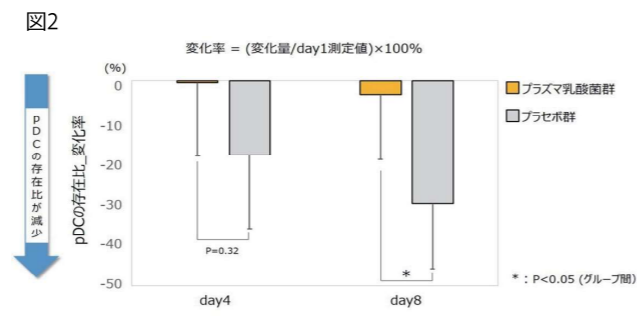
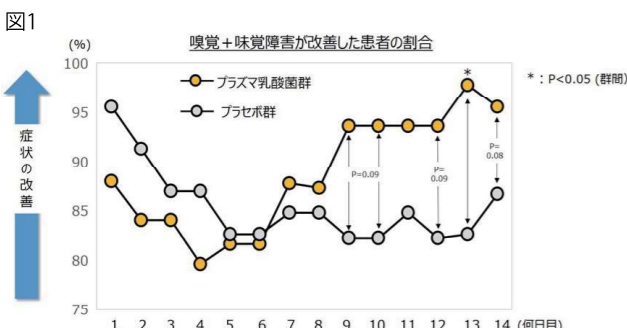


研究における特色①

樹状細胞を活性化するプラズマ乳酸菌による新型コロナウイルス感染症の治療

大学院医学研究科

山本 和子 感染症・呼吸器・消化器内科学講座 教授



ウイルス感染防御を担う免疫系の司令塔であるプラズマサイトイド樹状細胞（以下 pDC）を活性化させる特殊な乳酸菌として、2010 年に発見されたプラズマ乳酸菌は、インフルエンザウイルスやロタウイルス、デングウイルスなど各種ウイルスに対する臨床・非臨床で高いウイルス感染防御機能があることが明らかになっています。私を中心となり、新型コロナウイルス患者に対して約 4,000 億個のプラズマ乳酸菌を含むハードカプセル内服群（プラズマ乳酸菌群）、あるいはプラズマ乳酸菌を含まないハードカプセル内服群（プラセボ群）を、それぞれオミクロン BA.1 による軽症の新型コロナウイルス患者 50 名ずつに対して 14 日間投与し、その有効性と安全性を検証する、特定臨床研究を行いました。

1. 自覚症状総合スコアの変化量（主要評価項目）

7つの自覚症状（咳、呼吸困難感、倦怠感、頭痛、嗅覚・味覚障害、食欲不振、胸部痛）の各項目を4段階（0：影響なし、1：ほとんど影響なし、2：影響あり、3：深刻な影響あり）で評価し総合スコアで解析した結果、両群間で差は認められませんでした。

2. 味覚・嗅覚異常（副次評価項目）：図 1

自覚症状のうち、味覚・嗅覚異常においてそれぞれの群で0点を付けた（症状がないと回答した）患者の割合を解析した結果、9日目以降にプラズマ乳酸菌群で症状がなくなった方の割合が増えることを確認しました。

3. 血中 pDC 存在比の変化率（副次評価項目）：図 2

プラセボ群では新型コロナウイルス感染により血液中の pDC が大幅に減少する一方で、プラズマ乳酸菌摂取群では、血液に pDC が維持されていることを確認しました。

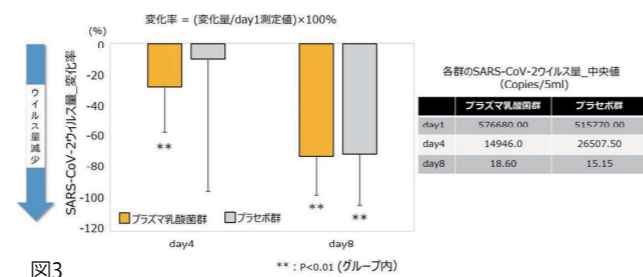
4. 新型コロナウイルス量の変化率（副次評価項目）：図 3

プラズマ乳酸菌摂取群では、投与4日目においてプラセボ群と比較して、新型コロナウイルス量の減少が大きくウイルス減少の速度を速めることが確認されました。

5. 安全性・有害事象

今回の試験で、安全性が懸念されるような有害事象は認められませんでした。

今回の特定臨床研究では、主要評価項目である自覚症状総合スコアでは明らかな効果は示されませんでした。プラズマ乳酸菌によって pDC が正しく作用した結果、新型コロナウイルスの早期減少、嗅覚・味覚障害の早期回復につながっている可能性が示唆されました。プラズマ乳酸菌が新型コロナウイルス感染症に対する新たな予防、治療法の一つになることを期待して、現在特許申請中です。



研究における特色②

RNA修飾システムの異常による疾患の発症メカニズムを探求する

大学院医学研究科

鈴木 健夫 医化学講座 教授

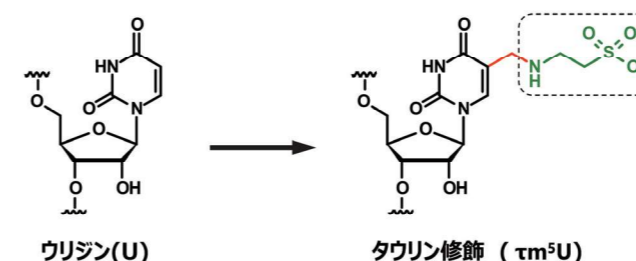


図 1 タウリン修飾の形成と化学構造（右）。タウリン部分を棒で示した。

1. RNA 修飾とは

細胞内で転写された RNA は様々なプロセッシングと呼ばれる加工の段階を経て、機能的に成熟します。RNA 修飾とは、転写された RNA 分子の特定の部位が、酵素的に化学構造を変化させる現象を指します。RNA 修飾は、スプライシングやポリ A 配列の付加・末端配列の切除といった、RNA の長さを変化させるプロセッシングと異なり、RNA の局所的な質的变化を引き起こすことで、従来にない物理化学的性質を付与する意味があります。

2. RNA 修飾異常と疾患

ミトコンドリア病はミトコンドリアの機能異常を伴う重篤な疾患であり、様々な臓器において多様な臨床症状がみられる特徴を持ちます。その中でもミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作 (mitochondrial myopathy,

encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: MELAS) について、ミトコンドリアゲノム内の tRNA 遺伝子に生じた点変異 (A3243G など) との相関が知られています。私たちはミトコンドリア tRNA の解析から、タウリンを含む新しい RNA 修飾である 5- タウリノメチルウリジン (以降、タウリン修飾) (図 1) を発見し、構造を決定してきました。そして MELAS 点変異を持つミトコンドリア tRNA ではこのタウリン修飾が著しく減少し、未修飾のままであることを発見してきました (図 2)。後に、タウリン修飾の欠損が原因で変異 tRNA が遺伝子を正しく読み取る機能を失っていることが証明されたことから、タウリン修飾の異常は疾患の直接的な要因となることが判明しました。さらに私たちはタウリン修飾がどのように作られるかを明らかにし、タウリンの摂取や欠乏に反応してタウリン修飾量や修飾構造自体も調節される現象を発見しました (図 2)。

3. 拡大する修飾ワールド

転写後修飾による RNA の質的な変化を通じて遺伝子発現が制御されるという考え方は「エピトランスクリプトミクス」と呼ばれ、普及しつつあります。ヒトではこれまでに 50 種類以上の RNA 修飾構造が同定されており、私たちは、RNA 修飾システムの破綻が要因となる一連の疾患「RNA 修飾病」の発症メカニズムの理解に加え、診断 / 予防 / 治療 / 創薬につながる展開を目指しています。

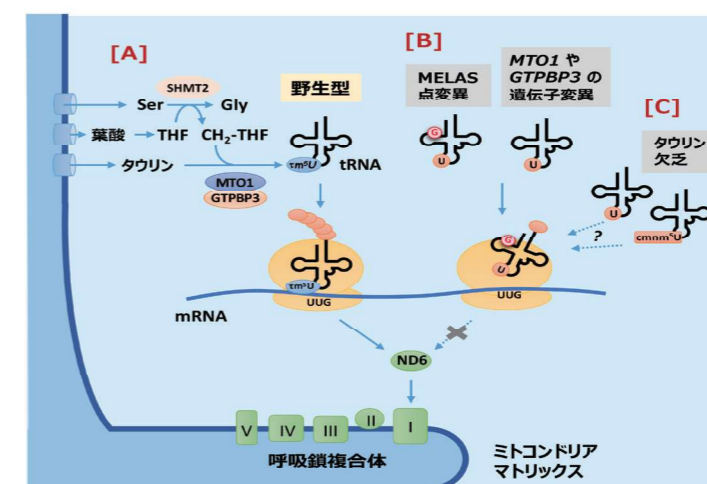


図 2 [A] タウリン修飾の生合成。[B] MELAS の点変異 tRNA や修飾遺伝子変異でタウリン修飾が作られなくなり、特定の遺伝子配列 (UUG) を読み取れなくなる。[C] 環境中のタウリンによって修飾の状態や構造も様々なに変化する。

研究における特色③

沖縄県に多い超難治性の血液がんに対する新たな治療法の開発へ
～がん細胞の糖代謝特性に注目した地域に根差す独創的アプローチ～



大学院医学研究科

仲地佐和子 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）診療教授

1. 糖尿病治療薬により血液がんの進行を食い止める？

がん細胞は増殖に有利になる環境を自ら作り出し、低栄養や低酸素などの劣悪な環境でもブドウ糖（グルコース）を貪欲に取り込み、たくましく生き延びます。このメカニズムは100年以上も前にノーベル医学・生理学賞を受賞した“ワールブルグ効果”と呼ばれるもので、がん細胞ではミトコンドリア機能不全の結果、エネルギー産生効率が高い酸化リン酸化から効率の悪い解糖系にシフトせざるを得ない事情を反映しています。がんのこの特性はブドウ糖の取り込み能を可視化するPET検査として汎用されており、がんの転移や広がり、悪性度の評価に大活躍しています。

私達の研究チームでは九州・沖縄地域に多く見られる超難治性がん、“成人T細胞白血病”(Adult T cell lymphoma, ATL) が特にブドウ糖要求性が高く、悪性度に応じてブドウ糖の取り込みが増加することをPET検査を用いて実証しました。一方、“21世紀の国民病”と言われる糖尿病（推定患者数は1000万人以上）の死亡原因の第一位は“がん”であることを踏まえ、私達はATLと糖尿病の関連性に注目しました。発売されてやがて10周年を迎える糖尿病治療薬のひとつにSGLT2阻害剤と呼ばれる飲み薬があります。SGLT2はブドウ糖とナトリウムを細胞の中に輸送する働き（トランスポーターと呼ばれます）を持っており、SGLT2阻害剤は血糖値が高い状態のときだけ、腎臓からのブドウ糖の再吸収（ブドウ糖の取り込み）効率を低下させ、尿糖を増やすことによって

糖尿病を改善する医薬です。興味深いことに、最近の国内外の研究から、SGLT2がいろいろながん細胞においてブドウ糖の取り込みに関与している可能性が浮かび上がってきました。私達はATL細胞株やATL患者の白血球でSGLT2の発現レベルが顕著に上昇していること、ATL細胞株は培地のブドウ糖の濃度が高いほど増殖が速まること、ATL細胞にSGLT2阻害薬を作用させると細胞周期回転が止まり、細胞増殖が抑制されることを発見しました。私達の研究成果はこれまで決定的な治療法がなく、最も悪性度の高い血液がんとして知られていたATLの新たな治療戦略として国際的にも大きな注目を集めています。

2. 海外からのATL重症患者の受け入れ・治療に成功！

令和4年7月に琉球大学病院で初めてとなる海外（インドネシア・バリ島）からの重症患者を受け入れました。原因不明の寝たきり状態で全身状態も極めて悪く、一刻も早い診断・治療が必要な沖縄県出身の高齢女性患者でした。現地医療スタッフの皆さんが同行され、プライベート・ジェット機でバリ島から沖縄まで無事に搬送し、入院していただきました。入院後、ATLと診断がつき、速やかに治療を開始、奇跡的に一連の治療が奏功し、先般、無事に退院しました。この快挙はNHKニュースや地元新聞（琉球新報・沖縄タイムス）でも大きく紹介され、日頃の基礎研究の積み重ねが医療の現場に活かされました。



研究における特色④

生物統計の世界から健康へ貢献する



保健学科

米本 孝二 基礎看護学講座 生物統計学分野 教授

栄養疫学における食事パターン抽出法の検討

疾患発症予防のための食事に関する研究は、単独の食品や栄養素の摂取量の評価では不十分であることが知られ、食事全体を評価する食事パターンの研究が広く行われるようになってきています。その抽出法はいくつかありますが代表的なものとして、主成分分析法 (PCA) という多次元の食品群摂取量のばらつきを最もよく表す食事パターンスコアに要約する方法と、疾患に影響を与えることが既知のバイオマーカーや栄養素摂取量のばらつきを最もよく表す食事パターンスコアに要約する縮小次元回帰法 (RRR) の2つ (図1) があり、現在どちらの方法も良く用いられています。どちらも次元縮小の方法ではありますが、次元縮小の概念を図2に示します。また食事の健康影響を評価する際に考慮しないといけないこととして、エネルギー摂取量の影響の調整があります。エネルギー摂取量が多いと様々な食品を多く摂取していることになりませんが、一定期間における食習慣を評価した際には、エネルギー摂取量はその人の体格や身体活動に応じた量をとっており、各食品・栄養素摂取量はその人の体格に応じて量の持つ意味が異なります。そのことを考慮するため

に、残差法と密度法というエネルギー調整法があり、それぞれ一長一短があります。このように食事パターン抽出法、エネルギー調整法はそれぞれ複数混在しており、研究によってさまざまな組み合わせが用いられています。そこで、徳島大学病院糖尿病対策センターが実施している職域栄養疫学研究のデータを使用し、考える組み合わせすべてで、メタボリックシンドローム発症に影響を与える食事パターンを抽出し、性能比較を実施しました。その結果、組み合わせによって疾患発症予防につながる食事パターンを抽出できる場合と出来ない場合があることが分かり、複数の組み合わせを考慮し、その中で最適なものを採用することが望まれることが分かりました。(浦崎 祐華氏, 2022年度修士論文)

その他の研究

区間打ち切りデータに対する生存時間解析手法の性能比較、AI診断手法の性能比較、オープンデータと法医学データを用いた孤独死に対する飲酒習慣の影響の評価など、学生の興味に応じ、多種多様な研究を実施しています。

図1: 食事パターンの評価方法を作成する考え方の整理

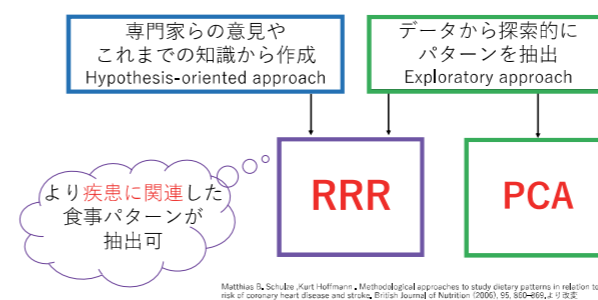


図2: 次元縮小の概念図

