

第87回 広島大学研究科発表会（医学）

（2021 年 1 月 7 日）

1. Association of extremely high levels of high-density lipoprotein cholesterol with endothelial dysfunction in men
（男性における非常に高い HDL-C レベルと内皮機能障害との関係）

高永甲 有司
医歯薬学専攻（循環器内科学）

【背景】 High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) は、動脈硬化に保護的な作用があると報告されている。しかし、最近のコホート研究で HDL-C が非常に高いと心血管病がむしろ多いことが報告されている。非常に高い HDL-C と血管内皮機能との関係はこれまで報告がない。【目的】 男性における HDL-C と flow-mediated vasodilation (FMD) で評価した内皮機能との関係を調べること。

【方法】 脂質降下薬を服用していない 5842 人の男性を対象とした。対象者を HDL-C 値により以下の 4 群に分類した：low HDL-C (<40 mg/dL), moderate HDL-C (40-59 mg/dL), high HDL-C (60-79 mg/dL), extremely high HDL-C (≥ 80 mg/dL)。

【結果】 FMD は low group と extremely high group が high group と比較して有意に低値であった（それぞれ $P=0.001$ と $P=0.016$ ）。FMD が全体の lower quartile となるオッズ比を分析した多変量解析では、動脈硬化リスク因子を調節後も extremely high group のオッズ比が有意に高かった（オッズ比：1.39, 95%信頼区間：1.09-1.77； $P=0.009$ ）。

【結論】 男性において HDL-C が非常に高いと FMD が有意に低いことが示された。HDL-C が非常に高い男性は HDL の機能が障害され内皮機能に悪影響を与えている可能性が示唆された。

2. Impact of Prosthesis-Patient Mismatch After Transcatheter Aortic Valve Replacement on Changes in Cardiac Sympathetic Nervous Function Assessment by 123I-Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy
（経カテーテル的大動脈弁置換術後の患者人工弁ミ

スマッチが心臓交感神経機能の変化に及ぼす影響：
123I-MIBG 心筋シンチグラフィーでの評価）

新田 和宏
医歯薬学専攻（循環器内科学）

【背景】 重症心不全では心臓交感神経活性が亢進している。経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVR）後に患者人工弁ミスマッチ（PPM）を合併すると予後不良であるが、PPM が心臓交感神経活性に及ぼす影響は検討されていない。

【方法】 当院での TAVR 施行症例（117 例）のうち、術前および術後 9 ヶ月に 123I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィーを施行した 44 名を、PPM の有無で 2 群に分け比較した。

【結果】 PPM の無い群は 27 名であった。PPM の無い群では左室心筋重量係数は有意に減少したが、PPM のある群では変化を認めなかった。PPM の無い群では後期心縦隔（H/M）比、洗い出し率（WR）共に有意に改善したが、PPM のある群では改善を認めなかった。多変量解析では PPM は H/M 比と WR 改善の独立した予測因子であった。

【結語】 PPM は TAVR による心臓交感神経活性の改善効果を阻害した。

3. Genomic landscape of early-stage colorectal neoplasia developing from the ulcerative colitis mucosa in the Japanese population
（日本人における潰瘍性大腸炎関連早期大腸腫瘍の遺伝子解析）

松本 健太
医歯薬学専攻（消化器・代謝内科）

潰瘍性大腸炎長期罹患患者は大腸癌発症リスクが高く早期発見が重要であるが、UC 粘膜から発生する大腸腫瘍（Colorectal neoplasia developing from the UC mucosa: CRNUC）は colitic と sporadic の鑑別が困難なことが多い。今回、CRNUC の臨床病理学的・遺伝学的解析から両者を鑑別することを目的とした。当院で治療された早期 CRNUC32 症例 36 病変を対象

として、DNA 解析を行った。CRNUC では TP53 変異はホットスポットに変異がなく、DNA 結合ドメインのアミノ末端部分に集中していた。また、TP53 と KRAS の変異は相互に排他的な関係にあり、TP53 変異例で Mayo endoscopic subscore は有意に高く、直腸／S 状結腸病変が有意に多かった。KRAS 変異例は腫瘍腺管に鋸歯状病変を有意に多く伴っていた。早期 CRNUC の発癌経路は、TP53 変異を介する colitic 群と KRAS 変異を介する sporadic 群に分類可能であった。

4. Effect of tooth loss and nutritional status on outcomes after ischemic stroke (歯の欠損数ならびに栄養状態と脳梗塞の転帰との関連について)

志賀 裕二
医歯薬学専攻 (脳神経内科学)

2011 年 3 月から 2017 年 3 月に当院で入院した発症 7 日以内の急性期脳梗塞 274 例を対象とし、Controlling Nutritional Status (CONUT) score を用いた栄養状態、歯の欠損数を評価し、3 か月後の脳梗塞転帰 (mRS) との関係性を調査した。脳梗塞転帰の解析対象は 134 例で、転帰不良群 (mRS3 以上) は良好群 (mRS3 未満) に比べ、高齢で、BMI が低く、喫煙歴が少なく、脂質異常症を有する率が低く、心房細動を有する率が高く、入院時の NIHSS score は高く、CONUT score は高値であり、歯の欠損数が多く、重度の歯の欠損率は高かった。多変量解析で入院時 NIHSS score、CONUT score、重度の歯の欠損が転帰不良に独立して関連した。重度の歯の欠損は栄養状態とは独立して急性期脳梗塞の転帰不良と関連している可能性が示された。

5. Genomic analysis for the prediction of prognosis in small-bowel cancer. (原発性小腸癌の外科切除例における予後予測因子としてのゲノム解析)

壺井 章克
医歯薬学専攻 (消化器・代謝内科学)

原発性小腸癌は消化管原発悪性腫瘍の中でも稀であり、分子生物学的な特徴とその予後の関係は不明である。今回、原発性小腸癌外科切除例における遺伝学的

特徴と予後との関連を明らかにすることを目的とした。当院および呉医療センターで外科切除を施行した十二指腸癌を除く原発性小腸癌 24 症例 29 病変を対象として、臨床病理学的所見、ミスマッチ修復 (mismatch repair: MMR) 蛋白の免疫染色、ゲノム景観を評価した。免疫染色では deficient MMR を 29 病変中 13 病変 (45%) に認めた。遺伝子変異は TP53 48%, KRAS 44%, ARID1A 33%, PIK3CA, APC 26%, SMAD4 22% の順に多かった。TMB のカットオフ値を 10 mut/Mb とすると、TMB が高値の症例は、低値の症例と比較し予後が有意に良好であった。また、R0 切除 16 例のうち SMAD4 変異を有する症例では、SMAD4 変異を有さない症例と比較し再発率が有意に高かった。

6. Stromal reaction inhibitor and immune-checkpoint inhibitor combination therapy attenuates excluded-type colorectal cancer in a mouse model

(大腸癌に対する間質反応抑制剤と免疫チェックポイント阻害剤併用療法における抗腫瘍効果について)

頼田 尚樹
医歯薬学専攻 (消化器・代謝内科学)

本研究では癌関連線維芽細胞を標的とした PDGFR 阻害剤の併用が抗 PD-1 抗体による癌免疫療法の感受性を上げるとする仮説の元、細胞株、マウスモデルを用いた抗 PD-1 抗体及び PDGFR 阻害剤の抗腫瘍効果の検討を行った。細胞株を用いた実験では PDGFR 阻害剤は癌細胞と間質細胞との共培養下で、CT26 の増殖能を有意に抑制しすることが確認された。Phenotype (Inflamed-, Excluded-, Desert-type) 別の免疫同系応答同所移植マウスモデルを作成し、各モデルに対して治療実験を行った。Excluded type の腫瘍では抗 PD-1 抗体の単剤投与で抗腫瘍効果を認めなかったが、PDGFR 阻害剤の併用によって抗腫瘍効果を認めた。同腫瘍の組織学的な検討では、併用療法によって間質量の低下とともに免疫細胞浸潤を認めた。以上から、これまで免疫チェックポイント阻害剤単剤では奏功しなかった大腸癌症例においても本併用療法は有効である可能性が示唆された。

7. Daily Low-intensity Pulsed Ultrasound Ameliorates Renal Fibrosis and Inflammation in Experimental Hypertensive and Diabetic Nephropathy

(連日の低出力超音波パルス照射が高血圧性及び糖尿病性腎障害において腎線維化と炎症を改善する。)

相原 良樹

医歯薬学専攻 (ゲノム障害病理)

日本の透析患者は34万人を超え、年間約1.6兆円の医療費を要している。新規透析導入患者は年間4万人に達しており、腎不全を予防するための新しい治療法の開発が喫緊の課題である。本研究では、高血圧性腎硬化症と糖尿病性腎症のマウスモデルを用いて、炎症細胞浸潤と腎線維化に対する低出力超音波パルス照射 (low-intensity pulsed ultrasound: LIPUS) の治療効果を評価した。

片腎摘後に、angiotensin II を osmotic mini pumps でマウスに持続投与して作製した高血圧性腎硬化症モデルに対して、連日のLIPUS照射は炎症細胞浸潤と腎線維化を抑制した。同様の結果は、脾摘を行った高血圧性腎硬化症を有するマウスでも確認された。また、片腎摘したdb/db heterozygote mice (糖尿病性腎症モデル) において、連日のLIPUS照射は腎線維化を抑制し、42日後にタンパク尿を有意に減少させた。

HK2細胞の培養系において、TGF- β の添加によって誘導したリン酸化Smad2および α -SMAは、LIPUS照射によって有意に抑制されたことから、LIPUSは直接的にTGF- β 1/Smad経路を阻害することが示唆された。

本研究より、LIPUSは非侵襲的治療ツールであり、腎障害の進行に対する新たな治療法として期待できる。

8. Predicting atrial fibrillation using a combination of genetic risk score and clinical risk factors

(遺伝子リスクスコアと臨床リスク因子を組み合わせた心房細動発症の予測モデル)

大久保 陽策

医歯薬学専攻 (循環器内科学)

<Background> Atrial fibrillation (AF) has a genetic basis, and environmental factors can modify

its actual pathogenesis. The purpose of this study was to construct a combined risk assessment method including both genetic and clinical factors in the Japanese population.

<Methods and Results> We replicated twenty-six AF associated single nucleotide polymorphisms (SNPs) reported in the previous genome-wide association study (GWAS) in a screening cohort (540 AF patients and 520 non-AF controls). Five SNPs (*PRRX1*, *ZFHX3*, *PITX2*, *HAND2*, and *NEURL1*) were found to be associated with AF and we calculated weighted genetic risk score (WGRS). We also enrolled 1018 non-AF Japanese subjects as a validation cohort and monitored AF emergence over several years. The novel predictive logistic model constructed using a combination of the WGRS and AF clinical risk factors (Age, BMI, Sex, and Hypertension) showed a good discrimination of AF (AUC, 0.83; sensitivity 79.2%; and specificity, 74.8%), superior than the WGRS alone.

<Conclusion> This novel predictive model of combined AF-associated SNPs and known clinical risk factors can accurately stratify AF risk in the Japanese population.

9. Impact of Abdominal Aortic Calcification Among Liver Transplantation

(肝移植における腹部大動脈石灰化の影響)

今岡 祐輝

医歯薬学専攻 (消化器・移植外科学)

【背景】大動脈石灰化は、冠状動脈疾患および脳卒中に関連し、心血管疾患の危険因子として知られている。腹部大動脈石灰化 (AAC) は、腹部CT検査で容易に定量測定できる。肝移植におけるAACの臨床的意義や合併症、生存率に関しては、これまで報告がない。

【方法】2007年1月より移植156例 (生体肝移植133例) を対象にレシピエントならびにドナーAACが長期予後、合併症に与える影響を検討した。

【結果】①レシピエントAAC: 傾向スコアマッチング後もレシピエント高AAC群では有意に全生存率が悪化した。(中央値4.5年 vs 3.0年; $p < 0.01$) レシピエント高AAC群では、各種全身炎症性マーカーが有意に上昇した。レシピエントAAC (HR2.2, $p < 0.01$)

は独立した予後不良因子であった。

②ドナー AAC：ドナー AAC あり群 ($> 0 \text{ mm}^3$) は胆道合併症率が高値であった。(25.0% vs 52.9%, $p<0.01$) また、ドナー AAC (HR4.2, $p<0.01$) は独立した胆道合併症の危険因子であった。

【結語】レシビエント AAC は肝移植後の予後不良因子であり、ドナー AAC は術後胆道系合併症の独立した危険因子であった。

10. Clinical Implications of Pre- and Postoperative Circulating Tumor DNA in Patients with Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (切除後膵癌患者における術前および術後の Circulating Tumor DNA の臨床的意義)

山口 拓朗
医歯薬学専攻 (外科学)

手術可能な膵臓癌患者において、術前および術後の血漿中の circulating tumor DNA (ctDNA) が患者の予後に与える影響を検討した。

2006 年から 2016 年の間で切除可能あるいは切除可能境界膵頭部癌と診断され当科にて膵頭十二指腸切除術を受けた患者を対象とした。

対象患者 97 名中、術前 ctDNA は 24 例で陽性、術後 ctDNA は 27 例で陽性であった。

術後 ctDNA 陽性の患者は陰性の患者に比べ無再発生存期間、全生存期間いずれも不良であった。術後 ctDNA 陽性化や陰性化は生存に影響を与えなかった。

多変量解析を用いて ctDNA の無再発生存期間、全生存期間の予後因子としての有用性を検討した。無再発生存期間の解析では、いずれも独立した予後因子とはならなかった。全生存期間の解析では術前 ctDNA が独立した予後因子であることが示され、術後 ctDNA は予後因子とはならなかった。

11. Analysis of microRNA expression in liquid-based cytological samples may be useful for primary lung cancer diagnosis (液状化細胞診検体の microRNA 発現解析は肺癌診断に有用かもしれない)

荒木 佑亮
医歯薬学専攻 (分子内科学)

肺癌の診断に気管支鏡検査は有用であるが、適切な

検体が採取できず正確に診断できないことがある。今回我々は洗浄細胞診検体中の microRNA の発現解析が肺癌診断に有用かどうか検討を行った。当院でサンプリングされた手術検体 18 例と気管支鏡検査で提出された洗浄細胞診検体 136 例を対象とし、肺癌で高発現すると報告されている 4 つの microRNA (miR-21, miR-31, miR-182, miR-183) の発現解析を行った。まず 4 つの microRNA が手術検体の腫瘍部において非腫瘍部より有意に高発現であることを確認した。次に洗浄細胞診検体を用いて発現解析を行ったところ、いずれの microRNA も肺癌患者において非肺癌患者より有意に高発現であった。さらに細胞診では良性もしくは鑑別困難と診断された検体に限定して同様の発現解析を行ったところ、いずれの microRNA も肺癌患者において非肺癌患者よりも有意に高発現であった。このことから今回検討した 4 つの miRNA の発現解析は肺癌の補助診断の 1 つとして応用できる可能性があると考えられた。

12. Pharmacological and genetic inhibition of translocator protein 18 kDa ameliorated neuroinflammation in murine endotoxemia model (Translocator protein 18 kDa の薬理的および遺伝的阻害はマウス内毒素血症モデルにおける神経炎症を改善する)

儀賀 普嗣
医歯薬学専攻 (救急集中治療医学)

【背景】敗血症関連脳症 (SAE) の発症機序は不明だが、ミクログリアが重要な役割を果たすことが報告されている。トランスロケータータンパク質 18kDa (TSPO) はミクログリアなどで発現が増加するため、神経炎症の指標として注目されている。TSPO 阻害が SAE の病態を改善すると仮定し、リポ多糖 (LPS) マウスモデルを用いて検討を行った。

【方法】定量的ポリメラーゼ連鎖反応 (qPCR)、免疫染色、行動実験の結果を比較し、LPS 腹腔内投与に対する TSPO 阻害の影響について調べた。

【結果】qPCR では、LPS による脳の TSPO 発現がサイトカイン増加と相関しており、TSPO 阻害がサイトカイン産生を抑制することがわかった。この効果は行動実験での自発運動の回復と相関していた。免疫染色から TSPO 阻害が LPS によるミクログリア活性化を抑制することがわかった。

【結語】SAE における TSPO の重要性が示唆された。

13. Clinical significance of *BIM* deletion polymorphism on chemoradiotherapy in patients with non-small cell lung cancer.
(非小細胞肺癌患者の化学放射線療法における *BIM* 欠失多型の臨床的意義について)

若林 優

医菌薬学専攻 (分子内科学)

BIM 欠失多型は、約 12% の頻度で生殖細胞変異として東アジア人でのみ検出されており、これまでの報告では上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者における EGFR- チロシキナーゼ阻害剤に起因するアポトーシスを抑制するといわれている。今回我々は、局所進行の NSCLC 患者における化学放射線療法 (CRT) に対する *BIM* 欠失多型の影響を調べた。結論として、*BIM* 欠失多型は CRT、特に放射線療法で治療された局所進行の NSCLC 患者における独立した不良な効果予測因子および予後予測因子であることが示された。*BIM* 欠失多型を有する NSCLC 患者における CRT の実施では、その効果が十分でない可能性を念頭に置いて、予めその後の治療方法を検討する必要がある。今後の研究では、*BIM* の発現レベルを改善させると言われている、ヒストンジアセチラーゼ阻害剤が、*BIM* 欠失多型を有する NSCLC 患者における CRT の抗腫瘍効果を改善する能力を有するかどうかを調べるのが望まれる。

14. Verification system for intensity-modulated radiation therapy with scintillator
(シンチレータによる強度変調放射線治療の検証システム)

安藤 康晴

医菌薬学専攻 (放射線腫瘍学)

【背景】IMRT は、正常組織の線量を抑え、腫瘍に放射線を集中する画期的な照射技術である。しかし、方法が複雑なため検証行う事が推奨されている。本研究では高分解能と測定効率を両立し、リアルタイムに検証を行うための新しいシステムを開発しその性能を検証した。

【方法】照射中心をシンチレータに揃え照射した。シンチレータ光は CCD カメラで撮像した。輝度-線量変換テーブルを作成し、線量分布へ変換した。計画された線量分布と比較し本システムの性能の検証を行った。

【結果】測定した線量差分の平均値と標準偏差及びガンマ解析は、chromodynamic film を用いた検証と同等の精度であった。

【考察】本システムは、既存システムと同等の精度を発揮し IMRT 合算線量のみならず、フィールド毎、およびセグメント毎の個別検証を、一度の連続した治療ビームのみで可能であることを確認した。

【結論】シンチレータを用いた検証システムが、臨床導入に対して有用である可能性を確認した。