

平成28年度 金沢大学十全医学会総会【報告】

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-12-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/2297/46128 |

平成28年度 金沢大学十全医学会総会 【報告】

日 時 平成28年6月21日(火)

場 所 金沢大学十全講堂

平成28年度 十全医学会総会次第

I・会 長 挨拶

II・庶 務 報 告

平成27-28年 事業計画および報告

III・会 計 報 告

1. 平成27年 決算報告

2. 平成28年 予算計画

IV・編 集 報 告

I. 会長挨拶

太田哲生会長から、十全医学賞授賞式及び学術集会開催に先立って総会議事を行う旨の挨拶があり、会長が議長となって議事が進行された。

II. 十全医学賞, 十全医学会奨励賞 授賞式

平成27年度(第12回)十全医学賞には

泉 浩二先生

(金沢大学医薬保健研究域医学系泌尿器集学的治療学・国際がん治療学特任助教)

研究題目

「前立腺癌の浸潤・転移におけるケモカインの役割の
解明と治療およびバイオマーカーへの応用」

十全医学会奨励賞には

大家理恵先生

(公立学校共済組合 北陸中央病院 内科医長)

研究題目

「2型糖尿病の一次予防に関する臨床疫学研究」

III. 庶務報告

中村裕之庶務担当理事が平成27-28年度事業計画について報告した。

1. 会員数(平成28年5月現在)

約2,132名(学外1,929名,学内203名)

2. 役員について

1) 平成28年役員について

集会担当理事 村松正道先生が退任され、華山力成先生が就任された。

他の役員については留任となった。

2) 新評議員について

昨年(平成27年6月23日)に開催された総会でのご報告以降にご就任された評議員は

学外) 常山幸一教授(徳島大学大学院医薬薬学研究部)

矢形 寛教授(埼玉医科大学総合医療センター)

若山友彦教授(熊本大学大学院生命科学研究部)

学内) 大黒多希子教授(学際科学実験センター)

藤永由佳子教授(細菌感染症制御学)

華山力成教授(免疫生体防御学) が就任された。

3) 定年・退任評議員について

平成27年12月31日を以て、

川筋道雄先生(熊本大学大学院医学薬学研究部)

古林秀則先生(福井医療短期大学)

関 秀俊先生(医王病院)

並木幹夫先生(金沢大学附属病院)

安田秀喜先生(帝京平成大学地域医療学部)

山口明夫先生(福井大学医学部)

吉本谷博先生(金沢大学医薬保健研究域医学系)

が定年となった。

浅野雅秀先生(京都大学大学院医学研究科)

新井隆成先生(恵寿総合病院家族みんなの医療センター)

渡邊 剛先生(ニューハート・ワタナベ国際病院)

木越俊和先生(金沢医科大学) が辞任された。

3. 会議開催日(平成27年)について

総会・学術集会は6月23日(詳細は十全医学会雑誌124巻2号に掲載)に開催され、定例の理事会は2月17日、11月10日及び評議員会は3月4日、12月2日に開催された。

IV. 会計報告

堀会計担当理事により平成27年度収支決算報告(河原、佐々木監事による監査報告添付)が説明され、承認された。また、引き続き平成28年度予算計画が提案、説明され、同様に承認された。

V. 編集報告

井関編集担当理事により、124巻は発行回数が3回、総説11編(うち高安賞3編、十全医学賞1編、十全医学会奨励賞1編)、研究紹介5編、修士論文要約2編、見聞記2編、学会開催報告6編であった旨、報告された。

(文責:庶務担当理事 中村裕之)



【十全医学賞および十全医学会奨励賞授与式】

(左から)会長 太田哲生, 十全医学会奨励賞 大家理恵先生, 金沢大学十全医学賞 泉 浩二先生, 集会担当理事 河崎洋志

【第12回 十全医学賞受賞記念講演】

「前立腺癌の浸潤・転移におけるケモカインの役割の解明と治療およびバイオマーカーへの応用」



泉 浩二先生

本邦の悪性新生物による死亡数は約37万人 (2015年予測) で、日本人の死因第1位であり、年々罹患者数も増加している。中でも加齢や生活環境の欧米化が一因と考えられている前立腺癌の罹患者数は急激に増加しており、2015年には男性の癌罹患者数第1位となると見込まれている (国立研究開発法人国立がん研究センター発表)。HugginsとHodgesが男性ホルモン＝アンドロゲン (androgen) の作用を遮断することで前立腺癌の進展を制御できることを発見しノーベル賞を受賞した。その後、進行前立腺癌に対してはandrogenとその受容体 androgen receptor (AR) を標的としたandrogen除去療法 (androgen-deprivation therapy: ADT) が標準的な治療と位置付けられるようになった。しかし、ADTによりしばらくは病勢がコントロールされるが、大多数の症例がADTの効かない状態、すなわち去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer: CRPC) となり、治療が難しい病態となる。現在、CRPCに対する根本的な治療は存在しないため、CRPCのメカニズムの解明が有効

な治療法の開発には不可欠である。我々はARとケモカインを介したCRPCにおける癌進展メカニズムの解明に焦点をあて研究を行っている。chemokine (CC motif) ligand 2 (CCL2) の前立腺癌の増悪における役割についての基礎的な研究成果と臨床応用の可能性について報告する。

I. 前立腺癌における androgen/AR シグナルの意義

Androgen/ARシグナルは前立腺癌細胞の増殖を促進するが、一方で、前立腺癌細胞の浸潤・転移には抑制的に働いている可能性が報告されている。前立腺癌のバイオマーカーであるprostate-specific antigen (PSA) はARによって誘導される。我々は、PSAが極めて低いにもかかわらず病期が進行している前立腺癌が存在することや¹⁾、PSAが100ng/mLを超えるような前立腺癌では、もはやPSAの値は予後を反映しないことを明らかにしてきた²⁾。これらの結果は、前立腺癌においてはARの活性化＝増悪という単純な構図が成立していないことを示している。

II. Androgen/AR シグナル抑制下で転移能獲得のカギとなる CCL2

ヒト前立腺癌細胞のARをノックダウンすると増殖は抑制されるが、CCL2の分泌亢進とともに遊走能も亢進する。CCL2は前立腺癌細胞の上皮間葉移行 (epithelial-mesenchymal transition: EMT) も誘導する。CCL2の中和抗体とともに培養すると、亢進した遊走能が抑えられるため、前立腺癌細胞自身が分泌したCCL2がautocrine作用で前立腺癌細胞の遊走能を亢進させていると考えられる。CCL2はマクロファージの強力な走化因子でもあるので、マクロファージと前立腺癌細胞との相互作用も検討した。Androgen/ARシグナルを遮断し、前立腺癌細胞とマクロファージを共培養すると、それぞれのCCL2分泌が相乗的に亢進した^{3,4)}。前立腺癌微小環境においてはマクロファージと癌細胞の間に「悪循環」が存在することが明らかとなった (図)。

III. Androgen/AR シグナルの状態に依存しない CCL2

遊走能試験で遊走した前立腺癌細胞を集めると、EMTと同時にCCL2の有意な分泌亢進が認められ、ADT施行の有無に関係なく浸潤・転移能の高い前立腺癌細胞がCCL2を分泌していることが示唆された。前立腺癌患者では血清CCL2が高いと生存期間が短く、ADTを施行した患者に限るとCRPCとなるまでの期間が有意に短縮した。PSAとCCL2を用いた新たな予後予測分類により、前立腺癌の患者をより明確に予後の異なる3群に分けることが可能であった⁵⁾。

おわりに

CCL2はADT施行中にCRPCとなった前立腺癌患者に対する治療ターゲットとなると考えられるだけでなく、もともとCCL2が高い場合にはCRPCとなる以前でも治療ターゲットとなる可能性がある。ADTにより癌細胞

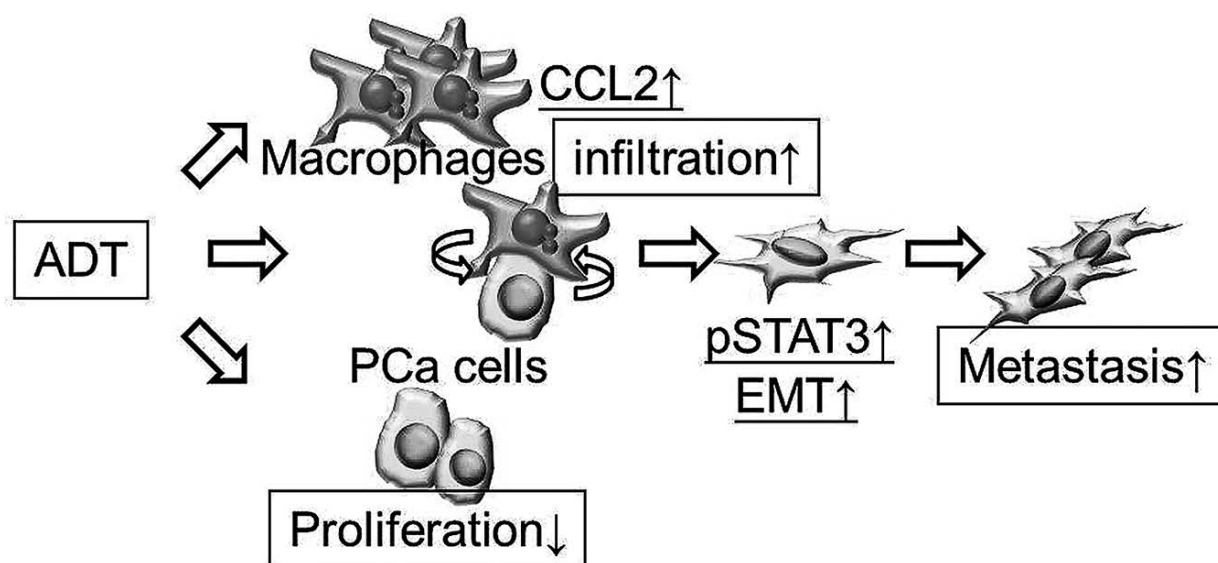


図. CCL2 を介する前立腺癌細胞の転移促進機構

ADTによって多くの前立腺癌細胞 (PCa) は増殖能が低下するが、生き残った細胞では CCL2 によって EMT が引き起こされる。同時に、CCL2 はマクロファージを腫瘍内へ引き込み、マクロファージと前立腺癌細胞との間の相互作用によりさらに CCL2 が分泌されるため、一連のサイクルが加速していく。最終的には EMT を生じた前立腺癌細胞の一部が遊走・浸潤し遠隔転移を引き起こす。

の増殖を抑制し、同時に CCL2 をブロックすることで転移・浸潤も制御するようなコンビネーション療法が最も有効と考えられる。また、CCL2 は前立腺癌のバイオマーカーとしても有望であるが、前立腺癌については発癌から増殖・浸潤・転移に至るまでに CCL2 以外にも多くのケモカインが関連しており、今後はその詳細な分子機構の全貌を解明し、新たな治療法の開発に繋げていきたい。

文 献

- 1) Izumi K, Ikeda H, Maolake A, Machioka K, Nohara T, Narimoto K, Ueno S, Kadono Y, Kitagawa Y, Konaka H, Mizokami A, Namiki M. The relationship between prostate-specific antigen and tnm classification or gleason score in prostate cancer patients with low prostate-specific antigen levels. *Prostate* 75: 1034-1042, 2015
- 2) Izumi K, Lin WJ, Miyamoto H, Huang CK, Maolake A, Kitagawa Y, Kadono Y, Konaka H, Mizokami A, Namiki M. Outcomes and predictive factors of prostate cancer patients with

extremely high prostate-specific antigen level. *J Cancer Res Clin Oncol* 140: 1413-1419, 2014

- 3) Izumi K, Fang LY, Mizokami A, Namiki M, Li L, Lin WJ, Chang C. Targeting the androgen receptor with sirna promotes prostate cancer metastasis through enhanced macrophage recruitment *via* CCL2/CCR2-induced STAT3 activation. *EMBO Mol Med* 5: 1383-1401, 2013

- 4) Lin TH, Izumi K, Lee SO, Lin WJ, Yeh S, Chang C. Anti-androgen receptor ASC-J9 versus anti-androgens MDV3100 (enzalutamide) or casodex (bicalutamide) leads to opposite effects on prostate cancer metastasis *via* differential modulation of macrophage infiltration and STAT3-CCL2 signaling. *Cell Death Dis* 4: e764, 2013

- 5) Izumi K, Mizokami A, Lin HP, Ho HM, Iwamoto H, Maolake A, Natsagdorji A, Kitagawa Y, Kadono Y, Miyamoto H, Huang CK, Namiki M, Lin WJ. Serum chemokine (CC motif) ligand 2 level as a diagnostic, predictive, and prognostic biomarker for prostate cancer. *Oncotarget*. In press.

【金沢大学十全医学会 千葉大学・金沢大学・長崎大学 先進予防共同大学院合同シンポジウム】 (開催報告)

十全医学賞授賞式および記念講演に続きまして、平成28年度の学術集会の一環として先進予防医学共同大学院のキックオフシンポジウム(テーマ:「先進的な予防医学における共同研究と今後の人材育成」, 座長: 中村裕之教授)が開催されました。開会の挨拶として、金沢大学大学院先進予防医学研究科長の中村裕之教授が、開催の挨拶として、共同大学院設立の経緯と千葉大学、金沢大学、長崎大学の3大学による共同専攻課程の仕組みを説明しました。引き続き、中村教授が共同研究の要である「三大学共有データベースシステム構想」を概説しました。その後、千葉大学予防医学センター長の森千里教授が「先進予防医学共同大学院での千葉大学の役割と今後の方向性」と題して、共同大学院における研究の国際展開についての可能性と国際的な人材育成の必要性について力説されました。次に長崎大学から招待されました長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学講座(リウマチ膠原病内科学分野)の川上純教授は長崎大学先進予防医学研究センター長として「未診断疾患・希少疾患・難病・common disease: 先進予防医学での研究の方向性」と題して講演され、特に長崎大学の特色である離島医学研究の発展による共同研究の方向性を示されました。最後に本学の金沢大学医薬保健研究域医学系(包括的代謝学分野)の篁俊成教授が「日本人とは? -生活習慣病の病態から探る」とする壮大なタイトルで講演され、遺伝情報から生活習慣に至るまで多彩なアプローチによる生活習慣病研究の一端を紹介されました。平成28年4月における本共同大学院の設置は、国立大学の医学系大学院における本邦、初めてであり、臨床医学分野と予防医学分野を大きく融合した分野でもって、個別化予防を目指すものであり、今後も国内外の予防医学分野を牽引し、また国際的な予防医学の研究者と実践者を育成することが期待されているという締めめの言葉で締めくくられました。

(文責: 金沢大学大学院先進予防医学研究科長 中村裕之)



中村裕之先生

1. はじめに

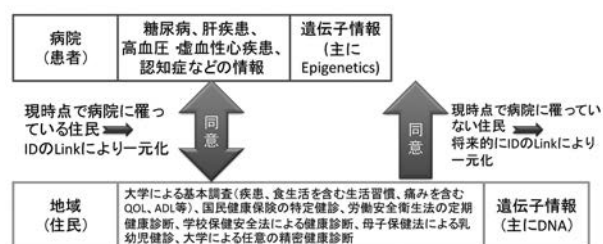
予防医学の理念では生涯を一貫した保健医療福祉制度によってすべての国民が健康の恩恵を受けることができることが大前提であるが、実際は健康に関する個人参加の偏在が著しいことによる健康格差が存在し、また生活習慣を含む環境の健康への影響が個人ごとに異なるため、個人差を考慮した予防医学の展開には程遠いのが現状である。その原因として、乳幼児、学童・生徒、青年期、壮年期、高齢期を通して一貫したデータベースシステムがないことや、患者に対する病院研究と住民に対する予防研究の場(フィールド)としての疫学が、必ずしも効率よく連携されていなかったこと、個人差を考慮した予防あるいは治療技術がまだ十分ではないため予防の精度が高くないこと、などが挙げられる。

そのため、より早期の時期、例えば、乳幼児、学童・生徒、青年期の時期に実施される母子保健法、学校保健安全法、労働安全衛生法による全員に対する健康診断情報や、大学による基本調査を利用し、地区住民の全員の健康・疾病情報に関するデータベースを構築し、その一方、その地区に所属する病院・診療所の患者に関する疾患情報に関するデータベースを構築し、地域(住民)の場か



図1. スーパー予防医学構想

スーパー予防医学とは、全ての予防の次元を網羅する革新的予防法



注) 住民基本台帳に基づき、患者と住民を選ぶため、すべての患者は住民でもある。したがって、患者においては住民情報を含むことになる。

図2. 住民・患者の健康・疾患情報のデータベースシステム(2階建てシステム)

ら病院（患者）の場を連結させることによって、生涯一貫性および疫学と臨床が有機的な緊密な連結という点でこれまでにないデータベースが構築されることになる。このデータベースシステムの中には遺伝子の情報を加え、ゲノムコホート研究としても機能させる一方、分子生物学や遺伝統計学の知見を駆使して、個人ごとに異なる生活習慣や環境を加味した健康な段階での予防や、疾病の早期発見、個人ごとに異なる薬剤などに対する感受性や副作用の有無を前もって診断することによって、先制医療的に疾病を予防したり、疾病の回復を早期にもたらし、あるいは重症化や再発を予防するテイラーメイド型予防法（スーパー予防医学）を体系化する。

そのスーパー予防医学構想とは、疫学フィールドにおいて、基本的には生涯一貫的に個人を追跡することによって、生活習慣病を始めとする疾患の発症に対する生活環境のリスクの評価（1次予防）、疾患の発症の早期診断（2次予防）、疾患の発症後の再発・重症化予防（3次予防）を、遺伝子情報（DNAの塩基配列からエピゲノムに至るまで）を用いるゼロ次予防を実施する。このスーパー予防医学の実施によって、個人に合わせた予防法であるテイラーメイド型予防が可能となり、疾病の罹患率の劇的な減少が期待できる（図1）。

2. 住民・患者の健康・疾患情報の2階建てデータベースシステムの構築

石川県志賀町におけるモデル地区住民、約3000人を対象に、金沢大学による基本調査を実施してきた。同意の得られた住民に対し、疾患、食生活を含む生活習慣、痛みを含むQOL、ADL等のアンケート調査に加え、血液、尿からの生活習慣病に関する詳細な情報と同時にDNAを中心とした遺伝子情報を得、また患者においては、Epigeneticsに関する遺伝情報を得てきた。また国民健康保険の特定健診、労働安全衛生法の定期健康診断、学校保健安全法による健康診断、母子保健法による乳幼児健診結果との照合を行ってきた。この際、健康保険組合、事業主、学校、保育園、幼稚園の同意も得たうえで、住民データベースとした。さらには、対象者が基幹病院の外來通院あるいは入院した際の病院診療情報の提供を受け、臨床データベースを構築した。この疫学情報および基幹病院の診療情報を結合した健康・疾患情報に関する病院データベースシステムを構築し、住民データベースと結合した2階建てデータベースシステムを構築した（図2）。このデータベースを、金沢大学と繋いだネットによって管理し、追跡可能とし、生活習慣病などの疾病に関する多くの研究課題を解決できるようにしている。このシステムの充実によって、予防医学と臨床医学を融合した医療制度の新しい制度が案出されると同時に革新的予防医学法の世界展開を計画している。特にゲノムコホート研究、Epigenetics研究、疾病の早期発見、薬剤感受性研究についてのテイラーメイド型予防医学を実施す

る。将来的には、病院および診療所からの情報を研究に有用なデータを中心とした患者情報データベースにおいて千葉、金沢、長崎大学に共用できるデータベースシステムを構築する予定である。



森 千里先生

医学では、疾患の原因を見つけ、治療法を開発し、予防法を確立するという3つのステップが大事とされている。そして、今日、診断学、治療学は高いレベルで確立されてきているが、「予防医学」においては、どの対象に対して、どの時期に、どのような方法で予防を行うのが効果的なのかという事に関して学問的にまだ明確にされていない状況である。一方、「21世紀は予防医学の時代である」と医学医療の分野では言われている。世界的にも、医学医療分野におけるQOL重視の考え方は広く一般的になってきている。WHO（世界保健機関）が2000年に、障害が無く自立した生活ができる期間を「健康寿命」とし、新たな健康指標として提案したことは記憶に新しい。従って、医学医療が疾病の治療にとどまらず、疾病発症を未然に防ぐ「予防」を優先するという考え方向に向かうことは必然であり、「予防医学」の発展は、人類の未来を支えるものと言える。

これまでの「予防医学」では、健康増進を行う一次予防、早期発見・早期治療を行う二次予防、および再発防止等を行う三次予防という観点からなされて来ている一方、今後は予防するにあたって個人の疾患発症における感受性や、現在のグローバル社会の中での環境問題も含めた環境要因からの疾患発症へ予防的対応が重要視されてきている。このような状況では、私たちを取り巻く環境を改善することによって病気を予防する環境改善型予防医学がより重要になってきており、この取り組みは持続可能社会（サステナブルな社会）の創成にも通じている（参考文献1-3）。

千葉大学では2007年に医学部とは独立した全学組織の一部局として千葉大学予防医学センター（Center for Preventive Medical Sciences）が設立された。この予防医学センターは、健康な身体、健康な心、健康な環境を三本柱として地元自治体と連携し、生活習慣病や心の病、

環境がもたらす健康影響などを事前に予防する「予防医学」の研究・普及を図っており、健康面でもサステナブルな社会の実現を目標としている。そして、2013年から「千葉大・金沢大・長崎大先進予防医学共同大学院」の開設準備を千葉大学では予防医学センターが中心となって行ってきた。2016年4月には千葉大学先進予防医学共同大学院博士課程の定員10名に対し13名の受験があり12名が入学し順調に船出をした。

先進予防医学共同大学院での千葉大学の役割と今後の方向性について、予防医学センターの先進予防医学に関与する専任教員の研究教育活動を紹介しながら以下にまとめてみる。

1. 千葉大学予防医学センターを拠点とした地域連携予防医学プロジェクト：

地域集団の健康増進を図るには、疾患の発症要因である環境要因、遺伝要因、社会的要因のすべてに関して、主要な要因とそれぞれの相互作用を明らかにし、改善可能な要因に関して政策を中心とした手法により集団の健康阻害要因を少なくする事が必要である。これらの課題を解決するには、長期コホート集団における検証が不可欠である。予防医学センターでは、自治体のニーズが高い高齢者の介護予防や小児での近年増加している疾患に対するコホート調査を行い、その調査で利用する健康管理システム、検体管理・追跡システム、長期コホートフォローアップシステムなどを広い地域で検証する。そして、国内の他の自治体や海外の大学や研究所との技術交流を実施し、システムの改良、応用、発展の手法を検討する。人材教育、育成の面では、予防医療システムの地域普及を担う人材、解析データを地域住民にリターンする役割を担う人材を育成する。

2. 平成24年度国立大学改革強化推進事業「3大学(千葉・金沢・長崎)先進予防医学共同大学院の設置」事業：特に国際連携

先進予防医学共同大学院博士課程(医学博士)は、欧米の世界的流れを参考として「従来の予防医学」と「公衆衛生学」に時代の進歩に併せた公衆衛生学関連分野も包含した分野を対象とし、Research basedでPopulation perspectiveを基盤として、プロフェッショナルな「新しい予防医学」を実践できる知識と技量を身に付けた専門家・リーダーを育成することを目指している。ヨーロッパにおいて異なる国、異なる大学間、そして遠隔地どうしでの連携・共同体制で、新たなPublic Healthの大枠を定めようとしているAssociation of School of Public Health in European Region (ASPHER)の取り組みを基に新しい共同予防医学大学院博士課程を作り上げる予定である。最近のヨーロッパの公衆衛生分野においては、ヨーロッパ全体としての教育システムや共通認識を持つことが非常に重要という考えに基づいて新しい枠組みであるASPHERが形成されている。千葉大学は、このASPHERのまとめ役の一つとなっているBSPH(Berlin School of

Public Health)/シャリテ・ベルリン医科大学と連携して、従来の衛生学・公衆衛生学分野を基盤とし、新たな方法論としてオミクス情報からマクロ環境情報まで個人や環境の特性を網羅的に分析・評価し、教育研究分野や医療分野等で先進的な予防医学を実践できる人材の育成とグローバルな「先進予防医学」の学術分野の設立を目指し始めた。その結果、ベルリンにおいて過去2回の夏季及び冬季集中講座を開催し、さらに4回の日独シンポジウムも開催し、のべ100名を越す千葉大教職員・学生が参加している。今年2016年は9月19日から23日にドイツ・ベルリンのシャリテ医科大学公衆衛生大学院と共同で先進予防医学専攻の大学院生も含めて集中講義を実施する予定である。

また、千葉大学では、スイス・ジュネーブに本部を置くWHOおよび在ジュネーブ国際機関日本政府代表部の協力を得て過去3回の夏季視察研究を行ってきた。今年2016年は、9月26日からの3日間、在ジュネーブの国際機関の視察研修を行い、国際機関で働くことの意味、意義について学ぶ予定である。研修視察予定機関としては、WHO(世界保健機関)をはじめとして、UNHCR(国際連合難民高等弁務官事務所)、IFRC(国際赤十字赤新月社連盟)WMO(世界気象機関)、ILO(国際労働機関)、UNICEF(国際連合児童基金)他を予定している。

3. 出生コホート(参考文献3,4)

千葉大学予防医学センターでは、2つ出生コホートを用いた子供の健康リスクとその予防に関する研究を行っている。一つはNational projectの環境省エコチル調査のユニットセンターとして行っている追加調査研究。もう一つは千葉出生コホート(C-MACH)で、参加者登録および全出産が完了し、プロトコールと参加者プロフィールを国際誌に報告している。その後の解析から、母親の腸内細菌叢が子供の臍帯DNAのメチル化に関連する可能性を見だしている。今後、子供の成長に伴う健康状態との関連を明らかにして行き、予測マーカーとしての意義を検討する予定であり、C-MACHは大学院教育のフィールドとしても活用して行く予定である。

4. 社会予防医学：

「健康日本21(第2次)」の基本的方向として示された「健康格差の縮小」を目指し、社会参加の機会を増やすことの重要性など「健康の社会的決定要因」(WHO)の解明を研究課題としている。また、JAGES(Japan Gerontological Evaluation Study, 日本老年学的評価研究)プロジェクトの約30市町村における高齢者約10万人の縦断追跡データを用い、市町村と共同した地域介入研究や厚生労働省の地域包括ケア「見える化」システムのプロトタイプ開発等を通じて社会への実装にも取り組んでいる。

5. オミクス解析応用学：

ヒトゲノム(遺伝要因)とepigenetics・miRNA・体細胞変異(環境要因)とこれらの変化によって生じた遺伝子発現プロファイル変化を解析できるシステム(実験法お

よびbioinformatics) を次世代シーケンサー (HiSeq・MiSeq, PacBioRS II) を中心に構築し、遺伝子診断・投薬前診断を構築すると共に、オミクス解析から新薬創出のための創薬ターゲットの抽出を行っている。これらの手技・情報を取り扱える高度医療従事者の教育を進める。

6. 健康都市・空間デザイン学分野：

近年、身体的、精神的、社会的な様々な健康の側面に建造環境 (Built Environment) が影響をおよぼす過程や機序を示す報告が増え、人口減少時代の持続可能なまちづくりのために、公共の安全、健康、福祉のために有用な事物や快適な環境を追求する“工学”の視点を基盤に、健康と建造環境の関連を研究課題としている。第一の目的を、健康と建造環境との関連を示すエビデンス構築とし、第二の目的を、民間企業とも連携した健康なまちづくりの実践例の構築としている。

参 考 文 献

- 1) 森 千里：胎児の複合汚染。東京。中央公論新社。2002
- 2) 森 千里, 戸高恵美子：へその緒が語る体内汚染-未来世代を守るために-。東京。技術評論社。2008
- 3) Mori C & Todaka E: Environmental contaminants and children's health. Sustainable health for future generations. Tokyo. MARUZEN PLANET Co.,Ltd; 2011
- 4) Kawamoto T et al: Working Group of the Epidemiological Research for Children's Environmental, H. Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS). BMC Public Health. 14:25; 2014
- 5) Sakurai K et al: Chiba study of Mother and Children's Health (C-MACH): Cohort study with omics analyses. BMJ Open 2016. <http://bmjopen.bmj.com/cgi/content/full/bmjopen-2015-010531?ijkey=Omjb1GFKuakaLOq&keytype=ref>



川上 純先生

は じ め に

各学会や厚生労働省が主導してEBM：Evidence-based medicine (根拠に基づく医療) に基づいた診療ガイドラインの作成を進めている。対象はcommon diseaseから希少疾患や難病までカバーされ、本邦の日常診療の質は

担保され、施設間格差は減ることが考えられる。一方、これまでの医療は疾患中心であったが、病態の解明が進むにつれ、疾患の重症度把握や予後予測が可能となり、同一疾患であっても均一な治療法を適用することは、必ずしも正しくなく、個別化医療 (personalized medicine) の考え方が浸透してきた。ヒトゲノム計画によるDNA塩基配列の解読技術は、これを後押しすると考えられる。すなわち、DNAマイクロアレイや次世代シーケンサーなどを用い、大量の遺伝情報を短時間に取得する技術の開発により、遺伝情報と個人の体質や特徴の関連解析が急速に進展した。これら遺伝情報に環境要因が作用し、疾患が発症・進展する機序も解明されつつあり、様々な研究分野や臨床情報を統合して、個々の患者に適した治療指針を得、かつ、疾患予防対策を視野に入れた取り組みとして精密医療：precision medicineが注目されている。既存の病態解析研究に精密医療の考えを取り入れ、今後の研究の発展を目指したいが、本稿では、これらを踏まえた長崎大学大学院先進予防先進共同専攻の取り組みの一端を述べる。

急速に進歩する臨床・病態の理解とそれに対応する研究：関節リウマチを一例に

筆者の専門領域であるリウマチ性疾患・自己免疫疾患の関節リウマチ (RA) を例に述べてみる。RAは有病率が約1%であるにも関わらず、十数年前までは難病の代表であった。しかしながらTNF阻害剤をはじめとする生物学的製剤の登場で、状況は一変した。新たな臨床分類 (診断) 基準 (2010年)、目標を設定した治療方針 (treat-to-target：T2T) (2009年、2014年に改定)、臨床マネージメントにおける関節画像の活用 (2013年)、診療レコメンドーション・ガイドライン (欧州リウマチ学会：2013年、日本リウマチ学会：2014年、米国リウマチ学会：2015年) が次々に公表され、RAは早期診断と早期治療が可能な疾患となり、その疾患活動性は経年的に低下し、生命予後も改善しつつある。

一方、RAはゲノムワイド関連解析 (genome wide association study：GWAS) が最も成功した疾患とも言われる。国際的な大規模GWASにより、現在101の疾患遺伝子領域が同定され、そこには炎症や免疫応答に関わる多くの遺伝子が含まれる。RA特異的自己抗体である抗シトルリン化蛋白／ペプチド抗体 (anti-cyclic citrullinated protein/peptide antibody: 抗CCP抗体またはACPA) 産生に関連するPADI4 (peptidyl arginine deiminase 4) もその一つである。環境要因としては喫煙と歯周病が注目されているが、興味深いことに、喫煙者の気管支肺胞洗浄液にはPAD酵素とシトルリン化蛋白の増加を認め、喫煙はHLA-DRB1* shared epitope 依存性にACPA産生を誘導する。歯周病の原因菌であるporphyromonas gingivalisはPADI4を発現しており、歯周病もACPA産生を誘導する環境要因として考えられ、臨床的にも歯周病を有するRAは疾患活動性が高いことも

報告されている。すなわち分子遺伝学的ならびに細胞生物学的に、RAの発症と進展における遺伝要因と環境要因の解明は急速に進んでいる。

長崎大学では先進予防医学講座地域医療学、同公衆衛生学を中心に、地方自治体と連携し、長崎県五島市検診を平成16年度から継続している。長崎県の離島である五島市は高齢化が進み、日本の近未来を現している。私たちは動脈硬化、高血圧、糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症についての関連解析を報告してきたが、ここに平成26年度からリウマチ検診を導入した。上述のようにRAの臨床的ならびに基礎的な研究の進展はめざましいが、本邦においては、これを地域コミュニティから立証し、精密医療の観点から解析した前向きコホート研究はない。長崎大学早期関節炎コホート、海外のKarolinska 医科大学（スウェーデン）、Leiden 大学（オランダ）、Leeds 大学（英国）などのコホートを参考に、10年以上の蓄積がある検診データを取り入れ、先進予防医学の観点からのハイグレードな研究を進めたいと考えている。

希少疾患・難病に対応する研究：自己炎症疾患を一例に

医療のアンメットニーズが大きな分野に希少疾患・難病があげられる。筆者らは希少難病の一つである家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever : FMF) に着目し、全国のFMF専門医コンソーシアムの先生がたからご提供いただいたFMFおよび関連自己炎症疾患のゲノムDNAと血清/血漿検体の解析を進めている[日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical research and Development : AMED) 難治性疾患実用化研究事業 遺伝子変異に基づく FMF インフラマソーム病態解明と炎症制御に向けたトランスレーショナル研究：研究開発代表者 川上 純]。それにより、地中海地方のFMFと本邦のFMFでは遺伝要因が異なることやgenotype-phenotype interactionが示唆され、エクソーム解析で *Mediterranean Fever (MEFV) gene (MEFV 遺伝子)* を含む疾患遺伝子の特定を目指している。FMFの周期的炎症はpyrinの機能異常を中心とするインフラマソームの活性化で誘発されるが、この機序は遺伝性自己炎症疾患のみならず、代謝性疾患 (糖尿病など)、自己免疫疾患 (RA など)、変性疾患 (筋萎縮性側索硬化症など) など、多くの疾病の進展に関連することも示唆されている。すなわち、FMFの疾患遺伝子の探索とインフラマソーム活性化機序の解明は、これら多因子疾患の病態解明にも非常に有益と考えられ、長崎県五島市検診とリンクする研究を進めたいと考えている。これらの解析が進めば、未診断疾患へのアプローチも可能になると思われる。

おわりに

長崎大学においては個々の優れた研究に加え、長崎県五島市検診の予防医学研究フィールドがある。金沢大学、千葉大学の研究者の方々と連携し、次世代の予防医学研究を確立して行きたい。

参考文献

- 1) Koga T, Kawakami A, et al. Multiple serum cytokine profiling to identify combinational diagnostic biomarkers in attacks of familial Mediterranean fever. *Medicine. in press.*
- 2) Koga T, Kawakami A, et al. CaMK4 facilitates the recruitment of IL-17-producing cells to target organs through the CCR6/CCL20 axis in Th17-driven inflammatory diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Mar 4. doi: 10.1002/art.39665. [Epub ahead of print].
- 3) Ichinose K, Kawakami A, et al. Lupus Nephritis IgG Induction of Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase IV Expression in Podocytes and Alteration of Their Function. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Apr;68(4):944-52.
- 4) Nakamura H, Kawakami A, et al. Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by human T lymphotropic virus type I in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Apr;67(4):1096-106.
- 5) Tamai M, and Kawakami A, et al. Combination of MRI-detected bone marrow oedema with 2010 rheumatoid arthritis classification criteria improves the diagnostic probability of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Dec;73(12):2219-20.
- 6) Kawashiri SY, Kawakami A, et al. Musculoskeletal ultrasonography assists the diagnostic performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2013 Jan;23(1):36-43.
- 7) Tamai M, Kawakami A, et al. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints and serologic autoantibodies. *Arthritis Rheum.* 2009 Jun 15;61(6):772-8.



篁 俊成先生

日本では戦後、若年女性を除き、BMIが増加の一途を遂げているが、肥満症の罹患率は未だ米国の10分の1にすぎない。それにも関わらず、糖尿病の罹患率は米国と肩を並べる。肥満を背景としない2型糖尿病の存在は世界でも注目されており、その病態は日本人の手で明らかにされなければならない。本シンポジウムでは軽度

の肥満から増大する代謝異常の背景を、遺伝的に規定された体質、食習慣などの環境によって刷り込まれた体質、および肥満による代謝異常の感受性を高める異所性脂肪蓄積の観点から考え、先進予防医学で目指す研究を提案したい。

1. 日本人における体格と代謝異常の特異的な関係

肥満は糖尿病発症の危険因子であり、BMIや、内臓脂肪を反映する腹囲の上昇に伴い、糖尿病発症は直線的に増加することが、Nurses' Health Study (図1右)をはじめとする欧米のコホート研究で報告されている。一方、欧米人コホートでは腹囲がさらに小さい人たちの糖尿病リスクを解析することはできない。北陸で実施した日本人追跡コホート研究では、腹囲と8年後の糖尿病発症の間にはJ字の関係にあり、最もウェスト周囲長が小さい分位が第2分位よりも糖尿病発症が80%高かった(図1左)(1)。そのような腹囲が小さな一群はもとよりインスリン分泌不全で、将来肥満する代わりに糖尿病を発症するものと考えられる。

2. 日本人では軽度の肥満から代謝異常が高まる

大規模北陸コホートでBMIと代謝異常の関係を横断的に観察すると、血圧、脂質異常、空腹時血糖値、肝酵素は、低体重域から直線的に高まり、正常BMI領域と思われる22-24 kg/m²で有意にステップアップする(1)。日本人では軽度の肥満から代謝異常が高まる可能性がある。一方、肥満による代謝異常増大には性差があり、男性では腹囲と、女性ではBMIとより強く関連する(1)。さらに、少なくとも閉経前女性では、腹囲やBMIが増大してもメタボリックシンドロームを構成する代謝異常の平均保有数は1を超えない(1)。世界のメタボリックシンドローム診断基準の中で、日本のみが女性の腹囲基準を男性よりも高めたことの特異性が議論されており、大

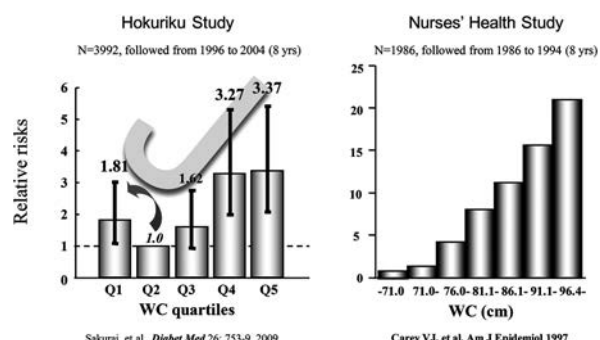


図1. 腹囲(WC)と将来の糖尿病発症に関する日米比較
糖尿病発症が腹囲の上昇に伴い直線的に増加する米国コホート Nurses' Health Study(右, Carey VJ, et al. *Am J Epidemiol* 145: 614-9, 1997) と異なり、北陸で実施した日本人コホート(左, Sakurai M, et al., *Diabet Med* 26: 753-9, 2009)では、ウェスト周囲長と8年後の糖尿病発症の間にはJ字の関係にあり、最も腹囲が小さい分位が第2分位よりも糖尿病発症が80%高かった(Adjusted* hazard ratios, * Gender, age, family history of diabetes, drinking, smoking, habitual exercise).

幅に引き下げる案も提案されているが、北陸コホート研究は日本の診断基準の妥当性を支持する。

3. 肝臓への異所性脂肪蓄積による代謝異常

近年、脂肪組織にエネルギーを貯めこむことが十分にできないことがかえって全身の代謝異常を増大させてしまう病態、そしてその病態の一部に脂肪組織以外の臓器への脂肪蓄積によるインスリン抵抗性が寄与することが注目されている(2)。

私たちは、インスリン標的臓器である肝臓・骨格筋・脂肪組織それぞれの脂肪量と臓器特異的インスリン抵抗性をヒトで定量する系を確立し、両者の関連を検討した。その結果、肝細胞内の脂肪蓄積は、BMIと独立して、肝糖産生および骨格筋のインスリン抵抗性と相関した(2,3)。そのような臓器内代謝リモデリングおよび臓器関連を形成する分子機構として、ミトコンドリア由来活性酸素種-JNK経路を介して炎症とインスリン抵抗性を惹起するtoxic lipids, タンパク質分解系の機能不全-小胞体ストレスを介する栄養代謝経路間のクロストーク、肝臓由来病態形成ヘパトカイン selenoprotein PおよびLECT2を介する臓器連関を研究している(3)。

4. 先進予防医学研究で解明を目指す日本人の生活習慣病病態

金沢大学先進予防医学研究科では、石川県志賀町と「生涯一貫型・全住民参加型健康づくり」の推進協定調印を交わし、平成25年度より新規前向き追跡コホート研究を開始した。3年間で対象者数2280人のうち、小児を含む1965人(参加率86.2%)で詳細な質問票による栄養実態調査を、972人(参加率42.6%)で検診および血液・尿・便・ゲノム・RNAサンプリングを実施した。形態形質(顔面の三次元形態、手の形態、体毛の濃さ)評価、アレルギー性素因、認知症、自閉症、環境中化学物質、リウマチ(関

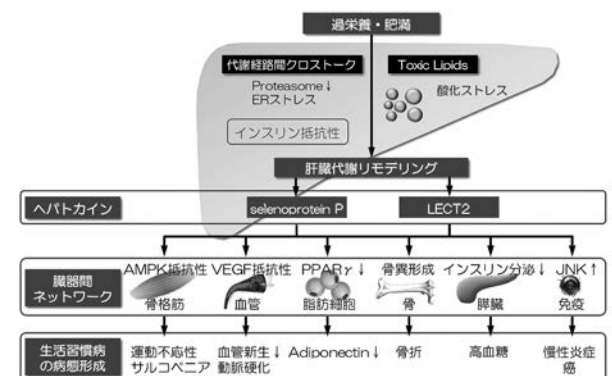


図2. 過栄養・肥満による肝臓代謝リモデリングと生活習慣病の病態
過栄養・肥満状態の肝臓では、ミトコンドリア由来活性酸素種-JNK経路を介して炎症とインスリン抵抗性を惹起するtoxic lipids, およびタンパク質分解系の機能不全-小胞体ストレスを介する栄養代謝経路間のクロストークを介してインスリン抵抗性が形成される。さらに、これらの代謝リモデリングに反応して過剰に産生された肝臓由来病態形成ヘパトカイン selenoprotein PおよびLECT2が、多臓器への作用を介して生活習慣病の病態を形成する。

知る限りでは臨床試験に入っているものはメチレンブルー、その還元体のLMTXそしてDavunetide (NAP) などである。DavunetideはAsn-Ala-Pro-Val-Ser-Ile-Pro-Gln (NAPVSIP)の組成を有するペプチドであり、投与は経鼻という特殊な方法である。これら3つのものはいずれもPh-3の段階にある。

GT863の開発

私の若い頃の夢は新薬を3つ作ることであった。幸いにも30代で降圧薬ブナゾシンの開発に成功した。そして50代でアリセプトの開発に成功した。残る1品はアルツハイマー病の根本治療薬である。チャレンジするには申し分ないターゲットである。その素材を植物から採した。偶然にもウコンの活性物質がクルクミンであり、クルクミンは実に多彩な作用を持っていた。京大発のベンチャーを立ち上げた。治療のコンセプトはアミロイド β の凝集阻害作用とタウタンパク凝集阻害作用の両方を持つものの探索である。通常創薬の現場はdual inhibitorは敬遠される。その理由は同じレベルで阻害作用を示すものを発見することは困難なことであるからだ。しかしここは根拠のない自信で乗り切った。幸運だったのは、酵素阻害薬でのdual inhibitorの発見はかなり困難であるが、私どもの作用機序はタンパクの β シート構造をbreakすることが狙いであったことが幸いであった。

クルクミンの構造は脳に入らない。いかにして脳内に入る化合物を得るかが最大の関門であった。苦節6年を掛け約1000化合物を合成してようやく我々のprofileを満たす化合物に到達した。アリセプトの場合で言えば4年間で1000化合物を合成して選ばれたものであることを考えるとGT863はそれ以上に苦労したものであった。

GT863はアミロイド β のモデルマウス (APPswd/P11) においてアミロイド β の凝集を阻害し、その認知機能を改善する。またタウのモデルマウス (P301L) においてもタウの凝集を抑えた。さらにP301LモデルマウスにGT863を6か月投与した結果、その神経機能の悪化を抑えた。安全性について遺伝毒性は陰性、ラットとイヌの安全性もクリアした。2016年4月にはPh-1試験に入ることができた。

しかし創薬には魔の川、死の谷そしてダーウィンの海がある。我々はいま死の谷に差し掛かっている。創薬のドラマはまだまだ終わらない。

参 考 文 献

- 1) Sugimoto, H., Ogura, H., Arai, Y., Jimura, Y., Yamanishi, Y. Research and Development of Donepezil Hydrochloride, a New Type of Acetylcholinesterase Inhibitor. *Jpn. J. pharmacol.* 89. 7-20. 2002.
- 2) Okuda, M., Hijikuro, I., Fujita, Y., Wu, X., Nakayama, S., Sakata, Y., Noguchi, Y., Ogo, M., Akasofu, S., Ito, Y., Soeda, Y., Tsuchiya N., Tanaka, N., Takahashi, T., Sugimoto, H. PE859, a Novel Tau Aggregation Inhibitor, Reduces Aggregated Tau and Prevents Onset and Progression of Neural Dysfunction In Vivo. *PLoS One* 10 (2). e0117511. 2015.
- 3) Soeda, Y, m Yoshikawa, M., Almeida, OF, Sumioka, A., Maeda, S, Osada, H., Kondoh, Y., Saito, A., Miyasaka, T., Kimura, T., Suzuki, M., Koyama, H., Yoshike, Y., Sugimoto, H., Ihara, Y., Takashima, A. Toxic tau oligomer formation blocked by capping of cysteine residues with 1,2-dihydroxybenzen groups. *Nat. Commun.* 16 (6). 10216. 2015.