

第99回 広島大学研究科発表会 (医学)

(令和5年5月8日)

1. Left-atrial volume reduction reflects improvement of cardiac sympathetic nervous function in patients with severe aortic stenosis after transcatheter aortic valve replacement

(左房容積縮小は重症大動脈弁狭窄症患者における経カテーテル的大動脈弁置換術後の心臓交感神経機能改善を反映している)

東原 佑

医歯薬学専攻 循環器内科学

Cardiac sympathetic nervous (CSN) function and left atrial (LA) volume are both important prognostic factors in patients with aortic stenosis (AS) after transcatheter aortic valve replacement (TAVR). However, the relationship between the two clinical factors is unknown. This retrospective observational study aimed to assess the correlation between CSN function and LA volume in 48 symptomatic patients with severe AS (median age: 85 years, IQR: 82–88 years; 81% female) before and after TAVR. CSN function was assessed by performing ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy before and 6 months after TAVR, and the delayed heart-to-mediastinum ratio (dHMR) was calculated. We also performed transthoracic echocardiography near the same time. TAVR improved the dHMR and LA volume index (LAVI) (dHMR: median 2.89 [IQR: 2.62–3.23] vs. 2.98 [2.49–3.25], $p = 0.0182$; LAVI: 47.7 mL/m² [37.8–56.3] vs. 41.2 mL/m² [33.7–56.1], $p = 0.0024$). In multiple linear regression analysis, the percentage change in LAVI from baseline to post-TAVR ($\Delta\text{LAVI}\%$) was an independent predictor of change in dHMR from baseline to post-TAVR ($\beta = -0.35$, $p = 0.0110$). In conclusion, LA volume reduction reflected CSN functional improvement after TAVR. In patients with TAVR, $\Delta\text{LAVI}\%$ might be a valuable parameter for evaluating CSN functional recovery.

2. Relationship between the Selvester QRS Score

and Coronary Microvascular Dysfunction Assessed by the Index of Microcirculatory Resistance

(Selvester QRS スコアと微小循環抵抗指数によって評価される冠微小血管障害との関係性)

武田 充史

医歯薬学専攻 循環器内科学

Objective: The index of microvascular resistance (IMR) is an invasive method for quantifying the coronary microvasculature, whereas the Selvester QRS score, which is related to myocardial damage, is a relatively non-invasive measurement procedure. We investigated the relationship between the QRS score and coronary microvascular dysfunction (CMD) assessed via IMR.

Materials and Methods: Data from 74 patients who underwent invasive coronary physiological measurements were retrospectively reviewed. We measured IMR by using a coronary wire and determined a simplified Selvester QRS score by 12-lead electrocardiography. After determining the best cutoff value for the QRS score to predict $\text{IMR} \geq 25$, patients were categorized into the QRS score ≥ 3 ($n=16$) and the QRS score 0–2 ($n=58$) groups.

Results: IMR in the QRS score ≥ 3 group was significantly higher in comparison to the QRS score 0–2 group (31; IQR: 19–57 vs. 20; IQR: 14–29, $p < 0.01$). The percentage of patients with $\text{IMR} \geq 25$ in the QRS score ≥ 3 group was significantly higher than that in the QRS score 0–2 group (69% vs. 34%, $p=0.01$).

Conclusion: A higher QRS score was associated with CMD, as estimated by IMR. The Selvester QRS score is noninvasive parameter that is potentially useful for predicting CMD.

3. The reliability and utility of on-site CT-derived fractional flow reserve (FFR) based on fluid structure interactions: comparison with FFRCT

based on computational fluid dynamics, invasive FFR, and resting full-cycle ratio

(流体構造連成解析に基づく CT 由来の冠血流予備量比の信頼性と有用性: 数値流体力学に基づく CT 冠血流予備量比, 侵襲的冠血流予備量比, 安静時フルサイクル比との比較)

藤井 裕人

医歯薬学専攻 循環器内科学

Objectives: This study aimed to validate the reliability of on-site coronary computed tomography angiography (CCTA) -derived fractional flow reserve (FFR) based on fluid structure interactions (CT-FFR) and assess its clinical utility compared with FFR_{CT} based on computational fluid dynamics, invasive FFR, and resting full-cycle ratio (RFR).

Methods: We calculated the CT-FFR for 924 coronary vessels in 308 patients who underwent CCTA. Of these patients, 35 patients with obstructive stenosis (>50%) detected on CCTA underwent FFR_{CT}. Furthermore, 24 and 20 patients underwent invasive FFR and RFR in addition to CT-FFR, respectively.

Results: The inter-observer correlation (r) of CT-FFR was 0.93 (95% confidence interval [CI] 0.85–0.97, $P<0.0001$) with a mean absolute difference of -0.0042 (limits of agreement [LOA] -0.073, 0.064); 97.3% of coronary arteries without obstructive lesions had negative results for ischemia on CT-FFR (>0.80). The correlation coefficient between CT-FFR and FFR_{CT} was 0.87 (95% CI 0.82–0.91, $P<0.0001$) with a mean absolute difference of -0.012 (LOA -0.12, 0.10). CT-FFR correlated well with both invasive FFR ($r=0.66$, 95% CI 0.36–0.84, $P=0.0003$) and RFR ($r=0.78$, 95% CI 0.51–0.91, $P<0.0001$).

Conclusion: These data suggest that CT-FFR may substitute for FFR_{CT} and correlates closely with invasive FFR and RFR with high reproducibility.

4. Endothelial Function Is Preserved in Patients with Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

(野生型トランスサイレチン型アミロイドーシス患者の内皮機能は維持されている)

橋本 悠

医歯薬学専攻 循環器内科学

【背景】野生型トランスサイレチン型アミロイドーシス (Wild-type Transthyretin amyloid cardiomyopathy : ATTRwt-CM) は, 高齢者の有病率が 12 ~ 25% と高く, また非常に予後の悪い疾患である。ATTRwt-CM は心不全に有効とされている薬物治療に対する認容性が低く, 通常の心不全とは異なる疾患群とみなす必要がある。いくつかの研究により, 心不全患者の血管機能が低下していることが報告されているが, ATTRwt-CM に関しては報告がない。**【目的】**ATTRwt-CM 患者の血管内皮機能を評価した。**【方法】**広島大学病院で血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated vasodilation : FMD) を測定した連続 3966 症例を対象に, ATTRwt-CM 患者 22 例と血管内皮機能に影響を及ぼす因子で背景を揃えた対照群 22 例を比較した。**【結果】**FMD と NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) は ATTRwt-CM 患者が有意に高値であり, ATTRwt-CM 患者の NT-proBNP と FMD には正の相関を認めた (それぞれ $P=0.038$ と $P<0.001$ と $P=0.022$)。**【結論】**本研究では, ATTRwt-CM 患者の血管内皮機能が維持されていること, NT-proBNP と FMD には正の相関があることが示された。

5. Hippocampal volumetry to determine the resection side in patients with intractable non-lesional bilateral temporal lobe epilepsy

(両側側頭葉てんかんにおける海馬体積測定を用いた切除側診断の有用性)

瀬山 剛

医歯薬学専攻 脳神経外科学

頭皮上脳波モニタリング (SVEEG) で両側側頭葉てんかん (BTLE) が疑われた症例の切除側診断法は確立していない。今回我々は, 術前の切除側診断のための非侵襲的検査のうち, 術後発作転帰に関連している検査法について, 頭蓋内脳波モニタリング (IVEEG) を経て切除を行った BTLE18 例を対象とし, 検討した。術前検査として SVEEG のほか, MRI (海馬体積測定 (HV) 含む), FDG-PET, IMZ-SPECT, MEG を施行した。IVEEG 結果に基づいて切除側を決定し, 術後 2 年時の発作転帰を発作消失群と残存群に分類した。両群間において各検査で推定された切除側と発作

消失した切除側との一致率を Fisher's exact test を用い、検討した。結果、HV とのみ発作消失した切除側と有意差が認められた ($P = 0.0498$)。BTLE が疑われた症例において HV は切除側の診断を行うのに有用な検査と考えられた。

6. Comparison of Survival Rates Between Incident Hemodialysis Patients and Peritoneal Dialysis Patients: A 5-year Prospective Cohort Study with Propensity Score Matching

(新規導入した血液透析患者と腹膜透析患者の生命予後についての比較：傾向スコアマッチングによる5年間の前向きコホート研究)

宮崎 真美
医歯薬学専攻 腎臓内科学

【目的】 HD または PD 新規導入の生命予後に対する効果は明らかになっていない。

【方法】 2010年1月から2019年5月においてHDを導入した646人、PDを導入した72人の患者を対象に多施設前向きコホート研究を行った。傾向スコア(PS) マッチングを用い5年生存率の比較を行った。

【結果】 患者の平均年齢は 74 ± 13 歳であり20%がCVDを有していた。追跡期間の中央値は41ヶ月であった。PS マッチング後、HD患者65人とPD患者65人を解析した。5年全生存率は両群間に差は認めなかったが ($P = 0.97$)、PD群ではCVD関連生存率が良好であった ($P = 0.03$)。PDと比較してHD導入による全死亡およびCVD関連死亡の調整ハザード比はそれぞれ0.99 (95%信頼区間 [CI]: 0.49-1.99, $P = 0.97$) および3.92 (95% CI: 1.05-14.7, $P = 0.04$) であった。

【結論】 5年全生存率は有意差を認めなかったが、CVD関連生存率においてはPDが優位である可能性が示唆された。

7. Pneumococcal conjugate vaccines reduce myringotomy with tympanostomy tube insertion in young children in Japan

(日本における結合型肺炎球菌ワクチンの小児の鼓膜チューブ挿入術に対する効果)

小川 結衣
医歯薬学専攻 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

全年齢小児を総括した研究で、結合型肺炎球菌ワク

チン (PCV) は complex otitis media (ComOM) の myringotomy with tympanostomy tube insertion (MTTI) 頻度を抑制したとの海外報告がある。本研究では、comOMの病態解明のため、以下の解析を行った。**【方法】** 本邦ではPCV7が2010年に発売、2011年公的支援開始、2013年11月PCV13に置換された。日本全国の契約した医療機関全患者レセプト情報があるJMDCデータベースをBig Data解析に使用した。2008～2017年の小児のMTTI頻度を年齢・月齢毎に解析した。PCV導入前、PCV7、13の複数年総計で検討した。**【結果】** MTTI頻度は1歳児でピークがあり、PCV導入前より導入後全年でMTTI頻度は減少していた。月齢毎の解析では、PCV導入前よりPCV7は15～17ヶ月で、PCV13は12～14、24～26ヶ月で有意に減少していた。**【考察】** OMEは、要因として小児の未熟な耳管機能が大きいとされており、通常薬物療法などで保存的に治療されるが、3ヶ月以上の遷延症例に対してMTTIが施行される。1歳児において、ComOMのMTTI施頻度低下は、OMEの要因に感染症の関与を示唆する。

8. Comparison of the pre-dilution and post-dilution methods for online hemodiafiltration

(オンライン血液濾過透析での前希釈法と後希釈法の比較)

川井 佑允
医歯薬学専攻 腎臓内科学

日本でのオンライン血液濾過 (OL-HDF) は、2012年からの健康保険の適用により急速に増加している (2012年、4.8% ; 2018年、27.3%)。OL-HDFの前希釈法と後希釈法の比較研究がないため、臨床症状、血液検査、透析排液検査、有害事象について検討した。中島土谷クリニックの末期腎不全患者20名を登録し、1回目前希釈法で3ヵ月、後希釈法で3ヵ月、2回目前希釈法で3ヵ月のOL-HDFを実施した。結果は2名除外した18名となり、線形混合モデルにおいてOL-HDF前後の血圧、リカバリータイム、各症状 (掻痒感、レストレスレッグス症候群、骨関節痛、筋痙攣、透析後の倦怠感、睡眠障害、不機嫌)、透析排液検査は各希釈法の間で有意差を認めなかった。血液検査では、 α 1-MGのみ1回目と2回目の前希釈法に対して後希釈法で有意な減少を認めた。有害事象では後希釈法の際に膜間圧力差の増加が多かった。透析患者の α 1-MGは酸化され正常に機能していない可能性がある

ため α 1-MG の積極的な除去による機能改善が期待される。

佐々木 由布
医歯薬学専攻 消化器・移植外科学

9. A complementary approach for genetic diagnosis of inborn errors of immunity using proteogenomic analysis

(先天性免疫異常症の遺伝子診断に対する補完的手法としてのプロテオゲノミクス解析)

佐倉 文祥
医歯薬学専攻 小児科学

Genetic diagnosis plays a central role in the clinical management of patients with inborn errors of immunity (IEI). However, the diagnostic yield for IEI based on the sequencing of germline DNA is still low. Recently, RNA sequencing and proteomics using peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) have gained attention, but only some studies have integrated these analyses in IEI. Moreover, previous PBMCs proteomic studies have achieved limited coverage. Here, we propose a state-of-the-art method for diagnosing IEI using PBMCs proteomics integrated with targeted RNA sequencing (T-RNA-seq), providing unique insights into the pathogenesis of IEI. This study analyzed 70 IEI patients whose genetic etiology had not been identified by genetic analysis. In-depth proteomics identified 6498 proteins, which covered 63% of 527 genes identified in T-RNA-seq. This integrated analysis identified the disease-causing genes in four cases. Three of them could be diagnosed by T-RNA-seq, while the other could only be diagnosed by proteomics. Moreover, this integrated analysis showed high protein-mRNA correlations in B- and T-cell-specific genes, and their expression profiles identified patients with immune cell dysfunction. These results indicate that integrated analysis improves the efficiency of genetic diagnosis and provides a deep understanding of the immune cell dysfunction underlying the etiology of IEI.

10. Anti-donor T-cell responses are not attenuated in the elderly kidney transplant recipients

(高齢腎移植レシピエントにおける抗ドナー T 細胞応答は減弱していない)

高齢腎移植レシピエントは非高齢腎移植レシピエントよりも拒絶反応の危険性が低く、強力な免疫抑制を必要せず、短期の死亡率は改善すると報告されているが、最近の国内からの報告では、高齢腎移植レシピエントは非高齢腎移植レシピエントに比べ生存率が低く、慢性 T 細胞性拒絶反応を高率に認めたと報告された。我々はこの相反する見解を検証するため、高齢腎移植レシピエントにおける抗ドナー T 細胞応答性をリンパ球混合試験により解析した。対象は広島大学病院で行われた生体腎移植症例 70 例で、65 歳以上を高齢者群と定義した。高齢者群では HLA ミスマッチが多い配偶者からの腎提供が多かった。移植後 5 年間の観察期間中、高齢者群では免疫抑制薬の減量に伴い、抗ドナー応答が亢進する患者の割合が経時的に増加していた。以上、高齢腎移植レシピエントにおいて抗ドナー T 細胞応答性は減弱しておらず、不用意な免疫抑制薬の減量には注意が必要である。

11. Selective Inhibition of L-type Amino Acid Transporter 1 Suppresses Cell Proliferation in Ovarian Clear Cell Carcinoma

(L 型アミノ酸トランスポーター 1 の選択的阻害は卵巣明細胞癌の細胞増殖を抑制する)

関根 仁樹
医歯薬学専攻 産婦人科学

卵巣明細胞癌は、化学療法に抵抗性で予後が不良である。本邦では頻度の高い組織型であり、新規治療戦略の開発は重要な課題となっている。L 型アミノ酸トランスポーター 1 (LAT1) は、いくつかの癌種で発現の増加を認め、LAT1 を特異的に阻害することによる抗腫瘍効果が期待されており、卵巣明細胞癌で検討した。卵巣明細胞癌細胞株 JHOC9 では、LAT1 タンパクの発現が高く、LAT1 選択的阻害剤である nanvuranlat によって濃度依存的にロイシンの取り込みと細胞増殖が阻害された。また mTOR シグナル経路で、mTOR と ribosomeS6 タンパクのリン酸化が著明に抑制された。卵巣明細胞癌の組織検体では、LAT1 陽性群の無増悪生存期間が LAT1 陰性群に比べ有意に短かった。以上より、卵巣明細胞癌において、LAT1 を選択的に阻害することによりロイシンの取り込みが阻害され、mTOR シグナル経路を介して細胞

増殖が抑制されることが示唆された。LAT1 選択的阻害剤は卵巣明細胞癌の予後を改善する可能性がある。

12. Deficiency of microRNA-23-27-24 clusters exhibits the impairment of myelination in the central nervous system
(マイクロ RNA-23-27-24 クラスターの欠失は中枢神経系の髄鞘形成を障害する)

土川 雄司
医歯薬学専攻 整形外科学

【目的】 脊髄再生治療において、髄鞘化のメカニズムの解明が必要不可欠である。マイクロ RNA (miR) は様々な生体反応を制御し、クラスター単位で相補的に作用するとされている。本研究は、髄鞘化における miR-23-27-24 クラスターの役割を解明することを目的とした。

【方法】 miR-23-27-24 クラスター KO マウスを作製、脊髄と脳の組織学的評価及び、オリゴデンドロサイト (OL) および OL 前駆細胞 (OPC), Myelin Basic Protein (MBP) 発現量を定量評価した。プロテオーム解析を用いてターゲット遺伝子を選定、発現量を髄鞘関連蛋白とともに Western Blot 法で評価した。

【結果】 KO マウスは白質、髄鞘が低形成であった。OL, OPC 数に差は見られなかったが、MBP 発現量は KO マウスで減少していた。また、プロテオーム解析と Western Blot 法で新規ターゲット LZTR1 を同定した。

【考察】 LZTR1 は RAS-MAPK 経路を制御することが知られている。RAS-MAPK 経路は髄鞘成熟において重要な役割を果たすことも知られており、miR-23-27-24 クラスターが LZTR1 を制御することで髄鞘成熟に関与していることが明らかとなった。

13. Nestin and Notch3 collaboratively regulate angiogenesis, collagen production, and endothelial-mesenchymal transition in lung endothelial cells
(血管新生、線維化、EndoMT における肺 Nestin 陽性細胞の役割)

大道 和佳子
医歯薬学専攻 分子内科学

背景: Nestin は、様々な組織において血管新生、

内皮間葉転換 (EndoMT)、線維化との関与が報告されている。しかし肺 nestin 陽性細胞 (nes⁺) の役割には相反する報告がある。

目的と方法: マウス血管内皮細胞株 MS1 と nestin-GFP マウスを用い、Nes⁺ の役割を明らかにする。

結果: CD31 発現から nes⁺ は血管内皮に属するが、上皮系、間葉系マーカーを共発現する特殊な分画であった。nestin 陰性血管内皮細胞と比較して、nes⁺ は PDGFR β と VEGFR2 を高発現し、高い血管新生能を示した。nestin のノックダウンにより、MS1 を用いた EndoMT は促進された。また Notch3 は nestin の制御下にあり、nestin 抑制によって Notch3 は低下し EndoMT が助長されることを見出した。さらにマウスプレオマイシン肺線維症モデルにおいて、既報とは対照的に nestin の mRNA および蛋白は低下していた。

結語: Nestin は Notch3 を制御し、これらが共同して血管新生、コラーゲン産生、EndoMT を制御する機序を明らかにした。

14. Impact of intravenously administered cranial bone-derived mesenchymal stem cells on functional recovery in experimental spinal cord injury
(ラット頸髄損傷モデルにおける頭蓋骨由来間葉系幹細胞の静脈内投与が機能回復に与える影響について)

清水 陽元
医歯薬学専攻 脳神経外科学

This study compared the characteristics of rat cranial bone-derived mesenchymal stem cells (rcMSCs) and rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells (rbMSCs). We also investigated the therapeutic effects of intravenously administered rcMSCs and rbMSCs in a rat model of cervical SCI (cSCI) and elucidated its underlying mechanism. Comprehensive comparative bioinformatics analysis of rcMSCs and rbMSCs RNA sequencing revealed that genes associated with leukocyte transendothelial migration and chemokine signaling were significantly downregulated in rcMSCs. Rats were divided into three groups that received intravenous administration of rcMSC, rbMSC, or phosphate-buffered saline (control) 24 h

after cSCI. The rcMSC-treated group showed improved functional recovery over the rbMSC-treated and control groups, and reduced lesion volume compared with the control group. The mRNA expression of nitric oxide synthase 2 at the spinal cord lesion site was significantly higher in the rcMSC-treated group than in the control and rbMSCs-treated groups, whereas that of transforming growth factor- β was significantly higher in the rcMSC-treated group compared to that in the control group. The transcriptome data indicated that rcMSCs and rbMSCs differentially affect inflammation. The intravenous administration of rcMSCs contributed to functional recovery and lesion reduction in cSCI. The rcMSCs have the potential to induce an anti-inflammatory environment in cSCI.

15. Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Osimertinib Tolerance in EGFR-Mutated Lung Cancer via Epithelial-Mesenchymal Transition

(Plasminogen Activator Inhibitor-1 は EGFR 遺伝子変異陽性肺癌のオシメルチニブに対する初期耐性に上皮間葉転換を介して関与する)

徳毛 健太郎

医歯薬学専攻 分子内科学

オシメルチニブはEpidermal growth factor receptor 遺伝子変異陽性の肺癌患者に対して第一選択となるチロシンキナーゼ阻害薬であるが、治療開始から十数ヶ月後には耐性を獲得することがほとんどである。治療開始直後に生存する初期耐性癌細胞である Drug Tolerant Cells (DTCs) が存在し、後に獲得耐性を誘導することが、薬剤耐性の原因として注目されている。Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) は化学療法の抵抗性に関与していることが報告されている。本研究では、オシメルチニブに対する DTCs の生存が、PAI-1 によって維持されることを示した。また PAI-1 はインテグリンを起点とした上皮間葉転換を介して DTCs の生存維持に関与していることが示唆された。さらにマウス皮下腫瘍モデルを用いて、オシメルチニブと PAI-1 阻害薬を併用することで、オシメルチニブ単剤による治療と比較して長期治療後の腫瘍の再増大が抑制されることを示した。PAI-1 はオシメルチニブ

ブの耐性を克服するための治療標的となり得ると考えられた。

16. Intermediate hepatitis B virus infection prevalence among 1622 pregnant women in rural Burkina Faso and implications for mother-to-child transmission

(妊婦 1622 人を対象としたブルキナファソ農村部における B 型肝炎ウイルス感染疫学状況と HBV 母子感染への影響に関する考察)

OUBA SERGE

医歯薬学専攻 免疫・疾病制御学

Background: Mother-to-child transmission (MTCT) is the main transmission mode of hepatitis B virus (HBV) infection in Burkina Faso. However, no routine hepatitis B surface antigen (HBsAg) screening for pregnant women is in place, limiting control measures.

Methods: We conducted a cross-sectional study among pregnant women in three hospitals in Yako, rural Burkina Faso, between February and November 2021. Consenting pregnant women were tested for HBsAg using a rapid diagnostic test. Dried blood spot (DBS) samples were collected for HBV seromarkers detection, viral load quantification, and genotype identification.

Results: HBsAg prevalence in 1,622 pregnant women was 6.5%. In 102 HBsAg-positive pregnant women by DBS samples analysis, HBeAg was positive in 22.6%, HBeAb in 66.7%, and high viral load (HBV DNA > 200,000 IU/mL) was found in 18.8%. The predominant genotype was E (58.7%), followed by A (36.5%). Using dried blood samples, HBeAg had a sensitivity of 55.6% and a specificity of 86.8% in identifying viral load > 2000,000 IU/mL, the cut-off for antiviral prophylaxis by the World Health Organization.

Conclusion: In rural Burkina Faso, HBsAg prevalence in pregnant women remains intermediate. Approximately a fifth of those infected have a significant risk of MTCT, calling for implementing effective screening and MTCT risk assessment for pregnant women.