



# 貝原守一医学振興財団会報

第24号

(2020年)



KAIBARA MORIKAZU MEDICAL SCIENCE PROMOTION FOUNDATION

# 貝原守一医学振興財団

## 会報 第24号

### 目 次

- 巻頭言 ..... P 1  
「科学実験と研究」  
天児 和暢（財団理事 九州大学名誉教授）
- 令和元年度 研究助成金贈呈式記念写真..... P 2
- 令和元年度 研究助成金贈呈式の挨拶..... P 3  
理事長 佐伯 清美
- 令和元年度研究助成候補者の選考について ..... P 4  
選考委員・天児 和暢（財団理事 九州大学名誉教授）  
選考委員・仁保 喜之（九州大学名誉教授）  
選考委員・斉藤 喬雄（福岡大学名誉教授）
- 令和元年度助成金贈呈者一覧 ..... P 8
- 令和元年度受賞者の論文抄録 ..... P 9  
菊地 一史氏（九州大学病院 放射線科 助教）  
喜多 知氏（福岡大学 医学部 薬理学 助教）  
山内 拓司氏（九州大学病院 遺伝子・細胞療法部 助教）  
高森 信吉氏（九州がんセンター 呼吸器腫瘍科 医員）  
馬越 洋宣氏（九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科 特任助教）
- 貝原守一賞受賞者 ..... P 14  
石丸 海氏
- 宮崎一郎賞受賞者 ..... P 15  
太田 伸生氏
- 財団の令和元年度行事 ..... P 17
- 貝原守一遺稿集「貝原益軒養生訓・貝原守一校註」 ..... P 19

## ～ 巻頭言 ～

### 「科学実験と研究」



財団理事 九州大学名誉教授 天児 和暢

八十年を越えた自分の人生を振り返ってみると、生活環境の変化の大きさに驚いてしまう。私が小学生の頃、ご飯を釜で炊くこと、薪で風呂を焚くことは男の子の仕事だった。電話を設置したら隣人が借りにくるし、その人は自分の名刺にその番号を乗せていたこともあった。自動車通勤しているのは市長か県知事だけだった。米国進駐軍兵士は、まだ家族共に日本で生活していたが、その生活用品はアメリカから持ち込んだもので格段に進歩していた。電気洗濯機、電気冷蔵庫等、日本人の垂涎の的だった。彼らが帰国する時、それらの器具を売りに出していくので、その様な店が集まったのが、アメリカン横町と呼ばれ、今の上野のアメ横だ。しかし、この様な時期は短かった、すぐに日本のメーカーが優れた電気製品を作るようになり、日本の科学技術の回復を感じさせた。

科学の進歩発展を支えているのが、基礎研究の進展であろう。研究には明瞭な目的が設定されており、その目的を目指して様々な実験が計画され実施される。実験は研究を支える基本であり、様々な技術や装置を活用し未知の問題に答えをだしていき、その総合的な解答が研究の成果となる。一般の方々には、研究成果は理解できても、それを支える個々の実験の意味を理解するのは、難しいかもしれない。一般の人に今行っている実験の話をして、何故そんなことしているの、等の返事が返って来こともある。でも、その時には理解出来なくても、数年後には理解してくれた事も良くあった。実験は、如何なる批判を受けようが、その研究者が信じる道を突き進むべきである。この意思が無ければ最先端の科学は進展しない。



令和2年2月22日（於：ソラリア西鉄ホテル福岡・ルミナス）

## 令和元年度 貝原守一医学振興財団研究助成金贈呈式

## 令和元年度貝原守一医学振興財団研究助成金贈呈式の挨拶

---



一般財団法人貝原守一医学振興財団 理事長 佐伯 清美

本日、令和元年度貝原守一医学振興財団研究助成金贈呈式に、皆様には公私ご多忙のなかを御出席いただき、式を開催出来ますことは誠に有難く、篤くお礼を申し上げます。

今回、厳しい審査を経て、選ばれました受賞者の皆様、受賞誠におめでとうございます。心よりお喜び申し上げます。

本財団は、先の太平洋戦争で年若くして戦死されました、細菌学者、貝原守一先生を記念し、年若い医学の研究者に研究助成金を授与し、医学の進歩に貢献する目的で、平成3年に設立されています。

研究助成金授与は平成4年に始められ、本日の受賞者で114名の方が受賞されています。この多数の研究者の優れた研究の成果が、日本の医学は勿論、世界の医学の進歩発展に貢献していることを確信いたしております。

本日、研究助成を受けられる皆様、助成金を活用していただき、優れた研究成果を上げられることを期待いたしております。

今回も、厳正公平な審査をしていただき、受賞者を決めていただきました選考委員の先生方に篤くお礼を申し上げます。

毎年、滞りなく研究助成金授与が出来ますことは、財団役職皆様の力強いご助力、ご協力のお陰であり、心よりお礼申し上げます。

また、毎年研究論文を提出して下さいます各大学を始め医学研究施設の皆様にもお礼申し上げ、今後も一層のご協力をお願い申し上げます。

最後に、本日受賞者の皆様に重ねてお喜びを申し上げ挨拶といたします。

## 令和元年度研究費助成審査会報告

---

選考委員・財団理事・九州大学名誉教授 天児 和暢



2019（令和元年）年度の論文審査会は、2020年1月25日（土）午後4時から西鉄グランドホテルで開催された。審査は、佐伯理事長出席の下に天児、仁保、斉藤の三名の審査員で行われた。今年度の申請者数は、九大医学部9名、同歯学部2名、福岡大医学部6名、九州がんセンター1名の計18名で、例年7～9校からの申請があるが、今回は4校であった。

審議会冒頭で各審査員から申請者の審査結果をA、B、Cでの評価で報告して頂き、その結果を参考にして、更に審議を続けるのだが、今回は審査員全員が同じ5名の方をA級として評価する、と言う結果となったので、更に多くの議論をすることなく、1時間程の審査で選考が終了した。以下に受賞者とその研究を紹介する。記載順は申請書受理の順で、成績順ではない。選考では順位は付けていません。申請課題は「」内に記載しています。

### 菊地 一史氏 39歳 九州大学病院 放射線科 助教

研究課題 「小児脳腫瘍のAIを用いた multiparametric 解析による precision diagnosis の確立」

小児脳腫瘍は成人の脳腫瘍とは異なり悪性化の率が高く、また発育期の脳に重大な影響を与える。それ故、脳腫瘍の診断と治療法の選択は慎重、正確に行わなければならない。本研究は、小児脳腫瘍診断に従来の様な脳に影響を与える造影剤や放射能を利用した方法は使わずに、MRI 画像や分子イメージング法等の最新の術前画像診断技術の応用を目指し、その高度な技術開発を行うものである。

### 喜多 知氏 34歳 福岡大学 医学部 薬理学 助教

研究課題 「NCX1 分子複合体による褐色脂肪熱産生機構の解明」

脂肪細胞の中には褐色脂肪細胞と称されている細胞が存在する。この細胞には、必要に応じて、脂肪を分解し熱を発生し、低温状態に備える機能がある。申請者は、その機構の詳細を解明する研究を行い、その結果を活用し、脂肪細胞の減少や、肥満の防止等の治療薬の開発等を目指す。

**山内 拓司氏 39歳 九州大学病院 遺伝子・細胞治療部 助教**

研究課題 「薬剤併用 CRISPR スクリーニング法による新規AML治療法の開発」

AML患者(AML=acute myelogenous leukemia)の新たな治療法の開発に遺伝子解析が用いられてきたが未だ予後改善に結びつく結果は得られていない。創薬の新しい考えとして単一の遺伝子欠損では細胞死を示せないが、複数の遺伝子欠損が共存すると致死性となるという考えがある。本研究では、より進歩した遺伝子解析技術の CRISPR/Cas9 法を活用し、AML細胞死を誘導する遺伝子群や薬剤耐性を示す遺伝子群から、複数の遺伝子を取り出し、AMLの遺伝子治療への応用を試みる。

**高森 信吉氏 31歳 九州がんセンター 呼吸器腫瘍科 医員**

研究課題 「進展型小細胞肺癌患者におけるマイオカインの免疫チェックポイント阻害剤の治療効果に対する生物学的影響の解明」

進展型小細胞肺癌では薬物療法と共に、近年は免疫チェックポイント阻害剤も治療に使われるようになった。この治療法の検証から、骨格筋量の減少が治療に影響を与えている事が報告されている。近年骨格筋は内分泌臓器の一つとして認識されており、その中でも骨格筋由来のサイトカインであるマイオカインが注目されており、このマイオカインが、がんの治療効果にどのように影響しているのかを解明する必要がある。これが明らかになれば、免疫チェックポイント治療にマイオカイン併用などの新たな治療法の開発が可能となる。

**馬越 洋宣氏 36歳 九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科 特任助教**

研究課題 「代謝特性に着目したアルドステロン産生腺腫の病態解明と医学応用」

アルドステロン産生腺腫 (APA)は高血圧を伴う副腎腫瘍で、従来はアルドステロンのみを産生する腫瘍と考えられてきたが、近年の解析では様々な代謝特性があることが示されてきた。またこの病気には骨粗鬆症や椎体骨折などの合併症が増加している。この研究では APA の代謝産物を各種分析方法で解析しその多様性を明らかにし、APA を新たに分類し、新たな診断法の確立を目指す。



## 令和元年度助成論文選考について

---



選考委員・九州大学名誉教授 仁保 喜之

貝原守一医学振興財団の今年度（令和元年度）の研究助成には、県内の研究機関から合計18件の研究課題の申請が寄せられた。うち17件は大学から、あとの1件が九州がんセンターからの応募であった。今年度は一般病院の勤務医からの応募がなかった。

因みに過去の応募数は平成29年度18件、平成28年度15件、平成27年度16件であった。本年度18件の申請課題の研究内容はいずれも優れていた。今年度の応募総数18件は前年度、前々年度に比べて増加した。いずれも優れた研究内容であり、選考は難渋したといっても過言ではない。

天児和暢九州大学名誉教授、斉藤喬雄福岡大学名誉教授、及び筆者仁保喜之の三人が審査に当たった。この数年間続いて同じメンバーである。選考の約2ヶ月前に18名分の大量の応募書類が宅急便で送られて来て、審査委員は年末年始の大部分の時間を難しい選考に割いた。

応募申請研究の内容は、筆者の専門領域（内科学）から離れているものが多く存在し、多岐に渡っている。選考と同時に大いに勉強せざるを得なかった。厳しい勉強の機会を与えられたことは筆者にとって有難い事だった。

選考委員会は令和2年1月25日（土曜日）西鉄グランドホテル（福岡市天神）にて開催された。3人の審査委員が各意見を提出し、約1時間半を費やしてお互いに忌憚なく検討した結果、次の5人を選出することに最終決着した。申請受理順に記載する。

『小児脳腫瘍のAIを用いた multiparametric 解析による precision diagnosis の確立』という課題を提出した菊地一史氏（九州大学病院放射線科助教）、『NCX1 分子複合体による褐色脂肪熱産生機構の解明』というテーマを提出した喜多知氏（福岡大学医学部薬理学助教）、『薬剤併用 CRISPR スクリーニング法による新規AML治療法の開発』という研究を計画した山内拓司氏（九州大学病院遺伝子・細胞療法部助教）、『進展型小細胞肺癌患者におけるマイオカインの免疫チェックポイント阻害剤の治療効果に対する生物学的影響の解明』という研究テーマを提案した高森信吉氏（九州がんセンター呼吸器腫瘍科医員）、『代謝特性に着目したアルドステロン産生腺腫の病態解明と医学応用』というテーマを提出した馬越洋宣氏（九州大学病院内分泌代謝・糖尿病内科特任助教）の5人である。

以上、5人の受賞者の研究案はいずれも計画は充実していて、実行法も詳細かつ充実しているのみならず、各々過去の研究業績も秀でているので、今後益々の研究発展が期待される。5名の方々は、この受賞を機に基礎研究の進化や医療実践の更なる充実を目指して、一層の努力を継続されるよう強く願って本文の結びとしたい。



## 令和元年度助成論文選考について

---



選考委員・福岡大学名誉教授 齊藤 喬雄

今年度の応募件数は昨年よりやや少ないものの、ほとんどが甲乙付けがたい優秀な申請内容で、採択論文を絞り込むのは至難の業のように思われました。実際、私自身は応募18件のうち採択に値するAランクの評価を9件に付けて選考委員会に臨みました。しかし、選考委員3名が一致してAランクを付けた論文は5件でしたので、佐伯理事長からの御裁可をいただき、この5件を円滑に採択することができました。

個々の採択研究について簡単に記します。九州大学放射線科の菊地一史氏の研究は、小児脳腫瘍に対してAIを用い診断を正確に行う斬新的なものであり、今後の発展が大いに期待されます。

福岡大学薬理学の喜多知氏の研究は肥満の原因になる白色細胞とそれを抑制する褐色細胞の交換輸送体に関する基礎的な研究です。一般的に脂肪は体に悪いというイメージがありますが、機能の異なる脂肪細胞の相互作用は体内の代謝活性に重要です。この研究はそのことを示し、臨床にも応用できる可能性が考えられます。

九州大学遺伝子・細胞療法部の山内拓司氏の研究は、遺伝子改変技術を利用して急性白血病の細胞死を誘導する遺伝子を見出し、治療に結びつけようとする研究です。急性白血病の予後改善に関わる画期的な試みとして高く評価されます。

九州がんセンターの高森信吉氏の研究は、マイオカインという筋肉から産生されるある種の万能物質の、肺癌に対する効果を検討する研究です。マイオカインという魅力的な物質への着目に強い興味を感じます。

九州大学内分泌代謝・糖尿病内科の馬越洋宣氏の研究は、二次性高血圧の原因として最も多いとされるアルドステロン産生腫瘍の診断法に関する優れた研究です。内分泌学の研究は目立たちにくいのですが、学問的には極めて重要です。その意味で、私自身この研究の採択を強く希望しましたが、他の選考委員の方々も同じお考えで大変嬉しく思いました。

今回採択された研究は、悪性腫瘍に関するものが多くなりましたが、現在の医療における重要度を考慮すれば、やむを得ないかと思えます。ただ、そのなかでも、採択論文はさまざまな分野から選ばれております。各申請者は、若いにもかかわらず、すでに大変優れた業績を上げておられますが、今後一層研究に邁進されることを、強く希望いたします。

今回は本当にレベルの高い研究の競合となりました。採択されなかった申請者の方々も、次年度以降再挑戦されることを期待し、選考の言葉と致します。

## 令和元年度 研究助成金授与者

(順不同・敬称略)

授与者名	所属機関・職名	研究内容
菊地 一史 (キクチ カズフミ)	九州大学病院 放射線科 助教	小児脳腫瘍の AI を用いた <b>multiparametric</b> 解析による <b>precision diagnosis</b> の確立
喜多 知 (キタ トモ)	福岡大学 医学部 薬理学 助教	NCX1 分子複合体による褐色脂肪 熱産生機構の解明
山内 拓司 (ヤマウチ タクジ)	九州大学病院 遺伝子・細胞療法部 助教	薬剤併用 <b>CRISPR</b> スクリーニング 法による新規 <b>AML</b> 治療法の開発
高森 信吉 (タカモリ シンキチ)	九州がんセンター 呼吸器腫瘍科 医員	進展型小細胞肺癌患者における マイオカインの免疫チェックポイント 阻害剤の治療効果に対する 生物学的影響の解明
馬越 洋宜 (ウマコシ ヒロノブ)	九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科 特任助教	代謝特性に着目したアルドステロン 産生腺腫の病態解明と医学応用

※令和2年度の募集について

研究助成論文募集は6月中旬に各大学及び関係機関宛てに応募要項、申請申込書をお送りしております。また、当財団のホームページより、応募資料をダウンロードできますのでご活用ください。

[祝賀会の模様]



小児脳腫瘍の AI を用いた multiparametric 解析による  
precision diagnosis の確立



九州大学病院 放射線科  
助教 菊地 一史

我が国において小児脳腫瘍はまれではあるが、小児がんの全体としてみると、その約 20% を占め、白血病の次に多い腫瘍である。小児脳腫瘍は成人脳腫瘍とは腫瘍の種類や頻度が大きく異なり、小児にのみ発生する特徴的な脳腫瘍も存在する。近年改定された World Health Organization (WHO) 分類でも分子遺伝子学的に成人脳腫瘍とは、遺伝子異常が異なることが判明している。成人脳腫瘍では悪性腫瘍はおよそ 1/3 であるが、小児脳腫瘍では 2/3 は悪性腫瘍で、髄膜腫や神経鞘腫などの良性腫瘍が少ない。さらには小児期の脳腫瘍は、発育期の脳に重大な影響を与える。また、治療による影響も、小児期の脳が発育過程にあるため成人と比較し、より大きく出る傾向にある。従って、小児脳腫瘍の治療選択には生命予後のみならず、機能的予後のために、より慎重さと正確さが求められる。しかしながら、術前診断は専門医でも熟練を要し容易ではない。

今日、小児脳腫瘍の画像診断のゴールドスタンダードは MRI であり、種々の手法が提案されている。例えば、拡散強調画像を用いた細胞密度の推定、Arterial Spin Labeling (ASL) 法を用いた脳腫瘍血液量の計測、Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) 法を用いた脳腫瘍蛋白量の推定などが挙がる。これらの手法はいずれも造影剤を用いることなく施行できるため、子供の造影剤注射が不要となり、小児患者に優しい手法である。各種撮像法を用いて多角的に解析することで、脳腫瘍が病理組織学的にどのような分類に属するのか、またどのような遺伝子異常が存在するのか、画像から精密診断したいというのが研究動機である。

本研究の目的は、各種撮像法から得られるパラメータの解析 (multiparametric 解析) およびその最適化に AI を用いて、小児脳腫瘍のより正確な診断法 (precision diagnosis) の確立を目指し、小児脳腫瘍患者の治療や予後に寄与することである。

## NCX1分子複合体による褐色脂肪熱産生機構の解明



福岡大学 医学部 薬理学  
助教 喜多 知

肥満は、生活習慣病の発症に大きく影響することが知られており、早急な対策が社会的に求められている。脂肪細胞にはエネルギーを貯蓄し、肥満の原因となる白色脂肪細胞と、エネルギーを消費して熱産生する褐色脂肪細胞が存在する。寒い環境下では、体温が下がりすぎないように、交感神経活動が亢進し、褐色脂肪細胞のミトコンドリア脱共役タンパク質である UCP1 の発現増加・活性化により、熱産生が起こる。また最近では、UCP1 を発現し、熱産生能を有する白色脂肪細胞（ベージュ細胞）の存在も報告され、熱産生と肥満との関係性に注目が集まっている。

近年、褐色脂肪細胞に発現する TRPV2 チャンネル（非選択的陽イオン透過性チャンネル）を介した  $\text{Ca}^{2+}$  動員が、UCP1 発現を増加させ熱産生を誘導し、肥満を抑制することが報告されたが、この  $\text{Ca}^{2+}$  動員の分子機序についてはさらに詳細な解析が必要である。 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換輸送体（NCX）は、細胞膜を介する  $\text{Na}^+$  濃度勾配に従って  $\text{Ca}^{2+}$  を両方向性に輸送する細胞膜イオン輸送体である。NCX は、特に心筋・平滑筋組織に高発現し、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  ホメオスタシスや  $\text{Ca}^{2+}$  シグナル形成に寄与すると考えられている。最近、我々はこの 1 型 NCX（NCX1）が褐色脂肪細胞に発現していることを見出した。しかしながら、褐色脂肪細胞における NCX1 の機能的役割については未だ不明である。

本研究では、全身性 NCX1 ヘテロ欠損マウスに加え、新たに作成した脂肪細胞特異的 NCX1 欠損マウスを用いて、褐色脂肪熱産生機序における NCX1 の役割を解明することを目的とする。同時に、NCX1 が TRPV2 と分子複合体を形成し機能連関することで細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  動員を制御している可能性についても検討する。本研究により、褐色脂肪熱産生機序に加えて、メタボリックシンドローム治療や肥満改善の新たな創薬標的としての NCX1 の重要性を明らかにしたい。

## 薬剤併用 CRISPR スクリーニング法による新規 AML 治療法の開発



九州大学病院 遺伝子・細胞療法部  
助教 山内 拓司

急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia: AML) は極めて予後不良の造血器悪性腫瘍で、長期生存率は 30%に満たず、新規治療薬・治療法の確立が急務である。昨今のゲノムシーケンシング技術の進歩により、AML 発症の起因となる細胞レベルでの遺伝子異常の多様性が明らかになり、この多様性こそ、AML が難治性たる所以である。これに対処するためには、単に抗がん剤により細胞死を誘導するだけではなく、免疫・移植療法を組み合わせた多面的なアプローチが必要である。AML の細胞レベルの病態には、増殖異常と分化ブロックが背景にあり、APL(Acute Promyelocytic Leukemia)に対する ATRA(all-trans retinoic acid)治療にみられるように、腫瘍細胞の分化を誘導する治療、いわゆる分化誘導療法が一つの有望な治療アプローチである。本研究では新たな分化誘導療法の標的を同定すべく、ATRA 存在下 CRISPR 全ゲノムスクリーニングを行い、ATRA と協働して AML 細胞の分化・細胞死を誘導する遺伝子を同定し、新たな AML 分化誘導療法を確立する。

我々は、今まで独自に培った CRISPR/Cas9 スクリーニング技術を応用し(Yamauchi: Cancer Cell, 2018)、予備実験としてタンパクをコードする全ゲノムを標的とした CRISPR スクリーニングを ATRA 存在下で行なった結果、HUSH (human silencing hub) 複合体の機能阻害が ATRA と協働して AML 細胞の分化・細胞死を誘導することが示された。本研究では HUSH 複合体構成因子の AML 細胞分化における機能とその分子機構を解明する。まず HUSH 複合体の各構成因子を欠失したヒト AML 細胞株を CRISPR で樹立し、ATRA の分化誘導効果を検証する。また、各 HUSH 変異株の ATRA 存在下・非存在下での mRNA 発現パターンを検討し、HUSH 構成因子の欠失がトランスクリプトームに及ぼす影響、HUSH 阻害による分化誘導の分子機構を解明する。以上の研究から、ATRA/HUSH 阻害による新たな分化誘導療法の基盤となる知見を創出する。



## 進展型小細胞肺癌患者におけるマイオカインの免疫チェックポイント阻害剤の 治療効果に対する生物学的影響の解明



九州がんセンター・呼吸器腫瘍科  
医員 高森 信吉

肺癌はわが国の癌死亡原因の第一位である。進展型小細胞肺癌で用いられる薬物療法では、細胞障害性抗癌剤がその中心を担ってきたが、2019年8月、本邦で初めて小細胞肺癌でも免疫チェックポイント阻害剤が、化学療法との併用で承認された。進展型小細胞肺癌においては、その進行の早さから、診断時に低栄養状態を認めている患者さんが多い。

癌患者さんにおいては、CT画像の骨格筋面積にて診断される骨格筋量減少（サルコペニア）や血液検査で診断される低栄養状態と予後不良の関係が多数報告されている。我々が自施設で免疫チェックポイント阻害剤にて治療を行ったIV期非小細胞肺癌患者さんを調べたところ、栄養指標（CONUT法）にて高栄養とされた患者群は低栄養とされた患者群と比べて、治療成績が良好であった。しかしながら、なぜサルコペニアや低栄養が免疫治療効果を落とすのかは未だ不明である。今後、進展型小細胞肺癌の患者さんにおいて、骨格筋量、栄養状態が免疫治療効果や安全性に対して、どのような生物学的影響を与えるのか解明する必要がある。

さて、近年、骨格筋を内分泌臓器の1つとして捉える認識が広まりつつあり、骨格筋由来のサイトカイン（マイオカイン）が注目されている。代表的なマイオカインとして、IL-6、SPARC、アディポネクチン等が知られている。これらのマイオカインが免疫チェックポイント阻害剤による治療を受ける進展型小細胞肺癌の患者さんにおいて、どのような生物学的影響を与えるかは知られていない。我々は、本研究の目的を免疫チェックポイント阻害剤による治療を受ける進展型小細胞肺癌の患者さんにおいて、マイオカインが免疫治療効果や安全性に対して与える生物学的影響を解明する事とした。本研究にてマイオカインの生物学的影響を明らかにする事で、骨格筋量減少を来した小細胞肺癌の患者さんに対して、マイオカインを併用する等の新規治療開発に繋がる可能性があると考えている。

## 代謝特性に着目したアルドステロン産生腺腫の病態解明と医学応用



九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科  
特任助教 馬越 洋宣

アルドステロン産生腺腫 (Aldosterone Producing Adenoma; APA)はアルドステロンの過剰に伴う高血圧を主徴とする副腎腫瘍であり、高血圧の約5%を占める原発性アルドステロン症の成因のうちの1つである。APAは他の成因である副腎過形成とは重症度および治療法が大きく異なるため適切な診断、治療が必須である。近年、次世代シーケンサーを用いた解析によりイオンチャネルに関わる複数の体細胞遺伝子変異が同定されAPAにおける成因の多様性が示された。従来、APAはアルドステロンのみを産生する均一な腫瘍であると考えられてきたが、私達の研究室では最近、RNA-seq解析および免疫組織染色によりAPAの一部にコルチゾール生合成の主要な代謝酵素の発現を見出し、APAにおける代謝特性の多様性を明らかにした。

APAはカテーテル検査である副腎静脈サンプリングに基づいて診断されるが、侵襲性・コストの点からも、頻度の高い高血圧の治療方針決定のための医療技術として、重大な懸案となっており、非観血的診断法の確立が望まれている。私達はこれまでに生化学検査(血清カリウム値、血漿アルドステロン濃度)・画像検査によるAPA診断方法を報告してきたが、いずれもAPAに特異的な診断法ではないため、従来法である副腎静脈サンプリングの代替となる診断精度は得られていない。既存のAPA診断に関する研究の限界としては代謝特性の多様性は考慮されていなかった。そのためAPAを代謝特性に基づき新たに再分類および分子機構の解明を行うことにより、明確な代謝特性を呈するAPAであれば、代謝産物に基づく新たな診断法を確立しようと考えた。

本研究では、メタボローム解析によりAPAの代謝産物の多様性を明らかにし、腫瘍検体の統合オミクス解析を用いることにより多様性の成因および分子機構を解明する。ついで、医学応用として機械学習を用いて、APAを代謝特性に基づき新たに分類し、従来の検査所見も統合することにより、非観血的なAPA新規診断法を確立することを目的とする。



## 令和元年度 貝原守一賞 受賞者

---

貝原守一賞受賞者が下記のように決定し、授与されました。  
受賞者の氏名、研究の内容は以下に記す通りです。

### 令和元年度受賞者名 (敬称略) 石丸 海 (いしまる かい)

---

#### 研究内容

#### 『集団下痢症事例の原因となった大腸菌のゲノム解析による新規 LT2 バリエーション産生性大腸菌 O8:H8 の発見』

*Escherichia coli* O8:H8 carrying a novel variant of the heat-labile enterotoxin LT2 gene caused outbreaks of diarrhea

集団下痢症事例において大腸菌が原因菌として強く疑われる場合でも、スクリーニング検査で既知の病原性大腸菌マーカー遺伝子が不検出の場合は、行政的には原因不明事例として処理される。本研究では、2014 年と 2016 年に発生した集団下痢症事例（患者数 13 名と 39 名）の原因と考えられたが既知の病原性大腸菌マーカー遺伝子が検出されなかった大腸菌のゲノム解析を行い、これが新規 LT2 バリエーションを産生する腸管毒素原性大腸菌 (ETEC) であることを明らかにした。

両事例において検査された患者便のほぼ全てから、各事例内での PFGE パターンが完全一致し、事例間でも酷似 (2 バンド違い) する大腸菌 O8 が分離された。しかし、既知の病原性大腸菌マーカー遺伝子が検出されず、原因不明事例として処理された。本研究では、各事例から 1 株ずつの代表株を選び、ゲノム配列の決定と比較を行った。その結果、全ゲノム中にわずか 49 の SNP と 1 つの InDel しか存在しないことが明らかとなり、両株が極めて近縁 (同一クローン) であることが判明した。また、ゲノム情報から血清型は O8:H8 と判定された。2016 年事例の株については完全長ゲノム配列を決定し、病原遺伝子を探索したところ、易熱性エンテロトキシン 2 型 (LT2) と ETEC の接着因子である CFAIII をコードする遺伝子群がそれぞれプロファージとプラスミド上に検出された。なお、ETEC の主要な下痢原性毒素は LT1 であり、LT2 はヒトへの病原性の関与が不明であったため、通常検査で調べるマーカー遺伝子に LT2 は含まれていない。

今回同定された LT2 は既知の LT2 とは明らかに異なることから、LT2d と命名した。さらに、LT2d をコードするファージと類似するファージをデータベース上で検索したところ、2 つの志賀毒素 (Stx) ファージがヒットし、LT2d 遺伝子 (elt2d) は Stx 遺伝子と同様に、ファージの後期遺伝子プロモーターの下流に存在した。また、elt2d 欠失変異体の作成や CHO 細胞を用いた cell elongation assay により、LT2d は LT1 と同様の毒素活性を有し、その発現はファージ誘導により増大することが確認された。

以上の結果から、本大腸菌 O8:H8 株はプロファージ上にコードされた LT2d を下痢原性毒素として産生し、接着因子として CFAIII を持つ非典型的な ETEC であると結論した。なお、本集団感染事例は LT2 毒素産生性 ETEC による世界で初めての集団発生事例である。今後は、LT2d 産生性 ETEC に対しても注意が必要であり、その自然界における分布、特に保菌動物 (家畜) の探索を重要な課題である。

本研究は大分衛生環境研究所との共同研究であり、Open Forum Infect Dis 誌 [7(1): ofaa021, 2020] に発表した。

#### 貝原守一賞について

九州大学医学研究院細菌学教室「青藍会」よりの推薦による。

「青藍会」は、九州大学医学研究院細菌学教室の故戸田忠雄名誉教授が設立され、故貝原守一先生もその一員で助教授として活躍されていた。

貝原守一先生が亡くなられた後、奥様の芳子氏 (初代理事長) が故人の遺志を継いで、平成 3 年に財団を設立され医学を志す若い研究者を助成する活動を始めた際、細菌学教室より研究奨励賞をと申し出があり、青藍会貝原守一賞として平成 4 年に発足した。

## 令和元年度 宮崎一郎賞 受賞者

宮崎一郎賞受賞者が下記のように決定し、授与されました。  
受賞者の氏名、研究の内容は以下に記す通りです。

令和元年度受賞者名 (敬称略) 太田 伸生 (おおた のぶお)

### 研究内容

#### 『住血吸虫症対策に向けた新規診断・予防ツールの開発に関する研究』

住血吸虫症流行制圧のための新規ツールの開発研究を進めた。対策事業効率化に必要な中間宿主貝の感染を LAMP 法で把握し、その有用性を流行現場でも検証した。一方ワクチン開発が難航しているため、新規の予防薬開発を目指した。合成化合物 N-89 に高い感染・発病予防効果があることを示し、薬効機序解析から分泌腺細胞のリソソームを標的とする虫体成熟阻害効果を証明した。これらは今後の住血吸虫対策への貢献が期待される。

#### 最近1-2年程度の原著・総説などのリスト

##### 授賞に関連した業績

- (1) Detection of early and single infections of *Schistosoma japonicum* in the intermediate host snail, *Oncomelania hupensis*, by PCR and loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay. Kumagai T, Furushima-Shimogawara R, Ohmae H, Wang TP, Lu S, Chen R, Wen L, Ohta N. *Am J Trop Med Hyg.*, 83(3):542-8, 2010
- (2) Schistosomicidal and antifecundity effects of oral treatment of synthetic endoperoxide N-89. Taniguchi T, Kumagai T, Shimogawara R, Ichinose S, Hiramoto A, Sato A, Morita M, Nojima M, Kim HS, Wataya Y, Ohta N. *Parasitol Int*, 60 (3): 231-6, 2011.
- (3) Interleukin-4 (IL-4) and IL-13 suppress excessive neutrophil infiltration and hepatocyte damage during acute murine schistosomiasis japonica. Seki T, Kumagai T, Kwansa-Bentum, B, Shimogawara-Furushima R, Anyan WK, Iwakura Y, Ohta N. *Infect Imm*, 80:159-68, 2012.
- (4) Effect of Mirazid in *Schistosoma japonicum*-infected mice: parasitological and pathological assessment. El-Malky MA, Lu SH, El-Beshbishi SN, Saady NS, Ohta N. *Parasitol Res*, 112 (1): 373-7, 2013.
- (5) CD36-related protein in *Schistosoma japonicum*: candidate mediator of selective cholesteryl ester uptake from high-density lipoprotein for egg maturation. Okumura-Noji K, Miura Y, Lu R, Asai K, Ohta N, Brindley PJ, Yokoyama S. *FASEB J*, 27(3): 1236-44, 2013.
- (6) A new surveillance and response tool: risk map of infected *Oncomelania hupensis* detected by Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) from pooled samples. Tong QB, Chen R, Zhang Y, Yang GJ, Kumagai T, Furushima-Shimogawara R, Lou D, Yang K, Wen LY, Lu SH, Ohta N, Zhou XN. *Acta Trop*, 141:170-7, 2014.
- (7) Immunogenicity and anti-fecundity effect of nanoparticle coated glutathione S-transferase (SjGST) DNA vaccine against murine *Schistosoma japonicum* infection. Mbanefo EC, Kumagai T, Kodama Y, Kurosaki T, Furushima-Shimogawara R, Cherif MS, Mizukami S, Kikuchi M, Huy NT, Ohta N, Sasaki H, Hirayama K. *Parasitol Int*, 64 (4):24-31, 2015.

- (8) Real-time observation of pathophysiological processes during murine experimental *Schistosoma japonicum* infection using high-resolution ultrasound imaging. Maezawa K, Furushima-Shimogawara R, Yasukawa A, Ohta N, Iwanaga S. *Trop Med Health*, 2018 Jan 5;46:1. Doi: 10.1186/s41182-017-0082-5.
- (9) Novel synthetic compounds with endoperoxide structure damage juvenile stage of *Schistosoma mansoni* by targeting lysosome-like organelles. Yamabe M, Kumagai T, Shimogawara R, Blay EA, Hino A, Ichimura K, Sato A, Kim HS, Ohta N. *Parasitol Int*, 66:917-24, 2017.
- (10) Insights into the mode of action of 1.2.6.7-tetraoxaspiro [7.11] nonadecane (N-89) against adult *Schistosoma mansoni* worms. Blay EA, Kumagai T, Yamabe M, Hino A, Shimogawara R, Kim HS, Sato A, Ichimura K, Ayi I, Iwanaga S, Ohta N. *Parasitol Int*, 67:403-412, 2018.

(原著論文総数：英文 180 編、和文 29 編 著書総数：英文 18 編、和文 60 編)



令和元年度 宮崎一郎賞授賞式 令和2年2月2日

---

#### 宮崎一郎賞について

平成6年11月に創設され、貝原財団から九州大学医学部寄生虫学講座同門会に寄付されており、この資金から寄生虫学分野における顕著な剛席を挙げた研究者に研究目的達成の為、その一助となるよう助成を行っている。

研究奨励賞授与の基準や方法は、九州大学医学部寄生虫学講座同門会の規定に定められている。

## 財団の主な会議及び事業報告

### (1) 評議員会

会議名及び開催年月日	開催場所	議案
定時評議員会 令和元年 6月22日	財団事務局	1、平成30年度事業報告の件 2、平成30年度収支決算承認の件

### (2) 理事会

会議名及び開催年月日	開催場所	議案
定例理事会 令和元年 6月 1日	ソラリア西鉄ホテル 福岡7階(ルミナス)	(1) 平成30年度事業報告承認の件 (2) 平成30年度収支報告承認の件 (監査報告) (3) 令和元年度事業計画承認の件 (4) 令和元年度収支予算承認の件 (5) 令和元年度研究助成金応募要項の件
定例理事会 令和元年 9月13日	財団事務局	財団事業の現況報告の件
定例理事会 令和元年12月 6日	財団事務局	(1) 財団事業の現況報告の件 (2) 令和元年度助成事業研究論文募集 結果の件
臨時理事会 令和2年 2月22日	ソラリア西鉄ホテル 福岡7階(ルミナス)	(1) 令和元年度研究助成金授与者名 決定の報告及び承認の件
定例理事会 令和2年 3月21日	財団事務局	(1) 財団事業の現況報告の件 (2) 令和2年度事業計画案承認の件 (3) 令和2年度収支予算案承認の件

### (3) 助成事業

年 月 日	行 事
令和元年 6月10日	令和元年度研究助成論文応募要領送付 産業医科大学、九州大学大学院・病院、福岡大学医学部、 福岡歯科大学、久留米大学医学部、九州がんセンター、 九州歯科大学
令和元年10月25日	貝原守一賞 青藍会・九州大学医学部細菌学教室同門会に 研究費70万円を助成
令和元年10月25日	宮崎一郎賞 九州大学医学部寄生虫学教室同門会に研究費 30万円を助成
令和2年 1月25日	令和元年度助成金授与論文選考委員会 (於：西鉄グランドホテル2階・水晶の間)
令和2年 2月22日	令和元年度助成金贈呈式開催 (於：ソラリア西鉄ホテル福岡7階・ルミナス) 授与者5名に助成金額各200万円・総額1千万円を助成

### (4) 機関誌発行

年 月 日	行 事
令和元年 7月 5日	貝原守一医学振興財団会報(第23号)発行

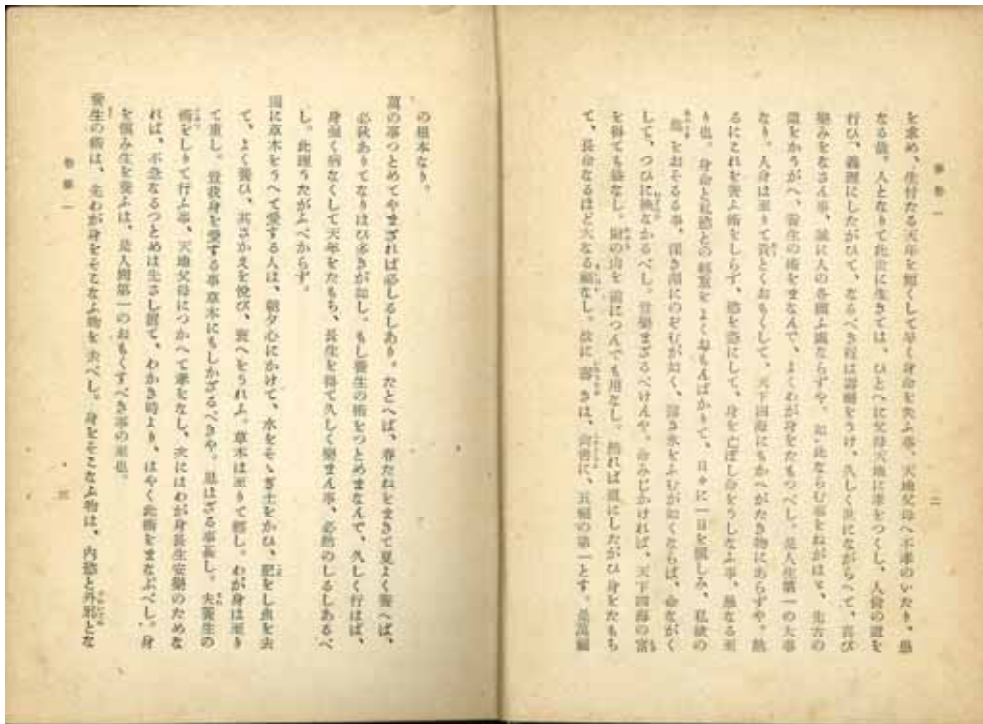




昭和17年(1942)31歳

貝原益軒養生訓・貝原守一校註

貝原守一

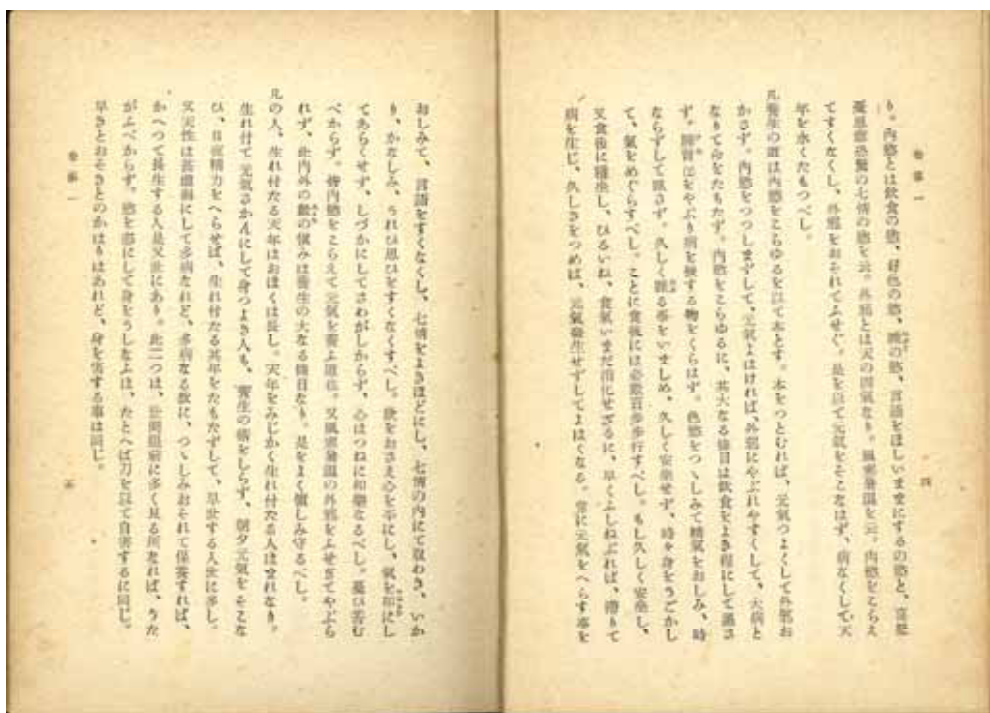


を求め、作付たる天年を知りて早く身を養ふ事、天地父母へ事奉りて、思  
 なる儀、人となりて此世に生きては、ひとへに父母天地に事をつくり、人倫の道も  
 行ひ、義理にしたがひて、老るべき程は壽考をうけ、久しく世に在らば、再び  
 樂みをなさん事、誠は人の各願ふ處ならずや、此ならむ事なれば、東方の  
 道をかうがへ、養生の術をまなんで、よく身を養ふべし。是人第一の大事  
 なり。人身は至りて死とくおもくして、天下四海にもかへがたき物にあらずや。然  
 るにこれを養ふ術をしらず、節を盡にして、身をこぼしめをうしなふ事、思なる至  
 り也。身命と此世の經營をよくおもふはかりて、日々一日を觀し、私欲の  
 心をおとる事、預き間にせむが如く、節を水とよむが如くならば、命をかく  
 して、つひに樂まかるべし。世樂まざるべけんや。命をかくれば、天下四海の當  
 を得ても益なし。世の道は道はついでも用なし。節は風にしたがひ身をたもち  
 て、長命なるほど大なる願なし。故に壽考は、命に對し、其第一とす。是萬福  
 の根本なり。

萬の事とめてやまざれば感しるしあり。たとへば、春たねとまきて夏よく繁へば、  
 必秋ありてなりはひ多きが如し。もし養生の術をつとめまなんで、久しく行はば、  
 身強く納なくして天年をたもち、長生を得て久しく樂まん事、必助のしるしあるべ  
 し。此理うたがふべからず。

節に草木をうへて受する人は、朝夕心にかけて、水をそそぎ土をかひ、肥をし血を去  
 て、よく養ひ、其葉かえを悦び、養へをられよ。草木は節をりて繁し。わが身は節を  
 て直し。豈我身を養ふ事草木にもしかざるべけんや。且はざる事繁し。大養生の  
 術とせしめて行ふ事、天地父母はつかへて事なすし、女にはわが身養生安樂のためな  
 れば、不念なるつとめは生さし節を、わかき時より、はやく此節をまなぶべし。身  
 を養ふ事養ふは、是人第一のおもくすべき事の道也。

養生の術は、先づ其身をそそよ物を去べし。身をそそよ物は、内慾と外慾とな



凡養生の道は内慾をこらゆるを以て本とす。本をこらへば、元氣のよくして外慾お  
 かりず。内慾をこらへば、元氣はほれば、外慾をよみおさへて、大病と  
 なりて命をたもちず。内慾をこらゆるに、其大なる節日は飲食をよき程にして過  
 ず。脾胃にをよみ節を養ふ物とくらはず。色慾をつしみて精氣をこらしめ、時  
 ならずして眠らず。久しく眠る事をいませぬ。久しく安樂せず。時を養うごかし  
 て、氣をめぐらすべし。ことに食後には必數百歩行すべし。もし久しく安樂し、  
 又食後に種地し、ひるいね、夜氣いまだ前にせざるに、早くよしねよば、滑りて  
 節を挫じ、久しきをうめば、元氣養生せずしてはくとなる。常に元氣をふらす事  
 おしみて、言語をすくなくし、七情をよほほどにし、七情の内にて欲わき、い  
 り、かなしみ、うれしき思ひをすくなくすべし。欲をおさへ心を平にし、氣を和し  
 てあらくせず。しづかにしてまわがしからず、心はつねに和樂なるべし。憂ひ苦む  
 べからず。皆内慾をこらえて元氣を養ふ道也。又風寒暑濕の外慾をよせざるべし。  
 凡の人、生れ付たる天年はおほくは長し。天年をみじかく生れ付たる人はまれなり。  
 生れ付て元氣をかんじて身つよき人も、養生の術をしらず、朝夕元氣をそそ  
 ひ、日経精力をへらせば、生れ付たる天年をたもちずして、早世する人女に多し。  
 又天性は善惡相にして多病なれど、多病なる故に、つしよおされて保養すれば、  
 かへつて長生する人は又世にあり。此二つは、世間道に多く見る所なれば、うた  
 がよべからず。節を節にして身をつしなよは、たとへば刀を以て自害するに同じ。  
 早きとおそきとはあはれど、身を害する事は同じ。

貝原守一先生が昭和18年に校註し発刊した「貝原益軒養生訓」を原文のまま複写して掲載します。

貝原守一医学振興財団

会報 第24号

2020年7月 発行

発行：一般財団法人貝原守一医学振興財団

事務局：〒811-1343 福岡県福岡市南区和田1-4-18

TEL: 092-512-8068 FAX: 092-512-8069

URL <http://www.kaibara-zaidan.or.jp>

E-Mail [Info@kaibara-zaidan.or.jp](mailto:Info@kaibara-zaidan.or.jp)