

## 第69回 広島大学研究科発表会（医学）

（平成 29年 5月 8日）

### 1. Evaluation of skin perfusion pressure to assess refractory foot ulcers

（重症足潰瘍に対する皮膚灌流圧による評価）

河合 幹雄

広島大学病院（皮膚科）

2005～2007年に広島大学病院を受診した重症足潰瘍患者65名、117件の皮膚灌流圧（skin perfusion pressure）を測定した。SPPは測定が容易で、任意の場所で血流を測定でき、血管の石灰化や浮腫の影響を受けにくいとされる。SPP値は潰瘍治癒群の方が有意に非治癒群より高値であったが、それぞれの群の中では糖尿病合併群と非合併群でSPP値に有意差を認めなかった。SPP値が高値であったが非治癒の3件は、重症感染症を合併していた。SPP値が30mmHg、50mmHgの時、潰瘍治癒率はそれぞれ23%、80%であった。SPP値が31mmHg以下では保存的加療での治癒は困難で、血行再建ではSPP値は43mmHg以上を目標にすべきであることが示唆された。SPPは重症足潰瘍の治療選択の指標として有用であるが、重症感染症では高値を示すことがあり、局所の皮膚の状態を注意深く観察する必要がある。

### 2. Change in choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy

（糖尿病網膜症患者における脈絡膜厚の変化）

大原 在元

創生医科学専攻・先進医療開発科学講座（視覚病態学）

【目的】糖尿病網膜症に対する汎網膜光凝固後の脈絡膜厚の変化と重症度別の脈絡膜厚を比較する。

【方法】汎網膜光凝固が適応の糖尿病網膜症32眼の脈絡膜厚を、光干渉断層計にて治療前と治療後1, 3, 6ヶ月で計測した。増殖網膜症患者に年齢と眼軸長をマッチングさせた重症度別の脈絡膜厚を計測し比較した。

【結果】脈絡膜厚は治療前  $268.6 \pm 104.5\mu\text{m}$ 、1, 3, 6ヶ月後は  $254.5 \pm 105.3\mu\text{m}$ 、 $254.2 \pm 108.2\mu\text{m}$ 、 $248.1 \pm 101.8\mu\text{m}$  で有意に減少した（ $P < 0.005$ ）。重症度別で

は、重症非増殖網膜症  $323.2 \pm 61.3\mu\text{m}$  は、健常者  $248.3 \pm 70.7\mu\text{m}$  と軽症-中等度非増殖網膜症  $230.0 \pm 70.3\mu\text{m}$  より有意に厚く、増殖網膜症  $307.3 \pm 84.1\mu\text{m}$  は軽症-中等度非増殖網膜症より有意に厚かった（ $P < 0.05$ ）。

【結論】脈絡膜厚は糖尿病網膜症の進行と治療によって変化する。進行、治療効果判定の指標となるかもしれない。

### 3. CD52-Negative NK Cells Are Abundant in the Liver and Less Susceptible to Alemtuzumab Treatment

（肝臓内にはCD52陰性NK細胞が多数存在し、Alemtuzumab治療に抵抗性である）

堀田 龍一

創生医科学専攻・先進医療開発科学講座（外科学）

アレムツズマブは種々のリンパ球の細胞表面に表出するCD52に対するモノクローナル抗体である。アレムツズマブ投与後には末梢血中T、B細胞は急速かつ著明に減少するのに対しNK細胞は維持されており、感染防御において重要な役割を持つと考えられた。肝臓内にはCD52NK細胞が多数存在する。特にCD56<sup>bright</sup>NK細胞の約90%はCD52陰性であった。*In vitro*でのアレムツズマブと各種免疫細胞との共培養試験でも肝臓内CD56<sup>bright</sup>/CD52NK細胞の生存率は有意に高かった。肝臓内CD52NK細胞は、NKp46、NKG2D、CD69、CD107aなどの細胞傷害活性を示す分子の表出が高く、強力な抗腫瘍活性、IFN- $\gamma$ 産生能を持っていた。以上より、肝臓内に豊富に存在するCD52NK細胞はアレムツズマブ存在下でも生存し、リンパ球除去療法後の感染症の発生の抑制に貢献していると考えられた。

### 4. Predictors and management of small-bowel vascular lesions.

（小腸血管性病変の予測因子と取り扱いに関する検討）

井川 敦

医歯薬学専攻・医学講座（消化器・代謝内科）

【検討1】小腸 angioectasia の予測因子とその取り扱い

小腸 angioectasia 64 例（矢野・山本分類 Type 1a:35 例, Type 1b:29 例）の予測因子と治療法について検討した。予測因子としては心疾患と肝硬変が独立した危険因子であり、治療法としては oozing を伴わない Type 1a は経過観察でよく、oozing を伴う Type 1a はポリドカノール局注法（PDI）が有用であった。Type 1b は PDI とアルゴンプラズマ凝固/クリッピング併用が有用であった。

【検討2】小腸血管腫に対するポリドカノール局注法の有用性

PDI を施行した小腸血管腫 12 例 39 病変について検討した。PDI 後の再出血率は 3%（1/39）であり、重篤な偶発症は 1 例も認めなかった。また、血管腫の大きさとポリドカノール局注量には有意な相関（相関係数：寄与率  $r^2=0.61$ ）を認め、0.2ml/mm を目安に PDI 施行すれば有効と考えられた。

【まとめ】小腸 angioectasia の予測因子は心疾患と肝硬変であり、oozing を伴う Type 1a の angioectasia と血管腫に対する PDI は安全かつ有効な治療法であった。

## 5. Ischemic Stroke after Carotid Artery Stenting can be Predicted by Proximal Calcification and Jellyfish Sign.

（頸動脈ステント留置術後の虚血合併症は、プラークの近位部石灰化を Jellyfish サインで予測できる）

一ノ瀬 信彦

医歯薬学専攻・医学講座（脳神経外科学）

【諸言】頸動脈ステント留置術（CAS; Carotid artery stenting）の主な合併症に脳梗塞がある。今回我々は、超音波検査における不安定プラークの指標である Jellyfish sign と石灰化の CAS 後脳虚血巣への関与を評価した。

【対象と方法】当院にて同一手技で施行した CAS86 病変（77 名）を対象とし、通常の b 値 1000 と高感度の b 値 4000 を併用した。拡散強調像により微細な脳虚血巣も評価した。Jellyfish Sign と石灰化の他、多数の因子を用いて、術後脳虚血巣の数を解析した。

【結果】狭窄は全例で改善し、術後脳虚血巣は 36 例に認めた。重症合併症は無く、軽症脳卒中が 1 例だっ

た。いずれの解析でも Jellyfish sign および狭窄近位部石灰化が有意な因子として抽出された。

【結語】Jellyfish sign および近位部石灰化は CAS 後脳虚血巣の危険因子と考えられた。

## 6. Correlation Analysis between Antibiotic Resistance Gene Profile and Susceptibility to Gentamicin, Clindamycin, and Minocycline in Clinically Isolated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の臨床分離株における抗菌薬耐性遺伝子分布とゲンタマイシン、クリンダマイシン、ミノサイクリン感受性の関連について解析）

Irandi Putra Pratomo

医歯薬学専攻・医学講座（生命科学）

This study aimed to retrospectively elucidate the correlations between the genome and phenotype in clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) gentamicin (GEN), clindamycin (CLI), and minocycline (MIN) susceptibility using next-generation sequencing (NGS) technology. Ninety two MRSA strains were isolated from individual inpatients treated in Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan, extracted for its genomic DNA, and sequenced using an Illumina® MiSeq sequencer to obtain its *de novo* whole-genome assembly. An *in silico* analysis using ResFinder was performed to obtain the genomic antimicrobial susceptibility profile which was analyzed together with GEN, CLI, and MIN minimum inhibitory concentration (MIC) levels. This study found *aac(6)aph(2)*<sup>+</sup>, *spc*<sup>+</sup>, *ermA*<sup>+</sup>, *tetM*<sup>+</sup> MRSA strains were predominant (42/92) and were shown to exhibit >16 mg/L GEN (40/42), >4 mg/L CLI (26/42), and >8 mg/L MIN MIC levels (30/42). Associations between *aac(6)aph(2)* detections and GEN MIC levels ( $p < 0.001$ ), *ermA* detections and CLI MIC levels ( $p < 0.001$ ), and *tetM* detections and MIN MIC levels ( $p < 0.001$ ) were revealed in this study. Correlations between simultaneous detections of *aac(6)aph(2)*-*spc-ermA-tetM* and GEN MIC levels ( $\phi_c = 0.398$ ,  $p < 0.001$ ), CLI MIC levels ( $\phi_c = 0.448$ ,  $p < 0.001$ ), and MIN MIC levels ( $\phi_c = 0.515$ ,  $p < 0.001$ ) were

revealed in this study. The genomic-phenotypic correlations analyses in this study provided an insight of a rapid antimicrobial detection in MRSA using *in silico* genomic antimicrobial susceptibility profiling.

#### 7. Ability of the ankle brachial index and brachial-ankle pulse wave velocity to predict the 3-month outcome in non-cardioembolic stroke patients.

(非心原性脳梗塞患者の3ヶ月後の転帰と Ankle brachial index, Brachial-ankle pulse wave velocity との関係)

松島 勇人

医菌薬学専攻・医学講座 (脳神経内科学)

Ankle Brachial Index (ABI) と brachial-ankle Pulse Wave Velocity (baPWV) の組み合わせによる、初発の非心原性脳梗塞の予後予測を評価した。2011年からの3年間、発症1週間以内に入院した初発の非心原性脳梗塞患者2413例を対象とし、最終的に861例が解析対象となった。ABI (cutoff:0.9) と baPWV (cutoff: 1870cm/s) の組み合わせにより対象を4つのグループに分けて解析を行った。各グループ間で差を認めた因子(年齢, BMI, 脳梗塞病型, 入院時重症度, 喫煙, 高血圧, 糖尿病, 発症前抗血栓療法)で調整した結果、初発の非心原性脳梗塞患者においてABI < 0.9は転帰不良増加と関連を示した。また、ABI ≥ 0.9の患者に限るとbaPWV > 1870cm/sは有意ではないが、転帰不良が増加する傾向があることが示された。

#### 8. Functional Image-guided Stereotactic Body Radiation Therapy Planning for Patients with Hepatocellular Carcinoma

(肝細胞に対する機能画像を用いた体幹部定位放射線治療計画)

Uranchimeg Tsegmed

医菌薬学専攻・医学講座 (放射線腫瘍学)

**Purpose:** The present simulation study aimed to evaluate the ability of gadoxetate disodium-enhanced magnetic resonance imaging (EOB-MRI) -guided stereotactic body radiation therapy (SBRT) planning by using intensity-modulated radiation therapy (IMRT) technique in sparing the functional

liver tissues during SBRT for hepatocellular carcinoma (HCC).

**Methods:** In this study, 20 patients with HCC were enrolled and EOB-MRI was performed before planning. Functional liver tissues were defined according to quantitative liver-spleen contrast ratios  $\geq 1.5$  on a hepatobiliary phase scan. Functional images were fused with the planning computed tomography (CT) images; the following two SBRT plans were designed using a “step-and-shoot” static IMRT technique for each patient: 1) an anatomical SBRT plan optimization based on the total liver; and 2) a functional SBRT plan based on the functional liver. The total prescribed dose was 48 gray (Gy) in four fractions. Dosimetric parameters, including dose to 95% of the planning target volume (PTV D<sub>95%</sub>), percentages of total and functional liver volumes which received doses from 5 to 30 Gy (V5 to V30 and fV5 to fV30), mean doses to total and functional liver minus the gross tumor volumes (MLD and fMLD), mean doses, doses to 0.5cc and to 5cc volumes (D0.5cc and D5) of stomach, duodenum and intestine of the two plans were compared.

**Results:** Compared with anatomical plans, functional image-guided SBRT plans reduced MLD (mean: plan A, 5.5 Gy; and plan F, 5.1 Gy;  $p < 0.0001$ ) and fMLD (mean: plan A, 5.4 Gy and plan F, 4.9 Gy;  $p < 0.0001$ ), as well as V5 to V30 and fV5 to fV30. No differences were noted in PTV coverage and non-hepatic organs at risk doses.

**Conclusions:** This simulation study demonstrates the ability of functional imaging with EOB-MRI for SBRT planning in patients with HCC. EOB-MRI-guided SBRT planning using the IMRT technique may preserve functional liver tissues in patients with HCC.

#### 9. Effect of miglitol on the suppression of nonalcoholic steatohepatitis development and improvement of the gut environment in a rodent model

(ミグリトール投与によるNASH発症の抑制と腸内環境の改善効果)

岸田 祐美

医菌薬学専攻・医学講座 (分子内科学)

【目的】 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬である Miglitol の NASH 発症および腸内環境への影響を検討した。

【方法】マウスを通常食 (NCD) 群, NASH 誘導食である高脂肪高蔗糖食 (HFHSD) 群, HFHSD に Miglitol を混合した (Miglitol) 群の 3 群に分け, 12 週間後に解剖した。

【結果】Miglitol 群は, インスリン抵抗性の上昇の抑制を認めた。NASH に関しては, Miglitol 群は, 組織学的検査, 生化学的検査, そして遺伝子発現解析において, NASH 発症の抑制を認めた。そして, Miglitol 群は, 血中 lipopolysaccharide 濃度上昇の抑制と血中 GLP-1 濃度上昇を認めた。腸内環境に関しては, Miglitol 群は, 便の通過時間の短縮を認め, 組織学的検査および遺伝子発現解析において, 腸管炎症の抑制を認めた。腸内細菌叢については, Miglitol 群において, *Erysipelotrichaceae* 科と *Coriobacteriaceae* 科の割合の増加抑制を認めた。

【結論】Miglitol 投与により, NASH 発症が抑制されることを示した。その機序として, Miglitol 投与による腸内環境の変化に伴うエンドトキシン血症の抑制や血中 GLP-1 濃度の上昇が関与している可能性がある。

#### 10. Ischemic stroke mortality is more strongly associated with anemia on admission than with underweight status

(虚血性脳卒中患者における死亡率は低体重よりも貧血が強く関連する)

久保 智司

医歯薬学専攻・医学講座 (脳神経内科学)

脳卒中患者の転帰不良には低体重が関連するが, その背景は不明である。低体重患者では貧血や低アルブミン血症の合併率が高く, 脳卒中患者の転帰不良にはこれらの影響も示唆される。本研究では BMI, 貧血, 低アルブミン血症が虚血性脳卒中死亡率とどのように関係するかを検討した。低体重患者は高齢で女性が多く NIHSS スコアが高値であり, 高血圧症, 糖尿病, 脂質異常症の有病率は低かった。貧血の合併率も最も高値 (36.9%) であり血清アルブミン値は低値であった。また, 3 か月後の死亡率も低体重患者で最も高値 (10.1%) であった。低体重は独立して 3 ヶ月死亡率との関連を示したが, 貧血の有無および血清アルブミン値を含めると低体重や血清アルブミン値ではなく貧血の有無が 3 ヶ月後死亡率と独立して関連していた

(オッズ比 2.81, 95% 信頼区間 5.43)。本検討から虚血性脳卒中患者の 3 か月後死亡には低体重よりも貧血が強く関連していた。

#### 11. Suplatast tosilate protects the lung against hyperoxic lung injury by scavenging hydroxyl radicals

(スプラタストシレートはヒドロキシルラジカル消去作用により高酸素肺障害を抑制する)

福原 和秀

医歯薬学専攻・医学科講座 (分子内科学)

高濃度酸素投与は呼吸不全治療に必須であるが, reactive oxygen species (ROS) 過剰産生による高酸素肺障害を惹起する。我々は過去の研究で, 気管支喘息治療薬 Suplatast tosilate (ST) が Bleomycin (BLM) 肺障害を抑制することを示した。ROS は BLM 肺障害の主要形成因子である。以上より ST の ROS 消去能と高酸素肺障害抑制効果を検証した。

ST 治療は高酸素曝露マウスの生存時間を有意に延長させ, 肺内の炎症細胞数と炎症性サイトカイン IL-6, MCP-1 上昇を有意に抑制した。病理組織学的にも肺障害の抑制が示された。代表的な酸化ストレスバイオマーカーである 8-isoprostane と 8-OHdG を用い, ST 治療が酸化障害を早期から有意に減少させることを明らかにした。Hydroxyl radical は最も生体障害性が高い ROS であり, Electron Paramagnetic Resonance Spin-trapping assay で消去能を検討した。ST は濃度依存性に hydroxyl radical を消去し, 直接的消去能を示した。反応速度は拡散律速とほぼ一致し ( $2.6 \times 10^{11} \text{ (M}^{-1} \cdot \text{S}^{-1})$ ), 既知の抗酸化剤より消去活性は高かった。

ST は高い hydroxyl radical 消去活性を介し高酸素肺障害を抑制することが示唆された。

#### 12. Inhibition of H3K9 methyltransferase G9a ameliorates methylglyoxal-induced peritoneal fibrosis

(ヒストン H3K9 メチル化酵素 G9a の阻害はメチルグリオキサールによる腹膜線維化を抑制する)

前田 和也

医歯薬学専攻・医学講座 (腎臓内科)

【目的】H3K9 メチル化酵素 (G9a) 阻害薬である

BIX01294 (以下 BIX) の腹膜線維化抑制効果を検討する。

【方法】 1) メチルグリオキサール (以下 MGO) 投与にてマウス腹膜線維症モデルを作製し, G9a の発現, BIX 投与による H3K9 メチル化の変化および腹膜線維化の改善効果, 2) MGO マウスの腹膜平衡試験を行い, BIX 投与による腹膜機能・限外濾過能の変化, 排液中 TGF- $\beta$ 1 濃度の検討, 3) ヒト腹膜中皮細胞 (以下 HPMC) に対する TGF- $\beta$ 1 刺激での G9a 発現ならびに H3K9 メチル化や線維化マーカーの発現を検討した。

【結果】 1) MGO マウスで G9a 発現が亢進し, BIX により H3K9 モノメチル化が低下し, 腹膜線維化が抑制された。2) BIX によって腹膜機能・限外濾過機能ともに改善した。排液中の TGF- $\beta$ 1 濃度も BIX 投与によって低下した。3) HPMC において, TGF- $\beta$ 1 刺激によって G9a の発現は亢進し, H3K9 モノメチル化や線維化マーカーの発現は BIX により抑制された。

【考察】 BIX は H3K9 モノメチル化を阻害することで腹膜線維化を抑制する。

### 13. Association of type 2 diabetes and an inflammatory marker with incident bone fracture among a Japanese cohort

(日本人集団における 2 型糖尿病や炎症マーカーと新規骨折発症との関係)

三玉 康幸

医歯薬学専攻・医学講座 (分子内科学)

【背景】 骨折の原因として加齢, 低骨密度, 既往骨折のみならず糖尿病や炎症も危険因子とされる。

【目的】 日本人において糖尿病や炎症マーカーと新規骨折との関連を検討する。

【対象・方法】 広島原対協にて健康診断を受診した 6556 名 (男性 2785 名, 女性 3771 名, 55~87 歳) を平均 7.4 年観察し, 新規骨折発症の状況を問診にて調査した。対象を HbA1c 値に応じて正常, 境界, 糖尿病 (治療中の糖尿病患者を含む) に分類し骨折発症率を比較した。さらに糖尿病の有無, CRP 高値低値によって対象を 4 群に分け多変量解析で骨折リスクを評価した。

【結果】 年齢, 骨密度, 既往骨折で調整後も CRP は骨折リスクであり (男性 HR1.04 [95% CI1.003-1.06]; 女性 HR1.07 [1.03-1.13]) 男性においては糖尿病が骨

折予測因子であった (HR1.31 [1.02-1.51])。糖尿病あり CRP 高値群は糖尿病のない CRP 低値群と比較して約 1.4 倍の骨折リスクを有していた (男性 HR1.47 [1.02-1.98]; 女性 HR 1.41 [1.04-1.92])。

【結論】 日本人 2 型糖尿病患者において, CRP 測定は骨折リスク予測に有用である。

### 14. Fc-gamma Receptor 3A Polymorphism Predicts the Incidence of Urinary Tract Infection in Kidney-Transplant Recipients

(Fc $\gamma$  受容体 3A の遺伝子多型により腎移植後の尿路感染症を予測できる)

Lalit Kumar Das

医歯薬学専攻・医学講座 (消化器・移植外科学)

自然免疫の防御機構に関わる補体関連細胞傷害や抗体関連細胞傷害に関係する C1qA および Fc $\gamma$  受容体の遺伝子には, 一塩基多型 (SNP) が存在する。われわれはこれらの SNP が腎移植術後早期の感染症発症に如何に影響するか検討した。腎移植レシピエントの末梢血単核球から genomic DNA を抽出し, C1QA [276 A/G], FCGR2A [131 H/R] および FCGR3A [158 F/V] の SNP を同定した。腎移植術後 1 カ月以内に発症した尿路感染 (UTI) 発症に関連する因子について解析したところ, 性別が女性であることと FCGR3A の SNP が [158 F/F or F/V] である群において UTI 発症率が有意に高値であった。また FCGR2A と FCGR3A の SNP を組み合わせることで, UTI 発症率が階層化された。以上より, 移植前の Fc $\gamma$  受容体の一塩基多型の同定は, 腎移植後の抗菌薬の使用に関して有用な情報となる。

### 15. Behavioral and neuroanatomical analyses in a genetic mouse model of 2q13 duplication

(ヒト染色体 2q13 領域重複モデルマウスの行動および脳形態解析)

岸本 恵子

理化学研究所神経・精神病態制御学

これまでに 2q13 領域の重複は, 精神神経疾患様症状を併発する事が知られていたが, その因果関係は不明のままである。このため本研究では, 2q13 領域の重複と精神疾患の関係を明らかにするため, 目的領域を含むバクテリア人工染色体を用いて, 2q13 領域重

複マウス (2q13 dup マウス) を作製し、解析した。発現解析により、2q13 dup マウスが成立していることを確認後、網羅的に行動解析を実施した。その結果、2q13 dup マウスは自閉症様行動を示さなかったが、空間作業記憶や条件付け恐怖記憶の低下を示した。また、2q13 領域の重複が脳構造に影響を及ぼすかを解析する為、7テスラ超高磁場核磁気共鳴画像による脳構造解析を行った。その結果、このマウスは、傍片葉が野生型マウスと比べ減少傾向にあることがわかった。これらの結果から、遺伝的要因である2q13領域の重複自体は自閉症の主症状に主要な影響を及ぼさないが、本領域を重複する自閉症患者の発症理由には他因子の存在が想定された。

#### 16. Enhancing hepatic fibrosis in spontaneously hypertensive rats fed a choline-deficient diet (コリン食餌下高血圧自然発症ラットにおける肝線維化の促進)

山本 理哉  
展開医科学専攻・病態薬物治療学講座 (総合診療科)

SHRを用いてコリン欠乏食 (CDdiet) で短期に飼育し、酸化ストレス亢進を伴う肝脂肪化を惹起させたNAFLDモデルが報告されている。本研究ではNAFLDモデルへのCD食継続で高血圧の関与と共に線維化が発症するの、8週齢雄のSHR (Spontaneously hypertensive rat) とWKY (normotensive rats) に5及び20週間のCD食投与し検証した。

- 1) 脂質代謝関連遺伝子の5週間SHR群での減少は肝細胞へのTG蓄積と肝脂肪化を助長したことを示唆し、ACOXの20週間SHR群での上昇は線維化の発生と脂肪化の消退より、“burnt-out NASH”の類似現象であると示唆された。
- 2) 抗酸化酵素関連遺伝子の5週間SHR群での発現低下と肝脂肪化は活性酸素の相対的増加と考えられた。主にGPx低下が肝線維化への重要な因子と推測された。
- 3) 線維化関連遺伝子は20週間SHR群で上昇した。肝臓組織所見でも5週間SHR群で脂肪変性を示し、20週間SHR群で線維化を示した。  
本研究で高血圧における酸化ストレス増強が、肝脂肪化を促進し、NAFLDの線維化への進展促進因子として作用すると考えた。