

福岡大学医学会第86回例会 および 第45回総会

日時：令和4年9月28日（水）17:30～19:15

場所：医学部講義棟 3F RI 大講堂

I. 第86回福岡大学医学会例会

【進行】集会幹事 川浪 大治

1) 開会の辞 集会幹事 川浪 大治

2) 会長挨拶 医学部長 小玉 正太

3) 第24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… 漆山 大知（産婦人科） 座長… 宮本 新吾（17:35～17:50）

「Vaginal microbiome as a tool for prediction of chorioamnionitis in preterm labor: a pilot study」

② 講演者… 山内 涼（消化器内科） 座長… 平井 郁仁（17:50～18:05）

「Elobixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor, ameliorates non-alcoholic steatohepatitis in mice」

③ 講演者… 胡 耀鵬（生理学） 座長… 藤田 孝之（18:05～18:20）

「Theoretical Investigation of the Mechanism by which A Gain-of-Function Mutation of the TRPM4 Channel Causes Conduction Block」

4) 第24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）

講演者… 永光 信一郎（小児科学） 座長… 小玉 正太（18:30～19:00）

「ICTと医療・健康・生活情報を活用した“次世代型子ども医療支援システム”の構築に関する研究」

II. 第45回福岡大学医学会総会

1) 議事

【進行】庶務幹事 鍋島 茂樹

① 報告事項

② 令和3年度会計報告および令和4年度予算案

③ その他

2) 第24回福岡大学医学会賞授賞式

【進行】集会幹事 川浪 大治

① 開票結果発表

② 授賞式

3) 閉会の辞 集会幹事 川浪 大治

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「再生医学研究所」

・ 産学官共同研究機関「先端分子医学研究所」

・ 基盤研究機関「膝島研究所」

・ 産学官共同研究機関「心不全先端医療開発研究所」

・ 基盤研究機関「次世代がん治療研究所」

個人評価自己申告書認定講演会

第 24 回福岡大学医学会賞 受賞論文講演要旨

① 福岡大学病院産婦人科
漆山 大知

Vaginal microbiome as a tool for prediction of chorioamnionitis in preterm labor: a pilot study
Sci Rep 2021; 11(1):18971 doi: 10.1038/s41598-021-98587-4

【背景と目的】

本邦は、晩産化に伴う出生数の減少により、国家存亡の危機に直面しているため、より安全な周産期管理の実現が求められています。子宮内感染は早産の主因であり、胎児感染は発達障害等を誘発します。早産関連の治療費と社会保障費は莫大なため、予防が重要です。これまで我々は、絨毛膜羊膜炎 CAM (=子宮内感染) 例の羊水中細菌組成解析を行い、CAM の起炎菌と考えられた 11 菌種を同定し、CAM の出生前診断法を開発しました(Urushiyama *et al*, *Sci Rep*, 2017)。しかし、羊水穿刺はスクリーニング検査に不向きです。そこで今回、腔内細菌叢解析で CAM の発症を予測できるかを検討しました。

【対象と方法】

切迫早産の診断で入院した未破水の 83 例を対象として、入院時の腔分泌物を採取しました。CAM の Blanc 分類に基づいて、CAM 群 (Stage II 度以上) 46 例と non-CAM 群 (Stage I 度以下) 37 例でケースコントロール研究を行いました。DNA を抽出し、16S rRNA 遺伝子の V1V2 領域をターゲットとして、16S rDNA amplicon sequencing を行い、 α 多様性解析、 β 多様性解析、細菌組成解析を行いました。機械学習として Random Forest を用いて CAM 群と関連の強い菌種を同定し、新しいスコアリング法「PCAM score」を作製しました。さらに、サブセット解析として合併症のない妊娠 35 週未満の切迫早産例で PCAM 陽性群と PCAM 陰性群を比較検討しました。

【結果と考察】

CAM 群の α 多様性指数 Chao1 (サンプル内の細菌の種数に相当) は non-CAM 群よりも有意に高値でした ($P < 0.001$)。 β 多様性解析 (各サンプルの類似性の検討) では、Unweighted UniFrac 距離の PERMANOVA 検定 (分散の検定) で有意差を認めました ($P < 0.001$)。これらの結果は、CAM に関連する菌種が複数潜在することを示唆していました。そこで、Random Forest を用いて CAM 関連菌を客観的に絞り込み、それらの検出パターンに基づいて「PCAM score」を定義しました。PCAM score による CAM の予測精度は AUC 0.849 (95%信頼区間 0.765-0.934)、感度 71.4%、特異度 82.4%でした。PCAM score の臨床的意義についてサブセット解析で検討したところ、妊娠延長期間で有意差があり、中央値で約 2 週間の差がありました(中央値: PCAM 群 4 日, non-PCAM 群 17 日, $P=0.022$)。3 歳時の発達障害の頻度は PCAM 群で 28% (5/18 例)、non-PCAM 群で 4%(1/23 例)であり、有意差を認めました (補正した $P=0.022$, オッズ比 10.93)。したがって、本手法によって CAM を予測してターゲットとなる細菌群を治療することで、約 2 週間の妊娠期間の延長を見込めるだけでなく、発達障害の頻度を減らせる可能性が示唆されました。

【今後の展望】

腔内細菌叢解析によって重篤な早産の主因となっている絨毛膜羊膜炎を予測し、治療対象を同定できることの臨床的意義は大きいです。現在、本手法を臨床へ応用するために、迅速型の次世代シーケンサーで再現性を確認し、クラウド上で解析できる自己学習機能付きのアプリケーションを開発しました (特許出願済)。また、4 つの総合周産期母子医療センターで特定臨床研究「絨毛膜羊膜炎発症ハイリスク切迫早産症例を対象とした治療的抗菌剤投与による第 II 相臨床研究 (jRCTs071210114)」を開始し、適切な治療法の検討も行っています(Urushiyama *et al.*, *J Infect Dis Ther*, 2022, review)。今後の研究によって、的確に子宮内感染のリスク評価をできるようになり、予防法・治療法が確立されれば、早産児や障害児を減らせる可能性があり、その社会的意義は非常に大きいと考えます。

② 福岡大学病院消化器内科

山内 涼

Elobixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor, ameliorates non-alcoholic steatohepatitis in mice I Hepatol Int 2021; 15(2):392-404

胆汁酸トランスポーター阻害剤であるエロビキシバットはマウス非アルコール性脂肪性肝炎を改善させる

【背景と目的】

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、中心性肥満、インスリン抵抗性、脂質異常症などのメタボリックシンドロームと密接に関連している。最近の研究報告では、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) 患者において血清胆汁酸の濃度は高値であり、この過剰な血清胆汁酸により炎症、酸化ストレス、壊死細胞死経路が活性化され、肝障害が発症すると考えられている。胆汁酸の 95% は、回腸胆汁酸トランスポーター (IBAT) を介して回腸で再吸収され、門脈から肝臓に送達される。先行研究では、IBAT の阻害が肝炎症および線維化を改善することが示されている。本研究では、IBAT 阻害薬であるエロビキシバットが、マウス非アルコール性脂肪性肝炎の病態改善に関与するかどうかを検討した。

【対象と方法】

C57BL/6N マウスに、NASH を誘発するためのメチオニンおよびコリン欠乏食 (MCD) または対照として標準食を 8 週間与えた (1 群あたり n=5)。MCD 食を与えたマウスにエロビキシバットを週 5 日、4 週間経口投与した (n=5)。その後、肝組織病理学、炎症性サイトカイン濃度、腸管上皮タイトジャンクション、腸内細菌組成に及ぼす影響を評価した。

【結果】

MCD 投与マウスでは、肝線維化および炎症性細胞の浸潤が生じ、血清 AST および胆汁酸 (BA) 濃度が対照群より高値であった。また、肝臓と腸間膜リンパ節 (MLN) で炎症性サイトカイン濃度 (TNF- α 、IL-6) が高く、腸管上皮のタイトジャンクション蛋白である claudin1 の発現が増加した。腸内細菌組成では、Lachnospiraceae と Ruminococcae の存在量が減少し、Enterobacteriaceae の存在量は増加した。エロビキシバットの投与は、血清 BA を減少させ、糞便 BA 濃度を増加させ、肝臓の炎症と線維化を改善させた。また、肝臓の炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-6、TGF- β) と MLN における炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-6) の発現を減少させた。また、エロビキシバットは、腸のタイトジャンクションタンパク質レベルと腸内細菌叢の組成を正常化した。

【考察】

近年、慢性肝疾患では胆汁酸の蓄積が肝障害に大きな役割を果たすことが示されており、肥満症や 2 型糖尿病、NAFLD/NASH などのメタボリックシンドローム関連疾患の患者では血清胆汁酸濃度の高値が報告されている。Sydor らは、NASH 患者では健康人と比較して血清胆汁酸濃度が 2-3 倍高いことを報告している。NASH の進行には高胆汁酸血症が関与していることが先行研究で明らかになっていることから、血清胆汁酸濃度の低下が NASH の改善につながると考えた。本研究では、エロビキシバットが NASH モデルマウスの肝臓の炎症や線維化を改善させることが明らかとなった。その機序の一つとして、肝と MLN の炎症性サイトカイン低下が考えられた。

タイトジャンクションは腸内細菌やその産生物から宿主を守る腸管バリアを形成している。今回の NASH モデルでは、MLN の炎症や claudin-1 の発現増加を誘導したが、エロビキシバットはこれらの異常も改善させた。

本研究では、腸内マイクロバイーム解析の結果、NASH マウスでは Lachnospiraceae と Ruminococcaeae が減少し、Enterobacteriaceae が対照マウスに比べて増加していることが示された。エロビキシバットの投与により腸内細菌叢は正常な状態に回復した。IBAT 阻害剤は、一次胆汁酸の糞便含有量を増加させ、これらの高毒性物質の血清中濃度を低下させることが既に示されている。したがって、エロビキシバットの投与により誘導される一次胆汁酸の増加は、NASH に伴う腸内細菌叢の改善に関与している可能性が考えられた。

【結語】

回腸胆汁酸トランスポーター阻害剤であるエロビキシバットは NASH 治療薬となる可能性が示唆された。

③ 医学部生理学
胡 耀鵬

Theoretical Investigation of the Mechanism by which A Gain-of-Function Mutation of the TRPM4 Channel Causes Conduction Block

Int J Mol Sci 2021; 22(16):8513-8526

(実験と数理モデルに基づいた TRPM4 チャンネル変異体の伝導ブロック誘発機構の検討)

TRPM4 チャンネルは、心臓の刺激伝導系や心房筋に多く発現しており、そのノックアウトマウスでは、多彩な不整脈性心電図変化が報告されている。p.E7K 変異は、家族性房室伝導ブロックのゲノム解析によって同定された原因遺伝子変異で、強制発現系における検討では「機能亢進型」の性質を示す。しかし、この性質がどのようにして徐脈性不整脈の病態を引き起こすのか全く不明である。本研究では、この疑問を解く手がかりを得るため、TRPM4 チャンネル E7K 変異体の電気生理学の実験と数理モデルシミュレーションを行った。

E7K 変異を持つ TRPM4 チャンネルを HEK293 細胞に強制発現し、イオノマイシン透過型細胞接着型記録法を適用して、チャンネル開閉の速度定数 α 、 β の電位・Ca 濃度依存性を定量的に評価した。詳細なゲーティング解析の結果、E7K 変異体では、開状態が著しく遷延していることが示唆された。この予想は単一チャンネルの開口の延長として確認できた。上記の解析で求めた速度定数を活動電位モデル、ヒトプルキンエ線維興奮モデルや 1D ケーブル興奮伝播モデルに組み込んでシミュレーションを行うと、活動電位第 3 相の著明な延長や早期異常興奮の発生、および興奮伝導の遅延と途絶が見られた。そして後者の主たる機序として、膜脱分極による電位依存性 Na⁺チャンネルの不活性化を介して、興奮伝播時の source 電流が減少することが重要であることが強く示唆された。