

平成27年度 金沢大学十全医学会総会・学術集会開催報告

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 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/2297/43438

金沢大学十全医学会総会・学術集会

日 時 平成27年6月23日(火) 12:40～17:50

場 所 金沢大学十全講堂

【総会報告】

平成27年度 十全医学会総会次第

I・会 長 挨 拶

II・庶 務 報 告

平成26-27年 事業計画および報告

III・会 計 報 告

1. 平成26年 決算報告

2. 平成27年 予算計画

IV・編 集 報 告

学外) 石田文生教授(昭和大学横浜市北部病院消化器センター)

伊藤研一教授(信州大学)

岡田尚巳教授(日本医科大学)

高見昭良教授(愛知医科大学)

学内) 崔 吉道教授(薬剤部)

田嶋 敦教授(革新ゲノム情報学)

塚 正彦教授(法・社会環境医学)

中田光俊教授(脳・脊髄機能制御学)

村山敏典教授(病院臨床開発部) が就任された。

3) 定年・退任評議員について

平成26年12月31日を以て、

岡田保則先生(慶応義塾大学)

加藤 聖先生(金沢大学)

喜多一郎先生(高知大学)

清木元治先生(高知大学)

高田重男先生(金沢市立病院)

友杉直久先生(金沢医科大学)

山本 博先生(金沢大学) が定年となった。

3. 会議開催日(平成26年)について

総会・学術集会は6月24日(詳細は十全医学会雑誌123巻2号に掲載)に開催され、定例の理事会は2月17日、11月7日及び評議員会は3月5日、12月3日に開催された。

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. 十全医学賞授賞式

平成26年度(第11回)授賞者と研究題目は次のとおりである。

三枝理博先生(金沢大学医薬保健研究域医学系

分子神経科学・統合生理学 准教授)

研究題目「オレキシンによる睡眠・覚醒調節の神経メ
カニズム」

坂井宣彦先生(金沢大学附属病院 血液浄化療法部 助教)

研究題目「臓器線維化機序の解明と治療への展開」

III. 庶務報告

中村裕之庶務担当理事が平成26-27年度事業計画について報告した。

1. 会員数(平成27年5月現在)

約2,080名(学外1,882名, 学内198名)

2. 役員について

1) 平成27年役員について

集会担当理事 多久和 陽先生が退任され、河崎洋志先生が就任された。

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26年6月24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

IV. 会計報告

堀会計担当理事により平成26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27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、123巻は発行回数が4回、受付論文(原著)2編、総説11編(うち高安賞3編, 十全医学賞2編), 研究紹介3編, 修士論文要約2編, 見聞記4編, 留学報告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)

【第11回十全医学賞授賞式および記念講演】

「オレキシシンによる睡眠・覚醒調節の神経メカニズム」



三枝理博先生

私たちは人生の約3分の1を眠って過ごす。睡眠は必要不可欠であるが、起きているべき時に突然眠り込んでしまうと困る。脳には睡眠システムと覚醒システムが存在し、適切なタイミングで両者が切り替わる。この制御に重要なのが神経ペプチド・オレキシシンで、オレキシシン産生ニューロン（オレキシシンニューロン）の変性により睡眠障害・ナルコレプシーが発症する¹⁾。これは、不適切なタイミングで睡眠と覚醒が切り替わってしまう病気である。特徴的な症状に、日中の強い眠気や睡眠発作、情動性脱力発作等があり、覚醒が長く維持できずノンレム睡眠が病的に出現したもの（睡眠発作）と、レム睡眠関連の機構が異常なタイミングで出現したもの（情動脱力発作、等）に大別される。

オレキシシンニューロンは視床下部脳弓周囲野のみに限局して存在し、小脳を除く中枢神経系全域に投射する。特に、睡眠・覚醒制御に関わるモノアミン作動性ニューロンやコリン作動性ニューロンの起始核に密な投射が見られ、またオレキシシン投与によりこれらのニューロンは興奮する。オレキシシンニューロンはモノアミン作動性ニューロンやコリン作動性ニューロンの活動を高めることで覚醒を安定化しており、ナルコレプシーは覚醒を適切に維持できないことに起因すると考えられる¹⁾。我々は、オレキシシンによる睡眠・覚醒調節機構の全貌を理解することを目的とし、研究を行っている。

I. オレキシシンニューロンの活動度と睡眠・覚醒量との因果関係

In vivo でのオレキシシンニューロンの発火頻度は覚醒時に高く、ノンレム、レム睡眠時には殆ど発火しない。我々はオレキシシンニューロンの神経活動を人為的に操作するために、組換え AAV ベクターと細胞特異的 Cre 発現マウスを用い、DREADD (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) をオレキシシンニューロンで特異的に発現させた²⁾。興奮性 DREADD によりオレキシシンニューロンを活性化すると覚醒量が増加し、抑制性 DREADD によりオレキシシンニューロンを抑制すると覚醒量が減少した。以上の結果から、オレキシシンニューロンの活動度と睡眠・覚醒量との間の因果関係が示された。

II. 睡眠・覚醒調節におけるオレキシシン受容体 OX1R, OX2R の役割分担

二つのオレキシシン受容体、OX1R, OX2R が存在する。オレキシシン A 脳室内投与による覚醒亢進、ノンレム・レム睡眠抑制の効果を、野生型、OX1R 欠損、OX2R 欠損マウスで比較した³⁾。OX1R 欠損マウスにおけるオレキシシン A の覚醒亢進・ノンレム睡眠抑制作用は、野生型マウスと比較して若干ではあるが有意に減少した。OX2R 欠損マウスに投与した場合は、野生型マウスに比べ約半分に減少したが、有意な効果が見られた。よって、オレキシシン A による覚醒亢進・ノンレム睡眠抑制の主要な経路は OX2R を介するが、OX1R を介した補足的な経路によっても調節されると示唆される。一方レム睡眠抑制に関しては、三者間でオレキシシン A の作用に有意な差が見られなかった。二つの受容体が同程度に、重複して制御すると考えられる。

III. オレキシシンニューロンの直接の下流でナルコレプシーを抑制するニューロンの探索・同定

オレキシシン投与により活性化されるニューロンが、実際に生理的条件下での睡眠・覚醒調節に重要であるかは不明である。我々は、in vivo でオレキシシンニューロンの直接の下流でナルコレプシーを抑制するニューロンの同定を試みた⁴⁾。オレキシシン受容体欠損マウス (OX1R; OX2R 二重欠損マウス) はオレキシシンニューロンの投射には異常がないが、受容体を欠くためナルコレプシー症状を示す。AAV ベクターを用い、オレキシシン受容体欠損マウスの様々なモノアミン作動性、コリン作動性神経核で局所的にオレキシシン受容体発現をレスキューし、ナルコレプシー症状が改善する神経核を検索した。背側縫線核・セロトニンニューロンで OX2R 発現を回復させると情動性脱力発作が抑制された。一方、青斑核・ノルアドレナリンニューロンに OX1R の発現を回復させると睡眠発作が抑制された。さらに、DREADD を用いて背側縫線核・セロトニンニューロン、青斑核・ノルアドレナリンニューロンを人為的に活性化しても、それぞれ情動性脱力発作、睡眠発作が大幅に抑制された。したがって、ナルコレプシーに特徴的な二つの症状は、異なる神経メ

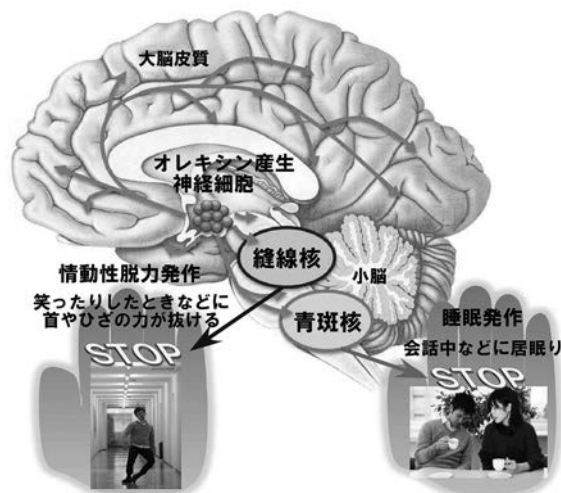


図. オレキシシンニューロンは2つの異なる神経経路でナルコレプシーを抑制する

カニズムを介してオレキシンニューロンにより抑制されると考えられる(図)。

おわりに

これまでの研究により、オレキシンニューロンの直接の下流で覚醒を安定化させる神経経路が、初めて明らかになった。オレキシン受容体アゴニストが開発されればナルコレプシーの抜本的な治療薬となると期待されている⁵⁾。またオレキシン受容体拮抗薬は不眠症の新たな治療薬として既に販売が開始され、注目されている。したがって、オレキシンによる睡眠・覚醒調節機構、二つの受容体サブタイプの役割分担の詳細な理解は、ナルコレプシーのみならずさまざまな睡眠障害の対処に応用できると考える。今後は、今回同定したセロトニン作動性ニューロンなどのさらに下流でナルコレプシーを抑制する標的ニューロンを特定し、ナルコレプシーの病態生理に関わる神経回路の全貌を理解していきたい。

文献

- 1) Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat. Rev. Neurosci.*, 8, 171-181 (2007)
- 2) Sasaki K, Suzuki M, Mieda M et al.: Pharmacogenetic modulation of orexin neurons alters sleep/wakefulness states in mice. *PLoS One*, 6, e20360 (2011)
- 3) Mieda M, Hasegawa E, Kisanuki YY et al.: Differential roles of orexin receptor-1 and -2 in the regulation of non-REM and REM sleep. *J. Neurosci.*, 31, 6518-6526 (2011)
- 4) Hasegawa E, Yanagisawa M, Sakurai T, Mieda M: Orexin neurons suppress narcolepsy via 2 distinct efferent pathways. *J Clin Invest*, 124, 604-616 (2014)
- 5) Mieda M, Willie JT, Hara J et al.: Orexin peptides prevent cataplexy and improve wakefulness in an orexin neuron-ablated model of narcolepsy in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 4649-4654 (2004)

「臓器線維化機序の解明と治療法への展開」



坂井宣彦先生

はじめに

線維化は、臓器障害に対する過度の創傷治癒反応、すなわちコラーゲンをはじめとする細胞外基質産生能を有

する細胞の集積と、過剰な細胞外基質沈着とを特徴とする。この線維化の進展に伴い、臓器の構造的および機能的恒常性は破壊され臓器不全にいたる。過度の創傷治癒反応をもたらす分子生物学的基盤の中核として、コラーゲン産生細胞および線維化関連メディエーターのはたす意義の解明は、各種線維性疾患の新たな治療法開発につながることを期待される。これまで我々は、コラーゲン産生細胞として骨髄由来コラーゲン産生細胞である **bone marrow-derived fibroblast progenitor-like cells (BMDFP)**、および線維化関連メディエーターとして生理活性脂質、**lysophosphatidic acid (LPA)** に着目し、線維化進展機序における役割を検討してきた。

1. BMDFP と線維化

1-1. BMDFP の性状

線維化関連コラーゲン産生細胞として、臓器固有線維芽細胞や上皮細胞、血管内皮細胞あるいは周皮細胞由来の線維芽細胞などが知られている。近年、コラーゲン産生能を有する骨髄由来白血球系細胞である BMDFP の存在が明らかとなり、新たなコラーゲン産生細胞の一つとして注目されている¹⁾。BMDFP の特徴として、骨髄由来白血球系細胞表面マーカー (CD45) が陽性であり、同時に I 型コラーゲンなど細胞外基質産生能を有することが挙げられる。

1-2. BMDFP の腎線維化進展機序における役割

1-2-1. マウス腎線維化における、BMDFP の制御機構：ケモカイン・ケモカイン受容体系

腎障害が進展し腎不全に至る過程において、各種腎疾患はその病因を問わず、腎線維化という共通機序をとることを特徴とする。そこで、一側尿管結紮 (**unilateral ureteral obstruction; UUO**) によりマウス腎線維化モデルを作成し、線維化腎への BMDFP (CD45/I 型コラーゲン二重陽性細胞) 浸潤を検討した²⁾。結紮腎において BMDFP の腎浸潤が認められ、浸潤 BMDFP 数は線維化進展に一致して増加した。

末梢白血球の臓器浸潤には、ケモカイン・ケモカイン受容体系が関与することが知られている。BMDFP においても各種ケモカイン受容体が発現しており、その臓器浸潤機構を考えるうえで注目に値する。そこで腎線維化におけるケモカイン・ケモカイン受容体系、ことに CCR7 とそのリガンド (CCL21) シグナルに着目し、腎線維化進展機序における BMDFP の制御機構としての意義を検討した²⁾。腎内ハイドロキシプロリン量は抗 CCL21 中和抗体投与ならびに CCR7 ノックアウトマウス (CCR7ko) で野生型マウス (WT) に比し低下した。これに一致して腎内 BMDFP 数も、CCL21/CCR7 シグナル阻害により低下した。

さらに CCL21/CCR7 シグナル依存性の BMDFP の腎浸潤経路についても検討した。High endothelial venules (HEVs) は末梢リンパ節の postcapillary venules に存在する特殊に分化した CCL21 を発現する血管であり、CCR7 陽性細胞のリンパ節へのホーミングに関与する。そこで、UUO によるマウス腎線維化モデルにおいて HEVs 様血管 (MECA79 陽性血管) の局在を検討した。線維化進展に一致して CCL21 陽性 HEVs 様血管 (CCL21/MECA79 二重陽性血管) の発現が増加し、CCL21 陽性 HEVs 様血管は BMDFP の腎浸潤経路として重要であることが推測された。

以上の知見より、CCL21/CCR7 シグナルは BMDFP の腎浸潤を制御することで、UUO による腎線維化進展機序に関与することが示唆された (図 1)。

1-2-2. マウス腎線維化における、BMDFP の制御機構： レニン・アンジオテンシン系

レニン・アンジオテンシン系は血圧調節系としてだけでなく、心血管リモデリングをはじめ各種病態に関与する。一方アンジオテンシン II (Ang II) 受容体には 2 つのサブタイプ、AT₁ と AT₂ が存在することが知られている。そこで腎線維化進展機序における BMDFP の制御機構として、AT₁/AT₂ を介したレニン・アンジオテンシン系の意義について検討した³⁾。結紮腎において、AT₂ko では WT に比し I 型プロコラーゲン $\alpha 1$ 鎖 (COL1A1)mRNA 発現が増加した。一方 AT₁ 阻害剤投与にて、WT および AT₂ko とともに腎線維化の改善を認めた。浸潤 BMDFP 数は AT₂ko で WT に比し高値であったが、AT₁ 阻害にて AT₂ko, WT とともに低下した。また、AngII によるヒト BMDFP 由来 COL1A1mRNA 発現は AT₁ 阻害で低下したが、AT₂ 阻害で亢進した。以上の知見より、レニン・アンジオテンシン系は、AT₁ 受容体 /AT₂ 受容体を介して BMDFP の腎浸潤およびコラーゲン産生能を制御することで、腎線維化に関与することが推測された (図 1)。

1-2-3. ヒト腎疾患のバイオマーカーとしての BMDFP の可能性

腎生検を施行した各種腎疾患 100 例を対象に、腎内 BMDFP 数と臨床病理学的指標との相関を検討した⁴⁾。腎内 BMDFP 数は推算糸球体濾過量および 24 時間クレアチニンクリアランスと負の相関を認めた。病理学的指標において、腎内 BMDFP 数は腎線維化面積率と正相関を認めた (表 1)。またステロイド治療による疾患活動性の低下に一致して腎内 BMDFP 数は減少した。このことから、腎生検時の腎内 BMDFP 数をモニタリングすることは、腎機能ならびに治療効果を反映するバイオマーカーとなりうることを示唆された。

2. LPA と線維化

2-1. LPA の生物学的背景

LPA は生理活性脂質のひとつであり、G タンパク質共役型受容体である少なくとも 6 種類の LPA 受容体 (LPA₁₋₆) により情報伝達される。このうち LPA-LPA₁ シグナルは、線維芽細胞遊走を増強することで線維化に寄与することが示されている。そこで LPA-LPA₁ シグナルに着目し、腹膜透析や癌腹膜転移などで認められる腹膜線維化の進展機序における意義を検討した⁵⁾。

2-2. 腹膜線維化進展機序における LPA-LPA₁ シグナル

LPA₁ ノックアウトマウス (LPA₁^{-/-}) ならびに LPA₁ 阻害剤 (AM095) を用いて、グルコン酸クロルヘキシジン (CG) 誘発腹膜線維化にあたる LPA-LPA₁ シグナルの意義を検討した。腹膜内ヒドロキシプロリン量は LPA₁^{-/-} で LPA₁^{+/+} に比し低下した。I 型プロコラーゲンプロモーター下で green fluorescent protein (GFP) を発現する Col-GFP マウスを用いてコラーゲン産生細胞の動態を検討したところ、GFP 陽性細胞数は AM095 投与により低下した。また、GFP と proliferating cell nuclear antigen (PCNA) の二重染色において、GFP/PCNA 二重陽性細胞数は AM095 投与群で低下した。

続いて線維芽細胞増殖を制御する増殖因子として知られる connective tissue growth factor (CTGF) の腹膜内発現を検討したところ、CTGF 発現は LPA₁ 依存性に腹膜中皮細胞で亢進した。さらに、LPA 刺激後 CTGF を含有した腹膜中皮細胞培養上清は、NIH3T3 細胞の増殖能を亢進させた。一方、CTGF siRNA 前処置により CTGF 発現を抑制させた腹膜中皮細胞培養上清の NIH3T3 細胞増殖誘導能は低値であった。以上より、LPA-LPA₁ シグナルは腹膜中皮細胞由来 CTGF を介したコラーゲン産生細胞増殖能を制御することで、腹膜線維化機序に関与することが示唆された (図 2)。

おわりに

臓器線維化は、臓器固有細胞、浸潤細胞、液性因子が複雑なネットワークを形成しながら成立しており、臨床にまだ有効な治療法は確立していない。また近年、多臓器をつなぐ臓器間ネットワークによる臓器障害進展も注目されている。今回述べた BMDFP や LPA は、この複雑なネットワークを制御する細胞・液性因子として機能し、治療標的細胞・因子となることが示唆される。

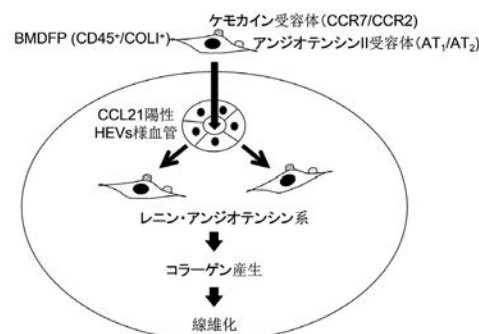


図 1. 腎線維化進展機序における BMDFP の制御機構

表 1. 腎内 BMDFP 数と臨床病理学的指標の相関

	r	P
血清クレアチニン	0.331	<0.05
CRP	0.317	<0.05
HbA1c	-0.271	NS
推算糸球体濾過量	-0.352	<0.05
24hCcr	-0.451	<0.05
糸球体硬化	0.144	NS
間質線維化	0.374	<0.01
尿蛋白	0.12	NS

NS; not significant, 24hCcr; 24 時間クレアチニンクリアランス

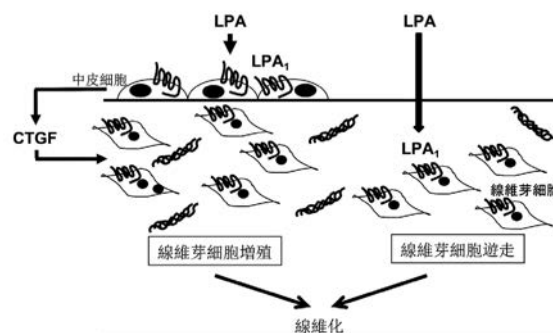


図 2. 腹膜線維化進展機序における LPA-LPA₁ の役割

文 献

- 1) Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, et al: Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol Med*, 1: 71-81, 1994
- 2) Sakai N, Wada T, Yokoyama H, et al: Secondary lymphoid tissue chemokine (SLC/CCL21)/CCR7 signaling regulates fibrocytes in renal fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103: 14098-103, 2006
- 3) Sakai N, Wada T, Matsushima K, et al: The renin-angiotensin system contributes to renal fibrosis through regulation of fibrocytes. *J Hypertens*, 26: 780-90, 2008
- 4) Sakai N, Furuichi K, Shinozaki Y, et al: Fibrocytes are involved in the pathogenesis of human chronic kidney disease. *Hum Pathol*, 41: 672-8, 2010
- 5) Sakai N, Chun J, Duffield JS, et al: LPA1-induced cytoskeleton reorganization drives fibrosis through CTGF-dependent fibroblast proliferation. *FASEB J*, 27: 1830-46, 2013



十全医学賞授賞式 (左から 太田哲生会長, 坂井宣彦先生, 三枝理博先生, 河崎洋志先生)

【学術集会報告】

十全医学賞授賞式および記念講演に続きまして、平成27年度十全医学会学術集会が開催されました。本年度のテーマは「臓器連関」でした。会場となった十全講堂には363名が参加し、学外からの3名の気鋭の研究者と学内からの2名の演者による講演が行われました。はじめに、東京理科大学理工学部応用生物科学科教授の大谷直子先生より「細胞老化と炎症・がん：腸内細菌代謝物による肝がん促進作用」、次いで本学医薬保健研究域医学系革新予防医学部の飯田宗穂助教より「腸内細菌叢の癌と炎症における役割」の講演が行われました。コーヒープレイクをはさみ、東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野教授の片桐秀樹先生による「Metabolic Information Highways ～個体レベルでの糖・脂質・エネルギー代謝調節機構～」、宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野教授の中里雅光先生から「自律神経・ペプチド連関を基軸とするエネルギー代謝と免疫制御機構の研究」に関する講演が行われました。最後に本学医薬保健研究域脳・肝インターフェースメディスン研究センター生体統御学部門の井上啓教授から「視床下

部インスリン作用による肝糖代謝調節」の講演が行われました。

最新の研究成果に対して大変に活発な議論が行われ、本学の学際的な研究の発展に大きなインパクトを与える充実した学術集会となりました。医学類生からの質問も出て、最新研究のおもしろさを再認識するとても良い機会となりました。講演の要旨は以下の通りです。

(文責：学術集会担当理事 河崎洋志)



大谷直子先生

がん抑制機構としての細胞老化とその副作用 SASP

細胞には様々な恒常性維持機構が備わっている。「細胞老化」もそのような恒常性維持機構のひとつで、発癌の危険性のある損傷が細胞に加わった際に誘導される不可逆的細胞増殖停止であり、もともと細胞に備わった重要な発癌防御機構である。しかし、自ら死滅するアポトーシスとは異なり、細胞老化を起こすと、生体内において長期間生き続ける可能性がある。最近、生き残った老化細胞から、様々な炎症性サイトカインやケモカイン、細胞外マトリクス分解酵素といった多くのタンパクが産生・分泌されることが明らかになり、この現象はSASP(細胞老化関連分泌現象, senescence-associated secretory phenotype)と呼ばれている(1)。もともとがん抑制機構として働いたはずの細胞老化であるが、時間とともに逆に生体に悪影響を及ぼすという、諸刃の剣のような現象を起こすのである。

肥満で増加した腸内細菌の代謝物による SASP 誘導が肝臓がんを促進する

生体において、SASPがどのような役割を担っているのかを証明していくことが重要である。我々は、肥満に伴い肝臓が発症するマウスモデルで、がん微小環境におけるSASPが、がん促進に重要な役割を担っていることを最近見出した(2)。多くのヒトのがんで高頻度に変異が見つかっているがん遺伝子のHras遺伝子に活性化型変異を起こすことが知られている化学発がん物質DMBA(7, 12-dimethylbenz(a)anthracene)を生後4～5日の乳児期のマウスの背中皮膚に一回塗布することで、全身性にoncogenicなシグナルを活性化させ、さらにこれらのマウスを高脂肪食摂取群と普通食摂取群に分

け、どのようながんが肥満により促進されるのか30週後に調べた。すると、高脂肪食摂取群のすべてのマウスの肝臓には肝がん (hepatocellular carcinoma : HCC) が形成され、一方、DMBA塗布後普通食を与えた肥満していないマウスでは肝がんの発症が同じ時点では全く見られなかった。このことから、肥満により肝がん形成が促進されることが明らかになった。このとき、我々が以前開発していた細胞老化反応を発光シグナルによりインビボ・イメージングできるマウス (3) を用いて同様の実験をおこなったところ、肥満にともなう肝がん部に強いシグナルが検出され、がん部で細胞老化反応が起こっていることが明らかになった。

次に、肝臓のどの細胞で細胞老化が誘導されているかを調べるため、免疫組織化学染色法を用いて検討を行ったところ、肥満したマウスの肝臓のがん部では、間質の細胞の一つである肝星細胞において、細胞老化の原因であるDNA損傷の蓄積や、p21^{Waf1/Cip1} や p16^{Ink4a} の発現が認められ、細胞老化が誘導されていることが確認できた。さらに細胞老化を起こした肝星細胞はSASP因子として知られる様々な炎症性サイトカインやケモカインも産生していることが確認された。詳細を解析した結果、SASP因子の中で、様々なサイトカインカスケードの上流因子として働く炎症性サイトカイン、IL-1 β が肝がん促進に重要であることを明らかにした。

肥満による2次胆汁酸産生菌の増加が肝星細胞の細胞老化の誘導と肝がんの発症を促進する

肥満によりどのようなメカニズムで肝星細胞が細胞老化を起こすのであろうか？肥満により生体内で様々な代謝が変化するが、我々は肥満で大きくプロファイルが変わることが知られている腸内細菌叢の変化に注目した。そこで、4種類の抗生物質を混合した抗生剤を肥満マウスに投与してグラム陰性菌とグラム陽性菌の両方の腸内細菌を除去したところ、肥満による肝がんの発症率が著しく低下し、同時に細胞老化とSASPを起こした肝星細胞の割合も著しく低下していた。この実験結果は腸内細菌が肥満による肝がん形成に重要な役割を担っていることを強く示唆している。次に、肥満マウスの腸内細菌叢の変化を明らかにするため、次世代シーケンサーを用いて、マウスの糞便に含まれる細菌の16S rRNA遺伝子の配列を解析した。その結果、普通食を摂取したマウスの腸内細菌では、グラム陽性菌とグラム陰性菌の割合はそれぞれ50%程度とほぼ等しかったのに対し、高脂肪食を摂取して肥満したマウスではグラム陽性菌が90%以上を占めるほど増加していることが明らかになった。特に、普通食摂取マウスではほとんど検出されなかったクロストリジウムクラスターXIやXIVaに分類される菌(グラム陽性菌)が高脂肪食摂取マウスで増加していることが明らかになった。そこで、グラム陽性菌のみを特異的に除去する抗生剤のバンコマイシンを肥満マウスに投与したところ、4剤の抗生剤投与の時と同等に、肥満による肝がんの形成や、肝星細胞の細胞老化及びSASPの誘導が著しく低下していた。これらの結果から、肥満により増加する腸内細菌のうちグラム陽性菌の代謝産

物、または毒素が腸肝循環を介して肝臓に作用し、肝星細胞の細胞老化を誘導して肝がん形成を促進するのではないかと考えた。

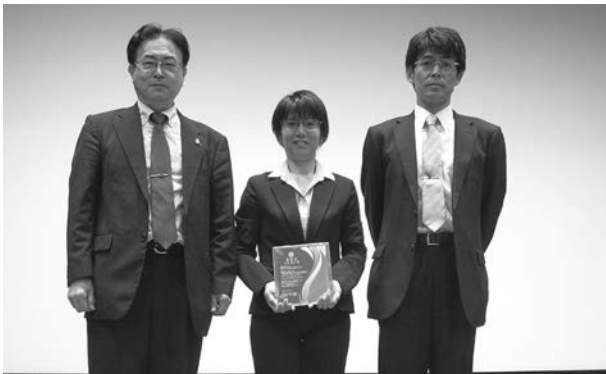
そこで、肥満による肝がん促進物質を同定するため、普通食マウスと高脂肪食マウスの血清を用いてメタボローム解析を行った結果、2次胆汁酸の一つであるデオキシコール酸 (Deoxycholic acid : DCA) が肥満マウスの血中で数倍増加していることを見出した。生体内でコレステロールから産生される1次胆汁酸は脂肪の消化に重要であるが、1次胆汁酸は一部の腸内細菌が有する7 α -dehydroxylation活性によって2次胆汁酸に代謝されることが知られている。さらに、培養細胞を用いた研究ではデオキシコール酸はROSを介して細胞にDNAダメージを誘導し(4)、発がんを促進する可能性があることが報告されている。これらのことから、肥満による肝がんの形成においてデオキシコール酸が重要な役割を担っている可能性が高いと考えた。また、腫瘍形成が抑制されたバンコマイシン投与マウスでは、興味深いことに、血中のデオキシコール酸濃度が著しく低下しており、やはり、肥満で増加したグラム陽性菌がデオキシコール酸を主に産生していると考えられた。そこで次にデオキシコール酸産生を阻害するDFAIII (difructose anhydride III) や、胆汁酸の体外への排出を促進するUDCA (ursodeoxycholic acid) を投与して体内のデオキシコール酸濃度を低下させた肥満マウスでは、肝がんの発症率及び肝星細胞の細胞老化が著しく低下していた。逆に、肥満マウスに抗生物質を投与し腸内細菌を除去すると同時に、デオキシコール酸を経口投与してみたところ、抗生剤投与により低下した肝がん発症率が、デオキシコール酸投与により著しく回復し、同時に腫瘍部では肝星細胞の細胞老化とSASPも誘導されていた。これらの結果から、肥満により増加した腸内細菌が産生する2次胆汁酸デオキシコール酸が、腸管循環を介して肝臓に運ばれ肝星細胞に細胞老化及びSASPを誘導することで肝がんの形成を促進していることが明らかになった。

ヒトの肝癌でも同様のメカニズムが働く可能性がある

前述してきた肝星細胞の細胞老化とSASPによる肝がん促進機構が、マウスだけでなくヒトにおいても起こりうるメカニズムかどうかを調べるため、肥満に伴うNASH(non-alcoholic steatohepatitis)を素地とする肝がん患者の組織を用いて検討した。NASH肝癌症例のうち、肝硬変による線維化があまり見られず、肝がん細胞内に著明な脂肪蓄積を伴うNASH肝癌(NASH肝癌症例の約3割程度)組織において、我々のマウスモデルと同様、肝星細胞に細胞老化の誘導と、SASPを介した炎症性サイトカインの産生が生じていた。また、デオキシコール酸についても、ヒトでも高脂肪性の食事を摂取したり、動物性の食事をとると、数日後には糞便中のデオキシコール酸濃度が上昇することが報告されている(5)。これらのことから、ヒトにおいても脂肪肝を素地とする一部のNASH肝がんの形成に腸内細菌によるデオキシコール酸産生増加と肝星細胞のSASPの誘導が働いている可能性が強く示唆された。

おわりに

今回我々は、肥満にともなう肝臓がんモデルにおいて、間質に存在する肝星細胞が細胞老化と SASP を起こし、肝臓に促進的ながん微小環境を形成することを見出した。さらに肝星細胞の細胞老化は肥満により増加した腸内細菌が産生する 2 次胆汁酸のひとつ、デオキシコール酸により促進されることが明らかになった。これらの知見は、SASP という持続炎症の新しいメカニズムの可能性を示すと同時に、腸内細菌の代謝産物を介した遠隔臓器への影響の重要性を強く示唆するものである。



感謝状贈呈
(左から 太田哲生会長、大谷直子先生、河崎洋志先生)

参考文献

- 1) Rodier, F. & Campisi J. J. Cell Biol 192: 547-556, 2011.
- 2) Yoshimoto S, et al. Nature. 499:97-101, 2013
- 3) Ohtani N, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 104:15034-9, 2007s
- 4) Payne, C.M., et al. Carcinogenesis, 28, 215-222, 2007
- 5) David LA, et al. Nature 505, 559-63, 2014



飯田宗穂先生

腸内細菌叢は細胞にして 100 兆個、遺伝子にして 300 万種類を含むと言われ、宿主であるヒトの細胞数、遺伝子数を凌駕することが分かっている。生活習慣や健康状態により腸内細菌叢が変化のみならず、変化した細菌叢が疾患の原因となりうるという因果関係も証明されつつある。このような知見から、腸内細菌叢は宿主にとっての“第 2 のゲノム”を持つ“忘れられていた臓器”と表現されるようになった¹⁾。

腸内細菌叢は二つの側面から宿主に影響を与える。一つは代謝であり、腸内細菌叢の代謝活動の結果、肥満、糖代謝、動脈硬化、自閉症スペクトラム障害などの疾患はその発症、増悪において影響を受ける。もう一つの腸内細菌叢の能力は免疫・炎症を変化させることで宿主に影響を与えることである。腸内細菌叢による炎症・免疫の修飾の結果、アレルギー、炎症性腸疾患、多発性硬化症、関節リウマチ、そして癌が発症、増悪するという仮説が唱えられている。癌は、内部に炎症細胞を多数含む炎症組織である。発癌を促進する炎症細胞もあれば、癌を攻撃する抗癌免疫担当細胞も存在し、両者は癌の内部で拮抗を保っている（あるいは癌を促進する炎症細胞が優勢）と考えられている²⁾。腸内細菌叢が、癌内部の炎症環境をどのように修飾しているかはまだよく分かっておらず、その点を解明することを試みたので報告する。

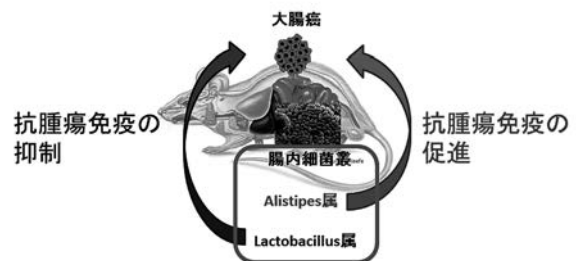
(1) 抗腫瘍免疫を促進・抑制する腸内細菌の同定

抗菌薬飲用 BL6 マウスに皮下接種した大腸癌細胞株 MC38 腫瘍にオリゴヌクレオチド CpG を注入し人為的に抗腫瘍免疫を誘導した。腫瘍内発現サイトカインを real-time PCR で解析しところ、抗菌薬飲用マウスでは腫瘍内の炎症性サイトカイン TNF の発現が減少していた。TNF^{-/-}マウスは CpG 注入後の腫瘍壊死が起こらず TNF はこのモデルで抗腫瘍性に働いていた。次世代シーケンサにて便のメタゲノム解析を行い、抗腫瘍性サイトカイン TNF と相関のある細菌を同定した。腫瘍内 TNF 発現と、便中細菌のメタゲノム解析の結果から、Alistipes 属が TNF 発現と正の、Lactobacillus 属が負の相関を持つことが分かった。Alistipes shahi を強制経口投与したマウスでは腫瘍内 TNF 発現が増加し、Lactobacillus fermentum 投与では TNF 発現が減少した (図)³⁾。

大腸癌の発癌率が高い炎症性腸疾患患者において、これらの腸内細菌の存在を確認するため、クローン病 4 例と健常者 7 例の便中シーケンスデータを SRA から取得し抗腫瘍免疫促進性細菌の存在を探索した。2 群のシーケンスデータから線形判別解析を行ったところ、24 種類の細菌属・種に 2 群間の有意差が見られた ($p < 0.05$)。そのうち、クローン病便で Lactobacillus 属の増加が確認された。このように抗腫瘍免疫反応を Alistipes 属は増加させ Lactobacillus 属は減少させた。クローン病患者便では抗腫瘍免疫を抑制し得る Lactobacillus 属の増加が見られた。

抗腫瘍免疫を修飾する腸内細菌

腸管内に存在する Alistipes 属は抗腫瘍免疫を促進
Lactobacillus 属は抗腫瘍免疫を抑制する



(2) 細胞障害性抗癌剤による化学療法の効果を腸内細菌叢が修飾する

無菌または抗菌薬飲用の C57BL/6 マウスに EL4 リンパ腫腫瘍を皮下接種し、プラチナ系抗癌剤の抗腫瘍効果を通常飼育マウスと比較した。抗菌薬飲用または無菌マウスではプラチナ系抗癌剤の腫瘍縮小効果が弱く全生存期間が短縮した。プラチナ系薬剤は活性酸素発生を介して腫瘍細胞のアポトーシスを誘導すると言われている。抗菌薬飲用マウスではプラチナ系薬剤投与後の腫瘍内活性酸素発生が少なく (in vivo bioluminescence assay), 特に好中球やマクロファージからの活性酸素産生が減少していることが分かった (flow cytometry) (3)。

癌患者において抗菌薬が化学療法の効果に影響するかを確認するために、5FU とシスプラチン、IFN による肝動注化学療法の臨床試験に参加した肝癌患者 107 例について、抗菌薬投与と無増悪生存の関連を Kaplan-Meier 法で後ろ向きに解析した。無増悪生存期間はカルバペネムなどの嫌気性菌を標的とする抗菌薬投与により短縮したが (中央値, 抗嫌気性菌薬非投与群 159 日, 投与群 84 日, $P=0.018$), 第 3 世代セフェムやニューキノロン系薬剤投与では影響を受けなかった。比例ハザードモデルにおける多変量解析においても抗嫌気性菌薬の投与が無増悪生存期間の短縮と有意に相関していた ($P=0.031$)。このようにマウスモデルと臨床試験の解析の結果から腸内細菌叢は抗癌剤の治療効果を修飾することが示された。

1) Clemente, J.C., Ursell, L.K., Parfrey, L.W., and Knight, R. 2012. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 148: 1258-1270.

2) Grivennikov, S.I., Greten, F.R., and Karin, M. 2010. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 140: 883-899.

3) Iida, N., Dzutsev, A., Stewart, C.A., Smith, L., Bouladoux, N., Weingarten, R.A., Molina, D.A., Salcedo, R., Back, T., Cramer, S., et al. 2013. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science* 342: 967-970.



片桐秀樹先生

ヒトを初めとする多臓器生物においては、全身の各臓器・組織の糖・脂質・エネルギー代謝は、それぞれ個別・

無関係に行われているのではなく、個体として効率よく一方向に導くべく、臓器間で密接に関連し協調して調節されているものと想定される。さらに、その破綻が、糖尿病や脂質異常症、さらには肥満症などの代謝疾患につながると考えられる。このような個体レベルでの代謝調節には臓器間での情報のやり取りが必須であると考えられるが、どのようにして各臓器が他臓器の代謝に関する情報を得、制御されているかについては、まだまだ不明なことが多い。

我々は、このような個体レベルでの代謝恒常性維持機構の解明を目指して研究を進め、臓器間の代謝情報のやり取りに、神経ネットワークが重要な役割を果たしていることを見出し、その例を複数発見している。具体的には

1) 脂肪組織から食欲を調節する求心性神経シグナル：脂肪組織に UCP1 を発現させ、脂肪細胞でのエネルギー消費を亢進させると、視床下部におけるレプチン抵抗性が改善し、肥満時の過食が抑制された。この脂肪組織—視床下部連関には、脂肪組織からの求心性神経シグナルの関与が示された。

2) 脂肪蓄積状態に応じ、基礎代謝を調節する肝臓からの神経シグナル：肝で PPAR γ を発現させ、肝細胞内に脂肪を蓄積させると、基礎代謝が亢進し脂肪組織での脂肪分解が促進され、インスリン感受性や耐糖能が改善した。この臓器間の情報連絡には、迷走神経求心路および交感神経遠心路の神経ネットワークがかかわっていることが示された。さらに、この経路は、体重増加の際に認められる血圧上昇の機序となっていることが明らかとなった。

3) 肥満の際に膵 β 細胞の増殖を惹起する肝臓からの神経シグナル：肝において、ERK 経路を活性化すると、膵 β 細胞が選択的に増殖を開始し、インスリン分泌の亢進が認められた。この臓器間の情報連絡には、内臓神経求心路および迷走神経遠心路の神経ネットワークが関わっていることが示された。さらに、この経路は、体重増加の際に認められる高インスリン血症の機序となっていることが明らかとなった。

4) 糖代謝亢進に応じ、基礎代謝を抑制する肝臓からの神経シグナル：肝でグルコキナーゼを発現させ、肝細胞内での糖代謝を促進すると、褐色脂肪組織における適応熱産生が抑制され、その結果、体重が増加することが認められた。この臓器間の情報連絡にも、迷走神経求心路および交感神経遠心路の神経ネットワークが関わっていることが示された。この経路は、レプ

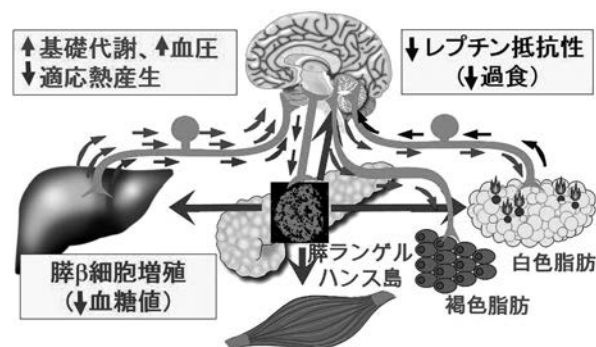


図. 個体レベルの代謝調節を司る臓器間神経ネットワーク機構

チンによる熱産生シグナルを遮断し、過栄養時に体重増加につながることを、さらに、このエネルギー備蓄経路は、マウス系統間の肥満になりやすさの違いに関与していることが明らかとなった。

5) アミノ酸代謝亢進に応じ、中性脂肪分解を抑制する肝臓からの神経シグナル：肝でアミノ酸輸送体を発現させ、肝細胞へのアミノ酸取り込みを促進すると、脂肪組織におけるリポタンパクリパーゼの発現が抑制され、その結果、食後の血中中性脂肪が上昇することが認められ、この臓器間の情報連絡にも、迷走神経求心路および交感神経遠心路の神経ネットワークが関わっていることが示された。この経路は、肥満の際の高中性脂肪血症発症に関与していることが明らかとなった。

このように、求心性神経シグナルを通じて、食欲・基礎代謝・膵β細胞量・エネルギー蓄積・脂質代謝など、末梢各臓器において状況に応じた代謝応答が誘導され、個体レベルでの恒常性維持につながっていることが明らかとなってきている(図)。

求心性神経シグナルの関与はとりもなおさず、中枢神経系の関与を意味する。つまり、脳は、神経経路という **Metabolic Information Highways** を通じて、随時、末梢組織での代謝状態を把握し、指揮者として、協調的な代謝調節を統御しているという図式が考えられ、今後ますます、代謝中枢としての脳の役割に注目が集まるものと考えられる。

さらに、これらの臓器間神経ネットワークシステムは、肥満の際の血圧上昇、高インスリン血症、脂質異常症、さらには肥満自体の促進といったメタボリックシンドロームの諸病態にも関与していることが明らかとなりつつある。つまり、このような恒常性維持機構は、その破綻だけではなく、慢性的に持続する活性化が疾患発症につながることを、つまり、過栄養に対する防御反応の継続自体が代謝疾患発症の一因となっていることも明らかとなってきた。一方で、これらの臓器間神経ネットワークを制御することは、食欲・エネルギー消費・膵β細胞の再生などを調節することにつながる可能性を包含し、肥満や糖尿病、さらにはメタボリックシンドローム(高血圧・脂質異常症など)の治療にもつながる可能性が考えられる。

これらの知見を踏まえ、本講演では、神経による代謝情報の臓器連関機構を中心に、その生物学的意義や臨床応用の可能性について議論したい。



感謝状贈呈

(左から 太田哲生会長, 片桐秀樹先生, 河崎洋志先生)

参 考 文 献

- 1) Yamada T et al. (2006) Signals from intra-abdominal fat modulate insulin and leptin sensitivity through different mechanisms: Neuronal involvement in food intake regulation. *Cell Metab* 3, 223-9.
- 2) Uno K et al. (2006) Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity. *Science* 312, 1656-9.
- 3) Imai J et al. (2008) Regulation of pancreatic β cell mass by neuronal signals from the liver. *Science* 322: 1250-4.
- 4) Imai J et al. (2009) Eradication of insulin resistance. *The Lancet* 374: 264.
- 5) Tsukita S. et al. (2012) Hepatic glucokinase modulates obesity predisposition by regulating BAT thermogenesis via neural signals. *Cell Metab* 16 (6): 825-32.

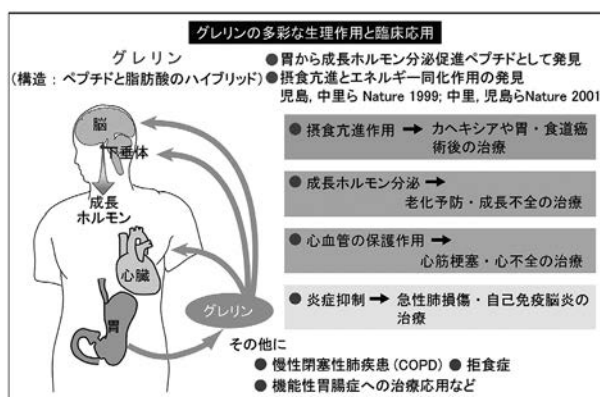


中里雅光先生

約110年前のセクレチンの発見により、ホルモン制御による臓器連関の概念が提唱されて以降、ペプチドは脳を含む全身の臓器間ネットワークの中心的制御物質であることが実証されてきた。

ペプチドは生体リズムのゆらぎや内部・外部環境の変化に対応して生体の動的恒常性を保ち、生命維持と種の保存に根源的な物質として作動している。演者らは、ペプチドがホルモンとして血中を介して遠隔臓器に作用するだけでなく、末梢臓器に分布する神経を介して脳へ情報を送り、再び脳から神経を介して末梢を制御すること、ならびに直接あるいは中枢を介して免疫系に作動することを見出し、ペプチドが内分泌、神経、免疫というホメオダイナミクスの中核を制御していることを明示している。細胞間、システム間、臓器間の連携による恒常性維持や負荷適応に作動する実質的な分子がペプチドである。

新規のペプチドの発見は、未知の生体制御系の解明に加え、新たな診断法や治療薬の開発へと拡大発展する。ペプチドの受容体は種々の臓器の細胞膜表面や血球細胞ならびに神経末端に発現し、多彩な作用を担っている。加えてペプチドは生合成や分泌、受容体との感受性を病態下で動的に変動させ、生命維持に機能している。さらにペプチドは血中を介して、神経を介して、あるいは隣接する細胞に直接に働くが、量や刺激条件などによりこ



これらの作用機序を多様に使い分けている。またペプチドは、日々の生活の中でも食事、運動、睡眠、ストレス、情動などの生活要因により変動するとともに、人為的と考えられていたこれらの生活習慣の選択にも重要な役割を果たしている。例えば、グレリンは摂食を増やすとともに、睡眠や脳内での正の報酬感を増やし、一方で運動やストレスを減らし、生体を静的状態に保つ。

ペプチドは生体内の動的変化を鋭敏に反映することから、病態診断マーカーとして有用である。また病態との関連解析は、治療薬としての適応疾患の決定に直接つながるという利点があり、しかも生体内物質であることから安定性が高く、薬剤としての実用化へのハードルが低い。実例として図にグレリンの多彩な作用を応用した創薬開発を示している。

ペプチドは発生から加齢の時間軸の中で、動的恒常性を維持するためにその産生部位や量、作用部位が変容する。例えば、グレリンは28個のアミノ酸に中鎖脂肪酸が酵素により結合した(アシル化)ものだが、中鎖脂肪酸がない胎仔期にはペプチドのみのデスアシルグレリンが発現し、神経細胞や β 細胞などの分化、増殖に作用している。出生後に中鎖脂肪酸が経口摂取されるとアシル化(脂肪酸結合)グレリンが産生され、摂食亢進や成長ホルモン分泌などの作用を発現する。一方、グレリンは加齢により胃での産生が低下し、高齢者のソマトポーズ(成長ホルモン分泌低下)の一因となっている。他のペプチドでもライフステージでの様々な変容が示されている。ペプチドの持つ多彩な作用は内分泌、神経、免疫の連関を介して、生体制御に機能している。



感謝状贈呈

(左から 太田哲生会長, 中里秀樹先生, 和田隆志先生)

参考文献

- 1) Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S.: A role for ghrelin in the central regulation of feeding. Nature, 409: 194-198 (2001)
- 2) Date Y, Shimbara T, Koda S, Toshinai K, Ida T, Murakami N, Miyazato M, Kokame K, Ishizuka Y, Ishida Y, Kageyama H, Shioda S, Kangawa K, Nakazato M.: Peripheral ghrelin transmits orexigenic signals through the noradrenergic pathway from the hindbrain to the hypothalamus. Cell Metab, 4: 323-331 (2006)
- 3) Yamaguchi H, Sasaki K, Satomi Y, Shimbara T, Kageyama H, Mondal MS, Toshinai K, Date Y, Gonzalez LJ, Shioda S, Takao T, Nakazato M, Minamino N.: Peptidomic identification and biological validation of neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2. J Biol Chem, 282: 26354-26360 (2007)
- 4) Yanagi S, Kishimoto H, Kawahara K, Sasaki T, Sasaki M, Nishio M, Yajima N, Hamada K, Horie Y, Kubo H, Mak TW, Nakano T, Nakazato M, Suzuki A.: Pten controls lung morphogenesis, bronchioalveolar stem cells, and onset of lung adenocarcinomas. J Clin Invest, 117: 2929-2940 (2007)
- 5) Miyoshi K, Yanagi S, Kawahara K, Nishio M, Tsubouchi H, Imazu Y, Koshida R, Matsumoto N, Taguchi A, Yamashita S, Suzuki A, Nakazato M.: Epithelial Pten controls acute lung injury and fibrosis by regulating alveolar epithelial cell integrity. Am J Respir Crit Care Med, 187: 262-275 (2013)



井上 啓先生

中枢神経、特に視床下部は、液性因子・栄養素の血中レベル変化や他臓器からの求心性神経情報を感知し、個体のエネルギー代謝の恒常性を維持している。中枢神経によるエネルギー代謝制御は、摂食量の調節だけでなく、末梢臓器での熱産生や糖代謝の調節にも及ぶことが知られている¹⁾。中枢神経による末梢臓器のエネルギー代謝調節には、自律神経を介したメカニズムの重要性が指摘されているが、その分子メカニズムは必ずしも十分に明らかにされていない。また肥満など、インスリン抵抗性では、中枢神経による糖・エネルギー代謝制御が破綻することが明らかにされており、糖尿病などのエネルギー代謝異常の病態理解と新規治療法の探索に、中枢性エネ

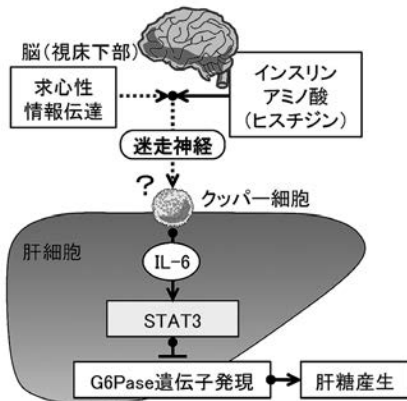


図. 中枢神経作用が、迷走神経・クッパー細胞を介し、IL-6/STAT3 経路を活性化することで、肝糖産生を抑制する。中枢神経・肝臓クロストークにおける迷走神経・クッパー細胞制御の分子メカニズムについては未だ明らかにはされていない

ルギー代謝制御の詳細なメカニズムの解明が必要であることを示している。

肝臓は、個体の糖代謝恒常性維持に、強烈な影響力を持つ臓器である。摂食時には、肝臓はグルコースを取り込み、また、空腹時にはグルコースを産生することにより、血糖の恒常性を維持している。2型糖尿病患者に見られる空腹時血糖の上昇は、肝糖産生の亢進と相関することが知られており、このことは、肝臓における糖産生の個体糖代謝恒常性維持における重要性を示唆している。肝糖代謝は、膵臓から分泌されるインスリン・グルカゴンによって制御されるが、視床下部を介したメカニズムによる調節を受けることも明らかにされている。食事摂取後に、インスリンやグルコース・アミノ酸の血中レベルの増加に伴い、視床下部は、迷走神経を介して、肝糖産生を抑制する。このような中枢神経性肝糖代謝調節のメカニズムは、特に、中枢神経インスリン作用による解明がなされてきた。ラット脳室内へのインスリン投与により、肝糖産生は抑制され、視床下部弓状核インスリン受容体ノックダウンラットや中枢神経特異的インスリン受容体欠損マウスでは肝糖産生が増加する²⁾。一方で、迷走神経肝臓枝の切除により、脳室内インスリン投与による肝糖産生抑制が減弱する。視床下部において、インスリンはPI-3Kシグナル依存性にATP依存性Kチャネルを活性化することにより、肝糖産生調節作用を発揮することが明らかにされている。

肝糖産生はグリコーゲンの分解と糖新生から成るが、視床下部インスリン作用による肝糖産生抑制は、主に糖新生の減少に起因している。肝糖新生は、glucose-6-phosphatase (G6Pase) などの糖新生系酵素の遺伝子発現調節によって制御されるが、脳室や視床下部へのインス

リン投与に伴い、糖新生系酵素の遺伝子発現は減少することが報告されている。視床下部インスリン作用は、肝臓において転写因子STAT3を活性化することにより、肝糖産生を抑制する³⁾。STAT3は、IL-6などに活性化される転写因子であり、G6Pase遺伝子では、プロモーター領域に結合することで遺伝子転写を抑制する。実際に、肝臓特異的なSTAT3欠損は、肝糖新生系酵素遺伝子発現の増加とともにインスリン抵抗性を呈し、高脂肪食負荷に伴い耐糖能異常を発症する⁴⁾。我々は、中枢神経インスリン作用が、迷走神経を介し、肝臓クッパー細胞でのIL-6発現を増強することによって、肝細胞STAT3活性化・肝糖新生系酵素遺伝子発現減少を誘導するというメカニズムを明らかにしている(図)。脳室内へのインスリン投与により、肝臓STAT3が活性化され、肝糖新生系酵素の遺伝子発現が減少するが、迷走神経肝枝切除・クッパー細胞除去・IL-6欠損・肝臓特異的STAT3欠損では、中枢神経インスリン作用による肝糖新生系酵素遺伝子発現抑制が障害される。

インスリン以外にも、レプチンなど様々なホルモンや代謝物が中枢神経に作用し、肝臓の糖代謝を制御することが明らかにされつつある。最近では、血中ヒスチジンレベルの増加が、視床下部ヒスタミン作用の亢進により、肝糖産生を減少させることも見出している⁵⁾。中枢神経インスリン受容体欠損マウスはインスリン抵抗性を呈することが示すように、中枢神経と末梢臓器のクロストークが、エネルギー代謝異常の発症と密接に関連している。中枢神経インスリン作用における肝糖産生調節に寄与するニューロンやその制御メカニズムなどが明らかにされつつあるが、自律神経や末梢臓器の制御メカニズムについては未だ解明がなされておらず、今後の検討が期待される。

- 1) Inoue, H. Molecular basis of brain-mediated regulation of hepatic glucose metabolism. *Diabetology International* 5, 158-164 (2014).
- 2) Obici, S., Zhang, B.B., Karkanias, G. & Rossetti, L. Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nat Med* 8, 1376-1382 (2002).
- 3) Inoue, H., et al. Role of hepatic STAT3 in brain-insulin action on hepatic glucose production. *Cell Metab* 3, 267-275 (2006).
- 4) Inoue, H., et al. Role of STAT-3 in regulation of hepatic gluconeogenic genes and carbohydrate metabolism in vivo. *Nat Med* 10, 168-174 (2004).
- 5) Kimura, K., et al. Histidine augments the suppression of hepatic glucose production by central insulin action. *Diabetes* 62, 2266-2277 (2013).

金沢大学十全医学会名誉会員

就任年次	氏名	勤務機関	職名または称号等
平成8年	西田尚紀*	金沢大学	名誉教授
平成12年	岡田晃	金沢大学	名誉教授
平成12年	山口成良	金沢大学	名誉教授
平成19年	河崎一夫	金沢大学	名誉教授
平成19年	小林勉	金沢大学	名誉教授
平成19年	中西功夫	金沢大学	名誉教授
平成19年	福田龍二	金沢大学	名誉教授
平成23年	中村信一	金沢大学	顧問・名誉教授
平成26年	中沼安二	金沢大学	名誉教授
平成26年	山本健一	金沢大学	名誉教授
			計 10 名(※故人)

金沢大学十全医学会役員一覧表(平成27年度)

平成27年6月1日現在

役職名	氏名	勤務機関	職名または称号等
会長	太田哲生	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
副会長	横田崇	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
副会長	大島正伸	金沢大学がん進展制御研究所	所長・教授
理事	中村裕之	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授(庶務担当)
理事	杉山和久	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授(庶務担当)
理事	堀修	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授(会計担当)
理事	吉崎智一	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授(会計担当)
理事	河崎洋志	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授(集会担当)
理事	村松正道	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授(集会担当)
理事	和田隆志	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授(集会担当)
理事	井関尚一	金沢大学医薬保健研究域医学系	医薬保健学域長・教授(編集担当)
理事	松本邦夫	金沢大学がん進展制御研究所	教授(編集担当)
監事	河原栄	金沢大学医薬保健研究域保健学系	教授
監事	佐々木素子	金沢大学医薬保健研究域医学系	准教授
			計 14 名

十全医学会雑誌編集委員会

役職名	氏名
編集委員長	井関尚一
編集委員	松本邦夫
編集委員	市村宏
編集委員	絹谷清剛
編集委員	小出寛
編集委員	谷井秀治
編集委員	土屋弘行
編集委員	山岸正和
計 8 名	

金沢大学十全医学会評議員

平成27年6月1日現在

役職名	氏名	勤務機関	職名または称号等
評議員	浅井 徹	滋賀医科大学医学部	教授
評議員	浅野 雅秀	京都大学大学院医学研究科	教授
評議員	新井 隆成	恵寿総合病院 家族みんなの医療センター	センター長
評議員	有泉 誠	琉球大学医学部	教授
評議員	石田 文生	昭和大学横浜市北部病院 消化器センター	教授
評議員	市村 宏	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	伊藤 研一	信州大学医学部	教授
評議員	稲垣 豊	東海大学医学部	教授
評議員	稲寺 秀邦	富山大学医学部	教授
評議員	稲葉 英夫	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	井上 啓	金沢大学医薬保健研究域附属脳・肝インターフェースメディスン研究センター	教授
評議員	上木 耕一郎	山梨大学大学院医学工学総合研究部	教授
評議員	上田 善道	金沢医科大学医学部	教授
評議員	内潟 安子	東京女子医科大学糖尿病センター	教授
評議員	大井 章史	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	大島 徹	金沢大学医薬保健研究域医学系	元教授
評議員	大竹 茂樹	金沢大学医薬保健研究域保健学系	教授
評議員	大野 博司	理研横浜研究所免疫アレルギー科学総合研究センター	チームリーダー
評議員	岡田 尚巳	日本医科大学医学部	教授
評議員	尾崎 紀之	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	垣塚 彰	京都大学大学院生命科学研究所	教授
評議員	笠原 善仁	かさはら小児科	院長
評議員	角谷 眞澄	信州大学医学部	教授
評議員	狩野 方伸	東京大学大学院医学系研究科	教授
評議員	金子 周一	金沢大学医薬保健研究域医学系	総合研究科長・教授
評議員	蒲田 敏文	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	神谷 温之	北海道大学大学院医学系研究科	教授
評議員	神谷 茂	杏林大学医学部	教授
評議員	川島 博子	金沢大学医薬保健研究域保健学系	教授
評議員	川尻 秀一	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	川筋 道雄	熊本大学大学院医学薬学研究部	教授
評議員	木越 俊和	金沢医科大学医学部	教授
評議員	木村 弘	奈良県立医科大学医学部	教授
評議員	絹谷 清剛	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	城戸 照彦	金沢大学医薬保健研究域保健学系	教授
評議員	久慈 一英	埼玉医科大学国際医療センター	教授
評議員	小泉 潔	東京医科大学八王子医療センター	教授
評議員	後藤 典子	金沢大学がん進展制御研究所	教授
評議員	小林 淳二	金沢医科大学医学部	教授
評議員	古林 秀則	福井医療短期大学	学長
評議員	近藤 稔和	和歌山県立医科大学	教授

役職名	氏名	勤務機関	職名または称号等
評議員	近藤峰生	三重大学大学院医学系研究科	教授
評議員	崔吉道	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	犀川太	金沢医科大学医学部	教授
評議員	西條清史	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	阪上洋行	北里大学医学部	教授
評議員	櫻井武	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	佐藤博	金沢大学がん進展制御研究所	教授
評議員	佐々木洋	金沢医科大学医学部	教授
評議員	佐藤純	金沢大学医薬保健研究域附属脳・肝インターフェースメディスン研究センター	教授
評議員	柴和弘	金沢大学学際科学実験センターアイトープ総合研究施設	教授
評議員	生水真紀夫	千葉大学大学院医学研究院	教授
評議員	鈴木信孝	金沢大学医薬保健学総合研究科	特任教授
評議員	鈴木健之	金沢大学がん進展制御研究所	教授
評議員	鈴木道雄	富山大学大学院医学薬学研究部	教授
評議員	須田貴司	金沢大学がん進展制御研究所	教授
評議員	関秀俊	独立行政法人国立病院機構 医王病院	病院長
評議員	染矢富士子	金沢大学医薬保健研究域保健学系	教授
評議員	高倉伸幸	大阪大学微生物病研究所	教授
評議員	高橋啓介	埼玉医科大学医学部	教授
評議員	高橋豊	国際医療福祉大学	教授
評議員	高橋智聡	金沢大学がん進展制御研究所	教授
評議員	高橋祥友	筑波大学医学医療系	教授
評議員	高味良行	関西医科大学附属滝井病院	教授
評議員	高見昭良	愛知医科大学	教授
評議員	篁俊成	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	多久和陽	金沢大学医薬保健研究域医学系	医学類長・教授
評議員	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	竹村博文	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	田嶋敦	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	田中榮司	信州大学医学部	教授
評議員	谷口巧	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	津川浩一郎	聖マリアンナ医科大学病院	教授
評議員	塚正彦	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	土屋弘行	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	寺崎浩子	名古屋大学大学院医学研究科	教授
評議員	寺田一志	東邦大学佐倉病院	教授
評議員	手取屋岳夫	上尾中央総合病院	科長
評議員	徳山研一	埼玉医科大学病院	教授
評議員	鳥越甲順	東海大学医学部	教授
評議員	長瀬啓介	金沢大学附属病院	教授
評議員	中尾眞二	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	中田光俊	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授

役職名	氏名	勤務機関	職名または称号等
評議員	中本安成	福井大学医学部	教授
評議員	中山光男	埼玉医科大学総合医療センター	教授
評議員	並木幹夫	金沢大学附属病院	病院長
評議員	西村栄美	東京医科歯科大学難治疾患研究所	教授
評議員	橋本良明	警察庁科学警察研究所	所長
評議員	長谷川光広	藤田保健衛生大学医学部	教授
評議員	長谷川稔	福井大学医学部	教授
評議員	馬場久敏	福井大学医学部	教授
評議員	原田憲一	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	平尾敦	金沢大学がん進展制御研究所	教授
評議員	藤井秀樹	山梨大学医学部	教授
評議員	藤原勝夫	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	藤原浩	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	細正博	金沢大学医薬保健研究域保健学系	教授
評議員	本多政夫	金沢大学医薬保健研究域保健学系	教授
評議員	松井宏晃	聖マリアンナ医科大学医学部	教授
評議員	松島綱治	東京大学医学部	教授
評議員	松田博史	国立精神・神経医療研究センター, 脳病態統合イメージングセンター	センター長・教授
評議員	松本忠美	金沢医科大学医学部	教授
評議員	水野谷智	医療法人社団翠明会 山王病院	部長
評議員	源利成	金沢大学がん進展制御研究所	教授
評議員	三邊義雄	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	宮川眞一	信州大学医学部	教授
評議員	宮本信也	筑波大学大学院人間総合科学研究科	教授
評議員	向田直史	金沢大学がん進展制御研究所	教授
評議員	村山俊典	金沢大学附属病院	教授
評議員	森泉哲次	信州大学医学部	教授
評議員	矢野聖二	金沢大学がん進展制御研究所	教授
評議員	安田秀喜	帝京平成大学地域医療学部	教授
評議員	谷内江昭広	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	山岸正和	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	山口明夫	福井大学医学部	教授
評議員	山下竜也	金沢大学附属病院	特任教授
評議員	山田正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	横山修	福井大学医学部	教授
評議員	横山仁	金沢医科大学医学部	教授
評議員	吉本谷博	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	善岡克次	金沢大学がん進展制御研究所	教授
評議員	和田有司	福井大学医学部附属病院	病院長
評議員	渡邊剛	ニューハート・ワタナベ国際病院	総長
評議員	渡辺秀人	愛知医科大学・分子医科学研究所	所長・教授
			計 125名

平成26年金沢大学十全医学会収支決算書

自 平成26年1月1日
至 平成26年12月31日

収 入 の 部

科 目	予算額(円)	決算額(円)	摘 要
前年度繰越金	271,487	271,487	平成25年度
会 費	5,894,000	5,417,080	1年間 @ 3,000円×1459名 4,377,000円 学生会員@ 6,000円× 85名 510,000円 過年度会費 @ 6,000円×43名 258,000円 @ 9,000円×28名 252,000円 @12,000円×10名 120,000円 @ その他 46,000円 郵便払込手数料 ▲145,920円
広 告 料	440,000	440,000	製薬会社
文献許諾使用料	75,000	69,378	学術著作権協会, メテオインターゲート等
雑 収 入	1,645,000	1,937,135	固定資金からの繰入金 1,500,000円 利息 137,135円 寄付金(学術集会開催費用) 300,000円
合 計	8,325,487	8,135,080	

支 出 の 部

科 目	予算額(円)	決算額(円)	摘 要
事 業 費	4,550,000	4,101,108	
1. 学 会 誌	2,730,000	2,324,601	
1) 印 刷 費	(2,000,000)	(1,558,605)	学会企画頁, INFORMATION 等
2) 発 送 費	(500,000)	(478,496)	雑誌発送(年4回発行)
3) 編 集 費	(30,000)	(7,500)	論文査読・校正料(内容構成, 図, 表添削 等)
4) 依頼原稿料	(200,000)	(280,000)	博士課程(見聞録, 要約)
2. 研究会補助費	750,000	550,000	学会・研究会・シンポジウム開催補助費
3. 十全医学賞	220,000	417,010	賞金, 楯作成代 等
4. 総会・学術集会	850,000	809,497	
1) 印 刷 費	(250,000)	(267,840)	抄録・ポスター印刷・製本 等
2) 講 演 費	(350,000)	(333,740)	医学系教育研究資金への寄附金(講演料, 旅費 等)
3) 会 議 費	(250,000)	(207,917)	打合せ, 会場設営, 講演者送迎 等
人 件 費	3,000,000	3,033,119	賃金(給与, 残業手当, 通勤手当)
事 務 費	350,000	354,605	封筒印刷代, 消耗品, 銀行手数料(年会費入金, 証明書発行) 等
通 信 費	250,000	204,297	論文・校正, 会議報告 等郵送代
会 議 費	5,000	4,370	理事会 等
備 品 費	165,000	162,624	パソコン
予 備 費	5,487	0	
次年度繰越金		274,957	平成27年度
合 計	8,325,487	8,135,080	

平成27年金沢大学十全医学会予算書

自 平成27年1月1日
至 平成27年12月31日

収 入 の 部

科 目	予算額(円)	摘 要
前年度繰越金 会費	274,957 5,609,000	平成26年度 年会費 @ 3,000円×1500名 4,500,000円 学生会員@ 6,000円× 80名 480,000円 過年度会費 @ 6,000円×65名 390,000円 @ 9,000円×40名 360,000円 @ その他 ×10名 39,000円 郵便払込手数料 ▲160,000円
広 告 料	440,000	製薬会社
文 献 許 諾 使 用 料	70,000	学術著作権協会, メテオインターゲート 等
雑 収 入	1,430,000	預金利子, 固定資金からの繰入金 等
合 計	7,823,957	

支 出 の 部

科 目	予算額(円)	摘 要
事 業 費	3,900,000	
1. 学 会 誌	2,130,000	
1) 印 刷 費	(1,420,000)	学会企画頁, INFORMATION 等
2) 発 送 費	(380,000)	雑誌発送 (年3回発行)
3) 編 集 費	(30,000)	論文査読・校正料 (内容構成, 図, 表添削 等)
4) 依 頼 原 稿 料	(300,000)	非会員, 博士課程 (見聞記, 要約), 留学報告 他
2. 研 究 会 補 助 費	700,000	学会・研究会・シンポジウム開催補助費
3. 十 全 医 学 賞	250,000	賞金, 楯作成代 等
4. 総 会 ・ 学 術 集 会	820,000	
1) 印 刷 費	(270,000)	抄録・ポスター印刷・製本 等
2) 講 演 費	(350,000)	医学系教育研究資金への寄附金 (講演料, 旅費 等)
3) 会 議 費	(200,000)	打合せ, 会場設営, 講演者送迎 等
人 件 費	3,000,000	賃金 (給与, 残業手当, 通勤手当)
事 務 費	350,000	封筒印刷代, 消耗品, 銀行手数料 (年会費入金, 証明書発行) 等
通 信 費	250,000	論文・校正, 会議報告 等郵送代
会 議 費	5,000	理事会 等
備 品 費	120,000	プリンター (トナー, 感光紙 等)
予 備 費	198,957	
合 計	7,823,957	