

- 第18回日本門脈圧亢進症学会
福岡 2011.9.15-16
- 80) 平川雄介、緒方俊郎、塩田浩二、佐藤寿洋、野村頼子、安永昌史、木下壽文、鹿毛政義
第18回日本門脈圧亢進症学会
巨脾に伴う突発性門脈圧亢進症に対する脾動脈バルーン閉塞下、腹腔鏡補助下脾摘術
福岡 2011.9.15-16
- 81) 佐藤寿洋、緒方俊郎、野村頼子、安永昌史、奥田康司、鹿毛政義、木下壽文
肝硬変に対するインターフェロン治療 C型肝硬変に対する脾摘の Phagocytotic activity に及ぼす影響
第18回日本門脈圧亢進症学会
福岡 2011.9.15-16
- 82) 緒方俊郎、奥田康司、佐藤寿洋、野村頼子、塩田浩二、安永昌史、佐藤英博、鹿毛政義、木下壽文
慢性肝疾患治療のブレイクスルーを目指して脾摘 vs PSE 肝硬変合併細胞癌治療のブレイクスルー 脾摘後、肝細胞癌治療の長期成績
第18回日本門脈圧亢進症学会
福岡 2011.9.15-16
- 83) 鹿毛政義
門脈圧亢進症の病理 肝内血管系病変を中心に
第18回日本門脈圧亢進症学会
福岡 2011.9.15-16
- 84) 佐藤寿洋、緒方俊郎、野村頼子、鹿毛政義、奥田康司、堀内彦之、木下壽文
肝硬変に対する脾摘の免疫機能に及ぼす影響
第15回日本肝臓学会、福岡. JDDW
2011.10.20-21
- 85) Matsutani S, Fukuzawa T, Mizumoto H, Suzuki Y Noninvasive prediction of advanced esophageal varices with Doppler sonography in patients with portal hypertension. Annual Convention of American Institute of Ultrasound in Medicine 2011年 4月 ニューヨーク
- 86) 井上将法、水本英明、関 厚佳、小林照宗、安藤 健、松谷正一 高度な門脈-大循環短絡を伴った肺高血圧症合併門脈圧亢進症の1例. 第18回日本門脈圧亢進症学会総会 2011年 9月 福岡
- 87) 高槻光寿、江口 晋、日高匡章、曾山明彦、朝長哲生、村岡いづみ、黒木 保、足立智彦、金高賢悟、兼松隆之. HIV/HCV 重複感染患者の死因：肝移植の適応とタイミングに関する考察. 第47回日本肝臓学会
2011.6.2-3. 東京
- 88) Yoshida H. General Rules for Recording Endoscopic Findings of Esophagogastric Varices in Japan. Symposium on Gastrointestinal Endoscopy (Jakarta) 2010.12.4
- 89) Yoshida H. Management and Endoscopic Treatment for Bleeding Esophagogastric Varices in Japan Symposium on Gastrointestinal Endoscopy (Jakarta) 2010.12.5
- 90) Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Mineta S, Yoshioka M, Hirakata A, Kawano Y, Uchida E. Shunting and nonshunting procedures for the treatment of esophageal varices in patients with idiopathic portal hypertension. ISW (Yokohama) 2011.8.29.
- 91) 植村正人、松山友美、加藤誠司、石川昌利、松本雅則、石指宏道、森岡千恵、辻本達寛、藤本正男、石井禎暢、小嶋秀之、安辰一、藤村吉博、福井 博
特発性門脈圧亢進症における von Willebrand 因子特異的切断酵素活性 (ADAMTS13) の動態
第11回日本肝臓学会大会. 神戸. 2007.10.19
- 92) 石川昌利、植村正人、松本雅則、松山友美、石指宏通、加藤誠司、森岡千恵、藤本正男、辻本達寛、瓦谷英人、藤村吉博、福井 博
特発性門脈圧亢進症における von Willebrand 因子特異的切断酵素活性 (ADAMTS13) の動態
第11回日本門脈圧亢進症学会. 東京. 2008.11.20
- 93) 高木忠之¹⁾ 小原勝敏²⁾ 入澤篤志³⁾ 引地拓人²⁾ 阿部和道¹⁾ 佐藤匡記¹⁾ 池田恒彦¹⁾ 鈴木 玲¹⁾ 渡辺 晃¹⁾ 岡井 研¹⁾ 中村 純¹⁾ 大平弘正¹⁾
¹⁾ 福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科

- 2) 同 附属病院 内視鏡診療部
- 3) 同 会津医療センター準備室
- 94) 非硬変性門脈圧亢進症における食道胃静脈瘤の
検討第18回日本門脈圧亢進症学会総会. 福岡.
2011.9.15
- 95) 大久保裕直、國分茂博、中山秀苗、中村有香、
井草祐樹、宮崎招久
門脈圧亢進症に対する IVR における C-arm CT
の有用性
第18回日本門脈圧亢進症学会総会 博多
2011.9.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告

門脈圧亢進症と免疫異常－特発性門脈圧亢進症を中心に－

研究分担者 馬場 俊之（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門講師）

研究要旨

研究要旨 特発性門脈圧亢進症（IPH）における免疫学的機序の関与を明らかにする目的で、リンパ球抑制性マーカー（CD152/CTLA-4、CD95/Fas/Apo-1、PD-1）および活性化リンパ球（CD69、CD26）について検討した。IPHではリンパ球抑制性マーカーの発現低下が認められ、免疫活性化状態に関与している可能性が示唆された。活性化リンパ球はIPHよりもむしろ健常者に強い発現がみられた。IPHにおける活性化リンパ球に関してはさらに検討が必要である。

A. 研究目的

特発性門脈圧亢進症には免疫学的機序の関与が推測されており、末梢血単核球のサイトカイン産生能および制御性T細胞の頻度の検討から、免疫活性化状態にあると予想される。免疫活性化状態の病因を明らかにする目的で、リンパ球抑制性マーカーおよび活性化リンパ球について検討した。

B. 研究方法

健常者（healthy control:HC）およびIPH患者を対象に、リンパ球抑制性マーカーであるCD152/CTLA-4、CD95/Fas/Apo-1、PD-1および活性化リンパ球のマーカーであるCD69、CD26のFACS解析を行った。

（倫理面への配慮）

説明文書により十分な説明を行い、納得されたことを確認し、同意を得る。同意書2通に自著で署名をいただき、一通は本人に渡し、一通は診療録で管理する。

C. 研究結果

1-1. CTLA-4.
CD4+/CTLA-4+;
HC(n=8):29.3(22.6-35.3).
IPH(n=2):20.9(13.3-28.5).
(HC>IPH).

CD8+/CTLA-4+;
HC(n=8):39.0(16.5-41.3).
IPH(n=2):31.5(22.1-38.8).
(HC>IPH).

1-2.Fas.
CD4+/Fas+;
HC(n=8):14.3(10.7-16.9).
IPH(n=2):10.9(4.5-17.3).
(HC>IPH).

CD8+/Fas+;
HC(n=8):5.4(16.5-41.3).
IPH(n=2):3.3(0.1-8.9).
(HC>IPH).

1-3.PD-1.
CD4+/PD-1+;
HC(n=5):1.4(0.0-3.2).

IPH(n=2):0.4(0.2-0.6).

(HC>IPH).

CD8+/PD-1+;

HC(n=5):1.3(0.0-3.1).

IPH(n=2):0.2(0.1-0.2).

(HC>IPH).

症例が少数のため、CTLA-4、Fas、PD-1 の統計学的解析は行っていないが、IPH ではリンパ球抑制性マーカーの発現低下が認められた。

2-1.CD69.

CD4+/CD69+;

HC(n=17):0.3(0.0-1.3).

IPH(n=6):0.6(0.0-1.4).

HC vs IPH:P=0.1816(n.s.).

CD8+/CD69+;

HC(n=17):1.0(0.1-1.8).

IPH(n=6):0.9(0.3-1.8).

HC vs IPH:P=0.8995(n.s.).

2-2.CD26

CD4+/CD69+

HC(n=8):24.2(19.8-36.0)

IPH(n=2):14.6(7.7-21.4)

(HC>IPH).

IPH に比較し健常者 (HC) において CD69、CD26 の発現が強かった。

D. 考 察

1. リンパ球抑制性マーカー

IPH の病因として Th1>Th2 (末梢血)、制御性 T 細胞の低下 (末梢血、肝組織、脾組織) がみられ、免疫活性化状態の関与を報告してきた。免疫活性化状態ではリンパ球抑制性マーカーの発現は低下すると予想される。今回の検討では IPH においてリンパ球抑制性マーカーの発現低下が認められ、免

疫活性化状態に関与している可能性が示唆された。

2. 活性化リンパ球

IPH の病因としてリンパ球の活性化による免疫異常が示唆されている。今回 IPH に比較し健常者 (HC) において CD69、CD26 の発現が強く、これまでの報告とは異なる結果であった。IPH における活性化リンパ球に関してはさらに検討が必要である。

E. 結 論

リンパ球抑制性マーカーおよび活性化リンパ球に関しては、より多数例での検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

本研究に関するものはない。

2. 学会発表

本研究に関するものはない。

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

IPH 患者における DNA チップを用いた網羅的遺伝子解析

研究分担者 塩見 進（大阪市立大学大学院医学研究科核医学教授）

研究要旨

IPH 患者および健常者の血液検体に対し、DNA チップを用いた網羅的遺伝子解析を行い、IPH特異遺伝子を検討した。RNA クオリティチェックでは、今回対象とした検体の RNAはすべて解析可能な品質であった。遺伝子の発現が IPH において有意に上昇する群と低下する群において Functional Annotation Chartおよび Functional Annotation Clusterにて解析を行った。その結果、Enrichment Score が最も高値であった Clusterは「免疫系」に関わる遺伝子群であった。

研究協力者

小谷 晃平（大阪市立大学大学院医学研究科核医学）
河邊 讓治（大阪市立大学大学院医学研究科核医学）
森川 浩安（大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵内科）
田守 昭博（大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵内科）
長尾 吉泰（九州大学大学院医学研究院消化器外科）
赤星朋比古（九州大学大学院医学研究院消化器外科）
橋爪 誠（九州大学大学院医学研究院先端医療医学）

total RNAを調製した。分光光度計 (SmartSpec 3000, BioRad 社) を用いて RNA濃度を測定し、Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technology 社) により RNA クオリティチェックを行った。この RNAを用い標準的 1 サイクル法により cDNA を合成し、ビオチン化cRNAを合成した。これを Gene Chip Array (Human Gene ST 1.0 Array) へハイブリダイゼーションし、Gene Chip 3000 Scanner により Array のスキャンを行い、画像データを所得した。Gene Chip システムに標準装備されているデータ解析システム “GCOS” を用いて、取得した各サンプルの Array 画像データを数値抽出可能な形式のファイルへ変換した。取得した Gene Chip数値データから、特定の生物学的現象に関連する遺伝子発現情報を抽出するために “Gene Ontology Database” (GO) を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は大阪市立大学倫理委員会および九州大学倫理委員会の承認を受け、同意を得た検体を使用した。

A. 研究目的

特発性門脈圧亢進症(IPH)に特異的に発現する遺伝子の一つとして、Connective tissue growth factor (CTGF) が確認され、mRNA レベルでの発現を IPH 肝組織中に認めた(1)。しかし組み換えアデノウイルスにより CTGF を一過性に高発現させたラットにおいて、線維化関連遺伝子の発現を認めたが、肝組織に変化は認めなかった(2)。今回、新たなIPH特異遺伝子の検索を行うため、IPH患者の血液を用いて網羅的遺伝子解析を行った。

B. 研究方法

IPH 症例の血液4検体と健常者血液4検体を用いた。検体をニッポンジーン社のマニュアルに従って

C. 研究結果

1. RNAのサンプルチェック：RNAのサンプルチェックのため、各検体のRNA量を測定し、Bioanalyzer

にて RIN(RNA Integrity Number) を算出した。IPH の RIN は7.6、6.5、6.4、2.3であり、健常者の RIN は 7.5、7.3、7.2、3.8であった。そのため RIN 6.0 以上を示すIPH3検体および健常者3検体を遺伝子解析に使用した。

2. 網羅的遺伝子解析：各遺伝子において発現比の平均の比較を行い、IPHで有意に減少する3群としてA群（健常者/IPH>2.0、p<0.05）、B群（健常者/IPH>1.5、p<0.05）、C群（健常者/IPH>1.5、p<0.1）、およびIPHで有意に増加する群としてD群（IPH/健常者>1.5、p<0.1）の4群の遺伝子群を抽出した。各群について Functional Annotation Chart および Functional Annotation Clusterにて解析を行った。

遺伝子機能termを一つずつランキングする解析である Functional Annotation Chart の結果は図1であり、D群のチャート数は3で最も少なかった。

		Chart数
A群	健常者/IPH>2.0 p<0.05	28
B群	健常者/IPH>1.5 p<0.05	124
C群	健常者/IPH>1.5 p<0.1	167
D群	IPH/健常者>1.5 p<0.1	3

図1. Functional Annotation Chart

また遺伝子を類似の機能 term をひとくくりにランキング表示する Functional Annotation Cluster の結果は図2であり、各群14から89のクラスター数を認めた。

		Cluster数
A群	健常者/IPH>2.0 p<0.05	17
B群	健常者/IPH>1.5 p<0.05	45
C群	健常者/IPH>1.5 p<0.1	89
D群	IPH/健常者>1.5 p<0.1	14

図2. Functional Annotation Cluster

Functional Annotation Cluster の各クラスターにおいて Enrichment Score を算出した。すべての群のクラスターで最も Enrichment Score が高値であったC群のClusterはScoreが3,7であり、その Chart の遺伝子は「免疫系」に関わる遺伝子群であった。

D. 考 察

我々は以前より特発性門脈圧亢進症 (IPH) に特異的に発現する遺伝子の一つとして、Connective tissue growth factor (CTGF) に注目し、IPH 患者の中に CTGF が異常高値を示す群が存在することを認め、mRNA レベルでの発現をIPH肝組織中に確認した(1)。さらに動物モデル作成のため、組み換えアデノウイルスにより CTGF を一過性に高発現させたラットにおいて線維化関連遺伝子の発現を認めたが、肝組織に変化は認めなかった(2)。そのため IPH に特異的に発現する新たな遺伝子を検索する目的で、DNA チップを用いた網羅的遺伝子解析を行った。

今回解析を行った IPH3 検体と健常者3検体はすべて十分なRNA量があり、RIN に関しても6.0以上であり、解析には問題のない RNA の品質であった。DNA チップ解析により得られた各遺伝子において発現比の平均の比較を行い、IPHで有意に減少する3群とIPHで有意に増加する1群の4群の遺伝子群を抽出した。

各群について Functional Annotation Chart による解析を行った。その結果Chart数としてはIPHにおいて有意に低下する遺伝子群は多く認められたが、IPHにおいて有意に増加する群は3Chartのみであった。さらに Functional Annotation Cluster の解析を行い、各クラスターにおいて Enrichment Score を算出した。すべての群のクラスターで Enrichment Score が最も高値であったC群のClusterはScoreが3,7であり、「免疫系」に関わる遺伝子群であった。

一般に Enrichment Score が2.0以上であれば何らかの傾向があると言われており、IPHの病態において免疫異常の関与が推測された。IPHの病態

に関して、免疫異常が関係するとの報告は過去にも散見されており、今後は抽出された「免疫系」に関する遺伝子をより詳細に解析する必要がある。さらに Enrichment Score が2.0以上の遺伝子群は他にも数種類認めており、それらの遺伝子群についても検討する必要がある。今回4群の遺伝子群について Functional Annotation Chart および Functional Annotation Cluster により検討を行ったが、今後は全遺伝子におけるクラスター解析やネットワーク解析など他の解析も行っていく予定である。

E. 結 論

IPH 患者および健常者の血液検体に対し、DNA チップを用いた網羅的遺伝子解析を行った。遺伝子の発現が IPH において有意に上昇する群と低下する群において Functional Annotation Chart および Functional Annotation Cluster にて解析を行った。最も Enrichment Score が高値であった Cluster の遺伝子は「免疫系」に関わる遺伝子群であり、免疫異常がIPHの病態に関係していることが推測された。

F. 文 献

- 1) Morikawa H, Tamori A, Nishiguchi S, Enomoto M, Habu D, Kawada N, Shiomi S. Expression of connective tissue growth

factor in the human liver with idiopathic portal hyper- tension. Mol Med 2007 ; 13:240-245.

- 2) 塩見 進、森川浩安、西口修平、他：特発性門脈圧亢進症の遺伝子に関する研究. 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成15年度研究報告書2004:5-8.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Relaxin に着目した IPH の病態解析に関する基礎的検討

研究分担者 中沼 安二（金沢大学医学系研究科形態機能病理学教授）

研究要旨

特発性門脈圧亢進症（IPH）は門脈域への線維沈着を伴う門脈枝の狭小化が病態形成の主体をなす。今回、NO を介した血管拡張作用や MMPs を介した抗線維化作用を有する relaxin に着目し、IPH の病態改善への有効性を示すための予備的検討を行った。肝組織における relaxin 受容体（LGR7、LGR8）の発現を免疫染色で検討した。Relaxin の血中濃度は ELISA 法で測定した。また、ヒト微小血管内皮細胞（HMVEC）とヒト非癌胆管上皮細胞（HIBEC）に relaxin-2 を反応させ、iNOS、eNOS と MMP-1、2、7、9 の発現を RT-PCR 法で検討した。LGR7、LGR8 は門脈内皮細胞や胆管細胞、肝細胞など IPH 肝にびまん性に発現した。Relaxin の血中濃度は IPH と健常人で有意差はなかった。HMVEC と HIBEC に relaxin-2 を反応させても iNOS、eNOS と MMPs の mRNA 発現に変動はなかった。今回、NO 産生や MMPs の活性化に関する検討は行っていないが、IPH 肝は relaxin 受容体を発現し、外因性に relaxin を投与した場合、少なくとも肝臓はその標的臓器となりうることを示された。

研究協力者

佐藤 保則（金沢大学医学系研究科形態機能病理学）

A. 研究目的

特発性門脈圧亢進症（IPH）は末梢門脈枝の狭小化が病態形成の主体をなし、門脈域への線維（コラーゲン、エラスチン）沈着が門脈枝の狭小化に関与する。

Relaxin ファミリーは7種類のペプチドホルモンからなり、インスリンファミリーに属する。Relaxin の作用として、iNOS を介した NO 産生促進による血管拡張作用や MMPs の発現亢進・活性化を介した抗線維化作用、平滑筋細胞におけるエラスターゼ活性の亢進作用などが知られている（1-3）。また、動物モデルで肝線維化の抑制作用が報告されている（4）。Relaxin 受容体として LGR7、LGR8 の2つが同定されている。

Relaxin は治療薬としての可能性を有する分子であり、ヒトで降圧作用や腎血流改善作用を示すこと

から、心不全治療薬としての適応が検討されている

（1、2）。また、IPH では強皮症を合併することがあり、強皮症における relaxin の投与効果も検討されているが、強皮症の線維化を改善する効果には乏しいという結果が報告されている（5）。

今回、IPH 症例に relaxin を外因性に投与した場合、末梢門脈域で門脈枝の拡張と線維化の軽減が生じ、門脈圧亢進症状が改善するということを研究仮説とした。これを明らかにすることを目的とし、予備的な検討を行った。

B. 研究方法

(1) ヒト全身臓器における LGR、relaxin の発現：

病理解剖症例（3症例）の皮膚、肺、心、肝、脾、膵、腎より total RNA を抽出し、これら臓器における LGR7、LGR8、relaxin-1、relaxin-2 の mRNA 発現を RT-PCR 法により検討した。

(2) 肝組織における LGR の発現：

IPH（15例）、ウイルス性肝炎/肝硬変（13例）、

組織学的正常肝（13例）のホルマリン固定パラフィン包埋切片を使用した。肝組織におけるLGR7、LGR8の局在を各々に対する1次抗体を用いた免疫染色により検討した。

(3) 血中relaxin濃度の測定：

IPH（30例）、ウイルス性肝炎/肝硬変（20例）、健常人（16例）の血中relaxin濃度をELISA法により測定した。

(4) 培養細胞を用いた検討：

培養細胞としてヒト微小血管内皮細胞（human dermal microvascular endothelial cell, HMVEC）とヒト非癌胆管上皮細胞（human intrahepatic biliary epithelial cell, HIBEC）を使用した。この2つの細胞株をリコンビナントrelaxin-2（100 ng/ml）で48時間刺激し、iNOS、eNOS、MMP-1、MMP-2、MMP-7、MMP-9のmRNA発現の変動をRT-PCR法で検討した。

C. 研究結果

(1) ヒト全身臓器におけるLGR、relaxinの発現：

検討した病理解剖3症例の主病変はそれぞれ強皮症、ベーチェット病、肺癌であり、今回の検討にIPH症例は含まれていない。強皮症の全身臓器でのRT-PCR法によるLGR、relaxinのmRNA発現に関する検討結果を図1に示す。

LGR7、LGR8、relaxin-1のmRNA発現は検討したすべての臓器で恒常的に観察された。これはベーチェット病と肺癌の症例でも同様であった。一方、relaxin-2 mRNAは強皮症の症例の心、肝、腎でのみその発現が認められた。ベーチェット病と肺癌の症例では、検討した全臓器においてrelaxin-2 mRNAの発現は認めなかった。

(2) 肝組織におけるLGRの発現：

IPHの肝組織におけるLGR7、LGR8の発現を免疫染色により検討した結果、LGR7とLGR8はともに門脈内皮細胞や胆管細胞、肝動脈の平滑筋や肝細胞など、肝内でびまん性に発現していた（図2）。組織学的正常肝でも同様の結果であり、ウイルス性肝炎/肝硬変では増生細胆管もLGR7、LGR8

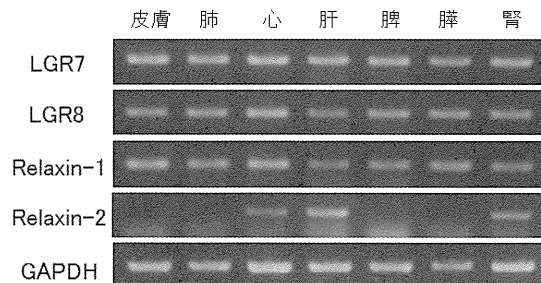


図1 強皮症の剖検症例でのLGR, relaxin mRNAの発現

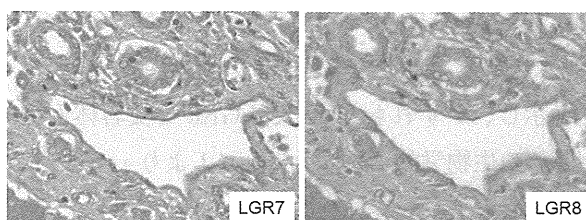


図2 IPH肝におけるLGR7, LGR8の発現

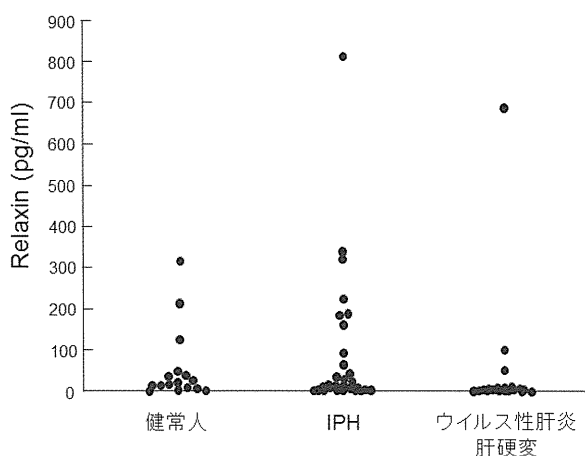


図3 Relaxin血中濃度

に陽性を示した。

(3) 血中relaxin濃度の測定：

ELISA法による血中relaxin濃度の測定値はIPH 22 ± 167 pg/ml ($n = 30$)、ウイルス性肝炎/肝硬変 11 ± 153 pg/ml ($n = 20$)、健常人 14 ± 89 pg/ml ($n = 16$)であった（図3）。統計学的検討の結果、IPH、ウイルス性肝炎/肝硬変、健常人の3群間に有意差はなかった。

(4) 培養細胞を用いた検討：

検討に使用したHMVECとHIBECにLGR7とLGR8の発現があることをあらかじめRT-PCR法と免疫染色により確認した。

この2つの細胞株をrelaxin-2で48時間刺激し、iNOS、eNOS、MMP-1、MMP-2、MMP-7、MMP-9のmRNA発現の変動をRT-PCR法で検討した結果、すべての分子に関してrelaxin-2の刺激前後でmRNA発現に大きな変動は認めなかった。

D. 考 察

Relaxinは7種類のペプチドホルモンからなるが、今回はrelaxin-1とrelaxin-2の発現を検討した。ヒトrelaxin-1とrelaxin-2はアミノ酸配列で76%の相同性を示し、いずれもLGR7、LGR8を受容体とするが、その生物学的活性はrelaxin-1よりrelaxin-2が高いとされている。

ヒトの全身臓器においてLGR7、LGR8とrelaxin-1のmRNAは恒常的に発現していたが、relaxin-2は強皮症の症例の一部の臓器でのみ発現していた。このことから、relaxin-2には何らかの刺激に対して誘導される性質があることが示唆された。

血中relaxin濃度はIPHとウイルス性肝炎/肝硬変、健常人との間に統計学的有意差はなかったが、IPHとウイルス性肝炎/肝硬変の数症例は高い測定値を示した。今回の測定に使用したRelaxin ELISA kit (Immundiagnostik AG、Germany)はrelaxin-2用に開発されたものである (relaxin-1にも交差を示す)。IPHとウイルス性肝炎/肝硬変でみられた測定値の高い症例は、全身のいずれかの臓器でrelaxin-2が誘導されている可能性が考えられる。

培養系での検討で、relaxin-2はHMVECとHIBECにおけるNOSやMMPsのmRNA発現を誘導しなかった。文献的に、relaxinはNOの産生を誘導するが、その機序としてNOSの発現誘導を介することは一般的ではないようである。また、MMPsに関しては、細胞の種類によってはその発現を誘導もしくは活性化することが言われている。

今後、培養細胞を用いてNO産生やMMPsの活性化、エラスターゼ活性に関する検討を行いたいと考えている。さらに、IPH(非硬変性門脈圧亢進症)の動物モデルの作製を試み、relaxinの投与効果を検討したい。RelaxinはNO産生を促進するこ

とから、脾腫を増悪させる可能性もあり、この点も検証する必要がある。

E. 結 論

IPH肝はLGR7、LGR8を発現しており、外因性にrelaxinを投与した場合、少なくとも肝臓はその標的臓器となりうることを示された。

F. 文 献

- 1) Teichman SL et al. Relaxin: review of biology and potential role in treating heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010;7:75-82.
- 2) Conrad KP et al. Effects of relaxin on arterial dilation, remodeling, and mechanical properties. *Curr Hypertens Rep* 2011;13:409-20.
- 3) Chem B et al. Relaxin increases elastase activity and protease inhibitors in smooth muscle cells from the myometrium compared with cells from leiomyomas. *Fertil Steril* 2009;91:1351-4.
- 4) Bennett RG et al. Relaxin reduces fibrosis in models of progressive and established hepatic fibrosis. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1160:348-9.
- 5) Khanna D et al. Recombinant human relaxin in the treatment of systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: a randomized, double-blind, placebo-control trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:1102-11.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato Y, Ren XS, Harada K, Sasaki M, Morikawa H, Shiomi S, Honda M, Kaneko S, Nakanuma Y. Induction of elastin expression in vascular endothelial cells relates to hepatoportal sclerosis in idiopathic portal hypertension: possible link to serum anti-

endothelial antibodies. Clin Exp Immunol
2011 (in press)

のエラスチン沈着機序に関する検討、第39回日
本肝臓学会西部会、岡山、2011年12月

2. 学会発表

- 1) Nakanuma Y. Special lecture: The pathogenesis of non-cirrhotic portal hypertension with an emphasis on its etiopathogenesis. 7th Hacettepe Gastroenterology Days (2011.10, Ankara, Turkey)
- 2) 佐藤保則、原田憲一、佐々木素子、本多政夫、中沼安二 特発性門脈圧亢進症における末梢門脈域の線維化機序に関する基礎的検討、第47回日本肝臓学会総会、東京、2011年6月
- 3) 佐藤保則、原田憲一、佐々木素子、本多政夫、中沼安二、特発性門脈圧亢進症の末梢門脈域へ

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

肝線維化における内皮間葉移行に関する研究

研究分担者 前原 喜彦（九州大学大学院医学研究院教授）

研究要旨

マウス肝硬変モデルにて内皮細胞が、肝線維化において主要な役割を担う間葉系細胞である筋線維芽細胞に変容するかどうかを検討した。血管内皮に GFP が高発現するダブルトランスジェニックマウスを使用。Vitro の実験では内皮細胞は間葉系細胞に変容することが示されたが、vivo では間葉系細胞に変容する細胞は微小であった。この結果からマウス肝硬変モデルにおける肝線維化には、内皮細胞由来ではない間葉系細胞が主要な役割を担っていると考えられた。

研究協力者

長尾 吉泰（九州大学病院）

富川 盛雅（九州大学病院）

赤星朋比古（九州大学大学院医学研究院）

B. 研究方法

<マウス>

本研究では、Tie2-Cre,CAG-CAT-GFP ダブルトランスジェニックマウス（Tgマウス）を使用した。これは内皮細胞由来の細胞（血管新生時より Tie2 promoter を持つ）が、生涯にわたり GFP を高発現するマウスである。

<vivo 実験>

Tg マウスより内皮細胞を MACS によりセレクションし、TGF β 1 の負荷がある状態と無い状態で培養した。細胞の表現マーカーを免疫化学染色および real time rt-PCR にて評価した。

<vivo実験>

本研究で使用した Tg マウスは血管内皮細胞に加え骨髄細胞にも GFP を高発現する細胞が存在することが判明した。そこでワイルドタイプのマウス骨髄細胞を Tg マウスに移植し、血管内皮細胞のみに GFP が高発現するモデル（BMT マウス）を新たに作成した。四塩化炭素を投与することによりマウス肝硬変モデルを作成し、GFP 陽性細胞の分布を免疫組織化学染色および FACS にて評価した。

A. 研究目的

肝線維化において、肝星細胞（HSC）が活性化し、筋線維芽細胞へ変容することや、抗TGF- β 抗体や Rho-kinase inhibitor が、筋線維芽細胞を不活化し肝線維化が改善することが報告されており(1)、肝星細胞が肝線維化の主要な役割を果たしていると考えられている。しかし筋線維芽細胞の起源は未だ完全には明らかにされていない。心臓の線維化には血管内皮細胞の線維芽細胞への変容 (End MT : endothelial- to-mesenchymal transition) が関わっていることが証明され(2)、このことは臓器線維症において EndMT が重要な働きを担っていることが示唆された。肝線維化における EndMT の報告はなく、肝線維化における類洞内皮細胞の形態・機能の変化および、それに伴う肝微小循環の変化の解明により、肝線維化に対する新たな治療法が開発される可能性がある。本研究において、肝線維化における EndMT の可能性を検討した。

C. 研究結果

< vitro実験 >

TGF β 1 を負荷した内皮細胞は、筋線維芽細胞様に形態が紡錘形へと変化した。免疫染色でも GFP に加え筋線維芽細胞に特有の α SMA を発現していた。RNA の発現を調べたところ、Collagen I の発現も増加していた (Fig.1)。

< vivo実験 >

Tg マウスの肝硬変モデルは肝線維化に伴って GFP 陽性細胞が遊走されていたが、BMT マウスの肝硬変モデルは肝線維化部位に GFP 陽性細胞をほとんど認めなかった。肝臓をホモジナイズし、付着細胞を FACS にて検討したところ、GFP 陽性細胞はほとんどが CD31 を発現しており、その分布はほぼ変化がなかった (Fig.2)。

D. 考 察

本研究では、内皮細胞が間葉系細胞に変容する (EndMT を来す) かどうかを検討した。これまで心、腎、肺における線維化に EndMT が関わっているという報告があるが、肝臓における EndMT の可能性を示唆したものは特発性門脈圧亢進症 (IPH) における報告(3)にとどまり、肝障害に伴う肝線維化における EndMT を検討した報告はない。今回、我々が行った研究の結果からは、*vitro* 実験において内皮細胞は EndMT により変容する潜在能力を持ち合わせていることが解明された。しかし *vivo* 実験においては残念ながら肝線維化には EndMT は関わっていても微小であるという結果となり、新たな治療法の開発へと発展するものとはならなかった。肝線維化における筋線維芽細胞の由来には諸説あり、未だ定まっていない現状を考慮するとマウス肝障害モデルにおいて EndMT の可能性が否定的であるという結果も研究的意義があったと考えられる。今回の結果からは、肝線維化には線維化部位に遊走される骨髄由来細胞も主要な役割を担っている可能性があると考えられた。

E. 結 論

内皮細胞が間葉系細胞である筋線維芽細胞様に変容し、線維化における主要な役割を果たすことは、四塩化炭素によるマウス肝硬変モデルの肝線維化においては否定的であると考えられた。

F. 参考文献

- 1) Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1641-54
- 2) Zwisberf EM, Tarnavski O, Zeisberg M, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nat Med*. 2007;13(8):952-61
- 3) Kitao A, Sato Y, Sawada-Kitamura S, et al. Endothelial to mesenchymal transition via transforming growth factor-beta1/Smad activation is associated with portal venous stenosis in idiopathic portal hypertension. *Am J Pathol*. 2009;175(2): 616-26

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

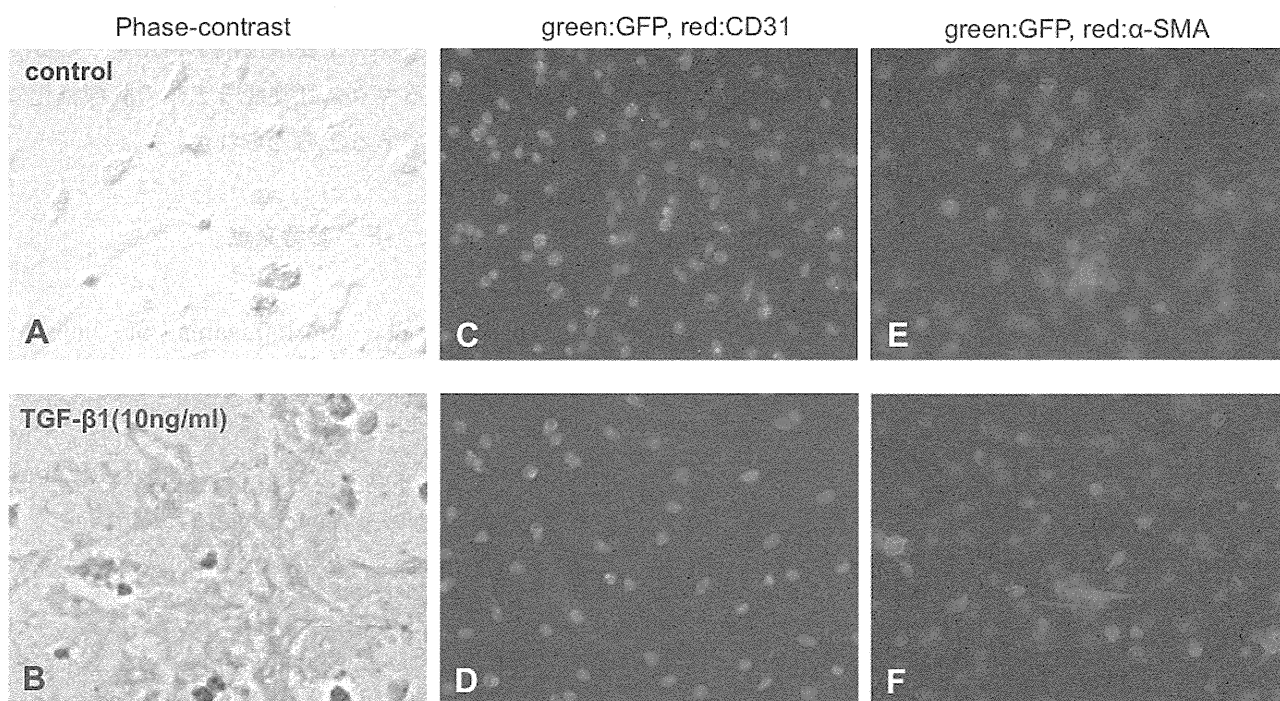


Figure 1. Morphological and phenotypic alterations of LSECs by TGF-1. Five days treatment with TGF- β 1 (10ng/ml) changed the cellular morphology of LSECs from epithelioid into spindle-shaped appearance. Immunostaining showed that LSECs with TGF- β 1 treatment showed reduced expression of CD31, and increased expression of α -SMA.

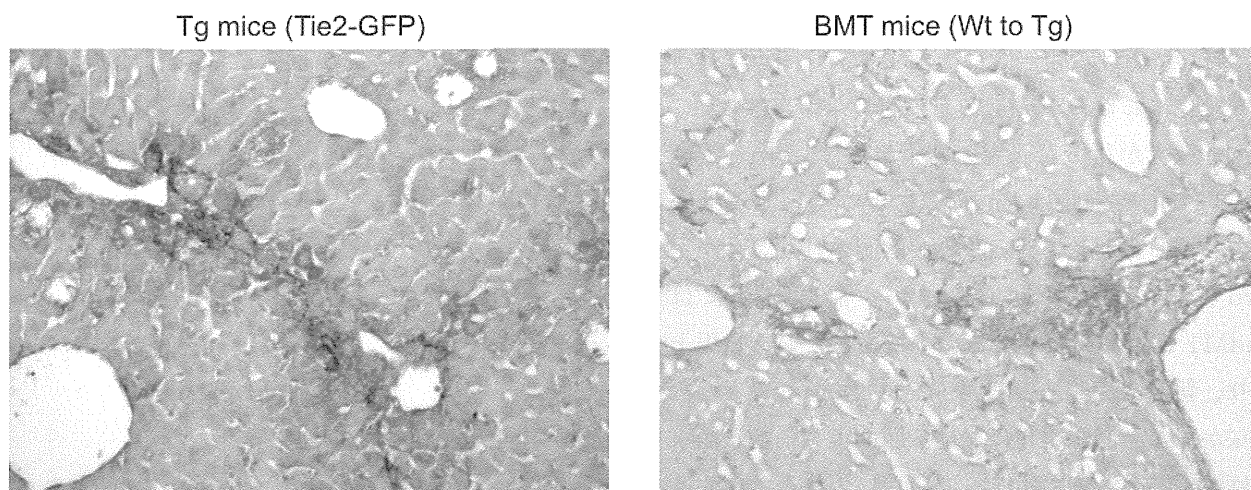


Figure 2. Reduction of GFP positive cells in BMT mice with liver cirrhosis. Immunostaining of α -SMA (brown) and GFP (blue) was performed for liver sections of CCl₄ induced cirrhotic liver.

門脈圧亢進症におけるADAMTS13の動態 ：特発性門脈圧亢進症における検討

研究分担者 福井 博（奈良県立医科大学消化器・内分泌代謝内科教授）

研究要旨

特発性門脈圧亢進症（IPH）ではADAMTS13活性は健常人の約1/2、Child Bの肝硬変患者に相当するレベルにまで低下しており、VWF抗原は健常人の約2.5倍に増加していた。これらADAMTS13の酵素/基質の不均衡は向血栓性を示し、IPHの病因ならびに病態形成に関与している可能性がある。

研究協力者

植村 正人（奈良県立医科大学消化器・内分泌代謝内科）
高谷 章（奈良県立医科大学消化器・内分泌代謝内科）
田原(松山)友美（奈良県立医科大学消化器・内分泌代謝内科）
石川 昌利（奈良県立医科大学消化器・内分泌代謝内科）
森岡 千恵（奈良県立医科大学消化器・内分泌代謝内科）

A. 研究目的

特発性門脈圧亢進症（IPH）は、門脈末梢枝の狭小化・潰れにより門脈圧亢進症をきたす疾患である。しかし、その病因・病態は未だ十分解明されていない。ADAMTS13は、血管内皮細胞で産生される超高分子量VWF multimerを分解するが、本酵素活性が低下するとVWF multimerが増加し血栓形成傾向が強くなり、諸臓器の微小循環障害が惹起される。今回、IPHの血漿ADAMTS13活性を慢性肝炎（CH）、肝硬変（LC）と対比検討した。

B. 研究方法

対象はIPH患者14例（男性3例、女性11例、年齢59±9歳）で別に疾患対照群として慢性肝炎33例（男性17例、女性16例、年齢57±12歳）、肝硬変109例（Child A 35例；男性25例、女性10例；年齢66±8

歳、Child B 33例；男性17例、女性16例；年齢64±8歳、Child C 41例；男性23例、女性18例；年齢65±16歳）を設定した。血漿ADAMTS13活性はKatoらのELISA、FurlanらVWFm法の変法を用いて測定し、血漿VWF抗原はELISAにより測定した。IPH症例ではこれらのパラメーターについて肝性脳症の有無で比較するとともに、血小板数、ヘモグロビン(Hb)値、血清コリンエステラーゼ(ChE)値、血清アルブミン(Alb)値との関係を検討した。

C. 研究結果

健常人のADAMTS13活性は100±23%であり、慢性肝炎では87±27%、Child A肝硬変では79±25%、Child B肝硬変では63±36%、Child C肝硬変では30±22%と対照慢性肝疾患群では病態の進行とともに低下傾向を示した。IPH症例のADAMTS13活性は57±19%でChild B肝硬変と同程度の値で、健常人より有意に低値を示した。

健常人のVWF抗原は100±50%であり、慢性肝炎では245±135%、Child A肝硬変では320±174%、Child B肝硬変では436±266%、Child C肝硬変では486±254%と対照慢性肝疾患群では病態の進行とともに増加傾向を示した。IPH症例のVWF抗原は254±120%で慢性肝炎と同程度の値で、健常人より

有意に高値を示した。

健康人の VWF 抗原/ADAMTS13 活性比は 1.0 ± 0.5 であり、慢性肝炎では 2.9 ± 1.8 、Child A 肝硬変では 4.3 ± 2.3 、Child B 肝硬変では $13.3 \pm 19.7\%$ 、Child C 肝硬変では $43.2 \pm 73\%$ と対照慢性肝疾患群では病態の進行とともに著しく増加し、各群間で有意差を認めた。IPH 症例の VWF 抗原/ADAMTS13 活性比は 5.4 ± 4.1 で Child B 肝硬変と同程度の値で、健康人より有意に高値を示した。

IPH 症例のなかでは肝性脳症を呈する患者の方が肝性脳症を呈しない患者より ADAMTS13 活性値が低く、VWF 抗原値が高く、VWF 抗原/ADAMTS13 活性比が有意に高値を示した。さらに IPH 患者において VWF 抗原/ADAMTS13 活性比は血小板数、Hb 値、血清 ChE 値、血清 Alb 値と有意の負の相関関係にあった。

D. 考 察

IPH は「肝内末梢門脈枝の閉塞、狭窄により門脈圧亢進にいたる原因不明の症候群」と定義されている。肝組織では肝硬変にみられる偽小葉を認めず、門脈末梢枝のつぶれと狭小化を伴う門脈域の線維化、異常血行路を認める。本症の病因については肝内末梢門脈血栓説、脾原説、自己免疫異常説等が唱えられており、末梢門脈における血栓形成は有力な発症機序と考えられているが実際に肝生検組織で微小血栓を観察することはほとんどない。一方で二次的に肝内・肝外門脈に粗大血栓を形成することがあり、血栓形成が進行する症例では消化管出血を繰り返し、予後不良となる。

一般に IPH は診断された時点で肝組織変化と門脈血行異常がすでに進行してしまった状態にあり、発症初期の末梢門脈の変化を捉えることは容易でない。一方で、管腔外に生ずる異常線維化が末梢門脈を圧迫するとし、線維化の担い手として血管内皮細胞の間葉移行（上皮-間葉移行）の重要性を指摘した Nakanuma らの学説¹⁾ は非常に魅力的なものである。しかし、本症の血栓形成が時に大血管にまで及ぶことは門脈周囲の線維化のみでは説明しにく

く、何らかの内因性の血栓形成機序の存在を想定せざるを得ない。われわれはこれまで肝硬変や重症アルコール性肝炎において ADAMTS 13 活性と VWF のバランスが崩れ、超高分子量 VWF multimer の出現のために血小板過凝集状態が生じ、組織の微小循環障害による多臓器障害を引き起こす可能性を指摘してきた^{2,3)}。今回、IPH 患者においても同様の ADAMTS 13 活性の低下傾向を見出し、VWF 抗原/ADAMTS13 活性比が血小板低値例、高度貧血例、肝予備能悪化例で著しいことを報告した。ところで Mackie ら⁴⁾ は 18 例の IPH 患者と MELD スコアをマッチさせた 25 例の他の非ウイルス性慢性肝疾患患者（アルコール性、自己免疫性、線維性多嚢胞性など）の ADAMTS 13 活性、ADAMTS 13 抗原、抗 ADAMTS 13 抗体、VWF を測定した結果、ADAMTS 13 活性は 18 例全例で低下しており、平均値は対照患者より低いこと、5 例の IPH 患者では 5% 未満と著減していること、ADAMTS 13 抗原も全般に低下していることを報告している。また MELD スコアが 12、14 と比較的低くても ADAMTS 13 活性の著減が 9~11 ヶ月間持続する例があるとしている⁴⁾。一方で超高分子量 VWF multimer は 11 例中 4 例に検出されたとしている。彼らは患者の臨床的パラメーターとの対比はしていないが、MELD スコアが同程度であっても IPH 患者では疾患対照群に比べ、ADAMTS 13 活性、ADAMTS 13 抗原、活性/抗原比は低値をとるとしている。さらにわれわれの肝硬変での成績²⁾ を引用して、IPH では肝硬変のように肝予備能の低下に伴って ADAMTS 13 が低下するのではなく、ADAMTS 13 欠乏は IPH 患者に内在する異常ではないかと考えているが、いまだ血栓性血小板減少性紫斑病のような ADAMTS13 遺伝子の変異や多型は IPH を含む肝疾患では見出されていない⁴⁾。一方で MELD スコアと ADAMTS13 との間に弱いながらも負の相関傾向があったという彼らの成績は肝硬変、アルコール性肝障害において肝予備能、肝病態の重症度と ADAMTS13 が強く相関したというわれわれの成績と軌を一にするものであり、IPH においても ADAMTS13 の減少と肝循環障害が相俟って肝病態

を進展させる可能性もある。

われわれは ADAMTS13 が肝星細胞で産生されることを明らかにした⁵⁾が、ADAMTS13 の産生・分泌機序の詳細は未だ未解明である。門脈圧亢進症においても ADAMTS13 が病態形成にかかわる可能性があることは今回の研究からも示唆されるところであり、今後、他の門脈血行異常症や実験モデルで詳細な検討を重ねて行きたい。

E. 結 論

ADAMTS13 の酵素/基質の不均衡は向血栓性を示し、IPH の病因ならびに病態形成に関与している可能性がある。

F. 文 献

- 1) Nakanuma Y, Sato Y, Kiktao A. Pathology and pathogenesis of portal venopathy in idiopathic portal hypertension: Hints from systemic sclerosis. *Hepatol Res* 2009;39:1023-31.
- 2) Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M, Ishizashi H, Kato S, Matsuyama T, Isonishi A, Ishikawa M, Yagita M, Morioka C, Yoshiji H, Tsujimoto T, Kurumatani N, Fukui H. Comprehensive analysis of ADAMTS13 in patients with liver cirrhosis. *Thromb Haemost* 2008;99:1019-29.
- 3) Uemura M, Matsuyama T, Ishikawa M, Fujimoto M, Kojima H, Sakurai S, Ishii S, Toyohara M, Yamazaki M, Yoshiji H, Yamao J, Matsumoto M, Ishizashi H, Fujimura Y, Fukui H. Decreased activity of plasma ADAMTS13 may contribute to the development of liver disturbance and multiorgan failure in patients with alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:264S-71S.
- 4) Mackie I, Eapen CE, Neil D, Lawrie AS, Chitolie A, Shaw JC, Elias E. Idiopathic

noncirrhotic intrahepatic portal hypertension is associated with sustained ADAMTS13 Deficiency. *Dig Dis Sci* 2011;56:2456-65.

- 5) Uemura M, Tatsumi K, Matsumoto M, Fujimoto M, Matsuyama T, Ishikawa M, Iwamoto TA, Mori T, Wanaka A, Fukui H, Fujimura Y. Localization of ADAMTS13 to the stellate cells of human liver. *Blood* 2005;106:922-4.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 植村正人、松山友美、加藤誠司、石川昌利、松本雅則、石指宏道、森岡千恵、辻本達寛、藤本正男、石井禎暢、小嶋秀之、安辰一、藤村吉博、福井 博
特発性門脈圧亢進症における von Willebrand 因子特異的切断酵素活性 (ADAMTS13) の動態 第11回日本肝臓学会大会. 神戸. 2007.10.19
- 2) 石川昌利、植村正人、松本雅則、松山友美、石指宏通、加藤誠司、森岡千恵、藤本正男、辻本達寛、瓦谷英人、藤村吉博、福井 博
特発性門脈圧亢進症における von Willebrand 因子特異的切断酵素活性 (ADAMTS13) の動態 第11回日本門脈圧亢進症学会. 東京. 2008.11.20

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

肝硬変患者における脾摘が、免疫機能・発癌に及ぼす影響

研究分担者 鹿毛 政義（久留米大学病院病理部教授）

研究要旨

現在当院では脾機能亢進症を伴う肝硬変に対してインターフェロン治療導入もしくは肝癌手術等の易出血性コントロール改善目的に積極的に脾臓を摘出している。しかし、脾臓摘出による免疫機能の変化は未だ不明な点が多い。今回、脾臓摘出前後の免疫機能の変化をいくつかのパラメーターを用いて検討した。その結果C型肝硬変症例における脾臓摘出により、CD4/CD8バランスの正常化が見られ、免疫機能の改善が期待された。

研究協力者

野村 頼子（久留米大学病院 病理部）
緒方 俊郎（久留米大学 外科学）
佐藤 寿洋（久留米大学 外科学）
福與健次郎（久留米大学 外科学）
平川 雄介（久留米大学 外科学）
近藤礼一郎（久留米大学病院 病理部）
木下 壽文（久留米大学 外科学）

してのT細胞)、FoxP3 (制御性T細胞)、GranzymeB (アポトーシス誘導) 発現リンパ球について免疫組織化学を用い検討を行った。
(倫理面への配慮)

全ての対象患者には術前に包括同意を取得している。

C. 研究結果

A. 研究目的

現在当院で施行している、脾臓摘出の有用性について検討する。

B. 研究方法

①非肝細胞癌合併C型肝硬変群20例（ChildA10例、ChildB9例、ChildC1例）、②肝細胞癌合併C型肝硬変群10例、③コントロール群（外傷・良性疾患群）10例を対象とした。①②において、術前から術後1年にかけて経時的に末梢血単核球におけるCD4、CD8発現をflow cytometry法にて測定しCD4/CD8比の検討を行った。また病理組織学的検討は、手術時に切除もしくは生検を施行されたパラフィン包埋の肝臓・脾臓組織においてCD4、CD8（免疫応答と

脾臓摘出時の①②群の肝臓・脾臓組織では、③群と比較しCD4/CD8比は高値である傾向があった。脾臓摘出後、①②群共に末梢血リンパ球のCD4/CD8比は1年の経過で有意に低下を認めた（表1）。しかし、①の中でChildA群とChildBC群とに分けると、ChildA群では有意差を持った推移は見られず、ChildBC群においてのみ、CD4/CD8が低下するという経過が見られた。また、脾臓重量が大きくなるとCD4/CD8は高くなる傾向が見られた（表2）。

D. 考察

C型肝硬変症例では肝細胞癌合併時とCD4/CD8バランスにおいては類似した免疫状態であると推測される。発癌には肝の線維化がやはり因子として考えられた。また脾臓重量が大きくなる脾腫の状態で

は、末梢血を含め CD4/CD8 が大きくなる傾向が見られていることより、脾腫の改善は免疫状態の改善に影響をもたらすと考えられた。この脾臓摘出の時期は免疫状態の側面から考えると肝臓の状態は ChildA よりも ChildBC の方が、より有用なのではないかと考えられた。

E. 結 論

C型肝硬変症例における脾臓摘出により、CD4/CD8 バランスの正常化に伴い免疫機能の改善が期待された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Evaluation of the Mean and Entropy of Apparent Diffusion Coefficient Values in Chronic Hepatitis C: Correlation with Pathologic Fibrosis Stage and Inflammatory Activity Grade.
Fujimoto K, Tonan T, Azuma S, Kage M, Nakashima O, Johkoh T, Hayabuchi N, Okuda K, Kawaguchi T, Sata M, Qayyum A. Radiology. 2011 Mar ;258(3):739-48.
- 2) CD14 expression and Kupffer cell dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis: SPIO-MRI and pathologic correlation.
Tonan T, Fujimoto K, Qayyum A, Morita Y, Nakashima O, Ono N, Kawahara A, Kage M, Hayabuchi N, Ueno T. J Gastroenterol Hepatol. 2011 Dec 21.
- 3) 【早期肝細胞癌：病理と画像の interplay】早期肝細胞癌（肝癌）と前癌病変の病理
中島 収、谷川 健、秋葉 純、小笠原幸子、鹿毛政義、神代正道、安永昌史、奥田康司、木下壽文、黒松亮子、田中正敏、佐田通夫、隈部

力、矢野博久

肝蔵 2011年7月 52巻7号 406-414ページ

2. 学会発表

- 1) Splenectomy is effective adjuvant therapy for cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenic thrombocytopenia.
Toshiro Ogata, Koji Okuda, Toshihiro Sato, Koji Shiota, Hisamune Sakai, Masafumi Yasunaga, Hidehiro Sato, Yoriko Nomura, Masayoshi Kage, Hisafumi Kinoshita
1Department of Surgery, Kurume University School of Medicine,
2Department of Surgery, Kyoaikai Kyoritsu Hospital
3Department of pathology, Kurume University School of Medicine, 21th World congress of the international association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO). Tokyo, November 9-12, 2011
- 2) 巨脾に対する脾動脈バルーン閉塞下、腹腔鏡補助下脾摘術の1例
白岩祥子、緒方俊郎、塩田浩二、佐藤寿洋、酒井久宗、安永昌史、御鍵和弘、堀内彦之、奥田康司、木下壽文、鹿毛政義
第48回九州外科学会 宮崎 2011.5.20-21
- 3) 肝硬変における脾摘の免疫機能に与える影響
佐藤寿洋、緒方俊郎、奥田康司、御鍵和弘、酒井久宗、塩田浩二、安永昌史、鹿毛政義、木下壽文
第23回日本肝胆膵外科学会. 東京 2011.6.8-10
- 4) 肝硬変に対する脾摘の免疫機能に及ぼす影響
佐藤寿洋、緒方俊郎、奥田康司、御鍵和弘、酒井久宗、塩田浩二、安永昌史、鹿毛政義、木下壽文
第66回日本消化器外科学会. 名古屋. 2011. 7.13-15
- 5) 生体肝移植後、Spontaneous Mesocaval shunt 閉鎖の適切なタイミングは？