

# 第77回 広島大学研究科発表会 (医学)

(平成 31 年 1 月 7 日)

1. Myotoxicity of local anesthetics is equivalent in individuals with and without predisposition to malignant hyperthermia

(局所麻酔薬による筋毒性は悪性高熱症の素因の有無に関わらず同等である)

大月 幸子

医歯薬学専攻 麻酔蘇生学

悪性高熱症素因者で局所麻酔薬が細胞内  $Ca^{2+}$  濃度に与える影響について調べた。素因の有無に関わらず筋毒性の程度は同等で、悪性高熱症素因者にも局所麻酔薬は適応可能な薬物であると考えられた。

2. Time-dependent antimicrobial effect of photodynamic therapy with TONS 504 on *Pseudomonas aeruginosa*

(緑膿菌に対する TONS 504 を用いた光線力学的抗微生物化学療法の経時的効果)

末岡 健太郎

医歯薬学専攻 視覚病態学

光線力学的療法 (PDT) は、光増感剤への光照射で生じる一重項酸素で、癌細胞や新生血管を破壊、退縮させる治療法である。抗菌 PDT である光線力学的抗微生物化学療法 (PACT) が注目されている。その抗菌効果の出現様式は不明で、緑膿菌を用いて検討した。

新規光増感剤 TONS 504 と 660 nm LED 光照射装置を用いた。緑膿菌と液体増菌培地で希釈した TONS 504 との混合液に LED 照射した (PACT)。さらに PACT 3 時間後に追加照射した。最終 LED 照射後、経時的に混合液から一定量を寒天培地に播種、培養して抗菌効果を評価した。無処置、TONS 504 単独、LED 単独も設定した。

TONS 504、LED 各単独で抗菌効果はなく、PACT では LED 照射 3 時間後に抗菌効果が現れた。LED 追加照射直後～3 時間後には緑膿菌はほぼ完全に死滅した。

グラム陰性菌は PACT 抵抗性とされるが、TONS

504-PACT は緑膿菌に対して有効で、抗菌効果は光化学反応に遅れて出現することを明らかにした。LED 追加照射も有用であった。

3. Endothelial dysfunction, abnormal vascular structure and lower urinary tract symptoms in men and women

(血管機能障害および血管構造異常と下部尿路症状の関連)

松井 翔吾

医歯薬学専攻 循環器内科

**Background:** Atherosclerosis has been focused on as the mechanism of lower urinary tract symptoms (LUTS). The purpose of this study was to evaluate the relationships of vascular function and structure with LUTS in men and women.

**Methods:** We investigated flow-mediated vasodilation (FMD) and nitroglycerine-induced vasodilation (NID) as vascular function, brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) as vascular structure, and LUTS assessed by International Prostate Symptom Score (IPSS) in 287 men and 147 women.

**Results:** IPSS was significantly correlated with cardiovascular risk factors, FMD, NID and baPWV. Moderate to severe LUTS was associated with the prevalence of coronary heart disease in men but not in women. In multivariate analysis, FMD was independently associated with a decrease in the odds ratio of moderate to severe LUTS in men (OR: 0.83, 95% CI, 0.72-0.95; P=0.008) but not in women. NID and baPWV were not independently associated with moderate to severe LUTS either in men or women.

**Conclusions:** Endothelial dysfunction was associated with LUTS in men. LUTS in men may be useful for a predictor of cardiovascular events.

4. Effect of fibrillatory wave amplitude on coronary blood flow as assessed by thrombolysis in

myocardial infarction frame count in patients with atrial fibrillation

(心房細動における細動波の振幅とTIMI frame countを用いた冠血流の関係)

住元 庸二

医歯薬学専攻 循環器内科学

#### 【背景】

心房細動は臨床で最も遭遇する一般的な不整脈であり、心房筋の障害・線維化の関与が指摘されている。

#### 【目的】

心房細動の細動波の振幅と左室障害の程度については報告がなく、今回我々はその関係をTIMI frame countと心房細動波の振幅との関係を検討した。

#### 【結果】

TIMI frame countは洞調律群と比較し心房細動群で有意に高く ( $18 \pm 4$  vs  $30 \pm 11$ ,  $p < 0.001$ )、そのTIMI frame countを延長する因子としては、心房細動であること自体が独立予測因子となった ( $\beta = 0.48$ ,  $p < 0.001$ )。心房細動群61名では、心房細動の振幅が1mm以上であるCoarse AFが32名、1mm未満であるFine AFが29名であり、TIMI frame countがFine AF群で有意に高かった ( $26 \pm 7$  vs  $35 \pm 12$ ,  $p < 0.001$ )。同様にTIMI frame countを延長する因子としては、Fine AFであること自体が独立予測因子となった ( $\beta = 0.33$ ,  $p = 0.007$ )。

#### 【結語】

心電図の細動波の振幅が平坦なFine AF群ではよりTIMI frame countが延長しており、左室心筋障害が進行していることが示唆された。

#### 5. Association between false lumen segmental arteries and spinal cord ischemia in type A acute aortic dissection

(A型急性大動脈解離における偽腔肋間動脈と脊髄虚血の関係)

児玉 裕司

医歯薬学専攻 第一外科学

【はじめに】脊髄虚血(SCI)と対麻痺は急性A型大動脈解離(TAAD)術後の重篤な合併症である。本研究では偽腔から起始する肋間動脈(FLSAs)とSCIとの関連について調べた。

【方法】2011年1月から2017年4月までにTAAD

にて当院で手術を施行した104例を対象とした。術前CTでTh9-L2の範囲のFLSAsが8以上のものをGroup A (n=13)、7以下のものをGroup B (n=88)とし比較検討した。

【結果】麻痺の発生頻度はGroup B (3/88, 4%)と比較しGroup A (5/13, 45%)で高かった ( $P < 0.0001$ )。多変量解析ではTh9-L2のFLSAsが8以上であることおよび糖尿病がSCIの独立したリスクファクターとして示された。

【結語】術前CTでTh9-L2レベルで8以上のFLSAがSCIの危険因子であり、この状態を有する患者に対して慎重に術式選択する必要がある。

#### 6. Renal dysfunction and hypophosphatemia during long-term lamivudine plus adefovir dipivoxil therapy in patients with chronic hepatitis B

(B型慢性肝炎に対するアデフォビル長期投与における腎機能障害と低リン血症について)

田中 未央

医歯薬学専攻 消化器代謝内科学

本研究では、B型慢性肝炎患者に対するアデフォビル(ADV)長期投与による、腎機能障害及び低リン血症の出現頻度とその特徴について、本邦において初めて明らかにした。

対象は、ラミブジン耐性株が出現しADV (10mg/日)を併用投与したB型慢性肝疾患292例である。経過中、28例(9.6%)に腎機能障害( $eGFR < 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$ )、73例(27.1%)に低リン血症( $< 2.5 \text{ mg/dL}$ )が出現した。多変量解析にて、腎機能障害に寄与する因子として、年齢 $> 50$ 歳、肝硬変、高血圧、低リン血症に寄与する因子として、男性、HCC、開始時リン低値( $< 3.2 \text{ mg/dL}$ )が抽出された。腎機能障害により、17例(5.8%)でADVの減量を必要としたが、減量後、腎機能、血清リン値とも改善し、血中HBV DNAの再上昇は認められなかった。持続的な低リン血症を呈した14例中2例においてFanconi症候群の発症が認められた。

ADV内服中は、定期的な $eGFR$ 及び血清リン値のモニタリングを行い、腎機能障害及び低リン血症出現時には、早期の対応が必要と考えられた。

#### 7. Clinical significance of JNET classification and a proposal of countermeasure for issue of this classification

## (JNET 分類の臨床的意義と課題解決策の提唱)

住元 旭

医歯薬学専攻 消化器・代謝内科学

## 【背景・目的】

大腸 NBI 拡大観察内視鏡所見分類 (JNET 分類) に関して、連続する大腸過形成 /SSP, 腺腫, 早期癌 2,933 病変を用いて、JNET 分類の臨床的有用性を評価し、さらに細分類を加えることを検討した。

## 【結果】

Type 1, 2A, 3 は、それぞれ非腫瘍、腺腫、SM 高度浸潤癌に対し、肉眼型に関わらず信頼性の高い指標であった。一方、Type 2B は高異型度粘膜内癌 /SM 軽度浸潤癌に対する特異度および正診率が低かった。そこで、Type 2B 病変を不整の程度で 2B-low, 2B-high に細分類すると、2B-low の 99% は内視鏡治療適応病変であり、2B-high の約 6 割は SM 高度浸潤癌であった。

## 【結語】

JNET Type 1, 2A, 3 で大腸病変の 73% の組織診断および治療方針の決定が可能である。さらに今回提唱した Type 2B 細分類により、2B 病変の 82% を内視鏡治療適応病変として拾い上げ可能である。

## 8. Anti-KL-6/MUC1 monoclonal antibody reverses resistance to trastuzumab-mediated antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity by capping MUC1

(KL-6/MUC1 抗体は MUC1 の capping を誘導し、トラスツマブの抗体依存性細胞傷害に対する感受性を改善させる)

難波 将史

医歯薬学専攻 分子内科学

MUC1 は豊富な糖鎖を有する細胞膜貫通型の高分子糖蛋白であり、正常腺細胞の頂端部に局在して発現している。一方で、腺癌細胞では、MUC1 が過剰発現し極性を失うことで細胞表面上に分布することが知られている。今回の我々の研究では、MUC1 が過剰発現している乳癌細胞の中に、MUC1 が細胞表面上に均一に分布しているもの (evenly distribution) と斑状～点状に分布しているもの (patchy distribution) が存在することが分かった。MUC1 が過剰発現かつ細胞表面上に均一に分布している乳癌細胞株では、ト

ラスツマブ介在性の抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC) が減弱していた。siRNA によって MUC1 の発現量を減らす、あるいは KL-6/MUC1 抗体による MUC1 の局在化 (capping) を誘導することによって、この ADCC 活性は増強した。すなわち、細胞表面上の発現量だけでなく、分布形態もまたトラスツマブ介在性の ADCC に影響を与えていることを明らかにした。

## 9. Efficacy and safety of daclatasvir plus asunaprevir therapy for chronic hepatitis C patients with renal dysfunction

(腎機能低下を有する C 型慢性肝炎患者に対するダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の有効性と安全性)

稲垣 有希

医歯薬学専攻 消化器代謝内科学

【背景】C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染は肝臓だけでなく多彩な肝外病変を合併し、腎機能低下をしばしば認める。また近年登場した一連の direct acting antivirals により治療成績が大きく向上し対象症例が拡大された。

【目的】腎機能低下患者において Genotype1 型の HCV に対するダクラタスビル、アスナプレビル併用療法の有効性と安全性について検討した。

【結果】147 名のうち腎機能正常群 (eGFR 50ml/min 以上) が 127 名、腎機能低下群 (eGFR 50ml/min 未満) が 21 名だった。End of treatment は腎機能正常群で 97%、腎機能低下群で 95%、Sustained virological response はそれぞれ 94%、95% だった。2 名の患者が有害事象のため治療継続が困難だった。

【結語】ダクラタスビル、アスナプレビル併用療法は腎機能に関わらず良好な治療成績を認めた。

## 10. Evaluation of glycemic variability in chronic liver disease patients with type2 diabetes mellitus using continuous glucose monitoring

(2 型糖尿病を罹患している慢性肝疾患患者における持続血糖測定 (CGM) の有用性に関する検討)

本田 美美

医歯薬学専攻 消化器・代謝内科学

【背景】肝硬変患者は脾機能亢進やアルブミン代謝

異常のため血糖変動を正確に評価できる指標がないため血糖変動の状態を把握することは困難である。

【方法】2型糖尿病と診断されている肝疾患患者105人を対象とした。

HbA1c  $\geq 7\%$ 、貧血のない HbA1c  $< 7\%$  のサブグループを作り、CGM を用いて肝予備能ごとに血糖変動との関係性について検討した。

【結果】肝予備能別に検討した結果、既存のマーカーでは慢性肝炎群 (CH 群) と肝硬変群 (LC 群) との間に違いを認めなかった。一方、CGM に基づいた MBG ( $P < 0.001$ )、 $\Delta$  BG ( $P=0.005$ )、SDBG ( $P=0.008$ )、AUC $>140$  ( $P<0.001$ ) などは肝予備能低下に伴い上昇傾向にあった。貧血のない HbA1c7 以下のサブグループで検討すると、MAGE 増加に寄与する因子として LC、HOMA-IR が抽出され、インスリン抵抗性との関連性が示唆された。糖尿病に対する治療が開始されている症例でも、LC 群で9割に食後高血糖がみられ、CH 群でも夜間低血糖が2割に見られた。

【結語】CGM は肝疾患患者の潜在的な耐糖能異常の検索に有用である。

#### 11. Controlling Nutritional Status score for predicting 3-month functional outcome in acute ischemic stroke

(CONUT score は急性期脳梗塞患者の3ヶ月後転帰を予測する)

内藤 裕之  
医歯薬学専攻 脳神経内科学

【目的】急性期脳梗塞患者の転帰不良の危険因子である低栄養の指標は確立されていない。Controlling Nutritional Status (CONUT) score はアルブミン、リンパ球数、総コレステロールの測定値をスコア化し、多面的に栄養状態を評価する。我々は、急性期脳梗塞患者における CONUT score と脳卒中転帰との関係を検討した。【方法】2011年3月から2017年3月に当院へ入院した急性期脳梗塞患者で、発症前の modified Rankin Scale (mRS)  $< 3$  を対象とした (264例、70  $\pm$  12歳)。CONUT score は、既報の結果より5以上を低栄養と定義した (Nutr Hosp. 2005)。3ヶ月後の mRS  $< 3$  を転帰良好群、mRS  $\geq 3$  を転帰不良群とした。【結果】対象患者の中で、230名の患者 (87.1%) の3ヶ月後転帰を評価しえた。CONUT score が高いほど、転帰不良群の割合は増加し、低栄養 (CONUT score  $\geq 5$ , n=48) の患者の中で30例 (62.5%) が転帰不良

であった。多変量解析でも、CONUT score  $\geq 5$  は独立して転帰不良と関連した (OR 4.15, 95% CI 1.52-11.67,  $p = 0.005$ )。【結論】急性期脳梗塞患者において、入院時の CONUT score 高値は3ヶ月後の転帰不良に関連する。

#### 12. Synphilin-1 has neuroprotective effects on MPP<sup>+</sup>-induced Parkinson's disease model cells by inhibiting ROS production and apoptosis (Synphilin-1 は活性酸素産生やアポトーシスを抑制することで、MPP<sup>+</sup> によるパーキンソン病モデル細胞での神経保護作用を有する。)

宍戸 丈郎  
医歯薬学専攻 脳神経内科学

Synphilin-1 は神経細胞内で  $\alpha$ -synuclein と相互作用する細胞質内蛋白質で、パーキンソン病の病理学的特徴とされるレビー小体の中心部に集積している。そのためパーキンソン病の病因に関連があると考えられているが、まだその機能は解明されていない。本研究では MPP<sup>+</sup> を用いたパーキンソン病モデル細胞で、synphilin-1 の機能を検討した。Synphilin-1 を強発現した SH-SY5Y 細胞に MPP<sup>+</sup> を投与したところ、コントロール群と比較し、細胞死が抑制され、アポトーシスも抑制された。また活性酸素の発現、シトクローム C の放出も抑制されており、synphilin-1 がアポトーシスの初期段階を抑制し、MPP<sup>+</sup> による神経毒性を抑えることが示された。これらの結果から、synphilin-1 はパーキンソン病において、活性酸素産生やアポトーシス経路を抑制し、神経保護的に機能する可能性が示唆された。

#### 13. Combined brain-derived neurotrophic factor with extinction training alleviate impaired fear extinction in an animal model of post-traumatic stress disorder

(恐怖記憶の消去訓練時に脳由来神経栄養因子を投与することで、外傷後ストレス障害 (PTSD) モデル動物における恐怖記憶の消去障害が軽減する)

片岡 努  
医歯薬学総合研究科 創生医学専攻

Impaired fear memory extinction (Ext) is one of the hallmark symptoms of posttraumatic stress

disorder (PTSD). However, effective interventions for the impaired Ext have not yet been established. Recently, hippocampal-prefrontal BDNF activity was shown to be crucial for Ext in naïve rats. We therefore examined whether decreased BDNF is also involved in the Ext of rats subjected to a single prolonged stress (SPS) as a model of PTSD.

We measured BDNF levels and TrkB phosphorylation in the hippocampus and medial prefrontal cortex (mPFC) of SPS rats. We also examined whether BDNF infusion alleviated the impaired Ext.

SPS significantly decreased BDNF levels in the hippocampus and mPFC and TrkB phosphorylation in the mPFC. Infusion of BDNF into the infralimbic cortex, but not the prelimbic cortex nor hippocampus, alleviated the impaired Ext. Since amelioration of impaired Ext by BDNF infusion did not occur without extinction training, it seems that two interventions must occur consecutively to alleviate impaired Ext. Additionally, BDNF infusion increased TrkB phosphorylation in the infralimbic cortex.

These findings suggest that decreased BDNF signal transduction might be involved in the impaired Ext of SPS rats, and activation of the BDNF-TrkB signal might be a novel therapeutic strategy for PTSD.

#### 14. TGF- $\beta$ 1 promotes expression of fibrosis-related genes through the induction of histone variant H3.3 and histone chaperone HIRA

(TGF- $\beta$ 1 はヒストンバリエント H3.3 とヒストンシャペロン HIRA の誘導を介して線維化関連遺伝子発現を促進する)

進藤 稔弘

医歯薬学専攻 腎臓内科学

Renal fibrosis is a histological manifestation that occurs in almost every type of chronic kidney disease. Histone variant H3.3 and its chaperone, histone cell cycle regulation defective homolog A (HIRA), serve as epigenetic marks that regulate transcriptional activity. In this study, we assessed the roles of histone H3.3 and HIRA in unilateral ureteral-obstruction (UUO) mice. In UUO mice, the

levels of histone H3.3 and HIRA were significantly upregulated in the kidneys. These upregulated levels were decreased by a TGF- $\beta$ 1 neutralizing antibody. TGF- $\beta$ 1 induced histone H3.3 and HIRA expression in vitro via a Smad3-dependent pathway in normal rat kidney (NRK)-52E cells. Additionally, knockdown of HIRA expression decreased histone H3.3 expression and fibrogenesis in NRK-52E cells after TGF- $\beta$ 1 stimulation. Chromatin immunoprecipitation analysis revealed that promoters of fibrosis-related genes were immunoprecipitated with both histone H3.3 and HIRA in NRK-52E cells. Last, in human kidney biopsies from patients diagnosed with IgA nephropathy, histone H3.3 and HIRA immunostaining correlated positively with areas of fibrosis and estimated glomerular filtration rate. In conclusion, TGF- $\beta$ 1 induces expression of histone H3.3 and HIRA, which regulates expression of fibrosis-related genes.

#### 15. NFAT5 up-regulates expression of the kidney-specific ubiquitin ligase gene *Rnf183* under hypertonic conditions in inner-medullary collecting duct cells

(腎特異的ユビキチンリガーゼ RNF183 の発現は高浸透圧により NFAT5 を介して誘導される)

前岡 侑二郎

医歯薬学専攻 腎臓内科学

本研究では、ユビキチンリガーゼ RNF183 が腎臓に高発現する機序とその意義について検討した。マウス組織において RNF183 は腎髄質に高発現しており、髄質内層集合管細胞を用いて高浸透圧ストレスによる RNF183 の誘導機構を解析した。RNF183 の発現は高浸透圧によって誘導され、*Rnf183* mRNA の誘導は他の RNF ファミリー 36 種類と比較しても最も顕著であった。また、高浸透圧による *Rnf183* mRNA の発現は、高浸透圧応答の主要制御転写因子である NFAT5 依存的であった。データベース解析、ルシフェラーゼアッセイ、ChIP アッセイにより、*Rnf183* プロモーター領域内に NFAT5 結合サイトを同定した。RNF183 をノックダウンすると、高浸透圧によるアポトーシスが增強した。以上より、RNF183 は高浸透圧により NFAT5 を介して誘導され、高浸透圧の適応に必須であることが明らかとなった。

16. SKF-10047, a prototype Sigma-1 receptor agonist, augmented the membrane trafficking and uptake activity of the serotonin transporter and its C-terminus-deleted mutant via a Sigma-1 receptor-independent mechanism.

(シグマ1受容体のプロトタイプ・アゴニストSKF-10047は、シグマ1受容体を介さずセロトニントランスポーターとそのC末端欠損変異体の膜輸送と取り込み能を増強する)

浅野 昌也  
医歯薬学専攻 神経薬理学

セロトニントランスポーター (SERT) はセロトニン神経伝達の終了を担う膜タンパク質であり、その機能の一部は膜輸送で調節されている。これまでの研究から、SERTはERストレス状況下では膜輸送が低下

し取り込み活性が低下すること、ケミカルシャペロン4-PBAは膜輸送を促進し取り込み活性を上昇させることを明らかにした。一方、小胞体タンパク質のシグマ1受容体は、アゴニストによりシャペロン活性が上昇することが知られている。本研究ではシグマ1受容体アゴニストSKF-10047 (SKF) がSERT機能に与える影響を検討すること、その作用メカニズムを調べた。

SKFはシグマ1受容体を介さず膜輸送を促進することによりSERT機能、特に折り畳み不全タンパクでERに停留するC末端欠損体SERT (SERT Δ CT) の機能を著明に上昇させることが明らかとなった。そしてSKFはSNAREタンパク質のSyntaxin3 (STX3) の発現を増加させ、さらにSTX3の過剰発現がSKFのSERT Δ CT機能に対する上昇効果をさらに増強することから、SKFのSERT機能に対する効果発現の一部にSTX3が関与していることが示唆された。