



中野 知哉 奈良県立医科大学 循環器内科学

### Alteration of $\beta$ -Adrenoceptor Signaling in Left Ventricle of Acute Phase Takotsubo Syndrome: a Human Study.

Scientific Reports. 2018; 8(1): 12731.

たこつぼ症候群(TTS)は精神的・身体的ストレスを誘因として一過性左室壁運動低下が出現する症候群である。発症機序として急激な交感神経系活性過亢進の関与が推察されているが、未だ不明である。慢性的に交感神経系活性が亢進した慢性心不全では、 $\beta$ -アドレ

ナリン受容体( $\beta$ -AR)下流因子の過剰発現と細胞膜移行により、 $\beta$ -AR脱感作が生じ、心機能が低下する。今回私たちは、急性期TTS症例の心筋細胞における $\beta$ -ARシグナル動態を評価することで、発症機序における交感神経系の関与を検討した。

結果、急性期TTSでは、慢性心不全

症例と比較して $\beta$ -AR下流因子が過剰発現し、細胞膜移行も強く認められた。また、急性期と回復期と比較することで $\beta$ -AR脱感作は一過性であることが示唆された。本研究では、 $\beta$ -AR脱感作を介した $\beta$ -ARシグナル一過性減弱がTTSの壁運動低下を来す一因であることを組織学的に初めて証明した。

朱 祐珍 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 薬剤疫学分野

### Effectiveness and safety of early enteral nutrition for patients who received targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest.

Resuscitation. 2019; 135: 191-196.

重症患者においては早期経腸栄養が推奨されているが、心停止蘇生後の体温管理療法施行中の患者についてはほとんど報告がない。今回、私たちはDPCデータを用いて、心停止蘇生後に体温管理療法を受けた成人患者における早期経腸栄養の効果と安全性について検

討を行なった。傾向スコアマッチングにより交絡因子を調整したところ、早期群と対照群で30日死亡率や肺炎などの合併症発生割合に有意差はなく、BMI<18.5のサブグループでは早期群で有意に30日死亡率が低かった。これにより、体温管理療法

中でも早期経腸栄養は安全に行なえ、特に低栄養患者では死亡率を低下させる可能性が示唆された。

本研究は、今後の心停止蘇生後患者の集中治療管理において有用なエビデンスの一つとなることが期待される。



## 若き臨床医学研究者たちへ

臨床医学研究塾 理事長 中尾一和  
京都大学名誉教授  
認定NPO法人 日本ホルモステーション 理事長

この10年間、本臨床医学研究塾に、さまざまな分野の臨床研究の先生方にご参画いただき、患者さんへのアプローチの多様さを学びました。患者さんから学ぶことの大切さとその姿勢を、次の世代にも受け継いでいただきたいと思えます。

今後の活動は、われわれの努力にかかっています。来年度は、新しい10年のスタートにあたります。若い人たちはぜひ、研究マインドを持ち続けながら、臨床活動に励んでいただきたいものです。あらためて、興和創薬株式会社のご支援に心から感謝いたします。



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11回 臨床医学研究塾 開催のご案内

日時: 2020年10月31日(土) 13:00~17:20 場所: 京都

参加および研究助成の応募締め切り: 2020年7月31日(金)

●発行: 認定NPO法人 日本ホルモステーション  
〒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: 2020年3月1日

# 臨床医学研究塾記録集 No.9 2020 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 松澤佑次  
住友病院 名誉院長・最高顧問



臨床医学研究塾は10回を数えます。近年、臨床医学研究をとりまく環境はたいへんきびしいものでしたが、この研究塾の10年を振り返りますと、発足時の期待どおり、臨床に根差して病気のメカニズム解明にフォーカスする、すばらしい研究が数多く発表されました。

10年前、医学の中心は基礎研究で、創薬の分野で「臨床研究」といえば、「薬の評価をする」という医学用語だと誤解されていました。私たちは、医学研究の原点は症例の分析から得た疑問を解明する臨床研究にあることを再認識しなければ、

日本の創薬は世界に誇れないと考えました。当時、臨床研究の重要性を発信するためにながさるのかを、東京から京都へと向かう新幹線の中で中尾先生と語り合って生まれたのがこの臨床医学研究塾なのです。

幸いにして、興和創薬株式会社のご後援をいただけることになり、この研究塾を続けることができました。来年度以降、規模は小さくなるかもしれませんが、若いみなさんがすばらしい研究を発表して下さることを期待して、これからも邁進いたします。

## 新しい10年にむけて

京都大学名誉教授 井村裕夫  
日本学士院 院長



松澤教授と中尾教授が創設されたこの臨床医学研究塾が10回の節目を迎えられましたことをお祝い申し上げます。研究塾設立の話を聞いたときに思い浮かんだのは、「臨床医学研究者」ということばです。アメリカではすでに100年ほど前から使われていて、1979年にデューク大学のジェームズ・ワインガーデン博士が講演の冒頭に、「臨床医学研究者は絶滅危惧種である」とおっしゃいました。たしかに、アメリカでは医学博士(MD)を取得した医師が研究者になるのはきわめてまれなことでした。それは現在も同じではないでしょうか。

いっぽう日本では、制度改正により臨床研修期間がたいへん長くなりました。これでは、研究する時間がなくなるばかりか、研究への興味を失うことにもなりかねません。若手に臨床研究の醍醐味を理解してもらおう機会をつくることは大きな課題です。このままでは、日本でも臨床医学研究者が「絶滅危惧種」になりかねません。

最近発表されたアメリカの論文には、「臨床医学研究者は絶滅危惧種ではあるが、まだ絶滅していない」と書いてありました。この臨床医学研究塾がさらに発展することが、日本の臨床医学研究者の絶滅を防ぐ重要な方法のひとつであると思います。

「第10回臨床医学研究塾」を2019年10月26日(土)に京都大学医学部芝蘭会館で開催しました。10年の節目を迎える今回は、中尾理事長と松澤代表による

教育講演が行なわれました。井村名誉顧問からの祝辞ののち、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10回 臨床医学研究塾 開催レポート

2019年10月26日(土) 京都大学医学部芝蘭会館にて

## 特別講演 1

### トランスレーション科学の勧め

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

中尾一和



人類の平均寿命はどんどん延びています。近年のデータから算出すると、平均寿命は100年ではなく120年に成り得るとするのが私の考えです。2045年にはシンギュラリティを迎えます。これは、生物として人間の思考と存在が、自ら作り出したテクノロジーと融合する臨界点のことで、一説にはAI、ナノテクノロジー、ロボット工学の進歩によって、人間は死になくなくなる可能性も指摘されています。

これからの近未来、加速度的な医学・科学の進歩が期待されています。このような時代に生きる私たちは、「トランスレーション科学：発見を臨床応用する科学」を重視すべきではないでしょうか。

20世紀における臨床医学と基礎医学の進歩は著しく、それぞれに深みと幅を上げ、一方を研究するだけでも精一杯であるような展開を見せています。ともすれば基礎と臨床とが乖離しそうな状況のなか、両者をつなぐ「臨床医学研究者; Physician-Scientist」の存在が必要不可欠になると考えています。とはいえ、その双方性(Bidirectionality)はたいへんむずかしく、1997年にアメリカのジョーゼフ・ゴールドスタインは「臨床医学研究者は絶滅の種族」と警鐘を鳴らしました。同じ状況が20年後の現在、日本でも起こっています。

トランスレーションとは、基礎研究から疫学研究までの幅広い発見を臨床に応用することです。トランスレーション科学とは、そのトランスレーションの各段階で経験した臨床的、あるいは科

学的な原理を理解することです。基礎研究と臨床研究のあいだをつなぐ臨床医学研究者の活躍する分野です。

そんなトランスレーション科学では、「科学的ではないように見えるが、非常に科学的な経験に直面すること」があります。たとえば、私の専門のレプチンの応用に例を挙げますと、脂肪萎縮症は先天性全身性、家族性部分性、後天性全身性、後天性部分性の4つに分類されますが、これらの典型例にレプチンを投与すると、後天性部分性の患者さんだけが糖尿病になり難いことを発見しました。脂肪の蓄積部位の問題なのか、別の要素に起因するのかわかりませんが、このように、トランスレーション研究の過程で新たな真実に遭遇することもあります。

もう一つは、20年前のレプチン治療のたった一人の患者さんの例ですが、後天性全身性脂肪萎縮症の患者さんにレプチンを投与したところ、1週間以内に血糖値が正常化し、ピーク値が300mg/dlあったGTTが3か月後には正常化し、グリコヘモグロビンの数値も10パーセントから44パーセントまで減少しました。この一例におけるレプチンの劇的な効果を見ただけで、われわれはレプチンの臨床応用の可能性を確認しました。これは「科学」ではなく、「直観」です。このような症例との出会いはトランスレーション科学の醍醐味です。

臨床医学研究塾に参加している若手研究者のみなさんには、是非とも臨床医学研究者をめざされることを勧めたいと思います。

## 特別講演 2

### 臨床研究から得られた達成感

臨床医学研究塾 代表 住友病院 名誉院長・最高顧問 松澤佑次



私はもともとリン脂質代謝の研究からスタートしたのですが、コモン・ディージーズに関心をもち、山本章先生のもとでコレステロール高脂血症を研究しました。HDLの測定を臨床応用し、世界で初めて低HDLコレステロールが動脈硬化の要因になることを実証したのが山本先生で、それを私が1976年に国際学会で発表した直後に、イギリスから論文が発表され、くやしい思いをしたものでした。

あるとき、HDL欠損症と同じ症状がある患者を検査すると、通常の4~5倍の量のHDLコレステロールが検出され、予想外の結果に驚きました。HDLからLDLにコレステロールを運ぶCETPの欠損症だとわかりました。さらに分析した結果、HDLコレステロールのレベルに比例して動脈硬化の発症が多いことが判明し、学会発表しましたが、HDLが多いほど抗動脈硬化作用があると解釈していた欧米の研究者からは、またもや徹底的に批判されました。

アメリカのファイザー製薬は、HDLコレステロールの上昇を目的にCETP阻害剤を開発していました。私たちはこの治療法に反対でした。ファイザー製薬はスタチンと組み合わせて新薬をつくらうと考えていたのですが、私たちのデータを見て開発を中止しました。ほかにも名だたる大手製薬会社がごとごとく失敗に終わり、われわれの研究を無視して失敗したこの一件は『Forbes』の記事になりました。これ

は臨床をベースに研究をつづけたからこそ勝ち得た結果でした。

高度肥満を分析されていた故石川勝憲先生(大阪大学)のもとで「脂肪組織の蓄積」について研究したときには、CTスキャンによる脂肪の分析法を開発しました。脂肪のつき方にバリエーションがあることを発見したほか、内臓脂肪の蓄積と糖尿病発症や心血管リスク数とにみごとな比例関係があることを見つけました。これにより、内臓脂肪こそがさまざまな疾患と関係していることがわかりました。

2005年には新たな疾患概念としてメタボリックシンドロームを提唱しました。ウエストサイズという極めて身近な指標を基準にしたため、「ウエスト騒動」も起こりましたが、おかげでメタボリックシンドロームは、一気に世間に広まりました。くわえて、脂肪細胞はエネルギーを蓄えるだけでなく、生理活性物質を分泌する内分泌細胞であることが確認されました。

われわれのチームがCTで分析した結果から、「内臓脂肪型肥満」の危険性を指摘したのは1983年のことです。脂肪細胞の機能が明らかになり、1995年のadiponectinの発見などを経て、30年以上たってようやく私たちの主張が認められ、グローバル・コンセンサスになりつつあります。

研究活動は、ぶれずに主張しつづけることが重要です。若いみなさんも、欧米の権威ある科学雑誌に做うばかりでなく、自らの研究を貫くマインドをもちつづけてください。

# 2019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、2019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。



内田 雄一郎 京都大学大学院医学系研究科 肝胆膵移植外科

### Clinical and experimental studies of intraperitoneal lipolysis and the development of clinically relevant pancreatic fistula after pancreatic surgery.

*BJS 2019; 106: 616-625*

膵液瘻は腹腔内膵液漏出に起因する膵臓術後の重大な合併症である。術後膵液漏出には臨床的に無害なBiochemical leakと有害なCR-POPFの2つの病態があり、内臓性肥満がCR-POPFの危険因子であることが示されてきたが、そのメカニズムは不明であった。

本研究では膵術後患者の腹腔内脂肪分解を評価した結果、脂肪分解が高度な患者ではCR-POPFが高率に発生し、内臓脂肪量が多いことが認められた。膵液瘻モデルラットを用いた実験で、腹腔内への中性脂肪投与を行なうと脂肪分解により遊離脂肪酸が産生され、膵液漏出の増悪など膵液瘻病態の重症化が

認められた一方で、脂肪分解酵素阻害剤によりこの重症化が抑制された。また、正常ラット腹腔内に遊離脂肪酸を投与することのみで、膵液瘻と同様の病態が惹起された。本研究により、腹腔内脂肪分解による遊離脂肪酸産生は膵液瘻の増悪因子であることが明らかとなった。



山内 一郎 京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学

### Incidence, features, and prognosis of immune-related adverse events involving the thyroid gland induced by nivolumab.

*PLoS One. 2019;14(5):e0216954.*

免疫チェックポイント阻害薬は、癌免疫応答の増強を介して抗腫瘍効果を発揮する新しい機序の薬剤である。その特有の有害事象は内分泌臓器に多く、もっとも普及している抗PD-1抗体では甲状腺機能異常(甲状腺irAE)の頻度が高い。今回私たちは、その臨床像

を明らかにするため抗PD-1抗体の1つであるニボルマブによる治療を受けた症例を後ろ向きに解析した。

発症頻度、好発時期などの疫学に関する知見を得た一方で、発症予測因子として治療開始前のFDG-PETにおける甲状腺集積を同定した。さらには、甲状

腺irAEを発症した群では生存期間が長く、この相関は肺癌ではみられたが、悪性黒色腫ではみられないという重要なエビデンスを創出することができた。これにより、甲状腺irAEの発症リスクが抗PD-1抗体の奏功予測マーカーとなる可能性も示された。



岡田 健志 大阪大学大学院医学系研究科 総合地域医療学寄附講座 / 循環器内科学

### Particle number analysis of lipoprotein subclasses by gel permeation HPLC in patients with cholesteryl ester transfer protein deficiency.

*PLoS One. 2018;13: e0190875.*

コレステリルエステル転送蛋白(CETP)欠損症では著明な高HDL-C血症と低LDL-C血症を示すが、必ずしも動脈硬化は抑制されていない。本研究では、ゲル濾過HPLC法と『球状粒子モデル』を用いて、CETPホモ欠損症患者9人と健常者9人の血清リポ蛋白を、VLDL3分画(大、

中、小)、LDL4分画(大、中、小、極小)、HDL5分画(極大、大、中、小、極小)に分画し、各分画の粒子数を算出した。

その結果、LDL分画では、CETP欠損症では健常者に比し、大、中LDLの粒子数は少なかったが、動脈硬化惹起的である極小LDLの粒子数は有意に多かった。HDL分画では、CETP欠損症において、極

大、大HDLの粒子数が著明に多かったが、抗動脈硬化作用が強い小、極小HDLの粒子数は有意に少なかった。本研究により、血清HDL-C、LDL-C値だけでは反映できない、CETP欠損症におけるリポ蛋白の動脈硬化惹起的な特性が示された。