

臨床医学研究塾記録集

No. **4**
2015

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

開催にあたり

臨床医学研究塾 代表
住友病院 院長

松澤佑次

近年の大学の臨床教室においても、時間のかかる臨床研究よりもインパクトファクターの高い基礎研究のジャーナルをめざす研究を重視する傾向があります。また、臨床研究といえば、薬の効果を大規模スタディで統計処理をしてエビデンスを出す研究だと誤解されています。本来、臨床教室の研究者は、患者さんと向きあって、病気の要因、病態のメカニズムなどについての新しい考え方やメッセージを出すことが重要なのです。基礎研究と臨床研究の接点において双方の役割を融合し、とくに臨床医学に重点をおくかたちでこの会を開催して、今回で5回目を迎えました。

最近、臨床研究ではインパクトファクターの高

いジャーナルでなくても、情報化社会が進み、雑誌の知名度にかかわらず優秀な論文であればどんどん引用される時代になりました。したがって、皆さんにおかれましては、英文で論文をどんどん発表していただき、みんなで評価して、優秀な研究者をエンカレッジする賞を出す。そのような類をみないユニークな研究会だと思っています。

成果を患者さんに還元する研究、つまり治療医学につながる研究の重要性をこの会を通じて創成していただくように期待しております。



CIA受賞者(前列5名)には記念の盾と、副賞として各30万円の奨学金が松澤佑次研究塾代表と中尾一和研究塾理事長から授与された

「第5回臨床医学研究塾」を2014年11月1日(土)にグランフロント大阪ナレッジキャピタルで開催しました。松澤佑次代表の開会挨拶につづき、大阪大学の吉川

秀樹教授と東京医科歯科大学の小川佳宏教授による教育講演、CIA (Clinical Investigator Award) の受賞者5名の発表と受賞講演を行ないました。

第5回 臨床医学研究塾 開催レポート

2014年11月1日(土) グランフロント大阪ナレッジキャピタルにて

教育講演 1

骨形成の謎に迫る—骨肉腫研究から骨再生医療へ

大阪大学大学院医学系研究科 整形外科学 教授 吉川秀樹



学生時代に骨肉腫の骨形成に興味をもったことが私の出発点となりました。BMP(骨形成蛋白)を豊富に産生している骨肉腫は、臨床でも骨を豊富に形成して、骨膜反応(スピクラ)がよく観察されることがわかりました。一方で、BMPを産生していない骨肉腫は腫瘍細胞の形態は変わらないのですが、反応性の骨形成量が少ないことが明らかになりました。そこで、CHO細胞にBMP-4の遺伝子を導入した細胞をヌードマウスの大腿骨に注射したところ、実験的骨腫瘍ができました。このCHO細胞のみを注射しても骨形成は骨外にできませんが、BMP-4の遺伝子を入れると人の骨肉腫に類似する見事なスピクラが形成されることがわかりました。

さらに、BMPを使うことによって、骨肉腫研究だけではなく、骨代謝研究でも成果をあげることができました。たとえば、合成ヒトBMP-2をマウスの背部に移植することで、骨形成促進薬の効果判定が定量的にできるという実験系を確立しました。in vitroで、未分化な筋芽細胞あるいは間葉系幹細胞にBMP-2を添加すると骨芽細胞に誘導されます。これにより、in vitroでの薬剤の効果判定、骨分化の定量実験が可能になりました。

整形外科では骨の欠損が起こった場合に、骨盤などから骨を採取して骨欠損部に移植することが常識でありました。この自家骨移植は侵襲性があるため、自家骨に替わる骨形成良好な人工骨の開発に入りました。

人の骨組織は連通構造をしており、血管や細胞が自由に進入できることが特徴です。そこで、これと同じ構造物を開発しようと考え、産学連携により、すべての連通孔が開通している多孔体ハイドロキシアパタイト人工骨(ネオボーン)を開発しました。

この人工骨の中に骨髄細胞やBMPを導入すれば、さらに大型の骨欠損部の再生が可能になると考えました。動物実験および臨床試験の結果、2003年にネオボーンを大阪大学から発売することができ、現在2万例以上の患者さんに使用されております。これを用いた臨床研究も2004年から始めました。患者さんから採取した骨髄幹細胞を人工骨の中に播種して1か月培養します。これを患者さんの骨腫瘍の部分に移植するという骨の再生医療であります。

臨床医は、臨床の場で観察したことを解決したいという動機で基礎研究を始めることが重要です。基礎研究により病態の解明や治療法の開発を進め、これを臨床に還元させるのが、臨床医の使命であると考えています。

教育講演 2

私の内分泌代謝研究—基礎から臨床まで

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 分子内分泌代謝学分野 教授 小川佳宏



研修医のときに特発性尿崩症の患者さんを担当しました。その第1例目は、現在ではリンパ球性漏斗下垂体後葉炎という疾患概念として知られています。臨床データを集め、下垂体抗体などを解析しました。特発性や原発性というものは現在も疾患のなかに多いのですが、そのなかに新しい疾患概念が隠れています。内分泌代謝疾患をとおしてこのことを初めて実感し、この学問を専攻しようと考えました。

最初に私が出会ったホルモンはナトリウム利尿ペプチドです。ANPは心臓の心房から出て、腎臓や血管に働いて降圧効果があり、体液貯留を抑制します。BNPは心室から出て、ANPと同じような作用がありますが、心臓に発現する受容体GCAを介して心筋の線維化を抑制します。CNPは体のさまざまな場所で産生されますが、骨で受容体GCBを介して内軟骨性骨化を促進します。それぞれがうまく機能分担しており、全身の恒常性維持に関与するホルモンシステムとして作用することを明らかにしました。

次に、新しい展開をめざして取り組んだのが脂肪組織研究です。松澤先生が確立された概念であるアディポサイトカインの代表としてレプチンの研究に取り組み、レプチンを過剰発現するマウスをつくりました。レプチン

研究でとくに印象的だったのは脂肪萎縮性糖尿病です。レプチンを患者さんに投与したところ、たった一つのホルモンを補うだけで、全身の脂質代謝が見事に改善し、そのパワーを思い知りました。レプチンの強力な治療効果を実感するとともに、基礎研究が臨床応用される喜びを経験しました。

現在は、単一ホルモンではなく普遍的な生命現象にチャレンジしたいと思い、慢性炎症とエビジェネティクスをキーワードとして研究しています。近年では、我々の体で起こる病気にはほとんどすべての臓器が関わっているといわれています。個別の臓器を勉強するだけでなく、全身を診ることがとくに内分泌代謝学には求められます。

医療ではガイドラインやマニュアルに沿って、確立された方法により病気を治療する確実性が求められます。医学研究では、他人と違うオリジナリティや創造力と想像力が重要です。あるときは独創性のある自己主張をしなければならぬし、それが許されるのが研究です。医療で求められる安全性とは対極なハイリスク・ハイリターンな直観やひらめきが要求されます。臨床研究の推進にはバランスよく医療と医学に取り組む必要があると思います。

2014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、2014年度の受賞者は下記の5名(五十音順)に決定しました。

新井康之 京都大学大学院医学研究科 内科学講座 血液・腫瘍内科学

Serum neutrophil extracellular trap levels predict thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation.

Biol Blood Marrow Transplant. 2013 Dec. 19(12): 1683-9.

好中球細胞外トラップ(NETs)は、血管内皮細胞傷害を介して血栓症や動脈硬化を引き起こす。今回我々は、同種造血幹細胞移植後の致命的な合併症の一つである血栓性微小血管障害(TA-TMA)とNETs形成との関係を検討した。

当院での移植90症例で血清NETs測定を行なった結果、TA-TMA合併11症例では、好発時期である移植後28日時点で

のNETs値が、非合併群に比べて有意に上昇していた。一方で、移植当日時点でのNETs値の上昇は、その後のTA-TMA発症の有意なリスク因子となった。さらに、TA-TMA合併例の腎組織標本で行なった蛍光免疫染色では、糸球体内に著明な血栓形成とともに、NETsの沈着が確認された。

今回の解析により、NETs過剰産生が

TA-TMA発症の一因となる可

能性が示唆された。また、血清NETs値上昇は、TA-TMAの診断や早期からの発症予測に有用であることもわかった。これらの成果は、TA-TMAの新規予防・治療戦略につながる可能性がある。



栗原孝成 京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学
(現所属 熊本大学大学院生命科学部 腎臓内科学)

Predictive significance of kidney myeloid-related protein 8 expression in patients with obesity- or type 2 diabetes-associated kidney diseases.

PLoS One. 2014 Feb. 18;9(2): e88942.

自然炎症の一端を担うToll-like receptor 4とその内因性リガンド Myeloid-related protein 8(MRP8)がマクロファージを介した糖脂毒性による糖尿病性腎症(DN)の進展に重要であることを我々は報告してきた。今回、肥満あるいは2型糖尿病性腎症患者の腎生検標本を用いて腎組織 MRP8発現を評価、その臨床的

意義について検討した。肥満あるいは糖尿病を有する群の腎組織 MRP8発現はコントロール群に比して有意に高値であり、既知のDN危険因子に加え、組織学的指標とも強い関連を認めた。さらに重回帰分析により腎予後予測について解析を行なったところ、糸球体 MRP8発現は、腎生検1年後の尿蛋白量

を独立して予

測した。本研究によりヒトにおいても腎組織MRP8発現は病態を反映している可能性が示唆され、新規治療標的あるいは病態反映マーカーとしての応用が期待される。



玉田 大介 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学

Hyperthyroidism Due to Thyroid-Stimulating Hormone Secretion After Surgery for Cushing's Syndrome: A Novel Cause of the Syndrome of Inappropriate Secretion of Thyroid-Stimulating Hormone.

J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jul. 98(7): 2656-62.

クッシング症候群(CS)術後は、内因性コルチゾール分泌が正常に回復するまで糖質コルチコイド(GC)の補充を要する。また術後GC補充に生理量を用いるとステロイド離脱症候群(SWS)を引き起こすため、経験的に生理量より多い補充量が用いられてきた。しかし生理量の補充でSWSが発症する機序については不明であった。

我々は、45歳女性、37歳男性の2例のCSにおいて術後SWSを呈し、TSH不適切分泌症候群(SITSH)を合併することを発見した。GC補充量別に甲状腺機能を評価すると、GCを減量することでTSH抑制を認めないFT3上昇(SITSH)を呈し、動悸・倦怠感および脈拍数増加を認めた。さらにヨウ化カリウムにより甲状腺機能を正常化することで、SWSを発症するこ

となくGCの減量が可能となった。

本研究において、CS術後にSITSHを引き起こすことを初めて報告した。また、SITSHはSWSの一因となることから、CS術後における甲状腺機能の評価およびそのコントロールの重要性が明らかとなった。



林香 慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科 助教

KLF4-dependent epigenetic remodeling modulates podocyte phenotypes and attenuates proteinuria.

J Clin Invest. 2014 Jun. 124(6): 2523-37.

近転写因子KLF4はiPS細胞誘導の際に必要な山中因子の一つとして知られているが、今回我々はKLF4が腎糸球体ポドサイトに発現し、蛋白尿を呈する糸球体疾患においてはKLF4発現が低下していることを報告した。また糸球体疾患において低下したKLF4をトランスジェニックマウスあるいはgene transfer法による遺伝子導入により再度誘導すると、スリット膜蛋白ネフリンの発現

改善と尿アルブミンの持続的な回復が認められた。網羅的DNAメチル化解析の結果、KLF4過剰発現によりポドサイト上皮形質遺伝子のプロモーター領域脱メチル化、間葉系遺伝子プロモーター領域ではメチル化傾向を認め、バイサルファイトシーケンス法、メチル化特異的PCR法でも同様の結果であった。

我々はヒト腎生検検体でも検討を行ない、微小変化群や巣状糸球体硬化症、

糖尿病性腎

症において、糸球体KLF4発現の低下を認めた。

以上から、KLF4はエピジェネティックな機序を介して、ポドサイト形質や機能を調節していることが明らかとなった。今後、ポドサイトのエピゲノム調節が、新たな蛋白尿治療のターゲットとなることが期待される。



増田大作 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 特任助教

Correlation of fasting serum apolipoprotein B-48 with coronary artery disease prevalence.

European Journal of Clinical Investigation. 2012;42(9): 992-9.

動脈硬化性疾患のリスクファクターである高中性脂肪(TG)血症の背景にある食後高脂血症では、小腸由来のカイロミクロンレムナント(CM-R)が増加している。このCM-Rと動脈硬化性疾患の発症の関連について、CM-R1粒子に1分子含まれるアポB-48の血中濃度と冠動脈疾患(CAD)罹患率との相関を検討し

た。脂質低下療法未治療で心臓カテテル検査を行なった症例のうち、冠動脈狭窄(75%以上)を有するCAD症例96例と年齢、性別、BMIを一致させた非CAD症例67例を比較検討した。その結果、血清アポB-48濃度はCAD症例で高値であり、既知の冠危険因子(低HDL-C値、高TG値、高HbA1c値および低

adiponectin

値)より強くCAD罹患率に相関した。さらに、高アポB-48値とこれら因子の重複でCAD罹患率が上昇した。すなわちCM-Rの蓄積を反映する高アポB-48状態は、CADの発症と相関しリスク重複により悪化する事が判明した。



若き臨床医学研究者たちへ 中尾一和

臨床医学研究塾 理事長

京都大学大学院医学研究科 メディカルイノベーションセンター 特任教授
認定NPO法人 日本ホルモンステーション 理事長



臨床活動をとおして患者さんから学ぶ若手臨床医学研究者を応援する臨床医学研究塾は、今回で第5回を迎えました。今回も、たいへん充実した研究会が開催できたと考えています。

基礎研究から生まれるシーズとして、新しい治療ターゲットと診断バイオマーカーなどがありますが、これらを臨床的なニーズにうまくマッチさせることが重要です。今回の教育講演のお二人の先生からは、内科系、外

科系を超えた共通の重要なポイントをお話いただきました。臨床医学研究者を志す皆さんには、今日の貴重なメッセージを将来に活かしていただきたいと思います。

CIA受賞者の皆さんには、心からお祝い申し上げます。僅差で受賞の機会を逃されて、本塾に参加されている皆さんにも新たな研究成果を踏まえて、ぜひ再チャレンジしていただきたいと思います。

本塾が、研究成果を踏まえたヒトの疾患に関する仮説や、将来の夢などを語っていただく機会となれば、世話人の我々としては、このうえない喜びです。

第6回 臨床医学研究塾 開催のご案内

日時：2015年10月31日(土) 13:00~17:30 場所：京都烏丸コンベンションホール

参加および研究助成の応募締め切り：2015年7月31日(金)

当番理事：大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授 金倉 讓 慶應大学医学部 腎臓内分泌代謝内科 教授 伊藤 裕

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：2015年2月1日