

第 169 回

名古屋市立大学医学会例会

日時 令和 7 年 6 月 16 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）

ハイブリッド形式で開催します

名古屋市立大学医学会

「裏表紙」

○ 講演時間

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。
- 演者は、開会前発表データを会場 PC に移植してください。

プログラム

開会の辞	17 : 30	日比陽子
一般演題	17 : 35	

一般講演

座長： 日比 陽子（臨床薬剤学）

17 : 35

1. 原因不明不育症におけるゲノムワイド関連解析から明らかになった *HLA* と *CDH11* の関与

名古屋市立大学大学院医学研究科 産科婦人科学
矢野 好隆

17 : 48

2. 代謝障害関連脂肪性肝炎ラットモデルにおいて、サクビトリル／バルサルタンは肝星細胞活性化の抑制を通じて、炎症および線維化を軽減し、肝発癌を抑制する

名古屋市立大学大学院 医学研究科 消化器・代謝内科学
河村 逸外

18 : 01

3. *Regnase-1* ヘテロ欠損マウスは、肺浸潤好中球の性質を変化させることで SARS-CoV-2 肺炎の重症化を抑制する

名古屋市立大学大学院 医学研究科 免疫学
安田 圭子

18 : 14

4. 早産によって生後のニューロン新生が低下する

名古屋市立大学大学院 医学研究科 新生児・小児医学
川瀬 恒哉

18 : 27

5. 母集団薬物動態モデルと機械学習を組み合わせたバンコマイシン投与早期の AUC 予測モデルの構築

名古屋市立大学大学院 医学研究科 臨床薬剤学
堀田 康弘

閉会の辞	18 : 40
------	---------

一般講演

1. 原因不明不育症におけるゲノムワイド関連解析から明らかになった *HLA* と *CDH11* の関与

産科婦人科学 矢野 好隆

不育症は「流産あるいは死産が 2 回以上ある状態」と定義され、妊娠を望むカップルの約 5%が罹患しているが、約 50%は原因不明となっている。今回、当院を受診した原因不明不育症 1,728 名を対象、バイオバンクジャパンが保有する非不育症患者 24,315 名を対照として、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) を実施した。その結果、不育症関連遺伝子変異 (rs9263738) を MHC 領域に同定し、さらに複数の HLA アレルから構成される広範囲に連鎖した HLA ハプロタイプが不育症の発症に予防的な効果を示すことがわかった。加えてゲノム上の大規模な CNV の検出を行い、細胞接着分子であるカドヘリン 11 (*CDH11*) 遺伝子の CNV が多くみられることを同定した。本研究では不育症に関する過去最大規模の GWAS により、ヒトゲノム解析の側面から原因不明の病態に生殖免疫学と細胞接着分子が関与することを示した。今後の原因不明不育症の病態解明や新しい診断法や治療法の開発に繋がることが期待される。

2. 代謝障害関連脂肪性肝炎ラットモデルにおいて、サクビトリル／バルサルタンは肝星細胞活性化の抑制を通じて、炎症および線維化を軽減し、肝発癌を抑制する

○河村逸外^{1,2}、内木綾¹、小村理行¹、鈴木孝典²、
加藤寛之¹、松浦健太郎²、藤原圭²、片岡洋望、
高橋智¹

〔¹ 名古屋市立大学大学院医学研究科 実験病態病理学
² 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】代謝障害関連脂肪性肝炎 (MASH) は、炎症と線維化を介して肝硬変や肝細胞癌へ進展する進行性の肝疾患で、有効な治療法は確立されていない。Sacubitril/Valsartan (Sac/Val) は、心線維化を軽減するが、MASH への影響は明らかでない。【方法】ラット MASH モデルに、Sac/Val または Val を 17 週投与し、肝の組織、遺伝子・タンパク発現、腸内細菌叢など多面的に病態メカニズムを検証した。【結果】Sac/Val は Val よりも肝の炎症・線維化を有意に抑制し、線維化に関与する肝星細胞 (HSC) の活性化を軽減させた。また HSC 活性化制御に重要な *Itga8* 発現が Sac/Val で有意に低下し、*Itga8* 発現と肝線維化/HSC 活性化の強い正の相関を明らかにした。またインフラマソーム、酸化ストレスの抑制と、腸内細菌多様性の改善、介入群に共通した発癌抑制効果を認めた。【結論】Sac/Val は HSC 活性を抑制し、MASH に多面的に作用する有望な治療候補であることが示唆された。

3. *Regnase-1* ヘテロ欠損マウスは、肺浸潤好中球の性質を変化させることで SARS-CoV-2 肺炎の重症化を抑制する

○安田 圭子^{1,2}、青木 惇一²、田中 洸太郎²、
七戸 新一郎³、小野 慎子^{4,5,6}、
Alexis Vandenbon⁷、小原乃也⁸、廣田圭司⁸、
近藤玄⁸、池原 譲⁹、渡辺 登喜子^{3,5,6}、
松浦 善治^{4,5,6}、竹内 理²、山崎小百合¹

¹ 名古屋市立大学大学院医学研究科免疫学

² 京都大学大学院医学研究科医化学分野

³ 大阪大学微生物病研究所分子ウイルス分野

⁴ 大阪大学微生物病研究所ウイルス制御学

⁵ 大阪大学感染症総合教育研究拠点

⁶ 大阪大学ワクチン開発拠点

⁷ 京都大学医生物学研究所組織恒常性システム分野

⁸ 京都大学医生物学研究所統合生体プロセス分野

⁹ 千葉大学大学院医学研究院腫瘍病理学

Regnase-1 (*Reg1*) は炎症性サイトカインを転写後制御することで過剰な炎症を抑制しますがウイルス感染時の生体での役割は未知です。強い炎症性サイトカイン産生を惹起し重症化するのではないかという予想に反し *Reg1*^{+/−} マウスは野生型マウスが致死的となる重症 (3MLD₅₀) マウス適応型 SARS-CoV-2 感染モデルにおいて肺炎が軽症で全例生存しました。軽症モデル (0.3MLD₅₀) では *Reg1*^{+/−} マウスが肺炎の軽症化に好中球浸潤増加を伴ったこと、好中球を枯渇させたところ *Reg1*^{+/−} マウスも野生型と同様に重症化したことから *Reg1*^{+/−} 好中球が肺炎を軽症化する可能性が示唆されました。*Reg1*^{+/−} 好中球ではインターフェロン誘導遺伝子 (ISG) の発現が弱く、ISG を負に制御する *Tsc22d3* の発現が増加しており *Reg1* が *Tsc22d3* を標的として転写後制御することが明らかになりました。

4. 早産によって生後のニューロン新生が低下する

○川瀬恒哉^{1,2}、中村泰久^{1,2,3}、Laura Wolbeck⁴、
竹村晶子¹、財津桂⁵、安藤丈裕¹、神農英雄^{1,2,6}、
澤田雅人^{1,7}、中嶋智佳子¹、Rasmus Rydbirk⁴、
五軒矢桜¹、伊藤晃¹、藤山瞳¹、齋藤明里¹、
井口亮^{8,9}、Panagiotis Kratimenos^{6,10}、Nobuyuki
Ishibashi⁶、Vittorio Gallo^{6,11}、岩田欧介²、
齋藤伸治²、Konstantin Khodosevich⁴、澤本和延^{1,7}

¹ 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・再生医学分野

² 名古屋市立大学大学院 医学研究科 新生児・小児医学分野

³ 名古屋市立大学医学部附属 西部医療センター 小児科

⁴ Biotech Research & Innovation Centre (BRIC), Faculty of Health and
Medical Sciences, University of Copenhagen

⁵ 近畿大学 生物理工学部 生命情報工学科

⁶ Center for Neuroscience Research, Children's National Research
Institute, Children's National Hospital

⁷ 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

⁸ 国立研究開発法人産業技術総合研究所 地質調査総合センター

⁹ 国立研究開発法人産業技術総合研究所 環境調和型産業技術研究室

¹⁰ Division of Neonatology, Children's National Hospital

¹¹ Norcliffe Foundation Center for Integrative Brain Research Seattle
Children's Research Institute

近年、早産児において神経発達症の合併率が高いことが注目されているが、その病態は明らかではない。ヒトを含む哺乳類の生後脳では、脳室下帯において神経幹細胞が存在し、ニューロン新生が続いている。我々は出生によって引き起こされるグルタミン代謝変動により、胎児期の神経幹細胞である放射状グリアが静止化を獲得し、生後の神経幹細胞として長期間の維持が可能になることを見出した。早産で出生すると、このプロセスが障害され、放射状グリアが一時的に過剰に活性化した。この結果、早産では神経幹細胞が枯渇し、生後のニューロン新生が低下した。ヒト剖検脳を用いた解析からも早産児では正期産児に比べ脳室下帯の新生ニューロンが減少していた。早産での出生後に、放射状グリアを静止的な状態にすることで、生後のニューロン新生が改善した。我々は「生後のニューロン新生低下」という早産児脳障害の新たな病態メカニズムとその治療法を提案する。

5. 母集団薬物動態モデルと機械学習を組み合わせたバンコマイシン投与早期の AUC 予測モデルの構築

臨床薬剤学 堀田康弘

抗微生物薬の薬物動態・薬力学に基づいた投与設計を確立することは、個々の患者に適した安全かつ有効な投与計画を支援することに繋がる。抗菌薬バンコマイシンの投与設計において、血中濃度-時間曲線下面積（AUC）を予測する手段として母集団薬物動態モデルを用いた解析方法が臨床現場で用いられてきた。母集団薬物動態モデルは、TDM 解析支援ソフトに組み込まれ、初期投与設計や投与量調節時に要となる数理モデルである。当薬剤部では、TDM 解析支援ソフト SAKURA-TDM を開発し、臨床応用すると共に現場のニーズに合わせた改良を重ねてきた。一方、実測値が得られていない状況下では血中濃度予測に限界があり、初期投与設計時の予測精度の向上が求められる。本研究では、「予測」に適している機械学習を応用し、バンコマイシンの初期投与設計における AUC 予測精度の改善効果について、市大病院群で検討を行ったので研究成果を発表する。