

令和5年2月

大阪市医学会  
会長 河田 則 文

令和4年度 大阪市医学会 第1回鈴木衣子賞・第68回学会賞 授与式を下記のとおり開催致しますので、万障お繰り合せの上ご出席を賜りますようお願い申し上げます。

### 記

日 時： 令和5年3月16日（木）午後4時00分（予定）～  
（進行の都合により、少し早まったり、遅くなったりする可能性があります）

場 所： 大阪公立大学医学部学舎4F・大講義室

※ 平成29年度より学位授与式とは別の日の開催となり、「Teacher of the Year」  
「医学部長賞」授与式に引続き、同会場におきまして授与式を挙行政致します。

## 大阪市医学会 第1回鈴木衣子賞・第68回学会賞 授与式次第

### 開式のことば

1. 大阪市医学会 第1回鈴木衣子賞・第68回学会賞 選考の経過報告
2. 大阪市医学会 第1回鈴木衣子賞・第68回学会賞 授与
3. 会 長 挨拶

### 閉式のことば

財団法人 報国積善会	理事長	大森 尚氏	協賛副賞授与
大阪市立大学 医学部医師会	会 長	河田則文教授	協賛副賞授与
大阪市役所 医師会	会 長	細井雅之氏	協賛副賞授与

# 令和4年度 大阪市医学会 第1回鈴木衣子賞・第68回学会賞 論文等選考経過

## 1. 選考委員

選考委員長		大澤 政彦	教授
選考委員	基礎医学部門	池田 一雄	教授
		植松 智	教授
		水関 健司	教授
	臨床医学部門	本田 茂	教授
		伊藤 義彰	教授
		金本 巨哲	大阪市立総合医療センター 内分泌内科部長
	公衆衛生・疫学部門	國吉 裕子	大阪市保健所感染症対策担当医務監兼北部保健医療監
		福島 若葉	教授
		喜多村祐里	大阪市健康局医務監兼こころの健康センター所長

## 2. 応募期限・対象論文・応募資格・選考方法・選考基準・受賞後の規定等

- 1) 応募期間は令和4年6月23日(木)から同年10月3日(月)までとする。
- 2) 応募論文を選考委員会で審査し、大阪市医学会 鈴木衣子賞1名、大阪市医学会 学会賞3名の受賞者を大阪市医学会理事会において決定とする。
- 3) 鈴木衣子賞について：
  - ① 本学の関係者で学内外に関わらず、国際的に評価される優れた業績を上げている若手医師、研究者を表彰する。
  - ② 大阪市医学会会員歴が応募の時点で4年以上ある者、あるいは大阪市立大学医学部卒業生、あるいは大阪市立大学大学院医学研究科博士課程を修了した者。
  - ③ 令和5年3月31日時点で50歳未満である者。但し、本学大学院医学研究科の教授は対象外とする。
  - ④ 会長賞(市長賞)を既に受賞された筆頭著者は、選考対象としない。
  - ⑤ 受賞者は、受賞後に15分程度の講演(Webセミナーも可)をしていただく。
- 4) 学会賞について：
  - ① 大阪市医学会雑誌、Osaka City Medical Journal、あるいはその他の学術雑誌に令和2年10月1日から令和4年9月30日までの間に掲載された論文に限る。
  - ② 応募論文の著者(筆頭著者、共著者全員)は、応募の時点で大阪市医学会会員であること。
  - ③ 研究内容が、大阪市医学会例会または大阪市役所医師会例会に報告されたもの(11月例会発表予定を含む)。
  - ④ 大阪公立大学内の同一大学院講座からの応募は一件とし、所属長のサインは必要だが、学外はこの限りではない。
  - ⑤ 「大阪市・市大・大阪公立大学医学部」関係の先生が「大阪市関連の所属機関」で研究したものに限る。なお、大阪市役所医師会例会に発表していても大阪市医学会例会に発表していない受賞論文は授与式までに大阪市医学会例会で発表する。大阪公立大学医学部所属の方については、必ず例会発表後に応募する。
  - ⑥ 部門は「基礎部門」「臨床部門」「公衆衛生・疫学部門(臨床疫学を含む)」に分れている。応募された論文の部門は、選考委員会で変更する場合がある。
  - ⑦ 会長賞(市長賞)を既に受賞された方(筆頭著者のみ)は、選考対象としない。また、学会賞(筆頭著者のみ)の受賞は3回までとする。
- 5) 鈴木衣子賞と学会賞の2つに応募されても、受賞されるのは1つとする。
- 6) 受賞者は、やむを得ない理由がない限り、授与式(令和5年3月16日予定)には原則出席することとする。
- 7) 副賞として、鈴木衣子賞(1名)は100万円、学会賞(3名)は各10万円が賞状と共に授与される。

### 3. 選 考 経 過

今年度より応募規定が変更となり、第1回選考委員会で応募論文の選考の仕方等を決め、選考委員長・選考委員全員で評価することとした。第2回選考委員会で最終審議をした結果、大阪市医学会 鈴木衣子賞受賞候補者1名、大阪市医学会 学会賞受賞候補者3名を大阪市医学会理事会に答申した。この答申結果は、大阪市医学会理事会で審議され、答申通り受賞者が決定した。

令和4年6月22日(水) 第1回理事会  
令和4年10月17日(月) 第1回選考委員会  
令和4年11月14日(月) 第2回選考委員会  
令和4年12月14日(水) 第3回理事会(報告、審議、決定)

### 4. 選 考 理 由

大阪市医学会 鈴木衣子賞

佐野宗一氏

造血細胞のクローン性増殖と心血管疾患の関係について研究を続けてこられ、その成果は循環器関係などの主要誌に採択されている。特に SCIENCE 誌に筆頭および責任著者として掲載された Y 染色体欠失と心不全についての論文は内外のマスコミなどでとりあげられ、注目されている。また、NIH よりの研究資金を獲得し、バージニア大学で Assistant professor として、研究指導も行っている。国際的に通用する素晴らしい業績であり、今後の活躍も大きく期待される。よってここに鈴木衣子賞を授与されるに値するものと判定された。

# 大阪市医学会 鈴木衣子賞 受賞対象研究業績の要約

## 「佐野宗一氏の“血液の体細胞変異と心不全についての研究”の要約」

大阪公立大学 大学院医学研究科 循環器内科学

受賞者は 2014 年に大阪市立大学医学部を卒業し、2018 年に大阪市立大学大学院で博士 (医学) の学位を取得した。大学院時代からボストン大学、バージニア大学にて Kenneth Walsh 博士に師事医学し、クローン性造血と心不全についての研究に従事した。その後、バージニア大学にてアシスタントプロフェッサーとして研究室をマネジメントし、かねてより関心を持っていた血液の Y 染色体喪失に関する研究を開始した。2021 年からは大阪市立大学にて特任講師として研究活動を行っている。

受賞者のクローン性造血と心臓病に関するこれまでの主な業績は以下の通りである。

### 1. クローン性造血と心不全に関する研究

「クローン性造血」は変異した血液が増加して正常な血液にとって変わっていく現象であり、65 歳以上の約 20% に認められる血液の加齢性変化である。2014 年、クローン性造血が心血管疾患の予測因子であることが報告されたことで、循環器領域においてクローン性造血が注目されるようになった。

受賞者はこれまでに、クローン性造血における変異血液細胞 (*TET2*、*DNMT3A*、*JAK2*、*TP53* 遺伝子などが変異した血液細胞) が心不全を促進する仕組みを明らかにしてきた。クローン性造血のモデルマウスに心不全を生じさせ、その表現型を解析することによりクローン性造血と心不全の因果関係を検証してきた。クローン性造血のモデルマウスは造血幹細胞の遺伝子編集やマウス骨髄移植法を応用して作製し、マウス心不全モデルには心筋梗塞モデル (冠動脈前下行枝結紮術)、圧負荷モデル (横行大動脈狭窄術、アンジオテンシン II 持続投与)、アントラサイクリン心筋症モデルなど多彩な方法を駆使してきた。これまでに解析してきたクローン性造血遺伝子には *Tet2*、*Dnmt3a*、*Jak2*、*Trp53*、*Ppm1d* があるが、いずれもマウスでは心不全が悪化する表現型を示すことが明らかになっている。さらにその仕組みを明らかにするために、それぞれの遺伝子を変異したマクロファージ (骨髄由来マクロファージ、腹腔マクロファージ、心臓マクロファージなど) を解析してきた。一般に、クローン性造血遺伝子を変異したマウスのマクロファージは野生型に比べて、刺激に対してより強く炎症反応を呈するため、クローン性造血では心臓に集まった変異型マクロファージが炎症を惹起、増強することで心不全が悪化するという考えが広く受け入れられている。例えば、*Tet2* 欠損マクロファージは刺激に対し NLRP3/IL-1 $\beta$  経路が過剰に活性化し、*Jak2*<sup>V617F</sup> 型/IL-1 $\beta$  経路が過剰に活性化することを報告している。

本研究テーマに関する成果は *Journal of the American College of Cardiology*、*Circulation Research*、*JACC Basic to Translational Science*、*JCI insights* などの国際誌に採択されてきた。また、受賞者らによる報告後、複数の研究グループがヒトにおいてもクローン性造血が心不全による死亡率、再入院率を増加させることを報告しており、受賞者の動物実験による知見がヒトにも適応できる知見であることを示唆している。

### 2. 血液の Y 染色体欠失と心不全に関する研究

「血液の後天的な Y 染色体喪失 (loss of Y chromosome; LOY)」は、男性の性染色体である Y 染色体を喪失した細胞が出現する現象であり、広義のクローン性造血である。LOY はヒトで最もよく見られる体細胞変異である。LOY は加齢とともに増加し、報告による差はあるが一般に 70 歳の男性の半数近くは LOY を持っていると考えられている。疫学研究から得られたデータによると、LOY がある男性では余命が短いことや、がん、アルツハイマー病、など加齢性疾患に罹患しやすくなること、より最近では COVID-19 の予後にも関わっていることが分かってきた。しかし LOY がそれらの疾患の「原因」なのか、単なる老化マーカーに過ぎないのかは明確ではなかった。

受賞者は LOY と心臓病の関連を調べ、LOY があると心臓病が増加することを新たに見出し、その仕組みを動物実験によって解明した。その結果、血液の Y 染色体を欠失しているマウス (LOY マウス) では、心臓の線維化が起こりやすく、心不全の程度がより強くなることが分かった。Y 染色体を欠失したマクロファージは正常なマクロファージより線維化を起こす性質が強く、そのことが LOY による心不全悪化の原因の一つと考えられた。

本研究成果は *Science* 雑誌に採択され、その他の国際誌にもハイライトされた。また、国内外の多くのメディアでも取り上げられ (*New York Times*、朝日新聞、読売新聞など)、Altmetric 社の調査による本論文の注目度は、2022 年 9 月 1 日現在で 21,844,701 本の論文のうち 3,199 番目である (上位 0.01%)。

## 大阪市医学会 学会賞 受賞論文抄録

### 「杉本敦史 他 13 名の論文抄録」

EMMPRIN in Extracellular Vesicles from Peritoneal Mesothelial Cells Stimulates the Invasion Activity of Diffuse-type Gastric Cancer Cells (腹膜中皮細胞由来の細胞外小胞に含まれる EMMPRIN はびまん浸潤型胃癌細胞の浸潤能を促進する)

1) 大阪公立大学 大学院医学研究科 消化器外科学、2) 府中病院 外科、3) 大阪公立大学 大学院医学研究科 癌分子病態制御学、4) 大阪市立総合医療センター 消化器外科、5) ワイルコーネル医科大学 病理検査学、6) PL 病院 外科、7) 馬場記念病院 外科

杉本敦史<sup>1)</sup>、奥野倫久<sup>2)</sup>、三木友一朗<sup>1)</sup>、辻尾 元<sup>1)</sup>、瀬良知央<sup>1)</sup>、山本百合恵<sup>3)</sup>、櫛山周平<sup>4)</sup>、西村貞徳<sup>5)</sup>、黒田慈慈<sup>4)</sup>、梅野真吾<sup>6)</sup>、丸尾晃司<sup>1)</sup>、笠島裕明<sup>1)</sup>、大平雅一<sup>7)</sup>、八代正和<sup>3)</sup>

【目的】びまん浸潤型胃癌は腹膜転移の頻度が高く予後不良である。腹膜転移の進展には、癌細胞と腹膜中皮細胞と

の相互作用の関与が考えられるが、腹膜中皮細胞由来の細胞外小胞の癌細胞への影響は十分に検証されていない。本研究の目的は、腹膜中皮細胞の細胞外小胞が胃癌細胞の浸潤能に及ぼす影響を解明することである。

【対象】びまん浸潤型胃癌細胞株 2 株、分化型胃癌細胞株 1 株、および腹膜中皮細胞株 4 株を用いた。胃癌患者の腹膜標本 110 例を免疫組織染色した。

【方法】腹膜中皮細胞の培養上清から細胞外小胞を分離し、胃癌細胞の浸潤能への影響を検討した。細胞外小胞に含まれる胃癌細胞浸潤促進因子を解析し、extra-cellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN)を同定した。EMMPRIN 中和抗体および阻害剤を用いて、腹膜中皮細胞由来の細胞外小胞の抑制効果を検討した。免疫組織染色により腹膜中皮の EMMPRIN 発現を評価し、臨床病理学的意義を検討した。

【結果】腹膜中皮細胞由来の細胞外小胞は、びまん浸潤型胃癌細胞の浸潤能を有意に促進し、一方で分化型胃癌細胞の浸潤能には影響しなかった。EMMPRIN は腹膜中皮細胞の細胞外小胞に高発現し、びまん浸潤型胃癌細胞の浸潤能を有意に促進した。また、腹膜中皮細胞由来の細胞外小胞および EMMPRIN はびまん浸潤型胃癌細胞の MMP 活性を促進した。EMMPRIN 中和抗体および EMMPRIN 阻害剤は、腹膜中皮細胞由来の細胞外小胞と EMMPRIN のびまん浸潤型胃癌細胞の浸潤能促進効果を有意に抑制した。腹膜中皮に EMMPRIN が高発現する症例は、有意に無再発生存率が不良であった。

【結論】腹膜中皮細胞の細胞外小胞に含まれる EMMPRIN はびまん浸潤型胃癌細胞の浸潤能を促進する。EMMPRIN はびまん浸潤型胃癌の新しい治療標的となる可能性がある。

## 「長谷川樹 他 5 名の論文抄録」

In Vivo Dynamic Movement of Polymerized Amyloid  $\beta$  in the Perivascular Space of the Cerebral Cortex in Mice (生体マウス脳血管周囲腔におけるアミロイド $\beta$ 重合体の動態)

大阪公立大学 大学院医学研究科 脳神経内科学

長谷川樹、平良庸子、皆谷 忍、三野俊和、武田景敏、伊藤義彰

【目的】多光子顕微鏡で生体マウスのグリンパティック系における脳血管周囲腔を介したアミロイド $\beta$  (Amyloid  $\beta$ : A $\beta$ ) 重合体の動態を明らかにする。

【対象】遺伝子改変マウス (Tie2-GFP マウス、C57BL/6 マウス) を用いた。

【方法】HiLyte Fluor 647 で蛍光標識した A $\beta$  1-40 を氷上で 0.1% NH<sub>4</sub>OH で 1 mM に溶解し、リン酸緩衝液 (PBS) で最終濃度 100  $\mu$ M に調製した。溶解直後に -20°C で凍結保存し oligomer 検体とし、37°C で 144 時間振盪し fibril 検体とした。比較対象として TRITC、FITC で標識したデキストラン (4.4 kD、40 kD) を用いた。SDS-PAGE、透過電子顕微鏡 (TEM) で A $\beta$  の重合および形態を評価した。イソフルラン麻酔下でマウスに頭窓を作成し、溶液を滴下後に閉鎖した。多光子顕微鏡 (A1RMP+1080、Nikon) で脳表から深さ 150  $\mu$ m、滴下後 30 分から 150 分まで反復イメージングを行った。

【結果】SDS-PAGE で oligomer、fibril を示すバンド形成を認め、TEM で oligomer 検体に顆粒状構造物を fibril 検体に線維状構造物を確認した。時間経過と共に各層の穿通動脈周囲で A $\beta$  貯留の増加を認め、集積は全周性ではなく血管壁の一部に認めた。fibril 検体で経時的な形態変化をより強く認めた。oligomer 検体での蓄積は fibril 検体よりも有意に速かった ( $p < 0.05$ )。血管周囲腔の存在しない毛細血管周囲でも A $\beta$  が増加し、脳実質を介した輸送が示唆された。デキストランの検討では低分子量で滴下直後からプラトーに経過し、高分子量で経時的な増加を認めた。

【結論】脳皮質表面に滴下した A $\beta$  が血管周囲を経由して脳実質深部に輸送されることをライブイメージングにより示した。グリンパティック系における物質輸送の動態は分子量により異なる可能性がある。

## 「島崎覚理 他 6 名の論文抄録」

Deep Learning-based Algorithm for Lung Cancer Detection on Chest Radiographs Using the Segmentation Method (セグメンテーション法を用いた深層学習による胸部 X 線画像における肺癌検出)

1) PL 病院 放射線科、2) 大阪公立大学 大学院医学研究科 放射線診断学・IVR 学、3) 大阪公立大学 健康科学イノベーションセンター スマートライフサイエンスラボ、4) エルピクセル株式会社

島崎覚理<sup>1)</sup>、植田大樹<sup>3)</sup>、Antoine Choppin<sup>4)</sup>、山本 晃<sup>2)</sup>、本条 隆<sup>2)</sup>、島原佑基<sup>4)</sup>、三木幸雄<sup>2)</sup>

【目的】セグメンテーション法を用いた深層学習のモデルを開発・検証し、胸部 X 線画像から肺癌を検出する能力を評価する。

【対象】大阪市立大学医学部附属病院で、2006 年 1 月～2018 年 6 月に撮影した肺癌術前の胸部 X 線画像を、トレーニングデータセットとテストデータセットに分けて後方視的に収集した。

【方法】2 人の放射線科医が胸部 CT と手術報告を参照し、胸部 X 線画像に肺癌のアノテーションを行った。次にトレーニングデータセットを我々が作成した深層学習のモデルに学習させ、独立したテストデータセットにおいて学習されたモデルの感度と画像あたりの平均偽陽性数を評価した。セグメンテーション能力の評価には Dice 係数を用いた。また、肺癌の大きさや解剖学的な重なりについても評価した。

【結果】トレーニングデータセットには 629 人の患者 (年齢 40-91 歳、平均 70 $\pm$ 9.0 歳、女性 221 人) から収集された 652 個の肺癌病変を含む 629 枚の X 線画像が得られ、テストデータセットには 151 人 (年齢 43-84 歳、平均 70 $\pm$ 9.0 歳、女性 57 人) から収集された 159 個の肺癌病変を含む 151 枚の X 線画像が得られた。テストデータセットにおける感度は 0.73 で画像 1 枚あたりの平均偽陽性数は 0.13、Dice 係数は 0.52 であった。肺尖部・肺門部・胸壁・心臓・横隔膜下臓器などの blind spot と重なる肺癌では、重ならない位置の肺癌 (0.87) と比べて感度が低かった (0.50-0.64)。偽陰性は 43 例 (大きさ 9-72 mm、平均 21 $\pm$ 15 mm) あり、そのうち 32 例は blind spot と重なっていた。偽陽性は 20 個あり、うち 19 個は胸部 X 線写真上の正常な解剖学的構造と類似していた。

【結論】深層学習のモデルは、胸部 X 線画像における肺癌を低い偽陽性数で検出できた。

令和4年度 大阪市医学会  
第1回 鈴木衣子賞・第68回 学会賞  
受賞者

【大阪市医学会 鈴木衣子賞】

氏名・所属

佐野宗一 (大阪公立大学 大学院医学研究科 循環器内科学)

研究題目

血液の体細胞変異と心不全についての研究

代表論文 掲載誌および発刊年

- ① Tet2-Mediated Clonal Hematopoiesis Accelerates Heart Failure Through a Mechanism Involving the IL-1 $\beta$ /NLRP3 Inflammasome  
Journal of American College of Cardiology 2018;71:875-886
- ② CRISPR-Mediated Gene Editing to Assess the Roles of Tet2 and Dnmt3a in Clonal Hematopoiesis and Cardiovascular Disease  
Circulation Research 2018;123:335-341
- ③ Hematopoietic Loss of Y Chromosome Leads to Cardiac Fibrosis and Heart Failure Mortality  
Science 2022;377:292-297

【大阪市医学会 学会賞】

氏名・所属

杉本敦史 (大阪公立大学 大学院医学研究科 消化器外科学)

奥野倫久 (府中病院 外科)

三木友一郎・辻尾 元・

瀬良知央 (大阪公立大学 大学院医学研究科 消化器外科学)

山本百合恵 (大阪公立大学 大学院医学研究科 癌分子病態制御学)

櫛山周平 (大阪市立総合医療センター 消化器外科)

西村貞徳 (ワイルコーネル医科大学 病理検査学)

黒田顕慈 (大阪市立総合医療センター 消化器外科)

梶野真吾 (PL病院 外科)

丸尾晃司・笠島裕明 (大阪公立大学 大学院医学研究科 消化器外科学)

大平雅一 (馬場記念病院 外科)

八代正和 (大阪公立大学 大学院医学研究科 癌分子病態制御学)

論文題目

EMMPRIN in Extracellular Vesicles from Peritoneal Mesothelial Cells Stimulates the Invasion Activity of Diffuse-type Gastric Cancer Cells

(腹膜中皮細胞由来の細胞外小胞に含まれるEMMPRINはびまん浸潤型胃癌細胞の浸潤能を促進する)

掲載誌および発刊年

Cancer Letters 2021;521:169-177

## 【大阪市医学会 学会賞】

### 氏名・所属

長谷川樹・平良庸子・  
皆谷 忍・三野俊和・  
武田景敏・伊藤義彰 (大阪公立大学 大学院医学研究科 脳神経内科学)

### 論文題目

In Vivo Dynamic Movement of Polymerized Amyloid  $\beta$  in the Perivascular Space of the Cerebral Cortex in Mice

(生体マウス脳血管周囲腔におけるアミロイド $\beta$ 重合体の動態)

### 掲載誌および発刊年

International Journal of Molecular Sciences 2022;23:6422

### 氏名・所属

島崎覚理 (PL病院 放射線科)  
植田大樹 (大阪公立大学 健康科学イノベーションセンター  
スマートライフサイエンスラボ)  
Antoine Choppin (エルピクセル株式会社)  
山本 晃・本条 隆 (大阪公立大学 大学院医学研究科 放射線診断学・IVR学)  
島原佑基 (エルピクセル株式会社)  
三木幸雄 (大阪公立大学 大学院医学研究科 放射線診断学・IVR学)

### 論文題目

Deep Learning-based Algorithm for Lung Cancer Detection on Chest Radiographs Using the Segmentation Method

(セグメンテーション法を用いた深層学習による胸部X線画像における肺癌検出)

### 掲載誌および発刊年

Scientific Reports 2022;12:727