福岡大学医学会第 92 回例会および第 48 回総会

日時：令和 7 年 9 月 24 日（水）17:30～19:15

場所：医学部講義棟 3F RI 大講堂

I. 第 92 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 27 回福岡大学医学会賞受賞論文講演（講演 10 分 質疑応答含む）

① 講演者… 新居見 俊和（小児科/再生・移植医学） 座長… 小玉 正太（17:35～17:45）
「Co-culture of vascular endothelial cells enhances corticosterone production in steroid hormone-producing cells generated from adipose-derived mesenchymal stromal cells」

② 講演者… 森永 絵理（再生・移植医学） 座長… 小玉 正太（17:47～17:57）
「Effectiveness Evaluation of Microneedling Therapy for Diabetic Ulcer: An Animal Model Study」

③ 講演者… 丸田 弦（細胞生物学） 座長… 白澤 専二（17:59～18:09）
「RAD52-mediated repair of DNA double-stranded breaks at inactive centromeres leads to subsequent apoptotic cell death」

④ 講演者… 甲斐田 大貴（筑紫病院・外科） 座長… 長谷川 傑（18:11～18:21）
「Clinical significance of intraductal papillary mucinous neoplasms incidentally detected in patients with extrapancreatic gastrointestinal malignancies with a focus on pancreatic cancer development」

4) 第 27 回福岡大学医学会賞金賞論文投票（18:21～18:30）

5) 新任教授講演（講演 25 分, 質疑 5 分）

講演者… 四元 房典（産科婦人科学） 座長… 小玉 正太（18:30～19:00）
「次世代へつなぐ産婦人科医療」

II. 第 48 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 6 年度会計報告および令和 7 年度予算案

③ その他

2) 第 27 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27回 福岡大学医学会賞 受賞論文講演要旨

- ① 福岡大学病院小児科
医学部再生・移植医学講座
新居見 俊和

Co-culture of vascular endothelial cells enhances corticosterone production in steroid hormone-producing cells generated from adipose-derived mesenchymal stromal cells
scientific reports. 2024,14(1): 18804 doi : 10.1038/s41598-024-69878-3

【目的】

副腎皮質不全症に対するグルココルチコイド (GC) 補充療法は副腎不全の管理において重要な役割を行う。しかし、GC 補充には免疫抑制、糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症といった副作用の問題も少なからず存在し、視床下部-下垂体-副腎系を抑制する。また、相対的な補充量が不足すると副腎不全の危険性がある。

近年、内分泌分野における再生医療は注目されており、ステロイド産生細胞の移植による細胞療法には生理的刺激に応答したステロイド補充が期待される。我々はこれまでに、ステロイド産生の主要な調節因子である Nuclear receptor subfamily 5 group A member 1 (NR5A1) を間葉系細胞に過剰発現させることでステロイド産生細胞を作製し、副腎不全マウスへの移植によるステロイド補充効果を報告した。しかし、この NR5A1 誘導性ステロイド産生細胞は、副腎ステロイドと性腺ステロイドの両方を産生するため、細胞療法による GC 補充実現のためには、より副腎皮質様のステロイド細胞を作出する必要がある。

解剖学的に全ての副腎皮質細胞は血管内皮細胞 (VEC) と隣接している。副腎皮質の血管網は栄養やステロイドといった物質の運搬のみならず、ステロイド産生の調節に関与しており機能的にも作用している。また、胚形成期の組織形成において、VEC と副腎皮質細胞は ACTH を介して相互作用している。これらを踏まえて我々は、血管内皮が NR5A1 誘導性ステロイド産生細胞をより副腎皮質様細胞に特徴付けるのではないかと考え、VEC と NR5A1 誘導性ステロイド産生細胞との共培養を行い、ステロイド産生性の変化を検討し、その作用機序を解析した。

【対象と方法】

C57BL/6 マウス脂肪組織より間葉系細胞 (ADSC) を調製し、NR5A1/DsRed 発現アデノウイルスを感染させ、NR5A1 誘導性ステロイド産生細胞 (NR5A1-ADSC) を作製した。コントロールは Adeno-lacZ 感染細胞 (Ctrl-ADSC) とした。アデノ感染から 3 日目の NR5A1-ADSC に様々な細胞数 (NR5A1-ADSC に対して、0.1, 0.5, 1 倍) の VEC を加えて 4 日間混合培養し、培地中のコルチコステロンとテストステロンを ELISA で、コルチゾールとアルドステロンを LC-MS/MS にて測定した。

NR5A1-ADSC における遺伝子発現を調べるため、セルソーターを用いて DsRed 陽性細胞を選別した。細胞から total RNA を抽出し、ステロイド合成酵素、電子供与体、受容体の発現量をリアルタイム PCR にて解析した。

ACTH 応答性を調べるため、NR5A1-ADSC と VEC とを共培養し、アデノ感染から 5 日目に ACTH または forskolin を添加し、培地中のコルチコステロン濃度を測定した。

VEC の効果が VEC 特異的であるか確認するため、NR5A1-ADSC をリンパ管内皮細胞 (LEC) や ADSC とそれぞれ共培養し、培地中のステロイドを測定した。また、トランズウェル培養を行い、VEC の効果が液性因子によるものか検討した。

マウス血管内皮とリンパ管内皮の遺伝子発現を比較した公開データを用いて VEC に高発現する遺伝子を探索し、type IV collagen、laminin に着目した。NR5A1-ADSC を type IV collagen、laminin または type IV collagen + laminin にてコーティングしたプレートで培養し、培地中のコルチコステロン濃度を測定した。

【結果】

マウス脂肪由来間葉系細胞から作成した NR5A1-ADSC は、マウスの主要な GC であるコルチコステロン、テストステロンの両方を分泌した。NR5A1-ADSC と VEC とを共培養した結果、テストステロン産生は変化せず、コルチコステロン産生は VEC の細胞数依存性に増加した。NR5A1-ADSC におけるコルチゾール産生は Ctrl-ADSC と比べて有意に増加したが、VEC との共培養によって変化しなかった。

リアルタイム PCR の結果、VEC との共培養は *Star*、*Cyp11a1*、*Hsd3b1*、*Cyp21a1*、*Cyp11b1*、*Cyp11b2* の発現量を増加させたが、*Cyp17a1*、*Hsd17b3*、*Cyp19a1* の発現量は変化せず、コルチコステロン産生増加を支持した。シトクロム P450 酵素系の反応に必要な電子供与体 *Fdxr*、*Fdx1*、*Por*、*Cyb5a* の発現量は VEC との共培養によっていずれも増加または増加傾向を示し、電子供与体の発現量とステロイド産生との関連は否定されなかった。

ACTH 受容体をコードする *Mc2r* および ACTH 受容体のアクセサリタンパクである *Mrap* の発現量は VEC との共培養によって有意に増加した。VEC と共培養した NR5A1-ADSC に ACTH または forskolin を添加したところコルチコステロン濃度は増加せず、ACTH 応答性は認めなかった。

リンパ管内皮または ADSC との共培養は、NR5A1-ADSC のステロイド産生には影響せず、コルチコステロン産生増加作用は VEC 特異的と考えられた。また、NR5A1-ADSC と VEC とのトランズウェル培養によってコルチコステロン産生は変化せず、液性因子よりも接着性因子の作用が示唆された。血管内皮とリンパ管内皮の遺伝子発現を比較した公開データから血管内皮に高発現する細胞外マトリクスに着目した。type IV collagen + laminin をコーティングしたプレートにて NR5A1-ADSC を培養するとコーティングなしと比べてコルチコステロン産生が増加しテストステロン産生は変化しなかった。

【結論】

マウス脂肪由来間葉系細胞に NR5A1 を過剰発現させて作出したステロイド産生細胞は、血管内皮細胞との共培養によってテストステロン産生は変化せずコルチコステロン産生が増加したことから、血管内皮との共培養は NR5A1 誘導性ステロイド産生細胞をより副腎皮質様のステロイド産生細胞へ特徴づけることが示唆された。

② 医学部再生・移植医学講座

森永 絵理

Effectiveness Evaluation of Microneedling Therapy for Diabetic Ulcer: An Animal Model Study

Plastic & Reconstructive Surgery-Global Open 2024 Sep. 12(9):p e6200

doi: 10.1097/GOX.0000000000006200

【目的】

糖尿病性潰瘍は糖尿病患者の6%に見られる難治性の合併症で、感染症の合併などにより下肢の大切断がしばしば不可避となる。標準治療として、様々な創傷被覆材や陰圧閉鎖療法などによる局所管理が行われているが、その治療効果およびコストの観点から、より有効な治療法が必要とされている。マイクロニードル治療は、無数の微細な皮膚創傷を人為的に作成することによって標的となる創傷の治癒を促進する治療法であり、現在は美容医療において広く応用され、ざ瘡後の瘢痕などに対してその顕著な効果が認められている。マイクロニードル治療には疼痛が少なく、表面麻酔のみで施行することが可能であるという利点があるが、解放創に対する使用は現在禁忌とされており、その治療効果は不透明である。本研究では糖尿病性潰瘍に対するマイクロニードルの治療効果を動物モデルを用いて検証し、その有効性を明らかにすることを旨とする。

【対象と方法】

9~10週齢雄性 C57BL/6J マウスにストレプトゾトシン(180 mg/kg)を投与することで糖尿病を誘導した。このマウスの背部皮膚に 8 mm 生検パンチで皮膚全層をくり抜くことによって糖尿病性潰瘍動物モデルマウスを作成した。マイクロニードル処置(刺入深度 2.5 mm)は創周囲の 3×3 cm の範囲にダーマペン 4® (33 ゲージの針が複数入っているペン型のマイクロニードリングデバイス)をローリングすることで行った。糖尿病性潰瘍動物モデルマウスはマイクロニードル処置の有無によりそれぞれマイクロニードル群、対照群にそれぞれ群分けした。両群ともに創部にワセリンを塗布し、その上をポリウレタンドレッシングにて被覆した。マイクロニードリングの治療効果は、治療後 14 日までの創傷被覆率と創傷の組織学的所見を群間比較することで評価した。創傷の画像は作成後 0、4、7、10、14 日目にデジタルカメラ(Nikon D3200)で撮影し、ImageJ ソフトウェアを用いて創傷面積を計測した。創傷閉鎖率は創傷作成時と各測定日の創傷面積の差を作成時の創傷面積で除したパーセント値と定義した。

【結果】

マイクロニードル群の創傷閉鎖率は、施術後 7 日目以降より対照群と比べて有意に高値であった ($63.0 \pm 10.2\%$ 対 $36.6 \pm 12.1\%$; $p < 0.05$)。マイクロニードルに関連した有害事象はいずれのマウスにも認められなかった。また、マイクロニードル群では施術後 12 時間以内に好中球と M1 マクロファージの微小出血領域への浸潤が見られ、施術後 4 日には M1 マクロファージから M2 マクロファージへの移行が確認された。また、線維芽細胞と考えられる紡錘状の細胞とマクロファージの増殖も同日に観察された。施術後 7 日にはマイクロニードル群の創サンプルに *Tgfb1* の過剰発現が確認された。これは M1 マクロファージから M2 マク

ロファージへの変化および血管新生の促進を裏付ける知見と考えられる。さらに同日、創サンプルにおける *Colla1* の過剰発現が確認され、その後、コラーゲンと新生血管（vWF 陽性細胞によって形成される管腔構造）の増殖がそれぞれ施術後 10 日と 14 日に認められた。以上より、マイクロニードリング群では、マクロファージ、線維芽細胞、血管内皮細胞の出現が対照群と比べて早期に確認されることが明らかになった。

【結論】

マイクロニードル治療が糖尿病性潰瘍動物モデルの創傷治癒において有効であることが本研究によって示された。マイクロニードルによる創傷周囲の微小出血を起点とする創傷治癒の誘導がその治療メカニズムであると考えられた。一方、本研究は小動物実験であり、長期間の生存が可能で動脈硬化を含む慢性的な不可逆的变化を伴う糖尿病性潰瘍動物モデルを作出することは難しく、マイクロニードルの治療効果は限られた期間での評価であるため、この結果をもってその治療効果を実地臨床に当てはめることには限界がある。将来、First-in Human 試験を展開し、その安全性と有効性を証明することで糖尿病性潰瘍の治療法としてのマイクロニードル治療を確立していきたいと考えている。

③ 医学部細胞生物学

丸田 弦

RAD52-mediated repair of DNA double-stranded breaks at inactive centromeres leads to subsequent apoptotic cell death

Nucleic Acids Res. 2024 Nov 27;52(21):12961-12975. doi: 10.1093/nar/gkae852.

【背景・目的】

ゲノム DNA に生じた二重鎖切断 (DNA double-strand break : DSB) は、細胞にとって深刻な損傷であり、これを正確に修復することがその生存に不可欠である。細胞は、主に相同組換え (homologous recombination : HR) および非相同末端結合 (non-homologous end joining : NHEJ) の 2 つの経路によって DSB を修復する。さらに、反復配列を有するゲノム領域に特化した DSB 修復経路として、一本鎖アニーリング (single-strand annealing : SSA) が知られている。

セントロメアは、細胞分裂時に染色体を均等に分配するために必須の染色体領域である。一方で、セントロメアは数メガ塩基対に及ぶ反復配列で構成されており、DSB が生じやすい脆弱なゲノム領域である。セントロメアにおける DSB が適切に修復されない場合、染色体の転座や欠失などが発生し、がんや遺伝性疾患の発症につながる。一方、セントロメアにおける DSB の修復メカニズムについては不明な点が多く残されている。そこで本研究では、セントロメア DSB 修復における修復経路の選択メカニズムとその役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】

ドキシサイクリン (Dox) 誘導型の Cas9 ヌクレアーゼおよびセントロメア特異的 sgRNA を安定的に発現するヒト線維肉腫細胞株 (DoxCas9-sgCent HT1080 細胞) を樹立し、解析を行った。各修復因子に対する特異的抗体を用いた免疫蛍光染色法により、各因子がセントロメア DSB に集積する時間的および空間的な特徴を検討した。さらに、各修復因子を siRNA によりノックダウンすることにより、セントロメア DSB に対するそれぞれの修復経路の役割を、細胞増殖への影響という観点から評価した。

【結果】

DoxCas9-sgCent HT1080 細胞に Dox を投与し Cas9 の発現を誘導することで、セントロメア特異的に DSB が誘導されることを確認した。さらに、HR、NHEJ、SSA、いずれの経路もセントロメア DSB の修復に関与していることが明らかとなった。なかでも、SSA 因子が最も高頻度にセントロメア DSB に集積しており、SSA が主要な役割を担っていることが示された。

各修復因子の細胞周期ごとの集積を検討した結果、セントロメア以外のゲノム領域と同様に、NHEJ は細胞周期を通じて、HR、SSA は S・G2 期にセントロメア DSB の修復に関与していることが示された。また、空間的な局在解析により、HR、NHEJ、SSA 因子のいずれもセントロメア DSB に集積するが、その局在部位はわずかに異なり、セントロメア内の異なる領域で各修復経路が機能していることが明らかとなった。

さらに、セントロメア DSB 誘導時に各修復因子を siRNA によってノックダウンした結果、NHEJ、HR 因子の発現抑制により細胞増殖が抑制されたのに対し、SSA 因子の発現抑制では細胞増殖が促進された。これらの結

果は、NHEJ、HR がセントロメア DSB の適切な修復に不可欠である一方で、エラーが生じやすい SSA による修復は、その後の細胞死を誘導する可能性を示している。

【結論】

セントロメアにおける DSB の修復には、NHEJ、HR、SSA の 3 つの経路すべてが関与し、それぞれが時間的および空間的に異なる制御のもとで協調的に機能していることが明らかとなった。特に、SSA がセントロメア DSB の修復において主要な役割を果たすが、エラーを生じやすい SSA による修復は、セントロメア構造の破綻や染色体異常を引き起こし、がんや遺伝性疾患の発症につながる可能性が示唆された。本研究は、セントロメアにおける DSB 修復機構の一端を解明し、その破綻により生じるゲノム不安定性のメカニズムの理解を深めるものであり、セントロメア異常が関与する疾患の病態解明に向けた基盤的知見を提供する。

④ 筑紫病院外科

甲斐田 大貴

Clinical significance of intraductal papillary mucinous neoplasms incidentally detected in patients with extrapancreatic gastrointestinal malignancies with a focus on pancreatic cancer development

Surgery. 2025 Feb;178:108903. (Accepted 29 September 2024)

doi: 10.1016/j.surg.2024.09.044

【背景】

近年、画像診断機器の向上により、しばしば膵外悪性腫瘍患者の術前画像において膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）を含む膵嚢胞性病変を認めることがある。しかしながら、その頻度やサーベイランスの必要性などの臨床的意義については未だ不明な部分が多い。今回我々は当院で膵外消化器悪性腫瘍に対して手術が行われた患者の IPMN の有無について調査し、臨床的意義について検討を行った。

【方法】

2017年1月から2021年12月の期間に膵臓を除く消化器悪性腫瘍に対して根治手術が施行された症例を対象に術前CTを再検討し、IPMNの有無について調査した。その後、IPMN群と非IPMN群に分けて患者背景、長期成績（原疾患の予後、膵切除の有無、膵悪性腫瘍の有無等）について比較検討を行った。

【結果】

膵外消化器悪性腫瘍に対して根治手術が施行された814症例のうち、81症例（10.0%）にIPMNを認めた。観察期間は中央値39ヶ月（0-79）であった。患者背景は、年齢の中央値がIPMN群で76歳（53-96）、非IPMN群で70歳（28-94）であり、IPMN群が高齢である傾向があった。（ $P < 0.001$ ）観察期間中に膵癌を認めた症例は、IPMN群では6症例、非IPMN群では1症例であり、5年累積発生率はIPMN群で7.4%、非IPMN群で0.1%（ $P < 0.001$ ）と有意にIPMN群で高い結果であった。IPMN群のうち、3症例が手術適応と判断し手術が施行され、2症例は根治手術、1症例は術中切除不能と判断された。非IPMN群の1例は切除不能膵癌で化学療法が行われた。

【結論】

今回の検討の結果、膵外消化器悪性腫瘍を有する患者のうち10.0%と比較的高頻度にIPMNがみ認められた。7.4%に膵癌を認めることから、IPMNを伴う膵外消化器悪性腫瘍の経過フォロー観察中には、原発悪性腫瘍のフォローアップと共に膵癌に対するサーベイランスの必要があると考えられた。