

# 日本糖尿病学会設立 50 周年記念国際シンポジウムの パネルディスカッションについて

設立 50 周年記念事業記念シンポジウム委員会委員長 小林 正

平成 19 年 11 月 11 日(日)9:00~18:00 に日本糖尿病学会設立 50 周年記念国際シンポジウムが東京国際フォーラム、ホール C 会場にて、海外から著名な糖尿病研究者 10 人の招待講演者を迎え、それぞれ記念シンポジウムに相応しい感銘を与えるご講演を頂き、約 600 名の参加者を得て、意義あるシンポジウムとして成功裏に終わりました。それぞれの講演の後、行われたパネルディスカッションでは春日学会理事長と 8 人の外国人招待講演者と日本側からの司会者が参加し、非常に意義深い意見が交わされました。糖尿病に関する研究から人材養成、研究体制など建設的で網羅的な興味あるディスカッションであることから、記念シンポジウム委員会では、これを日本語に翻訳し、広く会員の方々にお伝えすることが重要であるとの意見がまとまり、理事会でも承認され、ここに学会雑誌「糖尿病」に掲載することになりました。

## 日本糖尿病学会設立 50 周年記念国際シンポジウム パネルディスカッション

日本糖尿病学会(JDS)は JDS 設立 50 周年記念国際シンポジウムを東京で平成 19 年 11 月 11 日に開催した。国際的な糖尿病専門医を招聘して行われたパネルディスカッションでは、シンポジウム準備委員会で予め用意された重要な 5 問に基づき、今後 10 年以内の糖尿病およびその合併症の予防、糖尿病研究に貢献する若手研究者の育成、および継続的な研究の実施に必要な資金の供給などの問題をめぐって活発な意見交換が行われた。JDS のみで大々的な改革を行うことは不可能であるが、JDS は、現在、これらの問題の実質的な進展に向け、日本政府に対する働きかけを検討しつつある。

### トピックス

#### 第一部

- ・ 1 型、2 型糖尿病を今後 10 年以内に確実に予防しうるか？
- ・ 今後 10 年以内に血糖値、血圧および脂質コントロールがほぼ正常な糖尿病患者の大多数で糖尿病合併症を予防しうるか？

#### 第二部

- ・ 糖尿病研究において今後 10 年以内に対応すべき最重要課題は何か？
- ・ 糖尿病治療および研究を担う次代のスペシャリストとして若手医師をどう育成していくか？
- ・ 糖尿病撲滅への取り組みで行政からいかに協力を得るか？

第一部では岡 芳知氏(東北大学医学部)および渥美 義仁氏(東京都済生会中央病院)が、第二部は田嶋 尚子氏(東京慈恵会医科大学)、山田 祐一郎氏(秋田大学医学部)、および石田 俊彦氏(香川大学医学部)がそれぞれ司会進行役を務めた。

#### ▶ 1 型、2 型糖尿病を今後 10 年以内に確実に予防しうるか？

John Todd 氏(DRF WT Diabetes & Inflammation Laboratory CIMR, University of Cambridge, UK)は、免疫応答の修飾で研究が進んでおり、新たに診断された 1 型糖尿病患者では免疫トレランス回復効果が期待できる強力な新規薬剤による治療が進みつつあるとした。また、現在進行中の TEDDY 試験(The Environmental Determinants of Diabetes in the Young Study)をはじめとする環境因子の同定を目的とした大規模長期疫学研究やいくつかの糖尿

病予防試験に言及し、5年以内には試験結果が期待されるとした。

また、Todd氏は、HLA抗原遺伝子やインスリン遺伝子が疾患感受性に関与するという発見は現在の1型糖尿病における臨床試験のデザインに大きな影響を及ぼしたとし、George Eisenbarthをはじめとする研究者により免疫系におけるインスリン遺伝子の発現が糖尿病発症の誘因である可能性があることが示されたとした。また、自身の最近の研究成果を紹介し、T細胞反応を制御するある特定のHLAクラス1対立遺伝子が特に1型糖尿病と関連することを示した。同氏は、さらに、この知見によりこれらの対立遺伝子に結合するウィルス由来ペプチドが同定され、現在、1型糖尿病の治療・予防を目的としてペプチド負荷試験が行われていると報告した。また、同氏は、ビタミンD補充療法は糖尿病の予防に有益である可能性があるとして付け加えた。

Ronald Kahn氏(Joslin Diabetes Center/Harvard Medical School)は、ゲノム、プロテオーム、メタボロミクスなどのバイアスのない解析技術は疾患過程に関与する遺伝子およびタンパク質の同定を可能とするが、環境要因の糖尿病発症への関与に関する研究ではそれに匹敵する技術は存在しないとした。

田嶋 尚子氏(東京慈恵会医科大学)は、日本における糖尿病の発症率はフィンランドの約20分の1程度であるものの、増加しつつあり、日本における1型糖尿病の表現型の同定を目的とし疾患関連遺伝子の解析が求められているとした。また、田嶋氏は、1型糖尿病発症の遺伝的・環境的要因を同定するためには、糖尿病の発症リスクを有する人を対象とした長期フォローアップ症例登録データベースの構築が急務であるとした。

Graeme Bell氏(University of Chicago)は、ゲノム規模での関連研究の成果は限定的であり、その予測値は非常に低いとし、糖尿病研究は疾患との共分離が考えられる稀な遺伝子変異の探索を目的とした候補遺伝子の再配列解析(resequencing)に向けられるべきであるという見解を示した。

George King氏(Joslin Diabetes Center/Harvard Medical School)は、香港の糖尿病は2型糖尿病が主で発症率は10~12%であるが、100マイル北東の広東州の農村部における発症率は1.5~2.0%と低いとし、このような環境要因に関するエビデンスがありながら、行政が資金の50~70%を遺伝子多型の研究に投入している理由がわからないと述べた。それに対し、Todd氏は、遺伝学的研究はβ細胞の破綻の機序の解明には役立つかもしれないが、糖尿病の急速な発症に関わる生活習慣要因の同定には役立たないと思われると述べた。また、Todd氏は、食事や運動は糖尿病のリスク管理に重要であることから、中国南部の農村部では都市部香港に比べ運動量が多い可能性があるとした。

Jaakko Tuomilehto氏(University of Helsinki, Finland)は糖尿病人口に対する加齢の影響を指摘し、痩せ型で生涯を通じ活動的であるにもかかわらず、中国の高齢者の約30%が糖尿病に罹患すると述べた。Tuomilehto氏は、FDPS試験の結果からは、身体活動、食事、その他の要因への応答が良好もしくは不良な特定の対立遺伝子を有する候補遺伝子の存在が示唆されると述べ、これらの遺伝学的な違いに関する理解が進めば、糖尿病予防を目的とした医師による治療介入への手がかりが得られるのではないかとした。また、Tuomilehto氏は2型糖尿病の責任遺伝子は1種類ではなく、数十、あるいは数百存在し、個人によって機能が異なる可能性があるとした。

## ▶今後10年以内に血糖値、血圧および脂質コントロールがほぼ正常な糖尿病患者の大多数で糖尿病合併症を予防しうるか？

King氏は、合併症では予防できるものがある、特に糖尿病性網膜症および腎症は予防できるとし、今後10年以内に細小血管合併症を抑制する治療が登場するという見解を述べた。Knut Borch-Johnsen氏(Steno Diabetes Center, Denmark)は細小血管合併症の予防の問題は患者が現在の医学的な知識による恩恵を受けていないことにあるとし、糖尿病患者に質の高い医療を提供することにより今後10年のうちに飛躍的に合併症リスクを低減できると述べた。

Michael Brownlee氏(Albert Einstein College of Medicine Diabetes Research Center)は、現在医学にできる最善のことは、血圧、LDLコレステロール、血糖値の低下を目的としたより広範かつ早期の治療介入であるとし、最終的には、糖尿病合併症の発症進展過程そのものを変える薬物療法が求められるとした。また、Brownlee氏は、ある程度血糖がコントロールされていたEDIC試験の被験者ではその後高血糖にさらされても合併症の進行が低下したことに言及し、これらの症例で誘発された代償的变化に関する科学的な理解が進めば、これらの適応的变化を全糖尿病患者で誘発することも可能かもしれないと述べた。また、Brownlee氏は遺伝学的・環境的因子に関する論争に触れ、一卵性双生児でのエピジェネティック・マーカーにおける違いは加齢とともに拡大し、高齢になると非常に平均余命が異なることもあると述べた。

Tuomilehto氏は、血糖、脂質および血圧のコントロールは重要であるとしながらも、定期的に運動している2型糖尿病患者では心血管系死亡率が30%も低く、これはUKPDSでの糖尿病治療の効果を上回る効果であるとし

た。例えば、1日4杯コーヒーを飲むなどの簡単なことで2型糖尿病患者における心血管系死亡率が25~30%低下するため、このような生活習慣の指導は患者にとって重要であると述べた。

Kahn氏は、発展途上国における糖尿病治療の問題は、医療、診断、専門医のアドバイス、薬剤に対するアクセスの問題であるとし、発展途上国では大部分の患者が活動的で過剰なカロリー摂取を行っていないにもかかわらず、環境要因もしくは遺伝学的リスクの増加により糖尿病の有病率が高いことに言及し、現在の2大課題は文化的な違いの医学的意義の理解と単純かつ効果的な医療へのアクセスであるとした。

#### ▶糖尿病研究において今後10年以内に対応すべき最重要課題は何か？

Bell氏は、膵β細胞の発生および再生に関する十分な医師の理解は得られているとし、これは希望材料であり、糖尿病発症への関与が考えられる細胞に関する継続的な基礎研究は非常に重要であると述べた。Todd氏は糖尿病における自己抗体などのマーカーの発現に対するビタミンD負荷試験は非常に有益であるとした。また、Todd氏は、1型糖尿病はいくつかの動物モデルでは予防率が高いとしつつも、ヒトにおける研究では安全性および薬事規制が問題となる可能性があるとした。

Tuomilehto氏は、すでに行われた研究の反復は資源の浪費であるとし、世界中の研究者による共同研究がより頻繁に行われるべきであるという見解を示した。Kahn氏は、エビジェネティクス、肥満および新規性の高い研究法・アプローチの3つのトピックスを採り上げ、新たな研究法の例として動物およびヒトの腸の常在菌が体重によって異なること示したJeff Gordenの研究を挙げた。

春日 雅人氏(現・国立国際医療センター)は、糖尿病治療は患者における食欲をどの程度コントロールできるかによって複雑になる可能性を挙げ、食欲コントロールに関する研究が必要であると述べた。また、誕生からの個人の生活習慣を追跡し、エネルギー消費量および運動量を記録することは有益であるとし、得られた膨大な蓄積データを解析することにより、遺伝素因との関連を探索することも可能となると述べた。

King氏は、アジアの糖尿病にフォーカスした研究ではアジアの1型糖尿病患者の70%には自己抗体がないことが示され、アジア系アメリカ人では、他のアメリカ人に比べ、炎症マーカー値が50%も低い反面、2型糖尿病発症率は2倍も高いことが示されているほか、アジア系アメリカ人では腎疾患の有病率が高いと述べた。

Brownlee氏は、重要な未解決問題として、副作用のために中止する化合物の大規模臨床試験の費用は製薬業界にとって莫大な額にのぼることが挙げられるとし、新規性の高い治療戦略に基づく迅速な臨床試験を可能にする新たな方法が必要であるとするKahn氏の見解に同意した。

David Kelly氏(Merck & Co., Inc)はよく認められる合併症である肥満はマウスでは予防可能だが、マウスでの治療標的のほとんどがヒトへの効果的な治療に応用されていないと述べた。また、Kelly氏は、社会学者は、電子的な媒体その他を通じ、治験担当医師と患者の頻回のコンタクトを可能にし、単純な行動治療の強化につながるような新たなコミュニケーションの方法を開発する必要があるとした。Borch-Johnsen氏は、Kahn氏の意見に同意した。さらに、エビジェネティクスにフォーカスした、遺伝子と環境の相互作用の解明に向けた努力が求められているとした。また、Borch-Johnsen氏は、生活習慣関連の介入、糖尿病・心血管疾患の予防に関する基礎研究からの最新知見は社会還元が困難であることから、科学的知見の実臨床への応用を大きな科学的課題と捉える必要があるとし、社会問題の理解を有する専門家との共同作業を促した。

#### ▶糖尿病治療および研究を担う次代のスペシャリストとして若手医師をどう育成していくか？

Todd氏は、研究者としてのキャリアは、サラリーが不安定である上、科学研究が社会から魅力的なキャリアとはみなされないという理由から、多くの若手医師が顧みないものとなっているとし、最も優秀な頭脳を医学研究に集めるには非常によいサラリーを支払い、キャリアの安定を保証することであるとした。Borch-Johnsen氏はTodd氏の意見に同意しつつも、研究者はそれぞれの領域で再び競争力を構築する必要があるとし、人材は臨床的なキャリアに戻る前にキャリアの一部を研究に当てる形で取り込むことも可能であるという見解を述べた。

Tuomilehto氏は、フィンランドには特別な国家予算があり、病院勤務医が定期的に2、3カ月集中的な研究を行う間、サラリーを引き続き受け取ることができるが、関連する製品の開発を行う資金源から50%の資金を得ることが条件であるとした。

春日氏は、若手研究者が研究課題を追求する環境も非常に重要であり、これには経済的な安定も含まれるとした。また、春日氏は、臨床家と研究者のサラリーの大きな違いにより医師が研究者となる動機づけを困難にするとした。

Kahn氏は、米国の国立衛生研究所(NIH)は、安定した環境として糖尿病研究にとって特別な存在となっているとし、若手医師や研究者が先輩の指導(mentorship)を重要視するようしむけることは重要だと述べた。また、Kahn氏は、インターンの時期にはどの専門領域でも、領域にかかわらず、よき指導者は若手研究者を鼓舞し、動機づけができるはずであるとしつつも、残念ながら、多くの国で指導者は限られた研究資金のためにストレスに晒されていると述べた。

#### ▶糖尿病撲滅への取り組みで行政からいかに協力を得るか？

Borch-Johnsen氏は、国際糖尿病連合(IDF)などの組織が、医療サービスや研究資金のみならず、糖尿病の治療や予防の評価プログラムを提供するよう、行政を動かすような、公共の意識を生み出していく必要があるとした。

Todd氏は、イギリスの研究活動の救済にはWellcome Trustが大きな役割を果たしたのみならず、現在も基礎研究およびトランスレーショナル研究の資金援助を行うよう行政に働きかけを続けている事例を紹介した。Todd氏は、さらに、米国においては、小児糖尿病研究基金(JDRF)が、議会でのロビー活動のために小児糖尿病患者およびその両親を毎年ワシントンDCへ送るための募金活動を行っていると付け加えた。

Kahn氏は、米国では10年前に連邦委員会が設立され、糖尿病研究の向上を目的とした施策の勧告を行っているが、医師、研究者、一般人共同の取り組みであるため大変効果的であると述べた。また、社会での同僚研究者の仕事にあまり批判的にならず、行政が資金提供を行わない口実を提供することにならないよう注意すべきであると述べ、資金を集めるにあたっては専門家の援助を求めるべきであるとコメントした。

Kelly氏は、研究資金のみに注意を向けるのではなく、臨床家へも手を差し伸べて連携を強めることが重要であると述べたうえで、政治の分野に影響を与える方法を創造的に考えるよう提言した。Tuomilehto氏は、それに加えて、研究者は、政策決定者に、資金が結果を生み、重要な知見を生むことを示す確かな情報を提供することが重要であるとし、研究者は資金提供団体に糖尿病問題の重大さとともに研究が公的な恩恵をもたらすことを知らしめていくべきであると述べた。

春日氏は、行政は医療コストの急騰を懸念しており、コスト削減に関心があるとし、糖尿病の予防は心筋梗塞や脳卒中の発症を抑制し、患者が高い医療を受けずに済むことにつながると述べ、糖尿病撲滅への取り組みで行政の援助を得るには今後の研究で糖尿病やメタボリックシンドロームの予防が医療費の削減につながるエビデンスを示す必要があるという見解を示した。

#### ▶さいごに

世界中からスペシャリストを招聘して行われた本パネルディスカッションでは、今後10年における糖尿病予防の方法論、糖尿病研究への資金調達、糖尿病領域における若手研究者の育成の問題をめぐって活発な議論がなされ、重要な知見、理解が得られた。

また、本パネルディスカッションは清野 裕氏(関西電力病院)による閉会の辞で締めくくられたが、清野氏は、目標達成のためには遺伝学的研究および予防における新たなアプローチが求められるとし、遺伝的・環境的因子の相互作用に関するさらなる研究を促した。また、清野氏は、パネリストの見解を支持し、研究の結果は必ずしも社会には広く還元されておらず、世界中の研究者のさらなる連携が求められるとし、若手研究者の取り組みには経済的現実の解決が求められていると述べた。

清野氏は、さらに、十分な資金援助に対する効果的なロビー活動に向けた患者団体との連携の強化を提言した。また、同氏は、発展途上国と先進国における医療ギャップに言及し、日本糖尿病学会はそうした医療ギャップを埋める具体的な手段が講じられるよう、日本政府に対し、働きかけを行っていく必要があるとし、話を結んだ。