮かぶ奄美空港に着陸シタラップから出ると生暖かい南国の風が迎えてくれる。さとうきび畑の中を北へ車で10分くらい走ると、忽然と難攻不落の要塞のような建物が見える。「あやまる岬」に建つ国民宿舎である。その真下が飛行機の窓から見えた珊瑚礁である(図1)。はじめて採集にこの地に来た時からこの風景は変わっていない。国民宿舎の食堂で郷土料理の鶏飯のうまさに天然物化学の楽しさ、面白さを味わった。海に棲む生物が作り出す生理活性物質を見つけ出す「海洋天然物化学」と呼ばれる研究分野に入ったのも宝探していろいろな所に行けることが一番の動機であった。中でも海綿のような岩にへばりついていて動かない生物は魚などに食べられないことから何か毒のようなものを生体防御として持っており、日本近海で干潮時の磯採集やスキューバダイビングでいろいろな生物を採集しては研究してきた。初めて奄美の地を踏んだ1992年からちょうど10年、リーフ先端の太平洋の荒波が砕け散る間に造礁珊瑚に覆い被さるようにして灰色のスナギンチャク (*Zoanthus* sp.) が昔と変わらずそこにいた(図2)。この無脊椎動物にはノルゾアンタミン(1)に代表される一連のアルカロイドが大量に含まれていて湿重量の0.1%にも達する。当時、天然物化学は抗腫瘍性、抗菌性などの毒性スクリーニングで医薬品のリード化合物を天然から探索することが盛んに行われていた。ノルゾアンタミン類は従来に無い新規な骨格を持ちながら、ほとんど毒性が見られず何に役立つのかわからなかった。たまたま隣の研究室の研究員が骨粗しょう症関連の研究をしてい



図1 あやまる岬眼下に広がる珊瑚礁
画面中央、長方形のコンクリート栈橋の両側は珊瑚礁の凹みを利用した天然のプール。子供が泳いでいる様子がかがえる。



図2 スナギンチャク (*Zoanthus* sp.)、画面中央の造礁珊瑚の上に覆い被さっている灰色の生物 (白枠内)

たので、卵巣摘出した骨粗しょう症モデルマウスにノルゾアンタミンの塩酸塩を投与したところ、子宮重量の増大を伴うことなく、骨重量および骨強度増大作用があることを見いだした。すなわち骨粗しょう症治療薬としての道が開けたのである。しかし実際に医薬品としての応用を考えた場合、安全性、副作用の詳細を明らかにせねばならず、分子レベルでの活性発現メカニズムを調べる必要がある。マウスへの投与実験をふまえてマクロからミクロの視点で分子レベルにおける本質的な作用機序へと迫る手法で *in vivo* のレベルから *in vitro* のレベルに一段下げて細胞レベルでの実験系を組み立てた。骨代謝は骨形成と骨吸収のバランスの上に成り立っており、骨芽細胞と破骨細胞にノルゾアンタミンを投与し、増殖および形態変化を観察した。数種ある骨芽細胞株のうち、副甲状腺ホルモンに感受性があり、活性型ビタミン D_3 受容体を持ち、骨形成に関わりのあるサイトカインの一種である TGF- β の産性が確認されているヒト上皮性骨芽細胞 Saos-2 を培養した。そこへノルゾアンタミンを投与したところ、接着、増殖促進活性が見られ、24時間後にはノルゾアンタミンを投与しないものに比べ約1.5倍の細胞密度になることを見だし、骨代謝にかかわる何らかの増殖因子に相互作用する知見を得た (図3)。現在、Saos-2 に発現が確認されている受容体に対する結合活性試験を進めるとともに、培養細胞からトリチウム標識体を用いた標的分子のクローニングを進めている。ノルゾアンタミンのトリチウム標識体はケトンに $NaB[{}^3H]_4$ で還元することによって調製した。この反応は三重水素ガスの発生を伴うので日本原子力研究所東海研究所にて行った。

またノルゾアンタミンの化学構造から考察してみると、コレステロールとの類似点が多く見られる。ともにクロロホルムに良く溶けメタノールで結晶化する。分子の形も類似している。骨代謝に関与する女性ホルモンの一つである 17β -エストラジオール (2)、活性型ビタミン D_3 (3) もこれと同様である (図4)。つまり微妙な構造の相違が受容体への結合に影響を及ぼすことで骨代謝を正常に戻すのではないかと考えることができる。一方、真核生物の膜脂質はリン脂質を主成分としてコレステロールなどの脂溶性分子が混在することにより、膜の裏打ち、流動性をコントロールしている。ノルゾアンタミンの性質がコレス

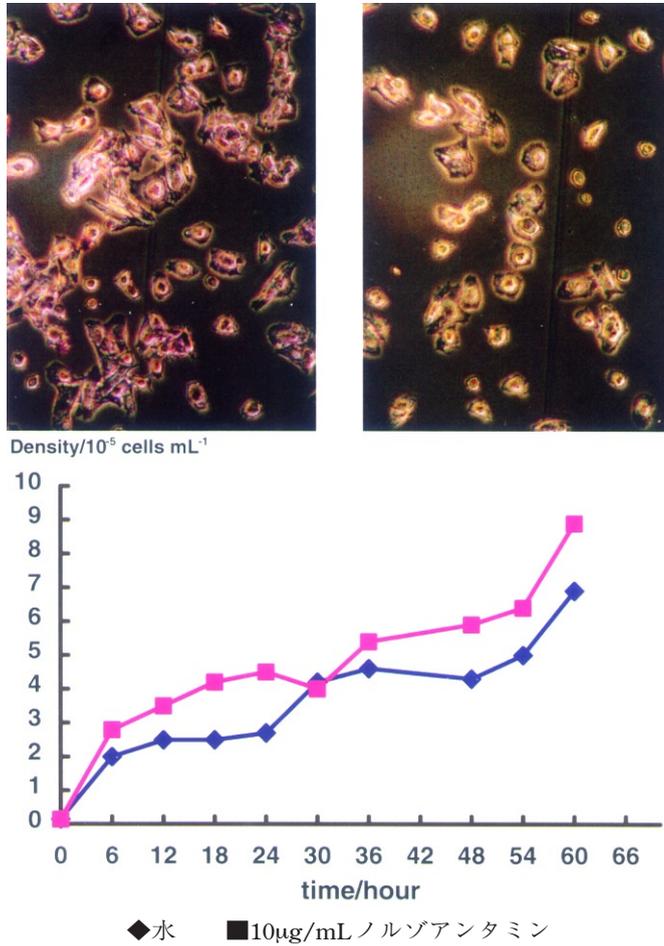


図3 6時間後における細胞の様子(写真)と細胞増殖の時間変化
左の写真がノルゾアントミンを投与したもの。グラフは細胞増殖に及ぼす影響。

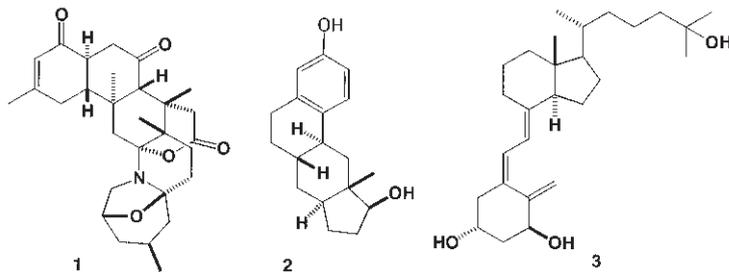


図4 ノルゾアントミン(1)、17 β -エストラジオール(2)、活性型ビタミンD₃(3)の構造

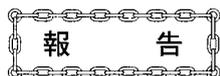
テロールに近いことと湿重量の0.1%もの含有量を考え合わせると、細胞骨格すなわちスナギンチャク生体膜の主要構成成分の一つであるとの仮説がたてられる。そしてステロイドホルモンには無い特徴として窒素原子が存在することが挙げられる。このため塩酸塩にすると水に可溶となり、細胞への投与が非常に容易となる。医薬品開発の立場から見ると溶解性を向上させたことにより治療効果が大幅に向上した例は枚挙に暇が無い。

人類から見ると海産無脊椎動物は棲む世界も進化的にも全くかけ離れた存在である。それらは我々の想像を超えた奇妙な構造の化合物を二次代謝産物として産生し、あるときは薬としてまたあるときは毒として我々の身のまわりにやって来る。実際に天然の動植物を採集に出かけ、発見そして各種スクリーニングにより活性本体を単離した次にはその意外な生物活性の謎、言い換えれば種を越えた神秘を解き明かしたいと天然物化学者であるならば誰しも思うことであろう。そういった意味ではノルゾアンタミンはまさに「奄美大島からの贈り物」である。

参考文献

- 1) Fukuzawa, S.; Hayashi, Y.; Uemura, D.; Nagatsu, A.; Yamada, K.; Ijuin, Y. *Heterocyclic Commun.* **1995**, *1*, 207-214.
- 2) Kuramoto, M.; Hayashi, K.; Yamaguchi, K.; Yada, M.; Tsuji, T.; Uemura, D.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 771-779.
- 3) Yamaguchi, K.; Yada, M.; Tsuji, T.; Uemura, D. *Biol. Pharm. Bull.* **1999**, *22*, 920-924.

(大学院理学系研究科化学専攻)



平成15年度受託研究等の受入について

平成15年12月26日現在

区 分	受託者及び寄附者	研究課題または寄附目的・条件	受入金額(円)	受入教官
奨学寄附金	(財) 守屋育英会	アイソトープ研究助成	500,000	助手 大矢恭久
奨学寄附金	(財) 緑の地球防衛基金	地球環境化学および放射化学に関する研究	1,841,000	教授 巻出義紘
奨学寄附金	(財) 緑の地球防衛基金	地球環境化学および放射化学に関する研究	1,761,000	教授 巻出義紘



平成16年度新規放射線取扱者 全学一括講習会のお知らせ

業 務 掛

新規に放射線やRIを取り扱う場合は、まず所属部局の放射線管理室または放射線取扱者担当の事務掛に「放射線取扱者登録申請書」を提出し、取扱開始前に放射線取扱者特別健康診断を受診し、RI教育訓練を終了する事が必要です。RI教育訓練は各部局で行われる部局講習会とアイソトープ総合センターで開催される全学一括講習会の両方を受講しなければなりません。講習会の案内は、「登録申請書」の提出者に配布されますので未提出者は原則として講習会を受講できません。平成16年度の開催は以下の通りです。

◎RI コース日程* (1日目講義) (2日目実習)

- 第114回(A) 平成16年 5月10日(月)、11日(火)
- 第114回(B) 平成16年 5月10日(月)、12日(水)
- 第115回(A) 平成16年 5月26日(水)、27日(木)
- 第115回(B) 平成16年 5月26日(水)、28日(金)
- 第116回(A) 平成16年 6月22日(火)、23日(水)
- 第116回(B) 平成16年 6月22日(火)、24日(木)
- 第117回(A) 平成16年 7月20日(火)、21日(水)
- 第117回(B) 平成16年 7月20日(火)、22日(木)
- 第118回(A) 平成16年10月 7日(木)、 8日(金)
- 第119回(A) 平成16年12月 6日(月)、 8日(水)

◎英語RI コース日程*

- 第14回 平成16年12月 7日(火)、 8日(水)

* RI コースは1日目が講義で、2日目に実習があります。

◎X線コース日程(講義のみ)

- 第84回 平成16年 5月13日(木)
- 第85回 平成16年 5月19日(水)
- 第86回 平成16年 7月16日(金)
- 第87回 平成16年12月 2日(木)

◎英語X線コース日程

- 第11回 平成16年12月 2日(木)

◎診療放射線コース**

- 第31回 平成16年度未定

◎核医学コース**

- 第18回 平成16年度未定

**診療放射線コースと核医学コースの日程は検討中です。

(アイソトープ総合センター)

●センター日誌

平成16年1月 5日

平成15年度第Ⅲ期共同利用開始

3月12日

平成15年度第Ⅲ期共同利用終了

教育訓練の実施

平成16年1月22日～30日(4日間)

工学部システム創成学科学生実習

1月26日～29日

理学部生物化学科学生実習

2月23日～24日

教養学部(医学部医学科進学予定者)学生実習

●委員会だより

○運営委員会

平成16年3月15日(月)開催

○センターニュース編集委員会

平成16年1月22日(木)開催

東京大学アイソトープ総合センターニュース

目 次

巻頭言

遺伝子診断・治療の是非を巡って……………豊島 照彦 1

研究紹介

奄美大島からの贈り物……………福沢 世傑 2

報 告

平成15年度受託研究等の受入について…………… 5

学内RI管理メモ

平成16年度新規放射線取扱者全学一括講習会のお知らせ……………業 務 掛 6

センター日誌…………… 7

委員会だより…………… 7

編集後記

RIセンターニュース編集委員を拝命してはや1年となります。今回、はじめて原稿を依頼されたときはまだまとまった結果が出ていないのでその任に堪えないと思っていましたが、学術専門誌ではないのでより一般の人に平易にわかるような内容でよいとの助言を受け、書いてみました。東京大学に来る機会に恵まれ、自分が学生のときに手がけた化合物の残された課題に取り組めることは幸いに思います。奄美大島も空港から北は昔のままでしたが、昨年行ったときには旧奄美空港跡地(現奄美空港はジェット機就航のため珊瑚礁を埋め立てて建設された)に「奄美の郷」といった展示施設ができていました。しかし美しく広大な珊瑚礁は沖縄ほど俗化しておらず、静かで鄙びた風景は今も変わっていませんでした。

(福沢世傑)