岡山医学会雑誌　第131巻　August 2019, pp. 115-121

学会抄録

第118回　岡山医学会総会

日　時：令和元年６月１日（土）

場　所：岡山プラザホテル

（令和元年６月３日受稿）

受　賞　講　演

総合研究奨励賞（結城賞）

Mise K, Imamura M, Yamaguchi S, Teshigawara S, Tone A, Uchida HA, Eguchi J, Nakatsuka A, Ogawa D, Yoshida M, Yamada M, Shikata K, Wada J: Identification of Novel Urinary Biomarkers for Predicting Renal Prognosis in Patients With Type 2 Diabetes by Glycan Profiling in a Multicenter Prospective Cohort Study: U-CARE Study 1. Diabetes Care (2018) 41, 1765-1775.

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　腎・免疫・内分泌代謝内科学

三 瀬 広 記

近年，糖尿病および糖尿病合併症の発症や進展に糖鎖異常が関与していることや，腎組織上の糖鎖異常が，構造・機能変化を介して腎機能悪化やアルブミン尿（UACR）増加に寄与することが報告されている．また，糖鎖構造は複雑であるためこれまで測定が困難であったが，今回用いたレクチンアレイにより糖鎖の定量化がハイスループットに行えるようになった．そこで，岡山県内８施設における675名の２型糖尿病患者において，45種類の異なる特異性をもったレクチンに結合する糖鎖の尿中排泄量と腎予後との関連を検討した．

アウトカムはベースラインからの30%eGFR decline または末期腎不全による腎代替療法開始とした．中央値4.0年の観察期間中に63人がアウトカムを発症した．全患者におけるベースラインの UACR の中央値は17.3（mg/gCr，IQR：7.8-71.1）であった．単変量と，ベースラインの UACR や eGFR で調整した多変量 Cox 回帰モデル双方においてアウトカムに有意に関連していた尿中糖鎖を認識するレクチンは，SNA（多変量 Cox 回帰モデルにおける HR：1.42［95%CI：1.14-1.76］），RCA120（1.28［1.01-1.64］），DBA（0.80［0.64-0.997］），ABA（1.29［1.02-1.64］），Jacalin（1.30［1.02-1.67］），ACA（1.32［1.04-1.67］）であった．SNA，RCA120，DBA に結合する特異的糖鎖はそれぞれ Sia α2-6 Gal/GalNAc，Gal β1-4 GlcNAc，GalNAc α1-3 GalNAc であり，ABA，Jacalin，ACA に共通する特異的結合糖鎖は Gal β1-3 GalNAc であった．また，これら６種類の尿中糖鎖排泄量を UACR や eGFR などで成るモデルに加えることでアウトカムの予測能は有意に向上した（Net reclassification improvement：0.51［95%CI：0.22-0.80］，relative integrated discriminating improvement：0.18［0.01-0.35］，Akaike information criterion 296→287）．

以上の結果より，２型糖尿病患者における尿中 Sia α2-6 Gal/GalNAc, Gal β1-4 GlcNAc, GalNAc α1-3 GalNAc, Gal β1-3 GalNAc 排泄量は有用な腎予後予測因子となり得ると考えられた．これらの糖鎖は全てＯ型糖鎖の伸長反応不全によって生成されていると推測され，Ｏ型糖鎖修飾における異常が糖尿病腎症の新たな進展機序になる可能性が示唆された．また，尿中糖鎖排泄は腎組織における糖鎖修飾の違いや変化を反映している可能性があるため，糖尿病腎症のヒト腎生検組織を用いた糖鎖修飾に関する更なる研究が必要であると考え，現在鋭意研究を進めている．

Gao Y, Wake H, Morioka Y, Liu K, Teshigawara K, Shibuya M, Zhou J, Mori S, Takahashi H, Nishibori M: Phagocytosis of Advanced Glycation End Products (AGEs) in Macrophages Induces Cell Apoptosis. Oxid Med Cell Longev (2017) 2017, 8419035.

南カリフォルニア大学ケック医学校

高　　遠

Advanced glycation end products（AGEs）は，還元糖によるタンパク質の非酵素的修飾によって生体内に産生される物質群の総称である．疾患病態との関連では，糖尿病による高血糖状態で産生される AGEs が，糖尿病性血管合併症の原因物質として機能するのではないかとする考えがあり，長らく注目されている．また，AGEs の受容体として，receptor for advanced glycation end products（RAGE）が同定されており，AGEs の作用には RAGE 刺激を介する

ものがあると考えられている．しかし，一旦生体内で形成されたAGEsがどのような運命をたどるのか，どのように処理され消去されるのか，どのような細胞が処理に与っているのか等は明らかになっていない．

本研究では，マウスのマクロファージ細胞株J774.1細胞を用いて，生物活性の強いことがこれまでの研究で明らかにされているAGE2とAGE3のJ774.1細胞への取り込みの基本的動態とその過程解析を試みた．その結果，AGE2とAGE3は，J774.1マクロファージ細胞表面にまず結合し，温度依存的に細胞内へ取り込まれることが明らかとなった．阻害薬を用いた解析から，AGE2とAGE3の細胞室分画への移行は，クラスリン非依存性のプロセスである可能性が強く示唆された．RAGE受容体の特異的遮断は，予想に反しAGE2とAGE3の細胞内への取り込みを促進した．このことから，AGE2とAGE3の取り込みはRAGEを介しておらず，RAGE刺激は取り込みの抑制系として機能していることが示唆された．免疫細胞学的観察から，細胞質に取り込まれたAGE2とAGE3は，一部細胞内顆粒に局在すると推定された．細胞内へのAGE2とAGE3の取り込みと並行して，カスパーゼ3の切断による活性化が検出され，細胞表面にホスファチジルセリンが検出されたことより，刺激によるアポトーシスの亢進が示唆された．さらに細胞質のNF-kB p65の核内移行と，細胞全体にわたる4-hydroxynonenal陽性像が観察された．これらの結果は，AGE2やAGE3のJ774.1マクロファージ細胞への取り込み，あるいはRAGE刺激が，NF-kB活性化につながるカスケードを駆動する可能性を示唆する．

本研究において，AGEsがマクロファージにより能動的にエンドサイトーシスにより取り込まれることがわかった．取り込みとともにNF-kBの活性化と細胞アポトーシスが進行する可能性があり，病態生理を考える上で重要な知見が得られた．

Kato Y, Ninomiya K, Ohashi K, Tomida S, Makimoto G, Watanabe H, Kudo K, Matsumoto S, Umemura S, Goto K, Ichihara E, Ninomiya T, Kubo T, Sato A, Hotta K, Tabata M, Toyooka S, Maeda Y, Kiura K: Combined effect of cabozantinib and gefitinib in crizotinib-resistant lung tumors harboring ROS1 fusions. Cancer Sci (2018) 109, 3149–3158.

医薬品医療機器総合機構

加藤有加

C-ros oncogene 1（以下，「ROS1」）融合遺伝子は，oncogenic driver遺伝子の一つであり，非小細胞肺癌（以下，「NSCLC」）患者の1～2％に認められる．また，MET/ALK/ROS1を標的としたALK/ROS1阻害剤としてクリゾチニブが薬事承認されており，ROS1融合遺伝子を有するNSCLCに対して著明な有効性を示している．しかしながら，時間の経過とともに必然的にクリゾチニブに対する薬剤耐性を獲得するため，薬剤耐性後のNSCLCに対する新しい治療戦略が必要とされている．我々は，ROS1融合遺伝子を有する肺癌細胞株（HCC78）からクリゾチニブ耐性細胞株（以下，「HCC78R」）を樹立した上で，当該細胞株を使用し，リン酸化受容体チロシンキナーゼアレイ及び次世代シーケンサー（NGS）等を用いて解析した．その結果，上皮成長因子受容体（以下，「EGFR」）のリン酸化，当該シグナル伝達経路の活性化及び当該受容体のリガンドの一つであるHB-EGFの増加並びにAXLのアップレギュレーションを認めた．また，HCC78R細胞に，EGFR-チロシンキナーゼ阻害剤（以下「TKI」）を投与したところ顕著な細胞増殖抑制を認め，更にAXL阻害剤であるカボザンチニブ等との併用投与は，EGFR-TKI単独投与と比較してより有効であることが示された．当該有効性は，異種移植マウスモデルにおいても同様の結果であった．

したがって，カボザンチニブとEGFR-TKIとの併用投与は，ROS1融合遺伝子を有するNSCLC患者に対する有用な治療戦略の一つとなり得ることが示唆された．

Kita M, Yokota K, Kageyama C, Take S, Goto K, Kawahara Y, Matsushita O, Okada H: DEC205 mediates local and systemic immune responses to Helicobacter pylori infection in humans. Oncotarget (2018) 9, 15828–15835.

岡山市立市民病院　消化器内科

喜多雅英

ピロリ菌感染により慢性胃炎が引き起こされ，全身性免疫反応に影響を及ぼすことがわかっている．しかしながら，免疫細胞と胃内細菌との間の直接的な関連性はまだ報告されていない．本研究はヒト胃粘膜におけるピロリ菌のDEC205貪食作用とDEC205陽性マクロファージの役割を調べた．培養細胞を使った実験において，DEC205が菌の細胞表面蛋白を認識し貪食し，DEC205抗体で阻害ができることが判明した．またピロリ菌感染胃粘膜ではDEC205とCD14を発現したマクロファージが上皮細胞間に多数浸潤していることが判明し，末梢血中のリンパ球でも，感染しているヒトはDEC205の発現が増加していることを突き止めた．これらの知見は，DEC205を発現するマクロファージが全身性免疫に影響を与えるヒト胃粘膜におけるピロリ菌の認識において重要な役割を演じていることを示唆している．

がん研究奨励賞（林原賞・山田賞）

Kato T, Noma K, Ohara T, Kashima H, Katsura Y, Sato H, Komoto S, Katsube R, Ninomiya T, Tazawa H, Shirakawa Y, Fujiwara T: Cancer-Associated Fibroblasts Affect Intratumoral CD8+ and FoxP3+ T Cells Via IL6 in the Tumor Microenvironment. Clin Cancer Res (2018) 24, 4820–4833.

独立行政法人国立病院機構福山医療センター　消化器外科
加藤卓也

癌微小環境において癌関連線維芽細胞（cancer-associated fibroblasts：CAFs）は腫瘍増殖に重要な役割を果たしている．我々は腫瘍免疫抑制を担う腫瘍浸潤リンパ球（tumor-infiltrating lymphocytes：TILs）をCAFsが制御しているどうかを検証した．食道癌切除標本において，CAFsとCD8＋TILsは負の相関があり，逆にFoxP3＋TILsとは正の相関を認め，CAFsは腫瘍免疫抑制に関連していることを証明した．次に様々な癌細胞株で刺激した線維芽細胞からは，正常の線維芽細胞と比較しinterleukin6（IL6）が高度に分泌されることを突き止めた．IL-6高濃度腫瘍モデルにおいて，BALB/cマウスでは，IL6は皮下腫瘍を有意に増大させ，腫瘍内のCD8+ TILsは減少し，FoxP3+ TILsが上昇する免疫抑制状態を呈していた．最後に，抗IL6抗体でCAFs共接種皮下腫瘍を治療すると皮下腫瘍の増殖を抑えるだけでなく，腫瘍内の免疫抑制状態のTILsを改善させる結果が得られた．CAFsは腫瘍微小環境においてIL6を介しTILsを腫瘍免疫抑制状態へと制御していることが認められた．抗IL6抗体は宿主腫瘍免疫を改善させ，既存の免疫療法の効果を増強し得る可能性があることが示唆された．IL6 blockadeは既存のがん免疫療法と併用することで奏効率の改善に寄与する可能性があり，さらに，同治療法は他疾患に対してすでに臨床に応用されていることからre-positioning drugとして今後のがん免疫療法への発展が期待される．

Kinoshita R, Sato H, Yamauchi A, Takahashi Y, Inoue Y, Sumardika IW, Chen Y, Tomonobu N, Araki K, Shien K, Tomida S, Torigoe H, Namba K, Kurihara E, Ogoshi Y, Murata H, Yamamoto K, Futami J, Putranto EW, Ruma IMW, Yamamoto H, Soh J, Hibino T, Nishibori M, Kondo E, Toyooka S, Sakaguchi M: Newly developed anti-S100A8/A9 monoclonal antibody efficiently prevents lung tropic cancer metastasis. Int J Cancer (2019) 145, 569–575.

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　細胞生物学
木下理恵

悪性腫瘍の転移制御は，がんの克服に直結する課題だが，転移を制御する観点からの治療薬の開発はまだ多くない．一方，私たちの研究室では，がんの肺指向性遠隔転移に重要なS100A8/A9タンパク質（肺から分泌され，遠隔のがん細胞を誘引する機能，そしてがん細胞の定着と増殖に適した免疫抑制の環境を肺につくる機能を有する）とその受容体群の関係が，がんの転移機構に重要であるとして，S100A8/A9の新規受容体（EMMPRIN, NPTNβ, MCAM, ALCAM, EMB）を同定し，これら受容体が，がん種特異的に発現し，S100A8/A9のシグナルにより，がん細胞を転移に向かわせる機能を有することを証明した．

本研究では，これまでの研究成果を基盤として，S100A8/A9タンパク質とその受容体群の連携を効率よく遮断する抗S100A8/A9中和抗体の開発を進めた．親和性によりスクリーニングしたハイブリドーマから抗体を精製し，がん細胞の浸潤抑制能・炎症性サイトカインの発現抑制能を指標として抗体のスクリーニングを行った．そして中和活性の高いモノクローナル抗体5種についてマウス肺転移モデルにおいて検討を進め，S100A8/A9タンパク質のヘテロダイマー構造を認識する抗体が，特にがん転移を強く抑制することを示した．さらにヒト化キメラ抗体についても同様の結果を得た．本中和抗体は，がんおよび炎症性疾患を対象とした単独および併用生物製剤として開発を進める予定である．

Kono Y, Kanzaki H, Tsuzuki T, Takatani M, Nasu J, Kawai D, Takenaka R, Tanaka T, Iwamuro M, Kawano S, Kawahara Y, Fujiwara T, Okada H: A multicenter observational study on the clinicopathological features of gastric cancer in young patients. J Gastroenterol (2019) 54, 419–426.

広島市民病院　内科
河野吉泰

胃癌は一般的に高齢者に多い疾患であり，その最大要因

はヘリコバクター・ピロリ菌（Hp）の長期感染に伴う慢性胃炎であるが，稀に20～30歳代の若年者の症例を経験する．既報では若年者胃癌は女性ならびに未分化型癌が多く予後不良とされているが，疾患頻度が低いため Hp との関連や臨床病理学的特徴については不明である．今回我々は，2007年１月から2016年１月の期間で，岡山大学病院および関連病院３施設において原発性胃癌と診断された発症時年齢40歳未満の72例を対象とし，その臨床病理学的特徴につき後方視的に検討した．

検討の結果，66例（92％）が未分化型癌であり，Hp 陽性者は感染状態が確認された67例のうち54例（81％）と高率であった．遠隔転移を有する Stage Ⅳの症例は全て何らかの自覚症状が診断契機となっており，年代別の検討では20歳代の胃癌症例は30歳代と比較して Stage Ⅳの症例が優位に高率であり，全生存期間も有意に不良であった．

本研究の結果から，若年者胃癌は Hp 感染率が高く，自覚症状を有する際には進行期で発見され予後不良であることが明らかとなった．高齢者と同様に，若年者においても Hp 感染状態を確認することは，胃癌リスクの評価や除菌治療による胃癌発症予防につながる可能性があるため重要であると考えられた．

脳神経研究奨励賞（新見賞）

Kin K, Yasuhara T, Kameda M, Tomita Y, Umakoshi M, Kuwahara K, Kin I, Kidani N, Morimoto J, Okazaki M, Sasaki T, Tajiri N, Borlongan CV, Date I: Cell encapsulation enhances antidepressant effect of the mesenchymal stem cells and counteracts depressive-like behavior of treatment-resistant depressed rats. Mol Psychiatry (2018) Aug 14. [Epub ahead of print].

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　脳神経外科学
金　恭平

間葉系幹細胞（MSCs）は抗うつ作用を示すが，従来の抗うつ薬を上回る治療効果を持つかどうかは不明である．また，カプセル化は細胞の生存率を高め，治療効果を増強する可能性があるが，カプセル化 MSCs に関する検討は未だなされていない．

本研究では，従来の抗うつ薬治療に抵抗性を示す難治性うつ病モデルラットである Wistar Kyoto ラット（WKY）に対してカプセル化 MSCs を移植し，その治療効果を評価した．側脳室へのカプセル化 MSCs 移植は，WKY のうつ病様行動を改善させ，側脳室下帯及び海馬歯状回での神経新生を増強した．しかし，カプセル化していない MSCs 移植や線条体への移植では，そのような治療効果は得られなかった．カプセル化 MSCs は４つの神経栄養因子（vascular endothelial growth factor（VEGF），brain derived neurotrophic factor（BDNF），fibroblast growth factor 2（FGF2），ciliary neurotrophic factor（CNTF））を持続的に分泌していることが確認された．また，側脳室へカプセル化 MSCs を移植された WKY の海馬では，これらの神経栄養因子が関与する pathway が活性化し，さらに，海馬における内因性の VEGF，CNTF の発現量及びそれらの受容体の発現量が上昇していた．

これらの実験から，MSCs はカプセル化によってその治療効果が高められ，側脳室内へと移植することで従来の抗うつ薬を上回る治療効果を示すことが明らかとなった．また，カプセル化 MSCs から分泌される VEGF，BDNF，FGF2，CNTF などの神経栄養因子は治療効果に関与している可能性が示唆された．

Edamatsu M, Miyano R, Fujikawa A, Fujii F, Hori T, Sakaba T, Oohashi T: Hapln4/Bral2 is a selective regulator for formation and transmission of GABAergic synapses between Purkinje and deep cerebellar nuclei neurons. J Neurochem (2018) 147, 748–763.

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　分子医化学
枝松　緑

ペリニューロナルネット（PNN）は成熟した中枢神経系の神経細胞の周囲に形成される微細な網目状構造である．これはヒアルロン酸およびコンドロイチン硫酸プロテオグリカンなどの細胞外マトリックスにより構成される．PNN の糖鎖には，神経成長因子をはじめとするさまざまな分子が結合することが報告されており，このような結合分子による神経細胞への作用と，PNN 自体の構造的な作用が，神経回路形成や臨界期の調節に関与することが示唆されている．PNN の構成分子のひとつであるリンクプロテイン Hapln4/Bral2 は，主に脳幹と小脳の聴覚伝導路の神経核において発現する．Hapln4/Bral2 は PNN 形成に重要な分子であるが，神経細胞とそのシナプス伝達においてどのような働きをもつかは未解明であった．

本研究において我々は Hapln4/Bral2 欠損マウスを用いて，Hapln4/Bral2 を含む PNN が，深部小脳核において抑制性シナプスの形成と伝達に特異的に関与することを明らかにした．小脳の出力細胞であるプルキンエ細胞は長い軸索を小脳核の神経細胞に投射し，そこで抑制性のシナプスを形成する．さらに小脳核神経細胞は，苔状線維と登上線維から興奮性のシナプス入力も受けている．Hapln4/Bral2 欠損マウスの小脳核神経細胞における電気生理学的解析か

ら，プルキンエ細胞からの抑制性シナプス後電流の振幅が野生型マウスに比べて減少していた．さらに興奮性シナプス数は変化しない一方で，プルキンエ細胞から入力する抑制性シナプス数が減少していることも明らかにした．

今後，研究を進めることにより，PNN による新たなシナプス形成・維持のメカニズムの解明につながるものと考えられる．

胸部・循環研究奨励賞（砂田賞）

Sano T, Ousaka D, Goto T, Ishigami S, Hirai K, Kasahara S, Ohtsuki S, Sano S, Oh H: Impact of Cardiac Progenitor Cells on Heart Failure and Survival in Single Ventricle Congenital Heart Disease. Circ Res (2018) 122, 994-1005.

カリフォルニア大学サンフランシスコ校

佐 野 俊 和

【緒言】機能的単心室症は先天性心疾患の中でも死亡率の高い疾患であり，段階的手術を経ても長期的な心不全，合併症のリスクは依然として残っている．2001年に心臓内幹細胞が発見され，心臓内幹細胞移植により心筋線維化領域の縮小と心機能の改善効果が報告されているが，これまで機能的単心室症に対する報告はほとんどない．本研究では冠動脈内細胞注入における安全性と治療有効性に関し，細胞移植後２年での治療効果を検討した．

【方法】

2011年１月から2015年３月にかけて，前向き第１相臨床研究（TICAP 試験）ならびにランダム化第２相臨床研究（PERSEUS 試験）を行い，機能的単心室症48症例（2.8±1.4歳）を対象に CDCs を用いた細胞移植療法を登録実施した．外科的修復手術時に右心房より CDCs を分離培養し，24症例では手術後１ヶ月目に冠動脈注入にて心臓内幹細胞移植（3.0×10^5個/kg）を行った．非移植群の24症例のうち，17症例では手術後４ヶ月目に細胞移植を行った．また同期間内において，当院で手術した機能的単心室症のうち，非移植群の連続60症例（標準手術単独群）とも比較し，安全性・有効性に関する後ろ向きコホート調査を行った．

【結果】細胞移植群では非移植群に比べ，移植後３ヶ月目において，心駆出率（P＜0.01）及び心筋局所壁運動の指標である circumferential　strain のいずれも有意に改善を認めた（P＝0.049）．合計41症例の細胞移植群において，移植後30日間での有害事象を認めず，２年間における腫瘍形成症例も認めなかった非移植群の連続60症例と比較すると，移植後２年において細胞移植群では術後合併症を有意に回避できたが（P＝0.01），総死亡数においては有意な減少は認めなかった．

重回帰分析を用いて心臓内幹細胞自家移植における治療有効性を評価すると，移植前の心駆出率が保たれていない群（HFrEF 群）で細胞移植による心機能改善率が高いことが示された（P＝0.02）．さらに，HFrEF 群では死亡回避率（P＝0.04），合併症回避率（P＝0.046）の改善も認め，細胞治療効果が顕著に認められた．一方，移植前の心駆出率が保たれている群（HFpEF 群）では，非移植群と比較し心駆出率の改善効果は高いが（P＝0.04），死亡回避率，合併症回避率では有意差を認めなかった．

【結語】２年間の追跡調査において，非移植群である標準手術単独の連続60症例と比較し，細胞移植群では心不全死や心血管イベントの回避ならびに身体発育障害と心機能の有意な改善を認めた．術前の心機能が細胞治療効果の予測因子となり，HFpEF 群，HFrEF 群のどちらでも CDCs 投与による細胞治療効果は認めるが，死亡回避率や合併症回避率は HFrEF 群でより改善を認めた．

Umebayashi R, Uchida HA, Kakio Y, Subramanian V, Daugherty A, Wada J: Cilostazol Attenuates Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysms but Not Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol (2018) 38, 903-912.

岡山大学病院　腎臓・糖尿病・内分泌内科

梅 林 亮 子

腹部大動脈瘤は通常無症状で経過するが，破裂という転機をとると高率に死に至る重篤な疾患である．しかしながらその治療法は，破裂の切迫した大動脈瘤に対する外科的治療に留まり，現状では有効な内科的治療法がない．腹部大動脈瘤の発症・進展には，血管壁の酸化ストレス，炎症による平滑筋の障害とマトリックスプロテアーゼの活性化が重要であることが報告されている．本研究では，脳梗塞や末梢動脈疾患に対し広く臨床で使用されているホスホジエステラーゼⅢ阻害薬シロスタゾールのもつ抗炎症効果に着目し，マウスの腹部大動脈瘤モデルを用いて，シロスタゾールが腹部大動脈瘤の発症・進展へ与える影響を検討した．

シロスタゾールを腹部大動脈瘤モデルマウスに投与することにより，腹部大動脈における血管壁の炎症およびマトリックスプロテアーゼの活性化が抑制され，腹部大動脈瘤の発症・進展が有意に抑制された．またこの時のシロスタゾールの血中濃度は，ヒトがシロスタゾールを常用量内服した後の血中濃度と同等であった．さらに，シロスタゾールの腹部大動脈瘤形成抑制のメカニズムを明らかにするために，ホスホジエステラーゼⅢが血管において血管内皮細胞に強く発現することを示し，血管内皮細胞に対するシロ

スタゾールの作用について検討した．マウスの血管から単離培養した血管内皮細胞を用いて，シロスタゾールがcAMP-PKA 経路を介して炎症反応を制御していることを見出した．以上の結果から，シロスタゾールは血管壁でホスホジエステラーゼⅢを阻害することにより細胞内cAMP を増加させ，その結果血管保護的に作用し，炎症を抑制する事で腹部大動脈瘤形成に抑制的に作用することを示した．

本研究は，すでに臨床応用されている薬剤であるシロスタゾールの大動脈瘤発生への抑制効果を示した基礎的検討であり，血中濃度もヒトと同等として検討を行いその有用性を示すことができた．今後は，ヒトの腹部大動脈瘤発症に対しての有効性やすでに大きくなった腹部大動脈瘤の進展抑制効果について検討が必要である．

就任教授講演

細胞生理学教室のご紹介：新しい神経科学を目指して

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　細胞生理学
神谷厚範

同窓会の皆さま，岡山大学細胞生理学（第一生理学）教室の，神谷厚範と申します．当教室は，134年の歴史があり，わが国で最も古い生理学研究室のひとつです．その黎明期（明治18年）の後，古川栄初代教授から，荒木寅三郎教授，舟岡栄之助教授，生沼曹六教授，林香苗教授，西田勇教授，堀泰雄教授，松井秀樹教授の後任として，私が，第９代教授として，教室をお預かりしております．長い伝統を誇る研究室ですので，その責任に，身の引き締まる思いがいたします．私の研究専門は神経系，特に自律神経系です．自律神経系は，全身の臓器を調節し，生体恒常性（循環・呼吸・代謝・体温等）や生命を維持する柱のひとつです．ところが，自律神経系は，疾患病態においては必ずしも合理的には動作せず，病勢を加速することがあります．たとえば，心不全では，交感神経の過緊張，副交感神経の過抑制がおこり，これらの不合理な神経異常が病態を増悪させます．また自律神経系は，既知の臓器調節機能に留まらず，各種細胞の分化・増殖・死を含めて，組織微小環境を調節している可能性があります．そこで，まず基礎研究として，生きた動物において組織内部の神経や他細胞の振る舞いを顕微観察する２光子イメージングや，神経や各種細胞に遺伝学的に介入するエンジニアリングなど，多彩な研究技術を利用して，自律神経・末梢神経の新たな役割を発見する研究を進めています．さらに臨床医療に繋がる研究として，疾患における神経系の不合理・限界を見極め，治療に合理的なように，多彩な方法で神経系に介入・神経系を再構築して，様々な疾患（循環器疾患・生活習慣病・免疫疾患・ストレス関連疾患・がん等）を治療する未来医療（システム神経制御医療）を開発も進めています（特許数件出願済）．岡山大学医学部の発展，次世代を担う人材の養成に貢献できるよう，尽力する所存です．同窓会の皆さま，どうぞ，ご指導いただき，ご支援いただければ，幸甚です．

がん転移の基礎研究

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　細胞生物学
阪口政清

がんはヒトの生存を脅かす深刻な病気であるが，これは多くが，がん転移による多臓器不全に起因するためである．すなわち，がんの転移をいかに制御するかが，がん患者さんの生命を守る鍵となる．

特定の“がん系統”により，特定の“転移先臓器”が高い確率で決まる，いわゆる“種（がん）”と“土（好みの臓器）”に例えられる転移機構の解析は十分に進んでいない．従って，この種と土に関わるクロストークの機構を分子レベルで解明できれば，より精密で効果的ながん転移抑制についての革新的な精密医療戦略を構築することが可能である．私は，この precision therapy に「臓器が発する S100A8/A9 タンパク質複合体：soil signal」と「がん細胞側の S100A8/A9 受容体：soil sensor」の関係を遮断する手法に大きな希望を見出し，現在，その関係を遮断する制御製剤の臨床開発を目指している．

これには，これまで続けてきたS100タンパク質の研究成果からのS100A8/A9 新規受容体群（新規 S100 soil sensor receptors：SSSRs）の発見と，新規受容体群を分子標的とした場合，その転移抑制効果が，絶大であったこと，が基盤となっている．開発製剤プロトタイプは，新規 SSSRs の細胞外領域を利用したS100A8/A9 吸着性デコイ製剤とS100A8/A9 中和抗体であるが，これら生物製剤を安価に得るための超高効率遺伝子発現ベクターの開発にも独自に成功した．

一方，S100タンパク質—SSSRs が，がんのみならず，幅広い炎症性疾患の病態解明にも重要であることがわかりはじめてきている．そのため，開発製剤は，多様な炎症性難治疾患にも有効であることが期待されている．このように私，そして細胞生物学教室は，先代の難波正義先生，許南浩先生から学ばせていただいた“臨床に貢献する意味ある基礎研究”を常に念頭におき，当先生がた，そして支えてくださっている多くの先生がたに恩返しをするためにも，これからも全力でまい進する思いである．

皮膚科学診療の進歩と岡大皮膚科の挑戦

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　皮膚科学
森実　真

医学は絶えず進歩しており，皮膚科学診療もここ10年で劇的な変化を遂げた．メラノーマ（悪性黒色腫）診療においては，５年前まで根治切除不能の進行期メラノーマの治療法は非常に選択肢が少なかったが，2014年以降に免疫チェックポイント阻害剤やBRAF・MEK阻害剤など新しい治療法が次々に登場した．現在はBRAF遺伝子変異の有無を確認してから治療方針を決定している．慢性炎症性皮膚疾患である乾癬の診療においても2010年からは生物学的製剤の使用が可能となり，TNF-α，IL-17A，またはIL-23などを標的とする抗体製剤の数は現在８種類に及ぶ．加えて，アトピー性皮膚炎の診療においても2018年からIL-4受容体抗体製剤が保険適応を取得し，使用可能となった．

当科は西兵庫～中国・四国エリアの53の関連病院皮膚科を束ねて地域医療を担っており，その中で最後の砦病院の皮膚科としての責務を果たしている．また，岡山大学病院は2015年に全国初の「メラノーマセンター」を開設した．開設後，メラノーマ新患患者数，入院患者数，手術件数は増加し，メラノーマに関する学会発表や論文報告も徐々に増えてきている．さらに，当科は全国有数の皮膚リンパ腫の診療拠点としての責務も果たしてきた．我々は臨床研究に恵まれたこの環境を最大限に活かして，臨床サンプルの収集・保管についても積極的に取り組み，臨床研究中核病院の皮膚科として皮膚疾患に関する医師主導臨床試験をアカデミアの視点で企画・立案し，実施する．加えて，我々は乾癬やアトピー性皮膚炎などの慢性炎症性皮膚疾患に対する非ステロイド系抗炎症新規外用剤の研究を進めており，新規治療の開発，特許の取得を目指している．

ゲノム医療実用化と臨床実地での対応

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　臨床遺伝子医療学
平沢　晃

ゲノム医学の急速な発展は，医学研究および医療分野に大きな発展をもたらしてきた．本邦でも厚生労働省は平成30年度より岡山大学病院をはじめとして全国11箇所のがんゲノム医療中核拠点病院と，それに引きつづきがんゲノム医療連携病院を指定し（現在156病院），がんの個別化診断，治療に向けた遺伝子パネル検査が全国レベルで開始された．それらの蓄積された疾患関連ゲノム情報を多くの研究者や医療者が共有・利用（データシェアリング）することで，医学・医療の発展に直結することが可能となる．

一方で人類は遺伝情報に基づく疾患予防や個別化治療を享受可能となった．とくに遺伝性腫瘍では早期介入により確実にがん死最少化に到達可能であるためゲノム医療実装化に到達可能な分野である．

遺伝診療は国際データシェアリングなどの国際医学研究としての側面と，ゲノム情報を家系や地域で共有している事から地域医療の側面がある．これらゲノム医療の基盤となるのは質の高いバイオバンクであり，岡大バイオバンクは中央西日本から世界の健康・福祉向上に貢献することを目指している．今後は住民参加型のバイオバンク・コホート研究の構築，国際データシェアリングや遺伝子病的バリアント保持者に対するマネジメントガイドラインの国際連携が重要となる．

臨床遺伝子医療学分野は平成30年９月に開設された岡山大学病院では臨床遺伝子診療科「遺伝カウンセリング外来」および「がんゲノム医療外来」の２部門とともに，ゲノム情報に向き合うことで医療圏の当事者に安心してもらえる遺伝医療を提供することを目指している．