

# 日本泌尿器科学会

## JUA Newsletter for Next Uro-Generation

### 日本泌尿器科学会 —理事長あいさつ—

日本泌尿器科学会理事長

藤澤正人



JUA Newsletter for Next Uro-Generation  
発刊にあたって

このたび Newsletter を発刊することになりました。初期臨床研修制度の改革以来、泌尿器科を目指す若手医師の数は減少したままであり、いまだも通りの数には戻っていません。今年度からはさらに新しい専門医制度のもと後期研修制度が始まります。外科系離れといわれる中で、泌尿器科は外科的要素と内科的要素を兼ね備えた非常に魅力的な診療科です。本Newsletterを発刊することにより、新たに泌尿器科をめざす人達に長年泌尿器科の一線で活躍されてきた先生や現在研修を積んでいる若い泌尿器科医師から熱いメッセージでもって泌尿器科のほんとうの魅力や今後の展望について生の声を伝えて頂き、ひとりでも多くの方が専門家として泌尿器科を選択されることを切に願っています。

今後、本Newsletterが多くの方にとって有益な情報紙として発展することを確信しています。

### ABO血液型不適合腎移植への挑戦— 「なーんだ、そんなことだったのか」

新潟県臓器移植推進財団 理事長  
日本臓器移植ネットワーク 理事  
大塚台クリニック 院長  
新潟大学 名誉教授  
高橋公太



日本泌尿器科学会理事長と広報委員長よりNewsletterの記念すべき第1号に、世界に誇る先生のご業績である「ABO血液型不適合腎移植」の原稿依頼を賜った。これは大変名誉のことであり、この紙面を借りて感謝したい。

「世間では、大した研究だと考えられているが、そのメカニズムがわかってしまうと、なーんだ。そんなことだったのか」と思われるのが、私のtranslational research(探索的研

究)である。

1974年、東京女子医科大学人工腎臓センターに入局して以来、大田和夫教授からこの不適合移植は絶対的禁忌で、手を出してはいけないと言われた。私自身も何の疑いもなくそれを信じていた。

それから10年以上の歳月が流れ、ある透析カンファレンスの時に、阿岸鉄三教授から一論文を渡されて、「この移植をやってみないか。」と言われたのが、この研究のきっかけである。その論文とは、ベルギーのAlexandre教授が書いた一連の症例報告である(1)。当時、「正直言って、そんな大それたことはできない。」と思った。

その2年後の1987年の夏、スウェーデンのヨーテボリ市で第2回欧州移植学会が開催され、それに併せてABO血液型不適合移植の最初のサテライト・シンポジウムが開かれることを知らされたので、私、瀧之上昌平先生(現東京女子医科大学腎臓外科代行)、と川島 周先生(現徳島県医師会長)の3名で出席した。

そのシンポジウムにおいてAlexandre教授の発表が終わると、私自身は、賞賛に値する成績だと評価したが、会場の雰囲気は、非難ゴーゴーであった。「長く生着するはずはない。」「生体腎移植で、しかも移植前に抗体除去や脾摘もしなければいけない。」と、当時の欧米諸国の移植は、ほとんど献腎移植が主流で、この移植を理解してもらえなかった。Alexandre教授は、その後、ブリュセルの聖ロカ病院からリエージュの病院に移った、事実上の左遷である。

そこで帰国した私は、これは理論武装して実施しないと大変なことになると考え、東京女子医科大学の血液内科の溝口秀昭教授、輸血部の清水 勝教授、藤井寿一助教授と共同研究をすることにした。

当時、追い風になったのは、今も変わらないが、わが国では献腎提供が極めて少なく、生体腎移植が主流であったこと、さらに慢性腎不全患児にとって成長・発育の面から腎移植が絶対的適応であり、両親が腎臓の提供を熱望しても不適合だから適応がないとされ、この移植を推進することが望まれていた背景があったからである。

そして2年間の準備期間と体制を整え、1989年1月19日、われわれは、腎移植の適応を拡大する目的で、この移植を開始した(2,3)。

1901年、Karl Landsteinerが、ヒトに血液型があることを発見して以来、この移植をするとただちに超急性拒絶反応が発生して移植腎機能が失われるので免疫学的禁忌とされてきた。この禁忌を克服し、日常医療として定



着させることを目標とし、集学的、疫学的および臨床的イノベーションを繰り返すとともに、探索的研究に取り組んだ。

1995年、新潟大学医学部泌尿器科の教授に就任してからは、腎研究所の構造病理学講座、山本 格教授、吉田 豊講師と、ABO糖鎖に結合しているタンパク質のプロテオーム解析の共同研究をし、赤血球と血管内皮細胞の表面にあるABO血液型抗原とABO組織型抗原の構造の相違を証明した(4)(図1)

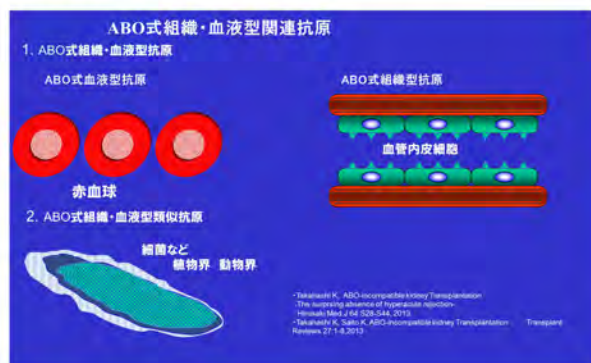


図1. ABO式組織・血液型関連抗原

ABO式組織・血液型関連抗原は、ABO式組織・血液型抗原とABO式組織・血液型類似抗原に大きく分類できる。前者はさらにABO式血液型抗原とABO式組織抗原のサブタイプに分けられる。

さらに研究を推し進めることによって、急性抗体関連型拒絶反応は、抗A抗B自然抗体によって惹起されるのではなく、移植腎の血管内皮細胞表面にあるABO組織型抗原の刺激により産生される新たな抗A抗B de novo抗体により発生することを明らかにした(5)。

これらの研究を踏まえて、本移植の成功の鍵は、移植前から開始する免疫抑制療法、すなわち脱感作療法であることを示し、その治療法を確立した。

その結果、本移植の成績は飛躍的に向上し、現在では、適合移植のそれと遜色なくなっている。年間症例数も生体腎移植の30%を占めるようになり、現在までに通算4,000例以上の患者が恩恵を受けている。さらにこの成果は、他の臓器移植にも応用され、肝移植では700例以上、最近では脾移植にも実施されている。

われわれは、現在、accommodation(免疫学的順応)のメカニズムを明らかにするために、つくば市にある産業総合研究所(産総研)と共同研究に取り組んでいる。

このようにABO血液型不適合移植の研究は、わが国より世界に胸を張って発信できる数少ない臨床研究として評価され、2012年、日本医師会医学賞の荣誉に輝いた(6,7)。

血液型は、本来、われわれひとり・ひとりのアイデンティティを示す証であり、人類における生命の根源である。こんな身近な存在でありながら、不適合腎移植を

実施しなければ、当然の真理と考えられていた固定観念に大きな間違いがあったことに気づかなかった事実改めて驚きを感じている。

文献

- (1)Transplant Proc. 1986, 18:452.
- (2)Transplant Proc. 1991, 23: 1078.
- (3)Am J Transplant 2004, 4:1018
- (4)Transplantation 2009, 87:1125.
- (5)Transplantation 2010, 89:635.
- (6)Transplant Reviews 2013, 27:1
- (7)ABO-incompatible kidney transplantation Elsevier, 2015

## 未来へ羽ばたく医学生・研修医の皆さんへ



東京大学医学部泌尿器科学教室  
助教 高橋さゆり

この数十年、女性の生き方に対する社会の価値観は大きく変容した。私が幼い頃は、男は外で働き女性は家庭を守るのが幸福な人生という時代であった。研修医の時に担当した患者さんとのふとした会話で、早く結婚しようと思うと言ったところ、「医者を辞めるなんてもったいない!」と叱責され、結婚=退職という社会通念に衝撃を受けた記憶がある。そんな時代であるから女性泌尿器科医として出発した道は平坦ではなかった。しかし前代の北村教授や現職の本間教授を始め、医局を問わず多くの先生方に助けて頂き、また夫の理解もありNever give upの精神で頑張ることができた。

女性泌尿器科医には、まだロールモデルがない。道なき道に自らルールを敷き走って来た。大学院の四年間は終電を逃すような研究漬けの日々で、アンドロゲンレセプター遺伝子改変マウスを作り・解析し前立腺癌増悪に関与する蛋白を新規同定した。その後、ジョーンズ・ホプキンス大学に留学したが、単身の女性留学生は稀で、治安の悪いボルティモアでは苦労もあった。しかしその時も京都の医局の先生方に助けて頂き、前立腺癌微小環境の研究を遂行し国内外の学会で賞を頂くことができた。帰国後は大学の医局長として事務全般の他、新人勧誘、人事などに携わった。特に後輩の出産・育児と仕事の両立を手助けできたことは女性医局長としての達成感がある。

ところで泌尿器科は外科と内科の性格を併せ持つ魅力的な科である。手術手技も従来の開腹手術や内視鏡手術から、今は腹腔鏡手術や、女医の筋力の弱さが不利にならないロボット手術が普及してきた。若い皆さんが一人前になるころには、更なる進化を遂げているに違いない。進化したのは医療技術だけではない。女医が少ない当時、



学会場で医師と分かってもらえず「コーヒーお代わり。」と言われた苦い経験があるが、女性泌尿器科医の会員数は年々増え、学会の多様化が進んだ。日本泌尿器科学会では九年前に当時の奥山理事長が女性泌尿器科医の会を設立され、その後、男女共同参画委員会として発展を遂げた。女性の家庭と仕事の両立の課題に取り組み、さらに男性も含めたワーク・ライフバランスを考え活動を行っている。

このような経験があっただけで、数年前からは、女性の新人医局員を自宅に呼んで東大泌尿器科の歓迎女医会を開いている。今年は十名以上が集まり後進が増える喜びを



感じている。今日、非現実的に見える事も、未来にはスタンダードになっているかも知れない。壁にぶつかっても諦めなければ誰かが手を貸してくれるかも知れない。医学生・研修医の皆さんが、充実した人生を目指し、未来に向かって羽ばたかれることを祈る。

## 癌とゲノム異常

東京大学泌尿器科  
佐藤悠佑

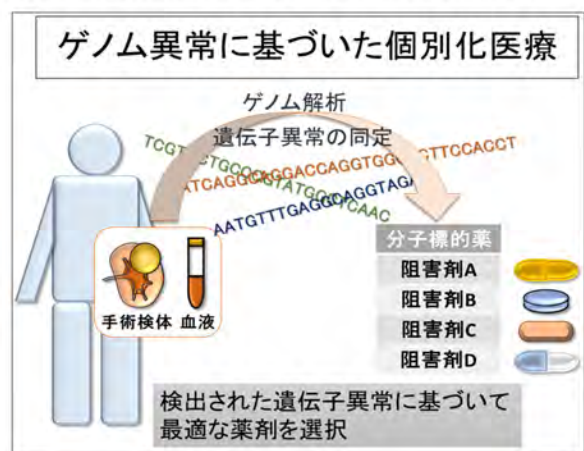


癌が発生する原因を探索する研究は古くからなされていますが、現在ではゲノム異常の蓄積によって生じるという考え方が広く受け入れられています。体細胞に遺伝子変異や融合遺伝子が生じ、それが細胞の生存や増殖にとって有利な変化であると、周囲の細胞を押しつけて増殖し癌になることがあります。癌の本質がゲノム異常であるならば、癌細胞で生じているゲノム異常を明らかにすることが癌の理解につながり、場合によっては診断や治療など臨床の現場に応用することが可能となります。例えば、BCR-ABL融合遺伝子の形成によって慢性骨髄性白血病（CML）が生じることが明らかにされたことにより、イマチニブが開発されCMLの治療が劇的に発展したことはよく知られています。近年は、次世代シーケンサーに代表されるように、解析技術が飛躍的に発展したことにより、研究手法も特定の遺伝子のみを対象としたものよりも、全ての遺伝子を対象とした網羅的な方法が中心となりました。これによって、各種の悪性腫瘍にお

いて、多数の症例を対象に網羅的な遺伝子解析が行われ、その病態の理解が進みました。

泌尿器科領域では、淡明細胞型腎細胞癌に関する研究が、東京大学によるものを含め、世界の複数のグループによってなされています。現在は、これらの研究によって得られた知見を臨床の場に活用するための研究が盛んに行われています。遺伝子解析に要する時間やコストが急速に下がっていることも相まって、臨床の現場で遺伝子解析を行いその結果に基づいて治療方針を決定する、つまり、ゲノム異常に基づいた個別化医療が当たり前になる時代が、近い将来確実にやってきます。

医学に関する知見は絶えず更新され続けています。私が医学生だった約15年前と現在とでは、教科書の内容は様変わりしていますし、15年後はさらに大きく変わっていることでしょう。癌の診療を進展させるような新しい知見は、多くの研究者の地道な努力の上に成り立っています。これを読んでいる皆様の中から、研究の世界に興味を持ち、関わる人が出てくれば幸いです。あるいは、直接そのような研究に携わることがなくても、これからの癌診療にはゲノム異常に関する知識が必要不可欠ですので、遠い世界の出来事としてではなく、日々の診療と表裏一体のものとしてとらえてほしいと思います。



## 医学生や初期研修医の皆さんへ：日々の疑問が研究の大きな力、ぜひ研究にも興味を持ってください

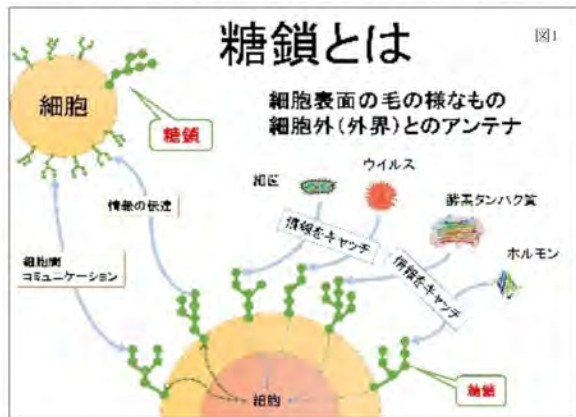


弘前大学泌尿器科の畠山真吾（H12年卒）と申します。医学・医療にエビデンスは重要ですが、臨床現場ではエビデンスが無く良く解らない事が沢山あります。学生の頃は教科書が答えですが、臨床現場では教科書に書いていない事や、ガイドラインに書いていない問題（=エビデンスがない問題）に直面します。この疑問に対し答えを探す作業の1つが「研究」です。患者さんを前に「なぜ？」と感じた時が研究の始まりです。なぜ？を考える



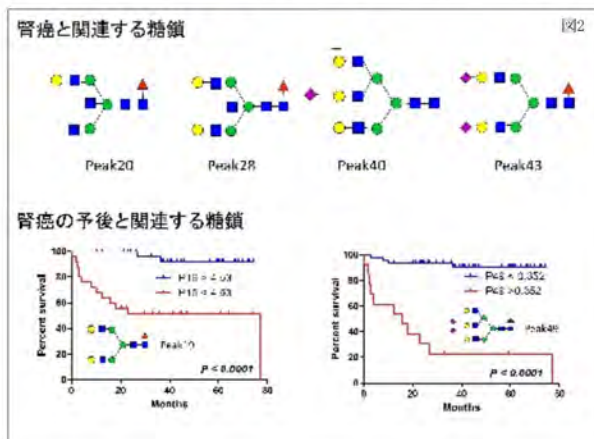
トレーニングが初期研修制度に欠けていたリサーチマイノリティの涵養につながり、臨床医としての成長にとっても大事です。

昨年、泌尿器科学会より学会賞を戴いた研究は「糖鎖」についての研究です。糖鎖はやや解りづらい分子ですが、生体機能に非常に重要な分子で、DNA、蛋白質に次ぐ第3の生命鎖とも言われます。単糖（グルコース等）が鎖のように繋がって糖鎖を作ります。これが細胞に生えている毛のように細胞の表面に存在し、この毛が細胞外コミュニケーションに重要な働きをします（図1）。そのため



糖鎖が変化すると様々な疾患につながります。IgA腎症はIgAの糖鎖変化が原因とされていますし、癌でも糖鎖に変化が生じます。現在、腫瘍マーカーとして使用されているSLXやC19-9は癌細胞に関連する糖鎖を検出する腫瘍マーカーです。

我々は腎癌患者の血液中の糖鎖を網羅的に解析し腎癌の診断・予後予測バイオマーカーの検索を行いました。糖鎖は糖が3次的に複雑な鎖を形成するため解析が非常に困難でしたが、血清中の糖鎖を分離する技術が開発され微量の血清から糖鎖を測定することが可能になりました。この技術を用い、有用な腫瘍マーカーがない泌尿器癌の1つである腎癌の新規バイオマーカーの検索を行いました。健常人と腎癌患者の血液を比較すると腎癌患者に特異的な糖鎖変化や腎癌の予後と関連する糖鎖が存在し、糖鎖変化が腎癌の診断や予後を予測するバイオマーカーとなりうることを報告しました（図2）。しかし、



なぜこのような糖鎖変化が起きるのかは不明のままです。今後も検討を続け、糖鎖の重要性をわかり易く伝えることができるよう研究を進めたいと考えております。学生・研修医の皆さんも臨床現場で感じる疑問（クリニカルクエスチョン）を、研究（リサーチクエスチョン）に変化させ、研究もできる臨床医としてますます成長していただければと思います。皆さんの活躍を心より期待しております。

## 新しい研究

名古屋市立大学大学院医学研究科  
腎・泌尿器科学分野 田口 和己

### ・研究との出会い

私が基礎研究と出会ったのは卒後6年目です。初期研修を市中病院で行った後、後期研修にて日常診療に従事する中、先輩のすすめもありサブスペシャリティとしての尿路結石診療に興味を抱くようになりました。ガイドラインや論文検索を行っても答えが見つからないことが増えてきた中で、より深い知識を得るため、大学院に入学する道を選びました。

### ・研究の内容

現在は、尿路結石の発症に関わるマクロファージの研究を継続して行っています。マクロファージには炎症に促進的に働くM1型と、抑制的に働くM2型があり、サイトカインなどの刺激によりこれらの型を調整することができます。M2型がもつ結晶の貪食作用に着目し（図1）、結石が形成される前に結晶を除去する溶解治療の開発をめざし、日々研究に励んでいます。今回、これらの成果をまとめた論文をご評価いただき、第22回の日本泌尿器科学会 学会賞（基礎部門）をいただきました。

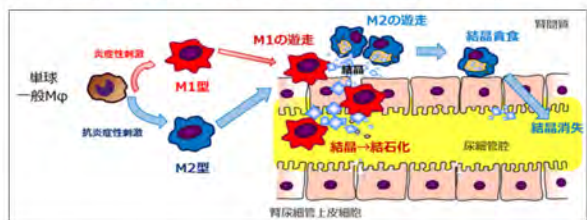


図1：マクロファージ(Mφ)による腎結石抑制。炎症性のM1と、抗炎症性のM2の経路を提示。

### ・研究の道のり

基礎研究は、①背景となるエビデンスを把握し、②仮説を立て、③実証のための計画を練り、④実験による検証と、⑤実験結果の解析、⑥仮説の考察といった手順の繰り返しからなります。論理だった思考がどれも重要で、医学以外にも多くの場面において必要なスキルだと考えています。先輩や実験助手の方に教わりながら研究をすすめてきましたが、理論通りにいかないことも多く、成



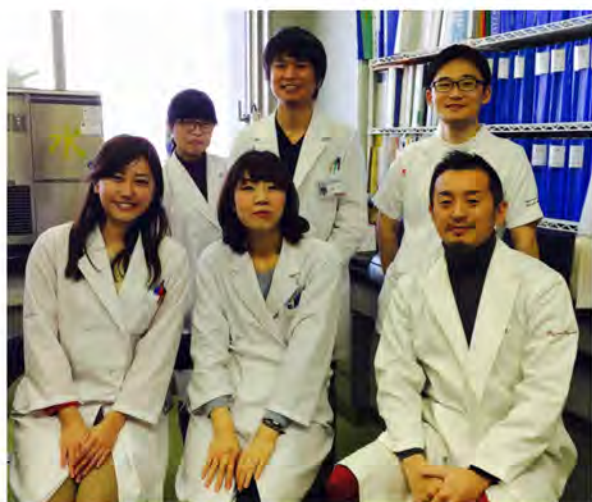
果がでず堂々巡りを繰り返しました。良くも悪くも自己責任の割合が多いためつらい日々もありましたが、困難に立ち向かってこそその名医ではないかと奮い立ち、チームの力もあって1つ1つステップアップしています。

#### ・研究の楽しさ・重要さ

基礎研究を行うことは、実臨床とは違った楽しさがあります。もちろん泌尿器科医として、患者さんと向き合い、検査・処置・手術など鍛錬を積んでいくことは楽しいです。それと同様に、基礎研究を通じて分子生物学的な知識を身につけ、さらに新たな発見をしていくことで、将来的に患者さんにより高度な医療を提供できるようになり、大きなやり甲斐を感じます。

また基礎研究を通して最も変わったことは、診療の最中にふと頭をよぎる“リサーチマインド”です。血液検査結果を見ている時も、内視鏡などの手術の際にも、ふとマイクロの世界での現象まで思考がおよび、病態の解明や治療効率の向上を目指した試みへとつながっていきます。さらに、研究の過程で様々な知識、思考力、人脈を培ったことが日常診療にも大きな自信となっています。一人ではなく、チームの力で困難に立ち向かえると信じています。

最後に、基礎研究なくして医学の進歩はありません。時にはメスをピペットに変え、充実した研究生活を送りましょう。



【実験室の同僚と。 筆者：前列一番右】

## 第22回日本泌尿器科学会学会賞を受賞して

九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野  
江藤正俊

受賞論文：

Eto M, Kamba T, Miyake H, Fujisawa M, Kamai T, Uemura H, Tsukamoto T, Azuma H, Matsubara A, Nishi



mura K, Nakamura T, Ogawa O, Naito S; Japan Immunotherapy SNPs-Study Group for Kidney Cancer.

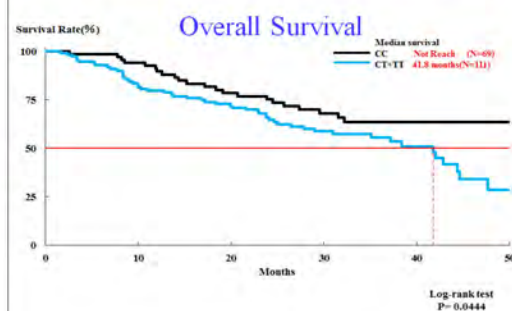
STAT3 polymorphism can predict the response to interferon- $\alpha$  therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma.

Eur Urol. 2013 Apr;63(4):745-52.

この度は第22回日本泌尿器科学会学会賞を受賞させて頂き、厚く御礼申し上げます。まず受賞した研究内容についてご報告致します。本邦の腎癌診療ガイドライン(2011年版)において、IFN- $\alpha$ は転移性腎癌患者の薬物療法における一次治療として推奨されており、分子標的薬が広く導入された現在も肺転移を中心に用いられています。しかし、IFN- $\alpha$ の奏効率は10~15%程度と決して満足な数字ではなく、我々はIFN- $\alpha$ が効きやすい患者を同定するための後向き全国試験を行い、転移性腎細胞癌に対するIFN- $\alpha$ の奏効とsignal transducer and activator 3 (STAT3)遺伝子の一塩基多型(SNPs)が最も強く相関することを以前報告しました(JCO 25:2785, 2007)。今回の研究はこの結果を検証するための前向き全国試験に相当します。

主要評価項目はIFN- $\alpha$ の抗腫瘍効果とSTAT3-2の遺伝子型頻度の関連性、副次的評価項目はIFN- $\alpha$ の抗腫瘍効果とSTAT3-2以外の10 SNPs (JCO 25:2785, 2007)の遺伝子型頻度の関連性およびPFS, TTP, OS, およびCSSと全11SNPsの遺伝子型頻度の関連性としました。IFN- $\alpha$ の抗腫瘍効果と遺伝子型頻度の関連性はlogistic modelを用いて解析しました。2009年10月までに203例の適格症例が登録され、患者の94%が淡明細胞癌、5%が乳頭状腎細胞癌でした。ITT解析による奏効率は13.8% (28/203) (9 CR, 19 PR)、CR率4.4% (9/203)は我々の予想を超えるものでした。残念ながらIFN- $\alpha$ の抗腫瘍効果 (CRとPR)と全11SNPsの遺伝子型頻度に有意な関連性を認めませんでしたが、CR、PRおよび24週以上のSDを臨床的利益として再解析したところ、STAT3-2の遺伝子型頻度とIFN- $\alpha$ の臨床的利益に有意な相関を認めました ( $p = 0.039$ )。さらにOSを用いた解析においても、STAT3-2のC/C genotypeの患者はそれ以外の患者より有意にOSが長いことを示すことができました(図)。

STAT3-2遺伝子多型によるIFN- $\alpha$ 奏効の前向き検証



Eto M, Kamba T et al. Eur Urol. 63:745-52, 2013



以上のように本研究はSTAT3遺伝子の一塩基多型が転移性腎細胞癌に対するIFN- $\alpha$ の臨床的利益と相関することを示した初めての前向き試験となりました。一般にSNPsの臨床研究においては後向きの研究結果を前向きに検証することは難しいと言われていますが、今回の結果はOSも含めてSTAT3遺伝子の一塩基多型とIFN- $\alpha$ の臨床的利益が相関することを前向きに検証でき、この結果の信頼性が高いことを示すことができた点で意義があったと思われま

す。進行腎癌に対する薬物療法において、現在分子標的薬

が中心的に用いられていますが、最近の臨床試験では分子標的薬の限界も見えつつあります。そのような状況下で、新たな免疫療法である免疫チェックポイント阻害薬が腎癌のフィールドでも注目されつつあります。免疫チェックポイント阻害薬の出現で腎癌の薬物療法は新たな局面を迎えつつありますが、今回の結果はIFN- $\alpha$ を用いる際の個別化医療の第1歩となることが期待されます。そして免疫チェックポイント阻害薬を使う際にも同様に個別化医療を目的とした新たな研究が進むことを祈念して本稿を終えたいと思います。

### ～編集後記～

2016年4月14日21時26分に発生した熊本地震では今なお不自由な生活を送られている方も多くまた愛する方を突然失い喪失感に駆られている方々も多くお悔やみ申し上げます。大分の地においても熊本程ではございませんが被害も多く県内の観光地ではGWにも関わらず例年の賑わいはないようでした。さて日本泌尿器科学会では藤澤正人理事長、三股浩光広報委員長のもと医学部生・初期研修医を対象としたNewsletterを発刊することになりました。巻頭の理事長あいさつに触れられておりますが、外科系離れが進む中で待っていても泌尿器科医は増えない現実を直視し、学会から泌尿器科の魅力を発信して一人でも多くの泌尿器科医を誕生させようという試みがこのNewsletterです。全国版ではまず腎移植の大家である高橋公太新潟大学名誉教授に「ABO血液型不適合腎移植」の軌跡について熱く述べていただき臨床研究の魅力と重要性を御示しいただきました。次に女性泌尿器科医の会の中心でご活躍の東京大学高橋さゆり先生に女性泌尿器科医としての歩みを述べていただきました。今後ますます女性泌尿器科医師のニーズは増えるため、ぜひ第2の「高橋さゆり」を目指してください。次に第22回日本泌尿器科学会総会賞を受賞されました東京大学佐藤悠佑先生、弘前大学畠山真吾先生、名古屋市立大学田口和己先生、九州大学江藤正俊先生に受賞内容の概要とともに基礎研究の魅力と臨床応用について御示しいただきました。臨床医にとってもリサーチマインドを持ち続けることの意義が医学部生や初期研修医のみなさんにも伝わったのではないのでしょうか。このNewsletterをご覧になられた医学部生や初期研修医のみなさんが数年後に私たちと同じフィールドで切磋琢磨していただけたら幸いです。Newsletterは全国版と地方版があり地方版では各地区の第一線で活躍する先生方からのメッセージが寄せられています。併せて一読していただきたいと思います。最後にNewsletter発刊のご尽力いただきました実務委員各位（小原航、高橋さゆり、笠原隆、舟橋康人、北川育秀、柑本康夫、稲元輝生、亭島淳、高橋正幸、中澤龍斗 敬称略）とご執筆いただいた先生方に感謝申し上げます。

（野村威雄）