

第 15 回 川崎医科大学 学術集会

日時：令和 6 年 7 月 27 日（土） 10:00～15:20

会場：現代医学教育博物館 2 階大講堂、4 階展示室

スケジュール：

開催の挨拶 川崎医科大学 学長 砂田 芳秀	10:00～
セッション 1（4 題）	10:05～
休憩	11:00～
セッション 2（4 題）	11:10～
昼休憩 川崎医学会総会（12:15～）	12:10～
ポスターセッション（56 題）	13:10～
休憩	14:10～
セッション 3（3 題）	14:20～
表彰	15:15～
閉会の挨拶 川崎医科大学 副学長 毛利 聡	

第15回 川崎医科大学学術集会 プログラム

セッション 1

(4題) 座長：勝井 邦彰、大友 孝信

	分野	課題番号	時間	研究課題	研究代表者
1	消化器・代謝・腎	R05基-033	10:05～10:20	画像強調処理LCI(Linked Color Imaging)を用いた胃癌発生高リスク群の内視鏡診断システムの開発	梅垣 英次
2	消化器・代謝・腎	R05基-015	10:20～10:35	2型糖尿病治療において患者の握力を運動指導に応用可能か：糖尿病専門施設との前向き観察共同研究	中西 修平
3	消化器・代謝・腎	R05基-110	10:35～10:50	糸球体上皮細胞のTRPC活性による糸球体濾過率(GFR) 制御機構の解明	城所 研吾
4	医学研究への扉	/	10:50～11:00	非定型病原体による呼吸器感染症の検討	服部 峰夢

休憩 11:00～11:10

セッション 2

(4題) 座長：伊藤 達男、岡本 安雄

	大学名	学部学科名	時間	研究課題	研究代表者
5	川崎医療福祉大学	医療技術学部 臨床工学科	11:10～11:25	鉗子操作による前腕筋群の筋電図学的解析	福原 真一
6	岡山県立大学	情報工学部 情報通信工学科	11:25～11:40	協力の理論：認知科学と精神医学へのアプローチ	岩橋 直人
7	就実大学	薬学部 薬学科	11:40～11:55	Damps誘導性炎症応答を抑制するanti-DAMPsの同定と作用機序解析	森 秀治
8	福山大学	薬学部 薬学科	11:55～12:10	エルネオパNF 1号輸液に混注したオクトレオチドの安定性に関する検討	井上 裕文

昼休憩 12:10～13:10 川崎医学会総会 (12:15～)

ポスターセッション 13:10～14:10

休憩 14:10～14:20

セッション 3

(3題) 座長：栗林 太、桑原 篤憲

	分野	課題番号	時間	研究課題	研究代表者
9	大学院	R05大-003	14:20～14:35	発汗抑制によるマウス足底部の角層水分量低下がアレルギー反応に与える影響	石丸 浩靖
10	環境と生体反応	R05基-026	14:35～14:50	マンソン裂頭条虫クローン株のバイオリソース化に関する研究	沖野 哲也
11	神経・運動器・生殖・循環	R05基-016	14:50～15:05	心臓周辺組織の剛性が心臓拡張特性に与える影響について	白居 優

— 神経・運動器・生殖・循環 —

	課題番号	発表時間	研究課題	研究代表者
P1	R04若-002	13:10~14:10	GABA免疫陽性反応に注目した嗅球ニューロンの新規分類	佐藤 慧太
P2	R05ス-003	13:10~14:10	ALSにおける相分離形成異常に関与するlncRNA配列の探索（継続・発展研究）	山崎 晃
P3	R05基-007	13:10~14:10	運動由来のマイオカインの中枢神経系への作用機序の解明	氷見 直之
P4	R05基-034	13:10~14:10	両生類アホロートルの水中型から陸上型への変態期における酸素動態解析	橋本 謙
P5	R05基-035	13:10~14:10	婦人科良性疾患と関連する脳卒中の発症機序の解明	岡崎 知子
P6	R05基-036	13:10~14:10	症候性頭蓋内動脈狭窄におけるプラーク安定化と血管内皮機能の関連	八木田 佳樹
P7	R05基-037	13:10~14:10	JAK2V617F遺伝子変異を伴う脳梗塞患者の特徴に関する研究	大山 直紀
P8	R05基-039	13:10~14:10	術野洗浄に有効な洗浄液の成分と濃度についての基礎的研究	山澤 隆彦
P9	R05基-040	13:10~14:10	下肢静脈瘤高周波焼灼術の血管内焼灼機序・特性の違いによる有効性・安全性の検討ー下肢静脈瘤血管内レーザー焼灼術との比較検討ー	田淵 篤
P10	R05基-042	13:10~14:10	筋炎の病態を解明するための新たな免疫組織化学的研究	西村 広健
P11	R05基-078	13:10~14:10	中枢性嗅覚障害における嗅球神経回路の電気生理学的解析	外村 宗達
P12	R05基-081	13:10~14:10	「TGF- β 誘発サルコペニア」を標的とする医薬品の開発	大久保 浩平
P13	R05基-086	13:10~14:10	嗅覚情報処理に関与する遠心性入力ターゲットの探索	堀江 沙和
P14	R05基-103	13:10~14:10	Dynamic functional connectivityを用いた神経変性疾患の幻覚形成に関わる脳ネットワーク相互作用の解明	梶山 裕太
P15	R05基-106	13:10~14:10	プロサポニンが惹起する網膜視細胞の選択的細胞死のメカニズムに迫る	石塚 佑太

— 消化器・代謝・腎 —

	課題番号	発表時間	研究課題	研究代表者
P16	R04基-051	13:10~14:10	胃病変におけるガストリン受容体の発現について	綾木 麻紀
P17	R04基-106	13:10~14:10	大腸がん切除症例における、大腰筋面積測定と栄養・免疫状態に関する検討	小西 貴子

	課題番号	発表時間	研究課題	研究代表者
P18	R05ス-001	13:10~14:10	動脈硬化モデルマウスにおけるインクレチン関連薬の抗動脈硬化作用の検討	真田 淳平
P19	R05ス-002	13:10~14:10	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の抗動脈硬化作用の検討	伏見 佳朗
P20	R05基-002	13:10~14:10	抗TNF α 抗体製剤治療中の日本人潰瘍性大腸炎患者における血清トラフ値と臨床経過の検討	半田 修
P21	R05基-008	13:10~14:10	間質性膀胱炎モデルマウスの作成と根治的治療の確立	横西 哲広
P22	R05基-046	13:10~14:10	バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術 (B-RT0) による肝予備能・肝線維化改善効果、長期予後および合併症に関する検討。	吉岡 奈穂子
P23	R05基-077	13:10~14:10	機能的MR imagingによるNormoalbuminuric diabetic kidney disease (NADKD) の画像的評価	山本 亮
P24	R05基-090	13:10~14:10	栄養吸収におけるフィトセラミド構造の意義	渡邊 昂
P25	R05基-093	13:10~14:10	腎不全モデルマウスにおける腸管粘膜微小循環の変化と腸管恒常性破綻の分子機序の解明	山本 稔也
P26	R05基-111	13:10~14:10	血清マグネシウム濃度が長期的な腎予後に及ぼす影響	岸 誠司

— 腫瘍 —

	課題番号	発表時間	研究課題	研究代表者
P27	R05基-063	13:10~14:10	乳房外パジェット病における微小免疫環境の免疫組織化学的検討	塩見 達志
P28	R05基-067	13:10~14:10	小胞体ストレス応答転写因子を介したリゾリン脂質メディエーター産生制御機構の解明	北風 圭介
P29	R05基-082	13:10~14:10	深層学習による画像分類・検知と機械学習による遺伝子発現・シグナルパスウェイ分類からなる人工知能 (AI) による難治性大腸癌・膵癌のAI癌医療の基盤作り	矢野 修也
P30	R05基-087	13:10~14:10	肺癌における微小免疫腫瘍環境とチロシンキナーゼ阻害薬の効果との相関に関する検討	清水 克彦
P31	R05基-098	13:10~14:10	がん免疫チェックポイント療法の効果を予測しモニタリングする血清バイオマーカーの開発	黒瀬 浩史
P32	R05基-107	13:10~14:10	膀胱癌における新しい拡散強調像撮像法の画質と筋層浸潤の診断能の評価、従来法との比較	児島 優一

— 環境と生体反応 —

	課題番号	発表時間	研究課題	研究代表者
P33	R05基-017	13:10~14:10	新型コロナウイルスの感染予防抗体を誘導する非増殖型の新規組換えウイルスワクチンの開発	内藤 忠相
P34	R05基-018	13:10~14:10	慢性肉芽腫症の創薬ターゲットの探索	宮野 佳

	課題番号	発表時間	研究課題	研究代表者
P35	R05基-032	13:10~14:10	インフルエンザが再流行した要因の究明とHAワクチン改良方法の実験的検証	後川 潤
P36	R05基-038	13:10~14:10	2型気道炎症における好酸球の役割-IL-33誘導性マウス気道炎症モデルの解析-	加藤 茂樹
P37	R05基-047	13:10~14:10	成人自己炎症性疾患VEXAS症候群における原因遺伝子UBAI変異による炎症誘導機構の解明	坂本 祐真
P38	R05基-048	13:10~14:10	自己免疫疾患(尋常性天疱瘡)発症に関する単純ヘルペスウィルスの病態解析	山本 剛伸
P39	R05基-057	13:10~14:10	小児アレルギー性鼻炎は睡眠障害の悪化因子になるか?	三宅 宏徳

— 新分子・新技術 —

	課題番号	発表時間	研究課題	研究代表者
P40	R05ス-004	13:10~14:10	Barr body 形成異常を伴う疾患に対する治療標的の探索	清水 由梨香
P41	R05基-031	13:10~14:10	感染行動を指標にしたトリインフルエンザウイルスのヒトへの感染性の評価	堺 立也

— 大学院研究 —

	課題番号	発表時間	研究課題	研究代表者
P42	R05大-001	13:10~14:10	加齢性膀胱機能障害の病態解明と新規バイオマーカーの確立	中塚 騰太 (上原 慎也)
P43	R05大-002	13:10~14:10	腹部大動脈瘤壁への尿酸蓄積の病理学的評価	栗田 憲明 (田淵 篤)
P44	R05大-004	13:10~14:10	NAFLDに対するルセオグリフロジン、アナグリプチン単独/併用療法の効果の検討	岩本 侑一郎 (金藤 秀明)
P45	R05大-005	13:10~14:10	eNOS-NO経路によるC/EBP β 依存的inflammasome活性化制御機構の解明	梅野 怜奈 (佐々木 環)
P46	R05大-006	13:10~14:10	非糖尿病性慢性腎臓病に対するSGLT2阻害薬の腎保護機序の解明	平野 憲 (佐々木 環)
P47	R05大-007	13:10~14:10	単色X線を用いた生体内における塞栓物質の血管内動態の比較検討	中村 博貴 (玉田 勉)

— 川崎医療福祉大学・岡山県立大学・就実大学・福山大学 —

	大学名	学部学科名	研究課題	研究代表者	
P48	川崎医療福祉大学	医療技術学部 リハビリテーション学科	回復期リハビリテーションにおける動機づけ向上のための映像の開発	小池 康弘	
P49	岡山県立大学	情報工学部 人間情報工学科	点群マッチングによる臓器の位置姿勢推定	小枝 正直	
P50	岡山県立大学	保健福祉学部 栄養学科	重症心身障害児の米麹甘酒摂取による腸内環境及び栄養状態への影響	井上 里加子	
P51	就実大学	薬学部 薬学科	Damps誘導性炎症応答を抑制するanti-DAMPsの同定と作用機序解析	森 秀治	※
P52	就実大学	薬学部 薬学科	白米タンパク質加水分解物の Keap1-Nrf2 経路活性化作用と活性成分の同定	守谷 智恵	
P53	就実大学	薬学部 薬学科	Fiber SPME/GC-MS法によるニトロアレーンの高感度分析法の開発	齋藤 啓太	
P54	福山大学	薬学部 薬学科	エルネオパNF 1号輸液に混注したオクトレオチドの安定性に関する検討	井上 裕文	※
P55	福山大学	薬学部 薬学科	薬酸受容体を標的とするパクリタキセル放出メソポーラスナノ粒子の合成と評価	中村 徹也	
P56	福山大学	薬学部 薬学科	アセタール型リゾリン脂質の効率的合成を指向した1,2-ジオールの <i>trans</i> 選択的アセタール化反応の開発	喜屋武 龍二	

課題番号	研究課題	研究代表者
— 神経・運動器・生殖・循環 —		
R05基-009	Phosphodiesterase5 (PDE5) 阻害薬による加齢性精巣機能障害に対する精巣機能保護作用の検証	大平 伸
R05基-013	ヒト網膜色素上皮細胞株の酸化剤誘導細胞死に対するピクノジェノールの効果	鎌尾 浩行
R05基-021	女児てんかん原因遺伝子PCDH19の機能解析	林 周一
R05基-027	モデルマウスのうつ様症状に対する半夏厚朴湯の効果	中村 丈洋
R05基-045	アプリを用いた自主訓練とフィードバック併用によるPDに対する遠隔リハシステムの開発	三原 雅史
R05基-053	神経形成作用を有する脂質メディエーターであるシナプタミドの生合成機構の解明	坪井 一人
R05基-056	性ステロイドによる嗅覚神経回路の可塑的調節機構の解明	樋田 一徳
R05基-069	コネクチン力学応答を介する心不全発症の分子機構解明	花島 章
R05基-070	神経堤細胞の遊走・分化と神経管の形成機構の解明：Waardenburg症候群の新規モデルマウスを用いて	松田 純子
R05基-071	全身性強皮症における皮膚病変の経時的総合評価ツールの検討	藤田 俊一
R05基-072	難治性関節リウマチ患者におけるエピジェネティックバイオマーカーの探索	中野 和久
R05基-075	全身性強皮症の皮膚硬化におけるエピジェネティック異常誘導機構の解明	浅野 澄恵
R05基-091	心室拡張機能のマルチスケールな比較生理学的・進化学的検討	毛利 聡
R05基-092	電子顕微鏡広範囲モンタージュ撮影による嗅球calretinin免疫陽性ニューロンのシナプス解析	野津 英司
R05基-108	嗅覚障害と睡眠呼吸障害の関連性について	濱本 真一
— 消化器・代謝・腎 —		
R03基-084	超高齢者腎組織の観察（加齢に伴う糸球体荒廃像の検索を目的に）	佐々木 環
R05基-001	過敏性腸症候群の粘膜細菌叢および糞便中有機酸解析	塩谷 昭子
R05基-005	慢性腎臓病の治療シュミレーションシステムの開発	神田 英一郎
R05基-006	2型糖尿病患者の肝インスリンクリアランスに対するSGLT2阻害薬とDPP-4阻害薬の影響の比較；SECRETE-I study事後解析	下田 将司
R05基-010	ミトコンドリア作動薬イメグリミンの膵β細胞・動脈硬化に及ぼす影響の検討	金藤 秀明

課題番号	研究課題	研究代表者
R05基-012	乳酸を介したT細胞のPD-1発現調節を標的とした解糖系阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤併用療法の開発	佐々木 恭
R05基-020	LAL-Dモデル細胞における分解能力低下のメカニズムの解明	森脇 隆仁
R05基-022	膵島血流に着目したGLP-1の新規作用機序の解明 - In vivo imagingによる検討 -	木村 友彦
R05基-024	糖脂肪毒性が膵ラ氏m ⁶ A RNA メチレーションに与える影響	片倉 幸乃
R05基-050	好酸球性食道炎と口腔内細菌および食道粘膜関連細菌叢と粘膜免疫機序の解明	松本 啓志
R05基-051	好酸球性大腸炎と大腸粘膜関連細菌叢と粘膜免疫機序の解明	大澤 元保
R05基-059	肝細胞内取込みGd-EOB-DTPA造影剤濃度による高精度肝機能評価法の開発	林田 稔
R05基-060	人工知能を用いたマルチパラメトリックMRIによる膵癌の化学療法効果および予後の予測モデルの開発	福倉 良彦
R05基-062	オオサンショウウオのゲノム解析	西松 伸一郎
R05基-094	糸球体病変形成におけるeNOS-NO経路破綻とpodocyte Ca influx 制御機構の解明	板野 精之
R05基-095	フレイル・サルコペニアが薬剤性腎障害に与える影響の解明	山内 佑
R05基-096	マイオカインの筋腎連関を介した腎臓病進行抑制機序の解明	角谷 裕之
R05基-109	糸球体におけるinflammaging制御におけるTRPC依存的カルシウム流入の意義	長洲 一
R05若-001	機能性消化管障害における視覚刺激に対する脳活動に関する検討	勝又 諒
— 腫瘍 —		
R03基-039	CRISPR/Cas13システムを用いたPD-1ノックダウンT細胞の開発	武井 直子
R04基-042	CRISPR/dCas13システムを用いたPD-1のRNA領域を標的とするガイドRNAの決定	武井 直子
R05基-004	がん局所への薬剤送達能の最適化を目指した近赤外線応答型薬物送達システム開発	仁科 惣治
R05基-011	環状RNA分子の機能調節に着目した新規食道癌治療戦略の分子基盤	増田 清士
R05基-014	オシメルチニブ耐性EGFR遺伝子変異肺癌治療に関する基礎的検討	瀧川 奈義夫
R05基-023	トリプルネガティブ型非浸潤性乳管癌の微小環境に関する臨床病理学的検討	森谷 卓也
R05基-028	AI（人工知能）を活用した前立腺癌の治療前悪性度評価法の確立に関する検討	玉田 勉

課題番号	研究課題	研究代表者
R05基-043	抗腫瘍活性を調節するRNA配列のスクリーニング	武井 直子
R05基-049	脂質メディエーターによる白血病分化誘導療法の開発研究	岡本 秀一郎
R05基-052	胃 MALT リンパ腫における放射線治療後の有害事象の検討とリアルタイムイメージングの開発：令和3年度からの継続研究	釋舎 竜司
R05基-066	がん検診における腫瘍マーカー検査の有効性に関する検討	藤本 壮八
R05基-068	非小細胞肺癌の周術期におけるがん免疫応答の解析～周術期免疫療法のバイオマーカー開発をめざして	中田 昌男
R05基-080	新規抗腫瘍剤の開発～化合物14-100は多種類の癌に有効か？～	山内 明
R05基-083	癌性腹膜炎に対する新規治療法の開発	永坂 岳司
R05基-088	高齢乳癌患者に対する高齢者総合的機能評価スクリーニングツールの開発に関する研究	平 成人
R05基-089	頭頸部がんに対する放射線治療における唾液分泌の定量的評価	福田 裕次郎
R05基-099	希少なEML4-ALK融合遺伝子variantを有する肺腺癌オルガノイドの特性解析	山辻 知樹
R05基-100	G-CSF誘発大型血管炎の病態解明と診断法の開発	山根 弘路
R05基-101	肺癌オルガノイドにおけるゲノム不安定性、癌不均一性の解析	深澤 拓也
R05基-102	殺細胞性抗がん薬による第3世代EGFR-TKI耐性誘導と克服に関する検討	越智 宣昭
R05基-104	MYC高発現がんにおける、pre-mRNA標的治療方法の探索	伊藤 達男
— 環境と生体反応 —		
R05基-003	ライゾソーム病細胞から放出されるエクソソームのプロファイリング	大友 孝信
R05基-019	マウスモデルにおけるムコ多糖症プラス症候群（MPSPS）の治療実験	寺脇 正剛
R05基-030	小児 <i>M. pneumoniae</i> 感染症における COVID-19流行による影響の解析～分子疫学および免疫学的解析～	大石 智洋
R05基-041	自己炎症性疾患関連遺伝子 <i>KIF7</i> の機能解析	向井 知之
R05基-044	免疫細胞の疲弊・老化促進がHTLV-1関連疾患の発症に及ぼす影響の解明と新規治療法開発シーズの探索	齊藤 峰輝
R05基-055	ヒト白血病レトロウイルスHTLV-1のウイルス因子が宿主の核内で結合相手を見つける物理化学的原理	三浦 未知
R05基-061	金属-天然由来バイオマテリアル複合体の毒性と免疫機能影響	西村 泰光

課題番号	研究課題	研究代表者
R05基-065	BTK/ITK阻害剤ibrutinibによるアトピー性皮膚炎治療の試み	井関 将典
R05基-073	関節リウマチ患者における生体防御免疫監視機構のバイオマーカー探索	守田 吉孝
R05基-074	JAK阻害薬から非TNF生物学的抗リウマチ薬への切替困難症例の分子プロファイルの同定	長洲 晶子
R05基-076	JAK阻害薬が関節リウマチ患者のNK細胞に与える影響の解明	赤木 貴彦
R05基-079	肺線維化における老化肺胞上皮細胞の役割の解明	竹之内 康広
— 新分子・新技術 —		
R05基-029	線維化に応答する新規分子の機能解析	岡本 安雄
R05基-097	微量活性酸素検出法の改良	栗林 太

	演題名	学生氏名
— 令和5年度 医学研究への扉 —		
優秀賞	HSV-1の感染病態の解明	藪田 優
優秀賞	非定型病原体による呼吸器感染症の検討	服部 峰夢
優秀賞	気分障害患者への抗うつ薬などの処方動向変化の研究	木下 千聖
優秀賞	閉塞性睡眠時無呼吸と生体内の酸化ストレスの評価	渡邊 里菜
優秀賞	脳出血モデルラットに対する運動機能と組織学的評価	服部 貴斗
優秀賞	JAK阻害薬が関節リウマチ患者のNK細胞に与える影響についての検討	竹内 壯太郎
優秀賞	ネマリンミオパチー患者の呼吸運動の検討	桑田 万由子
優秀賞	モルラ様構造を伴う肺腺癌の臨床病理学的特徴に関する検討	高橋 亮香
優秀賞	ストレス病態におけるケモカイン受容体CXCR2を介した好中球動員の役割の解析	徳田 唯
優秀賞	サッカー選手の膝を守れ！今すぐできる前十字靭帯損傷予防法	五木田 太陽
優秀賞	ヒストン修飾酵素Setdb2を介したサイトカインストーム制御に向けた基礎研究	中村 颯華
優秀賞	創薬ターゲットの探索におけるマラリア原虫脂質代謝酵素遺伝子の改変実験	佐野 和仁
優秀賞	RNA結合タンパク質を介した食道がん促進機構の検討	兼安 聡子
優秀賞	川崎医科大学総合診療科新患外来の実態調査	今泉 勇斗
優秀賞	シングルセル由来の子宮頸がんCAFの解析	刈屋 七望
優秀賞	SARS-CoV-2スパイク蛋白質の細胞融合活性に関与するアミノ酸残基の同定	福島 史織
優秀賞	Dual TE 拡散強調MR imagingを用いた腎腫瘍性病変の鑑別能の検討	齊藤 優樹
優秀賞	脊椎動物の陸上進出過程における両生類の体内酸素動態の解析	丹治 友理佳
優秀賞	心臓の形態形成と機能におけるペクトラルガードルの関与について	真城 將哲
優秀賞	希少肺癌オルガノイドの作製と特性解析	村松 空佳
優秀賞	急性白血病におけるSIRT4の癌抑制遺伝子としての役割に迫る	飯田 良大

※

医学研究への扉 優秀賞 抄録(※印は口頭発表)

	演題名	学生氏名
優秀賞	The Practice of Medicine ;How Sir William Osler kept his composure in striking conditions ? ~Dr. William Osler as a pathologist~ Why did Sir William Osler think that a good knowledge of pathology was important for clinical practice?	武藤 瀬礼奈
優秀賞	Neurohistological analysis of cortical layers in low birth weight rats	上野 詩織
優秀賞	ニューロン・グリア関連に着目した精神疾患モデルマウスの基礎研究	鶏内 悠希

【抄録集】

I. 口頭発表

— セッション1 —

1.

分野：消化器・代謝・腎

課題番号：R05 基-033

研究課題：画像強調処理 LCI (Linked Color Imaging) を用いた胃癌発生高リスク群の内視鏡診断システムの開発

研究代表者名（所属）：梅垣 英次（消化器内科学）

共同研究者名：塩谷 昭子、松本 啓志、半田 修、大澤 元保、松本 正憲、葉 祥元、三澤 拓、笹平 百世

H. pylori は胃癌のリスクファクターであり、さらに *H. pylori* 除菌後に出現する地図状発赤胃粘膜は胃癌との鑑別が大変困難であり、除菌後胃癌のリスク因子であることも報告されている。除菌後に発生する発赤胃粘膜の腸上皮化生に関する組織学的検討および内視鏡による色値の特性を検討した。その両者の関連性を解明することにより、早期胃癌診断および癌発生リスクを予測することが可能になる。予防医学の観点からも、内視鏡観察による胃発がんのリスクを層別化することは極めて重要なことと考える。そこで、*H. pylori* 除菌治療後の胃粘膜に発生する領域性を有する発赤に対して以下の項目を検討した。

①消化管内視鏡健検査の通常白色光 (WLI) および特殊光 (LCI) で観察される色値、周囲粘膜との色差 ②発赤粘膜の生検材料より、組織構造 [組織炎症度 (updated Sydney system)、腸上皮化生の種類、免疫組織化学染色] の検討 ③内視鏡で得られる色値と組織構造の関連性

その結果、腸上皮化生の色値において、胃癌の既往のある患者とない患者、胃腸混合型腸上皮化生と腸型腸上皮化生において有意な差を認めた。また胃癌の既往のある患者では胃腸混合型腸上皮化生の占める割合が有意に高値であった。一般的に、胃腸混合型腸上皮化生は腸型腸上皮化生と比較して胃発がんのリスクが高く、この結果は胃がん高リスクを予測するマーカーに成りうる可能性が示唆される。第 27 回岡山リサーチパーク研究・展示発表会で発表し、現在目標症例数を目指して症例エントリーして研究を継続している。

2.

分野：消化器・代謝・腎

課題番号：R05 基-015

研究課題：2 型糖尿病治療において患者の握力を運動指導に応用可能か：糖尿病専門施設との前向き観察共同研究

研究代表者名（所属）：中西 修平（糖尿病・代謝・内分泌内科学）

共同研究者名：金藤 秀明、伏見 佳朗

緒言・目的：握力は測定も簡便であり筋量と相関することから、2 型糖尿病の運動指導に応用できる可能性があるため、患者の握力および腹囲の血糖管理状況との関係を検討した。

対象：2021 年 6 月から 2023 年 9 月にかけて当院ならびに関連施設の糖尿病外来を受診した 2 型糖尿病患者で、観察開始時に握力および腹囲を測定しており、HbA1c7%を超えていた男性 145 名、女性 88 名を対象とした。

方法：握力および腹囲は男女別に 33 および 67 パーセントイルで高値 (H 群)、中間 (M 群) および低値 (L 群) に群分けした。最長で 1 年間前向きに観察し、観察期間内に HbA1c7%未満を達成した場合をイベント発生とし、握力と腹囲を従属変数としたときのイベント発生との関係を Cox 比例ハザードモデルで検討した。

結果：腹囲で調整後の握力の調整ハザード比 (HR) は 1.11 (95%CI 1.07-1.15) であり、L 群に対する M 群および H 群の HR はそれぞれ 2.37 (1.26-4.46) および 5.25 (2.82-9.78) であった。握力で調整後の

腹囲のHRは0.97(0.95-0.99)であり、L群に対するM群およびH群のHRはそれぞれ0.53(0.32-0.87)および0.36(0.20-0.65)であった。

考察：握力が強い群は生活活動量が多く、そのためHbA1cが改善しやすい可能性が示唆された。また腹囲と握力の血糖管理に対する影響は互いに独立しており、体重管理と継続的な運動による筋力の維持がともに重要であることを示唆した。以上から2型糖尿病患者の握力測定は糖尿病診療に有用であり、運動指導に応用可能と考えられた。

3.

分野：消化器・代謝・腎

課題番号：R05基-110

研究課題：糸球体上皮細胞のTRPC活性による糸球体濾過率(GFR)制御機構の解明

研究代表者名(所属)：城所 研吾(腎臓・高血圧内科学)

共同研究者名：角谷 裕之、佐々木 環

背景：Nrf2活性化薬(dh404)は、糖尿病関連腎臓病患者におけるGFRを増加させるがその機序は不明である。これまでに遺伝学的、薬理学的手法によるNrf2活性化にて、マウスのGFRが上昇することを確認した。またNrf2活性化により糸球体上皮細胞(ポドサイト)におけるRedox感受性TRPC5/6からのCa²⁺流入が抑制され、アクチン再配列を抑制することが確認されている。TRPCとGFR制御の関連について検証した。

方法：C57B/6マウスを使用し、TRPC6阻害薬(BI749327)およびTRPC5阻害薬(AC1903)の経口投与(1週間)後、単一ネフロンGFR(SNGFR)、腎皮質血流の測定を行った。Ca²⁺感受性GFP蛋白(GCaMP)をポドサイトのみに発現させたマウス(Podocin-GCaMP5/tdTomato)にTRPC6活性化薬の急性投与を行い、*in vivo*におけるポドサイトのCa²⁺流入を誘導し得るか検証した。

結果：TRPC6阻害薬およびTRPC5阻害薬の投与により血圧の変化はなかったが、腎皮質血流およびSNGFRの有意な上昇がみられた。TRPC6活性化薬の血管内急速投与により、ポドサイトのCa²⁺濃度上昇が*in vivo*で確認された。

結語：TRPC5・6の活性はGFR制御に関連しており、ポドサイトのCa²⁺流入制御により糸球体濾過面積を調整している可能性が示唆された。

4.

演題名：非定型病原体による呼吸器感染症の検討

学生氏名：服部 峰夢

指導教員名：大石 智洋

(目的)COVID19の流行が落ち着きつつある中で、マスク制限の緩和などもあり、他の感染症が流行している。最近では、特にマイコプラズマ肺炎(*Mycoplasma pneumoniae*(以下、*M.pneumoniae*))の流行が中国や韓国で著しく、日本でも再流行する可能性は高い。*M.pneumoniae*はマクロライド系薬の効果がない、マクロライド耐性株の増加が特徴である。マクロライド耐性機構は、遺伝子変異が関与していると判明しているが、以前は存在しなかった耐性株が出現した理由は不明である。再流行の際の対策のためにもその出現のメカニズムを知ることは重要である。そこでマクロライド耐性*M.pneumoniae*出現機構を探るべく実験を行う。

(方法)①*M.pneumoniae*のうち、既にマクロライドに対するMIC(最小発育阻止濃度)が判明済みのマクロライド感受性株を準備する。②濃度設定をした半減期の長いアジスロマイシン(AZM)の液体培地に、①の菌株を接種する。③②を1~4週観察し、AZM添加前と比べ、AZMのMICが上昇した株の遺伝子変異の有無を調べる。(結果)準備時のMICと比べ実験後の2つの株のMICはいずれも上昇した。また、シーケンシングの結果より、MICが上昇した株で23SrRNAの遺伝子変異が見られた。

(考察)薬剤投与によってMICが上昇し、その株のシーケンシングより、23SrRNA遺伝子の遺伝子変異が見られたため*M.pneumoniae*はAZMに曝露され続けることによりマクロライド耐性が誘導されたと推測された。

5.

演題名：鉗子操作による前腕筋群の筋電図学的解析

研究代表者名：福原 真一

所属（大学・学部・学科）：川崎医療福祉大学・医療技術学部・臨床工学科

【はじめに】鉗子操作は医療現場で日常的に行われている行為である。特に、人工心肺用の回路をチューブ鉗子を用いて操作する際、非力な者は片手で容易に回路を遮断することが難しいことから、鉗子の操作性に関して問題をはらんでいる。本研究の目的は、鉗子操作に寄与する筋群の表面筋電図（surface Electromyography：sEMG）を計測し、協働する筋の挙動を明らかにすることである。

【方法】対象とする筋群は、母指の屈曲を支配する短母指屈筋・長母指屈筋と第2から第5指の屈曲を支配する浅指屈筋・深指屈筋の計4筋とした。人工心肺用（全長17cm）の鉗子を用いて、外径1/2inchの人工心肺用チューブを挟み、母指と中指で最大努力にて力発揮したときのsEMGを計測した。実験には男性16名と女性12名が参加した。

【結果および考察】短母指屈筋のsEMGは他の筋よりも明確に大きく、母指の関節運動が鉗子操作に大きく関与していることが明らかになった。また、女性の母指関連筋の正規化されたsEMGは男性よりも有意に低値を示したことから、手掌の大きさが筋活動に影響していることが示唆された。これらの結果から、人工心肺用鉗子はその本質的な操作方法により、筋活動の側面から扱いづらい器械であることが推察された。

6.

演題名：協力の理論：認知科学と精神医学へのアプローチ

研究代表者名：岩橋 直人

共同研究者名：笹倉 晴景、樫本 幸八、趙 敏廷、樟本 千里、澤田 陽一、坂野 純子

所属（大学・学部・学科）：岡山県立大学・情報工学部・保健福祉学部

【背景と目的】

他者との協力を支える認知機能および脳機能は、自閉症スペクトラム障害や統合失調症などの精神疾患と密接に関連している。我々は、協力に関して、基礎研究、応用研究、社会実装を含む包括的な研究を進めている。この研究の目的は、協力を支える基本的な数理原理および認知特性を明らかにし、精神疾患の理解とその治療法の開発に貢献することである。

【報告内容】

本報告では、マルチエージェント行動シミュレータを用いた被験者認知実験により得られた、協力におけるパーソナリティと認知と行動の相互作用に関する知見を示す。これらの知見は、従来の社会認知研究では得られなかったものであり、人間の社会的知能の本質をより深く理解するための新たな視点を提供するものである。さらに、年少児童に対する協力認知トレーニングや、高齢者のウェルビーイング向上を目的とした応用の取り組みについても述べる。

【今後の展望】

今後、これらの研究成果を精神医療へ適用し、精神疾患の予防と治療に役立つ新しいアプローチの開発に貢献したいと考えている。特に、協力行動のメカニズムを解明することで、精神疾患における社会的認知の欠如や異常を理解し、これを改善するための治療法やトレーニングプログラムを提供することを目指している。社会全体のウェルビーイングの向上にも寄与できると考えている。

7.

演題名：Damps 誘導性炎症応答を抑制する anti-DAMPs の同定と作用機序解析

研究代表者名：○森 秀治、渡邊 政博、豊村 隆男

所属（大学・学部・学科）：就実大学・薬学部・薬学科

【目的】代表的 DAMPs である HMGB1 は、極微量 LPS と複合体を形成し、パターン認識受容体を相乗的に刺激することによって TNF- α 発現亢進を惹起する起炎症因子である。我々は、この炎症応答を抑制する anti-DAMPs として、リボソーム構成分子（RPs）である RPL9 を見出した。本研究では、複数種の RPs を調製し、作用機序について検討した。

【結果】RPL9 は、マクロファージ系細胞において LPS+HMGB1 共刺激誘導性 TNF- α 発現応答を有意に抑制した。RPL9 と同様に、RPS5 も TNF- α 発現応答を抑えた。RPL9 と RPS5 はカチオン性タンパク質としての共通点を持ち、カチオン性人工ポリペプチドであるポリ-L-リジンや RPL9 のカチオン領域由来の合成ペプチドも TNF- α 発現応答を抑制した。一方、アニオン性 RPs には LPS+HMGB1 共刺激性 TNF- α 発現応答に対して抑制作用は示さなかった。また、カチオン性 RPs（RPL9, RPS5）による TNF- α 発現応答抑制作用は、終末糖化産物（AGEs）の共存によって消失することも見出された。

【考察】カチオン性リボソーム構成分子（RPL9, RPS5）は、LPS+HMGB1 共刺激誘導性炎症応答に対して抑制的役割を担っていること、AGEs 蓄積が有意な病態（糖尿病など）では、この抑制作用が消失して炎症応答の増悪化に繋がっていることが示唆された。

8.

演題名：エルネオパ NF 1 号輸液に混注したオクトレオチドの安定性に関する検討

研究代表者名：井上 裕文

所属（大学・学部・学科）：福山大学・薬学部・薬学科

【目的】現在、在宅医療が推進されており、高カロリー輸液に数種類の薬剤が混注され患者宅で投与されている。そこで、頻用されている高カロリー輸液であるエルネオパ NF 輸液にオクトレオチド酢酸塩（OCT）製剤を混注し、輸液パック内の OCT 含量、さらに、リンデロン注を混注したときの OCT 含量の変化について検討を行った。

【方法】エルネオパ NF1 号輸液（1000mL）の隔壁と 2 つの個室を開通したのち、OCT 注射剤（100 μ g/1mL, 3A）を混注し、リンデロン注（4mg/1mL, 1A）の追加混注あり・なしを調製した。OCT 注射剤は先発品と後発品を用いた。混注直後の輸液中の OCT 含量の分析時間 0 時間とし、48 時間までの OCT 含量を測定した。輸液パックは遮光なし、室温で保存し、輸液の採取は直接輸液パックから直接行った。OCT 含量は HPLC により測定した。

【結果】エルネオパ NF1 号輸液中の OCT 含量はリンデロン注の追加混注あり・なしのいずれにおいても混注直後から低下し、0-48 時間の間 0.23~0.25 μ g/mL であり、その含量は 16~23%に低下した。先発品および後発品のいずれにおいてもリンデロン注の混注の有無に関わらずほぼ同じ結果となり、先発品のインタビューホームに記載されているようなリンデロン注と OCT 製剤の直接混合による大幅な低下（80%以上）は認められなかった。

9.

分野：大学院

課題番号：R05 大-003

研究課題：発汗抑制によるマウス足底部の角層水分量低下がアレルギー反応に与える影響

研究代表者名（所属）：石丸 浩靖（生化学系分野 分子薬理学）

指導教授名：岡本 安雄

共同研究者名：中元 健太、山根 万里子、山本 剛伸、北風 圭介、竹之内 康広、坪井 一人、青山 裕美

背景・目的：角層は皮膚バリアとしてアレルゲンの侵入を防ぐ役割を担っており、皮膚バリア機能は角層水分量（SSH）と相関する。SSHの維持には汗が寄与しており、発汗低下がアレルギー性皮膚炎に関与している可能性が報告されているが、詳細な知見はない。本研究では、マウス足底部の発汗を抑制することで、発汗低下がアレルギー性皮膚炎に与える影響を検討した。

方法：C57BL/6 マウスの足底に抗コリン剤を塗布し発汗抑制を行った。更にハプテンを塗布し感作・惹起に与える影響を評価した。感作では耳介惹起を行った際の耳介腫脹を用いて感作成立を評価した。惹起では感作済みマウスの足底部に惹起を行い、後足腫脹を用いて評価した。

結果：発汗抑制により、感作では感作閾値の低下が認められた。惹起では後足腫脹が増強し、炎症性サイトカインの mRNA 発現量の増加も認められた。免疫染色では CD4+細胞及び C-kit+細胞等の増加が認められた。また足皮膚中ハプテン量が約 5 倍増加しており、発汗抑制による抗原曝露量の増加が示された。更に高湿度環境下で上記処置を同様に実施すると、発汗抑制による影響の低減が認められた。

考察：発汗低下によりアレルギー反応が増強することが確認され、発汗による SSH の維持が皮膚からの抗原曝露に対する防御に関与することが示された。皮膚乾燥による抗原曝露の亢進は、アレルギー性疾患の誘発・増悪に関与する可能性があり、適切な発汗は皮膚にとって有益であると考えられた。

10.

分野：環境と生体反応

課題番号：R05 基-026

研究課題：マンソン裂頭条虫クローン株のバイオリソース化に関する研究

研究代表者名（所属）：沖野 哲也（微生物学）

共同研究者名：後川 潤、齊藤 峰輝

【背景・目的】我々は、イヌ・ネコを終宿主とするマンソン裂頭条虫（サナダムシ）のライフサイクルを実験室内で完成させ、世界で初めて単一クローン条虫株の増幅・維持システムを確立した (Okino et al, 2017)。クローン化の成功により、本虫のバイオリソース活用が可能となった。本研究の目的は、本虫クローン株の遺伝子発現パターン情報を網羅するための基になる染色体レベルのゲノム解析をすることである。**【方法】**マウス体内で維持していた幼虫から DNA を抽出し、近接ライゲーションと HiRise 解析（受託解析）を行った。**【結果・考察】**HiRise ゲノムアセンブルで 90810Kb の N50 を含む 563 の配列から構成される 998.04Mb のゲノム配列を得た。この配列に、Geneious Prime を用いて、Liu et al (2022)により幼虫と成虫のステージのトランスクリプトーム解析で登録されている 80960 リード (PRJNA761840) をマッピングしたところ 69843 リードがマッピングできた。染色体 (n=9) がまだ 563 本に断片化されているが、Kikuchi et al (2021)が公開している山口県産の野生のシマヘビ由来の幼虫の全ゲノム (PRJEB35375) と比較すると、L50 において 271 に対し 5 と劇的に向上しており、完全長まであと 1 歩まできている非常に有用なデータである。

11.

分野：神経・運動器・生殖・循環

課題番号：R05 基-016

研究課題：心臓周辺組織の剛性が心臓拡張特性に与える影響について

研究代表者名（所属）：臼居 優（生理学1）

共同研究者名：毛利 聡、橋本 謙、花島 章、山根 尚貴

動脈血は酸素で飽和しているため、心拍出量の増加は末梢組織に多くの酸素を送る最大的手段である。激しい運動に際して、哺乳類は心拍数を上昇させて十分な心拍出量を確保するが、魚類の多くはストローク量（1回拍出量）を増やす。ストローク量の増加には心筋の過剰進展や心血管系への持続的な圧力負荷といったリスクがあるため、魚類は心室膨満の上限域を決める仕組みを持つことが予想される。そこで本研究は、サケ目アマゴとウナギ目ウツボを用いて、頭部から胸部における解剖学的特徴を調べた。アマゴとウツボに共通する特徴として、心臓はペクトラルガードル（肩甲骨、鎖骨、烏口骨などの総称）とセットで存在していた。アマゴの心臓は、後頭骨直下の、太いペクトラルガードルに囲まれた空間に位置していた。一方、ウツボの心臓とペクトラルガードルはアマゴに比べて尾側に位置していた。また、ウツボは細いペクトラルガードルを示したが、その代わりに、厚い心膜を有していた。魚類の心臓周辺組織が心室の過剰拡張を抑制して心室拡張機能を保持する仕組みには、頑強なペクトラルガードルに心臓を格納するタイプと、心膜を厚くするタイプがあることが示唆された。

II. ポスター

— 神経・運動器・生殖・循環 —

P 1.

課題番号：R04 若-002

研究課題：GABA 免疫陽性反応に注目した嗅球ニューロンの新規分類

研究代表者名（所属）：佐藤 慧太（解剖学）

嗅覚の一次中枢である嗅球深層の顆粒細胞層において、抑制性の神経伝達物質である GABA の免疫陽性反応強度、つまりその細胞内存在量には細胞間で大きな差が存在する。このような細胞間での GABA 免疫陽性反応強度の多様性は、新規の神経分類指標となる可能性もあるが、嗅球の一部での報告にとどまっており、既知の神経分類指標との比較、およびその機能的意義も不明である。本研究では、嗅球全層において、GABA 免疫陽性反応強度の多様性を定量的に明らかにし、既知の神経分類指標との比較解析を試みた。

実験条件による変動が少ないと考えられる金粒子標識免疫電子顕微鏡法を用い、嗅球全層における GABA 免疫陽性反応強度を定量的に解析した。結果、既に報告されている嗅球深層の顆粒細胞層だけでなく、糸球体層、外網状層、僧帽細胞層といった嗅球全層において、細胞間の GABA 免疫陽性反応強度に大きな差が存在した。さらに、嗅球の介在ニューロンの既知の分類マーカーとして、細胞内に共存するいくつかのタンパク質がある。本研究では免疫組織化学的にこれらの分類マーカー発現細胞を同定し、金粒子標識免疫電子顕微鏡法による解析を行なった。結果、同一の分類マーカーを発現し、同じサブポピュレーションとされるニューロン間においても、その GABA 免疫陽性反応強度の大きな差が存在することが明らかになった。

P 2.

課題番号：R05 ス-003

研究課題：ALS における相分離形成異常に関与する lncRNA 配列の探索（継続・発展研究）

研究代表者名（所属）：山崎 晃（衛生学）

共同研究者名：伊藤 達男、清水 由梨香

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis; ALS) 患者検体由来の運動神経細胞では、異常な液-液相分離が形成される。しかし、相分離を構成するロングノンコーディング RNA (lncRNA) の機能に着目した研究は少ない。そこで本研究では、lncRNA の機能を CRISPR/dCas13 システムで阻害することにより相分離を解消できるか探索した。前回のプロジェクト研究により、ALS 患者由来の iPS 細胞から運動神経細胞に分化するプロトコルを確立し、液-液相分離マーカーである TPD-43 および FUS タンパク質の凝集を免疫染色により確認している。本研究ではこれを継続・発展させ、CRISPR/dCas13 系の導入・検証と亜ヒ酸を用いたスクリーニングを実施し、候補となる lncRNA を抽出した。

まず、ALS 患者由来および健常人由来の iPS 細胞 14 株について dCas13 ノックイン株を作成した。次に、CRISPR/dCas13 系が機能することを確認するために、相分離に関わる FUS の pre-mRNA を標的とした gRNA を設計した。この gRNA を HEK293T 細胞に導入し dCas13 と相互作用させることで、FUS の局在が変化することを確認した。次に、相分離に関与する lncRNA の候補として、TPD-43 と相互作用するものを中心に約 3 万 2 千種の gRNA をデザインし、ライブラリーを構築した。ライブラリーを用いたスクリーニングの選択圧として、相分離の異常形成により細胞死が誘導される亜ヒ酸処理に着目した。亜ヒ酸を ALS 患者由来 iPS 細胞から分化させた運動神経細胞に対して処理し、生存した細胞に濃縮されている gRNA を次世代シーケンスにより抽出した。現在抽出された gRNA の解析を進めている。

P 3.

課題番号：R05 基-007

研究課題：運動由来のマイオカインの中枢神経系への作用機序の解明

研究代表者名（所属）：氷見 直之（生理学2）

共同研究者名：中村 丈洋、丸山 恵美

運動の種類による筋由来の栄養因子（マイオカイン）群の動態を検討した。5週齢の雄ラットに軽度な脳梗塞を誘発させ、①強制運動群（トレッドミル走行：10、20 および 30m/分×30分）、②自発走行群（running wheel 付きケージにて飼育、平均 5,000m/日以上走行個体を採用）、③電気刺激群（下肢皮膚上の電極にて断続的に刺激）および④非運動群（坐骨神経切断による下肢運動麻痺群）に分けた。それぞれ 14 日間の運動後に記憶能を測定し、腓腹筋、ヒラメ筋を摘出して各種マイオカイン類を測定した。

R4 年度プロジェクト研究ではいずれの運動でも記憶能は有意に回復し、また電気刺激群で IGF-1 が有意に増加したことを示した。しかし IGF-1 の動態を調べると、運動直後の筋の IGF-1 濃度は 1 週間後に測定した値より有意に低く、また運動 120 分後までの血漿中濃度が変わらなかったことから、IGF-1 は運動後から数時間単位で分泌されるのではなく日単位で分泌される考えた。一方、運動群と比較して運動麻痺群では腓腹筋の筋断面積が有意に低下し、さらに筋萎縮を促進するマイオカインであるマイオスタチン（GDF-8）に増加傾向が見られた。一方で、非運動群のヒラメ筋においては腓腹筋で見られたような筋断面積の減少や GDF-8 の増加が見られなかった。これらの結果から、筋の種類により、マイオカインの分泌動態が異なることが示唆された。

P 4.

課題番号：R05 基-034

研究課題：両生類アホロートルの水中型から陸上型への変態期における酸素動態解析

研究代表者名（所属）：橋本 謙（生理学1）

共同研究者名：毛利 聡、西松 伸一郎、花島 章、臼居 優

脊椎動物の陸上進出過程において、その途中段階を反映する両生類は教科書的には二心房一心室の心臓を持ち、酸素が豊富な動脈血と酸素に乏しい静脈血を分離することが出来るとされている。しかし、現生の両生類は多様に進化しており、種によっては鰓、皮膚、肺の3つの呼吸様式を用いている。この場合、皮膚由来の酸素は体静脈から右心房へ、肺由来の酸素は肺静脈から左心房に戻り、動脈側に配置された鰓に至る。体静脈と肺静脈の酸素濃度の高低は、一方の呼吸器への依存度が高くない限り、状況によって変わり得る為、これを一意に分離する必要性は不明である。即ち、我々哺乳類とは異なり、両生類では動静脈血の定義自体が曖昧である。そこで本研究では、3種の両生類（A：幼形成熟アホロートル、B：イベリアトゲイモリ、C：アフリカツメガエル）を用いて動静脈血の酸素分離の実態を検討した。Aは鰓、皮膚、肺の3つの呼吸様式を用い、体循環と肺循環を繋ぐ動脈管を有していた。B、Cでは鰓が消失し、更にCでは動脈管も消失し、体循環と肺循環が独立していた。A、Bは不完全な心房中隔を有していた（Cは完全な心房中隔を持つ）。動脈の血圧や酸素分圧はA<B<Cの順に増加し、動静脈血の酸素は、Aでは分離されず、B<Cの順に分離が進んでいた。以上より、陸上進出による重力の影響や活動性の増大に伴って血圧や酸素レベルを増加させる必要が生じ、これを実現する為に肺呼吸への依存と動静脈血の分離が進んだと推測できる。即ち、Aは祖先形質の魚類の鰓、皮膚呼吸に肺呼吸が新たに加わった初期段階であり、B→Cの順に上記の変化が進み、これが爬虫類、鳥類、哺乳類に受け継がれたと考えられる。

P 5.

課題番号：R05 基-035

研究課題：婦人科良性疾患と関連する脳卒中の発症機序の解明

研究代表者名（所属）：岡崎 知子（脳卒中医学）

共同研究者名：八木田 佳樹、大山 直紀、岩本 高典

【背景】近年、婦人科良性疾患(子宮筋腫・子宮腺筋症・子宮内膜症)と動脈硬化性疾患の関連が報告されている。若年性脳卒中患者の背景を調査し、性差と女性での婦人科良性疾患合併の有無を調査する。

【方法】2015年1月から2022年12月までに当科に入院した55歳以下の急性期脳卒中患者を後ろ向きに検討した。背景因子・検査データは診療録より抽出し、脳卒中病型・危険因子・血液データ・機能予後などを性差で比較した。女性では子宮内膜症・子宮腺筋症・子宮筋腫合併群、3疾患の合併なし群に分類し比較した。

【結果】対象期間中の55歳以下脳卒中患者は287例、女性は89例であった。高血圧と喫煙は男性で多く、貧血(10.1% vs 27.0%, $P<0.01$)とDダイマー高値($>1.0\mu\text{g/ml}$) (12.1% vs 27.0%, $P<0.01$)は女性で多かった。脳梗塞病型は、原因が確定されない脳梗塞が女性で有意に多く(19.2% vs 39.3%), 発症2年後までの機能予後に性差はなかった。女性では34.8%の症例で子宮内膜症・子宮腺筋症・子宮筋腫のいずれかを合併していた。脳卒中危険因子や脳卒中病型に合併群と非合併群で群間差を認めなかった。

【結論】若年性脳卒中では、女性は男性に比し原因が確定されない脳梗塞が多く、貧血とDダイマー高値が多くみられた。今回の検討では、婦人科良性疾患合併群と非合併群の背景に有意差はみられなかった。

P 6.

課題番号：R05 基-036

研究課題：症候性頭蓋内動脈狭窄におけるプラーク安定化と血管内皮機能の関連

研究代表者名(所属)：八木田 佳樹(脳卒中医学)

共同研究者名：大山 直紀、岡崎 知子、岩本 高典

【背景】頭蓋内動脈狭窄(ICAS)による脳梗塞は再発率が高い。高解像度造影3D-MRIを用いたvessel wall imaging(HR-VWI)は、責任血管病変の同定に有用とされている。我々は本検査法で責任病変の動脈硬化性プラークの安定化を評価しうるか、またそれに関連する因子を検討した。

【方法】

後ろ向き研究：2019年4月1日から2021年3月31日までに当科に入院した急性期脳梗塞例のうち、頭蓋内動脈狭窄病変が発症原因と考えHR-VWIを施行し、慢性期にHR-VWI再検を行った例を対象とした。

前向き観察研究：2020年11月から2023年9月までに当科に入院したICASを原因とする急性期脳梗塞症例を前向きに登録した。HR-VWIは急性期入院中と発症3か月後に実施した。登録時にバイオマーカー測定のための患者血清を凍結保存した。

【結果】後ろ向き研究の対象11例ではHR-VWI再検までの中央値は101日であった。初回HR-VWIでは全例造影効果陽性であったが、再検時には6例で造影効果の減弱、つまりプラークの安定化が観察された。前向き研究では、プラークの安定化と血管内皮機能関連マーカーであるAPP770発現量を比較したが、有意な関連を認めなかった。プラーク安定化は登録時のいずれの因子とも関連しなかったが、再検時のLDL-Cが70mg/dL未満に管理されていたことと有意な関連を認めた。

【結論】ICASにおけるプラーク安定化には、発症時の諸因子よりも発症後の脂質低下療法の治療目標到達度が関連することが示唆された。

P 7.

課題番号：R05 基-037

研究課題：JAK2V617F遺伝子変異を伴う脳梗塞患者の特徴に関する研究

研究代表者名(所属)：大山 直紀(脳卒中医学)

共同研究者名：岩本 高典、岡崎 知子、八木田 佳樹

これまで骨髄増殖性腫瘍患者において、JAK2V617F遺伝子変異(JAK2変異)と脳動脈狭窄に関連があることを報告した(J Atheroscler Thromb. 2023)。本研究では、脳梗塞患者においてJAK2変異の有無による臨床的特徴や臨床病型別のJAK2変異割合を調べることを目的とした。

2021年1月1日~2024年3月31日に脳動脈狭窄が認められた脳梗塞あるいはラクナ梗塞を疑われた

連続入院患者 393 例のうち、JAK2 変異解析検査に同意を得られた 321 例の脳梗塞を対象とした。JAK2 変異は変異割合 >1% を陽性とし、脳動脈狭窄は径狭窄 $\geq 50\%$ とした。脳梗塞の臨床病型、血管病変、採血データについて診療録よりデータ収集を行った。

321 例の年齢中央値は 74 歳、女性は 99 例 (31%) であった。6 例 (1.8%) に JAK2 変異、192 例 (60%) に脳動脈狭窄を認めた。JAK2 変異 6 例のうち 5 例 (83%) に脳動脈狭窄を認め、入院時血小板数の中央値は 45 万/ μL であり、JAK2 変異陰性 315 例の中央値 22 万/ μL と比較して有意に高値であった。臨床病型別の JAK2 変異割合は、アテローム血栓性脳梗塞で 3/102 例 (2.9%)、ラクナ梗塞で 1/101 例 (1.0%)、その他の病型で 2/119 例 (1.7%) であった。

脳梗塞患者においても JAK2 変異と脳動脈狭窄の関連が示唆された。JAK2 変異を有する脳梗塞患者の入院時血小板数は高値であり、脳梗塞症例において JAK2 遺伝子検査を行う指標になりうると考えられた。

P 8.

課題番号：R05 基-039

研究課題：術野洗浄に有効な洗浄液の成分と濃度についての基礎的研究

研究代表者名 (所属)：山澤 隆彦 (心臓血管外科学)

共同研究者名：古澤 航平、山根 尚貴、金岡 祐司

【研究目的および意義】

心臓大血管術後の深部胸骨創感染の予防として、軟部組織をゲンタマイシン (GM) 入り生食にて洗浄を行っている。その際に使用する、洗浄液に含有する GM の有効濃度について *in vitro* にて検証した。

【方法】

500 μL のぶどう球菌 (SSI の原因の大多数を占める) の菌液と生食 500 μL を混和し、5 分間接触させるコントロール群と、500 μL の黄色ぶどう球菌の菌液と濃度の異なる抗生剤入りの生食 500 μL を入れ、5 分間接触させる群で比較検討した。濃度は GM 1A (40mg)、2A、5A、10A、50A、原液とした。各濃度 3 検体ずつ作成した。菌液と抗生剤を接触させた後、抗生剤を取り除くため、遠心分離機を用いて、1 万回転で 3 分遠心し、ブドウ球菌と抗生剤に分離する。Pellet 以外の抗生物質が含まれる液体を除去後、pellet を培養液の N-broth で培養する。24 時間後に菌量を評価するために OD (optical-density) = 600 の ABS (absorbance optical density) の測定を行った。また同時に寒天培地のコロニーの観察をした。また抗生物質の pH は酸性である為、pH メーターを用いて各洗浄液の pH の変化についても検証した。

【結果】

24 時間培養液での吸光度を計測した。OD=600 における吸光度の中央値はコントロール群 (ABS 0.733) と比較すると、GM 1A 入り ABS 0.669、2A が 0.614、5A が 0.647 と有意差は認めなかったが、10A で 0.593 ($p < 0.05$)、50A で 0.32 ($p < 0.05$)、原液で 0.046 ($p < 0.05$) と吸光度の低下を認めた。

【結語】

10A 以上ではぶどう球菌の増殖を抑制されたことより、高濃度の GM であれば術野への抗生剤投与に一定の効果を示せる可能性がある。

P 9.

課題番号：R05 基-040

研究課題：下肢静脈瘤高周波焼灼術の血管内焼灼機序・特性の違いによる有効性・安全性の検討—下肢静脈瘤血管内レーザー焼灼術との比較検討—

研究代表者名 (所属)：田淵 篤 (心臓血管外科学)

【目的】 下肢静脈瘤高周波焼灼術 (RFA) と波長 980nm 下肢静脈瘤血管内レーザー焼灼術 (EVLA) の治療成績を比較検討し、RFA の有効性、安全性を明らかにする。【対象、方法】 RFA : 298 肢 (2018 年 11 月—2023 年 3 月) および EVLA : 1256 肢 (2011 年 10 月—2019 年 12 月) を対象とした。術後 1 日、7—10 日、1、6、12 ヶ月の術後合併症、超音波検査所見による治療血管閉塞、血栓性合併症 [深

部静脈血栓症、Endovenous heat induced thrombus (EHIT)]の有無、revised Venous Clinical Severity Score (rVCSS) による自覚・他覚症状の改善および空気容積脈波検査による静脈機能の改善を両群間で比較検討し、有効性、安全性を評価した。【結果】術後焼灼部疼痛 RFA:12.9%、EVLA:55.7%、皮下出血 RFA:11.0%、EVLA:26.0% に生じ、RFA で有意に低値であった。EHIT class3 は両群ともに 1.0%に生じ、12 ヶ月の治療血管閉塞率は RFA:95.8%、EVLA:97.7%で有意差はなかった。rVCSS、静脈機能は両群とも術後有意に改善し、両群間で有意差はなかった。【結語】RFA の有効性、安全性は EVLA と同等以上で良好であった。

P 1 0 .

課題番号：R05 基-042

研究課題：筋炎の病態を解明するための新たな免疫組織化学的研究

研究代表者名（所属）：西村 広健（病理学）

共同研究者名：松野 岳志

[背景]筋炎の病理診断は凍結切片でなされ、ホルマリン固定パラフィン包埋材料(FFPE)は用いられないが、これは臨床・研究上の pit fall となりえ、未だ明らかにされていない情報が隠されている可能性がある。代表的な筋炎である、免疫介在性壊死性ミオパチー(IMNM)、封入体筋炎(IBM)の病態には autophagy が関与し、関連蛋白の p62 免疫染色陽性像に特徴があるため、この点に注目し、通常行われる凍結切片の免疫染色ではなく、蛋白発現の形態像をより詳細に検討できる FFPE を用いて p62 陽性像を詳細に検討し、IBM に特徴的な MHC クラス II も合わせて両疾患の鑑別を試みた。

[方法]1) PPFPE の染色条件を検討し、2) IBM と IMNM をそれぞれ 8 例用いて染色性の違いを詳細に検討した。

[結果]1) いずれも FFPE に適した染色条件が得られた。2) p62 では凝集、点状とともに糸くず状の染色パターンが観察できた。IMNM では p62 凝集がない症例が多く、点状を含めて陽性像がない症例があった。糸くず状の像はなかった。IBM では p62 凝集と糸くず状が全例に見られ、点状陽性線維の数は少なかった。MHC クラス II は IMNM 全例陰性、IBM では陽性例が多かった。

[考察]p62 の免疫染色で見られた糸くず状は IBM 特有の病理所見で、凍結切片の免疫染色では報告されていない。MHC クラス II と合わせて、FFPE の免疫染色が IMNM と IBM を鑑別するためのマーカーになり得る。

P 1 1 .

課題番号：R05 基-078

研究課題：中枢性嗅覚障害における嗅球神経回路の電気生理学的解析

研究代表者名（所属）：外村 宗達（解剖学）

鼻腔の嗅上皮からの匂い情報は嗅球で処理され、上位中枢へと伝達され匂いとして認識される。嗅球内のニューロンは成体においてもターンオーバーを繰り返す、匂い刺激に応じて神経回路を再編成することで、嗅覚の機能調節に関与する。慢性副鼻腔炎等の長期鼻閉塞では、匂い刺激の遮断によって嗅球が萎縮し、鼻閉塞改善後も嗅覚障害が持続する中枢性嗅覚障害をきたす。特に匂い識別に関わる傍糸球体細胞のドーパミン合成酵素であるチロシン水酸化酵素(tyrosine hydroxylase, TH)陽性ニューロが匂い物質の遮断によって低下し、嗅覚障害に関与すると考えられている (Baker et al., 1983)。しかし、この TH ニューロンの中枢性嗅覚障害による電気生理学的変化は不明な点が多い。

本研究では TH に緑色蛍光タンパク質(GFP)を発現した遺伝子改変マウス(TH-GFP マウス)を用いて、長期鼻閉塞モデルマウスを作製した。鼻閉塞 4 週後の動物から嗅球を摘出し、急性スライス標本を作製し、ホールセルパッチクランプ法を用いて TH ニューロンを電流固定法にて記録した。鼻閉塞後の嗅球 TH ニューロンの活動電位を解析した結果、半値幅が鼻閉塞によって有意に増加することが明らかになった。この活動電位の変化は TH ニューロンと僧帽細胞間のシナプス伝達に何らかの影響を及ぼす可能性が考えられるため、今後さらなる追究を行いたい。

P 1 2 .

課題番号：R05 基-081

研究課題：「TGF- β 誘発サルコペニア」を標的とする医薬品の開発

研究代表者名（所属）：大久保 浩平（神経内科学）

共同研究者名：大澤 裕、西松 伸一郎

超高齢化社会を迎えた本邦では、健康寿命を短縮させ介護負担を増大させる加齢性筋萎縮（サルコペニア）への対策が国民的課題となっている。ところが、サルコペニアを対象として保険適応を獲得している医薬品は、世界的にも皆無である。筋特異的な TGF- β 分子であるマイオスタチンは、筋量を負に制御する。我々はマイオスタチンのシグナル亢進から骨格筋萎縮が惹起される筋ジストロフィー病態を世界に先駆け報告した (Ohsawa, J Clin Invest 116, 2006)。次いで、このシグナル破綻に対し、マイオスタチンを含む複数の TGF- β 分子の膜受容体キナーゼを阻害する低分子化合物を開発し、その経口投与により骨格筋前駆細胞が活性化し、筋萎縮が改善する改善の分子細胞機構を見出した (Ohsawa, Lab Inv 92, 2012)。さらに、本研究では、この化合物をサルコペニアモデルである長寿蛋白質 α -Klotho を欠損したマウスに投与した。投与により骨格筋の年齢依存性 TGF- β 活性亢進が抑制され、筋分化は促進してサルコペニアが改善、さらに寿命まで延長する驚くべき現象を見出した。「TGF- β 活性亢進によりサルコペニアが誘発される」という新しい病態概念を提唱し、治療介入の POC が得られた。現在、この TGF- β 誘発サルコペニアに対する医薬品開発に取り組んでいる。

P 1 3 .

課題番号：R05 基-086

研究課題：嗅覚情報処理に關与する遠心性入力ターゲットの探索

研究代表者名（所属）：堀江 沙和（解剖学）

嗅覚の情報は1次中枢である嗅球を介して高次中枢へと伝えられる。嗅球へは末梢からの入力の他に、他の脳領域よりセロトニン (5HT)、アセチルコリン (Ach)、ノルアドレナリン (NA) などの遠心性の入力があり、嗅覚情報の修飾に關与していることが示唆されてきた。このうち、NA ニューロンとその受容体の分布についてはこれまで既に報告してきた。本研究では、Ach ニューロンと Ach 受容体 (ムスカリン受容体:m2R) および 5HT ニューロンと 5HT 受容体 (セロトニン 2A 受容体:5HT2A) の局在およびターゲットについて検索した。それぞれの受容体に特異的な抗体を用いて免疫組織化学的手法で確認したところ、Ach および 5HT の受容体は嗅球に広く発現しており、糸球体層に多くの発現が見られた。嗅球内の各種介在細胞のマーカーの使用や、Sindbis virus を用いて投射ニューロンである僧帽細胞を可視化し、さらに詳細に受容体が発現している細胞を検索したところ、アセチルコリンの受容体 m2R は特に糸球体周囲に存在する Tyrosine hydroxylase 陽性細胞および僧帽細胞に、セロトニン 2A 受容体は傍糸球体細胞やグリア細胞、僧帽細胞に発現していることが明らかになった。いずれの受容体も投射ニューロンや傍糸球体細胞に発現が見られる事より、いずれも嗅覚情報処理および調節機構に關与していることが示唆された。

P 1 4 .

課題番号：R05 基-103

研究課題：Dynamic functional connectivity を用いた神経変性疾患の幻覚形成に關わる脳ネットワーク相互作用の解明

研究代表者名（所属）：梶山 裕太（神経内科学）

共同研究者名：三原 雅史、久徳 弓子、政岡 幸樹

神経変性疾患の多くは進行性、難治性であり中核症状である認知機能障害、運動障害に加えて多様な精神症状を呈する。中でも幻覚は早期の施設入所と高い介護費用に關連する一方で、根本的な治療法はいまだ確立されていない。本研究の目的は、特にパーキンソン病 (PD) の幻覚の形成・進行に關わる臨床神経基盤を明らかにすることにある。2023 年度は、既存のレジストリ研究

(UMIN000036578) を用いて PD における幻覚の進行と関連する臨床指標について検討した。レジストリ研究参加者で 2 回以上の臨床・画像評価をうけた PD 患者 50 名を対象とした。幻視・錯視の評価は問診およびノイズパレイドリアテスト (NPT) を用いて行った。初回評価時の年齢 66.4 ± 11.0 歳 (平均 \pm 標準偏差)、罹病期間 7.72 ± 4.64 年、MMSE 27.2 ± 3.18 点であった。50 名中 18 人が初回評価で NPT 陽性 (NPT スコア ≥ 2) で、フォロー期間中 (平均 24 ± 7 か月) に新たに 6 人が NPT 陽性となり、7 名で NPT の増悪を認めた。フォロー期間中に治療を要する幻覚を呈したのは 1 人のみであった。錯視の悪化を認めた 13 例は、他の 37 例と比較して高齢で、注意機能、視覚認知機能が低下していた。MMSE に群間差はなかったが、MMSE と NPT スコアは有意に関連しており、認知機能障害および幻覚に関連する脳機能ネットワークについて現在解析中である。

P 1 5 .

課題番号 : R05 基-106

研究課題 : プロサポシンが惹起する網膜視細胞の選択的細胞死のメカニズムに迫る

研究代表者名 (所属) : 石塚 佑太 (病態代謝学)

共同研究者名 : 松田 純子、渡邊 昂

【背景と目的】プロサポシン (PSAP) はリソソームにおけるスフィンゴ脂質の分解において、加水分解酵素と共に必須な 4 つのサポシン (SAPs) の前駆体であるが、前駆体としてだけではなく独自の機能を持つことが報告されている。我々は PSAP の生理機能を明らかにするために PSAP を全身性に過剰発現する *PSAP-Tg* マウスを作成し、進行性の網膜視細胞の変性脱落を見出した。視力障害を主な臨床症候とする神経セロイドリポフスチン症のいくつかの病型において PSAP/SAPs の蓄積が見られることから、PSAP が網膜において機能を持つことを示唆する。本研究では *PSAP-Tg* マウスの網膜病変をより詳細に解析し、その分子機序の解明に取り組んだ。【方法】野生型および *PSAP-Tg* マウス眼球のパラフィン包埋連続組織切片を用いて、HE 染色・TUNEL 染色および免疫組織化学染色を行った。また、明暗箱往来試験および視覚的断崖試験などの行動解析による視覚機能評価を行った。【結果】*PSAP-Tg* マウスにおける進行性の視細胞死は、視物質ロドプシンの局在異常を伴うアポトーシス性の細胞死であり、ミュラー細胞の GFAP 発現亢進を伴うグリオーシスも観察された。一方、行動実験による視覚機能評価では、網膜の病理所見から推定された通りに光感受性および奥行き知覚がほぼ完全に失われていた。【考察】網膜視細胞死の原因としては (1) 視細胞自体の機能不全による細胞死、(2) 網膜色素上皮の異常などより惹起される二次的な細胞死、の 2 つが考えられる。*PSAP-Tg* マウスにおいて病変初期にロドプシン局在の異常が観察されたこと、またこれまで網膜色素上皮には顕著な形態的な異常を認めないことから前述 (1) が示唆される。今後は PSAP と相互作用するタンパク質を同定し、ロドプシン輸送システムにおける PSAP の機能解明に取り組む。一方、レチノイドサイクルに重要な貪食能の評価は組織レベルでは困難なことから、PSAP 過剰発現網膜色素上皮細胞を用いて PSAP 過剰発現による貪食能の変化を評価する予定であり、今後も (1) (2) の両側面からのアプローチにより PSAP が惹起する選択的網膜視細胞死の分子機序の解明に取り組む計画である。

— 消化器・代謝・腎 —

P 1 6 .

課題番号 : R04 基-051

研究課題 : 胃病変におけるガストリン受容体の発現について

研究代表者名 (所属) : 綾木 麻紀 (検査診断学 (内視鏡・超音波))

共同研究者名 : 眞部 紀明

【背景】プロトンポンプ阻害薬 (PPI) の長期投与によって胃底腺ポリープ (FGP) や過形成性ポリープ (GHP) が発生すること、そしてこれらのポリープは PPI の減量や中止で縮小または消失することが報告されているが、その機序は不明である。

【目的】酸分泌抑制薬の使用は高ガストリン血症を引き起こすため、FGP や GHP の発生においてガストリン受容

体の過剰発現がみられるのではないかと仮説をたてた。近年ではマウスにおいてはガストリンだけでなく肝細胞増殖因子(HGF)も胃腺窩上皮細胞の過形成に必須の因子として報告されている。本研究の目的は、これら胃病変におけるガストリン受容体(GR)およびHGFの発現を明らかにすることである。

【方法】30例のGHP(PPIあり20例, PPIなし10例)および10例のFGPにおいてGRとHGFの発現を免疫染色にて評価した。

【結果】GHP, FGPともにGRの過剰発現はみられなかった。一方でHGFはPPI内服の有無にかかわらずGHPに発現しており、その発現はより表層で強くなる傾向がみられた。

【結論】GHPおよびFGPのいずれにおいてもGRの過剰発現はみられず、ガストリンは胃の腺窩上皮細胞の増殖を直接的には刺激していないことが示唆された。一方でHGFはGHPの全例で発現がみられておりGHPの発育・形成に関与しているものと考えられた。

P17.

課題番号：R04基-106

研究課題：大腸がん切除症例における、大腰筋面積の測定と栄養・免疫状態に関する検討

研究代表者名(所属)：小西 貴子(総合外科学)

共同研究者名：眞部 紀明、浦上 淳、高岡 宗徳

背景と目的：これまでの研究で、術前の栄養状態は術後再発や合併症発生の危険因子である報告がなされている。我々は、術後の栄養状態を経時的に評価することで癌の再発を予測できるのではないかと考えた。大腸癌切除症例における栄養状態の意義を明らかにすべく、その間接的指標として術前・術後での筋肉量および質の変化と予後との関係について検討を行った。

方法：2019年1月1日から2021年12月31日の間に、当院でStageⅡおよびStageⅢの大腸癌に対して切除術を行った65歳以上の患者114例を対象とした。周術期のCT検査画像を使用し、画像解析ソフトを用いて、大腰筋と多裂筋それぞれの断面積・CT値を測定し、筋肉量を示す腸腰筋指数(PMI)と筋肉の脂肪化を表す指標であるIMACを測定し、術前と術後1年の時点での値の変化を評価した。

結果：測定可能であった88例が最終的に解析対象となった。20例で大腸癌の再発を認めた。術前と比較して、大腰筋および多裂筋のPMIおよびIMACの術後1年での変化を、それぞれ不変、改善、増悪した群に分け、再発をアウトカムとして解析を行った。大腰筋IMACが1年後に増悪している症例は再発率が高い傾向にあったが、統計学的有意差は認めなかった。また、IMACが改善する群は再発率が低い傾向がみられたが、統計学的有意差を得るには至らなかった。

結論：当院で切除術を受けたStageⅡ、Ⅲの大腸癌患者88例の22.7%に再発を認めた。術後の大腰筋脂肪化症例では再発率が高い傾向がみられた。

P18.

課題番号：R05ス-001

研究課題：動脈硬化モデルマウスにおけるインクレチン関連薬の抗動脈硬化作用の検討

研究代表者名(所属)：真田 淳平(糖尿病・代謝・内分泌内科学)

共同研究者名：金藤 秀明、下田 将司、木村 友彦、岩本 侑一郎、岩本 秀幸、段 和徳

【背景・目的】現在本邦ではGIP/GLP-1受容体作動薬であるTirzepatide(Tirze)が発売されている。今回我々はTirzeの抗動脈硬化作用を検討する他、Tirze同様食欲抑制効果の強いGLP-1受容体作動薬であるSemaglutide(Sema)との効果の違いを検討した。

【方法】動脈硬化モデルであるアポE欠損マウスに8週齢で高血糖を誘発し10~18週齢までTirze、Sema、PBSのいずれかを投与し大動脈弓プラーク面積、大動脈mRNA発現を評価した。同様の実験を8週齢で高血糖を誘発しなかった場合でも行った。

【結果】非高血糖群では随時血糖値はTirze群で他の2群と比較し有意に低下した。体重や摂餌量は3群間で有意な差はみられなかった。プラーク面積はControl群と比較しTirze群、Sema群で抑制傾向を示した。高血糖誘発群では随時血糖値、体重、摂餌量はControl群と比較しTirze群、Sema群で有意に

低下した。プラーク面積は3群間で有意な差はみられなかったが、腹部大動脈の mRNA 発現では iNOS、炎症性サイトカイン、細胞接着因子、マクロファージマーカーの発現が Tirze 群・Sema 群で減少した。

【結語】 Tirze、Sema は抗動脈硬化作用を有する可能性が示唆された。現在介入期間を延長し検討している他、病態進行期においても同様の結果が得られるか検討中である。

P 1 9 .

課題番号：R05 スー002

研究課題：ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の抗動脈硬化作用の検討

研究代表者名（所属）：伏見 佳朗（糖尿病・代謝・内分泌内科学）

共同研究者名：木村 友彦、真田 淳平、下田 将司、岩本 秀幸

【背景】動脈硬化性血管ではレニンアンジオテンシン系（RAS）が活性化されており、ミネラルコルチコイドレセプター（MR）を介した血管内皮障害が動脈硬化進展の重要な因子であると報告されている。非ステロイド型 MR 拮抗薬エサキセレノン[®]は、特異的に MR 活性をブロックできる薬剤であるが、動脈硬化に及ぼす影響についての報告はない。【目的】ミネラルコルチコイド受容体シグナルの抑制が、アテローム性動脈硬化症の進展に与える影響について、その分子メカニズムを詳細に検討する。

【方法】動脈硬化モデルマウス（ApoE KO）を用いた。通常群（非糖尿病）に加え、8週齢の時点でストレプトゾトシン（STZ）を低用量投与する薬剤誘発性糖尿病モデルを作成した。エサキセレノンを混餌（0.03%：3mg/kg/day）にて10週齢から8週間投与し、各種代謝マーカー、腹部大動脈 mRNA 発現の評価、大動脈弓部や胸部大動脈における組織学的検討を行った。

【結果】糖尿病モデルでは、投薬群、コントロール群に血圧、血清中性脂肪値、血清総コレステロール値に差はなかった。大動脈弓部のプラーク面積は、コントロール群と比較して投薬群で有意に小さかった（プラーク面積：0.24 vs 0.17）（ $P=0.0059$ ）。qPCR から投薬群では炎症関連遺伝子の有意な減少が見られた。酸化ストレスマーカーである尿中 8-OHdG についても、コントロール群と比較して投薬群にて有意に減少した。以上から、エサキセレノンは代謝の影響を介さずに動脈硬化を抑制したと考えられた。

P 2 0 .

課題番号：R05 基ー002

研究課題：抗 TNF α 抗体製剤治療中の日本人潰瘍性大腸炎患者における血清トラフ値と臨床経過の検討

研究代表者名（所属）：半田 修（消化器内科学）

共同研究者名：塩谷 昭子、梅垣 英次、松本 啓志、大澤 元保、松本 正憲、葉 祥元、三澤 拓、笹平 百世

【背景】潰瘍性大腸炎（UC）患者に対する抗 TNF α 抗体製剤（TNFi）投与は有用であるものの、様々な理由で血中トラフ濃度が低下し、TNFi の効果減弱が起こる。血中 TNFi トラフ濃度の測定により治療最適化（TDM）が世界的に行われているが、わが国では TDM は一般的ではない。

【目的】TNFi の中で頻用されるインフリキシマブ（IFX）について、UC 患者で低トラフとなる臨床的背景を探るとともに、IFX の中止可能症例につき後方視的に検討する。

【方法】2020年7月～2023年6月の間に当院を受診し、血中 IFX トラフ濃度を測定した UC 患者について、低トラフ症例と治療域トラフ症例とで臨床的背景や血液検査結果が異なるかを検討した。また、低トラフ症例のその後の治療経過について調べた。

【結果】対象患者は17症例（低トラフ症例群11症例、治療域トラフ症例群6例）で、両群間で有意に相違が見られたのはロイシンリッチグリコプロテイン（LRG）と性別の比率であった。その他の血液検査結果に有意差を認めなかった。また、11例の低トラフ症例中、治療変更が行われていたのは7例で、IFX 継続もしくは期間延長されたのは4例であった。治療変更が行われた群と、行われなかった群の比較では、ヘモグロビン、アルブミン、内視鏡所見に有意差が見られた。

【結語】TDMによりIFXの中止可能症例の拾い上げができる可能性がある。

P 2 1 .

課題番号：R05 基-008

研究課題：間質性膀胱炎モデルマウスの作成と根治的治療の確立

研究代表者名（所属）：横西 哲広（解剖学）

共同研究者名：鈴木 満理奈

【目的】間質性膀胱炎(IC)は、非特異的慢性炎症に伴い、頻尿・尿意切迫感・膀胱痛を呈する疾患である。IC は、膀胱上皮のバリア障害に起因すると推測されているが、適切な疾患モデルはなく、根治的治療は確立されていない。ベンザルコニウム塩化物(BC)は、精上皮損傷を引き起こすことが知られている。本研究では、BC による IC モデル作製と、BC による膀胱上皮細胞移植の前処置が可能か試みた。【方法】B6 メスマウスに 0~0.1%BC を経尿道的に注入し、形態学的解析、ウェスタンブロット、RNA-seqs 解析と排尿行動解析を行った。【結果】0.01%以下の極低濃度の BC 単回注入群では、表層細胞間の細胞接着が破壊され、0.04%BC 群では表層細胞の剥離を認め、0.08%BC 群では上皮全層が除去された。0.04%BC の反復膀胱内注入によって、炎症細胞の増加や線維化、血管新生を伴う IC 様の慢性炎症所見を認めた。GO 解析の生物学的プロセスでは免疫・炎症に関連する 12 のサブセットが抽出され、行動解析にて頻尿と一回尿量減少、下腹部痛を認めた。0.08%BC 注入後の宿主膀胱内に CAG-EGFP 仔マウスの膀胱上皮細胞を移植した結果、ドナー細胞の定着と細胞増殖を認め、上皮の再構築が示唆された。【結語】BC による IC モデルの作成と膀胱上皮移植に成功した。BC による上皮除去後の細胞移植は IC の根治的治療として期待された。

P 2 2 .

課題番号：R05 基-046

研究課題：バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術 (B-RTO) による肝予備能・肝線維化改善効果、長期予後および合併症に関する検討。

研究代表者名（所属）：吉岡 奈穂子（消化器内科学）

共同研究者名：佐々木 恭、仁科 惣治

【目的】孤立性胃静脈瘤(GV)およびシャント脳症に対して施行した B-RTO 症例の治療成績を解析し B-RTO の治療効果と肝予備能および肝線維化への影響について検討した。

【方法】2010 年から 2022 年に当院で B-RTO を施行した 31 例を対象とし、治療成績、有害事象、生存率、食道静脈瘤 (EV) の増悪率、肝予備能と肝線維化マーカーの経時的変化について検討した。

【結果】平均年齢 66.6 歳、男女比 26/5、全例肝硬変でアルコール性(67.7%)、CP Score (A/B/C :15/11/5)。施行理由は GV 出血による緊急処置が 10 例、GV 予防治療 17 例、シャント脳症 4 例。GV に対する治療効果は 92.6%、シャント脳症では 100%と良好であった。Grade3 以上の有害事象 5 例のうち 2 例は C-P score 10 点の症例で腹水が増悪した。平均生存期間は 40.6 か月、治療関連死はなし。EV の増悪を 7 例に認めた。C-P score は B-RTO 後有意に低下し (前:7.2, 6M:6.1, 12M:6.1)、線維化マーカーである M2BPGi は B-RTO 後で有意に低下した (前:5.85, 6M:4.97, 12M:3.93)。

【結論】B-RTO は GV およびシャント脳症に対して高い治療効果を認めた。また B-RTO による門脈血流量の増加に伴い、肝予備能と肝線維化改善効果をもたらす可能性がある。

P 2 3 .

課題番号：R05 基-077

研究課題：機能的 MR imaging による Normoalbuminuric diabetic kidney disease (NADKD) の画像的評価

研究代表者名（所属）：山本 亮（放射線診断学）

共同研究者名：玉田 勉、福倉 良彦、檜垣 篤、金藤 秀明、中西 修平、佐々木 環、長洲 一、板野 精之

Recent studies have shown that a portion of diabetes mellitus (DM) patients with normoalbuminuria have progressive renal insufficiency, referred to as normoalbuminuric

diabetic kidney disease (NADKD). Due to the complexity of the pathophysiology of DKD, multiparametric evaluation using new parameters is required. The purpose of this study was to identify the changes in multiparametric MRI findings in NADKD.

Methods: Study subjects were 36 patients of DM with normoalbuminuria who underwent multiparametric MRI (3.0 Tesla) without contrast. Patients were divided into two groups; patients with normal estimated GFR (60 mL/min/1.73 m²) (early DKD) group and patients with decreased estimated GFR (60 mL/min/1.73 m²) (NADKD) group. MRI measurements were made of the renal cortex and renal medulla; T1 values, T2 values, blood oxygenation level dependent (BOLD) imaging, intravoxel incoherent motion (IVIM) imaging, arterial spin labeling (ASL) as well as CMD on optimal inversion time (TI). These parameters were compared between early DKD groups and NADKD group.

Results: A significant difference between early DKD group and NADKD group was seen in CMD on optimal TI (mean±SD: 5.32±1.25 vs. 3.74±1.45; p=0.003). T1 values of cortex tend to elongate in NADKD group (mean±SD: 1517.8±66.4 msec vs. 1565.7±73.3 msec; p=0.070). No other parameters showed significant differences between early DKD group and NADKD group.

Conclusion: This study suggests the possibility that MRI using the values of CMD on optimal TI on SSFP with IR pulse with multi TI, which can sensitively capture fibrotic changes in the renal cortex of NADKD, can be a new parameter to evaluate NADKD non-invasively and in a short period of time.

P 2 4 .

課題番号 : R05 基-090

研究課題 : 栄養吸収におけるフィトセラミド構造の意義

研究代表者名 (所属) : 渡邊 昂 (病態代謝学)

共同研究者名 : 松田 純子、石塚 佑太

スフィンゴ糖脂質のセラミド骨格は、長鎖塩基と脂肪酸部分から構成される。長鎖塩基には多様性があり、小腸・腎臓・膀胱の上皮にはC4位に水酸基が付加したフィトセラミド構造が、豊富に存在する。我々は、Dihydroceramide:sphinganine C4-hydroxylase (DES2) のノックアウト (*Des2* KO) マウスが、高脂肪食給餌において体重増加が緩やかであることを明らかにしている。本研究では、脂質吸収が重要な乳児期に着目し、栄養吸収におけるフィトセラミド構造の意義を解析した。

生後11日齢の野生型マウスと *Des2* KO マウスの小腸から脂質を抽出し、弱アルカリ分解後、C18 カラムで精製し、薄層クロマトグラフィーでスフィンゴ糖脂質を解析した。その結果、主要な糖鎖構造はヘキサシルセラミド (HexCer) とラクトシルセラミド (LacCer)、GM3、GM1、GD3、GD1 であった。液体クロマトグラフ質量分析計 (LC-MS) を用いた解析で、野生型マウスの HexCer と LacCer、GM3、GM1、GD1 で検出されたフィトセラミド構造は、*Des2* KO マウスでは激減していた。NBD-ステアリン酸を用いて小腸の脂質吸収能を比較した結果、*Des2* KO マウスでは脂質の取り込みが有意に低下していた。

乳児期の脂質は、エンドサイトーシスを介して吸収されることが知られており、本研究結果より、フィトセラミド構造は乳児期の小腸上皮における脂質吸収において重要な役割があると考えられる。

P 2 5 .

課題番号 : R05 基-093

研究課題 : 腎不全モデルマウスにおける腸管粘膜微小循環の変化と腸管恒常性破綻の分子機序の解明

研究代表者名 (所属) : 山本 稔也 (総合老年医学)

共同研究者名 : 角谷 裕之、平野 憲、杉本 研

【背景】末期腎不全に至ると様々な消化器症状が出現し、活動力も低下する。これらの出現機序には、尿毒症物質による嘔吐中枢を介する機序や腸管への直接作用などが想定されるが、詳細は不明である。プロスタサ

イクリン (PGI₂) は内皮細胞で産生され、内皮機能保持に重要な役割を果たしている。腎不全腸管では内皮障害に起因する微小血流変化が生じ、PGI₂ は、腎不全時の腸管血流及びバリア機能を改善するとの仮説を立て検証した。

【方法】ICR および ICGN (ネフローゼ自然発症モデル) マウスを使用した。共焦点レーザー顕微鏡を用いて腸管微小循環の可視化と PGI₂ の影響を検討した。PGI₂ として安定誘導体の Beraprost sodium を用いた。PGI₂ を 4 週間投与し、腸管内皮機能・バリア機能への影響について検討した。

【結果】まず共焦点レーザー顕微鏡を用いてマウスの腸管微小循環の可視化に成功した。腸管の動脈径は PGI₂ 投与後に拡張した。ICGN マウスの腸管血流は ICR に比較して有意に低下しており、PGI₂ 投与により改善した。また、ICGN マウスでは、血清アルブミン値の低下、歩行量の低下、腸管の微小血管における活性酸素種 (ROS)/一酸化窒素 (NO) の不均衡、tight junction の障害を認めたが、PGI₂ 投与で一連の変化は改善した。

【結語】PGI₂ は、腸管微小循環および腸管バリア機能改善作用を介して腎不全状態における尿毒症症状や活動力低下を改善させる可能性が示唆された。

P 2 6 .

課題番号 : R05 基-111

研究課題 : 血清マグネシウム濃度が長期的な腎予後に及ぼす影響

研究代表者名 (所属) : 岸 誠司 (腎臓・高血圧内科学)

共同研究者名 : 長洲 一

背景 : マグネシウム (Mg) 欠乏は様々な疾患と関連しているが、慢性腎臓病 (CKD) の進行に与える影響は明らかではない。本研究では、血清 Mg 濃度と CKD 患者の腎機能予後との関連を明らかにすることを目的とした。

方法 : 2014 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日までに登録された CKD 患者を対象とした多施設前向きコホート研究である、Japan Chronic Kidney Disease Database Ex (J-CKD-DB-Ex) の解析を行なった。Mg 濃度の測定が 2 回以上あり、初回 Mg 測定時に CKD ステージ G3 および G4 の成人外来患者を対象とした。患者は、低 Mg (<1.7 mg/dl)、正常 (1.7-2.6 mg/dl)、高 Mg (>2.6 mg/dl) の 3 群に分類した。主要アウトカムは、eGFR の 15 ml/min/1.73 m² 未満への到達あるいはベースラインからの 30% 以上の減少の複合アウトカムとした。Mg 濃度と腎予後との関連を明らかにするために Kaplan-Meier 解析および Cox 回帰ハザードモデルを用いて解析した。

結果 : 入院歴のある患者を除いた総数 9868 名の外来患者を解析対象とした。低 Mg 群での腎予後が有意に不良であった。共変量を調整し、正常マグネシウム群を基準とした場合、Cox 回帰にて低 Mg 血症群のハザード比が 1.20 (1.08-1.34) であることが判明した。高 Mg 血症群では正常マグネシウムと比較して腎予後との関連は示されなかった。糖尿病の有無で層別化した解析を行なった。この場合においても低マグネシウム血症群の予後は有意に不良であった。

結論 : 大規模なリアルワールドデータの解析により、本研究は低 Mg 濃度が腎臓の予後を悪化させることを明らかにした。

— 腫瘍 —

P 2 7 .

課題番号 : R05 基-063

研究課題 : 乳房外パジェット病における微小免疫環境の免疫組織化学的検討

研究代表者名 (所属) : 塩見 達志 (病理学)

【背景】乳房外パジェット病 (EMPD) の異なる病期における腫瘍免疫状態の意義は、これまで詳細に検討されてこなかった。

【方法】浸潤性 EMPD 患者 20 例 (minimal 浸潤/frank 浸潤 : 11/9 例) の代表的組織切片を用い、組織学的に Tumor associated immune cells status (TAICs) を評価した。TAICs の程度は 0-3 のスケールで

スコア化した(0, none; 1, patchy-sparse; 2, band-like; 3, prominent)。スコアは最終的に、TAICs: low (スコア 0-1) と TAICs:high (スコア 2-3) に層別化した。

【結果】 minimal 浸潤例における各パラメータの割合は、low が 6/11 (55.5%)、high が 5/11 (45.5%) であった。一方、frank 浸潤の症例ではそれぞれ 6/9 (66.7%)、3/9 (33.3%) であった。また、TAICs: high 症例の多くで形質細胞の集簇が確認された。

【結論】 体液性免疫を含む TAICs が EMPD の進行に関与している可能性が示唆された。

P 2 8 .

課題番号 : R05 基-067

研究課題 : 小胞体ストレス応答転写因子を介したリゾリン脂質メディエーター産生制御機構の解明

研究代表者名 (所属) : 北風 圭介 (薬理学)

共同研究者名 : 岡本 安雄

【背景・目的】 リゾホスファチジン酸 (LPA) はがんの浸潤・転移などに関わる脂質メディエーターとして知られている。グリセロホスホジエステラーゼ (GDE) 4 は細胞内の LPA 産生酵素であるが、GDE4 発現を制御する機序や GDE4 が産生した LPA が脂質メディエーターとして機能するかは不明である。一方、小胞体ストレス応答 (UPR) は小胞体の恒常性を維持する適応応答機構である。以上をもとに、本研究では UPR が GDE4 の発現を制御し、産生された LPA が脂質メディエーターとして機能するという仮説を検証した。

【方法】 ヒト前立腺がん細胞株に小胞体ストレス誘導剤であるタプシガルギン (TG) や DTT を処理し、GDE4 発現レベルを評価した。また、UPR 転写因子である ATF3 をゲノム編集で欠失させた細胞株についても検討した。さらに、野生型および GDE4 欠失細胞株の小胞体ストレス感受性および細胞増殖性を評価した。

【結果・考察】 GDE4 発現は TG や DTT 処理により有意に増加した。また、ATF3 を欠失させると、この増加は観察されなくなった。野生型と比べ、GDE4 欠失細胞株の小胞体ストレス感受性は変化しなかったが、細胞増殖性は低下した。以上より、UPR は ATF3 を介して GDE4 の発現を亢進し、産生された LPA は脂質メディエーターとして細胞増殖を亢進すると考えられた。

P 2 9 .

課題番号 : R05 基-082

研究課題 : 深層学習による画像分類・検知と機械学習による遺伝子発現・シグナルパスウェイ分類からなる人工知能 (AI) による難治性大腸癌・膵癌の AI 癌医療の基盤作り

研究代表者名 (所属) : 矢野 修也 (消化器外科学)

共同研究者名 : 永坂 岳司、谷岡 洋亮

【緒言】人工知能 (AI) によりがんに係る全ての情報を統合する Precision Oncology の開発が世界中で進んでいる。本研究では、現在の趨勢に乗り遅れないよう独自の AI 病理組織分類を行い、AI 遺伝子発現分類の統合を目指した。

【方法】大腸癌は、TCGA データ 597 例、我々のコホート 120 例を使用した。膵癌は、TCGA データ 176 例、我々のコホート 12 例を使用した。病理分類は AI 画像検出モデル VGG-19 でを行い、遺伝子発現値から機械学習によるニューラル予測モデルで AI 組織型を説明出来るような遺伝子発現分類を行った。

【結果】大腸癌では、高分化腺癌タイプは、細胞周期関連、増殖シグナルが高値、低分化腺癌タイプは免疫関連が高値、粘液癌タイプは MUC 関連が高値である他は高分化腺癌タイプと似ていた。大腸癌で間質が多いスキルスタイプは上皮間葉転換関連、血管新生関連が高値であった。一方膵癌高分化腺癌では、細胞周期関連、増殖シグナルが高値であった。間質多いスキルスタイプでは、興味深いことに、上皮間葉転換関連が高値群と、ほとんどの遺伝子発現が低値群に分かれた。

【結語】病理組織を深層学習を用い分類し、機械学習を用い病理分類を説明可能にする遺伝子発現分類を加味

した大腸癌、膵癌分類は腫瘍の本質や治療標的の抽出に有用である。

P 3 0 .

課題番号：R05 基-087

研究課題：肺癌における微小免疫腫瘍環境とチロシンキナーゼ阻害薬の効果との相関に関する検討

研究代表者名（所属）：清水 克彦（呼吸器外科学）

共同研究者名：中田 昌男、野島 雄史

我々はこれまでPD-L1・腫瘍浸潤CD8陽性リンパ球（CD8+TIL）からなる免疫学的腫瘍微小環境（Tumor Immune Microenvironment：TIME）が肺癌治療の効果に与える影響の研究を行っており、過去に免疫チェックポイント阻害薬（ICI）の効果予測に有用との報告を行った。今回の研究では、分子標的治療薬の効果に与える影響を検討した。分子標的薬を使用した57例を対象とし、腫瘍のPD-L1・CD8+TILの免疫染色を行い、薬剤の効果との相関を検討した。Driver遺伝子はEGFR51例、ALK4例、ROS11例、MET1例であった。効果判定が困難であった5例を除外した52例で検討すると、奏効率は75.0%であった。PD-L1発現別の奏効率は1%以下で80%、1-49%で77%、50%以上で50%であった。CD8+TIL高値群は奏効率63%、低値群は82%であった。TIMEを用いるとType-I（PD-L1高/CD8高）は奏効率67%、Type-II（低/低）は89%、Type-III（高/低）は40%、Type-IV（低/高）は60%であった。無再発生存率はType-IIとIVがType-IとIIIと比較して有意に良好であった。ICI単剤のデータと比較すると、PD-L1、CD8+TIL、TIMEとも分子標的治療薬の効果に与える影響には明らかな相違があった。

P 3 1 .

課題番号：R05 基-098

研究課題：がん免疫チェックポイント療法の効果を予測しモニタリングする血清バイオマーカーの開発

研究代表者名（所属）：黒瀬 浩史（呼吸器内科学）

共同研究者名：渡辺 安奈、岡 三喜男、小賀 徹

【背景】免疫チェックポイント阻害薬（ICI）は非小細胞肺癌（NSCLC）の標準治療薬となったが、効果予測バイオマーカーの探索が急務である。我々はELISA法による血清NY-ESO-1/XAGE1抗体がICIの効果予測することを報告してきた。また本抗体を全自動免疫測定法（HISCL™）により簡便・迅速に測定する系を確立した。【方法】HISCL™で測定したNY-ESO-1/XAGE1抗体とICIの効果を検討するため、2次治療以降でニボルマブ単剤治療を実施したNSCLC 99例を多施設共同で後ろ向きに集積し、ICIの奏効、PFS、OSを解析した。【結果】NY-ESO-1/XAGE1抗体は28例に陽性であった（cutoff 10 SU/mL）。ICI奏効患者で有意に抗体価が高く、奏効を予測する感度56%、特異度81%と腫瘍PD-L1より高精度であった。抗体陽性者ではPFSとOSの延長を認めた（log-rank $p=0.014$, HR 0.59(95%CI 0.39~0.90), $p=0.004$, HR 0.51(0.32~0.81)）。さらにICI効果が乏しいドライバー遺伝子陽性例21例においても、抗体陽性者（10例）ではPFSとOSの延長を認めた（log-rank $p=0.029$, HR 0.34(95%CI 0.13~0.89), $p=0.012$, HR 0.27(0.098~0.75)）。【結論】HISCL™による血清NY-ESO-1/XAGE1抗体はICI効果を予測可能である。またICI効果が乏しいドライバー遺伝子陽性例においても、本抗体陽性例ではICI効果が期待できる。

P 3 2 .

課題番号：R05 基-107

研究課題：膀胱癌における新しい拡散強調像撮像法の画質と筋層浸潤の診断能の評価、従来方との比較

研究代表者名（所属）：児嶋 優一（放射線診断学）

目的

シングルショットエコープラナー拡散強調像（SS-EPI DWI）、マルチショットエコープラナー拡散強調像MS-EPI DWI、縮小視野拡散強調像（rFOV DWI）の膀胱癌診断画像の質と筋層浸潤能を比較すること。

材料と方法

2020年8月から2023年2月までに膀胱癌の術前検査としてこれらのMRIを施行した73例を対象とし、画質と診断能を評価した。質的な画質は3名の放射線科医により評価され、画像の歪み、壁の鮮明さ、明瞭さの3項目を4段階で評価した。定量的な画質評価はSNR、CNR、SIRを用い、コントロールは腸腰筋とした。3人の放射線科医がVesical Imaging-Reporting and Data Systemを用いて膀胱癌の筋層浸潤の有無を評価した。

結果

MS-EPI DWI（歪み：2.95～3.42、明瞭度：3.00～3.34）とrFOV DWI（歪み：2.74～3.18、明瞭度：2.86～3.16）はSS-EPI DWI（歪み：2.33～3.00、明瞭度：2.44～2.86）よりも歪みや壁の明瞭度が有意に改善されたが、病変の明瞭さとSNRとCNRには差がなかった。また、筋層浸潤の診断能はすべての画像で良好であり、各画像間には有意な差がなかった。

結論

MS-EPI DWIとrFOV DWIはSS-EPI DWIと比較して画質が改善されたが、診断能は向上しなかった。

— 環境と生体反応 —

P 3 3 .

課題番号：R05基-017

研究課題：新型コロナウイルスの感染予防抗体を誘導する非増殖型の新規組換えウイルスワクチンの開発

研究代表者名（所属）：内藤 忠相（微生物学）

共同研究者名：齊藤 峰輝

【目的】新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の感染予防に資する新規組換えワクチンの開発を試みる。具体的には、「感染性は失活しているが免疫原性を保持するSARS-CoV-2の変異型スパイク抗原」を単離し、組換えワクチンの母体株として安全性が担保されている水疱性口内炎ウイルスに搭載させることで非増殖型の組換えウイルスワクチンを作成する。

【方法】SARS-CoV-2武漢株スパイク蛋白質の受容体結合領域（Receptor binding motif: RBM）の各残基（438～508アミノ酸）をアラニンに置換した変異スパイク蛋白質の発現プラスミドライブラリーを作製して培養細胞に導入し、スパイク蛋白質とACE2受容体との結合による細胞融合活性が促進または抑制される変異を探索することで、感染性を制御するRBMにおけるアミノ酸残基の同定を試みた。

【結果・考察】細胞融合が著しく抑制される5種類のアラニン変異型スパイク蛋白質（R454A、C480A、C488A、L492A、F497A）を単離した。それら全ての変異型スパイク蛋白質は、膜融合活性の促進に必須である宿主プロテアーゼの切断を受けないことが示唆された。今後、単離した各変異体スパイク蛋白質を搭載する組換えウイルスを作成して免疫原性を調べることで、有効かつ副反応が軽い新規SARS-CoV-2ワクチンの開発に展開する予定である。

P 3 4 .

課題番号：R05基-018

研究課題：慢性肉芽腫症の創薬ターゲットの探索

研究代表者名（所属）：宮野 佳（自然科学）

共同研究者名：西松 伸一郎

食細胞に豊富に発現し生体防御に重要な活性酸素生成酵素Nox2-p22phoxの遺伝的欠損は、幼少期より重篤な感染症を繰り返す慢性肉芽腫症を引き起こす。Nox2を含め生体の酸化ストレスに関わる非食細胞Noxファミリーの発現と酵素活性は、共通のパートナーp22phoxに依存する。従って、各組織・器官のNoxファミリー依存性の殺菌能や酸化ストレスの程度は、p22phoxの発現を見積もることにより知ることができると考えられる。そこで、Nox2ノックアウトマウスを作成し、食細胞の混入に由来したNox2-p22phoxを

排除し、組織・器官の lysate を調整し、正確な p22phox の発現の見積りを試みた。Nox2 ノックアウトマウスでは、p22phox タンパク質は脾臓、肝臓、貪食細胞ではほとんど検出されず、Nox2 が主に発現していることが示された。心臓、脳、腎臓、膵臓では、Nox2 ノックアウトマウスは p22phox タンパク質の発現に影響を与えず、Nox2 以外の非食細胞 Nox ファミリーが主に発現していることが示された。肺では、Nox2 ノックアウトマウスは p22phox タンパク質の発現レベルが中程度に低下しており、Nox2 と Nox ファミリーが発現していることが示された。これらの結果は、p22phox タンパク質の発現が、発現組織における Nox ファミリー依存性の殺菌能や酸化ストレスの程度を表す指標となることを示唆する。

P 3 5 .

課題番号：R05 基-032

研究課題：インフルエンザが再流行した要因の究明と HA ワクチン改良方法の実験的検証

研究代表者名（所属）：後川 潤（微生物学）

共同研究者名：齊藤 峰輝

【背景】 COVID-19 パンデミック後にインフルエンザが再流行した理由の一つには、インフルエンザウイルスの抗原変異が考えられる。特に A/H3N2 亜型（香港型）ウイルスは、表面タンパク質であるヘマグルチニン（HA）に変異が生じ易く、今回のパンデミック後の流行株も HA に新規の抗原変異領域を獲得することで再流行してきた可能性が考えられる。本研究では、①HA の塩基配列情報分析による流行株の抗原性解析、②その情報を基盤とした組換えウイルス株の作製、さらに、③HA ワクチンの有益性向上を目指して遂行中の HA ワクチンの改良方法の妥当性を検証した。【材料と方法】 2022/23 シーズンに国内で流行した香港型ウイルス株の HA 塩基配列情報を分析し、流行株と相同の HA をもつ組換えウイルス株を作出した。組換えウイルス株の性状を赤血球凝集試験やプラーク試験で解析した後、抗 HA 血清を用いた赤血球凝集抑制（HI）試験により中和逃避能を検証した。【結果と考察】 HA のアミノ酸置換によるアスパラギン結合型（N 型）糖鎖の付加・欠損が抗原性に影響することが先行研究により明らかになっている。COVID-19 パンデミック後の香港型流行株の一部は新規の N 型糖鎖付加領域を獲得しており、パンデミック以前の株と比較するとウイルスの性状や抗原性に差が認められた。また、開発中のカクテル型抗 HA 血清による HI 試験では高い HI 価が認められたことから、抗原変異に対応可能な HA ワクチンの改良方法が妥当であることが示唆された。

P 3 6 .

課題番号：R05 基-038

研究課題：2 型気道炎症における好酸球の役割—IL-33 誘導性マウス気道炎症モデルの解析—

研究代表者名（所属）：加藤 茂樹（総合臨床医学）

共同研究者名：田中 仁美

（目的）これまで IL-33 誘導性マウス好酸球気道炎症モデルを用いて IL-5R α ^{-/-}マウスでは気道において好酸球をほとんど認めないのに C57BL/6 野生型（WT）マウスに比して 2 型炎症が亢進していることを報告してきた。一方、好酸球には炎症に関与する好酸球と恒常性の維持に寄与している好酸球が存在することが報告されている。今回、IL-33 誘導性 2 型気道炎症における好酸球の役割を調べる目的で好酸球欠損マウスを用いて検討した。

（方法）IL-33 を好酸球欠損マウスあるいは WT マウスに 1 回 0.5 μ g（40 μ L）を 1 日 1 回、3 日間投与し、最終投与の 24 時間後に気管支肺胞洗浄（BAL）を行い、気道炎症の評価を行った。気道炎症は、BAL 液中の IL-5, IL-13 濃度を ELISA 法にて、好酸球をサイトスピン標本を鏡検して、2 型自然リンパ球（ILC2）をフローサイトメトリーにて測定した。

（結果）好酸球欠損マウスでは WT マウスに比して好酸球が存在しないにもかかわらず、BAL 液中の IL-5, IL-13 濃度は有意に上昇していた。好酸球欠損マウスでは WT マウスに比して主な IL-5, IL-13 産生細胞と考えられる ILC2 数が BAL 液中において有意に増加していた。

（考察）好酸球欠損マウスにおいて 2 型気道炎症が亢進していたことから 2 型気道炎症を制御する好酸球サブセットの存在を想定し、現在解析を進めている。

P 3 7 .

課題番号：R05 基-047

研究課題：成人自己炎症性疾患 VEXAS 症候群における原因遺伝子 *UBA1* 変異による炎症誘導機構の解明

研究代表者名（所属）：坂本 祐真（免疫学）

共同研究者名：向井 知之、井関 将典

VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic) 症候群は、関節や皮膚、肺など全身性の炎症エピソードを特徴とする長期予後不良な疾患である。本疾患は、ユビキチン活性化酵素 E1 をコードする *UBA1* 遺伝子に体細胞性変異が生じることで、骨髓球系細胞の異常クローンが炎症を誘発すると考えられているが、その詳細な分子機序は解明されておらず、定まった治療法はない。本研究の目的は、この *UBA1* 変異が炎症を惹起する機序を、疾患モデル細胞を用いた解析から明らかにすることである。ヒト単球系細胞株を対象として、ゲノム編集により *UBA1* 変異を導入し、本疾患モデル細胞を作製した。今後、本細胞を用いて、炎症病態に着目した機能解析を行い、本変異による炎症誘導機序を分子～細胞レベルで明らかにするとともに、本疾患に対するドラッグリポジショニングを含めた適切な治療戦略構築に寄与する基盤データを取得する。

P 3 8 .

課題番号：R05 基-048

研究課題：自己免疫疾患（尋常性天疱瘡）発症に関する単純ヘルペスウイルスの病態解析

研究代表者名（所属）：山本 剛伸（皮膚科学）

共同研究者名：青山 裕美、山根 万里子

背景：尋常性天疱瘡 (PV) は、表皮細胞間接着構造のデスマグレイン 3 (Dsg3) に対する自己抗体 (抗 Dsg3 抗体) により誘導されるが、発症に単純ヘルペスウイルス (HSV) 感染が発症のトリガーになる可能性が示唆されている。

目的：HSV 感染拡大に関する Dsg3 の役割を解析し、PV (自己免疫疾患) 発症のメカニズムを探求する。

方法：① B6 マウス (WT-B6)、Dsg3 ノックアウト (KO)-B6 マウスに HSV-1 を経皮接種させ、接種部位の皮膚状態、各部位のウイルス DNA 量、血清抗 HSV-1 抗体価を測定した。② B6 マウス由来の培養ケラチノサイト (KC) に HSV-1 を感染させ、感染拡大、ウイルス複製能を評価した。

結果：① HSV-1 感染による皮膚所見について、Dsg3 KO-B6 は WT-B6 より軽症となり、接種部位の HSV-1 DNA 量は Dsg3 KO-B6 において WT-B6 より低値を示した。一方、所属神経節の HSV-1 DNA 量は同等だった。血清抗 HSV-1 抗体価は Dsg3 KO-B6 で高値を示した。② 培養 KC に HSV-1 を感染させると、Dsg3 KO-B6 KC と抗 Dsg3 抗体添加 WT-B6 KC では、WT-B6 KC では認めない棘融解細胞の誘導を認め、HSV-1 感染細胞の割合、精製されたウイルス力価はともに低値を示した。

考察：PV (抗 Dsg3 抗体誘導) は、HSV-1 感染拡大を最小限にする宿主の防御反応 (抗 Dsg3 抗体による粘膜上皮の細胞間離開を介した隣接した KC の感染拡大阻止、② 抗 HSV-1 抗体誘導によるウイルス感染拡大阻止) として誘導されると考えられる。

P 3 9 .

課題番号：R05 基-057

研究課題：小児アレルギー性鼻炎は睡眠障害の悪化因子になるか？

研究代表者名（所属）：三宅 宏徳（耳鼻咽喉・頭頸部外科学）

共同研究者名：濱本 真一、兵 行義

【はじめに】アレルギー性鼻炎は現在増加中であり、若年化が著明である。ただし、幼少期は成人と異なり、診断も容易ではなく、その上、症状・QOL への影響の把握が難しい。我々は以前から小児アレルギー性鼻炎の QOL の影響を検討しているが、例年に加え、子どもの眠り質問票を用い、2023 年の就学時検診児童を対象に、アレルギー疾患の罹患率・QOL 調査を行ったので報告する。

【対象・方法】2022 年 11 月に岡山県里庄町就学時検診対象の児童に対して検診後に保護者にアンケート調査

への協力を得た。アンケートは①アレルギー疾患の指摘の有無、② 日本アレルギー性鼻炎 QOL 調査表 (JRQLQ)、③ 平均就寝・起床時間、④ OSA-18 quality of life survey (OSA-18)、⑤子どもの眠り質問票 (JSQP: 日本版幼児睡眠質問票) にて構成した。なお本研究は川崎医科大学倫理委員会にて承認の上検討した。(承認番号 2820)

【結果・考察】就学時検診児童 6 歳児 276 名 (男児 155 名、女児 121 名) からの回答を得た。アレルギー疾患罹患率では、全くアレルギー疾患を指摘されることがないが 56.5%、アトピー性皮膚炎 12.3%、気管支喘息 11.2%、アレルギー性鼻炎 29.7% であり、アレルギー性鼻炎の罹患率が高かった。OSA-18 では総数ならびに各カテゴリーにおいてもアレルギー性鼻炎を有する群の方が悪かった。また JSQP においてはアレルギー性鼻炎陽性児童のなかでいびきを有する例は睡眠への影響が強いことがわかった。

— 新分子・新技術 —

P 4 0 .

課題番号: R05 ス-004

研究課題: Barr body 形成異常を伴う疾患に対する治療標的の探索

研究代表者名 (所属): 清水 由梨香 (衛生学)

共同研究者名: 伊藤 達男

自己免疫疾患の多くは、疾患人口の男女比が女性に強く偏っている。X 染色体のコピー数の増加と自己免疫疾患リスクの増加、染色体コピー数の低下と疾患リスクの低下はいずれも関連があるという報告がなされており、X 染色体は正常な免疫反応において重要な因子であると言える。女性は、X 染色体不活性化を利用して、性別間の X 連鎖遺伝子の調節を行なっていることが知られている。不活性化された X 染色体は barr body として細胞核内に観察され、自己免疫疾患細胞においては異常な barr body がみられ、疾患病態との関連が示唆されている。本研究では、自己免疫疾患における barr body の形成に着目し、生細胞内での観察するシステムを構築し小体の形成過程を調べるとともに、形成に関与する周囲因子の解析を行うことにより、自己免疫疾患への新たな治療標的を探索することを目的とする。

CRISPR/dCas13 システムは、一本鎖 RNA を標的として、crRNA によって規定された任意の RNA 領域に Cas13 タンパク質を誘導するシステムである。本研究では、酵素活性を失わせた Cas13 (dCas13) に蛍光色素タンパク質を融合した遺伝子を合成し、細胞株に恒常発現させることで、生細胞における RNA 分子を可視化した。更に、dCas13 を用いた免疫沈降によって、任意の RNA 領域に相互作用する因子を解析する手法を確立した。

P 4 1 .

課題番号: R05 基-031

研究課題: 感染行動を指標としたトリインフルエンザウイルスのヒトへの感染性の評価

研究代表者名 (所属): 堺 立也 (微生物学)

共同研究者名: 齊藤 峰輝

インフルエンザウイルスは、結合する受容体を交換することで細胞表面を運動することができ、この運動がウイルスの感染効率を上げている。ところで、ウイルス感染の場合は宿主となる動物により異なる (例えばヒトウイルスは呼吸器感染、ミズドリウイルスは消化器感染)。そこで、我々は感染に最適なウイルスの運動様式 (感染行動パターン) は宿主とする動物により異なると考え、これまでヒトウイルスの行動パターンの特徴を明らかにしてきた。本研究では、自然界に存在するヒトウイルスに似た行動パターンのウイルス (ヒトへの感染性を持ち新型ウイルスの候補) を探し出すことを目指し、ミズドリを宿主とするウイルスの行動の解析と分類を行った。受容体として $\alpha 2, 6$ 型シアロ糖鎖 (6SG) あるいは $\alpha 2, 3$ 型シアロ糖鎖 (3SG) を結合したガラス表面を作製し、この表面でのウイルスの行動を反射干渉顕微鏡で観察した。ヒトウイルスは、6SG 表面に強く結合する、あるいは 3SG 表面で活発に運動した。一方トリウイルスは、両表面でウイルス株により様々な行動を示したが、ヒトウイルスと同等に 6SG 表面に強く結合する

ウイルス株や 3SG 表面で運動する株が存在した。新型ウイルスは、2009 年のパンデミックでみられたようにブタを中間宿主とするウイルスが変異しヒトへの感染性を獲得したとされるが、今回の結果は、トリウイルスの中にヒトへ感染する潜在能力を持つウイルスが存在することを示している。

— 大学院研究 —

P 4 2 .

課題番号：R05 大-001

研究課題：加齢性膀胱機能障害の病態解明と新規バイオマーカーの確立

研究代表者名（所属）：中塚 騰太（生理系分野 尿路生殖器病態生理学）

指導教授名：上原 慎也

【緒言】加齢は下部尿路症状の危険因子であるが、膀胱機能障害に至る機序は明確でない。本研究では加齢モデルマウスを用いて加齢による膀胱機能変化を検証した。

【方法】実験動物に C57BL/6J マウス、雄性、20・40・60・80 週齢を使用した。機能解析は膀胱内圧測定検査を行った。膀胱形態解析は、光学顕微鏡、電子顕微鏡により観察した。酸化ストレス解析は d-ROM テスト、BAP テストを使用し評価した。また、酸化ストレスの局在は ROS、抗酸化物質である SOD の免疫染色を行い解析した。

【結果】機能解析では、加齢に伴う排尿筋過活動と排尿筋低活動の所見を認めた。形態解析では加齢に伴い、移行上皮の菲薄化、間質-筋層に進展する線維化の所見が認められた。酸化ストレス解析では抗酸化力の低下が先行し、酸化ストレスの増加を認めた。免疫染色では SOD の低下が先行し、活性酸素種である ROS の増加が認められた。加齢に伴う SOD 低下、ROS 増加の変化は膀胱上皮と間質-筋層にかけて 2 層性に局在していた。

【結語】加齢に伴い、膀胱上皮の菲薄化、間質-筋層にかけての線維化が生じ、排尿筋過活動と排尿筋低活動が混在した膀胱機能障害が認められた。酸化ストレス過剰産生の前に抗酸化力の低下が先行しており、膀胱上皮、間質から筋層の 2 層性に酸化ストレスが過剰産生していた。これらの変化より、抗酸化力の低下は膀胱機能障害の早期に反映されるバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

P 4 3 .

課題番号：R05 大-002

研究課題：腹部大動脈瘤壁への尿酸蓄積の病理学的評価

研究代表者名（所属）：栗田 憲明（循環病態生理学 生理系分野）

指導教授名：田淵 篤

共同研究者名：田村 太志、柚木 靖弘、田淵 篤、金岡 祐司、渡部 芳子、畝 大

背景

高尿酸血症とそれに続く関節または関節外領域への凝集した尿酸ナトリウム結晶(MSU)の沈着によって痛風が引き起こされる。痛風が高血圧、心血管疾患の進行、および死亡率の独立した危険因子であるといわれている。

目的

デュアルエネルギーCT(DECT)によって痛風患者の血管内壁の MSU が特定され、MSU が血管壁を破壊し、炎症カスケードを引き起こし、アテローム性動脈硬化カスケードが進行する可能性があるため、腹部大動脈瘤に対する動脈瘤切除切片への尿酸蓄積の程度を病理学的に評価する。

方法

2010 年から 2023 年に腹部大動脈瘤に対して瘤切除を施行され、病理学的評価を行った大動脈瘤壁を、デ・ガラタ染色を追加で行い、動脈硬化度、線維化、動脈壁肥厚、動脈硝子化の項目を半定量的に評価した。動脈硬化度、線維化は全観察標本中の%で評価した。壁肥厚および硝子化については、その程度によって Grade 0~2 の Grade 評価を行った。また術前の尿酸値、尿酸治療薬投与の有無も加えて比較検討を行った。

P 4 4 .

課題番号：R05 大-004

研究課題：NAFLD に対するルセオグリフロジン、アナグリプチン単独/併用療法の効果の検討

研究代表者名（所属）：岩本 侑一郎（生化学系分子代謝内分泌学）

指導教授名：金藤 秀明

共同研究者名：木村 友彦

【背景】ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害薬とナトリウムグルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害薬は、それぞれ非アルコール性脂肪肝障害 (NAFLD) を改善することが報告されているが、その併用効果は明らかとなっていない。

【目的】食餌誘発性 NAFLD モデルマウスを用いて、DPP4 阻害薬と SGLT2 阻害薬の併用による脂肪肝改善効果について検討した。

【方法】C57BL/6J 雄性マウスに 2 ヶ月間 60%高脂肪食を与え脂肪肝を誘導した。対照群 (Cont)、DPP-4 阻害薬であるアナグリプチンを投与した群 (Ana)、SGLT2 阻害薬であるルセオグリフロジンを投与した群 (Luseo)、アナグリプチンおよびルセオグリフロジン併用群 (Combi) の 4 群に分け、4 週間の薬物介入後、脂肪肝に対する各薬剤の効果を評価した。

【結果】4 群間で血糖値に差はなかった。Ana 群は炎症およびケモカイン関連遺伝子の発現を抑制し、肝内マクロファージ分画を改善した。Luseo 群は体重増加と肝糖新生を抑制した。Combi 群ではアナグリプチンおよびルセオグリフロジンの効果を阻害することなく脂肪肝は改善され、単剤療法と比較して肝臓の脂肪含量および炎症性遺伝子発現は改善した。

【結論】NAFLD の病態早期において、アナグリプチンとルセオグリフロジンの併用療法は抗炎症作用と体重減少作用を介して肝臓への脂肪沈着を抑制した。

P 4 5 .

課題番号：R05 大-005

研究課題：eNOS-NO 経路による C/EBP β 依存的 inflammasome 活性化制御機構の解明

研究代表者名（所属）：梅野 怜奈（組織培養・免疫系分野分子血管・血圧制御学）

指導教授名：佐々木 環

背景：Inflammasome の活性化は腎障害を進展させる。一方で、内皮機能として重要な eNOS-NO 経路は、マクロファージにおける NLRP3 inflammasome 抑制を介して腎障害の発症を抑制する。また、CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) β 転写活性が NLRP3 inflammasome 活性化を介して腎障害を増悪することが知られている。しかしながら、慢性腎臓病における内皮機能と C/EBP β との関連や詳細な機序は解明されていない。

「eNOS-NO 経路は C/EBP β 転写活性制御を介してマクロファージにおける inflammasome 活性化を抑制する」という仮説を立て、検証した。

方法・結果：C57BL/6 の骨髄由来マクロファージ (BMDM) を使用し、LPS と ATP で処理し、NLRP3 inflammasome を活性化させた。さらに NO ドナーである S-ニトロソグルタチオン (GSNO) を投与し、inflammasome 関連遺伝子及び蛋白を評価した。LPS+ATP+GSNO 群では LPS+ATP 群と比較して NLRP3 inflammasome 活性化が抑制された。エピジェネティクスの変化を評価するため BMDM を用いて control 群、LPS 群と LPS+GSNO 群で ATAC-seq 解析を行った。LPS 群と比較して LPS+GSNO 群では C/EBP β の結合領域が閉じていた。これらの結果は NO が C/EBP β 活性化制御を介して炎症を抑制することを示唆した。

結語：マクロファージにおいて、NO はエピジェネティクスな遺伝子発現制御を介して C/EBP β 関連遺伝子の発現を抑制した。

P 4 6 .

課題番号：R05 大-006

研究課題：非糖尿病性慢性腎臓病に対する SGLT2 阻害薬の腎保護機序の解明

研究代表者名（所属）：平野 憲（組織培養・免疫系分野分子血管・血圧制御学）

指導教授名：佐々木 環

共同研究者名：城所 研吾

【背景】SGLT2 阻害薬が非糖尿病性慢性腎臓病（CKD）においても腎保護効果を有することが報告された。しかし、その機序の詳細は不明である。「機能ネフロン数減少時の糸球体過剰濾過に SGLT2 が関与する」と仮説を立てた。残存ネフロンへのグルコース負荷増大が SGLT2 を介して Na⁺再吸収を亢進させ、tubuloglomerular feedback (TGF) を介して糸球体過剰濾過形成に関与することを検証する。

【方法】雄性 C57BL/6 に 5/6 腎摘出術を行い、CKD モデルを作成した。In vivo imaging による単一ネフロン GFR (SNGFR) の測定、および蛍光グルコースアナログ (2-NBDG) を用いて近位尿細管でのグルコース再吸収量を評価した。TGF に関与する血管作動因子 Adenosine の尿中排泄量を測定した。

【結果】5/6 腎摘群では Control 群と比較して SNGFR の増加、近位尿細管での 2-NBDG の取り込み増加を認めたが、SGLT2 阻害薬投与により軽減された。また、SGLT2 阻害薬投与群では尿中 Adenosine 排泄が増加しており、Adenosine A1 受容体拮抗薬の投与により SGLT2 阻害薬の過剰濾過抑制効果は打ち消された。

【結語】非糖尿病性 CKD では残存ネフロンにおいて SGLT2 を介したグルコース・Na⁺再吸収が亢進しており、過剰濾過に関与する可能性が示唆された。

P 4 7 .

課題番号：R05 大-007

研究課題：単色 X 線を用いた生体内における塞栓物質の血管内動態の比較検討

研究代表者名（所属）：中村 博貴（形態系分野 放射線診断学）

指導教授名：玉田 勉

共同研究者名：山本 亮、渡部 博之

【背景】慢性炎症に伴う関節周囲の炎症誘発新生血管を本来抗生物質である難水溶性のイミペネム・シラスタチン (IPM/CS) を塞栓物質として使用し選択的に塞栓することで除痛効果が得られる治療法が報告されている。

【目的】超短時間塞栓作用により osteoarthritis related pain に対する除痛効果があるとされる IPM/CS 粒子の塞栓物質としての特性を解明することである。

【対象・方法】健康な日本白色家兔 (約 3 kg) 3 羽を対象とした。あらかじめ兔の片側耳介に炎症誘発を作成した。血管撮影は大型放射光施設 (super photon ring-8; SPring-8) から抽出される単色 X 線を用いることにより、微小血管造影を行った。塞栓前、塞栓直後、塞栓 90 分後まで 10 分ごとに血管造影を行った。これらの血管造影画像から塞栓されている血管径、再開通時間を評価した。正常部位と炎症誘発部位の 2 か所に ROI を設定し、両者について比較した。

【結果】塞栓直後に塞栓される血管径は平均 $267 \pm 58.35 \mu\text{m}$ 、range: 174-363 μm であった。塞栓後の経過観察で正常部位の血管はそれぞれ平均 70 分後 (70、90、50 分後) に再開通を認めた。一方で炎症誘発部位の血管は塞栓後 90 分間までの観察では再開通は認めなかった。

【結論】生体下における IPM/CS の塞栓物質としての特徴を明らかにすることができた。

— 川崎医療福祉大学・岡山県立大学・就実大学・福山大学 —

P 4 8 .

演題名：回復期リハビリテーションにおける動機づけ向上のための映像の開発

研究代表者名：小池 康弘

所属（大学・学部・学科）：川崎医療福祉大学・医療技術学部・リハビリテーション学科

【目的】本研究の目的は、回復期リハビリテーションの患者における肯定的結果予期の影響要因を明らかにし、その知見を基に動機づけの向上を目的とした映像を開発することであった。

【方法】対象は回リハ病棟に勤務する理学療法士、作業療法士、言語聴覚士とし、患者の肯定的結果予

期に関する自由記載アンケートを配布した。得られたアンケート結果は KJ 法を用いてカテゴリー化し、患者の肯定的結果予期に影響を与える要因について検討した。続いて、アンケートで得られたカテゴリーを基に動機づけを向上させる映像の内容、文言を検討し、コンセンサスメソッドを用いて映像の作成および妥当性の検討を行った。

【結果】アンケートの結果、計 125 個の回答が得られ 5 個の大カテゴリーと 13 個の中カテゴリーに分類された。これらの内容が反映された映像を作成し、内容的妥当性の検討を 3 回繰り返した結果、約 3 分の動機づけ向上のための映像が開発された。

【考察】自由記載アンケートから得られた患者の肯定的結果予期に影響を与える要因はセラピスト自身の知識や経験に基づくものであり、これらの内容を反映した映像は患者の肯定的結果予期を高め、リハに対する動機づけ向上の一助になると考えられる。

P 4 9 .

演題名：点群マッチングによる臓器の位置姿勢推定

研究代表者名：小枝 正直

所属（大学・学部・学科）：岡山県立大学・情報工学部・人間情報工学科

ロボット支援下手術により精密な手術が可能になったが、狭い術野かつ狭い視野で手術を行うことはまだ難しい。我々は京都大学医学研究科 泌尿器科学教室と共同で、臓器、腫瘍、血管等の 3 次元コンピュータグラフィックス (3DCG) モデルを内視鏡カメラ画像に重畳表示して手術を支援するシステムを開発している。本システムでは ICP (Iterative Closest Point) アルゴリズムをベースにした手法を用いて、臓器の 3DCG モデルと腹腔内点群をマッチングする。ICP アルゴリズムでは、2 つの点群間で最近傍の点を探索し、その距離の総和が最小となるような点群の移動量と回転量を繰り返し演算により求める。臓器の 3DCG モデルは、術前に撮像された CT・MRI 等の断層画像データから生成している。また腹腔内点群は、daVinci Xi のステレオ内視鏡から得られた映像を用いて術中に生成している。ステレオ内視鏡の左右各カメラの解像度を 960x540 [px] として深度画像生成および点群生成処理を行った際の処理速度は、現時点では 2 [Hz] 程度である。画像処理には OpenCV を、ICP の演算には Open3D を用いている。本システムは臨床での試用も開始しており、腎部分切除において効率的に腫瘍を探索するために活用されている。本発表ではシステムおよび内部処理の詳細と、実運用の状況等について述べる。

P 5 0 .

演題名：重症心身障害児の米麹甘酒摂取による腸内環境及び栄養状態への影響

発表者名：井上 里加子

研究代表者名：入江 康至

共同研究者名：影山 鈴美、神崎 晋、赤澤 哲史

所属（大学・学部・学科）：岡山県立大学・保健福祉学部・栄養学科、旭川荘療育・医療センター

【背景】腸内細菌叢 (GM) は出生直後から劇的に変化し、3 歳頃までに成人と同様にまで発達し、小児の低栄養とも関連があることが報告されている。GM の変化に伴い、胆汁酸 (BA) も一次 BA から腸内細菌が産生する二次 BA が増加した組成へと変化する。本研究では、3 歳以上 18 歳未満の重症心身障害児を対象に、6 週間の米麹甘酒摂取が腸内環境と栄養状態に与える影響を比較対照試験で検討した。【方法】介入群 5 名は米麹甘酒 35 g/日を白湯で 100 ml に希釈したものを、対照群 5 名は白湯 100 ml を 6 週間摂取した。介入前後に身体、食事、排便状況を調査し、血液検査及び糞便から GM 解析と BA 等の測定を行った。

【結果】便秘症状は、入院施設の排便管理によって両群ともほとんどなかった。介入群では Bacteroidetes が有意に増加し、Firmicutes が減少し、属レベルで 4 つの腸内細菌で有意な変化を認めたが、対照群ではこれらに変化はなかった。BA は両群とも有意な変化はなかったが、介入群では一次 BA が減少し、二次 BA が増加する傾向を示した。血液検査で変化量の検討では、介入群でコリンエステラーゼ、ヘモグロビ

ンAlc、トランスフェリンが正の変化を示し、対照群は負の変化を示した。

【考察】6週間の米麹甘酒摂取は、GMとBA組成を変化させ、栄養状態の改善に寄与する可能性が示唆された。

P 5 1 .

演題名：Damps 誘導性炎症応答を抑制する anti-DAMPs の同定と作用機序解析

研究代表者名：○森 秀治、渡邊 政博、豊村 隆男

所属（大学・学部・学科）：就実大学・薬学部・薬学科

【目的】代表的 DAMPs である HMGB1 は、極微量 LPS と複合体を形成し、パターン認識受容体を相乗的に刺激することによって TNF- α 発現亢進を惹起する起炎症因子である。我々は、この炎症応答を抑制する anti-DAMPs として、リボソーム構成分子 (RPs) である RPL9 を見出した。本研究では、複数種の RPs を調製し、作用機序について検討した。

【結果】RPL9 は、マクロファージ系細胞において LPS+HMGB1 共刺激誘導性 TNF- α 発現応答を有意に抑制した。RPL9 と同様に、RPS5 も TNF- α 発現応答を抑えた。RPL9 と RPS5 はカチオン性タンパク質としての共通点を持ち、カチオン性人工ポリペプチドであるポリ-L-リジンや RPL9 のカチオン領域由来の合成ペプチドも TNF- α 発現応答を抑制した。一方、アニオン性 RPs には LPS+HMGB1 共刺激性 TNF- α 発現応答に対して抑制作用は示さなかった。また、カチオン性 RPs (RPL9, RPS5) による TNF- α 発現応答抑制作用は、終末糖化産物 (AGEs) の共存によって消失することも見出された。

【考察】カチオン性リボソーム構成分子 (RPL9, RPS5) は、LPS+HMGB1 共刺激誘導性炎症応答に対して抑制的役割を担っていること、AGEs 蓄積が有意な病態 (糖尿病など) では、この抑制作用が消失して炎症応答の増悪化に繋がっていることが示唆された。

P 5 2 .

演題名：白米タンパク質加水分解物の Keap1-Nrf2 経路活性化作用と活性成分の同定

研究代表者名：守谷 智恵

共同研究者名：川上 賀代子

所属（大学・学部・学科）：就実大学・薬学部・薬学科

酸化ストレスはがん、神経変性疾患、動脈硬化、糖尿病などのさまざまな疾患の原因や増悪化に関与すると考えられている。生体を酸化ストレスから防御する機構である Keap1-Nrf2 経路は、抗酸化酵素群の発現や生体内で働く抗酸化物質であるグルタチオン合成に関わっており、この経路の活性化は生体の抗酸化能の増強、さらには疾病予防や健康維持につながることを期待される。また、高齢化と国民の健康志向の高まりにより、食品の栄養機能に加えて、健康面での機能性について注目が高まっている。以上の様な背景から、我々は食品である白米や酒粕のタンパク質加水分解物が、Keap1-Nrf2 経路活性化を介し細胞内グルタチオン量上昇作用ならびに酸化ストレスによる細胞傷害に対する抑制効果を示すことを明らかにしてきた。より活性の高い成分を見つけるために、白米タンパク質を種々の加水分解酵素で処理したところ、パパインによる加水分解物に強い Keap1-Nrf2 経路活性化作用ならびに細胞内グルタチオン量上昇作用が認められた。そこで活性成分の精製・同定を目指し、逆相固相抽出カラムにより分画した結果、アセトニトリル 40% 溶出画分において Keap1-Nrf2 経路活性化作用、細胞内グルタチオン量上昇作用、過酸化水素による細胞傷害に対する抑制効果が認められた。アセトニトリル 40% 溶出画分を逆相 HPLC クロマトグラフィーにより更に分画し、得られた活性画分の質量分析を行ったところ、活性ペプチドの分子量は約 300 Da であると推測された。

P 5 3.

演題名：Fiber SPME/GC-MS 法によるニトロアレーンの高感度分析法の開発

研究代表者名：齋藤 啓太

所属（大学・学部・学科）：就実大学・薬学部・薬学科

【目的】直接変異原性および発癌性を有するニトロ多環芳香族炭化水素（ニトロアレーン）は、自動車や航空機などからの排気ガスや各種工場からの排煙などに含まれ大気汚染の原因となっており、ヒトの健康への影響が懸念されている。本研究では、試料の抽出濃縮導入が簡単に行える固相マイクロ抽出法（SPME）と GC-MS 法を組み合わせた手法によりニトロアレーンの簡便迅速な分析法を開発し、環境試料に応用した。

【方法】ニトロアレーン関連化合物として、6 種類の化合物を分析対象物質とした。これら化合物は、島津 QP-2010 GC-MS 装置を用い、DVB/PDMS ファイバーを用いるヘッドスペース SPME/GC-MS 法により、SIM モードで分析した。

【結果・考察】ニトロアレーン標準溶液を用いて測定条件を最適化した。目的化合物は 18 分以内に良好なピークとして分離溶出し、SIM モードで選択的かつ高感度に検出できた。確立した Fiber SPME/GC-MS 法を用いて検量線を作成したところ、0.5 -20 ng/mL の範囲でいずれも良好な直線性を示し、検出限界は 10-80 pg/mL であった。本法をタバコ灰などの環境試料分析に応用したところ、目的化合物が ppb レベルで検出された。本法は操作が簡便で、試料を直接用いて効率よく抽出濃縮ができ、GC-MS で高感度分析できることから、環境分析への応用が期待できると考えられる。

P 5 4.

演題名：エルネオパ NF 1 号輸液に混注したオクトレオチドの安定性に関する検討

研究代表者名：井上 裕文

所属（大学・学部・学科）：福山大学・薬学部・薬学科

【目的】現在、在宅医療が推進されており、高カロリー輸液に数種類の薬剤が混注され患者宅で投与されている。そこで、頻用されている高カロリー輸液であるエルネオパ NF 輸液にオクトレオチド酢酸塩（OCT）製剤を混注し、輸液パック内の OCT 含量、さらに、リンデロン注を混注したときの OCT 含量の変化について検討を行った。

【方法】エルネオパ NF1 号輸液（1000mL）の隔壁と 2 つの個室を開通したのち、OCT 注射剤（100 μ g/1mL, 3A）を混注し、リンデロン注（4mg/1mL, 1A）の追加混注あり・なしを調製した。OCT 注射剤は先発品と後発品を用いた。混注直後の輸液中の OCT 含量の分析時間 0 時間とし、48 時間までの OCT 含量を測定した。輸液パックは遮光なし、室温で保存し、輸液の採取は直接輸液パックから直接行った。OCT 含量は HPLC により測定した。

【結果】エルネオパ NF1 号輸液中の OCT 含量はリンデロン注の追加混注あり・なしのいずれにおいても混注直後から低下し、0-48 時間の間 0.23~0.25 μ g/mL であり、その含量は 16~23%に低下した。先発品および後発品のいずれにおいてもリンデロン注の混注の有無に関わらずほぼ同じ結果となり、先発品のインタビューホームに記載されているようなリンデロン注と OCT 製剤の直接混合による大幅な低下（80%以上）は認められなかった。

P 5 5.

演題名：葉酸受容体を標的とするパクリタキセル放出メソポーラスナノ粒子の合成と評価

研究代表者名：中村 徹也

所属（大学・学部・学科）：福山大学・薬学部・薬学科

【目的】癌細胞に特異的な粒子の作製は、付加や内包される薬剤を送達することで副作用の低減と最大の治療効果が期待できる。葉酸受容体は多くの癌細胞で高発現しており、葉酸受容体を介したエンドサイトーシスによる薬剤送達は有用である。そこで本研究では、多孔質であるメソポーラスシリカナノ粒子にパクリタキセルを吸着、粒子表面に葉酸を付加させ、葉酸受容体を標的とする能動的ターゲティ

ング製剤の作製を行った。

【方法】ゾル-ゲル法によりメソポーラスシリカナノ粒子を作製した。物理特性として、ガス脱吸着等温線およびBJH法、DLS法および電気泳動法により粒子表面積および細孔径、粒子径およびゼータ電位を評価した。薬剤の放出性はHPLC法により定量を行った。細胞内移行性はFACSおよび共焦点レーザー顕微鏡により評価を行った。次に細胞障害性については、LDH assayおよびWST assayを行った。さらにWestern blotおよびDNA ladder assayにより細胞死のメカニズムを評価した。

【結果および考察】合成品は約2nm程度の細孔が認められ、粒子径が100~200nm、ゼータ電位が20mV以上であり、十分な薬剤放出も認められた。細胞内移行性の評価では、葉酸付加により蛍光強度の上昇が認められた。細胞障害性の評価については、ネクロシスは否定的でありアポトーシスによる細胞死が示唆された。

以上のことより、安定で実用的な葉酸受容体を標的とし癌細胞でアポトーシスを惹起する能動的ターゲティング製剤の作製が可能となった。

P 5 6 .

演題名：アセタール型リゾリン脂質の効率的合成を指向した1,2-ジオールの *trans* 選択的アセタール化反応の開発

研究代表者名：喜屋武 龍二、重永 章

所属(大学・学部・学科)：福山大学・薬学部・薬学科

脂質は生体膜を構成する主成分であり、皮膚の恒常性に関与するとともに、その一部はメディエーターとして機能するなど、多様な機能を担う生体分子である (Murakami, M., *Exp. Anim.* **2011**, *60*, 7)。これまでに所属研究室では、表皮角化細胞の正常分化を促し、創傷治癒活性を有するアセタール型リゾリン脂質 **1** を見出し、一方のジアステレオマー (**1-trans**) が他方 (**1-cis**) より高活性を示すことを明らかにした (特願 2022-075338、山本圭、重永章、大高章、村上誠)。現在の **1** の合成法では、1,2-ジオール (**2**) のアセタール化において立体選択性がほぼなく、また生じるジアステレオマー同士の極性が同等のため、ジアステレオマー混合物を分析用キラル HPLC を用いて少量ずつ分けている。この煩雑さが、**1-trans** の生命科学研究推進の阻害要因となっていた。

そこで演者らは、**1-trans** とその類縁体をより高効率に合成する手法を確立するため、1,2-ジオールに対する *trans* 選択的アセタール化反応の開発に着手した。

1,2-ジオール (**2**) および種々アルデヒド (**3**) を基質とし、3,3'位に2,3-ジメチルフェニル基を有するキラルリン酸を酸触媒として用いた際、所望の *trans*-アセタール (**4-trans**) を最大 94%収率、20:1 dr 以上の *trans* 選択性で得ることに成功した。また、理論計算により、アルデヒドと1,2-ジオールから生成するオキソニウム中間体と触媒間に生じる C-H... π 相互作用が *trans* 選択性の発現に寄与することが示唆された。

本発表では、反応条件および基質適用範囲、選択性の発現機構等の詳細について報告する。

Ⅲ. プロジェクト研究 抄録

— 神経・運動器・生殖・循環 —

課題番号：R05 基-009

研究課題：Phosphodiesterase5 (PDE5) 阻害薬による加齢性精巣機能障害に対する精巣機能保護作用の検証

研究代表者名 (所属)：大平 伸 (泌尿器科学)

【目的】 加齢性精巣機能低下に対して精巣機能保護作用を有する薬剤は見出されていない。PDE5 は Leydig 細胞などに高く発現し、PDE5 阻害による精巣機能保護作用が期待されていることから加齢マウスを用いて PDE5 阻害薬 (PDE5i) による加齢性精巣機能障害に対する精巣機能保護効果を検証した。【方法】 実験動物は、10・30・50・70 週齢 C57BL/6 マウスを使用した。PDE5i (Tadalafil) 0.1 μ g \times 体重 (g) /PBS100 μ L/day を 1 週間皮下投与し、血清・精巣・精液中におけるテストステロン値を測定し、精液を回収して精液検査を行った。Control 群から各週齢の基準値を算出し、sham 群 (PBS100 μ L) および PDE5i 群と control 群の変化量を算出し、両群間の変化量を比較した。局在解析として calretinin・myoglobin および CD10・CD99 による蛍光免疫染色を用いて Leydig 細胞および Sertoli 細胞の発現を解析した。【結果】 Control 群では、加齢に伴う血清・精巣・精液中のテストステロン値の低下と精液所見の悪化を認め、Leydig 細胞と Sertoli 細胞の発現低下を認めた。PDE5i 群および sham 群においてもテストステロン値の低下と精液所見の悪化および Leydig 細胞と Sertoli 細胞の発現低下を認めたが、PDE5i 群では sham 群と比較して精巣機能障害が抑制されていた。【結論】 PDE5 阻害薬は、加齢性精巣機能障害に対して精巣機能を保護する可能性があるかと推測された。

課題番号：R05 基-013

研究課題：ヒト網膜色素上皮細胞株の酸化剤誘導細胞死に対するピクノジェノールの効果

研究代表者名 (所属)：鎌尾 浩行 (眼科学 1)

【目的】 加齢黄斑変性は視覚障害の原因疾患の 1 つで、網膜色素上皮細胞 (RPE) の酸化ストレスによる機能低下が原因である。抗酸化作用を有する食品抽出物の一つにピクノジェノールがあるが加齢黄斑変性に対する有効性の報告はない。そこで酸化剤誘導細胞死に対するピクノジェノールの効果を RPE 細胞株 (ARPE19) を用いて評価した。

【対象と方法】 ARPE19 に酸化剤 tBHP (tert-Butyl Hydroperoxide) を 6 時間添加し酸化誘導を行った。tBHP とともに各細胞死阻害薬 (zVAD、Necrostatin-1、Ferrostatin-1) とピクノジェノールをそれぞれ添加し 24 時間後に LDH 試験で細胞障害率を評価した。また tBHP と Ferrostatin-1 またはピクノジェノール添加後、経時的に細胞内の Fe²⁺ の量と酸化型/還元型グルタチオン比率を測定した。

【結果】 細胞障害率は DMSO、zVAD、Necrostatin-1、Ferrostatin-1、ピクノジェノールが 44.9、25.2、36.7、5.9、36.6% と Ferrostatin-1 のみ有意に減少した。1、3、6 時間後の Fe²⁺ の量は DMSO が 1.0、1.3、1.6、Ferrostatin-1 が 1.2、1.5、1.7、ピクノジェノールが Fe : 1.0、1.2、1.6 と、1、3 時間後で Ferrostatin-1 が有意に増加した。1、6 時間後の酸化型/還元型グルタチオン比率は DMSO が 0.4、0.6、Ferrostatin-1 が 0.3、0.6、ピクノジェノールが 0.4、0.6 と有意差を認めなかった。

【結論】 ピクノジェノールは tBHP 誘導細胞死を抑制しなかった。一方、tBHP 誘導細胞死を抑制した Ferrostatin-1 は還元型グルタチオン枯渇と鉄蓄積に対する抑制効果は認めなかったため、tBHP 誘導細胞死の抑制は脂質過酸化反応の抑制によることが示唆された。

課題番号：R05 基-21

研究課題：女児てんかん原因遺伝子 PCDH19 の機能解析

研究代表者名 (所属)：林 周一 (解剖学)

PCDH19 関連症候群は、乳幼児期の女児において、てんかんを発症する難病である。この病気の原因は、X 染色体上の細胞間接着因子プロトカドヘリン 19 (PCDH19) 遺伝子の変異または欠失によることが示されているが、その発症機序は明らかになっていない。本研究は、マウスを用いて Pcdh19 タンパク質の局在の詳細を明らかにし、さらに Pcdh19 遺伝子を欠損させた時の脳発生の変化を解析することによ

り、Pcdh19 の役割を明らかにすることを目的とした。

本年度の研究では、ゲノム編集を用いて Pcdh19 遺伝子を欠損させた (Pcdh19-null) マウスを作製した。このヘテロメスマウスを解析したところ、嗅球の糸球体への嗅神経の投射が異常になることが分かった。具体的には、野生型では Pcdh19 陽性の嗅神経が各糸球体の全体に投射するのに対し、ヘテロ接合型では糸球体に到達する Pcdh19 陽性軸索が減少し、また、1つの糸球体に投射するべき軸索が2つの糸球体に分かれて投射するものが観察された。さらに、1つの糸球体内で Pcdh19 陽性軸索と欠損軸索が分離する現象が観察された。このことは、Pcdh19 の欠損によって軸索の sorting が起こり、糸球体内での分布が異常になったと考えられる。一方、海馬ではこのような軸索の分離が起こらないことから、嗅球とは異なる仕組みで軸索投射が制御されている可能性が示唆される。

課題番号：R05 基-027

研究課題：モデルマウスのうつ様症状に対する半夏厚朴湯の効果

研究代表者名 (所属)：中村 丈洋 (生理学2)

共同研究者名：氷見 直之、丸山 恵美

【目的】半夏厚朴湯はストレスによる咽喉・食道部の違和感の改善や神経性胃炎などに対する効果が知られている漢方薬であるが、近年うつに対しての治療効果が注目されている。我々はこの漢方薬の抗うつ効果およびその作用機序に対するエビデンスを得るために実験を行った。

【方法】C57BL/6J マウス (7w、オス) に拘束水浸ストレスを負荷することでうつ様モデルマウスを作成した。モデル完成二週間後に行動試験 (新奇環境摂食抑制試験 (NSF)、強制水泳試験 (FST)) を行い抑うつ度を計測した。また、モデル完成直後より BrdU を腹腔内投与することで新生細胞をラベリングし、DCX との二重染色により海馬歯状回における新生神経細胞密度を計測して組織学的に検討した。半夏厚朴湯は給水瓶にて自由摂取させた (2.0mg/ml 蒸留水)。モデル作成前から投与した群 (4w) およびモデル完成後から二週間投与した群 (2w) を作成し、非投与群 (DW) と比較した。

【結果】半夏厚朴湯をモデルマウスに連続摂取させることでうつ様行動が改善された。そして摂取期間が長いほどその効果は増大した。うつ様状態で低下する神経新生も半夏厚朴湯によって改善が見られた。一方、normal 群においても 4w 投与によって幼若神経細胞が有意に増加した。

【結論】半夏厚朴湯はうつ様症状の改善に関与しており、その機序の一つとして神経新生の亢進あるいはアポトーシス抑制への影響が示唆された。

課題番号：R05 基-045

研究課題：アプリを用いた自主訓練とフィードバック併用による PD に対する遠隔リハビリシステムの開発

研究代表者名 (所属)：三原 雅史 (神経内科学)

共同研究者名：梶山 裕太 久徳 弓子

高齢化に伴い患者数が増加しているパーキンソン病(PD)は、歩行バランス障害を特徴とする進行性の神経変性疾患であり、わが国の患者数は 20 万人以上と考えられている。PD 患者に対しては薬物療法に加えて運動介入・リハビリテーション(リハビリ)の有効性が報告されているが、適切な訓練メニューの構築、指導を行える専門職リソースの不足や、運動習慣の定着率の低さに加えて、運動習慣定着効果判定のための客観的指標が乏しいことなどが問題となり、十分な介入ができていない。我々はこれらの問題を解決するための方法として、あらかじめ必要な訓練メニューの中から、患者・参加者にとって最適な運動プログラムをオンデマンドで選択し、個別化した自主訓練メニューの構築を可能とした自主訓練指導アプリを開発し、これをベースとした遠隔リハビリシステムを提案した。また、客観的な活動量評価として携帯型活動量計を用いた評価システムの開発も行っている。本年度は PD 患者への訓練メニューの体系化を行い、個別の訓練項目に関する動画作成を行うとともに、訓練動画視聴時間などをサーバーを通じて遠隔的に把握するシステムとそれぞれの訓練の難易度や危険性などの主観的評価をフィードバックする機構を組み込む形でアプリを改良し、訓練内容に対するアプリの使用感や今後の改良点などに関するアンケート項目の策定を行い、臨床研究の準備を進めた。

課題番号：R05 基-053

研究課題：神経形成作用を有する脂質メディエーターであるシナプタミドの生合成機構の解明

研究代表者名（所属）：坪井 一人（薬理学）

共同研究者名：北風 圭介

シナプタミドは長鎖脂肪酸であるドコサヘキサエン酸とエタノールアミンが縮合した構造を有し、神経形成作用を有する脂質メディエーターである。シナプタミドは構造的に長鎖脂肪酸とエタノールアミンが縮合した *N*-アシルエタノールアミン (NAE) 類のひとつとして分類される。本研究ではシナプタミドの代謝（生合成および分解）機構を解明する基盤として、NAE の加水分解に関わるリソソーム酵素である NAE 酸性アミダーゼ (NAAA) および酸性セラミダーゼ (AC) に焦点を当て、簡便な活性測定法の確立に向けた検討を行った。NAAA の活性測定に有用な蛍光基質として PAMCA が報告されている。実際に、AC と NAAA を発現するヒト前立腺 LNCaP 細胞のホモジネートの PAMCA 水解活性は、NAAA 阻害薬 ARN077 の存在下で、あるいは siRNA 法による NAAA のノックダウンによりほとんど消失し、PAMCA の NAAA に対する特異性を確認した。一方、AC の活性測定に有用な蛍光基質の候補として、我々は PAMCA のアナログである LAMCA を検討してきたが、その特異性には不明な点が多い。LNCaP 細胞のホモジネートの LAMCA 水解活性は、AC 阻害薬 SOCLAC と NAAA 阻害薬 ARN077 のいずれによっても減少した。また、AC および NAAA のいずれのノックダウンによっても抑制された。従って、LAMCA は AC と NAAA の両酵素によって加水分解されると考えられたが、ARN077 存在下での活性測定により AC 活性を評価できる可能性があり、今後さらなる検討を行いたい。

課題番号：R05 基-056

研究課題：性ステロイドによる嗅覚神経回路の可塑的調節機構の解明

研究代表者名（所属）：樋田 一徳（解剖学）

共同研究者名：山西 治代、堀江 沙和

研究代表者は従来、レーザー顕微鏡と電子顕微鏡（電顕）連続切片広範囲モニタージュ再構築を組み合わせた独自の **correlated Volume EM Analysis** により嗅球神経回路を一貫して構造解析し、最近単一ニューロン標識を応用、高次脳中枢から嗅球への遠心性ニューロンの投射様式をシリーズで論文発表し、多様な遠心性入力による神経回路調節の構造的基盤を提唱している。

従来¹の知見を基に、匂い刺激（求心性調節）や他の脳領域（遠心性調節）に加え、“生体内環境が嗅覚へ及ぼす内因性調節”に着眼し、性ステロイド（estradiol E2）による内因性調節機構の解析を行い、嗅覚機構をより詳細に解明することを本研究の目的とした。

E2 ペレットを雄マウスに皮下投与し、嗅球神経回路のニューロン構成と形態、そしてシナプス結合を、**correlated Volume EM Analysis** と **UHVEM Tomography** で解析を行っている。匂い識別に関わる TH ニューロンは E2 による TH 発現上昇する (Kiyokage et al 2023)。本研究の結果、TH ニューロンの GABA transporter の発現とシナプス結合の増加が認められている。現在、ニューロン上のシナプスの広範囲分布について解析を進めている。大阪大学とは高解像度 TV 会議システムによる遠隔観察解析 **Network Tele-Microscopy** により解析効率を高めている。

課題番号：R05 基-069

研究課題：コネクチン力学応答を介する心不全発症の分子機構解明

研究代表者名（所属）：花島 章（生理学 1）

共同研究者名：毛利 聡、橋本 謙、臼居 優、山根 尚貴

心臓は高血圧などの力学的過負荷に対して、心筋細胞の肥大を介したポンプ機能調節によって適応するが、長期的には心不全に至る。心筋細胞サルコメアの巨大バネ分子コネクチンは心臓の拡張性を規定しているため、力学的負荷を直接感知する分子実体であり、心不全の病態と治療に直結すると考えられる。私たちは新規コネクチン結合蛋白質を同定し KO マウス解析を行い、力学的負荷による心不全発症防止に寄与していることを明らかにしてきた。本課題では、心不全発症を防ぐ分子機構の詳細につい

て、KO・過剰発現ゼブラフィッシュを用いて解析した。まず、ゼブラフィッシュの新規コネクチン結合蛋白質に反応する抗体を作製し、KO心臓では反応が見られないことや主に心臓で発現していることをウエスタンブロットで確認した。さらにRNA-seqの結果、エネルギー恒常性に関与するクレアチンキナーゼが野生型と比べてKOでは1/5に減少し、過剰発現では2倍増加していることを見出した。また、ミトコンドリア融合に関わるMitofusinがKOで2/3に減少し、過剰発現では1.5倍に増加しており、マイトファジー経路が変動していた。従って本蛋白質はエネルギー代謝に関与していることが明らかになった。引き続き心不全モデルの作製と解析により力学的負荷による心不全発症の詳細な仕組みの解明に取り組んでいる。

課題番号：R05基-070

研究課題：神経堤細胞の遊走・分化と神経管の形成機構の解明:Waardenburg症候群の新規モデルマウスを用いて

研究代表者名(所属)：松田 純子(病態代謝学)

共同研究者名：渡邊 昂、石塚 佑太

【背景と目的】神経堤細胞(NCC)は発生初期の神経管背側に形成される幹細胞集団で、体内各所へ遊走し、末梢神経細胞やメラノサイトなどの多様な細胞種に分化する。Waardenburg症候群(WS)はNCCの遊走・分化の異常により色素異常と神経管閉鎖不全を呈する遺伝性疾患で、現在までに6つの原因遺伝子(*PAX3*、*MITF*、*SNAI2*、*SOX10*、*EDNRB*、*EDN3*)が同定されている。我々は偶然、腹部と手足に白斑を呈するマウス家系を発見し、1番染色体上に原因遺伝子があることを見出した。本研究では、原因遺伝子の同定を行った。【方法】白斑マウス同士の交配で得られた胎仔からゲノムDNAを抽出し、全ゲノムシーケンス解析を行った。また、胎仔の連続組織切片をヘマトキシリン・エオジン染色および免疫染色で解析した。【結果】白斑マウスには*Pax3*のイントロン4に約5kbpのレトロトランスポゾンの挿入がヘテロ接合性に検出された。この変異のホモ接合体は、胎生11.5日で脊髄髄膜瘤を呈し、脊髄後根神経節における*SOX10*の免疫染色性が欠損していた。【考察】*Pax3*へのレトロトランスポゾンの挿入変異はNCCの遊走・分化の障害による色素脱失や神経管の閉鎖不全、脊髄後根神経節の形成異常を引き起こすことを明らかにした。*Pax3*はWSの既知の原因遺伝子だが、レトロトランスポゾンの挿入変異の報告はなく、本マウスは新規のWSモデルマウスといえる。

課題番号：R05基-071

研究課題：全身性強皮症における皮膚病変の経時的総合評価ツールの検討

研究代表者名(所属)：藤田 俊一(リウマチ・膠原病学)

共同研究者名：守田 吉孝、中野 和久、青山 裕美

【目的】全身性強皮症(SSc)において、血管障害による指尖部潰瘍(DU)は高頻度に合併し、治療抵抗性であることが多い。本研究では、脈管超音波で橈骨・尺骨動脈径を測定し、DUリスク評価としての有用性を検討した。【方法】川崎医科大学附属病院リウマチ・膠原病科通院中のSSc患者を対象とする。脈管超音波により橈骨動脈と尺骨動脈の血管径を測定し、DU合併との関連を評価した。【結果】年齢69歳、罹病期間9.7年、BMI中央値20.7、びまん皮膚硬化型16例(50%)、間質性肺炎合併21例(66%)、肺高血圧症合併5例(16%)、血管拡張薬使用16例(50%)であった。mRSSは平均8点、22例(69%)にDU既往あり、短指症を14例(44%)に認めた。血管径の中央値は尺骨動脈1.07mm、橈骨動脈1.64mm、片側血管径の合計2.88mmであった。尺骨動脈径(オッズ比22.6, 95%CI 1.44-352.6)、橈骨動脈径(オッズ比29.8, 95%CI 1.56-563.3)、片側血管径合計(オッズ比13.0, 95%CI 1.60-105.7)はDU合併に有意に関連し、最も強い関連を示した片側血管径合計のカットオフ値は、2.76mm(AUC 0.857)であった。【結論】SScのDU治療方針を検討するための簡便なスクリーニング検査として、脈管超音波検査での橈骨・尺骨動脈径測定の高い有用性が示唆された。

課題番号：R05 基-072

研究課題：難治性関節リウマチ患者におけるエピジェネティックバイオマーカーの探索

研究代表者名（所属）：中野 和久（リウマチ・膠原病学）

共同研究者名：守田 吉孝

【目的】治療抵抗性の関節リウマチ（RA）患者におけるエピジェネティックバイオマーカーを確立することを目的とする。

【方法】健常人および発症早期（発症から1ヶ月以内）のRA患者（A群）、MTXのみで寛解に到達したRA患者（B群）、生物学的製剤/JAK阻害薬使用により寛解に到達したRA患者（C群）、複数のクラスの生物学的製剤/JAK阻害薬を一定期間使用したにも関わらず、中等度以上のRA疾患活動性が残存するRA患者（D群）を2023年度のSETOUCHI-RAレジストリー（承認番号：5564-03）のデータベースより抽出し、血液を採取、遠心分離にて血漿を分離した後、セルフリーDNAを抽出し、セルフリーDNA濃度、候補遺伝子についてのメチル化DNAレベルを測定し、臨床情報との関連を評価し、治療抵抗性RA患者のセルフリーDNAのメチル化の特徴を明らかにする。

【結果】2023年度のSETOUCHI-RAレジストリーによる解析から、B群30例、C群163例、D群31例が各々抽出された。

【結論】セルフリーDNAを抽出し、候補遺伝子についてのメチル化DNAレベルを測定し、治療抵抗性の関節リウマチ（RA）患者におけるエピジェネティックバイオマーカーを確立する。

課題番号：R05 基-075

研究課題：全身性強皮症の皮膚硬化におけるエピジェネティクス異常誘導機構の解明

研究代表者名（所属）：浅野 澄恵（リウマチ・膠原病学）

共同研究者名：守田 吉孝、中野 和久、青山 裕美

【目的】全身性強皮症(SSc)の発症にはDNAメチル化異常が注目されているが詳細は不明である。本研究ではSScの皮膚硬化過程における、低酸素環境がもたらす表皮細胞のエピゲノム修飾と機能変質の分子基盤を明らかにする。

【方法】SSc患者皮膚組織のDNAメチル化状態を評価するため、免疫染色を行う。ヒト成人皮膚表皮初代細胞株(NHEK)を低酸素環境で培養し、DNAメチル化状態の変化を検討する。

【結果】SSc患者皮膚組織の免疫染色にて、正常対照群と比較し、SSc表皮細胞で5mCの発現上昇、5hmCの発現低下を認め、DNA高メチル化状態が示唆された。また、NHEKを低酸素環境で培養したところ、DNMT/TET双方のmRNA発現が低下、さらに表皮細胞の分化マーカーのmRNA発現も低下しており、SSc皮下で認める低酸素により、エピゲノム異常および表皮細胞の脱分化が生じる可能性が示唆された。

【結論】今後はさらに皮膚凍結切片を免疫染色し、染色された表皮細胞に対してレーザーマイクロダイセクションを行い、メチル化DNA免疫沈降およびヒドロキシメチル化DNA免疫沈降、網羅的mRNA発現解析に提出、統合解析してDNAメチル化に關与する重要な遺伝子X,Y・・・を抽出する。また、単離したSSc表皮細胞に低酸素刺激を加え、遺伝子X,Y・・・のDNAメチル化状態を解析し、候補遺伝子を絞り込む。

課題番号：R05 基-091

研究課題：心室拡張機能のマルチスケールな比較生理学的・進化的検討

研究代表者名（所属）：毛利 聡（生理学1）

心臓は横紋筋で構成され、収縮と拡張により血液ポンプとして機能する。全ての現生動物種において収縮はアクチン・ミオシンの分子運動により行われるが、拡張を司るマクロレベルでのメカニズムは多様である。節足動物：ロブスターの心臓は心室のみで、収縮時に心室と外部硬組織を繋ぐ腱索組織が蓄えた弾性エネルギーを利用して心室を拡張させていた。軟体動物：カキは脊椎動物同様の心房-心室型の心臓を持ち、それを貝柱や実質臓器で構成される閉空間に収納し、心室収縮時に発生する心臓外陰圧

により心房を拡張させていた。心室の拡張性を規定するバネ分子：コネクチンのアミノ酸配列解析では、心房を持たないロブスターの心臓は腱索による外部からの引張によって心室に血液が充填され、拡張が制限されていることを反映して短いバネ領域を有していた。一方、カキの心室は心房収縮による内部圧上昇によって受動的に伸展するため、心室拡張性を高めるために長いバネ領域を有していた。

脊椎動物：魚類はカキと同様に心臓を硬い空間に収納して心房への血液流入を促進しており、閉空間に収納される心房-心室型心臓は動物門を超えて共通する心機能を向上させるための収斂進化の結果であることが明らかになった。陸上進出して心臓の周囲に気相（肺）を配置した哺乳類などはこのメカニズムを放棄して心室への血液充填を心房に依存しなくなり、進化的な時間軸では心房は縮小しつつあると考えられる。

課題番号：R05 基-092

研究課題：電子顕微鏡広範囲モニタージュ撮影による嗅球 calretinin 免疫陽性ニューロンのシナプス解析

研究代表者名（所属）：野津 英司（解剖学）

嗅球は嗅受容細胞からのにおい情報を受ける領域であり、入力された匂い情報を処理し、より高次の領域へと投射する。この嗅球内での情報処理には、嗅球内の介在ニューロンが関与していると考えられており、嗅球表層に位置する嗅受容細胞の入力を受ける糸球体では、傍糸球体細胞が形成する神経回路の解析が進められてきた。これまで傍糸球体細胞のいくつかの化学的サブポピュレーションについて特徴的な神経回路が報告されている。しかしながら、傍糸球体細胞の約 20% を占める主要なサブポピュレーションである calretinin 免疫陽性ニューロン（CR ニューロン）については、その神経回路は明らかになっていない。本研究では、免疫染色及び電子顕微鏡を用いて、CR ニューロンの神経化学的性質及び神経回路の基盤となるシナプスの形態についての解析を行った。その結果、CR ニューロンの樹状突起に GABA 小胞性トランスポーターである VGAT が局在している部位が認められ、対応する領域を電子顕微鏡で観察した結果、同領域に多数の小胞が集積していることを確認した。この結果は、CR ニューロンが伝達物質として GABA を用いている可能性を示唆するものと考えられる。一方で、同領域には形態的に明確なシナプスの特徴を持つ構造は確認できず、CR ニューロンが形成するシナプスの形態および形成する相手を明らかにすることは今後の課題である。

課題番号：R05 基-108

研究課題：嗅覚障害と睡眠呼吸障害の関連性について

研究代表者名（所属）：濱本 真一（耳鼻咽喉・頭頸部外科学）

共同研究者名：三宅 宏徳、田所 宏章、兵 行義、原 浩貴、前田 祐一郎

嗅覚障害は鼻中隔彎曲などの鼻腔の形態異常、アレルギー性鼻炎や副鼻腔炎、頭部外傷や神経変性疾患、加齢などさまざまな原因で生じる。近年、閉塞性睡眠時無呼吸 OSA などの睡眠呼吸障害と嗅覚障害の関連性を示す報告も認める。OSA を合併した嗅覚障害におけるメタアナリシスでは、無呼吸指数 AHI の増加と嗅覚機能障害に相関が示されている。OSA は嗅覚障害の発生率が高く、嗅覚障害の程度は OSA の重症度と相関するとされる。しかし、OSA における嗅覚障害の誘因や病態については不明な点が多いままである。そこで、当科睡眠呼吸障害外来を受診した患者を対象として、睡眠呼吸障害に関連する症状アンケートを集計し嗅覚障害の合併について調査を行う。嗅覚障害を有する症例については睡眠時無呼吸検査の結果と、日常のにおいアンケート（日本鼻科学会）を用いた嗅覚障害の程度についても検討する。さらに、アンケート結果から患者背景や環境因子などの影響についても検討し、嗅覚障害に関連した QOL 調査を行う。今回の検討では、OSA に関連する嗅覚障害について、睡眠障害における各種パラメータの解析を進めることによってその関連性の解明を目的としている。

— 消化器・代謝・腎 —

課題番号：R03 基-084

研究課題：超高齢者腎組織の観察（加齢に伴う糸球体荒廃像の検索を目的に）

研究代表者名（所属）：佐々木 環（腎臓・高血圧内科学）

共同研究者名：森谷 卓也、柏原 直樹

【背景】腎臓では、加齢によりネフロン数の減少が進行し、糸球体硬化症が増加する。糸球体ポドサイト（糸球体濾過バリアの正常な完全性と機能に不可欠な有糸分裂後の上皮細胞：Pod）に対する加齢の影響に焦点を当てる。今回、Podの加齢・老化の理解が深まる症例を経験した。【症例】70歳女性、神経核内封入体病(neuronal intranuclear inclusion disease:NIID)と診断された。同時に腎機能障害を認め尿蛋白 0.8g/日前後を認め腎生検を施行した。糸球体・尿細管上皮・間質細胞に核内封入体を認め、ユビキチン・P62 陽性であり NIID 関連の腎障害と診断した。核内封入体はユビキチン・P62 により陽性に染色され、電子顕微鏡下では限界膜を持たずフィラメント状の物質が渦巻き状に集合する像を認めた。【考察】NIID は、認知症を発症する進行性の神経変性疾患である。病理学的に内臓諸臓器にも、好酸性核内封入体が存在し細胞死を起こす。これまでミトコンドリア異常症やファブリー病において、Pod の障害、喪失から糸球体硬化病変の報告がある。NIID により Pod が加齢に伴い障害喪失し、分節状糸球体硬化症を発症し不可逆的な糸球体荒廃へと繋がるかと推察した。【結論】Pod の加齢・老化の理解が深まれば、老化速度を遅らせる治療法の選択肢が広がる。

課題番号：R05 基-001

研究課題：過敏性腸症候群の粘膜細菌叢および糞便中有機酸解析

研究代表者名（所属）：塩谷 昭子（消化器内科学）

共同研究者名：顧 婷婷、松本 啓志

背景：これまでの臨床研究において便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）と下痢型（IBS-D）で粘膜細菌叢(Mucosa-associated/adherent Bacteria, MAM)が異なることや、酪酸産生菌の減少は、回腸末端で顕著に認められることを報告した。目的：MAM 代謝産物である有機酸や脳腸相関を評価し、動物 IBS モデルを用いて脳腸細菌叢相関による IBS 病態への関与を解明する。方法：IBS マウスモデルとして、慢性社会的敗北ストレス（chronic social defeat stress: cSDS）「(4 週齢 C57BL/6J を用いて 10 日間、毎日 10 分を連日行う)を用いた。成熟後（10 週齢）、急性ストレス負荷（10 日間）により便の性状と行動異常を評価した後、解剖行った。便中短鎖脂肪酸解析および腸および脳（視床下部、下垂体、海馬）組織中の、IBS 関連遺伝子発現量を検討した。結果：cSDS マウス群はコントロール群と比較して排便量および水分量が有意に多かった。急性ストレス負荷の運動量は有意に少なかった。腸管での有意な炎症細胞の浸潤を認めた。腸における遺伝子発現量の検討では、IL-6 の増加、MUC2・SERT・HTR4 の減少を認めた。脳内では下垂体のドーパミン D2 受容体発現量の低下を認めた。糞便中の有機酸解析では有意な差を認めなかった。結論：ストレスによる腸管における炎症の惹起を確認し、中枢におけるドーパミンの関与が示唆された。

網羅的遺伝子解析および糞便移植による実験を継続する予定である。

課題番号：R05 基-005

研究課題：慢性腎臓病の治療シミュレーションシステムの開発

研究代表者名（所属）：神田 英一郎（学長付）

背景：慢性腎臓病（CKD）の治療には、その病態を反映し、予後と治療効果を正確に予測するシミュレーションシステムが有用である。近年、ChatGPTをはじめとする自然言語処理(NLP)の人工知能(AI)の発達は目覚ましい。そこで、CKD 患者の生命・腎予後を予測するシミュレーションシステムの基盤となる NLP AI モデルを開発した。

方法：深層学習を用いて新規に開発した NLP AI を用いて CKD 関連の文献(n=165, 271)を解析し、医学用

語(n=106, 612)で構成されるベクトル空間を構築した。次に、3年間のCKDコホート研究の患者データ(n=26, 433)をベクトル変換し、最新数学の圏論理論を基盤として、医学用語ベクトル空間と比較した。結果:まず、単語ベクトルが医学的意味を保有しており、ネットワークを構築していることを、線形代数的に確認した。患者ベクトルと医学用語ネットワークが、関手によって密に連結していることが示された(p<0.0001)。次に、患者ベクトルとアウトカム(透析または死亡)ベクトルの数学的関係(内積)を新規の予後指標とした。この内積はイベント発生を正確に予測した: C-統計量は0.911 (95%CI, 0.897, 0.924)。さらに、スプラインCox比例ハザードモデルでも関係性を認め(p<0.0001)、内積が高値のグループのリスクは、低いグループの21.92倍(95%CI, 14.77, 32.51)であった。結論:医学用語ベクトル空間はCKDの病態生理的状態を反映した。さらに、NLP AIをシミュレータとして活用できる圏論モデルが構築された。

課題番号: R05 基-006

研究課題: 2型糖尿病患者の肝インスリンクリアランスに対するSGLT2阻害薬とDPP-4阻害薬の影響の比較; SECRETE-I study 事後解析

研究代表者名(所属): 下田 将司(糖尿病・代謝・内分泌内科学)

共同研究者名: 金藤 秀明

【研究背景・目的】内臓脂肪蓄積に伴うインスリン抵抗性は高インスリン血症を引き起こし、体重増加だけでなく心血管疾患のリスクとなる。高インスリン血症の原因の一つとして肝インスリンクリアランス(HIC)の低下があり、脂肪肝や2型糖尿病の存在はHICを低下させる。したがって、脂肪肝や2型糖尿病の改善はHICを促進し、代謝異常や心血管疾患の予防に有用と考えられる。我々は、日常診療で頻用されるSGLT2阻害薬とDPP-4阻害薬を用いβ細胞機能への影響を検証するRCT(SECRETE-I study: 被験者103例)を実施した。その事後解析としてHICへの影響を比較検証する。【研究方法】①肥満2型糖尿病患者のHICと相関する因子を検証するために臨床パラメータとの相関分析を行った。②各薬剤のHICへの影響を比較するためルセオグリフロジン(L)群46例、テネリグリプチン(T)群51例を用い検証した。【研究結果】①重回帰分析の結果、HICはMatsuda index(インスリン抵抗性指標)と強く相関した(t=11.5, p<0.0001)。②T群では有意にHICが有意に悪化したのに対し、L群では悪化はなかった。また、L群はベースラインHIC低値例ほど改善する傾向にあった(r=-0.44, p=0.022)。【結語】肥満2型糖尿病においてHICはインスリン感受性と関連し、SGLT2阻害薬はHIC低値例でHICを改善する可能性が示唆された。

課題番号: R05 基-010

研究課題: ミトコンドリア作動薬イメグリミンの膵β細胞・動脈硬化に及ぼす影響の検討

研究代表者名(所属): 金藤 秀明(糖尿病・代謝・内分泌内科学)

共同研究者名: 下田 将司、木村 友彦、真田 淳平、岩本 侑一郎、岩本 秀幸、段 和徳

【目的】2型糖尿病モデルマウスの膵β細胞へのImeglimin(Ime)の影響を検討する他、動脈硬化モデルマウスにおいてImeの抗動脈硬化作用を検討する。【方法】β細胞への検討に関しては病態早期および進行期のdb/db、KK-Ayマウスに対しImeを4週間投与し、電子顕微鏡で膵β細胞内のミトコンドリア、インスリン顆粒を観察した。尿中8-OHdGで酸化ストレスの評価、TUNEL染色、realtime PCRでアポトーシス等の評価を行った。動脈硬化への検討に関しては高血糖誘発アポE欠損マウスに対しImeを8週間投与し、大動脈弓部のプラーク面積や腹部大動脈のmRNA発現等を評価した。【結果】病態早期ではIme群はβ細胞内のミトコンドリア形態の膨化などを抑制し、インスリン顆粒数の維持や、良質な顆粒の割合増加を来したが、病態進行期ではImeによる改善はみられなかった。尿中8-OHdGは病態早期でのみIme群で低下した。また、アポE欠損マウスの大動脈弓部のプラーク面積はIme群で有意に進展を抑制した。尿中8-OHdGはIme群で低下し、腹部大動脈のmRNA発現量はImeで炎症マーカーやマクロファージマーカーの減少がみられた。【結語】Imeは早期介入で膵β細胞のミトコンドリア形態やインスリン顆粒数の維持など有益な効果を示した他、抗動脈硬化作用を有する可能性が示唆された。

課題番号：R05 基-012

研究課題：乳酸を介した T 細胞の PD-1 発現調節を標的とした解糖系阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤併用療法の開発

研究代表者名（所属）：佐々木 恭（消化器内科学）

共同研究者名：仁科 惣治

近年、がん細胞において解糖系最終産物として産生された乳酸が腫瘍免疫逃避機構に関与すると報告されている。また、がん微小環境において腫瘍浸潤 effector Tcell (CD8+Tcell) と制御性 Tcell (Treg) における PD-1 の発現バランスは、乳酸により調節されていることが明らかにされた。我々は肝がんを標的として、解糖系阻害剤である 2DG(2deoxy-D-Glucose)により乳酸産生を抑制しがん微小環境における免疫細胞への影響および抗腫瘍効果について検討した。

今回、肝癌細胞 (Huh7) からのグルコース依存性乳酸産生に対して、2DG を併用することによりその乳酸産生が有意に抑制することを明らかにした。さらに Huh7 と CD8+Tcell (ヒト PBMC より抽出) の共培養実験系を用いた検討 (in vitro) において、2DG により乳酸産生抑制した Huh7 由来の培養上清は CD8+T cell の PD-1 mRNA 発現を亢進させることを明らかにした。以上より、解糖系亢進し乳酸産生亢進した肝癌細胞に対して、2DG が乳酸産生抑制を介して“CD8+Tcell/Treg の PD-1 発現調節機構”に対するモジュレーターとなり ICI (抗 PD-1 抗体など) 治療抵抗性を改善させる可能性が示唆された。

課題番号：R05 基-020

研究課題：LAL-D モデル細胞における分解能力低下のメカニズムの解明

研究代表者名（所属）：森脇 隆仁（分子遺伝医学）

共同研究者名：大友 孝信、寺脇 正剛

ライソゾームは細胞内の物質の分解や再利用を担う細胞小器官である。ライソゾームに関する遺伝子の異常は、遺伝性の代謝異常疾患（ライソゾーム病：lysosomal storage diseases、LSD）の原因となる。ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（LAL-D）は LSD の中でも *LIPA* 遺伝子の異常を原因とする疾患であり、全身での脂質の蓄積を特徴とする。これまでの我々の研究から、LAL-D モデル細胞ではライソゾームの分解能力が低下することが分かっていた。

LAL-D モデル細胞の分解能力低下の原因を解明するため、細胞中のライソゾーム酵素の活性を測定したところ、LAL-D モデル細胞は野生型細胞と同程度の酵素活性を有していた。このことから LAL-D モデル細胞の分解能力低下の原因は酵素の減少によるものではないと考えられる。次にライソゾームの pH を測定した。ライソゾーム酵素が正常に機能するためには、ライソゾーム内が酸性に保たれている必要がある。しかし LAL-D モデル細胞では pH 維持能力が低下しており、定常状態では酸性を保つことができるものの、僅かなレベルのアンモニアイオン負荷によって容易に中性化することが分かった。LAL-D モデル細胞ではライソゾーム量や V-ATPase 量そのものは野生型細胞と同程度だが、個々のライソゾームが肥大化しており、ライソゾームの表面積に対して体積の割合が増大していた。以上のことから、LAL-D モデル細胞における分解能力の低下は、ライソゾームの肥大化に伴う pH 維持能力の低下が原因であると考えられる。

課題番号：R05 基-022

研究課題：膝島血流に着目した GLP-1 の新規作用機序の解明 -In vivo imaging による検討-

研究代表者名（所属）：木村 友彦（糖尿病・代謝・内分泌内科学）

共同研究者名：城所 研吾、真田 淳平、下田 将司、岩本 侑一郎、岩本 秀幸

【背景】膝島内の微小循環障害が病態進展の一因である。

【目的】GLP-1 による微小循環系への影響を In vivo imaging 法により検討する。

【方法】B6.Cg-Tg (Ins1-EGFP) 1Hara/J マウスを用い GLP-1RA の影響を検討した。

【結果】正常血糖マウスへの Liraglutide (L) 急性投与では膝島血流の変化はなかったが、糖尿病モデルへの L 急性投与では膝島周囲の血管径が 10%程度拡張した。4 週間 L 投与で血糖値は著明に低下し、膝島血管の直径、血流速度、単位体積あたりの血管床は L 群で Control (C) 群より高値だった。DAF-FM か

ら、L 群は NO が上昇した。膵島の Pimonidazole 染色は L 群で低検出であった。CD31 染色から L 群は C 群に比し陽性エリアが有意に高かった。膵島 mRNA 発現は L 群で Ins1, Ins2, MafA が有意に高値、Hif1 α は低値であり、その下流因子も低下した。

【結語】糖尿病状態への GLP-1RA 投与は、NO 産生増加から膵島微小循環不全を抑制した。

課題番号：R05 基-024

研究課題：糖脂肪毒性が膵ラ氏 m⁶A RNA メチレーションに与える影響

研究代表者名（所属）：片倉 幸乃（糖尿病・代謝・内分泌内科学）

共同研究者名：木村 友彦、渡邊 昂、真田 淳平、岩本 侑一郎、岩本 秀幸

【背景】近年、N6-メチルアデノシトシン（m⁶A）は、種々の RNA 修飾の中で最も重要なメチル化修飾因子として注目され、ヒト・マウスにおいて膵 β 細胞における m⁶A -RNA メチル化不全は、膵 β 細胞増殖障害、インスリンシグナル障害を引き起こすと報告されている。

【目的】膵ラ氏島の m⁶A -RNA メチル化レベルの継時的な変化と、SGLT2 阻害薬による糖毒性の回避が RNA メチル化に与える影響を検討し、2 型糖尿病病態進展における m⁶A -RNA メチル化の役割を解明する。

【方法】マウス膵 β 細胞株に対して siRNA により Mettl14、Mettl3 をノックダウンし m⁶A -RNA メチル化不全状態を導入後、メチル化関連酵素遺伝子・蛋白発現、RNA の安定性、およびグルコース応答性インスリン分泌反応を評価する。

【結果】 β TC-3 に対して Mettl14、Mettl3 をノックダウンすると、膵 β 細胞機能維持に関わる MafA の mRNA 発現が有意に低下した。また、Actinomycin D 投与後の経時的な RNA 発現量は、Mettl14、Mettl3 ノックダウンにより Control に比し Mettl14、Mettl3、MafA の発現が有意に早期に低下した。

【考察】m⁶A -RNA メチル化不全により MafA mRNA の安定性が低下し、その発現量が低下した可能性が示された。今後グルコース応答性インスリン分泌能を評価するとともに、より詳細なメカニズムについて引き続き検討していく。

課題番号：R05 基-050

研究課題：好酸球性食道炎と口腔内細菌および食道粘膜関連細菌叢と粘膜免疫機序の解明

研究代表者名（所属）：松本 啓志（消化器内科学）

共同研究者名：塩谷 昭子

【背景】好酸球性食道炎 (Eosinophilic esophagitis: EoE) は、日本を含め世界的に有病率が増加している食道上皮に起こる慢性アレルギー性疾患である。EoE の病態は、主に食事抗原に対する過剰な Th2 型免疫応答が関与していると考えられているが不明な点が多い。

【目的】EoE における唾液および食道粘液細菌叢について検討する。

【方法】2021 年 4 月から 2023 年 4 月に上部消化管症状の精査目的で内視鏡検査を受けた症例の中で厚生労働省研究班の好酸球性食道炎の診断基準を満たしたことがあり、検査時の食道好酸球浸潤が 15/HPF 以上の症例を Active-EoE (A-EoE) 群、15/HPF 未満の症例を Iactive-EoE (I-EoE) 群とし、診断基準を満たさなかった症例を Control 群として登録した。唾液サンプルは内視鏡検査直前に 3ml 採取した。食道粘液サンプルは、内視鏡検査施行時にブラシ法により 0.1ml 採取した。各サンプルから DNA 抽出後次世代シーケンサーを用いて 16SrRNA 遺伝子の解析を行い菌叢解析を行った。

【結果】本研究では、A-EoE 群 8 例 (男性 4 例、平均年齢 50.0 \pm 5.9)、I-EoE 群 5 例 (男性 4 例、平均年齢 46.3 \pm 7.0)、Control 群 11 例 (男性 3 例、平均年齢 40.2 \pm 5.6) が登録された。細菌叢解析では α ・ β 多様性は食道粘液・唾液ともに有意差は認めなかった。属レベルでの検討では、A-EoE と I-EoE の 2 群間比較では *Streptococcus* 属 (p=0.04) が I-EoE 群で有意に多かった。唾液では A-EoE 群と I-EoE 群の比較で *Megasphaera* 属 (p=0.24) が I-EoE 群に多く、*Gemella* 属 (p=0.3) が A-EoE 群で有意に多かった。

【結論】今回の検討では食道粘液で炎症によって変化すると報告のある *Streptococcus* 属が I-EoE で有意に多く、PPI や局所ステロイド療法などの治療介入による変化が考えられた。また、唾液では

Megasphaera 属など口腔疾患で増加する菌叢に変化を認め、口腔内環境による影響も考慮する必要があると考えられた。

課題番号：R05 基-051

研究課題：好酸球性大腸炎と大腸粘膜関連細菌叢と粘膜免疫機序の解明

研究代表者名（所属）：大澤 元保（消化器内科学）

共同研究者名：塩谷 昭子、松本 啓志

【背景】好酸球性消化管疾患(eosinophilic gastrointestinal disorders; EGID)は、好酸球性食道炎(eosinophilic esophagitis; EoE)/好酸球性胃腸炎(eosinophilic gastroenteritis; EGE)に分類され、消化管粘膜上皮内への好酸球浸潤を主とする原因不明の慢性的な消化管アレルギー性疾患である。

【目的】EGID と消化管粘膜関連細菌叢(Mucosa-associated microbiota:MAM)との関連性を明らかにする。【方法】2021年10月から2023年12月までに川崎医科大学附属病院に通院されているEGID症例、下痢型過敏性腸症候群、コントロール症例を登録した。通常のパリエチレングリコール2Lを用いた前処置を行い、大腸内視鏡検査を行った。盲腸到達後、内視鏡を抜去しながら、内視鏡下にブラシを用いて腸粘液を採取した。サンプル採取する場所は、回腸末端、S状結腸の2か所とした。同時に内視鏡検査時の朝の糞便を採取した。次世代シーケンサーで得られた粘膜および糞便サンプルの16SrRNA遺伝子に基づく菌叢解析およびPRCRUSTを用いた機能特性を評価した。

【結果】現在までにEGID群11例（平均年齢42.3±14.4、男性6例）、下痢型過敏性腸症候群11例（平均年齢47.9±16.4歳、男性7例）、コントロール9例（平均年齢49.0±14.8歳、男性4例）の腸内細菌解析を行った。3群間での α -diversity(Observed, Chao1, Shannon index, Simpson)は有意差を認めませんでした。 β -diversityはWeighted UniFrac Distanceは有意差を認めた(p<0.021)。コントロール群とEGID群との腸内細菌叢の2群間比較では、EGID群では、Stanotrophomonas, Viellonella, Dorea, Gluconacetabacter, Pseudomonas, Streptococcusが有意に多かった。IBS-D群とEGID群の比較では、EGID群でOribacterium, Faecalibacteriumが有意に多かった。

課題番号：R05 基-059

研究課題：肝細胞内取込み Gd-EOB-DTPA 造影剤濃度による高精度肝機能評価法の開発

研究代表者名（所属）：林田 稔（放射線診断学）

共同研究者名：前場 淑香、神吉 昭彦、外園 英光、福倉 良彦、玉田 勉

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の撮像方法を再度設定した。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI、造影 CT、GSA シンチおよび肝切除術が施行された症例 100 例を目標症例数に設定しているが、現時点では達しておらず、評価に至っていない。目標件数、もしくは評価可能な件数に至るまで症例の蓄積を継続し、肝細胞内取込み Gd-EOB-DTPA 造影剤濃度による肝機能評価法の確立のため、研究を進めていく。

課題番号：R05 基-060

研究課題：人工知能を用いたマルチパラメトリック MRI による膵癌の化学療法効果および予後の予測モデルの開発

研究代表者名（所属）：福倉 良彦（放射線診断学）

共同研究者名：玉田 勉、山本 亮、神吉 昭彦、檜垣 篤

背景・目的：浸潤性膵管癌（以下、膵癌）は、すべての固形癌のなかでもっとも予後が悪い腫瘍である。化学療法前に治療効果や予後の予測が可能となれば、化学療法の副作用の軽減のみならず治療成績の向上が期待される。本研究の目的は、非侵襲的 MRI 定量値より得られた膵癌内の情報と治療効果や予後との関連を明らかにすることです。

方法：対象は、組織学的に膵癌と診断され、化学療法が施行された連続した 81 例である。化学療法の前に T1、T2、T2 マッピング、拡散強調像、およびダイナミック造影 MRI (DCE-MRI) を含む定量的 MRI

を施行した。膀胱癌の T1、T2、T2 弛緩時間、拡散強調像による拡散係数、および DCE-MRI による薬物動態パラメータ (k^{trans} 、 k_{ep} 、 v_e 、iAUC) を測定した。治療効果および無増悪生存期間 (PFS) と全生存期間 (OS) を予測するため因子として、臨床的因子と定量的 MRI パラメータに関して、多変量ロジスティック回帰およびコックス比例ハザードモデルを用いて解析した。

結果：臨床的因子および MRI パラメータの中で、腫瘍サイズと DCE-MRI の薬物動態パラメータの v_e が腫瘍反応の独立した予測因子であった。腫瘍サイズと薬物動態パラメータの v_e の組み合わせの受信者動作特性曲線下面積は 0.84 (感度 78.8%、特異度 79.2%) であった。同時に、薬物動態パラメータの v_e は PFS と OS の独立した予測因子の 1 つとして特定された。

結論：DCE-MRI による薬物動態パラメータは、膀胱癌の化学療法の効果と患者予後の予測するために有用かもしれない。

課題番号：R05 基-062

研究課題：オオサンショウウオのゲノム解析

研究代表者名 (所属)：西松 伸一郎 (自然科学)

共同研究者名：守山 禎之、小島 史也、宮野 佳

オオサンショウウオ (*Andrias japonicus*) は、我が国固有の動物であり学術的に重要性の高い希少動物として特別天然記念物に指定されている。近年、京都府や三重県内の河川に移入された外来種のチュウゴクオオサンショウウオ (*Andrias davidianus*) や在来種との交雑種が発見され社会問題となっているが、岡山県内の河川においても 2017 年にその存在が確認された。代表者は、2017 年に岡山県と鏡野町の教育委員会から委託を受け捕獲したオオサンショウウオの DNA 鑑定を行なっている。

本研究では、岡山県内及び山口県岩国市内に加えて、新たに岐阜県内の河川に生息するオオサンショウウオの核マイクロサテライトとミトコンドリア DNA の解析を行なった。京都大学の松井らによる研究により、国内に生息するオオサンショウウオは岐阜県内と岐阜県以西の集団の 2 種類に大別されることが報告されている。岐阜県内の集団においても岡山県内の在来種と同様に 2 種類のミトコンドリア DNA が混在するヘテロプラスミーであることが判明し、在来種のオオサンショウウオに共通する特徴であることが判明した。また岡山県内で発見された交雑種は、原産地中国ではすでに絶滅したとされる希少オオサンショウウオ (*Andrias sligoi*) の子孫であることが判明した。

課題番号：R05 基-094

研究課題：糸球体病変形成における eNOS-NO 経路破綻と podocyte Ca influx 制御機構の解明

研究代表者名 (所属)：板野 精之 (腎臓・高血圧内科学)

共同研究者名：佐々木 環、長洲 一、城所 研吾、梶本 恵里子

【背景】糖尿病性腎臓病 (DKD) の糸球体障害進展に糸球体内皮-上皮細胞連関の関与を我々は報告している。可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) は一酸化窒素 (NO) の受容体であることから、「内皮機能障害による糸球体上皮細胞の sGC 活性化不全が DKD の糸球体障害を進展させる」との仮説を立て検証した。

【方法・結果】1) 糸球体上皮細胞 sGC 活性化の意義について検討するため、糸球体上皮細胞特異的 sGC 欠損マウス (podo-sGCf1/f1) に Streptozotocin (STZ) 糖尿病モデルを作成した。糖尿病発症により糸球体上皮細胞 sGC 蛋白発現が上昇した。podo-sGCf1/f1-STZ では、sGCf1/f1-STZ に比較し糖尿病発症後の GFR 増加、糸球体肥大が抑制され、アルブミン尿が増加していた。

2) 内皮機能障害存在時における sGC 活性化の意義について検討するため、eNOS 欠損マウス (eNOS-KO) に STZ 糖尿病モデルを作成した。eNOS-KO/STZ では、WT-STZ と比較してアルブミン尿が有意に増加した。eNOS-KO/STZ に sGC 活性化薬投与でアルブミン尿および糸球体病変の改善が見られた。

【結論】DKD の糸球体上皮細胞における sGC 活性化不全は糸球体代償性肥大を破綻させ、アルブミン尿出現を促進させた。sGC 活性化薬により病変の改善を認めたことから新たな治療ターゲットとなりうることを示された。

課題番号：R05 基-095

研究課題：フレイル・サルコペニアが薬剤性腎障害に与える影響の解明

研究代表者名（所属）：山内 佑（腎臓・高血圧内科学）

共同研究者名：岸 誠司、角谷 裕之、高須 将伸

背景：高齢化により骨格筋量の低下のある身体的フレイル及びサルコペニアが増えている。一方で、慢性腎臓病（CKD）患者は筋肉量維持が困難な状況にあるのみならず、同様に高齢化が進んでいる。骨格筋量の維持は CKD 治療に有益であると考えられるため、変異マイオスタチン遺伝子高発現トランスジェニックマウス（mMSTN-TG マウス）を用いることにより、CKD と骨格筋の関係についての検討を進めることとした。

方法：mMSTN-TG マウスの交配を進め、mMSTN-TG マウスとその同腹仔の比較を行なった。

結果：mMSTN-TG マウスは同週齢のコントロールマウスと比較して体重が有意に重く（ 37.3 ± 0.80 vs 27.65 ± 0.40 g, $p < 0.001$ ）、近位筋の筋肉量の肥大が著明であった。腎機能の指標として、尿素窒素の値に有意差はなく（ 32.3 ± 0.01 vs 32.2 ± 0.00 mg/dL）、クレアチニン値が有意に高かった（ 0.30 ± 0.01 vs 0.20 ± 0.00 mg/dL, $p < 0.001$ ）。このことから、クレアチニン上昇は腎不全ではなく筋肉量の反映であると考えた。

今後、腎障害モデルを作成して CKD と骨格筋についての検討を進める。

課題番号：R05 基-096

研究課題：マイオカインの筋腎連関を介した腎臓病進行抑制機序の解明

研究代表者名（所属）：角谷 裕之（総合老年医学）

共同研究者名：高須 将伸、岸 誠司、杉本 研

【背景】近年、筋肉量と寿命に一定の関連性があることが判明し、筋肉量が多いほど長生きできることもわかってきた。慢性腎臓病（CKD）患者における運動療法は、運動耐容能や糖・脂質代謝の改善、心血管疾患の予防、腎機能低下の抑制などのメリットをもたらす可能性が報告されている。しかしながら、運動療法において放出されるマイオカインがどのような機序で腎保護的に作用するかについては十分に解明されていない。

【方法】生後 8 週齢のオスマウス（C57BL/6J）を使用する。通常ケージで飼育する群と、自発的車輪ランニング（運動群）を行う群に分けて運動群は 3 か月ランニング行う。3 か月経過後、腎虚血再灌流（急性腎障害モデル；AKI）を作成する。術後、マウスを安楽死させ腎臓を摘出し、生化学・病理組織学的な評価を行う。また、変異マイオスタチン遺伝子高発現トランスジェニックマウス（MSTNproTG）を用いて前述した虚血再灌流モデルを作成し、腎障害・組織障害の程度について野生型マウスと比較検討する。

【結果】運動群は、AKI 発症時の腎機能障害の程度が軽いことがわかった。また、AKI 群では、組織学的に尿細管萎縮、尿細管腔の拡張などを認めたが、運動群においては AKI を発症してもそれらの組織学的変化が乏しい傾向にあった。

【結語】運動療法が急性腎障害発症時に保護的に作用する可能性が示唆された。MSTNproTG マウスを使用してさらなる検討を続ける予定である。

課題番号：R05 基-109

研究課題：糸球体における inflammaging 制御における TRPC 依存的カルシウム流入の意義

研究代表者名（所属）：長洲 一（腎臓・高血圧内科学）

共同研究者名：城所 研吾、岩倉 主

糖尿病をはじめとする生活習慣病は、血管病変を介した合併症の進展により生命予後及び健康寿命を害する。種々の腎疾患において加齢による動脈硬化が混在して関与する腎硬化症の重要性が増している。この加齢関連腎硬化症の本態は不明であり、病態解明と治療開発が逼迫した課題となっている。このように加齢による臓器障害では原疾患の治療介入は不可能であり、さらに下流の共通経路をターゲットとした治療戦略が必要である。そこで **Inflammaging** に着目した。慢性炎症は多くの臓器障害の共通経路であるが、特に加齢に伴う炎症を総称して **Inflammaging** と呼称する。また、近年注目されている TRPC を介

した臓器障害と Inflammaging の関連を検討し、その制御機構の解明を行い、新規治療戦略を提案したい。Inflammasome はこの Inflammaging の中心的役割を担っているとの知見が積み重なってきている。
方法・結果：Primary mice podocyte (PMP)を用いて検討を行う。PMP へ LPS の刺激を行い、Ca²⁺流入を検討したところ、LPS で細胞内 Ca²⁺濃度の上昇が見られることがわかった。TRPC の関与を検証するため阻害薬実験を行った。TRPC5 では Nfkb 関連遺伝子の発現低下を認めたが、TRPC6 阻害薬は影響を与えなかった。このため、これ以降の研究に関しては主に TRPC5 の作用を検討する。
今後は vivo での検討をおこなうため、Podocin-Cre マウスと Ca²⁺感受性蛍光タンパクである GCaMP の flox マウス(GCaMP5)を交配させ、Pod/GCaMP5 マウスを作成している。

課題番号：R05 若-001

研究課題：機能性消化管障害における視覚刺激に対する脳活動に関する検討

研究代表者名（所属）：勝又 諒（健康管理学）

【背景】機能性消化管障害(functional gastrointestinal disorders: FGIDs)は機能性ディスぺプシア(functional dyspepsia: FD)や過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome: IBS)等を包括する疾患群である。脳腸相関がその病態に深く関与しているが、FGIDs 患者の脳機能評価結果に関しては未だ報告が少ない。また、FGIDs の診断や病状評価は主観的評価が主体で、客観的診断や評価は困難である。

【目的】FD 患者及び IBS 患者の食事画像閲覧時の主観的評価及び脳活動変化を評価し、健常対象者と比較する。

【方法】当院の内科外来と健診センター受診者の中で、ROME IV 基準を満たす FD 患者及び IBS 患者と消化器症状のない健常対象者を対象とした。60 種の食事及び動物画像閲覧時の前頭部の脳血流変化を機能的近赤外分光法 (functional near-infrared spectroscopy: fNIRS) を用いて測定した。画像の主観的評価と消化器症状は Visual Analog Scale (VAS) 及び Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRs)にて評価した。

【成績】研究参加者は全 41 例(FD 13 例、IBS 12 例、健常対象者 16 例)であった。全食事画像及び高脂肪食画像における主観的評価の平均値は、FD 群で有意に低かった。食事画像閲覧時の左背外側前頭前野の血流は、FD 群で有意に高かった。

【結論】FD 患者は高脂肪食に対し苦手意識を抱いていた。FGIDs 患者における食事画像閲覧時の脳活動は、健常者と異なることが示唆された。

— 腫瘍 —

課題番号：R03 基-039

研究課題：CRISPR/Cas13 システムを用いた PD-1 ノックダウン T 細胞の開発

研究代表者名（所属）：武井 直子（衛生学）

共同研究者名：伊藤 達男、永坂 岳司、丹 祐人

特許出願予定のため、抄録本文は掲載不可とする。

課題番号：R04 基-042

研究課題：CRISPR/dCas13 システムを用いた PD-1 の RNA 領域を標的とするガイド RNA の決定

研究代表者名（所属）：武井 直子（衛生学）

共同研究者名：伊藤 達男、永坂 岳司、丹 祐人

特許出願予定のため、抄録本文は掲載不可とする。

課題番号：R05 基-004

研究課題：がん局所への薬物送達能の最適化を目指した近赤外線応答型薬物送達システム開発

研究代表者名（所属）：仁科 惣治（消化器内科学）

共同研究者名：佐々木 恭

【目的と方法】 グルコース誘導体 2-Deoxy-D-Glucose (2DG) はがん細胞の主要なエネルギー源である解糖系を阻害し抗腫瘍効果を発揮するが、2DG のがん臨床試験では有害事象により未だ臨床応用には至っていない。そこで我々は、リポソーム表面に腫瘍血管／がん細胞標的ペプチド (iRGD) を修飾し腫瘍導入効率を向上させ、さらに近赤外線に応答して腫瘍局所で内包薬剤 (2DG) を一気に放出する機能を付与した“近赤外線応答性 2DG ナノ粒子 (iRGD-2DG-NanoHT)” を作製し、肝がん治療開発を行った。具体的には、Diethylnitrosamine (DEN) 誘発肝がんマウスモデルにおいて iRGD-2DG-NanoHT が抗腫瘍効果および抗腫瘍免疫活性化に及ぼす影響を検討した。

【結果】 DEN 誘発肝がんマウスモデルにおいて、iRGD-2DG-NanoHT は高度の DDS 機能を伴う抗腫瘍効果を発揮し、対照群もしくは同用量の 2DG (原体) 投与群と比べて組織学的に強い細胞死 (necrosis) 誘導に加えて CD8⁺T 細胞浸潤亢進／Foxp3⁺Treg 浸潤抑制といった抗腫瘍免疫活性化作用も認めた。

【結論】 iRGD-2DG-NanoHT は 2DG (原体) より強力な肝がん抑制効果および抗腫瘍免疫活性化作用を認めた。

課題番号：R05 基-011

研究課題：環状 RNA 分子の機能調節に着目した新規食道癌治療戦略の分子基盤

研究代表者名（所属）：増田 清士（医大・学長付）

近年の遺伝子解析技術の急速な進歩により、特殊なスプライシング形式 (backsplicing) によって 5' 末端と 3' 末端がつながった環状構造を呈する RNA 分子 (circRNA) が生成されることが明らかとなった。我々はこれまで、カドヘリン様蛋白質をコードする FAT1 遺伝子の exon2 から生成される circFAT1 が食道扁平上皮がん (ESCC) で細胞浸潤を抑制することを明らかにした。本研究は ESCC の進展に伴って発現が変動する circRNA (DE-circRNA) を網羅的に解析した。公共データベースに収載されている RNA-seq データ (正常食道組織 10 例、早期 ESCC 10 症例、進行 ESCC 8 症例) を再解析し、circRNA を同定した。また DESeq2 を用いて、DE-circRNA を抽出した。解析の結果、正常組織で 4734±802 個、早期 ESCC 症例で 5508±1378 個、進行 ESCC 症例で 1330±496 個の circRNA が同定され、進行 ESCC 症例で有意に減少していた。また正常組織と比較して、早期 ESCC 症例で 110 個 (up/down 59/51)、進行 ESCC 症例で 711 個 (up/down 45/666) の DE-circRNA を抽出した。このうち 55 個が早期 ESCC 症例のみで、652 個が進行 ESCC 症例のみで発現変動が見られることから、これらの DE-circRNA は発がんの初期段階またはがんの進行を制御する可能性が示唆される。現在、詳細な分子メカニズムについて検討を開始している。

課題番号：R05 基-014

研究課題：オシメルチニブ耐性 EGFR 遺伝子変異肺癌治療に関する基礎的検討

研究代表者名（所属）：瀧川 奈義夫（総合内科学 4）

共同研究者名：山根 弘路、中西 秀和、越智 宣昭、長崎 泰有、河原 辰由紀

オシメルチニブ耐性 EGFR 変異肺癌の耐性機構の解明を目的として、EGFR エクソン 19 欠失 (19Del) 肺腺癌細胞株 (PC-9) へのオシメルチニブ曝露により耐性株 (PC-9/OsmR) を樹立した。マイクロアレイとフローサイトメトリーにより、PC-9/OsmR ではグルタミン酸輸送に関与する SLC1A3 の高発現を認め、オシメルチニブ感受性は siSLC1A3 により一部回復した。グルタミンナーゼ阻害薬 (CB-839) または SLC1A3 阻害薬 (TFB-TBOA) との併用によりオシメルチニブ感受性は増強した。また、CB-839 と TFB-TBOA の併用は、CB-839 または TFB-TBOA とオシメルチニブの併用よりも感受性は良好となった。次に、Ba/F3 細胞に EGFR 19Del (M1)、L858R/T790M/C797S (M6)、および L858R/C797S (M8) 発現ベクターを導入した細胞株を作成し、M1 へのオシメルチニブ曝露により耐性株 (M1/OsmR) を樹立した。メタボローム解析により、M1/OsmR では M1 よりもグルタミンとグルタミン酸が有意に多いことが示された。CB-839 とオシメルチニブ併用により、M6 においては相乗効果、M8 においては相加効果が認められた。SLC1A3 発現はオシメルチニブ耐性に関与し、グルタミン/グルタミン酸の標的治療により耐性克服の可能性が示唆された。

課題番号：R05 基-023

研究課題：トリプルネガティブ型非浸潤性乳管癌の微小環境に関する臨床病理学的検討

研究代表者名（所属）：森谷 卓也（病理学）

共同研究者名：山本 裕、西村 広健、長崎 裕加里、佐貫 史明

乳癌は Luminal 型、HER2 型、トリプルネガティブ型などの内因性サブタイプに分類され、生物学的態度や予後が異なることが知られているが、早期乳癌である非浸潤性乳管癌（DCIS）における分類の意義や生物学的特性に関する検討は十分ではない。我々は、これまでにコラーゲン代謝に関わる prolyl-4-hydroxase、低酸素ストレスマーカーについて、DCIS における発現を検討するとともに、浸潤性乳癌における関連マーカー（HIF-2 α ）や微小免疫環境における因子（B7-H4, PD-L1）発現やその意義に関して検討を行ってきた。今回は、浸潤癌で新たに検討したマーカーの DCIS における発現について検討を行った。DCIS101 例について免疫組織学的な解析を行ったところ、HIF-2 α は 19 例（18.9%）、PD-L1（28-8）は 38 例（37.6%）に発現しており、浸潤癌における発現（HIF-2 α : 39.3%、TNBC の PD-L1 : 40.6%）に比して低率であった。DCIS の中では、内因性サブタイプによる差がみられたが、統計的有意差は得られなかった。今回の解析結果からは、間質浸潤による周囲組織への影響が乏しい DCIS においては、乳腺の微小環境への虚血や免疫環境の影響が乏しいと思われる結果が得られたが、その詳細なメカニズムの解析にはさらなるマーカーの追加が必要と思われる。

課題番号：R05 基-028

研究課題：AI（人工知能）を活用した前立腺癌の治療前悪性度評価法の確立に関する検討

研究代表者名（所属）：玉田 勉（放射線診断学）

共同研究者名：福倉 良彦、檜垣 篤、山本 亮

目的：前立腺癌（PC）のリスク層別化は、治療法の決定と予後の推定に不可欠である。従来の系統的生検は悪性度の指標であるグリソンスコア（GS）を過小評価するという欠点がある。MRI-超音波融合ガイド下前立腺標的的生検（MRGB）は、より正確な GS を提供するが、資源集約的で利用可能性が低い。本研究では、臨床的指標とマルチパラメトリック MRI（mpMRI）の指標を用いて PC リスク層別化のための正確な機械学習（ML）モデルを開発し、その性能を MRGB と比較する。

方法：3T の mpMRI、MRGB および前立腺摘除術を受けた PC 患者 156 人を対象とした。これらの患者を訓練群（n=100）と検証群（n=56）に分けた。5つのアルゴリズム、15種類の mpMRI 指標、3種類の臨床指標を用いて ML 分類を行った。ROC 解析により、異なる GS を区別するモデルの習熟度を評価した。

結果：前立腺摘除術で確認された病理組織学的検査では、84 例が GS \leq 3+4、72 例が GS \geq 4+3 であった。最も高い AUC（0.841）を記録したのは MRGB による GS であった。MRGB GS を除いた 5つの重要な特徴は、系統的な生検 GS、腫瘍増強パターン、被膜外進展、腫瘍 ADC（10パーセントイル）、PSA density であった。トレーニングコホートでは support vector machine（SVM）モデルが最も高い AUC（0.883）を示したが、検証コホートではロジスティック回帰（LR）モデルが最適であった（AUC=0.845）。注目すべきは、MRGB GS と比較した場合、すべての ML アルゴリズムの AUC に有意な差は認められなかったことである。

結論：臨床的指標と mpMRI 指標を統合した開発された ML モデルは、MRGB に匹敵する高い精度を示しており、PC リスク層別化のための資源効率のよい代替法としての可能性を示している。

課題番号：R05 基-043

研究課題：抗腫瘍活性を調節する RNA 配列のスクリーニング

研究代表者名（所属）：武井 直子（衛生学）

共同研究者名：伊藤 達男、永坂 岳司、丹 祐人、日野 峻介

特許出願予定のため、抄録本文は掲載不可とする。

課題番号：R05 基-049

研究課題：脂質メディエーターによる白血病分化誘導療法の開発研究

研究代表者名（所属）：岡本 秀一郎（生化学）

【目的】

急性白血病の治療法には、主に殺細胞効果のある抗癌剤治療と分化を誘導する分化誘導療法がある。分化誘導剤としては、レチノイン酸や亜ヒ酸などが臨床応用され治療成績の向上に寄与しているが、適応疾患が急性前骨髄性白血病 (APL) と限られている。APL以外の白血病にも効果を発揮する分化誘導剤の開発を目指して研究を進めている。

【方法】

独自に開発した骨髄微小環境再現培養法で、複数の白血病細胞株が分化することを確認した。その培養環境で分泌される分化誘導因子を分離するため、二次元薄層クロマトグラフィーと高速液体クロマトグラフィーを実施した。

【結果】

二次元薄層クロマトグラフィーや高速液体クロマトグラフィーにより抽出したサンプルで、分化誘導実験の結果が安定せず、抽出方法の再検討が必要となった。

【結語】

分化誘導因子の抽出方法の検討を行い、質量分析が可能な高濃度のサンプル抽出を達成する。

課題番号：R05 基-052

研究課題：胃 MALT リンパ腫における放射線治療後の有害事象の検討とリアルタイムイメージングの開発：令和3年度からの継続研究

研究代表者名（所属）：釋舎 竜司（放射線腫瘍学）

共同研究者名：勝井 邦彰、渡邊 謙太、河田 裕二郎、清水 里紗、松本 啓志

【目的】胃 MALT リンパ腫における画像誘導放射線治療を行うためのリアルタイムイメージング技術の開発を目的とし、① Radixact[®]治療実行システムの kV-CT 画像において標的上のマーカの描出が可能か、② Synchrony[®]リアルタイム動体追尾法は、全胃の動きに継続して同期し、照射可能かを検討した。

【対象・方法】2022-2024年に当院で限局性の胃 MALT リンパ腫と診断された2例を対象とした。腫瘍把握のため内視鏡下に病巣とその周囲にEZクリップを6箇所、マーカースとして留置し、kV-CT画像で確認後、リアルタイム動体追尾法での照射を試みた。【結果】留置した全てのクリップをkV-CT画像で、胃内のガスや蠕動によるアーチファクトの影響がなく明瞭に確認することができた。しかし、リアルタイム動体追尾法では、腫瘍全体のボリュームを把握できる適切なイメージング角度が得られず、この照射法での治療は断念した。【考察】リアルタイム動体追尾法では、理想的に全てのマーカ（EZクリップ）が、治療におけるカウチ位置の全範囲のイメージング角度から確認できる必要があるが、今回、呼吸性移動によるクリップの重複や、脊柱によるクリップへの干渉のため、適切なイメージング角度が得られず追尾対象とならなかったと考えた。

課題番号：R05 基-066

研究課題：がん検診における腫瘍マーカー検査の有効性に関する検討

研究代表者名（所属）：藤本 壮八（健康管理学）

共同研究者名：高尾 俊弘、山中 義之

【背景】任意型がん検診の腫瘍マーカー検査は侵襲が低く簡便な検査であり、希望者が多い。しかし早期がんスクリーニングの有効性には疑問がある。今回は当院で行っているがん検診、特に腫瘍マーカーの結果について過去の健診受診者から検討した。

【方法】2016年度から2022年度までの健康診断センター受診者を対象にがん疾患の診断と検査方法を集計した。

【結果】受診勧奨からがん疾患の診断に至ったことが確認できた症例は110例である。主な臓器は肺（13例）、胃（14例）、大腸（12例）、乳房（20例）、前立腺（22例）、腎（8例）、子宮（5例）、膵臓（3例）であった。当院の腫瘍マーカーはCEA, AFP, CA19-9に加え女性はCA125, 男性はPSAがセットであり、7年間で3453例施行していた。また、PSAのみ単独で行われており、PSAは7226例施行で受診勧奨が166例、前立腺がん22例はすべてPSAによる受診勧奨での診断で0あった。CEAは187例で異常値を認め、がんであった症例は内視鏡との2例の胃がんのみで大腸がん1例と胃がん3例は同日検査で正常値であった。CA19-9は208例で異常値を認め、膵がんを単独の異常で1例、エコーとの1例認めた1例は正常であった。他の腫瘍マーカーでがんと診断に至った症例はなかった。

【まとめ】我々の施設も多くの任意型がん検診を施行している。その結果を集計・検証し受診者に示すことで選択の情報を与えることが重要である。腫瘍マーカー以外の検査法とあわせて当院でのがん検診の結果を公表する。

課題番号：R05基-068

研究課題：非小細胞肺癌の周術期におけるがん免疫応答の解析～周術期免疫療法のバイオマーカー開発をめざして

研究代表者名（所属）：中田 昌男（呼吸器外科学）

共同研究者名：清水 克彦、最相 晋輔、野島 雄史、岡 三喜男

【背景と目的】がん精巢抗原のNY-ESO-1とXAGE1は、NSCLCに発現し免疫応答を誘導する。我々は、血清NY-ESO-1/XAGE1抗体がNSCLCの免疫チェックポイント（IC）療法の効果を予測することを報告した。近年、周術期のIC療法が注目され、症例選択や効果予測のバイオマーカーが求められている。今回、手術前後に本抗体を測定し術後再発でIC療法を行った症例について、本抗体の臨床的意義を検討した。

【方法】(1) NSCLC20例で手術前後に血清を保存し、血清NY-ESO-1/XAGE1抗体をELISA法で経時的に測定した。(2) 術後再発しIC療法を行った13例に対し、本抗体をHISCL法で測定した。

【結果】(1) I期8、II期8、III期4例、NY-ESO-1抗体6例、XAGE1抗体14例、ドライバー遺伝子陽性5例であった。本抗体は11例で唯一の腫瘍マーカーであり、術後に抗体が陰性化しない症例で術後再発した。3例で術後再発時に抗体が陽転化していた。(2) 術後再発13例中5例で抗体陽性、腫瘍組織でも抗原発現が確認され、抗体陽性5例中4例、抗体陰性8例中1例に奏効を認めた。抗体陽性例ではドライバー遺伝子やPD-L1低発現に関わらずIC療法が奏効した。

【結論と考察】血清NY-ESO-1/XAGE1抗体の定量的測定が、周術期IC療法の症例選択、効果予測、効果モニタリングに有用である。

課題番号：R05基-080

研究課題：新規抗腫瘍剤の開発～化合物14-100は多種類の癌に有効か?～

研究代表者名（所属）：山内 明（生化学）

我々は、癌の転移を抑制する新規治療法の確立を目指して、これまで新規細胞動態解析法（TAXIScan法）を用いて膵癌細胞の走化性を制御する新規低分子化合物を見出した。そのリード化合物14-100は、ヒト膵癌をヌードマウスに同所移植したモデルにおいて、癌転移の個数の抑制と癌の増大抑制の両方の抗腫瘍効果があることが分かった（*Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022）。現在、化合物14-100を治療薬として開発するにあたり膵癌だけでなく他の腫瘍について抗腫瘍効果があるかどうかを見極めること、および同種移植による有効性の評価が課題となっている。本研究では、膵癌以外の癌細胞でも化合物14-100に抗腫瘍効果があるかどうかを検証した。ヒト大腸癌細胞株HCT116を用いた細胞動態解析では化合物14-100によって走化性が抑制されることが示された。また、同様に、子宮頸癌細胞ME-180においても走化性は抑制された。今後、ヌードマウスでの異種移植モデルおよびマウス癌細胞を用いた同種移植モデルを用いて*in vivo*でも大腸癌および子宮頸癌の抗腫瘍効果があることを示し、腫瘍組織の遺伝子発現解析などから、化合物14-100の抗腫瘍効果の分子メカニズムを解明したい。

課題番号：R05 基-083

研究課題：癌性腹膜炎に対する新規治療法の開発

研究代表者名（所属）：永坂 岳司（先端腫瘍医学）

共同研究者名：矢野 修也、岡脇 誠

癌性腹水（腹膜播種）は予後不良因子として知られ、多くの患者が十分な治療を受けられない現状がある。我々は、この問題に取り組むために腹膜播種を有する患者の腹水から採取した免疫細胞と癌細胞を共培養し、脱メチル化剤±Immune Checkpoint Inhibitor (ICI)を用いた新たな治療法の確立を目指している。先行研究にて、脱メチル化剤 (AZA) の免疫細胞活性化による著明な抗腫瘍効果を確認しており、この効果は獲得免疫だけでなく自然免疫の活性化も関連していることを突き止めつつある。注目すべきは、ICI 不応である Non-hypermutant 大腸癌 (CRC) や ICI が不応であった原発不明癌 (UP) において、脱メチル化剤による著明な抗腫瘍効果が認められている点である。そして、この免疫細胞の活性化 (Effector Stage への回帰) は Differentially Methylated Regions (DMR) methylation pattern を検出することで予測できる可能性を有する。現在までに癌性腹水を有する患者 10 例から取得した腹水中の免疫細胞と腫瘍細胞を、脱メチル化剤±ICI とともに共培養し、その抗腫瘍効果を検証した。

その結果、脱メチル化剤単剤のみで 10 日間継続投与を行った後の共培養では、ほぼ全例で著明なリンパ球生存率の改善と抗腫瘍効果を確認した。さらに、脱メチル化剤単剤投与後の抗腫瘍効果を示すリンパ球を回収し、DMR methylation pattern を解析した。その結果、CD8/NK 細胞の Effector stage への回帰を示す methylation pattern を確認した。

脱メチル化剤により NK 細胞の活性化が誘導されることや、特に Histone/DNA methylation 関連遺伝子 (*TET2*) に変異を持つ症例で脱メチル化剤の抗腫瘍効果が強いこと [Boy M et al. Nat Communications 2023]、また、膵癌細胞株では、脱メチル化剤に ICI を加えても抗腫瘍効果の増強は認められなかったという知見 [Ebelt ND et al. Front in immunology 2020] を踏まえ、ICI に不応な cold tumor の代表である膵癌と Non-hypermutant 大腸癌 (いずれも *TP53* 変異を高率に有する) に対する脱メチル化剤による新規治療の可能性が示唆された。

課題番号：R05 基-088

研究課題：高齢乳癌患者に対する高齢者総合的機能評価スクリーニングツールの開発に関する研究

研究代表者名（所属）：平 成人（乳腺甲状腺外科学）

臨床試験では、高齢者はしばしば適格基準から除外され、標準治療の恩恵とリスクのバランスを、高齢者にも適応できるかの判断に迷うことが多い。現状での治療原則は、可能な限り非高齢者同様の標準治療を実施することである。しかし高齢者では臓器機能低下・併存症・社会的な支援等の面で健康状態に個人差があるという問題がある。この解決策として、身体機能・併存症・認知機能・心理・社会支援・栄養・服用薬など、健康状態を多面的に評価し、治療選択や支援に利用する試みがある（高齢者機能評価、geriatric assessment: GA）。GA の評価は多岐にわたり、欧米では簡易な GA スクリーニングツールが開発・利用されている。しかし本邦では GA の評価はもとよりスクリーニングツールの開発はなされていない。

我々は高齢者を対象とした化学療法に関する先行研究から、無病生存期間および重篤な有害事象を予測するスクリーニングツール (RESPECT モデル) を開発した。RESPECT モデルの外的妥当性検証のため、2019 年より「高齢者総合的機能評価スクリーニングツール開発のための、高齢乳がん患者を対象とした多施設共同観察研究」を進行中である。2023 年 9 月までに 1000 例の登録を目標とし、900 例が登録された。また付随研究として、「高齢乳がん患者の認知機能に関する多施設共同前向き観察研究」を開始し 54 例の登録を完了した。現在、有害事象、がん関連アウトカムに関する観察を継続中であり、2026 年 9 月 30 日に観察終了予定である。

課題番号：R05 基-089

研究課題：頭頸部がんに対する放射線治療における唾液分泌の定量的評価

研究代表者名（所属）：福田 裕次郎（耳鼻咽喉・頭頸部外科学）

共同研究者名：原 浩貴、田所 宏章、三宅 宏徳、藤田 尚晃、木下 将

口腔乾燥は、頭頸部がんに対する放射線治療の最も一般的な有害事象の一つである。唾液腺は放射線に対する感受性が高く、放射線によって損傷を受けると唾液分泌障害による口腔乾燥症を引き起こす。口腔乾燥症は、咽喉頭粘膜の乾燥による疼痛や食塊形成障害による嚥下障害、嚥下運動能の低下による誤嚥など原因となり、患者のQOLを著しく低下させる。特に耳下腺は、従来の分割放射線治療では50Gyを超える線量の照射では不可逆的な口腔乾燥が生じるとされる。唾液腺機能を維持するためには、耳下腺に対する照射量軽減が有効とされており、推奨平均照射線量を25-30Gy以下にすると、唾液分泌量は治療前と同程度に回復することが報告されている。多施設共同無作為化試験（PASSRORT試験）において、耳下腺機能温存の観点から強度変調放射線治療および3D-conformal放射線治療の臨床成績が調査された。その中で治療後12か月の時点でIMRT患者の39%、3D-CRT患者の74%が口腔乾燥に陥っていることが示された。放射線治療後の唾液腺の機能的変化については多くの報告があるが、その多くはQOL（Quality of Life）質問票や大唾液腺への照射線量、画像検査による大唾液腺の容積変化などによる評価であり、実際の唾液量や口腔水分量に関する定量評価に関する報告はない。

そこで本研究では、頭頸部がん患者における放射線治療前後の唾液腺機能を、口腔水分量を用いて評価することで、唾液腺に対する照射線量、口腔乾燥症状との関係を検討した。

課題番号：R05基-099

研究課題：希少なEML4-ALK融合遺伝子variantを有する肺腺癌オルガノイドの特性解析

研究代表者名（所属）：山辻 知樹（総合外科学）

共同研究者名：深澤 拓也、湯川 拓郎

EML4 遺伝子は染色体2p21に位置し、26個のexonから構成されている。現在、*ALK*融合遺伝子陽性肺癌において、*EML4*の多種のexonにおける融合break pointが報告されている（Zhang et al. Lung Cancer. 158 2021）。このうち*ALK*のexon 20-29と*EML4*のexon 1-13が融合する*EML4-ALK* variant 1 (v1) および*EML4*のExon 1-6が融合するvariant 3 (v3)は最も多く見られvariantで全体の75-80%を占める。今回我々は、*TP53*変異と*EML4-ALK* v3を持つ患者由来tumoroid：PDT-LUAD#119を樹立した。動原体に対するプローブを用いたFISH法から当該オルガノイドの染色体数は平均 $2n=43$ と異数性であり、またNOGマウスへの皮下接種により腫瘍形成が見られ、癌由来であることが示された。さらに4種類のALK-tyrosine kinase inhibitor (TKI)：crizotinib、alectinib、entrectinib、lorlatinibは、PDT-LUAD#119に対し、*EML4-ALK* v1をもつ細胞株H3122と同様に感受性示した。*EML4-ALK* v3を持つ細胞株は限られており、当該オルガノイドは貴重な前臨床モデルとなることが期待できる。

課題番号：R05基-100

研究課題：G-CSF誘発大型血管炎の病態解明と診断法の開発

研究代表者名（所属）：山根 弘路（総合内科学4）

【背景】G-CSFはがん患者の生存予後向上に貢献したが、重篤なG-CSF誘発大血管炎の報告が近年相次いでいる。これらの病態は十分に解明されておらず、発症予防対策は喫緊の課題である。我々はG-CSF誘発大血管炎発症動物モデルの作成と血管内皮細胞における炎症性サイトカイン発現およびNLRPインフラソームを介したカスパーゼ1活性化経路等を明らかにし、G-CSF誘発大血管炎の診断・予防を目的とした基礎研究を開始した。

【進捗状況と結果】悪性腫瘍の合併とドセタキセル投与とG-CSFの併用により血管炎の増強が起こる可能性が高いため、まず肺がん細胞株A549を用いドセタキセル(DCT)耐性株の作成に取り掛かった。A549のIC50値が $0.049\mu\text{mol/L}$ であったことから $0.004\mu\text{mol/L}$ のドセタキセル存在下で培養を行い、現在までにDCTに対して約100倍以上の耐性を持つA549細胞を作成し、現在クローニング中である。

【今後の方針】G-CSFおよびDCTをHUVEC細胞およびA549細胞とA549-DCT細胞に各種条件下で添加し、

それぞれの細胞におけるアポトーシスを Flowcytometry および Caspase-3 免疫染色の 2 法で確認し、VEGF と IL-1 β および TSP-1 については培養上清中の濃度をそれぞれ ELISA 法および EIA 法で測定して実験を進めていく予定である。

課題番号：R05 基-101

研究課題：肺癌オルガノイドにおけるゲノム不安定性、癌不均一性の解析

研究代表者名（所属）：深澤 拓也（総合外科学）

共同研究者名：山辻 知樹、湯川 拓郎

近年、初代細胞をオルガノイドとして 3 次元培養することで、平面培養で特有な分裂期異常が起らなくなること (Cell. 175, 200-11. 2018)、また患者の持つ遺伝子変異やコピー数が維持されることが報告されている (Cell Reports. 24, 1363-76. 2018)。このようにオルガノイドは、比較的安定した癌モデルであると考えられてきた。しかし、これらは短期間での評価が多く、長期での変化を解析した報告は殆ど見られない。本研究において、① 同一患者から異なる培地で樹立された肺癌オルガノイド、さらに② 長期継代後の肺癌オルガノイドを用い、オルガノイド染色体安定性、また樹立における培地選択性を評価した。① 肺大細胞神経内分泌癌オルガノイド：PDT-LCNEC#62 を、NOG マウスに接種し作成した xenograft において、樹立培地により神経内分泌マーカー、ソマトスタチンレセプターの発現強度に差が見られた。② 1 年間にわたり連続継代した 2 種の肺腺癌オルガノイド：PDT-LUAD#5、PDT-LUAD#19 に対するマルチカラー-FISH 法の結果から、後者では、染色体構造の変化はほぼ見られず、また前者では 3 番染色体、8 番染色体の減少、14 番染色体の増加等が認められ、総染色体数の $2n=67 \rightarrow 65$ 現象が観察された。以上より、オルガノイド樹立における培地選択性、長期培養による染色体構造の変化が示された。

課題番号：R05 基-102

研究課題：殺細胞性抗がん薬による第 3 世代 EGFR-TKI 耐性誘導と克服に関する検討

研究代表者名（所属）：越智 宣昭（総合内科学 4）

共同研究者名：瀧川 奈義夫、山根 弘路、中西 秀和

EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する第 3 世代 EGFR-TKI (Osimertinib) 耐性機序は未だ解明が十分でない。我々は、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌細胞株 (H1975 細胞：L858R+T790M 変異) において Pemetrexed (PEM) 耐性獲得後に未知の機序による Osimertinib 耐性を誘導されることを見出した。これまでの検討からその耐性機序として YES1 遺伝子の関与が示唆され、YES1 阻害薬と Osimertinib による相乗効果も示された。また RPC9 細胞株 (Ex19 欠失+T790M 変異) においても同様に Osimertinib への耐性誘導を認めた。RNA シークエンスの結果、両細胞株とその PEM 耐性株で多くの遺伝子の変動していたが、Enrichment analysis により、2 種類の細胞系で共通して 3 つの転写因子 (RELA, NFKB1, SP1) が有意に変動していた。次に、本現象が PEM 耐性獲得のみで起こりうるのかについて、他の殺細胞性抗がん薬を用いて同様に耐性株を樹立し、TS (TYMS) と YES1 の発現について検討したが、PEM 以外の薬剤では TS、YES1 ともに発現の上昇は見られなかった。以上から本耐性機序は PEM 耐性獲得に特異的な現象であることが示唆された。

課題番号：R05 基-104

研究課題：MYC 高発現がんにおける、pre-mRNA 標的治療方法の探索

研究代表者名（所属）：伊藤 達男（衛生学）

共同研究者名：清水 由梨香

【研究目的】

がん遺伝子としての MYC は、ヒトの新生物において最もよく活性化される細胞内でのマスターレギュレーターである。MYC 高発現がんでは、pre-mRNA が過剰に発現しており、結果として mRNA 成熟

過程でのスプライシング関連タンパク質のネットワークがハイジャックされている。この現象は発がん性またはがん抑制性への「非がん遺伝子中毒」に依存した機能と考えられている。本研究では、「非がん遺伝子中毒」の原因となる MYC pre-mRNA 上の配列（シスエレメント）の特定のため、MYC 高発現細胞株 MDA-MB 231 に対して、MYC pre-mRNA を標的とした pre-mRNA ノックダウン解析を行った。この解析では CRISPR/dCas13 システムを用いて MYC pre-mRNA の配列特異的な相互作用阻害を行った際の細胞増殖抑制効果を検討した。

【研究結果】

- ・ MYC pre-mRNA 配列に対して、CRISPR/dCas13 による相互作用阻害スクリーニング解析を行った。
- ・ MYC pre-mRNA 配列の中で、MYC 高発現がん細胞株の増殖に寄与する特異的な配列の抽出に成功した。

【結論】 MYC 高発現がん細胞では、MYC pre-mRNA の過剰発現に依存した細胞生存メカニズムの存在が示唆される結果を得た。

— 環境と生体反応 —

課題番号：R05 基-003

研究課題：ライソゾーム病細胞から放出されるエクソソームのプロファイリング

研究代表者名（所属）：大友 孝信（分子遺伝医学）

共同研究者名：寺脇 正剛、森脇 隆仁

ライソゾーム病(LSD, Lysosomal Storage Disease)は、ライソゾーム酵素等の遺伝子異常により細胞内の分解系が障害され、未分解基質が細胞内外に蓄積して引き起こされる疾患群である。エクソソームは腔内に膜小胞を内包したエンドソームが開口分泌することで細胞外へ放出される小胞で、内部にタンパク質や RNA を含み、がんの転移等との関連が注目されているが、LSD との関連は明らかではない。そこで本研究では、CRISPR/Cas9 を用いて作製した LSD モデル細胞を用い、エクソソームの量的および質的な解析を行った。

細胞の表現型(オートファジー、リポドミクス、電顕像等)から 15 種類の LSD モデル細胞を選定し、培養上清からエクソソームを回収した。ナノ粒子解析システムを用いた定量では、疾患の種類によってエクソソームの数や濃度に特徴的なパターンは見られなかった。続いてエクソソーム内部に含まれる RNA を精製し、中央研究センターの TapeStation を用いて精製 RNA のプロファイルを検討した。本学の機種は microRNA の測定に適したものではなかったが、ほぼ全てのサンプルでエクソソーム RNA の標準的なサイズと言われる 25-200nt の範囲の RNA のピークが検出された。しかし、同じ細胞であっても実験回によって RNA パターンの再現性は取れなかった。今回、培養条件や回収・精製条件によって RNA のプロファイルが大きく変化することが判った。引き続き計画している RNAseq 解析に供する為には、安定的に高品質なエクソソーム RNA を回収する条件を再度検討する必要がある。

課題番号：R05 基-019

研究課題：マウスモデルにおけるムコ多糖症プラス症候群 (MPSPS) の治療実験

研究代表者名（所属）：寺脇 正剛（分子遺伝医学）

共同研究者名：大友 孝信、森脇 隆仁

ムコ多糖症プラス症候群 (MPSPS) はグルコサミノグリカン(GAG)の蓄積などムコ多糖症様の病態に加え、貧血や腎障害などの特異的症状を示す。MPSPS の発症メカニズムおよび病態を明らかにするため、我々は原因遺伝子 *VPS33A* 遺伝子のヒト変異に相当する変異 p. R500W を導入したノックイン(KI)マウスを作製した。KI マウスのホモ接合体は胎生致死であり、産仔は野生型とヘテロ接合体のみになる。我々はこれまでに同定した細胞レベルで変異型 *VPS33A* を安定化させ、かつ GAG 量を低下させる FDA 承認薬 11 剤を MPSPS 治療薬候補とし、うち 2 剤をそれぞれ妊娠中の母マウスに飲水を介して投与、出産されるマウスの遺伝型に与える影響について検討した。その結果いずれの薬剤においても生存したホモ接合体は得られず、未治療群と同じ結果となった。薬剤 1 は野生型:ヘテロ:ホモ=1:2:0 で、ホモ接合体が胎生致死であることを考慮すると想定通りの分離比を示したが、薬剤 2 では野生型:ヘテロ:ホモ=1:1:0 とヘテ

ロ接合体の産仔が相対的に低い傾向が認められた。薬剤の投与により死亡したホモ接合体がより多く産出されることもなかったため、胎仔の生存期間についてもこれら 2 剤は治療効果を示さなかったと推察される。現状 KI マウスは F1 世代であるが、特にメスにおいて皮膚病変や妊孕性の低さが際立っており、遺伝子編集によるオフターゲット効果が強く現出している可能性がある。今後は KI マウスの戻し交配を進めるとともに、他の 9 種類の候補薬剤についても順次検討する。

課題番号：R05 基-030

研究課題：小児 *M.pneumoniae* 感染症における COVID-19 流行による影響の解析～分子疫学および免疫学的解析～

研究代表者名（所属）：大石 智洋（臨床感染症学）

共同研究者名：中野 貴司

我々は 2008 年から日本全国調査にて、小児、特に学童期に主に流行するマイコプラズマ肺炎の起原菌である肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) において、流行の増減に相関しマクロライド耐性率も増減したことなどを突き止めてきたが、近年、COVID-19 大流行の下、*M. pneumoniae* 感染症症例数が、これまで類を見ないほど著明に減少した。

しかしながら、再度の *M. pneumoniae* 流行は時間の問題であるため、我々は、本研究によって、現在の *M. pneumoniae* の疫学状況および宿主の免疫状態を明らかにしようと考えた。

しかしながら、2023 年においても *M. pneumoniae* 感染症の流行は見られず、疫学状況は明らかにならなかった。免疫状態については、2022 年の計 72 名の小児由来の血清を用い、*M.pneumoniae* の抗体価 (PA 法) を調査したところ、シングル血清での陽性者 (PA 抗体価 320 倍) は 0 例 (0%) で、抗体陰性者 (PA 抗体価 40 倍未満) が 50 例 (69.4%) も存在していることが判明した。

また、追加実験として、マクロライド耐性のメカニズムにつき、近年の分離 *M.pneumoniae* を用い調査した。

低濃度のアジスロマイシン (AZM) 含有培地にマクロライド系薬に感受性のある *M.pneumoniae* を一定の期間暴露させ、生育してきた菌をさらに低濃度の AZM 含有培地で継代培養したが、6 株中 2 株で、継代培養後、MIC がそれぞれ $0.0005 \mu\text{g/mL} \Rightarrow 128 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.001 \mu\text{g/mL} \Rightarrow 16 \mu\text{g/mL}$ に上昇した。AZM は半減期が長いため、実際の臨床においての体内では低濃度で残存している可能性が示唆されるため、今後の薬剤耐性菌の抑制にも有用なデータが示された。

課題番号：R05 基-041

研究課題：自己炎症性疾患関連遺伝子 *KIF7* の機能解析

研究代表者名（所属）：向井 知之（免疫学）

共同研究者名：井関 将典、坂本 祐真

自己炎症性疾患とは、自然免疫関連遺伝子の変異により、自然免疫の過剰活性化が生じる疾患である。学外共同研究者らは、新規自己炎症性疾患の症例を報告し、患者のエクソーム解析で、*KIF7* 遺伝子のミスセンスホモ変異 (c. 1367C>T, S456F) を同定した。*KIF7* (Kinesin family member 7) は、モーター蛋白として機能し、一次繊毛の形成および機能の調節をしている。本研究では、*KIF7* 変異が自己炎症性疾患の病態にどのように関与するかを明らかにするため、変異マウスを作製し、その表現型を解析した。

本学にて、ゲノム編集法により *Kif7* S456F 変異マウスを作製した。変異ホモマウスを 12 ヶ月齢まで飼育・観察したが、通常飼育下では目立った表現型は認めなかった。しかしながら、マウス全血 (白血球) 由来の RNA を用いて RNAseq 解析を行ったところ、変異ホモマウスにおいて複数の自然免疫関連受容体の発現亢進を認めた。発現亢進を認めた受容体の一部はリガンド未同定のオーファン受容体であった。

現在までの解析で、変異ホモマウスにおける炎症病態の出現は確認できていないが、変異マウスにおける自然免疫関連の受容体発現の亢進は、何らかの病態特異的なリガンドに対して過剰反応する可能性を示唆している。今後は変異マウス・細胞を各種炎症誘導リガンドで刺激し、炎症病態の評価を進める予定である。

課題番号：R05 基-044

研究課題：免疫細胞の疲弊・老化促進が HTLV-1 関連疾患の発症に及ぼす影響の解明と新規治療法開発

シーズの探索

研究代表者名（所属）：齊藤 峰輝（微生物学）

共同研究者名：内藤 忠相

【目的】腫瘍抑制因子 Menin とその標的 Bach2 は、CD4 陽性 T 細胞の老化とサイトカイン恒常性の制御を通じて自己免疫疾患や発がんの予防に寄与している。HTLV-1 は主に CD4+T 細胞に感染し、一部の感染者に成人 T 細胞白血病 (ATL) または HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) を発症させる。HTLV-1 感染における Menin-Bach2 経路の関与を検討した。【方法】HTLV-1 感染者 (ATL、HAM 患者及び無症候性キャリア) の末梢血単核球 (PBMC) 及び HTLV-1 感染・非感染ヒト T 細胞株における Menin、bach2、ウイルス制御遺伝子 Tax 及び HBZ の mRNA 発現と HTLV-1 プロウイルス量を解析した。Menin または Bach2 と Tax または HBZ の相互作用、細胞内局在、Menin、Tax 及び HBZ 遺伝子ノックダウンの効果、Menin とその補因子 MLL との結合阻害薬が感染 T 細胞株増殖に及ぼす影響を評価した。【結果・結論】HAM 及び ATL 患者の PBMC では Menin、Bach2 双方の mRNA レベルが有意に低下していた。Menin-Bach2 経路が正常に機能していない SLB-1 株では、正常に機能している MT-2 株とは対照的に結合阻害薬の細胞増殖抑制効果が失われ、細胞内局在も変化していた。Menin-Bach2 経路の異常と HTLV-1 関連疾患 (ATL、HAM) 発症との関連に興味をもたれた。

課題番号：R05 基-055

研究課題：ヒト白血病レトロウイルス HTLV-1 のウイルス因子が宿主の核内で結合相手を見つける物理化学的原理

研究代表者名（所属）：三浦 未知（微生物学）

共同研究者名：齊藤 峰輝、内藤 忠相

ヒトレトロウイルス HTLV-1 は主に CD4 陽性 T リンパ球に感染し、感染細胞の腫瘍化や、異常な免疫反応による脊髄などの組織損傷を起こす。病原性を担うウイルスタンパク質 Tax は多様な宿主タンパク質と相互作用するが、この多様な相互作用を可能にする Tax タンパク質の物理化学的性質は何も分かっていない。タンパク質の立体構造を予測する AI システムである AlphaFold によると、Tax タンパク質は特定のモチーフを持たない天然変性タンパク質であると考えられた。この Tax の構造的性質と、Tax が多様な分子との相互作用を通して液-液相分離により生体分子が濃縮された液滴を形成する可能性を *in vitro* で調べるために、Tax の組み換えタンパク質作製を試みた。Histidine タグを付加した Tax は大腸菌では可溶化せず、可溶性の高い MBP (maltose-binding protein) を N 末端に融合させると大部分が可溶化した。可溶性についての傾向は小麦の無細胞タンパク質発現系においても同様で、histidine タグのみでは Tax は不溶性であったが、GST を N 末端側に融合させると組み換えタンパク質は完全に可溶化した。今後、得られた Tax 組み換えタンパク質を用いて *in vitro* における解析を行う予定である。

課題番号：R05 基-061

研究課題：金属-天然由来バイオマテリアル複合体の毒性と免疫機能影響

研究代表者名（所属）：西村 泰光（衛生学）

共同研究者名：伊藤 達男、山内 明

九州大学拠点の AMED 橋渡し研究プロジェクト シーズ H の開拓課題として採択されており、特許出願を予定するため、抄録本文は掲載不可とする。

課題番号：R05 基-065

研究課題：BTK/ITK 阻害剤 ibrutinib によるアトピー性皮膚炎治療の試み

研究代表者名（所属）：井関 将典（免疫学）

共同研究者名：向井 知之、坂本 祐真

アトピー性皮膚炎はアレルギー性疾患の一つであり、日本では近年有症率が増加している。様々なサイトカインの働きによって T 細胞がヘルパー 2 型 T (Th2) 細胞へ過剰に分化することが原因の一つと考

えられるが、発症につながる分子機構には未だ不明な点が多く、治療薬の開発には多方面からのアプローチが必要である。我々はT細胞受容体 (TCR) 下流のシグナル伝達に重要なチロシンキナーゼ ITK に着目し、その阻害剤を用いてT細胞の異常な活性化を抑制することでアトピー性皮膚炎の治療が可能であるかどうかについてマウスモデルを用いて検討した。

ビタミンD誘導体であるMC903を野生型C57BL/6マウスの耳に毎日塗布することでアトピー性皮膚炎様の皮膚炎症を誘導した。耳の厚さを週3回測定し炎症の程度を評価した。MC903塗布開始5日後から毎日ITK阻害剤ibrutinibを経口投与し、耳の肥厚が変化するかどうかについて16日後まで検討した。その結果、マウス投与でTh2反応を抑制すると報告されている量(25 mg/kg/日)のibrutinibを投与しても耳の肥厚は抑制されなかった。以上より、MC903によって誘導される皮膚炎症はibrutinib経口投与では抑制できないことが明らかとなった。今後はよりTCRシグナルが重要な実験系として卵白アルブミンなどの抗原を用いた皮膚炎モデルを用いる必要があると考えられる。

課題番号：R05基-073

研究課題：関節リウマチ患者における生体防御免疫監視機構のバイオマーカー探索

研究代表者名(所属)：守田 吉孝(リウマチ・膠原病学)

共同研究者名：中野 和久、西村 泰光、赤木 貴彦

【目的】関節リウマチ(RA)治療薬のJAK阻害薬(JAKi)は高い有効性を示すが、帯状疱疹の発症率を上昇させ、発がんリスクが議論されている。このリスクを評価する生体防御免疫監視機構のバイオマーカー探索を行った。【方法】TNF阻害薬(TNFi)、JAKi使用中のRA患者と健康人(HD)より末梢血単核球細胞(PBMC)を分離、フローサイトメーターでNK細胞の成熟マーカー(CD56、CD57)、NK細胞活性化受容体(NKp46/p44/p30)の発現を評価した。また、PBMCのシングルセルRNAシーケンス(scRNA-seq)解析を行った。【結果】HD群(n=29)をコントロールに、TNFi群(n=27)、JAKi群(n=26)を比較したところ、JAKi群でCD56^{bright}NK細胞の割合が低下し、CD56^{dim}NK細胞の割合が増加した。TNFi群で変化は認めなかった。CD57やNK細胞活性化受容体に差は認めなかった。scRNA-seq解析では、TNFi群(n=2)と比較してJAKi群(n=2)でNK細胞のIL-32発現上昇、細胞障害性T細胞のグランザイムBやグラニューライシンの発現低下、ヘルパーT細胞のグラニューライシンやITGB1の発現低下を認めた。【結語】JAKiはNK細胞の成熟を抑制し、T細胞の細胞傷害能を低下させていることが示唆された。今後、これらに関する分子がバイオマーカーとなり得るか検証したい。

課題番号：R05基-074

研究課題：JAK阻害薬から非TNF生物学的抗リウマチ薬への切替困難症例の分子プロファイルの同定

研究代表者名(所属)：長洲 晶子(リウマチ・膠原病学)

共同研究者名：守田 吉孝、中野 和久、藤田 俊一

【目的】関節リウマチ(RA)において、JAK阻害薬は高い有効性を発揮する反面、高齢者の長期使用では安全上の懸念があり、出口戦略が求められる。JAK阻害薬が奏功した後に比較的安全性が高い非TNF生物学的抗リウマチ薬(non-TNFi)に切替えた後に疾患活動性が増悪する患者の分子プロファイルを明らかにすることを目的とする。

【方法】現在進行中の臨床研究『JAK阻害薬で治療中の高齢関節リウマチ患者における非TNF生物学的抗リウマチ薬へのスイッチング(J-SWAN研究、承認番号：5990-00)』に参加する患者より、JAK阻害薬からnon-TNFiへの切替時と終了・中止時に血清を回収し、高齢RA患者でJAK阻害薬を使用した際に発現が変化するタンパク質群(承認番号：5552-03の研究で検討中)を測定し、最終的なRAの再燃の有無で群別する。

【結果】J-SWAN研究は目標30症例であり、現在13症例がリクルートされている。アバタセプトへの切替群は6例中2例、IL-6阻害薬への切替群は7例中1例でRAの疾患活動性の増悪が見られており、切替後に疾患活動性が増悪する患者群の存在が示された。

【結論】J-SWAN研究終了と同時に、non-TNFiへの切替時と終了・中止時の血清タンパク質の解析を行

い、RAの再燃を予測するバイオマーカーを明らかにする。

課題番号：R05基-076

研究課題：JAK阻害薬が関節リウマチ患者のNK細胞に与える影響の解明

研究代表者名（所属）：赤木 貴彦（リウマチ・膠原病学）

共同研究者名：守田 吉孝、中野 和久、西村 泰光

【目的】NK細胞は悪性腫瘍やウイルス感染細胞の監視に重要である。関節リウマチ(RA)患者においてJAK阻害薬(JAKi)のNK細胞活性に与える影響を検討した。【方法】2022年8月から2023年6月までに当院に通院し、3ヵ月以上のJAKiもしくはTNF阻害薬(TNFi)使用でCDAI \leq 10のRA患者216例(TNFi131、JAKi85)を対象とした。傾向スコアマッチング法により交絡因子を調整し、各75例のNK細胞活性と直近1年間のウイルス感染症(帯状疱疹、COVID-19)罹患について比較した。また、NK細胞活性低値のリスク因子を多変量ロジスティック解析で検討した。【結果】TNFi/JAKiで、女性89%/83%、年齢(中央値)67/62歳、罹病期間(中央値)11.1/10.2年であった。JAKi群でNK細胞活性は有意に低下していた(p=0.0004)。ウイルス感染症の発生に両群で差は認めなかった。JAKi群でNK細胞活性低値となる独立した有意なリスク因子としては、50歳以下の若年齢層(オッズ比21.84、95%信頼区間2.57-185.9、p=0.005)が唯一描出された。【結語】RA患者において、TNFiと比較してJAKiはNK細胞活性が低値となりやすく、特に50歳以下の若年齢層の患者では特に留意する必要があると考えられた。

課題番号：R05基-079

研究課題：肺線維化における老化肺胞上皮細胞の役割の解明

研究代表者名（所属）：竹之内 康広（薬理学）

共同研究者名：岡本 安雄

【背景・目的】肺線維症はコラーゲンなどの細胞外マトリックスの蓄積を特徴とする予後不良の疾患で、細胞老化が深く関与することが明らかになってきた。実際に、ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスの肺において、老化誘導因子であるp16を高発現する肺胞上皮細胞やマクロファージが多く観察されているが、それぞれの老化細胞の働きは明らかになっていない。そこで、肺胞上皮細胞特異的にp16をノックアウトしたマウス(cKO)を用いて、肺線維化における老化肺胞上皮細胞の役割を検討した。

【方法】cKOおよび対照マウス(F/F)にブレオマイシンを4週間腹腔内投与し、肺線維症を誘導した。気管支肺胞洗浄液(BALF)の回収および肺の摘出を行い、肺線維化を評価した。また、遺伝子発現解析には定量的RT-PCR法を用いた。

【結果・考察】BALF中の総細胞数・可溶性コラーゲン濃度は、ブレオマイシンを投与したcKO群の方がF/F群に比べて低い値を示した。また、肺切片を用いたマッソントリクローム染色の結果、ブレオマイシン投与によりコラーゲン蓄積が増加したが、F/F群に比べcKO群の方が少なかった。さらに、肺におけるコラーゲン1a1の遺伝子発現はブレオマイシンを投与したF/F群に比べcKO群で減少傾向が見られた。以上の結果から、肺胞上皮細胞の老化はコラーゲンの産生を増加させ、肺の線維化を促進させる因子の一つであると考えられた。

— 新分子・新技術 —

課題番号：R05基-029

研究課題：線維化に応答する新規分子の機能解析

研究代表者名（所属）：岡本 安雄（薬理学）

共同研究者名：坪井 一人、竹之内 康広、北風 圭介、石丸 浩靖

背景・目的：Gpr176はアゴニスト非依存的なcAMP抑制活性を持つGタンパク質共役型受容体(GPCR)である。我々は最近、Gpr176が線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化を正に制御することを見出した。本研究では、Gpr176が筋線維芽細胞への分化を制御する機序を解析するとともに、Gpr176の拮抗薬の探索に向けたスクリーニング系を開発した。

方法：ラット線維芽細胞株 NRK-49F において、Gpr176 あるいは三量体 G タンパク質 Gz を siRNA 法によりノックダウン (KD) し、TGF β 1 刺激後、筋線維芽細胞マーカー α SMA の発現増加および TGF β 1 の下流因子 Smad2 のリン酸化をウエスタンブロット法で検討した。スクリーニング系としては、cAMP-Glo Assay を用いた cAMP の測定、およびアルカリホスファターゼを融合した TGF α の切断量を指標に GPCR の活性化を評価する TGF α 切断アッセイを検討した。

結果・考察：Gpr176 の KD により Smad2 のリン酸化が減弱し、Gz の KD により α SMA の発現増加が減弱した。以上の結果から、Gpr176/Gz シグナルは TGF β 1/Smads/ α SMA 経路を介して筋線維芽細胞への分化を正に制御すると考えられた。スクリーニング系は、Gpr176 過剰発現細胞株においてアゴニスト非依存的な cAMP 産生の抑制を観察し、TGF α 切断アッセイを立ち上げた。

課題番号：R05 基-097

研究課題：微量活性酸素検出法の改良

研究代表者名 (所属)：栗林 太 (生化学)

病原微生物等の貪食など、細胞が刺激された時に、細胞休止期には細胞内に存在する蛋白質、p47^{phox}、p67^{phox}、p40^{phox} と Rac が、細胞膜に移行して膜蛋白質であるシトクローム *b*₅₅₈ (p22^{phox} と gp91^{phox} のヘテロダイマー) と結合することにより、食細胞 NADPH オキシダーゼは活性化される。この活性化型 NADPH オキシダーゼは活性酸素 (O₂⁻) を生成し、この O₂⁻ から派生した様々な活性酸素種は強力な殺菌作用を持つ。これらオキシダーゼ複合体を構成する蛋白質の 1 つでも遺伝的に障害されると、慢性肉芽腫症 (CGD) になり、重篤な感染症を繰り返す。この NADPH オキシダーゼは好中球、好酸球と単球に発現する他、申請者等は B リンパ球にも発現していることを明らかにしてきた。ただし、活性酸素の産生量は好中球の 1%程度と考えられており、CGD における免疫系の異常は明らかになっていない。本申請課題の目的は、B リンパ球や様々な白血球系の培養細胞の産生する活性酸素と産生タンパク質の発現量を明らかにすることであり、そのための微量活性酸素測定法を開発することである。本申請課題によって微量活性酸素の測定技術を改善しつつあるので報告したい。具体的には、ルミノールを主体とした化学発光法を使用した。この化学発光は SOD (スーパーオキシド不均化反応酵素) によって消失し、CGD 由来の B リンパ球では測定できないことから NADPH オキシダーゼが産生する活性酸素と考えられる。

IV. 令和5年度 医学研究への扉 優秀賞 抄録

演題名：HSV-1の感染病態の解明

学生氏名：菌田 優

指導教員名：青山 裕美、山本 剛伸、山根 万里子、石丸 浩靖、中元 健太

【背景】表皮細胞に感染した単純ヘルペスウイルス(HSV)は、単純疱疹を発症する。感染後、ウイルス側要因(効率的なウイルス複製)と宿主側要因(ウイルスを排除する防御反応)のバランスにより病態が形成される。ウイルス側要因の検討で、表皮細胞間接着蛋白であるデスマogleイン3欠損マウス(Dsg3KO)は野生型(WT)よりHSV-1感染による症状が軽く、ウイルス複製能が低い、宿主側要因は未解析である。宿主側要因として、細胞が障害を受けると細胞から放出され、周辺細胞に作用して自然免疫を誘導する"アラミン"関連分子の反応の違いにより、臨床症状の違いが生じる可能性がある。【目的】HSV-1感染で惹起されるアラミン関連遺伝子の変化を確認し、宿主側の抗ウイルス効果を確認する。【方法】Dsg3KO, WTの培養表皮細胞にHSV-1を感染させ、経時的にアラミン関連遺伝子をRealtime RT-PCR法で定量した。【結果】HSV-1感染によりIL-33, TNF- α , IFN- α , IFN- β mRNAはいずれも新規誘導されなかったが、IL-6 mRNAは低Ca²⁺培養条件でDsg3KO 153倍、WT 560倍に発現量が増加した。Dsg3KOとWT間でmRNA発現に大きな違いはなかった。【考察】細胞にウイルスが感染した場合に様々なアラミンが放出されるが、表皮細胞に HSV-1 が感染した場合は、IL-6 mRNA の転写が誘導され、周囲の細胞に作用し、抗ウイルス作用を惹起する。今回の検討では、Dsg3KO と WT で宿主側要因に大きな差異は確認できなかったため、臨床症状を規定するのはウイルス側要因が中心的役割を果たすと考えられた。

演題名：非定型病原体による呼吸器感染症の検討

学生氏名：服部 峰夢

指導教員名：大石 智洋

(目的)COVID19の流行が落ち着きつつある中で、マスク制限の緩和などもあり、他の感染症が流行している。最近では、特にマイコプラズマ肺炎 (*Mycoplasma pneumoniae* (以下、*M. pneumoniae*)) の流行が中国や韓国で著しく、日本でも再流行する可能性は高い。*M. pneumoniae*はマクロライド系薬の効果がない、マクロライド耐性株の増加が特徴である。マクロライド耐性機構は、遺伝子変異が関与していると判明しているが、以前は存在しなかった耐性株が出現した理由は不明である。再流行の際の対策のためにもその出現のメカニズムを知ることは重要である。そこでマクロライド耐性*M. pneumoniae*出現機構を探るべく実験を行う。

(方法)①*M. pneumoniae*のうち、既にマクロライドに対するMIC(最小発育阻止濃度)が判明済みのマクロライド感受性株を準備する。②濃度設定をした半減期の長いアジスロマイシン(AZM)の液体培地に、①の菌株を接種する。③②を1~4週観察し、AZM添加前と比べ、AZMのMICが上昇した株の遺伝子変異の有無を調べる。(結果)準備時のMICと比べ実験後の2つの株のMICはいずれも上昇した。また、シーケンシングの結果より、MICが上昇した株で23SrRNAの遺伝子変異が見られた。

(考察)薬剤投与によってMICが上昇し、その株のシーケンシングより、23SrRNA遺伝子の遺伝子変異が見られたため*M. pneumoniae*はAZMに曝露され続けることによりマクロライド耐性が誘導されたと推測された。

演題名：気分障害患者への抗うつ薬などの処方動向変化の研究

学生氏名：木下 千聖

指導教員名：村上 伸治、高橋 優、宮崎 哲治、石原 武士

緒言：医学の進歩に伴い、うつ病や双極性障害(躁うつ病)などの気分障害への処方も変化している。抗うつ薬は、三環系/四環系からSSRIやSNRIと呼ばれる抗うつ薬が主となっている。また、反復性うつ病患者の中に双極性障害の患者が多数隠れていることが注目され、双極性障害と診断される患者が増える

傾向にある。双極性障害には、気分の波の幅を抑える気分安定薬が処方される。また、精神病に用いる抗精神病薬には、従来の定型と近年の非定型があり、後者の中には気分安定薬作用を持つものもある。本研究では、それらの動向の変化を調べることを目的とする。方法：本学附属病院心療科外来の気分障害患者の2010年と2023年の処方内容及び、2010年と2022年の疾患別患者数のデータを個人情報を含みぬ形で入手し、比較検討した。統計学的検定は、カイ2乗検定を用いた。

結果：三/四環系抗うつ薬の処方是有意に減少した。SSRI/SNRIの処方には変化がなかった。定型抗精神病薬は有意に減少し、非定型抗精神病薬の処方に変化はなかったが、その中で気分安定薬作用があるものの処方是有意に増加した。気分安定薬の処方も有意に増加した。双極性障害と診断される患者の割合も増加していた。考察：抗うつ薬については従来の三/四環系からSSRI/SNRIへの動向変化が確認された。気分安定薬及び気分安定薬作用のある非定型抗精神病薬の処方の増加は、気分障害の中での双極性障害患者の割合の増加していることを反映していると考えられた。

演題名：閉塞性睡眠時無呼吸と生体内の酸化ストレスの評価

学生氏名：渡邊 里菜

指導教員名：原 浩貴、假谷 伸、福田 裕次郎、濱本 真一、前田 祐一郎

【はじめに】閉塞性睡眠時無呼吸 (Obstructive sleep apnea: OSA) は睡眠時に気道、主に咽頭の虚脱をきたすことにより無呼吸や低呼吸をきたす病態である。閉塞性睡眠時無呼吸は循環器系疾患、脳卒中のリスクを増加させ、高血圧、2型糖尿病、脂質異常症等様々な病態と関連する。また、酸化ストレスは活性酸素種 (Reactive oxygen Species; ROS) の酸化損傷力と抗酸化システムとの差として定義されており、酸化ストレスの上昇は、生活習慣病をはじめ、数多くの疾患との関連を認める。OSAでは、低酸素と酸素化を周期的に繰り返し、抗酸化力が追い付かず、酸化ストレスが上昇すると言われている。今回、我々は成人閉塞性睡眠時無呼吸の患者と酸化ストレスの関連について検討を行った。【対象と方法】川崎医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科に2023年5月から10月までの間に終夜睡眠ポリグラフを施行した51例を対象とした。各種睡眠パラメーターと酸化ストレスである尿中8-OHdGの相関について検討した。【結果】AHIと尿中8-OHdGは相関 ($r=0.015$, $p=0.338$) を認めなかった。3%ODIと尿中8-OHdGは相関 ($r=0.056$, $p=0.269$) を認めなかった。性別と自覚症状の有無に関してAHIと尿中8-OHdGと検討したが有意差は認めなかった。【まとめ】過去の報告同様OSA患者におけるAHIと尿中8-OHdGは相関を認めた。川崎医科大学・同附属病院倫理委員会 (承認番号：5865-01)

演題名：脳出血モデルラットに対する運動機能と組織学的評価

学生氏名：服部 貴斗

指導教員名：飛田 秀樹

【背景】脳卒中の3割は脳出血であり、その半数は内包近傍で生じる。一方、脳卒中後のリハビリテーション (リハビリ) では病態に応じた機能回復のメカニズム解明が求められている。【目的】脳出血後の病態解明とリハビリ効果のメカニズム解明に向け、脳出血ラットの作製が重要である。本実習では脳出血モデル動物の作製に挑戦し、運動機能評価と病態メカニズムの解明を行う。【方法】8週齢雄ラット ($n=8$) の内包部にコラゲナーゼ $1.4\mu\text{L}$ を微細ガラス管を用いて微量注入し、1日目及び6日目に粗大運動機能の評価を実施した。作成したモデルラットを固定し、 $40\mu\text{m}$ 厚の凍結脳切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン (H-E) 染色、アストロサイト及びミクログリアの免疫染色を実施した。【結果】コラゲナーゼ投与後、8匹中4匹に一定以上の運動機能障害を確認した。H-E染色にてモデルラットの組織傷害を確認し、また出血周辺にIba1陽性のミクログリアの増殖、及びGFAP陽性のアストロサイトの集積を認めた。【結論】コラゲナーゼ投与により内包部に脳出血が生じ、出血代謝産物による炎症による運動機能障害が確認された。より精度の高いモデル作製が神経再生やリハビリ研究につながると考えられる。

演題名：JAK 阻害薬が関節リウマチ患者のNK 細胞に与える影響についての検討

学生氏名：竹内 壯太郎

指導教員名：赤木 貴彦、中野 和久、守田 吉孝

【背景】JAK阻害薬(JAKi)は関節リウマチ(RA)に対して高い有効性を示すが、ウイルス感染や悪性腫瘍のリスク上昇が懸念されており、NK細胞機能抑制が原因の1つとして想定されている。当教室の先行研究でTNF阻害薬(TNFi)と比べてJAKiではNK細胞活性が低値であったが、その詳細な機序は不明であり、NK細胞の表面マーカーや遺伝子発現について検討した。

【方法】JAKi/TNFiを使用中のRA患者の末梢血を用いて、①NK細胞活性、②NK細胞数、NK細胞活性化受容体や成熟に関する細胞表面マーカー(フローサイトメーター)、③細胞障害性顆粒の遺伝子発現(定量PCR)を評価した。

【結果】TNFi群と比較して、JAKi群でNK細胞活性やNK細胞数は低値であったが、両者に相関はなかった。NK細胞活性化受容体や成熟・活性化に関する細胞表面マーカーは2群間で差は認めなかった。また、細胞障害性顆粒の遺伝子発現も両群間で差は認めなかった。

【結語】RA患者におけるJAKiによるNK細胞活性の低下は、NK細胞の活性化受容体の発現や成熟状態、細胞障害性顆粒の遺伝子発現変化を介さないことが考えられた。

演題名：ネマリンミオパチー患者の呼吸運動の検討

学生氏名：栗田 万由子

指導教員名：花山 耕三

【背景】神経筋疾患とは神経や筋肉の病変によりその機能が障害される病気の総称である。筋力低下は主要な症状の1つであるが、四肢体幹だけではなく、呼吸関連筋の筋力低下による呼吸障害も問題となる。ネマリンミオパチーは、先天性の筋疾患で、10万人あたり3.5人程度の罹患率であり、国内に1000~3000人の患者がいる指定難病である。本疾患でも呼吸障害を生じることが知られているものの、その詳細は明らかになっていない。

Opto-Electronic Plethysmography (以下OEP) は、胸腹部に設置した赤外線反射マーカーを用いて、その動きを三次元動作解析装置を用いて分析することで、ヒトの呼吸運動を解析する非侵襲的な検査である。

【目的】ネマリンミオパチーにおける呼吸障害の特徴を明らかにするため、OEPを用いて、深呼吸中の胸郭部運動について健常者との違いを検討した。

【対象と方法】ネマリンミオパチーの患者1名と健常者1名。臥位、60度座位の2姿勢での深呼吸中の胸郭運動を、胸腹部に設置した45個の赤外線反射マーカーの動きを8台の赤外線カメラ(VERO、VICON社製)で記録し、専用のソフトウェアプログラムで解析した。深呼吸中の胸郭部体積変化を、上部胸郭、下部胸郭、腹部の3つに分けて、各体積が胸腹部全体に占める比率を調べた。

【結果】ネマリンミオパチー患者では胸腹体積変化量は減少していた。健常者では姿勢による変化は乏しいが、ネマリンミオパチー患者は臥位で腹部の変化量の割合が低下した。

【考察】胸腹部体積変化量の減少は呼吸筋の筋力低下が疑われた。臥位では腹部臓器による横隔膜の運動制限が考えられた。

演題名：モルラ様構造を伴う肺腺癌の臨床病理学的特徴に関する検討

学生氏名：高橋 亮香

指導教員名：松野 岳志

【背景・目的】肺癌では、まれにモルラ様構造という特徴的な形態がみられるが、この構造の細胞由来や周囲の癌細胞との関係について、十分な解析がされていない。近年、モルラ様構造を示す肺癌と、ドライバー遺伝子の1つであるEGFR遺伝子変異との関連が指摘されるようになってきている。今回、モルラ様構造の出現頻度や染色性について、HE染色や免疫染色で検討する。【方法】EGFR変異陽性肺癌30例およびALK融合遺伝子陽性肺癌8例について、モルラ構造の有無を調べた。加えて、EGFR変異抗体(L858R)を用いた免疫染色を行い、EGFR(L858R)変異陽性の肺癌3例とモルラ様構造を示す肺癌11例について、染色強

度や陽性細胞の割合を調べた。また、病変内のモルラ様構造の多さやモルラ構造の染色性についても検討を行った。

【結果】EGFR変異陽性肺癌では、36.6%(11/30)にモルラ様構造が観察されたが、ALK融合遺伝子陽性肺癌では観察されなかった(0/8)。また、EGFR変異を指摘されている肺癌全例がEGFR変異抗体陽性で(3/3)、モルラ様構造を示す肺癌の72.7%(8/11)が陽性であった。モルラ様構造と周囲の癌細胞の染色性は比較的類似していた。染色強度や陽性細胞の割合は症例により異なり、病変内のモルラ様構造の多さとの関連性は乏しかった。【考察】EGFR遺伝子変異例では、モルラ様構造がみられることが多い。この構造は、EGFR変異抗体の染色性において、周囲の癌細胞と類似しており、それぞれの遺伝子変異の状態に大きな違いはないと考えられる。今後は、他種のEGFR変異抗体での染色等も行い、モルラ様構造と遺伝子変異の関連性について検討したい。

演題名：ストレス病態におけるケモカイン受容体CXCR2を介した好中球動員の役割の解析

学生氏名：徳田 唯

指導教員名：古屋敷 智之、篠原 亮太、山口 勇太

日常的なストレスは認知情動変容、さらにはうつ病などの精神疾患の引き金となることが知られる。そのメカニズムにおいて、中枢神経系だけでなく、末梢における炎症反応の重要性が注目されている。当研究室ではマウスの慢性社会ストレスモデルを用い、ストレスによる末梢血中の好中球増多を世界で初めて明らかにし、ストレス病態における好中球の重要性を示した。しかし、ストレス病態における好中球動員の分子機序とその役割は明らかでない。

本研究では、好中球の動員に参与するケモカイン受容体CXCR2を欠損させたマウスを慢性社会ストレスに供し、末梢における好中球動員とその行動変容への関与について検討した。好中球選択的にCreを発現するLy6g-CreマウスとCXCR2-flloxマウスを交配し、好中球選択的CXCR2欠損マウスを作製した。慢性社会ストレスは、体格的に優位で攻撃性の高いICRマウスに1日2時間、6日間連続で暴露するモデルを用いた。フローサイトメトリーを用いて、ストレス暴露翌日の末梢血、脾臓、骨髄における好中球分画を調べた。また、Social interaction testを用いて、ストレス暴露翌日の社会的行動性を評価した。結果、Creを発現していない対照群と比べ、好中球選択的CXCR2欠損マウスでは慢性社会ストレスによる末梢血や脾臓への好中球の動員が減弱するとともに、社会的行動障害が緩和される傾向を認めた。すなわち、慢性社会ストレスによる行動変容におけるCXCR2を介した好中球動員の重要性が示唆された。

演題名：サッカー選手の膝を守れ！今すぐできる前十字靭帯損傷予防法

学生氏名：五木田 太陽

指導教員名：森谷 卓也、中村 信彦

背景：多くの有名なサッカー選手が前十字靭帯損傷で一時離脱や引退を余儀なくされているニュースが後を絶たない。新型コロナウイルス感染症によって制限されていたスポーツ環境がコロナ以前に戻つつある現在、トップアスリートでなくても膝の外傷として最も高頻度に発生する前十字靭帯損傷について病態と予防法の理解を促したいと思い、中学生以上のサッカーをしている人を対象にわかりやすいポスターと予防法を自ら実践した視聴覚的な動画を作成した。方法：図書館の書籍および医学中央雑誌の検索により、サッカー中心にスポーツ関連の前十字靭帯損傷に関する最新の文献を収集し、今回の展示で訴えたい内容を抽出した。また、ソフト「Adobe Illustrator」を用いてイラストを描き、ポスターだけでは伝わりづらいと思った予防法の実践を動画にまとめた。まとめ：前十字靭帯損傷をテーマに決めインターネットや図書館を活用して正確な調査をしまとめる方法を習得した。次にケガの年齢別発生率から対象を絞り、言葉遣いや伝えたい情報の取捨選択をした。また、レイアウトの工夫と視覚的な自作イラスト、視聴覚的な動画で対象者全員が理解できる作品を作成した。考察：今回の研究過程で、まず対象者を決め、第一に伝えたい情報は何か、を考えてポスター制作や動画づくりを行った。そのうえで情報の取捨選択をするため、対象者が異なればポスターの内容も全く異なるものになることを学んだ。今後も他者に何か伝える発表の場でも役立つスキルやものの見方・考え方を習得した。

演題名：ヒストン修飾酵素 Setdb2 を介したサイトカインストーム制御に向けた基礎研究

学生氏名：中村 颯華

指導教員名：伊藤 利洋、北畠 正大、王寺 典子、古川 龍太郎、西川 尚代、梶田 礼子

ウイルスや細菌侵入時、初期の生体防御に重要な役割を果たす免疫細胞はマクロファージである。マクロファージは感染した病原体をToll様受容体(TLR)などのセンサーを通じて認識し、炎症性サイトカインを放出することで病原体に対する排除応答に寄与する。しかしサイトカインストームと呼ばれる炎症性サイトカインの暴走が起こると、全身の血管や臓器に障害を起こしてしまう。このようなマクロファージの過剰炎症の制御にエピジェネティックが関与していることに着目し、ヒストンメチル化酵素の1つであるSetdb2に私たちは焦点を当てた。Setdb2はヒストンH3の9番目のリジンをメチル化し、クロマチン構造を高度に凝集させることで転写抑制に働くことが報告されている。実験では、マクロファージの細胞株であるRAW264.7を用いてSetdb2の発現をsiRNAで抑制し、種々の病原体を模したTLRリガンドLPS, PolyIC, Pam3csk4)で炎症を誘導し、Setdb2が炎症性サイトカイン(IL-6, IL-1 β , CXCL1, CCL2)の発現量に影響を与えるかを検討した。その結果、LPSを加えた場合は特にIL-6, IL-1 β で顕著に炎症性サイトカインの発現量が増加した。Setdb2の抑制により炎症性サイトカインが増加したという結果からSetdb2はマクロファージの過剰炎症を制御していることが示唆され、これらを応用することにより将来的にサイトカインストームや様々な病態をコントロールできる可能性がある。

演題名：創薬ターゲットの探索におけるマラリア原虫脂質代謝酵素遺伝子の改変実験

学生氏名：佐野 和仁

指導教員名：徳舛 富由樹、宮崎 真也、福本 隼平、吉田 美益子、田中 萌

マラリアはエイズ、結核と並んで「世界三大感染症」のひとつであり、2022年には約2億4900万人が感染、60万8000人が死亡している。マラリアに対する薬剤はクロロキンをはじめ、様々な化合物が開発されてきたが、多くの薬剤に対して耐性株が出現した。現在はアルテミシニン併用療法がWHOにより推奨されているが、そのアルテミシニンにも耐性株の出現が確認されている。そこで、従来とは異なる新しい作用機序をもつ薬剤の開発が目下の急務となっている。マラリアの研究において、脂質代謝関連の最先端の知見は哺乳類と比べて大きく遅れており、所属研究室はマラリア原虫の脂質代謝経路、特にケネディー回路といわれるリン脂質合成経路を新たな創薬ターゲット候補として研究をすることにした。リン脂質は脂質代謝において最も多い分子であり、その分子構成比そのものが膜の物性や小胞輸送の効率、膜タンパク質の機能に影響を与えている。マラリア原虫のリン脂質生合成経路に関わる酵素のうちCDP-ethanolamine phosphotransferase (CEPT) は細胞膜の大半を構成するリン脂質Phosphatidylcholine (PC)の合成に必要なマラリアの必須酵素である。そこで所属研究室ではこの酵素の詳細な機能を解析するために、遺伝子のCrisper/CAS9とdi-Cre/loxPシステムを使用したコンディショナル・ノックアウトを行うこととなった。今回の研修課程において私はその技術的手法の論理的な側面での学習と初期段階の実験を行ってきた。本発表会ではその詳細を報告する。

演題名：RNA結合タンパク質を介した食道がん促進機構の検討

学生氏名：兼安 聡子

指導教員名：増田 清士

RNA結合タンパク質(RBP)は標的mRNAと複合体を形成し、mRNAの安定性や翻訳を制御することで、遺伝子発現を調節する。近年、その異常ががんの病態形成に関与することが明らかとなってきたが、各RBPの機能や分子機序に関しては不明な点が多い。当研究室ではこれまでRBPファミリーであるTIA1が食道扁平上皮がん(ESCC)の進行に伴い、細胞質での発現が増加することでがん促進的に働くことを見いだした。本研究では、TIA1タンパク質がESCC細胞の増殖に与える影響とその標的mRNAを明らかにすることを目的とした。細胞増殖能はMTT法を、標的mRNA同定はRNA免疫沈降法を用いた。MTT法で、TIA1ノックダウン細胞はコントロール細胞に比べて増殖が有意に抑制された。また、TIA1ノッ

クダウン細胞ではp21およびp27の発現が増加し、アポトーシスが誘導されていた。

これまでの網羅的解析から、TIA1タンパク質はSKP2やCCNA2などの細胞周期促進因子のmRNAと結合することが示唆される。RNA免疫沈降法の結果から、TIA1タンパク質はSKP2 mRNAおよびCCNA2 mRNAと細胞質内で複合体を形成していることが確認できた。また、TIA1ノックダウン細胞ではこれらのmRNA発現量が減少し、これに伴ってタンパク質量も減少していることが確認された。

以上の結果から、TIA1タンパク質は細胞周期促進因子のmRNAに結合し、これらの発現量を増加することでESCC細胞の増殖を促進することが示唆された。

演題名：川崎医科大学総合診療科新患外来の実態調査

学生氏名：今泉 勇斗

指導教員名：山下 直人、渡部 芳子、加藤 茂樹、庵谷 千恵子、桑原 篤憲

【背景】当院総合診療科の新患外来では学生医が指導医と共に地域の医療機関では対応が難しい患者の診療を行っている。しかし、学生医が診療にあたることに對し患者がどう感じているか、また、学生医が新患外来に對しどのように感じているか不明である。

【方法】対象は、2023年11月13日から12月5日までに同科の新患外来を受診した患者及び臨床実習を行った学生医とした。診察前に患者から日本版General Practice Assessment Questionnaire(GPAQ-J、コミュニケーション技術に関する項目のみ使用)と当院に對する総合評価を問う質問紙を渡し、診察終了後に回収した。さらに、学生医に新患外来実習に對してどのように感じたかの調査を行った。

【結果】対象患者数は11人(男性5人)で、年齢の中央値(四分位範囲(IQR))は50歳(42.5-67.0)、病悩期間の中央値(IQR)は46日(28.5-225.0)であった。GPAQ-Jのコミュニケーション技術に関するスケールスコアの中央値((IQR)、最大100)は80(78.8-88.0)であった。また、当院に對する総合評価では最高評価の“勧める”が7人と最も多かった。一方、学生医に對する新患外来実習に関する調査では、“とても有意義である”と回答した者が7人中4人であった。

【考察】GPAQ-Jのコミュニケーション技術に関するスケールスコアは日本のプライマリケアセンターにおけるもの(中央値(IQR)80(74.5-95.0))と比しても遜色はなかった。また、学生医にとっても臨床実習で実際に患者さんを診察することは有意義で、勉強・実習に對するモチベーションの上昇に寄与すると考えられた。

演題名：シングルセル由来の子宮頸がんCAFの解析

学生氏名：刈屋 七望

指導教員名：村田 卓也

CAFは、がん細胞の増殖や転移を促進させることが報告されている。また、CAFには不均一性があることも報告されている。そこで今回我々は、子宮頸がんのCAFのクローンを分離・増殖させ、樹立したCAFクローンが子宮頸がん培養株ME180の増殖に与える影響と、CAFにおけるケモカインCXCL-6の発現量を調べた。実験方法としては、手術で摘出された子宮頸がん組織からCAFを培養し、その中から1細胞由来のCAF2種類を分離・増殖させ、二つのクローンを樹立した。ウェルの底で二次元液体培養した二種類のCAFクローンと、コラーゲンゲルを混ぜたME180をチャンバー内で三次元培養したものを組み合わせて共培養した。共培養8日目におけるME180の細胞数は、ME180のみで培養した時と比べるとCAF1と共培養したものは約3倍、CAF2と共培養したものは約5倍となった。この結果より、CAFはME180の増殖を促進する能力を持っていることが示された。t検定を行うと、共培養した場合としない場合を比較した時だけでなく、CAF1とCAF2を比較した時にも有意差があった。よって、CAF1とCAF2の不均一性が示唆された。また、CXCL-6の発現量を調べたところ、共培養においてCAF1・CAF2ともにCXCL-6の発現量が約5倍に上昇しており、がん細胞に及ぼす影響が示唆された。

演題名：SARS-CoV-2 スパイク蛋白質の細胞融合活性に関与するアミノ酸残基の同定

学生氏名：福島 史織

指導教員名：内藤 忠相、齊藤 峰輝

【背景】新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の粒子表面にはスパイク蛋白質が突出しており、ウイルスの細胞内侵入と感染細胞の膜融合に関与している。従来株に比べて病原性が低いオミクロン株では、スパイク蛋白質の細胞融合活性が低いことが報告されていることから、免疫原性が保たれ、かつ細胞融合活性が低いウイルスの特徴を明らかにできれば、副反応が軽い改良型ワクチンの開発に資する有用なシーズとなる。

【目的】SARS-CoV-2 の細胞受容体 ACE2 と相互作用するスパイク蛋白質における受容体結合領域は決定されている。そこで、細胞融合活性が高い武漢株スパイク蛋白質を用いて、膜融合に関与する受容体結合領域のアミノ酸部位の同定を試みた。

【方法】受容体結合領域の各残基をアラニンに置換した変異スパイク蛋白質の発現プラスミドライブラリーを作製して培養細胞に導入し、細胞融合が促進または抑制される変異を探索した。

【結果・考察】細胞融合が抑制される 5 種類のアラニン変異型スパイク蛋白質を単離して、膜融合活性に機能するアミノ酸部位 (R454、C480、C488、L492、F497) を特定した。これらの部位に変異がある市中流行株は従来報告されておらず、これら残基はスパイク蛋白質の機能維持に必須であると考えられる。今後、今回明らかにした変異配列を導入したスパイク蛋白質に十分な免疫原性が証明できれば、有効かつ副反応が軽い改良型ワクチンの開発につながる可能性がある。

演題名：Dual TE 拡散強調 MR imaging を用いた腎腫瘍性病変の鑑別能の検討

学生氏名：齋藤 優樹

指導教員名：山本 亮、玉田 勉、外園 英光、檜垣 篤、神吉 昭彦

腎腫瘍の診断において、良性悪性の鑑別が困難な場合がある。特に悪性腫瘍である腎細胞癌と良性腫瘍である血管筋脂肪腫は臨床的にも重要な診断であるが、しばしば鑑別が困難である。本研究の目的は「Dual TE 拡散強調像」による腎腫瘍の鑑別能について評価することである。

対象と方法：病理組織学的に腎細胞癌 (n=10) (淡明細胞型腎細胞癌 (n=8)、嫌色素性腎細胞癌 (n=2))、または血管筋脂肪腫 (n=4) と診断された症例で、術前に 3T MRI 装置により dual TE 拡散強調像および脂肪抑制 T2 強調像を含む MRI 検査が施行された合計 14 症例を対象とした。Dual TE 拡散強調像 ($b=0, 1200\text{s/mm}^2, TE=70 \text{ and } 140$) から算出される指標として、信号強度比 $\{= (DWI (TE140) \text{ の信号強度} / DWI (TE70) \text{ の信号強度})\}$ 、および Dual TE 拡散強調像 より算出した T2 値、加えて従来指標の ADC 値および T2 強調像の信号強度比を腎細胞癌群と血管筋脂肪腫群で比較した。

結果：Dual TE 拡散強調像から算出される信号強度比、および T2 値において、腎細胞癌群と血管筋脂肪腫群の間に有意差が認められた (平均 \pm SD : 0.44 ± 0.10 vs $0.51 \pm 0.32\text{msec}$, $p=0.008$)。その他のパラメータでは有意差は認められなかった。

結論：Dual TE 拡散強調像から算出される信号強度比や T2 値は、腎細胞癌と血管筋脂肪腫の鑑別に有用である可能性が可能性示唆された。

演題名：脊椎動物の陸上進出過程における両生類の体内酸素動態の解析

学生氏名：丹治 友理佳

指導教員名：橋本 謙、毛利 聡、花島 章、臼居 優、大平 桃子

脊椎動物の陸上進出過程において、その途中段階を反映する両生類は教科書的には二心房一心室の心臓を持ち、酸素が豊富な動脈血と酸素に乏しい静脈血を分離できるとされている。しかし、両生類は多様に進化しており、種によっては鰓/皮膚/肺の 3 つの呼吸様式を用いている。この場合、皮膚由来の酸素は体静脈から右心房へ、肺由来の酸素は肺静脈から左心房に戻り、動脈側に配置された鰓に至る。体静脈と肺静脈の酸素濃度の高低は、一方の呼吸器への依存度が高くない限り、状況によって変わり得る為、こ

れを一意に分離する必要性は不明である。即ち、我々哺乳類とは異なり、動静脈血の定義自体が曖昧である。そこで今回、3種の両生類（A: 幼形成熟アホロートル、B: イベリアトゲイモリ、C: アフリカツメガエル）を用いて動静脈血の酸素分離の実態を検討した。Aは鰓/皮膚/肺の3様式を用い、体循環と肺循環を繋ぐ動脈管を有していた。B、Cでは鰓が消失し、更にCでは動脈管も消失し、体循環と肺循環が独立していた。A、Bは不完全な心房中隔を有していた（Cは完全な心房中隔を持つ）。動脈の血圧や酸素分圧はA<B<Cの順に増加し、動静脈血の酸素は、Aでは分離されず、B<Cの順に分離が進んでいた。以上より、陸上進出による重力の影響や活動性の増大に伴って血圧や酸素レベルを増加させる必要が生じ、これを実現する為に肺呼吸への依存と動静脈血の分離が進んだと推測できる。即ち、Aは祖先形質の魚類の鰓/皮膚呼吸に肺呼吸が新たに加わった初期段階であり、B→Cの順に上記の変化が進み、これが爬虫類/鳥類/哺乳類に受け継がれたと考えられる。

演題名：心臓の形態形成と機能におけるペクトラルガードルの関与について

学生氏名：真城 将哲

指導教員名：臼居 優、橋本 謙、花島 章、毛利 聡

心臓は、収縮と拡張を繰り返すことにより、全身に血液を循環させるポンプとして機能する。心筋の収縮はアクチンとミオシンの相互作用により行われる。一方、拡張メカニズムは多様化しており、適応進化を経て獲得されたことが、これまでの研究から明らかになってきた。心臓の拡張特性は、主に心室の剛性（拡がりやすさ）によって規定されるが、拡張した心室を周辺組織が押し返す影響についても考慮する必要がある。硬骨魚類の心臓は鰓の尾側の囲心腔に格納されており、両側に柔らかい肺を備えた哺乳類の心臓に比べて、心臓の外側から加わる力学的要素が拡張特性に反映されやすいと予想される。

本実習では造影CTを利用して、5種類の魚（ウツボ、ウナギ、ハモ、アナゴ、アマゴ）の骨格と心臓の位置関係を解析し、全ての魚において、鎖骨や肩甲骨から構成されるペクトラルガードルが心臓の近傍に位置することを明らかにした。ウツボのペクトラルガードルは細く、心房と心室は腹側に並列していた。一方、ウナギのペクトラルガードルは太く、心房と心室は背腹軸上に配位していた。また、心筋細胞に赤色蛍光タンパク質を発現した遺伝子組換えゼブラフィッシュの心臓発生の観察と骨染色は、心臓の配置転換とペクトラルガードルの骨化の時期が一致することを示した。

ペクトラルガードルの機能として、体幹と前肢の連結や摂食行動の補助がこれまでに知られていたが、心臓の形態形成にも関与することが本実習の結果から示唆された。ペクトラルガードルの剛性の違いが、心臓にどのような拡張特性を付与するのかについては、今後の調査課題である。

演題名：希少肺癌オルガノイドの作製と特性解析

学生氏名：村松 空佳

指導教員名：深澤 拓也、横田 悦子、山辻 知樹

・背景：肺大細胞神経内分泌癌（large cell neuroendocrine carcinoma:LCNEC）は肺癌の2～3%を占める予後不良癌であり、切除例でもその5年生存率は40%程度に過ぎない。また希少癌であるため、病理解明に必要な癌モデルが確立されておらず、その基礎研究と治療法開発は遅れてきた。

・目的と方法：LCNEC患者由来オルガノイドを樹立し、癌モデルとしての有用性の評価を行うために次の方法を行った。①2名の患者の外科手術検体より樹立したオルガノイドの抽出ゲノムに対するDNAシーケンス②オルガノイドを免疫不全マウスへ皮下注射して作製したxenograftへの病理学的考察③バイオマーカーに基づく、至適治療薬の検討

・結果と考察：2種の患者由来LCNECオルガノイド、L59・L62に対するDNAシーケンスから、L59はTP53とRB1変異を持つ小細胞癌型、L62はRB1変異のない非小細胞癌型に分類された。さらに、これらの変異は患者由来ゲノムにも検出された。また、xenograftは患者腫瘍の病理学的特徴を再現した。細胞内ATP定量によるviability解析から、L59はaurora kinase A阻害剤、L62はCDK4/6阻害剤に感受性を示した。以上のことから、L59とL62は患者ゲノムと病理を反映した前臨床癌モデルであり、さらに個別化医療や治療薬開発への応用が可能であることが示唆された。

演題名：急性白血病における SIRT4 の癌抑制遺伝子としての役割に迫る

学生氏名：飯田 良大

指導教員名：辻岡 貴之

背景：グルタミンは、急速に増殖する細胞で需要が増加する ATP を供給する代謝燃料である。TCA 回路の中間体を生成するアナプレロティック反応にも関わっている。SIRT4 はグルタミン酸デヒドロゲナーゼ活性を抑制することによりグルタミン代謝を調整するが、最近、癌組織における発現低下が報告され、癌抑制遺伝子としての役割に注目が集まっている。今回、我々は *in vitro* 急性白血病細胞モデルを用いて SIRT4 が白血病細胞に与える影響を検討した。材料と方法：HL-60 (ヒト急性白血病細胞株) にレトロウイルスを用いて Doxycycline (DOX) によって SIRT4 発現が誘導可能な GFP-SIRT4 inducible vector を導入した (HL-60-GFP-SIRT4)。同時にコントロール細胞 (HL-60-GFP) も樹立した。HL-60-GFP-SIRT4 DOX(-) と DOX(+)、HL-60-GFP DOX(-) と DOX(+)、HL-60-GFP DOX(+) と HL-60-GFP-SIRT4 DOX(+) を対象に網羅的遺伝子発現解析と GSEA 解析を行った。結果：HL-60-GFP-SIRT4 は SIRT4 発現時、増殖抑制傾向を認めた。GSEA 解析の結果、SIRT4 誘導により発現の低下した遺伝子が蛋白質の生合成 (翻訳)、TCA 回路や電子伝達系に関わる Gene Set で偏りを認めた。考察：急性白血病細胞においても SIRT4 が癌抑制遺伝子としての役割を担う可能性がある。

演題名：The Practice of Medicine ;How Sir William Osler kept his composure in striking conditions ?

~Dr. William Osler as a pathologist~ Why did Sir William Osler think that a good knowledge of pathology was important for clinical practice?

学生氏名：Serena Muto

指導教員名：Kazunori Toida 、Mark Harrison 、Jeong-Ran Kim

I have researched William Osler as a pathologist because I was interested in his life as not only a clinical doctor but also a pathologist while I was studying pathology at Kawasaki Medical School. Osler made the foundation of pathology, so researching his works would help me understand the importance of pathology. I aim to explore how to keep composure in striking conditions by studying why Osler thought that pathology was important for medicine and how he treated his patients. This Autumn, I visited Green Templeton College of Oxford University and William Osler Center, and researched analyzing some books and his papers at the college library, supervised by Prof. Mark Harrison of History of Medicine. I was given the theme, wrote two essays in response, and did some tutorials about my essays with him. As a result, I raised five answers to the question as described above. I found that pathology is the foundation of medicine and supports all medical care. His extensive knowledge of pathology gave him strong confidence in his diagnosis and treatment. Also, I have read many of his papers and learned he spent a lot of time with patients. I have to be close to the patient as a true expert in both clinical and basic medicine without being too empathetic and provide appropriate treatment to be a doctor who gains the trust of my patients and gives them hope.

演題名：Neurohistological analysis of cortical layers in low birth weight rats

学生氏名：上野 詩織

指導教員名：Zoltán Molnár 、辻 雅弘 、林 周一

特許出願予定のため未掲載

演題名：ニューロン・グリア関連に着目した精神疾患モデルマウスの基礎研究

学生氏名：鶏内 悠希

指導教員名：神野 尚三、山田 純

生死に関わる危険や強いショックを伴う経験の後、安全な状況においても過剰な恐怖反応が生じることがあり、恐怖記憶の汎化と呼ばれる。心的外傷後ストレス障害（PTSD）は、恐怖記憶の汎化を特徴とし、不安、抑うつなどを伴い、日常生活に重大な支障をきたすが、恐怖記憶の汎化が起こるメカニズムの詳細については分かっていない。本研究では、精神疾患やストレスにおいてその異常が報告されている、海馬のパーバアルブミン（PV）陽性GABAニューロンと、その周囲に形成される網目状の細胞外マトリックスであるペリニューロナルネット（PNN）に着目し、恐怖記憶の汎化が起こるメカニズムの検討を行った。実験では、恐怖条件づけボックスでマウスに通常よりも電気ショックを与えることで、条件づけボックスとは異なるボックスにおいても強いすくみ反応を示すことを確認し、恐怖記憶の汎化に基づくPTSDモデルマウスとした。コントロールマウスとして、恐怖記憶の汎化が生じない弱い電気ショックを与えるマウスを使用した。PTSDモデルマウスでは、オープンフィールド試験における自発運動量の減少や、高架式十字迷路試験における不安様行動の増加を認めた。また、免疫組織化学的解析では、PTSDモデルマウスにおいて、海馬におけるPVニューロン周囲のPNNの蛍光強度が減少していた。本研究の結果は、PVニューロン周囲の細胞外マトリックスの発現異常が、PTSDにおける恐怖記憶の汎化に関わる可能性を示したものである。