

講 演 報 告

第 139 回 奈 良 医 学 会 報 告

奈良医学会事務主任 國安弘基

第 139 回奈良医学会は、伊藤利洋教授（免疫学講座）を当番世話人として、令和元年 5 月 29 日（火曜日）午後 5 時より臨床第一講義室にて開催された。例年のように中島佐一学術研究奨励賞講演会とともに女性研究者学術研究奨励賞講演会を共催し、会の前半には両賞受賞者 3 名の講演が行われた。後半には奈良医学会招待講演として東京理科大学生命医科学研究所教授である松島綱治先生から「新規がん複合免疫療法を目指した、私たちの取り組み」の講演を拝聴した。松島綱治は免疫学的癌治療研究における最先端の取組みを解りやすく講演され、集まった教員、大学院生、学部学生など 140 人を超える聴衆が深く魅了された。

第 139 回奈良医学会プログラム

【開催日時】 令和元年 5 月 29 日（水）17 時 00 分～19 時 00 分

【開催場所】 臨床第 1 講義室

【当番世話人】 免疫学 教授 伊藤利洋

【プログラム】

17：00～18：00 中島佐一学術研究奨励賞・女性研究者学術研究奨励賞授賞式、受賞者講演会

司会：福益孝行 研究推進課長

学長挨拶

中島賞

表彰状授与式 細井裕司 学長

女性奨励賞

表彰状授与式 細井裕司 学長

中島賞 受賞者記念撮影

女性奨励賞 受賞者記念撮影

受賞者講演会

講演 1 循環器内科学 学内講師 岡山悟志

「心臓 MRI と心臓 CT の撮像法の開発と、ビッグデータ解析の循環器医療への応用」

講演 2 微生物感染症学 講師 中野竜一

「グラム陰性桿菌の β -ラクタム薬耐性機構の解明」

講演 3 消化器・総合外科学 助教 長井美奈子

「膵切除後合併症低減および膵癌予後向上に関する基礎的・臨床的研究」

18：00～19：00 奈良医学会招待講演

司会：細井裕司 学長

当番世話人挨拶 免疫学 教授 伊藤利洋

招待講演 東京理科大学 生命医科学研究所 松島綱治 教授
 「新規がん複合免疫療法を目指した、私たちの取り組み」

当番世話人
 閉会の言葉 免疫学 教授 伊藤利洋

受賞者講演会

講演 1：心臓 MRI と心臓 CT の撮像法の開発と、ビッグデータ解析の循環器医療への応用
 奈良県立医科大学 循環器内科学 学内講師 岡山悟志

この度は、大変栄誉ある賞を頂き誠にありがとうございます。また、これまで私を導いてくださいました斎藤教授を始め、支えてくださいました循環器内科や他科の先生方に深く感謝申し上げます。

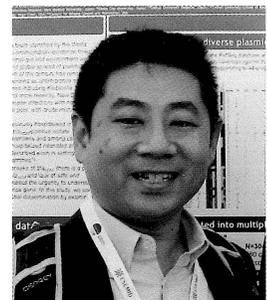
私は、2004年頃から主に心臓 MRI と心臓 CT を用いて循環器画像診断の研究を行ってきました。心臓 MRI では 2007 年に拡散強調画像を我が国で初めて急性心筋梗塞患者の心筋浮腫の評価に臨床応用し、心臓 CT では 2011 年に 2 管球 CT を用いて仮想単色 X 線画像を世界に先駆けて冠動脈評価に臨床応用しました。また、2010 年には「心臓 MRI によって検出された乳頭筋遅延造影の陳旧性心筋梗塞例における臨床学的意義」を報告し、奈良県立医科大学博士（医学）を頂きました。乳頭筋と機能性僧帽弁閉鎖不全症との関係について、心エコー図学的な観点から教育開発センターの藤本眞一教授に、手術的観点から心臓血管外科の谷口繁樹教授にご教示いただきました。深く感謝申し上げます。

2015 年頃から私は循環器画像診断の発展のみでは循環器疾患患者の予後を劇的に改善することは困難であると考えようになり、斎藤教授の勧めで、日本循環器学会が行っている循環器疾患診療実態調査である JROAD (The Japanese Registry Of All cardiac and vascular Diseases) の公募研究に応募し研究を始めました。そして、今後の循環器医療の課題は「医療の質を保ちながら省力化と効率化を進めていくこと」であると考え、「循環器専門医数と急性心筋梗塞患者の院内死亡との関係」について研究し報告しました。2012 年から 2014 年にかけて JROAD と JROAD-DPC に登録された日本循環器学会研修施設 751 病院と急性心筋梗塞患者 63,603 人を解析しました。日本循環器学会研修施設を循環器病床 50 床あたりの循環器専門医数によって 3 分位に分けた結果、循環器専門医数が最も多い施設は、最も少ない施設に比べて、急性心筋梗塞の院内死亡率が 0.77 倍であることが明らかになりました。急性心筋梗塞患者の予後を改善させ、かつ、循環器医療の省力化と効率化を進めていくためには、多くの循環器専門医を養成していくことや循環器専門医が多い施設に急性心筋梗塞患者を集約化していくことが重要であると考えました。

今後も、奈良県の循環器医療に貢献していきたいと思います。

講演 2：グラム陰性桿菌の β -ラクタム薬耐性機構の解明
 奈良県立医科大学 微生物感染症学 講師 中野竜一

薬剤耐性グラム陰性桿菌は感染症において脅威を振るっており、現在ワンヘルスアプローチや国が主導する「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」などでその対策を進めている。本研究では臨床現場で最も頻用されている β -ラクタム薬に耐性を示すグラム陰性桿菌について、耐性菌の出現ならびに耐性機構の解明を行った。プラスミド性 AmpC β -lactamase について、調節遺伝子による酵素発現機構ならびに高度



耐性化のメカニズムを証明した。調節遺伝子を伴う巧妙な高度耐性化の解明により、これまで不明であった耐性菌の出現背景を明らかにした。染色体性の耐性遺伝子がプラスミド性となり得る要因がIS（挿入配列）によるものであり、また自然界で生存するために巧妙な高度耐性を獲得している事が判った。さらに最近の研究では、このプラスミド性の耐性遺伝子が逆に染色体上にISを伴って転移した耐性菌が発見された。細菌の進化の一つと考えられ、今後さらに巧妙な耐性菌出現が想像される。

また、これら耐性機構を基に臨床現場で薬剤耐性菌を迅速に検出できる方法の開発も行っており、現場に役立つ技術の提供も行った。実際、これら迅速検出法の開発を基に国内での耐性菌疫学解析による監視体制から新たな耐性菌出現を報告している。特に海外から流入し国内での新たな流行となるカルバペネム耐性腸内細菌科（CRE）を初めて検出し、その耐性機構についても解明した。この耐性菌の国内における流行を先んじて確認できたことで現在のCRE対策の一助になる事ができた。

これら耐性菌はヒトのみならず、家畜・ペットなど動物や河川など環境からも分離されることが知られており、包括的な解明が求められている。そこで今後はワンヘルスの概念に則り、これら耐性菌の関連性解明ならびに耐性獲得機構の解明を進めていきたい。これらの研究成果は、感染対策や耐性菌を作らない抗菌薬療法を提唱できると期待される。

講演 3：膵切除後合併症低減および膵癌予後向上に関する基礎的・臨床的研究 奈良県立医科大学 消化器・総合外科学 助教 長井美奈子

膵臓手術は消化器外科手術の中でも最高難度手術の一つである。外科の歴史においては、様々な術式、周術期管理の改善が試みられてきたが、未だに術後合併症の克服には至っていない。これまでに国内外で行われてきた膵臓術後合併症に関する臨床研究は術後早期合併症に関する報告が多く、術後数ヶ月あるいは数年経過してから発生する晩期合併症についての報告は少なかった。我々は術後晩期合併症に着目し、危険因子やその対策について検討してきた。膵頭十二指腸切除術後の非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) に関する研究では、パンクレリパーゼ製剤とプラセボ群の二重盲検多施設共同前向き研究を行い、パンクレリパーゼ製剤群でNAFLD・肝機能障害・栄養状態・下痢症状の改善を認め、パンクレリパーゼの有効な治療効果を報告した。また膵癌に対する膵切除後晩期消化管出血の危険因子解析では、手術所見および放射線画像を用いて対象者の血行動態を詳細に検討することで、脾静脈切離、門脈脾静脈血流非開存、門脈閉塞の3因子が独立危険因子であることを示した。さらに門脈閉塞の原因として腫瘍因子と非腫瘍因子の両方があることを示し、消化管出血予防には局所再発の制御とともに、術中脾静脈温存及び門脈脾静脈血流開存が重要であることを明らかにした。さらに、術前無症候性腎機能障害が膵切除後合併症に及ぼす影響についての検討では、推算糸球体濾過量 (eGFR)55 未満の無症候性腎機能障害が重症合併症の独立危険因子であること、原疾患の良悪性に関わらず無症候性腎機能障害が予後には影響を与えないことを明らかにし報告した。今後も臨床におけるクリニカルクエスチョンに真摯に向き合い、より安全な手術の確立および予後向上を目指して、学内外の緊密な連携を通じて、今後の臨床および基礎研究をさらに積極的に行い、本学から世界に向けて新たな報告を継続していきたい。



招待講演

新規がん複合免疫療法を目指した、私たちの取り組み
東京理科大学生命医科学研究所 松島綱治教授



近年、CTLA-4 や PD-1 などの免疫応答を抑制する Immune-Checkpoint 分子に対する中和抗体ががん治療に大きなインパクトを与えました。私たちは、マウス皮下腫瘍モデルでは、抗 CD4 除去抗体により制御性 T 細胞を含む CD4+ 細胞全体を広範かつ完全に除去することで、Immune-Checkpoint 抗体を上回る強い腫瘍特異的 CD8+ T 細胞応答の活性化や抗腫瘍効果がえられることを明らかにしました。また、抗 CD4 抗体と抗 PD-1/PDL-1 抗体との併用は劇的な相乗効果をもたらし、一部の腫瘍モデルでは完全退縮と免疫メモリーを確立しました (Ueha et al. Cancer Immunol Res. 2015)。私達は 2018 年現在、進行・再発固形がん患者を対象として強力な除去活性を持つヒト型化抗 CD4 抗体 IT1208 の第 I 相医師主導臨床試験を進めています。さらに、より強力な複合免疫療法の開発や免疫治療戦略の最適化に必要な細胞動態の解明を目指した基礎研究をすすめるとともに、特異的な免疫応答を高感度に検出するために独自の TCR レパトア解析手法を開発し、免疫治療前後でのレパトア応答解析を進めています。(ホームページから)

