

福岡大学医学会第84回例会および第44回総会

日時：令和3年9月22日（水）17：30～19：15

場所：医学部講義棟 3F RI 大講堂

I. 第84回福岡大学医学会例会

【進行】 集会幹事 平井 郁仁 (17:30～19:00)

1) 開会の辞 集会幹事 平井 郁仁

2) 会長挨拶 医学部長 小玉 正太

3) 第23回福岡大学医学会賞受賞論文講演 (講演15分 質疑応答含む)

① 講演者… 三嶋 崇靖 (脳神経内科) 座長… 坪井 義夫 (17:35～17:50)
「Meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Perry disease」

② 講演者… 向坂 秀人 (消化器内科) 座長… 平井 郁仁 (17:50～18:05)
「Topical Therapy with Antisense Tumor Necrosis Factor Alpha Using Novel β -Glucan-Based Drug Delivery System Ameliorates Intestinal Inflammation」

③ 講演者… 星野 耕大 (救命救急センター) 座長… 石倉 宏恭 (18:05～18:20)
「Enhanced effect of recombinant human soluble thrombomodulin by ultrasound irradiation in acute liver failure」

4) 第23回福岡大学医学会賞金賞論文投票 (18:20～18:30)

5) 新任教授講演 (講演25分, 質疑5分) (18:30～19:00)

講演者… 秋吉 浩三郎 (麻酔科学) 座長… 小玉 正太
「麻酔科学の明日」

II. 第44回福岡大学医学会総会

(19:00～19:15)

1) 議事

【進行】 庶務幹事 鍋島 茂樹

- ① 報告事項
- ② 令和2年度会計報告および令和3年度予算案
- ③ その他

2) 第23回福岡大学医学会賞授賞式

【進行】 集会幹事 平井 郁仁

- ① 開票結果発表
- ② 授賞式

3) 閉会の辞 集会幹事 平井 郁仁

新任教授講演および受賞論文講演の共催組織

- ・ 基盤研究機関「先端分子医学研究所」
- ・ 基盤研究機関「再生医学研究所」
- ・ 基盤研究機関「臍島研究所」
- ・ 基盤研究機関「次世代がん治療研究所」
- ・ 基盤研究機関「てんかん分子病態研究所」
- ・ 基盤研究機関「心臓・血管研究所」
- ・ 基盤研究機関「薬毒物探索解析研究所」

個人評価自己申告書認定講演会

第 23 回福岡大学医学会賞 受賞論文講演要旨

① 福岡大学病院脳神経内科
三嶋 崇靖

Meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Perry disease

Parkinsonism Relat Disord 2021; 83: 49-53 (Accepted on 27 December, 2020)

Perry 病 (Perry 症候群) はパーキンソニズム、うつ・アパシー、原因不明の体重減少、中枢性呼吸障害の 4 徴候を特徴とする稀な常染色体優性遺伝の神経変性疾患である (Mishima et al. Expert Opinion on Orphan Drugs, 2019)。Perry 病は *DCTN1* 遺伝子変異が原因であり、病理学的には筋萎縮性側索硬化症などと同様に TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) プロテインパチーに分類される (Mishima et al. J Neuropathol Exp Neurol, 2017)。我々は、国際共同研究により Perry 病の国際診断基準を作成し、Perry 症候群から Perry 病への名称変更を提唱した (Mishima et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018)。また、L-dopa やドパミンアゴニスト投与後に衝動制御障害がみられることなど Parkinson 病との類似性についても報告してきた (Mishima et al. Parkinsonism Relat Disord, 2015)。本邦においては、我々が報告した福岡 (p.G71A)、北九州 (p.Q74P)、大牟田 (p.F52L) の 3 家系のみであったが、本研究により、新たな 2 家系 (北海道家系、宮崎家系) の発見に至った。1 症例において、過去の我々の報告と同様に L-dopa やドパミンアゴニスト投与後に衝動制御障害がみられた。また、Parkinson 病で特徴的とされる MIBG 心筋シンチグラフィの核種取り込み低下が 80% の症例でみられ、同疾患の自律神経障害の生物学的マーカーになりうることを明らかにした (Mishima et al. Parkinsonism Relat Disord, 2021)。

② 福岡大学病院消化器内科

向坂 秀人

Topical therapy with antisense tumor necrosis factor alpha using novel β -glucan-based drug delivery system ameliorates intestinal inflammation

Int J Mol Sci 2020; 21(2): 683. doi: 10.3390/ijms21020683

新規 β グルカンベースのドラッグデリバリーシステムを用いたアンチセンス TNF- α による局所投与は腸管の炎症を改善させる

【目的】

炎症性腸疾患 (IBD) は消化管の慢性の炎症性疾患である。IBD の病態は複雑だが、腸管免疫系の過剰応答や制御異常が IBD の発症に重要な役割を果たしている。先行研究では、IBD 患者の粘膜で腫瘍壊死因子 α (TNF- α) が多く検出され、動物モデルにおいて、抗 TNF- α 抗体が腸管の炎症を改善し、現在 IBD 患者の治療として広く使用されることとなった。

しかし、IBD 患者の腸管の炎症を改善し維持するためには比較的高用量の抗 TNF- α 抗体が必要である。TNF- α を全身性に過度に抑えることで結核、リンパ腫等の副作用、また抗 TNF- α 抗体に対する中和抗体が発現するなど治療に関連したリスクの発生率が増加している。このため生物学的製剤を用いた戦略には、IBD における TNF- α を適度にダウンレギュレートし、標的の腸管特異的に働くことが理想的である。最近の研究では、TNF- α の産生を阻害するためにアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) を用いた治療が IBD に有用であると示されているが、それらは経口投与や皮下投与した場合の効果を検討しており、注腸による局所投与の報告は少ない。

β -1, 3-グルカンファミリーに属するシゾフィラン (SPG) は中性溶液では 3 重螺旋構造を形成しており、アルカリ性溶液では 3 本の単一鎖に変化し、また中性になると元の 3 重螺旋構造を戻す性質がある。この戻る過程においてポリ (dA) で構築されたポリヌクレオチドが存在する場合、1 本の単一鎖がポリ (dA) を取り込み複合体を形成する。対照的に短いアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) は SPG と複合体を形成しない。

本研究で、ASO を標的部位に送るために ASO とポリ (dA) を結合させたオリゴヌクレオチドを用いた SPG ベースのドラッグデリバリーシステムを開発した。これらを用いて、アンチセンス TNF- α と SPG の複合体を作製し注腸投与することで IBD マウスモデルに対して治療効果を検討した。

【方法と結果】

まず IBD マウスモデルとして、生後 8 週齢の C57BL/6 マウスに 3% デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 飲料水を 5 日間投与して DSS 処理マウスを作成した。この DSS 処理マウスの大腸粘膜でどの炎症性サイトカインが発現しているかを調べるために PCR にて測定した結果、DSS 未処理マウスと比較して TNF- α の他に IL-1 β 、IL-6 のような炎症性サイトカインの発現が有意に増加していた。次に、DSS 処理マウスの大腸粘膜のどの細胞が TNF- α を産生しているか調べたところ、腸管の粘膜固有層 (LP) の CD11b 陽性細胞で TNF- α の産生を認めた。このため、DSS による大腸炎を改善させるために CD11b 陽性 LP 細胞が産生する TNF- α を標的とした。

Dectin-1 はマクロファージや樹状細胞に発現する病原体パターン認識受容体であり、SPG を含む β -グルカンは Dectin-1 を介してマクロファージや樹状細胞に貪食され細胞内に取り込まれる。FACS 解析にて、DSS 処理マウスの CD11b 陽性 LP 細胞の Dectin-1 の発現が DSS 未処理マウスと比較して増加していた。このことから、SPG をベースとしたデリバリーシステムは Dectin-1 を介して CD11b 陽性 LP 細胞に取り込まれることが想定された。

SPG-アンチセンス TNF- α 複合体が *in vitro* で CD11b 陽性 LP 細胞に取り込まれるかどうかを調べるために、アンチセンス TNF- α と SPG をそれぞれ蛍光標識し、CD11b 陽性 LP 細胞に投与して時間別に培養し FACS 解析を行ったところ、SPG-アンチセンス TNF- α 複合体は時間依存性に CD11b 陽性 LP 細胞に取り込まれた。また、蛍光免疫染色においても SPG-アンチセンス TNF- α 複合体は、SPG と結合していないアンチセンス TNF- α と比較して CD11b 陽性 LP 細胞に多量に取り込まれることが確認された。

さらに、SPG、アンチセンス TNF- α および SPG-アンチセンス TNF- α 複合体をそれぞれ異なる濃度で CD11b 陽性 LP 細胞に加えて培養した後に LPS 刺激を行い、TNF- α の産生量を ELISA にて測定したところ、SPG-アンチセンス TNF- α 複合体が濃度依存性に TNF- α の産生を阻害した。

SPG-アンチセンス TNF- α 複合体が *in vitro* で TNF- α の産生を阻害することが明らかになったため、*in vivo* で SPG-アンチセンス TNF- α 複合体の治療効果を調べるために、DSS 処理マウスに 0.2mg/kg の SPG-アンチセンス TNF- α 複合体を週 2 回注腸投与し 14 日目に評価した。SPG-アンチセンス TNF- α 複合体を注腸投与した DSS 処理マウスの体重減少および腸管の短縮は有意に抑制された。内視鏡検査でも腸管の浮腫およびびらんは注腸投与後に改善した。組織学的検査でも、SPG-アンチセンス TNF- α 複合体投与後の粘膜損傷と炎症の有意な改善が示され、SPG-アンチセンス TNF- α 複合体を投与した腸管粘膜の TNF- α および他の炎症性サイトカイン産生も PCR において効果的に抑制し、腸管の炎症を改善した。

【結論】

TNF- α の産生は、SPG-アンチセンス TNF- α 複合体により *in vitro* および *in vivo* の両方において有意に抑制された。SPG-アンチセンス TNF- α 複合体による局所治療は腸管の炎症を改善した。SPG とアンチセンスを結合させた β グルカンベースのドラッグデリバリーシステムを用いることで、より効果的な治療効果を期待することができる。我々の結果は、炎症性腸疾患に対する新たな局所治療法の可能性を示唆された。

③ 福岡大学病院救命救急センター
星野 耕大

Enhanced effect of recombinant human soluble thrombomodulin by ultrasound irradiation in acute liver failure

Sci Rep 2020; 10(1):1742. doi: 10.1038/s41598-020-58624-0

【はじめに】

急性肝不全の際には障害された肝細胞から high mobility group box 1 (HMGB1)が放出されることで、炎症反応が惹起される。播種性血管内凝固症候群の治療薬として保険収載された遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤である recombinant human soluble thrombomodulin (rhsTM)は抗凝固作用のみならず、HMGB1 を吸着・分解することによる抗炎症作用を併せ持つことで様々な病態へ応用できる可能性がある。過去の報告では急性肝不全モデルに対して rhsTM を投与することで HMGB1 の抑制によって肝臓の炎症を抑え、予後を改善することが報告されている。

一方で rhsTM は抗凝固作用による出血合併症は用量依存性に問題となる。そのため、rhsTM の投与量を増量させずに、目的臓器にのみ効果を増強させる方法が求められる。そこで、急性肝不全モデルに対して超音波を用いて rhsTM の効果増強作用を検討する。

【方法】

C57BL/6 の 8 週マウスに対して LPS と D-ガラクトサミンを腹腔内投与して、急性肝不全モデルを作成した。rhsTM はモデル作成から 30 分後に尾静脈投与して、その直後に肝臓へ超音波(US)を照射した。超音波照射は rhsTM 投与直後にマウスの腹部を剃毛した上で Intensity 0.3 W/cm², Duty 50%, 60 秒間の設定で経皮的に肝臓へ照射した。Normal、Placebo、rhsTM 1mg/kg、rhsTM 5mg/kg、rhsTM 1mg/kg+US、rhsTM 5mg/kg+US の群に分類し、モデル作成から 7 時間後に血液及び肝組織を採取して検討を行った。

【結果】

rhsTM 5mg/kg 群は 1mg/kg と比較して、肝酵素の有意な低下を認め、病理学的検討では肝障害とアポトーシスが有意に抑制されており、rhsTM の用量依存性の効果を認めた。

また、rhsTM 単独群と比較して、rhsTM 投与後に超音波を照射した群は有意に肝酵素・血漿 HMGB1 値の改善を認めた。病理学的検討でも超音波照射群は肝障害とアポトーシスが有意に抑制されており、超音波による rhsTM の効果増強作用を認めた。

【結語】

本研究によって急性肝不全モデルに対して rhsTM は用量依存性に効果が増強することが認められた。また、rhsTM 投与後に肝臓へ超音波を照射することで rhsTM の効果は増強した。超音波による rhsTM の効果増強作用は rhsTM の用量を増やさずに治療効果を増強させることができる有用な手法であると考えられた。