

第95回 広島大学研究科発表会（医学）

(2022年 8月 4日)

1. Efficacy and Safety of Adalimumab Therapy for the Treatment of Non-infectious Uveitis: Efficacy comparison among Uveitis Aetiologies
(非感染性ぶどう膜炎に対するアダリムマブ療法の有効性と安全性：病因別の有効性の比較)

日山 知奈
医歯薬学専攻 視覚病態学

Objective: To assess the efficacy and safety of adalimumab treatment in patients with Non-infectious uveitis.

Methods: This was a single-center retrospective chart review of patients with active Non-infectious uveitis who had received adalimumab in Japan. Outcome variables included change in systemic immunosuppressive treatment, intraocular inflammation, visual acuity, and relapse rate.

Results: In total, 48 patients were included. After the initiation of adalimumab, more than 80% of the patients received systemic corticosteroid ≤ 5 mg from 3 months onwards. Intraocular inflammation, relapse rate, and visual acuity showed persistent improvement. Adalimumab and methotrexate combination therapy was required in 71.4% of the patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease/sympathetic ophthalmia, whereas it was required in only 18.0% of the patients with Behçet's disease. There were no serious side effects that required discontinuation of adalimumab.

Conclusion: Adalimumab is efficacious and safe for the treatment of patients with Non-infectious uveitis. Differences in the efficacy of adalimumab treatment may exist between patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease/sympathetic ophthalmia and patients with Behçet's disease.

2. Impact of previous stroke on clinical outcome in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: ANAFIE Registry

(脳卒中既往を有する高齢非弁膜症性心房細動患者

の長期観察におけるイベント発現：ANAFIE Registry.)

脳神経内科 吉本 武史
国立循環器病研究センター

Background: We determined the long-term event incidence among elderly patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) in terms of history of stroke/transient ischemic attack (TIA) and oral anticoagulation.

Methods: Patients aged ≥ 75 years with documented NVAF enrolled in the prospective, multicenter, observational All Nippon AF In the Elderly Registry between October 2016 and January 2018 were divided into two groups according to history of stroke/TIA. The primary endpoint was the occurrence of stroke/systemic embolism (SE) within 2 years, and secondary endpoints were major bleeding and all-cause death within 2 years. Cox models were used to determine whether there was a difference in the hazard of each endpoint in patients with/without history of stroke/TIA.

Results: Of 32,275 evaluable patients (13,793 women [42.7%]; median age, 81.0 years), 7,304 (22.6%) had a history of stroke/TIA. The patients with previous stroke/TIA were more likely to be male and older and had higher hazard rates (HRs) of stroke/SE (adjusted HR 2.25, 95% confidence interval [CI] 1.97-2.58), major bleeding (1.25, 1.05-1.49), and all-cause death (1.13, 1.02-1.24) than the other groups.

Conclusions: Patients aged ≥ 75 years with NVAF and previous stroke/TIA more commonly had subsequent ischemic and hemorrhagic events than those without previous stroke/TIA.

3. The ratio of CD8+lymphocytes to tumorinfiltrating suppressive FOXP3+effector regulatory T cells is associated with treatment response in invasive breast cancer

(浸潤性乳癌の腫瘍浸潤リンパ球における CD8/effector 制御性 T 細胞比は治療効果に関連する)

郷田 紀子

医歯薬学専攻 腫瘍外科学

浸潤性乳癌の腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) の成分を解析しました。制御性 T 細胞 (Treg) の分画のうち pure に免疫抑制作用を司る分画 (eTreg) と、がん免疫促進作用を司る CD8+TIL を評価しました。

高い CD8/eTreg 比が術前化学療法の効果を高めていました。

4. Utility of plasma circulating tumor DNA and tumor DNA profiles in head and neck squamous cell carcinoma

(頭頸部扁平上皮癌における血中循環腫瘍 DNA と腫瘍 DNA 解析の有用性)

築家 伸幸

医歯薬学専攻 耳鼻咽喉頭科学・頭頸部外科学

There are few reports of post-treatment ctDNA detection by liquid biopsy in head and neck cancer. In patients with squamous cell carcinoma of the head and neck who have undergone radical treatment, continued confirmation of ctDNA in plasma after treatment may be an adjunct to identify recurrent metastases; additionally, it may be more sensitive than current detection techniques.

5. Nitric oxide synthase-2 (CCTTT) n polymorphism is associated with local gene expression and clinical manifestations in patients with chronic rhinosinusitis

(誘導型一酸化窒素合成酵素の (CCTTT) n 多型は慢性副鼻腔炎患者の局所遺伝子発現と臨床症状に関連している)

竹本 浩太

医歯薬学専攻 耳鼻咽喉頭科学・頭頸部外科学

はじめに：一酸化窒素 (NO) は、好酸球性気道炎症の重要なバイオマーカーである。鼻副鼻腔では NO が産生されており、免疫応答に関与していることが知られている。NO には、殺菌活性や粘液線毛クリアランスの調節などの有益な作用がある一方、濃度が高くなると、敗血症性ショックなどの毒性作用を引き起こす可能性があると言われている。したがって、NO 産生の調節は、その生理学的機能を維持し、その有害な影響を制御するために重要である。さらに、NO 産生を調節する因子は、好酸球性気道炎症のバイオマーカーとして役立つ可能性がある。NO の基質である L-アルギニンに NO 合成酵素 (NOS) が作用することによって NO は合成される。NOS には NOS1, NOS2, NOS3 の 3 つのアイソフォームがあり、特に NOS2 は細胞内に常に存在するわけではなく、炎症性サイトカインや細菌のリポ多糖によって細胞が刺激された場合のみ発現する。NOS2 のプロモーター領域には、マイクロサテライトである CCTTT の反復配列が含まれており、そのリピート回数には遺伝子多型が存在するといわれている。NOS2 発現の違いは、この CCTTT リピート回数に依存することが報告されており、慢性鼻副鼻腔炎、とくに好酸球性副鼻腔炎 (E CRS) のさまざまな臨床的特徴に影響を与える可能性がある。過去に、喘息患者において NOS2 による NO 産生は CCTTT リピート回数に依存するという報告があったように、慢性副鼻腔炎でも類似した結果となると仮定し、CCTTT リピート回数が副鼻腔組織の NOS2 発現および臨床症状に関連しているかどうかを調べた。

方法：2016 年 10 月から 2019 年 8 月の間に広島大学病院で内視鏡下鼻副鼻腔手術を受けた 30 人の E CRS 患者と 28 人の non-E CRS 患者 (男性 31 人と女性 27 人) を対象とした。E CRS は、JESREC スコアに基づいて診断した。NOS2 のプロモーター領域の CCTTT リピート遺伝子多型を特定するために、すべての患者から末梢血を採取した。対象患者の血液からゲノム DNA を抽出し PCR を行い、Peak Scanner (Applied Biosystems) を用いて対立遺伝子サイズを計算し CCTTT リピート回数を同定した。また、リピート回数が 14 以下の短い対立遺伝子 (S) と 15 以上の長い対立遺伝子 (L) に分け、被験者を L/S + L/L と S/S グループに分類した。粘膜標本を、手術時に篩骨洞、下鼻甲介、および鼻腔ポリープから採取し、RT-PCR を使用して NOS2 の mRNA レベルを測定した。術後再発は、1 か月以上続く鼻腔ポリープもしくは鼻症状と定義し、E CRS 患者の L/S + L/L と S/S グループ

ブを比較した。

6. Increased tissue expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) is associated with disease severity in chronic rhinosinusitis with nasal polyps

(鼻茸を有する慢性副鼻腔炎の重症度と組織内酸化 LDL 受容体 (LOX-1) 発現増加の関連性)

西田 学

医歯薬学専攻 耳鼻咽喉頭科学・頭頸部外科学

【背景】 ヒトにおいて一酸化窒素 (nitric oxide : NO) の産生と吸収・代謝は、本来過不足なく調節されており、生体における恒常性が維持されている。しかし、炎症などを契機として均衡が崩れ、NO の悪玉としての側面である細胞機能障害、血管透過性亢進、好酸球遊走促進などが生じる。かかる恒常性維持には、スカベンジャー受容体 (scavenger receptors : SRs) の関与が指摘されている。SRs の中でも、血管内皮や炎症細胞に発現し、血管障害による虚血性変化や炎症性サイトカインによって発現が誘発されるレクチン様酸化 LDL 受容体 (lectin-like oxidized LDL receptor-1 : LOX-1) に着目した。これまでに LOX-1 と慢性副鼻腔炎 (chronic rhinosinusitis:CRS) の関係を示した報告はない。

【目的】 慢性副鼻腔炎における組織内 LOX-1 の発現と重症度の関連性を調べること。

【方法】 鼻茸を伴う CRS 群 (CRSwNp : n=31)、鼻茸を伴わない CRS 群 (CRSsNp : n=13)、Control 群 (n=19) の篩骨洞粘膜標本と血液サンプルを収集し、症例対照研究を行った。また構造的多様性のある SRs において、網羅的トランスクリプトーム解析を行ったところ、LOX-1 の発現が確認された。そのため LOX-1 と SR-B1 (Scavenger receptor class B type 1) に着目し、RT-PCR, ELISA assay, 免疫組織化学染色を行った。

【結果】 CRSwNp 群は、control 群に比較し、LOX-1 mRNA の有意な発現上昇を認めたと、SR-B1 mRNA の発現は、同等であった。また、組織内 LOX-1 mRNA の発現は、慢性副鼻腔炎の重症度評価に用いられる CT スコア (Lund-Mackey system) と正の相関を認めた。篩骨洞粘膜組織における LOX-1 タンパク発現は、control 群に比較し、CRSwNp 群で発現上昇を認めた。血管内皮細胞は、免疫組織化学染色において、SR-B1, LOX-1 とともに染色されたが、多くの粘

膜下炎症細胞においては、LOX-1 が有意に染色されていた。

【結論】 鼻茸を有する慢性副鼻腔炎における組織内 LOX-1 発現は、副鼻腔粘膜における酸化ストレスの存在と組織障害の程度 (重症度) を把握する指標となりうることを示された。

7. Co-Expression and Localization of Angiotensin-Converting Enzyme-2 (ACE2) and the Transmembrane Serine Protease 2 (TMPRSS2) in Paranasal Ciliated Epithelium of Patients with Chronic Rhinosinusitis

(慢性副鼻腔炎患者の線毛上皮における ACE2 と TMPRSS2 の共局在についての検討)

川住 知弘

医歯薬学専攻 耳鼻咽喉頭科学・頭頸部外科学

【背景】 SARS-CoV-2 は ACE2 と TMPRSS2 を宿主受容体とし、その発現は組織および宿主の背景因子により変化するとされる。また慢性副鼻腔炎は好酸球性副鼻腔炎 (E CRS) と non-E CRS に分類され、異なる病態生理が両分子の発現に与える影響は解明されていない。

【目的】 慢性副鼻腔炎に伴う副鼻腔粘膜の ACE2 と TMPRSS2 の発現変化を評価した。

【方法】 対象は副鼻腔炎患者 69 例 (E CRS 群 38 例, non-E CRS 群 31 例)、対象群 25 例とした。RT-PCR を用いて ACE2, TMPRSS2, 炎症性サイトカインの mRNA 発現を測定し、免疫組織化学染色法を用いて、両分子の副鼻腔粘膜における局在を評価した。

【結果】 non-E CRS 群は E CRS 群と比較して ACE2 と TMPRSS2, TNF- α の mRNA が有意に高発現し、前 2 者は IFN- γ , TNF- α と有意に正の相関を示した。免疫組織化学染色では、ACE2 と TMPRSS2 が主に線毛上皮細胞に局在し、E CRS 群と比較して non-E CRS 群で高発現していた。

【結論】 副鼻腔粘膜における ACE2 と TMPRSS2 は線毛上皮に共発現し、E CRS 群で減弱して、I 型炎症由来のサイトカインと正の相関を示した。

8. Clinical utility of computed tomography-based evaluation of trunk muscles in primary sclerosing cholangitis

(原発性硬化性胆管炎における、体幹筋のCT評価による臨床的有用性の検討)

菊池 由花

医歯薬学専攻 総合診療医学

目的:本研究の目的は、原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis; PSC)患者の病態において、CTで評価した体幹筋指標の重要性を明らかにすることである。

方法: PSC患者22名(男性12名,平均年齢42.8歳)を登録した。肝不全死亡例や肝移植例をイベント群とし、それ以外を非イベント群とした。年齢、性別をマッチさせた、肝障害のない44名をコントロール群とし、CT画像からL3レベルの骨格筋指数(skeletal muscle index; SMI), psoas muscle index; PMI, intramuscular adipose tissue content; IMACを算出、これら骨格筋パラメータと、FIB-4 index, MELDスコア, Mayo リスクスコアとの関係を分析した。

結果:男性PSC患者では、コントロール群と比較し、ベースラインのSMIとPMIが統計的に有意に低値であった($P < 0.05$)。PMIとMELDスコアには密接な関連を認めた($R^2 = 0.42, P = 0.02$)。また、PMIは男性イベント群で非イベント群よりも統計的に有意に低下していた(4.85 vs 7.20, $P = 0.01$)。

結論:男性PSCにおいて、CTで評価されたPMIは病態や予後を評価するのに適した指標である。

9. GPR3 expression in retinal ganglion cells contributes to neuron survival and accelerates axonal regeneration after optic nerve crush in mice

(マウスの網膜神経節細胞におけるGPR3の発現は神経細胞の生存および視神経障害後の軸索再生に寄与する)

益田 俊

医歯薬学専攻 神経薬理学

マウス網膜神経節細胞(RGC)におけるGPR3発現が、加齢や虚血ストレスに対し神経保護的に作用し、さらにRGCへのGPR3遺伝子導入が視神経軸索障害後の軸索再生を促進させることが明らかとなった。

10. Tendon-specific Dicer deficient mice exhibit hypoplastic tendon through the downregulation of tendon-related genes and microRNAs

(腱特異的Dicer欠損マウスは、腱関連遺伝子とmicroRNAの下方制御を介して腱の低形成を呈する)

大本 武児

医歯薬学専攻 整形外科科学

腱は分子生物学的に未開拓な分野であり、主要となる遺伝子マーカーや遺伝子発現を調整するmiRNAについても不明な点が多く、臨床では損傷による瘢痕形成や骨化など治癒形態の進歩に乏しい。本研究では、miRNA成熟し機能するのに必要なRNA切断酵素Dicerと、腱特異的転写因子であるScxに着目し、Creマウスを用いて腱組織特異的Dicer KO (cKO)マウスを作製し、腱におけるDicer-miRNAの役割を検討した。その結果、腱の脆弱性や機能低下、治癒能力の低下が、Dicerの欠損やmiRNAの発現低下によってもたらされていることを示し、それに関連した10のmiRNAを同定した。中でもmiR-135aは腱の成熟や治癒に重要な役割を持っている可能性があり、今後miR-135aの標的遺伝子の同定がDicer cKOによるDicer-miRNAのメカニズムを解明する鍵になると期待される。

11. Effects of limited previously acquired information about falling height on lower limb biomechanics when individuals are landing with limited visual input

(視覚制限下における落下高度の事前知識の有無が着地時の下肢バイオメカニクスに与える影響)

阿部 巧

医歯薬学専攻 整形外科科学

視覚及び落下高度の事前知識の制限が着地動作時の下肢体幹運動・運動力学に与える影響を検討した。被験者は健康若年者20名とし、ドロップ着地動作を課題動作とした。落下高度は30cmまたは20cmとし、試行ごとに無作為に落下高度を設定した。課題条件は、視覚情報及び落下高度の事前知識を制限したUnknown条件、視覚情報は制限し落下高度の事前知識を与えたKnown条件、視覚情報及び落下高度の情報を制限しないControl条件の3条件とした。

Unknown 条件において、垂直及び後方床反力が他の 2 群に比べて優位に高値を示した。また、膝・足関節及び体幹屈曲角度変化量、身体重心前方移動量、レッグスティフネス、膝関節スティフネス、足関節仕事量は Unknown 条件において他の 2 群に比べて優位に低値を示した。結果より、視覚制限下における落下高度の事前知識の制限により、着地時の身体安定性を高める反応が生じる一方で、床反力が増加し膝前十字靭帯損傷リスクが高まることが示された。

12. Isolated diastolic hypertension and endothelial dysfunction

韓 一鳴

医歯薬学専攻 再生医療開発

In previous studies much focus is put on systolic hypertension and isolated diastolic hypertension is somewhat ignored. In my study I used Flow mediated Vasodilation or FMD, which is a non-invasive way utilizing ultrasound method to evaluate the endothelial function of the patient. Then using statistical analysis to compare whether the endothelial function of patient with isolated diastolic hypertension is impaired.

13. Baseline drift vector of multiple points on body surface using a near-infrared camera

(近赤外線カメラによる体表面複数点のベースラインドリフトベクトル法の開発)

大橋 厚之

医歯薬学専攻 放射線腫瘍学

呼吸性移動を伴う部位の放射線治療では、呼吸とそのベースラインの監視が重要である。本研究では、近赤外線カメラを使用して体表面の複数点を 3 次元的に追跡することで、ベースラインのドリフトを 3 次元的に抽出するシステムを構築し、放射線治療においてその重要性を示すことを目的とした。8 人の健康なボランティアの体表面（胸骨、肋骨、腹部）に貼付した複数のシールを近赤外線カメラで追跡して得た 3 次元座標から、ベースラインドリフトベクトル (BDV) を簡易的に算出する手法を開発した。BDV を解析した結果、体表面の 3 次元的な BDV が存在することを確認し、意図的な動き（体勢の疲れなど）や呼吸運動な

どの複数の要因を含んでいる可能性が示唆された。また、本研究の解析により頭尾方向のベースラインドリフトの存在が明らかとなった。以上から、体表面の 3 次元的な追跡は、放射線治療の精度向上においても重要な要素であると考えられる。

14. Left DLPFC activity is associated with plasma kynurenine levels and can predict treatment response to escitalopram in major depressive disorder.

(左背外側前頭前野の活動は血漿キヌレニン濃度と関連し、うつ病におけるエスシタロプラムの治療反応を予測する)

上敷領 俊晴

医歯薬学専攻 精神神経医科学

うつ病の治療で適切な抗うつ薬を選択するためには、特定の抗うつ薬に反応するうつ病の特徴を明らかにし、治療反応生予測バイオマーカーを開発する必要がある。本研究では、うつ病患者 67 名と健常対照者 38 名を対象に安静時局所脳活動の指標である fALFF と、血中代謝物であるキヌレニン (KYN) に着目して、エスシタロプラムの治療効果との関連を検討した。治療反応群では治療前の左背外側前頭前野 (DLPFC) の fALFF 値と血漿 KYN 濃度が非反応群や健常者群より有意に低く、治療後には有意に上昇していた。また左 DLPFC の fALFF 値と血漿 KYN 濃度の変化率は治療改善率と有意な相関があり、左 DLPFC の fALFF 値と血漿 KYN 濃度の間にも有意な相関を認めた。今回の結果から左 DLPFC の安静時局所脳活動の低下と血漿 KYN 濃度の低下が、エスシタロプラムの治療に反応するうつ病の病態に関与している可能性が示唆された。

15. Neutralizing type I interferon autoantibodies in Japanese patients with severe COVID-19

(本邦における抗 I 型インターフェロン中和抗体と COVID-19 重症化の関連)

江藤 昌平

医歯薬学専攻 小児科学

COVID-19 最重症例では、I 型 IFN（特に IFN- α 2 および IFN- ω ）に対する中和抗体の保有率が高く、重症化と関連しているとされる。本邦における同中和抗

体の保有状況を調査し、重症化との関連性を検討した。

622例のCOVID-19患者の血清を用いて、ISREレポーターアッセイによるI型IFN (IFN- α 2, IFN- ω) 中和抗体を測定したところ、最重症例の10.6%、重症例の2.6%、中等症・軽症例では1%以下で同中和抗体を検出した。中和抗体保有に伴う重症化のOdds比は12.7であった。同中和抗体の保有率は、50歳以上、

男性で有意に高かった。また、ELISA法で3,456例の一般集団に対する抗I型IFN自己抗体を測定し、約0.1%が同中和抗体を保有していると考えられた。

本研究により、同中和抗体を測定することで、COVID-19重症化を予測できる可能性があることを示すことができた。