

## 令和2年度学術研究動向等に関する調査研究 報告概要(医歯薬学専門調査班)

### 研究期間延長(新型コロナ対応)分

#### 医歯薬学に関する学術研究動向及び学術振興方策 —心身医学とその周辺の境界領域における新たな潮流と展開—

福土 審(東北大学大学院医学系研究科・教授)

国内外の心身医学ならびにその周辺領域の学術会合に参加し、あるいは国内外の学術機関からの情報とその動向を分析した。具体的には、国際組織 Rome 財団 Rome V 委員会内臓痛委員会副委員長、Rome 財団国際 Liaison 委員会、Rome 財団国際疫学委員会、Rome 財団 overlap 委員会に参加し、代表的な心身医学領域の疾患群である機能的消化管障害の研究動向を分析した。また、米国 University of North Carolina、University of California at Los Angeles、英国 University of London、ベルギーCatholic University of Leuven と交流して情報を収集した。更に、米国 National Library of Medicine、National Institutes of Health、Web of Science などのデータベースを利用し、公刊論文の調査・解析を実施した。調査は研究協力者、大学院生等による資料収集整理、実験検体の腸内細菌解析とデータベースとの照合、調査には日本学術振興会海外研究連絡センター、科学技術・学術政策研究所との連携協力による情報収集を含んだ。心身医学ならびにその周辺領域の国内外の研究者と意見交換を行い、学術研究動向に関する情報収集を実施した。海外からの研究者は積極的に招聘し、国際シンポジウム、セミナー、講演会等を企画・開催した。具体的には、2022年3月に米国 Weill Cornell 医科大学の Eamonn Quigley 教授を第4回機能的腸疾患研究会に招聘し、ストレス・脳腸相関・腸内細菌に関する講演会を開催し、講演会を通して心身医学ならびにその周辺領域の国際的動向に関する情報を収集した。心身医学を介して、わが国の医歯薬学が世界を先導し得る学術領域の方向を示すことが可能になる。

#### 免疫学、膠原病およびアレルギー内科学関連分野に関する学術研究動向

#### —免疫学を基盤とした学際研究の新たな潮流—

石井 直人(東北大学大学院医学系研究科・教授)

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)パンデミックの発生により、感染症学および免疫学が脚光を浴びている。近年の免疫学では、遺伝子改変技術を駆使して遺伝子改変動物作成し、均一の遺伝背景を有する小数の個体を用いた解析研究が主流であったが、COVID-19パンデミックにより、一細胞解析などの最新解析技術を用いたヒト生体防御応答の解析やビッグデータ解析手法を用いた感染症学研究などが世界中で一斉に行われ、多様な遺伝背景を有するヒト集団におけるヒト生体防御機構の精細が明らかにされ始めた。すなわち免疫学や感染症学の潮流がヒト免疫学およびヒト感染症学に急激にシフトした。このような世界の潮流の中で、基礎医学分野では世界をリードしてきた我が国はそのプレゼンスを十分に示せてはいない。その理由として、我が国の医学・生命科学研究において、ヒトを対象とした研究の重要性が十分に認識されてこなかったことや、動物実験研究などに偏重しヒトを対象とした研究を十分に遂行していなかったためにヒト研究を実施しやすい制度や環境が整っていなかったことなどが考えられる。今後の我が国の医学・生命科学研究ではヒトを対象とした研究をより重視し、それを遂行しやすい制度と環境を整備する必要があると思われる。

技術開発においては、2000年代前半に開発された分子修飾 mRNA が、新型コロナウイルス mRNA ワクチンとして実用化され、予想を遙かに超える有効性が証明された。本技術は他のウイルスに対するワクチンやがんワクチンにも応用可能であり、医療のブレイクスルーとなりうる技術革新である。

# 令和2年度学術研究動向等に関する調査研究 報告概要(医歯薬学専門調査班)

## 研究期間延長(新型コロナ対応)分

**常態系口腔科学関連(形態形成)分野に関する学術研究動向 -常態系口腔科学(頭蓋顎顔面形態形成)関連分野に関する学術研究動向-形態形成の分子メカニズムに関連した力学的要因と定量化についての新たな研究展開-**

井関 祥子(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・教授)

形態形成研究は、細胞集団によって組織が3次元的に構築される過程であり、近年は、この過程、および形態形成終了後の構造を定量的に解析して、正常と異常、系統間の差などを理解する研究が導入され、研究領域の活性化につながっていると考えられる。

メカノトランスダクション(機械的刺激を生化学的シグナルに変換すること)が細胞動態に影響を与えて形態形成に深く関与する。影響を受ける細胞動態は、大きく分けて内因性機械刺激と外因性機械刺激に区別して考えられている。前者が細胞の形態変化を起し、組織の形態変化を起すことで形態形成が起きる。細胞の形態変化は細胞体積の変化、細胞脱出、隣接細胞変化、細胞移動や細胞死によって引き起こされる。このような細胞動態は、細胞のintercalationや細胞増殖による張力の発生、細胞の方向性を持った収縮など、ここ20年ほどの細胞生物学で精力的に研究されてきた現象の組み合わせと考えられ、分子生物学的に解明されたことが形態形成研究に応用できる可能性が大きくなっている。外因性の機会刺激については、細胞外基質が大きな役割を果たし、細胞外基質は細胞によって分泌されるものであるが、その固さによって細胞移動に影響を受け、durotaxisと呼ばれる。細胞外基質は機械的刺激だけでなく、特異的な細胞外基質と相互作用する細胞表面分子との関連性もあって複雑である。さらには組織内での液体の動きによる圧(垂直応力やずり応力)や静水圧が関連することも明らかにされてきている。このように2種類の機械的刺激の関連について分子レベルでの解明に進むことが期待される。

特にここ数年は心臓を含めた循環器の形態形成の研究が盛んであるが、血液循環による圧の遺伝子発現への影響などにも関心が高まっている。

**薬系分析および物理化学関連分野に関する学術研究動向**

濱瀬 健司(九州大学大学院薬学研究院・教授)

-薬系分析および物理化学関連分野に関する最先端研究の調査および学術研究動向調査-

医歯薬学領域における「薬系分析および物理化学関連分野」を中心として、物理系薬学周辺分野における2020年度のトレンド、研究分野、研究内容、重要性の変遷などを各種学会への参加、情報収集などを通して調査した。また、分離分析の高性能化、キラルアミノ酸の分析と実用展開について国内外の最新の研究例や注目すべき研究例などを調査した。

具体的には、当該領域をカバーする国内外の学会として、第31回クロマトグラフィー科学会議(2020年11月18日~20日、静岡市)に参加し、研究動向の調査を行った。本来は多数の学会に参加予定であったが、2020年度はコロナ禍により多くの学会が延期・中止されたため、学会としては本学会のみの参加となった。薬系分析並びに物理化学関連分野としては、液相・気相における化学分離と質量分離の組み合わせ、高度分子認識基材による分離を組み合わせることにより、分離分析の高機能化が進んでいることが特筆される。また、アミノ酸を始めとするメタボロミクス研究の進展やAIの分離分析への導入が進んでいることも注目される。

また、物理系薬学周辺分野における国内外の最新の研究例や注目すべき研究例などを調査し、併せて若手研究者の育成に関する実態・動向などに関するヒアリングを行った。具体的には、北里大学、静岡理工科大学、医薬基盤研究所、京都大学、国立国際医療研究センター、静岡県立大学、北海道大学、鈴鹿医療科学大学、弘前大学、豊橋技術科学大学、慶應大学、沖縄科学技術大学院大学などを訪問し、情報収集、意見交換を行った。その結果、クロマトグラフィー分野では微小流路の構築と制御、高機能性化合物を用いる分析感度の向上、微粒子化・多機能粒子を用いる分離能向上、複数の分離モードの組み合わせなどを用いる高性能分離分析法の開発が領域を牽引していると考えられた。また、キラルアミノ酸の分析と実用展開については、様々な

## 令和2年度学術研究動向等に関する調査研究 報告概要(医歯薬学専門調査班) 研究期間延長(新型コロナ対応)分

キラルアミノ酸の生理的意義が解明されつつあることが認識された。様々な食品機能や組織発生の関連についても研究が進んでおり、日本の伝統産業である発酵におけるキラルアミノ酸の生成などにも注目が集まっている。また、哺乳類体内における含量制御機構や診断における価値探索が進展していることも十分に感じられた。これらの実用展開には分析法の高性能化が大きく寄与していることが特筆される。また、若手の育成などについては、コロナ禍で海外経験を積むことが難しくなっている状況が感じられ、社会活動の早期の正常化が強く期待された。

### 医化学分野に関する学術研究動向—脂質生物学研究の新たな潮流—

横溝 岳彦(順天堂大学大学院医学研究科・教授)

脂質は水への溶解度が低い、タンパク質や核酸などの水溶性分子とは異なる取り扱いが必要である。また、遺伝子に直接コードされていないため、遺伝子工学の手法を直接利用することができないなど、脂質生物学には研究手法の制約が多かったが、質量分析計の高感度化によって、従来よりもはるかに多数の分子種や微量脂質の定性・定量解析が可能になっている。臓器や血液サンプルから得られる脂質分子種の数は数千から時に万のオーダーに達し、高度なデータ解析が必要とされる一方で、網羅的解析を行うための各分子のタグ付けとデータベース化は依然として行われておらず、網羅的脂質解析を行うことが困難な状況が続いている。バイオインフォマティクスの脂質生物学への参画が望まれる。組織切片上における脂質分子の局在観察を可能とした質量顕微鏡も、感度と解像度が向上しつつあるが、現時点で局在の観察が可能なのは、細胞膜リン脂質やセラミドなど、細胞膜内に存在し、比較的量が多い脂質に限られており、細胞質や細胞外に存在する脂質メディエーター、遊離脂肪酸、コレステロールなど、固定が困難な脂質の局在解析は依然として行えていない。また、局在の観察が可能な脂質に関しても、その解像度は臓器レベルにとどまっている。

質量分析系の高感度化には目を見張るものがあるが、脂

質の分離法そのものには近年、大きな進歩がなかった。近年、二酸化炭素を用いた「超臨界クロマトグラフィー」という分離法が開発され、脂質の分離・解析法として応用が始まっている。

生理活性脂質の分野では、Specialized Pro-resolving Mediators (SPM)と総称される分子群が注目されている。過去の疫学的研究から、魚油に豊富に含まれる $\omega$ 3系列の脂肪酸に、動脈硬化や心筋梗塞の発症を抑える、抗炎症作用が存在することが知られていたが、その分子的な裏付けは必ずしも明確では無かった。食事から摂取された $\omega$ 3系列の脂肪酸が、生体内の複数の酸化酵素によって酸化反応を受けて産生される Resolvin や Protectin などに分類される SPM が、主としてマクロファージによる異物や死細胞の除去を促進することで、積極的に炎症を消退させることが提唱されている。

### 神経内科学分野に関する学術研究動向—神経内科学・神経科学の新たな潮流と展開

桑原 聡(千葉大学大学院医学研究院・教授)

令和2年度の臨床神経学関連の国際学会は全てウェブ(Virtual)で行われ(米国神経学会:4月、国際末梢神経学会:6月、アジア臨床神経生理学会:5月)、国内学会のほとんどはウェブと会場のハイブリッドで開催された(日本神経学会:5月、神経治療学会:11月、臨床神経生理学会:11月)。これらにおいて学術動向に関する情報を収集した。企画シンポジウムは例年通りに企画されており特に米国では若手指導を行う中堅の研究者・臨床医を対象としたリーダーシップ研修・コーチングスキルアップ研修が年々かなりの勢いで増えており、中堅が若手を指導する際のスキル向上を目的とした企画が重視されてきていると思われる。

学術面では遺伝性神経疾患における遺伝子・核酸治療において次々に新規治療技術が開発されてトレンドとなっている。遺伝子異常(点変異など)による神経疾患に対して、アンチセンス核酸やRNA干渉により生理的蛋白合成を促進し、神経細胞死・筋細胞死を抑制する画期的治療であ

## 令和2年度学術研究動向等に関する調査研究 報告概要(医歯薬学専門調査班) 研究期間延長(新型コロナ対応)分

り、この研究の方向性は国際的に飛躍的に拡大している。脊髄性筋萎縮症の SMN2 m RNA 前駆体に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド療法、遺伝性 ATTR アミロイドーシスにおける変異 TTR 遺伝子に対する RNA 干渉は疾患の進行を阻止することに成功しており、今後の遺伝性神経疾患研究の中核となると思われる。

また神経免疫疾患に対するサイトカイン・補体を標的とする新たな免疫調節治療の進歩も著しいものと思われた。補体は抗体介在性神経疾患における組織障害の最終エフェクターであることが認識され、補体 C5 に対するモノクローナル抗体製剤が重症筋無力症、視神経脊髄炎に対してすでに承認され、著明な臨床効果をもたらしている。IL-6 は B 細胞から自己抗体を賛成する形質芽細胞への分化を促進するため、IL-6 に対する抗体療法が開発された。このように疾患の病態カスケードに分子標的で介入する治療法開発が免疫性疾患において大きなトレンドになっている。

### 小児科分野に関する学術研究動向-小児科学と遺伝学を中心とした基礎科学との境界領域における新たな展開-

齋藤 伸治 (名古屋市立大学大学院医学研究科・教授)

小児科領域における学術研究動向について国内外の学会・学術集会への参加および、各分野の専門家のセミナーを通して解析、検討を行った。

我が国での 2021 年に発表された研究でも危急的新生児を対象としたエキソーム解析の陽性率は 48%に及び、さらにそのうち 49%は治療方針に直接影響する。このように、危急的な小児医療の場面において迅速なエキソーム解析は極めて重要である。既に欧米では企業により 48 時間以内に結果を返す試みも行われている。我が国におけるエキソーム解析に代表される網羅的遺伝子解析・ゲノム解析はがんゲノムの一部のみしか臨床実装されていない。研究における有用性が明らかだけに、臨床実装への努力が重要である。

新型コロナウイルス感染症により小児医療は大きく変貌した。他の感染症の減少による医療供給の問題、発達期

にある小児の心の健康問題など解決しなければならない課題は多い。しかし、全国の大学小児科教授に対する調査では、どこでも十分に変化に対応できていないことが明らかになった。新型コロナウイルス感染症を重要な機会として、これからの小児医療の持続可能性を考えていくことが重要である。

### 臨床看護学分野に関する学術研究動向-データ駆動型研究と人工知能 (AI)

正木 治恵 (千葉大学大学院看護学研究院・教授)

2017 年に JST 研究開発戦略センターより出された研究開発の俯瞰報告書において、今後推進すべき方向性として、データ駆動型の研究開発の推進および研究プラットフォーム、社会システムの整備が謳われ、看護・介護領域においても、急速に医療ビッグデータの利活用が始まっている。福祉立国のスウェーデンでは、既に行政が企業との共同開発を通して、IoT 機器類を活用したケアを推進している。日本においても、先駆的な介護施設で積極的に福祉機器や介護ロボット等を活用し、ケア実践のパラダイスシフトを起している。このように IoT 機器類を活用したケア実践は世界的潮流となっており、その定量データは蓄積される環境にあるといえよう。しかし、デジタル・トランスフォーメーション (DX) は既存の業務の効率性の向上を目指す取組が中心で、データの利活用による新たなケアモデルの創出に向けたデータ駆動型研究として発展していく道筋は明確にはなっていない。

看護・介護領域のビッグデータの収集は行政や大規模組織に先導されて急速に社会システム化されているが、それらのデータの質管理、定量データをその背景となる状況を踏まえて正しく意味づけること、新たなケア実践の効果を検証していくこと、更にそれらのデータをケア実践に活用できる人材の育成など、様々な課題がある。これらの課題に取り組むには、多様な専門性を踏まえた学術研究が求められる。臨床看護領域でデータを利活用するには、学際チームによる研究が欠かせない。その研究は緒に就いたばかりといえ、更なる研究の蓄積が必要である。ケア実践領域

## 令和2年度学術研究動向等に関する調査研究 報告概要(医歯薬学専門調査班) 研究期間延長(新型コロナ対応)分

における AI の開発研究についても、臨床現場の看護・介護実践者と学際的研究者チームによる共同研究が期待される。

### 血液および腫瘍内科学関連分野に関する学術研究動向 ー発がん機構の新たな潮流ー

松岡 雅雄（熊本大学大学院生命科学研究部・教授）

血液腫瘍の治療においても免疫を基盤とした治療法が著しい発展を見せている。HTLV-1 は感染によって引き起こされる成人 T 細胞白血病 (ATL) もウイルスが原因となっているため免疫応答が発症・治療のキーポイントとなっている。免疫チェックポイント阻害薬、腫瘍ワクチン、抗 CCR4 抗体を使った治療による免疫賦活作用の詳細が今後の治療法開発にとっても重要になることが予想される。その一方、免疫チェックポイント阻害薬により ATL の増悪も報告されており、そのメカニズム解明も重要である。血液学会、癌学会、HTLV-1 学会等に参加して研究者と情報交換を行い、動向を調査した。

### 生理学関連分野に関する学術研究動向 ー膜タンパク質分子構造の解明からの新展開ー

岡村 康司（大阪大学大学院医学系研究科・教授）

高血圧、てんかん、統合失調症、疼痛などの病態を制御する創薬上の重要な対象であるイオンチャネルや受容体を始めとする膜機能素子は、ここ 10 年で構造生物学の目覚ましい発展により分子構造や制御機構について原子レベルでの深い理解が可能になる一方、詳細な分子構造の知見から個体機能や病態の理解に繋げるための戦略が必要となってきた。そこで本年度は、分子構造とともに、臓器の仕組みや病態の理解にどのように繋げるかの新たな研究動向について調査を行った。トップジャーナルに発表される論文を調査するとともに、コロナ禍で中止や延期になった会議が多い中、オンラインでの国際会議などに積極的に参加して情報を集めた。既に遺伝子が同定されてきたイオ

ンチャネルや受容体の構造が、低温電子顕微鏡 (cryoEM) による単粒子解析法により、新規の構造が次々に明らかにされており、なかには長年不明であった酸味受容体など、数年前の遺伝子の同定から短期間でタンパク質構造決定がなされるなど、分子構造の解析に要する時間が短くなっている状況が見うけられた。一方、臓器の仕組みや病態については、トランスクリプトーム解析、BioID、一分子 FRET 解析などの手法により、複数のタンパク質間の連関や動態の理解が進みつつある状況が浮き彫りになった。また中期的な変遷を理解するため、過去 30 年の Nature に発表された論文から「イオンチャネル、受容体」関連の計 601 の論文を対象に平均著者数、参画研究機関数について調査を行った。平均著者数は 1990 年代には 4 名程度であったが、ここ数年は 10 名近くに増えており、また研究に参画したラボの数も 1 もしくは 2 であった 1990 年代に比べ、最近 10 年間は 3 以上になっており、マルチディシプリンでの研究へと推移していることが浮き彫りになった。

### 生殖再生医学分野に関する学術研究動向

小川 毅彦（横浜市立大学大学院医学研究科・教授）

生殖医療は 1992 年の顕微授精法の開発とその後の急速な普及により、この 30 年程の間に急激な変貌を遂げた。また、生殖細胞に関する基礎研究の進展は目覚ましく、ゲノム編集技術の進歩とあいまって、生殖細胞や受精卵/初期胚での遺伝子改変が格段に容易になってきた。よって技術的にはヒト生殖細胞やヒト受精卵にもそれらが応用できる段階にきている。それゆえに、倫理的観点や社会において受容されるかどうかという観点から、生殖細胞研究や生殖細胞関連の再生医学研究に対しては慎重意見も少なくない。しかし、ヒト胚/ヒト発生の基礎研究は、人類にとって自らを知るという重要な研究テーマであり、ゲノム科学等々と相補的に達成されるその成果は人類の知と幸福に寄与するものである。

生殖学、発生工学、ゲノム編集技術、再生医学といった研究領域は過去 40 年超にわたって発展してきた。特に、1980 年代のトランスジェニックマウス、1990 年代のノック

## 令和2年度学術研究動向等に関する調査研究 報告概要(医歯薬学専門調査班) 研究期間延長(新型コロナ対応)分

アウトマウスの手法によりマウス個体での遺伝子機能解析が可能になったことが、生物学・医学に果たした貢献は計り知れない。個体発生を遺伝子操作にて制御する発生工学の技術をそのままヒトに応用できないことは自明であるが、生物学研究における有用性は歴史が示すところである。

その後の iPS 細胞の発明と CRISPR Cas9 によるゲノム編集技術の開発を受けて、発生工学技術はヒト生殖細胞やヒト胚にも応用が可能となっている。近年の生物学はマウス等の実験動物からヒト細胞、ヒト組織、そしてヒトオルガノイドに大きくシフトしている状況にあり、生殖再生医学研究においてもその流れは確実である。

そのような中で、この研究領域での日本人研究者の活躍が目覚ましい。マウスでの発生工学は欧米の研究者たちが1980年代から1990年代にかけて築き、けん引してきた。だが、およそ20年前からの生殖細胞研究においては日本人研究者の貢献が格段に大きくなっている。山中教授の iPS 細胞は別格であるが、それ以外にも複数の研究者がこれらの成果を出しており、世界的にも評価されている。今後この領域の基礎研究は進展すると思われ、日本のお家芸的研究領域になる可能性が高い。

### 常態系口腔科学関連分野に関する学術研究動向—生命科学に変革をもたらす新たな潮流との接触・融合からの展開

久保田 聡(岡山大学学術研究院医歯薬学域・教授)

本年度は医学生命科学における学術研究の動向を探るため、日本分子生物学会取り上げられている研究トピックを分析し18のキーワードを得た。さらに同様の分析を雑誌「実験医学」について行い7つを得た。両群に共通する要素は3つ、老化、イメージングと相分離であった。続いて口歯科基礎医学会に対して同様の分析を行い7つのキーワードを抽出したが、そこには「老化」「イメージング」が含まれていた。したがって老化、イメージングは口腔科学の分野に十分浸透していることがわかる。これに対して「相分離」は無視され抄録集にも一度たりとも登場しなかつ

た。分子生物学会とのみ共通するキーワードとしてはウイルスと多臓器連関が抽出され、後者については腸内細菌叢も視野に入れた新たな研究の潮流を確認できた。これに加えて、比較発生的視点から歯の発生過程を眺め直し、新しい手法で歯を再生しようという研究が目をつけた。このような学際的広がりを持つ研究の発展を期待する。

さらに上記キーワードに関して7種の国際学術専門誌を対象に、同年同雑誌に出版された関連論文数をすべての文献数で除し、各雑誌に占めるパーセンテージを算出した。そしてこの数値と Impact Factor との連関を線形回帰分析で検証した。Impact factor と科学的重要性に相関があるならば、掲載パーセンテージと Impact factor の相関は、当該トピックが科学的に重要であり推進すべき研究分野であることを示す。結果、老化研究は必ずしも質の高い研究を生み出しているわけではないが、口腔科学にも十分浸透していることを確認した。対照的に「相分離」については極めて高い決定値が出ておりその重要性を裏付ける一方、口腔科学専門誌における掲載率はゼロで全く浸透していないことが浮き彫りになった。また「クロマチン」研究の重要性は確認できた一方、口腔科学専門誌における関連論文掲載率はやや低く、イメージングという研究手法が必ずしも優れた研究成果を生んでいるとは限らないことが明らかになった。逆に一細胞解析については、高い決定係数がその重要性を支持し、口腔科学へもよく浸透しており、当該領域の研究者もすでにこの新たな研究手法に取り入れていることが明らかになった。以上より、差し当たって「相分離生物学」を口腔科学関連研究者に広く紹介し、新たな展開を引き出すことが必要と考えられる。

### 「産婦人科分野に関する学術研究動向～少子化問題に貢献する生殖医学の展望」

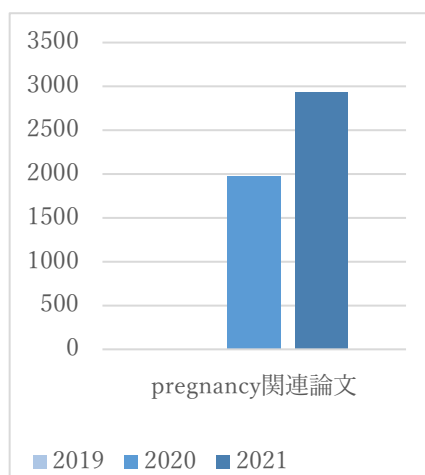
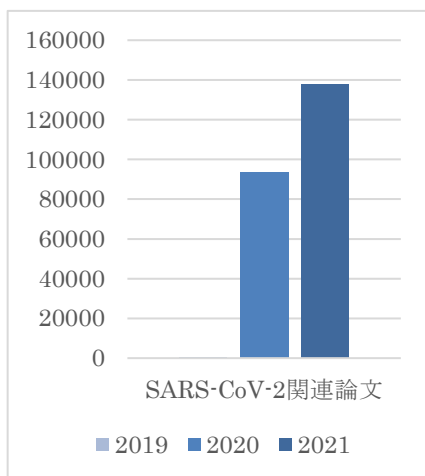
杉浦 真弓(名古屋市立大学大学院医学研究科・教授)

2019年12月に新型コロナウイルス感染症患者が世界で初めて報告され、2020年1月には日本でも認められ、世界的なパンデミックに発展した。SARS-CoV-2 関連論文は、2019年304編に対し、2020年93,279編、2021年137,765編

## 令和2年度学術研究動向等に関する調査研究 報告概要(医歯薬学専門調査班) 研究期間延長(新型コロナ対応)分

と急増し、そのうち pregnancy 関連も 2019 年 3 編、2020 年 1,975 編、2021 年 2,932 編と増加した。

新型コロナウイルス合併妊娠では、妊婦は重症化し、胎盤感染の影響により早産、死産が増加し、これらの影響はウイルスの型によって異なることがわかってきた。パンデミック当初は、医療従事者への感染防御のために帝王切開が選択されてきたが、最近では、症例によっては経膈分娩が行われている。また、SARS-CoV-2 感染妊婦から児への感染は母児感染、新生児期感染あわせて 1.8%と報告されている。母体が重篤であるほど、感染率は高く、死産、新生児死亡も増加する。妊娠中のワクチン投与は安全で効果的であることもわかってきたため、ワクチン投与が推奨される。海外渡航は制限され、すべての学会が対面中止となり、WEB による講演が急速に導入された。対面による質疑応答のメリットは代えがたいとしても、WEB による移動時間短縮、反復して聴取可能である点、on demand のため育児、介護中にある研究者の利便性など、WEB のメリットは明らかであり、今後もハイブリッド学会は継続される見通しである。



### 代謝および内分泌学分野に係る学術研究動向—糖尿病学および内分泌学研究の新たな潮流—

綿田 裕孝 (順天堂大学大学院医学研究科・教授)

#### 1) COVID-19 と代謝疾患

2020 年度は COVID-19 のパンデミックを受けて代謝疾患、特に糖尿病と肥満と COVID-19 感染症に関する論文の発表数が急増し、また、日本糖尿病学会、American Diabetes Association の年次学術集会に関してもこれに関するシンポジウムが組まれた。

数々の研究の結果、糖尿病患者と肥満患者で COVID-19 の発症率が上がるということはないが、糖尿病患者と肥満患者が COVID-19 に感染すると重症化率が上がるということが確認された。

この疫学的データから、糖尿病患者や肥満患者では COVID-19 に対する免疫反応に異常がある可能性があると考えられ、多数の研究が行われた。現在までに健常者と糖尿病患者や肥満患者で明確に COVID-19 に対する液性免疫の異常はなさそうである。しかしながら、限られたデータではあるが、糖尿病患者や肥満患者ではウイルスのクリアランスが低下し、自然免疫反応の異常があるというデータが報告されている。今後の検討が必要である。

多くの糖尿病患者が COVID-19 感染症で入院したが、入院時の血糖値と患者の予後に関するデータが多数報告された。その結果、入院時の高血糖は患者が糖尿病であろうとなかろうと COVID-19 感染症重症化の規定因子となることが明らかになっている。しかし、血糖コントロールすることでこの重症化を予防できるか否かに関しては前向きランダム化比較試験を行うことが倫理上困難であるため明確な解答は出ていない。どの糖尿病治療薬を選択するかでその予後が変わるかということについても同様な理由で明確な解答は得られていない。

HDL が SR-B1 を介して間接的に COVID-19 の細胞内侵入に関わるし、また、LDL が細菌毒素と結合するため、脂質異常症と COVID-19 との関連についても多数のデータが発表されたが、血中の HDL, LDL の数値と COVID-19 の重症化や発症率に関して明確な関連はなさそうである。脂質異常症に頻繁に用いられているスタチン使用下での COVID-19

## 令和2年度学術研究動向等に関する調査研究 報告概要(医歯薬学専門調査班) 研究期間延長(新型コロナ対応)分

感染重症化も懸念されたが、COVID-19 感染症重症化を減少させる可能性はあるが増加させることはなさそうである。

COVID-19 感染症の際に 1 型糖尿病を発症した報告もあるため、COVID-19 が膵β細胞に侵入し細胞破壊をきたす可能性に関して様々な報告がなされた。最初の報告は膵β細胞には ACE2 や TMPRSS2 の発現が認められ、COVID-19 が膵β細胞に感染しうるとのデータであったが、その後の報告ではそれが再現できないと報告されている。また、肥満においては脂肪細胞に COVID-19 が侵入し、体内のウイルス量増加に寄与しているとの仮説の基に研究もおこなわれたが、そのような可能性も現在では否定的である。

COVID19 感染症で臨床現場がひっ迫し、重症化率の高い 2 型糖尿病合併 COVID-19 感染症への対策として効果的治療に関する研究が期待された、ランダム化トライアルを行うことが困難で決定的なことは明らかにされていないが、それでも臨床上有用な情報も多数得られている。一方、基礎研究に関しては上述した 1 型糖尿病研究で分かるように、COVID-19 関係のデータの信憑性に関しては十分に留意する必要があった。

### 2) その他の代謝疾患研究の動向

2020 年は 10 万人を超える日本人の遺伝子サンプルを用いて GWAS で糖尿病感受性疾患感受性遺伝子に関する研究が行われ、その結果が報告された。日本人 1 万人以下を対象とした場合に同定された糖尿病疾患感受性遺伝子は、基本的には欧米人のそれと頻度の差こそあれ、同一のものであったが、本研究では同一規模以上の欧米人を対象とした GWAS でも同定されていない糖尿病疾患感受性遺伝子が同定され、欧米人と日本人とで糖尿病発症に関わる遺伝因子が異なることが解明された。この事実は日本人糖尿病治療のためには日本人糖尿病患者を対象とした研究が必要なことを示唆する。また、遺伝因子がかなりわかってきているため、その情報に基づいた個別化医療の確立も重要と考えられる。

膵β細胞研究、脂肪細胞研究では single cell RNA seq が広範に用いられ、細胞の heterogeneity に関する研究結果が多く報告された。また、Exosome が代謝に関する臓器間クロストークに使われていることが多く報告され、そのような手法を用いた研究が主流となっている。