

# 第78回 広島大学研究科発表会（医学）

（平成 31 年 2 月 7 日）

1. Minimizing individual variations in arterial enhancement on coronary CT angiographs using “contrast enhancement optimizer”: a prospective randomized single-center study  
 （Contrast enhancement optimizer を用いた冠動脈 CT アンジオグラフィにおける造影効果の個別変動の最小化：単施設無作為化比較試験）

松本 頼明  
 医歯薬学専攻 放射線診断学

## 目的

冠動脈 CT angiography (CTA) のために開発された contrast enhancement optimizer (CEO) の臨床的有用性を検討すること。

## 方法

冠動脈 CTA を受ける患者を 2 つの造影剤注入プロトコルのうち 1 つに無作為に割り付けた。A 群 (N = 150) の造影剤量は CEO に患者因子を入力し決定した。B 群 (N = 145) の造影剤量は標準的なヨード量 (245 mg I/kg) とした。上行大動脈の CT 値を記録し、同等性試験を行った（同等性マージン：75 HU）。また CT 値の標準偏差および許容 CT 値 (350 - 500 HU) の割合を比較した。

## 結果

上行大動脈の CT 値は A 群  $428.6 \pm 55.5$  HU, B 群  $436.1 \pm 68.7$  HU であり、所定の同等性マージンの範囲内であった（群間の差の 95% 信頼区間：-4.3 - 16.9 HU）。CT 値の標準偏差は A 群が有意に小さかった (P = 0.009)。許容 CT 値の割合は A 群が有意に高かった (84.7% vs. 71.7%, P = 0.007)。

## 結論

冠動脈 CTA に CEO 使用することにより従来の体重によって造影剤量を定める標準的なプロトコルよりも有意に多くの患者において最適な造影効果が得られることが実証された。

2. Acquisition rate of antibody to hepatitis B surface antigen among medical and dental students in Japan after three-dose hepatitis B vaccination

（HB ワクチン 3 回接種後の HBs 抗体獲得と変動に関する医歯学生を対象とした血清疫学的研究）

永島 慎太郎  
 医歯薬学専攻 疫学・疾病制御学

B 型肝炎ウイルスは世界規模で対策すべき感染症の一つであり、HB ワクチンによる感染防御が重要と考えられる。本研究はワクチン接種後の HBs 抗体動態の把握を目的とした。本学医歯科学学生のうち HB ワクチンを 3 回接種し HB ワクチン 3 回目接種直前、1 カ月目、5 カ月目に HBs 抗体検査を行った 491 名を対象とした。HBs 抗体陽性率は、直前、1 カ月目、5 カ月目において 47.9%, 95.9%, 89.0% であった。一方、Non-responder は 3.5% であった。HBs 抗体価は接種後 1 カ月目から 4 カ月間にそれぞれ約 20% 減少することが明らかになった。Non-responder のうち、同じプロトコルで追加接種を受けた 12 例は全例 HBs 抗体を獲得した。以上より 1 カ月目の HBs 抗体価が低値の場合陰転化のリスクが高いこと、Non-responder には同じプロトコルによるワクチン接種が有効であることが明らかとなった。

3. Very low prevalence of anti-HAV in Japan: high potential for future outbreak

（日本住人の低い HAV 抗体保有率は HAV 感染のアウトブレイクを惹起させる高い可能性を有す）

山本 周子  
 医歯薬学専攻 疫学・疾病制御学

本邦の HAV 抗体陽性率に関して国立感染症研究所が過去 4 回大規模調査を行い、調査年毎に HAV 抗体保有層が高齢層へシフトする傾向があることを報告したが、2003 年以降 10 年以上にわたり、本邦の HAV 抗体保有状況に関する報告はない。本研究では一般住民を対象とした血清疫学調査から、HAV 抗体保有状況について把握した。職域・一般健診受検者 7,682 例から無作為に 1,200 例を抽出し、HAV 抗体を測定した。本邦の性年齢の人口分布に従った HAV 抗体陽性率を推計し、0 ~ 69 歳の国民の約 95% が HAV 感染防御

能としての抗体を有していないことを明らかにした。将来、HAV 感染のアウトブレイク発生が懸念される為、HAV 感染に関する感染予防対策の啓蒙や知識の普及、ワクチン接種の推奨範囲拡大などの対策が緊急かつ重要であると考えられた。

#### 4. Memory-like Liver Natural Killer Cells are Responsible for Islet Destruction in Secondary Islet Transplantation

(メモリー肝臓内 NK 細胞の 2 次膵島移植における膵島傷害への関与)

佐伯 吉弘  
創生医科学専攻 消化器・移植外科学

We previously demonstrated the pivotal role of natural killer (NK) cells in islet graft loss during the early phase after intraportal syngeneic islet transplantation (IT). Liver-resident DX5<sup>-</sup> NK cells were reported to possess memory-like properties, distinguishing them from conventional DX5<sup>+</sup> NK cells. Here, we investigated the impact of primary IT-induced liver DX5<sup>-</sup> NK cells on the engraftment of secondary-transplanted islets in mice. The culture of liver NK cells isolated from naive mice with TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , and IL- $\beta$ , mimicking instant blood-mediated inflammatory reaction, led to significantly increased DX5<sup>-</sup> NK cell percentage among total liver NK cells. Consistently, the prolonged expansion of DX5<sup>-</sup> CD69<sup>+</sup> TRAIL<sup>+</sup> CXCR3<sup>+</sup> NK cells was observed after intraportal IT of 300 syngeneic islets (marginal mass). In most diabetic mice, 400 syngeneic islets of primary IT were sufficient to achieve normoglycaemia, whereas the same mass after secondary IT failed to induce normoglycaemia in mice that received 200 syngeneic islets during primary IT. These findings indicated that liver-resident DX5<sup>-</sup> NK cells significantly expanded even after syngeneic IT, and that these memory-like NK cells may target both originally engrafted and secondary-transplanted islets. Furthermore, anti-TNF- $\alpha$  treatment suppressed the expansion of liver-resident DX5<sup>-</sup> NK cells, resulting in successful islet engraftment after sequential ITs.

#### 5. A Pilot Evaluation Assessing the Ease of Use

#### and Accuracy of the New Self/Home-Tonometer IcareHOME in Healthy Young Subjects

(新しい自己眼圧測定器 IcareHOME を用いた若年健常者に対する日内変動測定の試み)

野口 明日香  
医歯薬学専攻 視覚病態学

緒言：現在、緑内障患者に対する唯一の視野進行抑制のエビデンスは点眼や手術により眼圧を下げることである。眼圧には日内変動があり、24 時間の眼圧コントロールをすることが重要である。

目的：手持ち式の眼圧自己測定器 IcareHOME を用いて眼圧の日内変動を測定し、Goldmann 圧平式眼圧計 (GAT) ならびに icare と比較して、有用性や眼圧の一致性を評価すること。

対象と方法：三栄会ツカザキ病院の職員 43 人 43 眼 全て右眼を測定した。8 時から 18 時まで計 6 回 2 時間毎に、IcareHOME, icare, GAT それぞれの眼圧計で、この順に測定した。

結果：線形混合モデル解析の結果、3 つの眼圧計から得られた眼圧日内変動曲線は平行であった。(p=0.543) 各眼圧計の再現性はすべて ICC>0.8 と高かった。

結論：IcareHOME による測定値は icare ならびに GAT による測定結果と同様の日内変動のカーブを示した。また、再現性・機種間の一致性も良く、健常者においては、IcareHOME は自宅で眼圧の日内変動測定に有用であると考えられる。

#### 6. Characteristic morphology of the proximal tibiofibular joint in patients with discoid lateral meniscus

(近位脛腓関節の形状と外側円板状半月の関連について)

須賀 紀文  
医歯薬保健学研究科 整形外科

【目的】脛腓関節の解剖学的な違いによる外側円板状半月板 (DLM) への影響を考え、脛腓関節の形態を評価した。【方法】DLM 手術症例 58 例を対象とし、LM 損傷のない ACL 断裂症例 58 例を対照とした。術前 MRI 矢状断で、腓骨骨軸と脛腓関節がなす角が 20 度以上を oblique 型、20 度以下を horizontal 型とした。【結果】DLM 群では、horizontal 型が 43 例、oblique

型が15例と、horizontal型を有意に多く認めた。control群では、骨端線閉鎖前はhorizontal型が多く、骨端線閉鎖後はoblique型が多くみられた。【考察】DLM患者に多くみられるhorizontal型の脛腓関節は可動性が大きい。腓骨近位端と外側半月板間に存在するmenisocofbar ligamentを介して、半月板に対する後方への牽引力が強くなり、DLMに断裂が多い一因と考えた。

住田 佳應

医歯薬学専攻 整形外科学

#### 7. The Benefit of Minced Cartilage Over Isolated Chondrocytes in Atelocollagen Gel on Chondrocyte Proliferation and Migration (アテロコラーゲンゲル包埋細切軟骨片の単離軟骨細胞に対する細胞増殖能、遊走能における有用性の検討)

露口 勇輔

医歯薬学専攻 整形外科学

軟骨組織は血管を欠き、損傷すると修復が困難である。軟骨損傷の治療においてアテロコラーゲンゲル包埋培養軟骨細胞移植の良好な成績が報告されている。しかし、本手法では軟骨採取と移植という二期的手術が必要である。

細切軟骨片を損傷部に移植する手法は一期的に施行でき、海外では報告が散見される。しかし、足場材料に包埋した軟骨細胞と細切軟骨片を比較検討した報告はない。

我々は人工膝関節置換術を施行した症例より軟骨を採取し、細切軟骨片および単離した軟骨細胞を作製、それぞれアテロコラーゲンゲルに包埋した。3週間培養後、サフラニンO染色、HE染色、Ki-67染色、コンドロモデュリン、TGF- $\beta$ 、Type I・Type IIコラーゲン染色、グリコサミノグリカン測定にて評価し、比較検討した。細切軟骨片群において、軟骨細胞を単離した群以上に、ゲル内で軟骨細胞の増殖を認め、細碎軟骨細胞を用いた組織工学的手法が有用である可能性を認めた。

#### 8. The endoplasmic reticulum stress transducer old astrocyte specifically induced substance positively regulates glial scar formation in spinal cord injury

(脊髄損傷における小胞体ストレスセンサー old astrocyte specifically induced substance のグリア瘢痕形成の調整)

【目的】アストロサイトに特異的に発現するストレスセンサー OASIS が脊髄損傷後のアストログリオシスに及ぼす影響を明らかにすることである。

【方法】9週齢のC57BL/6マウス(WT)とOASISノックアウトマウス(KO)を用いて、T10椎弓切除後、IHインパクトにて胸髄損傷モデルを作成し、後肢運動機能をBMS(Basso mouse scale) scoringを用いて評価した。損傷部位の組織切片を採取し、免疫染色にて組織学的評価を行った。

【結果】BMSは42日目にはWT群平均 $3.7 \pm 0.9$ 、KO群平均 $4.8 \pm 0.6$ となり、KO群で有意に良好な運動機能改善を認めた。免疫染色で、KO群では、グリオシスを認めるが、過剰なグリア瘢痕は認めなかった。また、KO群で有意に軸索再生を認めた。

【結論】OASISを介した小胞体ストレスは脊髄損傷後のアストロサイトの発生や遊走には関与しないが、瘢痕形成アストロサイトへの変化に関与している。

#### 9. Endoscopic repair of urinary bladder with magnetically labeled mesenchymal stem cells : preliminary report

(磁性体化間葉系幹細胞による膀胱再生)

定秀 孝介

医歯薬学専攻 腎泌尿器科学

【背景と目的】磁性体化した骨髄間葉系幹細胞(MSCs)を磁石で効率的に膀胱損傷部位に集積させ、膀胱再生を試みた。

【方法】兎のMSCsを抽出し磁性体化(mMSCs)した。膀胱に経尿道的電気凝固を施行したTUF群、mMSCsを注入した注入(MSC M-)群、磁石でmMSCsを誘導したターゲット(MSC M+)群を作成した(それぞれn=4)。2週目にMRI撮影後、膀胱摘出し、HE染色・ $\alpha$ SMA染色で評価した。

【結果】MRIでは膀胱壁の最大面積は、TUF群 $43.9 \pm 44.4\text{mm}^2$ 、MSC M-群 $112.1 \pm 50.2\text{mm}^2$ 、MSC M+群 $222.9 \pm 61.4\text{mm}^2$ で、MSC M+群は、TUF群( $p = 0.0202$ )、MSC M-群( $p = 0.0433$ )と比較して、有意な膀胱再生を認めた。HE染色でも膀胱壁の最大面積は、TUF群 $4.76 \pm 3.67\text{mm}^2$ 、MSC M-群 $10.8 \pm 6.70\text{mm}^2$ 、MSC M+群 $24.7 \pm 6.23\text{mm}^2$ で、MSC M+群は、TUF単独群( $p = 0.0209$ )、MSC M-群( $p =$

0.0433)と比較して、有意な膀胱再生を認めた。MSC M+群ではHE染色でより多くの血管新生や組織球を、 $\alpha$ SMA染色で線維芽細胞を認めた。

【結語】磁気ターゲティングによるMSCsを用いて、低侵襲で効率的な膀胱再生が期待できる。

#### 10. Inhibition of the H3K4 methyltransferase SET7/9 ameliorates peritoneal fibrosis

(ヒストンH3K4メチル化酵素SET7/9の阻害は腹膜線維化を抑制する)

田村 亮  
医歯薬学専攻 腎臓内科学

Transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) is a major mediator of peritoneal fibrosis and reportedly affects expression of the H3K4 methyltransferase, SET7/9. SET7/9-induced H3K4 mono-methylation (H3K4me1) critically activates transcription of fibrosis-related genes. In this study, we examined the effect of SET7/9 inhibition on peritoneal fibrosis in mice and in human peritoneal mesothelial cells (HPMCs). We also examined SET7/9 expression in nonadherent cells isolated from the effluent of peritoneal dialysis (PD) patients. Murine peritoneal fibrosis was induced by intraperitoneal injection of methylglyoxal (MGO) into male C57/BL6 mice over 21 days. Sinefungin, a SET7/9 inhibitor, was administered subcutaneously just before MGO injection (10 mg/kg). SET7/9 expression was elevated in both MGO-injected mice and nonadherent cells isolated from the effluent of PD patients. SET7/9 expression was positively correlated with dialysate/plasma ratio of creatinine in PD patients. Sinefungin was shown immunohistochemically to suppress expression of mesenchymal cells and collagen deposition, accompanied by decreased H3K4me1 levels. Peritoneal equilibration tests showed that sinefungin attenuated the urea nitrogen transport rate from plasma and the glucose absorption rate from the dialysate. In vitro, sinefungin suppressed TGF- $\beta$ 1-induced expression of fibrotic markers and inhibited H3K4me1. These findings suggest that inhibiting the H3K4 methyltransferase SET7/9 ameliorates peritoneal fibrosis.

#### 11. Shutdown of ER-associated degradation pathway rescues functions of mutant iduronate 2-sulfatase linked to mucopolysaccharidosis type II

(小胞体関連分解の抑制はムコ多糖症II型原因タンパク質変異型イズロン酸2スルファターゼの機能を回復する)

尾崎 陽介  
医歯薬学専攻 腎臓内科学

ムコ多糖症は、リソソーム病の一種であり、遺伝的要因によってムコ多糖が全身に蓄積し、骨軟骨形成異常や神経系の異常など様々な症状を呈する代謝異常症である。ムコ多糖症II型原因タンパク質変異イズロン酸2スルファターゼ (iduronate-2-sulfatase:IDS) は小胞体内に蓄積し本来局在すべきリソソームには局在しないことを見出した。また、小胞体に留まっている変異IDSはE3リガーゼ依存的にHRD1にユビキチン化を受け、小胞体関連分解 (ER-associated degradation: ERAD)によって速やかに分解されることもわかった。ERADの阻害によって軽症型変異IDSに関しては、その酵素活性が有意に回復したことから、ERADを抑制すると、軽症型II型ムコ多糖症の病態の改善につながる可能性が示された。

#### 12. Serum-Free Medium Enhances the Immunosuppressive and Antifibrotic Abilities of Mesenchymal Stem Cells Utilized in Experimental Renal Fibrosis

(無血清培地で培養した間葉系幹細胞は抗炎症作用と抗線維化作用が増強し腎線維化を抑制する)

吉田 健  
医歯薬学専攻 腎臓内科学

細胞培養に用いられる血清は免疫反応や感染の危険性があり、治療のために間葉系幹細胞 (以下MSCs) を使用する際に妨げとなる可能性がある。そこで我々は、無血清培地 (SF-MSCs) および10%ウシ胎児血清含有培地 (10% MSCs) でMSCsを培養し、炎症および線維化に対する効果を調べた。

ラット一側尿管結紮 (以下UUO) によって誘導された腎線維化は、10% MSCsよりもSF-MSCsの投与により更に有意に改善した。また、各MSCsとヒト単球様細胞由来マクロファージとの共培養において、

SF-MSCsが炎症促進型 M1 から炎症抑制型 M2 マクロファージへの分化を有意に強く誘導した。さらに、炎症細胞の動員を阻害する TSG-6 の発現が、10%MSCs よりも SF-MSCs において有意に高く、SF-MSCs における TSG-6 発現のノックダウンによって、ラット UUO モデルにおける抗炎症作用は減弱した。

これらの結果は、無血清培地での培養は MSCs の免疫抑制および抗線維化作用を増強し、SF-MSCs の投与が腎不全の進行を予防するための有用な治療法である可能性を示唆している。

### 13. 4',6-Diamidino-2-Phenylindole Distinctly Labels Tau Deposits

(4',6-Diamidino-2-Phenylindole はタウ病変の検出に有用である)

李 成玉  
医歯薬学専攻 脳神経内科学

タウオパチーは、微小管関連蛋白質の一種であるタウ蛋白が異常集積することにより各種神経徴候と神経病理学的特徴を呈する神経変性疾患の総称である。タウオパチーの病理学的検討におけるタウ蛋白凝集体の検出には鍍銀染色は手技的に煩雑であり他の分子とタウ蛋白との共局在を検証することが困難である。他の分子との共局在は蛍光色素のチオフラビンでタウ蛋白凝集体を染色した後に蛍光顕微鏡観察により可能であるものの、チオフラビンのピーク発光波長が他の一般的な抗体標識用蛍光色素のそれに近く、その点でチオフラビンも多重蛍光染色には不向きである。所属研究室においてアルツハイマー病のタウ蛋白凝集体である神経原線維変化を観察する過程で蛍光核染色剤の一つである DAPI が細胞核の他に神経原線維変化を蛍光標識することを見出したことを発端に研究を行い、これを用いればタウオパチーにおける病変の検出が可能となることが明らかになった。

### 14. Live single cell mass spectrometry reveals cancer-specific metabolic profiles of circulating tumor cells

(一細胞質量分析法を用いた循環腫瘍細胞のがん特異的代謝プロファイルの解析)

Yasumine Abouleila  
医歯薬学専攻 生命科学

Recently, there has been an increased attention to circulating tumor cells (CTCs) analysis, also known as liquid biopsy, owing to its potential benefits in cancer diagnosis and treatment. CTCs are released from primary tumor lesions into the blood stream and eventually metastasize to distant body organs. However, a major hurdle with CTC analysis is their natural scarcity. Existing methods lack sensitivity, specificity or reproducibility required in CTC characterization and detection. Here, we report untargeted molecular profiling of single CTCs obtained from gastric cancer (GC) and colorectal cancer (CRC) patients, using live single cell mass spectrometry (LSC-MS) integrated with microfluidics-based cell enrichment technique. Using this approach, we demonstrated the difference in the metabolomic profile between CTCs originating from different cancer groups. Moreover, potential biomarkers were putatively annotated to be specific to each cancer type.

### 15. Cell-Free DNA Analysis for EGFR mutations in Lung Adenocarcinoma Patients by Droplet Digital PCR

(デジタル PCR による遊離 DNA を用いた肺腺癌患者の EGFR 変異解析の検討)

HANA KHAIRINA PUTRI FAISAL  
医歯薬学専攻 生命科学

Cell-free DNA (cfDNA) analysis may be useful as a non-invasive diagnostic approach for lung adenocarcinoma patients. Droplet digital PCR (ddPCR) is ultra-sensitive detection method for a low number of mutated genes. EGFR L858R and E746-A750del detection by ddPCR was performed in tumor DNA (tDNA) and cfDNA samples of 19 lung adenocarcinoma patients whose tumor biopsies were already evaluated for EGFR mutations by clamp PCR (13 L858R, 3 E746-750del, and 3 negatives). Immunohistochemistry was performed to quantify the proportion of EGFR L858R-positive cells in 12 cases. EGFR point mutation and deletion were detected in 13 and 3 tumor DNA samples by ddPCR. In measurable cfDNA, EGFR L858R and E746-A750del were detected by ddPCR in 8/13 and 3/3

samples, respectively. Allele fraction (AF) of tDNA was relatively correlated with the proportion of EGFR L858R-positive cells. No correlation was found between AF of cDNA and AF of tDNA and between AF of cfDNA and the number of the proportion of EGFR L858R-positive cells. All patients with mutated AF of cfDNA >0.1% had lymph-node or distant metastasis. CfDNA analysis for EGFR L858R and E746-A750del by ddPCR achieved a high detection rate which may provide data for patients complementary to tumor biopsy for precision medicine.

#### 16. Clinical Significance of Reddish Depressed Lesions Observed in the Gastric Mucosa after *Helicobacter pylori* Eradication

(除菌後胃粘膜に出現する発赤陥凹性病変の臨床的意義)

小刀 崇弘

医歯薬学専攻 消化器・代謝内科学

##### 【検討】

近年、ヘリコバクターピロリ除菌後発見胃痛が急増しており、その早期発見が重要な臨床的課題となってきた。除菌後胃粘膜には癌類似の発赤陥凹（以下RDL）が多発し、内視鏡診断が困難なことがある。そこでRDLの臨床的特徴を明らかにし、NBI拡大観察（M-NBI）による診断能について検討した。

除菌後症例301例中117例にRDLを認め、男性、高度萎縮、胃腫瘍の既往がRDL出現に寄与するリスク因子であった。この症例群に対する白色光観察において、RDLに対する生検陽性率は、わずか2.4%（2/83）であった。一方、RDL104病変に対してM-NBIを行ったところ、生検陽性率は43%（9/21）であった。M-NBIでは、白色光観察に比し、要生検率は有意に低率で陽性反応的中率は有意に高率であった。

##### 【まとめ】

除菌後胃粘膜のRDLには高率に癌が潜在しており、その質的診断にはM-NBIが有用であった。

17. Serum HMGB1 concentrations at 4 weeks is a useful predictor of extreme poor prognosis for advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy

(HAICとソラフェニブで治療した進行肝細胞癌の予後不良症例の予測に治療4週後の血清HMGB1濃度が有用である)

益田 和彦

医歯薬学専攻 消化器・代謝内科学

進行肝細胞癌の抗癌剤に対する奏効率および予後を予測するバイオマーカーが必要である。近年HMGB1は肝癌のバイオマーカーや治療標的として注目されている。

ソラフェニブ（71例）もしくはHAIC（72例）で治療を行った進行肝細胞癌において、治療前と治療4週間後の血清HMGB1濃度が、治療奏効率および予後予測に有用であるかを評価した。

全症例のうち67%で治療4週間後のHMGB1濃度の低下を認めた。多変量解析ではソラフェニブあるいはHAICで治療したいずれの症例においても、治療4週間後の血清HMGB1濃度高値は独立した全生存率不良の予測因子として同定された。血清HMGB1濃度と既存の腫瘍マーカーであるAFPまたはDCPと組み合わせることにより、極めて予後の悪い症例を層別化することが可能であった。

#### 18. Stimulation of natural killer cells with rhCD137 ligand enhances tumor-targeting antibody efficacy in gastric cancer

(rhCD137リガンドによるNK細胞刺激により胃癌に対する分子標的薬の効果は増強する)

三隅 俊博

創生医学専攻 消化器・移植外科学

【目的】胃癌制癌治療におけるCD137の意義について検討するとともに、発現誘導機序について解析を行った。

【方法】NK細胞と各胃癌細胞株を分子標的薬投与下に培養し、NK細胞のCD137の発現を測定した。さらにrhCD137Lによる抗腫瘍効果の増強の有無について検討するため、<sup>51</sup>Cr遊離試験やサイトカイン測定により評価した。CD137発現誘導については、IgG抗体サブクラスやNK細胞の一塩基多型との親和性に着目し解析した。

【結果】各胃癌細胞株とNK細胞を分子標的薬投与下に培養したところ、NK細胞にCD137発現を認めた。さらにrhCD137Lの刺激によって、NK細胞のサイト

カインの分泌が増加し、分子標的薬の ADCC 効果を増強することを明らかにした。CD137 の発現は高親和性の IgG1, IgG3 サブクラスや、FcγRIIIA の一塩基多型の 158V/V で有意に増加が認められた。

【結語】 rhCD137L の投与により NK 細胞の胃癌に対する ADCC 活性を増強することを明らかにした。さらに FcγR と Fc 構造の親和性が CD137 発現に深く関与していると考えられた。

## 19. Antithrombin insufficiency promotes susceptibility to liver tumorigenesis

(アンチトロンビン活性の低下は肝腫瘍の進行を促進する)

岩子 寛

創生医科学専攻 消化器・移植外科学

背景：

血漿 AT 低値マウスを用いて、ジエチルニトロサミン (DEN) と四塩化炭素 (CCl<sub>4</sub>) による慢性肝障害からの肝腫瘍を誘発し AT の抗炎症作用と抗腫瘍効果を検討した。

方法：

AT 低値マウス (血漿 AT 活性値約 60%) 及び、B6wild type マウス (血漿 AT 活性値約 120%) を用い、生後 6 週目に DEN を、8 週目より 2 週間間隔で 60 週まで CCl<sub>4</sub> を腹腔内投与し比較検討した。

結果：

肝腫瘍モデルにおいて実験マウスを 56 週で犠牲死させると AT 低値マウスでは肝腫瘍の発症が有意に見られた。60 週で犠牲死させると、最大肝腫瘍径および腫瘍個数は有意に AT 低値マウスにおいて高値であった。急性肝障害モデルでは、AT 低値マウスで、血清 transaminase は有意に高値で、血清 IL-6 および TNF-α も有意に亢進していた。また肝組織においては AT 低値マウス群で TUNEL 陽性細胞などはそれぞれ有意に増加していた。60 週でも同様に有意に増加していた。

考察：

内因性 AT 活性の低下は、化学誘発肝障害を増長させ、AT の投与により肝障害が軽減できる事が示唆された。さらに内因性 AT 活性低下は、化学誘発肝腫瘍の進展を増長させる可能性がある事が示唆された。