

第101回 広島大学研究科発表会（医学）

（令和5年11月2日）

1. “Raisin bread sign” feature of pontine autosomal dominant microangiopathy and leukoencephalopathy

（Pontine autosomal dominant microangiopathy and leukoencephalopathy の特徴的画像所見としてのレーズンパン徴候の診断的意義）

菊本 舞

医歯薬学専攻 脳神経内科学

Pontine autosomal dominant microangiopathy and leukoencephalopathy (PADMAL) は若年期より発症する常染色体顕性脳小血管病である。今回我々は PADMAL のスクリーニングに有用な特徴的頭部画像所見を同定した。未診断であった家族性脳小血管病の家系内患者2名に対して遺伝学的検査を行って PADMAL と診断し、頭部 MRI で橋両側に多発性の楕円形の梗塞巣を共通して認めた。この所見がレーズンパンに類似することから“レーズンパン徴候”と名付けた。若年性脳血管病コホートに登録されている40症例の頭部画像所見に対してレーズンパン徴候でスクリーニングを行ったところ2例で陽性であり、遺伝学的検査で *COL4A1* 3' 非翻訳領域の変異を認め、PADMAL と診断した。このことから、レーズンパン徴候によるスクリーニングは高い陽性的中率を示した。

2. Feasibility of administration of calcitonin gene-related peptide receptor antagonist on attenuation of pain and progression in osteoarthritis

（カルシトニン遺伝子関連ペプチド受容体拮抗薬投与による変形性関節症の疼痛および進行抑制の可能性）

猫本 明紀

医歯薬学専攻 整形外科学

目的：変形性関節症（OA）の進行抑制と疼痛抑制には炎症と軟骨下骨代謝の抑制が重要である。炎症と骨代謝に関与するカルシトニン遺伝子関連ペプチド

（CGRP）に着目し、CGRP 受容体拮抗薬（リメゲバント）が OA 進行を抑制し、疼痛を緩和が可能か検討した。

対象と方法：10 週齢 C57BL/6 の内側半月板不安定化（DMM）マウスと老化促進マウス（SAMP8）にリメゲバントまたは PBS を週1回投与し、評価した。

結果：DMM マウスでは、滑膜炎、軟骨変性、骨硬化がリメゲバント群で有意に抑制され、行動評価では、リメゲバント群では移動距離が有意に長く、起立回数が有意に多かった。

SAMP8 マウスでは、滑膜炎、軟骨下骨硬化がリメゲバント群で9週で有意に抑制されたが、23週では抑制されなかった。

結語：CGRP シグナル伝達の阻害は、軟骨下骨硬化や滑膜炎の減弱を通じて、OA 進行予防や疼痛抑制の治療標的となる可能性がある。

3. Abdominal aortic calcification as a potential predictor for postoperative atrial fibrillation in patients with aortic valve stenosis undergoing aortic valve replacement

（大動脈弁狭窄症患者における腹大動脈石灰化が大動脈弁置換術を受ける患者における術後心房細動の潜在性予測因子としての可能性）

王 宣超

医歯薬学専攻 外科学

Background: Postoperative atrial fibrillation (AF) is a common complication of cardiac surgery that has negative implications on patient outcomes. This study aimed to evaluate the effect of abdominal aortic calcification, measured using the Agatston Score, on patients undergoing aortic valve replacement for aortic valve stenosis. **Methods and Results:** This study included 183 patients who underwent aortic valve replacement. Preoperative characteristics and Agatston scores for abdominal aortic calcification were compared between patients with (n=108) and without (n=75) postoperative atrial fibrillation. Multivariate analysis showed that a

high Agatston Score (derived by a cutoff point of 2767.65; odds ratio, 2.314; 95% confidence intervals (CI), 1.063-5.041; $P = 0.035$), left atrial volumes (LAV) (derived by a cutoff point of 69.95; odds ratio, 3.176; 95% CI, 1.459-6.914; $P = 0.004$), and age (derived by a cutoff point of 75.5 years old, odds ratio, 3.465; 95% CI, 1.588-7.557; $P = 0.003$) were significant predictors of postoperative atrial fibrillation in the second week after surgery. **Conclusions:** Age and left atrial volume could be independent predictors of postoperative atrial fibrillation in patients with aortic valve stenosis, while the severity of abdominal aortic calcification, as measured using the Agatston Score, independently predicted postoperative atrial fibrillation during the second week following aortic valve stenosis. Patients with an Agatston Score exceeding 2767.65 should be considered at high risk and should receive appropriate management to improve outcomes.

5. Impact of the distribution of epicardial and visceral adipose tissue on left ventricular diastolic function

(左室拡張機能障害における心外膜および腹部内臓脂肪の分布の影響)

高張 康介
医歯薬学専攻 循環器内科学

腹部内臓脂肪 (VAT) と心外膜脂肪 (EAT) は、左室拡張機能障害との関連が報告されているが、VAT と EAT の分布の違いの影響は十分知られていない。心臓 CT および心エコー図検査を施行された 235 名を対象とした。CT 画像から EAT 容積および VAT 断面積を測定した (いずれも体表面積で補正, VAT area index; VAT_{Ai}, EAT volume index; EAT_{Vi}, 非正規分布のため自然対数に変換)。左室拡張機能として e' を評価した。VAT area index および \ln EAT volume index は心血管危険因子や冠動脈疾患で調整した重回帰分析で e' と有意な関連を示した。VAT area index を中央値で 2 群に分けて解析した結果、低 VAT 群では \ln EAT volume index は側壁・中隔 e' と有意に関連したが、高 VAT 群では側壁 e' のみ関連した。VAT の多寡により EAT の左室拡張機能への影響が異なる可能性が示唆された。

6. RNA-sequencing analysis of identification of potential biomarkers for diagnosis of sarcopenia (RNA 配列解析によるサルコペニア診断のための潜在的バイオマーカーの同定)

古谷 元樹
医歯薬学専攻 循環器内科学

Sarcopenia is a geriatric disease associated with increased mortality and disability. Early diagnosis and intervention are required to prevent it. This study investigated biomarkers for sarcopenia by using a combination of comprehensive clinical data and messenger RNA-sequencing (RNA-seq) analysis obtained from peripheral blood mononuclear cells. We enrolled a total of 114 older adults aged 66–94 years (52 sarcopenia diagnosed according to the Asian Working Group for Sarcopenia 2019 consensus and 62 normal older people). We used clinical data which were not included diagnosis criteria of sarcopenia, and stride length showed significance by logistic regression analysis (Bonferroni corrected $p = .012$, odds ratio = 0.14, 95% confidence interval [CI] : 0.05–0.40). RNA-seq analysis detected 6 differential expressed genes (*FAR1*, *GNL2*, *HERC5*, *MRPL47*, *NUBP2*, and *S100A11*). We also performed gene-set enrichment analysis and detected 2 functional modules (*MYH9*, and *FLNA*). By using any combination of the 9 candidates and basic information (age and sex), risk-prediction models were constructed. The best model by using a combination of stride length, *HERC5*, *S100A11*, and *FLNA*, achieved a high area under the curve (AUC) of 0.91 in a validation cohort (95% CI: 0.78–0.95). The quantitative PCR results of the 3 genes were consistent with the trend observed in the RNA-seq results. When BMI was added, the model achieved a high AUC of 0.95 (95% CI: 0.84–0.99). We have discovered potential biomarkers for the diagnosis of sarcopenia. Further refinement may lead to their future practical use in clinical use.

7. Novel simulation for dosimetry impact of diaphragm respiratory motion in four-dimensional volumetric modulated arc therapy for esophageal cancer

(食道癌の4次元強度変調回転放射線治療における横隔膜呼吸性運動に対する新規シミュレーションを用いた線量堅牢性評価)

勝田 剛

医歯薬学専攻 放射線腫瘍学

This study investigated the impact of diaphragm respiratory motion (RM) on target dose robustness in the lower esophageal cancer (EC). We aimed to develop a framework evaluating the RM impact by creating virtual four-dimensional CT (v4DCT) images. We validated virtual 4D radiotherapy (v4DRT) along with exploring the acceptability of free-breathing volumetric modulated arc therapy (FB-VMAT). We assessed 10 EC patients who underwent real 4DCT (r4DCT) scans. v4DCT images were derived from the end-inhalation CT image (reference CT) and the v4DRT dose was accumulated dose over all phases. Diaphragm shifts from r4DCT were applied to v4DRT, and clinical target volume (CTV) doses were compared between v4DRT and r4DRT to validate v4DRT. The percentage dose differences (ΔD_x) of CTV were determined between the v4DRT and the dose on the reference CT. In cases with $RM \leq 15$ mm, ΔD_x between the r4DRT and v4DRT were within 1%. The average $\Delta D_{100\%}$ and ΔD_{mean} ranging from 5 to 15 mm of diaphragm motion was 0.3% to 1.7% and 0.1% to 0.4%, respectively, all within 3%. We postulate a novel method for evaluating the CTV robustness, comparable to the conventional r4DCT method under the $RM \leq 15$ mm permitting an impact of within 3% in FB-VMAT.

8. Risk factors for incomplete resection and proposal of a novel preoperative endoscopic ultrasonography classification in colorectal endoscopic submucosal dissection

(大腸ESDにおける不完全切除のリスク因子の検討と新たな術前EUS分類の提唱)

上垣内 由季
医歯薬学専攻 消化器内科学

大腸ESDにおいて、穿孔や不完全切除は依然として残された課題である。また、pT1大腸癌で垂直断端(VM)距離が $500\mu\text{m}$ 以上の場合、局所再発のリスクが低いことが報告されている。今回、大腸ESDにおける治療中断・分割切除・術中穿孔のリスク因子について前向きに検討した(Study 1)。また、ESD術前EUS所見と切除標本上のVM距離の関連について検討した(Study 2)。

Study 1: 粘膜下層高度線維化とスコープ操作性不良は、大腸ESDの治療中断・分割切除・術中穿孔に対する共通したリスク因子であった。

Study 2: EUS上の腫瘍浸潤先進部から筋層までの距離をtumor-free distance (EUS-TFD)と定義し、Type I (EUS-TFD $\geq 1\text{mm}$)とType II ($< 1\text{mm}$)に分類した。本分類は、大腸ESDにおけるVM $500\mu\text{m}$ 確保において最も有用な術前予測因子であった。

以上、大腸ESDにおいて、粘膜下層高度線維化とスコープ操作性不良は治療中断、分割切除、術中穿孔に共通したリスク因子である。また、EUS-TFD分類はVM $500\mu\text{m}$ 確保を術前に予測する新たな診断指標である。

9. Underestimation of impaired glucose tolerance and usefulness of a continuous glucose monitoring system in chronic liver disease

(慢性肝疾患における耐糖能異常の過小評価と持続血糖モニタリングシステムの有用性について)

小川 裕太郎
医歯薬学専攻 消化器内科学

慢性肝疾患患者の耐糖能異常の有病率が高いが、血糖値がHbA1cに正しく反映されない場合がある。今回、慢性肝疾患患者の血糖値を連続血糖測定システム(CGMS)で評価し、平均血糖値から求めた推定値と血液検査上のHbA1c値を比較した。

慢性肝疾患患者335名を対象に空腹時血液検査と72時間CGMを行った。平均血糖値から推定HbA1cを算出し、肝予備能と血糖関連因子との相関を分析した。また、重回帰分析にてCGMSを使用せずHbA1cを算出する新しい計算式を作成した。結果、肝予備能の低下に伴い平均血糖値と推定HbA1c値、インスリ

ン抵抗性は上昇し、HbA1cは低下した。平均血糖値から算出した推定HbA1cとHbA1cの乖離は肝予備能の低下に伴い拡大した。また、新しい計算式は検証研究によって妥当性が示された。

慢性肝疾患患者の耐糖能異常は過小評価される可能性があり、肝予備能に応じた補正を行う必要がある。

10. The anti-tumor effect of the newly developed LAT1 inhibitor JPH203 in colorectal carcinoma, according to a comprehensive analysis

(大腸癌における新規LAT1阻害剤JPH203の包括的解析による抗腫瘍効果)

大谷 里奈

医歯薬学専攻 消化器内科学

Large neutral amino acid transporter family (LAT1-4)は、必須アミノ酸の細胞内取り込みを担う。LAT1は癌特異的に発現することが知られており、新規のLAT1阻害剤JPH203の大腸癌に対する抗腫瘍効果の検証を目的とした。

データベース解析および臨床検体の免疫組織学的解析ではLAT1発現は癌特異的で、予後との相関を認めた。JPH203は、*in vitro*で有効性を示し、*in vivo*でも腫瘍を縮小、転移を抑制した。パスイエイ解析では腫瘍増殖、アミノ酸代謝に加え、腫瘍間質関連パスイエイが抑制されていた。この腫瘍間質への抑制作用は臨床検体でのビメンチン免疫染色、*in vitro*での共培養アッセイ、*in vivo*での蛍光二重免疫にて検証された。

大腸癌においてJPH203は腫瘍増殖、アミノ酸代謝だけでなく、腫瘍間質反応も抑制し、腫瘍の進展を阻害することが示唆された。

11. Prevalence of immune-related adverse events and anti-tumor efficacy following immune checkpoint inhibitor therapy in Japanese patients with various solid tumors

(免疫チェックポイント阻害薬を使用した悪性腫瘍患者における免疫関連有害事象の頻度と病態)

吉川 ゆき

医歯薬学専攻 消化器内科学

【目的】免疫チェックポイント阻害薬(ICI)は、様々な臓器で免疫関連有害事象(irAE)を引き起こすこ

とが報告されているが、irAEのリスク因子については明確にされていない。今回当院においてirAEの各種検討を行った。

【方法】対象は2014年9月から2021年1月に当院で各種腫瘍に対しICI単独で治療を行った533例で、使用したICIは抗PD-1/PD-L1/CTLA-4/PD-1+CTLA-4抗体が452/44/19/18例であった。

【結果】irAEは144例(27.0%)、Grade3以上は57例(10.7%)に発症し、肝障害が35例(6.6%)と最多であり、抗CTLA-4抗体投与例が抗PD-1/PD-L1投与例に比べirAEの発症が高い傾向を認めた。多変量解析では、抗PD-1とCTLA-4抗体の併用およびベースライン時の好酸球数($\geq 130/\mu\text{L}$)が、Grade ≥ 2 のirAE肝障害発生の独立したリスク要因として抽出された。またirAEを発症した患者は、全生存率および病勢制御率が有意に高かった。

【結論】全irAEが27.0%に生じ、ICI使用時には定期的なモニタリングが必要である。ICI併用例および好酸球数高値が、今後irAE肝障害発症の指標となり得る。

12. Tumor necrosis factor and interleukin-1 upregulate NRP2 expression and promote SARS-CoV-2 proliferation

(腫瘍壊死因子とインターロイキン1 β はNRP2発現を亢進させSARS-CoV-2増殖を促す)

石徳 理訓

医歯薬学専攻 リウマチ・膠原病学

【研究背景】SARS-CoV-2はアンギオテンシン変換酵素2とニューロピリン1(NRP1)を介して宿主細胞へ感染するがNRP1の相同体であるNRP2の役割は未解明である。炎症性サイトカインのSARS-CoV-2感染における役割も未解明のため本研究を行った。

【実験方法と結果】初代培養滑膜線維芽細胞と不死化滑膜線維芽細胞株(MH7A)に対してサイトカイン刺激を行い、TNF α とIL-1 β の刺激によりNRP2の発現亢進を認めた。

TNF α +IL-1 β で刺激したMH7AへSARS-CoV-2を感染させたところ、NRP2の発現亢進と上清中のウイルスコピー量増加を認めた。NRP2を過剰発現させたMH7AとNRP2を発現抑制したMH7Aで同様の検討を行い、NRP2の発現量はウイルス量と並行して変動する事を見出した。

【結論】NRP2は炎症環境下においてSARS-CoV-2

の感染・増殖を促進させる可能性がある。

13. A novel anticancer quinolone, (*R*)-WAC-224, has anti-leukemia activities against acute myeloid leukemia

(新規キノロン系抗がん剤 (*R*)-WAC-224 は、急性骨髄性白血病に対し抗白血病活性を示す)

美濃 達治
医菌薬学専攻 血液・腫瘍内科

Approximately 60%–80% of patients who achieve complete remission eventually relapse after conventional chemotherapy and have poor prognoses despite the recent advances of novel anticancer agents. Continuing development of more effective novel treatments for acute myeloid leukemia (AML) is necessary. We developed (*R*)-WAC-224 (*R*-WAC), which is an anticancer quinolone, targeting

topoisomerase II. This study evaluated the anti-leukemia potential of *R*-WAC or racemic WAC-224 (WAC) in vitro and in vivo. *R*-WAC significantly inhibited the human AML cell line proliferation (MV4-11, HL60, and KG1a), which was comparable to daunorubicin and cytarabine, not affected by P-glycoprotein overexpression. WAC did neither increase serum troponin-T nor decrease the crypt numbers in the small intestine, indicating WAC was less toxic than doxorubicin. *R*-WAC monotherapy demonstrated prolonged survival in the AML mice model and inhibited tumor growth in the MV4-11 xenograft mice model. Moreover, the combination of *R*-WAC and cytarabine demonstrated more active anti-leukemia effects than daunorubicin and cytarabine. Finally, *R*-WAC inhibited the colony-forming abilities using primary AML cells. These results indicate that *R*-WAC is a promising therapeutic agent for AML.