

# わかば

WAKABA vol.2 2018.10.1



## ご挨拶

横浜総合医学振興財団

理事長 井出 研

1995年「科学技術基本法」が施行されました。「第1期科学技術基本計画」では5年間で研究開発に17兆円の国費が投じられ、50年間で30人程度のノーベル賞受賞者を輩出するという目標が掲げられました。さらに、第2期計画で研究開発の「戦略的重点化」を打ち出し、生命科学、情報通信など4分野に優先的に国費を投じ、世界で競争できる若手研究者を増やすため任期付き博士研究者（ポスドク）を増加し競争的研究費を拡大しました。

ところが、国の期待は裏切られ全く逆の現象を招いてしまいました。大学院博士課程の入学者は2003年をピークに減少に転じ、同じく海外留学生は2004年を境にして減少しました。

また、「国立大学法人等の科学技術関係活動（平成22年事業年度）に関する調査結果」によりますと、日本の世界の有力論文発表数は2006年に減少し始め、以降水平状態となっています。1990年まではアメリカに次ぐ世界第2位の論文数でしたが、2010年現在では中国、イギリス、ドイツに抜かれ第5位に転落しました。

2014年、生物科学学会連合は若手研究者の多くが常勤の研究職に就けず、不安定なポスドクを繰り返していると文科省に改善策を要求しました。

また、「科学技術創造立国」の構想は「基礎研究振興」「新産業創設」など産官学の思惑が交差し「成果」ばかりが強調される負の側面を誘発し、「立国」の理念と相反するとし、基礎研究に成果を求めるのは国の役割ではないとの声も上がりました。

一方、朝日新聞は「ノーベル賞受賞ラッシュ」の欄で、「平成のノーベル賞受賞者の多くは戦後、昭和20年から40年代に子供時代を過ごしてきた。このころの子供たちには同時代性があった。昆虫、天体、草花などが好きなナチュラル系、鉄道、ラジオ、プラモデルなどが好きなメ

カ系の子供たちが大勢いて、不思議に驚嘆する感性 (Sense of Wonder) に満ちていた」と報じ、次代を担う人材育成の基本的要因を指摘しています。

「大学が自主的、自律的に研究教育の発展に取り組む理念」を掲げて国公立大学は独立行政法人化されましたが、現在ではこれらの多くの大学は、政府・行政による統制の強化と予算の削減により疲弊化していると警告されています。

管理、統制は文化の壁となり創造の能力を阻害すると云われています。豊かな探求心と創造力は自由な環境のなかで育まれます。

ノーベル賞、医学生理学賞受賞者、大隅良典氏は「この研究をしたら役に立つというお金の出し方ではなく、長い視点で科学を支えていく社会の余裕が大事です。競争的な資金を獲得しようとするれば、すぐに役立ちそうな研究や、やはり研究に向かいがちです。研究者がいきいきと研究ができていない現状では次世代を担う人材も育ちようがありません。次世帯を担う若者たちが1人でも多く真理の探究に立ち向かって欲しいと願っています」と述べています。

研究助成の規模は決して大きなものではありませんが、当財団の人材育成を目指した助成活動の意義を改めて認識致しました。

この度の本誌掲載対象は、わかば研究は助成から5年、梅原賞受賞者は受賞から10年以上経過しています。研究課題はいずれも癌化学予防ですが、両者ともにいきいきと研究を継続し、確実な成果を上げています。

さらに、主として社会情勢の変動に伴う医学・医療領域の諸課題に取り組む医学・医療関連事業について報告致します。

当財団の研究・教育助成活動に対しまして、皆様方のご理解、ご協力を切にお願い申し上げます。



## エイコサペントエン酸 (EPA) を用いた大腸癌化学予防

# 日暮 琢磨 × 聞き手 穂坂 正彦

横浜市立大学附属病院 内視鏡センター  
(肝胆脾胃消化器病学教室) 診療講師

横浜総合医学振興財団理事  
横浜市立大学名誉教授

二重盲検無作為対照試験を実施。EPAは大腸上皮の増殖を抑制し大腸癌代替指標であるaberrant crypt foci (ACF)を減少させた。大腸癌化学予防の開発に挑戦。その後内外から高く評価される研究成果を得ている。

— 先生方は平成25年に若手研究助成を受けておられます。先ずは当時の研究についてお話しして下さい。

**日暮** EPAはイワシなどの青魚に豊富に含まれているω3系不飽和脂肪酸の一つです。冠動脈疾患を優位に予防します。また既に脂質異常症・閉塞性動脈硬化症などに臨床応用されています。消化器領域では家族性腺腫症 (FAP) のマウスモデルや大腸発癌モデルにおいて、大腸腫瘍が抑制されたと報告されています。一方、ヒトでは大腸粘膜増殖の抑制や家族性腺腫症のポリープの縮小・減少が認められています。しかし、EPAの抗腫瘍効果については不明な点が多く残されています。そこで私達はEPAの作用機序、抗腫瘍効果を検討するため基礎研究と臨床研究を行いました。

基礎研究では近年、ω3多価不飽和脂肪酸を含めた脂肪酸の受容体としてG蛋白共役受容体120 (GPR120) が発見され炎症の制御などに重要な役割を果たしていることが報告されましたが、GPR120が発現しているコントロールマウスとGPR120ノックアウトマウスに大腸癌を発癌させEPAの作用効果を調べましたところ、ノックアウトマウスでは癌細胞増殖抑制効果はみられませんでした。その結果EPAはGPR120を介して作用することが判明しました。一方、臨床研究では大腸腫瘍のsurrogate markerであるaberrant crypt foci (ACF) を標的にした無作為対照試験を行いました。

下部消化管内視鏡を実施し、切除対象となる大腸ポリープを有する患者を対象に、初回内視鏡時に大腸腺腫および正常上皮より生検を施行しました。また、患者を無作為にEPA群とプラセボ群に割り付けEPA群は5週間の内服後ポリープの切除を行い、その際に初回内視鏡と同様に正常上皮および腺腫から生検を行い、下部直腸のACFをカウントしました。さらに細胞増殖活性を調べるため、正常上皮、大腸腺腫より採取した組織をKi-67染色し前後で比較検討しました。EPA群では正常上皮、腺腫ともに細胞増殖活性が低下しましたが、プラセボ群では前後で変化はありませんでした。また、アポトーシスを検討するためにcleaved-caspase 3染色を行ったところEPA群では正常上皮、腺腫ともにアポトーシスは増加していました。この結

果、EPAの大腸癌化学予防の可能性が示唆されました。

— 先生のお話を要約しますと、ごく普遍的な物質であるエイコサペントエン酸 (EPA) を用いた大腸癌の化学予防の研究をされました。そして、大腸癌モデル動物を対象とした基礎研究でEPAはG蛋白共役受容体 (GPR120) を介して作用することを明らかにし、臨床研究ではEPAは大腸癌のsurrogate markerであるaberrant crypt foci (ACF) を減少させる結果を得ておられます。その後5年経ちました。現在までの大腸癌化学予防研究の進捗状況をご説明下さい。

**日暮** 私達は糖尿病の治療剤の一つであるメトホルミン服用者では大腸癌の発生率が低いとの報告に注目し、大腸癌モデルマウスを用いた基礎研究を行いました。その結果、メトホルミンのAMP activated kinase (AMPK) を介した大腸癌の抑制作用を立証しました。次いでヒトの直腸に存在する大腸癌代替指標 (ACF) の減少を突き止めました。これらの研究成果を受けて、メトホルミンの化学予防研究をさらに進めるため、腺腫や早期癌の大腸ポリープを内視鏡で切除した患者を対象にメトホルミンとプラセボを用いた大腸腫瘍の化学予防のRCTを実施し、1年間の介入で新規病変の出現をどの程度抑制出来るか検証する第3相試験を行いメトホルミン服用による腺腫の再発が40%低下する結果を得ています。現在はアスピリンとの併用効果の研究を進めています。

— 確実に成果を上げられていますが、大腸癌化学予防の今後の展望を聞かせて下さい。

**日暮** 炎症や痛みを引き起こす物質の生成を加速する酵素であるCOX-2の抑制剤が開発されていますが、循環器系の副作用が強く本邦では採用されていません。安価で安全性が高く服薬コンプライアンスが適正に考慮された化学予防の開発が理想ですが、臨床研究ではいまだ多くの課題が残されています。しかし、発癌リスクの高い集団を対象とした大腸癌の化学予防の意義は高く、将来の臨床応用は可能と考えています。

— 大変興味あるお話をありがとうございました。益々のご活躍を期待致します。

**日暮** こちらこそ研究にご支援頂きどうもありがとうございました。今後も、更なる成果を挙げられるように頑張っていきたいと思っております。

梅原賞受賞者が語る(第2回)

第2回梅原賞を受賞、その後について

上村 博司

横浜市立大学附属市民総合医療センター  
泌尿器・腎移植科 診療教授・部長



2007年に梅原賞を頂いてから、はや10年以上の歳月が経ちました。この賞のおかげで、基礎研究から臨床研究の発展までさせて頂いたと感謝しております。

近年、男性がんの罹患率において、前立腺がんは急伸しており2017年の統計では第3位となっている。高齢者のがん（平均年齢が70歳前後）であり、またPSA（前立腺特異抗原）を用いたスクリーニングの普及が進み、団塊世代の高齢化も相まって、今後も急増するのは間違いない。前立腺がん発生のリスクファクターとしては、年齢の他に、遺伝・人種・食生活などが挙げられている。早期がんの治療は手術や放射線治療など確立されているが、進行がんにはホルモン療法を中心に薬物治療が行われる。治療抵抗性となると新規治療薬を早めに使う事によって、ある程度の生存期間の延長やQOL維持が得られる。しかし、新規治療薬は高額であり社会保障費の増大にも加担するため、他の癌腫と同様、早期診断と適切な治療を行うことが求められているのは言うまでも無い。

前立腺がんの化学予防で立証されているのは、前立腺肥大症の治療薬（5- $\alpha$ リクターゼ阻害剤）があるが、テストステロン産生を阻害するホルモン剤として前立腺肥大の大きい症例に用いられている。私が前立腺がんの化学予防に関心を持ったのは、降圧剤であるアンジオテンシン2レセプターブロッカー（ARB）の前立腺がん抑制を示した症例に偶然、遭遇したのがきっかけであった。ホルモン療法抵抗性（去勢抵抗性前立腺がん）の症例で、当時は治療の為す術無く経過を見ていたところ、PSAが徐々に減少しているのを認めた。内服薬を調べたところARBが内科から処方されており、その薬理作用を調べると、心血管系細胞においてEGFなどの増殖系シグナル伝達を抑制する効果のあることが分かった。そこで、前立腺がん細胞で同様の効果が無いかを、細胞および動物実験で検証した。前立腺がんの間質細胞は、前立腺がん細胞の増殖や転移などに関与しており、とくに再燃がんの発生や進展に深く関与していることが推測されていた。そこで、アンジオテンシン2やEGFなどが間質細胞を増殖させ、再燃がんの発生に関わるとされているIL-6の発現が促進することを確認し、さらにARB

がそれを抑制することが分かった。前立腺がん細胞および間質細胞を使ったそれぞれの結果より、ARBは前立腺がん細胞に対し直接的あるいは間質細胞を介した間接的作用で、がん細胞の増殖を抑制することが推測された（図1）。また、前立腺がんはアンドロゲン受容体（AR）



(図1)

と関連しているが、細胞および動物実験の結果、ARBがAR発現低下を通して細胞増殖を抑制していることが分かった。さらに分子メカニズムについて解析したところ、エストロゲン受容体 $\beta$ （ER $\beta$ ）がARBによって促進されていることが分かった。エストロゲンは前立腺がん治療にも使用されており、ARBが間接的にエストロゲン作用を増強している可能性が示された。また、ARBの前立腺がんに対する抑制メカニズムは、多岐に関与していることも分かった（図2）。



(図2)

ARBの効果を確かめるべく、当時まだ規制の緩かった臨床試験をパイロット研究で行った。去勢抵抗性前立腺がんだけでなく、前立腺全摘後にPSA再発したホルモン療法未治療の症例でも、PSA上昇抑制を認めることができた。その結果、多くの患者が服用する降圧剤が前立腺がんの発生予防につながる可能性が出てきた。

最近、予防医学が注目されているが、日本がん予防学会から前立腺がん予防の研究としてARBが注目され、前向き臨床試験遂行を模索しているところである。

# 現代の医学・医療の社会的課題は何か 如何なる支援事業が必要か

当財団が助成してきた主な事業は、疾患診療の動的システム化、診療ネットワークの構築、疾患発生状況の実態調査、少子化問題、孤独高齢者の支援、専門看護師の育成、医療紛争解決、癌労働者の実態調査、入院家族の心理的支援、各種患者会の振興、メンタルヘルスマネジメント、女性医師支援、医学教育の諸課題等々多岐に渡ります。

今回は最近助成した現代の社会問題を背景とした注目される事業を紹介いたします。

## 産婦の精神疾患発生状況に関する実態調査

人口減少を克服するため、若い世代が安心して妊娠、出産、子育てが出来るような環境を整備する必要があります。妊娠、出産期の女性は、ホルモンバランスや環境が急激に変化する時期であり、出産後の育児への不安や重圧によって精神的に不安定になる。出産後の「産後うつ」は約10人に1人が経験している。

当事業は横浜市在住者を対象に、精神疾患の有無、妊娠中産褥期等自殺企図の時期、服薬歴・薬物・アルコール依存の有無、妊娠・出産にまつわる社会・経済状況等を調査し、死亡例、重症例、中・軽症例、ヒヤリ・ハット例の相互間の有機的関連性について統計的分析を行い、周産期精神疾患の重症・死亡例を未然に防ぐための最適予防策を提案する。

## 若年性がん患者の治療後の妊孕性温存

近年、がん診療の飛躍的進歩により、がんを克服した患者

の治療後のQOLが注目されている。小児思春期で最も効果的ながん治療後の妊孕性温存方法は配偶子（精子・卵子）の凍結ならびに胚凍結である。

患者データベースの構築、癌治療施設の医療関係者に対する講演会、配偶子・胚凍結パンフレットの作成、円滑な患者紹介のための研究会、受け入れ態勢構築のための会議等を企画し、神奈川県における若年性がん患者の治療前胚・配偶子凍結保存ネットワークを構築し、若年がん患者の生殖医療をサポートする。

## 独居高齢者の安全管理

我が国は少子高齢化が急速に進み、それと相まって独居高齢者の入浴関連事故の発症リスクが高まっている。本邦の溺死死亡率は欧米諸国に比較して突出して高い。

横浜市在住の高齢者を対象に、死亡小票や救急搬送等の既存の行政データの収集・分析に加え、「ヒヤリ・ハット」症例等の質問紙調査を行い入浴関連事故の危険因子の詳細を把握する。その結果を地域社会に還元する。

## 医学教育

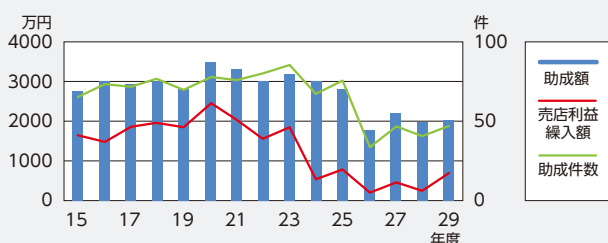
現代の多くの学生は本、教科書を持たずにスマートフォンやタブレット端末を保有し講義の予習、復習、情報の収集・共有を行っている。この現状を調査し、学習者主体の学び、能動的学習の推進のためOne Noteを使用した学習支援、PBL (Problem based Learning) を推進する。

## 事務局だより

事務局は医学・医療の研究助成や教育支援などの公益事業と、その財源確保としてご寄付、賛助会員の募集、売店運営業務を行っております。現在、年間約2千万円の公益事業を実施し、県内の医学・医療の向上に貢献しておりますが、昨今、主たる財源である売店利益が減少傾向にあります。このため、ご寄付や賛助会員の増加は益々重要になってきていると思います。公益事業の原資は、財団設立時の寄付金、梅原清氏をはじめとする個人、横浜十全会などからの寄付金でございます。当財団はこれまでも多くの方々を支えられて参りました。公益事業を安定的に行えるよう、今後ともご支援を賜りますようお願い申し上げます。

事務局長 上田 恭久

## 助成額と売店利益繰入額の推移



## ご寄附

賛助会員会費とともに財団の主要財源です。俱進会会員の皆様をはじめとする医学・医療関係の方々、患者様そのご家族など多くの皆様からのご厚志です。ご支援の程お願い申し上げます。

## 賛助会員会費

財団の設立趣旨に賛同される方は、どなたでも賛助会員になっていただけます。

会費は年間1万円です。29年度末の会員数は277人です。積極的なご加入をお願いします。

## 問合せ先

横浜総合医学振興財団

〒236-0004

横浜市金沢区福浦3丁目9番地

横浜市立大学医学部内

Tel 045-788-8635 Fax 045-788-8640

メールアドレス: igakuz@af.wakwak.com

ホームページ: <http://www.ysoigoigaku.com/>

編集 穂坂 正彦、上田 恭久、柴田 明美