

課題番号 : 29指2004

研究課題名 : バイオバンクファンドによる臨床研究の活性化とバイオリソースの収集の研究

主任研究者名 : 廣井 透雄

分担研究者名 :

キーワード : バイオバンク、ファンド、研究助成

研究成果 :

H29年度はバイオバンクファンドへの応募が22件あり、採択件数が15件(助成金50-100万円)となった。H29年度の同意取得件数は2,783件(センター病院2,430件、国府台病院353件)であり、H29年度末までの累計では10,251件と順調に伸びてきている。助成金と同意取得の相関はなかった。脳神経外科などから研究論文3報、学会発表5、総説1報が発表されている。バイオバンクを利用した研究はH28年度に1課題であったが、H29年度は9課題と増加している。バイオバンクファンドとしては、総額1000万円を助成したが、実際に支出された金額は8,160,551円であり、1,839,449円が使用されなかった。貴重な助成金であるので、有効活用が望まれる。

脳神経外科(井上研究者)は、H29年度に脳卒中患者327例の登録を行い、バイオバンクと同時に収集している脳卒中データベースのデータを用いて作成した学会発表(「脳卒中患者の中から血栓回収術を必要とする患者を見分ける因子についての検討」井上雅人、日本脳神経外科学会第76回学術総会、2017年10月14日)や論文(original article: Specific Factors to Predict Large Vessel Occlusion in Acute Stroke Patients、筆頭著者;井上雅人)がJournal of Stroke and Cerebrovascular Diseases誌にpublishされた(英文校正をバイオバンクファンドから支出。謝辞にバイオバンクファンドへの言及あり)。また、血栓回収術により得られた貴重な脳血栓のパラフィン包埋をバイオバンクに登録することも検討している。

消化器内科(永田研究者)は、H29年度に消化管疾患を中心に540例の登録を行い、大腸憩室患者では、非保有者と比べて高齢(65歳以上)($P<0.01$)で、アルコール摂取量が多く($p<0.01$)、加工肉摂取頻度が多く($p<0.05$)、野菜摂取頻度が少なく($p<0.05$)、総運動量(Mets/week)が少ない($p<0.01$)事が判明した。また、抗血栓薬、降圧薬、脂質改善薬、糖尿病薬の内服率も高い事を明らかにした($p<0.01$)。大腸憩室は多因子疾患であることが予想され、今後、ゲノム解析を予定している。

国府台病院消化器内科(矢田研究者)は、消化器疾患など353例を登録し、問診、内視鏡の情報を含めたデータベースを作成中である。

リウマチ膠原病科(金子研究者)は、19例を登録した。膠原病内科に通院中の関節リウマチ患者31名の血清中における14種類のアラミン蛋白群(aaRS)群の濃度を測定し、4種のaaRSのうち、一部のaaRS(CARS含めた5種)については、健常人に比して高い傾向を示した。

国府台病院リウマチ膠原病内科(狩野分担研究者)は、関節リウマチ患者33例、そのうち生物学的製剤使用患者18例、対照としてリウマチ以外の自己免疫/自己炎症性疾患患者7例の登録を行った。

国際感染症センター(忽那研究者)は、(株)栄研化学と共同研究でバイオバンクに保存されていた40例の血清を用いて、デング熱診断におけるLAMP(Loop-Mediated Isothermal Amplification)法の有用性を検討した。学会発表、論文化の予定である。

循環器内科(久保田研究者)は、倫理委員会の承認を得て、薬剤性心筋症5例と対照群を登録した。

外科(枝元研究者)は、肝(転移含む)、胆道、膵癌の手術20例で血清APOA2アイソフォーム値の低下は鋭敏なマーカーであり癌再発診断にも有用である可能性が示唆された。

産婦人科(上野山研究者)は、卵巣癌に関連する血清腫瘍マーカーの有用性の検討を目的に、卵巣子宮内膜症、atypical endometriosisを伴う卵巣境界悪性腫瘍、子宮内膜症を伴う卵巣癌の症例を収集中である。

皮膚科(石浦研究者)では帯状疱疹40例で急性期にTreg細胞の増加を示し、水痘・帯状疱疹ウイルスに対する免疫応答が抑制されている可能性が考えられ、かつ帯状疱疹後神経痛を残す群では、特にTreg比率が高くなることが推察された。

Subject No. : 29-2004

Title : Study on activation of clinical research by biobank fund and collection of bioresources

Researchers : Yukio Hiroi, Satoshi Kutsuna, Sho Watanabe, Toshikazu Kano, Mami Uenoyama, Syuji Kubota, Kazuhiko Yamada, Nobuko Ishiura, Masato Inoue, Hiroshi Kaneko, Tomomitsu Kiyomatsu (Hideaki Yano), Naoyoshi Nagata, Tomoyuki Yada, Yoshihiro Edamoto, Masaya Yamamoto, Junko Takahashi (Haruki Kume)

Key word : Biobank, Fund, Research

Abstract : In FY2017, there were 22 applications for Biobank Fund, and the number of adopted applications was 15 (grant amount: 50-1 million yen). The number of concurrent cases in FY2017 was 2,783 (Center Hospital 2,430 cases and Kohnodai Hospital 353 cases), which has been growing steadily to 10,251 cases by the end of FY2017. There was no correlation between the amount of grant and the number of consent acquisition. Three reports of research papers, five presentations by academic conference, and one review are published from neurosurgical department and other groups. Research using biobank resources was one issue in FY2016, but it has increased to 9 issues in FY2017. As a Biobank Fund, a total of 10 million yen was subsidized, but the actual expenditure amount was 8,160,551 yen, and 1,839,449 yen was not used. Because it is a valuable subsidy, effective utilization is desired.

Neurosurgery department (Dr.Inoue) registered 327 cerebral stroke patients in FY2017 and presented at the conference created using the data of stroke data banks that are collecting at the same time as the biobank ("Thrombus Investigation on factors that distinguish patients who need recovery techniques "Masato Inoue, 76th Academic Conference of the Japanese Society of Neurosurgery, 14th October 2017) and an article (Specific Factors to Predict Large Vessel Occlusion in Acute Stroke Patients, the first author, Masato Inoue) was published in the Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases (English proofreading is expended from Biobank Fund, with reference to Biobank Fund in acknowledgment). They are also considering registering valuable cerebral thrombus in paraffin obtained by thrombus retrieval in biobank.

In the gastrointestinal department (Dr.Nagata), they registered 540 patients in the center of gastrointestinal disorder in FY2017. They found patients with colorectal diverticula, compared with non-elderly people (older than 65 years old) ($P < 0.01$), high intake of alcohol ($p < 0.01$), high frequency of intake of processed meat ($p < 0.05$), low vegetable intake frequency ($p < 0.05$), low total exercise (Mets / week) ($p < 0.01$). In addition, it was revealed that the oral administration rate of antithrombotic drugs, antihypertensive drugs, lipid-improving drugs and diabetes drugs was high ($p < 0.01$). Genome analysis is planned from now on.

The International Infectious Disease Center (Dr. Kutsuna) used the LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) method in dengue fever diagnosis using 40 sera stored in the Biobank in cooperation with Eiken Chemical Co., Ltd. They examined the usefulness of new method and they are planning to present data at the conference and to publish.

(29指2004)「バイオバンクファンドによる臨床研究の活性化とバイオリソースの収集の研究」

【研究目的】 H27年度に厚生労働省からのバイオバンクへの運営交付金で設立されたバイオバンクファンドを国際医療研究開発費で継続し、国立国際研究センター内で有望な臨床研究の助成(1件あたり50-200万円)を行うことにより、センター内の研究グループの臨床研究を活性化するとともに、一定の疾患群のバイオバンクへの登録を促し、次年度に評価を行い、さらなるバイオバンクの有効活用を図るとともに効率的な助成について研究する。

【計画年度】3年研究の1年目

【実施体制】主任研究者: 廣井透雄
 分担研究者: 忽那 賢志、渡邊 莊、狩野 俊和、上野山 麻水、久保田 修司、山田 和彦、石浦 信子、井上 雅人、金子 礼志、矢野 秀朗(清松 知充)、永田 尚義、矢田 智之、枝元 良広、山本 正也、久米 春喜(高橋 淳子)

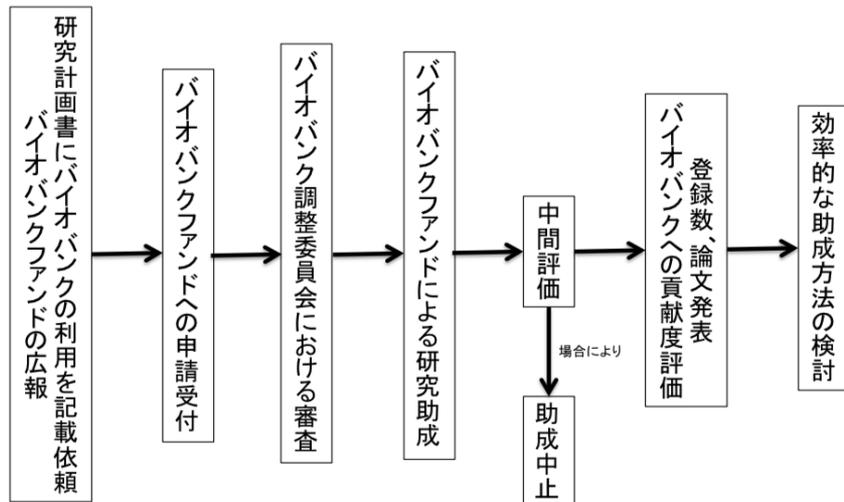
【研究成果】

1. バイオバンクファンドへ22件の応募があり、8人の審査員の総得点で、1-5位に100万円、6-15位に50万円の助成を行い、研究の進行とともに検体が集まった。特に急性期脳卒中の研究では登録目標の200例を超え、327例を収集した。大腸憩室関連遺伝子研究では、初年度の目標300例(大腸憩室150例、コントロール150例)は十分に確保できた。関節リウマチ治療薬有効性予測の遺伝子解析研究では、リウマチ・膠原病バイオバンク同意取得者は27名であり、データ解析に必要な検体をほぼ計画通りに収集できた。帯状疱疹の重症度とサイトカイン、制御性免疫担当細胞の関連についての研究では、32例の研究への登録ができており、ほぼ計画通り進んでいる。
2. 脳神経外科からバイオバンクを利用した研究が学会で発表され、論文が出版され、英文校正などにファンドが利用された。
3. 国際感染症センターでは、バイオバンクに保存されている40例の血清を用いて、デング熱診断におけるLAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplication)法の有用性を検討した。学会発表、論文化の予定である。

【今後の計画】1年目の結果をもとに、2年目のバイオバンクファンドの採択を行い、バイオバンクを利用したさらなる臨床研究の活性化を図る。

研究の概要

バイオバンクファンドによる研究の流れ



バイオリソースの収集、論文発表

- ・急性期脳卒中 327例の収集
J Stroke Cerebrovasc Dis.に論文発表
- ・消化管疾患540例の収集
- ・前立腺癌192例の収集
- ・血清を用いた新たな診断方法の有用性の検討

H29年度の課題名と助成金

申請者	所属	病院	申請課題名	万円
忽那 賢志	国際感染症センター	センター	デング熱のLAMP法による診断精度の検討	50
渡邊 荘	耳鼻咽喉科	国府台	鼻・副鼻腔疾患における細菌群DNA・宿主DNAの相関性	50
狩野 俊和	リウマチ膠原病科	国府台	関節リウマチ治療薬有効性予測の遺伝子解析研究	50
上野山 麻水	産婦人科	センター	卵巣子宮内膜症癌化過程における血清腫瘍マーカーの有用性に関する検討	50
久保田 修司	循環器内科	センター	薬剤性心筋症におけるバイオバンク検体を用いた遺伝子解析研究	50
山田 和彦	食道胃外科	センター	食道癌術前生検からみたPeriplakin(PPL)発現と治療効果との関連	50
石浦 信子	皮膚科	センター	帯状疱疹の重症度とサイトカイン、制御性免疫担当細胞の関連について（前年度からの継続）	50
井上 雅人	脳神経外科	センター	脳卒中急性期患者における脳卒中データバンクとNCGMバイオバンクの同時収集	50
金子 礼志	膠原病科	センター	関節リウマチの病態形成における新規アラールミン蛋白質の関与	50
矢野 秀朗	大腸肛門外科	センター	腹膜偽粘液腫の病態解明	50
永田 尚義	消化器内科	センター	コホートデータを用いた大腸憩室関連遺伝子の探索	100
矢田 智之	消化器内科	センター	早期消化管癌バイオマーカー探索	100
枝元 良広	肝胆膵外科	センター	脾疾患並びに非脾疾患患者における血清APOA2の臨床的意義の解明と将来への活用探索	100
山本 正也	循環器内科	センター	心血管病の統合的な臨床開発研究基盤の構築とその活用	100
久米 春喜	泌尿器科	センター	泌尿器悪性腫瘍の血清、血漿診断： バイオマーカーの探索と質の高いデータベース構築	100



高評価の結果、バイオバンクファンドによる助成の継続を予定

新規課題の募集

課題番号 : 29指2004

研究課題名 : バイオバンクファンドによる臨床研究の活性化とバイオリソースの収集の研究

主任研究者名 : 廣井 透雄

分担研究者名 : 廣井 透雄

キーワード : バイオバンク、ファンド、研究助成

研究成果 :

H29年度はバイオバンクファンドへの応募目標を20件としていたが、期限までに応募が22件あった。臨床研究の活性化を図るため広く薄く配分することとし、下表のように1件あたりのバイオバンクファンド助成金が50万円を10件、100万円を10件とした。

申請者	所属	病院	申請課題名	万円
忽那 賢志	国際感染症センター	センター	デング熱のLAMP法による診断精度の検討	50
渡邊 荘	耳鼻咽喉科	国府台	鼻・副鼻腔疾患における細菌群DNA・宿主DNAの相関性	50
狩野 俊和	リウマチ膠原病科	国府台	関節リウマチ治療薬有効性予測の遺伝子解析研究	50
上野山 麻水	産婦人科	センター	卵巣子宮内膜症癌化過程における血清腫瘍マーカーの有用性に関する検討	50
久保田 修司	循環器内科	センター	薬剤性心筋症におけるバイオバンク検体を用いた遺伝子解析研究	50
山田 和彦	食道胃外科	センター	食道癌術前生検からみたPeriplakin(PPL)発現と治療効果との関連	50
石浦 信子	皮膚科	センター	帯状疱疹の重症度とサイトカイン、制御性免疫担当細胞の関連について（前年度からの継続）	50
井上 雅人	脳神経外科	センター	脳卒中急性期患者における脳卒中データバンクとNCGMバイオバンクの同時収集	50
金子 礼志	膠原病科	センター	関節リウマチの病態形成における新規アラミン蛋白群の関与	50
矢野 秀朗	大腸肛門外科	センター	腹膜偽粘液腫の病態解明	50
永田 尚義	消化器内科	センター	コホートデータを用いた大腸憩室関連遺伝子の探索	100
矢田 智之	消化器内科	センター	早期消化管癌バイオマーカー探索	100
枝元 良広	肝胆膵外科	センター	膵疾患並びに非膵疾患患者における血清APOA2の臨床的意義の解明と将来への活用探索	100
山本 正也	循環器内科	センター	心血管病の統合的な臨床開発研究基盤の構築とその活用	100
久米 春喜	泌尿器科	センター	泌尿器悪性腫瘍の血清、血漿診断： バイオマーカーの探索と質の高いデータベース構築	100

H28年度のバイオバンクの同意取得件数はNCGM全体で2,988件(センター病院2,526件、国府台病院462件)、H28年度末までの累計では7,469件(センター病院6,019件、国府台病院1,450件)であった。本研究の初年度にあたるH29年度の同意取得件数は2,783件(センター病院2,430件、国府台病院353件)であった。H29年度末までの累計では10,251件で、診療科別では消化器科1,961件、ACC1,569件、外科992件、糖尿病内分泌代謝科711件、循環器内科701件、泌尿器科506件、呼吸器内科159件、腎臓内科132件、リウマチ膠原病科124件であり、順調に伸びてきている。

助成金の金額とバイオバンクへの貢献度に相関関係は全く見られなかったが、より有効に助成することは、H30年度以降の課題と言える。

バイオバンクファンドの助成により、脳神経外科などから研究論文3報、学会発表5、総説1報が発表されている。バイオバンクを利用した研究はH28年度に1課題であったが、H29年度は9課題と増加している。バイオバンクの外部分譲への実績は、H28年度が1であったが、H29年度は3と増加した。

バイオバンクファンドとしては、総額1000万円を助成したが、実際に支出された金額は8,160,551円であり、1,839,449円が使用されなかった。貴重な助成金であるので、有効活用が望まれる。H30年度からは予算の執行状況についても半期で調査することとした。

デング熱のLAMP法による診断精度の検討

LAMP法とは

栄研化学が開発した遺伝子増幅法であり、

- ・PCRよりも短時間で施行可能
- ・簡便である

といった特徴を持つ検査法である。



デング熱とは

推定3億9千万人が年間に感染していると推計されている蚊媒介性感染症である。

2014年には日本国内でも流行がみられたが、現在も熱帯・亜熱帯地域における公衆衛生上の大きな問題であり、迅速かつ正確な診断法の開発が求められている。

本研究によって、デング熱を迅速に安価に診断できるようになれば、国内だけでなく途上国でも利用できる検査となる可能性がある。



デング熱のLAMP法による診断精度の検討

本研究の目的と対象

デング熱と診断された患者の血清を用いてLAMP法を行い、従来法のゴールドスタンダードであるPCR法と比較してLAMP法の有用性を検討する。

対象は国立国際医療研究センターでデング熱と診断されバイオバンクに血清が保存された患者である。



進捗と今年度の予定

本研究のために栄研化学と協同でデングウイルスを検出するためのLAMPパネルを作成した。

デング熱患者のバイオバンク血清を用いてLAMP法を施行した。

今年度は結果を解析し、国際学会などで学会発表を行う予定である。



課題番号 : 29指2004
研究課題名 : デング熱のLAMP法による診断精度の検討
主任研究者名 : 廣井 透雄
分担研究者名 : 忽那 賢志

キーワード : デング熱、蚊媒介性感染症、LAMP 法
研究成果 :

LAMP 法は Loop-Mediated Isothermal Amplification の略であり、栄研化学が開発した遺伝子増幅法である。PCR 法などと比較するとより短時間で結果が得られるというメリットがある。本研究は、一度に複数の病原微生物を検出することができる multiplex LAMP 法の輸入感染症の病原微生物における診断性能を評価するための研究である。

デング熱は推定3億9千万人が年間に感染していると推計されている蚊媒介性感染症である。2014年には日本国内でも流行がみられたが、現在も熱帯・亜熱帯地域における公衆衛生上の大きな問題であり、迅速かつ正確な診断法の開発が求められている。本研究によって、デング熱を迅速に安価に診断できるようになれば、国内だけでなく途上国でも利用できる検査となる可能性がある。

そこで、我々はデング熱患者の血清を用いて、LAMP 法による診断の有用性を検討した。

本研究のために栄研化学と協同でデングウイルスを検出するための LAMP パネルを作成した。国立国際医療研究センターを受診しデング熱と診断され、バイオバンクに血清が保存されていた患者は40名であった。

この40名の血清をバイオバンクより受け取り、LAMP 法にかけデングウイルスの検出を行った。

今年度はこれらの結果を解析し、国際学会などで学会発表を行う予定である。

課題番号 : 29-2004
研究課題名 : コホートデータを用いた大腸憩室関連遺伝子の探索
主任研究者名 : 廣井透雄
分担研究者名 : 永田尚義

キーワード : 無症候性大腸憩室症、内視鏡コホート、SNPs

研究成果 :

【方法】本研究の対象となる無症候性大腸憩室症は、大腸内視鏡で偶発的に発見されるため、内視鏡データベースをまず作成した。さらに、データベースから大腸憩室の発症要因を探索した。内視鏡前に詳細な問診調査とカルテ調査を行い、生活習慣（喫煙、アルコール、BMI）、食習慣、身体活動、薬剤内服、既往歴、並存疾患などの臨床情報を収集した。内視鏡所見と臨床情報が含んだ3400例の“ビッグデータ”を作成した。

【結果】大腸憩室は1321例(39%)に認められた。憩室保有者は、非保有者と比べて高齢(65歳以上)($P < 0.01$)で、アルコール摂取量が多く($p < 0.01$)、加工肉摂取頻度が多く($p < 0.05$)、野菜摂取頻度が少なく($p < 0.05$)、総運動量(Mets/week)が少ない($p < 0.01$)事が判明した。また、抗血栓薬、降圧薬、脂質改善薬、糖尿病薬の内服率も高かった($p < 0.01$)。これらは、多変量解析でも有意な因子として残り、大腸憩室は多因子疾患であることが確認された。

【バイオバンクへの貢献結果】3,400例のうち、消化器外来でバイオバンクの同意説明を行い、バイオバンク用採血を行った患者は、約1300例である。1,300例は、大腸内視鏡所見がデータ化されており、大腸憩室以外にも、大腸癌、大腸腺腫、炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎)などの消化器疾患の情報も付随しており、将来的に様々な解析に発展できると考えられる。また、内視鏡データだけでなく、患者の生活習慣、食習慣、運動活動量、薬剤内服歴、既往歴、並存疾患がデータ化されており、このような詳細な臨床データが付随したゲノム試料(バンク試料)は、容易に構築できるものではなく、世界レベルで見ても類をみないと思われる。

【考察】多因子疾患におけるゲノム解析においては、従来の疾患群/対照群の関連解析のみならず、複数の環境因子や交絡因子など量的形質を考慮した解析を併用することが有用であり、疾患の頻度、遺伝性の高さ、表現型の性質、連鎖不平衡状態の推定などに応じて、研究のサンプルサイズ、統計解析法などの研究デザインを構築することが重要である。したがって、“無症候性大腸憩室と関連する詳細な臨床因子の結果”は、今後ゲノム解析を行っていく上での基盤データを構築できたと考えている。

【今後】

2017年度に行った大規模臨床因子解析の結果は新知見が多いため、まずこの知見を論文化し公表する予定である。本研究は、多因子疾患のゲノム解析であるため、大規模な症例の収集が今後も必要である。そのため、次年度もバイオバンク用の採血の説明・同意を続け500例/年以上のバイオバンク採血を目指す。2018年12月頃までにゲノム解析における倫理委員会の承認を得て、1,500例の臨床・ゲノム情報でまず中間解析を行う。中間解析で憩室に特有の感受性遺伝子座が同定できるかを検証する。臨床・ゲノム情報の統合データの解析は専門性が高いため、NCGM研究所の遺伝子診断治療開発部と共同研究として実行する。

課題番号 : 29指2004

研究課題名 : 鼻・副鼻腔疾患における細菌群DNA・宿主DNAの相関性

主任研究者名 : 廣井 透雄

分担研究者名 : 渡邊 莊

キーワード :

研究成果 :

[概要] 近年、各種疾患と microbiome との関連が取り沙汰されているが、鼻・副鼻腔疾患についても病変部位における microbiome の解析が行われつつある。また、鼻・副鼻腔疾患患者の遺伝子変異についてもこれまで様々な報告があるが、同一個体でそれらを比較した検討はこれまでになく、得られる結果によっては慢性副鼻腔炎の予後・治療に対する反応性・各患者に合わせた治療法の選定などの指標として今後さらに解析が進むものと考えられる。

[方法] 副鼻腔の入り口である中鼻道自然ルートを通り、手術以外にアクセスできない副鼻腔の細菌群 DNA を大まかに予測する。体の狭い部分における microbiome を検討するために flock swab で対象部位を擦過した検体で十分な DNA 抽出・解析ができることがわかっており、同じ患者から同時に血液・粘膜・そしてそこに棲む細菌を得て病態の解析を進めることが本研究の目的である。

[研究成果概要] 平成 29 年度は検体（副鼻腔粘膜・鼻茸・血液・鼻内擦過綿棒）の採取を行い、また検体処理やデータ解析に必要な試薬などを揃え研究準備を進めていたが、当初予定していた検体数に届かず、解析に必要な検体の処理を進めることができなかった。疾患サンプルは現在のところ好酸球性副鼻腔炎 8 名、非好酸球性副鼻腔炎 4 例が集められている。当初予定した時期から遅れて検体採取

を開始したのが大きな要因と考えられる。引き続き平成30年度も検体採取を行い、目標とする検体処理～解析を進めたいと考えている。

【目的】

国府台病院消化器科、とくに消化管癌領域におけるバイオバンク情報利用の体制構築

【方法】

生活習慣を含めた問診票のデータベースの整備

内視鏡所見・病理所見を含めたデータベースの整備

血液検体利用の体制構築

データベースの統合、血液情報とのリンク

【期待される効果】

詳細な臨床情報と遺伝子情報を含めた血液情報がリンクした、基礎と臨床の橋渡し研究の実施体制の構築

将来的には癌の早期発見・予防につながるバイオマーカー探索へ

【成果】

2018年3月末までに、国府台病院消化器科では累計565症例の同意を取得した。登録者内訳は右表の通りである。

全例で採血は施行済である。また、患者基本情報を含めた問診および内視鏡を行っている場合はその情報を含めてデータベースは整備済である。

【今後の予定】

引き続き、消化器科関連でエントリーを進めていく。今後の研究への活用を念頭に、現在は消化器癌患者を中心に同意取得を行っている。癌症例で治療介入を行う場合は、治療前後での採血実施を行うことも検討している。

国府台病院消化器内科バイオバンク登録者内訳
早期胃癌・早期大腸癌ESD後 66名
胃癌術後 19名
大腸癌 34名
逆流性食道炎 86名
NERD 4名
食道カンジダ 1名
食道狭窄(軽度アカラシアの疑い)1名
ヘリコバクターピロリ感染胃炎 76名
鳥肌胃炎除菌後 1名
SMT 7名
胃腺腫・ポリープ5名
胃潰瘍・十二指腸潰瘍 20名
慢性胃炎 8名
好酸球性胃腸炎 2名
マロリーワイス症候群 2名
嘔吐症 1名
MALTリンパ腫の疑い 1名
大腸腺腫・ポリープ 41名
潰瘍性大腸炎 39名
クローン病 8名
大腸憩室 7名
腸閉塞 2名
下血・消化管出血 3名
IBS 10名
FD 18名
S状結腸狭窄 1名
腸炎 6名
下痢症 4名
便秘症 13名
便潜血陽性 1名
腸間膜脂肪織円疑い 1名
腸管囊腫様気腫 1名
空腸GIST 1名
Cap polyposis 1名
IPMN 26名
膵臓癌 4名
膵疾患 14名
HCC 2名
肝臓疾患 2名
脂肪肝 6名
胆石 4名
胆管炎 2名
胆のうポリープ 2名
慢性胆嚢炎 1名
胆管周囲嚢胞術後 1名
その他の疾患 10名

課題番号 : 指14
研究課題名 : 関節リウマチ治療薬有効性予測の遺伝子解析研究
主任研究者名 :
分担研究者名 : 狩野俊和
キーワード : 関節リウマチ、メトトレキサート、生物学的製剤
研究成果 : 関節リウマチ患者 33 例、そのうち生物学的製剤使用患者 18 例、対照としてリウマチ以外の自己免疫/自己炎症性疾患患者 7 例の登録を行った。平成 30 年度は約 100 名の関節リウマチ患者と 50 例の自己免疫/自己炎症性疾患患者の登録を目標とする。必要な検体が集まれば薬剤の有効性や副作用に関連する遺伝子検索を予定している。

課題番号 : 29指2004

研究課題名 : 卵巣子宮内膜症癌化過程における血清腫瘍マーカーの有用性に関する検討

主任研究者名 :

分担研究者名 : 上野山麻水

キーワード :

研究成果 : 卵巣癌に関連する血清腫瘍マーカーの有用性の検討を目的に、卵巣子宮内膜症、atypical endometriosis を伴う卵巣境界悪性腫瘍、子宮内膜症を伴う卵巣癌の症例を収集中である。

課題番号 : 課題番号 (29指2004) 【(3)年研究(1)年目】

研究課題名 : 膵疾患並びに非膵疾患患者における血清 APOA2 の臨床的意義の解明と将来への活用探索

主任研究者名 : 廣井 透雄

分担研究者名 : 枝元 良広

キーワード : APOA2、アポリポプロテイン、膵癌、消化器癌

研究成果 :

はじめに) これまでの研究で APOA2 に複数存在するアイソフォームと膵癌との関係は、既存の報告に近いことが判明したものの、肝、胆道癌における検証はなされておらず、予後予測に寄与するバイオマーカーとしての有用性を検証する目的で血清 APOA2 を測定した。

対象) 全ての肝(転移含む)、胆道、膵癌治療者を対象として、半年以上の経過観察が可能な症例。

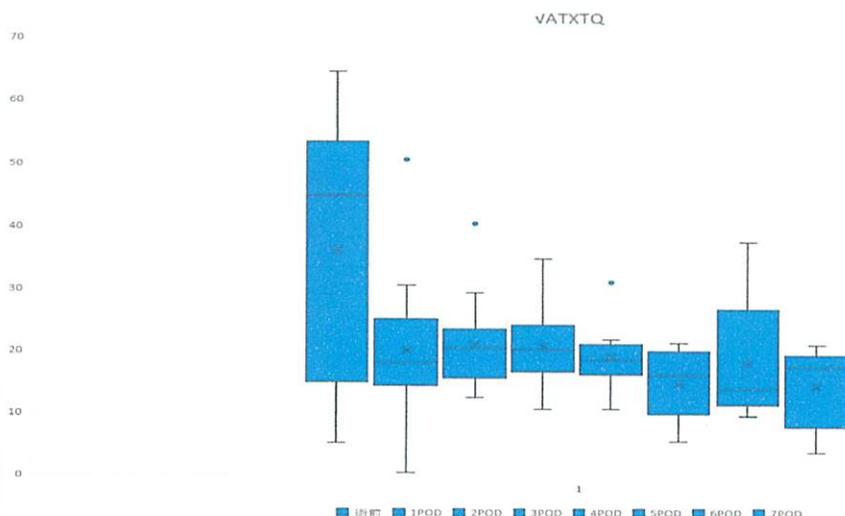
方法) 全ての肝(転移含む)、胆道、膵癌治療予定者の腫瘍マーカー用に採取された残余血清(約1cc)を、東レグループ(株)鎌倉テクノサイエンス生物試験業務部 分子生物グループにおいて解析し、結果を当センター臨床データと照合した。解析方法は、研究用試薬として開発された Human APOA 2 C-terminal ELISA kit を使用した。標準的なケースでは開始点、治療後三ヶ月、半年の三点の血清を予定したが、手術症例においては術後状態の確認の目的で頻回な血清が取得されることから、これらの残余血清も利用した。

結果) 性別は男性 12 例、女性 8 例。症例の内訳は膵全摘 2 例、膵頭十二指腸切除 8 例、膵体尾部切除 3 例、肝癌肝切除 3 例、大腸癌肝転移肝切除 4 例。APOA2-AT 値 ($\mu\text{g/mL}$) (各中央値、最大値、最小値) は、術前 (54.6, 193.7, 0.2)、術後 1 日 (29.6, 109, 0.1)、術後 4 日 (17.4, 48.9, 2.9)、術後 7 日 (7.4, 20.1, 0.1)。APOA2-TQ 値 ($\mu\text{g/mL}$) は、術前 (36.2, 134.8, 13.8)、術後 1 日 (19.9, 69.4, 3.5)、術後 4 日 (25.75, 41.2, 6.6)、術後 7 日 (32.7, 42.4, 16.5)。 $\sqrt{\text{ATXTQ}}$ は術前 (44.85, 64.56, 5.19)、術後 1 日 (18, 50.61, 0.41)、術後 4 日 (18.48, 31.08, 10.34)、術後 7 日 (17.34, 20.83, 3.63) であった。APOA2-AT 値は術前より緩やかに漸減し、同 TQ 値は術直後に低下するも漸増した。早期膵癌の新規バイオマーカーと期待される $\sqrt{\text{ATXTQ}}$ は術直後に低下後はほぼ横ばいであった(図)。

考察) 膵癌切除後に伴う血清 APOA2 アイソフォーム値の低下は鋭敏であり癌再発診断にも有用である可能性が示唆された。術後早期の変化では膵線維化の影響はないものと判断されるが、今後症例の蓄積が期待される。

この経時的な解析は、これまで報告がなく治療方法並びに対象患者の背景を解析することで、新規の早期癌もしくは再発癌のバイオマーカーとしての意義が示される可能性がある。

図



課題番号 : 29指2004
研究課題名 : 薬剤性心筋症におけるバイオバンク検体を用いた遺伝子解析研究
主任研究者名 : 廣井 透雄
分担研究者名 : 久保田 修司

キーワード : 薬剤性心筋症、遺伝子、遺伝子解析、心筋症
研究成果 :

本研究は、抗がん剤の重篤な副作用の一つである心毒性による左室機能障害の早期発見を目的とした研究である。そのための方法として、トポイソメラーゼⅡβアイソザイム値や関連遺伝子の有無について着目している。

そのための研究としてまず、心機能低下群10例、コントロール群（心機能正常群）10例の登録・遺伝子解析を目標としていた。2017年度末に倫理委員会の承認を得られ、2018年3月時点で薬剤性心筋症患者5症例を登録した。正常対象群についても順次収集している。研究開始してから半年で登録目標の半数を登録できたことから以後の症例収集も順調に行えることが見込まれる。その後遺伝子解析を行い、臨床データと合わせて統計学的解析を行い、学会発表、論文化を目指して行く予定である。

課題番号 : 29指2004
研究課題名 : 心血管病の統合的な臨床開発研究基盤の構築とその活用
主任研究者名 : 廣井 透雄
分担研究者名 : 山本 正也
キーワード : 心血管病、遺伝子解析
研究成果 : 心臓カテーテル検査を受けた患者から年間おおよそ 100 の血液検体を収集した。
対象疾患は、虚血性心疾患、弁膜症、心筋症、不整脈、大動脈疾患など多岐にわたり、並行して
データベースを作成した。3 例（左室緻密化障害、不整脈原性右室心筋症疑い、マルファン症候
群疑い）で遺伝子解析を実施した。診断を確定し、個別に最適な医療を行うことができた。

課題番号 : 29指2004
研究課題名 : 食道癌術前生検からみたPeriplakin (PPL) 発現と治療効果との関連
主任研究者名 : 山田和彦
分担研究者名 :

キーワード :
研究成果 :

過去の食道癌手術症例より術前診断時の生検検体をリストアップし、パラフィン切片を用いたPPLの免疫組織染色により術前治療前に治療効果の判定や再発のリスクに関して抽出可能か否かを後向きに検証すること。同時にメタボローム解析を行うためにバイオバンクでの検体(血液)も使用することを予算内で予定した。

収集体制については、すでに過去に50症例以上の術前診断時の生検及び術後切除検体の収集が可能であり、すぐに研究開始が可能で開始した。またバイオバンク検体は将来メタボローム解析に利用したいと考え、検討した上でまず10例での組織を用いた検討を行った。

PPL等に関して

1. Yamada K, Hagiwara T, Inazuka F, Sezaki T, Igari T, Yokoi C, Nohara K, Yamashita S, Dohi T, Kawamura YI. Expression of the desmosome-related molecule periplakin is associated with advanced stage and poor prognosis of esophageal squamous cell carcinoma. Translational Cancer Research 7(1): 79-87, 2018
2. Nohara K, Yamada K, Yamada L, Hagiwara T, Igari T, Yokoi C, Soma D, Yamashita S, Dohi T, Kawamura YI. Expression of kallikrein-related peptidase 13 is associated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma General Thoracic and Cardiovascular Surgery 2018 in press

メタボローム解析に関して

メタボローム解析は2018日本消化器外科学会総会(7月)で発表予定であるが、(題名:術前治療を行なった食道癌組織におけるメタボローム解析 Quantitative metabolomic profiling of esophageal squamous cell carcinoma with pre-operative therapy)術前治療後に外科手術を行った10症例の手術検体(正常食道,癌組織)を使用。CE-TOFMSで検出しメタボローム解析を行った。候補代謝物質を2群に分けてその発現を比較検討した。【結果】1. ResponderとNon-responderとの比較CDP-choline, Glutathione (GSSG)_divalent, N ω -Methylarginine, S-Adenosylmethionine, Succinic acid, Uridineが2群間で有意差を認めた(p<0.05)

2. 再発の有無との比較1-Methylhistamine, GDP-glucose, Guanosine, Ser-Gluが2群間で有意差を認めた(p<0.05)【結論】食道手術検体を使用してメタボローム解析を開始した。いくつかの因子でその発現に差を認めていた。現在各pathwayでの検討を行なっている。

課題番号 : 29指2004
研究課題名 : 帯状疱疹の重症度とサイトカイン、制御性免疫担当細胞の関連について
主任研究者名 : 廣井透雄
分担研究者名 : 石浦信子

キーワード : 帯状疱疹、サイトカイン、制御性 T 細胞、調整性 B 細胞、IL10
研究成果 :

帯状疱疹は、水痘の罹患後に神経節に潜伏感染している水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) が再活性化することで生じ、片側性でデルマトロームに一致した疼痛、紅斑、丘疹、水疱を形成する疾患である。皮膚科では日常診療で多い疾患だが、強い神経痛や合併症（顔面神経麻痺や髄膜炎、膀胱直腸障害など）の問題があり、早期の治療介入が必要となる。当院では、重篤な免疫能低下により、皮疹が当該神経領域にとどまらず、全身に水疱が汎発化して空気感染対策が必要な症例も多く経験する。さらに帯状疱疹では、特に高齢者において長期間に疼痛が残存する、帯状疱疹後神経痛 (PHN) が、その後の QOL に大きく影響を及ぼし問題となる。帯状疱疹の発症原因として、ストレスや老化、内蔵悪性腫瘍合併、免疫抑制剤内服などが契機になることが知られ、主として細胞性免疫の低下によるとされているが、重篤な症状の出る症例と比較的軽微な症状で経過する症例で、免疫学的な環境がどう異なるか、詳細に解析した報告はこれまでない。本研究では、新規発症の帯状疱疹患者を対象として、帯状疱疹の重症度と、サイトカイン、および免疫担当細胞の比率の関連について検討し、重症化に關与する免疫学的環境について考察することを目的とした。重症化の指標として、1 つは汎発化の有無、すなわち、VZV のウイルス血症に至った症例と、一神経域でのみに限局している症例の群間比較を行った。2 つめは急性期の神経痛の強さ、3 つめは PHN の有無で重症度を分類した。サイトカインは IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , IL-17A を測定し、Th1, Th2, Th17 サイトカインを網羅的に分析した。また、免疫担当細胞として、特に、免疫応答を抑制的制御に關与することが知られる T 細胞の一種、制御性 T 細胞と、抑制性サイトカインである IL-10 を産生する B 細胞の一種、調整性 B 細胞に注目し、この 2 種類の細胞分画の比率について解析した。

本研究では、まだ抗ウイルス治療を開始していない、発症直後の帯状疱疹患者から背景因子（初診時の年齢、性別、既往歴、治療歴、VZV 以外の感染症の有無）を聴取し、観察項目として、発症部位、汎発疹の有無、体温、合併症の有無を記載した。急性期疼痛の強さを Visual Analogue Scale を用いて評価し、全く痛みなしを 0、考えうる最大級の強い痛みを 10 として点数化し、軽症 (0-3)、中等症 (4-6)、重症 (7-10) に分類した。各症例は診断後、抗ウイルス薬の標準治療を行い、皮疹出現後 3 ヶ月まで経過をフォローし、3 ヶ月経過してもまだ残存する疼痛について、PHN と定義し、PHN の有無を Visual Analogue Scale を用いて再度評価した。各症例につき、発症時、抗ウイルス薬治療終了早期、および治療終了後慢性期 (発症から 3 ヶ月め) の時点で採血し、血清より IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , IL-17A の各種サイトカインを測定した。また末梢血単核細胞を採取し、FACS の機器を用いて、制御性 T 細胞 (CD4+CD25^{high}Foxp3⁺細胞)、調整性 B 細胞 (CD19+IL10⁺細胞) の分画の比率を解析した。なお、本研究は、国立国際医療研究センター病院の倫理審査委員会にて審議、承認されたものである。

本研究では、治療開始前の急性期帯状疱疹 40 症例を登録した。男性 23 例、女性 17 例、年齢は平均 68.4 歳 (24 歳から 92 歳)、入院加療 35 例、外来加療 5 例、発症部位は顔面・頭頸部 19 例、四肢 4

例、体幹 17 例であった。基礎疾患として、悪性腫瘍合併例 4 例（肺癌 1 例、腎癌 1 例、多発性骨髄腫 1 例、悪性リンパ腫 1 例）、糖尿病 7 例、膠原病 4 例（関節リウマチ 3 例、リウマチ性多発筋痛症 1 例、いずれもステロイドもしくはリウマトレックス内服中）、HCV 肝炎 1 例、尋常性乾癬 1 例であった。

汎発疹のある症例は 11 例、汎発疹のない通常の帯状疱疹例は 29 例あった。年齢は、非汎発疹症例は 67.1 ± 16.6 歳、汎発疹症例は 71.8 ± 10.1 歳で、汎発疹症例の方が高齢者に多い傾向であったが、統計学的には有意差はなかった。非汎発疹症例では、CD4 細胞は $563.0 \pm 313.6/\mu\text{L}$ 、CD8 細胞は $284.5 \pm 182.3/\mu\text{L}$ 、一方、汎発疹症例では CD4 細胞は $622.1 \pm 302.0/\mu\text{L}$ 、CD8 細胞は $370.7 \pm 199.5/\mu\text{L}$ で、汎発疹症例の方が、CD4 細胞、CD8 細胞とも多く、ウイルス血症に対し、T 細胞が増数していることが推察された。非汎発疹症例では、発症時の Treg 細胞 (CD4+CD25^{high} FoxP3⁺ T cell) 分画は、CD4+ T cell の $6.53 \pm 3.95\%$ で、3 ヶ月後の治癒期には $6.13 \pm 3.81\%$ であり、急性期に Treg 細胞が高い傾向が見られた。実際、個々の非汎発疹性帯状疱疹症例において、大部分の症例が急性期に Treg 分画が高く、治癒期に低下する推移を示した。一方、汎発疹症例では、発症時の Treg 細胞分画は、CD4+ T cell の $5.38 \pm 2.21\%$ で非汎発疹例よりも低めであったが、汎発疹症例と非汎発疹症例で統計学的な有意差は見られなかった。IL-10 産生 B 細胞である調整性 B 細胞分画は、CD19 陽性 B 細胞中、汎発疹症例では $26.68 \pm 23.19\%$ 、非汎発疹症例では $21.01 \pm 19.64\%$ との結果で、汎発疹症例で高い傾向を認めたが、統計学的有意差は認めなかった。

急性期の疼痛で重症度を分類すると、VAS 0-3 の軽症例は 11 例、年齢は 68.9 ± 21.6 歳、VAS 4-6 の中等症例は 16 例、年齢は 69.4 ± 12.8 歳、VAS 7-10 の重症例は 13 例、年齢は 66.8 ± 11.9 歳で、三群間で年齢について統計学的な差は認めなかった。Treg 分画、B10 分画はいずれも三群間で統計学的な有意差は認めなかった。

PHN のない症例は、33 例あり、年齢が 67.0 ± 15.5 歳に対し、PHN を認めた症例は 7 例で、年齢は 75.1 ± 11.3 歳で、PHN は高齢者に見られやすい傾向を示した。PHN のない症例の発症時の Treg 細胞分画は、CD4+ T cell の $5.70 \pm 2.67\%$ で、PHN の残った症例の発症時の Treg 細胞分画は、CD4+ T cell の $9.06 \pm 6.29\%$ で、PHN を認めた症例の方が発症時の Treg 細胞が多い傾向を認めた。発症から 3 ヶ月経過した時点では VZV 自体の活動性は十分に抑えられていると考えられるが、PHN のある症例では、発症時の Treg 細胞比率は、3 ヶ月後の慢性期の Treg 比率よりも平均 $6.01 \pm 3.84\%$ 高いのに対し、PHN のない症例では、発症時の Treg 細胞は 3 ヶ月後の慢性期のそれと比較して $0.59 \pm 2.51\%$ の上昇にとどまる。PHN を残す症例では、PHN の残らない症例と比較し、発症時に有意に Treg 細胞分画が増えていると考えられた。調整性 B 細胞分画は、CD19 陽性 B 細胞中、PHN のない症例では発症時 $21.30 \pm 17.62\%$ 、PHN の残った症例では $28.90 \pm 33.37\%$ との結果で、PHN を残す症例で発症時に B10 細胞の割合が高い傾向を認めたが、統計学的有意差は認めなかった。

今回の結果から、帯状疱疹の急性期には Treg 細胞が増加し、VZV に対する免疫応答が抑制されている可能性が考えられ、かつ PHN を残す群では、特に Treg 比率が高くなることが推察された。

現在、各症例の各時期の血清より、IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , IL-17A の各種サイトカインを順次測定しており、今後、帯状疱疹の急性期から治癒期にかけてのサイトカイン値の経時的推移や、各種サイトカイン値と汎発疹の有無や急性期疼痛の強さ、PHN の有無との関連について解析を進めていく方針である。

課題番号 : 29指2004

研究課題名 : バイオバンクファンドによる臨床研究の活性化とバイオリソースの収集の研究

分担研究課題名 : 脳卒中急性期患者における脳卒中データバンクと NCGM バイオバンクの同時収集

主任研究者名 : 廣井透雄

分担研究者名 : 井上雅人

キーワード : 脳卒中

研究成果 :

脳卒中は死亡原因の第4位、要介護の原因の第2位を占め、全医療費の1割を占める重要な疾患群といえます。当院は救急車搬送台数が国内で最も多い病院の一つであり脳卒中患者も多数搬送されております。また当院では多施設共同研究である「脳卒中データバンク」の登録を開始しており、このデータバンクのデータと合わせてNCGMバイオバンクを登録するシステムを構築し症例の集積を行いました。患者来院は救急であるため、試料採取は入院後に同意を取得したのち、入院中の通常の採血と同時にバイオバンク用の血液を採取いたしました。当院の脳卒中急性期患者は年間300例前後ですが、意識障害で家族もいない例や同意拒否例などを考慮し、年間200例の症例登録を目標とし行いました。意識障害のある患者では家族に同意を取得しております。説明は担当医から入院時または入院後に患者・家族に行い、同意が得られれば詳しい説明をバイオバンクコーディネーターから行っています。バイオバンクの同意取得後、当科の通常の採血時に担当医がバイオバンク用の採血を追加オーダーし、病棟看護師が採血を行いました。これらのデータをもとに脳卒中症例の解析も行っております。本研究は脳卒中患者における脳卒中データバンクとバイオバンクの同時収集であり、年間の登録症例数の目標は200例としておりましたが、最終登録患者数は327症例と目標件数を上回る結果となりました。

また、バイオバンクと同時に収集している脳卒中データバンクのデータを用いて作成した学会発表（「脳卒中患者の中から血栓回収術を必要とする患者を見分ける因子についての検討」井上雅人 日本脳神経外科学会第76回学術総会 2017年10月14日）や論文(original article: Specific Factors to Predict Large Vessel Occlusion in Acute Stroke Patients、筆頭著者；井上雅人)を Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 誌に投稿し、10月に accept され、2018年4月に publish されております（英文校正をバイオバンクファンドから支出し、謝辞にバイオバンクについて述べております。）。近年脳梗塞急性期の治療として血栓回収術が急速に普及してきておりますが、その治療が適応となるかの判断は簡単にはできないというのが現状です。一方で治療は発症から早ければ早いほど回復が期待できるため医療者は常に時間を意識しながら検査を進めています。この血栓回収術の適応患者となる脳主幹動脈閉塞を早期に検出し、救急搬送の時点で適切な医療機関を選定するための因子の検討を行いました。過去にこの脳主幹動脈閉塞についての予測因子の研究が8論文報告されておりますが、そのいずれもがNIHSSなどの神経所見から構成された因子であり、救急隊が搬送現場で細かく確認することが時間的にも困難であることが問題と考えられました。また既往歴や血圧などの理学所見については検討がなされた文献は認めておりません。我々は既往歴や血圧などの今まで検討されていない因子も含めて検討を行っております。脳梗塞の所見として顔面や手足のまひ、言語障害がよく知られておりますが、それ以外の因子として最終的に心房細動の既往があること、血圧が低めであることの2つの因子が脳主幹動脈閉塞と有意に関連することが我々の研究により示され、今後血栓

回収術の適応がある患者が適切な治療を受けるため、救急隊が患者を搬送するときの搬送先施設選定判断の一助となることが期待されます。

本年の活動により、登録体制が確立され持続的なデータ登録が可能となりました。それに加え上記の血栓回収術により回収された脳血栓を標本化することで組織データの構築も今後可能になると考えております。

課題番号 : 29指2004

研究課題名 : バイオバンクファンドによる臨床研究の活性化とバイオリソースの収集の研究

分担研究課題名 : 泌尿器悪性腫瘍の血清・漿診断

主任研究者名 : 廣井 透雄

分担研究者名 : 高橋 淳子

キーワード : 前立腺癌、膀胱癌、腎癌、バイオマーカー

研究成果 :

1. H28年度のバイオバンク・ファンド採択をきっかけに、バイオバンク開始以降ほとんど停止していた科としての取り組み姿勢について、再考した。
2. 泌尿器科入院予定の患者を中心にサンプルを収集した（入院予約時に必ずバイオバンク登録するように科内で徹底した）。疾患の約 4/5 は悪性腫瘍患者であり、目的にかなった症例が集められていると考えられる。
3. 採血数は H29 年度中は累計 254 症例、同意取得数は累計 192 症例であった。前立腺癌症例が約半数であった。
4. 収集にあたっては特にバイオバンクコーディネーターとの連携をうまく行ったため、業務が円滑に進行した。
5. 腫瘍再発の指標となるマーカーを探索するのに役立つサンプルを収集するのが本研究の目的である。

現時点では再発腫瘍症例は少ないが、十分な観察期間があれば再発症例も増加することは確実であり、悪性腫瘍については定期的なサンプル収集に努めたいと考えている。

平成29年度 国際医療研究開発費 事業報告書
29指2004 主任研究者:廣井 透雄

研究課題名:「バイオバンクファンドによる臨床研究の活性化と
バイオリソースの収集の研究」

分担研究課題名:「関節リウマチの病態形成における新規アラミン蛋白群の関与」

(分担研究者)

国立国際医療研究センター病院 膠原病科 医長・診療科長
金子 礼志

(研究協力者)

国立国際医療研究センター病院 膠原病科 医長
山下 裕之

国立国際医療研究センター研究所 肝炎・免疫研究センター 免疫病理部
木村 彰宏

国立国際医療研究センター研究所 肝炎・免疫研究センター 免疫病理部 部長
鈴木 春巳

〈概要〉

29指2004

分担研究課題名:「関節リウマチの病態形成における新規アラミン蛋白群の関与」

分担研究者:金子 礼志(国立国際医療研究センター病院 膠原病科)

➤共同研究者である国立国際医療研究センター研究所肝炎・免疫研究センター免疫病理研究部 鈴木春巳らが発見した新規細胞内アラミン蛋白群(aaRS)は、マウスモデルにおいて、自己免疫性慢性関節炎の発症に関与していることが明らかとなった(未発表・論文投稿準備中)。

➤本研究では、ヒトの慢性関節炎におけるaaRS群の関与を検討するため、関節リウマチ(RA)の患者血清を用いてaaRS蛋白群の血中濃度の解析を行った。

➤関節リウマチ患者31名から血清を採取し、ELISAを用いてこれら血清中における14種類のaaRS群の濃度を測定した。14種のaaRSのうち、一部のaaRS(CARSなど5種)については、健常人に比して高い値を示した。(表)また炎症関連マーカー(CRP)やリウマチ因子との相関傾向を認めた。(非公表)

➤一部のaaRSはRAの炎症遷延化を含めた病態形成に関わっている可能性が示唆され、新たな疾患活動性マーカーとなりうると考えられた。

<結果>

29指2004

分担研究課題名:「関節リウマチの病態形成における新規アラミン蛋白群の関与」

分担研究者:金子 礼志(国立国際医療研究センター病院 膠原病科)

	CARS	AARS	FARS	YARS	MARS
関節リウマチ(全体)	191.1±254.9	41.1±51.6	14.8±18.9	15.4±18.6	26.3±36.0
RA活動性あり	219.6±274.2	46.8±55.5	16.8±19.0	19.5±16.7	29.7±36.1
RA寛解例	72.2±100.7	18.4±22.7	7.0±9.0	3.2±2.5	12.6±22.9
健常者	0.9±2.4	1.4±1.3	0.5±0.5	0.7±0.3	1.0±1.8

(単位:ng/mL)

図. 関節リウマチ患者における血清中aaRS

ELISAを用いて関節リウマチ(RA)患者の血清中における14種類のアラミン蛋白(aaRS)群の濃度を測定した。その結果14種のaaRSのうち、5種のaaRS(上述)については、健常人に比して高い傾向を示した。RAの炎症の遷延化含めた病態形成に、これらaaRSが関与している可能性が示唆された。

課題番号 : 29指2004
研究課題名 : 腹膜偽粘液腫の病態解明
主任研究者名 : 廣井 透雄
分担研究者名 : 清松 知充

キーワード : 腹膜偽粘液腫

研究成果 :

腹膜偽粘液腫は典型的には虫垂原発粘液産生腫瘍の穿孔により、粘液が腹腔内に大量に貯留・増殖する状態（jelly belly）をいう。血行性・リンパ行性転移は起こさず、もっぱら腹腔内を拡がり粘液が蓄積するため、放置すると死に至る予後不良の希少疾患である。また腹膜偽粘液腫は広い意味で大腸癌腹膜転移（播種）の一つの形態といえる。腹膜偽粘液腫に対する減量切除＋周術期腹腔内化学療法は術式としては欧米を中心としてほぼ確立されているが本邦においてはまったく認知されておらず、またその治療に関しても行っている施設はほとんどない。その病態は依然として不明でこれまで基礎的な研究はほとんどなされていない。また、完全減量切除（肉眼的治癒切除）不能例や、再発例や難治例など、予後不良群が存在し、治療成績についてはまだまだ向上の余地が残されている。これらのとくに難治症例において、ゲノム医療研究等を目的としたバイオバンクの確率は今後のブレイクスルーにむけて非常に重要な役割を持つと考えられる。

当センターでは2010年1月より2013年6月までに27例の腹膜偽粘液腫症例に対し手術を施行した。その結果をもとに厚生労働省に申請を行った「腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法」が2014年10月に先進医療Bとして新規承認された。2014年11月からは臨床研究を開始し、2017年2月に75症例の登録目標を達成した。主要評価項目は5年生存割合であり、術後5年間の追跡調査を現在施行中である。全国から患者紹介・セカンドオピニオン・手術見学の申し込みがあり、毎週1例の手術を行っている。

分担研究者として腹膜偽粘液腫症例の血清・切除標本などの試料の収集と蓄積を行っていき、それらを用いて分子病態解明の実験系の確立を行う（遺伝子解析や糖鎖発現解析など）ことを計画し準備を進めてきた。まず昨年度は血清・切除標本などの試料の収集と蓄積を行う体制づくりを確立した。現時点ではバイオバンクへの登録・検体採取は実現できていないが、他施設と共同研究の形で検体の保存・解析は既に進行中である。現在までに入退院支援センター、クリニカルパスの導入により、よりスムーズなバイオバンク登録を目指して準備中をすすめてきた。今後は腹膜偽粘液腫症例の血清・切除標本を用いてタンパク解析・遺伝子解析を行い、それらと病理所見・臨床データとの関連を検討していく。

研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 29指2004

研究課題名： バイオバンクファンドによる臨床研究の活性化とバイオリソースの収集の研究

主任研究者名： 廣井 透雄

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Specific Factors to Predict Large-Vessel Occlusion in Acute Stroke Patients.	Inoue M. et al.	J Stroke Cerebrovasc Dis.	27(4):866-891	2018
Expression of the desmosome-related molecule periplakin is associated with advanced stage and poor prognosis of esophageal squamous cell carcinoma	Yamada K. et al.	Translational Cancer Research	7(1)	2018

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
脳卒中患者の中から血栓回収術を必要とする患者を見分ける因子についての検討	井上 雅人	日本脳神経外科学会第76回学術総会	名古屋	2017年10月
腹膜偽粘液腫に対する完全減量切除術の術後合併症に関わる因子の検討	松永 理絵	第72回日本消化器外科学会総会	金沢	2017年7月
病態メカニズム解明のための腹膜偽粘液腫の遺伝子発現解析	松永 理絵	第76回日本癌学会学術総会	横浜	2017年9月
大腸癌腹膜転移（播種）に対する外科手術を中心とした集学的治療	矢野 秀朗	JDDW2017	福岡	2017年10月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。