

臨床医学研究塾記録集

No.12
2023

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



臨床医学研究塾の さらなる発展を

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

トランスレーショナル研究は、「基礎研究の発見を臨床応用に橋渡しをする研究」と定義されます。from Bench to Bedsideの方向性の研究です。しかし当然ながら、実験動物での基礎研究の成果のすべてが臨床医学に応用できるわけではありません。同じ病名であっても、たとえば、ヒトの高血压症と実験動物の高血压症とでは病態がずいぶん異なる場合があります。

目の前の患者さんの病態から学び、臨床データをもとに、基礎研究で検証することが重要です。臨床医でありScientistでもあるPhysician-Scientistの立場では、from Bench to Bedsideの方向性の研究のみならず、from Bedside to Benchの方向性の研究を加えた双方向性研究の重要性を提唱しています。そうすることで、基礎研究における発見の臨床応用の実現性が高まるからです。だからこそ、臨床と基礎とをつなぐPhysician-Scientistの育成が重要です。医学の進歩は著しく、一人で基礎研究と臨床医学研究の両方の領域をカバーするのは容易ではないのですが、Physician-Scientistは臨床医学の発展には欠かせない人材です。

その思いを松澤先生と共有し、立ち上げたのがこの研究会、臨床医学研究塾です。薬剤や医療機器に関連した勉強会や研究会は少なくありませんが、次世代のPhysician-Scientistの育成を目的として症例から学ぶ臨床医学研究の醍醐味を徹底して議論する臨床医学研究塾の活動が、みなさんのご支援を得て13年間にわたり継続できていることを、世話人の一人として大いに誇りに思い、今後のさらなる発展をめざしたいと考えています。



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13回臨床医学研究塾」を2022年11月19日(土)に京都経済センターで開催しました。大阪大学の下村伊一郎教授、九州大学の小川佳宏教授による教育

講演につづき、CIA (Clinical Investigator Award) の受賞者5名の発表と講演、表彰式を行ない、松澤佑次代表の挨拶で閉会しました。

第13回 臨床医学研究塾 開催レポート

2022年11月19日(土) 京都経済センターにて

教育講演 1

高尿酸血症と臨床医学

大阪大学大学院 医学研究科
内分泌・代謝内科学 教授

下村伊一郎

臨床医学研究は、例えば、直線を前を向いて走る短距離走ではけっしてなく、ラグビーのように後方にしかパスできない感じが、仲間たちと力を合わせてボールをつなぎゴールに到達する大きなよこびがあります。私たちの高尿酸血症の研究もまさにそのような感じで成果に到りました。本日はその一端をご紹介します。

内臓脂肪の蓄積は、脂質異常や糖尿病、高血圧症を引き起こし、動脈硬化症や心血管疾患のリスクを高めることは知られていますが、高尿酸血症との因果関係ははっきりしていませんでした。高尿酸血症の原因は、尿酸の過剰生産か、排泄不全の二つですが、内臓脂肪型肥満では前者が多く、しかも脂肪量と尿酸値は相関することから、私たちは、内臓脂肪が尿酸をつくっているという仮説をたてました。

尿酸はXOR酵素を触媒としてつくられます。おもに肝臓でつくられることが知られていますが、XOR遺伝子の発現量をマウスで調べると、肝臓よりも脂肪組織で多く発現し、しかもXORの阻害剤(FBX)の投与で脂肪細胞からの尿酸の産生が下がることも確認できたことから、私たちは意気揚々とヒトの脂肪で実験を始

めました。ところが、ヒトの脂肪組織ではXORはまったく発現せず、私たちの仮説は瓦解しました。でも、あきらめず、実験を続けたところ、ヒトの脂肪細胞でもHX(ヒポキサンチン)まではつくることがわかり、しかも初代脂肪細胞に炎症を惹起したり低酸素状態を負荷したりすると、XORはでませんが、HXが大量に産生することをつきとめました。さらには、脂肪細胞で過剰生産されたHXは細胞外に放出され、血中HX値が上昇し、肝臓のXORと結びつき、結果として尿酸産生が高くなるという結論に達しました。この一進一退、紆余曲折の研究結果を学位論文にまとめた学生は奮奮して、現在はハーバード大学に留学しています。

この実験の過程で肝臓のXORは脂肪肝などの肝障害の際に血中に逸脱することがわかり、肥満で上昇した血中のHXと結合して尿酸をつくり、これが動脈硬化症を引き起こすのではないかと、臨床医しか発想しないような仮説を立てました。尿酸をつくる過程で発生するROS(活性酸素)は、細胞ではすぐに除去される仕組みがあるのですが、血液中ではそれがなく、血管内皮細胞がROSに暴露されて動脈硬化を進めると考え、ヒト血中XOR活性の規定因子を調べたのが、今回CIAを受賞した川知先生の研究です。このように、脂肪肝という異所性脂肪蓄積の起こった臓器から逸脱したXORの働きに注目して動脈硬化症との関係を検証できたことを、臨床研究者としてたいへんうれしく思います。



教育講演 2

私のトランスレーショナル医学研究

九州大学大学院 医学研究院
病態制御内科学 主幹教授

小川佳宏

私の研究者としての活動は京都大学から始まりました。これまで京都大学に20年、東京医科歯科大学に15年、2016年からは九州大学に在籍しています。異動のたびに研究テーマは変わり、一貫性がないのが残念ですが、恩師をはじめ、各地でさまざまな人びとと出会い、充実した研究生生活を送ることができました。

研修医時代の印象深い症例はリンパ球性漏斗下垂体後葉炎です。井村裕夫先生のもとで第一症例を主治医として担当したことを機に、内分泌学に興味をもちました。中尾一和先生のもとでナトリウム利尿ペプチド・ファミリー(ANP、BNP、CNP)の研究に従事しました。3つの内因性リガンドが2つの受容体(GC-A、GC-B)を使いわけて、降圧・体液貯留抑制、心筋線維化抑制、内軟骨性骨化促進など、複雑かつ巧みな全身の恒常性維持に驚かされただけでなく、マウスや培養細胞を用いた単純な実験により生命活動の本質に迫ることができるおもしろさや、基礎研究の知見を臨床現場に活かして難病治療に貢献できることによる喜びを感じました。1994年のレプチン発見を機に私も研究領域をさらに広げ、脂肪萎縮性糖尿病へのレプチン

投与の臨床応用の過程を経験しました。

東京での15年間は、単一ホルモンにとどまらず、普遍的な生命現象の解明に挑戦しました。脂肪組織の炎症慢性化の機序を解明し、実質細胞と炎症細胞の相互作用による恒常性維持機構と破綻病態のプロトタイプを見出したほか、遺伝子発現のエピゲノム制御にも興味をもち、成人後に発症する多くの疾患が胎児期や新生児期の栄養状態と深く関連することを突きとめました。DNAメチル化によるエピゲノム記憶が時空間的に離れた胎児期と成人期とをつなぐというロマンある研究です。

九州大学では、臨床検体・臨床症例を出発点として、「ヒト内分泌学の新しい研究トレンドを先導する!」という意気込みで、古典的なストレス応答に着目し、副腎由来ホルモンの病態生理的意義の解明に挑んでいます。

若いころにだれと出会い、なにをしたかがのちの人生に影響することは間違いないのですが、私は最近になって、「これから」「これまで」を決めるのだと思うようになりました。これからなにをするかで、過去の価値が決まるのです。時間は有限であり平等です。若いみなさんにはぜひ、人との出会いを大切に、有意義な時間をすごしてほしいと願っています。



2022年度 奨励賞受賞者 (4名)

- 中村 竜太郎 滋賀医科大学医学部附属病院 内科学講座 脳神経内科

Investigation of the prognostic predictive value of serum lipid profiles in amyotrophic lateral sclerosis: roles of sex and hypermetabolism.

- 増淵 玲子 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

Longitudinal study of body mass index and percentage of overweight in Japanese children grouped by maturity.

- 高橋 弘武 東京慈恵会医科大学 内科学講座 循環器内科

Low triiodothyronine levels correlate with high B-type natriuretic peptide levels in patients with heart failure.

- 井上 浩輔 京都大学大学院医学研究科 社会疫学分野

Delayed Follow-up Visits and Thyrotropin Among Patients With Levothyroxine During the COVID-19 Pandemic.

2022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、2022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4名にも、今後の活躍を期待し、奨励賞が贈られました。

岩橋 徳英 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野

Characterization of Aldosterone-producing Cell Cluster (APCC) at Single-cell Resolution.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2022 Aug 18; 107(9): 2439-2448.



アルドステロン合成酵素(CYP11B2)を強発現するアルドステロン産生細胞クラスター(APCC)は、アルドステロン産生腺腫(APA)と共通する体細胞変異が検出されることから、APA前駆病変の可能性がある。本研究では、APCCの遺伝子発現特

性を検討するため、正常ヒト副腎のシングルセルRNAシーケンスを行った。2,928個の副腎細胞から64個のAPCC細胞を同定し得た。APCCにおいて、**CYP11B2**、**HSD3B2**などアルドステロン合成に関連する酵素の遺伝子が高発現していたほ

か、APAでの発現上昇が確認されている複数の遺伝子が高発現していた。

RNA速度解析により、一部の球状層細胞からAPCCが形成されることが推定された。本研究結果は、APCCを介したAPA形成モデルを支持するものであった。

川知 祐介 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学

Plasma xanthine oxidoreductase activity in Japanese patients with type 2 diabetes across hospitalized treatment.

Journal of Diabetes Investigation. 2021 Aug; 12(8): 1512-1520.



キサンチン酸化還元酵素(XOR)はヒポキサンチンをキサンチン及び尿酸へ代謝する酵素である。本研究では、2型糖尿病入院患者における血漿XOR活性とその規定因子について検討した。

血糖コントロール目的で入院した2型糖尿病患者28(男性10/女性18)例を対象とし入院翌日と入院2週間後に採血

し、LC/MS法で血漿XOR活性を測定した。その結果、血中AST値が基準上限値を超える付近より、血漿XOR活性は指数関数的に上昇を認め、横断・縦断いずれにおいても、肝逸脱酵素のみが血漿XOR活性の規定因子であった。

本検討から、血漿XOR活性は肝臓からのXORの逸脱を反映していることが示

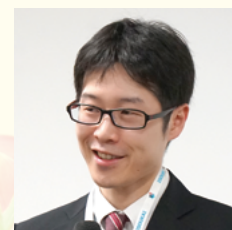
唆され、特に生活習慣病領域において非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)が血中XOR活性上昇と強く関連することを初めて明らかとした。

この知見は、NAFLD病態における血中XOR活性上昇が血管障害に関連し得ることを示したその後の実験医学的研究(Kawachi Y JCI Insight 2021)にも繋がった。

齋藤 光平 静岡県立総合病院 糖尿病内科
静岡社会健康医学大学院大学 社会健康医学研究センター 客員研究員

Subtype-specific trends in the clinical picture of primary aldosteronism over a 13-year period.

Journal of Hypertension. 2021 Nov 1; 39(11): 2325-2332.



スクリーニングの普及により、原発性アルドステロン症(PA)は早期発見・軽症化傾向にある。このPAの主な2つのサブタイプ間「両側副腎過形成(BAH)、アルドステロン産生腺腫(APA)」には大きな臨床的特徴差がある。しかし、それぞれの臨床像の経年的変化をサブタイプ

別に評価した研究はこれまでなかった。

そこで私たちは、難治性副腎疾患研究プロジェクトで得られた2,804名の症例データを用いて、過去13年間のこれら2つのPAサブタイプの臨床的特徴の変化を調査した。その結果、PAの診断は早期化し、この13年間で軽症例が増加してい

る一方で、そのほとんどがBAH症例であり、APA症例は、13年間一貫して診断時に重症で、かつ長期の高血圧歴を有する症例であることがわかった。本研究では、その原因として、AVS実施時のACTH刺激によって、発症早期のAPAが過小診断されている可能性が示唆された。

外海 洋平 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

Phenotyping of acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction.

Heart. 2022 Sep 12; 108(19): 1553-1561.

心臓の左室収縮力が保たれた心不全 (HFpEF) においては、SGLT2阻害薬を除いて、従来から使用される心不全治療薬による「one size fits all」のアプローチでは有効な治療法が確立されていない。その理由は、HFpEFの病態が多種多様であるからと考えられる。

私たちはPURSUIT-HFpEF registry

(N=1,095人)というHFpEF患者の多施設前向き観察研究のデータベースに、機械学習手法の一つである潜在クラス分析を用いて、HFpEFのクラスタリングを行った。その結果、臨床的特徴および予後の異なる4つのフェノタイプ(①リズムトラブル、②心室血管アンカップリング、③低心拍出・全身うっ血、④全

不全)に分類することができた。今後は、これらのフェノタイプの病態的特徴から、それぞれに考え得る最適な治療法を検討し、さらに将来的には、フェノタイプに基づく新たな治療戦略の確立をめざす。



村主 啓行

京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

倉敷中央病院 血液内科

Dual inhibition of the MEK/ERK and PI3K/AKT pathways prevents pulmonary GVHD suppressing perivenulitis and bronchiolitis.

Blood Advances. 2023 Jan 10; 7(1): 106-121.

造血幹細胞移植後の肺移植片対宿主病 (GVHD) の予後は不良であり、肺GVHDの病態および治療標的は明らかでない。そこで、肺GVHDに対して肺移植を受けた45例の摘出肺標本を病理組織学的に検討した。

閉塞性細気管支炎、胸膜肺実質線維

弾性症、気管支周囲炎が主な所見で、細気管支周囲にはT細胞だけでなくB細胞、マクロファージの浸潤、集簇を認めた。細気管支周囲のT細胞はリン酸化ERK陽性、B細胞はリン酸化AKT陽性で、MEK/ERK経路とPI3K/AKT経路の関与が示唆された。

マウス肺GVHDモデルにおいてMEK阻害薬は細気管支周囲へのT細胞浸潤を、PI3K阻害薬はB細胞浸潤を抑制し、両阻害薬の併用は生存率を改善させた。本研究は、肺GVHDに対する新規予防・治療法の開発に貢献する可能性をもつ。



臨床医の本来の役割と使命感をとりもどしたい

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



日本の医学は本来、臨床医学を中心として、患者さんの病態観察をとおして病因を解明し、新薬の開発につなげてきました。基礎医学はいわば、そのツールとして発展したといえます。ところが、残念ながら近年はそれが逆転し、最先端の基礎医学にもとづく創薬が主流です。しかも、そうした新薬は、病態を理解して開発されたものばかりではなく、特定の分子の働きに注目し、「ここが変われればなにか良い効果があるだろう」という発想で開発されることもあり、一定の効果と安全性が単に統計学

的に確認されれば承認される状況です。

一方で臨床家は、そうした薬の効果を評価する役割に甘んじていないでしょうか。患者さんと接しながら医学を実践できるという有利な立場にありながら、安易に他人の道具を借りて対処している状況を危惧します。「必要は発明の母」というように、目の前の患者さんを治すために必要なことを考えるなかで、新薬の可能性を見出すという臨床研究の醍醐味を、若い研究者のみなさんに実感してほしいと願っています。

第14回 臨床医学研究塾 開催のご案内

日時：2023年10月21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：2023年7月31日(月)

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：2023年3月31日