

平成28年度

金沢大学十全医学会

千葉大学・金沢大学・長崎大学

先進予防共同大学院合同シンポジウム

期日：2016年6月21日(火)
場所：金沢大学十全講堂

お問い合わせ 金沢大学十全医学会
TEL:076-265-2131 FAX:076-234-4208
E-mail:kenkyu@adm.kanazawa-u.ac.jp

§ 十全医学会総会 13:00-13:20

【議長:太田 哲生 会長】

- I. 会長挨拶
- II. 庶務報告 平成27-28年 事業計画および報告
- III. 会計報告 1. 平成27年 決算報告 2. 平成28年 予算計画
- IV. 編集報告

§ 金沢大学十全医学賞 13:20-14:10

【司会・進行:河崎 洋志】

◇ 十全医学賞および十全医学会奨励賞授与式

挨拶 金沢大学十全医学会 会長 太田 哲生

◆ 第12回 金沢大学十全医学賞

金沢大学医薬保健研究域医学系 泌尿器集学的治療学・国際がん治療学

泉 浩二 先生

◆ 十全医学会奨励賞

公立学校共済組合 北陸中央病院 内科

大家 理恵 先生

記念写真

◇ 第12回十全医学賞受賞記念講演

「前立腺癌の浸潤・転移におけるケモカインの役割の解明と
治療およびバイオマーカーへの応用」

金沢大学医薬保健研究域医学系 泌尿器集学的治療学・国際がん治療学 特任助教

泉 浩二 先生

テーマ 『先進的な予防医学における共同研究と今後の人材育成』

(座長・開会挨拶：中村 裕之)

14:10 - 14:25

「三大学共有データベースシステム構想」

金沢大学大学院先進予防医学研究科長

金沢大学医薬保健研究域医学系 環境生態医学・公衆衛生学 教授

中村 裕之 先生

14:25 - 15:10

「先進予防医学共同大学院での千葉大学の役割と今後の方向性」

千葉大学大学院医学研究院環境生命医学 教授

千葉大学予防医学センター センター長

森 千里 先生

15:10 - 15:30

コーヒーブレイク

15:30 - 16:15

「未診断疾患・希少疾患・難病・common disease」

先進予防医学での研究の方向性」

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学講座 リウマチ膠原病内科学分野 教授

川上 純 先生

16:15 - 16:50

「日本人とは？-生活習慣病の病態から探る」

金沢大学大学院先進予防医学研究科 包括的代謝学分野

金沢大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学分野 教授

篁 俊成 先生

【特別講演】

16:50 - 17:40

(座長・閉会挨拶：和田 隆志)

「アリセプトからアルツハイマー病根本治療薬開発へ」

同志社大学脳科学研究科・神経疾患研究センター チェア・プロフェッサー

杉本 八郎 先生

【共催】 金沢大学十全医学会
金沢大学大学院先進予防医学研究科
NPO法人 消化器病支援機構 DDSO

前立腺癌の浸潤・転移におけるケモカインの役割の解明と治療およびバイオマーカーへの応用

The potential of chemokines as treatment target/biomarker in prostate cancer metastasis

金沢大学医薬保健研究域医学系 泌尿器集学的治療学・国際がん治療学
泉 浩 二



本邦の悪性新生物による死亡数は約37万人 (2015年予測) で、日本人の死因第1位であり、年々罹患者数も増加している。中でも加齢や生活環境の欧米化が一因と考えられている前立腺癌の罹患者数は急激に増加しており、2015年には男性の癌罹患者数第1位となると見込まれている (国立研究開発法人国立がん研究センター発表)。HugginsとHodgesが男性ホルモン＝アンドロゲン (androgen) の作用を遮断することで前立腺癌の進展を制御できることを発見しノーベル賞を受賞した。その後、進行前立腺癌に対してはandrogenとその受容体 androgen receptor (AR) を標的としたandrogen除去療法 (androgen-deprivation therapy: ADT) が標準的な治療と位置付けられるようになった。しかし、ADTによりしばらくは病勢がコントロールされるが、大多数の症例がADTの効かない状態、すなわち去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer: CRPC) となり、治療が難しい病態となる。現在、CRPCに対する根本的な治療は存在しないため、CRPCのメカニズムの解明が有効な治療法の開発には不可欠である。我々はARとケモカインを介したCRPCにおける癌進展メカニズムの解明に焦点をあて研究を行っている。chemokine (CC motif) ligand 2 (CCL2) の前立腺癌の増悪における役割についての基礎的な研究成果と臨床応用の可能性について報告する。

I. 前立腺癌における androgen/AR シグナルの意義

Androgen/ARシグナルは前立腺癌細胞の増殖を促進するが、一方で、前立腺癌細胞の浸潤・転移には抑制的に働いている可能性が報告されている。前立腺癌のバイオマーカーであるprostate-specific antigen (PSA) はARによって誘導される。我々は、PSAが極めて低いにもかかわらず病期が進行している前立腺癌が存在することや¹⁾、PSAが100ng/mLを超えるような前立腺癌では、もはやPSAの値は予後を反映しないことを明らかにしてきた²⁾。これらの結果は、前立腺癌においてはARの活性化＝増悪という単純な構図が成立していないことを示している。

II. Androgen/AR シグナル抑制下で転移能獲得のカギとなる CCL2

ヒト前立腺癌細胞のARをノックダウンすると増殖は

抑制されるが、CCL2の分泌亢進とともに遊走能も亢進する。CCL2は前立腺癌細胞の上皮間葉移行 (epithelial-mesenchymal transition: EMT) も誘導する。CCL2の中和抗体とともに培養すると、亢進した遊走能が抑えられるため、前立腺癌細胞自身が分泌したCCL2がautocrine作用で前立腺癌細胞の遊走能を亢進させていると考えられる。CCL2はマクロファージの強力な走化因子でもあるので、マクロファージと前立腺癌細胞との相互作用も検討した。Androgen/ARシグナルを遮断し、前立腺癌細胞とマクロファージを共培養すると、それぞれのCCL2分泌が相乗的に亢進した^{3,4)}。前立腺癌微小環境においてはマクロファージと癌細胞の間に「悪循環」が存在することが明らかとなった (図)。

III. Androgen/AR シグナルの状態に依存しない CCL2 遊走能試験で遊走した前立腺癌細胞を集めると、EMTと同時にCCL2の有意な分泌亢進が認められ、ADT施行の有無に関係なく浸潤・転移能の高い前立腺癌細胞がCCL2を分泌していることが示唆された。前立腺癌患者では血清CCL2が高いと生存期間が短く、ADTを施行した患者に限るとCRPCとなるまでの期間が有意に短縮した。PSAとCCL2を用いた新たな予後予測分類により、前立腺癌の患者をより明確に予後の異なる3群に分けることが可能であった⁵⁾。

おわりに

CCL2はADT施行中にCRPCとなった前立腺癌患者に対する治療ターゲットとなると考えられるだけではなく、もともとCCL2が高い場合にはCRPCとなる以前でも治療ターゲットとなる可能性がある。ADTにより癌細胞の増殖を抑制し、同時にCCL2をブロックすることで転移・浸潤も制御するようなコンビネーション療法が最も有効と考えられる。また、CCL2は前立腺癌のバイオマーカーとしても有望であるが、前立腺癌については発癌から増殖・浸潤・転移に至るまでにCCL2以外にも多くのケモカインが関連しており、今後はその詳細な分子機構の全貌を解明し、新たな治療法の開発に繋げていきたい。

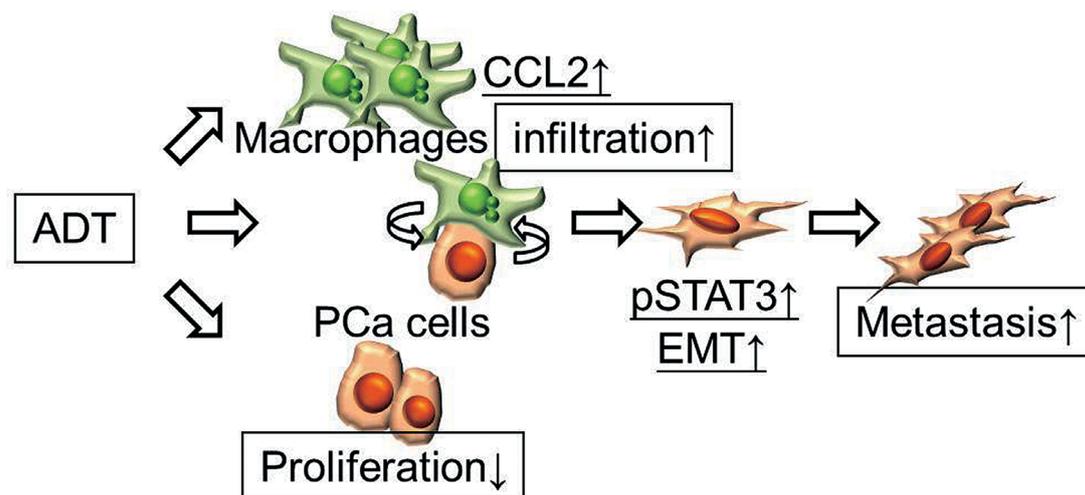


図. CCL2を介する前立腺癌細胞の転移促進機構

ADTによって多くの前立腺癌細胞 (PCa) は増殖能が低下するが、生き残った細胞ではCCL2によってEMTが引き起こされる。同時に、CCL2はマクロファージを腫瘍内へ引き込み、マクロファージと前立腺癌細胞との間の相互作用によりさらにCCL2が分泌されるため、一連のサイクルが加速していく。最終的にはEMTを生じた前立腺癌細胞の一部が遊走・浸潤し遠隔転移を引き起こす。

文 献

- 1) Izumi K, Ikeda H, Maolake A, Machioka K, Nohara T, Narimoto K, Ueno S, Kadono Y, Kitagawa Y, Konaka H, Mizokami A, Namiki M. The relationship between prostate-specific antigen and tmn classification or gleason score in prostate cancer patients with low prostate-specific antigen levels. *Prostate* 75: 1034-1042, 2015
- 2) Izumi K, Lin WJ, Miyamoto H, Huang CK, Maolake A, Kitagawa Y, Kadono Y, Konaka H, Mizokami A, Namiki M. Outcomes and predictive factors of prostate cancer patients with extremely high prostate-specific antigen level. *J Cancer Res Clin Oncol* 140: 1413-1419, 2014
- 3) Izumi K, Fang LY, Mizokami A, Namiki M, Li L, Lin WJ, Chang C. Targeting the androgen receptor with sirna promotes

prostate cancer metastasis through enhanced macrophage recruitment *via* CCL2/CCR2-induced STAT3 activation. *EMBO Mol Med* 5: 1383-1401, 2013

4) Lin TH, Izumi K, Lee SO, Lin WJ, Yeh S, Chang C. Anti-androgen receptor ASC-J9 versus anti-androgens MDV3100 (enzalutamide) or casodex (bicalutamide) leads to opposite effects on prostate cancer metastasis *via* differential modulation of macrophage infiltration and STAT3-CCL2 signaling. *Cell Death Dis* 4: e764, 2013

5) Izumi K, Mizokami A, Lin HP, Ho HM, Iwamoto H, Maolake A, Natsagdorji 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*. In press.

Profile

泉 浩二 (いずみ こうじ)

略歴

- 2001年 3月 金沢大学医学部医学科卒業
- 2001年 4月 金沢大学泌尿器科入局
- 2008年 7月 金沢大学がん研究所腫瘍内科研修 (2009年 3月まで)
- 2010年 3月 金沢大学大学院医学系研究科卒業
- 2010年 10月 George Whipple Lab for Cancer Research, University of Rochester, Rochester, NY, research associate
- 2012年 10月 金沢大学泌尿器科 (国際がん治療学特任助教)

今後の抱負: 今後も金沢大学並びに十全医学会のさらなる発展のために命懸けで貢献していきたいと思ひます。

志賀町における住民と基幹病院患者のデータ ベースシステムを用いたスーパー予防医学の展開

Development of innovated preventive medicine using database system
with the combination of medical information between inhabitants and
patients in Shika Town

金沢大学大学院先進予防医学研究科
金沢大学医薬保健研究域医学系 環境生態医学・公衆衛生学
中 村 裕 之



1. はじめに

予防医学の理念では生涯を一貫した保健医療福祉制度によってすべての国民が健康の恩恵を受けることができることが大前提であるが、実際は健康に関する個人参加の偏在が著しいことによる健康格差が存在し、また生活習慣を含む環境の健康への影響が個人ごとに異なるため、個人差を考慮した予防医学の展開には程遠いのが現状である。その原因として、乳幼児、学童・生徒、青年期、壮年期、高齢期を通して一貫したデータベースシステムがないことや、患者に対する病院研究と住民に対する予防研究の場（フィールド）としての疫学が、必ずしも効率よく連携されていなかったこと、個人差を考慮した予防あるいは治療技術がまだ十分ではないため予防の精度が高くないこと、などが挙げられる。

そのため、より早期の時期、例えば、乳幼児、学童・生徒、青年期の時期に実施される母子保健法、学校保健安全法、労働安全衛生法による全員に対する健康診断情報や、大学による基本調査を利用し、地区住民の全員の健康・疾病情報に関するデータベースを構築し、その一方、その地区に所属する病院・診療所の患者に関する疾患情報に関するデータベースを構築し、地域（住民）の場から病院（患者）の場を連結させることによって、生涯一

貫性および疫学と臨床が有機的な緊密な連結という点でこれまでにないデータベースが構築されることになる。このデータベースシステムの中には遺伝子の情報を加え、ゲノムコホート研究としても機能させる一方、分子生物学や遺伝統計学の知見を駆使して、個人ごとに異なる生活習慣や環境を加味した健康な段階での予防や、疾病の早期発見、個人ごとに異なる薬剤などに対する感受性や副作用の有無を前もって診断することによって、先制医療的に疾病を予防したり、疾病の回復を早期にもたらし、あるいは重症化や再発を予防するテーラーメイド型予防法（スーパー予防医学）を体系化する。

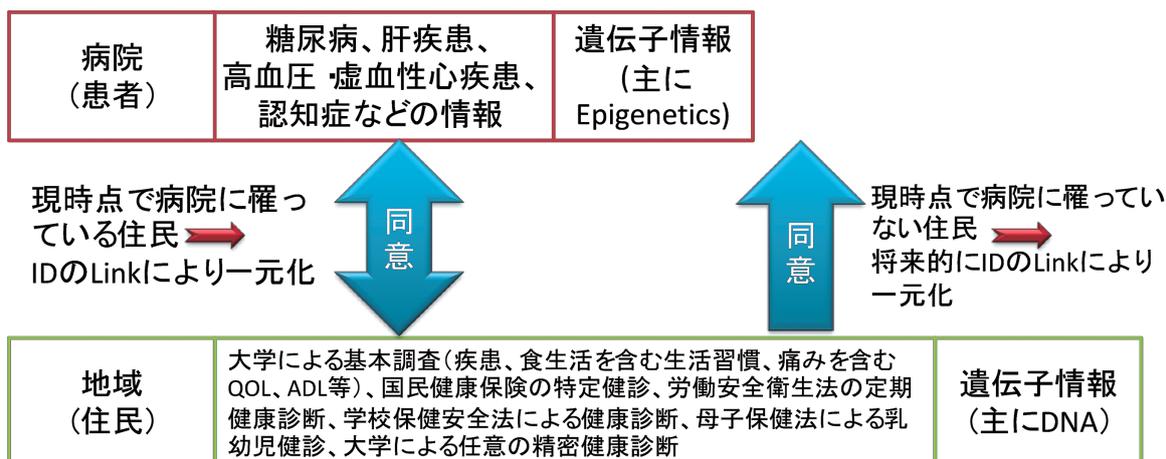
そのスーパー予防医学構想とは、疫学フィールドにおいて、基本的には生涯一貫的に個人を追跡することによって、生活習慣病を始めとする疾患の発症に対する生活環境のリスクの評価（1次予防）、疾患の発症の早期診断（2次予防）、疾患の発症後の再発・重症化予防（3次予防）を、遺伝子情報（DNAの塩基配列からエピゲノムに至るまで）を用いるゼロ次予防を実施する。このスーパー予防医学の実施によって、個人に合わせた予防法であるテーラーメイド型予防が可能となり、疾病の罹患率の劇的な減少が期待できる（図1）。

2. 住民・患者の健康・疾患情報の2階建てデータベースシステムの構築

石川県志賀町におけるモデル地区住民、約3000人を対象に、金沢大学による基本調査を実施してきた。同意の得られた住民に対し、疾患、食生活を含む生活習慣、痛みを含むQOL、ADL等のアンケート調査に加え、血液、尿からの生活習慣病に関する詳細な情報と同時にDNAを中心とした遺伝子情報を得、また患者においては、Epigeneticsに関する遺伝情報を得てきた。また国民健康保険の特定健診、労働安全衛生法の定期健康診断、学校保健安全法による健康診断、母子保健法による乳幼児健診結果との照合を行ってきた。この際、健康保険組合、事業主、学校、保育園、幼稚園の同意も得たうえで、住民データベースとした。さらには、対象者が基幹病院の外來通院あるいは入院した際の病院診療情報の提供を受け、臨床データベースを構築した。この疫学情報および基幹病院の診療情報を結合した健康・疾患情報に関する



図1. スーパー予防医学構想
スーパー予防医学とは、全ての予防の次元を網羅する革新的予防法



注) 住民基本台帳に基づき、患者と住民を選ぶため、すべての患者は住民でもある。したがって、患者においては住民情報を含むことになる。

図2. 住民・患者の健康・疾患情報のデータベースシステム (2階建てシステム)

病院データベースシステムを構築し、住民データベースと結合した2階建てデータベースシステムを構築した(図2)。このデータベースを、金沢大学と繋いだネットによって管理し、追跡可能とし、生活習慣病などの疾病に関する多くの研究課題を解決できるようにしている。このシステムの充実によって、予防医学と臨床医学を融合した医療制度の新しい制度が案出されると同時に革

新的予防医学法の世界展開を計画している。特にゲノムコホート研究、Epigenetics研究、疾病の早期発見、薬剤感受性研究についてのテイラーメイド型予防医学を実施する。将来的には、病院および診療所からの情報を研究に有用なデータを中心とした患者情報データベースにおいて千葉、金沢、長崎大学に共用できるデータベースシステムを構築する予定である。

Profile

中村 裕之(なかむらひろゆき)

1985年金沢大学医学部卒業、金沢大学大学院において「物理的環境の中枢性神経系への影響に関する研究」を岡田晃教授(その後、金沢大学長)に師事し、1988-1989年、ドイツ連邦共和国マインツ大学の研究員となる。1990年から、金沢大学の助手、講師、助教授を経て、2003年に高知医科大学教授(医学部医学科環境医学)、2007年から金沢大学教授(医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学)。その間、主に生活習慣病や物理的、化学的環境因子に対する予防研究に従事する。予防研究における先進的な研究業績における評価をうけ、予防医学の領域である三島賞、体力・栄養・免疫学会賞、菅原賞などを受ける。また日本予防医学会の理事、国際環境複合影響会議(ICCEF)の理事を務めるなど、わが国の環境基準の制定に携わる。千葉大学・金沢大学・長崎大学革新予防医学共同教育研究センター・センター運営会議議長として、千葉大学・金沢大学・長崎大学の予防医学に関する共同大学院の設置における主体的な役割を果たし、2016年4月から金沢大学大学院先進予防医学研究科長、医薬保健研究域先進予防医学研究センター長を務める。

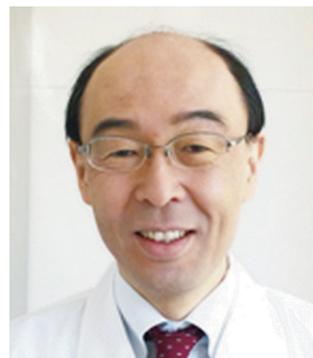
先進予防医学共同大学院での 千葉大学の役割と今後の方向性

Future Direction and Role of Chiba University in Collaborated Graduate School of Advanced Preventive Medicine

千葉大学医学研究院環境生命医学

千葉大学予防医学センター

森 千里



医学では、疾患の原因を見つけ、治療法を開発し、予防法を確立するという3つのステップが大事とされている。そして、今日、診断学、治療学は高いレベルで確立されてきているが、「予防医学」においては、どの対象に対して、どの時期に、どのような方法で予防を行うのが効果的なのかという事に関して学問的にまだ明確にされていない状況である。一方、「21世紀は予防医学の時代である」と医学医療分野では言われている。世界的にも、医学医療分野におけるQOL重視の考え方は広く一般的になってきている。WHO（世界保健機関）が2000年に、障害が無く自立した生活ができる期間を「健康寿命」とし、新たな健康指標として提案したことは記憶に新しい。従って、医学医療が疾病の治療にとどまらず、疾病発症を未然に防ぐ「予防」を優先するという考え方に向かうことは必然であり、「予防医学」の発展は、人類の未来を支えるものと言える。

これまでの「予防医学」では、健康増進を行う一次予防、早期発見・早期治療を行う二次予防、および再発防止等を行う三次予防という観点からなされて来ている一方、今後は予防するにあたって個人疾患発症における感受性や、現在のグローバル社会の中での環境問題も含めた環境要因からの疾患発症へ予防的対応が重要視されてきている。このような状況では、私たちを取り巻く環境を改善することによって病気を予防する環境改善型予防医学がより重要になってきており、この取り組みは持続可能社会（サステナブルな社会）の創成にも通じている（参考文献1-3）。

千葉大学では2007年に医学部とは独立した全学組織の一部局として千葉大学予防医学センター（Center for Preventive Medical Sciences）が設立された。この予防医学センターは、健康な身体、健康な心、健康な環境を三本柱として地元自治体と連携し、生活習慣病や心の病、環境がもたらす健康影響などを事前に予防する「予防医学」の研究・普及を図っており、健康面でもサステナブルな社会の実現を目標としている。そして、2013年から「千葉大・金沢大・長崎大先進予防医学共同大学院」の開設計画を千葉大学では予防医学センターが中心となって行ってきた。2016年4月には千葉大学先進予防医学共同大学院博士課程の定員10名に対し13名の受験があり12名が入学し順調に船出した。

先進予防医学共同大学院での千葉大学の役割と今後の方向性について、予防医学センターの先進予防医学に

関与する専任教員の研究教育活動を紹介しながら以下にまとめてみる。

1. 千葉大学予防医学センターを拠点とした地域連携予防医学プロジェクト：

地域集団の健康増進を図るには、疾患の発症要因である環境要因、遺伝要因、社会的要因のすべてに関して、主要な要因とそれぞれの相互作用を明らかにし、改善可能な要因に関して政策を中心とした手法により集団の健康阻害要因を少なくする事が必要である。これらの課題を解決するには、長期コホート集団における検証が不可欠である。予防医学センターでは、自治体のニーズが高い高齢者の介護予防や小児での近年増加している疾患に対するコホート調査を行い、その調査で利用する健康管理システム、検体管理・追跡システム、長期コホートフォローアップシステムなどを広い地域で検証する。そして、国内の他の自治体や海外の大学や研究所との技術交流を実施し、システムの改良、応用、発展の手法を検討する。人材教育、育成の面では、予防医療システムの地域普及を担う人材、解析データを地域住民にリターンする役割を担う人材を育成する。

2. 平成24年度国立大学改革強化推進事業「3大学（千葉・金沢・長崎）先進予防医学共同大学院の設置」事業：特に国際連携

先進予防医学共同大学院博士課程（医学博士）は、欧米の世界的流れを参考として「従来の予防医科学」と「公衆衛生学」に時代の進歩に併せた公衆衛生学関連分野も包含した分野を対象とし、Research basedでPopulation perspectiveを基盤として、プロフェッショナルな「新しい予防医科学」を実践できる知識と技量を身に付けた専門家・リーダーを育成することを目指している。ヨーロッパにおいて異なる国、異なる大学間、そして遠隔地どうしでの連携・共同体制で、新たなPublic Healthの大枠を定めようとしているAssociation of School of Public Health in European Region (ASPHER)の取り組みを基に新しい共同予防医科学大学院博士課程を作り上げる予定である。最近のヨーロッパの公衆衛生分野においては、ヨーロッパ全体としての教育システムや共通認識を持つことが非常に重要という考えに基づいて新しい枠組みであるASPHERが形成されている。千葉大学は、このASPHERのまとめ役の一つとなっているBSPH(Berlin School of Public Health)/シャリテ・ベルリン医科大学と連携して、従来の衛生学・公衆衛生学分野を基盤とし、新たな方法論

としてオミクス情報からマクロ環境情報まで個人や環境の特性を網羅的に分析・評価し、教育研究分野や医療分野等で先進的な予防医学を实践できる人材の育成とグローバルな「先進予防医学」の学術分野の設立を目指し始めた。その結果、ベルリンにおいて過去2回の夏季及び冬季集中講座を開催し、さらに4回の日独シンポジウムも開催し、のべ100名を超す千葉大教職員・学生が参加している。今年2016年は9月19日から23日にドイツ・ベルリンのシャリテ医科大学公衆衛生大学院と共同で先進予防医学専攻の大学院生も含めて集中講義を実施する予定である。

また、千葉大学では、スイス・ジュネーブに本部を置くWHOおよび在ジュネーブ国際機関日本政府代表部の協力を得て過去3回の夏季視察研究を行ってきた。今年2016年は、9月26日からの3日間、在ジュネーブの国際機関の視察研修を行い、国際機関で働くことの意味、意義について学ぶ予定である。研修視察予定機関としては、WHO(世界保健機関)をはじめとして、UNHCR(国際連合難民高等弁務官事務所)、IFRC(国際赤十字赤新月社連盟) WMO(世界気象機関)、ILO(国際労働機関)、UNICEF(国際連合児童基金)他を予定している。

3. 出生コホート(参考文献3.4)

千葉大学予防医学センターでは、2つ出生コホートを用いた子供の健康リスクとその予防に関する研究を行っている。一つはNational projectの環境省エコチル調査のユニットセンターとして行っている追加調査研究。もう一つは千葉出生コホート(C-MACH)で、参加者登録および全出産が完了し、プロトコールと参加者プロフィールを国際誌に報告している。その後の解析から、母親の腸内細菌叢が子供の臍帯DNAのメチル化に関連する可能性を見いだしている。今後、子供の成長に伴う健康状態との関連を明らかにして行き、予測マーカーとしての意義を検討する予定であり、C-MACHは大学院教育のフィールドとしても活用して行く予定である。

4. 社会予防医学:

「健康日本21(第2次)」の基本的方向として示された「健康格差の縮小」を目指し、社会参加の機会を増やすことの重要性など「健康の社会的決定要因」(WHO)の解明を研究課題としている。また、JAGES(Japan Gerontological Evaluation Study, 日本老年学的評価研究)プロジェクト

の約30市町村における高齢者約10万人の縦断追跡データを用い、市町村と共同した地域介入研究や厚生労働省の地域包括ケア「見える化」システムのプロトタイプ開発等を通じて社会への実装にも取り組んでいる。

5. オミクス解析応用学:

ヒトゲノム(遺伝要因)とepigenetics・miRNA・体細胞変異(環境要因)とこれらの変化によって生じた遺伝子発現プロファイル変化を解析できるシステム(実験法およびbioinformatics)を次世代シーケンサー(HiSeq・MiSeq, PacBioRS II)を中心に構築し、遺伝子診断・投薬前診断を構築すると共に、オミクス解析から新薬創出のための創薬ターゲットの抽出を行っている。これらの手技・情報を取り扱える高度医療従事者の教育を進める。

6. 健康都市・空間デザイン学分野:

近年、身体的、精神的、社会的な様々な健康の側面に建造環境(Built Environment)が影響をおよぼす過程や機序を示す報告が増え、人口減少時代の持続可能なまちづくりのために、公共の安全、健康、福祉のために有用な事物や快適な環境を追求する“工学”の視点を基盤に、健康と建造環境の関連を研究課題としている。第一の目的を、健康と建造環境との関連を示すエビデンス構築とし、第二の目的を、民間企業とも連携した健康なまちづくりの実践例の構築としている。

参 考 文 献

- 1) 森 千里: 胎児の複合汚染. 東京. 中央公論新社. 2002
- 2) 森 千里, 戸高恵美子: へその緒が語る体内汚染- 未来世代を守るために-. 東京. 技術評論社. 2008
- 3) Mori C & Todaka E: Environmental contaminants and children's health. Sustainable health for future generations. Tokyo. MARUZEN PLANET Co.,Ltd; 2011
- 4) Kawamoto T et al: Working Group of the Epidemiological Research for Children's Environmental, H. Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS). BMC Public Health. 14:25; 2014
- 5) Sakurai K et al: Chiba study of Mother and Children's Health (C-MACH): Cohort study with omics analyses. BMJ Open 2016. <http://bmjopen.bmj.com/cgi/content/full/bmjopen-2015-010531?ijkey=Omjb1GFKuakaLOq&keytype=ref>

Profile

森 千里(もり ちさと)

国立大学法人千葉大学大学院医学研究院環境生命医学教授
千葉大学予防医学センター長
エコチル調査千葉ユニットセンター長

1984年旭川医科大学卒業、同年京都大学医学部助手。カナダマニトバ大学医学部客員講師、米国国立衛生研究所客員研究員、京都大学助教授を経て2000年に千葉大学医学部教授に就任。2001年より千葉大学大学院医学研究院環境生命医学教授。2008年より千葉大学予防医学センター長兼任。米国ミネソタ大学公衆衛生学部客員教授、韓国仁済大学医学部客員教授、東京医科大学客員教授。専門は、環境生命医学、発生学、解剖学。著書に「胎児の複合汚染」(中公新書)、「鷗外と脚気」(NTT出版)等。

未診断疾患・希少疾患・難病・common disease : 先進予防医学での研究の方向性

Undiagnosed disease, rare disease and common disease:
Research direction at advanced preventive medical science

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学講座 リウマチ・膠原病内科学分野
川 上 純



はじめに

各学会や厚生労働省が主導してEBM: Evidence-based medicine (根拠に基づく医療) に基づいた診療ガイドラインの作成を進めている。対象はcommon diseaseから希少疾患や難病までカバーされ、本邦の日常診療の質は担保され、施設間格差は減ることが考えられる。一方、これまでの医療は疾患中心であったが、病態の解明が進むにつれ、疾患の重症度把握や予後予測が可能となり、同一疾患であっても均一な治療法を適用することは、必ずしも正しくなく、個別化医療 (personalized medicine) の考え方が浸透してきた。ヒトゲノム計画によるDNA塩基配列の解読技術は、これを後押しすると考えられる。すなわち、DNAマイクロアレイや次世代シーケンサーなどを用い、大量の遺伝情報を短時間に取得する技術の開発により、遺伝情報と個人の体質や特徴の関連解析が急速に進展した。これら遺伝情報に環境要因が作用し、疾患が発症・進展する機序も解明されつつあり、様々な研究分野や臨床情報を統合して、個々の患者に適した治療指針を得、かつ、疾患予防対策を視野に入れた取り組みとして精密医療: precision medicineが注目されている。既存の病態解析研究に精密医療の考えを取り入れ、今後の研究の発展を目指したいが、本稿では、これらを踏まえた長崎大学大学院先進予防先進共同専攻の取り組みの一端を述べる。

急速に進歩する臨床・病態の理解とそれに対応する研究: 関節リウマチを一例に

筆者の専門領域であるリウマチ性疾患・自己免疫疾患の関節リウマチ (RA) を例に述べてみる。RAは有病率が約1%であるにも関わらず、十数年前までは難病の代表であった。しかしながらTNF阻害剤をはじめとする生物学的製剤の登場で、状況は一変した。新たな臨床分類 (診断) 基準 (2010年)、目標を設定した治療方針 (treat-to-target: T2T) (2009年, 2014年に改定)、臨床マネージメントにおける関節画像の活用 (2013年)、診療レコメンデーション・ガイドライン (欧州リウマチ学会: 2013年, 日本リウマチ学会: 2014年, 米国リウマチ学会: 2015年) が次々に公表され、RAは早期診断と早期治療が可能な疾患となり、その疾患活動性は経年的に低下し、生命予

後も改善しつつある。

一方、RAはゲノムワイド関連解析 (genome wide association study: GWAS) が最も成功した疾患とも言われる。国際的な大規模GWASにより、現在101の疾患遺伝子領域が同定され、そこには炎症や免疫応答に関わる多くの遺伝子が含まれる。RA特異的の自己抗体である抗シトルリン化蛋白/ペプチド抗体 (anti-cyclic citrullinated protein/peptide antibody: 抗CCP抗体またはACPA) 産生に関連するPADI4 (peptidyl arginine deiminase 4) もその一つである。環境要因としては喫煙と歯周病が注目されているが、興味深いことに、喫煙者の気管支肺胞洗浄液にはPAD酵素とシトルリン化蛋白の増加を認め、喫煙はHLA-DRB1* shared epitope 依存性にACPA産生を誘導する。歯周病の原因菌であるporphyromonas gingivalisはPADI4を発現しており、歯周病もACPA産生を誘導する環境要因として考えられ、臨床的にも歯周病を有するRAは疾患活動性が高いことも報告されている。すなわち分子遺伝学的ならびに細胞生物学的に、RAの発症と進展における遺伝要因と環境要因の解明は急速に進んでいる。

長崎大学では先進予防医学講座地域医療学、同公衆衛生学を中心に、地方自治体と連携し、長崎県五島市検診を平成16年度から継続している。長崎県の離島である五島市は高齢化が進み、日本の近未来を現している。私たちは動脈硬化、高血圧、糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症についての関連解析を報告してきたが、ここに平成26年度からリウマチ検診を導入した。上述のようにRAの臨床的ならびに基礎的な研究の進展はめざましいが、本邦においては、これを地域コミュニティから立証し、精密医療の観点から解析した前向きコホート研究はない。長崎大学早期関節炎コホート、海外のKarolinska 医科大学 (スウェーデン)、Leiden大学 (オランダ)、Leeds大学 (英国) などのコホートを参考に、10年以上の蓄積がある検診データを取り入れ、先進予防医学の観点からのハイグレードな研究を進めたいと考えている。

希少疾患・難病に対応する研究: 自己炎症疾患を一例に

医療のアンメットニーズが大きな分野に希少疾患・難病があげられる。筆者らは希少難病の一つである家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever: FMF) に着目し、

全国のFMF専門医コンソーシアムの先生がたからご提供いただいたFMFおよび関連自己炎症疾患のゲノムDNAと血清/血漿検体の解析を進めている[日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical research and Development : AMED) 難治性疾患実用化研究事業 遺伝子変異に基づく FMF インフラマソーム病態解明と炎症制御に向けたトランスレーショナル研究 : 研究開発代表者 川上 純]. それにより, 地中海地方のFMFと本邦のFMFでは遺伝要因が異なることやgenotype-phenotype interactionが示唆され, エクソーム解析で*Mediterranean Fever (MEFV) gene (MEFV遺伝子)*を含む疾患遺伝子の特定を目指している. FMFの周期的炎症はpyrinの機能異常を中心とするインフラマソームの活性化で誘発されるが, この機序は遺伝性自己炎症疾患のみならず, 代謝性疾患 (糖尿病など), 自己免疫疾患 (RAなど), 変性疾患 (筋萎縮性側索硬化症など) など, 多くの疾病の進展に関連することも示唆されている. すなわち, FMFの疾患遺伝子の探索とインフラマソーム活性化機序の解明は, これら多因子疾患の病態解明にも非常に有益と考えられ, 長崎県五島市検診とリンクする研究を進めたいと考えている. これらの解析が進めば, 未診断疾患へのアプローチも可能になるとと思われる.

おわりに

長崎大学においては個々の優れた研究に加え, 長崎県五島市検診の予防医学研究フィールドがある. 金沢大学, 千葉大学の研究者の方々と連携し, 次世代の予防医学研究を確立して行きたい.

参 考 文 献

- 1) Koga T, Kawakami A, et al. Multiple serum cytokine profiling to identify combinational diagnostic biomarkers in attacks of familial Mediterranean fever. *Medicine. in press.*
- 2) Koga T, Kawakami A, et al. CaMK4 facilitates the recruitment of IL-17-producing cells to target organs through the CCR6/CCL20 axis in Th17-driven inflammatory diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Mar 4. doi: 10.1002/art.39665. [Epub ahead of print].
- 3) Ichinose K, Kawakami A, et al. Lupus Nephritis IgG Induction of Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase IV Expression in Podocytes and Alteration of Their Function. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Apr;68(4):944-52.
- 4) Nakamura H, Kawakami A, et al. Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by human T lymphotropic virus type I in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Apr;67(4):1096-106.
- 5) Tamai M, and Kawakami A, et al. Combination of MRI-detected bone marrow oedema with 2010 rheumatoid arthritis classification criteria improves the diagnostic probability of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Dec;73(12):2219-20.
- 6) Kawashiri SY, Kawakami A, et al. Musculoskeletal ultrasonography assists the diagnostic performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2013 Jan;23(1):36-43.
- 7) Tamai M, Kawakami A, et al. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints and serologic autoantibodies. *Arthritis Rheum.* 2009 Jun 15;61(6):772-8.

Profile

川上 純 (かわかみ あつし)

- 1985年 長崎大学医学部卒業
- 1991年 長崎大学大学院医学研究科内科系専攻 (内科学第一) 博士課程修了
- 1991年 米国ハーバード大学ダナ・ファーバー癌研究所 (~1993年)
- 2000年 長崎大学医学部内科学第一 助手
- 2003年 長崎大学医学部・歯学部附属病院第一内科 講師
- 2009年 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻 展開医療科学講座リウマチ免疫病態制御学分野 (第一内科) 准教授
- 2010年 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻 展開医療科学講座リウマチ免疫病態制御学分野 (第一内科) 教授
- 2016年 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻 先進予防医学講座リウマチ・膠原病内科学分野 教授



日本人とは？—生活習慣病の病態から探る

Japanese nature of lifestyle diseases

金沢大学大学院先進予防医学研究科 包括的代謝学分野
 金沢大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学分野
 篁 俊 成



日本では戦後、若年女性を除き、BMIが増加の一途を遂げているが、肥満症の罹患率は未だ米国の10分の1にすぎない。それにも関わらず、糖尿病の罹患率は米国と肩を並べる。肥満を背景としない2型糖尿病の存在は世界でも注目されており、その病態は日本人の手で明らかにされなければならない。本シンポジウムでは軽度の肥満から増大する代謝異常の背景を、遺伝的に規定された体質、食習慣などの環境によって刷り込まれた体質、および肥満による代謝異常の感受性を高める異所性脂肪蓄積の観点から考え、先進予防医学で目指す研究を提案したい。

1. 日本人における体格と代謝異常の特異的な関係

肥満は糖尿病発症の危険因子であり、BMIや、内臓脂肪を反映する腹囲の上昇に伴い、糖尿病発症は直線的に増加することが、Nurses' Health Study (図1右)をはじめとする欧米のコホート研究で報告されている。一方、欧米人コホートでは腹囲がさらに小さい人たちの糖尿病リスクを解析することはできない。北陸で実施した日本人追跡コホート研究では、腹囲と8年後の糖尿病発症の間にはJ字の関係にあり、最もウェスト周囲長が小さい分位が第2分位よりも糖尿病発症が80%高かった(図1左)(1)。そのような腹囲が小さな一群はもとよりインス

リン分泌不全で、将来肥満する代わりに糖尿病を発症するものとする。

2. 日本人では軽度の肥満から代謝異常が高まる

大規模北陸コホートでBMIと代謝異常の関係を横断的に観察すると、血圧、脂質異常、空腹時血糖値、肝酵素は、低体重域から直線的に高まり、正常BMI領域と思われる22-24 kg/m²で有意にステップアップする(1)。日本人では軽度の肥満から代謝異常が高まる可能性がある。一方、肥満による代謝異常増大には性差があり、男性では腹囲と、女性ではBMIとより強く関連する(1)。さらに、少なくとも閉経前女性では、腹囲やBMIが増大してもメタボリックシンドロームを構成する代謝異常の平均保有数は1を超えない(1)。世界のメタボリックシンドローム診断基準の中で、日本のみが女性の腹囲基準を男性よりも高めたことの特異性が議論されており、大幅に引き下げる案も提案されているが、北陸コホート研究は日本の診断基準の妥当性を支持する。

3. 肝臓への異所性脂肪蓄積による代謝異常

近年、脂肪組織にエネルギーを貯めこむことが十分にできないことがかえって全身の代謝異常を増大させてしまう病態、そしてその病態の一部に脂肪組織以外の臓

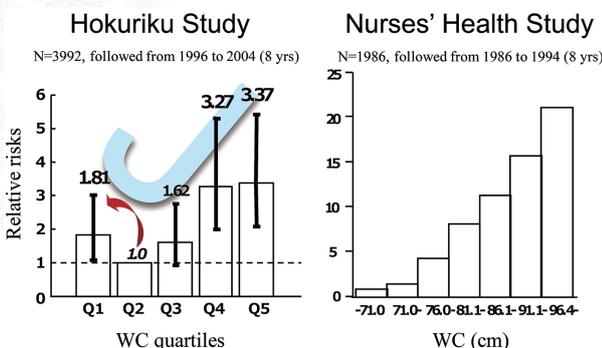


図1. 腹囲(WC)と将来の糖尿病発症に関する日米比較
 糖尿病発症が腹囲の上昇に伴い直線的に増加する米国コホート Nurses' Health Study(右, Carey VJ, et al. *Am J Epidemiol* 145: 614-9, 1997) と異なり、北陸で実施した日本人コホート(左, Sakurai M, et al., *Diabet Med* 26: 753-9, 2009) では、ウェスト周囲長と8年後の糖尿病発症の間にはJ字の関係にあり、最も腹囲が小さい分位が第2分位よりも糖尿病発症が80%高かった(Adjusted* hazard ratios, * Gender, age, family history of diabetes, drinking, smoking, habitual exercise).

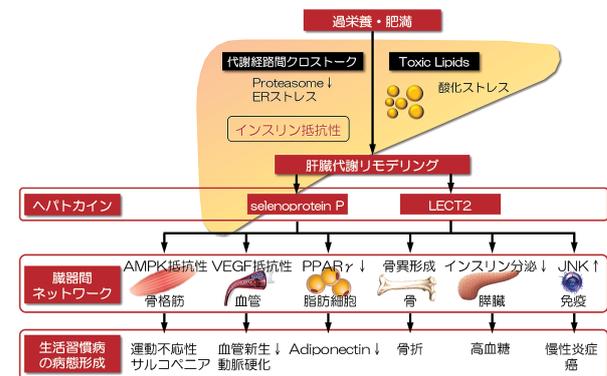


図2. 過栄養・肥満による肝臓代謝リモデリングと生活習慣病の病態
 過栄養・肥満状態の肝臓では、ミトコンドリア由来活性酸素種-JNK経路を介して炎症とインスリン抵抗性を惹起する toxic lipids, およびタンパク質分解系の機能不全-小胞体ストレスを介する栄養代謝経路間のクロストークを介してインスリン抵抗性が形成される。さらに、これらの代謝リモデリングに反応して過剰に産生された肝臓由来病態形成ヘパトカイン selenoprotein PおよびLECT2が、多臓器への作用を介して生活習慣病の病態を形成する。

器への脂肪蓄積によるインスリン抵抗性が寄与することが注目されている(2).

私たちは、インスリン標的臓器である肝臓・骨格筋・脂肪組織それぞれの脂肪量と臓器特異的インスリン抵抗性をヒトで定量する系を確立し、両者の関連を検討した。その結果、肝細胞内の脂肪蓄積は、BMIと独立して、肝糖産生および骨格筋のインスリン抵抗性と相関した(2,3)。そのような臓器内代謝リモデリングおよび臓器関連を形成する分子機構として、ミトコンドリア由来活性酸素種-JNK経路を介して炎症とインスリン抵抗性を惹起するtoxic lipids, タンパク質分解系の機能不全-小胞体ストレスを介する栄養代謝経路間のクロストーク、肝臓由来病態形成ヘパトカインselenoprotein PおよびLECT2を介する臓器連関を研究している(3)。

4. 先進予防医学研究で解明を目指す日本人の生活習慣病病態

金沢大学先進予防医学研究科では、石川県志賀町と「生涯一貫型・全住民参加型健康づくり」の推進協定調印を交わし、平成25年度より新規前向き追跡コホート研究を開始した。3年間で対象者数2280人のうち、小児を含む1965人(参加率86.2%)で詳細な質問票による栄養実態調査を、972人(参加率42.6%)で検診および血液・尿・便・ゲノム・RNAサンプリングを実施した。形態形質(顔面の三次元形態、手の形態、体毛の濃さ)評価、アレルギー性素因、認知症、自閉症、環境中化学物質、リウマチ(関節エコー)、尿中マーカー、脂肪肝、骨密度、体平衡機能、

体組成、インスリン抵抗性、微量元素、ヘパトカイン(selenoprotein P, LECT2)レベルなど、小規模のメリットを活かして、通常の検診では測定しないユニークな項目を評価し、栄養摂取や疾病との関連を検討し始めた。今後、能登地区の病院コホートと統合データベースを構築し、前向きに疾病発症を追跡する予定である。将来的には、次世代シーケンサーを用いて遺伝子多型、末梢血発現遺伝子、エピゲノム修飾、エキソソーム中のマイクロRNA、腸内細菌叢を解析し、疾病の発症に関わる体質的背景と環境因子のクロストークを担う因子を絞り込みたい。

文 献

- 1) Sakurai M, Ota T, Miura K, Nakagawa H, Kaneko S, Takamura T. BMI, Waist Circumference, and Metabolic Syndrome: Lessons from Japanese Perspectives. *In* Victor R. Preedy (ed), *Handbook of Anthropometry-Physical Measures of Human Form in Health and Disease*, Springer New York Dordrecht Heidelberg London, pp1973-1988, 2012 (Review)
- 2) Takamura, T, Misu, H, Ota, T, & Kaneko, S. Fatty liver as a consequence and cause of insulin resistance : Lessons from type 2 diabetic liver. *Endocr J* 59: 745-763, 2012 (Review)
- 3) Takamura T, Misu H, Kaneko S. Ectopic Fat Accumulation in the Liver and Glucose Homeostasis. *In* Inaba M (ed), *Musculoskeletal Disease Associated with Diabetes Mellitus*, Springer Tokyo Heidelberg New York Dordrecht London, pp185-199, 2016 (Review)

Profile

簗 俊成 (たかむら としなり)

所属:

金沢大学大学院先進予防医学研究科 包括的代謝学分野 教授
金沢大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学分野 教授
金沢大学附属病院 内分泌・代謝内科 診療科長
NPO法人Team DiET代表

略歴:

1988年 3月 金沢大学医学部医学科卒業
1992年 7月 金沢大学大学院博士課程(内科学専攻)卒業
1993年 4月～ 東北大学医学部医化学教室(岡本 宏教授)
1994年 4月～ 日本学術振興会特別研究員
1998年 Team DiET設立(2007年にNPO法人化)
金沢大学医学部(旧)第一内科助手、講師を経て
2005年 4月～ 金沢大学大学院医学系研究科 恒常性制御学 准教授
2014年 3月～ 現職



アリセプトからアルツハイマー病根本治療薬開発の夢へ

Beyond Aricept: The Pursuit of Disease-Modifying Therapy for Alzheimer's Disease

同志社大学脳科学研究科
杉 本 八 郎



アリセプトのこと

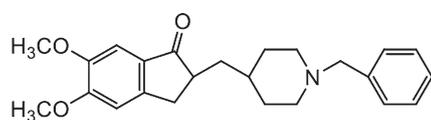
世界に魁てアルツハイマー病治療薬として開発に成功したアリセプト（一般名ドネペジル）は今から約20年前のことである。その開発には様々な紆余曲折があった。それは物語ともいうべき内容が含まれていた。開発の原点にあるのは私の母が認知症になったことである。エーザイの内藤晴夫（現社長）が筑波研究所の部長として筑波生まれの新薬を出すために大号令を発していた。私たち研究員は朝は8時から夜は11時～12時まで研究に集中した。その中から「エーザイ筑波研究所は不夜城」という伝説が生まれた。アリセプトの作用機序はコリン仮説に基づくものである。当時はフィズスチグミンやタクリンが小規模の臨床試験で失敗したことからコリン仮説を振り向く研究者たちは居なかった。社内においても多くの研究員たちは否定的であった。そのような状況であったことから今考えるとアリセプトの研究開発から学んだことはSteve Jobsの言葉 Stay Hungry, Stay Foolish である。Stay Foolishとは「愚かであれ」ということである。これを私流に解釈すると「根拠のない自信」とうことだ。根拠のある自信は理論に倒されることがある、しかし根拠のない自信はPassionである。この強い意思はなにものにも負けない。

アリセプトの成功から私は次の夢の実現を目指すようになった。アリセプトはアセチルコリンを増やすことで認知機能を改善するものであり対症療法である。ぜひとも次の夢はアルツハイマー病の根本治療薬の開発である。この夢をぜひ日本から世界に魁て実現したいと切に思う次第である。

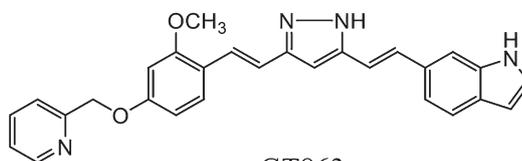
根本治療薬の開発へ

今から約100年前にAlois Alzheimerが患者の死後脳の中に見出した老人斑と神経原線維変化がアルツハイマー病の原因物質として考えられている。老人斑はアミロイドβの凝集塊が神経毒性を示すことが判明した。世界の研究者たちはアミロイドβの産生を抑制すれば、または凝集を阻害すればアルツハイマー病の根本治療薬になるのではないかと研究に着手した。まずγ-secretaseのmodulatorとしてtarenflubilの結果が公表されたが期待された効果ではなかった。次に登場したのがsemagacestatである。その機序はγ-secretaseのinhibitorである。3000人の患者に投与されたが中間評価の段階で効果が認められず且つ発がん性の疑いもあって中止された。少し違う機序ではtramiprosateがある。これはアミロイドβの凝集を抑えるものでPh-IIまでは大変有効率の高いものだったが、これもPh-IIIで効果を確認できなかった。異色な取り組みではアミロイドβのワクチンAN-1792がある。しかしPh-IIの結果では約6%に髄膜脳炎を引き起こし死亡例もあったために中止された。

以上示したように相次でアミロイドβ仮説による創薬は失敗したことから、もう一つの原因物質と考えられているタウタンパクの凝集阻害が注目されている。しかしタウ凝集阻害を機序とした創薬はアミロイドβ仮説が先行していたため研究はそれほど進んでいない。私が知る限りでは臨床試験に入っているものはメチレンブルー、その還元体のLMTXそしてDavunetide (NAP) などである。DavunetideはAsn-Ala-Pro-Val-Ser-Ile-Pro-Gln (NAPVSIP)の組成を有するペプチドであり。投与は経鼻という特殊な方法である。これら3つのものはいずれもPh-3の段階にある。



Aricept



GT863

アリセプトとGT863の構造式

GT863の開発

私の若い頃の夢は新薬を3つ作ることであった。幸いにも30代で降圧薬ブナゾシンの開発に成功した。そして50代でアリセプトの開発に成功した。残る1品はアルツハイマー病の根本治療薬である。チャレンジするには申し分ないターゲットである。その素材を植物から探した。偶然にもウコンの活性物質がクルクミンであり、クルクミンは実に多彩な作用を持っていた。京大発のベンチャーを立ち上げた。治療のコンセプトはアミロイドβの凝集阻害作用とタウタンパク凝集阻害作用の両方を持つものの探索である。通常創薬の現場はdual inhibitorは敬遠される。その理由は同じレベルで阻害作用を示すものを発見することは困難なことであるからだ。しかしここは根拠のない自信で乗り切った。幸運だったのは、酵素阻害薬でのdual inhibitorの発見はかなり困難であるが、私どもの作用機序はタンパクのβシート構造をbreakすることが狙いであったことが幸いであった。

クルクミンの構造は脳に入らない。いかにして脳内に入る化合物を得るかが最大の関門であった。苦節6年を掛け約1000化合物を合成してようやく我々のprofileを満たす化合物に到達した。アリセプトの場合で言えば4年間で1000化合物を合成して選ばれたものであることを考えるとGT863はそれ以上に苦労したものであった。GT863はアミロイドβのモデルマウス (APPswd/Pl1) においてアミロイドβの凝集を阻害し、その認知機

能を改善する。またタウのモデルマウス (P301L) においてもタウの凝集を抑えた。さらにP301LモデルマウスにGT863を6か月投与した結果、その神経機能の悪化を抑えた。安全性について遺伝毒性は陰性、ラットとイヌの安全性もクリアした。2016年4月にはPh-1試験に入ることができた。

しかし創薬には魔の川、死の谷そしてダーウィンの海がある。我々はいま死の谷に差し掛かっている。創薬のドラマはまだまだ終わらない。

参 考 文 献

- 1) Sugimoto, H., Ogura, H., Arai, Y., Iimura, Y., Yamanishi, Y. Research and Development of Donepezil Hydrochloride, a New Type of Acetylcholinesterase Inhibitor. Jpn. J. pharmacol. 89. 7-20. 2002.
- 2) Okuda, M., Hijikuro, I., Fujita, Y., Wu, X., Nakayama, S., Sakata, Y., Noguchi, Y., Ogo, M., Akasofu, S., Ito, Y., Soeda, Y., Tsuchiya N., Tanaka, N., Takahashi, T., Sugimoto, H. PE859, a Novel Tau Aggregation Inhibitor, Reduces Aggregated Tau and Prevents Onset and Progression of Neural Dysfunction In Vivo. PLoS One 10 (2). e0117511. 2015.
- 3) Soeda, Y, m Yoshikawa, M., Almeida, OF, Sumioka, A., Maeda, S, Osada, H., Kondoh, Y., Saito, A., Miyasaka. T., Kimura, T., Suzuki, M., Koyama, H., Yoshike, Y., Sugimoto, H., Ihara, Y., Takashima, A. Toxic tau oligomer formation blocked by capping of cysteine residues with 1,2-dihydroxybenzen groups. Nat. Commun. 16 (6). 10216. 2015.

Profile

杉本 八郎 (すぎもと はちろう)

学 歴	昭和44年 3月	中央大学理工学部 II部 工業化学科 卒業
職 歴	昭和36年 4月	エーザイ株式会社入社研究所 (合成) 研究員
	平成12年 4月	同社 理事 創薬第一研究所 所長
	平成15年 3月	同社 定年退職
	平成15年 4月	京大院・薬 寄付講座「創薬神経科学講座」教授
	平成17年 4月	中央大学理工学部応用化学科 客員教授 (兼任)
	平成22年 3月	京大院・薬 寄付講座「創薬神経科学講座」終了
	平成22年 4月	京大院・薬 最先端創薬研究センター 客員教授
	平成23年 4月	中央大学理工学部応用化学科 退職
	平成24年 3月	京大院・薬 最先端創薬研究センター退職
	平成24年 4月	同志社大学脳科学研究科神経疾患研究センター教授 現在に至る

趣 味 剣道教士七段、俳誌「風土」同人、日本俳人協会会員



MEMO

