

福岡大学医学会第 90 回例会および第 47 回総会

日時：令和 6 年 9 月 25 日（水）17:30 ～19:15

場所：医学部講義棟 3F RI 大講堂

I. 第 90 回福岡大学医学会例会

【進行】集会幹事 濱崎 慎

- 1) 開会の辞 集会幹事 濱崎 慎
- 2) 会長挨拶 医学部長 小玉 正太

3) 第 26 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…清水 真行（再生・移植医学講座/心臓血管外科） 座長…小玉 正太（17:35～17:50）
「Rescue of murine hind limb ischemia via angiogenesis and lymphangiogenesis promoted by cellular communication network factor 2」
- ② 講演者…久保田 慧（筑紫病院小児科） 座長…永光 信一郎（17:50～18:05）
「Natural history of cow's milk allergy in children aged 6–12 years」
- ③ 講演者…安心院 勇佑（循環器内科） 座長…三浦 伸一郎（18:05～18:20）
「Association between Major Adverse Cardiovascular Events and the Liver Fibrosis Score in Patients with and without Coronary Artery Disease: From the FU-CCTA Registry」

4) 第 26 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…高木 誠司（形成外科学） 座長…小玉 正太（18:30～19:00）
「形成外科における創傷治療」

II. 第 47 回福岡大学医学会総会

1) 議 事

【進行】庶務幹事 北島 研

- ① 報告事項
- ② 令和 5 年度会計報告および令和 6 年度予算案
- ③ その他

2) 第 26 回福岡大学医学会賞授賞式

【進行】集会幹事 濱崎 慎

- ① 開票結果発表
- ② 授賞式

3) 閉会の辞 集会幹事 濱崎 慎

個人評価自己申告書認定講演会

第26回 福岡大学医学会賞 受賞論文講演要旨

- ① 福岡大学病院心臓血管外科
医学部再生・移植医学講座
清水 真行

Rescue of murine hind limb ischemia via angiogenesis and lymphangiogenesis promoted by cellular communication network factor 2

Sci Rep. 2023 Nov 16;13(1):20029. doi: 10.1038/s41598-023-47485-y.

【背景・目的】

Critical Limb Ischemia (CLI) は、血流低下を伴う重症の動脈閉塞によって引き起こされる予後不良の疾患である。重篤な虚血から救済できる根本的で効果的な治療法が必要とされており、血管新生治療は予後と生活の質を劇的に改善する可能性のある有望な治療の候補である。ただし、血管新生治療により形成される新生血管は血管透過性が高く血流を担保できないことが指摘されており、リンパ管新生はその欠点を補う虚血の治療に重要な役割を担っていると考えられている。本研究の目的は、動物モデルにおいて、Cellular communication network factor 2 (CCN2) を用いた血管新生およびリンパ管新生促進効果が CLI の治療に有用であるかどうかを明らかにすることである。

【対象と方法】

12 週齢 雄 C57BL/6J マウスの左大腿動静脈を摘除し、虚血肢モデルを作成した。対照群にはリン酸緩衝生理食塩水を、CCN2 群には組換え型 CCN2 を筋肉内投与した。虚血肢の血流を術後 0、1、3、7、14、28 日目にレーザードップラーにて測定した。採取したサンプルは遺伝子発現解析 (RT-PCR)、タンパク質定量 (ELISA)、および免疫組織学的染色 (IHC) を行い、治療効果を解析した。in vitro assay ではリンパ管内皮細胞を用いて低酸素条件下で細胞増殖試験、遺伝子発現解析 (RT-PCR)、タンパク質定量 (Multiplex assay)、および RNA 干渉実験を行い、治療効果のメカニズムについて解析した。

【結果】

レーザードップラーにて血流評価を行い、術後 7 日目の CCN2 群では対照群と比較して有意に血流の改善を認め、IHC にて von Willebrand factor 陽性の血管数、および Podoplanin 陽性のリンパ管数の増加が確認できた。次に、遺伝子発現解析により、CCN2 投与後の虚血肢における血流回復を促進する成長因子の発現量を調べた。血管新生の重要なメディエーターである Vegfa の発現レベルは術後 3 日目と 7 日目において CCN2 群で有意に増加した。リンパ管新生に寄与する増殖因子である Vegfc の発現レベルは術後 3 日目で有

意に増加した。VEGF-A タンパク質の増加は術後 3 日目と 7 日目で認められ、VEGF-C タンパク質の増加は術後 7 日目に認められた ($P < 0.05$)。これらの結果より、CCN2 の投与が虚血肢における Vegfa および Vegfc 遺伝子の発現を誘導し、血管新生およびリンパ管新生に寄与する VEGF-A と VEGF-C の産生を誘導したことが示唆された。

CCN2 が血管新生やリンパ管新生を促進させ血流回復に有用であることは確認できたが、低酸素が CCN2 にどのように影響するか不明であったため、in vitro assay を行った。CCN2 は正常酸素下では細胞増殖は顕著でなかったが、低酸素下で血管内皮細胞とリンパ管内皮細胞の増殖を促進させた。リンパ管新生に関連する遺伝子の発現を評価したところ、CCN2 は低酸素下で 24 時間後をピークとしてリンパ管内皮細胞における Tgfb1 の発現を上昇させ、次いで Vegfc と Vegfr3 の発現を上昇させた。TGF- β は CCN2 の転写を強力に誘導し、骨格筋において低酸素と TGF- β 1 が相乗的に CCN2 の発現を誘導することが報告されており、低酸素下での CCN2 の血管新生およびリンパ管新生作用には TGF- β が重要な因子であると考えられた。Tgfb1 をノックダウンすることで低酸素下でのリンパ管内皮細胞におけるリンパ管新生に対する影響を評価した。Tgfb1 をノックダウンすることで、低酸素下での CCN2 投与後のリンパ管内皮細胞の増殖は抑制された。TGF- β シグナル伝達経路における下流シグナルである SMAD 伝達経路の活性化を確かめるために Multiplex assay を行い、ERK1/2、SMAD2、および SMAD3 のリン酸化レベルの減少を認めた。また、Tgfb1 ノックダウンは、リンパ管新生に重要な Vegfr3 の遺伝子発現増加を抑制させた。

【結論】

CCN2 の投与は、TGF- β /SMAD シグナル伝達経路を介して血管新生とリンパ管新生の両方を促進することにより、虚血肢マウスの血流を改善させることが示唆され、CCN2 を用いた血管新生治療は CLI に対する有望な治療となる可能性がある。ただし、CCN2 のメカニズムはまだ詳細には解明されておらず、生理学的特性のさらなる解明が、将来、CLI における血管新生治療の開発に貢献することが期待される。

②福岡大学筑紫病院小児科

久保田 慧

Natural history of cow's milk allergy in children aged 6–12 years

Pediatr Allergy Immunol. 2023 Dec;34(12):e14064. doi: 10.1111/pai.14064.

【目的】過去の出生コホート研究や縦断研究の結果から即時型牛乳アレルギーの乳児はおよそ 50-90%が 6 歳までに耐性を獲得することが知られる。いずれの研究も乳幼児期からフォローアップを開始されており、学童期以降も牛乳アレルギーが持続した小児だけを対象とした研究はないため、6 歳以降の牛乳アレルギー児の自然歴は分かっていない。本研究は 6 歳まで遷延した牛乳アレルギー児の 12 歳までの耐性獲得率と、牛乳アレルギーが 12 歳まで持続することに影響を与える因子を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】2002 年から 2005 年に出生して、6 歳以前に国立病院機構相模原病院を初診した即時型牛乳アレルギー児の情報をデータベースから抽出した。そのうち 6 歳まで牛乳アレルギーが遷延していた小児を研究対象とした。経口免疫療法を受けた小児、データ欠損のあった小児、受診が途切れた小児、研究参加の同意が取得できなかった小児は除外した。耐性獲得は非加熱乳 200mL の食物経口負荷試験が陰性、もしくは自宅で 200mL 以上の牛乳を無症状で摂取可能であることと定義した。12 歳時点でいずれも満たさない場合を除去継続と定義した。12 歳までの耐性獲得率はカプランマイヤー推定法を用いて算出した。12 歳まで牛乳アレルギーが持続することのリスク因子は Cox 回帰分析を用いた多変量解析で評価した。サブ解析では経口免疫療法を受けた小児を含めて解析し、経口免疫療法を受けた小児を除去継続とみなした場合、もしくは経口免疫療法の結果をそのまま反映した場合の 12 歳までの耐性獲得率を推定した。

【結果】2002 年から 2005 年に出生して、6 歳以前に国立病院機構相模原病院を初診した即時型牛乳アレルギー児は 480 名であった。除外基準を満たした小児を除外し、6 歳時点で牛乳アレルギーが遷延していたのは 102 名であった。6 歳以降に受診が途切れた小児を除外した結果、解析対象は 80 名であった。55 名 (69%) が男児、アレルギー疾患はアトピー性皮膚炎 69 名 (86%)、気管支喘息 45 名 (56%)、アレルギー性鼻炎 37 名 (46%) が併存していた。6 歳時に 30 名 (38%) が牛乳アナフィラキシーの既往があり、40 名

(50%) が牛乳を完全除去しており、牛乳特異的 IgE 値の中央値は 12.0 kU_A/L であった。9 歳までに 25 名 (31%)、12 歳までに 46 名 (58%) が耐性を獲得していた。12 歳まで牛乳アレルギーが持続することの 6 歳時点での独立したリスク因子は、牛乳特異的 IgE 値の高値 (ハザード比 10 倍増加あたり 2.29 [95%信頼区間 1.41-3.73])、牛乳アナフィラキシーの既往 (2.07 [1.06-4.02])、牛乳完全除去 (3.12 [1.46-6.67]) であった。これら 3 つのリス

ク因子を全て有した 14 名で 12 歳までに耐性を獲得した小児はいなかった。

サブ解析では、経口免疫療法を受けた小児を除去継続とみなした場合の耐性獲得率は 37%、経口免疫療法の結果をそのまま反映した場合の耐性獲得率は 50%であった。

【結論】経口免疫療法を受けた牛乳アレルギー児を除外した場合、6 歳まで遷延した牛乳アレルギー児の半数以上が 12 歳までに耐性を獲得した。12 歳まで遷延することの 6 歳時点でのリスク因子は、牛乳特異的 IgE 値の高値、牛乳アナフィラキシーの既往、牛乳の完全除去であった。牛乳の完全除去がリスク因子であることを報告したのは本報告が初めてである。これら 3 つのリスク因子を全て有する小児においては自然に耐性を獲得することが期待しにくく、経口免疫療法を積極的に検討するべきかもしれない。サブ解析の結果を含めて評価すると、真の耐性獲得率は 37%から 58%の範囲内であることが示唆された。経口免疫療法を受けた小児は、本解析の除去継続群よりも重症であったと考えられ、真の耐性獲得率は 37%により近いのかもしれない。

③ 福岡大学病院循環器内科
安心院 勇佑

Association between Major Adverse Cardiovascular Events and the Liver Fibrosis Score in Patients with and without Coronary Artery Disease: From the FU-CCTA Registry

J Clin Med. 2023 Sep; 12(18): 5987. doi: 10.3390/jcm12185987

目的：肝線維化スコアは、肝癒痕化の程度を反映する指標であり、心血管病との関連性が指摘されている。福岡大学病院では、冠動脈 CT 検査（FU-CCTA）レジストリを実施し冠リスクについて報告してきた。今回、FU-CCTA レジストリのデータを用い、冠動脈疾患

（CAD）のスクリーニングのために CCTA を施行した患者（高血圧患者含む）における主要心血管イベント（MACE）と肝線維化スコアとの関連性を検討した。

方法：福岡大学病院において、臨床的に CAD の疑いがある、または少なくとも 1 つの動脈硬化危険因子を持っており CCTA を施行後、最長 5 年間まで予後調査した 612 名の患者を対象とした。肝線維化スコアは、CCTA 施行時に Fibrosis-4 index (FIB-4) を $[\text{年齢(歳)} \times \text{AST (U/L)}] / [\text{PLT (109/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}]$ の計算式にて求めた。CCTA において冠動脈に 50% 以上の有意狭窄を認めた場合を CAD と診断し、主要評価項目は、MACE（全死亡、虚血性脳卒中、急性心筋梗塞、冠動脈再血行再建術）とした。全患者、さらに高血圧の有無により MACE 群と非 MACE 群に分類し比較検討した。MACE の *Event-free survival rate* は、カプランマイヤー法で算出し、群間比較にはログランク検定を用いた。また、Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行い、MACE に関連する因子を抽出した。P<0.05 をもって統計学的に有意と判定した。

結果：全患者の平均年齢は 67 ± 11 歳、男女比は 1:1、Body mass index (BMI)

$23.9 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$ であった。CAD、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙、心血管病の家族歴、慢性腎臓病およびメタボリック症候群の割合は、各々 55%、71%、69%、27%、34%、

23%、29% および 26% であった。AST、ALT、PLT および FIB-4 値は、各々 $27 \pm 17 \text{ IU/L}$ 、 $24 \pm 20 \text{ IU/L}$ 、 $222 \pm 61 \times 10^3 / \mu \text{L}$ および 1.88 ± 1.32 であった。全患者又は高血圧患者における FIB-4 は、MACE 群が非 MACE 群に比し有意に高値であった。高血圧患者のみを対象とした MACE の *Event-free survival rate* は、肝線維化高リスク群（FIB-4 値 2.67 以上）で低・中リスク群（2.67 未満）に比し有意に低値であったが、全患者及び非高血圧患者を対象とした場合は有意差を認めなかった。また、高血圧患者における MACE に関連する独立因子は、肝線維化スコアと Body mass index (BMI) であった。

結語：CCTA を施行された高血圧患者において、肝線維症スコアおよび BMI が MACE の独立した関連因子になり得る可能性が示唆された。