

P1-16.**限局性前立腺癌における術後生化学的非再発率の術前予測ノモグラムの開発**

(泌尿器科)

○澤田 陽平、大堀 理、鹿島 剛
大久保秀紀、大野 芳正、吉岡 邦彦
中島 淳、橘 政昭

(病理診断科)

井上 理恵、長尾 俊孝

【目的】 日本人における術前因子を用いた根治的前立腺全摘除術 (RP) 後の生化学的非再発率を予測するノモグラムの開発。

【対象と方法】 臨床病期 T1-3N0M0 の前立腺癌に対し RP を施行した 751 人を対象とした。内分泌治療などの術前治療症例は除外した。Cox hazard regression 分析を用い、生化学的再発に関する術前予測因子を特定し、その結果に基づき、RP 施行後、1, 3, 5 年後の生物学的非再発率を予測するノモグラムを作成した。Concordance index にて予測能力を評価し、bootstrap 法によるキャリブレーションを実施した。

【結果】 術後平均観察期間 51.1 カ月 (0.2-148 カ月) 中に生化学的再発を 212 人 (28.2%) に認めた。単変量解析では年齢、PSA、臨床 T 病期、生検 Gleason score、生検癌占拠率、前立腺体積、生検癌陽性率の全ての術前因子が有意な予測因子であった。多変量解析では、PSA、生検 Gleason score、臨床 T 病期、生検癌陽性率、そして前立腺体積が生化学的再発を予測する有意な因子であった。これらの因子を用いノモグラムを作成した。Concordance index は 0.714 で、キャリブレーションによる予測値と実測値の比較も良好であった。

【結論】 術前因子を用いた RP 後の生化学的非再発率を予測するノモグラムを開発した。このノモグラムの使用により、患者と臨床医が限局性前立腺癌に対する適切な初期治療を決定する際の一助となると考えた。

P1-17.**非多血性肝細胞癌における RFA 治療後再発の検討**

(消化器内科)

○小島 真弓、佐野 隆友、杉本 勝俊
中村 郁夫、森安 史典

(八王子：消化器内科)

平良 淳一、今井 康晴

【目的】 EOB-MRI により肝細胞癌 (HCC) の診断・治療に大きな変化をもたらされた。より早期に HCC が検出されるようになり、Dynamic CT や MRI の動脈相で非多血性の結節が数多く検出されるようになった。HCC に対する局所療法として経皮的ラジオ波焼灼術 (RFA) は治療の主流であり、多数の治療成績が報告されている。非多血性 HCC の治療後の予後や治療可否は未だ確立されていないが、当科にて RFA を施行し経過観察可能であった多血性・非多血性 HCC の治療成績を比較検討したので報告する。

【方法】 対象は、2008 年 1 月から 2010 年 12 月までに当院で RFA を施行した内、腫瘍径 3 cm 以下・個数 3 個以内の条件を満たし、且つ治療前に血管造影下 CT (CTHA) を施行し 6 カ月以上経過観察し得た 28 症例、30 結節である。全結節に病理学的診断がされており、CTHA にて周囲肝実質に比し高吸収を呈した腫瘍を多血性 HCC、それ以外を非多血性 HCC とした。

【成績】 多血性 HCC は 18 結節あり、男性 10 例・女性 8 例、平均年齢 73.7±5.5 歳、平均腫瘍径 15.2±3.4 mm、平均観察期間 31.7±14.7 か月。非多血性 HCC は 12 結節あり、男性 7 例・女性 3 例、平均年齢 70.8±7.0 歳、平均腫瘍径 16.7±5.7 mm、平均観察期間 29.3±9.2 か月であり両群間に有意差は認めなかった。典型的 HCC の累積局所無再発率は Kaplan-Meier 法にて 12 カ月で 88.9%、24 カ月で 76.6% であったのに対し、非多血性 HCC の累積局所無再発率は 12 カ月で 100%、24 カ月で 90.9% であり有意差は認められなかった (Logrank 検定: $p=NS$)。

【結論】 有意差は認められなかったが、非多血性 HCC からも局所再発を認めており、最低限のマージンは取る必要がある。非多血性 HCC であっても

画像診断による治療評価（Fusion 造影超音波、三次元造影超音波、画像ソフトなどによる治療前後での DICOM data を用いた三次元的な治療評価）が重要であると考えられる。

P2-18.

セラミド蓄積を伴うネクロシスは抗酸化剤またはカテプシン B 活性阻害剤によりレスキューされない

（医学部医学科 3 年）

○伊東 里奈、○金子奈穂美

（医学部医学科 5 年）

宮内 博基

（生化学）

森谷 昇太、風間 宏美、山根 基輝

これまで、細胞内セラミド（Cer）含有量上昇とアポトーシスとの関係は多く報告されている。しかし、その上昇とネクロシスとの関係の報告は少ない。最近、高いサバイビン発現量を有することでカスパーゼ依存性アポトーシス過程が阻害されている A549 細胞を用いて、セラミド代謝阻害剤・2 剤併用により誘導されるパルミトイル（C16: 0）-Cer 含有量上昇とネクロシス過程の解析の報告が行われた。そこでは、2 剤併用系にて、Cer 合成酵素 5 の発現を伴う C16: 0-Cer 蓄積、cathepsin B の遊離、ライソソームのアルカリ性化、その後のネクロシスと急速なスフィンガニン（d18: 0）の合成・蓄積が起こった。この度の自主研究では、これらの現象が酸化的ストレスまたは Cathepsin B 活性に依存するかどうかを検討した。

【方法】 2 剤併用系として DL-PDMP 200 μ M と D-NMAPPD 65 μ M の同時添加を、2 剤併用系への効果を調べる為に、N-acetyl-L-cysteine または Cathepsin B 活性阻害剤（CA074Me）の添加を行った。ネクロシスとアポトーシスの判定は 7-AAD と Annexin V による染色、ライソソームの安定性は acridine orange による染色と細胞質への cathepsin B の遊離から調べた。誘導・蓄積される Cers と d18: 0 含量は RPLC-APCI-MS にて調べた。

【結果】 2 剤併用系にて C16: 0-Cer 蓄積が顕著に起こり、添加 2-3 時間後には cathepsin B の遊離とライソソームのアルカリ性化が観察された。その後、

顕著なネクロシスと急速な d18: 0 の合成・蓄積が見られた。その系への N-acetyl-L-cysteine または CA074Me は何れも有意な効果を示さなかった。

【考察】 2 剤併用系におけるライソソーム膜透過性（LMP）と C16: 0-Cer と d18: 0 の蓄積およびネクロシス誘導は ROS や Cathepsin B 活性に依存しない現象である。ミトコンドリア外膜におけるセラミドチャンネル形成と同様に、ライソソーム膜でも同様のチャンネル形成を想定することができるかもしれない。

P2-19.

Cord Blood-Derived Endothelial Colony-Forming Cell Function is Disrupted in Congenital Diaphragmatic Hernia

（社会人大学院博士課程 4 年分子病理学、国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター新生児科、生殖・細胞医療研究部）

○藤永 英志

（国立成育医療研究センター生殖・細胞医療研究部）

藤永 裕子、梅澤 明弘

（国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター 新生児科）

伊藤 裕司

（分子病理学）

黒田 雅彦

Vascular growth is necessary for normal lung development. Although endothelial progenitor cells (EPCs) play an important role in vascularization, little is known about EPC function in congenital diaphragmatic hernia (CDH), a severe neonatal condition that is associated with pulmonary hypoplasia. We hypothesized that the function of endothelial colony-forming cells (ECFCs), a type of EPC, is impaired in CDH. Cord blood (CB) was collected from full term CDH patients and healthy controls. We assessed CB progenitor cell populations as well as plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) and stromal cell-derived factor 1 α (SDF1 α) levels. CB ECFC growth kinetics, migration, nitric oxide (NO) production, tube formation, and mRNA expression of VEGF-A, fms-related tyrosine kinase 1 (FLT1), kinase insert domain