

第93回 広島大学研究科発表会（医学）

(2022年 2月 3日)

1. Optimal lymph node dissection in pancreatic tail cancer

(膵尾部癌の至適郭清範囲に関する検討)

瀬尾 信吾

医歯薬学専攻 外科学

Purpose: The optimal range for lymph node dissection in pancreatic tail cancer remains unclear. This study aimed to determine the proper range for lymph node dissection in pancreatic tail cancer by investigating the location and frequency of lymph node metastases.

Methods: The clinical data of patients with resectable left-sided pancreatic cancers who underwent distal pancreatectomy between February 2006 and March 2021 were retrospectively analyzed. Eligible patients were divided into two groups according to the tumor location: patients with pancreatic tail cancer (Pt group) and those with pancreatic body or body and tail cancer (non-Pt group).

Results: Of the 96 patients analyzed, sixty-one (64%) were assigned to the Pt group, and the remaining thirty-five (36%) to the non-Pt group. Metastases to stations 7, 8, 9, 10, 11, 14 and 18 were found in 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%), 4 (7%), 18 (30%), 2 (4%), and 10 (17%) patients in the Pt group, and in 1 (3%), 4 (12%), 2 (6%), 1 (3%), 18 (51%), 3 (9%), and 6 (17%) patients in the non-Pt group, respectively.

Conclusion: Lymph node dissection at stations 7, 8, and 9 might not be necessary in patients with resectable pancreatic cancer confined to the pancreatic tail.

2. Differences in the Electric Potential of Pancreatic Head Cancer Tissues

(膵頭部癌における電位の変化についての検討)

石瓶 聡一

医歯薬学専攻 生命科学

がん組織が正常組織に比べ電位に変化が生じているかを調べる目的で、摘出直後の、膵頭部癌 49 例を対象に、割を入れた直後の剖面での、癌部と癌部、癌部と非癌部、非癌部と非癌部の電位差を、digital multimeter を用いて測定した。また、9 例では癌部、非癌部の PH を卓上型 PH 測定器で同時に測定した。膵頭部癌においては、癌部と非癌部間の電位差が有意に高く、化学療法をしていない膵管癌では、胆管癌、乳頭部癌よりも、有意に高かった。また、化学療法後の切除材料では、腫瘍の壊死率と電位差が逆相関し、癌部の PH も非癌部に比べて小さくなり、電位差と相関した。これは、膵管癌は Warburg 効果により乳酸を多量に産生することで PH が低くなり、Nernst の式が近似的に成立して、他の乳酸を多く産生しない癌種と比較し、電位差が大きくなり、化学療法によって腫瘍細胞が壊死すると電位差が小さくなると考えられた。

3. A combination of iohexol treatment and ionizing radiation exposure enhances kidney injury in contrast-induced nephropathy by increasing DNA damage

(造影剤腎症において、イオヘキソール投与と放射線照射の組み合わせによる DNA 損傷の増加が腎障害を増悪させる)

藤野 修

医歯薬学専攻 腎臓内科学

造影剤投与を伴う放射線診断および治療を受けた患者の一部で、造影剤腎症 (contrast-induced nephropathy, CIN) と呼ばれる腎障害を生じることが知られているが、CIN の詳しいメカニズムは未だ解明されていない。一方で、造影 CT や冠動脈カテテル検査を施行した患者において末梢血リンパ球の DNA 損傷が増加することが報告されており、CIN のメカニズムに放射線照射や腎への DNA 損傷が関与する可能性が示唆されている。本研究では、ヒト腎由来の HK-2 細胞と CIN モデルマウスを用いて、放射線

照射と造影剤投与の組み合わせによる腎への影響を検討した。HK-2細胞およびマウス腎の両方でDNA損傷とROS産生の増加が確認され、更にマウスでは腎機能障害の増悪や炎症細胞の集積も見られた。これらの結果から、CIN発症および進行のメカニズムに、放射線照射によるDNA損傷とそれに引き続く炎症やROSの増加が関わっていると考えられた。

4. Analysis of microRNA in Bile Cytological Samples is Useful for Detection and Diagnosis of Extrahepatic Cholangiocarcinoma

(胆汁細胞診サンプル中のmicroRNAの分析は肝外胆管癌の検出と診断に有用である)

内昌 由加里

医歯薬学専攻 病理診断学

目的：胆汁細胞診において胆管癌と良性胆管病変を鑑別するために有用なバイオマーカーを開発し、診断精度を向上させることが目的である。

方法：定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応を使用し、胆汁細胞診検体を対象としてmiR-31-5p, miR-122-5p, miR-378d, miR-182-5p及びmiR-92a-3pという5つのmicroRNAの発現を解析した。本学で32例の肝外胆管癌、20例の非癌部胆管癌の凍結組織、53例の胆管癌、31例の非癌病変の塗抹細胞診標本及び胆管癌17例、非癌病変23例の凍結残余沈渣を対象とした。

結果：正常組織よりも胆管癌組織ではmiR-31-5p, miR-378d及びmiR-122-5pの発現が有意に高かったが、miR-182-5pの発現は低かった。塗抹標本からの剥離細胞では、miR-31-5p, miR-378d, miR-182-5p及びmiR-92a-3pの発現は非癌症例よりも胆管癌症例で有意に高かった。

結論：胆汁細胞診標本のmicroRNAの解析は、胆管癌と良性胆管病変の鑑別に有用であることが示唆された。

5. Control of Whole-Body FDG-PET Image Quality by Adjusting the Acquisition Time: A new physical image quality index and patient-dependent parameters for clinical imaging

(撮像時間による全身FDG-PET画質の制御：臨床画像のための新しい物理的画質指標と患者依存指標)

高内 孔明

医歯薬学専攻 放射線診断学

目的：PET検査の撮像時間を変更し、異なる患者間で視覚的に同等の画質を精度高く得る方法論を確立する。

方法：最初に30人のPET画像から視覚評価と相関が最も高い物理的画質指標を決定した。次に100人の画像から最適物理的画質指標と相関が最も高い患者依存指標を決定した。最後に189人の患者を対象に撮像時間を変更して画質が一定になるかを調べた。撮像時間の変更はそれぞれの最適指標の散布図から得られた近似式を使用した。

結果：視覚評価と最も相関する最適物理的画質指標は NEC_{weight} ($r=0.9$)であった。 NEC_{weight} と最も相関する最適患者依存指標は $Activity/Weight^3$ ($r=0.98$)であった。一定の画質を得る検証では平均 0.60 ± 0.034 (%SD: 5.74)を示した。

結論：同等の画質を精度高く得る方法論として、それぞれの最適指標の近似曲線から撮像時間を算出する方法を考案した。

6. Development of radiomics and machine learning model for predicting occult cervical lymph node metastasis in patients with tongue cancer

(Radiomicsと機械学習を用いた舌癌局所治療後の後発リンパ節転移予測モデルの開発)

久保 克磨

医歯薬学専攻 放射線腫瘍学

局所治療後の舌癌症例では、術後に頸部リンパ節転移再発を来す症例(後発リンパ節転移再発)が2割から5割程度存在し、その予後は不良である。よって、本検討は、Radiomicsと機械学習を用いた舌癌局所治療後の後発リンパ節転移再発の予測モデルを開発することを目的とした。対象は手術あるいは小線源治療を受けた舌癌症例161例。関心領域の抽出は、治療前の造影CT画像を用い、レベルごとの頸部リンパ節領域を設定した。画像特徴量の抽出では3種類の特徴量を標準化し、least absolute shrinkage and selection operator回帰分析を用いて、機械学習に有効な特徴量を選択した。モデルの構築では5つのモデルを使用した。不均衡データの対処として、synthetic minority oversampling technique (SMOTE)を併用した。サポートベクターマシーンとSMOTEの併用

モデルで、accuracyが0.96、AUC scoreが0.98と最も高い精度を示した。Radiomicsと機械学習による舌癌局所治療後の後発リンパ節転移再発の予測モデルは、転移のない舌癌症例の治療方針決定に際し有用な可能性がある。

松原 知康

医歯薬学専攻 脳神経内科学

7. Tumor contact length of prostate cancer determined by a three-dimensional method on multiparametric magnetic resonance imaging predicts extraprostatic extension and biochemical recurrence

(マルチパラメトリックMRIで3次元的に測定された前立腺癌のTumor contact lengthは、前立腺外進展と生化学的再発を予測する)

宮本 俊輔

医歯薬学専攻 腎泌尿器科学

前立腺癌の前立腺外進展(EPE)を正確に評価する手法は未だ確立されていない。一方、Tumor contact length (TCL)はEPEと関連することが報告されている。本研究ではMRIを用いて3次元的にTCLを測定し、EPE及び術後生化学的再発(BCR)との関連を検討した。対象は2014/4～2019/7に3テスラMRIを施行し当院にてRALPを行った症例。そのうち病理学的評価が可能であった94病変/91症例を対象とした。3軸方向から測定した最大のTCL(maxTCL)を用い、病理学的なTCLと比較を行い術前臨床所見および画像所見からEPE、BCRとの関連を解析した。まず、maxTCLと病理学的TCLの関連について散布図にて比較したところ、有意な正の相関関係が見られた。次にEPEの予測についてROC曲線にて比較し、maxTCLはAUC 0.89となり最も正確に予測する因子であった。再発についてはKaplan-Meier曲線を用いて比較したところ、BCR-free survivalは、maxTCLが長い症例で有意に短期間となった。最後にmaxTCL、PSA、Gleason's scoreを用いた新たなリスク分類を構築し再発予測の層別化が可能であった。

8. Autopsy validation of the diagnostic accuracy of ¹²³I-meta-iodobenzyl-guanidine myocardial scintigraphy for Lewy body disease

(剖検脳を用いたLewy小体病診断における¹²³I-メタヨードベンジルグアニジン心筋シンチグラフィの診断能実証研究)

目的：剖検例を用いて¹²³I-メタヨードベンジルグアニジン(MIBG)心筋シンチグラフィのLewy小体病(LBD)診断能を明らかにすることを目的とした。方法：¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ撮像開頭剖検例においてシンチグラフィ結果と病理診断を対比し、診断能を求めた。結果：56例中30例がLBD、26例が非LBDであった。Receiver operating characteristic curve曲線下面積は、心縦隔比早期相が0.94、心縦隔比後期相が0.93であった。標準カットオフ値における診断能は、心縦隔比早期相が感度70.0%、特異度96.2%、心縦隔比後期相が感度80.0%、特異度92.3%であった。残存心臓交感神経面積/神経束面積比は心縦隔比と強い正の相関を示した。結論：¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィは心臓交感神経残存量をよく反映し、LBDに高い特異性を持つ検査である

9. S-1-Propenylcysteine promotes IL-10-induced M2c macrophage polarization through prolonged activation of IL-10R/STAT3 signaling

(S-1-プロベニルシステインはIL-10R/STAT3シグナリングの活性化を延長することによりIL-10誘導性のM2cマクロファージへの極性を促進する)

三木 里美

医歯薬学専攻 心臓血管生理医学

マクロファージは組織微小環境の変化に応じて、炎症性(M1)あるいは抗炎症性(M2)へ極性化と呼ばれる可逆的な表現型の変化を起こす。動脈硬化等の慢性炎症性疾患の病変部では、M1マクロファージが有意となり炎症の増悪に関与する。熟成ニンニク抽出液(AGE)は、動脈硬化モデルマウスにおいて動脈硬化および炎症の抑制効果を報告しているが、その生理活性成分やメカニズムは明らかになっていない。本研究では、AGEの特徴的な成分であるS-1-プロベニルシステインが、IL-10受容体と脱リン酸化酵素SHIP1との相互作用を阻害することによりM2cマクロファージへの極性化に必須なIL-10シグナルの活性化を持続し、抗炎症性M2c様マクロファージへの極性化を促進することを明らかにした。したがって、AGEは抗炎症性M2c様マクロファージへの極性化促進による炎症抑制により動脈硬化を改善する可能性が示唆され

た。

10. Plasma MicroRNAs as Noninvasive Diagnostic Biomarkers in Patients with Brugada Syndrome (ブルガダ症候群の患者における非侵襲的診断バイオマーカーとしての血漿中 miRNA)

池内 佳裕
医歯薬学専攻 循環器内科学

【背景】

ブルガダ症候群の診断とリスク評価については依然として多くの課題が残されており、マイクロ RNA が診断のためのバイオマーカーになるという仮説を立て検討した。

【方法】

日本人のブルガダ症候群患者 70 人および日本人の年齢および性別をマッチさせた健常対照 34 人を登録してマイクロ RNA の発現量を比較し、更にブルガダ症候群患者 72 人および健常対照 56 人をレプリケーションコホートとして検証した。

【結果】

ブルガダ症候群患者は 8 種のマイクロ RNA の発現量が低下し、1 種のマイクロ RNA の発現量が増加していた。多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ 3 種のマイクロ RNA (has-miR-423-3p, hsa-miR-223-3p, hsa-miR-23a-3p) が独立してブルガダ症候群と関連していた。AUC は 0.871 と良好で感度および特異度はそれぞれ 83.5% と 81.1% であった。

【結語】

いくつかのマイクロ RNA がブルガダ症候群診断の非侵襲的バイオマーカーとして有用と考えられた。

11. Association between Left Atrial Appendage Fibrosis and Thrombus Formation: A Histological Approach (左心耳線維化と血栓形成の関係に関する組織学的検討)

宮内 俊介
医歯薬学専攻 循環器内科学

Introduction:

Histological evidence regarding left atrial appendage (LAA) thrombus (LAAT) formation is absent. This study aimed to examine clinical

parameters and histological findings to clarify the factors involved in LAAT formation.

Methods:

A total of 64 patients (no atrial fibrillation [AF], N = 22; paroxysmal AF, N = 16; non-paroxysmal AF, N = 26) who underwent LAA excision were enrolled. Transthoracic and transesophageal echocardiography were performed before surgery. We evaluated the fibrosis burden in the excised LAA sections with Azan-Mallory staining in patients with a LAAT compared with those without.

Results:

Among the patients enrolled, 16 had a LAAT and 15 of them had non-paroxysmal AF.

Those with a LAAT had significantly higher LAA fibrosis burden than those without (23.8% [14.8%–40.3%] vs. 12.8% [7.4%–18.2%], $P = 0.004$) and echocardiographic parameters of the left atrial volume index ($R = 0.543$, $P = 0.01$), LAA depth ($R = 0.452$, $P = 0.02$), and LAA flow velocity ($R = -0.487$, $P = 0.01$) were correlated with the LAA fibrosis burden.

Conclusion:

This study provided histological evidence that LAA fibrosis is related to LAAT formation. Echocardiographic parameters of LAA remodeling and function were correlated with the LAA fibrosis burden.

12. Effects of Aging on Coronary Flow Reserve in Patients with No Evidence of Myocardial Perfusion Abnormality.

(加齢が Coronary Flow Reserve に与える影響)

Erasta Agri Ramandika
医歯薬学専攻 循環器内科学

Coronary flow reserve (CFR) reflects the functional capacity of microcirculation to adapt to blood demand during increased cardiac work. We tested the hypothesis that aging had impacts on coronary flow velocities and CFR in patients with no evidence of myocardial perfusion abnormality on single photon emission computed tomography (SPECT). Seventy-six patients undergoing transthoracic Doppler echocardiography with no

evidence of myocardial perfusion abnormality on SPECT were enrolled in this study. CFR was defined as the ratio of hyperemic to resting peak diastolic coronary flow velocity.

Patients were divided into the three groups based on age: 17 patients aged less than 70 years (Group I), 38 patients aged 70 - 79 years (Group II), and 21 patients aged 80 years or more (Group III). Compared with Group I, CFR was significantly lower in Group II ($p < 0.01$) and Group III ($p < 0.01$). Multivariate analysis showed that female ($\beta = -0.26$, $p = 0.03$), cigarette smoking ($\beta = -0.32$, $p = 0.004$), hemoglobin level ($\beta = -0.40$, $p = 0.001$) and LV mass index ($\beta = 0.24$, $p = 0.03$) were determinants for resting coronary flow velocity. On the other hand, age ($\beta = -0.30$, $p = 0.008$), hemoglobin level ($\beta = -0.47$, $p < 0.001$) and LV mass index ($\beta = 0.24$, $p = 0.04$) were determinants for hyperemic coronary flow velocity. Age was only independent determinant for CFR ($\beta = -0.48$, $p < 0.001$).

Our data suggested that aging impaired CFR in patients with no evidence of myocardial perfusion abnormality primarily due to the decrease in hyperemic coronary flow velocity.

13. Radiology Profile as a Potential Instrument to Differentiate Between Posterior Fossa Ependymoma (PF-EPN) Group A and B

(後頭蓋窩上衣腫 PFA と PFB の画像所見の相違についての検討)

米澤 潮

医歯薬学専攻 脳神経外科学

【目的】 H3K27me3 の免疫組織学的染色により自験例を PFA, PFB の二群に分類し, その臨床像の相違について検討した。

【対象】 1999 年 1 月から 2018 年 3 月までに当院で治療を行なった後頭蓋窩上衣腫 16 例を対象とした。

【結果】 H3K27me3 の免疫組織学的染色では 9 例が陰性, 7 例が陽性であった。陰性群の平均年齢は 6.7 歳であった。陰性群では再発を 5 例 (56%) に認め, PFS の中央値は 32 カ月であった。再発した 5 例中 3 例は死亡し, OS の中央値は 39 ヶ月であった。陽性群の平均年齢は 44.9 歳であった。陽性群では再発を 1 例に認め, PFS は陰性群と比較して有意差を認め

($P=0.0346$), 死亡例はなかった。陽性群で全例病変における造影率が 50% を超えており, 陰性例, 9 例中 4 例と比較し有意差を認め ($P=0.0121$) た。

【結論】 H3K27me3 の免疫染色所見は年齢, 予後と相関しており, 後頭蓋窩上衣腫の遺伝子分類と同等の結果を示した。術前画像所見で病変の造影率が 50% 未満の場合には PFA である可能性を考慮する必要がある。

14. Transplantation of rat cranial bone-derived mesenchymal stem cells promotes functional recovery in rats with spinal cord injury

(ラット頭蓋骨由来間葉系幹細胞移植は脊髄損傷モデルラットにおいて機能回復をもたらす)

前田 雄洋

医歯薬学専攻 脳神経外科学

【目的】 我々は脊髄損傷 (SCI) ラットに対するラット頭蓋骨由来 MSC (rcMSC) の移植効果を検討した。

【方法】 rcMSC と, 比較対象としてラット骨髄由来 MSC (rbMSC) を樹立し, 遺伝子発現解析を行った。SCI ラットを作成し, 1 日後に細胞移植を行った。効果判定として運動機能評価, 電気生理学的評価と組織学的評価を行った。MSC の作用機序解明目的に, 移植翌日の脊髄組織の遺伝子解析と, 炎症・酸化ストレスに曝露した神経細胞 NG108-15 に MSC の培養上清を与え, 生存率と遺伝子発現の解析を行った。**【結果】** rcMSC は神経栄養因子の高い発現を認め, 移植を行った SCI ラットは, 運動機能評価, 電気生理学的評価ともに有意な回復と, 組織学的評価では損傷領域の有意な縮小を認めた。また, rcMSC 移植後の脊髄組織では, 炎症性サイトカインの発現抑制を, rcMSC の培養上清を加えた NG108-15 では, 高い生存率と細胞死に関与する因子の発現抑制をそれぞれ認めた。**【考察】** rcMSC は rbMSC と比較して, SCI に対する高い移植効果を認めた。

15. The role of apparent diffusion coefficient value in the diagnosis of localized type 1 autoimmune pancreatitis: differentiation from pancreatic ductal adenocarcinoma and evaluation of response to steroids

(限局性1型自己免疫性膵炎の診断における apparent diffusion coefficient value の有用性：膵臓癌との鑑別とステロイド治療の効果判定)

關藤 剛

医歯薬学専攻 消化器・代謝内科学

自己免疫性膵炎 (AIP) には、膵臓癌との鑑別が容易ではない症例がある。MRI の DWI から ADC 値が測定される。AIP と膵臓癌の鑑別診断およびステロイド治療効果の早期判定における ADC 値測定の有用性を検討した。

AIP と膵臓癌の ADC 値の中央値はそれぞれ 1.057×10^{-3} , 1.376×10^{-3} mm²/s であり、AIP が有意に低値だった。ROC 解析では、AUC は 0.957 であり、感度と特異度は 95% と 90.1% だった。AIP に対してステロイド治療開始後、平均 7.9 日の時点で ADC 値の有意な上昇が認められた。

AIP の ADC 値が膵臓癌よりも低値だった原因としては、線維化に加え、リンパ球と形質細胞の浸潤による細胞密度の著明な増加が考えられた。

ADC 値は AIP と膵臓癌の鑑別診断およびステロイド治療の効果の早期判定に有用であると考えられた。

16. Construction of an anti-hepatitis B virus preS1 antibody and usefulness of preS1 measurement for chronic hepatitis B patients

(抗 B 型肝炎ウイルス preS1 抗体の構築と B 型肝炎患者における preS1 測定の有用性)

鳩岡 晴奈

医歯薬学専攻 消化器・代謝内科

B 型肝炎ウイルスの preS1 領域は肝細胞への感染に重要である。今回、血中 preS1 を測定する ELISA の構築を試みた。マウス腸骨リンパ節法により 8 種類の

抗 preS1 モノクローナル抗体が得られ、このうち preS1 への親和性が最も高い抗体を用いて ELISA を構築した。ELISA にて B 型肝炎患者 200 例の血中 preS1 を測定し、preS1 値は HBsAg, HBeAg, HBcrAg, HBV DNA 値と有意に相関することを見出した。次に、HBeAg 陰性の経過観察中の患者 (HBV DNA < 3.3 logIU/mL または ALT < 30U/L) のうち、3 年後に同状態を維持した群と、病態が進行し抗ウイルス治療を要した群を比較したところ、HBsAg, HBcrAg は同程度であったが、preS1 は後者で有意に高値であり ($p < 0.01$)、preS1 が HBeAg 陰性 B 型肝炎患者において治療介入の予測因子となると考えられた。

17. Role of tumor-associated macrophages at the invasive front in human colorectal cancer progression

(大腸癌の浸潤先進部における腫瘍関連マクロファージの役割)

稲垣 克哲

医歯薬学専攻 消化器・代謝内科

大腸癌の進展における腫瘍関連マクロファージ (TAM; tumor-associated macrophages) の役割を明らかにすることを目的とし、以下の検討を行なった。大腸の粘膜内腫瘍、粘膜下層浸潤癌、進行癌 53 例の臨床検体を用いた検討では、腫瘍の進展に伴い、TAM、特に M2 マクロファージ (M2) の数、比率が増加し、浸潤先進部でその傾向が顕著であった。粘膜下層浸潤癌 87 例の臨床検体を用いた検討では、浸潤先進部の M1 マクロファージ (M1) の数が少なく、M2 数が多い症例で病理学的悪性度が高くリンパ節転移率が高かった。さらに、ROC 曲線解析でリンパ節転移の予測能を検討したところ、浸潤先進部の汎マクロファージ数、M1 数、M2 数、M2/M1 比の AUC はそれぞれ 0.64, 0.78, 0.87, 0.90 で、M2/M1 比の AUC が最も高かった。以上より、大腸癌の進展において、浸潤先進部の TAM が重要な役割を果たしており、TAM が転移の予測因子や大腸癌治療のターゲットとなり得ることが示唆された。