

# 広島大学学術情報リポジトリ

## Hiroshima University Institutional Repository

Title	第83回 広島大学研究科発表会（医学）〈広島大学研究科発表会（医学）記録〉
Author(s)	広島大学医学出版会,
Citation	広島大学医学雑誌 , 68 (1-6) : 8 - 16
Issue Date	2020-12
DOI	
Self DOI	
URL	<a href="https://ir.lib.hiroshima-u.ac.jp/00050153">https://ir.lib.hiroshima-u.ac.jp/00050153</a>
Right	Copyright (c) 2020 広島大学医学出版会
Relation	



## 第83回 広島大学研究科発表会 (医学)

(2020年2月6日)

1. High-normal albuminuria is associated with subclinical atherosclerosis in male population with estimated glomerular filtration rate  $\geq 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>: A cross-sectional study  
(正常高値アルブミン尿は推算糸球体濾過量が 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上の男性集団において無症候性動脈硬化症と関連する)

木村 友恵

医歯薬学専攻 腎臓内科学

アルブミン尿は一般に尿中アルブミン/クレアチニン比 (urinary albumin-to-creatinine ratio: UACR) で評価され、UACR <30 mg/g は正常アルブミン尿と定義される。しかし、最近の研究では、正常高値アルブミン尿でさえも心血管疾患 (Cardiovascular disease: CVD) のリスク因子と考えられている。

今回我々は、健診を受けた eGFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上の非糖尿病男性 1756 人において、正常アルブミン尿と無症候性動脈硬化症との関連を検討した。

ベースラインの UACR 10.0 mg/g をカットオフ値として正常低値アルブミン尿群と正常高値アルブミン尿群の 2 群に分類し、頸動脈の内膜中膜複合体厚 (Intima-media thickness: IMT) と頸動脈プラークとの関連について評価した。IMT、頸動脈プラークの有病率はともに正常高値アルブミン尿群で有意に高く、IMT、頸動脈プラーク数は従来の CVD リスク因子とは独立して正常高値アルブミン尿と関連していた。これらの結果から健診などにおける正常高値アルブミン尿の測定は動脈硬化の早期マーカーと為る可能性がある。

2. High-normal albuminuria is strongly associated with incident chronic kidney disease in a nondiabetic population with normal range of albuminuria and normal kidney function  
(正常範囲アルブミン尿と正常腎機能を有する非糖尿病症例において、正常高値アルブミン尿は慢性腎臓病の発症と強く関連する)

大久保 愛子

医歯薬学専攻 腎臓内科学

【目的】正常腎機能で非糖尿病症例を対象とし慢性腎臓病 (CKD) 発症の関連因子について検討することを目的とした。

【方法】健康診断を受けた日本人男性 1,709 例のうち、eGFR  $\geq 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、尿中アルブミン-クレアチニン比 (UACR) < 30 mg/gCr かつ糖尿病を有さない 317 例を対象とし、10 年後の CKD 発症について後ろ向きに検討した。

【結果】29 例 (9%) が 10 年後に CKD を発症し、CKD を発症した症例では年齢、血圧、UACR、eGFR が高かった。多変量解析の結果、UACR と高血圧が CKD 発症の独立した危険因子となり、特に UACR  $\geq 7.0$  mg/gCr の正常高値アルブミン尿は CKD 発症と強い関連性を示した。

【結論】正常範囲アルブミン尿と正常腎機能を有する非糖尿病集団では、UACR  $\geq 7.0$  mg/gCr と高血圧が CKD 発症の危険因子であった。

3. Inflammatory bowel disease-associated ubiquitin ligase RNF183 promotes lysosomal degradation of DR5 and TRAIL-induced caspase activation  
(炎症性腸疾患に関連するユビキチンリガーゼ RNF183 はリソソームでの DR5 の分解および TRAIL によって誘導されるカスパーゼの活性化を促進する)

呉 艶

医歯薬学専攻 分子細胞情報学

ユビキチンリガーゼ RNF183 は、炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease, IBD) 患者の大腸で発現が増加していることが最近報告されている。私たちはデキストラン硫酸ナトリウムによる IBD モデルマウスにおいて、RNF183 の発現が大腸上皮細胞で早期に増加することを明らかにした。また、TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) のレセプターである Death receptor 5 (DR5) を RNF183 の基質として同定し、RNF183 が K63 型ポリユビキチン化によ

てリソソームにDR5を輸送することで分解することを明らかにした。さらに、RNF183はTRAILが誘導するアポトーシスを促進することを見いだした。本研究により、RNF183の増加がDR5のユビキチン化を介してIBDの病態に関与する可能性が示唆された。

#### 4. Preoperative incremental maximum squeeze pressure as a predictor of fecal incontinence after very low anterior resection for low rectal cancer (術前随意収縮圧は下部直腸癌に対する超低位前方切除術後の便失禁発生予測因子と成り得る)

河内 雅年  
医歯薬学専攻 消化器・移植外科学

下部直腸癌に対する超低位前方切除術 (Very low anterior resection: VLAR) 後の便失禁は留意すべき合併症であるが、その予防や治療についての知見は十分ではない。そこでVLARを行う症例を対象とし、術後便失禁発生に関する術前予測因子の検討を行った。2015年4月から2018年5月の間にVLARを施行した40例のうち11例に便失禁 (Wexner score  $\geq$  11を便失禁と定義) を認めた。術前肛門内圧測定と臨床病理学的因子から行った解析では、術前CRT施行例で症状が強くなる傾向を認めた。多変量解析の結果から、術前随意収縮圧低値のみが独立した危険因子であった。またEORTC QLQ-C30で評価したQOLは、便失禁群においてGlobal, Role, Socialの項目で低下していた。以上の結果から、術前随意収縮圧低値症例におけるVLARでは術後便失禁のハイリスクでQOLが低下する可能性がある。ハイリスク症例では永久人工肛門を含めた慎重な術式選択を行う必要だが、VLARを希望される症例においては、術前や術後早期から多職種による治療介入が重要と考えられた。

#### 5. Cardiac electrophysiological characteristics of silent paroxysmal atrial fibrillation: What causes asymptomaticity?

(無症候性発作性心房細動の心臓電気生理学的特徴：なぜ無症候なのか)

廣延 直也  
医歯薬学専攻 循環器内科学

我々は心臓電気生理学的側面から無症候性となる原因を解明することを目的に研究を行った。発作性心房

細動患者339名の24時間ホルター心電図、心臓電気生理学的検査 (EPS)、薬理学的心房細動誘発について、有症候群および無症候群で比較検討を行った。無症候群 (N=57) は、有症候群 (N=282) に比べて、EPSにてAH時間が長く ( $114.9 \pm 29.1$  vs  $105.5 \pm 24.1$ ms;  $P=0.01$ )、有効不応期が長く ( $352.3 \pm 103$  vs  $318.2 \pm 77.2$ ms;  $P=0.007$ )、Wenckebach型房室ブロックとなる刺激周期が短く ( $488.5 \pm 83.9$  vs  $443.3 \pm 74.9$ ms;  $P<0.001$ )、ホルター心電図にて心房細動中の最大脈拍数が低く ( $128.7 \pm 31.9$  vs  $143.9 \pm 29.6$ beats/min;  $P=0.02$ )、上室性不整脈の数が多く ( $385$  vs  $207$ beats/24h;  $P=0.02$ )、洞調律周期が長く ( $958.2 \pm 241$  vs  $895.3 \pm 201.4$ ms;  $P=0.04$ )、誘発成功率が高かった ( $66.7$  vs  $43.2\%$ ;  $P=0.02$ )。無症候性群では房室伝導が低下しており、これが無症候となる理由の1つと考えられた。

#### 6. Successful Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation is Associated with Improvement in Functional Tricuspid Regurgitation and Right Heart Reverse Remodeling

(持続性心房細動患者における経皮的心筋焼灼術での洞調律化は、右心系のリバースリモデリングと三尖弁逆流の減少をもたらす)

板倉 希帆  
医歯薬学専攻 循環器内科学

##### 研究目的

持続性AF洞調律化後の、右心系の縮小やTRの減少の有無について確認すること。

##### 方法

持続性AFに対して初回のカテーテル心筋焼灼術を施行された患者101名を対象とした。治療前と1年後に、右心形態及びTRの重症度を評価した。

治療後1年間、洞調律が維持されていたSinus Rhythm (SR) Groupと、AFが再発したAF Groupについて比較検討した。

##### 結果

SR Group n=71, AF Group n=15人が研究対象となった。治療1年後SR Groupでは、右房面積、三尖弁輪径、三尖弁逆流jet面積のいずれも縮小を認めた。AF Groupでは、いずれも変化を認めなかった。多変量解析では右房面積の変化量がTR jet面積の変化量と関連を有しており、有意な相関を認めた ( $R = 0.51$ ,  $p < 0.001$ )。

## 結論

持続性 AF の洞調律化は右心系のリバースリモデリングと三尖弁逆流の減少をもたらした。

### 7. Biological effects of low-dose chest CT on chromosomal DNA

(低線量胸部 CT の染色体 DNA への生物学的影響)

坂根 寛晃

医歯薬学専攻 放射線診断学

低線量 CT を用いた肺がん検診の有用性が示されているが、低線量 CT の被ばくによる生物学的な影響はこれまで不明であった。今回われわれは、低線量 CT 検査の生物学的影響を検討するため、末梢血リンパ球に引き起こされる DNA 損傷と染色体異常を測定した。2016 年 3 月から 2018 年 6 月に 209 名の参加者が前向きに登録され、107 名が低線量 CT、102 名が通常線量 CT で撮影された。CT 検査の直前と 15 分後に採血を行い、 $\gamma$ -H2AX の免疫染色により DNA 二本鎖切断数を、PNA-FISH 法により染色体異常数を定量解析した。両群間で男女比、年齢、体格に有意差は認めなかった。実効線量の平均値は、低線量 CT が 1.5mSv、通常線量 CT が 5.0mSv であった。通常線量 CT 後に DNA 二本鎖切断と染色体異常はともに有意に増加したのに対し、低線量 CT 後には有意な増加は認められず、低線量 CT 撮影の安全性が示唆された。

### 8. Analysis of cardiac toxicity after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer using a biological dose-volume histogram.

(生物学的線量体積ヒストグラムを用いた食道癌根治的放射線療法後の心合併症の検討)

竹内 有樹

医歯薬学専攻 放射線腫瘍学

食道癌の根治的放射線療法 (CRT) 後の心臓毒性と、生物学的効果線量 (BED) を使用したリスク臓器 (OAR) の線量体積ヒストグラム (DVH) との関係の評価する。2001 年から 2016 年の間に根治的 CRT を施行した 83 人の食道癌患者のデータを分析した。心臓毒性として症候性心嚢液 (SPE) を抽出した。SPE は 12 人 (14%) の患者で観察された。心臓および心膜 V5-V100<sub>BED</sub> および平均線量は、非 SPE 群より SPE 群で有意に高かった。ROC curve にて、心臓

毒性と最も強く関連した心膜と心臓のパラメータは心膜 V80<sub>BED</sub> と心臓平均線量<sub>BED</sub> であり、カットオフ値は各々 27.38% と 61.7Gy<sub>BED</sub>。多変量解析により、心膜 V80<sub>BED</sub> および心臓平均線量<sub>BED</sub> は SPE の危険因子であった。(p < 0.001)。

### 9. Annexin A10 is involved in the induction of pancreatic duodenal homeobox-1 in gastric cancer tissue, cells and organoids

(胃癌組織、細胞、オルガノイドにおいて Annexin A10 は pancreatic duodenal homeobox-1 誘導に関与する)

石川 洸

医歯薬学専攻 分子病理学

Annexin A10 (ANXA10) はカルシウムイオン結合タンパクの一群である。申請者の所属する研究室では、胃型形質を示す大腸癌において Pancreatic and duodenal homeobox-1 (PDX1) と ANXA10 が共発現することを報告した。本研究では胃癌における ANXA10 と粘液形質や PDX1 との関連について検討した。

胃癌組織中の ANXA10 の発現は臨床病理学的因子や PDX1 の発現と有意に相関し、ANXA10 の発現減弱症例は有意に予後不良であった。粘液形質との関連では、ANXA10 の発現は胃型胃癌において高頻度で見られた。続いて、胃癌細胞株を用いた検討を行なった。ANXA10 と PDX1 の発現を確認し、ANXA10 ノックダウン細胞株では PDX1 の発現減弱が認められ、ANXA10 過剰発現細胞株では PDX1 の発現亢進が見られた。更に ANXA10 発現の認められた正常胃および胃癌オルガノイドを用いて shRNA によるノックダウンを行った。ANXA10 ノックダウンオルガノイドは PDX1 の発現低下が認められた。

以上の結果から、ANXA10 は胃癌において胃型粘液形質と相関し、PDX1 の誘導に重要な役割を担っていることが示唆された。

### 10. Altered microbiota composition reflects enhanced communication in 15q11-13 CNV mice (15q11-13 CNV マウスにおいて腸内細菌叢の変化がコミュニケーションを改善する)

Dian Eurike Septyaningtrias

理化学研究所 神経・精神病態制御学

Autism spectrum disorder (ASD) is a complex and heterogeneous neurodevelopmental disorder. In addition to the core symptoms of ASD, many patients with ASD also show comorbid gut dysbiosis, which may lead to various gastrointestinal (GI) problems. Intriguingly, there is evidence that gut microbiota communicate with the central nervous system to modulate behavioral output through the gut-brain axis. To investigate how the microbiota composition is changed in ASD and to identify which microbes are involved in autistic behaviors, we performed a 16S rRNA gene-based metagenomics analysis in an ASD mouse model. Here, we focused on a model with human 15q11-13 duplication (*15q dup*), the most frequent chromosomal aberration or copy number variation found in ASD. Species diversity of the microbiome was significantly decreased in *15q dup* mice. A combination of antibiotics treatment and behavioral analysis showed that neomycin improved social communication in *15q dup* mice. Furthermore, comparison of the microbiota composition of mice treated with different antibiotics enabled us to identify beneficial operational taxonomic units (OTUs) for ultrasonic vocalization.

#### 11. Transabdominal Ultrasound Real-time Tissue Elastography as a Screening Method for Early Chronic Pancreatitis (早期慢性膵炎のスクリーニング検査としての経腹壁超音波 real-time tissue elastography の有用性)

清水 晃典  
医歯薬学専攻 消化器・代謝内科学

背景：早期慢性膵炎の診断においては超音波内視鏡検査 (EUS) が中心的な役割を果たすが、比較的侵襲度が高く客観性に乏しいという欠点がある。

目的：早期慢性膵炎のスクリーニング法としての経腹壁超音波下 real-time tissue elastography (RTE) の有用性を明らかにする。

結果：対象は 2011 年から 2014 年にかけて経腹壁超音波下 RTE と EUS を同時に施行した 73 人の患者である。RTE により計算された特徴値 (MEAN, % AREA, COMP) と慢性膵炎の EUS 診断基準である Rosemont 分類との関連について検討したところ両者

の間には有意な相関関係を認めた ( $p < 0.001$ ,  $\rho = -0.788, 0.779, 0.489$ )。

結語：経腹壁超音波下 RTE によって得られた特徴値は Rosemont 分類と関連があり、早期慢性膵炎のスクリーニング法として有用な可能性がある。

#### 12. Prognosis of T1 colorectal carcinoma patients after endoscopically non-curable treatment (内視鏡的非治癒切除となった大腸 T1 癌治療後の予後)

山下 賢  
医歯薬学専攻 消化器・代謝内科学

内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) が大腸 T1 癌患者に与える影響について検討した。また側方発育型腫瘍 (LST) の予後を検討した。

Study 1：内視鏡的非治癒切除大腸 T1 癌のうち ESD 後追加外科手術を施行した群と、最初から外科手術を施行した 2 群に分け、プロペンシティスコアマッチングを行い各群 161 例を対象とした結果、全生存率 (OS)・無再発率 (DFS)・特異疾患生存率いずれも両群間に有意差を認めなかった。

Study 2：内視鏡的非治癒切除 LST T1 癌 107 例の細分類別の予後を検討した。結果は、結節混在型の OS, DFS が非顆粒型と比較して有意に不良であった。

以上、追加外科手術が必要な大腸 T1 癌に対する先行した ESD は、外科手術後の予後に影響を与えなかった。また、LST T1 癌のうち結節混在型は非顆粒型と比較してより注意深いサーベイランスが必要と考えられた。

#### 13. Gastric Cancer with Submucosal Invasion after Successful *Helicobacter pylori* Eradication: A Propensity Score-Matched Analysis of Patients with Annual Patient Endoscopic Survey (*Helicobacter pylori* 除菌後、逐年内視鏡検査でのサーベイランス中に診断された粘膜下層浸潤胃癌のプロペンシティスコアマッチングを用いた検討)

畑 幸作  
医歯薬学専攻 消化器・代謝内科学

【背景、目的】*Helicobacter pylori* (Hp) 感染胃炎に対して除菌治療が保険適用となり、Hp 除菌後患者は増加している。それに伴い除菌後胃癌は増加するこ

とが予想される。我々は、Hp 除菌後に逐年内視鏡検査中に発見された胃癌のうち、粘膜下層浸潤癌と診断された症例の特性について解析した。【対象と方法】2005年1月から2017年12月まで、当院にて内視鏡的粘膜下層剥離術を施行し、かつ逐年内視鏡検査を実施していた分化型早期胃癌220例を対象とした。これらを除菌群と非除菌群に分け、2群間の特性をプロペンシティスコアを用いて比較検討した。【結果】除菌群は81例、対照群は139例であった。プロペンシティスコアマッチング後に両群間を比較すると粘膜下層浸潤癌は除菌群で13例(16.0%)、対照群では4例(4.9%)であり、両群間に統計学的な有意差を認めた(P=0.02)。【結語】分化型早期胃癌の内視鏡的存在診断に関して、除菌治療は抑制的に作用し、粘膜下層浸潤癌の比率を増加させる可能性がある。

#### 14. Risk factors for histological progression of nonalcoholic steatohepatitis analyzed from repeated biopsy cases

(繰り返し施行した生検から得られた非アルコール性脂肪肝炎の組織学的進行の危険因子)

大上 加奈

医歯薬学専攻 消化器・代謝内科学

NASH患者の予後において組織学的進行を評価することは重要である。NASH進行の危険因子は多くの横断的研究で検討されているが、縦断的研究は少ない。近年NASH関連SNPsが特定されたが、治療に対する反応性との関連は明らかとなっていない。

今回、繰り返し肝生検を施行したNASH患者80例の組織学的進行に関与する臨床因子を検討し、NASH関連SNPにおける治療との反応との関連を検討した。

多変量解析により、組織学的進行の危険因子としてALT non-responder, HbA1cの増加が同定された。NASH関連SNPの検討ではTNF $\alpha$ SNPのみが有意な関連を認めた。TNF $\alpha$ リスクアレルを有すること、ALT non-responder, およびHbA1cの増加がNASH患者の組織学的進行に寄与する独立した危険因子として特定された。この3因子を組み合わせることで組織進行率の予測率は上昇した。

#### 15. Investigation of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for the Diagnosis of Solid Pseudopapillary Neoplasm of the Pancreas : A Study Associated With a National Survey of Solid

#### Pseudopapillary Neoplasms

(脾充実性偽乳頭腫瘍の診断におけるFDG-PETの有用性の検討, 脾SPN全国調査における付随研究)

栗原 啓介

医歯薬学専攻 消化器・代謝内科学

【背景】SPN全国調査を行いFDG-PETの有用性とFDG集積に関する分子機構の検討を行った。【方法】FDG-PET撮影されたSPN53例と膵管癌25例、膵内分泌腫瘍18例の臨床的比較を行い、FDG集積に関してGLUT-1, VEGF, HIF-1の免疫染色を行い病理学的な検討を行った。【結果】20mm以下の腫瘍ではSPNのSUVmaxは膵管癌、膵内分泌腫瘍と比較して有意に高い結果であった。病理学的検討では細胞密度の高さがFDG集積に関係していると考えられ、腫瘍の増大とともにGLUT1, HIF-1, VEGFの発現上昇を認めたが、壊死部では細胞密度が疎になりFDGの集積も低下すると考えられた。【結語】小型の脾腫瘍でFDGの高集積が認められる場合はSPNの鑑別に有用な可能性がある。SPNのFDG集積には高い細胞密度とGLUT1の発現が関係し、広範囲に及ぶ壊死がSUVmaxの上昇を抑えると考ええる。

#### 16. Primary and Recurrent Growing Teratoma Syndrome in Central Nervous System Nongerminomatous Germ Cell Tumors: Case Series and Review of the Literature

(中枢神経系胚細胞腫瘍における一次性/再発性増殖奇形腫症候群)

露口 湧

医歯薬学専攻 脳神経外科学

BACKGROUND: The definition of the term "growing teratoma syndrome (GTS)" is not fully established. We analyzed and reviewed our case series regarding GTS that developed after the treatment of central nervous system (CNS) non-germinomatous germ cell tumors (NGGCTs).

METHODS: Between 2003 and 2018, we treated 16 patients (16 males; age, median 13.8) with CNS-NGGCT at our institution. We reviewed those patients and also reviewed the literature about GTS of CNS. We defined primary GTS (p-GTS) as the enlargement of cyst size and/or solid tumor

occurred during treatment in the absence of marker elevation, and recurrent GTS (r-GTS) as the enlargement of teratoma after complete response of initial tumors.

RESULTS: Among 16 patients, 6 developed p-GTS, and 2 patients underwent salvage surgery during chemoradiotherapy. Those with histologic diagnosis of immature teratoma during salvage surgery had a shorter interval from the initiation of chemoradiotherapy compared with mature teratoma. One patient developed r-GTS. In the literature review, most of the p-GTS consisted of enlargement with the multicystic component. Previous history of p-GTS might be a risk factor of r-GTS.

CONCLUSIONS: The incidence of p-GTS is not rare. Physicians need to be aware of this important phenomenon.

17. Histone deacetylase 10 knockout activates chaperone-mediated autophagy and accelerates the decomposition of its substrate  
(ヒストン脱アセチル化酵素 10 ノックアウトはシャペロン介在性オートファジーを活性化し、その基質の分解を促進する)

大林 瞳  
医歯薬学専攻 脳神経内科学

シャペロン介在性オートファジー (CMA) において重要な役割を担う Heat shock cognate protein 70 kDa (HSC70) を Histone deacetylase 10 (HDAC10) が脱アセチル化するといういくつかの報告がされている。そこで我々は HDAC10 が CMA の調節に関わるかどうかを明らかにするため、CRISPR/Cas9 システムを使って HDAC10 ノックアウト HeLa 細胞 (HDAC10KO) を作成し、その CMA 活性を調べた。HDAC10KO では LAMP2A 発現量はタンパク・mRNA とともに増加しており、LAMP2A 陽性リソソームが目立って核周囲に集簇していた。さらに HDAC10KO において LAMP2A 陽性リソソームに運搬される GAPDH 量が増加しており、その分解も促進されていた。これらの結果はいずれも HDAC10KO において CMA が活性化していることを示していた。

18. Isolation of tumor endothelial cells from murine cancer

(マウス腫瘍における腫瘍血管内皮細胞の分離法)

田口 和浩  
医歯薬学専攻 消化器・移植外科学

腫瘍血管内皮細胞は、腫瘍微小環境を構成する細胞の一つとして様々な特徴を有している。腫瘍血管内皮細胞のダイナミックな機能の解明には、腫瘍から新鮮な状態で分離した腫瘍血管内皮細胞を使用する必要がある。われわれは、マウスモデルを用いて、腫瘍内に稀少な割合で存在する腫瘍血管内皮細胞を高純度かつ新鮮な状態で分離する方法を新規に確立した。まず、マウスメラノーマ腫瘍株である B16F10 をマウスの背部皮下に移植し担癌マウスを作製した。成長した腫瘍を摘出・細切し、コラゲナーゼ (タイプ II) を用いて単離細胞化した。密度勾配遠心法を行い濃縮分離後、CD31 陽性細胞の磁気ソーティングを行った。続いて、CD31/CD146 陽性細胞をゲーティングして FACS ソーティングを行い、95% 以上の高純度で分離された腫瘍血管内皮細胞が得られた。本研究で示した腫瘍血管内皮細胞の分離法は、さらなる腫瘍血管内皮細胞の特徴の解明、特に免疫学的機能解析に有用である。

19. Novel Oral Derivative UD-017, a Highly Selective CDK7 Inhibitor, Exhibits Anticancer Activity by Inducing Cell-Cycle Arrest and Apoptosis in Human Colorectal Cancer  
(選択的新規経口 CDK7 阻害剤 UD-017 は、ヒト大腸癌において細胞周期停止およびアポトーシス誘導を介して抗癌活性を示す)

阿賀 康弘  
医歯薬学専攻 心臓血管生理医学

CDK7 は、細胞周期の制御と RNA ポリメラーゼ II を介した転写の制御をする機能があることが知られ、抗がん剤の新たなターゲットとして注目されている。本研究は、新規選択的経口 CDK7 阻害剤 UD-017 を見出し、その抗がん作用およびメカニズムを明らかにすることを目的として研究を行った。大腸がん細胞株 HCT-116 を用いて検討した結果、UD-017 は細胞周期の停止と、アポトーシスの誘導により増殖抑制作用を示すことが明らかとなった。また、マウス xenograft モデルで薬効とメカニズムを検討したところ、100mg/kg の経口投与でがんの増殖をほぼ 100% 阻害し、in vitro と同様に細胞周期の抑制とアポトーシス

を誘導することが示唆された。これらの結果から、UD-017 は、ヒト大腸癌において細胞周期停止およびアポトーシス誘導を介して抗瘤活性を示すことが強く示唆された。

## 20. Neurally adjusted ventilatory assist mitigates ventilator-induced diaphragm injury in rabbits (急性肺障害ウサギモデルにおける神経調節補助換気が人工呼吸器誘発横隔膜障害に与える影響の検討)

島谷 竜俊  
医歯薬学専攻 救急集中治療医学

### 背景

人工呼吸器誘発横隔膜障害はICU死亡率の上昇に繋がる重篤な合併症である。神経調節補助換気 (NAVA) は患者人工呼吸器非同調 (PVA) を低下させるが、それが横隔膜障害にどのような影響を与えるかは知られていない。

### 方法

20匹の日本白色種ウサギを(1)非人工呼吸、(2)持続筋弛緩薬投与下の調節換気、(3)NAVA、(4)Pressure support ventilation (PSV)の4群に割り当てた。

急性肺障害モデルを導入した後に12時間人工呼吸を継続し安楽死させた後に肺組織、横隔膜組織を切除した。横隔膜を筋断面積(ATPase染色)、筋傷害(電子顕微鏡)、筋細胞アポトーシス(TUNEL法)、Caspase-3のmRNAの定量(Realtime PCR)で評価した。

### 結果

NAVAのPVAイベントはPSVよりも低かった。サルコメア傷害の面積分率は、NAVAでPSVよりも低かった。アポトーシス細胞の割合は、PSVよりもNAVAで低かった。NAVAではCaspase-3 mRNAの発現レベルが低下する傾向があった。非同調指数は、NAVAとサルコメア傷害との関係の媒介因子であった。

### 結論

NAVAは人工呼吸器誘発横隔膜障害を防ぐ可能性がある。

**Background:** Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction is a serious complication associated with higher ICU mortality. Although neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) could be associated with

lower patient-ventilator asynchrony compared with conventional ventilation, its effects on diaphragmatic dysfunction have not yet been well elucidated.

**Methods:** Twenty Japanese white rabbits were randomly divided into four groups, (1) no ventilation, (2) controlled mechanical ventilation (CMV) with continuous neuromuscular blockade, (3) NAVA, and (4) pressure support ventilation (PSV). Ventilated rabbits had lung injury induced, and mechanical ventilation was continued for 12 hours. Subsequently, the animals were euthanized, and diaphragm and lung tissue were removed. The myofiber cross-sectional area of the diaphragm was evaluated under the adenosine triphosphatase staining, sarcomere disruptions by electron microscopy, apoptotic cell numbers by the TUNEL method, and quantitative analysis of Caspase-3 mRNA expression by real-time polymerase chain reaction.

**Results:** NAVA had lower asynchronous events than PSV. The area fraction of sarcomere disruptions was lower in NAVA than PSV. The proportion of apoptotic cells was lower in NAVA group than in PSV. There was a tendency in the decreased expression levels of Caspase-3 mRNA in NAVA groups. Asynchrony Index was a mediator in the relationship between NAVA and sarcomere disruptions.

**Conclusions:** NAVA may prevent ventilator-induced diaphragmatic dysfunction.

## 21. Intense Expression of EGFR L858R Characterizes the Micropapillary Component and L858R Is Associated with the Risk of Recurrence in pN0M0 Lung Adenocarcinoma with Micropapillary Component

(微小乳頭状構造 (micropapillary component) を含む病理病期 NOMO 肺腺癌では、上皮成長因子受容体 (EGFR) の L858R 変異発現が micropapillary component を特徴づけるとともに再発リスクとなる)

岸 直人  
原爆放射線医学研究所 腫瘍外科

微小乳頭状 (Micropapillary, MP) 構造は肺癌の組織成分で、MP 成分を含む肺腺癌は悪い予後を示す。

我々はMP成分含有肺腺癌で、MP成分に特異的な遺伝子的特徴を調べた。MP成分が20%を超える肺腺癌3例で、MP成分と乳頭状(Papillary, PaP)成分をLaser Micro Dissectionで個別に回収し、体細胞性変異のmRNA発現を次世代シーケンサー(next-generation sequencing, NGS)を用いて比較した。NGS結果は免疫組織化学反応(immunohistochemistry, IHC)で検証し、予後との関連は288例のpN0M0肺腺癌で検討した。

ほとんどの腫瘍関連遺伝子変異はMP成分でのみみられ、EGFRのL858R変異がMP成分に有意に多く発現していた。MP成分が1%を超える肺腺癌(MP陽性肺腺癌)27例のIHCでも、L858R発現はMP成分により強く認められた。288例のpN0M0肺腺癌では、L858Rを有するMP陽性肺腺癌がL858Rを有さないMP陽性肺腺癌に比べて有意に低い無再発生存期間(recurrence-free survival, RFS)を示し、多変量解析でもL858Rと低いRFSの関連が示唆された。

L858RはMP成分に強く発現し、pN0M0肺腺癌ではMP成分陽性例のうちL858Rを有する症例でRFSが不良であった。

22. Evaluation of Role of Prophylactic Swallowing Rehabilitation in Chemoradiotherapy for Advanced Head and Neck Cancer Using Novel Software Analysis of Videofluorography Images  
(化学放射線療法を施行した進行頭頸部癌患者に対する嚥下リハビリの評価—嚥下造影検査の動画解析—)

古家 裕巳  
展開医科学専攻 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学

化学放射線療法(CRT)を行った進行頭頸部癌患者では、治療後に嚥下機能が低下する症例が散見される。このため後ろ向きコホート研究として、予防的嚥下リハビリを受けた患者と、必要に応じてリハビリを受けた患者とを比較した。

対象は2016年から2017年に、当科で喉頭を含む照射野でCRTを行った進行頭頸部扁平上皮癌の患者30人とした。

CRT前後で嚥下造影検査(VF)を行い、動画解析を行った。

舌骨移動距離、嚥下惹起時間、喉頭挙上時間、総嚥下時間でリハビリ群と対照群の間に統計的に有意差を認め、嚥下機能の改善を認めた。

ランダム化比較試験を含め複数の先行研究では、予

防的嚥下リハビリは嚥下機能の維持に有効と報告されているが、いずれの報告も主観的な評価での検討であった。今回の研究によりVFの動画解析が嚥下機能の客観的な指標となりうると考えられた。また予防的嚥下リハビリが嚥下機能改善に有用である可能性が示唆された。

23. Human Gain-of-Function *STAT1* Mutation disturbs IL-17 Immunity in Mice  
(*STAT1*機能獲得型変異導入マウスでのIL-17免疫経路の障害)

玉浦 萌  
医歯薬学専攻 小児科学

慢性皮膚粘膜カンジダ症(CMCD)は、皮膚粘膜を主病変に難治性*C. albicans*感染を呈する原発性免疫不全症であり、約半数の患者で*STAT1*機能獲得型(GOF)変異を認める。本症患者における好発*STAT1*変異(R274Q変異)を導入したノックインマウス(GOF-*Stat1*<sup>R274Q</sup>マウス)を作製し、解析した。GOF-*Stat1*<sup>R274Q</sup>マウス由来のCD4<sup>+</sup>細胞は、定常状態での*STAT1*タンパクの発現亢進、IFN- $\gamma$ 刺激下での*STAT1*リン酸化亢進を示した。同マウスは、*C. albicans*感染後に糞便中*C. albicans*DNA量の増加を示し、CD4<sup>+</sup>細胞におけるT-bet発現増加、ROR $\gamma$ t発現抑制と、それに基づくTh17分化障害、IL-17産生障害を呈した。これらの表現型は、本症患者の症状と類似しており、同マウスは本症の病態解析、治療法開発に有用なツールになり得ると考えた。

24. Alteration of gut microbiota by a Westernized lifestyle and its correlation with insulin resistance in non-diabetic Japanese men  
(非糖尿病日本人男性における欧米化した生活習慣による腸内細菌叢の変化とインスリン抵抗性の関連)

山下 真未  
医歯薬学専攻 分子内科学

【目的】遺伝素因は同一である日本人と日系米人の腸内細菌組成を比較することにより、食生活の欧米化が腸内細菌叢に与える影響とインスリン抵抗性との関連を明らかにする。

【方法】正常耐糖能を示した広島在住日本人男性14名とロサンゼルス在住日系米人男性14名から便を採

取し、腸内細菌組成を比較した。

【結果】日系米人は日本人に比し、インスリン抵抗性の指標である Matsuda index (MI) が低値であった。また、主座標分析では2群間で腸内細菌組成が異なっており、日系米人は日本人に比し、*Odoribacter* の割合が低かった。両群において、*Odoribacter* の割合と MI に正の相関を認めたと、年齢および BMI とは相関を認めなかった。

【結論】食生活の異なる日本人と日系米人とは腸内細菌組成の違いを認めた。その中でも、*Odoribacter* の低下がインスリン抵抗性の増大に関与している可能性がある。

## 25. Tumour necrosis factor $\alpha$ augments the inhibitory effects of CTLA-4-Ig on osteoclast generation from human monocytes via induction of CD80 expression

(Tumour necrosis factor  $\alpha$  は CD80 発現誘導を介して、CTLA4-Ig の破骨細胞分化抑制効果を増強する)

大井 勝博  
医歯薬学専攻 リウマチ・膠原病学

(背景)

関節リウマチ (RA) は進行性の関節破壊を引き起こす。RA 治療薬のアバタセプト (CTLA4-Ig) はどのような機序で関節破壊を抑制するか解明されておらず、今回その効果を検討した。

(方法と結果)

健常者末梢血から単球を分離し実験に用いた。末梢血単球を CTLA4-Ig 存在下で破骨細胞へ分化させたところ濃度依存性に抑制した。RA 滑膜では多量の炎症性サイトカインに暴露されているため、TNF $\alpha$  の影響を続いて検討したところ TNF $\alpha$  投与により CD80 陽性細胞が有意に増加した。CD80 分子は CD86 分子と比較して、CTLA4-Ig に対する affinity が高く、より低濃度の CTLA4-Ig で強い破骨細胞分化抑制効果を認めるようになった。

(考察)

CTLA4-Ig の抑制作用の機序は不明であるが、マウスの実験系では IDO-1 の関与が報告されている。本研究により CTLA4-Ig がヒト単球に直接作用し、破骨細胞を抑制しうることを明らかにした。現在、その機序に関しては不明な点が多いが、その解明により新たな RA 治療薬の開発が展開されることが期待される。