



大学院医学系研究科教授
生命科学研究支援センター長
鈴木宏治

すずきこうじ
医学博士・薬学博士
専門分野は、血栓止血学・分子病理学
1947年生まれ

血栓症の急増に歯止めをかける 国際賞受賞の研究



高齢化社会の中、生活習慣病による血栓症が急増しています。三重大学医学部は、世界初となる数々の発見を背景に血液凝固の制御機構と血栓症の分子病態研究の分野で世界をリード。新しい抗血栓薬の開発に取り組むと同時に、産学共同研究として血栓症予防食品の開発に向けた研究を進めています。

日本人の命を最も多く奪う、血栓症

我が国の死因別統計では悪性腫瘍（癌）が第1位。しかし、第2位の心筋梗塞と第3位の脳梗塞は、血栓が形成される臓器が異なるだけで本質的には同じ血栓症であり、両者を併せると癌よりも多くの方が血栓症で亡くなっています。最近では、エコノミークラス症候群の名で知られる肺塞栓症やその他の静脈血栓症も増加しており、また、種々の臓器の微小血管内血栓によって機能異常を起こす臓器障害も含めると、血管障害性疾患は著しく増加しているといっても過言ではありません。

この背景は、人口の高年齢化といわゆる生活習慣病の増大によるものです。加齢に伴い、これまで潜在化していた遺伝的素因が顕在化して血栓症を発症すると考えられています。また、高カロリー・高脂肪食、運動不足などの生活習慣によって、高血圧症、高脂血症、肥満症、糖尿病などに陥り、動脈硬化による動脈血栓症や血液流動性の低下による静脈血栓症を発症しやすくなります（図1）。一旦、血栓症を発症すると患者のQOLの維持は難しく、治療費の高騰は医療経済悪化の最大の原因になっています。



動脈血栓（左）と静脈血栓（右）（図1）

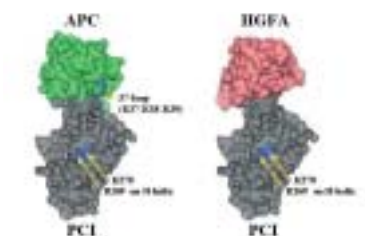


先天性血栓性素因（図2）
（プロテインC欠損症の一例：
出生翌日に全身に血栓ができて死に至る）



プロテインCによる血液凝固制御機構（図3）

Docking Model of PCI and APC or HGFA



PCIと血中プロテアーゼの複合体モデル（図4）
（左）PCIと活性化プロテインC（APC）の複合体
（右）PCIと肝増殖因子活性化因子（HGFA）の複合体



トロンボモジュリン(TM)の機能ドメインおよび組換えTMの発現構造（図5）

血栓症の分子病態解析

血栓症の原因には、先天性血栓性素因と後天性血栓性素因があります。前者は、単一遺伝子の異常によって起こり、患者の20-30%に相当すると推定されています。その大部分は血液凝固制御系因子の欠損症であり（図2）、他には血液凝固系因子の増多症、血栓溶解系因子の欠損症、血小板凝集関連因子の増多症などがあります。これらの素因があると、加齢に伴って血管内に血栓が形成されやすくなり、何らかの内的・外的要因が加わったときに血栓症を発症すると考えられています。

後者は、複数の遺伝子や環境因子が関与する血栓症で、患者の70-80%が相当すると推定されています。加齢や妊娠などの生理的要因から、生活習慣病や自己免疫疾患、腫瘍、外科手術、輸血、ホルモン療法など多くの要因が考えられます。

世界に先駆け、血液凝固制御機構を解明

私は、1980年から約2年間、スウェーデンのルンド大学に留学する機会をいただきました。当時の血液凝固学の研究は、「血液が凝固するメカニズムを明らかにする」ことが最大のテーマで、「血管の中では血液が凝固しないメカニズムを明らかにする」ことをテーマにする研究者はほとんどいませんでした。私の指導者 Johan Stenflo 博士は、その数年前に血漿からプロテインCと名づけた蛋白質を単離し、留学時はちょうどその構造解析が終わり、これから蛋白質の機能を解明しようというところでした。

発見は常に突然に訪れます。それは血漿に抗プロテインC抗体を加えると、血液が固まりやすくなるという発見から始まりました。そして、プロテインCは血液凝固を阻害するプロテアーゼ（蛋白分解酵素）前駆体であることがわかり、そこからは堰が切れたように、プロテインCの活性化機構と作用機構の解明に向けて世界中で一斉に研究が進展。今では、プロテインC凝固制御系という生理的に最も重要な血液凝固制御機構（図3）の存在が明らかになったわけです。

国際賞受賞を励みに次なる研究へ

帰国後、私は良き研究協力者に恵まれ、活性化プロテインC（APC）のインヒビター（プロテインCインヒビター:PCI）を世界で初めて発見し、その構造と機能、遺伝子発現機構などを明らかにしました（図4）。PCIは、その後の多くの教員、大学院生などによって、単に血液凝固の制御調節だけでなく、受精の制御や癌細胞の増殖・転移の制御、生体の多くの臓器の機能障害の発生、血管新生の制御などにも密接に関わることがわかってきました。

一方、私はプロテインCの活性化補助因子である血管内皮細胞上のトロンボモジュリン（TM）の遺伝子クローニングにも成功（図5）。組換えTM蛋白は、現在、新しい抗血栓薬として臨床研究が進められています。また、血栓症の分子病態解析でも数々の発見をすることができ、こうした業績により、2005年国際血栓止血学会賞（Distinguished Investigator Award of the 2005 ISTH Congress）を受賞しました。

他方、これからはオーダーメイド医療、予防医療の時代であり、病気の発症を予防することが健全な生活には最も重要です。こうした時代背景の中、平成16年度科学技術振興機構・育成研究（2004-2006）の支援による産学共同研究事業として「血管障害性生活習慣病に対する予防食品の開発研究」を行っています。また、平成16年度から三重大学部COEに選定された「炎症性血管病変による臓器障害機構の解明とその修復再生治療法の開発」において、多くの研究者と一緒に目標を達成すべく努力しているところです。基礎研究の成果で社会貢献をするのが、私の目標であり、夢であります。