

臨床医学研究塾記録集

No.7
2018

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



大学の臨床講座であっても、「インパクトファクターの高い基礎医学のジャーナルに掲載されないと研究費をもらえない」というような風潮が生まれて久しくなりました。私はこの状況をたいへん危惧し、中尾一和先生と相談し、臨床講座でしっかりと臨床研究に取り組まれることを奨励するべく、2011年にこの臨床医学研究塾を始めました。

いっばう、いまや世界では基礎研究をもとにして薬を開発することが主流になっています。開発された薬の評価は、大規模研究で多数の症例を集め、統計的に結果が出さえすれば、薬として評価されます。そのいっば

うで、病気のメカニズムにフォーカスした臨床研究をもとにした薬の開発はあまりすすんでいないのが現状です。

私の分野で最近のできごととしては、世界で5社が取り組んでいたCETP阻害薬の開発が、私たちが予測していたように失敗に終わり、中止されました。日本で発見されたCETP欠損症という病気の研究から、CETPを阻害すると動脈硬化の頻度がむしろ高くなることは、臨床の現場にいる私たちにはわかっていましたから、開発に反対しつづけていました。病気のメカニズムをしっかりと解明し、それにもとづいて薬を開発することがだいじなのです。臨床医学研究塾では、基礎研究優先の潮流に飲み込まれることなく、ヒトの症例の臨床研究を牽引できる若い研究者を育てたい。先生がたのご指導に期待しています。



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8回臨床医学研究塾」を2017年10月28日（土）に京都大学医学部芝蘭会館にて開催しました。松澤佑次代表の開会挨拶につづき、国立循環器病研究セ

ンターの細田公則教授と京都大学の高橋良輔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8回 臨床医学研究塾 開催レポート

2017年10月28日(土) 京都大学医学部芝蘭会館にて

教育講演 1

生活習慣病におけるトランスレーショナルリサーチ from bench to bedside

国立循環器病研究センター 生活習慣病部門長 細田公則

京都大学で学んでいたころ、「医学研究は、ヒトの病気の役に立つべきである」と、井村裕夫先生や中尾一和先生からよく言われました。論文の数ではなく、ヒトの臨床に役に立つことにこそ意味があるという信念から、私は分子生物学的手法によるトランスレーショナルリサーチ (TR) をつづけています。今日はそのうちの三つについてお話しします。

一つめは、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) のTRです。心房心室のBNPをmRNAで測るだけでは、バラつきが多くてよくわかりません。そこで、分泌を反映していると考えられるmRNAの濃度に重量をかけた生合成の総量を測りました。そうするとBNPがおもに心室でつくられていることがわかります。これはBNPが心不全で増加するという臨床データの裏づけになっています。

二つめは、エンドセリン (ET) - エンドセリン受容体 (ETR) 系のTRです。血管内皮から分泌されるETにはAとBの2種類の受容体があり、それぞれ血管収縮と血管弛緩の機能があります。ヒトのcDNAからこれらの構造を決めたところ、心血管疾患への臨床応用の道が拓けました。さらに、遺伝子構造と染色体を明らかにすることで、B受容体の異常が色素細胞の異常と腸管神経細胞の異常

による巨大結腸症を引き起こすことがわかりました。この成果をもとに、最近ではヒトES細胞由来の腸管神経細胞での治療も検討されています。

三つめは肥満症に対するレプチン系のTRです。遺伝子異常などが原因で、脂肪組織の消失が起こる全身性脂肪萎縮症という病気があります。脂肪組織がなくなるとレプチンの分泌が欠如するため、高血糖、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高中性脂肪血症、脂肪肝、過食が起こります。レプチンを補充して治療をしますが、これが脳内でどのように作用しているのかをfMRIでみると、報酬系領域などの食欲関連神経活動を抑制することが明らかになりました。これからは肥満の臨床においても、高脂肪食への嗜好性を改善する治療法の開発が望まれます。

今回の講演は「from bench to bedside」と銘打ちましたが、いまやbenchでわからないことがbedsideでわかるので、これからは「from bedside to bedside」の時代になるのだと感じています。



教育講演 2

パーキンソン病の分子メカニズム 最近の進歩と新規治療法開発の現状

京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座 臨床神経学 教授 高橋良輔

パーキンソン病は日本ではアルツハイマー病について患者数の多い神経疾患であり、明確な遺伝性がなく、だれでもなりうる病気だという点でも重要です。その内因性分子メカニズムが、まれな症例である遺伝性パーキンソン病の臨床研究からわかってきました。

優性遺伝性パーキンソン病を引き起こすPARK1という遺伝子の変異は、 α -シヌクレインというタンパク質の構造異常を引き起こします。この異常タンパク質が、孤発性パーキンソン病患者の脳内にも見つかるレビー小体というかたまりを構成していることがわかりました。したがって、臨床的にも α -シヌクレイン抗体の投与が有効な治療法になる可能性があります。

さらに、レビー小体は脳だけではなく腸管などの体のほかの部位にも発生します。このレビー小体が、腸管につながっている迷走神経の末端から取り込まれて、延髄の迷走神経背側核に転移することで、パーキンソン病を発症する可能性が考えられています。たしかに、消化性潰瘍の治療の一環として迷走神経を切断すると、パーキンソン病のリスクが減少することが知られています。つまり、これはパーキンソン病の原因が腸にあるかもしれないということであり、それが新しい治療につながる可

能性を示唆しているのです。

ほかにも、PARK2とPARK6のいずれかの遺伝子が欠損すると、それぞれ劣性遺伝性のパーキンソン病を引き起こします。この二つの臨床症状はよく似ていますが、PARK2はタンパク分解酵素、PARK6はミトコンドリアのリン酸化酵素というように、もともとは別の酵素にかかわる遺伝子です。ところが、ショウジョウバエをつかった遺伝学的研究から、傷害されたミトコンドリアの分解に両方の遺伝子が必要であることがわかりました。ダメージを受けたミトコンドリアが分解されずに、活性酸素を発生して細胞死を引き起こすことが、パーキンソン病の発症につながると考えられています。

もうひとつ、グルコセレブロシドを分解する酵素の遺伝的欠損によって起こるゴーシェ病がありますが、この変異遺伝子をもっている方はパーキンソン病のリスクが5倍以上にもなります。メダカをつかった実験から、グルコセレブロシドが蓄積すると、これが α -シヌクレインを凝集させて、パーキンソン病を発症させることがわかりました。グルコセレブロシドを合成する酵素の阻害薬を治療につかうことができれば、パーキンソン病ではじめての根本治療になるというアイデアで患者を対象にした臨床試験も実施中で、たいへん注目されています。



2017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、2017年度の受賞者は下記の5名(五十音順)に決定しました。

なお、CIAに選ばれなかった申請者10名にも、今後の活躍を期待し、研究奨励賞が贈られました。



上村麻衣子 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学

Pericyte-derived bone morphogenetic protein 4 underlies white matter damage after chronic hypoperfusion.

Brain Pathology. 2017 May 31. doi: 10.1111/bpa.12523.

脳小血管病では、慢性脳低灌流による広範な白質障害を生じる。遺伝性脳小血管病のCARASILではTGFβ1シグナル異常を認めるが、TGFβファミリーに属する骨形成蛋白質(BMP)ファミリーと脳小血管病との関連は不明である。私たちはヒト剖検脳を解析し、脳小

血管病の白質周皮細胞でBMP4の発現が亢進することを明らかにした。また、培養周皮細胞に虚血負荷をかけるとBMP4の発現が亢進し、BMP4はオリゴデンドロサイト前駆細胞をアストロサイトへ形質転換させた。さらに、慢性脳低灌流マウスではBMP4の亢進とともにアストログリオシスと白質障害

を認め、いずれもBMP4拮抗薬により抑制された。

本研究により、脳小血管病における白質障害の機序の一端を解明した。BMP4のシグナル調節は、脳小血管病の治療ターゲットとして期待される。



神崎万智子 大阪大学大学院医学系研究科 国際循環器学寄附講座

A development of nucleic chromatin measurements as a new prognostic marker for severe chronic heart failure.

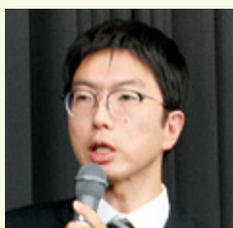
PLOS One. 2016 Feb 4. 11(2): e0148209.

重症心不全の治療抵抗性や心機能不可逆性の予測指標は、未だ多くの議論が重ねられている。補助循環を用いた治療の適切な症例やタイミングを選択するには、心機能の不可逆性の評価が望まれるが、確立された指標はなく、その開発が望まれている。

私たちは、病理学的検証のなかで新たに得られた心筋細胞核クロマチンの微細構造に関する知見をもとに、心筋細胞核クロマチン構造の定量評価法を新規に開発し、その評価法により拡張型心筋症例の心機能不可逆性および予後予測性について検討した。

結果、新規指標は右室心筋生検1年

以内の心臓イベント(左室補助人工心臓装着または心臓死)の発生や心機能不可逆性を予測することが可能で、従来の心不全臨床指標とは相関を認めないことから、独立した予後予測指標として有用であると考えられた。



岸本 渉 医学研究所 北野病院

Expression of Tim-1 in primary CNS lymphoma.

Cancer Medicine. 2016 Nov. 5(11):3235-3245.

私たちは、予後不良な節外性リンパ腫の一亜型である中枢神経原発性リンパ腫(PCNSL)の病態を解明する目的で、マウス制御性B細胞の特異的な細胞表面マーカーであるTim-1のPCNSLにおける発現とその意義について検討を行なった。

病理組織検体を用いた免疫染色、データベースを用いた遺伝子発現プロファイルの解析によって、PCNSLでは他のDLBCLと比べてTim-1の陽性率が有意に高いことが明らかにされた。また、PCNSL患者の髄液中には可溶性のTim-1が検出され、Tim-1はバイオマーカーとしても有用であることが示唆された。in

vitroの系を用いた検討では、Tim-1がPCNSL細胞においてIL-10産生に関与し、さらに、細胞から遊離してT細胞を抑制することによって腫瘍に有利な免疫微小環境の形成に寄与すると推測された。

今後、本研究がPCNSLのさらなる病態解明と治療開発につながることを期待される。



西野裕人 京都大学大学院医学研究科 肝胆膵・移植外科

Real-time navigation for liver surgery using projection mapping with indocyanine green fluorescence: development of the novel Medical Imaging Projection System.

Annals of Surgery. 2017 Feb 8. doi: 10.1097/SLA.0000000000002172.

胆癌グリソン領域を切除する系統的肝切除は肝細胞癌の根治的な術式として推奨されるが、外科医は肝実質切離の際に切除域の阻血により描出される境界線と主肝静脈を除きほとんど目印のない中で手術を行ってきた。

私たちは近年有用性が広まっている

蛍光色素インドシアニングリーンを用いた蛍光ガイド手術にプロジェクションマッピングの技術を組み合わせた医療機器 Medical Imaging Projection System (MIPS) を開発した。本機器により、切除域と温存域の境界線が肝表面だけでなく肝実質切離中も持続的に投影され、その境界線に沿って切離することで正確な

切離面が開始から終了までガイドされた状態で手術を完遂しえた。

本研究から、MIPSが示す境界線は肝実質切離の信頼できる目印となることが示された。肝切除におけるリアルタイムナビゲーションはより安全で正確な肝切除を実現し、肝細胞癌の予後向上が期待される。



米田 祥 大阪大学大学院医学系研究科 総合地域医療学寄附講座

A histological study of fulminant type 1 diabetes mellitus related to human cytomegalovirus reactivation.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2017 July. 102(7):2394-2400.

劇症1型糖尿病 (FT1D) は1型糖尿病のサブタイプで、急激な発症とほぼ完全なβ細胞破壊という特徴を有し、その発症にはウイルス感染の関与が示唆されている。薬剤性過敏症症候群 (DIHS) ではHHV-6やHCMVの再活性化が認められ、経過中にFT1Dを合併した症例報

告が散見される。

今回DIHSにFT1Dを併発した患者の剖検臓において、HCMV陽性細胞が膵島領域 (α細胞) に認められ、エンテロウイルス以外のウイルス感染が初めて証明された。HCMV感染に曝露されたα細胞では、HCMVをZBP1・RIG-I (それぞれDNA・RNAウイルスレセプター)により認識し、

IRF3 (interferon regulatory factor 3) を活性化させI型IFNを産生する抗ウイルス応答が惹起されていることが示唆された。さらにHCMV陰性膵島にくらべ陽性膵島により多くのMφ・Tリンパ球の浸潤が認められたことより、HCMV特異的な免疫応答が膵β細胞に波及し、膵β細胞が傷害された可能性が考えられた。

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



今回の臨床医学研究塾でCIAを受賞された皆さんが、指導の先生がたのサポートだけに頼らず、ご自身の力でしっかりと研究を成し遂げられたことをたいへんうれしく思います。本研究塾は、若手研究者の皆さんの活躍が臨床医学研究のさらなる発展を期待させるという意味でも、たいへん意義のある会ではないでしょうか。

この会の特徴は、内科系と外科系との区分や個々の研究者の専門領域を超えた活発なディスカッションです。

こうした交流をとおして、ヒトの病気を対象とする研究がさらに発展することを期待しています。それにより、これまで効果的な手立てのなかった病気の新しい治療法や、新しい診断法、新しい術式の発見・改善につながると信じています。

臨床医学研究を推進するこのような活動を継続できるのは、代表の松澤先生やこの活動にご賛同いただいている皆さまのご協力のおかげです。2018年は大阪に会場を移して開催します。この臨床医学研究塾のさらなる発展をはかれるよう、皆さまのお力をお貸しいただけますようお願い申し上げます。

第9回 臨床医学研究塾 開催のご案内

日時：2018年10月20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：2018年7月27日(金)

当番理事：京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 教授 高折晃史 大阪医科大学 内科学I教授 今川彰久

●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 一般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：2018年3月1日