

第98回 広島大学研究科発表会（医学）

（令和5年2月2日）

1. Anti-Programmed Cell Death-1 Antibody and Dasatinib Combination Therapy Exhibits Efficacy in Metastatic Colorectal Cancer Mouse Model
（転移性大腸癌マウスモデルにおいて抗 PD-1 抗体とダサチニブの併用療法は有効性を示す）

門田 紘樹

医歯薬学専攻 消化器内科学

転移性大腸癌に対する免疫チェックポイント阻害剤による治療効果は限定的である。大腸癌間質の主な構成成分である癌関連線維芽細胞（CAF）が癌免疫療法の障壁であると考え、CAFを標的とする血小板由来増殖因子受容体阻害剤ダサチニブと抗 PD-1 抗体の併用療法の有効性を肝転移マウスモデルで評価することを目的とした。マウスの脾臓に癌細胞単独または CAF と混合移植することで、腫瘍免疫微小環境を再現した実験的肝転移マウスモデルを作成し、治療実験を行った。癌細胞単独移植したマウスの肝転移病変に対しては抗 PD-1 抗体単独で治療効果が認められた。一方、CAF を混合移植したマウスでは抗 PD-1 抗体単独では効果がなく、ダサチニブと併用することで抗腫瘍効果が認められた。

転移性大腸癌において、抗 PD-1 抗体とダサチニブの併用療法は免疫療法単独では無効な転移性大腸癌患者に対する治療として有効である可能性が示唆された。

2. Optimal indication of endoscopic retrograde pancreatography-based cytology in the preoperative pathological diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma

（膵腺管癌の術前病理診断における内視鏡的逆行性膵管造影法による細胞診の最適な適応について）

河村 良太

医歯薬学専攻 消化器内科学

CT で PDAC が疑われ、術前検査を行った 267 例において ERP による細胞診の感度は 54.9%、EUS-FNA の感度は 85.3% であった。

ERP による細胞診の感度は $\leq 10\text{mm}$ の PDAC では 92.3% であり、 $10\text{-}20\text{mm}$ および $>20\text{mm}$ の PDAC より感度が有意に高く ($P=0.015$)、頭部病変に比べて体/尾病変で有意に高かった。 ($P=0.025$)。EUS-FNA の感度は $\leq 10\text{mm}$ の PDAC では 33.3% と低かった。また頭部病変と体/尾部病変の間では有意差は認めなかった。

ERP による細胞診の偶発症はいずれも膵炎で、22 例 (8.2%) で観察されたが、重症例は 1 例も認めなかった。

EUS-FNA は needle tract seeding のリスクがあるので、 10mm 未満の小さな PDAC や切除可能な膵体/尾部の PDAC が疑われる場合は ERP による細胞診が最初に考慮すべき術前病理検査と考えられる。

3. Ceftolozane-Tazobactam Pharmacokinetics in the Abdominal Tissue of Patients Undergoing Lower Gastrointestinal Surgery: Dosing Considerations Based on Site-Specific Pharmacodynamic Target Attainment

（下部消化管手術患者の腹部組織における Ceftolozane-Tazobactam の薬物動態および部位別薬力学的目標達成のための至適投与法のシミュレーション）

吉村 幸祐

医歯薬学専攻 外科学

目的：腹部組織中での Ceftolozane-Tazobactam (CTLZ-TAZ) の薬物濃度について薬物動態 (PK) を検討し、腹腔内感染症の原因菌に対する薬力学 (PD) 目標を達成するための至適投与法をシミュレーションする。

方法：下部消化管疾患に対する待機手術開始前に CTLZ-TAZ (1g-0.5g) を静脈内投与した。術中に採取した血漿、腹水、腹膜、皮下脂肪中の薬物濃度を測定し、薬物動態学 (PK-PD) に基づき解析した。

結果：CTLZ と TAZ の薬物濃度時間曲線下面積は、腹水：血漿比や腹膜：血漿比と比較して皮下脂肪：血漿比で低かった。各組織において CTLZ と TAZ の平均濃度比は 2 : 1 以上を維持していた。PD 目標を達成するための至適投与法をシミュレーションすると、

CTLA-TAZ (1.5g) を 12 時間毎投与, 8 時間毎投与, 6 時間毎投与のいずれでも, 各種原因菌に対して十分な殺菌効果が示された。

結論: CTLZ の腹部組織における薬物動態を明らかにした。また PK-PD 解析から, CTLA-TAZ (1.5g) 12 時間毎以上の投与方法で望ましい殺菌効果が得られると示された。

4. Pharmacokinetics of cefmetazole in plasma, peritoneal fluid, peritoneum, and subcutaneous adipose tissue of patients scheduled for lower gastrointestinal surgery: Dosing considerations based on site-specific pharmacodynamic target attainment
(待機の下部消化管手術患者の血漿, 腹水, 腹膜および皮下脂肪織におけるセフメタゾールの薬物動態, および部位特異的薬力学的目標達成に基づく投与量の検討)

海氣 勇気
医歯薬学専攻 外科学

はじめに: セフメタゾール (以下 CMZ) は ESBL 産生菌に対する治療薬として注目されている。本研究では血漿, 腹水, 腹膜および皮下脂肪織における CMZ の薬物動態を検討し, 各組織で薬力学目標を達成可能な投与レジメンを評価するために薬物動態力学解析を行った。

方法: 対象患者に CMZ を投与した後, 血漿, 腹水, 腹膜および皮下脂肪織を採取して CMZ の濃度を測定し, 解析を行った。

結果: 腹水-血漿, 腹膜-血漿, 皮下脂肪織-血漿の平均薬物濃度時間曲線下面積の比はそれぞれ 0.60, 0.36 および 0.11 であった。CMZ 2g 3.5 時間毎投与はすべての腹部組織で, CMZ 2g 6 時間毎投与は皮下脂肪織以外で ESBL 産生菌に対して殺菌効果を示した。

結論: 本研究の結果は ESBL 産生菌による腹腔内感染症の治療および SSI 予防のための最適な投与量の決定に役立つと考えられた。

5. Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker Prevents AAA Progression in Osteoprotegerin-Deficient Mice via Up-regulation of Angiotensin (1-7)
(アンジオテンシン II 1 型受容体拮抗薬はオステオプロテゲリン欠損マウスにおける腹部大動脈瘤の

進行をアンジオテンシン (1-7) の上方制御を介して抑制する)

唐崎 航平
医歯薬学専攻 心臓血管生理医学

Angiotensin (Ang) II type 1 receptor blocker (ARB) が腹部大動脈瘤 (AAA) の進行を抑制する機序の解明を目的に, CaCl_2 誘導性 AAA が重症化する *Osteoprotegerin* (*Opg*) 欠損マウスに ARB を投与し, その効果を検討した。ARB の olmesartan (Olm) の投与は *Opg* 欠損による AAA 重症化を抑制した。*Opg* 欠損による AAA 重症化には, *Opg* が活性を抑制する tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (Trail) による c-Jun N-terminal kinase (Jnk)-matrix metalloproteinase9 (Mmp9) 経路活性化が関与するが, Olm の投与は *Opg* 欠損マウスの AAA におけるリン酸化 Jnk と Mmp9 の発現を抑制した。また ARB の投与により血中濃度が増加する Ang (1-7) は, 血管平滑筋細胞における Trail 誘導性の Jnk リン酸化, Mmp9 発現上昇を抑制した。さらに Ang (1-7) の拮抗剤は Olm の AAA 重症化抑制効果を減弱したため, ARB が Ang (1-7) の増加を介して AAA 進行を抑制することが示唆された。

6. Expression of factor XIII originating from synovial fibroblasts and macrophages induced by interleukin-6 signaling
(血液凝固第 XIII 因子の発現は滑膜線維芽細胞とインターロイキン-6 シグナルで誘導されるマクロファージに由来する)

渡辺 裕文
医歯薬学専攻 リウマチ・膠原病学

血液凝固第 XIII 因子 (FXIII) は, A サブユニット (FXIII-A) と B サブユニット (FXIII-B) で構成されるタンパクである。滑膜における FXIII の発現, 機能については不明な点が多い。

滑膜組織の免疫組織化学では, FXIII-A, FXIII-B はともに関節滑膜に発現しており, FXIII-A はマクロファージに, FXIII-B は滑膜線維芽細胞 (FLS) に発現することを証明した。RT-qPCR ではマクロファージに IL-6 刺激を加えると *F13A1* 遺伝子発現が増強することを示し, 炎症性サイトカインと FXIII の関係を明らかにした。次世代シーケンシング解析では,

FXIII-Bの発現は抗アポトーシス分子やIL-8を含むケモカイン遺伝子の発現を亢進させることが明らかとなった。

滑膜におけるFXIIIは好中球の遊走、線維芽細胞の増殖を促進し、炎症性関節疾患の発症に関与している可能性が示唆された。

7. Klotho protects chromosomal DNA from radiation-induced damage

(Klothoは放射線障害から染色体DNAを保護する)

中山 慎也

医歯薬学専攻 腎臓内科学

本文：一回膜貫通型タンパク Klothoは腎臓で発現しており、リンの排泄を促進し血管石灰化の抑制などを通じた抗老化作用を有することが報告されている。しかしながら、Klothoの抗老化作用については未だ不明な点が多い。老化にはDNA損傷も密接に関わっており、特に電離放射線は老化を促進することが知られている。しかし、KlothoとDNA損傷およびその修復との関連については未だ解明されていない。

そこで本研究で我々は、ヒトの腎臓由来細胞とマウスの腎臓組織を用いて、電離放射線に特徴的なDNA二本鎖切断(DSB)を中心にKlothoとDNA損傷およびその修復との関連を検討した。その結果、Klothoは細胞核にも存在し、放射線照射による染色体DNAのDSB誘導を抑制することが示された。このことから、Klothoの抗老化作用にはDNA保護作用も関わっていることが示唆された。

8. Changes in the Subchondral Bone Affect Pain in the Natural Course of Traumatic Articular Cartilage Defects

(外傷性関節軟骨損傷の自然経過における軟骨下骨の変化が疼痛に与える影響)

加藤 雄一

医歯薬学専攻 整形外科

【目的】外傷性関節軟骨損傷における軟骨下骨の変化とそれに伴う疼痛の自然経過に関しては明らかにされていない。そこで、軟骨損傷における軟骨下骨の経時的変化をラットモデルにて組織学的に評価し、疼痛との関連について検討した。

【方法】ラットの膝関節に軟骨全層欠損を作製し、

軟骨下骨の状態を μ CTで評価し、軟骨下骨および後根神経節(DRG)の組織学的評価、行動評価を行った。

【結果】軟骨欠損作成後14日の軟骨下骨でTRAP陽性細胞の増加、骨吸収を認め、28日以降でOsteocalcin陽性細胞の増加、骨硬化像を認めた。また、行動評価およびDRGの免疫学的染色より、14日の時点で疼痛がピークに達していたと推測された。

【結論】関節軟骨損傷における軟骨下骨の状態は、骨吸収から骨硬化へと骨代謝が経時的に変化しており、疼痛の程度と関連していたと考えられる。軟骨下骨の変化と疼痛との関係を考慮した治療介入により、関節軟骨損傷の治療成績を向上させることが期待される。

9. miR-23a/b clusters are not essential for the pathogenesis of osteoarthritis in mouse aging and a post-traumatic models

(miR-23a/bクラスターはマウスの加齢および外傷後モデルにおける変形性関節症の発症に必須ではない)

藤原 祐輔

医歯薬学専攻 整形外科

様々なmiRNAがOAに関与していることが示唆されているが、in vivoモデルを用いたmiRNAのOA発症における役割は未だ不十分である。本研究の目的は、軟骨細胞において高発現しているmiR-23 a/bクラスターに着目し、軟骨特異的および全身miR-23a/bクラスター欠損マウスを用いて、加齢および外傷OAモデルにおけるmiR-23a/bクラスターの役割を明らかにすることである軟骨特異的および全身miR-23clusKOマウスの骨格形成は正常であったが、12ヶ月齢では、全身miR-23clus KOマウスにのみ低骨密度などの老化様表現型が見られた。加齢および外傷OAモデルにおいて、軟骨特異的および全身miR-23clusKOマウスは対照マウスと比較してOAの発症および重症度に関して有意差はないことから、miR-23 a/bクラスターはOA発症に本質的に寄与していないと結論づけた。

10. Carbon-nanotube yarns induce axonal regeneration in peripheral nerve defect

(カーボンナノチューブ糸は末梢神経欠損の軸索再生を誘導する)

國崎 篤

医歯薬学専攻 整形外科学

現在開発されている人工神経の使用は限定的であり、より強力な神経再生効果を持つ人工神経の開発が望まれている。今回我々は神経再生の足場としてカーボンナノチューブ (CNT) に着目した。繊維状に加工可能となった CNT 糸 (cYarn) を様々な密度 (2.5, 10%) でシリコンチューブ内に充填し、人工神経モデルを作成した。これをラットの坐骨神経 15mm 欠損モデルに移植して電気生理学的検査、坐骨神経機能指数 (SFI)、筋湿重量、組織的評価を行った。移植後 8 週で筋電図での活動電位が描出され、筋湿重量も増加した。さらに 2% 群で有意に 16 週での SFI の改善も認め、組織評価でも末梢へ再生した軸索、シュワン細胞を確認できた。CNT のもつ地形的足場が神経再生を促進し、組織還流を妨げない程度の 2% 群でより効果的となったと考えられた。人工神経導管の足場として、CNT は臨床応用において有用な素材であることが示された。

11. The expression of prolyl isomerase Pin1 is expanded in the skin of patients with atopic dermatitis and facilitates IL-33 expression in HaCaT cells

(プロリン異性化酵素 Pin1 の発現はアトピー性皮膚炎患者の皮膚で拡大しており、HaCaT 細胞での IL-33 発現を促進する)

金本 麻裕

医歯薬学専攻 医化学

【背景】 アトピー性皮膚炎では多くのサイトカインが関与しており、その一つが IL-33 である。樹状細胞の IL-33 のシグナルにはプロリン異性化酵素 Pin1 が必要であることが知られており、アトピー性皮膚炎における IL-33 発現の調節に Pin1 が関与している可能性を考えた。**【目的・方法】** ヒトアトピー性皮膚炎患者皮膚を用いて IL-33、Pin1 の局在を調べ、ヒトケラチノサイト HaCaT 細胞を用いて、Pin1 を介した IL-33 発現制御機構について検討した。**【結果】** ヒトア

トピー性皮膚炎患者の皮膚ケラチノサイトにおいて IL-33、Pin1 が豊富に分布していた。HaCaT 細胞では IFN-gamma、TNF-alpha 刺激により IL-33 は増加し、Pin1 の抑制により減少した。Pin1 はそれぞれ STAT1、p65 と結合したが、特に p65 の転写活性調節に関与していた。**【考察】** Pin1 は、IL-33 の発現を促進することでアトピー性皮膚炎発症に関与している可能性が示唆された。

12. Par14 interacts with the androgen receptor, augmenting both its transcriptional activity and prostate cancer proliferation

(Par14 はアンドロゲン受容体の転写活性を増強することで前立腺癌の生存に寄与する)

内藤 美季

医歯薬学専攻 医科学

日本において、男性では、前立腺がんは最も発症頻度が高いがんとなっている。アンドロゲン受容体の転写活性を抑えるアンドロゲン除去療法は、現在でも最も標準的な治療法である。しかしながら、アンドロゲン受容体 (AR) の機能制御は未だ不明な点が多い。

今回、我々はプロリン異性化酵素 Par14 が前立腺癌で発現増加していることを見出し、前立腺癌増殖における Par14 の役割を検討した。Par14 をノックダウンすると、アンドロゲン依存性前立腺癌細胞 LNCap の増殖は顕著に抑制され、その一因として CDK インヒビター p21 が Par14 により制御されていた。また、Par14 は、AR と直接結合し、その発現量や局在性に影響を与えずに、転写活性を促進することを見出した。

以上の結果より、Par14 は前立腺癌の新たな治療ターゲットとなり得ると考えられた。

13. Content-based CT image retrieval system using deep learning: Preliminary assessment of its accuracy for classifying lesion patterns and retrieving similar cases among patients with diffuse lung diseases

(深層学習を用いた CT 画像検索システムによる、びまん性肺疾患患者の病変パターン分類および類似症例検索精度の予備評価)

寺田 大晃

医歯薬学専攻 放射線診断学

目的：びまん性肺疾患のCTを対象に、我々が開発した類似画像検索システムの検索精度を検討した。

方法：対象は胸部CT 503例で、328例にびまん性肺陰影を含んでいた。まず2名の放射線科医が全症例を5種類の異常陰影（浸潤影，気腫，蜂巢肺，すりガラス影，粒状影）及び正常に分類し参照基準（正解）とした。次に503例の中から5つの異常陰影の其々につき3例ずつ（計15例）を検索元画像として選択し、各症例について残り488例（=503-15）から類似画像

を検索した。検索された画像について放射線科医3名が検索元画像との類似性を視覚的に評価した。

結果：検索された浸潤影，気腫，蜂巢肺を含む症例の68%で陰影の性状・分布とも検索元画像と類似していると評価されたが，検索されたすりガラス影，粒状影の症例の68%は元画像と分布が異なると評価された。

結論：検索精度は浸潤影，気腫，蜂巢肺については概ね満足できるものであった。