

第37回 日本臨床化学会関東支部例会 「日本の挑戦」

2021年12月11日 土曜日

13:25～16:15

埼玉県立大学 講堂

例会長 廣渡祐史

* ライブ配信も実施

ZOOMウェビナー

ID: 895 1517 9306

PASS: 177255



参加費無料
事前登録は必要ありません。

2021 年秋 第37回 日本臨床化学会関東支部例会プログラム

2021 年 12 月 11 日 土曜日 会場 埼玉県立大学 講堂 *ライブ配信も実施いたします。

例会長 廣渡祐史(埼玉県立大学 保健医療福祉学部 健康開発学科 検査技術科学専攻)

共催 公立大学法人 埼玉県立大学 参加費無料(事前登録は必要ありません。)

テーマ「日本の挑戦」

*各分野を代表する研究者に、挑戦してこられた研究、これから挑戦する研究のことを発表していただきます。自分も含め、例会に来られた、また、ライブ配信で視聴いただいた先生方の、これから挑戦する研究課題などについて考える機会となればと考えます。

12:00~12:50 常任幹事会(Web 開催)

13:00 受付開始

13:25~13:30 開会のあいさつ 廣渡祐史

13:30~14:10 特別講演1

座長 廣渡祐史 (埼玉県立大学 保健医療福祉学部 健康開発学科 検査技術科学専攻)

「循環器内科における高性能コンピューターの利用」

後藤信哉 (東海大学 医学部 内科系循環器内科)

14:10~14:50 特別講演2

座長 有竹清夏 (埼玉県立大学 保健医療福祉学部 健康開発学科 検査技術科学専攻)

「睡眠における知覚学習のメカニズム」

玉置應子 (理化学研究所 開拓研究本部、理化学研究所 脳神経科学研究センター)

14:50~15:10 休憩

15:10~15:40 教育講演1

座長 石井直仁 (北里大学 医療衛生学部 医療検査学科)

「リポ蛋白プロファイル検査の将来」

真仁田大輔 (東ソー株式会社 バイオサイエンス事業部)

15:40~16:10 教育講演2

座長 吉田博 (東京慈恵会医科大学 臨床検査医学講座)

「HDL の機能解析の進むべき道 -新しいコレステロール引き抜き能評価法の確立と展望-」

清水知 (積水メディカル 研究開発統括部つくば研究所)

16:10~16:15 閉会のあいさつ 中山智祥 (日本大学医学部 病態病理学系臨床検査医学分野)

敬称略

特別講演1

「循環器内科における高性能コンピューターの利用」

後藤信哉（東海大学 医学部 内科系循環器内科）

日本では労働人口が減少している。働き手の数が少なくなるので、ヒトへの依存を減らす必要がある。高性能化したコンピューターとネットワークにはヒトを代替する能力があるだろうか？

循環器内科領域における高性能コンピューターの応用には2つの方向性がある。1つは、個人を識別する多数の情報から、個別症例の予後を予測する人工知能の開発と応用である。個別の臨床医は個体差を直感にて認識し、個別最適化治療を行っている。しかし、ヒトの脳による直感を客観化することは困難であった。循環器領域では、個体差を無視したランダム化比較試験により、「患者集団」の「標準治療」が転換されてきた。心筋梗塞後の症例におけるアスピリン、スタチンなどの有効性・安全性は多数のランダム化比較試験により検証され、「患者集団」の予後は確実に改善した。現状のヒトを対象としたランダム化比較試験には膨大なコストがかかる。コストが新薬の価格に転化された結果、新薬は著しく高価となった。高価な新薬によりメリットを得る小集団の弁別には多次元入力情報を1次元出力情報の定量的相関関係を解明できる人工知能は役に立つ。健診、診療などの各種の情報と死亡、入院、発癌などの未来の臨床イベントを継続的に記録するシステムを作成すれば、個別症例の未来イベントを精密に予測する人工知能ができると期待している。

人工知能は多次元情報とイベントリスクの相関関係を定量化できるが、因果関係はわからない。因果関係の解明には演繹的研究が必須である。高性能コンピューターは100万次元以上の多次元情報の一括処理が可能である。生体構成分子であっても原子からなる。原子の挙動は質量と運動により記述できる。生体の機能を担う分子を構成する全ての原子の座標と速度ベクトルをフェムト秒(10^{-15} 秒)ごとに計算すれば分子の動的構造変化をコンピューター上に再現できる。血流下の血小板細胞接着は血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa と von Willebrand 因子 (von Willebrand factor: VWF) の結合が担う。GPIIb/IIIa と VWF の結合部位のアミノ酸を構成する全ての原子と水分子の位置座標と速度ベクトルから両分子の動的結合構造、結合エネルギーを予測した。アミノ酸変異体の表現型も予測可能である。原子の運動から物理現象として生命現象の演繹的解明が期待できる。

特別講演2

「睡眠における知覚学習のメカニズム」

玉置應子(理化学研究所 開拓研究本部、理化学研究所 脳神経科学研究センター)

視覚学習とは、視覚的な経験をした後で、特定の視覚特徴に対して技能の向上が長期間続くことを指す。実際に課題に取り組み訓練している間だけでなく、訓練後の睡眠期間が、視覚学習において重要な役割を果たすことが示唆されている。睡眠に伴う視覚学習の向上には、少なくとも2つの異なる側面がある。一つは、技能の「オフラインゲイン」である。オフラインゲインとは、睡眠前に獲得した技能が、訓練なしに睡眠後に向上することを示す。もう一つは、干渉に対する頑健さである。近年、ノンレム睡眠がオフラインゲインに関連し、レム睡眠は干渉に対する頑健さに関与することが示唆されている。発表者らは、ノンレム睡眠とレム睡眠における脳の可塑性(新しい刺激に対して脳が柔軟に変化する特性)の変動が、これらの学習における側面に関係する可能性があるとして仮説を立てた。本研究では、睡眠中のヒトの視覚野における脳の可塑性を非侵襲的に計測するため、MR スペクトロスコピーと睡眠ポリグラフの同時計測を世界で初めて実施し、睡眠中の神経伝達物質の濃度を計測した。グルタミン酸(Glx)とγアミノ酪酸(GABA)の濃度の比をとり、睡眠時の脳の興奮抑制(EI)バランス変動を求めた。EI バランス変動は、視覚野の可塑性と相関することが知られている。睡眠の前後でオフラインゲインと干渉に対する頑健さの度合いを調べた。その結果、ノンレム睡眠を含む睡眠後にはオフラインゲインがみられたが、ノンレム睡眠のみ(レム睡眠を含まない)睡眠後には、干渉に対する頑健さがみられなかった。すなわち、干渉に対する頑健さにはレム睡眠が必要不可欠であることが確認された。視覚野における EI バランスは、ノンレム睡眠時に増加しレム睡眠時に低下した。ノンレム睡眠時の EI バランスはオフラインゲインと相関し、レム睡眠時の EI バランスは干渉に対する頑健さと相関した。ノンレム睡眠中には視覚野の可塑性が高まることで学習が促進され、レム睡眠時には、ノンレム睡眠時に高まった可塑性を下げることで学習が固定される可能性が示唆された。ノンレム睡眠とレム睡眠は、視覚学習において、相反する神経化学的プロセスに基づき、相補的な役割を果たす可能性がある。

教育講演1

「リポ蛋白プロファイル検査の将来」

真仁田大輔（東ソー株式会社 バイオサイエンス事業部）

低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) 値の上昇は動脈硬化症進展のリスク因子であり、冠動脈心疾患 (CHD) 発症に強く関与することが知られている。一方で、高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C) の高値は、動脈硬化性疾患の予防に関連する。また、スタチンなど脂質異常症治療薬による LDL-C 値の低下により、動脈硬化疾患イベントの発生リスクが減少することは数多くの研究により明らかになっている。しかしその一方で、LDL-C 値のコントロールにも関わらず、なおイベント発生リスクが残されていることから、LDL-C 以外の残余リスクが存在すると考えられている。small dense-LDL、レムナント、Lipoprotein(a) など数多くのマーカーがリスク因子として報告され、それぞれ臨床有用性が報告されている。また、中性脂肪 (TG) リッチリポ蛋白である中間比重リポ蛋白 (IDL)、超低比重リポ蛋白 (VLDL) が動脈硬化症の発症に関与すると考えられている。脂質異常症の原疾患の特定や動脈硬化性疾患の予防のために、リポ蛋白分画比率を把握することは重要である。

リポ蛋白は、超遠心分離の手法から比重により分類され、名称が設定されている。現在でも、超遠心分離法はリポ蛋白の基準的な分離・分析法として、研究用途として幅広く使われている。しかしながら、超遠心分離法は手技が煩雑で時間も要し、必要とする検体量も多いため、日常の臨床検査としての適用は困難である。

リポ蛋白分画を目的とした臨床検査では、電気泳動法が広く使用されている。電気泳動法は比較的簡便ではあるが、超遠心分離法に比べて分離能が低く、脂質異常を持つ一部の糖尿病患者で LDL と VLDL の分離不良が生じることが知られている。

我々は、超遠心分離法に匹敵する分離能を有し、電気泳動法のように日常の臨床検査に適用できるリポ蛋白の新たな分離・分析法を創出することを目的として研究開発を進め、陰イオン交換クロマトグラフィー (AEX-HPLC) によるリポ蛋白分析法を確立した。

本講演では、リポ蛋白分画分析の歴史を簡単に振り返るとともに、我々が開発した AEX-HPLC 法によるリポ蛋白分画の概要についてご報告したい。

“リポ蛋白プロファイル検査の将来”における小さな一歩として AEX-HPLC 法によるリポ蛋白分画法の将来について一部ご紹介させていただきたい。

教育講演2

「HDL の機能解析の進むべき道 ―新しいコレステロール引き抜き能評価法の確立と展望―

清水知（積水メディカル 研究開発統括部つくば研究所）

多くの疫学研究により冠動脈疾患(CAD)の発症率は、血清 HDL コレステロール(HDL-C)値と負の相関性があると報告されている。一方で、CETP 阻害剤やニコチン酸による介入で、HDL-C の増加にも関わらず CAD のリスクが低下しないことが近年明らかとなった。また、HDL-C が極端に高いと死亡リスクが高くなることも報告されている。こうしたことから、HDL は量的評価のみならず機能を反映する質的評価が必要と考えられるようになった。HDL の機能としては、コレステロール逆転送(RCT)作用、抗酸化作用、抗炎症作用、及び内皮機能改善作用等が知られている。近年の研究から、HDL の抗酸化能評価のための ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity)測定や、サブフラクション解析に向けた NMR 等による形態的分析やプロテオーム解析等が、新たなバイオマーカーになりうることも期待されている。そして HDL 機能の中でも特に注目されているのが RCT 作用であり、その最初のステップである末梢組織からのコレステロール引き抜き(C-efflux)が最も重要な機能と考えられている。実際に血清 HDL による C-efflux 能が高いことは、HDL-C 値よりも CAD 発症率と強い負の相関があることが報告されている。

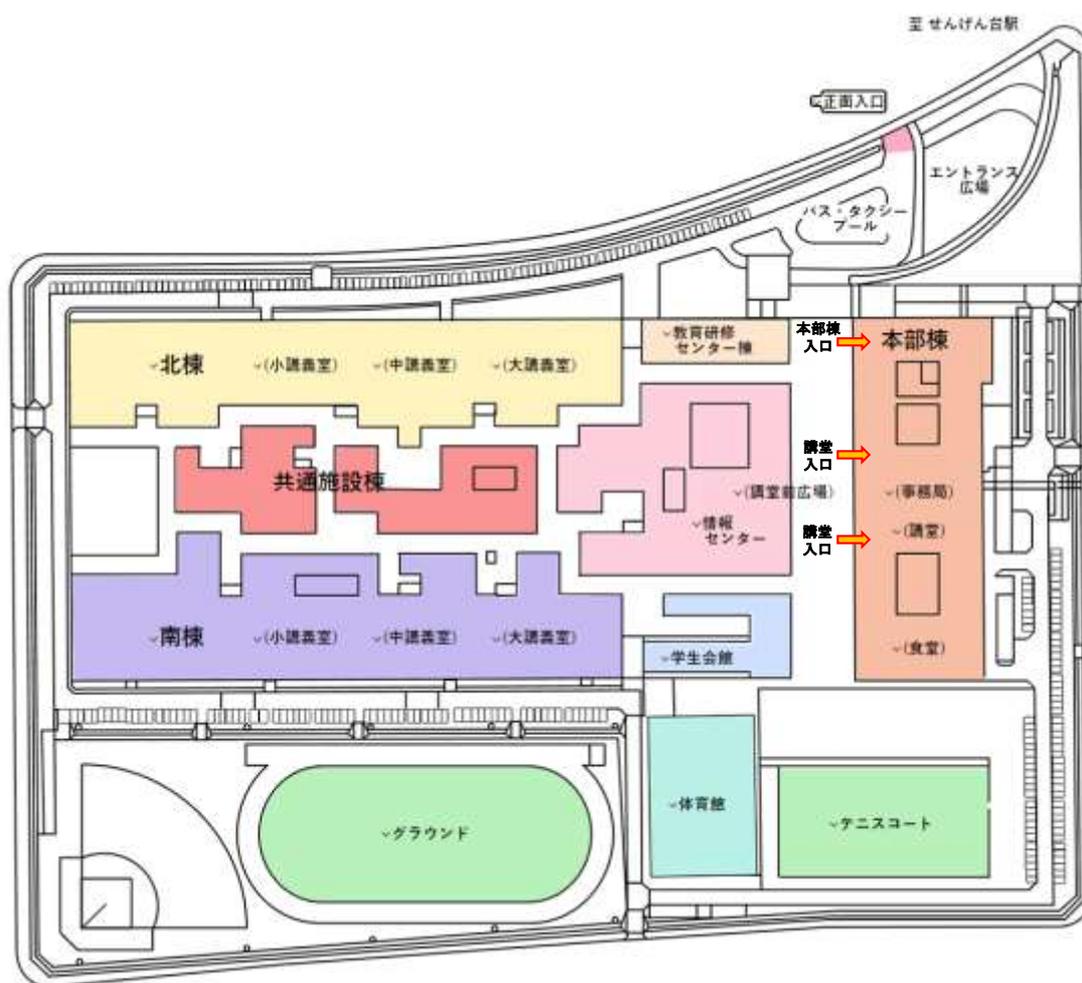
C-efflux 能は、従来、ラジオアイソトープ(RI)で標識したコレステロールを用いて測定されてきた。この方法は多くの研究者の間でゴールドスタンダードとして活用されているものの、RI を使用することから実施できる施設に制限があり、臨床検査現場で活用することは容易ではない。こうした背景から、BODIPY (boron dipyrromethene difluoride)で標識されたコレステロールを用いる蛍光法も開発されたが、天然型のコレステロールと化学構造が異なることから、HDL あるいはアポリポ蛋白との親和性が天然型コレステロールのそれと異なることが考えられ、RI 法の代替法として適切か否かについては議論の余地がある。今回我々は、こうした従来の課題を解消すべく、安定同位体を用いた新たな C-efflux 測定法を構築した。更に、患者より採取したアポリポ蛋白 B (アポ B)除去血清を用いて、開発した安定同位体法、従来の RI 法、及び蛍光法で C-efflux 能を測定し、それぞれの方法を比較した。その結果、アポ B 除去血清濃度と引き抜き率との関係が RI 法と一致すること、及び 41 例の患者検体の引き抜き率を測定し、BODIPY-cholesterol を用いた蛍光法以上に RI 法と良好に相関することを実証した。この結果から、我々が確立した安定同位体法は、RI を使用できない臨床検査施設や研究施設において RI 法の代替法として有用であり、HDL の代謝や機能に関する研究に役立つものと期待される。しかしながら、相関性試験では RI 法と完全には一致しないことも明らかとなったため、代替法としての実用化には注意も必要である。測定方法によってそれぞれ異なる特徴があり、僅かな実験条件の違いが異なる実験結果に繋がることも示唆されたため、将来的には各方法(RI 法、蛍光法、及び安定同位体法)を臨床現場で実際に比較していくことで、C-efflux 能測定法を標準化する必要性が考えられる。また臨床現場での実用化には、施設ごとに特徴が異なり均質な扱いが難しい マクロファージ様細胞の代替を探すことや、標準品の統一化など、様々な課題が残されている。将来はこれらを解決した上で、世界規模で評価法を標準化していくことが望まれる。

演者および座長の先生様には会場にお越しいただけますようお願いいたします。

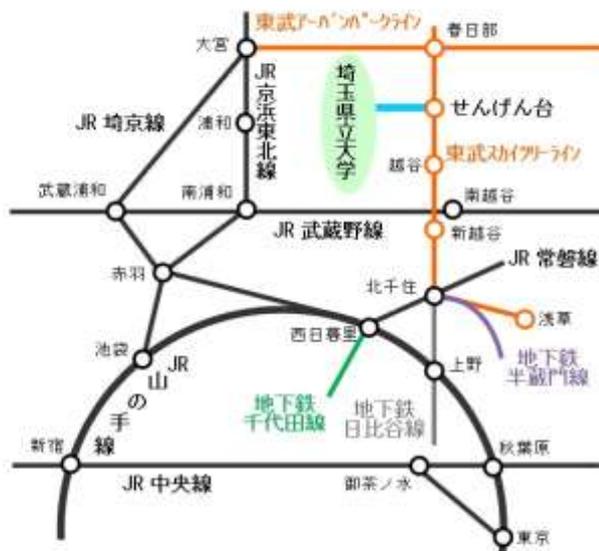
会場は講堂を用意いたしました。

広い会場ですので、席を開けて座っていただけますようお願いいたします。

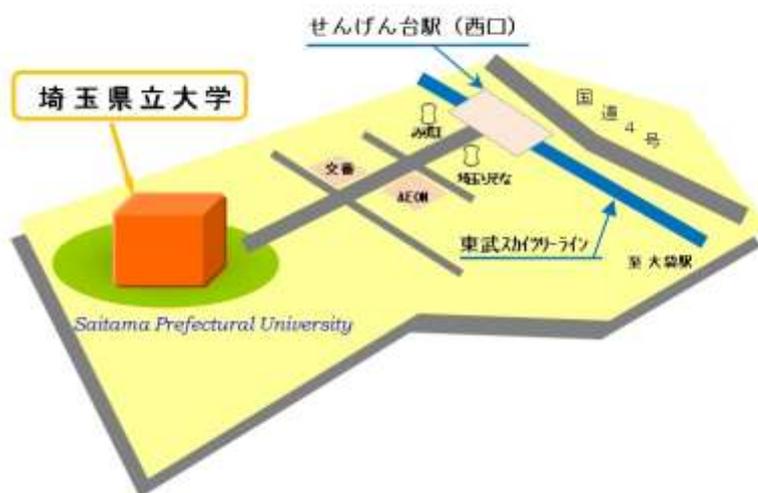
また、会場にお越しの幹事の皆様には、常任幹事会（Web 開催）に参加される際の会議室として本部棟 3 階大会議室を用意いたしました。なお、ご自分の PC をお持ちください。



大学までの路線図



せんげん台駅(西口)からのアクセス
 バス約 5 分(片道 180 円)、徒歩約 20 分



<例会 ライブ配信>

ZOOM ウェビナー

<https://us02web.zoom.us/j/89515179306?pwd=eGVQeXQ4bnFrbG8xRC9GZmhFNVPFQT09>

ウェビナーID: 895 1517 9306

パスコード: 177255