

医学・生命倫理学概論 Bioethics and Medical Ethics

室寺 義仁 (医療文化学講座 (哲学) 教授)

- (1) 医学を含む近代科学が、中世ヨーロッパにおける「神学」と「広義の哲学」の対立の中から生まれてきたことは周知のごとくである。その対立が両者の役割分担によりひとまず回避されたこともよく知られている。すなわち、人間と世界について、神学は‘WHY’を、哲学は‘WHAT,’ ‘HOW’を担うことで、まずは決着したのである。

臓器移植に係わる問題を例に説明すると、人体の構造(‘WHAT’)や免疫のシステム(‘HOW’)の追求は哲学(すなわち、近代科学としての医学)の役割である。その結果、脳死・臓器移植が医療の分野で可能となった。しかし同時に、他人様の臓器をいただいてまで、人間は何故、生きなければならないのか(‘WHY’)という問題が付きまとうのである。これは、神学が担う領域である。唯一絶対神の創造の意図に触れる問題に帰するからである。

- (2) 近年における先進医療の進展は、この両者の棲み分けでは解決できないような困難な問題を表出している。先進医療の進展は、‘WHY’を抜きにして‘WHAT,’ ‘HOW’を語るができないのではないかという状況を生み出しつつある。
- (3) 生命倫理、並びに、医学倫理という新たな倫理観は、このような現代社会が抱える困難な状況を解決するために現れたとあって過言ではない。例えば、第19期日本学術会議の「生命科学と生命倫理：21世紀の指針」特別委員会の報告書からの一節を引用しよう。

ヒトゲノム全塩基配列の解明を終えた生命科学研究は生命体の種差や個体差を明らかにするとともに、今や‘生命とは何か’や‘人間らしさ’について本格的に追求していく時代に突入している。そして、この生命の本質の科学的体系化へ向けての研究は、生命体の細胞間や組織間や器官間の相互関係の複雑性に関する私たちの知識を増大させると同時に、これまでは主に人文・社会学領域の研究対象であった人間の「こころ」の解明にも及び、判断能力の科学的査定や予知科学や倫理科学などの新しい研究領域を創生しつつある。やがては、人間が記憶や思考や行動をどのように律し、感情や欲望を制御する中で倫理観が形成されるかについても明らかにしていくことになろう。(『新たな生命倫理価値体系構築のための社会システム―「いのち」の尊厳と「こころ」の尊重を基軸として』、2005年8月)

- (4) この新たな生命倫理観の理解が、様々な共同体における医療の現場でどの様に受け入れられて行くのかは、それぞれの地域文化が育てて来た、人の生き死にの捉え方に密接に関わり合っているとと言える。唯一絶対神と個々人との契約を基本とする、所謂「欧米型倫理観」に基づく生命倫理の原則を理解するとともに、様々な異なった地域文化に根差した「非欧米型倫理観」に基づく生命倫理観を改めて深く自らに理解することが私たちには求められている。

疫学・医療統計学概論

Fundamentals of Epidemiology and Medical Statistics

三浦 克之 Katsuyuki Miura

(NCD 疫学研究センター予防医学部門 教授)

疫学および医療統計学の基本的な手法を理解し、説明できることを目的とします。

疫学は、公衆衛生・予防医学さらには臨床研究の基礎となる学問体系です。さらに疫学研究を遂行する際、生物統計学は必須の手法です。しっかりと学んでください。

なお、課題を出しますので、必ず提出してください。

The purpose is to understand and to be able to explain basic methods of epidemiology and medical statistics.

Epidemiology is a basic science for public health, preventive medicine and clinical research. Biostatistics is an essential method in epidemiologic research.

There is homework on this lecture, which must be handed in.

研究倫理 「科学の健全な発展のために」

滋賀医科大学 神経難病研究センター 准教授
柳沢 大治郎

学習目標

本講義では、研究の遂行に当たり、理解している必要のある研究倫理の基本的な考え方について、日本学術振興会から発行されている研究倫理教育教材である「科学の健全な発展のために－誠実な科学者の心得－」(For the Sound Development of Science -The Attitude of a Conscientious Scientist) を題材として議論を行います。研究を進めて行くために必須な知識として、倫理綱領や行動規範、成果の発表方法、研究費の適切な使用などについて取り上げます。

科目概要・内容

科学研究は、自然現象の理解や活用を求めて行われ、多くの研究者の取り組みによって発展してきました。得られた研究成果は、大きな社会的影響をもち、特に近年、その傾向が強まっています。そのため、科学者にはより一層責任ある取り組みが求められます。科学研究における不正行為により、科学は本来の役割を果たせなくなり、社会的な期待を裏切ることになります。本講義では、研究の遂行に関わる様々な形の研究不正、および研究費執行に関わる不正について説明します。

研究倫理 Ethics in Science and its importance

加藤 穰 Yutaka Kato

(医療文化学講座 (英語) 教授 Culture and Medicine, Professor)

Today, compliance with research ethics guidelines is prerequisite for researchers in any field. In case you do not comply with rules for ethically sound researches, your research articles will not be accepted by academic journals and you will be considered ineligible for research grants. Against this backdrop, this lecture helps graduate students to conduct researches in an ethical manner.

The lecture will discuss the contents of “For the Sound Development of Science -The Attitude of a Conscientious Scientist-,” an educational material presented by the Japan Society for Promotion of Science (JSPS) (available at <https://www.jsps.go.jp/j-kousei/rinri.html>, or https://www.jsps.go.jp/j-kousei/data/rinri_e.pdf). Given the time constraint, however, we cannot go through the material page by page. Besides, details of rules and guidelines are subject to change and modification. Therefore, we will focus on important concepts, such as informed consent, confidentiality, personal information, anonymization, misconduct, dual-use, mentoring, and whistleblow will be discussed.

Participants are advised to review the contents discussed in the first session by Professor Muroji.

文献検索と学術情報リソースについて

芦原 貴司 (情報総合センター・教授)、情報課利用支援係

Keywords : MEDLINE、MeSH、Online Journal、Impact Factor、Citation Index

1990年代から文献の電子化が始まり、現在では主要 Journal のほとんどが電子化されるようになった。学術研究を行う上で、オンライン文献検索は避けて通ることができない。本講義では、本学で利用できる各種のオンライン文献検索システムについて、研究活動にすぐに結びつくよう実習を交えて解説する。また、検索後の文献入手手段としての Online Journal の枠組み、投稿論文の評価尺度として用いられている Impact Factor などについても解説する。

A 医学文献検索システム

医学文献データベースには、著名な MEDLINE 以外にも、EBM の観点から収集、分類されたデータベース群や和文雑誌を扱う**医学中央雑誌データベース**など、対象や目的が異なる様々なものがある。特に MEDLINE には検索しやすさを重視して工夫を凝らしたユーザインタフェースが構築されている。紙面の都合上、MEDLINE 以外は省略するが、末尾の「参考 URL」を参照されたい。

1) MEDLINE の概要

MEDLINE は米国国立医学図書館(NLM: National Library of Medicine)が作成する文献データベース (1966 年～) で、現在では約 40 の言語で書かれた約 5,200 誌を対象として、2,800 万件以上の文献情報を含んでおり、これらの情報は日々更新されている。なお 1966 年以前の文献も、MEDLINE の前身である MEDLARS を含んだ情報が収集されており、OLDMEDLINE として検索が可能になっている。OLDMEDLINE では MEDLINE に含まれる文献情報のように索引付け(indexing)がなされていないものが対象である。1966 年以前の文献でも索引付けの完了したものは MEDLINE に登録されており、両者の間に重複した文献はない。

MEDLINE における索引付けは極めて多岐にわたっており、その中でも重要なものが MeSH(Medical Subject Headings、後述)である。

2) MEDLINE にアクセスする種々のインタフェース

MEDLINE を検索するシステムには、様々なものが公開、販売されているが、それらはすべて MEDLINE データベースを基にしており、それぞれ検索の使い勝手を工夫したインタフェースを持っている。代表的な検索システムとしては、NLM が無料で公開している PubMed や本学でも採用している商用システムの Ovid MEDLINE がある。これらについては、実習を通して解説する。現在ではこれらの検索システムはウェブブラウザ(Microsoft Edge、Firefox、GoogleChrome など)を介して利用する形態を採用しており、特定のアプリケーションを入手する必要はない。

ちなみに、PubMedのウェブページEntrezにはNCBI (National Center for Biotechnology Information)が運営している分子生物学データベースがリンクされており、遺伝子、タンパクなどの検索が行えるほか、これらの生体分子と関連のある文献が双方のデータベース間で関連付けられている。

また、本学では商用の MEDLINE の入口である Ovid (MEDLINE/EBMR) が利用可能となっている。このサービスの中には、MEDLINE 以外にも Cochrane データベース等の EBM 資料が含まれている。

3) 検索におけるテクニック

文献情報は表題、著者、抄録など細かく分類され、構造化されているが、検索を行う際のキーワードはどの分類に属するものでもよく、意識する必要はない。逆に特定項目、例えば著者の項目に含まれるキーワードを指定したいときには、Uemoto S [au] のように明示的に表記する必要がある。

検索に使う用語には一般に同義語が多く存在し、目的とする文献がもれなく検索される保証がない。そこで、MEDLINE では文献に現れる用語を意味上の階層構造に分類している。これを MeSH とよび、検索の際にはこの同義語表(thesaurus)で展開して、幅広く検索するようになっている。どのような用語が収録されているかは、**MeSH Database/Browser** なるメニュー(リンク)が用意されているので参照できる。

用語の複数形や合成語などのゆらぎをもれなく検索するために、共通するスペルのあとに * をつける、いわゆる wildcard という表記法がある。これによる検索は有効な場合もあるが、たまたま同じスペルで始まる別の用語が存在し、多くのノイズ(期待する検索内容以外の出力)を含んでしまう場合もあるので、注意を要する。細かな検索技法は、どの検索システムにもオンラインヘルプやチュートリアルが用意されているので、それらを参照すると良い。残念ながらシステムによって表記方法が異なることが多いので、必要最低限の技法だけを覚えておくのが肝要であろう。文献検索は必要不可欠のものであるが、多くの時間を費やすべきものではない。

B Online Journal、その他の学術情報リソース

検索した文献は、従来の紙メディアの雑誌の場合、蔵書検索システム OPAC 等を用いてその所在を調べて入手するか、Online Journal で入手する。本学では Online Journal は経費の制約からすべての雑誌が参照できるわけではない。図書館の電子ジャーナル・電子ブックページで参照可能な雑誌名が調べられる。

Online Journal には無料で公開されているものもあるが、多くは有償で大学と出版者の間で毎年契約が結ばれている。文献データはブラウザで閲覧するだけでなく、その PDF ファイルをダウンロードすることができる。閲覧やダウンロードは、学外からでも VPN サービスを経由して学内と同様に行える。本学では年間に 6000 万円程度の購読料を費やしているので、十分に活用してほしい。ただし、文献の一括あるいは大量のダウンロード(Systematic Download と呼ばれている)を契約事項として禁じていることが多いので、注意されたい。

論文の科学界への影響度の尺度として Impact Factor (IF) と Citation Index (CI) が頻用されている。IF は論文誌毎の過去 2 年間の被引用回数から算出された数値で、掲載している論文誌に対する指標である。IF は Clarivate Analytics 社の発行する Journal Citation Reports (JCR) に掲載されている。本学図書館ホームページには JCR へのリンクがあり、学内および VPN サービスから利用できる。CI は個々の論文に対する引用件数を指標としており、論文の評価としてはより影響度を正確に表しているといえる。CI は、本学では Scopus から得ることができる。IF、CI いずれも評価として用いる際には、その解釈や誤用に注意する必要がある。

参考 URL

滋賀医科大学図書館ホームページ <https://www.shiga-med.ac.jp/library/>

米国国立医学図書館 <https://www.nlm.nih.gov/>

英文医学論文作成入門 How to write research papers in English

- 三浦 克之 Katsuyuki Miura ((NCD疫学研究センター 教授
NCD Epidemiology Research Center, Professor)
扇田 久和 Hisakazu Ogita (生化学・分子生物学講座 (分子病態生化学) 教授
Molecular Medical Biochemistry, Professor)
加藤 穰 Yutaka Kato (医療文化学講座 (英語) 教授 Culture and Medicine, Professor)

Key words: Global standards, research papers in medicine, appealing papers, submission and acceptance, writing ethics, plagiarism, English logic

講義内容

1. なぜ論文を英語で書くべきなのか?
Why do we write research papers in English?
18:10-18:25 扇田 久和 Hisakazu Ogita
2. 医学論文の作成と投稿の作法
How to prepare and submit a manuscript to a medical journal
18:25-18:50 三浦 克之 Katsuyuki Miura
3. 英文の様式と倫理
Academic writing style and ethics in writing
18:50-19:15 加藤 穰 Yutaka Kato
4. 質疑応答 Q & A
19:15-19:50

大学院では研究を行い、その結果としての学位論文を書かなければならない。

また、英語は日本語と大きく異なる言語体系に属しているため、その違いが大きな障壁となり、英語の習得を困難にしている。

しかしながら、医学を含め科学の世界では英語が共通語であり、優れた研究や萌芽的な研究は、世界に向けて書かれていなければ、グローバルに評価される機会もない。また、論文を書くうえで、剽窃や引用など、ぜひ知っておかなければならない約束事があり、これを踏まえないとグローバル・スタンダードの論文として通用しない。

この講義では3つのパートに分けて、以下のように講義がなされる。

1. 研究成果を英語で執筆する理由・意義
2. 投稿準備から受理までの課程
3. 英語論文を執筆する際の様式と重要な約束事

It is important for us to write research papers in good, clear English, keeping to the required formats and “house style.” Whether one likes it or not, English is the common language in the world of medical science. It is of great use for researchers to learn strategies for writing, submitting, and being successfully accepted, and understanding of writing ethics can be vital.

Although English is used in all sorts of media, knowing more about the origins and evolution of the language and its cultural background may help and perhaps give some of its peculiarities and difficulties. This lecture will consist of three sections as shown above.

基礎医学総論

－基礎医学の研究技法と最新の研究成果－

生理学講座

等 誠司、Kenny Anak Daun

Key words: Immunohistochemistry, Western blots,
Cell labeling and tracing

医学総合特論「基礎医学の研究技法と最新の研究成果」は、英語による基礎講義を行います。

講義概要

特異抗体を用いた研究手法（等 誠司, Kenny Anak Daun）

1. 抗体は、組織や細胞中に存在する抗原タンパク質を可視化したり、定量するために必要不可欠です。研究や診断に用いられる抗体の作製法や、抗体が抗原に結合するための分子的基盤について、基本的なところからわかりやすく講義します。
2. 医学や神経科学、細胞・分子生物学などのさまざまな研究分野において、特定の物質を可視化するために、抗体を用いた免疫組織化学法やウエスタンブロッティング法は極めて重要な研究手法です。免疫組織化学では、組織や細胞における抗原の局在を視覚化できますし、ウエスタンブロッティング法では組織・細胞の抽出液における抗原の有無を明らかにするとともに、抗体の特異性も評価できます。この講義では、これら手法の原理から実験手技の実際をわかりやすく解説します。
3. 医学研究では、特定の細胞を標識して追跡することがよくあります。生体内で特定の細胞をどのように標識し、それらを可視化していく方法などを解説します。

Basic research techniques and new findings

Jean-Pierre Bellier, Seiji Hitoshi

Molecular Neuroscience Research Center, Shiga University of Medical Science

Department of Integrative Physiology

Key words: Immunohistochemistry, Western blots,
Cell labeling and tracing

In this lecture, we describe the principles and methods of basic research techniques such as immunohistochemistry, Western blots and cell labeling and tracing. These techniques are widely used in the research fields of medical science and life science. We hope that you will obtain fruitful results using these techniques.

Lecture 1. Making antibodies (Jean-Pierre Bellier)

Antibodies are important tools for clinical and basic research to identify, visualize and quantify specific antigens and proteins. We describe the basics to understand how antibodies for research and diagnosis are made and what are the molecular basis of antibody binding to its target.

Lecture 2. Using antibodies (Jean-Pierre Bellier)

Immunohistochemistry and Western blotting are important techniques used in a wide variety of research fields such as medical science, neuroscience, cell and molecular biology. Immunohistochemistry will help researchers to visualize specific antigens in tissue or cell culture. By using a western blot, researchers are able to identify specific proteins from a complex mixture of proteins extracted from cells and tissues; it is also a method of choice to evaluate the specificity of an antibody against its target.

Lecture 3. Cell labeling and tracing (Seiji Hitoshi)

In the research of medical and life sciences, several techniques are employed to label specific cells in vivo and visualize them. We describe the history and current methodologies of cell labeling and tracing.

実験動物と動物実験の倫理

依 馬 正 次 （動物生命科学研究センター・教授）

医学の発展には動物実験が大きく貢献しており、それは今後も変わらないと思われる。一方で、動物の生命の尊厳を強く訴え、動物実験に反対する方もいる。また動物実験に残酷なイメージを持つ一般の方もいる。

これらの異なる考え方のバランスを取るためには、私たち動物実験の従事者は、適切に動物を扱うだけでなく、できるだけ苦痛が少ない実験方法を選択しなければならない。さらに実験の必要性、その動物をどれだけ使うかの根拠を示し、終了する際には計画に沿った実験が実施できたか否かの結果を提示しなければならない。これら手続きの必要性については、動物愛護管理法に基づき、「文部科学省の研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」、「滋賀医科大学動物実験規程」によって規定されている。

現在の「動物実験」の考えには、実験実施者が適切に実験を行うことに加え、適切な事務手続きを行うことも含まれる。そのために動物実験を必要とされる方へ、本学の動物実験にかかる資格取得をかねて、本講義にて動物実験概要を理解していただく。主な内容としては、実験動物学・概論、動物実験を行うための手続き・概論、動物生命科学研究センターの利用方法、動物実験に関する学内規程・関連法規等である。この講義を通じて動物実験計画の立案と実験実施の大原則である、動物実験の 3Rs (Replacement, Reduction, Refinement) をよく理解していただき、自身の研究計画に反映していただけたらと思う。細かく書類を残すことは大変煩わしいが、適切な書類作成が不測の事態に対する（反対団体を含む外部からの情報開示請求等）、自身を正当化する重要な反証となる。逆に動物の不適切な扱いと不十分な事務処理が、情報開示などと併に外部に漏れ、特に法に触れるような違反がある場合は、大学全体の動物実験に大きく影響することもあるので、注意していただきたい。

以上のような国単位での Regulation に加え、最近では多くの学術誌が適切な手続きの元に実施された動物実験であることを確認の上、掲載を決定することが多くなっている。その基準として広く採用されている ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) ガイドラインにも触れておきたい。

基礎と腫瘍学の融合セミナー
—ゲノミクス研究に基づいたがん先進医療開発—
Seminar on Basic Medical Science and Oncology
—**Development of Advanced Cancer Treatment and Precision Medicine**
based on Genomics Analysis—

Yataro Daigo, MD, PhD
Department of Medical Oncology and Cancer Center
Shiga University of Medical Science

Over the last decade, a number of molecular targets and biomarkers for cancer therapy have been reported, but the number of patients responding well is still very limited, and only a very small number of practical biomarkers are presently available for the selection of treatment modalities that can provide survival benefits. In order to identify molecules involved in human carcinogenesis and those which could be useful as therapeutic biomarkers for cancer, several effective screening systems are being used. This lecture describes and discusses “Genomics and Precision Medicine” by introducing a strategy as follows; i) To identify up-regulated genes in cancers by genome-wide screening using the cDNA microarray representing 32,256 genes and pure populations of tumor cells taken from cancer tissues by laser microdissection, ii) To verify the candidate genes for their very low level of expression in normal tissues by cDNA microarray and northern-blot analyses, iii) To validate the clinicopathological significance of its over-expression by means of tissue microarray containing thousands of archived cancer samples, iv) To verify whether the target gene is essential for the cell growth or motility of cancer cells by RNAi and cell growth/invasion assays, v) To evaluate it for usefulness as a serum diagnostic/prognostic biomarker for cancer by high throughput ELISA and proteomics, if they are tumor-specific transmembrane or secretory proteins. In fact, this systematic approach identified a set of molecules that appear to fall into the category of cancer-testis antigens and whose up-regulation is a frequent and important feature of the malignant nature of human cancer. This lecture also provides evidence to indicate that the molecules identified can be regarded as potential targets for the development of highly sensitive and specific biomarkers as well as being useful in the development of small-molecular compounds, antibodies, and cancer vaccines that could have a more specific and efficient anti-cancer effect with minimal risk of adverse effects.

臨床医学研究総論/臨床医学総論

臨床研究開発センター 教授 久津見弘

臨床研究は、被験者の善意による検体やデータの提供により成り立ち、研究者はその検体やデータを無駄にしない責任がある。それ故、臨床研究には倫理性、社会的意義、科学的妥当性が求められ、研究者は倫理指針などの規制の遵守、成果に繋がる研究計画の立案、実施、終了、品質の確保、正確な評価に務めなければならない。

研究立案においては、Clinical Question に基づいた Research Question の構築、Patient、Exposure/Intervention、Comparison、Outcome (PICO/PECO) を明確にし、それらを Feasible、Interesting、Novel、Ethical、Relevant (FINER) の観点から確認することが重要である。

研究計画書作成時には、主要評価項目は原則 1 つとすること。データ収集に関しても、「折角だから集めておこう」というのは NG。研究者の負担が増えるのみならず、データの質低下、被験者の負担やリスクの増加に繋がる。講義ではその他、インフォームド・コンセントの在り方（オプトアウトの利用の可否）、個人情報保護・管理、利益相反関係にある場合の信頼性の担保の方法等、研究を安全に遂行し成果を確実に導き出すために必要な事項につき、倫理指針、臨床研究法等に基づき概説する。

バイオインフォマティクス

滋賀医科大学 神経難病研究センター 准教授 柳沢大治郎
長浜バイオ大学 教授 大島一彦

Aim

To understand basics of bioinformatics for utilizing the technology for ongoing research from case studies on clinical and evolutionary genomics.

Summary

Bioinformatics is a research field to handle a large set of information, such as genome sequences. Exploitation of next generation sequencers are profoundly increasing the amount of the dataset, giving rise to numerous findings previously unidentified. A typical example of bioinformatics is a script-based analytical comparison of sequences of genome DNA or messenger RNA. This technology is now facing a new challenge of reading RNA sequences at a single-cell resolution (single cell RNA-seq). The single cell analysis of alternative splicing, RNA editing, circular RNA or any new modifications will be discovered, giving us a new angle of understanding of the life. Bioinformatics is a wide field and does not necessarily require professional programming skill, but it is still very fruitful to understand the basic architecture of the bioinformatics analysis, considering the recent advancement of computers and artificial intelligence (AI). This lecture will also describe basic examples of databases from case studies on clinical and evolutionary genomics.

パイオニアセミナー

扇田 久和 Hisakazu OGITA (実験実習支援センター・センター長)

本学を含む国内外の研究者を招き、最新の研究成果に基づく講演を開催します。

本セミナーを通して、各自の専門分野のみならず幅広く医学研究の進歩状況を知るとともに、最新の研究を支える基本的実験手技ならびに最先端の研究手法を学びます。日進月歩で進化する最新機器の紹介や本学が保有する先端研究機器を活用するための技術的、教育的講演も含まれます。

本セミナーは、実験実習支援センターセミナーとして年に数回開催されますが、医学総合特論の1コマとしては、2022年6月27日(月)に開講予定です。講師、演題等は後日案内します。

過去に開催した実験実習支援センターセミナーについては、同センターのホームページに掲載していますので参考にしてください。

URL : http://www.crl.shiga-med.ac.jp/home/seminar/center_semi.html

基礎と小児科学の融合セミナー

解剖学講座（生体機能形態学） 教授 宇田川 潤

小児科疾患の病態についての最新の知識を身に付け、発生学、内分泌代謝学に基づいた小児科学を基礎と臨床の両面から実践し、より高度の専門医を目指してもらいます。

発達障害や、新生児黄疸を中心に、最新の病態生理と治療・予防について概説します。

現在、解剖学講座生体機能形態学部門では、胎生期および生後のストレスによる子の脳機能変化や代謝異常について研究を行っています。また、小児科の主な研究テーマは1) ビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素異常による体質性黄疸、2) 新生児高ビリルビン血症の発症原因の解明、3) 周産期脳障害の一つである核黄疸（ビリルビン脳症）の発生機序と治療、4) 超早産児における核黄疸の予防法の開発です。

このセミナーにおいて、Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)の概念や新生児黄疸の発症機序を理解し、より高度の専門医を目指していかれることを期待しています。

基礎と老年病学の融合セミナー
—神経変性疾患から紐解く老年病～臨床と病理が語る難病 ALS の分子病態—

内科学講座（脳神経内科） 教授 漆谷 真
名古屋大学環境医学研究所 教授 山中 宏二

神経変性疾患とは「原因不明で、多くは成人以降に徐々に発症、進行し、病理学的には神経の特定の系に神経細胞や線維の変性脱落を生じる遺伝性または非遺伝性の疾患」（柳澤信夫氏の定義を一部改変）と定義され、いわゆる「神経難病」の多くを占める疾患群である。平成27年1月に「新難病法」が施行され、難病の早期診断と病態の解明、治療法の開発が従来以上に求められている。筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、全身の随意運動麻痺を主症状とする致死性神経変性疾患であり、1867年臨床神経学の父、ジャン・マルタン＝シャルコー（Jean-Martin Charcot）をして「この病気の予後は、今のところ、全く希望の持てない状態である」と嘆かした事は有名である。シャルコーが最初に2名のALS患者の報告をして100年以上全く手がかりのない状態が続いたが、1993年に家族性ALSの原因遺伝子として superoxide dismutase 1 (SOD1) の遺伝子突然変異が発見され、さらに2006年には遂に孤発性ALSの病巣に蓄積する蛋白質として TAR DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43) が同定され、ALSの病態解明は一気に加速した。現在家族性ALSの原因遺伝子は20を超え、多くの孤発性ALSのリスク遺伝子も判明し、その病態は蛋白質ミスフォールディング（構造異常）とRNA代謝異常という二大経路を基盤とした multiple cascades という理解に収束している。その進歩は病態理解にとどまらず、近年では小児の遺伝性運動ニューロン疾患である Spinal muscular atrophy (SMA) に対するRNA干渉治療が現実のものとなり、難病として生まれた子供は介護から成育の対象へ変貌し、成果を実感する治療の魁となった。

このようにALSのめざましい分子病態解明が得られた背景は、きめ細やかな臨床観察と病理学観察と密接につながっている。さらに基礎的な発見を臨床所見にフィードバックさせると実に密接につながっていることに驚かされる。つまり臨床と病理の細かい観察は分子病態に直結するわけである。

本講義は老年病学を「神経変性疾患」という切り口から理解をしようとする試みであり、近年病態解明が著しいALSを題材とする。講義の前半30分はALSの臨床・病理所見とそれらが示唆するALS病態と治療標的の可能性について漆谷がオーバービューを行い、後半60分は名古屋大学環境医学研究所の山中宏二教授にALS動物モデルの解析から得られた分子病態と治療の可能性について特別講義をしていただく。

バイオ医療学
— 遺伝子組換え実験と病原体の取り扱い —
(病原体等取り扱い講習会)

依馬 正次 Masatsugu EMA (動物生命科学研究センター・教授)

遺伝子組換え実験が法律によって規制されていることを知らない医学研究者はまずいない。しかし、どのような観点で規制されているのかを知っている人は意外に少ない。細胞に遺伝子を導入する場合、プラスミドベクターあるいはウイルスベクターがよく用いられる。どちらも「遺伝子の運び屋」であるため、その規制は同じだと考えたくなる。しかし、それは間違いである。「遺伝子組換え実験」の法規制の観点からみると、ウイルスベクターは、ベクターそのものが規制対象となるのに対して、プラスミドベクターは規制対象とならない。なぜだろうか？一方、プラスミドベクターでも、それを精製する目的で大腸菌をトランスフォームしてコロニーを採取すれば規制対象となる。この違いは何によるのであろうか？法律の趣旨を十分に理解しておかないと、気がつかないうちに違反してしまうかもしれない。

本講義では、誤った理解をしていることの多いウイルスベクターとプラスミドベクターの違いに焦点をあて遺伝子組換え実験の法規制の概要を説明する。さらに、病原微生物やその組換え体を扱う場合、実験者がどのような点に注意すべきかについてバイオセーフティの観点から解説する。これらの知識は、微生物や組換え生物の拡散防止の観点だけでなく実験者の安全性の確保の点からも重要なものである。

講義項目

1. 遺伝子組換え実験とバイオセーフティ
2. 感染動物飼育・実験施設の利用について

* 本講義は、「病原体等取り扱い講習会」を兼ねています。本学において大腸菌を含む病原体等を取り扱う（教育実習は除く）教職員、大学院学生及び学部学生で、当該講習会を受講されたことのない方も対象としています。なお、動物実験における教育訓練（感染）資格認定の取得には、この講習会の受講が必要です。

先端医学研究技法

一次世代 DDS

生化学・分子生物学講座（再生・修復医学）

寺島 智也

【講義内容】

理想的な薬物療法は、安全な方法及び容量で、最大限の薬効をもたらし、副作用を最小限に抑えた方法である。そのためには、目的の場所で、目的のタイミングで、適切な量の薬物が作用することが必要で、そのことにより最大限の薬効をもたらすことが期待されます。しかし、一方で、薬物の作用する場所、タイミング、量が不適切であれば、同じ薬物であっても目的としない作用（副作用）を生み出してしまいます。

薬の副作用を考えた際に、その原因は大きく二つの要素に分けられ、その一つは患者の体質が関係する場合である。これを避けるには、あらかじめ患者の遺伝的背景を知り、それに合わせて薬物を選択することが重要である。現在までに薬理遺伝学として研究がすすめられ、実臨床で体質を調べることで、一部であるが事前に副作用の発現がわかるようになってきた。もう一つは、薬物指向性や動態の面である。この点は、これまで薬剤の形状（錠剤、カプセル、液体）や、投与方法（経口、皮下・筋肉・静脈・局所注射、貼付剤など）、作用時間など、目的に合わせて工夫されてきたが、まだまだ発展途上であり、目的部位に目的の時間に目的の量を輸送するためには、新しい技術の開発が不可欠である。

例えば、近年の薬物開発に注目してみても、抗体医薬をはじめとする分子標的薬など、最先端の薬物療法により難治性疾患克服への開発が進んでいますが、理想的な薬物療法には、まだ改善しなければならない点が多く、越えなければならない壁がある。その最も重要な点として、現行の分子標的薬や抗がん剤のほとんどは、全身で作用し、病変部位でのみ作用する様にはまだ工夫されていない点があげられる。つまり、副作用は多いが、メリットがまさるケースで使用されているのが現状です。

以上から、現状を打開するために、薬物を目的臓器だけに作用させ、他の部位への影響をなくす画期的な新しい薬物輸送システム（Drug delivery system, DDS）の開発が必要である。そこで、この講義では、我々が研究を行ってきた臓器や細胞特異的に薬物を輸送する全く新たな方法について紹介し、この方法の応用性と薬物輸送の未来像について解説する。

Advanced medical research technology

-Next Generation DDS-

Department of Stem Cell Biology and Regenerative Medicine

Tomoya Terashima

[Lecture content]

The ideal drug therapy should be provided in a safe manner and a safe dose that maximize the efficacy and minimize side effects. For that purpose, it is necessary for the appropriate amount of drug to act at the desired place and at the desired timing, which is expected to bring about the maximum medicinal effect. However, on the other hand, if the place, timing, and amount of the drug are inappropriate, even the same drug will bring unintended effects (side effects).

When considering the side effects of drugs, the causes can be mainly divided into two factors, one of which is related to the patient's genetic characteristics. To approach this point, it is important to know the patient's genetic characteristics in advance and select the drug according to them. Until now, many researches have been carried out as pharmacogenetics, and it has become possible to grasp the occurrence of side effects in advance by examining the genetic background in clinical scene. The other is drug tropism and pharmacokinetics. This point has been devised according to the purpose such as the shape of the drug (tablet, capsule, liquid), administration method (oral, subcutaneous / intra muscle / intra vein / local injection, patch, etc.), metabolic and action time, etc. It is still under development, and the development of new technology is essential to transport the desired amount of drug to the target site at the desired time.

For example, even if we focus on drug development in recent years, the cutting-edge drug therapies such as antibody drugs and other molecular-targeted drugs are developing to overcome intractable diseases, but, those drug therapies are not ideal yet. There are still many points that need to be improved, and there are barriers that must be overcome. Most importantly, most of the current molecular-targeted drugs and anticancer

drugs act systemically and have not yet been devised to act only at the lesion site. In other words, it is currently used in cases where there are many side effects but the benefits outweigh the side effects.

Based on the above, in order to overcome the current situation, it is necessary to develop an epoch-making new drug delivery system (DDS) that causes the drug to act only on the target organ and eliminate the effect on other parts. Therefore, in this lecture, we will introduce a new attractive method for transporting drugs specifically to organs and cells that we have been studying, and explain the applicability of this method and the future development of drug transport.

令和4年度「医学総合特論」集中講義プログラム

第1日目 9月13日(火)

- ・ 14:00-15:20 動物生命科学研究センターにおける実験動物の取扱いについて(講義)
守村敏史・土屋英明(動物生命科学研究センター)
- ・ 15:30-16:50 Overview of Immunohistochemistry and Histochemistry (Lecture)
Kinji Asahina (CRL)
- ・ 17:00-18:20 免疫組織染色法(実習)
朝比奈欣治・山元武文・森康博(実験実習支援センター)

第2日目 9月14日(水)

- ・ 14:00-15:20 医学研究のためのMMC活用法と情報セキュリティ(講義)
重歳憲治(マルチメディアセンター)
- ・ 15:30-16:50 Introduction of laser fluorescence microscope (Lecture)
Kinji Asahina (CRL)
- ・ 17:00-18:20 蛍光顕微鏡(実習)
朝比奈欣治・山元武文・森康博(実験実習支援センター)

第3日目 9月15日(木)

- ・ 14:00-15:20 How to use centrifuges (Lecture and practice)
Kinji Asahina, Masafumi Suzaki, Noboru Urushiyama, Yukiko Koyama (CRL)
- ・ 15:30-16:50 Cytometry and fluorescence activated cell sorter (Lecture)
Kinji Asahina (Central Research Laboratory)
- ・ 17:00-18:20 フローサイトメーターとセルソーターの活用法(実習)
朝比奈欣治・山元武文・森康博(実験実習支援センター)

第4日目 9月16日(金)

- ・ 14:00-15:20 RI実験研究法(講義)
扇田久和・福堀順敏・小山由起子・中瀬拓也(実験実習支援センター)
- ・ 15:30-16:50 リアルタイムPCR定量法I(講義)
朝比奈欣治・洲崎雅史・漆山昇・中瀬拓也(実験実習支援センター)
- ・ 17:00-18:20 リアルタイムPCR定量法II(演習)
朝比奈欣治・洲崎雅史・漆山昇・中瀬拓也(実験実習支援センター)

**Programs of 2022 Intensive Course in
Basic Science Fundamentals & Multidisciplinary Seminars**

1st Day: Sep 13 (Tue)

- 14:00-15:20 **How to use laboratory animals in Research Center for Animal Life Science (Lecture):** Toshifumi Morimura, Hideaki Tsuchiya (Research Center for Animal Life Science)
- 15:30-16:50 **Overview of Immunohistochemistry and Histochemistry (Lecture in English):** Kinji Asahina (CRL)
- 17:00-18:20 **How to perform immunostaining (Practice):** Kinji Asahina, Takefumi Yamamoto, Yasuhiro Mori (CRL)

2nd Day: Sep 14 (Wed)

- 14:00-15:20 **Practical use of MMC and IT security for medical research (Lecture):** Kenji Shigetoshi (Multi Media Center)
- 15:30-16:50 **Introduction of laser fluorescence microscope (Lecture in English):** Kinji Asahina (CRL)
- 17:00-18:20 **How to operate laser fluorescence microscope (Practice):** Kinji Asahina, Takefumi Yamamoto, Yasuhiro Mori (CRL)

3rd Day: Sep 15 (Thu)

- 14:00-15:20 **How to operate centrifuges (Lecture in English and practice):** Kinji Asahina, Masafumi Suzaki, Noboru Urushiyama, Yukiko Koyama (CRL)
- 15:30-16:50 **Introduction of cytometry and fluorescence activated cell sorter (Lecture in English):** Kinji Asahina (Central Research Laboratory)
- 17:00-18:20 **How to Use Flow Cytometer and Cell Sorter (Practice):** Kinji Asahina, Takefumi Yamamoto, Yasuhiro Mori (CRL)

4th Day: Sep 16 (Fri)

- 14:00-15:20 **Introduction of radioisotopes (Lecture):** Hisakazu Ogita, Nobutoshi Fukuhori, Yukiko Koyama, Takuya Nakase (CRL)
- 15:30-16:50 **Real-time quantitative PCR (Lecture):** Kinji Asahina, Masafumi Suzaki, Noboru Urushiyama, Takuya Nakase (CRL)
- 17:00-18:20 **Real-time quantitative PCR (Practice):** Kinji Asahina, Masafumi Suzaki, Noboru Urushiyama, Takuya Nakase (CRL)

医療イノベーション総論 (iKODE プログラム)

バイオメディカル・イノベーションセンター
特任教授 松浦 昌宏

1. はじめに

医療に限らず、イノベーションの創出は今や社会や産業の発展にとって不可欠なものであるとされているが、企業では生き残りをかけて従来からも実践されてきたことである。また、最近ではイノベーションの源泉として最も重要な役割を担うのは、大学であると言われており、後述する大学の第3の役割としての「社会貢献」とも連動して、益々、大学の研究活動に基づく成果の実用化・事業化が求められる。

その研究成果の実用化・事業化に不可欠なものの1つが知的財産権であり、下表に記載されたような種類がある。特許を例にとると、発明を保護するとともに産業の発展に寄与することを目的として、権利者に対して一定期間独占的に使用することを可能としている。これにより、企業は他社と差別性のある製品を市場に提供し、利益を得て、更に研究開発に投資するという知的創造サイクルが機能している。イノベーション (Innovation) = 発明 (Invention) ではないが、「新しい価値を世の中に提供する」という意味においては、発明はイノベーションの重要な要素となり得る。

知的財産権の種類と保護の仕組み		
知的財産権の種類		権利を守る法律
産業財産権 (産業発展)	特許権 (出願後20年)	特許法
	実用新案権 (出願後10年)	実用新案法
	意匠権 (登録後20年)	意匠法
	商標権 (登録後10年)	商標法
著作権 (文化発展)	著作権 (死後50年)	著作権法
	著作隣接権 (各行為が行われた翌年から起算して50年)	著作権法

米国、ヨーロッパ、韓国、中国、・・・
国毎に制度や法律は異なる
↓
実用化する国毎に権利を取得する必要

大学はその主な機能を教育と研究としていたが、社会環境の変化から平成18年の教育基本法改正により社会貢献が明文化された。それに先立ち、産学連携を促進するための施策として、大学等技術移転促進法 (承認 TLO 制度) や産業活力再生特別措置法 (日本版バイドール条項) が制定され、平成16年には国立大学が法人化された。このような流れの中で、文部科学省による大学知的財産本部整備事業が進められ、大学は法人として知的財産権を所有することが可能となり、その権利を企業等に移転することで産業を振興し、社会貢献を達成しようとする活動が継続されている。

また最近では、大学の研究者等が研究成果の実用化を自らの手で実現することやイノベーション創出のために研究者自らが起業することを支援する取組みが文部科学省事業（次世代アントレプレナー育成事業：EDGE-NEXT プログラム）として実施されており、本学もその一環として早稲田大学を主幹とする Skyward EDGE に参画し、SUMS EDGE-NEXT プログラムを実施している。この講義では、医療におけるイノベーションを概説し、密接に関連する知的財産形成の戦略的な視点を解説する。

2. 講義内容

1) 医療イノベーション概説

- ・イノベーションの本質
- ・破壊的イノベーション
- ・医療におけるイノベーション

2) 医療イノベーションと戦略的知的財産形成

- ・知的財産制度の基本・戦略的な知的財産形成に関する視点（考え方）と注意点
- ・ケーススタディ（戦略的な知的財産形成のプロセス）

3. おわりに

本講義では、医療イノベーションの本質および知的財産との関連性についても基本的な理解をしたうえで、研究成果をいかに有用な知的財産として形成し、イノベーションの創出に結びつけるかについて考え方を示す。大学での基礎研究や臨床研究の成果を基に知的財産を形成し産業界につないで実用化し、イノベーションを創出することは大学の社会貢献活動の1つである。イノベーション創出のためには戦略的に知的財産を形成することも重要な要素の1つであり、このことが研究者自身の研究テーマの位置付けや進め方を見直すきっかけにもなることを理解する。

基礎と内科学の融合セミナー

内科学講座 循環器内科 教授 中川義久

Key Word : Acute Coronary Syndrome, biomarker,
Nardilysin, autoantibody

急性冠症候群は、冠動脈粥腫（プラーク）の破綻とそれに伴う血栓形成により冠動脈の高度狭窄または閉塞から心筋傷害をきたす病態で、急性心筋梗塞や不安定狭心症を包括する疾患概念である。ナルディライジンは、滋賀医科大学薬理学の西英一郎教授が増殖因子HB-EGFの受容体として同定したメタロプロテアーゼの1種である。このナルディライジンが急性冠症候群の早期診断に有用である可能性を呈示した下記論文を通して、広汎な基礎医学の知識が、この病気の診断にどのように役立っているかを理解する。このセミナーは、臨床医学と基礎医学を専門とする2人の教員の講義により構成される。

- (1) Clinical overview of acute coronary syndrome; causes, symptoms and treatment.
(中川義久 教授 (内科学講座 循環器内科))
- (2) Nardilysin, as a biomarker for the early diagnosis of acute coronary syndrome.
(大野美紀子 准教授 (薬理学講座))

講義の履修者は、あらかじめ必ず下記の論文を通読しておくこと。

Nardilysin is a promising biomarker for the early diagnosis of acute coronary syndrome.

Chen PM*, Ohno M*, Hiwasa T, Nishi K, Saijo S, Sakamoto J, Morita Y, Matsuda S, Watanabe S, Kuwabara Y, Ono K, Imai M, Inoue K, Murai T, Inada T, Tanaka M, Kita T, Kimura T, Nishi E. * equally first, Int J Cardiol. 15(243) 1-8

Abstract

BACKGROUND:

Biomarkers for detection of transient myocardial ischemia in patients with unstable angina (UA) or for very early diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) are not currently available.

METHODS AND RESULTS:

We performed two sequential screenings of autoantibodies elevated shortly after the onset of acute coronary syndrome (ACS), and focused on metalloendopeptidase nardilysin (NRDC) among 19 identified candidate antigens. In a retrospective analysis among 93 ACS and 117 non-ACS patients, the serum level of NRDC was significantly increased in patients with ACS compared with that in patients with non-ACS (2073.5±189.8pg/ml versus 775.7±63.4pg/ml, P<0.0001). The area under the curve of NRDC for the diagnosis of ACS was 0.822 by the receiver operating characteristic curves analysis. In the time course analysis in 43 consecutive ACS patients (AMI: N=35 and UA: N=8), serum concentration of NRDC was significantly increased even in UA patients with a peak serum NRDC levels reached at admission both in AMI and UA patients. In a mouse model of AMI, we found an acute increase in serum NRDC and reduced NRDC expression in ischemic regions shortly after coronary artery ligation. NRDC expression was also reduced in infarcted regions in human autopsy samples from AMI patients. Moreover, the short treatment of primary culture of rat cardiomyocytes with H₂O₂ or A23187 induced NRDC secretion without cell toxicity.

CONCLUSION:

NRDC is a promising biomarker for the early detection of ACS, even in UA patients without elevation of necrosis markers.

(※本講義に関する連絡先：内線 2213 中川義久（内科学講座 循環器内科）教授)

ひとつの分子から紐解く疾患研究

Unravelling the hub function of nardilysin in the pathogenesis of multiple diseases

薬理学講座 西 英一郎

Eiichiro Nishi, *Department of Pharmacology*

我々はナルディライジンという分子の研究を通して、様々な生命現象や疾患メカニズムの解明に取り組んでいる。ナルディライジンは、もともと増殖因子の受容体として同定したメタロプロテアーゼだが、その後の研究から、細胞外での膜タンパク質の細胞外ドメイン切断を増強する機能、核内での転写制御機能など、複数の異なる機能を有するプロテアーゼであることがわかってきた。たかがひとつの分子、されどひとつの分子。本セミナーでは、ナルディライジンの同定から、遺伝子改変動物の作製・表現型解析、動物モデルや臨床検体を用いた疾患における役割の検証まで、我々がこの分子を通していかに研究を展開しているかを概説する。

We are investigating various biological phenomena and disease mechanisms through the study of one molecule, called nardilysin. Nardilysin is a metalloproteinase originally identified as a receptor for growth factors, but subsequent studies have revealed that it is a protease with several different functions, such as enhancing the cleavage of the extracellular domain of membrane proteins and regulating transcription in the nucleus. In this seminar, I will review how we are developing our research on this molecule, from identification of nardilysin, generation and phenotyping of genetically modified animals, to verification of its role in several diseases including cancer, inflammatory diseases and metabolic diseases.

適応免疫の動態

Dynamics of Adaptive Immunity

Takako Hirata

Division of Biology, Department of Fundamental Biosciences

Shiga University of Medical Science

The immune response is a dynamic process, and both its nature and intensity change over time. In the earliest phases of an infection with a pathogen, innate immunity is brought into play and may succeed in repelling the infection. Pathogens, however, have developed strategies that allow them an occasion to elude or overcome innate immune defenses and to establish a focus of infection from which they can spread. In these circumstances, the innate immune response sets the scene for the induction of an adaptive immune response. Adaptive immunity is mounted in the peripheral lymphoid organs—lymph nodes, spleen, and the mucosa-associated lymphoid tissues. This means that the rare naive T cells specific for the appropriate antigens must meet dendritic cells presenting those antigens in a peripheral lymphoid organ. Naive T cells continuously circulate from the bloodstream into the peripheral lymphoid tissues and back to the blood. This enables them to make contact with thousands of dendritic cells in the lymphoid tissues. When a naive T cell recognizes its specific antigen, it proliferates and differentiates into effector cells. The effector T cells then leave the lymphoid organs and enter the bloodstream, through which they migrate to the sites of infection to exert their effector functions.

Lymphocyte entry into lymphoid organs

Lymphocytes migrate from the blood into peripheral lymph nodes through specialized postcapillary venules called high endothelial venules (HEVs), where lymphocytes tether and roll via L-selectin, a member of the selectin family of adhesion receptors expressed on most leukocytes. The ligands for L-selectin presented on HEVs consist of a group of sulfated sialoglycoproteins, collectively termed the peripheral node addressin (PNAd). Some rolling lymphocytes firmly attach to the endothelium through the activation-induced engagement of the $\beta 2$ integrin LFA-1, and subsequently emigrate from the venule into the underlying parenchyma. The use of multiphoton microscopy techniques has revealed lymphocyte behavior within the lymph node parenchyma and how they interact with dendritic cells.

Lymphocyte exit from lymphoid organs

When T cells fail to encounter antigen, they exit the lymph nodes through efferent lymph vessels. This requires a concentration gradient of sphingosine 1-phosphate (S1P) and S1P receptor 1 (S1PR1). FTY720, a small-molecule immunosuppressant, inhibits lymphocyte egress from lymphoid organs and induces peripheral lymphopenia by down-regulating S1PR1. Beyond the requirement for the S1P-S1PR1 axis, however, little is understood about what molecules are involved or how they function in lymphocyte egress from lymphoid organs. Several recent observations suggest that molecules involved in reorganizing the actin cytoskeleton are also important for this egress.

Effector cell migration to sites of infection

When a naive T cell encounters cognate antigen, it is retained in the lymphoid organ for activation. The full activation of naive T cells takes several days and is accompanied by marked changes in their homing behavior. Most effector T cells down-regulate L-selectin, which mediates homing to the lymph nodes, whereas the expression of other adhesion molecules is increased. P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) is one of the critical adhesion molecules that mediate effector T cell migration to the sites of infection. The adhesive activity of PSGL-1 is dynamically regulated during T cell differentiation.

This lecture begins with an overview of how innate and adaptive immune responses are initiated in response to infection and then focuses on recent progress in determining the molecular mechanisms of lymphocyte entry into lymphoid organs, their egress, and effector T cell migration to the peripheral sites of infection and inflammation. This lecture will also discuss the role of lymphocyte trafficking in immunopathology, and how altering lymphocyte migration behavior might be exploited therapeutically to control immunopathological conditions.

Epidemiological Investigations for Cardiovascular Disease Prevention

循環器疾患予防のための疫学的研究

Katsuyuki Miura, Professor, NCD Epidemiology Research Center

(三浦克之 NCD 疫学研究センター予防医学部門 教授)

Cardiovascular diseases (heart disease and stroke) are the leading causes of death in most developed countries and in many developing countries; therefore, the prevention of cardiovascular diseases is the major public health issue in the world. Numerous investigations have been done to clarify the causes or the predictors of cardiovascular diseases, and several important risk factors have been established by evidences from epidemiological studies, in which study hypotheses were examined in human populations. Epidemiological studies can be divided into two types, “**observational studies**” and “**intervention studies**”. Moreover, observational studies consist of “**descriptive studies**” and “**analytical studies**”. There are 4 types of analytical studies; “**ecological studies**”, “**cross-sectional studies**”, “**case-control studies**”, and “**cohort studies**”.

To date, at least 4 important factors have been established as cardiovascular risk factors; they are hypertension, dyslipidemia (hypercholesterolemia), smoking, and diabetes mellitus [1]. They were repeatedly proved to be important through numerous population-based **cohort studies** from all over the world. One of the historical cohort studies is the Framingham Heart Study in the US, and, in Japan, the NIPPON DATA gave strong evidences for Japanese [1]. Many **intervention studies** by randomized controlled trials also showed that pharmaceutical intervention to improve risk factors, i.e. blood pressure and serum cholesterol, reduced the future risk of cardiovascular diseases [2,3].

The status of risk factors in a population is strongly affected by environmental factors, much more than genetic factors. Environmental factors include dietary factors, physical activities, socio-economic factors, etc. For example, **ecological studies** found a possible association between salt intake and blood pressure [4]. Also, many **intervention studies** on the effect of salt reduction to blood pressure lowering supported this causal relationship [5]. Epidemiological studies including the INTERMAP [6] and the DASH trial [7] proved other dietary factors relating to blood pressure.

Meta-analysis of epidemiological studies gives strong evidence. Evidences from meta-analysis of randomized trials [2,3] or cohort studies [8] are usually used as the strongest evidence for clinical guidelines. We have been involved in individual-based meta-analyses of cohort studies in Japan, named the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) [9] and the EPOCH-JAPAN [10-12].

In this lecture, I will show my experiences in several epidemiological studies and recent progress in cardiovascular disease prevention.

References

1. NIPPON DATA80 Research Group. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J* 2006; 70: 1249-1255.
2. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-1535.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681.
4. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297: 319-328.
5. Mozaffarian D, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2014; 371: 624-634.
6. Tzoulaki I, et al. A Nutrient-wide association study on blood pressure. *Circulation*. 2012; 126: 2456-2464.
7. Appel LJ, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-1124.
8. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
9. Miura K, et al. Four blood pressure indices and the risk of stroke and myocardial infarction in Japanese men and women: a meta-analysis of 16 cohort studies. *Circulation* 2009; 119: 1892-1898.
10. Murakami Y, et al. Relation of blood pressure and all-cause mortality in 180,000 Japanese participants: pooled analysis of 13 cohort studies. *Hypertension* 2008; 51: 1483-1491.
11. Murakami Y, et al. Population attributable numbers and fractions of deaths due to smoking: a pooled analysis of 180,000 Japanese. *Prev Med* 2011; 52: 60-65.
12. Fujiyoshi A, et al. Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens Res* 2012; 35: 947-953.

基礎と外科学の融合セミナー

外科学講座（消化器・乳腺・小児・一般外科） 谷 眞至

日本における成人の死亡原因の第1位は悪性腫瘍、すなわち癌による死亡である。その中でも、胃癌や大腸癌に代表される消化器癌の根本的な治療は外科的切除であることは疑う余地もない。しかし、進行癌は再発を来し生命を脅かすため、外科切除単独の治療成績には限界があることも事実である。一般的には抗癌薬などを用いた集学的治療が行われているが、その効果は決して満足できるものではないことから、癌の細胞生物学的側面から見た診断や治療方法の開発が重要である。すなわち、基礎研究の臨床応用が癌患者の予後を改善するということが理解できる。

癌細胞が局所環境によりどのように増殖していくかを考えることは非常に意義のあることである。また、生体内には元来、癌に対する免疫監視機構が備わっており、細胞傷害性Tリンパ球に代表されるキラー細胞が癌細胞を傷害する機序を詳細に解析することで、免疫能を用いた新たな治療法を創生できる可能性がある。

今回、腫瘍学の基礎的検討の一部を解説するとともに、その成果が外科をはじめとする臨床の現場に応用される一過程を提示することで、基礎医学の進歩と密着した臨床腫瘍外科学の取り組みを紹介するものである。

医療倫理学法制総論

臨床研究開発センター 教授 久津見弘

「高度医療人コース」では、特色ある教育・研究により信頼される医療人の育成、世界に情報を発信する研究者を養成することをミッションとしています。このミッションを達成するため「臨床医学研究総論」、「疫学・医療統計学」に加え「医療倫理学法制総論」を必修科目とし、研究のみならず医療の現場で起こる諸問題に適切に対応できる幅広い能力を身につけた、高度な研究能力と医療技術を併せ持つ高度医療人の養成を目指しています。

「医療倫理学法制総論」では、本講義と「臨床研究開発センター」が開催する臨床研究関連セミナー・講演会に積極的に参加していただくことを求めます。医学総合特論にあわせた講義と臨床研究関連セミナー・講演会に参加することで、医療倫理や法制の基礎知識を学び、適切な臨床研究の進め方や医療現場における諸問題に対応する能力を身につけて頂きます。臨床研究関連セミナー・講演会については、開催前に別途電子メール等で案内いたします。

医療倫理と法制は臨床研究を行う上で、また現場で診療を行う上で大変重要となる領域です。

本講義と臨床研究開発センターの講演会を通して、臨床研究に関する倫理観や知識、統計等の技術を修得していただければと思います。

ゲノムサイエンス

内科学講座（脳神経内科） 教授 漆谷 真

ヒトの設計図と言われるヒトゲノムの構造すべてを明らかにするヒューマンゲノムプロジェクトは、歴史上、もつとも偉大な研究業績のひとつです。

1990年に開始されたヒトゲノム解読の国際プロジェクトは、13年間にも及び、2003年に終了しました。前人未踏で未曾有の科学的成果はライフサイエンスのあらゆる分野に著しいインパクトを与え、医学・医療の世界にも変革を起こし続けています。ヒトゲノム研究の最大の成果は、ゲノムを構成する約30億塩基の配列が極めて高い精度で決定され、各染色体に総計23,000個の遺伝子がマップされたことです。

ゲノム情報を解明することは、医学やバイオテクノロジーの飛躍的な発展に貢献することが期待されています。そしてやがては癌やアルツハイマー病、パーキンソン病といった難病においても、治療に役立つと予想されています。

本講義において、ゲノムサイエンスの知識を身につけていただき、将来的に臨床の現場で活かしていただけたらと思います。

ナノ科学と医用材料

Nanoscience and Medical Materials

古荘 義雄 (生命科学講座 化学)

専門家でなくとも、ほとんどの方は「ナノ」という言葉を耳にしたことがあると思います。特に最近では、結構身近にナノ〇〇と名のつくものが転がっていたりしますが、中には、ナノと名付けなくても良さそうなものもあります。そもそも、ナノとは「10 のマイナス 9 乗」を表す言葉です。そもそも、より小さなスケールで物質を操作しようというアイデアはかなり前からありましたが、少なくとも観念的なレベルでのナノ科学の誕生は、1959 年 12 月の米国物理学会における Richard Feynman の講演に遡るのが一般的です。特に、2001 年のアメリカのクリントン大統領による「ナノテクを国家的戦略研究目標とする演説」を機に、日本でも多くの予算が配分されるようになり、ナノ科学やナノテクノロジーは現在最も活発な科学技術研究分野のひとつとなっています。

ナノ科学の研究において最も重要な点は、試料のサイズが原子レベルの時に、物質がどのように振る舞うのかを理解することにあります。微細構造のスケールが 1~100 nm の範囲であると、物理現象の確認できる臨界（限界）長さスケールと同程度になり、いわゆる「サイズ効果」が現れます。この効果によって他に見られない独特の物性が生まれるため、ナノ構造材料を用いた新しい用途や素子への応用研究が行われています。ナノスケールで起こる現象は、物理学者、化学者、生物学者、電気・機械エンジニア、およびコンピューター科学など様々な分野における研究者の研究対象であり、ナノ科学は材料科学の中でも最先端の研究の一つとなっています。

医療分野においても、ナノテクノロジーは十分に応用される可能性をもっています。将来的には、「超小型の探索船が、薬・遺伝子・超小型センサー・超小型手術機等を載せ、目的とする細胞まで血中を伝って到達する。つまり、薬を目的とする細胞まで届ける、体内で何が起こっているかをモニタする、また直接手術を行う等の応用が可能となる」という、まさに SF さながらの世界が実現されるかもしれないのです。本講義では、ナノ科学の基本的な説明から始め、ナノ科学の現状と応用について、特に医用材料に焦点を当てながら紹介します。

霊長類モデルを用いた感染症研究

伊藤 靖（病理学講座（疾患制御病態学部門）・教授）

インフルエンザウイルスに加え、コロナウイルスもパンデミックを起こすことが今回明らかになった。これらの病原体による感染症対策にワクチンと治療薬開発が必要である。これらの開発には、*in vitro* の試験は生体反応を十分に再現できないため、動物実験による有効性と安全性の確認が重要である。本講義では、我々がこれまで実施してきたインフルエンザウイルスとコロナウイルスに対するワクチンと治療薬の研究を概説する。特に人に近い反応を起こす霊長類モデルを使った研究を紹介する。感染症研究においては、病原体と宿主因子の相互作用により病原性が決定されるため、ワクチンや治療薬の有効性評価には、ウイルスが複製し、人に類似の症状を示す動物モデルの樹立が必要である。そのためウイルスの複製を確認する方法と動物の症状を測定する方法を紹介する。

A coronavirus as well as influenza viruses causes pandemic infection. For prevention and treatment of the infectious diseases, development of vaccines and therapeutic agents is necessary. Since *in vitro* studies are not always sufficient to ensure their efficacy and safety *in vivo*, the evaluation of using experimental animals is important. In this lecture, our current and past researches for vaccines and therapeutic drugs against influenza viruses and coronaviruses will be introduced, especially a nonhuman primate model that shows a similar responses to humans. In researches on infectious diseases, the establishment of animal models that resemble human diseases is required for evaluation of vaccines and therapeutic drugs since their pathogenicity is determined by pathogen-host interaction. Therefore, I will introduce how we established a nonhuman primate model.

ナノテクノロジー (Nanotechnology)

生命科学講座 物理学・教授
目 良 裕

1. はじめに

近年、ナノメートル (10^{-9} m) のオーダーの大きさを持つ物質や構造が、その特異な物性により、注目を集め、多くの研究や応用が行われている。本講義では、ナノメートルの世界では何が変わるか、ナノマテリアルやナノ構造を用いてどのような応用が行われているか、そしてナノの世界を探るツールとして代表的な走査プローブ顕微鏡について以下のように概説し、更に医学・生物学研究との接点について説明する。

2. ナノの世界

ナノメートルは非常に小さい長さであるが、他の様々な微小なものと比べるとどれぐらいの大きさだろうか。バクテリア (10^{-6} m) やウイルス (10^{-7} m) に比べてもまだ桁違いに小さく、分子の大きさと同程度となっている。物質が小さくなると、固有振動数や体積/面積比など様々な物性が変化するが、ナノメートルオーダーに近づくと、物質の量子性（量子力学的性質）が顕わに見えてきて、物質が粒子であると同時に波動性をも持つことが様々な実験から明らかになる。

3. ナノデバイス

コンピューターや携帯電話に使われている高密度集積回路は年々集積度を上げつつあり、従来の動作原理に基づく素子の小型化はほぼ限界に近づいていると言われている。この限界を打破するため、新しい動作原理に基づく様々な量子的素子の研究が行われており、代表的なものを説明する。

4. ナノマテリアルとその応用

カーボンナノチューブやグラフェンなどのナノ物質は、構造強化材料や電子素子材料として非常に有望であり、一部の用途では実用化も進んでいる。これらナノ物質の性質について説明し、更に医療への応用としてドラッグデリバリーを紹介する。

5. 走査プローブ顕微鏡

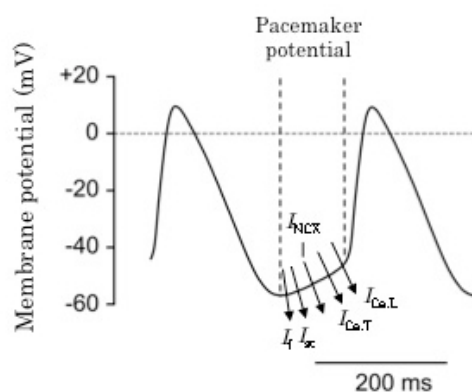
試料に鋭い針を近づけて横方向に走査することで、原子オーダーの非常に高い分解能の像が得られる「走査プローブ顕微鏡」(SPM)と呼ばれる一群の顕微鏡技術は、1980年代の発明以来ナノテクノロジーの研究に大きく役立ってきた。主なSPMの原理とその画像、および医学・生物学への応用について紹介する。

Akiko Kojima

Department of Anesthesiology

Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga 520-2192, Japan

Ion channels are transmembrane proteins that permit the movement of ions across the cell membrane, which is accompanied by changes in the membrane potentials and intracellular ionic concentrations. Ion channels thereby play an essential role in the development of cardiac function, such as spontaneous automaticity and contractility. For example, the heartbeat is normally initiated by an electrical excitation that originates from the sinoatrial node located in the right atrium and then propagates through the conduction system to the ventricles. The sinoatrial node pacemaker cells exhibit spontaneous electrical activity that depends on a gradual depolarization of membrane potential towards the threshold level for a subsequent action potential, namely, the slow diastolic depolarization (pacemaker potential). Multiple ion channels have been implicated in this process; an activation of inward currents through the hyperpolarization-activated cation channel (I_f), sustained inward channel (I_{st}), T-type and L-type Ca^{2+} channels ($I_{Ca,T}$ and $I_{Ca,L}$, respectively) as well as a time-dependent decay of outward current through the rapidly and slowly activating delayed rectifier K^+ channels (I_{Kr} and I_{Ks} , respectively). In addition, recent evidence indicates that local subsarcolemmal Ca^{2+} releases (LCRs) from the ryanodine receptor channel type 2 (RyR2) in the sarcoplasmic reticulum also contribute to the rhythmic activity of sinoatrial node. LCRs are thought to stimulate the forward mode of the electrogenic Na^+/Ca^{2+} exchanger (I_{NCX}) that generates an inward current to depolarize cell membrane towards the action potential threshold.



The intrinsic activity of sinoatrial node that controls heart rate is modulated by the autonomic nervous system; sympathetic β -adrenergic stimulation accelerates the electrical activity of sinoatrial node and thereby increases heart rate, whereas parasympathetic muscarinic stimulation decelerates the sinoatrial node activity and heart rate. Ion channels also represent relevant targets for the regulation of cardiac functions by autonomic nervous system. For example, sympathetic activation enhances I_f and $I_{Ca,L}$, which appears to be importantly involved in mediating the increases in sinoatrial node automaticity and heart rate. Ion channels are thus important not only in initiating cardiac automaticity but also in mediating the autonomic regulation of heartbeat.

Patch-clamp method,¹ which was developed by Sakmann and Neher *et al.* in the late 1970's, is a powerful and precise method to directly measure the currents through ion channels and to thereby evaluate the various functions of ion channels, such as activation/inactivation/deactivation kinetics, voltage dependence of channel activation/inactivation and regulation by various signaling molecules. Patch-clamp method has greatly contributed to the understanding of the molecular and ionic mechanisms underlying various cardiac disorders associated with mutations of ion channel genes, such as congenital sick sinus syndrome (SSS) and long QT syndrome (LQTS). The present lecture will discuss the functional role of ionic channel currents in the spontaneous electrical activity of sinoatrial and atrioventricular node cells, revealed by using the patch-clamp method.

Reference

1. Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflügers Arch* 1981;391:85-100.

医学総合特論

－医学における疾患研究を考える－

西村 正樹

(神経難病研究センター (分子神経病理学部門) 教授)

医学領域においては、特定の疾患を対象とした基礎研究が重要な位置を占めることは言うまでもありません。全身の諸器官や臓器における様々な疾患を対象に、原因究明を含めた分子病態の解明、診断法や治療法の開発に向けた研究、それらの応用を進める臨床研究など、その内容も多岐に及びます。なかでも、加齢や生活習慣に深く関連した罹患率の高い主要疾患群(common diseases)の医学的克服は、喫緊の社会的課題と認識されてきました。

本講義では、Alzheimer 病を例として取り上げ、疾患概念の成立から基礎研究の歴史的変遷、分子病態仮説の提唱とそれに基づく治療法開発の現状などを概観することにより、克服が急がれる主要疾患の病因や病態の本質について改めて考える契機を提供することを目的とします。

Alzheimer 病は、1911 年に初めて疾患として論文に記載されたのを緒に、その後は研究手法の進歩と変遷に伴って疾患に対する理解が深められ、1992 年の分子病態仮説の提唱に到りました。現在まで、新たな知見から仮説の細部が補完される一方で、基本病態の引き金となるリスク要因の解明や分子病態に基づく疾患修飾治療法(disease-modifying therapy)の開発は難航しています。2021 年、米国 FDA が amyloid- β 抗体薬 Aducanumab を迅速承認したものの、疾患修飾薬としては未だに不十分な現状であり、むしろ多くの臨床治験の失敗から、治療法開発戦略のさらなるパラダイムシフトを余儀なくされていると言っても過言ではありません。2018 年米国国立老化研究所と Alzheimer 協会から、Alzheimer 病をバイオマーカー所見をもとに脳 amyloid- β 蓄積症として広義に捉え直す Alzheimer's continuum という概念が提唱されたことは象徴的といえます。

そのような背景の中で、アカデミアの研究室として何が出来るのか？ これまでの取組を最新データを含めて紹介し、Alzheimer 病と他の主要疾患の基本病態や治療法開発に通底する基本的かつ根源的な問いについて、ともに考える機会を提供します。