



第123回 岡山医学会主催
新任教授講演会



14：20～14：50 「循環器疾患の病態解明と治療法の開発」

循環器内科学分野 湯浅 慎介 教授

座長 成瀬 恵治 教授

14：50～15：20 「脳腫瘍に色をつける～術中蛍光プローブの開発」

脳神経外科学分野 田中 將太 教授

座長 安藤 瑞生 教授



略 歴

- 1999年3月 慶應義塾大学医学部卒業
- 1999年4月 慶應義塾大学病院内科研修医
- 2005年4月 慶應義塾大学医学部内科学教室助手
- 2005年10月 慶應義塾大学医学部総合医科学研究棟特別研究助手
- 2008年4月 慶應義塾大学医学部内科学教室助手
- 2008年11月 慶應義塾大学医学部特別研究講師
- 2011年4月 慶應義塾大学医学部特任講師
- 2012年10月 慶應義塾大学医学部講師
- 2023年4月 慶應義塾大学医学部准教授
- 2023年12月 国立大学法人岡山大学学術研究院医歯薬学域循環器内科学分野教授

循環器疾患に対する診療においては、急性心筋梗塞や弁膜症に対するカテーテル治療や手術などが行われ、また重症心不全に対しては心臓移植や機械的補助循環が用いられるなど、様々な医療が開発され、応用されてきております。一方、現在世界では循環器疾患に罹患する人は未だに5億人以上おり、循環器疾患は常に世界の死亡原因の上位に位置しております。また重症心不全や循環器難病は、症状も強く、難治性で、治療方法も限られているため、早急に解決すべき疾患と考えられております。

これまで、私は循環器疾患の病態解明と治療法の開発を目指して、基礎的な研究を行ってきました。革新的治療方法の開発につながる研究や新しい疾患概念の構築などのためには、最新の研究手法と古典的な研究手法を組み合わせた研究が重要であると考えております。近年の医学研究に関する技術や概念はダイナミックに進歩しており、特にiPS細胞、一細胞解析や人工知能など最新の技術を用いた研究を行っております。これまでに行ってきた、それらの技術を用いて循環器疾患を対象にした研究をご紹介します。



略 歴

- 2001年 東京大学医学部医学科卒業
- 2001年 東京大学脳神経外科医局入局
埼玉医科大学総合医療センター・JCHO東京メディカルセンター・
東京大学医学部附属病院・NTT東日本関東病院・公立昭和病院に
勤務
- 2007年 Mayo Clinic, Rochester, Department of Neurologic Surgery
臨床フェロー
- 2010年 Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School
Division of Neuro-Oncology, Department of Neurology
臨床フェロー・研究フェロー
- 2010年 Dana-Farber Cancer Institute/Brigham and Women's Hospital,
Harvard Medical School Division of Neuro-Oncology,
Department of Neurology 臨床フェロー
- 2012年 東京大学医学部附属病院 脳神経外科 特任臨床医・助教・
特任講師
- 2021年 東京大学大学院医学研究科脳神経医学専攻 脳神経外科学 講師
- 2024年 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経外科学 教授

悪性神経膠腫における予後規定因子のうち唯一治療介入可能なのが外科的摘出であり、残存腫瘍が少ないほど予後良好である。術中蛍光標識による腫瘍の可視化は有用で、悪性神経膠腫手術における5-アミノレブリン酸（5-ALA）は、臨床試験にて有効性が証明され汎用されているが、感度・特異度、投与方法などの課題もある。そこで我々は、東京大学大学院薬学系研究科薬品代謝化学教室（浦野泰照教授）と共同で、脳腫瘍を特異的に検出する局所投与型新規蛍光標識システムの開発を、AMED革新的がん医療実用化研究事業等の助成を受け行ってきた。先行研究により作製されたHydroxymethyl Rhodamine（HMRG）の蛍光母核にアミノ酸が付加した蛍光プローブを用いてスクリーニングを行い、悪性神経膠腫に有効なプローブとしてProline-Arginine-HMRG（PR-HMRG）を選定し、標的酵素がCalpain-1であることを同定した。Calpain-1を標的酵素とする他のHMRGプローブについても5-ALAとの比較で蛍光強度の評価を行い、5-ALAと同等かそれ以上の腫瘍識別能を有すると考えられた。現在は、これらの蛍光プローブの臨床応用に向けて、非臨床試験を含めさらなる解析を進めており、数年以内にfirst-in-human試験として医師主導治験を予定している。



岡山大学関連病院長会主催
特別講演会



「最近の医療・健康行政」

講師：西嶋 康浩 先生

厚生労働省 健康・生活衛生局 がん・疾病対策課長



略 歴

2002年3月 山口大学医学部卒業
2003年10月 厚生労働省入省
2009年8月 国立循環器病センター
2012年8月 厚生労働省健康局疾病対策課長補佐
2015年10月 厚生労働省老健局老人保健課長補佐
2018年8月 厚生労働省大臣官房厚生科学課主任科学技術調整官
2020年8月 岡山県保健福祉部長
2022年7月 厚生労働省健康局移植医療対策推進室長
2023年5月 現職

MEMO



令和5年度
岡山医学会賞



岡山医学会受賞のみなさまへ

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による応募が多く、選考には大変苦勞をいたしました。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、近いうちに再度、ご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
岡山大学医学部長
豊岡 伸一

総合研究奨励賞（結城賞）

岡山医科大学生理学教室で研究していた結城貞昭氏（昭和 14 年卒）が、第二次世界大戦に海軍軍医として応召、昭和 17 年 4 月 18 日ビスマルク諸島方面において戦死された（当時 32 歳海軍軍医大尉、戦死後従六位海軍軍医少佐に昇進）。父親である東京都の画家結城素明氏（本名貞松、元芸術院会員、芸大名誉教授）が愛息の宿志半ばで陣没された際、岡山医科大学の医学の振興発展を祈念され、昭和 17 年に篤志を寄贈された。

昭和 19 年（1944）から岡山医科大学（現岡山大学医学部）では、この篤志を基に本学部で医学に関する卓越した研究業績をあげた者に、結城賞を授与して表彰している。

がん研究奨励賞（林原・山田賞）

林原賞

林原株式会社元社長林原一郎氏が昭和 36 年 4 月岡山大学医学部附属病院平木内科において胃がんで逝去された際、ご子息の林原健氏から亡父のご遺志として医学の進展を祈念され岡山大学医学部のがん研究助成のため篤志を寄附された。

昭和 38 年（1963）から岡山大学医学部では、この篤志を基に本学部でがんに関する学術上卓越した研究業績をあげた者に林原賞を授与して表彰している。

山田賞

津山市で耳鼻科を開業していた山田成子氏（旧姓稲臣：昭和 42 年卒）が、昭和 60 年 2 月、岡山大学医学部附属病院においてがんのため逝去された際、ご主人の山田康之氏が岡山大学医学部のがんに関する研究助成のため篤志を寄附された。

昭和 60 年（1985）から岡山大学医学部では、この篤志を基に本学部でがんに関する研究で学術上卓越した研究業績をあげた者に山田賞を授与して表彰している。

循環研究奨励賞（砂田賞）

本学部外科学第二講座教授並びに香川医科大学長を務められた砂田輝武先生（昭和 10 年卒）が、ご令室が逝去された際、岡山大学医学部の研究振興のために篤志を寄附された。

昭和 54 年（1979）から岡山大学医学部では、この篤志を基に本学部で胸部・循環器系に関する研究で学術上卓越した研究業績をあげた者に砂田賞を授与して表彰している。

脳神経研究奨励賞（新見賞）

本学部解剖学第三講座教授を務められた新見嘉兵衛先生の「視床に関する研究」の業績が認められ、昭和 59 年度日本学士院賞（第 74 回）を受賞された際、その記念として岡山大学医学部の脳に関する研究助成のため篤志を寄附された。

昭和 60 年（1985）から岡山大学医学部では、この篤志を基に本学部で脳（神経系を含む）に関する研究で学術上卓越した研究業績をあげた者に、新見賞を授与して表彰している。

教育奨励賞

平成 22 年（2010）から岡山大学医学部では、本学の医学教育に特段の功績のあった者に教育奨励賞を授与して表彰している。

※平成 24 年度、岡山医学会では各賞のあり方について、検討、見直しを行い研究分野を明示するとともに、各賞の発足者に敬意を表することとして、名称を次のとおり改め、優れた成果をあげた若手の研究者、教育者を表彰している。

岡山医学会賞総合研究奨励賞（結城賞）

岡山医学会賞がん研究奨励賞（林原・山田賞）

岡山医学会賞胸部・循環研究奨励賞（砂田賞）

岡山医学会賞脳神経研究奨励賞（新見賞）



令和5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
渡辺 晴樹 (Feinstein Institutes for Medical Research, Post Doc Research Trainee 腎・免疫・内分泌代謝内科学、客員研究員)	腎・免疫・ 内分泌代謝内科学分野	<i>Clinical Immunology</i>
研究論文名		
Amelioration of nephritis in receptor for advanced glycation end-products (RAGE) -deficient lupus-prone mice through neutrophil extracellular traps		
受賞者	推薦講座等	掲載誌名
内藤 宏道 (救命救急・災害医学分野 准教授)	救命救急・災害医学分野	<i>Critical Care</i>
研究論文名		
Prevalence, reasons, and timing of decisions to withhold/withdraw life-sustaining therapy for out-of-hospital cardiac arrest patients with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation		
受賞者	推薦講座等	掲載誌名
住居 優一 (Baylor College of Medicine, Dan L. Duncan Comprehensive Cancer Center)	血液・腫瘍・呼吸器内科学分野	<i>JCI Insight</i>
研究論文名		
Hematopoietic stem cell-derived Tregs are essential for maintaining favorable B cell lymphopoiesis following posttransplant cyclophosphamide		

◎がん研究奨励賞（林原・山田賞）

受賞者	推薦講座等	掲載誌名
石野 貴雅 (腫瘍微小環境学分野 特別研究学生)	腫瘍微小環境学分野	<i>British Journal of Cancer</i>
研究論文名		
Somatic mutations can induce a noninflamed tumour microenvironment via their original gene functions, despite deriving neoantigens		
受賞者	推薦講座等	掲載誌名
小幡 泰介 (消化器・肝臓内科、医員)	消化器・肝臓内科学分野	<i>Molecular Therapy - Nucleic Acids</i>
研究論文名		
MicroRNA-451a inhibits gemcitabine-refractory biliary tract cancer progression by suppressing the MIF-mediated PI3K/AKT pathway		

受賞者	推薦講座等	掲載誌名
浦田 知宏 (血液・腫瘍・呼吸器内科学 大学院生)	血液・腫瘍・ 呼吸器内科学分野	<i>Blood Advances</i>
研究論文名		
Distribution and clinical impact of molecular subtypes with Dark Zone signature of DLBCL in a Japanese real-world 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
松原 慧 (呼吸器・乳腺内分泌外科学 非常勤研究員)	呼吸器・乳腺 内分泌外科学分野	<i>The Journal of Heart and Lung Transplantation</i>
研究論文名		
In vivo lung perfusion for prompt recovery from primary graft dysfunction after lung transplantation		
受賞者	推薦講座等	掲載誌名
谷口 暁彦 (独立行政法人国立病院機構 福山医療センター 呼吸器内科 医長)	血液・腫瘍・ 呼吸器内科学分野	<i>American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology</i>
研究論文名		
Protective effects of neuropeptide Y against elastase-induced pulmonary emphysema		

◎脳神経研究奨励賞 (新 見 賞)

受賞者	推薦講座等	掲載誌名
藪野 諭 (香川県立中央病院 脳神経外科 医長)	脳神経外科学分野	<i>Stem Cell Research & Therapy</i>
研究論文名		
Synergistic therapeutic effects of intracerebral transplantation of human modified bone marrow-derived stromal cells (SB623) and voluntary exercise with running wheel in a rat model of ischemic stroke		
受賞者	推薦講座等	掲載誌名
竹之下 慎太郎 (精神科神経科 助教)	精神神経病態学分野	<i>Alzheimer's Research & Therapy</i>
研究論文名		
Prevalence and modifiable risk factors for dementia in persons with intellectual disabilities		

◎教育奨励賞

受賞者	推薦講座等
谷山 真規子 (岡山県南東部(玉野)総合 診療医学講座 講師)	総合内科学分野 循環器内科学分野

※受賞者の所属等は、応募時のものです。

受賞者紹介

総合研究奨励賞 (結城賞)



渡辺 晴樹

略 歴

2007年4月1日 岡山大学病院 初期臨床研修医
2009年4月1日 財団法人倉敷成人病センター 医員
2011年4月1日 岡山大学病院 医員
2015年4月1日 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 助教
2020年10月4日 Feinstein Institutes for Medical Research, Post Doc
Research Trainee

研究論文内容要旨

Receptor for advanced glycation end-products (RAGE, *Ager*) は炎症、細胞移動、細胞死などを制御するパターン認識受容体である。全身性エリテマトーデス (SLE) は自然免疫および獲得免疫の異常によって引き起こされる若年女性に多い多臓器疾患である。SLE における RAGE の機能を理解するために、我々は代表的な SLE モデルマウスである MRL/MpJ-*Fas^{lpr}*/J (MRL-*lpr*) マウスと RAGE ノックアウト (*Ager^{-/-}*) C57BL/6 マウスを戻し交配することで RAGE 欠損 SLE モデルマウスを作製し、野生型 MRL-*lpr* マウスと比較した。18 週齢の *Ager^{-/-}* MRL-*lpr* マウスでは、脾臓とリンパ節の腫大が改善し、また SLE において病原性が知られている CD3⁺CD4⁻CD8⁻ 細胞の頻度が有意に減少した。*Ager^{-/-}* MRL-*lpr* マウスは尿中アルブミン/クレアチニン比が有意に減少し、腎病理学的スコアも著しく改善した。さらに、*Ager^{-/-}* MRL-*lpr* マウスでは、糸球体における好中球浸潤と neutrophil extracellular traps (NETs) 形成が有意に抑制されていた。本研究は、RAGE が炎症組織中の免疫細胞、特に好中球と T 細胞において病態促進的な役割を持ちうることを明らかにしたものであり、RAGE の阻害が SLE の治療戦略となりうる可能性を示唆している。

細胞膜上に存在する RAGE は、核酸や核タンパクなど様々なリガンドを認識し、炎症を促進すると考えられている。一方で、alternative splicing またはマトリックスメタロプロテアーゼによる膜型 RAGE の切断によって生成される soluble RAGE (sRAGE) は、膜型 RAGE へのリガンド結合を阻害するデコイ受容体として働く。つまり、RAGE には炎症促進と抗炎症の相反する作用があると考えられる。実際、軽度の SLE の表現系を示す B6-*lpr* マウスに RAGE 欠損を導入したところ、我々とは逆に、脾腫やリンパ節腫大、自己抗体価や腎炎を悪化させたと報告されていた。B6-*lpr* マウスは MRL-*lpr* マウスよりも腎炎の程度が軽く長寿で、NETs の誘導も少ないことが知られている。RAGE は NETs の誘導に重要な役割を果たすことが報告されているが、炎症の程度や関与する炎症細胞の種類によって、RAGE の炎症促進作用と抗炎症作用のバランスが変わる可能性があり、異なる SLE モデルマウスにおける RAGE 欠損の相反する効果に繋がっている可能性も示された。

総合研究奨励賞 (結城賞)



内藤 宏道

略 歴

2001年5月 岡山大学附属病院 麻酔科蘇生科 医員(研修医)
2002年6月 広島市立広島市民病院 麻酔・集中治療科
2004年6月 愛宕病院 麻酔科
2005年7月 津山中央病院 救命救急センター
2014年11月 ピッツバーグ大学救急医学教室 留学
2016年4月 岡山大学病院 救急科
2018年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
救命救急・災害医学講座 准教授
現在に至る

研究論文内容要旨

院外心停止から回復(心拍再開)しない患者に、補助心肺装置を取り付けて蘇生する方法(Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: ECPR)が先進的治療として多くの施設で行われるようになり、ECPRで救命できる患者が増えた。一方で、機械による心肺の補助治療を施行したものの、その後に、脳・心を含めた諸臓器の機能が回復せず、終末期に至る例がある。補助心肺を含めた生命維持装置の停止など治療撤退の決断をせざるを得ない場合があり、倫理的な問題となっている。本邦で行ったECPRの大規模研究の事後解析として、治療撤退の実態を検討した。

ECPRを行った1660例の患者のうち510人(30.7%)において、経過中に治療撤退の決定がなされていた。治療撤退の決定は第1病日に最も多く、中央値2日で行われていた。治療撤退決定の理由は、神経学的(脳機能)予後不良の予測(300/510 [58.8%])、心臓/肺予後不良の予測(105/510 [20.5%])、補助心肺装置の維持ができない(71/510 [13.9%])、合併症(10/510 [1.9%])、心停止前の併存症の悪化(7/510 [1.3%])であった。治療撤退例では30日生存率が低かった(治療撤退あり vs. 治療撤退なし: 36/506 [7.1%] vs. 386/1140 [33.8%]、 $p < 0.001$)。

本研究により、院外心停止でECPRを施行された患者の約三分の一の例で、入院中に治療撤退の決定が行われ、主に神経学的予後不良の予測が理由であったことが示された。心停止から72時間以内は、神経学的予後の予測が困難であることが報告されているにも関わらず、この期間内に治療撤退が決定されている例が多かった。心停止後、特に、ECPR後の治療撤退は慎重に行わなければならない。ECPR後の神経学的評価について、さらなる分析が必要である。

総合研究奨励賞 (結城賞)



住居 優一

略 歴

- 2014年3月5日 岡山大学医学部医学科卒業
2014年4月1日 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学
入学
2014年4月1日 岡山大学病院 初期研修医
2015年6月1日 岡山市立市民病院 初期研修医
2016年4月1日 岡山市立市民病院 血液内科 専修医
2018年4月1日 岡山大学病院 血液・腫瘍内科 医員
2021年8月1日 岡山大学病院 輸血部 医員
2023年3月1日 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター
血液内科 医師
2023年6月12日 Baylor College of Medicine, Dan L. Duncan
Comprehensive Cancer Center, Postdoctoral
Associate
2023年9月25日 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学
修了
2024年4月1日 日本学術振興会 海外特別研究員
現在に至る

研究論文内容要旨

【背景】同種造血幹細胞移植は同種免疫反応により白血病などの血液悪性腫瘍を治癒に導く有効な治療法である。しかし、同種造血幹細胞移植後に合併する移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) は致命的合併症として今日なお克服すべき課題である。GVHD は移植後早期に発症する急性型と後期に自己免疫様の症状として発症する慢性型に大別される。慢性 GVHD は移植後患者の約 4-5 割に発症し、皮膚硬化やそれに伴う関節可動域の制限など QOL を大きく損ない、それだけでなく移植後の非再発死亡原因の主たるものである。同種造血幹細胞移植後に慢性 GVHD を発症する患者では、B 細胞回復不全が見られることが知られている。近年、臨床検体解析から移植後シクロホスファミド投与 (posttransplant cyclophosphamide, PTCy) が移植後の B 細胞回復を促進することが示されたが、この機序は明らかではない。マウス移植モデルを用いて、PTCy 法が移植後の長期にわたる免疫再構築に及ぼす影響について検討した。

【方法】致死放射線照射を行った B6D2F1 マウス ($H2K^{b/d}CD45.2^+$) に、C57BL/6 マウス ($H2K^{b/b}CD45.2^+$) の T 細胞除去骨髄細胞と CD45.1 C57BL/6 マウス ($H2K^{b/b}CD45.1^+$) の脾臓細胞を輸注し、移植後 3 日目に PTCy もしくは vehicle の投与を行った。レシピエントマウスの骨髄検体と脾臓検体を用いてフローサイトメトリー解析を行うとともに、慢性 GVHD の病理学的検討も行った。

【結果】PTCy 投与をしない通常の移植群では、移植後初期に、移植片から移入したドナー成熟 T 細胞が骨髄内で急激に増加し、その後のドナー造血幹細胞由来の制御性 T 細胞 (regulatory T-cell, Treg) ならびに B 細胞の産生が障害され、慢性 GVHD の発症を認めた。これに対し、PTCy により移植後初期の骨髄内でのドナー成熟 T 細胞の増加を抑制することで、良好な Treg と B 細胞の再構築が起こり、慢性 GVHD が有意に改善することを明らかにした。そして、移植後後期にドナー造血幹細胞由来の Treg を除去すると、PTCy 非投与群ならびに PTCy 投与群において、B 細胞新生が障害されることを確認した。

【結論】PTCy による骨髄内 T 細胞増加の抑制と造血幹細胞由来 Treg の維持が長期的な B 細胞再構築に重要であり、慢性 GVHD の発症抑制に寄与することが示唆された。

がん研究奨励賞 (林原・山田賞)



石野 貴雅

略 歴

- 2016年3月 千葉大学医学部 卒業
- 2016年4月 横浜労災病院 初期臨床研修医
- 2018年4月 千葉市立青葉病院 内科 医員
- 2019年4月 沼津市立病院 消化器内科 医員
- 2020年4月 千葉大学医学部附属病院 消化器内科 医員
- 2021年7月 千葉大学大学院医学研究院 消化器内科学 特任研究員
- 2024年3月 千葉大学大学院医学薬学府 先端医学薬学専攻博士課程
(卓越大学院プログラム) 修了
- 2024年4月 岡山大学学術研究院医歯薬学域 腫瘍微小環境学分野
特別契約職員助教

研究論文内容要旨

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) は様々な癌腫で有効性が示され、がん治療にパラダイムシフトをもたらした。しかし、奏効率は未だに満足いくものでなく、効果予測のバイオマーカーや耐性機序の克服が求められている。抗腫瘍免疫応答の主役はT細胞であり、その活性化には体細胞変異由来で非自己として認識されるネオ抗原が重要である。ネオ抗原の量はinflamedな腫瘍微小環境を誘導するという報告もあることから、tumor mutational burdenが有効なICI効果予測バイオマーカーとして期待されたが、必ずしも全ての癌腫で予後を層別化出来ておらず不十分である。そこで本研究ではネオ抗原を生み出す変異自体が遺伝子の機能に与える影響に着目し、腫瘍微小環境や抗腫瘍免疫応答への影響を評価した。

88例の高頻度マイクロサテライト不安定性を有する大腸癌 (MSI-H 大腸癌) の全エクソンシーケンス・RNA シーケンスデータからネオ抗原予測を行い、同定されたネオ抗原となる遺伝子変異の機能が抗PD-1抗体の奏効に及ぼす影響を解析した。また、The Cancer Genome Atlas (TCGA) のデータセットを用いてネオ抗原となる遺伝子変異をドライバー遺伝子変異とパッセンジャー遺伝子変異に分けて抗腫瘍免疫応答に及ぼす影響を検証した。

MSI-H 大腸癌のシーケンス解析から、*RNF43* のフレームシフト変異 (fs 変異) に由来するネオ抗原が患者間で共通していることを見出した。しかし、*RNF43* はWNT/ β -カテニンシグナル伝達経路を抑制している遺伝子であり、fs 変異の中で機能喪失変異はそのシグナルを活性化してしまい、ネオ抗原が豊富であるにも拘らず、non-inflamedな腫瘍微小環境を誘導していた。更に、*RNF43* が機能喪失すると、ネオ抗原が豊富な腫瘍においてもICIへ耐性を示した。また、TCGA データセットの解析を通じて、様々な癌腫においてドライバー遺伝子よりパッセンジャー遺伝子に由来する変異・ネオ抗原がinflamedな腫瘍微小環境を導くことを明らかにした。

本研究は遺伝子変異がネオ抗原を生み出しながらも、その遺伝子変異自体の機能的な影響により、逆説的にnon-inflamedな腫瘍微小環境を誘導する可能性を示した。本研究を通じて「non-inflamedな腫瘍微小環境を誘導し得るネオ抗原」という新たな概念を創出し、ネオ抗原を評価する上で、ネオ抗原となる遺伝子変異の量的な評価だけでなく質的な評価も加味して抗腫瘍免疫応答を評価することの必要性を提唱した。本研究を更に発展させることで、体細胞変異の質的な評価にも踏み込んでICI奏功を予測する新規バイオマーカーの開発、更にはICIにおけるprecision medicineの創出につながる事が期待される。

がん研究奨励賞 (林原・山田賞)



小幡 泰介

略 歴

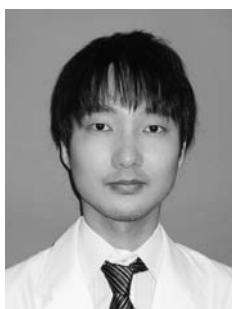
2008年3月 山口県立宇部高等学校 卒業
2008年4月 岡山大学医学部医学科 入学
2014年3月 岡山大学医学部医学科 卒業
2014年4月 NHO 岩国医療センター 研修医
2016年4月 NHO 岩国医療センター 消化器内科レジデント
2018年4月 津山中央病院 内科
2020年4月 岡山大学病院消化器内科 医員
現在に至る

研究論文内容要旨

肝内・肝外胆管癌、胆嚢癌を含む胆道癌はアジアや南アメリカを中心に多くみられ、全世界での罹患患者は増加している。手術が唯一の根治治療であるが、症状に乏しい胆道癌は進行した状態で診断されることが多い。また、化学療法は主にゲムシタビン（GEM）を中心としたレジメンが使用されるが、他に有効性が証明されている薬剤は少なく、GEM 耐性の胆道癌治療は課題の一つである。

我々は以前、胆嚢癌の診断と予後予測のための血清マーカーを調査し、脂質二重膜で保護された小さな細胞外小胞であるエクソソームに焦点を当て、胆嚢癌における潜在的な治療標的として microRNA-451a (miR-451a) を同定した。本研究では、胆道癌細胞株に miR-451a を導入することで、miR-451a が胆道癌の細胞増殖を阻害し、アポトーシスを誘導し、上皮間葉転換などの化学療法耐性を減少させることを見出した。さらにその機構は miR-451a がマクロファージ遊走阻害因子(MIF) を直接阻害し、PI3K/Akt 経路を下方制御することで達成された。これらの結果は胆嚢癌細胞株、GEM 耐性胆嚢癌細胞株、GEM 耐性胆管癌細胞株で見られたほか、3D スフェロイドモデルや胆嚢癌オルガノイドでも細胞生存率を低下させた。これらの発見は miR-451a 補充療法が、GEM 耐性胆道癌の潜在的な治療戦略であることを示唆する。

がん研究奨励賞 (林原・山田賞)



浦田 知宏

略 歴

- 2013年3月31日 岡山大学医学部医学科卒業
- 2013年4月1日 高知医療センター 初期研修医
- 2015年4月1日 高知医療センター 後期研修医
- 2017年4月1日 中国中央病院 血液内科
- 2018年4月1日 岡山大学病院 血液・腫瘍内科
- 2019年4月1日 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器内科学入学
- 2021年4月1日 岡山大学病院 輸血部
- 2023年6月1日 高知医療センター 血液内科・輸血科

研究論文内容要旨

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) の cell-of-origin (COO) サブタイプの欧米諸国以外での分布と臨床的影響は不明である。日本人未治療 DLBCL 患者 1576 人のコホートを作成し、NanoString DLBCL90 アッセイを用いて、dark zone signature (DZsig) を含む COO サブタイプを決定した。DLBCL90 アッセイに成功した 1050 例のうち、35%、45%、6% の患者がそれぞれ胚中心 B 細胞様 (GCB) -DLBCL、活性化 B 細胞様 (ABC) -DLBCL、DZsig^{pos}-DLBCL と同定され、ABC-DLBCL の有病率が最も高かったが、British Columbia のコホートとは有意に異なっていた ($P < 0.001$)。生検部位別にみると、ABC-DLBCL 症例は乳房 (73.7%、 $P < 0.05$) および精巣 (71.0%、 $P < 0.05$) に有意に多くみられたが、GCB-DLBCL 症例は上部および下部消化管 (それぞれ 58.8% および 48.6%、いずれも $P < 0.01$) および甲状腺 (87.5%、 $P < 0.01$) に多かった。GCB-DLBCL、ABC-DLBCL、DZsig^{pos}-DLBCL の 2 年全生存率はそれぞれ 88%、75%、66% であり ($P < 0.0001$)、DZsig^{pos}-DLBCL 患者の予後は最も不良であった。一方、DZsig を含まない GCB-DLBCL では、リツキシマブを含む免疫化学療法後の予後は良好であった。DZsig^{pos}-DLBCL は、CD10 発現、MYC/BCL2 共発現、微小環境成分の枯渇と有意に関連していた (すべて $P < 0.05$)。これらの結果は、日本人 DLBCL における臨床的に関連する分子サブタイプの明確な分布の証拠となり、DLBCL90 アッセイで測定される refined COO が、地理的な違いを超えて一貫した頑健な予後バイオマーカーであることを示すものである。

胸部・循環研究奨励賞 (砂田賞)



松原 慧

略 歴

- 2013年3月 岡山大学医学部医学科 卒業
- 2013年4月 香川県立中央病院 初期研修医、外科後期研修医
- 2018年4月 岩国医療センター 胸部外科 医師
- 2019年4月 岡山大学病院 呼吸器外科 医員
- 2021年2月 長島愛生園 外科 医師
- 2021年8月 岡山大学病院 臓器移植医療センター 助教
- 2023年4月 広島市民病院 呼吸器外科 副部長
- 2024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

早期移植肺機能不全 (PGD) は、障害肺の移植術直後に生じ、肺移植を受けた患者 (レシピエント) の予後を左右する重要なリスク因子である。PGD に対しては、現状では有効な治療方法はなく、体外式膜型人工肺 (ECMO) などの保存的加療が基本となっている。今回我々はレシピエント体内で PGD を早期治療する in vivo lung perfusion 法 (IVLP) を考案し、その有用性を検討した。

実験はブタ肺移植モデルを使用して行った。1. 無治療群、2. ECMO 治療群、3. IVLP 治療群の3群に分け、PGD 発症後2時間の治療介入を実施し、治療後4時間の移植肺機能の推移を比較した。

結果として治療直後から IVLP 群で移植肺の酸素化能改善を認め、その傾向は治療後4時間の経過中も保たれた。また、病理学的 lung injury score、肺コンプライアンス等でも IVLP 群は他の群よりも良好な結果を示した。

IVLP により、移植後短時間で PGD の改善が得られる可能性が示された。本法は、PGD の新規治療戦略となり得、臓器使用数の増加や移植術後早期死亡の減少に寄与する手段となりうる。

本研究では ex vivo lung perfusion (EVLP) の技術をレシピエント体内に応用した IVLP によって PGD の新規治療戦略としての有用性を検討した。EVLP は、ドナーから肺を摘出した後、レシピエントへ移植する前に体外でドナー肺の機能評価、保護、治療を行える機械還流技術である。欧米では既に臨床応用が進んでおり、当院でも 2013 年に国内第一例を経験した。移植術前に PGD 発症を防ぐ戦略として臨床応用されている数少ない技術の一つである。一方で、高コストであるにも関わらず、EVLP 適応基準に関しては十分に検討がなされておらず、実際には不必要な症例に使用されている可能性が指摘されている。これに対して、IVLP は移植後に PGD が実際に発症したことを確認した後に治療介入するものであり、必要症例にのみ適応できる利点を有している。

PGD 治療に対する IVLP の有用性が実臨床でも示されれば、EVLP よりも普及しやすいと思われ、これまで使用を断念していた臓器の使用数増加や移植術後早期死亡の減少に寄与できると考えられる。

胸部・循環研究奨励賞 (砂田賞)



谷口 暁彦

略 歴

2004年5月1日 倉敷市立児島市民病院 (初期研修医)
2006年4月1日 国家公務員共済組合連合会 呉共済病院
(シニアレジデント)
2009年6月1日 岡山大学病院 医員 (呼吸器・アレルギー内科)
2010年4月1日 岡山大学大学院入学 (血液・腫瘍・呼吸器内科学)
2012年6月1日 岡山大学病院 助教 (呼吸器・アレルギー内科)
2016年4月1日 岡山大学保健管理センター 助教
2018年1月1日 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 助教
(血液・腫瘍・呼吸器内科学)
2021年10月1日 独立行政法人国立病院機構 福山医療センター
呼吸器内科医長
現在に至る

研究論文内容要旨

ニューロペプチドY (NPY) は中枢神経系のみならず、免疫細胞や気道上皮にも広く発現しており、呼吸器疾患の他、消化器疾患、高血圧、糖尿病、心疾患等様々な疾患に関与すると報告されている。慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の患者においては気道上皮の NPY 発現が低下しているとの報告もあるが、NPY が COPD や肺気腫の病態にどのように関わるかは未だ明らかにされていない。

我々はエラストーゼ誘導肺気腫モデルにおける NPY の役割を調べるため、野生型マウス及び NPY 欠損マウスに対し、豚腭由来エラストーゼ (PPE) をマウスに経鼻投与し、エラストーゼ誘導マウス肺気腫モデルを作製、呼吸機能や気道炎症の評価を行った。呼吸機能は主に静肺コンプライアンス測定により評価、肺気腫は平均肺胞間距離による組織学的評価を行った。また気道炎症の評価として、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の炎症細胞数、BALF や肺ホモジネート中のサイトカイン・ケモカインレベルを測定した。

このモデルにおいて、PPE 投与後に肺の気腫性変化が生じ、肺中 NPY レベルの上昇を認めた。NPY 欠損マウスでは野生型マウスに比して優位に気腫化が強く、PPE 投与7日目の BALF 中の好中球増加、マクロファージ増加がより顕著であった。この BALF 中サイトカインの評価では、NPY 欠損マウスにおいて好中球やマクロファージ関連のケモカインが野生型マウスに比して高値であり、さらに肺ホモジネート中の IL-17 が高値、そして気道内の3型自然リンパ球 (ILC3) 増加を認めた。

NPY が肺気腫の形成に抑制的に働くとの仮説の下、このモデルに対して NPY の投与を行ったところ、静肺コンプライアンスは対照群 (PBS 投与群) に比して NPY 投与群で低い傾向があり、肺の組織学的評価では、NPY 投与群で用量依存的に、平均肺胞間距離が低くなる傾向があった。また、NPY 投与群では、BALF 中の総細胞数及びマクロファージ数、リンパ球数が有意に低かった。

さらにこのモデルに対して Y1 受容体アンタゴニスト (BIBO3304) を投与し NPY を阻害したところ、BIBO3304 投与群では対照群 (PBS 投与群) に比して静肺コンプライアンスが高い傾向にあり、組織学的評価では気腫化がより高度で、平均肺胞間距離が有意に高かった。

本研究の結果から、エラストーゼ誘導肺気腫モデルにおいて、NPY は PPE に誘導される気道炎症、肺の気腫化に対して保護的に働いている可能性が示唆された。肺気腫・COPD に対する新たな治療として NPY を応用できる可能性がある。

脳神経研究奨励賞 (新見賞)



藪野 諭

略 歴

平成 26 年 3 月 日本大学医学部医学科 卒業
平成 26 年 4 月 日本大学医学部附属板橋病院 勤務 (初期研修)
平成 28 年 4 月 岡山大学大学院 脳神経外科 勤務 (後期研修)
平成 29 年 4 月 香川労災病院 脳神経外科 勤務 (後期研修)
平成 31 年 4 月 岡山大学大学院 医歯薬総合研究科 博士課程 入学
令和 4 年 12 月 岡山大学病院 脳神経外科 勤務 (医員)
令和 5 年 9 月 岡山大学大学院 医歯薬総合研究科 博士課程 修了
令和 5 年 11 月 香川県立中央病院 脳神経外科 勤務 (医長)
現在に至る

研究論文内容要旨

脳卒中は長期の神経学的後遺障害や死亡の原因であり、脳卒中のうち7割は脳梗塞である。多くの患者が罹患する一般的な疾患と言える。細胞移植療法は脳梗塞に対する有望な治療法として注目を浴びており、特に間葉系幹細胞は神経新生や神経栄養因子の分泌などの治療効果が報告されている。ヒト骨髄由来加工間葉系幹細胞であるSB623は、脳梗塞慢性期(研究名:STR-01)や外傷性脳損傷(研究名:STEMTRA trial)の患者を対象とした細胞移植の臨床試験において良好な結果が得られている。また、リハビリテーションは脳卒中患者に対する標準的な治療の一つであり、神経学的機能の改善に不可欠である。本研究では、SB623脳内移植とランニングホイールを用いたリハビリテーションの併用により、脳梗塞モデルラットに対する治療効果が、それぞれ単独の治療よりも高まるか、またその効果に神経栄養因子が関与しているか等を検討した。

一過性中大脳動脈閉塞(middle cerebral artery occlusion:MCAO)を用いた脳梗塞モデルラットを、vehicle群、リハビリ群、SB623脳内移植群、併用群の4群に分類し、治療効果を比較検討した。細胞移植はMCAO作製24時間後、右線条体に定位的脳内移植を行った。MCAOから1、7、14日目に行動学評価を行い、組織学的評価として脳梗塞面積、脳室下帯・海馬の神経新生、ischemic boundary zone (IBZ)の血管新生を評価した。また神経栄養因子としてIBZにおけるbrain-derived neurotrophic factor (BDNF)、vascular endothelial growth factor (VEGF)のmRNA発現量を評価するため、qRT-PCRを施行した。

治療介入群はvehicle群と比較し、有意な行動学的改善を認めた。しかし、治療介入した3群間で有意差を認めなかった。併用群の脳梗塞面積は他群と比較し、有意に減少した。側脳室下帯・海馬の神経新生、IBZの血管新生は、併用群で他群と比較し、有意に増加した。IBZにおけるBDNF、VEGFのmRNA発現量は併用群で他群と比較し、有意に増加していた。リハビリ群と細胞移植群は、vehicle群と比較し、行動学的評価と脳梗塞面積、脳室下帯・海馬の神経新生、IBZにおける血管新生およびBDNF・VEGFのmRNA量において有意な治療効果を認めた。しかしリハビリ群と細胞移植群間では、有意差を認めなかった。

結論として、本研究ではSB623脳内移植と自発運動によるリハビリテーションの併用により、脳梗塞モデルラットに対して、単独治療より強力な神経保護・神経新生・血管新生効果が確認された。併用療法の作用機序には、BDNF、VEGFの増加が関与している可能性が示された。

脳神経研究奨励賞 (新見賞)



竹之下 慎太郎

略 歴

2011年4月1日 愛媛県立中央病院 初期研修医
2013年4月1日 岡山大学病院 精神科神経科 後期研修医
2015年2月1日 広島市立広島市民病院 精神科 医師
2017年4月1日 岡山大学病院 精神科神経科 医員
2018年4月1日 慈恵会慈恵病院 精神科 医師
2020年4月1日 岡山大学病院 精神科神経科 助教
2021年4月1日 岡山大学病院 精神科神経科 病棟医長
2023年4月1日 岡山大学病院 精神科神経科 教育医長

研究論文内容要旨

アルツハイマー病に対する抗体治療薬の登場によって認知症医療は転換点を迎えている。しかし、知的障害者における認知症は気付かれにくく、受診に至っても、生来の障害と認知症による障害が混在することで診断に難渋することも多い。そのため、知的障害を持つ認知症患者が医療にアクセスしやすい環境を整え、支援から取り残されないようにする配慮が必要だが、知的障害者の認知症に関する調査は乏しく、公共政策の基盤となる情報は不足している。

知的障害の発症には多くの遺伝的要因と後天的要因が関係しており、原因は多様である。中でも、アルツハイマー病の遺伝負因を持つダウン症候群について認知症はよく研究されてきたが、大多数を占めるダウン症候群以外の知的障害者における認知症に関する研究は少ない。認知予備力（学習や精神活動によって得られる潜在的な認知能力）が低いと、認知症のリスクが高まることが報告されている。そのため、教育期間が短く認知予備力が低い知的障害者において、認知症リスクは増加することが推測される。しかし、これまでに知的障害者における認知症は十分なサンプル数で調査されたことがなかった。

以前、我々は2017年に、岡山県の施設を対象に知的障害者における認知症について調査を実施した。本研究は、調査範囲を日本全国（北海道～中国四国地方）に拡大し、大規模な知的障害者福祉施設（9法人45施設）の入所者1,831名を対象に横断調査を実施した。各対象者の介護者に対して面接によるスクリーニングを行った後、認知症の可能性を持つ対象者を研究医師が診察して、認知症の有無を診断した。知的障害者の認知症有病率は、60-64歳で8.8%、65-69歳で9.0%、70-74歳で19.6%、75-79歳で19.4%と、一般人口と比較して若年から高率であった。（参考：日本の一般人口の認知症有病率、65-69歳で0.9%、70-74歳で2.4%、75-79歳で5.1%）。ロジスティック回帰分析の結果、認知症の有無と「年齢、知的障害の重症度、教育期間、高血圧、うつ病、脳卒中、外傷性脳損傷」が有意に関連していた。

本研究により、知的障害者が認知症ハイリスクグループであること、知的障害者において認知症リスクを軽減する可能性のある因子が明らかとなった。この研究結果は、知的障害者に配慮した我が国の認知症政策をより前進させるための基礎的なデータとなることが期待される。

教育奨励賞

略 歴



谷山 真規子

1998年3月 高知医科大学医学部医学科卒業
1998年4月 岡山大学循環器内科入局
1998年9月 国立岡山病院内科研修医
1999年9月 岡山労災病院内科研修医
2000年9月 国立岡山病院循環器科
2002年9月 尾道市立市民病院循環器科
2003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
2008年6月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 博士課程修了
2011年4月 岡山大学病院循環器内科助教
2017年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科岡山県南東部(玉野)
総合診療医学講座 講師
現在に至る

研究論文内容要旨

学部教育においては、医学部生への総合内科系統講義、循環器診察臨床実技入門、総合内科、循環器内科臨床実習と広域の分野で担当している。

2011年から現在に至るまで循環器内科教育企画委員、2015年から2017年には循環器内科教育医長、2019年から現在に至るまで総合内科教育医長を担当し、常に教育のアップデートに努めている。臨床医育成には、臨床トレーニング教育が必要であるため、2013年7月にマイアミ大学、2013年12月にハワイ大学でのシミュレーショントレーニングプログラム研修へ参加し、本学において研修内容を共有した。医学教育センターにおける身体診察シミュレータや心臓カテーテルシミュレータを使用し、医学生、メディカルスタッフへシミュレーション教育指導を実践した。このような活動が評価され、第1回 Best Clinical Facilitator 賞を受賞した。さらに地域医療人材育成に関しても、2017年から玉野市民病院において、早期地域医療体験実習の実習指導を担当した。コロナ禍においては、他の指導医と協力し、オンライン教育を取り入れた。このような、指導医-指導医間協力、関連部門間協力、指導医-学生協力下での教育実践もあり、担当する総合内科では令和3年度岡山大学医学部卒業生によるベストクラス(臨床系)賞を受賞した。また、国際交流学生・研修指導に関しても、マヒドン大学、チェコ、ハンガリーの大学医学生、臨床修練生の実習の受け入れを調整して指導を行った。共用試験医学系 OSCE に関しては、OSCE 委員会委員、課題責任者として OSCE の運営にも携わった。本学の JMECC 開催開始時には、日本内科学会 JMECC 指導者として携わった。卒後教育・指導医教育においても、シミュレーショントレーニングプログラム、医学教育セミナー、ワークショップ等へ参加し、卒後臨床研修指導医養成講習会の講習会世話人としても参画し、積極的に携わった。

歯学部やメディカルスタッフを含めた多職種教育に関しては、歯学部 医療支援歯学教育コースワーク講師、日本女性薬剤師会研修講座講師、岡山県消防学校講義の講師、特定行為看護師研修指導を担当した。さらに、女性医師復職支援に関しては、岡山県女性医師キャリアセンター MUSCAT プロジェクトに講師として参加した。こうした活動が評価され、2014年12月に、MUSCAT Supporter Award を受賞した。

このような多岐にわたる特筆すべき卒前・卒後および多職種・ダイバーシティを含めた広域な本学の医学教育への長きにわたる貢献がこの度、評価された。