

病態制御医学講座 呼吸器内科学分野 内分泌・代謝内科学分野

研究室リレー

内科学（3）分野は2024年5月1日をもって呼吸器内科学分野と内分泌・代謝内科学分野に分かれました。

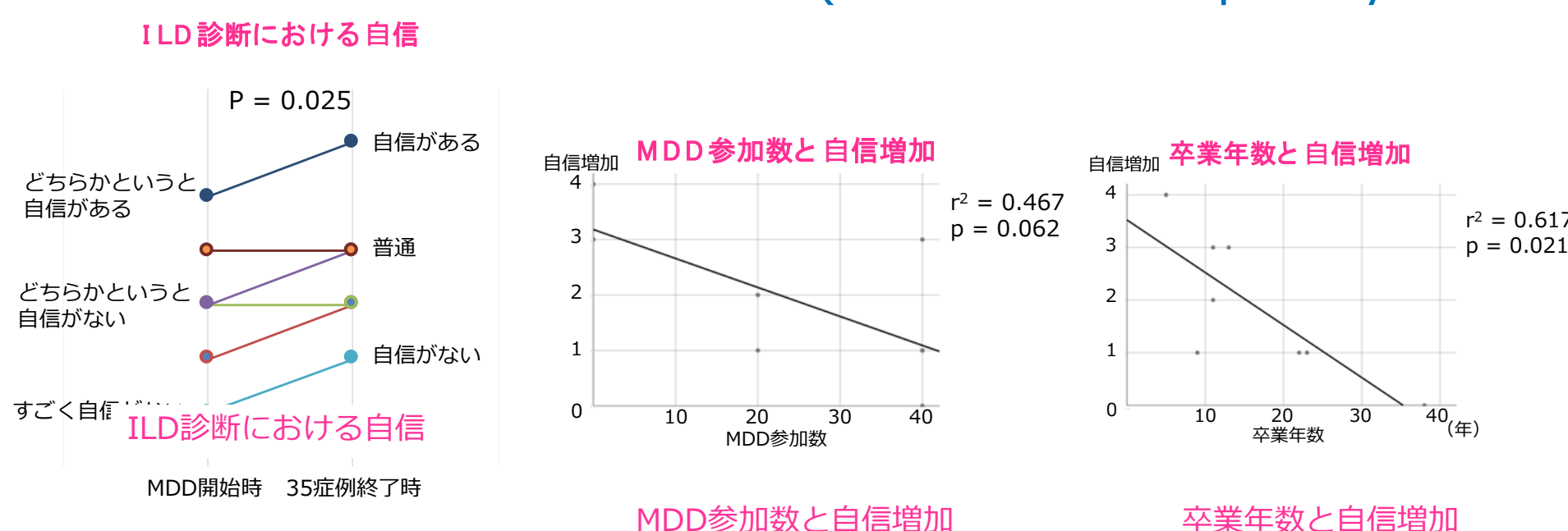
呼吸器内科学

➤呼吸器内科では、肺癌、間質性肺疾患・膠原病、感染性疾患、アレルギー性疾患などの多彩な疾患を診療しています。特に、間質性肺炎や肺癌などの患者さんの生命にかかわる難治性疾患に対し、最新の内視鏡技術を用いた診断法や治療法を提供しています。研究面では、下に記載したような臨床研究や基礎研究を手掛け、多くの報告をしています。



石塚全教授

1. 間質性肺疾患に対するWebシステムを用いた多職種協議(MDD:Multidisciplinary discussion)



間質性肺疾患の診断は、呼吸器内科、放射線科、病理診断科、時に膠原病内科、腎臓内科、皮膚科とともに患者さんの実際の情報をみんなで共有しながら診断し、治療方針を決定することが必要です。そのために私たちは全国の専門家とWeb回線を繋いで、月に1回程度MDDを開催し、全国レベルの診断を行い、実際の治療に役立てています。またデジタル化された情報はデータバンクにもなり、あとで見直すことができるので重症対応などで忙しくて参加できなかった医師や子育てなどで参加できない医師もあとで確認ができ、情報の共有が行えます。参加医師にアンケートを取ったところ、若い先生は自信が増加し、ベテランの先生は自信がなくなる(自分の間違いに気づくから?)という結果でした。また、全国の対面でのMDDの会もたくさんあり、それらに直接参加することで自分たちと学年が近い全国の先生方との交流ができ、お互いに情報交換ができるのでとても刺激になります。みんなでテーマを決め、症例を持ち寄ってMDDならびに臨床研究を多数行っております。

Enomoto N, et al. Sci Rep. 2019;9(1):7355.

2. 気管支肺胞洗浄の評価の統一化とAIを用いた評価 ～AIはどこまでMolecular Scienceに近づけるのか?～

気管支肺胞洗浄(BAL)の手技は軟性気管支鏡ができるようになった頃より確立していますが、現在は集めた細胞(マクロファージ、リンパ球、好中球、好酸球など)の分画を評価してはいますが、昔から全く進歩がない分野で、さらに評価方法は世界で統一されたものはありません。それらの意味づけと評価方法の確立をすべく福井大学も中心の一つとなって保険収載を目標に頑張っています。

最近では難治性呼吸器疾患診断・治療学講座の研究として、AIを用いたBALの評価、特に人間の眼以上にAIが診断に寄与することができるかどうかについての研究を行い、BAL中のマクロファージがいくつかのクラスターに分かれ、進行性線維化に働くものと、働かないものがあることが分かりました。Molecular Scienceでもマクロファージは同じように言われており、それらと一致するのかどうか、今後私たちの“AI vs Molecular”の熱い戦いは続きます。

Mitsui M, et al. 投稿準備中.

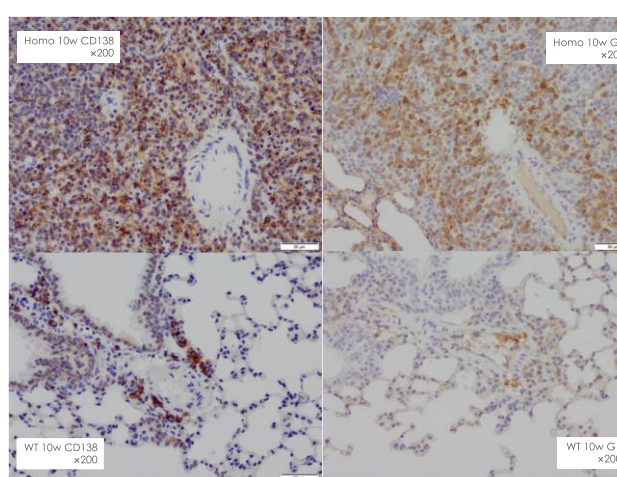
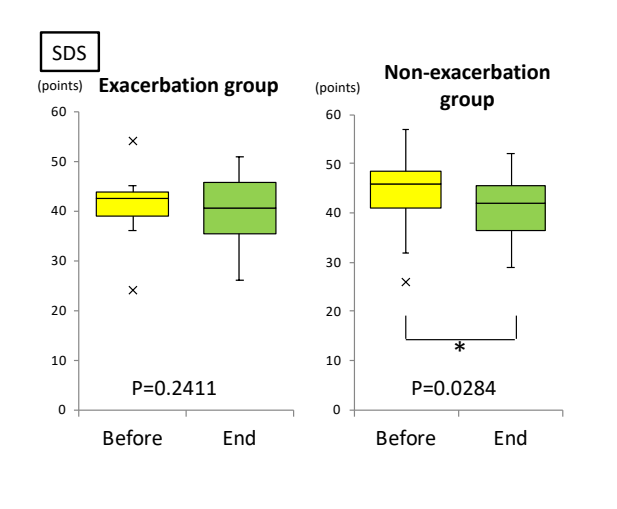
Kase K, et al. J Thorac Dis. 2021;13(7):4146-55.

3. 肺MAC症患者に対する網羅的研究

近年日本は肺結核の中蔓延国から低蔓延国になりました。それと同時に、非結核性抗酸菌症、中でもMAC症の割合が軒並み増えています。

石川県から福井県にかけては温泉地域が多く、MACが生息しやすい条件を満たしています。私たちは身近な病気として多数のMAC患者さんを診ております。その中でまだ治療に至らない軽症MAC症では、栄養、うつ程度に関連していることが分かり、それに対して滋陰至宝湯の効果があることが分かりました。

Yamaguchi M, et al. 投稿中.

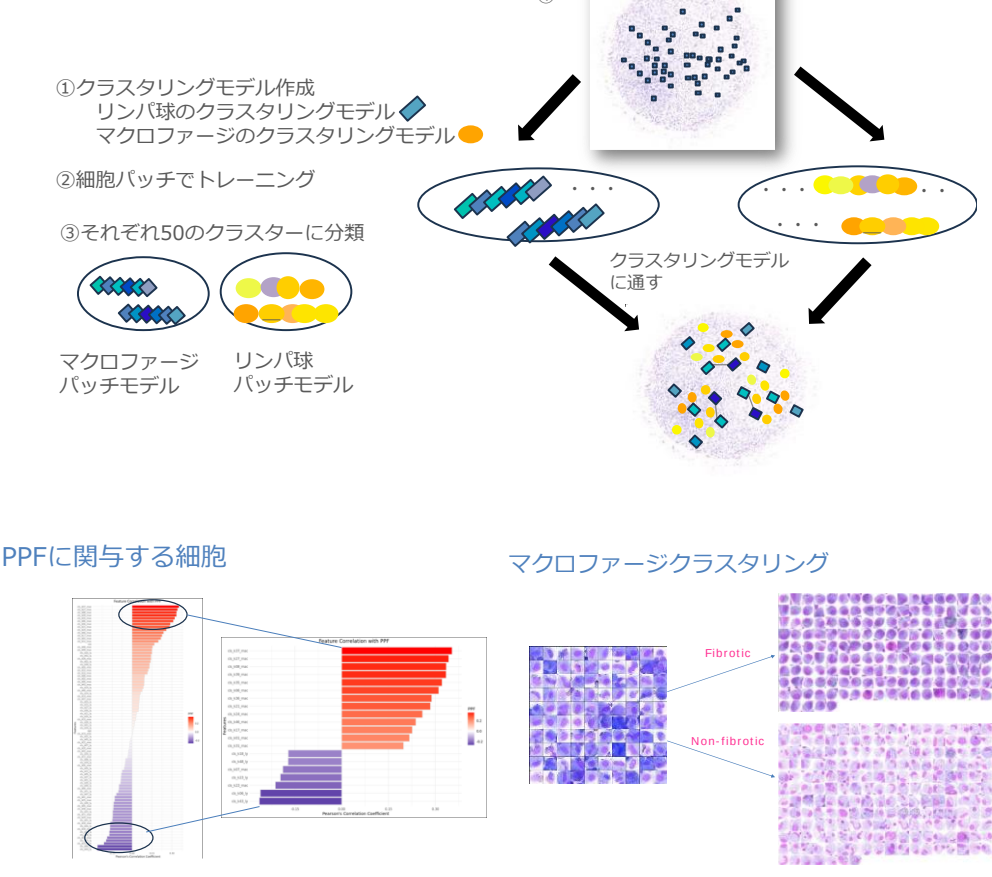


4. LAT Y136F変異マウスの肺病変の検討 ～Th2誘導とIgG4関連疾患～

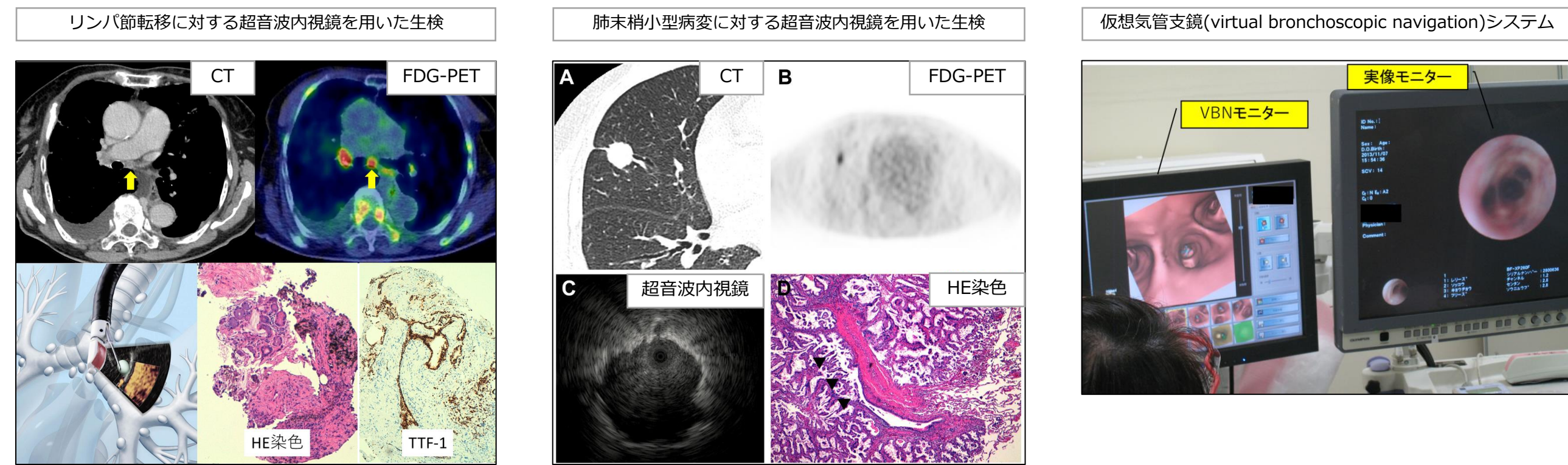
IgG4関連疾患は、血清IgG4高値、病変組織へのIgG4陽性細胞浸潤および線維化を特徴とする新規の全身性疾患です。その病態としてはTh2優位のサイトカイン産生とともに、IL-10、TGF-β等のサイトカイン産生を認めることが判明しています。

これまでに金沢大学と富山大学と共同で研究しているLAT Y136F変異マウスの肺病変がIgG4関連呼吸器疾患と類似な病態を示すことを見出しました。本疾患のみならず、2型アレルギーと肺の線維化との関与についてさらなる研究を行う予定です。

Waseda Y, et al. PLoS One. 2021; 16(3):e0247173.



5. 最新の内視鏡技術を用いた肺癌のプレージョンメディシン（個別化医療）の研究



現在の肺がん診療では、EGFRやALKなどのドライバー遺伝子変異や免疫治療の効果予測因子である腫瘍のPD-L1蛋白の発現状況や腫瘍遺伝子変異量(Tumor Mutation Burden; TMB)を探索し、患者さんに合った治療選択を行う個別化医療が行われています。

呼吸器内科教室では、福井大学を中心に多施設共同で超音波内視鏡などの最新の気管支鏡による診断技術の開発や、得られた検体での個別化医療を行うための遺伝子診断に関する臨床研究を行い、論文発表を続けています。

Nakashima K, et al. BMC Pulm Med. 2023;23(1):206.

Asano F, et al. BMC Pulm Med. 2017;17(1):184.

Umeda Y, et al. Lung Cancer. 2014;85(1):47-52.

6. 肺癌の免疫治療とそれに引き続く抗がん剤治療の効果の研究

肺がんに対する免疫治療によって、進行肺癌患者さんの予後は飛躍的に改善しました。しかし、免疫治療を行った後で行う抗がん剤治療の効果と安全性に関する情報は限られていました。

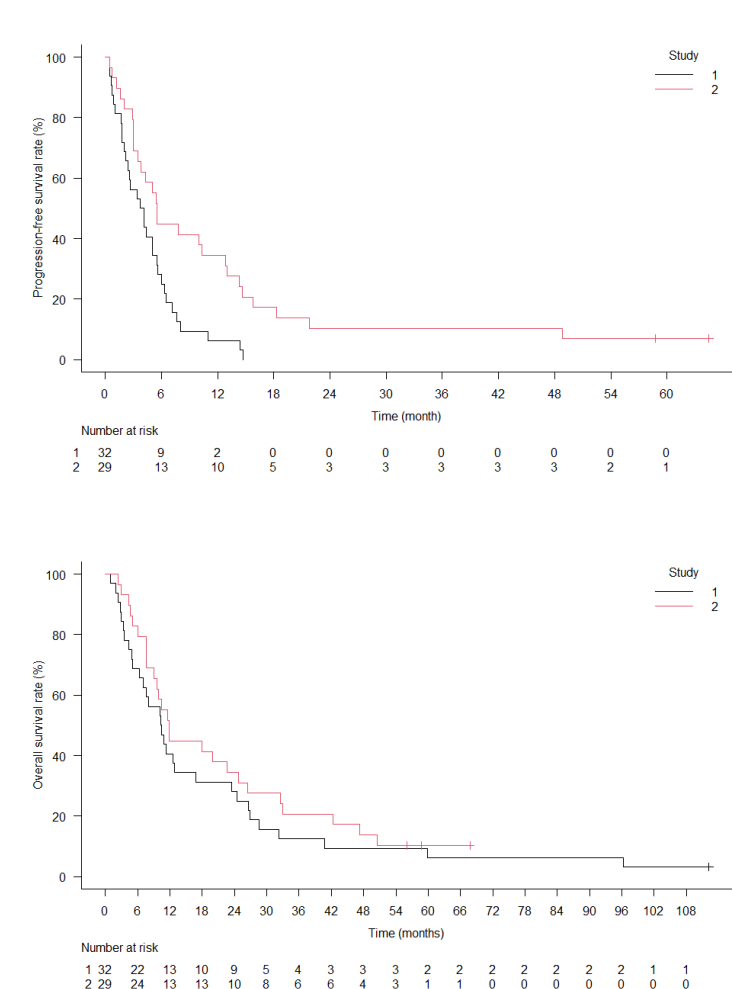
呼吸器内科教室では非小細胞肺がんの標準的な2次治療薬であるナブパクリタキセルという薬剤の効果を多施設共同研究で検証してきました。これらの統合解析から、免疫治療後ではナブパクリタキセルの効果が増強されることを見出し報告しています。

今後も肺がんの薬物療法に関する前向き多施設共同研究を推進し、肺癌の治療法開発に貢献していきたいと考えています。

Nakashima K, et al. Oncology. 2024. Online ahead of print.

Sonoda T, et al. Cancer Med. 2023;12(12):13041-13053.

Anzai M, et al. Medicine (Baltimore). 2017;96(51):e9320.



7. PET検査による肺癌の免疫治療後の腫瘍や腫瘍免疫の評価の研究

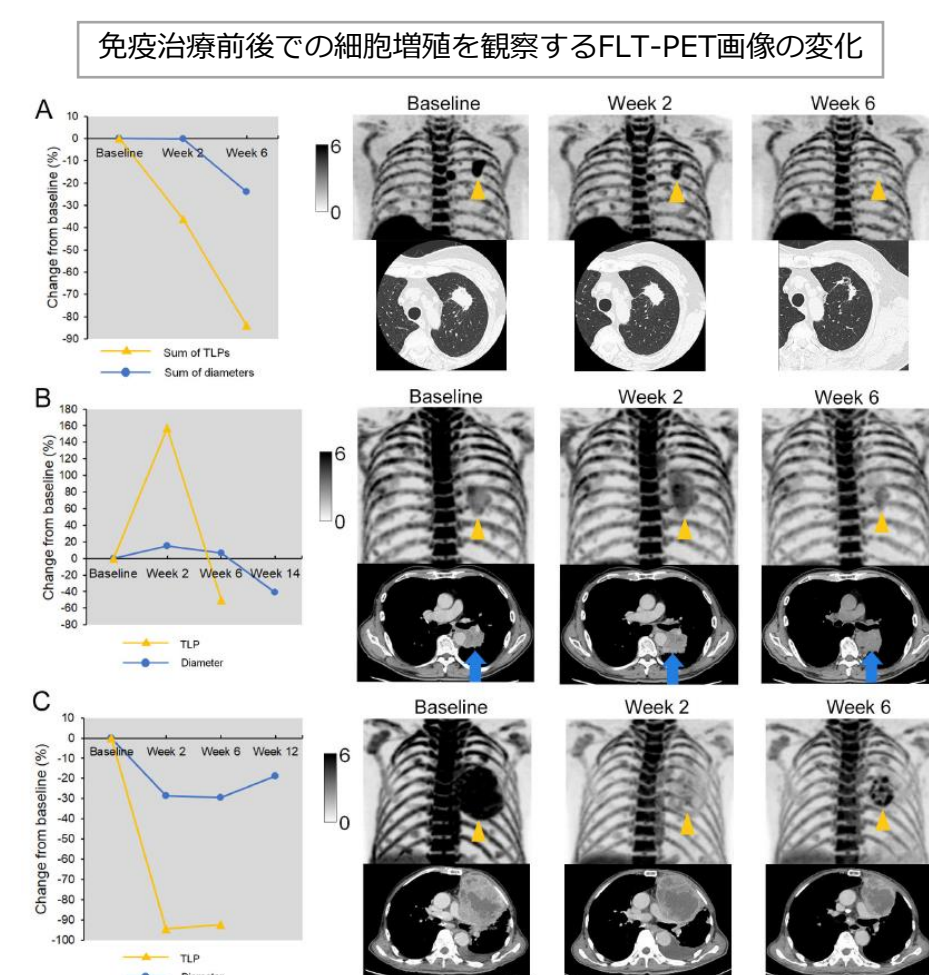
肺がんに対する免疫治療は広く普及していますが、残念ながら効果の出ない患者さんも多くいらっしゃいます。免疫治療の効果を早期に予測したり、免疫治療による患者さんの腫瘍免疫の変化を客観的に評価することが患者さんの適切な治療選択につながるかと考えています。

呼吸器内科教室では本学の高エネルギー医学研究センターと共同し、腫瘍組織の増殖や糖代謝、細胞密度などを最新のPET/MRIスキャナーを用いて評価し、免疫治療の効果を最大限に引き出すための検査法の開発を行っています。

Sato M, et al. J Immunother Cancer. 2021;9(7):e003079.

Umeda Y, et al. J Immunother Cancer. 2020;8(1):e000349.

Umeda Y, et al. Eur Radiol. 2019;29(7):3908-3917.



内分泌・代謝内科学

➤内分泌・代謝内科では、糖尿病、脂質異常症、高血圧症などの生活習慣に関わる疾患から、下垂体、甲状腺、副腎疾患のような内分泌疾患まで幅広く診療をおこなっています。基礎研究では心筋の脂質代謝および不整脈との関連について研究を行っています。



原田範雄教授

Heart-specific overexpression of HMG-CoA synthase 2 induces mitochondrial stress: adaptation via ATF4 pathway. 心臓特異的HMG-CoA synthase 2過剰発現はミコンドリアストレスを誘導する:ATF4を介した適応応

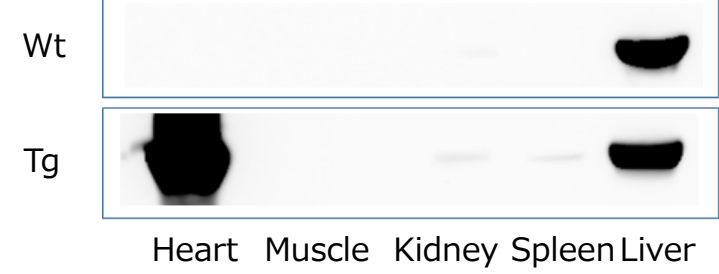
Abstract: Liver is a central organ of ketone body production and HMG-CoA synthase2 (HMGCS2) is a rate-limiting enzyme in the process. We reported that fasting markedly increased mRNA expression of HMGCS2 in mouse heart¹, whereas its protein expression was faint and increased marginally with fasting. To clarify the pathophysiological role of HMGCS2 in the heart, we have generated transgenic (Tg) mice with heart-specific HMGCS2 overexpression and analyzed the effects on metabolic status in the myocardium.

Whereas plasma concentration of β-hydroxybutyrate (βOHB), glucose and free fatty acids were comparable between Tg and wild type (Wt) mice, cardiac βOHB content in Tg mice was increased 10-fold (fed state) or 2-fold (24h-fasted state) over that of Wt mice Transmission electron microscope showed enlarged mitochondria, some of which contained vacuole-like vesicles and decreased cristae in Tg hearts, and ultrasonography showed impaired systolic function. Microarray gene expression analysis revealed that ~800 genes were altered >2-fold in Tg hearts compared with Wt hearts. Among the altered genes ATF4 and its target genes, including PHGDH, MTHFD2 which promote glutathione production, were upregulated in Tg hearts. Consistent with the result, a metabolome analysis performed by capillary electrophoresis-mass spectrometry demonstrated that glutathione was increased in Tg hearts, suggesting an adaptation to mitochondrial stress. In addition, 3 branch-chain amino acids were increased in Tg hearts compared with Wt hearts.

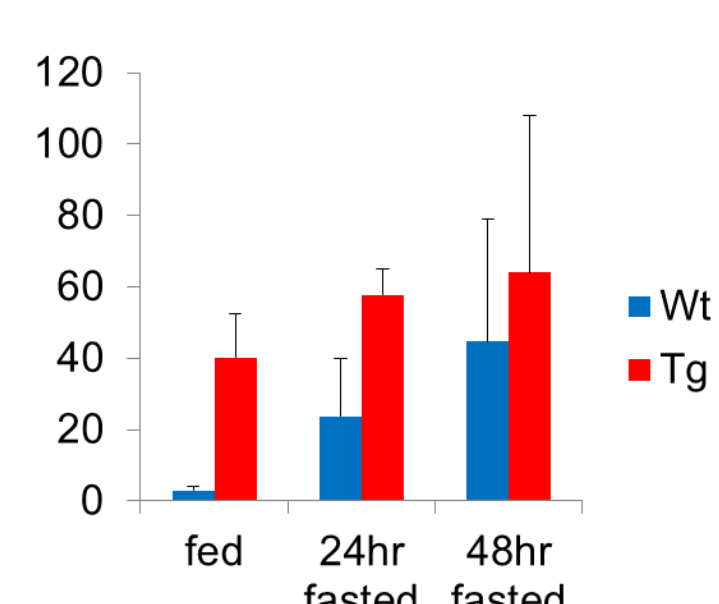
The results indicate myocardial HMGCS2 can produce ketone bodies in mitochondria, leading to mitochondrial stress and cardiac dysfunction.

Results

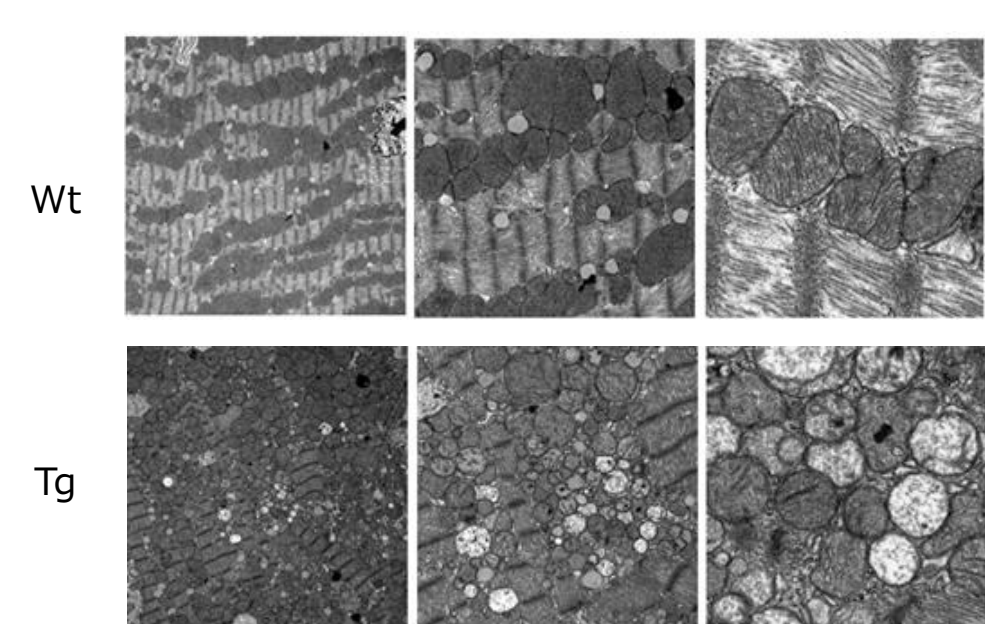
●HMGCS2 expression in tissues



●βOHB content in heart



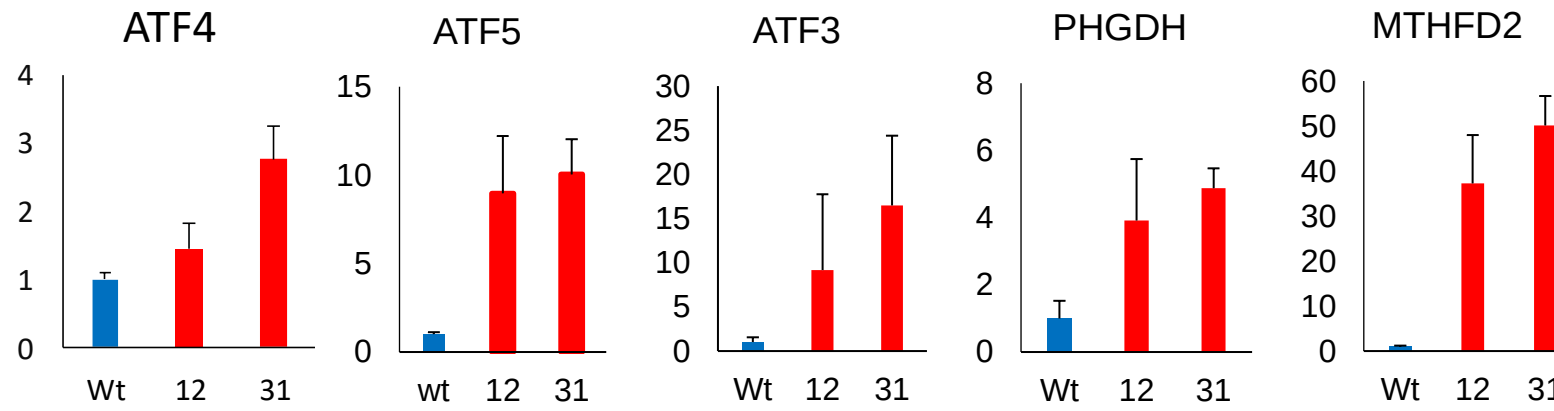
●Transmission electron microscopy of heart tissues



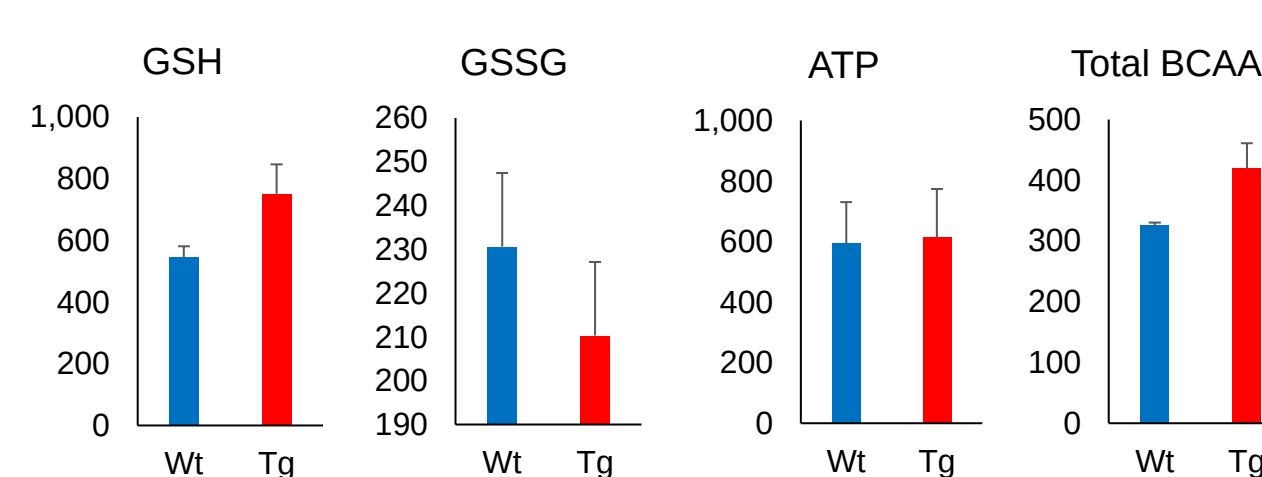
●Cardiac function assessed by echocardiography

	line 12 (n=5)		line 31 (n=11)	
	Wt	Tg	Wt	Tg
HR (BPM)	589±47	643±30	649±12	626±13
FS (%)	46.4±2.3	56.8±3.6	46.2±1.1	26.6±1.7 *

●Gene expressions of the ATF4 and downstream of ATF4



●Glutathione and BCAA content in heart tissues



Conclusions

- Ketone bodies were increased in myocardium of heart specific HMGCS2 overexpressing mice.
- The increased ketone bodies provoked mitochondrial stress in myocardium of Tg mice.
- Tg mice showed adaptation to the mitochondrial stress with glutathione production via ATF4 pathway.

Overexpression of Perilipin 2 induces cardiac steatosis and atrial fibrillation via Connexin 43 remodeling : 心臓特異的ペリリピン過剰発現マウスは“脂肪心筋”を呈し、Cx43のリモデリングを惹起しAF誘発性を呈する

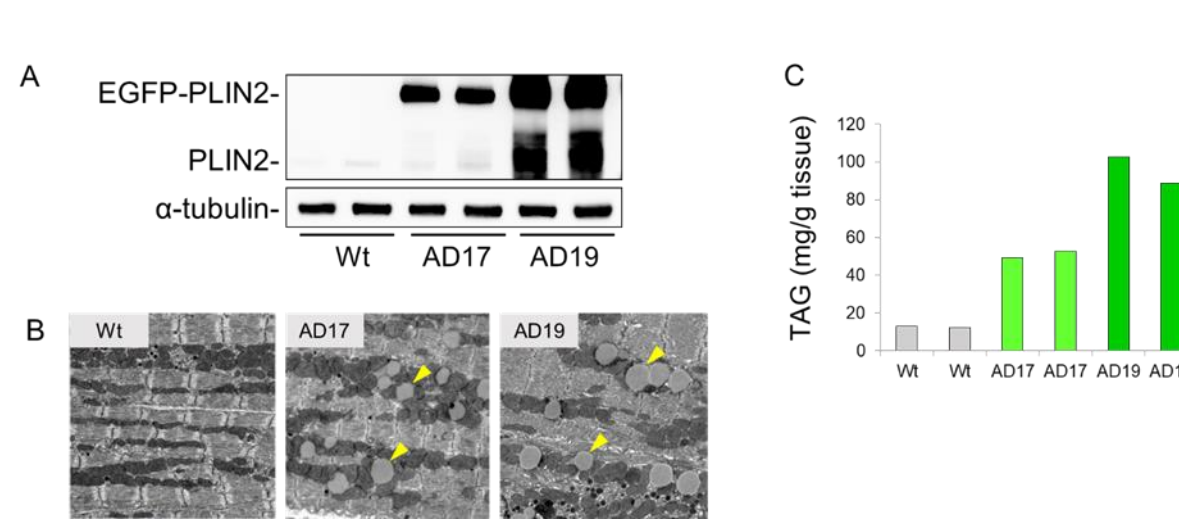
Abstract: Atrial fibrillation (AF) is prevalent among diabetic patients. Diabetes is also associated with myocardial lipid droplet accumulation (steatosis), which is thought to be a source of intracellular lipotoxicity. Since the relative contribution of cardiac steatosis per se to AF has not been elucidated, the current study was designed to clarify the causal effect of cardiac steatosis on AF using an aged mouse model of cardiac steatosis.

Cardiac-specific perilipin (PLIN) 2-overexpressing mice (PLIN2-Tg) were created and maintained on a chow diet for >12 months. Cardiac steatosis was assessed by electron microscopy and triacylglycerol (TAG) content. AF was induced by transesophageal electrical burst pacing, and the duration of AF was measured. Atrial impulse conduction patterns were analyzed in Langendorff-perfused hearts using optical mapping technique. Myocardial localization of a gap junction protein, connexin (Cx) 43, was analyzed by confocal microscopy.

Electron microscopy of the atrium of PLIN2-Tg revealed accumulation of small lipid droplets around clusters of mitochondria, and the atrial TAG content in PLIN2-Tg was 4- to 8-fold higher than that in wildtype (Wt) atrium. Electrocardiograms showed significantly longer RR intervals in PLIN2-Tg compared to Wt mice. The prevalence of sustained (>5min) AF was significantly greater in PLIN2-Tg compared with Wt mice (69% vs 24%). Confocal microscopy revealed that Cx43 was distributed at the intercalated discs in Wt atria, whereas it was heterogeneously redistributed to the lateral side of the cardiomyocytes in PLIN2-Tg atria. Isochrone mapping showed slow and heterogeneous impulse propagation in PLIN2-Tg atria compared with Wt atria. These results indicate that PLIN2-induced steatosis causes Cx43 remodeling, impaired conduction propagation, and a higher incidence of AF. Controlling cardiac steatosis might be an important target for inhibiting AF in patients with cardiac steatosis.

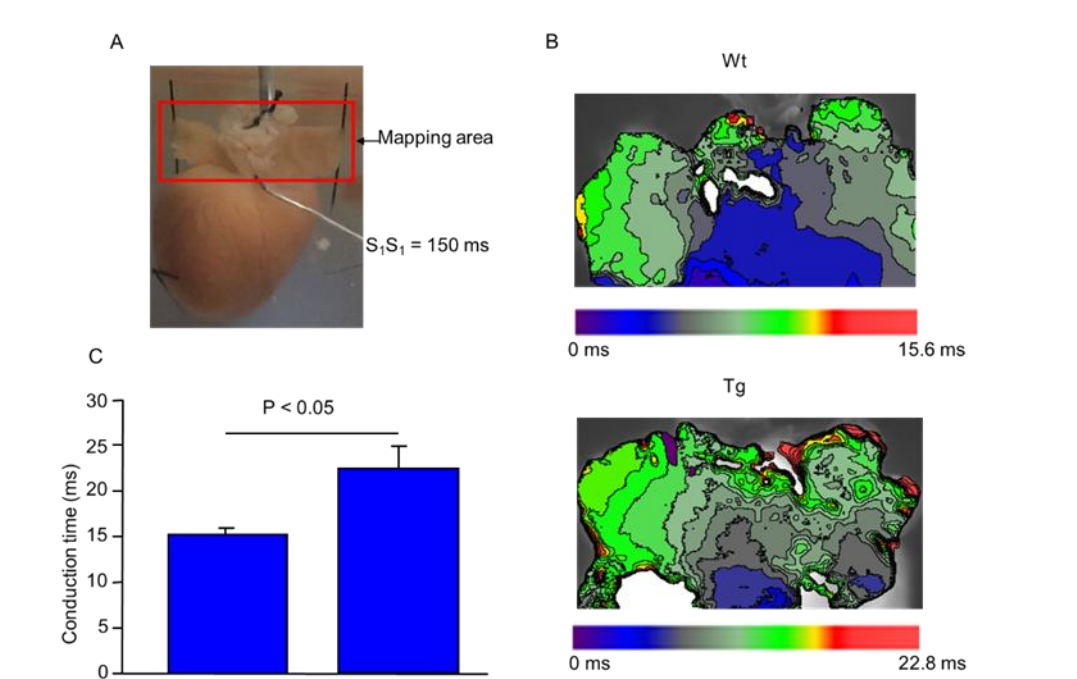
Results

●Atrial lipid droplet accumulation in PLIN2-Tg mice



A. Western blot analysis for PLIN2 in the atria of Wt, AD17 and AD19 Tg mice.
B. Representative electron micrographs showing accumulation of lipid droplets in AD17 and AD19 atrium. Small lipid droplets were accumulated around the mitochondrial chain.
C. Atrial TAG content in Wt, AD17 and AD19 Tg mice. Atria from 5 mice/group were pooled and analyzed.

●Impulse conduction time (ICT)



A. An image of the mapping area (red box) showing the epicardial surface of both atria including pulmonary vein area and the location of pacing site.
B. Representative examples of activation isochrone maps from the epicardial surface of the both atria during steady-state pacing at a cycle length of 150 ms in 2 different types of mice. Activation maps are shown with 1-ms isochrones.
C. Mean ICT on the both atria. The ICT significantly prolonged in Tg mouse atria compared with that in Wt mouse atria. The surface area of both atria in the mapping field was almost equal between Wt and Tg mouse hearts. (n=6).

●Susceptibility of sustained AF in Wt and PLIN2-Tg mice

Genotype	n	No. of sustained AF (5min)	%
Wildtype	17	4	24
Tg (AD17)	7	5	71*
Tg (AD19)	9	6	67*
Tg total	16	11	69*

Conclusions

Cardiac overexpression of PLIN2 induces...

- Atrial steatosis.
- A higher incidence of AF.
- Cx43 remodeling.
- Impaired conduction propagation.



呼吸器内科学、内分泌・代謝内科学ともに女性医師が約半数を占めています。結婚、出産、子育て、介護などのプライベートイベントに関して、男女関係なく理解があり、ワーク・ライフバランスがしっかりとれます。研究、臨床、いずれもやる気があれば何でもトライできる環境です。みなさま、是非一緒に働きましょう！

