

研究における特色①

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究する



大学院医学研究科

鈴木 健夫 医化学講座 教授

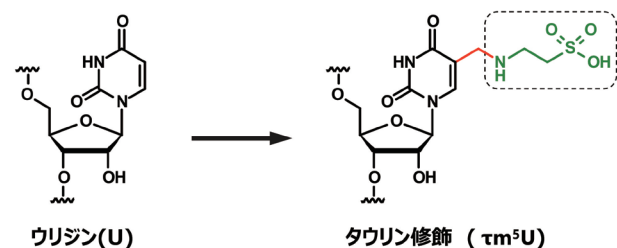


図1 タウリン修飾の形成と化学構造 (右) タウリン部分を枠で示した。

1. RNA 修飾とは？

細胞内で転写された RNA はプロセッシングと呼ばれる様々な加工の段階を経て、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、転写直後の新生 RNA には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ตอบสนองしてタウリン修飾の量や修飾構造そのものが調節されるという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 / 創薬につながる研究の展開を目指しています。

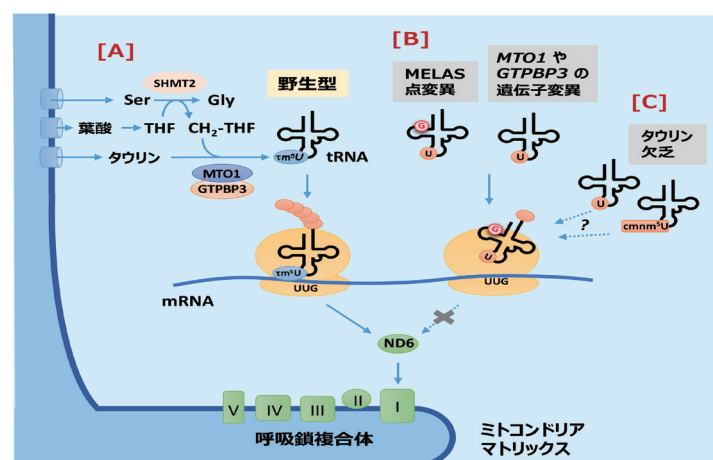


図 2 [A] タウリン修飾の生合成。[B] MELAS の点変異 tRNA や修飾遺伝子変異でタウリン修飾が作られなくなり、特定の遺伝子配列 (UUG) を読み取れなくなる。[C] 環境中のタウリンによって修飾の状態や構造も様々に変化する。

研究における特色②

がん診断時からの緩和ケアの充実を目指して～研究から教育へ～



保健学科

照屋 典子 成人・老年看護学講座 教授

がんは我が国の死因第 1 位であり、日本人の 2 人に 1 人がかかるとされています。国のがん対策基本法では、診断時から緩和ケア (心身の苦痛／つらさを和らげるケア) を適切に提供し、がん患者の療養生活の質の維持向上を図ることが明記されています。しかし、「心身の苦痛を和らげる支援は十分」と回答したがん患者は 43% に留まり、また、がん患者では診断後の期間が短いほど自殺率が高いことから外来における緩和ケアの充実が求められています。

当分野では令和 4～5 年度にわたって、外来における緩和ケア充実に向けた課題の検討をテーマとした卒業研究を実施しました。令和 4 年度は県内がん診療病院 8 施設の外来看護管理者、緩和ケア担当看護師 (18 名) を対象として、緩和ケア実践とその関連要因の抽出を目的としたインタビュー調査を行いました。これらの結果をもとに、令和 5 年度はがん診療病院 (15 施設) で患者家族と直接関わる外来看護師 (178 名) を対象とした質問紙調査を行いました。その結果、5～7 割の看護師が医師 - 看護師間の連携が不足している場合、告知の同席や告知後の情緒的サポートが難しいと感じ、患者ケアにおいては 4～6 割がスピリチュアルや精神面のアセスメントに困難を感じていることがわかりました (図 1)。

とくに【告知の同席・情緒的サポート】には告知同席経験や日頃の緩和ケア実践が、また【患者アセスメント・緩和ケアの情報提供】には研修経験、緩和ケアの自信等が有意に関連し、これら実践の困難には患者家族、医療者間コミュニケーションの困難感が有意に関連していました (図 2)。

以上のことから、外来における緩和ケアの充実に向けて、看護師のコミュニケーションスキル向上を図り、患者家族のサポート経験を重ねながら緩和ケアへの自信が高められるような教育的支援の必要性が示唆されました。

当分野は毎年「緩和ケアエキスパートナース養成コース」を開講して看護師のスキルアップを支援し、大学院では「がん看護専門看護師」養成を行い、緩和ケア・がん看護の質向上を目指しています。

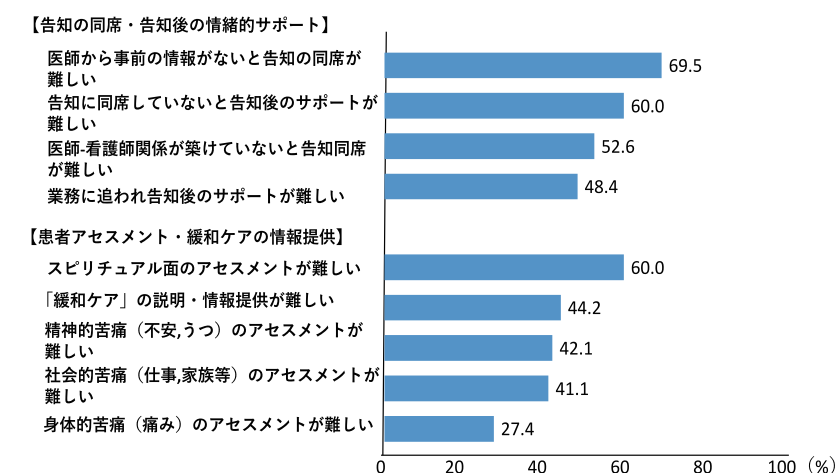


図 1 外来での緩和ケア実践において困難を感じている看護師の割合 (n=95)

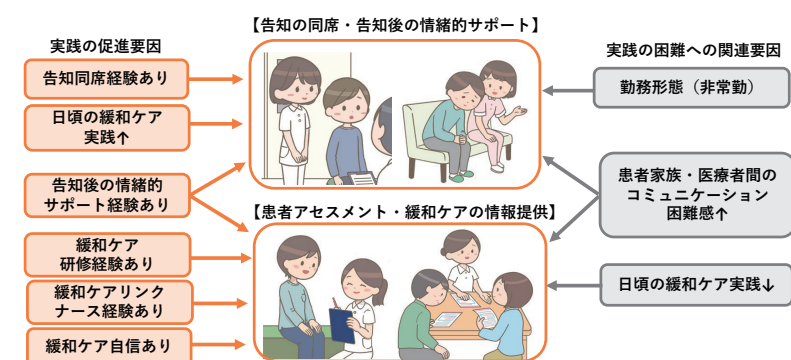


図 2 外来における緩和ケア実践／困難の関連要因に関する重回帰分析の結果 (n=95)

研究における特色③

人工知能による心エコー図法を用いた肺高血圧症診断の精緻化



大学院医学研究科

楠瀬 賢也 循環器・腎臓・神経内科学講座 教授

研究の背景

近年、肺高血圧症に対する治療薬（肺血管拡張薬）および治療法（カテーテルバルーンによる肺動脈拡張術）の進歩により、肺高血圧症は早期診断・早期治療介入することによる予後の改善が期待できる疾患となり、正確な診断の臨床的重要性はさらに増しています。

医療現場で一般的に利用され、患者への負担が少ない心エコー図検査は、被曝が無く非侵襲的であり、ポータブル機器もあることから離島での利用も可能な検査機器です。しかし、心エコー図の解釈は複雑で主観的であり、医療施設間での専門知識に依存しているため、より客観的な手法が期待されています。我々の研究グループでは臨床指標および心エコー図検査指標に人工知能（AI）の一種である機械学習を用いることで、PH のタイプをより明確に区別できるかどうかを検討しました。

研究の方法

885 人の患者データを用いて、肺高血圧の非侵襲的診断

を目指すために機械学習による AI モデルを開発しました。このモデルは 24 の臨床変数を用い、患者を肺高血圧なし、左心不全を伴う肺高血圧症、左心不全を伴わない肺高血圧症の 3 つのグループに分類できるかを試みました（図 1）。

研究の結果

機械学習による AI モデルは、肺高血圧を肺高血圧なし・左心不全を伴う肺高血圧症・左心不全を伴わない肺高血圧症の 3 つのグループを効果的に分類することに成功しました。このモデルは、従来のガイドラインに基づく評価方法と比較して、高い精度でこれらの肺高血圧症サブタイプを識別しました（マクロ平均分類精度が 52% から 60% に向上）。臨床データと心エコー図データを組み合わせることで、非侵襲的かつ迅速な診断が可能となることが示されました（図 2）。これにより、心エコー図のデータを用いて、より迅速かつ正確に肺高血圧症のサブタイプを識別することが可能になります。

図1

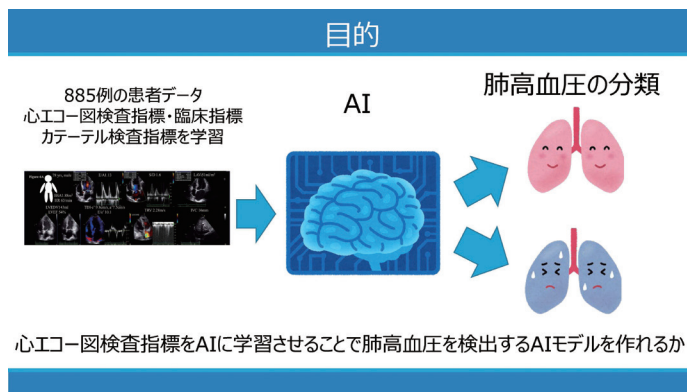
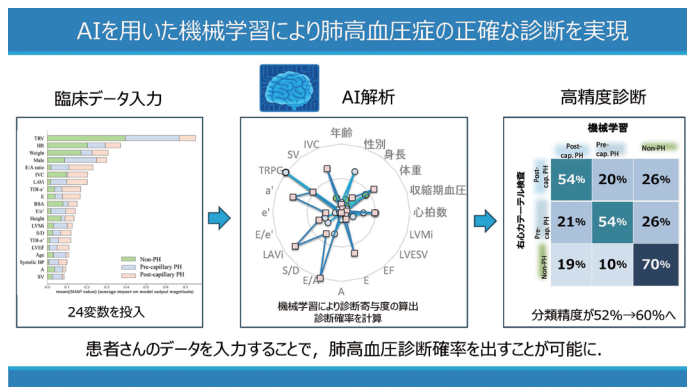


図2



研究における特色④

私の夢「沖縄県のがん罹患率と死亡率を下げる」



大学院医学研究科

関根 正幸 女性・生殖医学講座 教授

2023 年 10 月より琉球大学女性・生殖医学講座（産婦人科）にて、教育、研究、診療を担当しています。私は 1994 年に新潟大学医学部を卒業し大学院に進学しましたが、そこで「遺伝性乳癌卵巣癌」のゲノム研究を始めました。当時は「遺伝性の癌」という概念がまだ定着していない頃で、「癌は遺伝するもの」ということは皆が何となく認識していたものの、具体的にどの癌が、どのくらいのリスクで遺伝するのかはまだ clear になっていない時代でした。そこからポストゲノム時代が到来し、アンジェリーナ・ジョリーの告白があり、「遺伝性乳癌卵巣癌」の患者さんを対象に新しい分子標的薬（PARP 阻害薬）が開発され、予防手術が保険でできるようになり、一躍「遺伝性腫瘍」が脚光を浴びることになりました（図 1）。私はこの「遺伝性乳癌卵巣癌」をきっかけとして、がんゲノム医療の研究、臨床を推進してきましたが、沖縄でもその活動に力を入れています。

また、沖縄県はヒトパピローマウイルス（HPV）感染率が高いことから、子宮頸がんの罹患率と死亡率も際だって高い状

況になっています（図 2）。子宮頸がんを撲滅するためには、ワクチンと検診受診率の向上が必須であり（図 3）、その活動も継続しています。このゲノム医療と予防医療を充実させることができれば、沖縄県のがん罹患率と死亡率を下げるができるものと信じています。

受験生の皆さん！琉球大学では、日々の臨床から芽生えた（患者さんから学んだ）クリニカルクエスト（知的好奇心）を探究できる学術的指導が可能です。さらにハンズオンセミナーなど人と人とのつながりを重視した体験型実習が充実しており、地域医療に加えて先進的なサブスペシャリティ研修も可能です。琉球大学医学部と病院は、2025 年 1 月に宜野湾市の新キャンパスに移転します。新キャンパスは華やかな西海岸に近く、新たな医療拠点として沖縄の発展に必ずや貢献するはずで。医学を志す若い力を、存分に発揮できるフィールドだと思います。ぜひ琉球大学と一緒に学んでみませんか？

図1 遺伝性乳癌卵巣癌に関する研究の流れ



図2 HPV研究：沖縄での重要性

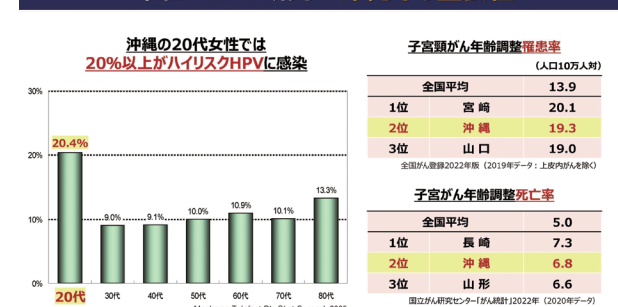
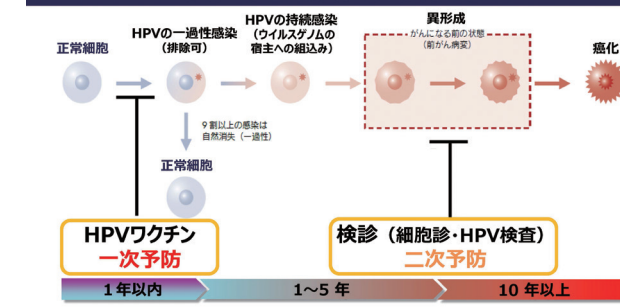


図3 子宮頸がんの発がん過程



教育における特色①

適切な薬を適切に処方するために 臨床薬理学での学び

大学院医学研究科

植田 真一郎 臨床薬理学講座 教授

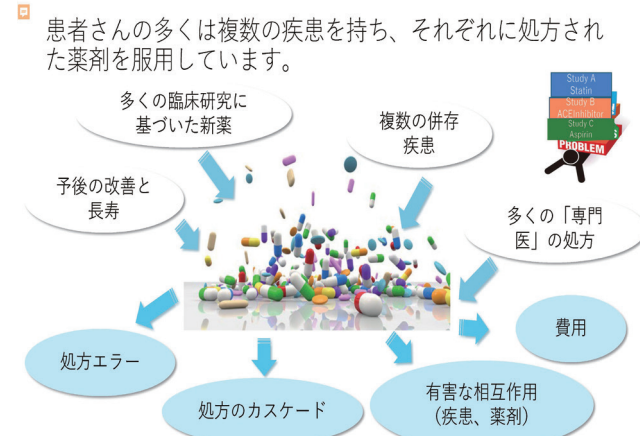
医師のほとんどはその専門領域によらず薬を処方します。臨床薬理学はこの「処方」を適切に行うための医学です。医学部では「薬理学」があり、ここでは薬の効く仕組みや体の反応などを学びます。「臨床薬理学」では習った薬をどのような形で処方すれば最も患者さんの困っていることを良くできるか、を学ぶのです。

医師は薬の処方合法的には可能ですがなんでも処方して良いわけではありません。動物実験で効果があるかもしれない！となった薬をそのまま処方することはできません。「処方できる」薬であるためにはヒトでの有効性と安全性を評価する研究が必要なのです。

現代の薬の有効性や安全性を評価する仕組みができたのは1948年で結核患者さんを「ストレプトマイシン」という薬を投与する群と安静だけの群にくじ引きのような形で割り付け、その効果を比較する「ランダム化比較試験」という研究のデザインが初めて用いられました。(図1) これ以降この方法は標準的になり、その後の医学に大きな貢献をします。「臨床薬理学」ではどのように証明することが適切か、ヒトにおける研究のあり方についても学びます。

ある薬が適切な研究で有効で安全とされても、実際に使っているうちに問題が生じてくることがあります。最近では高齢化が進み、患者さんによってはたくさんの医師からたくさんの薬を処方されていることがあるので、薬が他の薬の効果にどのように影響するかや、可能性のある副作用、

図2



服用を継続することによるメリットデメリットなどを考えなければなりません(図2)。高血圧の薬は血圧を下げ、脳卒中の危険を減らしますが、一方で高齢者の転倒などとの関連が指摘されることもありますし、ある不整脈の薬はそれをやめた後も数ヶ月他の薬の作用を強めることも報告されています。薬局で処方箋なしに購入できる痛み止めが患者さんによっては腎臓の機能を悪くする可能性もあります。このように薬理学で勉強した薬理作用を踏まえながら色々な薬剤の臨床的な有効性、潜在するリスク、飲み合わせなどの問題を勉強して行く必要があるのです。

図1

ランダム化臨床試験によるストレプトマイシンの有効性の証明

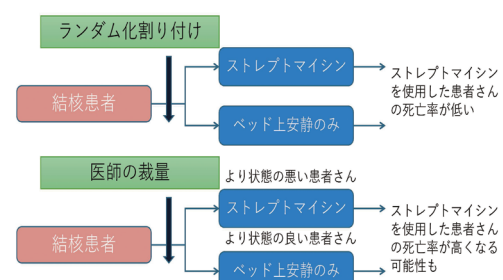
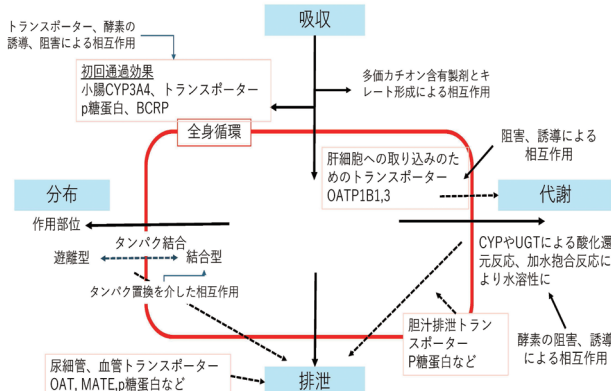


図3

薬は体に吸収され、体内に分布して効果を発現し、代謝され、排泄されます。このどこかに問題があると薬が効かなかったり、副作用が出たりすることがあります。これを臨床薬理学では学びます。



教育における特色②

島医者・山医者・里医者育成プロジェクト

医学部

金城 紀与史 医学教育企画室（ポストコロナ事業）特命教授

沖縄県には離島が多数あり、海で隔てられています。医療者には守備範囲の広さと緊急性の判断力が求められます。

1. 総合診療能力

離島や僻地の医療機関では大病院のように色々な専門科が必ずしも揃わないこともあります。小規模な離島では診療所に医師一人、看護師一人、事務員一人という体制のところもあります。患者さんの話を聞いて診断をつけ、自分で対応できる範疇であれば治療し、専門家に紹介したほうがよい場合には適切に紹介する必要があります。陸続きでない分、まず最初にみるという、守備範囲の広さが期待されるのです。

2. 緊急性の判断

場合によっては、重症な患者さんを緊急で搬送しなければいけないこともあります。CT検査などが無い状況でも、患者さんの状態を見て判断します。病歴と診察（たとえば血圧や脈拍、意識状態など）が判断材料として最も重要であり、基本的な診察能力をきちんと身につける必要があります。

3. 他職種との協働

地域医療の現場では、様々な人々が地域の情報を教えてくれます。その地域のエキスパートである彼らと協働します。訪問診療や、学校や高齢者施設に出向いて健康増進や予防について働きかけるのも重要な仕事です。顔の見えるコミュニティで、個々の患者さんの生活に密着した医療を実践することができるのが地域医療の醍醐味です。



プライマリケア演習

4. 琉球大学の地域医療教育

令和4年度から琉球大学は文部科学省の「ポストコロナ時代の医療人材養成拠点形成事業」の補助を受けて新しいカリキュラムが始まりました。地域医療コースの学生は、1～3年生で地域医療に求められる総合力、多職種との協働をテーマとした授業があります。高学年になると、実際に北部や離島で臨床実習することで、地域医療の実践を学びます。佐賀大学とも連携して教育を充実させます。

「島医者・山医者・里医者」の魅力伝えることで、沖縄県の地域医療に貢献する次世代の若者が増えることを期待しています。



身体所見道場



ハワイ大Berg先生シミュレーションWS