

プログラム

第129回山口大学医学会学術講演会並びに
令和5年度評議員会・総会

会 期 : 令和5年10月7日(土)
会 場 : 医修館(総合研究棟A) 1階 第1講義室

令和4・5年度総務幹事 : 田中秀和, 松永和人, 村上京子
令和5・6年度総務幹事 : 中村教泰, 北原隆志, 永田千鶴



ご来場の皆様へ

新型コロナウイルス感染拡大防止のためマスク着用をお願いいたします。体調不良の方は来場をご遠慮ください。

第129回山口大学医学会学術講演会並びに令和5年度評議員会・総会
 会 期：令和5年10月7日(土) 会 場：医修館1階 第1講義室

8 : 00	開 場 ・ 受 付
8 : 15	開会挨拶 会長 篠田 晃
8 : 20	学部学生演題セッション NO.1～NO.4 座長 山本直樹
8 : 48	一般演題セッション NO.5～NO.10 座長 朝霧成拳
9 : 30	休 憩
9 : 40	大学院成績優秀者講演 NO.11～NO.14 座長 永田千鶴
10 : 20	特別講演 I 肝硬変症に対する新規治療方法の開発を目指して 演者 山本直樹 座長 田中秀和
10 : 45	特別講演 II シン薬理学 ～創薬と医薬品モダリティの進化を探る～ 演者 朝霧成拳 座長 中村教泰
11 : 10	休 憩
11 : 20	中村賞受賞者講演 川崎病新規バイオマーカーおよび治療標的としてのインターロイキン33/ST2系 演者 岡田清吾 座長 村上京子
11 : 35	小西賞受賞者講演 心不全・致死的不整脈に対するリアノジン受容体安定化薬の臨床応用 演者 小林茂樹 座長 松永和人
11 : 50	令和5年度山口大学医学会評議員会並びに総会
12 : 05	授賞式
12 : 10	休 憩
13 : 00	特別企画 スポーツ現場におけるアスレティックトレーニングサポートとメディカルサポート －野球日本代表チームにおけるトレーナー活動を例に－ 演者 佐々木さはら 座長 篠田 晃
14 : 00	閉会挨拶 実行委員長 田中秀和

プログラム

【特別企画】

スポーツ現場におけるアスレティックトレーニング
サポートとメディカルサポート

ー野球日本代表チームにおけるトレーナー活動を例にー

九州保健福祉大学社会福祉学部スポーツ健康福祉学科

○佐々木さはら

【特別講演】

特別講演Ⅰ

肝硬変症に対する新規治療方法の開発を目指して

山口大学保健管理センター

○山本直樹

特別講演Ⅱ

シン薬理学

～創薬と医薬品モダリティの進化を探る～

山口大学大学院医学系研究科薬理学

○朝霧成拳

【中村賞受賞者講演】

川崎病新規バイオマーカーおよび治療標的としての
インターロイキン33／ST2系

山口大学医学部附属病院 総合周産期母子医療セン
ター（小児科）¹⁾,

山口大学大学院医学系研究科医学専攻 小児科学講座²⁾

○岡田清吾¹⁾, 安戸裕貴²⁾, 大西佑治²⁾, 元永貴大²⁾,
松隈知恵¹⁾, 深野玲司²⁾, 鰐石貴子²⁾,
長谷川俊史²⁾

【小西賞受賞者講演】

心不全・致死的不整脈に対するリアノジン受容体安
定化薬の臨床応用

山口大学医学部高齢者心不全治療学講座¹⁾,

山口大学大学院医学系研究科病態検査学²⁾,

山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学³⁾

○小林茂樹¹⁾, 山本 健²⁾, 吉賀康裕³⁾, 岡本誉之³⁾,
矢野雅文¹⁾

【一般演題】

学部学生演題セクション

No. 1

山口県産青パパイヤからの抗腫瘍活性成分の探索

山口大学医学部医学科¹⁾,

山口大学医学部保健学科²⁾,

山口大学大学院医学系研究科歯科口腔外科学³⁾

○木村綾佑¹⁾, 泉本真志¹⁾, 杉山尚平¹⁾, 伊東雅也²⁾,
原田耕志³⁾, 三島克章³⁾

No. 2

ラットー酸化炭素中毒モデルにおける水素ガス吸入
の効果について

山口大学医学部医学科¹⁾,

山口大学大学院医学系研究科救急・総合診療医学²⁾

○佐々木京¹⁾, 藤田 基²⁾, 綾田 亮²⁾,
原田佳代子²⁾, 進 正留²⁾, 井上智顕²⁾,
中原貴志²⁾, 鶴田良介²⁾

No. 3

KCNH2遺伝子に*de novo*新規ナンセンス変異を認めたQT延長症候群の1症例

山口大学医学部医学科¹⁾,
山口大学大学院医学系研究科臨床検査・腫瘍学講座²⁾,
山口大学医学部附属病院検査部³⁾,
山口大学大学院医学系研究科循環病態内科学講座⁴⁾,
山口大学医学部附属病院遺伝・ゲノム診療部⁵⁾,
山口大学医学部高齢者心不全治療学講座⁶⁾
○日高玲奈¹⁾, 末廣 寛^{2, 3, 5)}, 児玉雅季³⁾,
福田昌和^{3, 4)}, 國宗勇希³⁾, 岡山直子⁵⁾,
中原由紀子³⁾, 西岡光昭³⁾, 小林茂樹^{4, 6)},
矢野雅文⁴⁾, 山崎隆弘^{2, 3)}

No. 4

血管平滑筋異常収縮のシグナル伝達におけるvimentin断片化の役割

山口大学医学部医学科¹⁾,
山口大学大学院医学系研究科分子細胞生理学講座²⁾
○重信圭祐¹⁾, 岸 博子²⁾, 宮本達雄²⁾

一般演題セクション

No. 5

原発不明癌の検出におけるF-18-FDG PET/CTの経験

セントヒル病院放射線科¹⁾,
セントヒル病院放射線部²⁾
○菅 一能¹⁾, 河上康彦¹⁾, 清水文め¹⁾, 玉井義隆²⁾

No. 6

肝臓再生療法における自己骨髄間葉系幹細胞由来細胞外小胞の作用機序の解析

山口大学大学院医学系研究科消化器内科学
○川本大樹, 松本俊彦, 藤岡 毅, 山本直樹,
高見太郎

No. 7

アンギオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (ANRI) 内服中に尿中C-ペプチド異常高値を示した一例

山口大学医学部附属病院第三内科¹⁾
山口大学大学院医学系研究科両体制御内科学講座²⁾
○伊藤 渉¹⁾, 淀川拓馬¹⁾, 中林容子¹⁾, 秋山 優¹⁾,
太田康晴²⁾

No. 8

がん治療時の口内炎に対する熟成ニンニク抽出液AGEの有効性

山口大学大学院医学系研究科歯科口腔外科学講座
○河崎啓介, 原田耕志, 三島克章

No. 9

デジタルPCR法を用いた*NUDT15*遺伝子のディプロタイプ解析

山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座¹⁾,
山口大学大学院医学系研究科臨床検査・腫瘍学講座²⁾
○飯田恵庸¹⁾, 深野玲司¹⁾, 市村卓也¹⁾, 末廣 寛²⁾,
山崎隆弘²⁾, 長谷川俊史¹⁾

No.10

遠紫外線照射による歯周病菌の殺菌効果について

大学院医学系研究科生体情報検査学¹⁾,
山口大学医学部附属病院検査部²⁾,
大学院医学系研究科歯科口腔外科³⁾,
大学院医学系研究科臨床検査・腫瘍学⁴⁾
○米田翔磨¹⁾, 田村優太¹⁾, 藤井智大²⁾,
福田総一郎²⁾, 柳井章江¹⁾, 清水勇輝¹⁾,
小林由紀¹⁾, 常岡英弘¹⁾, 野島順三¹⁾, 原田耕志³⁾,
末廣 寛⁴⁾, 山崎隆弘⁴⁾, 西川 潤¹⁾

大学院成績優秀者講演

No.11

イリノテカン毒性と関連する *R3HCC1* 遺伝子における一塩基多型

山口大学大学院消化器・腫瘍外科学¹⁾,

山口大学工学部知能情報工学科²⁾,

山口大学医学部附属病院腫瘍センター³⁾

○兼定 航¹⁾, 恒富亮一¹⁾, 碓 彰一¹⁾, 萩原宏是²⁾,
浜本義彦²⁾, 新藤芳太郎¹⁾, 松井洋人¹⁾,
徳光幸生¹⁾, 吉田 晋¹⁾, 飯田通久¹⁾, 鈴木伸明¹⁾,
武田 茂¹⁾, 井岡達也³⁾, 永野浩昭¹⁾

No.12

転写共役因子PGC1 α はC/EBP β , p300と転写複合体を形成しエピゲノム変化を誘導することで脱落膜化に貢献する

JCHO徳山中央病院¹⁾,

山口大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座²⁾

○高木遥香¹⁾, 田村 功²⁾, 藤村大志²⁾,
白蓋雄一郎²⁾, 三原由実子²⁾, 前川 亮²⁾,
竹谷俊明²⁾, 佐藤 俊²⁾, 杉野法広²⁾

No.13

MAGニューロパチーでは自己分泌TNF- α がMAG抗体の血液神経関門透過を亢進させる

山口大学大学院医学系研究科臨床神経学¹⁾,

近畿大学医学部脳神経内科²⁾,

山口大学遺伝子実験施設³⁾,

JCHO本部⁴⁾,

山口大学大学院医学系研究科神経・筋難病治療学⁵⁾,
脳神経筋センターよしみず病院⁶⁾

○佐藤亮太¹⁾, 清水文崇¹⁾, 桑原 基²⁾, 水上洋一³⁾,
渡邊健司³⁾, 前田敏彦¹⁾, 竹下幸男⁵⁾, 古賀道明¹⁾,
楠 進^{2, 4)}, 神田 隆⁶⁾, 中森雅之¹⁾

No.14

繊毛虫 *Paramecium* の捕食による薬剤耐性菌除去の評価

産業医科大学病院臨床検査・輸血部¹⁾,

山口大学共同獣医学部獣医学科²⁾,

近畿大学理工学部社会環境工学科³⁾,

山口大学大学院医学系研究科保健学専攻⁴⁾

○田中佑佳¹⁾, 渡邊健太²⁾, 度会雅久²⁾, 松井一彰³⁾,
小林由紀⁴⁾

講演抄録

【特別企画】

スポーツ現場におけるアスレティックトレーニングサポートとメディカルサポート
—野球日本代表チームにおけるトレーナー活動を例に—

九州保健福祉大学社会福祉学部スポーツ健康福祉学科
○佐々木さはら

スポーツ現場におけるアスリートセンタードサポートの実現には、様々な立場の人間が携わることが必然である。その中でも、トレーナーが行うウォーミングアップ・クーリングダウン・エクササイズ指導、ストレッチング、テーピングなどに代表される「アスレティックトレーニングサポート」と、医師、鍼灸師、あん摩マッサージ指圧師、理学療法士などが行う「メディカルサポート」については、アスリートとの物理的な距離感が近く、コンディションへの影響が大きいと考えられている。そのため、特にトップアスリートの場合は人生を懸けて競技生活に打ち込んでいる場合がほとんどであり、我々は知識や技術の習得はもちろん、アスリート特有の感性を理解したうえでサポート活動を遂行することが重要である。

本講演では、スポーツ現場におけるトップアスリートへのサポート内容について、チームドクターとの関わりを交えて、トレーナー目線で解説する。

【特別講演】

特別講演 I

肝硬変症に対する新規治療方法の開発を目指して

山口大学保健管理センター

○山本直樹

人体の臓器の線維化は、組織の炎症や損傷が継続することで正常な組織の再生や修復が適切に行われず臓器の機能低下や障害を引き起こす。この線維化は、肺線維症、心筋梗塞、肝硬変、慢性腎不全等全

死亡原因の約45%に関与しており、臓器線維化抑制の治療方法の開発は疾患の進展予防に重要である。私は大学院時代～留学時代から現在まで消化器内科（第一内科）で肝硬変に対する新規治療方法の開発の二つの基礎研究を継続して行ってきた。一つは、自己骨髄細胞やES細胞や培養間葉系幹細胞等を使用した細胞療法の開発研究であり、もう一つは、降圧治療剤・糖尿病治療薬・漢方製剤等既存の臨床で使用される薬剤による肝線維化抑制効果の探索研究である。我々の研究成果から難治性肝硬変に対する新規治療方法を確立させることで、様々な他臓器の線維化抑制治療への応用も期待されている。また時間があれば現在の所属の保健管理センターで管轄する教職員・学生検診結果から生活習慣病改善の取り組みと啓蒙活動を御紹介する。

特別講演 II

シン薬理学

～創薬と医薬品モダリティの進化を探る～

山口大学大学院医学系研究科薬理学

○朝霧成拳

医学祭同時開催の機会に恵まれ、本講演では、医療専門家から、探求心旺盛な医学生までの幅広い背景の方々とともに、現代医薬品のダイナミックな進化やその魅力について探求します。新興・再興感染症等の医学的挑戦に応える形で導入された新規薬剤モダリティの概観から始め、これが、がん・自己免疫疾患・希少難治性疾患などの多岐にわたる疾病に対して革新的な状況をもたらす可能性を議論します。また精密医療にも焦点を当て、標的治療と個別診断がもたらす薬学のパラダイムシフトにスポットライトを当てます。ゲノミクス等の高精細手法が、機械学習解析や人工知能と融合することで、患者特性に基づく治療法開発が飛躍的に発展しており、これが遺伝疾患などの治療で優れた効果を示す可能性を検討します。加えて、高騰する薬価や治療機会公

平性にも触れ、現代医学・薬学の課題について考察します。限られた時間の中で薬理学の未来を見据えた洞察や議論の機会を提供できればと存じます。

【中村賞受賞者講演】

川崎病新規バイオマーカーおよび治療標的としてのインターロイキン33/ST2系

山口大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター（小児科）¹⁾、
山口大学大学院医学系研究科医学専攻 小児科学講座²⁾
○岡田清吾¹⁾、安戸裕貴²⁾、大西佑治²⁾、元永貴大²⁾、
松隈知恵¹⁾、深野玲司²⁾、鱈石貴子²⁾、
長谷川俊史²⁾

川崎病は4歳以下の乳幼児に好発する原因不明の全身性血管炎である。合併症である冠動脈病変（拡大・瘤化）は突然死の原因となる。対象業績は自然免疫制御機構の一つであるインターロイキン（IL）-33/ST2系の川崎病冠動脈炎への関与を検討したものである。

川崎病患者の血清を用いた解析では、IL-33可溶性受容体であるsST2が冠動脈病変合併群において有意に高値であった（冠動脈病変合併群87.2 ng/mL vs. 非合併群31.7 ng/mL, $p = 0.017$ ）。*in vitro*実験では、IL-33刺激はヒト冠動脈内皮細胞（HCAEC）におけるIL-33膜型受容体であるST2Lの発現を増強させた。さらにIL-33刺激濃度依存性にHCAEC培養上清中の炎症性サイトカイン（sST2, IL-6, IL-8, 単球走化性因子 [MCP]-1）濃度が上昇した。さらに注目すべき結果として、従来川崎病リーディングサイトカインとされてきた腫瘍壊死因子（TNF）- α に比し、IL-33はHCAECにおけるIL-6およびIL-8の産生を有意に増加させた。本研究結果から、IL-33/ST2系が川崎病における新規バイオマーカーおよび治療標的となり得る可能性が示唆された。

【小西賞受賞者講演】

心不全・致死的不整脈に対するリアノジン受容体安定化薬の臨床応用

山口大学医学部高齢者心不全治療学講座¹⁾、
山口大学大学院医学系研究科病態検査学²⁾、
山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学³⁾
○小林茂樹¹⁾、山本 健²⁾、吉賀康裕³⁾、岡本誉之³⁾、
矢野雅文¹⁾

心筋型リアノジン受容体（RyR2）は心筋細胞内のCa²⁺貯蔵庫である筋小胞体膜上に存在するCa²⁺放出チャネルである。RyR2からの拡張期Ca²⁺漏出は、心不全や致死的不整脈の重要な原因である。近年、心不全や致死的不整脈において、RyR2の微細構造が解明され、RyR2四量体構造の不安定化が拡張期Ca²⁺漏出の原因であることが明らかになった。我々は、イヌ頻脈誘発性心不全モデル、マウス大動脈縮窄モデルやマウス心筋梗塞モデルを用いて、悪性高熱症の特効薬であるダントロレンが、RyR2に結合し、RyR2四量体構造を安定化させ、その結果、拡張期Ca²⁺漏出を抑制することにより、心不全や致死的不整脈を改善させることを報告した。さらに、本研究では、Ⅲ群抗不整脈薬治療抵抗性の心不全患者に合併した心室頻拍ストームに対して、ダントロレン静注が、VTストームの停止や予防に有効であることを示した。これらの基礎実験および臨床試験の結果から、RyR2安定化薬であるダントロレンの臨床応用の可能性について考察する。

【一般演題】

学部学生演題セクション

No. 1

山口県産青パパイヤからの抗腫瘍活性成分の探索

山口大学医学部医学科¹⁾、
山口大学医学部保健学科²⁾、
山口大学大学院医学系研究科歯科口腔外科学³⁾
○木村綾佑¹⁾、泉本真志¹⁾、杉山尚平¹⁾、伊東雅也²⁾、
原田耕志³⁾、三島克章³⁾

パパイヤは東南アジアや赤道直下の国々で生産さ

れるが、赤道よりも高緯度に位置するわが国においては露地栽培では成熟に至らず、青い果実のまま収穫される。この様な地理的な特性を活かして山口県で生産される青パイヤは消化酵素やポリフェノール、ビタミンCが豊富に含まれていることが知られている。本研究では青パイヤの果実から身体に優しい抗腫瘍活性を有する有効成分の探索を目指し、正常細胞および癌細胞への影響についてMTT法、Wound healing assayを用いて検討した。その結果、青パイヤに含まれる成分はヒト口腔扁平上皮癌細胞株の増殖を抑制すると共に、不死化角化細胞株を増殖させた。以上の結果から青パイヤの含有成分は抗腫瘍効果に加え、正常細胞の増殖に有用である可能性が示唆された。この結果に基づいて、青パイヤの乾燥粉末をカプセルに封入したサプリメントを開発した。

No.2

ラット一酸化炭素中毒モデルにおける水素ガス吸入の効果について

山口大学医学部医学科¹⁾,

山口大学大学院医学系研究科救急・総合診療医学²⁾

○佐々木京¹⁾, 藤田 基²⁾, 綾田 亮²⁾,

原田佳代子²⁾, 進 正留²⁾, 井上智顕²⁾,

中原貴志²⁾, 鶴田良介²⁾

背景：本研究では、ラット一酸化炭素 (carbon monoxide, CO) 中毒モデルにおける水素吸入の効果明らかにする。

方法：SDラットにCOを1,000ppmで40分、3,000ppmで20分吸入させた後、①室内気 (Control群), ②100% O₂ (O₂群), ③2% H₂+98% O₂ (H₂群) を24時間投与した。CO曝露24時間後の脳切片をMalondialdehyde (MDA), cleaved caspase-3で染色し、酸化ストレス傷害とアポトーシスの評価を行った。また、CO曝露後7日後の脳切片をMyelin basic protein (MBP) および2',3'-Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase (CNPase) で蛍光染色し、脱髄の評価を行った。

結果：脳梁部のMDA陽性細胞数, cleaved caspase-3陽性細胞数は、H₂群ではControl群, O₂群に比べ

有意に低下していた。また、脳梁部のMBP蛍光強度は、H₂群ではControl群に対し有意に高い値であった。同様に脳梁部のCNPase蛍光強度は、H₂群で、Control群, O₂群に比べ有意に上昇していた。

結語：ラットCO中毒モデルにおいて水素ガス投与により脳梁部のオリゴデンドロサイトの酸化ストレス傷害, アポトーシスを軽減し、脱髄を抑制することを認めた。

No.3

KCNH2遺伝子に*de novo*新規ナンセンス変異を認めたQT延長症候群の1症例

山口大学医学部医学科¹⁾,

山口大学大学院医学系研究科臨床検査・腫瘍学講座²⁾,

山口大学医学部附属病院検査部³⁾,

山口大学大学院医学系研究科循環病態内科学講座⁴⁾,

山口大学医学部附属病院遺伝・ゲノム診療部⁵⁾,

山口大学医学部高齢者心不全治療学講座⁶⁾

○日高玲奈¹⁾, 末廣 寛^{2, 3, 5)}, 児玉雅季³⁾,

福田昌和^{3, 4)}, 國宗勇希³⁾, 岡山直子⁵⁾,

中原由紀子³⁾, 西岡光昭³⁾, 小林茂樹^{4, 6)},

矢野雅文⁴⁾, 山崎隆弘^{2, 3)}

先天性QT延長症候群は、心筋細胞のイオンチャネルをコードする遺伝子の異常により、心電図のQT間隔が延長し、ときに致死性不整脈を起こす疾患である。今回、Potassium voltage-gated channel subfamily H member 2 (KCNH2) 遺伝子の*de novo*新規ナンセンス変異を認めた先天性QT延長症候群2型 (long QT syndrome type 2, LQT2) の1症例を経験したので報告する。

症例は18歳の女性。中学1年時の学校心臓検診にてQT延長を指摘された。精査のため当院に入院となり、安静時、およびカテコラミン負荷試験でQT延長が認められた。年1回の外来通院で経過が観察されており、これまでに失神等の身体症状は認められていない。遺伝子検査が本人と両親、同胞に対して行われ、本人にのみKCNH2 c.1490G>A, p.Trp497Terのヘテロ接合性ナンセンス変異が認められ、*de novo* LQT2が確定した。この変異はこれまでに報告はなく、新規の変異と考えられた。

LQT2は、女性の場合、思春期以降での心イベントリスクが高いため、本症例においても今後嚴重な経過観察が必要と考えられた。

No.4

血管平滑筋異常収縮のシグナル伝達における vimentin断片化の役割

山口大学医学部医学科¹⁾、
山口大学大学院医学系研究科分子細胞生理学講座²⁾
○重信圭祐¹⁾、岸 博子²⁾、宮本達雄²⁾

カルシウムイオン非依存性血管異常収縮（血管攣縮）の主要分子経路として、「Sphingosylphosphorylcholine (SPC) → Fyn tyrosine kinase (Fyn) → Rho-kinase (ROK) 経路」が知られている。これまでに、SPC-Fynの下流で、中間径フィラメント分子・vimentinがプロテアーゼ・calpainによって切断されることを見出ししていたが、その病態生理学的意義は不明であった。本研究では、新たな血管攣縮の分子機構を解明する目的で、vimentin断片の血管異常収縮に対する活性を検討した。ヒト冠状動脈血管平滑筋細胞に、HaloTag融合vimentinおよびそのN末端またはC末端断片を発現させ、光学顕微鏡下で細胞形態を観察した。その結果、N末端およびC末端断片は、中間径フィラメント形成を示さなかった。一方で、N末端断片発現細胞はC末端断片発現細胞と異なり、有意に細胞全体が収縮した。これらの結果から、N末端側のvimentinがROKに直接的に結合して、そのキナーゼ活性を亢進させることで血管攣縮を引き起こす「N末端側vimentin-ROK」経路の存在が示唆された。

一般演題セクション

No.5

原発不明癌の検出におけるF-18-FDG PET/CTの経験

セントヒル病院放射線科¹⁾、
セントヒル病院放射線部²⁾
○菅 一能¹⁾、河上康彦¹⁾、清水文め¹⁾、玉井義隆²⁾

組織学的に転移巣と判明しているが原発巣が不明な原発不明癌や、組織学的には転移巣とは判明していないが転移巣や腫瘍マーカーの経時的増悪例などで悪性腫瘍が示唆される原発不明癌に準ずる例において、FDG PET/CTは原発巣検出に有用性は高いと期待される。当施設で過去10年間に経験した原発不明癌68例と原発不明癌に準じた62例を対象にFDG PET/CTの原発巣検出の有効性を評価した。

原発不明癌では24例（35.2%）、原発不明癌に準じた例では51例（82.2%）で原発巣がFDG PET/CTで検出された。原発巣は前立腺癌、中咽頭癌、肺癌、膵臓癌の順に多かった。FDG PET/CTにより他検査で不明の原発巣が検出される例は少なからずあり診断と治療戦略に有用である。

No.6

肝臓再生療法における自己骨髄間葉系幹細胞由来細胞外小胞の作用機序の解析

山口大学大学院医学系研究科消化器内科学
○川本大樹、松本俊彦、藤岡 毅、山本直樹、
高見太郎

我々は非代償性肝硬変症に対する新規治療法として骨髄間葉系幹細胞（MSC）を用いた再生療法を開発し、現在、医師主導治験「自己完結型肝硬変再生療法」を進行中である。治験では3例中2例で肝予備能及び線維化マーカーの改善を確認している。そこで、有効症例のMSC由来細胞外小胞（EVs）中のmicroRNA（miRNA）を解析することで、作用機序の解明を試みた。まず、MSCとヒト肝星細胞（HHStC）の共培養を行い、線維産生抑制効果を確認した。また、MSC由来EVsをHHStCに添加

すると線維産生が抑制された。続いて、EVsに含まれるmiRNAについてアレイ解析を行い、有効症例のMSC由来 EVs で共通して高発現し、HHStcCで低発現であるmiRNAを抽出した。抽出されたmiRNAのmimicをHHStcCに導入し、線維産生作用のあるmiRNA 5種を同定した。さらに、5種のmiRNA cocktailをHHStcCに導入し、MSCによる線維産生抑制効果と同様の作用があることを確認した。以上より、MSCはEVs中のmiRNAを介して肝線維化を改善する可能性が示唆された。

No.7

アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (ANRI) 内服中に尿中C-ペプチド異常高値を示した一例

山口大学医学部附属病院第三内科¹⁾

山口大学大学院医学系研究科両体制御内科学講座²⁾

○伊藤 渉¹⁾, 淀川拓馬¹⁾, 中林容子¹⁾, 秋山 優¹⁾, 太田康晴²⁾

54歳男性。近医で2型糖尿病、高血圧を加療されていた。今回、重症大動脈弁閉鎖不全症を指摘され手術予定となったが、HbA1c 10.0%であったため、血糖コントロール目的で当科紹介入院となった。内因性インスリン分泌能評価のため尿中C-ペプチド (CEIA法) を測定したところ、640.36 μ g/dayと異常高値を示した。一方で、空腹時血中C-ペプチドは2.89ng/mlであり、尿中C-ペプチド値との乖離を認めた。C-ペプチドは体循環に入ると腎で代謝され、一部は未変化体のまま尿中へ排泄される。ネプリライシン阻害薬内服中に尿中C-ペプチド異常高値を呈したとの報告があり、C-ペプチドがネプリライシンの基質の一つである可能性が示唆されている。本例もネプリライシン阻害薬を内服していた。ネプリライシン阻害薬使用例は今後さらに増える可能性が高く、インスリン分泌能評価の際、注意を要するものと考えられたので報告する。

No.8

がん治療時の口内炎に対する熟成ニンニク抽出液 AGEの有効性

山口大学大学院医学系研究科歯科口腔外科学講座

○河崎啓介, 原田耕志, 三島克章

【目的】 Aged Garlic Extract (AGE) が、がん治療時の口内炎に対して有効性を発現できるか否かを検討する。

【材料と方法】 未処理対照群、酢酸群、酢酸+AGE群、酢酸+5-FU群、酢酸+5-FU+AGE群に対して、5-FU (40mg/kg/day) 4日間投与、AGE (2.0g/kg/day) 7日間投与、または50%酢酸30秒間の舌塗布 (3日目) を行い、すべてのマウスに1%塩酸ピロカルピン投与 (7日目) を行い、8日目に屠殺した。

【結果】 AGE投与により、舌背部の潰瘍が有意に改善し、5-FU投与による唾液腺の萎縮の改善が見られ、さらに5-FU投与による唾液量の減少を改善した。なお、AGEは5-FU投与による唾液腺細胞における上皮成長因子 (EGF) や神経成長因子 (NGF) の発現の低下を改善させた。

【結論】 AGEは5-FU投与による唾液腺機能障害を改善して、口内炎の抑制効果を発現している可能性が示唆された。

No.9

デジタルPCR法を用いた *NUDT15* 遺伝子のディプロタイプ解析

山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座¹⁾,

山口大学大学院医学系研究科臨床検査・腫瘍学講座²⁾

○飯田恵庸¹⁾, 深野玲司¹⁾, 市村卓也¹⁾, 末廣 寛²⁾, 山崎隆弘²⁾, 長谷川俊史¹⁾

背景: *NUDT15* 遺伝子に両アレル多型を有する急性リンパ性白血病 (ALL) 患者は6-mercaptopurine (6-MP) 投与により重篤な骨髓抑制を来し化学療法の中断を余儀なくされるが、*NUDT15* のディプロタイプ解析法は未確立である。

方法: 2010年から2020年に当科で治療したALL患

者21名に対し、サンガー法にて*NUDT15*のexon1, exon3について多型を解析した。多型を有した患者でデジタルPCR法によるディプロタイプ解析を施行した。

結果：7名が多型を有していた。2名は複数の多型を有し、骨髄抑制による長期間の治療中断が生じていた。1名はexon1にc.52G>A多型, exon3にc.415C>T多型を有し、デジタルPCR法によるディプロタイプ解析で複合ヘテロ多型であったことを確認した。

結論：デジタルPCR法を用いた*NUDT15*のディプロタイプ解析により両アレル多型を判別することで6-MPによる重篤な骨髄抑制を回避できる可能性が示唆された。

No.10

遠紫外線照射による歯周病菌の殺菌効果について

大学院医学系研究科生体情報検査学¹⁾,
山口大学医学部附属病院検査部²⁾,
大学院医学系研究科歯科口腔外科³⁾,
大学院医学系研究科臨床検査・腫瘍学⁴⁾

○米田翔磨¹⁾, 田村優太¹⁾, 藤井智大²⁾,
福田総一郎²⁾, 柳井章江¹⁾, 清水勇輝¹⁾,
小林由紀¹⁾, 常岡英弘¹⁾, 野島順三¹⁾, 原田耕志³⁾,
末廣 寛⁴⁾, 山崎隆弘⁴⁾, 西川 潤¹⁾

歯周病は細菌がバイオフィルムの形成し、持続的かつ慢性的感染することで起こり、大腸癌など口腔以外の全身疾患とも関連する。我々は歯周病菌に対する波長222nmの遠紫外線の殺菌効果とバイオフィルム破壊効果をMTSアッセイ、クリスタルバイオレット染色、共焦点レーザー顕微鏡、走査電子顕微鏡で検討した。さらに、細径ファイバータイプの遠紫外線照射装置を開発し、マウスの口腔内への遠紫外線の安全性を評価した。遠紫外線は歯周病菌に対して殺菌効果を認め、バイオフィルムの破壊効果も認められた。共焦点レーザー顕微鏡では、バイオフィルムの厚みが明らかに減少し、走査型電子顕微鏡では細菌数の減少と歯周病菌の表面の形状の変化が確認された。遠紫外線を1850mJ/cm²照射してもマウス舌には全く変化は認められなかった。遠紫外線

は口腔内に傷害を起こすことなく、バイオフィルムを破壊し、バイオフィルム内の歯周病菌を殺菌した。今後は、遠紫外線による殺菌機序の解明とともに、医療機器への応用を目指す。

大学院成績優秀者講演

No.11

イリノテカン毒性と関連する*R3HCC1*遺伝子における一塩基多型

山口大学大学院消化器・腫瘍外科学¹⁾,
山口大学工学部知能情報工学科²⁾,
山口大学医学部附属病院腫瘍センター³⁾

○兼定 航¹⁾, 恒富亮一¹⁾, 裕 彰一¹⁾, 荻原宏晃²⁾,
浜本義彦²⁾, 新藤芳太郎¹⁾, 松井洋人¹⁾,
徳光幸生¹⁾, 吉田 晋¹⁾, 飯田通久¹⁾, 鈴木伸明¹⁾,
武田 茂¹⁾, 井岡達也³⁾, 永野浩昭¹⁾

背景：*UGT1A1**28および*6遺伝子多型はイリノテカン副作用との関連が認められているが、さらなるバイオマーカーの同定はより精緻な抗癌剤治療に寄与すると考えられる。

方法：FOLFIRI療法, FOLFOX療法, FOLFOXIRI療法を投与された転移性大腸癌患者178例とmodified FOLFIRINOX療法, GEM+nabPTX療法を投与された膵癌患者87例を対象とした。ゲノムワイドスクリーニングには全エクソームシーケンスを行い、バリデーション解析は加水分解プローブを用いたqPCRを用いて実施した。

結果：FOLFIRI療法15例のスクリーニングおよびFOLFIRI療法91例のバリデーションにより、*R3HCC1* (c.919G>A, rs2272761)のSNPはグレード3以上の好中球減少と有意な線形傾向を示した。イリノテカン含有の3剤併用化学療法であるFOLFOXIRI療法23例またはmodified FOLFIRINOX療法40例においても、*R3HCC1*多型と好中球減少との間に有意な線形傾向を認めた。一方で、イリノテカンを含まないレジメンでは、有意な相関は認められなかった。

結語：*R3HCC1*多型は、大腸癌と膵癌に対するイリノテカンを含む化学療法の毒性に関する有用なバイオマーカーとなる可能性がある。

No.12

転写共役因子PGC1 α はC/EBP β , p300と転写複合体を形成しエピゲノム変化を誘導することで脱落膜化に貢献する

JCHO徳山中央病院¹⁾,

山口大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座²⁾

○高木遥香¹⁾, 田村 功²⁾, 藤村大志²⁾,

白蓋雄一郎²⁾, 三原由実子²⁾, 前川 亮²⁾,

竹谷俊明²⁾, 佐藤 俊²⁾, 杉野法広²⁾

子宮内膜間質細胞 (ESC) の脱落膜化過程では、ゲノムワイドな遺伝子発現変化とH3K27Ac変化が転写因子C/EBP β がpioneer factorとして働くことで誘導される。我々は、PGC1 α がその共役因子であると仮説をたて、脱落膜化におけるPGC1 α の役割について検討した。ESCをcAMPで培養し脱落膜化を誘導したところPGC1 α 発現は上昇した。この上昇は、PGC1 α の新規enhancer領域にC/EBP β が結合することで誘導されていた。PGC1 α は、脱落膜化マーカーであるIGFBP-1, PRL遺伝子のpromoterに結合することでその発現を制御していた。PGC1 α のノックダウンは、C/EBP β , p300のpromoterへの結合とそれに伴うH3K27ac誘導を抑制した。以上より、PGC1 α は、脱落膜化により誘導され、C/EBP β , p300と複合体を形成しエピゲノム変化を誘導することで脱落膜化に貢献する転写共役因子であることを見出した。

No.13

MAGニューロパチーでは自己分泌TNF- α がMAG抗体の血液神経関門透過を亢進させる

山口大学大学院医学系研究科臨床神経学¹⁾,

近畿大学医学部脳神経内科²⁾,

山口大学遺伝子実験施設³⁾,

JCHO本部⁴⁾,

山口大学大学院医学系研究科神経・筋難病治療学⁵⁾,

脳神経筋センターよしみず病院⁶⁾

○佐藤亮太¹⁾, 清水文崇¹⁾, 桑原 基²⁾, 水上洋一³⁾,

渡邊健司³⁾, 前田敏彦¹⁾, 竹下幸男⁵⁾, 古賀道明¹⁾,

楠 進^{2, 4)}, 神田 隆⁶⁾, 中森雅之¹⁾

【背景】MAGニューロパチー患者において、MAG抗体が血液神経関門 (blood-nerve barrier (BNB)) を通過する機序は不明である。【目的】BNB構成内皮細胞に対するMAGニューロパチー患者血清の影響を明らかにする。【方法】血清 (MAGニューロパチー16例, MGUS 8例, ALS10例, 健常者10例) と、ヒトBNB構成内皮細胞株とペリサイト株を用いた。10%血清に反応させた内皮細胞株の全RNAトランスクリプトーム解析と免疫染色を行った。In vitro BNBモデルを用いて10%血清に反応させ、MAG抗体の透過性を評価した。【結果】MAGニューロパチー患者血清は内皮細胞株のTNF- α とNF- κ Bの産生を亢進させた。各群で血清TNF- α 濃度には差がなかった。透過性実験では、MAGニューロパチー群でMAG抗体の透過性は亢進しており、TNF- α の中和抗体を添加することで、MAG抗体の透過性は減少した。【結論】MAGニューロパチー患者血清は、血管内皮細胞の自己分泌TNF- α やNF- κ Bシグナルを介して、MAG抗体の微小血管透過性を亢進させる。

No.14

繊毛虫*Paramecium*の捕食による薬剤耐性菌除去の評価

産業医科大学病院臨床検査・輸血部¹⁾,
山口大学共同獣医学部獣医学科²⁾,
近畿大学理工学部社会環境工学科³⁾,
山口大学大学院医学系研究科保健学専攻⁴⁾
○田中佑佳¹⁾, 渡邊健太²⁾, 度会雅久²⁾, 松井一彰³⁾,
小林由紀⁴⁾

【背景・目的】薬剤耐性菌は世界的に重要視されている公衆衛生上の問題の一つである。薬剤耐性菌は病院以外の環境中에서도検出されており、環境での拡散が危惧されている。そこで本研究では、微生物ループの視点から、細菌の捕食者である原生生物の捕食による薬剤耐性菌除去に着目した。原生生物が薬剤耐性菌を捕食消化するか検証するために、原生生物

物の一種である繊毛虫*Paramecium*を用いて、捕食による薬剤耐性菌除去の評価を行うことを目的とした。

【方法】2種の繊毛虫と3種のESBL産生菌を用いて、ESBL産生菌に対する繊毛虫の捕食能力、消化能力を評価した。

【結果】2種の*Paramecium*の捕食率は、24時間後に90%を超えており、捕食効果を確認した。LysoTracker陽性率を比較した結果、2種ともに消化が確認され、Y-2で高値を示した。*Paramecium*から排出された薬剤耐性遺伝子を検出するため、細胞外DNAをreal-time PCRで解析した結果、薬剤耐性遺伝子は、Y-2において有意な減少を認めた。

【考察】2種の*Paramecium*はESBL産生菌を捕食消化することを明らかにした。さらに、Y-2は薬剤耐性菌だけでなく、薬剤耐性遺伝子まで効率よく消化することも示された。