

# 広島大学学術情報リポジトリ

## Hiroshima University Institutional Repository

Title	第85回 広島大学研究科発表会（医学）〈広島大学研究科発表会（医学）記録〉
Author(s)	広島大学医学出版会,
Citation	広島大学医学雑誌 , 68 (1-6) : 23 - 29
Issue Date	2020-12
DOI	
Self DOI	
URL	<a href="https://ir.lib.hiroshima-u.ac.jp/00050155">https://ir.lib.hiroshima-u.ac.jp/00050155</a>
Right	Copyright (c) 2020 広島大学医学出版会
Relation	



# 第85回 広島大学研究科発表会（医学）

（2020年8月6日）

1. Periostin antisense oligonucleotide prevents hepatic steatosis and fibrosis in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis  
（非アルコール性脂肪性肝炎マウスモデルにおいて、ペリオスチンアンチセンス核酸は肝脂肪化と線維化を抑制する）

小林 知貴  
医歯薬学専攻 総合診療医学

【目的】アンチセンス核酸（ASO）は次世代医薬として期待されている。我々はこれまで、ペリオスチンが肝線維化を促進する分子であることを明らかにした。またペリオスチンは肝脂肪化にも寄与していることが報告されていることから、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）に対する新たな治療戦略としてペリオスチン ASO の可能性について検討した。

【方法】マウスをランダムにコントロール群、NASH モデル群、ASO 投与群に分け、4 週後各群について線維化および脂肪化の評価を行った。

【結果】NASH モデル群では、ペリオスチンの発現が有意に上昇した一方で、ASO 投与によりペリオスチンの発現は有意に抑制され、組織学的にも肝脂肪化・線維化の改善を認めた。

【結論】ペリオスチン ASO は、NASH モデルマウスにおいて肝脂肪化および線維化を有意に抑制したことから、効率的かつ有効な次世代治療としての可能性が示唆された。

2. Importance of hepatic functional reserve in sequential therapy with molecular targeted agents for advanced hepatocellular carcinoma  
（進行肝細胞癌に対する分子標的薬逐次療法における肝予備能の重要性）

内川 慎介  
医歯薬学専攻 消化器・代謝内科学

近年、分子標的薬逐次療法の有効性が示されているが、分子標的薬 1 次治療 PD 時、Child-Pugh A、ECOG Performance status (PS) 0/1 が逐次療法移行

条件である。

Study1：1 次治療ソラフェニブ症例 160 例で検討、PD 症例の約 50% が逐次治療移行条件を満たし、逐次治療候補の治療前予測因子として Albumin>3.5g/dL、脈管侵襲なしが抽出された。

Study2：ソラフェニブ 55 例、レンパチニブ 19 例で分子標的薬 1 次治療中の予備能推移を検討。rapid PD 群（Time To Progression (TTP) ≤ 3.8 カ月）で早期から予備能が増悪した。

逐次療法の恩恵を受けるために、分子標的薬導入前の予備能条件、腫瘍条件から適切な導入時期を検討し、分子標的薬治療中は適切に病勢評価を行い、病勢進行による予備能低下前に 2 次治療へ移行することが重要である。

3. Genomic Characterization of Non-Invasive Differentiated-Type Gastric Cancer in the Japanese Population  
（日本人における早期分化型胃癌の遺伝学的特徴）

中村 耕樹  
医歯薬学専攻 消化器・代謝内科学

## 新しい知見

早期胃癌における driver 変異の検索のため全 exome sequence を行った。*LRP1* が候補として挙げられ、追加の target sequence の結果、*LRP1* が有意な遺伝子変異であることが示された。さらに、蛍光免疫染色の結果、*LRP1* に変異がある症例の方が、CagA が胃上皮細胞内に有意に蓄積していた。

進行胃癌に対する全ゲノム網羅的解析は行われているが、早期胃癌に対する網羅的解析はされていない。よって全 exome sequence による早期胃癌における driver 変異の検索を行った。まず、19 症例に全 exome sequence を行い 10 変異 / Mb 以上かつ 3 症例以上で変異を認める 50 遺伝子を抽出し、胃癌に関連する 118 遺伝子を合わせて、計 168 遺伝子の癌パネルを作成した。別の 30 症例に対し前述のパネルにて target sequence を行った。統計学的解析の結果、*TP53* と *LRP1* (Low density lipoprotein receptor-related

protein 1) が有意な変異遺伝子として同定された。*LRP1* は、mTOR pathway を抑制し、*Helicobacter pylori* (Hp) の分泌タンパクである CagA の胃上皮内におけるオートファジーを誘導していると報告されている。TCGA の public data による解析の結果、*LRP1* に変異があると *LRP1* の発現レベルが有意に低く、mTOR pathway 上の遺伝子がより強く発現していた。また、蛍光免疫染色の結果、*LRP1* に変異がある症例で CagA が胃上皮細胞内に有意に蓄積していた。以上から、*LRP1* の変異は Hp 感染胃粘膜において発癌を誘導する driver 変異であると考えられる。

#### 4. Comparison of Outcome of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy and Sorafenib for Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (切除不能進行肝細胞癌に対する肝動注療法とソラフェニブの治療成績の比較)

兄玉 健一郎  
医歯薬学専攻 消化器・代謝内科学

【背景】 進行肝癌の TACE 不応症例や脈管侵襲症例は、肝癌診療ガイドラインの治療アルゴリズムにおいて、肝動注療法と分子標的薬の治療法が併記されており、両者の使い分けは未だ不明である。

【目的】 進行肝癌に対する肝動注療法とソラフェニブの位置づけを明確にする。

【方法】 TACE 不応と脈管侵襲の有無別で生存率のサブグループ解析を行う。さらに門脈腫瘍栓に対する放射線療法併用肝動注療法の奏効率、生存率を解析する。

【結果】 脈管侵襲あり、TACE 不応なしの症例で肝動注療法が、脈管侵襲なし TACE 不応ありの症例でソラフェニブが予後改善に寄与する独立因子として抽出された。また、門脈腫瘍栓に対する放射線療法併用肝動注療法が予後改善に寄与する独立因子として抽出された。

【結論】 TACE 不応に対するソラフェニブ、脈管侵襲に対する肝動注療法の有用性を示した。さらに門脈腫瘍栓に対する放射線併用療法の相加効果を示し、進行肝癌の治療法の指針を示した。

#### 5. Functional analysis of newly identified *RYR1* variants in patients susceptible to malignant hyperthermia

(悪性高熱症素因者から新たに同定された *RYR1* 遺

伝子変異の機能解析)

野田 祐子  
医歯薬学専攻 麻酔蘇生学

悪性高熱症 (以下 MH) は重篤な麻酔合併症の一つである。その病因は骨格筋筋小胞体のカルシウム (以下 Ca) 代謝異常であり、原因の一つに 1 型リアノジン受容体遺伝子 (以下 *RYR1*) の変異がある。MH の診断には侵襲的な筋生検を必要とするため、より侵襲性の低い遺伝子診断の確立が望まれており、その確立には、*RYR1* 変異の研究の蓄積が必要である。今回、我々は、MH を発症した患者から確認された 3 つ *RYR1* 変異 (p.Ser2345Thr, p.Ser2345Arg, および p.Lys3367Arg) に関して機能解析を行い、MH の発症要因となりうる Ca 代謝異常を引き起こすかどうかを調査した。p.Ser2345Thr と p.Ser2345Arg は、MH の発症要因となりうる Ca 代謝異常を引き起こしている可能性が高かったが、p.Lys3367Arg は MH の発症要因となる Ca 代謝異常に関与してないことが示唆された。

#### 6. Mucin 21 is a novel, negative immunohistochemical marker for epithelioid mesothelioma for its differentiation from lung adenocarcinoma (上皮型中皮腫と肺腺癌の鑑別診断における新規マーカー MUC21 の有用性)

甲斐 佑一郎  
医歯薬学専攻 腫瘍外科

【背景】 上皮型中皮腫 (EM) と肺腺癌 (AC) の鑑別診断技術は進歩しているが、絶対的な免疫染色マーカーは発見させていない。免疫組織化学的染色 (IHC) による EM と AC の鑑別診断に有用な新規マーカーを探索する。【対象と方法】 EM6 例と AC6 例を対象とした gene expression microarray data analysis を行い、新規鑑別診断マーカーの候補として中皮腫陰性マーカー MUC21 を同定した。EM : 70 例, AC : 70 例を対象として MUC21 に対する抗体を用いて IHC を行い、鑑別診断マーカーとしての有用性を検討するとともに、既存の鑑別診断マーカーとの比較を行った。【結果】 MUC21 は中皮腫において 2 例 (3%) のみ陽性であった。一方、肺癌では 67 例 (96%) 陽性であった。MUC21 の中皮腫陰性マーカーとしての診断特性

は感度：97%，特異度：96%，精度：96%であった。既存の陰性マーカーの精度はCEA：99%，TTF-1：96%，Claudin4：97%，Napsin-A：91%，MUC4：88%であった。【結語】MUC21は、上皮型中皮腫と肺腺癌の鑑別診断に有用な新規鑑別診断マーカーとして応用可能である。

## 7. Circulating microRNA/isomiRs as Novel Biomarkers of Esophageal Squamous Cell Carcinoma

(食道扁平上皮癌新規バイオマーカーとしての血中マイクロRNA/isomiR (アイソミア)の検討)

伊富貴 雄太  
医菌薬学専攻 腫瘍外科

背景：次世代シーケンサー (NGS) の発達によりマイクロRNA (miR) 類似体である isomiR の存在が明らかにされた。miR と isomiR を組み合わせることで新規バイオマーカーとなり得ると考え、食道扁平上皮癌 (ESCC) のバイオマーカーの可能性を検討した。

方法：ESCC 患者の血清検体と健常者検体から miR/isomiR の発現の差異を評価した。複数の miR/isomiR を組み合わせた診断パネルを作成した。

結果：検体を3群に分割し、第1群、第2群の検討から24の候補を得た。多変量解析の結果から1つの miR と2つの isomiR を用いて診断パネルを作成した。ESCC を予測する ROC 曲線の AUC は0.95で感度94%，特異度81%であった。診断パネルの有用性を第3群で検証すると感度89%，特異度72%であった。

結語：NGS で同定された血中 miR と isomiR は ESCC の新規バイオマーカーとなり得る。

## 8. Demonstration of Human Fetal Bone Morphology with MR Imaging: A Preliminary Study

(MRIを用いた胎児骨の描出：予備的研究)

松原 佳子  
医菌薬学専攻 放射線診断学

胎児超音波で骨系統疾患が疑われた場合、全身骨評価のためにCT撮影が行われるが、胎児は細胞分裂が活発なため放射線被ばくのリスクが高い。

従来、MRIは骨皮質の評価には不適切とされていた。今回我々は骨描出に適したMRIシーケンスを作成し、MRIとCTの骨描出能を比較してMRIがCT

の代替検査となりうるかを検討した。

胎児標本14体の全身をMRIとCTを用いて撮像した。頸椎、胸椎、腰椎、大腿骨、腓骨、骨盤骨、第5中手骨、第5中足骨の8箇所を、4名の放射線診断医が5段階で評価した。

第5中手骨、大腿骨、腓骨、骨盤骨に関して、MRIの描出能はCTよりも有意に優れていた。胸椎の描出能のみ、MRIはCTよりも有意に劣る結果となったが、CTよりも明らかに描出能が劣ると評価した評価者はいなかった。

骨描出に適したMRIシーケンスを利用することで、放射線被曝のリスクなしに胎児の骨格系を評価できる可能性がある。

## 9. Autosomal recessive complete STAT1 deficiency caused by compound heterozygous intronic mutations

(イントロン領域の複合ヘテロ接合性変異による常染色体劣性STAT1完全欠損症)

坂田 園子  
医菌薬学専攻 小児科学

イントロン領域の複合ヘテロ接合性変異による常染色体劣性STAT1完全欠損症の世界初症例を同定した。患者は重症ウイルス感染症、播種性BCG感染症を呈し、全エクソーム解析を試行したが診断に至らなかった。ターゲットRNAシーケンスによる遺伝子発現解析でSTAT1遺伝子の発現低下が指摘され、全エクソームデータを再解析したところ、初回解析で見逃されていたイントロン変異が検出された。

患者末梢血ではSTAT1タンパクが欠損しており、IFN- $\gamma$ およびIFN- $\alpha$ 刺激に対する反応が著しく障害されていた。同定した変異(c.128+2 T>G/ c.542-8 A>G)は新規変異で、ともにSTAT1のスプライシングに影響を及ぼしており、遺伝子発現の低下を引き起こしたと考えた。

本研究で、全エクソーム解析で診断困難例の診断率向上に、ターゲットRNAシーケンスを用いた遺伝子発現解析が有用である可能性が示された。

## 10. Review of the Long-term Effects of Autologous Bone-Marrow Mononuclear Cell Implantation on Clinical Outcomes in Patients with Critical Limb Ischemia

(自家骨髄単核細胞移植の長期的影響の批判的肢虚

## 血患者の臨床転帰)

Farina Binti Mohamad Yusoff  
医歯薬学専攻 ゲノム障害病理

Critical limb ischemia (CLI) is associated with a high risk of limb amputation. It has been shown that cell therapy is safe and has beneficial effects in clinical symptoms in patients with CLI. This retrospective and observational study was performed to investigate the long-term outcomes of intramuscular injection of autologous bone-marrow mononuclear cells (BM-MNCs) in 42 lower limbs of 30 patients with atherosclerotic PAD with no optional therapy. The median follow-up period was 9.25 (range, 6–16) years. The overall amputation-free rates were 73.0% at 5 years after BM-MNC implantation and 70.4% at 10 years in patients with atherosclerotic PAD. The overall amputation-free rates at 5 years and at 10 years after implantation of BM-MNCs were significantly higher in atherosclerotic PAD patients than in internal controls and historical controls. There were no significant differences in amputation rates between the internal control group and historical control group. The rate of overall survival was not significantly different between the BM-MNC implantation group and the historical control group. Implantation of autologous BM-MNCs is feasible for a long-term follow-up period in patients with CLI who have no optional therapy.

### 11. Disruption of Osteoprotegerin has complex effects on medial destruction and adventitial fibrosis during mouse abdominal aortic aneurysm formation

(マウス腹部大動脈瘤形成時の中膜破壊・外膜線維化に対してオステオプロテジェリン遺伝子欠損が及ぼす複雑な影響)

大谷 水景  
医歯薬学専攻 心臓血管生理医学

大動脈瘤進行による大動脈瘤破裂・解離は致死率の高いイベントであるが、現在大動脈瘤の進行を抑制する非侵襲的な内科的治療法は存在しない。今回私は、大動脈瘤抑制に対する内科的治療法の確立に向け、

*ApoE*<sup>(*−/−*)</sup>マウスに Ang II を投与し大動脈瘤を誘発するモデルを用いて、動脈瘤発症・進展における Osteoprotegerin (Opg) の機能の解明を試みた。その結果、*Opg* 欠損マウスでは、動脈内腔の拡張が抑制され、大動脈解離の発生率が減少傾向となった。また、*Opg* 欠損マウスの大動脈外膜で、肥厚を伴う線維性の構造変化が確認された。今回の研究結果から、外膜の肥厚が大動脈瘤の進行を抑制した可能性があること示唆された。薬剤等を用いて、大動脈瘤発生部位の外膜の *Opg* 遺伝子を人為的に抑制し、線維性の組織変化を誘導することで大動脈瘤の進行や破裂を抑制できれば、致死性イベントの発症率を下げる効果が期待される。

### 12. GLIS1, a novel hypoxia-inducible transcription factor, promotes breast cancer cell motility via activation of WNT5A

(新しい低酸素誘導性転写因子 GLIS1 は、WNT5A の活性化を介して乳癌細胞の運動性を促進する)

島本 和美  
放射線災害医療開発

This study focused on the functional roles of GLIS1 in breast cancer. To uncover its biological function, the effects of altered levels of GLIS1 in breast cancer cell lines on cellular growth, wound-healing and invasion capacities were assessed. Knockdown of GLIS1 using siRNA in BT-474 cells resulted in significant growth stimulation under normoxia, while attenuation was found in the cell invasion assay under hypoxic conditions. In MDA-MB-231 cells constituting overexpress GLIS1, GLIS1 attenuated cell proliferation and enhanced cell mobility and invasion capacities under normoxia. In addition, breast cancer cells expressing GLIS1 acquired resistance to irradiation. As a result of whole transcriptome analysis, WNT5A identified as one of the target molecules related GLIS1-induced cellular function. Knockdown of WNT5A indicated that enhancement of acquired cell motility in the MDA-MB-231 cells expressing GLIS1 was mediated, at least in part, by WNT5A. In an analysis of publicly available data, patients with estrogen receptor-negative breast cancer showing high levels of GLIS1 expression showed much worse prognosis

than those with low levels. In summary, hypoxia-induced GLIS1 plays significant roles in breast cancer cells via regulation of gene expression related to cell migration and invasion capacities, resulting in poorer prognosis in patients with advanced breast cancer.

### 13. Clinicopathological Insights From Vessel Wall Imaging of Unruptured Intracranial Aneurysms (未破裂動脈瘤の血管壁イメージングによる臨床病理学的洞察)

下永 皓司  
医歯薬学専攻 脳神経外科学

未破裂脳動脈瘤において、造影剤を用いた血管壁イメージング (Vessel Wall Imaging: VWI) は動脈瘤壁の不安定性を示すモダリティとして注目されているが、病理組織との関連性は未だ不明である。本研究では VWI と病理組織の関連性を検討した。治療介入を行った 59 未破裂脳動脈瘤に対して、VWI 所見と臨床の特徴、術中所見及び病理組織を後方視的に検証した。

結果は、未破裂脳動脈瘤の 32% で、造影剤による瘤壁の増強効果を認めた。増強効果を持つ瘤壁は、既知の破裂因子である不整形及び最大径と有意に関連しており、病理学的には瘤壁の動脈硬化性変化と新生血管増生ならび炎症細胞浸潤が特徴的であった。VWI で壁構造が可視化できなかった動脈瘤の病理所見では、壁の菲薄化を認めた。以上より、造影剤を用いた VWI は、脳動脈瘤壁内の炎症を描出しうる事が病理学的に明らかとなった。

一方、菲薄化した瘤壁は壁細胞の脱落を伴う症例もあり、破裂予測にはさらなる検証が必要と考えられた。

### 14. Antimicrobial Photodynamic Therapy with the photosensitizer TONS504 eradicates *Acanthamoeba* (アカントアメーバに対する光線力学的抗微生物化学療法 (PACT) の効果)

Yuniathy Dwia Pertiwi  
医歯薬学専攻 視覚病態学

*Acanthamoeba* keratitis is known as a sight threatening corneal infection and the available treatment is not fully effective. We have now

evaluated the effectiveness of photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT) with the chlorin derivative TONS 504 and a light-emitting diode (LED) on *Acanthamoeba* in vitro. *Acanthamoeba* trophozoites and cysts were exposed with TONS504 (1 mg/L and 10 mg/L for trophozoite and 10-20 mg/L for cyst) and irradiation (10 J/cm<sup>2</sup> (single 3-min exposure) and 30 J/cm<sup>2</sup> (three 3-min exposures separated by two 1-min rest periods) for trophozoite and 30 J/cm<sup>2</sup> and 60 J/cm<sup>2</sup> for cyst in liquid medium. The treated *acanthamoeba* was observed by culture and apoptosis/necrosis immunostaining.

The inhibitory effect of TONS504-PACT was observed in the highest dose of TONS504 10mg/L and irradiation energy 10-30 J/cm<sup>2</sup> inhibited the trophozoites growth about 68% and 77%, respectively. In addition, TONS504-PACT could eliminate 54% of cyst at a TONS 504 concentration of 20 mg/L and LED irradiation at 60 J/cm<sup>2</sup>. Immunofluorescence was also revealed that *Acanthamoeba* trophozoite and cyst was killed by apoptosis and necrosis process after being exposed by TONS504-PACT. These results suggest that TONS504-PACT can induce death of *Acanthamoeba* dose dependent of TONS504 concentration and light energy.

### 15. Effect of pulsed xenon ultraviolet disinfection on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* contamination of high-touch surfaces in a Japanese hospital (日本の病院における高頻度接触部位のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌汚染に対するパルスキセノン紫外線殺菌の効果)

北川 浩樹  
医歯薬学専攻 外科学

従来病院環境に対する清掃は消毒薬を用いた手作業による清掃が行われてきたが、近年、紫外線などの非接触で殺菌ができる技術に注目が集まっている。

広島大学病院の ICU, HCU, 救命救急センターにおいて MRSA 感染もしくは監視培養が陽性となった患者が 48 時間以上在室した 11 部屋を対象とし、退室後に通常清掃に加えてパルスキセノン紫外線殺菌を行い、その後に環境培養を行った。

通常清掃前、通常清掃後、パルスキセノン紫外線殺菌後のそれぞれ 102 か所を環境培養した。パルスキセノン紫外線殺菌は、通常清掃後と比べて好気性菌、MRSA のコロニー形成単位数を有意に減少させ（それぞれ  $p < 0.001$ ）、好気性菌、MRSA コロニー形成を認めたプレートの割合も有意に減少させた ( $p=0.001$ ,  $p<0.001$ )。各病室における紫外線殺菌に要する時間の中央値は 20 分であった。

パルスキセノン紫外線殺菌は、通常清掃後と比べて好気性菌と MRSA の汚染を有意に減少させた。

#### 16. Measurement of the length of vertebrobasilar arteries: A three-dimensional approach (椎骨脳底動脈の長さの測定：3次元的アプローチ)

同道 頼子  
医歯薬学専攻 脳神経内科学

動脈の伸長または捻転による血管の走行の変化が神経血管圧迫症候群の原因であると仮定し、MRA データ専用開発された 3 次元解析ソフトを用いて椎骨脳底動脈の各分岐点間の実経路長を測定し、動脈長と年齢、脳幹圧迫の有無との関係を解析した。対象症例は 1000 例、計測した区間は後下小脳動脈 (PICA) - 両側椎骨動脈の合流部 (union)、union- 前下小脳動脈 (AICA)、AICA- 上小脳動脈 (SCA)、および union-SCA である。両側 PICA-union、AICA-SCA、union-SCA では、血管長と年齢に有意な相関を認めたものの、決定係数は 0.02 以下であった。13.8% の症例に認めた脳幹圧迫は動脈が伸長している群で有意に頻度高かった。高齢者において動脈による脳幹圧迫の頻度が高い結果であったが、圧迫に至る主要因は動脈の伸長ではなく、捻転による血管経路の変化である可能性が示唆された。

#### 17. Existence of hepatitis B virus surface protein mutations and other variants: demand for hepatitis B infection control in Cambodia (B 型肝炎ウイルス感染制御を目的としたカンボジア王国の母子集団における B 型肝炎ウイルス表面タンパク遺伝子変異・塩基多型に関する疫学的研究)

Ko Ko  
医歯薬学専攻 疫学・疾病制御学

**Aims:** This study aimed to detect hepatitis B virus

(HBV) genome sequences and their variants as of nationwide scale using dried blood spot (DBS) samples and to provide up-to-date reference data for infection control and surveillance in Cambodia.

**Method:** Among 2,518 children age 5-7 years and their 2,023 mothers participated in 2017 Cambodia nationwide sero-survey on hepatitis B surface antigen (HBsAg) prevalence using multistage random sampling strategy, 95 mothers and 13 children positive to HBsAg were included in this study. HBV DNA was extracted from DBS, then performed polymerase chain reaction. HBV genotypes and potential variants were examined by partial and full length genome analysis.

**Results:** HBV DNA positive rate was 3.46% (70/2023) in mothers and 0.48% (12/2518) in their children. Genotype C (80.49%) was abundantly found throughout Cambodia whilst genotype B (19.51%) was exclusively found in regions bordering Vietnam. Full-length genome analysis revealed homology of 99.62-100% in each mother-child pair. Overall "a determinant region" mutation was 24.29% in mothers and 16.67% in their children and double (48.39%) and combination mutation (32.26%) were also observed. Genotype B was clarified to recombinant genotype B4/C2 and B2/C2.

**Conclusion:** Both partial and full-length HBV genomes can be extracted from DBS which confer up to large scale molecular epidemiological study of HBV especially in resource limited settings. Full-genome sequences yield better understanding of sub-genotypes, their variants and the homology of mother-child pairs call for effective strategies on prevention, control and surveillance of mother-to-child HBV transmission in Cambodia.

#### 18. Histamine- or VEGF-induced tissue factor expression and gap formation between vascular endothelial cells are synergistically enhanced by LPS, TNF- $\alpha$ , IL-33 or IL-1 $\beta$ (ヒスタミンまたは VEGF による組織因子の発現および血管内皮細胞間隙の開大は、LPS, TNF- $\alpha$ , IL-33 または IL-1 $\beta$ によって相乗的に増強される)

亀頭 晶子  
医歯薬学専攻 皮膚科学

近年、慢性蕁麻疹と血液凝固系との関与が指摘されている。しかし、慢性蕁麻疹において、どのように外因系凝固反応の開始因子である組織因子 (TF) が産生されるのか、また慢性蕁麻疹で上昇することが報告されている VEGF や TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-33 などの炎症性サイトカインと凝固系との関係も明らかでない。本研究では、ヒスタミン, LPS, VEGF, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-33 について、臍帯血由来血管内皮細胞 (HUVECs) の TF 発現とその後の血管透過性亢進に及ぼす影響について検討した。ヒスタミンまたは VEGF の刺激によって引き起こされる HUVECs の TF 発現は, LPS, TNF- $\alpha$ , IL-33 または IL-1 $\beta$  と組み合わせて刺激することにより相乗的に増強された。また, 相乗的に発現した TF は血漿存在下で凝固反応を亢進し, HUVECs の細胞間接着状態を変化させた。以上より, ヒスタミンによる血管内皮細胞の TF 発現は LPS や種々のサイトカインにより増強され, 外因系血液凝固反応を介して血管透過性を亢進させることが明らかとなった。

#### 19. A novel model for predicting posthepatectomy liver failure based on liver function and degree of liver resection in patients with hepatocellular carcinoma

(肝臓における肝機能と肝切除率に基づいた新規肝切除後肝不全予測モデル)

#### 【目的】

本研究は、肝切除後肝不全 (PHLF) の新規予測スコアを構築し、その有用性を検証することを目的とした。

#### 【方法】

系統的肝臓切除を行った 335 例を対象に後方視的解析を行った。Training set (n=122) で PHLF 予測スコアを構築, Validation set (n=213) で外的妥当性を検証した。PHLF には肝機能と肝切除率 (残肝率) が深く関係しており, 肝機能評価項目に肝切除率または残肝率を乗じた値を検討項目とした。

#### 【結果】

多変量解析にて PHLF に関連する 3 因子を抽出, ロジスティック回帰モデルより PHLF 予測スコア (Volume-associated ICG-PLT-PT score; VIPP score) を構築した。VIPP score の AUROC は Training set, Validation set において 0.864, 0.794 であった。VIPP score は PHLF のリスクを良好に層別化した (特異度 0.92)。

#### 【結語】

VIPP score は高い PHLF 予測能を有しており, これを用いた許容肝切除率の定量化により安全性の高い術式選択に有用と考える。