

2021.8.27 FRI - 28 SAT

第45回 The 45th Annual Scientific Meeting of the Japanese Biolron Society

日本鉄バイオサイエンス学会学術集会

会長：森屋 恭爾

東京大学大学院医学系研究科病因病理学専攻感染制御学
内科学専攻生体防御感染症学
教授



笑顔につながる 明日を、共に。

この社会の誰もがその人らしく
笑顔ある日々を過ごせることを目指して。

アッヴィ合同会社

〒108-0023 東京都港区芝浦三丁目1番21号
msb Tamachi 田町ステーションタワーS
<https://www.abbvie.co.jp/>

abbvie

People. Passion.
Possibilities.®

第45回日本鉄バイオサイエンス学会 学術集会開催に際して

思いがけない SARSCoV-2 感染症流行により本学会も含め多くの学術集会が昨年中止となり、研究交流の場が失われました。今年はワクチン接種が進んでいますが、現時点では対面議論を行うという場を設けることはできませんでした。

しかし今回先生方のご協力のもと Web 開催により最新の研究についてお話を聞く時間を設けさせていただくことができました。これほど素晴らしい、しかもお忙しい多くの先生方のお話を 2 日間お聞きいただけるという夢のような豊かな時間を設定できたのは対面論議が好きな昔気質の私にとっても Web のおかげと感じています。

感染症流行のもとでも研究を継続するという我々学会員の意志が学術集会開催によって示されることができるのも学会員の皆さま、ご講演ご快諾いただいた先生方、ご支援いただいた皆様のお力添えによるものと心から感謝申し上げます。また、学会員皆様のご健勝と、学会が更なる発展を遂げることを確信してご挨拶とさせていただきます。



令和三年八月吉日

第45回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会会長 **森屋恭爾**

東京大学大学院医学系研究科病因病理学専攻感染制御学
内科学専攻生体防御感染症学
教授

開催概要

学会名
第45回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会 The 45th Annual Scientific Meeting of the Japanese Biolron Society
会期
2021年8月27日(金)～28日(土)
開催方法
Zoom ウェビナー
会長
森屋 恭爾 東京大学医学部附属病院感染対策センター長 東京大学大学院医学系研究科病因病理学専攻感染制御学 内科学専攻生体防御感染症学 教授
主催事務局
東京大学医学部附属病院感染制御部 事務局 川越 美香 TEL:03-3815-5411 内線35335
運営事務局
株式会社中外 学術集会運営事務局 TEL:03-3255-8228 (10:00 - 17:00) Email:jbis-contact@ext-event.com

プログラム

	8月27日(金)	8月28日(土)
9:45	開会あいさつ 東京大学医学部附属病院感染対策センター長 東京大学大学院医学系研究科 病因病理学専攻感染制御学・内科学専攻生体防御感染症学 教授 森屋恭爾	
10:00	◆基調講演 ピロリ菌による胃発がん分子機構 東京大学大学院医学系研究科病因病理学専攻微生物学講座 教授 嶋山昌則 先生	◆内科疾患と鉄 がんとフェロトーシス 名古屋大学大学院医学系研究科 生体反応病理学 教授 豊國伸哉 先生
11:00	◆内科疾患と鉄 感染症治療 トロイの木馬分子を利用した 抗菌薬開発の動向 東邦大学医学部微生物・感染症学講座感染制御学分野 教授 石井良知 先生	◆内科疾患と鉄 鉄輸送体と血友病 ゲノム編集 東京大学大学院理学系研究科 生物科学専攻生物化学講座 教授 瀧木理 先生
12:00	休憩	閉会あいさつ 大会長 森屋恭爾
13:00	◆内科疾患と鉄 HIF 活性化と鉄補充の臨床応用 東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻器管病態内科学講座 教授 南学正臣 先生	
14:00	◆内科疾患と鉄 鉄代謝と糖代謝の連関 東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 教授 山内敏正 先生	
15:00	◆内科疾患と鉄 鉄と肝がん：肝胆相照らす 川崎医科大学肝胆膵内科学 教授 日野啓輔 先生	
16:00	◆内科疾患と鉄 神経性やせ症と鉄代謝 近畿大学医学部内科学教室心療内科部門 講師 稲田修士 先生	
17:00		

◆ 基調講演

ピロリ菌による
胃発がん分子機構

胃がんは全がん死亡のおよそ 10%を占める主要なヒト悪性腫瘍であり、とりわけ日本、中国、韓国に代表される東アジアは胃がんの世界的な最多発地域として知られる。胃がん発症には cagA 遺伝子を保有するヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）の胃粘膜持続感性がきわめて重要な役割を担う。cagA 遺伝子によりコードされる CagA タンパク質はピロリ菌が保有するミクロの細菌注射針（IV 型分泌機構）により胃上皮細胞内に直接注入された後、CagA 分子内に複数存在する EPIYA モチーフが宿主細胞キナーゼによりチロシンリン酸化を受ける。宿主細胞内に侵入した CagA は異常な足場タンパク質として複数の宿主タンパク質と相互作用し、それらの機能を異常活性化あるいは不活化する。我々は、CagA がチロシンリン酸化依存的に発がん性チロシンホスファターゼ SHP2 と結合し活性化することで、RAS-ERK シグナル経路を脱制御することを見出した。我々はまた CagA が CM モチーフを介して極性制御キナーゼ PAR1b と結合し、そのキナーゼ活性を不活化し上皮極性破壊を引き起こすことを明らかにした。ピロリ菌 CagA 侵入細胞に引き起こされる SHP2 ならびに PAR1b を含む一連の宿主タンパク質の機能攪乱が胃上皮細胞の多段階がんプロセスを協調して促進すると考えられる。さらに、CagA 分子が示す地域的な配列多型は SHP2 との結合活性に大きく影響し、この構造多型の存在が東アジアにおける胃がんの際立った多発に深く関わっていると考えられる。ところで、ピロリ菌 CagA は胃がん発症にきわめて重要な役割を担う一方、一旦生み出された胃がん細胞のがん形質維持・増殖にはもはや不要となる。この事実は、ピロリ菌感染を基盤とする胃発がんが CagA による「Hit-and-Run」（攻撃と逃避）型のプロセスをたどることを示唆する。胃がん発症過程において、CagA 依存的にがん形質を獲得した胃上皮細胞が CagA 非依存性を獲得する機序の解明は、細菌感染を基盤とするがん発症機構の理解に重要な意義をもたらすと考えられる。



畠山 昌則（はたけやま まさのり）

東京大学大学院医学系研究科病因病理学専攻微生物学講座 教授

1981 北海道大学医学部・医学科卒業（医師免許取得）
 1981-1982 北海道大学医学部附属病院内科研修医
 1982-1986 北海道大学大学院医学研究科博士課程内科系終了（医博）
 1986-1994 大阪大学細胞工学センター・助手（谷口維紹教授）
 1991-1994 米国マサチューセッツ工科大学（MIT）ホワイトヘッド研究所 博士号取得後研究員（Robert A. Weinberg 教授）
 1995-1999（財）癌研究会癌研究所・ウイルス腫瘍部・部長
 1999-2000 北海道大学免疫科学研究所・化学部門・教授
 2000-2009 北海道大学遺伝子病制御研究所・分子腫瘍分野・教授
 2009- 現在 東京大学医学系研究科・医学部 微生物学分野・教授

日本癌学会 副理事長(2018-2020), 理事(2003-2008, 2010-2015, 2017-現在)
 全米癌学会(AACR) 正会員
 日本生化学会 評議員

Cancer Science, Editor-in-Chief (2021—現在)
 International Journal of Cancer, Editorial board
 Gut Pathogens, Associate Editor
 Gut Microbes, Editorial Board

賞等

1991年 日本癌学会奨励賞
 2006年 JCA-Mauverny Award
 2011年 佐川特別賞
 2014年 日本医師会医学賞
 2016年 野口英世記念医学賞
 2019年 吉田富三賞
 2019年 紫綬褒章

◆ 内科疾患と鉄 感染症治療

トロイの木馬分子を利用した
抗菌薬開発の動向

生物は、普遍的に酸化還元代謝経路に鉄を必要とする。しかし、細菌は、特に鉄分が少ない環境に生息しているため、鉄イオンを高率に獲得するために、鉄のキレーターであるシデロホアを生合成し、菌体外に分泌している。さらに、周囲の鉄イオンを回収したシデロホアを、細胞内に能動的に取り込むユニークな機構を有している。

セフィデロコールは、3位側鎖にカテコール基を導入した新規シデロフォアセファロsporin系薬で、第二鉄イオンに結合すると好気性グラム陰性の鉄取り込みシステムを介して輸送され、抗菌活性を示す。この性質からシデロホア分子はトロイの木馬分子とも呼ばれている。さらにセフィデロコールは、カルバペネマーゼによる分解されにくい特徴も有しており、Enterobacterales, Vibrio spp. Acinetobacter spp. Pseudomonas spp. および Burkholderia spp. などのグラム陰性菌に対して強力な抗菌活性を示す。グラム陰性菌による複雑性尿路感染症を対象にしたセフィデロコールとイミペネム / シラスタチンを比較した無作為化二重盲検第 II 相試験では、セフィデロコール投与群の優位性が認められ、現在進行中の無作為化非盲検第 III 相試験では、カルバペネム耐性グラム陰性菌による血流感染症、複雑性尿路感染症、院内肺炎 / 人工呼吸器関連肺炎といった重症感染症に対するセフィデロコールによる治療効果が評価されている。

シデロホアを使った抗菌薬開発戦略として抗菌薬コンジュゲートがある。この方法は、シデロホアと抗菌薬をコンジュゲートすることにより、特定の菌種、菌株に効率的に作用し、感染局所の抗菌薬濃度を高めることを目的としている。本製剤化は、抗菌薬の有効性の改善のみならず、副作用および耐性菌の出現・選択を軽減できる可能性がある。細菌は、生存競争を勝ち抜くため他の細菌が産生するシデロホアも取り込むための受容体も有しており、より多くの鉄イオンを獲得しようとする。これに対抗するため、一部の細菌は、シデロマイシンと呼ばれるシデロホア関連物質を産生する。シデロマイシンは、シデロホアに抗菌物質が結合しており、他の細菌が効率よく菌体内に取り込み、シデロマイシンを取り込んだ細菌は死滅する。シデロマイシンは、シデロホア受容体の変異によって耐性株が出現するが、シデロホアを十分に取り込むことができない細菌は生存に必須な鉄が不足するため、フィットネスクストが高くなり生存に不利となる。このような背景から、合成シデロホア-抗菌薬コンジュゲートに着目した研究も進められている。

本講演では、細菌の鉄略奪戦略を利用した抗菌薬耐性菌による感染症の治療薬開発の現状について概説する。



石井 良知 (いしい よしかず)

東邦大学医学部微生物・感染症学講座感染制御学分野 教授

1981年3月 日本大学理工学部薬学科卒業

1981年5月 長崎大学医学部附属病院薬剤部

1992年6月 東邦大学医学部微生物学講座 助手

1999年5月～2000年6月 Centre for Protein Engineering, University of Liege, Belgium

2010年11月 東邦大学医学部医学科微生物・感染症学講座 講師

2013年1月 東邦大学医学部微生物・感染症学講座 感染制御学分野 教授

現在に至る

◆ 内科疾患と鉄

HIF 活性化と
鉄補充の臨床応用

低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor : HIF) は低酸素状態に対する適応応答を司り、様々な低酸素に対する適応応答を誘導する。2019 年には HIF/HIF-PH による低酸素応答機構を解明した三人の研究者がノーベル医学・生理学賞を受賞しており、関連する酸素生物学は世界的にも注目されている分野である。HIF の主要なターゲット分子としてエリスロポエチンがあり、赤血球を増やすことで臓器への酸素供給を促す。更に様々な鉄のトランスポーターも HIF のターゲット分子であり、HIF を活性化することは、効率の良い造血に繋がる。HIF の分解は HIF-prolyl hydroxylase (HIF-PH) が司っており、HIF を活性化する HIF-PH 阻害薬は腎性貧血の新しい治療薬として期待されている。また、慢性腎臓病の進展の final common pathway として腎臓の慢性低酸素が重要であり、HIF の薬理的活性化は臓器保護に繋がる可能性もある。一方、HIF-PH 阻害薬により鉄利用効率が上がることは、鉄補充が不十分な患者においては血清鉄の低下と血栓塞栓症の発症を起こす可能性が指摘されており、HIF-PH 阻害薬を使用して腎性貧血を治療する場合には十分な鉄補充をすることが肝要である。



南学 正臣 (なんがく まさおみ)

東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻器官病態内科学講座 教授

昭和63年 (1988年)	東京大学医学部医学科卒業
平成 4年 (1992年)	東京大学大学院医学系研究科入学
平成 6年 (1994年)	ワシントン大学腎臓内科 visiting scientist
平成24年 (2012年)	東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 教授 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 科長 東京大学医学部附属病院 血液浄化療法部 部長【兼務】
平成25年 (2013年)	東京大学医学部附属病院 執行部 (病院長特命事項)【兼務】 (H25.4 ~ H26.3) 東京大学 総長補佐【兼務】 (H25.4 ~ H27.3)
平成26年 (2014年)	東京大学医学部附属病院 副院長【兼務】 (H26.4 ~ H31.3)
平成31年 (2019年)	東京大学大学院医学系研究科 副研究科長・副医学部長【兼務】 (H31.4 ~)

HONORS AND AWARDS

平成 7年 (1995年)	第1回東京大学医師会医学賞
平成 9年 (1997年)	第3回分子腎臓研究会特別賞
平成14年 (2002年)	日本腎臓学会大島賞
平成15年 (2003年)	岡本研究奨励賞
平成16年 (2004年)	日本医師会医学研究奨励
平成23年 (2011年)	第5回東京大学医学部附属病院ベストスタッフ賞
平成27年 (2015年)	日本腎臓財団学術賞
令和 2年 (2020年)	石橋由紀子記念賞
令和 2年 (2020年)	ベルツ賞
令和 3年 (2021年)	アメリカ腎臓学会 Robert Schrier Endowed Lectureship

BOARD CERTIFICATION and ACADEMIC SOCIETIES 日本内科学会総合内科専門医・日本腎臓学会認定専門医・日本透析医学会専門医・日本内科学会副理事長・日本腎臓学会特別顧問・アジア太平洋腎臓学会理事長・国際腎臓学会次期理事長

INVITED GUEST SPEAKER AT INTERNATIONAL SCIENTIFIC MEETINGS 合計124回／アメリカ腎臓学会・ヨーロッパ腎臓学会・国際腎臓学会総会など

EDITORIAL RESPONSIBILITIES Journal of the American Society of Nephrology, Associate Editor, Kidney Internationalなど

SPECIAL RESPONSIBILITIES 東日本大震災緊急医療支援チーム

SPECIAL INTERNATIONAL RESPONSIBILITIES

アメリカ腎臓学会プログラム委員 (2008-2009, 2015-2016)・国際腎臓学会総会プログラム委員 (2005-2009, 2013-現在)
国際腎臓学会総会プログラムテーマ委員長 (2009-2011, 2020)・2016年アジア太平洋学会プログラム委員長
2018年国際腎臓学会 FRONTIERS meeting プログラム委員長・2019年国際腎臓学会総会プログラム委員長
2019年 Keystone Symposium Organizer・2019年国際糖尿病連合大会プログラム委員

BIBLIOGRAPHY 英文原著合計372報、英文総説合計91報

◆ 内科疾患と鉄

鉄代謝と糖代謝の連関

鉄過剰の代表であるヘモクロマトーシスが進行するとインスリン分泌障害が生じ、約半数が糖尿病に至る。一方、ミトコンドリア機能に鉄が重要で、鉄をキレートするとミトコンドリア機能が低下する。エネルギーを消費する褐色脂肪細胞やベージュ脂肪細胞は褐色を呈するが、これは豊富に含まれるミトコンドリアの鉄の色である。最近、褐色脂肪細胞やベージュ脂肪細胞の機能維持には鉄や鉄代謝に関わる分子が必要であることが相次いで報告されている。

糖尿病をはじめとした生活習慣病の根本病態に慢性炎症がある。慢性炎症で増加する IL-6 は肝臓でヘプシジンを増加させ、マクロファージにある貯蔵鉄の放出と腸管からの鉄吸収を抑制し鉄欠乏性小球性貧血を引き起こす。

鉄は酸化還元反応や酸化ストレスと密接に関連することから、鉄代謝と糖代謝は密接な連関が考えられる。

ヒトの病態形成に関わる分子経路の unbiased な同定に GWAS が有用である。鉄代謝と糖代謝の GWAS が実施されてきた。欧州における解析により、鉄代謝と関連する遺伝子領域が数十カ所同定され、肝臓における鉄の感知と貯蔵、慢性炎症、鉄の吸収や造血、出血と関連のある遺伝子領域であった。糖代謝に関連する領域は 400 以上同定されている。新たな連関の可能性の一つとして、糖尿病の減少と関連する GCKR(glucokinase regulator) のアミノ酸を変化させるバリエーションが、血中フェリチン値の高値に関連することが報告されている。GCKR は肝臓と膵臓でグルコキナーゼを抑制して糖尿病、インスリン抵抗性や脂肪肝を引き起こすが、今後鉄代謝を制御する分子メカニズムの解明が期待される。



山内 敏正 (やまうち としまさ)

東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 教授

平成 4年 3月	東京大学医学部医学科卒業
平成 9年 4月	日本学術振興会特別研究員
平成10年 3月	東京大学大学院医学系研究科卒業 (医学博士)
平成15年10月	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 文部科学教官助手
平成16年10月	東京大学大学院医学系研究科 統合的分子代謝疾患科学講座 特任准教授
平成20年12月	順天堂大学大学院医学研究科 スポーツロジックセンター 客員教授
平成22年12月	東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 講師
平成26年 4月	東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 准教授
平成30年 7月	東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 教授

所属学会

糖尿病学会(理事,事務局長)、肥満学会(常務理事)、肥満症治療学会(理事)、内科学会(評議員)、内分泌学会(評議員)、臨床分子医学会(評議員)、病態栄養学会(評議員)、体質医学会(理事)、国際スポーツロジック学会(評議員)、東京都糖尿病協会(理事)、Journal of the Endocrine Society Associate Editor

受賞歴

平成11年度	Science誌 Science Prize受賞
平成13年度	ベルツ賞受賞
平成16年度	東京都医師会 医学研究賞受賞
平成18年度	日本糖尿病学会 学会賞(リー賞)受賞
平成18年度	日本医師会 医学研究助成費受賞
平成20年度	日本臨床分子医学会 学会賞受賞
平成23年度	第7回日本学術振興会賞受賞
平成23年度	読売ゴールド・メダル賞受賞

資格

糖尿病学会糖尿病専門医、内科学会認定総合内科専門医・指導医、病態栄養学会専門医、臨床研修指導医、肥満学会専門医・指導医、糖尿病学会研修指導医

英語論文(selected)

(1) Nature 580: 240, 2020 (2) Nat Genet. 52: 669, 2020 (3) Mol Cell 79:43-53 e44, 2020 (4) Nat Commun. 11:3175, 2020 (5) Nat Genet 51: 379, 2019 (6) Nat Commun 9:4863, 2018 (7) Nat Cell Biol 19:1081, 2017 (8) Nat Commun 7:10531, 2016 (9) Nature 520: 312, 2015 (10) Nature 503: 493, 2013 (11) Nat Genet 42: 864, 2010 (12) Nature 464:1313, 2010 (13) Nat Med 13: 332, 2007 (14) Mol. Cell 17:171, 2005 (15) Nature 423:762, 2003 (16) Nat Med 8:1288, 2002 (17) Nat Genet 30:221-226, 2002 (18) Nat Med 7:941, 2001 (19) Nature 390: 91-96, 1997.

◆ 内科疾患と鉄

鉄と肝がん：
肝胆相照らす

鉄は生物の生存に不可欠な遷移金属である一方、過剰な鉄はフェントン反応を介して活性酸素種を産生し毒性を発揮する。余剰鉄の大半は肝臓で貯蔵されるため、肝障害とくに肝発癌と鉄は密接な関係にある。肝発癌抑制あるいは肝癌進展抑制を目的とした鉄キレート剤の効果について数多く報告されているが、その詳細な機序についてはいまだ不明である。演者らは鉄キレートによる細胞内鉄欠乏がミトコンドリア特異的オートファジー（マイトファジー）を誘導して肝発癌を抑制する分子機序を明らかにしたので解説する。



日野 啓輔 (ひの けいすけ)

川崎医科大学肝胆膵内科学 教授

昭和 57 年 6 月 山口大学医学部附属病院研修医（第一内科）
 平成 8 年 4 月 山口大学医学部内科学第一講座 講師
 平成 8 年 9 月 文部省在外研究員（グラスゴー大学ウイルス研究所）
 平成 18 年 10 月 山口大学大学院医学系研究科基礎検査学 教授
 平成 20 年 4 月 川崎医科大学内科学（肝胆膵）教授
 平成 29 年 4 月 川崎医科大学附属病院院長補佐

学会・研究会役員等

日本肝臓学会(監事)、日本消化器病学会(執行評議員)、日本内科学会(評議員)、日本肝臓研究会(幹事)、日本鉄バイオサイエンス学会(理事)、日本病態栄養学会(評議員)、日本臨床分子形態学会(評議員)、日本ウイルス学会、アメリカ消化器病学会(AGA)(フェロー、AGAF)、アメリカ肝臓病学会(AASLD)(フェロー、FAASLD)、The International BioIron Society: Member、酸化ストレスと肝研究会(世話人)、肝臓洞壁細胞研究会(世話人)、アルコール医学生物学研究会(運営委員)

受賞歴

平成 8 年 3 月 上原記念生命科学財団研究奨励賞
 平成16年10月 山口大学医学部・医学部附属病院New Frontier Project研究助成
 平成18年 6 月 Liver Forum in Kyoto研究奨励
 平成19年10月 日本肝臓学会Shering Plough Award基礎分野優秀賞受賞
 平成20年10月 両備櫻園記念財団研究奨励賞
 平成23年 6 月 川崎医科大学プロジェクト研究費(特別推進研究)
 厚生労働省、日本医療研究開発機構(AMED)研究班
 平成28年～平成30年 国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)
 「ウイルス性肝疾患領域における新たな知見の創出や新規技術の開発に関する研究」班 研究代表者

主な研究領域

ウイルス性肝炎の病態と治療、肝発癌機構の解析、鉄代謝、ミトコンドリア障害、酸化ストレス

論文 Citations: 13,612 on Jul 8 in 2021 (based on ResearchGate)

SELECTED PEER-REVIEWED PUBLICATIONS

American Journal Pathology (2014)/Autophagy (2016)/Cellular Molecular Gastroenterology and Hepatology (2019, 2021)/EMBO Reports (2020)/Free Radical Biology & Medicine (2018)/Cancer Science (2020)/Gastroenterology (2006, 2008, 2009)/Gut (2019)/Hepatology (1998, 1999, 2001, 2006, 2018)/Journal of Gastroenterology (1995, 2004, 2005, 2006, 2007, 2013, 2015, 2018)/Lancet Gastroenterology and Hepatology (2018)/Liver cancer (2019)/Liver International (1992, 2007, 2008, 2010, 2011, 2015)/Nature Genetics (2009)/Scientific Reports (2016, 2018, 2021)

◆ 内科疾患と鉄

神経性やせ症と鉄代謝

神経性やせ症は低体重、肥満恐怖、ボディイメージの障害を特徴とする疾患である。神経性やせ症では、いらい瘦に伴い、様々な身体合併症をきたす。造血器系の合併症としては汎血球減少を呈することがあり、骨髄には Gelatinous transformation がみられることが知られている。またフェリチン高値を呈するケースもみられる。本発表では神経性やせ症における鉄代謝に関する知見について文献をまとめ、現状と課題について報告する。



稲田 修士 (いなだ しゅうじ)

近畿大学医学部内科学教室心療内科部門 講師

平成 17 年 3 月 東京大学卒業、藤枝市立総合病院および東京大学医学部附属病院にて臨床研修
 平成 19 年 4 月 東京大学医学部附属病院心療内科 専門研修医
 平成 20 年 4 月 東京大学大学院医学系研究科博士課程
 平成 24 年 3 月 東京大学大学院医学系研究科博士課程修了
 平成 24 年 4 月 東京大学がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン 特任助教
 平成 26 年 3 月 東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター放射線分子医学部門 助教
 平成 28 年 4 月 東京大学医学部附属病院心療内科 助教・医局長
 平成 30 年 4 月 宮内庁
 令和 3 年 4 月 近畿大学医学部内科学講座心療内科部門・緩和ケアセンター 講師
 現在に至る

学会での活動として

日本心身医学会代議員、日本摂食障害学会評議員

◆ 内科疾患と鉄

がんとフェロトシス

地球上のすべての生命体にとって鉄は必須金属であり、高等生物の生命は鉄・酸素・食物で紡がれている。発がんはがん遺伝子とがん抑制遺伝子のコンセプトの確立により論理的に理解できる。しかし日本では1981年以降、がんが死因第1位であり、しかも右肩上りである。私はがんの独走を私たちが酸素と鉄を使用していることの副作用と理解したいと考える。Wild type のラットに Fenton 反応を起こすことでヒトがんのゲノム変化と酷似したがんが発生することはこの仮説を支持する。アスベストによる発がんも基本的には過剰鉄を介するものであり、ラットとヒトで類似したゲノム変化が見られることも注目に値する。食物に関してはカロリー制限の効用が唱道され、酸素に関しては環境の変更は困難である。最近2価鉄依存性で制御された壊死としてフェロトシスという概念が提唱された。がんは、その発生経過からフェロトシス抵抗性を有し、しかも鉄依存性があると考えられる。鉄は一旦、血液に入ってしまうと、体外への積極的な排泄経路は知られていない。となると、鉄の制御こそが今、がん予防に重要であろう。また、感染症や老化ともフェロトシスは関係していることが明らかになりつつある。

参考文献：Stockwell BR, Toyokuni S, et al. Cell 171, 273, 2017; Toyokuni S. Free Radic Biol Med 133: 206, 2019; Toyokuni S et al. Cancer Sci 111, 2665, 2020; Toyokuni et al. Cancers 12, 3320, 2020

E-mail: toyokuni@med.nagoya-u.ac.jp



豊國 伸哉 (とよくに しんや)

名古屋大学大学院医学系研究科 病理病態学講座
生体反応病理学・分子病理診断学 教授

【学歴】

1985年3月 京都大学医学部医学科卒業
1991年3月 京都大学大学院医学研究科博士課程修了(医学博士)

【職歴】

1985年4月 天理よろづ相談所病院ジュニアレジデント
1990年9月 米国Food and Drug Administration博士研究員
1992年10月 京都大学医学部病理学教室第一講座 助手
1993年4月 京都大学医学部病理学教室第一講座 講師
1998年6月 京都大学大学院医学研究科基礎病態学講座病態生物医学 准教授
2008年7月～ 現職

受賞

1997年11月 日本病理学会学術研究賞(A演説)
1998年5月 SFRR (Society for Free Radical Research) Japan 学術奨励賞
2000年4月 日本病理学会平成11年度学術奨励賞
2009年6月 日本酸化ストレス学会学術賞
2015年5月 日本病理学賞(宿題報告)
2017年1月 SFRR India Lifetime Achievement Award

学会役職

日本病理学会常任理事、日本酸化ストレス学会理事
日本鉄バイオサイエンス学会理事長、日本がん予防学会理事
日本微量元素学会理事、日本癌学会評議員
Society for Free Radical Research International President (2017-18)

論文業績

英文原著・総説 369報(H-index 77)

Editorial board

Pathol Int (2001-, deputy editor副編集長); Arch Biochem Biophys (2002-, associate editor); J Clin Biochem Nutr (2007-, executive editor); Cancer Sci (2008-, associate editor); Free Radic Res (2009-, associate editor); Nagoya J Med Sci (2010-, editor-in-chief)

◆ 内科疾患と鉄

2つの鉄イオン輸送体の分子メカニズムと
血友病の遺伝子治療を例にした
ゲノム編集技術の開発

我々はこの数年で、細胞の鉄取り込みに働き、ペプチド、ヘプシジンによって活性が制御される MFS スーパーファミリーのフェロポーチンと、植物やマラリア原虫で鉄イオンの貯蔵に働く新規輸送体 VIT1 に関して、複数状態の X 線結晶構造解析と機能解析、分子動力学シミュレーションにより、分子機構を明らかにしてきた。2 つの膜輸送体は全く異なる生理学機能を持つにもかかわらず、鉄イオンの認識や輸送機構に類似性が見られた。一方で、近年 CRISPR-Cas を用いたゲノム編集による遺伝子治療が脚光を浴びている。最近になって血液疾患やがん、眼疾患などで治療や治験の報告が相次いでいる。しかし、Cas 本来の問題に加えてデリバリーやノックイン効率の問題が立ちはだかつており、対象疾患は未だ限定的である。特に CRISPR-Cas には、1. 分子量が大きくウイルスベクターに載せることが困難で細胞導入効率が低い、2. CRISPR-Cas は標的配列の下流にある 2～7 塩基からなる PAM 配列を（バクテリアが自己と非自己を識別するために）厳密に認識しており、Cas をゲノム編集に用いる適用制限となっている、3. 非特異的切断による Off target の問題など、現時点では医療応用に用いることは事実上不可能である。我々は、5 生物の Cas9 と 4 生物種の Cas12 に関して、ガイド RNA、ターゲット DNA との複合体の構造解析に成功している。さらに、立体構造に基づき、小型で単純化した PAM 配列を認識する変異体の創出にも成功した。本講演の後半では、血友病の治療を例にとり、最新のゲノム編集技術開発について概説したい。



濡木 理 (ぬれき おさむ)

東京大学大学院理学系研究科 生物科学専攻生物化学講座 教授

【学歴】

1984年(昭和59年)3月 私立武蔵高校卒業
 1988年(昭和63年)3月 東京大学理学部生物化学科卒業
 1990年(平成2年)3月 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻修士課程修了
 1990年～1991年 フランス ルイ・パスツール大学HFSP研究員
 1991年～1993年 蛋白質工学研究所(森川博士に師事)
 1993年(平成5年)3月 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻博士課程修了
 博士(理学)(東京大学)取得

【職歴】

1992年(平成4年)4月 日本学術振興会特別研究員DC2
 1993年(平成5年)4月 日本学術振興会特別研究員PD(蛋白質工学研究所)
 2003年(平成15年)5月 東京工業大学大学院生命理工学研究科生命情報専攻 教授
 2008年(平成20年)4月 東京大学医科学研究所基礎医科学部門 教授
 2010年(平成22年)4月 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻 教授
 現在に至る

所属学会役職

日本蛋白質学会理事・日本結晶学会評議員・日本ゲノム編集学会理事

受賞歴

平成11年 日本結晶学会進歩賞 受賞
 平成17年 手島工業教育資金団手島記念研究賞 受賞
 平成19年 手島工業教育資金団手島記念研究賞 受賞
 平成19年 文部科学大臣表彰科学技術賞(研究部門) 受賞
 平成20年 日本学術振興会賞 受賞
 平成21年 21年度持田記念学術賞 受賞
 平成22年 第18回木原記念財団学術賞 受賞
 平成23年 第27回井上学術賞 受賞
 平成23年 平成23年度日本結晶学会学術賞 受賞
 平成26年 2014年度上原賞受賞
 平成26年 2014年度 武田医学賞
 平成30年 文部科学大臣表彰科学技術賞(研究部門) 受賞
 平成30年 紫綬褒章

FUJIFILM

Value from Innovation

Wako

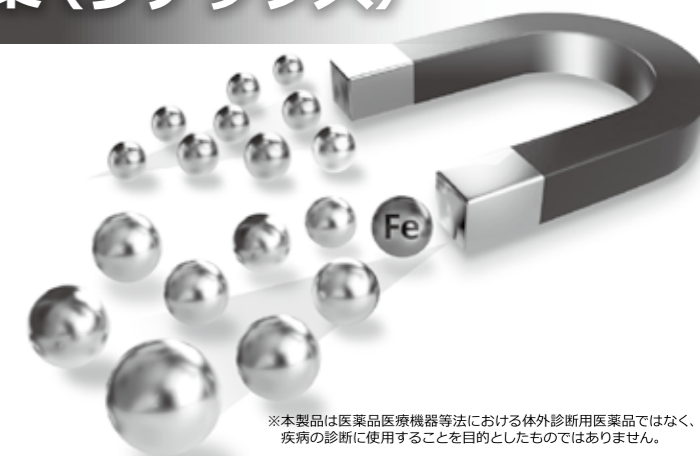
認定検査試薬 確認番号 RUC-AI-00004

ヘプシジン25キット

ヘプシジン25測定試薬 (ラテックス)

ラテックス比濁法

鉄代謝の制御因子
ヘプシジン25が
生化学自動分析装置で
測定できるようになりました



※本製品は医薬品医療機器等法における体外診断用医薬品ではなく、
疾病の診断に使用することを目的としたものではありません。

【製造販売元】

富士フイルム 和光純薬株式会社

〒540-8605 大阪市中央区道修町三丁目1番2号

【問い合わせ先】

臨床検査薬 カスタマーサポートセンター

Tel: 03-3270-9134 (ダイヤルイン)



あっ

試薬から機器まで

思い出したら、利根化学。

利根化学株式会社

TONECHEMICAL CO.,LTD

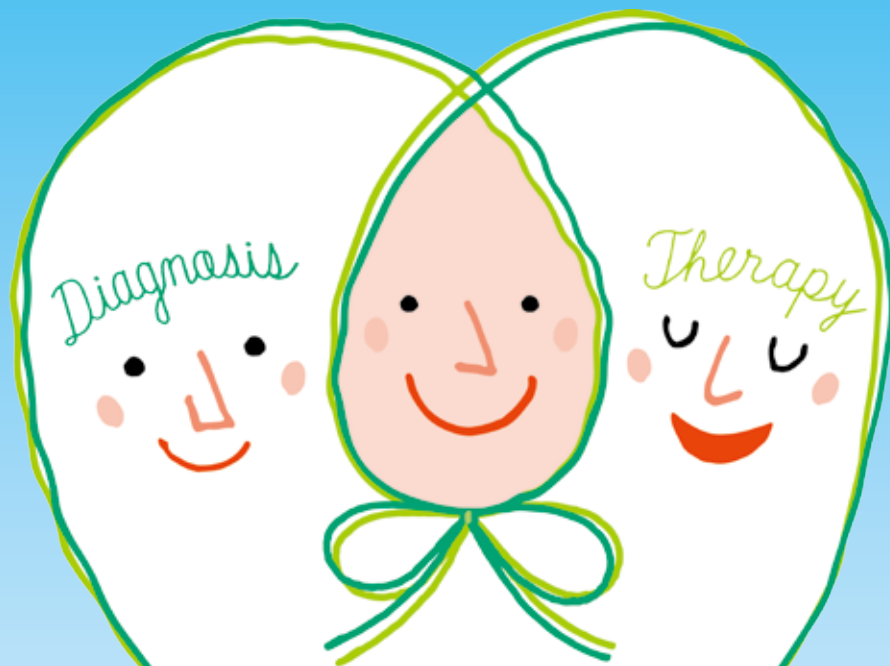
tel 03-3862-6666 fax 03-3851-9224

mail sales@tonekagaku.co.jp

http://www.tonekagaku.co.jp/



医療をつなぐ。笑顔をもすぶ。



私たちは、診断と治療のトータルソリューションカンパニーとして、探る、診る、治すの視点から、明日の医療の可能性を考えています。患者さん一人ひとりに、より正確な診断に基づく、最適な治療薬・治療法を提供します。患者さんご家族の笑顔の未来を実現するために、富士フイルムグループの総力を結集して医療と健康に貢献してまいります。

診断と治療のトータルサポートで、医療の未来へ。

富士フイルム 富山化学株式会社

〒104-0031 東京都中央区京橋 2-14-1 兼松ビル
ホームページ： <http://fftc.fujifilm.co.jp/>

TEL 03(5250)2620