

第121回 岡山医学会総会

日 時：令和4年6月4日（土）

場 所：岡山大学鹿田キャンパス内 鹿田会館講堂

（令和4年6月6日受稿）

受賞講演

総合研究奨励賞（結城賞）

Yamada D, Nakamura M, Takao T, Takihira S, Yoshida A, Kawai S, Miura A, Ming L, Yoshitomi H, Gozu M, Okamoto K, Hojo H, Kusaka N, Iwai R, Nakata E, Ozaki T, Toguchida J, Takarada T: Induction and expansion of human PRRX1⁺ limb-bud-like mesenchymal cells from pluripotent stem cells. Nat Biomed Eng (2021) 5, 926-940.

岡山大学学術研究院医歯薬学域 組織機能修復学

山田大祐

胚形成過程の側板中胚葉より生み出される肢芽間葉系細胞は、四肢（両手・両足）の原基である肢芽を構成する細胞群である。肢芽間葉系細胞は、四肢骨格を構成する多くの細胞種（軟骨細胞、骨芽細胞、腱・靱帯細胞、真皮線維芽細胞など）への分化能力を有している。そのため肢芽間葉系細胞は、四肢骨格形成メカニズムを理解するうえで重要なだけでなく、ヒト多能性幹細胞（ヒトES細胞やヒトiPS細胞）を利用した運動器の再生医療研究・ヒト疾患モデリング研究に重要な細胞種である。しかしながら、ヒト多能性幹細胞から側板中胚葉を誘導する手法に関しては報告されていたが、側板中胚葉から肢芽間葉系細胞を誘導する技術、それを拡大培養する技術に関しては確立されていなかった。

本推薦論文では、ヒト多能性幹細胞から肢芽間葉系細胞を誘導・拡大培養する技術を開発し、肢芽間葉系細胞の軟骨細胞分化能を事前に評価するための表面抗原の同定にも成功している。

開発した技術を利用することで、四肢骨格形成異常をきたすⅡ型コラーゲン異常症患者由来iPS細胞より肢芽間葉系細胞を誘導し、培養皿上で患者疾患病態を再現させ、疾患モデリング／創薬スクリーニング方法の開発にも成功した。

さらに、iPS細胞由来肢芽間葉系細胞と、細胞自己凝集誘導技術（cell self-aggregation technology, CAT）を組

み合わせることで、均一な大きさを有する硝子軟骨組織塊の大量作製法を開発し、同組織塊が、膝関節軟骨の再生能力を有していることも示した。

以上の成果から、ヒト多能性幹細胞由来の肢芽間葉系細胞を用いることで、ヒト四肢の骨格形成メカニズムの解明や各種骨格系疾患の病態解明が進むだけでなく、軟骨再生医療や骨格系疾患患者由来iPS細胞を用いた創薬応用の進展が期待される。

Sun C, Fujisawa M, Ohara T, Liu Q, Cao C, Yang X, Yoshimura T, Kunkel SL, Matsukawa A: Spred2 controls the severity of Concanavalin A-induced liver damage by limiting interferon-gamma production by CD4⁺ and CD8⁺ T cells. J Adv Res (2021) 35, 71-86.

中国医科大学附属第一医院

孫 翠 明

T細胞性肝傷害はMAPKシグナル伝達で誘導されるが、MAPK抑制系の働きは解明されていない。本研究ではT細胞性肝傷害モデルであるConcanavalin A (Con A) 誘導肝炎を用いて、ERK/MAPKの内因性抑制因子Spred2の役割を解明した。Spred2欠損マウスでは野生型マウスに比較して、ERK活性化は上昇し、IFN γ 高発現を伴う強い肝傷害がみられた。Spred2欠損マウスにおけるCon A肝傷害は、ERK/MAPKインヒビターで軽減し、このときIFN γ 産生は減じていた。抗IFN γ 抗体により、Con A肝傷害は軽減し、肝臓におけるStat1活性は減少していた。IFN γ の産生細胞はCD4⁺およびCD8⁺T細胞であり、CD4⁺・CD8⁺T細胞の中和抗体投与により、Con A投与後のIFN γ 産生および肝傷害は軽減した。T・B細胞のないRag1欠損マウスにSpred2欠損マウス由来のCD4⁺およびCD8⁺T細胞を移植すると野生型T細胞移植に比べて強いCon A肝傷害が誘導された。肝臓におけるCXCL9・CXCL10はSpred2欠損マウスで増加していた。一方、Con A肝傷害はSpred2過剰発現マウスで有意に軽減した（IFN γ 産生

減少, CD4⁺・CD8⁺ T細胞の肝流入数減少). Spred2 過剰発現 CD4⁺/CD8⁺ T細胞を in vitro で Con A 刺激した場合の IFN γ 産生は, 野生型 CD4⁺・CD8⁺ T細胞に比べ有意に減少していた. 以上より, Spred2 は T細胞 IFN γ 産生の新たな制御因子と位置づけられる. Spred2 による ERK/MAPK の抑制は T細胞性肝傷害の新たな治療法になる可能性がある.

Yamaguchi S, Zhang D, Katayama A, Kurooka N, Sugawara R, Albuayjan HHH, Nakatsuka A, Eguchi J, Wada J: Adipocyte-Specific Inhibition of Mir221/222 Ameliorates Diet-Induced Obesity Through Targeting Ddit4. Front Endocrinol (Lausanne) (2022) 12, 750261.

岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科

山口 哲志

我々は肥満や2型糖尿病の病態形成に関与するマイクロRNA (miRNA) を探索するため, 野生型 C57BL/6 マウスを通常食飼育群と高脂肪高蔗糖食 (HFHS) 飼育群に分けて飼育し, 精巣周囲脂肪組織, 肝臓, 血清から total RNA を精製し, RNA シークエンスを施行した. その結果 HFHS 飼育マウスの精巣周囲脂肪組織において Mir221 が5.7倍, Mir222 が8.1倍と発現が増加する事が判明した (Metabolism. 64(4): 489-97, 2015). 本研究では脂肪細胞特異的 Mir221/222 ノックアウトマウス (Mir221/222AdipoKO) を用いて肥満症および2型糖尿病における Mir221/222 の機能を解明した.

野生型マウス (Mir221/222flox/y) および Mir221/222 AdipoKO を HFHS 飼育に供した所, Mir221/222AdipoKO は Mir221/222flox/y に比較して HFHS 飼育による体重増加が有意に抑制され, 白色脂肪細胞のサイズは小型化し, インスリン負荷試験およびブドウ糖負荷試験において血糖値は改善する傾向を認めた. DNA マイクロアレイを用いた精巣周囲脂肪組織の遺伝子発現解析により DNA-damage-inducible transcript 4 (Ddit4) をターゲット遺伝子候補として同定し, 同遺伝子の3'非翻訳領域に対する miR-221-3p および miR-222-3p による転写活性抑制をルシフェラーゼアッセイにより確認した. Ddit4 は mTOR (mammalian target of rapamycin) の抑制因子であり, AKT の脱リン酸化を促進する事で, TSC2 (tuberous sclerosis complex 2) の活性化を介して mTOR 活性を抑制する事が分かっている. 精巣周囲脂肪組織における mTOR 活性をウェスタンブロットで評価した所, Mir221/222 AdipoKO において AKT のリン酸化, TSC2 の抑制性リン酸化および S6K (ribosomal protein S6 kinase) のリン酸化

が有意に抑制されていた. さらに mTOR の下流の機序に関して, レンチウイルスベクターを用いて Mir221/Mir222 の 3T3L1 細胞の脂肪分化・合成・分解に与える影響を解析した所, Mir222 の過剰発現により 3T3L1 細胞の分化7日目において, 脂肪細胞分化マーカーである PPAR γ および CEBP α 蛋白質発現量が有意に増加し, 脂肪蓄積が亢進する傾向を認めた.

mTOR は肥満患者の内臓脂肪組織において活性が上昇している事が報告されており, 脂肪細胞分化や脂肪の合成を正に制御し, 脂肪分解を負に制御する. Mir221/222 AdipoKO の精巣周囲脂肪組織では Ddit4 の発現増加を介して TSC2/mTOR/S6K が抑制される結果, 特に脂肪細胞分化の抑制を介して食餌誘導性肥満が改善する事が明らかとなった.

Harada K, Hagiya H, Funahashi T, Koyama T, Kano MR, Otsuka F: Trends in the Nontuberculous Mycobacterial Disease Mortality Rate in Japan: A Nationwide Observational Study, 1997-2016. Clin Infect Dis (2021) 73, e321-e326.

マウントサイナイ・ベスイスラエル病院 内科

原田 洸

【背景】結核菌感染症は, 世界三大感染症として広く知られており, 疫学調査や診断技術や治療薬の開発対象として注目されてきた. 一方で, 非結核性抗酸菌 (NTM) 感染症は未だ不可解な部分が多く, 現代における日本人の死亡原因にどの程度関与するか不明であった. NTM 感染症の発生率は世界的に増加しており, 特に高齢者において大きな医療負担となっている. 本研究では, 日本における NTM 関連の死亡率の動向を評価することを目的とした.

【方法】本研究では, 日本における1997年から2016年までの期間の死亡統計データ (n = 18,814) を解析に使用した. 年齢と性別別の粗死亡率と年齢調整死亡率を算出し, Joinpoint 回帰モデルを用いて傾向を分析し, 年平均変化率を測定した.

【結果】全体の年間粗死亡率は, 1997年の0.63/10万人/年から2016年には1.93/10万人/年に増加した. NTM 感染症の粗死亡率は60~79歳の女性 (3.5%, 95%CI, 2.8~4.3) および80歳以上の女性 (4.3%, 95%CI, 3.7~4.9) で増加した. 男性では年齢調整死亡率に有意な傾向は見られなかったが, 女性では調査期間中に死亡率が上昇していた (年平均変化率, 4.6%, 95%CI, 2.7~6.6). 女性では, 2014年~2016年の期間で NTM 関連の粗死亡率が結核による死亡率を上回った.

【結論】日本では1997年から2016年の期間に NTM 関連の

死亡率が増加し、特に高齢女性で増加が顕著であった。更に近年においては、女性における NTM 感染症の死者数は、結核菌感染症による死者数を上回ることが明らかになった。

がん研究奨励賞（林原賞・山田賞）

Nishida M, Yamashita N, Ogawa T, Koseki K, Warabi E, Ohe T, Komatsu M, Matsushita H, Kakimi K, Kawakami E, Shiroguchi K, Uono H: Mitochondrial reactive oxygen species trigger metformin-dependent antitumor immunity via activation of Nrf2/mTORC1/p62 axis in tumor-infiltrating CD8T lymphocytes. J Immunother Cancer (2021) 9, e002954.

岡山大学学術研究院医歯薬学域 免疫学

西田充香子

メトホルミンは2型糖尿病の第一選択治療薬として世界中で1億5千万人が服用しており、糖尿病以外でも心臓血管系疾患、神経変性疾患、癌、老化にも効果があるとする報告が多数である。担癌マウスに自由飲水にてメトホルミンを服用させると、固形腫瘍の増殖は遅延し時には退縮する。この時、腫瘍には多数のCD8T細胞の浸潤が見られる。また、CD8T細胞を抗CD8抗体の投与で除去すると腫瘍は増大することから、エフェクター細胞はCD8T細胞であることをこれまでの研究で明らかとしてきた。

本申請の研究は腫瘍浸潤CD8T細胞（CD8TIL）のメトホルミンによる活性化のメカニズムを新たに解明した。メトホルミンはミトコンドリアの呼吸鎖 complex I を標的とする結果、 $\text{NADH} \rightarrow \text{NAD} + \text{H}^+ + \text{e}^-$ で発生した電子 e^- の呼吸鎖上における移動が阻害され、マトリックスに逆流して酸素と結合し活性酸素 $\text{O}_2^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$ を生み出す。 H_2O_2 (ROS) はグルコーストランスポーター Glut-1 を細胞膜表面に移動させ、糖の取り込みを促進して解糖系を上昇させ、 $\text{IFN}\gamma$ 産生に繋げる。一方で抗酸化ストレス応答を司る転写因子 Nrf2 の核内移行を誘導し、その結果、オートファジー→グルタミノリシス→ α ケトグルタル酸 (α KG) の産生に繋げる。 α KG は mTORC1 を活性化し、活性化 mTORC1 は p62 分子をリン酸化して p-p62 (S351) とし、p-p62 (S351) は Nrf2/Keap1 complex に作用し、Nrf2 の核内移行を誘導する、という一連の機序を明らかにした。この Nrf2/mTORC1/p62 を中心としたカスケードは CD8TIL を腫瘍内で増殖させる。

さらに、抗 PD-1 抗体の抗腫瘍効果はメトホルミン服用により大幅に亢進したが、これは CD8TIL の $\text{IFN}\gamma$ 産生と

細胞増殖をさらに上昇させるためであった。腫瘍局所に分泌された大量の $\text{IFN}\gamma$ は腫瘍細胞の $\text{IFN}\gamma$ 受容体シグナルを刺激し、代謝（解糖系と酸化的リン酸化）を低下させた。この腫瘍細胞の $\text{IFN}\gamma$ 受容体シグナルの発生が CD8TIL の活性化に必須であることも明らかにした。

一連の研究成果は、メトホルミンの腫瘍免疫活性化機序を解明したのみならず、CD8TIL と腫瘍細胞の $\text{IFN}\gamma$ 受容体シグナルとの関係など、腫瘍免疫学の大きな枠組みを理解する上で重要な知見を提供した。

Kakiuchi Y, Kuroda S, Kanaya N, Kumon K, Tsumura T, Hashimoto M, Yagi C, Sugimoto R, Hamada Y, Kikuchi S, Nishizaki M, Kagawa S, Tazawa H, Urata Y, Fujiwara T: Local oncolytic adenovirotherapy produces an abscopal effect via tumor-derived extracellular vesicles. Mol Ther (2021) 29, 2920-2930.

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学

垣内慶彦

本研究は、臨床応用を目指して開発が進む腫瘍融解アデノウイルス「OBP-301」による全身性の抗腫瘍効果メカニズムの解明を目的としたものである。OBP-301はアデノウイルス5型を基本骨格とした腫瘍融解アデノウイルス製剤であり、その作用機序はアポトーシスなどの直接的な抗腫瘍効果のみならず、抗腫瘍免疫増強による間接的な抗腫瘍効果が認められている。OBP-301の投与は、生体内に存在するアデノウイルス中和抗体のために腫瘍内への局所投与のみに限局されるが、これまでマウスモデルにおいて転移巣で原発巣と同程度かそれ以上の腫瘍縮小効果を認めることがあった。アブスコパル効果は、局所放射線治療などで生じる腫瘍免疫活性化によって遠隔転移部で腫瘍縮小効果がみられる現象であるが、OBP-301による抗腫瘍免疫の増強によっても引き起こされる可能性があると考えられる。その一方で、同様のアブスコパル効果が免疫を欠失したヌードマウスにおいても認められることも確認しており、これは抗腫瘍免疫の増強を介した間接的な効果以外にも、OBP-301による直接的な効果によって引き起こされている可能性を示唆している。

そこでわれわれは、エクソソームという近年注目されているすべての組織・臓器から分泌される約50~150nmの小胞体に注目した。エクソソームは内部に分泌細胞由来の mRNA, miRNA, DNA, タンパク質などが含まれているとされる。また、細胞間情報伝達の一役を担っているとされ、中でも腫瘍指向性を持つことは特筆すべき特徴であり、OBP-301治療後のがん細胞から発生するエクソソームに

OBP-301が関与している可能性を考え本研究を行った。まず、本研究では in vitro にて OBP-301で治療したがん細胞から分泌されるエクソソーム内に OBP-301が内包されている (Exo301) ことを確認した。また、Exo301が OBP-301と同様の細胞傷害メカニズムにて強力な細胞傷害性を起こすことを明らかにし、Exo301が腫瘍指向性を有することも確認した。次いで in vivo において、免疫のあるマウスで作成した原発巣・転移巣モデルを用いて原発巣治療後に分泌された Exo301が転移巣に特異的に到達する腫瘍指向性を有し、転移巣で OBP-301が確認されたことで直接的な抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。さらに、エクソソーム産生阻害剤の投与下では、転移巣で OBP-301が有意に減少し、抗腫瘍効果が有意に減少することも確認した。これらの結果は、原発巣治療後に分泌される Exo301が転移巣へと到達した後に、内包されていた OBP-301が直接的に抗腫瘍効果を引き起こすことを示唆したものである。免疫不全マウスでも同様の結果を確認することで、本結果のさらなる裏付けに成功した。

以上より、OBP-301の全身性抗腫瘍効果メカニズムがエクソソームを介して引き起こされているということを解明した。

Yamasaki Y, Uedo N, Akamatsu T, Kagawa T, Higashi R, Dohi O, Furukawa M, Takahashi Y, Inoue T, Tanaka S, Takenaka R, Iguchi M, Kawamura T, Tsuzuki T, Yamasaki T, Yamashina T, Nasu J, Mannami T, Yamauchi A, Matsueda K, Aizawa S, Mitsuhashi T, Okada H; D-UEMR Study Group: Nonrecurrence Rate of Underwater EMR for ≤ 20 -mm Nonampullary Duodenal Adenomas: A Multicenter Prospective Study (D-UEMR Study). Clin Gastroenterol Hepatol (2021) S1542-3565, 00707-2. Online ahead of print.

岡山大学学術研究院医歯薬学域 消化器内科学

山崎 泰史

本研究は、20mm以下の十二指腸腫瘍（腺腫および粘膜内癌）に対する underwater endoscopic mucosal resection（浸水下内視鏡的粘膜切除術、以下 UEMR）の有効性および安全性を評価した多施設前向き試験となります。十二指腸腫瘍に対する従来の内視鏡治療法は偶発症（出血や穿孔）発生割合が高いのが問題でした。また、再発割合が低い効果的な治療法もありませんでした。このため、標準治療が定まっておらず、各施設で試行錯誤しながら治療にあたっていました。そのような中で、従来の送気下で行う治療とは異なり、生理食塩水で消化管管腔内を満たした状態で内視

鏡治療を行う UEMR が数年前より注目され、単施設試験ではありますが、UEMR の十二指腸腫瘍に対する有効性・安全性が報告されるようになってきました（関連論文 2）。そこで、UEMR の十二指腸腫瘍に対する効果を十分に評価するため、本多施設試験を行っております。

研究デザインは、多施設（西日本21施設）、シングルアーム、前向き観察研究です。20mm以下の非有茎性十二指腸腫瘍（有茎性腫瘍は従来法でも安全に切除可能なため）を対象として、治療前に前向き登録を行い、UEMR の治療成績を評価しています。また、UEMR 2 か月後と12か月後にフォローアップの内視鏡評価および組織評価（治療後瘢痕部からの生検）をプロトコール検査として行い、再発の有無を精密に評価しております。主要評価項目は UEMR 後12か月経過時点での無再発割合です。副次評価項目は、偶発症（出血や穿孔）の発生割合、UEMR での病変一括切除割合としております。十二指腸腫瘍の大部分は20mm以下で発見されるため、本試験では対象の病変サイズを上記としております。従来の内視鏡治療法の既報から、UEMR の無再発割合の期待値を97%、閾値を92%、片側 α 0.05、検出力 0.8とし、予定登録患者数を150名と設定して、本研究を開始しました。

結果です。2018年3月～2019年4月に、十二指腸腫瘍をもつ269名の患者が本試験の候補となりましたが、各種の適格基準により除外され、最終的に155名166病変が登録され、解析対象となりました。登録された病変サイズ中央値（標準偏差）は9.8（4.7）mmでした。主要評価項目である、無再発割合（95%信頼区間）は97.2（92.8～99.1）%と非常に高い数値となりました。95%信頼区間の下限値が閾値（92%）を上回りましたので、本研究により UEMR の有効性が示されました。また、偶発症割合は、術中穿孔 0%、遅発穿孔 0%、後出血1.2%と非常に低く、安全な治療法であることも同時に証明されました。一括切除（病変が一塊の切片で切除されたかどうかを評価する、内視鏡治療の有効性を評価する一つの指標です）割合も90%と非常に高く、良い結果でした。

結論としましては、本研究により20mm以下の十二指腸腫瘍に対する UEMR の有効性および安全性が示されました。よって、UEMR は十二指腸腫瘍に対する標準治療となると考えられます。

胸部・循環研究奨励賞（砂田賞）

Ichikawa K, Miyoshi T, Osawa K, Miki T, Toda H, Ejiri K, Yoshida M, Nakamura K, Morita H, Ito H: Incremental prognostic value of non-alcoholic fatty liver disease over coronary computed tomography angiography findings in patients with suspected coronary artery disease. Eur J Prev Cardiol (2022) 28, 2059-2066.

岡山大学病院 循環器内科

市川 啓之

非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease；NAFLD）は、冠動脈疾患イベントの危険因子である。本研究では、冠動脈CT所見（有意狭窄・ハイリスクプラーク）とNAFLDの有無を組み合わせることで、将来の冠動脈疾患イベントの予測能が向上するかを検討した。

冠動脈CTを撮像した安定型狭心症患者1,148例を対象に、CT撮像後4年の予後追跡調査を行った。NAFLDは冠動脈CT所見とフラミンガムリスクスコアで調整後も、冠動脈疾患イベントの有意な危険因子であった。さらに、フラミンガムリスクスコアと冠動脈CT所見にNAFLD有無の情報を追加すると、予後予測能の改善を認めた。また、NAFLDの多いメタボリックシンドロームや糖尿病患者に限定した解析においても、同様の結果であった。

以上より、安定型狭心症患者においてNAFLDは冠動脈疾患イベントの有意な危険因子であり、冠動脈CTの際にNAFLDの有無を同時評価することは、ハイリスク患者の同定に有用であることが明らかとなった。

Senoo S, Taniguchi A, Itano J, Oda N, Morichika D, Fujii U, Guo L, Sunami R, Kanehiro A, Tokioka F, Yoshimura A, Kiura K, Maeda Y, Miyahara N: Essential role of IL-23 in the development of acute exacerbation of pulmonary fibrosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol (2021) 321, L925-L940.

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器内科学

妹尾 賢

特発性肺線維症の急性増悪は予後不良である。IL-23は炎症性サイトカインの1つであるが、特発性肺線維症の急性増悪におけるIL-23の役割は不明である。

本研究ではマウスにブレオマイシンを投与することで肺線維症を誘導し、リポポリサッカライド（LPS）を投与することで急性増悪を誘導した。気道中のIL-23、IL-17A、IL-22の濃度は、肺線維症急性増悪マウスで上昇していた。IL-23 p19欠損マウスで気道炎症及び肺線維化は軽減して

おり、IL-17AとIL-22の濃度は低下していた。抗IL-12/23 p40抗体の投与でも同様に気道炎症及び肺線維化は抑制され、IL-17AとIL-22の濃度も低下していた。IL-17Aの主要な産生源はTh17細胞と考えられた。

特発性肺線維症患者において安定期症例と急性増悪症例を比較すると、急性増悪症例で気管支肺胞洗浄液中のIL-23濃度が高い傾向にあった。

以上より、肺線維症の急性増悪の発症にIL-23が重要であり、IL-23を阻害することが新たな治療戦略となりうることが示唆された。

Kobayashi Y, Kotani Y, Kuroko Y, Kawabata T, Sano S, Kasahara S: Staged Repair of Tetralogy of Fallot: A Strategy for Optimizing Clinical and Functional Outcomes. Ann Thorac Surg (2021) S0003-4975, 00551-8. Online ahead of print.

トロント小児病院

小林 泰幸

背景：ブラロック・タウジッヒシャント術（以下BTシャント術）はファロー四徴症における姑息術であるが、この姑息術を積極的に取り入れた段階的手術による肺動脈弁輪の成長並びに根治術時の肺動脈弁温存手術の割合、遠隔期成績への影響を検討した。

方法：本研究は、1991年から2019年までに当院にてファロー四徴症に対し根治術を行った330例（うち57例[17%]がBTシャント術を先行）を対象とし後方視的に検討した。

結果：57例のBTシャント術を行った際の日齢は71（中間値）、体重は4.3kg（中間値）であり、BTシャント術後の死亡はなかった。肺動脈弁輪径のZスコアは、BTシャント術前が-4.2（平均値）であったが、術後は-3.0（平均値）と著明に大きくなり成長していた。結果的に肺動脈弁温存手術を全体の207例（63%）、BTシャントを先行する段階的手術を受けた患児の26例（46%）に行うことができた。肺動脈弁逆流に関連する再手術回避率は、99.7%、99.1%、95.8%（術後1、5、20年）であった。

結論：新生児期もしくは乳児期にチアノーゼを有する症候性患児に対する姑息術としてのBTシャントを取り入れた段階的戦略は全例生存した。BTシャントは、根治術としての肺動脈弁非温存手術を回避するだけでなく肺動脈弁輪の成長を促進した。それゆえに症候性患児の約半数に肺動脈弁温存手術を行うことができた。BTシャントを経て結果的に肺動脈弁輪非温存手術であったとしても、手術時期を遅らせ患児の体格を大きくすることで技術的により担保させることができ、全体として再手術を減少させることができた。

脳神経研究奨励賞（新見賞）

Kin I, Sasaki T, Yasuhara T, Kameda M, Agari T, Okazaki M, Hosomoto K, Okazaki Y, Yabuno S, Kawauchi S, Kuwahara K, Morimoto J, Kin K, Umakoshi M, Tomita Y, Tajiri N, Borlongan CV, Date I: Vagus Nerve Stimulation with Mild Stimulation Intensity Exerts Anti-Inflammatory and Neuroprotective Effects in Parkinson's Disease Model Rats. *Biomedicines* (2021) 9, 789.

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経外科学

金 一 徹

迷走神経刺激療法（vagus nerve stimulation：VNS）は頭蓋内侵襲を伴わない安全な治療法であり、近年ではパーキンソン病（PD）モデル動物への神経保護効果が報告されている。しかし、PD 治療への VNS の有効刺激条件は不明である。また、従来は動物への電気刺激実験では有線式電気刺激装置の使用が主流で、動物への侵襲性や行動自由度の制限、長時間刺激が困難、などの問題があった。

本研究では長期刺激可能な無線制御式の動物専用小型刺激装置を開発し、PD モデルラットに対する VNS の有効刺激強度を検討した。PD モデルラットを用いて、刺激強度を 0.1mA、0.25mA、0.50mA、1.0mA の 4 群に分け、14 日間連続刺激し治療効果を判定した。結果として、0.25mA と 0.50mA の低強度刺激で行動学改善を認め、線条体/黒質緻密部におけるチロシン水酸化酵素陽性神経線維/神経細胞は有意に多く保持された。また、0.25mA と 0.50mA 刺激では同部の Iba1 陽性ミクログリアと GFAP 陽性アストロサイトの発現増加が有意に抑制された。さらに、同刺激条件では青斑核のノルアドレナリン産生を担うドパミン β 水酸化酵素陽性神経細胞は有意に保持された。0.1mA と 1.0mA 刺激群はいずれも治療効果が乏しかった。0.25mA と 0.50mA の低強度刺激による結果から、VNS は PD モデルに対する治療効果が高く、抗炎症作用やノルアドレナリン神経保護効果が関与している可能性が考えられた。また、これらの実験から、新規開発した無線制御式電気刺激装置は刺激調節性および刺激連続性に特に優れており、小型軽量のため動物への侵襲性が大幅に軽減された実験が可能と考えられた。

Nojima K, Miyazaki H, Hori T, Vargova L, Oohashi T: Assessment of Possible Contributions of Hyaluronan and Proteoglycan Binding Link Protein 4 to Differential Perineuronal Net Formation at the Calyx of Held. *Front Cell Dev Biol* (2021) 9, 730550.

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 分子医化学

野島弘二郎

Calyx of Held は、腹側蝸牛神経核から台形体内側核(MNTB)の主細胞に単一入力する巨大な神経末端である。MNTB の主細胞は、ペリニューロナルネット（PNN）と呼ばれる高密度に組織化された細胞外マトリックス構造によって包まれている。PNN の主成分の 1 つであるプロテオグリカンは、リンクタンパク質によって PNN に安定化して存在している。近年、calyx of Held のシナプス伝達における PNN の重要性を示す新たな証拠が得られている。しかしながら、PNN 形成と calyx-MNTB のシナプス伝達におけるリンクタンパク質の役割は未だ不明である。

本研究では、リンクタンパク質の 1 つである HAPLN4 が calyx of Held の PNN 形成に与える影響を明らかにするため、HAPLN4 欠損マウスを用いて細胞外マトリックスタンパク質の分布を免疫組織化学的に解析した。プロテオグリカンの主成分の 1 つであるプレビカンは、野生型マウスでは calyx of Held と MNTB ニューロンのシナプス周囲に極めて限局して分布しているのに対し、HAPLN4 欠損マウスでは calyx of Held 全体を囲む神経線維網へと明らかに異所的にシフトしていた。一方、同じくプロテオグリカンの主成分であるアグリカンは、野生型マウス、HAPLN4 欠損マウスともに、calyx of Held 全体を囲む神経線維網に一貫して広く分布していた。また、このアグリカンの発現は、HAPLN1 や tenascin-R の局在とも一致した。これらのことから、HAPLN4 はプレビカンの局在の安定化に寄与することがわかった。続いて、HAPLN4 欠損マウスで見られたプレビカンの局在変化についてさらに検討するため、in situ PLA 法により、プレビカンと結合するリンクタンパク質を調べた。これによりプレビカンは野生型マウスでは HAPLN4 と、HAPLN4 欠損マウスでは HAPLN1 と分子的に結合していることが確認された。このことから、HAPLN4 欠損マウスでは HAPLN1 がその機能を補完していることが考えられた。

今後、HAPLN4 の役割のさらなる解明によって、calyx of Held における PNN 形成の発達の・生理的重要性が明らかになることが期待される。

就任教授講演

大規模医療情報を基盤とするデータサイエンスを活用した臨床薬剤学研究

岡山大学学術研究院医歯薬学域 臨床薬剤学

座間味義人

様々な分野でビッグデータを活用したデータサイエンスによるアプローチが注目されており、医療分野においてもレセプトなどの診療情報データベースや医薬品によって生じた有害事象の自発報告データベースが研究に用いられています。これらのデータベースは臨床試験には含まれていない多様な背景の患者群を含んでおり、より実臨床を反映した評価が可能となります。そのため、世界各国で医療ビッグデータを用いて医薬品の有効性や安全性を評価する研究が盛んに実施されています。

ドラッグリポジショニングとは、既存薬の新たな薬効を見出し、別の疾患の治療薬として応用する創薬戦略です。ドラッグリポジショニングによる創薬の利点は、すでに臨床試験によってヒトに対する薬物動態や安全性に関する情報が蓄積されている既存薬を活用することで、開発期間とコストを大幅に削減できる点にあります。近年では、希少疾患やアンメットメディカルニーズを始めとした症例が少ない疾患に対する治療薬の開発戦略として注目されています。また、早期に臨床現場に応用できることから創薬の迅速化に寄与するため、新型コロナウイルスの治療薬開発にも活用された手法として広く認知されるようになりました。

私は、複数の医療情報データベースと生命科学データベースを活用したドラッグリポジショニングにより多岐に渡る疾患に対する治療薬を探索しています。特に、医療情報データベースには、人を対象とした既存薬の多様な情報が含まれていますので、ドラッグリポジショニング創薬との相性が良いと考えております。

本講演では、自己紹介も兼ねて、データサイエンスを活用した研究例や今後の展望をご紹介します。

領域・生物種横断的な創薬研究

岡山大学学術研究院医歯薬学域 薬理学

細野 祥之

研究の方向性として「大規模データの統合的解析を研究の入り口に、紐解いたがん関連遺伝子の作動メカニズムと分子機構を標的とし、様々な動物モデルを用いて創薬に繋げる」を掲げています。このような領域・生物種横断的な創薬研究を展開しながら、並行してゼブラフィッシュと次世代シーケンス技術を組み合わせた、多次元全細胞解析による挑戦的な基礎研究を継続していきたいと考えています。

2000年代初頭にはヒトゲノムプロジェクトによるヒトゲノムの全解析がほぼ完遂し、研究にかかわるすべての人間が同じスタートラインに立つことが出来ました。その後も様々な疾患ビッグデータの整備は進み、種々のインフォマティクス技術もその解析課程で成熟してきました。そして現在ではそれらの技術を用いて膨大な情報にアクセスすることで、様々なアイデアを先入観なしに検討する事が可能になっていると感じています。

近年の創薬研究は多領域にわたるため、自身の専門領域を持ちつつも、それ以外の分野対して興味を持ち実践することの重要性を実感しています。特に薬学部をはじめ、工学部や農学部・理学部を持つ総合大学として、各領域の専門家の研究者たちが多様性を維持しつつゼロ距離で研究を進めていく必要性を医学部の一PIとして感じています。今後は岡山の地を中心に国内外のアカデミアや企業と幅広く共同研究を展開しながら創薬研究を推し進めていければと思います。