

臨床医学研究塾記録集

No. **1**
2012

臨床医学研究の すすめ

認定NPO法人 日本ホルモステーション
若手臨床研究者の支援活動

創刊にあたり

臨床医学研究塾 代表
住友病院 院長

松澤佑次



臨床医学研究塾を代表し、本塾の趣旨にご賛同いただきました関係者の皆様には厚く御礼を申し上げます。

臨床医学研究塾は2010年に大阪にて発足を開催し、昨年2011年より本格的に始動致しました。

本塾の発足に至ったのは、近年の臨床講座のあり方に危機感を抱いたからです。臨床講座でありながらインパクトファクターの高い基礎研究ジャーナルへの論文作成を目指す研究に偏りがちな反面、臨床を重視すると言っても、一般病院と同様に専門医の養成が目的となるなど、両極にシフトしています。これにより、臨床講座の本来の使命の一つである質の高い臨床研究、即ち基礎医学知識に裏打ちされた患者研究や疾病研究の部分が空洞化しているのが実態です。



第2回臨床医学研究塾でCIA (Clinical Investigator Award) 受賞者3名が発表され、松澤佑次研究塾代表から記念の盾が授与された

本来、臨床講座の主たる使命は、患者・疾患のきめ細かい分析から病因や病態のメカニズムを解明し、その基礎理論に基づいて診断や治療法に転換する橋渡し研究を進めることで、新たな課題を見出すことにあります。

ところが、これまで本邦では臨床研究に対する評価は基礎研究に比べて低く、論文として結果をまとめるのに時間や労力を要することから、臨床研究は敬遠されておりました。また、臨床研究を支援する施設や体制が十分に整備されておらず、臨床研究者や臨床研究従事者（臨床研究コーディネーター、データマネージャー、生物統計家など）の育成が行き届いていないのが現状です。

このような背景のもと、我々は臨床医学研究塾を組織しました。本塾を通じて臨床講座の主たる使命である質の高い臨床研究の活性化をはかり、研究者同士のディスカッションの場を年1回提供することで、次代を担う若手研究者が輩出されていくことを願って止みません。

本塾の趣旨を十分にご理解いただき、今後も益々多くの若手研究者にご参加いただけることを期待しております。

第2回 臨床医学研究塾 開催レポート

2011年11月2日(水) 京都大学医学部 芝蘭会館

「第2回臨床医学研究塾」を2011年11月2日(水)に京都大学医学部芝蘭会館の稲盛ホールで開催しました。

松澤佑次代表の開会挨拶につづいて、前半は、大阪大学の下村伊一郎教授、京都大学の上本伸二教授

による教育講演。後半は、CIA (Clinical Investigator Award)の受賞者3名の発表と受賞講演を行ないました。受賞者には副賞として、各50万円の奨学金と記念の盾が松澤代表から授与されました。



教育講演 1 肥満症の臨床医学研究

大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学 教授 下村伊一郎

私は大学院生時代より松澤佑次先生のもとで内臓脂肪研究を行ってきました。患者さん一人ひとりを詳細に分析し、原因を探る姿勢を学ばせていただいた。

その中で、系統的なヒト脂肪組織発現遺伝子分析で、脂肪組織がさまざまな因子を分泌していることを見だし、これを「アディポサイトカイン概念」として提唱した。またその分析の中で、新規因子としてアディポネクチンを見出した。内臓脂肪蓄積時の低アディポネクチン血症が、メタボリックシンドロームに加え、心・腎・肝・肺・骨などのさまざまな臓器障害全般に関わり、かつて成人病といわれた全身的な老化加速状態の鍵分子であることを示して来た。

蓄積内臓脂肪は減量によってより減少しやすい性質であることを見出した。「尼崎内臓脂肪プロジェクト」では、地域の保健師さんたちと連携し、内臓脂肪蓄積

群には、保健師、栄養士、医師がチームを組み、過栄養、運動不足、睡眠不足、自らの状態に対する認識の向上等、総合的に介入を行なった。その結果、3分の2の内臓脂肪蓄積例で内臓脂肪量が減少し、また減少量が大きいほど、糖代謝異常や血圧高値、脂質異常症、肝・腎障害等の危険因子数は減少した。さらに、4年間の介入期間中においては、心血管イベント発症が著明に抑制された。

患者さん一人ひとりを詳細に観察・分析し、得られた仮説を実験医学で検証し、さらに発展させることで臨床の現場に新しい知見を還元する。そのことで、心血管病や臓器不全といった疾患の軽減につながるという経験をさせていただいた。今後は、病態の中心として見つかったFat ROSやアディポネクチンにさらにフォーカスして、医療応用を目指していきたい。

教育講演 2 肝臓移植とB型肝炎ウイルス

京都大学大学院医学研究科 肝胆膵・移植外科学 教授 上本伸二

日本は1960年代まで世界有数の臓器移植実績を誇っていたが、倫理的諸問題により、以降の移植は激減した。海外に行かないと移植を受けられない状況となり、小児の症例を中心に国民福祉の面で大きな不利益をもたらしてきた。1997年に臓器移植法が施行されたが、脳死下移植のハードルが高く、移植件数に大きな変化は生じなかった。2009年に臓器移植法が改正され、本人の同意がなくても家族の承諾があれば臓器提供が可能になった。ようやく日本も世界水準に追いつき、脳死下移植件数が増加しつつある。

私自身は、臓器移植後B型肝炎に起因する劇症肝炎を発症した小児の症例を経験している。同じ頃に移植手術を受けた他の患者200名を調べたところ、HBs抗原

陽性が複数見つかり、ウイルス遺伝子検査の結果、臓器提供者からの感染が証明された。臓器提供者のHBs抗原は陰性であったが、HBc抗体またはHBs抗体は陽性であった。これまでの常識では、HBs抗原陰性の場合には感染力がないと言われてきたが、微量なウイルスが肝臓に潜伏していることで感染のリスクが生じることを見出した。移植に際しては、たとえHBs抗原陰性でも、HBc抗体やHBs抗体が陽性の場合には十分な留意が必要である。

このように、問題が発生した時に負けずに努力することで、セレンディピティを発揮して意外な成果を得ることを経験した。若い先生方の今後の臨床医学研究の一助になれば幸いである。



2011年度 CIA(Clinical Investigator Award) 受賞者

臨床医学研究塾では、若手臨床研究者の育成事業の一環として、「Clinical Investigator Award」の授与を年度に1回行なっています。助成の対象となる主な研究テーマは、①基礎理論から臨床研究・臨床への橋渡しに関する研究、②患者・疾患の分析から病因や病態メカニズムの解明に関する研究。申請条件

は、会員施設の各理事から推薦を受けた、40歳未満(毎年7月31日時点)の研究者1名です。

厳正な審査の結果、2011年度の受賞者は下記の3名(五十音順)に決定しました。なお、若手研究者を幅広く育てるという観点から、2013年度は受賞者を5名に増やす予定です。

京都大学大学院医学研究科
内分泌・代謝内科学 産官学連携助教
木下秀之

Inhibition of TRPC6 Channel Activity Contributes to the Antihypertrophic Effects of Natriuretic Peptides-Guanylyl Cyclase-A Signaling in the Heart

Circ Res. 2010 Jun 25;
106(12): 1849-60.



受容体活性型 Ca^{2+} チャンネルである TRPC6 は、肥太心・不全心でその発現が増加し、NFAT-calcineurin 経路を活性化し、病的な心筋リモデリング促進に働くことが報告された。これを受けてわれわれは、ナトリウム利尿ペプチド-GC-A シグナルの TRPC6 に対する効果を検討した。

その結果、培養細胞における検討にて、ANP は TRPC6 のリン酸化を介して NFAT 依存性転写活性や細胞内 Ca^{2+} 流入を抑制した。TRPC 阻害薬は、GC-A ノックアウトマウスにおける心肥大を血圧非依存性に改善し、さらにアンギオテンシン II 投与マウスにおける心肥大も抑制した。

以上のように、ナトリウム利尿ペプチド-GC-A 経路は TRPC6 抑制を介して抗心筋肥大作用を示したことから、TRPC6 阻害が病的な心筋リモデリングに対する新たな治療法となる可能性が示唆された。

奈良県立医科大学
第1内科 助教
竹田征治

Reduction of Circulating Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 Plays a Significant Role in Renal Dysfunction-Associated Aggravation of Atherosclerosis

Circulation. 2009 Dec 15;
120(24): 2470-7.



腎不全は動脈硬化や冠動脈疾患と高率に合併することは周知の事実であるが、その分子機序は明らかでない。われわれは腎機能低下を伴う329例の冠動脈疾患症例の sFlt-1 値を測定した。その結果、血中 sFlt-1 値は eGFR の低下に比例して有意に低下した。

この臨床知見を基に、ApoE ノックアウトマウスで5/6腎臓摘出腎不全モデルを作成すると、血中 sFlt-1 濃度と腎臓での sFlt-1 産生が減少し、同時に大動脈硬化病変の有意な増悪が指摘された。リコンビナント sFlt-1 の連続12週投与でマクロファージの浸潤を著明に抑制し、動脈硬化を抑制することに成功した。このことから、sFlt-1 が腎不全における動脈硬化発症・進展機序に関与し得ること、その補充により治療応用が可能であることを示した。

東京医科歯科大学難治疾患研究所
分子代謝医学分野 特任助教
田中 都

Role of Central Leptin Signaling in the Starvation-Induced Alteration of B-Cell Development

J Neurosci. 2011 Jun 8;
31(23): 8373-80.



全身の栄養状態と免疫機能が関連すること、体脂肪量に比例して増減するレプチンが全身の栄養状態を反映することが知られている。本研究では、骨髄 B リンパ球分化に及ぼすレプチンの作用を検討した。

絶食野生型マウスやレプチン欠損 ob/ob マウスでは、骨髄 B リンパ球の分化障害が認められたが、レプチンを腹腔内あるいは脳室内投与することにより、分化障害はほぼ完全に抑制された。グルココルチコイド受容体拮抗剤や neuropeptide Y Y1 受容体拮抗剤を用いた検討より、絶食による視床下部-下垂体-副腎系の活性化が骨髄 B リンパ球の分化障害をもたらすことと、中枢レプチンシグナルは視床下部-下垂体-副腎系の活性化を抑制し、骨髄 B リンパ球分化を正常化することが明らかとなった。つまり、全身の免疫機能は中枢神経系により制御される可能性が示唆された。



若手臨床医学研究者へのメッセージ

認定NPO法人 日本ホルモンステーション 理事長
京都大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 教授

中尾一和

21世紀になり、我が国でも臨床医学研究の重要性が認識されてきた一方、基礎医学研究に比較し、臨床医学研究の遅れが指摘されている。その根拠は、Nature、Science、Cellなど一流基礎研究雑誌に掲載される我が国の論文数と、一流といわれるLancetやN. Engl. J. Med.などに掲載される我が国からの論文数のランキングによるものである。

また、最近、臨床医学領域から発表される論文数は、我が国の全臨床領域で減少している。勿論、この件については、臨床医学関係者からいろいろな反論があると思う。最近における臨床医学領域から発表される論文数の減少の一部は、大学病院などにおける経営重視の診療活動や研修教育などに対する負担の増加などが主因であろう。ともあれ、我が国の臨床医学研究の針路について真剣に討論すべき時期にあると思われる。

21世紀の臨床医学研究は、Translational Science (TS) と Evidence Based Medicine (EBM) 研究が両輪である。TSは基礎研究の成果を臨床応用に橋渡しする科学研究であり、EBM研究はTSで達成された臨床応用の成果 (Translational Medicine) を臨床疫学で検証する。また、EBM研究で明らかにされたアウトカムの原因となる機序の解明は、TSの新たな課題になる。このように、臨床医学研究の両輪であるTSとEBM研究の両方向からの成果が相互に循環して得られるのが、「臨床医学の知[臨床知]」であり、それが臨床医学研究を更に発展させる「臨床知のスパイラル」を形成することが期待される。当にこの「臨床医学の知」の大成は、臨床医学研究者の真髄を発揮できる場であり、TSの成果の臨床応用への成功は、他領域では味わえない最高の喜びといえる。その成功の達成感は計り知れない。

臨床医学研究の発展には、研究と臨床活動の双方を実践する臨床医学研究者 (Clinician/ScientistあるいはPhysician/Scientist) が貢献する。臨床医学研究者は、基礎研究者と臨床医の境界領域を主要な活動の場とし、生命科学と専門化した臨床医学の著しい進歩で、広範化・多様化した医学研究領域における臨床医と基礎研究者の活動領域をつなぐ役割を果たすことが、その使命のひ

とつである。基礎と臨床とをつなぐその活動領域は安易な道ではないが、下等動物で得られた生命科学研究の成果を、ヒトを対象とした臨床医学に応用することを目的とするTS領域は、臨床医学の発展に不可欠の領域である。臨床医学研究者には双方向の活動、即ち「基礎から臨床へ、臨床から基礎へ」が期待されるが、この点では特に「臨床的ニーズを基礎研究のシーズとつなぐ臨床研究者の役割」を強調しておきたい。

そのために臨床医学研究者は、ヒトの疾患と疾患モデル動物の病因・病態との間に存在する「種差」には特に真剣に対峙し、基礎研究者に対して「臨床応用のために、この種差を乗り越えることの必要性」について指導することが、ヒトの疾患に精通する臨床医学研究者の使命である。何故なら、新規治療につながる創薬研究において、疾患モデル動物における前臨床研究の成果がそのまま臨床応用の成功に発展する確率は、領域の差はあるとしても、平均10%以下であるといわれている。臨床医学研究者は、診療活動を通してヒトの疾患の病因・病態に精通しており、それを再現する優れた疾患モデル動物を開発すること、あるいは多くの疾患モデル動物の中からヒトの疾患の優れたモデル動物を選択することが重要である。

また、TSでは当初の標的疾患が稀少疾患であっても、その臨床応用の成果を多数の症例数を有する近縁のCommon Diseaseへ展開できることが歴史的にも証明されており、このような「臨床医学の知」を活かせることは臨床医学研究者の利点のひとつである。

今後の重要な課題のひとつは、次世代の臨床医学研究者の育成と臨床医学研究を推進するシステムを創出することである。そのためには基礎研究と臨床医学研究との相違点を正しく理解して、ヒトの疾患の病因・病態に精通した臨床医学研究者を養成することである。

臨床医学研究塾の発足は、本邦における臨床医学研究者の現状を認識し、若手臨床医学研究者の活動を支援し、育成することを目的としたものである。本塾は、内科系の臨床医学研究者と外科系の臨床医学研究者が交流できる機会でもあり、臨床医学研究塾の活動に皆様のご協力を頂戴できれば幸いである。

第3回 臨床医学研究塾 開催のご案内

日時：2012年10月27日(土)13:00~17:30 場所：大阪大学医学部銀杏会館

参加および研究助成の応募締め切り：2012年 7月31日(火)

当番理事：奈良県立医科大学 第1内科 教授 斎藤能彦 名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学 教授 室原豊明

●発行：認定NPO法人 日本ホルモンステーション
〒606-0805 京都市左京区下鴨森本町15番地 財団法人生産開発科学研究所内
TEL: 075-708-1080 FAX: 075-708-1088
E-mail: npo-hsj@nifty.com URL: <http://www.npo-hsj.jp/>
●発行日：2012年6月30日