

INFORMATION

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-12-16 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/2297/00064512

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



令和3年度 金沢大学十全医学会総会【報告】

開催日時 令和3年6月22日(火)

開催場所 金沢大学十全講堂

【総会報告】

金沢大学十全医学会総会次第

- I. 会 長 挨拶
- II. 庶 務 報 告
- III. 会 計 報 告
 - 1. 決算報告
 - 2. 予算計画
- IV. 編 集 報 告

I. 会長挨拶

土屋弘行会長から総会議事進行に先だって、昨年
は新型コロナウイルスの影響で、総会・学術集会を
開催中止とせざる得ない状況となったが、本年度
は感染予防を徹底し開催する事ができたことに對
し、関係各位に感謝の意を述べた。

II. 庶務報告

中村裕之庶務担当理事から事業計画について報告
した。

1. 会員数(令和3年6月現在)

約1,971名(うち学生会員537名)

2. 役員について

1) 令和3年度役員について

令和2年度を以って、集会担当理事 河崎洋志先
生、編集担当理事 杉山和久先生、監事 赤木紀
之先生が退任され、後任に集会担当理事には三枝
理博先生、編集担当理事には吉崎智一先生、監
事には杉山和久先生が就任(1月1日付)された。
なお、他の役員は留任となる。

2) 新評議員について(令和2年度、3年度報告)

令和2年度は評議員に

学内) 和田泰三教授(小児科学)

渡会浩志教授(幹細胞免疫制御学)

学外) 池森敦子教授(聖マリアンナ医科大学解剖学)

が就任された。

令和3年度は評議員に

学内) 河崎洋志教授(脳神経医学)

理事退任から評議員

松下貴志教授(皮膚分子病態学)

八木真太郎教授(肝胆膵・移植外科学)

岡島正樹教授(循環救急蘇生学)

稲木紀幸教授(胃腸外科学)

前田大地教授(分子細胞病理学)

内藤尚道教授(血管分子生理学)

が就任された。

3) 名誉会員について

令和3年より太田哲生先生は名誉会員となる。

4) 評議員退任・辞任について

令和2年：令和1年12月31日を以って、大井章史
先生、田中榮司先生、寺崎浩子先生、徳山研一
先生、松井宏晃先生、松島綱治先生、三邊義雄
先生、谷内江昭宏先生8名は定年退任となり、櫻井
武先生、津川浩一郎先生2名は辞任され、矢形
寛先生は退任された。

令和3年：令和2年12月31日を以って、稲葉英夫
先生、多久和 陽先生、竹原和彦先生3名は定年
退任となり、西條清史先生、太田嗣人先生2名は
辞任された。

3. 会議開催日について

令和2年度は総会・学術集会は開催中止となり、
定例理事会は令和2年11月13日、令和3年2月17
日、及び評議員会は令和2年12月2日、令和3年
3月3日に開催された。

III. 会計報告

中田会計担当理事から令和2年度収支決算報告お
よび令和3年度予算計画について説明した。

IV. 編集報告

吉崎編集担当理事から129巻は発行回数が3回、掲
載原稿は総説10編(うち高安賞3編、十全医学賞1
編、十全医学奨励賞1編)、研究紹介6編、修士論文
要約3編、学会開催報告2編であった旨、報告した。

(文責：会長 土屋弘行)

【第16回 十全医学賞受賞記念講演】

「再生不良性貧血における分子病態の解明と診断・治療のバイオマーカーの開発」



細川晃平先生

再生不良性貧血 (aplastic anemia, AA) は血液中の白血球, 赤血球, 血小板のすべてが減少する造血不全である。AAでは, 血液を産生する骨髄組織は多くの場合脂肪に置き換わっており, 血球が十分作られなくなっている。大部分は後天性で, そのうち90%以上が原因不明の特発性である。特発性AAの約70%は, 抗胸腺細胞グロブリンやシクロスポリンなどの免疫抑制療法によって改善する。このため, AAは一種の自己免疫疾患であり, 造血幹・前駆細胞 (HSPC) 上の自己抗原を認識する細胞傷害性T細胞 (CTL) が何らかのきっかけによって誘導される結果, 発症すると考えられている。造血幹細胞移植によってAAが治癒するという事実は, AAが造血支持組織ではなく, 造血幹細胞・免疫細胞の異常によって起こる疾患であることを示している。しかし, AAが稀な疾患であることに加え, 発症時にHSPCが枯渇しているため, CTLの標的抗原を同定することは困難である。

AAにおける自己免疫機序の病態への関与については, 自己反応性のCTLによって, HSPCが攻撃される結果, 骨髄の低形成を引き起こすという仮説が広く支持されている。特に, 造血抑制性のサイトカインであるインターフェロン (IFN) γ を産生するCD8陽性T細胞が重要なエフェクター細胞として知られている¹⁾。シクロスポリン依存性AA患者の末梢血では, *HLA-B*40:02*拘束性にHSPCを傷害するCTLの存在が証明されている。しかし, T細胞の活性化に関わる分子機序については不明な点が多い。AA患者の末梢血T細胞においてmiR-145-5pやmiR-126-3pなどのmiRNAの発現低下が認められ, これらは免疫抑制

療法によって回復すること, またこれらのmiRNAがMYCやPIK3R2などを介してT細胞の増殖・活性化や, IFN- γ を始めとする造血抑制性サイトカインの産生亢進に関わっていることが明らかになっている²⁾。

このような自己免疫による造血傷害機序が存在する中で, AA患者の約半数で認められるGPIアンカー型膜蛋白を欠損した発作性夜間血色素尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH) 形質の血球 (PNH型血球) や, HLAクラスIアレル欠失血球, さらには*SLIT1*変異白血球の存在は, 免疫学的な攻撃を免れるか, あるいは優先的に活性化されたHSPCが造血を支持していることを示している。Single nucleotide polymorphism (SNP) アレイ解析の結果, 6pLOHにより片親由来のHLAハプロタイプを欠失した血球がAA症例の約13%に検出された³⁾。6pLOHは, HLAハプロタイプ半合致造血細胞移植後に再発した急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) や, 様々な癌細胞などで見出される体細胞変異である。6pLOHの結果, ミスマッチHLAハプロタイプや腫瘍抗原を提示するHLAアレルを欠失させた腫瘍細胞は, CTLの免疫学的監視から逃れ, 増殖できるようになる。我々は, 6pLOH(+)のAA患者では, 欠失した側のHLAクラスIに*HLA-A*02:01*, *A*02:06*, *A*31:01*および*B*40:02*のアレルを保有する頻度が有意に高いことを見出した³⁾。この6pLOH(+)白血球は, HLAを欠失させたHSPCがCTLからの攻撃を免れて産生することから,

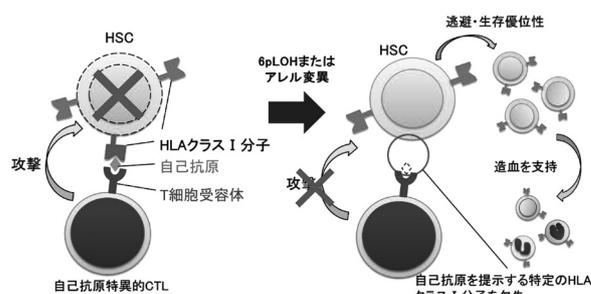


図1. HLAクラスIアレルを欠失した造血幹細胞の細胞傷害性T細胞からのエスケープ

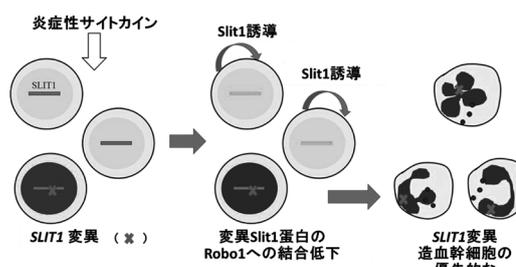


図2. 再生不良性貧血における*SLIT1*変異造血幹細胞によるエスケープ造血

AAがCTLによって発症することを示すもっとも強い証拠と考えられる(図1)。また、AAでは様々な炎症性サイトカインの影響によりHSPCにおいてSlit1が誘導され、Slit1はautocrineまたはparacrineに自身の造血を負に調節していることが示唆された。その一方で、SLIT1変異細胞は変異Slit1がRobo1への結合が弱いことから、自分自身を抑制することができず、結果的に優先的に造血に寄与するというメカニズムが明らかになった(図2)⁴⁾。

AAでは4-15%の患者に染色体異常が認められる。13番染色体長腕欠失(del[13q])を伴う骨髄不全は高率にPNH型血球の増加を伴い、そのほとんどは免疫抑制療法によって改善する良性の骨髄不全である⁵⁾。一方、monosomy 7のようにMDS/AMLへの移行が高率にみられる予後不良の核型もある。こうした染色体異常や6pLOHの存在は、AAのような良性疾患においてもクローン性造血が起こっていることを示している。近年、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析が試みられ、AAにおけるクローン性造血については体細胞変異の観点からも検討されてきたが、その経時的挙動、またMDSやAMLとの関連は不明であった。そこで、439例のAA症例に対して次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析を実施した。その結果、AA患者の36% (156/439) に遺伝子変異を認めた。検出された体細胞変異の頻度はBCOR/BCORL1 (併せて9.3%), DNMT3A (8.4%), PIGA (7.5%), ASXL1 (6.2%)の順に高かった。個々の変異を有する細胞が経時的にどのように変化するかは予測することが困難であるが、DNMT3A, ASXL1変異を有する患者では、これらの変異を持つ細胞が継時的に増加して白血病を発症し、予後不良の傾向が認められる。一方、PIGA, BCOR, BCORL1変異を有する患者では、これらの変異を持つ細胞の割合は不変かまたは消失する傾向があり、予後も良好であった⁶⁾。以上より、AAにおける体細胞変異は、染色体異常や6pLOHと同様に、これらの変異を伴ったクローン性造血が存在していることを示しており、変異遺伝子の種類によってその臨床的意義が異なることが示された。

miRNAは細胞内のみならず、細胞外にも検出される。細胞外miRNAはマイクロベシクルやエクソソーム内に存在し、血清、血漿、脳脊髄液や尿などの様々な生体液から検出されることが分かっている。これらの細胞外miRNAは安定に存在していることから、様々な疾患において診断・治療のバイオマーカーとして有用である。これらの背景から、重症のAA患者の血漿を対象としてmiRNAの発現解析を行い、AAに特有のmiRNA発現パターンがあるかを検討した。その結果、

miR-1の低下とmiR-146b-5p・miR-150-5pの増加が、AAに関連する独立した因子であった。免疫抑制療法後では、治療によって正常化していた。さらに、治療により造血が回復した患者(約60%)と治療による奏効が認められなかった患者(約40%)を別々に比較したところ、miR-150-5pの発現低下は前者では認められたものの、後者では認められなかった。以上から、血漿のmiRNA解析は、AAの診断に有用であり、その一部が治療反応性のマーカーとして使用できる可能性がある⁷⁾。

しかし、現時点でAAの発症に関わるCTLの標的となる自己抗原は未だに見いだされていない。今後、HLA欠失アレルに提示されている自己抗原や、それを認識するCTLを解析することによってAAの免疫病態の解析が進み、さらにはそれが特異的な治療法の開発につながることを期待される。現在、我々はiPS細胞から誘導したHSPCを標的として、正常HSPCを傷害するが、特定のHLAクラスIアレルを欠失したHSPCを傷害しないCTLを単離し、そのエピトープの同定を試みている。今後も研究を進展させ、AAの病態解明と治療法開発につなげていきたい。



十全医学賞授賞式(左: 細川晃平先生, 右: 土屋弘行会長)

参 考 文 献

- 1) Hosokawa K, Muranski P, Feng X, et al. Memory Stem T Cells in Autoimmune Disease: High Frequency of Circulating CD8+ Memory Stem Cells in Acquired Aplastic Anemia. *J Immunol* 2016; 196: 1568-78.
- 2) Hosokawa K, Muranski P, Feng X, et al. Identification of novel microRNA signatures linked to acquired aplastic anemia. *Haematologica* 2015; 100: 1534-45.
- 3) Katagiri T, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, et al. Frequent loss of HLA alleles associated with copy number-neutral 6pLOH in acquired aplastic anemia. *Blood* 2011; 118: 6601-9.
- 4) Hosokawa K, Mizumaki H, Elbadry MI, et al. Clonal

hematopoiesis by SLIT1-mutated hematopoietic stem cells due to a breakdown of the autocrine loop involving Slit1 in acquired aplastic anemia. *Leukemia* 2019.

5) Hosokawa K, Katagiri T, Sugimori N, et al. Favorable outcome of patients who have 13q deletion: a suggestion for revision of the WHO 'MDS-U' designation. *Haematologica* 2012; 97: 1845-9.

6) Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, et al. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. *N Engl J Med* 2015; 373: 35-47.

7) Hosokawa K, Kajigaya S, Feng X, et al. A plasma microRNA signature as a biomarker for acquired aplastic anemia. *Haematologica* 2017; 102: 69-78.

【第17回 十全医学賞受賞記念講演】

「大脳皮質におけるゲノム編集技術開発とそれを用いた高等哺乳動物の脳発達機構の解明」



新明洋平先生

大脳皮質は思考や情動など様々な高次脳機能を司る脳部位であり、ヒトでは中脳や間脳を覆うほどの大きさを占める。ヒト大脳皮質の注目すべき特徴として大脳皮質が肥大していることに加え、大脳皮質表面に明瞭な脳回が存在することである。大脳皮質の脳回は進化の過程で獲得された脳構築であり、哺乳動物の中には脳回を持つ動物と脳回を持たない動物が混在する。実際、マウスやラットなどの大脳には脳回は存在しないが、ヒト、サル、クジラ、フェレットなどの大脳には脳回が存在する。進化の過程で脳回を獲得したことにより大脳皮質の表面積が増加し、一定容積の頭蓋内により多くの神経細胞を持つことが可能となったと考えられている。したがって、進化における脳回の獲得は高次脳機能の発達の基盤であると考えられている。

イタチ科に属するフェレットは、脳回に加えて眼優

位性カラムなど高等哺乳動物に特徴的な発達した脳神経構築を持つことから古くから形態学および生理学的研究に多く用いられてきた。一方で、フェレットにおいて分子遺伝学的解析手法が確立されていなかったため、脳回形成に関わる分子メカニズムについてはほとんど解析されていなかった。私が所属する脳神経医学分野では、世界に先駆けてフェレットにおいて子宮内電気穿孔法を用いた遺伝子導入系を確立した¹⁾。子宮内電気穿孔法とは、子宮の外から胎仔の脳内にプラスミドDNAを注入し、子宮の外側から電気パルスを与えることによりプラスミドDNAを脳内の細胞に導入する手法である。私たちは、CRISPR/Cas9と子宮内電気穿孔法を組み合わせることにより、大脳皮質で効率の良い遺伝子ノックアウト法の確立に成功した(図A)^{2,3)}。実際、ヒト滑脳症の原因遺伝子である*Cdk5*遺伝子をノックアウトすると、期待通りに、脳回形成の異常が観察された(図B)³⁾。

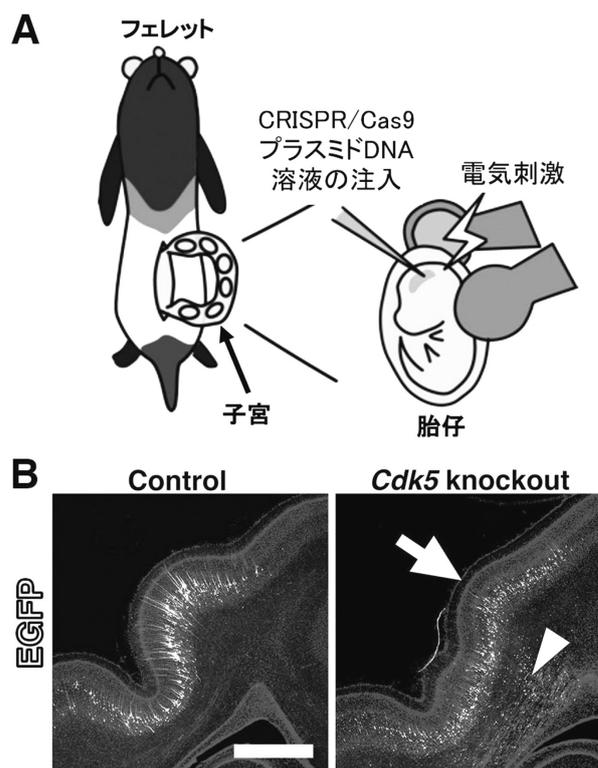


図 フェレット大脳皮質特異的な遺伝子ノックアウト法とそれを用いた*Cdk5*遺伝子のノックアウト
(A) 子宮の外から胎仔の脳内にCRISPR/Cas9プラスミドDNAを注入し、子宮の外側から電気パルスを与えることによりプラスミドDNAを脳内の細胞に導入する。(B) コントロールにおいてGFP陽性細胞は正常に皮質板に移動し、脳回形成に異常は見られなかった。一方、*Cdk5*に対するCRISPR/Cas9プラスミドDNAを導入した大脳では、神経細胞の移動障害(矢頭)に加えて脳回形成が阻害された(矢印)。スケールバー: 1 mm。

私たちは、これらの独自に開発を進める技術を用いて脳回形成機構の解明に取り組んでいる。脳回を持たない齧歯類の大脳皮質に比べて脳回を持つ霊長類の大脳皮質では、上層の神経細胞数が大きく増大したことが知られている。そのため、この上層神経細胞数の増大が脳回の出現に重要であったとする可能性を考えた。そこで、大脳皮質の層特異的に神経細胞の移動を阻害することにより、どの層の神経細胞の脳表への移動が脳回形成に重要であるかを調べた。その結果、大脳皮質下層の神経細胞よりも上層の神経細胞の移動が脳回形成により重要であることが明らかとなった³⁾。つまり、上層の神経細胞の移動による脳表面の拡張が脳回形成に重要なプロセスであると考えられた。

大脳皮質の神経細胞は、脳発生期に出現する神経前駆細胞から産出される。実際、マウス大脳皮質の発生において、放射状グリア細胞 (RG) や中間型前駆細胞 (IPC) などの神経前駆細胞が重要な役割を果たすことが明らかにされている。さらに、ヒト、サル、フェレットなどの高等哺乳動物では、第3の神経前駆細胞、oRG (outer radial glia) 細胞が存在することが示されている。重要なことに、脳回を持たない大脳に比べて脳回を持つ大脳では、より多くのIPCやoRGが存在することから、脳回形成におけるこれら神経前駆細胞の役割が注目されていた。私たちは、フェレットにおいてoRGとIPCが上層神経細胞の産出と脳回形成に重要であることを示した⁴⁾。さらに最近、私たちは、Shhシグナルが進化におけるoRGの増加に重要であることを明らかにしている⁵⁾。

このように私たちの研究により、高等哺乳動物での遺伝子改変技術の開発が進展しており、今後、高等哺乳動物の脳研究が飛躍的に進むことが期待できる。また、フェレットは、脳回以外にも高等哺乳動物に特徴的な脳構造を有する。最近私たちは、フェレット大脳皮質においてヒトやサルなどの高等哺乳動物に特徴的な神経回路である短連合線維が数多く存在することを報告した⁶⁾。このように、フェレットは高等哺乳動物の脳神経回路の研究においても極めて有用なモデル動物になる。私は神経回路形成を制御する新規遺伝子Draxinを独自に発見し、マウスを用いてその役割を明らかにしてきた^{7,8)}。今後はフェレットを用いたDraxinの解析を切り口として、高等哺乳動物における回路形成およびその異常疾患病態の解析を進めたい。



十全医学賞授賞式(左: 新明洋平先生, 右: 土屋弘行会長)

参 考 文 献

- 1) Kawasaki, H., Iwai, L. & Tanno, K. Rapid and efficient genetic manipulation of gyrencephalic carnivores using in utero electroporation. *Mol. Brain* 5, 24, (2012).
- 2) Shinmyo, Y. *et al.* CRISPR/Cas9-mediated gene knockout in the mouse brain using in utero electroporation. *Sci. Rep.* 6, 20611, (2016).
- 3) Shinmyo, Y. *et al.* Folding of the cerebral cortex requires Cdk5 in upper-layer neurons in gyrencephalic mammals. *Cell Rep.* 20, 2131-2143, (2017).
- 4) Matsumoto, N., Shinmyo, Y., Ichikawa, Y. & Kawasaki, H. Gyrification of the cerebral cortex requires FGF signaling in the mammalian brain. *eLife* 6, e29285, (2017).
- 5) Matsumoto, N., Tanaka, S., Horiike, T., Shinmyo, Y. & Kawasaki, H. A discrete subtype of neural progenitor crucial for cortical folding in the gyrencephalic mammalian brain. *eLife* 9, (2020).
- 6) Saito, K. *et al.* Characterization of the inner and outer fiber layers in the developing cerebral cortex of gyrencephalic ferrets. *Cereb. Cortex* 29, 4303-4311, (2019).
- 7) Islam, S. M. *et al.* Draxin, a repulsive guidance protein for spinal cord and forebrain commissures. *Science* 323, 388-393, (2009).
- 8) Shinmyo, Y. *et al.* Draxin from neocortical neurons controls the guidance of thalamocortical projections into the neocortex. *Nat. Commun.* 6, 10232, (2015).

【第1回 十全医学奨励賞】

「肉腫の転移浸潤メカニズムの解明と新規治療の開発」



樋口貴史先生

肉腫 (sarcoma) は骨や筋肉などの非上皮細胞に発生する悪性腫瘍で、希少がんに該当する。その組織型は50種類以上あり、全身に発生し、年齢を問わず発生するため、多種多様な臨床像を呈する。分子標的薬や免疫療法の開発に伴い治療成績が向上しているメジャー癌と違い、肉腫は多様性のある希少がんという特徴から、新規治療の開発が進行しないことが問題である。また、肉腫は癌よりも増殖が緩徐であることが多く、転移や再発を制御することが、予後を左右する鍵となりうるが、肉腫では、細胞の増殖や転移のメカニズムが十分に明らかにされていない。今回、我々が肉腫に対する新しい治療標的や増殖・転移メカニズムを解明すべく行ってきた研究の中で、ドラッグリポジショニングを活用した治療法の開発や患者由来組織による動物モデルを使用した解析について発表する。

1. 非ステロイド性消炎鎮痛薬 (Non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) による PPAR γ 活性化と軟骨肉腫に対する抗腫瘍効果の解析

Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) は、主に脂肪細胞で発現し、脂肪分化を制御する転写因子であるが、悪性腫瘍でも発現亢進を認めることから、PPAR γ を標的とした悪性腫瘍治療の可能性が報告されている。我々は NSAIDs の一つである zaltoprofen に強い PPAR γ 活性能を有することを見出した¹⁾。また、軟骨肉腫細胞において、zaltoprofen が PPAR γ の上流転写因子である C/EBPs を誘導することで PPAR γ の発現を誘導することを明らかにした (図1)。続いて、軟骨肉腫細胞において、zaltoprofen による PPAR γ を標的とした抗腫瘍効果を解析した結果、zaltoprofen が PPAR γ 依存性に軟骨肉腫細胞の増殖

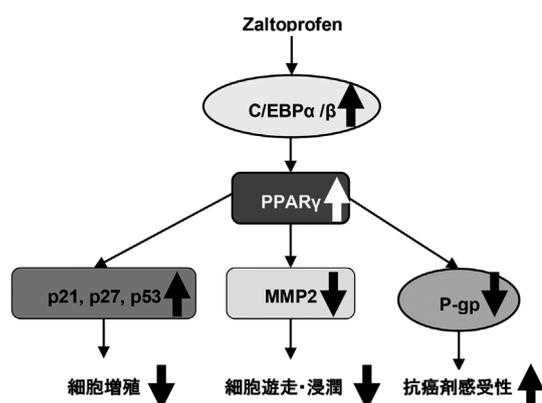


図1. 肉腫における zaltoprofen による PPAR γ を介した抗腫瘍効果のメカニズム

能、浸潤能、遊走能を抑制することを明らかにした¹⁾。さらに zaltoprofen が、がん抑制タンパクである p21, p27, p53 を PPAR γ 依存性に誘導することで増殖能を抑制することを見出した (図1)。軟骨肉腫マウスモデルにおいても、zaltoprofen を投与した群で有意に腫瘍増殖が抑制され、腫瘍壊死を認めることを明らかにした。また、細胞浸潤・遊走能の抑制メカニズムとして、zaltoprofen が PPAR γ 依存性に、癌細胞の浸潤過程に参与する matrix metalloproteinase-2 (MMP2) の分泌を抑制することを見出した (図1)¹⁾。MMP2 の発現が、軟骨肉腫細胞の遊走・浸潤に関わることは、これまでに報告されておらず、その重要性とその上流で PPAR γ が関与していることを初めて明らかにした¹⁾。

2. PPAR γ アゴニストによる骨肉腫の治療抵抗性の改善効果の解析

骨肉腫は1番多い原発性悪性骨腫瘍であるが、発生数は本邦で年間約200人に過ぎず、新規治療の開発が進まない希少がんである。今でも使用可能な薬剤は数種類に限られており、標準治療薬の効果が乏しい場合や再発・転移を認める例では、予後は不良である。我々は治療抵抗性の骨肉腫の患者由来組織同所移植モデルを用いた解析で、PPAR γ のアゴニスト (pioglitazone) を標準治療薬の doxorubicin に併用することで、腫瘍増殖を有意に抑制し、骨肉腫の薬剤耐性を克服する可能性を見出した。さらに、その機序として、PPAR γ アゴニストが薬剤耐性化機構の一つである P 糖タンパク質 (P-glycoprotein: P-gp) の発現を抑制する可能性を明らかにした (図1)²⁾。

3. ドラッグリポジショニングによる新しい肉腫治療薬の開発

我々は、既存薬の中から肉腫に有効な治療薬を見出し、ドラッグリポジショニングにより新しい治療

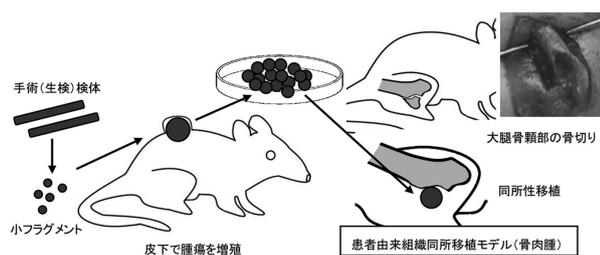


図2. 患者由来組織同所移植モデル(骨肉腫)作成のシエマ

法を確立することを目指して、肉腫の患者由来組織をマウスの大腿骨や大腿二頭筋に同所性移植する方法を考案し、肉腫の患者由来組織同所移植モデルを樹立した(図2)^{2,4)}。患者由来組織同所移植モデルは腫瘍の組織学および遺伝学的特性を移植後も保有し、オリジナルの微小環境を再現できるため、従来の動物モデルと比較して、薬剤の治療効果の予測能が高く、研究結果が臨床に直結しやすいと考えられる。

Olaratumabは血小板由来成長因子受容体 α (Platelet-derived growth factor receptor- α : PDGFR α)に対する分子標的薬である。その毒性の低さや既存の化学療法薬の効果を増強する可能性を示した基礎研究の結果をもとに、olaratumabと他の化学療法の併用療法の有用性が期待されている。我々は、未分化多形肉腫の患者由来組織同所移植モデルを用いて、olaratumabと軟部肉腫の標準化学療法レジメンであるdoxorubicin-ifosfamide (AI療法)やgemcitabine-docetaxel (GD療法)との併用療法の有用性を解析した結果、AIやGDに抵抗性であった腫瘍において、olaratumabを併用すると、腫瘍の増殖が停止し、壊死や増殖マーカー(Ki-67)陽性細胞の有意な低下を認めることを報告した^{3,4)}。

我々は、肉腫における新しい治療法の開発を目指して、既存薬の中から肉腫に有効な薬剤を見出し、基礎的な解析と患者由来組織同所移植モデルを用いた解析を積極的に行ってきた。今回、有効な治療薬のない軟骨肉腫や薬剤耐性骨肉腫に対して、PPAR γ が新しい治療標的となる可能性や、その活性化がMMP2やp21, p27, p53などのがん抑制タンパク、P-gpの発現に作用する抗腫瘍メカニズムを明らかにした。PPAR γ を活性化するzaltoprofenなどの薬剤は既に他の疾患治療で臨床応用されており、ドラッグリポジショニングすることで臨床応用に繋がれることを期待している。また、olaratumabの肉腫に対する潜在的な治療効果に着目して、肉腫の標準治療薬にolaratumabを併用する治療戦略の可能性を見出し、患者由来組織同所移植モデルを用いて、その有用性を明らかにした。患者由来組織同所移植モデルは薬剤の治療効果の予測

能が高いため、本研究結果が軟部肉腫に対する治療法となることを期待している。

我々の研究が、希少がんであるが故に30年以上も治療法が変わっていない肉腫治療において、新しい治療戦略を生み出すことに繋がることを期待している。



十全医学奨励賞授賞式(左: 樋口貴史先生, 右: 土屋弘行会長)

参 考 文 献

- 1) Higuchi T, Takeuchi A, Munesue S, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Inatani H, Shimozaki S, Kato T, Aoki Y, Abe K, Taniguchi Y, Aiba H, Murakami H, Harashima A, Yamamoto Y, Tsuchiya H. Anti-tumor effects of a nonsteroidal anti-inflammatory drug zaltoprofen on chondrosarcoma via activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma and suppressing matrix metalloproteinase-2 expression. *Cancer Med* 7: 1944-1954, 2018
- 2) Higuchi T, Sugisawa N, Miyake K, Oshiro H, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Kline Z, Bouvet M, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. Pioglitazone, an agonist of PPAR γ , reverses doxorubicin-resistance in an osteosarcoma patient-derived orthotopic xenograft model by downregulating P-glycoprotein expression. *Biomed Pharmacother*: 109356, 2019
- 3) Higuchi T, Miyake K, Sugisawa N, Oshiro H, Zhang Z, Razmjooei S, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Bouvet M, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. The combination of olaratumab with gemcitabine and docetaxel arrests a chemotherapy-resistant undifferentiated soft-tissue sarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft mouse model. *Cancer Chemother Pharmacol* 83: 1075-1082, 2019
- 4) Higuchi T, Miyake K, Sugisawa N, Oshiro H, Zhang Z, Razmjooei S, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Bouvet M, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. Olaratumab combined with doxorubicin and ifosfamide overcomes individual doxorubicin and olaratumab resistance of an undifferentiated soft-tissue sarcoma in a PDOX mouse model. *Cancer Lett* 451: 122-127, 2019

【学術集会報告】

昨年度はコロナの影響により中止となり、今年度の開催も危ぶまれたが、感染予防対策を徹底し、十全講堂での来場者数を制限してWeb配信を併用することで、無事に開催となった。会場には200人が参加し、Web配信には240人が参加した。はじめに、十全医学賞の昨年度（第16回）の受賞者 細川晃平先生の講演が行われ、次いで今年度（第17回）の受賞者 新明洋平先生および第1回十全医学奨励賞 樋口貴史先生の講演が行われた。

休憩をはさみ、2021年度（令和3年度）十全医学会学術集会「生体リズム・睡眠研究の最前線」が開催された。学内外から4名の研究者による講演が行われ、細胞分子機能学の安藤 仁先生が「末梢体内時計障害の病態解明と治療法の開発」について、次いで京都大学名誉教授の岡村 均先生が「生体リズムの分子機構」について講演を行った。引き続き、統合神経生理学 三枝理博先生が「中枢概日時計の神経メカニズム」について、最後に筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 柳沢正史先生が「睡眠覚醒の謎に挑む」というテーマで特別講演を行った。

最新の研究成果に対して大変活発な議論が行われ、本学の医学類生、医師、研究者、教員に大きなインパクトを与える充実した学術集会となった。熱心に聞いていた医学類生から鋭い質問もあり、対面での議論の良さを再認識するとても良い機会となった。

講演の要旨は以下のとおりである。

（文責：学術集会担当理事 華山力成）

「末梢体内時計障害の病態解明と治療法の開発」



安藤 仁先生

生体の様々な行動や生理機能には、約24時間を1周期とする概日リズム (circadian rhythm) が認められる。

近年、この概日リズムは時計遺伝子群からなる細胞内体内時計によって発振されていることが明らかになった。哺乳類の体内時計の中枢は視床下部の視交叉上核に存在することは50年ほど前から知られていたが、時計遺伝子群の発見により、細胞内体内時計はほぼすべての細胞に存在することも判明した。視交叉上核の細胞内体内時計（中枢時計）は、光刺激により時刻がセットされ、自律神経や液性因子を介して中枢時計以外の全身の細胞内体内時計（末梢時計）にその時刻情報を発信している。したがって、末梢時計は、光刺激の影響のみならず、摂食や睡眠、運動など行動の影響も受けており、その上で各臓器の生理機能のリズムを直接的に制御している。

近年、交替勤務（シフトワーク）は、高血圧、糖尿病、肥満、一部のがんなどの生活習慣病のリスクとなることが疫学的に明らかになった。我々は、その機序として、概日リズムを発振する細胞内体内時計の障害が関与することを明らかにしてきた。まず、肥満2型糖尿病モデルマウス¹⁾や2型糖尿病患者²⁾では、それぞれ脂肪組織や末梢白血球の時計遺伝子発現リズムが障害されていることを見出した。次に、それらの体内時計障害と肥満や2型糖尿病との因果関係を推測するために、代謝異常を認めない若齢マウス³⁾や糖尿病のない健常人⁴⁾を対象に体内時計機能を解析したところ、体内時計障害は肥満や2型糖尿病の発症に先行して認められることが判明した。さらに、照明条件を変更することにより慢性的に体内時計を障害したマウスでは、実際に体重増加や耐糖能悪化が認められること、時計遺伝子は脂肪細胞の分化や機能に必要であること、肝細胞の体内時計は空腹時血糖の日内リズムを制御していること⁵⁾も明らかにした。したがって、体内時計の障害、特に脂肪組織や肝など末梢臓器における体内時計の機能（図）の障害は、肥満や2型糖尿病の一因であると考えられる。

現代は24時間社会であり、健康に悪いとわかっていても体内時計障害が不可避である人は少なくない。そのような人では、当然、中枢時計と末梢時計の両者が障害されているわけだが、中枢時計は睡眠覚醒リズムにも影響することから、シフトワークや深夜勤務に従事する人の場合には治療標的にはし難い。一方、脂肪組織や肝のような末梢時計の体内時計であれば、睡眠覚醒リズムとは関係なく制御できる可能性がある。そこで我々は末梢時計を標的とした薬物療法の探索を開始し、マウスにおいて効果のある複数の薬物をすでに見出した⁶⁾。現在、これらの薬物療法を臨床応用することにより、末梢体内時計を標的とした生活習慣病の予防・治療法の開発を目指している。

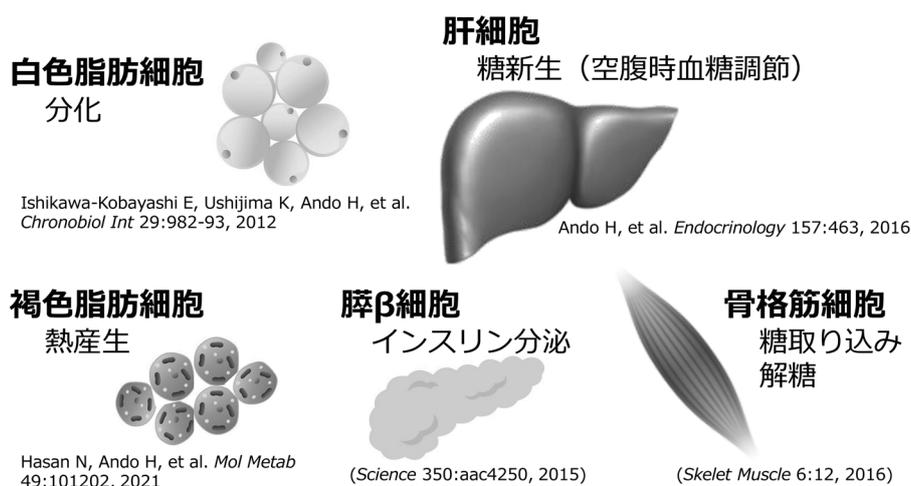


図. 各臓器において細胞内体内時計が制御する生理機能 (臓器特異的体内時計欠損マウスの表現型をもとに推察)

参考文献

- 1) Ando H, et al.: Rhythmic messenger ribonucleic acid expression of clock genes and adipocytokines in mouse visceral adipose tissue. *Endocrinology* 146: 5631-6, 2005
- 2) Ando H, et al.: Clock gene expression in peripheral leucocytes of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 52: 329-35, 2009
- 3) Ando H, et al.: Impairment of peripheral circadian clocks precedes metabolic abnormalities in ob/ob mice. *Endocrinology* 152: 1347-54, 2011
- 4) Ando H, et al.: Associations of metabolic parameters and ethanol consumption with messenger RNA expression of clock genes in healthy men. *Chronobiol Int* 27: 194-203, 2010
- 5) Ando H, et al.: Daily fasting blood glucose rhythm in male mice: A role of the circadian clock in the liver. *Endocrinology* 157: 463-9, 2016
- 6) Ando H, et al.: Indirect effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonist exendin-4 on the peripheral circadian clocks in mice. *PLoS One* 8: e81119, 2013

「生体リズムの分子機構」



岡村 均先生

生物は時間という位相の中で生きている

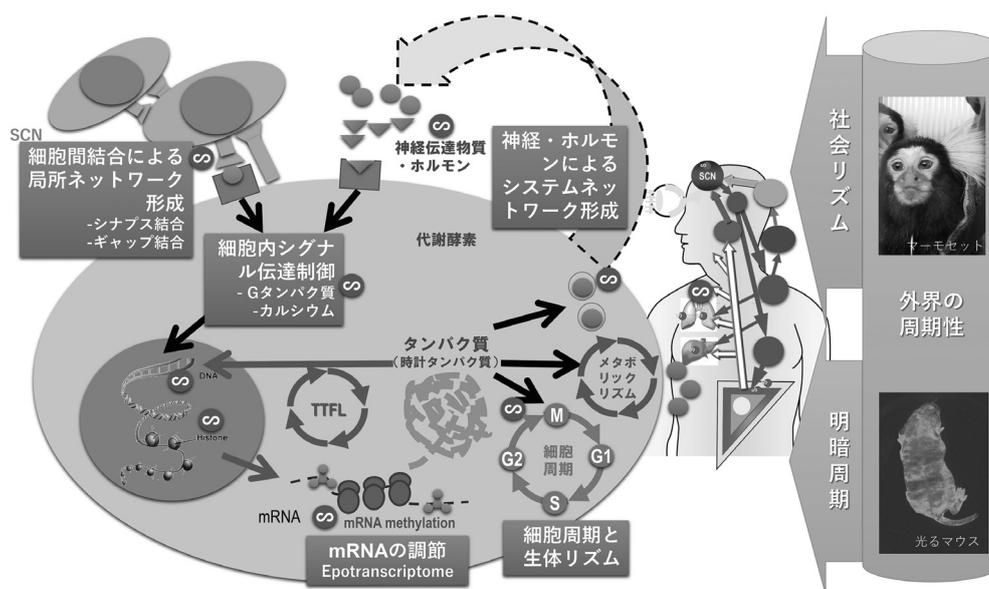
時間はいつ始まるとも知れず、その終わりも見えないが、有限の命を定められた地上の生物は、自らの未来を予測する時間尺度として、地球の自転による24時間の明暗周期を採用した。これが生物時計であり、地球で生まれた生物の普遍的特質として、進化に耐え、ヒトにまで受け継がれている。

時計遺伝子とクロノメタボリズム

この生物時計が紡ぎだす生体リズムは、一日という外的時間に照応して自律した内的リズムを刻む機構である。細胞では、時計遺伝子としてDNAにコードされ、転写・翻訳フィードバックループで24時間周期で発現する。この細胞の時間は、組織、個体に張り巡らされ、メタボリズム (レドックス, アセチル化, メチル化, cAMP, カルシウムイオンなどのリズム) のリズムを巻き込み、全ての生命階層で時が刻まれる。この古典的転写クロックと新規メタボリッククロックのインターロック機構であるクロノメタボリズムが、基礎代謝を動的に管理し、生命機構に根源的な時間秩序を与えている分子機構と言える。

生体リズムの遺伝子・転写・RNA・シグナル伝達

我々は哺乳動物の時計遺伝子の単離・分子機構の解明により (*Nature* 1997, *Cell* 1997, *Nature* 2001, *Science* 2001), 転写振動がリズム形成の起点であることを明らかにした (*Nat Com* 2018)。その後の検索で、時計遺伝子の転写振動だけではリズムは減衰してしまうことを発見し、転写後のさらに高次の細胞間の制御機構がリズム発振には必須であることを初めて指摘した (*Science* 2003a)。近年、転写後制御の分子機構として、mRNA の内部メチル化修飾による生体リズムの周期の



調節を明らかにし (Cell 2013), この修飾が **alternative splicing** により新たなリズム周期調節キナーゼを生み、周期を変動させるという新機構を提案した (PNAS 2018).

現代のライフスタイルとリズム異常による疾病

街の皓々とした明かりと24時間ショップは現代のライフスタイルを象徴するアイコンであるが、皮肉なことに、我々の内なるリズムを破壊し、不眠や生活習慣病の危険をもたらしている。この病態機構でも、我々は、高血圧 (Nature Med 2010), ジェットラグ (Science 2013), 目覚めの分子機構 (Nat Com 2011, 2016), 細胞分裂のタイミング制御 (Science 2003b; Nat Com 2017) など、分子レベルでの解明に成功している。

なぜ朝めざめ、夜眠くなるのか？昼行性霊長類の生体リズム研究の必要性

このように、生体リズムと疾病の関係は、齧歯類を用いて明らかになりつつある。しかし、生体リズムに関しては、果たして夜行性の齧歯類が昼行性のヒトのモデルと言い切れるのであろうか。行動様式や代謝の位相が真反対であるだけでなく、睡眠の持続性も大きく異なる。さらに、臨床医学的観察により、ヒトにおける生体リズムの同調因子は、齧歯類のような光よりも、社会的因子が同調因子として作用すると言われている。この社会的同調因子は、視覚、聴覚、触覚など感覚作用を介すると考えられるが、その実態は、いまだ明らかではない。そこで我々は、近年、昼行性霊長類であるコモンマーモセットを生体リズムの実験動物とする試みを始めた。

ヒトで内因性リズムが分かったのは、約半世紀前

にすぎない。1962年、若きフランスの探検家 Michel Siffre氏は、アルプスの地下の洞窟に自ら2ヶ月間時間の手がかりの全くない状況で住む実験に挑み、ヒトの内因性リズムが24.5 - 24.6時間と報告した。ヒトにも生物時計は確かにあるのである。

本講演においては、遺伝子、RNA、タンパク質、細胞、から個体レベルにまたがる生体時計の動的ネットワークシステムと、その破綻による疾病機構を、齧歯類のみならず霊長類の実験結果から考察する。



感謝状贈呈 (左から土屋弘行会長, 岡村 均先生, 篁 俊成集會理事)

参 考 論 文

- 1) Doi M, et al. Non-coding cis-element of Period2 is essential for maintaining organismal circadian behaviour and body temperature rhythmicity. *Nature Com*, 10: 2563, 2019.
- 2) Chao H-W et al. Circadian clock regulates hepatic polyploidy by modulating Mkp1-Erk1/2 signaling pathway. *Nature Com* 8: 2238, 2017.
- 3) Yamaguchi Y et al. Mice genetically deficient in vasopressin V1a and V1b receptors are resistant to jet lag. *Science* 342: 85-90, 2013.

4) Fustin JM et al. RNA-methylation-dependent RNA processing controls the speed of the circadian clock. *Cell* 155: 793-806, 2013.

5) Doi M et al. Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. *Nature Med* 16: 67-74, 2010.

6) Matsuo T et al. Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo. *Science* 302: 255-259, 2003.

「中枢概日時計の神経メカニズム」



三枝理博先生

哺乳類の概日（サーカディアン）リズム制御中枢は視床下部・視交叉上核（suprachiasmatic nucleus: SCN）である。視交叉上核は中枢概日時計として機能して全身に時刻の情報を送り、様々な生体機能を調節する。しかしその内因性周期は24時間から少しずれており（概ね1日）、網膜視床下部路を介して伝わる外界の明暗（昼夜）サイクルに同調する（光同調）。概日時計システムは、地球の自転に伴う24時間周期の昼夜変化を予測して行動や体内環境を最適化するために進化した。一方現代社会では、時差や夜間勤務、生活習慣の乱れにより、概日リズムの変調は誰にでも起こりうる問題である。これは睡眠障害のみならず、気分障害、肥満・メタボリックシンドローム、がん等、様々な疾患・健康障害のリスクを増大する。したがって、概日リズム発振のメカニズムを理解し、概日リズム変調の効果的な予防方法・対処方法を見つけることは、大変重要である。

視交叉上核は約2万のニューロンよりなる神経ネットワークである。2017年のノーベル生理学医学賞が「概日リズムを生み出す遺伝子・分子メカニズムの発見」に授与されたように、個々の細胞内で概日リズムを刻む分子機構（細胞時計）については、これまでかなりの部分が明らかになった。一方で、視交叉上核が堅牢で安定した概日リズムを発振するためには、細胞時計だけでは十分でなく、視交叉上核内での細胞間コ

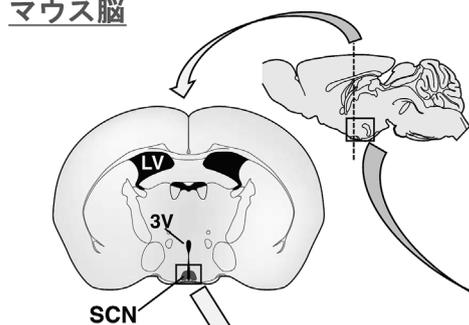
ミュニケーションが必要不可欠であるが、このような神経ネットワークの動作原理はあまり明らかになっていない。

視交叉上核は大きく二つの領域、core（中核）とshell（外殻）に分けられ、さまざまなタイプのニューロンを含む。ほぼ全ての視交叉上核ニューロンはGABAを含有するが、GABAに加えて神経ペプチドを共発現するニューロンが数種類ある。血管作動性腸管ペプチド（vasoactive intestinal polypeptide: VIP）産生ニューロン、バソプレシン（arginine vasopressin: AVP）産生ニューロンはそれぞれcore、shellの代表的なニューロンである。VIPは視交叉上核ニューロン間の同調に重要で、その欠損により概日リズムに大きな異常が生じる。網膜視床下部路の直接の入力を受け、光同調においても重要な役割を果たすと考えられている。しかし、VIP放出の時刻や作用機序など、詳細は明らかになっていない。一方AVPは、視交叉上核での発現や分泌が大きな日内変動を示すことが古くから知られている。しかしAVPやAVP受容体が欠損しても概日リズム自体には大きな影響が現れないことから、視交叉上核からの出力を担うと考えられていた。

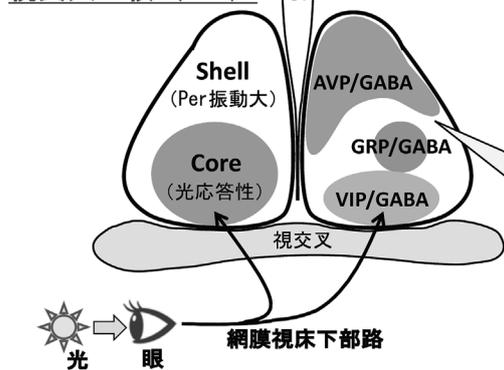
我々は視交叉上核ネットワークのメカニズムを理解する目的で、視交叉上核ニューロンの中で特定のタイプのニューロンだけに遺伝子操作を加えて細胞時計の性質を変化させ、概日行動リズムにどのような異常が現れるかを検討してきた。その結果、視交叉上核からの出力系であり、概日リズムの発振自体には必要ないと見なされていたAVPニューロンが、視交叉上核神経ネットワークによる概日リズムの発振・周期決定に中心的な役割を担うことを見出した。また、AVPニューロンから放出されるGABAが、視交叉上核ニューロンの神経活動を適切な時間帯に限定させ、動物が行動を起こす時間を設定することが分かってきた。現在、視交叉上核ニューロンの活動パターンを生体内でニューロンタイプ特異的に計測することに取り組んでいる。上述のように作成した種々の概日リズム異常マウスにおいて視交叉上核の神経活動がどのように変化しているかを明らかにすることで、細胞・神経ネットワークレベルでの異常を行動リズムの異常と結びつけることができると考えている。

中枢概日時計の周期が24時間から大きく外れると、外界の昼夜サイクルに合わせる事が難しくなる。実際、俗に言う宵っ張りの朝寝坊（夜型傾向）は概日周期が長いことが一因と考えられている。一方、時差ボケでは中枢概日時計の時刻が外界の時刻とずれている（位相がずれている）。歳をとると眠りが浅くなるのは、中枢概日時計の刻みが弱い（振幅が小さ

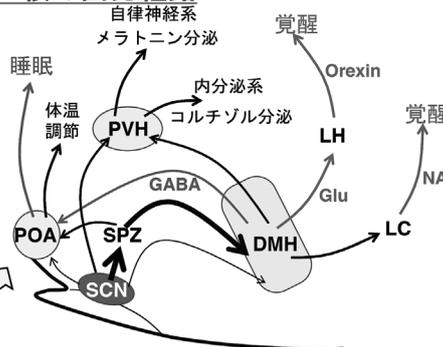
マウス脳



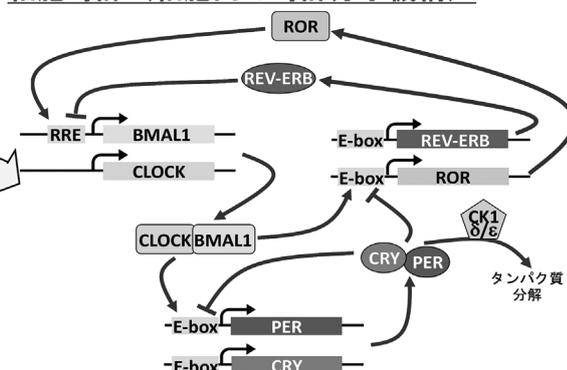
視交叉上核 (SCN)



視交叉上核の出力経路



細胞時計 (細胞内の時計分子機構)



い) ためと考えられる。我々のこれまでの研究で、視交叉上核神経ネットワークレベルでは、AVPニューロンが概日リズムの振幅や周期を調節することが分かってきた。周期、位相、振幅、それぞれがどのように制御されているのか、中枢概日時計のメカニズムをさらに正確に理解することで、概日時計の乱れに起因するさまざまな健康障害・疾患に対し、最も適切な改善・治療法を見出すことができるようになると考えている。

参考文献

- 1) Mieda M, et al. Cellular clocks in AVP neurons of the SCN are critical for interneuronal coupling regulating circadian behavior rhythm. *Neuron* 85, 1103-1116 (2015).
- 2) Mieda M, et al. Manipulating the cellular circadian period of arginine vasopressin neurons alters the behavioral circadian period. *Curr. Biol.* 26, 2535-2542 (2016).
- 3) Mieda M. The Network Mechanism of the Central Circadian Pacemaker of the SCN: Do AVP Neurons Play a More Critical Role Than Expected? *Front. Neurosci.* 13, 139 (2019).
- 4) Maejima T, et al. GABA from vasopressin neurons regulates the time at which suprachiasmatic nucleus molecular clocks enable circadian behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 118, e2010168118 (2021).

「睡眠覚醒の謎に挑む」



柳沢正史先生

睡眠覚醒は中枢神経系を持つ動物種に普遍的な現象であるが、その機能と制御メカニズムは、いまだ謎に包まれている。覚醒系を司る神経ペプチド「オレキシン」の発見をひとつの契機として新しい睡眠学が展開され、近年では睡眠覚醒のスイッチングを実行する神経回路や伝達物質が解明されつつある。2014年には、内因性覚醒系を特異的に抑える新しいタイプの不眠症治療薬として、オレキシン受容体拮抗薬が上市された。また、覚醒障害ナルコレプシー

の根本病因がオレキシンの欠乏であることが判明しており、オレキシン受容体作動薬はナルコレプシーの病因治療薬、さらには種々の原因による過剰な眠気を抑制する医薬となることが期待されている。

一方、睡眠覚醒調節の根本的な原理、つまり「眠気」(睡眠圧)の脳内での実体とはいったい何なのか、またそもそもなぜ睡眠が必要なのか等、睡眠学の基本課題は全く明らかになっていない。私たちはこのブラックボックスの本質に迫るべく、ランダムな突然変異を誘発したマウスを8,000匹以上作成し、脳波測定により睡眠覚醒異常を示す少数のマウスを選別して原因遺伝子変異を同定するという探索的な研究を行ってきた。このフォワード・ジェネティクス研究の進展により、睡眠覚醒制御メカニズムの中核を担うと考えられる複数の遺伝子の同定に成功し、現在その機能解析を進めている。最近、フォワード・ジェネティクスによって同定されたSleepy変異マウスと断眠マウスの解析から、シナプス蛋白質の累積的リン酸化状態が睡眠圧の本態の一部である可能性が提示された。本講演では、筑波大学WPI-IIISの私どものラボにおける睡眠覚醒の謎への探索的アプローチを紹介する。



感謝状贈呈 (左から土屋弘行会長, 柳沢正史先生, 河崎洋志集会理事)

参 考 文 献

- 1) Funato et al. Forward-genetics analysis of sleep in randomly mutagenized mice. *Nature* 539: 378-383, 2016
- 2) Wang et al. Quantitative phosphoproteomic analysis of the molecular substrates of sleep need. *Nature* 558: 435-439, 2018
- 3) Irukayama et al. A non-peptide orexin type-2 receptor agonist ameliorates narcolepsy-cataplexy symptoms in mouse models. *Natl. Acad. Sci. USA*. 115: 6046-6051, 2018
- 4) Honda et al. A single phosphorylation site of SIK3 regulates daily sleep amounts and sleep need in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 115: 10458-10463, 2018
- 5) Iwasaki et al. Induction of mutant *Sik3* Sleepy allele in neurons in late infancy increases sleep need. *J. Neurosci.* 41: 2733-2746, 2021.

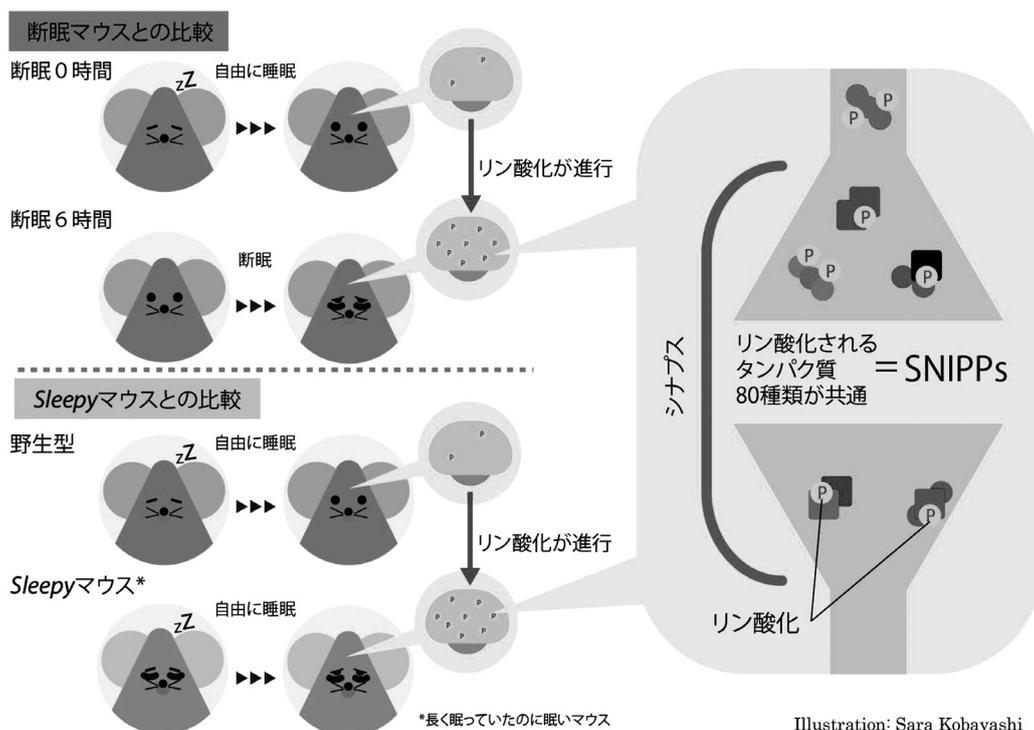


Illustration: Sara Kobayashi

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	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
平成30年	井関 尚一	金沢大学	名誉教授
令和3年	太田 哲生	金沢大学	名誉教授
			計12名(※故人)

金沢大学十全医学会役員一覧表

令和3年1月1日現在

役職	氏名	勤務機関	職名・称号等
会長	土屋 弘行	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
副会長	堀 修	金沢大学医薬保健研究域医学系	医薬保健総合研究科長 ・教授
副会長	平尾 敦	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	医薬保健研究域長 ・学域長・教授 (庶務担当)
理事	崔 吉道	金沢大学附属病院	教授 (庶務担当)
理事	藤永 由佳子	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授 (会計担当)
理事	中田 光俊	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授 (会計担当)
理事	華山 力成	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授 (集会担当)
理事	篁 俊成	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授 (集会担当)
理事	三枝 理博	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授 (集会担当)
理事	吉崎 智一	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授 (編集担当)
理事	高橋 智聡	金沢大学がん進展制御研究所	教授 (編集担当)
監事	大竹 茂樹	金沢大学(国際基幹教育院)	大学理事・副学長
監事	杉山 和久	金沢大学医薬保健研究域医学系	医学類長・教授
			計14名

十全医学会雑誌編集委員会

役職	氏名
編集委員長	吉崎 智一
編集委員	高橋 智聡
編集委員	安藤 仁
編集委員	絹谷 清剛
編集委員	中田 光俊
計5名	

金沢大学十全医学会評議員

令和3年6月 現在

役 職	氏 名	勤 務 機 関	職名・称号等
評議員	浅井 徹	順天堂大学医学部	教 授
評議員	安藤 仁	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授
評議員	池森 敦子	聖マリアンナ医科大学医学部	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	稲木 紀幸	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授
評議員	稲寺 秀邦	富山大学医学部	教 授
評議員	井上 啓	金沢大学新学術創成研究機構	教 授
評議員	上木 耕一郎	山梨大学医学部	教 授
評議員	上田 善道	金沢医科大学医学部	教 授
評議員	大島 正伸	金沢大学がん進展制御研究所	教 授
評議員	大野 博司	理化学研究所 統合生命医科学研究センター	チームリーダー
評議員	岡島 正樹	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授
評議員	岡田 尚巳	東京大学医科学研究所 遺伝子・細胞治療センター	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	金子 周一	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授
評議員	蒲田 敏文	金沢大学医薬保健研究域医学系	病院長・教授
評議員	神谷 温之	北海道大学大学院医学研究院	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	川原 範夫	金沢医科大学医学部	医学部長・教授
評議員	河崎 洋志	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授
評議員	菊知 充	金沢大学医薬保健研究域医学系	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	久慈 一英	埼玉医科大学国際医療センター	教 授
評議員	倉知 慎	金沢大学医薬保健研究域医学系	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	千葉大学大学院医学研究院	特任教授
評議員	近藤 稔和	和歌山県立医科大学	教 授
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	犀川 太	金沢医科大学医学部	教 授
評議員	阪上 洋行	北里大学医学部	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	金沢大学新学術創成研究機構	教 授
評議員	柴 和弘	金沢大学疾患モデル総合研究センター アイソ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

役 職	氏 名	勤 務 機 関	職名・称号等
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	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	大黒 多希子	金沢大学疾患モデル総合研究センター 実験動物研究施設	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	国際医療福祉大学市川病院	教 授
評議員	高味 良行	藤田医科大学医学部	教 授
評議員	高見 昭良	愛知医科大学医学部	教 授
評議員	高村 雅之	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	大学院先進予防医学 研究科長・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	塚 正彦	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授
評議員	常山 幸一	徳島大学大学院医歯薬学研究部	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	内藤 尚道	金沢大学医薬保健研究域医学系	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	西村 栄美	東京医科歯科大学難治疾患研究所	教 授
評議員	西山 正章	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授
評議員	長谷川 光広	藤田医科大学医学部	教 授
評議員	長谷川 稔	福井大学医学部	教 授
評議員	林 敬人	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	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	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	毎田 佳子	金沢大学医薬保健研究域保健学系	教 授
評議員	前田 大地	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授
評議員	松井 三枝	金沢大学国際基幹教育院GS教育系	教 授
評議員	松下 貴史	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授
評議員	松本 邦夫	金沢大学がん進展制御研究所	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	溝上 敦	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授

役 職	氏 名	勤 務 機 関	職名・称号等
評議員	源 利成	金沢大学がん進展制御研究所	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	村上 英樹	名古屋市立大学大学院医学研究科	教 授
評議員	村松 正道	国立感染症研究所	部 長
評議員	村山 敏典	金沢大学附属病院	教 授
評議員	室野 重之	福島県立医科大学医学部	教 授
評議員	八木 真太郎	金沢大学医薬保健研究域医学系	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	山田 正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授
評議員	山本 靖彦	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	横山 茂	金沢大学子どものこころの発達研究センター	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	若山 友彦	熊本大学大学院生命科学研究部	教 授
評議員	和田 泰三	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授
評議員	和田 隆志	金沢大学	大学理事・副学長
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
評議員	渡会 浩志	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授
			計 99 名

INFORMATION

【期間：2021年－2022年】

第43回日本法医学会学術中部地方集会

例年14大学の法医学講座が参加しており、本年はすべて口演で14演題の発表が予定されている。

会期：令和3年10月16日（土）13:00-16:30

会場：金沢大学医学類G棟 第3・4講義室

会長：塚 正彦

主催：金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 法医学

連絡先：TEL 076-265-2223 E-mail legal@med.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学ナノ精密医学・理工学卓越大学院プログラムシンポジウム

キャリアのルールにのる時代から自分だけのキャリアを創る時代へ ～起業からベンチャーという働き方まで～

日時：2021年10月25日（月）18:00～20:00

場所：自然科学本館アカデミックホール

演者：小林 泰良 氏（ジャフコグループ株式会社 産学・ライフサイエンス投資グループ プリンシパル）

連絡先：金沢大学 卓越大学院プログラム推進室 E-mail: takuetsu@adm.kanazawa-u.ac.jp

[代表：華山（金沢大学医薬保健研究域医学系免疫学 E-mail: hanayama@med.kanazawa-u.ac.jp）]

新学術創成研究機構 栄養・代謝研究U－セルバイオノミクスU 異分野融合セミナー

「代謝性肝疾患の分子メカニズムの解明—治療標的を探して」

日時：令和3年12月10日（金）17:00～18:00

場所：医学図書館2階 十全記念スタジオ

演者：松本道宏先生（国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター分子代謝制御研究部 部長）

連絡先：金沢大学 新学術創成研究センター 革新的統合バイオ研究コア 栄養・代謝研究ユニット 井上啓

TEL: 076-265-2841 E-mail: inoue-h@staff.kanazawa-u.ac.jp

第26回日本生殖内分泌学会学術集会

会期：令和4年1月8日（土）～9日（日）

会場：金沢市アートホール

会長：藤原 浩（金沢大学医薬保健研究域医学系産科婦人科学 教授）

事務局：第26回日本生殖内分泌学会学術集会事務局

山崎玲奈 鏡 京介 [担当：橋向]

TEL: (076)265-2425 FAX: (076)234-4266

内容：特別講演（2題）、教育講演（1題）、学術奨励賞候補演題、一般演題（口演）

【開 催 告 知】

2022（令和4年）金沢大学十全医学会総会・学術集会

開催日：6月14日（火）

場 所：金沢大学十全講堂

§ 総会

12:40-13:00

- I. 会長挨拶
- II. 庶務報告
- III. 会計報告
- IV. 編集報告

§ 金沢大学十全医学賞・十全医学奨励賞受賞記念講演

13:00-14:00

第18回 金沢大学十全医学賞

「中枢概日時計及び睡眠覚醒制御回路におけるGABA作動性伝達の機能的役割の解明」

金沢大学医薬保健研究域医学系 統合神経生理学 准教授 前島 隆司 先生

第2回 十全医学奨励賞

「緑内障と概日リズム -眼圧日内変動のメカニズムを探る-」

金沢大学附属病院 眼科 医員 土屋 俊輔 先生

§ 学術集会 『免疫細胞療法』

14:00-17:25

- 講演1. 渡会 浩志 先生（金沢大学医薬保健研究域医学系 幹細胞免疫制御学 教授）
- 講演2. 河本 宏 先生（京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 副所長/再生免疫学分野 教授）
- 講演3. 華山 力成 先生（金沢大学医薬保健研究域医学系 免疫学 教授）
- 講演4. 坂口 志文 先生（大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学 教授）

令和4年度
《 十全医学賞・十全医学奨励賞 》
(応 募 規 程)

目 的 医学の進歩に寄与する顕著な研究を発表し、なお将来の発展を期待しうる優れた若手研究者に対し、賞を与え顕彰することを目的とする。

名 称 第19回 金沢大学十全医学賞
第3回 金沢大学十全医学奨励賞

応募資格 1. 十全医学賞は会員歴5年以上、50歳未満(応募締切時点)とし、教授およびそれに相当する職位の者は除く。
2. 十全医学奨励賞は会員歴3年以上、学位取得5年以内か、40歳未満(応募締切時点)とする但し、両賞への同時応募は不可とする。また、過去に受賞した同じ賞への応募も不可とするが、奨励賞に受賞して、2年以上経過後に医学賞に応募することは可能である。

応募締切 令和4年8月1日(月) 必着

提出書類 1. 応募申込書をHPからダウンロードし、必要事項を記載後、E-mailにて事務局に提出をする。
(1) 関連研究業績について
1) 過去5年間で申請者が発表した論文、著書のうち、本研究に関する重要な論文名を10件選定する。なお、論文は掲載が決定しているものに限る。
2) 記載は現在から順に発表年次を過去にさかのぼって、通し番号を付ける。
3) 記載する発表論文については、著者名、論文名、掲載誌名、掲載誌のインパクトファクター、巻(号)、ページ、掲載年(西暦)を記載する。(添付した別冊の番号に○印をつける)
4) 著者名が多数にわたる場合は、主な著者名を3名程度記入(申請者にはアンダーラインを付す)し、以下を省略する。省略した場合は、申請者が掲載されている順番及び員数名を記入する。
例) 申請者名 1, ○○○, …… 他7名
○○○, 申請者名 2, ○○○, …… 他9名
(2) 研究の概要を2000字以内にまとめて記載する。
2. 関連研究の別冊5編(authorとして名前が入っているオリジナル1部、そのコピー7部)の論文を提出する。

選考方法 1. 会長の委任による選考委員会(会長が委員長となり研究科長、医学類長、がん進展制御研究所所長を含む数名を会長が任命する)を設置し、選考委員会の議を経て受賞者を決定する。
2. 十全医学賞、十全医学奨励賞受賞は原則1名ずつとするが、選考委員会での審査の結果、該当者なしという場合もある。

表彰・発表 1. 受賞者は翌年に受賞記念講演を行うこととし、本会会長より表彰し、副賞を贈呈する。
十全医学賞 受賞楯と賞金20万円 十全医学奨励賞 受賞楯と賞金10万円
2. 当該年度十全医学会雑誌に受賞研究に関する総説を掲載する。

※ 受賞後であっても虚偽の事実や本要項違反行為が発覚した場合は、受賞を取り消し、賞金の返還を求める場合があります。

申請・提出先

金沢大学十全医学会(十全医学賞申請)
〒920-8640 金沢市宝町13-1 (<http://juzen-igaku.w3.kanazawa-u.ac.jp>)
TEL:076-265-2131 FAX:076-234-4208 E-mail:kenkyu@adm.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学

十全医学会雑誌

JOURNAL OF THE JUZEN MEDICAL SOCIETY

VOL. 130, 2021

(通刊 869~871号)

金沢大学十全医学会

The Juzen Medical Society

Kanazawa University

130 卷 内 容

2021

〔巻頭言〕

藤原 浩	： 垣根を越えた視点から……………	1
西山 正章	： ここだけの話……………	33
本多 政夫	： 新型コロナウイルス感染症対策 米国と日本の違いについて思うこと……………	93

〔原 著〕

Quynh Thi Nguyen, Azumi Ishizaki, Xiuqiong Bi, Hiroshi Ichimura	： Serial changes of hepatitis C core antigen levels in people who inject drugs in Haiphong, Northern Vietnam……………	94
---	---	----

〔総 説〕

川野 充弘	： IgG4関連疾患 -疾患概念の確立から病態生理まで-……………	2
藤永 由佳子	： ボツリヌス神経毒素複合体:毒性発現機構とその応用……………	9
阿松 翔	： 乳児ボツリヌス症と乳幼児突然死症候群……………	14
三輪 高喜	： 嗅覚の加齢変化と生活, 生命への影響……………	34
笠原 寿郎	： 新型コロナウイルス感染症-呼吸器感染症を中心に-……………	39
飯野 賢治	： A型急性大動脈解離に対するFrozen elephant trunkを用いた弓部大動脈置換術……………	45
高田 泰史, 中瀬 順介, 土屋 弘行	： スポーツによる全身骨格筋活動を ポジトロン断層撮影法 (PET) で評価する試み……………	51
前島 隆司	： 中枢概日時計及び睡眠覚醒制御回路におけるGABA作動性伝達の 機能的役割の解明……………	103
土屋 俊輔	： 緑内障と概日リズム -眼圧日内変動のメカニズムを探る-……………	109
杉本 寿史	： 人工聴覚器の医療最前線……………	112
鈴木 史彦	： オーラルフレイルと全身の健康状態との関係……………	118

〔研究紹介〕

稲寺 秀邦	： 富山大学における公衆衛生活動……………	19
村上 英樹	： 脊椎悪性腫瘍に対する腫瘍脊椎骨全摘術 (TES)……………	21
和田 泰三	： 小児の免疫炎症性疾患の早期診断と病態評価に関する研究……………	25
上木 耕一郎	： 歯科口腔外科領域研究の独自性……………	57
松下 貴史	： 全身性強皮症とB細胞……………	60
兼 氏 歩	： 人工股関節インプラントの成績向上を目指したバイオメカニクス研究……………	63
上野 琢郎	： 人工股関節全置換術におけるIliopsoas impingementのrisk factorの評価……………	67
奥村 健一朗	： Gd-Eob-DTPA投与急性期に発生する呼吸乱れは薬理作用 (副作用) の 一種で脳に作用する……………	69
渡会 浩志	： 自然T細胞の新しい展開……………	122
菊 知 充	： 発達障害の先進的脳画像研究……………	125

〔博士課程優秀論文〕

Liu Chuyan：	Dscam1はショウジョウバエの脳において姉妹細胞間の細胞系譜依存的反発を介してカラム構造を構築する……………	128
Kok Sau Yee：	悪性サブクローンによる線維性ニッチ形成を介した遺伝的に多様な細胞集団の転移誘導機構……………	133
水 牧 裕 希：	再生不良性貧血患者において高頻度に認める HLA クラス I アレル exon1 における機能喪失型変異……………	136

〔修士課程優秀論文〕

高 田 康 平：	院外心停止発症時に観察される異常運動の特徴および予後との関連……………	73
亀 谷 匠 郁：	高等哺乳動物の脳における脳脊髄液の浸透様式……………	77

〔学会開催報告〕

水 本 泰 成：	第37回石川県臨床細胞学会学術集会 ……………	28
稲 寺 秀 邦：	第91回日本衛生学会学術総会（富山）開催報告 ……………	29
市 村 宏：	第18回日本予防医学学術総会 ……………	141
倉 知 慎：	金沢大学十全医学会 第3回学術交流会……………	142

CONTENTS OF VOLUME 130, 2021

Hiroshi Fujiwara :	From an interdisciplinary viewpoint	1
Masaaki Nishiyama :	It's just between us	33
Masao Honda :	Prevention of the spread of COVID-19. Thinking about the different strategies of U.S.A. and Japan	93
[Reviews]		
Mitsuhiro Kawano :	IgG4-related disease -from the establishment of disease concept to pathophysiology-	2
Yukako Fujinaga :	Botulinum neurotoxin complex: Mechanisms of action and practical applications	9
Sho Amatsu :	Infant botulism and sudden infant death syndrome	14
Hidekuni Inadera :	Public Health Activities in Toyama	19
Hideki Murakami :	Total en bloc spondylectomy for malignant spine tumor	21
Taizo Wada :	Diagnostic approach and pathophysiology of pediatric inflammatory diseases	25
Yasunari Mizumoto :	The 37th Annual Meeting of the Ishikawa society of Clinical Cytology	28
Hidekuni Inadera :	The 91st Annual Meeting of the Japanese Society of Hygiene	29
Takaki Miwa :	Impacts of age-related changes of olfactory function on human life	34
Kazuo Kasahara :	COVID-19 focusing on respiratory infectious	39
Kenji Iino :	Total arch replacement and frozen elephant trunk for acute type A aortic dissection	45
Yasushi Takata, Junsuke Nakase, Hiroyuki Tsuchiya :	Evaluating whole body skeletal muscle activity during exercise by positron emission tomography (PET)	51
Koichiro Ueki :	Identity of dental, oral and maxillofacial surgery research	57
Takashi Matsushita :	Systemic Sclerosis and B cell	60
Ayumi Kaneuji :	Biomechanics research for implants of total hip arthroplasty to improve long-term outcomes	63
Takuro Ueno :	Risk factors for iliopsoas impingement after total hip arthroplasty	67
Kenichiro Okumura :	Respiratory motion artifact in the acute phase after Gd-EOB-DTPA administration is a pharmacological action that acts on the brain	69
Kohei Takada :	Characteristic of seizure-like activities at the onset of out-of-hospital cardiac arrest and their association with clinical outcomes	73
Narufumi Kameya :	Penetration pattern of cerebrospinal fluid in the cerebrum of the higher mammal	77
Quynh Thi Nguyen, Azumi Ishizaki, Xiuqiong Bi, Hiroshi Ichimura :	Serial changes of hepatitis C core antigen levels in people who inject drugs in Haiphong, Northern Vietnam	94

Takashi Maejima :	Elucidation of the functional role of GABAergic transmission in the central circadian clock and sleep-wake control.	103
Shunsuke Tsuchiya :	Glaucoma and Circadian Rhythm -exploration into the mechanism of intraocular pressure rhythm-	109
Hisashi Sugimoto :	Front line of hearing implants	112
Fumihiko Suzuki :	Relationship between oral frailty and general health condition	118
Hiroshi Watarai :	New aspects and development of innate type T cells.....	122
Mitsuru Kikuchi :	Advanced Brain Imaging for Developmental Disorders	125
Liu Chuyan :	Dscam1 establishes the columnar units through lineage-dependent repulsion between sister neurons in the fly brain	128
Kok Sau Yee :	Malignant subclone drives metastasis of genetically and phenotypically heterogenous cell clusters through fibrotic niche generation	133
Hiroki Mizumaki :	A frequent nonsense mutation in exon 1 across certain HLA-A and -B alleles in leukocytes of patients with acquired aplastic anemia	136
Hiroshi Ichimura :	The 18th Annual Meeting of the Japanese Society of Preventive Medicine	141
Makoto Kurachi :	3th Academic Networking Meeting	142

CONTENTS

Masao Honda :	Prevention of the spread of COVID-19. Thinking about the different strategies of U.S.A. and Japan	93
〔Reviews〕		
Quynh Thi Nguyen, Azumi Ishizaki, Xiuqiong Bi, Hiroshi Ichimura :	Serial changes of hepatitis C core antigen levels in people who inject drugs in Haiphong, Northern Vietnam	94
Takashi Maejima :	Elucidation of the functional role of GABAergic transmission in the central circadian clock and sleep-wake control.	103
Shunsuke Tsuchiya :	Glaucoma and Circadian Rhythm -exploration into the mechanism of intraocular pressure rhythm-	109
Hisashi Sugimoto :	Front line of hearing implants	112
Fumihiko Suzuki :	Relationship between oral frailty and general health condition	118
Hiroshi Watarai :	New aspects and development of innate type T cells.....	122
Mitsuru Kikuchi :	Advanced Brain Imaging for Developmental Disorders	125
Liu Chuyan :	Dscam1 establishes the columnar units through lineage-dependent repulsion between sister neurons in the fly brain	128
Kok Sau Yee :	Malignant subclone drives metastasis of genetically and phenotypically heterogenous cell clusters through fibrotic niche generation	133
Hiroki Mizumaki :	A frequent nonsense mutation in exon 1 across certain HLA-A and -B alleles in leukocytes of patients with acquired aplastic anemia	136
Hiroshi Ichimura :	The 18th Annual Meeting of the Japanese Society of Preventive Medicine	141
Makoto Kurachi :	3th Academic Networking Meeting	142

複写をご希望の方へ
金沢大学十全医学会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写センター((社)学術著作権協会が社内利用目的の複写に関する権利を再委託している団体)と包括複写許諾契約を締結している場合にあつては、その必要はございません(社外頒布目的の複写については、許諾が必要です)。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会
〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル3F
FAX : 03-3475-5619 E-mail : info@jaacc.jp

複写以外の許諾(著作権の引用、転載、翻訳等)に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。
直接、金沢大学十全医学会へお問い合わせ下さい。

問い合わせ先 金沢大学十全医学会
TEL : 076-265-2131 FAX : 076-234-4208
E-mail : kenkyu@adm.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学十全医学会編集委員
吉崎智一(委員長), 安藤 仁, 絹谷清剛, 高橋智聡, 中田光俊

令和3年12月発行
(日本出版協会会員番号 B111010)

編集者・発行者 吉崎 智 一
発行所 金沢大学十全医学会
〒920-8640
石川県金沢市宝町13-1
TEL:(076)265-2131 FAX:(076)234-4208