

## 講演報告

### 第30回中島佐一学術研究奨励賞及び第12回女性研究者学術研究奨励賞

中島佐一学術研究奨励賞・女性研究者学術研究奨励賞授賞式ならびに受賞者講演会が下記のように開催された。

1. 日 時 令和5年7月3日(月) 18:00～19:00

2. 場 所 基礎医学棟5階 小講義室

3. 概 要

18:00～ 学長挨拶

中島佐一学術研究奨励賞 表彰状授与式

女性研究者学術研究奨励賞 表彰状授与式

18:20～ 受賞者講演会

中島佐一学術研究奨励賞

講演1 血栓止血先端医学 特任助教 中島由翔

「第7因子A1ドメインの酸性領域はトロンビンによる活性化及び開裂を促進する」

講演2 放射線診断・IVR学 助教 岩越真一

「大動脈疾患に対するステントグラフト内挿術における、画像評価を用いたエビデンス創生」

女性研究者学術研究奨励賞

講演1 消化器・総合外科学 診療助教 松尾泰子

「大腸癌肝転移におけるCD200発現の臨床的意義の解明と新規治療法の開発」

### 演題抄録

第VIII因子A1ドメインの酸性領域はトロンビンによる活性化及び開裂を促進する  
奈良県立医科大学血栓止血先端医学講座 特任助教 中島由翔

第VIII因子(FVIII)はトロンビンによってArg372, Arg740, Arg1689を開裂することにより活性化される。野上らは、FVIII A2残基にトロンビンによるArg372開裂を制御する結合部位を同定し、また、FVIII A1残基がArg372開裂に関連するトロンビンのエクソサイト1領域に結合する事を報告した。本研究では、Arg372開裂とFVIII A1残基337-372残基とトロンビンの相互作用に着目した。FVIII A1残基の硫酸化337-353合成ペプチドがトロンビンによるFVIII活性化・開裂反応を優位に抑制し、エドマン分解によるN末端アミノ酸配列分析を用いてトロンビンとの結合部位をFVIII A1残基344-349に絞り込んだ。BHK細胞を用いた遺伝子発現実験により、アラニン置換したFVIII変異体(Y346AおよびD347A/D348A/D349A)は、野生型と比較してトロンビンによる活性化ピーク値が約50%、開裂速度が約10-20%に抑制されたことから、FVIII A1残基346-349がArg372による活性化を制御するトロンビン結合部位であることを示した。ヒルジンは血液凝固を阻害する65残基のタンパクであるが、トロンビンと極めて高い親和性で結合することでトロンビンの働きを阻害し、抗凝固作用を有する。ヒルジンのC末端残基54-65に相当するヒルゲンはトロンビンの結合に大きく関与しており、FVIII A1酸性領域の



アミノ酸配列はヒルゲンと類似していることから、ヒルゲンのアミノ酸配列を FVIII A1 ドメイン 337-346 残基に組み込んだ FVIII 変異体はトロンビンによる活性化を増強する機能増強型 FVIII になるのではないかと推測し作成したところ、この FVIII 変異体はトロンビンによる FVIII 活性化のピーク値と Arg372 での開裂速度がそれぞれ野生型の約 1.5 倍と約 2.5 倍と増強された。この様に、私達はトロンビンと結合親和性が高い蛋白であるヒルゲン配列を FVIII A1 ドメインに組み込むというユニークな発想から機能増強型 FVIII の作成に成功した。本研究は、FVIII とトロンビンの関係性における新たなメカニズムを発見しただけでなく、血友病 A の遺伝子治療を標的とした新規の止血治療の臨床開発にも寄与する有意義な研究と考えられる。

大動脈疾患に対するステントグラフト内挿術における、画像評価を用いたエビデンス創生  
奈良県立医科大学放射線診断・IVR 学講座 助教 岩越真一

大腸癌肝転移における CD200 発現の臨床的意義の解明と新規治療法の開発  
奈良県立医科大学消化器・総合外科学 診療助教 松尾 泰

【背景】CD200 は免疫不活化分子の一つであり、CD200R に結合することで T 細胞による免疫応答を抑制する。大腸癌肝転移との関連については未だ報告がなく、臨床的意義は不明である。【方法】2000 年～2016 年に、大腸癌肝転移に対し当科にて初回根治的肝切除を施行した 110 例を対象とした。切除検体を用いて、ヒト CD200 および CD4, CD8, CD45RO の免疫組織学的染色を行い、CD200 発現と予後との関連を検討した。また、CD200 発現と化学療法との関連についても検討した。【結果】CD200 低発現群 63 例、高発現群 47 例。腫瘍学的因子は両群間に差を認めなかった。無再発生存率は両群間に差は認めず、全生存率は高発現群で不良であった (5 生率 56.0% vs. 25.5%,  $P=0.009$ )。多変量解析にて腫瘍径 30 mm 以上 ( $HR=1.309$ ,  $P=0.002$ )、術前 CEA 20ng/ml 以上 ( $HR=2.814$ ,  $P<0.001$ )、原発 N2 以上 ( $HR=1.182$ ,  $P=0.049$ )、CD200 高発現 ( $HR=2.236$ ,  $P=0.004$ ) が独立した予後不良因子であった。また、CD200 高発現群で腫瘍内浸潤リンパ球である CD4 ( $P=0.005$ )、CD8 ( $P=0.001$ ) および CD45RO ( $P<0.001$ ) が有意に少なく、腫瘍免疫が抑制されていた。術前化学療法との関連では、術前化学療法施行例において CD200 発現が高く (32.8% vs. 53.8%,  $P=0.034$ )、術前化学療法非施行例では CD200 発現と予後に差を認めないのに対し、術前化学療法施行例における CD200 高発現は非常に予後が不良であった (5 生率 54.2% vs. 21.6%,  $P=0.043$ )。【結語】CD200 発現は大腸癌肝転移における腫瘍免疫において重要な役割を果たしており、新規治療ターゲットとなり得る可能性が示唆された。

