

- 博昭監修、村島直哉・國分茂博・
近森文夫編集、日本メディカルセンター、東京、2012：203-208.
- 118) 小原勝敏
食道・胃静脈瘤の診断と病型分類
臨床に役立つ消化器疾患の診断基準・病型分類・重症度の用い方
田尻久雄・五十嵐正広・小池和彦・杉山政則編集、日本メディカルセンター、東京、2012：23-28.
- 119) 小原勝敏
肝硬変合併症の治療—食道・胃静脈瘤の内視鏡治療
Medicina 49 (7) 2012 : 1194-1198.
- 120) 小原勝敏
食道静脈瘤硬化療法
消化器内視鏡24 (4) 2012 : 476-483.
- 121) 小原勝敏
孤立性胃静脈瘤の治療
消化器内視鏡24 (4) 2012 : 494-502.
- 122) 引地拓人、小原勝敏、入澤篤志、高木忠之、佐藤匡記、大平弘正
孤立性胃静脈瘤に対する cyanoacrylate 系組織接着剤による内視鏡治療
臨床消化器内科27 (2) 2012 : 171-179.
- 123) Rei Suzuki, Atsushi Irisawa, Manoop S. Bhutani, Takuto Hikichi, Tadayuki Takagi, Ai Sato, Masaki Sato, Tsunehiko Ikeda, Ko Watanabe, Jun Nakamura, Kazuhiro Tasaki, Katsutoshi Obara and Hiromasa Ohira.
Prospective evaluation of the optimal number of 25-gauge needle passes for endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of solid pancreatic lesions in the absence of an onsite cytopathologist.
Digestive Endoscopy 24, 2012 : 452-456.
- 124) Ko Watanabe, Atsushi Irisawa, Takuto Hikichi, Tadayuki Takagi, Goro Shibukawa, Masaki Sato, Katsutoshi Obara, Hiromasa Ohira.
Acute inflammation occurring in gastric aberrant pancreas followed up by endoscopic ultrasonography.
World Journal of Gastrointestinal Endoscopy 2012 July16; 4 (7) : 331-334.
- 125) Takami T, Terai S, Sakaida I.
Advanced therapies using autologous bone marrow cells for chronic liver disease.
Discov Med. 2012 Jul;14 (74) :7-12
- 126) Oishi T, Terai S, Kuwashiro S, Fujisawa K, Matsumoto T, Nishina H, Sakaida I.
Ezetimibe reduces fatty acid quantity in liver and decreased inflammatory cell infiltration and improved NASH in medaka model.
Biochem Biophys Res Commun. 2012 May 25;422 (1) :22-7
- 127) Terai S, Tanimoto H, Maeda M, Zaitzu J, Hisanaga T, Iwamoto T, Fujisawa K, Mizunaga Y, Matsumoto T, Urata Y, Marumoto Y, Hidaka I, Ishikawa T, Yokoyama Y, Aoyama K, Tsuchiya M, Takami T, Omori K, Yamamoto N, Segawa M, Uchida K, Yamasaki T, Okita K, Sakaida I.
Timeline for development of autologous bone marrow infusion (ABMi) therapy and perspective for future stem cell therapy.
J Gastroenterol. 2012 May;47 (5) :491-7. Epub 2012 Apr 5. Review.
- 128) Sakaida I.
Autologous bone marrow cell infusion therapy for liver cirrhosis--now and future.
Rinsho Byori. 2011 Dec;59 (12) :1092-8. Review. Japanese
- 129) Maeda M, Takami T, Terai S, Sakaida I.
Autologous bone marrow cell infusions suppress tumor initiation in hepatocarcinogenic mice with liver cirrhosis.
J Gastroenterol Hepatol. 2012 Mar;27 Suppl

- 2:104-11
- 130) Yamasaki T, Saeki I, Harima Y, Zaitso J, Maeda M, Tanimoto H, Iwamoto T, Hidaka I, Urata Y, Ishikawa T, Takami T, Yamaguchi Y, Uchida K, Terai S, Sakaida I. Effect of transcatheter arterial infusion chemotherapy using iodized oil and degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2012 Jun;47 (6) :715-22
- 131) Yamasaki T, Saeki I, Harima Y, Zaitso J, Maeda M, Tanimoto H, Iwamoto T, Hidaka I, Urata Y, Ishikawa T, Takami T, Yamaguchi Y, Uchida K, Terai S, Sakaida I. Effect of transcatheter arterial infusion chemotherapy using iodized oil and degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2012 Jun;47 (6) :715-22
- 132) Hisashi Hidaka, Takahide Nakazawa, Guoqin Wang, Shigehiro Kokubu, Tsutomu Minamino, Juichi Takada, Yoshiaki Tanaka, Yusuke Okuwaki, Masaaki Watanabe, Satoshi Tanabe, Akitaka Shibuya, Wasaburo Koizumi : Long-term administration of PPI reduces treatment failures after esophageal variceal band ligation: a randomized, controlled trial *J Gastro* 2012Feb;47 (2) : 118-126
- 133) 林 量司、浅野朗、國分茂博
食道・胃静脈瘤破裂
臨床消化器内科27 (7) : 85~93、2012
- 134) 奥脇裕介、國分茂博
食道胃静脈瘤における門脈血栓
「食道・胃静脈瘤」改訂第3版 監修小原勝敏、鈴木博昭、編集村島直哉、國分茂博、近森文夫. 2012 日本メデディカルセンター、東京、p165-169
- 135) 國分茂博
IVR 治療—BRTO 難治例
- 「食道・胃静脈瘤」改訂第3版 監修小原勝敏、鈴木博昭、編集村島直哉、國分茂博、近森文夫. 2012 日本メデディカルセンター、東京、p282-285
- ## 2. 学会及び研究会発表
- 1) Moriyasu F.
TBD: A new approach to the diagnosis and treatment of liver cancer (KSUM Luncheon symposium)
2012 Joint Congress of Medical Ultrasound in Seoul (2012.5.11-2012.5.13) Seoul, Korea
 - 2) Moriyasu F.
Current status and prospects of liver CEUS: Current status and prospects of liver CEUS in Japan (ACUCI Special focus session)
2012 Joint Congress of Medical Ultrasound in Seoul (2012.5.11-2012.5.13) Seoul, Korea
 - 3) Moriyasu F.
TBD: TBD (Lecture)
2012 Joint Congress of Medical Ultrasound in Seoul (2012.5.11-2012.5.13) Seoul, Korea
 - 4) Moriyasu F.
Application of contrast ultrasound to liver cancer treatment-five years experience of Sonazoid in Japan (Lecture)
2012中国・北京 超声医学学术大会 (2012.6.1-2012.6.3) 北京, 中華人民共和国
 - 5) Moriyasu F.
Open innovation for microbubble applications (Luncheonseminar)
2012 Bubble Conference: 27th Annual Advances in Contrast Ultrasound-ICUS Bubble Conference (2012.9.20-2012.9.21) Chicago, USA
 - 6) Moriyasu F.
General ultrasound session: Diagnosis and RFA navigation in liver cancer treatment using 3D ultrasound and fusion imaging combined with contrast ultrasound (Invited

- Lecture)
2012 Annual Convention of Taiwan Society of Ultrasound in Medicine
(2012.10.20-2012.10.21) Taipei, Taiwan
- 7) Moriyasu F.
Toshiba Seminar: Diagnosis and RFA navigation in liver cancer treatment using Aplio500 (Lecture)
The 10th Congress of Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (2012.11.7-2012.11.10) Bali, Indonesia
- 8) Moriyasu F.
Regulatory reports from around the world: AFSUMB
2012 Bubble Conference: 27th Annual Advances in Contrast Ultrasound-ICUS Bubble Conference (2012.9.20-2012.9.21) Chicago, USA
- 9) Sugimoto K, Moriyasu F., Saito K, Rognin N, Kamiyama N, Furuichi Y, Imai Y.
Advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: Early detection of treatment response and major adverse by dynamic contrast enhanced ultrasound
RSNA2012 (2012.11.25-2012.11.30) Chicago, USA
- 10) 杉本勝俊.
造影超音波の典型的症例提示による講習〈アンサーバッド使用による聴衆参加型の講習〉講師腹部造影超音波フォーラム2011 (2012.2.4) 大阪
- 11) 森安史典.
Sonazoid 造影超音波の基礎 (特別企画)
第25回日本腹部造影エコー・ドプラ診断研究会 (2012.4.7) 大阪
- 12) Furuichi Y, Ichimura S, Moriyasu F.
Endoscopic management of esophago-gastric variceal bleeding: Treatment of bleeding from gastric fundal varices: Comparison between EIS using cyanoacrylate and B-RTO (International symposium)
第83回日本消化器内視鏡学会総会 (2012.5.12-2012.5.14) 東京
- 13) 古市好宏、市村茂輝、本定三季、佐野隆友、村嶋英学、森安史典.
静脈瘤の基本的な手技 EIS (内視鏡的食道静脈瘤硬化療法) (バーチャルライブ)
第83回日本消化器内視鏡学会総会 (2012.5.12-2012.5.14) 東京
- 14) 市村茂輝、古市好宏、宮田祐樹、森安史典.
この症例をどうする? (アンサーパット形式)
一静脈瘤一: 外科的治療が不成功であった左側門脈圧亢進症による胃静脈瘤出血の1例 (症例検討)
第83回日本消化器内視鏡学会総会 (2012.5.12-2012.5.14) 東京
- 15) 古市好宏、市村茂輝、森安史典.
危ない静脈瘤出血の病態と治療: 危ない消化管静脈瘤とその治療 (シンポジウム)
第83回日本消化器内視鏡学会総会 (2012.5.12-2012.5.14) 東京
- 16) 古市好宏、市村茂輝、森安史典.
食道・胃静脈瘤一集学的治療の現況と新たな展開一: 内視鏡的硬化療法とBCAA経腸栄養剤による集学的食道静脈瘤治療 (パネルディスカッション)
第83回日本消化器内視鏡学会総会 (2012.5.12-2012.5.14) 東京
- 17) 森安史典.
超音波は組織を叩くこと (会長講演)
日本超音波医学会 第85回学術集会 (2012.5.25-2012.5.27) 東京
- 18) 今井康晴、佐野隆友、村嶋英学、市村茂輝、平良淳一、杉本勝俊、山田幸太、古市好宏、森安史典.
ボリュームデータとしての超音波診断と治療ナビゲーション: 磁気センサーによる Fusion 画像と穿刺 Navigation の現状と展望 (ワークショップ)
日本超音波医学会 第85回学術集会

- (2012.5.25-2012.5.27) 東京
- 19) 佐野隆友、今井康晴、山田幸太、祖父尼淳、平良淳一、古市好宏、森安史典。
超音波を用いた肝細胞癌の診断および治療法の進歩：超音波ガイドによる肝癌の強力収束超音波治療 (HIFU) (シンポジウム)
日本超音波医学会 第85回学術集会
(2012.5.25-2012.5.27) 東京
- 20) 杉本勝俊、佐野隆友、平良淳一、山田幸太、古市好宏、今井康晴、森安史典。
肝腫瘍造影超音波過去5年の総括と今後の展望：肝癌診療におけるソナゾイド造影超音波の意義—Gd-EOB-DTPA 造影 MRI との比較を中心に— (シンポジウム)
日本超音波医学会 第85回学術集会
(2012.5.25-2012.5.27) 東京
- 21) 今井康晴、安田清美*、山田典栄*、森安史典。
超音波による肝癌スクリーニングの現状：慢性肝疾患に対する超音波検査による肝細胞癌スクリーニングの現状と今後 (パネルディスカッション)
日本超音波医学会 第85回学術集会
(2012.5.25-2012.5.27) 東京
- 22) 平良淳一、今井康晴、森安史典。
消化器疾患診療における超音波 Elastography の有用性：超音波 elastography による肝癌の分化度診断と局所治療の評価 (ワークショップ)
日本超音波医学会 第85回学術集会
(2012.5.25-2012.5.27) 東京
- 23) 古市好宏、今井康晴、佐野隆友、村嶋英学、平良淳一、杉本勝俊、山田幸太、中村郁夫、森安史典。
肝脾硬度比測定による非侵襲的な特発性門脈圧亢進症診断法の開発 (消化器 奨励賞)
日本超音波医学会 第85回学術集会
(2012.5.25-2012.5.27) 東京
- 24) 今井康晴、佐野隆友、山田幸太、市村茂輝、平良淳一、杉本勝俊、古市好宏、中村郁夫、森安史典。
肝疾患における画像診断の課題と新たな展開：磁気センサー搭載超音波装置による肝癌の診
- 断・治療における問題点と展望 (ワークショップ)
第48回日本肝臓学会総会 (2012.6.7-2012.6.8)
金沢
- 25) 古市好宏、今井康晴、森安史典。
門脈圧亢進症：特発性門脈圧亢進症の非侵襲的診断法の未来～ARFI elastography による脾硬度・肝硬度比測定を用いて～ (オープンワークショップ)
第48回日本肝臓学会総会 (2012.6.7-2012.6.8)
金沢
- 26) 森安史典。
肝細胞癌のマネジメント—繊維化、発癌、治療—：超音波ガイド下肝癌局所治療の最新技術—Fusion Imaging と針先バーチャルグラフィック Virtu TRAX— (ランチョンセミナー)
第48回日本肝臓学会総会 (2012.6.7-2012.6.8)
金沢
- 27) 藤永康成*、松井 修*、角谷眞澄*、小坂一斗*、新村理恵子*、泉 並木*、飯島尋子*、佐田通夫*、青柳 豊*、森安史典、有井滋樹*。
肝癌診療における Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の役割：新しい肝細胞癌診断アルゴリズムの提案—有井班の研究結果から— (シンポジウム)
第48回日本肝臓学会総会 (2012.6.7-2012.6.8)
金沢
- 28) 古市好宏、佐野隆友、八木直子、安藤真弓、辻雄一郎、村嶋英学、平良淳一、杉本勝俊、今井康晴、森安史典。
EVL・EISL2012- 私の手技：スリット付き透明フードを用いた食道静脈瘤硬化療法 (パネルディスカッション)
第19回日本門脈圧亢進症学会総会
(2012.9.7-2012.9.8) 東京
- 29) 安藤真弓、古市好宏、佐野隆友、八木直子、辻雄一郎、村嶋英学、平良淳一、杉本勝俊、今井康晴、森安史典。
稀な門脈圧亢進症症例：骨髄増殖性疾患に合併した食道静脈瘤の4例 (要望演題)
第19回日本門脈圧亢進症学会総会
(2012.9.7-2012.9.8) 東京

- 30) 今井康晴、安藤真弓、佐野隆友、村嶋英学、宮田祐樹、平良淳一、杉本勝俊、中村郁夫、森安史典.
肝結節の画像診断：エコー・CT・MRI の比較
2012：Gd-EOB-DTPA 造影 MRI で検出された
非多血性肝細胞癌の門脈血流を予測する画像診
断（主題）
第32回超音波ドプラ研究会（2012.9.29）東京
- 31) 森安史典.
超音波エラストグラフィの現状と展望（教育講演）
日本超音波医学会 第39回関西地方会学術集会
（2012.10.6）大阪
- 32) 古市好宏、杉本勝俊、森安史典.
門脈圧亢進症—新たな画像診断法と治療：
B-RTO による胃静脈瘤治療は肝静脈の超音波
造影剤輝度を正常化させる～前向き調査から～
（パネルディスカッション）
第16回日本肝臓学会大会・第54回日本消化
器病学会大会・第84回日本消化器内視鏡学
会総会・第10回日本消化器外科学会大会合同
（2012.10.10-2012.10.13）神戸
- 33) 平良淳一、今井康晴、森安史典.
低侵襲な肝疾患診断法の進歩：超音波
elastography による肝癌の分化度診断と局所
治療の評価（ワークショップ）
第54回日本消化器病学会大会・第16回日本肝臓
学会大会・第50回日本消化器がん検診学会大会
合同（2012.10.10-2012.10.13）神戸
- 34) 森安史典.
超音波による肝胆膵疾患の診断と治療の最前線
（講演）
第14回昭和大学横浜市北部病院消化器センター
横浜北部臨床消化器研究会（2012.11.1）横浜市
- 35) 河野 真、杉本勝俊、森安史典.
肝疾患に対する非侵襲性診断方法（血液診断を
除く）の進歩：非アルコール性脂肪性肝疾患にお
ける Shear Wave Elastography の臨床的意義—
NAFLD activity score との比較を中心に（ワー
クショップ）
第39回日本肝臓学会東部会
（2012.12.6-2012.12.7）東京
- 36) 平良淳一、今井康晴、佐野隆友、村嶋英学、杉
本勝俊、山田幸太、古市好宏、中村郁夫、森安
史典.
次世代超音波診断装置 Aixplorer の使用経験
第18回肝血流動態イメージ研究会
（2012.1.28-2012.1.29）神戸
- 37) 杉本勝俊、佐野隆友、村嶋英学、平良淳一、山
田幸太、古市好宏、今井康晴、中村郁夫、森安
史典.
ソナゾイド造影超音波による進行肝細胞癌に対
するソラフェニブの早期治療効果予測
第18回肝血流動態イメージ研究会
（2012.1.28-2012.1.29）神戸
- 38) 曾 義家、杉本勝俊、佐野隆友、平良淳一、山
田幸太、今井康晴、粕谷和彦、佐々木素子*、
中沼安二*、森安史典.
血流動態をソナゾイド造影超音波検査で詳細に
観察できた肝 MCN の1例
第25回日本腹部造影エコー・ドプラ診断研究会
（2012.4.7）大阪
- 39) 天野紗織、平良淳一、佐野隆友、村嶋英学、杉
本勝俊、山田幸太、古市好宏、今井康晴、中村
郁夫、森安史典.
超音波 elastography による肝癌の分化度診断
と局所治療の評価
第25回日本腹部造影エコー・ドプラ診断研究
会（2012.4.7）大阪
- 40) 吉田啓子、廣川富彦、Longzhong Liu, Guang-
Jian Liu, 山田昌彦、今井康晴、森安史典.
造影超音波の動脈相は血管新生阻害薬の治療効
果を判定するのに有効である；パイロットスタディ
第169回東京医科大学医学会総会（2012.6.2）
東京
- 41) 植松淳一、古市好宏、辻雄一郎、佐野隆友、平
良淳一、杉本勝俊、山田幸太、今井康晴、中村
郁夫、安藤真弓、釜本寛之、堀部俊哉、森安史典.
血栓溶解・抗凝固療法にて改善した門脈血栓症
第48回日本肝臓学会総会（2012.6.7-2012.6.8）
金沢

- 42) 古市好宏、宮田祐樹、安藤真弓、佐野隆友、村嶋英学、辻雄一郎、平良淳一、杉本勝俊、今井康晴、森安史典.
食道静脈瘤診断におけるガイドワイヤーを用いた超音波内視鏡検査法～前向き検討から～
第19回日本門脈圧亢進症学会総会
(2012.9.7-2012.9.8) 東京
- 43) 山本健治郎、古市好宏、佐野隆友、八木直子、安藤真弓、辻雄一郎、村嶋英学、平良淳一、杉本勝俊、今井康晴、森安史典.
食道離断術後に発症した再建胃静脈瘤の一例
第19回日本門脈圧亢進症学会総会
(2012.9.7-2012.9.8) 東京
- 44) 宮田祐樹、竹下理恵、山本圭、清水雅文.
門脈血栓症による難治性腹水に対し Denver シャントを挿入した一例
第19回日本門脈圧亢進症学会総会
(2012.9.7-2012.9.8) 東京
- 45) 今井康晴、佐野隆友、村嶋英学、平良淳一、杉本勝俊、古市好宏、中村郁夫、森安史典.
x MATRIX を用いた RFA 治療支援
第16回日本肝臓学会大会
(2012.10.10-2012.10.11) 神戸
- 46) 平良淳一、安藤真弓、佐野隆友、村嶋英学、杉本勝俊、中村郁夫、今井康晴、古市好宏、森安史典.
各種肝疾患の診断・治療における超音波 elastography の臨床的意義
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 門脈血行異常症に関する調査研究 (H23-難治-一般-26) 平成24年度第1回班会議
(2012.11.20) 東京
- 47) 宮田祐樹、杉本勝俊、安藤真弓、佐野隆友、村嶋英学、平良淳一、今井康晴、中村郁夫、古市好宏、森安史典.
Denver shunt によって治療した難治性腹水の1例
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 門脈血行異常症に関する調査研究 (H23-難治-一般-26) 平成24年度第1回班会議 (2012.11.20) 東京
- 48) 杉本勝俊、安藤真弓、佐野隆友、宮田祐樹、村嶋英学、平良淳一、今井康晴、中村郁夫、古市好宏、吉田寛*、森安史典.
増大する肝内結節性病変を伴った特発性門脈圧亢進症の一例
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 門脈血行異常症に関する調査研究 (H23-難治-一般-26) 平成24年度第1回班会議 (2012.11.20) 東京
- 49) 小西奈々美、石崎陽一、野村良平、森岡健介、吉本次郎、藤原典子、須郷広之、今村宏、川崎誠治: 生体肝移植前後の食道静脈瘤の評価.
第22回日本肝胆膵外科学会学術集会2010. 5. 26. 仙台
- 50) 小西奈々美、石崎陽一、野村良平、森岡健介、吉本次郎、藤原典子、須郷広之、今村宏、川崎誠治: 生体肝移植前後の食道静脈瘤の評価.
第46回日本肝臓学会総会2010. 5. 27. 山形
- 51) 小西奈々美、石崎陽一、野村良平、森岡健介、吉本次郎、藤原典子、須郷広之、今村宏、川崎誠治: 生体肝移植前後の食道静脈瘤の評価.
第17回日本門脈圧亢進症学会総会2010. 9. 10. 富山
- 52) 石崎陽一、川崎誠治. 左葉グラフトにおける small for size syndrome の対策. 第29回日本肝移植研究会. 2011. 7. 23 仙台
- 53) 川野雄一郎、江口英利、小森陽子、平下禎二郎、増田崇、矢田一宏、岩下幸雄、太田正之、北野正剛. 内視鏡的静脈瘤結紮術にて治療した直腸静脈瘤の2例. 第83回日本消化器内視鏡学会総会2012.5.12-14 東京, 一般演題 (ポスター).
- 54) 小森陽子、太田正之、川野雄一郎、江口英利、内田博喜、矢田一宏、岩下幸雄、猪股雅史、北野正剛. 腹腔鏡下に切除した脾原発炎症性偽腫瘍の3例. 第67回日本消化器外科学会総会2012.7.18-20 富山, 一般演題.
- 55) 原貴生、當寺ヶ盛学、北野正剛. 肝肺症候群による高度低酸素血症を伴う上行結腸癌の手術経験. 第67回日本消化器外科学会総会

- 2012.7.18-20 富山, 研修医企画.
- 56) 太田正之, 江口英利, 矢田一宏, 岩下幸雄, 増田 崇, 川野雄一郎, 小森陽子, 北野正剛. 腹腔鏡下脾臓摘出術の手術時期による成績の検討と適応について. 第67回日本消化器外科学会総会2012.7.18-20 富山, ワークショップ.
- 57) 太田正之, 江口英利, 川野雄一郎, 川崎貴秀, 北野正剛. 特発性門脈圧亢進症についてのエビデンスの検討. 第19回日本門脈圧亢進症学会総会 2012.9.7-8, 東京, 一般演題.
- 58) 江口英利, 太田正之, 川崎貴秀, 川野雄一郎, 北野正剛. 腹腔鏡下脾臓摘出術後、外来経過観察中に発症した門脈血栓症の1例. 第19回日本門脈圧亢進症学会総会 2012.9.7-8, 東京, 一般演題.
- 59) 川野雄一郎, 太田正之, 江口英利, 川崎貴秀, 北野正剛. 門脈圧亢進症ラット胃粘膜における adaptive cytoprotection 障害メカニズムについて. 第19回日本門脈圧亢進症学会総会 2012.9.7-8, 東京, 一般演題.
- 60) 川崎貴秀, 太田正之, 川野雄一郎, 江口英利, 北野正剛. 著明な門脈 - 大循環シャントを伴った肺高血圧症の1例. 第19回日本門脈圧亢進症学会総会 2012.9.7-8, 東京, 要望演題.
- 61) Okuyama E, Murata M, Suzuki A, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Takagi A, Murate T, Saito T, Kojima T : (2P-0248) Up-regulation mechanisms of syndecan-4, a heparan sulfate proteoglycan, expression by TNF- α in human endothelial like EAhy926 cells. 第35回日本分子生物学会年会、福岡、平成24年12月
- 62) Ikesue M, Uede T, Kojima T: (1P-0615) Factor X Deficiency impaired Atherosclerotic Plaque Formation by Reduction of Cellular Cholesterol Absorption. 第35回日本分子生物学会年会、福岡、平成24年12月
- 63) Fujita J, Miyawaki Y, Suzuki A, Okuyama E, Murata M, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Hosaka M, Takagi A, Murate T, Kajiura Y, Suzuki N, Matsushita T, Saito T, Kojima T : (O097) A Possible Mechanism for Inv22-related F8 Large Deletions in Severe Hemophilia A Patients with High Responding Factor VIII Inhibitors. VIIth Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Melbourne, Australia 平成24年10月28-31日
- 64) Murata M, Okuyama E, Suzuki A, Miyawaki Y, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Hosaka M, Takagi A, Murate T, Kishimoto, M, Suzuki N, Matsushita T, Saito T, Kojima T: (P122) Molecular Basis of Coagulation Factor IX Gene Abnormalities in 16 Japanese Hemophilia B Patients. VIIth Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Melbourne, Australia 平成24年10月28-31日
- 65) Okuyama E, Murata M, Suzuki A, Miyawaki Y, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Takagi A, Murate T, Saito T, Kojima T: (P159) NF- κ B is essential for Syndecan-4 up-regulation by TNF- α in Vascular Endothelial-like EAhy926 Cells. VIIth Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Melbourne, Australia 平成24年10月28-31日
- 66) Ito H, Ohmori Y, Mizutani N, Inoue M, Nishida Y, Takagi A, Kojima T, Koizumi K, Nakamura M, Banno Y, Nozawa Y, Nagata K, Murate T: (PS-2-91) The effect of sphingolipids metabolism enzyme by Resveratrol in leukemia cell lines. 第74回日本血液学会学術集会、京都、平成24年10月19-21日
- 67) Suzuki A, Miyawaki Y, Okuyama E, Murata M, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Takagi A, Murate T, Saito T, Kojima T: (OS-3-88) Immunosuppressant IMP

- dehydrogenase inhibitors up-regulated coagulation factor VII mRNA.
第74回日本血液学会学術集会、京都、平成24年10月19-21日
- 68) Okuyama E, Murata M, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Miyawaki Y, Suzuki A, Takagi A, Murate T, Saito T, Kojima T: (PS-2-280) Molecular mechanisms of syndecan-4 upregulation by TNF- α in the endothelial-like EAhy926 cells
第74回日本血液学会学術集会、京都、平成24年10月19-21日
- 69) 加藤衣央、安藤裕実、高木夕希、奥山恵理子、村田 萌、鈴木敦夫、高木 明、村手 隆、松下 正、中島忠亮、小嶋哲人: 先天性アンチトロンビン欠損症3症例のSERPINC1遺伝子解析 第13回日本検査血液検査血液学会学術集会、高槻、平成24年7月28-29日
- 70) 高木 明、宮脇由理、鈴木敦夫、藤田絢子、牧明日加、奥山恵理子、村田 萌、村手 隆、松下 正、小嶋哲人: 静脈血栓塞栓症リスク・アンチトロンビン抵抗性とそのスクリーニング検査法 第34回日本血栓止血学会学術集会、東京、平成24年6月7-9日
- 71) 長橋ことみ、岩城孝行、宮脇由理、鈴木敦夫、小林隆夫、高松純樹、松下 正、梅村和夫、浦野哲盟、小嶋哲人、寺尾俊彦、金山尚裕: PAI-1欠損症患者の半生 第34回日本血栓止血学会学術集会、東京、平成24年6月7-9日
- 72) 鈴木敦夫、宮脇由理、奥山恵理子、村田 萌、高木 明、村手 隆、林磨由子、鈴木明伸、山本晃士、松下 正、齋藤英彦、小嶋哲人: 抗ウィルス剤リバビリンは血液凝固第VII因子の申請mRNA合成を促進する 第34回日本血栓止血学会学術集会、東京、平成24年6月7-9日
- 73) 奥山恵理子、村田 萌、宮脇由理、鈴木敦夫、高木 明、村手 隆、鈴木明伸、勝見 章、松下 正、小嶋哲人: 血管内皮へパラン硫酸プロテオグリカン・syndecan-4 (ryudocan) の炎症時発現増強機構 第34回日本血栓止血学会学術集会、東京、平成24年6月7-9日
- 74) 村田 萌、奥山恵理子、宮脇由理、鈴木敦夫、藤森祐多、山田貴之、高木 明、村手 隆、鈴木明伸、勝見 章、松下 正、小嶋哲人: 名古屋大学における血友病Bの血液凝固第IX因子遺伝子解析 第34回日本血栓止血学会学術集会、東京、平成24年6月7-9日
- 75) 喜瀬勇也、上門あきの、比嘉章太郎、神谷知里、新垣涼子、前田達也、仲栄真盛保、永野貴昭、新垣勝也、山城 聡、國吉幸男、大静脈外科手術時の補助手段. 第32回日本静脈学会総会2012 6.6-7 埼玉 一般演題
- 76) 佐藤保則、原田憲一、佐々木素子、中沼安二 Relaxinが特発性門脈圧亢進症の病態に及ぼす効果に関する基礎的検討. 第101回日本病理学会総会. 東京. 2012年4月
- 77) 佐藤保則、原田憲一、佐々木素子、中沼安二 Relaxinが特発性門脈圧亢進症の病態に及ぼす効果-基礎的検討. 第48回日本肝臓学会総会. 金沢. 2012年6月
- 78) 肝硬変患者における脾摘が、免疫機能・発癌に及ぼす影響
野村頼子、鹿毛政義、緒方俊郎、木下壽文
第101回日本病理学会総会
2012.4.26-28
- 79) 肝硬変患者におかえる脾臓摘出が、免疫機能・肝線維化に及ぼす影響
野村頼子、鹿毛政義、緒方俊郎、大島孝一、木下壽文
第53回日本リンパ網内系学会総会
2012.5.17-18
- 80) 特発性門脈圧亢進症に対する脾摘の効果
平川雄介、緒方俊郎、野村頼子、奥田康司、酒井久宗、安永昌史、堀内彦之、木下壽文、白水雄、鹿毛政義
第24回日本肝胆膵外科学会
2012.5.30-6.1
- 81) 肝内結節性病変と門脈圧亢進症 CTAPにて濃染する結節は門脈圧亢進を基盤として発生する
喜多竜一、中島 収、坂元亨宇、那須章洋、坂

- 本 梓、齋藤澄夫、西川浩樹、木村 達、大崎往夫、若狭朋子、隈部 力、吉満研吾、鹿毛政義、大部 誠
第19回日本門脈圧亢進症学会
2012.9.19-20
- 82) Influence of splenectomy on cytotoxic T cell immunity, hepatic fibrosis, and hepatocarcinogenesis of liver cirrhosis with hypersplenism.
Yoriko Nomura, Masayoshi Kage, Toshirou Ogata, Kouji Okuda, Hisafumi Kinoshita, Ohshima Kouichi, Hirohisa Yano.
The Liver Meeting 2012-American Association for the Study of Liver Disease
2012.11.9-13
- 83) 松谷正一 門脈血栓症の病態と対策
第19回日本門脈圧亢進症学会総会 2012年9月 東京
- 84) 石神智行、水本英明、今関 洋、高木いぶき、関 厚佳、小林照宗、安藤 健、丸山尚嗣、松谷正一 高度な門脈圧亢進症を呈した臍動静脈瘻の1例 第19回日本門脈圧亢進症学会総会
2012年9月 東京
- 85) 平田 篤史、水本英明、石神智行、今関 洋、高木いぶき、関 厚佳、小林照宗、安藤 健、松谷正一 Dual B-RTOが有効であった十二指腸静脈瘤の1例. 第322回日本消化器病学会関東支部例会 2012年12月 東京
- 86) 夏田孔史、他
HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植適応判定のためのスクリーニング:ImmuKnow®による免疫活性測定の意義.
第112回日本外科学会定期学術集会
- 87) 高槻光寿、他
HIV/HCV 重複感染患者は Child-A でも脳死肝移植適応とすべき症例が相当数存在する.
第48回日本肝臓学会総会
- 88) 夏田孔史、他
HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植適応判定に際しての ARFI を用いた肝繊維化評価の有用性.
第74回日本臨床外科学会総会
- 89) Yoshida H. New Trends in Surgical Treatment for Portal Hypertension. 4th World Congress of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (Taipei) 2012.11.18
- 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) 高谷広章、植村正人、森岡千恵、松本雅則、松山友美、石川昌利、藤本正男、辻本達寛、瓦谷英人、石指宏通、早川正樹、藤村吉博、福井 博
門脈血栓合併肝硬変における ADAMTS13 関連マーカーの動態 第47回日本肝臓学会総会.
東京.
2011.6.2
- 92) 奥脇裕介、國分茂博、小野弘二、日高 央、中澤貴秀、渋谷明隆、西元寺克禮: 門脈血栓症に対する AT-III 製剤投与の有用性. 第42回日本肝臓学会総会. 2006. 京都. (肝臓47(Suppl.1): A93.)
- 93) 奥脇裕介、國分茂博、小野弘二、日高 央、中澤貴秀、渋谷明隆、西元寺克禮: 門脈血栓の画像と治療戦略に対する AT-III 製剤投与の有用性. 第13回日本門脈圧亢進症学会総会. 2006. 東京. (日本門脈圧亢進症学会雑誌12(1):47.)
- 94) 奥脇裕介、小野弘二、日高 央、中澤貴秀、渋谷明隆、國分茂博、西元寺克禮: 門脈血栓症に対する AT-III/ ダナパロイドナトリウム併用療法の有用性. 第14回日本門脈圧亢進症学会総会. 2007. 別府. (日本門脈圧亢進症学会雑誌13(1):54.)
- 95) 山形寿文、國分茂博、小宮山正恵、内山 明、大久保裕直、宮崎招久: AT III 製剤、ダナパロイド Na 併用療法が著効した出血リスクの高い

門脈血栓症の一例、第16回日本門脈圧亢進症学会、2009年9月 郡山

- 96) 山形寿文、國分茂博、中村有香ほか：肝硬変症における門脈血栓溶解療法の有用性、第17回日本門脈圧亢進症学会、2010年9月 富山

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

門脈血行異常症における血栓性素因解析

研究分担者 小嶋 哲人（名古屋大学大学院医学系研究科教授）

研究要旨

バッドキアリ症候群（BCS）や肝外門脈血栓症（EHO）など門脈血行異常症の基礎疾患には、アンチトロンビン欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症などの血栓性素因が数多く知られており、我々も本研究班にて報告してきた。今回、門脈血行異常症の原因となり得る新たな血栓性素因を発見したので報告する。これまでの遺伝子解析研究で未だ原因の同定に至っていなかった家族性血栓症に、新たな候補遺伝子の変異探索解析を行なった結果、プロトロンビン遺伝子に変異を認めた。組換え型変異トロンビンは正常トロンビンに比べAT結合能が低下し、トロンビン生成試験においてトロンビン総生成量の増大、トロンビン生成終了時間の延長を認め、本プロトロンビン変異は血栓性素因として門脈血行異常症の危険因子ともなりうることが示唆された。

A. 研究目的

門脈血行異常症の発症要因には、プロテインC（PC）、プロテインS（PS）、アンチトロンビン（AT）の各欠損症である先天性血栓性素因が知られており、これまで我々も本研究班において日本人での門脈血行異常症にこれら先天性血栓性素因の関与することを報告してきた。

門脈血行異常症の発症要因にもなる血栓性素因については、未だに約半数ではその原因遺伝子異常が同定されておらず、新たな原因遺伝子異常の同定が試みられている。欧米人において、1980年代の解析で家族性血栓症患者でのAT、PC、PSの遺伝子異常の同定率は高々40%と報告され、1993年に新しい血栓性素因・活性化PC（APC）抵抗性が提唱され、翌年その原因遺伝子変異FV Leiden（FV R506Q）が同定された。このFV Leiden変異はやはりバッドキアリ症候群（BCS）や肝外門脈血栓症（EHO）などの基礎疾患であることが報告されているが、このFV Leiden変異には人種差があり日本人にはFV Leiden変異は認められていない。今回我々は、未

だ原因の同定に至っていなかった日本人での遺伝性血栓症症例において、新たな血栓性素因・アンチトロンビン（AT）抵抗性を示すプロトロンビン異常症の遺伝子変異を同定したので報告する。

B. 研究方法

発端者は6歳時に右下肢深部静脈血栓症発症し某病院入院。ウロキナーゼ等にて治療後、ワルファリンの内服にて治療されていたが、転居のため名古屋大学を紹介された。当時の凝血学的検査では、AT、PC、PS等を含めて特に異常を認めず、家族歴として、母親も深部静脈血栓症を発症しワルファリン治療中のほか、母方に多数の血栓症発症者がいる。

今回、名古屋大学医学部倫理委員会の承認のもとインフォームドコンセントを得た後、患者とその母親よりゲノムDNAを抽出。プロトロンビン遺伝子（F2）の全エクソンとイントロン境界領域および3'非翻訳領域について各領域をPCR増幅、Direct Sequence法により塩基配列解析した。得られた変異情報より組換えプロトロンビン発現実験を行い、

変異トロンビンの AT 結合能、プロトロンビン欠乏血漿に添加した疑似患者血漿を用いた組織因子惹起トロンビン生成能を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年度文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守するとともに、名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得て解析した。

C. 研究結果および考察

発端者のプロトロンビン遺伝子 (F2) を解析した結果、トロンビンの活性中心ドメイン近傍で AT との結合領域アミノ酸 596Arg を Leu に置換するミスセンス変異 (c.1787GC>T : p.Arg596Leu) を認めた (図1)。

この変異はトロンビンの Na イオン結合領域の構造変化を起こし、トロンビン活性低下とともに AT によるトロンビン活性阻害異常が生ずることが予想された。実際、組換え型変異トロンビンの AT 結合能は著しく低下し (図2)、また、プロトロンビン欠乏血漿に変異プロトロンビンを添加した疑似患者血漿を用いた組織因子惹起トロンビン生成能 (TGA) 解析では、トロンビン総生成量 (ETP) の増加、トロンビン生成終了時間 (Start tail) の延長を認めた。

D. 考 察

門脈血行異常症の発症要因には、PC 欠損症、PS 欠損症、AT 欠損症などの先天性血栓素因が知られており、これまで我々も本研究班において日本人での門脈血行異常症におけるこれら先天性血栓素因の関与について報告をしてきた。

欧米人症例において BCS や EHO にその関与が知られている FV Leiden は、1993年に提唱された新しい血栓素因・活性化 PC (APC) 抵抗性を示し、翌年その原因遺伝子変異 FV R506Q が同定された。しかし、この FV Leiden 変異は人種差があり日本人には認められない。今回我々は、未だ原因同定に

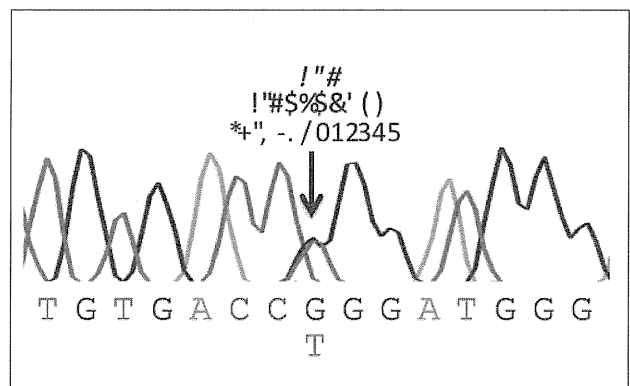


図1 発端者 F2 遺伝子変異

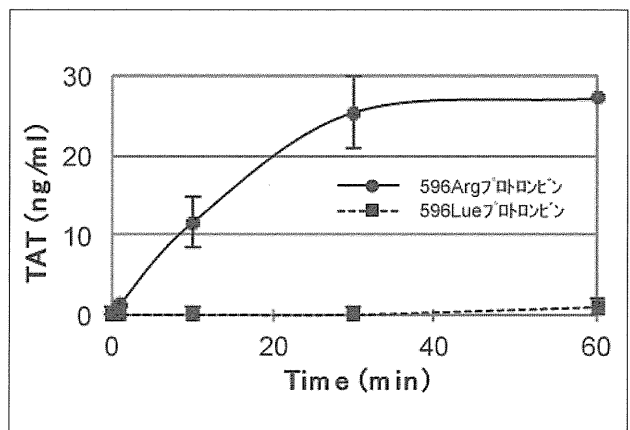


図2 TAT 形成能

至っていなかった日本人血栓症家系において、新たな血栓素因・AT 抵抗性の候補遺伝子の変異探索解析を行い、プロトロンビンの AT 結合部領域に遺伝子変異を同定した。組換え蛋白実験において、変異型プロトロンビンは凝固活性が低下するものの、AT 結合能が著しく低下して、プロトロンビン欠乏血漿に変異型プロトロンビンを添加した疑似患者血漿での TGA 解析で、トロンビン総生成能の増加と活性持続延長が観察された。すなわち、変異型プロトロンビンは凝固活性が低いものの、一旦活性化された変異トロンビンは AT による不活性化が生じにくく、本変異が本症例親子の血栓症発症要因となったものと考えられた。

E. 結 論

今まで原因不明であった深部静脈血栓症発症親子において、トロンビンの AT 結合部領域のミスセ

ンス変異をプロトロンビン遺伝子に認めた。変異プロトロンビンはAT結合能が低下し、ATによる阻害を受けにくく、このプロトロンビン遺伝子変異が本症例親子での血栓症発症要因となったものと考えられた。この新たな血栓性素因AT抵抗性は門脈血行異常症の発症要因にもなりうると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Honda T, Katano Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Toyoda H, Kumada T, Yamamoto K, Matsushita T, Kojima T, Takamatsu J, Goto H: Comparison of the efficacy of ribavirin plus peginterferon alfa-2b for chronic hepatitis C infection in patients with and without coagulation disorders. J Med Virol.2012 in press.
- 2) Suzuki A, Miyawaki Y, Okuyama E, Murata M, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Takagi A, Murate T, Saito H, Kojima T: Ribavirin-induced intracellular GTP depletion activates transcription elongation in coagulation factor VII gene expression. Biochemical J. 449 (1) : 231-239 2013.
- 3) 奥山恵理子、小嶋哲人：先天性血栓性素因の遺伝子解析の現状と展望 日本血栓止血学会誌 23 (5), 465-471, 2012.
- 4) 高木 明、小嶋哲人：凝固関連血液マーカーの臨床応用とその特徴 Geriatr. Med. 50 (10), 1171-1174, 2012.
- 5) Fujita J, Miyawaki Y, Suzuki A, Maki A, Okuyama E, Murata M, Takagi A, Murate T, Suzuki N, Matsushita T, Saito H, Kojima T: A possible mechanism for

Inv22-related F8 large deletions in severe hemophilia a patients with high responding factor VIII inhibitors. J Thromb Haemost. 10 (10), 2099-2107, 2012.

- 6) Matsushita T, Saito H, Kojima T: The author reply. N Engl J Med. 367, 1069-1070, 2012.
- 7) Yokoyama k, Kojima T, Sakata Y, Kawasaki T, Tsuji H, Miyata T, Okamoto S, Murata M: A survey of the clinical course and management of Japanese patients deficient in natural anticoagulants. Clin Appl Thromb Hemost. 18 (5), 506-513, 2012.
- 8) 小嶋哲人：新規抗凝固薬の作用機序と特徴（基礎の立場から） 血栓と循環 20 (2), 51-54, 2012.
- 9) Tanino Y, Chang MY, Wang X, Gill SE, Skerrett S, McGuire JK, Sato S, NikaidoT, Kojima T, Munakata M, Mongovin S, Parks WC, Martin TR, Wight TN, Frevert CW: Syndecan-4 regulates early neutrophil migration and pulmonary inflammation in response to lipopolysaccharide. Am J Respir Cell Mol Biol. 47 (2), 196-202, 2012.
- 10) Mizutani N, Ito H, Hagiwara K, Kobayashi M, Hoshikawa A, Nishida Y, Takagi A, Kojima T, SuzukiM, Osawa Y, Ohnishi K, Daibata M, Murate T: Involvement of KRAS G12A mutation in the IL-2-independent growth of a human T-LGL leukemia cell line, PLT-2. Nagoya J Med Sci. 74 (3-4), 261-271, 2012.
- 11) 奥山恵理子、小嶋哲人：凝固制御因子の分子異常 医学のあゆみ 242 (2), 159-162, 2012.
- 12) 小嶋哲人：特集：新しい経口の抗凝固薬・「～経口抗凝固薬療法の新時代～」 血液フロンティア 22 (7), 1041-1044, 2012.
- 13) Miyawaki Y, Suzuki A, Fujita J, Maki A, Okuyama E, Murata M, Takagi A, Murate T, Kunishima S, Sakai M, Okamoto K,

- Matsushita T, Naoe T, Saito H, Kojima K: Thrombosis from a prothrombin mutation conveying antithrombin resistance. *N Engl J Med.* 366, 2390-2396, 2012.
- 14) 竹下享典、小嶋哲人:新規経口 Xa 阻害薬リバーロキサバン, アピキサバン, エドキサバン *Medicina* 49 (6), 970-975, 2012.
- 15) Tanaka K, Tamiya-Koizumi K, Hagiwara K, Ito H, Takagi A, Kojima T, Suzuki M, Iwaki S, Fujii S, Nakamura M, Banno Y, Kannagi R, Tsurumi T, Kyogashima M, Murate T: Role of down-regulated neutral ceramidase during all-trans retinoic acid induced neuronal differentiation in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *J Biochem.* 151 (6), 611-620, 2012.
- 16) Ito H, Tanaka K, Hagiwara K, Kobayashi M, Hoshikawa A, Mizutani N, Takagi A, Kojima T, Sobue S, Ichihara M, Suzuki M, Tamiya-Koizumi K, Nakamura M, Banno Y, Nozawa Y, Murate T: Transcriptional regulation of neutral sphingomyelinase 2 in all-trans retinoic acid-treated human breast cancer cell line, MCF-7. *J Biochem.* 151 (6), 599-610, 2012.
- 17) 竹下享典、小嶋哲人: トロンピン阻害薬と Xa 阻害薬ではなにか違うか *Mebio* 29(4), 70-77, 2012.
- 18) 小嶋哲人: 経口 Xa 阻害薬 - 新しい抗凝固薬としての特徴 *Life Style Medicine*, 6 (1), 2-7, 2012.
- 19) Suzuki A, Nakashima D, Miyawaki Y, Fujita J, Maki A, Fujimori Y, Takagi A, Murate T, Teranishi M, Matsushita T, Saito H, Kojima T: A novel ENG mutation causing impaired co-translational processing of endoglin associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Thromb Res.* 129 (5), e200-208, 2012.
- ## 2. 学会発表
- 1) Okuyama E, Murata M, Suzuki A, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Takagi A, Murate T, Saito T, Kojima T: (2P-0248) Up-regulation mechanisms of syndecan-4, a heparan sulfate proteoglycan, expression by TNF- α in human endothelial like EAhy926 cells. 第35回日本分子生物学会年会、福岡、平成24年12月
- 2) Ikesue M, Uede T, Kojima T: (1P-0615) Factor X Deficiency impaired Atherosclerotic Plaque Formation by Reduction of Cellular Cholesterol Absorption. 第35回日本分子生物学会年会、福岡、平成24年12月
- 3) Fujita J, Miyawaki Y, Suzuki A, Okuyama E, Murata M, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Hosaka M, Takagi A, Murate T, Kajiura Y, Suzuki N, Matsushita T, Saito T, Kojima T: (O097) A Possible Mechanism for Inv22-related F8 Large Deletions in Severe Hemophilia A Patients with High Responding Factor VIII Inhibitors. VIIth Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Melbourne, Australia 平成24年10月28-31日
- 4) Murata M, Okuyama E, Suzuki A, Miyawaki Y, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Hosaka M, Takagi A, Murate T, Kishimoto, M, Suzuki N, Matsushita T, Saito T, Kojima T: (P122) Molecular Basis of Coagulation Factor IX Gene Abnormalities in 16 Japanese Hemophilia B Patients. VIIth Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Melbourne, Australia 平成24年10月28-31日
- 5) Okuyama E, Murata M, Suzuki A, Miyawaki Y, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Takagi A, Murate T, Saito T, Kojima T: (P159) NF- κ B is essential for

- Syndecan-4 up-regulation by TNF-alpha in Vascular Endothelial-like EAhy926 Cells. VIIth Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Melbourne, Australia 平成24年10月28-31日
- 6) Ito H, Ohmori Y, Mizutani N, Inoue M, Nishida Y, Takagi A, Kojima T, Koizumi K, Nakamura M, Banno Y, Nozawa Y, Nagata K, Murate T: (PS-2-91) The effect of sphingolipids metabolism enzyme by Resveratrol in leukemia cell lines.
第74回日本血液学会学術集会、京都、平成24年10月19-21日
- 7) Suzuki A, Miyawaki Y, Okuyama E, Murata M, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Takagi A, Murate T, Saito T, Kojima T: (OS-3-88) Immunosuppressant IMP dehydrogenase inhibitors up-regulated coagulation factor VII mRNA.
第74回日本血液学会学術集会、京都、平成24年10月19-21日
- 8) Okuyama E, Murata M, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Miyawaki Y, Suzuki A, Takagi A, Murate T, Saito T, Kojima T: (PS-2-280) Molecular mechanisms of syndecan-4 upregulation by TNF- α in the endothelial-like EAhy926 cells
第74回日本血液学会学術集会、京都、平成24年10月19-21日
- 9) 加藤衣央、安藤裕実、高木夕希、奥山恵理子、村田 萌、鈴木敦夫、高木 明、村手 隆、松下 正、中島忠亮、小嶋哲人：先天性アンチトロンビン欠損症3症例のSERPINC1遺伝子解析 第13回日本検査血液検査血液学会学術集会、高槻、平成24年7月28-29日
- 10) 高木 明、宮脇由理、鈴木敦夫、藤田絢子、牧明日加、奥山恵理子、村田 萌、村手 隆、松下 正、小嶋哲人：静脈血栓塞栓症リスク・アンチトロンビン抵抗性とそのスクリーニング検査法 第34回日本血栓止血学会学術集会、東京、平成24年6月7-9日
- 11) 長橋ことみ、岩城孝行、宮脇由理、鈴木敦夫、小林隆夫、高松純樹、松下 正、梅村和夫、浦野哲盟、小嶋哲人、寺尾俊彦、金山尚裕：PAI-1欠損症患者の半生 第34回日本血栓止血学会学術集会、東京、平成24年6月7-9日
- 12) 鈴木敦夫、宮脇由理、奥山恵理子、村田 萌、高木 明、村手 隆、林磨由子、鈴木明伸、山本晃士、松下 正、齋藤英彦、小嶋哲人：抗ウィルス剤リバビリンは血液凝固第VII因子の申請mRNA合成を促進する 第34回日本血栓止血学会学術集会、東京、平成24年6月7-9日
- 13) 奥山恵理子、村田 萌、宮脇由理、鈴木敦夫、高木 明、村手 隆、鈴木明伸、勝見 章、松下 正、小嶋哲人：血管内皮へパラン硫酸プロテオグリカン・syndecan-4 (ryudocan) の炎症時発現増強機構 第34回日本血栓止血学会学術集会、東京、平成24年6月7-9日
- 14) 村田 萌、奥山恵理子、宮脇由理、鈴木敦夫、藤森祐多、山田貴之、高木 明、村手 隆、鈴木明伸、勝見 章、松下 正、小嶋哲人：名古屋大学における血友病Bの血液凝固第IX因子遺伝子解析 第34回日本血栓止血学会学術集会、東京、平成24年6月7-9日

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

Glutamine synthetase の分布からみた IPH の肝血行動態の異常

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

肝小葉中心部に発現する glutamine synthetase (GS) の分布から、特発性門脈圧亢進症 (IPH) の肝血行動態の異常を病理学的に明らかにすることを試みた。IPH の肝ホルマリン固定パラフィン包埋切片に対して GS の免疫染色を行い、異常血行路（末梢門脈域に接して存在する拡張した薄壁性の血管）周囲の肝細胞における GS の発現状態を検討した。IPH の異常血行路では、その周囲の肝細胞が GS に陽性を示すもの（Type 1 と定義）と GS 陰性のもの（Type 2 と定義）とがあった。Type 2 の異常血行路は IPH 全例（19 例）に認められ、うち 10 例（53%）では同一切片上に Type 1 も併存していた。Type 1 には、形態学的に門脈枝と中心静脈を連結するシャント、および門脈枝が拡張した類洞に開放したものの少なくとも 2 つがあることが示唆された。Type 1 の異常血行路を有する症例は Type 2 のみを認める症例と比較して、門脈圧亢進症状の程度が軽い傾向にあった。GS の分布からみた IPH の異常血行路は質的に均一ではないことが示された。

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）

枝周囲）の肝細胞に分布する GS の発現パターンに着目し、IPH の異常血行路究目的とした。

A. 研究目的

特発性門脈圧亢進症 (IPH) の肝組織では、末梢門脈域に接して存在する拡張した薄壁性の異常血行路を高頻度に認める。IPH の肝連続組織切片を用いたこれまでの検討で、異常血行路の流入路は門脈枝、流出路は類洞とされている (1)。また、IPH では肝内血行動態異常に関連して、類洞の拡張や肝細胞過形成もしばしば観察される。

Glutamine synthetase (GS) は、アンモニアとグルタミン酸を結合させグルタミンにすることで無毒化するグルタミン合成酵素であり、zone 3（中心静脈・肝静脈周囲）の肝細胞に局在する。グルタミン分解酵素である glutaminase は zone 1 に存在し、GS とともに肝内で metabolic zonation を形成している。

今回、正常肝では小葉中心部（中心静脈、肝静脈

B. 研究方法

対象は IPH 19 例（剖検 17 例、楔状生検 2 例）の肝ホルマリン固定パラフィン包埋切片。EVG 染色標本で異常血行路が観察される症例を使用した。対照として組織学的正常肝 20 例を用いた。

肝組織構築を明瞭化するため、GS に加えて、 α -smooth muscle actin（血管平滑筋マーカー）と cytokeratin 7（胆管細胞マーカー）に対する 1 次抗体を使用し、これらを用いた 3 重免疫染色を行った。

詳細な病理解剖所見が入手可能であった IPH 剖検症例（12 例）に関しては、異常血行路と剖検所見との相関を検討した。統計学的検討は Student's *t* test と Fisher's exact probability test によった。

C. 研究結果

正常肝では、従来から言われている通り小葉中心部 (zone 3) の肝細胞に GS が発現し、門脈域周囲 (zone 1) の肝細胞に GS の発現は認めなかった (図 1)。

IPH では正常肝と比較して肝内の GS の分布は不均一であった。門脈域に接する異常血行路では、その周囲の肝細胞が GS に陽性を示すもの (以下、Type 1 と定義) (図 2) と GS 陰性のもの (Type 2 と定義) (図 3) とがあった。

IPH19 例中、同一切片上に Type 1 と Type 2 を認める症例が 10 例 (53%) あり、この Type 1 と Type 2 は肝内で不規則に分布していた。Type 2 のみを認める症例は 9 例 (47%) で、Type 1 のみを認める症例はなかった。

IPH でしばしば出現する肝細胞過形成や類洞の拡張部位においても、肝細胞が GS に陽性を示す症例があった。病理形態学的に、Type 1 には門脈枝と中心静脈が連結してみえる血行路に加えて、門脈枝が拡張した類洞に開放してみえるものもあった。

病理解剖症例で異常血行路と剖検所見との相関を検討した結果、Type 1 と Type 2 の両方の異常血行路を有する症例 (Type 1 + Type 2) は、Type 2 のみを認める症例と比較して、肝重量の平均値が高値、脾重量の平均値が低値であり、また、食道静脈瘤を伴う頻度が低い傾向があったが、これらの因子に関して 2 群間に統計学的有意差はなかった (表 1)。

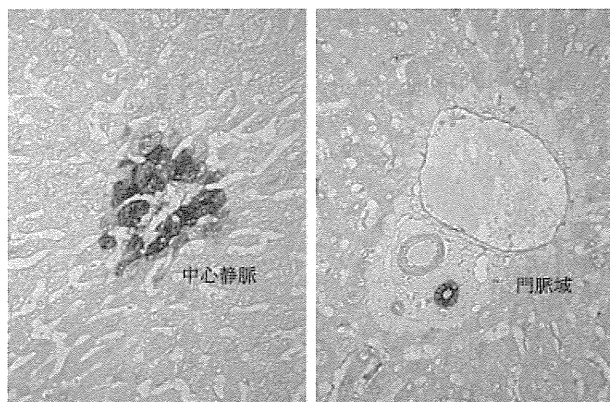


図 1 正常肝での glutamine synthetase の発現

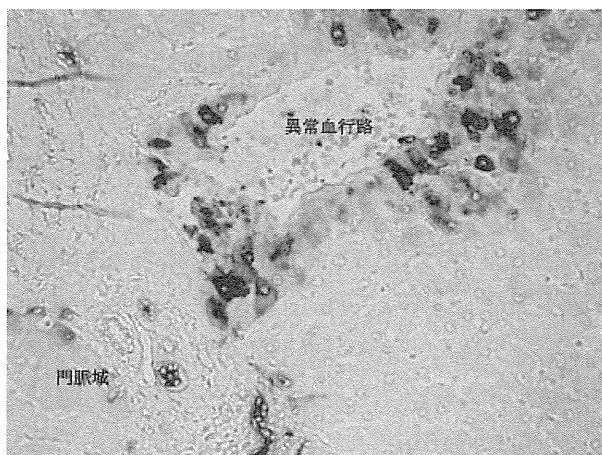


図 2 IPH の異常血行路での glutamine synthetase の発現 (Type 1)

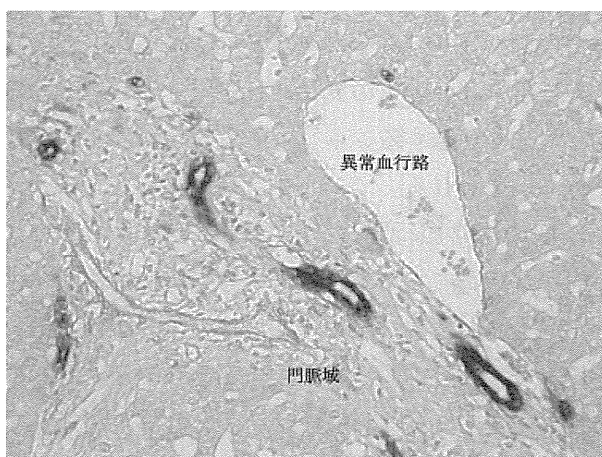


図 3 IPH の異常血行路での glutamine synthetase の発現 (Type 2)

異常血行路	n	性別 (男・女)	年齢	肝重量 (g)	脾重量 (g)	食道静脈瘤 (あり・なし)
Type 1+Type 2	7	4:3	72 ± 11	1138 ± 529	396 ± 192	3:4
Type 2	5	1:4	62 ± 11	985 ± 287	488 ± 91	5:0

表 1 IPH の異常血行路 (Type 1、Type 2) と病理解剖所見との相関 (12 症例)

D. 考 察

IPH の異常血行路には、その周囲の肝細胞が GS に陽性を示すもの (Type 1) と陰性を示すもの (Type 2) とがあった。従来、IPH 異常血行路の流入路は門脈枝、流出路は類洞であり、門脈枝と中心静脈を連結するシャントではないことが報告されている (1)。GS を小葉中心部の肝細胞に発現す

るマーカーとみなした場合、この報告に基づくとIPHの異常血行路はType 2の形態を示すことが予測される。

しかし、今回の検討では、Type 2の異常血行路はIPH全例(19例)に認められたものの、10例(53%)ではType 2に加えて、周囲の肝細胞がGSに陽性を示す異常血行路(Type 1)も併存していた。このType 1には、病理形態学的に門脈枝と中心静脈を連結した血行路、および門脈枝が拡張した類洞に開放したものの少なくとも2つがあることが示唆された。

病理解剖例を用いた検討で、Type 1を認める症例で門脈圧亢進症状の程度が軽い傾向があったが、この結果はType 1の異常血行路の一部は門脈枝と中心静脈を連結するシャントである可能性を支持していると思われる。

IPHの異常血行路に関しては、これまで十分な検討がなされておらず、連続切片を用いた検討では異常血行路が盲端に終わっていたという観察結果もある。今後、肝硬変(特に大結節性肝硬変)などの慢性肝疾患を対象として加え、GSの分布から肝血行動態の異常をさらに検討していきたい。

E. 結 論

GSの分布からみたIPHの異常血行路は質的に均一ではなかった。

F. 文 献

- 1) Ohbu M et al. Histopathological study of intrahepatic aberrant vessels in cases of noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 1994, 20;302-308.

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 cell antibodies. *Clin Exp Immunol* 2012, 167;532-542.
- 2) Sato Y, Nakanuma Y. Role of endothelial-mesenchymal transition in idiopathic portal hypertension. *Histol Histopathol* 2012 (in press)

2. 学会発表

- 1) 佐藤保則、原田憲一、佐々木素子、中沼安二 Relaxinが特発性門脈圧亢進症の病態に及ぼす効果に関する基礎的検討。第101回日本病理学会総会。東京。2012年4月
- 2) 佐藤保則、原田憲一、佐々木素子、中沼安二 Relaxinが特発性門脈圧亢進症の病態に及ぼす効果—基礎的検討。第48回日本肝臓学会総会。金沢。2012年6月

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

肝硬変における脾臓摘出後の CD4/CD8 比変化が肝線維化、 発癌リスクに及ぼす影響

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

近年、脾機能亢進症を伴った肝硬変症例に対して、IFN 治療、及び肝癌治療目的に脾臓摘出の報告が増加しているが、肝硬変における脾摘の免疫機能に及ぼす影響は明らかでない。今回、脾臓摘出による T 細胞に関連する免疫機能、及び肝線維化・肝細胞癌（肝癌）発癌率に与える影響を検討する。

研究協力者

緒方 俊郎（久留米大学医学部 外科学）
野村 頼子（久留米大学医学部 外科学）
佐藤 寿洋（久留米大学医学部 外科学）
福與健次郎（久留米大学医学部 外科学）
平川 雄介（久留米大学医学部 外科学）
近藤礼一郎（久留米大学 病理学）
木下 壽文（久留米大学医学部 外科学）

臓組織 40 例（F1-F4 各々 10 例）と F0 として正常肝臓 8 例、健常成人末梢血 10 例を用いた。また 26 例の患者群のうち 7 例で種々の期間後に得ることが出来た肝生検（平均 288.9 ± 76 、範囲 24-581 日）において Masson trichrome 染色を用いて線維化の面積変化を評価した。これらの患者においては他の治療介入時に打ち切りとした。

（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。

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

当院外科で摘出した慢性 C 型肝硬変患者 26 例（19 例 HCC なし、7 例 HCC あり）の末梢血を脾臓摘出前、摘出 14 日後、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後、1 年後に採取しフローサイトメトリーを用いて CD4⁺、CD8⁺、CD4/CD8 を測定した。また免疫組織化学を用いて同患者群の脾臓、肝臓組織で同様に CD4、CD8、FOXP3、TGF β 陽性細胞を評価した。比較対象群としては外傷により摘出された脾臓組織 7 例と肝細胞癌にて切除された HCV 陽性患者の肝

C. 研究結果

脾臓摘出後、末梢血では CD4⁺ 細胞の割合は有意に低下し ($p < 0.0001$)、CD8⁺ 細胞の割合は増加する結果、CD4/CD8 比は有意に低下した ($p = 0.0001$)。更に肝臓組織においては、肝線維化の増加に伴い CD4/CD8 比 ($p = 0.0474$)、FoxP3/CD4 比 ($p = 0.0001$)、TGF β 陽性細胞数 ($p = 0.0181$) も増加した。脾臓摘出後に採取できた肝生検 7 症例のうち 3 症例で肝線維化の面積率は 16.6% から 6.6% と有意な低下を認めた ($p < 0.02$)。また術前と術後 1 ヶ月目の末梢血 CD4/CD8 比の差が 0.5 以上の群では 0.5 未満の群よりも発癌までの期間が長く、また発癌率も有意に低い結果であった ($p = 0.0130$)。