

## 第 168 回

### 名古屋市立大学医学会例会

日時 令和 6 年 6 月 17 日（月）午後 5 時開会

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）

ハイブリッド形式で開催します

今回カジュアルな会を目指しております。普段通りの服装でお気軽に参加ください

名古屋市立大学医学会

「裏表紙」

- 講演時間  
MD-PhD 前期コース発表 12 分、 討論 3 分  
一般講演の発表 10 分、 討論 3 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。
- 円滑な進行のため、USB でデータを持ち込みの上、会場のパソコンでの発表にご協力ください。  
  
一般演題の演者は、開会前もしくはキャリアラウンジ（中休憩）の時間に発表データを会場 PC に移植してください。
- 今回は卒前学生も参加します。学生も理解できるようなプレゼンテーションをお願いします。

プログラム

開会の辞 17:00 高桑 修  
MD-PhD 前期コース発表 17:05

座長： 高桑 修 (医学・医療教育学)

1. ヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体逆作動薬/拮抗薬による大脳皮質広域神経活動の調節  
名古屋市立大学 大学院医学研究科 認知機能病態学寄附講座 (M6) 貝田千太郎

2. X 染色体マイクロハプロタイプ 10 座位の妥当性の評価  
名古屋市立大学 大学院医学研究科 法医学 (M6) 伊藤 理子

キャリアラウンジ 17:35

菓子和飲み物を準備します。お気軽にご参加ください。

一般講演 17:50

座長： 田尻 直輝 (脳神経生理学)

1. 傷害脳内のニューロン移動を制御する成長円錐の同定  
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  
中嶋智佳子

2. 細胞接着因子の制御によるニューロン移動促進および新たな脳傷害治療の開発  
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  
松本 真実

座長： 福田 英克 (共同研究教育センター 名古屋市立大学病院臨床研究開発支援センター)

3. グルコース-6-リン酸脱水素酵素阻害による免疫原性細胞死の誘導とがん免疫療法  
効果の増強  
名古屋市立大学大学院医学研究科 加齢・環境皮膚科学 中村 元樹

4. iPS 細胞由来マクロファージを用いたシュウ酸カルシウム一水和物貪食モデルの  
作成  
名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学 岡田 朋記

5. 日本人集団における唾液腺癌組織型別の遺伝子異常について

～C-CAT に集積されたデータを用いた実態調査～

名古屋市立大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学 岩城 翔

19時 終了予定

## MD-PhD 前期コース発表

### 1. ヒスタミン H<sub>3</sub>受容体逆作動薬/拮抗薬による大脳皮質広域神経活動の調節

認知機能病態学寄附講座 (M6) 貝田千太郎

大脳皮質広域の自発神経活動は記憶・学習などの認知機能と関わり、大脳皮質を含む脳広域に投射するヒスタミン神経もまた記憶・学習など多様な脳機能の調節に寄与する。本研究では、ヒスタミン神経を活性化させるヒスタミン H<sub>3</sub>受容体 (H<sub>3</sub>R) 逆作動薬/拮抗薬の大脳皮質広域神経活動への関与を調べた。C57BL/6J マウスの大脳皮質広域の神経細胞に蛍光 Ca<sup>2+</sup>センサーを発現させ、2種類の H<sub>3</sub>R 逆作動薬/拮抗薬または生理食塩水の投与前後 10 分間の安静時神経活動を測定した。H<sub>3</sub>R 逆作動薬/拮抗薬投与により、左体性感覚野では強度の小さな Ca<sup>2+</sup>イベント頻度が減少していた。また、グラフ理論を用いてネットワークの特性を調べたところ、右体性感覚野で情報の中継点としての指標の高まりがみられた。以上より、H<sub>3</sub>R 逆作動薬/拮抗薬は複数の領域及び領域間の活動変化を介して、大脳皮質広域の神経活動調節に関与する可能性が得られた。

### 2. X染色体マイクロハプロタイプ 10 座位の妥当性の評価

法医学 (M6) 伊藤 理子

【目的】マイクロハプロタイプ (MHs) は、200 bp 内の 2~5 個の一塩基多型を含む遺伝マーカーである。本研究では、Ion S5 を用いて得た MHs パネルとその集団データの妥当性を検討した。

【方法】同パネルを MiSeq でも解析しシーケンシングや解析方法による影響を検討した。また、微量試料や混合試料を用い検出精度の検討をした。さらに 1000genome データを用い実際のアリル頻度との比較を行った。

【結果と考察】MiSeq で得たタイピング結果は、これまでの結果と一致した。微量試料は比較的高い感度で検出可能であり、混合試料解析では概ねの混合比を反映したリード数を得た。頻度は 1000genome データと実際のデータで完全には一致しなかったことから、MHs パネルの実用化に向けては実際の集団データの収集が必要であると考えられた。

## 一般公演

### 1. 傷害脳内のニューロン移動を制御する成長円錐の同定

○中嶋智佳子<sup>1)</sup>、澤田雅人<sup>1)2)</sup>、梅田恵里花<sup>1)</sup>、高木佑真<sup>1)</sup>、中島徳彦<sup>1)</sup>、久保山和哉<sup>1)</sup>、金子奈穂子<sup>1)3)</sup>、山本悟暁<sup>1)</sup>、中村春野<sup>1)</sup>、島田直樹<sup>4)</sup>、中村耕一郎<sup>5)</sup>、松野久美子<sup>4)6)</sup>、上杉昭二<sup>5)</sup>、Nynke A. Vepřek<sup>7)</sup>、Florian Küllmer<sup>8)</sup>、Veselin Nasufović<sup>8)</sup>、内山博允<sup>9)</sup>、中田克<sup>9)</sup>、大塚祐二<sup>9)</sup>、伊藤泰行<sup>10)</sup>、Vicente Herranz-Pérez<sup>11)</sup>、José Manuel García-Verdugo<sup>11)</sup>、大野 信彦<sup>12)13)</sup>、Hans-Dieter Arndt<sup>8)</sup>、Dirk Trauner<sup>7)</sup>、<sup>14)</sup>、田畑 泰彦<sup>6)</sup>、五十嵐 道弘<sup>10)</sup>、澤本 和延<sup>1)2)</sup>、

<sup>1)</sup>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

<sup>2)</sup>自然科学研究機構 生理学研究所 神経発達・再生機構研究部門

<sup>3)</sup>同志社大学大学院 脳科学研究科 神経再生機構部門

<sup>4)</sup>日本毛織 (株)

<sup>5)</sup>ニッケ・メディカル (株)

<sup>6)</sup>京都大学 医生物学研究所 生体材料学分野

<sup>7)</sup> New York University, Department of Chemistry

<sup>8)</sup>Friedrich-Schiller University Jena, Institute for Organic Chemistry and Macromolecular Chemistry

<sup>9)</sup> (株) 東レリサーチセンター

<sup>10)</sup>新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子細胞機能学分野

<sup>11)</sup>University of Valencia, Laboratory of Comparative Neurobiology

<sup>12)</sup>自治医科大学 医学部解剖学講座 組織学部門

<sup>13)</sup>自然科学研究機構 生理研究所 超微形態研究部門

<sup>14)</sup>University of Pennsylvania, Department of Systems Pharmacology and Translational Therapeutics

脳では生後も幼若な新生ニューロンが産生され続ける。新生ニューロンは脳傷害部にむかって移動するが、傷害部全体には分布できない。傷害脳の機能回復のためには移動阻害機構の解明が必要である。我々は新生ニューロンの突起先端に、軸索と同じような成長円錐があることを見出した。成長円錐は傷害部で高発現するコンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPG) を、受容体型チロシンホスファターゼ PTP $\sigma$  を介して認識し、移動を抑制していることを明らかとした。一方、ヘパラン硫酸プロテオグリカン (HSPG) は CSPG による阻害効果を弱め、移動を促進することがわかった。マウスの脳傷害部に HSPG を含有した人工足場を移植すると、新生ニューロンの成長円錐が伸展し、ニューロン移動・再生・機能の回復が促進した。以上から、傷害による新生ニューロンの移動阻害機構を明らかとし、成長円錐の制御による脳傷害後の機能回復が可能であることを示した (Nakajima *et al.*, Nature Communications, 2024)。

## 2. 細胞接着因子の制御によるニューロン移動促進および新たな脳傷害治療の開発

○松本真実<sup>1)2)</sup>、松下勝義<sup>3)</sup>、羽根正弥<sup>4)</sup>、Wen Chentao<sup>5)6)</sup>、樽松千紘<sup>1)</sup>、太田晴子<sup>1)7)</sup>、Huy Bang Nguyen<sup>8),9)</sup>、Truc Quynh Thai<sup>8)10)</sup>、Vicente Herranz-Perez<sup>11),12)</sup>、澤田雅人<sup>1)2)</sup>、藤本仰一<sup>3)</sup>、Jose Manuel Garcia-Verdugo<sup>11)</sup>、木村幸太郎<sup>5)</sup>、石龍徳<sup>13)14)</sup>、佐藤ちひろ<sup>4)</sup>、大野伸彦<sup>15)16)</sup>、澤本和延<sup>1)2)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋市立大学大学院 医学研究科 脳科学研究所 神経発達・再生医学

<sup>2)</sup>自然科学研究機構 生理学研究所 神経発達・再生機構研究部門

<sup>3)</sup>広島大学 統合生命科学研究科 数理生命科学プログラム

<sup>4)</sup>名古屋大学 糖鎖生命コア研究所 統合生命医科学糖鎖研究センター  
分子生理・動態部門

<sup>5)</sup>名古屋市立大学大学院 理学研究科

<sup>6)</sup>理化学研究所 生命機能科学研究センター 発生動態研究チーム

<sup>7)</sup>名古屋市立大学大学院 医学研究科 麻酔科学・集中治療医学分野

<sup>8)</sup>自然科学研究機構 生理学研究所 電子顕微鏡室

<sup>9)</sup>Department of Anatomy, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City

<sup>10)</sup>Department of Histology-Embryology- Genetics, Faculty of Basic Medical Sciences, Pham Ngoc Thach University of Medicine

<sup>11)</sup>Laboratory of Comparative Neurobiology, Cavanilles Institute, University of Valencia

<sup>12)</sup>Department of Cell Biology, Functional Biology and Physical Anthropology, University of Valencia

<sup>13)</sup>順天堂大学医学部 解剖学 生体構造科学講座

<sup>14)</sup>東京医科大学医学科組織 神経解剖学分野

<sup>15)</sup>自治医科大学 医学部解剖学講座 組織学部門

<sup>16)</sup>自然科学研究機構 生理学研究所 超微形態研究部門

生後の脳においても、神経幹細胞から持続的に新たなニューロンが産生されており、脳機能の維持に関与している。脳傷害の際には、一部の新生ニューロンが傷害部へと向かって移動し、ニューロンを再生するが、潜在的再生能力のみでは脳機能回復には至らない。本研究では、移動する新生ニューロン間の細胞接着の制御メカニズムに着目し、新たな脳傷害治療の開発を目指している。我々は、正常脳において効率的なニューロン移動を可能にしている細胞接着分子の発現レベルが、脳傷害部へ移動する新生ニューロンでは変化していることを見出し、この分子の変化を抑制させることで、傷害部への新生ニューロンの移動およびニューロン再生を促進し、脳機能を回復させることに成功した。本研究によって、傷害脳において破綻してしまうニューロン移動メカニズムへの介入によりニューロン再生を促進できることが明らかになり、新たな再生医療の開発への可能性が示唆された。

### 3. グルコース-6-リン酸脱水素酵素阻害による免疫原性細胞死の誘導とがん免疫療法効果の増強

○中村元樹<sup>1)</sup>、吉満真紀<sup>1)</sup>、真柄徹也<sup>1)</sup>、加納慎二<sup>1)</sup>、加藤裕史<sup>1)</sup>、  
横田圭右<sup>2)</sup>、奥田勝裕<sup>2)</sup>、森田明理<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科 加齢・環境皮膚科学  
<sup>2)</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫外科学

グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PD) はペントースリン酸経路の律速酵素であり、細胞内の NADPH レベルを維持し、細胞を酸化ストレスから保護する。我々は腫瘍の G6PD 発現が、腫瘍免疫に関連することを発見した。G6PD を阻害した腫瘍細胞では酸化ストレスによる細胞死が増加し、HMGB1 の放出とカルレチクリンの細胞膜表面への移動を伴っていた。またマウスモデルにおいて腫瘍の G6PD 阻害が免疫原性細胞死 (ICD) の誘導を介して腫瘍免疫を活性化し、部分的な G6PD 阻害によってもアブスコパル効果により全身の抗腫瘍免疫が増強されることが証明された。G6PD は抗腫瘍免疫活性および ICI 治療の有用なバイオマーカーであるだけでなく、新たな治療標的としても有望である。ICI と G6PD 阻害の併用は、ICD を誘導し腫瘍抗原提示を増加させるため、ICI の治療効果を高めることができる。

### 4. iPS 細胞由来マクロファージを用いたシュウ酸カルシウム-水和物食モデルの作成

○岡田朋記<sup>1)</sup>、岡田淳志<sup>1)</sup>、青木啓将<sup>2)</sup>、小野里太智<sup>3)</sup>、  
加藤大貴<sup>1)</sup>、高瀬弘嗣<sup>4)</sup>、杉野輝明<sup>1)</sup>、海野 怜<sup>1)</sup>、  
田口和己<sup>1)</sup>、濱本周造<sup>1)</sup>、安藤亮介<sup>1)</sup>、嶋田逸誠<sup>5)</sup>、  
坡下真大<sup>3)</sup>、岩尾岳洋<sup>3)</sup>、松永民秀<sup>3)</sup>、安井孝周<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学  
<sup>2)</sup>名古屋市立大学大学院薬学研究科 病態解析学  
<sup>3)</sup>名古屋市立大学大学院薬学研究科 臨床薬学  
<sup>4)</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科 共同研究教育センター  
<sup>5)</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科 細胞生化学

【背景】私たちは、マクロファージによる結晶食食が尿路結石形成に関与することを明らかにし、この結果からマクロファージの結晶食食能を介し、尿路結石を予防することを想起した。本研究では、iPS 細胞由来のマクロファージを作成し、その食食能を亢進する薬剤のスクリーニングシステムを確立することを目指した。

【方法】iPS 細胞を培養し、M1/M2 マクロファージへと分化させた。マクロファージには COM 結晶を添加し、食食実験に用いた。食食量の定量化は、マクロファージと COM 結晶をそれぞれ蛍光標識し、細胞内蛍光強度の変化を測定した。

【結果】食食量の定量化では、M2 マクロファージの細胞内蛍光強度は、測定開始後 4.5 時間時点で最大値を示し、M1 マクロファージの 5.65 倍であった。本研究は、iPS 細胞由来のマクロファージが COM 結晶を食食する能力を持つことを初めて明らかにし、その食食量を定量化するシステムを確立した。

## 5. 日本人集団における唾液腺癌組織型別の遺伝子異常について

### ～C-CAT に集積されたデータを用いた実態調査～

○岩城 翔<sup>1)2)</sup>、川北 大介<sup>1)</sup>、的場 拓磨<sup>1)</sup>、蓑原 潔<sup>1)</sup>、  
中野 さつき<sup>2)</sup>、村瀬 貴幸<sup>2)</sup>、岩崎 真一<sup>1)</sup>、稲垣 宏<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋市立大学大学院 耳鼻咽喉・頭頸部外科、

<sup>2)</sup>名古屋市立大学大学院 臨床病態病理学

唾液腺癌は一部の組織型で特異的な遺伝子異常が指摘されているが、希少癌であり包括的な情報は未だ乏しい。日本人集団における唾液腺癌の遺伝子異常や治療実態を明らかにすべく、がんゲノム情報管理センター(C-CAT)データベースを用いて後方視的観察研究を行った。

2019年6月1日～2023年6月30日に包括的がんゲノムプロファイリング(CGP)検査が実施された唾液腺癌症例の情報を解析した。

776例をC-CATより抽出した。*TP53*・*CDKN2A*の変異頻度が高く、多型腺腫由来癌・筋上皮癌で特異的な*LIN*増幅を検出した。28.6%の症例で治療推奨があり、6.8%で治療が実施された。詳細について報告する。