

広島大学学術情報リポジトリ

Hiroshima University Institutional Repository

Title	第91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) : 21 - 25
Issue Date	2021-12
DOI	
Self DOI	
URL	https://ir.lib.hiroshima-u.ac.jp/00051930
Right	Copyright (c) 2021 広島大学医学出版会
Relation	



第91回 広島大学研究科発表会（医学）

(2021年11月4日)

1. Management of Neonatal Ovarian Cyst (新生児卵巣嚢腫の治療方針)

赤峰 翔
県立広島病院 (小児外科学)

【目的】新生児卵巣嚢腫の中には捻転壊死を起こしてしまうものが存在する。またその治療方針について一定の見解は得られていない。今回、当科における新生児卵巣嚢腫症例を検討した。

【方法】当院で加療を行った新生児期卵巣嚢腫16症例を対象とした。超音波検査で嚢胞が内部均一である simple cyst (以下, SC) と、捻転を疑う所見を認める complex cyst (以下, CC) に分類し、臨床経過について後方視的に検討した。

【結果】SCが10例, CCが6例存在。長径40mm未満のSC全例で超音波検査にて自然消失が確認された。SCの経過中にCCへ変化したものが1例存在した。整容性に優れた2つの手術法 (腹腔鏡補助下, 臍輪アプローチ) で手術時間および入院期間に有意差を認めなかった。

【結論】新生児の卵巣嚢腫においては、超音波所見でCCであったもの、SCの中で嚢胞長径が40mmを超えるものを手術適応とするのが望ましい。手術の際は整容面を考慮し、可能な範囲で卵巣温存に努めるべきである。

2. Human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells cultured in serum-free media demonstrate enhanced antifibrotic abilities via prolonged survival and robust regulatory T cell induction in murine bleomycin-induced pulmonary fibrosis

(無血清培地で培養したヒト骨髄由来間葉系幹細胞は、マウスブレオマイシン肺線維症モデルにおいて、細胞生存と制御性T細胞の誘導を促進して、抗線維化作用を向上させる)

高尾 俊
医歯薬学専攻 (分子内科学)

肺線維症に対する間葉系幹細胞 (MSC) の治療効果が報告されている。これらの報告では血清含有培地で培養した MSC (S-MSC) が用いられているが、血清は有害な免疫反応や感染を引き起こす危険性がある。無血清培養 MSC (SF-MSC) の臨床応用が望まれるが、SF-MSCの肺線維症に対する有効性は不明である。そこで、我々は、マウスブレオマイシン (BLM) 肺線維症モデルを用いて SF-MSC の治療効果を検討した。S-MSCと比較して SF-MSC は、BLM 肺線維症における血清 TGF- β 1 減少と気管支肺胞洗浄液中 IL-6 増加を抑制し、血中および肺内制御性 T 細胞 (Treg) を増加させ、マウス肺線維化を抑制した。SF-MSC の抗線維化作用は Treg 抗体を投与することで消失した。以上より、無血清培養は肺への Treg 誘導を強化することで肺線維症に対する MSC の治療効果を増強させることが示された。

3. Antifibrotic effect of lung-resident progenitor cells with high aldehyde dehydrogenase activity (肺 aldehyde dehydrogenase 高発現細胞の抗線維化作用)

高橋 広
医歯薬学専攻 (分子内科学)

Aldehyde dehydrogenase (ALDH) は幹細胞や前駆細胞において高レベルに発現し、ALDH 高発現細胞 (ALDH^{br}) は組織修復に関与する。しかし肺組織固有の ALDH^{br} についてはまだ知られていない。我々はブレオマイシン (BLM) によるマウス肺傷害に、汎血球マーカー (CD45) 陰性、すなわち肺固有の ALDH^{br} が関与すると仮説を立て研究を行った。CD45⁻/ALDH^{br} は全肺の1%弱と稀な集団であり、複数の細胞集団から形成されていた。BLM 肺傷害において、この CD45⁻/ALDH^{br} は有意に減少し、特に間葉系マーカー (PDGFR α) 陽性集団の減少は線維化の指標ヒドロキシプロリンと有意な負の相関を認められた。BLM 肺傷害マウスに CD45⁻/ALDH^{br} を経尾静脈投与すると、抗炎症効果により線維化を軽減し、生存率が上昇した。以上のことから、CD45⁻/ALDH^{br} 投与は肺線維症に対する細胞治療ツールとして有用で

あることが示された。

4. Prospective Memory Deficits in Multiple Sclerosis: Voxel-based Morphometry and Double Inversion Recovery Analysis

(多発性硬化症の展望記憶障害：定量的 MRI による解析)

都甲 めぐみ

医歯薬学専攻 (脳神経内科学)

目的：多発性硬化症患者の展望記憶障害と関連する灰白質萎縮領域を明らかにし、灰白質萎縮部位と灰白質プラークの関連を検討することを目的とした。方法：21例の多発性硬化症患者と10例の健常コントロールに展望記憶検査と頭部MRIを施行した。展望記憶はリバーミード行動記憶検査の関連項目を用いて評価した。統計画像解析ソフト (SPM12) を用いて萎縮部位や脳容積を解析し、視覚的に灰白質プラークの有無を検討した。結果：多発性硬化症患者の展望記憶点数は有意に低下していた。展望記憶と左下前頭回、左海馬、右海馬傍回の関連を認めたが、これらの灰白質萎縮部位において灰白質プラークとの関連は認めなかった。結論：多発性硬化症患者の展望記憶と左下前頭回、左海馬、右海馬傍回に関連を認めた。しかしながら、同領域の灰白質プラークは関連するマーカーではなかった。展望記憶障害と灰白質萎縮はそれぞれ神経心理学的検査や画像解析により検出すべきである。

5. Thermoregulatory responses in persons with lower-limb amputation during upper-limb endurance exercise in a hot and humid environment

(下肢切断者における高温多湿環境での上肢持久性運動中の体温調節反応)

福原 幸樹

医歯薬学専攻 (リハビリテーション学)

下肢切断者は熱放散に必要な体表面積が小さいため、熱放散が不利となり、体温が上昇しやすいとされた。これまでに暑熱環境での運動中の下肢切断者の体温変化を健常者と比較したが差がないことを報告した。しかし、バラスポーツは高温多湿環境で行われることもあり、熱中症の危険性が高まるが、詳細は明らかでない。そこで、本研究の目的は、高温多湿環境で

上肢持久性運動中の下肢切断者の体温変化を健常者と比較検討することである。人工気象室を気温 33℃・相対湿度 70% に設定し、健常男性 9 名と下肢切断者 9 名 (大腿切断者 4 名、下腿切断者 5 名) は 60% の運動強度で 60 分間の上肢持久性運動を行った。運動に伴い両群とも体温は上昇したが、群間差はなかった。一方で、下肢切断者の発汗量は健常者よりも多く、脱水率は高かった。下肢切断者は高温多湿環境でさえ、多くの汗により体温を調節していた。しかし、脱水率が高いため、より多くの水分補給が必要かもしれない。

7. *NBS1* I171V variant underlies individual differences in chromosomal radiosensitivity within human populations

(放射線感受性の遺伝的個人差を規定する候補因子 *NBS1* I171V 多型の同定)

富岡 啓太

医歯薬学専攻 (小児科学)

放射線による発がんリスクには、遺伝的個人差があることが示唆されている。個人差を規定する新たな遺伝素因を探索する目的で、放射線高感受性集団である卵巣がん患者 29 名について全エクソーム解析を行った。その結果、DNA 二重鎖切断修復遺伝子 *NBS1* の I171V 多型を同定した。*NBS1* はナイミーヘン症候群の責任遺伝子であり、I171V 多型はタンパク質相互作用に重要な BRCT ドメインに位置していた。本多型のホモ接合体はナイミーヘン症候群を発症した報告はないが、再生不良性貧血を発症した報告がある。また、本多型の疫学的な発がんリスクは定まっていない。そこでゲノム編集技術を用いて、遺伝的背景が均一な本多型ノックイン HCT116 細胞およびマウスを樹立した。いずれもコントロールに比べて放射線照射後の微小核形成率が有意に上昇していたことから、本多型が放射線感受性の個人差を規定する遺伝素因であることが示唆された。

8. Identification and monitoring of mutations in circulating cell-free tumor DNA in hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib
(レンパチニブで治療を受けた肝細胞癌における循環腫瘍 DNA の変異の同定とモニタリング)

藤井 康智

医歯薬学専攻 (消化器・代謝内科学)

【背景】治療選択肢が増えている肝細胞癌の全身薬物療法において、がんゲノムプロファイリング検査の重要性が増しているが、繰り返しの肝腫瘍生検は困難である。【目的】肝細胞癌に対する LEN 治療において、ctDNA を用いたがんゲノムプロファイリング検査の有用性を明らかにする。【方法】Guardant360 (74 遺伝子を対象としたがん遺伝子パネル) による ctDNA の解析を行い、遺伝子変異の有無および VAF の経時の変化と臨床転帰との関連について解析を行った。【結果】対象症例 24 例中 23 例において、がん関連遺伝子の体細胞変異の検出に成功した。VAF の平均値が治療 4 週間で減少した群では、無増悪生存期間の有意な延長を示した。治療開始時の特定の遺伝子変異と奏効性との関連は認められなかった。【結論】進行肝細胞癌において、ctDNA によりがん関連遺伝子の変異の経時の変化を非侵襲的に評価することが可能であった。

9. Extraction of apex beat waveform from acoustic pulse wave by sound sensing system using stochastic resonance
(確率共鳴を用いた音響センシングシステムにより得られた音響脈波からの心尖拍動抽出)

藤田 悦則

医歯薬学専攻 (心臓血管生理医学)

確率共鳴を利用した音響・振動センシングシステムで心尖拍動と心音が混在した Acoustic pulse wave (APW) が計測できた。APW には Boundary Frequency (BF) が存在し、BF は心拍数の 2 次関数で表され、リアルタイムで APW から Cardiac Apex Beat (CAB) と Cardiac Acoustic Sound (CAS) が分離できた。APW を用いた心拍変動解析から、安静状態の心拍数が 70 ~ 80/min の場合に、心臓が効率よく仕事をしていることが示唆された。胸部前面から採取される CAB は、フーリエ級数展開により 5 つの波形に分類でき、

STFT 法を用いた時系列解析法、周波数解析法及び Correlogram により、波形の特徴が明らかになった。CAB と CAS の波形の特徴から、病態および治療の指標となる Reference を非侵襲的に取得でき、理学的診断ツールとなる可能性が示唆された。

10. SOX6 is a novel positive immunohistochemical marker for differential diagnosis of epithelioid mesothelioma from lung adenocarcinoma

(上皮型中皮腫と肺腺癌の鑑別診断における免疫組織化学的染色における新規マーカー SOX6 の有用性)

神原 貴大

医歯薬学専攻 (病理学)

【目的】上皮型中皮腫と肺腺癌の鑑別診断技術は向上しているが、免疫組織化学的染色の完全な鑑別マーカーは未だない。我々は上皮型中皮腫と肺腺癌の網羅的遺伝子発現解析により見出した、中皮腫陽性マーカーの可能性のある SOX6 について検討した。【方法】上皮型中皮腫 54 例、肺腺癌 69 例の FFPE 組織材料に対して、抗 SOX6 抗体を用いて免疫組織化学的染色を行った。また、鑑別診断マーカーとしての有用性の検討のため既存のマーカーとの比較検討を行った。

【結果】腫瘍細胞の SOX6 の発現の判定は核で行い、SOX6 は上皮型中皮腫では 54 例中 53 例陽性 (感度 98%)、肺腺癌では 69 例中 5 例陽性 (特異度 93%) であった。既知の中皮腫陽性マーカーとの組み合わせでは、共に陽性になる場合については、SOX6 と Calretinin は感度 96%、SOX6 と WT1 は特異度 93% を示した。

【考察】SOX6 の免疫組織化学的染色は上皮型中皮腫と肺腺癌の鑑別診断に有用であることが示唆された。

11. Efficacy of educational lecture on the JNET classification and development of AI diagnostic systems using the NICE/JNET classifications for colorectal lesions

(大腸病変に対する JNET 分類の教育効果と NICE/JNET 分類の AI 識別器の開発)

岡本 由貴

医歯薬学専攻 (消化器・代謝内科学)

大腸 narrow band imaging (NBI) 内視鏡診断において、非拡大所見分類である NICE (NBI international colorectal endoscopic) 分類をベースとして作成された拡大所見分類である JNET (the Japan NBI Expert Team) 分類の臨床的有用性が報告されているが、術者間の診断の相違が課題である。今回、JNET 分類の診断能に対する教育効果を検討し (Study 1)、NICE/JNET 分類の AI 識別器の開発を行った (Study 2)。

Study 1: NBI 拡大内視鏡検査の未経験者と経験 5 年未満の内視鏡医における JNET 分類の診断能をレクチャー前後で検討した。両グループの正診率はレクチャー後に有意に改善した。

Study 2: 開発した AI 識別器の診断精度は、NICE 各 Type で 90% 以上であり、JNET Type 1, 2A, 3 が 90% 以上、Type 2B が 88% であった。

以上、初学者や NBI 拡大観察の経験が十分でない内視鏡医において、適切な教育により、JNET 分類の診断能が向上した。また、我々が開発した NICE/JNET 分類による AI 識別器は、良好な診断能を備えており、大腸病変の診断補助や検査医の教育に貢献できる。

14. Behavior of the electron spin resonance signals in X-ray irradiated human fingernails for the establishment of a dose reconstruction procedure (X 線被曝した人の爪の電子スピン共鳴信号の挙動について一週及的線量評価手 順確立に向けて)

廣田 誠子

広島大学原爆放射線医学研究所

The retrospective dosimetry following accidental X-ray exposure is becoming more significant for improving radiation diagnosis and treatment. We have investigated the dosimetric properties of electron spin resonance (ESR) signals in X-ray

irradiated fingernails under the condition of being aware of realistic situations. We collected fingernails and toenails from 12 Japanese donors, ranging in age from their 30s to 60s. As a result, after observing the linear dose-response for both X- and γ -ray irradiated samples, we found that the sensitivity for the same air-absorbed dose of γ -ray samples was the same for X-ray samples. The effect from secondary electrons seemed to be small in fingernails. The inter-individual variation in the sensitivity was no greater than that of the intra-individual variation. The signal intensities in each measurement fluctuated about the linear response curve, and the fluctuations' size depended on the sample. The signal induced by X-rays could be erased by soaking samples in water and subsequently drying them for four-day, which allowed us to estimate the initial signal intensity before the exposure. These characteristics of the ESR signal induced by X-rays help to develop a feasible protocol for fingernail dose reconstruction.

15. Leucine induces cardioprotection in vitro by promoting mitochondrial function via mTOR and Opa-1 signaling

(ロイシンは in vitro において、mTOR および Opa-1 シグナルを介してミトコンドリア機能を改善し、心筋保護作用を示す)

森尾 篤

医歯薬学専攻 (麻酔蘇生学)

虚血性心疾患の重症度、患者予後に再灌流障害は大きな影響を与える。これまでに申請者は mTOR を介する反応で、分岐鎖アミノ酸が心保護効果を示すことを明らかにした。分岐鎖アミノ酸の中でロイシンは特に mTOR の働きを特に制御するが、その心保護効果はこれまで明らかでなく、本研究ではロイシンの心保護効果を明らかにした。

ラットから採取した単一心筋細胞を用いて、虚血再灌流後の細胞の生存率を調べた。また、機序を明らかにするためにミトコンドリア機能検査、イムノプロット等を行った。

ロイシン投与で生存率は改善し、PI3K 阻害薬で変化はなかったが、mTOR 阻害薬で効果は消失した。イムノプロットでは PI3K でなく、mTOR の活性化

が認められた。また、ロイシン投与によりミトコンドリアの mPTP の開口は阻害され、膜電位が保たれていた。

心保護効果は PI3K を介さずに、mTOR を介して得られることが明らかとなり、また、ミトコンドリア機能も改善することが示された。(392)

16. B cell depletion with anti-CD20 mAb exacerbates anti-donor CD4⁺T cell responses in highly sensitized transplant recipients

(高感作移植レシピエントに対する抗 CD20 抗体を用いた脱感作療法は、レシピエントの抗ドナー CD4⁺T 細胞応答の亢進を惹起する)

田中 飛鳥
医歯薬学専攻 (消化器・移植外科学)

抗体関連型拒絶反応の危険群であるドナー特異的抗体 (donor specific antigen ; DSA) 陽性高感作移植レシピエントに対する脱感作療法として、抗 CD20 抗体投与による B 細胞除去が行われているが、その後の T 細胞応答に及ぼす影響は不明である。我々はリンパ球混合試験 (mixed lymphocyte reaction ; MLR) を用い B 細胞除去後のレシピエントの抗ドナー T 細胞応答を解析した。その結果、B 細胞除去後の DSA 陽性患者における抗ドナー CD4⁺T 細胞応答は DSA 陰性患者と比較し有意に亢進しており、細胞性拒絶反応の危険群であることを明らかにした。その機序を解明するため、高感作移植マウスモデルを作成し、B 細胞除去後の MLR 培養系に同系の B 細胞を添加したとこ

ろ、用量依存性に抗ドナー CD4⁺T 細胞応答は抑制されたが、IL-10 産生細胞を除去した B 細胞の添加では、抗ドナー応答は抑制されないことを明らかにした。以上、抗 CD20 抗体投与による抗ドナー CD4⁺T 細胞応答の亢進には、IL-10 産生制御性 B 細胞の消失が関与していることを解明した。

17. 光増感剤 TONS504 の分子的特徴：メチレンブルーとの一重項酸素生成量および光線力学的抗微生物効果の比較研究

宍道 紘一郎
医歯薬学専攻 (視覚病態学)

光線力学的抗微生物化学療法とは光増感剤を光励起して生じる一重項酸素の細胞障害性を利用した抗微生物療法である。本研究では、我々が継続的に研究している光増感剤 TONS504 の一重項酸素 (¹O₂) 生成量と病原微生物 (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*) に対する抗微生物効果を、臨床応用されている光増感剤：メチレンブルーと比較した。その結果、単量体と比較すると TONS504 はメチレンブルーよりも高い ¹O₂ 生成量を持つこと、また *S. aureus* と *C. albicans* には TONS504 はメチレンブルーよりも低濃度で抗微生物効果がある一方、*P. aeruginosa* には両物質は同濃度で効果があることがわかった。本研究は TONS504 の分子的特徴に迫った初の研究であり、その機能を最大限に発揮する条件の探求に寄与すると考えられる。