

## 第678回北里医学会招待学術講演会

(H29.2.2)

### がんクリニカルシーケンスの臨床実装と ネットワーク構築

武藤 学 先生

(京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学・教授)

次世代シーケンサーの進歩により、多くの遺伝子を網羅的に解析するシーケンス技術は研究から臨床応用に大きく展開され、臨床検査としてのクリニカルシーケンスに基づく個別化医療 (Precision Oncology) の時代が訪れようとしている。

しかし、わが国では、その精度や品質の管理や臨床での実施体制は未整備であり、欧米に大きく遅れを取っている。このような状況を打破するため、われわれは、わが国ではじめて米国CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) 認証を受けたクリニカルシーケンス (OncoPrime™) を三井情報株式会社と構築し、平成27年4月より臨床導入した。OncoPrime™は、がん関連223遺伝子中に含まれる21,000以上のCOSMICに登録された遺伝子変異を網羅したクリニカルシーケンスで、標準治療がない原発不明癌や希少癌、標準治療不応の進行癌症例を対象としている。これまで100例以上の症例を経験し、actionable mutationは約90%以上に見つかった。実際に治療に結びついた症例は約30%であり、標準治療が無い症例などにおいても奏効例が出てきている。現在、クリニカルシーケンスによるPrecision Oncologyの臨床実装は、北海道大学、岡山大学、千葉大学でもOncoPrimeが導入され、東京医科歯科大学、佐賀大学でも導入手続き中である。一方、actionable mutationが見つかったも、適応外や国内未承認薬であったり、PSの低下などで治療に至らなかった症例もあり、クリニカルシーケンスの課題も浮き彫りになってきた。本講演会では、がん医療におけるクリニカルシーケンスの現状と将来展望について解説したい。

## 第679回北里医学会招待学術講演会

(H29.2.10)

### 消化管腫瘍に対する内視鏡低侵襲治療

矢作 直久 先生

(慶應義塾大学医学部腫瘍センター  
低侵襲療法研究開発部門・教授)

内視鏡治療は究極の低侵襲治療であるが、一昔前までは技術的な要因からごく限られた小さな粘膜内病変のみが対象であった。これは従来の内視鏡的粘膜切除術 (EMR) の技術的な制約から来るものであったが、狙った範囲を正確に切除できる内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) の登場により状況が大きく変わってきた。現在ではESDに習熟した術者であれば治療対象の大きさや占拠部位の制限がほぼなくなり、リンパ節転移のリスクさえなければとことん内視鏡治療を行う時代となりつつある。

内視鏡治療の最も普及した胃においては、10 cmを超える大型の病変や術後の吻合部をまたぐような病変も切除可能になった。また従来は適応外と考えられる病変に関しても、条件を満たせば腹腔鏡と内視鏡のコンビネーションによる全層切除と、センチネルリンパ節切除を組み合わせた低侵襲治療が先進医療として行われている。食道においては腫瘍表層の微細血管構造を観察することにより、腫瘍の深達度やリンパ節転移のリスクを推測できるようになったため、周在の大きな病変や静脈瘤上の病変などに対しても積極的にESDによる治療を行なっている。一方で、従来は危険であり行うべきではないと言われていた大腸においても、ESDはかなり普及し多くの施設で実施されるようになってきている。操作性が不良な症例や瘢痕の著しい症例では、治療の難易度や偶発症のリスクが著しく高くなってしまいが、バルーン付オーバーチューブや送水機能付きナイフの開発等によりかなりの症例に対処できるようになってきた。

しかし十二指腸においては、胃と同時にESDが包括的に保険適用となったものの現在でも様々な問題点がある。そもそも十二指腸においては十分な診断学は存在せず、肉眼所見や拡大内視鏡所見はもとより、生検組織診断ですら不確実と言わざるを得ない。また十二指腸は内視鏡の操作性が悪い上に壁が薄いため、内視鏡治療の難易度や偶発症のリスクが極めて高いのが現状である。そのため急速に十二指腸の内視鏡治療は敬遠されるようになり、経過観察のみで十分であるという意見もある。しかし、多くの症例を検討してみると病変サイズが大きくなるにつれて担癌率が上昇し、SM癌は少ないものの一旦SM浸潤を来すと極めてリンパ節

転移のリスクが高くなることが明らかになってきた。したがって十二指腸においてもきちんと内視鏡治療を行うべきと思われるが、前述の様に手技の難易度やリスクが極めて高いため、経験豊富なハイボリュームセンターに症例を集めて、十分な管理下に技量のある者のみがESDを行う様な体制が必要であろう。

本公演では治療困難例への対応を含めて、消化管腫瘍に対する最先端の低侵襲性内視鏡治療の現状につきお話をさせて頂きたい。

## 第680回北里医学会招待学術講演会

(H29.2.13)

### Wnt/PCP因子Vangl2のシナプスにおける役割

永岡 唯宏 先生

(自然科学研究機構生理学研究所・研究員)

Wnt/Planar Cell Polarity (Wnt/PCP) シグナル経路は、上皮細胞群がその組織平面内で一定方向を向いて並ぶ際の極性制御に重要である。我々はPCPに於いて核となる構成因子の一つであるVangl2が神経細胞にも発現し、特にシナプス後肥厚部に局在することを見出した。更に、Vangl2遺伝子変異マウスの海馬や、Vangl2をノックダウンした神経細胞では、スパイン密度の減少が観察された。そこで、Vangl2とシナプス接着分子との相互作用を解析したところ、Vangl2がN-カドヘリンと直接的に相互作用することが明らかになった。また、Vangl2/N-カドヘリン複合体が、Rab5と共局在したことから、初期エンドソームに存在することが示され、更にVangl2がN-カドヘリンのエンドサイトーシスを促進することを明らかにした。このように、Vangl2は樹状突起スパインの形成を制御することを示唆する。本発表では更に神経細胞の極性化に於けるWnt/PCPシグナルの関与についても議論したい。

### 第681回北里医学会招待学術講演会

(H29.2.23)

Novel signaling pathways and therapeutic targets in polycystic kidney disease

Michael J. Caplan 先生

(Professor, Department of Cellular and Molecular Physiology, Yale University School of Medicine, New Haven, USA)

常染色体優性-多発性嚢胞腎 (ADPKD) の病態は、進行性に貯留する巨大嚢胞形成である。また、集合管細胞 (管腔膜) に存在するCilia (線毛) の役割も注目すべきである。最近、バソプレシンV2受容体 (V2R) 阻害薬の投与が、細胞内cAMPシグナル軸を抑制し、嚢胞の巨大化を予防することが分かって来た。われわれは、V2R阻害薬の細胞内機序を解明する事で、PKD患者のQOL改善に貢献して来た。嚢胞形成における管腔膜Ciliaの細胞内シグナルは依然不明である。

### 第682回北里医学会招待学術講演会

(H29.2.23)

Roles of oxalate transporters in health and disease

Peter S. Aronson 先生

(Professor, Internal Medicine, and Cellular and Molecular Physiology, Yale University School of Medicine, New Haven, USA)

細胞外液量調節におけるCl<sup>-</sup>の役割は、近年ますます重要になって来ている。尿細管における上皮性Cl<sup>-</sup>輸送経路の中で、近位尿細管の経細胞性輸送におけるOxalate輸送体 (Cl<sup>-</sup>/anion交換輸送体: SLC26A6) の役割は、特に重要である。Slc26a6 KOマウスでは、消化管における分泌が行われなくなり、血中Oxalateが上昇する。血中Oxalate誘発腎障害 (炎症) は、最近 "Inflammasome" と定義され注目を集めている。我々の研究は、血中Oxalate濃度を低下させる方策を見だし、CKD患者における腎障害の進行を抑制させることを目的とする。

### 第683回北里医学会招待学術講演会

(H29.2.23)

Pathophysiology of axial flow in renal proximal tubules: studying flow-activated tubule transport in PKD animal models

Tong Wang 先生

(Professor, Department of Cellular and Molecular Physiology, Yale University School of Medicine, New Haven, USA)

腎近位尿細管における「Flow依存性溶液再吸収機構」は、糸球体尿細管バランス (GTB) 実現のための基本機構である。さらに、血中のAngIIやドーパミン濃度は、GTB系を制御する調節機序として重要で、Flow依存性の管腔膜NHE3活性を修飾する。一方、細胞外液の[Ca<sup>2+</sup>]上昇は、Flow依存性溶液再吸収に影響しなかったが、細胞内[Ca<sup>2+</sup>]の上昇はIP3受容体を介して大いに寄与した。Pkd1 KOと違いPkd2 KOマウスは、濾液のFlow効果が消失した。これらの結果は、腎嚢胞形成において未知の機序が関与する事を示唆する。

### 第684回北里医学会招待学術講演会

(H29.2.23)

Genetic mechanisms of polycystic diseases of the kidney and liver

Stefan Somlo 先生

(C. N. H. Long Professor of Medicine (Nephrology) and Professor of Genetics, Yale University School of Medicine, New Haven, USA)

多発性嚢胞腎 (PKD) を引き起こす責任遺伝子 (Pkd1, Pkd2) が同定されて20年以上経過した。我々の研究室では、上皮細胞 (管腔膜) のciliaの本来的役割と機能異常による嚢胞形成等、PKDの病態生理学的機序を明らかにする事で新規の治療薬 (V2R阻害薬) の開発と適応の拡大に貢献して来た。主に肝臓と腎臓で形成される嚢胞は進行的で、致命的な機能低下を来すまで数十年の猶予がある。我々は、特定される患者家系の未発症患者の遺伝子変異を同定し、PKD発症前に的確な治療を施す事で腎・肝機能の低下を防ぐ (遅らす) 手だての開発を急いでいる。

第686回北里医学会招待学術講演会

(H29.2.24)

ヘア アンチエイジング～大学研究室と企業との  
連携をめざして

倉田 荘太郎 先生

(別府ガーデンヒルクリニック・くらた医院)

古来より不老不死や永遠の美貌を追い求め、人類は多大なる労力と金銭を費やしてきた。昨今ではアンチエイジングという言葉が一人歩きし、若者は流行の美しさを求め、シニアは若返りを追求する。一方、見た目の若返りによって、精神的にもはつらつとした人生を謳歌する意欲がわき、高齢者においても健康へ好影響を与えると考えられているのも事実である。

さて、毛髪の老化は白髪、薄毛、そして短期的老化としてのダメージヘアがある。男性型脱毛症の病態の詳細については他講に譲るが、これらの変化の病態を解説し、改善の可能性を探りたい。白髪と老化による薄毛については最近17型コラーゲンとの関連が指摘されている。これらの病態解明は治療薬の開発に繋がるが、大学での研究のみでは実現に時間がかかる懸念がある。そこで近年とみに活発化する大学やその他の研究施設と企業との共同研究、連携のあり方と可能性についても言及したい。

第687回北里医学会招待学術講演会

(H29.2.24)

頭髪は蘇るのか？—男性型脱毛症の発症メカニズム—

板見 智 先生

(大阪大学大学院医学系研究科

皮膚・毛髪再生医学寄附講座・教授)

加齢に伴う老人性脱毛は大なり小なり誰でも経験することになるが、男性型脱毛症は遺伝的素因を有する人に特定のパターンをとって思春期以後に発症する生涯進行性の脱毛症である。女性においても更年期頃より男性型脱毛症(女性型脱毛症)が認められるようになる。その発症には遺伝的素因とともに男性ホルモンが関わる。近年、男性型脱毛症の発症メカニズムや、毛包を構成する細胞の遺伝子発現解析結果に基づいた治療選択肢が登場している。毛包を構成する毛乳頭細胞に男性ホルモンが作用すると毛母細胞の増殖を抑制する分子が誘導される。現在治療としてはミノキシジル外用とフィナステリド内服が主流であるが、特定の波長のLED照射も有効である。外科的治療法としては自身の毛包を移植する毛包単移植が行われる。さらに進行した症例を対象として自身の毛包細胞を培養し移植する再生医療の臨床試験も進行中である。

第688回北里医学会招待学術講演会

(H29.3.27)

救急医療において診療に難渋する事例に関する  
法的解釈について

今戸 智恵 先生  
(奥野総合法律事務所・弁護士)

救急医は、自殺企図での診療拒否や宗教上の理由による輸血拒否などで対応に悩むことが多いと言う。致死量の農薬を服用したが治療を拒否する場合、薬物で眠らせてでも治療を行うべきなのか、本人の意思を尊重し帰宅させればよいのか。日本中毒学会のガイドラインでは、自殺企図者は一過性の心神喪失とみなし承諾が得られなくても治療を緊急退避的に行うべきであるとされている。また、宗教上の理由での輸血拒否では、判例において小児の交通事故で両親が輸血を拒否し死亡した事例では、両親・担当医師ともに法的責任はないとされ、腫瘍摘出手術で同意のないまま輸血を行った事例では、医師は輸血を強行することを説明しなく患者の意思決定をする権利を奪い人格権を侵害したと輸血拒否の正当性が認められている。診療拒否の患者に対しても生命の危険が現実には及んでいるときには、粘り強い説得が必須であり、医療における患者の自己決定権の承認というインフォームド・コンセントの概念の理解と運用が救急医療においても重要である。

第690回北里医学会招待学術講演会

(H29.3.3)

薬物依存臨床における司法的問題への対応

松本 俊彦 先生  
(国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター  
精神保健研究所薬物依存研究部・部長)

薬物依存臨床において援助職は、慢性疾患とも言える薬物依存のある患者が、薬物以外の対処行動を習得し、回復を目指すことのできるよう援助する必要がある。そうした中で、違法薬物の使用を確認した時に、援助職はどのように対応することが求められるだろうか。違法行為であり通報すれば良いという意見を強調する声も聞かれることがあるが、使用された薬物によって通報は義務付けられていないこともある。さらに通報することは回復への道のりを遠ざけることもある。私たちは薬物依存臨床における司法的問題への理解を深め、薬物依存のある患者の回復を後押しすることのできる知識を習得する必要がある。

第691回北里医学会招待学術講演会

(H29.3.30)

食道癌化学放射線療法後遺残再発病変に対する  
光線力学療法の開発

矢野 友規 先生

(国立がん研究センター東病院消化管内視鏡科・科長)

光線力学療法(PDT)は、腫瘍親和性光感受性物質と特異的な波長のレーザー光との光化学反応を利用した強力な局所治療である。我々は、PDTを2000年代初頭に問題になっていた食道癌化学放射線療法後の局所遺残再発病変に対するサルベージ治療に応用し、その有効性を報告した。一方で、既存のPDTは、長い遮光期間にも関わらず日光過敏症が高頻度だったり、レーザー機器の製造販売中止される問題点があった。肺癌ですでに承認されていたレザフィリンは、遮光期間が短く、日光過敏症も少ない薬剤で、レーザーも小型軽量化された。我々は、遺残再発食道癌に対するサルベージ治療として導入したいと考え、動物実験、第I相試験、前期第II相試験を経て、全国7施設で医師主導治験が実施された。本治験は、期待以上の有効性と安全性が確認でき、その良好な結果を受けて、薬事承認及び保険適応が得られた。現在は、安全で確実なサルベージPDTの普及啓蒙を目的として本学会主導の講習会を実施している。講演では、開発の歴史や治療成績、実臨床について概説する。

第692回北里医学会招待学術講演会

(H29.4.20)

食道扁平上皮細胞の発がんと進展に関する遺伝子異常

大橋 真也 先生

(京都大学大学院医学研究科  
腫瘍薬物治療学講座・助教)

食道扁平上皮癌は、飲酒や喫煙などに含まれる有害な化学発がん物質の摂取が原因で発症し、特に世界では東アジアに好発する。飲酒と喫煙は食道発がんの最も重要な環境因子であるが、近年はそれに加え、これらの有害物質に対する代謝酵素の遺伝子多型が食道発がんに関与することが明らかとなっている。すなわち、有害な化学発がん物質に対する解毒作用の低下した体質のヒトがこれらの摂取を続けることにより、食道上皮に様々な遺伝子異常が生じ、発癌にいたるリスクが高まると考えられる。本講演では、食道上皮細胞における分化・増殖の制御機構、さらにEGFRやp53変異といった遺伝子異常が食道上皮細胞の形質転換に及ぼす影響について、これまで明らかにした基礎研究内容を紹介し、食道発がんと病態進展のメカニズムについて解説する。

## 第693回北里医学会招待学術講演会

(H29.4.28)

Introduction to Hawaii medical education program  
(HMEP) and global medical education in 2017

町 淳二 先生

(ハワイ大学医学部外科学・国際医療医学・教授)

町教授が所属するハワイ大学医学部では、「医学知識・患者ケア・能動的学習と改善・対人コミュニケーション・プロフェッショナリズム・地域社会に根ざした診療」の6つを4年間の医学教育のゴールと定め、これにさらに心身健康維持を加えています。標準的な米国医学教育を実施していますので、ECFMGのRequirementである日本の国際認証の内容と一致します。町先生は国際医学医療オフィス (Office of Global Health/Medicine) にも属されていますが、OGHMではこのハワイ (大学) 医学教育プログラム (Hawaii medical education program: HMEP) を米国式医学教育のロールモデルとして、大学の垣根を越えて日本全体に浸透させるというミッションを推進し、日本の医学教育の国際標準化に資することを目標としています。また、逆に日本の医学教育の利点や優れた面を海外に発信し、日米さらにはアジア諸国にも交流を拡げ、若者に「夢」をもたらし、その先には国際的な「より良い医療提供」というゴールが常に存在しています。

今回はすでに動き始めているHMEPの理念やビジョン、実際の活動内容 (HMEPのカリキュラム) についてお話し頂き、その活動の一環としてすでに東海大学などで行われているopen cross classについてもご説明下さることになっております。

大学医学部としてもHMEPを理解する必要がありますので、教員・教育系事務職員の皆様は是非ご参加下さい。そして、最終的にはHMEPの参加主役となるべき医学生の皆さん、特にopen cross class (毎週土曜日に課外活動として開催されています) に興味のある学生さん (特に対象となっているM1・M2)、2019年から東京近辺で開始するハワイ大学式のclerkship臨床実習に興味のある方々、海外選択実習に参加予定のM5、USMLE受験希望者には有意義な情報を提供いただけます。