

第122回 岡山医学会総会

日 時：令和5年6月3日（土）

場 所：岡山大学鹿田キャンパス内 鹿田会館講堂

（令和5年6月5日受稿）

受賞講演

総合研究奨励賞（結城賞）

Hagiya H, Hikita T, Habu T, Asada M, Yorifuji T, Toyooka S, Otsuka F, Nakayama M: Poor vaccine responsiveness towards third-dose mRNA vaccine of COVID-19 in Japanese older people. J Infect (2022) 85, 436-480.

岡山大学学術研究院医歯薬学域 瀬戸内（まるがめ）総合診療医学講座

萩谷 英大

高齢者は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックにおける最大の犠牲者であり、今後、社会機能を正常化していくためには高齢者を保護するための包括的な戦略が必要である。本研究では高齢日本人における3回目のmRNAワクチン接種後の免疫反応を評価することを目的とした。

23の高齢者介護施設（12通所施設および11入所施設）において、6か月以上前に2回目のmRNAワクチンを接種した者を対象とし、指尖採血により採取した30 μ Lの全血を用いてSARS-CoV-2のスパイクタンパクに対する抗体を測定した。抗体価データは、年齢・性別・生活状況・ワクチン種別・ブースター接種後日数等で層別化し、ロジスティック解析により多変量解析を実施した。

1,046名の高齢者データ（年齢中央値：86歳，女性：66.3%，施設入所者：67.2%）に加えて，若年層の医療従事者データを回収し，最終的に1,356名の抗体価データを解析対象とした。3回目接種前抗体価は医療従事者に比べて高齢者において優位に低かった（25.6 U/mL vs. 101.3 U/mL）。3回目接種後抗体価は，70歳未満の全ての者は250 U/mL（野生株に対するウイルス中和活性の2倍濃度）を超えていたのに対し，70代では1.0%，80代では5.4%，90代では9.4%において250 U/mLを下回った。多変量解析の結果，ファイザー製ワクチン（BNT162b2）の接種および3回目ブースター接種後50日以上経過していることが低抗体価と関連することが判明した。またCOVID-19罹患後の高齢者に

おける抗体価は極めて高く，抗体レスポンスの良いことが非重症化予測因子として活用できる可能性が示唆された。

本研究におけるSARS-CoV-2中和抗体価測定には，微量の指尖全血をサンプルとする測定キットを利用した，高額かつ大型の測定機器を必要としないベッドサイド検査法の実用可能性を示したことで，中小規模の医療施設や介護／療養型高齢者施設におけるSARS-CoV-2中和抗体価測定の実現につながる事が期待される。本手法で高齢者介護施設の通所／入所者を対象に抗体価検査を実施したところ，3回目のmRNAワクチン追加接種にもかかわらずSARS-CoV-2中和抗体の産生が十分に誘導されない高齢者が一定数存在することが明らかとなった。ワクチンに対してnon-responderである“コロナ感受性者”については，ワクチン追加接種の必要性や感染した際の重症化予測を個別に判断することが可能となり，大規模クラスターの発生しやすい高齢者施設におけるコロナ対策を推進する一手になることが期待される。

Matsumoto N, Kadowaki T, Takanaga S, Ikeda M, Yorifuji T: Impact of COVID-19 pandemic-associated reduction in respiratory viral infections on childhood asthma onset in Japan. J Allergy Clin Immunol Pract (2022) 10, 3306-3308.e2.

岡山大学学術研究院医歯薬学域 疫学・衛生学

松本 尚美

コロナ禍では新型コロナウイルス感染症自体だけでなく，パンデミックに伴う人々の生活行動様式の変化が，小児の身体や心の健康に大きな影響を与えたと考えられる。特にコロナ禍では新型コロナウイルス感染症以外の呼吸器ウイルス感染症の多くが激減したことが世界的に報告されており，小児期の喘息発症に対する呼吸器ウイルス感染症の影響を測定する手がかりを提供する可能性がある。

本研究では，日本全国225医療機関，約2,440万人分の電子カルテ情報を含む，日本最大規模の医療情報データベース

ス「RWD データベース」のデータを解析した。研究対象期間である2017年1月から2021年5月までの間に新たに診断を受けた15歳以下の子どもは、喘息で29,845人、アトピー性皮膚炎で20,306人であった。分断時系列解析を用いて2020年3月の全国一斉休校前後の喘息とアトピー性皮膚炎の新規診断数の変化を検証した。全国一斉休校後、小児喘息新規診断数は59%減少し、その後も15カ月間に渡って低い水準にとどまった。この傾向は、ライノウイルスやRSウイルスのサーベイランス報告における減少に近似しており、呼吸器ウイルス感染症罹患リスクの高い2歳以下の子どもで72%と最も大きな減少を示した。一方で、新たに診断されたアトピー性皮膚炎は20%の減少にとどまった。

本研究結果から呼吸器ウイルス感染症罹患と小児喘息発症との関連が示唆された。ライノウイルスやRSウイルスなどの呼吸器ウイルス感染を予防することが、小児期の喘息発症予防に寄与する可能性がある。

Meguri Y, Asano T, Yoshioka T, Iwamoto M, Ikegawa S, Sugiura H, Kishi Y, Nakamura M, Sando Y, Kondo T, Sumii Y, Maeda Y, Matsuoka KI: Responses of regulatory and effector T-cells to low-dose interleukin-2 differ depending on the immune environment after allogeneic stem cell transplantation. Front Immunol (2022) 13, 891925.

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

廻 勇 輔

制御性T細胞 (regulatory T cell ; Treg) は、同種造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation ; HSCT) 後の免疫寛容の維持において中心的な役割を果たす。Treg は高親和性 IL-2 (interleukin-2) 受容体を通じて低濃度の IL-2 に迅速に応答する。この性質を利用するために外因性の低用量 IL-2 を慢性 GVHD 患者に投与することで、Treg は選択的に増加し移植片対宿主病 (graft-versus-host disease ; GVHD) の臨床症状を改善できることが報告されている。これまでの HSCT 患者に対する低用量 IL-2 療法の臨床研究は、急性免疫応答が鎮静化した後の慢性期の患者を対象としてきたが、そもそも炎症の活発な急性期や、慢性期においても活発な免疫応答を保持している状況での検討は十分になされていない。

今回の研究では、マウスモデルを用いて HSCT 後急性期のさまざまな強度の炎症による免疫環境を設定することにより、各種T細胞サブセットに対する外因性 IL-2 療法の、GVHD への治療効果と移植片対白血病 (graft-versus-leukemia ; GVL) 効果への影響を観察した。軽度の炎症環境を設定した場合は、外因性 IL-2 は、活性化T細胞への影

響が限定的である一方、Treg の増幅を介する効率的な GVHD 抑制をもたらした。これに対し、重度の炎症環境を設定した場合は、Treg に比し活性化 T 細胞への治療効果を増幅させて GVHD の悪化をもたらした。興味深いことに、GVHD が非致死的环境では、この外因性 IL-2 による活性化T細胞の活性化は、GVL 効果を増強することが確認された。このことは、外因性 IL-2 は、移植後に十分に免疫寛容を獲得している状況では、GVL を潜在的に増幅させることを示唆する。これらのデータから、外因性 IL-2 に対する Treg およびエフェクターT細胞の応答は宿主の免疫環境によって異なり、T細胞サブセット間の IL-2 に対する応答の相互バランスが HSCT 後の GVHD および GVL を調節することが示唆された。

がん研究奨励賞 (林原賞・山田賞)

Shirakawa Y, Tazawa H, Tanabe S, Kanaya N, Noma K, Koujima T, Kashima H, Kato T, Kuroda S, Kikuchi S, Kagawa S, Katsui K, Kanazawa S, Urata Y, Fujiwara T: Phase I dose-escalation study of endoscopic intratumoral injection of OBP-301 (Telomelysin) with radiotherapy in oesophageal cancer patients unfit for standard treatments. Eur J Cancer (2021) 153, 98-108.

広島市民病院 外科

白川 靖博

本研究は、テロメラゼ逆転写酵素 (hTERT) プロモーターでがん細胞が特異的に増殖が制御される腫瘍融解ウイルス製剤 OBP-301 (テロメライシン) と放射線治療を併用した食道癌に対する臨床試験の報告である。OBP-301はがん細胞の DNA 修復を阻害することで放射線治療の感受性を増強し、逆に放射線はコクサッキー・アデノウイルス受容体 (CAR) 発現を増強することで OBP-301の感染効率を上げる。標準的な手術または化学療法に不適格な食道癌患者を対象に、OBP-301の安全性と有効性を評価した。

組織学的に食道癌と確認された13人の患者で、第1, 18, および32日目に内視鏡的に OBP-301を腫瘍内投与し、第4日目から6週間にわたって計60Gyの放射線治療が行われた。13人の患者のうち、7, 3, および3人の患者が、それぞれ10e10, 10e11, および10e12 virus particles の OBP-301が投与された。男性10人、女性3人で、年齢の中央値は82歳 (53~91歳) であった。安全性評価では、すべての患者で一過性のリンパ球減少症が観察されたが、重篤な有害事象は見られず、薬理動態では血漿中の一過性のウイルス流出が認められた。臨床効果では8人の患者が局所完全奏効 (CR) を示し、その生検標本では病理学的に悪性所見は

認められなかった。臨床的 CR 率はステージ I で83.3%，ステージ II/Ⅲで60.0%であり，日本食道学会の全国登録データベースのステージ I で56.7%，ステージ II/Ⅲで26.8%と比較して OBP-301の併用効果が確認された。組織病理学的検査では，CD8 陽性細胞の顕著な浸潤と PD-L1 発現の増加が明らかになった。

以上より，放射線治療を併用した内視鏡的 OBP-301腫瘍内投与は安全であり，標準治療に適さない食道癌患者における有望な治療選択となり得る。

Nishii K, Ohashi K, Tomida S, Nakasuka T, Hirabae A, Okawa S, Nishimura J, Higo H, Watanabe H, Kano H, Ando C, Makimoto G, Ninomiya K, Kato Y, Kubo T, Ichihara E, Hotta K, Tabata M, Toyooka S, Udon H, Maeda Y, Kiura K: CD8⁺ T-cell Responses Are Boosted by Dual PD-1/VEGFR2 Blockade after EGFR Inhibition in Egfr-Mutant Lung Cancer. *Cancer Immunol Res* (2022) 10, 1111–1126.

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

西井和也

【背景】Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異肺癌は，非喫煙者において最も高頻度に発症する重要な疾患である。しかし EGFR 遺伝子変異肺癌は腫瘍微小環境 (TME) に CD8 陽性 T 細胞の浸潤が少ない所謂 non-inflamed tumor であり，抗 PD-1 抗体などの免疫チェックポイント阻害薬の効果が乏しいため，有効な抗腫瘍免疫療法の開発が強く求められている。我々はシンジェニックマウスモデルを用いて *Egfr* 変異肺癌に対し，EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI)，抗 PD-1 抗体と抗 VEGFR2 抗体が TME に与える影響及び抗腫瘍免疫の増強効果について検討した。

【方法】マウス 2 型肺胞上皮由来の *Egfr* 変異肺癌細胞 (EgfrdelE748-A752) を C57BL/6 に皮下移植し，EGFR-TKI，抗 PD-1 抗体と抗 VEGFR2 抗体を投与し TME，抗腫瘍効果の解析を行った。

【結果】EGFR-TKI 投与により，腫瘍内の PD-1 + CD8 + T 細胞の増多及び CD8 + T 細胞／制御性 T 細胞の比は増加したが，同時に免疫抑制性ケモカイン，ケモカイン受容体及び CD206 陽性 M2 マクロファージの増加も認めた。EGFR-TKI，抗 PD-1 抗体と抗 VEGFR2 抗体の 3 剤同時併用は持続的な抗腫瘍効果を認めなかった。EGFR-TKI により増多する免疫抑制因子は，EGFR-TKI 中止にて可逆性に低下し，EGFR-TKI の前投薬後に逐次的に抗 PD-1 /抗 VEGFR2 抗体を投与することで抗腫瘍免疫が持続した。CD8 + T 細胞の除去により，これらの抗腫瘍効果が減弱す

ることも確認した。

【結語】EGFR 阻害及び逐次的な PD-1 /VEGFR2 阻害は，non-inflamed な TME を有する EGFR 遺伝子変異肺癌に対する有効な腫瘍免疫療法の可能性がある。

胸部・循環研究奨励賞 (砂田賞)

Itano J, Taniguchi A, Senoo S, Asada N, Gion Y, Egusa Y, Guo L, Oda N, Araki K, Sato Y, Toyooka S, Kiura K, Maeda Y, Miyahara N: Neuropeptide Y Antagonizes Development of Pulmonary Fibrosis through IL-1 β Inhibition. *Am J Respir Cell Mol Biol* (2022) 67, 654–665.

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

板野純子

特発性肺線維症 (IPF) は慢性進行性の肺線維化を特徴とする予後不良な病態であり新規治療薬の開発が求められる。ニューロペプチド Y (NPY) は神経系に広く分布するポリペプチドで種々の免疫細胞に作用する。しかしながら IPF の病態に対する NPY の役割は明らかではない。NPY 欠損型マウスと野生型マウスに経気道的にブレオマイシン (BLM) を曝露させて肺線維症モデルを作成し，気道炎症および線維化について比較検討した。BLM 曝露後，野生型マウスに比して NPY 欠損型マウスでは線維化が有意に増悪し肺内の IL-1 β は有意に高値であった。また NPY による肺線維症モデルに対する治療は線維化の有意な改善と IL-1 β の有意な低下を認めた。NPY 欠損型マウスの肺線維症モデルに対する抗 IL-1 β 抗体による治療では線維化は有意に改善した。ヒトの肺胞上皮様細胞に BLM 曝露後に NPY を添加すると，NPY 非添加群に比して有意に IL-1 β の放出が抑制された。さらに NPY 添加群に NPY の受容体である Y1 受容体遮断薬を添加すると NPY による IL-1 β の抑制効果が減弱し，上皮間葉転換が促進された。ヒト検体を用いた血清学的検討では健常コントロールに比し，IPF 症例では血清中の NPY が有意に低値で IL-1 β が有意に高値であった。蛍光免疫染色では NPY の発現はマウスおよびヒトの肺組織ともに気道上皮細胞周囲を中心に認められた。以上より気道上皮細胞から産生される NPY が Y1 受容体を介し IL-1 β の産生を制御することで肺線維化の進展を抑制し，IPF の新たな治療戦略となりうることが示唆された。

脳神経研究奨励賞（新見賞）

Yada Y, Kitagawa K, Sakamoto S, Ozawa A, Nakada A, Kashiwagi H, Okahisa Y, Takao S, Takaki M, Kishi Y, Yamada N: The relationship between plasma clozapine concentration and clinical outcome: a cross-sectional study. *Acta Psychiatr Scand* (2021) 143, 227-237.

岡山県精神科医療センター 精神科・児童神経科

矢田 勇 慈

統合失調症の1/3は薬剤耐性の「治療抵抗性統合失調症」と呼ばれ、唯一の適応薬はclozapineのみである。ただし、10倍以上の濃度個人差、けいれんなどの副作用リスクから治療有効濃度域が狭いため、その使用に際しては治療薬物モニタリングが強く推奨され、欧米ではすでに保険適用・ガイドライン掲載済であるが、日本ではそれらが未了であり過少使用が常態化し問題視されている。海外の主要ガイドラインは、治療基準範囲濃度（350～600 ng/mL）および警告値（1000 ng/mL以上）を提唱しているが、この妥当性は十分に検証されていない。また、日本人においてはclozapineの血中濃度研究自体がほとんどなされていない。

本研究では、clozapine投与開始後3ヵ月以上経過した、国内4施設131名の治療抵抗性統合失調症患者の横断調査を行い、clozapine血中濃度と効果・副作用の関係を統計学的に解析したところ、治療基準範囲濃度における有効性と安全性、警告値濃度域における危険性について有意な結果が得られ、ガイドラインの妥当性を一つの実臨床研究で検証し得た。また、日本人のclozapineクリアランスが欧米人よりも50%以上低いという民族間格差を明らかにした。

本受賞論文は、国際的血中濃度ガイドラインの妥当性を世界で初めて最多症例数で検証しただけでなく、clozapine後進国である日本人への応用可能性を初めて確認し得たものである。

論文公開後、我々は本研究結果をもとに国への要望と提案を行った結果、2022年度の診療報酬改定においてclozapine血中濃度測定が特定薬剤治療管理料1への収載につながった（統合失調症治療薬としては28年ぶりの改訂）。この診療報酬化により、複数の民間検査機関が濃度測定を商業化できるようになり、一部の臨床研究機関に限らず、全国の臨床現場において実装化されることとなった。

今後、全国的なclozapine適正使用が促進されることで、著しく低い日本のclozapine普及率（わずか6%）の向上と、著しく多い統合失調症入院（世界最多の15.4万人）のダウンサイジングに寄与していくことが期待される。

Kawauchi S, Yasuhara T, Kin K, Yabuno S, Sugahara C, Nagase T, Hosomoto K, Okazaki Y, Tomita Y, Umakoshi M, Sasaki T, Kameda M, Borlongan CV, Date I: Transplantation of modified human bone marrow-derived stromal cells affords therapeutic effects on cerebral ischemia in rats. *CNS Neurosci Ther* (2022) 28, 1974-1985.

住友別子病院 脳神経外科

河内 哲

脳梗塞は長期の障害をきたす深刻な疾患であり、これまでアルテプラゼ投与や機械的血栓回収術など様々な革新的治療法が開発されたが、未だに多くの患者が苦しんでいる。また、間葉系幹細胞移植は脳梗塞の治療法のひとつとして近年注目を浴びており、本邦でも臨床応用が進みつつある。SB623はNotch-1を遺伝子導入することにより治療効果を高めたヒト骨髄由来加工間葉系幹細胞である。当科ではこれまでカプセル化間葉系幹細胞移植の研究を行ってきた。細胞をカプセル化して脳内に移植することにより、移植細胞と宿主脳内の細胞間の相互作用は失われるが、宿主の免疫機能から細胞を守り、細胞が長期間生存することで細胞からの栄養因子の分泌による治療効果を高めることができる。本研究では、急性期脳梗塞ラットの脳内にカプセル化したSB623を移植し、その潜在的な治療効果のメカニズムを検討した。

実験群としてコントロール群、空カプセル（empty capsule：EC）群、SB623直接移植（SB623）群、カプセル化SB623（encapsulated SB623：eSB623）群を準備した。ラットに対して一過性中大脳動脈閉塞（middle cerebral artery occlusion：MCAO）を行い、MCAOから24時間後に脳の右線条体に定位装置を用いてそれぞれ移植を行った。modified neurological severity score：mNSSを用いて行動学評価を行い、組織学的評価として脳梗塞面積、脳室下帯の神経新生、脳内やカプセル内の細胞の生存率の評価を行った。

mNSSはSB623群、eSB623群において他の群に比べ有意に改善した。組織学的評価では、SB623群およびeSB623群で梗塞面積が減少した。また、eSB623群では、脳室下帯の神経新生およびカプセル内の細胞生存率が他の群に比べ有意に増加した。

結論として、SB623はカプセル化と直接移植の両方で脳梗塞に対する治療効果を認めた。一方でカプセル化SB623は神経新生を促進し、カプセル内の細胞生存率も上昇した。本研究によりSB623の脳梗塞に対する治療効果は細胞間の相互作用ではなく、移植されたSB623の分泌能が主体であることが明らかになった。

就任教授講演

岡山大学の医工連携で開発した CT ガイド下 IVR 用ロボット

岡山大学学術研究院医歯薬学域 放射線医学

平 木 隆 夫

私は、岡山大学における医工連携により2012年からCTガイド下IVR用の針穿刺ロボット（Zerobot）を開発している。2014～16年度にはAMED「医療機器開発推進研究事業」において、PMDAからの助言も踏まえながら、臨床応用可能なロボットを完成させた。ロボットは6自由度の動作が可能であり、インタフェースを用いて術者が遠隔操作する。2016年以降、基礎安全性試験や電磁両立性試験を含む50個以上の非臨床試験を実施し、ロボットの性能および安全性を評価した。ファントム試験では、ロボットと医師の手による穿刺との比較試験を行い、穿刺精度は同等であることが示された。またブタを用いた動物試験も施行し、肝、腎、肺、腎筋のいずれの部位でも精度良く穿刺できることが確認された。そこで2018年には、初めての臨床試験（First-in-Human 試験）を特定臨床研究として実施し、10例の被験者において腎、肺、副腎、縦隔、筋など様々な部位でロボットを用いた生検が実行可能であることが示された。2020～2022年度にかけてAMED「革新的がん治療実用化研究事業」において医師主導治験を実施した。

頑強な脳の形作りに貢献する神経前駆細胞の運命決定機構の研究

岡山大学学術研究院医歯薬学域 人体構成学

川 口 綾 乃

ヒトにはヒトの、マウスにはマウスの脳の形があります。生物種に応じた複雑な形をした哺乳類の脳も、その発生をさかのぼると元は神経管を構成する一層の神経上皮です。脳の発生過程では、そこに存在する放射状に細長い形をした未分化な神経前駆細胞（いわゆる神経幹細胞）が、分裂を繰り返しながら多様な細胞を生み出していきます。またこのとき生み出される細胞の種類は、胎生初期は対称分裂によって前駆細胞自身が、中期には非対称分裂によってニューロンが、といったふうに、個体発生の時刻進行とともに変化していくことが知られています。一つひとつの神経前駆細胞がたどる運命は様々ですが、最終的に作られる脳の形は生物種によって厳密に定まっています。

私は、胎生期の哺乳類大脳を舞台に、この頑強な脳の形作りに貢献する神経前駆細胞の運命決定の仕組みを理解したいと考え、研究を続けてまいりました。特に発生時期の

生体あるいは組織の中で神経前駆細胞がどのように振る舞うかという視点にたち、分子細胞生物学的なアプローチにイメージングを組み合わせた研究を行っています。

本講演では自己紹介も兼ねて、これまでおこなってきた神経前駆細胞やその分裂により生じる細胞たちの運命決定機構を探る研究の成果や、当研究室の紹介、今後の展望をお話させていただきます。

分裂病に惹かれ、8年越しの花嫁へ

岡山大学学術研究院医歯薬学域 精神神経病態学

高 木 学

約30年前、学生実習で精神科デイケアに伺いました。ある患者さんが絵と文字でびっしりのノートを見せ、（妄想の）内容を1時間熱心に私に説明してくださいました。患者さんには妄想ではなく事実。私は「分裂病」の神秘さに惹かれ精神科医となりました。

精神分裂病は2002年に統合失調症と名前を変え、リスペリドン、クロザピンなどの新規治療薬、認知療法、作業療法の発展もあり、当初、告知さえはばかれた「分裂病」は、良い予後も期待できる統合失調症に変わりました。しかし、長期入院が必要、就労に結びつかない患者さんが多いのも現状です。統合失調症は、神経発達に関連する遺伝子異常が胎児期の脳神経発達を脆弱にし、ストレスによる脳内炎症が発症を惹起することが知られます。発症後の治療では完全寛解率は低く、今後、発症前の超予防的介入、発症後は社会生活を送るためのケアの拡充が重要となるでしょう。

そして、私は「8年越しの花嫁」で知られる抗NMDA受容体抗体脳炎の患者さんに、岡山で精神科医をしていたことで出会いました。統合失調症や気分障害と初め診断されていた患者さんで抗NMDA受容体抗体が見つかり、免疫療法が著効しました。患者さんの人生が変わる姿を見て、喜びと共に重責を感じます。多様な症状、治療反応性、経過をたどる統合失調症は、医学の発展により別診断に再分類され、統合失調症は年々少なくなっています。

現在の精神科診断は、いつ（when）、どこが（where）、なに（what）、なぜ（why）、どのように（how）障害されたかを追及する脳科学に再分類され、精神科という名称は無くなり、脳神経内科になって欲しいものです。私が精神科医でいた27年、精神医学は変化し、正解が不正解になったことが多くあります。次の27年後、同じように正解が不正解に変わって欲しい、そうでなければ進歩していないこ

とになります。一方で、患者さん（who）にできることを常に追求し尽くす姿勢は、決して変わってはいけないものと思います。

形態学と分子遺伝学を融合したがんの分子病理研究

岡山大学学術研究院医歯薬学域 腫瘍病理学

山元 英崇

従来、がんの治療は主に発生臓器、臨床病期、組織型によって決まっていたのですが、近年のがんゲノム研究の発展により、遺伝子異常に基づいた治療方法の選択がますます盛んに行われるようになってきているのは周知の通りです。それに伴い、がんの病理診断や研究に求められる内容も従来の形態学に加え、分子遺伝学要素を取り入れた分子病理学へとパラダイムがシフトしつつあります。

いわゆる希少がんと呼ばれる領域では、低い頻度のわりに組織型のバリエーションが多彩で、病理診断が難しいとされています。私は、さまざまな希少がんの診断に携わって参りましたが、特に頭頸部腫瘍や骨軟部腫瘍を専門としており、分子生物学的手法を取り入れて、診断精度の向上、病態解明や新しい疾患単位の確立に関わる研究を行ってきました。一例をあげますと、頭頸部癌でも相当な頻度でヒトパピローマウイルス（HPV）が関与しており、HPV感染やEGFRなどの遺伝子異常の有無により、頭頸部癌は性質の異なるいくつかの分子亜型に分けられ、予後も層別化できることがわかってきました。将来的には分子亜型に応じた診断や個別化治療につながっていけばと期待しております。また、分子異常の視点から振り返ってみると、形態学的特徴と分子異常の相関も見えてきて、顕微鏡での観察の面白さや大切さを改めて認識することもあります。今後、幅広い領域のがんの病態解明、診断、治療の発展に貢献できるよう、他の基礎・臨床教室とも連携して、分子病理学的な研究を進めて参りたいと考えております。

本講演では、これまでの研究や今後の展望についてご紹介させていただきます。

泌尿器科の進歩と未来：ロボット手術と腎移植

岡山大学学術研究院医歯薬学域 泌尿器病態学

荒木 元朗

ロボット支援手術の発展が目覚ましい。ロボット支援手術は米国において前立腺癌の手術において著しい発展を遂

げた。日本では2010年に岡山大学が国立大学では初めて手術支援ロボットであるDaVinciを導入し、日本初の腎盂形成術、ヨーロッパ・アジア初の自家腎移植術を行い、日本でリーダーシップを発揮してきた。現在までに1,600例を超えるロボット手術を行っている。傷が小さく低侵襲で、出血が少なく、精緻な手術が可能である。現在は国産ロボットのHinotoriやsingle port robotであるDaVinci SPも導入され、この領域の進歩は著しい。

腎移植は患者とその家族を幸せにし、また1例で1億円の医療費の削減ができる持続可能な医療である。日本の腎移植の成績は安定しており、5年生着率は94%と高い。遺伝子改変されたブタの腎臓を移植する計画も進んでいる。また将来的により侵襲の少ないロボット手術の導入も期待される。

消化器癌の撲滅をめざして—早期診断のための囲い込みとliquid biopsyの新展開

岡山大学学術研究院医歯薬学域 消化器・肝臓内科学

大塚 基之

消化器内科は癌患者さんを多く診療する診療科です。実際、日本人の2人に1人は癌に罹患すると言われていますが、癌死亡者数でみると、消化器癌が原因となる方が癌死因の2位から5位を占めています。とはいえ、過去の偉人たちの努力の結果、胃癌・肝癌の死亡者数は減少傾向にあります。これは、高発癌リスク群が同定され、その群を集中的にスクリーニングする結果、効率的に早期癌を診断できるようになったこと、そして、早期癌に対する内科的とはいえ侵襲的な治療法が発展してきたこと、があいまって死亡者数が減少してきたと言えます。

現在、自身が消化器内科領域で最も問題だと感じる疾患は、罹患率が増加傾向にあり、かつ、罹患率と死亡者数がほぼ同数で推移している膵癌です。多少でも予後が見込める早期の段階での診断が殆どできていない膵癌は、早期検出のための方法を早急に研究開発する必要性があります。

ここでは、膵癌早期発見をめざした私たちの膵癌のliquid biopsyの研究についてご紹介するとともに、現在の膵癌早期診断における問題点を共有し、胃癌や肝癌のように克服するにはどのように対処していくべきか、自身が考える今後の方向性についてご紹介できればと思います。