

分子の眼で捉えた臨床医学の鳥瞰図

第59回 日本臨床分子 医学会学術集会

Japanese
Society of
Molecular
Medicine

The 59th Annual Meeting of
Japanese Society of Molecular Medicine

プログラム・抄録集

2024.4.12_金-13_土

会場：東京国際フォーラム

会長：四柳 宏

(東京大学医科学研究所 先端医療研究センター感染症分野 教授)





なんとかしたい。 だから、挑む。

人類の歴史にはさまざまな挑戦者がいた。どんなに失敗しても、彼らの熱意や想いが何度も立ち上がらせ、その結果、常識を打ち破り新しい世界を見せてくれた。医薬はどうだ。空を自由に飛び、宇宙にまで届く時代に、私たちの体の中には未解決の課題が山積している。私たちにはやるべきことがある。助けなければならない人がある。だから、挑む。住友ファーマは、精神神経領域およびがん領域を重点疾患領域とし、これまで紡ぎあげてきた当社の経験と知識を最大限生かせるこれらの領域において、引き続き、医薬品、再生・細胞医薬、非医薬等の研究開発に挑み続けます。

 **Sumitomo Pharma**
Innovation today, healthier tomorrows



詳しくはこちら



抗ウイルス化学療法剤

処方箋医薬品^(注) [薬価基準収載]

マヴィレット[®] 配合錠

配合顆粒小児用



MAVIRET[®]

グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル配合剤

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

● 効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む注意事項等情報等については電子化された添付文書(電子添文)をご参照ください。

製造販売元

アッヴィ合同会社

東京都港区芝浦3-1-21

2023年11月作成
JP-MAVI-220346-2.0

(文献請求先及び問い合わせ先)
くすり相談室
フリーダイヤル 0120-587-874

abbvie



第 59 回

日本臨床分子医学会学術集会

The 59th Annual Meeting of Japanese Society of Molecular Medicine

分子の眼で捉えた臨床医学の鳥瞰図

プログラム・抄録集

会期

2024年4月12日（金）・13日（土）

会場

東京国際フォーラム

〒100-0005 東京都千代田区丸の内3丁目5番1号 TEL：03-5221-9000

会長

四柳 宏

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター感染症分野 教授

第 59 回日本臨床分子医学会学術集会 開催にあたって

日本臨床分子医学会は、1964年に設立された臨床代謝学会が前身です。私が内科に入局した時には“代謝”という雑誌が医局に置かれていました。モノクロームの雑誌で書かれている内容の格調の高さが今でも印象に残っております。

細胞の生化学・生理学的な作用に関する研究は分子生物学、細胞生物学の進歩と共に遺伝子レベル、1細胞レベルへのミクロな解析へと進みました。そうした解析を統合したオミックス解析が進み、医学研究はさらに深く、広いものになってきています。

私は感染症学を専門としております。COVID-19のパンデミックは、SARS-CoV-2というウイルスの急性感染症でさえも様々な医学の領域と密接なかかわりを持つこと、新しい学問領域を展開させてくれることを私たちに教えてくれました。また、ワクチンを通じた免疫付与の大切さを示してくれました。本学術集会ではその一部を皆様にお示しできればと思っております。

私の所属する東京大学医科学研究所は様々な生命現象を医学との関連で探求することを目的とする研究所です。今回は2人の先生に特別講演をお願いしました。

一つ目の講演は東京大学医科学研究所所長の中西真先生をお願い致しました。中西先生はがんに関する基礎研究から最近では老化のメカニズム、老化した細胞をどのように取り除くかなど老化研究を幅広く繰り広げておられます。人体の様々なシステムにおいて、老化が様々な病態・疾病の成立に大きな影響を及ぼすことが次々に先生方を中心に明らかにされてきております。最新の成果、今後の展望などに関してお話頂けるものと期待しております。

もう一つの講演は東京大学医科学研究所 ワクチン科学分野の石井健教授をお願い致しました。石井先生はワクチンアジュバント研究の第一人者で、医薬基盤研究所において新しいアジュバントであるK3-SPGを作られた先生です。現在はこうした新しいアジュバントも含め、ワクチンの開発に心血を注がれています。ワクチンの臨床試験に関しても豊富な経験を持たれており、感染症以外のワクチン開発にも関心をお持ちです。ベンチからベッドに薬を届けるために必要なことも含めて興味深いお話が聞けるものと思います。

本学術集会をきっかけに様々な生命現象、病態の理解が進み、疾病の解明、さらには新たな治療の開発が芽生えることを願っております。

第 59 回日本臨床分子医学会学術集会

会長 四柳 宏

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター感染症分野 教授

■日本臨床分子医学会 理事

理事長	島野 仁	筑波大学
副理事長	三谷 絹子	獨協医科大学
理事	渥美 達也	北海道大学
	小川 佳宏	九州大学
	小川 渉	神戸大学
	下村伊一郎	大阪大学
	立石 敬介	聖マリアンナ医科大学
	武川 睦寛	東京大学医科学研究所
	寺内 康夫	横浜市立大学
	南学 正臣	東京大学
	前村 浩二	長崎大学
	益崎 裕章	琉球大学
	横手幸太郎	千葉大学
	四柳 宏	東京大学医科学研究所

■日本臨床分子医学会歴代理事長一覧（旧日本臨床代謝学会）

歴代	氏名	期間
1	尾形 悦郎	平成6年4月1日～平成8年3月31日
2	矢崎 義雄	平成8年4月1日～平成10年3月31日
3	黒川 清	平成10年4月1日～平成14年3月31日
4	松澤 佑次	平成14年4月1日～平成16年7月15日
5	中尾 一和	平成16年7月16日～平成20年7月25日
6	春日 雅人	平成20年7月26日～平成24年3月31日
7	永井 良三	平成24年4月1日～平成28年3月31日
8	小池 和彦	平成28年4月1日～令和3年3月31日
9	島野 仁	令和3年4月1日～

■日本臨床分子医学会歴代会長一覧（旧日本臨床代謝学会）

歴代	氏名	職名	開催地
第1回	吉利 和	東京大学教授	東京
第2回	山村 雄一	大阪大学教授	大阪
第3回	中尾 喜久	東京大学教授	東京
第4回	吉利 和	東京大学教授	東京
第5回	山田 弘三	名古屋大学教授	名古屋
第6回	高橋 忠雄	東京慈恵会医科大学	東京
第7回	西川 光夫	大阪大学教授	大阪
第8回	浅野 誠一	慶應義塾大学教授	東京
第9回	阿部 裕	大阪大学教授	大阪
第10回	吉利 和	東京大学教授	東京
第11回	熊谷 朗	千葉大学教授	千葉
第12回	増田 正典	京都府立医科大学教授	京都
第13回	織田 敏次	東京大学教授	東京
第14回	小坂 樹徳	東京大学教授	東京
第15回	高橋善弥太	岐阜大学教授	岐阜
第16回	清水 盆行	昭和大学教授	東京
第17回	熊原 雄一	大阪大学教授	大阪
第18回	鎮目 和夫	東京女子医科大学教授	東京
第19回	井村 裕夫	京都大学教授	京都
第20回	三輪 史郎	東京大学教授	東京
第21回	馬場 茂明	神戸大学教授	神戸
第22回	岡 博	東京大学教授	東京
第23回	井林 博	九州大学教授	福岡
第24回	国府 達郎	愛媛大学教授	愛媛
第25回	高久 史麿	東京大学教授	東京
第26回	垂井清一郎	大阪大学教授	大阪
第27回	尾形 悦郎	東京大学教授	東京
第28回	武藤 泰敏	岐阜大学教授	岐阜
第29回	葛谷 健	自治医科大学教授	栃木
第30回	山本 章	国立循環器病センター教授	大阪
第31回	吉田 尚	千葉大学教授	千葉
第32回	東野 一弥	兵庫医科大学教授	兵庫
第33回	黒川 清	東京大学教授	東京
第34回	岸本 忠三	大阪大学教授	大阪
第35回	戸田剛太郎	東京慈恵会医科大学	東京
第36回	藤島 忠敏	九州大学教授	福岡
第37回	山下亀次郎	筑波大学名誉教授	つくば
第38回	小池 隆夫	北海道大学教授	札幌
第39回	松澤 佑次	大阪大学教授	大阪
第40回	笹月 健彦	国立国際医療センター研究所所長	東京
第41回	名和田 新	九州大学教授	福岡
第42回	中尾 一和	京都大学教授	京都
第43回	今井 浩三	札幌医科大学学長	札幌
第44回	南條輝志男	和歌山県立医科大学学長	和歌山
第45回	春日 雅人	神戸大学教授	神戸

第46回	永井 良三	東京大学大学院教授	東京
第47回	北 徹	神戸市立医療センター中央市民病院長	東京
第48回	山本 一彦	東京大学大学院教授	東京*
※東日本大震災のため学術集会は中止			
第49回	小室 一成	大阪大学大学院教授	京都
第50回	小池 和彦	東京大学大学院教授	東京
第51回	伊藤 裕	慶應義塾大学教授	東京
第52回	渡辺 毅	福島県立医科大学教授	京都
第53回	伊東 文生	聖マリアンナ医科大学教授	東京
第54回	三谷 絹子	獨協医科大学教授	東京
第55回	島野 仁	筑波大学教授	京都
第56回	寺内 康夫	横浜市立大学教授	愛知
第57回	小川 渉	神戸大学教授	東京*
※新型コロナウイルス感染症拡大のため学術集会は中止			
第58回	渥美 達也	北海道大学教授	東京

日本臨床分子医学会学会賞 歴代受賞者

		氏 名	所 属
第 1 回	第 35 回学術総会	中島 弘	大阪大学
第 2 回	第 36 回学術総会	赤水 尚史	京都大学
第 3 回	第 37 回学術総会	飯利 太郎	東京大学
第 4 回	第 38 回学術総会	該当者なし	
第 5 回	第 39 回学術総会	宮田 敏男	東海大学
第 6 回	第 40 回学術総会	小室 一成	千葉大学
第 7 回	第 41 回学術集会	島野 仁	筑波大学
第 8 回	第 42 回学術集会	小川 佳宏	東京医科歯科大学
第 9 回	第 43 回学術集会	寺内 康夫	横浜市立大学大学院
第 10 回	第 44 回学術集会	該当者なし	
第 11 回	第 45 回学術集会	山内 敏正	東京大学
第 12 回	第 46 回学術集会	山本 博幸	札幌医科大学
第 13 回	第 47 回学術集会	該当者なし	
第 14 回	第 48 回学術集会	窪田 直人	東京大学
第 15 回	第 49 回学術集会	赤澤 宏	大阪大学大学院
第 16 回	第 50 回学術集会	佐田 政隆	徳島大学大学院
第 17 回	第 51 回学術集会	該当者なし	
第 18 回	第 52 回学術集会	桑原宏一郎	京都大学
		松本 道宏	国立国際医療研究センター研究所
第 19 回	第 53 回学術集会	尾野 亘	京都大学循環器内科学
第 20 回	第 54 回学術集会	森田 啓行	東京大学
第 21 回	第 55 回学術集会	矢作 直也	筑波大学
第 22 回	第 56 回学術集会	窪田 哲也	理化学研究所
第 23 回	第 57 回学術集会	岩部 真人	東京大学
第 24 回	第 58 回学術集会	関谷 元博	筑波大学

日本臨床分子医学会学術奨励賞 歴代受賞者

	氏 名	所 属
第 1 回 第 35 回学術総会	宮本 恵弘	京都大学 臨床病態医科学
	緑川 早苗	福島大学 第三内科
	蓮沼 智子	聖マリアンナ医科大学
	大森 正幸	山梨医科大学 第三内科
	江藤 一弘	東京大学 第三内科
	寺内 康夫	東京大学 第三内科
	宇津木敏浩	群馬大学 内科学講座 2
	益崎 裕章	京都大学 臨床病態医科学
第 2 回 第 36 回学術総会	井上 寛	山口大学 第三内科
	藤 賢史	九州大学 生化学第 1
	新藤 隆行	東京大学 循環器内科
	島袋 充生	琉球大学 第二内科
	桑原宏一郎	京都大学 臨床病態医科学
第 3 回 第 37 回学術総会	大山 裕子	群馬大学
	尾形真規子	東京女子医科大学
	川上 康	筑波大学
	高井 裕之	国立長寿研
	平野 賢一	大阪大学
第 4 回 第 38 回学術総会	南野 徹	千葉大学 循環器病態医科学
	山原 研一	京都大学 臨床病態医科学
	山内 敏正	東京大学 内科
第 5 回 第 39 回学術総会	土居健太郎	国立循環器病センター
	山縣 和也	大阪大学 分子制御内科学
	万木 貴美	京都大学 臨床病態医科学
第 6 回 第 40 回学術総会	駒井浩一郎	神戸大学
	曾根 正勝	京都大学 臨床病態医科学
	新藤 隆行	東京大学 循環器内科
	海老原 健	京都大学 臨床病態医科学
	曾田 泰	東京大学医科学研究所
第 7 回 第 41 回学術集会	後藤 穰	九州大学 制御内科学
	富田 努	京都大学 臨床病態医科学

	窪田 直人	東京大学	糖尿病代謝内科
	熊田 全裕	大阪大学	分子制御内科
	山本 博幸	札幌医科大学	第 1 内科
第 8 回 第 42 回学術集会	赤澤 宏	千葉大学	心血管病態解析学
	中川 靖章	京都大学	内分泌代謝内科
	柳田 素子	京都大学	21 世紀 COE プログラム
	宮下 和季	京都大学	内分泌代謝内科
	澤井 一智	京都大学	内分泌代謝内科
	由良 茂夫	京都大学	婦人科学産科学
	菅波 孝祥	東京医科歯科大学	難治疾患研究所
	高本 偉碩	東京大学	糖尿病代謝内科
	火伏 俊之	大阪大学	分子制御内科学
	細岡 哲也	神戸大学	糖尿病代謝・消化器・腎臓内科
	鈴木 拓	札幌医科大学	第一内科
第 9 回 第 43 回学術集会	松田 友和	神戸大学	糖尿病代謝・消化器・腎臓内科
	宇野 健司	東北大学	分子代謝病態学分野
	井戸川雅史	札幌医科大学	医学部付属癌研究所
	丹羽 祐勝	北海道大学	病態内科学講座・第二内科
	横井 秀基	京都大学	内分泌代謝内科
	金城 雪	慶應義塾大学	腎臓内分泌代謝科
第 10 回 第 44 回学術集会	武田 憲彦	東京大学	循環器内科
	窪田 哲也	東京大学	糖尿病・代謝内科
	高島 康弘	理化学研究所発生・再生科学総合研究センター	幹細胞研究グループ
	田中 智洋	京都大学	内分泌・代謝内科
	柳 重久	宮崎大学	医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野
第 11 回 第 45 回学術集会	西村 智	東京大学	循環器内科
	竹村 幸宏	大阪大学	老年・腎臓内科学講座
	大石由美子	東京大学	循環器内科
	高嶋 基嗣	神戸大学	糖尿病・代謝・内分泌内科
	野口 倫生	京都大学	臨床病態医科学・内分泌代謝内科
	浅原俊一郎	神戸大学	糖尿病・代謝・内分泌内科
第 12 回 第 46 回学術集会	田浦 大輔	京都大学	内分泌代謝内科
	網谷 英介	東京大学	循環器内科
	森谷 純治	千葉大学	循環病態医科学
	松本佐保姫	東京大学	循環器内科

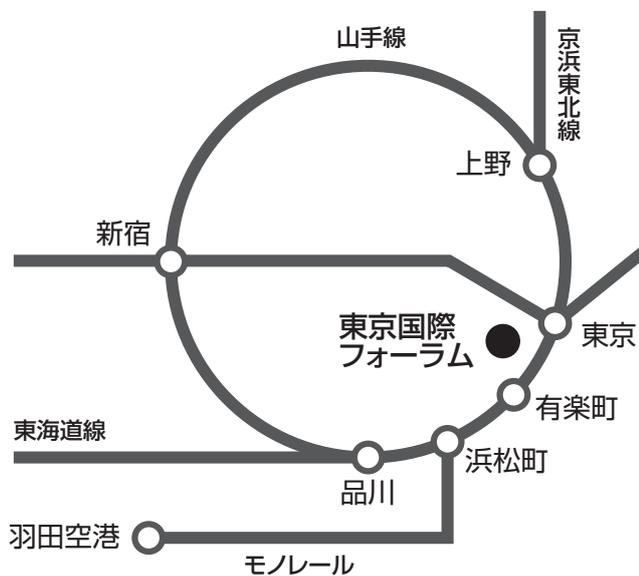
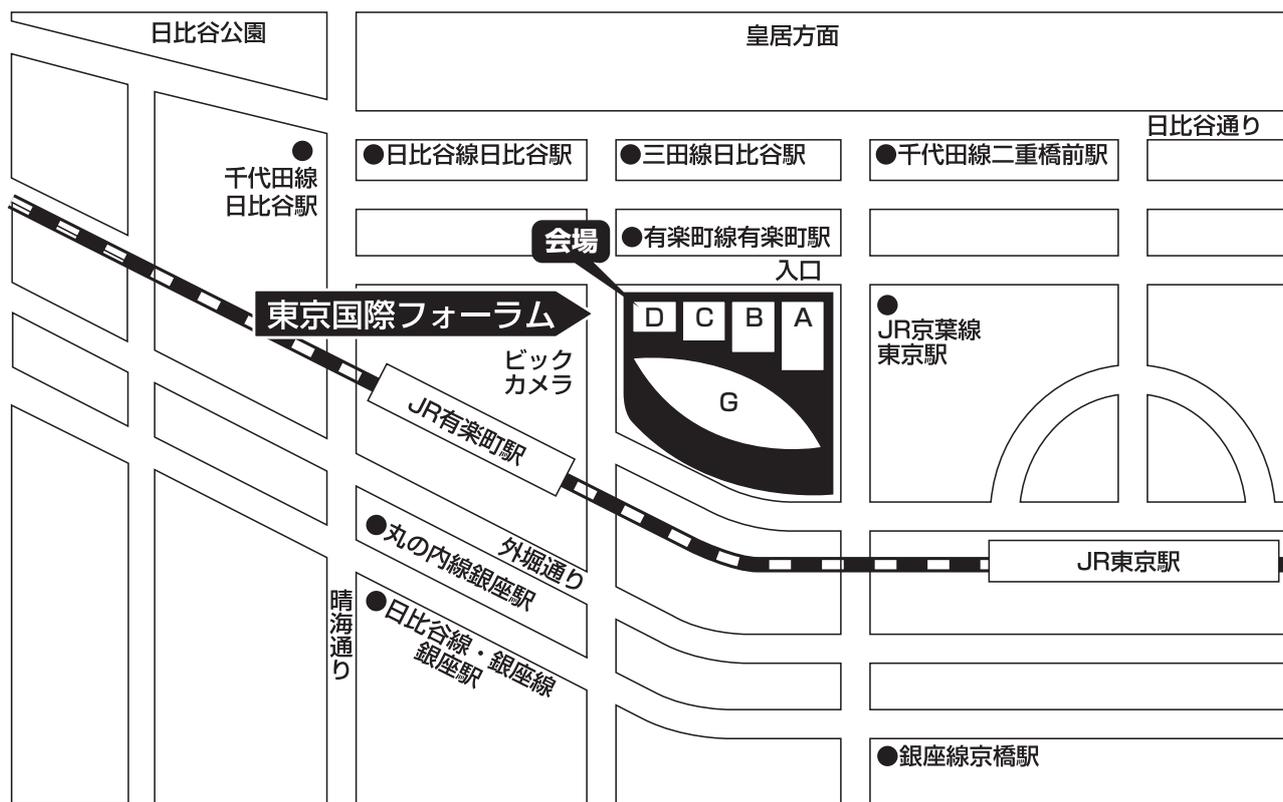
	奥 健志	北海道大学 免疫代謝内科学講座・第2内科
第13回 第47回学術集会	中村 昭伸	横浜市立大学 分子内分泌・糖尿病内科学
	酒井真志人	国立国際医療センター研究所 臨床薬理研究部
	山田 伸子	京都大学 内分泌代謝内科
	宮本 理人	京都大学 内分泌代謝内
	富永 辰也	徳島大学 腎臓内科
第14回 第48回学術集会	東日本大震災のため中止	
第15回 第49回学術集会	野村 和弘	神戸大学 糖尿病・内分泌内科学
	野島 聡	大阪大学 病態病理学講座
	照山 杏子	神戸大学 病態解析学領域
	清水 逸平	千葉大学 循環器内科
	内藤 篤彦	大阪大学 心血管再生医学寄附講座
第16回 第50回学術集会	西村 智	東京大学 循環器内科
	木岡 秀隆	大阪大学 循環器内科学
	井上真理子	東京大学 糖尿病・代謝内科
	正路 久美	東京大学 腎臓内分泌内科
	高橋 良太	東京大学 消化器内科
第17回 第51回学術集会	東邦 康智	東京大学 循環器内科
	楠本 幸恵	慶應義塾大学 腎臓内分泌代謝内科
	堀江 貴裕	京都大学 循環器内科
	岩部 真人	東京大学 糖尿病・代謝内科
	小谷 紀子	慶應義塾大学 腎臓内分泌代謝内科
第18回 第52回学術集会	土屋恭一郎	東京医科歯科大学 分子内分泌代謝学分野
	青山 倫久	東京大学 糖尿病・代謝内科/JST、CREST
	越智 広樹	東京医科歯科大学 細胞生理学/科学技術振興機構 CREST
	桑原 康秀	京都大学 地域医療システム学講座/京都大学 循環器内科学
	中村 貴紀	東京大学 医科学研究所 分子シグナル制御分野
第19回 第53回学術集会	満島 勝	国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター 分子代謝制御研究部
	上田 和孝	東京大学 循環器内科
	井原聡三郎	東京大学 消化器内科
	戸田 尚宏	京都大学 腎臓内科
	中村 俊文	慶應義塾大学 腎臓内分泌代謝内科

第20回 第54回学術集会	竹島 雄介 平池 勇雄 坂本 憲一 祢津 昌広 笹子 敬洋	東京大学 アレルギー・リウマチ内科 東京大学 糖尿病・代謝内科 千葉大学 細胞治療内科学講座 東北メディカルメガバンク機構 東京大学 糖尿病・代謝内科
第21回 第55回学術集会	平田 悠 中塚 拓馬 井出真太郎 伊藤 綾香 佐藤 有紀	神戸大学 糖尿病・内分泌内科学 東京大学 消化器内科 千葉大学 細胞治療内科学 名古屋大学 環境医学研究所 京都大学 メディカルイノベーションセンター
第22回 第56回学術集会	藤本 真徳 鈴木 顕 稲住 英明 長谷川 頌 奥山 朋子 四宮 春輝	千葉大学 糖尿病代謝内分泌内科 東京大学 糖尿病・代謝内科 京都大学 循環器内科学 東京大学 腎臓・内分泌内科 横浜市立大学 分子内分泌・糖尿病内科学 大阪大学 循環器内科学
第23回 第57回学術集会	新型コロナウイルス感染症拡大のため学術集会は中止	
第24回 第58回学術集会	井上 亮太 横井 愛紗 戸田郷太郎 寺本 直弥 蛭川 慶太	群馬大学 代謝疾患医科学 神戸大学 糖尿病・内分泌内科学 東京大学 糖尿病・代謝内科 千葉大学 内分泌代謝・血液・老年内科学 北海道大学 免疫・代謝内科学教室

学術奨励賞選考委員

委員長	四柳 宏	東京大学 医科学研究所先端医療研究センター・感染症分野
委員	小川 渉 前村 浩二 立石 敬介 島野 仁 下田 和哉	神戸大学大学院医学系研究科 内科学講座糖尿病・内分泌内科学部門 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科学 聖マリアンナ医科大学消化器内科学 筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科 宮崎大学医学部内科学講座血液・糖尿病・内分泌内科学分野

交通案内



東京国際フォーラム

東京都千代田区丸の内3丁目5番1号
TEL: 03-5221-9000(代表)

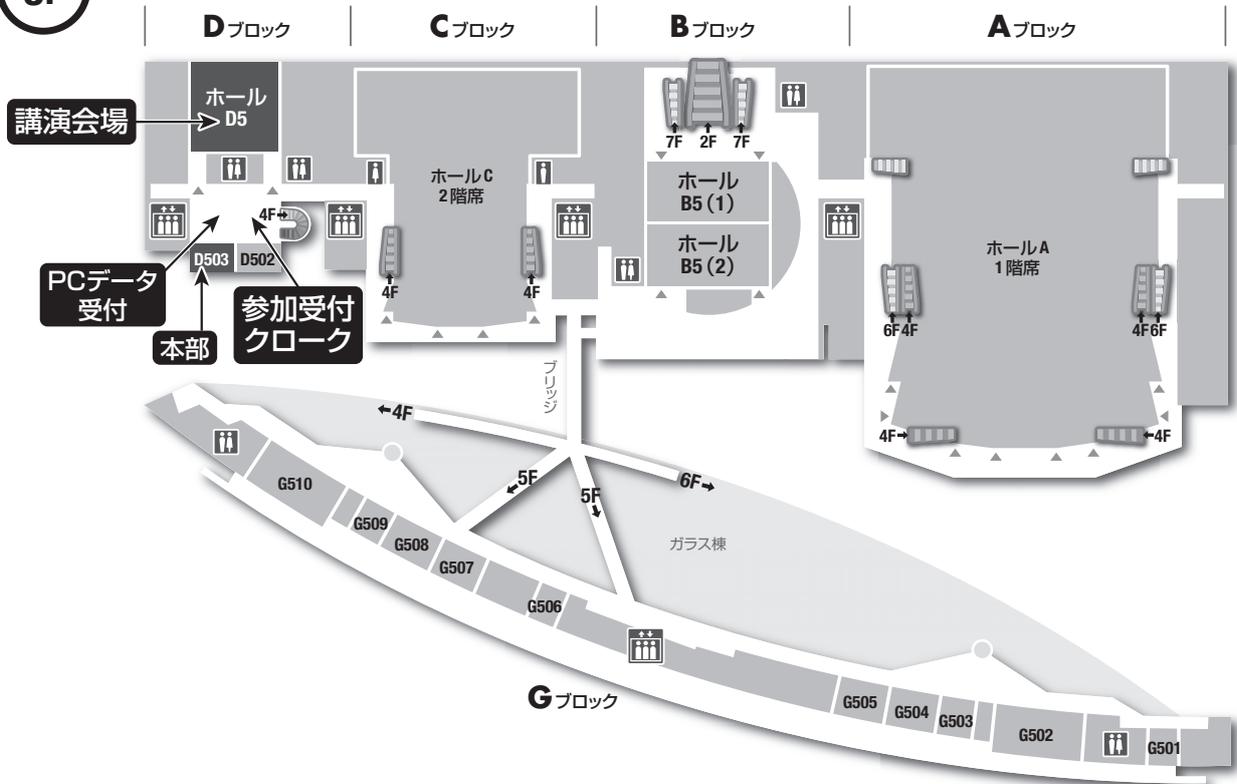
交通のご案内

- JR線
 - 有楽町線より徒歩1分
 - 東京駅より徒歩5分
 - (京葉線東京駅と地下1階コンコースにて連絡)
- 地下鉄
 - 有楽町線 有楽町駅と地下1階コンコースにて連絡
 - 日比谷線 銀座駅より徒歩5分/日比谷駅より徒歩5分
 - 千代田線 二重橋前駅より徒歩5分/日比谷駅より徒歩7分
 - 丸ノ内線 銀座駅より徒歩5分
 - 銀座線 銀座駅より徒歩7分/京橋駅より徒歩7分
 - 三田線 日比谷駅より徒歩5分
- 成田空港から
 - リムジンバス 東京駅まで80分~90分
 - JR成田エクスプレス 東京駅まで53分
- 羽田空港から
 - モノレール浜松町駅まで23分
 - JR浜松町駅より有楽町駅まで4分

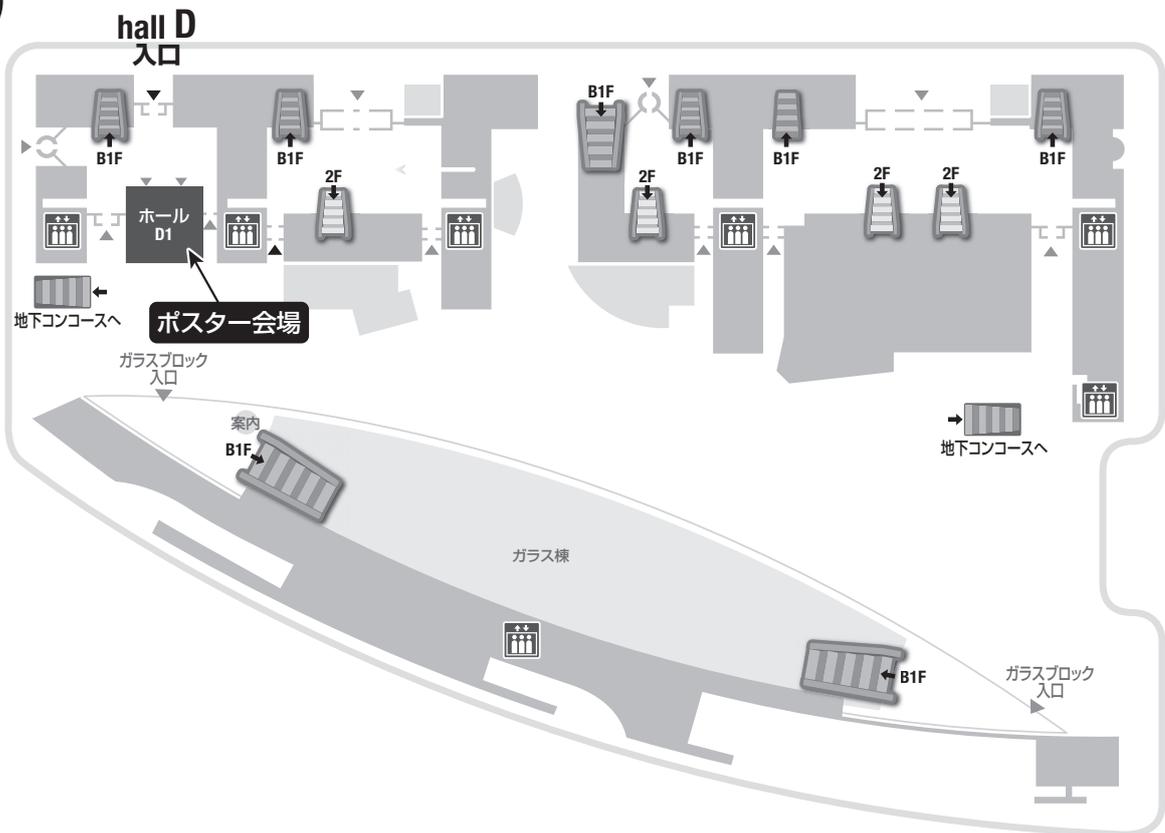
会場案内

東京国際フォーラム

5F



1F



参加者の皆様へ

I. 参加受付（総合受付）

1. 参加登録

場 所：東京国際フォーラム Dブロック 5F

時 間：4月12日（金）10：00～17：30

4月13日（土） 8：30～15：00

参加費として10,000円、学生3,000円（当日学生証をご持参ください）を参加受付に納入し、参加証・プログラム・抄録集をお受け取りください。参加証にはお名前、所属をご記入の上、会場では参加証を必ずご着用ください。

2. ランチョンセミナー

整理券の配布はありません。

3. クローク

会場内にあるクロークをご利用ください。

時 間：4月12日（金）10：00～18：30

4月13日（土） 8：30～17：30

II. 口演発表

<座長の先生へ>

- ・発表開始の10分前までに、次座長席（会場内右前方）にお越しください。
- ・セッションの時間管理は、座長にお任せいたします。時間厳守をお願いいたします。

<演者の皆様へ>

1. 発表時間

YIA：発表時間10分（発表7分、討論3分）

シンポジウム・特別講演等の指定講演については、各演者の先生に別途ご連絡いたします。

2. 発表データについて

- ・ご発表はPC（パソコン）での発表のみとさせていただきます。
発表時間の30分前までに、会場内のPCデータ受付にお越しいただき、データのご確認をお願いいたします。
- ・ご発表データにつきましては、Microsoft PowerPoint（PPT）で作成したものをUSBメモリーにてお持ちください。動画を含む場合とMacのデータについては、PC本体をお持ちください。
- ・フォントはWindows標準のものをご使用ください。
- ・スライド枚数に制限はございませんが、発表時間を厳守してください。
- ・会場でご用意しているPCのスペックは以下の通りです。

OS：Windows 10

PowerPoint：Office365

※Macintoshでのご発表を希望される場合は、ご自身のPCをお持ちください。なお、お持込みの際は、外部（CT）ディスプレイ出力が可能であることを必ずご確認ください。また、バッテリー切れを防ぐため、電源アダプターも必ずお持ちください。再起動をすることがございますので、パスワード入力不要設定にしてください。

接続はHDMIケーブルです。

※パソコンの外部モニター端子の形状を必ず確認し、必要な場合は接続端子をご持参ください。

3. ご発表について

演台にキーボード、マウスがあります。お預かりしたデータの1枚目のページをオペレーターが出しますので、2枚目からはご自身でデータの送り・戻しの操作をお願いいたします。

Ⅲ. ポスター発表

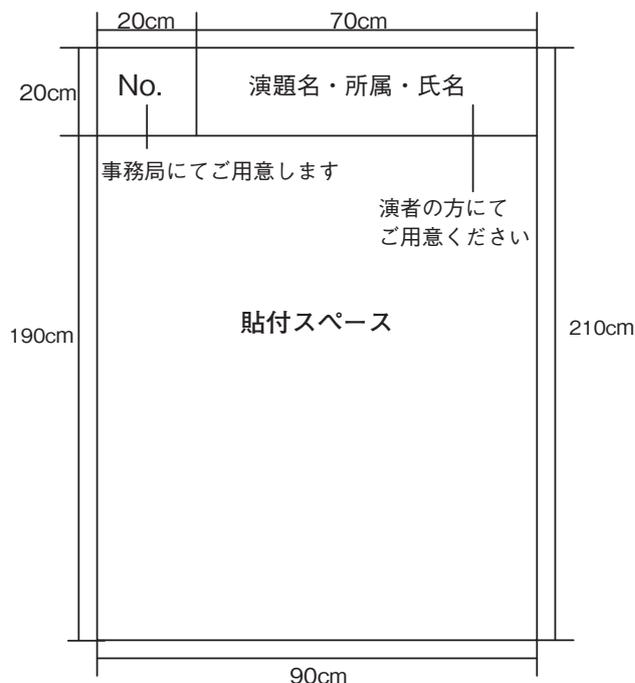
<座長の先生へ>

- ・発表開始の10分前までに、ポスター受付にお越しください。
- ・座長用の指示棒をお渡しいたします。

<演者の皆様へ>

- ・ポスターパネルの大きさは右図の通りです。
(演題番号は事務局にて用意します。)
 - ・W70cm×H20cmのサイズで演題名・所属・氏名をご用意ください。
 - ・発表内容はW90cm×H190cm以内でご作成ください。
 - ・ポスター展示用のピンは会場に用意しております。
- ※掲示時間、撤去時間を厳守してください。
- ※撤去時間後も掲示されているポスターは事務局で処分いたしますので、ご了承ください。

発表の持ち時間は1題につき5分・質疑応答2分です。
各座長の指示に従ってください。



ポスター貼付時間 4月12日(金) 11:00~12:50

ポスター閲覧時間 4月12日(金) 13:00~17:30 4月13日(土) 9:00~16:25

ポスター発表時間 4月12日(金) 17:30~18:15

ポスター撤去時間 4月13日(土) 16:25~17:05

Ⅳ. 各種会合

理事会

4月12日(金) 9:30~10:30 東京国際フォーラム D401

評議員会・総会

4月13日(土) 15:25~15:40 東京国際フォーラム ホールD5

学会賞・講演・学術奨励賞授与式

4月13日(土) 15:40~16:20 東京国際フォーラム ホールD5

日程表

第1日 2024年4月12日(金)

	講演会場 5F ホールD5	ポスター会場 1F ホールD1
9:00		
10:00		
11:00	10:55~11:00 開会挨拶 11:00~12:00 特別講演 1 「100 days mission: 世界とつながる日本のワクチンサイエンスとデザイン」 座長：武川 睦寛 演者：石井 健	11:00~12:50 ポスター貼付
12:00	12:10~13:10 ランチョンセミナー 「脂肪肝の新基準 MASLDとウイルス性肝炎」 座長：四柳 宏 演者：川口 巧 共催：ギリアド・サイエンシズ株式会社	
13:00	13:20~15:20 スポンサードセミナー 1 分子の眼から捉えた感染症 ～Cutting Edge Topics in Infectious Diseases～ SS1-1～SS1-4 座長：四柳 宏 共催：デンカ株式会社	13:00~17:30 ポスター閲覧
14:00		
15:00		
15:25~17:25	15:25~17:25 学術奨励賞 (YIA) YIA-01～YIA-12 座長：小川 渉 前村 浩二	
16:00		
17:00		
18:00		17:30~18:15 ポスター発表

第2日 2024年4月13日(土)

	講演会場 5F ホールD5	ポスター会場 1F ホールD1
9:00	9:00~11:00 スポンサードセミナー 2 感染症薬を基礎から臨床へ繋ぐ ～創薬、疫学、サーベイランス、PK/PD～ SS2-1～SS2-4 座長：四柳 宏 山野 佳則 共催：塩野義製薬株式会社	9:00~16:25
10:00		
11:00	11:00~12:00 特別講演 2 「慢性炎症を標的に老化を改善する」 座長：島野 仁 演者：中西 真	
12:00		ポスター閲覧
13:00		
13:20~15:20	13:20~15:20 スポンサードセミナー 3 代謝系基礎研究の最前線 ～臨床応用への展開と未来予想図～ SS3-1～SS3-4 座長：益崎 裕章 下村伊一郎 共催：ファイザー株式会社 メディカル・アフェアーズ部	
14:00		
15:00		
15:25~15:40	15:25~15:40 評議員会・総会	
15:40~16:20	15:40~16:20 学会賞授与式・講演・ 学術奨励賞授与式	
16:00		
16:20~16:25	16:20~16:25 閉会挨拶	16:25~17:05 ポスター撤去
17:00		
18:00		

プログラム

プログラム

4月12日 金

開会挨拶

10:55~11:00 講演会場

特別講演 1

11:00~12:00 講演会場

座長：武川 睦寛（東京大学医科学研究所 分子シグナル制御分野）

100 days mission：世界とつながる日本のワクチンサイエンスとデザイン ……24

石井 健（東京大学医科学研究所ワクチン科学分野）

ランチョンセミナー

12:10~13:10 講演会場

座長：四柳 宏（東京大学医科学研究所 先端医療研究センター感染症分野）

LS 脂肪肝の新基準 MASLD とウイルス性肝炎 ……39

川口 巧（久留米大学医学部 内科学講座消化器内科部門）

共催：ギリアド・サイエンシズ株式会社

SS1

スポンサーセミナー 1 「分子の眼から捉えた感染症~Cutting Edge Topics in Infectious Diseases~」

13:20~15:20 講演会場

座長：四柳 宏（東京大学医科学研究所 先端医療研究センター感染症分野）

SS1-1 I型インターフェロン障害と COVID-19 重症化 ……27

岡田 賢（広島大学大学院医系科学研究科 小児科学）

SS1-2 核酸同時多項目測定装置による新型コロナ変異ウイルスの簡便かつ迅速検査法 ……28

佐藤 賢文（熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター）

SS1-3 HIV 感染症におけるウイルスと宿主免疫との攻防 ……29

立川（川名）愛（国立感染症研究所エイズ研究センター）

SS1-4 細菌を介した生体防御調節と腫瘍免疫への応用 ……30

村上 孝（埼玉医科大学 医学部 微生物学）

共催：デンカ株式会社

学術奨励賞 (YIA)

15:25~17:25 講演会場

座長：小川 涉（神戸大学医学研究科糖尿病・内分泌内科学部門）

前村 浩二（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科学）

YIA-01 炎症性微小環境、三次リンパ組織の腎組織障害メカニズムの解明 ……42

好川 貴久（京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学）

- YIA-02** USP7-STAT3-granzyme 経路は IL-5/IL-13 産生 Th2 細胞の分化を促進しアレルギー性炎症を制御する ……42
熊谷 仁 (千葉大学大学院医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学/千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学)
- YIA-03** CRISPR-dCas9 activation 全ゲノムスクリーニング法による骨髄系腫瘍に対する Decitabine の作用機序の解明 ……43
藤下 知宏 (熊本大学国際先端医学研究機構 幹細胞制御研究室)
- YIA-04** 糖尿病合併症の発症・進展評価に対する酸化型アルブミン測定の有用性の検討 ……43
川口 智也 (東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科)
- YIA-05** 喫煙が幹細胞に与える影響とその発癌に与える影響の解明 ……44
磯谷 亮輔 (東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科)
- YIA-06** 多血小板フィブリン(PRF)は FGFR/Akt・TGF- β R/Smad3 シグナルを介して tenocyte の増殖・活性化を誘導しアキレス腱欠損の治療を促進する ……44
千賀 佳幸 (三重大学大学院医学系研究科 整形外科学)
- YIA-07** 糖尿病病態下の膵 β 細胞における解糖系酵素 PFKFB3 の活性化は代償的に耐糖能維持に寄与している ……45
千葉 幸輝 (北海道大学大学院 医学院・医学研究院 免疫・代謝内科学教室)
- YIA-08** オルガネラ同士の連携は脂肪毒性にさらされたポドサイトの恒常性維持に働く ……45
長谷川 頌 (東京大学 大学院医学系研究科 慢性腎臓病病態生理学講座/東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科)
- YIA-09** FGF-2 がラットのアキレス腱治療に与える影響 ……46
藤川 祐基 (三重大学 整形外科/尾鷲総合病院)
- YIA-10** NAD 依存性脱アセチル化酵素 SIRT1 の腸管内分泌細胞における制御機構の解明 ……46
三浦 雅臣 (東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科)
- YIA-11** レプチン受容体の疾患原因バリエントがタンパク質立体構造に及ぼす影響についての分子学的解析 ……47
加藤 貴史 (東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科)
- YIA-12** 膵 β 細胞における mTORC1 活性化が膵島可塑性に及ぼす影響の検討 ……47
木戸 希 (神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学)

4月13日 田

SS2

スポンサーセミナー 2 「感染症薬を基礎から臨床へ繋ぐ～創薬、疫学、サーベイランス、PK/PD～」

9:00～11:00 講演会場

座長：四柳 宏（東京大学医科学研究所 先端医療研究センター感染症分野）
山野 佳則（塩野義製薬 創薬疾患研究所）

SS2-1 細菌の鉄輸送系を利用した抗菌薬セフィデロコルの創薬開発 ……31
山野 佳則（塩野義製薬 創薬疾患研究所）

SS2-2 本邦の薬剤耐性菌の疫学 ……32
早川佳代子（国立研究開発法人国立国際医療研究センター国際感染症センター総合感染症科）

SS2-3 下水疫学：患者検体に依存しない病原体サーベイランス ……33
北島 正章（東京大学大学院工学系研究科 国際下水疫学講座）

SS2-4 PK/PD 解析を基盤とした抗感染症薬の基礎・臨床融合研究 ……34
松元 一明（慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座）

共催：塩野義製薬株式会社

特別講演 2

11:00～12:00 講演会場

座長：島野 仁（筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科）

慢性炎症を標的に老化を改善する ……25
中西 真（東京大学医科学研究所）

SS3

スポンサーセミナー 3 「代謝系基礎研究の最前線～臨床応用への展開と未来予想図～」

13:20～15:20 講演会場

座長：益崎 裕章（琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病 内科学講座（第二内科））
下村伊一郎（大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学）

SS3-1 細胞内 pH：脊椎動物の発生現象を制御する新規シグナル因子 ……35
萩沼 政之（大阪大学微生物病研究所 環境応答研究部門 生体統御分野）

SS3-2 代謝産物センサー分子 CtBP2 の肥満・メタボリックシンドローム病態における役割 ……36
関谷 元博（国立大学法人筑波大学医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科）

SS3-3 ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 による代謝可塑性の制御 ……37
日野信次朗（熊本大学発生医学研究所 発生制御部門 細胞医学分野）

プログラム

4月13日 田

SS3-4

NAD 代謝による生体恒常性維持機構の解明……………38

中川 崇 (富山大学学術研究部医学系 分子医科薬理学講座)

共催：ファイザー株式会社 メディカル・アフェアーズ部

学会賞授与式・講演・学術奨励賞授与式

15:40~16:20 講演会場

学会受賞講演

中村 昭伸 (北海道大学大学院医学研究院 免疫・代謝内科学教室)

閉会挨拶

16:20~16:25 講演会場

プログラム

4月13日 田

一般演題（ポスター）プログラム

4月12日 金

代謝・内分泌

17:30~18:15 講演会場

座長：原 真純（帝京大学医学部附属溝口病院）

- P-01** 代謝産物センサー分子 CtBP2 による概日リズム制御の可能性 ……………50
陳 婉培（筑波大学 人間総合科学研究科）
- P-02** 代謝産物センサー分子 CtBP2 の NfκB 経路を介した炎症制御機構の解明
……………50
露崎 朋未（筑波大学 人間総合科学研究科）
- P-03** 糖尿病膵 β 細胞における解糖系酵素 PFKFB3 発現亢進には膵の線維化が関
与する ……………51
泉原 里美（北海道大学大学院医学院・医学研究院 免疫・代謝内科学教室）
- P-04** 門脈内短鎖脂肪酸による免疫-代謝連関の維持メカニズム ……………51
戸田郷太郎（東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科）
- P-05** 糖尿病病態における膵 β 細胞由来エクソソームの動態および役割の解明
……………52
横井 愛紗（神戸大学大学院 医学研究科 糖尿病・内分泌内科学）
- P-06** 肝由来 XOR の NAFLD/NASH および動脈硬化症における病態生理学的意
義 ……………52
西澤 均（大阪大学大学院医学系研究科 代謝血管学寄附講座）

がん・免疫疾患・感染症他

17:30~18:15 講演会場

座長：立石 敬介（聖マリアンナ医科大学 消化器内科学）

- P-07** HBV に共感染した HIV 患者の HBV DNA で E164V 免疫逃避変異が見ら
れた ……………53
後原 綾子（東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 感染症分野）
- P-08** MAP キナーゼ経路間クロストークによる発癌制御機構の解明 ……………53
久保田裕二（東京大学 医科学研究所 分子シグナル制御分野）
- P-09** 発癌シグナルによって発現誘導される 4 回膜貫通タンパク質の解析 ……54
梨本淳一郎（東京大学 医科学研究所 分子シグナル制御分野）
- P-10** 患者由来 iPS 細胞を用いた全身性強皮症性肺動脈性肺高血圧症の病態解明
……………54
工藤 友喜（北海道大学大学院医学研究院・医学院 免疫・代謝内科学教室）

P-11 超難治性血液がんの糖代謝特性と分子制御に注目した新規治療法の可能性55
仲地佐和子 (琉球大学 大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座)

P-12 腸溶化蛋白の摂食抑制・抗肥満作用55
河田慶太郎 (大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学)

抄 録

特 別 講 演
スポンサードセミナー
ランチョンセミナー



100 days mission : 世界とつながる日本のワクチンサイエンスとデザイン

いしい けん
石井 健

東京大学医科学研究所ワクチン科学分野

新型コロナウイルスによるパンデミックは新興感染症に対する診断、治療、予防にかかわる医療の革命を引き起こした。ワクチンのサイエンスとデザインにおいても mRNA ワクチンが 300 日ほどで実用化され、次のパンデミックでは犠牲者を減らすべく 100 日で診断、治療、ワクチンを安全に届ける大きな目標が世界で掲げられた(100 days mission)。

100 日でワクチンを、は現状は技術的に不可能とされているが、感染症でのコロナ禍における診断、治療、ワクチンの破壊的イノベーションがきっかけとなり、感染症を超えたがん、アレルギー、生活習慣病、老化といった病態に対する治療、予防に対する創薬は世界中で地殻変動が進んでいる。

ワクチンサイエンスでは抗原、デリバリーシステム、アジュバントの 3 つの必須要素の研究が他の領域の研究者、技術を巻き込み進化し、デザインへの大きな影響を及ぼしている。特に注目すべきはいわゆる抗原特異的な免疫反応に加え、訓練免疫や自然免疫記憶といった新しい免疫学のコンセプトとアジュバントの重要性があげられ、技術的にも AI を用いた抗原探索技術、ワクチン成分のモジュール化、ヒト免疫解析手法、1 ナノ微粒子解析技術などが進み、新しいモダリティーのワクチンプラットフォーム(Insitu ワクチン、細胞外小胞、細胞ターゲティング LNP、免疫寛容誘導アジュバントなど)の開発競争が世界中で繰り広げられている。時間があれば、日本におけるワクチンや免疫療法の臨床開発や、グローバルに行われているワクチン科学のアウトリーチ活動についてお話ししたい。
<https://vaccine-science.ims.u-tokyo.ac.jp/en/>

1. Katsikis PD, Ishii KJ, Schliehe C. Challenges in developing personalized neoantigen cancer vaccines. *Nat Rev Immunol*. 2023 Oct 2. doi : 10.1038/s41577-023-00937-y.
2. Dzau V, Swaminathan S, Baker C, Bright RA, Castillo J, Chuan TC, Draghia-Akli R, Eardley-Patel R, Gao GF, Ishii K, Tebeje YK, Lambe T, Machingaidze S, Røttingen JA, Shaligram U, Simão M, Swarup R, Toussaint JF, Wairagkar NS. The 100 Days Mission : how a new medical-countermeasures network can deliver equity and innovation. *Lancet*. 2023 Oct 28 ; 402 (10412) : 1507-1510. doi : 10.1016/S0140-6736 (23) 01775-0.

■略歴

1993 年	横浜市立大学医学部卒業
1993-96 年	横浜市立大学附属病院研修医、横浜市立市民病院麻酔科医員
1996 年	アメリカ政府保健省食品医薬品局(通称 FDA) 研究員、審査官
2003 年	JST/ERATO 審良自然免疫プロジェクト グループリーダー
2006 年	大阪大学微生物病研究所 分子原虫学 准教授
2010 年	医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクト リーダー
2015 年	日本医療研究開発機構(AMED) 戦略推進部長(出向)
2017 年	医薬基盤健康栄養研究所 ワクチンアジュバント研究センター長
2019 年	東京大学 医科学研究所 ワクチン科学分野 教授
2022 年	東京大学 医科学研究所 国際ワクチンデザインセンター長
2023 年	東京大学 国際高等研究所 新世代感染症センター 副拠点長



慢性炎症を標的に老化を改善する

なかにし まこと
中西 真

東京大学医科学研究所

ヒトはなぜ、どうやって老いるのか？この誰もが経験する生理現象は、科学技術の進歩した現代においてもほとんど理解されておらず、大きな謎となっている。一方、老化現象は生物種により様々で、生命にとり必須の現象ではないことも明らかとなってきた。このことから、ヒトにおいても老化を制御し、これを予防・改善できる可能性が示唆される。また老化は、がんを含めた殆どの疾患の大きなリスクファクターであるため、老化へ介入しこれを予防できればヒトは様々な疾患から解放されるかも知れない。いわゆる老化介入は究極の予防医学となりうる可能性がある。最近になり、老化細胞などの炎症誘発細胞が加齢に伴い臓器・組織に蓄積し、微小環境に悪影響を及ぼすことが、臓器の機能低下や疾患の発症基盤となることが分かってきた。我々のこれまでのマウスを用いた研究から、生体内の老化細胞は存在する臓器や、刺激により多彩な性質を示すが、それらの多くは周囲の正常組織に対して炎症を惹起するなどの悪い影響を与えることが明らかとなった。重要なことに、遺伝学的手法を用いて加齢個体から老化細胞を除去すると加齢に伴う臓器・組織の機能低下や、様々な老年病が改善することが示された。これらの知見から、我々の体に蓄積した老化細胞を除去できる技術や薬物を開発できれば老化を予防し、加齢に伴う病気の発症を抑制できると予想される。本講演では、代謝的特性を利用した老化細胞除去や、自己の免疫を利用した老化細胞除去、さらには老化細胞の炎症形質を改善する技術に関する最近の知見を紹介し、老化細胞を標的としてヒトの加齢病態を改善できるかどうか議論したい。

■略歴

- 昭和 60 年 3 月 名古屋市立大学医学部卒業
- 平成 元年 3 月 名古屋市立大学大学院医学研究科修了 医学博士
- 平成 元年 4 月 自治医科大学医学部生化学講座助手
- 平成 4 年 4 月 同講師 この間 平成 5 年から 7 年アメリカ、バイラー医科大学分子ウイルス部門 リサーチアソシエート
- 平成 8 年 4 月 国立長寿医療研究センター老年病研究部室長
- 平成 10 年 7 月 名古屋市立大学医学部助教授
- 平成 12 年 9 月 同教授
- 平成 28 年 4 月 東京大学医科学研究所癌・細胞増殖部門
癌防御シグナル分野教授 現在に至る
- 令和 元年 4 月 東京大学医科学研究所 副所長
- 令和 5 年 4 月 東京大学医科学研究所 所長

分子の眼から捉えた感染症～Cutting Edge Topics in Infectious Diseases～

【要旨】

新型コロナパンデミックを経験し、感染症領域の基礎、臨床、検査体制などのさまざまな側面での振り返りや次のパンデミックに備える議論が始まっています。

新型コロナウイルス感染症のみならず、持続的な感染症研究の重要性は言を俟ちません。

今回、日本臨床分子医学会学術集会のテーマが「分子の眼で捉えた臨床医学の鳥瞰図」ということから、感染症領域で最先端の研究を進められている4名の先生方にご登壇いただき、ご専門領域での基礎的、臨床的に興味深いトピックスをお話しさせていただきます。

I型インターフェロン障害と COVID-19 重症化

岡田 賢

広島大学大学院医系科学研究科 小児科学

IFN- α/β に代表される I 型インターフェロン (I 型 IFN) は、ウイルスに対する宿主免疫に重要な役割をはたす。典型例として IFN- α シグナル伝達が廃絶する IFN- α 受容体欠損症があり、同患者は致死的なウイルス感染症や生ワクチンによる重篤な副反応を発症する。2020 年にパンデミックをきたした新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 重症化の最大のリスク因子は『年齢』であり、高血圧、糖尿病、肥満などの基礎疾患もリスク因子となる。演者らは、宿主免疫異常が COVID-19 重症化のリスク因子になると考え、CHGE (COVID Human Genetic Effort : <https://www.covidhge.com/>) を介した国際共同研究に取り組んできた。CHGE を介した代表的な研究成果として、1) COVID-19 最重症例のうち約 3% で、I 型 IFN シグナル伝達に参与する遺伝子の異常を認めること (Zhang Q, et al. *Science*, 2020)、2) I 型 IFN (IFN- $\alpha 2$, IFN- ω) 中和抗体が COVID-19 重症患者の約 10% で検出されること (Bastard P, et al. *Science*, 2020) などがある。これらの『I 型 IFN 障害による COVID-19 重症化』の発見は、Nature 誌の 10 remarkable discoveries from 2020 に選出され、国際的にも高い注目を集めた (<https://www.nature.com/articles/d41586-020-03514-8>)。さらに近年は、同中和抗体がインフルエンザ肺炎やウエストナイル熱の重症化にも関与することも明らかとなった (Zhang Q, et al. *J exp Med.*, 2022) (Gervais A, et al. *J Exp Med.*, 2023)。

本邦においては、ICU 管理が必要となる COVID-19 最重症例の約 10% が I 型 IFN 中和抗体を保有することが判明している (Eto S, et al. *J Clin Immunol.*, 2022)。IFN- $\alpha 2$ と IFN- ω の両方に対する中和抗体を保有する COVID-19 患者の相対死亡リスクは、70 歳未満で 188.3、70 歳以上で 7.2 と算出されており (Manny J, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2022)、同中和抗体が重症化に多大な影響を及ぼすことは明白である。このことから、感染早期に I 型 IFN 中和抗体の保有状況が分かれば、重症化リスクに応じた個別化医療が可能となると言える。しかし、現在の cell based assay による同中和抗体の測定は煩雑であり、数日の時間を要する。そのため、より簡便で迅速な測定方法の確立が望まれている。

核酸同時多項目測定装置による新型コロナ変異ウイルスの簡便かつ迅速検査法

佐藤 賢文

熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター

新型コロナウイルス感染症は、新たな変異ウイルスの出現の度に、世界的流行を繰り返してきた。

最近では、ワクチン接種や感染自体による集団免疫の獲得などの要因から、重症化する症例は減少している傾向にある。

しかし、ウイルスは今現在も進化を続けている状況にあり、変異ウイルスのモニタリングは同感染症コントロールにおいて重要と考えられる。

これまでは、NGSによる感染症のウイルス全ゲノムシーケンスが変異ウイルスモニタリングの中心であったが、コロナ対策予算の縮小化により、世界的に検査数は著減している。そのような背景から、新型コロナ変異ウイルスの簡便かつ迅速検査法の開発が望まれている。本講演では、現在、我々が進めている核酸同時多項目測定装置による新型コロナ変異ウイルスの簡便かつ迅速検査法について紹介するとともに、我々人類が次のパンデミック感染症にどのように備えていくかについても議論したい。

HIV 感染症におけるウイルスと宿主免疫との攻防

立川（川名）愛

国立感染症研究所エイズ研究センター

HIV 感染症は、有効な抗 HIV 薬による治療（cART）により、先進国では制御可能な慢性感染症となった。しかしながら、現行の抗 HIV 薬による治療のみでは、リザーバーと呼ばれる潜伏感染細胞に潜むウイルスを体内から排除することはできず、生涯にわたる cART を余儀なくされている。さらに、HIV 感染者では免疫老化が亢進していることが明らかとなっており、長期予後での心血管疾患やがんなどの加齢関連疾患が問題となっている。

私たちは日常的に病原体に曝されている。免疫システムは、それらの排除に向けて機能するため、免疫担当細胞の状態は日々変化している。HIV 感染の標的は CD4 陽性 T 細胞などの免疫細胞であるため、ウイルス感染細胞の状態は免疫応答と密接に関連していることは想像に難くないが、免疫老化に代表される HIV 感染病態との関連、その分子メカニズムについては、未だ十分に解明されていない。本講演では、最近の知見を紹介しながら、免疫細胞を標的とする HIV と、宿主免疫応答との相互作用について理解を深めたい。

細菌を介した生体防御調節と腫瘍免疫への応用

村上 孝

埼玉医科大学 医学部 微生物学

ヒトに生息する腸内細菌叢は共生細菌集団として、その菌体成分や代謝物を介して腸内環境の変化のみならず、生理機能に大きな影響を与えることが明らかになってきた。このことは宿主との共生細菌集団は局所あるいは全身を含めた多様な疾患感受性やその病態に影響することを示唆している。近年の腫瘍免疫の観点から例をあげると、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）は抗菌薬投与で治療有効性が鈍ってしまう一方、ICI 治療抵抗性のがんに対する糞便（微生物叢）移植は ICI 治療感受性を回復することが示されている。このような現象を鑑みると、宿主の生体防御を陰陽に調節する細菌の役割がいかに大きなものであるかを想起させられる。約 1 世紀前に生きた細菌をがん患者に投与する治療を試みた外科医 W.B.Coley は腫瘍免疫学の祖といわれている。この手法は病原性細菌感染を克服するために得られた研究成果を荒々しく応用したようにみえる。本セミナーでは、宿主の生体防御を調節する細菌の役割を俯瞰しながら、細菌感染が宿主の腫瘍免疫応答に影響する実験モデルを紹介し、細菌感染と宿主免疫応答について考察したい。

細菌の鉄輸送系を利用した抗菌薬セフィデロコルの創薬開発

山野 佳則

塩野義製薬 創薬疾患研究所

ペニシリンの発見後、1900年代後半に創製された数多くの抗菌薬は、細菌感染症患者の命を数多く救ってきているが、これらの抗菌薬が効果を示すことができない薬剤耐性菌が、世界的に増加している。2019年には世界204か国で薬剤耐性菌が直接の原因での死亡者数は127万人と報告されており、HIV感染症やマラリア感染症と同等かそれ以上に重大な世界の健康問題としてとらえられている。一方で、新規抗菌薬の開発は2000年頃を境に減少の一途を辿っており、薬剤耐性菌に有効性を示す新規抗菌薬の開発が喫緊に必要であるとの警鐘がWHOから鳴らされている。加えて、世界的に協力して取り組むべき課題として新規抗菌薬の開発を推進するための施策がG7などでも議論されている。

特に、大きな課題とされているのは、1980年代から90年代に開発されたカルバペネム系抗菌薬に対しても耐性を獲得したカルバペネム耐性グラム陰性菌の出現および世界規模での増加である。カルバペネム耐性菌に対する新規抗菌薬の開発状況に目を向けると、カルバペネム系抗菌薬を分解する β ラクタマーゼに対する新規阻害薬と既存の β ラクタム薬との合剤開発が盛んに行われているが、十分に課題を解決するには至っていない状況が続いている。

一方で、シデロフォア構造を有する新規 β ラクタム系抗菌薬の創製が1980年代から試みられてきた。シデロフォアは、細菌が生存のために必須な鉄を環境中から獲得するために利用する3価鉄とキレート能力を持つ低分子化合物の総称であり、細菌は、このシデロフォアと鉄の複合体を特異的に認識し、能動輸送によって菌体内に取り込む仕組みを持っている。シデロフォア構造を有する抗菌薬は、この鉄輸送系を介して細菌内に取り込まれ抗菌力を発揮することがこれまでも複数報告されている。しかしながら、臨床試験を含む開発ステージをクリアして承認を取得することに成功した事例は皆無であった。

セフィデロコルは、シデロフォアとして機能するカテコール側鎖を有する β ラクタム系抗菌薬として世界で初めて承認取得に成功した。WHOが警鐘を鳴らしているカルバペネム耐性グラム陰性菌全般（腸内細菌目細菌、緑膿菌、アシネトバクター・バウマニ）に対して強力な抗菌活性を持っていることが大きな特徴で、2019年から2020年に欧米で承認取得に成功した。本講演においては、セフィデロコルが有する鉄とのキレート体形成能、細菌の有する鉄輸送系の利用などの作用機序に加えて、創薬段階及び承認取得を得る過程で工夫した数多くの取り組みにも触れながら、セフィデロコルの創薬開発について紹介したい。

本邦の薬剤耐性菌の疫学

早川佳代子

国立研究開発法人国立国際医療研究センター国際感染症センター総合感染症科

公衆衛生学上の脅威としての薬剤耐性菌の問題は深刻である。日本でもメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）やフルオロキノロン耐性大腸菌による菌血症の死亡者数のみでも、推計年間 8000 人が死亡している。また、世界的な AMR による死者数は 2050 年には年間 1000 万人に上ると推計されている。本講演では、本邦における主な薬剤耐性菌の疫学や海外との違い、これまでの本邦の AMR 対策での成果、AMR アクションプラン 2023-2027 の目標など、薬剤耐性菌の疫学について臨床感染症医の目線より概説し、問題点を共有する機会とさせて頂きたい。

下水疫学：患者検体に依存しない病原体サーベイランス

北島 正章

東京大学大学院工学系研究科 国際下水疫学講座

下水疫学調査は、下水検体を用いた病原体サーベイランスであることから「下水サーベイランス」とも呼ばれ、患者検体に依存せずに効率的・非侵襲的・客観的に集団レベルでの感染流行状況の把握が可能なツールとして学術的・社会的に期待と注目を集めている。下水中には、排泄物や分泌物とともにあらゆる感染者から排出された病原体が含まれる。このため下水疫学調査には、症状の有無、受診行動、検査体制等に関わらずバイアスのない連続的なデータを取得することができる利点があり、臨床検査を補完する調査として大きな可能性を有している。一方で、社会実装の上では下水からのウイルスの検出感度・精度等の技術的課題が指摘されていたが、我々の研究グループでは塩野義製薬株式会社との共同研究を通してこの課題を克服する技術開発に成功し、東京 2020 オリンピック・パラリンピック選手村や自治体での実装を通して COVID-19 の感染対策に貢献してきている。現在では、SARS-CoV-2 に限らず、インフルエンザウイルス、RS ウイルス、ヒトメタニューモウイルスといった他の呼吸器系ウイルスや、薬剤耐性菌を含む病原細菌も我々の技術により下水から検出できることが分かっている。

本技術の実際の活用事例の一例として、札幌市では SARS-CoV-2 とインフルエンザウイルスについて本技術を活用した調査が継続的に実施され、市ウェブサイトで結果が公表されている。同市の下水疫学調査の取り組みは、感染状況を示す指標の一つとして活用されており、新聞やテレビなどのメディアを通じた市民への注意喚起などに役立てられている。現在では、札幌市への技術移管が完了し、本年 2 月からは札幌市による直営分析が実施されている。

現在、国内で下水疫学データが定期的に公表されているのは札幌市をはじめとした 10 程度の自治体に限られるが、海外では欧米を中心に社会実装が進み、下水処理場に加え、海外からの感染症の流入監視の目的で国際空港（航空機排水や空港ターミナル下水を対象）においても下水の検査が実施されている。このように、海外では国家安全保障の観点からも感染症の越境流入に伴う公衆衛生上の危機に対抗する上で重要な手段と認識されており、我々も国内の空港において下水からの病原体の検出調査を実施している。

下水疫学調査は、COVID-19 のパンデミックを教訓に今後構築すべき重層的・多面的な感染症監視体制を構成する一つの要素として位置付けられつつある。技術的には既に実用化が実現しており、有事だけでなく平時においても公衆衛生上有用な情報を取得できることを実証するデータの蓄積も進んできている。そこで本講演では、下水疫学に関する技術開発と社会実装の現状について、演者らの研究グループの成果を中心に最新の知見を紹介したい。

PK/PD 解析を基盤とした抗感染症薬の基礎・臨床融合研究

松元 一明

慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

感染症治療薬は薬物動態学/薬力学 (PK/PD) 評価に基づいて使用することが推奨されている。有効性の指標となる PK/PD パラメータには、蛋白非結合型薬物濃度における time above MIC ($fTAM$)、血中濃度時間曲線下面積/最小発育阻止濃度 ($fAUC/MIC$)、最大血中濃度/最小発育阻止濃度 (fC_{max}/MIC) がある。実際に我々が行っている PK/PD 評価手順について以下に示す。まず、*in vitro* において細菌に対する抗菌薬の MIC を測定する。抗菌薬の *in vivo* PK/PD 評価には、一般的に好中球減少大腿部感染マウスモデルが用いられる。マウスに抗菌薬を投与し、経時的に採血し、薬物濃度を測定することで PK パラメータを算出する。その PK パラメータを用いて、様々な PK/PD パラメータ値になるように約 20 パターンの用法・用量を設定する。次に、細菌を接種する 4 日と 1 日前にシクロホスファミドを投与し好中球減少マウスを作製する。大腿部に細菌を摂取し、接種 2 時間後から 24 時間かけて約 20 パターンの用法・用量で抗菌薬を投与する。各 PK/PD パラメータ値を横軸に、24 時間治療後の生菌数を縦軸にプロットし相関係数を求める。最も相関係数の高い PK/PD パラメータを決定し殺菌効果が得られる目標値を算出する。感染症の場合、ターゲットとなる細菌は動物でも人でも同じであることから、動物モデルで明らかにした目標 PK/PD パラメータ値は人においても目標値となることが多くの研究で明らかにされている。したがって、人に投与する際は動物実験で得られた目標 PK/PD パラメータ値を達成できるように人における (母集団) PK パラメータを用いて用法・用量を決定する。

我々はこれまでにいくつかの抗菌薬の目標 PK/PD パラメータ値を明らかにし、臨床用量を設定してきた。本講演では *Acinetobacter baumannii* に対する sulbactam と、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌に対する flomoxef について目標 PK/PD パラメータ値と、その目標値を得るための臨床用量ならびにブレイクポイント MIC を示す。

さらに、新たな *in vivo* PK/PD モデルマウスとして、骨髄炎モデルマウスや *Clostridioides difficile* 感染モデルマウスを作製し PK/PD 試験を実施したのでそれらの結果も紹介する。

細胞内 pH：脊椎動物の発生現象を制御する新規シグナル因子

荻沼 政之

大阪大学微生物病研究所 環境応答研究部門 生体統御分野

細胞内 pH は頑強な pH ホメオスタシス機構によって常に中性付近に保たれている。しかし、最近の研究では、胚発生などのプログラムされた過程において、細胞内の pH が能動的に変動し、その pH の変化が発生現象を制御するシグナル分子としても機能することがわかってきた。私たちは脊椎動物の初期胚の後端部（尾芽領域）で解糖系が亢進し、それによって細胞内 pH がアルカリ性に傾きことを発見した。さらに、このような細胞内 pH の上昇が Wnt シグナル経路を活性化し胚発生を駆動する機動力をして働くことを見いだした。また、私たちは休眠を行うターコイズキリフィッシュの発生休眠過程において細胞内 pH が酸性に傾きことを発見し、このような細胞内 pH の低下が胚発生を停止させる役割を果たす可能性も見つけた。本日は、このような新たなシグナル分子としての細胞内 pH について皆さんと議論したい。

代謝産物センサー分子 CtBP2 の肥満・メタボリックシンドローム病態における役割

関谷 元博、 戒能 賢太、 斎藤 賢治、 馬 洋、 島野 仁

国立大学法人筑波大学医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科

代謝は肥満・メタボリックシンドロームだけでなく、がん・免疫・発生・老化など幅広い疾患・生命現象に重要な役割を果たしている。転写共因子 CtBP2 はポケット構造を有し、NADH/NAD⁺のようなピリジンヌクレオチドを収容すると二量体化、標的転写因子に結合し、多くは転写抑制活性を示すことが知られていた。NAD⁺に比して NADH に 100 倍高い親和性を示すことから NADH/NAD⁺比の増加によって活性化されるレドックスセンサーであるとも報告されていた。同比は解糖系代謝の亢進によっても増加するため、解糖系代謝と転写調節を連動させているとも言える。

我々はさらに発展させ、CtBP2 は脂質の一種である脂肪酸 CoA とも結合し、その際 CtBP2 は単量体化、転写因子との結合も減弱すること、その構造的な基盤を報告した。肝臓において CtBP2 は健常状態では FoxO1、SREBP1 といった転写因子に結合、その機能を抑制し、糖新生、脂質合成の抑制から糖尿病、脂肪肝発症に抑制的に働いていた。肥満になると脂肪酸 CoA の増加を受けて CtBP2 が不活性化、糖尿病・脂肪肝の発症につながる事が明らかになった¹⁾。CtBP2 は解糖系代謝のみならず、脂肪酸代謝とも連動する広義の代謝産物センサーであり、代謝変動を感知して代謝を制御する代謝の中核因子であることが明らかになった。肥満の肝臓における脂肪酸の燃焼障害に CtBP2 と PPAR α の複合体が寄与していることも明らかになった²⁾。

さらに他の臓器も検証すると、膵 β 細胞では CtBP2 はインスリンなど β 細胞の機能を維持しており、肥満になると増加する酸化ストレスによって CtBP2 タンパクそのものが polyubiquitin 化による分解を受け、それが膵 β 細胞機能不全につながる事が明らかになった³⁾。強い酸化ストレスでは CtBP2 は分解されてしまうが、逆に CtBP2 は転写因子 NRF1/2 を介して酸化ストレス防御機能を高める機能も見出しており⁴⁾、通常は酸化ストレスに防御的に機能しているが、一定以上の酸化ストレスに暴露されるとこの機構自体が維持不能になってしまうことが考えられる。肥満において脂肪酸 CoA や酸化ストレスの増加は全臓器的にみられるため、肥満における CtBP2 の機能低下、それによる病態の形成は幅広い臓器で観察される可能性がある⁵⁾。

新しい知見も交えつつ、この新しい代謝システムについて議論させていただきたい。

ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 による代謝可塑性の制御

日野信次郎

熊本大学発生医学研究所 発生制御部門 細胞医学分野

食事や大気など様々な環境因子が DNA メチル化やヒストン修飾等のエピゲノム変化を誘導し、長期的な生活習慣病リスクに影響を及ぼすと考えられている。我々は、これまでにヒストン脱メチル化酵素 LSD1 及び LSD2 が過栄養や低酸素等の環境に応じてエネルギー代謝遺伝子の発現を調節することで脂肪細胞やがん細胞の代謝型可塑性に寄与することを明らかにしてきた(1-5)。最近、骨格筋特異的に LSD1 を欠損するマウスを作製して機能解析を行ったところ、ステロイド投与や持久トレーニング等のストレス下において LSD1 が筋肉の質と量を維持する働きを持つことがわかった(6、7)。LSD1 は速筋・遅筋線維でそれぞれ異なる転写因子の機能を調節することで線維型特異的な環境応答に寄与することがわかった(7)。興味深いことに、骨格筋の LSD1 発現量は加齢と共に低下し、筋萎縮遺伝子発現と負の相関を示すことがわかった(7)。これらの知見は、LSD1 の機能低下によりストレス脆弱性が惹起されることで、加齢性疾患リスクが増大することを示唆している。

NAD 代謝による生体恒常性維持機構の解明

中川 崇

富山大学学術研究部医学系 分子医科薬理学講座

ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) は、ナイアシンやトリプトファンから合成される補酵素であり、さまざまな酸化還元反応を媒介することで、解糖系、脂肪酸酸化、酸化リン酸化といったエネルギー代謝経路において重要な役割を担っている。また、脱アセチル化酵素サーチュインやポリ ADP リボシル化酵素 PARP の基質としてもはたらき、これらを介して遺伝子発現制御、ストレス応答、DNA 修復などにも関与している。近年、NAD が老化に深く関与していることが報告されており、注目を集めている。ヒトやマウスなどの臓器・細胞の NAD レベルは加齢に伴って減少することが多くの研究により報告されており、加齢による NAD レベルの減少がエネルギー代謝やサーチュイン、PARP などの活性低下を引き起こすことで、さらなる老化が引き起こされていると考えられている。また、NAD 代謝の異常は肥満や糖尿病、アルツハイマー病などさまざまな加齢性疾患の一因となっている。そのため、NAD 前駆体を外部から投与し、老化や加齢性疾患に伴う NAD レベルの低下を防ぐ、NAD 補充療法が抗老化や疾患予防・治療のための介入法として期待されている。一方で、吸収や臓器連関といった個体レベルでの NAD 代謝の理解はあまり進んでいない。私たちは、質量分析計を用いて、NAD 関連代謝物を網羅的かつ正確に測定できる NAD メタボロミクスを開発し、個体レベルでの NAD 代謝を解析し、生体内での NAD 代謝の臓器連関について解析を行ってきた。また、さまざまな NAD 代謝酵素の遺伝子改変マウスを用いることで、NAD 代謝の生体恒常性の維持における役割を明らかにしてきた。本講演では、最近の私たちの知見を中心に NAD 代謝による生体恒常性維持機構について紹介し、その破綻がどのように老化と関連するのか議論したい。

脂肪肝の新基準 MASLD とウイルス性肝炎

川口 巧

久留米大学医学部 内科学講座消化器内科部門

脂肪肝は成人の約 25% に認められるコモンディゼーズである。また、脂肪肝は肝臓だけでなく、心血管疾患、逆流性食道炎、慢性閉塞性肺疾患や様々な悪性腫瘍の発症に関わる重要な病態である。これまで、過度な飲酒を認めない脂肪肝の病名として非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) が広く用いられていた。しかし、「非アルコール性」が NAFLD の病態を正確に反映していないことや、「fatty」がステイグマにあたるといった問題点が指摘されてきた。2023 年 6 月、米国肝臓学会、欧州肝臓学会とラテンアメリカ肝疾患研究協会が中心となり、NAFLD の名称と定義が検討された。その結果、NAFLD に変わる病名として “metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)” が提唱された。MASLD が NAFLD と異なる点は、代謝異常の併発を組入基準 (cardiometabolic criteria) としている点である。そのため、ウイルス性肝疾患を除外する必要があった NAFLD とは異なり、MASLD ではウイルス性肝炎におよぼす脂肪肝の影響を検討することが可能となっている。我々は、抗ウイルス療法にてウイルス持続陰性化 (sustained virological response : SVR) となった C 型慢性肝疾患患者 1,280 名を対象に、抗ウイルス療法後の MASLD が肝発癌におよぼす影響を検討した。その結果、SVR24 週目の AFP 値、FIB-4 index とともに MASLD も肝発癌の独立因子であることが明らかとなった。また、決定木解析により、MASLD は AFP 7 ng/mL 以下の群において最も強い肝発癌のリクス因子であることも明らかとなった。糖尿病治療薬である SGLT2 阻害剤は、MASLD に対しても有効な治療薬となりうることを期待されている。我々はメタ解析により、SGLT2 阻害剤を投与された MASLD を併存する糖尿病患者の肝線維化の指標となる Hepamet fibrosis score が低下することを明らかにしてきた。また、肝癌細胞は SGLT2 を発現しており、メタボローム・プロテオーム解析により SGLT2 阻害剤は肝癌細胞におけるミトコンドリア呼吸鎖の complex V を阻害することを解明した。その結果、肝癌細胞内の ATP 産生が抑制され、 β 酸化の活性化によるケトン体産生や AMPK の活性化により肝癌細胞の増殖が抑制されることを明らかにしてきた。本セミナーでは脂肪肝の新概念 MASLD について概説する。また、MASLD がウイルス性肝疾患におよぼす影響とともに SGLT2 阻害剤による肝癌抑制の分子メカニズムについて我々の研究成果を含めて紹介する。

抄 録

学術奨励賞 (YIA) セッション

炎症性微小環境、三次リンパ組織の腎組織障害メカニズムの解明

○好川 貴久¹⁾、小口綾貴子^{1,2)}、鳥生 直哉^{1,3)}、
佐藤 有紀¹⁾、山本 拓也^{3,4)}、村川 泰裕^{2,3)}、
柳田 素子^{1,3)}

1)京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学、
2)国立研究開発法人理化学研究所 生命科学研究センター、3)京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点、
4)京都大学IPS細胞研究所 未来生命科学開拓部門

【背景】様々な腎臓病で三次リンパ組織が形成され、腎子後不良と関連するが、腎障害に寄与する細胞集団や細胞間相互作用は不明であった。

【方法】三次リンパ組織を誘導した障害腎の single-nucleus RNA-seq (snRNA-seq) を行い、近位尿管管上皮細胞(PT)、線維芽細胞、各種血球について解析した。得られた結果をマウス、ヒトの腎組織解析、*in vitro* の実験で検証した。

【結果】snRNA-seq の結果、VCAM1 陽性の障害 PT 亜集団が同定され、この亜集団で NF κ B、IFN 誘導転写因子の活性化と多様なケモカイン・サイトカインの高発現を認めた。この亜集団は三次リンパ組織を取り囲むように存在し、三次リンパ組織内のリンパ球が高発現する TNF α 、IFN γ は培養 PT の VCAM1 やケモカイン・サイトカイン発現を相乗的に亢進させたことから、三次リンパ組織内外の相互作用が想定された。また、線維芽細胞集団の中にも向炎症性線維芽細胞が同定された。この亜集団は三次リンパ組織内に存在し、STAT1 の活性化と CXCL9、CXCL10、B cell activating factor (BAFF) などのケモカイン・サイトカインの高発現を呈し、リンパ球の集簇、増殖に寄与していた。培養線維芽細胞に IFN γ を添加すると STAT1 依存性に CXCL9、CXCL10、BAFF 発現が亢進したことから、IFN γ 産生 CXCR3 陽性 T 細胞と向炎症性線維芽細胞の相互作用とそれによる炎症の増幅が示唆された。これらの向炎症性の PT や線維芽細胞は三次リンパ組織を有するヒト腎組織でも確認できた。

【考察】腎三次リンパ組織において向炎症性の PT や線維芽細胞と血球間の相互作用が炎症増幅と腎修復障害に寄与しており、腎臓病の有望な治療標的となる可能性がある (J Am Soc Nephrol 2023)。

USP7-STAT3-granzyme 経路は IL-5/IL-13 産生 Th2 細胞の分化を促進しアレルギー性炎症を制御する

○熊谷 仁^{1,2)}、木内 政宏²⁾、小久保幸太²⁾、
飯沼 智久³⁾、小野 啓¹⁾、花澤 豊行³⁾、
古関 明彦⁴⁾、中山 俊憲²⁾、平原 潔²⁾、
横手幸太郎¹⁾

1)千葉大学大学院医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学、2)千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学、
3)千葉大学大学院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学、
4)千葉大学大学院 細胞分子医学

【背景と目的】2型ヘルパー T (Th2) 細胞が産生するインターロイキン (IL-)5 や IL-13 は気管支喘息をはじめとしたアレルギー性疾患の病態形成に深く関与している。IL-5/13 を高産生する Th2 細胞の分化過程において、CD4⁺ T 細胞同士がどのように相互作用し、分化が進行するのは未だ明らかになっていない。本研究では Th2 細胞分化の詳細な分化メカニズムを解析することを目的とした。

【方法】マウスの Naïve CD4⁺ T 細胞を *in vitro* で Th2 細胞に分化誘導し、single cell (sc-) RNA-seq やフローサイトメトリー (FACS) で解析した。また、*Gzma* のコンディショナルノックアウトマウスを用いてアレルギー性気道炎症を誘発するモデルを作成し解析した。さらに、ヒトの Th2 関連疾患である好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) 患者の鼻茸検体を sc-RNA-seq で解析した。

【結果】マウス Th2 細胞の sc-RNA-seq 解析では、granzyme A/B を産生する Th2 サブセットが分化の早期段階で出現し、これらは IL-5/13 産生 Th2 細胞とは異なる細胞集団であった。FACS 解析では granzyme A/B が Th2 細胞の IL-5/13 産生を促進していた。sc-RNA-seq データから、granzyme A/B 発現を制御する候補遺伝子として *Usp7* を同定し、*Usp7* 欠損 Th2 細胞では STAT3 のリン酸化の減弱を介して granzyme A/B 産生が低下することが示された。アレルギー性気道炎症モデルにおいて、*Gzma* の欠損マウスに granzyme B 阻害剤を投与するとアレルギー性気道炎症の程度が減弱した。さらに ECRS 患者の鼻茸を sc-RNA-seq で解析した結果、マウスと同様に granzyme A/B⁺ Th2 細胞の存在が確認された。

【結語】USP7-STAT3-granzyme 経路は IL-5/13 産生 Th2 細胞の分化過程で重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

CRISPR-dCas9 activation 全ゲノムスクリーニング法による骨髄系腫瘍に対する Decitabine の作用機序の解明

○藪下 知宏¹⁾、北村 俊雄³⁾、合山 進²⁾

- 1) 熊本大学国際先端医学研究機構 幹細胞制御研究室、
- 2) 東京大学大学院 新領域創成科学研究科 先進分子腫瘍学分野、
- 3) 東京大学薬学系研究科 分子腫瘍薬学社会連携講座

Decitabine (DAC) は、骨髄異形成症候群 (MDS) や急性骨髄性白血病 (AML) などの骨髄系腫瘍に対する治療として、臨床的に用いられているエピゲノム薬の一つである。主要な作用機序としては、DNA 低メチル化を介して腫瘍抑制遺伝子や内在性レトロウイルスの発現誘導が想定されているが、その詳細は不明である。

DAC の骨髄系腫瘍に対する感受性・抵抗性を制御する必須遺伝子を同定するために、マウス MDS/AML 細胞を用いて、全ゲノム CRISPR-dCas9 活性化スクリーニングを実施した。その結果、Cdk1・Cdc20・Cdca8・Dsn1 などの有糸分裂制御因子が骨髄系腫瘍の DAC に対する耐性を規定していることが示唆された。

実際に、DAC は骨髄系腫瘍において染色体異数性を強く誘導し、特に TP53 変異を有する細胞や二次性 AML 細胞では顕著に観察された。骨髄系腫瘍の有糸分裂への影響を評価するため、非接着性細胞に最適化したタイムラプスシステムを構築した。ヒト MDS 由来二次性 AML 細胞株にて、臨床的な低濃度で高度な有糸分裂異常を高頻度に確認した。さらに、表現型解析によりこれらの有糸分裂異常は、DNMT1 の低下や DNA 脱メチル化ではなく、DNMT1-DNA 架橋によって引き起こされることを確認した。本研究により、DAC の骨髄系腫瘍に対する本質的な作用機序は、DNA 脱メチル化ではなく、むしろ DNMT1-DNA 架橋産物による直接的な影響であることがわかった。

さらに、スクリーニングの結果、DAC と ATR/CHK1 阻害剤の併用が多く骨髄系腫瘍細胞株で有効であること、一部の白血病細胞株においては HMG-CoA 還元酵素阻害薬と相乗的な細胞増殖抑制効果を確認した。これらの併用療法は、DAC の治療抵抗性を改善する一助となることが期待される。

糖尿病合併症の発症・進展評価に対する酸化型アルブミン測定の有用性の検討

○川口 智也¹⁾、青山 倫久¹⁾、安川 恵子²⁾、小林 由佳^{1,7)}、三好 建吾¹⁾、石橋なぎさ¹⁾、宇佐美 慧³⁾、稲葉 洋介⁴⁾、佐藤 雅哉²⁾、鈴木 亮^{1,5)}、矢富 裕^{2,6)}、山内 敏正¹⁾

- 1) 東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科、
- 2) 東京大学医学部附属病院 検査部、
- 3) 東京大学大学院教育学研究科、
- 4) 東京大学医学部附属病院 臨床研究推進センター、
- 5) 東京医科大学病院 糖尿病・代謝・内分泌内科、
- 6) 国際医療福祉大学大学院、7) 西田橋小田原病院

【背景】糖尿病合併症の発症・進展には酸化ストレスが寄与するが、臨床的に糖尿病合併症を評価できる酸化マーカーは確立していない。過去に当教室では、酸化型アルブミン (HNA%) と糖尿病合併症との横断的相関性を報告した。今回、HNA% が糖尿病合併症の発症・進展を予測し得るか検討した。

【方法】単施設の後向き観察研究を行った。研究対象者は、2016 年～17 年の先行する横断的研究に参加した 164 名のうち、現在も当科に通院している 77 名 (男性 45 名、年齢 71 歳、BMI 25.0 kg/m²、罹病期間 19 年、HbA1c 7.6%、追跡期間 4.8 年 [各々中央値]) である。

第一に、HNA% が 5 年後の糖尿病網膜症の発症・進展を予測するかについて調べた。第二に、HNA% 高低により最適カットオフ値で 2 群に分け、腎機能増悪をエンドポイントとする生存時間解析を行った。全症例 77 名での分析に加え、ベースライン時ステージ G2 群のみの分析も行った。

【結果】ベースライン時に単純網膜症を認めた方について、HNA% は「5 年後に網膜症が改善した群」で 25.46 ± 3.88%、「非改善群」で 33.71 ± 8.50% と、後者で有意に高値であった (p=0.02)。

次に、CKD ステージ進展を予測する HNA% の最適カットオフ値は、「全症例」「G2 のみ」とともに 23.22% であった。このカットオフ値で 2 群に分けた生存時間解析について、ログランク検定にて高値群に腎機能増悪の傾向を認め (全症例 : p=0.12、G2 のみ : p=0.11)、観察期間終了時点での生存率は全症例で「36.7% vs. 60.7%」、G2 のみで「33.3% vs. 63.6%」と、臨床的に有意な差を認めた。

【結語】酸化型アルブミン (HNA%) は、単純網膜症の改善有無や腎機能増悪を予測し、糖尿病合併症進展を予測するマーカーとなり得ることが示唆された。

YIA-05

喫煙が幹細胞に与える影響とその発癌に与える影響の解明

○磯谷 亮輔、五十嵐正樹、三浦 雅臣、
成瀬 京子、蔵並 慧、山内 敏正
東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科

[目的]喫煙は肥満や2型糖尿病などの代謝異常との関連が報告されており、癌や動脈硬化のリスクとして広く知られている。喫煙の組織幹細胞制御を通じた発癌への関わりを解明する。

[方法]マウス腸陰窩やLgR5陽性幹細胞からのオルガノイド培養系にニコチンを添加する。また、ニコチンをマウスに飲水で投与し、腸管組織の免疫染色を行う。さらに、発癌モデルマウスを用いてニコチンの発癌に与える影響を検討する。

[結果]ニコチン添加により腸陰窩やLgR5陽性幹細胞より形成されるオルガノイド数は有意に増加するが、 $\alpha 7$ 型ニコチン受容体($\alpha 7$ -nAChR)遮断薬、YAP/TAZ阻害剤及びガンマセクレターゼ阻害剤添加により抑制された。ニコチンを投与したマウス由来腸陰窩では腸管上皮幹細胞の増加とともに、Hippo-YAP/TAZシグナル、Notchシグナルの活性化が観察された。ニコチン投与による腸管上皮幹細胞の増殖は、ガンマセクレターゼ阻害剤の投与により完全に抑制された。消化管発癌モデルマウスにニコチンを投与すると消化管におけるポリープの形成を促進した。

[結論]ニコチンは、 $\alpha 7$ -nAChRの下流でYAP/TAZシグナル、Notchシグナル活性化を通じて、腸管上皮幹細胞の増殖能力を増加させ、幹細胞の異常な増殖に由来する大腸癌発癌を増悪させる。 γ セクレターゼ阻害剤投与は、喫煙由来消化管発癌の有効な治療法となりうる。

YIA-06

多血小板フィブリン (PRF) は FGFR/Akt・TGF- β R/Smad3 シグナルを介して tenocyte の増殖・活性化を誘導しアキレス腱欠損の治癒を促進する

○千賀 佳幸、西村 明展、藤川 祐基、
須藤 啓広
三重大学大学院医学系研究科 整形外科学

[目的]アキレス腱欠損は難治性であり新規治療法の開発が望まれている。多血小板フィブリン (Platelet-Rich Fibrin: PRF) はゲル状の自己血液製剤で徐放性に優れる。本研究では、PRFがアキレス腱欠損の治癒を促進するか検討し、PRFが腱細胞に与える影響を明らかにする。

[方法]アキレス腱欠損ラットモデルを用いて *in vivo* で PRF の有用性を評価し、ラットアキレス腱から培養した腱細胞を用いて *in vitro* で PRF の効果を検討した。

[結果] *in vivo* では、PRF 群では組織学的所見 (Bonar score)、運動能 (BBB score)、力学的特性 (破断強度/最大応力/弾性率) が改善し、アキレス腱延長が抑制された。さらに詳細な組織学的検討では、PRF は7日間組織内に留まり、PRF 群では腱細胞の細胞数/血管数/増殖能 (Ki-67 陽性細胞数) /コラーゲン産生能 (1型コラーゲン陽性細胞数) が増加した。*in vitro* では、PRF 群では腱細胞の細胞数 (MTS assay)、増殖能 (Ki-67 染色)、遊走能 (wound closure)、成熟能 (Scleraxis 染色)、細胞外マトリクス (ECM) のタンパク質/遺伝子発現が増加した。さらに、PRF 投与により AKT 及び FGF 受容体 (R) のリン酸化レベルが増加し、AKT の核内移行が誘導された。また FGFR 阻害剤は PRF による腱細胞の増殖効果を部分的に抑制し、AKT 阻害剤はほぼ完全に抑制した。同様に、PRF 投与により SMAD3 のリン酸化が誘導され、SMAD3 の核内移行が増加した。さらに、TGF- β R 阻害剤および SMAD3 阻害剤は PRF による ECM 産生を抑制した。実際に *in vivo* の組織学的検討でも PRF 群で AKT/SMAD3 陽性細胞数は増加していた。

[結論] PRF は FGFR/AKT シグナルを介して腱細胞の増殖を、TGF- β R/SMAD3 シグナルを介して ECM 産生能を促進し、アキレス腱欠損の治癒を促進する。

糖尿病病態下の膵β細胞における解糖系酵素PFKFB3の活性化は代償的に耐糖能維持に寄与している

○千葉 幸輝、野本 博司、泉原 里美、
亀田 啓、中村 昭伸、渥美 達也

北海道大学大学院 医学院・医学研究院 免疫・代謝内科学教室

【目的】 糖尿病病態下の膵β細胞では解糖系が活性化している。細胞内代謝に関わる解糖系酵素PFKFB3の活性化の関与が示唆されているが、生理的意義は不明である。本研究では糖尿病病態下でのPFKFB3活性化の意義を検討する。

【方法】 1) INS-1細胞、C57BL/6J雄性マウスの単離膵島を異なる濃度のグルコース(G)濃度で培養し、遺伝子・タンパク質の発現変化およびミトコンドリア機能を解析した。2) ob/obマウスを自由摂餌群、摂餌制限群、自由摂餌下でSGLT2阻害薬を投与した群(SGLT2i群)に分け飼育し、耐糖能を評価した。膵組織の免疫染色、単離膵島のWestern Blot法とDNAマイクロアレイ解析を行った。3) C57BL/6JマウスにSTZを投与する群(STZ群)とSTZおよびPFKFB3阻害薬3POを投与する群(STZ+3PO群)を設定し、耐糖能を評価した。4) INS-1細胞をPFKFB3 siRNAの投与別に、低Gないし高Gで培養し、遺伝子発現とG応答性インスリン分泌を比較した。

【結果】 1) 高G環境で解糖系酵素の発現が亢進し、ミトコンドリア機能は低下したが、低G環境では是正された。2) 自由摂餌群で体重増加および耐糖能増悪を認め、膵島でのPFKFB3を含む解糖系酵素群の発現は上昇したが、摂餌制限群およびSGLT2i群ではこれらの変化は是正された。3) STZ群とSTZ+3PO群で体重差はなかったが、STZ+3PO群で耐糖能増悪を認めた。4) si-PFKFB3の導入により*Pfkfb3*の発現は抑制された。*Pfkfb3*のノックダウンにより高G刺激時のインスリン分泌が低下した。

【結語】 糖尿病病態下の膵β細胞の細胞内代謝変化には可変性があり、解糖系酵素PFKFB3の抑制はインスリン分泌および耐糖能を増悪させたことから、代償的な生理学的機序が想定された。

オルガネラ同士の連携は脂肪毒性にさらされたポドサイトの恒常性維持に働く

○長谷川 頌^{1,2)}、南学 正臣²⁾、稲城 玲子¹⁾

1) 東京大学 大学院医学系研究科 慢性腎臓病態生理学講座、2) 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科

【背景】

腎臓病の進行過程において、ポドサイトには様々なオルガネラストレスが同時に生じているが、オルガネラ同士の連携についての検討は不十分である。小胞体膜に存在するPDZ domain-containing 8 (Pdzd8)は複数のオルガネラ繫留を担うことが報告されている。本研究では、ポドサイト特異的にPdzd8を欠失させたマウスを用いて、ポドサイト障害におけるオルガネラ連携の役割を解明することを目的とした。

【方法】

ポドサイト特異的Pdzd8ノックアウトマウスと同腹コントロールに、片腎摘出を行った上で12週間高脂肪食負荷を行い、単離糸球体のプロテオミクスでオルガネラストレスを解析した。また、培養ポドサイト細胞でPdzd8をノックダウンした上でパルミチン酸負荷を行い、リピドミクスによって細胞内脂質の変動を検討した。

【結果】

ポドサイトでのPdzd8欠失は尿中アルブミンを増加させ、ポドサイト内に脂肪分に満ちた異常エンドソームの蓄積を招いた。単離糸球体のプロテオーム解析では、Pdzd8欠失によってミトコンドリア・エンドソーム恒常性に関わるタンパク質が有意に変動することが示された。培養ポドサイト細胞では、Pdzd8ノックダウンによってミトコンドリア機能が低下し、小胞体とミトコンドリアの接触が減少していた。さらに動物実験と似た異常エンドソームの蓄積も確認された。リピドーム解析では、Pdzd8ノックダウンによってグルコシルセラミドの蓄積が認められた。

【考察】

Pdzd8によるオルガネラ連携は脂肪毒性にさらされたポドサイトの恒常性維持に働くことが明らかになった。小胞体・ミトコンドリア・エンドソームの三者連携はポドサイト恒常性において重要な役割を果たしていると考えられる。

FGF-2 がラットのアキレス腱治癒に与える影響

○藤川 祐基^{1,2)}、千賀 佳幸¹⁾、西村 明展^{1,3)}、
今野 千尋¹⁾、須藤 啓広^{1,3)}

1)三重大学 整形外科、2)尾鷲総合病院、

3)三重大学 スポーツ整形外科

【目的】アキレス腱断裂・欠損は難治性で新規治療法の開発が望まれている。FGF-2 は腱治癒において成長因子の中でも重要な因子だが、アキレス腱治癒に対する影響は明らかでなく、その詳細なメカニズムも未だわかっていない。本研究は、FGF-2 がアキレス腱治癒に与える影響を検討することを目的とした。

【方法】Vitro、Vivo 共に Control 群、FGF-2 群、FGF 受容体阻害剤 (FGFRI) 群 (FGFRI)、FGF-2+FGFRI 群の 4 群を作成し、Vitro ではアキレス腱から単離した腱細胞を用いて増殖能 (MTS assay、Ki-67 染色)、遊走能 (Wound-healing assay)、細胞外マトリクス (ECM) 産生能 (Western blot、qRT-PCR) を、Vivo ではアキレス腱欠損作成後にゲルを充填したモデルラットを作成し、運動能 (トレッドミルテスト、BBB score)、力学、組織学的評価 (Bonar scale、細胞数・血管数計測) を評価した。また増殖能に関しては FGF-2+AKT 阻害剤 (AKTI) 群を追加し、FGFR/AKT シグナルを評価した。

【結果】増殖能、遊走能、ECM 産生能、血管新生能が Control 群と比較して FGF-2 群で増加し、FGFRI 群では低下した。FGF-2+FGFRI 群ではいずれも有意な増加は見られなかった。増殖能において FGF-2+AKTI 群でも増殖能が抑制された。

【考察】FGF-2 を投与することで腱細胞の増殖能、遊走能、ECM 産生能、血管新生能を促進することにより、アキレス腱欠損の治癒が促進した一方、FGF 受容体を阻害することで回復が遅延した。同時投与した群では治癒促進効果が見られなかったことから、アキレス腱治癒に関して各種成長因子が複合的に作用する中でも、特に FGF-2 が重要であると考えられた。さらに腱細胞の増殖能に関しては、FGFR/AKT シグナルが関与していることが明らかとなった。

NAD 依存性脱アセチル化酵素 SIRT1 の腸管内分泌細胞における制御機構の解明

○三浦 雅臣、五十嵐正樹、磯谷 亮輔、
蔵並 慧、成瀬 京子、山内 敏正

東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科

長寿遺伝子 Sirtuin は、老化制御に関わる分子の一つとして重要視されている。腸管に関する Sirt1 (Sirtuin1) の研究は多くあるものの、腸管内分泌細胞の Sirt1 機能については報告がない。カロリー制限により、腸管内分泌細胞数が減少することが指摘されているが、カロリー制限と Sirt1 が深く関連していることから、腸管内分泌細胞の分化調節にも Sirt1 が関与していることが予想される。

腸管特異的 SIRT1 ノックアウトマウス (Villin-Cre-Sirt1 floxed マウス: iKO) および内分泌細胞特異的 SIRT1 ノックアウトマウス (Neurogenin3-Cre-Sirt1 floxed マウス: NgnKO) の糖代謝に関連する表現型を調べ、腸管内分泌細胞における SIRT1 の機能を明らかにすることを目的とした。

iKO に高脂肪食負荷を行ったところ、野生型マウスと比較して、体重増加抑制、糖代謝の改善を認めた。腸管の免疫染色の結果から、腸管内分泌細胞数の増加、GLP-1 分泌の増大が認められた。さらにフローサイトメーターを用いて NgnKO と野生型マウスの腸管組織から腸管内分泌細胞を単離し、RNA 発現解析を行ったところ、腸管分化に関わる転写因子 Neurogenin3 が重要な因子であることが明らかとなった。さらにその下流のメカニズムについて、腸管組織のイムプロットティングおよび腸管オルガノイドによる解析を行ったところ、 β catenin および Sox9、Cmyc など β catenin の下流の転写因子の関与が明らかとなった。

腸管における SIRT1 は、Neurogenin3 の活性を変化させることで腸管内分泌細胞数を調節して糖代謝を制御しており、その下流の因子として β catenin シグナルの関与が示唆された。腸管における SIRT1 制御の解析は、糖代謝・肥満における新たな治療標的となりうる。

レプチン受容体の疾患原因バリエーションがタンパク質立体構造に及ぼす影響についての分子学的解析

○加藤 貴史、庄嶋 伸浩、山内 敏正
東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科

【背景】レプチン受容体 (LEPR) 遺伝子に発生するミスセンスバリエーションは重度の肥満や難治性の過食症を引き起こす。LEPR タンパク質にはフィブロネクチン III 型ドメイン (FnIII ドメイン) が存在し、FnIII-2 と FnIII-3 ドメイン間にはジスルフィド結合が存在するが、その構造領域は最近まで判明しておらず、研究があまり進んでいない。【目的】今回 LEPR の FnIII ドメイン 2,3 ドメインに存在する疾患原因バリエーション 10 種について、疾患発症の分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。【方法】ジスルフィド結合消失の影響を調べるため分子動力学シミュレーションを行った。AlphaFold2 の予測構造を初期構造とし野生型と C604S バリエーションの構造について 300ns のシミュレーションを行った。ドメイン内部の影響を調べるためヒトテネイシン構造と LEPR 構造を重ね合わせ folding nucleus と呼ばれるアミノ酸を検出した。【結果】分子動力学シミュレーションでは野生型構造の RMSD が 0.4~0.6Å 付近で安定している一方、疾患原因バリエーション C604S ではシミュレーション 50ns 付近より急激に 1.3Å 程度まで上昇していた。LEPR の folding nucleus は FnIII-3 で L662、H683、P703、V712 であった。【考察】C604S ではジスルフィド結合が消失することでドメイン間の角度的安定性が崩れることで疾患発症につながると推察された。folding nucleus に影響を与えるバリエーションはドメイン内部の安定性を低下させることで疾患発症につながると推察された。

膵 β 細胞における mTORC1 活性化が膵島可塑性に及ぼす影響の検討

○木戸 希¹⁾、浅原俊一郎¹⁾、清家 雅子¹⁾、
椎木幾久子³⁾、田部 勝也³⁾、水上 浩哉⁴⁾、
木戸 良明²⁾、小川 渉¹⁾

1)神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学、
2)神戸大学大学院保健学研究科 病態解析学領域病態代謝学分野、
3)山口大学大学院医学系研究科 病態制御内科学、
4)弘前大学大学院医学研究科 分子病態病理

【背景・目的】膵 β 細胞特異的 Tsc2 ノックアウトマウス (β Tsc2KO) では膵 β 細胞において mTORC1 が恒常的に活性化する。低週齢で膵 β 細胞量増大および低血糖を示すが、高週齢では膵 β 細胞量の劇的な減少と高血糖を示す。糖尿病状態のヒト膵島で mTORC1 が活性化していることに着目し、mTORC1 の恒常的活性化が膵 β 細胞分化に与える影響や、β 細胞の可塑性に関連した β 細胞量減少機序の解明を目的に研究を開始した。【結果】 β Tsc2KO では、10W から 40W の、血糖上昇を認めない時期にすでに膵 β 細胞量減少を認めているが、特に高血糖になっていく 40W~60W にかけて顕著な減少を認めた。クロモグラニン A 陽性膵内分泌ホルモン陰性細胞の増加を認めたことから、分化による影響が考えられた。アミラーゼ染色にて β Tsc2KO の膵島では、高血糖になる前の 40W から高血糖に変わる 60W にかけて、経時的にアミラーゼ発現の増加が認められた。 β Tsc2KO の膵島において、外分泌細胞の転写因子である Ptf1a とクロモグラニン A が共陽性を示した。膵 β 細胞の系統追跡を行い、膵 β 細胞由来の細胞で Ptf1a、アミラーゼ発現を認めた。電子顕微鏡で β Tsc2KO の膵島を観察し、膜状構造をもつ黒色顆粒が認められ、腺房細胞に特異的なチモーゲン顆粒である可能性が示唆された。10W の膵島を用いて RNA-seq を行ったところ、 β Tsc2KO では β 細胞成熟マーカーである MafA や Pdx1 の発現低下を認め、免疫染色においても同様の結果であった。【考察】mTORC1 の恒常的活性化がおこると、膵 β 細胞の未成熟化が誘導されると考えられる。未成熟化された膵 β 細胞では、高齢期になると外分泌細胞への分化転換が起こり、膵 β 細胞量減少に関与する可能性が示唆された。

抄 録

一般演題（ポスター）

P-01

代謝産物センサー分子 CtBP2 による概日リズム制御の可能性

○陳 婉培、関谷 元博、戒能 賢太、
齋藤 賢治、山崎 大地、露崎 朋未、
小針 悠斗、中田あゆみ、Ali Majid、島野 仁
筑波大学 人間総合科学研究科

我々の先行研究で転写共因子 CtBP2 は代謝産物結合依存性に活性が調節される代謝産物センサーであり、肥満病態において重要な役割を果たすことが明らかになってきた。NADH/NAD⁺と結合すると標的転写因子との結合が増強し、脂肪酸 CoA と結合するとその結合が解離する。NAD⁺に比して NADH に強い親和性があり、NADH の産生される解糖系代謝の亢進は CtBP2 を活性化し、脂肪酸 CoA の蓄積する代謝異常では CtBP2 が不活性化、エネルギー代謝のセンサー分子と考えられる。肝臓では健常では糖新生、脂質合成を抑制、肥満ではその機能の減弱により糖尿病・脂肪肝といった病態形成に寄与している (*Nat Commun* 2021)。膵 β 細胞でもその機能維持に重要であることを報告した (*Cell Rep* 2023)。シフトワーカーに見られるように概日リズムの乱れは肥満や代謝異常、その他の疾患の発症・進展に関わっている。今回我々は CtBP2 が概日リズム調節に関わる可能性を検証した。CtBP2 の結合タンパクには Pro-X-Asp-Leu のアミノ酸配列が保存されていることが知られているが、CLOCK、ARNTL (BMAL1)、DBP といった概日リズム調節に中核的な役割を果たすタンパクに種を超えて同コンセンサス配列が保存されていることを見出した。実際に免疫共沈でこれらタンパクと CtBP2 の複合体を検出でき、同コンセンサス配列の変異体ではその結合が減弱した。さらに CtBP2 の過剰発現などから CtBP2 は CLOCK/BMAL1 の転写活性を増強させている可能性が示された。その他の知見も示しつつ議論をさせていただきたい。

P-02

代謝産物センサー分子 CtBP2 の Nf κ B 経路を介した炎症制御機構の解明

○露崎 朋未、関谷 元博、戒能 賢太、
齋藤 賢治、山崎 大地、陳 婉培、
小針 悠斗、中田あゆみ、Ali Majid、島野 仁
筑波大学 人間総合科学研究科

CtBP2 は NADH/NAD⁺と結合することで活性化し、核内で糖新生や脂質合成の転写因子と相互作用することでその転写機能を制御する代謝産物センサー分子である。我々は CtBP2 が脂肪酸との結合によって不活性化し、その転写制御機能の破綻が生活習慣病の発症基盤となる肥満病態の形成に繋がることを報告している。さらに肥満病態として組織炎症があるが、これまでの研究で CtBP2 は炎症を抑制する可能性が示唆されている。しかし作用機序はまだ明らかとなっておらず、これを明らかにすることは CtBP2 を糖尿病における新たな治療標的とする可能性を高める。そこでまず CtBP2 の特異的な認識結合配列を持つ分子を探索し、CtBP2 と同様に核内で機能し、炎症機序の1つである Nf κ B 経路の遺伝子発現を制御する BCL3 という分子に着目した。BCL3 は結合する補因子の違いによって炎症遺伝子発現を正負の両方向で制御していると言われている。CtBP2 はこの BCL3 の転写機能の変化を生み出すことで炎症を制御していると考えた。そして CtBP2 の BCL3 との相互作用を介した炎症制御機序を明らかにすることを本研究の目的とした。培養細胞を用いて検証すると、CtBP2 は BCL3 を介して Nf κ B 経路の転写因子と転写複合体を形成していた。また CtBP2 が不活性化状態の場合、複合体形成が減少することが分かった。さらに CtBP2 を活性化する NADH の濃度依存的に複合体形成が増加する一方で、脂肪酸 CoA の濃度依存的に減少することが分かった。これは代謝産物依存的な CtBP2 の活性化状態の違いが複合体形成に関与することを示唆するものであり、BCL3 との結合を介して CtBP2 が Nf κ B 経路下の転写制御に関与する可能性が考えられた。

糖尿病膵β細胞における解糖系酵素PFKFB3発現亢進には膵の線維化が関与する

○泉原 里美¹⁾、野本 博司¹⁾、千葉 幸輝¹⁾、
 亀田 啓¹⁾、中村 昭伸¹⁾、水上 浩哉²⁾、
 渥美 達也¹⁾

1)北海道大学大学院医学院・医学研究院 免疫・代謝内科学教室、

2)弘前大学大学院医学研究科 分子病態病理学講座

【背景と目的】糖尿病の膵β細胞では、解糖系酵素6-phosphofructo-2-kinase / fructose-2,6-biphosphatase 3 (PFKFB3)の発現亢進を介した、酸化的リン酸化から解糖系中心への細胞内のエネルギー代謝の変化が生じている。以前より2型糖尿病と膵線維化との関連が指摘されているが、PFKFB3発現と膵実質の線維化との関連について検証する。

【方法】2型糖尿病(T2D)と非糖尿病(ND)の剖検膵切片を用いて、蛍光免疫染色により膵β細胞のPFKFB3陽性率を、アザン染色により膵の線維化面積を算出し、両者の関連を評価した。膵線維化モデル実験として、C57BL/6Jマウスにセルレインを腹腔内注入(膵線維化モデル群)し、膵β細胞のPFKFB3陽性率をコントロール群と比較した。INS-1 832/13細胞と膵星細胞を共培養(膵線維化モデル群)し、リアルタイムPCR法を用いて共培養を行わない群と遺伝子発現を比較した。

【結果】T2D 18例、ND 18例における年齢・BMIは、それぞれ70.3±7.7 vs 64.3±12.8歳、22.7±4.4 vs 23.3±4.5 kg/m²であり、膵β細胞のPFKFB3陽性率はT2Dで有意に高値であった(T2D 23.9±16.1% vs ND 8.7±6.3%、p<0.05)。膵β細胞のPFKFB3陽性率と膵の線維化面積との間に、T2Dの解析において正の相関を認めた(ρ =0.84、p<0.05)。マウス実験では、各群の耐糖能に差を認めず、膵β細胞のPFKFB3陽性率は膵線維化モデル群で有意に高値であった(20.5±10.5% vs 5.6±5.1%、p<0.05)。INS-1細胞を用いた細胞実験では、膵線維化モデル群で有意に*Pfkfb3*の発現が増加していた(p<0.05)。

【考察と結語】2型糖尿病の膵β細胞では細胞内代謝変化に関わるPFKFB3の発現が亢進しており、この代謝変化に膵の線維化が関連しうることが示唆された。

門脈内短鎖脂肪酸による免疫-代謝連関の維持メカニズム

○戸田郷太郎¹⁾、升田 紫¹⁾、神野 康介¹⁾、
 亀田紗緒里¹⁾、劉 念東¹⁾、陳 誉天¹⁾、
 大口 弥里¹⁾、斎藤 楓¹⁾、平池 勇雄²⁾、
 青山 倫久¹⁾、脇 裕典³⁾、山内 敏正¹⁾

1)東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科、

2)東京大学 保健・健康推進本部、

3)秋田大学 糖尿病・内分泌内科/老年内科

免疫細胞の正常時の機能が正常な代謝を維持する可能性が報告されている。食物に近接する腸管免疫細胞の機能を維持する代謝物を明らかにすることを目指し肥満状態、非肥満状態のマウスで小腸内容、門脈血のメタボローム解析を施行したところ、小腸内容では短鎖脂肪酸(SCFA)濃度の肥満による変化を認めなかったが、門脈血中では濃度が低下し、さらに腸管免疫細胞の1細胞解析では肥満状態の骨髄系細胞でSCFAトランスポーターの発現が低下していた。非肥満マウスでは小腸パイエル板でNF-κBに関連した遺伝子発現が食後に増加し肥満状態ではこの応答が障害されたこと、骨髄系細胞の食後の遺伝子発現変化に関与しうる転写因子をMotif解析により列挙し骨髄由来マクロファージを用いたloss of function実験を行うとNF-κBを含む複数の因子が食後の遺伝子発現変化に関与する可能性が示されたことから、SCFAの作用がNF-κBの活性化を維持する可能性を検討した。骨髄由来マクロファージでインスリンはNF-κBの活性化で重要なIKBαの分解をLPS刺激下で早期化した。同様の細胞系で無血清培地に酪酸を添加することによりインスリン・LPSによるIKBαの分解およびIL-10の相加的な発現が増強し、この変化はproteasome阻害剤により抑制された。肥満状態のマウスに飲料水を介して酪酸を投与すると食後の高インスリン状態が改善し肝糖新生遺伝子の抑制が強化された。IL-10欠損マウスではこの変化が見られなかったことから、正常なIL-10発現がこのプロセスに必要なと考えられた。門脈内SCFAは免疫細胞の蛋白分解経路を維持することにより正常なNF-κB活性化を介してIL-10依存的に食後のインスリン感受性を維持すると考えられた。

糖尿病病態における膵β細胞由来エクソソームの動態および役割の解明

○横井 愛紗¹⁾、浅原俊一郎¹⁾、木村 真希¹⁾、
鈴木 宏隆¹⁾、木戸 希¹⁾、木戸 良明²⁾、
小川 渉¹⁾

1)神戸大学大学院 医学研究科 糖尿病・内分泌内科学、
2)神戸大学大学院保健学研究科 病態解析学領域病態代謝学分野

【目的】 エクソソームは各細胞から分泌される直径100 nmほどの小胞であり、臓器連関に関与している。in vivoでの膵β細胞由来エクソソームの臓器連関について明らかにするため研究を開始した。

【方法】 Cre-loxP システムを用いて、膵β細胞由来エクソソームにGFPを付加しtrackingを可能にしたマウス(βexoGマウス)を作製した。さらに2型糖尿病モデルマウスであるdb/dbマウスや膵β細胞不全モデルマウスと交配し、解析を行った。

【結果】 膵臓においてインスリン免疫染色と一致してGFP蛍光が確認された。他臓器を観察するとGFP抗体による免疫染色では、GFP発現が膵島、脳、骨格筋でのみ認められ、肝臓や腎臓などでは確認されなかった。さらにWBでも脳と骨格筋にのみ発現が認められた。また、各臓器からGFP mRNAの定量化を行ったところ、膵島では有意な発現を認めたが、その他の臓器には認められなかった。これらから通常状態において膵β細胞由来のエクソソームは、脳や骨格筋へ特異的に移行することが明らかとなった。さらにβexoGマウスを糖尿病モデルマウスと交配し、解析すると、脳において膵β細胞から分泌されるエクソソームの移行・集積がより強まることを見出した。また脳の中でも局所にGFPの集積を認め、脳の特定の領域に作用している可能性が考えられた。

【考察】 膵β細胞から分泌されるエクソソームは、脳および骨格筋特異的に移行することが明らかとなった。糖尿病モデルマウスでは、さらに脳への移行が増強され、糖尿病状態での膵β細胞から脳への求心性経路にエクソソームが関与している可能性が示唆された。

肝由来XORのNAFLD/NASHおよび動脈硬化症における病態生理学的意義

○西澤 均¹⁾、藤島 裕也²⁾、川知 祐介²⁾、
赤利 精悟³⁾、中村 敬志³⁾、長尾 博文¹⁾、
福田 士郎²⁾、星出 聡⁴⁾、菊尾 七臣⁴⁾、
下村伊一郎²⁾

1)大阪大学大学院医学系研究科 代謝血管学寄附講座、
2)大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学、
3)株式会社三和化学研究所 メディカルアフェアーズ、
4)自治医科大学 循環器内科学部門

【背景】尿酸生成抑制薬の標的であるキサンチン酸化還元酵素(XOR)はヒポキサンチン(HX)をキサンチン(Xan)及び尿酸へ変換する酵素であり、その代謝の過程で酸化ストレス(ROS)を産生する。本研究では血中XOR活性上昇と強く連関する病態及び動脈硬化における病態学的意義の解明を目的とした。

【方法・結果】血中XOR活性は、2型糖尿病および高度肥満症患者において肝逸脱酵素の変化と強く正相関し、食餌誘導性NAFLD/NASHモデルマウスで著明に上昇した。NASHマウスの血漿ではプリン異化代謝が顕著に亢進し、ヒトでもNAFLD症例において観察された。ヒト肝由来XORの添加により、ヒト血管内皮細胞では分泌されたHXが代謝されROS産生と単球接着因子VCAM-1の遺伝子発現の上昇を、ヒト平滑筋細胞では細胞増殖と脱分化をそれぞれ認めたが、XOR阻害薬topiroxostat(TPX)で両者とも抑制された。NASHマウスでは頸動脈結紮後の新生内膜増殖が亢進したが、TPX投与で有意に抑制された。高血圧症を合併する高尿酸血症患者にTPXを24週間投与したBEYOND-UA studyサブ解析において、ALT高値群ではALTが高くなるほどCAVI/baPWVは高く、TPX投与ではALT高値群特異的に低下した。

【結論】血中XOR活性はNAFLD/NASH病態において上昇し、血中でその代謝活性を発揮することで、血管内皮障害や新生内膜増殖に寄与することが示唆され、特にNAFLD/NASH症例では、XOR阻害薬による動脈硬化症の改善を期待できる可能性がある。

HBV に共感染した HIV 患者の HBV DNA で E164V 免疫逃避変異が見られた

○後原 綾子¹⁾、安達 英輔²⁾、有菌晃太郎²⁾、
高橋 和明¹⁾、大谷 天人³⁾、菅野 芳明³⁾、
齋藤 真¹⁾、古賀 道子¹⁾、四柳 宏^{1,3)}

1) 東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 感染症分野、

2) 東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻、

3) 東京大学医科学研究所 附属病院 感染免疫内科

HBV は DNA ウイルスであるが、複製の際 RNA を経るため、レトロウイルスと同様に逆転写酵素を持つ。HBV DNA の逆転写酵素をコードしている領域は変異が起こりやすく、抗 HBV 薬に対する耐性を獲得することが知られている。同様に、エピトープの small protein をコードする領域に変異が起こると、免疫逃避することが知られている。このため、HBV DNA のモニタリングは重要である。本研究は、当施設の HIV 患者における HBV の全ゲノムについて分子疫学的解析した結果について報告する。

ダイレクトシーケンスによって HBV の全ゲノム配列を決定し、系統解析したところ、HIV/HBV 共感染者の HBV の多くは genotype A2 だった。アミノ酸配列について網羅的に変異解析した結果、small protein 領域の 164 番目のアミノ酸が親水性アミノ酸のグルタミン酸から疎水性アミノ酸のバリンになるミスセンス変異が検出された (E164V)。一方で、この HBV DNA の逆転写酵素をコードする領域に変異はなく、E164V 以外は全て genotype A2 の reference 配列と一致した。

E164V は単独でも免疫逃避することが知られており、抗 HBV 薬投与中であっても HBV の再活性化の原因になる可能性がある。本研究結果は、HIV/HBV 共感染者では、逆転写酵素の変異だけでなく、small protein 領域の変異もモニタリングすべきであることを示唆している。

MAP キナーゼ経路間クロストークによる発癌制御機構の解明

○久保田裕二、川瀧紗英子、武川 陸寛
東京大学 医科学研究所 分子シグナル制御分野

ERK 経路、およびストレス応答 MAPK (p38/JNK) 経路は、真核生物の細胞内情報伝達を担う MAP キナーゼ経路 (MAPKKK-MAPKK-MAPK) である。ERK 経路 (Raf-MEK-ERK) は成長因子を受容した細胞で活性化され増殖を促進するが、その過剰な活性化は発癌の原因となる。一方、p38/JNK 経路は、紫外線や酸化ストレスといった環境ストレス暴露により活性化され、細胞周期停止やアポトーシスを導く。最近我々は、発癌プロモーター (TPA) による ERK の強力な活性化が、p38/JNK を長期的に活性化することを見出した。そこで、ERK-p38/JNK 経路間クロストークを駆動する分子機構、ならびに本システムの生理的、病理的意義の解明を試みた。

哺乳類細胞には十数種類の MAPKKK 分子が存在し、刺激の種類に応じて特定の分子が活性化してシグナルを伝達する。そこでまず、ERK シグナルにตอบสนองして p38/JNK 活性化を導く MAPKKK 分子の同定を試みた。各 MAPKKK 遺伝子をノックアウト (KO) した細胞株を樹立し、TPA で刺激したところ、特定の MAPKKK 分子を欠損した細胞では p38/JNK の活性化が著しく抑制されることを見出した。また、この MAPKKK 分子は ERK シグナルを強力に惹起する癌遺伝子 (Ras、MEK1) でも活性化され、p38/JNK を介して細胞死を誘導することが分かった。以上の解析から、本クロストーク機構は、過剰な増殖活性 (ERK シグナル) を p38/JNK シグナルに変換することで、癌化の可能性のある細胞を積極的かつ確実に排除するという、発癌抑制機構として機能することが示唆された。

発癌シグナルによって発現誘導される 4 回膜貫通タンパク質の解析

○梨本淳一郎、久保田裕二、武川 陸寛
 東京大学 医科学研究所 分子シグナル制御分野

MAPK 経路の一つである ERK 経路は、細胞増殖の制御と発癌および癌の病態形成に重要なシグナル伝達システムであることが知られている。実際に、多くの癌では ERK 経路の上流因子(受容体、Ras、Raf、MEK)に遺伝子変異が生じており、この経路を異常に活性化して発癌を誘発するが、その分子機構は十分に解明されていない。我々はこれまでに、癌由来の活性化型 MEK1 変異体を細胞に導入し、強力な ERK シグナルの下流で発現誘導される遺伝子をトランスクリプトーム解析により網羅的に探索してきた。その結果、分子機能や癌との関連が未知の遺伝子を複数同定することに成功している。今回我々は、これらの遺伝子のうち、特に 4 回膜貫通タンパク質分子 X に着目し、ERK 経路によって発現誘導される分子機構と癌の病態形成における役割を解明する目的で解析を行った。

まず、ERK の恒常的活性化が認められる各種癌細胞株を用いて解析を行ったところ、正常細胞株に比べて X の発現レベルが有意に高いことが分かった。さらに、X の発現は MEK 阻害剤処理により抑制されたことから、X は ERK の活性化に依存して発現誘導されることが確認された。次に、X の生理機能を解明するため、細胞内で X と相互作用する分子を、近接依存性ビオチン標識法および免疫沈降-質量分析法により網羅的に探索した結果、特定の接着分子が X と選択的に結合することを見出した。これまでに X の発現亢進に反比例して、癌細胞におけるこれら接着分子の発現量が有意に低下することを見出している。現在、X が癌細胞の運動能や浸潤能に与える影響について解析を進めているので併せて報告したい。

患者由来 iPS 細胞を用いた全身性強皮症性肺動脈性肺高血圧症の病態解明

○工藤 友喜、加藤 将、柴田 悠平、
 久田 諒、河野 通仁、藤枝雄一郎、
 アメンゲアル オルガ、渥美 達也
 北海道大学大学院医学研究院・医学院 免疫・代謝内科学教室

目的

全身性強皮症性肺動脈性肺高血圧症 (SSc-PAH) における血管内皮細胞 (EC) の機能的、分子生物学的異常を解明する。

方法

SSc-PAH 患者、健常者から iPS 細胞を樹立し EC を誘導した。EC 増殖能を BrdU assay、脈管形成能を Tube formation assay で評価し、RNA-seq にて発現変動遺伝子を同定した。そのうち病態への関与が想定される遺伝子を抽出し、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) で発現調節後、増殖能、脈管形成能ならびに内皮間葉転換 (EndoMT) に及ぼす影響を蛍光免疫染色で評価した。TGF- β または Endothelin-1 刺激による EndoMT 誘導 HUVEC の蛍光免疫染色で、選択した遺伝子がコードするタンパク質の発現変動を評価した。

結果

患者 EC で、細胞増殖能の亢進 (0.30 ± 0.01 (abs) vs 0.49 ± 0.05 (abs)、 $p < 0.05$)、脈管形成能の低下 (47.0 ± 1.3 (mm) vs 31.2 ± 2.0 (mm)、 $p < 0.01$) を認めた。RNA-seq で発現低下を認めた遺伝子のうち、TGF- β 受容体輸送やシグナル伝達に関与する Caveolin1 (CAV1) に着目した。CAV1 ノックダウン HUVEC は、患者 EC 同様に細胞増殖能が亢進し (0.70 ± 0.05 (abs) vs 0.46 ± 0.01 (abs)、 $p < 0.001$)、内皮間葉転換マーカーの α SMA、vimentin の発現亢進を認めた。さらに EndoMT 誘導 HUVEC でも、CAV1 の発現低下を認めた。

結論

CAV1 の、EndoMT を介した SSc-PAH の病態への関与が示唆された。

超難治性血液がんの糖代謝特性と分子制御に注目した新規治療法の可能性

○仲地佐和子¹⁾、岡本 士毅¹⁾、玉城 啓太¹⁾、
森近 一穂¹⁾、上間 次己¹⁾、玉城 敦子¹⁾、
本間健一郎¹⁾、福島 卓也²⁾、益崎 裕章¹⁾

1) 琉球大学 大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座、

2) 琉球大学 医学部保健学科 血液免疫検査学分野

ミトコンドリア機能不全に伴い、多くのがん細胞では糖代謝が電子伝達系から解糖系、ペントースリン酸回路にシフトする(ワールブルグ効果)。近年、糖尿病治療薬の sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害剤による固形がんの増殖抑制効果が相次いで報告されている。我々は代表的な超難治性血液がんである成人 T 細胞白血病(ATL)においても種々の SGLT2 阻害剤が腫瘍増殖抑制効果を発揮することを明らかにした(Nakachi S et al. Biomed Pharmacother 2022; 149: 112864)。患者由来 ATL 細胞及び ATL 細胞株(MT-1、MT-2)では SGLT2 mRNA 発現レベルが健常人血球細胞に比べて 10 倍以上に上昇していた。これらの細胞における SGLT2 プロモーター領域でのヌクレオソーム占有率は大きく低下し、プロモーター領域が 70% 解放されていることを見出した。SGLT2 阻害剤のルセオグリフロジンとトホグリフロジンを ATL 細胞及び ATL 細胞株に添加した結果、グルコース取り込みは 40% に抑制され、細胞内 ATP 濃度は 20% 減少し、NADPH 産生も 20% 程度抑制され、細胞周期が G0/G1 期に停滞していた。結果的に細胞増殖は SGLT2 阻害剤の用量依存性に抑制された ($p < 0.05$)。MT-2 に SGLT2 に対する siRNA の導入により SGLT2 阻害剤による細胞増殖効果は完全に消失した。SGLT2 阻害剤は細胞内エネルギー代謝経路の抑制を介する分子機序により超難治性血液がんの新たな治療ツールとして活用できる可能性が示唆された。

腸溶化蛋白の摂食抑制・抗肥満作用

○河田慶太郎¹⁾、喜多 俊文¹⁾、福田 士郎¹⁾、
福岡 啓太¹⁾、長尾 博文²⁾、小幡 佳也¹⁾、
藤島 裕也¹⁾、西澤 均²⁾、下村伊一郎¹⁾

1) 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学、

2) 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学 代謝血管学寄附講座

肥満外科手術後の摂食抑制効果の機序として、消化管の機械的伸展刺激と腸管ホルモンの分泌促進が提唱されている。私たちは未消化な栄養成分が小腸に流入し、神経(迷走神経)あるいは腸管ホルモンを介して摂食抑制に働くと考えた。しかし炭水化物や脂質の分解酵素阻害薬は臨床的にも用いられているが、それらの摂食抑制効果は限定的である。そこでタンパク質について検討した。

未消化のまま小腸に届けるため、タンパク質を内部に封入し腸溶化コーティングを施したカプセルを作製した。大豆タンパクを封入した腸溶化コーティングカプセルをマウスに投与した結果、投与後 1 時間の摂餌量が有意に減少(27%)した。エンドウタンパク、ホエイやカゼイン、ニワトリ筋組織由来タンパクでも同様の傾向を示した。さらに加熱処理により難溶化・高分子化したホエイタンパクを使用した場合、摂餌量が 1 時間で 40% 減少し、その効果は 8 時間まで維持された。高脂肪食負荷マウスへ腸溶化大豆タンパクを 1 日 1 回 2 週間投与すると、体重増加が有意に抑制され、また肝重量と肝中性脂肪量の有意な減少をみとめた。

腸溶化タンパクによる摂餌量減少の機序として、GLP-1 と迷走神経の関連を検討した。腸溶化タンパク投与により経口糖負荷後の末梢血中 GLP-1 濃度は変化しなかった。一方、カプサイシン投与により迷走神経を遮断すると、腸溶化タンパクによる摂餌量減少効果は消失した。従って、今回観察された摂餌量減少効果の一部は迷走神経の関与により説明できると考えられた。今後未消化タンパク質がどのように迷走神経を刺激するかについて検討していく予定である。

MEMO

MEMO

MEMO

第 59 回日本臨床分子医学会学術集会 協賛企業一覧

第 59 回日本臨床分子医学会学術集会の運営に対し、多くの企業よりご支援およびご協賛を賜りました。ここに深く御礼申し上げます。

第 59 回日本臨床分子医学会学術集会
会長 四柳 宏

アストラゼネカ株式会社

アッヴィ合同会社

MSD 株式会社

ギリアド・サイエンシズ株式会社

興和株式会社

塩野義製薬株式会社

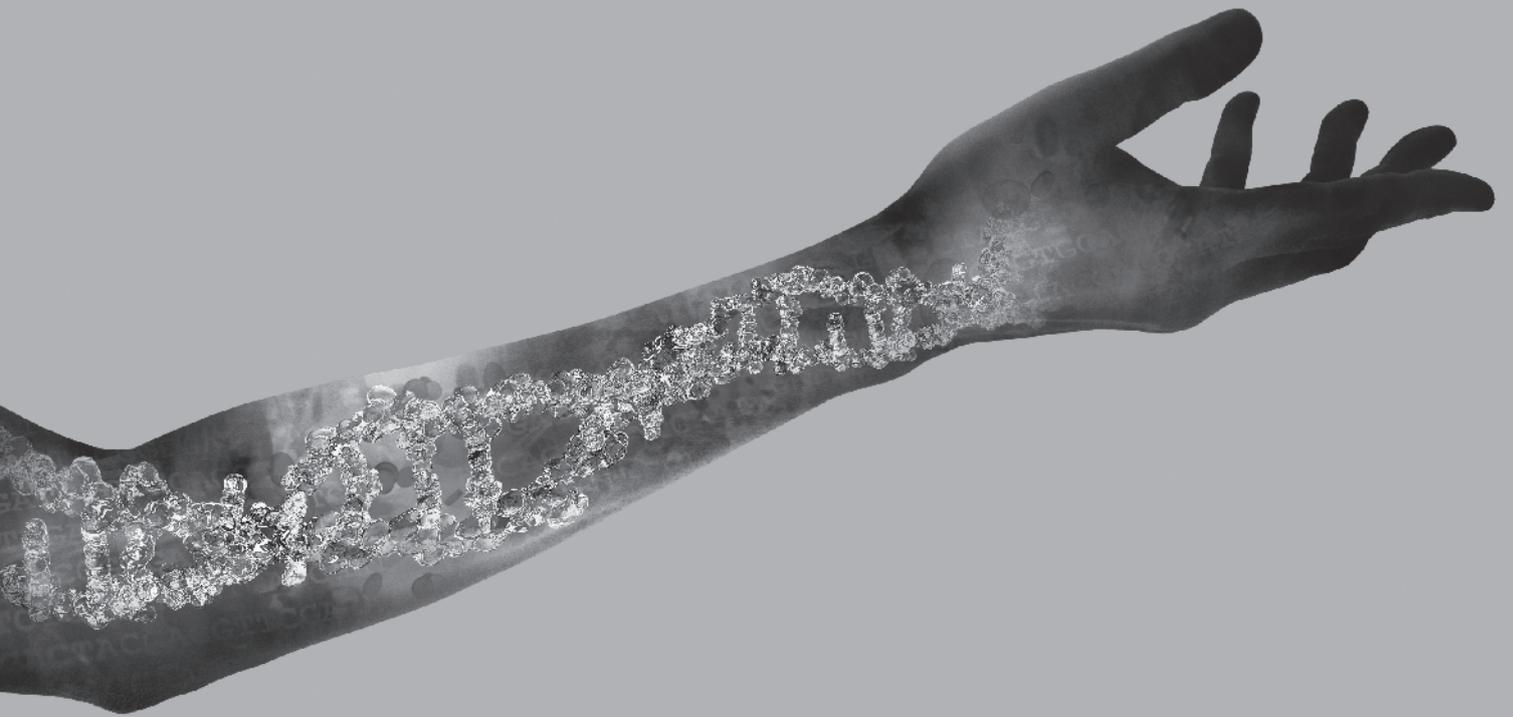
住友ファーマ株式会社

デンカ株式会社

ファイザー株式会社 メディカル・アフェアーズ部

(五十音順 令和 6 年 3 月 12 日現在)

What science can do



INVENTING FOR LIFE

人々の生命を救い
人生を健やかにするために、挑みつづける。

最先端の医薬品の創造。それは長く険しい道のりです。

懸命な研究開発の99%以上は実を結ばない現実。

でも、決してあきらめない。

あなたや、あなたの大切な人の「いのち」のために、

革新的な新薬とワクチンの発見、開発、提供を

私たちは続けていきます。



MSD製薬

INVENTING FOR LIFE

社会に役立つ優れた医薬品を提供し、
人々の健康創りに貢献します。



高脂血症治療剤

薬価基準収載

パルモディア[®]錠 0.1mg

PARMODIA[®] TABLETS 0.1mg (ペマフィブラート錠)

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

HMG-CoA 還元酵素阻害剤

薬価基準収載

HMG-CoA 還元酵素阻害剤

薬価基準収載

日本薬局方 ビタスタチンカルシウム錠

日本薬局方 ビタスタチンカルシウム口腔内崩壊錠

リバロ錠 1mg
2mg
4mg

リバロOD錠 1mg
2mg
4mg

リバロOD錠1mg(現在出荷停止中)

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

選択的SGLT2阻害剤 -2型糖尿病治療剤- 薬価基準収載

デベルザ[®]錠 20mg

DEBERZA。(トホグリフロジン水和物錠)

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

選択的DPP-4阻害剤 -2型糖尿病治療剤- 薬価基準収載

スイニー[®]錠 100mg

(アナグリプチン錠)

SUINY[®] 100

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

製造販売元 株式会社三和化学研究所

販売元(文献請求先及び問い合わせ先) 興和株式会社

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「禁忌を含む
注意事項等情報」等については電子添文を
ご参照ください。



製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)

興和株式会社

東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

2023年11月作成