

特別講演会要旨

2019年5月から10月までの間に東北医学会主催で行われた特別講演会は次のとおりです。

1. 2019年5月10日(金) 病理診断学分野担当

William F. Young, Jr. : Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, Nutrition, and Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

“Challenging Adrenal Disorders and Clinical Scenarios : Illustrative Cases”

Abstract : Much progress has been made in the diagnosis and treatment of adrenal disorders over the past 4 decades. In this presentation I will highlight several examples where there have been key prismatic advances in the clinical understanding, laboratory testing, genetic testing, pathology, and treatment options for adrenal disorders. Some of the topics to be discussed in this presentation include : the pathology-based discovery of Cushing syndrome caused by primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) ; functioning adrenal neoplasms in pregnancy ; subtype evaluation of primary aldosteronism ; urine steroid metabolomics for the detection of adrenocortical carcinoma ; and, treatment options for patients with metastatic pheochromocytoma. An illustrative case will be used to highlight each of these advances.

(文責 : 笹野公伸)

2. 2019年5月11日(土) 内分泌応用医科学分野および難治性高血圧・内分泌代謝疾患地域連携寄附講座担当

Professor Sir Stephen R. Bloom : Department of Medicine, Imperial College London

“Gut/brain peptide hormones regulating appetite and metabolism”

Abstract : In 1902 an activity was extracted from the gut mucosa in London which stimulated pancreatic secretion and was given the name secretin. It was an exemplar of something released into the blood stream acting at a distance. A Greek scholar of the day invented the word “hormone”. Sixty years later several further biological active peptides were identified in the gut. These were subsequently shown to regulate appetite. Many had a similar sequence to secretin. They were the result of early gene duplication and subsequent evolution of more specialised functions. These peptides have also identified in the brain and they clearly have separate, but related, functions in CNS control. Their abnor-

mality in disease has been partly identified and they have also been modified to create new drugs, and used, for example to treat diabetes and obesity.

(文責 : 高橋和広)

3. 2019年5月13日(月) 難治性高血圧・内分泌代謝疾患地域連携寄附講座

Prof. Martin Reincke : Medizinische Klinik und Poliklinik IV Klinikum der Universität München

“Endocrine Hypertension~Past, present, and Future~”

要旨 : Reincke 教授は内分泌性高血圧の基本概念と Update をかなりわかりやすく症例を提示しながらご講演された。原発性アルドステロン症については、東北大学との共同研究で Lancet に報告した内容も交えてかなり充実した講演であり、当科主催の国際シンポジウムに参加していた、米国内分泌学会のガイドラインのチェアマンだった John Funder 教授と病理部長の笹野教授も参加していただき、活発な討論を行うことができた。

(文責 : 佐藤文俊)

4. 2019年7月2日(火) 病理診断学分野担当

Dr. David CL Lam, MD, PhD, FRCP, FCCP, FACP, FAPSR : Clinical Associate Professor, Department of Medicine, University of Hong Kong / Hong Kong SAR, China

“Targeting therapeutic biomarkers in lung cancer”

Abstract : Lung cancer is the leading cause of cancer death worldwide. Non-small cell lung cancer (NSCLC), with which lung adenocarcinoma, accounts for the majority of cases. Recent advances in the understanding of the molecular pathogenesis of lung cancer together with the advancement of molecular analysis support the clinical use of targeted therapies, such as epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKI) or anaplastic lymphoma kinase (ALK) TKI. Further research into the drug resistance mechanisms and new opportunities to target those with or without acquired resistant mutations are much awaited.

Immunotherapy alone as a first treatment significantly improved survival for patients with a high level of the PD-L1 protein in their cancer and with fewer side effects. Immuno-

therapy and chemotherapy combined therapy (IO-chemo) pushed the clinical benefits of immunotherapy further up in lung cancers. Patients who had EGFR and ALK mutations used to show lesser therapeutic response to immunotherapy. There are recent research demonstrating an immunotherapy/immunotherapy combination improved survival for those with a new biomarker of high tumor mutational burden (TMB). Research into the the interaction between lung cancer cells and immune cells may reveal opportunities to better targeting immune reactions in lung cancer.

Precision medicine refers to the selection of treatment based on the presence of specific biomarkers which indicate sensitivity to corresponding therapies, may it be targeted therapies or therapy with lesser toxicity profile, so that patients will derive the most benefit from the selected treatments. Research into testing established and new therapeutic biomarkers in the cancer helps inform treatment decisions.

While lung tumor tissue biopsy remains the gold standard for both histological diagnosis and molecular profiling, tissue biopsy is often limited by tumor accessibility because of the high risk and invasive nature of pulmonary intervention procedures. Liquid biopsy aims at analysis of circulating biomarkers in peripheral blood, such as circulating tumor cells (CTCs) and circulating tumor DNA (ctDNA). These act as alternative or supplementary source of cancer-derived information that may be able to overcome the issue of representativeness of a small biopsy out of a sizable tumor. Research into the heterogeneity of lung tumors may imply the presence of different malignant cell types in a suspicious lesion. Tumor-related biomarkers released into bloodstream could be assayed and that could reflect the molecular properties of cancer cells, their release or non-release may be helpful to support the clinical decision making. There are indeed challenges that remain to be addressed before new circulating biomarkers could enter into routine clinical use.

(文責：笹野公伸)

5. 2019年7月11日(木) 消化器外科学分野担当

Associate Professor, Dan Duda : Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Steele Laboratory for Tumor Biology

“Targeting stromal vulnerabilities to improve chemotherapy and immunotherapy for liver cancers”

要旨：去る7月11日、東北医学会記念講演会が開催されました。今回は、Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Steele Laboratory for Tumor Biology の Associate Professor, Dan Duda 先生をお招きし、「*Targeting stromal vulnerabilities to improve chemotherapy and immuno-*

therapy for liver cancers」と題し、御講演をして頂きました。Dan 先生は平成13年に東北大学大学院消化器外科学分野で学位を取得後、Steele lab. に所属し現職に至っており、今回は3回目の東北医学会での講演となります。当日はほぼ満席の会場の中、活発な論議が行われ、盛大な講演会となりました。以下に当日の講演内容要旨をご報告致します。

肝細胞癌(HCC)に対する新規治療がめざましく、Tyrosine kinase inhibitor (TKI) である Sorafenib 以外に、Regorafenib や Cabozantinib が FDA に認可され、さらに免疫チェックポイント (Immunocheckpoint inhibitor : ICB) の一つである Pembrolizumab (anti-PD1 antibody) の有用性が示されている。ICBは近年注目されている治療であるが、疾患によってはその効果は限定的であり、その主たる原因として、免疫療法の担い手である cytotoxic T cell (CTL) やマクロファージの腫瘍内への浸潤が抑制され、免疫抑制的な癌微小環境 (immune cold) が構築されることである。TKI である Regorafenib と ICB を併用することにより、CXCL4 signal の不活化による Treg の機能阻害をもたらし、CTL の腫瘍内浸潤をもたらすことで (“immune-hot”), ICB との併用により単剤よりも有意な抗腫瘍効果を示した (2019 Hepatology)。これらの結果をもとに、既に臨床試験が開始されており、これらの結果によっては標準治療がさらに変わっていく可能性がある。

肝原発腫瘍のうち二番目に多い肝内胆管癌は近年の罹患者数の増加に関わらず、依然予後不良の癌である。マウス preclinical model を用いて、VEGF family の一つである Placental growth factor を治療標的とすることで、Cancer-associated fibroblast (CAFs) の活性化を阻害し、癌細胞との相互作用を不活化し有意な治療効果を認めた。このような間質への治療効果により腫瘍内低酸素環境を改善し、化学療法の治療耐性克服をもたらした。今後、ICB 治療との併用による効果を検討する予定である。

Prof. Dan のラボは、腫瘍血管や ICB 治療を中心とする癌微小環境の研究において世界のトップリーダーの一人である。さらに、Prof. Dan は MGH の Director of Translational research を兼任しており、臨床との橋渡しを行うことで、効率的でスピーディーな新規治療の開発を実現させている。東北大学からは、総合外科から引き続き、当ラボに留学生を出しており、当院との共同研究が期待される。腫瘍内微小環境の reprogramming による既存化学療法との併用や ICB との併用が今後の癌治療の breakthrough となる可能性がある。

(文責：青木修一)

6. 2019年9月25日(土) 心臓血管外科学分野担当

Payam Akhyari, MD, PhD. : Professor of Cardiovascular Surgery, Heinrich Heine Universität Duesseldorf
“Clinical question-oriented cardiovascular research”

要旨: Issues in surgical therapy for cardiovascular disease is still paramount, our research activity can, therefore, encompass substantial subjects on unsolved scientific myth. Since our available time and resources dedicated to medical research are limited, it is crucial to focus on clinical question-oriented cardiovascular research. In this lecture, some of those examples that our laboratory has engaged in will be shared with the colleagues in Tohoku University.

The number of surgical treatments for heart valves has steadily been increasing over the last decade. Recently, the proportion of bioprosthetic valve use has been predominant compared to mechanical valve; however, the longevity of those bioprosthetic valves is limited by long-term degeneration and subsequent calcification, which leads to inevitable repeated surgeries imposing significant burden to our patients and society in terms of medical economy. We have sought to develop a clinically practical means to solve this specific issue.

Pioglitazone as a PPAR- γ agonist is known to have not only an anti-diabetic effect but also anti-inflammatory and anti-arteriosclerotic action on the cardiovascular system. However, the effects of pioglitazone on cardiovascular bioprostheses under diabetic conditions are unknown. In this study, we aimed to examine the anti-inflammatory and anti-calcification effects of pioglitazone on bioprosthetic aortic valve grafts in a small animal model of diabetes. As a method for animal experiment, male Wister rats were fed with a high fat diet and randomly assigned to receive pioglitazone (group D+P; $n=8$) or control (group D, $n=8$). Two weeks after diet induction intraperitoneal streptozotocin (STZ) injection (25 mg/kg) was performed to complete the diabetic model. Cryopreserved aortic grafts including valves from donor rats were transplanted into the abdominal aorta. After 4 weeks and 12 weeks, 4 animals in each group underwent Doppler analysis and grafts were harvested. Histopathologic analysis was performed in 4 predefined sections of the grafts (A1, level of the aortic valve; A2, ascending to proximal aortic arch; B1, distal arch; B2, descending aorta).

We have obtained the results as following. The combination of special diet plus STZ application led to significantly elevated blood glucose levels in all animals. Pioglitazone led to no significant reduction of glucose levels. However, after 4 weeks intima hyperplasia was significantly inhibited by pioglitazone (D; $35.29 \pm 33.56 \mu\text{m}$ vs D+P; $12.09 \pm 5.46 \mu\text{m}$, $p=0.028$) and media thickness was significantly reduced (D; $141.85 \pm 25.37 \mu\text{m}$ vs D+P; $100.27 \pm 28.82 \mu\text{m}$; $p=0.003$). Calculation of calcification score based on von Kossa staining revealed significant reduction of intima calcification (D; 2.75 ± 3.09 points vs D+P; 0 ± 0 points, $p=0.047$) and media calci-

fication (D; 7 ± 3.27 points vs D+P; 1.5 ± 1.29 points, $p=0.025$) of mid-portion of the grafts (region A2) by pioglitazone. This effect was also seen after 12 weeks (D; 21.75 ± 4.72 points vs D+P; 10.75 ± 5.97 points, $p=0.048$). As the interim conclusion, pioglitazone leads to inhibition of bioprosthetic graft calcification, intima hyperplasia and media proliferation in a small animal model of diabetes. Further experiments with long-term administration of pioglitazone and in-depth analysis of the underlying mechanisms are necessary.

(文責: Payam Akhyari)

7. 2019年10月16日(水) 医化学分野担当

Professor Michael B. Sporn: Department of Pharmacology and Toxicology, Dartmouth Medical School, Hanover, New Hampshire, USA

“New Studies on Covalent Binding of CDDO-Imidazolides to Protein Targets, and Potential Clinical Applications”

要旨: 去る10月16日、東北医学会特別講演会が開催されました。今回はアメリカからMichael B. Sporn教授をお招きし、ご講演頂きました。以下に当日の講演内容要旨をご報告致します。

合成トリテルペノイドの一種であるCDDO-Im (imidazolidine) は、肝臓、肺、心臓、腎臓、脾臓、骨、脳など多くの臓器において、抗炎症や抗酸化、細胞の分化誘導など広範な薬理作用を示す化合物である。CDDO-Imの主な作用機序は、転写因子Nrf2の抑制因子であるKeap1に共有結合することで、Keap1による捕捉を免れたNrf2の活性化による生体防御遺伝子群の発現誘導である。

CDDO-Imの他にも官能基が異なるCDDO化合物がいくつか合成されており、その例がCDDO-Me (methyl ester) やCDDO-EA (ethyl amide), CDDO-Imの類縁体であるCDDO-2P (pyridyl)-Im やCDDO-3P-Imである。いずれも主にKeap1-Nrf2系を活性化するが、それだけではなくインフラマソームやTGF- β シグナル系にも作用することが近年明らかとなってきた。CDDO化合物はその官能基の種類によって作用するタンパク質が異なると考えられるため、より詳しい解析が必要である。

CDDO化合物の主な標的であるNrf2は、がんの悪性化など生体にとって悪影響を及ぼす場合もあるが、糖尿病やマラリアなど様々な疾患においてNrf2の活性化が病態改善に働くことが報告されてきた。特に、協和キリン社が糖尿病性腎臓病を対象としてCDDO-Me「バルドキノロンメチル」の第3相臨床試験中であり、CDDO化合物がNrf2活性化剤として臨床薬となることが期待される。さらに、CDDO-2P-Im やCDDO-3P-ImはCDDO-Imと同程度の活性を有しつつ、より生体内において安定であるという研究結果が得られている。以上のことから、CDDO化合物は様々

な疾患の治療薬となる可能性を有しており、さらなる臨床開発が望まれる。

(文責：安達紗希)

8. 2019年10月21日(月)サイクロトロン核医学講座
Prof. Magdy M. KHALIL, Ph.D.: Dept. of Medical Physics, Faculty of Sciences, Helwan University, Egypt.
“Development of anatomically and lesion contrast-guided partial volume correction: New 3D formalisms & validation in phantom and clinical studies.”

要旨: 分子イメージング分野で用いられるポジトロン断層法(PET)は常に空間分解能の問題を抱えている。ヒト用の全身撮影装置の空間分解能は約4mmである。そのため、人体内の微小構造物を撮影した時には必ず「ぼけ」が発生して、小さな癌病巣の集積値は実際よりも過小評価されたり、画像上で認識しにくくなってしまいう可能性がある。Prof. Khalilは医用物理学の専門家として、核医学画像の品質評価や画質向上のための研究を進めてこられ、この度、新しい部分容積効果補正法について紹介していただいた。

講演はきわめて教育的な示唆に富んだものであった。分野外の研究者にも研究開発の本質が理解できるように、最近のスマートフォン搭載のデジタルカメラとヒトの視覚認知における空間分解能の比較から講演が始まったところは印象的であった。Prof. Khalilのグループは新しい数学的モデルを構築し、PET画像上で計算された癌病巣のSUV値を真値に戻すための3次元数学的数式に構築に成功した。ファントムデータや臨床データを用いた検証の結果、SUV_{max}値が33~46%変化して、SUV_{mean}値は93.4~142.6%変化したとのことである。非常に効果的な補正法である可能性があり、今後のさらなる検証結果が期待される。なお、本講演は、国際交流セミナーおよび分子イメージング特別講義としても実施された。

(文責：田代 学)

Prof. Kyeong Min KIM, Ph.D.: Division of RI-Convergence Research, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences (KIRAMS), South Korea.

“Status of PET Application in evaluation of newly developed radiopharmaceuticals in Korea.”

要旨: 近年、認知症の早期診断に向けたPET薬剤の開発が注目されている。βアミロイド診断については、すでに日本国内において3種類のフッ素18標識化合物が薬機承認を取得しているが、全て外国製の薬剤である。韓国では、FutureChem社が開発した^[18F]florapronol (Alzavue[®])という新規薬剤の治験がKorea Institute of Radiological and Medical Sciences (KIRAMS)との共同で実施され、最終的に2018年2月に韓国のKorean Ministry of Food and Drug

Safety (MFDS)の承認に至ったとのことである。

今回は、KIRAMSのKIM教授をお招きして、施設紹介とともに、新薬の開発からその臨床応用に至るまでの経緯をご紹介いただいた。その特徴としては、^[18F]Florapronol PET撮像開始のタイミングは、薬剤投与の60分後前後から可能であるとしており、承認済みの3薬剤に比べて高い臨床検査スループットが期待できそうな印象がある。また、その薬価は低く設定できそうな点も重要なメリットとして挙げられていた。PETアミロイドイメージング診断薬剤は先行の3薬剤でもう完結したかのような印象があったが、上記のような臨床上のメリットをもつ本薬剤も世界展開を目指しているとのことである。今後の動向には興味深いものがある。なお、本講演は、国際交流セミナーおよび分子イメージング特別講義としても実施された。

(文責：田代 学)

Prof. Hosna M.M. MOUSTAFA, M.D., Ph.D.: Nuclear Medicine Unit, Kasr Al-Ainy (NEMROCK Center), Cairo University, Egypt.

“Trends and Essential topics in Nuclear Medicine in the Middle East.”

要旨: 今回、カイロ大学のProf. Moustafaをお招きして、アラブ世界の核医学事情についてお話を伺った。Prof. Moustafaはカイロ大学医学部を御卒業後、ヨーロッパで研修をされたのち、長年にわたりエジプトの核医学および放射線診療にあたってこられた。定年退職後もカイロ大学名誉教授として、カイロ大学病院の核医学診療チームの代表を務められ、エジプト核医学会の会長およびエジプト核医学会雑誌の編集長も兼任しておられるなど、きわめて活動的な方でおられる。最近では、エジプト全体における放射線医学・医療における人材育成の全般にわたっても貢献され、国の政策立案などにも直接的に関与しておられるとのことである。まさに「エジプト核医学の母」として認識されている。

講演では、エジプトにおける核医学の歴史から始まり、病院の核医学部門の数、撮影装置の台数、検査数、医療スタッフ数などの詳細にわたる情報を紹介していただいた。エジプト国内にPET/CTはすでに43台が稼働中で、設置作業中のものが17台あり、2018年一年間の検査数もエジプト全体で約67,000件に到達するなど、急速に発展していることがわかった。一方、核医学医師は研修中も含めてまだ130人程度しかおらず、人材育成が急務であることが示唆された。また、2019年3月にカイロで実施された国際シンポジウムのサマリーもご紹介いただいた。なお、本講演は、国際交流セミナーおよび分子イメージング特別講義としても実施された。

(文責：田代 学)