

## 第74回 広島大学研究科発表会（医学）

（平成 30 年 5 月 7 日）

### 1. Postoperative dilatation of superficial temporal artery associated with transient neurological symptoms after direct bypass surgery for moyamoya angiopathy

（もやもや病に対する直接バイパス術後の一過性神経症状は浅側頭動脈の拡張と相関する）

石井 大造

医歯薬保健学研究科 脳神経外科学

#### Objective:

In moyamoya angiopathy (MMA), transient neurological symptoms (TNS) are occasionally observed after direct bypass surgery. The purpose of this study was to investigate the correlation between TNS and postoperative MR images, as well as perform a perfusion study.

#### Methods:

A total of 52 hemispheres in 33 consecutive patients with MMA were reviewed. TNS were defined as reversible neurological dysfunction without any apparent intracranial infarction or hemorrhage. All patients had MR images and SPECT taken before and within 5 days of the surgery. Maximum diameter of superficial temporal artery (STA) in MR angiography and the dilatation ratio (rSTA) were calculated. The presence of signal changes on FLAIR images and regional cerebral blood flow (CBF) were also evaluated.

#### Results:

In total, TNS were observed in 13 (25%) cases. Postoperative intraparenchymal cortical hyper-intensity lesions and high-intensity signals in the cortex sulci (ivy sign) were detected in 24 (46.2%) and 29 (55.8%), respectively. Univariate analyses demonstrated no association between TNS and postoperative signal change on FLAIR images as well as CBF. Only over 1.5-fold dilatation of STA was significantly correlated with TNS ( $P < 0.0001$ ).

#### Conclusion:

The dilatation of STA was correlated with TNS

after direct bypass surgery for MMA.

### 2. Aminopeptidase N/CD13 as a Potential Therapeutic Target in Malignant Pleural Mesothelioma

（アミノペプチダーゼ N/CD13 は悪性胸膜中皮腫における有望な治療標的である）

広大月 鷹彦

医歯薬学専攻・医学講座（分子内科学）

Angiogenesis is a crucial factor in the progression of malignant pleural mesothelioma (MPM), and anti-angiogenic strategies might be effective against MPM. Aminopeptidase N/CD13 (APN/CD13) promotes tumor angiogenesis and is associated with poor prognosis in various types of tumors; however, its clinical significance in MPM remains unclear. In 37 consecutive patients with surgically resected MPM, we evaluated the association between immunohistochemical APN/CD13 expression in resected tumors and survival. Additionally, the anti-tumor and anti-angiogenic effects of MT95-4, a fully humanized anti-APN/CD13 monoclonal antibody, were evaluated in mice harboring EHMES-10 (abundantly expressing APN/CD13) and MSTO-211H (scarcely expressing APN/CD13) cells. High tumor APN/CD13 expression was associated with poor prognosis in MPM patients, and MT95-4 reduced tumor growth and angiogenesis in mice harboring EHMES-10, but not MSTO-211H cells. Furthermore, in mice harboring EHMES-10 cells, MT95-4 combined with cisplatin more effectively suppressed tumor progression than cisplatin alone. Additionally, we performed matrix degradation assay and found that anti-angiogenic effect of MT95-4 was potentially achieved through inhibiting the migration of vascular endothelial cells.

Taken together these results suggested that APN/CD13 might be a potential molecular target for MPM treatment. Additionally, combination treatment

with MT95-4 and cisplatin could represent a promising approach to treating MPM exhibiting high APN/CD13 expression.

### 3. Management of cerebral malperfusion in surgical repair of acute type A aortic dissection (A型急性大動脈解離手術における脳灌流管理)

古川 智邦

あかね会土谷総合病院 心臓血管外科

目的：A型急性大動脈解離(AAAD)による周術期脳灌流障害(CM)の危険因子の検出を目的とした。

対象・方法：2004年1月から2015年12月に胸部大動脈置換術を行ったAAAD連続137例を対象とした。術前造影CTで弓部大動脈偽腔開存の有無・頸部分枝真腔開存の有無・解離範囲を分類した。頸動脈エコーとrSO<sub>2</sub>で術中CMを判定し、不全例は速やかに順行性脳灌流を開始した。死亡と周術期CMの危険因子を解析した。

結果：死亡は11例、周術期CMが19例あり術後脳神経障害が4例あった。死亡は術前ショック(OR 22.60)と腹部大動脈に至る広範囲解離(OR 9.31)が、周術期CMは術前脳神経障害症状(OR 12.40)と血栓化偽腔による頸部分枝真腔の圧排所見(OR 64.10)が危険因子であった。

結語：術前に脳神経障害症状を有する患者や頸部分枝真腔の狭小例では、脳灌流への早期の積極的な対処を要する。

### 4. Wnt5a-induced cell migration is associated with the aggressiveness of estrogen receptor-positive breast cancer.

(Wnt5aが誘導する細胞遊走はエストロゲンレセプター陽性乳癌の悪性度と関連する。)

小林 美恵

創生医学専攻・放射線ゲノム医学講座(腫瘍外科)

Wnt5a is a representative ligand that activates  $\beta$ -catenin-independent pathways and involved in carcinogenesis. However, the role of Wnt5a expression in breast cancer remains elusive. We investigated the significance of Wnt5a expression in breast cancer. Wnt5a was expressed in 69 of 178 cases (39%) of invasive breast cancer and strongly

correlated with estrogen receptor (ER) expression by immunohistochemistry. Wnt5a expression in ER-positive breast cancer significantly correlated with lymph node metastasis, nuclear grade, and lymphatic invasion. The recurrence-free survival was shorter in breast cancer patients with Wnt5a expression than in those without. All recurrent breast cancer patients had bone metastasis. The migratory capacity of ER-positive breast cancer cells increased with constitutive expression of Wnt5a and decreased with Wnt5a knockdown. DNA microarray analysis identified activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM) as the primary gene induced by Wnt5a. The inhibition of ALCAM reversed the enhanced migratory effect of Wnt5a, confirming the importance of this protein in the migration of ER-positive breast cancer cells. Wnt5a expression is related to high malignancy and a poor prognosis in ER-positive breast cancer. We suspect that Wnt5a expression increases the malignancy of breast cancer by increasing the migratory capacity of cancer cells through the induction of ALCAM expression.

### 5. The differences in histological changes among pulmonary vessels divided with an energy device.

(エネルギーデバイスを用いた肺血管の切離における組織学的変化の違い)

吉屋 智晴

医歯薬学専攻・原爆放射線医学講座 腫瘍外科

【目的】肺動静脈のEnergy Device (ED)切離後の組織学的変化に関して検討した。

【方法】対象は解剖学的肺切除が施行された患者20名。2~7mmの肺動静脈を、中枢側結紮後にEDで切離し、組織学的(HE, EVG, Masson Trichrome)および免疫組織化学的染色( $\alpha$ SMA)を用いて評価した。

【結果】ED切離後の肺動脈では、全症例において中膜内に裂隙が生じ、内膜と大半の中膜は管腔内に内反していた。さらに、薄い外膜とわずかな中膜のみで構成されたsealed zone近傍の血管壁は、EDから発生した熱により壊死に陥っていた。肺静脈においては、中膜内の裂隙はなく、sealed zone近傍の領域は、熱変性が及んでいたものの壁構造が保たれていた。

【結語】本検討の結果が、臨床における直接的な危険因子となり得るかは不明であるが、ED切離による組織学的変化を十分理解し、解剖学的肺切除にあたっては、個々の症例に即した最適な血管切離法を選択すべきである。

#### 6. Genetic and functional analysis of the RYR1 mutation p.Thr84Met revealed a susceptibility to malignant hyperthermia

(悪性高熱症の発症に関連する疑いがある1型リアノジン受容体の遺伝子変異 p.Thr84Met の遺伝子解析および機能解析)

近藤 隆志

医歯薬学専攻・医学講座 (麻醉蘇生科学)

骨格筋の細胞内カルシウム濃度の調節を担い、悪性高熱症の発症に関与している1型リアノジン受容体 (RYR1) において、新規に発見された遺伝子変異 c.251 C > T (p.Thr84Met) に対する遺伝子解析および機能解析を行った。

遺伝子解析プログラムでは、この遺伝子変異に病的意義があると判定された。患者由来の筋管細胞と遺伝子変異を持つ RYR1 を導入した HEK293 細胞を用いて、カルシウムイメージングシステム使用下で RYR1 刺激薬を段階的に負荷した際に得られた反応の比率から用量反応曲線を作成し、50%効果濃度を算出して RYR1 のカルシウム感受性を評価した。その結果、筋管細胞および HEK293 細胞の両者において、対照群と比較して50%効果濃度は有意に低下しており、カルシウム感受性が亢進していることが示された。

これらの解析結果より、この遺伝子変異が悪性高熱症の発症に関与している可能性が示唆された。

#### 7. Association between histological features of epicardial adipose tissue and coronary plaque characteristics on computed tomography angiography

(心外膜下脂肪組織の病理学的な特徴と心臓 CT による冠動脈プラーク性状の関連性について)

妹尾 淳弘

医歯薬学専攻・医学講座 (循環器内科学)

The means by which epicardial adipose tissue (EAT) could influence coronary plaque progression

biologically remain unclear. We investigated the association between the histological findings of EAT and coronary plaque characteristics assessed by coronary computed tomography angiography (CCTA). We enrolled 34 patients in whom one or more coronary plaques containing non-calcified components were detected on CCTA before cardiac surgery. We evaluated visceral adipose tissue area, EAT volume, and coronary plaque characteristics including minimum computed tomography density (CTD) and vascular Remodeling Index (RI). Lower CTD and higher RI were considered as high-risk characteristics, and coronary plaque with both CTD < 39 Hounsfield units and RI > 1.05 was defined as two-characteristic plaque (2-CP). The numbers of CD68+ macrophages and CD31+ microvessels were assessed in six random high-power fields of EAT samples obtained during cardiac surgery. Patients with 2-CP had more amounts of EAT macrophages ( $85 \pm 38$  versus  $45 \pm 22$ ,  $p=0.0005$ ) and vascularity ( $62 \pm 33$  versus  $37 \pm 19$ ,  $p=0.013$ ) than those without. On multivariate analyses, the presence of 2-CP showed significant correlation with increased EAT macrophages ( $\beta=0.65$ ,  $p=0.014$ ) and vascularity ( $\beta=0.74$ ,  $p=0.0053$ ). Our findings support the hypothesis that EAT biologic activities are associated with coronary plaque vulnerability.

#### 8. High-normal albuminuria and incident chronic kidney disease in a male nondiabetic population

(非糖尿病男性における正常高値アルブミン尿と慢性腎臓病発症の関連性について)

芦谷 亜季

医歯薬学専攻・医学講座 (腎臓内科学)

High-normal albuminuria is an important risk factor for incident chronic kidney disease in diabetic populations, in contrast to an uncertain association in nondiabetic populations. This study aimed to reveal the relationship between high-normal albuminuria and incident chronic kidney disease in a Japanese nondiabetic population. A 10-year follow-up retrospective cohort study was performed involving 1378 Japanese men (mean age:  $44 \pm 5.3$  years) without chronic kidney disease and diabetes mellitus.

At baseline, age, estimated glomerular filtration rate, and the presence of hematuria, hypertension, and dyslipidemia were independently associated with the urine albumin-to-creatinine ratio. Among the 1378 participants, 185 (13.4%) fulfilled diagnostic criteria for chronic kidney disease over the 10-year follow-up period. Median annual estimated glomerular filtration rate decline showed a deterioration with increasing quartiles of baseline urine albumin-to-creatinine ratio ( $P=0.004$ ). Participants who had a baseline urine albumin-to-creatinine ratio in the highest quartile (5.9-28.9 mg/g) were more likely to develop micro- or macroalbuminuria, chronic kidney disease, and hypertension, but not diabetes mellitus compared with those who had an urine albumin-to-creatinine ratio in the lowest quartile (1.3-3.6 mg/g) after adjustment for potential confounders.

In conclusion, high-normal albuminuria was associated with incident chronic kidney disease in this Japanese nondiabetic male population.

#### 9. $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ cotransporter-mediated chloride uptake contributes to hypertension and renal damage in aldosterone-infused rats

( $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  共輸送体を介したクロライド輸送はアルドステロン投与ラットの血圧上昇と腎障害に関与する)

山内 崇宏

医歯薬学専攻・医学講座 (腎臓内科学)

要旨：アルドステロン投与で作製した食塩感受性高血圧ラットにおいて、クロライドを含まないナトリウム塩では高血圧や腎障害は誘発されないこと、同病態に  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  共輸送体のリン酸化が寄与していることを報告した。

抄録：食塩感受性高血圧において、クロライド自体のナトリウムやクロライドの輸送体に対する効果は明らかではない。食塩感受性高血圧ラットを作製し、遠位尿管管～集合管輸送体のナトリウム／クロライド輸送と血圧上昇、炎症、および腎障害への関与を検討した。Sprague Dawley ラットに浸透圧ポンプで6週間にわたりアルドステロンの持続投与を行い、食塩負荷群と各対照群について血圧、尿蛋白・腎障害・輸送体の発現を比較した。重炭酸ナトリウム負荷群では血圧

上昇、T細胞系の炎症細胞浸潤および線維化は軽減し、 $\text{Na-Cl}$  共輸送体 (NCC) のリン酸化蛋白発現も減弱していた。また高食塩食に対する低クロライド食負荷、およびサイアザイドによる NCC の阻害はそれぞれリン酸化 NCC の発現減少および血圧降下作用を認めた。アルドステロン／食塩による腎障害にはクロライドの存在に伴う NCC の活性化が重要であることが示唆された。

#### 10. Comparing the 12-Month Patency of Low- vs. High-pressure Dilation in Failing AV-fistulae: A prospective multicenter trial (YOROI Study)

(自己血管の血管拡張術における12か月開存率を低圧群と高圧群にて比較：多施設共同研究 (YOROI 研究))

若本 晃希

医歯薬学専攻・医学講座 (腎臓内科学)

本研究は、血管拡張術における血液透析患者のバスキュラーアクセス開存率に及ぼすバルーン拡張術の影響を調べる目的で行った。

方法は、多施設前向き研究とし、血管拡張術は血管形成術後の初回で、部位は前腕部に限定した。使用するバルーンは直径4mmのYOROIバルーンとし、拡張圧は8気圧(低圧群)と30気圧(高圧群)に無作為に割り付けて調査した。

結果は、71人の患者を登録し、低圧群( $n=34$ )と高圧群( $n=37$ )に割りつけた。両群間の12か月開存率を比較したところ有意差を示さなかった。 $(P=0.87)$  低圧群において完全拡張群と残存狭窄群で開存率を比較したが、これも有意差を認めなかった。 $(P=0.87)$  Cox 比例ハザードモデルにより解析したところ、12カ月の開存率は狭窄径、狭窄長、糖尿病の有無が関連していた。また、高圧群において完全拡張するのに要した拡張圧は、30気圧以下で97%であった。

以上より本研究は、拡張圧は開存率に影響しないことを証明した。

#### 11. Autopsy findings involving murderous intent in Japanese homicide cases: A statistical analysis.

(殺意と関連した解剖所見：日本における殺意認定事例と殺意非認定事例の比較)

江崎 治朗

医歯薬学専攻・医学講座 (法医学)

The presence or absence of murderous intent is an important fact during criminal trials. To verify autopsy findings that were considered as evidence of murderous intent, we compared autopsy findings between homicide cases committed with and without murderous intent.

Eleven murderous intent positive cases (murder cases) and 12 murderous intent negative cases (injury causing death cases etc.) were investigated. There were 10 cases in which a weapon was used in the murderous intent positive cases, whereas 1 case in which a weapon was used in murderous intent negative cases ( $p = 0.0001$ ). All 6 cases in which a sharp instrument was used were murderous intent positive. The number of open wounds in the trunk of the body was  $1.3 \pm 1.9$  in murderous intent positive cases and  $0.1 \pm 0.3$  in the murderous intent negative cases ( $p = 0.044$ ).

Although the number of wounds may only be limited to one or two, stab wounds on the trunk of the body from a sharp instrument can be a significant evidence of murderous intent. Statistical analysis that compares autopsy findings in murderous intent positive and negative cases is a valuable methodology for understanding autopsy findings that involve murderous intent.

## 12. Enhanced AKT Phosphorylation of Circulating B Cells in Patients With Activated PI3K $\delta$ Syndrome

(Activated PI3K $\delta$  syndrome 患者末梢血 B 細胞における AKT の過剰リン酸化)

浅野 孝基

医歯薬学専攻・医学講座 (小児科学)

Activated PI3K $\delta$  syndrome (APDS) は、反復呼吸器感染、ガンマグロブリン産生異常、リンパ濾胞過形成等を臨床的特徴とし、PI3 キナーゼ-AKT シグナル経路の過剰活性化を病因とする原発性免疫不全症として近年同定された。

本研究では末梢血単核球を用いて AKT のリン酸化をフローサイトメトリー (FCM) で解析した。患者の B 細胞 (CD19+) は、健常者や他の抗体産生不全症患者に比して AKT のリン酸化が有意に亢進していた。この所見は p110 $\delta$  阻害薬処理にて正常化した。一方、その他の末梢血単核球分画では患者における AKT のリン酸化亢進は認められなかった。さらに、未熟 B 細胞 (CD10+CD19+) では、患者における AKT のリン酸化亢進はさらに顕著となった。

これらの結果から、FCM を用いて B 細胞における AKT リン酸化を測定することで、APDS 患者の迅速診断が可能となることが示唆された。