

臨床医学研究塾記録集

No. 6
2017

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

創薬の現場ではいまや、基礎研究の分野、つまりゲノムやたんぱく質から薬をつくるのが主流といえる風潮であり、臨床研究にもとづく創薬は研究の数でも、費用の面でも向かい風が吹いている状況です。これでは、試薬のようなものはできても、よい薬はなかなか開発できません。やはり、病態の研究・病気の原因や発症のメカニズムの研究にもとづいて創薬をする必要があるという思いから、この臨床医学研究塾を開き、今回で7回目となります。

私が国際学会の理事長を務めている動脈硬化の研究においても、血液中のコレステロール値を下げる薬ばかりが注目されております。動脈硬化のメカニ

ズムをきちんと解明できていないにもかかわらず、大規模な臨床研究では動脈硬化を防げるかどうかで薬の量を決めるというようなことが横行しているのです。

臨床研究と基礎研究とを組み合わせた病態研究は、時間がかかるうえ、論文にするのも難しいものです。しかし、そのような研究こそが薬の開発に活かされるのだという確信をもっていただきたい。この研究塾をとおして、病気の真の原因、病態のメカニズムの研究に若い先生がたが積極的に取り組むことによって、画期的な薬が生まれることを願っています。



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7回臨床医学研究塾」を2016年10月29日(土)にメルパルク大阪の5階「カナーレ」で開催しました。松澤佑次代表の開会挨拶につづき、大阪

大学の坂田泰史教授と京都大学の川上浩司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7回 臨床医学研究塾 開催レポート

2016年10月29日(土) メルパルク大阪 5階「カナール」にて

教育講演 1

重症心不全との戦い いまできること、これから必要なこと

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



日本の心不全患者の比率は激増すると考えられています。じっさいの患者数は減るにもかかわらず、人口のさらなる減少によって相対的にパンデミックといえる状態になります。循環器内科医はこの心不全という病態に真剣に取り組まねばなりません。

私の医師人生の転機となったのは、13歳の男性患者との出会いです。この患者さんに対して、私たちは内科医が重症心不全の方にできるすべての治療を行ないましたが、最終的には補助人工心臓で心臓移植を待つこととなり、残念ながら感染症によって天国に行かれました。なぜこの患者さんを助けることができなかったのか。もともと投薬治療では救えなかったのかもしれませんが。論文を読むだけでなく、患者さん一人ひとりをもっといねいに診て、そこからヒントを得て検証するしかありません。

現在の医学では、心筋生検だけでは予後を推定できません。そこで私たちは心筋細胞核のクロマチン構造に注目しました。クロマチン構造は遺伝子の転写機構にかかわっているので、エピジェネティックな変化を反映していると考えられます。拡張型心筋症の患者さん63例を対象に検討したところ、クロマチン構造に一定の異常の

ある方はすべて、1年以内に補助人工心臓の装着ないしは心臓死にいたりしました。このことから、この病理診断によって得られるフェノタイプ(表現型)がpoint of no return(帰還不能点)を示しているのではないかという仮説が立てられます。

このようなフェノタイプがひとつわかることによって、どのような前臨床研究をすればよいのかという切り口がわかります。フェノタイプとジェノタイプ(遺伝子型決定)を合わせることで、さまざまな病気の新しい病態が見つかるのではないのでしょうか。例えばこのようなエピジェネティックな変化に注目した診断方法をじっさいの医療に導入し、より鋭い切り口で患者さんの病態を診ることを始めなければなりません。

心不全というひとつの病態でも、全身にフェノタイプが現れています。肝うっ血や腸内フローラ、睡眠、腎機能、貧血など、これまで循環器内科医がおろそかにしていた症状もいねいに診ることが必要です。これに、これまでつづけられてきた現象論を動物モデルなどを用いて研究するいわゆる「基礎研究」と、最先端のジェノタイプング技術などを合わせることで始めて、新しい薬のヒントが生まれるのではないのでしょうか。

教育講演 2

リアルワールドデータが切り拓く新たな臨床研究

京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学 教授 川上浩司



現在の日本社会が抱える大きな問題は高齢化です。世代によって医療に対するニーズが異なるために、「治すこと、救うこと」を目的とする従来型医療から「癒すこと、抱えて生きること、支えること、看取ること」を重視する生活支援型の医療への転換が叫ばれています。もうひとつの大きな問題は、医療の需給バランスの地域格差です。地方では過疎化によってベッドの数が余りはじめています。いっぽう、人口の集中する東京では、2030年を過ぎると超急性期でもないかぎり入院できなくなる可能性があるといわれています。

このように世代格差と地域格差が大きくなるなかで、従来の医療が成り立つのかは疑問です。2014年に厚労省は急性期重視の方針を脱却し、DPC病棟の慢性期版にあたる地域包括ケア病棟への転換をすすめています。慢性期医療にどう対応するのが、これからの社会のニーズになっているのです。

私たち疫学者がこのニーズに応えるには、分析のためのデータが必要です。21世紀にはいり、ITによるデータベースの統合と利活用がすすみ、ビッグデータの分析による観察研究の重要性が見直されています。分析対象のデータは大きくふたつに分けられます。レジストリ系とリアルワールド系です。前者は、学会などで疾患を登録

したデータベースです。後者は、レセプト(診療報酬などの明細書)や電子カルテなどの一次資料のデータベースです。リアルワールドデータの有効性は国際的に議論され、わざわざ臨床試験を行わずとも、データベースの分析をすれば臨床研究は不要であるとの主張もあります。すでにアメリカでは、電子カルテ由来の診療情報データベースによる創薬が中心になりつつあり、日本の製薬企業もアメリカのデータベースを利用している状況です。

このような環境で、私たちは内閣官房の事業の一環として、電子カルテの診療情報とレセプトとを統合した疫学のための診療情報データベースを構築しています。さらに、ライフコースデータという新しい領域の研究をすすめています。自治体の協力で学校健診と母子保健の情報をすべてデータベース化することで、どのような人が病気になるかを解明しようという取り組みです。

これまで地味な学問であった疫学ですが、今後の疫学的研究はビッグデータの活用によって、コホート研究によらない縦断的研究ができるようになります。このような古くて新しい疫学研究を推進できる基盤づくりに尽力したいと考えています。

2016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、2016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。

石橋知彦 国立循環器病研究センター研究所 血管生理学部 上級研究員

ESAM is a novel human hematopoietic stem cell marker associated with a subset of human leukemias.

Experimental Hematology. 2016 Apr. 44(4): 269–81.

信頼性の高い造血幹細胞マーカーは、造血幹細胞研究の進展に不可欠である。私たちは以前、血管内皮抗原ESAMが有用なマウス造血幹細胞マーカーであることを報告している。本研究では、ESAMのヒト造血幹細胞マーカーとしての有用性を検討した。

骨髄、G-CSF投与後末梢血、臍帯血の

いずれにおいても、CD34⁺CD38⁻細胞中のESAM^{high}分画に未分化な造血幹・前駆細胞が濃縮され、この分画のみが免疫不全マウスへの移植で長期造血再構築能を示した。また、急性骨髄性白血病の多くでESAM発現を認め、細胞株を用いた実験により、ESAM発現が白血病細胞の骨髄への親和性と関連してい

ることも示唆された。

本研究により、ESAMはヒトでも造血幹細胞マーカーとして有用であることが明らかとなった。ESAMを指標とした造血幹細胞の純化など臨床応用が期待される。



石山賢一 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

Principal component analysis uncovers cytomegalovirus-associated NK cell activation in Ph+ leukemia patients treated with dasatinib.

Leukemia. 2016 Jun 28. doi: 10.1038/leu.2016.174.

フィラデルフィア染色体陽性白血病のダサチニブ治療中にみられる大顆粒リンパ球(LGL)増加は良好な治療成績と関連があるが、これまでその機序は不明であった。

私たちは末梢血リンパ球の広範な分子マーカーを主成分分析により解析し、CMV既感染のダサチニブ治療患者

では他の薬剤での治療患者よりCMV関連高分化型形質が促進し、それに伴ってNK細胞が増加することを明らかにした。このことから、ダサチニブ治療はCMVの不顕性再活性化を介して高分化型NK細胞を誘導していることが強く示唆された。

また、治療前に高分化型NK細胞の割

合が高い患者はダサチニブ治療によってNK細胞が著増し、早期に深い治療効果を得ることから、治療前のNK細胞の形質はLGL増加及び治療効果を予測する重要な因子であることが示され、今後の白血病治療の改善に寄与することが期待される。



小泉宏太 地域医療機能推進機構 大阪病院 整形外科

Synovial mesenchymal stem cells from osteo- or rheumatoid arthritis joints exhibit good potential for cartilage repair using a scaffold-free tissue engineering approach.

Osteoarthritis Cartilage. 2016 Aug. 24(8):1413-22.

私たちは自家の滑膜由来間葉系幹細胞(SMSC)から成る3次元組織(TEC)を用いた軟骨再生の臨床試験を実施中であるが、自家細胞を用いた再生医療は組織採取と移植の2度の手術が必要であり、細胞培養のために多大な費用も要する。一方、変形性関節症(OA)や関節リウマチ(RA)患者の関節手術では滑

膜は切除・破棄されることが多い。

今回の研究では、外傷患者由来SMSCを対照群として、OAおよびRA患者由来SMSCの増殖能、同数のSMSCから作製されるTECの重量と体積、炎症性サイトカイン遺伝子発現量、軟骨分化能はいずれも同等の結果を示した。また、ヌードラットの骨軟骨損傷に対

するTEC移植実験においても対照群と同様に良好な修復が得られた。

本研究は、同種移植による軟骨再生において、通常破棄されるOAおよびRA患者由来SMSCが有用な細胞源となりうることを示唆し、今後の臨床応用に寄与することが期待される。



松井 勝 奈良県立医科大学 第1内科 助教

Prognostic impact of placental growth factor on mortality and cardiovascular events in dialysis patients.

American Journal of Nephrology. 2015 Oct. 42(2):117-25.

血管内皮増殖因子 (VEGF) ファミリーに属する胎盤増殖因子 (PLGF) はマクロファージを介して動脈硬化病変の発症・進展に関与する。私たちは、冠動脈造影検査を施行した205名の透析患者を対象に血中PLGFとVEGFを測定し、全死亡と心血管疾患の発症との関連性について検討した。

冠動脈病変数はPLGFと正の相関にあったが、VEGFとは相関しなかった。多変量Cox比例ハザード解析では、PLGF高値群は低値群に比して、複合イベントの発症率が2.55倍高く、PLGFは独立した予測因子であった一方で、VEGFと複合イベントには有意な関連性がなかった。また複合イベントに対するAUCは、年齢のみで

0.621、年齢にアルブミン、冠動脈疾患の既往、BNPを加えたモデルで0.747、さらにPLGFを加えると0.795まで上昇した。本研究から、PLGFは透析患者の心血管疾患発症の診断予測能を向上させる有用なバイオマーカーであることが示唆された。



森 栄作 大阪赤十字病院 糖尿病・内分泌内科

Impaired adipogenic capacity in induced pluripotent stem cells from lipodystrophic patients with BSCL2 mutations.

Metabolism: Clinical and Experimental. 2016 Apr. 65(4):543-56.

先天性全身性脂肪萎縮症 (CGL) は脂肪組織を欠如し、糖尿病、脂質異常症、脂肪肝等を来す疾患である。BSCL2はCGL2型の原因遺伝子でありSEIPINをコードする。今回私たちはBSCL2変異をもつCGL患者2名からiPS細胞 (BSCL2-iPS細胞) を樹立し、機能解析を行った。得られたクローンはES細胞特有の表

面マーカーを発現し、多分化能を有していた。胚様体形成法による分化法でBSCL2-iPS細胞の脂肪蓄積能は著しく低下していた。BSCL2-iPS細胞では脂肪分化関連タンパク (ADRP) の小粒状の局在が消失し、細胞質全体に散在していた。BSCL2-iPS細胞へ野生型BSCL2を強制発現すると脂肪蓄積能やADRPの小粒状局在が

回復した。共免疫沈降で野生型SEIPINはADRPと相互作用が見られた。以上より、SEIPINはADRPの細胞内局在を変化させ、脂肪滴合成に関与する可能性が示唆された。BSCL2-iPS細胞は病態再現モデルとして有用なツールであり、今後の病態解明が期待される。



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



松澤代表が開会の挨拶で述べられましたように、臨床の現場で、患者さんから学びながら進める臨床医学研究が少なくなっています。また、そのような研究の時間も忙しい臨床診療のために少なくなっている現実があります。

日本では、医師 (M.D.) が中心になって病気を研究してきたのに対して、米国では医師以外の博士 (Ph.D.) が主体となって医師と一緒に研究する、あるいは

医師以上に研究している状況があります。そこで、次世代の皆さんには、医師が中心となって臨床医学研究をする日本の伝統を活かした展開が必要ということで、この臨床医学研究塾を発足させて7回目の開催となりました。回を追うごとに応募論文の内容がますます充実してきていることを実感しております。

「優れた発見や研究は、非常識を常識に変えるものである」ことを最後にお伝えし、きょうの臨床医学賞、奨励賞を受賞された皆さんの今後のさらなる発展を期待して、締めくくりの言葉とさせていただきます。

第8回 臨床医学研究塾 開催のご案内

日時：2017年10月28日 (土) 13:00~17:20 場所：京都大学 芝蘭会館

参加および研究助成の応募締め切り：2017年7月31日 (月)

当番理事：京都大学大学院医学研究科 臨床神経学 教授 高橋良輔

国立循環器病研究センター 生活習慣病部門 部門長 細田公則
動脈硬化・糖尿病内科 部長

●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：2017年3月1日