

## VI. 健康食品管理士になって

### 健康食品管理士になって

澤田 浩秀

(神戸常盤大学保健科学部・医療検査学科)

#### 臨床検査技師として

私は、現在、神戸常盤大学で臨床検査技師あるいは看護師を目指す学生への教育に従事し、生理学、生理機能検査学など数多くの講義を担当している。健康食品管理士の資格を得たのは平成19年秋であり、ちょうど現大学に移ってからのことでもあった。

私は、もともとは大学病院に勤務する臨床検査技師であった。主として生理検査と病理検査に従事することとなり、またこの間救命救急センターにも配属され当センターの入院患者の検査および医療機器のメンテナンス（当時、臨床工学技士法が施行される前のことであり、この業務の多くは臨床検査技師が行っていた）等の業務を行ってきた。いずれも臨床と特に密接な関係のある部署に配属させていただき、検査データを出すだけではなく、そのデータが臨床でどのように活用されたか身をもって知ることができ、この貴重な体験は現在の学生教育に大きな効果を発揮していると言えよう。

現在のチーム医療の一員として臨床検査技師は欠かせない存在であるが、社会全体として臨床検査技師の認知度は必ずしも高いわけではない。私はまた臨床検査技師養成大学の教員として、近隣の高校を訪問する機会があるが、高校の先生ですら“臨床検査技師とは、レントゲンを撮る人のことですか？”という方も少なからずいらっしゃる。

医師、看護師、理学療法士などと比べれば、どちらかという地味な仕事でもあり、縁の下の力持ち的存在であることは否定できない。現在は、採血や生理学的検査など患者さんと直接向き合って検査をする機会が増えたものの、業務としては検体検査（患者さんから採取した血液、尿、喀痰、体腔液、分泌液等についての検査）の割合が多く、患者さんと接する機会が少なかったことが一般にも浸透しにくかった大きな要因であろう。最近では、栄養サポートチームの一員として患者さんの栄養改善に取り組むことや、糖尿病療養指導士として当該患者の療養指導を行うなど、従来とは異なったチーム医療の一員としての役割が重要視されてきている。もっと一般社会に、臨床検査技師の仕事についてアピールしていくことが重要であると考えている。

#### 基礎研究者としてのこれまで

私が大学病院に勤務して6年が過ぎようとしたある時、研究室にて研究をするよう勧められた。そして、当時の藤田保健衛生大学総合医科学研究所・永津俊治教授（現、名誉教授）の研究室にお世話になった。永津先生は、神経系のカテコールアミンおよびパーキンソン病研究において世界的に著名な研究者であり、米国の研究者と共同でカテコールアミン合成酵素であるチロシン水酸化酵素（tyrosine hydroxylase: TH）を発見するなど数多くの業績を挙げている。当初私が任せられた仕事は、遺伝子組換えマウス（トランスジェニックマウス、ノックアウトマウス）を作

製し、カテコールアミン合成酵素の欠損等によるマウス表現型の解析、神経変性疾患モデル動物作製とそれを用いた新たな治療法開発といったことであった。

まず、カテコールアミンはアミノ酸であるチロシンから合成され、THによってドーパ、さらにドーパミン、ノルアドレナリン、アドレナリンの順に合成される（図1）。ドーパミンは脳内の神経伝達物質として利用され、ノルアドレナリンは脳内神経伝達物質の他交感神経末端の神経伝達物質として分泌され、またアドレナリンはノルアドレナリンとともに副腎髄質ホルモンとして生理的に重要な役割を果たしている。

以下に私がこれまで行ってきた研究の一部ではあるが、その概要を説明する。

### 1. イムノトキシン細胞標的法の開発とノルアドレナリンニューロンの特異的破壊（図1）

当時、共同研究者であった小林和人先生（現、福島県立医科大学教授）がイムノトキシン細胞標的法を開発し、その戦略に従った実験を研究グループ丸となって取り組んだ。まず、ノルアドレナリン神経細胞（dopamine  $\beta$ -hydroxylase; DBH 発現細胞）で IL-2 レセプター  $\alpha$  サブユニットを発現するトランスジェニックマウス（DIL マウス）を作製した。このレセプターを発現する細胞に選択的に結合、変性させることのできるイムノトキシン（anti-Tac(Fv)-PE40；マウスIL-2

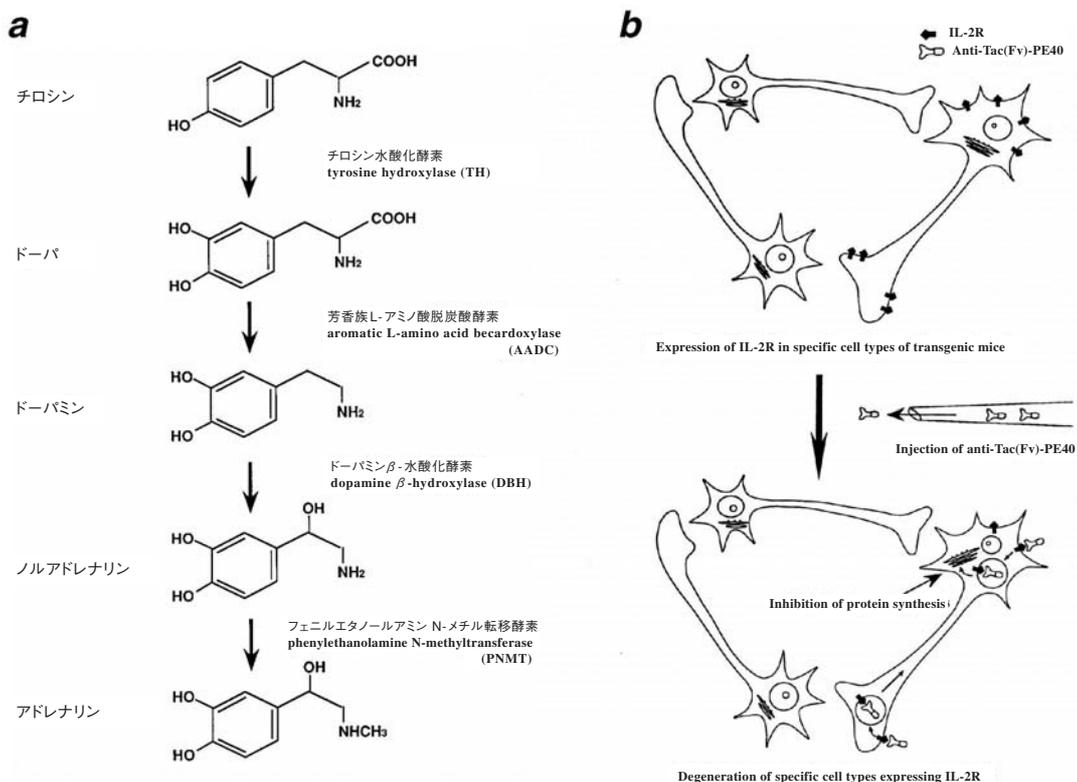


図1. カテコールアミンの生合成経路およびイムノトキシン細胞標的法の原理

- a. カテコールアミンの生合成経路。
- b. 破壊を目的とする神経細胞において、細胞特異的に機能する遺伝子のプロモーター領域に依存しヒト IL-2 receptor  $\alpha$  (IL-2R  $\alpha$ ) を発現するトランスジェニックマウスを作製。IL-2R  $\alpha$  を特異的に認識、作用するイムノトキシン anti-Tac(Fv)-PE40 を動物に投与すると、導入遺伝子の発現する神経細胞においてタンパク質合成が阻害され、その神経細胞が選択的に破壊される。

レセプター  $\alpha$  サブユニットに対する抗体に、pseudomonas toxin を結合させた融合タンパク質) をマウスに投与することにより、ノルアドレナリン神経細胞を特異的に破壊することを試みた。まず、中枢神経系のノルアドレナリン神経細胞を破壊してその機能を調べるために、マウスの脳室内にイムノトキシンの投与を行った<sup>1)</sup>。その結果、橋・青斑核のノルアドレナリン神経細胞が脱落し、DBH 活性とノルアドレナリン量が減少、マウスの運動量も明らかに減少していた。次に、DIL マウスの末梢ノルアドレナリン神経系である交感神経、副腎髄質の破壊を試みた<sup>2)</sup>。マウスにイムノトキシンを静注すると、運動量の減少、体温の低下および心電図測定で徐脈が認められ、カテコールアミン値も有意に減少した。形態学的に、副腎髄質と心臓、腎臓などにおける交感神経の変性も認められた。この方法は、特定の細胞を破壊することによって、細胞レベルの機能を調べることのできる新たな方法として評価された。

## 2. ハンチントン病モデルマウスの作製とその表現型解析 (図2)

ハンチントン病 (HD) は、常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性神経変性疾患で、精神障害、知的障害、不随意運動を主徴とする。その原因遺伝子は、1993年に第4染色体にあるHD遺伝子 (IT15) であることが発見された。HD遺伝子のエクソン1に存在するCAGリピートが異常伸長 (正常では6-36 CAGリピート) し40以上になり、それが転写、翻訳されてつくられるハンチンチン蛋白質のN末端に異常に長いポリグルタミン鎖が形成されるため、線条体を中心とした神経細胞の核内および細胞質内にポリグルタミン凝集による封入体が形成され、結果的にその細胞が細

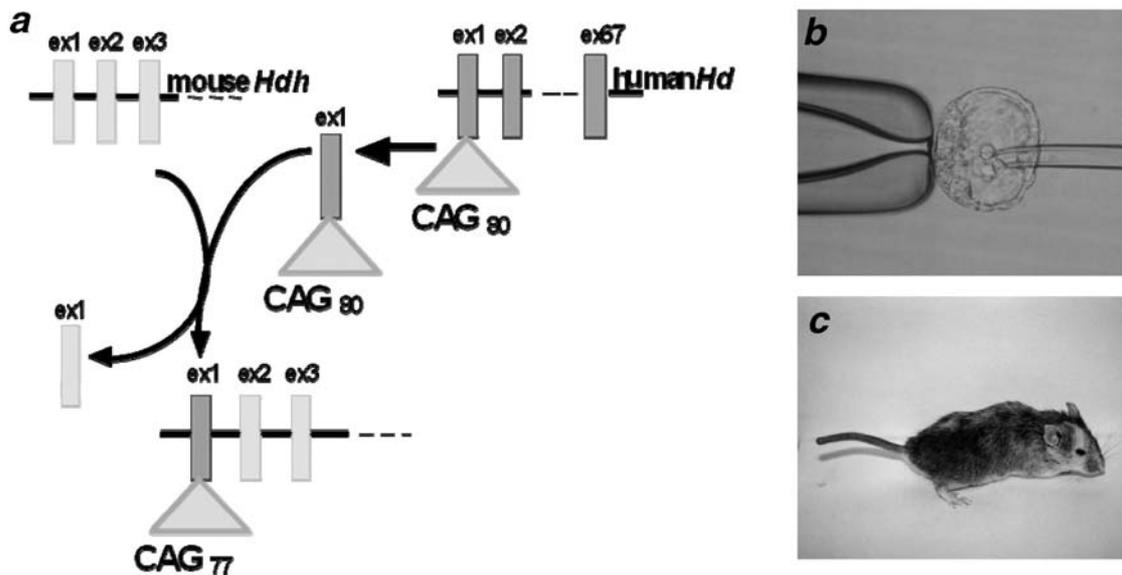


図2. ハンチントン病ノックインマウスの作製法

- ヒトハンチントン病 (HD) 患者由来の exon 1 を含んだ導入用ヒト HD 遺伝子 (80 CAG リピート) を ES 細胞に導入し、マウス内在性 HD 遺伝子 exon1 との間で相同組み換えの行われた細胞を選択した。
- 選択した ES 細胞を受精後 3.5 日のマウス受精卵に注入し、偽妊娠雌マウスの子宮に移植することにより、受精後約 20 日後に仔マウスが生まれた。
- 得られたキメラマウスを正常マウス (C57BL/6J) と交配すると、germ line transmission されたヘテロマウスを得ることができた。さらに戻し交配したマウスを実験に用いた。

胞死を起こす。HD病患者由来の伸長CAGリピートを含むエクソン1をマウスHD遺伝子に組み込み、ノックインマウスを作製した。このマウスは、伸長された遺伝子による変異ハンチンチンが脳を含む全身の臓器において発現されていた<sup>3)</sup>。HDノックインマウスの脳神経における病理組織学的解析を行ったところ、老齢マウスでは線条体、側坐核の神経細胞の核内などにポリグルタミン凝集体が認められ、週齢が進むにしたがって増加していた。我々のマウスは、凝集体形成が側坐核において最も顕著であった。行動学的解析を行ったところ、このマウスは運動障害を示さないものの、攻撃性の亢進が観察された<sup>4)</sup>。側坐核は運動制御よりも情動制御に関する機能をもつことから、側坐核を中心としたポリグルタミン凝集体の沈着によって機能に障害が起こっている可能性が示唆された。

### 健康食品管理士としての今後の抱負

私は以上のような研究を行ってきた経緯から、健康食品の神経系への影響に関して強い興味を抱いている。消化管から吸収された成分は肝臓を経由し、全身へ運搬されるわけであるが、当然脳へ移行するものもあるはずである。血液中を循環する物質が脳へ移行するには血液脳関門というバリアを通過する必要がある。血液脳関門は、血管内皮細胞の間隙が狭く、アストロサイトがその突起を延ばしているため、毒物や薬物から脳を保護するために重要であるが血液中成分が脳に到達しにくい構造となっている。そのため、食品が脳へ及ぼす影響について、他の臓器に与える影響と比べ論じにくいこともあるかもしれない。例えば、アルツハイマー病は血液中コレステロール値が高いほどそのリスクが高いことが言われている。そのため、コレステロール降下剤であるスタチンを投与することにより、アルツハイマー病の発症が抑制されたという報告もある。また、中脳・黒質のドーパミンニューロンが選択的に脱落を起こすパーキンソン病は、発症原因などが解明途上であり、多くの研究者がその発症原因物質を探っている。かつて米国で麻薬を合成、常習していた者がパーキンソン病を発症し、その原因が麻薬合成時の代謝物質である 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) であることがわかった。他にはっきりとした原因となる物質はわかっていないが、可能性の高い物質として、食品とともに摂取されることのある農薬があげられている。ミトコンドリアのエネルギー産生を助けるCoenzyme Qはパーキンソン病の進行を遅延させるはたらきがあることが証明され、現在臨床研究に応用されるなど、健康食品が中枢神経疾患に影響を示す例も今後増えてくることが予想できる。健康食品によって中枢神経系疾患の予防あるいは進行の遅延ができるのであれば、私にとってもたいへん喜ばしいことである。

### (引用論文)

- 1) Immunotoxin-mediated conditional disruption of specific neurons in transgenic mice. Kobayashi, K., Morita, S., Sawada, H., Mizuguchi, T., Yamada, K., Nagatsu, I., Fujita, K., Kreitman, R. J., Pastan, I., Nagatsu, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 92(4): 1132-1136 (1995)
- 2) Autonomic neuropathy in transgenic mice caused by immunotoxin targeting of the peripheral nervous system. Sawada, H., Nishii, K., Suzuki, T., Hasegawa, K., Hata, T., Nagatsu, I.,

- Kreitman, R. J., Pastan, I., Nagatsu, T., Kobayashi, K. *J. Neurosci. Res.* 51(2): 162-173 (1998)
- 3) Age-dependent and tissue-specific CAG repeat instability occurs in mouse knock-in for a mutant Huntington's disease gene. Ishiguro, H., Yamada, K., Sawada, H., Nishii, K., Ichino, N., Matsushita, N., Kobayashi, K., Goto, J., Kanazawa, I., Nagatsu, T. *J. Neurosci. Res.* 65(4): 289-297 (2001)
- 4) Characterization of neuron-specific huntingtin aggregates in human huntingtin knock-in mice. Sawada, H., Ishiguro, H., Nishii, K., Yamada, K., Tsuchida, K., Takahashi, H., Goto, J., Kanazawa, I., Nagatsu, T. *Neurosci. Res.* 57(4): 559-573 (2007)