

第105回 広島大学研究科発表会（医学）

（令和6年8月1日）

1. A Clinical Trial Evaluating the Efficacy of Deep Learning-Based Facial Recognition for Patient Identification in Diverse Hospital Settings
（多様な病院環境における患者識別のためのディープラーニングに基づく顔認識の有効性を評価する臨床試験）

定秀 文子
医歯薬学専攻 視覚病態学

Facial recognition systems utilizing deep learning techniques can improve the accuracy of facial recognition technology. However, it remains unclear whether these systems should be available for patient identification in a hospital setting. We evaluated a facial recognition system using deep learning and the built-in camera of an iPad to identify patients. We tested the system under different conditions to assess its authentication scores (AS) and determine its efficacy. Our evaluation included 100 patients in four postures: sitting, supine, and lateral positions, with and without masks, and under nighttime sleeping conditions. Our results show that the unmasked certification rate of 99.7% was significantly higher than the masked rate of 90.8% ($p < 0.0001$). In addition, we found that the authentication rate exceeded 99% even during nighttime sleeping. Even for patients wearing masks, we achieved a 100% success rate for authentication regardless of illumination if they were sitting with their eyes open. This is the first systematic study to evaluate facial recognition among hospitalized patients under different situations. The facial recognition system using deep learning for patient identification shows promising results, proving its safety and acceptability, especially in hospital settings where accurate patient identification is crucial.

2. Virus purification highlights the high susceptibility of SARS-CoV-2 to a chlorine-based disinfectant, chlorous acid
（SARS-CoV-2のウイルス精製により、塩素系消毒剤である亜塩素酸に対する高い感受性が明らかになった）

Lawal-Ayinde Basirat Mojisola
医歯薬学専攻 ウィルス学

This study explores the antiviral potency of chlorous acid water (HClO_2) against SARS-CoV-2. It investigates and compares the efficacies of chlorous acid water and sodium hypochlorite water (NaOCl), also known as household bleach, against purified SARS-CoV-2 samples. The inhibition of the antiviral effect of chlorous acid water in protein-rich environments was studied.

Using VeroE6/TMPRSS2 cells, a highly precise infectivity assay was performed and measured by TCID_{50} . The concentrations of the disinfectants required for virus inactivation were meticulously determined.

The concentration of chlorous acid water required for 99% inhibition (IC_{99}) of the variant D614G was 9.9 ppm, Delta 12 ppm, and Omicron 5.3 ppm. Purified virus samples were more susceptible, with IC_{99} values of 0.41 ppm and 0.54 ppm for chlorous acid water and sodium hypochlorite water, respectively. The IC_{99} values increased to 0.31 ppm, 5.3 ppm, 76 ppm, and 11 ppm in the presence of 0.03% bovine serum albumin, 0.3% bovine serum albumin + 0.3% sheep red blood cells, 0.5% polypeptone, and 5% fetal bovine serum, respectively.

Chlorous acid water proves effective against SARS-CoV-2, including its variants. These study results are crucial for enhancing infection control measures in healthcare and communal settings and improving public health safety.

3. Musashi-1 is a novel immunohistochemical marker of neuroendocrine carcinoma of the lung (Musashi-1 は肺神経内分泌癌の新規免疫組織化学的マーカーとなり得る)

伊崎 悠
医歯薬学専攻 腫瘍外科学

肺小細胞癌 (SCLC) および LCNEC は現在の分類では肺神経内分泌癌 (NEC) としてグループ化されている。これらの肺 NEC はいずれも悪性であり、治療戦略が非小細胞肺癌 (NSCLC) と異なるため、より迅速に正しく診断することが重要である。特に LCNEC では形態学的所見と共に chromogranin-A, synaptophysin, CD56 を用いた免疫組織化学的染色 (IHC) の陽性所見が必須だが既存の IHC マーカーの染色力は十分でない。本研究では、肺 NEC の手術検体に対し、新規 IHC マーカーとして Musashi-1 を検討した結果、98% の SCLC 症例および 90% の LCNEC 症例において発現が認められた。これらの所見は CD56 と類似し、chromogranin-A や synaptophysin よりも優れており、結果的に Musashi-1 を肺 NEC の新規免疫組織化学的マーカーとして同定した。

4. No improvement in mortality among critically ill patients with carbapenems as initial empirical therapy and more detection of multi-drug resistant pathogens associated with longer use: a post hoc analysis of a prospective cohort study (初期経験的抗菌治療薬としてのカルバペネムによる重症患者の死亡率改善はなく、その使用期間と関連して多剤耐性菌の同定が増加する：前向きコホート研究の二次解析)

石井 潤貴
医歯薬学専攻 救急集中治療医学

Whether empirical therapy with carbapenems positively affects the outcomes of critically ill patients with bacterial infections remains unclear. This study aimed to investigate whether the initial use of carbapenems reduces mortality and whether the duration of carbapenem use affects the detection of multidrug-resistant (MDR) pathogens. This was a post hoc analysis of data from 31 Japanese participating ICUs from an international multicenter,

prospective observational study. A total of 268 adults with bacterial infections were analyzed. The patients were divided into two groups: patients with carbapenems as initial antimicrobials (n = 99) and those without carbapenems (n = 169). The primary outcomes were mortality at day 28 and detection of MDR pathogens. Multivariate logistic regression analysis revealed that mortality at day 28 did not differ between the groups [18 (18%) vs 27 (16%), respectively; odds ratio: 1.25 (95% CI: 0.59-2.65), P = 0.564]. The subdistribution hazard ratio for detecting MDR pathogens on day 28 per additional day of carbapenem use was 1.08 (95% CI: 1.05-1.13, P < 0.001 using the Fine-Gray model). In-hospital mortality was similar between the groups, and a longer duration of initial carbapenem use resulted in a higher risk of detection of new MDR pathogens.

5. Lipocalin-2 as a prognostic marker in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (特発性肺線維症の急性増悪患者における予後予測マーカーとしての Lipocalin-2)

棚橋 弘貴
医歯薬学専攻 分子内科学

【背景】 特発性肺線維症の急性増悪 (Acute exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis, AE-IPF) は酸化ストレスと関連しており、Lipocalin-2 (LCN2) は酸化ストレスによって上昇する。本研究では、LCN2 が AE-IPF の予後マーカーとなるか、およびマウス肺線維症モデルで LCN2 の役割を検証した。

【方法・結果】 AE-IPF 患者で LCN2 高値は予後不良と関連していた。マウス肺線維症モデルで、プレオマイシンの投与量は LCN2 と正の相関、生存率と負の相関を示した。LCN2 のノックアウトにより抗酸化ストレス反応が抑制され、炎症および線維化が増悪した。

【結論】 LCN2 の上昇は AE-IPF における肺傷害の重症度を反映し、予後を予測するマーカーとなりうる。一方で LCN2 は肺傷害や酸化ストレスに対して保護的に働く可能性がある。

6. Exclusive Characteristics of the p.E555K Dominant-Negative Variant in Autosomal

Dominant E47 Deficiency

(常染色体顕性 E47 欠損症における p.E555K ドミナントネガティブ変異の排他的特徴)

内海 孝法

医菌薬学専攻 小児科学

Purpose : Autosomal dominant E47 deficiency is an inborn error of immunity (IEI) characterized by B-cell deficiency and agammaglobulinemia. Only the recurrent *TCF3* p.E555K variant has been associated with this disease and acts via a dominant-negative (DN) mechanism. We report here the first Asian patient with agammaglobulinemia caused by the *TCF3* p.E555K variant and provide new insight into the exclusive characteristics of this variant.

Methods : IEI-related gene panel sequencing identified the *TCF3* variant. The variant p.E555K was characterized by *in vitro* assays: alanine scanning of the E47 basic region and comprehensive mutational analysis focused on position 555.

Results : The patient is a 25-year-old Japanese male. He presents mild facial dysmorphism and has suffered from recurrent infections with agammaglobulinemia caused by the heterozygous *TCF3* p.E555K variant. Alanine scanning of the basic region involved in DNA binding emphasized the structural importance of position 555. Comprehensive mutational analysis showed that only the E-to-K substitution had a strong DN effect. Structural modeling predicted that this variant not only abolished hydrogen bonds related to protein-DNA interactions but also inverted the charge on the protein surface.

Conclusions : Our study highlights the pathogenicity of the *TCF3* p.E555K variant leading to AD E47 deficiency through its unique characteristics.

7. Myelin-Specific microRNA-23a/b Cluster Deletion Inhibits Myelination in the Central Nervous System during Postnatal Growth and Aging

(ミエリン特異的 microRNA-23a/b クラスターの欠失は中枢神経系におけるミエリン形成を阻害する)

石橋 栄樹

医菌薬学専攻 整形外科科学

本研究は、中枢神経系の髄鞘形成における miR-23a/b クラスターの役割を明らかにすることを目的とした。PLP を発現する細胞特異的に miR-23a/b クラスターを欠損させたコンディショナルノックアウトマウス (KO マウス) を作製し、生後 10 週齢と 12 ヶ月齢で解析を行った。その結果、KO マウスでは両時点で運動機能の低下と髄鞘形成不全が認められ、髄鞘構成タンパク質の発現量が低下していた。一方、OPC と成熟オリゴデンドロサイトの割合に差はなかったが、髄鞘形成を行う成熟オリゴデンドロサイトの割合は KO マウスで低かった。さらに、KO マウスでは LZTR1 の発現上昇、R-RAS の発現低下、Erk1/2 のリン酸化低下が認められた。以上から、miR-23a/b クラスターは成熟オリゴデンドロサイトにおける髄鞘形成関連シグナル伝達経路を制御することで、生後および老齢期の髄鞘形成に重要な役割を果たしていると考えられた。

9. Osteophyte Cartilage as a Potential Source for Minced Cartilage Implantation: A Novel Approach for Articular Cartilage Repair in Osteoarthritis

(骨棘軟骨が細切軟骨移植の供給源となる可能性がある：変形性関節症における関節軟骨修復のための新しいアプローチ)

川端 紳悟

医菌薬学専攻 整形外科科学

本研究は、変形性関節症 (OA) において細切関節軟骨移植が有用であると報告がある。しかし正常な関節軟骨が少ない末期 OA に対しては修復が困難である。我々は新たな細切軟骨移植のソースとして、骨棘軟骨を用いた軟骨再生が有用かを検討した。

まず人工膝関節置換術の際に骨棘軟骨と関節軟骨を採取し、組織学的解析や遺伝子解析を通じて、骨棘軟骨が関節軟骨と比べ細胞増殖能力が高いこと、骨の要素が多いこと、また特定の遺伝子の発現パターンに差異があり、軟骨成分も同等に存在することを明らかにした。

さらに細切あるいは単離した関節・骨棘軟骨をアテロコラーゲンゲルに包埋し培養した実験では、関節軟骨のみならず、骨棘軟骨でもゲル内での軟骨細胞の移動やグリコサミノグリカン (GAG) の産生を認め、また長時間の培養で GAG が有意に増加し、細切骨棘軟骨が関節軟骨欠損部の修復に寄与する可能性が示唆された。

10. Three-dimensional motion analysis of pre- and postoperative thumb movement in trapeziometacarpal joint osteoarthritis-Comparison of arthrodesis and trapeziectomy with suspensionplasty

(母指 CM 関節症における術前および術後の母指三次元運動解析—関節固定術とサスペンションプラスティを併う大菱形骨切除術の比較)

田中 晶康

医歯薬学専攻 整形外科学

【目的】母指可動域を減少させ上肢の機能障害を起す母指 CM 関節症に対する手術方式は複数あるが、それぞれの手術介入による動態変化は明らかではない。術式による動態変化を評価し、母指機能に与える影響を検討した。

【方法】関節固定術 (AD)・大菱形骨切除術 (TS) を受けた母指 CM 関節症患者 23 名 (AD14 名, TS9 名) と健常人 9 名に対し術前・術後 1 年に臨床評価と光学式モーションキャプチャシステムによる母指三次元運動解析・評価を行った。

【結果】患者群は健常群に比べ疼痛、握力、機能スコア、母指可動域、母指指尖運動の悪化を認めた。手術介入で両術式とも術後に疼痛と機能スコアが改善し、AD はピンチ力が増加し母指指尖運動能は保持された。一方 TS では可動域の改善は見られなかった。

【考察】AD の可動域維持は隣接関節による代償と疼痛減少が寄与している可能性がある。TS は回転半径短縮のため可動域改善が得られなかったと考えられた。

11. Dependence on visual information in patients with ACL injury for multi-joint coordination during single-leg squats: a case control study

(ACL 損傷患者の片脚スクワット時の多関節コーディネーションにおける視覚情報への依存: 症例対照研究)

鳥山 実

医歯薬学専攻 整形外科学

【目的】前十字靭帯 (ACL) 損傷予防には成熟した神経筋制御と視覚情報依存性の解明が重要である。本研究の目的は ACL 損傷者における多関節運動変動の視覚情報の影響を解明することとした。

【方法】ACL 損傷者と健常者 23 名ずつが参加した。開眼 (OE) と閉眼 (CE) 条件で片脚スクワットを行い、股関節屈曲と外転、膝関節屈曲の coupling angle (CA) を算出した。非線形解析により CA の変動性 (CAV) とサンプルエントロピー (SaEn) を算出し、条件間、群間で比較した。CE/OE 比を群間で比較し、ACL 損傷リスク予測として ROC 曲線分析を行った。

【結果】下降相の CAV の CE/OE 比は ACL 損傷肢が健常者よりも高く ($p = 0.036$)、SaEm の CE/OE 比は非損傷側肢で健常者よりも高かった ($p = 0.027$)。SaEn の CE/OE 比のカットオフは 1.477 であった (感度 0.957, 特異度 0.478)。

【まとめ】ACL 損傷者は視覚依存性が高く、損傷予防には視覚依存性を考慮することが重要である。

12. Analysis of anti-tumor effect and mechanism of GLS1 inhibitor CB-839 in colorectal cancer using a stroma-abundant tumor model

(間質豊富な大腸癌マウスモデルを用いた GLS1 阻害剤 CB-839 の大腸癌における抗腫瘍効果の解析)

宮本 亮

医歯薬学専攻 消化器内科学

Backgrounds: Tachycardia-induced cardiomyopathy (TIC) is a reversible cardiomyopathy resulting from tachyarrhythmias, such as atrial fibrillation (AF). The exact cause of TIC is not fully understood, but mitochondrial dysfunction has been reported in various cardiomyopathies and may also be involved in TIC. AF is recognized to be associated with systemic inflammation, and studies have shown that in patients with AF elevated levels of cell-free mitochondrial DNA (mt-cfDNA), which is linked to systemic inflammation.

Objectives: To determine mt-cfDNA levels in TIC and non-TIC among AF cases.

Methods: We enrolled 67 patients with TIC (TIC group) and 671 patients without TIC (non-TIC group) who underwent catheter ablation for AF at our hospital between November 2009 and September 2016. We performed quantitative PCR analysis of plasma mt-cfDNA and compared clinical factors and measurements between the two groups.

Results: Levels of mt-cfDNA were significantly

lower in the TIC group than in the non-TIC group (P=0.027). Mt-cfDNA (P=0.0003, odds ratio [OR] 2.54), non-paroxysmal AF (P<0.0001, OR 3.07), and diabetes mellitus (P=0.006, OR 2.36) were independent factors associated with TIC.

Conclusion: There are lower mt-cfDNA in TIC, and decreased plasma levels of circulating mt-cfDNA may be a new biomarker and involve in related mechanisms for TIC.

13. Utility of MAFLD criteria for non-B, non-C hepatocellular carcinoma

(非B非C肝細胞癌におけるMAFLDの有用性に関する検討)

上平 祐輔
医歯薬学専攻 消化器内科学

脂肪性肝疾患は最も重要な肝発癌リスク因子の1つだが、糖尿病や肥満などの代謝異常を診断基準に加えた代謝関連脂肪性肝疾患(MAFLD)が新たな疾患概念として提唱された。発癌症例における本概念の有用性を検証した。

脂肪肝を合併した非B非C型肝細胞癌患者237名の背景肝疾患は、従来の概念であるNAFLDに101名が該当したのに対し、MAFLDは222名と大部分を占めた。

初回治療として根治的肝切除を行った非B非C型肝細胞癌患者199名のうち、再発リスクが比較的低い94名の再発予測因子を検証したところ、対象集団全体において男性、糖尿病合併、肝線維化進行の3項目が多変量解析により抽出された。肝線維化の乏しい51名のサブ解析では、MAFLD診断項目を3つ全て合併することが再発に寄与する独立した危険因子であった。

発癌症例における占有率という点でのMAFLDの優位性および、再発予測因子としての有用性が示された。

14. Peripheral T Cell Subpopulations as a Potential Surrogate Biomarker during Atezolizumab plus Bevacizumab Treatment for Hepatocellular Carcinoma

(肝細胞癌におけるAtezolizumab+Bevacizumab治療経過中の末梢T細胞亜集団の解析)

白根 佑樹
医歯薬学専攻 消化器内科学

Atezolizumab+Bevacizumab (Atez/Bev) 併用療法は、肝細胞癌(HCC)に対する第一選択治療の一つとして位置付けられている。しかし、その奏効率は30%程度であり、治療効果予測のためのバイオマーカー開発が望まれている。本研究はAtez/Bev治療を受けたHCC患者における末梢T細胞亜集団の推移を評価し、奏効性との関連を解析することを目的とした。

2020年10月から2022年6月までに当院でAtez/Bev治療を開始した切除不能進行HCC患者を対象に、治療前後の末梢T細胞亜集団を、フローサイトメトリーを用いて調査し、末梢T細胞亜集団プロファイルと臨床転帰との関連を解析した。多変量解析により、治療開始前のCD8陽性セントラルメモリーT細胞の割合が高いことが、無増悪生存期間の延長と独立して関連し、さらに、治療3週間後のCD8陽性エフェクターメモリーT細胞の割合が増加した患者では、全生存期間が有意に延長した。末梢T細胞亜集団は、Atez/Bev療法の有効性を示す良い非侵襲的バイオマーカーとなりうると思われる。

15. Value of autotaxin for hepatocellular carcinoma risk assessment in chronic hepatitis B patients treated with nucleos(t)ide analogs

(核酸アナログ治療中のB型慢性肝炎患者の肝細胞癌リスク評価におけるオートタキシンの意義)

檜山 雄一
医歯薬学専攻 消化器内科学

【背景と目的】 新たな肝線維化マーカーであるオートタキシン(ATX)について、B型肝炎ウイルス持続感染患者に核酸アナログ(NA)を投与した際の変化及び肝細胞癌(HCC)発生との関連を検討した。

【方法】 後ろ向き研究として、NAによる治療を受けたB型肝炎患者を対象とした。エンテカビル(ETV)の投与を受けた患者88例を対象に、ETV開始後10年までのATX値の推移を調査した。また、NAの投与を受けた179例を対象に、HCC発生に関連する因子について検討した。

【結果】 治療中のATX値は経時的に有意な減少を示した。また、ベースラインのATX/正常上限値比、年齢、アルカリホスファターゼがHCC発生の独立した危険因子であることが示された。

【結語】血清 ATX は長期 NA 治療を受けている患者の肝線維化を評価するのに有用なバイオマーカーであること及び発癌高リスク群を層別化できる可能性が示された。

16. Mesenchymal stem cells pretreated with interferon-gamma attenuate renal fibrosis by enhancing regulatory T cell induction
(IFN- γ 前処置を行った間葉系幹細胞は制御性 T 細胞の誘導を介して腎線維化を抑制する)

倉脇 壮
医歯薬学専攻 腎臓内科学

間葉系幹細胞：mesenchymal stem cell (MSC) は多能性細胞であり、多分化能と自己再生能を有する。MSC は損傷部位からの interferon- γ (IFN- γ) をはじめとする炎症性サイトカインなどを感知して、抗炎症作用を発揮することが知られている。IFN- γ 添加培地で培養した MSC は、indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) の分泌が増強し、CD4 陽性 T 細胞を制御性 T 細胞 (Treg 細胞) に誘導することが報告されているが IFN- γ 添加培地で培養した MSC によって誘導された Treg 細胞が腎線維化の進行を抑制するかについては解明されていない。そこで IFN- γ 添加培地で培養した MSC を siRNA を用いて IDO をノックダウンして、腎虚血再灌流モデルに投与した際の治療効果について検討した。

17. Primary somatosensory cortex sensitivity may increase upon completion of a motor task
(一次体性感覚野の感度は、運動課題直後に上昇する可能性がある)

大庭 秀雄
医歯薬学専攻 てんかん学

【背景】末梢神経刺激によって脳波や脳磁図で観測される一次体性感覚野 (S1) 由来の成分は、運動課題中は安静時と比較して減弱すると報告されている。この時、一次運動野 (M1) においては、事象関連脱同期 (ERD) が観測されることが知られている。その運動課題終了直後においては、M1 で事象関連同期

(ERS) が記録されるが、この時、S1 における感覚情報処理がどのような挙動を示すかは明らかとされていない。

【目的】運動課題実施直後の感覚情報処理について、脳磁図を用いて検証した。

【方法】健常成人 14 名の右示指にリング電極を用いた電気刺激を加えながら、右示指でのボタン押し課題を実施させ、各被験者の脳磁場を測定し、解析を加えた。

【結果】運動課題終了直後 (ERS 出現期) に S1 の感受性が上昇することが示された。

【考察】この現象は、運動終了直後に次の運動プログラムに移行する際に、体性感覚への感受性を高めることに寄与している可能性が考慮される。

18. Redefined giant somatosensory evoked potentials: evoked epileptic complexes of excitatory and inhibitory components
(巨大体性感覚誘発電位の再定義：興奮成分と抑制成分からなる、誘発されたてんかん性放電である)

石橋 はるか
医歯薬学専攻 脳神経内科学

【背景】巨大体性感覚誘発電位 (SEP) の短潜時成分は皮質の興奮性、突発性脱分極電位 (PDS) の反映と考えられているが、中潜時成分の意義は不明である。

【方法】巨大 SEP が観察される皮質ミオクロームス患者 21 名を対象とし、①ペランパネル (PER) 内服前後の巨大 SEP 波形の検討、②時間周波数解析を行った。

【結果】① PER 血中濃度に相関し、短潜時成分では潜時延長がみられたが、中潜時成分との相関はみられなかった。②時間周波数解析では短潜時成分で高周波帯域のパワー増加がみられる一方、中潜時成分ではパワーの低下が確認された。

【結語】巨大 SEP の短潜時成分は PER により時間的分散が観察され、高周波帯域のパワー増高を認めた。中潜時成分は PER による変化は認めず、パワーの減衰がみられた。巨大 SEP は PDS とそれに引き続く脱分極であることが示され、てんかん性放電と同等であることが示唆された。