

金沢大学十全医学会学術交流会

著者	倉知 慎
著者別表示	Kurachi Makoto
雑誌名	金沢大学十全医学会雑誌
巻	128
号	2
ページ	53-56
発行年	2019-07
URL	http://hdl.handle.net/2297/00055881



『学会開催報告』

金沢大学十全医学会
学術交流会

Academic Networking Meeting

令和元年7月6日(土)に金沢大学十全医学会学術交流会が、石川県政記念しいのき迎賓館(金沢市)を会場として開催されました。本交流会は、金沢大学医学系に深く関わりがあり、各地の大学や研究所などでご活躍の先生方(主に十全医学会評議員)の情報交換を目的として企画されました。加速度的に進む医学・医療の発展、少子高齢化、地域や財政(各種保険制度)の疲弊など、医学界が直面し取り組むべき問題はますます増大、複雑化しています。これらの諸問題に立ち向かい、課題先進国の我が国から新しい医学・医療を継続的に世界へ発信していくためには、何よりも時代を切り拓く優秀な医学・医療人材の養成が必要です。そして、金沢大学医学系は「地域と世界に開かれた教育重視の研究大学」及び「北陸地域の中核的医学・医療拠点」として、世界の医学界で活躍できる医学・医療人材を育成し、送出していく大きな社会的使命を負っています。この使命を果たすためには、金沢大学医学系に縁があって、志をともにする医学・医療関係者の組織化や情報共有・交流が極めて重要と考えられます。

初めての試みではありましたが全国および金沢大学から60名の参加者を得て交流会を盛会裏に終えることができました。土屋弘行十全医学会会長の挨拶に続き三名の先生方の講演がありました。金沢大学附属病院泌尿器科・講師 泉 浩二先生(H13卒)には「前立腺癌の進展と薬剤耐性化におけるケモカインの役割」、大阪大学大学院医学系研究科内分泌内科代謝学・講師 西澤 均先生(H7卒)には「内臓脂肪蓄積の臨床的意義と内分泌・代謝学」と題したご発表を、最後に信州大学名誉教授/地域医療推進学教室特任教授 田中榮司先生(S53卒)から「B型肝炎診療におけるHBcr抗原測定の意義」と題した特別講演をしていただきました。

引き続き催された懇親会では、中村信一 金沢大学十全同窓会長のご挨拶の後、全国から参加された先生方の紹介が行われ盛んな意見交換が行われました。最後に和田隆志 金沢大学医学系長から閉会のご挨拶をいただき、本交流会を次回以降さらに発展させていくことを約して散会となりました。ご参加いただきました先生方並びにご支援をいただきました関係各位の皆様方に厚く御礼を申し上げます。

講演の要旨は以下の通りです。

(倉知 慎 記)



泉 浩二 先生

前立腺癌細胞はアンドロゲン受容体(androren receptor: AR)を発現し、アンドロゲン依存性に増殖するため、進行前立腺癌に対してはアンドロゲン除去療法(androren-deprivation therapy: ADT)が行われる。ADTは生存期間延長に寄与することが証明されているが、数年後には多くの症例が抵抗性を獲得した状態である去勢抵抗性前立腺癌(castration-resistant prostate cancer: CRPC)となる。金沢大学泌尿器科では去勢抵抗性獲得機序の解明に焦点を当て研究を行ってきたが、前立腺癌細胞のARシグナルを抑制すると増殖能が低下する一方で、遊走能は亢進することを見出した。ARをノックダウンした前立腺癌細胞からはケモカインCCL2が大量に分泌されるようになり、CCL2の自己分泌作用により上皮間葉移行が誘導されることが遊走能の亢進の原因であると報告した^{1),2)}。このCCL2の作用が去勢抵抗性獲得における重要な要因であると考えられる。当教室ではこの成果からそれまで前立腺癌ではほとんど研究されていなかったC-Cケモカインについて研究を始めた。以下に当教室が明らかにしてきた前立腺癌細胞の活性におけるケモカインの役割について概説する。

1. 骨転移巣における骨間質細胞との相互作用による転移促進機構

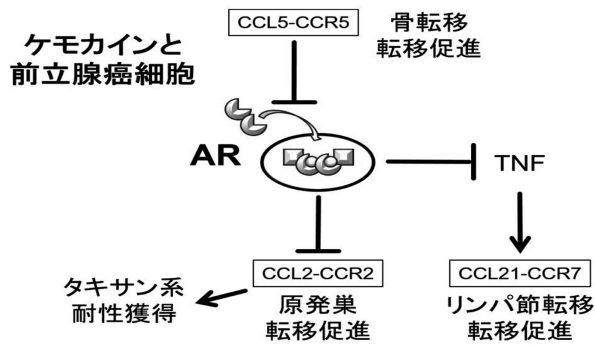
有転移前立腺癌患者の80%以上が多発骨転移を有しており、骨転移の制御のためには骨転移促進機構を明らかにする必要がある。骨間質細胞と前立腺癌細胞とを共培養する実験系から、癌細胞・間質細胞相互作用による前立腺癌細胞の活性化機構の解明を試みた。共培養ではAR陽性前立腺癌細胞の遊走能が亢進した。骨転移組織から初期培養された骨間質細胞は特に強く前立腺癌細胞の遊走能を亢進させた。ケモカインCCL5が骨間質細胞から大量に分泌されており、CCL5は濃度依存性に前立腺癌細胞の遊走を促進させた。前立腺癌骨転移巣では骨間質細胞から分泌されるCCL5が前立腺癌細胞の遊走能を亢進させることにより、さらなる転移を引き起こす可能性が示唆された³⁾。

2. リンパ節転移巣における細網線維芽細胞を介する転移促進機構

前立腺癌の骨転移に次いで多い転移部位はリンパ節であり、リンパ節転移促進機構の解明も重要な課題である。前立腺癌細胞のARシグナルを抑制するとTNF- α が分泌されるが、TNF- α を前立腺癌細胞に加えると、ケモカインCCL21の受容体CCR7の発現が亢進した。CCL21は、TNF- α によってCCR7の発現を亢進させた前立腺癌細胞の遊走能を高めた。リンパ節にはCCL21を分泌する細網線維芽細胞が大量に存在することから、この機構はCRPCにおいてリンパ節転移からさらなるリンパ節転移を引き起こす機序のひとつであると考えられた⁴⁾。

3. タキササン系抗癌剤に対する前立腺癌細胞の耐性獲得機構

CRPCに対してはドセタキセルが使用される。さらにドセタキセル耐性となった時にはカバジタキセルが使用されるが、カバジタキセル耐性に対する標準的治療は存在せず、カバジタキセルは事実上最後の砦としての役割を担っている。したがってカバジタキセル耐性獲得機序の解明もまた重要な課題である。当教室で樹立したドセタキセル耐性カバジタキセル耐性前立腺癌細胞株ではCCL2の発現が親株と比較し著しく亢進していた。CCL2あるいは受容体CCR2の阻害によりカバジタキセル耐性細胞のカバジタキセル感受性を回復させることができた。前立腺癌のカバジタキセル耐性にはCCL2が関与すると考えられた⁵⁾。



参 考 文 献

1) Izumi K, Fang LY, Mizokami A, Namiki M, Li L, Lin WJ, Chang C. Targeting the androgen receptor promotes prostate cancer metastasis through enhanced macrophage recruitment via CCL2/CCR2-induced STAT3 activation. *EMBO Mol Med.* 2013;5:1383-401.
 2) Izumi K, Mizokami A, Lin HP, Ho HM, Iwamoto H, Maolake A, Natsagdorj A, Kitagawa Y, Kadono Y, Miyamoto H, Huang CK, Namiki M, Lin WJ. Serum chemokine (CC motif) ligand 2 level as a diagnostic, predictive, and prognostic biomarker for prostate cancer. *Oncotarget.* 2016;7:8389-98.
 3) Urata S, Izumi K, Hiratsuka K, Maolake A, Natsagdorj A, Shigehara K, Iwamoto H, Kadomoto S, Makino T, Naito R,

Kadono Y, Lin WJ, Wufuer G, Narimoto K, Mizokami A. CCL5 promotes migration of prostate cancer cells in the prostate cancer bone metastasis microenvironment. *Cancer Sci.* 2018;109:724-731.

4) Maolake A, Izumi K, Natsagdorj A, Iwamoto H, Kadomoto S, Makino T, Naito R, Shigehara K, Kadono Y, Hiratsuka K, Wufuer G, Nastiuk KL, Mizokami A. Tumor necrosis factor- α induces prostate cancer cell migration in lymphatic metastasis through CCR7 upregulation. *Cancer Sci.* 2018;109:1524-1531.

5) Natsagdorj A, Izumi K, Hiratsuka K, Machioka K, Iwamoto H, Naito R, Makino T, Kadomoto S, Shigehara K, Kadono Y, Lin WJ, Maolake A, Mizokami A. CCL2 Induces Resistance to the Antiproliferative Effect of Cabazitaxel in Prostate Cancer Cells. *Cancer Sci.* 2019;110:279-288.



西澤 均 先生

わが国のメタボリックシンドロームは、内臓脂肪蓄積を基盤として糖・脂質代謝異常、血圧高値を合併する動脈硬化性心血管疾患の易発症状態をひとつの病態として捉えている(図)。その診断意義は、動脈硬化性心血管疾患予防のために、冠危険因子を複数有する対象者から内臓脂肪蓄積をその病態基盤とした例を選び出し、内臓脂肪減少を通じ危険因子の包括的な改善を目指すことにある(Okauchi Y, *Diabetes Care* 2007)。一方、内臓脂肪蓄積のない危険因子集積例、高血圧、高コレステロール血症の例に対してはそれぞれの疾患に対して対策を講ずるといように、内臓脂肪蓄積の有無でその対処方法を区別するという観点が重要である。このメタボリックシンドロームの概念が、2008年から始まった特定健診・保健指導制度に応用され、地域・職域における予防医学にも貢献している。

蓄積内臓脂肪では、脂肪蓄積とともに過剰な脂肪分解がおこり、遊離脂肪酸、グリセロールとして肝臓に流入し、糖・脂質代謝異常に繋がる。最近当教室では、肥満脂肪組織においてプリン代謝やTCAサイクルとそれに伴うグルタミン酸代謝が亢進していることを見出し、糖脂質代謝のみならず広汎な代謝異常が惹起されている可能性を報告し、研究を進めている(Tsushima Y, *J Biol*

Chem 2013, Nagao H, *J Biol Chem* 2017, Nagao H, *Obesity* 2018). また脂肪組織は、代謝臓器であるとともに当教室で発見したアディポネクチンをはじめとするアディポサイトカインと総称される内分泌因子を分泌する内分泌臓器でもあり、内臓脂肪蓄積時の低アディポネクチン血症などのアディポサイトカイン産生異常もメタボリックシンドロームの分子基盤である (Obata Y, *JCI Insight* 2018)(図).

内臓脂肪蓄積2型糖尿病患者では、食行動のずれ、睡眠時無呼吸や睡眠習慣のずれがあり、動脈硬化性疾患の合併が多く (Nagao H, *Cardiovasc Diabetol* 2013, Fukuda S *Cardiovasc Diabetol* 2015, Fukuda S, *J Diabetes Investig* 2018など)、個々の生活習慣のずれを考慮した保健指導・療養指導 (personal approach) (Ryo M, *Intern Med* 2011) とともに、それを可能にする特定健診・保健指導制度などのpopulation approachが重要である (Noguchi M, *J.Epidemiol* 2019).

高齢化社会を迎え、動脈硬化性疾患予防とともに健康寿命延伸の観点からサルコペニア・フレイル予防が注目されている。過栄養状態のメタボリックシンドロームと低栄養状態のサルコペニアと対比されることもあり、その接点は十分に明らかになっていない。最近当教室では、内臓脂肪蓄積2型糖尿病患者では、筋質 (筋力/筋量) が低下していることを見出し (Murai J, *Cardiovasc Diabetol* 2018)、実験医学的にアディポネクチンが筋再生を促進することを報告した (Tanaka Y, *Sci Rep* 2019)。これらの検討は、若い世代からの運動習慣、メタボリックシンドロームにおける運動療法の重要性を示唆していると考え研究を進めている。



参考文献

- 1) Okauchi Y, Nishizawa H, et al. Reduction of visceral fat is associated with decrease in the number of metabolic risk factors in Japanese men. *Diabetes Care*. 2007 30 (9):2392-4.
- 2) Tsushima Y, Nishizawa H, et al. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *J Biol Chem*. 2013 288

(38):27138-49.

3) Nagao H, Nishizawa H, et al. Increased Dynamics of Tricarboxylic Acid Cycle and Glutamate Synthesis in Obese Adipose Tissue: In vivo Metabolic Turnover Analysis. *J Biol Chem*. 2017 292 (11):4469-4483.

4) Fukuda S, Hirata A, Nishizawa H, et al. Systemic arteriosclerosis and eating behavior in Japanese type 2 diabetic patients with visceral fat accumulation. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 14(1):8.

5) Murai J, Nishizawa H, et al. Low muscle quality in Japanese type 2 diabetic patients with visceral fat accumulation. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 17(1):112.



田中 榮司 先生

B型肝炎ウイルス (HBV) の特徴の一つはウイルス関連抗原の過剰産生であり、この事はHBV発見のきっかけがオクタロニー法によるHBs抗原の検出であったことから分かる。C型肝炎と異なり、B型肝炎では、現状、ウイルスの駆除はできない。しかし、ウイルスの活動性が低下すると肝炎は沈静化することから、これが短期の治療目標となっている。さらに、ウイルス抗原が消失するとより安定した状態となるため、これが長期の治療目標として設定された。

HBVの抗ウイルス薬にはペグ・インターフェロン (Peg-IFN) と核酸アナログ (NUC) があるが、現状では後者が広く使用されている。すなわち、NUCは経口薬で副作用が少なく、投与するとウイルス量は速やかに低下し肝炎は沈静化する。さらに、当初問題とされた耐性変異の出現も新薬の登場により克服されようとしている。しかし、NUC中止後の肝炎再燃やNUC治療中の肝発癌の問題などが残されている。この原因の一つとして、同治療では肝細胞核内のHBV cccDNA量が十分低下しないことが挙げられている。血中HBV DNA量の測定はHBV活動性の評価に広く用いられているが、NUC投与下ではこのcccDNA量を評価することはできない。そこで、我々のグループではウイルス抗原量の測定に着目し、cccDNA量を反映するマーカーとしてHBコア関連抗原 (HBcr抗

原) 測定系を開発した.¹⁾ NUC非使用時では, HBcr抗原量は血中HBV DNA量と良く相関する. ここにNUCを投与するとHBV DNA量は速やかに低下するが, HBcr抗原量は緩徐にしか低下しない. NUC投与により血中HBV DNAが陰性化した状態においてもHBcr抗原量は肝細胞中cccDNA量と相関し, 血中HBV DNA量の測定では分からない肝細胞内でのHBV活動性を評価することができる.

HBcr抗原量の測定は, NUC投与下での肝発癌の予測, NUC中止後の肝炎再燃の予測, de novo肝炎発症の予測などに有用であることが報告され, 新しいマーカーとして世界的に注目されるようになった.^{2,4)} NUC中止後の肝炎再燃の予測では, HBcr抗原量とHBs抗原量との組み合わせが有用であることが報告されている. HBs抗原量もcccDNA量を反映するマーカーであるが, 両者の性質はやや異なる.

B型肝炎の治療はHBV DNA低下だけではなく, ウイ

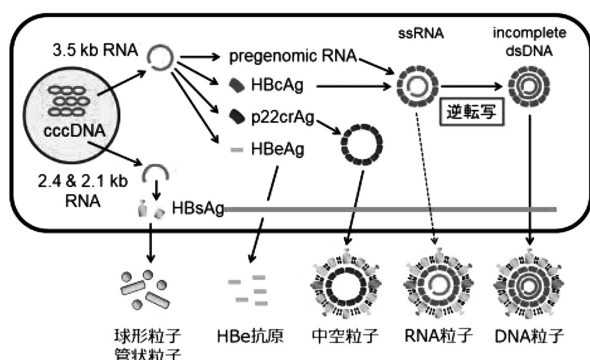


図. B型肝炎ウイルスの複製

HBVは肝細胞に感染後, 核内にcccDNAのプールを作る. このcccDNAはHBV複製の起点となり, 全ての複製はここから起こる.

ルス抗原の陰性化まで目指す時代となっており, この目的にはPeg-IFNの使い方が鍵となる. NUC中止時にPeg-IFNを縦列に繋げて投与するシーケンシャル治療はその一つである. 多施設共同前向き試験で行った95例での検討では, 著効率は27% (26/95) と予想より低値であった.⁵⁾ しかし, ウイルス抗原量が低い症例での著効率は56%と高く, ウイルス抗原量による効果予測が可能であった.

B型肝炎の新しい抗ウイルス薬の開発は盛んであり, 近い将来cccDNAまで制御可能な治療法が開発が期待されている.

参考文献

- 1) Tanaka E, Matsumoto A. Guidelines for avoiding risks resulting from discontinuation of nucleoside/nucleotide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2014;44:1-8.
- 2) Mak LY, Wong DK, Cheung KS, et al. Review article: hepatitis B core-related antigen (HBcrAg): an emerging marker for chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:43-54.
- 3) Honda M, Shirasaki T, Terashima T, et al. Hepatitis B Virus (HBV) Core-Related Antigen During Nucleos(t)ide Analog Therapy Is Related to Intra-hepatic HBV Replication and Development of Hepatocellular Carcinoma. *J Infect Dis* 2016;213:1096-1106.
- 4) Matsumoto A, Tanaka E, Minami M, et al. Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. *Hepatology* 2007;37:661-666.
- 5) Matsumoto A, Nishiguchi S, Enomoto H, et al. Combinational use of hepatitis B viral antigens predicts responses to nucleos(t)ide analogue/peg-interferon sequential therapy. *J Gastroenterol* 2018;53:247-257.