

# 東邦大学学術リポジトリ



## OPAC

東邦大学メディアセンター

タイトル	第71回東邦医学会総会
別タイトル	71st Annual Meeting of the Medical Society of Toho University
作成者（著者）	東邦大学医学会編集委員会
公開者	東邦大学医学会
発行日	2018.03.01
ISSN	00408670
掲載情報	東邦医学会雑誌. 65(1). p.34-44.
資料種別	学術雑誌論文
内容記述	学会抄録
著者版フラグ	publisher
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD68141378">https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD68141378</a>

## 第71回 東邦医学会総会

平成29年11月8日(水) 17時～20時15分

平成29年11月9日(木) 17時～20時11分

平成29年11月10日(金) 17時～20時09分

東邦大学医学部大森臨床講堂 (5号館B1F)

11月8日(水)

### A. 大学院生研究発表 I

#### 1. 小児がん経験者のMRI異常～聖路加AYAコホート横断研究より～

細谷要介 (代謝機能制御系臨床腫瘍学)

指導：小原 明教授 (大森小児)

聖路加国際病院小児科では、AYA世代の小児がん経験者を対象に、病院と人間ドックが協働し包括的健診を進めている。この健診システムの一環で行う頭部MRIでfocal hemosiderin deposition (FHD) (=海綿状血管奇形或いは陳旧性微小出血)を5人認めたことから、その発生リスクを解析した。対象は、診断後10年、治療終了後5年以上寛解を保っている小児がん経験者で18才以上の者とした。2015年11月から2017年5月に健診を受けた31人のうち、脳腫瘍4人、外傷・硬膜外血腫除去後の1人を除く26人を解析した。男/女=11/15、受診時年齢22～42歳(中央値28)、発症年齢0～15歳(中央値7)、治療終了後経過年数11～34年(中央値17)だった。年齢、性別、小児がん発症からの期間に関して、FHDの有無で有意差はなかった。大量メソトレキセート療法、髄腔内注射はFHDの有無で有意差はなかったが、FHDあり5人全員に頭部照射が行われていた( $p=0.0019$ )。FHDの臨床的意義はまだ明確ではなく、今後もフォローを要する。

Keywords: cavernous malformation, microhemorrhages, child cancer survivor

#### 2. 海馬特異的神経細胞死の早期検出法の確立と細胞死抑制因子の同定

鳴山文子 (代謝機能制御系細胞生理学)

指導：高松 研教授 (細胞生理学)

アルツハイマー病などの海馬関連疾患のバイオマーカーの開発を目的として、海馬特徴的に発現しているヒポカルシンのELISA高感度測定系の確立を試みた。N末ペプチド、C末ペプチド、全長組換えタンパク質に対するウサギ抗体を作製し、ウェスタンブロットで高い特異性を示した抗体を用いた。抗全長タンパク質抗体を捕捉抗体、抗C末抗体を検出抗体としたサンドイッチELISAで、 $Ca^{2+}$ 非存在下で10 pg/mL以上で測定可能であった。 $Ca^{2+}$ 存在下では検出感度が増強した。海馬神経幹細胞から分化させた培養海馬神経細胞を用いた細胞死高精度測定系の確立を試みた。細胞はヒポカルシンを発現しており、培地グルコース濃度を低下させることで細胞死が誘導された。生細胞数はMTS法で定量化した。今後、この系を用いて新規の細胞死抑制因子の探索を行うとともに、培地中のヒポカルシン濃度測定を行い細胞死の早期検出の可能性を検討する。

Keywords: Hippocalcin, ELISA, Hippocampal cell death

## B. 平成 28 年度プロジェクト研究報告 1

### 3. 特発性肺線維症患者におけるピルフェニドンの長期投与には body mass index 高値が寄与する

松山尚世, 中田憲司 (大森呼吸器内科)  
小林正周 (大森放射線)

特発性肺線維症 (IPF) におけるピルフェニドン (PFD) の長期投与に寄与する因子を検討することを目的に 2004 年 4 月から 2016 年 8 月までに当院で PFD を導入した IPF 患者 72 例を対象に, PFD を 1 年以上内服した長期投与群 (A 群) 33 例と 1 年未満の短期投与群 (B 群) 39 例について PFD 導入時の患者背景, 長期投与に寄与する因子を検討した。

症例は男性 50 例, 女性 22 例, 平均年齢 73 歳で PFD 導入時の患者背景において A, B 群の間で有意差のあった因子は体重, body mass index (BMI), PFD 投与量, 努力性肺活量 (FVC), % FVC であった。単変量解析で長期投与に寄与する因子は年齢, BMI, PFD 高用量投与, 導入時 % FVC 高値, 生存期間であった。導入後生存期間は A 群において長期生存を認めた。

PFD の投与開始時に長期内服が可能な群を予測する因子は, 投与開始時の BMI > 21.7 kg/m<sup>2</sup>, 投与開始時の % FVC 高値であった。さらには, 投与後の PFD 投与維持量 900 mg/日以上が長期継続可能な予測因子であった。

なおこの研究は 2017 年呼吸器学会総会で発表した。

Keywords : interstitial pulmonary fibrosis, pirfenidone, body mass index

### 4. ギャップ結合部位近傍のドーパミン D1 受容体の局在

星 秀夫 (生体構造学)  
狩野 修 (大森神経内科)

グルタミン酸や GABA などの興奮性・抑制性の神経伝達物質は, シナプス前細胞直下にある受容体に素早く結合する wired transmission というシナプス伝達を行うが, 調節性伝達物質に属するドーパミンは, その受容体がシナプス直下 (シナプス内) ではなくシナプス外に局在し, volume transmission というシナプス伝達を行うと考えられている。本研究では, 網膜ドーパミン放出細胞 (前細胞) と神経節細胞 (後細胞) の関連性を, 上記 2 つのシナプス伝達に注目して, 共焦点顕微鏡を用いて解析した。注目した神経節細胞は, 神経節細胞同士がギャップ結合でつながり, そのギャップ結合部位近傍には必ずドーパミン放出細胞のプロセスが伸びシナプスを形成していた。さらにドーパミン D1 受容体がシナプス内と外の両方に局在している共焦

点顕微鏡像を得た。このことから, 網膜ドーパミン放出細胞は 2 つのシナプス伝達を使い分けて, 神経節細胞のギャップ結合の開閉を調整していることが示唆される。

Keywords : retina, gap junction, dopamine

## D. 大森病院 CPC Clinico-pathological conference (CPC)

### 6. 多彩な病理像を呈した硬化性胆管炎の 1 例

臨床提示 : 中込英理子 (大森消化器内科)  
病理提示 : 二本柳康博 (病理診断科)  
司会 : 名取一彦 (血液・腫瘍科)

61 歳男性。高血圧, 高脂血症, 虚血性心疾患 (右冠動脈ステント留置) および右総腸骨動脈瘤 (腹部大動脈瘤ステントグラフト治療および内腸骨動脈塞栓術) の既往歴にて当院循環器内科通院していた。死亡 4 年 6 ヶ月前, 水様便を認め, 採血での肝逸脱酵素上昇を認めたため, 精査目的で当院消化器内科入院。大腸内視鏡で潰瘍性大腸炎の所見あり。除外診断と併せ原発性硬化性胆管炎の診断となる。ウルソデオキシコール酸を内服していたが, 死亡 5 ヶ月前より黄疸, 肝障害出現。原発性硬化性胆管炎の増悪と考え, 治療の選択として肝移植を勧めるも希望されずステロイド治療開始。治療効果を認めるも, 漸減中に再度黄疸悪化し腹水貯留を認める。腹水は一時利尿薬に反応し改善したが, 死亡 2 ヶ月前から腹水, 黄疸の増悪, 採血での肝逸脱酵素上昇を認める。また発熱もみられ, 腹水培養検査では *Enterobacter cloacae* が検出される。細菌性腹膜炎, 肝不全の評価にて対症的に治療が行われるも症状増悪し永眠される。

臨床的には, 原発性胆汁性肝硬変を考える所見であったが, 病理組織学的に矛盾しないかどうか疑問点として挙げられた。

病理所見の提示では, 死亡前の大腸生検標本を再評価し, 右側優位の炎症像を確認した。

剖検時の組織学的所見では, 肝臓の門脈域に小型リンパ球浸潤を伴う線維性拡大を認めた。また, 胆管周囲の線維性肥厚 (onion skin lesion) がみられた。胆管上皮は萎縮なく残存していた。さらには, 肝内胆管周囲に好中球や小円形細胞浸潤を認め, 直接死因は胆泥を契機とする胆管炎が考えられた。

膵や小唾液腺の間質に形質細胞浸潤を認めず, IgG4 関連疾患を示唆する組織学的所見は明らかにされなかった。

総合討論では原発性硬化性胆管炎について, 文献的考察を踏まえたうえで, 組織学的所見が原発性硬化性胆管炎の所見に矛盾しないことを確認し閉会となった。

Keywords : Primary sclerosing cholangitis, Ulcerative

colitis, IgG4-associated cholangitis

## E. 平成 28 年度医学研究科推進研究報告 1

### 7. 細胞内 Ca<sup>2+</sup> 動態修飾薬 caldaret (MCC-135) の左室収縮および拡張能に対する作用

杉山 篤, 中村裕二, 安東賢太郎  
 長澤 (萩原) 美帆子, 中瀬古 (泉) 寛子  
 内藤篤彦 (薬理学)  
 後藤 愛, Nur Jaharat Lubna  
 千葉浩輝 (代謝機能制御系薬理学)

Caldaret は筋小胞体 Ca<sup>2+</sup>/ATPase (SERCA) を促進するとともに RyR2 受容体からの拡張期 Ca<sup>2+</sup> leak を抑制する化合物である。ハロセン麻醉犬に caldaret (0.5, 5, 50 μg/kg/10 min, i.v.) を投与した (n=5)。低-中用量は左室等容性収縮速度を増加し、等容性弛緩速度も増加傾向を示したが、充満期拡張能には作用しなかった。拡張不全型心不全 (HFpEF) よりも収縮不全型心不全 (HFrEF) に有用性を期待できる。しかしながら今回は正常犬での評価なので拡張能の改善効果を過小評価している可能性もある。また、高用量は心拍数を増加し末梢血管抵抗を増大したので、虚血性心疾患患者では有害かもしれない。低-中用量は房室結節伝導を促進する一方、中-高用量は心室有効不応期を延長したので、細胞レベルでのさらなる機序の検討が必要である。

Keywords : Caldaret, HFpEF, HFrEF

## F. 分科会報告 1

### 8. MRSA plasma biofilm の構造解析及びその機能に関する検討

佐藤礼実, 大城崇司, 長島 誠, 岡住慎一  
 加藤良二 (佐倉外科)  
 濱田将風, 山口哲央, 石井良和  
 館田一博 (微生物・感染症学)  
 (佐倉病院学術集会)

黄色ブドウ球菌はコアグラゼという血漿凝集素を産生し、生体内ではフィブリンを含めた凝固因子を利用した強固な Biofilm (BF) を形成していると考えられる。今回、MRSA 感染症の治療難渋化のメカニズムを解明するために、血漿存在下に BF を作成し構造と機能を評価した。

菌株は BAA-1556 (USA300 clone) と N315 (New York/Japan clone) を用いた。共焦点レーザー顕微鏡を用いて BF

構造を観察し、蛍光標識したバンコマイシンの BF 内部への浸透性や、LIVE/DEAD 染色法で BF に対する抗菌薬の殺菌活性を評価した。

血漿の存在により BF の形成量が増加し不均一で起伏に富む構造を示した。この構造が抗 MRSA 薬の浸透を阻害している可能性が示唆された。plasma BF に対してもダプトマイシンの殺菌活性は高く、リファンピシンは BF の構造変化をもたらした。

Keywords : MRSA, Biofilm, plasma

## G. 研修医発表 (大森病院初期研修医) 1

### 9. 20 代の女性に発症した伝染性単核症の 1 例

秋山友紀 (大森病院研修医)

指導 : 井上健太郎 (川崎市立川崎病院・消化器内科)

症例は 20 歳代の女性。全身倦怠感を主訴に受診した。来院時の身体所見として口蓋扁桃の白苔付着、頸部リンパ節腫脹、脾腫を認めており、血液検査において Atypical lymphocytes の出現と肝逸脱酵素の上昇とを認めた。各種抗体検査の結果、EBV による伝染性単核症と診断した。保存的に加療を開始し、症状の軽快を認めた。

伝染性単核症は思春期以降に EBV に感染した場合に発症することが多く、EBV の主な感染経路として唾液を介した感染が知られていることから Kissing Disease とも呼ばれる。しかしながら本例の生活歴からは接吻よりもむしろ性交を介した感染経路が疑われた。この点に関して文献的考察を加えて報告する。

Keywords : Infection mononucleosis, Kissing Disease, Epstein-Barr virus

## H. 一般演題 1

### 10. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対し 4 回の経皮的肺動脈拡張術を行い良好な転機を辿った 1 例

坪野雅一, 岡 崇, 冠木敬之, 藤井崇博  
 八尾進太郎, 橋本英伸, 池田隆徳 (大森循環器内科)

症例は 42 歳女性。数カ月間持続する労作時呼吸困難が急激に増悪したため救急搬送された。

胸部造影 CT 検査で肺動脈内に血栓が認められ、肺血栓塞栓症を考慮して抗凝固療法を開始した。心臓超音波検査で三尖弁圧格差 59 mmHg と著明な右心負荷所見を認め、右心不全を呈していたため強心薬投与を併用した。慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) の疑い、右心不全が軽快し

たところで右心カテーテル・肺動脈造影検査を行った。平均肺動脈圧 43 mmHg と CTEPH に矛盾しない所見が認められ、抗凝固療法 3 か月後に 4 回の経皮的肺動脈拡張術施行 (BPA) 施行した。

4 回の BPA で平均肺動脈圧は 43 mmHg から 25 mmHg まで改善し、6 分間歩行テストでも総歩行距離ならびに lowest SpO<sub>2</sub> の改善が認められた。右心不全を呈した CTEPH に対して BPA を施行することによって良好な転機を辿った 1 例を報告する。

Keywords : 慢性血栓性肺高血圧症, 経皮的肺動脈拡張術施行 (BPA) 平均肺動脈圧, 6 分間歩行テスト

## I. 研修医発表 (大森病院初期研修医) 2

### 11. 視力低下を契機に悪性高血圧を指摘された 1 例

須藤友紀 (大森病院研修医)  
指導 : 川口祐輝 (大森腎臓)

小児期に IgA 腎症に対してステロイド療法を施行された既往がある 28 歳女性。視力低下を主訴に近医を受診し、腎機能障害と著明な高血圧を認めたため当科紹介となった。血圧コントロールを行いつつ施行した腎生検では、糸球体の多くは全節性硬化を示し、小動脈に onion skin 病変を認めた。加えて、高血圧性の眼底所見を認めたことから、悪性高血圧に伴う腎硬化症と診断した。本患者では病理所見からは慢性糸球体腎炎などの IgA 腎症の関与は否定的で、長期にわたる精神的・身体的ストレスが悪性高血圧の発症に関与することもあり、夜勤専従看護師という職業のストレスが悪性高血圧を引き起こした可能性が疑われた。退院後も厳格な血圧コントロールが継続できており、緩徐に腎機能の改善を認めている。

Keywords : Malignant hypertension, Nephrosclerosis, Visual disturbances

### 12. 門脈浸潤を伴う進行肝細胞癌に対する集学的治療が奏功した 1 例

副島啓太 (大森病院研修医)  
指導 : 向津隆規, 永井英成  
五十嵐良典 (大森消化器内科)

症例は 69 歳男性。20 年以上前に HCV 抗体陽性を指摘されていたが、精査・加療を受けていなかった。2015 年 X 月に右季肋部痛を主訴に前医を受診し、肝腫瘍を指摘され、当科紹介となった。精査にて、C 型肝硬変・門脈本幹への浸潤を疑う進行肝細胞癌 (VP4) と診断した。肝外病変なく、肝予備能は Child A と保たれており、本人と相談し、

ソラフェニブ内服とリザーバー挿入による肝動注化学療法による方針とした。

門脈浸潤を伴う進行肝細胞癌は、積極的な治療が行われなければ、予後は数カ月とされている。当院消化器内科では、門脈浸潤を伴う進行肝細胞癌の症例に対しては、ソラフェニブ先行投与を行い、その後に (HAIC : Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy) を行うことで、ソラフェニブもしくは肝動注化学療法の単独治療よりも奏効率・生存期間の改善が得られることを報告している。

本症例もソラフェニブ内服後に HAIC を行うことで、治療の度に造影 CT による効果判定で PR (Partial Response) が得られた。最終的には 1 年 8 カ月の集学的加療により CR (Complete Response) を得ることに成功した。

門脈浸潤を伴う進行肝細胞癌に対する集学的加療が奏功した稀有な 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加え、報告する。

Keywords : HAIC, Sorafenib, Hepatocellular carcinoma

### 13. 脊髄髄膜瘤の 1 例

廣田 愛 (大森病院研修医)  
指導 : 玉置優子 (大森産婦人科)

胎児期に脊髄髄膜瘤と診断され、妊娠・分娩管理を行った 1 例を経験した。症例は 26 歳の初産婦。妊娠 31 週時の妊婦健診にて -2.1 SD の胎児発育不全が認められた。前医にて胎児スクリーニング検査が施行され、胎児水頭症および脊髄髄膜瘤を認めたため周産期管理目的に当院に紹介となった。当院初診時の超音波検査にて、側脳室 12 mm と後角優位の脳室拡大、腰背部に 2 cm 大の嚢胞状の皮膚欠損部位を認め、胎児推定体重は 1623 g (-2.57 SD) と子宮内胎児発育遅延を認めた。その他、心奇形等の胎児奇形は認められなかった。その後の胎児発育の停止はなく、骨盤位でもあったことから分娩方針は帝王切開術の方針となった。妊娠 38 週 0 日、2,510 g、女児、新生児仮死なく出生した。出生には新生児科医が立ち会い、速やかに NICU 入室となり日齢 1 に髄膜瘤閉鎖術が施行された。胎児期の診断が、出生後の速やかな治療や両親の児の受容に重要であると考えられた。

Keywords : Myelomeningocele, Chiari malformation, fetal growth restriction, FGR

11月9日(木)

## J. 研修医発表(大森病院初期研修医) 3

## 1. 間質性肺炎が先行して発症した治療抵抗性抗ARS抗体陽性皮膚筋炎の1例

渡邊ひかる(大森病院研修医)

指導:金子開知(大森膠原病)

60歳,男性.主訴は労作時呼吸困難.X年6月に間質性肺炎と診断し,大量ステロイド療法にて改善した.プレドニゾロン(PSL)5mg/日まで減量したところ,皮疹,筋炎所見,抗ARS抗体陽性を認め,皮膚筋炎と診断した.大量ステロイド療法,シクロスポリンにより改善したが,PSL14mg/日まで減量したX+3年4月,皮膚症状,筋炎悪化認め皮膚筋炎増悪と判断した.入院後大量ステロイド療法,タクロリムスにより皮膚症状や筋力の改善を見たが,間質性肺炎改善乏しく,シクロホスファミド間欠静注投与を施行し軽快した.

抗ARS抗体陽性皮膚筋炎の筋症状や間質性肺炎はステロイド抵抗性で,再燃率が高いと報告されている.本症例は難治性皮膚筋炎に対して多剤免疫抑制剤を併用することで有効性が認められた.

以上のことから,難治性抗ARS抗体陽性皮膚筋炎は早期より多剤免疫抑制剤を併用する必要性が考えられた.

Keywords: dermatomyositis, interstitial lung disease, anti-ARS antibody

## 2. 晩期合併症を考慮し治療選択した古典的Hodgkinリンパ腫の1例

入田博史(大森病院研修医)

指導:長瀬大輔(血液・腫瘍科)

症例は30歳女性.2年前より前縦隔嚢胞性腫瘍の経過観察中に,充実性成分の増大傾向を示し縦隔腫瘍摘出術を行った.摘出検体より結節硬化型古典的Hodgkinリンパ腫の診断に至った.病期はAnn Arbor分類IA期であり,予後不良リスク因子を認めないことから限局期の予後良好群と診断した.若年であり,妊孕性の低下や二次発がんなどの晩期合併症を考慮し治療を選択した.ABVD療法(Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine)2コース,involved-field radiation therapy 20 Gyを施行し完全奏効が得られた.限局期の古典的Hodgkinリンパ腫患者の最終死因はリンパ腫の進行と同等以上に二次発がんによるものが多い.リスク因子のない予後良好群では治療強度の軽減によっても標準治療と同等の治療効果が得られ,低毒性の

治療を選択し晩期有害事象を軽減することが長期予後改善をもたらすと考えられる.治療に伴う晩期有害事象を考慮した限局期予後良好群の結節硬化型古典的Hodgkinリンパ腫の1例を経験したため報告する.

Keywords: classical Hodgkin lymphoma, ABVD, late adverse events

## 3. 下腹部痛を主訴に来院した虚血性腸炎の1例

内藤大輔(大森病院研修医)

指導:前田正(総合診療内科)

高血圧,糖尿病,脂質異常症の既往のある82歳女性が左下腹部痛を主訴に来院された.

元々便秘傾向もあり,来院10日前よりいきんだ後の血便も認めていた.身体所見上,眼瞼結膜貧血と左下腹部に圧痛を認め,下部内視鏡検査上,左横行結腸から下行結腸にかけて縦走潰瘍を認め,病歴からも虚血性腸炎が考えられた.また,肝彎曲から右横行結腸にかけて輪状狭窄を認めたことから,腸結核も鑑別に挙げられたものの,胸部CT上異常所見なく,三連痰,T-SPOTともに陰性であり,病理所見上も明らかな肉芽腫性病変なく否定的であった.入院後より絶食・補液・抗生剤にて加療を行い,速やかに症状改善認め,血液検査・画像上においても改善を認めていた.その後も症状増悪なく入院16日目に退院となった.

## 4. ステロイドによる診断的治療にて良好な経過を得た炎症性腹部大動脈瘤の1例

岩田俊太郎(大森病院研修医)

指導:小泉雅之(大森循環器内科)

症例は58歳男性.当院受診1か月前より心窩部痛・腰部痛・発熱・便秘を認めていた.近医受診し抗生剤を処方されたが症状は改善なし.また,精査目的に当院受診しCT・腹部超音波検査施行したところ腹部大動脈とその周囲の炎症所見を認めた.CT・腹部超音波検査では炎症性腹部大動脈瘤(IAAA)を示唆する所見であったが,好中球優位の白血球上昇などを認めており感染性大動脈瘤を除外できず.精査目的で施行したプロカルシトニン・血液培養・IgG4は陰性.赤血球沈降速度は亢進,リウマトイド因子は高値であった.IAAAとしての加療開始を強く検討するも感染性である場合ステロイドによる増悪が危惧されるため抗生剤による治療を開始した.抗生剤投与で炎症反応陰転化を認めるも症状,CT所見の改善は乏しく,IAAAが強く疑われた.そのためステロイドによる診断的治療を開始したところ良好な経過を得られた.臨床症状や各種検査所見,治療反応性の複数の面から診断が確定した1例を経験した.

Keywords : steroid, Aortic aneurysm, inflammation

## L. 分科会報告 2

### 6. 超音波検査が有用であった腹腔内出血の 1 例

藤崎 純, 金子南紀子, 平栗有沙, 来住野雅  
 佐々木祐太, 大木晋輔, 鈴木真事 (大橋臨床生理機能)  
 前谷 容, 渡邊 学 (大橋消化器内科)  
 (大橋病院医学会)

腹水穿刺の合併症として, 腹水漏出・腸管損傷・ショック・皮下血腫・穿刺部発赤・疼痛などがある。

症例は, 70 歳代男性。呼吸苦・腹部膨満が出現し, 増悪。両心不全, 腹水貯留を認め加療目的にて入院となった。

腹水コントロールのため利尿薬内服および腹水穿刺が施行されたが, その翌日から徐々に Hb 低下, 貧血進行を認めた。造影 CT 施行するも明らかな出血源を特定できず。原因検索目的にてエコーが依頼され, 腹水穿刺部の腹壁に出血性病変の同定をすることができた。腹水穿刺に伴う合併症として腹腔内出血を経験し, その出血源検索および治療戦略, 治療効果判定にエコーが有用であった 1 例を経験した。

Keywords : Ascites puncture, Ultrasonography, Hand compression

## M. 平成 28 年度プロジェクト研究報告 2

### 7. 薬物誘発性不整脈危険性予測のための再分極予備能の in silico 解析

村上慎吾 (統合生理学)  
 土井範子 (教育開発室)

薬物誘発性不整脈を起こす薬物の多くは, 心筋細胞の遅延整流性カリウム電流 ( $I_{Kr}$ ) を阻害して活動電位を延長する。そのため, 薬物開発の初期スクリーニングでは  $I_{Kr}$  阻害を確認している。しかしながら,  $I_{Kr}$  阻害と不整脈の危険性の関連性は当初の想定ほど高くはないことが近年問題となっている。そこで, 不整脈の危険性予測を正確化するために, 再分極予備能 (repolarization reserve) に着目して定量的な評価法の確立を行った。再分極予備能とは,  $I_{Kr}$  が阻害されても他のイオンチャネル電流が代償的に再分極に貢献するという概念である。我々は, 従来抽象的だった再分極予備能を厳密に再定義し, 新規の定量的な不整脈リスク評価方法を構築した。O'Hara Rudy らによるヒト心室筋細胞モデルに活動電位固定法を適用して, 活動電位幅の延

長により活性化される再分極予備能を担う膜電流を計算し, 再分極予備能を定量化できた。さらに, 薬物を含む様々な条件での再分極予備能の特性と活動電位延長の関連性を確認し, 今回の定量化手法が薬物誘発性不整脈の予測において有効であることを示した。

Keywords : repolarization reserve, drug-induced arrhythmia, simulation

### 8. 金属タンパク質の活性中心の性質を分子レベルで明らかにするモデル研究

池崎 章 (化学)  
 中村真樹 (生物)

ヘムタンパク質の補欠分子族ヘムはポルフィリンに鉄が配位した錯体である。クロリンとはポルフィリン環のピロール位が 1 つ還元された化合物である。鉄 (III) クロリンは鉄 (III) ポルフィリンに比べ  $d_{xy}$  軌道に不対電子を持つ  $d_{xy}$  型低スピンを安定させる。 $d_{xy}$  型低スピンの寄与が最も大きいと考えられるビス<sup>t</sup>BuNC 鉄 (III) クロリン (1) について NMR と EPR で検討した。1 の NMR スペクトルはブロードなシグナルとなり, ラジカルの性質が示唆された。1 の EPR を測定すると液体窒素温度やそれ以上の温度においても EPR シグナルが観測された。低スピン錯体としては異例であり, クロリンラジカルの存在を示唆する。1 は, 鉄 (II) クロリンラジカルの寄与が含まれ,  $d_{xy}$  型低スピン鉄 (III) クロリンと低スピン鉄 (II) クロリンラジカルのスピン平衡状態と考えられる。

Keywords : heme, radical, electronic structure

## N. 大学院生研究発表 2

### 9. SATB1 is required for development of experimental autoimmune encephalomyelitis through maintaining T cell receptor responsiveness

秋葉 靖 (生体応答系分子免疫学)  
 指導: 近藤元就教授 (分子免疫学)

SATB1 はクロマチン調節遺伝子の 1 つで, T 細胞の分化と成熟に重要な役割を持つ。血球特異的 SATB1 欠損マウスは EAE に抵抗性を示し, 自己抗原を免疫後の病原性 T 細胞が誘導されにくかった。条件付き SATB1 欠損マウスで病原性 T 細胞を誘導後, 養子移入後に SATB1 を欠損させた場合にも EAE は誘導されず, 免疫後の in vitro での抗原再刺激に対するサイトカイン産生と細胞増殖反応も低反応を示した。ナイーブ T 細胞が活性化され腸炎を惹起するモデルにおいても, SATB1 を欠損させたナイーブ T 細

胞は病原性を示さず, in vivoでの抗原刺激に対する分裂反応も低下していた. ナイーブT細胞とエフェクターT細胞において, SATBIが重要な役割を果たしていることが示唆された. SATBI欠損T細胞ではTCRシグナルが減弱しており, TCRシグナルの減弱による病原性T細胞の誘導不全が, SATBI欠損マウスがEAEに抵抗性を示す一因と考えられた.

Keywords : SATBI, EAE

## 10. Cost of Illness of Ischemic Heart Disease in Japan—a time trend and future projections

合地俊治 (社会環境医療系医療政策経営科学)  
指導 : 長谷川友紀教授 (医療政策経営科学)

虚血性心疾患 (ICD10 : I20~I25) は, 本邦において死因の第2位である心疾患の4割を占めている. 本研究は, 現在および将来にわたる虚血性心疾患の社会的負担をCost of Illness (COI) 法によって評価することを目的とした. 方法は, 官庁統計データを用いて, 1996年から2014年まで3年ごとにCOI推計を行うとともに, 2029年まで将来推計を行った. 分析の結果, COIは, 1996年の1兆4,938億円から, 2014年の1兆7,083億円と14.4%増加した. 将来推計では, 2029年に1兆2,205億円と2014年から24.6%減少すると予想された. COIに影響を及ぼす要因は, 高齢化, 医療供給体制の変化, 医療技術の発展向上が考えられ, 高齢者での死亡率の低下と高齢化に伴う人的資本価値の低下の影響が大きいことが示唆された.

Keywords : Cost of Illness (COI), Ischemic heart disease, Aging

## 11. Angiotensin 1-7の単球, helper T細胞に対する効果

花城里依 (高次機能制御系神経内科)  
指導 : 岩崎泰雄教授 (大森神経内科)

Angiotensin (Ang)-(1-7) は新たに見つかったRenin-Angiotensin-Aldosterone系の活性物質で抗炎症作用があることが報告されているが, ヒト免疫細胞に対する研究はほとんどない. 今回我々は市販ヒトperipheral blood mononuclear cell (PBMC)を用いてAng (1-7)の効果について実験を行った.

PBMCから単球, リンパ球を分離しAng (1-7)受容体MASのmRNAの発現を比較した. PBMC, 単球, 単球とnaïve Th (nTh)細胞を培養し, Ang (1-7)有無によりTh細胞の割合や培養液中のサイトカイン濃度を測定した.

その結果, MASは単球に有意には発現していた. Ang (1-7)によって単球からの炎症性サイトカインが抑制され, Th1細胞への分化も抑制された.

以上のことから, Ang (1-7)は単球を介する抗炎症作用が考えられた.

Keywords : Angiotensin1-7, helper-Tcell, monocyte

## 12. II型肺胞上皮細胞増殖因子同定のためのモデルマウスの樹立

黒澤武介 (生体応答系呼吸器内科)  
指導 : 本間 栄教授 (大森呼吸器内科)

II型肺胞上皮細胞 (AEC2; alveolar epithelial cell type2) はI型肺胞上皮細胞の幹細胞とされており, また一部の間質性肺炎はAEC2の分化や増殖に関与する遺伝子の変異が原因であることが報告されている. 今回私はLysozyme Mのプロモーター下にジフテリア毒素受容体を発現させた遺伝子改変マウスにジフテリア毒素を投与することでAEC2を特異的に障害し, AEC2の障害と引き続く修復に関与する因子を解析した. 毒素投与後6時間から72時間までAEC2の消失を認め, アポトーシスは6時間から24時間をピークに有意に上昇していた. 細胞死に引き続いて起こる増殖は肺胞領域よりも気管支で先行しており, 気管支で増殖した細胞が96時間後にAEC2に分化することを, プロモデオキシウリジンを用いることで確認した. 72時間から96時間に増殖および分化が行われており, マイクロアレイおよびリアルタイムPCRを用いた結果, thrombospondin1およびFGF2が関与している可能性を認めた.

Keywords : II型肺胞上皮細胞, Thrombospondin1, FGF2

11月10日 (金)

## 0. 平成28年度プロジェクト研究報告3

### 1. 虚血性心疾患患者と致死的不整脈の関係

天野英夫, 小泉雅之 (大森循環器内科)

心室細動などの不整脈は急性冠症候群の致死合併症として大きな要因である.

最近ホルター心電図から新しい手法にて致死的不整脈予測因子としてQRS波終末部の遅延電位 (LP) の変動などが計測できるようになった.

虚血性心疾患患者を対象とし, ホルター心電図での心室性不整脈予知指標の有用性について検討した.

虚血性心疾患 (心筋梗塞後安定期) 患者においてホルター心電図検査を施行した連続216例 (平均年齢64.8±12.1歳, 男性187例) を対象とした.

平均観察期間は1.9年で15例 (心臓死10例, 多臓器死5例) が死亡した. 死亡の予測因子として, LPは有意では



なかった (HR 1.30, 95% CI 0.41-4.20; P=0.65). Cox 回帰分析では有意差をもって, 非持続性心室細動 (NSVT) (HR 3.70, 95% CI 1.19-11.5; P=0.02) および左室駆出率 (LVEF) < 40% (HR 3.93, 95% CI 1.26-12.2; P=0.017) が独立して総死亡と関連していた.

虚血性心疾患における LP は総死亡の予後予測因子ではなかったが, NSVT は総死亡に関して独立したリスク因子であった. ホルター心電図での不整脈検出は, 遠隔期の予後予測において有用であった.

Keywords : Late potentials, Nonsustained ventricular tachycardia, Holter electrocardiogram monitoring

## P. 一般演題 2

### 2. 小児期発症 Stevens-Johnson 症候群と Toxic epidermal necrosis の臨床像と死亡例の経過

本山みどり, 麻生敬子, 松裏裕行  
小原 明 (大森小児科)

過去 20 年間に当院で入院加療した 16 歳未満発症の Stevens-Johnson 症候群 (SJS)/Toxic epidermal necrosis (TEN) 計 10 例の臨床像を後方視的に検討した. 病型は SJS 9 例, TEN 1 例で, 原因は薬剤性 7 例 (抗痙攣薬 3 例, 解熱薬 3 例, 抗菌薬 1 例), 感染性 2 例, 不明 1 例であった. 薬剤性では, 薬剤開始から発症までの期間の中央値は, 抗痙攣薬 10 日, 解熱薬 1 日, 抗菌薬 3 日と抗痙攣薬で長かった. 合併症は肝機能障害が 7 例に, 間質性肺炎, 血球貪食症候群が各々 1 例にみられた. 死亡例はカルバマゼピンによる SJS 1 例で, 粘膜症状が軽く, 診断までに 50 日間を要した. ステロイドにより皮膚粘膜症状と高度肝機能障害は一時改善したが, ステロイド減量中に肝機能障害が再燃, 間質性肺炎を併発して死亡した. 死亡例から, 早期診断および, 合併症が増悪する場合の早期治療強化が重要と考えられた.

Keyword : Stevens-Johnson Syndrome

### 3. Atorvastatin による Fads1, Fads2, Elovl5 遺伝子発現の増強とその作用機構

田中 翔, 石原典子, 渡邊康弘, 大平征宏, 齋木厚人  
清水直美, 龍野一郎 (佐倉糖尿代謝内分泌)

昨今, スタチンの投与による血液中オメガ 3 系脂肪酸の低下が報告されている.

我々は, 脂肪細胞 3T3-L1 を用いてアトロバスタチン (ATR) が細胞数および, 脂肪酸合成酵素である FADS1, 2 と ELOVL5 の mRNA に及ぼす影響を Quantitative

real-time PCR で解析した. 細胞数は ATR によって濃度依存的に低下し, メバロン酸 (MVA) とその代謝産物である geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP) の添加によって改善した. 一方, FADS1, 2 と ELOVL5 mRNA は ATR の濃度依存的に増加し, この増加は MVA 及び GGPP の添加によって抑制されたが, Rho kinase 阻害剤 Y-27632 の添加によって再度発現増強を認めた. 以上より, スタチンは GGPP 依存的 Rho kinase 経路を介して, 内因性 PUFA 合成に影響を及ぼしている可能性が示唆された.

Keywords : statin, Rho kinase, omega 3 polyunsaturated fatty acid

## Q. 研修医発表 (大森病院初期研修医) 4

### 4. 転移性脳腫瘍に対し, 緩和的放射線療法を行った原発不明がんの 1 例

小柳地洋 (大森病院研修医)  
指導 : 渡邊利泰 (総合診療内科)

症例は 49 歳女性で左上下肢麻痺と痙攣により発症し, 前医に救急搬送. 頭部 CT で右頭頂葉に腫瘍性病変を認めた. 直ちに腫瘍摘出術施行され, 病理所見から低分化型 adenocarcinoma であったため, 転移性脳腫瘍が疑われた. 前医で再手術を繰り返しながら全身検索するも原発巣不明のため精査目的に当院転院となった. 病理組織学的検査と免疫染色からは原発巣として甲状腺がんや肺がんが細胞診より想定されたが超音波や画像所見などからは否定的で, 原発巣の発見には至らなかった. また, 入院経過中に癌性髄膜炎に伴う脳圧亢進症状が原因と考えられる意識障害を呈した. 外科処置困難のため, 患者家族の希望もあり緩和的に全脳照射を行い, 症状の軽快を認めた. 全身状態不良で積極的な検索や治療はできず, 若年女性であり予後と QOL 維持のため緩和的な処置をどのように行うか, また, 家族とどのように関わっていくべきかに苦慮した一例であった.

### 5. ANCA 関連腎炎加療中にニューモシスチス肺炎 (PCP) を発症した 1 例

竹下智史 (大森病院研修医)  
指導 : 斎藤彰信 (大森腎臓)

症例は 82 歳女性. 他院で高血圧・脂質異常症を加療中に Cr, MPO-ANCA が高値であったため腎生検を行い, ANCA 関連腎炎が疑われた. ANCA 関連腎炎に対する精査加療目的で, 当科へ紹介となった. 当科で胸部 CT を行い肺病変はなく, 腎限局型顕微鏡的多発血管炎と診断した. まずブレドニゾロン (PSL) 30 mg で加療を開始し, 臨床所見が

改善したため、PSLを10 mgに減量した。しかしその後、労作時呼吸困難を認めるようになった。胸部CTで新たに両肺野び慢性にすりガラス陰影を認め、さらにニューモシスチスPCR陽性であったため、PCPと診断し、ST合剤・PSLで加療した。臨床症状は改善した。本症例は、ST合剤をPSLと同時に開始し、PSLが10 mgと低用量になった時期に中止した。PCPを呈した原因としては、PSL累積投与量が高値のため日和見感染の発症リスクが高かったと考えられる。低用量PSL内服患者でも日和見感染予防内服が必要と考えられる1例を経験した。

Keywords : Pneumocystis pneumonia, ANCA-related nephritis, Prednisolone

## 6. 血液中のCA19-9が高値を呈した巨大肝嚢胞の1例

吉川 翼 (大森病院研修医)  
指導 : 吉野 翔, 久保田喜久 (大森消化器外科)

症例は63歳、女性。健康診断でCA19-9が200 U/ml以上と高値を指摘され、近医受診し、腹部CT検査にて肝右葉に約10 cm大の巨大肝嚢胞を認めたため、当院紹介となった。初診時の採血ではCA19-9は340.5 U/mlであり、 $\gamma$ -GTPが77 IU/lと軽度上昇している他、異常所見は認めなかった。単純性嚢胞と考えられたが、悪性疾患の可能性も考慮し、腹腔鏡下肝嚢胞開窓術を施行した。嚢胞内液は漿液性、淡黄色透明で1100 ml吸引であった。細胞診ではClass I, CA19-9は3640070 U/mlと高値であった。嚢胞壁も一部迅速病理組織診として提出したが、悪性所見は認めなかった。最終診断としては、単純性肝嚢胞で、明らかな悪性所見は認めなかった。血清および嚢胞内液中のCA19-9が高値を示す肝嚢胞の報告が散見されるが本症例も同様であった。CA19-9値の臨床的意義はまだまだ明らかではなく、画像検査を加味しても良・悪性の鑑別が困難であると思われる。今回、いくつかの文献的考察を加え報告する。

## 7. 菊池病に合併したミュンヒハウゼン症候群の1例

三海正隆 (大森病院研修医)  
指導 : 佐々木陽典 (総合診療内科)

特に既往のない20代女性で1週間前からの38℃台の発熱を主訴に来院し、頸部リンパ節腫脹を伴っていた。外来での抗生剤やNSAIDsが無効であり、当院耳鼻科にてリンパ節生検を依頼し、菊池病の診断となった。ステロイドでの加療を行うも治療抵抗性であり、患者希望にて頸部リンパ節の再生検を行うも菊池病の診断となり、症例報告のあるステロイド抵抗性の菊池病として免疫抑制剤の使用も検討した。しかしながら、約1ヶ月も発熱、食思不振が持続しているにもかかわらず、本人の様子は見かけ上元気であ

り、採血でも慢性炎症の所見を認めなかった。小児等で使用されている経耳体温計を使用したところ、発熱を認めず、腋窩体温計との乖離を認めた。生活歴などの問診の結果、入院による患者の疾病利得の存在が判明し、菊池病に合併したミュンヒハウゼン症候群の合併が考えられた。

Keywords : Kikuchi disease, Munchausen syndrome, lymphadenopathy

## R. 分科会報告 3

### 8. 急性胆嚢炎における起因菌迅速診断一次世代網羅的メタゲノム解析—

鯨岡 学, 浅井浩司, 渡邊 学, 松清 大  
齋藤智明, 榎本俊行, 桐林孝治, 中村陽一  
片田夏也, 齊田芳久, 草地信也 (大橋外科)  
黒田 誠 (国立感染研・病原体ゲノム解析研究センター)  
(大橋病院外科集談会)

急性胆嚢炎の治療法に関しては、TG13において重症度および各施設における薬剤感受性試験に準じた抗菌薬の選択が推奨されている。しかし、胆汁細菌培養から薬剤感受性試験結果を得るために数日以上を要するため、適切な抗菌薬の早期使用といった面で支障が生じていた。今回われわれは、これらの結果を迅速に得るために近年注目を浴びているメタゲノム解析を用いた研究を行った。同時に、急性胆嚢炎患者の消化管フローラの解析を用いて、病態解析を行った。

2015年5月から2016年3月において急性胆嚢炎と診断した症例のうち、6症例(P1~P6)の解析を行った。術中に無菌的に採取した胆汁に対して院内培養検査、及びメタゲノム解析を行った。両者において得られた結果を比較・検討した。術前に採取した唾液、便においてもメタゲノム解析を行った。

全ての症例において胆汁培養検査とメタゲノム解析での結果が一致した。胆汁培養検査では結果を得るまでに約5日を要したが、2症例のメタゲノム解析では24時間以内に起因菌(大腸菌)とExtended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) (CTX-M-14/CTX-M-27)の両方を同時に同定することができた。大腸菌が起因菌として判断された症例においては唾液、便中の大腸菌の比率も高かった。

メタゲノム解析により比較的短時間で起因菌と耐性因子の同定が可能であった。また、急性胆嚢炎を発症する患者の消化管常在菌叢が明らかとなった。今後、急性胆嚢炎における適切な抗菌薬の選択と早期使用に寄与する可能性が示唆された。

Keywords : 急性胆嚢炎, メタゲノム解析, 薬剤耐性菌

## S. 大学院生研究発表 3

### 9. 関節リウマチ滑膜組織における Epstein-Barr ウイルス 遺伝子の発現および遺伝子変異の解析

増岡正太郎 (生体応答系膠原病学)  
指導：南木敏宏教授 (大森膠原病)

関節リウマチ (RA) の発症に Epstein-Barr ウイルス (EBV) 感染症が及ぼす影響を検討することを目的とした。

RA 128 例, 変形性関節症 (OA) 98 例の滑膜組織から DNA を抽出し, EBV nuclear antigen-1 (EBNA1) の遺伝子発現および変異の有無を nested PCR 法と DNA シークエンスにより決定した。また, HLADRB1 遺伝子型も解析した。

EBNA1 遺伝子は RA 32.8%, OA 15.3% で陽性であった ( $p < 0.05$ )。一方で EBNA1 の変異率に差はなかった (RA 16.7%, OA 13.3%)。RA の HLA shared epitope 陽性群と陰性群の間で EBNA1 遺伝子陽性率と変異率にはいずれも差は認めなかった。

EBV 感染症が RA 発症に関与している可能性が示唆されたが, EBNA1 遺伝子変異との関連は明らかではなかった。

Keywords : rheumatoid arthritis, Epstein-Barr virus, EBNA1

### 10. 非定型抗精神病薬 paliperidone の催不整脈作用の評価

千葉浩輝 (代謝機能制御系薬理学)  
指導：杉山 篤教授 (薬理学)

非定型抗精神病薬 paliperidone 使用患者のうち発売後 6 ヶ月間で突然死の可能性がある症例が 12 例報告された。

一方, 突然死を起こした際の心電図は記録されておらず, paliperidone の催不整脈リスクは十分に評価されていない。ハロセンで麻酔したビーグル犬に, paliperidone (0.03, 0.3, 3 mg/kg/10 min, それぞれ臨床用量の 2, 20, 200 倍相当,  $n = 5$ ) を累積的に静脈内投与し, その催不整脈リスクを評価した。高用量は  $T_{peak} - T_{end}$  を延長, QT 間隔の STV を増加させ, 致死性不整脈を起こすリスクを有していたが, 低用量および中用量では, これら催不整脈性リスクを示す指標を変化させなかったため, 臨床用量では安全であると考えられた。患者死亡原因として, paliperidone 単独の作用の可能性は低く, 同時に投与されていた他の抗精神病薬との相互作用を検討する必要がある。

Keywords : paliperidone, sudden death, proarrhythmic potential

### 11. 呼吸不全を伴う延髄梗塞患者の有病率と臨床放射線学的特徴

澤田雅裕 (高次機能制御系神経内科)  
指導：岩崎泰雄教授 (大森神経内科)

呼吸不全を伴う延髄梗塞の有病率, 神経学的特徴, 画像所見に関しては殆ど知られていない。

それらを明らかにするため呼吸不全を伴う延髄梗塞患者の有病率と臨床放射線学的特徴を 2007-2013 年に当科に連続入院した脳梗塞患者 2144 人を対象に検討した。呼吸不全を呈した延髄梗塞の有病率は脳梗塞患者の 0.3% (6 例) で, 延髄梗塞の 6.3% であった。呼吸不全の随伴所見は咳嗽, 吃逆, 循環動態障害, 咽頭反射消失, 軟口蓋麻痺, 排尿障害であった。延髄梗塞の局在部位は片側 (4 例) と両側 (2 例) で, いずれも被蓋を含有していた。

椎骨脳底動脈の変化は重度の動脈硬化性変化や硬膜動静脈瘻, 椎骨動脈解離を認めており病巣分布に関与している可能性があった。予後は不良が 4 名で良好は 2 名でそのうち 1 名は脳血管内治療を施行された。

Keywords : Medullary infarction, respiratory dysfunction, neurological profile

### 12. 特発性心室期外収縮に対する経皮吸収型 $\beta 1$ 遮断薬ピソプロロールパッチの有効性の検討

篠原正哉 (代謝機能制御系循環器内科)  
指導：池田隆徳教授 (大森循環器内科)

今回我々は, 経皮吸収型  $\beta 1$  選択性  $\beta$  遮断薬であるピソプロロールパッチの, 特発性心室期外収縮 (PVC) に対する抑制効果を検討した。対象は, ホルター心電図で 3,000 拍/日以上以上の PVC を認める, 器質的心疾患を有さない連続 44 症例とした。ピソプロロールパッチ 4mg を 1 日 1 回貼付し, 貼付後 1 ヶ月でホルター心電図を再検した。PVC を, 心拍数と PVC 数の相関性から, 正相関を示す P-PVC 群と, 正相関を示さない NP-PVC 群に分類した。P-PVC 群では有意に PVC は抑制されたが ( $p < 0.001$ ), NP-PVC 群では PVC の抑制効果は見られなかった ( $p = 0.34$ )。P-PVC 群において, ホルター心電図における平均心拍数が 80 拍/分以上の症例は, PVC が 70% 以上抑制されたレスポonder 症例の独立した予測因子だった ( $p = 0.014$ )。また, P-PVC 群では, 24 時間にわたり, いずれの時間帯も有意に PVC の発生が抑制された。

Keywords : bisoprolol patch, transdermal medicine, premature ventricular contractions

## T. 平成 28 年度医学研究科推進研究報告 2

### 13. 固形癌患者における癌抗原特異的血清 IgG 抗体の解析—バイオマーカーとしての意義—

島田英昭 (大森消化器外科)

形癌患者血清中には、癌抗原特異的な IgG 抗体が誘導されることが知られている。従来の報告は 1 癌種で 1 抗体の解析が多く、多癌種における多種類の抗体を同時に解析した報告はほとんどない。そこで、本研究では、入手可能な 7 種類の固形癌患者の血清について 17 種類の抗体をスクリーニングしてバイオマーカーとしての有用性を検討することを目的とした。

対象とした固形癌は、消化器癌として、胃癌、大腸癌、食道癌、肝細胞癌の 4 種類である。パイロット解析用としてバイオバンクから購入した各 100 例について治療開始前の血清をマイナス 80 度に保存して解析した。癌特異抗原は、p53, c-myc, galectin-1, p90, KM-HN-1, p62, IMP1, Koc, HCA25a, MDM2, NPM1, RalA, Sui1, HSP40, Annexin I, Annexin II, NY-ESO-1, CEA, CyclinB1, HSP60, HSP70, p14ARF, HCC-22-5 である。各抗原分子の全長 cDNA から抗原ペプチドを精製して ELISA 標的分子として用いた。2 次抗体としてペルオキシダーゼ修飾し

た抗ヒト IgG 抗体を用いて発色法にて吸光度を測定して抗体価を算出した。健常者対照群は、検診受診者 74 名である。健常者抗体価の平均値 + 3SD を基準値として基準値を上回る症例を陽性と判定した。P53 抗体については、手術後のモニタリングの意義について解析した。

健常者における陽性率はいずれも 4% 未満であった。癌種と抗原の組み合わせは合計 161 セットとなるが、このうち陽性率が 20% を超える組み合わせは、食道癌における p53, RalA, HSP70, 大腸癌における HSP70, 肝細胞癌における Annexin II, CyclinB1 であった。また、標的分子で見ると p53 が 7 癌種中の 5 癌種で 15% 以上の陽性率であり、固形癌に共通の頻度の高い腫瘍抗原であった。いずれの組み合わせも健常者における陽性率よりも高い傾向を認めた。手術後の p53 抗体価のモニタリングと治療経過との相関を認めたが、抗体価低下症例でも陽性持続症例では再発リスクが高い傾向であった。

4 種類の固形癌において 17 種類の腫瘍抗原特異的抗体を解析した。いずれも健常者よりも高い陽性率であり、バイオマーカーとしての意義があるものと思われた。実臨床では、20% 以上の陽性率が望まれるので、さらなる ELISA 系の改良ならびに複数の抗原分子を標的とする診断系を開発したい。

Keywords : autoantibody, cancer, tumor antigen