

愛媛大学医学部医学科

令和8年度
第24回 医科学研究発表会
抄録集

日 時 令和8年9月10日(木)

場 所 40周年記念講堂

開催方法 対面開催

愛媛大学医学部／医学系研究科 研究者育成WG

第 24 回 医科学研究発表会

日 時 令和 8 年 9 月 10 日 (木)

場 所 40 周年記念講堂

開催方法 対面開催

発表者のみなさんへ

- 座長は次の演題の発表者が務めます。最後の演題は当該セッションの最初の演者が担当してください。円滑な進行を心がけてください。
- スライド資料は、8 月 24 日 (月) から 9 月 2 日 (水) までにメールに添付した Forms より提出してください。Windows で作動するよう準備してください。発表時間が限られていますので、動画、音声は使用しないで下さい。
- 発表当日、会場のパソコンの動作確認とレーザーポインターの使用方法の確認を行います。
(午前発表の人) 8:10～8:30 (午後発表の人) 12:15～12:30
- 次演者は、必ず次演者席につき、スムーズな交代を心がけてください。
- 発表時間は 10 分、討論時間は 3 分間を予定しております。
- 呼び鈴は発表時間終了 1 分前に 1 回、発表終了時に 2 回、討論時間終了時に 3 回鳴らします。

1 年生のみなさんへ

- 1 年生は、レポート提出が必要です。医科学研究発表会後にレポートを回収します。
また、2 セッション終了ごとに最優秀者を選んでいただきます。

2026 医科学研究発表会 プログラム

令和8年9月10日（木）

9 : 00 開会のことば 研究者育成 WG 長 今井 祐記先生

第1セッション（今井 祐記先生） 9 : 05 - 10 : 05

1. 組織を壊さずに遺伝子を見る —— 多形膠芽腫に挑む空間トランスクリプトーム解析
富岡 珠里
病理診断学講座
 2. 福山型筋ジストロフィーモデルマウスを用いた下肢不動化による筋萎縮へのフクチンの影響
大木下 爽太郎
医化学・細胞生物学講座
 3. SLFN11 による一本鎖 DNA (ODN60) 誘導性炎症シグナルに必要な領域の解析
藤山 英樹
生化学・分子遺伝学講座
 4. SLFN11 は calicheamicin に対する感受性バイオマーカーとして機能する
神野 真帆
生化学・分子遺伝学講座
-

第2セッション（茂木 正樹先生） 10 : 10 - 11 : 10

5. パーキンソン病治療におけるヘリコバクター・ピロリ感染および除菌介入がもたらす
薬物動態と臨床症状への影響
山本 温人
臨床薬理学講座

6. 内分泌 irAE における予後との関連性および甲状腺・下垂体機能の経過に関する後方視的検討

八塚 理央菜
臨床腫瘍学講座

7. 全身麻酔後の過活動型せん妄を再現するラットモデルの確立と妥当性の検証

黒田 悠
臨床薬理学講座

8. 全身麻酔からの覚醒時興奮：発生機序解明と治療薬開発に向けたラットを用いた研究

古賀 エミリ
麻酔・周術期学講座

第3セッション（増本 純也先生） 11：15 - 12：15

9. 膠芽腫における脳室下帯（SVZ）への腫瘍進展が予後に与える影響の検討

村瀬 稟太郎
脳神経外科学講座

10. 生涯環境によるユーダイモニア的幸福の動物モデル化：行動変化と神経生物学的基盤の検討

品部 凜太郎
麻酔・周術期学講座

11. 覚醒時興奮の発症予測マーカー同定に向けた ADHD モデルラットによる検討

品部 沙奈
麻酔・周術期学講座

12. 敗血症モデルマウス血中に出現するマクロファージマーカーIba1 様タンパク質の検出

関家 丸華
麻酔・周術期学講座

第4セッション（金川 基先生） 13：00 - 14：00

13. 間葉系前駆細胞特異的 AR 欠損メスマウスにおける骨格筋線維の評価

灘部 朱音
病態生理学講座

14. 近接ビオチン標識法を活用した NLRP3 インフラマソーム制御分子の網羅的探索

新庄 光太郎
解析病理学講座

15. 細胞内膜構造の観点から迫るインフラマソーム形成機構の解明

谷村 琉風
解析病理学講座

16. 慢性コルチコステロン曝露ラットにおける行動変化の解析

貞本 詩菜
精神神経科学講座

第5セッション（武内 章英先生） 14：05 - 15：05

17. 吐物誤嚥がプランクトン検査偽陽性に及ぼす影響についての検討

寺岡 真緒
法医学講座

18. 死後 CT における大腿骨の断面積および体積を利用した身長推定式の作成

瀧澤 有美
法医学講座

19. 染色体構造異常による知的発達症を伴う家族性大腸腺腫症におけるマイクロアレイ染色体
検査の有用性

岡田 愛生
小児科学講座

20. 腎細胞癌の腫瘍血管に発現する PSMA の術後再発予測バイオマーカーとしての有用性

鍵本 圭斗

泌尿器科学講座

第 6 セッション（檜垣 彰典先生） 15 : 10 - 16 : 10

21. Elranatamab 治療後早期における FOXP3 陽性 CD4 陽性 T 細胞サブセットの動態 : 3 症例の探索的解析

宮内 萌子

血液・免疫・感染症内科学講座

22. 門脈血栓症を契機に診断された先天性プロテイン S 欠乏症

桑原 菜々子

血液・免疫・感染症内科学講座

23. *EPOR::SELP* 融合遺伝子を認めた Ph-like ALL の一例

高瀬 冴子

小児科学講座

24. フローサイトメトリーによりアンピシリン依存性抗血小板 IgG 抗体を検出した薬剤性血小板減少症

池田 采音

血液・免疫・感染症内科学講座

第 7 セッション（三宅 吉博先生） 16 : 15 - 17 : 30

25. 人工膝関節置換術術後の機能回復に対する口腔機能低下症の影響

鈴木 健都

整形外科科学講座

26. 大腿骨顆部径に対する脛骨近位部径の比率から見た前十字靭帯損傷のリスク評価

福原 輝
整形外科科学講座

27. 地域医療に従事する医師の勤務満足度に関連する勤務・生活環境要因の探索的検討

曾我 遥
地域医療・総合診療学講座

28. MASLD の活動性の予測式の開発とその縦断的妥当性の検証

三宅 波月
消化器・内分泌・代謝内科

29. 成人期最大体重増加量と 2 型糖尿病発症との関連

佐々木 友也
消化器・内分泌・代謝内科

17 : 30

開会のことば

研究者育成 WG 三宅 吉博先生

1. 組織を壊さずに遺伝子を見る —— 多形膠芽腫に挑む空間トランスクリプトーム解析

富岡 珠里、原口 竜摩、谷脇 真潮、大野 輝之、須之内 真琴、豊田 涼華、
鷹岡 友紀、橋本 真理子、井上 明宏、北澤 理子、北澤 莊平、藤本 正数
愛媛大学大学院医学系研究科 病理診断学講座

私たちの体をつくる細胞は、どれも同じ設計図(DNA)を持っています。しかし設計図のうち実際に使われる部分は細胞ごとに違い、この「どの遺伝子を使っているか」の違いが、神経細胞や筋細胞といった細胞の個性を決めています。これまで、組織全体でどの遺伝子が使われているかを一度にたくさん調べるには、組織をすりつぶして遺伝子を取り出す必要があり、「どの細胞が、組織のどこで、その遺伝子を使っていたか」という場所の情報は失われていました。一方、顕微鏡で組織を観察すれば場所は分かりますが、一度に調べられる遺伝子はごくわずかです。近年登場した空間トランスクリプトーム解析は、この「場所」と「多くの遺伝子」の解析を同時に実現します。組織の形を保ったまま、どの場所の細胞がどの遺伝子を使っているかを一度に描き出せるのです。この点が本技術の強みであり、病気を調べる新しい研究手法として注目されています。

本研究では、空間トランスクリプトーム解析を行う代表的な技術のひとつである Visium HD を、悪性脳腫瘍の代表である多形膠芽腫(Glioblastoma: GBM)に応用しました。GBM は治療が効きにくく予後の悪い腫瘍で、同じ腫瘍の中でも場所によって細胞の性質が大きく異なります。手術で得られた典型的な GBM 症例の組織を対象に解析を行いました。

その結果、腫瘍組織は遺伝子の使われ方の違いから 15 の集団(クラスター)に分けられ、壊死巣の周りに腫瘍細胞が柵のように並ぶ像(偽柵状壊死)や、腫瘍内で異常に増えた血管など、病理学的に重要な構造ごとに特徴的な遺伝子の使われ方を、場所とともに描き出しました。特に注目されたのは、腫瘍内のごく細い血管の周りに、細胞増殖に関わる TOP2A と、免疫細胞の攻撃を回避させる LGALS1 という 2 つの遺伝子が集中して使われている領域です。さらに、腫瘍細胞自身が作り出した血管もどきの構造(擬似血管形成)を顕微鏡像から見つけ、その場所でこの構造に関わる FN1 という遺伝子が、TOP2A と LGALS1 に重なって使われていることも分かりました。このことから、これらの遺伝子が、複雑で微小なネットワーク(腫瘍微小環境)をつくり、GBM の治療抵抗性に関わっている可能性が考えられました。

本発表では、空間トランスクリプトーム解析の仕組みを紹介したうえで、GBM を事例にその活用を示します。組織を保ったまま遺伝子をまとめて読めるこの新しい技術と、顕微鏡で組織を見る従来の方法を組み合わせることで、病気をより深く理解できることを伝えます。

2. 福山型筋ジストロフィーモデルマウスを用いた下肢不動化による筋萎縮へのフクチンの影響

大木下 爽太郎、岩波 純、深澤 賢宏、金田 三佳、金川 基
医化学・細胞生物学

【背景】筋萎縮は筋タンパク質の合成と分解のバランスの破綻によって生じる。特に加齢に伴う筋萎縮であるサルコペニアは、高齢者の健康寿命や QOL の低下と関連する重要な課題である。筋ジストロフィーは進行性の筋力低下をみとめる遺伝性疾患の総称で現在 80 種以上に及ぶ原因遺伝子が同定されている。その中で福山型筋ジストロフィーは (FCMD) は日本では特に多いことが知られており、その原因遺伝子がフクチン (FKTN) であり、骨格筋を維持する糖鎖形成異常により発症することが明らかにされている。しかし、筋管形成後の筋萎縮におけるフクチンの役割は明らかではない。そこで本研究では、不動化筋萎縮時におけるフクチンの機能を解明することを目的として、筋線維選択的フクチン欠損マウスを用いて検討した。

【方法】FCMD モデルマウスは MCK-Cre と Fktn flox を交配してできた筋線維選択的 Fktn 欠損マウス (cKO) を使用した。10 週齢の野生型マウス (WT) と cKO の下肢をギプスで固定して 4 週間不動化した。4 週間後、前脛骨筋 (TA)、腓腹筋 (Gastro)、ヒラメ筋 (Soleus)、大腿四頭筋 (Q) の組織を採取した。またギプスを巻いていない WT と cKO のマウスからも同様に組織を採取し比較した。採取した組織を HE 染色し解析を行った。

【結果】4 週間の下肢不動化により、WT および cKO マウスで体重および筋組織重量の減少傾向を認めたが、不動化による差は認められなかった。中心核割合は WT では大きな変化を示さなかった。一方、cKO ではギプス未装着マウスでは 20%程だったが、不動化により 10%程度へ低下する可能性が見出された。筋線維径解析では、ギプス未装着では WT より cKO で小径筋線維の割合が多かった。不動化により WT、cKO とともに小型化しており、その小型化の割合は WT の方が大きい傾向を示した。

【考察】以上の結果から、FCMD では筋収縮に伴う機械的負荷によって筋障害が進行すると考えられていることから、不動化により筋活動が抑制されることで、フクチン欠損に起因する筋障害が一部軽減された可能性が考えられた。

3. SLFN11 による一本鎖 DNA (ODN60) 誘導性炎症シグナルに必要な領域の解析

藤山 英樹¹、和田 哲政¹、村井 純子²

1：愛媛大学医学部医学科

2：愛媛大学医学部生化学・分子遺伝学講座

【背景】

ASO (アンチセンスオリゴヌクレオチド) は、標的 RNA に相補的に結合する一本鎖核酸医薬である。標的 RNA に結合することで RNA の分解を誘導したり、スプライシングを制御したりすることで、遺伝子発現を抑制・調節する。近年、遺伝性疾患やがんなど幅広い疾患に対する治療法として期待されている一方、自然免疫系の活性化による炎症反応などの副作用が課題となっている。近年、Schlafen 11 (SLFN11) は一本鎖 DNA (ssDNA) を認識して炎症シグナルを活性化することが報告されており、ASO による炎症反応にも SLFN11 が関与している可能性が考えられる。実際に、24 塩基からなる ssDNA である ODN60 では炎症応答の上流シグナルである JNK のリン酸化が認められている。そこで本研究では、SLFN11 が ODN60 のどの塩基配列を認識して炎症シグナルを誘導するのかを明らかにすることを目的とした。

【方法】

SLFN11 を発現する DU145 細胞と、その SLFN11 ノックアウト細胞に、ODN60 の 5' 末端または 3' 末端から段階的に塩基配列を欠失させた各種 ODN を導入した。その後、JNK の活性化を評価するため、リン酸化 JNK (p-JNK) 抗体および Total-JNK 抗体を用いた Western blotting を行った。p-JNK は JNK の活性化の指標として、Total-JNK は JNK タンパク質の総発現量を確認する目的で用いた。

【結果・考察】

SLFN11 陽性の DU145 細胞では、ODN60 の 5' 末端側を 4 塩基欠失させても JNK リン酸化は維持された一方、3' 末端側を 4 塩基欠失させた ODN では JNK リン酸化の低下を認めた。これらの変化は SLFN11 ノックアウト細胞では認められなかった。以上より、ODN60 による JNK 活性化には SLFN11 が必須であり、ODN60 の 3' 末端側の塩基配列が SLFN11 による認識あるいは炎症シグナル活性化に重要である可能性が示唆された。一方、実験間で一部結果にばらつきが認められたことや、先行研究と一致しない結果もあり、認識配列や分子長についてはさらなる検証が必要である。今後、SLFN11 が認識する ssDNA の認識配列や分子長を詳細に解析することで、炎症反応を誘導しにくい ASO 設計への応用が期待される。

4. SLFN11 は calicheamicin に対する感受性バイオマーカーとして機能する

神野真帆¹、村井純子²

¹愛媛大学医学部医学科 2 年生

²愛媛大学医学部生化学・分子遺伝学講座

【背景】

抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugate : ADC) は、がん細胞表面に発現する標的抗原に対する抗体に、細胞障害活性薬剤 (payload) をリンカーで結合させた抗体医薬品である。近年の抗体やリンカー技術の進歩により、ADC は薬剤をがん細胞へ選択的に送達し、高い抗腫瘍効果と副作用の軽減を両立する治療法として発展している。Calicheamicin は ADC の payload として用いられる強力な DNA 二重鎖切断誘導薬であるが、リンカーから遊離すると重篤な血液障害等の副作用を引き起こす可能性があるため、十分な治療効果を得るために高用量投与が必要となることが多い固形がんへの適用は難しく、現在は比較的低用量で有効性が期待できる血液がんを対象とした ADC に主に用いられている。Calicheamicin への感受性には細胞によって差があるが、それを規定する因子 (バイオマーカー) は明らかになっていない。本研究では、DNA 損傷応答因子 SLFN11 に着目し、calicheamicin に対する感受性バイオマーカーとしての有用性を検討した。

【方法】

3 種類の SLFN11 陽性細胞株 (前立腺がん由来 DU145, 急性リンパ芽球性白血病由来 CCRF-CEM、バーキットリンパ腫由来 Tree92) から、CRISPR/Cas9 法を用いて、SLFN11 遺伝子をノックアウトした細胞株を樹立した。各親株と SLFN11 ノックアウト細胞を用いて calicheamicin に対する薬剤感受性を評価した。また、SLFN11 依存的な翻訳停止作用を検討するため、calicheamicin 処理後に puromycin 取り込み実験を行い、ウェスタンブロットでタンパク質合成能を評価した。

【結果】

薬剤感受性試験では、calicheamicin は全ての細胞セットにおいて nM レベルで SLFN11 依存的な強い細胞障害活性を示した。さらに、puromycin 取り込み実験では、親株でのみ puromycin シグナルが著明に低下し、SLFN11 ノックアウト株では低下を認めなかったことから、calicheamicin は SLFN11 依存的にタンパク質合成を抑制することが示唆された。

【考察と展望】

SLFN11 は calicheamicin に対する感受性バイオマーカーとして機能しており、SLFN11 陽性がん細胞には calicheamicin を payload として用いた ADC が有効であると考えられた。また、SLFN11 の発現を考慮することにより、より低容量の calicheamicin でも十分な治療効果が得られる可能性が示唆された。

5. パーキンソン病治療におけるヘリコバクター・ピロリ感染および除菌介入がもたらす薬物動態と臨床症状への影響

山本 温人、宮上 紀之、永井 将弘

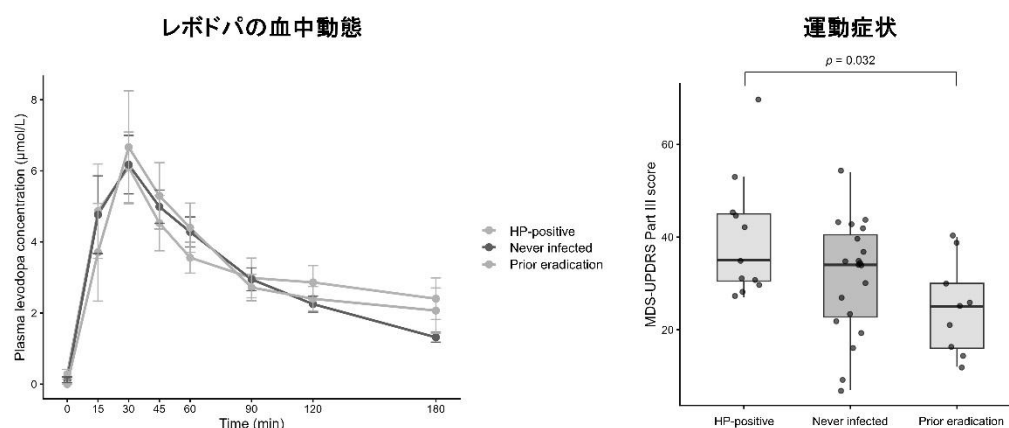
臨床薬理学講座

【背景・目的】ヘリコバクター・ピロリ菌 (*H. Pylori*) 感染は、動きの遅延（動作緩慢）や手のふるえ（振戦）といった症状で知られるパーキンソン病 (PD) の症状悪化や PD 治療薬であるレボドパの吸収阻害との関連が報告されている。しかし、この除菌による症状改善が、レボドパの薬物動態（吸収効率等）の向上を介するものか、別の機序によるものかは不明である。本研究では、*H. Pylori* 感染・除菌状態の異なる PD 患者において、レボドパおよびカルビドパ（ドパ脱炭酸酵素阻害薬：レボドパを治療標的である脳内へ移行しやすくする作用）の薬物動態と運動症状を評価し、*H. Pylori* 除菌が症状に与える独立した影響を検討した。

【方法】PD 患者 40 例を対象とし、尿素呼吸試験の結果および過去の除菌歴に基づき、① *H. pylori* に感染している「*H. pylori* 陽性群」、②過去に *H. pylori* に感染したことがない「陰性・非感染群」、③過去に *H. pylori* に感染したが除菌が完了している「陰性・除菌群」の 3 群に分類した。レボドパ・カルビドパ配合剤内服後に測定した血中濃度から、最高血中濃度 (Cmax)、最高血中濃度到達時間 (Tmax)、および血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) を算出した。内服後の薬効が十分に発揮されていると考えられる時間帯に、運動症状の重症度評価として MDS-UPDRS Part III スコアを測定し、各群間における比較を行った。

【結果】薬物の吸収動態を示す血中濃度パラメータ (Cmax、Tmax、AUC) においては、*H. pylori* の感染状態や除菌歴による 3 群間で有意な差は認められなかった。一方、MDS-UPDRS Part III スコアは、除菌済群において有意に低値（運動症状の改善）を示した。さらに、年齢や性別といった患者背景の違いによる影響を統計的に考慮した多変量解析においても、*H. pylori* の除菌状態はこれらの因子から独立した強力な症状改善因子であることが示された。

【結論】本研究において、*H. pylori* 除菌に伴う PD 運動症状の改善は、レボドパの薬物動態の変化（吸収効率向上等）を介したものではない可能性が示唆された。薬物の吸収とは直接関連しない症状改善の背景としては、*H. pylori* 感染に起因する全身性炎症サイトカインの増加が除菌によって抑制されるなど、薬物動態とは独立した別の機序が関与している可能性がある。



6. 内分泌 irAE における予後との関連性および甲状腺・下垂体機能の経過に関する後方視的検討

八塚 理央菜^{1, 2)}、山中 伸太郎²⁾、山本 将一朗²⁾、長谷部 晋士²⁾、

1) 愛媛大学医学部医学科

2) 愛媛大学病院腫瘍センター/緩和ケアセンター

3) 愛媛県赤十字血液センター

【背景】免疫チェックポイント阻害薬（ICIs）治療に関連する甲状腺機能低下症・下垂体機能低下症の病態や予後との関連性に関しては不明な点が多い。また、先行研究では補充療法は継続が必要とするものが多いがエビデンスの蓄積の途上と考えられる。

【方法】2020 年 1 月 1 日～2024 年 12 月 31 日の間に当院で ICI を投与された全患者を対象とし、甲状腺機能・下垂体機能の経過と臨床経過について後方視的に調査し、経過と予後との関連性を検討した。

【結果】甲状腺機能低下症の発症頻度は 11.6 %であるのに対し、下垂体機能低下症の発症頻度は 3.7 %であり、下垂体機能の低下が見られた 30 名のうち、15 名の ACTH が基準値範囲内となった。そのうち 13 名では ACTH 正常化後もコルチゾールの投与が継続されていたことから、副腎皮質ホルモンは中止できる可能性が考えられた。また、irAE としての甲状腺機能低下症・下垂体機能低下症を発症した患者はそれ以外に比べて統計学的有意に生存率が優れていた。

【結論】内分泌 irAE を発症した患者では ICI が奏効しやすい可能性があり、下垂体機能不全については一部の患者で ACTH が正常化することから将来的に副腎皮質ホルモンの補充を中止できる可能性がある。

7. 全身麻酔後の過活動型せん妄を再現するラットモデルの確立と妥当性の検証

黒田 悠¹、ME Choudhury²、草川 あかり³、田中 潤也²、古賀 エミリ²、
宮上 紀之¹、松本 調³、永井 将弘¹、西原 佑²
¹臨床薬理学 ²麻酔・周術期学 ³脳神経外科学

【背景・目的】脳梗塞既往患者では術後せん妄（postoperative delirium: POD）の発症リスクが高いことが知られている。脳虚血による組織障害は局所的である一方、その機能障害は梗塞巣を越えて非虚血脳領域にも及ぶ可能性がある。しかし、脳虚血後の脆弱な脳において、全身麻酔を契機として過活動型せん妄が顕在化する機序は十分に解明されていない。本研究では、脳虚血および全身麻酔を組み合わせた過活動型せん妄のラットモデルを確立し、その背景にある分子・神経化学的变化を明らかにすることを目的とした。

【方法】ラットに一過性中大脳動脈閉塞（tMCAO）を施行した後に全身麻酔を負荷した。脳波筋電図の連続記録により睡眠・覚醒状態を解析し、オープンフィールド試験および明暗箱試験により自発運動量と行動脱抑制を評価した。さらに、対側の非虚血側大脳半球を用いてバルク RNA シークエンスを行い、主成分分析、階層的クラスタリング、Gene Ontology 解析および GSEA により遺伝子発現の変化を網羅的に解析した。また、高速液体クロマトグラフィーより脳領域別のモノアミン神経伝達物質を定量した。

【結果】麻酔前の睡眠・覚醒構造に群間での明らかな差は認められなかった。一方、全身麻酔を負荷した tMCAO ラットでは、覚醒時間の増加および NREM 睡眠の減少を認め、麻酔後 8～10 時間にわたり覚醒状態が遷延した。また、移動距離および移動時間の増加に加え、明所での滞在時間や明暗箱間の移動回数が増加し、過活動および行動脱抑制が示された。非虚血側大脳半球のトランスクリプトーム解析では、神経炎症関連シグナルの亢進と、エネルギー代謝、酸化的リン酸化およびタンパク質合成関連経路の抑制が確認された。さらに、HPLC 解析により脳領域特異的なモノアミン神経伝達の変化を認めた。

【結論】本研究により、脳虚血後ラットへの全身麻酔負荷により、遷延性覚醒、過活動および行動脱抑制を呈する過活動型せん妄モデルの確立に成功した。非虚血側脳における神経炎症を伴うエネルギー代謝障害およびモノアミン神経伝達異常が、全身麻酔後の過活動型せん妄様行動に対する脆弱性に関与する可能性が示唆された。本モデルは、POD の病態機序解明および新規予防・治療戦略の検証に極めて有用であると考えられる。

8. 全身麻酔からの覚醒時興奮：発生機序解明と治療薬開発に向けたラットを用いた研究

古賀 エミリ、田中 潤也、チョードリ・エマムッサレヒン、西原 佑

麻酔・周術期学講座

【背景と目的】

全身麻酔からの覚醒過程では、患者が混乱し、激しい体動を示す覚醒時興奮が生じることがあり、周術期の安全管理上重要な課題である。その発生機序は十分に解明されておらず、病態解明や治療法開発に有用な動物モデルも確立されていない。本研究では、覚醒時興奮に類似した行動を示すラットモデルを作製し、脳内モノアミンおよび神経細胞活動の変化を解析するとともに、ドーパミンおよびセロトニン前駆体である L-DOPA/5-HTP 合剤 (Diego) が同行動を抑制するか検討した。

【方法】

ADHD モデルである Lister hooded rat (LHR) および一般的な Wistar ラットにイソフルラン吸入麻酔を行い、覚醒後の行動をビデオ撮影した。転倒を伴う激しい体動、移動量、立ち上がり行動を Recovery Test およびオープンフィールド試験により評価した。また、通常ラットが避ける明所や開放空間での行動を指標として、一時的な見当識障害様行動を検討した。さらに、内側前頭前野および扁桃体における神経活動関連遺伝子 Fos の発現とモノアミン含量を測定した。LHR には Diego を投与し、覚醒時興奮様行動への影響を評価した。

【結果】

Wistar ラットでは明らかな興奮行動は認められなかったのに対し、LHR では麻酔終了 4~8 分後に転倒を伴う激しい体動が一過性に増加した。また、通常は避ける場所に長時間滞在する行動が観察され、一時的な見当識障害が示唆された。覚醒時興奮様行動が出現する時間帯には、行動制御に関わる内側前頭前野に対して、不安や恐怖反応に関わる扁桃体の Fos 発現が相対的に優位となる傾向があった。脳内ドーパミンおよびセロトニン含量は、麻酔中止後に一過性に上昇した後、低下した。Diego は覚醒時興奮様行動を用量依存的に抑制したが、明確な覚醒レベル低下や運動機能や平衡機能の異常は認められなかった。

【考察・結論】

LHR は麻酔覚醒後に一過性の興奮、転倒、見当識障害様行動を示すことから、覚醒時興奮の動物モデルとして有用と考えられた。また、覚醒時興奮には内側前頭前野と扁桃体の活動バランス、およびドーパミン・セロトニン含量の変動の関与が示唆された。Diego は、意識レベルや運動や平衡機能を損なうことなく過剰な行動を抑制したことから、新たな予防薬となる可能性がある。現在、覚醒時興奮の発生機序をさらに明らかにするため、Wistar ラットと LHR の内側前頭前野における遺伝子発現の違いを RNA-seq により解析している。

9. 膠芽腫における脳室下帯 (SVZ) への腫瘍進展が予後に与える影響の検討

村瀬 稟太郎、山下 大介、國枝 武治
脳神経外科学講座

【背景・目的】

膠芽腫は極めて予後不良な悪性脳腫瘍である。その起源となり得る神経幹細胞が存在する脳室下帯 (subventricular zone ; SVZ) において、そこに存在するグリオーマ幹細胞が腫瘍の増大や再発に関与することが報告されている。膠芽腫の進展様式を SVZ および皮質 (cortex ; CTX) への進展の有無によって4グループに分類する方法があり、いくつかの先行研究では腫瘍がSVZへ進展している場合に予後不良となることが指摘されている。そこで本研究では、愛媛大学医学部附属病院で加療された膠芽腫患者における腫瘍の進展様式が予後に与える影響を調査した。

【対象・方法】

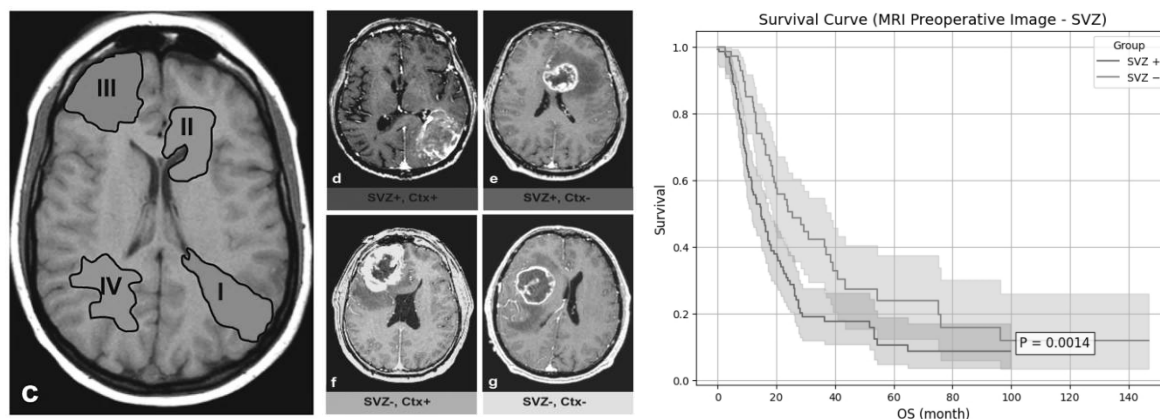
対象は、2002年7月から2023年11月までに愛媛大学医学部附属病院脳神経外科で加療された成人のテント上膠芽腫204例である。電子カルテより臨床データを収集し、全生存期間中央値 (median overall survival ; mOS) を後方視的に比較検討した。MRIの造影T1強調像を用いて腫瘍の進展様式を、group1 (G1 : SVZ+/CTX+, 86例)、group2 (G2 : SVZ+/CTX-, 45例)、group3 (G3 : SVZ-/CTX+, 55例)、group4 (G4 : SVZ-/CTX-, 18例) の4グループに分類し、Log-rank 検定を用いて生存期間の解析を行った。

【結果】

患者背景は平均年齢66歳、男性114例、女性90例であった。SVZへの進展の有無による解析では、mOSはSVZ(+)群14.8ヶ月、SVZ(-)群25.5ヶ月であり、SVZ(+)群で有意に予後不良であった ($p=0.001$)。一方、CTXへの進展の有無による解析では、mOSはCTX(+)群18.6ヶ月、CTX(-)群17.1ヶ月であり、有意差を認めなかった ($p=0.54$)。各グループのmOSはG1が14.8ヶ月、G2が14.7ヶ月、G3が22.7ヶ月、G4が39.2ヶ月であり、G1群とG3群 ($p=0.02$)、G2群とG3群 ($p=0.008$)、G2群とG4群 ($p=0.04$) の間にそれぞれ有意差を認めた。

【結語】

本研究により、愛媛大学医学部附属病院の膠芽腫患者においてもCTXへの進展の有無は予後に影響しない一方で、SVZへの進展は予後を大きく左右する極めて重要な因子であることが示された。



10. 生涯環境によるユーダイモニア的幸福の動物モデル化：行動変化と神経生物学的基盤の検討

品部 凜太郎、田中 潤也、古賀 エミリ、チョードリ・エマムッサレヒン、西原 佑

愛媛大学医学系研究科麻酔周術期講座

幸福には、快楽や報酬に基づく一時的なヘドニア的幸福と、善く生きることに関わるユーダイモニア的幸福がある。ユーダイモニア的幸福は心理学的概念として論じられてきた一方で、その生物学的基盤は十分に明らかにされていない。本研究では、ユーダイモニア的幸福を行動学および神経生物学的に解析するため、ラットの生涯環境を操作した動物モデルの作成を試みた。生後 22～23 日の雄性 Wistar ラットの同腹個体を、飼育者がほぼ毎日 15～30 分間愛情をもって接する EAH 群と、通常飼育を行う対照群に分けた。さらに 2.5 か月齢以降、未知の雌と同居させる mated 群、または雄同士で同居させる unmated 群に分けた。7～8 か月齢時に、アタッチメントテスト (AtT)、オープンフィールドテスト (OFT)、8 方向放射状迷路 (RAM)、Morris 水迷路試験 (MWM) を実施し、向社会性行動、不安様行動、探索行動、空間学習・記憶能を評価した。また、内側前頭前野 (mPFC) および海馬における遺伝子発現と脳内モノアミン量を解析した。EAH 群では、AtT において飼育者の呼びかけに反応し、多くの個体が飼育者の手に乗る行動を示した。また、RAM では全アームを短時間で探索し、MWM ではプラットフォーム到達率が高かった。EAH/mated 群では、未知個体とともに行った集団 OFT において、自身および未知個体の不安様行動が軽減した。さらに、mated 群ではすべてのペアで仔が生まれ、3 回以上の出産が確認された。分子・神経生物学的解析では、ヘドニア的幸福に関与するドーパミン、セロトニン、および注意機能に関与するノルアドレナリン含量に有意な変化は認められなかった。一方、mPFC および海馬では、雌との同居や EAH により、神経活動の指標である Fos の遺伝子発現が上昇した。ポジティブ心理学では、ユーダイモニア的幸福の構成要素として、ポジティブ感情、熱心な関わり、人間関係、人生の意味、目標達成からなる PERMA が提唱されている。EAH/mated 群では、飼育者への接近行動、RAM における積極的探索、不安を軽減する他個体との関係性、繁殖行動、学習課題における目標達成という、PERMA の各要素に対応する行動変化が認められた。以上より、ラットの生涯環境を操作することで、ユーダイモニア的幸福に相当する行動特性を示す動物モデルを作成できる可能性が示唆された。また、これらの行動変化は、前頭前野および海馬における神経活動の上昇と関連する可能性が考えられた。

11. 覚醒時興奮の発症予測マーカー同定に向けた ADHD モデルラットによる検討

品部 沙奈、田中 潤也、古賀 エミリ、チョードリ・エマムッサレヒン、西原 佑
麻酔・周術期学講座

覚醒時興奮（覚醒時せん妄；emergence agitation: EA）は、吸入麻酔からの覚醒時に一過性に生じる精神運動興奮であり、激しい体動、自己抜去、自傷につながる行動を呈する。成人で約 5%、小児で 10%以上に発生するとされるが、その病態や生物学的予測因子は十分に解明されていない。当講座では、ドーパミン前駆体 L-DOPA とセロトニン前駆体 5-hydroxytryptophan (5HTP) を含む薬剤 Diego を開発し、EA 様行動を示す Lister hooded rat (LHR) において、イソフルラン麻酔後の激しい体動を強く抑制することを見出した。LHR は ADHD モデルラットであり、ADHD は EA のリスク因子とされている。Diego を EA 予防に応用するためには、EA 高リスク例を事前に選別する指標の確立が必要である。そこで本研究では、EA 様行動を示す LHR と、ほとんど示さない Wistar ラットを比較し、ADHD 発症メカニズムとの関連を踏まえながら、末梢血で検出可能な EA 発症予測マーカーの同定を目指している。これまでに、LHR では Wistar ラットと比較して、前頭前野内側部における神経細胞活動性マーカー Fos の発現亢進、ミクログリア数の減少、副腎重量の低下、末梢血骨髓系白血球の減少を認めた。これらの中枢および末梢の差異は、LHR にみられる ADHD 様行動ならびに EA 脆弱性に関連する可能性がある。今後は、LHR と Wistar ラット間の多面的な差異を統合的に解析し、EA 発症予測マーカーの同定を進める予定である。

12. 敗血症モデルマウス血中に出現するマクロファージマーカーIba1 様タンパク質の検出

関家 丸華、田中 潤也、チョードリ・エマムッサレヒン、西原 佑
麻酔・周術期学講座

敗血症は、集中治療の進歩にもかかわらず依然として高い死亡率を示す重篤な病態であり、特異的介入法の確立および病態解明はなお重要な課題である。国際定義（Sepsis-3）では、敗血症は「感染症に対する制御不能な生体反応によって引き起こされる、生命を脅かす臓器障害の症候群」とされ、近年は病態に基づく分類の重要性も指摘されている。本研究では、敗血症の病態解明ならびに新規診断・介入標的の探索を目的として、C57BL/6 マウスに盲腸結紮穿孔（cecal ligation and puncture: CLP）を施行し、血清中に出現する候補マーカーの検出を試みた。CLP 施行 8 時間後に採血し、得られた血清を電気泳動および膜転写に供した後、保有抗体を用いて探索的にウェスタンブロット解析を行った。その結果、ミクログリア・マクロファージマーカーであり、分子量約 17 kDa の細胞質カルシウム結合タンパク質である Iba1 に対する抗体により、CLP モデルマウス血清中に約 17 kDa のバンドが検出された。一方、健常マウス血清ならびに大腸菌由来リポポリサッカライド（LPS）腹腔内投与によるラットおよびマウスの敗血症モデル血清では、同様のバンドは確認されなかった。現時点では、このバンドが Iba1 そのものであるとの確証は得られていない。しかし、Iba1 である可能性を踏まえると、CLP モデルでは血中単球あるいは組織マクロファージにおけるパイロトーシスを介して、Iba1 様タンパク質が血中へ漏出している可能性が考えられる。今後、同定解析および病態との関連性の検討を進め、本タンパク質が敗血症の病態解析、重症度判定、ならびに病型分類に資するバイオマーカーとなり得るかを明らかにしたい。

13. 間葉系前駆細胞特異的 AR 欠損メスマウスにおける骨格筋線維の評価

灘部 朱音、酒井 大史、今井祐記
病態生理学講座

【背景】

アンドロゲンはアンドロゲン受容体 (androgen receptor, AR) において受容され、雌雄いずれにおいても筋肉の質と量に変化をもたらすと報告されている。骨格筋において、AR は筋線維、筋衛星細胞、間葉系前駆細胞に発現する。本研究では、12 週齢のメスの間葉系前駆細胞特異的 AR 欠損マウスを作出し、AR を欠損していないマウスと比較し、骨格筋の線維タイプ別の本数の割合、最小フェレット径、断面積を求めた。

【方法】

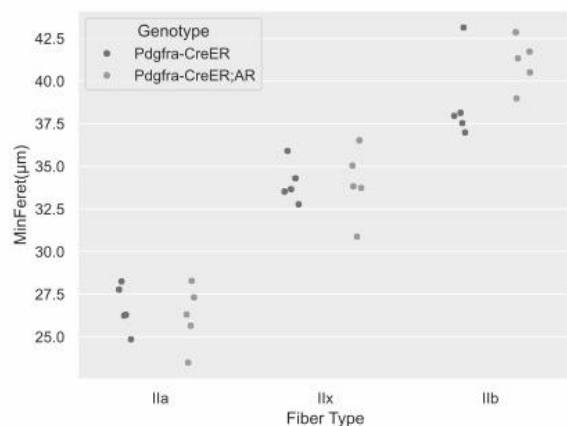
メスの間葉系前駆細胞における AR 欠損マウス (*PDGFRα-CreER; AR^{f/f}*、以下 mutant) と、対照群としてメスの *PDGFRα-CreER* マウス (以下 control) を作出し、タモキシフェンを腹腔内投与することで、*PDGFRα* 陽性細胞における AR 遺伝子欠損を誘導した。次に、前脛骨筋 (tibialis anterior, TA) を採取して急速凍結し、TA 長軸中央部より厚さ 10 μm の横断切片を作成した。作成した切片に対して、ミオシン重鎖 (myosin heavy chain, MHC) type IIa および type IIb を標的とした免疫組織化学染色を行った。得られた標本を用いて、骨格筋線維タイプの構成割合、並びに各筋線維タイプにおける最小フェレット径および筋線維横断面積の平均値を算出し、群間で比較、評価した。なお、マウス TA には type I 線維がほとんど存在しないことから、type IIa および type IIb のいずれにも染色されなかった筋線維を type IIx として分類し、評価した。

【結果】

control と mutant との間で、骨格筋線維タイプの割合や骨格筋線維タイプごとの最小フェレット径の平均値、筋線維横断面積の平均値について、差は認められなかった。

【結論】

間葉系前駆細胞において AR を欠損させたメスマウスにおいて、骨格筋線維タイプの割合や骨格筋線維タイプごとの最小フェレット径の平均値、筋線維横断面積の平均値について、変化が認められなかった。このことから、メスマウスにおけるアンドロゲンによる筋肥大作用は、間葉系前駆細胞以外の細胞集団に発現する AR を介していると考えられる。



control と mutant における Minimal Feret の平均値

14. 近接ビオチン標識法を活用した NLRP3 インフラマソーム制御分子の網羅的探索

新庄 光太郎^{1,2}、谷村 琉風^{1,2}、宮内 芳暢^{1,2}、綱島 佑月^{1,2}、
金子 直恵²、中村 貴紀²、倉田 美恵²、増本 純也²

1 愛媛大学医学部医学科

2 愛媛大学医学系研究科 解析病理学講座

NLRP3 インフラマソームは、NLRP3, ASC, カスパーゼ 1 によって構成される自然免疫を担う複合体で、病原体関連分子パターンや細胞内ストレスを感知してカスパーゼ 1 を活性化し、IL-1 β などの炎症性サイトカイン産生を誘導する。その制御異常は自己免疫疾患や、クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS) など自己炎症性疾患の病態形成にも関与しており、近年では神経変性疾患の発症にも関わることも強く示唆されている。しかし、インフラマソームの形成および活性化を制御する分子機構には不明な点が多い。そこで本研究では、近接ビオチン標識法によりインフラマソーム周囲に集積する分子を網羅的にビオチン標識し、新規制御分子の同定を試みた。その結果 ASC を含む多くの分子が得られた。機能別に分類したところ、細胞骨格や細胞接着に関わる分子が最も多く、次いで多かったのが膜輸送に関わる分子であった。さらにそれらと疾患との関連を調べたところ、免疫システムが低下するとの報告がある分子が複数認められた。また、活性酸素産生を介してインフラマソーム活性化しうる分子も含まれており、こうした分子は炎症制御に関与する可能性が考えられた。以上の結果から本探索法により同定された上記分子群の中には NLRP3 インフラマソームの形成または活性を制御する分子が含まれていることが十分に考えられた。そこで、インフラマソームとの関連が報告されていないいくつかの分子に着目してその細胞内分布と、インフラマソームの活性制御に関わるかを蛍光免疫染色により検証している。これまでにインフラマソームが活性化される細胞質に分布する分子を複数確認できたので、少なくともこれらの分子が NLRP3 や ASC と相互作用してインフラマソームを活性化する可能性がある。今後さらに上記のインフラマソーム新規相互作用候補分子の機能解析を進めることで、インフラマソームの活性制御機構やその破綻によって惹起される自己炎症疾患のメカニズムを解明していきたいと思う。

15. 細胞内膜構造の観点から迫るインフラマソーム形成機構の解明

谷村琉風^{1,2}、新庄光太郎^{1,2}、網島佑月^{1,2}、宮内芳暢^{1,2}、
金子直恵²、中村貴紀²、倉田美恵²、増本純也²

1：愛媛大学医学部医学科

2：愛媛大学医学系研究科 解析病理学講座

インフラマソームは、強力な炎症や細胞死を誘導する複合体として、近年研究が進められている。その中でも、細菌などの病原体関連分子パターン (Pathogen-associated molecular pattern molecules: PAMPs)、尿酸や ATP といったダメージ関連分子パターン (Damage-associated molecular pattern molecules: DAMPs) を感知する NLRP3 インフラマソームが代表的である。NLRP3 インフラマソームは、センサータンパク質 NLRP3、アダプタータンパク質 ASC およびタンパク質切断酵素カスパーゼ-1 の前駆体が会合した複合体で、10 分子の NLRP3 が点対称に配置されたディスク様構造をとることによりカスパーゼ-1 の活性化と炎症性サイトカイン IL-1 β の産生と放出が誘導される。

通常 NLRP3 インフラマソームは刺激なしでは活性化しないように厳密に制御されているが、NLRP3 に遺伝子変異が生じると恒常的に活性化するようになり、自己炎症性疾患「クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)」を引き起こすと考えられている。また、NLRP3 インフラマソームの制御破綻は様々な生活習慣病や認知症等の疾患発症または病態増悪にも関与することが示唆されている。そのため、NLRP3 インフラマソームの活性化メカニズムの解明は上記疾患の病態理解と治療法開発につながると期待されている。

NLRP3 インフラマソームは 2 段階で活性化されることが知られている。まず、リポ多糖 (LPS) 等の PAMPs が細胞膜表面で TLR4 受容体により感知されると、そのシグナルが細胞内に NF- κ B 経路を介して伝達され、NLRP3 やカスパーゼ-1 前駆体の発現が誘導される (プライミングという)。続いて K⁺ イオンの放出、活性酸素種、ウイルスなどがプライミングを完了させた免疫細胞によって検知されると、同細胞内でインフラマソームの複合体形成が誘導されることが知られている。しかし、細胞質のように多様なタンパク質の込み入った空間で NLRP3、ASC、カスパーゼが選択的に会合し、上記の活性型 NLRP3 インフラマソーム (10 回対称ディスク様構造体) が制御されるのかという詳細な分子機構は未だ解明されていない。最近、NLRP3 がミトコンドリアや小胞体など特定のオルガネラ膜上に分布することが報告され、この膜限局化がインフラマソーム活性化を誘導する引き金の 1 つであることが示唆されている。またこの可能性を支持する知見として、我々が近接ビオチン標識法を活用して NLRP3 インフラマソーム相互作用タンパク質を網羅的に探索したところ、細胞膜の組成を変化させ得るタンパク質群の関与が示唆された。

そこで、本研究で、NLRP3 の膜分布がインフラマソームの複合体形成に与える影響を検証することにより、インフラマソームの活性制御機構を解明することを目指す。現在、細胞内の膜構造を可視化するシステムの構築を進めているので、その結果について報告したい。

16. 慢性コルチコステロン曝露ラットにおける行動変化の解析

貞本 詩菜、舟橋 裕、越智 紳一郎、伊賀 淳一
愛媛大学大学院医学系研究科精神神経科学

【背景】うつ病は抑うつ気分や興味喜びの喪失を主症状として、日常生活に大きな支障をきたす疾患である。うつ病の主要な環境リスク因子の一つにストレス曝露があり、今回、ラットにストレス関連ホルモンであるコルチコステロン（CORT）を慢性曝露することにより、ストレスモデルを作成し、その行動変化を検討した。

【方法】6 週齢の雄ラットを搬入し、飼育環境に馴化させた後 8 週齢時に 21 日間徐放的に作用する CORT ペレットを皮下に移植することでストレスモデル(CORT 曝露群)を作成した。コントロール群は、プラセボペレットを移植した。体重は移植時から 1 週間ごとに測定した。行動実験として、ショ糖嗜好試験、オープンフィールド試験、強制水泳試験を行い、うつ様行動および不安様行動を評価した。移植から 21 日後に解剖し、副腎を採取し、重量を測定した。

【結果】CORT 曝露群の体重は移植 1 週間後に減少した。副腎の重量は CORT 曝露群で有意に低下していた。ショ糖嗜好試験におけるショ糖嗜好性および強制水泳試験における無動時間に有意差を認めなかった。オープンフィールド試験では、中央区画に侵入するまでの時間がコントロール群で 104 ± 114 秒となり、CORT 曝露群では 161 ± 95 秒と延長傾向にあったが、有意差を認めなかった。それら以外の行動実験の結果では有意差は見いだせず、CORT 曝露によるうつ様および不安様行動の変化は認められなかった。

【考察】体重や副腎重量といった変化から、CORT 曝露による生理学的変化は示された。しかし、既報と異なり行動実験では一貫した変化が見出されなかった。その要因として CORT に対する感受性および耐性が個体によって存在する可能性が考えられる。今後は CORT 曝露に伴う microRNA 発現変化を検討する予定である。

【倫理的配慮】本研究は所属機関の動物実験委員会の承認を得て実施している(承認番号:05TU26-2)。

17. 吐物誤嚥がプランクトン検査偽陽性に及ぼす影響についての検討

寺岡 真緒、中林 ゆき、小野寺 到、星川 律子、窪田 周平、浅野 水辺

法医学講座

【はじめに】現在、法医学における溺死診断では壊機法によるプランクトン検査が広く用いられている。本検査は溺水時に気道から侵入したプランクトンが血液循環を介して肺臓や大循環系臓器に到達することを利用したもので、各臓器に残存するプランクトンの有無だけでなく、その種類が現場におけるプランクトンの分布と矛盾しないかどうか確認することも重要である。しかし非溺死事例に対して偽陽性を示すことがあり、我々はその原因として、プランクトンを含む食品を生前に誤嚥することによりプランクトンが気道へ侵入した可能性を考えた。そこで吐物誤嚥所見を認める非溺死事例についてプランクトン検査を実施し偽陽性の可能性を検討した。本研究は愛媛大学臨床研究倫理審査委員会の承認を受けて実施した（承認番号：2506011号）。

【対象と方法】本学の法医解剖事例のうち、吐物誤嚥所見があり胃内容に海産物を確認した非溺死事例2例を対象とした。事例1は急性薬物中毒に伴う吐物誤嚥による窒息死（80歳代女性）、事例2は頸髄損傷による死亡（60歳代男性）である。胃内容物および肺臓に対して壊機法によるプランクトン検査を実施し、陽性例では肝臓・脾臓・左右腎臓・脳についても追加で同様の検査を行った。検体はすべてホルマリン固定標本を用い、各試料重量に対するプランクトン数（断片を含む）を計測した。

【結果】事例1では胃内容物および肺臓からプランクトンは検出されなかった。事例2では肺臓から1.84個/g、胃内容物から297.5個/gのプランクトンが検出されたが、大循環系臓器からは検出されなかった。また、胃内容物と肺臓では7種類の共通したプランクトンを認めた。

【考察・展望】事例2では胃内容物と肺臓から共通するプランクトンが検出されたが、その一方で大循環系諸臓器からは検出されなかった。これは、胃内容物の逆流・誤嚥は死戦期～死後のもので大循環には到達しなかったので肺臓のみに偽陽性を示したと考えられる。事例1では胃内容物と肺臓共にプランクトンが検出されず、本研究の仮説を検証することはできなかった。従来、非溺死事例におけるプランクトン検査偽陽性は、主に検査過程のコンタミネーションなど体外環境由来と考えられてきたが、本研究では食品由来のプランクトンも偽陽性に関与する可能性を示した。食品由来の偽陽性への対策として、胃内容物もプランクトン検査の対象とすることが有用と考える。本研究ではプランクトン含有吐物の誤嚥が少なくとも肺臓に影響を与えることが確認された。現在我々は、大循環臓器からも観察される事例があるかどうか、事例をさらに増やし検討を続けている。

18. 死後 CT における大腿骨の断面積および体積を利用した身長推定式の作成

瀧澤 有美、中林 ゆき、小野寺 到、星川 律子、窪田 周平、浅野 水辺
法医学講座

【緒言】遺体の一部から身長を推定するための方法として、長管骨長を直接計測し、所定の式に代入して推定身長を算出する方法がある。この身長推定式は数多く研究されており、長管骨全体の長さだけでなく、部分骨を使用したものも報告されている。我々は今回長さに加え、CT を用いて骨の面積や体積を測ることで推定式に利用できないかと考えた。本研究では、日本人の成人を対象として、FUJIFILM 製 3D 画像解析システム SYNAPSE VINCENT を用いて CT 画像上で測定した大腿骨の断面積及び体積と、解剖時に測定した身長との相関を検討した。本研究は愛媛大学臨床研究倫理審査委員会の承認を受けて実施した（承認番号：2507007 号）。

【方法】2021 年 1 月～2021 年 10 月の間に愛媛大学法医学講座にて解剖に供された死体のうち、解剖前に死後 CT を撮影された 20 歳以上の事例 40 例（男 24 例、女 16 例、年齢 24-85 歳）の左右大腿骨を対象とした。測定項目を最大長、生理長、大転子-双顆関節長、上顆間長、大腿骨頭最大径、骨幹部長、断面積 2 種類、遠位骨端体積の 9 項目とし、身長を目的として各項目との関連を単回帰・重回帰分析で検討した。各骨長については Chiba ら (2018)、D. G. Steele ら (1969) の式を参考にした。

【結果】各骨長と身長は既報の通り強い相関がみられた（最大長： $R^2=0.829$ 、生理長： $R^2=0.824$ 、大転子-双顆関節長： $R^2=0.815$ 、上顆間長： $R^2=0.535$ 、大腿骨頭最大径： $R^2=0.452$ 、骨幹部長： $R^2=0.735$ ）。各断面積・体積と身長の間にもそれぞれ相関がみられたが、骨長の場合ほどの決定係数は得られなかった（各断面積： $R^2=0.531$ 、 0.556 、体積： $R^2=0.606$ ）。各骨長に今回測定した各断面積・体積を加えて身長推定式を算出すると、骨長のみの身長推定式よりも精度の高い式を得ることができた。中でも骨幹部長と遠位骨端体積を用いた身長推定式は $R^2=0.849$ を得ることができた。

【考察・展望】上記の結果から、断面積、体積が身長推定式の精度を上げることが示された。今回は事例数が少なく収集データ全体で検討を行ったが、男女別や年齢別など検討を追加し、推定式の精度をさらに高めたい。また、身長の他に性別判定式の開発や、対象骨を拡大した場合の有用性についても検討したい。

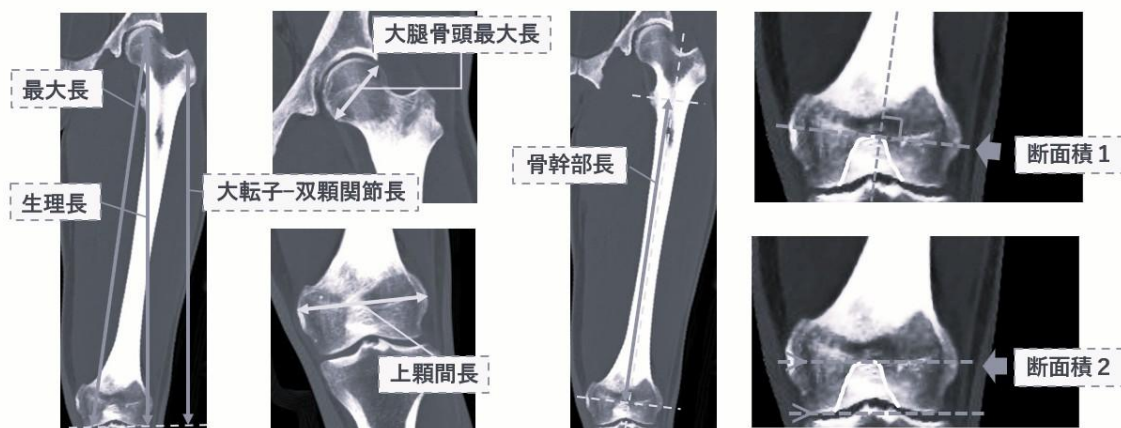


図 測定部位 9 項目

19. 染色体構造異常による知的発達症を伴う家族性大腸腺腫症におけるマイクロアレイ染色体検査の有用性

岡田 愛生¹、瀬川 和樹³、大木 弓月^{2,3}、森谷 京子²、
渡邊 祥二郎²、石前 峰齊²、江口 真理子^{2,3}

1. 愛媛大学医学部医学科

2. 愛媛大学医学部小児科

3. 愛媛大学医学部附属病院 臨床遺伝医療部

【背景】近年、マイクロアレイ染色体検査（chromosomal microarray analysis: CMA）が保険収載され、従来の G-band 法や FISH 法では同定が困難であったコピー数変化の検出が可能となった。一方で得られた結果の解釈には専門的な知識・経験が必要であり、認められる症状との関連性において解釈が困難な症例もある。今回、知的発達症を伴う家族性大腸腺腫症症例において、CMA により複数の染色体構造異常を同定した。知的発達症の病因となり得る複数の構造異常が同定され、それらの評価のために定量 PCR 法によるコピー数解析を行った。

【症例】14 歳男児。軽度知的発達症と尋常性乾癬を伴う多発大腸腺腫を認めたため、精査目的に CMA を実施した。その結果、APC 遺伝子のプロモーター領域を含む 5 番染色体部分欠失（5q21.3q22.2）および、21 番染色体部分重複（21q22.13）を検出した。

【方法】患児および両親の末梢血より DNA を抽出し、CMA で指摘された 5 番染色体のヘテロ接合性消失 (LOH) 領域に含まれる KCNN2 遺伝子、および 21 番染色体部分重複領域に含まれる PIGP、DYRK1A 遺伝子のコピー数変化について、定量 PCR 法を用いたトリオ解析により検討した。

【結果と考察】KCNN2 は患者、両親ともにコピー数変化は認めなかった。一方 21q22.13 に位置する PIGP、DYRK1A は患者のみで 3 コピー存在しており、21q22.13 部分重複は発端者で生じた de novo の染色体構造異常であると考えられた。21q22.13 領域には、ダウン症候群における知的発達症の責任遺伝子として報告がある DYRK1A と PIGP が含まれており、本症例の知的発達症は 21q22.13 部分重複が関与していることが示唆された。

【結語】本症例は 5 番染色体部分欠失による APC プロモーター領域の欠失に基づく家族性大腸腺腫症と診断したが、本症例で認められた知的発達症は 5 番染色体部分欠失・LOH によるものではなく、21q22.13 部分重複 の関与が示唆された。CMA は染色体構造異常の検索に有用であり、それに基づく診療方針や遺伝カウンセリングの手がかりへつながる可能性がある。

20. 腎細胞癌の腫瘍血管に発現する PSMA の術後再発予測バイオマーカーとしての有用性

鍵本 圭斗、久津和 玲南、渡辺 隆太、弓場 大輔、宍戸 謙介、大川 大、
信森 祥太、杉原 直哉、西田 敬悟、新井 明那、芳賀 俊介、澤田 貴虎、
新井 欧介、大西 智也、西村 謙一、福本 哲也、三浦 徳宣、
宮内 勇貴、菊川 忠彦、雑賀 隆史
泌尿器科学講座

【背景】腎細胞癌では、腎摘除術後であっても再発を認める症例があり、再発リスクの高い症例を見分けることは臨床上求められる観点である。これまで、腎癌細胞由来の小胞が血管内皮細胞に前立腺特異的膜抗原 (prostate-specific membrane antigen: PSMA) 発現を誘導し、血管新生および腫瘍進展を促進する可能性を報告してきた。本研究では、腎細胞癌の腫瘍血管に発現する PSMA が術後再発予測バイオマーカーとして有用であるかを検討し、既存の再発予測指標である Leibovich score との比較および組み合わせによる予測能を評価した。

【方法】当院で腎摘除術を施行された非転移性淡明細胞型腎細胞癌 50 例を対象とした。PSMA 免疫染色を行い、腫瘍内血管における PSMA 発現面積を定量評価した。ROC 解析によりカットオフ値を設定し、PSMA 陽性群と陰性群に分類した。術後無再発生存期間にて、Kaplan-Meier 法、Cox 比例ハザードモデル、ROC 解析を用いて検討した。

【結果】術後再発を認めた症例では、非再発症例と比較して腫瘍血管の PSMA 発現が有意に高値であった ($p=0.014$)。5 年無再発生存率は PSMA 陽性群で 46.6%、PSMA 陰性群で 93.3%であり、PSMA 陽性群で有意に低かった ($p=0.033$)。一方、PSMA 発現と Leibovich score の相関は弱く ($r=0.153$)、両者は異なる情報を反映している可能性が示唆された。多変量 Cox 比例ハザード解析では、PSMA 発現は有意な独立予後因子とはならなかったものの、再発リスク上昇との関連を示す傾向を認めた。さらに、PSMA 発現と Leibovich score を組み合わせた PSMA-LS モデルでは、Leibovich score 単独と比較して術後再発予測能が向上した (AUC 0.816 vs. 0.751, $p=0.032$)。

【結語】腎細胞癌の腫瘍血管における PSMA 高発現は、術後無再発生存期間の短縮と関連しており、術後再発予測バイオマーカーとして有用である可能性が示された。さらに、PSMA 発現を Leibovich score と組み合わせることで予測能が向上し、既存の臨床病理学的指標を補完する新たなリスク層別化因子となる可能性がある。(Int. J. Urol. in revision)

21. Elranatamab 治療後早期における FOXP3 陽性 CD4 陽性 T 細胞サブセットの動態：3 症例の探索的解析

宮内 萌子¹、池田 采音¹、小西 達矢¹、大野 雄河¹、山根 未久¹、
加藤 潤一¹、増田 侑也¹、名部 彰悟¹、丸田 雅樹¹、
宮崎 幸大¹、越智 俊元¹、山之内 純¹、竹中 克斗¹

1. 血液・免疫・感染症内科学講座

【背景】Elranatamab は、B-cell maturation antigen (BCMA) と CD3 を標的 (BCMA×CD3) とする二重特異性抗体製剤であり、再発・難治性多発性骨髄腫に対して高い有効性を示す。BCMA×CD3 二重特異性抗体療法において、治療前の制御性 T 細胞 (regulatory T cell : Treg) を含む T 細胞免疫環境が治療反応性に関連することが報告されている。一方で、治療開始後早期における末梢血 Treg 関連分画の経時的変化と臨床反応との関係は十分に明らかにされていない。

【方法】本研究では、再発・難治性多発性骨髄腫に対する Elranatamab 治療を受けた、臨床反応の異なる 3 症例における FOXP3 陽性 CD4 陽性 T 細胞分画の経時的変化を検討した。治療開始前、開始 2 週後および 1 か月後に採取した末梢血単核球を用いてフローサイトメトリーによる解析を行った。CD3 陽性 CD4 陽性 T 細胞を、CD45RA および FOXP3 の発現に基づき、Fr. I (resting Treg, CD45RA^{high}FOXP3^{low})、Fr. II (activated Treg, CD45RA^{low}FOXP3^{high}) および Fr. III (non-suppressive FOXP3 陽性 T 細胞, CD45RA^{low}FOXP3^{low}) に分類した。また、末梢血リンパ球数、CD4/CD8 陽性 T 細胞割合、さらに CD45RA および CD62L の発現によりメモリー形質を評価した。

【結果】対象は 49 歳男性、68 歳男性、82 歳女性で、全例に抗 CD38 抗体治療歴があり、BCMA を標的とした治療薬使用歴はなかった。Elranatamab 投与後 1 ヶ月時点の治療効果は、それぞれ疾患進行 (progressive disease : PD)、部分奏功 (partial response : PR)、完全奏功 (complete response : CR) であった。治療前と比較した治療開始 2 週時点の解析において、PD 例では Fr. I-III の割合が低下し、PR 例では Fr. II が維持された一方、CR 例では Fr. I-III の割合が増加した。特に CR 例では Fr. II が 0.72% から 4.68% へ増加したが、同時に著明なリンパ球数および CD4 陽性 T 細胞割合の低下を認めたことから、CD4 陽性 T 細胞内の割合の増加であり、絶対数の増加を示すものではなかった。T 細胞メモリー形質の変化は症例ごとに異なり、PD 例では大きな変化を認めず、CR 例では 1 か月後にリンパ球数が回復し、CD4 および CD8 陽性 T 細胞の effector memory 分画が増加した。

【結語】Elranatamab 治療後早期の FOXP3 陽性 CD4 陽性 T 細胞サブセットは、臨床反応の異なる 3 症例において、それぞれ異なる動態が観察された。治療前の Treg 量と治療後早期の FOXP3 陽性分画の変化は異なる生物学的意義を有する可能性があり、今後、症例数を増やして治療反応との関係を検証する必要がある。

22. 門脈血栓症を契機に診断された先天性プロテイン S 欠乏症

桑原 菜々子、山之内 純、竹中 克斗

血液・免疫・感染症内科学講座

【はじめに】

プロテイン S (PS) は、血液凝固における重要な生理的制御因子である。先天性 PS 欠乏症は常染色体顕性遺伝形式をとる先天性血栓性素因の一つである。PS 遺伝子は、染色体 3q11.2 上に存在し、15 個のエクソンより構成される。今回、私たちは、門脈血栓症を発症した先天性 PS 欠乏症患者の遺伝子解析を行ったので報告する。

【方法】

患者は 28 歳、男性。腹痛のため近医を受診。造影 CT 検査で門脈血栓症と診断され、抗凝固療法により腹痛は改善した。後日、血栓症の原因精査のために、当科を紹介され受診した。血液検査の結果、PS 活性は 52%、抗原量 59% (total)、32% (free) とどれも低下していた。Protein C 活性、AT 活性は共に正常であり、ループスアンチコアグラントは正常で抗カルジオリピン抗体は陰性であった。PS 欠乏症の診断確定のため、患者末梢血から DNA を抽出し、PS 遺伝子全エクソン領域について変異の有無をダイレクトシーケンス法により塩基配列を確認した。なお、この研究に関しては、愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得、患者の同意を得た後に実施した。

【結果】

本症例ではエクソン内には遺伝子変異を確認できなかった。しかし、エクソン 2 の 1bp 前のイントロンにおいて AG が AC にヘテロ接合体で変化していることが確認できた。母にも同じ変異を確認した。これは、イントロンの最も一般的なタイプである GT-AG 則の 5' 端に GT、3' 端に AG の原則を満たしておらず、イントロンが終了できず、エクソンを開始できないことを意味する。AG が AC に変化することにより、エクソン 2 内の 17 塩基が欠失し、その結果、6 アミノ酸下流に新たに STOP コドンが作られていた。

【結論】

門脈血栓症を発症した患者で、PS 遺伝子のスプライシング異常のために先天性 PS 欠乏症が起こったことを確認した。

23. *EPOR::SELP* 融合遺伝子を認めた Ph-like ALL の一例

高瀬 冴子、宮本 真知子、大木 弓月、和田 麻友美、
加賀城 真理、森谷 京子、石前 峰斉、江口 真理子
小児科学講座

Ph-like 急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) は高リスク ALL として知られ、一部の症例では *EPOR* (erythropoietin receptor) 再構成・融合遺伝子形成が認められる。*EPOR* 再構成は JAK-STAT 経路の恒常的活性化を介して ALL の発症に関与し、JAK 阻害薬の治療標的となる可能性があるが、融合相手や融合様式に関する知見は限られている。

症例は 15 歳男児。近医にて貧血と肝脾腫を指摘され、白血病疑いにて当科紹介入院となった。入院後の骨髄検査で CD10 および CD19 陽性のリンパ芽球を認め、B 前駆細胞性 ALL と診断された。初診時骨髄の染色体検査で t(1;19)(q23;p13) を 20 細胞中で 1 細胞認めたが、キメラ遺伝子スクリーニングは *TCF3::PBX1* を含め検索しうる範囲では全て陰性であった。

網羅的な白血病関連融合遺伝子の検索のために初診時骨髄より RNA を抽出し、トランスクリプトーム解析を行ったところ、19p13 に位置する *EPOR* 遺伝子の exon 8 内での再構成を認め、*EPOR* が 1 q 23 に位置する *SELP* 遺伝子の 5' -UTR の配列と逆方向に融合していた。*EPOR* の exon 8 内での再構成は Ph-like ALL の遺伝子異常として報告されているが、転座相手としての *SELP* 遺伝子の報告はない。分子標的薬の適応の可能性を見逃さないためにも Ph-like ALL など高リスク ALL では積極的な網羅的遺伝子変異解析の実施が重要であると考えられた。

24. フローサイトメトリーによりアンピシリン依存性抗血小板IgG抗体を検出した薬剤性血小板減少症

池田 采音¹、小西 達矢¹、丸田 雅樹¹、忽那 辰彦²、
山之内 純¹、高尾 正樹²、竹中 克斗¹

1. 血液・免疫・感染症内科学講座 2. 整形外科科学講座

【背景】薬剤性血小板減少症（drug-induced thrombocytopenia：DITP）は、薬剤投与を契機として急激な血小板減少を来し、典型例では薬剤依存性抗血小板抗体による免疫学的機序が病態に関与する。診断には、薬剤投与と血小板減少の時間的關係、薬剤中止後の血小板数の回復、他の血小板減少症の除外が重要である。しかし、実臨床では複数の原因が併存し得ることに加え、薬剤依存性抗体を測定できる施設も限られているため、原因薬剤の特定は容易でない。今回、アンピシリン（ampicillin：ABPC）投与後に急激な血小板減少を来し、フローサイトメトリー（flow cytometry：FCM）を用いてABPC依存性抗血小板IgG抗体を検出し確定診断に至った症例を経験したので報告する。

【症例】87歳、女性。右人工膝関節周囲感染の治療目的に入院した。5年前に右人工膝関節置換術を受け、その後、慢性人工関節周囲感染に対する治療歴があった。今回、瘻孔形成と排膿を認め、人工膝関節再置換術を施行した。関節液培養からEnterococcus faecalisが検出され、ABPCが開始された。術前の血小板数は正常範囲であったが、ABPC開始3日後に急激に低下し、出血傾向を認めた。薬剤投与歴と発症時期からABPCによるDITPを疑い、術後8日目にABPCを中止した。その後、血小板数は数日で速やかに上昇し、正常範囲まで回復した。

【薬剤依存性抗体の検出】確定診断のため、健常者由来の血小板と患者血清をABPC添加・非添加条件で反応させ、血小板表面に結合したIgGおよびIgMをFCMで評価した。ABPC非添加と比較し、ABPC添加条件下で血小板表面へのIgG結合を検出した。一方、IgMの結合抗体は認めなかった。以上より、患者血清中にABPC依存性抗血小板IgG抗体が存在すると判断し、ABPCによるDITPと確定診断した。

【結語】急激な血小板減少を認めた場合には、感染症、播種性血管内凝固、免疫性血小板減少症などとともにDITPを鑑別に挙げ、新規開始薬との時間的關係を確認することが重要である。FCMを用いた薬剤依存性抗血小板抗体の検出は、臨床経過に基づく診断を客観的に裏付け、原因薬剤の同定に有用であった。

25. 人工膝関節置換術術後の機能回復に対する口腔機能低下症の影響

鈴木 健都¹、木下 智文²、本釜 聖子³、武田 紗季³、忽那 辰彦²、
堀田 裕輔²、渡森 一光²、津田貴史²、日野 和典²、高尾 正樹²

1:愛媛大学医学部医学科

2:愛媛大学医学部医学系研究科 整形外科学

3:愛媛大学医学部附属病院 歯科口腔外科・矯正歯科

【目的】

人工膝関節置換術（TKA）後の早期筋力回復は日常生活動作に直結する重要な要素である。近年、身体的フレイルの前駆状態として口腔機能低下症が注目されているが、TKA 後の筋力回復との関連は明らかではない。本研究は、口腔機能低下症が TKA 術後の下肢筋力回復に与える影響を検証することを目的とした。

【方法】

TKA を施行した 69 例を対象とした。入院時に口腔清潔度、口腔乾燥、残存歯数、舌・口唇運動機能、舌圧、咀嚼機能、嚥下機能を評価し、7 項目中 3 項目以上が基準値を下回る場合を口腔機能低下症と診断した。下肢筋力は、術前および術後 6 か月、1 年時点で、Cybex を使用して術側・対側の最大膝関節伸展屈曲筋力を評価した。6 か月・1 年時の伸展・屈曲筋力を従属変数とし、口腔機能低下症の有無を固定因子、年齢、性別、術前 BMI、および術前筋力を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を実施した。

【結果】

29 例（42%）に口腔機能低下症を認めた。低下群と非低下群では年齢に有意差を認めた（80.1 vs 74.9; $p=0.032$ ）。共分散分析では、口腔機能低下症の有無は術後 6 ヶ月の術側・対側伸展筋力、対側屈曲筋力の関連因子ではなかった一方で術側の屈曲筋力と独立し関連していた（ $p=0.008$ ）。

【考察】

口腔機能低下症は TKA 患者の約 4 割に認められ、術後 6 ヶ月および 1 年時点における術側膝関節屈曲筋力低下の独立した関連因子であることが示唆された。口腔機能は栄養状態や全身筋機能と関連する可能性があり、術前評価項目として有用となる可能性がある。今後は口腔機能への介入が術後機能回復を改善し得るか検討する必要がある。

26. 大腿骨顆部径に対する脛骨近位部径の比率から見た前十字靭帯損傷のリスク評価

福原 輝、渡森 一光、津田 貴史、高尾 正樹
整形外科科学講座

【目的】

前十字靭帯（ACL）損傷と膝関節骨形態との関連について、骨の絶対的サイズおよび大腿骨と脛骨の相対的なサイズ比に着目し、性差を含めて検討することを目的とした。

【対象と方法】

2021 年から 2025 年に膝関節鏡視下手術を受けた 50 歳未満の 208 例を対象とした。内訳は ACL 損傷群 130 例（男性 74 例、女性 56 例）、ACL 損傷を伴わない関節鏡群（AS 群）78 例（男性 60 例、女性 18 例）であった。膝関節 X 線画像を用いて脛骨近位部の内外側径（ML 径）、前後径（AP 径）および大腿骨顆部直径を計測し、大腿骨顆部直径を脛骨 ML 径で割った ML 比と、脛骨 AP 径で割った AP 比を算出した。全症例および男女別に単変量解析を行い、さらに年齢、BMI、ML 比、AP 比を説明変数とする多変量ロジスティック回帰分析を実施した。

【結果】

全症例の解析では、ACL 損傷群で ML 径、AP 径および大腿骨顆部直径が有意に小さかったが、ML 比と AP 比に有意差は認めなかった。男性では、ACL 損傷群の AP 径および大腿骨顆部直径が有意に小さく、ML 比も AS 群と比較して有意に低値を示した。一方、AP 比には有意差を認めなかった。男性を対象とした多変量解析においても、ML 比は ACL 損傷と独立して有意に関連した。女性では、骨の絶対値および比率のいずれにも有意差を認めなかった。

【結論】

全症例では骨比率と ACL 損傷との関連は認められなかったが、男性では脛骨 AP 径および大腿骨顆部直径の小ささに加え、ML 比の低下が ACL 損傷に関連する可能性が示された。ACL 損傷の骨形態学的リスク評価では、絶対的な骨サイズと大腿骨・脛骨間の形態的バランスを性別に検討する必要がある。

27. 地域医療に従事する医師の勤務満足度に関連する勤務・生活環境要因の探索的検討

曾我 遥¹、前田 佑人¹、石井 小夏¹、下郷 武尊¹、菊池 明日香²、阿部 雅則²

1 愛媛大学医学部医学科 2 年生

2 愛媛大学大学院医学系研究科 地域医療・総合診療学講座

【目的】地域医療における医師確保・定着は重要な課題である。本研究では、地域医療に従事する医師の勤務環境および生活環境の構造を明らかにし、各環境因子と勤務満足度との関連を検討することを目的とした。

【方法】愛媛県内の地域医療サテライトセンター関連施設に勤務する医師 92 名を対象として、質問紙調査を実施した。勤務環境および生活環境の評価項目について探索的因子分析（主成分分析、Varimax 回転）を行い、因子構造を探索した。抽出された各因子の因子スコアを算出し、勤務満足群と不満群で独立サンプル t 検定を用いて比較した。本研究は、愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

【結果】勤務環境に関する項目から 6 因子、生活環境に関する項目から 4 因子が抽出された。勤務環境では「診療水準・臨床教育体制」（ $p=0.021$ ）および「勤務負担・休暇取得」（ $p<0.001$ ）、生活環境では「生活の充実度・セルフケア」（ $p<0.001$ ）の因子スコアが、勤務不満群と比較して勤務満足群で有意に高かった。

【結論】地域医療に従事する医師の勤務満足度には、勤務環境だけでなく生活環境も関連していることが示唆された。地域医療に従事する医師の勤務満足度や定着を検討する際には、診療・教育体制や勤務負担への支援だけではなく、生活の充実やセルフケアを支える視点も重要である。

表 1 勤務満足群と不満群における有意因子の比較

分類	因子	満足群 (n=65) 平均±SD	不満群 (n=27) 平均±SD	p 値
勤務環境	診療水準・臨床教育体制	0.154 ± 0.915	-0.370 ± 1.112	0.021
勤務環境	勤務負担・休暇取得	0.364 ± 0.758	-0.877 ± 0.976	<0.001
生活環境	生活の充実度・セルフケア	0.393 ± 0.680	-0.946 ± 1.023	<0.001

注：独立サンプル t 検定。因子スコアは回帰法により算出した。

28. MASLD の活動性の予測式の開発とその縦断的妥当性の検証

三宅 波月¹、三宅 映己²、吉田 理³、金本 麻友美³、
徳本 良雄³、廣岡 昌史⁴、日浅 陽一³

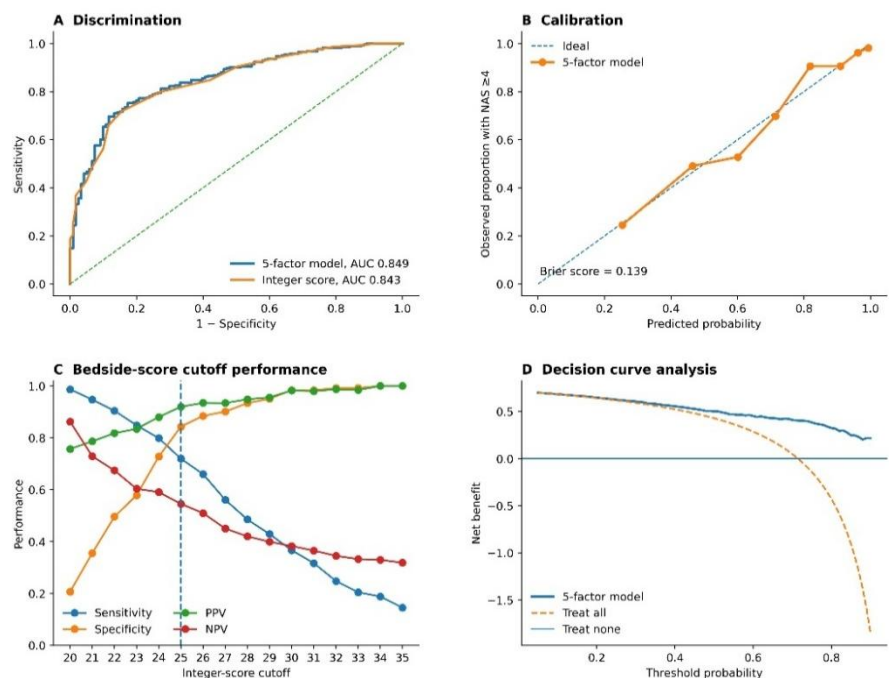
1. 愛媛大学 2. 地域生活習慣病内分泌学 3. 消化器・内分泌・代謝内科
4. 総合診療サポートセンター

【背景】MASLD の線維化評価には、FIB-4 index、IV型コラーゲン 7S などの線維化マーカーやエラストグラフィを含む多くの非侵襲的診断ツールが存在する。一方、組織学的活動性を評価する非侵襲的指標は限られており、外来で簡便に使用できる一般的な臨床指標による診断ツールが求められている。本研究では、NAS 4 点以上を高活動性と定義し、横断的診断モデルと簡易スコアを開発するとともに、反復肝生検例で縦断的モニタリングへの応用可能性を検討した。

【方法】肝生検を施行した MASLD 患者 424 例を対象とした。年齢、血液検査、身体所見、生活習慣病など 52 項目について、高活動性（NAS 4 点以上）との関連を解析し、診断精度と臨床での使いやすさを考慮して予測モデルを作成した。作成したモデルは Bootstrap 法による内部検証を行い、さらに外来で簡便に利用できる整数スコアを作成した。また、反復肝生検を受けた 93 例（215 生検時点、122 連続生検ペア）を用いて、治療経過に伴う活動性の変化を予測できるか検討した。

【結果】AST、ALT、年齢、白血球数、BMI からなる 5 因子モデルの NAS 4 点以上に対する AUC は 0.849 であった。外来用簡易スコアを、 $(AST/10) + (ALT/20) + (年齢/10) + (白血球数/1000) + (BMI/5)$ として作成した。簡易スコアの AUC は 0.843 で、25 点以上を cutoff とした場合、感度 71.9%、特異度 84.3%、陽性的中率 92.0%

であった。縦断的モニタリングを目的として、年齢および ALT を除外した AST、白血球数、BMI の 3 因子モデルを探索的に検討したところ、反復生検時点での AUC は 0.852 であった。NAS 変化量と予測確率変化量には有意な相関を認め（Spearman $\rho = 0.604$, $P < 0.001$ ）、変化方向一致率は 83.9%、NAS 4 点の境界を越えた生検ペアでは 89.7%であった。



【結論】一般診療で得られる 5 因子により、MASLD の高い組織学的活動性を良好に識別できた。整数スコアは識別能をほぼ維持し、外来で簡便に使用できる可能性がある。また、年齢非依存の 3 因子モデルは、活動性の縦断的モニタリング指標となる可能性が示された。

29. 成人期最大体重増加量と2型糖尿病発症との関連

佐々木 友也¹、三宅 映己²、廣岡 昌史³、日浅 陽一⁴、
井原 康貴⁵、田中 景子⁵、三宅 吉博⁵

1. 愛媛大学 2. 地域生活習慣病内分泌学 3. 総合診療サポートセンター
4. 消化器・内分泌・代謝内科 5. 疫学・公衆衛生学

【背景・目的】

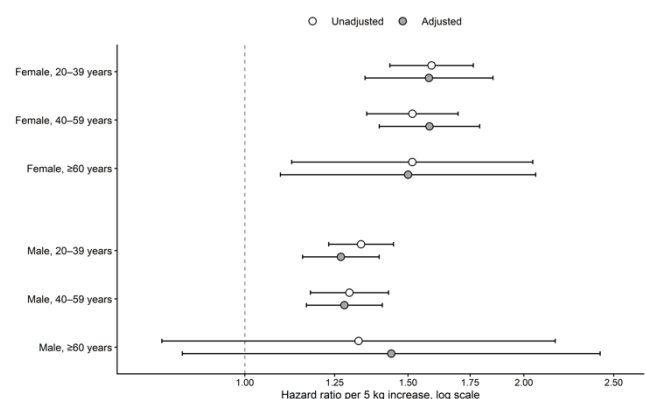
成人期の体重増加は、その後の2型糖尿病発症リスクの上昇と関連し、特に若年成人期からの長期的な体重増加の重要性が示されている。しかし、これまでの研究は成人期の一定期間における体重変化を評価したものが多く、成人期に経験した最大の体重増加と2型糖尿病発症との関連は十分に明らかにされていない。本研究では、20歳時体重から最高体重までの成人期最大体重増加量と、その後の2型糖尿病発症との関連を検討した。

【方法】

2015年1月1日から2023年12月31日までに愛大コホートに参加した10,359人のうち、最高体重到達前に糖尿病を発症した者および解析に必要なデータが欠損していた者を除外した6,890人を対象とした。成人期最大体重増加量は、自己申告による最高体重から20歳時体重を差し引いて算出した。最高体重到達年齢を起点とし、2型糖尿病発症者では発症年齢まで、非発症者では健診時年齢までを後ろ向きに追跡期間として設定した。Cox比例ハザード回帰分析を用い、最高体重到達年齢、性別、20歳時体重、喫煙カテゴリーおよび飲酒カテゴリーで調整した。さらに、成人期最大体重増加率と2型糖尿病発症ハザードとの用量反応関係を検討した。

【結果】

対象者6,890人のうち、最高体重到達後に300人の2型糖尿病発症が確認された。成人期最大体重増加量が5 kg大きくなるごとのハザード比は、単変量解析で1.44（95%信頼区間：1.38-1.50）、多変量解析で1.40（1.33-1.47）であった。この関連は、糖尿病家族歴を追加調整した解析、3年間のラグ解析、性別ならびに最高体重到達年齢別の層別解析においても維持された。性別・年齢層別解析では、若年・中年男性および全年齢層の女性において有意な関連が認められた。用量反応解析では、成人期最大体重増加率と2型糖尿病発症ハザードとの間には、明確な閾値を認めず、比較的小さな体重増加率からハザードは連続的に上昇した。



【結論】

若年・中年男性および全年齢層の女性において、成人期最大体重増加量が大きいほど、2型糖尿病発症ハザードが高かった。また、その関連には明確な閾値を認めず、20歳以降の継続的な体重管理の重要性が示唆された。