

追 悼

追悼 藤枝憲二 先生

棚 橋 祐 典*

旭川医科大学小児科学講座教授 藤枝憲二先生が平成 22 年 3 月 19 日に逝去された。藤枝憲二先生は、昭和 22 年 3 月 29 日に北海道札幌市に生まれ、昭和 46 年 3 月に北海道大学医学部を卒業、その後北海道大学医学部付属病院にて臨床研修(小児科)を受けられた。昭和 51 年 3 月に北海道大学大学院医学生理系を修了され、医学博士の学位を授与された。その後、北海道大学医学部付属病院にて小児科医員として勤務され、昭和 52 年 9 月からカナダの Children's Hospital of Winnipeg、米国 NIH の Endocrine Research and Reproduction Branch に留学され、昭和 56 年 4 月に帰国し、札幌厚生病院小児科医長、北海道大学医学部小児科助手、同大学小児科講師を経て、平成 12 年 11 月に旭川医科大学小児科学講座教授に就任された。

藤枝先生は、小児科学、特に小児内分泌学・代謝病学を専門とし、多くの研究業績を挙げられた。本稿では心からの追悼の意を込めて先生のその偉大な業績を振り返ることとする。

先生の研究テーマの中心は大学院、外国留学時代から一貫して「副腎」であった。特に先天性副腎疾患や性分化疾患に関しては、臨床的研究のみならず、分子遺伝学的研究に力を入れられ、本邦における先天性副腎疾患の遺伝子異常を数多く同定し、病態解明に寄与された。さらに、P450 oxidoreductase (POR) 異常症という新たな疾患概念を打ち立てる分子基盤を世界に先駆けて発見された。このように藤枝先生は、副腎・性分化異常症の臨床および研究に関しては日本のみならず世界の第一人者であった。それらの数多くの研究業績の中から臨床的研究と分子遺伝学的研究のうち、代表的なものを紹介することとする。

1. 先天性副腎過形成症に対する新生児マススクリーニング体制の構築・確立

先生が留学から帰国され北海道大学小児科に勤務されていた時代には、まず先天性副腎過形成症のマススクリーニングに関して先駆的な臨床研究がなされた。先天性副腎過形成症は副腎皮質におけるステロイドホルモン合成に関わる酵素の先天的な欠損によって起こるため、放置されれば急激な副腎不全によって死亡する疾患である。この難病を克服するためには、早期診断とステロイド補充のできるだけ早期の治療開始がきわめて重要であった。そのような理由から、先生はこの副腎皮質過形成症における新生児マススクリーニング体制の確立を神奈川県立こどもセンターの先生方とともに日本で最初に取り組みされた。

生後 5 日の新生児から採取された濾紙血からマーカーとなるステロイド中間産物である 17OHP を測定するために、まず先生は 17OHP 抗体を精製され、そのアッセイ系を確立された。さらにこの 17OHP 測定値とコーチゾル値を組み合わせて、スクリーニングするという方法を確立した。この方法は副腎皮質過形成症のマススクリーニングのプロトタイプとして(札幌方式)、現在までに全国に広く普及し、本症の早期診断・治療の進歩に大きく寄与している。なお、欧米小児内分泌学会にて本症におけるマススクリーニングのコンセンサスミーティングに先生は日本の代表として出席し、世界からも高く評価された。

先生は分子生物学的解析法をいち早く取り入れて、

*小児科学講座

え、StAR 異常症の病態解明に貢献した。

また、本症における日本人の遺伝子異常をまとめ、報告した。現在までに StAR 遺伝子異常として 20 種類を超える変異が同定されているが、日本人では 9 種類を超える変異が同定された。そのうちエクソン 7 のコドン 258 が終止コドンに変わる変異 (Q258X) をホモあるいはヘテロで有する患者が約 70% にみられることを明らかにした。さらに、同じ変異が韓国患者でも多くみられることが、疾患の起源が同じであるこ

とが示唆されている。

2) コレステロール側鎖切断酵素 (P450sc) 異常症

P450sc は胎盤に存在し、妊娠継続に必須なプロゲステロンの産生に関与するため、従来は P450sc 異常症が存在しないと考えられていた。先生らは、その軽症例が見いだされたことをきっかけに、P450sc の遺伝子解析をおこない変異を報告した。現在までに 7 症例が同定されているが、これらは 1 症例を除き、いずれも軽症例で遅発型の副腎不全発症を示している。先生が報告した一例はそのプロトタイプとなる貴重な症例であった。

先天性リポイド過形成症-責任遺伝子の同定

先天性副腎過形成症のなかで最も重症型。全てのステロイドホルモンの合成が障害され、外性器は女性型を呈し、また塩喪失症状を示す

Steroidogenic Acute Regulatory Protein (StAR)

P450sc (CYP11A1)

Bose HS, et al NEJM 335:1870, 1996
Nakae J et al HMG 6:571, 1997, Tajima T et al JCEM 86:3820, 2001

3. P450 oxidoreductase (POR) 異常症という新たな疾患概念の確立

P450 oxidoreductase (POR) は、ミクロソームの電子伝達を支配し、すべての P450 酵素あるいは複数の非 P450 酵素の補酵素としてはたらく、これらの酵素の活性化に必須である。この POR の異常により、POR 支配下の P450 酵素の複数型異常症が起こることが先生らによって世界で初めて明らかにされ新規の疾患単位として確立された。

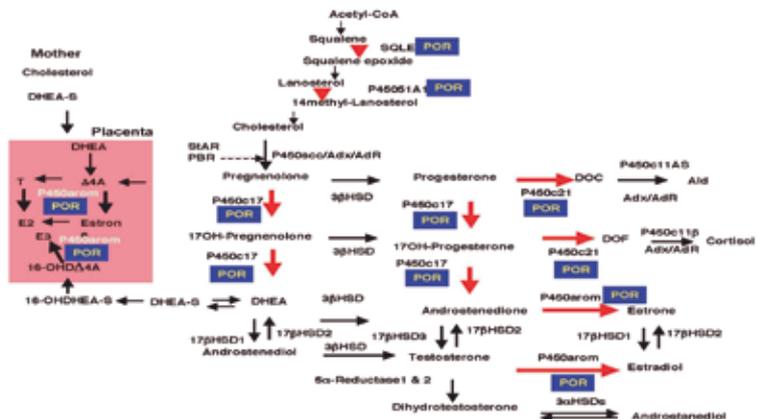
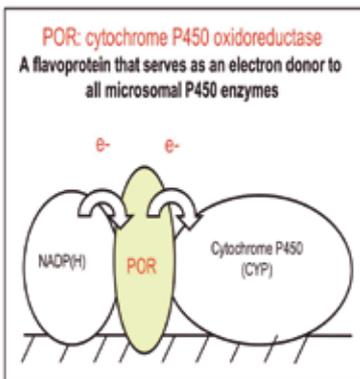
従来 Antley-Bixler 症候群は、頭蓋骨早期癒合、上

P450 Oxidoreductase 欠損症
男女共通の性分化異常を招く
先天性副腎過形成症に分類される新規遺伝子疾患

Flück C, Tajima T, Pandey AV, Artl W, Okuhara K, Verge CF, Jabs EW, Mendoca BB, Fujieda K, Miller WL:

Mutant P450-oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome

Nat Genet 36:228-230, 2004



腕骨橈骨癒合などの先天性骨系統疾患をもち、さらに外陰部異常を伴い、しばしば軽症の副腎不全ともなう症例とそうではない症例が報告されていた。このうち、外陰部異常をともしないものは常染色体優性遺伝形式を示し、FGFR2 のヘテロ変異が同定されていた。

一方、外陰部異常をともしない、しばしばステロイド合成異常を合併し、常染色体劣性の遺伝形式を呈する疾患の病因は不明であった。先生は、このような症例を経験し、この POR に着目して、直ちに遺伝子解析をおこなったところ、POR 遺伝子異常を世界で初めて同定し、この疾患の責任遺伝子であることを確定した。この業績は 2004 年 *Nature Genetics* に発表された。

その後、先生は日本人における POR 異常症の全国調査を統括され、以下の重要な知見をもたらした。その報告では、① POR の FAD ドメインに存在する R457H 変異が多くみられる ②臨床症状では、副腎不全、外陰部異常、性腺機能低下、先天性骨系統疾患(頭蓋骨早期癒合、上腕骨橈骨癒合など)、患者妊娠母体では男性化などがみられる ③副腎病変は、通常の生活では副腎不全症状をみることはないがストレス下で顕在化する ④骨異常に関しては、ある程度残存酵素活性の程度と相関することが示される。これらの知

見は、POR 異常症の早期診断と病態解明に大きく貢献することとなった。

以上のように、藤枝憲二先生の研究業績は、副腎疾患の病態解明および治療体制の確立において輝かしいものがある。同時に先生は、長年厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班の研究代表者として研究班をまとめ、稀少疾患である副腎酵素欠損症、先天性副腎低形成症、アジソン病、偽性低アルドステロン症、グルココルチコイド抵抗症、原発性アルドステロン症を対象疾患に全国調査を行い、診断の手引き、治療の手引きを作成し、難治性疾患の医療行政に多大な業績を残した。

さらに、学会活動では、日本小児内分泌学会、日本内分泌学会、日本小児科学会において精力的に活動された。日本小児内分泌学会では理事長として、国内外の多施設共同研究の促進、若手研究者の育成、国際交流の促進に特に力を注ぎ、小児内分泌学の臨床・研究面において多くの貢献をされた。

最後に、藤枝憲二先生のご冥福を心からお祈りして、この稿を終わらせていただく。