

第 163 回

名古屋市立大学医学会例会

日時 令和元年 6 月 17 日（月）午後 5 時 30 分開会

会場 名古屋市立大学医学研究科研究棟 11 階講義室 A
（名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1）

名古屋市立大学医学会

「裏表紙」

- 講演時間
一般講演の発表 12 分、 討論 2 分
特別講演の発表 20 分、 討論 5 分

- 講演時間を厳守してください。

- マルチメディアプロジェクターを 1 台用意します。

プログラム

開会の辞 17:30 渋谷 恭之
一般講演 17:35

座長： 田中 靖人 (ウイルス学)

1. C型肝炎ウイルス感染によるDysbiosis(腸内フローラ異常)と病態進展へのインパクト
ウイルス学 井上 貴子
2. ベージュ細胞および褐色脂肪細胞は腎結石形成を抑制する
腎・泌尿器科学 杉野 輝明

座長： 今井 優樹 (免疫学)

3. ネットアイシマカ AgBR1 蛋白質に対する抗体はジカウイルスの伝播・感染を抑制する
免疫学 浦木 隆太
4. 成人 T細胞白血病リンパ腫のリンパ節病変における HGF/c-Met シグナルの役割
血液・腫瘍内科学 戸谷 治仁

座長： 瀧口 修司 (消化器外科)

5. Colon cancer-associated fibroblast から産生される IL-6 と VEGF に対する EPA の抑制効果とそれに伴う血管新生抑制
消化器外科学(名古屋市立西部医療センター) 安藤 菜奈子
6. 天然フラボノイド「ルテオリン」による膀胱がん抑制メカニズムの解明
腎・泌尿器科学 飯田 啓太郎

19 : 05

座長： 大石 久史 (病態モデル医学)

特別講演 (I) わが国における硬膜外分娩の現状と名古屋市立大学病院の取り組み
名古屋市立大学大学院医学研究科 麻酔科学・集中治療医学
周産期麻酔部門 教授 (診療担当)
名古屋市立大学病院 無痛分娩センター長
田中 基

19 : 30

座長： 松嶋 麻子（先進急性期医療学）

特別講演（Ⅱ）肺非結核性抗酸菌症の多面的評価と患者中心の研究

名古屋市立大学大学院医学研究科

呼吸器・免疫アレルギー内科学准教授 伊藤 穰

19 : 55

座長： 高橋 智（実験病態病理学）

特別講演（Ⅲ）肝炎ウイルスからヒト DNA 多型、今日の社会における法医学の
役割について

名古屋市立大学大学院医学研究科

法医学准教授 加藤 秀章

20 : 20

座長： 片岡 洋望（消化器・代謝内科学）

特別講演（Ⅳ）食べた物が脳を変える —肥満症における視床下部リモデリングの
分子病態に迫る

名古屋市立大学大学院医学研究科

消化器・代謝内科学准教授 田中智洋

閉会の辞

20 : 45

瀧口 修司

一般講演

1. C型肝炎ウイルス排除後の肝癌発症に関連する *TLL1* 遺伝子多型の同定

○井上貴子¹、中山二郎²、守屋圭³、瓦谷英人³、伊藤清顕⁴、松波加代子⁵、
飯尾悦子⁵、松浦健太郎⁵、藤原圭⁵、野尻俊輔⁵、米田政志⁴、吉治仁志³、
田中靖人^{1,6}

¹ . 名古屋市立大学病院 中央臨床検査武
² . 九州大学大学院農学研究院 微生物工学分野
³ . 奈良県立医科大学 内科学第三講座
⁴ . 愛知医科大学 肝胆膵内科
⁵ . 名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器代謝病学
⁶ . 名古屋市立大学大学院医学研究科 病態医科学

【目的】C型慢性肝炎(CHC)患者と健常人の腸内フローラを比較し、C型肝炎ウイルス(HCV)感染による腸内フローラの変化・病態進展との関連の解明を試みた。

【方法】次世代シーケンスでCHC患者166名(肝機能正常HCVキャリア[PNALT]18名、慢性肝炎84名、肝硬変40名、肝癌合併肝硬変24名)と健常人23名の腸内フローラを比較した。本研究は当院と研究協力機関の倫理審査委員会の承認を得ている。

【成績】CHC病初期から腸内フローラは変化し、予測メタゲノムで病期進行につれて主にレンサ球菌属のウレアーゼ遺伝子が増加することが分かった。病期の進行したCHC患者の便pHは上昇し、レンサ球菌属などのアンモニア生産菌が便中アンモニアの増加に関与していると考えられた。

【結論】HCV感染は病初期からDysbiosisを引き起こす。早期からの腸内フローラへの介入が、病態進展・肝癌発生を抑える可能性が期待できる。

2. ベージュ細胞および褐色脂肪細胞は腎結石形成を抑制する

○杉野輝明^{1,2}、田中勇太郎¹、海野怜¹、田口和己¹、瀧本周造¹、
安藤亮介¹、岡田淳志¹、最上徹²、山下均³、安井孝周¹

¹ 名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学分野
² 三重北医療センター 菰野厚生病院
³ 中部大学 生命健康科学部 生命医科学科

背景:腎結石はメタボリックシンドロームの一病態と捉えられる。ベージュ細胞と褐色脂肪細胞は抗肥満作用を持つ脂肪細胞と期待される。本研究では、両脂肪細胞が腎結石形成に与える影響を調べた。

方法:研究1:7週齢雄野生型マウスをControl群とβ3群に分けた。β3群ではβ3刺激薬を投与し、ベージュ細胞への分化を誘導した。研究2:8週齢雄野生型マウスをSham群と除去群に分け、除去群では肩甲骨間の褐色脂肪組織を除去した。上記4群でグリオキシル酸を投与し、腎結石を形成させた。

結果:研究1:β3群では腎結石形成量が有意に少なく、腎の定量PCRで炎症性マーカーの発現が低かった。脂肪組織の定量PCRでは、ベージュ細胞の分化マーカーの発現が高かった。研究2:除去群では腎結石形成量が有意に多く、腎の定量PCRで炎症性マーカーの発現が高かった。

結論:ベージュおよび褐色脂肪細胞は、腎結石形成を抑制する。

3. ネットアイシマカ AgBR1 蛋白質に対する抗体はジカウイルスの伝播・感染を抑制する

○浦木隆太^{1,2}, Andrew K. Hastings², Alejandro Marin-Lopez², 住田智一^{3,4},
高橋岳浩⁴, Jonathan R. Grover⁵, 山崎小百合¹, 岩崎明子^{4,6}, David Hafler^{3,4},
Ruth R. Montgomery⁷, Erol Fikrig^{2,6}

¹ 名古屋市立大学医学研究科免疫学

² Section of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine

³ Department of Neurology, Yale University School of Medicine

⁴ Department of Immunobiology, Yale University School of Medicine

⁵ Department of Microbial Pathogenesis, Yale University School of Medicine

⁶ Howard Hughes Medical Institute

⁷ Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine

ジカウイルスはフラビウイルス属に属し、発熱、頭痛、眼球結膜充血、小頭症といった症状を引き起こす、公衆衛生上重要な蚊媒介性の病原体である。しかし、ジカウイルスに対する基礎および臨床研究は十分とは言えず、治療薬や予防法も未だ確立されていない。

蚊は吸血時に唾液腺から唾液を分泌する。様々な蚊媒介性病原体の伝播・感染効率が、唾液によって増強されることは報告されているが、ジカウイルスの伝播・感染における唾液成分の影響は不明である。そこで、本研究では蚊の唾液腺分泌蛋白質に着目し、唾液腺分泌蛋白質がジカウイルスの蚊-哺乳類間伝播に与える影響の評価を行った。

我々は、酵母表層ディスプレイスクリーニング法を用いて、AgBR1 蛋白質を同定した。AgBR1 に対する抗体が、感染蚊による刺傷部位への好中球の集積や炎症応答を抑制し、ジカウイルスに対して感染防御効果を示すことを明らかにし、AgBR1 を標的にしたジカウイルスの予防の可能性を示した。

放射状グリアを足場にした新生児期脳傷害後のニューロン再生

4. 成人 T 細胞白血病リンパ腫のリンパ節病変における HGF/c-Met シグナルの役割

○戸谷 治仁^{1,2}, 伊藤 旭¹, 李 政樹¹, 楠本 茂¹, 近藤 豊²,
飯田 真介¹

(¹) 名古屋市立大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学
(²) 名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍生物学)

背景: 成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) は難治性腫瘍であり、リンパ節病変など非末梢血病変における腫瘍制御はなお課題として残る。

目的: リンパ節病変における治療抵抗性の解明と克服を目的とした。

方法: 末梢血由来株に比べリンパ節由来株で発現の高いサイトカインとして HGF を抽出した。HGF 過剰発現株、ノックダウン株における増殖・浸潤能、HGF/c-Met シグナル活性を解析した。c-Met 阻害薬、発現制御に関与するブロモドメイン (BET) 阻害薬である JQ1 を用いて治療を行った。

結果：HGFはATLの増殖、浸潤に作用し、腫瘍形成を促進した。HGF、c-Metそれぞれの阻害は効果としては不十分であったが、JQ1ではこれらの発現制御を含む作用により腫瘍抑制効果が得られた。

結論：HGF/c-Metシグナルはリンパ節病変形成に関与していた。HGF発現制御のさらなる解明とBET阻害薬の治療への応用が待たれる。

の増殖・浸潤におけるXの役割を評価した。【方法】1)大腸癌細胞株におけるXのmRNA発現を確認した。2)HCT116を用い、Xをノックダウンし、増殖能および浸潤能を評価した。3)組織検体の免疫染色によりXの発現を検討した。組織標本におけるX陽性細胞数および強度を評価し、また進行癌での深達度によるXの発現を解析した。【結果】1)大腸癌細胞株においてmRNAレベルでのXの発現を認めた。2)Xの発現抑制により、増殖能および浸潤能は有意に低下した。3)免疫染色では、癌組織でXの強い染色を認めた。進行癌におけるXの発現様式については、浸潤部での発現が高く、進行度とXの発現に相関を認め、転移巣と比較し原発巣でXの発現が高かった。【結論】本研究により、タンパク質Xが大腸癌の増殖、浸潤に促進的に関与している可能性が示された。

5. Colon cancer-associated fibroblast から産生される IL-6 と VEGF に対する EPA の抑制効果とそれに伴う血管新生抑制

○安藤菜奈子¹⁾ 高橋広城²⁾ 原賢康²⁾ 志賀一慶²⁾ 廣川高久²⁾
前田祐三²⁾ 仲井希²⁾ 柳田剛²⁾ 高須惟人²⁾ 松尾洋一²⁾ 瀧口修司²⁾

(¹⁾ 名古屋市立西部医療センター 消化器外科)
²⁾ 名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器外科学)

はじめに：癌関連線維芽細胞(CAF)から分泌されるIL-6とVEGFが癌の血管新生促進に関与することが報告されている。ω3系脂肪酸のEPAは、癌細胞株におけるIL-6の産生抑制やVEGFの発現を抑制した報告はあるが、CAFに対する影響に関する報告は認めない。

目的：EPAが、CAFから産生されるIL-6とVEGFの分泌を抑制することにより、血管新生を制御するか、さらにその作用機序を明らかにする。

方法：培養上清を用いてELISAを施行し、CAFからのIL-6とVEGFの分泌に対するEPAの影響を検討した。Western blot法を用いて、EPAがCAFに作用するシグナル経路を検討した。CAFの作用によって促進された血管新生をEPAが抑制するかをTube formation assayを用いて検討した。

結果：EPAによりCAFからのIL-6とVEGF分泌は抑制された。EPAはCAF細胞中のERKのリン酸化を抑制した。さらにCAFから分泌されるVEGFによって促進されたTube formationがEPAにより抑制された。

考察：CAFから分泌されるVEGFによって促進する血管新生が、EPAにより抑制されることが明らかとなった。

6. 天然フラボノイド「ルテオリン」による膀胱がん抑制メカニズムの解明

○飯田 啓太郎¹⁾ 内木 拓^{1,2)} 内木 綾²⁾ 野崎 哲史¹⁾
惠谷 俊紀¹⁾ 安藤 亮介¹⁾ 河合 憲康¹⁾ 高橋 智²⁾
安井 孝周¹⁾

(¹⁾ 名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学)
(²⁾ 名古屋市立大学大学院医学研究科 実験病態病理学分野)

【目的】私たちは、ルテオリンの膀胱癌の増殖抑制メカニズムを検討した。

【方法】*In vitro* では、ヒト膀胱癌細胞株 T24 を用い、増殖抑制効果、アポトーシス、細胞内 ROS 産生量、Thioredoxin 活性を評価した。*In vivo* では、7 週齢 KSN ノードマウスにラット膀胱癌細胞株 BC31 を皮下移植、ルテオリンは混餌投与し、5 週後にサクリファイスした。

【結果】*In vitro* では、増殖抑制効果とアポトーシスの亢進、p21 の発現亢進を認めた。またルテオリン投与に伴い Thioredoxin 活性の上昇、細胞内 ROS の低下を認めた。*In vivo* では、ルテオリン投与群で有害事象を来すことなく腫瘍の増殖抑制効果を認め、免疫染色では Ki67 陽性細胞率の低下と phospho-S6 の発現低下を認めた。

【結語】ルテオリンは、Thioredoxin を介した ROS の制御と mTOR シグナルの抑制を介して、増殖抑制効果を認めた。

特別講演

(I) わが国における硬膜外分娩の現状と名古屋市立大学病院の取り組み

名古屋市立大学大学院医学研究科 麻酔科学・集中治療医学

田中 基

周産期麻酔部門 教授（診療担当）

名古屋市立大学病院 無痛分娩センター長

他の先進国と同様に、わが国でも無痛分娩が普及しつつある。わが国の分娩のうち無痛分娩の割合は、2008年は2.6%であったが、2016年は6.1%と倍増している。無痛分娩のほとんどは硬膜外麻酔による「硬膜外分娩」である。硬膜外麻酔は、帝王切開の麻酔に頻用されている脊髄くも膜下麻酔（脊麻）とは異なり、使用する局所麻酔薬の量が多く、テクニックの難易度も高い。近年多発している硬膜外分娩の事故は、産科開業医による不適切な麻酔管理と分娩管理が原因であるものが多い。

名古屋市立大学病院には2018年12月に無痛分娩センターが設置された。「無痛分娩」を冠した分娩施設は日本の大学病院では初めて、世界でも例をみない。当センターでは麻酔科医が麻酔を担当し、産科医・助産師との「チーム医療」により、安全で鎮痛効果の高い硬膜外分娩を提供している。本講演では、わが国の現状に加えて、当院の取り組みも紹介したい。

(II) 肺非結核性抗酸菌症の多面的評価と患者中心の研究

名古屋市立大学大学院医学研究科 呼吸器・免疫アレルギー内科学准教授

伊藤 穰

肺非結核性抗酸菌(nontuberculous mycobacteria, NTM)症の抗菌治療に対する有効性の指標は、結核と同様に喀痰培養菌陰性化である。しかし、現行の標準治療では菌陰性化は約70%で、再発例をのぞくと治癒に至るのは約50%程度とされ、残りは排菌が持続する慢性感染症に至る。近年肺NTM症も感染症としての側面だけではなく、COPDなどの呼吸器慢性疾患と同様に患者中心の視点にたった多面的評価が検討され、2016年に米国のNTM Research Consortiumは1)感染予防、2)診断、3)quality of life(QOL)、4)治療、5)臨床アウトカムの5つの柱とする患者中心の研究の方向性を示した。これらの柱に関連して私ども行ってきた1)環境から感染、2)薬剤耐性、3)CT画像とQOL、4)治療患者の選択と予後、5)バイオマーカーに関する研究成果を報告する。

(Ⅲ) 肝炎ウイルスからヒト DNA 多型、今日の社会における法医学の役割について

名古屋市立大学大学院医学研究科 法医学 准教授
加藤 秀章

分類学者は、2つのタイプに分けられると言われ、一つは物事の違いを見出して細分化したがる Splitter (壊し屋) と、もう一つは物事の共通点を見つけだし纏めたがる Lumper (纏め屋) である。個人識別とは、ヒトあるいは試料がそのヒトであることあるいはそのヒトのものであることを同定することで、法医学における個人識別は究極の細分化作業である。B 型肝炎ウイルスのゲノム配列に基づいた遺伝子型分類、DNase 等の遺伝子の民族による多型分布について報告する。また、法医学は、従来の死体を解剖する、死因を調べるなどの死体を対象とする役割だけではなく、こども虐待や性被害など生きたヒトに対して法医学的知見を求められるなどその役割を拡大している。また、内閣府の進める死因究明等推進計画により、我が国における死因究明制度の充実が進められる中、法医学を取り巻く現状について報告する。

(Ⅳ) 食べた物が脳を変える —肥満症における視床下部リモデリングの分子病態に迫る

名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科学 准教授
田中 智洋

われわれ動物はこの世に生を受けた時から死の床に就くまで、全ての生命活動のエネルギーを外界の食物の摂取に依存している。食物構成分子は、燃焼されてエネルギー源となるだけでなく、種々の代謝を受けてわれわれの身体を構成する材料となる。私は食品として摂取した物質が、どのように脳、特に食欲を司る視床下部の構造や機能に影響を与え、それがどのようなに個体の食行動に影響を与えるかに興味を持ち研究を行ってきた。

マウスを太らせることが既に知られている高脂肪食を、3日、2週、6週、16週間マウスに与え、食欲中枢である視床下部神経核を採取し網羅的遺伝子発現解析(トランスクリプトーム)と脂質組成解析(リピドーム)に供した。高脂肪食に含まれる脂質の内、リノール酸代謝産物は視床下部弓状核に経時的に蓄積することが分かった。リノール酸由来のアラキドン酸が視床下部炎症の原因となり、食欲抑制ホルモン、レプチンの視床下部作用を障害し肥満を増悪させると考えられた。高脂肪食を続けると、視床下部では神経核特異的かつ病期特異的な遺伝子群がシーケンシャルに誘導され肥満症の発症に関わると考えられた。

異物である食品成分に対する許容と応答のルールを解明することにより、食と食欲を結ぶ根本原理に挑んでゆきたい。