
疲労の分子機構の解明による健康の維持と増進を目的とする

医学研究拠点の形成

平成 24 年度～平成 28 年度

文部科学省

「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」

研究成果報告書

平成 29 年 3 月 31 日

学校法人名：慈恵大学

大学名：東京慈恵会医科大学

研究組織名：慈恵医大疲労医学研究グループ

研究代表者：柳澤裕之

(環境保健医学講座 教授)

【目次】

1. 研究成果報告書概要	3
2. 研究成果	64
I. 疲労の分子機構の解明	64
II. 疲労バイオマーカーの確立と客観的な測定法の開発	69
III. 疲労による健康障害と疾患誘導機構の解明	
1) 疲労とうつ病およびうつ症状	72
2) 社会的要因、環境要因による疲労と健康	77
3) 妊娠・出産と疲労	82
4) 炎症性腸疾患と疲労	85
5) 呼吸器疾患と疲労	87
6) 認知症と疲労	91
7) がんと疲労	97
IV. 疲労による健康障害と疾患誘導機構の解明	
1) がんの化学療法に伴う疲労の治療法の開発	103
2) 透析患者の疲労に対する治療法の開発	106
3) 疲労に対する運動療法の効果判定と運動負荷量の適正化	108
3. 研究施設・設備等の詳細	110

平成 24 年度～平成 28 年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」 研究成果報告書概要

1 学校法人名 慈恵大学 2 大学名 東京慈恵会医科大学

3 研究組織名 慈恵医大疲労医学研究グループ

4 プロジェクト所在地 東京都港区西新橋 3-25-8 東京慈恵会医科大学

5 研究プロジェクト名 疲労の分子機構の解明による健康の維持と増進を目的とする
医学研究拠点の形成

6 研究観点 研究拠点を形成する研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
柳澤裕之	環境保健医学講座	教授

8 プロジェクト参加研究者数 22 名

9 該当審査区分 理工・情報 生物・医菌 人文・社会

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
柳澤裕之	環境保健医学講座・教授	疲労に起因する働くヒトの健康障害	研究代表、疲労に起因する疾病の発生機序の解明
安保雅博	リハビリテーション医学講座・教授	脳損傷による症状改善と疲労の関係	基礎研究と臨床研究の比較
有廣誠二	消化器肝臓内科・講師	疲労の炎症性腸疾患に与える影響の研究	炎症性腸疾患の増悪機構の解明
井田博幸	小児科学講座・教授	小児発達障害の分子生物学的メカニズムの解明	小児の発達障害の遺伝的バックグラウンドと疲労との関係の解明
宇都宮一典	糖尿病・代謝・内分泌内科・教授	糖尿病の増悪因子としての疲労の意義	疲労の糖尿病病態への影響の解析
大橋十也	DNA 医学研究所・遺伝子治療研究部・教授	小児の発達障害、学習障害と疲労	小児の発達障害・学習障害の疲労関連マーカーの探索
桑野和善	呼吸器内科・教授	呼吸器疾患増悪における疲労の影響	疲労による呼吸器疾患急性増悪機構の解析
荒屋 潤	呼吸器内科・講師	呼吸器疾患増悪における疲労の影響	疲労による呼吸器疾患急性増悪機構の解析

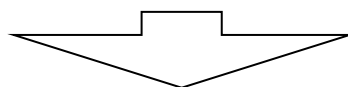
近藤一博	ウイルス学講座・教授	疲労の分子機構の解明	疲労の分子バイオマーカーの測定とシグナル伝達機構の解析
須藤正道	細胞生理学講座・教授	宇宙空間における疲労の評価	宇宙空間ストレスと疲労の関係
竹森重	分子生理学講座・教授	疲労に伴う身体運動機能障害の多角的検索	疲労を特徴づける心身機能障害を身体運動を指標に多角的に評価
中川秀己	皮膚科学講座・教授	疲労により発症または悪化する皮膚疾患の検討	疲労関連皮膚疾患の予防法の解明
中山和彦	精神医学講座・教授	疲労によるうつ病の発症機構の解明	疲労とうつ病の関係の臨床医学的解析
橋本和弘	心臓外科学講座・教授	急性心筋梗塞、解離性大動脈瘤発症と疲労との関係	疾患の予防と対策
福島統	教授・教育センター長	医学生の学習効果と疲労の関係	疲労がもたらす学習障害とその対策
丸毛啓史	整形外科学講座・教授	アスリートの疲労による障害の機構解明と予法の開発	オーバートレーニング症候群の発症機構の解明と予防法の検討
村井法之	分子生物学講座・講師	疲労の分子機構の栄養学的アプローチ	エネルギー代謝およびポリアミン代謝と疲労タンパク質との関連
吉村道博	循環器内科・教授	循環器疾患と疲労関連因子との関係	循環器疾患への応用
渡邊恭良	(独)理化学研究所分子イメージング科学研究センター・センター長	疲労の脳科学研究とバイオマーカー研究	疲労のバイオマーカーや分子イメージングを用いた解析
倉恒弘彦	東京大学大学院農学生命科学研究科・特任教授	生理的疲労と病的疲労の関係の研究	疲労のバイオマーカーを用いた生理的疲労と慢性疲労症候群の解析

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

旧(退任のため削除)

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
高血圧発症機構の臨床医学的解明	腎臓・高血圧内科・教授・内科統括責任者	細谷龍男	高血圧発症機構の臨床医学的解明

(変更の時期:平成 25 年 4 月 1 日)



新(追加)

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
がん患者の疲労の臨床医学的解明	腫瘍・血液内科・教授・内科統括責任者	相羽恵介	がんと抗がん剤による疲労の発生機構の解明

(変更の時期:平成 24 年 9 月 1 日)

新(追加)

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
産婦人科領域の疲労の臨床医学的解明	産婦人科学講座・教授	岡本愛光	不妊や更年期障害と疲労との関係

(変更の時期:平成 24 年 9 月 1 日)

11 研究の概要(※ 項目全体を10枚以内で作成)

(1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

「疲労」が、心身の機能・活力を低下させ、うつ病や自殺、心臓・脳血管障害などの健康障害をもたらすことが社会問題となっている。疲労には、発生機序や、疾患との関係など不明な点が多く、有効な検査法や確実な予防法もない。本プロジェクトは、疲労の分子機構を解明し、これを利用して疲労の有効な検査法を開発し、疲労による疾患の発症機構の解明を行うことで、疲労による健康障害の予防と治療を行うことを目的とする。

具体的な計画としては、i) 疲労の分子機構の解明、ii) 分子機構に裏付けされた疲労バイオマーカーの確立と客観的な測定法の開発、これらの成果を利用した、iii) 疲労による疾患の誘導機構の解明、iv) 抗疲労効果をもつ食品成分の同定などによる、疲労の予防法の開発を、5年で達成する研究計画となっている。

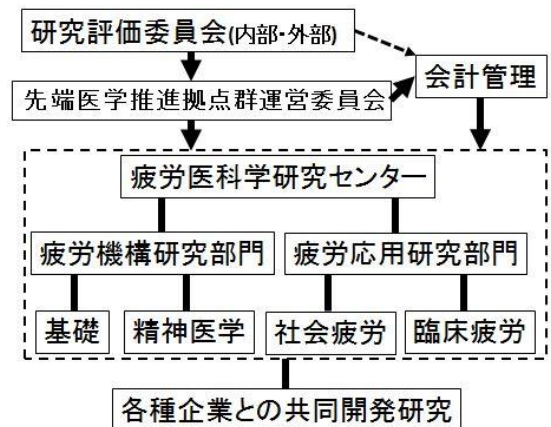
(2) 研究組織

本プロジェクト実現のため、「疲労医科学研究センター」を設置した。このセンターは、学長直属の先端医学推進拠点群運営委員会がその管理にあたり、研究評価委員(現時点で内部 2 名、外部 3 名)がさらに上位での評価を行うことで、効率的で正当な運営を図る。会計管理は大学・財務部・研究支援課が独立して行う。

研究センターは、研究代表者の柳澤がセンター長となり、その下に、本プロジェクトの立案と申請を主に行った共同研究者 15 名から構成される運営

ボードを置くことで、研究や運営の方針決定を行う。基礎研究を行う疲労機構研究部門は近藤が責任者を務め、社会疲労や臨床疲労を扱う疲労応用研究部門では柳澤が責任者を務める。疲労機構研究部門では 9 件の研究課題が、疲労応用研究部門では 12 件の研究課題が行われた。各研究課題は本プロジェクト参加研究者が統括した(プロジェクト参加研究者の講座に所属する若手助教を中心に教員 58 名、大学院生 2 名)。研究には、大学雇用の研究補助員数名も研究支援にあたった。チーム間連携は、適宜研究検討会を行い研究発表と討論によって情報の共有に努めている。

また、本プロジェクトの成果を社会に還元する実用研究を推進するために、各種企業との開発研究も積極的に行う。参加企業は、日本たばこ産業(JT)、武田薬品工業、総医研ホールディングスで、プロジェクト期間中共同研究は継続した。



(3) 研究施設・設備等

慈恵医大・大学 1 号館 14 階のウイルス学講座内および大学管理実験室内に、本プロジェクト用の実験設備を置くことで、効率の良い設備の使用を行っている(使用面積は、139m²)。検

査・測定用の主要設備は、本プロジェクトの予算で購入した、「マルチプレックス対応リアルタイム PCR システム」、「タンパク質マルチ定量実験用蛍光ビーズアレイシステム」、「動物行動観察・解析装置」、「動物生理学的パラメーター計測システム」を中心とする、動物の行動実験装置と、mRNA、タンパク質、抗体測定機器である。これらを用いて、臨床検体と実験動物の試料を測定しており、利用者は若手医師を中心とする 40 名である。オペレーションは、本プロジェクトで雇用した専属の研究補助員 1 名と大学雇用の研究補助員が補助することで、研究経験の少ない臨床医も研究に参加しやすい体制をとっている。これらの測定装置は、ほぼ毎日 4~8 時間程度稼働していた。

(4) 研究成果の概要 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び*を付すこと。

＜優れた成果が上がった点＞

I. 疲労の分子機構の解明 *1

疲労の分子機構は不明な点が多く、**疲労研究の遅れの大きな原因**となっていた。さらに、メカニズムが不明であるために、**疲労という現象の独立性を疑う研究者も多く**、ハンス＝セリエによって提唱された**ストレス応答と混同されることも多かった**。

本研究では、疲労の本態が外的・内的ストレスに応答した eukaryotic initiation factor 2 α (eIF2 α)のリン酸化を中心としたシグナル伝達による**炎症性サイトカイン誘導**と、これによる**脳からの休息の命令**であることを見出した。ストレス応答はこれとは逆に、ステロイド産生による免疫抑制とカテコラミンによる心身の活性化が主体となるため、**疲労とストレス応答は互いを相補すること**で心身のホメオスタシスを維持する機構であることが判った。eIF2 α リン酸化はタンパク質合成の抑制やアポトーシス誘導によって**細胞機能低下を生じるシグナル**である。疲労の際の eIF2 α リン酸化は全身の臓器で生じ、**疲労による臓器の機能低下の原因**となることが示唆された。eIF2 α リン酸化は、このシグナルに関連する末梢血中の ATF3 mRNA 発現量で測定可能で、**疲労の客観的測定**に利用できた。

続いて、**疲労回復に関わる分子機構**も解明した。疲労回復は疲労とは逆にリン酸化した eIF2 α (eIF2 α -P)の**脱リン酸化機構**によるものであった。疲労回復力は eIF2 α 脱リン酸化酵素 GADD34 によって判定可能で、末梢血中の GADD34 mRNA 量で測定することができた。

疲労の原因である eIF2 α リン酸化シグナルは、体内に潜伏感染しているヒトヘルペスウイルス(HHV)-6 および HHV-7 の唾液中への再活性化を誘導した。これは後述する様に疲労の客観的測定に利用できた。また、唾液中で増加した HHV-6 は口腔内マイクロバイオーームを変化させ、後述する様に嗅覚神経系を介して**大脳辺縁系に障害を与え、ストレス脆弱性を誘導**した。



図1: 疲労の分子機構とストレス応答との関係
赤色の部分は本研究の成果

II. 疲労バイオマーカーの確立と客観的疲労測定法の開発 *2

本プロジェクトに先立ち、我々は体内に潜伏感染しているヒトヘルペスウイルス(HHV-)6 と HHV-7 が疲労によって唾液中に再活性化することを見出していた(図2)。疲労の分子機構の解明により、これらのウイルスの再活性化に関わる遺伝子の発現は eIF2 α リン酸化と関連する upstream open reading frame 制御機構によって生じることが判明し、分子機構によっても唾液中 HHV-6、HHV-7 による疲労測定の有用性が確認された。

この測定法は様々な種類の疲労に対して有効で、労働、運動、訓練などの多様な生理的疲労が測定可能であった。また、休息などの疲労回復によって唾液中 HHV-6、HHV-7 が減少することも確認され、この測定法が疲労回復法の評価に利用可能であると考えられた。

その一方で、慢性疲労症候群(CFS)やうつ病といった、病的疲労を呈する患者では唾液中 HHV-6、HHV-7 は反応しなかった。病的疲労は脳生理的疲労とは異なり、労働や運動の負荷がないにも関わらず、神経の機能異常によって強い疲労を感じる疾患であり、回復が難しく労働力低下や精神的な問題などを招くために大きな社会問題となっている。

6ヶ月間回復しない場合を病的疲労とすると診断することになっているため、病的疲労を早期に診断することは不可能であった。ここで示された様に、唾液中 HHV-6、HHV-7 による疲労診断法は生理的疲労であれば上昇し、病的疲労であれば低下傾向にあるため、客観的にかつ早期に生理的疲労と病的疲労の鑑別が可能となると考えられた。

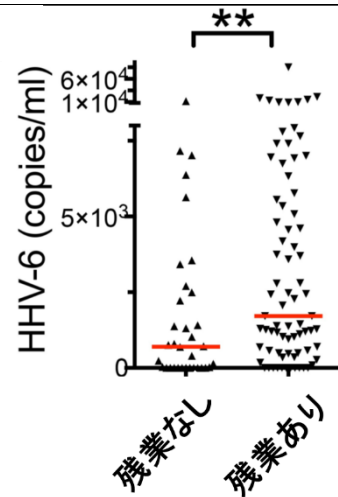


図2: 唾液中HHV-6と疲労

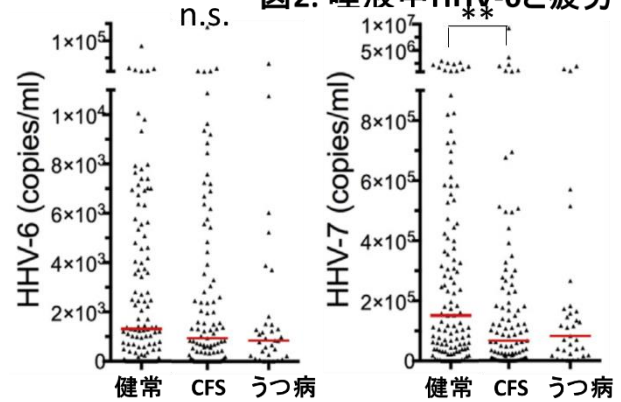


図3: 病的疲労患者の唾液中HHV-6、HHV-7

III. 疲労による健康障害と疾患誘導機構の解明

1) 疲労とうつ病およびうつ症状 *3 疲労が関係する健康障害で最大の社会問題となっているのが疲労によるうつ病とこれを原因とする自殺、過労死、労働力低下の問題である。しかし、うつ病の原因はほとんど不明で、疲労との関係も明らかになっていない。うつ病の原因に関する仮説は数多く存在するが、最近注目されているのはマイクロバイオームとの関係である。腸内マイクロバイオームの変化が腸と脳の神経伝達を介して脳のストレスを増加させるという報告もある。本プロジェクトでは疲労が唾液中の HHV-6 を増加させることを明らかにしたが、さらにこの増加した HHV-6 が、口腔内マイクロバイオームとして脳に影響を与えることを見出した。

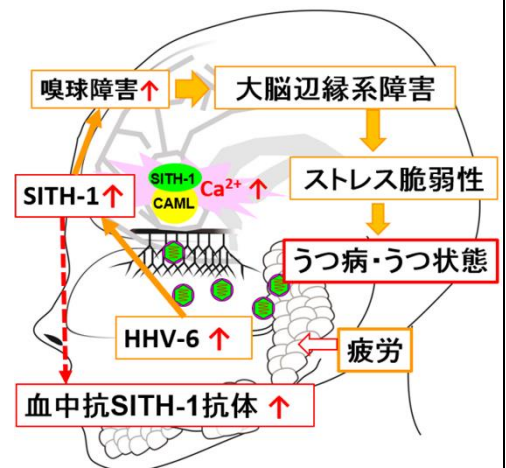


図4: 疲労によるHHV-6の増加とうつ病

さらにこの増加した HHV-6 が、口腔内マイクロバイオームとして脳に影響を与えることを見出した。

口腔内で増加した HHV-6 は、嗅覚神経系でストレス応答タンパク質 SITH-1 を産生し、嗅覚系アストロサイトのカルシウム流入を増加させることで、嗅球や大脳辺縁系に障害を与え、ストレスを増加させる。この結果、ストレスに対し脆弱となり、うつ病やうつ症状が引き起こされることが判った(図 4)。

このような現象が生じていることは、血清中の抗 SITH-1 抗体によって定量的に判定することが可能であった。抗 SITH-1 抗体はうつ病患者で有意に高い抗体価を示し(図 5)、うつ病患者での抗 SITH-1 抗体陽性率は 78.6%、抗体陽性であることのうつ病発症に対するオッズ比は 12.2 という高い値を示した。

また、抗 SITH-1 抗体は健常人のうつ状態の判定にも有効であった。ベックのうつ病スコア(BDI)がうつ病の診断基準未満である健常人の BDI と抗 SITH-1 抗体の相関を検討したところ、両者には強い相関関係($\rho=0.83$)がみられた(図 6)。このことは、健常人のうつ状態が高頻度に HHV-6 SITH-1 の影響を受けていることを示しており、疲労による HHV-6 再活性化がストレス脆弱性とうつ状態の原因となることが示唆された。これらの結果により、疲労の客観的測定に加えて、ストレス脆弱性(素因)を検査する方法も得ることができ、疲労やストレスに関係する健康障害を多方面から検討することが可能となった。

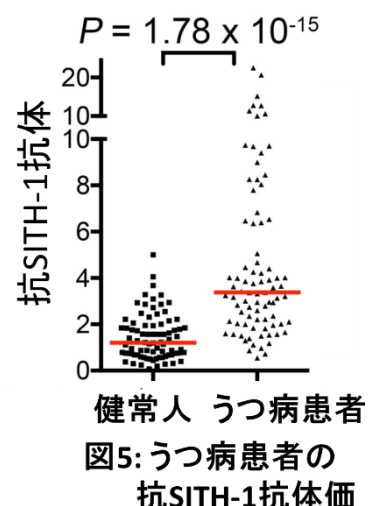


図5: うつ病患者の抗SITH-1抗体価

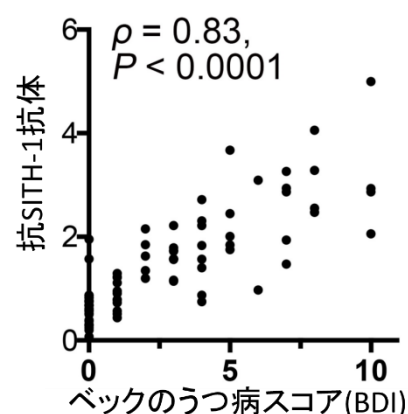


図6: 健常人のうつ病スコアと抗SITH-1抗体価

2) 社会的要因、環境要因による疲労と健康 *4

a) 長時間労働と疲労

産業衛生分野において、多様化する働き方に対応するメンタルヘルス対策の在り方は重要な課題である。労働時間管理やメンタルヘルス不調への自発的な気づきやその支援が推進されているが、うつ症状をモニタリングする客観的指標がなく、その対策は十分とはいえない。そこで、我々は唾液中 HHV-6、HHV-7 DNA 量の測定が労働者のうつ症状の客観的評価として有用となるか検討した。

上記の様に、病的疲労であるうつ病が発症すると、唾液中 HHV-6 や HHV-7 DNA 量は低下する。そのため、被験者をうつ病を発症していない者に限定したところ、BDI スコアと唾液中 HHV-7 DNA 量は正の相関を示し ($\rho=0.372$, $P<0.005$, $n=60$)、うつ症状を呈する被験者を含めた解析よりも相関係数は上昇した。

以上のことから、唾液中 HHV-7 DNA 量は、労働時間の管理のみでは明らかとならない、うつ病を発症する前段階のうつ症状の客観的評価に有用となることが示唆された。このため、唾液中 HHV-7 を用いた疲労測定法は、うつ病を未然に防ぐ労働衛生管理としての利用が期待される。

b) 亜鉛欠乏症と疲労

亜鉛欠乏の症状は一般的に褥瘡, 脱毛, 味覚異常, 食欲不振とされるが、最近、亜鉛欠乏と老化との関係や、日本人の約 30%が亜鉛欠乏であることが知られる様になった。亜鉛欠乏が疲労の原因になるかどうかを検討するために、亜鉛欠乏食を与えたラットの疲労を客観的に評価した。この結果、肝臓などの各種臓器において亜鉛欠乏ラットで ATF3 mRNA 量が有意に増加していることが判り、亜鉛欠乏が生理的疲労の原因となることが示唆された。

c) 睡眠と疲労

閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)は、無呼吸により、夜間睡眠の分断が起こる。そのため、日中の疲労が生じ、臨床上大きな問題となる。しかし、この疲労が身体的な要因か、精神的な要因かは明らかではない。そこで、この疲労の性質を明らかにするために、本研究では、OSAS 患者における疲労を客観的疲労測定法および自覚的評価尺度を用いて評価した。さらに、疲労とうつ症状との関連を検討するために、OSAS 患者のうつ症状を自覚的、客観的指標で評価した。

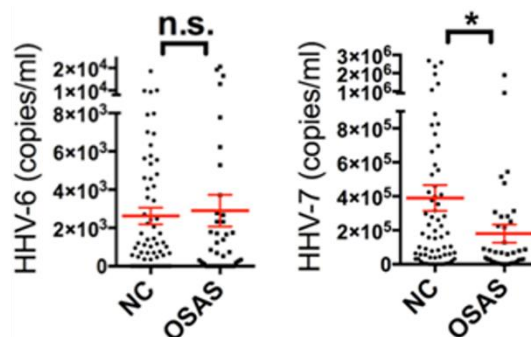


図7: OSASにおける唾液中HHV-6、HHV-7

この結果、OSAS 患者では健常人コントロール(NC)と比較し、生理的疲労時に上昇する唾液中 HHV-6 DNA 量、HHV-7 DNA 量の上昇を認めず、HHV-7 DNA 量は NC と比較し、低下していた($P < 0.05$)(図 7)。

このため、OSAS における疲労は、生理的疲労ではなく、病的疲労であると考えられた。また、患者の自覚的疲労の尺度である POMS-F スコアと、うつ症状の尺度である BDI スコアが正の相関を示したことから($r = 0.71, P < 0.0001$)、OSAS の疲労はうつ症状の一つであることが示唆された。また、OSAS では、うつ病で関連が報告される、血液中炎症性サイトカインであるインターロイキン(IL-6)と酸化ストレスのマーカーである heme-oxygenase 1 (HMOX1) mRNA の発現が亢進していた($P < 0.01$)。

これらのことから、OSASにおける疲労は、うつ症状の一つであり、OSASの疲労に対する治療には精神科的介入が必要であると考えられた。

d) 介護と疲労

近年、在宅要介護高齢者に対する介護者の介護疲れが大きな問題となっている。そこで、唾液中 HHV-6、HHV-7 による疲労測定法を用いて、認知症家族介護者の健康状態を把握することが可能かどうかを検討した。

その結果、介護者群の唾液中 HHV-6 DNA 量は対照群に比べて有意に高く、慢性疲労感、抑うつ症状も有意差を認めた。介護者群内において年齢や性別などを統制した偏順位相関係数を算出すると、HHV-6 は抑うつ症状や介護負担感などと負の相関を示し、介護者群は精神面での悪化がありながらも強制的な身体活動を強いられていることを示すと考えられた。また、身体活動の内容も介護者の健康に影響を与えるものと推測された。これらのことから、

唾液中 HHV-6 は新たなバイオマーカーとして家族介護者の健康上のリスクを評価可能であることが示唆された。

3) 妊娠・出産と疲労 *5

妊娠や出産にともなって出現したり、これらを契機に発症したりする疾患として、産後うつが大きな問題となっている。その原因の一つとして、妊娠前及び妊娠中の母体の精神的ストレスが挙げられるがその発症メカニズムは明らかではなく、その発症の予測も困難である。そこで、上記の測定法による産後うつの発症予測が可能かどうかを検討した。

妊娠経過中の唾液中 HHV-6、HHV-7 の測定を行い、妊娠初期の値と、妊娠中期、後期、産後の値を比較したところ、HHV-6 が減少傾向で、HHV-7 は有意に減少していた。このことは、**妊娠があまり生理的疲労を生じない現象であることを示唆していた。**

ところが、妊娠中の唾液中 HHV-6、HHV-7 の値と、産後うつなどの産後合併症の有無とを検討した結果、産後合併症のあった群では妊娠中期の唾液中 HHV-6 の量が有意に多いことが判った(図 8)。このことは、**妊娠中期の生理的疲労が産後うつなどの合併症の危険因子となることを示すものと考えられた。**

また、ストレス脆弱性やうつ病の指標である抗 SITH-1 抗体と産後うつの発症率との関係を検討したところ、**妊娠初期に抗 SITH-1 抗体が陽性であった妊婦は有意に産後うつを呈する割合が多いことが判った。**これらの結果から、唾液中 HHV-6、HHV-7 DNA 量で評価される生理的疲労や、抗 SITH-1 抗体で評価されるストレス脆弱性は産後うつに影響を与える危険因子であり、これらの測定によって危険を予測することで、新たな産後うつの予防法を提供できると考えられた。

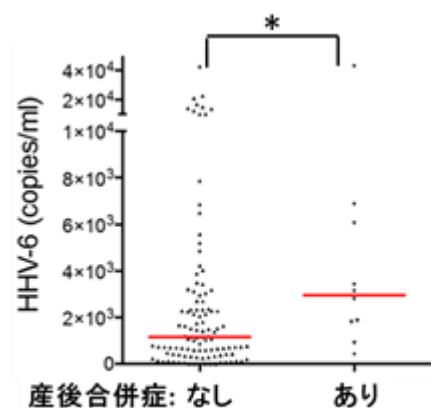


図8: 産後合併症と妊娠中期の唾液中HHV-6 DNA量

4) 炎症性腸疾患と疲労 *6

炎症性腸疾患(IBD)は疲労やストレスとの関連が知られる疾患であり、クローン病(CD)と潰瘍性大腸炎(UC)が知られる。IBD と疲労およびストレスの関係を検討するために、客観的測定法による検討を行った。その結果、疲労のバイオマーカーである血液中 ATF3 mRNA 発現量は CD で有意に高い値を示した(図 9)。血液中 IL-1 β 及 IL-6 mRNA 発現量は UC、CD 及び NC 間で有意な変化を認めなかった。

さらに、ATF3 の産生が腸管でも生じているか検討したところ、CD 患者の腸管において、ATF3 産生が生じていることが確認できた。また、ストレス脆弱性の指標である抗 SITH-1 抗体は CD 患者で高率に(60%)陽性であった。

以上のことから、CD と疲労およびストレスとの関係が客観的バイオマーカーによっても確認できた。また、**血液中 ATF3 mRNA 発現量と抗 SITH-1 抗体は CD の診断にも有用であることが示唆された。**

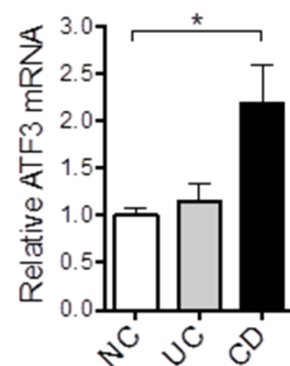


図9: IBDと血中ATF3

5) 呼吸器疾患と疲労 *7

疲労は慢性の呼吸器疾患である慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気管支喘息(BA)、喘息-COPD オーバーラップ症候群(ACOS)の患者の QOL における重要な問題となっている。これらの患者は精神的な問題も併存することが多く、特に BA 患者におけるうつ病の有病率が高いことが知られている。本研究では、慢性呼吸器疾患と疲労との関係を客観的に評価した。その結果、BA の唾液中 HHV-7 DNA 量は症状とともに増加する傾向があった。BA 患者の 31.8%(14/44 名)で血液中抗 SITH-1 抗体が陽性であった。さらに、抗 SITH-1 抗体陽性者の BA 患者は、抗 SITH-1 抗体陰性の BA 患者よりも重症で、頻繁な悪化を認めた。

以上のことから、唾液中の HHV-7 DNA 量は、BA 症状の重症度の指標として有用と考えられた。さらに、SITH-1 の発現は、うつ症状を引き起こし、BA BA の悪化に関連していると考えられた。

6) 認知症と疲労 *8

認知症、特にアルツハイマー型認知症(AD)の最大の危険因子は老化であることが知られている。老化は疲労によって促進されると考えられているので、疲労と認知症との関係を検討した。疲労の指標としては、脳の神経節に潜伏感染し、疲労によって再活性化が誘導されることが知られる単純ヘルペスウイルス 1 型(HSV-1)の再活性化を指標とした。

この結果、HSV-1 再活性化の指標となる抗 HSV-1 IgG 抗体 avidity index が AD の前駆段階である Amnesic mild cognitive impairment (aMCI)患者で高値を示した。この際 HSV-1 脳炎の指標である神経栄養因子に変化はみられなかったため、ここで観察された HSV-1 再活性化は、**繰り返し生じた疲労が AD の前段階の aMCI の危険因子となることを示すと考えられた。**

次に、AD および aMCI の患者における DNA メチル化を検討した。DNA メチル化は最近の研究によって**ストレス一負荷の指標**となることが知られている。

網羅的解析の結果、AD/aMCI 患者において COASY 及び SPINT1 遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化量が健常人に比して有意に上昇していた。また、SPINT1 プロモーター領域の DNA メチル化量は HSV-1 の抗体陽性者で有意に上昇していた。

これらのことから、HSV-1 の再活性化と特定部位の DNA メチル化が**疲労とアルツハイマー認知症のリスクを結びつける分子バイオマーカー**となる可能性があると考えられた。

7) がんと疲労 *9

がんは疲労の原因となるが、逆に疲労はがん患者の生活の質(QOL)を低下させ治療効果を低下させる。また、がんに対する化学療法も強い疲労を伴うものが多く、疲労が重度の場合は治療からの脱落の原因となる。本研究ではがんやがんの化学療法に伴う疲労がどのようなメカニズムで生じているのかを解明することで、**がんの疲労の緩和法の開発**に結びつけることを目的とした。

i) **がんによる疲労**は、強い疲労感を伴うことが知られる多発性骨髄腫患者の検討を行った。この結果、免疫抑制が強くない患者において、唾液中 HHV-6、HHV-7 再活性化量が、が

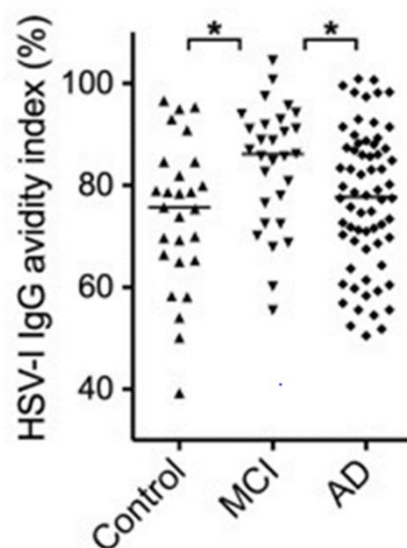


図10: 認知症とHSV再活性化

ん関連疲労と有意に相関した。このことから、**がんの疲労が生理的疲労と同じメカニズムで生じていることが示唆された。**

ii) **がんの化学療法による疲労**は、乳がん患者の化学療法前後の検討を行った。この結果、疲労が強く誘導されることが知られるドセタキセルを用いた治療において ATF3 mRNA 発現量と疲労感が相関することが判った。また唾液中 HHV-6、HHV-7 もドセタキセル治療で有意に高値を示した。これらの結果から、**がんの化学療法の疲労も生理的疲労と同じメカニズムで生じていると考えられた。**これらのことから、がんやがんの化学療法の治療は回復が容易な生理的疲労であり、予防法の開発により患者の QOL を上昇させられるものと考えられた。

IV. 疲労の予防法および治療法の開発 *10

1) がんの化学療法に伴う疲労の治療法の開発

上述の様にがんの化学療法の疲労は、身体的な治療で軽減できる可能性が示されたので、唾液中 HHV-6、HHV-7 をバイオマーカーとして、化学療法の疲労に効果のある成分を検討した。化学療法によって治療中の大腸癌、膵癌、肺癌、卵巣癌の患者計 24 名を対象とした。その結果、漢方薬などで使用されるキノコの成分である active hexose correlated compound (AHCC)によって、患者の疲労感が軽減し、唾液中 HHV-6 が有意に低下した。これらの結果から、**がんの化学療法の疲労が AHCC によって軽減することが、自覚症状および分子マーカーによって示されたと考えられた。**

2) 透析患者の疲労に対する治療法の開発

慢性腎不全のために人工透析を受けている患者は慢性的な強い疲労を訴えることが多く、患者の QOL における重要な問題となっている。この疲労を軽減する目的で、ビタミン B1、B2、B6、B12、C、葉酸、カルニチン、CoQ10、亜鉛からなる栄養機能性食品を投与した。この結果、唾液中 HHV-6、HHV-7 が低下したのに対し、ストレスによる自律神経失調の指標である LF/HF は不変であった。この結果は、**慢性腎不全のために人工透析を受けている患者の疲労は生理的疲労であり栄養の改善によって治療可能であることを示すと考えられた。**

3) 疲労に対する運動療法の効果判定と運動負荷量の適正化

疲労は労働力や活力の低下を招き、学童では登校拒否や学習力の低下の原因となっている。この様な疲労に対し運動療法が効果的であることが知られているが、効果の客観的評価や適正な運動量の調整が難しく、運動療法を利用する上での障害となっている。これらの問題を解決するために、小児スポーツ外来を受診する患者に対し、運動量と疲労軽減効果の関係を検討した。

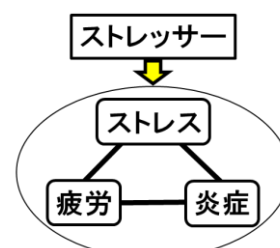
この結果、50Ex という比較的強度の高い運動負荷をかけた群が運動負荷の弱い群に比して、安静時の末梢血中 ATF3 mRNA 量が有意に低下し、唾液中 HHV-6、HHV-7 も最も低下していることが判った。これらのことから、唾液中 HHV-6、HHV-7、末梢血中 ATF3 mRNA 量によって**運動療法の抗疲労効果が客観的に判定可能であることと、運動療法における疲労治療には、これまで考えられていたよりも強い運動負荷が必要であることが示唆された。**

＜課題となった点＞

本プロジェクトは、「疲労」というメカニズムや実態が不明の現象に対し、分子機構の解明、診断法の確立、疲労関連疾患の解明、予防法の開発という4項目の課題を解決しようとする挑戦的なプロジェクトである。このため、研究が進むことで、より深い課題が見えてくるという状況を常に抱えていた。

i) 疲労の分子機構解明から生まれた新たな課題

本プロジェクトによる疲労の分子機構の解明によって、疲労が所謂ストレス応答と対をなす現象であり、疲労とストレスによって内的・外的ストレスに対して生体のホメオスタシスが維持されていることが判った。さらに本研究の結果から、ストレス、疲労、炎症が三位一体となって生体ホメオスタシスを維持していることも示唆された。このため、疲労の問題を解決するためには、ストレス関連疾患や炎症に関連する疾患に対する疲労の影響を解明する必要があると考えられた。



ストレスラーに対する
生体の三位一体の応答

ii) 疲労検査法および疲労バイオマーカーの臨床応用

本プロジェクトによって生理的疲労やストレス脆弱性に対する分子マーカーが見出され、疲労の客観的測定や鑑別、うつ病の診断が可能となった。しかし、疲労の本態である臓器細胞の eIF2 α リン酸化や脳神経の変化を直接測定することは不可能であるので、本研究で使用したバイオマーカーは、eIF2 α リン酸化やマイクロバイームタンパク質の代理マーカーであった。これらの代理マーカーは測定が簡便である反面、もともとの値に個人差が大きいいため、正常値と異常値の閾値など、診断に利用するために必要な情報が不足していた。プロジェクトの後半においては、この様な数値を得るための検討が行われたが、対象とする疾患が多種に渡るため、更なる解析が必要であると考えられた。

iii) 疲労による疾患の誘導機構の解明

経験的に疲労との関係が深いと考えられている疾患のうち、うつ病、産後うつ、がん、慢性呼吸器疾患、睡眠時無呼吸症候群、認知症において疲労との関連を客観的な手法で示し、これらの疾患と関連する疲労やストレスの種類を鑑別することができた。疲労と疾患の関係を完全に証明するためには、疲労を減少させることによって疾患を予防または治療できることを示すことが有効である。安全に疲労を減少させる方法は、本プロジェクトの成果としても得られつつあるので、この様な方法を利用することで、疲労と疾患との関係を確定させるとともに、疾患の予防や治療に貢献できると考えている。また、今回はプロジェクトが散漫になることを避けるために疾患をかなり絞りこんだが、今後は他の疲労やストレスさらには炎症が関係する疾患における疲労の影響を検討する必要があると考えられた。

iv) 抗疲労効果をもつ食品成分の同定

客観的疲労測定法を用いることで、栄養機能性食品、補完代替薬および運動療法の抗疲労効果を示すことができた。これらの抗疲労法は何れも安全性の高い方法であるので、疲労が関係する疾患に対する予防効果や治療効果を検討することが可能である。上記の様に、この検討は疾患と疲労との関係の証明にも重要であるので、是非とも検討したい課題である。また、ストレス脆弱性の原因となる因子を同定したが、これは口腔内マイクロバイームの成分である HHV-6 の産生する SITH-1 タンパク質であった。口腔内マイクロバイームは、腸内のマイクロバイームと同様にプロバイオティックなどによる調整が可能であると考えられる。また、その効果は抗 SITH-1 抗体によって評価が可能である。このため、プロバイオティックを用いたストレス脆弱性素因の治療や、うつ病の予防も検討したい課題である。

<自己評価の実施結果と対応状況>

自己評価は、前述の疲労医科学研究センターの運営メンバーと、学内委員として、松藤千弥学長と岡部正隆前研究助成委員長によって行われた。また、理化学研究所の渡辺恭良先生と東京大学の倉恒弘彦先生にも学外共同研究者として内部評価をお願いした。

本プロジェクトは、当初の目標である i) 疲労の分子機構の解明、ii) 疲労測定法の開発、iii) 疲労によって生じる疾患の発症機構の解明を行うことや、iv) 抗疲労効果をもつ食品成分の同定の 4 つの研究課題の何れにおいても解答を得ることができ、当初予定していた成果をあげられたものと考えている。さらに疲労の問題をストレスや炎症といった重要な問題と結びつける発見をするなど、期待以上の成果も得られている。これらの発見は産業上の意義も大きく、幸い、重要な研究成果の特許申請や特許獲得を済ませているので、今後の大学の経営戦略にも貢献できるものと考えている。

問題点としては、研究そのものや解析に時間がかかり、成果の論文化が遅れていることが挙げられる。中間評価の段階でも内部および外部の委員からこの点に関する指摘があった。論文化が遅れている原因を検討した結果、研究成果に産業上の意義の大きいものが多く、特許化を優先したことが主要な原因であった。さらに、疲労研究が世界的にも非常に遅れていたために、我々の得た結論が突飛なものを受け取られることも多く、なかなか論文が採択されないという側面もあった。これらの対策として、研究内容を細分化して早期に論文をまとめるとう選択肢もあったが、本研究プロジェクトの産業や社会への影響の大きさを考えると、知的財産の獲得は必須であると判断された。しかし、研究成果は現時点でも、特許取得、特許申請、学会発表などによりまとめ上げており、論文も多くは投稿中または投稿準備中であるので、まもなく論文化も行えるのではないかと考えている。

費用対効果に関しては、上記の 4 つの課題は疲労研究における最重要課題であり、日本国内だけでも、これまでに数十億円の研究費が投じられてきた。しかし、その研究費の多くが慢性疲労症候群という神経疾患の研究に使用されてきたこともあり、我々の日常生活における疲労に関しては、メカニズムの解明や測定法の開発はほとんど成果が得られていなかった。本プロジェクトは、1 億 7000 万の研究費を有効に使用し、これまで数十億をかけて行われた研究を凌駕する研究成果を得られたと自負している。さらに、研究成果の多くは特許化しているので、これが産業化されれば金銭的にも国家に貢献できるものと考えている。

また、疲労と同じく生体の危険を脳に知らせる生体アラームである「痛み」については世界中で精力的な研究が行われているにも関わらず、客観的な測定法は確立していない。疲労の客観的測定も痛みの測定と同様に困難であると考えられていたが、本プロジェクトはこの様な困難も乗り越えて疲労の客観的測定法の開発に成功するなど、オリジナリティーの高い研究成果をあげられたと考えている。

<外部(第三者)評価の実施結果と対応状況>

外部委員は疲労およびストレス研究の権威である日本体力医学会前理事長の下光輝一先生、国立スポーツ科学センター・前センター長の川原貴先生、日本ストレス学会副理事長の村上正人先生に外部評価委員をお願いし、本プロジェクトの研究計画や進捗状況に関する評価とアドバイスを頂いた。

外部委員からも研究成果の発表と論文化の遅れの問題を指摘された。しかし、外部委員との検討においても、疲労研究の産業的および社会的な影響と、疲労研究は日本が世界をリードできる数少ない研究分野であること、研究が進展すれば民間企業からの研究費の供給が期待できる分野であることを考えると、知的財産の獲得は必要であるとの結論に達した。

外部委員には定期的に研究結果に対する専門家としての評価とアドバイスを頂いている。

その中で特に研究方法や実施計画に大きな影響があったのは、疲労とストレスの関係に関するアドバイスであった。具体的には、世間的に研究者も含めて、疲労とストレスの区別がつかず、これが疲労研究の遅れを招いているので、**疲労とストレスの違いがあるのであれば、これを明確にすべきである**というアドバイスであった。

これに対応するために、疲労のメカニズムの研究にストレスとの関係に関する研究項目を盛り込み、臨床研究においても疲労の影響とストレスの影響を別々に検討することとした。この結果、上述の様に疲労がストレスと対をなすホメオスタシスシステムであることや、炎症も巻き込んだ生体応答システムであることを明らかにすることができた。

<研究期間終了後の展望>

本プロジェクトの実施によって、疲労研究の重要性と、疲労を軽減することによる疾患予防や治療効果の改善の可能性を学内に周知することができた。また、本プロジェクトで開発された疲労やストレス脆弱性に対する検査法や、抗疲労食品に関する知見は利用を希望する臨床医も多い。この様な状況を背景に、慈恵医大では、本プロジェクトの研究成果を組み込んだ研究課題を私大研究ブランディング事業に申請する準備を進めている。この申請課題では、本プロジェクトで課題として残った臨床研究を本格的に行うことが計画されているので、採択されれば疲労研究がさらに進展することが期待される。

本プロジェクトの成果は特許化されているものも多い。疲労を客観的に評価することは、製薬企業や食品企業にとっても重要な課題であるので、受託研究としての疲労測定依頼も数多く寄せられている。この様な研究も疲労研究の進展や、研究成果の社会還元にも重要であると考えられるため積極的に進める予定である。

<研究成果の副次的効果>

疲労は国民の健康問題の大きな関心事であり、疲労関連の経済的影響は年間 17 兆円を超えるという調査結果もある。この様に疲労が産業的に大きな意味を持つ一方で、疲労研究が遅れていたために似非科学が横行し、実際には効果のない抗疲労食品や栄養剤による経済損失や副作用による健康障害を引き起こしている。また、数年前まで、欧米などの先進国では疲労に関する市民の関心は薄かったが、最近では、これらの国々でも疲労は大きな問題となっており、エナジードリンクによる健康障害などの問題を引き起こしている。

本プロジェクトの研究成果は、この様な抗疲労効果を謳った商品が、本当に疲労に効果があるかどうかを科学的に判定することを可能とする。これにより、怪しげな食品や飲料による健康障害を防止できるだけでなく、健康の増進や労働力の向上といった社会問題への貢献ができる。さらに、より効果の高い抗疲労食品を開発することで、製薬産業や食品産業を新興し、日本のみならず海外においても利益を得ることが期待される。

12 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

- | | | |
|---------------------|----------------------|--------------------|
| (1) <u>疲労</u> | (2) <u>ストレス</u> | (3) <u>生理的疲労</u> |
| (4) <u>病的疲労</u> | (5) <u>客観的測定法</u> | (6) <u>バイオマーカー</u> |
| (7) <u>ヘルペスウイルス</u> | (8) <u>炎症性サイトカイン</u> | |

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)
上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには*を付すこと。

<雑誌論文>

1. *10 Kusakari Y, Urashima T, Shimura D, Amemiya E, Miyasaka G, Yokota S, Fujimoto Y, Akaike T, Inoue T, Minamisawa S. Impairment of Excitation-Contraction Coupling in Right Ventricular Hypertrophied Muscle with Fibrosis Induced by Pulmonary Artery Banding. *PLoS one* 2017;12(1): e0169564.
2. Seki T, Tanabe H, Nagata C, Suzuki J, Suzuki K, Takano H, Isonishi S, Ochiai K, Takakura S, Okamoto A. Adjuvant therapy after radical surgery for stage IB-IIIB cervical adenocarcinoma with risk factors. *Japanese journal of clinical oncology* 2017;47(1): 32-38.
3. *9 Ito Y, Shiraishi E, Kato A, Haino T, Sugimoto K, Okamoto A, Suzuki N. The Utility of Decision Trees in Oncofertility Care in Japan. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2017;6(1): 186-89.
4. *4 柳澤 裕, 柴 兼, 木戸 尊, 吉岡 亘, 与五沢 真, 須賀 万. 【微量金属元素と生体機能-メタロミクス研究から臨床検査へ】 生活習慣病と微量金属元素. *臨床検査* 2017;61(2): 164-67.
5. Horikiri T, Hara H, Saito N, Araya J, Takasaka N, Utsumi H, Yanagisawa H, Hashimoto M, Yoshii Y, Wakui H, Minagawa S, Ishikawa T, Shimizu K, Numata T, Arihiro S, Kaneko Y, Nakayama K, Matsuura T, Matsuura M, Fujiwara M, Okayasu I, Ito S, Kuwano K. Increased levels of prostaglandin E-major urinary metabolite (PGE-MUM) in chronic fibrosing interstitial pneumonia. *Respir Med* 2017;122: 43-50.
6. *1 Tamai M, Kobayashi N, Shimada K, Oka N, Takahashi M, Tanuma A, Tanemoto T, Namba H, Saito Y, Wada Y, Okamoto A, Ida H, Kondo K. Increased interleukin-1beta and basic fibroblast growth factor levels in the cerebrospinal fluid during human herpesvirus-6B (HHV-6B) encephalitis. *Biochemical and biophysical research communications* 2017;486(3): 706-11.
7. Mori A, Nishi H, Sasaki T, Nagamitsu Y, Kawaguchi R, Okamoto A, Kuroda M, Isaka K. HLA-G expression is regulated by miR-365 in trophoblasts under hypoxic conditions. *Placenta* 2016;45: 37-41.
8. Kajiwara K, Tanemoto T, Nagata C, Okamoto A. Prenatal Diagnosis of Isolated Agnathia-Otocephaly: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol* 2016;2016: 8512351.
9. *7 中山勝敏. 実地医家にとっての喘息と COPD の合併 (asthma-COPD overlap syndrome:ACOS). *Clinical Respiration* 2016;2(1): 14-17.
10. 桑野和善, 荒屋潤, 原弘道, 沼田尊功, 金子由美, 小島淳, 皆川俊介, 和久井大, 橋本典生, 柳澤治彦, 内海裕文, 中山勝敏. 【呼吸器疾患における遺伝子研究の最前線】 肺線維症発症に関する遺伝子解析. *Respiratory Medical Research* 2016;4(1): 31-35.
11. *9 Suzuki K, Yano S, Nishiwaki K, Sano K, Shimada T, Yahagi Y, Ogasawara Y, Sugiyama K, Takahara S, Saito T, Kasama K, Minami J, Yokoyama H, Kamiyama Y, Katsube A, Masuoka H, Katori M, Machishima T, Ouchi A, Dobashi N, Kaito K, Usui N, Aiba K. Clinical significance of

- granule-containing myeloma cells in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Cancer Med* 2016;5(11): 3051-58.
12. Murakami R, Matsumura N, Mandai M, Yoshihara K, Tanabe H, Nakai H, Yamanoi K, Abiko K, Yoshioka Y, Hamanishi J, Yamaguchi K, Baba T, Koshiyama M, Enomoto T, Okamoto A, Murphy SK, Mori S, Mikami Y, Minamiguchi S, Konishi I. Establishment of a Novel Histopathological Classification of High-Grade Serous Ovarian Carcinoma Correlated with Prognostically Distinct Gene Expression Subtypes. *Am J Pathol* 2016;186(5): 1103-13.
 13. 飯田泰志, 上田和, 田畑潤哉, 黒田高史, 永吉陽子, 鳴井千景, 丸田剛徳, 川畑絢子, 嘉屋隆介, 關壽之, 矢内原臨, 岡本愛光. 腹腔鏡下子宮体癌根治術後の病理組織検査で卵巣癌が発見された重複癌の1例. *日本産科婦人科内視鏡学会雑誌* 2016;31(2): 455-59.
 14. 山谷睦雄, 猪又崇志, 柴田陽光, 中山勝敏, 藤本源, 森川美羽, 佐野博幸, 磯部威, 國近尚美, 吉永健, 駒瀬裕子, 須田隆文, 木村弘, 三嶋理晃. 日本呼吸器学会における呼吸器内科医師増加活動の検証. *日本医師会雑誌* 2016;144(10): 2105-11.
 15. 大野田章代, 川畑絢子, 津田明奈, 廣瀬宗, 中島恵子, 松野香苗, 高橋一彰, 永田知映, 上田和, 斎藤元章, 矢内原臨, 山田恭輔, 清川貴子, 岡本愛光. 卵巣原発腹膜偽粘液腫の2例. *関東連合産科婦人科学会誌* 2016;53(1): 59-67.
 16. 藪崎恵子, 平田幸広, 後藤ちひろ, 近藤息吹, 中島有紀, 田川尚美, 久田裕恵, 丸田剛徳, 中野真, 新美茂樹, 落合和彦, 岡本愛光. 原発性腹膜癌肉腫の一例. *関東連合産科婦人科学会誌* 2016;53(1): 121-26.
 17. 田畑潤哉, 上田和, 永吉陽子, 黒田高史, 松野香苗, 川畑絢子, 嘉屋隆介, 飯田泰志, 斎藤元章, 矢内原臨, 山田恭輔, 岡本愛光. 胸腹腔鏡同時手術により診断・治療しえた横隔膜交通症. *東京産科婦人科学会誌* 2016;65(1): 82-88.
 18. Ito Y, Maehara K, Kaneki E, Matsuoka K, Sugahara N, Miyata T, Kamura H, Yamaguchi Y, Kono A, Nakabayashi K, Migita O, Higashimoto K, Soejima H, Okamoto A, Nakamura H, Kimura T, Wake N, Taniguchi T, Hata K. Novel Nonsense Mutation in the NLRP7 Gene Associated with Recurrent Hydatidiform Mole. *Gynecol Obstet Invest* 2016;81(4): 353-8.
 19. Yanaihara N, Noguchi Y, Saito M, Takenaka M, Takakura S, Yamada K, Okamoto A. MicroRNA Gene Expression Signature Driven by miR-9 Overexpression in Ovarian Clear Cell Carcinoma. *PloS one* 2016;11(9): e0162584.
 20. Sugiyama T, Okamoto A, Enomoto T, Hamano T, Aotani E, Terao Y, Suzuki N, Mikami M, Yaegashi N, Kato K, Yoshikawa H, Yokoyama Y, Tanabe H, Nishino K, Nomura H, Kim JW, Kim BG, Pignata S, Alexandre J, Green J, Isonishi S, Terauchi F, Fujiwara K, Aoki D. Randomized Phase III Trial of Irinotecan Plus Cisplatin Compared With Paclitaxel Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy for Ovarian Clear Cell Carcinoma: JGOG3017/GCIG Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(24): 2881-7.
 21. *2 Aoki R, Kobayashi N, Suzuki G, Kuratsune H, Shimada K, Oka N, Takahashi M, Yamadera W, Iwashita M, Tokuno S, Nibuya M, Tanichi M, Mukai Y, Mitani K, Kondo K, Ito H, Nakayama K. Human herpesvirus 6 and 7 are biomarkers for fatigue, which distinguish between physiological fatigue and pathological fatigue. *Biochemical and biophysical research communications*

- 2016;478(1): 424-30.
22. 森祐介, 加藤淳子, 白石絵莉子, 伊藤由紀, 拝野貴之, 杉本公平, 岡本愛光. 不妊治療中の子宮温存が可能であった子宮頸管妊娠の 1 例. *東京産科婦人科学会会誌* 2016;65(3): 602-06.
 23. *9 Komiyama S, Katabuchi H, Mikami M, Nagase S, Okamoto A, Ito K, Morishige K, Suzuki N, Kaneuchi M, Yaegashi N, Udagawa Y, Yoshikawa H. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2015 for the treatment of ovarian cancer including primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer. *Int J Clin Oncol* 2016;21(3): 435-46.
 24. 中島あかり, 井上桃子, 横溝陵, 上井美里, 小西晶子, 吉居絵理, 鈴木美智子, 青木宏明, 種元智洋, 佐村修, 岡本愛光. 当院にて妊娠・分娩管理を行い、母児ともに経過良好であった四胎妊娠の 1 例. *東京産科婦人科学会会誌* 2016;65(2): 361-64.
 25. *4 Sakae K, Yanagisawa H. Continuous follow-up with polaprezinc (zinc-L-carnosine complex) after oral treatment with L-carnosine for pressure ulcers. *Biomedical Research on Trace Elements* 2016;26(4): 174-80.
 26. *6 Arai Y, Matsuura T, Matsuura M, Fujiwara M, Okayasu I, Ito S, Arihiro S. Prostaglandin E-Major Urinary Metabolite as a Biomarker for Inflammation in Ulcerative Colitis: Prostaglandins Revisited. *Digestion* 2016;93(1): 32-9.
 27. Ito K, Mitsunaga M, Arihiro S, Saruta M, Matsuoka M, Kobayashi H, Tajiri H. Molecular targeted photoimmunotherapy for HER2-positive human gastric cancer in combination with chemotherapy results in improved treatment outcomes through different cytotoxic mechanisms. *BMC Cancer* 2016;16: 37.
 28. *9 Ohyama W, Yamaoka M, Yokoi K, Iwahashi M, Inage Y, Arihiro S, Koganei K, Sugita A, Ida H, Akiyama M. [Maternal Crohn's disease-related vitamin B12 deficient megaloblastic anemia in an infant]. *Rinsho Ketsueki* 2016;57(1): 15-9.
 29. Miyazaki R, Arihiro S, Hayashi E, Kitahara T, Oki S, Kamba S, Ide D, Komoike N, Satoh K, Kato T, Saruta M, Tajiri H, Aoki H, Omura N, Mitsumori N, Mitsuishi T, Yanagisawa H, Takahashi H. A Giant Gastrointestinal Stromal Tumor of the Stomach with Extramural Growth. *Case reports in gastroenterology* 2016;10(2): 344-51.
 30. 須賀万智, 谷内麻子, 五十嵐豪, 柳澤裕之, 石塚文平. 一般女性の更年期の知識、態度、問題認識力に関するアンケート調査 更年期障害の受診意図との関係. *日本女性医学学会雑誌* 2016;24(1): 37-44.
 31. Yoshioka W, Kawaguchi T, Nishimura N, Akagi T, Fujisawa N, Yanagisawa H, Matsumura F, Tohyama C. Polyuria-associated hydronephrosis induced by xenobiotic chemical exposure in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;311(4): F752-F62.
 32. Suka M, Taniuchi A, Igarashi S, Yanagisawa H, Ishizuka B. Menopause-specific health literacy in Japanese women. *Maturitas* 2016;91: 51-9.
 33. *4 Yanagisawa H, Kawashima T, Miyazawa M, Ohshiro T. Validity of the copper/zinc ratio as a diagnostic marker for taste disorders associated with zinc deficiency. *J Trace Elem Med Biol* 2016;36: 80-3.

34. 津田明奈, 青木宏明, 佐村修, 笠井章代, 小西晶子, 田沼有希子, 吉居絵理, 嘉屋隆介, 上出泰山, 種元智洋, 大浦訓章, 岡本愛光. 産褥期卵巣静脈血栓の診断における D-dimer 値の有用性. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2016;52(3): 815-19.
35. *8 Kobayashi N, Shinagawa S, Nagata T, Shimada K, Shibata N, Ohnuma T, Kasanuki K, Arai H, Yamada H, Nakayama K, Kondo K. Development of Biomarkers Based on DNA Methylation in the NCAPH2/LMF2 Promoter Region for Diagnosis of Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *PLoS one* 2016;11(1): e0146449.
36. *8 Suzuki A, Shibata N, Kasanuki K, Nagata T, Shinagawa S, Kobayashi N, Ohnuma T, Takeshita Y, Kawai E, Takayama T, Nishioka K, Motoi Y, Hattori N, Nakayama K, Yamada H, Arai H. Genetic Association between Presenilin 2 Polymorphisms and Alzheimer's Disease and Dementia of Lewy Body Type in a Japanese Population. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra* 2016;6(1): 90-7.
37. *4 Osaki T, Morikawa T, Kajita H, Kobayashi N, Kondo K, Maeda K. Caregiver burden and fatigue in caregivers of people with dementia: Measuring human herpesvirus (HHV)-6 and -7 DNA levels in saliva. *Arch Gerontol Geriatr* 2016;66: 42-48.
38. *4 Shinagawa S, Kobayashi N, Nagata T, Kusaka A, Yamada H, Kondo K, Nakayama K. DNA methylation in the NCAPH2/LMF2 promoter region is associated with hippocampal atrophy in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment patients. *Neurosci Lett* 2016;629: 33-37.
39. Yanaihara N, Hirata Y, Yamaguchi N, Noguchi Y, Saito M, Nagata C, Takakura S, Yamada K, Okamoto A. Antitumor effects of interleukin-6 (IL-6)/interleukin-6 receptor (IL-6R) signaling pathway inhibition in clear cell carcinoma of the ovary. *Mol Carcinog* 2016;55(5): 832-41.
40. *8 Nagata T, Shinagawa S, Nakajima S, Plitman E, Mihashi Y, Hayashi S, Mimura M, Nakayama K. Classification of Neuropsychiatric Symptoms Requiring Antipsychotic Treatment in Patients with Alzheimer's Disease: Analysis of the CATIE-AD Study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2016;50(3): 839-45.
41. *8 Kobayashi N, Shinagawa S, Nagata T, Shimada K, Shibata N, Ohnuma T, Kasanuki K, Arai H, Yamada H, Nakayama K, Kondo K. Usefulness of DNA Methylation Levels in COASY and SPINT1 Gene Promoter Regions as Biomarkers in Diagnosis of Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *PLoS one* 2016;11(12): e0168816.
42. *8 Takeshita Y, Shibata N, Kasanuki K, Nagata T, Shinagawa S, Kobayashi N, Ohnuma T, Suzuki A, Kawai E, Takayama T, Nishioka K, Motoi Y, Hattori N, Nakayama K, Yamada H, Arai H. Genetic association between RAGE polymorphisms and Alzheimer's disease and Lewy body dementias in a Japanese cohort: a case-control study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016.
43. *8 Nagata T, Nakajima S, Shinagawa S, Plitman E, Graff-Guerrero A, Mimura M, Nakayama K. Psychosocial or clinico-demographic factors related to neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease needing interventional treatment: analysis of the CATIE-AD study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016.
44. *10 Fujimoto Y, Urashima T, Shimura D, Ito R, Kawachi S, Kajimura I, Akaike T, Kusakari Y,

- Fujiwara M, Ogawa K, Goda N, Ida H, Minamisawa S. Low Cardiac Output Leads Hepatic Fibrosis in Right Heart Failure Model Rats. *PloS one* 2016;11(2): e0148666.
45. Kobayashi K, Araya J, Minagawa S, Hara H, Saito N, Kadota T, Sato N, Yoshida M, Tsubouchi K, Kurita Y, Ito S, Fujita Y, Takasaka N, Utsumi H, Yanagisawa H, Hashimoto M, Wakui H, Kojima J, Shimizu K, Numata T, Kawaishi M, Kaneko Y, Asano H, Yamashita M, Odaka M, Morikawa T, Nakayama K, Kuwano K. Involvement of PARK2-Mediated Mitophagy in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pathogenesis. *Journal of immunology* 2016;197(2): 504-16.
46. Suzuki K, Yamamoto K, Arakawa Y, Yamada H, Aiba K, Kitagawa M. Antimyeloma activity of bromodomain inhibitors on the human myeloma cell line U266 by downregulation of MYCL. *Anticancer Drugs* 2016;27(8): 756-65.
47. 關壽之, 上田和, 松井仁志, 中島恵子, 永吉陽子, 井上桃子, 川畑絢子, 鳴井千景, 嘉屋隆介, 飯田泰志, 高野浩邦, 岡本愛光. 探索に苦慮した術中器具紛失の一例. *日本産科婦人科内視鏡学会雑誌* 2015;30(2): 450-54.
48. 中島恵子, 鈴木啓太郎, 山下修位, 伊藤ひとみ, 大野田晋, 關壽之, 森川あすか, 柳田聡, 磯西成治, 岡本愛光. ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)により出血性脳梗塞をきたした子宮体癌の一例. *関東連合産科婦人科学会誌* 2015;52(1): 57-62.
49. Umezawa T, Umemori M, Horiguchi A, Nomura K, Takahashi H, Yamada K, Ochiai K, Okamoto A, Ikegami M, Sawabe M. Cytological variations and typical diagnostic features of endocervical adenocarcinoma in situ: A retrospective study of 74 cases. *Cytojournal* 2015;12: 8.
50. Yamaguchi N, Mimoto R, Yanaihara N, Imawari Y, Hirooka S, Okamoto A, Yoshida K. DYRK2 regulates epithelial-mesenchymal-transition and chemosensitivity through Snail degradation in ovarian serous adenocarcinoma. *Tumour Biol* 2015;36(8): 5913-23.
51. 加藤淳子, 拝野貴之, 大野田晋, 鴨下桂子, 山本瑠伊, 杉本公平, 岡本愛光. 思春期における過剰なスポーツが原因となった原発性無月経の1例. *東京産科婦人科学会誌* 2015;64(1): 96-100.
52. Okamoto A, Sehouli J, Yanaihara N, Hirata Y, Braicu I, Kim BG, Takakura S, Saito M, Yanagida S, Takenaka M, Yamaguchi N, Morikawa A, Tanabe H, Yamada K, Yoshihara K, Enomoto T, Itamochi H, Kigawa J, Matsumura N, Konishi I, Aida S, Aoki Y, Ishii N, Ochiai K, Akiyama T, Urashima M. Somatic copy number alterations associated with Japanese or endometriosis in ovarian clear cell adenocarcinoma. *PloS one* 2015;10(2): e0116977.
53. Takao T, Matsuyama Y, Suka M, Yanagisawa H, Iwamoto Y. The combined effect of visit-to-visit variability in HbA1c and systolic blood pressure on the incidence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015;3(1): e000129.
54. Takumi S, Okamura K, Yanagisawa H, Sano T, Kobayashi Y, Nohara K. The effect of a methyl-deficient diet on the global DNA methylation and the DNA methylation regulatory pathways. *J Appl Toxicol* 2015;35(12): 1550-6.
55. Saitou M, Iida Y, Komazaki H, Narui C, Matsuno K, Kawabata A, Ueda K, Tanabe H, Takakura S, Isonishi S, Sasaki H, Okamoto A. Success rate and safety of tumor debulking with diaphragmatic surgery for advanced epithelial ovarian cancer and peritoneal cancer. *Arch Gynecol*

- Obstet* 2015;291(3): 641-6.
56. Takenaka M, Saito M, Iwakawa R, Yanaihara N, Saito M, Kato M, Ichikawa H, Shibata T, Yokota J, Okamoto A, Kohno T. Profiling of actionable gene alterations in ovarian cancer by targeted deep sequencing. *International journal of oncology* 2015;46(6): 2389-98.
 57. Nagata C, Tanabe H, Takakura S, Narui C, Saito M, Yanaihara N, Okamoto A. Randomized controlled trial of enoxaparin versus intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prevention in Japanese surgical patients with gynecologic malignancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41(9): 1440-8.
 58. 村嶋麻帆, 飯田泰志, 大和田彬子, 田畑潤哉, 黒田高史, 山村倫啓, 宇田川治彦, 松井仁志, 鈴木二郎, 鈴木美智子, 森本恵爾, 小曾根浩一, 田部宏, 高野浩邦, 佐々木寛, 岡本愛光. 妊娠後期に発症した劇症 1 型糖尿病の 1 例. *千葉県産科婦人科医学会雑誌* 2015;9(1): 11-14.
 59. 小田嶋俊, 種元智洋, 小西晶子, 鈴木瑛太郎, 笠井章代, 吉居絵理, 田沼有希子, 嘉屋隆介, 上出泰山, 青木宏明, 佐村修, 大浦訓章, 岡本愛光. 出生前に診断した胎児頭蓋内出血の 1 例. *東京産科婦人科学会会誌* 2015;64(3): 526-31.
 60. Takao T, Kimura K, Suka M, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S, Matsuyama Y. Relationships between the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes patients and both visit-to-visit variability and time-to-effect differences in blood pressure. *Journal of diabetes and its complications* 2015;29(5): 699-706.
 61. *4 Han S, Mizoi M, Nakatani E, Adachi S, Miyakoshi Y, Yanagisawa H. Improvement of serum zinc levels in young Japanese women by provision of food information. *Biological trace element research* 2015;164(2): 169-77.
 62. *4 Yanagisawa H, Kido T, Yogosawa S, Sato O, Sakae K, Suka M. Inadequate intake of zinc exacerbates blood pressure and renal function via superoxide radical-induced oxidative stress. *Biomedical Research on Trace Elements* 2015;26(3): 117-23.
 63. 佐藤琢磨, 拝野貴之, 稲川早苗, 笠原佑太, 斉藤三和, 大野田晋, 鴨下桂子, 山本瑠伊, 加藤淳子, 川口里恵, 杉本公平, 岡本愛光. 当院生殖外来への乳がん患者診察依頼状況についての検討. *日本受精着床学会雑誌* 2015;32(2): 253-56.
 64. 片倉和香子, 拝野貴之, 大野田晋, 鴨下桂子, 山本瑠伊, 加藤淳子, 杉本公平, 岡本愛光. 乳癌に対する化学療法および片側付属器切除術後の早発卵巣不全に対しホルモン療法を施行し生児を得た 1 例. *東京産科婦人科学会会誌* 2015;64(4): 612-16.
 65. 笠原佑太, 飯田泰志, 永吉陽子, 中島恵子, 鈴木佳世, 川畑絢子, 上田和, 斎藤元章, 矢内原臨, 山田恭輔, 岡本愛光. 胚細胞腫瘍を合併した 46,XY Disorders of Sex Development の 2 例. *関東連合産科婦人科学会誌* 2015;52(4): 655-61.
 66. 小曾根浩一, 高野浩邦, 黒田高史, 鈴木二郎, 鈴木美智子, 飯田泰志, 田部宏, 佐々木寛, 岡本愛光. 子宮筋層浸潤はないが腹水細胞診陽性で大網転移を認めた子宮体癌 IVB 期の 1 例. *関東連合産科婦人科学会誌* 2015;52(4): 675-80.
 67. 大和田彬子, 高野浩邦, 小田嶋俊, 田中昌哉, 秋山由佳, 斉藤三和, 山下修位, 宇田川治彦, 駒崎裕美, 鈴木二郎, 鈴木美智子, 江澤正浩, 小曾根浩一, 田部宏, 佐々木寛, 金綱

- 友木子, 岡本愛光. 子宮原発 Perivascular epithelioid cell tumor の一例. *関東連合産科婦人科学会誌* 2015;52(4): 727-31.
68. 稲川早苗, 杉本公平, 大野田晋, 拝野貴之, 岡本愛光. がん・生殖医療の精神的サポートにおける医師・看護師の連携体制について. *日本不妊カウンセリング学会誌* 2015;14(2): 173-77.
69. Sugimoto K, Nagata C, Hayashi H, Yanagida S, Okamoto A. Use of dienogest over 53 weeks for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41(12): 1921-6.
70. *2 小林伸行, 近藤一博. 【透析患者の疲労感】疲労研究の最前線 疲労の尺度と疾病(解説/特集). *臨床透析* 2015;31 巻(12号): 1447-52.
71. *4 永田智行. 認知症患者の在宅介護者における介護負担の背景因子の把握と介護負担軽減を目的とした教育・介入事業の実施. *調査研究ジャーナル* 2015;4(2): 166.
72. *8 永田智行, 品川俊一郎, 小林伸行, 中山和彦. 【精神神経疾患のゲノム研究:失われた遺伝率の謎を求めて】アルツハイマー病におけるゲノミクスでわかったこと. *臨床精神医学* 2015;44(10): 1385-92.
73. Inamura K, Tsuno N, Shinagawa S, Nagata T, Tagai K, Nakayama K. Correlation between cognition and symptomatic severity in patients with late-life somatoform disorders. *Aging Ment Health* 2015;19(2): 169-74.
74. Ito S, Araya J, Kurita Y, Kobayashi K, Takasaka N, Yoshida M, Hara H, Minagawa S, Wakui H, Fujii S, Kojima J, Shimizu K, Numata T, Kawaishi M, Odaka M, Morikawa T, Harada T, Nishimura SL, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. PARK2-mediated mitophagy is involved in regulation of HBEC senescence in COPD pathogenesis. *Autophagy* 2015;11(3): 547-59.
75. Kawai E, Shibata N, Nagata T, Shinagawa S, Tagai K, Ohnuma T, Shimazaki H, Toda A, Kasanuki K, Takayama T, Suzuki A, Nakayama K, Yamada H, Arai H. Genetic Association Between KIBRA Polymorphism and Alzheimer's Disease with in a Japanese Population. *Neuromolecular Med* 2015;17(2): 170-7.
76. Kaneko Y, Nakayama K, Kinoshita A, Kurita Y, Odashima K, Saito Z, Yoshii Y, Horikiri T, Seki A, Seki Y, Takeda H, Kuwano K. Relation between recurrence of tuberculosis and transitional changes in IFN-gamma release assays. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(4): 480-3.
77. Numata T, Araya J, Mikami J, Hara H, Harada T, Takahashi H, Nakayama K, Kuwano K. A case of pulmonary lymphangioliomyomatosis complicated with uterine and retroperitoneal tumors. *Respir Med Case Rep* 2015;15: 71-6.
78. Numata T, Araya J, Yoshii Y, Shimizu K, Hara H, Nakayama K, Kuwano K. Clinical efficacy of anti-glycopeptidolipid-core IgA test for diagnosing Mycobacterium avium complex infection in lung. *Respirology* 2015;20(8): 1277-81.
79. Shimizu K, Yoshii Y, Morozumi M, Chiba N, Ubukata K, Uruga H, Hanada S, Saito N, Kadota T, Ito S, Wakui H, Takasaka N, Minagawa S, Kojima J, Hara H, Numata T, Kawaishi M, Saito K, Araya J, Kaneko Y, Nakayama K, Kishi K, Kuwano K. Pathogens in COPD exacerbations identified by comprehensive real-time PCR plus older methods. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10: 2009-16.

80. *8 Nagata T, Kobayashi N, Ishii J, Shinagawa S, Nakayama R, Shibata N, Kuerban B, Ohnuma T, Kondo K, Arai H, Yamada H, Nakayama K. Association between DNA Methylation of the BDNF Promoter Region and Clinical Presentation in Alzheimer's Disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra* 2015;5(1): 64-73.
81. 高坂直樹, 荒屋潤, 栗田裕輔, 小林賢司, 伊藤三郎, 小島淳, 原弘道, 清水健一郎, 沼田尊功, 河石真, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. SIRT6 によるオートファジー制御と気道上皮細胞老化. *分子呼吸器病* 2015;19(1): 112-14.
82. *10 Fukuda S, Koyama H, Kondo K, Fujii H, Hirayama Y, Tabata T, Okamura M, Yamakawa T, Okada S, Hirata S, Kiyama H, Kajimoto O, Watanabe Y, Inaba M, Nishizawa Y. Effects of nutritional supplementation on fatigue, and autonomic and immune dysfunction in patients with end-stage renal disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *PLoS one* 2015;10(3): e0119578.
83. Koido S, Homma S, Kan S, Takakura K, Namiki Y, Kobayashi H, Ito Z, Uchiyama K, Kajihara M, Arihiro S, Arakawa H, Okamoto M, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Induction of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes by fusion cells generated from allogeneic plasmacytoid dendritic and tumor cells. *International journal of oncology* 2015;46(6): 2679.
84. *6 Saijo H, Tatsumi N, Arihiro S, Kato T, Okabe M, Tajiri H, Hashimoto H. Microangiopathy triggers, and inducible nitric oxide synthase exacerbates dextran sulfate sodium-induced colitis. *Lab Invest* 2015;95(7): 728-48.
85. Iwasaki T, Saruta M, Sawada R, Ide D, Arihiro S, Matsuoka M, Katoh T, Tajiri H. [A case of acquired immunodeficiency syndrome with ileocecal ulcer]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2015;112(10): 1843-51.
86. 田部宏, 岡本愛光. 【産婦人科手術 Up to Date】 (第2章)婦人科 卵巣癌 卵巣癌における後腹膜リンパ節郭清の意義. *産科と婦人科* 2014;81(Suppl.): 192-95.
87. 高橋一彰, 岡本愛光. 【産婦人科処方ofのすべて-すぐに使える実践ガイド】 婦人科編 腫瘍 子宮筋腫. *臨床婦人科産科* 2014;68(4): 174-76.
88. 高橋一彰, 岡本愛光. 【産婦人科処方ofのすべて-すぐに使える実践ガイド】 婦人科編 腫瘍 子宮肉腫. *臨床婦人科産科* 2014;68(4): 177-80.
89. 田部宏, 岡本愛光. 【産婦人科手術 Up to Date】 (第2章)婦人科 卵巣癌 腹膜生検を含めた staging laparotomy の意義と留意点. *産科と婦人科* 2014;81(Suppl.): 176-79.
90. 竹中将貴, 高倉聡, 矢内原臨, 高野浩邦, 河野隆志, 横田淳, 岡本愛光. 産婦人科研究 異種分野との共存 がんの発生・進展に關与する遺伝子. *産婦人科の実際* 2014;63(3): 470-71.
91. 竹中将貴, 矢内原臨, 岡本愛光. 【女性のがん】 卵巣がん. *White* 2014;2(1): 17-21.
92. 斎藤元章, 田部宏, 岡本愛光. 子宮頸部扁平上皮癌に対する化療薬を用いた新たな治療戦略 化療薬 現在の標準治療での位置づけと今後の展望(子宮頸部扁平上皮癌に対して). *日本婦人科腫瘍学会雑誌* 2014;32(2): 154-62.
93. 高倉聡, 斎藤元章, 飯田泰志, 佐藤佳世, 關寿之, 上田和, 田部宏, 高野浩邦, 佐々木寛, 岡本愛光. 婦人科腫瘍・類腫瘍手術の進歩/進行・再発卵巣がんの手術 進行卵巣癌の

- PDS・IDS. *産婦人科手術* 2014(25): 9-16.
94. Inoue M, Yanaihara N, Okamoto A. Salmonella ovarian abscess in a patient with rheumatoid arthritis (RA): a case report with literature review. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41(4): 465-7.
95. Sakae K, Yanagisawa H. Oral treatment of pressure ulcers with polaprezinc (zinc L-carnosine complex): 8-week open-label trial. *Biol Trace Elem Res* 2014;158(3): 280-8.
96. Takao T, Matsuyama Y, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S. Visit-to-visit variability in systolic blood pressure predicts development and progression of diabetic nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014;28(2): 185-90.
97. *4 Yanagisawa H, Miyazaki T, Nodera M, Miyajima Y, Suzuki T, Kido T, Suka M. Zinc-Excess Intake Causes the Deterioration of Renal Function Accompanied by an Elevation in Systemic Blood Pressure Primarily Through Superoxide Radical-Induced Oxidative Stress. *Int J Toxicol* 2014;33(4): 288-96.
98. 内匠正太, 須賀万智, 柳澤裕之. 国内外の産業医学に関する文献紹介 酸化亜鉛ナノ粒子に関する最近の知見. *産業医学ジャーナル* 2014;37(3): 73-77.
99. Kido T, Tsunoda M, Kasai T, Sasaki T, Umeda Y, Senoh H, Yanagisawa H, Asakura M, Aizawa Y, Fukushima S. The increases in relative mRNA expressions of inflammatory cytokines and chemokines in splenic macrophages from rats exposed to multi-walled carbon nanotubes by whole-body inhalation for 13 weeks. *Inhal Toxicol* 2014;26(12): 750-8.
100. *10 Ito T, Urushima H, Sakaue M, Yukawa S, Honda H, Hirai K, Igura T, Hayashi N, Maeda K, Kitagawa T, Kondo K. Reduction of adverse effects by a mushroom product, active hexose correlated compound (AHCC) in patients with advanced cancer during chemotherapy--the significance of the levels of HHV-6 DNA in saliva as a surrogate biomarker during chemotherapy. *Nutrition and cancer* 2014;66(3): 377-82.
101. Takao T, Matsuyama Y, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S. Association between HbA1c variability and mortality in patients with type 2 diabetes. *Journal of diabetes and its complications* 2014;28(4): 494-9.
102. Takao T, Matsuyama Y, Suka M, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S. Time-to-effect relationships between systolic blood pressure and the risks of nephropathy and retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Journal of diabetes and its complications* 2014;28(5): 674-8.
103. Takahashi S, Suka M, Yanagisawa H. Antiviral Face Masks for the Prevention of Influenza Infection: a Meta-analysis. *General Medicine* 2014;15(2): 126-35.
104. *4 Sakae K, Yanagisawa H. Therapeutic effects of polaprezinc (zinc L-carnosine complex) on pressure ulcer—A comparison with L-carnosine alone—. *Biomedical Research on Trace Elements* 2014;25(3): 106-18.
105. Arai Y, Arihiro S, Matsuura T, Kato T, Matsuoka M, Saruta M, Mitsunaga M, Matsuura M, Fujiwara M, Okayasu I, Ito S, Tajiri H. Prostaglandin E-major urinary metabolite as a reliable surrogate marker for mucosal inflammation in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases* 2014;20(7): 1208-16.
106. Koido S, Homma S, Kan S, Takakura K, Namiki Y, Kobayashi H, Ito Z, Uchiyama K, Kajihara

- M, Arihiro S, Arakawa H, Okamoto M, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Induction of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes by fusion cells generated from allogeneic plasmacytoid dendritic and tumor cells. *International journal of oncology* 2014;45(1): 470-8.
107. *6 Itagaki M, Saruta M, Saijo H, Mitobe J, Arihiro S, Matsuoka M, Kato T, Ikegami M, Tajiri H. Efficacy of zinc-carnosine chelate compound, Polaprezinc, enemas in patients with ulcerative colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2014;49(2): 164-72.
108. *5 田沼有希子, 青木宏明, 杉林里佳, 鈴木朋, 久保隆彦, 左合治彦. 早期既往妊婦における早産再発率についての検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2014;50(1): 180-84.
109. *9 永崎栄次郎, 柵山年和, 林和美, 坂路ゆき恵, 青木雅子, 内藤安子, 荒川泰弘, 宇和川匡, 小林直, 相羽恵介. 当科におけるがん患者の在宅緩和ケア導入の現状. *癌と化学療法* 2014;41(Suppl.I): 63-65.
110. Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Nemoto K, Inamura K, Tsuno N, Nakayama K. Correlation between both morphologic and functional changes and anxiety in Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2014;38(3-4): 153-60.
111. *8 Nagata T, Kobayashi N, Shinagawa S, Yamada H, Kondo K, Nakayama K. Plasma BDNF levels are correlated with aggressiveness in patients with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2014;121(4): 433-41.
112. 小島淳, 荒屋潤, 小林賢司, 伊藤三郎, 高坂直樹, 弓野陽子, 原弘道, 清水健一郎, 沼田尊功, 河石真, 金子由美, 中山勝敏, 新井郷子, 宮崎徹, 桑野和善. 慢性閉塞性肺疾患の肺胞マクロファージにおける AIM の発現. *分子呼吸器病* 2014;18(1): 163-65.
113. *7 小島淳, 中山勝敏, 桑野和善. 【すぐ役に立つ-呼吸器薬の標準的使い方】 COPD 【増悪期の治療】 増悪期の治療. *Medicina* 2014;51(10): 1854-57.
114. 中山勝敏, 清水健一郎, 小島淳, 桑野和善. 【COPD を改めて問う】 治療 気管支拡張薬の限界. *THE LUNG-perspectives* 2014;22(2): 136-43.
115. 清水健一郎, 小島淳, 原弘道, 永峯翔太, 染谷将太, 苑田輝一郎, 横須賀真梨子, 井手華子, 栗田美紀, 堤由希, 伊達直人, 馬場優里, 保坂悠介, 高橋直子, 渡邊直昭, 栗田裕輔, 小林賢司, 伊藤三郎, 吉井悠, 和久井大, 高坂直樹, 皆川俊介, 沼田尊功, 河石真, 金子由美, 荒屋潤, 中山勝敏, 原田徹, 池上雅博, 佐藤慎二, 桑野和善. 治療抵抗性の急速進行性間質性肺炎を合併した Clinically amyopathic dermatomyositis(CADM)の 1 剖検例(第 720 回 CPC 症例). *東京慈恵会医科大学雑誌* 2014;129(1): 11-17.
116. Suzuki K, Terui Y, Nishimura N, Ueda K, Mishima Y, Sakajiri S, Yokoyama M, Aiba K, Hatake K. Rapid progression of anemia related to tumor-lysis syndrome associated with bortezomib treatment in myeloma patients. *Japanese journal of clinical oncology* 2014;44(5): 435-41.
117. Takasaka N, Araya J, Hara H, Ito S, Kobayashi K, Kurita Y, Wakui H, Yoshii Y, Yumino Y, Fujii S, Minagawa S, Tsurushige C, Kojima J, Numata T, Shimizu K, Kawaishi M, Kaneko Y, Kamiya N, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nishimura SL, Nakayama K, Kuwano K. Autophagy induction by SIRT6 through attenuation of insulin-like growth factor signaling is involved in the regulation of human bronchial epithelial cell senescence. *Journal of immunology* 2014;192(3): 958-68.

118. 金子由美, 橋本典生, 中山勝敏, 桑野和善. 中等症/重症の COPD 患者に対するブデソニド/ホルモテロール配合薬の上乗せあるいは変更が有効であった 3 症例の経験. *呼吸* 2014;33(11): 1162-66.
119. Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, Matsumura N, Nomura H, Itamochi H, Takano M, Takano T, Susumu N, Aoki D, Konishi I, Covens A, Ledermann J, Mezzanzanica D, Steer C, Millan D, McNeish IA, Pfisterer J, Kang S, Gladieff L, Bryce J, Oza A. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3): S20-5.
120. Hirata Y, Murai N, Yanaihara N, Saito M, Saito M, Urashima M, Murakami Y, Matsufuji S, Okamoto A. MicroRNA-21 is a candidate driver gene for 17q23-25 amplification in ovarian clear cell carcinoma. *BMC Cancer* 2014;14: 799.
121. 廣瀬宗, 上田和, 駒崎裕美, 鳴井千景, 高橋一彰, 永田知映, 斎藤元章, 矢内原臨, 高倉聡, 山田恭輔, 落合和徳, 岡本愛光. 免疫組織学的検査を試みた子宮頸部類内膜腺癌の 2 例. *関東連合産科婦人科学会誌* 2014;51(4): 583-91.
122. 田川尚美, 柳田聡, 永吉陽子, 大野田晋, 青木ひとみ, 關壽之, 森川あすか, 鈴木啓太郎, 磯西成治, 岡本愛光. AFP が異常高値を示した卵巣明細胞腺癌の 1 例. *関東連合産科婦人科学会誌* 2014;51(4): 503-08.
123. 齋藤良介, 青木宏明, 舟木哲, 小西晶子, 吉居絵理, 田沼有希子, 梶原一紘, 土橋麻美子, 上出泰山, 種元智洋, 大浦訓章, 岡本愛光. 妊娠中期の不明熱により妊娠継続の判断に苦慮した 1 例. *東京産科婦人科学会誌* 2014;63(4): 702-07.
124. Seki T, Yanaihara N, Hirata Y, Fukunaga M, Tanaka T, Okamoto A. Uterine endometrial carcinoma with trophoblastic differentiation: a case report with literature review. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014;35(4): 461-4.
125. Suzuki K, Takakura S, Saito M, Morikawa A, Suzuki J, Takahashi K, Nagata C, Yanaihara N, Tanabe H, Okamoto A. Impact of surgical staging in stage I clear cell adenocarcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(7): 1181-9.
126. 堀口絢奈, 梅澤敬, 芦川智美, 土屋幸子, 梅森宮加, 鷹橋浩幸, 池上雅博, 山田恭輔, 岡本愛光, 落合和徳. BD シュアパス液状処理細胞診システムにおける血液の影響に関する研究 標本不適正要因を除去する前処理工程の検討. *日本臨床細胞学会雑誌* 2014;53(4): 286-91.
127. 上田和, 鴨下桂子, 大野田晋, 笠井章代, 津田明奈, 廣瀬宗, 中島恵子, 川畑絢子, 駒崎裕美, 松野香苗, 高橋一彰, 斎藤元章, 矢内原臨, 杉本公平, 岡本愛光. 婦人科腹腔鏡手術への 3D システム導入に関する検討. *東京産科婦人科学会誌* 2014;63(3): 407-11.
128. Kajiwara K, Kimura E, Nakano M, Takano H, Okamoto A. Clinical experience of J-VAC drain for skin closure in the laparotomy of obstetrics and gynecology. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40(4): 1089-97.
129. 斎藤三和, 杉本公平, 大野田晋, 鴨下桂子, 山本瑠伊, 飯倉絵里, 拝野貴之, 岡本愛光. 当院におけるがん・生殖医療の動向 臨床導入における問題点を探る. *東京産科婦人科学会誌* 2014;63(2): 218-22.

130. 上田和, 大野田晋, 鴨下桂子, 井上桃子, 鳴井千景, 森川あすか, 高橋一彰, 關壽之, 黒田浩, 拝野貴之, 斉藤元章, 矢内原臨, 杉本公平, 岡本愛光. 腹腔鏡下手術施行後に診断された境界悪性卵巣腫瘍 8 例からの検討. *日本産科婦人科内視鏡学会雑誌* 2014;29(2): 402-07.
131. 梅澤敬, 芦川智美, 堀口絢奈, 土屋幸子, 野村浩一, 山田恭輔, 岡本愛光, 落合和徳, 沢辺元司, 池上雅博. LSIL に ASC-H が混在する評価困難症例に関する検討. *日本臨床細胞学会雑誌* 2014;53(2): 99-103.
132. 芦川智美, 梅澤敬, 野村浩一, 恩田威一, 神谷直樹, 山田恭輔, 岡本愛光, 落合和徳, 池上雅博. サーベックスブラシを用いた split-sample による BD シュアパス液状化細胞診と直接塗抹法における標本適否の比較. *日本臨床細胞学会雑誌* 2014;53(2): 89-93.
133. 久田裕恵, 高野浩邦, 飯田泰志, 高橋一彰, 小曾根浩一, 江澤正浩, 田部宏, 佐々木寛, 岡本愛光. 当院における卵黄嚢腫瘍 6 例の検討. *関東連合産科婦人科学会誌* 2014;51(1): 5-11.
134. 鴨下桂子, 杉本公平, 野口幸子, 大野田晋, 山本瑠伊, 拝野貴之, 林博, 岡本愛光. 不妊治療終結に対する医師の係わり方の検討 当院不妊学級での取り組み. *日本受精着床学会雑誌* 2014;31(1): 87-90.
135. 杉本公平, 竹川悠起子, 大野田晋, 鴨下桂子, 山本瑠伊, 川口里恵, 拝野貴之, 林博, 岡本愛光. 「卵子の老化」という言葉が不妊患者に与えた影響 不妊カウンセリング外来の動向からの考察. *日本受精着床学会雑誌* 2014;31(1): 51-55.
136. 宮田あかね, 木村英三, 中野真, 高野浩邦, 岡本愛光. 卵管原発悪性胚細胞腫瘍の 1 例. *日本婦人科腫瘍学会雑誌* 2014;32(1): 60-66.
137. 青木宏明, 杉林里佳, 鈴木朋, 田沼有希子, 左合治彦. 切迫早産入院患者における入院時週数、頸管長と早産の関係. *産婦人科の実際* 2013;62(4): 577-81.
138. *1 清水昭宏, 小林伸行, 嶋田和也, 近藤一博. 新規組み換えヒトヘルペスウイルス 6B(HHV-6B)を用いた HHV-6B ゲノム組み込み 293T 細胞の樹立とヒトゲノム DNA への組み込み機構の解析. *東京慈恵会医科大学雑誌* 2013;128 卷(1 号): 41-52.
139. *2 玉井将人, 南波広行, 大坪主税, 和田靖之, 久保政勝, 井田博幸, 小林伸行, 近藤一博. HHV-6 再活性化を伴ったけいれん重積型急性脳症の 1 例. *日本小児科学会雑誌(0001-6543)* 2013;117(9): 1459-63.
140. Suzuki K, Nishiwaki K, Yamada H, Baba H, Hori K, Takeuchi T, Fukuda S, Hashimoto T. Case of paraneoplastic pemphigus associated with retroperitoneal diffuse large B-cell lymphoma and fatal bronchiolitis obliterans-like lung disease. *J Dermatol* 2013;40(2): 142-4.
141. Yanaihara N, Harris CC. MicroRNA Involvement in Human Cancers. *Clin Chem* 2013;59(12): 1811-2.
142. Suzuki K, Terui Y, Nishimura N, Mishima Y, Sakajiri S, Yokoyama M, Takahashi S, Tsuyama N, Takeuchi K, Hatake K. Prognostic value of C-reactive protein, lactate dehydrogenase and anemia in recurrent or refractory aggressive lymphoma. *Japanese journal of clinical oncology* 2013;43(1): 37-44.
143. Suzuki K, Terui Y, Yokoyama M, Ueda K, Nishimura N, Mishima Y, Sakajiri S, Tsuyama N,

- Takeuchi K, Hatake K. Prognostic value of high thymidine kinase activity in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma treated by rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone. *Leukemia & lymphoma* 2013;54(11): 2412-7.
144. *4 Kawasaki I, Suzuki Y, Yanagisawa H. Zinc deficiency enhances the induction of micronuclei and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine via superoxide radical in bone marrow of zinc-deficient rats. *Biological trace element research* 2013;154(1): 120-6.
145. *4 Sakae K, Agata T, Kamide R, Yanagisawa H. Effects of L-carnosine and its zinc complex (Polaprezinc) on pressure ulcer healing. *Nutr Clin Pract* 2013;28(5): 609-16.
146. *4 Yanagisawa H, Kawashima T, Furuta S, Shibasaki Y, Yotsuya O. Plasma Zinc Disposition in Subjects with Low Zinc Levels Following Administration of Polaprezinc (Zinc L-Carnosine Complex). *Biomedical Research on Trace Elements* 2013;24(4): 185-89.
147. *1 K, Katsuhito I, Toshihiko A, Machi S, Hiroyuki Y. Mental Health, Job Stress, and Character Traits in Japanese Male Workers *Jikeikai medical journal* 2013;60(4): 55-63.
148. 須賀万智, 三輪祐一, 小野良樹, 柳澤裕之. 定期健康診断における心血管危険因子の有所見率の10年間の推移. *産業衛生学雑誌* 2013;55(1): 1-10.
149. 鈴木隆司, 須賀万智, 柳澤裕之. 都道府県における自殺死亡率の推移と地域要因の分析. *厚生の指標* 2013;60(5): 24-29.
150. 柳澤裕之. 【高齢者の救急医療-その病態特徴と基本管理-】 高齢者外因性の救急疾患と処置 低体温症、凍瘡・凍傷. *日本臨床* 2013;71(6): 1074-78.
151. 須賀万智, 柳澤裕之. 職場における健康管理(第8回) 肥満予防のためのポピュレーション・アプローチ 職場環境を健康志向に改める. *保健の科学* 2013;55(8): 551-54.
152. Chang SY, Song JH, Guleng B, Cotoner CA, Arihiro S, Zhao Y, Chiang HS, O'Keeffe M, Liao G, Karp CL, Kweon MN, Sharpe AH, Bhan A, Terhorst C, Reinecker HC. Circulatory antigen processing by mucosal dendritic cells controls CD8(+) T cell activation. *Immunity* 2013;38(1): 153-65.
153. Nakao Y, Saito S, Ohya T, Aihara H, Arihiro S, Kato T, Ikegami M, Tajiri H. Endoscopic features of colorectal serrated lesions using image-enhanced endoscopy with pathological analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25(8): 981-8.
154. Takakura K, Kajihara M, Iwasaki T, Ide D, Miyazaki T, Arai Y, Saruta M, Arihiro S, Matsuoka M, Koido S, Ito R, Matsumoto M, Gocho T, Wakiyama S, Yanaga K, Tajiri H. Unusual images of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Case reports in gastroenterology* 2013;7(3): 414-9.
155. Komoike N, Kato T, Saijo H, Arihiro S, Hashimoto H, Okabe M, Ito M, Koido S, Homma S, Tajiri H. Photodynamic diagnosis of colitis-associated dysplasia in a mouse model after oral administration of 5-aminolevulinic acid. *In vivo* 2013;27(6): 747-53.
156. Koido S, Ohkusa T, Homma S, Namiki Y, Takakura K, Saito K, Ito Z, Kobayashi H, Kajihara M, Uchiyama K, Arihiro S, Arakawa H, Okamoto M, Gong J, Tajiri H. Immunotherapy for colorectal cancer. *World journal of gastroenterology : WJG* 2013;19(46): 8531-42.
157. 土屋幸子, 梅澤敬, 芦川智美, 福村絢奈, 梅森宮加, 野村浩一, 池上雅博, 山田恭輔, 岡

- 本愛光, 落合和徳. BD シュアパス液状処理細胞診システムへの粘液添加実験 標本不適正要因を除去する前処理工程の検討. *日本臨床細胞学会雑誌* 2013;52(6): 502-06.
158. 駒崎裕美, 上田和, 廣瀬宗, 鳴井千景, 高橋一彰, 永田知映, 斎藤元章, 矢内原臨, 高倉聡, 山田恭輔, 落合和徳, 岡本愛光. 術前診断し得た後腹膜神経鞘腫の 1 例. *東京産科婦人科学会誌* 2013;62(4): 658-62.
159. 三宅清彦, 嘉屋隆介, 茂木真, 田中忠夫, 坂本優, 岡本愛光. 子宮体癌術後に発症した原発性腹膜癌の 1 例. *日本婦人科腫瘍学会雑誌* 2013;31(4): 1055-61.
160. 梶原一紘, 和田誠司, 堀谷まどか, 土橋麻美子, 田中邦治, 種元智洋, 大浦訓章, 岡本愛光. 胎児死亡となった先天性 QT 延長症候群の 1 例. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2013;49(3): 1115-20.
161. 舟木哲, 梶原一紘, 大浦訓章, 佐藤泰輔, 野口幸子, 佐藤陽一, 堀谷まどか, 土橋麻美子, 田中邦治, 川口里恵, 種元智洋, 恩田威一, 岡本愛光. 頸管妊娠に対し子宮動脈塞栓術施行後次回妊娠で分娩後大量出血をきたし再度子宮動脈塞栓術を施行した 1 例. *東京産科婦人科学会誌* 2013;62(3): 450-55.
162. 佐藤安南, 梅原永能, 廣瀬宗, 山村倫啓, 上出泰山, 和田誠司, 渡辺典芳, 塚原優己, 久保隆彦, 北川道弘, 左合治彦, 和田誠司, 岡本愛光. 帝王切開癒痕部妊娠において異なる転帰をたどった 2 例. *東京産科婦人科学会誌* 2013;62(2): 309-13.
163. Nakashima A, Yamanaka-Tatematsu M, Fujita N, Koizumi K, Shima T, Yoshida T, Nikaido T, Okamoto A, Yoshimori T, Saito S. Impaired autophagy by soluble endoglin, under physiological hypoxia in early pregnant period, is involved in poor placentation in preeclampsia. *Autophagy* 2013;9(3): 303-16.
164. 佐藤佳世, 高野浩邦, 田部宏, 矢内原臨, 高倉聡, 山田恭輔, 佐々木寛, 池上雅博, 岡本愛光. 卵管原発明細胞腺癌の一例. *関東連合産科婦人科学会誌* 2013;50(1): 105-11.
165. 宮田あかね, 松野香苗, 中野真, 高野浩邦, 岡本愛光, 木村英三. 帝王切開中に発症したラテックスアナフィラキシーショックの 1 例. *関東連合産科婦人科学会誌* 2013;50(1): 149-54.
166. 杉本公平, 関寿之, 鴨下桂子, 飯倉絵理, 堀谷まどか, 上田和, 種元智洋, 斎藤元章, 押野貴之, 林博, 和田誠司, 大浦訓章, 岡本愛光. 医師の行う不妊外来カウンセリングの現状. *日本受精着床学会雑誌* 2013;30(1): 136-40.
167. Yanagida S, Taniue K, Sugimasa H, Nasu E, Takeda Y, Kobayashi M, Yamamoto T, Okamoto A, Akiyama T. ASBEL, an ANA/BTG3 antisense transcript required for tumorigenicity of ovarian carcinoma. *Scientific reports* 2013;3: 1305.
168. *1 Shimizu A, Kobayashi N, Shimada K, Oura K, Tanaka T, Okamoto A, Kondo K. Novel gene therapy viral vector using non-oncogenic lymphotropic herpesvirus. *PloS one* 2013;8(2): e56027.
169. Koyama-Nasu R, Takahashi R, Yanagida S, Nasu-Nishimura Y, Oyama M, Kozuka-Hata H, Haruta R, Manabe E, Hoshino-Okubo A, Omi H, Yanaihara N, Okamoto A, Tanaka T, Akiyama T. The cancer stem cell marker CD133 interacts with plakoglobin and controls desmoglein-2 protein levels. *PloS one* 2013;8(1): e53710.
170. 白石絵莉子, 山本瑠伊, 山下修位, 林千景, 駒崎裕美, 高橋一彰, 堀谷まどか, 永田知映,

- 上田和, 斉藤元章, 矢内原臨, 高倉聡, 山田恭輔, 落合和徳, 岡本愛光. 卵巣原発ミューラ一管性腺肉腫の 1 例 妊孕性温存手術後の再発. *東京産科婦人科学会会誌* 2013;62(1): 116-21.
171. 原弘道, 荒屋潤, 伊藤三郎, 高坂直樹, 小島淳, 清水健一郎, 石川威夫, 沼田尊功, 河石真, 斉藤桂介, 中山勝敏, 桑野和善. 喫煙による細胞老化におけるクレアチンキナーゼ (CK)B の役割. *分子呼吸器病* 2013;17(1): 130-32.
172. *7 中山勝敏, 荒屋潤, 河石真, 桑野和善. 【呼吸器疾患の増悪を考える】 総論:増悪時の呼吸病態 増悪時の呼吸機能変化. *THE LUNG-perspectives* 2013;21(3): 229-36.
173. Kojima J, Araya J, Hara H, Ito S, Takasaka N, Kobayashi K, Fujii S, Tsurushige C, Numata T, Ishikawa T, Shimizu K, Kawaishi M, Saito K, Kamiya N, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Hano H, Arai S, Miyazaki T, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) expression in alveolar macrophages in COPD. *Respiratory research* 2013;14: 30.
174. Hara H, Araya J, Ito S, Kobayashi K, Takasaka N, Yoshii Y, Wakui H, Kojima J, Shimizu K, Numata T, Kawaishi M, Kamiya N, Odaka M, Morikawa T, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. Mitochondrial fragmentation in cigarette smoke-induced bronchial epithelial cell senescence. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology* 2013;305(10): L737-46.
175. Araya J, Kojima J, Takasaka N, Ito S, Fujii S, Hara H, Yanagisawa H, Kobayashi K, Tsurushige C, Kawaishi M, Kamiya N, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nishimura SL, Kawabata Y, Hano H, Nakayama K, Kuwano K. Insufficient autophagy in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology* 2013;304(1): L56-69.
176. Nagata T, Shinagawa S, Tagai K, Nakayama K. A case in which mirtazapine reduced auditory hallucinations in a patient with Parkinson disease. *Int Psychogeriatr* 2013;25(7): 1199-201.
177. *8 Kobayashi N, Nagata T, Shinagawa S, Oka N, Shimada K, Shimizu A, Tatebayashi Y, Yamada H, Nakayama K, Kondo K. Increase in the IgG avidity index due to herpes simplex virus type 1 reactivation and its relationship with cognitive function in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Biochemical and biophysical research communications* 2013;430(3): 907-11.
178. *8 Nagata T, Shinagawa S, Kuerban B, Shibata N, Ohnuma T, Arai H, Nakayama K, Yamada H. Age-Related Association between Apolipoprotein E epsilon4 and Cognitive Function in Japanese Patients with Alzheimer's Disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra* 2013;3(1): 66-73.
179. Shibata N, Nagata T, Shinagawa S, Ohnuma T, Shimazaki H, Komatsu M, Kuerban B, Tomson K, Nakayama K, Yamada H, Arai H. Genetic association between APOA1 and APOD polymorphisms and Alzheimer's disease in a Japanese population. *Journal of neural transmission* 2013;120(11): 1599-603.
180. Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Tsuno N, Ozone M, Nakayama K. Mirtazapine improves visual hallucinations in Parkinson's disease: a case report. *Psychogeriatrics* 2013;13(2): 103-7.
181. Nagata T, Shibata N, Shinagawa S, Nakayama R, Kuerban B, Ohnuma T, Arai H, Nakayama K, Yamada H. Genetic Association between Neurotrophin-3 Polymorphisms and Alzheimer's Disease

- in Japanese Patients. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra* 2013;3(1): 272-80.
182. Nagasaki E, Yuda M, Tanishima Y, Arakawa Y, Kobayashi K, Sakuyama T, Inoue D, Nishikawa K, Kobayashi M, Omura N, Kobayashi T, Aiba K. Complete response of esophageal small cell carcinoma amrubicin treatment. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 2013;19(4): 770-5.
183. Fajardo G, Zhao M, Urashima T, Farahani S, Hu DQ, Reddy S, Bernstein D. Deletion of the beta2-adrenergic receptor prevents the development of cardiomyopathy in mice. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2013;63: 155-64.
184. 黒田浩, 田部宏, 斉藤元章, 岡本愛光. 【プロメテウス 婦人科がん最新医療】 婦人科がんの symptom benefit. *産婦人科の実際* 2013;62(12): 2077-83.
185. 竹中将貴, 矢内原臨, 岡本愛光. 【プロメテウス 婦人科がん最新医療】 卵巣がんの発がん機構. *産婦人科の実際* 2013;62(12): 1848-54.
186. 尾上薫, 北井里実, 福田国彦, 岡本愛光. 【プロメテウス 婦人科がん最新医療】 子宮体がんの検診と診断 画像診断. *産婦人科の実際* 2013;62(12): 1763-72.
187. 田部宏, 斉藤元章, 岡本愛光. 【プロメテウス 婦人科がん最新医療】 子宮頸がんの化学療法. *産婦人科の実際* 2013;62(12): 1704-09.
188. 坂本優, 嘉屋隆介, 三宅清彦, 小屋松安子, 落合和徳, 田中忠夫, 岡本愛光. 【プロメテウス 婦人科がん最新医療】 子宮頸がんの手術療法 PDT(光線力学療法). *産婦人科の実際* 2013;62(12): 1677-83.
189. 小田瑞恵, 岡本愛光. 【プロメテウス 婦人科がん最新医療】 子宮頸がんの検診と診断 子宮頸部病変の診断 コルポスコピーの見方・考え方. *産婦人科の実際* 2013;62(12): 1644-53.
190. 石橋由朗, 三澤健之, 小村伸朗, 大熊誠尚, 芦塚修一, 尾高真, 杉本公平, 山田祐紀, 柏木秀幸, 森川利昭, 矢永勝彦, 岡本愛光, 颯川晋, 森山寛. 【各科におけるトレーニングシステムの構築】 学内技術認定制度と連携した研修医からの内視鏡外科手術教育. *日本外科系連合学会誌* 2013;38(2): 235-42.
191. 佐薙 佳, 高倉 聡, 岡本 愛. 【婦人科がん手術の最前線】 卵巣がん 卵巣がんに対する staging laparotomy. *産婦人科の実際* 2013;62(1): 59-66.
192. 林千景, 永田知映, 井上桃子, 高橋一彰, 山本瑠伊, 堀谷まどか, 国東志郎, 上田和, 斉藤元章, 矢内原臨, 高倉聡, 鷹橋浩幸, 山田恭輔, 落合和徳, 岡本愛光. 若年に発症し予後不良であった卵巣癌 Mucinous adenocarcinoma with mural nodule(anaplastic carcinoma)の1例. *関東連合産科婦人科学会誌* 2013;50(4): 613-18.
193. 田沼有希子, 宮田あかね, 久田裕恵, 松野香苗, 高野浩邦, 中野真, 岡本愛光, 木村英三. 当院で出生した正常新生児の MRSA 培養検査と児の検討. *関東連合産科婦人科学会誌* 2013;50(4): 533-38.
194. Arai Y, Kato T, Arihiro S, Itagaki M, Komoike N, Odagi I, Saruta M, Matsuoka M, Suzuki T, Tajiri H. Utility of single balloon enteroscopy (SBE) for difficult cases of total colonoscopy. *J Interv Gastroenterol* 2012;2(1): 12-14.
195. Arihiro S, Kato T, Ito K, Saruta M, Nikami T, Suzuki T, Tajiri H. Correlation between symptomatic

- improvement and quality of life in patients with reflux and dyspeptic symptoms. *J Clin Biochem Nutr* 2012;50(3): 205-10.
196. Zhao Y, Alonso C, Ballester I, Song JH, Chang SY, Guleng B, Arihiro S, Murray PJ, Xavier R, Kobayashi KS, Reinecker HC. Control of NOD2 and Rip2-dependent innate immune activation by GEF-H1. *Inflammatory bowel diseases* 2012;18(4): 603-12.
197. 高坂直樹, 数寄泰介, 山川英晃, 内海裕文, 小島淳, 石川威夫, 原弘道, 沼田尊功, 河石真, 荒屋潤, 中山勝敏, 桑野和善. 迅速抗原検査陰性のパンデミック(H1N1)2009 重症肺炎の1例. *日本胸部臨床* 2012;71(8): 812-17.
198. 飯田泰志, 小田瑞恵, 岡本愛光. 【産婦人科の薬剤使用プラクティス:病態別処方-婦人科編】 感染症 尖圭コンジローマ. *産婦人科の実際* 2012;61(11): 1580-83.
199. Kadota T, Shimizu K, Tsurushige C, Kawaishi M, Araya J, Nakayama K, Kuwano K, Hano H. Organizing pneumonia complicated by cyst and pneumothorax formation. *Internal medicine* 2012;51(22): 3155-8.
200. Hara H, Araya J, Takasaka N, Fujii S, Kojima J, Yumino Y, Shimizu K, Ishikawa T, Numata T, Kawaishi M, Saito K, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Hano H, Nakayama K, Kuwano K. Involvement of creatine kinase B in cigarette smoke-induced bronchial epithelial cell senescence. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 2012;46(3): 306-12.
201. 森川あすか, 高倉聡, 岡本愛光. 【産婦人科医療の未来の予測】 卵巣がんの発見と治療. *産婦人科の実際* 2012;61(10): 1435-42.
202. Fujii S, Hara H, Araya J, Takasaka N, Kojima J, Ito S, Minagawa S, Yumino Y, Ishikawa T, Numata T, Kawaishi M, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nishimura S, Nakayama K, Kuwano K. Insufficient autophagy promotes bronchial epithelial cell senescence in chronic obstructive pulmonary disease. *Oncoimmunology* 2012;1(5): 630-41.
203. Suzuki K, Terui Y, Nakano K, Nara E, Nasu K, Ueda K, Nishimura N, Mishima Y, Sakajiri S, Yokoyama M, Takahashi S, Hatake K. High thymidine kinase activity is a strong predictive factor for poor prognosis in peripheral T-cell lymphoma treated with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone. *Leukemia & lymphoma* 2012;53(5): 849-54.
204. Miyakoshi Y, Kajihara C, Shimizu H, Yanagisawa H. Tempol suppresses micronuclei formation in astrocytes of newborn rats exposed to 50-Hz, 10-mT electromagnetic fields under bleomycin administration. *Mutation research* 2012;747(1): 138-41.
205. *8 永田智行, 品川俊一郎. 【軽度認知機能障害(MCI)-様々な診療科で診ることになったMCIへの対応】 精神科における軽度認知機能障害(MCI). *認知症の最新医療* 2012;2(2): 71-75.
206. Nagata T, Shinagawa S, Nukariya K, Yamada H, Nakayama K. Association between BDNF polymorphism (Val66Met) and executive function in patients with amnesic mild cognitive impairment or mild Alzheimer disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2012;33(4): 266-72.
207. *8 Kobayashi N, Nagata T, Shinagawa S, Nakayama R, Kondo K, Nakayama K, Yamada H. Association between neurotrophin-3 polymorphisms and executive function in Japanese patients

- with amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2012;34(3-4): 190-7.
208. Kido T, Tsunoda M, Sugaya C. The determination of urine protein and creatinine concentrations in the urine of HIGA mice and BALB/c mice after subacute administration of fluoride via their drinking water. *微量栄養素研究* 2012;29: 41-46.
209. Suka M, Miwa Y, Ono Y, Yanagisawa H. Impact of weight gain on cardiovascular risk factors in Japanese male workers. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine* 2012;54(10): 1288-92.
210. 須賀万智, 柳澤裕之. 国内外の産業医学に関する文献紹介 生活習慣改善の環境的介入に関するエビデンス. *産業医学ジャーナル* 2012;35(3): 100-03.
211. *4 柳澤 裕, 須賀 万. 必須微量元素 亜鉛の基礎と臨床. *New Diet Therapy* 2012;28(1): 17-20.
212. Hirata Y, Yanaihara N, Yanagida S, Fukui K, Iwadate K, Kiyokawa T, Tanaka T. Molecular genetic analysis of nongestational choriocarcinoma in a postmenopausal woman: a case report and literature review. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31(4): 364-8.
213. *1 小林伸行, 中山和彦, 近藤一博. 精神科領域から見た疼痛 身体表現性障害と慢性疲労症候群. *女性心身医学* 2012;16(3): 251-55.
214. 矢内原臨, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 【婦人科悪性腫瘍の治療開発とそのシーズ】 上皮性卵巣癌における免疫関連遺伝子を標的とした治療法の開発. *産婦人科の実際* 2012;61(2): 197-99.
215. Kasai M, Miyazaki T, Takenaka T, Yanagisawa H, Suzuki H. Excessive zinc intake increases systemic blood pressure and reduces renal blood flow via kidney angiotensin II in rats. *Biological trace element research* 2012;150(1-3): 285-90.
216. Kurosawa S, Matsushima M, Fujinuma Y, Hayashi D, Noro I, Kanaya T, Watanabe T, Tominaga T, Nagata T, Kawasaki A, Hosoya T, Yanagisawa H. Two principal components, coping and independence, comprise patient enablement in Japan: cross sectional study in Tohoku area. *The Tohoku journal of experimental medicine* 2012;227(2): 97-104.
217. 岡本愛光, 田部宏, 落合和徳, 田中忠夫. 【卵巣癌治療の変遷と今後の展開】 卵巣癌の最近の臨床試験の動向について GCIG 会議より. *産科と婦人科* 2012;79(6): 767-73.
218. 寒河江悟, 青木大輔, 進伸幸, 岡本愛光, 青谷恵利子, 竹内正弘, 万代昌紀, JGOG・GCIG 委員会. 【婦人科がん-最新の研究動向-】 婦人科がん 概論 国際共同研究の動向 Gynecologic Cancer Intergroup(GCIG)での議論を中心に. *日本臨床* 2012;70(増刊 4 婦人科がん): 59-66.
219. 矢内原臨, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 【婦人科がん-最新の研究動向-】 卵巣がん 卵巣癌の発癌機構 分子機構. *日本臨床* 2012;70(増刊 4 婦人科がん): 475-79.
220. 須賀 万, 柳澤 裕. 国内外の産業医学に関する文献紹介 生活習慣改善の環境的介入に関するエビデンス. *産業医学ジャーナル* 2012;35(3): 100-03.
221. 大浦訓章, 塚原麻帆, 松岡知奈, 佐藤泰輔, 梶原一紘, 佐藤陽一, 加藤淳子, 土橋麻美子, 田中邦治, 川口里恵, 種元智洋, 岡本愛光. 【産科外来診療フローチャート-妊婦管理のす

- べて-】 リスク因子の抽出と評価. *産婦人科の実際* 2012;61(7): 959-64.
222. 平田 幸, 矢内原 臨, 落合 和, 岡本 愛. 【婦人科がんの最新医学】 (PART.4)卵巣がんの最新医学 卵巣がんの再発パターン別治療方針. *からだの科学* 2012(274): 139-42.
223. 鴨下桂子, 高野浩邦, 平井利明, 松井仁志, 田沼有希子, 佐藤佳世, 森本恵爾, 江澤正浩, 小曾根浩一, 飯田泰志, 青木宏明, 田部宏, 栗田正, 谷口洋, 佐々木寛, 岡本愛光. 【卵巣成熟嚢胞性奇形腫】 卵巣成熟嚢胞性奇形腫を合併した抗 NMDAR 抗体陽性脳炎の 1 例. *関東連合産科婦人科学会誌* 2012;49(4): 675-78.
224. 佐藤泰輔, 種元智洋, 松岡知奈, 松井仁志, 梶原一紘, 堀谷まどか, 土橋麻美子, 田中邦治, 和田誠司, 大浦訓章, 恩田威一, 岡本愛光. 羊水過多をきたした胎盤血管腫の 2 例. *東京産科婦人科学会誌* 2012;61(3): 408-12.
225. Yanaihara N, Anglesio MS, Ochiai K, Hirata Y, Saito M, Nagata C, Iida Y, Takakura S, Yamada K, Tanaka T, Okamoto A. Cytokine gene expression signature in ovarian clear cell carcinoma. *International journal of oncology* 2012;41(3): 1094-100.
226. Ueda K, Yamada K, Kiyokawa T, Iida Y, Nagata C, Hamada T, Saito M, Aoki K, Yanaihara N, Takakura S, Okamoto A, Ochiai K, Ohkawa K, Tanaka T. Pilot study of CD147 protein expression in epithelial ovarian cancer using monoclonal antibody 12C3. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38(9): 1211-9.
227. 杉本公平, 野口幸子, 鴨下桂子, 伊藤由紀, 横須賀治子, 飯倉絵理, 斎藤幸代, 川口里恵, 上田和, 拝野貴之, 斎藤元章, 林博, 高倉聡, 大浦訓章, 岡本愛光, 田中忠夫. 拳児希望患者に対する鏡視下手術後転帰についての検討. *日本産科婦人科内視鏡学会雑誌* 2012;28(1): 471-75.
228. Iida Y, Aoki K, Asakura T, Ueda K, Yanaihara N, Takakura S, Yamada K, Okamoto A, Tanaka T, Ohkawa K. Hypoxia promotes glycogen synthesis and accumulation in human ovarian clear cell carcinoma. *International journal of oncology* 2012;40(6): 2122-30.
229. Kunito S, Takakura S, Nagata C, Saito M, Yanaihara N, Yamada K, Okamoto A, Sasaki H, Ochiai K, Tanaka T. Long-term survival in patients with clear cell adenocarcinoma of ovary treated with irinotecan hydrochloride plus cisplatin therapy as first-line chemotherapy. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38(12): 1367-75.
230. 山口乃里子, 高倉聡, 關壽之, 嘉屋隆介, 永田知映, 国東志郎, 斎藤元章, 矢内原臨, 山田恭輔, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 術前診断に難渋した後腹膜神経鞘腫の 1 例. *東京産科婦人科学会誌* 2012;61(1): 123-26.
231. Nagata C, Yanagida S, Okamoto A, Morikawa A, Sugimoto K, Okamoto S, Ochiai K, Tanaka T. Risk factors of treatment discontinuation due to uterine bleeding in adenomyosis patients treated with dienogest. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38(4): 639-44.
232. Yoshihara K, Tsunoda T, Shigemizu D, Fujiwara H, Hatae M, Fujiwara H, Masuzaki H, Katabuchi H, Kawakami Y, Okamoto A, Nogawa T, Matsumura N, Udagawa Y, Saito T, Itamochi H, Takano M, Miyagi E, Sudo T, Ushijima K, Iwase H, Seki H, Terao Y, Enomoto T, Mikami M, Akazawa K, Tsuda H, Moriya T, Tajima A, Inoue I, Tanaka K, Japanese Serous Ovarian Cancer Study G. High-risk ovarian cancer based on 126-gene expression signature is uniquely characterized by

- downregulation of antigen presentation pathway. *Clin Cancer Res* 2012;18(5): 1374-85.
233. 沼田尊功, 荒屋潤, 高坂直樹, 弓野陽子, 藤井さと子, 皆川俊介, 小島淳, 原弘道, 石川威夫, 河石真, 尾高真, 森川利昭, 中山勝敏, 桑野和善. Double strand-RNA による気道上皮細胞のアポトーシスとインスリンによる制御. *分子呼吸器病* 2012;16(1): 140-42.
234. 荒屋潤, 藤井さと子, 原弘道, 高坂直樹, 伊藤三郎, 小島淳, 中山勝敏, 桑野和善. 喫煙による気道上皮細胞老化亢進のオートファジーによる抑制. *臨床呼吸生理* 2012;44: 61-63.
235. 中山勝敏, 原弘道, 荒屋潤, 桑野和善. 呼吸器疾患とオートファジー. *呼吸* 2012;31(5): 427-32.
236. 坂本 優, 嘉屋 隆, 三宅 清, 小屋松 安, 茂木 真, 秋谷 司, 落合 和, 栗津 邦, 田中 忠, 岡本 愛. 【産婦人科領域レーザー診療の現状と将来】 子宮頸部初期癌ならびに異形成に対する光線力学療法(PLT)の現状と展望. *日本レーザー医学会誌* 2012;33(2): 117-21.
237. 三宅清彦, 嘉屋隆介, 小屋松安子, 茂木真, 秋谷司, 田中忠夫, 坂本優, 岡本愛光. 【産婦人科領域レーザー診療の現状と将来】 子宮頸部再発病変に対する光線力学療法(PDT)の現状と展望. *日本レーザー医学会誌* 2012;33(2): 136-40.
238. Itagaki M, Saruta M, Iinuma T, Arihiro S, Kato T, Tajiri H. Infliximab- and immunosuppressant-resistant Crohn's disease successfully treated with adsorptive granulocyte apheresis combined with prednisolone. *Case reports in gastroenterology* 2012;6(1): 118-23.

<図書>

- 金子侑吾, 中山勝敏, 桑野和善. IGRA の臨床的重要性. *Annual Review 呼吸器 2013* 中外医学社 p102-109, 2016.
- *6 潰瘍性大腸炎とその検査マーカー. 有廣 誠二, *Schneller*97号.2016年 Page12-18
- 柳澤裕之:みるみるナーシング 健康支援と社会保障制度 2017 (清水英佑監修、柳澤裕之・佐藤富美子・福本正勝編集協力)、1-229 項、東京:テコム、2016、9月
- *4 柳澤裕之:公衆衛生がみえる 2016-2017、340-397 項 (監修)、東京:メディックメディア、2016年3月
- 鈴木一史. 診断と治療の ABC 102 血液領域の分子標的治療薬. 第3章 骨髄腫 ボルテゾミブ:骨髄腫とマントル細胞リンパ腫 (MCL) . 頁 153-161. 最新医学社 2015.
- *4 柳澤裕之:標準公衆衛生・社会医学 第2版改訂 (岡崎勲・豊嶋英明・小林廉毅編)、東京、医学書院、2015年3月15日. 夜勤労働者の健康管理 261 項. 化学物質による健康障害 262-269 項.
- 柳澤裕之:みるみるナーシング 健康支援と社会保障制度 2016 (清水英佑監修、柳澤裕之・佐藤富美子・福本正勝編集協力)、1-229 項、東京:医学評論社、2015、9月
- *4 柳澤裕之:環境健康被害. ネルソン小児科学 原著 第19版 (衛藤義勝監修、五十嵐隆・井田博幸・大澤真木子・清水俊明・高橋孝雄編集)、2832-2852 項、東京:エルゼビア・

ジャパン株式会社、2015年4月

9. 鈴木一史. 成人病と生活習慣病. 血液疾患患者とワクチン. 頁 1440-1443. 東京医学社 2014.
10. *9 鈴木一史. がん薬物療法マニュアル 改訂2版. ボルテゾミブ. 頁 137-142. 中外医薬出版社 2014.
11. *9 鈴木一史. 新しい診断と治療のABC 84 多発性骨髄腫. 第4章 管理・治療 移植適応例の治療戦略. 138-147頁. 最新医学社 2014.
12. 柳澤裕之:みるみるナーシング 公衆衛生 2015 (清水英佑監修、柳澤裕之・佐藤富美子・福本正勝編集協力)、1-228項、東京:医学評論社、2014年9月
13. 柳澤裕之:公衆衛生がみえる(第一版)、338-389項(監修)、東京:メディックメディア、2014
14. 柳澤裕之:みるみるナーシング 公衆衛生 2014 (清水英佑監修、柳澤裕之・佐藤富美子・福本正勝編集協力)、1-228項、東京:医学評論社、2013
15. *9 鈴木一史. 新しい診断と治療のABC 79 悪性リンパ腫. 第4章 悪心、嘔吐などの有害事象の管理. 114-120頁. 最新医学社 2013.
16. 鈴木一史. 医学のあゆみ 外来化学療法における支持療法とFNの予防(解説/特集) 2013; 246巻9号, 621-626頁. 医歯薬出版株式会社
17. 中山勝敏. 診断の進歩 COPDのクラスター分類(病型分類). *Annual Review 呼吸器 2013* 中外医学社 p163-176, 2013.
18. 【小腸疾患の臨床-最近の進歩】 炎症性疾患 クロウン病. 有廣 誠二, 加藤 智弘, 田尻久雄 臨床消化器内科;2013;28(7) 947-952
19. 【小腸疾患の臨床-最近の進歩】 小腸の検査法 シングルバルーン小腸内視鏡検査. 菰池信彦, 加藤 智弘, 猿田 雅之, 有廣 誠二, 松岡 美佳, 田尻 久雄. 臨床消化器内科 2013;28(7)878-883
20. 柳澤裕之:みるみる 公衆衛生 2013 (清水英佑監修、柳澤裕之・佐藤富美子・福本正勝編集協力)、1-341項、東京:医学評論社、2012
21. 【ここまでみえるようになった小腸内視鏡検査】 小腸病変の治療. 有廣 誠二, 加藤 智弘, 田尻 久雄 *Mebio*:2012;29(2)68-77
22. 【どこまで迫れる Colitic Cancer】 《症例から学ぶ-これが colitic cancer だ》 Colitic Cancer 診断の現状と将来への課題. 加藤 智弘, 岩崎 哲良, 井出 大資, 荒井 吉則, 菰池信彦, 光永 真人, 猿田 雅之, 有廣 誠二, 松岡 美佳, 田尻 久雄. 消化器内視鏡:2012(24):1935-1941
23. 鈴木一史. 医学のあゆみ 第5土曜特集 多発性骨髄腫における腫瘍崩壊症候群(解説/特集) 2012; 242巻13号, 1074-1078頁. 医歯薬出版株式会社

<学会発表>

1. 須賀万智、山内貴史、杉森裕樹、柳澤裕之:ピネット法を用いた援護要請意図の比較評価 ~3回のアンケート調査を通して. 日本衛生学雑誌 Supplement 72 : S205 (O-2-11)、(第87回日本衛生学会学術総会講演集) 2017、3月28日、宮崎
2. 関良子、与五沢真吾、須賀万智、柳澤裕之:小核試験法による酸化アルミニウムナノ粒

- 子と酸化セリウムナノ粒子の変異原性評価. 日本衛生学雑誌 Supplement 72 : S223 (P1-06)、(第 87 回日本衛生学会学術総会講演集) 2017、3 月 27 日、宮崎
3. *4 木戸尊將、吉岡亘、与五沢真吾、須賀万智、柳澤裕之：尿管閉塞性腎症の筋繊維芽細胞誘導因子 PDGF-B と TGF-β に及ぼす亜鉛過剰摂取の影響. 日本衛生学雑誌 Supplement 72 : S227 (P1-22)、(第 87 回日本衛生学会学術総会講演集) 2017、3 月 27 日、宮崎
 4. 吉岡亘、川口達也、西村典子、藤澤希望、柳澤裕之、遠山千春：ダイオキシン曝露が引き起こす水腎症の発達段階特異性の原因. 日本衛生学雑誌 Supplement 72 : S231 (P1-37)、(第 87 回日本衛生学会学術総会講演集) 2017、3 月 27 日、宮崎
 5. 西山寿子、中村優花、吉田美和、榎戸克年：ブレストクリニック. 一次健診での A B U S (乳房用超音波画像診断装置) の有用性の検討. 第 45 回総合検診学会、2017 年 1 月 26 日、千葉県浦安市
 6. *4 柳澤裕之：化学物質とそのリスクアセスメント –労働安全衛生法の改正を含む–. 産業医学専門講習会、テキスト：P. 7-19、2017 年、1 月 7 日、東京
 7. 鈴木一史. 第 41 回 日本骨髄腫学会学術集会 徳島 2016 年. 未治療多発性骨髄腫患者におけるチミジンキナーゼ活性の意義
 8. *9 鈴木一史. 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会 神戸 2016 年. 当院におけるボルテゾミブ・レナリドマイド不応性多発性骨髄腫患者の成績
 9. *9 鈴木一史. 第 1 回日本癌サポーターブケア学会学術集会 東京 2016 年. 多発性骨髄腫患者における疲労と唾液 HHV-6/7 再活性化の関連
 10. *4 柳澤裕之：産業化学物質のリスクアセスメント. 平成 28 年度 第 5 回埼玉県医師会産業医研修会、テキスト：P. 1-30、2016 年、12 月 11 日、埼玉 (浦和)
 11. 西山寿子、吉田美和. A B U S を使用した乳がん検診の実運用. 第 26 回日本乳癌検診学会(ランチョンセミナー)、2016 年 11 月 5 日、福岡県久留米市
 12. *2 Nobuyuki Kobayashi, Ryo Aoki, Hirohiko Kuratsune, Naomi Oka, Mayumi Takahashi, Kazuya Shimada, Wataru Yamadera, Masayuki Iwashita, Hiroshi Ito, Kazuhiko Nakayama, Kazuhiro Kondo. Human herpesvirus 6 (HHV-) and HHV-7 reactivation in fatigue, which distinguishes between physiological fatigue and pathological fatigue. 2016 年 10 月, The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology (Sapporo)
 13. *3 須賀万智、山内貴史、杉森裕樹、柳澤裕之：症状別にみた受審意図とそれに関わる要因 ～精神疾患の早期対応をめざして. 日本公衆衛生雑誌 63 (10) (第 75 回日本公衆衛生学会総会抄録集) : 290 (O-1003-4)、2016、10 月 27 日、大阪
 14. 知野俊文、井瀧亮、南高岳、太田眞、佐藤芳孝、藤枝隆、清水英佑、柳澤裕之：東京慈恵会医科大学疫学研究会による茨城県常陸太田市に於ける健康調査と生活習慣病改善の取り組み (第 9 報. 第 133 回成医会総会プログラム : 32、2016、10 月 7 日、東京
 15. *4 市川瑛美、飯田健介、木戸尊將、小林伸之、菅谷ちえ美、角田正史、近藤一博、柳澤裕之：オープンフィールド試験による亜鉛欠乏ラット及び亜鉛過剰摂取ラットの活動性評価. 第 133 回成医会総会プログラム : 8、2016、10 月 7 日、東京

16. *4 柳澤裕之：微量元素（亜鉛）と生活習慣病（セクション名：生活習慣への介入と合併症進展予防）。日本糖尿病合併症学会（第31回日本糖尿病合併症学会・第22回日本糖尿病眼学会総会）プログラム・抄録集 30(Supplement-1)：P.132(S4-3)、2016、10月7日、仙台
17. 光岡浩一郎、福澤志保、与五沢真吾、柳澤裕之：コーヒーの細胞増殖抑制効果におけるp21依存性。第133回成医会総会プログラム：1、2016、10月6日、東京
18. *7 Kaneko Y, Nakayama K, Saito N, Tsubouchi K, Sato N, Yoshida M, Kurita Y, Kobayashi K, Utumi H, Yanagisawa H, Hashimoto S, Ito S, Wakui H, Minagawa S, Kojima J, Numata T, Hara H, Araya J, Kobayashi N, Kondo K, Kuwano K. Evaluation of fatigue state with virus-related novel biomarkers in obstructive lung diseases. *European Respiratory Society 2016 Annual Congress. London. 2016 9.*
19. 岩崎 優香, 山田 実早希, 森田 寛子, 赤堀 つぐみ, 長岐 早苗, 伊藤 洋子, 森田 豊寿, 藤原 睦憲, 荒井 吉則, 有廣 誠二, 松浦 知和. 潰瘍性大腸炎の経過観察における尿中プロスタグランディン E 主要代謝産物(PGE-MUM)の有用性. 日本臨床検査学会 2016.09 神戸
20. 片桐 典子, 若林 深恵, 有廣 誠二, 藤田 幸佑, 堀田 佳之, 北村 由之, 森山 和重, 松浦 知和, 岡安 勲, 藤原 睦憲, 富田 健一郎, 重永 慎二, 宮下 ゆりか. 尿中プロスタグランディン E2 主要代謝産物の全自動・化学発光酵素免疫測定法の開発. 日本臨床検査自動化学会 2016
21. 山田 実早希, 岩崎 優香, 森田 寛子, 赤堀 つぐみ, 長岐 早苗, 伊藤 洋子, 森田 豊寿, 藤原 睦憲, 荒井 吉則, 有廣 誠二, 松浦 友和. 潰瘍性大腸炎の粘膜治癒評価における尿中プロスタグランディン E 主要代謝産物(PGE-MUM)の有用性. 日本臨床検査学会 2016.09 神戸
22. *10 浦島崇、藤田吾郎、斎藤愛子、尾崎きよみ、柳原聡子. 不登校・引きこもりに対する運動リハビリテーションの介入 第71回日本体力医学会学術集会；2016.9.盛岡
23. *4 木戸尊將、与五沢真吾、吉岡亘、須賀万智、柳澤裕之. 亜鉛欠乏状態における抗炎症 M2 マクロファージ減少の原因と IL-4 の関与について. 第23回日本免疫毒性学会学術年会講演要旨集 P.64(O-02), 2016、9月6日、小倉
24. 柳澤裕之：有害業務管理－産業職場における重金属中毒－. 独協医科大学第17回産業医学講習会、講師資料集・実習書：P.13-36、2016年、8月28日、栃木（壬生）
25. *10 浦島崇、森琢磨、河内文江、伊藤怜司、藤原優子、小川潔、南沢享. 右心室における reverse remodeling の検討. 第52回日本小児循環器学会学術集会；2016.7.東京
26. 永崎 栄次郎、林 和美、神尾 麻紀子、加藤 久美子、塩谷 尚志、野木 裕子、小林 直、武山 浩. 日本臨床腫瘍学会、乳癌補助化学療法におけるペグフィルグラスチム使用の検討、神戸、2016年7月
27. *10 藤田吾郎、大高愛子、浦島崇、安保雅博. 先天性心疾患術後遠隔期の就学期患児の身体活動セルフエフィカシーおよび運動耐容能に関する検討. 第22回日本心臓リハビリテーション学術集会；2016.7.京都
28. *4 木戸尊將、柳澤裕之：亜鉛欠乏と亜鉛過剰摂取が精巣に及ぼす影響とマクロファージ

- の役割. 第 33 回日本微量栄養素学会学術集会 講演要旨集 12 (P-6)、2016、6 月 25 日、京都
29. *4 宮崎孝、大野洋一、佐藤真紀子、野寺誠、木戸尊將、柳澤裕之、諏訪絵美、柴崎智美、土田哲也：亜鉛欠乏ラット肝臓での Fatty acid と Triglyceride 代謝について. 第 33 回日本微量栄養素学会学術集会 講演要旨集 18 (O-10)、2016、6 月 25 日、京都
 30. 柳澤裕之：特定化学物質と特別有機溶剤—労働安全衛生法の改定を踏まえて—. 日本医師会認定 慈恵医師会産業医研修会、テキスト：P. 95-127、2016 年、6 月 25 日、東京
 31. *8 小林伸行、品川俊一郎、永田智行、嶋田和也、柴田展人、大沼徹、笠貫浩史、新井平伊、山田尚、中山和彦、近藤一博. 血液中 DNA メチル化変化を利用したアルツハイマー病と軽度認知機能障害の新規診断法に関する検討. 2016 年 6 月、第 31 回日本老年精神医学会(金沢)
 32. *4 柳澤裕之：亜鉛の臨床. 東京慈恵会医科大学同窓会群馬支部総会、2016、6 月 4 日、群馬（高崎）
 33. *2 小林伸行、青木亮、岡直美、高橋麻弓、嶋田和也、玉井将人、山寺亘、岩下正幸、倉恒弘彦、伊藤洋、中山和彦、近藤一博. 唾液中ヒトヘルペスウイルス(HHV-)6 及び HHV-7 量による病的疲労と生理的疲労との鑑別に関する検討. 2016 年 5 月、第 12 回日本疲労学会（横浜）
 34. *3 須賀万智、杉森裕樹、山内貴史、柳澤裕之：健康問題発生時の援助要請からみた職場のメンタルヘルス対策の課題. 産業衛生学雑誌 58：270 (F-2-19)、(第 89 回日本産業衛生学会) 2016、5 月 26 日、福島
 35. 木戸尊將、吉岡亘、須賀万智、柳澤裕之：亜鉛欠乏及び亜鉛過剰状態における精子形成機序に関する研究. 産業衛生学雑誌 58：362 (P1-105)、(第 89 回日本産業衛生学会) 2016、5 月 25 日、福島
 36. 浦島崇、河内文江、藤本義隆、森琢磨、伊藤怜司、藤原優子、井田博幸. 漏斗胸に合併した胸痛に関する検討. 第 119 回日本小児科学会学術集会；2016.5.札幌
 37. 須賀万智、谷内麻子、五十嵐豪、柳澤裕之：一般女性の更年期リテラシーの評価. 日本衛生学雑誌 Supplement 71：S197 (O-2-38)、(第 86 回日本衛生学会学術総会講演集) 2016、5 月 14 日、旭川
 38. 内匠正太、小松正治、柳澤裕之：ヒ素がコレステロール代謝に及ぼす影響. 日本衛生学雑誌 Supplement 71：S234 (P-2-54)、(第 86 回日本衛生学会学術総会講演集) 2016、5 月 14 日、旭川
 39. 関良子、与五沢真吾、須賀万智、柳澤裕之：チャイニーズハムスター雌肺繊維芽細胞における酸化亜鉛ナノ粒子の小核誘発機序. 日本衛生学雑誌 Supplement 71：S235 (P-2-58)、(第 86 回日本衛生学会学術総会講演集) 2016、5 月 14 日、旭川
 40. 木戸尊將、吉岡亘、須賀万智、柳澤裕之：尿管閉塞性腎症の腎線維化に及ぼす亜鉛過剰摂取の影響とその機序. 日本衛生学雑誌 Supplement 71：S192 (O-2-15)、(第 86 回日本衛生学会学術総会講演集) 2016、5 月 14 日、旭川
 41. *4 柳澤裕之：中毒学と公衆栄養学を基盤とした予防/健康科学の構築と臨床医学への応用. 日本衛生学雑誌 Supplement 71：S80 (JAL) (平成 28 年度学会賞受賞講演、第 86

- 回日本衛生学会学術総会において) 2016、5月13日、旭川
42. *7 中山勝敏. COPD 研究の新展開—細胞老化. 第 56 回日本呼吸器学会総会. 京都市. 2016 4.
 43. *7 金子由美, 伊藤晶彦, 斎藤那由多, 坪内和哉, 佐藤奈穂子, 吉田昌弘, 栗田祐輔, 内海裕文, 柳沢治彦, 橋本典生, 和久井大, 皆川俊介, 小島淳, 原弘道, 沼田尊功, 荒屋潤, 中山勝敏, 小林伸行, 近藤一博, 桑野和善. COPD, 喘息におけるヒトヘルペスウイルス-6/7 関連疲労マーカーに関する検討. 第 56 回日本呼吸器学会総会. 京都市. 2016 4
 44. Ayako Kawabata, Takako Kiyokawa, Nozomu Yanaihara, Aikou Okamoto. Loss of BAF250a (ARID1A) Expression is Associated with Progression of Endometriosis-related Stage I Ovarian Clear Cell Carcinoma. The United States and Canadian Academy of Pathology 2016(Seattle). 2016.3
 45. T. Kido, M. Tsunoda, C. Sugaya, H. Hano, H. Yanagisawa: M2 macrophages may be involved in the aggravation of renal tubulointerstitial fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction caused by fluoride exposure. The Toxicologist Supplement to Toxicological Sciences: 500 (PS3133) (55th Annual Meeting and ToxExpo), New Orleans, Louisiana, USA, March 16, 2016
 46. 浦島崇, 糸久美紀, 伊藤怜司, 南沢享. A Changing of RV Hypertrophy Using Pulmonary Artery De-banding Rat Mode 第 80 回日本循環器学会学術集会 ; 2016. 3 .仙台
 47. 柳澤裕之: 化学物質とそのリスクアセスメント —労働安全衛生法の改正を含む—. 産業医学専門講習会、テキスト: P. 7-24、2016 年、1 月 9 日、東京
 48. 鈴木一史. 第 40 回 日本骨髄腫学会学術集会 熊本 2015 年. IgG-λ 型未治療多発性骨髄腫と古典的ホジキンリンパ腫の同時診断例
 49. 鈴木一史. 第 77 回 日本血液学会学術集会 金沢 2015 年. ボルテゾミブとレナミドマイド抵抗性の多発性骨髄腫は予後不良
 50. kazuhito Suzuki. 第 15 回 International Myeloma Workshop 2015 Roma 2015 年. Clinical Significance of Granules in Cytoplasm of Newly Diagnosed Myeloma Cells
 51. *4 柳澤裕之: 産業化学物質中毒の予防と対策. 平成 27 年度 第 5 回埼玉県医師会産業医研修会、テキスト: P. 1-29、2015 年、12 月 13 日、埼玉 (浦和)
 52. *5 川畑絢子, 清川貴子, 中村麻予, 廣岡信一, 横須幸太, 田畑潤哉, 黒田高史, 永陽子, 嘉屋 隆介, 飯田泰志, 上田和, 斎藤元章, 矢内原臨, 山田恭輔, 岡本愛光. 第 54 回日本臨床細胞学会秋期大会 2015 年 11 月
 53. 赤堀 つぐみ, 森田 寛子, 山田 実早希, 山井 優香, 伊藤 洋子, 森田 豊寿, 藤原 睦憲, 荒井 吉則, 有廣 誠二, 松浦 知和. 尿中プロスタグランディン E 主要代謝産物(PGE-MUM)の大腸ポリープにおける臨床的意義についての検討. 日本臨床検査学会 2015.11 岐阜
 54. 森田 寛子, 赤堀 つぐみ, 山田 実早希, 山井 優香, 伊藤 洋子, 森田 豊寿, 藤原 睦憲, 荒井 吉則, 有廣 誠二, 松浦 知和. 尿中プロスタグランディン E 主要代謝産物(PGE-MUM)のクローン病における臨床的意義についての検討. 日本臨床検査学会 2015.11 岐阜

55. *2 小林伸行, 青木亮, 嶋田和也, 玉井将人, 山寺亘, 岩下正幸, 伊藤洋, 中山和彦, 近藤一博.. 睡眠時無呼吸症候群を対象とした、HHV-6、HHV-7 の再活性化メカニズムの検討. 第 63 回日本ウイルス学会. 福岡. 2015 年 11 月 23 日.
56. 須賀万智、山内貴史、杉森裕樹、柳澤裕之：自殺予防に必要な援助要請を促進する要因に関する検討 ～近隣のつながりに注目して. 日本公衆衛生雑誌 62 (10) (第 74 回日本公衆衛生学会総会抄録集) : 438 (P-1004-6)、2015、11 月 6 日、長崎
57. *4 柳澤裕之：生活習慣病促進要因としての亜鉛欠乏症. 第 38 回日本産業衛生学会関東産業衛生技術部会研修会 (メインテーマ：食品機能成分と生活習慣病)、2015、10 月 31 日、新座、埼玉 (新座)
58. 永崎 栄次郎, 林 和美, 鎌田 裕子, 本間 定. 日本癌学会、エリブリン耐性乳癌細胞株の樹立と耐性機序の検討、名古屋、2015 年 10 月
59. 永崎栄次郎. 東京慈恵会医科大学附属病院／腫瘍センター主催 乳がん市民公開講座 乳がん内科治療について、2015 年 10 月
60. *4 飯田健介、木戸尊将、小林伸行、菅谷ちえ美、角田正史、近藤一博、柳澤裕之：オープンフィールド試験による亜鉛欠乏ラットの活動性評価. 第 132 回成医学会総会抄録集 : 1、2015、10 月 8 日、東京
61. 柳澤裕之：異食症に対する亜鉛カルノシン錯体ポラプレジンク (プロマック) の効果. 第 37 回日本臨床栄養学会総会 第 33 回日本臨床栄養協会総会 第 13 回大連合大会、プログラム・講演要旨集 P.69 (EL-8-1)、2015、10 月 4 日、東京
62. *10 浦島崇、横井健太郎、斎藤和恵、小林伸行、近藤一博. 小児に対する CPX による心拍変化と血中疲労マーカーの関連性に関する検討 第 69 回日本体力医学会大会 2015.9.和歌山
63. 柳澤裕之：有害業務管理－産業職場における重金属中毒－. 独協医科大学第 16 回産業医学講習会、講師資料集・実習書 : P.49-55、2015 年、8 月 16 日、栃木 (壬生)
64. *4 柳澤裕之：生命元素－亜鉛－. 第 11 回近畿亜鉛栄養治療研究会. 2015、8 月 1 日、大阪
65. 浦島崇、糸久美紀、藤本義隆、伊藤怜司、河内貞貴、藤原優子、南沢享、小川潔. 心不全モデルラットにおける脳ミトコンドリアの形態異常に関する検討 第 51 回日本小児循環器学会総会 2015.7.東京
66. 藤田吾郎、齊藤愛子、浦島崇. 先天性心疾患術後遠隔期の小児患者の身体活動セルフエフィカシーに関する検討 第 21 回日本心臓リハビリテーション学会 2015.7.福岡
67. 角田正史、長谷川卓弥、菅谷ちえ美、杉浦由美子、堀口兵剛、木戸尊将、柳澤裕之、遠藤整、渡辺哲：塩化トリブチルスズに胎児期～発達期に曝露されたメスの Tokai High Avoider ラットにおける記憶学習能力の抑制：シドマン電撃回避試験による検討. 第 26 回日本微量元素学会学術集会プログラム・抄録集 26 (2) : P.110 (2205-2)、2015、7 月 5 日、札幌
68. 榮兼作、木戸尊将、須賀万智、柳澤裕之：異食症および多飲水に対する亜鉛カルノシン錯体ポラプレジンクの効果. 第 26 回日本微量元素学会学術集会プログラム・抄録集 26 (2) : P.76 (21S4-3)、2015、7 月 5 日、札幌

69. *8 永田智行, 品川俊一郎, 柴田展人, 小林伸行, Bolati Kuerban, 大沼徹, 近藤一博, 新井平伊, 中山和彦, 山田尚. 第 30 回日本老年精神医学会 Neurotrophin(NT)-3 遺伝子多型とアルツハイマー病との関連性 NT-3 とアルツハイマー病 2015 年 6 月 12 日 横浜
70. T. Takao, Y. Matsuyama, K. Kimura, M. Suka, H. Yanagisawa, Kikuchi: The combined effect of visit-to-visit variability in HbA1c and systolic blood pressure on the incidence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. ADA 75th Anniversary Scientific Sessions. Boston MA. June 2015
71. *4 柳澤裕之: 産業中毒と予防対策 -有毒ガスと有機溶剤-. 大宮医師会産業医講習会、2015 年、6 月 26 日、埼玉 (大宮)
72. 柳澤裕之: 微量元素と健康-亜鉛の必要性-. 平成 27 年度私立医科大学中央検査部 部長会・技師長会 研修会. 2015、6 月、千葉 (柏)
73. T. Takao, Y. Matsuyama, K. Kimura, M. Suka, H. Yanagisawa, M. Kikuchi: Association between HbA1c variability and mortality in patients with type 2 diabetes. The 2nd Japan-Korea Diabetes Forum in conjunction with the 58th Japan Diabetes Society Annual Scientific Meeting. Shimonoseki Yamaguchi. May 2015
74. *7 Kaneko Y, Nakayama K, Yoshida M, Kurita Y, Kobayashi K, Wakui H, Yoshii Y, Ito S, Takasaka N, Minagawa S, Shimizu K, Numata T, Hara H, Kawaishi M, Araya J, Kobayashi N, Kondo K, Kuwano K. Study on the status of fatigue among COPD, asthma and ACOS. *American Thoracic Society 2015 International Conference*. Denver. 2015 5.
75. 須賀万智、加藤京子、三輪祐一、吉原一秀、柳澤裕之: データに基づいた各事業所に最適な健康づくり対策の立案 ~職場環境の評価ツールの活用. 産業衛生学雑誌 57: 277 (C-3-12)、(第 88 回日本産業衛生学会) 2015、5 月 16 日、大阪
76. 木戸尊将、内匠正太、関良子、与五沢真吾、須賀万智、柳澤裕之: 亜鉛欠乏と亜鉛過剰摂取における精巣マクロファージの炎症反応の検討. 産業衛生学雑誌 57: 474 (P7-21)、(第 88 回日本産業衛生学会) 2015、5 月 16 日、大阪
77. 内匠正太、木戸尊将、関良子、与五沢真吾、須賀万智、柳澤裕之: 亜鉛欠乏及び過剰食が長寿遺伝子 Sirt1 の発現に及ぼす影響. 産業衛生学雑誌 57: 474 (P7-22)、(第 88 回日本産業衛生学会) 2015、5 月 16 日、大阪
78. *2 西山寿子、小林伸行、近藤一博、須賀万智、柳澤裕之; 企業健診における唾液中ヘルペスウイルスを用いた客観的疲労評価の検討. 第 88 回産業衛生学会、2015 年 5 月 14 日、大阪
79. 柳澤裕之: 中毒学と公衆栄養学を基盤とした予防/健康科学の構築と臨床医学への応用. 日本衛生学雑誌 Supplement 71: S80 (JAL) (平成 28 年度 日本衛生学会 学会賞受賞講演、第 86 回日本衛生学会学術総会において)、2016、5 月 13 日、旭川
80. 高尾淑子, 松山裕, 木村久美子, 須賀万智, 柳澤裕之, 菊池方利 ほか. 2 型糖尿病患者における HbA1c の変動と死亡リスク. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会、2015、5 月、下関 (山口)

81. *2 西山寿子、小林伸行、近藤一博、須賀万智、柳澤裕之：企業健診における唾液中ヘルペスウイルスを用いた客観的疲労評価の検討。産業衛生学雑誌 57: 322 (P2-01)、(第 88 回日本産業衛生学会) 2015、5 月 14 日、大阪
82. Reverse Remodeling of Right Ventricle Heart Failure in PA Debanded Model Rat
Urashima T., Itohisa M., Fujimoto Y., Ito R., Kawachi S., Fujiwara M., Ida H.:
Pediatic Academy Society Annual Meeting 2015, 4, San Diego, US
83. Reverse remodeling of Right Ventricle Hypertrophy in PA debanded model rat
Urashima T., Itohisa M., Fujimoto Y., Ito R., Kawachi S., Fujiwara M., Ida H. The
11th Asian Society of Pediatric Research 2015.4.大阪
84. 川畑絢子, 平田幸広, 清川貴子, 斉藤美里, 小田嶋俊, 久田裕恵, 野口大斗, 鈴木佳世,
矢内原臨, 岡本愛光. I 期卵巣明細胞腺癌における ARID1A 発現の臨床病理学的検討.
第 67 回日本産科婦人科学会 2015 年 4 月
85. *7 金子由美, 中山勝敏, 高坂直樹, 藤井さと子, 皆川俊介, 小島淳, 原弘道, 沼田尊功,
清水健一郎, 河石真, 荒屋潤, 桑野和善, 小林伸行, 近藤一博. COPD, 気管支喘息 およ
び ACOS と新規疲労マーカーとの関連についての検討. 第 55 回日本呼吸器学会学術講
演会. 東京. 2015 4
86. 与五沢真吾、酒井敏行、柳澤裕之：エコールとブラシニンの併用によるヒト大腸癌由来
HT-29 細胞の増殖抑制効果の増強。日本衛生学雑誌 Supplement 70 : S177 (O-1-23)、
(第 85 回日本衛生学会学術総会講演集) 2015、3 月 27 日、和歌山
87. S. Takumi, K. Okamura, C. T. Suzuki, H. Hano, K. Nohara, H. Yanagisawa:
Gestational arsenic exposure affects gene expression in the kidney and lung in F₁ and
F₂ mice. The Toxicologist Supplement to Toxicological Sciences:422(PS1967) (54th
Annual Meeting and ToxExpo), San Diego, California, USA, March 25, 2015
88. T. Kido, M. Tsunoda, C. Sugaya, H. Hano, H. Yanagisawa: Potential mechanisms
involved in the aggravation of renal tubulointerstitial fibrosis caused by fluoride
exposure rats with unilateral ureteral obstruction. The Toxicologist Supplement to
Toxicological Sciences:489-490 (PS2279) (54th Annual Meeting and ToxExpo), San
Diego, California, USA, March 22-26, 2015
89. *4 柳澤裕之：職場の化学物質対策 -特定化学物質障害予防規則等の改正を含む-。産
業医学専門講習会、テキスト：P. 229-248、2014 年、11 月 23 日、東京
90. *1 小林伸行, 嶋田和也, 岡直美, 玉井将人, 近藤一博. 疲労・ストレスによるヒトヘル
ペスウイルス 6 の再活性化機構の検討. 第 62 回日本ウイルス学会 2014 年 11 月 10 日、
横浜
91. 高橋悠介、中河西絵、広川恵里沙、清水英佑、太田眞、佐藤芳孝、藤枝隆、柳澤裕之：東
京慈恵会医科大学疫学研究会による茨城県常陸太田市に於ける健康調査と生活習慣改善
の取り組み (第 7 報) .第 131 回成医会総会抄録集：36、2014、10 月 8 日、東京
92. 内匠正太、岡村和幸、鈴木武博、羽野寛、野原恵子、柳澤裕之：C3H マウス胎児期ヒ素
曝露が次世代に及ぼす影響.第 131 回成医会総会抄録集：14、2014、10 月 8 日、東京
93. T. Takao, Y. Matsuyama, H. Yanagisawa, M. Kikuchi, S. Kawazu: Relationships

between the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes and both visit-to-visit variability and time-to-effect in blood pressure. 50th EASD Annual Meeting. Vienna Austria. September 2014

94. 川畑絢子, 上田和, 杉本公平, 大野息吹, 山内貴志人, 林田愛唯, 中島恵子, 永吉陽子, 鈴木佳世, 鴨下桂子, 高橋一彰, 飯田泰志, 斎藤元章, 矢内原臨, 岡本愛光. 樋口式横切割法(慈大式横切開法)を応用した低位単孔式腹腔鏡下手術の経験と成績. 第54回日本産科婦人科内視鏡学会 2014年9月
95. 柳澤裕之: 産業職場における重金属中毒. 独協医科大学第15回産業医学講習会、講師資料集・実習書: P.45-51、2014年、8月17日、栃木
96. *2 青木亮、小林伸行、山寺亘、岩下正幸、近藤一博、伊藤洋、中山和彦. 客観的疲労評価測定による閉塞性睡眠時無呼吸症候群の重症度評価に関する検討. 日本睡眠学会第39回定期学術集会、徳島、2014年7月.
97. 高齢者における小腸カプセル内視鏡の検討. 小川 まい子, 林 依里, 井出 大資, 澤田 亮一, 小林 寛子, 樺 俊介, 菰池 信彦, 光永 真人, 猿田 雅之, 有廣 誠二, 松岡 美佳, 田尻 久雄, 玉井 尚人, 斎藤 彰一, 加藤 智弘. 第48回日本成人病(生活習慣病)学会学術集会2014, 東京.
98. *9 永崎栄次郎、林和美、鈴木一史、荒川泰弘、宇和川匡、柵山年和、小林直、小林伸行、近藤一博、相羽恵介. 日本臨床腫瘍学会、がん化学療法に誘発される疲労の解析、福岡、2014年7月
99. 岡本 愛光. 卵巣がん治療のアップデート. 第6回三重県産婦人科研究会 2014.7 三重
100. Kobayashi N, Oka N, Shimada K, Kondo K. Novel human herpesvirus 6 stress-related latent protein induces depression and suicide. The 39th Annual International Herpesvirus Workshop, 2014/07/20, Kobe
101. *3 Oka N, Kobayashi N, Shimada K, Kondo K. Molecular mechanism of depressive disorder caused by HHV-6 latent infection. The 39th Annual International Herpesvirus Workshop, 2014/07/19, Kobe
102. 木戸尊将、角田正史、菅谷ちえ美、羽野寛、柳澤裕之: フッ素水曝露後の尿管閉塞モデルラットに対する腎線維化のイメージングに関する検討. 第25回日本微量元素学会 学術集会プログラム・抄録集 25(2): P.95 (07-1)、2014、7月4日、岡山
103. *4 柳澤裕之: 亜鉛欠乏症/過剰症と老化. 平成26年度 日本微量元素学会 学会賞受賞講演(第25回日本微量元素学会学術集会において)、2014、7月4日、岡山
104. 内匠正太、岡村和幸、鈴木武博、羽野寛、野原恵子、柳澤裕之: C3H マウス胎児期ヒ素曝露が次世代に及ぼす影響. 第25回日本微量元素学会学術集会プログラム・抄録集 25(2): P.67 (01-4)、2014、7月3日、岡山
105. 柳澤裕之: 亜鉛製剤による褥瘡治療 -亜鉛錯体ポラプレジンの効果-. 第25回日本微量元素学会学術集会プログラム・抄録集 25(2): P.54 (シンポジウム S3-4)、2014、7月3日、岡山
106. *4 柳澤裕之: ①有機溶剤中毒とその予防対策、②過重労働による健康障害とその予防対

- 策. 平成 26 年度 第 2 回埼玉県医師会産業医研修会、テキスト：1-55、2014 年、6 月 22 日、埼玉（浦和）
107. *8 永田智行, 品川俊一郎, Bolati Kuerban, 柴田展人, 大沼徹, 新井平伊, 中山和彦, 山田尚. 第 29 回日本老年精神医学会 アルツハイマー病における APOE ε4 保有と認知機能の関連性；年齢依存的な認知機能への影響 2014 年 6 月 12 日 東京
108. 種元 智洋(東京慈恵会医科大学 産婦人科学講座), 堀谷 まどか, 島形 晶子, 田沼 有希子, 梶原 一紘, 佐藤 陽一, 青木 宏明, 大浦 訓章, 岡本 愛光. 胎児腹腔内臍静脈瘤の 2 例. 日本超音波医学回第 8 7 回学術集会 2014.5 横浜
109. *9 永崎栄次郎, 柵山年和, 林和美, 坂路ゆき恵, 青木雅子, 内藤安子, 荒川泰弘, 宇和川匡, 小林直, 相羽 恵介. 日本在宅医療学会、当科におけるがん患者の在宅緩和ケア導入の現状、岡山倉敷、2014 年 5 月
110. *1 岡直美、小林伸行、嶋田和也、倉恒弘彦、杉野友啓、梶本修身、近藤一博. 疲労によるヒトヘルペスウイルス再活性化の分子メカニズムの解明. 第 10 回日本疲労学会、大阪、2014 年 5 月.
111. *2 小林伸行、岡直美、嶋田和也、鈴木豪、徳野慎一、丹生谷正史、三谷圭司、小原健幸、山本哲生、向井保雄、清水邦夫、丸山徹、立花正一、妻鳥元太郎、倉恒弘彦、杉野友啓、梶本修身、渡辺恭良、近藤一博. 唾液中ヒトヘルペスウイルス量変化を利用した客観的疲労評価法による、生理的疲労と慢性疲労症候群との鑑別. 第 10 回日本疲労学会、大阪、2014 年 5 月.
112. 関良子、内匠正太、柳澤裕之：酸化亜鉛ナノ粒子の小核誘発頻度と染色体異常に関する研究. 日本衛生学雑誌 Supplement 69 : S245 (P-2-23)、(第 84 回日本衛生学会学術総会講演集) 2014 年 5 月 27 日、岡山
113. 内匠正太、岡村和幸、鈴木武博、羽野寛、野原恵子、柳澤裕之：胎児期ヒ素曝露が標的臓器に及ぼす影響. 日本衛生学雑誌 Supplement 69 : S237 (P-1-71)、(第 84 回日本衛生学会学術総会講演集) 2014、5 月 26 日、岡山
114. 木戸尊将、菅谷ちえ美、角田正史、柳澤裕之：一側尿管閉塞性腎症ラットに対するフッ素水の毒性効果. 日本衛生学雑誌 Supplement 69 : S234 (P-1-60)、(第 84 回日本衛生学会学術総会講演集) 2014、5 月 26 日、岡山
115. *4 宮崎孝、大野洋一、野寺誠、木戸尊将、柳澤裕之、竹中恒夫、佐藤真紀子、高橋幸子、芝崎智美、鈴木洋通：亜鉛欠乏ラットにおける活動性の低下と海馬でのセロトニン合成酵素の遺伝子発現. 産業衛生学雑誌 56 : 555 (P-3-049)、(第 87 回日本産業衛生学会) 2014、5 月 24 日、岡山
116. 須賀万智、三輪祐一、吉原一秀、柳澤裕之：健康作りに支援的な職場環境に関する調査研究 ～評価ツールの作成と試行. 産業衛生学雑誌 56 : 349 (10-1-P5)、(第 87 回日本産業衛生学会) 2014、5 月 22 日、岡山
117. 木戸尊将、角田正史、笠井辰也、佐々木敏明、梅田ゆみ、妹尾秀樹、柳澤裕之、朝倉眞澄、相澤好治、福島照治：多層カーボンナノチューブ 13 週間全身吸入曝露におけるラットの転写因子 Foxp3 に関する検討. 産業衛生学雑誌 56 : 418 (P-1-136)、(第 87 回日本産業衛生学会) 2014、5 月 22 日、岡山

118. T. Kido, M. Tsunoda, C. Sugaya, H. Yamnagisawa: The possible role of fluoride on aggravation of tubulointerstitial fibrosis caused by unilateral ureteral obstruction through TGF- β ₁. The Toxicologist Supplement to Toxicological Sciences: 540(PS2047) (53th Annual Meeting and ToxExpo), Phenix, Arizona, USA, March 23-27, 2014
119. H. Yanagisawa, T. Kido: Zn-excess intake increases systemic blood pressure and deteriorates renal function through superoxide radical-induced oxidative stress. The Toxicologist Supplement to Toxicological Sciences:540(PS2049) (53th Annual Meeting and ToxExpo), Phenix, Arizona, USA, March 23-27, 2014
120. 岡本愛光. 婦人科がんのトピック. 慈恵医大同窓会宮城県支部会学術講演会 2014.5.10 仙台
121. 田沼 有希子, 梶原 一紘, 青木 宏明, 舟木 哲, 佐藤 陽一, 島形 晶子, 土橋 麻美子, 種元 智洋, 川口 里恵, 大浦 訓章, 恩田 威一, 岡本 愛光. 前置癒着胎盤と羊水過多及び出生体重との関連. 第66回日本産科婦人科学会学術講演会 2014.4 東京
122. 岡本愛光. 卵巣がんの診断と研究、治療のトピック (BRCA1-2 遺伝子異常を含む). 第14回長崎産科婦人科臨床懇話会 2014.4.26 長崎
123. 急性川崎病における L-PGDS の動態 浦島崇、森琢磨、伊藤怜司、河内貞貴、藤原優子 第117回日本小児科学会学術集会 2014.4 名古屋
124. 川畑絢子, 永田知映, 駒崎裕美, 松野香苗, 高橋一彰, 上田和, 斎藤元章, 矢内原臨, 高倉聡, 山田恭輔, 落合和徳, 岡本愛光. 子宮体癌におけるシスプラチン併用化学療法と腎機能障害の検討. 第126回関東連合産科婦人科学会 2013年10月
125. *7 中山勝敏. COPD の増悪. 第53回臨床呼吸機能講習会. 於:京王プラザ、東京. 2013年8月29日
126. 圧負荷に伴う右室肥大と線維化が心機能に与える影響 浦島崇、森琢磨、伊藤怜司、河内貞貴、藤原優子、南沢享 第50回日本小児循環器学会総会 2013.7 岡山
127. Telmisartan improves RV function and hypertrophy by modulating processes of fibrosis and autophagy in PA banded rat Urashima T., Itohisa M., Mori T., Ito R., Kawachi S., Fujiwara M., Ida H.: AEPC2014, Helsinki
128. 岡本愛光. 卵巣がんの診断と研究、治療のトピック (BRCA1-2 遺伝子異常を含む). 第9回備後婦人科悪性腫瘍研究会 2014.2.14 広島
129. 岡本愛光. 婦人科癌のトピック. 平成25年度鎌倉市医師会学術講演会 第13回生涯教育講座 2014.1.22 神奈川
130. 岡本愛光. 卵巣癌の最新治療. 第29回福島県臨床腫瘍病態研究会 2014.1.17 福島
131. *9 鈴木一史. 第39回 日本骨髄腫学会学術集会 掛川 2014年. 初診時多発性骨髄腫における血小板減少と臨床的意義の検討
132. *9 鈴木一史. 第39回 日本外科系連合学会学術集会 東京 2014年. 当院における多発性骨髄腫の骨病変の診断法と治療成績
133. *9 Kazuhito Suzuki. MASCC/ISOO symposia Miami 2014. Correlation between fatigue and reactivation of salivary HHV6 and HHV7 in multiple myeloma

134. *9 鈴木一史. 第 12 回 日本臨床腫瘍学会学術集会 福岡 2014 年. 未治療多発性骨髄腫における腎機能を示す検査値の比較検討
135. 柳澤裕之: 有機溶剤中毒とその予防対策 -有機溶剤中毒予防規則の改正を含む-. 産業医学専門講習会、テキスト: P. 21-48、2013 年、12 月 21 日、東京
136. 関良子、柳澤裕之: 酸化亜鉛ナノ粒子の変異原性に関する研究. 日本職業・災害医学会誌臨時増刊号 61 (Supplement): 別 143 (一般演題 18 (D9-5)) (第 61 回日本職業・災害医学会学術大会)、2013、12 月 1 日、東京
137. Nakayama K. Special Lecture: Molecular mechanism and clinical conditions in COPD -cigarette smoke-induced cellular senescence and autophagy-. *Autum Congress of Korea Academy of Tuberculosis and Respiratory Disease (KATRD)*. Seoul. 2013 11.
138. *5 鴨下 桂子, 杉本 公平, 岡本 愛光. 変革期の公衆衛生学とヘルスコミュニケーション 日本社会における妊孕能の認識と今後の課題. 第 7 2 回日本公衆衛生学会総会 2013.11 三重
139. *5 鴨下 桂子, 杉本 公平, 大野田 晋, 山本 瑠伊, 飯倉 絵理, 川口 里恵, 拝野 貴之, 林 博, 遠藤 尚江, 岡本 愛光. 日本社会の妊孕能に対する認識と今後の課題. 第 5 8 回日本生殖医学会学術講演会・総会 2013.11 神戸
140. *8 小林 伸行、岡 直美、嶋田 和也、近藤 一博. アルツハイマー型認知症の前駆段階において単純ヘルペスウイルス 1 型再活性化が発症に与える影響. 第 61 回日本ウイルス学会、神戸、2013 年 11 月.
141. 高見澤重彰、須賀万智、柳澤裕之: マルコフモデルを用いた C 型肝炎スクリーニングのシミュレーション. 第 130 回成医会総会抄録集: 42、2013、10 月、東京
142. 木戸尊將、角田正史、柳澤裕之: フッ素水投与による糸球体腎炎発症 (ICGN) マウスの尿中フッ素濃度とクレアチニンクリアランスの検討. 第 130 回成医会総会抄録集: 16、2013、10 月、東京
143. 広川恵里沙、柏原一水、太田眞、清水英佑、荒木均、佐藤芳孝、柳澤裕之: 東京慈恵会医科大学疫学研究会による茨城県常陸太田市に於ける健康調査と生活習慣改善の取り組み (第 6 報). 第 130 回成医会総会抄録集: 27、2013、10 月、東京
144. *2 小林伸行、岡 直美、嶋田和也、近藤一博. 唾液中ヒトヘルペスウイルス(HHV)-6、7 による客観的疲労評価に関する検討. 第 130 回成医会総会、東京、2013 年 10 月.
145. *9 永崎栄次郎、柵山年和、荒川泰弘、宇和川匡、宇野真二、小林雅夫、神尾麻紀子、加藤久美子、野木裕子、鳥海弥寿雄、武山浩、小林直、相羽恵介. 日本癌治療学会、進行・再発乳がんに対するパクリタキセル+ベバシズマブ療法の検討、京都、2013 年 10 月
146. 木戸尊將、角田正史、筒井辰也、佐々木俊明、梅田ゆみ、妹尾秀樹、柳澤裕之、朝倉眞澄、相澤弘治、福島昭治: 多相カーボンナノチューブ 13 週間全身吸入曝露における雌雄ラットの脾臓中ケモカインによる炎症反応の検討. 第 20 回日本免疫毒性学会学術大会講演要旨集 P.85 (SY-03), 2013、9 月 12 日、東京
147. 柳澤裕之: 産業職場における重金属中毒. 独協医科大学産業医学講習会、講師資料集・実習書: P.43-49、2013 年、8 月 18 日、栃木
148. 柳澤裕之: 職場の重金属中毒. 平成 25 年度 第 2 回埼玉県医師会産業医研修会、テキス

ト：1-18、2013年、7月21日、埼玉（浦和）

149. 矢内原 臨, 平田 幸広, 山口 乃里子, 野口 幸子, 高倉 聡, 山田 恭輔, 落合 和徳, 岡本 愛光. 卵巣明細胞腺癌の予後改善を目指して 卵巣明細胞腺癌に対する IL6/STAT3 シグナルを標的とした分子標的治療法の確立. 第54回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2013.7 東京
150. 岡本愛光. 慈恵医大 産婦人科教室の伝統・現在・将来の展望. 慈恵医大同窓会 湘北支部総会 2013.7.13 神奈川
151. Yoichiro Kusakari, Takashi Urashima, Ken Uesugi, Satoshi Kurihara, Susumu Minamisawa. Cardiac fibrosis impairs E-C coupling in hypertrophied cardiac papillary muscle induced by pressure overload. International Society of Heart Research 2013, San Diego, USA. 2013.6
152. 岡本愛光. 卵巣がんの診断・治療・研究のトピックス. 葛飾区産婦人科集談会 2013.6.14 東京
153. 岡本愛光. ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンの現状. 平成 25 年度慈恵医大月例セミナー（日本医師会生涯教育講座）2013.6.8 東京
154. 鴨下桂子, 杉本 公平, 大野田 晋, 関 寿之, 上田 和, 拝野 貴之, 斉藤 元章, 岡本 愛光. 腹腔下にて手術し得た卵管間質部妊娠の 3 例. 第125回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会 2013.6 東京
155. 田沼 有希子, 土橋 麻美子, 大浦 訓章, 舟木 哲, 石井 晶子, 梶原 一紘, 佐藤 陽一, 青木 宏明, 川口 里恵, 種元 智洋, 恩田 威一, 岡本 愛光. 産後臨床的子宮型羊水塞栓症を来した 5 例の検討. 第125回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会 2013.6 東京
156. 菰池 信彦, 加藤 智弘, 星野 優, 西條 広起, 井出 大資, 荒井 吉則, 光永 真人, 猿田 雅之, 有廣 誠二, 松岡 美佳, 小井戸 薫雄, 伊藤 正紀, 本間 定, 田尻 久雄. 潰瘍性大腸炎に合併する腫瘍性病変検出における 5-Aminolevulinic acid を用いた蛍光内視鏡の有用性に関する基礎的検討. 第55回日本消化器病学会大会 2013, 東京.
157. 板垣 宗徳, 猿田 雅之, 西條 広起, 三戸部 慈実, 有廣 誠二, 松岡 美佳, 加藤 智弘, 池上 雅博, 田尻 久雄. 潰瘍性大腸炎患者に対する亜鉛、カルノシンを含有したポラプレジック注腸治療の有効性についての検討. 第55回日本消化器病学会大会 2013, 東京.
158. *6 西條 広起, 有廣 誠二, 加藤 智弘, 田尻 久雄. DSS 誘発大腸炎マウスの腸上皮障害における Hif-1 α /iNOS との関係性の検討. 第55回日本消化器病学会大会 2013, 東京.
159. *6 星野 優, 西條 広起, 有廣 誠二, 加藤 智弘, 田尻 久雄. DSS 大腸炎マウスにおける Tenascin-C の機能解析. 第55回日本消化器病学会大会 2013, 東京.
160. 小林 寛子, 有廣 誠二, 井出 大資, 岩崎 哲良, 荒井 吉則, 光永 真人, 猿田 雅之, 松岡 美佳, 加藤 智弘, 田尻 久雄. 当院における消化管狭窄病変に対する内視鏡的拡張術の検討. 第110回日本内科学会総会 2013, 東京.
161. 荒井 吉則, 加藤 智弘, 有廣 誠二, 井出 大資, 岩崎 哲良, 板垣 宗徳, 菰池 信彦, 中尾 裕, 高倉 一樹, 猿田 雅之, 松岡 美佳, 田尻 久雄. 炎症性腸疾患患者における成分栄養剤(エレンタール)併用大腸内視鏡検査前処置法の有用性. 第99回日本消化器病学会総会

2013, 鹿児島.

162. 宮崎孝、高橋里河、木村美千代、宮嶋由佳、野寺誠、竹中恒夫、木戸尊將、柳澤裕之、鈴木洋通：亜鉛欠乏ラットの海馬におけるグルタミン酸デカルボキシラーゼの発言. 日本微量栄養素学会講演要旨集 P.19 (P-10)、(第 30 回日本微量栄養素学会学術集会)、2013、6 月 8 日、京都
163. 榮兼作、縣俊彦、上出良一、柳澤裕之：L-カルノシンおよびその亜鉛錯体ポラプレジンの褥瘡における効果 (第 2 報). 第 24 回日本微量元素学会学術集会プログラム・抄録集 24(2) : 66 (一般演題 B4)、2013、6 月、京都
164. 木戸尊將、菅谷ちえ美、宮崎孝、角田正史、柳澤裕之：フッ素曝露後の尿管閉塞モデルラットに対する骨密度の検討. 第 24 回日本微量元素学会学術集会プログラム・抄録集 24(2) : 95 (一般演題 C10)、2013、6 月、京都
165. Urashima T, Itohisa M, Mori T, Iijima S, Ito R, Kawachi S, Ida H. Bisoprolol improves RV function and hypertrophy via reducing fibrosis, and autophagy in PA banded rat. NY Pediatric Academy Society Annual Meeting 2013, Washington DC, USA. 2013.5
166. 岡本愛光. 卵巣癌治療 update. 岩手医科大学産婦人科学教室同門会総会・学術講演会 2013.5.25 盛岡
167. 拝野 貴之, 大野田 晋, 鴨下 桂子, 横須賀 治子, 飯倉 絵理, 川口 里恵, 橋本 朋子, 林 博, 杉本 公平, 岡本 愛光. 当院における ART 症例転帰と卵巣予備能指標との相関. 第 6 5 回日本産科婦人科学会学術講演会 2013.5 札幌
168. *5 鴨下 桂子, 杉本 公平, 野口 幸子, 大野田 晋, 横須賀 治子, 川口 里恵, 拝野 貴之, 林 博, 遠藤 尚江, 岡本 愛光. 不妊患者の妊孕能に対する認識の現状. 第 6 5 回日本産科婦人科学会学術講演会 2013.5 札幌
169. T. Kido, M. Tsunoda, C. Sugaya, H. Yamnagisawa, Y. Aizawa: BUN and Serum CRE Alteration in Higa and BALB/c Mice after Subacute Administration of Fluoride via Drinking. The Toxicologist Supplement to Toxicological Sciences: 468(PS2190) (52th Annual Meeting and ToxExpo), San Antonio, Texas, USA, March 10-14, 2013
170. 岡本愛光. 卵巣癌の最新治療. 新潟婦人科腫瘍研究会 2013.3.30 新潟
171. 関良子、柳澤裕之：酸化亜鉛ナノ粒子の変異原性の検討. 日本衛生学雑誌 Supplement 68 : S210 (P-106)、(第 83 回日本衛生学会学術総会講演集) 2013、3 月 26 日、金沢
172. 木戸尊將、宮越雄一、関良子、柳澤裕之：亜鉛過剰摂取の血液凝固への影響. 日本衛生学雑誌 Supplement 68 : S210 (P-107)、(第 83 回日本衛生学会学術総会講演集) 2013、3 月 26 日、金沢
173. 岡本愛光. 卵巣がんの最新治療. 日本医科大学産婦人科学教室同窓会総会 2013.2.24 東京
174. 岡本愛光. 慈恵医大 産婦人科教室の伝統・現在・将来への展望. 慈恵医大同窓会横浜支部総会 2013.2.23 横浜
175. 岡本愛光. 子宮体癌取り扱い規約改定に伴うポイント:臨床. 第 3 2 回日本画像診断医学会 教育講演 28 生殖器 子宮腫瘍 2013.2.23 東京

176. 岡本愛光. 卵巣がんの最新治療. 平成 24 年度千葉県産科婦人科学会冬期学術講演会 2013.2.16 千葉
177. 岡本愛光. 最新の卵巣がん治療. 第 132 回みなとセミナー 第 7 回がんセンター講演会 2013.1.9 横浜
178. 鈴木一史. 第 51 回 日本癌治療学会学術集会 京都 2013 年. 「血小板減少と高 LDH 血症による多発性骨髄腫の予後解析」
179. Kazuhito Suzuki. International Myeloma Workshop 2013 Kyoto 2013. Prognostic value of expression of CD45 and CD49d in newly diagnosed multiple myeloma.
180. 柳澤裕之: 産業中毒とその予防対策 -化学物質を中心として-. 産業医学専門講習会、テキスト: P. 5-31、2012 年、12 月 23 日、東京
181. 岡本愛光. バイオマーカーと分子標的治療薬. 冬季婦人科腫瘍カンファレンス 2012.12.18 東京
182. 岡本愛光. 標準的治療から個別化治療へ. 平成 24 年度南多摩産婦人科医会講演会 2012.12.11 東京
183. 吉岡早戸、加藤宏、井上潤一、小井戸雄一、柳澤裕之、須賀万智、宮越雄一、清水英佑: 東日本大震災以降の CO 中毒. 日本職業・災害医学会会誌 60 (第 60 回日本職業・災害医学会学術大会): 285 (O-150)、2012、12 月 2 日・3 日、大阪
184. 柳澤裕之: ミネラル・微量元素と健康. 慈恵医師会 第 75 回愛宕臨床栄養研究会 市民公開講座. 2012 年、11 月 17 日、東京
185. *2 望月徹、池田知純、宮越雄一、小林伸行、近藤一博、宮崎孝、鈴木洋通、柳澤裕之: 唾液を用いた減圧ストレスの評価. 第 47 回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会予稿集: 70 (一般演題 10-4)、2012、11 月 16 日・17 日、札幌
186. 永崎栄次郎、柵山年和、小川匡市、阿南匡、大熊誠尚、鈴木俊亮、小菅誠、衛藤謙. 日本大腸肛門病学会、転移・再発大腸がん化学療法(化療)後の切除例「conversion」の検討、福岡、2012 年 11 月
187. *2 小林伸行、鈴木豪、徳野慎一、山本泰輔、波多野弁、清水昭宏、嶋田和也、立花正一、近藤一博. 疲労・ストレスによるヒトヘルペスウイルス(HHV-)6、7 再活性化機構の検討. 第 60 回日本ウイルス学会、大阪、2012 年 11 月.
188. 三石 雄大、井出 大資、岩崎 哲良、猿田 雅之、有廣 誠二、松岡 美佳、玉井 尚人、相原 弘之、斎藤 彰一、加藤 智弘、田尻 久雄. 小腸疾患診断におけるカプセル内視鏡検査の有用性. 第 84 回日本消化器内視鏡学会総会. 2012, 神戸.
189. 有廣 誠二、猿田 雅之、菰池 信彦、板垣 宗徳、中尾 裕、高倉 一樹、荒井 吉則、井出 大資、岩崎 哲良、光永 真人、松岡 美佳、加藤 智弘、田尻 久雄. 当院における高アミラーゼ血症および膵炎を併発した炎症性腸疾患の検討. 第 54 回日本消化器病学会大会 2012, 神戸.
190. 猿田 雅之、有廣 誠二、松岡 美佳、荒井 吉則、菰池 信彦、中尾 裕、井出 大資、岩崎 哲良、光永 真人、加藤 智弘、田尻 久雄. 潰瘍性大腸炎に対する外来 Tacrolimus 少量投与による寛解導入および維持療法の試み. 第 54 回日本消化器病学会大会 2012, 神戸.
191. *6 西條 広起、星野 優、有廣 誠二、加藤 智弘、田尻 久雄. DSS 大腸炎マウスにおける

- Tenascin-C の機能解析. 第 54 回日本消化器病学会大会 2012, 神戸.
192. 山崎 琢士, 村田 洋子, 有廣 誠二, 猿田 雅之, 中野 真範, 松岡 美佳, 加藤 智弘, 田尻 久雄. H.pylori 非感染胃 MALT リンパ腫の臨床像(染色体分析もふまえて). 第 98 回日本消化器病学会総会. 2012, 東京.
 193. Kazuhito Suzuki. ASH Annual Meeting and Exposition Atlanta 2012. Prognostic Value of High Thymidine Kinase Activity in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated by R-CHOP.
 194. 鈴木一史. 第 74 回 日本血液学会学術集会 京都 2012 年. 「High thymidine kinase activity predicts poor prognostic DLBCL treated with R-CHOP」
 195. Takashi Urashima, Miki Itohisa, Masatoshi Iijima, Reiji Ito, Masataka Kawachi, Masako Fujiwara, Kimihiko Oishi, Kiyoshi Ogawa, Hiroyuki Ida. Bisoprolol improves RV function and hypertrophy via anti-fibrotic effects in PA banded rat. American Heart Association Annual Meeting 2012. Los Angeles, USA, 2012.11
 196. 石橋 由朗, 三澤 健之, 小村 伸朗, 大熊 誠尚, 芦塚 修一, 尾高 真, 杉本 公平, 山田 裕紀, 柏木 秀幸, 森川 利昭, 矢永 勝彦, 岡本 愛光, 穎川 晋, 大木 隆生. 学内技術認定制度を基軸とした内視鏡外科手術の教育システム. 第 74 回日本臨床外科学会総会 2012.11 東京
 197. 鴨下 桂子, 川口 里恵, 野口 幸子, 伊藤 由紀, 横須賀 治子, 飯倉 絵理, 斉藤 幸代, 拝野 貴之, 林 博, 杉本 公平, 大浦 訓章, 岡本 愛光, 田中 忠夫. 抗ミューラー管ホルモン (AMH) 値と生児獲得率・流産率の相関検討. 第 57 回日本生殖医学会学術講演会・総会 2012.11 長崎
 198. 永崎栄次郎、荒川泰弘、小林和真、宇野真二、井上大輔、柵山年和、井廻良美、神尾麻紀子、加藤久美子、野木裕子、鳥海弥寿雄、小林雅夫、武山浩、小林直、相羽恵介. 日本癌治療学会、進行・再発乳がんに対するエリブリン単独療法の検討、横浜、2012 年 10 月
 199. 平野雅史、長沼恵滋、太田眞、宮越雄一、嶋澤順子、荒木均、加瀬智明、柳澤裕之：東京慈恵会医科大学疫学研究会による茨城県常陸太田市に於ける健康調査と生活習慣改善の取り組み（第 5 報）. 第 129 回成医会総会抄録集：11、2012、10 月、東京
 200. 岡本愛光. 最近の卵巣がん治療. 船橋地区産婦人科医会研修会 2012.10.20 千葉
 201. 岡本愛光. 婦人科腫瘍の治療. 北陸婦人科腫瘍講演会（北陸 G O G） 2012.10.12 金沢
 202. 高橋周矢、須賀万智、木戸尊将、柳澤裕之：都道府県別自殺死亡のエコロジカル研究. 第 129 回成医会総会抄録集：12、2012、10 月、東京
 203. 池畑政輝、柳澤裕之：小核試験法を用いた I 型糖尿病モデルラットにおける染色体異常の評価. 第 129 回成医会総会抄録集：50、2012、10 月、東京
 204. 鈴木隆司、須賀万智、柳澤裕之：47 都道府県における自殺死亡率の年次推移（平成 2－17 年）とその関連要因. 日本公衆衛生雑誌 59（10）（第 71 回日本公衆衛生学会総会抄録集）：214（0102-16）、2012、10 月 25 日、山口
 205. 吉岡早戸、井上潤一、一二三亨、宮越雄一、須賀万智、柳澤裕之、加藤寛、小井土雄 一：いわゆる「合法ハーブ」の広がりについて. 日本公衆衛生雑誌 59（10）（第 71 回日本公衆衛生学会総会抄録集）：448（1007-62）、2012、10 月 25 日、山口

206. 岡本愛光. Translational Research on Clear Cell Carcinoma of Ovary. Invited Lecture I「Clinical trials for ovarian cancer in Japan」The 17th Seoul International Symposium (KSOG) 2012.10.4 ソウル
207. 岡本 愛光, 田部 宏, 上田 和, 斉藤 元章, 矢内原 臨, 高倉 聡, 山田 恭輔, 高野 浩邦, 磯西 成治, 落合 和彦, 佐々木 寛, 落合 和徳. 婦人科がん治療の過去と未来 卵巣がん治療 近未来展望 標準的治療から個別化治療へ. 第50回日本癌治療学会学術集会 2012.10 横浜
208. 川畑 絢子, 高山 慶一郎, 大野田 晋, 黒田 浩, 中島 祐子, 岡本 愛光. 晩期再発をきたした卵巣明細胞腺癌にリポソーム化ドキソルビシン+ゲムシタピン併用療法が奏功した一例. 第124回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会 2012.10 甲府
209. *4 柳澤裕之: 職場の有害環境因子に関するリスクマネジメント ―各社の対応とその有効性― 総論. 日本産業衛生学会関東地方会第258回例会(一泊)・第56回見学会兼千葉県産業衛生協議会第177回例会抄録集 P.17-18、2012、9月29日、千葉
210. 鴨下 桂子, 杉本 公平, 野口 幸子, 横須賀 治子, 上田 和, 斉藤 元章, 林 博, 拝野 貴之, 高倉 聡, 岡本 愛光, 田中 忠夫. 腹腔鏡下にて手術しえた卵管間質部妊娠の一例. 第52回日本産科婦人科内視鏡学会 2012.9 札幌
211. 岡本愛光. 婦人科腫瘍に関する最新情報. 婦人科腫瘍化学療法セミナー 2012.9.8 山形
212. 岡本愛光. 卵巣癌の最新治療. Tokyo Gynecology Seminar 2012.9.4 東京
213. 柳澤裕之: 産業職場における重金属中毒. 独協医科大学産業医学講習会、講師資料集・実習書: P.39-44、2012年、8月、栃木
214. 岡本愛光. 婦人科内視鏡治療の最前線. 第33回慈恵医大夏季セミナー 2012.8.4 東京
215. 木戸尊将、角田正史、菅谷ちえ美、片桐裕史、板井一好、柳澤裕之、相澤好治: 高感度フッ素検出器によるフッ素水投与後のICRマウスの臓器中フッ素濃度. 第23回日本微量元素学会プログラム・抄録集 23(2): 166 (03-3)、2012、7月、東京
216. 榮兼作、縣俊彦、宮越雄一、上出良一、柳澤裕之: L-カルノシンおよびその亜鉛錯体ポラプレジンの褥瘡における効果. 第23回日本微量元素学会プログラム・抄録集 23(2): 190 (08-5)、2012、7月、東京
217. 浦島崇、糸久美紀、小川潔、藤本義隆、伊藤怜司、河内貞貴、藤原優子、井田博幸. 右心不全ラットに対するβblocker, ARBの治療効果 第48回日本小児循環器学会総会、2012.7月京都
218. 浦島崇、糸久美紀、小川潔、森琢磨、伊藤怜司、河内貞貴、藤原優子. Bisoprolol は肥大、線維化、autophagy を介して右心不全を改善する 第49回日本小児循環器学会総会、2012年7月東京
219. *4 柳澤裕之: 生活習慣病と微量元素. 第23回日本微量元素学会プログラム・抄録集 P.112 (特別講演 SS1-2)、2012、7月、東京
220. 永田智行, 品川俊一郎, 山尾あゆみ, 忽滑谷和孝, 落合結介, 笠原洋勇, 中山和彦. 第27回日本老年精神医学会 前頭葉機能検査を用いた健忘型軽度認知障害と早期アルツハイマー病患者の鑑別; 遂行機能とアルツハイマー病 2012年6月22日 大宮

221. 岡本愛光. 子宮内膜症に対する新たな薬物療法. 第123回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会ランチョンセミナー3 2012.6.17 東京
222. 岡本愛光. 卵巣がんの最新治療. 杉並・中野・新宿三区合同学術講演会 2012.6.5 東京
223. 岡本愛光. 卵巣癌のバイオマーカー. 第53回日本臨床細胞学会春期大会 教育講演 18 2012.6.3 千葉
224. 木戸尊将、角田正史、菅谷ちえ美、柳澤裕之、相澤好治：フッ素投与後による HIGA マウス及び BALB/c マウスの尿中タンパクとクレアチニンへの影響. 日本微量栄養素学会講演要旨集 P.14 (P-4)、(第29回日本微量栄養素学会学術集会) 2012、6月2日、京都
225. 韓順子、溝井美穂、中谷恵美、安達修一、宮越雄一、柳澤裕之：若年女性における亜鉛不足の現状と改善手法の提案 (3) 介入と効果の評価. 産業衛生学雑誌 54: 412 (P-2-020)、(第85回日本産業衛生学会) 2012、6月1日、名古屋
226. 宮越雄一、小岩井利一、柳澤裕之：酸化インジウムの変異原性 -小核試験・8-OHdG を指標として. 産業衛生学雑誌 54: 472 (P-2-140)、(第85回日本産業衛生学会) 2012、6月1日、名古屋
227. 小岩井利一、宮越雄一、柳澤裕之：気管内投与による水酸化インジウムの発癌リスク評価. 産業衛生学雑誌 54: 314 (4-2-004)、(第85回日本産業衛生学会) 2012、6月1日、名古屋
228. *2 望月徹、宮越雄一、野寺誠、小林信行、近藤一博、柳澤裕之：高気圧曝露の疲労への影響. 産業衛生学雑誌 54: 319 (5-2-006)、(第85回日本産業衛生学会) 2012、6月1日、名古屋
229. 須賀万智、三輪祐一、小野良樹、柳澤裕之：たばこ政策にともなう職域集団の喫煙習慣の経年的変化. 産業衛生学雑誌 54: 342 (P-1-032)、(第85回日本産業衛生学会) 2012、5月31日、名古屋
230. Nakayama K, Yumino Y, Mikami T, Ishikawa S, Ito S, Takasaka N, Fujii S, Tsurushige C, Kojima J, Hara H, Numata T, Shimizu K, Kawaishi M, Saito K, Araya J, Kuwano K. The effect of comorbidity, systemic inflammation, and oxidative stress on the prognosis in COPD patients. *American Thoracic Society 2012 International Conference*. San Francisco. 2012 5.
231. 岡本愛光. 最新の卵巣がん治療. 中央区・日本橋・港区・千代田区支部合同産婦人科医会学術講演会 2012.5.26 東京
232. 岡本愛光. 卵巣癌の最新治療と HPV ワクチンの話題. 港区医師会学術講演会 2012.5.18 東京
233. Takashi Urashima, Miki Itohisa, Reiji Ito, Masataka Kawachi, Masako Fujiwara, Kimihiko Oishi, Kiyoshi Ogawa, Hiroyuki Ida . Telmisartan improves RV function via anti-fibrotic effects in PA banded rat. Pediatric Academy Society Meeting 2012. Boston, USA. 2012.4
234. 浦島崇、糸久美紀、小川潔、藤本義隆、伊藤怜司、河内貞貴、藤原優子、井田博幸. テルミサルタンによる右心不全に対する治療効果 第115回日本小児科学会学術集会、福岡 2012.4

235. 川畑絢子, 新美茂樹, 山村倫啓, 宇田川治彦, 石井晶子, 鈴木二郎, 鈴木美智子, 松本隆万, 落合和彦, 田中忠夫. 婦人科がん化学療法における新規制吐薬(アプレピタント、パロノセトロン)の有効性の評価. 日本産科婦人科学会 2012年4月

<研究成果の公開状況>(上記以外)

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

<既に実施しているもの>

学会開催

1. 平成 25 年 11 月 30 日～12 月 1 日第 61 回日本職業・災害医学会学術大会(会長:柳澤裕之)
2. 平成 25 年 6 月 26 日～27 日第 54 回 日本心身医学会総会(会長:中山和彦)
3. 平成 24 年 9 月 15 日～9 月 16 日第 19 回日本免疫毒性学会学術大会(会長:柳澤裕之)

<これから実施する予定のもの>

学会開催

1. 平成 29 年 5 月 11 日～5 月 13 日 第 90 回日本産業衛生学会(会長:柳澤裕之)

14 その他の研究成果等

「取得済特許」

1. *3 K. Kondo, N. Kobayashi
Method for diagnosing, treating, or preventing mood disorder
US. 12/573636. 2017年2月9日
2. *3 Y. Takakura, K. Kondo, N. Kobayashi, N. Oka
Method for detecting antibody against SITH-1 in biological sample
US 9139617 B2. 2015年9月22日
3. *2 近藤一博
「疲労度評価方法およびその利用」
特許第 5542093 号、2014年5月16日
4. *3 近藤一博、小林伸行
「ヘルペスウイルスの潜伏感染に関与する因子及びその利用(モデル動物)」
特許第 5337232 号、2013年8月9日
5. *3 近藤一博、小林伸行
「ヘルペスウイルスの潜伏感染に関与する因子及びその利用(タンパク質、核酸、担体)」
特許第 5829228 号、2013年6月30日

6. *3 K. Kondo, N. Kobayashi
Diagnosis of mood disorder by detecting latent infection with human herpesvirus 6
(基本特許)

US 8,431,352 B2. 2013 年 4 月 30 日

7. *3 K. Kondo, N. Kobayashi
Diagnosis of mood disorder by detecting latent infection with human herpesvirus 6
(基本特許)

AU(豪州)2008304896

8. *3 K. Kondo, N. Kobayashi
Diagnosis of mood disorder by detecting latent infection with human herpesvirus 6
(基本特許)

CN(中国)ZL200880108759

9. *3 K. Kondo, N. Kobayashi
Diagnosis of mood disorder by detecting latent infection with human herpesvirus 6
(基本特許)

EA(ユーラシア)023557

10. *3 K. Kondo, N. Kobayashi
Diagnosis of mood disorder by detecting latent infection with human herpesvirus 6
(基本特許)

EP(欧州: CH,DE,ES,FR,GB,NL)2199391

11. *3 K. Kondo, N. Kobayashi
Diagnosis of mood disorder by detecting latent infection with human herpesvirus 6
(基本特許)

IL(イスラエル)204641

12. *3 K. Kondo, N. Kobayashi
Diagnosis of mood disorder by detecting latent infection with human herpesvirus 6
(基本特許)

KR(韓国)1655486

13. *3 K. Kondo, N. Kobayashi
Diagnosis of mood disorder by detecting latent infection with human herpesvirus 6
(基本特許)

MX(メキシコ)322965

14. *3 近藤一博、小林伸行

「ヘルペスウイルスの潜伏感染に関する因子及びその利用(診断方法)」

特許第 4920084 号、2012 年 2 月 10 日 ※ 本プロジェクトの根拠となった特許

15. K. Kondo

Methods for assessing fatigue level and applications thereof

US 7824888 B2. 2010 年 11 月 2 日 ※ 本プロジェクトの根拠となった特許

「特許申請」

1. *1 近藤一博、小林伸行、岡直美

「うつ病の高感度測定法」

出願日: 2016年12月28日(62/271579)

2. *3 K. Kondo, N. Kobayashi, N. Oka
Method for diagnosing, treating, or preventing mood disorder
WO 2015199247 A1. 2015年12月30日

3. *1, 3 近藤一博、小林伸行、岡直美
「うつ病の高感度測定法(疲労の分類)」
出願日: 2015年12月28日(PCT/JP2016/089235)

4. *3 近藤一博、小林伸行、岡直美
「気分障害を診断、治療又は予防する方法(新規うつ病モデル動物、うつ病治療法)」
出願日: 2015年6月25日(PCT/JP2015/069080、WO2015/199247)

5. *3 近藤一博、小林伸行、岡直美
「気分障害を診断、治療又は予防する方法(新規うつ病モデル動物、うつ病治療法)」
出願日: 2015年6月25日(JP: 係属中 2016-529690)

6. *3 近藤一博、小林伸行、岡直美
「気分障害を診断、治療又は予防する方法(新規うつ病モデル動物、うつ病治療法)」
出願日: 2015年6月25日(US: 係属中 15/321884)

7. *3 近藤一博、小林伸行、岡直美
「気分障害を診断、治療又は予防する方法(新規うつ病モデル動物、うつ病治療法)」
出願日: 2015年6月25日(EP: 係属中 15811939.6)

8. *1 近藤一博、小林伸行、岡直美
「疲労に關与する因子及びその利用」
出願日: 2014年8月27日(特願 2014-172962)

9. *3 近藤一博、小林伸行、岡直美
「気分障害を診断、治療又は予防する方法」
米国仮出願日: 2014年6月27日(出願番号: 62/018005)

「企業との連係」

1. *2 武田薬品工業株式会社と疲労の共同研究に関する契約を2014年6月に締結し、疲労回復法の共同開発を2014年10月から開始。現在継続中。
2. *3 日本たばこ産業株式会社と、うつ病の診断システムの開発と実用化に関する共同開発事業を行っている。実用化に関する契約は、2012年9月に締結。現在継続中。
3. *1, 2, 3 総医研ホールディングス株式会社と、本プロジェクトの開始当初から、抗疲労成分や抗疲労法に関する共同開発研究を行っている。総医研ホールディングスが窓口になり、我々が開発した疲労バイオマーカーを用いて、複数の食品・製薬企業の抗疲労成分候補や家電・寝具メーカーの抗疲労器具の効果判定を行っている。現在継続中。

テレビ、ラジオ、新聞

1. *4 柳澤裕之: 高齢者の熱中症、お達者ライフ、テレビ東京、2014年8月18日、22日
2. *1 近藤一博: 夏に勝つ、疲労のメカニズム、団塊スタイル NHK、2014年7月18日

3. *8 近藤一博: アルツハイマー発症にヘルペス関与、朝日新聞(夕刊)、2013年11月8日
4. *2 近藤一博: 唾液ウイルスで疲労測定、読売新聞(夕刊)、2013年10月10日
5. *2 近藤一博: 隠れ疲労を客観測定、読売新聞(朝刊)、2013年4月21日
6. *4 柳澤裕之: 激やせ床ずれを招く謎の病、ためしてガッテン、NHK、2013、2月13日
7. *1 近藤一博: さらば疲労体質、あさイチ、NHK、2012年4月25日
8. *4 柳澤裕之: 亜鉛欠乏症. ラジオ NIKKEI「医学講座」、2011、5月

15 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項及び対応

＜「選定時」に付された留意事項＞

「構成メンバーが多数であり、研究成果の集約に留意されたい」との御意見を頂いた。

＜「選定時」に付された留意事項への対応＞

この御意見に関しては、本研究が「研究拠点を形成する研究」としては比較的申請研究費が少額で、目標とする課題が多かったため、研究が散漫になり、成果が出ないのではないかと危惧されたものと理解し、以下の対策を行った。

i) まず、研究を疲労バイオマーカーの同定に集中し、ii) 疲労バイオマーカーの同定が成功した後に、臨床研究に注力した。iii) 機器類の設置場所を集中することで、研究や若手研究者への技術指導を効率的に行える様にした。iv) 実用化研究や疲労の予防法・回復法の開発は、企業との共同開発研究センターで行い、大学内での研究は、基礎研究と本学が得意とする臨床を生かした研究に重点を置いた。

その結果、疲労バイオマーカーやうつ病のバイオマーカーの同定に成功することができ、臨床系を中心に多岐に渡る分野の構成メンバーが、同定したバイオマーカーを利用した研究を行うことができた。実際に研究している研究者数は、若手研究者を中心に現時点で40名となっており、研究者育成という目標にも適応した研究形態となったと考えられた。また、臨床や労働衛生など多くの分野の参加者を得られたことで、様々な疾患や労働衛生分野において疲労バイオマーカーの有用性を示すことができ、企業との共同開発研究も順調に進んでいる。また、多くの臨床分野で同じバイオマーカーを使用して研究を行うことで、それぞれの疾患における疲労の影響の共通点や相違点が明らかとなり、疲労と疾患との関係に関する多くの知見が得られてきている。

＜「中間評価時」に付された留意事項＞

- ① 外部評価者がエキスパートに偏っているので、様々な視点から評価がされる組織編成を目指すべき。
- ② 成果としての業績が今後の課題である(publication が少ない)。

＜「中間評価時」に付された留意事項への対応＞

①の評価者について: 「選定時」の指摘により、研究を実施するグループと、研究そのものは実施しないが情報を共有しディスカッションに加わることで研究推進に貢献するグループに分けていた。これらのディスカッション参加者は疲労の専門家ではなく基礎、臨床の他の分野の研究の専門家であったため、様々な視点からの評価と研究のアイデアの提供を得ることができた。さらに、本プロジェクトでは企業との共同研究も行われたが、その際のディスカッションでも、学者とは違う視点の評価が得られたものと考えている。このため、①の留意事項に対する対応はできたものと考えている。

②の業績について: 上記の課題の部分でも論じた様に、論文化の遅れは、本プロジェクトの大きな問題であった。論文化が遅れている理由については、i) 研究成果の特許化を行ったために成果の公開が遅れがちになったことと、ii) 疲労が世界的に遅れている研究分野であることに加えて、世界の疲労研究が神経疾患である慢性疲労症候群や多発性硬化症の研究に集中しており、生理的疲労に関しては、本プロジェクトが単独で成果をあげるしかなかった、ことがあげられる。

i) については、内部委員および外部委員とも検討した結果、本プロジェクトの最終目標が国民の健康増進にあるため、研究成果の企業による製品化が欠かせず、国際競争に勝つため

にも知的財産の獲得は必要という判断を行った。このため、論文化の速度はあまり改善していないが、知的財産については十分な成果が上がったと考えている。また、遅れていた論文化も多くの成果が、学会発表や論文投稿にこぎ着けており、まもなく論文化できるものと考えている。

ii)の世界的な疲労研究の遅れについては、我々の研究成果がこれまでの常識とは異なっているために、なかなか論文が採択されないといった場面に度々遭遇している。しかし、上述の様に疲労の分子機構や疲労に関係する疾患の発症機構に関する研究は着実に進んでおり、多くの重要な問題が解決したと自負している。特に疲労がストレスと対になってホメオスタシスを保つ現象であるという発見や、疲労が炎症との関係で疾患の発症に関係するという発見は、ストレスや炎症の重要性が良く認知されているだけに、今後の疲労研究や疲労研究の成果による健康増進法の開発に弾みがつくものと考えている。

これらのことから、本プロジェクトの成果は間もなく学術的にも社会的にも認知され、国民や人類の健康増進に貢献できるものと考えている。

年度・区分		支出額	内 訳						備 考
			法 人 負 担	私 学 助 成	共同研究 機関負担	受託 研究等	寄付金	その他()	
平成 24 年度	施 設	0							
	装 置	0							
	設 備	51,155	24,190	26,965					
	研究費	18,200	9,219	8,981					
平成 25 年度	施 設	0							
	装 置	0							
	設 備	11,389	6,014	5,375					
	研究費	28,088	15,241	12,847					
平成 26 年度	施 設	0							
	装 置	0							
	設 備	0							
	研究費	20,000	10,287	9,713					
平成 27 年度	施 設	0							
	装 置	0							
	設 備	0							
	研究費	20,000	10,179	9,821					
平成 28 年度	施 設	0							
	装 置	0							
	設 備	0							
	研究費	20,000	11,119	8,881					
総 額	施 設	0	0	0	0	0	0	0	
	装 置	0	0	0	0	0	0	0	
	設 備	62,544	30,204	32,340	0	0	0	0	
	研究費	106,288	56,045	50,243	0	0	0	0	
総 計		168,832	86,249	82,583	0	0	0	0	

17

《施設》（私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。）（千

施設の名 称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主
大学一号館14階(ウイルス学講座内)	既存施設	22 m ²	3	49	0	0	
大学一号館14階(大学管理室)	既存施設	117 m ²	1	9	0	0	

※ 私学助成による補助事業として行った新增築により、整備前と比較して増加した面積

m²

《装置・設備》（私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。）（千

装置・設備の名 称	整備年度	型 番	台 数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主
(研究設備)							
マルチプレックス対応リアルタイムPCRシステム	24	QuantStudio 12K Flex本体(TaqMan Array7ブロック)他	一式	3000 h	22,869	14,868	私学助成
タンパク質マルチ定量実験用蛍光ビーズアレイシステム	24	Luminex 200 xPONENT SYSTEM	一式	1500 h	11,057	7,371	私学助成
次世代ビデオ行動解析・振舞自動認識システム	24	WinTV-PVR+CaptureS/F・DELL Precision他	一式	8000 h	17,229	4,726	私学助成
動物の生理学的パラメーターの遠隔自動計測システム	25	ART/Silver(ART/Silver 4.33)、他	一式	19000 h	11,389	5,375	私学助成

18 研究費の支出状況

(千

年 度	平成	24	年度	積 算 内 訳		
小 科 目	支 出 額	主 な 使 途		金 額	主 な 内 容	
教 育 研 究 経 費 支 出						
消 耗 品 費	10,914	試薬・抗体・実験器具等				
光 熱 水 費						
通 信 運 搬 費						
印 刷 製 本 費						
旅 費 交 通 費						
報 酬 ・ 委 託 料	701	解析委託費等			R-DIAG受託解析他	
()						
計	11,615					
ア ル バ イ ト 関 係 支 出						
人 件 費 支 出						
(兼 務 職 員)						
教 育 研 究 経 費 支 出						
計	0					
設 備 関 係 支 出 (1個又は1組の価格が500万円未満のもの)						
教 育 研 究 用 機 器 備 品	6,585	研究用機器購入			QIAcube・CT6E卓上遠心機・超低温フリーザー・超微量分光光度計	
図 書						
計	6,585					
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出						
リサーチ・アシスタント						
ポスト・ドクター						
研究支援推進経費						
計	0					

(千)

年 度	平成 25 年度	積 算 内 訳		
小 科 目	支 出 額	主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	18,416	試薬・抗体・実験器具等		
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費				
報 酬 ・ 委 託 料				
委 託 料 (人 材 派 遣 費)	4,692	研究補助員派遣		疲労バイオマーカーの測定
計	23,108			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼 務 職 員)				
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	0			
設 備 関 係 支 出 (1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	4,980	研究用機器購入		ChemiDoc MP ImageLab PCシステム ハイオラット 1SET
図 書				
計	4,980			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

(千)

年 度	平成 26 年度	積 算 内 訳		
小 科 目	支 出 額	主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	15,124	試薬・抗体・実験器具等		
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費				
報 酬 ・ 委 託 料				
委 託 料 (人 材 派 遣 費)	4,876	研究補助員派遣		疲労バイオマーカーの測定
計	20,000			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼 務 職 員)				
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	0			
設 備 関 係 支 出 (1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品				
図 書				
計	0			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

(千)

年 度	平成 27 年度	積 算 内 訳		
小 科 目	支 出 額	主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	15,159	試薬・抗体・実験器具等		
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費				
報 酬 ・ 委 託 料				
委 託 料 (人 材 派 遣 費)	4,841	研究補助員派遣		疲労バイオマーカーの測定
計	20,000			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼 務 職 員)				
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	0			
設 備 関 係 支 出 (1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品				
図 書				
計	0			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

(千)

年 度	平成 28 年度	積 算 内 訳		
小 科 目	支 出 額	主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	18,365	試薬・抗体・実験器具等		
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費				
報 酬 ・ 委 託 料				
委 託 料 (人 材 派 遣 費)	1,635	研究補助員派遣		疲労バイオマーカーの測定
計	20,000			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼 務 職 員)				
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	0			
設 備 関 係 支 出 (1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品		研究用機器購入		
図 書				
計	0			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

研究成果

I. 疲労の分子機構の解明

日常生活の様々な負荷で生じる疲労はありふれた生理現象で、全身の恒常性を保護するために身体活動を制限する生体アラームである。疲労は持続すると、慢性疾患や労働効率の低下を招き、大きな経済損失をもたらす。がん患者や慢性炎症性疾患による疲労は、炎症による炎症性サイトカイン (ICs) を介して脳に伝えられるシグナルによって生じることは判っていたが、日常の生理的疲労が生じるメカニズムは不明であった。

Integrated stress response (ISR) は ER ストレス、栄養飢餓、酸化ストレス、感染を含む多種類の刺激で誘導される現象で、アポトーシスや細胞障害の誘導を介して様々な疾患と関係することが知られている。また、ISR によって ICs が誘導されることも知られている。しかし、ISR という現象が生理的などの様な意義を持つかは十分には解明されていなかった。そこで我々は、疲労によって潜伏感染状態から再活性化するヒトヘルペスウイルス 6B (HHV-6B) の再活性化時の遺伝子制御が、ISR と関係する upstream open reading frame (uORF) 制御によって行われるという現象に着目し、ISR と疲労との関係を検討した。

疲労のモデルマウスを作成するために、まず、我々が日常的に経験する負荷である運動負荷を与えた。疲労は、負荷による運動量の減少で判定した。この結果、重りを用いない条件での強制水泳 (FS) において、10 分程度で移動距離や運動時間の減少が見られ、1 時間の負荷による疲労も 2 時間程度の休息によって回復し、生じた疲労が病的なものではなく生理的なものであると考えられた。このモデルにおける炎症性サイトカインの産生を調べたところ、疲労負荷 30 分後から肝臓、心臓、肺などの他種類の臓器での ICs の産生が見られ、特に疲労との関係が強いとされている肝臓での IL-1 β の産生が顕著であった(図 1)。

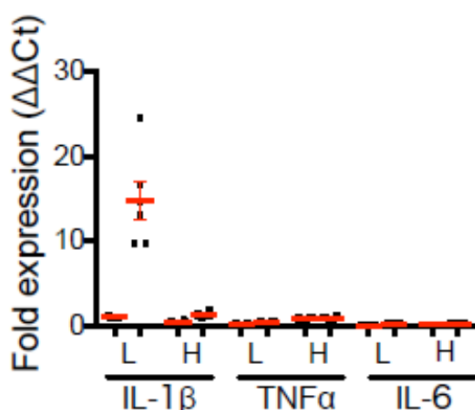


図 1: 疲労の際に炎症性サイトカインを産生する主要な臓器

L: 肝臓、H: 心臓。

また腹腔への IL-1 β の投与で一過性の運動量低下が観察され、生理的疲労においても ICs 産生、特に肝臓での ICs 産生が疲労と関係すると考えられた。肝臓における ISR を検討したところ、eIF2 α リン酸化、ATF4 産生、ATF3, CHOP, GADD34 の mRNA 発現といった ISR に特徴的な現象が観察された(図 2)。

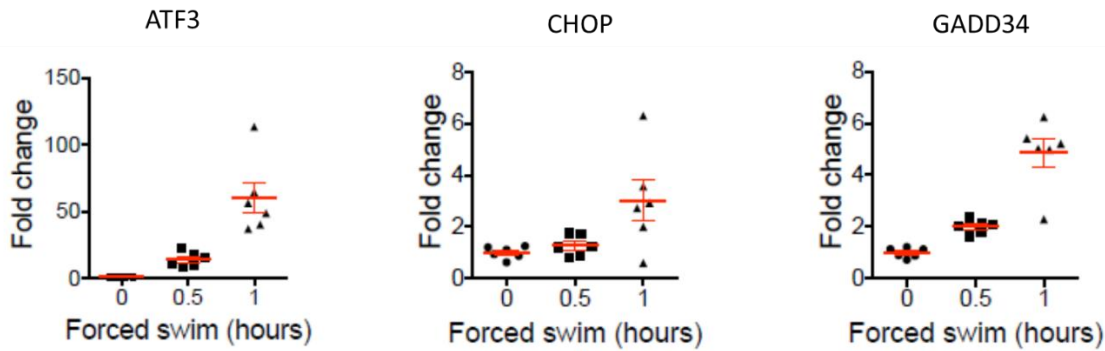


図 2: 運動疲労による ISR 関連分子の発現

運動と同様に生理的疲労である睡眠不足による疲労が ISR と関係するかどうかを検討するために、床に水を浅く張った water cage (WC) でマウスに負荷を与えた。8 時間および 24 時間の WC による疲労の誘導によって疲労様行動が観察され、肝臓における ICs の発現亢進および ATF3 や GADD34 の遺伝子発現の上昇がみられ、WC による疲労にも ISR が寄与することが示唆された。

ISR と疲労との関係をさらに確認するために、ISR 阻害剤 ISRIB によって疲労を抑制できるか検討した。FS 負荷を与えたマウスに ISRIB を投与すると、肝臓の ICs の産生が抑制され(図 3a)、FS における移動距離と動作時間の低下が抑制された(図 3b)。これらのことから、ISR の阻害は疲労を抑制することが示唆された。

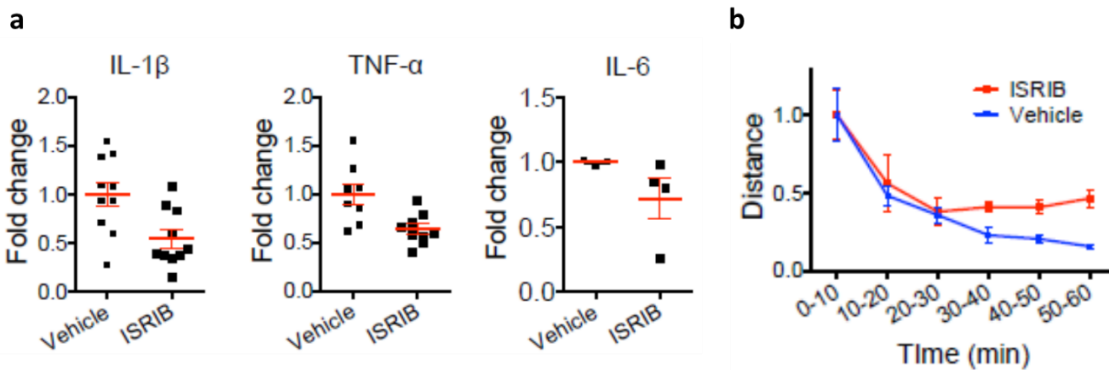


図 3: ISRIB による疲労の抑制

炎症性サイトカイン産生(a)と行動試験(b)

ISRIB は、ATF3、CHOP、GADD34 の発現を抑制しなかったが、これは ISRIB の作用点が stress granule の形成といった ISR シグナル伝達の後半に関わる現象の阻害であるという従来の報告と一致するものであった。ISR を誘導する受容体としては Heme-Regulated Inhibitor (HRI)、double-stranded RNA dependant protein kinase (PKR)、protein kinase-like ER kinase (PERK)、General Control nonderepressive 2 kinase (GCN2)が知られているが、これらは全て酸化ストレスによって ISR を誘導する。また、疲労の原因については、酸化ストレスの原因である活性酸素による細胞の障害が運動や CFS における疲労の原因であるとする報告が多い。そこで酸化ストレスの阻害剤である NAC をマウスに投与し、疲労や ISR に対する影響を検討した。その結果、FS における ATF3、CHOP、GADD34 といった ISR 関連の遺伝子発現が抑制され、ICs の発現も抑制された(図 4)。また、FS における移動距離や運動時間が延長した。このことから酸化ストレスによる ISR が疲労を誘導することが示唆された。

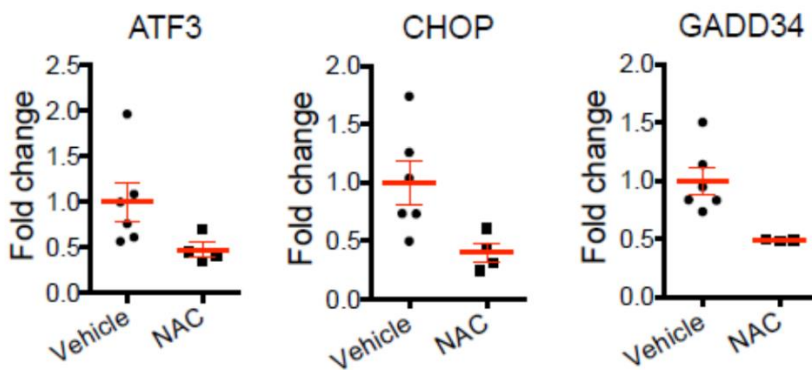


図 4: NAC による ISR の抑制

疲労と酸化ストレスとの関係は従来から報告されており、そのメカニズムは酸化ストレスによる細胞障害が疲労を誘導すると説明されていた。ところが、本研究で用いた疲労マウスでは、酸化ストレスによる細胞障害を予防するために高感度で産生される nuclear factor erythroid 2 p45 (NF-E2)-related factor 2 (Nrf2) や heme oxygenase 1 (HO-1) の発現誘導はみられず、酸化ストレスシグナル伝達分子である MAPK p38 のリン酸化も見られなかった。これらのことから、肝臓での酸化ストレスによる ISR 誘導は、細胞障害によって生じるのではなく、これらの反応よりも感度が高い、非常に鋭敏な反応であることが示唆された。これらの結果は、肝臓における ISR、特に酸化ストレスによって誘導される ISR が疲労のトリガーとなることを示すと考えられた。肝臓は、運動や代謝などの様々な要因で酸化ストレスが生じることが知られており、この酸化ストレスを高感度に感知することで、肝臓が受容器官として、日常生活の疲労をモニターしていると考えられた。

次に、日常生活の疲労以外の誘因による疲労と ISR との関係も検討した。ウイルス感染を模して double strand RNA (dsRNA) である poly (I:C) を投与したマウスは、疲労の動物モデルとしてもしばしば使用される。dsRNA は ISR を誘導することが知られており、実際に poly (I:C) によっても ATF3、CHOP、GADD34 といった ISR 関連の遺伝子発現の上昇や、ICs の発現亢進が観察された。さらに、ISR の代表例であるものの疲労との関係が指摘されていない ER ストレスが疲労を引き起こすかどうかを検討した。Tunicamycin 投与によって ER ストレスをマウスに与えたところ、ATF3、CHOP、GADD34 といった ISR 関連の遺伝子発現の上昇や、ICs の発現亢進が観察され、自発行動も抑制された。このことから、ER ストレスを含む ISR は広く疲労に寄与していることが示唆された。

しかしこの際、ER ストレスによる疲労は回復に数日を要し、運動や WC による疲労に比べて回復が遅かった(図 5)。

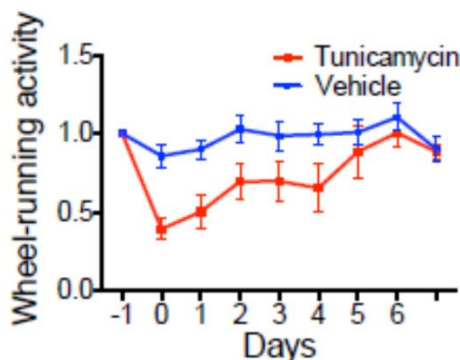


図 5: Tunicamycin による疲労の誘導と回復の遅延

この相違に関わる因子を検討したところ、ER ストレスでは他の疲労よりも、誘導される誘導される ATF3 に対して GADD34 の発現量 (GADD34/ATF3 比) が低いことが判った。GADD34 は serine/threonine protein phosphatase 1 (PP1c)と複合体を形成しリン酸化 eIF2 α を脱リン酸化し、その機能は salubrinal で阻害される。そこで、GADD34-PP1 が疲労回復を促進するかどうかを検討するために、salubrinal をマウスに投与した。その結果、salubrinal 投与マウスでは、ATF3 や ICs の発現が亢進し、FS における移動距離や運動時間が減少した(図 6)。このことから、リン酸化 eIF2 α の脱リン酸化が疲労回復に重要な役割を演じていることが明らかになるとともに、eIF2 α のリン酸化が疲労を発生させることがさらに強く示唆された。

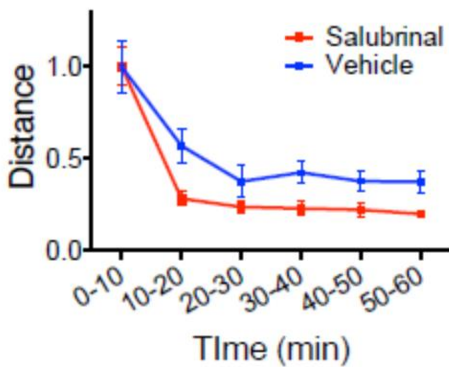


図 6: Salubrinal による疲労の増強

ATF3 と GADD34 の発現は末梢血球の mRNA 発現量での評価が可能で、易疲労性を特徴とする慢性疲労症候群(CFS)患者では、GADD34 発現や GADD34/ATF3 比が健常人コントロールに比べて低値であることが判った(図 7a,b)。このことは、GADD34 の発現不全が疲労の慢性化に関係することを示唆しており、CFS の病態解明につながる知見であると考えられた。

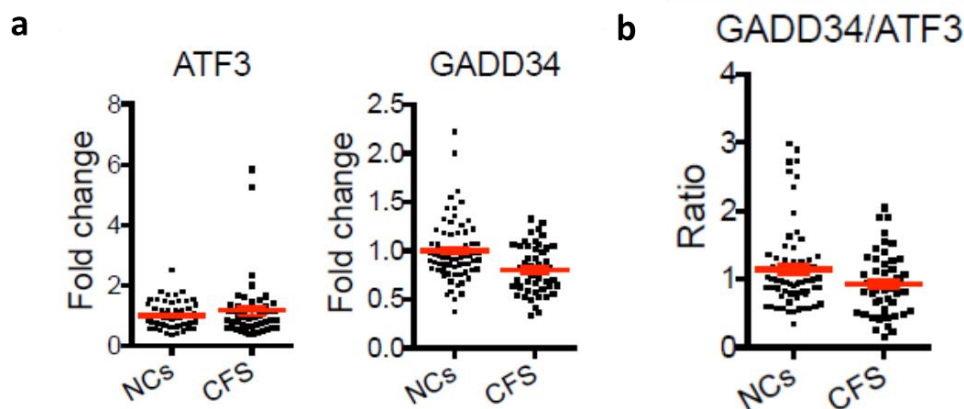


図 7: 慢性疲労症候群(CFS)患者の ATF3 と GADD34

これらの結果は、日常の生理的疲労における疲労感が ISR による ICs の誘導によって生じていることを示している。疲労という現象は疲労感に加えて末梢臓器の機能低下や様々な疾患を誘導するという

性質がある。本研究で示された疲労の際の肝臓の ICs 産生は、全身性の炎症を誘導し、疲労の際の末梢臓器の障害の原因になると考えられる。また、運動による疲労も睡眠不足による疲労も全身の臓器において ATF3 や GADD34 といった ISR 関連の遺伝子発現の上昇がみられた。ISR は長時間持続して生じるとアポトーシスなどの細胞障害を生じるため、疲労の際の ISR 誘導も全身の臓器の機能障害の原因になりうると考えられた。

本研究で明らかになった生理的疲労の性質は、多様な環境因子に応答し、ICs 産生を介して休息の命令を引き出すというもので、コルチゾールを産生することで免疫反応を抑制し、カテコラミンにより心身の活性化を要求するセリエのストレス応答とは逆の生体反応である。これは、両方の反応が対になることで、ストレスに対する生体のホメオスタシスを維持することに貢献していることを示唆している。セリエのストレス応答は、良く研究されているが、ストレス応答の個人差やストレス関連疾患の発症機序など、未解決の問題も多い。今回、ストレス応答のカウンターパートとしての疲労の分子機構が判明したことで、ストレスやストレス関連疾患の研究に新たな研究手段を与えるものと期待される。

これらの研究は、以下の研究者が中心となって行った。

小林伸行、岡直美、高橋麻弓、近藤一博

II. 疲労バイオマーカーの確立と客観的な測定法の開発

疲労は労働などによるストレスによって生じる。短期的な疲労は、誰しも経験し、休息により回復するため、重大な問題には至らない。しかし、長期的な疲労は、身体機能の低下を引き起こす。このような労働に関連する疲労に関しては、ヨーロッパでは約 20%、日本では、約 50%以上で長期的な疲労を感じていることが報告され、疲労による経済損失は欧州連合加盟国 15 国で 200 億ユーロ、米国では 101 億ドルを超える額に上ると推定されている。加えて、長期的な疲労は、心血管障害、うつ病等の精神疾患、過労死を引き起こすことが知られ、疲労は現代社会において重大な問題の一つとなっている。

これらの問題を解決するためには、疲労を客観的に評価することが不可欠である。これまで、疲労は主として、自覚的な疲労の感覚である疲労感や、労働時間によって評価されることが多かった。しかし、労働に関連する疲労には個人差や努力-報酬の不均衡が大きく影響し、同じ労働時間であっても個人によって疲労の度合いは変化する。このため、労働時間による管理だけでは、長期的な疲労による経済損失や健康障害を防ぐには充分ではなく、これらの要素に影響されない疲労のバイオマーカーが必要である。

疲労のバイオマーカーは、急性の疲労に関しては、唾液中アミラーゼや総タンパク質量といったいくつかのバイオマーカー候補が挙げられている。しかし、長期的な疲労に関しては、慢性疲労症候群患者に特徴的なバイオマーカーは幾つか見いだされているものの、健常人の労働に関連する長期的な疲労を対象とした有効なバイオマーカーは確立されていない。

我々は、疲労・ストレスによって再活性化が誘導されるヘルペスウイルス、特にヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6)とヒトヘルペスウイルス 7 (HHV-7)に着目した。ヘルペスウイルスと疲労について最も良く知られている現象は、単純ヘルペスウイルス 1 型(HSV-1)が強い疲労やストレスによって再活性化し、口唇周囲に発疹を起こす現象である。しかし、HSV-1 は全てのヒトに感染している訳ではないので、汎用性の高いバイオマーカーにはなりにくい。これに対し、HHV-6 と HHV-7 は、ともに突発性発疹の原因として知られ、通常 2 歳までにほぼ全ての人に感染し、生涯続く潜伏感染を生じる。HHV-6 と HHV-7 は、ヒトサイトメガロウイルス(HCMV)と共に β -ヘルペスウイルスに分類される。 β -ヘルペスウイルスは、骨髄系細胞などの血液細胞に潜伏感染を生じ、再活性化されたウイルスは唾液中に放出される。また、再活性化には 1-2 週間の再活性化刺激が潜伏感染細胞に加わる必要があり、慢性ストレス(chronic stress)のバイオマーカーとして都合の良い性質を持っている。

同じ生活環境下で、等しくストレスに曝されている、強い訓練を行った自衛官 59 名の男性を対象とした。訓練前、中、訓練終了 3-7 日後に Visual Analogue Scale (VAS)による自覚的疲労度の評価と唾液採取を行った。訓練により、対象者の自覚的疲労は上昇し、訓練後の休息により、自覚的疲労度は有意に低下した($p < 0.0005$, Wilcoxon signed-rank test) (図 1A)。

また、訓練により、唾液中 HHV-6、HHV-7 DNA コピー数は有意な上昇を認めた。さらに、訓練後の休息により、唾液中 HHV-6、7 DNA コピー数は有意に低下した($p < 0.0001$, $p < 0.0001$, Wilcoxon signed-rank test (図 1B,C)。

白血球、白血球分葉核、リンパ球および単球を、訓練前後で比較したところ、いずれの値も基準値内であり、免疫機能の低下を生じる免疫細胞数の低下はなく、訓練による免疫低下はないことが分かった。

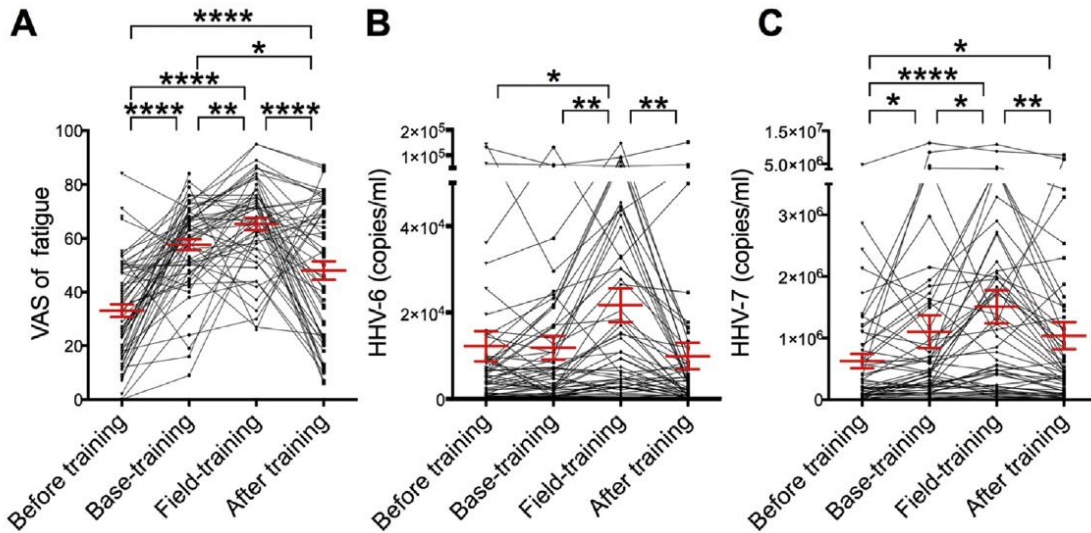


図 1: 自衛隊の訓練による自覚的疲労度と唾液中 HHV-6、HHV-7

日本の法定労働時間である労働時間が 40 時間/週を超える長時間労働群(残業あり)では、対照群(残業なし)よりも唾液中 HHV-6 DNA コピー数は有意に高かった($p < 0.05$, Mann-Whitney U test)(図 1)。唾液中 HHV-7 DNA も、長時間労働群では、対照群よりも高い傾向にあった($p < 0.1$, Mann-Whitney U test)

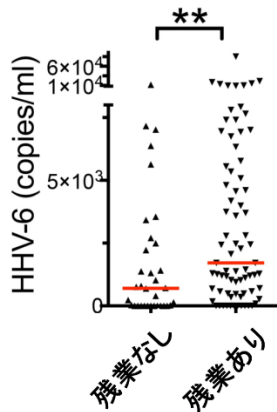


図 2: 残業の有無における唾液中 HHV-6 量

この測定法は様々な種類の疲労に対して有効で、労働、運動、訓練などの多様な生理的疲労を測定することが可能であった。また、休息などの疲労回復によって唾液中 HHV-6、HHV-7 が減少することも確認され、この測定法が疲労回復法の評価に利用可能であると考えられた。

その一方で、慢性疲労症候群(CFS)やうつ病といった、病的疲労を呈する患者では唾液中 HHV-6、HHV-7 は反応しなかった(図 3)。

病的疲労は脳生理的疲労とは異なり、労働や運動の負荷がないにも関わらず、神経の機能異常によって強い疲労を感じる疾患であり、回復が難しく労働力低下や精神的な問題などを招くために大きな社会問題となっている。

6ヶ月間回復しない場合を病的疲労とすると診断することになっているため、病的疲労を早期に診断することは不可能であった。ここで示された様に、唾液中 HHV-6、HHV-7 は生理的疲労であれば上昇し、病的疲労であれば低下傾向にあるため、唾液中 HHV-6、HHV-7 による疲労診断法は客観的にかつ早期に生理的疲労と病的疲労の鑑別が可能であると考えられた。

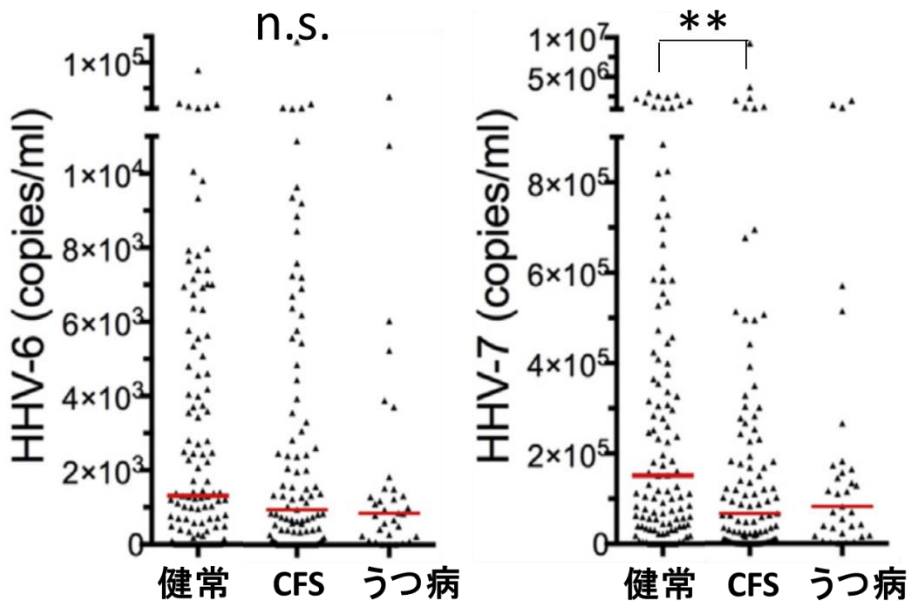


図 3: 病的疲労患者の唾液中 HHV-6、HHV-7

これらの研究は、以下の研究者が中心となって行った。

小林伸行、岡直美、嶋田和也、近藤一博

Ⅲ. 疲労による健康障害と疾患誘導機構の解明

1) 疲労とうつ病およびうつ症状

うつ病はストレス負荷によって生じるが、そのメカニズムは不明な点が多い。また、精力的な遺伝子研究にも関わらず影響力の大きな分子も見いだされていない。

最近、ストレスの脳への影響について、microbiome を介した機構が注目されている。しかし、ストレスを仲介する微生物や、この現象に関係する宿主因子は明らかではない。

HHV-6B は、ほとんどのヒトの口腔内で microbiome を構成する神経向性ウイルスで、嗅覚系に高頻度で侵入し、潜伏感染を生じる。その際の潜伏感染部位は、olfactory ensheathing cells (OECs) などのアストロサイト系細胞であると考えられている。HHV-6B はストレスに応答して再活性化するが、その際に、潜伏感染と再活性化の間の中間状態をとり、中間状態特異的な遺伝子群を発現する。

本研究で我々は、この遺伝子群の中から新たなタンパク質 SITH-1 を同定した(図 1)。

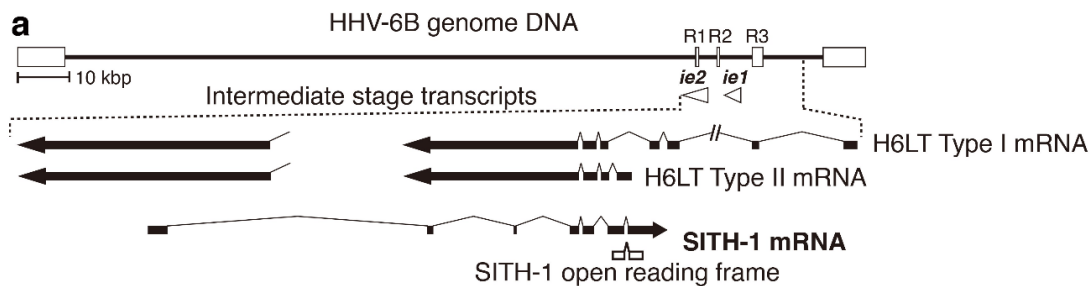


図 1: HHV-6B の潜伏感染遺伝子 SITH-1 の同定

SITH-1 はアストロサイトで特異的に産生され、HHV-6B と同じく β -ヘルペスウイルス亜科に属するヒトサイトメガロウイルスの潜伏感染遺伝子タンパク ORF152 のホモログであった。Yeast two-hybrid スクリーニングと mammalian two-hybrid 法により SITH-1 が CAML と結合することが判った。また、SITH-1 と CAML の complex は細胞内で蓄積し、細胞内へのカルシウムの流入を促進した(図 2)。

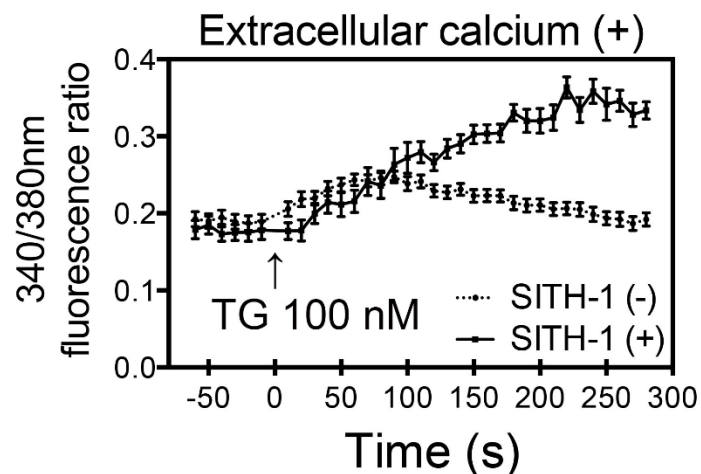


図 2: SITH-1 によるカルシウム流入の促進

SITH-1 がストレスによって誘導される性質を持つことと、CAML とストレス関連疾患であるうつ病との関係が示唆されていることから、うつ病と SITH-1 の関係を検討した。体内での SITH-1 発現のバイオ

マーカーとして、SITH-1 タンパクに対する抗体を測定した。この結果、うつ病患者の血清中には SITH-1 に対する抗体が健常人コントロールに比して、有意に多く存在することが判った(図 3)。抗 SITH-1 抗体は、うつ病患者の 78.6%で陽性で、この抗体陽性のうつ病に関するオッズ比は 11.6 であった。HHV-6B 全体に対する抗体価はうつ病患者と健常人に差はなかった。

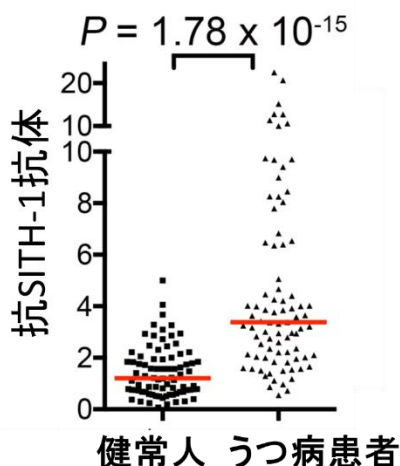


図 3: うつ病患者における抗 SITH-1 抗体

活性型 SITH-CAML が、うつ症状やうつ病を誘導し得るかどうかを検討するために、動物モデルの構築を計画した。HHV-6B はヒトにおいて主に唾液中に存在し、OECs に侵入することが知られている。実際、ストレスとの関係を確認したところ、労働のストレスによって唾液中 HHV-6B は有意に増加したので、鼻腔内への HHV-6B 感染モデルの作成を計画した。

実際には、HHV-6B はマウスに感染しないので、アデノウイルスベクターと GFAP プロモーターを利用して、マウスの OECs に SITH-1 を発現させた。SITH-1 はマウス細胞においてもカルシウムの流入を促進した。SITH-1 発現マウスでは、TUNEL 染色(図 4a,b)と caspase 3 染色によって、嗅球(OB)のアストロサイトでのアポトーシスの亢進が観察された。OECs でのカルシウム濃度の上昇は、異所性の ATP やグルタミン酸の放出を誘導し、これが OB アストロサイトの広範なシグナル伝達とアポトーシスを誘導することが知られている。ここで示した実験でも、OECs 上の SITH-1 発現はそれ程強くないにも関わらず、OB は広範なアポトーシスを生じており、この過去の報告と一致する結果となっていた。また、SITH-1 マウスでは、OB や脳での炎症性サイトカイン誘導は見られなかったため、SITH-1 導入の際のベクターに対する免疫反応は影響していないと考えられる。

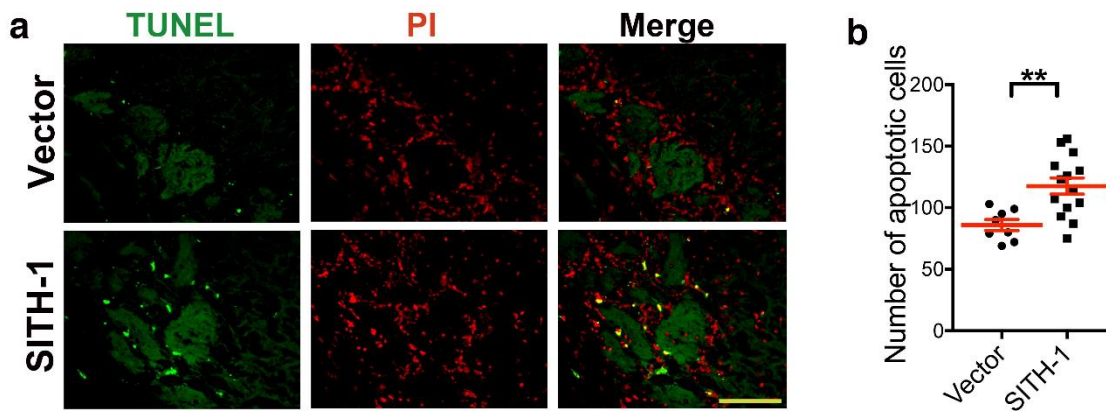


図 4: SITH-1 による嗅球のアポトーシス誘導
TUNEL 染色像(a)と TUNEL 染色陽性細胞数の比較(b)

うつ病の動物モデルやうつ病患者で OB の障害がうつ病の発症に関係することが報告されている。これに一致して、SITH-1 マウスではうつ症状である尾懸垂試験の無動時間の延長が観察された。また、その際には OB においてアポトーシスの指標である Bax/Bcl-2 の増加が観察された。一方、マウスに SSRI を投与すると、SITH-1 のうつ誘導効果はなくなり、OB でのアポトーシス誘導も見られなかった(図 5)。これらのことから、OECs での SITH-1 による CAML 活性化が、OB のアポトーシスを介してうつ症状を誘導し得ることが示唆された。

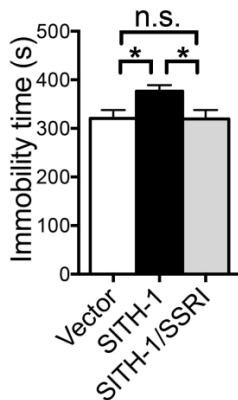


図 5: SITH-1 によるうつ症状の誘導と SSRI による回復

さらに、SITH-1 発現マウスでは、海馬の歯状回の神経新生の低下も観察された(図 6a, b)。海馬の神経新生の低下は、うつ病発症の重要な原因の一つであると考えられており、OB の障害と関係することも知られている。また、HPA axis の反応低下など、ストレス応答を障害することで、ストレス脆弱性の原因になるとも考えられている。ストレス脆弱性は、うつ病の素因として重要であることが知られているので、ストレス脆弱性に関する脳の遺伝子発現変化を検討した。この結果、ストレス脆弱性との関係が報告されているストレス応答遺伝子である CRH、FKBP5、REDD1 の発現の異常亢進が見られた。

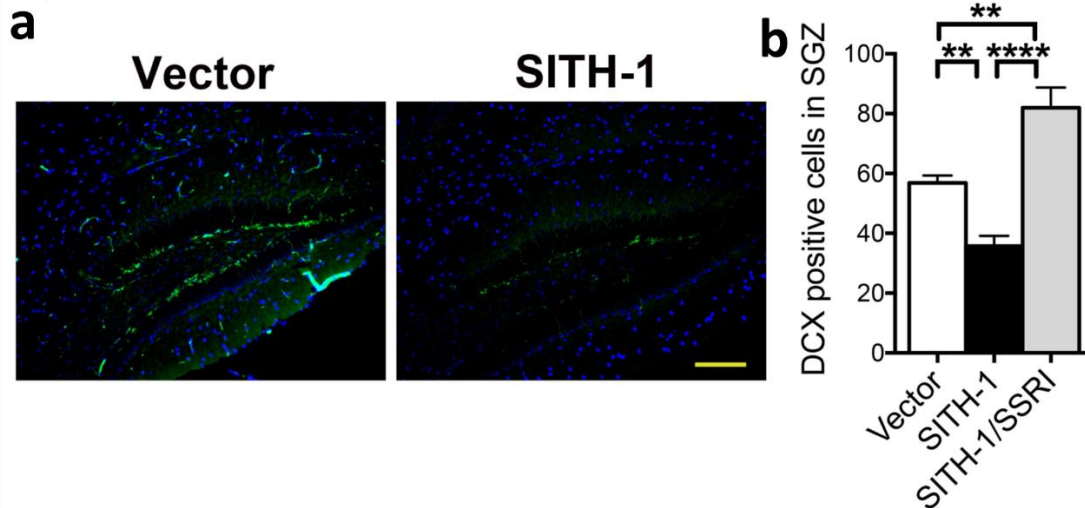


図 6: SITH-1 による海馬の神経新生の低下

神経新生マーカーDCX の染色像(緑)(a)と陽性細胞数の比較(b)

また、弱く傾けた飼育ケージの弱いストレス負荷の影響を、うつ症状による興味の消失をショ糖嗜好性試験によって測定することで検討した。この結果、SITH-1 マウスでは、弱いストレスによってうつ症状が現れることが判り(図 7)、OECs での SITH-1 発現の影響がストレス脆弱性を介してうつ病の発症を促進することが示唆された。

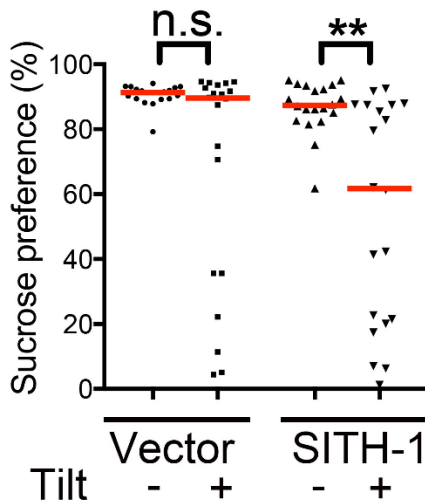


図 7: SITH-1 によるストレス脆弱性の誘導

本研究は、CAML が host-microbe interaction を介して、ストレスによって活性化され、うつ症状を誘導することを示している。また、活性化された CAML の代理マーカーである抗 SITH-CAML 抗体は、うつ病の診断バイオマーカーとしても有用であることが示唆された。抗 SITH-CAML 抗体価とうつ症状との関係は、弱くではあるが、うつ病に至らない健常人のうつ症状においても観察された。(図 8)。このため、CAML の活性化の脳への影響は、HHV-6B が潜伏感染している多くのヒトで存在する現象であるが、HHV-6B の再活性化を誘導するストレスの強度と頻度が、うつ病患者と健常人の相違をもたらすものと考えられた。

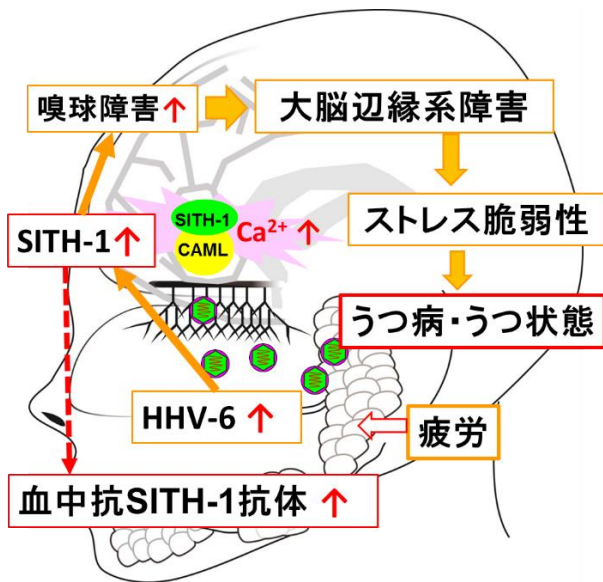


図 8: 疲労による HHV-6 の増加とうつ病

これらの研究は、以下の研究者が中心となって行った。

小林伸行、岡直美、高橋麻弓、中山和彦、近藤一博

2) 社会的要因、環境要因による疲労と健康

a) 長時間労働と疲労

産業衛生分野において、多様化する働き方に対応するメンタルヘルス対策の在り方は重要な課題である。労働時間管理やメンタルヘルス不調への自発的な気づきおよびその支援が推進されているが、うつ症状をモニタリングする客観的指標がなく、その対策は十分とはいえない。そこで、我々は唾液中 HHV-6、HHV-7 DNA 量の測定が労働者のうつ症状の客観的評価として有用となるか検討した。

企業健診の受診者 76 名(女性 12 名、男性 64 名)を対象に、残業時間、ベック抑うつ質問票(BDI)によるうつ症状の評価と唾液中 HHV-6、HHV-7 DNA 量の関連を検討した。

その結果、BDI のスコアと唾液中 HHV-7 DNA 量は弱い正の相関を示した($\rho=0.265$, $P<0.05$, $n=76$, Spearman's rank correlation coefficients)。BDI スコアと唾液中 HHV-6 DNA 量は相関を認めなかった。さらに、残業時間と BDI スコアの相関は認めなかった。このことから、唾液中 HHV-7 DNA 量は健常人におけるうつ症状の客観的評価として有用となることが示唆された。

一方で、回復が困難となるうつ病等の病的疲労にまで至ると、唾液中 HHV-6 や HHV-7 DNA 量は低下することが考えられている。そのため、BDI スコアが 11 点以上であるうつ症状を呈する被験者を除いて解析したところ、BDI スコアと唾液中 HHV-7 DNA 量は正の相関を示し ($\rho=0.372$, $P<0.005$, $n=60$, Spearman's rank correlation coefficients)、うつ症状を呈する被験者を含めた解析よりも相関係数は上昇した。

以上のことから、唾液中 HHV-7 DNA 量は、労働時間の管理のみでは明らかとならない、うつ病を発症する前段階のうつ症状の客観的評価に有用となることが示唆された。このことは、うつ病を未然に防ぐ労働衛生管理としての利用が期待される。

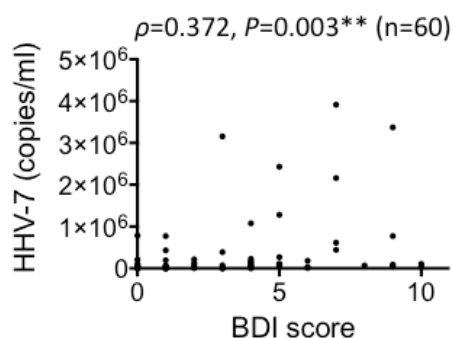


図 BDIスコアと唾液中 HHV-7 DNA 量の相関

** $P<0.01$

これらの研究は、以下の研究者が中心となって行った。

西山寿子, 小林伸行, 近藤一博, 須賀万智, 柳澤裕之

b) 亜鉛欠乏症と疲労

亜鉛欠乏の症状は一般的に褥瘡, 脱毛, 味覚異常, 食欲不振とされるが、最近、亜鉛欠乏と老化との関係や、日本人の約 30%が亜鉛欠乏であることが知られる様になった。亜鉛欠乏が疲労の原因にな

るかどうかを検討するために、亜鉛欠乏食を与えたラットの疲労を客観的に評価した。この結果、肝臓などの各種臓器において亜鉛欠乏ラットで ATF3 mRNA が有意に増加していることが判り、亜鉛欠乏が生理的疲労の原因となることが示唆された。

これらの研究は、以下の研究者が中心となって行った。

柳澤裕之

c) 睡眠と疲労

閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)は、無呼吸により、夜間睡眠の分断が起こる。そのため、日中の疲労が生じ、临床上大きな問題となる。しかし、この疲労が身体的な要因か、精神的な要因かは明らかではない。そこで、この疲労の性質を明らかにするために、本研究では、OSAS 患者を対象に、OSAS における疲労を身体的及び自覚的評価尺度を用いて評価した。さらに、疲労とうつ症状との関連を検討するために、OSAS 患者のうつ症状を自覚的、客観的指標で評価した。

40 名の OSAS 患者及び 64 名の健常人(normal controls (NCs))を対象に、生理的疲労評価として、唾液中 HHV-6、HHV-7 DNA 量の測定を real-time PCR にて行った。OSAS 患者の自覚的疲労は Profile of Mood States Fatigue subscale (POMS-F)、うつ症状はベック抑うつ質問票(BDI)を用いて評価した。さらに、38 名の OSAS 患者及び 20 名の NCs を対象に、うつ病と関連があると考えられる、炎症性サイトカイン、インターフェロンと酸化ストレス関連因子の遺伝子発現を real-time RT-PCR にて測定した。

OSAS では NCs と比較し、身体的疲労時に上昇する唾液中 HHV-6 DNA 量、HHV-7 DNA 量の上昇を認めず、HHV-7 DNA 量は NCs と比較し、むしろ低下していた($P < 0.05$)。すなわち、OSAS における疲労は、身体的疲労ではなく、精神的要因から生じるものと考えられた。また、POMS-F スコアと BDI スコアは正の相関を示したことから($r = 0.71$, $P < 0.0001$)、OSAS の疲労はうつ症状の一つであることが示唆された(図 1)。

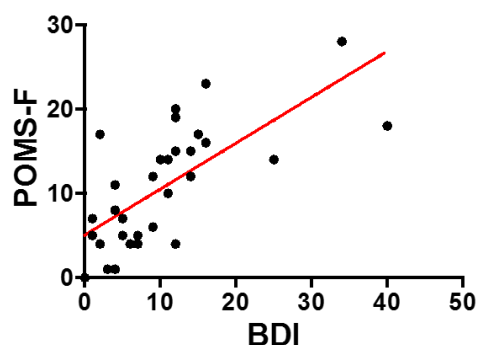


図 1: POMS-F と BDI スコアの相関

X 軸が BDI の total スコア、Y 軸が The Japanese version of POMS-F のスコアを示した($r = 0.71$, $P < 0.0001$, $n = 33$; Pearson's correlation coefficient).

OSAS では健常人と比較し、炎症性サイトカインの一つである血液中 IL-6 mRNA の発現が亢進していた(図 2A)。しかし、別の炎症性サイトカインである IL-1 β mRNA の発現やインターフェロンの応答適

伝子である OAS1 の発現に差はなかった(図 2B,C)。さらに、酸化ストレスの指標となる HMOX1 mRNA の発現も上昇していた(図 2D)。また、OSAS 群において、これらの値は年齢、BMI、AHI、The Japanese version of POMS-F と BDI スコアとは相関しなかった。

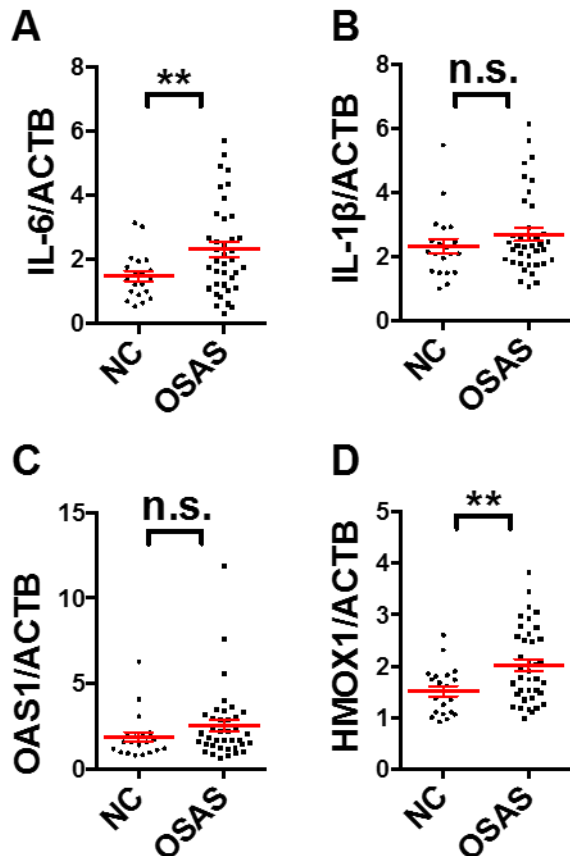


図 2. 血液中炎症性サイトカイン、酸化ストレスの変化

内在性コントロールとして ACTB を用い、IL-6 (A)、IL-1 β (B)、OAS1(C)と HMOX1 (D) mRNA の相対的発現量を示した。Horizontal lines show means and error bars indicate SEM. ** $P < 0.01$, n.s.: not significant by Welch's t-test.

OSASにおける疲労は、身体的疲労時に上昇する唾液中HHV-6、HHV-7の上昇はなく(図3)、病的疲労であるうつ症状の一つであることが示唆された。このことはOSASの疲労に対する治療に精神的介入が必要であることを示唆している。

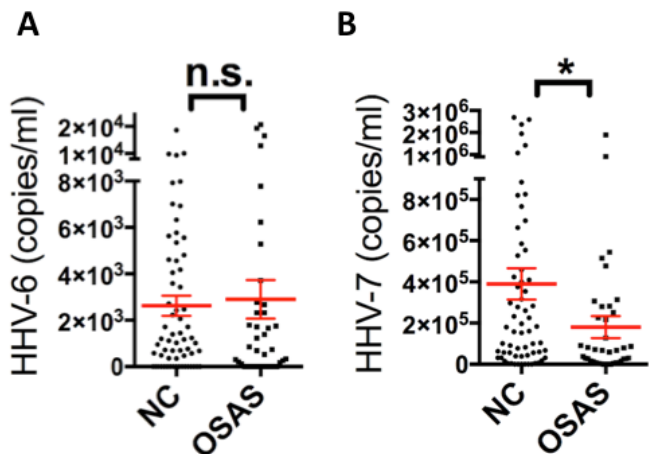


図 3: OSAS における唾液中 HHV-6、HHV-7 DNA 量
*P<0.05

これらの研究は、以下の研究者が中心となって行った。

青木亮、小林伸行、山寺亘、岩下正幸、嶋田和也、近藤一博、伊藤洋、中山和彦

d) 介護と疲労

近年、在宅要介護高齢者に対する介護者の介護疲れが大きな問題となっている。そこで、本研究では、HHV-6 および HHV-7 を用いて、認知症家族介護者の健康状態を把握することを目的とした。

認知症者とその主介護者 44 組(介護者群)、高齢者生涯学習施設に通い現在介護を行っていない者 50 名(対照群)を対象とした。唾液中 HHV-6 および HHV-7 DNA 量を real-time PCR 法を用いて測定した。また、慢性疲労感、抑うつ症状、身体活動量、介護負担感の評価も行った。

その結果、介護者群の唾液中 HHV-6 DNA 量は対照群に比べて有意に高く、慢性疲労感、抑うつ症状も有意に高かった。唾液中 HHV-7 DNA 量では有意な差を認めなかった(図 1)。

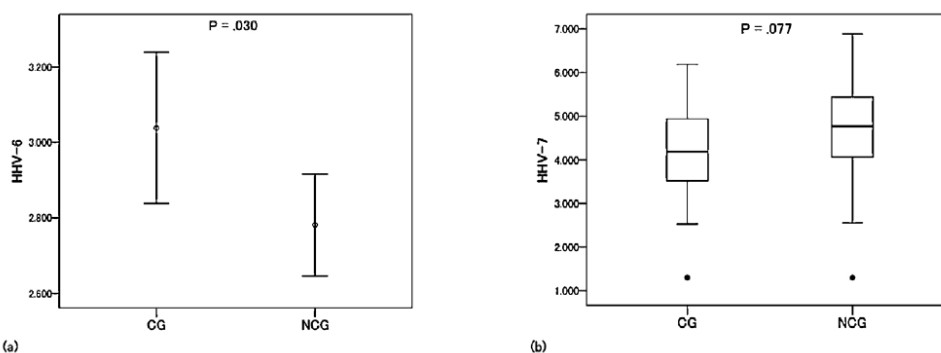


図 1: 介護者群における唾液中 HHV-6、HHV-7 DNA 量
CG: 介護者群、NCG: 対照群。

総身体活動量と仕事関連活動量については両群に差はなかったが、余暇活動量は介護者群で有意

に少なく、家事関連活動量は介護者群で有意に高かった。介護者群内において年齢や性別などを統制した偏順位相関係数を算出すると、HHV-6 は抑うつ症状や介護負担感と負の相関を示した。また、余暇活動量も抑うつ症状や介護負担感と負の相関を示した(図 2)。

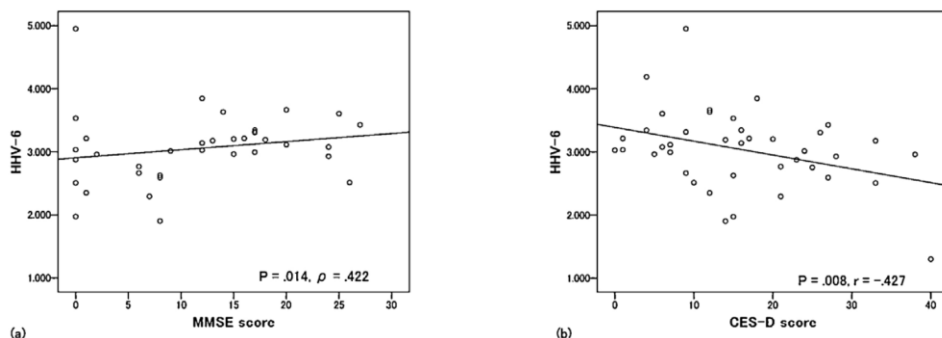


図 2: 唾液中 HHV-6 と MMSE と CES-D との関係

唾液中 HHV-6 は家族介護者の健康上のリスクを評価できる新たなバイオマーカーとなり得ることが示唆された。一般的に精神面の悪化は身体活動量の低下につながると考えられる。しかし本研究では両群は同等の総身体活動量を示しており、介護者群は精神面での悪化がありながらも強制的な身体活動を強いられているものと考えられた。また、身体活動の内容も介護者の健康に影響を与えるものと推測された。

これらの研究は、以下の研究者が中心となって行った。

尾崎遠見、梶田博之、森川孝子、小林伸行、近藤一博、前田潔

3) 妊娠・出産と疲労

妊娠や出産にともなって出現したり、これらを契機に発症したりする疾患として、産後うつが大きな問題となっている。その原因の一つとして、妊娠前及び妊娠中の母体の精神的ストレスが挙げられるがその発症メカニズムは明らかではなく、その発症の予測も困難である。そこで、本研究では、これらの疾患の発症に影響を与える因子を検討するとともに、唾液中 HHV-6、HHV-7 DNA 量で評価される生理的疲労や、抗 SITH-1 抗体で評価されるストレス脆弱性の影響を評価し、妊娠前後のストレス評価としての有用性や、妊娠合併症特に産後うつの発症予測が可能かどうかを検討した。

正常妊娠者 127 名を対象として、唾液中 HHV-6、HHV-7 DNA 量を real-time PCR にて測定した。抗 SITH-1 抗体は特異的な蛍光抗体法によって半定量的に評価した。また、妊娠中のうつ症状はエジンバラ産後うつ質問票(EPDS)にて評価した。

妊娠経過中の唾液中 HHV-6、HHV-7 の測定を行ったところ、HHV-6、HHV-7 とともに妊娠経過中に大きく変化することが判った(図 1)。

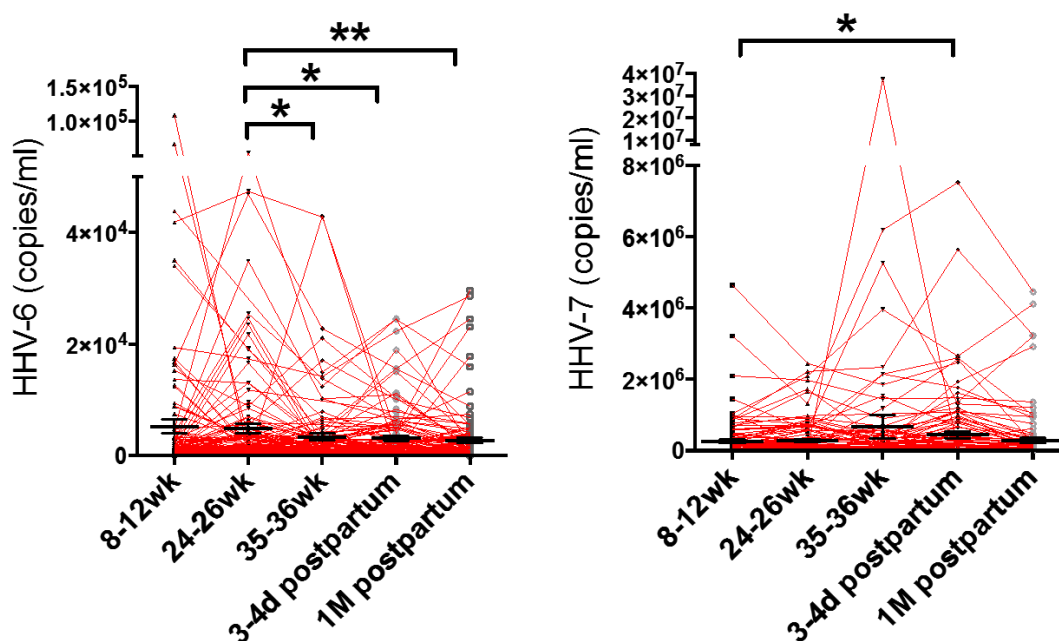


図 1: 妊娠中・産後の唾液中 HHV-6、HHV-7 の変化

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, One-way repeated measures ANOVA

妊娠は一般に疲労を伴う現象であると考えられているが、意外なことに妊娠経過中、唾液中 HHV-6 DNA 量と HHV-7 DNA 量は有意に低下または低下する傾向があった(図 2)。このことは、妊娠の疲労は通常の運動や労働による生理的疲労とは異なることを示唆していた。

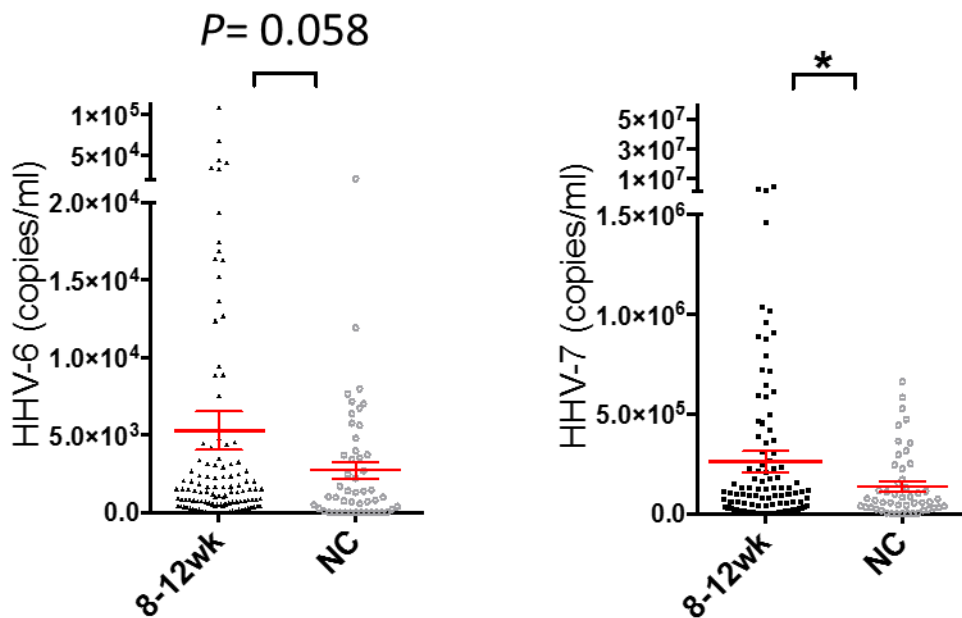


図 2: 妊娠中・産後の唾液中 HHV-6、HHV-7 の変化

NC, n=49。*P<0.05, Welch's t test。

ところがその一方で、産後合併症を認めた群では、合併症を認めなかった群よりも、有意に妊娠中期の唾液中 HHV-6 DNA 量が高かった(P=0.027, Mann-Whitney test)(図 3)。

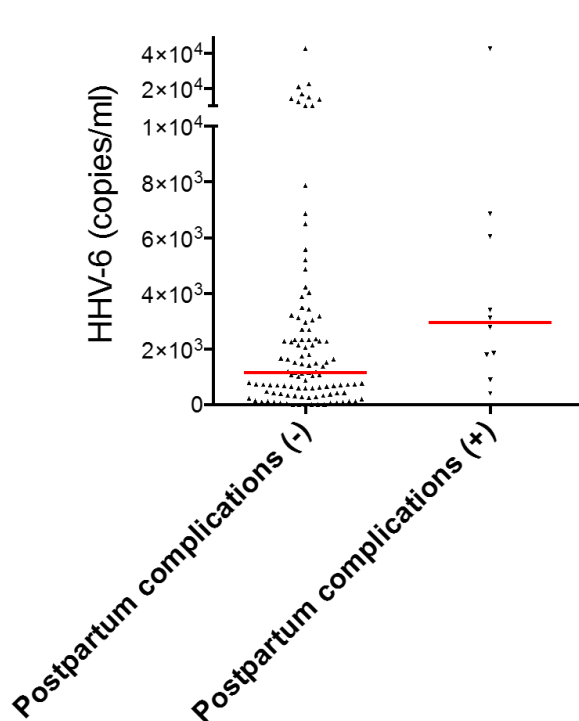


図 3: 妊娠中期の唾液中 HHV-6 DNA 量

産後合併症を認めた群と認めなかった群の比較。P=0.027, Mann-Whitney test

以上のことから、妊娠中の HHV-6 の再活性化は妊娠合併症のリスクとなることが示唆された。その理由として、生理的疲労による HHV-6 DNA を反映したのものであると考えられた。このことは、妊娠中の唾液中 HHV-6 DNA のモニタリングが妊娠合併症の予防に有用となる可能性が示された。

また、唾液中 HHV-7 に関しては、産後に唾液中 HHV-7 DNA 量が少ないことが産後うつリスク因子となることが判った(図 4)。この結果の解釈は難しいが、産後に HHV-7 が少ないということは、逆に妊娠中には HHV-7 が多い状況にあり、HHV-6 で示される様に生理的疲労の存在を示している可能性もある。また、もう一つの可能性として、口腔内マイクロバイオームの変化との関係が考えられる。上述の様に、口腔内マイクロバイオームの一員であるが HHV-6 は自ら産生するストレス反応性タンパク SITH-1 によってストレス脆弱性やうつ状態をもたらす。HHV-7 は口腔内で HHV-6 と拮抗しているウイルスであるので、この

現象は HHV-7 の勢力が弱まったために HHV-6 が活性化され、このために産後うつが生じたとも考えられた。

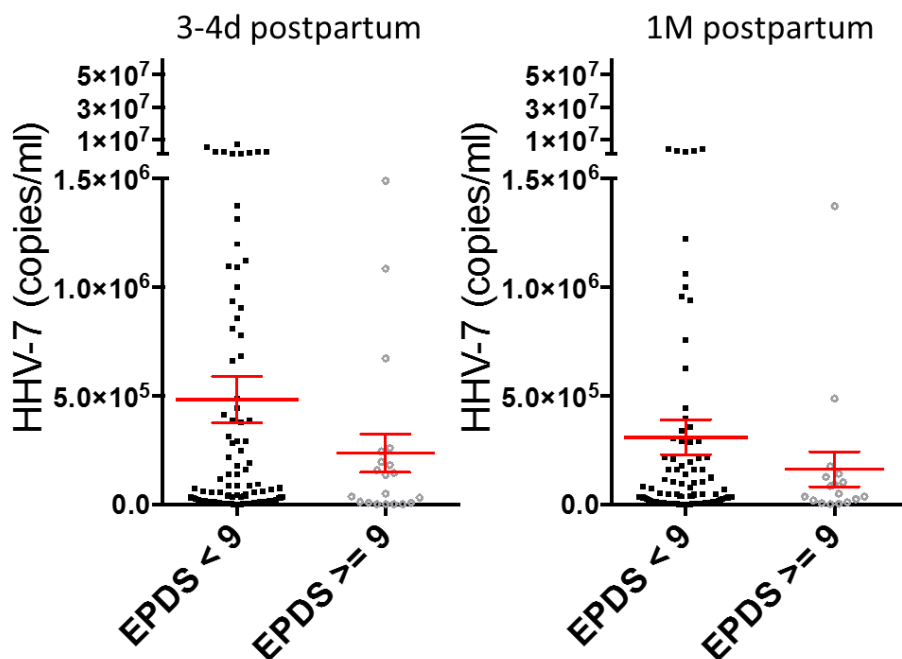


図 4: 産後の唾液中 HHV-7 DNA 量とうつ状態

産後 3-4 日の状態と産後 1 ヶ月の状態を示す。

妊娠初期におけるストレス脆弱性の指標である抗 SITH-1 抗体と産後うつとの関係を検討した。抗 SITH-1 抗体は、妊娠初期(8 週~12 週)の採血で評価し、産後のうつ状態は、出産 1 ヶ月後に EPDS、BDI、HADS で評価した。この結果、妊娠初期に抗 SITH-1 抗体が陽性であった妊婦は有意に産後うつを発症しやすいことが示唆された(図 5)。

抗SITH-1抗体	うつ	健常	合計
陽性	9 (39%)	14	23
陰性	15 (14%)	89	104
合計	24	103	127

$P=0.015$

図 5: 妊娠初期の抗 SITH-1 抗体検査による産後うつのリスク予測

これらの結果から、唾液中 HHV-6、HHV-7 DNA 量で評価される生理的疲労や、抗 SITH-1 抗体で評価されるストレス脆弱性は産後うつに影響を与える危険因子であり、これらの測定によって危険を予測することで、産後うつの予防に新たな方法を提供できると考えられた。

これらの研究は、以下の研究者が中心となって行った。

田沼有希子、梶原一紘、青木宏明、舟木哲、佐藤陽一、島形晶子、土橋麻美子、種元智洋、川口里恵、大浦訓章、恩田威一、岡本愛光

4) 炎症性腸疾患と疲労

炎症性腸疾患(IBD) は消化管に慢性の炎症が生じる疾患であり、クローン病(CD)及び潰瘍性大腸炎(UC)が知られる。IBD の原因について、遺伝的要因や環境的要因による粘膜免疫の異常が考えられているが、未だ不明である。IBD は 10~30 歳代の若年者で好発し、日本においてはその患者数は増加しており、社会的影響も大きい。これらの疾患は、臨床所見、病理所見、内視鏡所見及び放射線写真によって、診断されており、臨床現場で簡便に検査可能な血液診断バイオマーカーはまだない。

先行研究では、遺伝子異常、炎症因子、血漿中アミノ酸プロファイル等、IBD に関するバイオマーカーが多数報告されているが、いずれも成果としては限定的である。そこで、本研究では、血液で簡便に検査可能な新たな IBD の診断バイオマーカーを探索することを目指した。

IBD では、マクロファージや T-リンパ球が Tumor necrosis factor (TNF) α や炎症性サイトカインを産生し、epithelial barrier を傷害する。とくに、IBD の慢性炎症ではマクロファージが重要な役割を担っている。我々はマクロファージの免疫応答の regulator が ATF3 であることに着目した。

一般的に、IBD の mouse model として、dextran sodium sulfate (DSS)によって腸粘膜に化学的な損傷を引き起こす腸炎モデルが広く用いられている[9]。このモデルでは、腸炎の発症にマクロファージが関与すると報告されている[10]。そこで、我々はマウスでの DSS-induced colitis で ATF3 mRNA 発現量に変化しているか検討した。さらに、ヒトにおいても、CD 及び UC 患者の血液及び腸粘膜で ATF3 が変化しているかを検討した。とくに血液中の ATF3 の変化は非侵襲的な IBD の診断バイオマーカーとして有用となる可能性をもつ。

DSS を 5 日間投与することにより、マウスにおいて腸炎が誘導された。その DSS を投与された腸管では TNF- α IL-1 β や IL-6 mRNA といった炎症因子と ATF3 mRNA が、DSS を投与されていないマウスの腸管と比較して、上昇していた(図 1)。

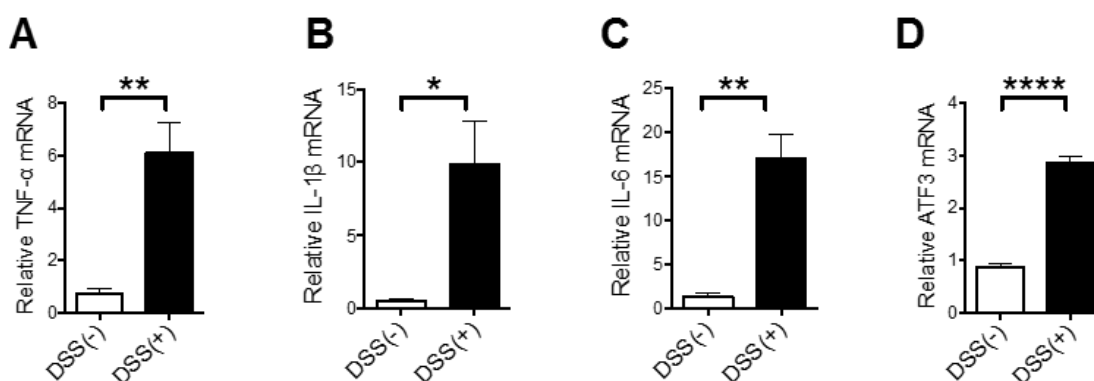


図 1: DSS によって誘導された腸炎における各種因子の mRNA

DSS を投与したマウス(DSS+; n=5)と投与していないマウス(DSS-; n=6)の腸における TNF- α (A), IL-1 β (B), IL-6(C), 及び ATF3(D) mRNA 発現を示した。値は GAPDH で補正(normalize)した。3 匹の DSS を投与していないマウスは IL-6 mRNA が検出感度以下であった。Values showed mean \pm S.E.M. *P < 0.05, **P < 0.01, ****P < 0.0001; Welch's t-test

次に患者における IL-1 β IL-6、及び ATF3 の発現を検討した。血液中 IL-1 β IL-6 mRNA は UC、CD 及び NCs 間で有意な変化を認めなかった(図 2A, B)。一方、血液中 ATF3 mRNA は CD で、NC よりも高かった(図 2C)。UC では有意な ATF3 mRNA の変化を認めなかった。

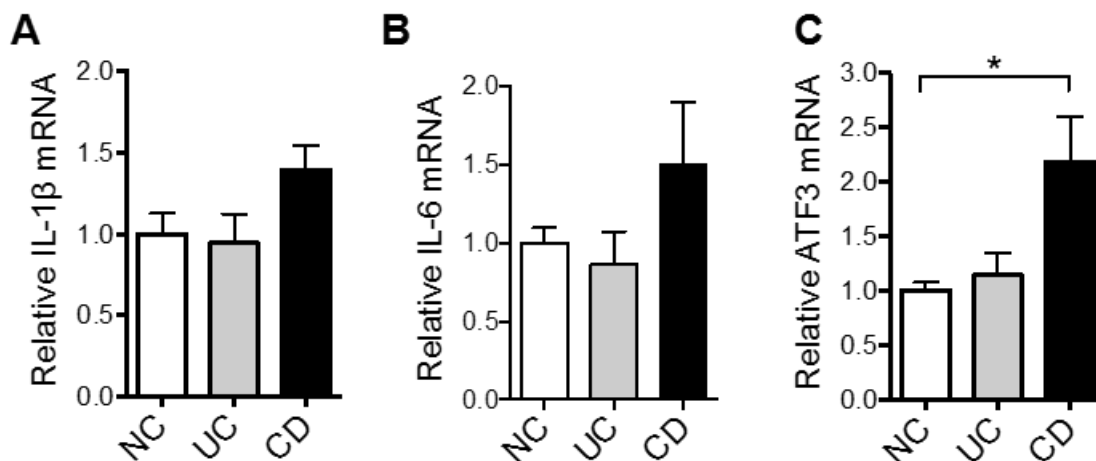


図 2: 患者における IL-1 β 、IL-6、及び ATF3 の発現

UC と CD 及び NCs における血液中 IL-1 β (A)、IL-6(B)、及び ATF3(C) mRNA 発現を示した。値は GAPDH で補正(normalize)した。Values showed mean \pm S.E.M. *P < 0.05; one way ANOVA with the Games-Howell test.

さらに、ATF3 の産生が腸管でも生じているか検討したところ、CD 患者の腸管において、ATF3 産生が生じていることが確認できた。また、ストレス脆弱性の指標である抗 SITH-1 抗体は CD 患者で高率に(60%)陽性であった。

以上のことから、CD と疲労およびストレスとの関係が客観的バイオマーカーによっても確認できた。また、血液中 ATF3 mRNA と抗 SITH-1 抗体は CD の診断にも有用であることが示唆された。

これらの研究は、以下の研究者が中心となって行った。

有廣誠二、小林伸行、近藤一博

5) 呼吸器疾患と疲労

疲労は慢性の呼吸器疾患である慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気管支喘息(BA)、喘息-COPD オーバーラップ症候群(ACOS)の患者の QOL における重要な問題となっている。これらの患者は精神的な問題も併存することが多いが、特に BA 患者におけるうつ病の有病率は高いことが知られている。本研究では、慢性呼吸器疾患と疲労との関係を客観的に評価し、これらの患者で頻繁にみられるうつ症状の原因を検討する目的で、唾液中 HHV-6、HHV-7 による疲労測定と、ウイルス性マイクロバイオームのうつ病関連因子である HHV-6 SITH-1 の検討を行った。患者は表 1 に示す COPD、BA、ACOS の患者を対象とした。

Variables	ACOS (n= 15)	BA (n= 33)	COPD (n= 15)
Age, y	70.6± 9.0	52.1±13.6	69.3±9.1
M/F, n	13/2	20/13	14/1
BMI, kg/m ²	23.9± 3.4	22.9± 3.4	22.5± 3.4
Smoking Index, p x y	53.1±35.7	8.1±17.6	59.2±34.8
CAT, p	8.4± 7.0	—	6.4± 6.1
ACT, p	22.6± 3.4	22.0± 3.0	—
MRC, p	1.3± 0.8	0.5± 0.9	1.5± 0.9

表 1: 慢性呼吸器疾患患者情報

COPD、BA、ACOS の患者を対象とした。

まず唾液中 HHV-6、HHV-7 による生理的疲労度と疾患の種類との関係を検討した。その結果、COPD、BA、ACOS の患者において唾液中 HHV-6、HHV-7 量に有意な差は見出せなかった(図 1)。

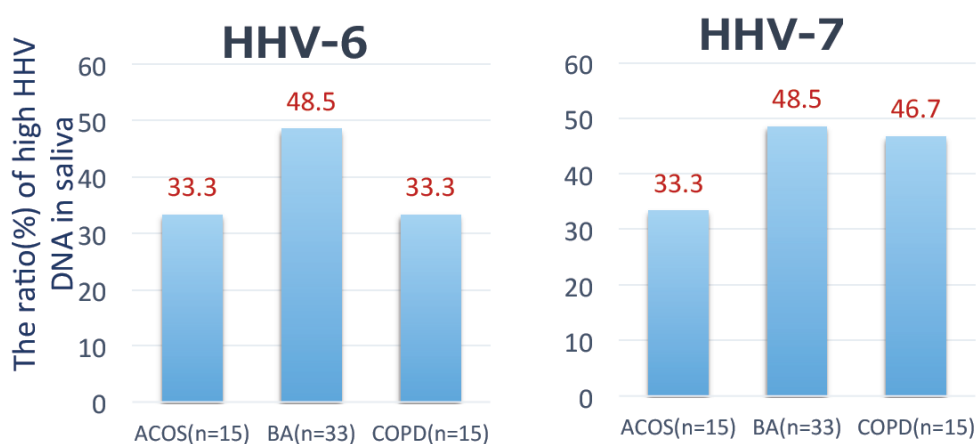


図 1: 各種病態での唾液中 HHV-6、HHV-7 DNA 量

唾液中の HHV-6、7 の再活性化は ACOS、BA、COPD 間で有意な差は認められなかった。

唾液中 HHV-6、HHV-7 と BA の重症度との関係を検討した結果、BA 患者 44 名（女性 14 名、男性 30 名）における検討において、唾液中 HHV-7 DNA 量は、症状とともに増加する傾向があった(図 2)。

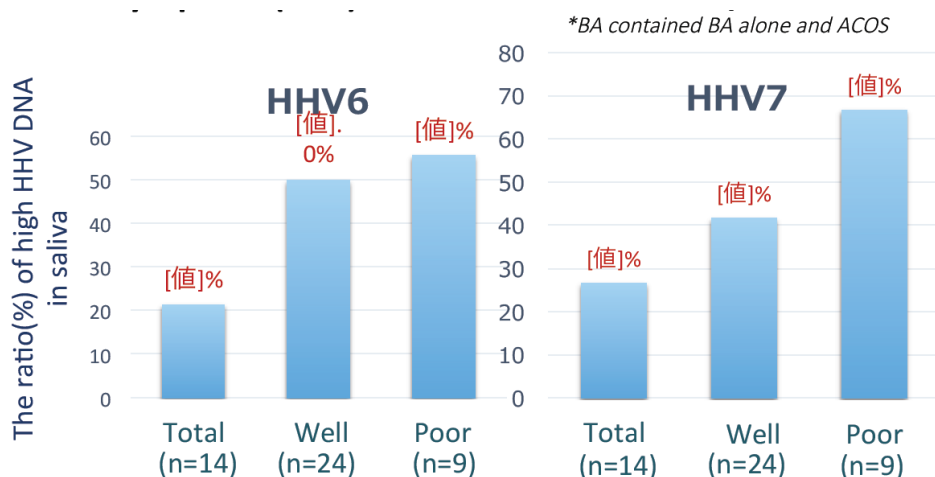


図 2: BA 重症度と唾液中 HHV-6、HHV-7 DNA 量

HHV-6, 7 の再活性化は HHV-6 ではばらつきが大きい、HHV-7 では重症度があがる程ウイルス量が高値になる傾向を認めた。

また、COPD 患者においても唾液中 HHV-7 DNA 量が、症状とともに増加する傾向があった(図 3)。

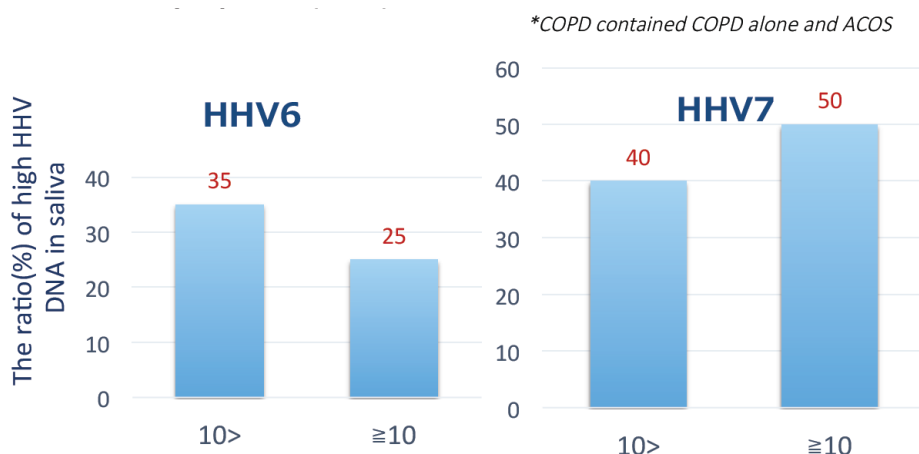


図 3: COPD の症状(CAT)と唾液中 HHV-6、HHV-7 DNA 量

HHV-6 では明らかな差は認めないが HHV-7 では CAT が低い(自覚症状が悪い)群でウイルス量が高い傾向が認められた。

慢性呼吸器疾患においては重症の喘息 (BA)患者は、精神的に不安定となることが多く、うつ病の合併が多いことが知られている。そこで口腔内マイクロバイオーームによるストレス脆弱性誘導因子である HHV-6 SITH-1 が BA と関係しているかどうかを、血清中抗 SITH-1 抗体によって検討した。その結果、BA 患者は健常人に比べて有意に高い抗体陽性率を示し、BA が HHV-6 SITH-1 によるうつ症状の発生と関係している可能性が示された(図 4)。

		α-SITH-1 Ab		P	OR(95%CI)
		positive (n= 14)	negative (n= 30)		
Age, y		58.3±16.1	57.9±14.4	0.94	
Sex	M/F	8/6	22/8	0.28	0.48(0.13-1.8)
BMI, kg/m ²		22.5±3.4	23.3±3.4	0.47	
Eosinophilic sinusitis	positive	5 (35.7%)	2 (6.7%)	0.025	7.8(1.5-40.0)
	negative	9 (64.3%)	28 (93.3%)		
BDI	Normal	10 (71.4%)	26 (86.7%)	0.24	0.38(0.08-1.8)
	any Depressive	4 (28.6%)	4 (13.3%)		
Stage	Step1/ 2	7 (50.0%)	21 (70.0%)	0.20	0.43(0.1-1.6)
	Step3/ 4	7 (50.0%)	9 (30.0%)		
ACT	Well/ Poor control	13 (92.9%)	17 (58.6%)	0.033	9.2 (1.4-61.1)
	Total control	1 (7.1%)	12 (41.4%)		
xacerbation, n/y		3.5±5.11	0.53±1.5	0.0053	

表 2: HHV-6 SITH-1 が関係する因子

以上のことから、唾液中の HHV-7 DNA 量は、BA 症状の重症度の指標として有用と考えられた。さらに、SITH-1 の発現は、うつ症状を引き起こし、BA 症状の重症度および BA の悪化に関連していると考えられた。これらのことから、生理的疲労が BA の増悪因子となることと、疲労によって誘導される HHV-6 SITH-1 が BA 患者のうつ症状の原因となる可能性が考えられた。

これらの研究は、以下の研究者が中心となって行った。

金子由美, 門田幸, 稲木俊介, 佐藤奈穂子, 吉田昌弘, 栗田裕輔, 小林賢司, 伊藤三郎, 和久井大, 藤井さと子, 皆川俊介, 小島淳, 清水健一郎, 沼田尊功, 原弘道, 河石真, 荒屋潤, 中山勝敏, 小林伸行, 近藤一博, 桑野和善

6) 認知症と疲労

i) 疲労による単純ヘルペスウイルス再活性化誘導のアルツハイマー型認知症への影響

アルツハイマー型認知症(AD)は記憶力障害、視空間失認、注意機能障害、遂行機能障害を特徴とした進行性の神経変性疾患である。ADの病因としては、最初に Amyloid Precursor Protein (APP)の切断によって生じたアミロイド(A β)が蓄積し、軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI)の段階を経て顕在発症に至るというアミロイド・カスケード仮説が有力である。

ADの最大のリスク因子は老化であることが知られているが、他にも herpes simplex virus type 1 (HSV-1)がADの脳、老人斑から検出されたという報告や、髄液中の抗 HSV-I IgG 抗体(intrathecal antibodies)が高率に検出されることから、HSV-I は AD 顕在発症の危険因子として考えられている。HSV-1 は HHV-6 や HHV-7 と同様に幼少期に初感染を生じた後、生涯に渡る潜伏感染を成立させ、疲労によって再活性化するウイルスである。

本研究では、疲労と認知症との関係を検討する目的で、HSV-1の再活性化がAD発症のリスク因子となるかどうかを検討した。この目的のためには、HSVの初感染と再活性化を鑑別する必要がある。HSVの再活性化では初感染と比較し、High avidityの抗 HSV IgG 抗体が上昇することが知られ、High avidityの抗 HSV IgG 抗体と Low avidityの抗 HSV IgG 抗体価の比である avidity index が再活性化の指標となることが知られている。そこで、本研究ではAD患者において、HSV-Iの再活性化の指標として、抗 HSV-I IgG 抗体価と抗 HSV-I IgG avidity index を測定した。患者は、ADの臨床的病期とHSV-Iの関連を明らかにするために、AD患者(n=85)のみでなく、ADの前駆段階であると想定される Amnesic mild cognitive impairment (aMCI) (n=34)も対象とした。MCIは正常な加齢とADの中間状態と定義されるが、記憶力障害を伴うMCIのサブグループであるaMCIは高頻度にADへ進行すると考えられる。これらの患者の認知機能を Mini Mental State Examination (MMSE)や Frontal Assessment Battery (FAB)スコアを用いて評価することにより、HSV-I再活性化とADの詳細な認知機能との関連を明らかにすることを目的とした。

その結果、aMCIでは抗 HSV-I IgG 抗体価が健常人よりも高かった。また、AD抗 HSV-I IgG 抗体 avidity index はaMCIで、健常人およびADよりも高かった(図1)。このことは、ADの前段階であるaMCIでHSV-1の再活性化が他の2群に比べて高頻度で生じていることを示すものと考えられた。

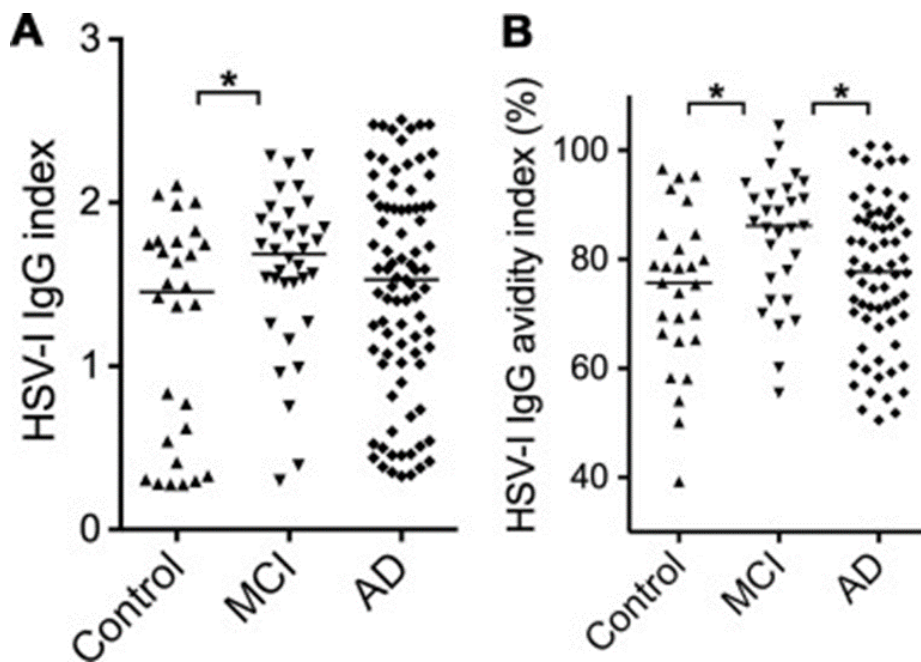


図 1: 抗 HSV-I IgG 抗体価(A)と抗 HSV-I IgG avidity index (B)

水平な線は中央値を示す。* $P < 0.05$ by Mann-Whitney U test.

HSV-1 の再活性化の頻度が aMCI で高いという現象が、aMCI 患者では疲労やストレスの負荷が大きいためにより高頻度で HSV-1 が再活性化することを示すのか、再活性化した HSV-1 が脳に感染することで脳炎を生じ、脳神経に影響を与えているのかを検討した。HSV 脳炎は血漿中の BDNF 濃度を上昇させるので、抗 HSV-I IgG 抗体 avidity index と血漿中 BDNF 濃度が相関すれば、HSV-1 が脳に影響を与えて aMCI になっていると考えられる。実際には、抗 HSV-I IgG 抗体 avidity index と血漿中 BDNF 濃度は負の相関を認めた(図 2)。このことから、抗 HSV-I IgG 抗体 avidity index の上昇で示される HSV-1 の再活性化は、疲労の代理マーカーとしての意味を持っており、aMCI が疲労によって誘導されることを示すと考えられた。

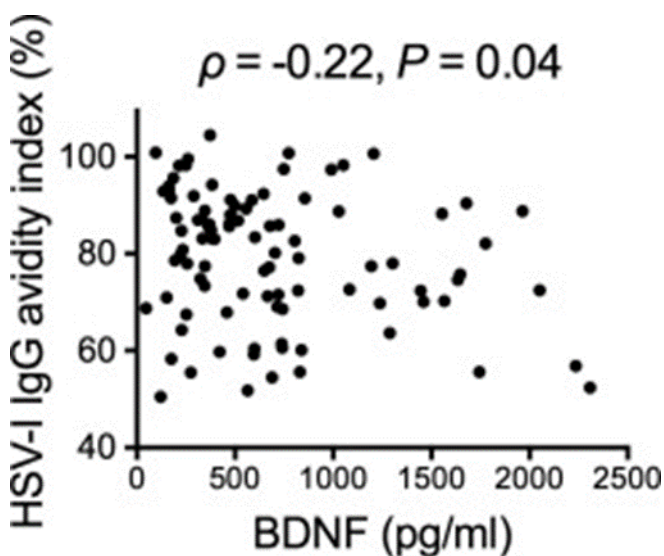


図 2: 抗 HSV-I IgG 抗体 avidity index と血漿中 BDNF 濃度の相関関係

$\rho = -0.22, P = 0.04$, Spearman's rank correlation coefficient.

これらの結果は、HSV-Iの再活性化がAD 顕在発症の前駆段階であるaMCIの段階で主として生じ、AD 発症の危険因子となることを示唆している。しかし、血漿中 BDNF 濃度の検討から、HSV-I の再活性化の示す意味は aMCI の段階での疲労の負荷が高頻度で生じていることであり、疲労が AD の発症リスクとなることを示すものと考えられた。

これらの研究は、以下の研究者が中心となって行った。

小林伸行, 品川俊一郎, 永田智行, 嶋田和也, 柴田展人, 大沼徹, 笠貫浩史, 新井平伊, 山田尚, 中山和彦, 近藤一博.

ii) アルツハイマー型認知症における疲労関連変化の検索

DNA メチル化は遺伝子の発現制御などの機能を持ち、様々な疾患において疾患特異的な部位での DNA メチル化の存在が報告されている。アルツハイマー型認知症(AD)やうつ病などの精神科疾患においても DNA メチル化は重要であると考えられている。従来 DNA メチル化は先天的または幼少期に形成され、ヒトの疾患感受性などを決定する素因であると考えられてきた。しかし最近、DNA メチル化がストレスや疲労によって誘導されることが知られる様になり、ストレスなどが DNA メチル化を介して遺伝子発現に影響すると考えられる様になってきた。そこで本研究では、疲労による AD 発症への影響を検討するための具体的な指標を得る目的で、AD に特異的な DNA メチル化サイトの検索を行った。

アルツハイマー病(AD)、その前段階である健忘型軽度認知機能障害(aMCI)および健常人(NC)の各群4例の少数で、Illumina Infinium HD Methylation Assay (Illumina, Inc.)により、血液中全ゲノムに対して、網羅的にDNAメチル化量を定量した。NCとaMCI、NCとAD、aMCIとADの各群で有意に差がある CpG部位は1021箇所であった(図1)。さらに、NC、aMCI、ADの順に有意にDNAメチル化量が増加する CpG部位は156箇所、このうち、University of California Santa Cruz (UCSC) ゲノムブラウザ・データベースに登録されている遺伝子に存在する CpG部位は129箇所であった。さらに、プロモーター領域で、CpG部位の出現頻度が高い領域(CpGアイランド)に存在する部位は、11箇所であった(表1)。認知症の診断に用いられるミニメンタルステート検査(MMSE)スコアと相関する CpG部位は4箇所であり、これらは、*NCAPH2 (LMF2)*、*COASY*、*SPINT1*、*RERG*遺伝子領域に存在した。

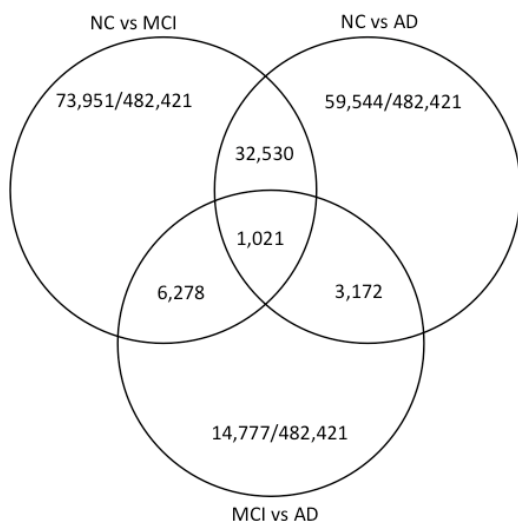


図 1: AD, aMCI 及び NC 各群で DNA メチル化レベルに差がある CpG 部位数

表 1: 網羅的 DNA メチル化解析により得られた候補遺伝子部位

Target ID	UCSC REFGENE NAME
cg01756799	COASY
cg06695761	SGCE; PEG10
cg08727202	MPST; TST
cg09898695	SPINT1
cg13523072	COASY
cg13947830	MIB2
cg19205533	RERG
cg23779106	DUSP12
cg25152348	NCAPH2; LMF2
cg26812418	CPE
cg27173717	MFSD2A

ii) *NCAPH2 (LMF2)* 遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化解析

上記により得られた *NCAPH2 (LMF2)* 遺伝子プロモーター領域に存在する CpG 部位を含む領域について、AD 30 名、aMCI 28 名、NC 30 名を対象に、パイロシーケンスにより DNA メチル化量を測定した。この領域には CpG 部位を 4 つ含むが、全ての CpG 部位で aMCI と AD は NC と比較し、有意な変化を認めた (図 2A-D)。さらに、*NCAPH2 (LMF2)* のプロモーター領域の DNA メチル化量は一つを除いて、海馬傍回の萎縮と正の相関を認めた ($\rho=0.44$, $P=0.003$; $\rho=0.42$, $P=0.005$; $\rho=0.24$, $P=0.11$; $\rho=0.34$, $P=0.024$; $n=44$, Spearman's rank correlation coefficient; 図 2E)。

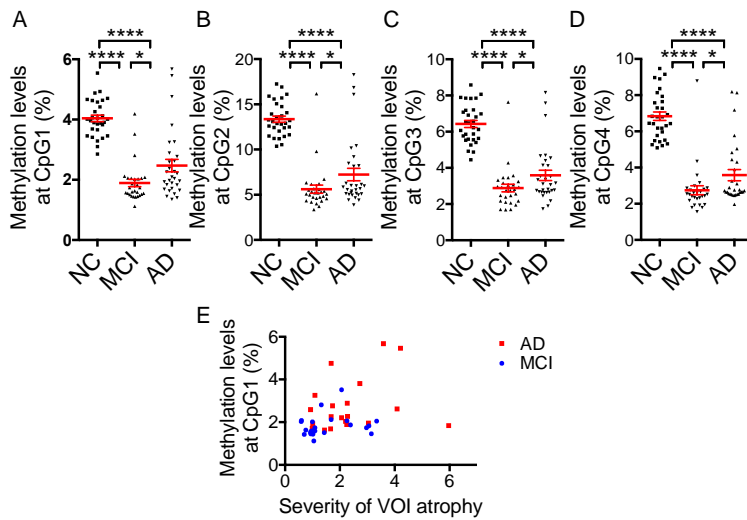


図 2: *NCAPH2* (*LMF2*) 遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化量および海馬傍回の萎縮との相関 (A-D) NC、aMCI、AD3群での各CpGメチル化量の比較。赤線の値は平均をエラーバーはS.E.Mを示した。* $P < 0.05$, **** $P < 0.0001$ 。(E) CpGメチル化量とVSRADによる海馬傍回の萎縮との相関。青点はaMCI、赤点はADを示した。

iii) *COASY*、*SPINT1* 遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化解析

COASY、*SPINT1* 遺伝子プロモーター領域に存在する CpG 部位を含む領域について、methylation-sensitive high resolution melting (MS-HRM)法により、DNA メチル化量を定量した。その結果、aMCI 及び AD で、NC と比較し、有意に DNA メチル化量が高かった (図 3A, B)。さらに、AD において、*COASY* 遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化量と認知症の重症度を示す Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes (CDR-SB)は正の相関を示した。また、抗単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1)抗体陽性者で *SPINT1* 遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化量が高かった(表 2)。

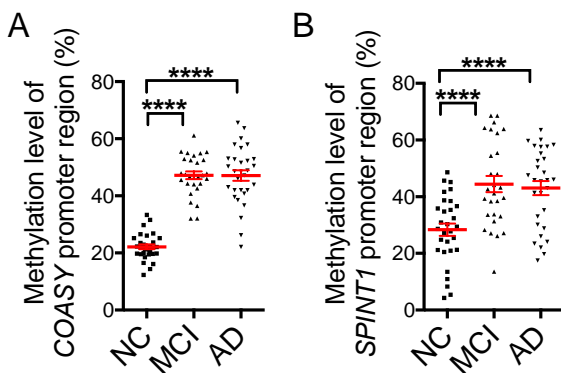


図 3: *COASY*、*SPINT1* 遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化量

(A, B) NC、aMCI、AD3群でのDNAメチル化量の比較。赤線の値は平均をエラーバーはS.E.Mを示した。**** $P < 0.0001$ 。

表 2: *COASY*、*SPINT1* 遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化量と認知症の重症度及び HSV-1 感

染との関連

	NC (n = 30)	MCI (n = 28)	AD (n = 30)	All subjects (n = 88)
COASY methylation level vs CDR-SB	-	n.s.	$\rho = 0.529, P = 0.003^{**}$	n.s.
HSV-1 carrier	-	n.s. ^a	n.s. ^b	n.s. ^c
SPINT1 methylation level vs CDR-SB	-	$\rho = -0.414, P = 0.029^*$	n.s.	n.s.
HSV-1 carrier	-	n.s. ^a	$P = 0.022^{*b}$	$P = 0.033^{*c}$

DNA メチル化量と CDR-SB との相関を Spearman's rank correlation coefficients で調べた。また、抗 HSV-1 抗体の有無による DNA メチル化量の差を Welch's t-test により比較した。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, ^a $n = 27$, ^b $n = 28$, ^c $n = 55$ 。

iv) 考察

以上のことから、AD では様々な遺伝子領域で DNA メチル化量が変化していることが明らかとなった。とくに、*NCAPH2* (*LMF2*)、*COASY*、*SPINT1* 遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化量は結果の再現性もあった。さらに、AD の前段階である aMCI でこれらの DNA メチル化変化を認めたことから、AD の早期診断バイオマーカーとしても有用となることが示唆された。

さらに、*SPINT1* 遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化量は HSV-1 感染の影響により上昇することが示唆された。すなわち、感染を含めた環境因によって様々な領域で DNA メチル化量の変化が引き起こされ、この現象の蓄積が神経変性を引き起こし、AD 発症の原因となる可能性が考えられた。

これらの研究は、以下の研究者が中心となって行った。

小林伸行, 品川俊一郎, 永田智行, 嶋田和也, 柴田展人, 大沼徹, 笠貫浩史, 新井平伊, 山田尚, 中山和彦, 近藤一博.

7) がんと疲労

i) がんによる疲労

上記の研究によってがん患者の化学療法による疲労の客観的評価法と、これに対する予防法の評価方法、化学療法による疲労の発生メカニズムが明らかとなってきた。そこで、悪性腫瘍そのものによる疲労が化学療法による疲労と同様に唾液中 HHV-6 と HHV-7 によって評価できるかどうかを検討した。

多発性骨髄腫は難治性の造血器腫瘍であるが、新規薬剤であるボルテゾミブ、レナリドミド、サリドマイドの登場により予後は改善した。これらの薬剤は、従来の細胞障害性薬剤と比較して血液毒性は軽減したが、非血液毒性が依然として問題となっている。特に、近年がん関連疲労が注目されており、その原因として貧血、C 反応性蛋白(CRP)、IL-1 β IL-6 などのインターロイキン、TNF- α などのサイトカインなどが報告されているが、がん関連疲労の客観的評価方法は確立していない。そこで、新規薬剤を用いた多発性骨髄腫患者において、有害事象である疲労と唾液中の HHV-6、HHV-7 の DNA 量との関連性について前向きに検討した。

表 1 に示す患者に対し、唾液は各治療レジメンの最初の 2 コースは毎週、3 コース目以降は各コースの day1 に唾液採取器具を用いて採取し、HHV-6、HHV-7 DNA 量リアルタイム PCR を用いて測定した。疲労スコアは自記式アンケートである Cancer Fatigue Scale(以下 CFS)、Brief Fatigue Inventory(以下 BFI)、Visual Analogue Scale(以下 VAS)を用いて解析した。アンケートにおける疲労のカットオフ値は、それぞれ VAS 5cm、CFS 19 点、BFI 7 点とした。統計解析は、単変量解析は Fisher の正確検定を、多変量解析はロジスティック回帰を用いた。

N=20	
年齢中央値	69 (48-88) 歳
性別	
男性	12
女性	8
病期	
未治療	14
再発・治療抵抗性	6
ISS分類	
1	4
2	9
3	7
化学療法レジメン	
ボルテゾミブ含む	16
レナリドミド含む	7
サリドマイド含む	1

表 1: 患者背景

2013 年から 2015 年に東京慈恵会医科大学附属病院で多発性骨髄腫と診断され、新規薬剤(ボルテゾミブ、レナリドミド、サリドマイド)にて治療した患者を対象とした(表 1)

コルチコステロイドを、プレドニゾロン換算で 100 mg/body 以上投与された患者を高用量コルチコステロイド群、100 mg/body 未満の患者を低用量コルチコステロイド群と定義した。

唾液中 HHV-6、HHV-7 の量と患者の主観的疲労感との関係を検討した結果、単純に全患者における検討を行った場合は、唾液中 HHV-6、HHV-7 再活性化とがん関連疲労に有意な相関を認めなることができなかった(表 2)。

因子	HHV-6再活性化			HHV-7再活性化		
	あり	なし	P値	あり	なし	P値
VASによる疲労						
あり	23	13	.247	19	17	.697
なし	54	50		60	44	
CFSによる疲労						
あり	30	31	.518	39	22	.506
なし	53	44		56	41	
BFIによる疲労						
あり	30	34	.335	38	26	.999
なし	53	43		56	40	

表 2: 全患者を対象とした唾液中 HHV-6、HHV-7 の量と主観的疲労感との関係

疲労スコアは自記式アンケートである Cancer Fatigue Scale(以下 CFS)、Brief Fatigue Inventory(以下 BFI)、Visual Analogue Scale(以下 VAS)を用いて解析した。

そこで、唾液中 HHV-6、HHV-7 の量と相関する因子を多変量解析で検討した。解析は単変量解析で P 値<0.05 の因子を解析した。その結果、高用量コルチコステロイドが唾液中 HHV-6、HHV-7 再活性化を誘発していることが判った(表 2)。これは、コルチコステロイドによる免疫抑制状態が唾液中 HHV-6、HHV-7 を再活性化していると考えられ、過去の論文と一致している。一方、ボルテゾミブを含む化学療法は帯状疱疹を高頻度に誘発することが報告されているが、唾液中 HHV-6、HHV-7 の再活性化とは関連を認めなかった。これは、VZV が神経節に潜伏しているのに対し、HHV-6 がマクロファージや脳内に存在していることが原因と考えられた。

因子	HHV-6再活性化		HHV-7再活性化	
	オッズ比	P値	オッズ比	P値
高用量コルチコステロイド	2.8	.009	33.6	<.001
年齢 70歳以上	0.5	.095		
男性	6.1	<.001		
再発・治療抵抗性			4.5	.021
ISS 3期			5.8	.027
貧血あり			0.9	.939
高CRP血症	3.1	.006		
ボルテゾミブを含むレジメン			6.2	.991
レナリドミドを含むレジメン			6.6	.990
部分奏効未満			6.14	.014

表 3: 唾液中 HHV-6、HHV-7 量に関連する因子

単変量解析で P 値<0.05 の因子に対し多変量解析を行った。

これらの結果から、唾液中 HHV-6、HHV-7 による疲労測定法は、高用量コルチコステロイドなどの強い免疫抑制剤の使用下では機能しない可能性が示唆された。そこで、低用量コルチコステロイドに

て治療した患者における主観的疲労感と唾液中 HHV-6、HHV-7 との関係を検討した。その結果、唾液中 HHV-6、HHV-7 再活性化量は、低用量コルチコステロイドにて治療した患者において、がん関連疲労と有意に相関した(表 4)。これは、高用量コルチコステロイドにて治療した患者では唾液中 HHV-6、HHV-7 の DNA コピー数が過大評価されたことが原因かもしれないと考えられた。

因子	HHV-6再活性化			HHV-7再活性化		
	あり	なし	P値	あり	なし	P値
VASによる疲労						
あり	11	6	.020*	9	8	.404
なし	16	37		21	32	
CFSによる疲労						
あり	19	18	.032*	21	16	.036
なし	9	26		11	24	
BFIによる疲労						
あり	14	19	.636	18	15	.099
なし	15	27		14	28	

表 4: 低用量コルチコステロイドにて治療した患者を対象とした唾液中 HHV-6、HHV-7 の量と主観的疲労感との関係

* 多変量解析にて有意差あり

これらの結果から、高用量コルチコステロイド群にて、唾液中 HHV-6、HHV-7 の再活性化は有意に高頻度であり、コルチコステロイドの投与量によらないすべての患者を対象とした場合、唾液中 HHV-6、HHV-7 再活性化を利用した疲労測定法は、がん関連疲労の測定には有用でないと考えられた。しかし、低用量コルチコステロイド群にて治療を実施した患者を対象とした場合、がん関連疲労を有した患者において、唾液中 HHV-6、HHV-7 の再活性化は有意に高頻度であり、この測定法が、がん関連疲労の測定に有用であることが示唆された。また、この結果は、悪性腫瘍そのものによるがん関連疲労も生理的疲労と同様のメカニズムが関係していることを示唆している。がん関連疲労は、持続的で回復が困難であることから、これまでは病的疲労と考える研究者が多かった。しかし、この研究により、がん関連疲労にも生理的疲労の要素があることが判ったことで、がん関連疲労の予防や治療に新たな道が開ける可能性がある。

これらの研究は、以下の研究者が中心となって行った。

鈴木一史、矢野真吾、小林伸行、矢萩裕一、島田貴、杉山勝紀、小笠原洋治、高原忍、斎藤健、南次郎、横山洋紀、神山祐太郎、勝部敦史、近藤一博、柳澤裕之、相羽恵介

ii) がんの化学療法による疲労

がん患者の疲労はがん自体によるものと治療に伴うものがあるが、疲労は QOL を悪化させ、重度

の場合は治療からの脱落の原因となる。治療に伴うものとしてがん化学療法後の疲労が重要であるが、発症メカニズムはほとんど解明されていない。また、化学療法には疲労を強く誘導するものとそうでないものがあることが経験的に知られているが、この様なことが生じる機序の解明や薬剤の選別はあまり積極的に行われてこなかった。そこで、本研究では、唾液中 HHV-6、HHV-7 DNA 量及び疲労の原因である eIF2 α リン酸化に血液中の分子バイオマーカーである ATF3 と GADD34 といった客観的疲労バイオマーカーを用いて、がん化学療法誘発性疲労の特性について解析を行った。

患者は Stage I-III の乳がん患者で、術前化学療法を施行する患者 10 名を対象とした。化学療法は FEC100 療法(Epirubicin 100 mg/m²、5-FU 500 mg/m²、Cyclophosphamide 500 mg/m²)を 4 コース、その後ドセタキセル(DOC: Docetaxel 75 mg/m²) ±トラスツズマブ 4 コースを行った。主観的な疲労の評価は、Cancer Fatigue Scale (CFS)、Brief Fatigue Inventory (BFI)、Visual Analog Scale (VAS)検査で行った。同時に唾液中 HHV-6、HHV-7 DNA 量、血中 ATF3 mRNA、GADD34 mRNA を測定し関連性を解析した。

FEC 療法中はコースごとに疲労度が上昇していく傾向にあり、DOC 療法では各コースで疲労度が高いものの、疲労度の上昇は明らかではなかったが(代表例を図 3 に示す)、CFS 総合的倦怠感のスコアは DOC が FEC より高かった(図 4)。

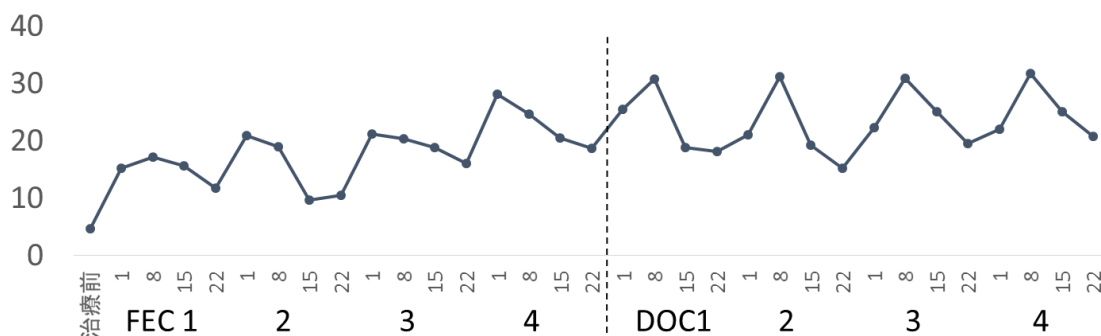


図 3: 化学療法中の疲労評価

疲労度(CFS 総合的倦怠感)の推移の代表例を示す。

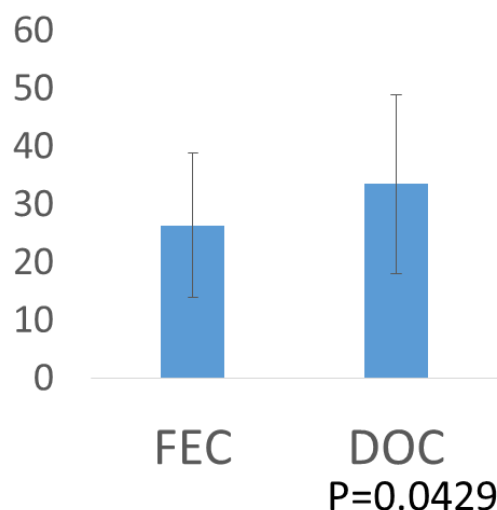


図 4: CFS 総合的倦怠感のスコア

DOC が FEC より有意に高かった

他の疲労評価法(BFI, VAS)は DOC が FEC より高い傾向があるものの有意差はなかった。FEC では悪心のグレードと CFS の間に相関を認めた($\rho=0.78$, $p=0.02$, Spearman's rank correlation coefficient)が、その他の副作用との相関を認めなかった。

HHV-7 DNA 量は DOC4 コース後に有意に上昇した($p=0.023$, Wilcoxon signed-rank test)。HHV-6 DNA 量も有意差はないが、同様に DOC4 コース後に上昇する傾向にあった($p=0.13$, Wilcoxon signed-rank test)(図 5)。しかし、

化学療法後の HHV-6、HHV-7 DNA 量と CFS では明らかな相関を認めなかった。

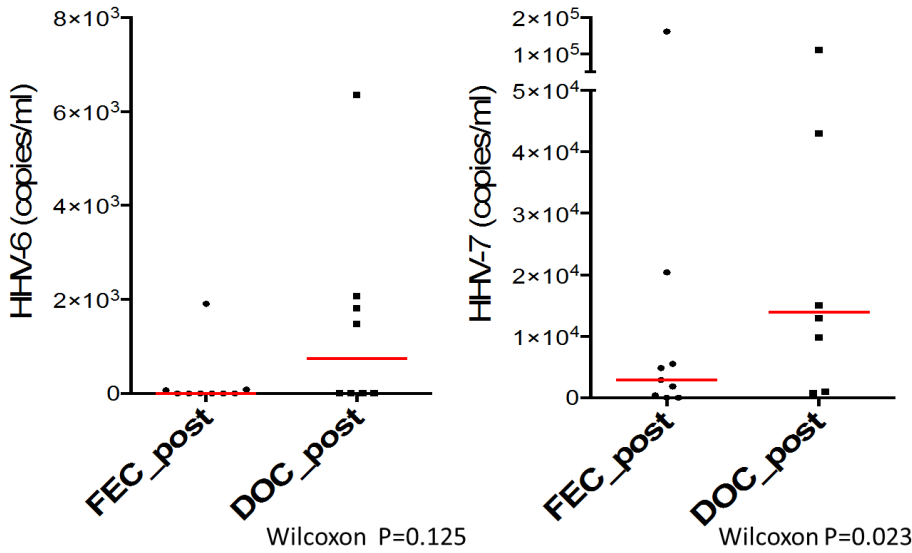


図 5: 化学療法前後における唾液中 HHV-6 と HHV-7

HHV-7 は DOC4 コース後に有意に高かった。HHV-6 は DOC4 コース後に高い傾向にあった。

DOC 第 1 コース点滴後の ATF3 mRNA 量と DOC 第 4 コース CFS に正の相関の傾向を認めた($r=0.85$ 、 $p=0.066$ 、Pearson's product-moment correlation)(図 6)。FEC では認めなかった。

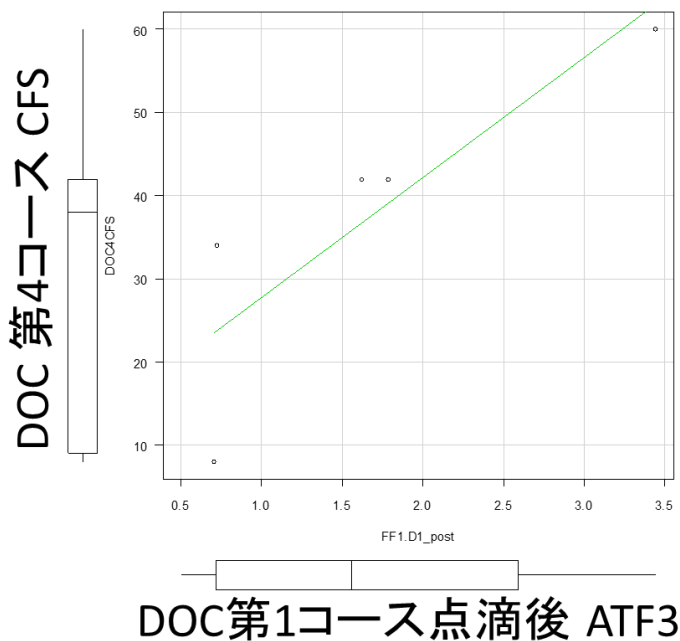


図 6: 化学療法前後における血中 ATF3 mRNA 量と CFS の相関関係

DOC 第 1 コース点滴後の ATF3 mRNA 量と DOC 第 4 コース CFS に正の相関の傾向を認めた。 $r=0.85$ 、 $p=0.066$ 、Pearson's product-moment correlation

FEC 第 1 コース点滴後の GADD34 mRNA 量と FEC 第 1 コース CFS に負の相関を認められた($r=-0.68$ 、 $p=0.044$ 、Pearson's product-moment correlation) (図 7)。DOC では認めなかった。GADD34 はリン酸化した eIF2 α を脱リン酸化させることにより疲労回復を促進する因子である。このため、FEC 治療の場合は疲労の回復を後らせることでがん患者の疲労を増加させる可能性が考えられた。

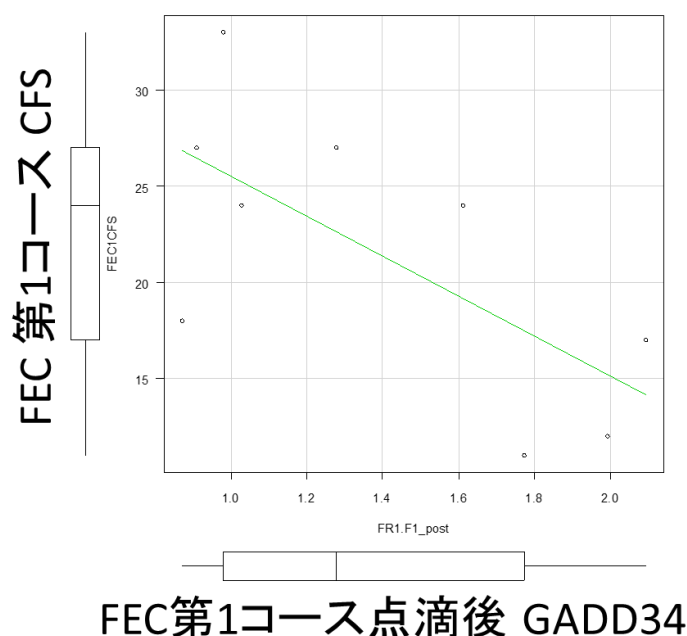


図 7: 化学療法前後における血中 GADD34 mRNA 量と CFS の相関関係

FEC 第 1 コース点滴後の GADD34 mRNA 量と FEC 第 1 コース CFS に負の相関を認められた。 $r=-0.68$ 、 $p=0.044$ 、Pearson's product-moment correlation

DOC は FEC より疲労の副作用が強かった。しかし、本研究では FEC の後に DOC を行っており、行う順番に関連している可能性も否定出来ない。また、FEC の疲労には悪心が関連しており、悪心のコントロールが重要と考えられた。唾液中 HHV-6、HHV-7 DNA 量と化学療法の疲労とは直接的な関連を認めなかったが、HHV-6、HHV-7 とともに DOC 後で上昇を認め、DOC が特に疲労と関連する可能性が考えられた。

さらに、生理的疲労の原因である eIF2 α リン酸化とより直接的に関係する、ATF3 と DOC 及び、GADD34 と FEC の疲労との関連が示唆されたことは、化学療法による疲労が生理的疲労と同じメカニズムで生じていることをより強く示唆するものであると考えられた。また、血中 ATF3 mRNA、GADD34 mRNA が、化学療法の副作用の発症予測に有用となる可能性が示された。

これらの研究は、以下の研究者が中心となって行った。

永崎栄次郎、林和美、鈴木一史、荒川泰弘、宇和川匡、柵山年和、小林直、小林伸行、近藤一博、相羽恵介

IV. 疲労の予防法・治療法の開発

1) がんの化学療法に伴う疲労の治療法の開発

疲労はがん患者においても深刻な問題であり、がんそのものにおける疲労に加えて、化学療法によって生じる疲労も大きな問題となる。化学療法はがん治療の結果を改善するが、一部の患者は、副作用や疲労により化学療法の中止を余儀なくされる。また、一部の患者は、生活の質(QOL)の低下により治療を中止せざるを得なくなる。

このような問題の解決には、化学療法による QOL 低下の主たる原因となる疲労の客観的評価システムの構築と、この疲労評価システムを用いた化学療法の副作用減少法の開発が必要となる。我々は、客観的疲労評価法として唾液中の HHV-6 を用いた疲労評価法を用いて以下の検討を行った。

化学療法の副作用の軽減法としては、これまでに何種類かの補完代替薬が試験されたが、十分な成果をあげることはできなかった。特に補完代替薬そのものの安全性に問題があるものも多かった。本研究で我々が用いた active hexose correlated compound (AHCC)は、漢方薬などでの使用例が多いキノコ菌糸抽出物で、*Lentinula edodes* の培養滲出液菌糸である。基礎および臨床学科によれば、AHCC が抗酸化剤活性、抗炎症作用、抗腫瘍作用、抗感染性効果などを持つと報告されている。

そこで、表 1 に示す患者に対して、AHCC を投与して化学療法の副作用を軽減する効果があるかどうかを検討した。

	n	age	M:F	stage	chemotherapy
total	24	59.3 (36-76)	9:15		
colon	3	62.7 (60-65)	1:2	III:2, IV:1	UFT/LV;2, CPT11;1
pancreas	9	63.8 (52-76)	4:5	I:1, III:2, IV:6	GEM:8, S-1;1
lung	5	64.0 (57-70)	4:1	I:3, II:2	CBDCA+TXL;4
ovary	7	48.7 (36-67)	0:7	I:2, III:5	GEM;3, TXL;1, CBDCA+TXL;2, CBDCA+TXT;1

表 1: 患者のプロフィール

年齢は、total 平均 60.8 歳で、男性が 8 名、女性が 9 名。大腸癌 3 例、膵癌 6 例、肺癌 5 例、卵巣癌 3 例、の計 17 例。stage はそれぞれ、大腸癌はⅢ期が 2 例がⅣ期が 1 例、膵癌はⅠ期が 1 例、Ⅲ期が 1 例、Ⅳ期が 4 例、肺癌は、Ⅰ期が 3 例、Ⅱ期が 2 例、卵巣癌は、Ⅰ期が 1 例、Ⅲ期が 2 例。化学療法は、大腸癌は UFT + ユーゼルが 2 例とイリノテカン+パクリタキセルが 1 例、膵癌は GEM が 5 例と S-1 が 1 例肺癌はすべてカルボプラチン+タキソール、卵巣癌は GEM、S-1、ドセタキセルが各々 1 例。全例において AHCC によると思われる有害事象は見られなかった。

AHCC による疲労抑制効果を EORTC QLQ-C30 のアンケートの fatigue スケールによって主観的に評価したところ、AHCC 投与群において疲労感の低減がみられた(図 1)。しかし、EORTC QLQ-C30 の他の Functional scale や Symptom scale では有意な変化は観察されなかった。

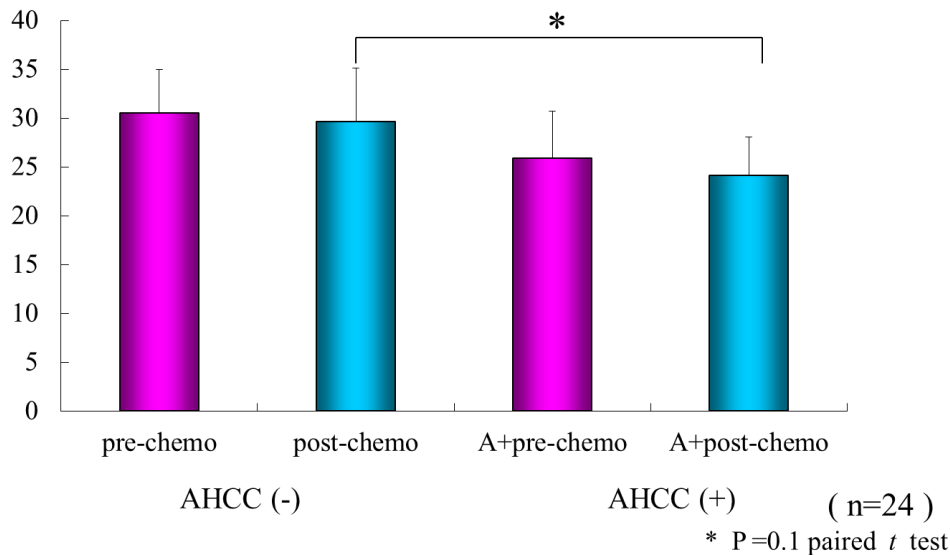


図 1: AHCC による疲労軽減効果の主観的評価

EORTC QLQ-C30 fatigue スケールを示す。全経過を通して fatigue が改善する傾向があったが、Functional scale や Symptom scale では有意な変化を認めなかった。

次に AHCC による疲労抑制効果を客観的に評価するために、唾液中 HHV-6 による疲労測定を行った。

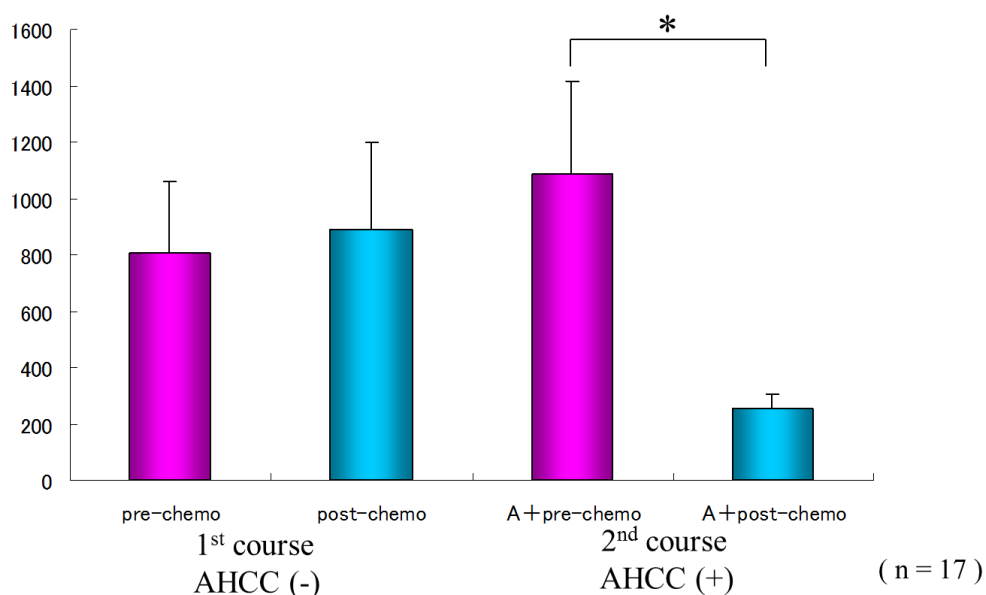


図 2: 化学療法と AHCC の唾液中 HHV-6 量に及ぼす影響

AHCC(P = 0.021)による化学療法の 2 コースで、有意に減少した。統計解析は、t検定で行われた。

これらの結果は、化学療法による疲労の軽減に AHCC が有効であることを示すとともに、化学療法による疲労が唾液中 HHV-6 を用いた疲労測定法で測定可能であることを示している。

上記の研究結果より、唾液中 HHV-6 は生理的疲労によって増加するが病的疲労では増加しないこ

とが判っている。一般にがん患者の疲労は長期間持続することや回復が困難なことから病的疲労として診断や治療が行われることが多い。しかし、この研究の結果は、少なくともがん患者の化学療法による疲労が生理的な反応によって引き起こされているものであることを示唆している。このことは、がん患者の疲労や QOL における改善法において病的疲労とは異なった方法が必要であることを示しており、がん患者の治療に貢献する発見であると考えられた。また、AHCC がこのような疲労の治療に有効であることが示されたことは、がん患者における疲労の治療のみならず、他の生理的疲労の予防や治療において有効である可能性を示すものであると考えられた。

これらの研究は、以下の研究者が中心となって行った。

伊藤壽記、大野 智、坂本陽子、北川透、平井啓、福田文彦、阪上未紀、近藤一博

2) 透析患者の疲労に対する治療法の開発

慢性腎不全のために人工透析を受けている患者は慢性的な強い疲労を訴えることが多く、患者のQOLにおける重要な問題となっている。慢性的な疲労の原因としては、生理的疲労が持続している場合、病的疲労によって脳が疲労感を感じている場合、セリエのストレス応答においてストレスが長く続いたために疲労を感じている場合などが考えられる。

本研究では、このような慢性的な疲労に対して栄養機能性食品が抗疲労効果を持つかどうかを客観的に評価し、さらには人工透析患者における疲労のメカニズムを解明することを目的とした。疲労の測定法としては生理的疲労の測定と病的疲労との鑑別のために唾液中 HHV-6、HHV-7 による疲労測定法を用いた。ストレス応答の検査としては自律神経試験である加速度脈波測定法によって交感神経成分(LF)と副交感神経成分(HF)の比率(LF/HF)を測定した。栄養機能性食品は、10 mg vitamin B₁, 1.8 mg vitamin B₂, 15 mg niacin, 10 mg vitamin B₆, 30 µg vitamin B₁₂, 0.5 mg folic acid, 60 mg vitamin C, 500 mg carnitine, 30 mg coenzyme Q10 (CoQ10), 5 g naïve galacto-oligosaccharide, 8 mg zinc を 50ml の水に溶かしたものを摂取した。

この結果、唾液中 HHV-6 において栄養機能性食品摂取による低下傾向が観られた(図 1)。

a) HHV6

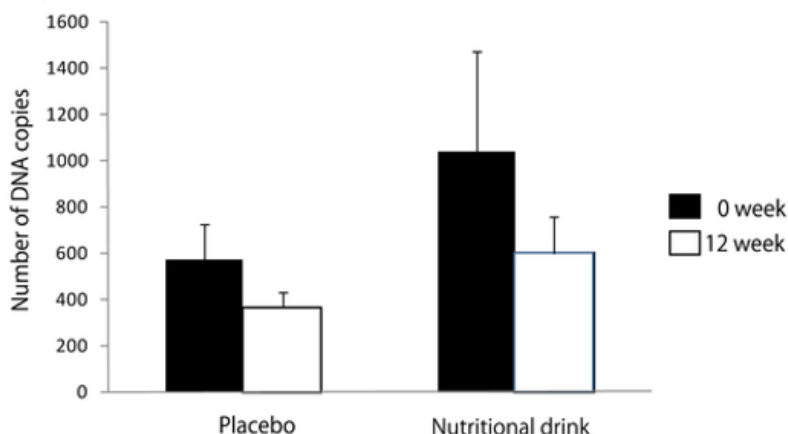


図 1: 12 週間の栄養機能性食品摂取による唾液中 HHV-6 DNA 量への影響

また、HHV-6 よりも長期的な疲労によって再活性化が誘導される HHV-7 においては、栄養機能性食品摂取による唾液中 HHV-7 再活性化の有意な低下が観察された(図 2)。

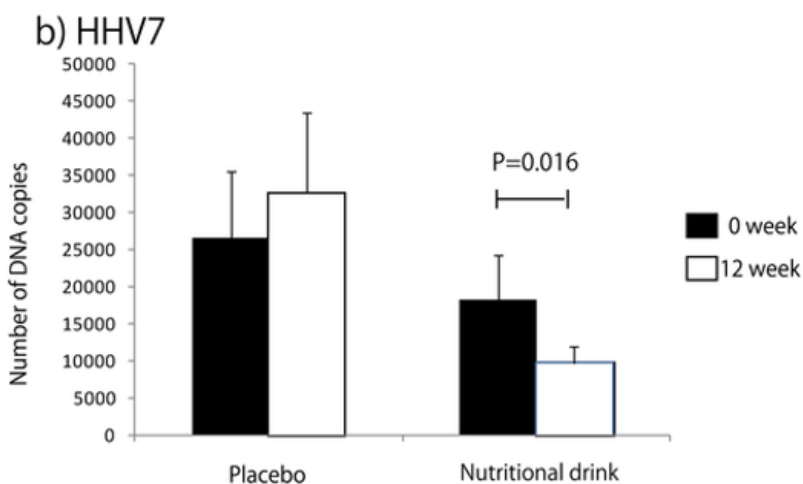


図 2: 12 週間の栄養機能性食品摂取による唾液中 HHV-7 DNA 量への影響

これに対し、自律神経の指標である加速度脈波は、栄養機能性食品摂取によって交感神経成分 (LF) と副交感神経成分 (HF) の比率 (LF/HF) が上昇し、ストレス応答が非摂取群に比べて上昇していることが示唆された (図 3)。

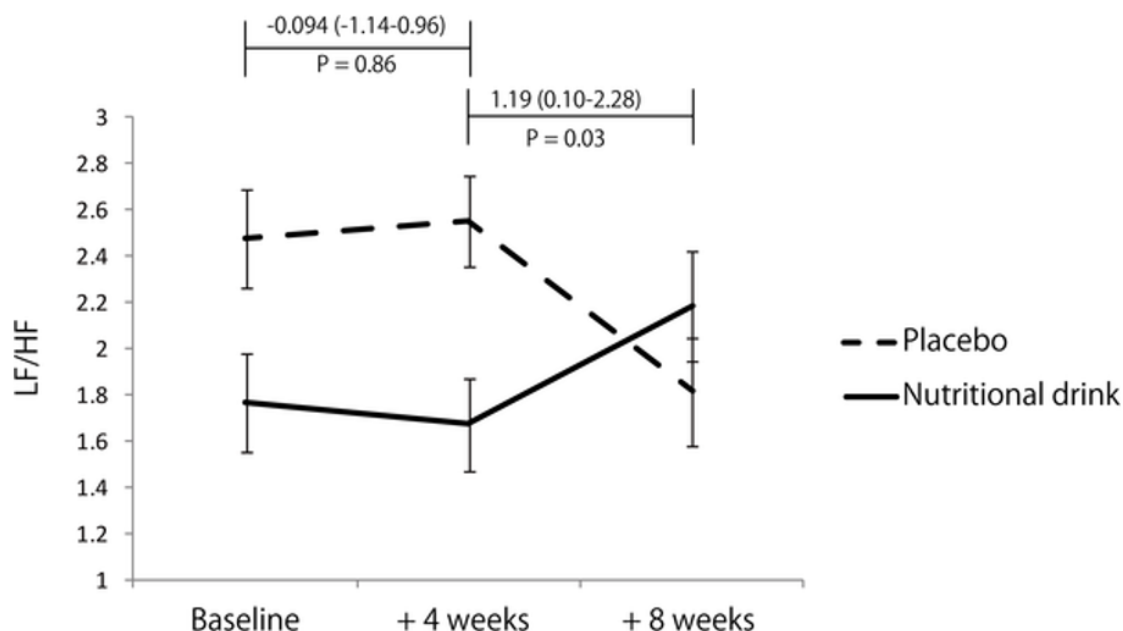


図 3: 4 週間および 12 週間の栄養機能性食品摂取による LF/HF の変化

これらの結果から、上記の栄養機能性食品は人工透析患者における疲労を軽減する効果があることが示された。また、人工透析患者の疲労は唾液中 HHV-6、HHV-7 の再活性化と関係する生理的疲労であり、セリエのストレス応答が関係する疲労感ではないことも同時に示唆された。この結果は、疲労が慢性的であることや回復に時間がかかることから単純に病的疲労と考えられがちな慢性腎不全患者の疲労が、労働や運動による生理的疲労と同じメカニズムで生じていることを示している。さらに、この疲労が上記の栄養機能性食品によって軽減したことは、この食品成分が他の生理的疲労にも効果を発揮する可能性があることを示していると考えられた。

これらの研究は、以下の研究者が中心となって行った。

福田早苗、渡辺恭良、小山英則、藤井比佐子、平山佳伸、木山博資、近藤一博

3) 疲労に対する運動療法の効果判定と運動負荷量の適正化

疲労は労働力や活力の低下を招き、学童では登校拒否や学習力の低下の原因となっている。このような疲労に対し運動療法が効果的であることが知られている。しかし、運動も疲労の原因となるため、個々人に適切な運動量を調整することが課題となっている。そこで疲労の強度を、生理的疲労マーカーである唾液中 HHV-6、HHV-7 DNA 量、および、疲労の原因である eIF2 α リン酸化の代理マーカーである末梢血中 ATF3 mRNA、疲労回復機能をもつ GADD34 の末梢血中の mRNA を測定することで、運動療法の有効性を確認可能であるかどうかを検討した。

本学小児スポーツ外来を受診した 40 名(女性 10 名、男性 30 名、平均年齢 22 ± 13 歳)に対して安静時と心肺運動負荷試験 (CPX)直後で採血を行い、血液中 ATF3 mRNA を real-time PCR にて行った。生活活動を除く運動によるエクササイズ(=Ex; METs x 時間)で 4 群に分割(A 群 n=4; 10Ex 未満、B 群 n=16; 10-29Ex, C 群 n=8; 30-49Ex, D 群 n=12; 50Ex 以上)し検討を行った。

その結果、CPX で得られた最大酸素摂取量は A; 83.5, B; 84.2, C; 114.2; D; 136.6%N, CPX における最大 METs は A; 9.6, B; 7.6, C; 11.6, D; 13.7, CPX 前/後 ATF3 mRNA A; 1.30/1.23, B; 1.91/1.98, C; 1.76/1.91, D; 0.92/1.28 であった。D 群は最大酸素摂取量が有意に高値($P < 0.05$)であった。D 群の安静時 ATF3 は有意に低値($P < 0.05$)であったが CPX 後で有意($P < 0.05$)に増加した(図 1)。

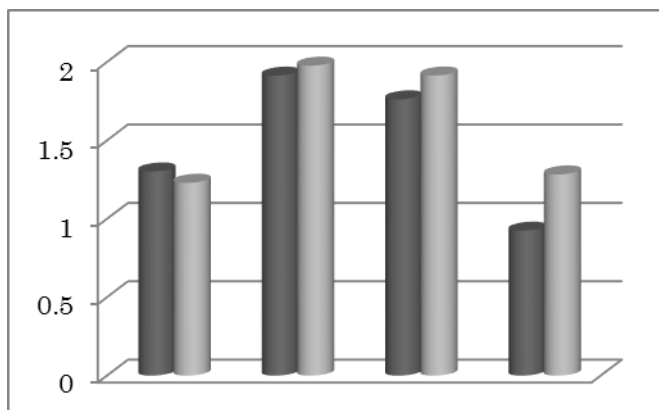


図 1: CPX 前後での血液中 ATF3 mRNA の変化

左から、A、B、C、D 群。黒色:CPX 前、灰色:CPX 後。

また疲労回復を司る GADD34 の量も運動負荷の強さに応じて増加し、D 群の安静時 GADD34 は他の群に比較して高い傾向があった(図 2)。これらのことは、運動療法が負荷に応じてより多くの GADD34 を誘導し、その疲労回復効果によって疲労の指標となる ATF3 の低下を生じていることが示唆された。

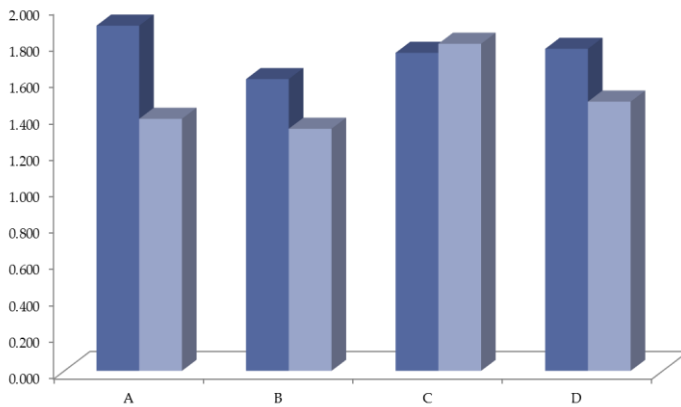


図 2: CPX 前後での血液中 GADD34 mRNA の変化
 左から、A、B、C、D 群。青色: CPX 前、灰青色: CPX 後。

次に、運動療法の抗疲労効果を唾液中 HHV-6、HHV-7 による疲労測定法によっても評価した。この結果、ばらつきはあるものの HHV-6、HHV-7 の両者において D 群において低い値を示すことが判った (図 3)。このことは、唾液中 HHV-6、HHV-7 による疲労測定法においても D 群の生理的疲労が低いことを示すものと考えられた。

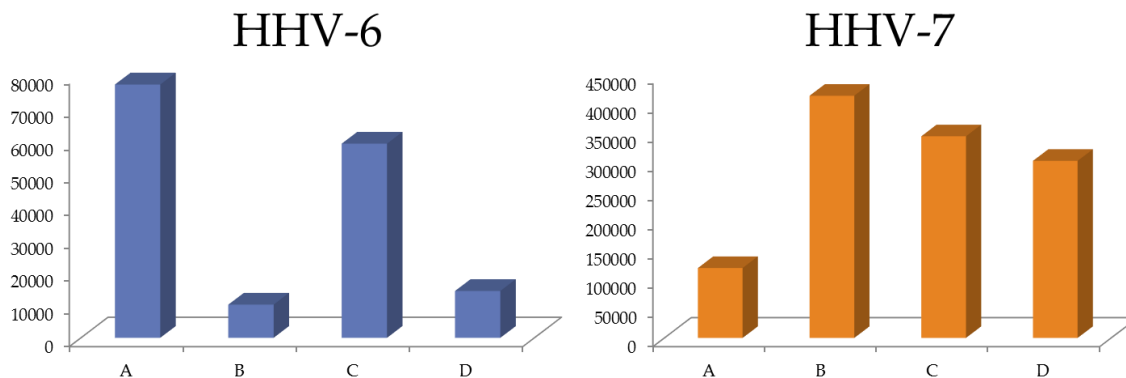


図 3: 運動療法対象者の唾液中 HHV-6、HHV-7 による疲労測定

これらのことから、唾液中 HHV-6、HHV-7、末梢血中 ATF3 mRNA、末梢血中 GADD34 mRNA によって運動療法の抗疲労効果が客観的に測定できると考えられた。これらの測定の結果、週 50Ex 以上の運動は安静時の疲労を抑制する効果があることが判った。また CPX の前後での ATF3 上昇率が高く疲労耐性の獲得効果も示唆された。

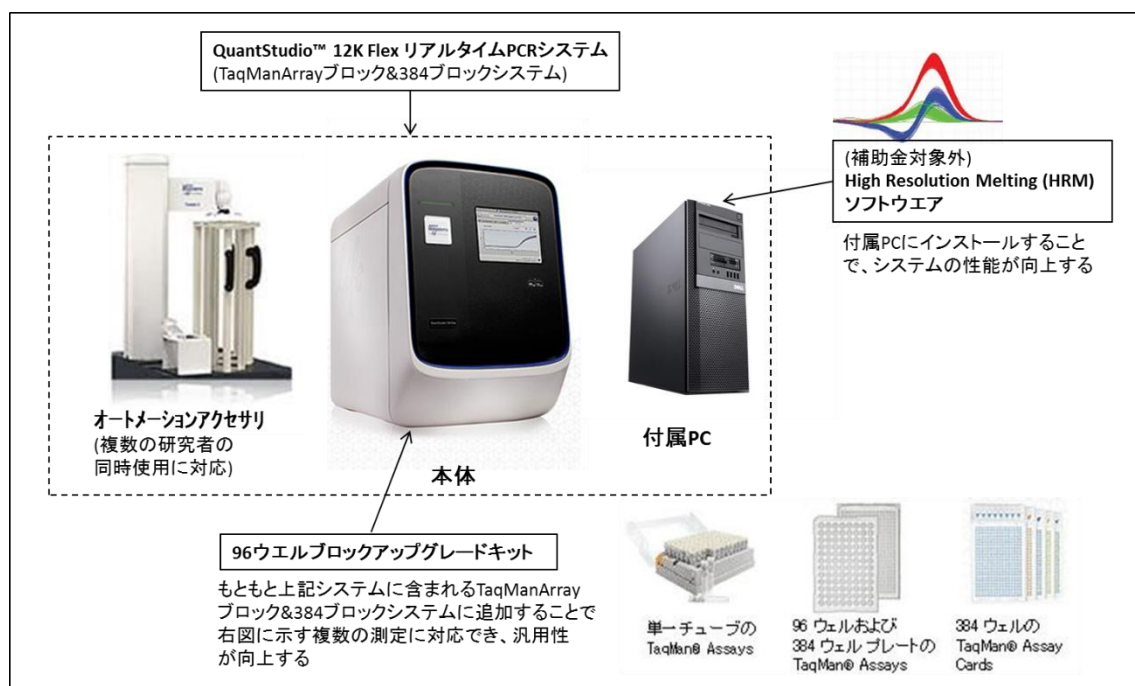
本研究は以下の研究者が中心となって行った。

浦島崇、小林伸行、横井健太郎、斎藤和恵、藤田五郎、斎藤愛子、近藤一博

研究施設・設備等の詳細

慈恵医大・大学 1 号館 14 階のウイルス学講座内および大学管理実験室内に、本プロジェクト用の実験設備を置くことで、効率の良い設備の使用を行っている(使用面積は、139m²)。検査・測定用の主要設備は、本プロジェクトの予算で購入した、「マルチプレックス対応リアルタイム PCR システム」、「タンパク質マルチ定量実験用蛍光ビーズアレイシステム」、「動物行動観察・解析装置」、「動物生理学的パラメーター計測システム」を中心とする、動物の行動実験装置と、mRNA、タンパク、抗体測定機器である。これらを用いて、臨床検体と実験動物の試料を測定しており、利用者は若手医師を中心とする 40 名である。オペレーションは、本プロジェクトで雇用した専属の研究補助員 1 名と大学雇用の研究補助員が補助することで、研究経験の少ない臨床医も研究に参加しやすい体制をとっている。これらの測定装置は、ほぼ毎日 4~8 時間程度稼働していた。

i) マルチプレックス対応リアルタイム PCR システム



ABI マルチプレックス対応リアルタイム PCR システム

表示の機器は、患者や動物モデルの疲労分子バイオマーカーや疲労関連因子などを、mRNA や DNA のレベルで定量するために一体として機能する

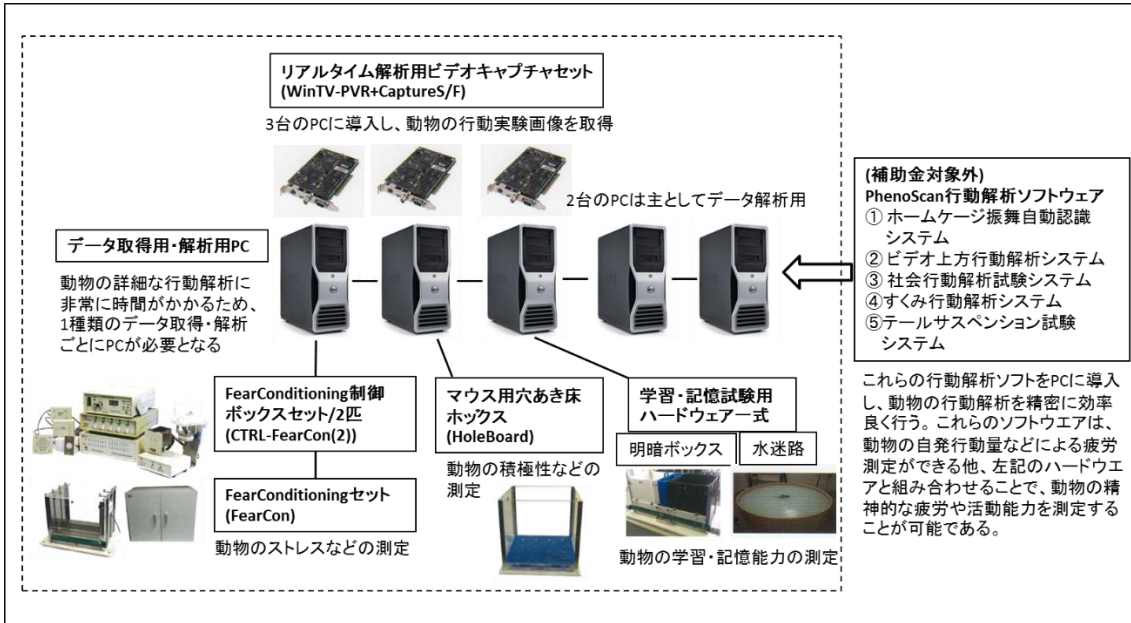
ii) タンパク質マルチ定量実験用蛍光ビーズアレイシステム



タンパク質マルチ定量実験用蛍光ビーズアレイシステム

表示の機器は、患者や動物モデルの疲労分子バイオマーカーや疲労関連シグナル伝達物質などを、タンパクレベルで定量するために一体として機能する

iii) 動物行動観察・解析装置



次世代 ビデオ行動解析・振舞自動認識システム

表示の機器は、疲労や疲労関連の動物モデルの肉体疲労・精神疲労の定量や、疲労によって生じる精神疾患の判定などを行うために一体として機能する

iv) 動物生理学的パラメーター計測システム



動物の生理学的パラメーターの遠隔自動計測システム

表示の機器は、疲労関連の動物モデルに疲労や疲労関連物質を投与した際の、疲労によって生じる各種臓器の機能異常の判定などを行うために一体として機能する