慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	ヘモグロビンの遺伝子改変 : 呼吸不全の治療法
Sub Title	
Author	本間, 生夫(Honma, Ikuo)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.1 (2004. 3) ,p.67- 68
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	話題
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040300-0067

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

が水平細胞の膜電位を過分極させ，その結果，陥入型シナプスにおけるシナプス間隙のpHが上がり，錐体視細胞の終末部にあるL型カルシウムチャネルが活性化されてグルタミン酸の放出が増えたものと考えられる．この結果を報告したわれわれの論文は2003年12月のJournal of General Physiologyに掲載され，同じ号の巻頭にわれわれの仕事を高く評価したCommentaryも掲載された．

振り返ってみると，1960年代の中頃に，水平細胞はグリアではないかという仮説が提唱された．当時，この仮説は突拍子もないものとして却下されたが，その後の研究により，水平細胞はGABAを合成，貯蔵しているにもかかわらずシナプス小胞としては保有していないこと，GABAの放出は細胞内カルシウムイオン濃度の上昇とは無関係で，開口分泌ではなく担体によって行われることなど，典型的なニューロンとは非常に異なった振る舞いをする細胞であることが明らかになった．しかも水平細胞は，グリア細胞にも共通する各種のイオンや伝達物資に対する担体を数多く備えている．だからこそ，水平細胞はpH変化というこれまでわれわれが知らなかった機構を用いて錐体視細胞への信号伝達を行っているのではなかろうか．しかし，シナプス間隙のpH変化がどのようなメカニズムで水平細胞の膜電位と関係しているのかは不明である．予備的な実験で，水平細胞を網膜から単離し，パッチクランプ法によって膜電位を変えると，表面に接しておいた微小pH電極で僅かではあるがpH変化がキャッチ出来た．このメカニズムを明らかにすべく，研究を続けている．

pHの変化が伝達物質の放出を修飾するという報告はあるが，プロトンが伝達物質として神経の統合機構に関与するというわれわれの発想は，神経伝達を考える上で重要な新しい考え方になるのではないかと期待している．

金子章道
（星城大学リハビリテーション学部・慶應義塾名誉教授）

ヘモグロビンの遺伝子改変
－呼吸不全の治療法－

厚生省（現　厚労省）特定疾患の呼吸器系疾患調査研究班の中に班長こそ代わっていたが長く呼吸不全調査研究班が存在していた．平成8年から13年までの6年間は初めて評価委員会が導入され，千葉大医学部の栗山教授を班長として組織された．この平成8年からの研究では呼吸不全に分子生物学的治療法を導入する研究が立ち上がった．現在呼吸不全研究班は存在していないが，そこでスタートした研究は今軌道に乗り始めている．ここではその研究を紹介する．

動脈血酸素分圧が60 torr以下に下がり，この状態が1ヶ月以上続く場合に慢性呼吸不全と定義されている．慢性呼吸不全では呼吸器の種々の異常により，換気不全が生じ，酸素供給が不十分で，全身の臓器が慢性の低酸素状態におかれている．特に組織低酸素下では細胞内代謝過程の抑制がおこり，組織障害がおこってくる．慢性呼吸不全に対しては現在長期在宅酸素療法が最も一般的に行われている．予後改善効果は明らかであり，低酸素血症の改善と組織低酸素症から回避される．しかし常に酸素ボンベを側に用意しておかなければならず，患者のQOLから見るとあまり好ましいものではない．慢性呼吸不全患者の治療の根本は，組織低酸素を防ぐことであり，呼吸器系の異常により酸素取り込みが不十分であっても組織に十分酸素を供給できれば重篤化を防ぐことができる．組織へ酸素を運搬している主体はヘモグロビンであり，研究班の中で東京都老人研の白澤らはアロステリック効果のあがるヘモグロビンを導入した．

ヘモグロビン分子は赤血球中でα2β2の4量体を形成し，アロステリック効果を持つヘモグロビンは種々の分子進化をとげている．ワニなどは重炭酸に対するアロステリック効果が末梢組織での効率よい酸素供給に貢献し，水中に長く留まることを可能にしている．

ヒトには遺伝子変異により多くの異型ヘモグロビンが存在している．その中には酸素親和性の違いにより酸素解離曲線が左方移動するものと右方移動するものとがある．左方移動を示す疾患では多血症が，右方移動する疾患では貧血を伴うことが多い．右方移動する異常ヘモグロビン症の1つにPresbyterian型ヘモグロビン症がある．これはβ-グロビン遺伝子に変異が起こっており4量体中心部に配向するβ108 AsnがLysに変異したことにより中心窩へCL－が囲われ，脱酸素状態で安定化し酸素親和性が低下している．このヘモグロビンを組織への酸素供給が劣っている呼吸不全患者に応用するために，Presbyterian型変異をマウスβ-グロビン遺伝子へ導入したノックインマウスを作成した．このマウスは老人研の白澤らにより作成され，Presbytrian型マウスと呼んでいる（Suzuki et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 295：869-876, 2002）．

その後いくつかの施設によりPresbytarian型マウスの生理特性がしらべられ，興味深いデータが得られ始めている．最初のデータはShirasawa et al.（J. Biol. Chem. 278：5035-5043, 2003）に掲載された．Heterozygous型のPresbyterian型マウスの赤血球では酸素解離曲線がwild型由来の赤血球にくらべ右方変異していた．P50は43.5 mmHgから47.0 mmHgへと

変化しており，確かにβ-グロビン遺伝子の変異型導入の効果が出ていた．我々のところではこのマウスでは末梢組織への酸素供給が勝っているかどうかをまず調べた．Presbyterian 型マウスでは吸入酸素濃度 15 %の軽度の低酸素下では骨格筋における組織酸素分圧が wild type に比べ有意に上昇していた．また，酸素消費量も有意に高く，Presbyterian 型マウスでの組織への酸素供給の優位性が示され，酸素供給が不十分な患者への応用が期待される結果が得られた．京都大学の石原らは Presbyterian 型マウスでの骨格筋の筋線維タイプを調べた．そのマウスでは酸化系酵素の豊富な IIA タイプ線維が増加しており，酸化系酵素活性の指標となる SDH 活性もあがっていた．Presbyterian 型マウスは wild 型に比べ，遅筋線維が増加し，有酸素運動に優れていることが推測された．実際，これらの動物は普段の運動量も wild 型に比べるとはるかに多い．

これらの研究データは組織だったプロジェクト研究として前述した JBC（2003）に掲載された．その後，呼吸機能の面から見た論文を Am. J. Physiol.（The affinity of hemoglobin for oxygen affects ventilatory responses in mutant mice with Presbyterian hemoglobinopathy. Izumizaki et al ,Am. J. Physiol. 285：747-753, 2003）に掲載した．この論文は呼吸調節に関して，Presbyterian 型マウスを調べたものであるが，呼吸生理学的に興味深いもので，Journal の editorial focus のコーナーで紹介された．呼吸を専門にしていない方でも，呼吸調節が動脈血中のガス分圧を化学受容器が感知して行われていることに疑いはもたれないと思う．確かに，動脈血ガス分圧の変化と呼吸運動は相関しており，動脈血ガス分圧と換気量の関係を示した論文は数限りなくある．しかし，組織酸素レベルが呼吸調節にかかわることはまったく知られていないし，低酸素血症により引き起こされる呼吸刺激が組織酸素の変化によるかどうかも確かではない．組織酸素量は Hb の酸素親和性に大きく左右される．この点から，Presbyterian 型マウスのように酸素親和性の低下する Hb を有するマウスは動脈血酸素分圧を変えることなく組織酸素量を変えることができるため，組織酸素の呼吸調節に及ぼす効果を調べるモデル動物になりえる．前述した AJP の論文では低酸素負荷に対する換気応答が Presbyterian 型マウスでは減弱していることを示した．普通，低酸素にさらされると，最初は換気亢進，その後抑制という 2 相性の変化を示す．その最初の換気亢進は頸動脈小体を中心とした末梢化学受容器からの求心性活動の興奮が呼吸運動中枢の活動を高めることにより起こる．15 %の低酸素を吸入させた場合，PaO2 に違いがないのに，Presbyterian 型マウスでは低酸素換気応答が低いのである．長期間組織酸素供給が高まっていたことによる環境順応の結果と思われるが，これまでは長期間の低酸素負荷により起こる換気の新環境順応（ventilatory acclimatization to hypoxia：VAH）はよく知られているが，動脈血酸素分圧が変わることなく，組織酸素供給が変わるモデルはこの Presbyterian 型マウスがはじめてである．VAH では低酸素に対する換気応答が高まるが，それは組織の低酸素状態を補うためと考えられている．この換気亢進は頸動脈小体の酸素感受性の変化によるといわれている．Presbyterian 型マウスでは頸動脈小体の酸素感受性を調べる，いわゆる Dejour's test は wild 型マウスと違いがない．Presbyterian 型マウスの低酸素換気応答の低下は中枢レベルで生じている可能性が高い．最近，NO や CO などのガス分子が神経系での化学的メッセンジャーとして注目されている．呼吸調節に関しても中枢で化学受容を末梢から受けるニューロンへ直接働きかけていることが示されている．Heme が Heme-oxygenase により酸素を取り入れ Bilivberdin に変化するとき CO が生まれ，この CO も低酸素換気応答に関与している，といわれている．Heterozygous 型の Presbyterian 型マウスでは認められないが，Homozygous 型マウスでは溶血性貧血を伴う．Hemolysis がより多くの CO を産生する可能性もある．

Presbyterian 型マウスでは高炭酸ガス換気応答も低い．長期に組織酸素供給が高まったときの中枢の変化は基礎的にさらに研究していく必要がある．将来の臨床への応用としては 15 %程度の吸入酸素濃度下では換気応答が低いにもかかわらず，酸素消費量は高い．より多くの酸素を使うことが可能であり，COPD 患者あるいは虚血性疾患の患者での有効な治療法になることが期待される．

本間生夫（昭和大学医学部　第二生理学教室）

地域医療支援病院

小泉内閣による「聖域なき構造改革」「骨太の構造改革」の一環として，医療分野においても「医療も聖域にあらず」「医療経済も国家経済に連動する」という基本認識のもとに，国策として「医療制度改革」推進の方向性が打ち出された．

厚生労働省は「医療制度改革の課題と視点」の中で，①国家経済の低迷に加えて少子高齢化社会を迎えての，将来的な国民負担の抑制を視野に入れた医療費の抑制政策，②皆保険制度維持のための各種健康保険制度の財政政策，③同時に医療の質の向上，効率的医療提供体制を