

第68回 広島大学研究科発表会（医学）

（平成 29年 2月 2日）

1. Endothelial Function Assessed by Automatic Measurement of Enclosed Zone Flow-Mediated Vasodilation Using an Oscillometric Method Is an Independent Predictor of Cardiovascular Events （オシロメトリック法を用いた血管内皮機能評価（ezFMD）は心血管イベントの予測因子となりうる）

森本 陽香
医歯薬学専攻・放射線医学講座（ゲノム障害病理）

我々は自動血圧測定器の測定原理であるオシロメトリック法を用いて血管内皮機能を評価する新規測定器 enclosed zone flow-mediated vasodilation (ezFMD) を開発した。本研究の目的は、ezFMD で評価した血管内皮機能と心血管イベント発症との関連について検討することである。広島大学病院で ezFMD を測定した連続 272 例（平均年齢 55 ± 20 歳，男性 195 例）を対象とし，年齢，血圧，血糖・脂質等の動脈硬化と関連のあるパラメーター，心血管疾患発症予測スコアであるフラミンガムリスクスコアなどの動脈硬化評価指標と ezFMD との関連について検討を行った。次に，ezFMD と複合心血管イベント（心血管死，心筋梗塞，脳梗塞，血行再建）との関連について検討を行った。その結果，ezFMD が動脈硬化関連パラメーターと有意な相関を認め，さらに ezFMD 低値群は ezFMD 高値群に比し，心血管イベントが多いことを確認した。以上より，ezFMD は，心血管疾患発症予測因子である可能性が示唆された。

2. Valproic Acid Attenuates Renal Fibrosis Through the Induction of Autophagy.

（バルプロ酸はオートファジーを誘導させることで腎線維化を抑制する）

川岡 孝一郎
展開医科学専攻・病態制御医科学講座（腎臓内科）

腎線維化は，慢性腎臓病（CKD）の原疾患に関わらず，末期腎不全に至る共通経路であるため，治療ターゲットとして重要である。Autophagy は，細胞内の異常な蛋白の蓄積を阻害する働きを有している。腎線

維化の主要な病態は，細胞外マトリックス蛋白の過剰産生であるため，Autophagy によるこれらの蛋白の除去は，細胞障害の進展抑制に有益であると考えられる。Valproic acid (VPA) は，近年 Autophagy を誘導する作用を有していることが明らかとなっている。今回われわれは VPA で誘導される Autophagy の腎線維化に対する効果について検討した。

マウスの腎線維化モデル，及び Transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) で刺激したラットの腎間質線維芽細胞 (NRK-49F) と腎近位尿管上皮細胞 (NRK-52E) において VPA 投与で Autophagy が誘導され，腎線維化が抑制された。

また VPA 投与に加え，Autophagy inhibitor として 3-methyladenine (3-MA) を併用投与することで，誘導された Autophagy が抑制され，抗線維化作用が减弱した。

本研究で，VPA 投与は，Autophagy を誘導し，腎線維化を抑制することが明らかになった。

3. AGER gene polymorphisms and soluble receptor for advanced glycation end-product in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

（特発性肺線維症患者における終末糖化産物受容体遺伝子多型と可溶性終末糖化産物受容体）

山口 覚博
医歯薬学専攻・医学講座（分子内科学）

The receptor for advanced glycation end-product (RAGE) は健常肺の特に I 型肺胞上皮に高発現している 1 回膜貫通型受容体であり，細胞内ドメインを欠いた可溶性のアイソフォーム (sRAGE) が存在する。特発性肺線維症 (IPF) の肺組織では健常肺と比較して RAGE 発現が低下しているが IPF の病態と RAGE との関連には不明な点が多い。本研究では IPF 患者と健常人を対象とし，AGER tag polymorphisms をタイピングし，血清 sRAGE 値を ELISA 法で測定した。IPF 患者において rs2070600 polymorphism C/T&T/T genotypes の頻度が有意に高く (OR=1.84, $p=0.021$)，血清 sRAGE 低値は独立した予後不良因子であることが示された (HR=7.956, $p=0.011$)。

4. *FAM13A* polymorphism as a prognostic factor in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

(特発性肺線維症患者における *FAM13A* 遺伝子多型と予後)

平野 千尋

医歯薬学専攻・医学講座 (分子内科学)

【背景】特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) は慢性かつ進行性の線維化を来す予後不良の肺疾患であるが、病因および病態生理については明らかとなっていない点が多い。

【目的】今回我々は欧米での Genome wide association study で IPF と疾患感受性を示されている Family with sequence similarity 13, member A (*FAM13A*) 遺伝子多型を日本人コホートにおいて解析した。

【方法】広島大学病院で IPF と診断された 65 例および 310 例の健常コントロールの全血から DNA を抽出し *FAM13A* rs2609255 の一塩基多型を測定した。

【結果】*FAM13A* rs2609255 の G allele を有すると IPF 発症リスクが有意に上昇した (OR 1.93, 95% CI: 1.32-2.82, p-value<0.001)。加えて同多型の T allele は IPF 患者の肺機能悪化と関連し、T allele の存在は IPF 患者における独立した予後不良因子であることが示された (hazard ratio, 5.37; p = 0.031; 95% confidence interval, 1.16-24.82)。

【考察】*FAM13A* は Wnt シグナルの活性化を抑制することが示されている。一方 IPF では Wnt シグナルの活性化が報告されており、*FAM13A* は Wnt シグナルを介し IPF の発症、病勢へ影響している可能性がある。

5. Evaluation of prognostic significance of granulocyte-related factors in cancer patients undergoing personalized peptide vaccination

(個別化ペプチドワクチン療法を受けている癌患者における顆粒球関連因子の予後的意義の評価)

坂本 信二郎

医歯薬学専攻・医学講座 (分子内科学)

治療前に存在する宿主免疫に基づいてワクチン抗原の選択と投与を行う個別化ペプチドワクチン療法を受けた胆道癌 (25 名)・非小細胞癌 (32 名)・膵癌 (41 名) 患者の血漿において、matrix metalloproteinase 9

(MMP-9)・myeloperoxidase (MPO)・arginase 1 (ARG1) などの顆粒球関連因子や抑制性サイトカインである TGF- β が予後予測因子として有用かどうか検討した。胆道癌においては、多変量解析において MMP-9 が生存期間と有意な関連を示した (ハザード比 = 4.637, 95% 信頼区間 = 1.670-12.877, P = 0.003)。さらに Kaplan-Meier 法でのログランク解析では全癌種において血清 MMP-9 が高値を示す群で有意に予後が不良であった。以上よりワクチン開始前の MMP-9 が、治療効果予測に有用なバイオマーカーになる可能性が示唆された。

6. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease.

(サルコペニアと膵外分泌機能との関連性)

新宅谷 隆太

医歯薬学専攻・医学講座 (外科学)

【背景】サルコペニアは筋肉量低下と定義されている。

【目的】膵臓疾患 132 例においてサルコペニア、多裂筋 IMAC (intramuscular adipose tissue content)、皮下脂肪面積 (SAT)、内臓脂肪面積 (VAT)、血液栄養指標と膵外分泌機能の関連性を検討。

【方法】筋肉量 (サルコペニア) は単純 CT で L3 の全骨格筋面積 / 身長² で評価し、筋肉の質は多裂筋 CT 値 / 皮下脂肪 CT 値を計測し、多裂筋 IMAC とした。SAT、VAT は CT で臍レベルの面積を測定。膵外分泌機能は ¹³C 脂肪消化吸収呼吸気試験で評価し 7 時間回収率 5% 未満を膵外分泌機能障害 (EPI) 群。血液栄養指標としてアルブミン、リンパ球総数、総コレステロール、中性脂肪、アミラーゼを用いた。

【結果】単変量解析ではサルコペニア、アルブミンが PEI と有意に関連を認めしたが、他の体組成、血液栄養指標と PEI に関連は無かった。多変量解析ではサルコペニアのみが PEI と関連 (Odds ratio=7.39; P<0.001)。

【結語】膵臓疾患においてサルコペニアと PEI の関連を認めしたが、他の体組成、血液栄養指標との関連は認めなかった。

7. Preoperative Biliary Drainage in Cases of Borderline Resectable Pancreatic Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery

〔術前化学療法併用ボーダーライン切除可能膵癌に対する術前胆道ドレナージの検討〕

壺井 智史

医歯薬学専攻・医学講座（消化器・代謝内科）

【目的】術前化学療法（NAC）施行ボーダーライン切除可能膵癌における最適な術前胆道ドレナージ法（PBD）を明らかにすることを目的とした。

【方法】2010年1月～2014年12月までに当院で胆道ドレナージを行い術前化学療法を施行し切除した膵癌20例を対象とした。ドレナージ別にPlastic stent（PS）群とMetal stent（MS）群の2群に分類し、①NACの延期とPBDに伴う合併症発生率、②周術期因子、③診断から手術までの入院費用についてretrospectiveに検討した。

【結果】PBDは、PS群が11例、MS群が9例だった。NACの延期は、PS群:MS群 9例:0例だった（ $p=0.01$ ）。PBDに伴う合併症発生率は、PS群:MS群72.7%:0%だった（ $p=0.01$ ）。累積合併症発生率を Kaplan-Meier法で検討すると、PS群では90日で約60%、MS群は0%だった（ $\log\text{rank } p=0.012$ ）。周術期因子（出血量、手術時間、術後在院日数）と入院費用は、2群間で有意差はなかった。

【結論】術前化学療法併用ボーダーライン切除可能膵癌に対する術前胆道ドレナージとして、Metal stent留置が有用である可能性が示唆された。

8. Significance of non-alcoholic fatty liver disease in Crohn's disease

（クローン病における非アルコール性脂肪性肝疾患合併の臨床的重要性 —コリン欠乏がマウス実験腸炎に及ぼす影響に関する基礎的検討を含めて—）

佐上 晋太郎

医歯薬学専攻・医学講座（消化器・代謝内科）

① クローン病におけるNAFLD合併の臨床的意義に対する検討

当院を受診し腹部エコーを施行したクローン病304症例を対象に、NAFLD合併の有無と腸管病変の活動性を検討した。NAFLD合併症例において、腸管病変活動性は非合併例に比し低く、痩せ型の患者であっても同様の傾向がみられた。NAFLD合併はクローン病の予後良好な指標である可能性が示唆された。

② コリン欠乏がマウス実験腸炎に及ぼす影響に関する

検討

マウスにおいてメチオニンコリン欠乏食（MCDD）摂取がデキストラン硫酸塩（DSS）誘発腸炎へ及ぼす影響を検討した。MCDD負荷にて粘膜固有層リンパ球（LPL）におけるcolitogenicなtype II NKT細胞が選択的に減少し腸炎が改善した。この腸炎改善効果はtype II NKT細胞を移入することでキャンセルされた。

〔まとめ〕クローン病においてNAFLDの存在は予後良好のマーカーとなる可能性を示唆し、マウスを用いた基礎的実験からNAFLD存在下では、LPLにおける炎症性type II NKT細胞が減少し腸炎が改善する機序の1つとして考えられた。

9. The origins of rimmed vacuoles and granulovacuolar degeneration bodies are associated with the Wnt signaling pathway（縁取り空胞と顆粒空胞変性の起源 Wntシグナル経路と関連する）

篠崎 ゆかり

医歯薬学専攻・医学講座（脳神経内科学）

封入体筋炎（IBM）とアルツハイマー病（AD）は、ともにA β ペプチドとタウ蛋白が細胞内に異常集積しているだけでなく、それぞれ縁取り空胞（RV）、顆粒空胞変性（GVD）と呼ばれる自己貪食空胞に相当する病理所見が観察される。また所属教室ではエンドソーム関連分子のCHMP2B蛋白や脂質ラフト関連タンパクがGVDとRVの双方に存在することを報告してきた。そこでRVとGVDはそれぞれ筋肉と神経細胞の細胞膜上の相同な構造物、すなわち神経筋接合部、後シナプスに由来すると仮定し、IBM患者の生検筋組織、AD患者の剖検脳海馬を対象に病理組織学的検討を行った結果Dvl3, rapsyn, APC, PIP2, GSK-3 β がRV, GVDの両者に共通して存在することが示された。またリン酸化状態は異なるものの β -cateninも両者に存在していた。Dvl, rapsyn, APC, GSK-3 β は、Wntシグナル経路において β -cateninのdestruction complexを形成しており、RVとGVDの形成機序にWntシグナル経路が関与しているものと考えられた。

10. Nerves in the Intersphincteric Space of the Human Anal Canal with Special Reference to Their Continuation to the Enteric Nerve Plexus of the Rectum

(ヒト肛門管の括約筋間隙における神経—腸神経叢へのつながり)

稗田 圭介
医歯薬学専攻・医学講座 (腎泌尿器科学)

限局性前立腺癌に対する外科的治療の標準術式は前立腺全摘除術である。その合併症の一つとして排便障害があげられるが、原因は明らかにされていない。前立腺の背側を剥離するが、直腸や肛門管の排便に関与する筋組織に損傷をきたしているとは考えにくい。よって、排便障害の原因は手術操作による神経組織への影響であるとの仮説をたて、内肛門括約筋を支配する神経に着目し、内肛門括約筋ならびにその周囲の神経組織を組織学的に検討し、術後の排便障害発症のメカニズムとの関連性を追求することを試みた。

今回の研究によって、内肛門括約筋を支配する括約筋間隙の神経は、骨盤神経叢からの神経と、肛門挙筋筋膜に沿って括約筋間隙に入る神経により支配されると推察される。以上の結果より、前立腺全摘除術では、前立腺尖部や側方における肛門挙筋筋膜との剥離操作の過程で肛門挙筋に沿って走行する神経を損傷し、その結果排便障害が生じる可能性がある。

11. Circulating Free DNA as Noninvasive Diagnostic Biomarker for Childhood solid Tumors.

(小児固形腫瘍患児の非侵襲的診断バイオマーカーとしての循環遊離 DNA の検討)

栗原 将
医歯薬学専攻・医学講座 (外科学)

本研究の目的は、小児固形腫瘍患者において循環遊離 DNA (cfDNA) を回収し、臨床応用が可能かどうか検討するものである。

対象は 2010 年から 2014 年に広島大学病院にて加療を行った固形腫瘍患児 44 症例で、治療前に血漿を採取した。それぞれの症例において腫瘍検体から遺伝子変異・増幅については検討済みである。

cfDNA は 0.4ml の血漿より回収し、次世代シーケンサー (Ion Torrent Cancer Hotspot Panel v2) にて遺伝子変異の検出を行った。また MYCN 遺伝子増幅については、digital PCR を使用し検討した。

cfDNA の回収量は 54-825ng であり、その量は臨床病理と強く相関した。また 15 症例において遺伝子変異を検出し、その変異は腫瘍組織で認めた変異と一致

した。また MYCN 遺伝子の増幅を 2 例で検出し、これも腫瘍組織での増幅例と増幅倍率とともに一致した。

以上より次世代シーケンサーや digital PCR を用いた cfDNA による遺伝子異常の検出は可能であり、非侵襲的なバイオマーカーとして今後の利用が期待できる結果となった。

12. Mitral Systolic Velocity at Peak Exercise Predicts Impaired Exercise Capacity in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

(最大運動負荷時僧帽弁輪収縮期運動速度は左室駆出率の保たれた心不全患者における運動耐容低下を予測する)

政田 賢治
医歯薬学専攻・医学講座 (循環器内科学)

【背景】左室駆出率の保たれた心不全 (HFPEF) 患者における最大酸素摂取量 (peak VO₂) は独立した予後規定因子である。

【方法】対象は HFPEF 患者 50 例。運動負荷心エコー図検査と心肺運動負荷試験を同時に施行した。安静時と最大運動負荷時に拡張早期波 (E), 心房収縮期波 (A), E/A, 僧帽弁輪運動速度収縮期波 (S'), 拡張早期運動速度 (E'), 心房収縮期速度, E/E', 心拍出量, 実効動脈エラスタンスを測定算出し, peak VO₂ との関連を検討した。

【結果】最大運動負荷時 S' (S'_{peak}) と安静時 E/E' は peak VO₂ の独立規定因子であった。Peak VO₂ 低下 (< 16 ml/kg/min) を予測するのに S'_{peak} は有効な指標であった (感度 95.7%, 特異度 44.4%, 曲線下面積 0.70, P = 0.004)。

【結論】S'_{peak} は HFPEF 患者における運動耐容能を反映する有用な指標である。

13. Endothelial Function Is impaired in Relation to Alcohol Intake Even in the Case of Light Alcohol Consumption in Asian Men; Flow-mediated Dilatation Japan (FMD-J) Study.

(アジア人男性においては少量の飲酒においても血管内皮機能を障害する: FMD-J 研究)

小田 望
医歯薬学専攻・医学講座 (循環器内科)

多量飲酒で血管内皮機能が障害されることが知られているが、少量から中等量の飲酒と血管内皮機能の関連については報告がない。我々は、飲酒量と血管内皮機能の関係を検討した。2734名の男性を対象とし、血管内皮機能はFMDで評価した。FMDは、非飲酒群で $6.6 \pm 3.4\%$ 、少量飲酒群で $6.2 \pm 3.0\%$ 、中等飲酒量群で $6.0 \pm 3.0\%$ 、多量飲酒量群で $5.5 \pm 2.9\%$ 、過剰飲酒量群で $5.3 \pm 3.0\%$ であり、飲酒量に従いFMDが低下していた。多変量解析により、FMDは非飲酒群に比較し飲酒群で有意に低下していた（少量飲酒群：OR 1.38, 95% CI 1.10-1.75, 中等飲酒群：OR 1.36, 95% CI 1.01-1.82, 多量飲酒群：OR 2.05, 95% CI 1.46-2.87, 過剰飲酒群：OR 2.04, 95% CI 1.43-2.89）。少量の飲酒から血管内皮機能が障害されることが示唆された。

14. A novel repressor of the *ica* locus discovered from clinically isolated super biofilm-elaborating *Staphylococcus aureus*

(バイオフィーム超高産生性黄色ブドウ球菌臨床分離株から見出された *ica* locus の新規リプレッサーの機能解析)

于 連升

医歯薬学専攻・歯学科講座（細菌学）

黄色ブドウ球菌臨床分離株の中で、TF2758株は非常に高いバイオフィーム（BF）産生性を示す。Microarray解析から、TF2758株では2つの遺伝子群（*satf2580*～*satf2586*と*ica* operon）の発現量が極めて高いことが明らかになった。配列比較解析から、*satf2583*にナンセンス変異を見出し、TF2758に野生型*satf2583*を相補することでBFが消失した。配列からSATF2583は転写因子のモチーフを有し、新規転写因子Rob（regulator of biofilm）と名付けた。Robは*icaR-icaA*遺伝子間領域にあるshort stretch DNAに結合し*ica* operonの転写を制御するとともに自身のoperonを制御し、両方の経路によりBF生成を制御していることが示唆された。以上のことから、RobはBF生成を制御する新規転写因子であることを明らかにした。

15. A comparison of the corrected intraocular pressure obtained by the Corvis ST and Reichert 7CR tonometers in glaucoma patients

(緑内障患者におけるCorvis STとReichert 7CR

から得られた補正眼圧値の比較)

中尾 善隆

医歯薬学専攻・医学講座（視覚病態学）

生体力学的特性を加味した補正眼圧値を算出するCorvis ST (CST) およびReichert 7CR (7CR) の眼圧測定値と、クリニカルスタンダードであるゴールドマン眼圧計 (GAT) 測定値の互換性、眼球構造因子から受ける影響を検討した。原発開放隅角緑内障90眼90例を対象とした。CSTの測定値であるCST-IOPと構造因子で補正したIOPpachy, 7CRによるGATに近似させたIOPgと構造因子で補正したIOPcc, GATのGAT-IOPを比較した。t検定, Bland-Altman分析, 重回帰分析で解析した。IOPcc, IOPg, GAT-IOP, CST-IOP, IOPpachyの順に高く ($p < 0.001$), GATと他の機種の一致度は低かった。IOPccのみ眼球構造因子の影響を受けなかった。CSTと7CRの測定値とGATに互換性はなく、信頼性に影響する問題点がそれぞれにあった。

16. Application of Compound Action Potential of Facial Muscles Evoked by Transcranial Stimulation as a Reference Waveform of Motor-evoked Potential in Spinal Surgery

(脊椎脊髄手術における運動誘発電位の基準波形としての経頭蓋刺激顔面筋活動電位)

森重 水貴

創生医科学専攻・先進医療開発科学講座
(脳神経外科学)

【緒言】術中運動機能評価に用いる経頭蓋刺激運動誘発電位 (TES-MEP) は麻酔薬などの影響を受ける。通常、短母指外転筋複合筋活動電位 (APB-CMAP) を用いて補正するが、新たな基準波形として経頭蓋刺激顔面筋活動電位 (TES-FMEP) を考案した。

【方法】種々の脊椎脊髄手術を行った64例を対象にTES-FMEP, APB-CMAPによるTES-MEPの補正を行い、比較検討した。全例、完全静脈麻酔の上、筋弛緩剤は導入時のみ使用した。

【結果】運動機能障害を予測するカットオフ値をTES-MEP振幅の80%減少時に設定した場合、TES-FMEPによる補正は特異度90.5%で最も高値を示し、偽陽性率は9.5%と最も低値を示した。

【結語】TES-FMEPは脊髄を経由しない誘発電位で

あり、頸髄病変や術中操作の影響を受ける可能性のある ABP-CMAP に代わる、脊椎脊髄手術の基準波形として使用可能と考える。

17. Drug Dependence Treatment Awareness among Japanese Female Stimulant Drug Offenders
(日本の女子覚醒剤事犯者における薬物依存治療の重要性に関する認識)

矢次 信三

展開医科学専攻・病態情報医科学講座 (公衆衛生学)

効果的な覚醒剤の再犯防止対策検討のため、2012年4月から3年間に覚醒剤取締法違反で収監された

A 女子刑務所全収監者のうち、薬物依存離脱指導を受ける128人(有効80人)に質問紙調査を実施した。薬物依存治療の重要性の認識(高い/低い)を従属変数としたロジスティック回帰分析の結果、オッズ比(95%信頼区間)は収監2回目(/1回目)3.2(1.0-10.7)、3回以上(/1回目)1.1(0.40-3.13)、覚醒剤後遺症5~6(/4以下)3.3(1.1-9.6)、7以上(/4以下)6.1(1.8-20.8)、逮捕前30日間に鬱症状あり(/なし)及び、不安・緊張あり(/なし)はそれぞれ2.5(1.0-6.2)であった。収監2回目までに薬物依存治療の重要性について十分に情報を提供し、覚醒剤後遺症や精神病症状を有する者へは、薬物依存離脱指導と薬物療法を組み合わせた精神薬物療法を行うことが重要である。