

臨床医学研究塾記録集

No.10
2021

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 名誉院長・最高顧問

松澤佑次



本来、現場で必要とする薬の開発は、病気で苦しんでいる患者さんのきめ細かい分析によって、病気の原因や病態の分子メカニズムを解明して、それらに対して基礎研究を基盤に有効な製剤を開発する、つまり必要が発明の母でなければならないと考えています。しかし近年創薬研究は基礎研究が上流にあり、そこで理論的に薬になりそうな分子や抗体を網羅的に検索して薬になるかどうかの最終的な検証に臨床研究が位置づけられ、臨床研究者が軽んじられる傾向が感じられます。また最近では、薬の有効性の評価は、最終結果に対する統計学的有効性の有無だけを評価する分析がエビデンスとして扱われ、個々の病態

やそれに対する薬効のメカニズムを追求しない風潮が当たり前になっています。

それらの風潮に一石を投じたいという目的で始められたこの臨床医学研究塾では、患者さんや病気と真摯に向き合って、本来の臨床医学研究に実績を出しておられる若手の医学者が、毎回素晴らしい論文を発表してくれており、彼らやその指導者の皆様に深く敬意を表したいと思います。そのなかでも特に高く評価された方に、講演をしていただき、先輩たちと意見交換して、今後の臨床研究の発展に貢献していただく会として、この研究塾が末永く継続でき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11回臨床医学研究塾」を2020年10月31日（土）に京都大学医学部芝蘭会館で開催しました。新たな節目となる今回は、CIA(Clinical Investigator Award)

の受賞者5名のほか、推薦奨励賞3名による講演、JCRファーマ株式会社取締役・研究本部長の蘭田啓之氏による特別講演も行ないました。

第11回 臨床医学研究塾 開催レポート

2020年10月31日(土) 京都大学医学部芝蘭会館にて

特別講演

日本発・世界初の 血液脳関門通過技術を用いた 希少疾患治療薬の開発

JCR ファーマ株式会社 取締役・研究本部長 藺田啓之

JCRファーマはバイオロジクスを専門とする会社で、希少疾患を対象に治療薬の開発に取り組んでいます。私たちがいまターゲットにしているのは、ライソゾーム病の一種であるムコ多糖症II型(ハンター症候群)です。イズロン酸-2-スルファターゼ(IDS)という酵素の先天的な欠損により、ムコ多糖が全身の組織に蓄積して様々な症状を引き起こします。患者数は日本で約250人、世界でも7,800名ほどで、**ultra-rare disease**という範疇に入るほどの、とりわけ希少な疾患です。

ハンター症候群の治療では、骨髄移植よりも安全な手法として、欠損している酵素を体に投与する酵素補充療法が主流になりつつありますが、酵素をただ静脈内に投与するだけでは、その酵素は血液脳関門(BBB)に阻まれてしまいます。患者さんの約7割が中枢神経系症状を発症するにもかかわらず、酵素が到達しないというアンメットメディカルニーズがあったのです。

そこで私たちが開発したのが、世界初のBBB通過技術である**J-Brain Cargo®**です。その実態はBBBのトランスフェリン受容体に対する抗体で、理論的には低分子から高分子まで、多様な物質を脳に輸送することができます。**J-Brain Cargo®**の開発は2006年頃から始めましたが、かなりの費用と時間を要しました。一般的な大企業であれば、うまくいかないプロジェクトは、3年から5年ほどで見切りをつけてしまうものですが、JCRファーマには「通常の仕事をきちんとこなしていれば、自由研究を大いに認める」という社風があります。トップダウンの指示ではなく、研究者の発想に任せたことで、この技術が生まれたのです。

J-Brain Cargo®を用いて開発した初の製品が、さきほど述べたハンター症候群の治療薬である**JR-141**です。**J-Brain Cargo®**の抗体に遺伝子工学的な操作を加え、IDSとの融合タンパク質として発現させたものです。**JR-141**をモデルマウスに投与すると、従来のBBB通過能をもたない酵素単体の薬剤に比べて、かなり高濃度の酵素が脳内に検出されました。また、免疫組織化学染色の結果、酵素が神経細胞にまで到達していることが確認され、薬剤が血管で止まる懸念も払拭



されました。

投与した**JR-141**の影響をみると、マウスとヒトの両方の脳脊髄液中でムコ多糖の一つであるヘパラン硫酸の濃度が減少していました。これにともない学習能力や発達年齢の維持・向上がみられるなど、ハンター症候群の症状を改善する効果が認められました。この結果を受けて、2020年9月29日に、厚生労働省に**JR-141**の承認申請をしました(2021年3月23日に製造販売承認取得済み)。

私たちがこの技術を開発できて一番うれしく思ったのは、治験に参加された患者さんのご両親からの感謝のお言葉です。ハンター症候群にかかった子どもは、生まれた当初はまだ脳にムコ多糖が蓄積しておらず、ふつうに育ちます。しかし、言葉話し、立って歩くなど、ご両親がお子さんの成長に安心されているところに症状が出はじめ、段々とそれができなくなる。重症の方では成人を迎えられない方もおられます。しかも、希少すぎる疾患ゆえに、診断が下るまでに3年から5年ほどかかってしまう。そのように深刻な疾患でも、この薬をつかうことで、ふたたび話せるようになったり、反応してくれたりするようになります。ご家族の生の声を聞くことで、研究にかかわった社員たちはみな、飛び上がって喜びたくなるのです。

ライソゾーム病には、欠損している酵素に応じて50ほどの種類があります。ライソゾーム病以外にも、先天代謝異常症にはたくさんの疾患があります。そのひとつひとつは希少ですが、すべて集めると、患者さんはかなりの数になります。私たちはいま、ライソゾーム病のうちの16種にターゲットを絞っています。これらはすべて中枢神経系に症状が出るもので、私たちが生み出した**J-Brain Cargo®**の技術を適用し、酵素を脳に届ける治療薬の開発を進めています。

冒頭に述べたとおり、私たちはバイオロジクスのみを扱う会社です。この一点突破で、希少疾患の領域でグローバルなスペシャリティファーマになるべく、研究開発に励んでいます。そのなかでも特に、遺伝子組み換え医薬、細胞治療再生医薬、遺伝子治療の三つの技術を柱として、その精度を高めてきました。これからは希少疾患の領域で、小さいながらも光りを放つ製薬企業であり続けたいと思っています。



2020年度 奨励賞受賞者

推薦奨励賞(3名)

- 板倉 良輔 東京慈恵会医科大学附属病院 循環器内科
A Highly-sensitized Response of B-type Natriuretic Peptide to Cardiac Ischaemia Quantified by Intracoronary Pressure Measurements.
- 新川 神奈 京都大学大学院医学研究科腎臓内科学/社会健康医学系専攻薬剤疫学分野
Risk factors of venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome: a retrospective cohort study.
- 千村 美里 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学
Ratio of pulmonary artery diameter to ascending aortic diameter and severity of heart failure.

奨励賞(4名)

- 金岡 幸嗣朗 奈良県立医科大学 循環器内科学
Number of Cardiologists per Cardiovascular Beds and In-Hospital Mortality for Acute Heart Failure: A Nationwide Study in Japan.

- 芥田 敬吾 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
Knock-in mice bearing constitutively active α Ib(R990W) mutation develop macrothrombocytopenia with severe platelet dysfunction.
- 和泉 清隆 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学教室
Outcomes of allogeneic stem cell transplantation for DLBCL: a multi-center study from the Kyoto Stem Cell Transplantation Group.
- 椋谷 真由 国立循環器病研究センター 糖尿病・脂質代謝内科
Effect of tofogliflozin on cardiac and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: A pilot study.

2020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、2020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7名にも、今後の活躍を期待し、奨励賞が贈られました。

馬越 洋宜 九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科

Role of Aldosterone and Potassium Levels in Sparing Confirmatory Tests in Primary Aldosteronism.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020; 105(4): 1284–1289.

これまで原発性アルドステロン症(PA)は稀な高血圧と考えられてきたが、スクリーニング検査の普及により、近年では高血圧の5-10%を占めると考えられており、病態に応じた適切な治療が求められる。近年のガイドラインでは、血中アルドステロン濃度 (PAC) やカリウム所見に

基づき機能確認検査を省略してPAの確定診断が可能とされるが、ガイドラインごとに判定条件が異なり、ガイドラインの根拠となるエビデンスは十分でない。

本研究ではPACとカリウム所見に基づきPAの機能確認検査を省略可能とする条件を解析した。PAC > 30 ng/dlを満

たした例では全例がPAと診断された。20 ≤ PAC ≤ 30 ng/dlを満たした例の中では、低カリウム血症を有する場合は全例がPAと診断された。本研究からはPAに典型的な臨床所見を有する高血圧例においては、機能確認検査は省略可能であることが示された。



大野 洋一 京都大学 糖尿病内分泌栄養内科

Nadir Aldosterone Levels After Confirmatory Tests Are Correlated With Left Ventricular Hypertrophy in Primary Aldosteronism.

Hypertension. 2020; 75(6): 1475–1482.

アルドステロン自律分泌により高血圧、低K血症をきたす原発性アルドステロン症PAは、年齢、性別、血圧をマッチさせた本態性高血圧と比べ、心血管病、心肥大の有病率が高いと報告されており、アルドステロンのもつ直接的な臓器障害作用が注目されている。今回私たちは日本全国29施設共同で構築した世界

最大のPAデータベースJPASを用い、PAの心肥大に関与するリスク因子、及び治療による心肥大改善の有無について、後向き検討を行った。

血漿アルドステロン濃度PAC基礎値と左室心筋重量LVMIの間に相関は認めなかったが、一方で生理食塩水ないしカプトプリル負荷試験後のPAC底値は、患

者背景を調整しても、LVMIと正の相関を認めた。また、手術またはミネラルコルチコイド受容体拮抗薬投与はLVMIを有意に減少させた。PAの心肥大には自律分泌されるアルドステロンが重要であり、PAの心肥大は可逆的で治療可能であると考えられた。



佐々木 裕伸 慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科

Associations of birthweight and history of childhood obesity with beta cell mass in Japanese adults.

Diabetologia. 2020; 63(6): 1199–1210.

近年、胎児期の環境は成人期発症の非感染性慢性疾患の発症リスクに影響を与えるとするDOHaD仮説が提唱されている。低出生体重で生まれるほど糖尿病のリスクが上がる事が知られているが、出生体重と膵組織の関係について論じた報告はない。そこで私たちは、

外科手術での膵摘出標本を用いて、出生体重とβ細胞量の関係を検討した。非糖尿病症例において出生体重とβ細胞面積には正の相関関係を認めたことから、低出生体重で生まれるほど糖尿病のリスクが高まる原因として、ヒトにおいて初めてβ細胞量の減少が関わって

いる可能性を見出した。更に小児期に肥満歴を有する群は、肥満歴がない群に対してβ細胞面積が有意に大きく、小児期の肥満歴がβ細胞量を増加させる可能性があった。これらの結果は、DOHaD仮説を説明するうえで重要な知見になると考えられた。



林 令子 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学

Glucocorticoid Replacement Affects Serum Adiponectin Levels and HDL-C in Patients with Secondary Adrenal Insufficiency.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2019; 104(12): 5814-5822.

副腎皮質機能低下症患者では健康人と比較し心血管リスクが高いことが報告されているが、グルココルチコイド補充量と代謝異常の関連には一定の見解が得られていない。今回私たちは、副腎皮質機能低下症患者におけるヒドロコ

ルチゾン (HC) 補充量の血中アディポネクチン (APN) 濃度および脂質プロファイルの変化を検討した。その結果、続発性副腎皮質機能低下症患者では副腎皮質機能と血中APN濃度とHDL-Cが有意な正相関を認めること、二重盲検交差試験としてHC補充量(10mg・20mg・30mg)

を4週間ごとに変化させたところ、HC補充量依存性に有意に血中APN濃度とHDL-Cが上昇することが明らかとなった。本研究により、適切なHC補充量が、血中APN濃度とHDL-Cの上昇を介して心血管疾患のリスクの低減させる可能性が明らかとなった。

楊 知明 京都大学大学院医学系研究科 肝胆膵移植外科

Surgery for Recurrent Hepatocellular Carcinoma: Achieving Long-term Survival.

Annals of Surgery. 2021 Apr 1; 273(4): 792-799.

肝細胞癌における肝切除は長期予後を達しうる治療であるが、高率に再発をきたす。肝内再発における再肝切除が有用であることは知られているが、他の再発形式(肝外再発および肝内+肝外再発)に関する報告はこれまででなされていなかった。本研究では肝細胞癌

初回肝切除に再発をきたした646例を対象に再切除と予後との関連を包括的に検討した。

再切除を受けた128例は受けなかった548例と比べて有意に予後良好であり、肝内再発、肝外再発、肝内+肝外再発のサブグループ解析でも同様の結果

であった。多変量解析でも、再切除は再発後生存を規定する独立した因子であることが示された。肝細胞癌は切除後に再発したとしても、経過中に再切除の機会が得られた場合、長期予後を達しうることを示唆された。



新たな10年のスタートに向けて —— JCR ファーマの支援

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

中尾一和

実業界は患者数の多い疾患 (Common Disease) に目を向けるのが一般的で、稀少疾患の研究は学界で引き受けることが少なくありません。そうした状況のなかで、稀少疾患の治療薬の開発に誠実に取り組んでおられるJCRファーマ株式会社と協働する機会を得ましたことは、たいへん喜ばしく、光栄に思っております。

新しい10年の第一歩、第11回を迎えたこの機会に再確認しておきたいのは、臨床医がトランスレーショナルな研究において果たすべき役割です。トランスレーショナルというコンセプトを聞いてだれもが考えるのは、基礎研究の成果の臨床応用です。しかし、臨床医は基礎研



左から、松澤佑次代表、JCRファーマ(株)の代表取締役社長・芦田信氏、井村裕夫京都大学名誉教授、中尾一和理事長

究に頼りきりになってはなりません。Physician Scientistとして研究にも取り組み、基礎研究により影響を与えるパワーを身につけることが本研究会を設けた趣旨です。このことをぜひ、心に留めていただきたいと思います。

第12回 臨床医学研究塾 開催のご案内

日時：2021年11月6日(土) 13:00~17:20 場所：大阪 なんばスカイオ コンベンションホール

参加および研究助成の応募締め切り：2021年7月31日(土)

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：2021年3月31日