



第124回 岡山医学会主催
新任教授講演会



14：20～14：50 「腎臓病を治療可能にするための取り組み」

病態生理・創薬学分野 中山 雅敬 教授

座長 和田 淳 教授

14：50～15：20 「小児神経疾患・希少遺伝性疾患への取り組みと展望」

小児発達病因病態学分野 武内 俊樹 教授

座長 塚原 宏一 教授

15：20～15：50 「再建外科の挑戦（頭頸部領域を中心に）」

形成再建外科学分野 高成 啓介 教授

座長 安藤 瑞生 教授



略 歴

- 2000年3月 京都大学農学部卒業
- 2002年3月 奈良先端科学技術大学院大学博士前期課程修了
- 2006年3月 名古屋大学大学院医学系研究科修了
- 2008年1月 Max Planck Institute for Molecular Biomedicine, 研究員
- 2013年7月 Max Planck Institute for Heart and Lung Research, Independent Group Leader
- 2021年10月 岡山大学研究推進機構医療系本部、教授
- 2023年8月 岡山大学学術研究院医歯薬学域病態生理・創薬学分野、教授

医療の進歩において、新たな薬剤の開発は欠かすことのできない要素です。20世紀末には、大手製薬企業が創薬の最前線を担い、日本においても多くのブロックバスター薬が誕生し、人々の生活の質の向上に大きく貢献してきました。しかし、2010年以降、これらの薬剤の特許切れに伴い、創薬の潮流は大きく変化し、国内発のブロックバスターの数は激減しています。そうした状況の中、世界的には新薬開発の主導権が大手製薬企業から大学などアカデミアでの研究シーズに端を発したスタートアップ企業へと移行しており、日本でもスタートアップの育成が注目を集めています。

私たちはこれまで、血管内皮細胞に着目して疾患のメカニズム解明に取り組んできました。特に腎疾患において、内皮細胞から分泌される液性因子が腎症の進行において極めて重要な役割を果たすことを明らかにし、本因子を標的としたプロトタイプ薬剤が不可逆と考えられている低下した腎機能を回復させることができることを見出しました。

本プレゼンテーションでは、これまでの研究成果と、それに基づいた創薬研究、さらには社会実装に向けた取り組みについてご紹介いたします。

小児発達病因病態学分野 武内 俊樹 教授

座長：塚原 宏一 教授



略 歴

- 2002年 慶應義塾大学医学部卒業、同小児科研修医
- 2004年 ハーバード大学医学部ボストン小児病院小児内科レジデント
- 2005年 コーネル大学医学部ブルックリン病院小児科レジデント
- 2006年 コーネル大学医学部ニューヨークプレスビテリアン病院
小児神経科・新生児神経科クリニカルフェロー
- 2010年 慶應義塾大学医学部小児科助教
- 2013年 内閣官房 健康・医療戦略室 参事官補佐を併任（2014年まで）
- 2017年 慶應義塾大学医学部小児科専任講師
- 2024年 慶應義塾大学医学部小児科准教授
- 2024年 岡山大学 学術研究院医歯薬学域 小児発達病因病態学分野教授

こどもの神経発達は遺伝学的な影響を強く受けるため、単一遺伝子疾患の多くは新生児期・小児期に神経疾患として発症する。ゲノム解析技術の進歩によって、これまで原因不明とされてきた患者の中から、新しいヒト遺伝性疾患が確立されてきている。一例として、国内の未診断疾患患者の中から、*CDC42* 遺伝子のヘテロ接合性機能亢進型変異により、知的障害と巨大血小板性血小板減少症を特徴とする武内・小崎症候群（Takenouchi-Kosaki syndrome (OMIM #616737)）がある。本疾患は、感音性難聴、免疫不全、甲状腺機能低下症なども伴う多系統疾患である。国内外の患者を集積し、疾患表現型スペクトラムを明らかにするとともに、病態に基づく治療開発を推進している。近年、コンピューターの処理能力が飛躍的に向上し、ゲノム解析に要する期間が短縮された結果、速やかな判断を求められる集中治療の医療現場においても、ゲノム解析が活用される場面が増えている。同時に、治療可能な単一遺伝子疾患の数は増えており、遺伝子治療、核酸医薬品といった病気の原因（病因）に根差した治療が医療現場で実際に使われるようになってきている。その結果、早期診断を治療につなげる取り組みがこれまで以上に重要になってきている。演者は、2019年度からAMEDの支援を受け、全国の新生児集中治療室と連携して、原因不明の重症新生児に対してゲノム解析を用いて予後改善をめざす多施設共同研究「重症新生児に対する迅速なゲノム診断の医療実装に関する研究開発（Priority-i）」を行っている。本研究にはこれまでの約500名の参加者の半分で分子遺伝学的診断が得られている。さらに、遠隔カンファレンスシステムを活用して全国の高度医療機関と連携し、日本のどこで生まれた重症新生児であってもゲノム解析の恩恵を受けられる体制の構築を進めている。

形成再建外科学分野 高成 啓介 教授

座長：安藤 瑞生 教授



略 歴

- 2002年3月 名古屋大学医学部卒業
- 2002年4月 名古屋第一赤十字病院 研修
- ～2004年3月 同 研修終了
- 2004年4月 名古屋大学医学部附属病院形成外科 医員
- 2008年9月 名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学（形成外科学）
修了
- 2009年4月 同 病院助教
- 2010年5月 *Postdoctoral research fellow, McGowan Institute for Regenerative
Medicine, Department of Surgery, University of Pittsburgh*
- 2011年9月 *Research Assistant Professor, McGowan Institute for Regenerative
Medicine, Department of Surgery, University of Pittsburgh*
- 2012年7月 名古屋大学医学部附属病院形成外科 病院助教
- 2014年4月 名古屋大学医学系研究科形成外科学 講師
- 2019年12月 同 准教授
- 2020年4月 愛知県がんセンター 形成外科部長
- 2025年1月 岡山大学形成再建外科学 教授

1970年代ごろより世界に普及したマイクロサージャリーを用いた遊離皮弁移植術は、現在では様々な再建外科分野でスタンダードな治療法となっている。特に頭頸部領域では組織欠損がそのまま機能不全につながることや、近傍の組織が不足していることなどから頭頸部再建外科にとってマイクロサージャリーは必須の手技となっている。本講演では最近の再建外科の進歩と今後の展望について発表する。

再建外科における目標は欠損の被覆、創閉鎖が基本となるが、機能性や整容性についても最大限考慮することが求められる。これには様々なドナーを用いて形態・機能の回復を目指す手術、筋移植や神経再建を用いた動的再建、さらには上下顎再建などで用いられる Computer-assisted surgery (CAS) を用いた手術シミュレーションなどが挙げられる。

現在の課題は、まだまだ切除された組織と同等の機能を持った移植が行えないことであり、例えば顔面神経麻痺の治療では先に示した通り FFMT を用いた様々な再建術式が考案されており、これにより笑いの再建が可能となっている。しかし、約30種類ある表情筋すべての動きを再現することは難しく、再生医療を含めた医療技術の発展に期待が寄せられている。また、近年ではロボット支援下手術（Robotic-assisted Surgery, RAS）も多くの外科領域で発展してきており、再建手術に導入しようとする動きも見られている。さらには Artificial Intelligence (AI) に代表されるような、情報処理技術も格段に進歩してきており、手術に導入される日も遠くないと考えられる。

再建外科は各領域で日々進歩してきており、患者 QOL に貢献するべく様々な取り組みがなされている。まだまだ課題は山積しているものの、新しい技術の開発と相まって今後ますます発展していくものと考えられる。



岡山大学関連病院長会主催
特別講演会



「急性期病院は生き残れるのか!？」

講師：山本 修一 先生

昭和32（1957）年10月5日生

現職 独立行政法人地域医療機能推進機構（JCHO）理事長
千葉大学名誉教授



略 歴

1983年 千葉大学医学部卒業
1989年 千葉大学大学院医学研究科修了、医学博士
1990年 富山医科薬科大学眼科講師
1991年 米国コロンビア大学眼研究所研究員
1997年 東邦大学佐倉病院眼科助教授
2001年 東邦大学佐倉病院眼科教授
2003年 千葉大学大学院医学研究院眼科学教授（～2021年3月）
2014年 千葉大学病院長併任（～2020年3月）
千葉大学副学長併任（～2021年3月）
2021年 独立行政法人地域医療機能推進機構理事（病院支援担当）
千葉大学病院臨床試験部特任教授
2022年 独立行政法人地域医療機能推進機構理事長
2023年 千葉大学名誉教授
現在に至る

現在の主な役職

社会保障審議会委員・社会保障審議会医療分科委員・社会保障審議会医療部委員
国立がん研究センター中央病院医療安全外部監査委員会委員長
独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）専門委員
横浜市公立大学法人評価委員会委員
公益社団法人日本網膜色素変性症協会（JRPS）理事
東京保健医療大学理事



令和6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。コロナ禍にあった間においても、しっかりと感染対策を行い、優れた研究が行われてきたことに対し、敬意を表します。また、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
和田 淳

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6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
浦上 仁志 (皮膚科 医員)	皮膚科学分野	<i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i>
研究論文名		
Stress-experienced monocytes/macrophages lose anti-inflammatory function via β_2 -adrenergic receptor in skin allergic inflammation		
受賞者	推薦講座等	掲載誌名
湯本 哲也 (救命救急・災害医学分野 講師)	救命救急・災害医学分野	<i>Critical Care</i>
研究論文名		
Organ donation after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: a nationwide retrospective cohort study		
受賞者	推薦講座等	掲載誌名
佐藤 亮介 (消化器内科 医員)	消化器・肝臓内科学分野	<i>Gastrointestinal Endoscopy</i>
研究論文名		
Virtual indigo carmine chromoendoscopy images: a novel modality for peroral cholangioscopy using artificial intelligence technology (with video)		

◎がん研究奨励賞（林原・山田賞）

受賞者	推薦講座等	掲載誌名
直井 勇人 (耳鼻咽喉・頭頸部外科 医員)	腫瘍微小環境学分野	<i>Cancer Research</i>
研究論文名		
CD106 in Tumor-Specific Exhausted CD8 ⁺ T Cells Mediates Immunosuppression by Inhibiting TCR Signaling		
受賞者	推薦講座等	掲載誌名
梶平 将太 (整形外科学分野 / 組織機能修復学 (邑久光明園 医員))	整形外科学分野 組織機能修復学分野	<i>British Journal of Cancer</i>
研究論文名		
PRRX1-TOP2A interaction is a malignancy-promoting factor in human malignant peripheral nerve sheath tumours		
受賞者	推薦講座等	掲載誌名
向原 史晃 (医歯薬学総合研究科 (呼吸器・乳腺内分泌外科学) 大学院生)	腫瘍微小環境学分野	<i>The Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i>
研究論文名		
Somatic mutations in tumor-infiltrating lymphocytes impact on antitumor immunity		

◎胸部・循環研究奨励賞（砂 田 賞）

受賞者	推薦講座等	掲載誌名
西原 大裕 (Minneapolis Heart Institute Foundation, Research Fellow (循環器内科学))	循環器内科学分野	<i>Cardiovascular Diabetology</i>
研究論文名		
Prognostic value of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease over coronary computed tomography angiography findings: comparison with no-alcoholic fatty liver disease		
受賞者	推薦講座等	掲載誌名
川名 伸一 (Washington University in St. Louis, Department of Surgery Postdoctoral Research Associate (呼吸器・乳腺内分泌外科学))	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		
Loss of Nr4a1 ameliorates endothelial cell injury and vascular leakage in lung transplantation from circulatory-death donor		

◎脳神経研究奨励賞（新 見 賞）

受賞者	推薦講座等	掲載誌名
細本 翔 (呉共済病院 脳神経外科 医員)	脳神経外科学分野	<i>Brain Stimulation</i>
研究論文名		
Continuous vagus nerve stimulation exerts beneficial effects on rats with experimentally induced Parkinson's disease: Evidence suggesting involvement of a vagal afferent pathway		

◎教育奨励賞…応募者無

※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)



浦上 仁志

略 歴

2017年3月 岡山大学医学部医学科 卒業
2017年4月 岡山大学病院 初期研修医
2019年4月 岡山大学病院 皮膚科 医員
2021年4月 国立療養所長島愛生園 皮膚科 医師
2023年4月 岡山大学病院 皮膚科 医員
2025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
2025年4月 高根大学医学部附属病院 皮膚科 助教

研究論文名 Stress-experienced monocytes/macrophages lose anti-inflammatory function via β_2 -adrenergic receptor in skin allergic inflammation

掲載雑誌名 *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*

研究論文内容要旨

精神的ストレスはアトピー性皮膚炎等のアレルギー疾患の増悪因子であるがその分子的機序は十分に解明されたとはいえない。我々は慢性拘束ストレス (RS) によって増悪する、IgE 依存的慢性皮膚アレルギー炎症 (IgE-CAI) マウスモデルを用いて責任細胞・分子を検索した。炎症の増悪 (耳介腫脹・好酸球浸潤増大) は交感神経除去、アドレナリン β_2 受容体 (ADRB2) ノックアウトで消失し、ADRB2 刺激薬であるフォルモテロール投与で再現され、ADRB2 依存的であることが示唆された。IgE-CAI 病変浸潤細胞のうち、ADRB2 を最も高発現しているのは IgE-CAI にて炎症抑制を担うマクロファージ (Mac) であり、Mac 除去にてストレス負荷による炎症増悪が消失した。また、Mac 除去マウスへ Mac の前駆細胞である単球を移植すると Mac へと分化して IgE-CAI を抑制するが、RS マウス由来の単球移植ではその炎症抑制能が減弱していた。浸潤 Mac にて、死細胞を貪食除去してそれらの二次ネクロシスによって生じる過剰炎症を抑制するエフェロサイトーシス (efferocytosis) に関与する分子である GAS6 および MERTK 等の発現がストレス負荷によって減弱していた。また、RS マウスの IgE-CAI 病変部では死細胞蓄積亢進および炎症性細胞死を介したエオタキシン-2 の発現亢進を認めた。さらに、GAS6 タンパクの投与にてストレス負荷による炎症増悪が抑制された。以上から精神的ストレスは ADRB2 を介して Mac の抗炎症機能であるエフェロサイトーシス能を減弱させ、IgE-CAI 増悪に寄与することが明らかになった。本研究は、従来治療が困難であったストレス性の皮膚アレルギー炎症に対し、新規治療薬開発の可能性を示すものである。

総合研究奨励賞 (結城賞)



湯本 哲也

略 歴

- 2006年3月 岡山大学医学部医学科 卒業
- 2006年4月 岡山大学医学部・歯学部附属病院 初期研修医
- 2008年4月 岡山大学医学部・歯学部附属病院 救急科 医員
- 2009年4月 大阪医療センター 救命救急センター 専攻医
- 2011年4月 水戸医療センター 外科 専攻医
- 2013年4月 岡山大学病院 救急科 助教
- 2015年6月 岡山大学医歯薬学総合研究科博士課程 修了
- 2019年10月 米国エモリー大学 外科・クリティカルケアセンター 客員研究員
- 2021年10月 岡山大学学術研究院 医歯薬学域 地域救急・災害医療学講座 講師
- 2022年4月 岡山大学学術研究院 医歯薬学域 救命救急・災害医学講座 講師

研究論文名 Organ donation after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: a nationwide retrospective cohort study

掲載雑誌名 *Critical Care*

研究論文内容要旨

臓器を提供するドナーの不足は、我が国のみならず国際的にも深刻な問題である。心肺停止による低酸素性脳症は、ドナーの原疾患として最も多い病態の1つである。近年は心肺停止に対して体外式膜型人工肺（ECMO）を使って蘇生を試みる体外循環式心肺蘇生法（ECPR）という高度な心肺蘇生法が確立されている。しかしながら、脳機能が回復せずに脳死に至る患者が一定数存在するものの、ECPRを受けた患者がどの程度臓器提供に至っているか、またレシピエントの長期成績についての報告は皆無である。本研究は、日本臓器移植ネットワークのデータベースを使用し、心停止のエピソードがあり臓器提供に至ったドナーのうち、ECPRを受けたドナーと受けなかったドナーの特徴やレシピエントの長期成績について比較・検討した。

2010年7月17日から2022年8月31日までの12年間に脳死下臓器提供に至ったのはECPR群が26例、非ECPR群が344例であった。年齢や性別に差はなく、ECPR群は非ECPR群と比較し、脳死下臓器提供に至るまでの期間が長かった（13日 vs. 9日、 $p=0.005$ ）。またレシピエントの長期成績について、ECPRを受けたドナーから移植を受けた場合に移植肺の生着率は悪いものの（Log-rank $p=0.009$ ）、心臓、肝臓、膵臓、腎臓、小腸についてはECPR群と非ECPR群で同等であった。一方、心停止下臓器提供については両群で臓器提供までの日数や移植腎の生着率に差は認めなかった。

ECPR後に、ECMOから離脱し臓器提供に至った症例はほんの一握りであり、医療者側から家族に適切な情報提供がなされずにとりこまれた症例も多数存在すると考えられる。また、レシピエント側の長期成績についても肺以外では差がなかったことから、ECPRが行われた患者においても患者の意思をできる限り尊重するために、医療者は家族に適切な情報提供に努める必要があると考えられた。また、本邦でも2024年1月からはECMO装着下でも脳死判定が可能となったため、今後更なる研究が必要である。

総合研究奨励賞 (結城賞)



佐藤 亮介

略 歴

2014年3月 岡山大学医学部医学科 卒業
2014年4月 岡山赤十字病院 初期研修医
2016年4月 岡山赤十字病院 消化器内科後期研修医
2020年4月 倉敷中央病院 消化器内科 医員
2022年1月 岡山大学病院 消化器内科 医員
2022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
2025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
現在に至る

研究論文名 Virtual indigo carmine chromoendoscopy images: a novel modality for peroral cholangioscopy using artificial intelligence technology (with video)

掲載雑誌名 *Gastrointestinal Endoscopy*

研究論文内容要旨

経口胆道鏡検査 (POCS) は、胆管狭窄の良悪性診断および病変範囲診断に有用なモダリティである。観察の主体は白色光観察 (WLI) であるが、病変の良悪性診断には血管構造を強調できる狭帯域光観察 (NBI) が有用とされている。しかしながら、NBI は病変の範囲診断には優れず、手術切離ラインを決定する上で画像診断の重要な課題が残っていた。

従来から上部消化管内視鏡や大腸内視鏡などの消化管内視鏡で使用されているインジゴカルミンによる色素内視鏡は、病変に色素を直接散布することで凹凸を明瞭化し、表面構造や病変範囲診断に有用とされている。一方で POCS 中の胆管内は通常、生理食塩水や胆汁で満たされているため、胆管内への色素散布は困難である。本研究では、人工知能を使用した画像変換技術の1つである CycleGAN を用いて、消化管内視鏡のインジゴカルミン散布画像を学習させることで、POCS の WLI 画像から疑似色素内視鏡画像 (VICI) への変換に成功した。その結果、VICI は WLI や NBI と比較して病変範囲や表面構造の視認が有意に優れており、WLI と VICI を併用することで診断精度が向上することが示された。本研究成果は、胆道疾患の内視鏡診断における新たな画像モダリティとして、今後さらなる臨床応用が期待される。

がん研究奨励賞 (林原・山田賞)



直井 勇人

略 歴

- 2010年 3月 私立青雲高等学校 卒業
- 2010年 4月 宮崎大学医学部医学科 入学
- 2016年 3月 宮崎大学医学部医学科 卒業
- 2016年 4月 姫路赤十字病院 初期研修医
- 2018年 4月 姫路赤十字病院 耳鼻咽喉科 専攻医
- 2021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
- 2021年 10月 岡山大学病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 医員
- 2025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

研究論文名 CD106 in Tumor-Specific Exhausted CD8⁺T Cells Mediates Immunosuppression by Inhibiting TCR Signaling

掲載雑誌名 *Cancer Research*

研究論文内容要旨

腫瘍浸潤 CD8⁺T 細胞は、抗腫瘍免疫応答において重要な役割を果たすことが報告されているが、腫瘍浸潤 CD8⁺T 細胞は常にかん細胞を攻撃するわけではなく、非特異的なバイスタンダー T 細胞を多く含んでいる。我々は、過去の研究にてシングルセル RNA シーケンス (scRNA-seq) を用いて、疲弊 CD8⁺T 細胞こそが腫瘍細胞を直接攻撃している T 細胞 (腫瘍特異的 T 細胞) であることを明らかにした。さらにその scRNA-seq の結果から、より疲弊 CD8⁺T 細胞に特異的に高発現している CD106 (VCAM1 遺伝子によりコードされている) という分子を同定した。CD106 は、主に血管内皮細胞に発現している接着分子であるが、T 細胞での発現に関する報告はほとんどない。本研究では、腫瘍特異的 T 細胞に発現する CD106 の役割について検討を行った。

まず、臨床検体の解析では免疫細胞の CD106 発現がかん免疫療法の予後と関係していた。In vitro で T 細胞に慢性的な TCR 刺激を与えたところ NF- κ B シグナル伝達経路を介して CD106 の発現が増加することが確認された。次に、VCAM1 を過剰発現させた T 細胞を作成し CD106 が T 細胞機能に与える影響を評価した。その結果、CD106 が TCR/CD3 複合体に結合しそれを細胞内膜領域へ局在させることで TCR シグナルを介した T 細胞の活性化を抑制することが示された。さらに、CD8⁺T 細胞特異的なコンディショナルノックアウト (*Vcam1^{f/f}Cd8a^{cre}*) マウスを作成し PD-1 阻害を介した抗腫瘍免疫への影響について検討した。*Vcam1* のコンディショナルノックアウトマウスでは腫瘍増殖が抑制され抗 PD-1 抗体の投与によりさらに顕著な腫瘍増殖の抑制がみられた。

これらの結果から、疲弊 CD8⁺T 細胞に発現する CD106 は、TCR シグナルの抑制を介して T 細胞の機能低下に寄与することが明らかになった。CD106 は腫瘍特異的 T 細胞に特異的に高発現しており、本研究の知見から免疫療法の新たなバイオマーカーおよび治療ターゲットとなりうると考えられた。

がん研究奨励賞 (林原・山田賞)



たきひら
将平 将太

略 歴

2012年3月 岡山大学医学部医学科 卒業
2012年4月 津山中央病院 初期研修医・整形外科後期研修医
2016年4月 尾道市民病院 整形外科 医員
2018年4月 岡山大学病院 整形外科 医員
2022年4月 邑久光明園 整形外科 医員
2024年9月 岡山大学医歯薬総合研究科博士課程 修了
2025年4月 東京科学大学 システム発生・再生医学分野 特任助教
岡山大学 整形外科 客員研究員

研究論文名 PRRX1-TOP2A interaction is a malignancy-promoting factor in human malignant peripheral nerve sheath tumours

掲載雑誌名 *British Journal of Cancer*

研究論文内容要旨

悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST) は非常に稀な腫瘍であるが、局所再発および遠隔転移の発生率が高く、5年生存率は、積極的な手術、大量補助化学療法、放射線療法などの集学的治療を行っても、約40%にすぎないと報告されている。既存の分子標的薬のような代替治療戦略も奏功せず、治療成績の改善はほとんどない。今回我々は胎生期に四肢の形成に重要であると言われている Paired related homeobox 1 (PRRX1) が特に神経系の腫瘍において悪性になるほど多く発現していることを発見した。本研究では、MPNSTにおける腫瘍の悪性度と PRRX1 の発現量の関連性を臨床的に評価し、悪性腫瘍における PRRX1 の分子メカニズムを解明するため、PRRX1 の網羅的な機能解析を行った。

MPNST 患者サンプルに対し PRRX1 の発現性と生存予後、肺転移の関係を免疫組織学的に評価したところ、PRRX1 高発現群で生存率は低く、肺転移も多い結果となった。次にヒト MPNST 細胞株の PRRX1 のノックダウン株 (KD 株)、過剰発現株 (OE 株) を樹立し、それぞれの細胞株の表現型を RNAseq で評価した。KD 株で腫瘍形成能は抑制され、OE 株で遊走能、浸潤能が増加し、細胞の形を変化させ転移しやすい状態にさせる上皮間葉転換 (EMT) 関連遺伝子群や、mTORC1、KRAS、SRC を含む腫瘍悪性化に関連する遺伝子群の発現を増加させていた。次に共免疫沈降法、質量分析法で PRRX1 と相互作用するタンパク質を同定し、RNAseq、構造予測法を組み合わせたバイオインフォマティクス解析でタンパク質間相互作用 (PPI) の検討を行った結果、PRRX1 は Topoisomerase2a (TOP2A) と結合することで、協調して転移能力を高めることを新たに発見した。

この TOP2A は抗がん剤のターゲットとして長く研究されてきたタンパク質であり、現在までに多くの抗がん剤が作られている。しかし、TOP2A は正常な細胞にも発現しているため様々な副作用が問題となってきた。今回我々は PRRX1 と TOP2A の PPI を新たに発見したことで、抗がん剤の対象をタンパク質そのものではなく、PPI のみを阻害することで従来よりも副作用の少ない新規治療標的となる可能性がある。また今回の研究対象の MPNST だけでなく、膝癌や神経膠芽腫、肺小細胞癌も PRRX1 と TOP2A の発現が高いため、その他の予後不良な悪性腫瘍への応用も可能かもしれない。

MPNST における浸潤・転移のメカニズムの1つを解明したことで、新規治療法の開発が期待される。

がん研究奨励賞 (林原・山田賞)



むこはら
向原 史晃

略 歴

2015年3月 香川大学医学部医学科 卒業
2015年4月 国立病院機構 岡山医療センター 初期臨床研修医
2017年4月 国立病院機構 岡山医療センター 外科 専修医
2020年4月 国立病院機構 岡山医療センター 外科 レジデント
2021年4月 国立病院機構 岡山医療センター 外科 医師
2022年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 入学
2022年10月 岡山大学病院 呼吸器・乳腺内分泌外科 医員
2024年4月 国立療養所 邑久光明園 外科 医師
2025年4月～現在 香川県立中央病院 外科 医長

研究論文名 Somatic mutations in tumor-infiltrating lymphocytes impact on antitumor immunity

掲載雑誌名 *The Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*

研究論文内容要旨

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) は、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) のうち、がん細胞を直接攻撃できる T 細胞 (がん特異的 T 細胞) を増殖させ、疲弊した CD8⁺T 細胞を再活性化させることにより、様々な種類のがんに対して臨床効果を発揮する。TIL の体細胞変異を同定した報告もあるが、抗腫瘍免疫に対するその影響は不明なままである。本研究では、メラノーマ患者の TIL から、疲弊表現型を有するいくつかのがん特異的 T 細胞クローンを樹立することに成功した。これらの T 細胞クローンについて全ゲノムシーケンスを行い、高いクローン性を持つ T 細胞クローンにおける様々な体細胞変異を同定した。同定した体細胞変異のうち、SH2D2A 機能喪失フレームシフト変異と TNFAIP3 欠失は、*in vitro* で T 細胞のエフェクター分化を活性化することができた。さらに、CD8⁺T 細胞特異的 *Tnfaip3* ノックアウトマウスを作成し、CD8⁺T 細胞における TNFAIP3 機能欠損が抗腫瘍免疫を亢進させ、*in vitro* での PD-1 阻害に顕著な反応をみせることを示した。これらの発見は、TIL の体細胞変異が抗腫瘍免疫に影響を与えることを示唆しており、新規バイオマーカーと治療標的の発見に繋がると期待される。

胸部・循環研究奨励賞 (砂田賞)



西原 大裕

略 歴

2013年3月 岡山大学医学部医学科 卒業
2013年4月 岩国医療センター 初期研修医
2015年4月 岩国医療センター 循環器内科
2017年4月 岡山医療センター 循環器内科
2020年4月 岡山労災病院 循環器内科
2021年7月 岡山大学病院 循環器内科
2023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
2024年9月 Minneapolis Heart Institute Foundation 留学

研究論文名 Prognostic value of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease over coronary computed tomography angiography findings: comparison with no-alcoholic fatty liver disease

掲載雑誌名 *Cardiovascular Diabetology*

研究論文内容要旨

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、心血管疾患 (CVD) 発症の有意な予測因子であることが知られているが、診断基準はアルコール摂取量や肝疾患の存在を重視しており、代謝異常の程度を十分に評価できていないという課題があった。近年、アルコール摂取や慢性肝疾患に関係なく、代謝異常による脂肪肝が新たな肝疾患概念として提唱され、代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (MASLD) と呼ばれている。しかし、CVD リスクと MASLD および NAFLD の関連性、MASLD と CVD 発症を予測する冠動脈 CT 所見との関連は不明であった。本研究では、大規模コホートにおいて、冠動脈 CT 中に MASLD または NAFLD を同時に評価することによるリスク層別化の有用性を検討した。

この研究では、2011年から2020年の間に冠動脈 CT を受けた 3570 人の患者が登録され、最終的に 2289 人の患者 (男性 60%、平均年齢 68 歳) を対象にした。脂肪肝は、冠動脈 CT 直前の非造影 CT で肝臓と脾臓の減衰比が 1.0 未満と定義した。MASLD は、脂肪肝に加えて、肥満、耐糖能異常、高血圧、高中性脂肪血症、低 HDL 血症といった 5 つの心血管代謝リスク因子のうち少なくとも 1 つを併発した状態と定義された。NAFLD は、大量のアルコール摂取や、B 型肝炎や C 型肝炎などの他の併存肝疾患、二次性 NAFLD に関連する薬剤の使用を伴わない脂肪肝の存在と定義された。冠動脈 CT の有害所見は、有意狭窄および／またはハイリスクプラークと定義した。有意狭窄は、50% 以上の管腔狭窄、ハイリスクプラークは、低輝度プラーク、ポジティブリモデリング、微小石灰化のうち 2 つ以上伴うものと定義した。主要な有害心臓イベント (MACE) は、心血管死、急性冠症候群、および後期冠動脈血行再建術を含む複合冠動脈イベントとした。

MASLD は 415 人 (18%)、NAFLD は 368 人 (16%) に診断された。MASLD 診断基準により、従来の NAFLD 基準では診断されなかった 56 人が新たに分類され、一方で 9 人は NAFLD 基準を満た

していたが MASLD 基準には該当しなかった。患者背景は、MASLD 患者と NAFLD 患者で同等であった。MASLD および NAFLD 患者は、非該当者に比べて若年、男性、高 BMI、高血圧、脂質異常症、糖尿病の割合が高い傾向が見られた。冠動脈 CT における有害所見は、MASLD 患者の 40%、NAFLD 患者の 38% に観察され、MASLD ($p=0.007$) と有意に関連していた。

フォローアップ期間中央値 4.4 年で 102 件 (4.4%) の MACE が発生した。MASLD 患者では MACE 発生率が有意に高かったが、NAFLD 患者では統計的有意差は認められなかった。患者を MASLD の存在に応じて分類した場合、Kaplan-Meier 曲線は、MASLD 患者が MASLD を持たない患者よりもイベント発生率が高いことを示した ($p=0.003$)。患者を MASLD または NAFLD と冠動脈 CT 有害所見の組み合わせに応じて分類した場合、Kaplan-Meier 曲線は、MASLD または NAFLD と冠動脈 CT 有害所見の両方がある患者は、MASLD または NAFLD と冠動脈 CT 有害所見がない患者と比較して MACE 発生率が最も高いことを示した ($p<0.001$)。さらに MASLD を従来の久山リスクスコアと冠動脈 CT 有害所見を含む MACE の予測モデルに組み込むことで、グローバル χ^2 値は 87.0 から 94.1 に増加 ($p=0.008$) した。したがって MASLD を久山リスクスコアと冠動脈 CT 有害所見を含む MACE の予測モデルに組み込むことで、MACE 予測の精度が向上したことが示された。

この研究では、MASLD の存在が MACE と有意に関連しており、MASLD は NAFLD よりも CVD リスクが高い可能性があることが明らかになった。さらに、冠動脈 CT 所見と併せて MASLD を評価することで MACE の予測精度を向上させることが示された。冠動脈 CT と MASLD の同時評価により、リスク層別化の精度が向上し、早期診断や予防介入に繋がるツールとして今後、臨床的活用が期待される。

胸部・循環研究奨励賞 (砂田賞)



川名 伸一

略 歴

- 2015年3月 山梨大学医学部医学科 卒業
- 2015年4月 岡山大学病院 初期研修医
- 2016年5月 岡山市立市民病院 初期研修医
- 2016年9月 医療法人伯鳳会 赤穂中央病院 初期研修医
- 2017年4月 香川県立中央病院 外科後期研修医
- 2020年4月 独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター
外科 レジデント
- 2021年4月 岡山大学病院 呼吸器外科 医員
- 2022年12月 国立療養所 長島愛生園 外科 医師
- 2024年4月 Washington University in St. Louis 留学
- 2025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

研究論文名 Loss of Nr4a1 ameliorates endothelial cell injury and vascular leakage in lung transplantation from circulatory-death donor

掲載雑誌名 *The Journal of Heart and Lung Transplantation*

研究論文内容要旨

心停止ドナー（DCD）からの肺移植においては、温虚血時間が問題となり、温虚血後の再灌流障害（WIRI）の制御が重要となる。本研究では、DCD肺移植時のWIRIに寄与する主要な因子を特定することを目的とした。肺のWIRIのRNAシーケンスデータを解析し、nuclear receptor subfamily 4 group A member 1（NR4A1）の発現がWIRI早期に上昇していたことを特定した。マウスDCD肺移植モデルにて、*Nr4a1*ノックアウトマウス（*Nr4a1*^{-/-}）をドナーとした場合、野生型ドナーに比べて移植後の酸素化能が改善していた。組織所見では、好中球の浸潤と間質へのアルブミン漏出が減少し、エバンスブルー色素漏出試験では、色素の血管外漏出が減少していた。蛍光免疫染色では、血管内皮細胞死が抑制されていた。一方、*Nr4a1*^{-/-}をレシピエントとした場合、移植後の酸素化能や組織所見の改善は見られなかった。また、ドナーとレシピエントのいずれにおいても、NR4A1の有無は炎症性サイトカインやケモカインに影響を及ぼさなかった。本研究の結果、DCD肺移植時のWIRIにおいて、ドナーのNR4A1は血管内皮細胞死を促進し、血管外漏出が増加することが示された。これらの知見によって、DCD肺移植後のWIRIの制御においてNR4A1が重要な治療標的であることが明らかになった。

脳神経研究奨励賞 (新見賞)



細本 翔

略 歴

2013年3月 山口大学医学部医学科 卒業
2013年4月 広島市立広島市民病院 初期臨床研修医
2015年4月 広島市立広島市民病院 脳神経外科後期研修医
2017年4月 岡山大学大学院 脳神経外科 医員
2018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
2021年12月 岡山大学大学院 脳神経外科 医員
2022年12月 国家公務員共済組合連合会 呉共済病院
脳神経外科 医員
2023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
現在に至る

研究論文名 Continuous vagus nerve stimulation exerts beneficial effects on rats with experimentally induced Parkinson's disease: Evidence suggesting involvement of a vagal afferent pathway

掲載雑誌名 *Brain Stimulation*

研究論文内容要旨

パーキンソン病はアルツハイマー型認知症に次いで頻度の多い神経変性疾患である。中脳黒質のドーパミン細胞脱落を特徴とするが、その根本的な原因は未だに不明であり、根治的な治療法も確立されていない。最近の研究では、神経炎症と免疫制御システムがパーキンソン病の発症、進行に重要な役割を果たすことが示唆されている。迷走神経刺激療法は薬剤抵抗性てんかんにおけるニューロモデュレーション治療として認可されているが、炎症性腸疾患や関節リウマチなどの全身性炎症性疾患や、頭部外傷、脳卒中などの中枢神経疾患に対して抗炎症作用を示すと基礎研究レベルで報告されている。当研究室は先行研究において、パーキンソン病モデルラットに対する迷走神経刺激療法の有効性を報告している。しかし、迷走神経は中枢神経系へと投射する求心性線維と、胸腹部諸臓器へ投射する遠心性線維から構成されており、迷走神経刺激療法がどちらの経路を介して治療効果を発揮しているかは明らかにされていない。本研究では、パーキンソン病モデルラットに対して、迷走神経刺激装置と迷走神経離断を組み合わせ、迷走神経求心路刺激および遠心路刺激を模倣し、その治療効果を検討した。

6-ヒドロキシドーパミン線条体内注入による片側パーキンソン病モデルラットを、迷走神経刺激群、迷走神経求心路刺激群、迷走神経遠心路刺激群、非刺激群、非刺激かつ迷走神経離断群、の5群に分類し、治療効果を比較検討した。刺激電極は左頸部の迷走神経に装着し、24時間持続刺激を14日間継続した。迷走神経求心路刺激群は刺激電極の遠位側で迷走神経を離断し、中枢側だけに刺激が加わるようにし、迷走神経遠心路刺激群はその逆とした。7日目、14日目に行動学的評価を行い、組織学的評価として線条体および黒質におけるドーパミン細胞脱落とグリア細胞の活性化、青斑核におけるノルアドレナリン細胞脱落の程度を評価した。

迷走神経求心路刺激群は、通常の迷走神経刺激群と同様に、行動学的評価の悪化の抑制、黒質におけるドパミン細胞の脱落抑制やミクログリアとアストロサイトの活性化抑制、青斑核におけるノルアドレナリン細胞の脱落抑制、といった効果を認めた。一方で、迷走神経遠心路刺激群では治療効果を認めなかった。

本研究では、パーキンソン病に対する迷走神経刺激療法において、迷走神経求心性経路を介した黒質ドパミン細胞と青斑核ノルアドレナリン細胞に対する保護作用、グリア細胞の活性化抑制作用が重要であることが示唆された。