

広島大学学術情報リポジトリ

Hiroshima University Institutional Repository

Title	第88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 , 69 (1-6) : 6 - 11
Issue Date	2021-12
DOI	
Self DOI	
URL	https://ir.lib.hiroshima-u.ac.jp/00051927
Right	Copyright (c) 2021 広島大学医学出版会
Relation	



第88回 広島大学研究科発表会（医学）

（2021年2月4日）

1. Possible involvement of regulatory T cell abnormalities and variational usage of TCR repertoire in children with autoimmune neutropenia

（自己免疫性好中球減少症の小児において制御性T細胞の異常とTCRレパトアの変異した使用が関与している可能性）

郷田 聡
医歯薬学専攻（小児科学）

自己免疫性好中球減少症は好中球に対する自己抗体が関与する疾患である。末梢血単核球をフローサイトメトリーで解析すると、患者群では制御性T細胞（Tregs）、特に活性化Tregsの有意味な減少が見られた。T細胞受容体を構成するTCR-V β の発現を用いたレパトア解析を行うと、患者群では一部のTCR-V β familyに偏りがあった。Tregsとそれ以外の通常T細胞（Tcons）のサブセットに分けてみると、Tregsで4種類、Tconsで1種類の偏りが患者群で見られた。個人毎にみても、患者の多くが何らかのfamilyの偏りを有していた。個人におけるTCR-V β familyの発現をTregsとTconsと比較すると、V β 9のみは健常児と患者では明らかに異なる傾向が見られた。以上からTregsの量的な異常と、健常児には見られないTCRレパトアの使い方が自己抗体の形成に関与している可能性が考えられる。

2. Deep learning reconstruction of drip-infusion cholangiography acquired with ultra-high-resolution computed tomography

（超高精細CTで撮影された点滴静注胆道造影CT画像における深層学習を使用した画質改善の検討）

成田 圭吾
医歯薬学専攻（放射線診断学）

【目的】超高精細CTで撮影されたDrip-infusion cholangiography acquired with computed tomography (DIC-CT) 画像における深層学習を応用した画像再構成法（Deep learning based reconstruction : DLR）の

有用性の検討。

【方法】超高精細CTで撮影されたDIC-CT画像をHybrid iterative reconstruction (hybrid-IR), Model-based IR, DLRでそれぞれ再構成を行い、定量的には画像ノイズ（脊柱起立筋の標準偏差）、胆管のコントラストノイズ比を算出し、定性的には胆管の全体的な画質を5段階で評価した。

【結果】画像ノイズはDLRでもっとも低く、コントラストノイズ比や胆管の全体的な画質はDLRでもっとも高くなっていた。

【結論】DLRは超高精細CTで撮影したDIC-CT画像を定量・定性的に改善することができる。

3. Predictive gamma passing rate for three-dimensional dose verification with finite detector elements via improved dose uncertainty potential accumulation model

（改良型線量不確定性積算モデルを使用した有限個検出器素子による3次元線量検証のガンマパス率予測）

芝 栄志
医歯薬学専攻（放射線腫瘍学）

目的：強度変調放射線治療（IMRT）は多数の小照射野を組合せて複雑な線量分布を実現する。小照射野の辺縁に現れる線量不確定性（DUP）を使用して3次元線量分布のガンマパス率（GPR）予測手法の開発を行った。

方法：頭頸部癌60症例のIMRT治療計画を使用した。検出器内のDUPの減衰と散乱を考慮し、また有限個の検出器素子に起因する少ない統計を補正するために、簡単な指数関数で近似した学習モデルでGPRを予測した。

結果：GPR評価基準（線量精度/位置精度）3%/3 mm, 3%/2 mm, 2%/2 mmに対して、2.3, 4.1, 6.7%の予測精度を得た。これはより多くの因子を使用した機械学習と同等の精度であり、DUPがGPR予測に有効な因子である事が示された。

結論：IMRTの3次元線量分布検証のための、DUPに基づく簡単なモデルを用いたGPR予測手法を

開発した。今後は他の因子の追加や学習モデルの改良により精度向上が期待される。

4. Investigation of surgical technique for bronchial stump closure after lobectomy in animal model
(動物モデルにおける肺葉切除後の気管支断端閉鎖のための外科的手技の検討)

榎殿 公誉
医菌薬学専攻 (腫瘍外科学)

肺切除後の気管支断端瘻は重篤な合併症である。本研究は、気管支断端瘻発症予防処置として気管支切離後の断端粘膜を電気焼灼することの有用性について検証した。対象は成犬で、肺葉切除を行い、4通りの気管支処理方法で14日目の術後経過及び気管支断端部の組織学的評価を行った。気管支断端処理方法は手縫い縫合、手縫い縫合に断端粘膜の電気焼灼を加えたもの、器械縫合、器械縫合に断端粘膜の電気焼灼を加えたもので行った。いずれも気管支断端瘻はなかったが、組織学的評価で、粘膜焼灼の2例で強い炎症細胞浸潤及び肉芽形成を認め、粘膜面同士は高度に癒着を認めた。一方で粘膜焼灼なしの2例では炎症細胞浸潤が少なく、粘膜面に離解線を認めた。また免疫染色にて、粘膜焼灼領域に新生血管及び弾性線維の増生を示す α SMAの発現も豊富であった。以上より術後14日目で粘膜焼灼の2例では強固な粘膜癒着が得られており、粘膜焼灼の有用性を明らかにした。

5. Clinicopathological significance of RCAN2 production in gastric carcinoma.
(胃癌におけるRCAN2蛋白の臨床病理学的重要性について)

服部 結
医菌薬学専攻 (分子病理学)

RCAN2の胃癌における発現や意義について検討した。RCAN2はCalcineurin-NFAT経路に関連し、以前の研究ではKRAS変異型大腸癌においてRCAN2の発現抑制を介して細胞増殖が亢進することが報告されている。胃癌切除症例に対しRCAN2の免疫染色を行い、非腫瘍部粘膜ではほとんど発現が認められず腫瘍部では強い発現が認められることを確認した。RCAN2陽性例は有意に予後不良であり、またRCAN2発現は独立した予後不良因子であった。

RCAN2をノックダウンした胃癌細胞株ではERK-MAPK経路、PI3K-AKT経路のリン酸化が抑制され、増殖能、浸潤能が有意に抑制された。また、免疫染色におけるRCAN2陽性例では浸潤増殖に関連する因子の発現が高頻度に認められた。以上、RCAN2は胃癌で高頻度に発現し、胃癌の増殖、浸潤に関与しており、有用な診断治療標的の候補分子であると考えられる。

6. Interferon- γ enhances the therapeutic effect of mesenchymal stem cells on experimental renal fibrosis
(インターフェロン γ は腎線維化に対する間葉系幹細胞の治療効果を増強する)

金井 亮
医菌薬学専攻 (腎臓内科学)

Interferon- γ (IFN- γ) 刺激を加えた間葉系幹細胞: Mesenchymal Stem Cell (MSC) は抗炎症作用や抗線維化作用が増強すると報告されている。今回我々は、一側虚血再灌流障害 (IRI) モデルおよび一側尿管結紮モデルの2種類の腎障害モデルラットを用いて、ウシ胎児血清 (FBS) 含有培地で培養したMSC (control MSC) と比較してIFN- γ を添加したFBS含有培地で培養したMSC (IFN- γ MSC) がより強い治療効果を発揮するかを明らかにするとともに、その機序について検討した。

IFN- γ MSCの投与はcontrol MSCの投与と比較し、各腎障害モデルラットの腎臓における炎症細胞浸潤および線維化をより強く抑制した。またIFN- γ MSCより作製した馴化培地にはprostaglandin E2 (PGE2)が高発現し、ヒト近位尿細管細胞においてTGF- β 1刺激で誘導される線維化因子を有意に抑制した。一方でPGE2合成酵素をノックダウンしたIFN- γ MSCはPGE2の分泌が低下し、IRIモデルに対する線維化抑制効果も減弱した。

これらの結果より、IFN- γ 刺激を加えたMSCは腎線維化を抑制する治療法として有用と考える。

7. White matter abnormalities and their pathophysiological significance in patients with bipolar disorder and major depressive disorder (双極性障害および大うつ病性障害における白質統合性の変化とその病態生理的意義に関する検討)

増田 慶一

医歯薬学専攻 (精神神経医科学)

近年の拡散テンソル画像に関する大規模解析によって、双極性障害および大うつ病性障害の白質統合性低下が一致した所見として示されている。一方で両疾患の白質構造を直接比較した研究は少なく、白質統合性低下の発生機序や病態生理的意義についても、ほとんど明らかになっていない。そこで本研究では、両疾患患者および健常対照群を対象に、拡散テンソル画像を用いて白質構造を直接比較し、さらには白質統合性と年齢や認知機能との関連についての検討を行った。本研究の結果、双極性障害は大うつ病性障害、健常対照群に比較し脳弓体/柱と脳梁体部において白質統合性が有意に低下しており、その低下は若年期から生じている可能性が示唆された。また双極性障害の脳梁体部の白質統合性低下と注意維持の障害とが関連する可能性が示唆された。本研究結果は、両疾患の病態理解を深めていくうえで極めて重要な知見と考えられた。

8. Alterations in DNA methylation rates of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia.

(統合失調症患者における脳由来神経栄養因子遺伝子の DNA メチル化率の変化)

野島 真士

創生医科学専攻 (精神神経医科学)

近年、統合失調症の病態における脳由来神経栄養因子 (BDNF) 遺伝子の DNA メチル化異常が注目されている。本研究では同遺伝子の中で発現調節に重要である領域の DNA メチル化を広範に解析し、診断マーカーとしての検討と共に罹病期間、重症度および抗精神病薬投薬量との相関性について解析した。

対象は統合失調症患者と健常対照群の男性各 22 名で、BDNF 遺伝子第 I エクソンの上流にある CpG アイランドを解析した。

解析可能であった 33 の CpG ユニットの得られた全 DNA メチル化率を用いた解析では疾患群と対照群を

分けることは出来ず、重症度や罹病期間との相関も認めなかったため、診断や病状のバイオマーカーとしての利用は困難と考えられた。一方で、4 つの CpG ユニットの 2 群間に有意差を認め、将来的にこれらの CpG の機能解析を行うことで統合失調症のエピジェネティックな病態機序の解明につながる重要な知見と考えられた。

9. Altered Resting-State Connectivity with Pain-Related Expectation Regions in Female Patients with Severe Knee Osteoarthritis

(重度変形性膝関節症の女性患者における疼痛関連予期領域の安静時結合変化)

牛尾 会

医歯薬学専攻 (リハビリテーション学)

Numerous studies have reported that the anterior insula cortex (aIC) is activated with expectation regions of pain at anticipation of pain stimulus. The activation between the aIC and expectation regions at rest can be involved in chronic pain. Nineteen female patients with chronic knee osteoarthritis and 15 matched controls underwent resting-state functional magnetic resonance imaging. Using the aIC as a seed region, we compared the connectivity between the two groups. The aIC showed stronger connectivity with the right orbitofrontal cortex (OFC) compared with controls. The strength of connectivity between the left aIC and the right OFC positively correlated with the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) pain score ($P = 0.03$). The strength of connectivity between the right aIC and the right OFC positively correlated with the WOMAC total score ($P = 0.036$) and pain score ($P = 0.049$). The OFC is one of the representative expectation regions. This was the first study to show the stronger resting-state functional connectivity between the aIC and expectation regions in female patients with chronic pain. It is suggested that the activation between the aIC and expectation regions of pain at rest affects chronic pain.

10. Evaluating Individual Radiosensitivity for the Prediction of Acute Toxicities of Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer Patients

(食道癌に対する化学放射線療法による急性期有害事象予測のための放射線感受性評価)

今野 伸樹

医歯薬学専攻 (放射線腫瘍学)

【目的】食道癌に対する化学放射線療法 (CRT) 施行中患者の末梢血リンパ球 (PBL) の DNA 損傷と染色体異常 (CA) を解析し、有害事象の予測指標としての有用性を検討した。

【方法】総線量 50-60Gy の放射線治療を施行する 18 例の食道癌患者を前向きに登録した。累積線量が 2, 20, 40, 及び 50 / 60 Gy 時点で PBL を採取し、PBL の γ H2AX foci 数及び CA 数を測定し、有害事象との関連を検討した。

【結果】18 例中 5 例で Grade 3 の急性期有害事象を認めた。Grade3 以上の有害事象を認めた症例の CA 数は、累積線量 20Gy, 40, 50/60 Gy の時点で、認めなかった症例と比較して有意に高値であった。Grade3 の有害事象の発現時期は全例で 20Gy 以降であった。

【結論】累積線量 20 Gy での CA 数が、食道癌患者における CRT の急性期有害事象の予測指標となる可能性が示唆された。

11. Zonisamide can ameliorate the voltage-dependence alteration of the T-type calcium channel $Ca_v3.1$ caused by a mutation responsible for spinocerebellar ataxia

(ゾニサミドは脊髄小脳変性症の原因となる遺伝子変異による T 型カルシウムチャンネル $Ca_v3.1$ の電位依存性の変化を改善させることができる)

原 直之

医歯薬学専攻 (脳神経内科学)

[Background] Spinocerebellar ataxia (SCA) 42 is caused by a mutation in *CACNA1G*, which encodes the low voltage-dependent calcium channel (T-type VDCC) $Ca_v3.1$. Patients with SCA42 exhibit a pure form of cerebellar ataxia. We encountered a patient with SCA42, suffering from tremors, particularly head tremor. Zonisamide (ZNS), a T-type VDCC

blocker, improved tremors in our patient with SCA42. The mutation alters the voltage dependence of $Ca_v3.1$. This abnormal alteration was considered a factor related to disease onset and symptoms. The aim of this study is to clarify whether ZNS ameliorate the voltage-dependence alteration of the mutant $Ca_v3.1$. [Methods] We performed whole-cell recordings of GFP-expressing HEK293T cells that co-expressed wild-type or the mutant $Ca_v3.1$ with ZNS or efonidipine, which is another T-type VDCC blocker and had no effect on tremors in our patient with SCA42. [Results] ZNS in an amount equivalent to the patient's internal dose significantly ameliorated the abnormal shift in the mutant $Ca_v3.1$. Whereas, efonidipine did not. [Conclusions] These results indicate that ZNS is distinct from other T-type VDCC blockers in terms of modulation of the voltage dependence of the mutant $Ca_v3.1$. Because $Ca_v3.1$ is involved in tremogenesis, this amelioration by ZNS might have contributed to improvement tremors with SCA42.

12. Smoking status and endothelial function in Japanese men

(日本人男性における喫煙状況と血管内皮機能)

橋本 東樹

医歯薬学専攻 (循環器内科学)

【目的】男性の中での喫煙状況と血管内皮機能の関係を評価することが今回の研究目的である。

【方法】1181 名の非喫煙者と 1028 名の現在喫煙者を含む日本人男性 2209 名の血流依存性血管拡張反応 (Flow-mediated vasodilation, FMD) を計測した。被験者全員を pack-years (非喫煙者, 軽度の喫煙者 ($0 < \text{pack-years} \leq 10$), 中等度の喫煙者 ($10 < \text{pack-years} \leq 20$), 重度の喫煙者 ($20 < \text{pack-years} \leq 30$), 過度の喫煙者 ($30 < \text{pack-years}$) で 5 つのグループに分け、FMD を評価した。

【結果】FMD は pack-years が増えるとともに有意に減少した (非喫煙者: $6.6 \pm 3.4\%$, 軽度の喫煙者: $6.8 \pm 3.0\%$, 中等度の喫煙者: $6.5 \pm 2.9\%$, 重度の喫煙者: $5.9 \pm 2.9\%$, 過度の喫煙者: $4.9 \pm 2.7\%$) ($P < 0.001$)。年齢 (65 歳以上), BMI, 高血圧, 脂質異常症, 糖尿病で調整した多変量解析では, FMD は非喫煙者に比べ過度の喫煙者の方が有意に減少していた (OR: 1.95,

95% CI : 1.42 to 2.67 ; P<0.001)。

【考察】解析により、喫煙本数と年数が増えるとともにFMDが減少し、過度の喫煙が血管内皮機能障害に関係していることが示唆された。

13. Significance of EUS for early gastric cancer before ESD and impact of preceding ESD for submucosal invasive gastric cancer on the clinical outcomes

(早期胃癌 ESD における術前 EUS の重要性と先行する ESD の胃粘膜下層浸潤癌患者の予後に与える影響)

黒木 一峻

医歯薬学専攻 (消化器・代謝内科学)

胃 T1b2 癌 (SM \geq 500 μ m) は追加外科切除が推奨されるため、ESD 前の深達度診断が重要となる。今回、術前 EUS の重要性と外科手術に先行する ESD が胃 T1b2 癌患者の予後に与える影響について検討した。

Study 1 : 当院で ESD もしくは外科切除を施行された早期胃癌 1895 病変を対象とし、EUS の正診率と深達度診断誤診例の臨床病理学的特徴を検討した。EUS の正診率は 95%、感度 98%、特異度 69%、陽性反応の中率 97%、陰性反応の中率 79% であった。腫瘍径 15mm 以上、UL₊、未分化型癌が浅読みする有意な因子であり、腫瘍径 30mm 以上、UL₊ が深読みする有意な因子であった。

Study 2 : 当院で ESD 後追加外科切除を施行した胃 T1b2 癌 101 症例 (Group A) と、外科切除単独を施行した胃 T1b2 癌 147 症例 (Group B) に対して、プロペンシティスコアマッチングで両群間の臨床病理学的背景を揃えた後、5 年全生存率、5 年疾患特異生存率を比較検討したが有意差は認めなかった。

14. Factors affecting sensory recovery after thumb reconstruction using a wrap-around flap

(wrap-around flap を用いた母指再建術後の感覚回復に影響を及ぼす因子について)

増田 哲夫

医歯薬学専攻 (整形外科学)

外傷などによる母指欠損に対しこれまで様々な再建手技が行われてきたが、優れた機能的結果を得るためには良好な感覚回復が不可欠である。第 1 足趾をド

ナーとして用いる血管柄付き複合組織移植術である wrap-around flap による再建は、機能的、美学的に極めて満足度の高い優れた方法であるが、感覚回復に寄与する因子については不明な点が多い。本研究では、wrap-around flap を用いた母指再建 21 症例において、感覚回復に影響する因子の検討を行った。その結果、wrap-around flap 術後の感覚回復に影響する要因は、損傷から再建手術までの期間、神経縫合数、および経過観察期間であることが判明した。これらは全て脳の可塑性に影響する因子と考えられる。臨床的には、wrap-around flap 法で母指を再建する場合には、受傷後なるべく早期により多くの神経縫合を行うことで、より良い感覚回復が期待できる可能性が示唆された。

15. Detailed neuronal distribution of GPR3 and its co-expression with EF-hand calcium-binding proteins in the mouse central nervous system

(マウス中枢神経系における GPR3 の詳細な分布と EF-hand 型カルシウム結合蛋白との共発現)

猪川 文朗

医歯薬学専攻 (脳神経内科学)

GPR3 は中枢神経系に豊富に発現し、リガンド非存在下で恒常的に Gas 蛋白を活性化する G 蛋白共役型受容体であるが、中枢神経系における生理的役割については不明な点が多い。そこで、我々はマウス中枢神経系における GPR3 発現分布について詳細に検討した。GPR3 発現は既報の発現部位に加え、大脳基底核・脳神経核および嗅覚・聴覚・感情・運動関連領域において、興奮性・抑制性の神経細胞で認められた。また、GPR3 は neuronal Ca²⁺-binding protein 2 (NECAB2) 発現が豊富な、海馬 CA2、内側手綱核、外側視床核、背外側線条体、脳幹、脊髄前角の神経細胞において、NECAB2 と一致した発現が認められた。さらに、分化 PC12 細胞の神経突起先端部位においても、GPR3 と NECAB2 の共局在を認めた。GPR3 は NECAB2 との相互作用により、カルシウムシグナルを修飾する可能性が示唆された。

16. Detecting non-germinomatous germ cell tumor component by arterial spin labeling perfusion weighted MR imaging in central nervous system germ cell tumor

(動脈スピラベル標識法での灌流画像による胚腫以外の中枢神経原発胚細胞腫瘍成分の検出)

高野 元気
医歯薬学専攻 (脳神経外科学)

中枢神経胚細胞腫には、胚腫・奇形腫・高度悪性があり、混在型も存在する。胚腫と胚腫以外の成分の混在を正確に診断することは臨床上意義が高い。本研究では、arterial spin labeling (ASL 法) による灌流画

像による鑑別を試みた。方法：胚腫 11 例、胚腫以外 9 例を対象とした。ASL 灌流画像で腫瘍と正常白質の血流比を計測し、腫瘍血流比を計測した。その他、T1 強調画像での腫瘍内高信号の有無、拡散強調画像から腫瘍のみかけの拡散係数を計測して統計学的に解析した。結果：受信者動作特性曲線による解析では、腫瘍内 T1 高信号の存在 (AUC 0.788, $P=0.0304$)、腫瘍実質のみかけの拡散係数 (AUC 0.919, $P=0.0016$)、腫瘍血流比 (AUC 0.929, $P=0.0012$) いずれも胚腫以外の成分の混在の検出に統計学的に有意差をもって有用であった。腫瘍血流比は胚腫で 0.90-1.71 (中央値 1.09)、胚腫以外で 1.14-5.75 (中央値 3.31) で最も鑑別に有用であった。結論：ASL 灌流画像での高い腫瘍血流比は、胚腫以外の成分が混在することを示唆した。