

## 目的と手段

山内 一由

令和3年4月1日より保健学科検査技術科学専攻の教授を務めております山内一由（やまうちかずよし）です。どうぞよろしくお申し上げます。

新任教員の所信表明がこの巻頭言を飾るのが慣わしのように思っておりましたが、どういふわけか着任から2年以上経った私にその任が巡って参りました。「出戻り故、初々しさに欠けるからかなあ？」と困惑しつつ原稿に向き合っております。

私の前職は筑波大学ですが、「出戻り」と申し上げたように前々職は信州大学です。附属病院臨床検査部に平成21年3月末まで在職しておりました。臨床検査部では臨床化学検査と遺伝子検査に従事して参りましたが、国立大学が国立大学法人へと移行した平成16年4月1日からは技師長として臨床検査部の運営に関わる機会も頂きました。

国立大学の法人化から間もなく20年が経とうとしています。あらためて時の流れの早さに驚かされます。法人化は大学、とりわけ附属病院を一変させました。経営のけの字も心得ていない新米技師長にとっては試練とも言える一大変革でした。ついこの間まで試験管を振る仕事を中心だった者に一朝一夕に経営センスが身に付くはずがありません。それでも、慣れない財務管理に向き合うモチベーションとなったのは、「臨床検査がアウトソーシングされては人材育成の場が奪われてしまう！」という危機感でした。財務的な経営ばかりに終始して人材の育成と確保に配慮した経営を蔑ろにしては、大学本来の使命を果たすことはできません。だからこそ、今の環境を維持するために、まずはそろばんを弾かなければいけないと思ったわけです。

信大病院臨床検査部は職種を問わず研究活動を奨励し、研究マインドを持ったスタッフの育成に心血を注いでいます。臨床検査部と病態解析診断学講座が完全融合した運営形態と保健学科検査技術科学専攻との緊密な連携が、臨床検査部スタッフによる研究を支えています。初代部長の金井正光先生から勝山 努先生、本田孝行先生、そして上原 剛先生へと脈々と受け継がれ整えられてきた人を育てる環境は、他に類を見ない信大病院臨床検査部最大の特長と言えます。部長と技師長が机を並べて仕事をするという他の病院の職員からしたらアンビリバボーな環境もそうです。勝山 努先生（当時、病院長を務めていらっしゃいました）のすぐ傍で経営のいろはを学ばせていただく機会に恵まれたことは、私にとって大変幸運であったと感じています。

さて、私の主な研究テーマは「apoEの臨床病理学」です。信大ではその他にも勝山先生と太田浩良先生が中心となって進められていたピロリ菌に関する研究をはじめ様々な研究に携わる機会をいただきましたが、入職当初から始めた仕事に今なお拘っております。筑波大学へ異動した当初は「新しいテーマで！」と息込んでいましたが、まず直面したのは「何処でどうやって研究を継続するか」という最も基本的な問題でした。周囲が当たり前のようにCRISPR-Cas9を取り入れた研究を行っている一方で、SDS-PAGEすらまともにできない環境に焦りは募るばかり。限られた場所とお金、そして自分の能力を勘案し、悩んだ末の結論が原点に立ち返ることでした。たとえ最先端は諦めたとしてもオリジナリ

ティは追求したい、それなら apoE しかないと思いついたわけです。

apoE は血中および中枢神経系における脂質代謝のほか、神経細胞の成長・維持、炎症反応など多彩な機能を担っている299個のアミノ酸からなる糖タンパクであり、112番目と158番目の Cys/Arg 置換により生じる apoE2 (Cys112/158), apoE3 (Cys112/Arg158), apoE4 (Arg112/158) の3種類のアイソフォームが存在します。これらのうち apoE4 はアルツハイマー病 (AD) の強力な危険因子として広く知られています。また、他の疾患の発症においても、apoE4 は促進的に作用することが知られています。たった1アミノ酸の違いなのに何故これほどまで大きな差を生じるのか? その疑問に対し、30年以上に渡って膨大な研究が進められてきていますが、いまだ原因は明らかになっていません。

多くの研究者の関心は apoE4 にありますが、私は apoE3 や apoE2 にフォーカスしています。二番煎じが本丸を目指しても太刀打ちできないということもありますが、AD の2~3割は apoE4 非保有者が占めているという事実にはブレイクスルーの糸口が見い出せるのではないかと考えたからです。とくに、apoE4 との最大の違いである Cys の存在と Cys-thiol 基のレドックス状態に着目しています。

Cys-thiol 基のレドックス変化は代表的な翻訳後修飾であり、当該分子が介在するシグナル伝達経路を制御する on-off スイッチとして、転写調節、タンパク発現、細胞増殖など実に多くの生体調節機能に関与していることが明らかになってきています。一方、apoE に関しては、レドックススイッチという視点で研究が行われてきていません。私は apoE についても、Cys-thiol 基のレドックス変化がその機能にどのような影響を及ぼすのかを追及していけば、apoE の病態生理学的意義を明確にできるのではないかと考えています。さらに、apoE4 の有害な作用についても説明がつくようになるのではないかと期待しています。Cys 基を持たない apoE4 は常時スイッチ on の状態、もしくは off の状態にあると解釈することが出来るからです。

人類が apoE3 と apoE2 をコードする  $\epsilon 3$  と  $\epsilon 2$  allele を持つようになったのは20~30万年前であり、それ以前は apoE4 をコードする  $\epsilon 4$  allele のみを有していたことが知られています。現代では生存に不利とされている  $\epsilon 4$  allele のみをもち続けていたのは何故か? どうして新たな allele を獲得したのか? 興味は尽きません。人類が誕生して長らく不要 (邪魔) だった“apoE スイッチ”が、脂質代謝や炎症反応など apoE が関わる機能に劇的な変化が起きたことをきっかけに必要なになったのかもしれないと私は想像しています。

そんな apoE ですが実は臨床検査領域ではきわめて影の薄い存在になりつつあります。私が検査部に在職していた当時も週に数件の依頼しかないマイナー項目でしたが、今では採算が取れないことから外部委託となってしまいました。正直言って、apoE の将来性に懐疑的になってしまうこともあります。しかし、たとえ病態生理学的に apoE が脇役だったとしても、とことん追求すれば apoE と相互作用する主役を見出すことは可能だと思っています。重箱の隅も突っつき続ければ、いつかは大きく広がると信じています。少なくとも、研究を通じて人を育てることはできます。育った人たちが医療人や研究者として活躍してくれるようになれば、拙い研究も多少は社会貢献に繋がったと胸を張れるようになるのではないかと考えつつ、大学院生と一緒にひたすら重箱の隅を突っついていきます。

(信州大学医学部保健学科検査技術科学専攻 病因・病態検査学領域教授)