

令和元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)

ゲノム科学に焦点をあてた基礎生物学分野に関する学術研究動向及び学術振興方策 —ゲノム動態・ゲノム作動原理、ゲノム活性制御研究領域における新たな潮流と展開—

塩見 春彦 (慶應義塾大学医学部・教授)

近年のゲノム研究から「種の違いは遺伝子発現制御の違いであり、この違いの多くは非コード領域が担っている」と考えられるようになった。この新しいコンセプトに関連した研究、特に、哺乳類ゲノムの 50%以上が転移因子(トランスポゾン)等の反復配列で占められていること、さらにはこれら反復配列がエピゲノム修飾の重要な領域になっていることに着目し、ゲノムにおける反復配列が遺伝子発現の時空間制御に関与する仕組みを調査した。転移因子はお互いにその配列が類似しているため解析が極めて困難であった。しかし、近年、長鎖 DNA シーケンス法を含む解析手法が開発され、さらにエピゲノム修飾解析やクロマチン 3D 解析技術の改良等が加わり、転移因子の研究が急速に進展している。2019 年度は、これら新手法とその利用法を調査した。

一方、転移因子や反復配列のエピゲノム修飾(の変化)は近傍のクロマチン修飾や構造にも影響を及ぼし、近傍に位置する遺伝子の発現にも影響を及ぼす。このため、2019 年度は転移因子や反復配列のエピゲノム修飾が及ぼす遺伝子発現変化を調査した。

さらに、最近では、このような転移因子が関与する遺伝子発現制御が初期胚発生や幹細胞の性状を規定する重要な機構であることを示唆する知見が蓄積してきている。このため、2019 年度は哺乳動物の初期胚や ES 細胞、iPS 細胞で発現する転移因子の機能、特に宿主細胞と転移因子の相互作用に関する調査を行った。転移因子が仲介する疾患や発生における遺伝子発現制御機構の理解はもともと宿主細胞に備わっている制御機構の理解に大きく寄与するのみならず、疾患の治療や再生医学における戦略の開発にも大きく貢献する。したがって、遺伝子発現制御機構における転移因子の役割は今後その重要性が急速に増大することが予想され、重要な研究分野を形成していくことになると思われる。

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)

本研究においては、心身医学ならびにその周辺領域におけるトレンド、新たな研究領域、新たに生まれつつある分野横断的・融合的な研究分野、今後重要性を増すと思われる研究分野等の動向を調査した。また、心身医学ならびにその周辺領域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の動向を分析した。心身医学の境界領域として、心療内科学、行動医学、脳科学などが存在し、ストレス、脳腸相関、機能的消化管障害、慢性疼痛、摂食障害などの研究テーマが活発に追求されている。ストレスによる機能的変化と心理的变化の背景には、検出方法を工夫すれば、器質的变化が存在する。換言すれば、心身医学においては、機能的変化と器質的变化の差異は分子・細胞レベルの程度問題であり、その動向が強まった。ここでは生体の変化の精密・定量的な測定が鍵となる。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。昨年度に続き、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 より情報を収集した。脳腸相関は医歯薬学の重要なトレンドになっている。主任研究員が科学研究費によって 1993 年という早期に世界に先駆けて現象と概念を公刊(Fukudo S, et al. Brain-gut response to stress and cholinergic stimulation in irritable bowel syndrome. J Clin Gastroenterol 17: 133-141, 1993)した先見性が証明されつつある。現代の社会情勢の変化に伴い、種々の健康状態におけるストレスの影響は更に高くなって来ている。心身医学に関する内外の学術研究動向や学術振興方策に関する調査研究を引き続き実施することにより、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。

令和元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)

医歯薬学の分野に関する学術研究動向及び学術振興 方策 -がん研究分野におけるゲノム医療の新たな 潮流と展開-

田中 真二 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・
教授)

近年の次世代シーケンサーの開発によりゲノム解析技術が急速に発展し、様々な癌腫において多様な分子サブタイプが存在することが明らかとなり、分子サブタイプに適合した治療、いわゆるプレジジョン・メディシン、ゲノム医療への応用が期待されている。2019年6月、難治性癌を対象とする「遺伝子パネル検査」の保険収載が始まり、本邦のゲノム医療が本格化した。国際的にはTCGAやICGC等の研究プロジェクトが構築され、データポータル上で公開された情報を利用することが可能である。さらに大規模なプロジェクトICGC-ARGOでは、臨床病理情報を付加することにより、革新的治療・予防法の開発や治療抵抗性の分子機構の解明などを目指している。

このようなゲノム解析技術の進展と同時に、ゲノム編集技術の開発が急速に進んでいることは注目に値する。2020年2月、CRISPR/Cas9システムによる癌免疫療法の第I相臨床試験NCT 03399448の結果が発表され、有用性と安全性が呈示された。さらに特異的な遺伝子を高感度に検出するCRISPR/Cas13システムを用いて、リキッドバイオプシーから複数のがん変異遺伝子の同定が報告されている。また同システムを用いて、2020年3月COVID-19ウイルスの特異的検出プロトコルをいち早く公表したことは社会的にも高い意義を認める。

2つの技術革新、ゲノム解析技術とゲノム編集技術の相互融合によって、新しい研究分野が生まれつつある一方、新たな医療倫理問題を生み出していることに留意すべきである。例えばゲノム解析技術が医療差別や人権等へ及ぼす影響や、ゲノム編集技術によるデザイナーベビーの誕生などが、既に現実のものとなっている。2020年3月、日本学術会議では「ゲノム編集技術のヒト胚等への臨床応用に対する法規制のあり方について」と題した提言を発表してお

り、国際的なルール作りと倫理的価値観を備えた若手研究者の育成は喫緊の課題である。

基盤・社会脳科学分野に関する学術研究動向

定藤 規弘 (生理学研究所・教授)

機能的MRIをはじめとする、ヒトを対象とした非侵襲的研究の目的は、健常者の脳がどのような仕組みで働いているかを明らかにすることである。脳の働きについて、新たな知識が得られることは科学的に極めて重要なことであり、それに加えて、各種脳疾患の病態解明、ひいては治療法の開発につながる。高齢化社会を迎えて認知症や運動障害をもつ患者が増加することが確実に予想される21世紀には、このような研究は極めて大きな社会的意義をもつ。一方、脳の働きについて得られた新知識を一般社会に正確に伝えることは、社会から信頼を獲得し、研究の社会的有用性と意義を十分に認識してもらうために必須である。

このような状況を踏まえて、脳科学研究者と市民との双方向性の対話(public engagement)の重要性が議論されている。単純かつ一方向的な啓発的情報共有(deficit model)は市民の科学に対する支持、信頼、理解につながらないことが知られており、双方向性の対話をどのように実現するかが、重要なテーマとなりつつある。

脳科学に関連する倫理問題を国際的に認知されたbrain projectを中心に議論し、将来的に倫理ガイドライン作成につながる会議として、Global Neuroethics Summitが韓国テグ市で2017年10月に開催された。これを受けて2018年10月に第二回GNSが韓国ソウル市で開催され、これに出席するとともに、前回会議で提示された倫理問題に対する各国の対応について議論した。日本の脳科学研究における倫理的諸課題を俯瞰し、将来展望を示した。第三回は2019年9月23-25日に、IBRO(韓国、テグ市)のサテライトシンポジウムとして開催され、特に“public engagement”を具体的にどのように進めるか、について討議された。現在、会議における議論を元に、共著論文を作成中である。

令和元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)

口腔科学分野に関する学術研究動向—口腔科学研究の新機軸、技術革新、そしてその応用性への展望—

西村 理行 (大阪大学大学院歯学研究科・教授)

令和元年度は、私の研究の専門領域である、骨・軟骨・関節の細胞・組織の分化、発生および疾患の発症メカニズムを中心に学術研究動向を行った。これら研究分野でも、ゲノム編集技術を駆使した研究が展開、応用され始めている。特に Cas9 ゲノム編集技術を用いることにより、遺伝子改変マウスを作製するコストならびに時間が短縮され、これまで遺伝子改変マウスを自身の研究室では作製が難しかったようなラボでもノックアウトマウスやノックインマウスを作製して研究を深化させることが可能となっており、非常に心強いことである。またゲノム編集技術を用いて、骨・軟骨・関節研究領域においても、転写因子研究やエピゲノム研究などが繰り返されている。一方、多くの自験例で、Cas9 は非常に DNA 切断力が高いため、PCR 等では、wild-allele か、mutant-allele であるかは区別できない変異を来すことが非常に多い。このため一般的には、ヘテロ変異マウスが採取できないことが多く、ホモ変異マウスをヘテロ変異マウスと判断してしまうケースが少なくないので、このことは、論文や学会で注意深く取り扱う必要がある。また、従来に比べて、Flag タグや短い変異のノックインマウスの作製技術も、さらに安定している。日本ゲノム編集学会では、iGonad 法による遺伝子改変マウスの作製も多く報告されるようになってきている。iGonad 法は、胚のマウスへの移植などのステップを省けるので、これらの技術に精通していない研究者でも遺伝子欠損マウスの作製が行えるようになりつつある。分子レベルでの解析と同じく個体レベルでの解析を重要視している、骨・軟骨・関節研究領域でも革新的技術であると期待され、そして応用が進んでいる。

近年、蛍光標識した遺伝子改変マウスを用いて細胞・組織の発生をトレースした研究が、医学、生命科学領域で活発に行われている非常にホットな領域で、新しい細胞や組織の起源を提示し、大きな脚光を浴びている。骨・軟骨領域や口腔科学分野でも盛んに行われており、各々の発生、分化の研究にパラダイムシフトをもたらしている。ただ懸念もあり、これらの研究で示されているのは、非常に少ないポピュレーションであることが多く、artifact を観察している可能性も捨てきれない。このためには、生化学や分子生物学的研究による支持が不可欠であると考え

ている。

皮膚科学分野に関する学術研究動向—アジアから発展する国際的な皮膚科学研究と臨床応用

森田 明理 (名古屋市立大学大学院医学研究科・教授)

日本の皮膚科学研究の中心は、日本研究皮膚科学会 (Japanese society of Investigative Dermatology: JSID) であり、JSID では、13 の研究領域にわけてセッションを設けている。日本で開催された International Investigative Dermatology 2008 を機会に学会を英語化し、国際化を行った。現在では、アメリカ、ヨーロッパはもちろんのこと、多数のアジアの研究者が学会に参加・発表される。2019 年の JSID では、海外からの参加者・発表者が、25%まで増加した。

令和元年度は、アメリカ研究皮膚科学会 (Society of Investigative Dermatology: SID)、ヨーロッパ研究皮膚科学会 (European Society of Investigative Dermatology: ESDR)、世界皮膚科学会議 (World Congress of Dermatology)、中国研究皮膚学会、台湾研究皮膚科学会に参加したが、韓国研究皮膚科学会や、ASEAN 諸国の皮膚科学会である Regional Congress of Dermatology 2020 in Thailand には、COVID-19 の蔓延により不参加となった。これからの会議の参加から、国際的な動向をつかむとともに、トレンド、新たな研究領域、新たに生まれつつある分野横断的・融合的な研究分野、今後重要性を増すと思われる研究分野が何か理解できた。皮膚にかかわる革新的な研究手法の開発や網羅的な解析方法の発達から、急速に今まで、不明であった病態や治療方法へのアプローチが明らかになる可能性がある。アジアの他の国とともに、皮膚科学を発展させていくことが、今後の日本における皮膚科学の大きな発展につながるものと思われる。

特に、次世代シーケンサーの登場とともに、皮膚や疾患(癌)組織の浸潤細胞の解析を行うことも可能となり、加速度的に、あたらしいテクニックとともにさらに基礎レベルでの研究が進んだ。皮膚に関係する細胞の少数の細胞をうまくシングルセルで解析を行い、新たな機能を持つ分画

令和元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)

を見いだすことを複数のグループで成功していることで、また、外界とのつながりが深いため、皮膚の細菌叢の変化が、疾患をおさえることも悪化することも明らかとなり、皮膚が単なるバリア機能だけではなく、当然ながら様々な機能を持つことが示唆された。これらの大きなデータを扱う上で、バイオインフォーマティクスの重要性、さらには、AI が皮膚科診療に応用される日も近く、皮膚科学研究が、革新的な変化を起こすのではないかと思われる。

近年、アジア内での急速な皮膚学の発展がめざましい。特に、中国では人口の多さを背景として、遺伝子解析をはじめ、レベルの高い研究が論文として発表され、急速な発展である。日本では、非常に幅広い領域の研究を行い、まだ十分にレベルは高い。炎症や免疫に関係する研究者も多いが、その他の研究領域も、世界レベルなものが多い。それぞれの領域には、その領域を代表する専門の学会や研究者も多いが、皮膚のサイエンスを共通ワードとして、研究レベルを向上させることができのではないだろうか。

心臓血管外科学分野に関する学術研究動向 -新規術式導入による治療戦略の変遷と臨床成績の推移- 碓氷 章彦(名古屋大学大学院心臓外科研究科・教授)

心臓血管外科領域では、新規術式の開発により手術戦略が変化し、手術適応の拡大および手術成績の向上が認められる。大血管外科領域では 2008 年に市販ステントグラフトの使用が可能となり、ステント治療が大きく普及し手術戦略が変化している。手術の低侵襲化に伴い超高齢者にまで手術適応が拡大し、人工血管置換とステント治療を組み合わせたハイブリッド治療の普及により、術式選択も変化している。また、弁膜症外科領域ではカテーテル操作による大動脈弁置換術が大動脈弁狭窄症に対し 2013 年に臨床使用可能となり、ハイリスク例や高齢者に対し広く施行されるようになった。これに伴い、大動脈弁狭窄症に対する治療戦略は大きく変化し、手術適応が大きく拡大した。本研究では心臓血管外科各領域の学術集会発表、論文発表をもとに、治療戦略の変化および臨床成績の推移を調査した。

日本胸部外科学会学術集計によると、胸部大動脈手術におけ

るステントグラフト術は 2008 年以降に急激に増加した。慢性 B 型解離に対するステントグラフト治療は、2008 年 200 例であったが、2017 年には 1247 例に増加した。急性 B 型解離に対するステントグラフト治療も同様の傾向を示し、2008 年 30 例であったが、2017 年には 396 例に増加している。30 日死亡率は弓部下行置換術が慢性 B 型、急性 B 型でそれぞれ 1.9%, 13.5% であるのに対し、ステント治療は 1.1%, 8.2% であり、手術成績の向上に寄与している。

大動脈弁狭窄症に対するカテーテル式弁置換術は、2013 年から開始されたが、2018 年には約 7000 例が施行され、2016 年の外科的大動脈弁置換術は 9472 例であり、その数に迫る勢いで増加している。米国では既にカテーテル式弁置換術が外科的大動脈弁置換術を上回っていると報告されている。カテーテル式弁置換術は外科的大動脈弁置換術がハイリスクな症例を対象として施行されていたが、30 日死亡率は 2%前後と良好であり、現在では、外科的大動脈弁置換術の中等度リスク群にまで適応が拡大している。

細菌学分野に関連する学術研究動向 -感染症関連分野における新たな潮流と展開(基礎と臨床の両面から)-

林 哲也(国立大学法人九州大学大学院医学研究院・教授)

細菌学、感染症学と関連分野(ウイルス学と寄生虫学)の学術研究動向では、以下の 3 点が注目される。

(1) 基礎系の学会での会員減少が大きな問題となっており、若手研究者や女性研究者の数にも大きな変化はない。若手・女性研究者の育成やキャリアパスに対する対応でも特段に有効な対策は見当たらないが、本領域に限定した問題ではなく、国を上げて中長期的に取り組むべき課題である。会員減少に関しては、基礎系と臨床系あるいは医学系と環境系等の連携を目指す動きなど見られ、発展的な解決策の一つと考えられる。

(2) ゲノム情報を利用した感染症の高精度な分子疫学調査やメタゲノム解析を中心とした常在菌叢に関する研究の大規模化・グローバル化が進んでおり、トップジャーナルに発表するためには、バイオインフォーマティクス・統計

令和元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)

学・集団遺伝学などの専門家との共同研究、菌株や検体の取得に関する臨床系研究者との共同研究や海外との共同研究を行う必要性が高まっている。海外に比べて、こういった共同研究が我が国では少ない。また、本領域では、膨大な数の論文が発表されている常在菌叢に関する研究のほか、薬剤耐性、治療薬開発、新規治療法としてのファージセラピーに関係する研究も大きなトレンドとなっており、新型コロナウイルスの問題とも関連して、感染症治療薬に関連した研究はさらに活発になると思われる。やや過度な集中傾向も見られるが、我が国の学術研究の発展を長期的に考えた場合、過度の集中は好ましくない。

(3) 過去10年間の科研費等への応募数の調査では、全体として、基礎系分野が横ばいか、やや減少傾向にあるのに対して、臨床系分野は明らかに増加傾向にあった。感染症に関する臨床研究の充実は重要であるが、治療薬や予防法開発などの応用研究の基盤となる基礎的な微生物研究の活発化も求められる。また、PDへの申請が全体として減少傾向にある点が危惧される。

麻酔科学分野に関する学術研究動向-日本麻酔科学会の取り組みの効果と展望-

廣田 和美(弘前大学大学院医学研究科・教授)

1) 日本並びに中国、韓国のインパクトファクター(IF)付き麻酔科学誌への掲載論文数の年次推移の比較

例年同様にThomson Reuters社のJournal Citation ReportsでAnesthesiologyのカテゴリーに属する全29誌に掲載された論文数を、PubMed等の検索エンジンを用いて割り出し、総論文数の年次的推移を調査した。その結果、IF付き麻酔科学誌への日本からの掲載論文総数は、昨年の報告でも述べたように2012年を最低値としてV字回復を遂げ、それを現在も維持している。中国は、順調に論文数を伸ばしており2013年以降の伸びはさらに強まっていて、日本、韓国との差を徐々に広げつつある。韓国も2013年までは中国とほぼ同程度の伸びを示し、2013年には日本との差をかなり詰めていたが、伸び率が変わらないことから日本、中国との差が広がっている。麻酔科学領域でメジャー3誌であるBr J Anaesth, Anesthesiology, Anesth Analgへ

の日本からの2018年の掲載論文数は、最低だった2012年、2013の論文数年より10%以上増えているが、ピークであった2003年と比べてまだ36.7%でしかなく、これはまだ論文数の増加に質の向上が伴ってきているとは言い難い。一方中国は、これら3誌への論文数も増加しており、ある程度数に質が伴う形で伸びていることが分かる。日中に比べ、韓国は3誌への掲載数は増えておらず質に関しては停滞している。

2) 日本麻酔科学会の取り組みの成果

2015年にJA姉妹誌のJA Clinical Reportsを創刊し、2017-19年に私が編集長を務めていたが、投稿数は年々増加し、2019年は153編であった。2019年掲載分のFirst authorを所属機関のHP等を利用して分析したところ、把握出来た範囲では(全体の80%程度)、掲載論文に占める麻酔科入局10年以内の若手麻酔科医の割合は64%であった。つまり、目標としている若手研究者の論文投稿並びに掲載先としての役割を果たしていることが今年の解析からも明らかとなった。一方、日本麻酔科学会学術集会の国際化に関して、現在も同時通訳セッションを設けて国際化を進めているものの数は少なく、海外参加者の評判は高いとは言えない。国内他学会では、スライドや抄録の英文必須化を進めているところも多く、日本麻酔科学会も国際化に向けて更なる改革が必要と感じた。

免疫学、実験病理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)

免疫システムが、その関与が想定されていなかった多くの疾患の病態において関与することが明らかになる一方で、新興感染症である新型コロナウイルス(SARS-CoV2)感染症(COVID-19)の出現によって、ウイルス感染と免疫応答およびワクチンと免疫記憶という古典的なウイルス学および免疫学研究が再び脚光を浴びている。

前者については、組織特異的なマクロファージが、何らかの刺激によりその性質を変化しその変化が維持

令和元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)

されることが種々の疾患の病態形成に関与する証拠が蓄積されている。このようなマクロファーなどの自然免疫系の細胞の性質変化が維持される現象は trained immunity と呼ばれ、免疫学分野の大きなトレンドになっている。後者の COVID-19 に関しては、SARS-CoV2 の伝播様式・感染様式の詳細や重症肺炎の病態が未だに不明であるものの、プラスミドや mRNA を使用した新たなワクチン技術の開発が急速に進んでいる。一方、シミュレーションやビッグデータを用いることで経済活動を維持したままの COVID-19 感染コントロールを行おうとする我が国の取組は、21 世紀型公衆衛生として世界から注目されている。このような人類の試練において、従来の学問の重要性をあらためて認識する必要があるが、一方で、微生物学、免疫学、感染症学、衛生学、公衆衛生学など、古典的には「衛生学」という一つの学問から派生した多くの研究領域を再統合することで、新たな研究領域が誕生する土壌ができたと言える。

技術の発展に関しては、免疫細胞研究から派生した数十色を同時に染色できるフローサイトメトリー技術が、共焦点顕微鏡に応用されたことで、組織・臓器中の空間情報を保持した状態で数十種類の分子の同時解析が可能になった。さらに、この技術と日本のグループが開発した組織透明化技術を組み合わせることにより、組織構造を維持した状態で精細な三次元解析が可能となり、生命科学全体が大きく発展することが期待される。

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、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。

現時点ではある瞬間の形態の 3 次元解析については、CT 画像などを用いた 3 次元解析が進み、定量化が進んでいるが、解析方法については、標準化されておらず、たとえば、各研究における画像上の解剖学的ランドマークの選択や三次元構築に使用するソフトが異なると、その後同種類のデータを研究者間でシェアすることが難しく、さらには各データの僅差が最終的に大きな差異となる恐れもあり、国際共同研究など大きな研究プロジェクトへの発展や遂行も困難である。CT 画像を用いた骨格形態の解析については、現在無料のソフトウェアを配布して使用方法を紹介するセミナーを開催することで、同じ解析方法の普及が図られている。国際的に統一された標準化を期待したい。

形態形成の過程については、細胞外基質などによる力学的負荷がどのように細胞機能や細胞内シグナルに影響を与えて形態形成に効果を現すかを検討する研究がトレンドになりつつある。しかしながら、すべての遺伝子発現が力学的負荷に影響を受けるわけではないので、今後力学的負荷が遺伝子発現や細胞内シグナルに影響する条件等についての研究が必要となってくると予想される。また、形態形成過程における器官原基への力学的負荷の影響について、元来はエンジニアリングや整形外科診療の領域で使用されていた有限要素解析を利用して理解する手法が比較解剖学の領域で導入されており、どのように定着していくか注視すべきと考える。

頭蓋顎顔面の形態形成に深く関与する頭部神経堤細胞は、第四の胚葉とも呼ばれ、その特殊性は従来示唆されてきた。例えば神経堤由来骨芽細胞と中胚葉由来骨芽細胞の分化誘導に対する反応の違いである。それゆえ、主として神経堤由来の組織である頭蓋顎顔面の幹細胞について、骨髄由来幹細胞とは性質が異なると考えられる。近年は頭蓋冠の縫合領域に存在する幹細胞が着目され、この幹細胞の性質と縫合維持の分子メカニズム、およびその再生の研究が活発となっている。

令和元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)

腎臓内科学分野に関する学術研究動向

-ゲノム医療や新規治療法開発の動向について-

内田 信一 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・教授)

次世代シーケンス (NGS) は大幅なコストダウンの恩恵を受け、大規模集団における全エクソンシーケンス (WES) が広く普及するに至っている。この流れは腎臓分野でも例外でなく、例えば 2019 年度 WES 関連では 3315 人の成人慢性腎臓病 (CKD) 患者に WES を実施し、307 人 (9.3%) に単一遺伝子疾患を認めたとする報告 (Groopman E. E., et al., N Engl J Med. 2019)、大半が腎疾患の家族歴を有する 114 の CKD 家系の WES 解析では 42 家系 (37%) に病的変異を認めたとする報告 (Connaughton DM, et al., Kidney Int. 2019) などがあった。昨年に引き続き WES はこれまで不詳であった慢性腎臓病の遺伝学的背景の解明に貢献していた。

疾患の遺伝子背景が解明されれば、特定の遺伝子をターゲットとした治療法構築という視点が生まれる。優性遺伝形式の若年性難治性腎疾患の原因として最近着目されている Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD) の原因遺伝子のひとつである MUC1 に着目し、MUC1 変異を有する患者 iPS 細胞由来の腎オルガノイドと薬剤スクリーニング系を構築し、BRD4780 という有望治療薬シーズを発見したという報告 (Dvela-Levitt M, et al., Cell. 2019)、GWAS で CKD 感受性遺伝子として発見された APOL1 の mRNA に対する antisense oligonucleotide (ASO) にて蛋白尿に対する治療効果を認めたとする報告 (Aghajani M, et al., JCI Insight. 2019) などがあり、このような網羅的遺伝子解析で患者の遺伝子背景を明らかにし、続いて遺伝子治療を構築するというアプローチが今後もトレンドになると考えられた。

腎臓の再生については、ES 細胞や iPS 細胞から分化誘導した腎臓組織である腎臓オルガノイドがさらなる発展を遂げている。ネフロン前駆細胞と尿管芽を別々に分化誘導し、途中で混合することによって、糸球体、尿管、集合管が一揃いになったオルガノイドを作製することに世界で初めて成功した報告が、日本の京都大学 iPS 研究所よりな

れた。また、オルガノイドの品質向上の別のアプローチとして、3D プリンターを使用することでオルガノイドの細胞分布をより実際の腎臓に近づけることに成功したという報告がオーストラリアのグループからなされた。腎臓再生研究は日本も世界最高水準であるが、このような工学技術と再生技術を融合させた研究については海外が先行していた。

耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学とその関連分野に関する学術研究動向

大森 孝一 (京都大学大学院医学研究科・教授)

令和元 (2019) 年度、学術研究動向調査により、大きな潮流を認めた。一つ目は、頭頸部癌治療の大変革で、2017 年本邦に登場した免疫チェックポイント阻害薬抗 PD-1 薬 Nivolumab に続いて、抗 PD-1 薬 Pembrolizumab が 2019 年 12 月に保険適応になり、再発または遠隔転移を有する頭頸部癌の一次治療として使用可能となった。光免疫療法はセツキシマブと近赤外色素の複合体を静脈注射し、近赤外線照射で薬剤が化学反応を起こしがん細胞を破壊するもので、国際共同第 3 相臨床試験が進行中である。がん遺伝子パネル検査により、がん関連遺伝子の網羅的遺伝子変異解析検査が可能となった。

二つ目として、気道再建に使用できる医療機器として、ポリプロピレンとコラーゲンからなる生体内組織再生誘導型人工気管が開発された。有効性と安全性を確認するための医師主導治験が行われ、医薬品医療機器総合機構で先駆け審査指定制度の対象に指定されている。また、咽頭・喉頭・気管狭窄症については後ろ向きの全国調査が行われ、更に前向きに質の担保されたデータを集積すべくレジストリ構築研究が開始されている。喉頭・気管再生の基礎的な研究としては、足場材料として脱細胞化組織や 3D プリンター、細胞、調節因子を組み合わせた組織再生技術が開発されている。

三つ目として、中年期の難聴が認知症発症の危険因子であることが示され、難聴者における認知機能評価法の確立と補聴器装用による認知機能障害者への介入の課題があげ

令和元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)

られている。加齢性難聴は進行すると様々な程度の後迷路障害を併しし語音明瞭度の低下や雑音下での聴取能の悪化をきたす。これらの症状には、近年概念が提唱された Hidden Hearing Loss の関与が考えられている。内耳発生については、単一細胞レベルでの網羅的遺伝子解析により、発生の段階や内耳の部位別に細胞をグループ分けすることが可能となりつつある。

免疫学分野に関する学術研究動向—免疫学と他分野との融合による新たな潮流と展開—

竹田 潔 (大阪大学大学院医学系研究科・教授)

分子生物学的手法を駆使し 20 世紀後半に発展した免疫学は、免疫関連分子の作用機序を明らかにすることに伴い、これら分子群の生体恒常性維持およびその異常による疾患発症との関わりも明らかにしてきた。即ち、分子・細胞レベルでの解析から遺伝子改変マウスなどを用いた個体レベルの解析にその標的が移り、さらに近年はヒトを対象とした研究にも主眼が置かれるようになってきている。このような中、近年の免疫学は、異分野の研究領域と融合することにより、ヒトも含めた個体レベルの研究が進んでいる。例えば、ライブイメージング技術を駆使した免疫細胞動態の可視化による免疫反応の実態の理解、ケミカルバイオロジー分野との融合による免疫細胞・分子の活性状態の測定、細菌学分野との融合による腸管粘膜免疫系の分子機構の理解の進展、さらにはバイオインフォマティクス研究分野との協働によるヒト疾患群の発症機序の新たな理解など、様々な分野との融合による新たな研究領域の創生が行われてきている。

このように、免疫学は、これからも異分野研究領域との融合により、個体レベルの免疫システムの理解、さらにはヒト疾患との関わりを明らかにしていくことが可能になるものと考えられる。

そこで、免疫学分野のみならずその周辺分野における研究の潮流をとらえるための活動を行った。国内外の種々の学会に参加するとともに、研究会を開催し、情報を収集した。その結果、免疫学分野およびその周辺の研究領域では、こ

れまでマウスを用いた研究から得られた成果を実際にヒトの疾患へ応用するため、ヒトを対象とした研究にその主眼が置かれる潮流があることが判明した。また、解析技術の向上に伴い、single cell analysis による新たな細胞サブセットの同定が可能となり、特に少ないヒトのサンプルを用いた解析では、single cell analysis が大きな武器となり、その解析の主流となりつつあることが判明した。

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 (国立大学法人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 2019 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、情報収集を通して調査した。また、腸内環境分析、生体イメージング、分子認識、環境分析、キラル中分子分析、臨床分析など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た。

具体的には、領域をカバーする国内外の学会として第 32 回バイオメディカル分析科学シンポジウム (2019 年 8 月 23 日～24 日、西東京市)、The 30th International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis (2019 年 9 月 15 日～18 日、Tel Aviv, Israel) に参加し、研究動向の調査を行った。薬系分析としては異なるモードのクロマトグラフィーや質量分析を組み合わせる分析の多次元化が広がっていること、体内動態制御と活性制御を同時に行う多機能分子のデザインなどがトレンドとして特筆可能である。また、最先端の研究成果調査として、クロマトグラフィーに焦点を当てた国内外の学会として第 30 回クロマトグラフィー科学会議 (2019 年 12 月 5 日～7 日、京都市)、49th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (2019 年 12 月 1 日～5 日、Kyoto, Japan) に参加し、

令和元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)

世界の最先端の研究成果、今後注目すべき研究などについて調査を行った。クロマトグラフィー分野では分離基材の微小化に伴う超高压、超高性能分離、流路の微小化を利用する高速分離が鋭意開発されていると共に、選択性の向上としては LC の多次元化および質量分析の併用などが引き続き最先端を牽引しており、医療分野への実用展開が実施されている。

若手研究者の育成、キャリアパスなどに関する実態・動向を調査するため、本年度は特に北米地区および東・東南アジア地区の大学を訪問してヒアリングを行った。具体的には、ハーバード大学（ボストン、アメリカ）、台北医学大学（台北、台湾）、国立陽明大学（台北、台湾）、シンガポール国立大学（シンガポール、シンガポール）、マラヤ大学（クアラルンプール、マレーシア）を訪問して意見交換を行った結果、各地で世界を牽引している超一流の研究者と日本の技術（特に分析関連技術）を融合することで、創薬、診断領域のイノベーションの価値を生み出すことが十分に可能であると考えられた。また、若手研究者の育成においては、特に日本人研究者の博士課程学生に対する支援は世界水準からはるかに下回ると思われ、特別研究員制度などの一層の充実が期待された。

循環器内科学、代謝および内分泌学分野に関する学術研究動向-老化制御から紐解く循環器・代謝疾患の新たな研究展開-

南野 徹（新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科・教授）

昨年より注目されている老化細胞除去 (Senolysis) に関する研究がさらに活発化している。多くの研究グループが、老化細胞に対して特異的にアポトーシスを誘導できる薬剤 (Senolytics) の開発を進め、Senolytics による治療によって、高齢マウスの病的老化形質を改善できることも示されていた。昨年までの研究では、多くの Senolytics が抗アポトーシス経路を阻害するものであったのに対して、最近の研究においては、免疫系を標的にするものやナノパーティクルを用いたものなど、新たな治療ストラテジーの

開発が進んでいる。加齢関連疾患の病態生理を考える上で、同様に注目されているのが、clonal hematopoiesis という概念である。これは加齢とともに somatic mutation が蓄積し、血液系細胞のある population が clonal に増殖することで、様々な加齢関連疾患の発症や進展に関与しているというものである。当初は、血液疾患の病態の一部として注目されていたが、その増殖が炎症や凝固系の亢進をもたらすことで、動脈硬化・虚血性心疾患に関与していることが明らかとなりつつある。さらにその関与は、心臓弁膜症や心不全、肺血栓塞栓症、代謝性疾患など多数の加齢関連疾患に及ぶ可能性も示唆されており、今後の発展が期待される。さらに、最近の一細胞解析技術の発展により、循環器疾患の領域で新たな知見が集積している。

国内外の学会への参加、海外での招聘講演において、老化研究の視点から循環器内科学、代謝および内分泌学分野に関する学術研究動向を調査したところ、細胞老化を標的とした抗老化治療の開発、clonal hematopoiesis の循環器疾患への関与、一細胞解析による循環器疾患病態の解明などについて研究が進展していると感じられた。専門研究員が主催した基礎研究に関する中規模の研究会においても、モデル生物を用いた老化研究や一細胞解析による病態の解明、腸内細菌と疾患、免疫老化研究などについて、活発に議論された。

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く、遺伝子工学の手法を直接用い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いが、質量分析計を中心とした解析機器の発達によって、多数の分子種や微量脂質の定性・定量解析が可能となりつつある。臓器など、ある程度の量が確保できるサンプルから得られる脂質分子種数は時に万のオーダーに達するため高度なデータ解析が必要と思われるが、網羅的解析を行うための各分子のタグ付けは依然として行われておらず、PCA 解析を除いては網羅的データ解析を行うことが困

令和元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)

難な状況にある。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。また、脂質は核酸のように試験管内での増幅ができないため、一細胞解析が不可能であり、大きな技術開発が望まれる。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、機器の性能向上や試料に塗布するマトリックスの改善によって、感度と解像度が向上しつつある。しかしながら、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、その解像度は数 μm 程度であり、臓器レベルの解析にとどまっている。

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が、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た。この新しい分離法は脂質の分離・解析法として応用できる可能性があり、今後の展開が期待される。Keystone Symposium on Lipidomics (2019年4月1-5日)、第60回国際脂質生物学会議 (2019年6月17-21日)、第61回日本脂質生化学会 (2019年7月4-5日)、第92回日本生化学会 (2019年9月18-20日)、第16回国際エイコサノイド会議 (2019年10月20-23日)、Keystone Symposium on Fibrosis (2020年2月19-23日)に参加し、学術動向調査を行った。日本人研究者のレベルは他国よりも高い水準を保っているものの、若手研究者の減少が認められ、これは世界に共通した現象として認識されている。

神経内科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)

2019年度の国際学会では、主に米国神経学会(4月)、国際末梢神経学会(6月、イタリア)アジア神経学会(5月、台湾)、国内学会では日本神経学会(5月)、神経治療学会(1

1月)、臨床神経生理学会(11月)において動向に関する情報を収集した。国際学会の企画シンポジウムにおいて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いると感じられ、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遺伝子異常にもとづく変異蛋白合成を抑制し、神経細胞死を抑制する根本治療ともいえる画期的治療で、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 SMN 2 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。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。

小児科学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。

小児科における遺伝学、ゲノム医学について注目して動向を調査した。国内においては希少未診断疾患イニシヤチ

令和元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)

ブ(IRUD)を中心にエキソーム解析の臨床診断における意義が検討されている。全体での診断率は30-40%であり、60-70%が未診断にとどまり、今後解決が求められる課題となっている。この課題に対する解決の取り組みとして、1)ゲノム解析によるアプローチ、2)バイオインフォマティクスの改善によるアプローチが注目されている。これらはビッグデータを扱うデータサイエンスが中核を担うため、研究の方向性としてはバイオインフォマティクスやデータサイエンスがさらに重要性が増すことが予想される。

一方、バイオインフォマティクスにおいて示された結果の確認の重要性は変わらず必要である。実験による機能解析の取り組みも重要である。種々のオミックス解析が必要になるが、もう1つの視点としては多数の検体を早く解析するハイスループット解析の重要性が指摘できる。臨床において機能解析を位置づけるにはハイスループット解析の視点が欠かせない。

視点を変えて、小児科臨床での研究動向としては、学際的な取り組みが指摘できる。特に、新生児集中治療室(NICU)における新生児管理は機器の進歩とともに、ノウハウを蓄積した他分野の専門家との連携が益々必要となってきている。例えば、内視鏡を用いた呼吸器系の評価と管理をあげることができる。このように、学際的な取り組みが益々重要である。

社会医学、特に法医人類遺伝学分野に関する学術研究動向調査研究 ー学会における研究発表数や学会シンポジウム内容の変遷調査ー

竹下 治男(島根大学医学部法医学講座・教授)

本年度は、社会医学分野における特に法医学人類遺伝分野に関する学術研究動向調査として、その代表的学会である、DNA多型学会についての学術研究動向の調査研究を実施した。

当該学術集会における研究発表内容は大きく①DNA多型に関する構造解析・データベース、②水産領域のDNA多型、③動物領域のDNA多型、④植物のDNA多型⑤検出技術・法科学的鑑定、⑥環境DNA、⑦DNA鑑定を含めた法科学的鑑

定、⑧DNA多型の臨床応用の8カテゴリーに分類できる。これらについて、1992年に開催された第1回学術集会から昨年度に開催された第28回集会までの研究発表数の変遷や学会シンポジウム内容の変遷を調査した。

その結果、まず、第一に、当該学術集会における法医学鑑識科学への応用などを含む法科学的鑑定に関する研究発表数は当初はかなりの割合をしめており、さらに、従来の個人識別に利用されていたタンパク質多型の分子論的基盤を形成するDNA多型が盛んに解析され、構造解析やデータベースの演題も増えていた。次にDNA多型を実際の個人識別等の法医学鑑定に利用する際に必要な多型検出技術の開発や鑑定資料などの取り扱いなどに関する研究も検出技術として2割を占めていた。2003年にSTR法を利用した方法論がDNA鑑定方法として導入され、さらに2007年より、個人識別検査が統一化された。ゆえに、2005年以降は法科学的鑑定やDNA多型に関する構造解析・データベースは漸減した。他方、これと対照的に、シンポジウム内容も同様に、動物、植物および水産領域におけるDNA多型マーカーを用いた個体・種族・品種・産地鑑別に関する研究発表が増加してきている。さらに、生物多様性の分子論的基盤の解明やその保全の取り組みへのDNA多型の積極的導入が進められた。これにより、社会医学、特に法医人類遺伝学分野に関する学術研究動向は医学分野にとどまらず、広く生物学を網羅するものに進化発展してきているのが現状である。

臨床看護学分野に関する学術研究動向ーデータ駆動型研究とイノベーションー

正木 治恵(千葉大学大学院看護学研究科・教授)

データ駆動型研究は新しい研究手法であるため、それを先導する研究者が少なく、若手研究者にとって学習の機会が少ない現状である。特に看護や介護は、数値化可能な身体生理データよりも対人関係を含む心理・社会的な要因の影響が大きいいため、質的・記述的データとして記録されており、ビッグデータとして活用可能な環境は整えにくい。また、個別性、全体性を尊重するケアは、データのデジタル

令和元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)

化に沿っていくといえよう。

国内外のケア領域でのデータ駆動型研究例としては、英国の研究グループによって開発された“データ駆動型研究とイノベーション”(以下 DDRI) プログラムがある。DDRI プログラムでは、リビングラボを収載する高齢者ケア施設からハブに収集したデータが送信され、ハブからはリビングラボに新たな解決策や洞察が送信され、ケアのイノベーションを可能とする。このプログラムは、共同制作、共同設計、そしてユーザーと研究者による共同評価による「リビングラボ」アプローチを採用している。日本での「リビングラボ」アプローチを採用した取り組みとしては、横浜市と東急電鉄が推進する「次世代郊外まちづくり」のモデル地区「たまプラーザ駅北側地区」(「データ循環型リビングラボ」)がある。これらの「リビングラボ」は、即時収集される大量データを管理し活用するためのハブ機能を有するインフラストラクチャーが必須となるなど、大規模な資金を要するアプローチ法である。

大規模な即時データを収集してケア方針に反映する研究としては、スマートホームを活用した概念モデルが公表されている。一方で、症例数が少なかったり、画一的なデータが当てはまらなかったりする領域で、AI を活用した「ディープフェノタイプに基づくデータ駆動型研究」が紹介されている。ビッグデータとして活用可能な環境が整えにくいケア実践領域においては、AI を活用するこれらの手法を用いた研究の発展が期待される。

医療薬学分野に関する学術研究動向—薬学領域における精神疾患・依存症治療への貢献—

新田 淳美(国立大学法人富山大学 学術研究部薬学・和漢系 教授)

医療薬学分野は、薬剤学、薬理学、衛生学、製剤学などの薬学領域に由来、存在しているものに、調剤学、医療薬学経済、コミュニケーション学、TDM、医薬品情報学、治験(臨床研究)のような薬剤師のまわりにあったものが学術領域となり、加わり、融合している。そのため、医療系薬学は、比較的、新しい学問域である。また、後者について

は、国によっては医療保険制度が異なることや、薬剤師の職域が異なることもあり、国際的な情報発信が難しい面もある。平成 18 年に薬学部教育が 6 年制となり、臨床系の教育を担う教員の多くが、医療系薬学分野での研究活動を担っている。本学問領域の立ち位置の確立や醸成が遅れており、若手教員にとっては、どのような方向で研究を進めてよいのかの将来像が描きにくい分野である。今後、6 年制薬学部を卒業した者たちにとって、魅力ある学問領域となるように、海外での医療制度を知るために留学制度の確立などに尽力したい。また、自分たちが医療を変え、患者を救うことができていると感じられるような研究分野を展開したいと考えている。6 年制薬学部卒業者の博士課程への進学率が極めて低く、今後、薬学領域の研究者の減少が心配されている。今後、医療系薬学領域が学問領域として、熟成し、若手研究者が夢を持てる領域となることを期待する。

薬物依存研究においては、世界的に覚醒剤の乱用が問題となっている。私は、今年度、覚醒剤の作用点である側坐核が、前頭前皮質からの作用を受け、学習記憶に関与することを明らかにした(論文投稿中)。また、精神疾患関連遺伝子のプロモーター部位の遺伝子修飾が覚醒剤乱用患者では、増加していることも見出した(Curr Pharm Des 26(2) 260-264, 2020)。これらのことから、覚醒剤乱用者の早期発見などに結び付くことが期待される。昨今、わが国では、大麻の所持による薬事犯が大きな問題となっている。私は、富山県警察から、薬物乱用防止アンバサダーの委嘱を受け、大麻の使用を防止するための動画作成に参画した。

https://www.toyama-police.jp/_wp/movie/593

https://www.toyama-police.jp/_wp/movie/594

今後は、医療薬学研究の発展と、大麻依存形成メカニズムの研究の実施を考えている。

血液および腫瘍内科学関連分野に関する学術研究動向—発がん機構の新たな潮流—

松岡 雅雄(熊本大学大学院生命科学研究部 教授)

ヒト細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) は成人 T 細胞白血

令和元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)

病(ATL), HTLV-1 関連脊髄症(HAM)を引き起こすが、その発症機構には不明な点が残されており、治療法も研究途上である。HTLV-1 関連疾患の発症機構において我々は HTLV-1 bZIP factor (HBZ) の重要性を明らかにし、HBZ mRNA がタンパク質をコードするだけでなく long non-coding RNA 様の作用を有することを報告してきた。2019 年 4 月の HTLV-1 国際会議でベルギーの研究グループが HBZ RNA が EZH2 と結合して作用を発揮することを報告した。今後、HBZ RNA の作用機構の解明が、この研究分野におけるトピックの一つになることが予想される。我々の研究グループは HTLV-1 遺伝子である tax はコードする Tax タンパク質が高い免疫原性を有するため感染細胞は間歇的に発現していることを報告した。Imperial College London の Bangham 博士の研究グループは FISH 法を使って Tax の間歇的発現を解析し発現誘導に関連する分子を報告している。今後、その分子機構が明らかになることが期待される。我々は、この tax 遺伝子の間歇的発現を数理モデルを用いて解析したが、Bangham 博士の研究グループは FISH データと数理モデルを使って tax, HBZ 発現のシミュレーションを行っている。今後、数理モデルの応用は本研究領域においても重要性を増してくるものと思われる。シングルセルレベルでの解析技術の進歩から、今後、HTLV-1 研究領域においても新たな展開があることが予想される。

病態医化学、内科学一般関連分野に関する学術研究動向 -細胞のシグナル伝達とその異常による病態と新規治療法への応用-

崎 尚 (神戸大学大学院医学研究科・教授)

本年度の病態医化学、内科学一般の研究動向の調査においては、特に、がんの基礎ならびに臨床研究の動向に顕著な変化があったのでそれにつき報告する。近年、がん細胞の特性が、チロシンキナーゼなど正常細胞の増殖に重要なシグナル分子の遺伝子変異に起因することが明らかにされ、これらのシグナル分子の特異的阻害剤がいわゆる「分子標的薬」として次々と開発され抗腫瘍剤の主力として広く使用されている。一方、最近では、がん細胞の周囲にはそれ

を取り巻く免疫細胞、血管内皮細胞、繊維芽細胞、細胞外マトリックスより形成されるいわゆる「がん微小環境」が存在し、がん細胞はこれを能動的に制御することにより、がん細胞の生存に有利な環境を作り出すことが明らかにされつつある。特に、がん細胞を攻撃する細胞傷害性 T 細胞の機能を抑制する分子である PD-1 のリガンド分子 PD-L1 をがん細胞が高度に発現することで、がん細胞が T 細胞からの免疫監視を逃れることが示され、これらの機構に着目した PD-1 の阻害抗体が、がんの治療薬として有効性が確認されつつある。本年度の日本癌学会学術総会では、PD-1 抗体など免疫チェックポイント阻害剤の基礎・臨床に関するシンポジウムや演題が多数見られた。さらに、腫瘍免疫療法のもう 1 つのトピックスである「CAR-T 療法」が我が国でも臨床に導入され、これについても治療法のさらなる開発や臨床成績、有害事象の評価などに関して多くのセッションが組まれていた。CAR-T 療法は、リンパ性白血病患者などから得られた細胞傷害性 T 細胞に、B 細胞に発現する CD19 の抗体遺伝子と T 細胞受容体の遺伝子の一部を融合させたキメラ抗原受容体(CAR)を発現させ、これを培養・増殖させたものを患者へ輸注する治療法である。PD-1 抗体などを用いた T 細胞賦活化治療より、さらにはがん細胞を T 細胞に特異的にターゲットさせて強力な抗腫瘍効果を期待する新規の細胞療法である。本年度の医学会総会でも、PD-1 の発見者であり 2018 年度のノーベル賞受賞者である本庶先生の講演をはじめ、多くの腫瘍免疫関連の基礎・臨床の研究成果が紹介されるなど、この研究領域の急速な拡大が感じられた。