



第121回 岡山医学会主催
新任教授講演会

14:00～14:30 「大規模医療情報を基盤とするデータサイエンスを活用した
臨床薬剤学研究」

臨床薬剤学 座間味義人

座長：平沢 晃（臨床遺伝子医療学）

14:30～15:00 「領域・生物種横断的な創薬研究」

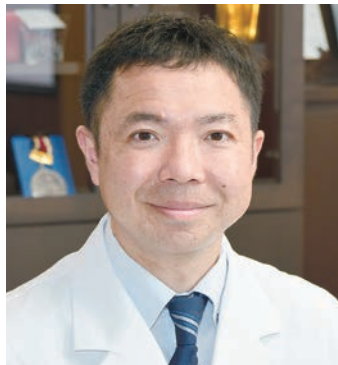
薬理学 細野 祥之

座長：鵜殿平一郎（免疫学）

14:00～14:30 「大規模医療情報を基盤とするデータサイエンスを活用した臨床薬剤学研究」

臨床薬剤学 座間味義人 教授

座長：平沢 晃 教授



略 歴

- 2003年3月 岡山大学 薬学部 卒業
- 2008年3月 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 創薬生命科学専攻 修了
- 2008年4月 岡山大学 薬学部 臨床薬学講座 博士研究員
- 2009年4月 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 医薬分子設計学講座 助教
- 2010年10月 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 救急薬学講座 助教
- 2016年1月 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床薬剤学分野 講師
- 2018年4月 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床薬理学分野 准教授
- 2018年4月 徳島大学病院 薬剤部 副薬剤部長
- 2021年9月 岡山大学病院 薬剤部 教授・薬剤部長
- 2021年9月 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 臨床薬剤学分野 教授

様々な分野でビッグデータを活用したデータサイエンスによるアプローチが注目されており、医療領域においてもレセプトなどの診療情報データベースや医薬品によって生じた有害事象の自発報告データベースが研究に用いられています。これらのデータベースは臨床試験には含まれていない多様な背景の患者群を含んでおり、より実臨床を反映した評価が可能となります。そのため、世界各国で医療ビッグデータを用いて医薬品の有効性や安全性を評価する研究が盛んに実施されています。

ドラッグリポジショニングとは、既存薬の新たな薬効を見出し、別の疾患の治療薬として応用する創薬戦略です。ドラッグリポジショニングによる創薬の利点は、すでに臨床試験によってヒトに対する薬物動態や安全性に関する情報が蓄積されている既存薬を活用することで、開発期間とコストを大幅に削減できる点にあります。近年では、希少疾患やアンメットメディカルニーズを始めとした症例が少ない疾患や、早期治療が望まれる疾患に対する治療薬の開発戦略として注目されています。また、早期に臨床現場に応用できることから創薬の迅速化に寄与するため、新型コロナウイルスの治療薬開発にも活用された手法として広く認知されるようになりました。

私は、複数の医療情報データベースと生命科学データベースを活用したドラッグリポジショニングにより多岐に渡る疾患に対する治療薬を探索しています。特に、医療情報データベースには、人を対象とした既存薬の多様な情報が含まれていますので、ドラッグリポジショニング創薬との相性が良いと考えております。

本講演では、自己紹介も兼ねて、データサイエンスを活用した研究例や今後の展望をご紹介させていただきます。

薬理学 細野 祥之 教授

座長：鵜殿平一郎 教授



略 歴

2003年3月 名古屋大学 医学部 医学科 卒業
2003年4月 虎の門病院 外科レジデント
2010年4月 日本学術振興会 特別研究員DC2
2011年12月 名古屋大学大学院 医学系研究科 博士課程修了
2013年1月 ミシガン大学 病理部 博士研究員
2018年4月 愛知県がんセンター研究所 がん標的治療TR分野 ユニ
ット長
2021年10月 岡山大学 学術研究院医歯薬学域 薬理学分野 教授

研究の方向性として「大規模データの統合的解析を研究の入り口に、紐解いたがん関連遺伝子の作動メカニズムと分子機構を標的とし、様々な動物モデルを用いて創薬に繋げる」を掲げています。このような領域・生物種横断的な創薬研究を展開しながら、並行してゼブラフィッシュと次世代シーケンズ技術を組み合わせた、多次元全細胞解析による挑戦的な基礎研究を継続していきたいと考えています。

2000年代初頭にはヒトゲノムプロジェクトによるヒトゲノムの全解析が完遂し、研究にかかわるすべての人間が同じスタートラインに立つことが出来ました。その後様々な疾患ビッグデータの整備も進み、それらの解析過程で成熟したインフォマティクスの技術を用いて、膨大な情報にアクセスできるようになった現在では、様々なアイデアを先入観なしに具現化する事が可能になっていると感じています。

近年の創薬研究は多領域にわたるため、自身の専門領域を持ちつつも、それ以外の分野に対して興味を持ち実践することの重要性を実感しています。特に薬学部をはじめ、工学部や農学部・理学部を持つ総合大学として、各領域の専門家の研究者たちが多様性を維持しつつゼロ距離で研究を進めていく必要性を医学部の一PIとして感じています。今後は岡山の地を中心に国内外のアカデミアや企業と幅広く共同研究を展開しながら創薬研究を推し進めていければと考えています。

令和3年度 岡山医学会賞

岡山医学会賞受賞のみなさまへ

岡山医学会賞を受賞されたこと衷心よりお慶び申し上げます。岡山医学会賞は本医学部の誇るべき歴史と伝統を支え、発展されてきた先輩諸氏、関係各位のご厚意により創設され継承されてきたもので、現在は岡山医学会によって運営されています。いずれの賞の受賞も大変に名誉あるもので、若手研究者の目標であり励みになっています。

本賞は、基礎的・臨床的研究、後進指導と教育による人材育成の領域をカバーしており、今年度も優秀な業績の応募が多く、選考には大変苦勞を致しました。コロナ禍にもかかわらず、しっかりと感染対策を行い、優れた研究が行われていることに対し、敬意を表します。選にもれた業績にも非常に優れたものがありましたので、その方々は今後さらに研究を発展させて、再度応募下さるようお願いしております。

今回受賞された皆様には、これをひとつのステップとして、研究あるいは教育において益々のご発展を心より祈念申し上げます。

今後とも岡山医学会賞が医学研究そして教育の発展に一層大きな役割を果たすよう努めて参りますので、関係者の皆様には引き続きのご支援とご協力を賜りますようお願いいたします。

岡山医学会会長

豊岡 伸一

(岡山大学医学部長)

令和3年度 岡山医学会賞受賞者一覧

◎総合研究奨励賞（結 城 賞）

受賞者	推薦講座等	掲載誌名
山田 大祐 組織機能修復学 助教	組織機能修復学	<i>Nature Biomedical Engineering</i>
研究論文名		
Induction and expansion of human PRRX1 ⁺ limb-bud-like mesenchymal cells from pluripotent stem cells		
受賞者	推薦講座等	掲載誌名
孫 翠明 中国医科大学附属第一病院	病理学（免疫病理）	<i>Journal of Advanced Research</i>
研究論文名		
Spred2 controls the severity of Concanavalin A-induced liver damage by limiting interferon-gamma production by CD4 ⁺ and CD8 ⁺ T cells		
受賞者	推薦講座等	掲載誌名
山口 哲志 腎・免疫・内分泌代謝内科学 医員	腎・免疫・内分泌代謝内科学	<i>Frontiers in Endocrinology</i>
研究論文名		
Adipocyte-Specific Inhibition of Mir221/222 Ameliorates Diet-Induced Obesity Through Targeting Ddit4		
受賞者	推薦講座等	掲載誌名
原田 洗 マウントサイナイ・ベスイスラエル病院 内科レジデント	総合内科学	<i>Clinical Infectious Diseases</i>
研究論文名		
Trends in the Nontuberculous Mycobacterial Disease Mortality Rate in Japan: A Nationwide Observational Study, 1997-2016		

◎がん研究奨励賞（林原・山田賞）

受賞者	推薦講座等	掲載誌名
西田 充香子 免疫学 助教	免疫学	<i>Journal for Immunotherapy of Cancer</i>
研究論文名		
Mitochondrial reactive oxygen species trigger metformin-dependent antitumor immunity via activation of Nrf2/mTORC1/p62 axis in tumor-infiltrating CD8T lymphocytes		
受賞者	推薦講座等	掲載誌名
垣内 慶彦 消化器外科学 医員	消化器外科学	<i>Molecular Therapy</i>
研究論文名		
Local oncolytic adenovirotherapy produces an abscopal effect via tumor-derived extracellular vesicles		
受賞者	推薦講座等	掲載誌名
山崎 泰史 消化器内科 助教	消化器・肝臓内科学	<i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i>
研究論文名		
Nonrecurrence Rate of Underwater EMR for ≤ 20-mm Nonampullary Duodenal Adenomas: A Multicenter Prospective Study (D-UEMR Study)		

◎胸部・循環研究奨励賞（砂田賞）

受賞者	推薦講座等	掲載誌名
市川 啓之 循環器内科 医員	循環器内科学	<i>European Journal of Preventive Cardiology</i>
研究論文名		
Incremental prognostic value of non-alcoholic fatty liver disease over coronary computed tomography angiography findings in patients with suspected coronary artery disease		
受賞者	推薦講座等	掲載誌名
妹尾 賢 血液・腫瘍・呼吸器内科学 大学院生	血液・腫瘍・呼吸器内科学	<i>American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology</i>
研究論文名		
Essential role of IL-23 in the development of acute exacerbation of pulmonary fibrosis		
受賞者	推薦講座等	掲載誌名
小林 泰幸 The Hospital for Sick Children, University of Toronto・Research Fellow	心臓血管外科学	<i>Annals of Thoracic Surgery</i>
研究論文名		
Staged repair of Tetralogy of Fallot: A Strategy for Optimizing Clinical and Functional Outcomes		

◎脳神経研究奨励賞（新見賞）

受賞者	推薦講座等	掲載誌名
金 一徹 脳神経外科学 大学院生	脳神経外科学	<i>Biomedicines</i>
研究論文名		
Vagus Nerve Stimulation with Mild Stimulation Intensity Exerts Anti-Inflammatory and Neuroprotective Effects in Parkinson's Disease Model Rats		
受賞者	推薦講座等	掲載誌名
野島 弘二郎 分子医化学 Pre-ART 生	分子医化学	<i>Frontiers in Cell and Developmental Biology</i>
研究論文名		
Assessment of Possible Contributions of Hyaluronan and Proteoglycan Binding Link Protein 4 to Differential Perineuronal Net Formation at the Calyx of Held		

◎教育奨励賞…応募者無

※受賞者の所属は、応募時のものです

総合研究奨励賞 (結城賞)



山田 大祐

略 歴

2008年 3月 金沢大学 薬学部 総合薬学科 卒業
2014年 3月 金沢大学 医学系研究科 がん医化学専攻 修了
2014年 4月 新潟薬科大学 薬学部 助手 (薬効薬理学講座)
2017年 4月 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 助教
(組織機能修復学分野)
2021年 4月 岡山大学 学術研究院 医歯薬学域 (医学系) 助教
(組織機能修復学分野)
現在に至る。

研究論文内容要旨

胚形成過程の側板中胚葉より生み出される肢芽間葉系細胞は、四肢 (両手・両足) の原基である肢芽を構成する細胞群である。肢芽間葉系細胞は、四肢骨格を構成する多くの細胞種 (軟骨細胞、骨芽細胞、腱・靭帯細胞、真皮線維芽細胞など) への分化能力を有している。そのため肢芽間葉系細胞は、四肢骨格形成メカニズムを理解するうえで重要なだけでなく、ヒト多能性幹細胞 (ヒトES細胞やヒトiPS細胞) を利用した運動器の再生医療研究・ヒト疾患モデリング研究に重要な細胞種である。しかしながら、ヒト多能性幹細胞から側板中胚葉を誘導する手法に関しては報告されていたが、側板中胚葉から肢芽間葉系細胞を誘導する技術、それを拡大培養する技術に関しては確立されていなかった。

本推薦論文では、ヒト多能性幹細胞から肢芽間葉系細胞を誘導・拡大培養する技術を開発し、肢芽間葉系細胞の軟骨細胞分化能を事前に評価するための表面抗原の同定にも成功している。

開発した技術を利用することで、四肢骨格形成異常をきたすII型コラーゲン異常症患者由来iPS細胞より肢芽間葉系細胞を誘導し、培養皿上で患者疾患病態を再現させ、疾患モデリング/創薬スクリーニング方法の開発にも成功した。

さらに、iPS細胞由来肢芽間葉系細胞と、細胞自己凝集化誘導技術 (Cell self-Aggregation Technology, CAT) を組み合わせることで、均一な大きさを有する硝子軟骨組織塊の大量作製法を開発し、同組織塊が、膝関節軟骨の再生能を有していることも示した。

以上の成果から、ヒト多能性幹細胞由来の肢芽間葉系細胞を用いることで、ヒト四肢の骨格形成メカニズムの解明や各種骨格系疾患の病態解明が進むだけでなく、軟骨再生医療や骨格系統疾患患者由来iPS細胞を用いた創薬応用の進展が期待される。

総合研究奨励賞 (結城賞)



孫 翠明

略 歴

2001年 9月 中国医科大学医学科 入学
2007年 7月 中国医科大学医学科 修了
2007年 9月 中国医科大学大学院修士課程 入学
2009年 4月～2010年 3月 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科
免疫病理 (O-NECUSプログラム 第1期生)
2010年 7月 中国医科大学大学院修士課程 修了
2010年 7月 中国医科大学附属第一病院 助教
2013年 9月 中国医科大学附属第一病院 講師
2016年10月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程 入学
(免疫病理)
2020年 9月 中国医科大学附属第一病院 講師 (帰任)
2021年 9月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程 修了

研究論文内容要旨

T細胞性肝傷害はMAPKシグナル伝達で誘導されるが、MAPK抑制系の働きは解明されていない。本研究ではT細胞性肝傷害モデルであるConcanavalin A (Con A) 誘導肝炎を用いて、ERK/MAPKの内因性抑制因子Spred2の役割を解明した。Spred2欠損マウスでは野生型マウスに比較して、ERK活性化は上昇し、IFN γ 高発現を伴う強い肝傷害がみられた。Spred2欠損マウスにおけるConA肝傷害は、ERK/MAPKインヒビターで軽減し、このときIFN γ 産生は減じていた。抗IFN γ 抗体により、Con A肝傷害は軽減し、肝臓におけるStat 1活性は減少していた。IFN γ の産生細胞はCD4+およびCD8+T細胞であり、CD4+・CD8+T細胞の中和抗体投与により、Con A投与後のIFN γ 産生および肝傷害は軽減した。T・B細胞のないRag1欠損マウスにSpred2欠損マウス由来のCD4+およびCD8+T細胞を移植すると野生型T細胞移植に比べて強いCon A肝傷害が誘導された。肝臓におけるCXCL9・CXCL10はSpred2欠損マウスで増加していた。一方、Con A肝傷害はSpred2過剰発現マウスで有意に軽減した(IFN γ 産生減少、CD4+・CD8+T細胞の肝流入数減少)。Spred2過剰発現CD4+/CD8+T細胞をin vitroでCon A刺激した場合のIFN γ 産生は、野生型CD4+・CD8+T細胞に比べ有意に減少していた。以上より、Spred2はT細胞IFN γ 産生の新たな制御因子と位置づけられる。Spred2によるERK/MAPKの抑制はT細胞性肝傷害の新たな治療法になる可能性がある。

総合研究奨励賞 (結城賞)



山口 哲志

略 歴

2011年 3月 岡山大学医学部医学科 卒業
2011年 4月 岡山大学病院 初期研修医
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程 入学
2013年 4月 総合病院岡山市立市民病院 専修医
2017年 4月 岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科 医員
2022年 3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程 修了

研究論文内容要旨

我々は肥満や2型糖尿病の病態形成に関与するマイクロRNA (miRNA) を探索するため、野生型C57BL6マウスを通常食飼育群と高脂肪高蔗糖食 (HFHS) 飼育群に分けて飼育し、精巣周囲脂肪組織、肝臓、血清からtotal RNAを精製し、RNAシーケンスを施行した。その結果HFHS飼育マウスの精巣周囲脂肪組織において*Mir221*が5.7倍、*Mir222*が8.1倍と発現が増加する事が判明した (*Metabolism*. 64(4): 489-97, 2015)。本研究では脂肪細胞特異的*Mir221/222*ノックアウトマウス (*Mir221/222AdipoKO*) を用いて肥満症および2型糖尿病における*Mir221/222*の機能を解明した。

野生型マウス (*Mir221/222flox/y*) および*Mir221/222AdipoKO*をHFHS飼育に供した所、*Mir221/222AdipoKO*は*Mir221/222flox/y*に比較してHFHS飼育による体重増加が有意に抑制され、白色脂肪細胞のサイズは小型化し、インスリン負荷試験およびブドウ糖負荷試験において血糖値は改善する傾向を認めた。DNAマイクロアレイを用いた精巣周囲脂肪組織の遺伝子発現解析によりDNA-damage-inducible transcript 4 (*Ddit4*) をターゲット遺伝子候補として同定し、同遺伝子の3' 非翻訳領域に対するmiR-221-3pおよびmiR-222-3pによる転写活性抑制をルシフェラーゼアッセイにより確認した。*Ddit4*はmTOR (mammalian target of rapamycin) の抑制因子であり、AKTの脱リン酸化を促進する事で、TSC2 (tuberous sclerosis complex 2) の活性化を介してmTOR活性を抑制する事が分かっている。精巣周囲脂肪組織におけるmTOR活性をウエスタンブロットで評価した所、*Mir221/222AdipoKO*においてAKTのリン酸化、TSC2の抑制性リン酸化およびS6K (ribosomal protein S6 kinase) のリン酸化が有意に抑制されていた。さらにmTORの下流の機序に関して、レンチウイルスベクターを用いて*Mir221/Mir222*の3T3L1細胞の脂肪分化・合成・分解に与える影響を解析した所、*Mir222*の過剰発現により3T3L1細胞の分化7日目において、脂肪細胞分化マーカーであるPPAR γ およびCEBP α 蛋白質発現量が有意に増加し、脂肪蓄積が亢進する傾向を認めた。

mTORは肥満患者の内臓脂肪組織において活性が上昇している事が報告されており、脂肪細胞分化や脂肪の合成を正に制御し、脂肪分解を負に制御する。*Mir221/222AdipoKO*の精巣周囲脂肪組織では*Ddit4*の発現増加を介してTSC2/mTOR/S6Kが抑制される結果、特に脂肪細胞分化の抑制を介して食餌誘導性肥満が改善する事が明らかとなった。

総合研究奨励賞 (結城賞)



原田 洸

略 歴

- 2016年 3月 岡山大学医学部医学科 卒業
- 2016年 4月 岡山大学病院 初期研修医
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 博士課程 入学
- 2018年 4月 岡山大学病院 総合内科・総合診療科 医員
- 2020年 3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 博士課程 卒業
- 2020年 4月 岡山市立市民病院 内科 医員
- 2021年 4月 岡山大学病院 総合内科・総合診療科／国際診療支援センター 助教
- 2021年 7月 マウントサイナイ・ベスイスラエル病院 内科レジデント
現在に至る

研究論文内容要旨

【背景】結核菌感染症は、世界三大感染症として広く知られており、疫学調査や診断技術や治療薬の開発対象として注目されてきた。一方で、非結核性抗酸菌（NTM）感染症は未だ不可解な部分が多く、現代における日本人の死亡原因にどの程度関与するか不明であった。NTM感染症の発生率は世界的に増加しており、特に高齢者において大きな医療負担となっている。本研究では、日本におけるNTM関連の死亡率の動向を評価することを目的とした。

【方法】本研究では、日本における1997年から2016年までの期間の死亡統計データ（ $n = 18,814$ ）を解析に使用した。年齢と性別別の粗死亡率と年齢調整死亡率を算出し、Joinpoint回帰モデルを用いて傾向を分析し、年平均変化率を測定した。

【結果】全体の年間粗死亡率は、1997年の0.63/10万人/年から2016年には1.93/10万人/年に増加した。NTM感染症の粗死亡率は60～79歳の女性（3.5%、95% CI、2.8～4.3）および80歳以上の女性（4.3%、95% CI、3.7～4.9）で増加した。男性では年齢調整死亡率に有意な傾向は見られなかったが、女性では調査期間中に死亡率が上昇していた（年平均変化率、4.6%、95% CI、2.7-6.6）。女性では、2014年～2016年の期間でNTM関連の粗死亡率が結核による死亡率を上回った。

【結論】日本では1997年から2016年の期間にNTM関連の死亡率が増加し、特に高齢女性で増加が顕著であった。更に近年においては、女性におけるNTM感染症の死亡者数は、結核菌感染症による死亡者数を上回ることが明らかになった。

がん研究奨励賞 (林原・山田賞)



西田 充香子

略 歴

【学歴】

平成17年4月 神戸学院大学薬学部薬学科 入学
平成21年3月 神戸学院大学薬学部薬学科 卒業
平成21年4月 神戸学院大学大学院薬学研究科 修士課程（薬学専攻）入学
平成23年3月 神戸学院大学大学院薬学研究科 修士課程（薬学専攻）修了
平成24年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 博士課程（病態制御科学専攻）入学
平成28年3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 博士課程（病態制御科学専攻）修了

【職歴】

平成28年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 免疫学分野 非常勤研究員
令和2年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 免疫学分野 助教
令和3年4月 岡山大学学術研究院医歯薬学域 免疫学分野 助教
現在に至る

研究論文内容要旨

メトホルミンは2型糖尿病の第一選択治療薬として世界中で1億5千万人が服用しており、糖尿病以外にも心臓血管系疾患、神経変性疾患、癌、老化にも効果があるとする報告が多数である。担癌マウスに自由飲水にてメトホルミンを服用させると、固形腫瘍の増殖は遅延し時には退縮する。この時、腫瘍には多数のCD8T細胞の浸潤が見られる。また、CD8T細胞を抗CD8抗体の投与で除去すると腫瘍は増大することから、エフェクター細胞はCD8T細胞であることをこれまでの研究で明らかとしてきた。

本申請の研究は腫瘍浸潤CD8T細胞（CD8TIL）のメトホルミンによる活性化のメカニズムを新たに解明した。メトホルミンはミトコンドリアの呼吸鎖complex Iを標的とする結果、 $\text{NADH} \rightarrow \text{NAD} + \text{H}^+ + \text{e}^-$ で発生した電子 e^- の呼吸鎖上における移動が阻害され、マトリックスに逆流して酸素と結合し活性酸素 $\text{O}_2^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$ を生み出す。 H_2O_2 （ROS）はグルコーストランスポーター Glut-1を細胞膜表面に移動させ、糖の取り込みを促進して解糖系を上昇させ、 $\text{IFN}\gamma$ 産生に繋げる。一方で抗酸化ストレス応答を司る転写因子Nrf2の核内移行を誘導し、その結果、オートファジー→グルタミノリシス→ α ケトグルタル酸（ α KG）の産生に繋げる。 α KGはmTORC1を活性化し、活性化mTORC1はp62分子をリン酸化してp-p62（S351）とし、p-p62（S351）はNrf2/Keap1 complexに作用し、Nrf2の核内移行を誘導する、という一連の機序を明らかにした。このNrf2/mTORC1/p62を中心としたカスケードはCD8TILを腫瘍内で増殖させる。

さらに、抗PD-1抗体の抗腫瘍効果はメトホルミン服用により大幅に亢進したが、これはCD8TILの $\text{IFN}\gamma$ 産生と細胞増殖をさらに上昇させるためであった。腫瘍局所に分泌された大量の $\text{IFN}\gamma$ は腫瘍細胞の $\text{IFN}\gamma$ 受容体シグナルを刺激し、代謝（解糖系と酸化的リン酸化）を低下させた。この腫瘍細胞の $\text{IFN}\gamma$ 受容体シグナルの発生がCD8TILの活性化に必須であることも明らかにした。

一連の研究成果は、メトホルミンの腫瘍免疫活性化機序を解明したのみならず、CD8TILと腫瘍細胞の $\text{IFN}\gamma$ 受容体シグナルとの関係など、腫瘍免疫学の大きな枠組みを理解する上で重要な知見を提供した。

がん研究奨励賞 (林原・山田賞)



垣内 慶彦

略 歴

【学歴】

平成14年3月 国立大阪教育大学教育学部附属高等学校天王寺校舎 卒業
平成15年4月 佐賀大学医学部医学科 入学
平成21年3月 同上 卒業
平成28年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程 入学
令和3年3月 同課程 終了

【職歴】

平成21年4月 岡山済生会総合病院 初期研修医
平成23年4月 岡山済生会総合病院 外科 後期研修医
平成26年4月 岡山済生会総合病院 外科 チーフレジデント
平成26年10月 庄原赤十字病院 外科副部長
平成28年10月 岡山大学病院 消化管外科 医員
令和元年4月 岡山少年院 法務技官 医務課長
令和元年10月 岡山大学病院 消化管外科 医員
令和4年4月 岡山大学病院 消化管外科、低侵襲治療センター 助教
現在に至る

【賞罰】

第25回 遺伝子細胞治療学会学術集会 学会賞
第11回 遺伝子治療研究奨励賞 (タカラバイオ賞)

研究論文内容要旨

本研究は、臨床応用を目指して開発が進む腫瘍融解アデノウイルス「OBP-301」による全身性の抗腫瘍効果メカニズムの解明を目的としたものである。OBP-301はアデノウイルス5型を基本骨格とした腫瘍融解アデノウイルス製剤であり、その作用機序はアポトーシスなどの直接的な抗腫瘍効果のみならず、抗腫瘍免疫増強による間接的な抗腫瘍効果が認められている。OBP-301の投与は、生体内に存在するアデノウイルス中和抗体のために腫瘍内への局所投与のみに限局されるが、これまでマウスモデルにおいて転移巣で原発巣と同程度かそれ以上の腫瘍縮小効果を認めることがあった。アブスコパル効果は、局所放射線治療後などで生じる腫瘍免疫活性化によって遠隔転移部で腫瘍縮小効果がみられる現象であるが、OBP-301による抗腫瘍免疫の増強によっても引き起こされる可能性があると考えられる。その一方で、同様のアブスコパル効果が免疫を欠失したヌードマウスにおいても認められることも確認しており、これは抗腫瘍免疫の増強を介した間接的な効果以外にも、OBP-301による直接的な効果によって引き起こされている可能性を示唆している。

そこでわれわれは、エクソソームという近年注目されているすべての組織・臓器から分泌される約50-150nmの小胞体に注目した。エクソソームは内部に分泌細胞由来のmRNA、miRNA、DNA、タンパク質などが含まれているとされる。また、細胞間情報伝達の一役を担っているとされ、中でも腫瘍指向性を持つことは特筆すべき特徴であり、OBP-301治療後のがん細胞から発生するエクソソームにOBP-301が関与している可能性を考え本研究を行った。まず、本研究では*in vitro*にてOBP-301で治療したがん細胞から分泌されるエクソソーム内にOBP-301が内包されている(Exo301)ことを確認した。また、Exo301がOBP-301と同様の細胞傷害メカニズムにて強力な細胞傷害性を起こすことを明らかにし、Exo301が腫瘍指向性を有することも確認した。次いで*in vivo*において、免疫のあるマウスで作成した原発巣・転移巣モデルを用いて原発巣治療後に分泌されたExo301が転移巣に特異的に到達する腫瘍指向性を有し、転移巣でOBP-301が確認されたことで直接的な抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。さらに、エクソソーム産生阻害剤の投与下では、転移巣でOBP-301が有意に減少し、抗腫瘍効果が有意に減少することも確認した。これらの結果は、原発巣治療後に分泌されるExo301が転移巣へと到達した後に、内包されていたOBP-301が直接的に抗腫瘍効果を引き起こすことを示唆したものである。免疫不全マウスでも同様の結果を確認することで、本結果のさらなる裏付けに成功した。

以上より、OBP-301の全身性抗腫瘍効果メカニズムがエクソソームを介して引き起こされているということを解明した。

がん研究奨励賞 (林原・山田賞)



山崎 泰史

略 歴

平成13年3月 香川県立高松高等学校 卒業
平成13年4月 千葉大学医学部医学科 入学
平成19年3月 千葉大学医学部医学科 卒業
平成19年4月 成田赤十字病院 初期臨床研修医
平成21年4月 東京都立多摩総合医療センター 内科後期研修医
平成23年4月 津山中央病院 内科 医員
平成25年4月 岡山大学病院 消化器内科 医員
平成26年4月 大阪国際がんセンター 消化管内科 医員
平成28年3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科修了
平成29年4月 岡山大学病院 消化器内科 医員
平成31年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 県南西部総合診療医学講座 助教
令和2年1月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 三朝地域医療支援寄付講座 助教
令和2年7月 岡山大学病院 消化器内科 助教
現在に至る

研究論文内容要旨

本研究は、20mm以下の十二指腸腫瘍（腺腫および粘膜内癌）に対するUnderwater Endoscopic mucosal resection（浸水下内視鏡的粘膜切除術、以下UEMR）の有効性および安全性を評価した多施設前向き試験となります。十二指腸腫瘍に対する従来の内視鏡治療法は偶発症（出血や穿孔）発生割合が高いのが問題でした。また、再発割合が低い効果的な治療法もありませんでした。このため、標準治療が定まっておらず、各施設で試行錯誤しながら治療にあたっていました。そのような中で、従来の送気下で行う治療とは異なり、生理食塩水で消化管管腔内を満たした状態で内視鏡治療を行うUEMRが数年前より注目され、単施設試験ではありますが、UEMRの十二指腸腫瘍に対する有効性・安全性が報告されるようになってきました（関連論文2）。そこで、UEMRの十二指腸腫瘍に対する効果を十分に評価するため、本多施設試験を行っております。

研究デザインは、多施設（西日本21施設）、シングルアーム、前向き観察研究です。20mm以下の非有茎性十二指腸腫瘍（有茎性腫瘍は従来法でも安全に切除可能なため）を対象として、治療前に前向き登録を行い、UEMRの治療成績を評価しています。また、UEMR 2か月後と12か月後にフォローアップの内視鏡評価および組織評価（治療後癒痕部からの生検）をプロトコール検査として行い、再発の有無を精密に評価しております。主要評価項目はUEMR後12か月経過時点での無再発割合です。副次評価項目は、偶発症（出血や穿孔）の発生割合、UEMRでの病変一括切除割合としております。十二指腸腫瘍の大部分は20mm以下で発見されるため、本試験では対象の病変サイズを上記としております。従来の内視鏡治療法の既報から、UEMRの無再発割合の期待値を97%、閾値を92%、片側 α 0.05、検出力0.8とし、予定登録患者数を150名と設定して、本研究を開始しました。

結果です。2018年3月～2019年4月に、十二指腸腫瘍をもつ269名の患者が本試験の候補となりましたが、各種の適格基準により除外され、最終的に155名166病変が登録され、解析対象となりました。登録された病変サイズ中央値（標準偏差）は9.8(4.7)mmでした。主要評価項目である、無再発割合（95%信頼区間）は97.2（92.8-99.1）%と非常に高い数値となりました。95%信頼区間の下限値が閾値（92%）を上回りましたので、本研究によりUEMRの有効性が示されました。また、偶発症割合は、術中穿孔0%、遅発穿孔0%、後出血1.2%と非常に低く、安全な治療法であることも同時に証明されました。一括切除（病変が一塊の切片で切除されたかどうかを評価する、内視鏡治療の有効性を評価する一つの指標です）割合も90%と非常に高く、良い結果でした。

結論としましては、本研究により20mm以下の十二指腸腫瘍に対するUEMRの有効性および安全性が示されました。よって、UEMRは十二指腸腫瘍に対する標準治療となると考えられます。

胸部・循環研究奨励賞 (砂田賞)



市川 啓之

略 歴

2012年 3月	岡山大学医学部医学科 卒業
2012年 4月～2014年 3月	広島市立広島市民病院 初期研修医
2014年 4月～2017年 3月	国立病院機構岩国医療センター 循環器内科
2017年 4月～	岡山大学病院 循環器内科 医員

研究論文内容要旨

非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) は、冠動脈疾患イベントの危険因子である。本研究では、冠動脈CT所見 (有意狭窄・ハイリスクプラーク) とNAFLDの有無を組み合わせることで、将来の冠動脈疾患イベントの予測能が向上するかを検討した。

冠動脈CTを撮像した安定型狭心症患者1148例を対象に、CT撮像後4年の予後追跡調査を行った。NAFLDは冠動脈CT所見とフラミンガムリスクスコアで調整後も、冠動脈疾患イベントの有意な危険因子であった。さらに、フラミンガムリスクスコアと冠動脈CT所見にNAFLD有無の情報を追加すると、予後予測能の改善を認めた。また、NAFLDの多いメタボリックシンドロームや糖尿病患者に限定した解析においても、同様の結果であった。

以上より、安定型狭心症患者においてNAFLDは冠動脈疾患イベントの有意な危険因子であり、冠動脈CTの際にNAFLDの有無を同時評価することは、ハイリスク患者の同定に有用であることが明らかとなった。

胸部・循環研究奨励賞 (砂田賞)



妹尾 賢

略 歴

平成22年3月 岡山大学医学部医学科 卒業
平成22年4月 公立学校共済組合中国中央病院 初期研修医
平成24年4月 公立学校共済組合中国中央病院 内科 医員
平成27年10月 岡山大学病院 呼吸器・アレルギー内科 医員
平成29年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程 入学
令和4年3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程 修了

研究論文内容要旨

特発性肺線維症の急性増悪は予後不良である。IL-23は炎症性サイトカインの1つであるが、特発性肺線維症の急性増悪におけるIL-23の役割は不明である。

本研究ではマウスにブレオマイシンを投与することで肺線維症を誘導し、リポポリサッカライド (LPS) を投与することで急性増悪を誘導した。気道中のIL-23、IL-17A、IL-22の濃度は、肺線維症急性増悪マウスで上昇していた。IL-23p19欠損マウスで気道炎症及び肺線維化は軽減しており、IL-17AとIL-22の濃度は低下していた。抗IL-12/23p40抗体の投与でも同様に気道炎症及び肺線維化は抑制され、IL-17AとIL-22の濃度も低下していた。IL-17Aの主要な産生源はTh17細胞と考えられた。

特発性肺線維症患者において安定期症例と急性増悪症例を比較すると、急性増悪症例で気管支肺胞洗浄液中のIL-23濃度が高い傾向にあった。

以上より、肺線維症の急性増悪の発症にIL-23が重要であり、IL-23を阻害することが新たな治療戦略となりうることが示唆された。

胸部・循環研究奨励賞 (砂田賞)



小林 泰幸

略 歴

2012年 3月 岡山大学医学部医学科 卒業
2012年 4月 香川県立中央病院 初期研修医
2014年 4月 岡山赤十字病院 後期研修医
2016年 4月 岡山大学病院心臓血管外科 医員
2018年 4月 岡山大学学術研究院医歯薬学域 入学
2021年 3月 岡山大学学術研究院医歯薬学域 早期修了
2021年 7月 The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Research Fellow (Canada)

研究論文内容要旨

背景：ブラロック・タウジツヒシャント術（以下BTシャント術）はファロー四徴症における姑息術であるが、この姑息術を積極的に取り入れた段階的手術による肺動脈弁輪の成長並びに根治術時の肺動脈弁温存手術の割合、遠隔期成績への影響を検討した。

方法：本研究は、1991年から2019年までに当院にてファロー四徴症に対し根治術を行った330例（うち57例 [17%]）がBTシャント術を先行）を対象とし後方視的に検討した。

結果：57例のBTシャント術を行った際の日齢は71（中間値）、体重は4.3kg（中間値）であり、BTシャント術後の死亡はなかった。肺動脈弁輪径のZスコアは、BTシャント術前が-4.2（平均値）であったが、術後は-3.0（平均値）と著明に大きくなり成長していた。結果的に肺動脈弁温存手術を全体の207例（63%）、BTシャント術を先行する段階的手術を受けた患児の26例（46%）に行うことができた。肺動脈弁逆流に関連する再手術回避率は、99.7%、99.1%、95.8%（術後1、5、20年）であった。

結論：新生児期もしくは乳児期にチアノーゼを有する症候性患児に対する姑息術としてのBTシャント術を取り入れた段階的戦略は全例生存した。BTシャント術は、根治術としての肺動脈弁非温存手術を回避するだけでなく肺動脈弁輪の成長を促進した。それゆえに症候性患児の約半数に肺動脈弁温存手術を行うことができた。BTシャント術を経て結果的に肺動脈弁輪非温存手術であったとしても、手術時期を遅らせ患児の体格を大きくすることで技術的により担保させることができ、全体として再手術を減少させることができた。

脳神経研究奨励賞 (新見賞)



金 一徹

略 歴

平成23年3月31日 宮崎大学医学部医学科 卒業
平成23年4月1日 福山市民病院 初期研修医
平成25年4月1日 福山市民病院 脳神経外科 後期研修医
平成27年4月1日 岡山大学病院 脳神経外科 後期研修医
平成28年4月1日 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程
入学
生体制御科学専攻脳神経外科学
令和元年10月1日 福山市民病院 脳神経外科 現在に至る。
令和4年3月25日 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程
修了

研究論文内容要旨

迷走神経刺激療法 (Vagus nerve stimulation: VNS) は頭蓋内侵襲を伴わない安全な治療法であり、近年ではパーキンソン病 (PD) モデル動物への神経保護効果が報告されている。しかし、PD治療へのVNSの有効刺激条件は不明である。また、従来は動物への電気刺激実験では有線式電気刺激装置の使用が主流で、動物への侵襲性や行動自由度の制限、長時間刺激が困難、などの問題があった。

本研究では長期刺激可能な無線制御式の動物専用小型刺激装置を開発し、PDモデルラットに対するVNSの有効刺激強度を検討した。PDモデルラットを用いて、刺激強度を0.1mA、0.25mA、0.50mA、1.0mAの4群に分け、14日間連続刺激し治療効果を判定した。結果として、0.25mAと0.50mAの低強度刺激で行動学改善を認め、線条体/黒質緻密部におけるチロシン水酸化酵素陽性神経線維/神経細胞は有意に多く保持された。また、0.25mAと0.50mA刺激では同部のIba1陽性ミクログリアとGFAP陽性アストロサイトの発現増加が有意に抑制された。さらに、同刺激条件では青斑核のノルアドレナリン産生を担うドパミンβ水酸化酵素陽性神経細胞は有意に保持された。0.1mAと1.0mA刺激群はいずれも治療効果が乏しかった。0.25mAと0.50mAの低強度刺激による結果から、VNSはPDモデルに対する治療効果が高く、抗炎症作用やノルアドレナリン神経保護効果が関与している可能性が考えられた。また、これらの実験から、新規開発した無線制御式電気刺激装置は刺激調節性および刺激連続性に特に優れており、小型軽量のため動物への侵襲性が大幅に軽減された実験が可能と考えられた。

脳神経研究奨励賞 (新見賞)



野島 弘二郎

略 歴

- 2018年 4月 岡山大学 医学部 医学科 入学
現在、同大学5年次生 在学中
- 2020年 4月 同大学 Pre-ARTプログラム 一般コース（分子医
化学教室所属）履修開始
現在、同プログラム在籍中
- 2024年 3月 岡山大学 医学部 医学科卒業（見込み）

研究論文内容要旨

Calyx of Heldは、腹側蝸牛神経核から台形体内側核（MNTB）の主細胞に単一入力する巨大な神経末端である。MNTBの主細胞は、ペリニューロナルネット（PNN）と呼ばれる高密度に組織化された細胞外マトリックス構造によって包まれている。PNNの主成分の1つであるプロテオグリカンは、リンクタンパク質によってPNNに安定化して存在している。近年、Calyx of Heldのシナプス伝達におけるPNNの重要性を示す新たな証拠が得られている。しかしながら、PNN形成とCalyx-MNTBのシナプス伝達におけるリンクタンパク質の役割は未だ不明である。

本研究では、リンクタンパク質の1つであるHAPLN4がCalyx of HeldのPNN形成に与える影響を明らかにするため、HAPLN4欠損マウスを用いて細胞外マトリックスタンパク質の分布を免疫組織化学的に解析した。プロテオグリカンの主成分の1つであるブレビカンは、野生型マウスではCalyx of HeldとMNTBニューロンのシナプス周囲に極めて限局して分布しているのに対し、HAPLN4欠損マウスではCalyx of Held全体を囲む神経線維網へと明らかに異所的にシフトしていた。一方、同じくプロテオグリカンの主成分であるアグリカンは、野生型マウス、HAPLN4欠損マウスともに、Calyx of Held全体を囲む神経線維網に一貫して広く分布していた。また、このアグリカンの発現は、HAPLN1やtenascin-Rの局在とも一致した。これらのことから、HAPLN4はブレビカンの局在の安定化に寄与することがわかった。続いて、HAPLN4欠損マウスで見られたブレビカンの局在変化についてさらに検討するため、*in situ* PLA法により、ブレビカンと結合するリンクタンパク質を調べた。これによりブレビカンは野生型マウスではHAPLN4と、HAPLN4欠損マウスではHAPLN1と分子的に結合していることが確認された。このことから、HAPLN4欠損マウスではHAPLN1がその機能を補完していることが考えられた。

今後、HAPLN4の役割のさらなる解明によって、Calyx of HeldにおけるPNN形成の発達の・生理的重要性が明らかになることが期待される。