

第71回

名古屋市立大学医学会総会

講演要旨

日時 令和2年12月6日（日）午前9時30分開会

会場 名古屋市立大学医学研究科・医学部研究棟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

- 講演時間
医学会賞最終選考口頭発表15分、討論8分、
一般講演・蝶ヶ岳ボランティア診療班 発表12分、討論2分
特別講演の発表25分、討論5分とします

- 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。

- この会への出席は大学院共通科目の単位互換に利用できます。

プログラム

開会の辞 9:30 大矢 進

医学会賞最終選考口頭発表 9:35

座長：加藤 洋一（細胞生化学）

1. 脳小血管病の観点からアルツハイマー病を考察する
—血液脳関門機能異常の可視化を目指して—
神経内科学 打田 佑人
2. 天然フラボノイド「ルテオリン」による膀胱癌抑制メカニズムの解明
腎・泌尿器科学 飯田 啓太郎

一般講演

座長：松川 則之（神経内科学）

1. 尿中 microRNA のパネル化による胃癌診断バイオマーカーの樹立
消化器・代謝内科学 岩崎 弘靖
2. 癒着性小腸イレウスに対するロングチューブ vs. 経鼻胃管ガストログラフィン
造影のランダム化比較試験
消化器・代謝内科学 片野 敬仁
3. 大網脂肪細胞は CXCL2-VEGFA axis を介し胃癌腹膜転移を促進する
消化器・代謝内科学 夏目まこと
4. 癌関連繊維芽細胞（CAF; Cancer Associated Fibroblasts）を基軸とした、
大腸癌のアポトーシス制御機構解明
大学院生中間発表 前田 杏梨

座長：片岡 洋望（消化器・代謝内科学）

5. ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 阻害剤はアポトーシスを介して精巣毒性を
生じる
腎・泌尿器科学 野崎 哲史
6. 思春期停留精巣モデルラットにおける血液精巣関門関連タンパク
CLDN11 の発現解析と精細胞の分化に与える影響
腎・泌尿器科学 加藤 大貴
7. 成体脳での Fyn によるニューロblast間接着調整機構
麻酔科学・集中治療医学 藤掛 数馬

名古屋市立大学蝶ヶ岳ボランティア

座長：酒々井眞澄（分子毒性学）

名古屋市立大学蝶ヶ岳ボランティア診療班のこれまでとこれから

蝶ヶ岳ボランティア診療班 消化器外科学 坪井 謙

評議員会 12:35 (研究棟講義室A)

令和2年度大学院生ポスター展示 講義室前にて

総会議事 13:40

特別講演 (I) 13:45

座長：安井 孝周（腎・泌尿器科学）

CKD-MBD とは？

名古屋市立大学 腎臓内科学 濱野 高行

特別講演 (II) 14:15

座長：渋谷 恭之（口腔外科学）

両側前庭障害の診断と対策

名古屋市立大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科学 岩崎 真一

特別講演 (Ⅲ) 14:45

座長: 村上 英樹 (整形外科学)

神経疾患におけるニューロリハビリテーション

名古屋市立大学 リハビリテーション医学 植木 美乃

特別講演 (Ⅳ) 15:15

座長: 田中 智洋 (消化器・代謝内科学)

糖尿病と消化管運動障害

名古屋市立西部医療センター 内分泌・糖尿病内科

名古屋市立大学大学院 高度医療教育研究センター 今枝憲郎

医学会賞授賞式
閉会の辞

15:45
大矢 進

医学会賞最終選考口頭発表

1. 脳小血管病の観点からアルツハイマー病を考察する

—血液脳関門機能異常の可視化を目指して—

○打田佑人 松川則之

(名古屋市立大学大学院医学研究科 脳神経内科学)

脳小血管病という概念が注目されている。これは、従来のBinswanger病や大脳白質病変、多発ラクナ梗塞などの疾患群に対する総称である。脳小血管に含まれる毛細血管は、血液脳関門として脳の恒常性を維持する重要な機能を持つ。近年、アルツハイマー病では、この血液脳関門機能異常による脳実質の老廃物の排出機構が障害されていること、さらに疾患感受性遺伝子であるAPOE e4キャリアでは、血液脳関門機能異常がより顕著であることが示唆されている。これらの報告は、これまで難治とされてきたアルツハイマー病の病態機序を、脳小血管病の観点から考察することで血液脳関門の制御や修復といった新たな治療法が見つかる可能性を示す。我々は、最新のMRI技術を応用して血液脳関門機能異常の可視化を目指しており、現在までの臨床画像研究の展開を報告する。

2. 天然フラボノイド「ルテオリン」による膀胱癌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 永井 隆¹ 野崎 哲史¹
 恵谷 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 同 実験病態病理学

【背景】私たちは、天然フラボノイドの一種であるルテオリンの膀胱癌抑制メカニズムを検討した。

【方法】ヒト膀胱癌細胞株 T24, 5637 を用いて細胞増殖、細胞周期、細胞内 ROS、チオレドキシン活性を検証した。BBN 膀胱発がんラットを用い、ルテオリンを 20 週間混餌投与した。ルテオリン代謝物の濃度を測定し、病理組織学的所見との相関を検証した。

【結果】In vitro では、アポトーシス亢進と G2/M 期の細胞周期停止、phospho-S6(p-S6)の低下、細胞内 ROS の低下とチオレドキシン活性の上昇を認めた。

In vivo では、Ki67 陽性率と p-S6 発現レベルの低下、扁平上皮分化の抑制効果が見られた。血中・尿中ルテオリン-3'-グルクロニド濃度は p-S6 発現レベルと負の相関を認めた。

【結論】ルテオリンは、膀胱癌に対してチオレドキシンを介した mTOR 抑制作用と扁平上皮分化抑制作用を有していた。

一般講演

1. 尿中 microRNA のパネル化による胃癌診断バイオマーカーの樹立

○岩崎弘靖、志村貴也、片岡洋望

(名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器代謝内科学)

抄録：無侵襲な胃癌診断バイオマーカー確立のために、尿中 microRNA (miRNA) を用いた研究を行った。306 例の尿検体 (胃癌 153 例、健常者 153 例) を、網羅的解析群、試験群、検証群の 3 群に分けて、尿中 miRNA の発現解析を行った。網羅的解析により、胃癌群と健常者群の尿中で発現が異なった 10 種類の miRNA を抽出した。次に試験群での定量 PCR の結果を用いた多変量解析にて、ヘリコバクターピロリ陽性に加え、miR-6807-5p と miR-6856-5p が胃癌診断における独立した因子であった。これらの miRNA とピロリ陽性から構築した診断パネルによる胃癌診断の ROC 解析では、良好な AUC が得られた。また検証群においても、これらの miRNA は胃癌群の尿中において高発現であり、診断パネルは非常に良好な胃癌診断能を示した。尿中 miRNA を用いた画期的な胃癌診断バイオマーカーを樹立した。

2. 癒着性小腸イレウスに対するロングチューブ vs. 経鼻胃管ガストログラフィン造影のランダム化比較試験

片野敬仁

(名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学)

背景：日本では、癒着性小腸イレウス (ASBO) に対しロングチューブ (LT) による減圧が行われるが、苦痛が強いことが問題である。欧米で頻用される苦痛の少ない経鼻胃管 (NGT) は治療成功率が低いことが問題であり、近年 NGT にガストログラフィン造影の併用 (NGT-G) の有用性が報告されているが、NGT-G と LT を比較した研究はない。

方法と結果：当院を含む 11 施設で多施設共同ランダム化比較試験を行い、ASBO 223 例がランダム化された (LT 群 111、NGT-G 群 112)。治療成功率は LT 群 87.4%、NGT-G 群 91.1% であり、LT に対する NGT-G の非劣性が証明された ($P < 0.0001$)。留置時間は NGT-G 群で短時間であったが、死亡率・入院期間に差はなかった。

結論：ASBO に対する世界最大規模の RCT で、LT に対する NGT-G の非劣性を示し、ASBO 治療の新たなエビデンスを構築した。

3. 大網脂肪細胞は CXCL2-VEGFA axis を介し胃癌腹膜転移を促進する

夏目まこと

(名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器代謝内科学)

背景：胃癌は高頻度に腹膜転移をきたすメカニズムは不明である。

方法：胃癌細胞 (GC)、大網脂肪細胞 (OmAd)、血管内皮細胞の共培養により相互作用を分析し、複数のマウスモデルを用いて各事象を検証した。

結果：OmAd の刺激により GC 中の VEGF-A 発現や AKT リン酸化が亢進し、GC の増殖・遊走・血管新生が促進されたが、OmAd 中の CXCL2 のノックダウンによりその効果は阻害された。同所移植モデルでは大網切除により胃癌の増殖と腹膜転移は抑制され、腫瘍血管新生および血清 CXCL2 値も低下した。ヒト化大網脂肪組織モデルでも同様に、OmAd は胃癌増殖および血管新生を促進したが、OmAd の CXCL2 ノックダウンによりその効果は阻害された。最後に腹膜転移を有する胃癌症例で、尿中 CXCL2 の発現が増加した。

結論：OmAd は CXCL2 分泌を介し、GC の増殖・浸潤・血管新生を促進し、腹膜転移を誘発する。

4. 癌関連繊維芽細胞 (CAF; Cancer Associated Fibroblasts) を基軸とした、大腸癌のアポトーシス制御機構解明

大学院生中間発表 前田杏梨
(名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器外科学)

【背景】近年、固形癌における微小環境において CAF をはじめとした間質細胞と癌細胞の相互作用が注目されている。これまで我々は CAF が IL-6 を産生し大腸癌の進展に深く関与していること、また抗アポトーシス蛋白である Bcl-xL と Mcl-1 両者の発現が大腸癌アポトーシス制御に重要な役割を果たしていることを解明してきた。

【目的】大腸癌微小環境において CAF が抗アポトーシス蛋白に及ぼす影響について検討する

【方法】大腸癌細胞株を様々な濃度の IL-6 で刺激し、Bcl-xL, Mcl-1 さらにその上流シグナル蛋白である p-STAT3/STAT3 の発現の変化を確認した。さらに、大腸癌細胞株と CAF を共培養し、先の発現変化を同様に確認した。

【結果】IL-6 濃度依存的に Bcl-xL, Mcl-1, STAT3 のリン酸化が増加した。また大腸癌細胞株を CAF と共培養すると Bcl-xL, Mcl-1 の発現が増強した。

【結論】本検討から CAF は大腸癌細胞株において IL-6/STAT3 シグナルを介して抗アポトーシス蛋白を増強させることが判明した。今後、癌細胞と CAF の共培養モデルでさらに詳細なアポトーシス制御メカニズムを解明していきたい。

5. ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 阻害剤はアポトーシスを介して精巣毒性を生じる

○野崎 哲史¹、内木 拓¹、岩月 正一郎¹、
恵谷 俊樹¹、内木 綾²、武田 知樹¹、
梅本 幸裕³、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・泌尿器科学分野

² 名古屋市立大学大学院医学研究科 実験病態病理学

³ 名古屋市立大学大学院医学研究科 高度医療教育研究センター

【背景・目的】ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 はがんの増殖に関わり、その阻害による抗がん作用が期待できる。しかしながら、造精機能に対する影響の報告はない。そこで本研究では、選択的 LSD1 阻害剤である NCL1 を用いて、精巣毒性を評価した。【方法・結果】ヒト精巣を用いて LSD1 の発現を検討したところ、精細管内の精子形成過程に伴って、生殖細胞で発現量の減少をみとめた。In vivo では、NCL1 投与群の精巣で、精上皮変性をみとめた。また TUNEL assay で陽性細胞の増加、Western blot で cleaved caspase 3, 7, 8 の発現上昇をみとめた。In vitro では、GC-1 細胞の NCL1 濃度依存的な増殖抑制とアポトーシスの増加をみとめた。【結論】LSD1 阻害剤は、生殖細胞のアポトーシスを介して精巣毒性を生じることが明らかになった。(371 字)

6. 思春期停留精巣モデルラットにおける血液精巣関門関連タンパク CLDN11 の発現解析と精細胞の分化に与える影響

○加藤大貴¹、水野健太郎²、西尾英紀²、守時良演¹、
神沢英幸¹、黒川覚史¹、中根明宏³、丸山哲史⁴、
安藤亮介³、林祐太郎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 名古屋市立大学大学院医学研究科 小児泌尿器科学分野
³ 名古屋市立大学大学院医学研究科 地域医療教育研究センター
⁴ 名古屋市立大学大学院医学研究科 高度医療教育研究センター

【背景・目的】停留精巣の合併症に男性不妊症がある。思春期、セルトリ細胞間に形成される血液精巣関門(BTB)は、精子形成に必須とされるが、停留精巣における意義は明らかでない。本研究では停留精巣のBTBに着目し、精細胞の分化に与える影響を調べた。【方法】妊娠SDラットにFlutamideを腹腔内投与し、出生雄仔を停留精巣モデルとして用いた。思春期にあたる生後4,5,6週の精巣を採取し、下降精巣と停留精巣で以下の項目を比較検討した。(1)組織形態(PAS染色)(2)BTB構成蛋白質(CLDN11)の発現(IHC)(3)精細胞アポトーシス(TUNEL)【結果】停留精巣では(1)精細胞分化が停止し(2)CLDN11の局在が異なり、(3)TUNEL陽性精細胞が有意に増加した。【考察】停留精巣ではBTBが適正に構成されず、精細胞の分化障害をきたすことが男性不妊の一因となる可能性がある。(391/400字)

7. 成体脳でのFynによるニューロblast間接着調整機構

○藤掛 数馬^{1,2}、澤田 雅人¹、匹田 貴夫¹、瀬戸 弥生¹、
金子 奈穂子¹、Vicente Herranz-Pérez⁵、土肥 名月¹、
本間 夏美¹、大佐賀 智³、柳川 右千夫⁶、赤池 敏宏⁷、
Jose Manuel García-Verdugo⁵、服部 光治⁴、
祖父江 和哉²、澤本 和延¹

- ¹ 名古屋市立大学大学院医学研究科 再生医学分野
² 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
³ 名古屋市立大学 医学研究科学共同研究教育センター
⁴ 名古屋市立大学大学院薬学研究科 病態生化学分野
⁵ バレンシア大学
⁶ 群馬大学大学院医学系研究科 遺伝発達行動学
⁷ 公益財団法人 国際科学振興財団

【背景】齧歯類の脳室下帯に存在する神経幹細胞から産生されたニューロblastは鎖状塊を形成しながら嗅球へと移動する。嗅球に到達したニューロblastは鎖状塊から離脱して嗅球表層へ移動し生着・分化する。この過程は嗅球の機能に重要だが、その調節機構は不明であった。【方法と結果】阻害薬スクリーニングなどの結果から非受容体型チロシンキナーゼであるFynに着目した。Fynの*in vivo*機能阻害および機能獲得実験を行い、Fynがニューロblastの鎖状塊からの離脱を調整し嗅球への移動を促進していることが分かった。さらに*yotari*マウスを用いた細胞移植実験やFynとN-カドヘリンの機能阻害実験などから、Fynによる細胞間接着の調節にDab1とN-カドヘリンが関与していることが分かった。【考察および結論】Fynがニューロblastの細胞間接着を適切に調節することで、その嗅球への移動を促進することが示唆された。

名古屋市立大学蝶ヶ岳ボランティア診療班のこれまでとこれから

名古屋市立大学蝶ヶ岳ボランティア診療班

名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器外科学 坪井 謙

名古屋市立大学蝶ヶ岳ボランティア診療班は、蝶ヶ岳山頂での医療・教育・研究を理念に夏期山岳診療所を1998年に開設した。2020年の新型コロナウイルス流行により活動を大きく制限され、本年は診療活動を行うことができなかった。今回、蝶ヶ岳診療班の22年間の活動をふりかえる。開所日数は37日間（19日-44日）、症例は高山病・外傷・虫刺症が3分の1ずつを占め、125.5例（83-225例）であった。医師・薬剤師・看護師・理学療法士・大学職員など山頂でのスタッフ数は37名（8名-73名）で医師不在期間を減らすため工夫している。学生数は87.5名（46名-133名）であり、夏山開所に向け資材・人員調整など準備を進め、診療について学んでいる。また近年では高山病を中心とした研究発表を登山医学会で行っている。当活動はこれまで非常に多くの方にご協力いただき運営が成り立っており、その変遷を報告する。

特別講演 (I)

CKD-MBD とは？

名古屋市立大学大学院医学研究科 腎臓内科

濱野 高行

かつて腎不全に伴う骨症は腎性骨異栄養症と呼ばれていたが、慢性腎臓病(CKD)に伴うミネラル骨代謝異常(CKD-MBD)という疾患概念が知れ渡った。これは、検査値異常、骨代謝異常、血管石灰化の3因子に特徴づけられるシンドロームである。このシンドロームの帰結としてのアウトカムは骨折、心血管イベント、死亡である。近年、血清リン値を低く保つだけでなく、線維芽細胞増殖因子23(FGF23)抑制の観点から、Caやリン負荷を減らすことが重要であることが認識され、沈降炭酸カルシウムを主体とするCa含有リン吸着薬からCa非含有リン吸着薬に移行しつつある。その中には鉄を補給できるクエン酸第二鉄も含まれ、保存期でも使える利点がある。最近クエン酸第二鉄をeGFR<20の保存期で使うと通常治療に比べてFGF23や透析導入率が有意に低下し、腎代替療法開始と死亡の複合イベントを抑制することが報告された。この領域でのもう一つの大きな新薬は二次性副甲状腺機能亢進症治療薬のカルシミメティックスである。この薬剤はPTHのみならず、血清Caやリンを低下させ、血管石灰化の進行を抑制することがわかっている。シナカルセトに関しては、すでに多くのエビデンスが蓄積され、副甲状腺摘除術や骨折のみならず、心血管イベントのうち特に心不全を抑制することも報告された。

我々は、Mgを補充することで冠状動脈石灰化の進行を抑制することを世界に先駆けて報告した。最近では、血清リン値を従来よりも下げることで冠状動脈石灰化指数の悪化を抑制することも無作為化研究で明らかにしている。このように、リン、カルシウム、鉄に介入することで、心血管イベントを抑制できるというCKD-MBDの概念を紹介したい。

特別講演 (II)

両側前庭障害の診断と対策

名古屋市立大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科

岩崎真一

末梢前庭は、三半規管と耳石器で構成され、頭部の回転加速度・直線加速度を検知し、固視の維持や体平衡の維持に役立っている。前庭が障害されると、めまいやふらつきを生じる。一側の前庭障害であれば、前庭代償によりめまい感や平衡障害は徐々に軽快するが、両側の前庭障害では前庭代償が働かず、慢性のふらつきや動揺視が持続する。

両側前庭障害は、比較的まれな疾患であるが、転倒のリスクは、健常者の30倍、医療コストも一側前庭障害の約3倍と推定されている。本講演では、両側前庭障害に対して現在欧米で進められている人工前庭の開発について概説するとともに、我々の現在進めているノイズ前庭電気刺激(ノイズGVS)について紹介する。

ノイズGVSは、耳後部に貼付した電極より微弱なノイズ様の電流を流すことで前庭神経を刺激する方法であり、これまでの研究で、両側前庭障害患者の体平衡機能を改善することが判明している。現在、実用化を目指して治験を進めている。

特別講演 (Ⅲ)

神経疾患におけるニューロリハビリテーション」

名古屋市立大学大学院医学研究科 社会復帰医学講座 リハビリテーション医学

植木美乃

ニューロリハビリテーションとは、神経科学の基礎研究の知識に基づいてそれをヒトに応用した Translational research であり、脳機能や脳内ネットワークを非侵襲的に修飾することで運動・認知機能を向上させる試みである。すなわち、動物モデルでは、脳の神経を直接刺激することでシナプス長期増強/抑制というシナプスレベルでの変化を誘導し、学習や記憶などの行動を変化させることが報告されており、この脳神経への刺激を非侵襲的に行うことで神経疾患患者の脳の可塑性やネットワークを改善させ得る。

当院では、神経疾患の中でも特にパーキンソン病関連疾患の脳可塑性低下や脳内ネットワークの変容に着目し、非侵襲的脳刺激法である経頭蓋的磁気刺激法や電気刺激法を用いて、手の巧緻運動障害や歩行障害に対する個別化ニューロリハビリテーションを施行しておりその結果を報告する。

特別講演 (Ⅳ)

糖尿病と消化管運動障害

名古屋市立西部医療センター 内分泌・糖尿病内科

名古屋市立大学大学院 高度医療教育研究センター

今枝憲郎

糖尿病の合併症の一つに消化管運動障害がある。糖尿病患者では胃排出能が低下し食思不振を起こしたり、大腸の蠕動障害による便秘に悩まされることが多い。我々の臨床的な検討では糖尿病患者では胃電図で蠕動波の減少が認められたり、¹³C 呼気試験で測定した胃排出ピーク時が健常人の 100 分に比べて糖尿病患者では 180 分と遅延を認めた。

糖尿病性胃運動障害は古典的には糖尿病による消化管の自律神経障害と考えられてきた。しかしながら、近年では蠕動のペースメーカー細胞障害による自発運動の低下も要因の一部と考えられている。我々はいかねてから平滑筋の収縮因子であるエンドセリン-1 (ET-1) と消化管運動の関係を電気生理学的に検討してきた。そこで糖尿病モデルラットにおける胃自発運動障害と ET-1 との関係を検討した。興味深いことに、糖尿病状態では胃平滑筋の ET-1 による過剰収縮が認められた。一般的に消化管運動の減弱は収縮能の低下が予測されるが、過剰収縮もまたその要因となることが示唆された。

さらに我々は内分泌的因子である副甲状腺ホルモン関連ペプチド (PTHrP) と消化管運動の関連についても検討した。PTHrP は膀胱や子宮のような平滑筋で構成されている臓器の生理的な弛緩因子として報告されている。我々は胃での検討の結果、PTHrP は筋層間神経叢の NO 神経に作用し、NO を分泌することにより消化管運動を抑制している現象を見出した。この新たなシグナル伝達経路もまた糖尿病性胃運動障害への関連が推測された。