

名大医学部学友時報 2022 4

目次	
1. 祝卒業	(1)
2. 最終講義	平田 仁 (2) 尾崎 紀夫 (3) 古森 公浩 (4) 葛谷 雅文 (5) 碓水 章彦 (6)
3. プレスリリース	田口 歩 (7)
4. 臨床教授のひとつ	成瀬 友彦 (9) 新井 利幸 (10)
5. 医心伝心	河合 要介 (11)
6. 非培養自己脂肪組織由来幹細胞による腹圧性尿失禁再生治療の開発	後藤 百万 (12)
7. つるま賞授賞式	(14)
8. メールアドレス閉鎖のご案内	
9. ご寄稿者様へのご意見・ご感想のお願い	
10. 学友大会ご案内	(15)
11. 創基150周年医学部基盤整備支援事業卒年別寄附状況	
12. 編集後記	(16)

祝 卒 業



最終講義

私の最終講義

人間拡張・手外科学講座 教授

ひらた ひとし
平田 仁

先般は学友会時報において退職のご挨拶をさせて頂きましたが、今般最終講義に関する記事の執筆をご提案頂きましたので有り難くお引き受けいたしました。3月10日15時から基礎棟第4講義室で最終講義を行いました。最終講義には様々な意義があると思ひ、また、テーマの選択や念頭にある受講対象者も講師により区々だろうと思ひます。教授として16年6ヶ月奉職させて頂きましたので取り上げたいテーマは沢山あり、準備に際してこの点が最も悩ましいところでした。様々な構想を練りましたが、結局は私が大学院生とともに粘り強く開発を続け、現在では大型動物での技術実証にまで進んでいる再生医療とNeuromodulationを組み合わせた新たな運動機能再建技術を紹介させて頂きました。Neuromodulationという用語を初めて聞いたというみなさんも多いと思ひます。Neuromodulationとは電気刺激や薬剤により神経系の活動を修飾することで病気を治す技術の総称であり、私が入り組むのは電気刺激により末梢神経活動を修飾する技術です。脊椎動物では生体は脳により統括制御されるので神経ネットワークの途中で電気や磁気により活動電位の波を修飾することで様々な生理機能を調整できるはずですが、従来は洋の東西を問わず生理機能の調整を薬剤に頼ることが一般的でしたが、この道理に従って最近では薬を使わずに電気や磁気で病気を治すことを目指す技術の開発がグローバルに拡大しています。このためNeuromodulationにはElectroceuticals (electric と pharmaceutical の合成語) との別称もあります。Neuromodulationの歴史はNorman ShealyがMelzackとWallによるgate control theoryをヒントに脊髄硬膜外刺激装置を人体に埋め込んで疼痛治療を試みた時点まで遡ることができます。2015年ごろよりNIHや製薬世界大手が本格的に後押しを始めたことにより技術開発が活発化し、適応対象が神経疾患、循環器疾患、自己免疫疾患、感染症、さらには内分泌疾患などに拡大しています。私たちはマイクロ・ナノ制御工学講座と連携して独自の神経活動修飾技術を開発し、私たちが長年培ってきた脊髄再生の技術と組み合わせていわゆるサイボーグ医療の開発を試みています。脊髄再生については、多能性幹細胞や体性幹細胞を用いる試みが随所で取り組まれており、本法では慶

應大学がiPS細胞を用いる治療の治験を開始しています。しかし、私たちの技術はこれらとは一線を画した大変ユニークなものです。中枢神経系と異なり末梢神経系では軸索再生が旺盛に起こります。このため、損傷された脊髄を再建すればそこからの再生軸索が麻痺筋を再支配して機能が回復することが期待されます。しかし、この戦略には2つの大きな問題が潜んでいます。軸索再生は1mm/日程度と極めて遅く、しかも肘や膝より遠い部位までは届かないという再生範囲の生理的な制約があるのです。これではたとえ脊髄が再生しても手の機能を回復させることはできません。私たちの技術は筋肉を支配する末梢神経内に小さな脊髄を誘導する技術です。生着したニューロンは神経筋接合部だけでなく、筋紡錘や機械的受容器など入力系も再支配します。私たちにNeuromodulationにも使える高度な調整機能を備えた神経刺激技術がありますので、これにより誘導した脊髄を制御して患者の意図に合わせた筋活動を生み出すことができます。機能的電気刺激に患者の意図を反映させる技術としてbrain machine interfaceの技術開発が世界的に活発化しています。多くは一次運動野の活動をニューラルネットワーク技術によりdecodingする手法です。これらの技術は大変高度なものです、その大半が人の運動学習原理を誤解して作られている点が問題です。人体は250以上の関節を、600を超える筋肉で動かす恐ろしく複雑なリンクシステムです。しかし、皆さんは運動学習に際して関わる全ての筋の制御を意識することはありません。運動学習の95%以上は意識に登ることなく学習される暗黙知です。私たちは暗黙知を補完して脳の学習能力を高める独自のAIを理化学研究所と開発しています。これを用いることにより95%を占める暗黙的に制御される動きを作り出すことで初めて自然な動作が実現できます。

現在名古屋大学では最終講義を収録してYouTubeなどで配信する取り組みが始まっており、私も配信に同意して講義をビデオ収録して頂きました。詳細はそちらでご確認いただくと幸いです。

最終講義

精神疾患の克服を目指した臨床・教育・研究

精神医学・親と子どもの心療学分野 教授 おざき のりお 尾崎 紀夫

私が本学医学部に進学した動機は、高校時代に抱いた「人の心の有り様」、更に精神分析への関心から精神科医を目指したことによりますが、学生時代は精神科臨床の現実には無知でした。卒後、実臨床において精神疾患患者の生活や人生に様々な障壁があることを実感し、課題克服に向けた臨床と研究を進めること、そのための colleague が不可欠と思うに至りました。臨床・教育面の連携に関しては前号、「退職のご挨拶」で触れましたので、本稿では精神疾患の克服を目指した研究のうち、生活に欠かせない自動車運転関連、女性患者の人生における周産期関連、そして精神疾患の病態解明と病態に基づく根本的治療薬開発、に関する研究を選んで紹介致します。

急性期治療が功を奏すれば、精神疾患患者は就労を含む日常生活への復帰を目指しますが、寛解後も再発防止上の維持療法が必要です。また一部の大都市圏を除けば、自動車運転は生活上欠かせません。一方添付文書によれば始どの向精神薬に関して「服薬中の自動車運転中止」が求められ、さらに2014年精神疾患を含む特定の疾患や服薬が関与する事故への厳罰化が規定された新法が公布されました。確かに精神疾患の寛解後も残り易い症状として認知機能・睡眠障害があり、向精神薬には認知機能や覚醒度への影響や、錐体外路系の副作用を与えるものもあります。

以上を踏まえ、ドライビングシミュレータ (DS) を新たに作製して信頼性・妥当性の検証を行うとともに、DSを用いて向精神薬や精神疾患と随伴し得る認知機能、睡眠、眼球運動の変化が運転技能に与える影響を評価し、結果を発表して参りました。その成果は、2016年に一部抗うつ薬の添付文書記載上の服薬中運転禁止解除、開発したDSを用いた産学連携、AI解析による危険運転予測、「向精神薬が自動車の運転技能に及ぼす影響の評価方法に関するガイドライン (近々発表)」にも繋がりました。

私が関与している双極性障害の患者会で「精神疾患を持っていても妊娠・出産・子育てが出来ることを示した

い」との想いを伺いました。確かに周産期は精神疾患の発症・再発のリスクが高く、更に我が国においては妊産婦の死因第一位が精神疾患を背景とする自死であることも判明し、妊産婦のメンタルヘルス対策は喫緊の課題です。この様な状況を背景として、2004年以來、我々は妊産婦を対象として前向きコホート研究を実施してきました (現時点で1700名完遂)。その結果、妊娠中及び出産直後の状態から、産後1ヶ月時点の抑うつ状態、希死念慮の出現、児への情緒的絆の低さ等に関するリスク因子と保護因子を同定・発表し、AI解析による産後抑うつ状態リスク予測モデル構築とそれに基づく医療機器プログラム開発も産学連携で進めております。また本成果の一部は「精神疾患を合併した、或いは合併の可能性のある妊産婦の診療ガイド (2021年、日本産科婦人科学会と日本精神神経学会の共同発表)」に盛り込まれました。

我々は精神疾患患者・家族の精神医学研究へのニーズを調査していますが、「病態の解明と根本的治療薬の開発を」との切実な想いを実感しております。精神疾患の病態は不明で病態に即した創薬による疾患克服の糸口は見出せていないのが現状です。私は精神疾患の克服には病態解明こそ不可欠と考え、国内外研究者と連携して精神疾患の発症に強く関与する複数のゲノム変異を同定し、数理解析により個々のゲノム変異から病態パスウェイを推定しました。また発症関連ゲノム変異を有する患者から得られた死後脳とiPS細胞、ゲノム変異を模して作製したモデルマウスを対象とした解析結果と前述の病態パスウェイから、病態の解明と精神疾患治療薬開発のシーズを取得し、時実賞受賞 (時報2020年12月) に至り、加えて産学連携での創薬に取り組んでおります。以上の研究に関して、次年度以降も本学医学系研究科精神疾患病態解明学に所属して、継続する予定です。

また、いずれの研究成果も多くの大学院生を含む共同研究者と、患者・家族の協力により得られたもので、御世話になりました皆様に心から御礼申し上げます。

最 終 講 義

名古屋大学血管外科20年の歴史 —アカデミックサーजनをめぐりて—

病態外科学講座 血管外科学分野 教授 ^{こもり}古森 ^{さみひろ}公浩

教授就任以来の20年間、血管外科領域の医療の進歩は他のどの領域にも勝るものがあり、血管内治療へのパラダイムシフトが起きました。拡張性疾患（動脈瘤）に対しては2007年腹部大動脈ステントグラフト内挿術（EVAR）が、2009年には胸部大動脈ステントグラフト内挿術（TEVAR）が保険収載され、また閉塞性疾患に対しても血管内治療の占める役割は増加しており、適応の拡大とともに治療総数は増加しました。教室ではステントグラフトをいち早く導入し、治療総数や治療内容においても国内でも有数の診療科として評価されており、日本の血管外科学をリードする教室の一つであると自負しています。

腹部大動脈瘤（AAA）に対して従来は開腹による人工血管置換術を行っていましたが、現在ではEVARがAAA治療全体の6-7割を占めるまでになっています。一方でEVARは解剖学的な制約があり、全ての症例に適応があるわけではなく、年齢や併存疾患、解剖学的特徴に基づいて適応を決定しています。傍腎動脈AAAに対しては、外科手術を原則としています。症例によっては開窓ステントグラフトを施行し良好な結果を得ています。

既にTEVARは胸部下行大動脈瘤に対しては標準治療となっています。より中枢の遠位弓部瘤で、弓部三分枝を被覆する必要がある場合は、開胸せずに左総頸動脈から左鎖骨下動脈へ、あるいは右鎖骨下動脈から左鎖骨下動脈と左総頸動脈へ前もって分枝再建を行った後にTEVARを挿入するハイブリッド治療も行っています。

末梢動脈疾患（PAD）の領域も血管内治療（EVT）の適応が拡大され、さらには外科手術とEVTを組み合わせたハイブリッド治療症例も増加しています。腸骨動脈領域では完全閉塞症例においてもEVTが第一選択、大腿膝窩動脈領域では病変により外科手術とEVTを使い分けています。膝下病変に対しては自家静脈を用いたバイパス手術に勝るものはなく、原則、バイパス手術を行っています。また、薬物療法や外科的治療EVTが無効もしくは不可能なPADに対しては、血管新生療法も循環器内科と共同して施行しており、現在は高度先進医

療として認可されています。

また基礎研究にも力を入れてまいりました。血管外科医の解決すべき問題点のひとつに血行再建術後の晩期閉塞があり、その成因の機序、予防法の解明は、血管外科医の重要な課題です。ウサギで内膜肥厚が著明な異常血流モデルを作成し、様々な薬物による内膜肥厚抑制効果について検討してきました。また、下肢虚血モデルを用いての血管新生機序のメカニズムの解明、ステント再狭窄モデルを用いた血管内膜肥厚のメカニズムについて研究してきました。更に、新しい遺伝子治療のターゲットとしてミッドカインとGirdinに注目し、MKsiRNAの局所投与またはアテロコラーゲンをを用いてGirdinをノックダウンすることで新生内膜形成が有意に抑制されることを示しました。最近では亜鉛欠乏が下肢虚血と関連していることを報告し、動物モデルで亜鉛と血管新生の関連についての研究、リバーストランスレショナルリサーチも行っています。その他にバージャー病など炎症性血管疾患の病理学的研究も行っていました。また、臨床応用されている血管新生療法として細胞移植療法と遺伝子治療の両面から基礎的、臨床的研究を行ってまいりました。

大学に入局して以来、大学人たるもの、最高の臨床を実践するのはもちろん、公的資金を獲得し大学院生の研究指導を行うこと、そして英文論文を世界に発信し、臨床、研究、教育を行うことが大学人の使命であるという教えを受けてまいりました。その教えを少しでも実践しよう、そして血管病治療の神髄を極めようと“Academic Surgeon”をめぐりて頑張ってきました。終わってみれば、あっという間の20年間でした。少しは出来た事、やり残した事、できなかった事などいろいろありますが、皆様のご指導のもと、無事退任の時を迎えることができたことを心より感謝申し上げます。誠に有り難うございました。

最終講義

高齢者医療・老年医学の変遷 —過去から現代そして未来—

発育加齢学講座 地域在宅医療学・老年科学分野 教授 葛谷 雅文 くずや まさふみ



私は1983年に名古屋大学老年科学講座に入局し、ほぼ40年近く老年医学に関わってきたこととなります。他の診療科を経ず初めから老年医学に入った第一世代と言ってもよいかもしれません。名古屋大学老年科学講座は国立大学では東京大学、京都大学、大阪大学の次に1978年に設置されたのですが、なおそのころの日本の高齢化率は8%前後でありました。当時、国として将来の我が国の人口の高齢化に対応するために、医療政策として高齢者医療の専門家の育成ならびに老年医学研究に重点を置く方針が取られたと聞いています。実際、2004年までに私学も含め24大学に老年医学の講座または診療科が誕生しました。しかし、その後その流れが途絶えてしまいました。原因の一つは国立大学法人制度化により大学の自主性が尊重され臓器別診療科へと細分化する方向に向かったこと。もう一つは老年科診療科（講座）において国が期待した高齢者医療に資する診療・研究に十分対応できなかった大学が少なからずあったことが原因ではないかと思えます。

名古屋大学老年科は初代と二代目教授は脂質代謝と糖代謝に専門性を持っておられましたが、お二人ともその分野にこだわらず広く老年医学の発展を目指されたことは特筆すべきことだと思います。

私の研究歴は大学院時代からですが、「人は血管とともに老いる」とのSydenham先生の言葉を信じて動脈硬化の基礎研究から入り、主に血管内皮細胞を使用した培養実験や家兎を使用した動物実験を行っていました。私の学位テーマは酸化変性LDLの内皮細胞毒性に関する研究でした。留学先の米国国立老化研究所でも血管に関する基礎研究を行い、帰国後は主にプロテアーゼと動脈硬化・新生血管形成に関する研究に取り組み、最近ではサルコペニアの基礎研究が加わりました。

一方で、30代後半に自分の中で「臨床の教室でこの種の研究を継続しているだけで良いのであろうか」と大いに悩みました。当時の私には血管の基礎研究を臨床研究に結び付けるには臓器別診療科と差別化することが難しく感じられました。悩ん

でいると、代務先の療養病床入院要介護高齢者の栄養状態が極めて悪いことを管理栄養士に相談され、それが初めの臨床研究のテーマ「高齢者の栄養障害」となりました。私の研究だけによるものではないですが「高齢者の栄養失調」「高齢者は肉を食え」などのフレーズが当時マスコミに乗りました。

高齢者の栄養に関する研究は、その後フレイル研究に繋ぐことが出来ました。フレイルに関しては日本老年医学会が主導し、フレイルの概念やその研究成果は超高齢社会となった現代の日本に広く認知されました。栄養に関する研究と並行して、介護保険制度に伴う各種サービスの効果に関するエビデンスを明確にすることを目的として地域健常高齢者や要介護高齢者のコホート研究を展開しました。平成26年からは部局横断的プロジェクトに取り組む新しい組織として立ち上がった本学の未来社創造機構の教授を兼任し、地域の高齢者の健康寿命の延伸を目的とした老年医学の研究成果の実装研究を行ってきました。この研究により産官学連携を経験し、現在後輩たちがさらに実装を推進するためにこの組織の法人化に取り組んでいます。

現在、世界的な高齢化の中でWHO（世界保健機関）はSDGsの一環として“Healthy Ageing”の実現のためfunctional ability（機能的な能力）の向上・維持を目指した世界的な取り組みを啓発し、その方策として高齢者の包括的ケア（integrated care for older people）が必要としています。また、その基盤を支える高齢者医療、老年医学の発展・普及が不可欠であるが、developing countryでの一般的な医学教育では十分な高齢者医療に対する教育がされていないことに注意喚起をしています。実際には欧米の老年医学の浸透も国により差があり、それ以上に私は日本における老年医学の進展も脆弱であることを痛感しています。名古屋大学は日本において老年医学教育を提供できる、さらに老年医学の研究を推進し、老年医学の専門家を排出することができる中心的な大学です。この分野のさらなる発展を期待します。



最 終 講 義

心臓外科学を歩んで

病態外科学講座 心臓外科学分野 教授

うすい あさひこ
碓氷 章彦

私は2017年に日本学術振興会の専門研究員を拝命し、外科診療を外科学として考える機会を得ました。外科医の目標は最高の手術です。新規技術を開発し、その早期・遠隔期成績を評価し、問題点を抽出し、改善につなげなくてはなりません。改善した技術に対し、再び成績評価を行い、問題点を抽出し、更なる改善策を模索する。この繰り返しが「外科学」と考えています。症例報告に始まり、施設内成績の評価、多施設での成績評価、レジストリーによりエビデンスを高め、ガイドライン作成につなげます。

新規技術を普及させるには、初期の治療成績を評価し、問題点を改善し、成績向上のためのフィードバックを随時行うことが必要です。成績が安定すれば新規技術は受け入れられ一般的な技術となり、普及率はプラトーに達し、技術の普及が完成します。このため新規技術の普及率は「S字状カーブ」を呈します。この状態の後に、また新しい技術が創造されると、同様の経過でS字状カーブを呈しながら一般的な技術として定着していきます。新規技術の導入により旧技術の普及率は低下することが多いのですが、適応が異なれば両者が存続します。

心臓外科領域の大きな技術開発は人工心肺技術であり、心筋保護法です。1953年にGibbonらが人工心肺を使用して心房中隔欠損症手術に成功してから約70年が経過し、人工心肺技術は確立され、心筋保護法も満足いく状態に成熟し、心臓外科手術はほぼ完成域に達しています。また、技術の普及率は、その技術の侵襲性と治療率に左右されます。侵襲性が低いほど普及率は高くなり、多少の治療率の低下を凌駕してしまいます。心房細動に対するメイズ手術は年間約3000例の施行ですが、同じ概念から発達したカテーテルアブレーションは急速に普及し、年間約7万例に達しています。多くの領域において、外科治療は先駆的な役割を果たし、その後により低侵襲な治療法に変遷していきます。冠動脈再建は冠動脈バイパス術(CABG)が治療成績を確立した後に、経皮的冠動脈形成術(PCI)の適応が広がり、PCIはCABGの約10倍施行されています。大動脈外科では人工血管置換術が唯一の治療法でしたが、ステントグラ

フト治療が可能となり、さらに従来手術とステントグラフトを組み合わせたハイブリッド治療に発展し、手術適応が大幅に拡大しています。大動脈弁狭窄症治療においても、大動脈弁置換術(AVR)が唯一の治療法でしたが、手術困難例に対しカテーテル式大動脈弁移植術(TAVI)が可能となり、その拡大は軽度リスク例にまで広がり、AVRを凌駕する勢いで普及が進んでいます。このように心臓外科領域の多くの治療体系に低侵襲手術に向かうパラダイムシフトが発生し、治療戦略の多様化が進むとともに適応の変化が生じています。

名古屋大学では、新規技術に対し真摯に取り組んできました。本邦で初めて人工心肺の開発を行った歴史があり、解離性大動脈瘤に対する人工血管置換術も本邦初に行った実績があります。大動脈手術の際の脳保護法として上田裕一前教授が開発した「逆行性脳灌流法」は日本発の技術として世界に定着しています。人工血管とステントグラフトを組み合わせたハイブリッド手術は「Frozen elephant trunk」法として認知されていますが、この名称は私の論文が出典となっています。フィブリノゲン製剤は心臓外科手術には適応外ですが、名大では使用が認められ多くの実績があります。この実績はフィブリノゲン製剤の適応拡大に大きく貢献をしています。閉塞性肥大型心筋症に対する外科治療は私のライフワークです。「Needle stick 法」「Floating stitch 法」などの新規術式を提案しています。

名古屋大学では年間約300例の心臓大血管手術を行っています。大規模ユニットではありませんが、心臓外科診療を心臓外科学として真摯に取り組む姿勢が評価されています。自らの手術成績を常に反省し、成績向上を目指し不断の努力を積み重ねることが心臓外科学と理解しています。私は、心臓外科医として40年間心臓外科学を歩んで来ました。心臓外科学の到達点は遥かに高く、まだまだ道半ばですが、充実した楽しい道程でした。全力で心臓外科学に取り組めたことは幸せな外科医であったと思います。私の歩んで来た「心臓外科学」を最終講義で述べさせて頂きました。ご清聴ありがとうございました。

● プレスリリース ●

SRGN にまつわる物語:高悪性度肺腺がんの

分子メカニズムを解明

愛知県がんセンター 分子診断トランスレーショナルリサーチ分野
名古屋大学大学院医学系研究科 先端がん診断学

田口 歩

PRG1か、BRG1か、それが問題だ

SRGN との出会い、2010年のある晩秋の日突然訪れた。私はフレッドハッチンソンがん研究センターの Dr. Samir Hanash ラボで、ポスドクとして研究に明け暮れていた。

“Ayumu, can you find PRG1 in our data?”

Sam から短い E メールが届いた。Sam は、ダラスで Dr. Adi Gazdar (注1) と会っているはずだった。きっと Adi が何か面白いデータを見せたに違いない。そう思った私は、大急ぎで当時私たちがプロファイリングを進めていた肺腺がん細胞株の遺伝子発現データとタンパク質発現データ¹をチェックした。

結果は驚くべきものであった。PRG1 は SRGN の別名であったのだが、SRGN は、肺腺がんのリネジ特異的がん遺伝子である TTF-1 の発現と最も強い逆相関を示していた。なぜそれまで気づかなかったのか。私たちは肺腺がんマウスモデルで同定された血中タンパク質シグネチャが TTF-1 に関連していること¹をまさに見出したところで、当時の Sam と私にとっては、TTF-1 は間違いなくもっとも“熱い”分子だったのだ。SRGN を手掛かりに TTF-1 陰性肺腺がんの分子シグネチャを明らかにできれば、すべての肺腺がんを俯瞰的に理解することができるのではないか。次に進むべき研究の方向性が見えたと思った私は、興奮してすぐ Sam に返信した。ところが、しばらくして返ってきた Sam の E メールに私は当惑した。Sam は Adi に向かって得意げに私たちのデータを説明したものの、まったく話がかみ合わなかったようだ。Adi は、PRG1 ではなく、BRG1 (注2) について一生懸命しゃべっていたのだ。ともかくこの日から10年にわたる PRG1 ならぬ SRGN の研究が始まった。

TTF-1 と肺がん

多くの肺腺がんでは、肺の発生に重要な転写因子である TTF-1 が発現しており、肺腺がん細胞の増殖はしばしば TTF-1 に依存している。すなわち、TTF-1 は肺腺がんのリネジ特異的ながん遺伝子であることが、現愛知県がんセンター総長である高橋隆先生 (注3) やハーバード大の Dr. Meyerson ら4つの独立した研究によって、2007年に明らかにされた。それ以降、TTF-1 のがん遺伝子としての機能が精力的に解明される一方で、TTF-1 はがん抑制遺伝子として働く場合があることや、TTF-1 陽性肺腺がんの予後は一般的に良好であることがわかってきた²。言い方を変えれば、肺腺がんの約20%を占める TTF-1 陰性肺腺がんは、進行が早く予後が悪いということだ。また、TTF-1 陰性肺腺がんでは、EGFR などドライバー遺伝子

変異の頻度が低く有効な分子標的治療が存在しない。にもかかわらず、2010年当時、TTF-1 陰性肺腺がんの分子メカニズムについては全くといっていいほど明らかになっていなかった。そこで私たちは、SRGN の機能解析を通じて、TTF-1 陰性肺腺がんがどのように悪性度を高めているのか、という問題に取り組むことにした。

メチオニン代謝のリモデリングが SRGN を制御する

最初に述べたように、シアトルのフレッドハッチンソンがん研究センターで進めていた、肺腺がん細胞株の網羅的な遺伝子発現データとタンパク質発現データの解析から、SRGN はほぼ TTF-1 陰性肺腺がんからのみ分泌されていることが明らかになった。当初予想した通り、TTF-1 の強制発現によって SRGN の発現は抑制された。ところが、TTF-1 をノックダウンしても SRGN は発現せず、TTF-1 とは別のメカニズムが SRGN の発現を制御していることが示唆された。肺腺がん細胞株の DNA メチル化プロファイルから、SRGN の遺伝子発現はプロモーター領域の DNA メチル化によって制御されていることがわかったが、それではなぜ TTF-1 陰性肺腺がんでは DNA メチル化を受けなくなるのか、さらにどのような転写プログラムが SRGN の発現を誘導するのかなど、次から次へと疑問がわいてくるばかりであった。

2012年に、私は Sam と一緒にヒューストンの MD アンダーソンがんセンターに移るとともに、独立することになった。そこで、ろくに機能の解析も進んでいなかった SRGN をラボのメインプロジェクトの一つに据えて、ポスドクとしてラボの立ち上げから参加してくれた田中一大君 (現名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科病院助教)、Delphine Dayde さん、Mei Chee Tai さんに、それぞれ分担してもらったことで、研究を大きく進めることができた。

肺腺がん細胞株のタンパク質発現データを改めて見直してみると、興味深いことに、TTF-1 陰性肺腺がんでは、NNMT というメチオニン代謝に関連する酵素が過剰に発現していることがわかった。メチオニン代謝経路からは DNA メチル化に必須の代謝産物である S-アデノシルメチオニン (SAM) が供給される。そこで、安定同位体標識トレーサー法で肺腺がん細胞株のメチオニン代謝を解析したところ、NNMT が過剰発現することによって SAM が枯渇し、SRGN 遺伝子の DNA メチル化が起らなくなることが明らかになった。また、このころには転写因子である NRF2 が SRGN の発現を誘導することをつきとめており、肺腺がんにおける SRGN 制御機構の全貌をほぼ解明することができた。

SRGNが構築する腫瘍免疫微小環境

並行して、田中君を中心にSRGNの機能解析にも取り組んだ。それまでの実験から、肺腺がん細胞から分泌されたSRGNは、がん細胞自身の遊走能や浸潤能を亢進させることがわかっていた。また、SRGNはほぼすべての免疫細胞から分泌されており、サイトカインの細胞外での安定化に重要な役割を果していることが知られていたため、SRGNは腫瘍免疫微小環境の構築に関わっているのではないかと考えていた。そこでSRGNを発現する肺腺がん細胞株のシークレームを調べると、やはり炎症性サイトカインであるCXCL1、IL-6、IL-8の発現が非常に高く、SRGNがこれらの炎症性サイトカインの制御に加えて免疫チェックポイント分子であるPD-L1の発現も制御していることが明らかになった。さらに、がん細胞由来のSRGNはCD44を介して線維芽細胞を活性化し、IL-6とIL-8はSRGN依存性に血管内皮細胞の血管新生を促進したことから、がん細胞から分泌されたSRGNは、より免疫抑制的で、より増殖や転移に適した腫瘍免疫微小環境の構築に重要な役割を果していると考えられた。また、臨床検体においても、SRGNが発現している肺腺がんは有意に予後が悪く、またPD-L1の発現が高いことが確認できた。In vivoの実験を追加して、研究成果を世に問うのに十分なデータが蓄積できたと確信した時には、すでに2018年になっていた。このころには愛知県がんセンターへの異動が決まっていたので、急いで論文をまとめてJNCIに投稿した。

JNCIの反応は悪いものではなかったが、いくつかin vitro、in vivo実験の追加と臨床検体でのさらなる検証が求められていた。in vivo実験は、愛知県がんセンターで実験動物の研究計画申請から立ち上げねばならなかったが、リサーチレジデントとして参加してくれた森治樹君(現滋賀医科大学外科)が粘り強く頑張って、SRGNによって構築された腫瘍微小環境がさらに腫瘍増殖を促進すること、SRGNを発現する腫瘍は免疫チェックポイント阻害薬が奏功することを明らかにしてくれた。また、名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器外科学芳川豊史教授との共同研究で、日本の肺腺がん症例においてもSRGN陽性例で予後が悪いことが確認でき、無事アクセプトとなった。

今後の展望

本研究によって、肺腺がんの予後不良なサブタイプであるTTF-1陰性肺腺がんにおいて、SRGNによる腫瘍免疫微小環境の構築がその高悪性化に重要な役割を果していることが明らかになった(図)。SRGNやNNMT、腫瘍免疫微小環境の関連分子は、今まで有効な分子標的治療が存在しなかったTTF-1陰性肺腺がんの新規治療標的として有望である。同時に、SRGNは予後予測だけでなく、免疫チェックポイント阻害薬の効果予測においても有望なバイオマーカーと考えられ、肺腺がん症例の層別化とより精密な個別化医療の実現が期待できる。

ここに、シアトル、ヒューストン、名古屋と、私の行く先々についてきたSRGN、そして肺腺がん細胞株の膨大なオミクスデータから生み出された一連の研究に一応の区切りがついた。愛知県がんセンターに科学探究の場を得た現在は、がん研究の新時代を切り拓くべく、高深度空間プロテオーム解析を中心とした分子プロファイリングを駆動

力として、肺腺がんを含めた難治がんの包括的な分子メカニズムの解明を目指している。

- (注1) テキサス大サウスウェスタンメディカルセンターの病理学者で、現在ATCCなどから入手できる肺がん細胞株の多くを作った。共同研究からジョブハンティングまで快く相談に乗ってくださったが、残念ながら2018年11月29日に亡くなられた。
- (注2) がん抑制遺伝子であるSMARCA4にコードされるタンパク質で、SWI/SNFクロマチンリモデリング複合体に含まれるサブユニットの一つである。約10%の肺がんにおいてBRG1の発現が消失、減少していることが明らかになっている。
- (注3) 前名古屋大学大学院医学系研究科分子腫瘍学教授で、Samとともに私のメンター。TTF-1の発見当時、私は高橋研に在籍しており、国際的な競争の中で成果を上げる科学研究の醍醐味を間近に見ることができたのは大きな体験だった。

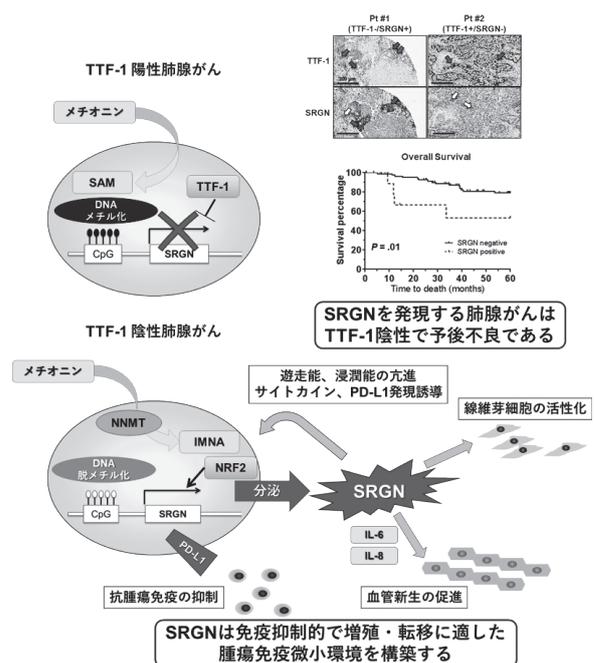
参考文献

1. Taguchi A et al. Lung cancer signatures in plasma based on proteome profiling of mouse tumor models. *Cancer Cell*. 20 (3) :289-99. 2011.
2. Yamaguchi T et al. NKX2-1/TTF-1: an enigmatic oncogene that functions as a double-edged sword for cancer cell survival and progression. *Cancer Cell*. 23 (6) :718-23. 2013.

発表論文

Tanaka I et al. SRGN-Triggered Aggressive and Immunosuppressive Phenotype in a Subset of TTF-1-Negative Lung Adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst*. 2021.

DOI: 10.1093/jnci/djab183.



図

+ + 臨床教授のひとこと + + + + + + + + + +



潔い負けっぷりと受け身をとる大切さ

なるせ ともひこ
成瀬 友彦



幼少のころ、初代アメリカ大統領ジョージ・ワシントンの桜の木の逸話を道徳の授業で学びました。幼いワシントンは父が大切にしていた桜の木を誤って切ってしまいます。ワシントンがその事実を正直に父に告白したところ、父は怒るどころかその正直さを称えたというもので、過ちを素直に認める大切さを教えられました。実はこの逸話は後年になって作られた話で事実ではないようですが、この作話に関しては素直に謝らなくていいのと突っ込みを入れたくなりますが。

昨年秋、ある女性都議会議員が無免許運転の末事故を起こし、その事実を隠したまま選挙に当選。事態を重くみた議会から辞職勧告を受けるものの拒否を続けている、というニュースが伝えられました。最終的には都知事からの説得を聞き入れ辞職することになりましたが、最後の会見でも言い訳の連発で“往生際が悪いなあ”という印象を多くの方がもたれたと思います。人は誰しも失敗し、つまづきます。その時は潔く倒れ、悪かったところを認め反省する、これが大切です。

私は長野県の片田舎、飯田高校の出身です。今年創立140周年を迎える歴史のある高校ですが、もともと男子校であった影響で“質実剛健”をモットーとしており、それが体育の授業内容に表れていました。全校生徒参加のマラソン大会は男子45km、女子35kmでした。名古屋に来てから普通は5kmくらいと聞かされ、その異常さによく気付きましたが…体操の授業では平行棒、吊り輪にあん馬もありました。夏は水泳の高飛び込みに足がすくみ、冬はラグビーが必須です。そんな中でも最も好きだったのは柔道の授業でした。2クラスの男子60名余りが柔道場に集まり授業を受けます。授業も後半になると体重別に4クラスに分けられ、15名による総当たりリーグ戦が行われました。私は60kg以下級に入りましたが、運よく勝ち進み13勝1分けでクラス優勝。よしと小さくガッツポーズをし、柔道の授業もこれで終わりかと少し残念に思っていたところで、担任から予想外の指示が。「今からクラス別代表戦をやるぞ。まず最

重量級と最軽量級の対戦を行う。成瀬と〇〇、前へ」半笑いの教師の表情が結果を物語っています。相手は180cm 85kg、黒帯の有段者です。小柄な柔道素人の私に勝ち目など1ミリもありません。しかし代表として少しは爪痕を残したいと考え、ネコだまし（顔の前でかき手を打つ相撲技）をしたあと、一か八かの“もろ手がり”を仕掛けました。しかし相手はビクともしません。次の瞬間、体がふわりと浮いたかと思うと天井が見えました。背負い投げによる一本負けです。公式戦で初めて投げられましたが、しっかり受け身をとったせいで痛みは全く感じませんでした。授業の初めに担任が「負ける時は粘らず潔く投げられろ。そしてしっかり受け身をとれ」と口すっぱく言っていたことを思い出しました。毎回授業開始時の受け身の練習が退屈だったのですが、深い意味があったわけです。投げられまいと変に頑張ったり受け身をとらないと大けがにつながることを担任は知っていたのですね。

この考えは医療においても当てはまります。100%の成功を目指して治療していても、思わぬ事態から合併症を起こすことも珍しくはありません。そんな時は当事者である医師も神経が昂っていますから、つい言い訳じみた説明から入ってしまいがちです。すると患者、家族は心を固く閉ざし、何を言っても言い訳と捉え、それまで同じサイドで頑張ってきた医師と患者が、テーブルをはさんで対峙する事態になりかねません。こんな時はまず期待した結果とならなかったことに対し、一人の人間として心から遺憾の意を述べ深謝する。そのあとで冷静に、そして丁寧に分かり易く状況を説明する。これは柔道で投げられた時の潔さと受け身の教えに通ずるものだと思います。私も7年間医療安全を担当しましたが、こうすることで患者、家族は冷静に話を聞いてくれることが多いように思います。もちろんそういった手順を踏んでも法廷の場で争うことになるケースもありますが…患者、家族に対し常に一人の人間として誠実に接すること、それが肝要と感じています。

+ + 臨床教授のひとこと + + + + + + + + + +



名大・関連病院の成長と分配

安城更生病院 **あら い** **としゆき**
新井 **利幸**



私が名大第一外科で医局長をしていた頃、関連病院の外科部長から医師派遣の要望をしばしばいただきました。医局の人員に余裕ができるまでもうしばらくお待ちください、と繰り返すことが多かったように思います。あれから20年、今も状況は変わっていないようです。2021年10月の衆議院選挙では、成長と分配がひとつの争点になりました。経済成長の恩恵を分配して消費を盛り上げ、新たな成長につなげるというものです。我々医療の世界では人的資源の成長と分配が常に問題となってきました。世の中に若い医師が少ないわけではありません。各診療科の機能と要員のアンバランス、診療科ごとの人材確保・維持の仕組みに問題がありそうです。今回、自由なテーマでよいという寄稿の機会をいただきましたので、名大と関連病院全体における医師という資源の成長と分配について考えてみました。

私は名大の医局制度が今後も維持されることを願っています。我々関連病院の診療科では、研修医から人材を確保し、指導しつつ大学医局への入局を促します。入局した若い医師は、基本的診療能力を修得後、大学院生、医員という立場で大学医局に帰局し、高度医療、研究活動、学生教育などに従事します。この間に医学部、大学病院という頭脳集団、技能集団から多大なる影響を受け、またこの間に培われたリサーチマインド、人脈はその後の医師人生の大きな財産となります。関連病院は、成長した医師を指導医として迎え、診療科の活性化、診療レベルの維持を図ります。大学病院・関連病院間の人事交流は、もちつもたれつの関係となっています。ただひとつ残念に思えるのは医局の枠を超えた交流や意見交換がしにくいことです。

今後、医師の働き方改革が進むと医師不足が深刻となる診療科が増え、特に大学病院の医師不足は、いわゆる医師の引き上げ現象に発展する可能性があります。名大病院、各医局、関連病院は一心同体ですので、医局の枠を超えて、名大、関連病院全体の成長を図る視点が必要な時期かもしれません。

全体の成長戦略に妙案があるわけではありませんが、各診療科にバランスよく入局者があり、入局した人が退場していかない仕組みを作ることに尽きると思われま。診療科の入局者を増やすことについては、診療科の学問の魅力、やりがいを伝えるという盛んな勧誘活動がこれまで行われてきましたが、その結果が現状です。官僚への志望動向の変化に代表されるように、使命感と矜持だけで過酷な業務と安月給に耐える時代は終焉を迎えつつあります。卒業年度で横並びの給与体系ではなく、また超過勤務で報酬を増やすのではなく、人員が必要な診療科には給与で大胆にインセンティブをつける政策が必要だと感じます。もう一つ考えられるのは、日本専門医機構のシーリング制度を利用して、診療科の定員をコントロールする方法です。いずれの方策も多分に政治的腕力が必要で、政治の場、学会の場で発言力のある大学の先生方をお願いしたいところです。

一方、医師自身の健康問題や妊娠～育児、家庭の事情、等で関連病院の第一線から離れざるをえない医師が少なからずいます。一旦医局を離れると、復帰するのは実質不可能です。一時的な事情により医局、関連病院を辞めざるをえない医師を、医局制度の中で何らかの形でつなぎ止めておいて、名大病院や関連病院、関連施設で診療科の枠を超えて雇用を維持したり、学術活動を支援しながら、復帰が可能になったら再教育を兼ねて関連病院等に復帰させる制度があるとよいと最近感じています。

このような全体の成長戦略を議論し実行に移す司令塔が必要です。忙しい大学の先生方にのみ負担をかけるのではなく、学友会員の所属する医療機関がまとめて会議体を作れば、学友会員の名大愛が推進力となり、診療科、医局の枠を超えて活動が広がる可能性があると思います。その枠組みで、多様性を受け入れ、雇用の維持、再就職、再教育などを行えば、名大病院・関連病院の人的資源の成長と分配につながるかもしれません。

最後に、本文は、私個人の意見であり、私の所属する組織とは一切関係のないことをお断りしておきます。



NO LIMIT !!!

かわい ようすけ
河合 要介
豊橋市民病院産婦人科 副部長



皆様、こんにちは。現在豊橋市民病院産婦人科で勤務している河合要介と申します。学友会時報部長であります梶山広明教授の推薦で、投稿する機会を頂きました。名大産婦人科医局きっての奇人の個性派な側面を紹介したいという趣旨と受け取り作成させて頂きました。

平成17年に筑波大学を卒業後、初期研修をJA愛知厚生連加茂病院（現在の豊田厚生病院）で行いました。スポーツ好きといった単純な理由で整形外科志望でしたが、体育会系なノリで産婦人科医になっていました。その後愛知県がんセンターに赴任し、婦人科悪性腫瘍を専門に修練する中、身長160cmと小柄な私ですが、厚底のシークレットブーツを履いて背伸びをしても足りない程の、身の丈に合わない仕事を多く任せて頂きました。全てにおいて未熟であった私でしたので、ライオンの鬣のごとく、より強く大きくなりたいという思いから様々な資格取得を目指しました。医者になり約17年の経過において取得してきた資格数が全国の産婦人科医の中で最多ではないかと自負しています。婦人科腫瘍のみならず、周産期、女性医学などのサブスペシャリティや、手術手技に関連して腹腔鏡やロボット手術、その他細胞診、東洋医学、性感染症、産業医など多岐にわたる資格を取得してきました。整形外科医にはなりませんでしたが、スポーツ医学関連の資格も取得しています。資格取得とは何かを始めるモチベーションになり、最終的には取得する喜びにつながります。40歳を過ぎ資格取得や技術向上などにモチベーションを維持することは以前より難しくなってきましたが、今は下げないことを意識し負担なく継続できています。

資格取集癖のある私の場合、資格取得がゴールで、その後は次の資格に興味がすぐに移行してしまう飽き性なところがありますが、こんな私でも継続して取り組み、現在私の専門と言える分野があります。婦人科悪性腫瘍に対して、自分ができる開腹手術を鏡視下手術、特にロボット支援下手術でいかに再現するかということです。学会が任命する婦人科悪性腫瘍領域のロボット手術プロクターは2022年3月時点で国内約40名しかおらず、私もその一人です。他病院にてロボット手術導入や高難度手術の指導に携わる機会も増え、2021年度は8施設のべ17回でした。勤務する豊橋市民病院は婦人科ロボット手術において国内第2位の症例数と聞いております。現在は手術において、開腹でも腹腔鏡でもロボットでも高いクオリティで遂行できるようになりましたが、できれば遭遇したくないような危機的状況乗り越える為には、逆境におけるメンタルのタフさが必要になります。僕の好きな言葉に【百聞不如一見、百見不如一考、百考不如一行、百行不如一効】があります。様々なことに対して、

聞いて、見て、考え、行動し、最後に成果を出すといった一連の流れを繰り返すことでメンタルを鍛え続けてきました。特に多くのスポーツにストイックに取り組むことが大きく影響したように感じます。ライザップにてコミットの経験もしましたが、中でも一番根性が鍛えられたトライアスロンについて書きたいと思っています。

トライアスロンには「完走した者は全員が勝者」というスピリッツがあります。私が参加した2013年のレースエピソードの一つ。佐渡国際トライアスロンは国内最長距離で、スイム4.0kmに始まり、佐渡島1周のバイク190km、その後ラン42.195kmを走り、15時間の制限時間内でゴールを目指す、簡単にはスタートラインに立つこともできないレースです。レース中に何度もリタイアが頭をよぎりましたが、自分を鼓舞し続けゴールした時には今まで経験したことのない達成感が一気に押し寄せて涙が溢れてきました。このような経験より自分に対する自信が沸き、ポジティブな思考がまた新しい目標設定やチャレンジ精神を生み出します。今は自宅からJR→名鉄→バスと片道2時間程の通勤トライアスロンを毎日実践中です。リミッターを外して物事を考える頭のネジが外れたバカでなければトライアスロンも通勤も長続きしませんよね。

スポーツも医業も実践で結果を出すために、基本となるトレーニングは最も大事であり、トレーニングは自分のリミッターを外すためにやっていると考えています。トライアスロンにおいてはどんどん速くなる、距離が長くなるためにはトレーニングが必須です。手術では平常心で執刀できる範囲が広がり、危機的状況にも適切に対応できるためには、メンタルのみではなくやはり修練が必要です。人間だもの、苦しいトレーニングや修練のあとには、やはり御褒美が欲しいものです。御褒美としてスポーツの場合は完走メダルや達成感が得られ、医業の場合は資格なのではと考えたりします。

先ほどの漢文には続きがありました。【百効不如一幸、百幸不如一皇】成果を上げるだけでなく、それが幸せや喜びにつながらないといけません。最終的には今度はまわりのみんなも幸せにしてあげたいと考えるようになるものです。これから更なる達成感を求めて過活動に走り続けます。それが手術なのか資格取得なのか若手教育なのかスポーツなのか子育てなのか分かりませんので、全部本気でやります。そして患者さん、後輩、友人、家族と私の周りの人達を幸せにし続けます。私はいつも有言実行タイプでした。今は人生のレースのどの辺なのでしょう？怪我をせずゴールまで走り続けなければいけません。皆様、リミッターを作るのは自分です。NO LIMIT !!!



非培養自己脂肪組織由来幹細胞による腹圧性尿失禁再生治療の開発： トランスレーショナルリサーチ実用化までの道のり

独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院・院長
名古屋大学名誉教授・泌尿器科学

ごとう ももかず
後藤 百万

名古屋大学がトランスレーショナルリサーチ (TR) として取り組んできた非培養自己脂肪組織由来幹細胞による腹圧性尿失禁再生治療が、PMDA (医薬品医療機器総合機構) の審査を経て厚労省の承認を受け (令和4年2月)、実用化に至りましたので紹介させていただきます。

TR (橋渡し研究) とは、アカデミアで研究者らが基礎研究を重ねて見つけ出した新しい医療の種 (シーズ) を、実際の医療機関等で使える新しい医療技術・医薬品として実用化することを目的に行う非臨床から臨床開発までの研究を言います。

腹圧性尿失禁は尿道括約筋機能の障害により腹圧負荷時に尿が漏れるもので、女性では妊娠・出産・加齢や婦人科手術、男性では前立腺肥大症、前立腺癌の手術での括約筋障害に起因し、本邦では女性約400万人、男性約80万人の罹患者がいると推計されています。尿失禁は直接生命にかかわることはまれですが、生活の質を著しく障害します。女性の腹圧性尿失禁に対しては、理学療法や保険承認された有効な低侵襲手術がありますが、男性腹圧性尿失禁、特に軽症から中等症の症例に対しては、有効な治療がないのが現状です。

再生医療に利用される幹細胞には胚性幹細胞、iPS細胞、体性幹細胞がありますが、ヒト体性幹細胞は体の中に存在する幹細胞で、間葉系幹細胞はその一種です。生体内の組織には体性幹細胞が存在し、それらの幹細胞を回収し、再生医療の細胞ソースとして用いることができます。間葉系幹細胞は多能性を有する細胞で、培養下に増殖し、様々な中胚葉性細胞表現型に分化できます。実地臨床では、通常骨髄から採取する自己組織由来間葉系幹細胞が用いられ、化学療法後の血液細胞再生をはじめとして、心筋再生、下肢虚血における血管再生などにおいて様々な臨床応用が行われています。他方、骨髄採取は侵襲的で、細胞ソースとして様々な制限を有し、採取量も限界があり、さらに健常者では間葉系幹細胞は有核骨髄細胞の0.01%以下で、また治療に必要な幹細胞数を得るためには体外培養を必要とするといった欠点があります。近年、脂肪組織が骨髄の100倍以上の体性幹細胞を含むことが示され、脂肪組織は骨髄に比べて採取が低

侵襲で容易であること、人体には大量の脂肪組織が存在することから、我々は脂肪由来幹細胞に着目し、2010年から基礎研究を行い、厚労省科学研究費、また2期に渡るAMED (日本医療研究開発機構) 研究費の支援を得て、臨床試験、医師主導治験を行ってきました。

非臨床研究では、ラット皮下脂肪組織の培養によって得られた脂肪由来幹細胞が平滑筋に分化すること、またVEGFやHGFなどのサイトカインを多量に分泌すること、尿道への注入により尿道抵抗を上昇させることを確認しました¹。後述するサイトリ社のCelution™は、脂肪組織から酵素処理と遠心分離により脂肪由来幹細胞を含む再生細胞群ADRCs (脂肪由来再生細胞) を短時間で抽出できる細胞分離装置で、後述のように我々はこのADRCsを用いた治療法開発を目指し非臨床研究を継続しました。大動物 (ブタ) による検討では、Celution™システムを用いて自己皮下脂肪から抽出したADRCsの傍尿道注入で、注入細胞の平滑筋組織への分化を確認しています。さらに、本治療が前立腺癌術後の患者さんを対象とすることから、ヒトADRCsと前立腺癌細胞の共培養による前立腺特異抗原の産生抑制、前立腺癌細胞とヒトADRCsのヌードラット皮下投与による腫瘍増殖抑制などを確認し、ADRCsが癌増殖作用を示さず、むしろ抑制作用を示すことを確認しました²。また、後述する医師主導治験の付随研究として行ったヒト皮下脂肪から抽出したADRCsの細胞特性解析により、ヒトADRCsのサイトカイン産生能・平滑筋細胞への分化能を確認しています³。

これらの非臨床研究に基づいて、我々は体外培養を必要とせず、皮下脂肪採取、ADRCs採取から経尿道的注入までを3時間程度の一連の手術として行う治療法を開発しました (図1)。ヒト幹細胞臨床研究指針に基づく厚労省および特定認定再生医療等委員会の承認を得て、2011年3月に男性腹圧性尿失禁に対するfirst-in-manの先行臨床試験を開始し、短期ならびに治療4年後においても持続する長期的な有効性・安全性を確認しました。尿失禁量の減少、尿道括約筋機能の改善、造影超音波検査による注入部の顕著な血流増加、QOL改善などを確認しました^{4,5}。以後、TRの後半部分、すなわち実用化

に向けての研究に進みました。再生治療の実用化には先進医療としての臨床試験あるいは治験による薬事承認の道筋がありますが、平成25年6月の厚労省との相談では、本治療が非培養の再生細胞を用いて採取後すぐ投与するという従来の再生治療とは異なる新規コンセプトの治療であるため、厚労省でも議論が行われ、最終的に医療機器としての治験を実施するようとの指示を得て、医師主導治験に進みました。さらに非臨床研究と先行臨床研究結果に基づき、平成25年6月から平成26年11月までPMDAとの薬事戦略相談を重ね、PMDAの承認を得て2016年9月から軽度～中等度の男性腹圧性尿失禁を対象として、名古屋大学を基幹施設とした金沢大学、信州大学、独協医科大学による多施設共同医師主導治験(ADRESU試験)⁶を開始しました。2019年3月に45例の組み入れと経過観察を終了し、主要評価項目の有効性設定値をクリアしたため^{7,8}、PMDAに製造・販売承認の申請を行い、2022年2月に厚労省により承認されました。

TR完遂までには「超えなければならない魔の川、死の谷、ダーウィンの海がある」と言われるように高いハードルが多く、実用化まで進む研究は一握りです。我々の研究は非臨床研究から医師主導治験、さらに治験総括報告書作成まで企業を含まない純粋にアカデミアによる10年に渡るTRであり、承認まで完遂できたことは幸運であったと思います。すなわち厚労省科学研究費、また2期に渡るAMEDの高額な研究費が取れなければ研究の継続は困難でした。本研究は泌尿器科学教室で行いましたが、名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センターの支援がなければ到底実現は不可能であったと思います。先端医療・臨床研究支援センターの方々、その他本研究に関わったすべての方々に心より感謝申し上げます。本研究成果が、臨床研究中核病院である名古屋大学、そしてもちろん尿失禁に悩む患者さんに貢献できれば望外の喜びです。

文献

- 1 Watanabe T, Yamamoto T, Gotoh M, et al. Increased urethral resistance by periurethral injection of low serum cultured adipose-derived mesenchymal stromal cells in rats. *Int J Urol*, 2011; 18: 659-66.
- 2 Yamamoto T, Gotoh M, Takei Y, et al. Influence of human adipose stem cells on prostate cancer cell growth. *Nagoya J Med Sci*, 2020; 82:

217-24.

- 3 Okabe YT, Shimizu S, Gotoh M, et al. Biological characterization of adipose-derived regenerative cells used for the treatment of stress urinary incontinence. *Int J Urol*, 2021; 28: 115-24.
- 4 Gotoh M, Yamamoto T, Kato M, et al. Regenerative treatment of male stress urinary incontinence by periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells: 1-year outcomes in 11 patients. *Int J Urol*, 2014; 21: 294-300.
- 5 Gotoh M, Yamamoto T, Shimizu S, et al. Treatment of male stress urinary incontinence using autologous adipose-derived regenerative cells: Long-term efficacy and safety. *Int J Urol*, 2019; 26:400-5.
- 6 Shimizu S, Yamamoto T, Gotoh M, et al. Design of a single-arm clinical trial of regenerative therapy by periurethral injection of adipose-derived regenerative cells for male stress urinary incontinence in Japan: the ADRESU study protocol. *BMC Urol*, 2017; 25: 89.
- 7 Gotoh M, Shimizu S, Hirakawa A, et al. Regenerative treatment for male stress urinary incontinence by periurethral injection of adipose-derived regenerative cells: Outcome of the ADRESU study. *Int J Urol*, 2020; 27: 859-65.
- 8 Toriyama K, Gotoh M, Kamei Y, et al. Liposuction for autologous adipose-derived regenerative cells: Preliminary results of donor-site complications in male stress urinary incontinence. *JPRAS Open*, 2019; 19: 121-4.

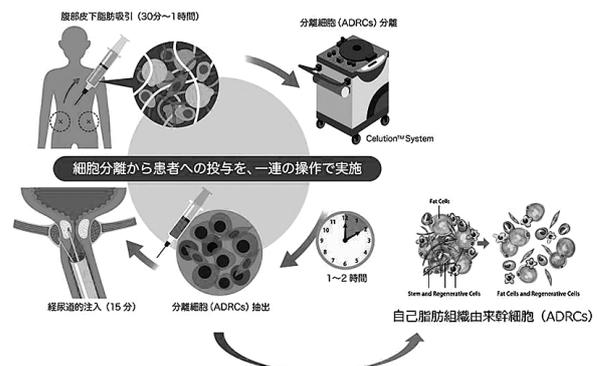


図1 非培養自己ヒトADRCsの経尿道的傍尿道注入