

臨床検査ニュース

第12回

2014年4月

運命は変えられるか？～マイクロRNAと寿命遺伝子

湘南鎌倉総合病院 副院長
検査部長/内科統括部長

小林 修三

最近の医学の進歩にはほんとうに目を見張るものがあります。

我々の循環血中には様々なものが流れています。採血して測定すれば人の寿命まで推定できるという、なんと恐ろしい運命の予測まで出来てしまう時代になってきたようです。さらには、ガンになっていない段階、というより形として出来上がっていない段階（少なくともどんな画像診断でも捉えられない超早期の段階）から診断できるような物質を、末梢血中から容易に診断できる時代に入ってきたようです。

様々な物質はDNAからRNAを経てタンパク質として生成されます。遺伝子とりもなおさずDNA、これは生まれつきに決定された運命ですが、ご存じのように生まれて以降の食生活・運動の有無・ストレスなどの環境の違いによって同じDNAであっても、それから作られたRNAはさまざまな修飾が加わって変化します。そして最終的に違うRNAから最終産物の蛋白が出来上がってきます。これがガンという「蛋白」かもしれません。また、この蛋白の一つがK10tho（クロトー蛋白）です。アンチエイジングなる重要な役割を果たしていることが日本人研究者によって見いだされています。このK10thoを測定することでもいいかもしれません。

なにより、素晴らしいのは、一昔前にはRNAを測定することは大変でしたが、それが簡単に測定キットで測れるようになり、加えて驚くことに最近では循環血中にごくごくわずかにしかないマイクロヴェルの超微量なmicroRNAを測定できるようにもなりました。DNAでガンを診断できないのはおわかりになっていただけたと思います。生後の環境変化によって作られるRNAの違いを循環血中という採取しやすい（場合によって尿・唾液）サンプルから様々なそのガンに特徴的で固有な蛋白をmicroRNAのレベルで測定できるようになったという事実です。今後は、ひとりひとりのデータを積み重ねて、なるほどホントだということを臨床研究によって追跡調査していくことでさらに早期診断の確率が上がっていくことでしょう。

ところで、自分がどれだけ長生きできるか知りたい人？

様々な返事が返ってきそうですね。

長寿になるように働きかけて老化を抑制するとされるSirt1遺伝子（サーチュイン遺伝子）をDNAではなく、RNAのレベルで診断しようとするものですね。ゲノムプロジェクトは実はDNAのどこかの変異（SNP）を調べていましたが、こちらは両親から受け継いだ遺伝子の変異ですよね。運命はそこでは変えられないでしょうが、その後の生活状況如何によってそのDNAからできてくるRNAは変わってきます（変えられます）。サーチュイン遺伝子が活性化していれば老化を抑えてくれます。たとえば、腹七分目やたっぷりの睡眠、あるいは軽めの運動や赤ワインに多く含まれるレスベラトールはこのサーチュイン遺伝子のスイッチをオンにしてくれることがわかっています。最初の検査で低めに出ても（スイッチがオフの状態）大丈夫です。あきらめずに生活を改善しましょう。半年もしないうちに数値が上がりスイッチオンされることでしょう。

どうでしょう、皆さん。この検査を受けようと思う方は当院人間ドックに相談してください。まもなく受付を開始します。

わたくしごとで恐縮ですが、Sirt1は予想通り活性化していません！ストレスから解放されることは到底ないようですから、たとえ酒を控えてもこの数値は上がらないでしょうか？（トホホ）今晚も一杯やろうかしら。むしろストレスからそのひとときでも解放されて良い結果になるかもしれませんね。

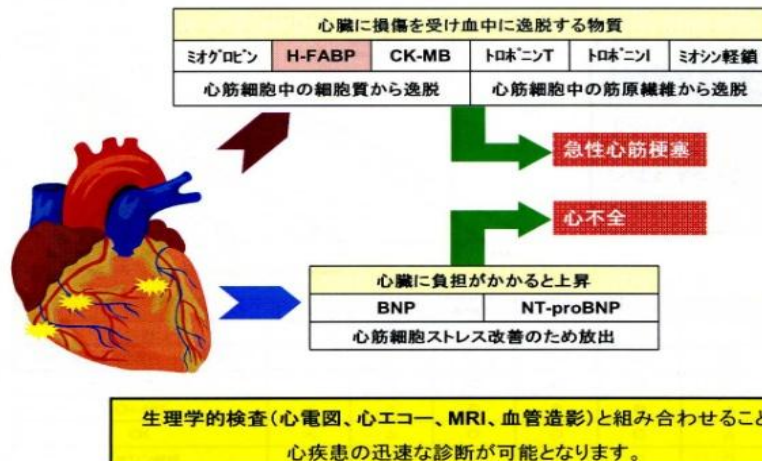


H-FABP-心臓型脂肪酸結合蛋白



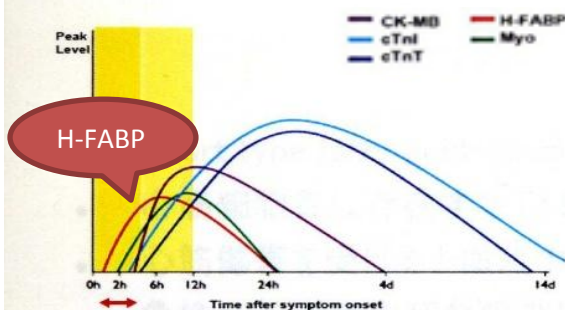
新規測定項目として、H-FABPが3月から始まりました。H-FABPは心筋細胞質内に存在しており、心臓が損傷を受けることで血中に逸脱します。主に汎用されている心筋障害マーカーのうち、H-FABPは特に早く上昇を示すため、急性心筋梗塞（AMI）の早期発見に非常に有用な項目です。

心筋マーカーの特徴



上昇したH-FABPの濃度は、心筋梗塞後24時間で通常のベースライン濃度にほぼ復帰します。ピークアウトが早いことも特徴のひとつです。このため手術後の予後の監視にも用いられています。

急性心筋梗塞(AMI)マーカーと血中ピーク時間



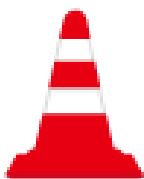
AMI発症後、最も早期にH-FABPの上昇が、ついでCK-MB、トロポニンの上昇がみられ、トロポニンは比較的長時間高値を示す。

～その他のメリット～

- ・ 報告時間が早い！
(CK-MB等、生化学と同じタイミング)
- ・ 採血管を生化学と共有できる
- ・ トロポニンと同時に算定可能
- ・ ランニングコストが安価

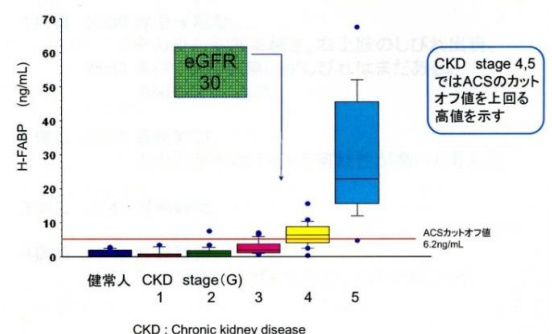
	<2h	2~4h	4~6h	6~12h	12~24h	24h~72h	>72h
ミオグロビン*	○	○	○	○	○	△	X
心臓型脂肪酸結合蛋白(H-FABP)*	○	○	○	○	○	△	X
心筋トロポニン*	X	△	◎	◎	◎	◎	◎
CK-MB	X	△	◎	◎	◎	△	X
CK	X	△	○	○	○	△	X
ミオシン軽鎖	X	△	○	○	○	○	○

◎：感度、特異度ともに高く診断に有用である
○：感度は高いが、特異度に限界がある
△：感度、特異度ともに限界がある
×：診断に有用でない



但し、H-FABPは腎臓で代謝されるため、腎機能の影響を受けます。腎疾患のある患者様の場合は、高値を示すことがありますので、気をつける必要があります。

腎機能(GFR区分)と血中H-FABP濃度の関係



CEAの施設間差・試薬間差

表1 CEAおよびCEA類似の反応性を有する物質
(黒木 Prog Med 1991;11:155-167 改)

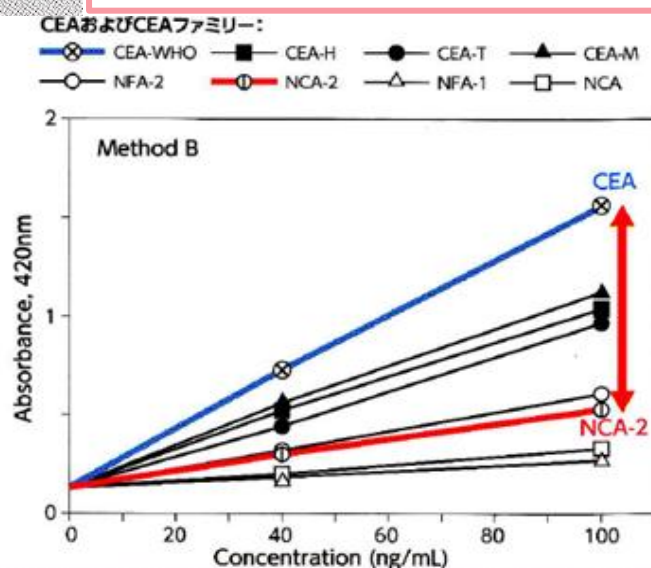
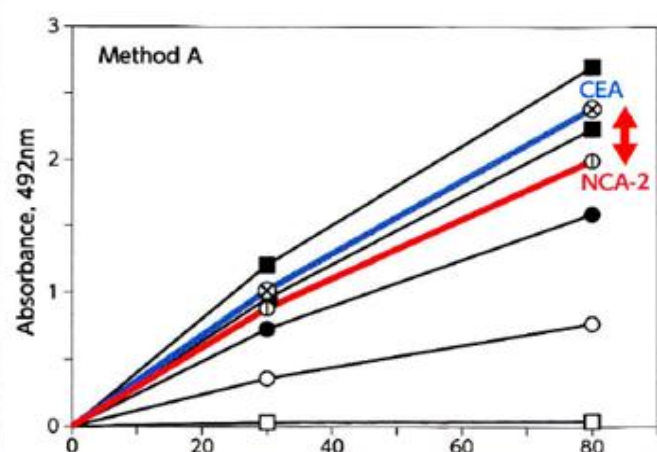
抗原	局在組織	分子量 (Da)	糖含量 (w/w%)
CEA	各種腫瘍組織	180K	50~60
NFA-2	成人糞便	170K	47
NCA-2	胎便	170K	46
NFA-1	成人糞便	20K	13
NFCA	成人糞便	90K	?
BGP-I	胆汁	90K	41
NCA	肺、脾臓、単球、顆粒球	160K、120K、114K、110K、100K、97K、95K、90K、85K、80K、75K、58K、55K、50K、48K	20~30
PSβGs (=SP1)	胎盤、妊婦血清顆粒球、各種腫瘍組織	90K、72K、64K、54K、42K	30

CEA: carcinoembryonic antigen NFA: normal fecal antigen NCA: nonspecific cross-reactive antigen
BGP-I: biliary glycoprotein-I PSβGs: pregnancy specific β1-glycoprotein

最近ではCEAも院内項目として、よく目にするデータのの一つであると思います。

そのCEA、紹介開業医からの値と当院のデータと差があるなんてこと、ありませんか？ それは試薬によって**CEAファミリー**のどこを捉まえるのかという味付けが違うからなんです。その抗原認識部位（エピトープ）はメーカーサイドも**企業秘密**とのことで教えてはいただけませんでしたが、公表されている範囲では、**AIA（東リ）はCEAのみ**を、**Architect（アボット）はCEAとCEAファミリー**を測定しているとしています。当院では現在、AIAで測定していますので、**CEAのみ**を捉えているという事になります。

図2 キット間におけるCEAファミリーとの反応性
(黒木 Prog Med 1991;11:155-167 改)



CEAとCEAファミリーの解説

CEAは免疫グロブリンスーパーファミリーに属する糖蛋白質で、668個のアミノ酸で構成され、その28カ所にアスパラギン結合型糖鎖が結合しうる部位をもつことが報告されています。またCEAには、肺や脾臓などのNonspecific Cross Reacting Antigen (NCA)、胎便中のNCA-2、成人糞便中のNFA (Normal Fecal Antigen) -1、NFA-2といったCEAと類似の反応性を有する物質が数種類あり、それらが**CEAファミリー**と呼ばれています。

上の図はある2つの試薬のCEAファミリーとの反応性を見たものです。2つを比較するとNCA-2に対する反応性が大きく違うことがわかりますね。





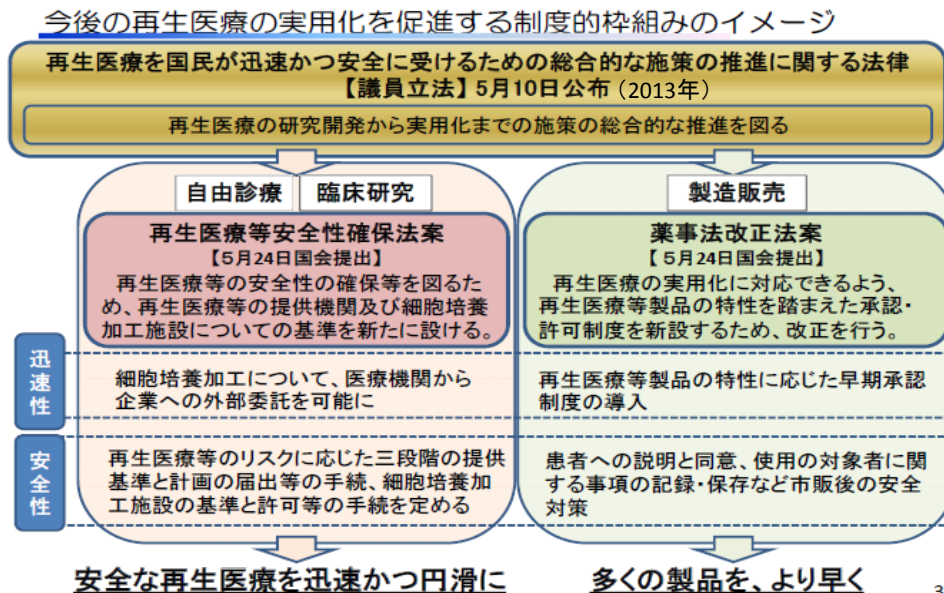
<<再生医療に関する法律について>>

2013年5月に再生医療推進法が議員立法で公布され、この法律を基に再生医療新法(再生医療等の安全性の確保等に関する法律)と薬事法改正法が2013年11月に成立し、2014年6月頃に施行されます。これによって、本格的に再生医療がスタートされようとしています。

再生医療新法では、いままでの「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(以下「ヒト幹指針」)を基本として、再生医療が迅速かつ安全に行われるために、様々な基準が定められます。また、細胞培養加工が外部委託できるような仕組みも加えられ、CPC(cell processing center)がない施設でも再生医療が行えることになります。ただし、受託する企業や医療機関はこの法律に基づいて許可または申請をする必要があります。この法律によって、「ヒト幹指針」は廃止される予定です。

薬事法改正法では、医薬品・医療機器のほかに再生医療等製品という名称が加えられ、迅速な承認ができるようなものになっています。今後、再生医療を行ううえで、この法律を十分に理解して、しっかりとした審査を受けなければなりません。

当院でもさまざまな再生医療・細胞治療ができるように支援できればと思います。



<<再生医療認定医および臨床培養士について>>

上記の法律に伴って、日本再生医療学会は再生医療認定医および臨床培養士の制度を導入することになりました。早速、2014年3月に必須受講のセミナーが開かれ、参加してきました。1100名ほどの参加者で、そのうちの60%が医師、残りの40%が医師以外(研究員など)だったそうです。今年の受講を目標に、努力していこうと思います。

<<再生医療に応用できる技術～徐放化ゼラチンハイドロゲル～>>

2014年3月に日本再生医療学会総会が京都で開かれ、いろいろな領域での再生医療の可能性を勉強してきました。なかでも再生医療・治療に応用できると思われるのは、メドジェル社が販売している生理活性物質徐放剤「MedGel®」です。これは、京都大学再生医科学研究所 田畑泰彦教授の研究成果を基に開発されたゼラチンベースの生理活性物質の徐放用ハイドロゲルです。ゼラチンに架橋をかけて水不溶化させたもので、静電的相互作用力などを中心とする分子間相互作用により生理活性物質を保持し、約2週間かけて徐々に放出(徐放)します。

サイトカインを用いた組織の再生誘導などを用途として、b-FGFとの併用で下肢虚血治療やIGFとの併用で鼓膜再生治療などが研究されています。

* 総説

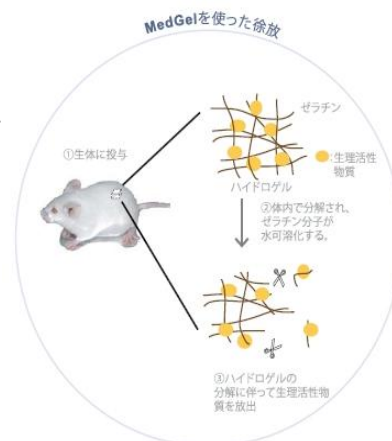
Tabata Y. Significance of release technology in tissue engineering. Drug Discov Today. 2005 10 (23-24): 1639-46.

* 原著

Tabata Y, Nagano A, Ikada Y. Biodegradation of hydrogel carrier incorporating fibroblast growth factor. Tissue Eng. 1999 (2): 127-38.

Yamamoto M, Takahashi Y, Tabata Y. Controlled release by biodegradable hydrogels enhances the ectopic bone formation of bone morphogenetic protein. Biomaterials.

4 2003 24 (24): 4375-83.



脂肪肝って放っておくと危険？！

肝臓の機能障害の原因は様々あります。B型、C型肝炎のようなウイルス性、飲酒によるアルコール性、自己免疫性、薬剤性や代謝性などです。

これらの原因が否定され、かつ肝臓の組織所見にて肝臓への脂肪沈着が認められる病態を非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD:non- alcoholic fatty liver disease)と言います。アルコールが原因で脂肪肝を来すことは従来より知られていたわけですが、このNAFLDはアルコールが関係しないことが特徴です。そして、このNAFLDの中には、肝細胞の脂肪沈着のみを認める単純性脂肪肝(simple steatosis)とは別に、肝組織に炎症や線維化を来し、肝硬変や肝臓癌に至るものがあることをご存知ですか？

これは、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH:non-alcoholic steatohepatitis)と呼ばれます。

NASHはNAFLDの重症型であり、脂肪肝から肝硬変まで発展することもある、進行性で致死的な疾患です。

NASHはNAFLDの約10%を占めます。

＜メタボリックシンドロームと関連＞

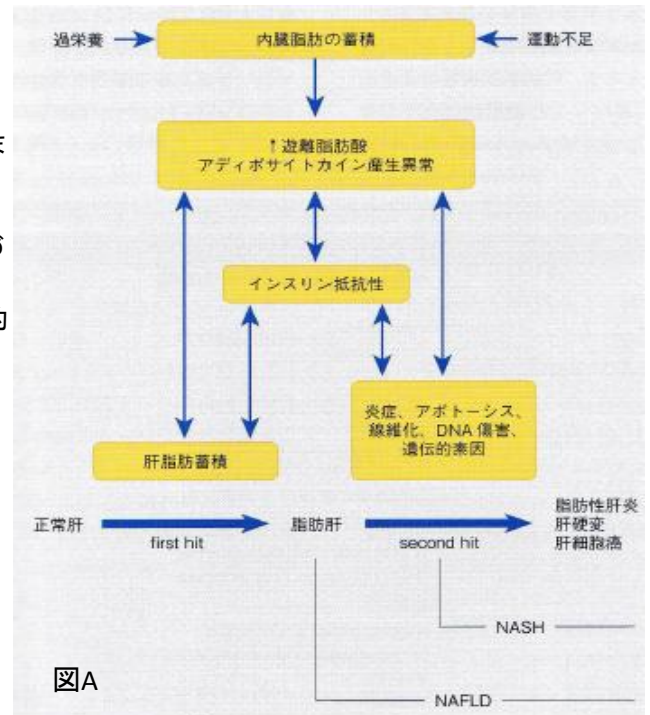
我が国のドック健診の受診者では、20～30%が脂肪肝を伴っています。男性では30歳代から20%を超え、女性では45歳以上で徐々に増加します。脂肪肝の患者の70%以上は、BMI25以上の肥満を伴います。脂肪肝患者における、メタボリックシンドロームの診断基準に基づく異常頻度は、脂質異常症、高血圧、空腹時高血糖でそれぞれ約50%、30%、30%であり、メタボリックシンドロームと診断される率は約30%とされます。

このことから示されるように、NAFLD、NASHは生活習慣病の肝臓における表現型と言われます。

＜発生機序＞

肥満や糖尿病、脂質異常症、高血圧症、急激な体重減少や飢餓状態などが原因とされます。

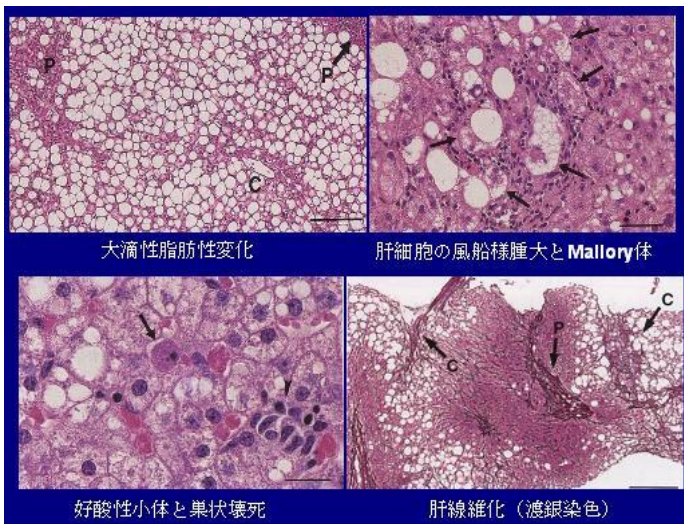
詳細なメカニズムは解明されていませんが、上記の原因に伴う脂肪肝がまず発症し(first hit)、腸内細菌叢などが関与しつつ何らかの形で酸化ストレス(second hit)が肝細胞に加わるというtwo hit理論が注目されています。(図A)



検査所見

診断には病理組織学的な所見が必須とされます。他、超音波検査などの画像検査や血液検査でも異常を示します。

病理検査



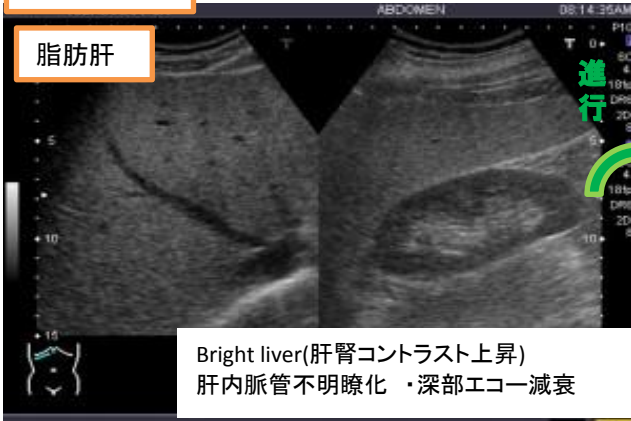
血液検査

- ・持続的トランスアミナーゼ高値(ALT>AST)
- ・繊維化マーカー上昇
(ヒアルロン酸、IV型コラーゲン)
- ・フェリチン高値

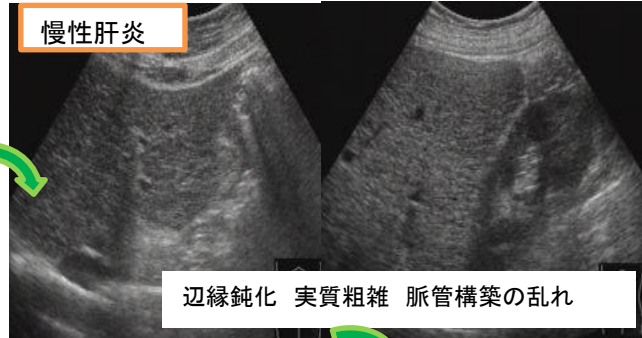


超音波検査

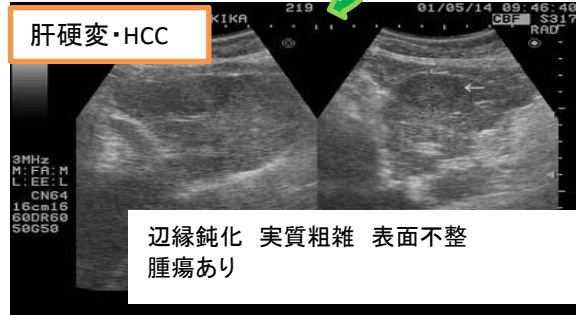
脂肪肝



慢性肝炎



肝硬変・HCC

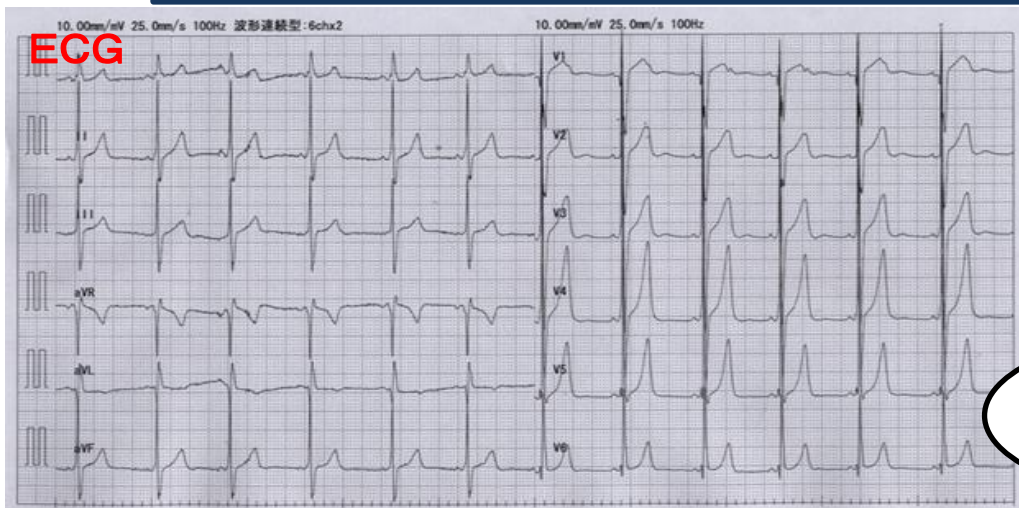


最近では、超音波の減衰量から脂肪の沈着量をみたり、せん断波を用いて組織の硬さを評価する装置も出ています。

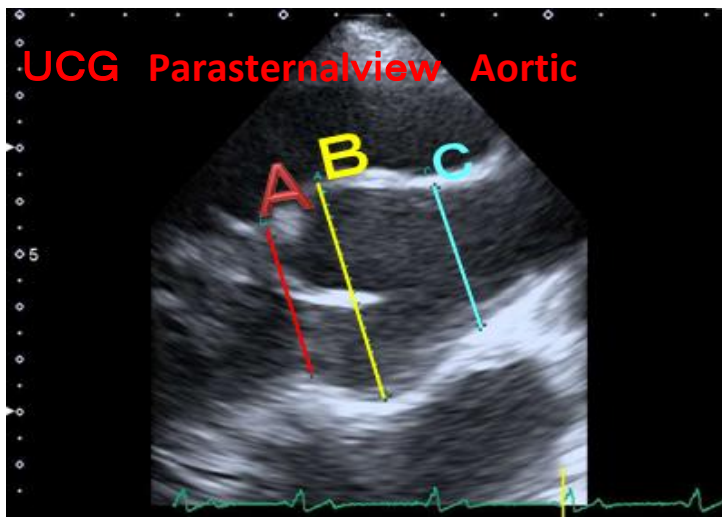
NASHは、現代社会の生活習慣の偏りによって増加してきた疾患ですが、未だ、効果が証明された薬などはありません。
NASHに至っていない脂肪肝の段階で、生活習慣の改善や減量などを開始することはもちろんですが、定期的にエコーや血液検査などを受け、進行を早期に発見することが重要です。
脂肪肝と甘く見ていると、実はひっそり危険な状態に進行しているかもしれませんよ！

今年度一発目はこんな問題！わかりますか？

- * 10代 男性
- * 他院より心雑音精査にて当院循環器受診

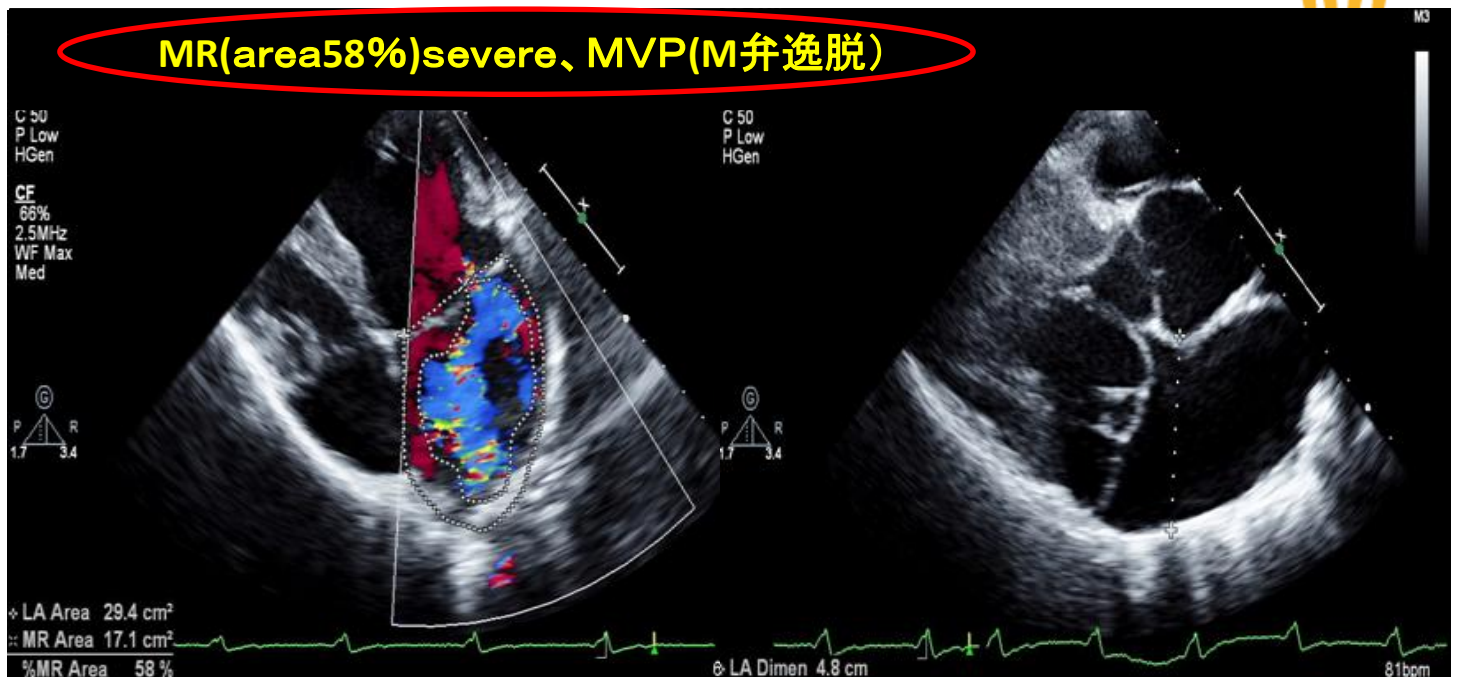


R波増高
デルタ波→WPW?



A: 27mm B: 40.5mm C: 27.5mm

◎UCGでバルサルバ洞径40.5mm拡大



※身体所見※
男性、10歳代、高身長

◎回答◎
Marfan's syndrome (マルファン症候群)
弾性線維の形成に関与するフコグリシン I 遺伝子異常による常染色体
優性遺伝疾患。
結合組織の異常により骨格、眼症状、心血管疾患などの症状がみられる。血管
壁の結合組織が弱い場合血管内の圧力により少しずつ大動脈が拡大しARやさら
に血管壁解離によるDAの起こりうる危険性が高い。
身体所見: 高身長、クモ状指趾、漏斗胸、長い手足、関節の過伸展
UCG所見: AAE, AR, DA, MVP



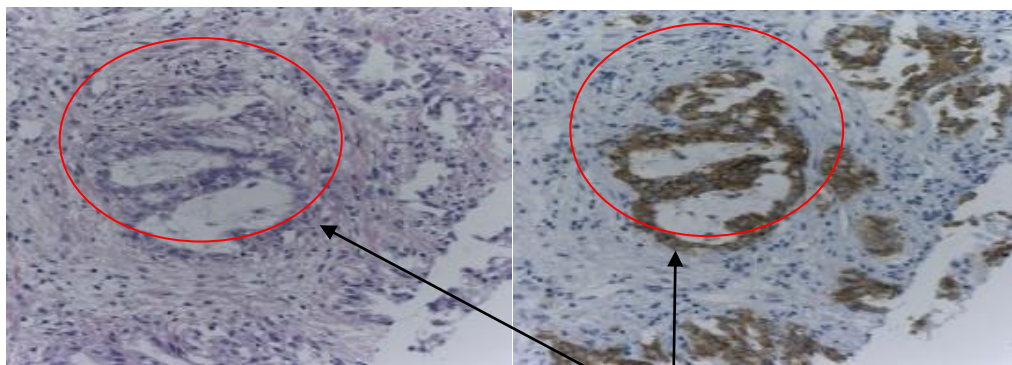
遺伝子検査～ここまでできる！！～

病理検査の主な役割は、患者さんから採取された生検や手術材料などから悪い細胞（がん細胞）の有無を調べることです。しかし、近年病理検査はがんを見つけるだけでなく、がんに関連する治療薬が効くか否か判定するための検査も行われています。

その代表として、今回は**ALK肺癌**について紹介したいと思います。

ALK肺癌って何？

「EML4-ALK陽性進行非小細胞肺癌」とも呼ばれる肺癌の一種です。肺癌は現在、最も死亡率が高いガンとして認識されていますが、全体の傾向として高齢者ほど肺癌を発症する確率が高く、また、喫煙者では有意に肺癌の発ガン率が上昇します。しかし、ある割合で若年でかつ喫煙をしていないのに発症する肺癌が存在しました。これまでその原因は謎に包まれていたのですが、近年になってこのメカニズムが遺伝子上で解明されました。原因遺伝子として特定されたのは「EML4-ALK融合遺伝子」というものでした。ALK肺癌は、非小細胞肺癌の腺癌に多く、平均年齢は50代半ばとするものが多く非喫煙者の女性に多い傾向があります。



写真(左): 肺の腺癌のHE標本。

(右): 肺の腺癌ALK陽性の免疫標本。

肺癌の部分

何でALKの検査をするの？

肺癌は、組織の型あるいは薬の効き具合など治療上の観点から、“小細胞肺癌”と、“非小細胞肺癌”に大別されます。抗がん薬が効く小細胞肺癌に対し、非小細胞肺癌は薬の効き目が悪いので手術による切除を第一に考えなければなりません。しかし、すべての癌で手術可能とは限りません。そこで、**クリソチニブ**という薬が効くか調べるためALK検査を行います。これで陽性（上記の写真のように褐色に染まる）と判定されると、クリソチニブという薬に効果が期待されます。

～coffee break～

心電図の医学が始まる

-時代はその日本人研究者を待っていた-



いま、心電図は心臓病を診断する検査の代表格です。しかし、1903年オランダの生理学者アイントホーフェンが心電図を発明した当初は違っていました。描き出される曲線は正確でしたが、その異味をどんな学者も解読できず、医療に役立てることはできませんでした。

心電図が発明されたその年、ひとりの日本人がドイツの大学の門をくぐりました。その人は田原淳（すなお）。「何としても医学の進歩に自分の足跡を残したい」。彼は意欲に満ちていました。

翌年、田原氏は教授から、心臓の中央にありながら役割がわからない「ヒス束」という筋肉の束の働きを解明するように命じられました。彼はすぐ研究に取り掛かりましたが、その手法は非常な根気と忍耐を要するものでした。心臓の筋肉をごく薄くスライスして標本を作りましたが、その数は数千、数万に及びます。これを顕微鏡で観察するのです。

田原氏はこうした過酷な作業に耐え、ついに1905年、心臓には「刺激伝導系」という道筋があり、そこを電気刺激が伝わることで心臓が正しく拍動すること、そしてヒス束もその道筋の一部であることを突き止めました。また、重要な役割を果たす房室結節（田原結節）も発見しました。教授からの課題をはるかに越える世界的な発見です。

彼の研究により、心電図は心臓内の電気刺激の流れを示すもので、波形の乱れにより心臓のどこに異常があるかを診断できることもわかりました。

時代は田原氏を待っていたのです。心電図は初めて医療に役立つものとなり、心臓の医学は大きく飛躍します。

4Dエコーでお腹の中の 赤ちゃんとお話ませんか？



GE社製 Voluson E8

ふぁ～あ…眠～いい



足！！



2014年1月から6F産科外来にて、赤ちゃんを4D画像で見る『4Dサービスエコー』を始めました。

通常の計測などで見ている画像は2D（2次元）の平面の画像です（断面を見ている）。3D（3次元）はそこに奥行きを持たせて立体的にもものを見ます（赤ちゃんのお顔など体表面を見ることができます）。4Dとは3Dに時間の要素を持たせたものです。

※簡単に言えば、3Dは止まっている画（静止画）。

4Dは動いている画（動画）ということですね。

当院の場合は曜日の指定や回数、時期など通常の赤ちゃん計測の合間に行う都合上、諸々の制限を設けさせていただいていますが、ご都合さえ合えばお楽しみ頂けると思います。

詳細は6F産科外来に案内がありますので
そちらをご覧ください。

検査部 生理検査 坂井



※使用している写真は当院で4Dエコーをとられたお母さんに協力していただきました。



大町 若菜
読書
早食い
毎日少しずつ進歩していきたい。



熊澤 真理
映画鑑賞
スノーボード
笑顔で接する。



脇山 晴奈
ディズニーランドに行くこと
サクセス
早く一人前の技師になるように頑張る。



2014年度 検査部の新しい仲間



中川 恵美
韓国 (K-POP)
ダンス
前向きにいつも頑張る！

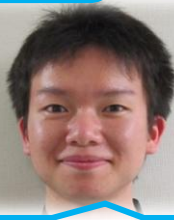


後藤 未来
散歩・音楽鑑賞
コントラバス演奏
明るく、頼りになる技師を目指す。

粕谷 彩香
最近はじめたゴルフ
料理
明るく常に学ぶ姿勢で



渡邊 智美
散歩
球技
臨機応変な行動がとれる人間になる。



三浦 夢摘
ソフトテニス
ピアノ
1つ1つの事を丁寧に、責任を持って行う。



木原 尚比呂
ダーツ
茶道
いつでも明るく元気に頑張る。



質問内容は...
氏名
趣味
特技
目標



吉田 朋美
トランペット演奏
体を動かすこと
誰にでも信頼される温かい視能訓練士！！

君野 舞
トランペット
料理（と言えるように今から頑張る）
立派な大人になる。

編集後記



今年も桜の花が咲き、新年度が始まりました。今年度は検査部11名の入職です。リフレッシュ＆パワーアップ(?)した検査部、元気にスタート!!です。
皆さま よろしくお願ひ申し上げます。

検査部 井上 幸子

