

# 第102回 広島大学研究科発表会（医学）

（令和6年1月9日）

## 1. Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ modulates interstitial pneumonia-mediated lung cancer progression

（低酸素誘導因子 $\alpha$ は間質性肺炎を介した肺がんの進行を調節する）

下地 清史

医歯薬学専攻 分子内科学

**【諸言】** 間質性肺炎合併肺がんは予後不良であり、限定的な既存の治療に対して新しい治療が求められている。本研究では間質性肺炎と肺がんの病態生理学的な関連と新たな治療薬を探索することを目的とした。

**【結果】** プレオマイシン誘導線維症肺に肺がん細胞を同所移植して新たに作製した間質性肺炎合併肺がんモデルでは、腫瘍微小環境の変化に基づく腫瘍増殖の促進が観察された。RNA シーケンスから HIF-1 シグナル伝達経路のアップレギュレーションが注目された。これらの所見は間質性肺炎合併肺がん患者の臨床データとサンプルの解析結果と一致した。さらに、HIF-1 阻害剤の代替としてアスコルビン酸を検討したところ、HIF-1 シグナル伝達経路のダウンレギュレーションに成功し、腫瘍の進行と肺線維化を抑制した。

**【結論】** 間質性肺炎合併肺がんにおいて HIF-1 シグナル伝達経路は重要であり、進行を抑制するための治療標的となりうる。

## 3. Molecular Mismatch Predicts T Cell-Mediated Rejection and De Novo Donor-Specific Antibody Formation After Living Donor Liver Transplantation (エピトープミスマッチは生体肝移植後の T 細胞性拒絶反応と新規ドナー特異的抗体産生を予測する)

小野 絃輔

医歯薬学専攻 消化器・移植外科学

レシピエントとドナー間のヒト白血球抗原 (HLA: Human Leukocyte Antigen) ミスマッチは、臓器移植後の拒絶反応や長期成績を予測する重要な因子である。近年、HLA のエピトープと呼ばれる抗原認識部位の分子構造の違いを解析する手法が注目されている。

本研究では、エピトープ解析が、当院で行われた生体肝移植症例 45 例の術後経過に及ぼす影響を評価した。さらにリンパ球混合試験の結果と併せて抗ドナー T 細胞応答との関連も併せて解析した。HLA-DQB1 エピトープミスマッチ数 7 以上で T 細胞拒絶反応が予想可能であり、T 細胞応答の亢進を認めた。また HLA-DQB1 エピトープミスマッチ数 9 以上で新規抗ドナー特異的抗体産生が予測可能であった。生体肝移植において、同解析が免疫抑制薬の投与量調整及び適切なドナー選択の一助になる可能性が示唆された。

## 4. The aryl hydrocarbon receptor maintains antitumor activity of liver resident natural killer cells after partial hepatectomy in C57BL/6J mice (芳香族炭化水素受容体は C57BL/6J マウスにおける肝部分切除後も肝内在性ナチュラルキラー細胞の抗腫瘍活性を維持する)

佐藤 幸毅

医歯薬学専攻 消化器・移植外科

Liver-resident natural killer (lr-NK) cells are distinct from conventional NK cells and exhibit higher cytotoxicity against hepatoma via tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL). However, the mechanism by which partial hepatectomy (PH) significantly suppresses TRAIL expression in lr-NK cells remains unclear. This study aimed to investigate the PH influence on the function and characteristics of lr-NK cells using a PH mouse model. Here, we report that PH alters the differentiation pattern of NK cells in the liver, and an aryl hydrocarbon receptor (AhR) molecule is involved in these changes. Treatment with the AhR agonist 6-formylindolo [3,2-b] carbazole (FICZ) increased the immature subtype proportion of NK cells with high TRAIL activity and decreased the mature subtype of NK cells with low TRAIL activity. Consequently, FICZ increased the expression of TRAIL and cytotoxic activity of lr-NK cells, and this effect was confirmed even after

hepatectomy. The participation of AhR promoted FoxO1 expression in the mTOR signaling pathway involved in the maturation of NK cells, resulting in TRAIL expression. Our findings indicate that PH affects Ir-NK cell activity through NK cell differentiation in the liver. Perioperative therapies using an AhR agonist to improve NK cell function may reduce the recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy.

5. Multi-phasic gene profiling using candidate gene approach predict the capacity of specific antibody production and maintenance following COVID-19 vaccination in Japanese population  
(候補遺伝子アプローチを用いた遺伝子プロファイリングによる COVID-19 ワクチン接種後特異的抗体産生能・維持能の予測)

竹元 雄紀

医歯薬学専攻 消化器・移植外科

COVID-19 ワクチン接種による予防効果が証明されている一方で、ワクチン接種により獲得した抗体が半年を過ぎると低下すること、ワクチン接種後の抗体獲得に個体差があることも明らかになってきている。今回、遺伝子多型とワクチン接種後の抗体獲得効果についての影響を検討した。ワクチン接種をした健常者を対象に、“候補遺伝子アプローチ”という事前に免疫応答に関わる可能性の高い遺伝子多型を抽出し、検討する手法で15免疫関連分子、計33遺伝子多型のワクチン後抗体獲得への影響を検討した。免疫獲得段階を反映する遺伝子多型の影響が観察されたこと、その中でも *NLRP3*, *IL12B* といった分子の遺伝子多型が抗体獲得に重要であることが分かった。また、遺伝子因子を解析することで抗体価維持が困難な個体を予測するモデルを作成した。本研究結果は、今後のワクチン開発ならびに接種の個別化などを図るうえで有益な情報となることが期待される。

6. Auraptene Enhances AMP-Activated Protein Kinase Phosphorylation and Thereby Inhibits the Proliferation, Migration and Expression of Androgen Receptors and Prostate-Specific Antigens in Prostate Cancer Cells

(オーラプテンは AMP-Activated Protein Kinase のリン酸化を促進し、それにより前立腺癌細胞にお

いて増殖・遊走・アンドロゲン受容体の発現、前立腺特異抗原の発現を抑制する)

赤坂 保行

医歯薬学専攻 腎泌尿器科学

AMP-activated protein kinase (AMPK) はセリン/スレオニンキナーゼであり、代謝、ミトコンドリア生合成、オートファジー、細胞増殖等を調節している。AMPK の活性化は mTORC1 活性の抑制や p53 活性化を介し、細胞増殖を抑制する作用がある。柑橘類の一種である八朔の抽出物はマウス骨格筋で AMPK を活性化することが報告されており、我々は八朔抽出物に豊富に含まれる auraptene が AMPK 活性化を介して細胞増殖を抑制する可能性を考え、3種類のヒト前立腺癌細胞株 (LNCaP, DU145, PC3) とヒト胎児腎細胞株 HEK-293 細胞を用いて検討を行った。auraptene は細胞内の AMP/ATP 比を上昇させることで働く AMPK 活性化剤であり、mTOR-S6K 経路の抑制、脂質合成の抑制、AR 経路の抑制という少なくとも3つの分子機序で前立腺癌の進行を抑制することが明らかとなった。

7. Apolipoprotein E genotype-dependent accumulation of amyloid  $\beta$  in APP-knock-in mouse model of Alzheimer's disease

(アルツハイマー病モデルマウスである APP ノックインマウスにおけるアポリポ蛋白 E 遺伝子型に依存したアミロイド  $\beta$  の蓄積)

竹林 佳子

医歯薬学専攻 脳神経内科学

アポリポ蛋白 E4 (Apolipoprotein E4; APOE4) は晩期発症アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) の強力な遺伝的危険因子である。今回アミロイド  $\beta$  前駆体蛋白 (amyloid  $\beta$  precursor protein; APP) -ノックイン (knock-in; KI) マウスとヒト *APOE4* (3)-KI マウスの交配で樹立したダブル KI マウスの脳を解析した。本マウスは、*APOE* 遺伝子型に依存して AD の主な病理学的特徴の一つである細胞外アミロイド  $\beta$  (amyloid  $\beta$ ; A $\beta$ ) の蓄積とグリア活性化を8か月齢で示した。ヒト AD 患者での報告と同様に、*APOE4* の存在下でより低い APOE 蛋白レベルを呈した。これらの結果から、*APP*-KI マウスは *APOE4* を介した A $\beta$  病態の増悪を再現し、*APOE* と A $\beta$  病態

の相互作用の研究に有用なモデルである可能性が示された。

#### 8. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts hospitalization for ischemic stroke in Japanese hemodialysis patients

(日本人維持血液透析患者において脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント値は虚血性脳卒中の入院を予測する)

山岡 舞

医歯薬学専攻 腎臓内科学

血液透析患者における脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント (NT-proBNP) 高値と脳卒中発症の関連は不明である。本研究は、外来維持血液透析患者の NT-proBNP 値と脳卒中による入院の関係を、多施設観察研究で調査した。2011 年 12 月 1 日から 1 年間で維持血液透析中の 1,430 名を登録し、5 年間追跡した。NT-proBNP 値を三分位に分類し、全脳卒中、虚血性脳卒中、出血性脳卒中による入院との関連を評価した。虚血性脳卒中の無入院生存率は最高三分位群で最も低く ( $p < 0.001$ )、最低三分位群と比べ最高三分位群の粗ハザード比は、NT-proBNP 値の増加と共に上昇した。多変量 Cox 比例ハザードモデルでは、虚血性脳卒中入院の調整 HR は最高三分位群で最も高かった。NT-proBNP 高値は外来維持血液透析患者における虚血性脳卒中の入院を予測する有用なバイオマーカーであることを示した。

#### 9. Adipose-derived mesenchymal stem cells cultured in serum-free medium attenuate acute contrast-induced nephropathy by exerting anti-apoptotic effects

(造影剤腎症に対する、無血清培地で培養した間葉系幹細胞の治療効果)

門野 充記

医歯薬学専攻 腎臓内科学

造影剤腎症: Contrast Induced Nephropathy (CIN) の病態には尿管のアポトーシスが関与していると報告されているが、有効な治療法は確立されていない。間葉系幹細胞: Mesenchymal Stem Cell (MSC) は抗炎症作用や抗アポトーシス作用により、腎障害を軽減することが報告されている。我々は以前に無血清培地

で培養した MSC (SF-MSC) は抗炎症作用が増強することを報告したが、抗アポトーシス作用が増強するかについては不明であるため、SF-MSC を CIN マウスに投与し治療効果を検討した。

SF-MSC は CIN マウスにおける尿管のアポトーシスを抑制し、腎機能障害を強力に改善した。また SF-MSC より作製した馴化培地には EGF が高発現しており、HEK293 cell において放射線照射で誘導したアポトーシスを有意に抑制した。一方で EGF をノックダウンした SF-MSC は、CIN マウスに対する治療効果が減弱した。

これらの結果から、SF-MSC は CIN の治療法として有用と考える。

#### 10. Comparison of the Therapeutic Effects of Adipose- and Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells on Renal Fibrosis

(脂肪由来間葉系幹細胞と骨髄由来間葉系幹細胞の腎線維化抑制効果の比較)

吉田 マリア

医歯薬学専攻 腎臓内科学

**【目的・方法】**腎線維化に対する細胞療法として、脂肪由来および骨髄由来の間葉系幹細胞 (MSC) の有効性はいずれも報告されているが、どちらの MSC において腎線維化抑制効果が強いかは明確ではない。本研究では、有血清培地あるいは無血清培地で培養した脂肪由来 MSC (ADSC) および骨髄由来 MSC (BMSC) をそれぞれラット腎虚血再灌流モデルへ投与し、治療効果を比較した。

**【結果】**有血清培地で培養した ADSC は腎線維化を有意に抑制し、これらの抑制の程度は BMSC よりも強力であった。一方、無血清培地で培養した ADSC と BMSC の腎線維化抑制効果は同等であった。血栓症リスクの比較のため ADSC、BMSC を尾静脈注射したところ、ADSC でのみ肺血栓塞栓症による死亡が認められた。

**【結語】**有血清培地で培養した際には、腎線維化抑制効果は BMSC よりも ADSC において優れていたが、無血清培地では同等の治療効果であった。なお、ADSC を用いる場合には血栓症に対する注意が必要である。

## 11. Trend of blood donors entering the coronavirus pandemic era and challenges: Age-period-cohort analysis using 75.5 million all blood donations data during 2006-2020 in Japan

(コロナ禍における献血者数の動向に関する疫学的検討：2006～2020年度の全献血者7,550万人分のデータを用いた年齢・時代・出生コホート解析)

今田 寛人

総合健康科学専攻 疫学・疾病制御学

**緒言：**血液製剤を安定供給するために、献血者数の将来予測を行い、計画的に献血者を確保することが重要である。厚生省献血研究班では2018年度までの献血データを分析し、2025年の献血率を5.7%と予測した。その後、コロナ禍により血液事業を取り巻く環境が変わった。本研究では、新たに予測を行い、コロナ禍前の予測と比較することで、コロナ禍が与えた影響を検証した。

**方法：**2006～2020年度の7,550万人分の献血者データから年度・性・年齢別の献血率を算出した。Age-Period-Cohortモデルを用いて献血率の年齢効果、時代効果、出生コホート効果を男女別に推定し、2025年までの予測献血率・献血者数を予測し、コロナ禍前予測と比較した。

**結果：**2025年の予測値は5.8% (449万人)であり、コロナ禍前予測より0.1%上昇した。しかし、10、20歳代は0.4% (20,550人)、0.2% (27,559人)低く、30～60歳代は上昇した。

**結語：**コロナ禍前より減少傾向がみられていた若年献血者に対して献血者確保施策を早急に実施することが必要である。

## 12. Variant-specific Symptoms After COVID-19: A Hospital-based Study in Hiroshima

(SARS-CoV-2流行株別にみたCOVID-19罹患後症状：第二種感染症指定医療機関における縦断研究)

阿部 夏音

総合健康科学専攻 疫学・疾病制御学

**背景：**COVID-19罹患後症状 (post COVID-19 condition, PCC) は世界的な問題だが、その実態は不明である。本研究はSARS-CoV-2流行株ごとの罹患後症状の特徴を明らかにすることを目的に実施した。

**方法：**広島県の第二種感染症指定医療機関 (単施設)

にてCOVID-19と診断され、2020年9月1日～2022年3月24日にフォローアップ外来を受診した患者を対象に、PCCに関する自記式調査を行った。そのうち調査時に1つ以上症状を有していた人を解析対象とし、PCC患者における各症状の頻度を感染時期別 (野生株, Alpha株, Delta株, Omicron株流行期) に比較した。

**結果：**PCC患者249人において、野生株と比較してOmicron株流行期感染患者では呼吸器症状の頻度が高く (AOR, 3.13)、嗅覚・味覚障害の頻度は低かった (AOR, 0.14)。また、Alpha株, Delta株, Omicron株流行期に感染したPCC患者では、野生株と比較して倦怠感の頻度が高かった (AOR, 2.65, 2.40, 2.56)。

**結論：**1.5年間にわたって継続実施された本調査により、COVID-19治療後にみられる症状の頻度は感染時期によって異なることが示された。

## 14. Pharmacokinetics of flomoxef in plasma, peritoneal fluid, peritoneum, and subcutaneous adipose 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血漿、腹水、腹膜および皮下脂肪組織におけるフロモキシセフの薬物動態と、各組織での薬力学的目標値を達成するための投与レジメンの考察)

平野 利典

医歯薬学専攻 外科学

**はじめに：**セフェム系抗生物質であるフロモキシセフは、Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamase (以下ESBL) 産生腸内細菌科に感受性を持つことが示されてきており、その重要性は増している。

**目的：**これまでの薬物動態研究ではフロモキシセフの腹部組織への移行性は明らかになっておらず、本研究にて腹部組織での実際のフロモキシセフの薬物動態を評価した。

**方法：**腹部手術を受ける患者10人に対し、フロモキシセフを経静脈内投与し、血液、腹水、腹膜、皮下脂肪のサンプルを手術中に採取した。フロモキシセフの組織中濃度を測定し、薬物動態と薬力学的目標値をシミュレーションした

**結果：**腹水と血漿におけるarea under the drug concentration-time curve (以下AUC) の平均比は

0.68, 腹膜と血漿の AUC の平均比は 0.40, 皮下脂肪と血漿の平均値の AUC の平均比は 0.16 であることが分かった。この結果を元に、腹部の各組織中でフロモキセフが ESBL 産生腸内細菌科に効果を得るためには、8 時間毎投与 (3g/日) と 6 時間毎投与 (4g/日) であることが明らかとなった。

15. Comprehensive analysis of the clinicopathological features, targetable profile, and prognosis of mucinous adenocarcinoma of the lung

(肺粘液性腺癌の臨床病理学的特徴, 治療標的遺伝子, 予後に関する包括的な解析)

上田 大介  
医歯薬学専攻 腫瘍外科

肺の mucinous adenocarcinoma (MA) は肺腺癌の中で特殊型に分類され、細胞外に粘液を産生することを特徴とする。比較的稀な組織系であり、予後に関連する臨床病理学的、遺伝子学的な特徴は定まっていない。これらを明らかにするために、臨床病理学的な特徴や、治療標的となる遺伝子変異やタンパク質発現などの特徴を調査し、予後に与える影響を比較した。広島大学病院で完全切除が施行できた MA を後方視的に見直した 60 症例を対象とした。このうち 15 例 (25%) において CT 上の肺炎様の陰影を認め、9 例で経気道散布による術後再発 (多発肺転移) を認めた。また、31 例 (51.7%) において KRAS 変異が陽性であり、3 例 (5.0%) で NRG1 融合遺伝子が認められた。PD-L1 の発現が認められたのは 2 例のみであった。AIS や MIA を除く invasive mucinous adenocarcinoma 47 例の中で予後を比較したところ、肺炎様の陰影を持つ群は全生存期間および無再発生存期間 (RFS) について予後不良であった。また、KRAS 変異が陽性であることは RFS について予後不良因子であった。

16. A synthesized gamma distribution-based patient-specific VMAT QA using a generative adversarial network

(敵対的生成ネットワークを用いた合成ガンマ分布による強度変調回転放射線治療における患者個別検証)

松浦 貴明  
医歯薬学専攻 放射線腫瘍学

強度変調回転放射線治療 (VMAT) は治療前に測定を行い照射精度を検証することが一般的だが、これには装置の占有や測定器のセットアップなどの時間的および人的労力を要する。本研究では前立腺癌を対象に、VMAT における各測定点の実測と計算との比較結果であるガンマ分布を敵対的生成ネットワーク (GAN) を用いて生成し、ガンマパス率 (GPR) と Fail 箇所を予測する測定レス仮想検証システムを構築した。前立腺癌に対する VMAT 270 ビームを対象とし、フルエンスマップからガンマ分布を生成する GAN モデルを構築した。生成されたガンマ分布は最大 90% 以上の Fail 箇所検出精度が得られ、予測 GPR は実測値と中程度以上の相関を示した。GAN を用いたガンマ分布生成モデルは Fail 箇所とガンマパス率を高い精度で予測可能であり、検証ワークフロー省力化への寄与が期待できる。

17. Dosiomics for intensity-modulated radiotherapy in patients with prostate cancer: Survival analysis stratified by baseline PSA and Gleason grade group in a two-institutional retrospective study

(強度変調放射線治療が施行された局所前立腺癌患者における Dosiomics を用いた生化学的再発リスクの評価: Baseline PSA 及び Gleason grade group を用いた層別化解析)

村上 悠  
医歯薬学専攻 放射線腫瘍学

This study conducted a subgroup analysis of patients with prostate cancer using dosiomics in a two-institution integrated cohort. A total of 721 patients with localized prostate cancer who received intensity-modulated radiation therapy were analyzed. Predictive dosiomic features for biochemical recurrence (BCR) were identified from the clinical and planning target volumes (CTV and PTV), and patients were categorized into subgroups based on their pretreatment prostate-specific antigen (PSA) levels and Gleason grade groups (GG). Freedom from biochemical failure (FFBF) based on each dosiomic feature was assessed using Kaplan-Meier analysis with log-rank test. As an exploratory analysis, a dosiomics hazard (DH) score was also developed to evaluate its predictive power for BCR. The dosiomic feature extracted from PTV

significantly distinguished the high- and low-risk groups in patients with PSA levels >10 ng/ml (7-year FFBF: 86.7% vs. 76.1%,  $p < 0.01$ ), GG 4 (92.2% vs. 76.9%,  $p < 0.01$ ), and GG 5 (83.1% vs. 77.8%,  $p = 0.04$ ). The DH score showed significant association with BCR (HR: 2.04; 95% CI: 1.38–3.01;  $p < 0.001$ ). In conclusion, the quality of planned dose distribution on PTV may affect the prognosis of patients with poor prognostic factors, such as PSA levels >10 ng/ml and higher GGs.

18. Remimazolam-based anesthesia with flumazenil allows faster emergence than propofol-based anesthesia in older patients undergoing spinal surgery: A randomized controlled trial  
(高齢者脊椎脊髄手術におけるレミマゾラムおよびプロポフォール術後覚醒に関するランダム化比較試験)

豊田 有加里  
医歯薬学専攻 麻酔蘇生学

本研究は、75歳以上の脊椎脊髄手術患者におけるレミマゾラム主体の全身麻酔とプロポフォール主体の全身麻酔の覚醒速度を比較した、単盲検ランダム化並行群間比較試験である。両群ともにレミフェンタニルとロクロニウムの投与量は規定量とし、麻酔深度はレミマゾラムまたはプロポフォールにより調整した。術後、麻酔薬の投与終了とともにレミマゾラム群ではフルマゼニルを投与した。主要評価項目は、麻酔薬の投与終了から抜管までの時間、副次評価項目は、開眼までの時間、応答可能となるまでの時間、ホワイトのファストトラックスコアが12点以上となるまでの時間とした。

主要評価項目と副次評価項目、全てにおいてレミマゾラム群の方が有意に短かった。75歳以上の脊椎脊髄手術の全身麻酔において、フルマゼニルで拮抗を行うレミマゾラム主体の全身麻酔の方がプロポフォール主体の全身麻酔よりも速やかな麻酔覚醒が得られた。

19. Analysis of Lenvatinib's Efficacy against Intermediate-Stage Unresectable Hepatocellular Carcinoma  
(Intermediate stage 切除不能肝細胞癌に対するレンバチニブの有効性の検討)

網岡 慶  
医歯薬学専攻 消化器内科学

肝動脈化学塞栓療法 (TACE) は、intermediate stage の切除不能肝細胞癌 (u-HCC) に対する標準治療であった。しかし、近年の全身療法の進歩や TACE 不応・不適の概念の出現により、intermediate stage の u-HCC に対する全身療法の有効性が証明されつつある。

本研究では、レンバチニブを投与された intermediate stage の u-HCC 患者 140 例を対象に、レンバチニブおよびレンバチニブ後の TACE 併用療法の有効性を検討した。全生存期間 (OS) と無増悪生存期間 (PFS) の中央値はそれぞれ 24.4 ヶ月と 9.0 ヶ月であり、また良好な奏効率を示した。多変量解析では、独立因子として OS では modified ALBI grade と up to seven criteria が、PFS では modified ALBI grade と腫瘍形態がそれぞれ同定された。全患者の 95% が TACE 不応もしくは不適であったが、レンバチニブ導入後に TACE を併用することで予後の更なる延長が確認された。

intermediate stage の u-HCC では、TACE 不応または不適と判断された場合でも、レンバチニブの導入だけでなく、その後に TACE との併用も考慮することが重要であることが示唆された。

20. Association of hepatobiliary phase of gadoteric acid-enhanced MRI imaging with immune microenvironment and response to atezolizumab plus bevacizumab treatment  
(Gd-EOB-DTPA enhanced MRI 画像の肝細胞相における免疫微小環境と atezolizumab+bevacizumab 併用療法との関連)

田村 陽介  
医歯薬学専攻 消化器内科学

【背景と目的】EOB-MRI の肝細胞相で高信号を呈する肝細胞癌 (HCC) は CTNNB1/ $\beta$  カテニン経路の活性化と免疫微小環境の cold と関係することが報告されている。また Atezolizumab+Bevacizumab (Atezo/Bev) 併用療法との関係については報告例がない。MRI の肝細胞相での信号強度が HCC の分子サブタイプおよび Atezo/Bev 併用療法の効果について検討した。

【方法】全ゲノムシーケンス及び RNA-seq を行っ

た 65 例の HCC を対象に分子サブタイプ及び *CTNNB1* の体細胞変異と MRI の段階的な信号強度との関連について解析した。また Atezo/Bev 併用療法を行なった HCC60 例を対象に PFS と MRI 肝細胞相の信号強度について検討した。

**【結果】***CTNNB1* 変異の割合は高信号群で高かった。高信号群から低信号群になるにつれ、制御性 T リンパ球 (Treg) サブタイプの割合は段階的に増加する一方、腫瘍関連マクロファージ (TAM) サブタイプは段階的に減少した。Atezo/Bev の治療効果を予測することはできなかった。

**【結語と考察】**MRI の信号強度は免疫微小環境を予測する代替マーカーとなり得る可能性がある。

## 21. Predictive factors for the progression of primary small-bowel follicular lymphoma and disease surveillance evaluation using capsule endoscopy images based on AI system.

(原発性小腸濾胞性リンパ腫の進行予測因子と AI システムに基づくカプセル内視鏡画像を用いた病勢評価)

隅岡 昭彦

医歯薬学専攻 消化器内科学

**【背景と目的】** 原発性小腸 FL は低悪性度の B 細胞性リンパ腫である。本研究では、原発性限局期小腸 FL60 例の臨床病理学的特徴および内視鏡的特徴からみた進行予測因子について検討し (Study 1)、また CE 画像を用いた AI システムを開発し原発性小腸 FL26 例の病勢評価を行った (Study 2)。

### 【結果とまとめ】

Study 1: 病勢増悪を 12 例 (20%) に認めた。内視鏡所見の「 $\geq 1/2$  周性」、 「follicle の融合 (+)」が有意な進行予測因子であった。Kaplan-Meier 解析では、無増悪生存期間は、「 $\geq 1/2$  周性」および/または「follicle の融合 (+)」群で、「 $< 1/2$  周性」および「follicle の融合 (-)」群より有意に短かった。

Study 2: 23 例 (88%) では読影医と AI システムの評価は類似した結果であった。3 例 (12%) は小腸洗浄度が悪く、AI システムによる偽陽性が増加したため、読影医の評価と乖離した。

## 22. The study of prognostic factors for systemic therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (切除不能肝細胞癌に対する全身薬物療法の予後因

子に関する検討)

菊川 千尋

医歯薬学専攻 消化器内科学

サルコペニアを伴う uHCC 患者や肝予備能不良例における全身薬物療法の効果については未だ不明瞭である。

**Study1:** 全身薬物療法 1 次治療としてアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法またはレンパチニブを投与された 109 例を対象とした。レンパチニブ投与群の無増悪生存期間に関連する因子として上肢骨格筋指数、ECW/TBW、Child-Pugh score が抽出された。

**Study2:** 全身薬物療法 1 次治療としてアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法、レンパチニブまたはソラフェニブを投与された Child-Pugh A または B の患者 825 例を対象とした。Child-Pugh B 患者の予後予測因子として Child-Pugh 7 点であることや、レジメンがアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法であったことが抽出された。Child-Pugh 7 点の患者群では mALBI 1 から 2b であることが全生存期間延長に関連していた。

uHCC 患者の治療前肝予備能や体組成の評価は、全身薬物療法に適した症例を抽出し適切な治療を選択するうえで有用と考えられる。

## 24. A splice-switching oligonucleotide treatment ameliorates glycogen storage disease type 1a in mice with *G6PC* c.648G>T

(スプライススイッチオリゴヌクレオチド治療は *G6PC* c.648G>T を有する糖原病 1a 型マウスの病態を改善する)

伊藤 健太郎

医歯薬学専攻 小児科学

糖原病 1a 型は、肝臓・腎臓に主に発現するグルコース 6 リン酸脱リン酸酵素 (*G6Pase- $\alpha$* 、遺伝子名: *G6PC*) が機能欠損し、低血糖やグリコーゲン蓄積による肝腫大・腎障害を示す常染色体潜性遺伝の代謝異常症である。低血糖予防の食事療法により予後は改善したが、管理不良の症状も多い。今回、異常スプライシングにより *G6Pase* 活性を失活する東アジア好発変異 *G6PC* c.648G>T (本邦患者アレル頻度: 約 90%) に対し、スプライススイッチオリゴヌクレオチド (SSO) 療法を検討した。設計した SSO (DS-4108b) は、

当該変異 *G6PC* を発現するヒト細胞で *G6PC* 異常スプライシングを是正し *G6Pase* 活性を回復した。更に当該変異 *G6PC* を両アレルにノックインした新規糖原病 Ia 型マウス作出し、DS-4108b を皮下投与した。投与により、*G6PC* 異常スプライシングは是正され、肝 *G6Pase* 活性及び低血糖、肝腫大も改善された。薬物動態及び安全性プロファイルも良好だった。DS-4108b は *G6PC* c.648G>T を有する糖原病 Ia 型患者に対する新規治療法になりうることが示唆された。

## 25. Artificial intelligence-based diagnosis of the depth of laryngopharyngeal cancer

(AI を活用した咽喉頭癌の深達度診断)

弓井 康平

医菌薬学専攻 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学

**【背景】** 経口的手術は咽喉頭表在癌の治療法として普及しているが、手術において深部マージンの設定が困難なことが多い。近年、AI を用いた医療画像解析が普及しており咽喉頭領域でも研究報告があるが、表在癌の深達度診断に AI を活用した報告はない。

**【目的】** 咽喉頭表在癌の内視鏡画像に対して AI を用いて解析し、その深達度診断能を検討する。

**【方法】** 当院で経口的手術が施行され、SCC と病理診断された 95 病変 (SCC in situ 54 病変, SCC 41 病変) を対象とした。上部消化管内視鏡検査で撮影された病変画像 95 枚を AI による画像解析手法である Radiomics を用いて解析し、上皮下浸潤の有無について診断能を検討した。

**【結果】** 5 回交差検証における accuracy の平均は

0.833、ROC 曲線から算出した AUC の平均は 0.868 であった。これは熟練した内視鏡医による診断と同等だった。

**【結論】** AI を活用した深達度予測は臨床応用できる可能性があると考えられた。

## 26. Exhaled Nitric Oxide and Olfactory Dysfunction in Patients with Asthma: Association with Chronic Rhinosinusitis

(喘息患者における呼気一酸化窒素と嗅覚障害：慢性鼻副鼻腔炎との関連)

小田 尊志

医菌薬学専攻 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学

今回我々は喘息患者における、嗅覚障害の病因および呼気一酸化窒素 (FeNO) 濃度と嗅覚障害との関連についての検討を行った。47 名の喘息患者を対象とし、嗅覚障害を認めた例では病因を評価して FeNO 値による分類を追加した。30 例に嗅覚障害が認められ、そのうち FeNO 値が高い ( $\geq 25$ ppb) 喘息患者においては好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) が最多の病因であった。FeNO 値が低い ( $<25$ ppb) 喘息患者においては、非好酸球性副鼻腔炎 (NCRS) が最多の病因であった。嗅覚障害の合併有無と FeNO 値による分類では、嗅覚障害があり FeNO 値の高い喘息患者群において、ECRS の有病率が有意に高いことが示された。今回の検討では、ECRS と NCRS の両方が喘息患者における嗅覚障害の一般的な病因であることが示された。また、嗅覚障害を合併した喘息患者における上気道炎症と下気道炎症の関連が示唆された。