

第 165 回

名古屋市立大学医学会例会

日時 令和 3 年 6 月 21 日（月）午後 5 時 30 分開会

場所 開催方法は Web に変更になりました

名古屋市立大学医学会

「裏表紙」

- 講演時間
特別講演の発表 25 分、 討論 5 分
一般講演の発表 12 分、 討論 2 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 (講義室A) 加藤洋一

特別講演

座長：新美 彰男 (自室)

17: 35 (自室)

(I) てんかん・発達障害の分子発症メカニズム

名古屋市立大学大学院医学研究科 脳神経科学研究所
神経発達症遺伝学
山川和弘 教授

18: 05 (自室)

(II) 下部尿路機能障害を起こす疾患の診断と適切な排尿管理

名古屋市立大学大学院看護学研究科 臨床生理学
窪田泰江 教授

18: 35 (講義室A)

(III) 切除不能 III 期非小細胞肺癌に対する陽子線化学療法の有用性

名古屋市立大学附属西部医療センター 呼吸器腫瘍センター
呼吸器内科 秋田憲志 教授

19: 05 (講義室A)

(IV) 市中病院での研究から大学病院での研究へ

-症例研究からメタ解析までの過去と展望-

名古屋市立大学大学院医学研究科地域医療教育学

名古屋市立大学附属西部医療センター

総合内科 菊地基雄 教授

一般講演

座長：加藤 洋一

19 : 40 (自室)

1. 成体脳内を移動する新生ニューロンにおける一次繊毛の時空間的制御
神経発達・再生医学 松本真実

19 : 55 (自室)

2. 尿路結石形成におけるタンパク質機能解明に向けた多面的構造解の
開発とその検討
腎・泌尿器科学 田中勇太郎

20 : 10 (講義室A)

2. ゲムシタビン耐性膵癌における IL-8/CXCR2 シグナルの関与
消化器外科学 今藤裕之

20 : 15 (講義室A)

3. 膵臓がんにおける TUG1 を標的とした新規治療の有効性の検討
臨床薬剤学 田崎慶彦

閉会の辞

20 : 35

加藤洋一

特別講演 (I)

てんかん・発達障害の分子発症メカニズム

名古屋市立大学 大学院医学研究科

脳神経科学研究所 神経発達症遺伝学 山川 和弘 教授

てんかんや自閉症などの神経疾患には遺伝的背景が大きく寄与し、近年の分子遺伝学の進展に伴いこれら疾患の原因遺伝子も多数同定されてきている。我々の研究室では、それら疾患の大規模ゲノム解析において新生機能喪失変異を多く示す遺伝子として常に上位にランクされる *SCN1A*, *SCN2A*, *STXBPI* などの遺伝子の機能解析、マウスモデル解析、さらにはそれら遺伝子の変異により発症する疾患の治療法の開発を目指して研究を進めてきた。電位依存性ナトリウムチャンネル α 1サブユニット Nav1.1 をコードする *SCN1A* については、てんかん・自閉症・知的障害を合併するドラベ症候群などでの変異同定と機能解析について多くの報告を行うとともに、Nav1.1 のパルブアルブミン陽性 (PV+) 抑制性神経細胞での高い発現と *Scn1a* ナンセンス変異ノックインマウスにおけるけいれん発作と突然死

(Ogiwara et al., *J Neurosci* 2007)、記憶学習障害と社会性行動異常 (Ito et al., *Neurobiol Dis* 2013)、PV+細胞での Nav1.1 半減がてんかん発作と突然死の主要原因であり、興奮性神経細胞での半減は逆効果を持つこと (Ogiwara et al., *Hum Mol Genet* 2013)、抑制性神経細胞特異的 *Scn1a* 発現促進による治療法開発の試み (Yamagata et al., *Neurobiol Dis* 2020) などを報告した。Nav1.2 をコードする *SCN2A* については、てんかん患者での初めての発現 (Sugawara et al., *PNAS* 2001)、てんかん脳症・知的障害・自閉症合併患者の新生ナンセンス変異 (Kamiya et al., *J Neurosci* 2004 自閉症で世界初)、*Scn2a* ヘテロノックアウトマウスの興奮性神経細胞依存的てんかん発作 (Ogiwara et al., *Commun Biol* 2018)、記憶学習障害と記憶再生異常 (Middleton et al., *Nat Neurosci* 2018)、社会性行動異常と AMPA 受容体機能亢進薬による改善 (Tatsukawa et al., *Mol Autism* 2019) などを報告し、シナプスタンパク Munc18-1 をコードする *STXBPI* の変異も *SCN2A* 変異によるものと類似の疾患を引き起こすが、我々は *Stxbp1* ヘテロノックアウトマウスの顕著な攻撃性と AMPA 受容体機能亢進薬による改善 (Miyamoto et al. *Hum Mol Genet* 2017)、*STXBPI* と *SCN2A* ヘテロノックアウトマウスに共通し線条体を介する全く新規なてんかん発症回路 (Miyamoto et al., *Nat Commun* 2019) などを報告した。本講演ではてんかん・発達障害の遺伝的背景の全体像や、これらの研究を簡単に紹介したい。

特別講演(Ⅱ)

下部尿路機能障害を起こす疾患の診断と適切な排尿管理

名古屋市立大学大学院看護学研究科

臨床生理学 窪田 泰江 教授

排尿トラブルは、日常生活における QOL を低下させ、意欲の減退を来たして健康寿命を阻害すると言われている。日本排尿機能学会の調査によると、60 歳以上の 78% が夜間頻尿・尿勢低下・残尿感・尿意切迫感など、何らかの下部尿路症状を有することが示されている。

高齢者の下部尿路機能障害は、男性の前立腺肥大症や女性の骨盤底障害のみならず、脳脊髄疾患などの神経障害や高血圧・生活習慣病、排泄に関連する動作の低下など、多数の要因が複雑に関与しており、その診断方法や最新の治療法について概説する。

私たちは、要介護の高齢男性患者や介護者のため、男性用の排尿支援器具を産学官連携により開発してきた。装着式の集尿器で、寝たまま排尿でき、夜間の熟睡や転倒予防、オムツなどゴミの削減や介護者の負担を減らせたと好評であり、紹介したい。個々の患者や家族と良く相談し、より適した治療・管理を提案するのが私たち医師の役目と考える。

特別講演(Ⅲ)

切除不能 III 期非小細胞肺癌に対する陽子線化学療法の有効性

名古屋市立大学附属西部医療センター

呼吸器腫瘍センター 呼吸器内科 秋田憲志 教授

切除不能 III 期非小細胞肺癌に対する治療は、1999 年に化学療法と放射線治療の同時併用の逐次併用に対する優位性が示されて以降、抗がん剤の開発とともに進歩してきた。また、陽子線治療(PT)は通常の X 線治療(RT)と比較して、腫瘍前後の正常組織への線量を低減することが可能であり、副作用を軽減しながら局所制御を向上させることが期待されている。

西部医療センターでは、切除不能 III 期非小細胞肺癌に対して、2013 年より S1+Cisplatin による化学療法と PT の同時併用を行い、毒性及び有効性を評価してきた。2017 年 12 月までに 47 名が治療を受けた。47 名中 24 名は従来の RT では照射野設定が困難な条件の悪い症例であったが、Grade3 以上の肺障害はなく、2 年及び 5 年生存率は、全体で 77%、59% と良好な結果であった。現在、PT+化学療法後の Durvalumab による地固め療法の臨床試験が進行中。

特別講演 (IV)

市中病院での研究から大学病院での研究へ

-症例研究からメタ解析までの過去と展望-

名古屋市立大学大学院医学研究科地域医療教育学

名古屋市立大学附属西部医療センター 総合内科 菊地基雄 教授

東西の名古屋市立医療センターが、名古屋市立大学の附属病院となり、その存在意義が大きく変わろうとしている。臨床病院での研究から大学附属病院での研究へどのような発展が期待されるのであろうか。

臨床医学に入り込んできたのは分子生物学的知見に基づく診断と治療である。血液腫瘍学分野では既に 30 年以上前から Southern 解析や PCR-SSCP 法、FISH 法等による分子生物学的診断を実施していた。分子病態学の発展により良好な効果が得られ、副作用も軽い分子標的薬が次々と上梓されている。私達の領域では家族性地中海熱の診断において *MEFV* 遺伝子の解析が必須で、治療も分子標的薬が導入されている。今般の COVID19 パンデミックにおいても分子生物学的知見の集積が重要であり、AI はその診断において有用に活用されている。一方で漢方医学や補完代替療法、先制医療、耐性菌への対策などの在り方も課題となっている。この様な学術的な流れの中で、総合診療・研究の発展に努めていきたい。

一般講演

1. 成体脳内を移動する新生ニューロンにおける一次繊毛の時空間的制御

○松本真実^{1,2,14}, 澤田雅人^{1, 14}, Diego Garcia-Gonzalez^{3,4},
Vicente Herranz-Perez^{5,6}, 荻野崇^{1, 14}, Huy Bang Nguyen^{7,8},
Truc Quynh Thai^{7,9}, 成田啓之¹⁰, 熊本奈都子¹¹, 鶴川眞也¹¹,
斎藤祐見子¹², 竹田扇¹⁰, 金子奈穂子^{1, 14},
Konstantin Khodosevich⁴, Hannah Monyer³,
Jose Manuel Garcia-Verdugo⁵, 大野伸彦^{6,12}, 澤本和延^{1,14}

1: 名古屋市立大学大学院、医学研究科、脳神経科学研究所、神経発達・再生医学分野

2: 自然科学研究機構、生理学研究所、電子顕微鏡室

3: Department of Clinical Neurobiology, Heidelberg University and German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany

4: Biotech Research & Innovation Centre, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

5: Laboratory of Comparative Neurobiology, University of Valencia, Valencia, Spain

6: Predepartamental Unit of Medicine, Universitat Jaume I, Castello de la Plana, Spain

7: 自然科学研究機構、生理学研究所、分子神経生理部門

8: Department of Anatomy, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, Ho Chi Minh City, Vietnam

9: Department of Histology-Embryology-Genetics, Pham Ngoc Thach University of Medicine, Ho Chi Minh City, Vietnam

10: 山梨大学大学院、総合研究部医学域、解剖学講座細胞生物学教室

11: 名古屋市立大学大学院、医学研究科、機能組織学分野

12: 広島大学大学院、総合生命科学研究所

13: 自治医科大学、医学部、解剖学講座組織学部門

14: 自然科学研究機構、生理学研究所、神経発達・再生機構

成体の脳室下帯に局在する神経幹細胞から産生された新生ニューロンは、嗅球まで移動し、成熟することが知られている。一次繊毛はシグナルセンサーとして働いていると考えられており、神経細胞の増殖や成熟に関与することが報告されている。しかし、成体脳内を移動する新生ニューロンの一次繊毛の詳細は不明であった。そこで、我々は新生ニューロンの一次繊毛に着目し、成体内を移動する新生ニューロンの微細構造と挙動を明らかにした。我々は、移動している新生ニューロンにおける一次繊毛の形態的特徴と細胞内に埋もれた一次繊毛が新生ニューロンの移動時期依存的に細胞外へと突出することを明らかにした。これらの結果から、成体脳の新生ニューロンにおける一次繊毛の時空間的な挙動変化と効率的なニューロン移動には密接な関係があることが示唆された。我々の結果は、ニューロン移動における一次繊毛挙動の制御を理解するための基礎に成り得ると考えられる。

2. 尿路結石形成におけるタンパク質機能解明に向けた多面的構造解析の開発とその検討

○田中勇太朗¹、岡田淳志¹、丸山美帆子²、古川善博³、
門馬綱一⁴、杉浦悠紀⁵、田尻理恵⁶、田口和己¹、
瀨本周造¹、吉村政志²、森勇介²、安井孝周¹、

1: 名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学分野
2: 大阪大学大学院工学研究科 電気電子情報工学
3: 東北大学大学院理学研究科 理学部
4: 独立行政法人 国立博物館 地学研究部
5: 国立研究開発法人 産業技術総合研究所 健康工学研究部門
6: 田尻薄片製作所

【背景】本研究は、鉱物学的技術を応用した尿路結石の多面的構造解析法により、結晶成長におけるタンパク質 (OPN、RPTF-1、Cal-A) の機序解明を目的とする。

【対象と方法】尿路結石の薄片を用いて、偏光顕微鏡、フーリエ変換赤外分光分析による無機成分の構造解析を行った。多重免疫染色による有機成分の構造解析を行った。

【結果】無機成分の構造解析から、菱形構造 COD (Type1)、不均一構造 COM (Type2)、層構造 COM (Type3) の3つの結晶構造に分類した。免疫染色結果から、OPN、RPTF-1 は Type1, 2, 3 において結晶内に局在していた。Cal-A は Typ1, 2, 3 において結晶外に局在し、主に結晶間の空隙に分布していた。

【結論】多面的構造解析により、3つのタンパク質の結晶内での局在の違いを明らかにした。タンパク質は、結石形成過程において作用機序が異なることが示唆された。

3. ゲムシタビン耐性膀胱癌における IL-8/CXCR2 シグナルの関与

○今藤裕之、松尾洋一、上田悟朗、青山佳永、加藤知克、
大見関、林祐一、齊藤健太、坪井謙、森本守、小川了、
高橋広城、瀧口修司

(名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器外科学)

【目的】ゲムシタビン (Gem) は膀胱癌の治療に広く使用されているが、その効果は十分とはいえない。原因として Gem への耐性化が挙げられるが、その機構は十分解明されていない。我々はこれまでに、膀胱癌由来の IL-8 が腫瘍の血管新生に重要な役割を果たし、受容体である CXCR2 の阻害により血管新生、腫瘍形成が抑制されることを報告してきた。今回、膀胱癌細胞株の Gem 耐性化に伴う IL-8 発現および血管新生能の変化、抗 CXCR2 抗体の効果を検討した。【方法】(1)膀胱癌細胞株より Gem 耐性株を樹立した。(2)耐性化に伴う遺伝子発現の変化を cDNA マイクロアレイ解析で比較した。(3) IL-8 発現の変化を qRT-PCR および ELISA で検討した。(4)血管新生実験を行い、血管新生能の変化および抗 CXCR2 抗体の効果を検討した。【結果】(1)~(3)耐性株で IL-8 発現の亢進を認めた。(4)耐性株との共培養で血管新生能は有意に亢進し、抗 CXCR2 抗体で抑制された。【結論】Gem 耐性膀胱癌において IL-8/CXCR2 シグナルが重要な役割を果たしていると考えられ、これを標的とした新規治療の可能性が示唆された。

4. 膵臓がんにおける TUG1 を標的とした新規治療の有効性の検討

○田崎慶彦^{1,2}, 木村和哲², 近藤豊¹

1: 名古屋大学大学院・医・腫瘍生物学

2: 名古屋市立大学大学院・医・臨床薬剤学

膵臓がんは、化学療法抵抗性を示すため有効な治療法が乏しいがんである。近年、長鎖非翻訳 RNA は、化学療法抵抗性を制御する調節因子として注目されている。中でも taurine upregulated gene 1 (TUG1) は消化器がんでは化学療法抵抗性に関与している。本研究では、膵臓がんにおける TUG1 の化学療法抵抗性の制御機構について検討した。その結果、TUG1 は miR-376b ならびに 5-FU を不活性代謝物に代謝する DPYD の発現を制御していることが明らかとなった。TUG1-ASO による TUG1 の発現低下は、膵臓がん細胞株において 5-FU に対する感受性を著明に増強した。TUG1-ASO と 5-FU を併用した治療は、5-FU 単独治療と比較して、xenograft マウスモデルの腫瘍増殖を有意に抑制した。TUG1 を標的とした治療は、5-FU 抵抗性の膵臓がんに対する新規治療法となる可能性がある。