



ONE POINT MEMO No.195

臨床検査ひとくちメモ

Q

プロテオミクスという言葉をよく聞くようになりました。
臨床検査にも利用されることはあるのでしょうか。

A

福島県立医科大学
臨床検査医学

今福裕司
吉田 浩

はじめに

プロテオミクス (proteomics) という言葉が頻繁に聞かれるようになりました。これは、例え話として魚を捕まえる場合を考えますと、釣り竿で1匹ずつ釣るといった古典的な方法に対して、投網で一網打尽にしてしまうようなイメージです。簡単に言いますと、ある場所に存在しているすべてのタンパク質を一度に解析しようという方法です。ある場所とは、組織、細胞、血液や髄液を含む体液などです。膨大な数のタンパク質を1つ1つ同定し、種々の場合におけるその量、質の変化を調べようとするものです。すべてのタンパク質をもれなく解析できることが理想なのですが、現実的には微量のタンパク質などは解析からもれてしまいますので、なるべく多種類のタンパク質を解析できるように、日々工夫が

繰り返されております。

I. 臨床検査とプロテオミクス

プロテオミクスは医学界全体でももちろんそうですが、臨床検査の領域でも非常に注目され、また期待されています。だれでも高い価値のある魚を簡単に効率良く捕まえたいと思うのは同じでしょう。例えば、正常の組織と比較して癌の部分では全体のタンパク質の様子をみると、ある正常ではみられないタンパクがみられ、それを同定すると…というタンパクであった。さてこれは診断に利用できそうだからこのタンパク質を測定する ELISA を作って血液や尿などでこのタンパク質を測定してみたら、癌患者で高値を示すことがわかった、となりますと新しい価値のある臨床検査が生まれ出されることとなります。これまでも長い歴史の中で、臨床検査として有用なマーカーが膨大で地道な研究の中から見いだされてきたのですが、プロテオミクスという飛び道具が出現した結果、疾患マーカーの発見スピードが増加することは間違いありません。そしてその後は、臨床的有用性の検討という、昔から変わることのない過程が重要であることは変わりないでしょう。

Ⅱ. 方法

全体のタンパク質を解析する方法として、古典的には2次元電気泳動が用いられ、タンパク質の同定には質量分析計が用いられてきました。現在でもこの組み合わせが主流であることに変わりはありません。特に島津製作所の田中先生にノーベル賞が与えられたようにタンパク質用の質量分析計なくしてこの領域の発展はなかったでしょう。タンパク質用質量分析計の登場で2次元電気泳動で分けられたタンパク質を次々と短時間で同定することが可能になったのです。一方、2次元電気泳動ではタンパク質を検出する感度に限界があり、ある程度以上の量が存在する蛋白質しか解析できないことがわかっています。四角い2次元ゲルの中に広げられたタンパク質を銀染色などのタンパク染色をほどこして「点」としてみえるようにするのですが、もっと微量のタンパク質をみようとするとこの感度をどんどん上げますと、そうするとゲルが真っ黒になってしまい、解析にならなくなってしまいます。2次元電気泳動にかける前にある程度タンパク質を分画しておくのはタンパク質の検出感度を上げる1つの良法です。2次元電気泳動に代わるプロテインマイクロアレイなどの異なる技術が考えられ世界中で検討されています。私が2003年から留学していました米国ミシガン大学の教室のボスである Hanash 教授はかなり昔

から2次元電気泳動の研究を続けてきており、現在ではプロテオミクス領域の世界的リーダーとなっていますが、彼はすでにこれに見切りをつけており、新たな道を模索していました。一方、簡便さでは群を抜く SELDI-TOF/MS（あるいはプロテインチップということもありますが）という方法が利用可能で、2次元電気泳動よりも簡単にマーカーを見つけることができるため、昨年モントリオールで開かれた第2回 HUPO（世界ヒトプロテオミクス学会という感じでしょうか）でも SELDI-TOF/MS を用いた多くの演題が出されておりました。

Ⅲ. これからの展望

あらん限りの血漿タンパクをプロテオミクスの技術で同定しようという試みが多施設共同という形で進んでいます（HUPO-Plasma Protein Project）。このリーダーは私が留学中同じく師事していた Omenn 教授が行っており、私も留学中関与させていただいておりましたが、すでに膨大な数のタンパク質が同定されています。またその数も日々増加しています。これらの中から臨床検査に有用なタンパク質が見いだされるのも遠くないと思われます。また、現状では前述のように、どちらかという臨床検査に有用なタンパク質を見いだす前段階としてプロテオミクスは力を発揮するように思われますが、技術革新が進んでサンプル中の膨大なタンパク質が

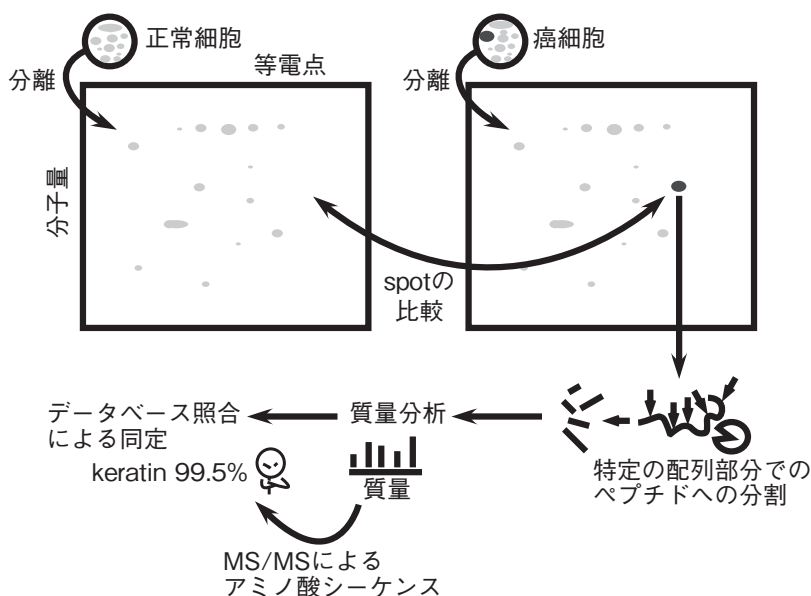


図1 古典的プロテオミクスの流れ

簡単に、瞬時に同定、定量できるようなシステムができた場合、プロテオミクスそのものの自体が臨床検査の世界に入ってくる日がくると思っています。Hanash 教授の頭の中にはそのようなシステムの青写真がすでに描かれているようでした。

一方、抗体とその対応抗原を探すのにもプロテオミクスの技術は威力を発揮します。癌患者の抗癌抗体の検索は留学先の教室の1つのテーマでしたが、今まで多くの癌特異的抗体が同定されています。抗原タンパクとしての差異が微妙で、しかもその量が少ないような場合でも抗体としてとらえることでそれが生物学的に増幅された形をとらえることができるという考えでこのテーマが進められておりました。

おわりに

プロテオミクスは、まさに発展途上の技術ですが、その技術革新、特に質量分析を用いたタンパク質の同定における革新は日々行われています。一方、その前段階であるタンパク質を分離する技術に関しては数十年にわたってほとんど進展していないのが現状で、この部分では従来から行われてきた地道なタンパク解析の知識、経験が必要であることは間違いありません。この部分に自動化などのブレークスルーがそう遠くない未来に起こり、臨床検査ひいては人類の発展に寄与できることを信じています。