

ADC Letter

for Infectious Disease Control

No.2 2020.7.1

Vol.7



EDITORIAL

- ◆ On the occasion of publication of Volume 7 No. 2 p38

MEMORIAL REPORTS

- Memory of a great achievement of Dr. Tomisaku KAWASAKI p39**

SPECIAL REPORT

- ◆ My personal perspective on Vietnam
Shunya Uchida, M.D., Ph.D. p50

Laboratory Introduction

- ◆ Research life in Teikyo University on the lipid mediator; PAF
Ken Karasawa, Ph.D. p55
- ◆ Fatty acid remodeling of glycerophospholipids and formation of arachidonic
acid-containing bioactive lipid mediators
Atsushi Yamashita, Ph.D. p60

ADC LABORATORIES-1

- ◆ TAVP-Training for Students p66
- ◆ TASP PLAN SAKURA Science Plan 2020 p66

CLINICAL TRAINING in the US and the UK

p67

PEER-REVIEWED ARTICLES

◆ RAPID COMMUNICATIONS

Current COVID-19 in Tokyo-Japan, Hanoi-Vietnam and Ho Chi Minh-Vietnam

No.1

COVID-19 in the 23 Wards of Tokyo from April 6th to June 14th, 2020

- Fuyu Ito, *et al.* p72

No.2

COVID-19 in Hanoi-Vietnam: What we are doing

- Huong Thi Ngo, *et al.* p76

No.3

Coronavirus disease 2019 in Ho Chi Minh City, Vietnam

- Nhan Nguyen Thanh Le, *et al.* p78

● Author's Information:

https://www.teikyo-u.ac.jp/application/files/2515/9470/2032/ADC_english.pdf

ADC LABORATORIES-2 p80

INTERNATIONAL MEETING AND SYMPOSIUM p80



第10回 国際川崎病シンポジウム、2012京都

7巻2号をお届けします。

今号は、6月5日に逝去された川崎富作先生の思い出の記事についてADC研ならびに川崎病と関係の深い6人の先生からの記事を集めました。また、世界のパンデミック感染症として脅威となっている新型コロナウイルス感染症COVID-19についてRapid Communicationsが3件投稿され、印刷版に先立ち、電子版としてADC Letter for Infectious Disease ControlのホームページならびにJ-STAGEにアップしました。

また、Special Reportには、帝京平成大学・内田俊也教授、帝京大学・薬学部 唐澤健教授ならびに山下純教授にご執筆いただくなど、学内ならびに関連機関での先生方の記事も加わりさらに幅が広がりました。

【研究プロジェクト、感染症制御研究】

- 1) 研究ブランディング事業：パンデミック感染症の短時間で病原体を解析特定するプログラムは、帝京大学医学部小児科およびベトナム国立小児病院との共同研究を通じて遺伝子解析の方法論とその解析結果を報告しました。
- 2) 医学研究科大学院「国際感染症・危機管理学」の博士課程の大学院生 Ngo Thi Huong さんが、インフルエンザに関する研究をスタートしています。

【アジア諸国医療機関との研究交流】

- 1) 2020年度・医学部5年生「ベトナム感染症実習」8名（5期生）が参加。
- 2) 医学部6年生の海外BSC：2020年度2名（3期生）：平野零君（米国NIH/NIAID）、金祐三さん（米国NIH/NICHD）が、COVID-19が世界に広がり、研修プログラムの中止や中断を余儀なくされる中、修了しました。今期からは、1名30万円の帝京大学からの奨学金のサポートが始まり、2021年度も公募を準備中です。
- 3) 「JST：さくらサイエンスプラン」では、5期生（ベトナムより14名）が、10月19日～28日（10日間）に帝京大学を訪問する予定です。

We are pleased to issue ADC Letter Volume 7 No. 2.

The issue featured the articles from six investigators with close relationship with the ADC and Kawasaki disease. They wrote articles about the memory of Mr. Tomisaku Kawasaki who passed away on June 5. In addition, we have three articles about novel coronavirus infectious disease COVID-19 which became the menace as a world pandemic infectious disease. They were published in Rapid Communications of this issue. It will be published as an electronic edition in homepage of ADC Letter for Infectious Disease Control and J-STAGE prior to a printing of the articles.

In “Special Report”, Professor Shunya Uchida in Teikyo Heisei University, Professor Ken Karasawa and Professor Jun Yamashita in Teikyo University, Faculty of Pharmaceutical Sciences reported. We have wider variety of the article of school members and the investigators related to Teikyo University.

【Research project and infectious disease control study】

- 1) Blanding Project: The program to analyze a pathogen within a short time, and to identify the pandemic infectious disease was reported as a methodology of the gene analysis collaborated with investigators in Pediatrics Department, Teikyo University School of Medicine and the Vietnamese National Children's Hospital.
- 2) Ph.D. student Ms. Ngo Huong started a study on influenza in the Department of Health Protection.

【Study exchange with the Asian countries】

- 1) Eight fifth-year medical students will participate “Vietnam infectious disease training” in 2020
- 2) Overseas BSC of medical students, sixth year: Two students in the third term: Mr. Rei Hirano (NIH/NIAID, USA), Ms. Yumi Kim (NIH/NICHD, USA) completed the training under program cancellation and interruption due to COVID-19. From this term, the support of the scholarship (300,000 yen for each) from Teikyo University will be prepared for an open call for participants in 2021.
- 3) “Sakura Science Plan by JST” the fifth term. 14 Vietnamese will visit Teikyo University from 19 to 28 October (ten days).

編集長：鈴木和男 Editor-in-Chief: Kazuo Suzuki, Director 事務局：伊藤吹夕 Editorial Office: Fuyu Ito, Ph.D.

表紙写真：2012年2月7日～10日に京都で開催された第10回 国際川崎病シンポジウム（大会長 佐地 勉 東邦大医療センター大森病院）の記念品（中央左が川崎富作先生、右が佐地先生）25か国から431名が参加した。

川崎富作先生の偉業を偲んで

帝京大学 アジア国際感染症制御研究所 所長 鈴木和男

Memory of a great achievement of Dr. Tomisaku KAWASAKI

Kazuo SUZUKI, Ph.D.

Teikyo University Asia International Institute of Infectious Disease Control, Director

川崎富作先生が、2020年6月5日に95歳で逝去されました。

ADC研と関係の深い6人の先生方に川崎先生を偲んで、思い出の文章やお手紙をいただきましたので、以下に掲載いたします。

また、川崎富作先生の偉業と死亡についての記事がThe Washington Post: June 14, 2020 にも掲載されました。

Dr. Tomisaku Kawasaki passed away at 95 years old on June 5, 2020.

As I had mentions and the letters of the memory in remembrance of Dr. Kawasaki from six deep relations with him in Teikyo University Asia International Institute of Infectious Disease Control, I would like to publish them below.

The Washington Post said Achievement of Dr. Tomisaku Kawasaki and his death on June 14, 2020.

The Washington Post: June 14, 2020 at 8:49 a.m. GMT+9 (https://www.washingtonpost.com/local/obituaries/tomisaku-kawasaki-doctor-who-identified-inflammatory-disease-in-children-dies-at-95/2020/06/13/35510b8e-ada0-11ea-9063-e69bd6520940_story.html)

川崎病の疾患名称に関する思い出

Chapel Hill Consensus Conference on Vasculitis Nomenclature

東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 高橋 啓

Kei Takahashi, M.D., Ph.D.

Professor, Department of Pathology, Toho University Ohashi Medical Center

〒153-8515 東京都目黒区大橋2-22-36

東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 高橋 啓

Tel.: 03-3468-1251 (7609) Fax.: 03-3468-1283

e-mail: keitak@oha.toho-u.ac.jp

Key words

Chapel Hill Consensus Conference, Nomenclature of vasculitis, Eponym, Kawasaki disease

はじめに

川崎病の発見者である川崎富作先生が2020年6月5日逝去されました。私が医師になってすぐに教授に川崎病の班会議に連れていかれ川崎先生にお目にかかってから35年、いつも温かな目で励まして下さいました。衷心よりご冥福をお祈り申し上げます。

すでに10年近くの歳月がたとうとしていますが、小児科とは異なる領域で川崎病という疾患名を変更しようという動きがありました。本稿ではこの時の模様を回想してみたいと思います。

Chapel Hill Consensus Conference on Vasculitis Nomenclature (CHCC2012)¹⁾

2011年5月、第15回International Vasculitis & ANCA Workshopに先駆けて第2回Chapel Hill Consensus Conference on Vasculitis Nomenclature (CHCC2012)がNorth Carolina大学病理のJ C Jennette教授の議長のもとで開催されました。本会議にはアジアからの2名の出席者を含む28名が参加しました。大部分はリウマチ医と腎臓専門医で、数名の病理医と耳鼻科医、小児科医各1名により構成されていました。私が声をかけられた理由は、Jennette教授の教室に短期間ながら血管炎の標本を鏡検しに行ったことがあり、その縁で国際病理アカデミーの血管炎のシンポジウムで川崎病と高安動脈炎の病理を報告したことがあったからだろうと推測しています。

この会議の15年程前に、系統的血管炎疾患における“疾患名称”と“定義”を決定することを目的とした第1回CHCC会議（以下、CHCC1994）が開催され、その成果がArthritis Rheum誌に報告されました²⁾。CHCC1994は侵襲される血管のサイズ別に疾患カテゴリーを設けたこと、ANCA関連血管炎を新たなサブカテゴリーとして採用したことから血管炎診療を行っている臨床医、血管炎研究者に広く受け入れられました。しかし、公表から相当の年月が経過し、血管炎の理解も大きく進歩したことからCHCC1994の改訂を行う必要が生じました。従って、CHCC2012の主な目的はCHCC1994と同様、血管炎カテゴリーや取り扱う疾患について整理し、それぞれの定義を作成することでしたが、本会議に先立って行われたメール会議が始まると、疾患名称について再検討することがもう一つの課題として加えられました。これは米国リウマチ学会（ACR）、米国腎臓病学会（ASN）、欧州リウマチ学会（EULAR）がWegener's granulomatosisの由来であるDr. Friedrich Wegenerが第二次世界大戦の際にナチ党員であったことから、その疾患名称をGranulomatosis with polyangitis（Wegener）へと変更することを提言したことに端を発します³⁾。そしてこれを契機に人名が冠せられた血管炎疾患（eponym）の全てを原因や病因、病態生理に基づいた、より記述的な疾患名（non-eponym）へ変更しようとする働きかけがACR/EULAR主導で起こりました。ご存知のように血管炎およびその類縁疾患にはTakayasu arteritis, Kawasaki disease, Churg-Strauss syndrome, Henoch-Schönlein purpura, Behçet disease, Cogan's syndrome, Goodpasture's syndrome, Buerger's diseaseなど発見者の名がついたeponymが数多くあります。これらeponymをnon-eponymに変更することに同意するか、同意する場合にはどのような名称が適当であるかを議論したいという提案がなされました。私がこの会議への参加を打診された時にこの話は全く聞かされていなかったため、川崎病の病理学的検索を続けてきた私にとってはまさに青天の霹靂でした。もしかすると自分が参加する会議で、私が尊敬してやまない川崎先生の名前がついた疾患名が消えてしまうかもしれないことに大きな不安と危機感を抱き、日本川崎病学会や厚生省難治性血管炎に関する調査研究班の皆様から貴重なアドバイスを戴き、以下のような理由をもって反対しました。

まず、eponymsはいつどこでどのような経緯により発見に至ったのかという歴史的背景や発見者の人生観を包括するものであり、成因や病態などに基づく単なる記述的な名称では表現しきれない内容を多く含んでいる。川崎富作先生は日本赤十字病院の小児科医として数多くの小児患者の診療を行いながら、新たな疾患の存在に気づき50例をまとめ「指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群」として報告した。しかし、この疾患が認知されるまでには相当の紆余曲折があった。同様に高安右人先生、Drs. Churg & Strauss, Dr. Behçetらも新疾患発見に至った彼らの優れた観察能力、功績は称賛されこそすれ社会的責任を問われるような理由は何一つない。この点でDr. Wegenerとは決定的に異なるにもかかわらずWegener's granulomatosisの名称変更をきっかけとして同様の変更を行おうとする動きに同調することはできない。

次に、川崎病は特徴的臨床所見により診断されるが、その病因はいまだに不明である。本疾患に特異的な病態、病理も存在せず、病因や病態に基づく代替疾患名を提案することは困難である。本疾患は日本をはじめとする東北アジアに多発することは周知の事実であるが、現在では世界70カ国以上から発生の報告があり、川崎病の名は既に全世界で認知されている。Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed.⁴⁾にもChapter 165: Kawasaki diseaseとして掲載され、その本文は“Kawasaki disease, formerly known as mucocutaneous lymph node syndrome…”と始まる。このような背景をもつ疾患名称が、川崎病を専門とする小児科医、小児循環器医が誰ひとり参加しない場で議論され、その結果として新たな名称が提言されたとしても川崎病研究者の賛同を得ることは困難であり、無用な混乱を招くだけである。

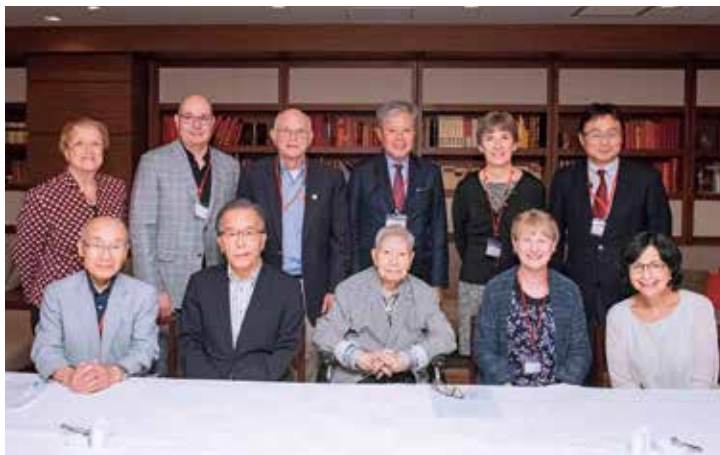
高安動脈炎においても川崎病と状況は極めて類似しており、本疾患は特徴的な臨床症状に基づいて診断されるが、病理像、病態から本疾患を表現することは困難である。さらに、アジアで多発する本疾患についてアジア圏からのリウマチ専門医、循環器内科、循環器外科医らが参加しない場で名称を議論することは問題が大きい。

幸いなことに、会議の出席者の中に日本からのこの主張に同意してくれた者が複数いたため、最終投票においてもかろうじてコンセンサスを得るには至りませんでした（各提案に対し80%以上の参加者から賛同を得た場合にコンセンサスを得たとされました。Kawasaki, Takayasu共に過半数の者は名称変更賛成していたと記憶しています）。その結果、Kawasaki diseaseとTakayasu arteritisは「いまだに病因・病態が明らかでなく、現時点で適当な代替名称がない」という理由で残されることになりました。一方、その他の血管炎疾患名称についてはChurg-Strauss syndromeはAllergic Granulomatosis with Polyangiitis（Churg-Strauss）に、Henoch-Schönlein purpuraはIgA-associated vasculitisに、そしてGoodpasture's syndromeはAnti-GBM diseaseに名称変更されました。私はeponym全般が変更されることに反対する立場をとりましたが、Kawasaki, Takayasuに同意してくれた参加者もこれらの疾患名称変更には躊躇なく同意していたのは印象的でした。

CHCC2012公表から10年弱が経過した現在、変更された疾患名称は完全に市民権を得、学会や学術誌では当たり前のように変更名称による報告がなされています。もしあの場で川崎病や高安動脈炎が名称変更されていたら、今頃どうなっていたのだろうと想像するとちょっと背筋が寒くなります。

おわりに

私たちは日本川崎病学会、国際川崎病シンポジウムなどで疾患名称変更反対の署名を募るなどキャンペーンを打ちましたが、当の川崎先生は「私は急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群（MCLS）と報告したのであって川崎病という呼称に固執したことはない。」と、いたって冷静でいらしたのが記憶に残っています。実際まったくその通りで、川崎先生の温かさ、謙虚さ、小児科医としての情熱、そしてあの笑顔に触れて、いつのまにか自然に川崎病と呼ばれるようになったのであり、そこには川崎先生に対する尊敬の念が込められています。先生が亡くなられた後も川崎病という名称がある限り、私たちの心の中で川崎先生に対する畏敬の気持ちは生き続けます。川崎先生のこれまでの御指導に心から感謝申し上げ、この稿を閉じたいと思います。



参考文献

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11
2. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al.: Nomenclature of systemic vasculitides, proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37; 1994: 187-192
3. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al.: Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): An alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 863-864
4. Rowley AH, Shulman ST: Kawasaki disease, in Robert M (ed) : Nelson textbook of Pediatrics 18th ed. Philadelphia, Saunders, 2007, pp1036-1042.

川崎富作先生を偲んで

社会福祉法人 広島県リハビリテーション協会 重症心身障害児・者医療福祉センター「ときわ呉」施設長
岡崎富男

Dr. Tomio Okazaki, Director
President Tokiwa-Kure Facilities for Persons with Severe Motor and Intellectual Disabilities, Kure, Hiroshima

川崎先生と初めてお会いしたのは1982年の川崎病研究会の会場であったと思います。当時は川崎病による冠動脈病変が話題になっており、特に冠動脈の血栓性閉塞で突然死をする事例が問題になっていました。それ以来この研究会には欠かさず出席させてもらいました。

川崎病の疫学・病態・病因・治療法など多方面に亘り研究発表がなされ、熱心なディスカッションが行われ、面白い学会でした。その中、私が勤務しておりました広島市民病院にも多くの患者さんが来院され、広島県での川崎病の治療の中心になりました。流行した年には120例を超える症例を経験し、当時放射線影響研究所にいられた、鈴木和男先生と一緒に患者血液中の顆粒球のサイトカイン分泌の病期による変遷などについて研究をさせていただきました。また、川崎先生の厚労省の研究班にも加えて頂き、日本赤十字中央病院での班会議にも通わせていただきました。また、第19回の川崎病研究会を会長として主催させて頂くことになり、当時は一地方の市民病院の小児科で主催させてもらうのは珍しく、スタッフ数も少なく、診療行為を維持しながらの開催は大変な重荷ではありましたが、大変名誉なことと思いお引き受けしました。特別講演では鈴木先生に「川崎病における血管炎の機序に関して」教育講演をして頂きました。シンポジウムでは「川崎病罹患後をどのように経過を診るか」について各方面からご議論頂きました。治療法についてのラウンドディスカッションを開催しました。勿論、川崎先生には「川崎病の治療と管理」と題して特別講演をお願いし、公開市民講座では、一般の方々にも分かり易いお話しをして頂き、大盛況でした。無事に2日間の研究会は終了しましたが、その後はそれまでにも増して川崎先生ご夫妻と懇意にし

て頂き、数えきれない程の思い出があります。1983年に始まった国際会議はハワイと日本で交互に開催されました。会議までの空いた時間には個人的に声を掛けて下さり楽しい時間を過ごさせて頂きました。また、川崎病の子どもを持つ親の会 広島支部総会では「今、川崎病は」という講演をして下さいました。また、広島川崎病研究会も毎年開く様になり、川崎先生ご夫妻は欠かすことなくご出席下さいました。そのあとの懇親会にもご出席下さり、会員との交流の時間をたっぷりと取ることが出来ました。何れにしても川崎先生ご夫妻には大変にお世話様になりました。先生は最後まで川崎病の子どもたちのためにその原因、治療の探求をされつつ天国に召されたと思います。必ずや育てられた若い医師達が先生の遺志を引き継いでいくものと思っております。どうか安らかに眠り下さい。



“川崎病”のお名前を残されて

順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科 特任教授 小林茂人

発見者の名前を冠した疾患名（eponym）は、はじめて理解するには時間がかかる。しかし、詳しく知ると、その名前の中に凝縮された発見の過程、発見者がその疾患にかけた努力と強い情熱を知ることができる。そして、発見者の勇気を感じ、賞賛するに至る。これは医師や医療従事者にとっては、臨床現場において患者一人一人の細かな徴候と病態に注意を払い、よく考えることの大切さを教えてくれる教科書に他ならない。また、患者さんにとっては大きな福音となり、患者や家族に希望を与えるアイコンである。

「川崎病」と「高安動脈炎」は厚生労働省の指定難病のなかで、難治性血管炎の分野に含まれている。以前は、それぞれ、「小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群（MucoCutaneous Lymph-node Syndrome, MCLS）」、「大動脈炎症候群、脈無し病」が日本での公式名であった。しかし、川崎先生、高安先生の研究は海外の臨床医や研究者から真価が認めれ、このために日本でも現在のeponymsになったという経緯がある。

Eponymが使用されなくなった代表的な例は“Reiter 症候群”である。報告者の Hans Reiter がナチスの収容所で戦争犯罪に加担したため、現在では“reactive arthritis”（反応性関節炎）の名称が使われるようになった。HLA-B27 が関与する脊椎関節炎の 1 疾患である。私は順天堂大学医学部膠原病内科に 1979 年に入局し、その年から約 3 年間米国 UCLA に留学して研究したのがこの疾患であった。1996 年に橋本博史教授が難治性血管炎の班長になり、この時から私はこの研究班の班員・事務局長になり血管炎の研究に携わるようになった。このご縁で鈴木和男教授、東邦大学病理の高橋 啓教授、英国 Cambridge 大学の David Jayne 教授など多くの先生のご指導を受け

る機会に恵まれた。

2000年に、今度は、“ウエゲナー肉芽腫 (WG)”のFriedrich Wegenerがナチ党员であったことが明らかになり、2011年のChapel Hill Consensus Conference on Vasculitis Nomenclature 2011 (CHCC 2011) にて、“Granulomatosis with polyangiitis”に変更された。さらに、この変更を契機として、人名が冠せられた血管炎疾患 (eponym) のすべてを、原因や病因、病態生理に基づいた記述的な疾患名 (non-eponym) へ変更しようとする動きがChapel Hillのグループにて推進された。このために“Churg-Strauss症候群”は、ANCA関連血管炎の中に分類され、その整合性の必要から“eosinophilic granulomatosis with polyangiitis”に変更された (Jacob ChurgとLotte Strauss先生には戦争犯罪などの罪はない)。

CHCC 2011の会議は2011年1月からメールによる議論と投票が始まり、日本からの唯一のメンバーである東邦大学病理の高橋 啓先生によって、non-eponymへ変更しようとする議題が鈴木和男先生に伝えられた。そこで鈴木先生が中心となり、この問題を、さまざまな機会にて、多くの日本の血管炎研究者、また、鈴木先生が親交のある海外の研究者に伝えた。そして、“Kawasaki disease”、“Takayasu arteritis”の名称が国際的に消滅する可能性があるという大きな危機感を共有した。CHCCのメンバーには日本の研究者の意見の理解を求めた。5月のChapel Hillの会議ではこの件は決定されなかった。ちょうど、鈴木和男先生が2012年3月末にThe Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012 (AP-VAS 2012)の学術集会の会長をされるため、学術集会の運営案の起草時に、運営委員会の先生方には、この大きな問題に対する理解と対策案が求められた。この結果、日本の血管炎研究者が、いわゆる“One Team”にてAP-VAS 2012において「川崎病」と「高安動脈炎」の名称を残すために団結したことは、非常に重要なことであったと考える。鈴木和男先生と高橋 啓先生のご功績である。

AP-VAS 2012の学会のBanquetで、当時87歳の川崎富作先生がご家族に支えられながら、ゆっくりとご登壇され、にこやかな表情で、ゆっくりと、丁寧にご挨拶された。とても印象深い場面であった。日本はもとより海外の血管炎の研究者は、たぶん畏敬の念を抱き、先生のスピーチを賞賛し、食事の際には川崎先生のテーブルに殺到した。

ベーチェット病、シェーグレン症候群、アルツハイマー病、パーキンソン病など多くの人命を冠した疾患は、たぶん疾患名の変更案の提唱はなく、そのまま多く残っている。高安動脈炎の代替え案は、“early-onset granulomatous aortitis/arteritis”であった。どうも陳腐で、夢がない名称と思う。慣れ親しんだ疾患名は、大きな問題でもなければ、簡単に変えるべきではない。名称の変更は、名前を冠した研究者の功績に関して時間をかけて、注意深く評価した後に決定すべきであると思われる。川崎先生のお名前は鈴木和男先生の行動力と統率力によって国際的な医学界に残ることができた。このことは日本の医学会では一部の研究者にしか知られてはいないことであるが、実際には非常に重要なことであると考えて記載させて頂いた。我々は川崎先生、高安先生など日本の臨床の先駆者の偉業を思いながら、臨床の現場で患者のために毎日精進すべきである。

川崎富作先生、ありがとうございました。合掌。



川崎富作先生 (アサヒメディカル2006年7月号から)。子供の頃からけん玉がご趣味であり、日本けん玉協会の顧問である。

Dr. Tomisaku Kawasaki enjoying his hobby, Kendama. He was an honorary adviser of the Japan Kendama Association (Photos from Asahi Medical July 2006).



「医療は暖かく医学は厳しく」川崎富作

Medical practice should be warm and academic medicine should be strict (Tomisaku Kawasaki).



鈴木和男先生のご推薦にて、川崎病研究会にて、大人の血管炎に関する講演をさせて頂いた。懇親会に (2005年大阪にて)。

At the reception of the Kawasaki Disease Study Group Meeting. I was invited to this meeting with the recommendation of Prof. Kazuo Suzuki and gave a lecture on adult vasculitis in 2005, Osaka.

In memory — against removing the name of “Kawasaki disease”

Department of Internal Medicine, Juntendo University Koshigaya Hospital
Professor Shigeto Kobayashi, MD, PhD

It often takes a while to understand that diseases are eponymously named after the initial discoverer of the illness. However, if you become acquainted in detail, you will see the discovery process condensed within the name as well as the discoverer's efforts and strong passion for the disease. Then, you will feel the discoverer's courage and praise him. For doctors and healthcare professionals, this is nothing but a textbook teaching the importance of carefully considering the detailed signs and pathological conditions of each patient in the clinical setting. It is also a great gospel for patients and an icon that offers hope to patients and their families.

Among the intractable diseases designated by the Ministry of Health, Labor and Welfare Japan, “Kawasaki disease” and “Takayasu arteritis” are included in the field of intractable vasculitis. Previously, pediatric acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MucoCutaneous Lymph-node Syndrome, MCLS) and Aortitis syndrome or pulseless disease were the official names in Japan, respectively. However, Drs. Kawasaki's and Takayasu's research has been recognized by overseas clinicians and researchers and, as a result, has become the current eponyms in Japan.

A typical example of an eponym no longer used is “Reiter syndrome.” Reporter Hans Reiter has been involved in war crimes in Nazi camps; therefore, the name “reactive arthritis” is now used instead. It is one of spondyloarthritis diseases associated with HLA-B27. I joined the Department of Rheumatic Diseases at Juntendo University School of Medicine in 1979. I then spent about three years studying this disease at UCLA in the US. In 1996, Prof. Hiroshi Hashimoto at Juntendo University became the head of the intractable vasculitis study group. I became a member and secretary general of the vasculitis study group and was involved in the research of vasculitis. Therefore, I had the opportunity to receive the guidance of many researchers, including Prof. Kazuo Suzuki, Prof. Kei Takahashi of Toho University, and Prof. David Jayne of Cambridge University in the UK.

It was revealed that Dr. Friedrich Wegener of “Wegener Granuloma (WG)” was a member of the Nazi party in 2000. Consequently, at the 2011 Chapel Hill Consensus Conference on Vasculitis Nomenclature 2011 (CHCC 2011), the name was changed to “Granulomatosis with polyangiitis.” Furthermore, this change generated a movement to modify all vasculitis diseases with personal names (eponyms) by using descriptive disease names (non-eponyms) based on the cause, etiology, and pathophysiology. Therefore, “Church-Strauss syndrome” was classified as ANCA-related vasculitis and was changed to “eosinophil granulomatosis with polyangiitis (EGPA)” for notational unification. Of course, this change did not reflect any criminal activity on the parts of Drs. Jacob Church and Lotte Strauss.

The CHCC 2011 meeting started in January 2011 through email discussions and voting. Dr. Kei Takahashi, the only member of CHCC 2011 from Japan, told Dr. Kazuo Suzuki about the issue of changing eponym names. At that time, Dr. Suzuki played a central role and, on various occasions, introduced problems to many Japanese vasculitis researchers as well as researchers overseas with whom he had close friendships. We shared a great sense of crisis that the names “Kawasaki disease” and “Takayasu arteritis” could disappear internationally. The issue was not decided at the May Chapel Hill meeting. Prof. Kazuo Suzuki was appointed as the chairman of the academic meeting of the Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012 (AP-VAS 2012) at the end of March 2012. At the time of drafting the operation plan for the academic meeting, members of the steering committee were required to understand and handle this vast issue. As a result, it was crucial that Japanese vasculitis researchers were united in eliminating the names of “Kawasaki disease” and “Takayasu arteritis” within the “One Team.” Dr. Kazuo Suzuki and Dr. Kei Takahashi were credited with making this tight-knit organization.

At the AP-VAS 2012 academic banquet, Prof. Tomisaku Kawasaki — who was 87-years-old at the time — slowly took the stage with the support of his family and gave a gradual and polite greeting with the best smile. It was an impressive scene. Researchers of vasculitis both in Japan and abroad were likely in awe, praising his speech and rushing to Prof. Kawasaki's table at mealtime.

Many diseases have not seen proposals for name changes, including Behçet's disease, Sjogren's syndrome, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease, and many remain as they are. The alternative non-eponym name for “Takayasu arteritis” was “early-onset granulomatous aortitis/arteritis.” However, it seems a cliché and dreamless name. Names of long-known illnesses should not be changed easily unless there is a large and obvious problem. Name changes can only occur after careful and thorough evaluation of the achievements of the researchers bearing the name. Names of Kawasaki disease and Takayasu arteritis were able to remain in the international medical community because of Dr. Kazuo Suzuki's outstanding leadership. This is something that is known only to some Japanese researchers involved in vasculitis, but I described it as an important story in Japanese medical history.

Today, we should devote ourselves daily to patients in the clinical field, considering the achievements of outstanding Japanese pioneers such as Profs. Kawasaki and Takayasu.

Thank you, Dr. Tomisaku Kawasaki. Gassho (press hands in prayer)



<http://www.vasculitis.org/>

Twitter: @EUVAS19



UNIVERSITY OF
CAMBRIDGE

Professor David Jayne
Professor of Clinical Autoimmunity

Department of Medicine
Level 5, Box 157
Addenbrookes Hospital
Cambridge CB2 0Q

Tel: 44 (0)1223 748062
vasculitis@medschl.cam.ac.uk

15th June 2020

Dear Professor Kazuo Suzuki

Dr Tomisaku Kawasaki: a message from the European Vasculitis Society

We heard with great sadness of the recent death of Dr Kawasaki at the age of 95. He will be remembered forever by our community as the man behind one of the most prominent diseases in our field. Many of us are blessed with the memories of having met and listened to him at vasculitis meetings in Japan, and longer ago when he was able to travel to Europe. We remember with particular fondness his lecture and birthday celebration at the first Asia-Pacific Vasculitis Meeting, 2012, and his attendance at the 2017 International Vasculitis Congress in Tokyo.

His interest and determination to attend and participate in vasculitis meetings has been impressive and continued when he used a wheel chair at an advanced age. He always appeared a happy and peaceful person able to inspire and give confidence to younger researchers. From an international perspective, he is like a national symbol for Japan because, along with Dr Takayasu, he represents a contribution of Japan to Vasculitis and to Medicine. Importantly, the eponym, Kawasaki Disease, was maintained in the most recent update of vasculitis nomenclature and this will remain a testament to a lifetime of research and communication dedicated to this illness.

Yours sincerely

Professor David Jayne

EUVAS Council
Ingeborg Bajema
Thomas Hauser
David Jayne
Alfred Mahr
Kerstin Westman
Maria Cid

Dear Colleagues:

One of the distinct highlights of my over 20-year career in research in vasculitis was meeting Dr. Tomisaku Kawasaki in person during the Asia Pacific Meeting of the Vasculitis and ANCA Workshop in 2012. Dr. Kawasaki was an outstanding model of a clinician-scientist whose keen clinical insights prompted him to embark on what would become a lifetime of scientific work studying the form of vasculitis that bears his name. His clinical descriptions of the first children recognized as having what we now know as Kawasaki disease are a set of precise clinical observations from a master physician who recognized a new pattern of disease and worked diligently to understand this mysterious condition. His work set the medical world on a journey that has led to much earlier diagnoses and greatly improved outcomes for children with this serious illness. We have lost a giant in the field of vasculitis and medicine. It was an honor to have met this remarkable man.

Sincerely,

Peter A. Merkel, MD, MPH
Chief, Division of Rheumatology
Principal Investigator, Vasculitis Clinical Research Consortium
Professor of Medicine and Epidemiology
University of Pennsylvania
Philadelphia, PA, USA
pmerkel@upenn.edu



川崎富作先生との出会いから新型コロナ血管炎での関連疾患

帝京大学 アジア国際感染症制御研究所 所長 鈴木和男

Kazuo SUZUKI, Ph.D.

Asia International Institute of Infectious Disease Control, Teikyo University, Director

私の現在の感染症と生体防御の研究を本格的にスタートしたのは、大学院を出てまもなく赴任した日米共同研究機構：放射線影響研究所（広島）藤倉敏夫病理部長と広島大学医学部小児科臼井朋包教授のご指導によるものです。そして、放射線影響研究所重松逸造理事長の招へいで放射線影響研究所で、川崎富作先生による「川崎病」ご講演（1981年10月19日）の影響が大きいです。

その直後、広島での初めての川崎病患者の剖検に立ち会い、その心臓の動脈瘤にとってもショックを受けました。まもなく、川崎病の原因究明研究のリーダーであった柳川先生（自治医大）と浅井先生（東京女子医大）が、放射線影響研究所の理事長室に来られ、私に原因究明にあたって欲しいとのことでした。ラボのスタッフとも相談し、臼井教授を先頭に広島市民病院岡崎富男部長と厚生省「川崎病」班に入り、川崎病研究班会議（日本赤十字病院：広尾）には、臼井朋包先生、岡崎富男先生とともに出席・発表し、週に2-3例の患者の好中球機能を解析して報告しました^{1,2)}。こうして、川崎富作先生とは交流が進んでいきました。こうして、原因となる生体側の反応については一歩前進したものの、命題の「原因となる感染」についてはこれまで種々の発表がありましたが、特定には至っていません。病理による原因究明では、直江史郎先生（東邦大学大橋病院）が先頭になって病態の解明にあたっていました。一方で、当初の治療法は大量アスピリン療法が進められていましたが、動脈瘤の形成率が下がらず、苦慮していたところ、小倉記念病院の古庄巻史先生が大量ガンマグロブリン治療（IVIg）を検討し、劇的な動脈瘤形成の低下効果が認められた³⁾ことから、標準治療法として確立され、現在に至っています。最近、新型コロナ感染症の症状が川崎病様の症状であるとの報告があり、IVIgの新型コロナ感染症への治療も検討されているようです。

このIVIg治療がベースとなり、成人の血管炎治療にむけて、厚労省班「人工ガンマグロブリン開発」を進めることになり、そのシードから医薬品が開発できるところまでできています。これも川崎富作先生や家族会の皆様方のアドバイスによることが大きいです。

私は、1986年に放射線影響研究所から国立予防衛生研究所（現在、国立感染症研究所）に移動し、その後、成人の血管炎の基礎研究に進みました。京都大学・武曾恵理先生、猪原登志子先生とともに成人の血管炎へのIVIgの基礎と臨床研究を進め⁴⁾、その成果から、David Jayne (Cambridge, UK) らから国際血管炎メンバーとして迎えられ、スイス・チューリッヒのEULAR Houseで血管炎名称をめぐる3年にわたる議論では、川崎病の名称をChildren's Vasculitisにすると動きがあり、川崎富作先生、直江先生、佐地 勉先生（東邦大学大森病院小児科）に伝えました。その時は、東京・品川でAP-VAS 2012（血管炎国際会議）の開催時期とあいて、血管炎名称変更や分類基準を討論するシンポジウムを計画して「川崎病」と「高安動脈炎」の名称も議論が進み、最終的に分類基準「CHCC2012」⁵⁾ として「Kawasaki Disease」、「Takayasu's arteritis」として確定しました。

国際血管炎会議から発展して、日欧血管炎国際疫学調査を国際血管炎の日本側の先生方：橋本博史先生、小林茂人先生、藤元昭一先生、猪原登志子先生、高橋 啓先生（東邦大学大橋病院・病理、現：川崎病学会会長）、他、多数の血管炎の先生方が、「川崎病」の名称の存続に寄与されました⁵⁾。

病理でご尽力された直江史郎先生、治療チームのリーダーであった佐地 勉先生も他界され、二人の業績をたたえとともに、川崎富作先生の残された偉業をさらに発展させるべく尽力いたします。

川崎富作先生のご冥福をお祈り申し上げます。

I started studies on infectious disease and host-defense in the Radiation Effects Research Foundation (RERF) in Hiroshima, which is the Japan and the United States collaborative research foundation. At that time, Dr. Toshio Fujikura, Director of Pathology Department of RERF and Prof. Tomofusa Usui in Department of Pediatrics, Hiroshima University supervised my research. Also, my study had an influence from a lecture of "Kawasaki disease" by Dr. Tomisaku Kawasaki held on October 19, 1981 invited by Dr. Itsuzo Shigematsu who was the director of the RERF led my research.

Meanwhile, I attended a summary discussion of the autopsy of the first case of a baby with Kawasaki disease in Hiroshima just after that and was shocked by aneurysms of the baby very much. After that, Dr. Yanagawa (Jichi Medical University) and Dr. Asai (Tokyo Women's Medical University), who were leaders of the investigation of etiology of Kawasaki disease, visited the director of RERF, then they invited me to join the "Kawasaki disease" project team. I became a member of the project in Ministry of Health and Welfare accompanied with Prof. Tomofusa Usui and Dr. Tomio Okazaki. In the project meeting, at the Japanese Red Cross hospital: Hiroo, Tokyo^{1,2)}, we reported that we analyzed the neutrophilic functions of patients with Kawasaki disease. Since then, we had communicated with Dr. Tomisaku Kawasaki for long time. Although one step advanced about the role of the host-defense of the disease, we have not identified "specific infection as a root cause" even though various kinds of reports have been published. In the pathology, Prof. Shiro Naoe in Toho University Ohashi Hospital had studied on pathologic evaluations as a leader of pathology of the disease.

On the other hand, a therapy of large amounts of Aspirin was used for the disease in the initial period, but the formation rate of aneurysms did not decrease. Then, Dr. Kenshi Furusho in Kokura Memorial Hospital examined intravenous gamma globulin treatment (IVIg), and then they found that the aneurysms formation dramatically decreased³⁾. Since then, IVIg has been established as a standard therapy for the disease. Recently, there are some reports that the symptom of the novel corona infectious disease COVID-19 seems to be Kawasaki disease-like symptom. The treatment of IVIg is considered for COVID-19, too.

Based on this IVIg treatment, we focused to the treatment of the adult patients with vasculitis. And, we forwarded it to the MHLW project "Artificial gamma globulin development" and now develop pharmaceutical products from the seed. This owes to advices from Dr. Tomisaku Kawasaki and members of family society.

I moved from RERF to the National Institute of Health (presently, the National Institute of Infectious Diseases) in 1986 and advanced to the basic researches of the vasculitis of the adult. The basic study and clinical study of IVIg for the vasculitis was made in collaboration with Dr. Eri Muso, Dr. Toshiko Ito-Ihara in Kyoto University⁴⁾, and then we were invited as an international vasculitis member by Prof. David Jayne in Cambridge, UK and others, and for three years we discussed over a disease name of vasculitis in EULAR House in Zurich-Switzerland, and it was argued that name of the Kawasaki disease may be change to Children's vasculitis. After that, we reported it to Dr. Tomisaku Kawasaki, Prof. Naoe, and Prof. Tsutomu Saji in Department of Pediatrics, Toho University Omori Hospital.

At that time, we planned the symposium in the AP-VAS 2012 (vasculitis international conference) in Tokyo, Shinagawa for discussion about classification related with a vasculitis and name change such as "Kawasaki disease" and "the Takayasu arteritis". After discussion, "Kawasaki Disease" was finally determined in the classification CHCC2012⁵⁾, also [Takayasu's arteritis].

Developed from the international vasculitis meeting, many Japanese researchers of the international epidemiology study made between Japan and Europe vasculitis including Prof. Hiroshi Hashimoto, Dr. Shigeto Kobayashi, Dr. Shoichi Fujimoto, Dr. Toshiko Ito-Ihara, Dr. Kei Takahashi (Toho University Ohashi hospital, pathology current: Chairperson Kawasaki disease society), contributed to the continuation of the name of "Kawasaki disease".

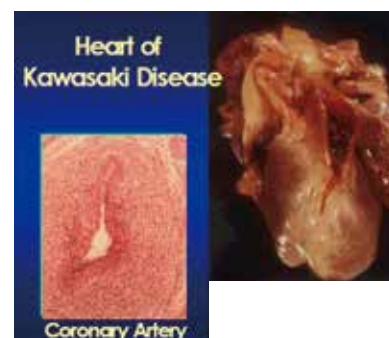
We highly appreciate Prof. Shiro Naoe, who made an effort in pathology of Kawasaki disease, and Prof. Tsutomu Saji who was a leader of the treatment team. We would like to proceed to add ours to the achievement of Dr. Tomisaku Kawasaki.

I wish the repose of soul of Dr. Tomisaku Kawasaki.

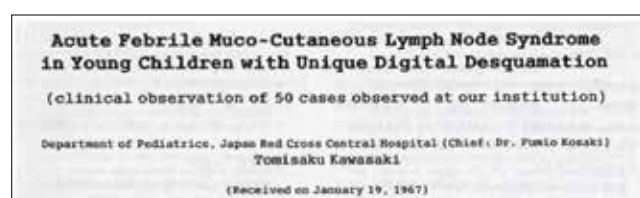
1. Okazaki T, Sakatani T, Sasagawa S, Ota H, Onishi H, Suzuki K. Enzyme release and O₂- production of neutrophils and vascular lesions in gamma globulin therapy of Kawasaki disease. ed Shulman S.T. Alan R. Liss. Inc, New York. Progress in clinical and biological research 250: Kawasaki Disease 1987; 557-558.
2. Suzuki K, Okazaki T. Contribution of myeloperoxidase in vasculitis development. Jpn J Infect Dis 2004;57: S2-3
3. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al: high-dose intravenous immunoglobulin for Kawasaki disease. Lancet 1984; 324: 1055-1058.
4. Ito-Ihara T, Ono T, Nogaki F, Suyama K, Tanaka M, Yonemoto S, Fukatsu A, Kita T, Suzuki K, E. Muso. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin for patients with MPO-ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis. Nephron Clin Pract. 2005; 102:c35-c42.
5. Sunderkötter CH, Zelger B, Chen K-R, Requena L, Piette W, Carlson AJ, Dutz J, Lamprecht P, Mahr A, Aberer E, Werth VP, Wetter DA, Kawana S, Luqmani R, Frances C, Jorizzo J, Watts JR, Metze E, Caproni M, Alpsoy E, Callen JP, Fiorentino D, Merkel PA, Falk RJ, Jennette JC. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheumatol 2018;70:171-184. doi: 10.1002/art.40375.



Birth Date: 1925. Feb. 7



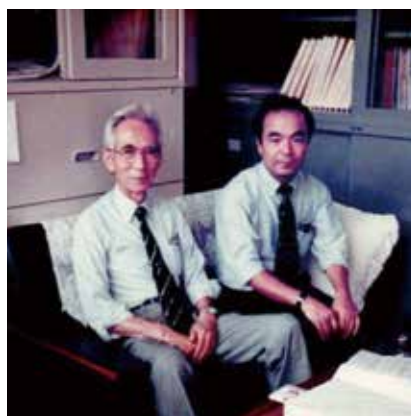
広島での最初の剖検



放射線影響研究所での川崎富作先生による『川崎病』の発見と本病研究の世界的現状」ご講演（1981年10月19日）
（放影研ニューズレター 7:11 Nov. '81）
Lecture by Dr. Tomisaku Kawasaki, RERF, Oct 19, 1981



放影研 藤倉敏夫病理部長の現在（ワシントンDC郊外），with Dr. Toshio Fujikura



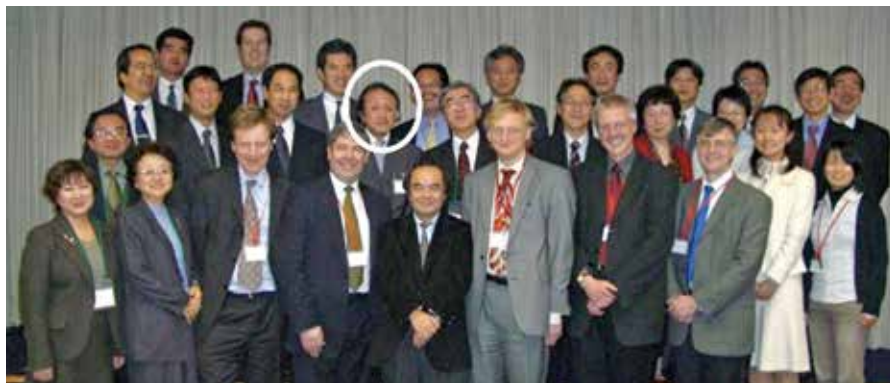
広島大学医学部小児科白井朋包教授と
with Prof. Tomofusa Usui



直江史郎教授（東邦大学大橋病院 病理、右）と
with Prof. Shiro Naoe



川崎病へのIVIg治療を1984年に報告した古庄
巻史先生 Dr. Kenshi Furusho：小倉記念病院
100年史より



治療チームのリーダーであった佐田 勉教授 Prof. Tsutomu Saji (英国日本大使館、Feb 6, 2003)



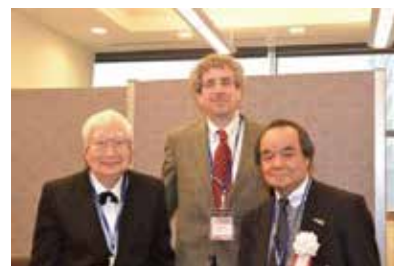
Prof. David Jayne (Cambridge, UK), Dr. Kobayashi, Dr. Fujimoto, Dr. Ito-Iharaら国際血管炎メンバーと、スイスのEULAR Houseでの血管炎名称の議論



東京・品川でAP-VAS 2012（血管炎国際会議）での血管炎名称変更や分類基準を討論
シンポジウム後に、分類基準「CHCC2012」として「Kawasaki Disease」、「Takayasu's
arteritis」と確定（中央白丸：Dr. Tomisaku Kawasaki）



with Prof. Yoshihiro Arimura



with Prof. Peter Merkel



Prof. Luis Felipe Flores Suarez, Prof. Kei Takahashi
Prof. Kazuo Suzuki and Dr. Tomisaku Kawasaki

私のベトナム考

帝京平成大学国際交流センター長・附属日本語学校校長
 帝京大学医学部名誉教授・内科客員教授 内田 俊也

My personal perspective on Vietnam

Shunya Uchida, M.D., Ph.D

Director, International Exchange Center, Teikyo Heisei University
 Principal, Japanese Language School affiliated with Teikyo Heisei University
 Professor Emeritus, Teikyo University School of Medicine
 Guest Professor, Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine

I was dispatched to visit Hanoi, Vietnam in October, 2019 to seek new recruits to our newly established Japanese Language School affiliated with Teikyo Heisei University. Hanoi that holds a mixture of both developing and developed aspects was an ever-growing city than expected. The candidates who received written and interview tests showed favorable outcomes and seemed competent in continuing studies in Japan. After graduation from the university they can sustainably contribute to the fundamentals in Japanese society and culture. Vietnamese people are truly polite and tender and showed us warm hospitality. I hope more and more Vietnamese students come to our Japanese Language School and matriculate in Teikyo University group thereafter. Vietnam has obtained a marvelous reputation in confining the new coronavirus infection because affected patients only show as low as 340 and no death has not been reported so far. The exceedingly early action of inhibiting entry from foreign countries and of confinement of the city until safe both resulted in a great success as an ant-corona strategy. Vietnam can teach us many things to mimic and can become a reliable partner to pursue SDGs together for many years to come.



第1章 ベトナムでの日本語学校の学生募集

帝京平成大学の国際交流にかかわって1年半経過した。大学附属の日本語学校が開校した直後の2019年10月初旬に、日本語学校の学生募集を目的にベトナムハノイ市を訪問することになった。自分にとって初めての訪問になるが、ベトナムのイメージはベトナム戦争、今では数少ない社会主義国くらいしかなかった。ベトナムに対する枯葉作戦とそれによる後遺症、反戦フォークソングなど凄惨なベトナム戦争の負のイメージが大きい。アメリカの国力衰退のきっかけになったともされる。

成田空港からの出発便はベトナム空港とANAとの共同運航であった。ゲートでは鮮やかな翡翠色のアオザイを着用したCAが通過していき、早くも異国情緒を味わうことができた。今回は附属日本語学校の野崎事務長も同行してくださるので心強い。

ハノイ空港に到着してすぐに日本語学校に学生を紹介してくれるエージェントが経営する学校に向かった。ベトナムの街並み、そこを行きかう人々の生活については、川崎義隆氏のADCレターに詳細にわたって触れられている¹⁾。私には、舗装されていない土の道路を走ったことが妙に新鮮であった。水たまりあり、タイヤの跡がクリアな泥もあり、昭和時代のいなか道そのものであった。しかし目をあげるとすぐ近くには現代の高層ビルがそびえたっている。そのコントラストが急速に発展するハノイを象徴しているように感じた。

学校に到着してもう一つ印象に残ったのは、建物に入るとすぐに靴を脱ぐ習慣である(図1、足元に注目)。個人宅だけでなく、会社や学校でも靴を脱ぐのは日本より徹底していると感じた。3名の候補者と筆記試験および面接をした。若い人たちが日本に興味を持つ理由は国を問わず共通している。出てくるキーワードは、アニメ、漫画、コスプレが最も多く、ついで日本食や観光について触れる。そして日本で専門の勉強をして、少し豊かになって母国に帰って親孝行をしたいという。



図1. エージェントの事務所では靴を脱いでスリッパで裸足

外国人留学生数

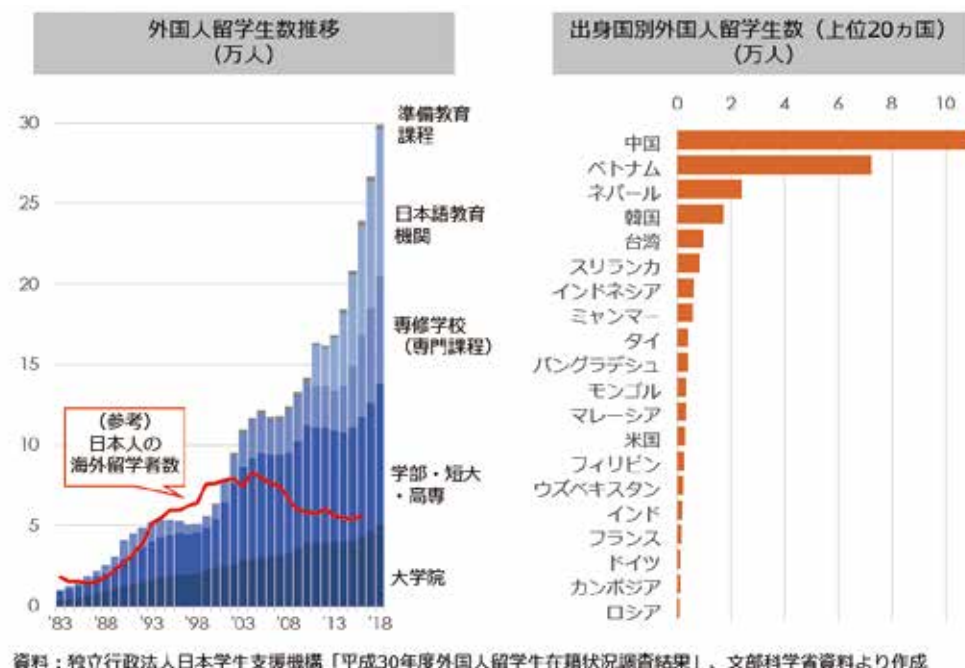


図2. 平成30年度外国人留学生在籍状況調査結果 (文部科学省資料から作成)

ちなみにインバウンドの留学生の推移をみてみよう。国は2008年に「留学生30万人計画」を策定した。すなわち将来の少子高齢化を見据えて海外から優秀な若い力を確保して養成し、活用しようという政策と思われる。2008年の留学生数12万4千人が2.4倍に増加して、ほぼ10年で目標数字に到達したことになる²⁾。興味あることに、留学生数を押し上げているのは日本語学校に在籍する学生数の急増である (図2左)。2012年からおよそ5倍に増加している。図2右は、留学生数の多い国・地域を示しており、中国12万4,436人 (対前年比9,486人増)、ベトナム7万3,389人 (同1,035人増)、ネパール2万6,308人 (同1,977人増)、韓国1万8,338人 (同1,326人増)、台湾9,584人 (同60人増) などとなっている。

しかし留学生が急増することによる問題もいくつか指摘されている。先行した1983年～2003年の「留学生10万人計画」では文化交流や国際協力、あるいはアジア等の諸外国への知的国際貢献を標榜した政策であった。一方、「留学生30万人計画」では自国利益を優先させる方向へと方針転換した。さらに、近年の留学生が「移民予備軍」として位置づけられるとすれば、日本社会における留学生の立場や環境、イメージに大きな変化が生じる可能性があり、新たな文化的摩擦が生じる可能性も排除できない⁴⁾。

参考までにアウトバウンドの日本人留学生の推移を図2左の赤ラインで示しているが、2004年をピークに減少の一途を辿っている。若い人たちが留学しない、内向きになっていると言われるが、そのことを示すデータといえよう。

面接終了後にホテルにチェックインした。近くには興味をそそる市場もあったが、食べる勇気はまだなかった。半時間うろうろ迷った挙句、結局日本食レストランに入って鍋焼きうどんで済ませた。帰り道にはロッテデパートがあり、世界の一流ブランドが勢ぞろいしていて、銀座と変わらないなと思った。ベトナムで見上げる上弦の月も、日本同様美しかった。

翌日は、朝早くから行動開始。越日外国語・技術短期大学のハノイ校舎へ移動し、副校長から私たちを紹介してもらった (図3)。野崎事務長がクイズを交えながら熱弁をふるったので強烈な印象を残したのと思われる。その後、隣県にある同校のバクニン校舎へ1時間ほどかけて移動した。バクニンには国が力を入れているIT工業団地があり、韓国のサムソン電子の大きい敷地と建物があった。日本語教師の音頭の元、プレゼンテーションした。学生数はさらに多く、法被を着た親日の学生さんもあり、皆さん熱心に耳を傾けてくれた (図4)。

その後ハノイに戻り、1946年に創業した古いレストランでベトナム料理をごちそうになった。味付けは東南アジア料理にフランスの味を融合させた感じで、日本人には受け入れら



図3. 越日外国語・技術短期大学ハノイ校の学生たち

れやすいと思われる。その後ベトナム名物のフォーの屋台に行った。フォーは、形はきしめんに似ているライスヌードルで揚げパンのクオイと一緒に食べるとさらに美味しくなった（図5）。20世紀初めにハノイで生まれたとされ、1975年のベトナム戦争終結を機に多くの国々に広まったとされている。

3日目は、エージェントの方のアテンドのもと、隣のハイズン県へ移動。2時間かけて、キンモン高校に到着した。大変立派な伝統ある高校であった（図6）。本学の説明には目を輝かせて聞いてくれた（図7）。ここでも日本で興味あるのはアニメ、漫画の話題が出た。ドラえもんの配役については筆者よりも詳しく少し悔しかった。その後最高級のお昼をごちそうになった。そこでベトナムと日本は国土の形が似てるんですよとスマホを見せながら説明された（図8）。確かに弓なりの形状といい、似ていないこともないかと、ちょっとした縁を感じた。

午後は、ハノイ市に戻り、2つの日本語学校エージェントにて面接試験を行い（図9）、深夜にハノイ空港から帰国した。帰国後9名を合格と認定し、入国管理局に申請した。現地入試は筆記試験と面接を同時に行うことができ、またおおよその合否判定もできるので学生募集のスタイルとしては好ましいと感じた。現在はコロナ時代なのでオンライン面接でカバーしている。



図4. 越日外国語・技術短期大学バクニン校の学生たちは法被姿で歓迎してくれた



図5. 屋台で食べたフォーとクオイ



図6. キンモン高校の玄関前で集合写真



図7. 指ハートで集合写真



図8. ベトナムと日本は形が似ている？



図9. 留学希望者の筆記試験中、心配そうにのぞき込む野崎事務長

第2章 ベトナムと新型コロナについて考える

今回の新型コロナウイルスは全世界に猛威を振るっており、今や世界の感染者は1,300万人を超え、死者は58万人を超えている⁵⁾ (図10、2020年7月初旬)。日本での感染者は2万人、死者は1,000人と欧米や南米、インドなどと比較して大幅に少ない。なぜ少ないかに関しては、さまざまな仮説が出されているが、まだ十分に解明されておらず、ノーベル医学生理学賞受賞者の京都大学iPS細胞研究所 山中伸弥教授は、ファクター Xと呼んで頭をひねっている⁶⁾。先ほどの靴を脱ぐ習慣も関係している可能性がある」と指摘している⁷⁾。靴底には排泄物が付着しているので、新型コロナウイルスの巣窟になっている可能性はある。ごく最近では、ネアンデルタール由来の遺伝子が多いと重症化しやすいという興味ある仮説が出された⁸⁾。日本人はその遺伝子は極めて少ない。感染リスクや重症化因子が早く解明されることが期待される。

さてベトナムでの感染者の少なさは日本の比ではない。ベトナムでは水際対策が成功し、4月17日以降、市中感染は起きていないという。世界保健機関 (WHO) もベトナムの新型コロナ対策を高く評価している。ベトナムの総人口は9,500万人と日本よりやや少ないものの、これまでの累計感染者数はわずか372人とされる。さらに目を見張るのは、新型コロナ感染症に起因する死者を一人も出していないことである。ベトナムでは段階的に3月中旬からスパやレストラン、カラオケといった密室の空間を持つ業種に対して無期限の閉店を強制し、4月1日からいわゆる「都市封鎖」を実施した。内容としては、(1) 3人以上の集まりを禁止、(2) 外出時はマスクを着用、(3) 商店に入る前に手を消毒、(4) 企業のオフィスの使用や工場の操業は禁止しないが、1人でも陽性者が出たら直ちに全面閉鎖する、(5) 無自覚であっても他人に感染させてはならない—などが挙げられている⁹⁾。

これらは日本での「要請」とは異なり、違反した場合は罰金、もしくは懲役刑が科される。そのかいもあり、5月からは徐々に都市封鎖は緩和され、国内の移動に対して制限がなくなったほか、商店も6月11日付でほぼすべての営業が再開された。6月下旬には、店舗独自で入店時に手の消毒やマスクの着用を促すルールを要請しているところはあるが、ソーシャルディスタンスや店内でテーブル席の間隔を空けるといった措置は取られていないという⁹⁾。

このような成功の背景には、ベトナムが中国同様に一党独裁政権の社会主義国であることが重要な役割を果たしたと考えられている。マスクを使用しない外出や健康状態の虚偽報告、政策に従わない商業運営などに厳しい罰則が科されるといった政策の強



図10. 新型コロナ感染の世界地図



図11. 公衆衛生的結果（横軸）と経済的結果（縦軸）の相互関連マップ（資料10より改変）

制力があることも大きな要因であった。しかし、途上国で医療体制が十分でないという状況を勘案すると、過去にSARS感染症の経験があったこと、初動が極めて早く徹底した隔離対策と経済活動の制限が功を奏したのだという考察がされている¹⁰⁾。

このようなベトナムでのコロナ対策は世界で高い評価を得ており、Politico社の経済的結果と公衆衛生的結果のバランスを図示化したものではベトナムは最上位に位置している¹¹⁾。独り勝ちといわれるゆえんであろう¹²⁾。公衆衛生的結果の評価が高い台湾、韓国でも経済はマイナスになっている。日本も同様の象限にある。自粛要請による経済の落ち込みを反映したものであろう。図11の左下方に分布している国はスペイン、イタリア、フランス、英国、米国、ブラジル、スウェーデンなどが配置されている。公衆衛生の側面でも経済的にも失敗したとの評価である。この分では日本とベトナムとの双方の渡航および交流は早晚再開されることが期待される。

このように新型コロナ対策でもベトナムに学ぶところは沢山ある。日本人がベトナムに抱くイメージは、まだ発展途上国で貧しい国かもしれない。平均的にはそうかもしれないが、若者の上昇志向、留学志向を国が上手に支援していけば、国力は急速に高まって豊かな国、尊重すべき国になる可能性を十分に秘めている。われわれ日本人にとっては、アジアの友人としてこれまで以上に近づくべき隣人であることを、今回のベトナム訪問で確信した。筆者は、ベトナムから多くの留学生が来校してキャンパスで国際色豊かに交流している姿を夢見ている。

エピローグ

今回、帝京大学アジア国際感染症制御研究所（ADC研）鈴木和男先生から寄稿の依頼を受け、2019年10月に経験した初めてのベトナムハノイ行きの体験と、現在新型コロナ対策の成功事例としてのベトナムを紹介したいと思った。拙稿によって読者のベトナムに対する印象が大きく変わり、新しい友好関係、文化学術交流のきっかけになることができれば本望である。最後に新型コロナに対する自論を述べて本稿を終わりにしたい。発生要因の一つとして森林伐採などによるコウモリの生息範囲と人間の生息範囲の近接化が指摘されている。その上流には環境汚染、自然破壊、地球温暖化が関与していることは明らかである。新型コロナウイルスのパンデミックは筆者には旧約聖書に描かれた「ノアの箱舟」のように見えて仕方ない。人間一人ひとりが真剣に考えて、行動して、この美しい瑠璃色の地球を守りたいと思う。

参考資料

- 1 川崎義隆. 医療技術等国際展開推進事業に初めて参加した経験と社会貢献 in ベトナム.
ADC Letter for Infectious Disease Control. 2019 July; 6 (2), 39-40.
2. 外岡紘代. 2019年の外国人留学生は約31万人、政府目標を達成. Resemom 2020.4.23
<https://resemom.jp/article/2020/04/23/55965.html>
3. 谷口賢吾. 教員のちょっと気になる「外国人留学生数」
https://media.ohmae.ac.jp/archive/20190204_watch_foreign_students/
4. 栖原 暁. 「留学生30万人計画」の意味と課題 移民政策研究 2010;第2号
5. COVID-19トラッカー
<https://www.bing.com/covid/local/%E3%83%99%E3%83%88%E3%83%8A%E3%83%A0?form=C19ANS>
6. 山中伸弥. ファクター Xを探せ! <https://www.covid19-yamanaka.com/cont11/main.html>
7. 「不可解な謎」世界が注目する日本の死者数が少ない要因“ファクター X”とは
<https://news.yahoo.co.jp/articles/78e7225c69de9e89ccd0decdf89d876cbbe242d6?page=1>
8. Carl Zimmer. DNA Inherited From Neanderthals May Increase Risk of Covid-19.
<https://www.nytimes.com/2020/07/04/health/coronavirus-neanderthals.html>
9. 古川悠紀. ベトナム、タイは歓迎、豪、NZは困惑? 出入国制限緩和対象4カ国から現地レポート.
<https://news.yahoo.co.jp/articles/ede8f4b1ef5a278c447db40b02823a27cd73a467?page=1>
10. 若宮亜希子. 過去の経験を活かし、国民の命を一番に考えた政策_世界でも称賛されるベトナムの新型コロナウイルス対策 <https://mediva.co.jp/blog/2020/05/post-4248.html>
11. Nguyen Quy. Vietnam best Covid-19 fighter in the world: Politico
<https://e.vnexpress.net/news/news/vietnam-best-covid-19-fighter-in-the-world-politico-4104752.html>
12. Robyn Mak. ベトナムが脱コロナ「独り勝ち」、感染抑制と成長両立
<https://jp.reuters.com/article/vietnam-covid-berakingviews-idJPKBN23P0MU>

私の帝京大学における研究生活 -脂質性メディエーター PAF に関して-

帝京大学薬学部分子薬理学研究室 教授 唐澤 健

Research life in Teikyo University on the lipid mediator; PAF

Ken Karasawa, Ph.D.

Faculty of pharma-sciences, Teikyo University

I started research in Teikyo University soon after graduation of doctor course in University of Tokyo and continued research at the same laboratory for more than 30 years. The first research theme given by my supervisor, Prof. Nojima was to make antibody specific for PAF, potent mediator of inflammation and allergy, in order to use for immunochemical detection and quantitation of PAF. I succeeded in preparing antibody to PAF, but it was difficult to establish the method to apply this antibody to immunological detection of PAF. The reason was that rapid enzymatic hydrolysis of acetyl group from PAF interfered immunochemical reaction. These problems prompted me to examine PAF-acetylhydrolase (PAF-AH) which degrades acetyl ester of PAF. I purified plasma-type PAF-AH from serum, determined partial amino-acid sequences and obtained cDNA clone by screening a cDNA library using a probe prepared by PCR reaction. After cDNA cloning of plasma-type PAF-AH, I researched transacetylation reaction in which acetyl group of PAF is transferred to sphingosine, in ORAU, Oak Ridge, Tennessee, USA from 1997-1998. This transacetylation reaction was catalyzed by PAF-AH II, another subtype of PAF-AHs. After returning to Teikyo University again, I continued study about PAF-AH under the supervision of Prof. Inoue. I demonstrated that erythrocyte PAF-AH mainly included catalytic subunit, $\alpha 1$, which was not expressed in adult organisms. I moved to Itabashi campus with other researchers of pharma-sciences in Mar 2012. I was deeply impressed by the environment rich in excellent many researchers and analytical equipment. I am hoping this introduction of my research interests the researchers in Teikyo Itabashi campus.



はじめに

大学に所属する研究者の中には、学位を取った後、留学を含めて、さまざまな研究室に身をおき、そこで、新たな研究テーマに挑戦し、数多くの研究者と交流しながら、自分の研究分野を確立してきた人が多いと思う。一方、私は、大学院博士課程を修了して、帝京大学薬学部に着任した後、どこへも自分の拠点を動かさずに、これまで、帝京大学薬学部で研究を続けてきた。帝京大学薬学部から離れたのは、アメリカのラボに留学の機会を与えられた2年間のみである。その間、帝京大学は大きく変貌し、医療系総合大学としての基盤を整え、優秀な人材を数多く迎えて、さらに、次世代の先端的研究体制を作り上げようとしている。これまでの私は、自分から知らない世界にとびこんでいくことに積極的ではなかったが、帝京大学の変動の波に、否応もなく飲み込まれ、薬学部以外の研究者と接する機会が増えた。その1つは、ADC研の教授会に加えていただき、ADC研の活動の1つであるさくらサイエンスプランのお手伝いとして、ベトナムより訪日した医療者たちと交流したことがあげられる。帝京大学がここまで発展し高い社会的評価を受けるようになった理由は、帝京大学の研究者達が積極的に情報発信し、人と人とのネットワークを作ろうと努力した結果であろう。私も、このように恵まれた環境で研究者として過ごしているわけであるから、自分の研究を他の研究者に知ってもらいたいという気持ちは強い。このたび、ADC研の鈴木和男教授より、自分のプロフィールを書いてみるように勧められた。優秀な研究者が大勢いる中で、自分の研究内容を紹介することには恥ずかしい気持ちもあるが、もしかしたら、この小文をきっかけに新しい研究交流が始まるかもしれないという期待をこめて、これまでの自分の研究活動を振り返ってみたいと思う。

相模湖キャンパスでの研究生活のスタート

私の研究生活は、東京大学薬学部の衛生裁判化学教室で、当時、この研究室を主宰していた野島庄七教授より、大腸菌のホスホリパーゼAという膜結合性酵素に関する研究グループにいらしていただいたときから始まる。ホスホリパーゼAのうち、グリセロール2位の脂肪酸を切り出す酵素は、ホスホリパーゼA₂と呼ばれるが、蛇毒および豚液のホスホリパーゼA₂の一次配列は、エドマン分解で決定されていたものの、研究者たちの真の興味は、細胞膜に結合し、プロスタグランジンの前駆体であるアラキドン酸を供給する酵素としてのホスホリパーゼA₂の構

造を知ることであった。哺乳動物の膜画分から酵素を精製することには誰も成功していなかったため、戦略を変えて、大腸菌の膜結合性ホスホリパーゼAを哺乳動物のホスホリパーゼA₂のモデルとして解析しようとしたのである。当然、哺乳動物の膜結合性ホスホリパーゼA₂と大腸菌ホスホリパーゼAの間に共通性があるという前提が必要であったが、この問題についてはここでは触れない。私に与えられた役割は、酵素の精製と部分アミノ酸配列分析であった。世界で初めての膜結合性ホスホリパーゼAの構造決定にわずかではあるが寄与することができ、私は、薬学博士の学位をいただくことができた。私が大学院博士課程を修了したのは、1986年の3月であるが、私の恩師の野島先生は、その1年前に、東京大学薬学部を退官し、帝京大学へ学部長として移られていた。私は、幸運にも野島先生のいらっしゃる帝京大学薬学部に助手として採用していただくことになった。私は、薬学部を卒業しながら、実は、薬剤師の資格をとらなかったため、「私立大学薬学部に勤務するにあたって、薬剤師の資格がなくてよいのでしょうか？」と野島先生に尋ねたことを覚えている。2006年に薬学部が6年制に移行し、薬学部の教授は、薬剤師の資格を持つことが望ましいと公募要項に明記されることが多い現在では考えられないことであるが、薬剤師の資格がないことは気にしないで、研究を中心とした生活を送りなさいとおっしゃられた（しかしながら、結局、私は、40代半ばで、薬剤師国家試験の受験をしなければならないことになった）。帝京大学で野島先生からいただいた研究テーマは、血小板活性化因子：PAFの抗体を作成することであった。PAFは、細胞膜のリン脂質を前駆体として、炎症刺激に応答して産生される炎症・アレルギーのメディエーターとして、当時、大変注目されていた物質である。モルモットにおける血管透過性亢進作用は、ヒスタミンの10,000倍も強いことからわかるように、最も低濃度で生理作用を示す生理活性物質の1つである。ある物質が、疾患の原因であることを証明するためには、その疾患の患部にその物質が検出されることが必要であるが、超低濃度で作用する物質を検出することは容易なことではない。PAFの抗体を作成するというテーマは、抗体を用いた免疫学的手法で、病的局所におけるPAFを定量分析し、疾患におけるPAFの役割を明らかにすることができれば良い仕事になると考えていただいたからである。PAFの構造を見た時に、抗原決定基となりうる極性頭部（ホスホリルコリン）は、細胞膜に最も多いホスファチジルコリン（PC）と全く同じであり、PAFに特徴的な構造としては、グリセロール1位のエーテル結合とグリセロール2位のアセチル基のみである。PAFは、分子量523の小分子であるので、免疫細胞に認識されるために、疎水性の強いアルキル基末端にカルボキシル基を導入し、アルブミンと結合させたハプテン抗原を作成することにした。また、グリセロール2位のアセチル基は、生体内で容易に加水分解されるため、ジメチルカルバミル基に置換した（図1）。このようにデザインした抗原は、帝京大学薬学部薬品製造化学教室の池上四郎教授（当時）と橋本俊一助教授（当時）の研究グループの指導のもとに、合成した。私がこのテーマで研究を開始した時に、周りの人たちから言われたことは、抗原決定基はおそらく極性頭部となるので、実際に使用する場合に、生体内に大量に存在するPCとの交差反応が無視できず、ごく微量にしか存在しないPAFを免疫学的に検出するのは無理だという見解であった。脂質の性質を知り尽くしたエキスパートの研究者の方々からの否定的な意見に、自信を失いがちになったが、逆に、背中を押してくれる方もいた。静岡県立大学薬学部の鈴木康夫助教授（当時）からは、シリカをコーティングしたプラスチックプレート上で、抗体の特異性が調べられることを教えていただいた。この方法では、PCとの交差反応性が全く認められないため、自信を強め、この抗体を定量分析に用いることができないか模索していたが、丁度このころ、オーストリアのブリスベンでPAFをテーマとする国際薬理学会のサテライトシンポジウムが開かれ、私は、自分が作成した抗体について、研究発表を行うことになった。オーストラリアに出発する前に、要旨集をみて驚いたのは、BaldoらのグループがPAFの抗体を作成し、生体試料として唾液中のPAFの定量分析に成功するまで研究を進めていたことであった。現地で、詳しいデータを見てみると、生体内では速やかに加水分解されて無くなるはずのアセチル基はそのまま、抗原として免疫していた。また、彼らの定量分析は、³H]PAFを用いた典型的なラジオイムノアッセイ（RIA）であった。Baldoらは、脂質研究を背景とするグループではないため、脂質の物性やアセチル基の生体内での不安定性などに気を遣うことなく、普通の方法で、RIAを確立することができたのだ。私は、脂質化学の研究室の出身者であったことから、PCとの構造的類似性やアセチル基の生物学的不安定性などに気をとられすぎてしまったのである。実際に、私の抗体も、RIAに適用することがで

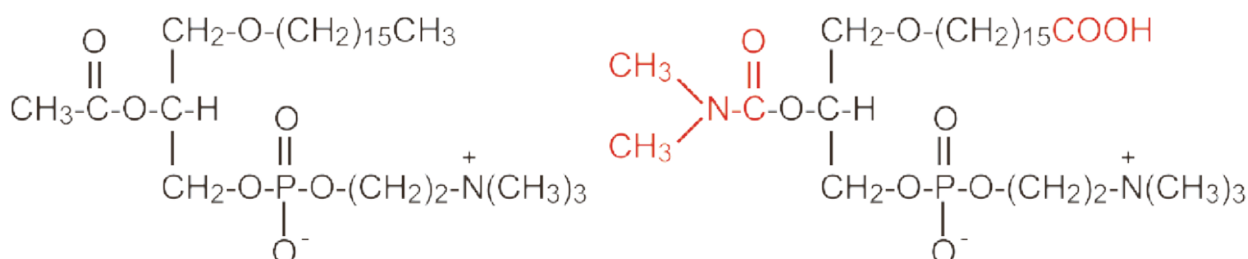


図1. (左) PAFの構造、(右) 合成抗原：1-O-(15'-Carboxypentadecyl)-2-dimethylcarbamoyl-sn-glycero-3-phosphocholineの構造

きるのを自分で確認してみて、先入観にとらわれることの愚かさを思い知った。PAFは、プロスタグランジンやロイコトリエンとは異なった挙動をとるメディエーターであり、産生されたPAFは、細胞外に放出されず、細胞膜に蓄積するため、疾患患者の血液を検体とする場合には、脂質成分を除去しないと、RIAに適用することはできない。この点が、RIAによってPAFの定量を行う上での問題点であり、未だに解決できていない点でもある。PAFの抗体に関する論文発表を行った途端に、世界中から、この抗体を送ってくれるように依頼が集まるようになった。可能な限り、依頼者には抗体を送ったが、生体内で不安定なPAFを抗体で検出することは難しいらしく、抗体でPAFを検出できたという報告を受けることは稀であったが、数少ない成功例の1つが、富山医科大学脳神経外科の平島豊助教授（当時）が行った慢性硬膜下血腫患部組織の免疫染色である（図2）。慢性硬膜下血腫は、頭を強く打った時などに起こるが、外科手術で血腫を除去した後に、エチゾラムを服用すると回復を早めることが知られていた。エチゾラムの効果についてはいろいろな説明が可能であるが、PAFのアンタゴニスト作用を持つことが報告されていたため、患部組織に蓄積するPAFの炎症作用を阻止するためではないかという仮説を証明するために、私の抗体が役に立ったわけである。抗体でPAFの検出が難しい理由の1つは、検体の調製中に、アセチル基の加水分解が起こることだと思うが、この加水分解反応を触媒する酵素であるPAF-アセチルヒドロラーゼ（PAF-AH）については、血漿中にLDLとともに結合して循環する血漿型酵素と細胞内に局在する組織型酵素があることが報告されているのみであり、一次構造も不明であった。新しい酵素タンパク質の遺伝子クローニングは、私にとって非常に魅力的なテーマであった。

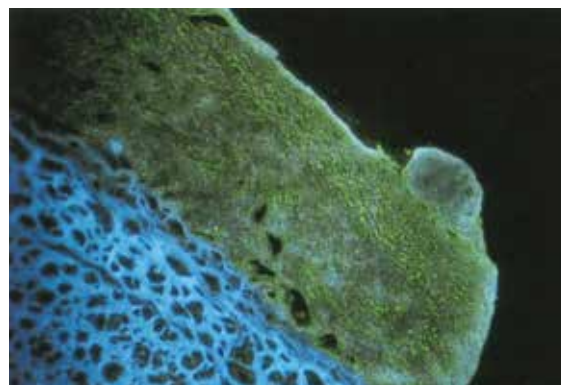


図2. 慢性硬膜下血腫被膜におけるPAFの免疫染色

以上の理由から、私は、研究の方向を変え、血漿型PAF-AHの遺伝子クローニングに挑戦することにした。遺伝子クローニングを行う方法はいくつか知られているが、精製ができる場合には、精製タンパク質を限定分解し、エドマン分解で得られたアミノ酸配列をもとに合成した縮重プライマーを用いてPCRで増幅したプローブを用いてライブラリーをスクリーニングする方法が利用できる。血漿型PAF-AHの精製に関しては、1987年にPrescottのグループが分子量43kDaのモノマータンパク質として報告を行っていたものの、本当に精製に成功したならば、遺伝子クローニングの論文もでるはずなのに、彼らは、沈黙を守ったままであった。私は、試行錯誤を繰り返し、自信のある単一標品を得ることができ、1994年に、精製方法について詳しく記した論文を発表した。部分アミノ酸配列を行うのに必要とされる0.1nmol（約5 μ g）のタンパク質を必死で調製し、その部分アミノ酸配列情報に基づいて合成した縮重プライマーにより得られた特異的PCR産物をプローブとして、ついに全長のORFを含むcDNAをライブラリーからスクリーニングする事に成功した。アミノ酸配列を読むと、精製標品の中に含まれる部分アミノ酸配列が現れ、この酵素の1次構造が解明できたのは確かであったが、残念ながら、Prescottらの論文が一足先に*Nature*誌に受理されたという情報が入ってきた。*Nature*誌のゲラに掲載された配列は、私の決定した配列と全く同じであり、競争に負けてしまった事は間違いなかった。私は、ヒトクローンの他にモルモットクローンについても同時に進めていたため、両遺伝子の違いに注目した論文を出版することはできたが、大きなチャンスを失ったという気持ちは強かった。1994年の私たちの論文が参考にされてしまったのではないかと慰めてくれる人もいた。*Nature*の論文を読むと、精製方法が、私の論文に記述したものと、よく似ているからである。この酵素の精製を行った目的はなんだったのか、遺伝子クローニングが最終目標であるならば、目標が達成できるまで大事な情報を発表すべきではなかったのではないかと今でも悔やんでいる。このころ、私は、既に、39歳になっていた。留学は、研究者にとって絶対に必要なものだと、恩師の野島先生をはじめ、先輩達から言われていた。現在、帝京大学の副学長である井上圭三先生は、当時東京大学薬学部の教授であったが、常に、教え子達の心配をしてくださる面倒見の良い方であり、脂質関連酵素の遺伝子クローニングを行う留学生を探しているラボがあるので、行かないかと勧めていただいた。

留学生として2年間

私が留学したのは、テネシー州オークリッジにあるORAUという研究所である。実は、この研究所は、PAFの構造同定を行ったDr. Snyderがいらっしゃったところであり、私が渡米した時は、Dr. Snyderは、奥様とともにフロリダで悠々自適の生活を送っていらっしゃった。研究室は、Dr. Snyderの愛弟子であるDr. Leeが主宰していた。野島先生は、私が留学する前の年に、副学長になられ、海外の帝京大学グループ校に学長の代理を勤めるため、セレモニーの際に出かけられていたが、ウェストヴァージニア州にあるセイラム帝京大学（当時）にいらっしゃった帰りに、Oak Ridgeにお寄りになった事がある。Dr. Snyderは野島先生と大変仲良しで、私のコンドミニウムに奥様をつれていらっしゃった（図3）。私の研究テーマとなるのは、スフィンゴシンにPAFのアセチル基を転移して、アセチルスフィンゴシンを生成するトランスアセチラーゼであった。興味深い事に、アセチルスフィンゴシンは、*in vitro*

では、強いアポトーシス活性を示し、実際に研究用試薬としても良く使用される。この研究室には、大阪大学医学部の医師が学位をとり常に1人は滞在していたそうで、大変熱心に研究に取り組んでいたと思われ、初めてDr. Leeにあった時に、日本人は、土曜日も夜遅くまで家に帰らないと聞いているとプレッシャーをかけられた。1日の時間のすべてを研究に使うことができ、大変満足な研究生活を送ることができた。また、この研究所の日本人は、私が唯一であり、各国から来たポストドク達と休み時間などにお国自慢をするのも楽しかった。なかでも、イタリアから学位をとりにきていたMariaとはとても気があって、現在は、帰国して



図3. 後列中央がDr. Snyderで、左が奥様、右が野島先生である

ナポリ大学の教授を務めているが、今でも、Facebookで連絡をよく取り合っている。さて、この酵素の遺伝子クローニングはどうなったのか。血漿型PAF-AHの時と同じように、酵素の精製から開始したが、この酵素は、腎臓組織に豊富に含まれ、酵素活性の半分は膜画分に、残り半分は細胞質画分にあった。PAFのアセチル基を細胞膜脂質に転移する酵素であることを考慮すると、膜画分の酵素活性に焦点を当てた方が面白いいため、界面活性剤を使って酵素を可溶化し、比活性が13,700倍に上るまで各種クロマトグラフィーで精製し、単一標品を得た。部分アミノ酸配列分析を行ってみると、細胞内II型PAF-AHの配列が現れた。この酵素は、井上先生のグループが1996年に既に報告を行っている。PAFのアセチル基をスフィンゴシンに転移する活性を指標として精製した酵素がアセチルエステルを分解する酵素と同じであることは驚くことではない。すなわち、PAFのアセチルエステルが分解される時、アセチル基を受け取るアクセプター分子が水の時は、PAF-AH活性であり、スフィンゴシンの時は、トランスアセチラーゼ活性ということになる。新しい酵素の発見という事にはならなかったが、この酵素が、細胞機能の調節酵素としての役割を持つことを論文に記述し、*J.Biol.Chem.* 誌に発表することができた。論文が受理された段階で、アメリカでの留学生活を終える事にして、1999年に再び、日本の土を踏んだ。

再び相模湖キャンパスで

相模湖キャンパスへ戻って再び、懐かしい環境で研究生活を送ることになったが、何よりも嬉しかったことは、翌年、井上先生が、東京大学薬学部を退官した後、本学部の研究室の教授に着任されたことである。その翌年には、学部長に昇進されている。もともと、私は、学生として大学院生時代にお世話になった方であるが、野島先生もそうであるが、自分の恩師の元で研究ができる僥倖に巡り合った人はそれほど多くはないだろう。井上先生は、血液中のPAF-AH活性に関して、赤血球は、全活性の30%を占めるのにもかかわらず、この細胞が注目されていないことから、赤血球のPAF-AH活性を調べたらどうだろうかという提案をいただいた。ここで、PAF-AHについて、まとめておくと、2000年の時点では、血漿型PAF-AH、細胞内I型PAF-AH（触媒サブユニット α_1 および触媒サブユニット α_2 のヘテロダイマーあるいは触媒サブユニット α_2 のホモダイマーに、調節サブユニット β が結合した複合体）、細胞内II型PAF-AHの3種の遺伝子クローニングが終了しており（図4）、赤血球には、新たなダイマーが精製されたと報告されていた。大学院生と一緒にに行った研究であるが、赤血球のPAF-AHというのは、細胞内I型PAF-AHであることがわかった。面白いことに、触媒サブユニットは、触媒サブユニット α_1 および触媒サブユニット α_2 のヘテロダイマーが主であった。実は、触媒サブユニット α_1 は、精原細胞を例外として成体にはほとんど存在しないと報告されており、赤血球に局在していることは意外であった。実際に、他の血液細胞である血小板や多形核白血球には、触媒サブユニット α_2 のホモダイマーがあるのみである。後ほど、述べるが、赤血球における触媒サブユニット α_1 の役割については、現在も、解析中である。

どんな研究でも、分析技術の進歩が研究の方向性を左右するが、脂質研究においては、質量分析法が強力な研究手段となっている。現在3種同定されるPAF-AHは、いずれも、PAFの分解酵素として発見された酵素ではあるが、その基質特異性を調べると、PAF以外のリン脂質も幅広く加水分解することから、真の生理的基質がPAFなのかどうか疑問を抱く研究者も多い。血漿型PAF-AHは、血液中では、LDLと結合して挙動しており、この酵素のX線結晶回折分析の結果によると、酵素活性に必要なSer²⁷³、Asp²⁹⁶、His³⁵¹からなる触媒トリアドは、LDL上の脂質/水界面から距離的に隔てられているため、




	構造	局在	基質	機能
 組織型	I 型	脳	PAF	脳形態形成
	α_1 29 kDa			
	α_2 30 kDa β 45 kDa			
 	II 型	腎 肝	PAF 酸化脂質	過酸化脂質 の除去
 血漿型		血液	PAF 酸化脂質	血中PAFおよび PAF様脂質の除去

図4. 現在までに同定されているPAF-AHのサブタイプ

加水分解反応は、水相中で行われると予想できる。即ち、PAF以外の脂質分子であっても、親水性を増すことにより、この酵素の基質になりうることになる。リン脂質のグリセロール2位は、多価不飽和脂肪酸が結合しており、生体内酸化により、この多価不飽和脂肪酸の切断やカルボキシル基などの親水基の導入が起こると考えられており、これらの親水性を増した酸化脂質は、血漿型PAF-AHの良い基質となると考えられる。ところで、血漿型PAF-AHには、酵素活性消失型の点突然変異によるアミノ酸置換があることが知られており、この変異の結果、活性Serの近傍にあるVal279がPheに変異する。ホモ接合性の酵素活性を完全に消失する変異は、日本人の約4%に、ヘテロ接合性の変異の場合、酵素活性が1/2に低下するが、この変異は、34%に見出される。話はずれるが、Val279Phe変異は、欧米人にはみつからないアジア人種特有の変異である。私は、遺伝子型ごとに、酸化脂質を分解する能力がどう変化するか、質量分析法により解析を行った。図5に示す通り、ホモ接合性変異のある血漿のみ9COOH-PC（リノール酸を結合するPCから生成するカルボキシル基が導入されたPC）、5CHO-PC（アラキドン酸を結合するPCから生成するアルデヒド基が導入されたPC）、5COOH-PC（アラキドン酸を結合するPCから生成するカルボキシル基が導入されたPC）、4CHO（ドコサヘキサエン酸を結合するPCから生成するアルデヒド基が導入されたPC）、4COOH（ドコサヘキサエン酸を結合するPCから生成するカルボキシル基が導入されたPC）が蓄積することがわかる。ヘテロ接合性変異であっても、これらの酸化脂質を加水分解する活性は十分にあり、正常型酵素とならば変化はない。これらの酸化脂質は、マクロファージにおけるCD36の発現や血小板のP-セレクチンの発現を引き起こす作用があることから、この酵素は、動脈硬化症に対し防御的な役割を果たすと考えられる（図6）。

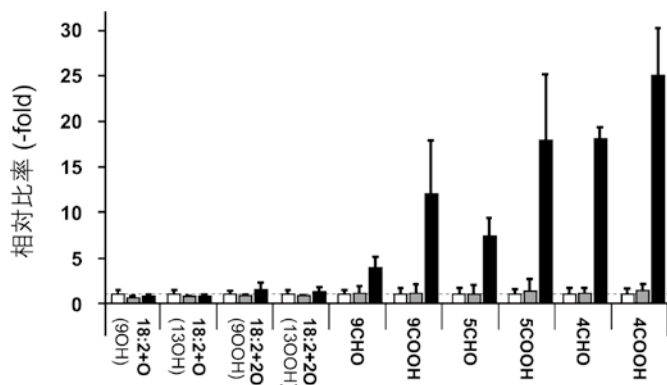


図5. 遺伝子型の異なる血漿型PAF-AHを持つLDLを参加した際に、蓄積する酸化脂質（白：+/+，灰色：+/-，黒：-/-）

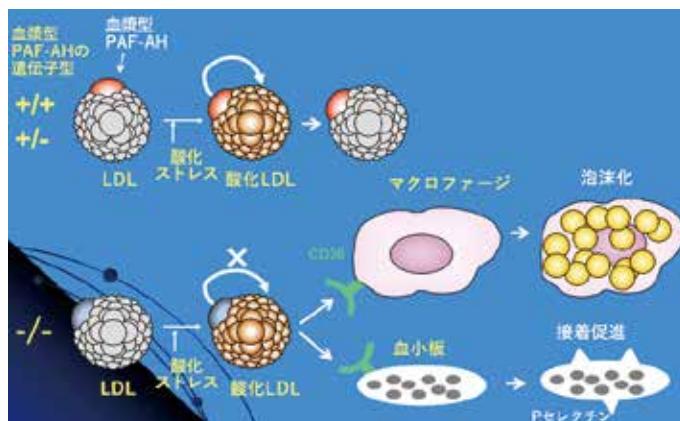


図6. 血漿型PAF-AHの欠損は、動脈硬化症疾患のリスクとなる

そして板橋キャンパスへ

板橋キャンパスへの移転は、2012年の3月であったが、個々の研究室のスペースこそ狭いものの、中央機器室にある数多くの分析機器、熟練したスタッフが管理する中央動物実験室を目の当たりにすると大変恵まれた研究環境にあると感じた。また、私は、遺伝子組換え生物実験安全委員会の委員長を拝命しているほか、倫理委員会にも委員として参加しているが、これらの委員会に研究申請をする件数の多さを見て改めて、板橋キャンパスの研究活動の活発さを感じる。ここでの生活も9年目を過ぎたが、いろいろなアイデアが次々と浮かんで来て、暇を見つけて、実験台に座りたいが、デスクワークも多く、残念な思いである。＜再び相模湖キャンパスで＞の中に書いたが、現在、興味を持っているのは、赤血球が、他の細胞・組織にはほとんどみられない触媒サブユニット α_1 を持っている理由である。赤血球系細胞の前駆細胞について、調べてみると、触媒サブユニット α_1 は、検出できるため、このサブユニットは、赤血球系細胞への分化や赤血球の機能維持に必要なと思われるが、具体的にどのような役割を果たしているのか、この酵素の真の生理的基質は何なのかについては、依然として不明である。是非、このキャンパスに所属する方々のご意見を伺いたいと希望している。私の研究室には、かつて感染研に籍をおき、らい菌感染について研究経験を積んできた助教がいる。現在は、らい菌感染と宿主細胞の脂質代謝との橋渡しの研究をしてもらっているが、感染と脂質との関係を明らかにするための新しい研究方向を見出してもらいたいと願っている。

謝辞

稿を終えるに当たって、このような貴重な機会をお与えいただきましたADC研 鈴木和男教授、私の最初の恩師である帝京大学名誉教授 野島庄七先生、帝京大学副学長 井上圭三先生、帝京大学名誉教授 和久敬蔵先生、研究協力者でもある薬学部生化学研究室教授 山下 純先生に心より感謝いたします。

グリセロリン脂質の脂肪リモデリングと アラキドン酸含有生理活性脂質の産生

帝京大学薬学部生物化学研究室 教授 山下 純

Fatty acid remodeling of glycerophospholipids and formation of arachidonic acid-containing bioactive lipid mediators

Atsushi Yamashita, Ph.D.

Faculty of Pharma-Sciences, Teikyo University

Fatty acid remodeling systems for glycerophospholipids including acyl-CoA:lysophospholipid acyltransferases, and CoA-dependent or CoA-independent transacylation reactions are involved in the biosynthesis of the molecular species with different fatty acyl moieties and incorporation of arachidonic acid into phospholipids. Although various kind of acyltransferases have been cloned and characterized, the molecular mechanism of CoA-dependent or CoA-independent transacylation reactions has not been elucidated yet. In this article, recent progresses in acyltransferase research including the identification of the enzyme's genes are described. In addition, the mechanisms of CoA-dependent or independent transacylation reactions are discussed. I also refer to the biosynthesis of arachidonic acid-containing lipid mediators during the processes of fatty acid remodeling of phospholipids.



1. リン脂質の脂肪酸リモデリング経路

生体膜の主要な構成成分であるグリセロリン脂質には、*sn*-1位と *sn*-2位に存在する脂肪酸の種類により、多種多様な分子種が存在する。リン脂質への脂肪酸の導入はリン脂質の種類や脂肪酸によって特徴的な様式がある。脂肪酸は *de novo* 合成の段階で各リン脂質へ選択的に取込まれるが、それに加えて、いったんリン脂質に取込まれた脂肪酸が他の脂肪酸に置き換わる“リモデリング経路”は、様々な脂肪酸組成のリン脂質分子種の生合成に重要な役割を担っている¹⁻⁶⁾。

Landsは、ホスホリパーゼAがリン脂質に作用した結果生じるリゾリン脂質に、アシル CoA:リゾリン脂質アシルトランスフェラーゼが作用し新しいリン脂質を再合成するという“Deacylation-Reacylation Cycle”を提唱した(図1)。この反応系に関わるアシルトランスフェラーゼは、1-アシルリゾリン脂質を基質とした場合、アラキドノイル CoA などの不飽和脂肪酸 CoA に対して高い活性を持つ(図2-A上段)。一方、2-アシルリゾリン脂質を基質とした場合、飽和脂肪酸 CoA に高い活性を示すことから(図2-A下段)、グリセロール骨格の *sn*-1位に飽和脂肪酸、*sn*-2位に不飽和脂肪酸が多いという“リン脂質の脂肪酸の非対称分布”を説明する¹⁻⁶⁾。

アシル CoA:リゾリン脂質アシルトランスフェラーゼ、即ちアシル CoA 依存性のリゾリン脂質のアシル化反応に加えて、アシル CoA に依存しないリゾリン脂質のアシル化反応の存在が知られている。アシルドナーはリン脂質であり、補助因子の要求性から、CoA 依存性トランスアシル化系(図2-B)と CoA 非依存性トランスアシル化系として分類されている(図2-C)。アシル CoA:リゾリン脂質アシルトランスフェラーゼは、近年、様々な酵素の遺伝子が同定され、実体が明らかになりつつあるが、CoA 依

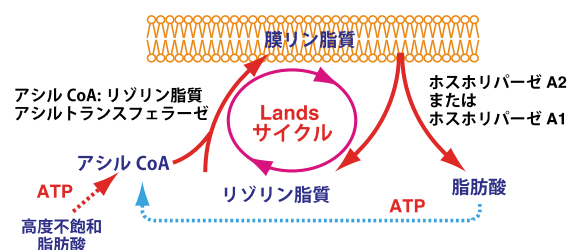


図1. Deacylation-reacylation サイクル

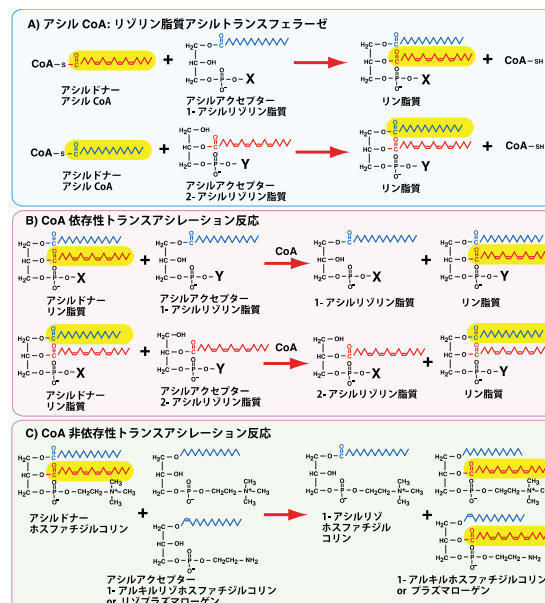


図2. グリセロリン脂質の脂肪酸リモデリング反応

存性トランスアシルレーション系およびCoA非依存性トランスアシルレーション系の実体は明らかでない。

2. アシルCoA:リゾリン脂質アシルトランスフェラーゼ

アシルCoA:リゾリン脂質アシルトランスフェラーゼは、“リン脂質の脂肪酸リモデリング経路”だけでなく、リン脂質やトリアシルグリセロールの*de novo*生合成にも関与している。大腸菌のリン脂質合成欠損株の原因遺伝子の単離を契機⁷⁾に、様々なアシルトランスフェラーゼ遺伝子が単離された^{5, 6)}。当初、リン脂質やトリアシルグリセロールの*de novo*生合成の2番目の酵素であるアシルグリセロリン酸（別名リゾホスファチジン酸: LPA）を基質とするアシルトランスフェラーゼとして同定されたので、AGPAT（アシルグリセロリン酸アシルトランスフェラーゼ、*Acyl-Glycerophosphate Acyltransferase*）またはリゾホスファチジン酸アシルトランスフェラーゼ（LPAAT）と命名された。その後、ファミリー酵素が増え、*de novo*生合成の初発酵素であるグリセロリン酸（*Glycerophosphate*）アシルトランスフェラーゼ（GPAT）やリン脂質のリモデリングに関わるリゾホスファチジルコリン（LPC）アシルトランスフェラーゼ（LPCAT）、リゾホスファチジルエタノールアミン（LPE）アシルトランスフェラーゼ（LPEAT）も、AGPATファミリーに属する酵素であることが分かった。AGPATファミリー酵素はいずれも、100アミノ酸残基の間に特徴的なアシルトランスフェラーゼモチーフを持つ^{5, 6, 8, 9)}。図3にAGPATファミリー酵素のモチーフとその基質特異性を示した。

アシルCoA:リゾリン脂質アシルトランスフェラーゼは、AGPATファミリー酵素だけでなく、膜結合-O-アシルトランスフェラーゼ（*Membrane Bound O- Acyltransferase*, MBOAT）ファミリーに属する酵素もある^{10, 11)}。MBOATファミリー酵素は、AGPATファミリー酵素に保存されたモチーフを持たず、構造的に別種ファミリーである（図3）。

MBOATのなかで、MBOAT5はLPCに、MBOAT7はリゾホスファチジルイノシトール（LPI）に対するアシルトランスフェラーゼである（それぞれLPCAT3、LPIAT1）。MBOAT5/ LPCAT3、MBOAT7/ LPIAT1は、アラキドノイルCoAに対する活性が高く、それぞれホスファチジルコリン（PC）やホスファチジルイノシトール（PI）へのアラキドン酸の導入に関与する。図1-Aに示す、“*Deacylation-Reacylation Cycle*”の過程で、MBOAT5/ LPCAT3、MBOAT7/ LPIAT1が働くことで、PCやPIの*sn*-2位にアラキドン酸が蓄積する^{5, 6, 10, 11)}。

3. CoA依存性トランスアシルレーション反応^{4, 5, 12-14)}

リゾリン脂質のアシル化反応には、アシルCoAに依存しないものがある。放射標識リゾリン脂質とミクロソーム膜画分をCoAの存在下インキュベートすると、リゾリン脂質は徐々にリン脂質へ変換される。反応系にアシルCoAなど脂肪酸の供与体を加えなくてもリゾリン脂質のアシル化が起こることから、ミクロソーム膜画分に存在する脂質成分がアシルドナーとなることが想定された。放射標識脂肪酸を持つリン脂質を用いると、CoAの存在下、放射標識脂肪酸がリゾリン脂質への転移反応することから、この反応のアシル基（脂肪酸）の供与体はリン脂質であることが明らかとなった。この反応系、すなわちCoA依存性トランスアシルレーション系は、転移する脂肪酸に選択性があり、肝臓ミクロソームの酵素では、アラキドン酸、リノール酸がリン脂質の*sn*-2位から、ステアリン酸が*sn*-1位からリゾリン脂質へ転移する（図2-B）。

私たちはCoA依存性トランスアシルレーション反応の反応機構を解析した（図4）。ミクロソーム膜とCoAをインキュベートすると、一過的に相当量のアシルCoAが生成することを見出した（図4-A）¹²⁻¹⁴⁾。このアシルCoAの生成反応にATPは必要で無く、従来から知られているアシルCoA合成酵素とは異なるものである。アシルCoAと並行してLPC、LPIなどのリゾリン脂質が生成することから、脂肪酸の由来はリン脂質であることが示された。この時に、放射標識したリゾリン脂質を反応系に添加すると、生じたアシルCoAの脂肪酸がすみやかにリゾリン脂質に転位し、CoA依存性トランスアシルレーション反応が再構成されることから、新規ATP非依存性アシルCoA生成反応が、

AGPAT ファミリー	モチーフ I	モチーフ II	モチーフ III	モチーフ IV	基質 (アクセプター)
	101	111 142	151 178	183 203	212 (AGPAT1のアミノ酸残基)
AGPAT1/ LPAAT α	VSNHQSSLDLL	AGVIFIDRRK	VFPEGTRNH	VPVIVFMSS	LPA
AGPAT2/ LPAAT β	VSNHQSSILDM	GGVFEINRQR	IYPEGTRND	VPVIVPVYSS	LPA
AGPAT3/ LPAAT γ	ILNHNFEIDLF	LEIVFCKRKW	LYCEGTRFT	YHLLPRTKGF	LPA, LPI
AGPAT4/ LPAAT δ	VLNHKFEIDFL	TEMVFCSSRKW	IHCETGTRFT	HLLLPRTKGF	LPA
AGPAT5/ LPAAT ϵ	LANHQSTVDWI	QHGGIYVKRS	IFPEGTRYN	HVLTLPRIKAT	LPA
AGPAT7/ LPEAT2	AAPHSTFFDPI	NQAILVSRHD	FFPEGTCNS	VPVQPVLLRY	LPE
AGPAT8/ ALCAT1	IMNHRTRMDNM	AAVIFIRKKW	IFPEGTDLT	VYLHPRTTGF	2-アシル LPI, LysoCL
AGPAT9/ LPCAT1	LAPHSSYFDAI	GTLIQYIRPV	IFPEGTCNT	APVQPVVLLRY	LPC, LysoPAF
AGPAT11/ LPCAT2	AAPHSTFFDGI	VQPVLVSRVD	VFPEGTCNT	VPVQPVLLRY	LPC, LysoPAF
LPGAT1	LVNHQATGQVC	VHGDFIRQGC	LFPEGGFLR	PFLTNTVTLPR	LPG
Tafazzin	VSNHQSCMDDP	IWNKLMRWT	IFPEGKVNM	PILPLWHVG	LysoCL
AGPAT6/ GPAT4	VANHTSPIDVI	PHVWFERSEV	IFPEGTCIN	ATVYPVAIKY	グリセロール 3- リン酸
AGPAT10/ GPAT3	VANHTSPIDVL	PHVWFERSEM	IFPEGTCIN	GTHIPVAIKY	グリセロール 3- リン酸
GPAT1	LFVHRSHIDYL	LGGFIFIRRL	IFLEGTRSR	ILIIPVGISY	グリセロール 3- リン酸
GPAT2	LSTHKTLLDGI	LGGLFLPPEA	IFLEPPPGA	ALLVPVAVTY	グリセロール 3- リン酸
DHAPAT/ GNPAT	LPSHRSYIDFL	SGAFFMRRTF	FFLEGTRSR	TYLVPTISISY	ジヒドロキシアセトンリン酸
MBOAT ファミリー					
MBOAT1/ LPEAT1			AGPAT ファミリーに保存された		LPE
MBOAT2/ LPCAT4			アシルトランスフェラーゼモチーフ		LPC
MBOAT5/ LPCAT3			はない		LPC
MBOAT7/ LPIAT1					LPI

図3. AGPATおよびMBOATファミリー酵素のモチーフとその基質特異性

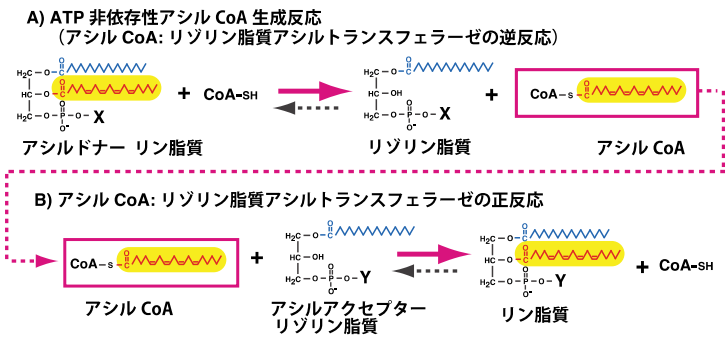


図4. CoA 依存性 トランスアシルレーション反応の反応機構

CoA 依存性トランスアシルーション系に重要であることが考えられた。これらの結果をもとに、ATP 非依存性アシル CoA 生成反応が、1) アシル CoA: リゾリン脂質アシルトランスフェラーゼの逆反応で触媒されること、2) CoA 依存性トランスアシルーション反応はリゾリン脂質アシルトランスフェラーゼの逆反応と正反応の組合せにより触媒されることを想定し作業仮説とした (図 4)^{4, 5, 12-14)}。

作業仮説を検証するために、リゾリン脂質を基質とするアシルトランスフェラーゼの中で、最初に cDNA クローニングされた LPAAT α (AGPAT1) と肝臓ミクロソームから部分精製した LPIAT を用い、これらの酵素が CoA 依存性トランスアシルーション反応を触媒するかどうかを検討した^{15, 16)}。LPAAT α を発現させた大腸菌の膜画分を、sn-2 位に放射標識した脂肪酸をもつホスファチジン酸 (PA) とインキュベートすると、CoA 依存的に放射性のアシル CoA が生成した。同時に PA から LPA を生成する活性も存在しており、LPAAT α の逆反応により、CoA 依存的に PA をアシル CoA と LPA に変換することが示された (図 4-A)。また、部分精製した LPIAT の場合は、PI を CoA 依存的に分解しアシル CoA と LPI を生成することを見出した。

さらに、LPAAT α を [¹⁴C]LPA および CoA とインキュベートすると、[¹⁴C]LPA から [¹⁴C]PA への変換が観察され、LPAAT α が CoA 依存性トランスアシルーション活性を持つことが示された。反応系に PA を加えると反応が促進されることからアシルドナーとして PA が使われていること、促進効果は PA 以外のリン脂質の添加では観察されないことより、アシルドナーは PA に特異的であることがわかった。部分精製 LPIAT の場合は、アシルドナー PI からアシルアクセプター LPI に対する CoA 依存性トランスアシルーション活性が観察された (図 4)^{15, 16)}。

単一のアシルトランスフェラーゼが触媒する CoA 依存性トランスアシルーション反応の、アシルドナー、アシルアクセプターの特異性は、それぞれの酵素の基質 (生成物) の極性頭部の特異性と一致していた。そこで LPAAT α と LPIAT を組合せた場合の反応を検討した。2 つのアシルトランスフェラーゼを組合せると、PA から LPI への脂肪酸の転移、PI から LPA への脂肪酸転移が観察され、極性頭部が異なるリン脂質からリゾリン脂質への CoA 依存性トランスアシルーション反応が再構成された (図 4)^{15, 16)}。以上の結果を総合すると、アシル CoA: リゾリン脂質アシルトランスフェラーゼは逆反応も触媒し、逆反応と正反応の組合せが、CoA 依存性トランスアシルーション反応の実体であることが示唆された。これまで、反応にアシル CoA または CoA を要求する酵素系として、別々に分類されてきたアシル CoA: リゾリン脂質アシルトランスフェラーゼ系と CoA 依存性トランスアシルーション系は、実際には同一の酵素系で触媒されることが明らかとなった。

4. CoA 非依存性トランスアシルーション反応^{4, 5, 17-20)}

CoA 非依存性トランスアシルーション反応は、図 2-C に示すように、CoA などの補助因子の関与なしにリン脂質の sn-2 位の脂肪酸をリゾリン脂質に転移する反応系である。前項で述べた CoA 依存性トランスアシルーション反応はリン脂質の sn-2 位の脂肪酸のみならず、sn-1 位の脂肪酸も転移する (図 2-B)。一方、CoA 非依存性トランスアシルーション反応の場合は、転移する脂肪酸は sn-2 位に、脂肪酸の種類もアラキドン酸やドコサヘキサエン酸など、C20 あるいは C22 のポリエン酸に限られる。この反応系は脳、心臓や白血球など、エーテル型リン脂質が多く存在する組織、細胞に活性が高く、1-アルキル型コリンリン脂質 (血小板活性化因子の前駆体) や 1-アルケニル型エタノールアミンリン脂質 (エタノールアミンプラズマローゲン) にアラキドン酸を蓄積する主要な経路と考えられている。この反応に関与する酵素の実体はまだ明らかでなく、CoA 非依存性トランスアシルーション反応の性質から、膜結合性、Ca²⁺ 非依存性、C20 あるいは C22 のポリエン酸に特異性があるホスホリパーゼ A2 (PLA2) が関与することを想定した²⁰⁾。

図 5 に想定される反応機構を示した。PLA2 は、グリセロリン脂質の sn-2 位のアシル鎖を加水分解し脂肪酸とリゾリン脂質を生成する酵素である。CoA 非依存性トランスアシルーション反応は、リン脂質の sn-2 位の脂肪酸を他のリゾリン脂質に転移する。反応の過程で酵素が脂肪酸-酵素中間体を経ることを想定した。1) PLA2 は反応 1a でリン脂質の sn-2 位の脂肪酸を切出し、脂肪酸-酵素中間体を形成する。次に 2) 触媒部位に水分子が入り、脂肪酸-酵素中間体が加水分解される (反応 2a) と PLA2 反応となる。一方、2') 脂肪酸-酵素中間体にリゾリン脂質が作用し、脂肪酸を転移する (反応 2b) と CoA 非依存性トランスアシルーション反応となる。膜結合酵素の触媒部位は疎水的な環境であることが考えられ水分子のアクセスが制限される可能性があること、反応 2b は反応 1a の逆反応であることから、図 5 の反応スキームは十分に起こりうると考えられる^{4, 5, 17-20)}。

高等動物には様々な PLA2 分子が存在し生理的な役割を分担している²¹⁾。細胞質 PLA2 (cPLA2 α) は、細胞外からの刺激に応答してアラキドン酸を選択的に切り出すことから、アラキドン酸カスケードの初発酵素として重要な役割を担っている²²⁾。cPLA2 α の配列をもとに類似酵素の検索が行われ、30% の相同性を持つ cPLA2 γ が同定された^{23, 24)}。cPLA2 γ は、他の cPLA2 ファミリーに保存されて

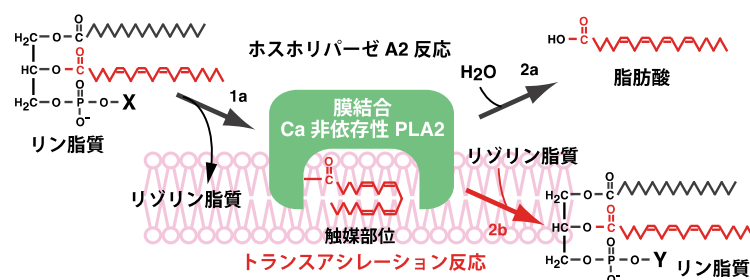


図 5. CoA 非依存性トランスアシルーション反応の反応機構

いるC2ドメインを持たないことから活性はCa²⁺非依存性である。N末端にミリスチル化、C末端にプレニル化のモチーフを持ち脂質修飾を受けることから膜結合性である。この酵素の性質は、CoA非依存性トランスアシル化反応の性質と重なるところが多く、候補酵素として解析をした^{25, 26)}。cPLA2 γ をアルキル型リゾホスファチジルコリン ([³H] Alkyl-グリセロホスホコリン (GPC)) とインキュベートすると、[³H]diradyl-GPCに変換された (図2-C、radyl基はアシル、アルキル、アルケニル基のいずれかを示す)。別の実験でsn-2位の脂肪酸を放射標識したリン脂質をアシルドナーすると、cPLA2 γ が脂肪酸をAlkyl-GPCに転移する活性を持つことが示された。これらの結果は、cPLA2 γ がCoA非依存性トランスアシル化反応活性を持つことを示す。

しかし、cPLA2 γ を放射標識脂肪酸を持つLPC ([¹⁴C]LPC) とインキュベートすると、非常に高い[¹⁴C]脂肪酸の加水分解活性が観察された。cPLA2 γ はPLA2活性よりも高いリゾホスホリパーゼ活性を持つことが示された。また同時に、[¹⁴C]LPCの脂肪酸を他のLPCに転移して[¹⁴C]PCを生成する活性も観察された (リゾホスホリパーゼ/トランスアシル化反応)。

cPLA2 γ はリゾホスホリパーゼ/トランスアシル化反応、CoA非依存性トランスアシル化反応の両方を触媒するユニークな酵素であることが示された。しかし、リン脂質よりもリゾリン脂質をアシルドナーとする場合に高い活性が観察されることより、エーテル型リン脂質へのアラキドン酸蓄積に関わるCoA非依存性トランスアシル化反応活性の実体であるかどうかはさらなる解析が必要である。

5. アラキドン酸含有生理活性脂質: 2-アラキドノイルグリセロール (2-AG)^{5, 27, 28)}

これまで“グリセロリン脂質の脂肪酸リモデリング経路”を説明したが、これらはリン脂質へのアラキドン酸の導入や蓄積に関与する。先に述べたように、リン脂質へのアラキドン酸導入は、エイコサノイド産生の上流に位置し、プロスタグランジンやロイコトリエンの産生に関与する。PLA2などリン脂質からアラキドン酸の切り出しに関わるステップがエイコサノイド産生の律速段階だからである。

一方、アラキドン酸を含む生理活性脂質も存在する。私たちはグリセロールの2位の水酸基にアラキドン酸がエステル結合をした2-アラキドノイルグリセロール (2-AG) が、カンナビノイドCB1およびCB2受容体の内在性アゴニストであることを発見した (図6)。

マリファナ成分 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 -THC) は、脳などに存在するカンナビノイドCB1受容体を介して精神作用を発揮する^{5, 27, 28)}。イスラエルの研究グループは、放射性合成カンナビノイドリガンドを用い、CB1受容体への結合を競合的に阻害する内在性物質の探索を行ない、豚の脳からアナンダミド (N-アラキドノイルエタノールアミン) を同定した²⁹⁾。しかしアナンダミドはCB1受容体に高い親和性を持つものの、アゴニストとしての活性が弱く、アンタゴニストあるいは部分アゴニストとして作用する可能性があること、アナンダミドの効率よい生合成経路が無く、普通の組織にはごく少量しか存在しないこと、死後や虚血により細胞内にCa²⁺が流入すると異常な量のアナンダミドが産生されることなどから、アナンダミド以外に真の内在性アゴニストが存在することが考えられた^{5, 30-32)}。

私たちは、アナンダミドと構造的に類似性がある2-AGが、CB1受容体に結合すること、神経様細胞を用いた細胞内カルシウム反応を指標に、CB1受容体の完全アゴニストとして働くこと、脳に比較的大量に存在すること、刺激にตอบสนองして産生されることを示し、CB1受容体の真の内在性リガンドは2-AGであることを示した^{5, 27, 28)}。

2-AGは、イノシトールリン脂質代謝回転が亢進した際に生成する (図7-A)。ホスホリパーゼC (PI-PLC) がホスファチジルイノシトール二リン

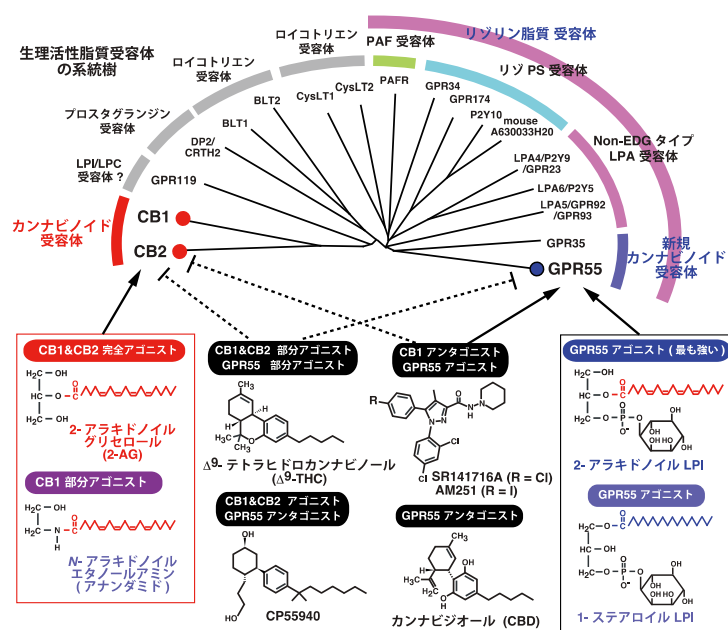


図6. アラキドン酸含有生理活性脂質とカンナビノイド受容体リガンド

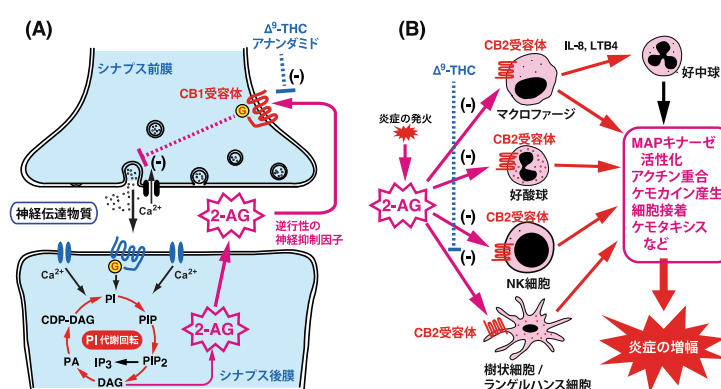


図7. カンナビノイド受容体とその内在性アゴニスト 2-AGの生理作用

酸 (PIP2) に作用して生じたジアシルグリセロール (DAG) が、ジアシルグリセロールリパーゼ (DAGL) の作用を受けて生合成される。先に示したように“リモデリング経路”により、PIのsn-2位はアラキドン酸が多いことから、生じる2-モノアシルグリセロールは、2-AGとなる。PI-PLCは、様々な刺激により活性化されることから、この生合成経路は、刺激に応答した2-AGの産生に関与する^{5,33)}。

2-AGは逆行性の神経抑制因子として働くことが考えられている (図7-A)。シナプス前膜からグルタミン酸などの神経伝達物質が放出されると、シナプス後膜の受容体を刺激しイノシトールリン脂質代謝回転が亢進する。この過程で生じた2-AGはシナプス間隙を逆行して、シナプス前膜に存在するCB1受容体を活性化して、神経終末からのグルタミン酸の放出を抑制する。2-AGにより神経伝達が速やかに終息し準備状態に戻ることは、神経伝達の速やかな切り替えや次の神経伝達に対応することに関与している。マリファナ成分のΔ9-THCは、CB1受容体の部分アゴニストまたはアンタゴニストとして働き、2-AGの作用を攪乱することで、特有の精神作用を現すことが考えられる^{5,33)}。

カンナビノイドCB2受容体は、おもに炎症・免疫組織に発現している。CB2受容体の内在性アゴニストも2-AGである。マリファナの摂取により感染症やがんが増えることから、CB2受容体は免疫系を抑制することが考えられていた。しかし、CB2受容体のアゴニストの2-AGは、白血球の遊走や接着、サイトカインの産生に関与することなどから、CB2受容体とそのリガンド2-AGは炎症・免疫に促進的に働くことが分かった (図7-B)。CB1と同様にCB2受容体の場合も、Δ9-THCは部分アゴニストまたはアンタゴニストとして2-AGの作用を抑えることで、免疫抑制作用がみられると考えられる^{5,33)}。

6. アラキドン酸含有生理活性脂質: 2-アラキドノイルリゾホスファチジルイノシトール

マリファナの作用は主としてCB1またはCB2受容体を介するが、これら2つの受容体の存在だけでは説明できない作用があることが分かり、新たな受容体の存在が想定された。リガンドが同定されなかったGタンパク質共役受容体 (GPCR) のGPR55が新規カンナビノイド受容体であるという報告がなされたことから、私たちは、GPR55を発現させた細胞を用いて内在性リガンドの探索を行なった^{33,35)}。興味深いことに、CB1およびCB2受容体の内在性アゴニストの2-AGは活性が無かった。実際、GPR55はCB1およびCB2と相同性は低く、LPAなどリゾリン脂質に対する受容体と近縁であった (図6)。様々なリゾリン脂質やカンナビノイド類縁物質を試したところ、LPIが低濃度で、MAPキナーゼ (ERK1/2) の活性化 (リン酸化) を引き起こすこと、細胞内Ca²⁺濃度を上昇させることを見いだした。LPIのアゴニスト活性の構造活性相関を詳細に検討したところ、2-アラキドノイルLPIが最も活性が高いアゴニストとなることがわかった (図6)。また、ラット脳にはLPIが比較的多く存在しており、その約20%はアラキドン酸含有LPIであった。これらの結果は2-アラキドノイルLPIがGPR55の真の内在性リガンドであることを示している。

GPR55はnon-EDGタイプのLPA受容体と近縁で、CB1/CB2受容体と相同性が低く、内在性アゴニストも異なるが、リガンドの特異性にある程度共通性がある (図6)。最も活性が高い内在性アゴニストの2-アラキドノイルLPIは、CB1/CB2受容体アゴニストの2-AGの構造を含んでいる。外因的なリガンドに関しても共通性と相反する性質がある。GPR55もマリファナの主要成分のΔ9-THCに応答するが、高濃度が必要であり、生理的には部分アゴニストまたはアンタゴニストとして、LPIの作用を遮断することで薬理作用が発揮されると考えられる。マリファナの主要成分の一つのカンナビジオール (CBD) は、Δ9-THCのような精神作用がないとされるが、GPR55のアンタゴニストとして作用する。またCB1受容体のアンタゴニストのAM251やSR141716Aに、GPR55のアゴニストとしての活性が認められる。逆に、CB1/CB2受容体アゴニストのCP55940は、GPR55のアンタゴニストとして作用する (図6)。CB1/CB2受容体とGPR55でアゴニストとアンタゴニストと相反する作用を示すことは、非常に興味深いことである^{5,33)}。

7. まとめ

本稿では私たちの研究を中心に、“グリセロリン脂質の脂肪酸リモデリング経路”について概説した。これらはリン脂質へのアラキドン酸の導入、蓄積に関与しており、エイコサノイドやアラキドン酸含有生理活性脂質の産生と密接に結びついている。また、アラキドン酸含有生理活性脂質として、2-AGとLPIの生理作用にも言及し、マリファナ受容体CB1/CB2とGPR55の内在性アゴニストとしての役割も紹介した。今後の研究で、この新しいタイプの生理活性脂質の全容が明らかになることを期待する。最後に私の研究背景がADC研の活動に貢献することを希望します。

8. 謝辞

本研究を支えて頂きました和久敬蔵先生、杉浦隆之先生、岡 沙織先生をはじめとする帝京大学薬学部の皆様に感謝致します。

引用文献 (私たちの研究を中心に引用しています)

1. Lands, W.E.M. *J. Biol. Chem.* **235**, 2233-2237 (1960)
2. Lands, W.E.M., and Hart, P.J. *Biol. Chem.* **240**, 1905-1911 (1965)
3. Holub, B. J., and Kuksis, A. *Adv. Lipid Res.* **16**, 1-125 (1978)

4. Yamashita, A., Sugiura, T., and Waku, K. *J. Biochem. (Tokyo)* **122**, 1-16 (1997)
5. Yamashita, A., Hayashi, Y., Nemoto-Sasaki, Y., Ito, M., Oka, S., Tanikawa, T., Waku, K., and Sugiura, T. *Prog. Lipid Res.* **53**, 18-81. (2014)
6. Shindou, H., and Shimizu, T. *J. Biol. Chem.* **284**, 1-5 (2009)
7. Coleman, J. *Mol. Gen. Genet.* **232**, 295-303 (1992)
8. Lewin, T.M., Wang, P., and Coleman, R.A. *Biochemistry* **38**, 5764-5771 (1999)
9. Yamashita, A., Nakanishi, H., Suzuki, H., Kamata, R., Tanaka, K., Waku, K., and Sugiura, T. *Biochim. Biophys. Acta* **1771**, 1202-1215 (2007)
10. Hishikawa D., Shindou H., Kobayashi S., Nakanishi H., Taguchi, R., and Shimizu, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 2830-2835 (2008)
11. Lee, H.C., Inoue, T., Imae, R., Kono, N., Shirae, S., Matsuda, S., Gengyo-Ando, K., Mitani, S., and Arai, H. *Mol. Biol. Cell*, **19**, 1174-1184 (2008)
12. Sugiura, T., Masuzawa, Y., and Waku, K. *J. Biol. Chem.* **263**, 17490-17498 (1988)
13. Sugiura, T., Kudo, N., Ojima, T., Mabuchi-Itoh, K., Yamashita, A., and Waku, K. *Biochim. Biophys. Acta* **1255**, 167-176 (1995)
14. Sugiura, T., Kudo, N., Ojima, T., Kondo, S., Yamashita, A., and Waku, K. *J. Lipid Res.* **36**, 440-450 (1995)
15. Yamashita, A., Kawagishi, N., Miyashita, T., Nagatsuka, T., Sugiura, T., Kume, K., Shimizu, T., and Waku, K. *J. Biol. Chem.* **276**, 26745-26752 (2001)
16. Yamashita, A., Watanabe, M., Sato, K., Miyashita, T., Nagatsuka, T., Kondo, H., Kawagishi, N., Nakanishi, H., Kamata, R., Sugiura, T., and Waku, K. *J. Biol. Chem.* **278**, 30382-30393 (2003)
17. Robinson, M., Blank, M. L., and Snyder, F. *J. Biol. Chem.* **260**, 7889-7895 (1985)
18. Sugiura, T., Masuzawa, Y., Nakagawa, Y., and Waku, K. *J. Biol. Chem.* **262**, 1199-1205 (1987)
19. Kramer, R. M., and Deykin, D. *J. Biol. Chem.* **258**, 13806-13811 (1983)
20. Yamashita, A., Hayashi, Y., Matsumoto, N., Nemoto-Sasaki, Y., Oka, S., Tanikawa, T., Koizumi, T., Inagaki, Y., and Sugiura, T. *Biology (Basel)* **6**, pii: E23 (2017)
21. Murakami, M., and Kudo, I. *J. Biochem. (Tokyo)* **131**, 285-292 (2002)
22. Uozumi, N., Kume, K., Nagase, T., Nakatani, N., Ishii, S., Tashiro, F., Komagata, Y., Maki, K., Ikuta, K., Ouchi, Y., Miyazaki, J., and Shimizu, T. *Nature* **390**, 618-622 (1997)
23. Underwood, K. W., Song, C., Kriz, R. W., Chang, X. J., Knopf, J. L., and Lin, L.-L. *J. Biol. Chem.* **273**, 21926-21932 (1998)
24. Pickard, R. T., Striffler, B. A., Kramer, R. M., and Sharp, J. D. *J. Biol. Chem.* **274**, 8823-8831 (1999)
25. Yamashita, A., Kamata, R., Kawagishi, N., Nakanishi, H., Suzuki, H., Sugiura, T., and Waku, K. *J. Biochem. (Tokyo)* **137**, 557-567 (2005)
26. Yamashita, A., Tanaka, K., Kamata, R., Kumazawa, T., Suzuki, N., Koga, H., Waku, K., and Sugiura, T. *Biochim. Biophys. Acta* **1791**, 1011-1022 (2009)
27. Sugiura, T., Kondo, S., Sukagawa, A., Nakane, S., Shinoda, A., Itoh, K., Yamashita, A., and Waku, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **215**, 89-97 (1995)
28. Sugiura, T., Kodaka, T., Kondo, S., Tonegawa, T., Nakane, S., Kishimoto, S., Yamashita, A., Waku, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **229**, 58-64 (1996)
29. Devane, W.A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee RG, Stevenson, L.A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., and Mechoulam, R. *Science* **258**, 1946-1949 (1992)
30. Mechoulam, R., and Fride, E. *Cannabinoid Receptors* (Pertwee, R. G., ed), pp233-258, Academic Press, London (1995)
31. Sugiura, T., Kondo, S., Sukagawa, A., Tonegawa, T., Nakane, S., Yamashita, A., and Waku, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **218**, 113-117 (1996)
32. Sugiura, T., Kondo, S., Sukagawa, A., Tonegawa, T., Nakane, S., Yamashita, A., Ishima, Y., and Waku, K. *Eur. J. Biochem.* **240**, 53-62 (1996)
33. Yamashita, A., Oka, S., Tanikawa, T., Hayashi, Y., Nemoto-Sasaki, Y., and Sugiura, T. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **107**, 103-116 (2013)
34. Oka, S., Nakajima, K., Yamashita, A., Kishimoto, S., and Sugiura, T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **362**, 928-934 (2007)
35. Oka, S., Toshida, T., Maruyama, K., Nakajima, K., Yamashita, A., and Sugiura, T. *J. Biochem. (Tokyo)* **145**, 13-20 (2009)

TAVP-Training for Students

August 17-21, 2020

※今年度は、新型コロナウイルスの影響でオンライン実習にて行う予定です。

実習概要

臨床実習、国際保健・予防医学、医療システムやアクセスの観点も含めて学習

実習期間 2020年8月17日(月)～21日(金)

研修先

- ・ 国立小児病院：ICU、呼吸器、循環器、感染症、救急、臨床疫学、他
- ・ 国立ハノイ医科大学：感染症疫学
- ・ Vinmec 国際病院、JICA

付添教員

鈴木和男、河内正治、高橋和浩、星野英紀、玉井大地、鈴木章一

実習参加予定者



赤澤舞子



秋下小百合



秋富友佑



今泉勇人



笹本 晃



鈴木冴実



鈴木雄介



星野尚子

TASP PLAN SAKURA Science Plan 2020

帝京大学アジア国際感染症研究所（ADC研）は、今年度もさくらサイエンスプランに採択され、2020年10月19日から10月28日の10日間、ベトナムから14名の研修参加者を招いて、科学技術研修コース「安全管理」「感染制御」「危機管理」「シミュレーション」の4つをテーマに実施致します。さくらサイエンスプランとは、産学官の連携により、アジアなどの若者を日本に招へいし、日本の科学技術を体験する事業で、2014年からJSTが行っています。ADC研では、2015年から採択されており、今年5回目の実施となります。



日本・アジア青少年サイエンス交流事業
さくらサイエンスプラン

ADC was adopted by the Sakura Science Plan again this year, inviting eight trainees from Vietnam from October 19th to 28th, 2020 (10 days). The four themes of the science and technology training course “Safety Control”, “Infection Control”, “Crisis Management” and “Simulation” will be implemented. The Sakura Science Plan is a project where young people from Asia are invited to Japan in cooperation with industry, academia and government, and experience Japanese science and technology, which JST has been doing since 2014. At ADC Labs, it has been adopted since 2015, and it will be the fifth time this year.

研修予定者

Hanoi National Children's Hospital



Do Thi Thuy Nga



Nguyen Thi Lam Hong



Bui Thi Tho



Dang Mai Lien



Nguyen Tan Hung



Nguyen Viet Anh



Mai Thi Hue

Hanoi Medical University

Hanoi St. Paul Hospital



Nguyen Dang Hoan

Hanoi Vietnam National University



Nhung Pham Thi Hong

Ho Chi Minh Children's Hospital 1



Trang Le Thi Thu



Tuyen Nguyen Ngoc



Phuong Le Minh Lan



Nguyen Thi Ngoc



Tran Bich Thuy

2020年度 帝京大学医学部海外臨床実習

帝京大学 アジア国際感染症制御研究所 所長
鈴木和男

帝京大学医学部では、これまで、意欲のある医学部6年生を米国NIHや英国ケンブリッジ大学等に紹介し、1ヶ月程度の海外臨床実習として派遣し、BSCの単位として認めてきた。その一つとして、ADC研では、海外BSC希望の学生を紹介して今年で3年目となりました。

帝京大学では、2020年度から国際的な視野を有した優秀な臨床医を養成することを目的として、「帝京大学医学部海外臨床実習奨学金」が制度化され、2020年度は、応募者から平野零君と金祐三さんの2名が採択されました。

2人の学生とも米国National Institutes of Health (NIH)での実習の希望があり、平野君はNational Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIH/NIAID)、金さんは、National Institute of National Child Health and Human Development (NIH/NICHD)でした。事前にDr. Harry Malech (NIAID)とDr. Keiko Ozato (NICHD)と面談した際に内諾をいただいていたので、受け入れ機関の内諾はスムーズでした。しかし、米国ではビザ取得には文書の提出が厳密であるため、NIAIDではMs. Sherry Koontzに、NICHDではMr. Dexter A. Williamsにお世話になりました。

金さんのNICHDでの実習には、Ozato研のポストドクの佐伯恵太先生に直接指導いただきました。平野君は、Harry Malechでの実習を計画していましたが、世界を震撼させた新型コロナ感染症の拡大により米国への渡航が不可能になったことで、了承いただきました。

平野君と金さんは、それぞれ状況は違いますが「新型コロナ感染症」の影響で実習が完遂できなかったのですが、今後の医師として医療に従事するときに活かして行くことを願っています。

Teikyo University School of Medical Foreign Countries Bedside Clerkship 2020

Professor, Asia International Institute of Infectious Disease Control, Teikyo University
Kazuo SUZUKI

Teikyo University School of Medicine has introduced the 6th year students with ability and desire to various hospitals and institutions including National Institutes of Health (NIH) in the US, and the University of Cambridge in the UK, as an overseas bedside clerkship (BSC) for about one month. After the practice, they were granted BSC credit. This year marks the third year since Asia International Institute of Infectious Disease Control (ADC) Lab introduced students who wish to study BSC overseas.

In 2020, “Teikyo University School of Medical foreign countries bedside clerkship scholarship” was institutionalized for the purpose of training an excellent clinician with an international perspective. In this year, two applicants, Mr. Rei Hirano and Ms. Yumi Kim were selected.

Both students wanted to practice in the NIH. Hirano wanted to practice at the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIH/NIAID), and Ms. Kim wanted to practice at the National Institute of National Child Health and Human Development (NIH/NICHD).

Before official contact, we received an informal agreement from Dr. Harry Malech (Chief of NIAID) and Dr. Keiko Ozato (Chief of NICHD) in advance, so the process of the accept from these institutions was very smooth. Ms. Sherry Koontz in NIAID and Mr. Dexter A. Williams in NICHD supported the submission of many documents strictly required for the visa application for two students.

Ms. Kim was directly instructed by Dr. Keita Saeki, the post-doctoral researcher in the Dr. Ozato's lab. Mr. Hirano originally planned to have training by Dr. Malech, but had to cancel his training because of the spread of the new corona infection. COVID-19 shook the world, and made it impossible to travel to the US. Mr. Hirano and Ms. Kim were each different in the situation, but unfortunately both could not complete their training due to COVID-19. We hope them to make use of this experience when they engage in medical care as a doctor in the future.



NIHメインホールにあった新型コロナ感染症の注意喚起のポスター
Poster for alerting of COVID-19 in the NIH main hall



With Dr. Harry Malech



Members in Dr. Thomas Leto's Laboratory



in the Building 29B: Neighbor 40 = Vaccine Center



Dr. Saeki and Kim in a restaurant in Building 31.

NIH 留学体験記

帝京大学医学部医学科6年 金 祐三
実習期間 2020年3月9日～2020年3月25日

私は、6年生臨床実習の一環として、NIH（アメリカ国立衛生研究所）のNICHD（アメリカ国立小児保健発達研究所）に属する尾里啓子先生の研究室にて実習を行った。2020年3月9日から5月1日までの予定であったが、新型コロナウイルス蔓延に伴い実習を3週間行ったところで日本に帰国した。はじめの2週間はベンチワーク、最後の1週間は研究で得たデータの解釈・解析方法をご指導して頂いた。あつという間の3週間であったが、非常に多くのことを学べた本実習の内容を紹介したいと思う。

そもそも私が今回NIHを志望した理由は、基礎研究の世界に触れてみたかったためである。帝京大学では現在、医学部6年間の教育の中で必修科目として研究室に配属されることはなく、学生が研究を行う機会は多くない。卒後、臨床医になってから研究をするために個人で海外に行くことは可能ではあるが、学生のうちに研究を経験することができない点において他大学の学生と大きな差が開いてしまうため、短期間でもこの機会を通して学生の間に研究に携わってみたいと思った。

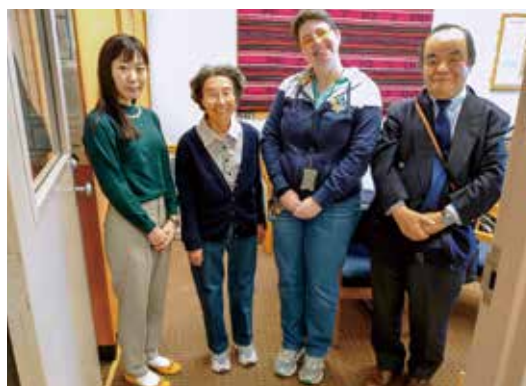
NIHは、1887年に設立されたアメリカで最も古くして世界最大の基礎医学の研究機関である。それぞれの専門分野を扱う研究所と医学図書館などの研究所以外の組織、合わせて27の施設から構成される。尾里先生の研究室では、主に自然免疫におけるエピジェネティック制御について研究をしている。免疫記憶は獲得免疫にしか存在しないと長年言われていたが、自然免疫にも免疫記憶は存在することが近年の研究で明らかになってきた。さらに、インターフェロン経路は自然免疫において重要な役割を担うが、インターフェロン刺激により転写記憶が形成されるメカニズムも解明された*。自然免疫記憶をインターフェロンメモリーが担っていることを学び、大変興味深いと感じた。今回私は、尾里先生の研究室にポスドクとしていらしている佐伯恵太先生のもとで実習を行った。佐伯先生が並行して行っている複数の研究のうち、脳の自然免疫を司るミクログリアにおけるIRF8（インターフェロン制御因子8）の機能について学んだ。

毎日研究室で佐伯先生に付いてベンチワークに参加させて頂き、研究手順の一部としてマウスを使用したジェノタイピングPCRやミクログリアの分離方法などを学んだ。その中で、FACS（蛍光活性化セルソーティング）を用いることで細胞1つ1つを検出、計数、選別できることにとても驚いた。また、幸運なことに、毎週金曜日に行われるラボセミナーにも一度参加することができた。今回は佐伯先生がミクログリアにおけるIRF8の働きについて研究結果を共有していた。IRF8はミクログリアの自己同一性、インターフェロンシグナルの減弱、エンドソームやファゴソームの制御に働いているということを教わった。加えて、IRF8はエンハンサーとして機能しているとされるが、多数のIRF8が集合しスーパーエンハンサーを形成している箇所もあり、これがクロマチンを緩めることでPU.1やRUNXなどの転写因子が結合し、遺伝子発現に寄与していると考えられることを学んだ。さらに興味深かったのは、IRF8をノックアウトするとミクログリアの突起構造が縮み、シナプス刈り込みの異常をきたして自閉症様の症状を起すことである。

毎日研究室で佐伯先生に付いてベンチワークに参加させて頂き、研究手順の一部としてマウスを使用したジェノタイピングPCRやミクログリアの分離方法などを学んだ。その中で、FACS（蛍光活性化セルソーティング）を用いることで細胞1つ1つを検出、計数、選別できることにとても驚いた。また、幸運なことに、毎週金曜日に行われるラボセミナーにも一度参加することができた。今回は佐伯先生がミクログリアにおけるIRF8の働きについて研究結果を共有していた。IRF8はミクログリアの自己同一性、インターフェロンシグナルの減弱、エンドソームやファゴソームの制御に働いているということを教わった。加えて、IRF8はエンハンサーとして機能しているとされるが、多数のIRF8が集合しスーパーエンハンサーを形成している箇所もあり、これがクロマチンを緩めることでPU.1やRUNXなどの転写因子が結合し、遺伝子発現に寄与していると考えられることを学んだ。さらに興味深かったのは、IRF8をノックアウトするとミクログリアの突起構造が縮み、シナプス刈り込みの異常をきたして自閉症様の症状を起すことである。

NIH閉鎖後は、佐伯先生が既に得た研究データをもとに、遺伝子オントロジー解析としてRNAシーケンスのデータから発現変動遺伝子の抽出をしたり、アノテーションについて学んだ。また、シングルセルRNAシーケンスのデータも見せて頂いた。得られた膨大な量のデータを分類し、分けたものを記述し、それを一般化することが私にはとても難しかった。この思考過程の繰り返しから科学が成り立っているということを学ぶ良い機会となった。

研究内容の他に私が今回の実習で学んだことは、基礎研究の重要性である。今までは医師国家試験に合格するための勉強ばかりで、臨床医学は基礎研究に立脚していることを意識することがほとんどなかった。しかし、ある疾患の治療法が確立し、ある患者がその疾患から回復するその背景には、何百匹何千匹というマウスが殺されている。「毎



With Dr. Keiko Ozato, Ms. Charlene Patrick, Prof. Kazuo Suzuki



NIH Office

度マウスを殺す際は、このマウスから自分は何を得られるのかを考える」という佐伯先生の言葉が胸に刺さった。今回の実習を通して、医学教育で人体全体について理解し、その正常と病態を学んだ上で、細胞や分子生物学の研究をすることは非常に意味があることを実感した。臨床では、まず目の前の問題を解決することが求められるが、ただ漫然とガイドラインに沿った治療を行うのではなく、その病態の根本を考える姿勢を忘れずにいたい。

そして私は3月27日にアメリカから帰国したが、数枚の提出物のためだけに成田空港の検疫にて約3時間待たねばならなかった。私を含むほとんどの人が、長時間のフライトによる疲労と苛立ちで密に並んでいた。また、検疫官や空港スタッフの標準予防策も適切なものとは言えず、消毒液も空港内で1、2か所しか見つけられなかった。誰も見張っていないため、いつものように公共交通機関を使って自宅に帰ることも可能な状況であった。また、海外帰国者は自宅や特定の施設で2週間の隔離を要請されていたが、ホテルにはホットスポットを含む地域から人が集められ、そのホテル内ではビュッフェ会場に食事をしに行く人もいたようだ。また、ホテルの従業員も手指衛生や防護具、廃棄物の処理、環境整備などの標準予防策をトレーニングされたことがない人がほとんどだ。はじめは日本での感染者数は少なかったが一瞬にして感染者数は激増し、これは旅行者や海外帰国者の流入によるところが大きかっただろう。公衆衛生の観点から感染症を制御することの難しさを考えさせられる経験ともなった。

新型コロナウイルス蔓延の中、留学をキャンセルしなかったことは不適切であると言われてしまえば返す言葉もない。しかし、適切な感染対策を心掛けた上で今回のNIH実習で学べたことは一生の財産である。このような素晴らしい機会を与えて下さった尾里啓子先生、佐伯恵太先生、そしてADC研究所所長鈴木和男先生に心からお礼を申し上げます。また、医学教育センター長の田中 篤先生、尾里ラボのDrs. Anup Dey, Tiyun Wu, Sakshi Chauhan, Nehru Vishal, Lili Chen, Stella Zhu, Yang Wu, Rongqun Li, Mariko Kikuchi、書類手続きをして頂いたMr. Dexter A. Williams, Ms. Barbara J. Hardy, Ms. Charlene Patrick, Ms. Kennee Green, Ms. Janet Krasnican, Ms. Christy Brown、同じ海外留学生として助けてくれた同級生の平野 零くん、そして今回の留学を応援してくれた両親に心から感謝の気持ちを伝えたい。



Gateway Center Entrance

Memoirs of my studying abroad at NIH

6th year-student at Teikyo University School of Medicine Usam Kim
Training period: March 9, 2020-March 25, 2020

I studied at Dr. Keiko Ozato's laboratory belonging to NICHD (National Institute of Child Health and Human Development), NIH (National Institutes of Health) as a part of clinical clerkship in sixth year. My visit was scheduled from March 9 to May 1, 2020, but I had to go back to Japan three weeks after starting my training due to the outbreak of the novel coronavirus. I performed the bench work in the lab for the first two weeks, and also learned how to interpret and analyze data for the last week. Three weeks flew by so fast, and I would like to introduce my life-changing experience which was a great learning opportunity.

The reason why I applied to NIH this time was that I wanted to have an opportunity to expose myself to the world of basic research in the first place. Currently at Teikyo University, medical students are not assigned to laboratories as a compulsory course during the medical education for six years and we have hardly any chance to conduct a research. It is possible to apply for a study abroad program after graduating from medical school and completing a residency. However, there is a great difference between medical students in other universities and me in Teikyo University in that I have never felt the world of research in my student days; therefore, I have been eager to study basic research through this opportunity even for a short time while I am a student.

Being founded in 1887, NIH is the oldest medical research agency in the U.S. and the largest institution of basic medical sciences in the world. It is composed of 27 different institutes and centers responsible for specific biomedical disciplines and other facilities such as National Library of Medicine. The main theme of Ozato Lab is epigenetic regulation of innate immunity. Although it has long been said that immunological memory exists only in adaptive immune system, recent study has revealed that innate immunity also has immunological memory. IFN (interferon) signaling pathway plays important roles in innate immunity, and moreover, the mechanism of action of IFN stimulation which creates transcriptional memory was revealed*. I got more interested in IFN memory responsible for innate immune memory. This time I was assigned to training under Dr. Keita Saeki who has been doing research as a postdoctoral fellow at Ozato Lab. I learned about the function of IRF8 (interferon regulatory factor 8) in microglia which play an essential role in innate immunity, out of several research works he had.

I took part in the lab bench work under Dr. Saeki every day, and I acquired a part of the technique of research such as PCR genotyping and isolation of microglia from a mouse. In the process, I was surprised that FACS (fluorescence-activated cell sorting) can detect, count and sort cells one by one. Also, I was fortunate to participate in the regular laboratory seminar held every Friday

once during my visit. This time Dr. Saeki shared his research results about the function of IRF8. I learned that IRF8 governs microglia identity, downregulation of IFN signaling and controlling of endosome and phagosome. In addition, while it is considered that IRF8 works as an enhancer, there are some clusters of IRF8 composing a super-enhancer which contributes to gene expression by loosening chromatin and helping transcription factors such as PU.1 and RUNX bind to DNA, according to Dr. Saeki. Moreover, I was attracted to the fact that ablation of IRF8 occurs shrinking of microglia processes and dysfunction of synaptic pruning resulting in autism-like behavior.

After NIH closure, I learned how to extract the data of differentially expressed genes from RNA-seq data as a part of gene ontology analysis, and I learned annotation based on the data Dr. Saeki had already had. Also, he shared the data of single-cell RNA-seq with me. It was terribly hard for me to sort a tremendous amount of data, describe the sorted data and generalize the results. It became a great opportunity for me to understand that science is based on a repeat of such a process.

What I learned except for the research is the importance of basic research. I have studied hard to pass the national medical licensing examination, and I hardly ever recognized that clinical medicine is established on basic research. However, hundreds of thousands of mice were killed in the background of those who recovered from a disease thanks to the establishment of treatment. I was impressed with what Dr. Saeki told me, “I consider what I would be able to obtain from a mouse every time I kill it.” Through this training, I realized that it is meaningful to study cell and molecular biology after understanding the whole system of human body, and its normal and clinical condition during medical education. We are required to solve the problem right in front of us in the clinical environment, but I will make the most of the attitudes toward the consideration on a root cause of a clinical condition, not just providing treatment based on the guideline.

After coming back to Narita airport from the U.S. on March 27, I had to wait in line at the immigration quarantine for about three hours to just submit some forms. Almost all of the people, including me, were very close to each other while waiting in line to pass through the immigration quarantine because of fatigue and irritation after a long flight. I also noticed the inappropriate ways of standard precautions, and I could find only a few hand sanitizers at the airport. No one keeps eyes on people, so it is possible to use public transportation to return home as usual. The government of Japan requested that people arriving in Japan from overseas be quarantined at home or a specified place for two weeks, and people coming from overseas including the hot spots were gathered at the hotels and some went to a buffet to have a meal. Also, most of the hotel staff have never received the training of standard precautions such as hand hygiene, protective equipment, waste disposal and environment cleaning. At one glance, there were a few infected patients in Japan at the beginning. However, the number of patients increased drastically in a second, and it is supposed to be caused by inflows of tourists and people coming back from overseas. It also became a thought-provoking experience that I found it difficult to control infectious disease in terms of public health.

Though it cannot be denied that I should have canceled studying abroad during the outbreak of the novel coronavirus, in addition to the practice of the appropriate infection prevention, what I experienced through this training is my wealth that will be available throughout my life. I would like to express my sincere gratitude to Dr. Keiko Ozato, Dr. Keita Saeki and Prof. Kazuo Suzuki, director of Asia International Institute of Infectious Disease Control, for giving me this wonderful opportunity. I would also like to thank Dr. Atsushi Tanaka, chief of Medical Education Center, Teikyo University, Ozato Lab members; Drs. Anup Dey, Tiyn Wu, Sakshi Chauhan, Nehru Vishal, Lili Chen, Stella Zhu, Yang Wu, Rongqun Li, Mariko Kikuchi for their warm support, and I am grateful to Mr. Dexter A. Williams, Ms. Barbara J. Hardy, Ms. Charlene Patrick, Ms. Kenée Green, Ms. Janet Krasnican, Ms. Christy Brown for assisting my paper work, and Rei Hirano who helped me as one of my classmates. Furthermore, I really appreciate all the help my parents gave me.

*Rui Kamada, Wenjing Yang, Yubo Zhang, Mira C. Patel, Yanqin Yang, Ryota Ouda, Anup Dey, Yoshiyuki Wakabayashi, Kazuyasu Sakaguchi, Takashi Fujita, Tomohiko Tamura, Jun Zhu, Keiko Ozato (2018) “Interferon stimulation creates chromatin marks and establishes transcriptional memory” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, DOI 10.1073/pnas.1720930115



Building 6 at NIH



With Dr. Mariko Kikuchi, Dr. Keita Saeki

ニューカッスル大学医学部短期留学を終えて

帝京大学医学部医学科6年 平野 零

My valuable clinical experiences in Royal Victoria Infirmary

Teikyo University, School of Medicine Rei Hirano

[Introduction]

Japan Medical Education Foundation (JMEF) supported us in arranging the medical elective programme in Newcastle University, and I had a precious opportunity to study in Royal Victoria Infirmary (RVI) for 12 days. Unfortunately, the spread of COVID-19 forced us to cancel the elective halfway through and to return home ahead of schedule this time. Thanks to the passionate teachings and lectures by doctors working at RVI, I had an unforgettable stay in Newcastle upon Tyne. In this report, I will detail what I have learnt during my hospital training days.

[Surgical Department]

I completed an 8-day surgical elective in RVI. In the first week, I accompanied a foundation doctor and experienced intravenous blood sampling and inserting a cannula. I had only a few experiences in taking blood samples and I had never tried inserting a cannula in my hospital training in Japan. However, I had countless opportunities to try these procedures and finally became able to complete a series of procedures by myself from collecting necessary tools from a storage area to handing in specimens to the laboratory. Also, I participated in surgical operations such as laparoscopic inguinal hernia repair, laparoscopic right hemicolectomy and lumpectomy. I scrubbed in and held a laparoscopy and retractors as an assistant. I had an impression that the processes for the operations themselves are almost the same as Japanese hospitals. However, I noticed a difference in sterile management procedures compared to those of Japanese operation theatres. The striking difference was the unique mask-wearing rule. In Japanese hospitals, it is mandatory to wear surgical masks before entering theatres while only doctors and nurses who scrub in have to wear masks in the UK. Under this rule, anaesthesiologists and circulation nurses are required to wear masks. I felt shocked when I heard this surprising rule. I realised that the hygienic criteria and infection control rules vary considerably from country to country.

[Infectious Disease Department]

Due to the spread of COVID-19, many outpatient appointments were cancelled. However, I was still able to see a small number of interesting cases. Some cases were rare diseases in Japan such as HIV/AIDS, hepatitis E without known causes, and osteomyelitis by *Blastomyces dermatitidis* with a travel history to North America. I especially learnt a lot from consultations with HIV positive patients. One thing is that a certain screening test is performed to avoid the risk of side effects caused by anti-HIV drugs. Abacavir, an antiretroviral drug, may cause hypersensitivity reactions when administered to those with HLA-B*57:01 positive. The allele frequency for HLA-B*57:01 in the UK is quite different from that of Japan. The UK, in which many Caucasian populations reside, shows 5~8% positive tests, whereas only 0.005% are tested positive in Japan. Therefore, the screening tests for HLA-B*57:01 are widely undertaken when considering administering abacavir in UK hospitals, while they are not in Japan.

[General Practitioner (GP) Clinic Observation]

I observed Dr. Tom Coulthard's GP clinic for a day. I saw a wide range of cases: chronic diseases such as diabetes and hypertension, respiratory disorders like COPD or asthma orthopaedic complications including frozen shoulders and shoulder impingement syndrome, and skin problems like tinea and actinic keratitis. The British medical system, which centres around the National Health System (NHS) undeniably excels for a reason. The remarkable point is that NHS compiles statistics of patients' disease information, which are useful for disease prevention. For example, it is possible to obtain data like what percentage of registered patients with COPD are unimmunised for influenza, or the number of young female patients who have not yet received Pap smear tests. GP doctors also can notify patients that miss necessary treatments or examinations by email to urge them to visit the clinic because they are easy to find on the list. In conclusion, I learnt many valuable and interesting things about the British medical system, which is different from Japanese counterpart, from this experience.

[Cancellation of NIAID program]

Professor Kazuo Suzuki in Asia International Institute of Infectious Diseases Control (ADC), Teikyo University arranged me a six-week programme in National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) in the United States. However, the worsening situation of the COVID-19 infections made me cancel the programme, which was scheduled after the hospital training in the UK. Although unfortunately, I gave up studying in NIAID this time, I would like to show my sincere gratitude to Dr. Harry Malech and Ms. Sherry Koontz in NIAID. I also would like to express my heartfelt thanks to Dr. Kazuo Suzuki, director of ADC, Teikyo University, Dr. Atsushi Tanaka, chief of Medical Education Center, Teikyo University and Ms. Usam Kim, who applied and prepared for the NIH program with me.

[Acknowledgements]

Although I had difficulty listening to English, especially Geordie accents, medical education in Newcastle University was highly practical and my experiences during the stay in RVI were valuable and fruitful. I would like to express my deepest gratitude to Dr. Ashley Price, the director for this programme, and other doctors working for RVI, and JMEF.

[Reproduction]

This short-term studying programme in the UK was offered by JMEF. Reproduction of this report was permitted by courtesy of JMEF.



Royal Victoria Infirmary

COVID-19 in the 23 Wards of Tokyo from April 6th to June 14th, 2020

Fuyu Ito¹, Hidenori Yasuda², Kazuo Suzuki^{1,3}¹Asia International Institute of Infectious Disease Control, Teikyo University, Kaga 2-11-1 Itabashi-ku, Tokyo 173-8605, Japan²Department of Mathematics, Faculty of Science, Josai University, 102-0093, Hirakawa-cho, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan³Department of Health Protection, Graduate School of Medicine, Teikyo University, Kaga 2-11-1 Itabashi-ku, Tokyo 173-8605, Japan

Corresponding author

Kazuo Suzuki

Asia International Institute of Infectious Disease Control, Teikyo University, Tokyo, Japan

Kaga 2-11-1 Itabashi-ku, Tokyo 173-8605, Japan

Tel: +81-3-3964-8420 (direct), Fax: +81-3-3964-2580

E-mail: suzuki-k@med.teikyo-u.ac.jp

Received June 22, 2020

Accepted June 27, 2020

Keywords: Infection, Novel coronavirus SARS-CoV-2, COVID-19, Pandemic, 23 Wards of Tokyo**Abstract**

Novel coronavirus SARS-CoV-2 disease (COVID-19) has been spreading worldwide after the outbreak in Wuhan, China since December in 2019, and it caused pandemic. As of 15th, June in 2020, in Southeast Asia, the infection of 334 people and none of the death in Vietnam, and in East Asia, 17,439 people were infected and the death of 929 in Japan. In Tokyo, 5,619 (32.2% of all Japan) and 316 people have been infected and dead by COVID-19, respectively. We focused on infection of the virus in Tokyo's 23 wards in Tokyo metropolitan area from April 6th to June 14th. The peak of the infection in the 23 wards of Tokyo was confirmed in the third week in April in 2020, and then the number of the coronavirus infections decreased. The 23 wards can be separated clearly such as Zone 1, 2 and 3 by infectious incidence: Zone 1 downtown, Zone 2 inside of JR-Yamanote Line, and Zone 3 residential areas. The infection was markedly higher in Minato-ku and Shinjuku-ku, at the downtown of Tokyo. On the other hand, the number of infections were higher among young generation and lower among elder generation in the fourth week in April, hereafter the profile has been changed as elder aged infections increased in a V-shaped curve. The initial increase of male infected with the virus in April was due to infection of business commuters of 20s to 70s. After the Tokyo Metropolitan Government declared a state of emergency, the number of people infected decreased, being different for each ward in Tokyo. When bars and clubs were closed, the number of the infected people in Minato-ku at downtown and residential areas was decreased. These results suggest that working persons infected with the novel coronavirus spread the virus at home and social area. Therefore, social distance is required for protection of the infection spreading.

Introduction

Novel coronavirus SARS-CoV-2 disease (COVID-19) has been spreading worldwide after its outbreak in Wuhan, China since December in 2019, and it caused pandemic¹⁾. As of 15th, June in 2020, 8,034,279 people infected with the virus and 436,848 died in the world. On the other hand, in Japan 17,439 people were infected and the 929 deaths were confirmed. In Southeast Asia, the World Health Organization (WHO) reported the infection of 3,135 people and 58 deaths in Thailand and the infection of 334 people and no

death in Vietnam.

In Tokyo, 5,619 people were infected and 316 died with COVID-19. In Tokyo, daily changes in the number were reported about new patients with the COVID-19²⁾. Clusters of coronavirus disease in various communities in Japan was reported^{3,4)}. In addition, the high-risk places for COVID-19 infection were revealed. Outbreaks occurred specifically in the night restaurants, bars with the reception, the indoor sports gyms or live music houses. It was reported that Tokyo Metropolitan Government (TMG) carried out group inspection in downtown Shinjuku⁵⁾. We focused on infection of the virus in Tokyo's 23 wards regarding venue, age, gender, time and other infection risks for understanding of current status.

Methods

For the data of infected people in each of the 23 wards in Tokyo, we used the press release issued by TMG. For the number of infected people in Tokyo and PCR tests, the data of TMG was used²⁾. Figures except Fig. 3 and Fig. 4 are the data of the 23 wards reported by TMG Office. Data in Fig. 3 and Fig. 4 were taken from the whole Tokyo area information of TMG; the number of patients was reported on that single day, not the cumulative total. However, for each ward, it is reported daily as a cumulative total and the correction was added all at once on May 11th. The population of Tokyo is based on the statistics of Tokyo⁶⁾. And the number of restaurants, bars and clubs is based on the data of TMG in 2016⁷⁾.

Results

Infection with COVID-19 was analyzed in the 23 wards of Tokyo from April 6th to June 14th. The peak of the infection in the 23 wards of Tokyo was confirmed in the second week of April in 2020, and then the number of infections decreased (Fig. 1). The estimated infection was higher than 20 persons/100,000 population in two wards such as downtown such as Minato-ku and Shinjuku-ku (Fig. 2a: ●). On the contrary, number of the infection in 10 wards in residential areas were below 10 persons/100,000 population

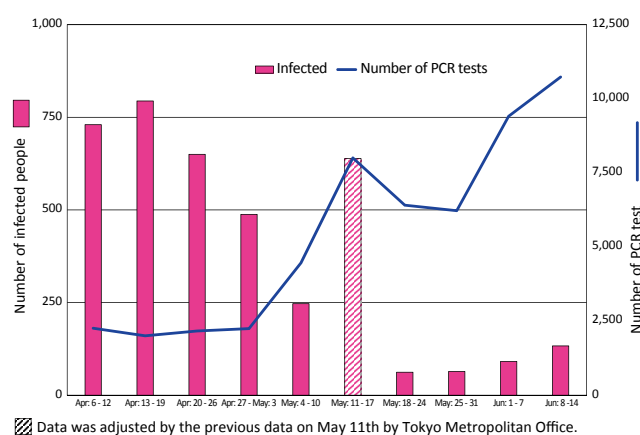


Figure 1. Time course of weekly infection of SARS-CoV-2 people and PCR tests in the 23 wards of Tokyo.

throughout all the survey period. Most of these wards are close to borders with neighboring prefectures and classified into Zone 3 on a map of the 23 wards of Tokyo (Figs. 2b, c). The 23 wards can be separated clearly such as Zone 1, 2 and 3 by infectious incidence: Zone 1 downtown, Zone 2 inside of JR-Yamanote Line, and Zone 3 residential areas (Fig. 2c). Wards in Zone 3 were lower than 10 infection people per 10,000 populations (Fig. 2d) and comparison of the infection in typical area between Zone 1: Minato-ku and Shinjuku-ku and Zone 3: Setagaya-ku and Itabashi-ku was shown in Fig. 2e.

Age group and gender in people with the infection were analyzed. Fig. 3 shows the differences in the number of the infection with COVID-19 according to age groups, <10, 10s, 20s, 30s, 40s, 50s, 60s, 70s, 80s and >90. The infection in young generation was higher and in elder generation was lower in the fourth week of April, hereafter the profile has been changed to a status in which the elder aged people increased in a V-shaped curve (Fig. 3).

On the other hand, changes in the number of infections separated by gender over time on a weekly basis were summarized in Fig. 4a and 4b. Initially, the infection was higher in male than in female, although no difference has been found between gender after April 20th, 2020 (Fig. 4a). The initial increase in male infections in April was due to those of age groups between 20s and 70s (Upper panel), but the infection increased in 20s female in the later period from May 11th to 17th (Fig. 4b).

Relative rate to 1st week infection between Shinjuku-ku and Minato-ku and residential areas were shown in Figure 5. Figs. 5b and c show the number of infected by weighting the number of restaurants and the number of bars and clubs. The profiles of the infection treated for closure in restaurants were like not-treated profile as “None” (Fig. 5b). After bars and clubs were closed due to the request from the prefectural government, the profiles of the infected people decreased than that in “None” (Fig. 5c, red arrow). And the profiles of residential areas, Setagaya-ku and Itabashi-ku, decreased due to closure of both “Restaurants” and “Bar and Clubs” (Figs. 5b and c green arrows).

Discussion

The peak of the infection with COVID-19 in the 23 wards of Tokyo was observed in the second and third week of April in 2020. This peak is mainly attributed to males in their 20s to 70s who probably commute for business to Zone 1. At the end of April, all generations were infected. However, generation shift was observed after the end of April. In addition, it may be suggested that the

infection in age of 80s and >90 may increase when young business commuters spread infection at their homes and/or at some homes for elderly people.

We may suggest that venue of the infection with COVID-19 in the 23 wards of Tokyo may have shifted depending on time as follows: 1) working places, 2) at home, and 3) at bars and clubs (Fig. 6). Thus, working persons infected with the novel coronavirus may spread infection at home and at bars and clubs during social activities⁴. Therefore, social distance is required for protection from the infection spreading⁸.

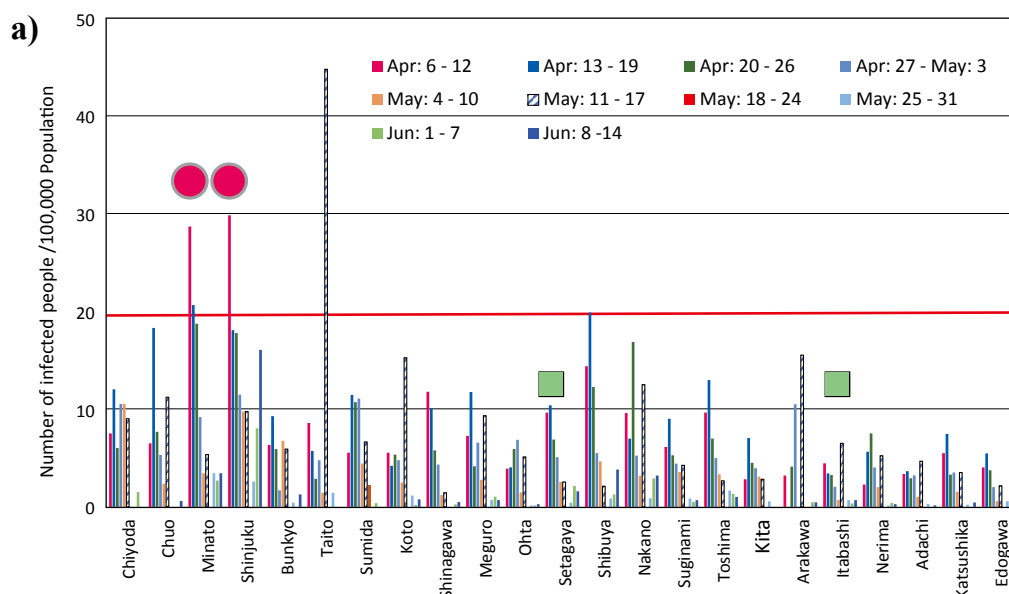
Finally, information from Vietnam regarding a change and measures of the situation of the number of the infected people in Hanoi City⁹, and Ho Chi Minh City will be documented¹⁰.

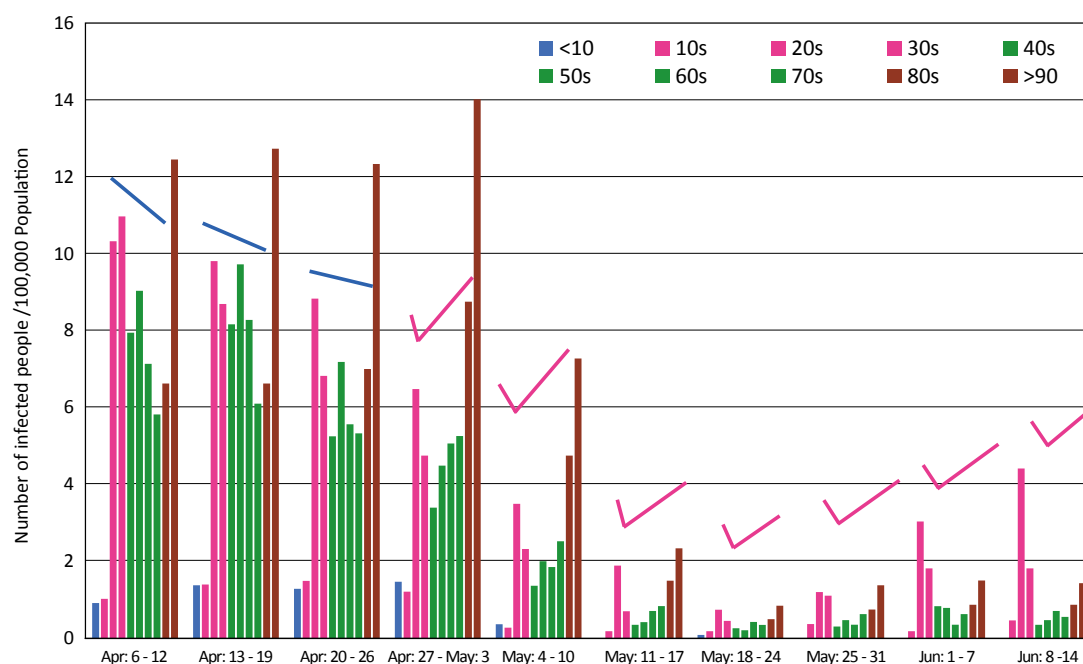
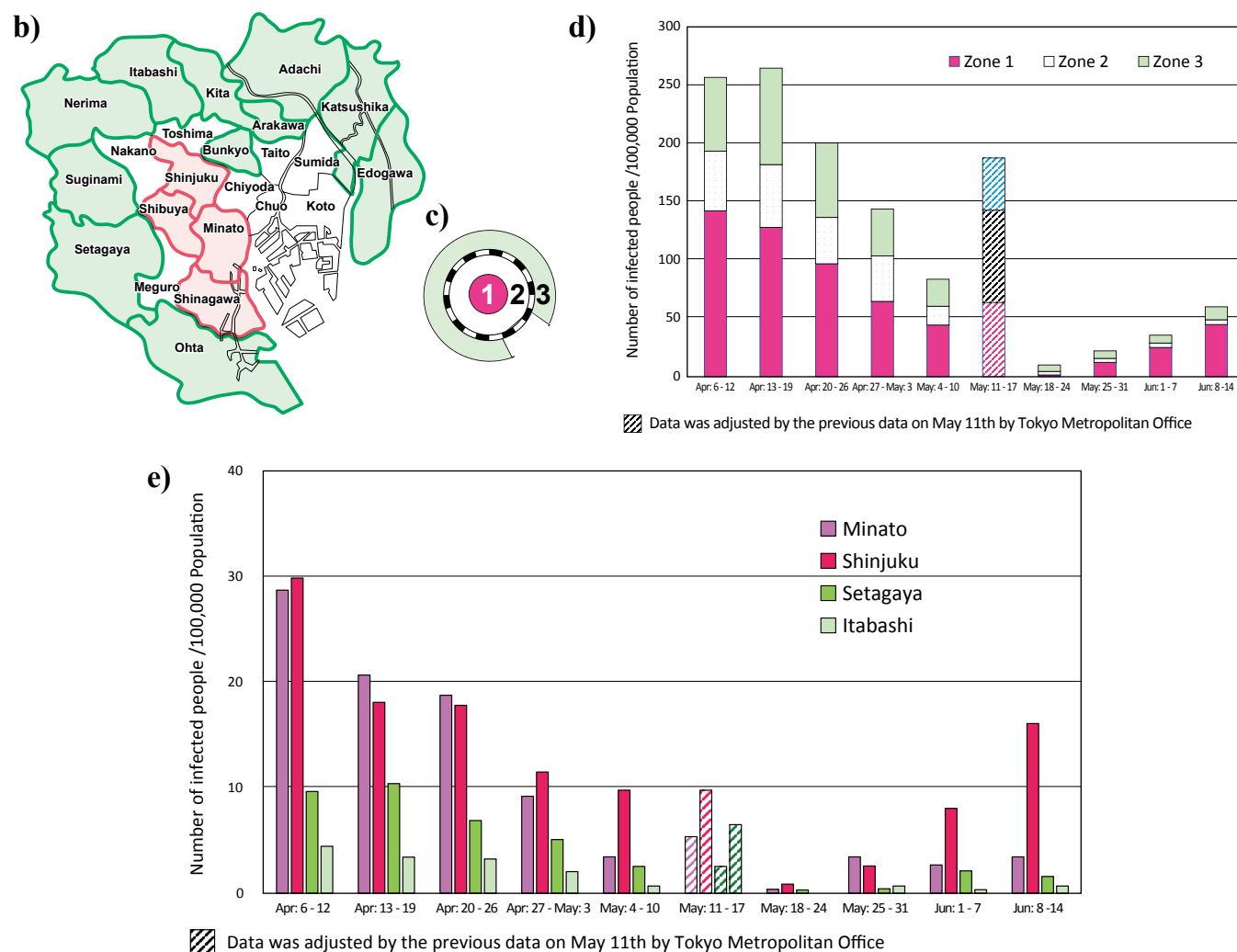
Conflict of interests

There is no conflict of interest.

References

- <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- <https://stopcovid19.metro.tokyo.lg.jp/> (in Japanese)
- <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000630600.pdf> (in Japanese)
- Y. Furuse, E. Sando, N. Tsuchiya, R. Miyahara, I. Yasuda, Y. K. Ko, M. Saito, K. Morimoto, T. Imamura, Y. Shobugawa, S. Nagata, K. Jindai, T. Imamura, T. Sunagawa, M. Suzuki, H. Nishiura, H. Oshitani. Clusters of Coronavirus Disease in Communities, Japan, January–April 2020. *Emerging Infectious Diseases*. June 10, 2020. https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/9/20-2272_article.
- For example, <https://www3.nhk.or.jp/news/html/20200614/k10012470121000.html>
- <https://www.toukei.metro.tokyo.lg.jp/index.htm>
- <https://www.toukei.metro.tokyo.lg.jp/ecensus/kzsensuska/2016/ka16t10001.htm>
- Imperial College COVID-19 Response Team. <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-9-impact-of-npis-on-covid-19/>
- Ngo TH, Tran MD, Phung TBT, Tran HD. COVID-19 in northern Vietnam: What we are doing. *ADC Letter Infectious Disease Control*. 2020; 7(2): 76-77.
- Le Nguyen TN, Nguyen TH. Coronavirus disease 2019 in Ho Chi Minh City, Vietnam. *ADC Letter Infectious Disease Control*. 2020; 7(2): 78-79.





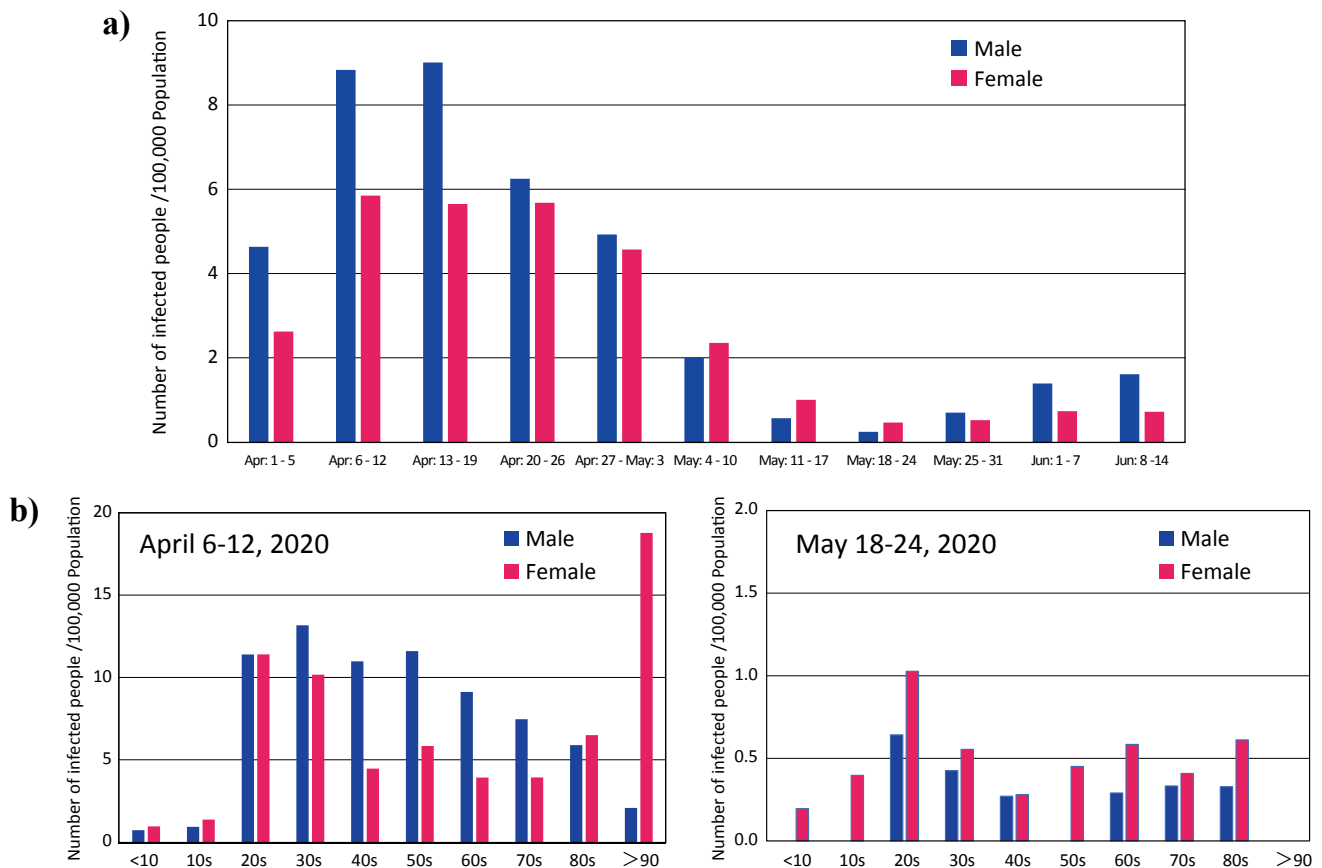


Figure 4. Difference in the infection in gender and age in all Tokyo Prefecture.

a) Time course of the infection between male and female. b) Difference in the infection between April and May.

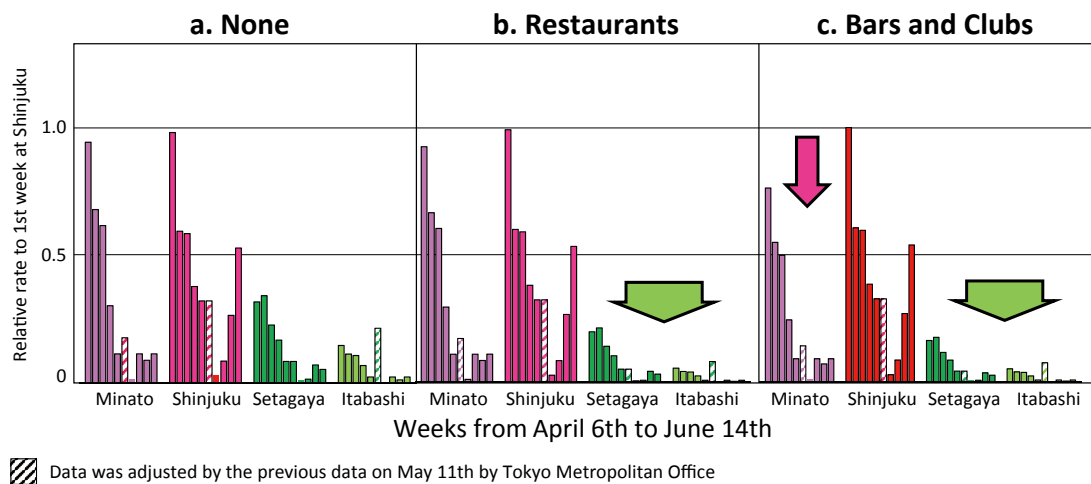


Figure 5. Profile of the number of infected people after the business hour restriction by Japanese Government in the downtown and residential Area in the 4 wards of Tokyo. The data is weighted by the number of a: None, b: Restaurants, c: Bars and Clubs.

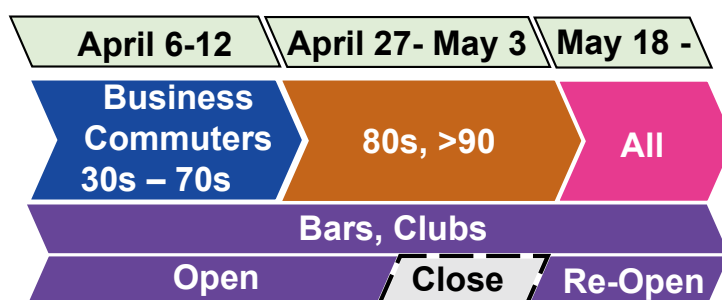


Figure 6. Profile of generation shift of the infection from 30s – 70s to aged people at home in the 23 wards of Tokyo.

COVID-19 in Hanoi-Vietnam: What we are doing

Huong Thi Ngo^{1,2}, Dien Minh Tran^{2*}, Thuy Thi Bich Phung², Dat Huu Tran², and Kazuo Suzuki¹¹Dept. of Health Protection, Graduate School of Medicine and Asia International
Institute of Infectious Disease Control, Teikyo University, Tokyo²Vietnam National Children's Hospital, Hanoi, VietnamCorresponding author (*)
Dien Minh Tran
Vietnam National Children's Hospital
18/879 La Thanh Road, Dong Da, Hanoi, Vietnam
E-mail: dientm@nhp.org.vn

Received June 22, 2020

Accepted June 26, 2020

Abstract

Vietnam is one of the countries which are assumed to have successful management in COVID-19 outbreak. Swift, proactive, decisive approach of government is believed the most important thing to obtain this achievement. In addition, multiple measurements are implemented, such as: track, trace and quarantine; transparent information and social solidarity. Northern Vietnam (Hanoi) is the most popular in all country with approximately 1/2 confirmed cases. This article summarizes which solutions have been applied in northern Vietnam (Hanoi) until now.

Keywords: COVID-19, northern Vietnam, Hanoi

Vietnam is a populated country with nearly 100,000,000 people, sharing the long border and having a daily transport with China. Up to date (21st June 2020), Vietnam has total 349 COVID-19 cases, 22 cases are positive with SARS-COV-2 now, no dead case and 66 days without community transmission¹⁾. Vietnam is considered to have effective strategy to control the outbreak. The north of Vietnam (Hanoi) has a lot of infected clusters, in which total confirmed cases of 121; 7 active cases; and 114 recovered cases (Fig. 1). To restrain and control the spread of outbreak, the government has acted promptly at early stage and many policies are quickly issued and implemented following the circumstance.

1. Swift, proactive and decisive action

COVID-19 has been known from Wuhan, China since December 2019. Until 23rd January 2020, the first COVID-19 case in Vietnam was announced who came back from Wuhan, China. Since then, many strict policies are quickly issued to follow each situation to restrain the spread of outbreak. Only one day later (24th January), all flights between Vietnam and Wuhan has been cancelled²⁾. This decision is issued even WHO has not given recommendation yet. One week after the first case (30th January), the National Steering Committee on COVID-19 Prevention and Control is established which composes of 23 ministries and media agency. It is led by Deputy Prime Minister Vu Duc Dam³⁾ to protect citizen health despite financial problems⁴⁾. Since that time, many recommendations from Ministry of Health have been broadcasted, such as: clean hand with soap, wear mask, keep a safe distance. The swift, proactive and strong action were made more clearly in the decision on lockdown of two infected clusters, 40 km from Hanoi. On 13 February, Son Loi, Vinh Phuc which consists 11,000 people went into lockdown. In this time, this village only had 6 community transmission cases⁵⁾. This is the

same with Ha Loi, Hanoi. This village consists 13,000 people with only 1 community transmission case, and the village also went into lockdown on 6th April⁶⁾. On 6th March, Hanoi detected the first positive case who returned from Europe. Several days later, more cases were detected who came back from other countries. Vietnam has quickly suspended all international visas on 18th March, and all international arrivals must be screened and quarantined since 21st March. In end of March, 2 clusters with nearly 50 new cases are community transmission for several days. There is one cluster associated with Bach Mai hospital, Hanoi. The other is in Hochiminh city. Afterwards, from 1st April the government announces nationwide social distancing within 15 days, urged people to stay at home. People can go out for essential purposes, such as to get food, medicines, or seek health care. All unnecessary services such as bar, restaurant, public places are required to be closed. Only companies and services which provide the essential goods were opened. Public transportations were shutdown. People were advised travelling by private vehicle⁷⁾. Country has opened again since 23rd April after 7 days with no new case (Fig. 2). These decisive decisions express the determination of government in combat with COVID-19. The resolutions are swiftly adopted based on the change of situation to help Vietnam always holding the initiative.

2. Track, trace and quarantine

Control of the spread of COVID-19 in Vietnam relies on track, trace and mandatory quarantine. All the communication with confirmed cases is listed. Confirmed cases and potential cases are clarified into 4 groups. F0 is confirmed cases, F1 includes all people who have direct contact with F1, such as who live with or work with. All F0 and F1 cases must isolated in hospital. F2 are people having direct contact with F1. These people are required self-quarantine at home until PCR test shows negative after 14 days. F3 consists people who have direct contact with F2 still have daily action. The people belong to group F2 and F3 are advised to see doctor if they have any symptom of fever or cough as soon as possible, they are also followed up by medical worker in case the condition get worse⁸⁾. Besides, mandatory screening and quarantine 14 days for all passengers entering Vietnam implemented from 21st March. Government provide free meals for all people who are mandatory quarantine. Some time, the number of mandatory quarantine people went up 50,000 per day lead to some challenges to finance and facilities. Although this policy face on these defenses at the beginning of outbreak, now it shows success in preventing virus from community transmission. More than 2 months without community transmission has decrease the number of mandatory quarantine people to around 5,000 people. All cases are passengers returned from other countries.

3. Testing capacity and strategy

Vietnam has been known as the country that has the highest total number of COVID-19 tests per confirmed case in the world since late of March to early May⁹⁾. Vietnam quickly ramped up the total number of testing sites nationwide from 2 sites in early

January to 63 sites in early May. PCR tests were prescribed for all people who were in F1 and F2 groups, passengers entering Vietnam (as description above) and who had symptoms of respiratory system accompanying with suspected epidemiology. These tests were done right after doctors gave prescription and the results were provided after 1 to 2 days. Although Vietnam's testing strategy was not as wide as Korea, the quick approach with suspected cases also helped to prevent the spread of the virus.

4. Transparent information and social solidarity

The government updates on COVID-19 information 2 times per days on television, newspapers, and social media. Moreover, government regularly sends messages through Zalo application for everybody to inform the situation, new policy, and guide them follow the recommendation of Ministry of Health. Besides, the government keeps sending the message to encourage the citizen that no one is left behind, accept temporary financial loss to keep safe all citizen. These actions of government appear to build strong trust in whole residence. One research showed that more than 70% Vietnamese express satisfaction with government's policies¹⁰⁾ and the citizen obey the rule on voluntary basis, such as approximately 80% interviewers said that they avoided crowded places and more than 80% wearing the mask in public places¹¹⁾. The social solidarity is supposed to have created a huge power to combat the outbreak.

Summary

In the past, Vietnam had successful controlled lethal pandemic SARS 2003, Influenza A 2009 and some outbreaks such as Dengue fever, Measles, Hand-foot-mouth disease. With experiment in control infectious disease, Vietnam has been cautious of COVID-19 and had swiftly, decisive action against disease at the early stage. Besides, the detection of confirmed case and prompt isolation to prevent community spread were applied. All actions lead to one goal that precaution is the priority task for the combat. This may be a helpful lesson to deal with this fatal pandemic. Vietnam has been taking successful actions on this issue with the broad consensus of its citizens to cope with this outbreak.

References

- 1) Ministry of Health, "No Title." <https://ncov.moh.gov.vn/>.
- 2) T. Phung, "Vietnam airline suspends all flights to Wuhan." <https://tuoitre.vn/hang-khong-viet-nam-dung-bay-den-vu-han-20200124075913539.htm>.
- 3) K. Phuong, "National Committee on Coronavirus prevention and control established." <http://news.chinhphu.vn/Home/National-Committee-on-Coronavirus-prevention-and-control-established/20201/38607.vgp>.
- 4) "Vietnam shares the experiment on COVID-19 control with the world," [Online]. Available: <http://vncdc.gov.vn/vi/tin-tuc-quoc-te/13956/viet-nam chia-se kinh-nghiem-chong-dich-covid-19-voi-the-gioi>.
- 5) "Lockdown in Ha Loi Village to be lifted at midnight, after 21 virus-free days." <https://vietnamnews.vn/society/716236/lockdown-in-ha-loi-village-to-be-lifted-at-midnight-after-21-virus-free-days.html>.
- 6) P. Lam, "Vietnam Son Loi Lockdown." <https://e.vnexpress.net/news/news/vietnam-ends-lockdown-for-coronavirus-commune-4063941.html>.
- 7) "Nationwide social distancing is not travel ban, national lockdown, PM says." <http://news.chinhphu.vn/Home/Nationwide-social-distancing-is-not-travel-ban-national-lockdown-PM-says/20204/39486.vgp>.
- 8) Bachmai hospital, "Everybody need to know how to clarify in concern of quarantine." <http://bachmai.gov.vn/tin-tuc-va-su-kien/y-hoc-thuong-thuc-menuleft-32/6102-cach-phan-loai-cach-ly-ngua-lay-dich-covid-19-ai-cung-can-biet.html>.
- 9) "Our world in data." <https://ourworldindata.org/grapher/number-of-covid-19-tests-per-confirmed-case?time=2020-03-31>.
- 10) "Vietnamese confident in Government's response to COVID-19: international survey," Vietnam news, 2020. <https://vietnamnews.vn/society/654401/vietnamese-confident-in-governments-response-to-covid-19-international-survey.html%0A>.
- 11) "YouGov." <https://yougov.co.uk/topics/international/articles-reports/2020/03/17/personal-measures-taken-avoid-covid-19>.

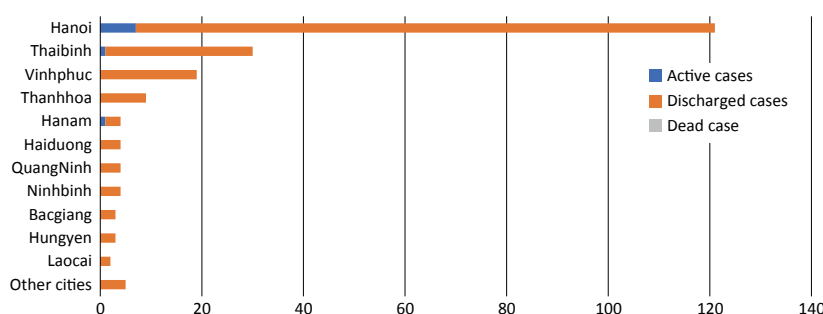


Figure 1. Number of COVID-19 cases in Northern Vietnam by city (21st-June)

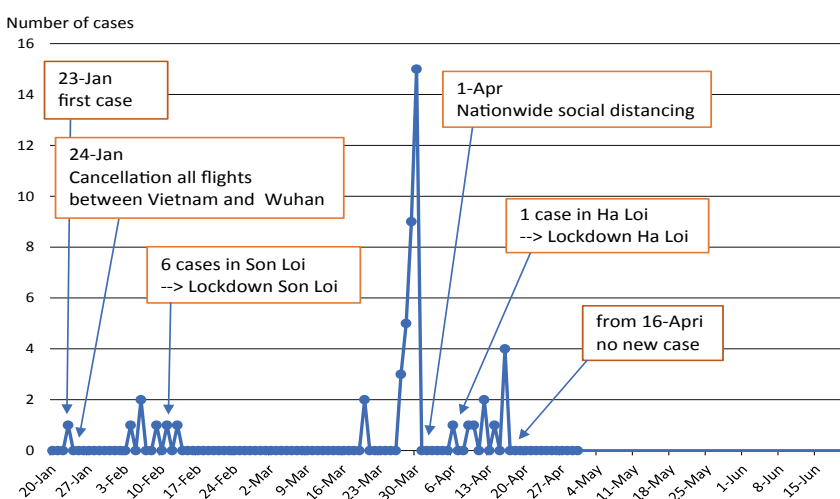


Figure 2. Some actions base on community transmission in Northern Vietnam

Coronavirus disease 2019 in Ho Chi Minh City, Vietnam

Nhan Nguyen Thanh Le MD, PhD and Hung Thanh Nguyen, A/Prof., MD, PhD.

Children's Hospital 1, Ho Chi Minh City, Vietnam

Corresponding author
Hung Thanh Nguyen
Children's Hospital 1, Ho Chi Minh City, Vietnam
E-mail: hungnt@nhidong.org.vn

Received June 22, 2020

Accepted June 26, 2020

Abstract

The COVID-19 pandemic has become a global health crisis. Many countries are still suffered from this unprecedented outbreak whereas Vietnam overcomes it and tries to connect to other countries for economic development. This report highlights key measures that Vietnam and Ho Chi Minh City (HCMC) applied to control the COVID-19 outbreak. The national strategies were promptly and clearly stated by the government, including preventing imported cases, early detecting new possible cases and their contacts, isolating confirmed cases and their first contacts, identifying areas affected by COVID-19 and rapidly performing interventions for the outbreak control. From these strategies, tracking, testing and treating were implemented as the three main groups of activities to control the outbreak in HCMC. Moreover, the existing healthcare structure, support from non-healthcare organizations and citizens, self production of COVID-19 test kits and effective treatment of severe cases were the key factors contributing the successful story of Vietnam.

Keywords: COVID-19, Ho Chi Minh City, Vietnam and SARS-CoV-2

Background

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a new infectious disease and caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The disease was originated from Wuhan, China in December 2019¹⁾ and then spread to other countries. As a result, World Health Organization had to declare a pandemic on 11 March, 2020. In Vietnam, the first case of COVID-19 was reported on 23 January 2020²⁾. This was an imported case from China. Since then awareness of COVID-19 transmission has been noticed in HCMC and related provinces where this case travelled. As of 18 June 2020, more than 8.22 million confirmed cases and 444.800 deaths were reported³⁾ while Vietnam has a total of 342 confirmed cases, 325 recovered cases and no death. This short report aims to describe key measures to control COVID-19 in HCMC and highlights some achievements.

Measures to control the COVID-19 outbreak

Demography and healthcare system of HCMC: Ho Chi Minh City is the most populous city in Southern Vietnam with a population of approximately 13 million people. The City is divided into 24 administrative districts, which are further subdivided into 322 wards. On average, each ward has around 40,000 residents. There are currently 485 health facilities in the healthcare system which are mainly responsible for treatment and prevention as describe in Figure⁴⁾.

Strategies and actions: National policies for controlling COVID-19 have been adjusted to the situation of the spread of COVID-19 at different time points. However, five general principles or strategies are unchanged since beginning of the outbreak. These five strategies include prevention of COVID-19 invasion, promptly detection of new cases and contacts, isolation of infected

people and their first contacts, identification of areas affected by COVID-19 and interventions including case management, trace of the second and third contacts, health education via several channels, logistics and so forth. To perform the aforementioned strategies, the HCMC government called for the cooperation and participation from several organizations in healthcare and non-healthcare system, especially from 13 million citizens. Regarding activities of healthcare system, COVID-19 control could be summarized in triple "T", namely Track, Test and Treat.

Tracking contacts for quarantine: Any individual who exposed to people infected with SARS-CoV2 or travelled to Vietnam from COVID-19 affected countries must declare to local health authorities and then were isolated at designated quarantine centers for at least 14 days. For those who did not declare were traced by health staff from the existing preventive health system which includes Health Department, Center for Diseases Control (CDC), 24 Preventive Health Centers in districts and 322 health stations in wards. Besides that, healthcare system has received enormous support from information and communications system, local authorities and military forces. Especially, citizens have had significant contribution in tracking the first, the second and the third contacts. Collectively, transmission of COVID-19 in community was controlled at lowest level.

Testing: Performing PCR (polymerase chain reaction) test plays a vital role in the strategy of controlling COVID-19 in Vietnam because it helps local health authorities to promptly make decision with respect to quarantine or track the first and second contacts. The capacity testing for SARS-CoV2 in HCMC rapidly increased, from 1,000 to 5,000 tests a day. Currently, Vietnam has 58 official laboratories for SARS-CoV2 testing⁵⁾. Nine of them are located in Ho Chi Minh City and could perform few thousand tests a day.

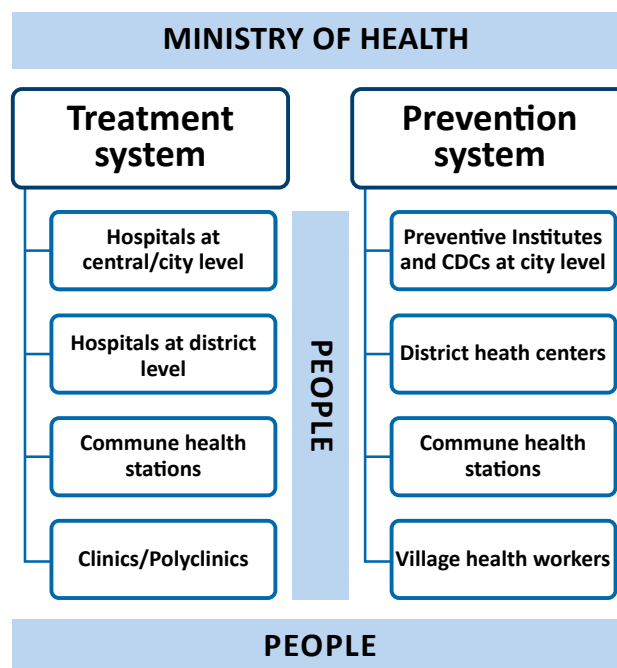


Figure. Healthcare system in Vietnam. People can seek healthcare services at any level of healthcare systems.

Treating: HCMC Health Department carefully prepared a plan for three possible scenarios of COVID-19 in the City with approximately 13 million people⁶⁾. Accordingly, HCMC prepared sufficient resources for treating up to 500 patients with COVID-19 at the same time. For example, all health staff were trained on how to manage a COVID-19 case and hospitals were supplied enough personal protective equipment (PPE), ventilators and beds for critically ill patients in Intensive Care Units (ICU beds). National guidelines on treatment and prevention of COVID-19 has been frequently updated and informed to all health staff.

Key results and discussion

Overall picture of COVID-19 outbreak in Vietnam: From 23 January to 14 June 2020, a total of 334 COVID-19 cases were reported by Vietnam Ministry of Health⁷⁾. Of those, 228 cases (68.3%) were imported from other countries and 106 cases (31.7%) were secondary infections from imported cases⁸⁾. Of note, 96.7% of patients were recovery; 11 cases (3.3%) are still treated in hospitals and there is not any patient who died of COVID-19. Progress of COVID-19 pandemic in Vietnam and Ho Chi Minh City (HCMC) could be divided into 4 stages as described in Table 1.

COVID-19 in HCMC: In terms of tracking individuals who came to HCMC from other countries, as of 20 June 2020, the number of people who were followed-up in quarantine centers or at their living place in Vietnam was 6,176⁷⁾. Of those, there were 219 people staying in HCMC. All of them returned from countries with active COVID-19 outbreak and were quarantined right after stepped on Vietnam land⁹⁾. These numbers are significantly lower than that of two months ago¹⁰⁾. This suggests that the current COVID-19 outbreak in HCMC and Vietnam is mostly controlled and normal life nearly comes back.

For COVID-19 testing: As of 4 April 2020, HCMC performed around 14,000 PCR tests for people who were isolated in quarantine centers and the results showed that 49 people (0.35%) were positive with SARS-CoV-2¹⁰⁾. Moreover, HCMC continues to do PCR test for all crew of international flights who came to Tan Son Nhat airport and stayed in HCMC. As of 20 June 2020, a total of 1,545 flight attendants and pilots have been tested for detection of SARS-CoV-2. The result showed that 1,532 (99.16%) of cases were negative with SARS-CoV-2; two cases (patient number 321 and 322) were positive (0.13%) and 11 cases (0.71%) are waiting for result. In summary, the proportion of people who were positive with SARS-CoV-2 ranged from 0.13% in crew to 0.35% in quarantine group. This result is consistent with¹¹⁾ where noted that there were 349 confirmed cases among 275,000 people tested with SARS-CoV-2 (up to 20 June 2020). This figure is significantly lower than that in several Asian countries such as Taiwan (446/74,699), Malaysia (8,535/674,551), Japan (17,740/403,380), South of Korea (12373/1,170,903), Philippines (28,459/565,248), Singapore (41,615/576,189) and Indonesia (43,803/601,239).

Regarding treatment: As of 20 June 2020, HCMC had a total of 60 confirmed cases. Median age was 30.5 years old, with the range being from 10 to 73 years. Male and foreigners accounted for approximately 62% and 40%, respectively. The two proportions are significantly higher than that of other provinces (Table 2). Ninety five percent of patients recovered while three cases (5%) are being treated in hospitals. Of note, patient number 91 is the most severe case in Vietnam. He is currently treated at a hospital in HCMC and is gradually recovering for the last couple weeks after 50 day-treatment with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). The treatment doctors reveal that this patient currently doesn't need oxygen supply. His lungs have recovered around 90%. He can walk for short distance and expects to return his home country –the UK as soon as possible.

In summary, good strategies from the government, strict compliance of local authorities, strong and successful implementation of triple “T” in healthcare system, enormous support from non- healthcare organizations and voluntarily participation of people are the key factors creating preliminary success of Vietnam and HCMC in controlling the COVID-19 outbreak.

Table 1. Four stages of COVID-19 in HCMC and Vietnam

Phase	HCMC (n=60)	Other provinces (n=274)	Whole country (n=334)	Description
Phase 1 23-Jan to 25-Feb	3 (5.0)	13 (4.7)	16 (4.8)	Patients had history travel to China
Phase 2 06-Mar to 19-Mar	9 (15.0)	51 (18.6)	60 (18.0)	Patients came/returned from other countries, but it was easy to identify sources of spread.
Phase 3 20-Mar to 21-Apr	43 (71.7)	148 (54.0)	191 (57.2)	Disease transmission in community was identified, especially in places with high dense population. Sources of spread have unsuccessfully identified.
Phase 4 22-Apr to 15 June	5 (8.3)	62 (22.6)	67 (20.1)	COVID-19 outbreak has been controlled. Vietnam continues to apply basic preventive measures for controlling imported cases and reducing risk of transmission in community. Lockdown was lifted and Vietnam currently returns to the “new normal life”.

Table 2. Demography information of COVID-19 cases in HCMC and Vietnam.

Demographics	HCMC (n=60)	Other provinces (n=274)	Whole country (n=334)
Age in years (median, min-max)	30.5 (10-73)	30 (0*-88)	30 (0*-88)
Male/female	37/23 (61.7/38.3)	131/143 (47.8/52.2)	168/166 (50.3/49.7)
Vietnamese/Foreigners (n, %)	36/24 (60/40)	249/25 (90.9/9.1)	285/49 (85.3/14.7)
Imported cases (n, %)	34 (56.7)	194 (70.8)	228 (68.3)
Cases infected by imported cases (n, %)	26 (43.3)	80 (29.2)	106 (31.7)
Outcome (n, %)			
•Recovery	57 (95)	266 (97.1)	323 (96.7)
•In hospital	3 (5)	8 (2.9)	11 (3.3)
•Death	0	0	0

*: less than one month old

References

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao L, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J and Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Lan T. Phan, Thuong V. Nguyen, Quang C. Luong, Thinh V. Nguyen, Hieu T. Nguyen, Hung Q. Le, Thuc T. Nguyen, Thang M. Cao, Quang D. Pham. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med*, 2020. 382(9): p. 872-874.
- <https://covid19.who.int/>
- <http://www.medinet.hochiminhcity.gov.vn/co-so-y-te/danh-sach-co-so-y-te-c4636-898.aspx>.
- <http://www.medinet.hochiminhcity.gov.vn/chuyen-muc/cap-nhat-58-don-vi-duoc-bo-y-te-cho-phep-thuc-hien-xet-nghiem-khang-dinh-covid-c1780-28144.aspx>
- <https://zingnews.vn/tphcm-len-kich-ban-ung-pho-khi-co-hang-tram-ca-mac-covid-19-post1070520.html>
- <https://ncov.moh.gov.vn/>
- <https://ncov.vncdc.gov.vn/>
- <https://hcdc.vn/category/thong-tin/viem-phoi-cap-do-virus-ncov/tinh-hinh-dich-benh-covid-19-tai-thanh-pho-ho-chi-minh-cap-nhat-7g-ngay-2062020-74cd309645e3b237917b163535b12c0a.html>
- Chau NVV, Thanh Lam V, Thanh Dung N, Yen LM, Minh NNQ, Hung LM, Ngoc NM, Dung NT, Man DNH, Nguyet LA, Nhat LTH, Nhu LNT, Ny NTH, Hong NTT, Kestelyn E, Dung NTP, Xuan TC, Hien TT, Thanh Phong N, Tu TNH, Geskus RB, Thanh TT, Thanh Truong N, Binh NT, Thuong TC, Thwaites G, Tan LV. The natural history and transmission potential of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 4;ciaa711. doi: 10.1093/cid/ciaa711.
- <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>

Steering Committee Report

2019年度 ADC運営委員会記録 日 時：2020年2月18日(月) 16時00分～18時00分

開会挨拶 鈴木和男 ADC所長

議事・討議・審議内容

<2019年度事業報告> 2019年度事業報告の承認：出席22名、委任状19名（運営委員数41名）

1) 研究所の現状報告

- 講習会：「バイオセキュリティ講習会」国立感染症研究所バイオセーフティ管理室長 棚林清先生を講師にお迎えして英語と日本語で年2回開催している。基礎的な話の他に最新情報もお話し頂き毎年情報を更新。2回とも欠席の研究者にはDVDによる研修（貸出不可、来所にて）、評価はテストを実施し、その後、修了証を授与。
- 国費留学生：Tran Huu Dat君 2019年9月17日 医学博士号を取得しベトナムへ帰国。現在は国立小児病院ICUにて勤務。
- 大学院生：Ngo Thi Huongさん 10月1日付け入学。
- 附属病院支援：インフルエンザウイルスの解析、今年は例年より検体数は少なめ。新型コロナウイルスについてもADC研として必要があれば協力する。
- 新型コロナウイルス関連：重症肺炎へのロイコマイシン/ジョサマイシン有効性についての論文紹介。現在フィリピンにて臨床試験中。新型コロナ重症肺炎治療についても考えて良いのではないかな。

2) ADC研究所プログレスレポート

3) 海外医療機関との研究交流：

医学部5年生：ベトナム感染症実習 2019年度は6名学生参加（付添教員5名）、ベトナム側も友好的に受け入れて頂きタイトなスケジュールの中、有意義な実習となった。

医学部6年生：海外BSC2名（ハーバード大学（2019.5）、ケンブリッジ大学（2019.5））が海外ラボへ1か月間研修。

さくらサイエンスプラン（4回目）

4) Stem Cell Therapy Consortium (SCTC) 2019.7.1 ADC研ランチとして組織発足

5) ADC Letter Vol. 6 No. 2, Vol. 7 No. 1 発刊

<2020年度事業計画案> 2020年度事業計画案が承認：出席22名、委任状19名（運営委員数41名）

1) 「バイオセキュリティ講習会」：1回目（日本語）は6月か7月に開催予定。2回目（英語）は、さくらサイエンスメンバー来日に合わせ10月開催予定。

2) 大学院生 Ngo Thi Huongさん：インフルエンザ治療の基礎研究を進める。

3) 医学部附属病院への協力：引き続きインフルエンザ遺伝子検査や感染症の解析・報告。

4) プロジェクト研究推進

5) 北里研究所との共同研究：特許出願中の他、新たな治験を追加。

6) SCTC -基礎研究：NIH/NICHDと共同

-臨床試験：特定認定再生治療等委員会への申請・承認と実施 今年度中に実施までいけるといいが現在未定。

閉会挨拶 滝川 一（帝京大学医療技術学部、医療技術学研究科 医療技術学部長）

ベトナムからの留学生が本国に戻り、しっかりと活躍しているようで喜ばしい。本学の学生の英語力も年々上がり、「さくらサイエンスプラン」のベトナムからの医療従事者との交流や、医学部5年生のベトナム感染症研修、6年生のBSCでのアメリカ、英国における研修なども希望者が増えている。今後もどんどんADCの活動を学生にアピールして頂きたい。

INTERNATIONAL MEETING AND SYMPOSIUM

開催したイベント (2020.1.1～2020.6.30)

日程	イベント名	演者など
2020年6月17日(水)	第7回 Stem Cell Transplantation Consortium会議	附属病院 教授室
2020年2月17日(月)	ADC運営委員会	本部棟 会議室
2020年1月16日(水)	第6回 Stem Cell Transplantation Consortium会議	大学棟 会議室
2020年1月10日(金)	第2回 バイオセキュリティ講習会(日本語)	棚林清 感染研バイオセーフティ管理室 室長 大学棟 講義室

今後のイベント情報 (2020.7.1～2020.12.31)

日程	イベント名	演者など
2020年11月27日(金)～28日(土)	第26回 MPO研究会	ADC研 東京理科大学 野田キャンパス
2020年11月20日(金)	第29回 日本バイオイメージング学会	ADC研 自然科学研究機構(オンライン)
2020年10月31日(土)	Vinmec 国際病院附属ステムセル治療 年 会	鈴木和男、Harry Malech (NIH/NIAID)、 Keiko Ozato (NIH/NICHD) Hanoi, Vietnam
2020年10月下旬	第1回 バイオセキュリティ講習会(英語)	棚林清 感染研バイオセーフティ管理室 室長 大学棟
2020年10月19日(月)～10月28日(水)	SAKURA Science Plan 2020	Vietnamから研究生 14名 大学棟、附属病院
2020年8月31日(月)	第3回 帝京大学研究交流シンポジウム	ADC研 大学棟
2020年8月28日(金)	TAVP 報告会 (ベトナム感染症)	医学部5年生 6名、教員 本部棟
2020年8月17日(月)～21日(金)	TAVP Training for 6 Students (5-year)	国立小児病院、ハノイ医科大学ほか Vietnamおよび大学棟(オンライン)

Published by Asia International Institute of Infectious Disease Control, Teikyo University