

第81回 広島大学研究科発表会（医学）

（2019年11月7日）

1. Inhibition of the H3K4 methyltransferase MLL1/WDR5 complex attenuates renal senescence in ischemia reperfusion mice by reduction of p16^{INK4a} (H3K4メチル化酵素 MLL1/WDR5 複合体の抑制は p16^{INK4a} の低下により虚血再灌流マウスにおける腎老化を改善する。)

下田 大紀

医歯薬学専攻 腎臓内科学

急性腎障害 (AKI) は高率に慢性腎臓病 (CKD) へ移行し、また CKD では AKI を合併しやすいことが明らかになっている。加齢は AKI と CKD 双方のリスクであり、腎不全を防ぐためには既存の治療のみならず加齢による障害の抑制が必要と考えられる。p16^{INK4a} は細胞周期を停止し細胞老化を誘導する遺伝子であり、様々な臓器で加齢による増加が示されている。さらに老化細胞では senescence-associated secretory phenotype (SASP) と呼ばれる炎症反応を示すため線維化に繋がると考えられている。動物実験において p16^{INK4a} ノックアウトマウスによる腎虚血再灌流障害 (IRI) 後線維化の改善が証明された。また p16^{INK4a} はヒストン H3K4me3 による制御を受けると報告されているが、腎臓においては明らかではない。我々は H3K4me3 の抑制が IRI で発現する p16^{INK4a} を低下し、腎臓におけるストレス誘導性老化ならびに、炎症と線維化が改善することを証明した。さらに腎線維芽細胞において、transforming growth factor (TGF)- β 1 が MLL1, WDR5, H3K4me3, p16^{INK4a} を誘導することを明らかにし、H3K4me3 による p16^{INK4a} 制御を ChIP assay を用いて証明した。

2. Prognostic Significance of Lymph Node Metastasis and Micrometastasis Along the Left Side of Superior Mesenteric Artery in Pancreatic Head Cancer

（膵頭部癌における上腸間膜動脈左側リンパ節の微小転移を含めた転移の予後への影響）

岡田 健司郎

医歯薬学専攻 外科学

Backgrounds and objectives. Although metastasis in lymph nodes along the left side of superior mesenteric artery (SMA-LNs-lt) are sometimes found, survival benefit of SMA-LN-lt dissection for pancreatic head cancer is still unclear. The purpose of this study is to evaluate the prognostic significance of SMA-LN-lt metastasis and micrometastasis. **Methods.** A total of 166 patients with pancreatic head cancer who underwent pancreatectomy with lymphadenectomy including SMA-LNs-lt between 2002 and 2017 were reviewed retrospectively. Micrometastasis was evaluated by immunohistochemistry. **Results.** Twenty patients (12%) had SMA-LN-lt metastasis detected by hematoxylin and eosin (HE) staining, and eight patients (5%) had micrometastasis. Patients with SMA-LN-lt HE-positive or micrometastasis group experienced significantly shorter overall survival (OS) than those without ($p=0.015$). In multivariate analysis, SMA-LN-lt HE-positive or micrometastasis ($p=0.034$), portal vein resection ($p=0.002$), histologic grade 2/3 ($p=0.046$), LN metastasis ($p=0.002$) and lack of adjuvant chemotherapy ($p<0.001$) were independent risk factors. Within a subset of SMA-LN-lt HE-positive or micrometastasis group, lack of adjuvant chemotherapy ($p=0.003$) was the independent poor prognostic factor. **Conclusions.** In pancreatic head cancer, the rate of SMA-LN-lt HE-positive and micrometastasis was found in 12% and 5%, respectively. Adjuvant chemotherapy may contribute to improvement of prognosis in patients with LN metastasis including SMA-LN-lt metastasis and micrometastasis.

3. Gastrectomy for invasive micropapillary carcinoma is associated with poorer disease-free and disease-specific survival

（浸潤性微小乳頭癌の胃切症例は、無病生存率および疾患特異的生存率が低値である）

加納 幹浩

広島市立安佐市民病院 外科

Background: Invasive micropapillary carcinoma (IMPC) is a rare subtype of gastric adenocarcinoma and has aggressive histopathologic characteristics. This study aimed to compare the clinicopathological characteristics and prognosis of gastric adenocarcinoma with and without IMPC using propensity score-matched (PSM) analysis.

Methods: Patients with gastric adenocarcinoma who underwent gastrectomy between 2006 and 2015 were included. The primary endpoint was disease-free survival (DFS) after gastrectomy, and the secondary endpoints were disease-specific survival (DSS) and recurrence pattern.

Results: Of 882 patients, 35 were diagnosed as having gastric adenocarcinoma with IMPC. After PSM, 70 patients, including 35 with IMPC and 35 without IMPC, were selected. Gastric adenocarcinoma with IMPC is characterized by lymphatic invasion (94% versus 69%, $p = 0.012$). Patients with IMPC had significantly poorer DFS than those without IMPC, with 3-year DFS rates of 62.2% and 93.4% ($p = 0.003$), respectively. Furthermore, a significant difference was also observed in DSS ($p = 0.016$); patients with IMPC more frequently developed liver metastasis (20%) than those without IMPC (3%, $p = 0.006$).

Conclusions: Resected gastric carcinoma with IMPC was associated with poorer DFS and DSS; furthermore, an increased rate of lymphatic invasion and liver metastasis was noted than in cases without IMPC.

4. Clinical implications of ^{18}F -sodium fluoride uptake in subclinical aortic valve calcification: Its relation to coronary atherosclerosis and its predictive value

(無症候性大動脈弁石灰化への ^{18}F -フッ化ナトリウム集積の臨床的意義: 冠動脈硬化症との関係と大動脈弁石灰化増悪予測との関係)

中本 祐美子
医歯薬学専攻 循環器内科学

背景: ^{18}F -フッ化ナトリウム (NaF) は活性化骨基質を標的化する PET トレーサーである。我々は動脈弁石灰化 (AVC) における NaF 集積の臨床的意義

を検討した。

方法: 心臓 CT にて AVC と冠動脈プラークが検出された 25 症例に NaF PET を施行した。CT にて、AVC score, volume, CT 値を測定し、冠動脈ハイリスプラーク (HRP) の有無を評価した。大動脈弁石灰化と冠動脈プラークへの NaF 集積を TBR_{max} として算出した。

結果: CT 上の AVC 定量と AVC TBR_{max} には正の相関を認めた。HRP を有する群では AVC TBR_{max} が有意に高く、AVC TBR_{max} は冠動脈プラーク TBR_{max} と正の相関を呈した。また、AVC TBR_{max} は AVC score の進行と正の相関を呈した。

結論: ^{18}F -NaF PET は AVC の分子的性状と進展リスクの評価に活用できる可能性がある。

5. Guanylate binding protein 1 (GBP-1) promotes cell motility and invasiveness of lung adenocarcinoma

(Guanylate binding protein 1 (GBP-1) は肺腺癌の細胞運動能および浸潤能を促進させる)

山北 伊知子
医歯薬学専攻 腫瘍外科学

先行研究においてヒト肺腺癌の凍結標本を用いて網羅的遺伝子発現解析を行った。本研究では、同定した肺腺癌の浸潤に関与する候補遺伝子群の中から細胞運動能への関与が報告されている Guanylate-binding protein 1 (GBP-1) に着目した。

ヒト肺腺癌手術検体およびヒト肺腺癌細胞株を用いて GBP-1 発現を検討したところ、正常肺組織に比して浸潤癌組織において GBP-1 遺伝子の高発現が認められ、上皮系性質を示す細胞株と比して間葉系性質を示す細胞株は GBP-1 遺伝子およびタンパクの高発現を示した。さらに GBP-1 の内因性発現を有する間葉系性質を示す肺腺癌細胞株において、GBP-1 発現抑制はその細胞運動能を有意に低下させた。さらにヒト肺腺癌手術標本において GBP-1 の免疫組織学的検査を行った検討では、GBP-1 発現は浸潤部のみに認められ、脈管侵襲と正相関が認められた。

以上から、GBP-1 の運動能促進を通じた肺腺癌浸潤への関与が示唆された。GBP-1 発現の抑制は、肺腺癌の新規治療戦略開発に貢献しうる。

6. Long-term prognosis of liver disease in patients with chronic hepatitis with chronic hepatitis B

virus infection receiving nucleos(t)ide analogue therapy: an analysis using a Markov chain model (慢性 B 型肝炎患に対する核酸アナログ投与例の長期肝病態推移：マルコフモデルを用いた検討)

多田 俊史
疫学・疾病制御学

核酸アナログが投与された慢性 HBV 感染例において、マルコフモデルにより長期肝病態の推移を明らかにすることを目的とした。対象は慢性 HBV 感染症 254 例である。慢性肝炎を起点とした肝細胞癌への 1 年病態推移確率は、男性では、50 歳台で 1.8%、70 歳台以上で 2.8% と推定された。肝硬変を起点とした肝細胞癌への推移は、40 歳台で 4.6%、50 歳台で 4.6%、60 歳台で 3.2%、70 歳台以上で 7.6% 認められた。女性では肝硬変を起点とした肝細胞癌への推移は、70 歳台以上で 4.5% と推定された。40 歳における慢性肝炎を起点と想定し、その後 40 年の肝病態推移を予測したところ、男性では、70 歳まで増加し累積肝硬変罹患率は 70 歳で 30.0% となり、同肝細胞癌罹患率も年齢とともに増加し、80 歳で 57.5% となった。女性では 70 歳以上の累積肝細胞癌罹患率が増加し、80 歳で 23.0% となった。結語は、核酸アナログ投与例においても長期間の経過では、男性および肝硬変の高齢女性において肝発癌のリスクが高い。

7. Flip-Flop Phenomenon: Swallowing-Induced Arterial Displacement as an Indicator of Carotid Artery Disease (フリップフロップ現象：嚥下による頸動脈可動現象は頸動脈疾患のリスク因子となる)

木下 直人
医歯薬学専攻 脳神経内科学

【目的】私は嚥下により内頸動脈が舌骨と干渉し走行変化を来す現象を観察し、Flip flop phenomenon (FFP) として報告した。本研究は FFP の病的意義を明らかにする事を目的とした。【方法】2016 年 2～3 月に国立循環器研究センター脳血管部門で入院加療を行った症例を対象に、FFP の有無に関し、患者背景および頸動脈超音波所見との関連を検討した。【結果】202 例 (平均 70.6 ± 13.8 歳) が対象となった。FFP 陽性群は 39 例 (19.3%) で、陰性群に比し内頸動脈狭窄症の有病率が有意に高かった (30.8% vs 12.9%)。

片側のみ FFP 陽性であった 37 例では、FFP 陽性側の内頸動脈狭窄病変が陰性側に比し有意に多かった (24.3% vs 5.3%)。【結語】本研究は FFP に関し多数例で検討した初めての報告であり、FFP 陽性率は内頸動脈狭窄症を有する症例で有意に高かった。

8. Everolimus enhances TRAIL-mediated anti-tumor activity of liver resident natural killer cells in mice (エベロリムスはマウス肝内在 NK 細胞の TRAIL を介した抗腫瘍活性を増強する)

Saparbay Jamilya
医歯薬学専攻 消化器・移植外科学

We investigated the impact of mTOR inhibition using everolimus (EVR) on liver resident natural killer (NK) cells in a mouse model. Liver resident NK cells from the EVR-treated mice displayed enhanced cytotoxicity against TRAIL-sensitive neoplastic cells. EVR-treatment inhibited the transition of the immature subset of liver NK cells to a mature state. Maturation of liver NK cells was impaired due to impairment of mTOR dependent AKT phosphorylation.

9. Do Individuals with Alcohol Dependence Show Higher Unfairness Sensitivity? The relationship between impulsivity and unfairness sensitivity in alcohol-dependent adults (アルコール依存症患者は不公平感を感じやすいか？衝動性の関連からの考察)

津久江 亮太郎
医療法人せのがわ 瀬野川病院 精神科

アルコール依存症は経過中に様々な対人関係上の問題を引き起こす。これまでの研究から、アルコール依存症では対人関係上の不公平感に敏感であることが最後通牒ゲームと呼ばれる行動実験によって明らかにされている。その一方で、アルコール依存症では衝動性の問題が対人関係に影響を及ぼしていることも指摘されている。しかしながら、アルコール依存症の対人関係上の問題を生じるこれらの要因の関連や病態メカニズムは明らかにされていない。そこでわれわれはアルコール依存症患者および健常者に対して最後通牒ゲームと衝動性の行動実験として遅延価値割引課題を行

い、不公平感の敏感さと衝動性との関連について検討した。二つの行動実験の結果はアルコール依存症において有意な偏相関を認め、アルコール依存症では不公平感の敏感さに衝動性が関連することが示唆された。このことは、アルコール依存症の病態解明や治療介入につながる重要な知見と考えた。

10. A prospective study of the safety and usefulness of a new miniature wide-angle camera: the "BirdView camera system"
(新規小型広視野角カメラ「BirdView カメラシステム」の安全性と有用性に関する前向き臨床研究)

寿美 裕介
医歯薬学専攻 消化器・移植外科学

【背景】内視鏡外科手術をより安全に行うために新規小型広視野角カメラシステムを開発した。

【方法】その安全性と有用性を検証する第1相臨床試験を行った。大腸癌手術予定患者10名に対して本カメラシステムを使用し、術中および術後28日以内の合併症、手術時間、出血量、術者のストレスの評価を行った。

【結果】本カメラは腹腔鏡の視野外の状況をリアルタイムに描出できた。10例の背景因子として男女比はほぼ同等であり、9例は骨盤内の操作を伴う左側結腸・直腸の症例であった。手術時間は299.5分、出血量は35.5ml、術後在院日数は8日(いずれも中央値)だった。術中合併症は認めず、術後合併症は2例認めたが、本カメラシステムに起因するものではなく、2例とも保存的に軽快した。本カメラシステムは術者へのストレスを増大させなかった。

【結語】新規小型広視野角カメラシステムを人に初めて使用し、その安全性と有用性について示した。

11. Postoperative Portal Hypertension Enhances Allo immune Responses after Living-Donor Liver Transplantation in Patients and in a Mouse Model (術後門脈圧亢進による生体肝移植術後の抗ドナー同種免疫応答の増強に関する臨床並びにマウスモデルにおける検討)

橋本 慎二
創生医科学専攻 先進医療開発科学講座外科学

生体肝移植 (LDLT) における術後門脈圧亢進は血

流グラフト容量不均衡によるグラフト不全を誘発するのみならず、抗ドナー応答を増強する可能性がある。我々は、臨床データおよびマウスモデルを用いて門脈圧亢進による免疫学的影響を検討した。前者では術後の門脈圧で分類し解析したところ、門脈圧高値が、有意に高い抗ドナー応答及び急性拒絶反応発生率と関連していた。後者では、門脈圧亢進方法として肝切除を、門脈圧亢進抑制方法として門脈体循環シャントを行ったマウスから分離した細胞を用いて同種共培養実験を行い、臨床結果を再現した。機能実験では肝切除群では免疫抑制性細胞であるLSECのMHCおよびPD-L1の発現が有意に低下し、抑制能低下を認めた。LDLT後の門脈圧亢進下では抗ドナー応答が増強されること、その一因としてLSECの抑制能低下が考えられた。この結果は患者予後を改善する新たな治療法戦略に寄与すると考えられた。

12. Type I hypersensitivity to 15 kDa, 28 kDa and 54 kDa proteins in vitellogenin specific to *Gadus chalcogrammus roe*
(タラコ特異的I型アレルギーにおける魚卵蛋白抗原の解析)

鼻岡 佳子
皮膚科学

タラコ特異的にI型アレルギー反応を呈する患者の原因抗原を、タラコ抽出液、および遺伝子組み換えにより得た vitellogenin (Vg) 蛋白断片 (β' -component: β' -c, phosvitin: rPv) を用いて解析した。患者血清IgEはタラコ抽出液中の複数の蛋白に特異的に結合し、その主なバンドの質量分析ではVg蛋白配列が検出された。抗Vg血清による免疫沈降法で得られたVg蛋白断片と患者血清によるウェスタンブロット(WB)では15, 28, 54kDaの蛋白室が検出され、その結合は $r\beta'$ -cまたはrPvにより中和された。また、 $r\beta'$ -cおよびrPvは患者血清によるWBでも検出された。さらに非還元PAGEによる15, 28, 54kDaを含む分画の抽出液は患者好塩基球からヒスタミンを遊離した。他の魚卵アレルギー患者IgEを用いたWBでは $r\beta'$ -cへの結合を認めたがrPvへの結合はなかった。タラコ特異的に過敏反応を呈する患者の主な抗原は β' -cとPvの両方の構造を含む15, 28, 54kDaのVg断片であり、タラコ特異的な反応性はPv構造に由来することが示唆された。

13. A sero-epidemiological survey of the effect of hepatitis B vaccine and hepatitis B and C virus infections among elementary school students in Siem Reap province, Cambodia

(カンボジアの小学生を対象とした肝炎ウイルス感染状況とHBワクチンによる抗体保有率に関する血清疫学的検討)

藤本 真弓
疫学・疾病制御学

カンボジアでは出生後の児に対するHBワクチン接種が2001年に全国規模で導入されたが、小児の肝炎ウイルス感染状況は明らかにされていない。本研究では小児を対象とした血清疫学調査を行い、HBワクチン導入前後の状況について検討を行った。

対象は248人369検体で、出生年は1999-2005年、平均年齢は 9.30 ± 1.20 歳であった。

HBs抗原陽性は5例2.02%、全例genotype Cで、うち4例はsub-genotype C1と判定された。うち2例ではHBV遺伝子配列が100%一致し水平感染と考えられた。HBc抗体陽性は27例10.89%、HBs抗体陽性は40例16.13%であった。『HBワクチン接種によるHBs抗体獲得』の率は10.08%であった。HBc抗体は2001年以降の出生群で有意に低くなる一方で『HBワクチン接種によるHBs抗体獲得』率は出生年毎に有意に増加する傾向を認めた。

新規感染はHBV、HCVともに認めなかった。

本調査研究により、カンボジアでは2001年のHBワクチン導入によるHBV感染予防の効果が徐々に現れていることが明らかとなった。