

3 教育・研究の特色

研究における特色①

沖縄県の特徴を活かした疾患家系による精神神経疾患の病態解明



大学院医学研究科

松下 正之 分子・細胞生理学講座 教授

精神・神経疾患の多くは分子病態が不明で、より良い治療や理解のために研究が必要です。

特に、精神疾患の研究の問題は、診断が難しいことです。例えば同じ統合失調症という名前の病気でも、原因は様々だということがわかってきました。したがって、研究を行うためには原因が同じような患者さんを研究することが有効です。ただし、原因の違いは熟練した診察医であっても分類が難しいものです。そこで、一つの切り口が家族性の発症例です。沖縄県は島嶼地域であり人の移動が比較的少なく、疾患の多発する家族を対象にする研究に向いています。体質的に特定の疾患に罹患しやすい家族は疾患の原因となるゲノム変異を有している可能性があります。琉球大学には地域と密接な医療のネットワークがあり、私たちは県内の多くの病院や診療所などと共同でまだ原因不明な疾患の研究を推進したいと考えています。

精神・神経研究のもう一つの問題は、脳を生きた状態で取り出して調べることができないことです。近年iPS細胞技術の開発により、患者さんの血液をとり、血液に含まれる細胞を実験室で操作してiPS細胞を樹立することが

できるようになりました。iPS細胞は培養条件や人工的に遺伝子を発現させることで神経細胞やグリア細胞など、脳を構成する細胞に分化させて、顕微鏡で観察することができます。このようにして作り出された脳の細胞に神経伝達物質や候補となる治療薬を添加して、模擬的に反応をしらべることができます。

私たちは、沖縄県で家族性に発症している患者さんの血液を採取し、iPS細胞から神経系細胞を作成し、疾患の仕組みと原因を研究しています(図1)。ここで得る知見は家族以外の一般の患者さんの病態とも広く共通する点があり、治療法の開発に役立ちます。このように家族例での発見を一般例に拡大するアプローチは、アルツハイマー病やパーキンソン病でも歴史的に成功していて有効です。私たちはこれまで代表的な精神疾患である双極性障害(図2)、統合失調症、および沖縄県に多い稀少神経疾患の沖縄型神経原性筋萎縮症を対象に同様の戦略で研究を行ってきました。iPS細胞と様々な解析技術を駆使して、疾患の発症メカニズムの理解、そして診断／予防／治療／創薬につながる研究を日々展開しています。

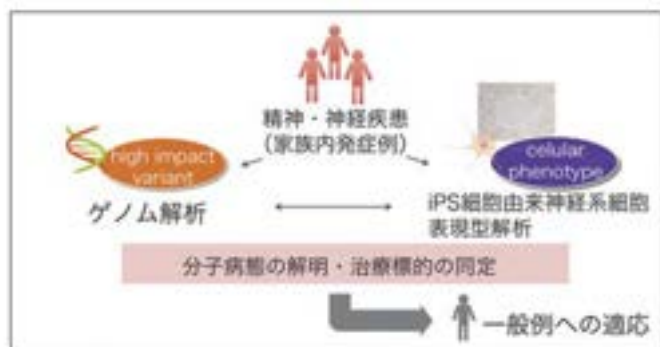


図1. 研究の概要

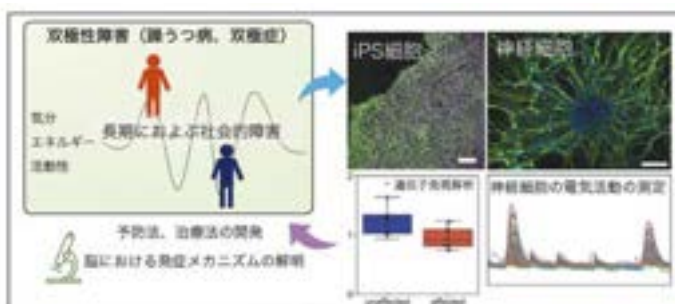


図2. 双極性障害の研究内容

研究における特色②

成人T細胞白血病／リンパ腫の免疫表現型に関する包括的研究



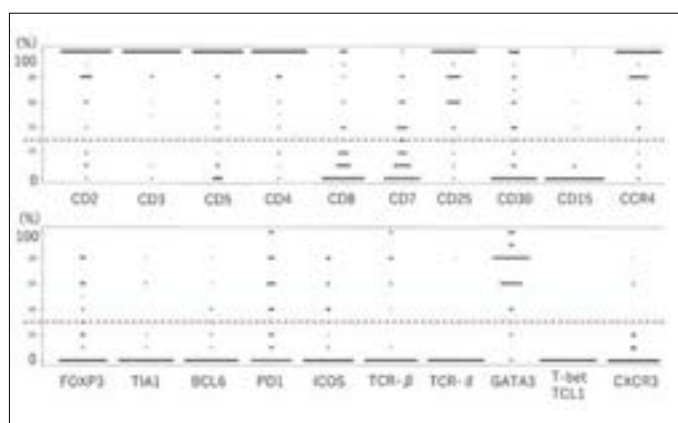
大学院医学研究科

和田 直樹 腫瘍病理学講座 教授

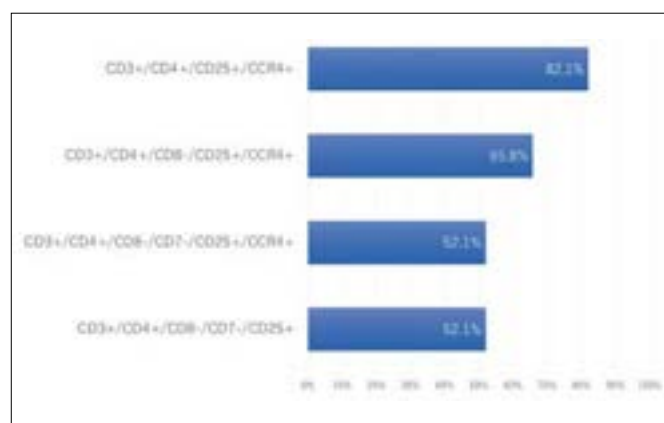
成人T細胞白血病／リンパ腫(ATLL:Adult T-cell Leukemia/Lymphoma)は、Tリンパ球(T細胞)という白血球の一種ががん化する血液の腫瘍です。この病気はヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)というウイルスに感染することが原因で起こります。HTLV-1はレトロウイルスという種類のウイルスで、日本では特に九州・沖縄地方に多いとされています。ATLLを診断する際、病理検査では免疫表現型というものを調べます。典型的なATLLの免疫表現型は、一般的な成書によると次の通りです。CD2, CD3, CD5, CD4, CD25というマーカーは陽性免疫表現型として、CD7, CD8というマーカー、細胞傷害性マーカーは陰性免疫表現型として、CD30, CCR4, FOXP3というマーカーは部分陽性免疫表現型として記載されています。しかし、これらのマーカーの免疫表現型だけでなく、もっと多種多様なマーカーの免疫表現型に関する包括的研究は少ないです。また、個々の症例で腫瘍細胞におけるそれぞれのマーカーの免疫表現型が陽性の割合に関する知見も乏しいです。

本研究では、ATLLの包括的な免疫表現型を明らかにするため、117例のATLLに対して21種類の免疫染色[免疫表現型を調べる方法]を実施しました。そして、117例のATLLに対する21種類の免疫染色結果についてドットチャートを作成しました[図1]。1ドットが1症例にあたります。これらの結果は、ATLLの免疫表現型が多様なことを示しています。一般的な成書ではATLLとして非典型的な免疫表現型とされる場合でもATLLの可能性を除外すべきではないことを示しています。例えばCD3, CD4, CD25, CCR4の4つのマーカーがいずれも陽性を示すのは、ATLLの典型的な免疫表現型として一般的な成書で記載されていますが、今回の研究結果によると約20%の症例はこのパターンに当てはまらないことが判明しました[図2]。従って、非典型的な免疫表現型を示す場合でもATLLの可能性を除外せずに、病変組織中のゲノムDNAにHTLV-1の遺伝子情報が腫瘍性に組み込まれているのを確認することが推奨されます。

[図1]



[図2]



3 教育・研究の特色

研究における特色③

形態病理学分野の研究、教育と人材育成について



保健学科

金城 貴夫 生体検査学講座 形態病理学分野 教授

私は保健学科の金城貴夫と申します。私は在学中から研究に興味があり、母校の病理学教室で研究者としての第一歩を踏み出しました。病理学教室では、研究とは別に病理診断を行っており、手術や検査で採取された患者さんの病変を顕微鏡で観察し、診断する役割を担っています。病理診断を通じて全身の様々な病変について勉強しましたが、その中で興味を惹かれののがカポジ肉腫です。カポジ肉腫はAIDSとの関連でよく知られています。AIDS関連型カポジ肉腫は皮膚や内臓に病変を形成し急速に拡がります。一方で、沖縄には古典型カポジ肉腫が多く、病変は高齢者の皮膚に限局し、進行も緩徐で自然消退する事さえあります。何故ここまで臨床像が違うのかという驚きと疑問が、今日まで研究を継続する契機となっています。私は東大医科研やアメリカのNational Institutes of Healthに留学しましたが、沖縄と日本を客観的に見る機会となりました。そこで気づいた事は、沖縄の疾患には特徴があるという事です。これはあくまで私個人の考えですが、留学で学んだ知識と技術を生かして沖縄の疾患の特徴を明らかにする事、さらにこの研究成果を県民に還元する事が琉球大学の研究者の使命の一つであると考え

ています。勿論研究には様々なものがあり、私は多様な研究に対して敬意を払っています。

当教室の研究ではカポジ肉腫に加えて、様々な沖縄県の腫瘍性疾患について研究を行い、国際学術雑誌で発表しています。特に私達が2019年に発表したカポジ肉腫の論文はウイルス学の世界的なレファレンスであるFields Virologyに引用されました。

当教室の担当科目は、解剖学・組織学、病理学や病理組織細胞学等で、いずれも座学に加えて実習を行います。解剖学実習では献体していただいた方々の体を実際に観察し勉強します。

これまで卒業研究を指導した学生は71名、私の研究指導で学位を取得した大学院生は13名です。その内1名は当教室の助教として採用され、カポジ肉腫の研究論文で医学博士を取得し、現在はペンシルバニア大学でAssistant Professorとして活躍しています。

当教室では沖縄に根ざした医学研究を展開しつつ、若い人達の能力を引き出し、各自の夢の達成に繋がる様指導しています。研究に興味・熱意のある方を大歓迎いたします。



金城貴夫教授(右から4番目)と教室の皆さん

研究における特色④

成人T細胞白血病・リンパ腫の治療成績向上を目指した研究



保健学科

福島 卓也 病態検査学講座 血液免疫検査学分野 教授

1. ATL/HTLV-1バイオバンクの構築

成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)は、ヒトT細胞白血病ウイルスI型(HTLV-1)感染者(HTLV-1キャリア)の一部に発症する予後不良の血液悪性腫瘍です。沖縄県を含む西南日本はHTLV-1キャリアが最も多く分布している地域で、ATLも好発します。私たちの教室は、ATLの分子病態の解明と治療成績の向上を目指した研究を行ってきました。まず沖縄県の中核病院を結ぶATL研究ネットワークとATL患者およびHTLV-1キャリアから得た細胞、DNA、血清などの生体試料を保存するバイオバンクを設立し、研究の基盤を構築しました。現在では700を超える生体試料を凍結保存しています。

2. ATLの新規バイオマーカーの同定

バイオバンクの血清試料を用いて1300を超える蛋白質の発現を網羅的に解析し(プロテオーム解析)、ATL患者で著明に上昇している新規バイオマーカーとして、可溶性腫瘍壊死因子受容体2型(sTNFR2)を見出しました(図1)。sTNFR2は細胞から外れて血中を浮遊している蛋

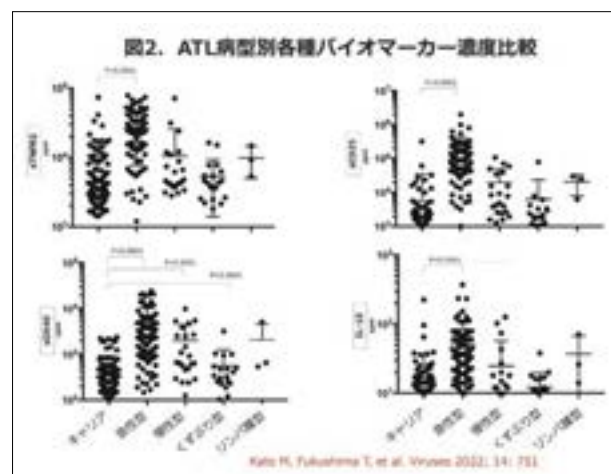
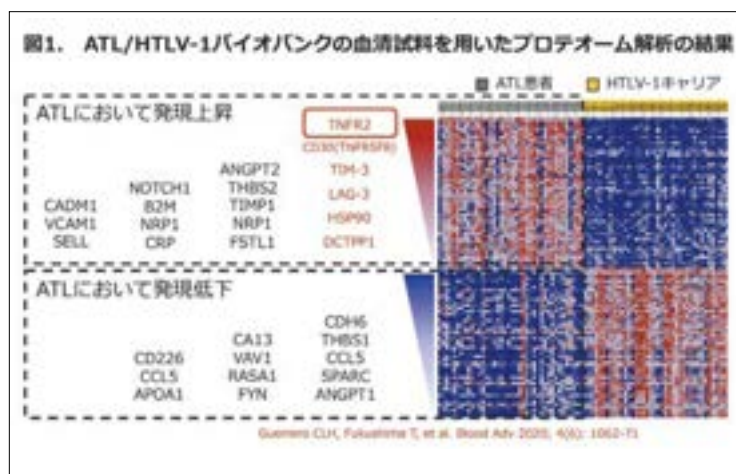
白ですが、ATL細胞表面でTNFR2が高発現しており、sTNFR2がATL細胞に由来していることを明らかにしました。

3. ATLの早期診断法の確立

sTNFR2の高感度な検査法を確立するため、TNFR2を標的とする抗体(抗TNFR2抗体)を9種類作製し、この中からいくつかの抗体を組み合わせることによりsTNFR2濃度を鋭敏に測定するELISA法と、細胞表面のTNFR2発現を解析するフローサイトメトリー法を作製しました。これに従来のATL診断バイオマーカーを組み合わせ、ATLの発症を鋭敏に診断するためのシステムを開発しました(図2)。

4. 今後の展望

自家製の抗TNFR2抗体を用いてナチュラル・キラー(NK)細胞を増幅する系を確立しました。このNK細胞を用いてATLに治療効果の高い細胞免疫療法の開発を目指して研究を進めています。



教育における特色



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。

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を始めました。低学年では上記1～3を意識しながらグループワークやシミュレーションの手法を取り入れた授業を行います。高学年になると、離島や北部地区、連携校の佐賀大学で実習をすることで様々な地域や現場での医療の姿を実地経験します。

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



腹痛をテーマとした授業で超音波を練習



ハワイ大学教員によるPBLワークショップ



佐賀大学教員によるプライマリケア演習



佐賀大学で臨床実習する琉大生と佐賀大生