

## 福島医学会第500回学術研究集会抄録

日時：令和4年10月27日（木） 16:30～

場所：福島県立医科大学11号館 第1臨床講義室

### <一般演題>

#### 1. *Ab initio* 遺伝子軌道法による新規免疫チェックポイント *KYNU* / *kynureninase* の発見

福島県立医科大学看護学部生命科学部門

森 努

##### 【要旨】

免疫チェックポイント標的治療は、現代医学の中心課題である。しかし治療有効例は10%程度とされ<sup>1)</sup>、未知チェックポイントの存在が示唆される。だが激烈な競争にも関わらず、実験困難ゆえ、新規因子の特定は容易ではない。私は実験に拠らず遺伝子機能解析を行う *ab initio* 遺伝子軌道法を開発し、*KYNU* を特定した<sup>2)</sup>。

まず *STAIC* 解析では、*KYNU* の腫瘍関連性は肺腺癌と膵腺癌で1位であり、過剰発現が悪性度と極めて強く関連すると同時に、*PD-1* 経路より10～100倍もの高頻度変化が観察された。他の多くの癌種でも、発現過剰と悪性度に関連が見られた。さらに *ab initio* 遺伝子軌道法により、*KYNU* が免疫応答調節に強く関わること、*PD-1* 経路と相互排他的に関わることが判明した。加えて *SNP* 解析から、*KYNU* の治療標的性が示唆された。以上、*KYNU* を有望な治療標的性を持つ免疫チェックポイントとして報告する。

##### 【文献】

1. Haslam A, Gill J, Prasad, V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for immune checkpoint inhibitor drugs. *JAMA Network Open* 3(3): e200423, 2020. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0423
2. Mori, T, et al. Influential force: from Higgs to the *ab initio* genetic orbital method. *Jxiv*, 2022. doi: 10.51094/jxiv.156

#### 2. スコーピングレビューを参考にした成人期の口唇裂口蓋裂者に関する心理的な研究の文献検討

福島県立医科大学看護学部基礎看護学部門

佐藤 美保

一般財団法人慈山会医学研究所附属坪井病院

(元福島県立医科大学看護学部基礎看護学部門)

田中 啓子

福島県立医科大学看護学部地域・公衆衛生看護学部門

高瀬 佳苗

口唇裂口蓋裂（以下 *CLP* とする）は、口唇や口蓋が先天的に断裂している状態のことで、約500人に1人の割合で発生する。*CLP* 者は心理的な問題を抱えることで、社会的な生活を営むことができなくなる場合もあるとされているが、国内での *CLP* 者に関する研究は少ないといわれている。そこで先行研究を網羅的に調査し、明らかにされていない研究領域を明確にする手法であるスコーピングレビューを参考に、成人期の *CLP* 者の心理的な研究について文献検討を行った。

その結果、成人期の *CLP* 者の心理的な研究数は6件であり、心理的問題に関するものは3件のみであった。その内容は、*CLP* 者の自己認識や疾患認識、自己の意味づけに関するものであるが、心理的問題の全体像については明らかにされていないことがわかった。

このことから、成人期の *CLP* 者の心理的な問題の全体像に関する研究は、心理的支援を行う医療者にとって有用であり、ひいては *CLP* 者と家族の *QOL* の向上に資すると考える。

#### 3. 中枢カテコールアミン研究に有益な新規ノックインラットの開発

福島県立医科大学医学部・生体機能研究部門

西澤 佳代

カテコールアミンの一つであるドパミンは、運動機能や意欲、学習に関わる神経伝達物質である。パーキンソン病では、中脳の黒質にあるドパミン神経細胞の減少によって、運動機能異常や、意欲低下、学習障害が引き起こされる。また、60歳以上では人口100人あたり約1人と多くの患者がいる為、超高齢社会を迎えた日本にとって大きな社会問題となっている。我々の研究チームは、病気の原因解明や治療法の確立に有益な、*TH-Cre* ラットの開発に取り

組んだ。このラットは、ドパミン合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素 (TH) の発現制御下で Cre 酵素を発現するラットであり、loxP 配列をもった動物やウイルスベクターと組み合わせる事によって、TH 陽性細胞を様々に操作する事が可能になる。TH-Cre ラットは、ドパミンに限らずノルアドレナリン研究にも有用であり、今後、カテコールアミン研究に有益なラットリソースになる事が期待される。

### <特別講演>

#### 糖尿病クラスター (群) 分類から考える新しい糖尿病診療の考え方

福島県立医科大学医学部糖尿病内分泌代謝内科学講座

鳥袋 充生

糖尿病患者は、かつて生命予後が 8-10 年程度短いことが知られ、急性および慢性合併症の予防や治療の不足がその理由であった。糖尿病治療のストラテジーは、過去 30-40 年間大きく変遷し、標準的な糖尿病治療を受けた場合、腎症、心臓血管病等各合併症による年齢調整死亡率はほぼ半減している。しかし、糖尿病はパンデミックといわれるほど増加しており、糖尿病の合併症 (腎症、神経症、網膜症、心臓血管病等)・併存症 (がん、フレイル、心不全、肺炎、COVID19 関連死等) による超過死亡は、依然として増加し続けている。

筆者は、現在の糖尿病治療戦略の課題として、血糖、血圧、脂質、体重等の数値目標が中心で、合併症・併存症への個別化された対策が不十分であることをあげたい。糖尿病の病態は多岐複雑であり、糖尿病合併症・併存症の発症や進展もこれら病態に根ざしてアプローチするべきと考える。

糖尿病は現在、① 成因 (1 型もしくは 2 型糖尿病)、② 病期 (インスリン欠乏の度合い) で分類される。成因分類は、膵臓 β 細胞の炎症や破壊によるインスリン分泌能障害 (1 型)、インスリン作用臓器でのインスリン作用の相対的低下 (2 型) という発症病態に基づき、臨床的に汎用されている。糖尿病治療薬は現在 10 クラス上市され、血糖管理の手法は格段に改善している。しかし糖尿病合併症・併存症の発症や進展の抑止はまだまだ十分でない。糖尿病治療薬や糖尿病治療戦略の効果的なアルゴリズム開発がまたれる。

2018 年、北欧人を対象とした人工知能解析で成人発症糖尿病は 5 つのクラスター (群) にわかれると報告された<sup>1)</sup>。2020 年、福島医大もアジア人ではじめて同様の解析をおこない、日本人糖尿病も北欧人とおなじ 5 つのクラスターに分類されると報告した<sup>2)</sup>。従来、糖尿病の病態として、欧米系はインスリン抵抗性主体、アジア系はインスリン分泌低下が主体とされるが、我々の報告はその常識を書きかえる可能性がある。

5 つのクラスターの臨床的特徴は、以下の通りである<sup>1,3)</sup>。クラスター 1 (重症自己免疫型糖尿病, GAD 抗体陽性, インスリン枯渇, 著明な高血糖, 若年発症), クラスター 2 (重症インスリン欠乏型糖尿病, GAD 抗体陰性, 高度のインスリン欠乏, 著明な高血糖), クラスター 3 (重症インスリン抵抗性糖尿病, 高度肥満, 重度のインスリン抵抗性, 脂肪肝), クラスター 4 (軽症肥満関連型糖尿病, 軽度肥満, 軽度のインスリン抵抗性), クラスター 5 (加齢関連型軽症糖尿病, 高齢発症, 痩せ, 軽度インスリン分泌不全)。

糖尿病の臨床的特徴や合併症の割合はクラスター毎に大きく異なることが、人種差に関わらず報告されている。腎症や冠動脈疾患は、北欧人、日本人ともクラスター 3 で多かった<sup>1,2)</sup>。網膜症は欧米人でクラスター間に差はなく、日本人ではクラスター 2 で多かった<sup>2)</sup>。我々は、サルコペニアは、クラスター 1, 2 で多く、1 型、2 型糖尿病で差がないことを確認した<sup>4)</sup>。クラスター間でサルコペニアの頻度が異なるか異なる人種での検証が待たれる。

糖尿病の合併症・併存症の臨床的特徴や割合が異なることから、血糖管理の方法や合併症予防のアプローチをクラスター毎に個別化することが有効かもしれない。我々は、この点に注目し「成人型糖尿病のクラスタリング分類を応用した血糖コントロールと糖尿病合併症予防の新たな戦略: 今後の展望」と題する総説を国際糖尿病連合 International Diabetes Federation (IDF) の機関誌に掲載した。この中で、クラスターをインスリン分泌能とインスリン抵抗性の 2 軸で捉える「糖尿病 2 次元マッピング」を提唱し、クラスター毎の糖尿病治療薬選択や合併症・併存症対策を論じている。「糖尿病 2 次元マッピング」は、国内外で注目されており、これを支持するエビデンスが急速に集積されつつある。

1. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan