

第104回 広島大学研究科発表会（医学）

（令和6年5月7日）

1. Comparison between the 0- and 30-s balloon dilation time in percutaneous transluminal angioplasty for restenosed arteriovenous fistula among hemodialysis patients: a multicenter, prospective, randomized trial (CARP study)

（血液透析患者におけるバスキュラーアクセス再狭窄病変に対する経皮的血管拡張術における0秒と30秒のバルーン拡張時間の比較：多施設共同前向きランダム化試験（CARP研究））

佐伯 友樹

医歯薬学専攻 腎臓内科学

【背景】バスキュラーアクセス（VA）の修復は、経皮的血管形成術（PTA）が第一選択だが、開存期間については十分と言えない。Andrewらは60秒と180秒を比較して有意な差は認めず、Elramahらは30秒と60秒を比較し30秒の方が良かったと報告している。今回、30秒と0秒拡張の開存率を比較検討した。

【方法】前回から6ヶ月以内にPTAが必要となった症例を0秒と30秒の2群にランダム化し、PTA後3ヶ月および6ヶ月の開存率を解析した。

【結果】6ヶ月時点では両群間で有意差は認めなかったが、3ヶ月時点では有意差を認めた。COX比例ハザードモデルでは、30秒拡張で3ヶ月開存率が有意に上昇し、その他の項目では有意差を認めなかった。

【結論】6ヶ月時点では両群間に差は認められないが、3ヶ月時点では30秒が0秒に比べて良好な開存率を示した。

2. High S100A9 level predicts poor survival, and the S100A9 inhibitor paquinimod is a candidate for treating idiopathic pulmonary fibrosis

（特発性肺線維症において高いS100A9レベルは生存率の低さを予測し、S100A9阻害薬であるパキニモドは特発性肺線維症治療の選択肢となり得る）

三浦 慎一郎

医歯薬学専攻 分子内科学

【背景】特発性肺線維症（Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF）は、その臨床経過が多様であり、また既存の治療薬の効果は限定的である。S100A9はダメージ関連分子パターンの一種で、炎症や線維化プロセスへの関与が報告されている。本研究では、IPFの予後予測バイオマーカーおよび治療標的分子としてのS100A9の有用性を検証した。

【方法・結果】S100A9阻害薬であるパキニモドの投与により、ブレオマイシン誘発マウス肺線維症モデルにおける肺の線維化進展が抑制された。IPF患者を対象とした後方視的検討では、血清および気管支肺胞洗浄液中においてS100A9が高レベルであることが生命予後不良と有意に関連していることが示された。

【結論】S100A9の発現の亢進がIPFの病態進展に関連しており、S100A9阻害薬であるパキニモドがIPF治療の選択肢となりうる。

3. Clinicopathological and genomic features of superficial esophageal squamous cell carcinomas in non-drinker, non-smoker females

（非飲酒・非喫煙女性に発症した食道扁平上皮癌の臨床病理学的特徴と癌ゲノムの検討）

福原 基充

医歯薬学専攻 消化器内科学

飲酒歴や喫煙歴といった発症リスクのない女性の患者にも食道扁平上皮癌（ESCC）が認められることがある。今回、当院の非飲酒・非喫煙女性（NDNS）のESCCの臨床病理学的特徴、遺伝学的特徴を明らかにすることを目的とした。

多変量解析の結果、高齢、まだら食道なし、逆流性食道炎が飲酒喫煙群（DS群）と比較しNDNS群で特徴的な所見であった。またNDNS群のESCCは、胸部中部食道後壁に多く認め、0-IIaで縦長で内視鏡的角化を伴う病変を多く認めた。がんゲノム解析ではNDNS群ではDS群と比較してKMT2D alterationの頻度は有意に低く、CDKN2A alterationの頻度が有意に高かった。また免疫染色でもNDNS群はDS群と比較してKMT2D陽性の割合は有意に低く、p16陽性の割合は有意に高かった。KMT2D alteration

と免疫染色では高い相関を認めた。

4. Multi-omics analysis of a fatty liver model using human hepatocyte chimeric mice (ヒト肝細胞キメラマウスを用いた脂肪肝モデルのマルチオミクス解析)

市川 明美
医歯薬学専攻 消化器内科学

非アルコール性脂肪性肝疾患患者の増加は世界的問題であるが、その病態は解明されていない。本研究では脂肪肝発症ヒト肝細胞キメラマウスを作製し、マウス肝臓内ヒト肝細胞を用いたマルチオミクス解析を行った。解析は、食餌の種類、ヒト GH 投与の有無でマウスを4つに群別し比較した。GH 投与/CRF1 食給餌マウスでは組織学的肝脂肪化は認めず、GH 非投与マウスでは食餌に関係なく肝の脂肪化や線維化を認めた。プロテオミクス、RNA-seq 解析結果はほぼ一致した。メタボロミクス解析では、代謝産物は食餌や GH 投与により有意に変化した。マルチオミクス解析により、GH 投与は IL2/STAT5, GAN 食給餌はコレステロール合成・脂肪酸代謝への関与が示された。本研究により、食餌や GH 投与による肝脂肪化と肝細胞内の遺伝子・蛋白質・脂質の発現変化が明らかとなり、本実験系が新規治療の開発・薬効評価に応用できる可能性が示された。

5. Effects of transmembrane serine protease 4 on survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing surgery followed by adjuvant chemotherapy (膵癌における膜貫通型セリンプロテアーゼ4の新規バイオマーカーとしての可能性)

田妻 昌
医歯薬学専攻 外科学

膵臓癌による死亡率の高さは、新規治療標的の同定を必要としている。II型膜貫通セリンプロテアーゼ(TTSP)に属する Transmembrane protease serine 4 (TMPRSS4) は、膵癌組織に高発現し、膵癌細胞の上皮間葉転換を誘導し、浸潤、遊走および転移を促進すると報告されている。今回我々は TMPRSS4 の膵癌への発現を解析し、予後因子としての有用性と新規治療の可能性について検討した。膵癌切除症例 81 例

を対象とし、病理切片を抗 TMPRSS4 抗体による免疫染色を行い、TMPRSS4 を含めた臨床病理学的因子について単変量、多変量解析した結果、TMPRSS4 (+) は膵癌における独立した有意な予後不良因子であった。また、膵癌細胞株に TMPRSS4-targeting siRNA をトランスフェクションし、TMPRSS4 を発現抑制した結果、膵癌細胞の round 状の形態変化と、遊走能の低下を確認した。さらに TMPRSS4 発現抑制膵癌細胞株へ抗がん剤 (5-FU) を投与し、細胞の viability の低下、5-FU の感受性の増強を確認した。TMPRSS4 は、膵癌切除後の予後予測因子として有用であり、TMPRSS4 をターゲットとした新規治療の可能性が示唆された。

6. Nesprin1 Deficiency Is Associated with Poor Prognosis of Renal Cell Carcinoma and Resistance to Sunitinib Treatment (Nesprin1 の機能欠失は腎細胞がんの予後不良およびスニチニブ抵抗性と関連する)

福島 貴郁
医歯薬学専攻 腎泌尿器科学

化学療法は発展しているが、未だに腎細胞がんの死亡率は変化していない。今回我々は SYNE1 遺伝子によってコードされる核スペクトリンリピートタンパク質 1 (Nesprin1) に着目し、腎細胞がんにおける役割について解析した。免疫組織学的検討では、腎摘除標本 77 例中 26 例 (33.8%) で Nesprin1 陰性であり、有意な予後不良因子であった。*in vitro* 解析では SYNE1 は腎癌細胞株の浸潤能・遊走能を制御していた。また、RNA シーケンスでは、酸化的リン酸化経路との有意な相関を認めた。さらに第3相臨床試験のデータを用いて解析すると、SYNE1 の発現低下は腎癌治療薬の1つであるスニチニブ治療を受けた患者の予後を悪化させることが判明した。本研究では、SYNE1/Nesprin1 の発現と関連変異が、RCC 患者の予後とスニチニブ反応性を予測するための潜在的なバイオマーカーであることを新たに提案した。

7. Development of a novel animal model of lumbar vertebral endplate lesion by intervertebral disk injection of monosodium iodoacetate in rats (Monosodium iodoacetate を用いたラット腰椎椎体終板障害モデル)

丸山 俊明
医歯薬学専攻 整形外科学

【目的】本研究では、解糖系の GAPDH 阻害により軟骨細胞のアポトーシスを引き起こすことが知られている monosodium iodoacetate (MIA) をラット腰椎椎間板に注入することで腰椎椎体終板障害モデルを作成した。

【方法】SD ラットを用い、経腹膜アプローチにて L4/5, L5/6 椎間板内髄核に生理食塩水, MIA 0.5mg, MIA 1mg をそれぞれ注入し、術後に椎体終板を観察、評価した。

【結果】MIA 各注入群で、CT では椎体終板の不整を認め、Safranin-O 染色では椎体終板が菲薄化、椎間板髄核が癥痕化していた。また、生理食塩水注入群と比較して MIA 各注入群で、椎体終板の CGRP 陽性細胞が有意に増加しており、椎体終板の TRAP 陽性細胞が有意に減少していた。

【考察】MIA は様々な程度の椎体終板障害を作成することが可能であり、腰椎椎体終板障害の病態解明に有用なモデルとなりうる。

8. Surgical outcomes of cervical myelopathy in patients with athetoid cerebral palsy (アテトーゼ頸髄症の手術成績)

原田 崇弘
医歯薬学専攻 整形外科学

【目的】アテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症（アテトーゼ頸髄症）に対する画一化された手術方法はない。椎弓形成術（除圧術）の手術成績を、後方固定術を併用した群（固定群）と併用しなかった群（除圧群）で評価することを目的とした。

【方法】3 病院での手術患者を対象とした。術前後の Japanese Orthopaedic Association (JOA) スコアとその改善率、Barthel index (BI)、単純レントゲンの C2-C7 角について検討した。

【結果】全症例は 25 例（男性 16 例、女性 9 例）で、手術時年齢は 54.4 ± 10.8 歳、経過観察期間は平均 41.9 ± 35.6 か月であった。全体として BI は術後に有意に改善したが、JOA スコアと C2-C7 角は術後に改善がみられなかった。固定群と比較して除圧群の方が JOA スコアの改善率は有意に高かった。

【結論】アテトーゼ頸髄症に対する手術は固定術でも除圧術でも ADL の改善に効果的である。不随意運

動が軽度で著明な頸椎後弯や不安定性のない症例においては椎弓形成術が有用でより非侵襲的な手術法となり得る。

10. Advanced liver fibrosis is associated with decreased gait speed in older patients with chronic liver disease (高齢慢性肝疾患患者における肝線維化の進展は歩行速度低下と関連する)

筆保 健一
医歯薬学専攻 リハビリテーション学

【目的】高齢化が進む日本では、高齢 CLD (chronic liver disease: CLD) 患者が増加している。CLD における肝線維化と歩行能力を含めたサルコペニアについては不明な点が多い。本研究では高齢 CLD 患者を対象に、肝線維化とサルコペニアおよび歩行能力との関連性を横断的に調査した。

【方法】広島大学病院消化器内科に入院し、リハビリテーション科に紹介された 117 名の患者を対象に、肝線維化マーカー FIB-4index に基づき 3 群 (Low, Intermediate, High) に分類し検討を行った。

【結果】サルコペニアの有病率には差を認めず、歩行速度低下 (<1.0m/s) の発生率は Low FIB-4 index 群の 17% に対し、High FIB-4 index 群で 41% と有意に高値を示した ($p=0.029$)。さらに、ロジスティック回帰分析では歩行速度低下に関連する因子として、FIB-4index と下肢筋力が説明変数として抽出された。

【まとめ】CLD 患者において、歩行速度や下肢筋力を考慮することが重要である。

11. Epidemiological assessment of hepatitis E virus Infection among 1565 pregnant women in Siem Reap, Cambodia using an In-house double antigen sandwich ELISA.

(カンボジア王国シェムリアップ州 1,565 人の妊婦を対象にした In-house 二重抗原サンドイッチ ELISA 法を用いた E 型肝炎ウイルス感染の疫学的評価)

MIRZAEV ULUGBEK KHUDAYBERDIEVICH
総合健康科学専攻生命医療科学プログラム
疫学・疾病制御学

A new in-house double antigen sandwich ELISA

for total anti-HEV detection was validated against two commercial tests and performed total anti-HEV detection among 1,565 stocked sera of pregnant women collected in 2020 in Siem Reap, Cambodia. The overall agreement rates against two commercial tests were over 92%. Total anti-HEV prevalence was

11.6%, of which 22.7% were anti-HEV IgM positive, indicating recent or ongoing infection but no HEV RNA was detected. Age and occupation as a public officer of the head of household were significantly associated with HEV positivity.