

第94回 広島大学研究科発表会（医学）

（2022年 5月 6日）

1. Decreased physical activity with subjective pleasure is associated with avoidance behaviors （楽しみを伴う身体活動の減少は回避的生活行動と関連する）

香川 美美

医歯薬学専攻 精神神経医科学

身体活動量増加と精神的健康度の関連において、活動に対する楽しみのような自発的動機づけが重要な役割を果たしていると考えられてきたが、それらを客観的な指標を用い直接検討した研究はなかった。本研究では、大学生66名を対象に、運動強度を加速度計で測定、また活動の楽しさをメール提出の自記式質問紙で測定し、1時間毎の運動強度合計と楽しさの時間的相関係数を個人ごとに算出した。次に、うつに関連する日常生活の行動特徴を評価する心理指標の各因子得点を目的変数とした重回帰分析を行った。結果、身体活動量と主観的楽しみが2/3の参加者で正の相関を示した一方で、1/3の参加者は負の相関を示したことから、身体活動量と主観的楽しさの関連には個人差が存在すると考えられた。さらに、負の相関を示した参加者すなわち身体活動量の増加に対して主観的楽しさが減少する者ほど、回避・反芻の多い生活行動パターンを示す事が明らかになった。

2. Serum Gastrin and Pepsinogen Levels after Administration of Acid Secretion Inhibitors for Ulcers due to Endoscopic Submucosal Dissection in Patients with Early Gastric Cancer

（早期胃癌患者における内視鏡的粘膜下層剥離術による潰瘍に対する酸分泌抑制剤投与後の血清ガストリンおよびペプシノーゲン値について）

MAIDINA ABUDUWAILI

医歯薬学専攻 消化器・代謝内科学

血清ガストリンは胃幽門前庭部に存在するG細胞から分泌されるホルモンで、胃炎関連マーカーとして知られている。酸分泌抑制剤投与によりガストリン分泌が亢進することが報告されており、その影響が懸念

されてきた。測定系としては、西洋諸国ではG17、日本を含むアジア諸国ではtotal gastrinと異なるアッセイを用いた報告がなされてきているが、両測定系の相関性を示した検討はこれまでなされてこなかった。

本検討では、まず早期胃癌の内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）患者に対して酸分泌抑制剤投与を行った際のガストリン変化を、total gastrinとG17の両アッセイを用いて評価し、total gastrinとG17の相関性（ $R = 0.85$, $P < 0.001$ ）を示した。

また、ESD後潰瘍治療後に用いられる2種類の酸分泌抑制剤（PPIとP-CAB）の4週間投与によって両薬剤がserum gastrin, pepsinogen Iおよびpepsinogen IIに与える影響を後ろ向きに比較検討した。

酸分泌阻害剤投与前のガストリン、PG I、およびPG IIの血清レベルはPPI投与群と比べ、P-CAB投与群で有意に上昇し、PG I、およびPG IIの血清レベルに関しては*H. pylori*菌の感染状況によっても影響を受けるという結果が得られた。

P-CABは、強い酸分泌抑制作用を有する一方、血清ガストリン値への強い影響を有する薬剤であることが示された。

3. *In vitro* Suppression of SARS-CoV-2 Infection by Existing Kampo Formulas and Crude Constituent Drugs Used for Treatment of Common Cold Respiratory Symptoms

（感冒での呼吸器症状の治療に使用される既存漢方薬やそれを構成する生薬による*in vitro*でのSARS-CoV-2ウイルス抑制効果の検証）

柿本 聖樹

医歯薬学専攻 総合診療医学

【背景】SARS-CoV-2と同様の呼吸器症状を示すインフルエンザウイルスでは麻黄湯の抗ウイルス作用が示されている。そこで我々は、感冒時に用いる漢方薬の抗SARS-CoV-2作用を検証した。

【方法】感冒時に使用する8種類の漢方薬を細胞培養液に加え、50℃で溶解後にフィルター濾過により、抽出液を調整した。SARS-CoV-2に高感受性を示す

VeroE6/TMPRSS2 細胞にウイルスを感染させ、異なる濃度の抽出液を添加し、TCID₅₀法を用いて感染価を測定した。ウイルス抑制作用を示した漢方薬を構成する、6種類の生薬についても同様の方法で検証した。

【結果】漢方薬では麻黄湯が最も強いウイルス抑制作用を示した。生薬ではマオウが最も強いウイルス抑制作用を示し、細胞内のウイルス複製を抑制していることが示唆された。

【結語】漢方薬がCOVID-19の治療に貢献する可能性がある。

4. Genetic screening for malignant hyperthermia and comparison of clinical symptoms in Japan (日本における悪性高熱症の遺伝子スクリーニングと臨床症状の比較)

神崎 理英子

医歯薬学専攻 麻酔蘇生学

Malignant hyperthermia (MH) is a rare and serious anaesthetic complication. We performed genetic screening using a next-generation sequencer to evaluate the prevalence of genes associated with MH pathogenicity and clinical symptoms. Next-generation sequencing of 77 families diagnosed with MH predisposition by calcium-induced calcium release (CICR) tests from 1995 to 2019 was used to search for the *RYR1* and *CACNA1S* variants. In addition, clinical symptoms and predisposition tests in participants with *RYR1* and *CACNA1S* variants were compared. In 77 families, 44.2%, 7.8%, and 48.1% had *RYR1*, *CACNA1S*, and no pathogenic variants, respectively. Clinically significant differences were found in the maximum body temperature, maximum elevated body temperature for 15 min, creatinine kinase, and CICR rate between the *RYR1* and *CACNA1S* groups. The rate of pathogenic *CACNA1S* variants seems to be prominent in Japan. The severity of clinical symptoms and the CICR rate were higher in individuals with *RYR1* variants than in those with *CACNA1S*, possibly due to more direct regulation of calcium levels by ryanodine receptors than dihydropyridine receptors. Genetic analysis of MH in future studies may identify more genes associated with MH, further clarifying the relationship between genotypes and symptoms and

contribute to safer anaesthesia.

5. Development of a rat model with lumbar vertebral endplate lesion (腰椎椎体終板障害を有するラットモデルの作成)

森迫 泰貴

医歯薬学専攻 整形外科学

【目的】重度の椎間板変性を模倣したラットを用いて腰椎椎体終板障害モデルを作成し、画像評価、疼痛関連行動評価および組織学的評価を行い、椎体終板障害の病態生理を解明すること。

【方法】経腹膜的に前方からL4/5椎間板を搔爬した、End plate lesion (EPL) 群とL4/5椎間板の露出のみ施行したSham群を作成した。処置後1, 4, 8, 12週でMRI, CTによる画像評価及び疼痛関連行動の評価を行い、また処置後4, 12週時点での組織学的評価を行なった。

【結果】EPL群で処置後4週より椎体終板の不整を認め、処置後8週ではT1強調像とT2強調脂肪抑制像で椎体終板の低信号を認めた。また処置後12週時にEPL群で自発行動の変化とCTでの骨硬化を認めた。組織学的評価ではEPL群で終板の高度な変性と疼痛関連因子の発言を認めた。

【考察】重度の椎間板変性を模倣したラットを用いて腰椎椎体終板障害モデルを作成した。このモデルは椎体終板障害の病態解明および腰痛の新たな治療戦略に貢献することが期待される。

6. The therapeutic capacity of bone marrow MSC-derived extracellular vesicles in Achilles tendon healing is passage-dependent and indicated by specific glycans

(MSC(間葉系幹細胞)由来細胞外小胞による腱修復治療効果は継代数によって変化し、その治療効果は細胞外小胞に特異的な糖鎖を分析することで示唆される。)

林 悠太

医歯薬学専攻 整形外科学

間葉系幹細胞由来細胞外小胞(MSC-EV)の組織修復治療促進効果が注目されているが、臨床応用に向けてはMSC-EVの治療効果評価法と、治療効果の高いMSC-EVの単離が課題となっている。本研究では継

代数5 (P5) と継代数12 (P12) の骨髄由来 MSC から分泌される EV を用いて、マウスアキレス腱断裂モデルにおける腱修復促進効果の違いとレクチンマイクロアレイによる表面糖鎖分析を行った。P5 MSC-EV は P12MSC-EV と比較してアキレス腱の治療を促進した。さらにフコース特異的レクチン TJA-II は MSC-EV の組織修復促進効果を評価できる糖鎖であることが示唆された。本研究により、早期継代 MSC-EV は老化 MSC-EV と比較してアキレス腱の治療を促進することが明らかとなり、MSC-EV 表面に発現する糖鎖は MSC-EV の治療効果を評価できる有用なツールとなる可能性がある。

7. Capacity of Retinal Ganglion Cells Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells to Suppress T-Cells

(ヒト人工多能性幹細胞由来網膜神経節細胞の T 細胞抑制能)

江戸 綾加
医歯薬学専攻 視覚病態学

近年、網膜神経節細胞の細胞移植治療の開発が進められているが、懸念事項の一つに拒絶反応がある。今回、ヒト人工多能性幹細胞由来網膜神経節細胞 (iPS-RGC) の免疫学的特性について検証した。健康人由来の iPS 細胞から3次元網膜立体組織を分化誘導し、網膜神経節細胞を単離・培養した。その後、健康人由来末梢血単核球細胞と共培養を行い、T 細胞の増殖活性を調べた。DNA マイクロアレイで iPS-RGC の T 細胞の抑制に関わる候補分子を特定し、分子を阻害することで T 細胞の抑制が減弱されるかを確認した。その結果、iPS-RGC は T 細胞の増殖および活性を有意に抑制した。iPS-RGC は遺伝子レベルおよびタンパクレベルで $TGF\beta 2$ の構成的な発現があり、 $TGF\beta$ 阻害薬を添加することで、iPS-RGC による T 細胞の抑制は減弱した。このことから、iPS-RGC は $TGF\beta$ を介した T 細胞抑制作用を有し、拒絶反応の観点からは移植治療に有利な特徴を有していると考えられた。

8. Potential role of inducible GPR3 expression under stimulated T cell conditions

(T 細胞刺激による GPR3 発現誘導とその役割)

白神 絃子
医歯薬学専攻 神経薬理学

G タンパク質共役型受容体 3 (GPR3) はリガンド非存在下で恒常的 Gas 活性化能を有する受容体である。本研究では、T 細胞における GPR3 発現と機能について検討した。ヒト T リンパ球細胞株 Jurkat 細胞では、GPR3 発現は細胞刺激 2-8 時間まで持続的に増加し、転写因子 NR4A2 発現を正に調節し、その後の NR4A 転写活性に影響を与えた。一方、マウス脾臓 CD4+T 細胞においても、細胞刺激後早期に GPR3 発現誘導を認めたが、その発現持続は刺激方法により差異を認めた。しかしながら、マウス CD4+T 細胞では GPR3 発現が NR4A2 発現に影響を与えなかった。一方、GPR3 ノックアウトマウス由来 CD4+ および CD8+T 細胞では、自発的なエフェクター T 細胞活性化を認めた。以上の結果から、GPR3 は T 細胞刺激強度により発現持続時間が異なり、総じてエフェクター T 細胞活性化抑制に寄与する可能性が示唆された。

9. Amyloid Beta Is Internalized via Macropinocytosis, an HSPG- and Lipid Raft-Dependent and Rac1-Mediated Process

(アミロイドベータは HSPG および脂質ラフト依存性に Rac1 が媒介するマクロピノサイトーシスの経路により内在化される)

NAZERE KEYOUMU
医歯薬学専攻 脳神経内科学

アミロイド β ペプチド ($A\beta$) は老人斑の主要成分であるだけでなく、最近に変性した細胞内にも存在することが注目されている。神経系の Neuro2A, SH-SY5Y 細胞株にオリゴマー化した $A\beta$ ($oA\beta$) を投与すると濃度依存かつ時間依存的に細胞は $oA\beta$ を内在化した。脂質ラフトや細胞表面のヘパラン硫酸プロテオグリカン除去する前処置を行うとこの内在化は有意に減少した。この結果はマクロピノサイトーシスが $oA\beta$ の内在化に関与していることを示唆しており、実際にマクロピノサイトーシス阻害剤存在下では $oA\beta$ の内在化が抑制されることを確認した。更にマクロピノサイトーシス制御因子である低分子量 GTPase の Arf6 および Rac1 の活性を測定したところ、Rac1 のみ $oA\beta$ 投与後活性が有意に上昇した。以上の結果から、神経細胞がマクロピノサイトーシスにより能動的に $oA\beta$ を細胞内に取り込むことが示唆された。