

臨床医学研究塾記録集

No. 8
2019

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



私は総合科学技術会議のライフサイエンス部門のメンバーとして、岸本忠三先生や本庶佑先生らとともに臨床研究の重要性を議論し、平成20年に「臨床研究の総合的推進に向けた検討の取りまとめ」を提言しました。それまでの創薬のプロセスは、基礎研究からシーズを見つけるということが主流でしたが、それは星屑のなかから宝を見つけるようなもので、スタチンのような画期的な薬は、家族性高コレステロール血症の患者さんとの出会いと原因究明への尽力があったからこそ生まれました。その原点に立ち返る必要があるということが、提言の主眼でした。若い先生たちに臨床研究の

おもしろさを知っていただくことが重要だということで、偶然にも同じ新幹線に乗りあわせた中尾先生と意気投合したことがきっかけで、この研究塾は始まりました。

じっくりと時間をかけて研究論文を書くことが難しくなっていますが、臨床研究はやはり、病気や患者さんとの出会いがスタートです。論文のオープンアクセス化が拡大するいま、きちんとした臨床研究であれば、多くの研究者に引用されます。自信をもって臨床研究に臨んでほしいという思いでこの会をつづけてきました。発足当初の公約どおり、来年度の第10回をもってひとくぎりとしませんが、これまでの取り組みが大きな成果を生んでいることを実感しています。



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9回臨床医学研究塾」を2018年10月20日（土）にメルパルク大阪で開催しました。松澤佑次代表の開会挨拶につづき、大阪医科大学の今川彰久教授と

京都大学の高折晃史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9回 臨床医学研究塾 開催レポート

2018年10月20日(土) メルパルク大阪にて



教育講演 1

症例に学ぶ 劇症1型糖尿病研究の展開

大阪医科大学 内科学 I 教授 今川 彰久

1型糖尿病は「膵β細胞の破壊、通常は絶対的インスリン欠乏に至る」糖尿病と定義され、免疫異常やインスリン分泌異常をへて発症します。その発症時の臨床経過は他の糖尿病に比べ急激ですが、病因となるβ細胞の機能障害は比較的緩徐に進行します。しかし、私が出会った患者さんは少し違っていました。典型的な1型糖尿病と思っていたのですが、血糖値は著しく高値であり、自己抗体はまったく検出されず、HbA1c値はほぼ正常という特徴を有していました。そこで同じ経過の方を調べるために、臨床研究を始めました。

1型糖尿病の患者さんのなかで自己抗体 (GAD 抗体) が陰性で発症時のHbA1c値が低い方の特徴を調べると、血糖値は著しく高く、症状が出てから来院されるまでの期間は短く、インスリン分泌能も極端に低下していました。さらに、日本糖尿病学会の全国調査で160名ちかい患者さんがこの類型に属することがわかりました。そこでこの臨床病型を「劇症1型糖尿病」と名づけ、2004年に診断基準を確立しました。劇症1型糖尿病では短期間でβ細胞が壊れることが大きな特徴です。

β細胞の破壊は、ウイルス感染後の免疫応答の過程に

原因があるという仮説を立てました。劇症1型糖尿病の患者さんの約7割に先行感染症状が見られたためです。患者さんの血清でエンテロウイルス抗体価が高値であることが明らかになり、剖検膵から、エンテロウイルスやサイトメガロウイルスが検出された症例も報告されました。膵にウイルスが感染し、その免疫応答の過程でβ細胞が壊れることを一部証明できました。T細胞の免疫応答をコントロールする機構も重要と考え、さらに研究を重ねていたところ、PD-1やCTLA-4に対する抗体薬を投与した患者さんのなかで、1型糖尿病を発症する症例の存在が報告されました。今後、こうした症例を詳しく調べることでβ細胞の破壊のメカニズムをさらに解明できると考えています。

臨床研究の方法として、「一般的な病気のなかから非常に特徴のある患者さんを見だし解析する方法」が有効だと思います。私の研究は糖尿病のなかでも特徴的な1型糖尿病に向き合うなかで発展し、さらに1型糖尿病のなかでも特徴的な劇症1型糖尿病に向き合うことで発展しました。患者さんは一人ひとり異なります。ある患者さんが医師の前に現れることは、まさに「一期一会」です。臨床研究を進めるうえで、いちどしか出会わない患者さんに学ぶことが重要であると実感しています。



教育講演 2

レトロウイルス感染症研究から血液学へ

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

私が血液学の研究の世界に入ったきっかけは成人T細胞白血病 (ATL) です。1997年に内山卓先生 (京都大学) と高月清先生 (熊本大学) がその症例概念を世界ではじめて提唱され、原因はレトロウイルスの一つであるヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1) であることが同定されました。これにより、エイズの原因であるヒト免疫不全ウイルス (HIV-1) をはじめとして、ヒトレトロウイルス研究が展開しました。

私は京都大学の大学院生時代にはATLを研究していましたが、内山先生の勧めもあり、アメリカのグラッドストーン研究所に留学し、HIV研究に取り組みました。当時はまだエイズの治療薬はなかったのですが、留学中に現在の抗HIV療法が確立されました。

帰国後は、HIVのvifというアクセサリ遺伝子に着目して研究をつづけました。ヒトのT細胞株や末梢血でHIVをつくっても、in vivoではvifがなければ感染力はありません。vifを抑える物質があるのか、あるいはHIVを抑える物質をvifが阻害しているのか、という説がありました。このころ、あるグループがAPOBEC3Gという酵素を同定し、「T細胞内に感染を抑えるたんぱく質がある」ことを実証しました。レトロウイルスはRNAウイルスですから1

本鎖のDNAをつくります。このときにAPOBEC3ファミリーに属する酵素はDNA塩基のCをUに変異させる働きをします。ノーベル賞を受賞された本庶佑先生が同定されたAIDもその一つです。遺伝変異によってウイルスの増殖が抑制され、HIVは死滅します。ところが、vifがあるとAPOBEC3Gを分解してしまうので、ウイルスは正常に受け渡され、感染します。

私たちはこのしくみに注目して研究を進めてきましたが、APOBEC3GによるDNAの変異によってHIVの働きが制御されるいっぽうで、APOBEC3が発がんの原因にもなっていることがわかってきました。現在は、骨髄腫の進展の過程にAPOBEC3の発現がどのように関与しているのかに注目し、ゲノムの変異導入のしくみ、ターゲットやその領域、さらには薬剤の標的になりうるのかということも視野に入れて研究しています。じつはATLの研究も続けているのですが、HIVの治療薬がATLをふくめた特定のがん細胞には強力な抗がん剤として機能することがわかりました。現在はAMEDの支援を受けて臨床研究を進めています。

セレンディピティはどこにあるのかわかりません。いいかえれば、どこにでもあるのです。与えられた環境で精いっぱいがんばることが、大切ではないでしょうか。

2018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、2018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。



田中 祥朗 東京慈恵会医科大学 内科学講座 循環器内科

Close linkage between serum uric acid and cardiac dysfunction in patients with ischemic heart disease according to covariance structure analysis.

Scientific Reports. 2017 May 30. 7(1): 2519.

高尿酸血症は動脈硬化を引き起こし、虚血性心疾患の病態形成の一因である可能性や心不全の重症度の指標となりうる可能性が示唆されているが、尿酸と虚血性心疾患・心機能との明確な関係は不明である。原因として、両者の間に、高血圧、脂質異常症、糖尿病

といった多くの交絡因子が存在することが挙げられ、従来の単・多変量解析では、両者の関係を明らかにすることは困難であった。私たちは、交絡因子を除去し、因果関係を推定できる共分散構造解析により、虚血性心疾患における尿酸と左室駆出率との直接的な関係を臨床データベースから検討した。

結果、尿酸値と左室駆出率は、交絡因子である各種冠危険因子、冠動脈疾患の重症度とは独立して、直接的に負の相関関係にあることがわかった。共分散構造解析を用いることで、尿酸と心機能が相互に原因と結果となりうる、密接な因果関係で制御されている可能性が明らかとなった。



谷口 達典 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

Liver Stiffness Reflecting Right-sided Filling Pressure Can Predict Adverse Outcomes in Patients with Heart Failure.

JACC: Cardiovascular Imaging. 2018 Jan 12. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.10.022.

心不全では、その再入院率が高いことが大きな医療課題として残っており、その原因として退院時のうっ血の残存が退院後の心イベントと大きく関連していることが報告されている。近年、私たちはTransient elastography法を用いて計測した肝硬度(Liver stiffness: LS)が、

心不全患者において右室充満圧と良好に相関することを報告した。そこで今回、心不全患者において退院時に測定したLSが残存した肝うっ血を反映し、予後と関連しているかを検証した。

結果、LSは肝うっ血を示唆するさまざまな指標との関連性が見られ、従来

の予後予測指標で調整したあとにも、LSは退院後の心血管イベントをよく予測することが示された。心不全患者の退院時にLSを測定することで、退院時の肝うっ血を評価することができ、心不全管理に役立つ新たなツールとなる可能性が考えられた。



細川 吉弥 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学

Insulin-producing cells derived from 'induced pluripotent stem cells' of patients with fulminant type 1 diabetes: Vulnerability to cytokine insults and increased expression of apoptosis-related genes.

Journal of Diabetes Investigation. 2018;9:481-493.

劇症1型糖尿病は1型糖尿病のサブタイプのひとつで、発症から数日のうちに膵β細胞がほぼ完全に破壊されてインスリン依存状態となることから、これまでβ細胞傷害の状態を観察することはとても困難であった。今回、私たちは劇症1型糖尿病患者3名の皮膚線維芽細胞

からiPS細胞(FT1D-iPSCs)を樹立しin vitroにおいて分化誘導を行ない、インスリン(INS)陽性細胞を得ることができた。FT1D-iPSCsおよび健康人由来iPS細胞(Control-iPSCs)にサイトカインを投与したところ、Cleaved caspase-3/INS共陽性細胞の割合はFT1D-iPSCsにおいて有意に上昇していた。さらにサイトカイン

刺激後のFT1D-iPSCsおよびControl-iPSCs由来INS陽性細胞を単離し、RNAシーケンスを行なったところ、アポトーシス関連遺伝子や抗ウイルス応答に関する遺伝子の発現に差を認めた。これらのことから劇症1型糖尿病では膵β細胞そのものの脆弱性もβ細胞傷害の亢進に関与している可能性が考えられた。



森川 陽一郎 住友病院 血液内科

Protease-activated receptor-4 (PAR4) variant influences on platelet reactivity induced by PAR4-activating peptide through altered Ca^{2+} mobilization and ERK phosphorylation in healthy Japanese subjects.

Thrombosis Research 2018;162:44-52.

血小板は止血、病的血栓形成においてその中核を担っているが、その活性化機構の詳細はいまだ不明な部分が多い。トロンピンはヒト血小板上の二つの受容体PAR1、PAR4を介して血小板活性化を誘導するが、今回私たちは健康人間で見られたPAR4刺激時の反応性

の差異をきっかけに着目したアミノ酸多型rs773902(PAR4-Ala120/Thr120)について検討を行なった。日本人の53.8%を占めるPAR4-Ala/Ala120と比較し5.6%を占めるPAR4-Thr/Thr120血小板ではより低濃度の刺激でフィブリノゲン受容体活性化、顆粒放出反応の誘導が起こり血小板凝集反応の亢進につながって

いた。さらに、これらの差異はrs773902がPAR4受容体下流における Ca^{2+} 動員、ERKリン酸化誘導に影響した結果であることを明らかとした。

本研究が示した血小板におけるPAR4受容体の重要性により、今後はPAR4が新規抗血小板薬のターゲットとなり、血栓症予防へ貢献することが期待される。



姚 思遠 京都大学大学院医学研究科 肝胆胰移植外科分野

A high portal venous pressure gradient increases gut-related bacteremia and consequent early mortality after living donor liver transplantation.

Transplantation, 2018, Volume 102, Number 4, 623-631.

生体肝移植術後における菌血症の発症頻度は他疾患に比べて高い。私たちはbacterial translocation (BT)に注目し、移植後門脈圧亢進状態と菌血症の関係性からBT発症のメカニズム解明を試みた。

門脈圧亢進群では正常群と比べて菌血症の頻度が高く、特に Enterobacteriaceae、

Enterococcus、Bacteroides など腸管由来の「Gut bacteria」による菌血症が多く、他の菌株に関しては差がなかった。さらに門脈圧亢進群では、臨床症状と培養結果などで感染源が特定できない菌血症の頻度が高く、なかでもGut bacteriaが原因となる割合が高かった。すなわち、生体肝移植後の門脈圧亢進状態が

Gut bacteriaによる菌血症の発症を増加させ、BT発症に寄与することを示唆する結果となった。Gut bacteriaによる菌血症はさらにグラフト機能不良や早期死亡を引き起こすことから、私たちのこの後ろ向き研究は、感染症における「腸肝相関」を世界で初めて示した研究となる。

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
京都大学名誉教授
認定NPO法人 日本ホルモンステーション 理事長



若手研究者のみなさんの臨床研究を支援するという目的のもと、これまで9回にわたって臨床医学研究塾を開催してきました。Clinical Investigator Awardの受賞者は、今回の5名を含めて、のべ38人におよびます。ご応募いただいた研究はいずれもすばらしく、残念ながら発表の機会を得られなかった皆さんも、その評価は極めて僅差ですので、今後とも情熱をもって臨床医学研究に取り組んでいただきたいと存じます。

松澤先生が開会の辞で述べられましたように、臨床医学研究を促進する塾のような活動をともに提案させていただきました、代表世話人の1人としてかわらせていただきましたことは、たいへんよろこびです。これまで9

年の長きにわたり、この活動をご支援くださった関係者のみなさま、そして、興和創業株式会社に、あらためて心からのお礼を申し上げます。

来年は10回目の最終回の「塾」活動になります。世話人のみなさまにはふさわしい若手研究者をご推薦いただき、締めくくりの記念すべき臨床医学研究の塾になりますよう、みなさまのご参加をお待ちしています。2019年10月26日(土)芝蘭会館(京都)での最終回は「王道の無い医学」におけるTranslational Scienceについての「特別企画」を予定しています。有意義な臨床医学研究の塾活動を完遂させましょう。

第10回 臨床医学研究塾 開催のご案内

日時：2019年10月26日(土) 13:00~17:20 場所：京都大学医学部創立百周年記念施設 芝蘭会館

参加および研究助成の応募締め切り：2019年7月31日(水)

●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：2019年3月1日