

## 米子医学会賞

米子医学会では、鳥取大学医学部の大学院生に対し将来の発展を期待し、優秀な研究論文（原則として学位論文）に米子医学会賞を授与する事となりました。応募資格は、米子医学会会員で1) 医学専攻博士課程、2) 機能再生医科学専攻博士後期課程・生命科学専攻博士後期課程、3) 保健学専攻博士後期課程・臨床心理学専攻修士課程を当該年度に修了若しくは修了見込の大学院生です。被表彰者は賞状ならびに副賞を授与され、米子医学雑誌に論文要旨を公表する事となっております。

第11回授賞者ならびに授賞論文は以下の通りです。

### 第11回米子医学会賞受賞者（平成28年度）

医学専攻博士課程

- 1) 小谷美香（画像診断治療学）

生命科学専攻博士後期課程

- 2) 神田裕介（病態生化学）

保健学専攻博士後期課程

- 3) 宇山幸江（母性・小児家族看護学）

### 抄 録

#### 1) Safety and risk of superselective transcatheter arterial embolization for acute lower gastrointestinal hemorrhage with N-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) : angiographical and colonoscopic evaluation

（急性下部消化管出血に対するNBCAを用いた超選択的経カテーテル動脈塞栓術の安全性と危険性：血管造影および下部消化管内視鏡による検討）

Mika K, Shinsaku Y, Yasufumi O, Takashi I, Toshio K, Toshihide O

平成28年 Journal of Vascular and Interventional Radiology 27巻 824頁～830頁

上部消化管出血に対するNBCAを用いた経カテーテル動脈塞栓術（NBCA-TAE）は日常よく行われる治療手技である。本法は超選択的なTAEが可能になった近年では、下部消化管出血に対しても有用な治療法のひとつとして考えられている。下部消化管は上部と比較して解剖学的に側副血行路の発達不良なことから、虚血性合併症の発生しやすい部位であり、NBCA-TAE施行時には注意が払われる。ブタイヌを用いた実験では、

3本以下の直細動脈（vasa recta）の塞栓であれば虚血に耐えられるとされているが、実臨床で複数の直細動脈を塞栓することはまれであり、ヒトに対する直細動脈の塞栓本数に対する検討は行われていない。本研究では、塞栓された直細動脈の本数に基づく下部消化管内視鏡所見の相違を評価し、下部消化管出血時に対するNBCA-TAEの安全性と危険性の検討を行った。

### 方 法

対象は2007年7月から2013年6月に下血や血便で下部消化管出血と診断され、NBCA-TAEを施行し、施行後30日以内に経過観察の内視鏡検査を受けた16例である。患者は、男性14人、女性2人で、平均年齢は64.7歳である。原因疾患は、憩室14人、腸結核1人、癌1人であり、観察期間は平均29.6か月である。

NBCA-TAE後に血管造影により塞栓された直細動脈および分枝本数を確認し、TAE後30日以内に施行された内視鏡所見から虚血性変化の有無を診断した。塞栓された直細動脈と分枝血管数によって以下の3グループ（Ia, Ib, II）に分け、比較検討を行った。グループIaは1本の直細動脈および1本の分枝血管が塞栓されたもの、Ibは1本の

直細動脈の塞栓であるが、複数の分枝血管が塞栓されたもの、IIは複数の直細動脈が塞栓されたものである。

## 結果

手技は全例で成功し、止血を得た。グループ分類では、Ia 6例、Ib 8例、II 2例であったが、下部消化管における虚血性変化はそれぞれのグループで0例、6例、2例で観察された。尚、狭窄および穿孔はグループIIの2例でのみ認められ、グループIa、Ibはいずれも無症状であり、臨床的には問題にならなかった。

## 考察

ブタやイヌを用いた実験によると、3本以下の直細動脈の塞栓であれば虚血に耐えられるとされている。今回の検討では3本もしくは6本の直細動脈の塞栓で重篤な虚血が生じた。3本の塞栓で虚血が生じた原因は、腸結核に伴う腸管の脆弱性により穿孔という重篤な合併症が起こったと推測される。尚、直細動脈の分枝血管に関しては、下部

## 抄録

### 2) *Amigo2*-upregulation in Tumour Cells Facilitates Their Attachment to Liver Endothelial Cells Resulting in Liver Metastases

(がん細胞の*Amigo2*発現増加は肝血管内皮細胞への接着を促進して肝転移を引き起こす)

Kanda Y, Osaki M, Onuma K, Sonoda A, Kobayashi M, Hamada J, Nicolson GL, Ochiya T, Okada F

Scientific Reports 7: 43567, 2017

転移研究は19世紀から行われているのにもかかわらず、未だにがんの死亡原因の90%を転移が占めている。特に、がん転移患者の約60%は肝臓へ転移しており、これは所属リンパ節を除く全臓器の中で最多の頻度である。従って、肝転移を決定する分子の同定は、その転移メカニズムを解明できるだけでなく、がん死に直結する肝転移の予防手段の開発に繋がるのが期待される。

原発巣のがん細胞集団は遺伝学的に不均一である一方、転移組織においては、原発巣のがん細胞が転移過程で選択を受けた結果、転移能の高いが

消化管では側副血行路が十分に発達していないため、虚血が生じやすい場合があると考えられる。

今日では超選択的な動脈塞栓が可能になり、臨床で複数の直細動脈を塞栓することはまれであるが、本研究の結果から1本の直細動脈でも分枝血管の本数によっては虚血性変化を生じる可能性があることが判明した。これは、分枝血管が多いということはそれだけ広範な領域を栄養していることに起因していると考えられる。

しかしながら、今回の検討ではグループIbで内視鏡検査上の虚血は認めたものの、グループIではいずれの症例も症状の発現は認めていない。

## 結論

ヒトの下部消化管出血に対する塞栓において、3本以上の直細動脈の塞栓では虚血性変化をおこす可能性が考えられる。2-3本の分枝血管を有する直細動脈を塞栓する時においても虚血の危険性はあるものの、虚血に起因する症状の発現は全く特別な治療を必要としないと考える。

ん細胞で占められている。従って、原発および転移組織を構成するがん細胞間では遺伝子発現プロファイルが異なっており、両組織のがん細胞の遺伝子発現を比較することで、効率的に転移予防の標的分子を同定できる。我々は、QRsP-11マウス線維肉腫細胞株と、これの同系マウスへの脾内移植による肝転移と転移株樹立を繰り返すことで得られた肝高転移株との遺伝子発現プロファイルを比較し、肝転移を決定する分子として*Amigo2*を同定した。

## 方法

QRsP-11細胞を同系となるC57BL/6マウスの脾内へ移植し、その後生ずる肝転移結節から細胞株を樹立し、これを新たなマウスの脾臓内へ移植することを12回繰り返すことでLV12細胞株を樹立した。LV12細胞とQRsP-11細胞それぞれの尾静脈内移植7日目の肝転移頻度を比較することにより肝転移能を検討した。がん細胞の肝および肺組織由来の血管内皮細胞への接着性に関しては、蛍光標識したがん細胞を血管内皮細胞上に重層し、一定時間後に非接着細胞を除去した際の蛍

光強度をプレートリーダーにより測定することで検討した。肝血管内皮細胞への接着に関わるがん細胞側の分子発現変化を包括的に調べるために、QRsP-11細胞とLV12細胞のDNAアレイ解析を行った。LV12細胞のAmigo2をsiRNA導入によりノックダウンを行い、肝および肺血管内皮細胞への接着性と肝転移能を評価した。さらに、Amigo2発現ベクターを導入したQRsP-11細胞の肝血管内皮細胞に対する接着性と脾内移植による肝転移能を検討した。胃がんあるいは大腸がんの同一症例の原発巣と肝転移組織それぞれにおいてAmigo2の免疫組織化学染色を行った。また、胃がん、大腸がんのAmigo2発現と患者予後との相関を予後予測データベースPrognoscan databaseあるいはKaplan-Meier Plotterを用いて検討した。

## 結 果

QRsP-11細胞、LV12細胞それぞれを尾静脈内移植したところ、LV12細胞はQRsP-11細胞より高率に肝臓に転移した。その一方、肺への転移頻度は両細胞株間で変わらなかった。LV12細胞の肝血管内皮細胞への接着性はQRsP-11細胞のそれと比較し有意に高かった。しかし、肺血管内皮細胞に対する接着性は両細胞株間で同等であった。DNAアレイ解析より、LV12細胞でQRsP-11細胞に比べ発現増加しているAmigo2を見出した。Amigo2に対するsiRNAを導入したLV12細胞では、肝血管内皮細胞への接着性の低下が認められたが、肺血管内皮細胞への接着性は変化

しなかった。LV12細胞の脾内移植による肝転移は、Amigo2発現の減少によりQRsP-11細胞のそれと同程度にまで抑制された。さらに、QRsP-11細胞のAmigo2発現を増加させると、肝血管内皮細胞への接着性および肝転移がLV12細胞と同程度まで増加した。ヒト胃がんや大腸がんにおけるAmigo2発現は、原発巣と比べ肝転移組織で高く、予後不良と相関した。

## 考 察

これまで、がん細胞の肝血管内皮細胞への接着に必要とされた分子は、いずれも肝転移実験による検証および臨床検体を用いた外挿がなされてこなかった。我々は、Amigo2が複数の臓器がん（胃がん、大腸がん）で共通し、さらに種を越えた肝転移のドライバー遺伝子であることを見出した。Amigo2は細胞外領域に細胞間接着を担うロイシンリッチリピートと免疫グロブリン様ドメインを持つ1回膜貫通タンパク質であるため、抗体医薬や低分子化合物の標的となることが予想され、肝転移予防薬の開発に繋がることを期待される。

## 結 論

肝転移株で発現亢進していたAmigo2は、肝血管内皮細胞への選択的な接着およびその後の肝転移を決定するドライバー分子である。

本内容は論文 (Scientific Reports 7: 43567, 2017) を要約したものである。

## 抄 録

### 3) Current status of the utilization of powered wheelchair in preschool children with locomotive disability in Japan

(日本における移動能力障害をもつ未就学児の電動車椅子利用の現況)

Uyama S, Hanaki K

Physical Therapy Research.2016; 19: 13-23

小児期の身体移動能力の獲得は、空間認知、概念形成、言語の発達を促す重要な因子である。そのため、自力移動能力の低下している小児にとって、電動車椅子 (Powered Wheelchair : PWC) 等のデバイスは、発達を支援するための重要な福

祉用具でありうる。

しかし、従来、PWC利用が成長期小児の発達を阻害する可能性が指摘されていた。さらに、本邦小児へのPWC支給の基準として、厚生労働省は、「学齢期以上、小学校高学年以上が望ましい」と暦年齢による基準を示す一方、「年齢のみで一律に支給しないことを決定し申請を却下することは適切ではない」とも通知し、処方 の 明 確 な 基 準 を 示 して い な っ た。

一方、今までに宇山らは、未就学児でも一定以上の精神運動発達レベルにあれば、室内でPWCの使用が可能であることを明らかにしてきた。しかし、現在までに、未就学障害児の発達年齢やPWC操作能力を指標にしたPWC処方状況の広範

な調査は、国内外を通じてなされていない。

そこで本研究では、日本における未就学障害児へのPWC処方の実態を明らかにするとともに、一定以上の精神運動発達レベルにありPWC操作によりその恩恵に浴することのできる未就学障害者の概数を明らかにすることを目的とした。

## 方 法

全国の肢体不自由児施設等318施設を対象とした。質問項目は、施設の状況として、未就学障害児へのPWC処方方針、PWC使用中の事故の有無、PWC使用による運動能力、PWC操作能力及びQOLの変化を、小児の実数として、2013年1月1日～同年12月末日の1年間にそれぞれの施設でPWCを処方された未就学障害児数とその属性を設定した。質問紙を対象施設へ郵送し、PWC処方に関わる担当者に回答と返送を求めた。

統計解析には統計用パッケージSPSS Ver.22を用いた。回収データより基本統計量を求め、Fisherの正確確率検定により比率の差を検定した。有意水準は5%未満とした。

本研究は、鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認を経て実施した（承認番号2370号）。

## 結 果

回収108通（回収率：34.0%）のうち、有効回答は106通であった。未就学障害児へのPWC処方を経験したのは23施設（21.7%）であった。

対象施設の一般的な状況を問う質問への回答を示す。PWC支給後の未就学障害児のQOLは、96.0%が「子供自身で移動できる範囲が拡大した」、87.0%が「子供自らPWCの使用欲求が増加した」、60.9%が「コミュニケーション能力が向上した」と報告した。コミュニケーション能力は、対象施設の26.7%が「ジェスチャーによる表出ができるようになった」、23.3%が「他者へ近づくようになった」、16.7%が「発声が増えた」、「他者への要求が増えた」と回答した。

非進行性疾患の未就学障害児へPWC処方経験を持つ施設は13施設であった。PWC支給後の操作能力については、「操作能力が向上」が84.6%、「変化なし」が6.8%であり、粗大運動については、「向上した」が23.1%、「変化なし」が69.2%であった。

電動車椅子使用中の事故は7施設が経験したが、「PWC使用頻度の増加」した施設で「事故の経験」の有意な増加はなかった（ $p=0.53$ ）。

期間中に車椅子等を処方されたのは102名であった。そのなかの介助用車椅子を処方された50名のなかの6名は、屋内で安全にPWC操作が可能な発達年齢とされる言語理解能力が生後30ヵ月相当以上、視知覚能力が生後42ヵ月相当以上、微細運動能力が生後15ヵ月相当以上の条件を満たしていた。

## 考 察

自力移動能力の低下した未就学障害児へPWCを支給した施設では、移動範囲の拡大やコミュニケーション能力の向上が報告された。PWCによる自己選択・決定の支援が、小児の心理社会的発達を促した可能性が示唆された。

一方、未就学障害児へのPWC支給により、運動機能の低下や事故の増加が懸念されていたが、調査の範囲では、粗大運動能力や操作能力の低下の回答はなく、使用頻度の増加と事故の発生にも関連がなかった。このことから、未就学児であることを理由に、一律にPWC使用を制限する必要はないと考えられた。

## 結 論

PWC支給後の未就学障害児では、移動範囲の拡大やコミュニケーション能力の向上が報告されたが、粗大運動能力や操作能力の低下、事故の増加の回答はなかった。介助用車椅子を処方されている障害児の一部は、屋内でPWC操作が可能と考えられる。