

広島大学学術情報リポジトリ

Hiroshima University Institutional Repository

Title	第86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) : 30 - 38
Issue Date	2020-12
DOI	
Self DOI	
URL	https://ir.lib.hiroshima-u.ac.jp/00050156
Right	Copyright (c) 2020 広島大学医学出版会
Relation	



第86回 広島大学研究科発表会 (医学)

(2020年11月5日)

1. Clinical features and genomic characterization of post-colonoscopy colorectal cancer

(大腸内視鏡検査後発見大腸癌の臨床的および遺伝学的特徴)

田中 秀典
医歯薬学専攻 消化器・代謝内科学

近年、大腸内視鏡検査後数ヶ月～数年以内に発見される大腸癌が目目され、Post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC) と呼ばれている。PCCRC の多くは見逃し癌と考えられているが、急速進行癌の可能性も指摘されており、詳細は不明である。今回、PCCRC の臨床的・遺伝学的解析を行い、PCCRC の原因を検証することを目的とした。当院で診断された大腸癌のうち、6～60ヶ月前に大腸内視鏡検査歴のあった32症例34病変 (Tis 癌18, T1 癌8, T2 以深癌8) を対象として、免疫染色によるミスマッチ修復蛋白欠損 (dMMR) 評価と、DNA 変異解析を行った。肉眼型 Type 0 病変のうち61%が表面型であり、表面型病変は全大腸に分布し、隆起型病変はS状結腸に多く認められた。dMMR を7病変に認めた。T2 以深癌は75%が近位結腸に認め、半数がdMMRであった。*BRAF*^{W600E} 変異を2病変に認め、いずれもdMMR、低分化型腺癌/粘液癌、近位結腸、T2 以深癌で原癌死していた。T2 以深癌6病変中5病変で*PIK3CA* 変異を認め、うち4病変は近位結腸に認められた。以上から、PCCRC は全大腸における表面型病変やS状結腸における隆起型病変の見逃し、あるいは近位結腸のMSIや*PIK3CA* 変異が関与する急速進行癌の2つに特徴づけられた。

2. TDO2 Overexpression is Associated with Cancer Stem Cells and Poor Prognosis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma

(食道扁平上皮癌におけるTDO2の過剰発現は癌幹細胞および不良な予後と関連する)

PHAM QUOC THANG
医歯薬学専攻 分子病理学

Objective: Esophageal cancer is one of the deadliest

cancers in the world, and the main subtype is esophageal squamous cell carcinoma (ESCC), which comprises 90% of cases. Expression of tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO2), an enzyme involved in tryptophan catabolism, has been linked with tumor survival and poor prognosis of brain and breast cancer. However, no studies have investigated the potential role of TDO2 in esophageal cancer. Here we explored the expression and biological significance of TDO2 in ESCC.

Methods: TDO2 protein expression was evaluated in 90 ESCC tissue samples by immunohistochemistry. TDO2 function in ESCC cell lines and spheroid colony formation was evaluated by RNA interference (RNAi).

Results: TDO2 overexpression was associated with tumor stage, recurrence status and the CD44 cancer stem cell marker in ESCC. TDO2 overexpression was correlated with poor outcome of ESCC patients. Inhibition of TDO2 expression by RNAi in TE-10 and TE-11 cell lines reduced both the number and the size of spheroid colonies as well as cell proliferation. Knockdown of TDO2 expression also induced inactivation of the EGFR signaling pathway.

Conclusion: Our results imply that TDO2 could play an important role in the progression of ESCC. Furthermore, TDO2 may be a potential therapeutic target in ESCC.

3. Clinical significance of serum soluble TNF receptor I/II ratio for the differential diagnosis of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome from other autoinflammatory diseases

(TNF受容体関連周期性症候群と他の自己炎症性疾患の鑑別における血清可溶性TNF受容体I/II比の臨床的有用性)

安村 純子
展開医科学専攻 小児科学

TNF受容体関連周期性症候群 (TRAPS) は、*TNFRSF1A* 遺伝子の変異により診断される。本研究では、血清sTNFR-I/II比の測定が、TRAPSと類似の

症状を呈する他の自己炎症性疾患（家族性地中海熱：FMF、全身型若年性特発性関節炎：s-JIA、川崎病：KD）との鑑別に有用か検討した。

TRAPS 5人、FMF 14人、s-JIA 90人、KD 37人の発作・非発作期、および健常対照者（HCs）18人の血清中のsTNFR-I、sTNFR-IIをELISA法で測定した。

発作期：FMF、s-JIA、KDのsTNFR-I/II比はHCsと比較して有意に高値を示した。

非発作期：FMF、s-JIAのsTNFR-I/II比は、TRAPS、HCsと比較して有意に高値を示した。

TRAPSと、類似の症状を示すFMF、s-JIA、KDとの鑑別におけるsTNFR-I/II比測定の有用性が示唆された。

4. Increased Matrix Metalloproteinases in Cerebrospinal Fluids of Patients with Major Depressive Disorder and Schizophrenia

（うつ病性障害および統合失調症患者の脳脊髄液マトリックスメタロプロテイナーゼは増加する）

大盛 航

医歯薬学専攻 精神神経医科学

【目的】

マトリックスメタロプロテイナーゼ（MMPs）は、炎症性プロセスに関与する細胞外プロテアーゼであるが、本研究にて脳脊髄液MMPsのうつ病および統合失調症の病態への関与を明らかにする。

【方法】

対象はうつ病群90例、統合失調症群86例および健常群106例。脳脊髄液MMPs濃度はマルチプレックススピーズベース解析を用いて測定した。

【結果】

MMP-2濃度は、健常群と比較してうつ病群と統合失調症群において有意に高く、うつ病群において病状に有意に影響した。また診断に関係なくMMP-2、7、10濃度は相互に影響し、MMP-7、10濃度は健常群と比較してうつ病群で有意に上昇した。

【結論】

うつ病および統合失調症におけるMMP-2濃度の上昇は脳内炎症と関連し、MMP-2の状態依存的な上昇とMMP-2、7、10を含むカスケードの活性化がうつ病の病態生理と関連している可能性がある。

5. Different Risk Factors are Associated with Vascular Access Patency after Construction and Percutaneous Transluminal Angioplasty in

Patients Starting Hemodialysis

（血液透析導入患者の血管アクセス作製後の開存率と経皮的血管形成術後の開存率には異なる危険因子が関与している）

吉田 真帆子

医歯薬学専攻 腎臓内科学

【目的】

血液透析導入患者のVascular access（VA）作製後の開存率及び最初のPercutaneous transluminal angioplasty（PTA）施行後の開存率とそれに関連する臨床因子を明らかにする事を目的とした。

【方法】

血液透析を開始し、橈骨動脈と橈側皮静脈を吻合した動静脈瘻（radiocephalic arteriovenous fistula: RC-AVF）または人工血管による動静脈瘻（arteriovenous graft: AVG）を作製した患者を登録した。一次開存率、二次開存率、及び最初のPTA施行後の開存率を検討し、開存率に寄与する因子を特定した。

【結果】

一次開存率はAVFがAVGより優れていた。高齢、女性、糖尿病、低血清アルブミン値、及びエリスロポエチン製剤の使用が開存率の低下の危険因子であった。PTA施行後の開存率には、高齢、糖尿病、多発性嚢胞腎、透析開始時のカテーテル使用、及びVA作製から使用までの期間が関与していた。

【結論】

VA作製後とPTA後の開存率に高齢と糖尿病が共通して関与していたが、その他の因子は異なっていた。VAの開存維持のためには危険因子を把握する事が重要である。

6. Clinical usefulness of serum autotaxin for early prediction of relapse in male patients with type 1 autoimmune pancreatitis

（1型自己免疫性膵炎の男性患者における早期再燃予測に血清オートタキシンが有用である）

吹上 綾美

医歯薬学専攻 消化器・代謝内科学

1型自己免疫性膵炎（AIP）はステロイドに対する反応性が良好な自己免疫性疾患であるが、寛解導入後も再燃する。オートタキシン（ATX）はリン脂質代謝酵素であり、線維化や炎症を伴う疾患の病勢を反映

することが示唆されている。今回、AIPとATXとの関連を検討した。全56例の診断時のATXは、ATXは女性で有意に高値であった。治療経過中のATXが追跡できた24例の男性症例について、ATXは寛解導入療法中・維持療法中には診断時に比して有意に低値を示したが、一方で、維持療法中は寛解導入療法中よりも有意に高値であった。再燃群では非再燃群に比べて、維持療法中のATXが有意に高かった。再燃予測に関するROC解析の結果、維持療法中のATXとエラスターゼ1を組み合わせると、再燃の正診率は95%を超えることが示された。血清ATXがAIPに対する再燃予測に有用なマーカーとなり得ることを報告した。

7. Serum high-mobility group box 1 as a predictive marker for cytotoxic chemotherapy-induced lung injury in patients with lung cancer and interstitial lung disease

(間質性肺疾患合併肺癌患者における細胞障害性抗癌剤による薬剤性肺障害の予測マーカーとしてのHMGB1の有用性)

中尾 聡志
医歯薬学専攻 分子内科学

High-mobility group box 1 (HMGB1) is a pro-inflammatory protein, that is associated with tumorigenesis, interstitial lung disease (ILD), and acute lung injury. Chemotherapy-induced lung injury is a common and serious adverse event in patients with lung cancer and ILD, but its pathogenesis and predictive biomarkers are not known. This study aimed to investigate the predictive potential of serum HMGB1 levels for cytotoxic chemotherapy-induced lung injury in these patients. This study included 83 consecutive patients with ILD, background-matched 83 patients without ILD, and 83 healthy subjects. As a result, 25 (30.1%) of patients with lung cancer and ILD experienced the disease within one year. Higher levels of serum HMGB1 were independently associated with higher tumor burden and the presence of ILD in all study subjects. Univariate Cox proportional hazards model showed that higher levels of HMGB1 and higher tumor burden were associated with disease onset. Moreover, multivariate analysis revealed that only HMGB1 was independently associated with this severe

complication. In conclusion, HMGB1 is a potential predictive blood biomarker for cytotoxic chemotherapy-induced lung injury in patients with lung cancer and ILD. This study also suggests a potential pathogenesis of this serious adverse event that tumor- and ILD-derived HMGB1 accelerates lung injury.

8. Secondary epileptogenesis on gradient magnetic-field topography correlates with seizure outcomes after vagus nerve stimulation

(傾斜磁場トポグラフィでの二次性てんかん原性は迷走神経刺激装置植込術後の発作転帰と関連する)

岡村 朗健
医歯薬学専攻 脳神経外科学

Objective: To determine the correlation between secondary unilateral or bilateral spreading on gradient magnetic-field topography (GMFT) before and after vagus nerve stimulation (VNS), and postoperative seizure outcomes.

Methods: We analyzed pre- and post-VNS magnetoencephalography (MEG) in 15 patients with VNS implants. We applied McHugh classification to evaluate seizure outcomes. GMFT visualized the spatiotemporal spread of the gradient magnetic field from MEG (>300 fT/cm). We compared the proportion of bilaterally spreading (PBS) MEG spikes and seizure outcomes. We also compared the interhemispheric time difference (ITD) between patients with and without corpus callosotomy (CC).

Results: We allocated patients with favorable seizure outcomes to group A (9 patients) and poor outcomes to group B (6 patients). The number of post-VNS MEG spikes was significantly reduced compared to pre-VNS MEG spikes in group A. Group A showed significantly higher preoperative PBS than group B. Postoperative ITD significantly decreased in 5 patients who underwent CC compared to 10 patients without.

Conclusion: Frequent interictal MEG spikes propagating bilaterally on GMFT may reflect a favorable seizure outcome after VNS. GMFT can identify dependent secondary epileptogenic spikes responding to VNS, which may be used to control generalized seizures in a

subset of patients with pharmaco-resistant epilepsy.

9. Effectiveness of trabeculectomy with mitomycin C for glaucomatous eyes with low intraocular pressure on treatment eye drops

(眼圧下降剤使用下で眼圧が低く維持されている緑内障眼に対してマイトマイシンC併用線維柱帯切除術を行うことの有効性)

湯浅 勇生

医歯薬学専攻 視覚病態学

緑内障は、視神経と視野に特徴的な変化を有し、通常、眼の機能的および構造的異常を特徴とする疾患である。薬物療法で眼圧が十分に下降しない場合は、手術療法が必要である。

眼圧が低い緑内障患者 294 眼に対し、線維柱帯切除術を行い、眼圧下降率や手術不成功の危険因子、合併症について解析検討した。

術式は全例、マイトマイシンC併用の線維柱帯切除術が施行され、5年間フォローされた。眼圧が20%以上下降を示すものを定義A、30%以上下降を示すものを定義Bとし、それらを満たすものを手術成功とした。

結果は、平均眼圧は術後5年間で有意に低下した。(16.7 ± 2.7mmHg から 11.6 ± 4.0mmHg, P<0.0001)

合併症に関しては他の報告と比較し、多いという結果ではなかった。

手術不成功の危険因子として3回目以降の緑内障手術、ニードリング施行があがった。

眼圧が21mmHg以下で視野障害の進行が抑制できない症例に対して、線維柱帯切除術を行うことは比較的安全かつ有効といえる。

10. Generation of GM-CSF-producing antigen-presenting cells that induce a cytotoxic T cell-mediated antitumor response

(細胞傷害性T細胞による抗腫瘍免疫応答を誘導するiPS細胞由来GM-CSF産生抗原提示細胞の開発)

真島 宏聡

医歯薬学専攻 消化器・移植外科学

がん抗原を負荷した樹状細胞(DC)を投与することで体内のがん反応性T細胞を活性化するDCワクチンは、有力ながん免疫療法の1つである。昨今の

DCワクチンには患者自身の末梢血から誘導したDCが用いられているが、この方法は誘導効率が悪く、誘導したDCの機能が不安定であり、期待された臨床効果を安定して得ることが難しい。過去に我々はマウスiPS細胞から誘導したミエロイド細胞に増殖因子c-Mycを遺伝子導入することで、GM-CSF依存性に無限に増殖するミエロイド細胞(iPS cell-derived proliferating myeloid cell: iPSC-pMC)を構築し、がんワクチン治療に応用可能なミエロイド細胞の安定供給を可能にする技術を開発した。本研究では、iPSC-pMCの遺伝子改変により機能修飾を行った抗原提示細胞を作成し、その細胞を用いたがんワクチン治療法の効果について報告する。

11. Characteristics of gastric cancer in patients without *Helicobacter pylori* infection in Japan

(本邦におけるヘリコバクター・ピロリ未感染胃癌の特性)

木曾 まり子

医歯薬学専攻 消化器・代謝内科学

1) Characteristics of gastric cancer in negative test of serum anti-*Helicobacter pylori* antibody and pepsinogen test: a multicenter study
Gastric Cancer, 20, 764-771, 2017.

2) Clinical and genomic characteristics of mucosal signet-ring cell carcinoma in *Helicobacter pylori*-uninfected stomach
BMC Gastroenterology, 20, 243, 2020.

Helicobacter pylori (Hp) 未感染者は胃癌リスクが極めて低く、胃癌検診におけるリスク層別化法として血清Hp抗体とペプシノゲンをを用いたABC検診が普及している。一般にA群症例はHp未感染者とされるが、A群症例においても胃癌が診断されることがある。そこで、A群胃癌に関して全国多施設調査を実施した。登録されたA群胃癌は109例であったが、萎縮性胃炎のない真のA群胃癌はわずか7例(6.4%)であった。さらに、その組織像は全例において粘膜内印環細胞癌(SRCC)であった。この研究により、ABC検診の限界が示されると共に、Hp未感染胃癌の病理学的特性が示された。

Hp未感染者に生じるSRCCは、生物学的に低悪性度であることが報告されつつある。そこで、Hp未感染SRCC 7例9病変のFFPE標本からDNAを抽出

し、10個の癌関連遺伝子変異を検討した。その結果、*Hp* 未感染 SRCC で CDH1 変異、TP53 変異が確認された。その頻度は *Hp* 現感染 SRCC と同程度であった。非遺伝性 *Hp* 未感染 SRCC における腫瘍関連遺伝子変異を報告したのは、本研究が初である。*Hp* 未感染 SRCC は *Hp* 現感染 SRCC と同様の悪性度を持つ病変と評価することが妥当と考えられた。

12. Chemogenetic activation of the mPFC alleviates impaired fear memory extinction in an animal model of PTSD

(内側前頭前野皮質の化学遺伝的賦活は、PTSD 動物モデルにおける恐怖記憶の消去障害を軽減する)

大村 淳

医菌薬学専攻 精神神経医科学

近年、恐怖記憶の消去過程 (Ext) が PTSD の新たな治療機序として注目されている。Ext には扁桃体、腹側海馬、及び内側前頭前野皮質 (mPFC) が関与し、特に下辺縁皮質 (IL) の神経活動亢進が必要とされる。本研究では Ext 障害を呈する PTSD モデルラットを用い、IL の賦活による改善効果を検証した。

化学遺伝学 (DREADDs) による IL の賦活は通常飼育ラット、PTSD モデルラットの両群で Ext を促進したが、PTSD モデルラットでの促進効果は限定的であった。一方、PTSD モデルラットの IL では、DREADDs による神経活動賦活効果が乏しく、アポトーシスの増加も見られた。

今回の結果から、PTSD の Ext 障害の一因に IL のアポトーシスの増加と神経興奮性の低下が示唆された。更に、曝露課題を用いる PTSD 治療において、神経活動賦活操作を併用することが Ext 障害の改善に有用である可能性も示された。

13. Propofol induces the elevation of intracellular calcium via morphological changes in intracellular organelles, including the endoplasmic reticulum and mitochondria

(プロポフォールは小胞体やミトコンドリアを含む細胞内小器官の形態変化により細胞内カルシウムの上昇を生じる)

卜部 智晶

医菌薬学専攻 麻醉蘇生学

プロポフォールは、GABA_A 受容体を介して麻酔作用を発揮し、全身麻酔薬や鎮静薬として頻用されている。一方で、プロポフォールには、血管痛や長期間投与時に生じるプロポフォール注入症候群等の合併症があるが、その発生機序は未だ不明である。これまでに、高濃度のプロポフォールは細胞内カルシウムを上昇させることが知られている。細胞内カルシウムの上昇は、様々な細胞内シグナル伝達を駆動させ、プロポフォールの効果発揮を理解する鍵と考えられる。本研究では、プロポフォールによるカルシウム上昇について、①カルシウム上昇の起源、②Gタンパク質共役受容体、イノシトール3リン酸受容体、リアノジン受容体の関与、③小胞体やミトコンドリアなどの細胞内小器官の形態学的変化に着目して検討を行った。その結果、プロポフォールは、小胞体やミトコンドリア等の細胞内小器官に形態変化を起こすことで細胞内にカルシウムを動員することがわかった。

14. The role of glucocorticoid receptors in the induction and prevention of hippocampal abnormalities in an animal model of posttraumatic stress disorder

(PTSD モデルラットにおける海馬異常の惹起と予防に関するグルココルチコイド受容体の役割の検討)

荒木 基亮

医菌薬学専攻 精神神経医科学

外傷後ストレス障害 (PTSD) では海馬の形態的・機能的な異常が報告されており、ストレスによる海馬萎縮の一機序としてグルココルチコイド受容体 (GR) 活性化を介したアポトーシス関連遺伝子の変化 (抑制因子・Bcl-2 / 促進因子・Bax の相対的低下) が提唱されている。本研究では PTSD モデルラットにおいて GR を介した Bcl-2・Bax 遺伝子の発現変動、GR 阻害薬による PTSD 発症予防効果について検討した。

重篤なストレスを負荷後に海馬 GR の核内移行は増加し、Bcl-2 mRNA の発現低下を認めた。GR 阻害薬の投与により核内 GR 増加と Bcl-2 発現低下は阻害され、SPS で既報の海馬のアポトーシス増加と恐怖記憶の消去障害も共に減弱された。

本研究結果は、PTSD の病態形成に GR 系亢進から引き起こされる海馬のアポトーシス増加が関与し、GR 阻害薬により PTSD の発症が予防できる可能性を示唆している。

15. Immunohistological evaluation of mismatch repair deficiency in pancreatic ductal adenocarcinoma treated with surgical resection (膵癌切除例におけるミスマッチ修復機能欠損の免疫組織学的評価)

大塚 裕之
医歯薬学専攻 外科学

当科で切除した膵癌 400 例を対象にミスマッチ修復機能欠損 (deficient mismatch repair: dMMR) の発現頻度を免疫組織化学染色検査で検索し、予後や臨床病理学的特徴をミスマッチ修復機能が保たれている (proficient mismatch repair: pMMR) 膵癌と比較し後方視的に検討。5 例 (1.3%) で dMMR を認めた。年齢中央値 68 (49-70) 歳、女性 4 例。MLH1 変異 2 例、PMS2 変異 2 例、MSH2 変異 1 例。dMMR で分化度が高い傾向にあった ($p=0.03$)。観察期間中央値 39.0 (8.9-140.7) か月、全生存期間に有意差はなく ($p=0.173$)、無再発生存期間にも有意差は認めなかった ($p=0.268$)。3 例は無再発生存中、死亡した一例も 75 か月生存していた。dMMR 膵癌の発現頻度は稀で、予後は pMMR 膵癌と比較し良好であったが有意差は認めなかった。

16. Sofosbuvir based regimen of antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C virus infection (慢性 C 型肝炎ウイルス感染患者に対するソフォスブビルをベースとした抗ウイルス治療について)

大屋 一輝
医歯薬学専攻 消化器・代謝内科学

【目的】C型肝炎ウイルス (HCV) に対するソフォスブビル (SOF) をベースとした抗ウイルス治療について有効性を検討する。

【方法】study 1 では HCV genotype 2 型感染を認めた慢性肝炎または代償性肝硬変患者で SOF+ リバビリン (RBV) 併用治療を受けた 302 例を対象とした。study 2 では HCV genotype 1 または 2 型感染を認めた非代償性肝硬変患者で SOF+ ベルパタスビル (VEL) 治療を受けた 33 例を対象とした。治療の有効性および治療効果に関連する因子を統計学的に検討した。

【結果】study1 では治療成功率は 95.7% だった。治療成功に寄与する因子について単変量・多変量解析を行い、AFP < 10 $\mu\text{g/l}$ 、IFN 治療歴無し、リバビリン

/ 体重比 9mg/kg \leq が独立して有意な因子だった。study 2 では治療成功率は 85% だった。治療成功に寄与する因子の単変量・多変量解析では、Child-Pugh grade B が独立して有意な因子だった。

【結論】SOF+RBV 療法、SOF+VEL 療法はどちらも高い有効性を認め、それぞれの治療成功に寄与する有意な因子を同定した。

17. In Vitro Analysis of Hepatic Stellate Cell Activation influenced by Transmembrane 6 superfamily 2 Polymorphism (TM6SF2 遺伝子多型に影響される肝星細胞活性化に関する基礎的解析)

刘 松堉
医歯薬学専攻 消化器・代謝内科学

新しい知見：

TM6SF2 polymorphism might affect sensitivity of hepatic stellate cell activation. This result suggests that TM6SF2 might play a role in the process of liver fibrosis in NASH.

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) may progress via liver fibrosis along with hepatic stellate cell (HSC) activation. A single nucleotide polymorphism (SNP) located in Transmembrane 6 superfamily 2 (TM6SF2) is reported to be significantly associated with fibrosis in NASH patients, but the precise mechanism is still unknown. This study aimed to explore the role of TM6SF2 in HSC activation in vitro. Plasmids producing TM6SF2 wild type (WT) and mutant type (MT) were constructed. The activation of HCS was analyzed by intracellular alpha smooth muscle actin (αSMA) expression with or without transforming growth factor-beta 1 (TGF β 1) treatment. Intracellular αSMA expression in HSC was significantly repressed by TM6SF2-WT overexpression and increased by TM6SF2 knockdown. Following treatment with TGF β 1, αSMA expression was restored in TM6SF2-WT overexpressed HSC and was enhanced in TM6SF2 knocked-down cells. Comparing TM6SF2-WT or -MT, expression of αSMA in TM6SF2-MT cells was higher than that in TM6SF2-WT cells and was further enhanced by TGF β 1 treatment. We

demonstrated that intracellular α SMA expression in HCS was negatively regulated by TM6SF2 while MT released this negative regulation and led to enhanced HSC activation by TGF β 1. These results suggest that the SNP in TM6SF2 might relate to sensitivity of HSC activation. (195 words)

18. Clinicopathological significance of intelectin-1 in colorectal cancer: Intelectin-1 participates in tumor suppression and favorable progress

(大腸癌における intelectin-1 の臨床病理学的意義 : Intelectin-1 は腫瘍の抑制と良好な予後に関与する)

勝矢 脩高

医歯薬学専攻 分子病理学

Intelectin-1 (ITLN1) は、抗炎症作用を持ったアディポカインの1つであり、ITLN1の低発現は、胃癌、前立腺癌および乳癌患者の予後不良に関連することが報告されている。しかしながら大腸癌におけるITLN1の臨床病理学的意義は全く検討されていない。そこで本研究では大腸癌におけるITLN1の臨床病理学的意義ならびに生物学的機能を明らかにすることを目的とした。定量的RT-PCRでは、正常大腸組織と比較して大腸癌細胞株においてITLN1の低発現を認めた。免疫組織学的検討では、大腸癌組織例中87例(59%)がITLN1低発現であり、ITLN1の低発現は、M grade, tumor stage, Budding gradeと有意な相関し、ITLN1低発現例は予後不良であった。ITLN1と癌関連分子との関連について解析を行ったところ、ITLN1の低発現は β -catenin, p53, CDX2, MUC5AC, Claudin-18およびCD44の発現と有意に相関することを見出した。細胞株を用いた検討では、ITLN1をノックダウンした大腸癌細胞は、増殖能が有意に増強された。ITLN1は大腸癌の進行において重要な役割を担っていると考えられる。

19. Correlations of forced oscillometric bronchodilator response with airway inflammation and disease duration in asthma

(喘息患者における強制オシレーション法による気道可逆性と気道炎症および罹病期間の相関)

檜垣 直子

医歯薬学専攻 分子内科学

Objectives: This study aimed to investigate oscillometric bronchodilator responses in treated and untreated asthma and evaluate its association with airway inflammation and disease duration.

Methods: This study included 30 non-smoking patients with mild to moderate treated asthma, 25 patients with newly diagnosed untreated asthma, and 29 control subjects. Spirometric and oscillometric measurements were performed before and after inhalation of 400 μ g salbutamol.

Results: At airway resistance of 5 Hz (R5) and 20 Hz (R20), bronchodilator responses in patients with untreated and treated asthma were greater than those in control subjects. In patients with untreated asthma, higher fractional exhaled nitric oxide concentration (FeNO) levels were strongly correlated with greater reversibility of R20 ($r_s = -0.621$, $p < 0.001$). In patients with treated asthma, longer disease duration was significantly associated with lesser bronchodilator response at R20 ($r_s = 0.441$, $p < 0.05$). Treated asthma patients with longer disease duration showed significantly higher post-bronchodilator R5 and R20 than treated asthma patients with shorter disease duration.

Conclusion: The present study provides further evidence of an association between airway inflammation and variable airway obstruction in asthma patients and indicates that long-term disease duration could be related to poorly reversible airway resistance in patients with mild to moderate asthma.

20. Role of vasoactive intestinal peptide in the progression of osteoarthritis through bone sclerosis and angiogenesis in subchondral bone

(変形性関節症の進行における血管作動性腸管ペプチドが軟骨下骨の骨硬化と血管新生に与える影響)

金光 宗一

医歯薬学専攻 整形外科学

変形性関節症(OA)は軟骨だけでなく軟骨下骨にも影響を及ぼす進行性の関節障害である。軟骨下骨は軟骨代謝に重要な役割を果たしている。Vasoactive intestinal peptide (VIP)は、神経ペプチドの一種であり骨代謝にも重要である。本研究はVIPと変形性関節症の進行との関係を調べた。ヒト脛骨サンプルで

は、軟骨下骨でのVIP発現はOAが進行するにつれて、増加していた。また、OAモデルマウスではVIP receptor antagonist 群でOA進行が抑制されていた。軟骨下骨は軟骨の恒常性維持において、重要な役割を果たしているとされ、硬化した軟骨下骨は、軟骨の恒常性を維持することが出来なくなり、OA進行の原因となる。VIPシグナル阻害薬は、軟骨下骨の骨硬化を抑制し、軟骨下骨の状態を維持することで、OA進行を防ぐための治療薬になる可能性が示唆された。

21. IRAK4 deficiency presenting with anti-NMDAR encephalitis and HHV6 reactivation

(抗NMDAR脳炎とHHV6再活性化を呈したIRAK4欠損症)

西村 志帆

医歯薬学専攻 小児科学

IRAK4欠損症は自然免疫の障害で発症する免疫不全症で、患者は肺炎球菌、ブドウ球菌などによる重篤かつ全身性の細菌感染症を起こす。感染症発症早期から適切な治療をしても救命できない重症例が多く存在することから、早期に診断して細菌感染症を適切に予防することが極めて重要である。抗NMDAR脳炎は、不安、抑うつ、幻覚妄想などの精神症状を特徴とする脳炎で、重症例は痙攣、中枢性低換気、遷延性意識障害などを発症する。乳児期発症の抗NMDAR脳炎は非常に稀であり、何らかの遺伝的背景に基づき発症した可能性を考慮して全エクソーム解析を試行した。その結果、*IRAK4*のヘテロ接合性新規遺伝子変異(Y10Cfs*9, R12P)が同定された。これら両変異の機能解析を行い、*IRAK4*遺伝子変異を適切に評価する新規の評価系を確立した。

本研究で、抗NMDAR脳炎の乳児例においてIRAK4欠損症を同定し、早期発症の抗NMDAR脳炎の一部が先天的な免疫異常に基づき発症している可能性を見出した。獲得免疫の異常で発症すると考えられていた抗NMDAR脳炎の一部が、自然免疫の異常に基づき発症する可能性を示唆する貴重な症例と考えた。

22. The mechanism of preterm birth caused by *Porphyromonas gingivalis*

(*Porphyromonas gingivalis*による早産発症の機序)

小西 晴久

背景：歯周病による早産発症機序は未解明である。

方法：歯周病原菌の一つである *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*) 感染早産マウス (*P.g.* 群) を用いて、子宮収縮関連因子と、子宮収縮を増強させる卵膜の炎症応答を検証した。また、ヒト羊膜初代培養細胞を用いて *P.g.* に対する炎症応答を検証した。

結果：正常マウスに比べて *P.g.* 群では、収縮関連タンパクの遺伝子発現が亢進し、子宮収縮が増強していた。*P.g.* 群では、卵膜に *P.g.* のコロニーを認め、Toll-like receptor 2 を介して NF- κ B 及び MAPK 経路が活性化され、炎症性サイトカイン及び COX-2 の遺伝子発現が亢進していた。ヒト羊膜間葉系細胞でも同様に、*P.g.* の刺激は子宮収縮の増強を促す炎症応答を引き起こした。

結論：*P.g.* は卵膜での局所炎症を誘発し、子宮収縮を増強させることで早産発症に関与する可能性が示唆された。

23. Efficacy of Lusutrombopag for Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease Scheduled to Undergo Invasive Procedures

(観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症に対するルストロンボパグの有効性について)

西田 祐乃

医歯薬学専攻 消化器・代謝内科学

ルストロンボパグは観血的手技を予定している慢性肝疾患患者の血小板減少症を改善する。しかし反復投与した際の有効性や効果に寄与する因子に関する情報は乏しい。本研究では、ルストロンボパグ反復使用の有効性および治療効果に寄与する因子について検討した。

観血的手技前にルストロンボパグ投与を受けた慢性肝疾患患者39名53例(複数回投与10名)を対象とした。投与後の血小板中央値は、観血的手技前には有意に増加し、53例中49例(92%)では、血小板輸血を必要とせず観血的手技が可能であった。ルストロンボパグ治療を繰り返し受けた患者では、2回目投与後も血小板数が有意に増加し、1回目投与時と有意差は認めなかった。多変量解析により、糖尿病を合併しないこと(オッズ比5.56; $P = 0.04$) が、ルストロンボ

バグの治療効果に関する独立した予測因子であることが示され、糖尿病患者ではルストロンボバグの有効性が低下する可能性があることが示唆された。

24. *TERT* promotor region rearrangements analyzed in high-risk neuroblastomas by FISH method and whole genome sequencing
(FISH法と全ゲノムシーケンスによる予後不良の神経芽腫における *TERT* プロモーター領域再構成の解析)

河島 菜澄
医歯薬学専攻 外科学

背景：神経芽腫の中には、自然退縮する予後良好群がある一方で、悪性度の高い予後不良群も存在する。*TERT* 遺伝子のプロモーター領域 (*TERT*-PR) での再構成が神経芽腫の予後不良群を判断する要素として注目されている。しかし、解析には全ゲノムシーケンスなど高価な手段がとられており、実用的な手法は、未だ確率されていない。そこで、より簡便な手段として、FISH法により *TERT*-PR 再構成を解析した。

方法：神経芽腫 14 例を対象に、MYCN 増幅の有無、*TERT* 発現値、*TERT*-PR 再構成について調べた。*TERT*-PR 再構成は、*TERT* 遺伝子の上流と下流に設計した FISH 法で調べた。

結果：*TERT*-PR 再構成は 14 例中 2 例の神経芽腫で認められた。この 2 例は予後不良群であったが、MYCN 増幅はなかった。*TERT* 発現値は、両者とも極めて高値であった。全ゲノムシーケンスによると、遺伝子転座が 5 番染色体にみられ、FISH の結果と合致した。

考察：FISH 法は *TERT*-PR 再構成の判定に有用であると考えられた。

25. TLR-MyD88-signaling blockades inhibit refractory B-1b cell immune responses to transplant-related glycan antigens
(TLR-MyD88 シグナル阻害は治療抵抗性 B-1b 細胞の移植関連糖鎖抗原応答を抑制し得る)

坂井 寛
医歯薬学専攻 消化器・移植外科学

臓器移植において問題となる糖鎖抗原には、血液型糖鎖抗原や、将来的に臨床応用が期待される異種移植臓器に発現する Gal 糖鎖抗原などがある。これらの糖鎖に応答する B 細胞亜型である B-1b 細胞は臨床で標準的に使用されるカルシニューリン阻害剤 (CNI) 抵抗性であるがそのメカニズムは不明である。また、病原微生物上の糖鎖抗原は、自然免疫系細胞の toll-like receptor (TLR) を刺激することが知られ、B-1b 細胞は TLR を有する。本研究では TLR の下流分子である MyD88 /TRIF ノックアウトマウスを用い、*in vitro* 及び *in vivo* で、B-1b 細胞活性化には B 細胞受容体 (BCR) 刺激に加え、TLR-MyD88 シグナルが必須であることを明らかにした。また、同シグナルは BCR - カルシニューリン活性下流分子の NFATc1 を活性化するため、CNI に対して抵抗性を誘導することを示した。この活性化メカニズムに基づき、BCR/TLR-MyD88 の両経路を阻害する新たな治療戦略により、これまで治療抵抗性であった Gal 糖鎖抗原産生を抑制し得ることを示した。