

# 臨床医学研究塾記録集 臨床医学研究の すすめ

No. **5**  
2016

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



「必要は発明の母」ということばがあります。治療を必要とする目のまえの患者さんと向きあい、どこに問題があるのかを解明し、その問題にフォーカスする薬を開発する臨床研究は、効率がよく、とても重要です。しかしながら、そのための環境が十分に整っていません。日本の医学研究はどんどん進んでいますが、昨今の研究は、文献引用率の高い基礎研究のジャーナルへの掲載を目的とする傾向が目立ちます。大学の臨床教室でさえも、基礎教室とおなじような研究をしないと論文が書けないというジレンマに陥っているのです。基礎研究がどれだ

け進んだとしても、患者さんの抱える基本的な問題は解明されません。

そうした環境を少しでも変えようと思ったのが、この臨床医学塾をつくったきっかけです。若い先生がたには、患者さんを分析するおもしろさと、それによってえられる知見の重要性をわかっていただきたい。この臨床医学塾では、患者研究に対するモチベーションを高めるため、臨床医学研究論文をきちんと評価し、表彰します。過去に行なった5回の臨床医学研究塾でその主旨も徹底され、今年もレベルの高い応募がありました。今回からは、すべての応募論文に奨励賞を贈ります。それを糧に、臨床研究がさらなる発展を遂げることを期待しています。



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6回臨床医学研究塾」を2015年10月31日(土)に京都烏丸コンベンションホールで開催しました。松澤佑次代表の開会挨拶につづき、大阪大学の金倉 譲教授

と慶応義塾大学の伊藤 裕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6回 臨床医学研究塾 開催レポート

2015年10月31日(土) 京都烏丸コンベンションホールにて

## 教育講演 1

### 私の血液学研究

独自性を求めて

大阪大学大学院医学系研究科

血液・腫瘍内科 教授 金倉 譲



垂井清一郎先生と松澤佑次先生、北村幸彦先生の薫陶を受けつつ、私はこれまで血液と

造血幹細胞に関するいくつかの病気の解明にかかわってきました。今日は、そのうちの三つの研究についてお話ししたいと思います。

一つめは、白血病における受容体 c-kit とリガンドの関係の研究です。それまで一般的に知られていた KIT の変異はすべて機能喪失変異 (loss of function) でした。KIT がその機能を喪失すると、赤血球や脂肪細胞、メラノサイト、生殖細胞などに悪影響を与えます。私たちは活性化変異 (gain of function) を発見しました。しかも、それが一見すると関連性のないように思われる GIST (消化管間質腫瘍) を引き起こすこともわかりました。GIST については、アメリカの友人がグリベックという画期的な薬品を発明しました。

二つめは PNH (発作性夜間血色素尿症) という希少疾患の臨床研究です。PNH にかかると、血液細胞の補体を制御する CD55 や CD59 といったタンパク質が欠如します。そのため、補体が細菌感染などで活性化されると、抑制が

効かずにみずからを攻撃し、赤血球が溶血を起こすのです。再生不良性貧血や骨髓不全、血栓症などを合併しやすい病気です。そこでソリリスという補体を阻止する抗体薬が開発されました。とても高価ですが、定期的に注射することで、溶血を阻止しこの病気をコントロールすることが可能になりました。しかし、欧米では例外なく効果をもたらすのですが、日本ではソリリスの効かない症例が低頻度ですが認められました。調べると、アジア人特有の遺伝子多型が不応症の原因であることがわかりました。

最後に、造血幹細胞研究の一つを紹介します。研究室のメンバーが早期リンパ球前駆細胞の分化をうまく観察できるシステムをつくりました。造血幹細胞がリンパ球に分化するとき、Tcrb-V13 や Notch1、Flt3 などのほかに Satb1 という特異な遺伝子の発現上昇が見られます。幹細胞の分化に伴って発現が上がるも、骨髓球系や赤芽球系になると、発現が下がる遺伝子です。この Satb1 が欠損するとリンパ球ができないので、リンパ球の産生に必要な遺伝子だとわかります。加齢や妊娠によってリンパ球の産生能力が落ちているときに Satb1 を遺伝子導入すると、リンパ球産生能力が若いときの7割位には回復します。Stab1 を加えることで、ワクチンの効率も上昇するのではないかと、あるいは Satb1 を阻害すると、リンパ球の機能を低下させることができることから、腫瘍の治療薬につかえるのではないかと考え、研究を進めています。

## 教育講演 2

### 「臓器の記憶」と 心血管内分泌代謝学

慶応義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科 教授 伊藤 裕



メモリー現象は、臨床医学において提唱されてきた新しい概念ですが、我々はこのメモリー現象において、個別の臓器にメモリーが形成、格納される可能性を探っています。

我々は高血圧発症進展、およびその治療効果におけるメモリー現象は腎臓の血管と代謝に起因すると考えています。血圧が上がると腎臓の血管が肥大し、腎虚血が起こります。その結果、レニンの分泌が亢進し、レニン-アンジオテンシン系 (RAS) が活性化され、さらに血圧が上がるという悪循環をつくります。ARB を投与すると、この悪循環をブロックできます。よいタイミングで ARB を投与すると、ARB 投与を中止したのちも「RAS をブロックできた」という記憶が血管に残ると考えています。

さらに我々は、循環調節ホルモンとエネルギー代謝で産生された低分子量分子に注目しました。α-ケトグルタル酸や Acetyl-CoA などのエネルギー代謝で産生された分子はエピジェネティック制御の修飾因子であることがわかっています。つまり、細胞でのエネルギー代謝は、遺伝子のエピジェネティック制御とリンクしているのです。

腎硬化症モデルにおいて、ARB を2週間投与し治療すると、投与をやめたあとも障害は治癒したままでした。この治療のメモリー現象において重要な役割を担う分子として我々

は、転写因子の KLF4 に注目しています。

糸球体腎炎が起こると、KLF4 の発現が減少します。ドキシサイクリンを投与することで KLF4 を一時的に過剰発現させる遺伝子改変動物を作成し検討したところ、ドキシサイクリンの投与で減少したタンパク尿は、投与をやめ、KLF4 の発現が再び低下しても、蛋白尿の再出現は認められませんでした。治療のメモリー現象を、KLF4 の発現の ON/OFF で再現できました。

KLF4 の発現が高いとき、ネフリンの脱メチル化は維持されていました。発現が減ると、ネフリンのメチル化が進み、その発現も減ります。しかし、上記の実験では、ドキシサイクリンの投与をやめたあとも、ネフリンの脱メチル化が維持されていました。メモリー現象は、やはり遺伝子のエピジェネティック制御に起因すると考えられました。

RAS を抑制すると KLF4 の発現が回復し、タンパク尿も減り、エピジェネティックなステータスももとに戻ります。逆にアンジオテンシンⅡの投与は、KLF4 の発現を低下させます。慢性腎臓病や糖尿病では、RAS の活性化などにより、エピジェネティックモジュレーターである、エネルギー代謝産物や転写因子の発現が一過性になり、その結果、長期間にわたって腎臓の機能が変化すると考えています。

このように「臓器の記憶」は、エネルギー代謝とリンクしたエピジェネティクス制御により形成されると思われます。この現象を追究することで、生活習慣病やその合併症に対する新しい治療法が開発できると考えています。



# 2015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、2015年度の受賞者は下記の5名（五十音順）に決定しました。

**市堀泰裕** 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

**Optical coherence tomography and intravascular ultrasound evaluation of cardiac allograft vasculopathy with and without intimal neovascularization.**

*Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016 Jan. 17(1): 51-8.

移植心冠動脈病変（CAV）は、移植心の冠動脈内膜が瀰漫性に肥厚する疾患である。移植後の重要な予後規定因子であるが、進展のメカニズムは完全には明らかにされていない。本研究は内膜内の血管新生に着目し、血管新生のCAVにおける役割を検討した。移植後定期カテーテル検査を施行した45症例、

115冠動脈（移植後8週から16年）を解析した。光干渉断層法を用いることで、内膜内の血管新生をマイクロチャンネル（MC）として観察した。移植後最初の1年間に、MCの頻度は10.7%から39.1%に有意に増加していた。しかし、1年め以降においてその頻度には差は見られなかった。すべてのMCは0.5mm以上に肥

厚した内膜内に存在し、MCの認める血管は認めない血管に比べ、有意に内膜が肥厚していた。移植後の冠動脈においてMCは移植後早期に増加し、内膜肥厚の増加と関係していた。血管新生がCAVの進行に関与することが示唆され、新たな治療法の発見につながることを期待される。



**蛸名耕介** 大阪大学大学院医学系研究科 整形外科学

**Comparison of the effect of 18-month daily teriparatide administration on patients with rheumatoid arthritis and postmenopausal osteoporosis patients.**

*Osteoporosis International.* 2014 Dec. 25(12): 2755-65.

関節リウマチ（RA）患者ではステロイドによる骨形成抑制作用や炎症性サイトカインによる骨吸収促進作用により、健常者と比較して骨折リスクが高率である。本研究では未知であったRA患者に対する骨形成促進剤テリパラチド（TPTD）の治療効果を、治療効果の証明されている閉経後骨粗鬆症患者（Porosis）のそれと比較して明らかにす

ることである。我々はTPTDによる加療を行なったRA群70名とPorosis群62名を対象とした18か月の前向き観察研究を行なった。今回の調査よりRA群では、①Porosis群と同等以上の骨密度増加効果が得られる、②内服ステロイドは用量依存的に骨形成マーカーの増加や大腿骨頸部の骨密度増加を抑制する、③生物学的製剤との併用は骨形成マ

ーカーを有意に増加させる、④疾患活動性が高いほどTPTDに対する反応性が増大し、大腿骨頸部の骨密度が増加する、⑤Porosis群とは骨密度増加予測因子が異なることが示された。これらの新しい知見がRA骨粗鬆症の治療成績の向上に貢献することが期待される。



**鈴木 進** 名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学

**Impact of albuminuria on the incidence of periprocedural myocardial injury in patients undergoing elective coronary stent implantation.**

*Am J Cardiol.* 2014 Jul. 114(1): 42-6.

アルブミン尿の存在は心血管疾患発症の危険因子となることが報告されている。我々は今回、血行再建を必要とする冠動脈疾患患者におけるアルブミン尿の頻度および周術期心筋障害（PMI）発生頻度との関係性について検討した。

安定型狭心症に対して冠動脈血行再建術（PCI）を施行した252名を検討した。

アルブミン尿の存在は、26.6%の症例で認め、微量アルブミン尿の段階からPMIは有意に高率に発生していた。また、糖尿病や高血圧、病変複雑性などほかの因子で調整した多変量解析においてもアルブミン尿の存在は、高齢、ステント長、低HDL-C血症とともに独立したPMIの危険因子であった。

以上のことから、PCI施行にあたり、アルブミン尿の存在は、周術期心筋梗塞リスクが高い集団を抽出する指標となりえ、また、早期からの集学的薬物治療介入が必要な症例を選別するための指標となることが期待される。



多田浩平 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

**Abacavir, an anti-HIV-1 drug, targets TDP1-deficient adult T cell leukemia.**  
*Science Advances*. 2015 Apr. Vol. 1, no. 3, e1400203.

成人T細胞白血病(ATL)は、HTLV-1感染により発症する難治性T細胞悪性腫瘍である。今回我々は、核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)のHTLV-1感染細胞株に対する増殖抑制効果を検討した。

NRTIのなかで、アバカビル(ABC)がHTLV-1感染細胞特異的にDNA損傷を惹き起こし、細胞死を誘導した。ABCによ

るDNA損傷の修復責任遺伝子としてTDP1を同定し、HTLV-1感染細胞株のABC感受性はTDP1の発現低下が原因であることが示された。in vitroアッセイではTDP1がDNA 3'末端に結合したABCを効率よく切り取ることが確認でき、さらにATLモデルマウスにおいて、ABCの経口投与は有意に腫瘍増殖を抑え、生存を

延長させた。

本研究から、ABCがATLに対する安全かつ有望な抗腫瘍薬になること、ATLのDNA修復異常をターゲットとした治療薬の開発、他の癌腫治療への応用が期待される。



濱口雄平 京都大学医学部医学研究科 肝胆膵・移植外科学

**Impact of quality as well as quantity of skeletal muscle on outcomes after liver transplantation.**

*Liver Transpl.* 2014 Nov. 20(11): 1413-9.

サルコペニアは全身性・進行性の筋肉量ならびに筋力・身体機能の低下と定義され、これまで種々の疾患において予後不良因子と報告されている。今回我々はサルコペニアの新たな因子として筋肉の質(筋脂肪化)に注目し、筋肉量とともに生体肝移植症例予後予測における意義について検討した。

生体肝移植症例200例の検討において、筋脂肪化高度群ならびに低筋肉量群は正常群にくらべて有意に生存率が低値であった( $P<0.001$ ,  $P<0.001$ )。多変量解析の結果、術前の高度筋脂肪化(オッズ比3.898,  $P<0.001$ )、低骨格筋量(オッズ比3.635,  $P<0.001$ )がともに移植後独立予後不良因子として同定された。

以上のことから、低筋肉量のみならず筋肉の質の低下は生体肝移植における予後不良因子であることが判明した。周術期栄養療法やリハビリテーション介入が生体肝移植における予後改善に寄与することが期待される。



## 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



臨床医学研究者は、「基礎研究と臨床研究との違いは何か」について常に考える必要があります。種を超えた生物の本質に関する発見をめざすのが基礎研究です。一方、臨床医学研究は人間、即ち医療に役だたなくては意味がありません。人間の

疾患に対して、病因的・診断的・治療的に有効であって初めて、臨床的に意義のある発見だといえるでしょう。

私のこれまでの経験から、患者数の多い一般疾患(Common Disease)からの学習のみならず、稀少疾患の診療から学ぶことも多いと思います。基礎研究者との橋渡し研究(translational research)をして、稀少疾患も含めて研究することはアカデミアの使命と考えていま

す。軟骨無形成症や脂肪萎縮症などの稀少疾患の成果を、突発性低身長症や糖尿病などの一般疾患に展開することが可能であり、稀少疾患研究の成果から思わぬ展開が開ける歴史的な具体例が知られています。このような展開こそ臨床医学研究者の貢献できる領域です。

この橋渡し研究は、始めるのはかんたんですが、真つ暗なトンネルのように出口(ゴール)は見えないのです。しかし、出口が見つけれられるのは臨床医学研究者の経験と継続した努力であることを強調しておきたいとします。臨床応用を達成できたときの喜びは計りしれません。まさに「人生をかける意義は疑いなし」と思います。受賞者の皆さんにこの言葉を贈って、私の挨拶とさせていただきます。

## 第7回 臨床医学研究塾 開催のご案内

日時：2016年10月29日(土) 13:00~17:20 場所：メルパルク大阪

参加および研究助成の応募締め切り：2016年7月29日(金)

当番理事：大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 教授 坂田泰史 京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学 教授 川上浩司

●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：2016年3月1日