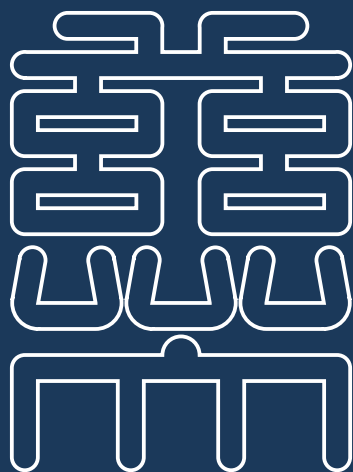


# 東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

---



2011

# 東京慈恵会医科大学

## 教育・研究年報

第 31 号

平成 23 年 4 月～平成 24 年 3 月  
(2011 年 4 月～2012 年 3 月)

2 0 1 1

# まえがき

学長 栗原 敏

『東京慈恵会医科大学教育・研究年報2011年版（平成23年度版）』を発行いたします。この年報には平成23年度の本学の各講座・研究施設における教育・研究の活動とそれに対する点検・評価が報告されています。

平成23年度は、“医風の改良と学術の講究”を目指した学祖・高木兼寛が本学の前身である成医会講習所を開設してから130年となる節目の年として、大学の理念である「医学・看護学の教育・研究とその実践を通して人類の健康と福祉に貢献する」ために新たな一歩を踏み出しました。

教育面に関して、医学科では、カリキュラムの見直しが継続的に行われており、医療者教育に加えて、医学研究者育成にも取り組んでいます。入学定員は、東京都地域枠として5名の増員が文部科学省から認可され、平成23年度の医学科入学定員は110名となりました。開学20周年を迎えた看護学科では、保健師助産師看護師学校養成所指定規則の改正に伴いカリキュラムが見直され、教育科目の選択制などを背景とした新しい教育方針が提唱されています。

さらに、平成22年度に採択された文部科学省の大学教育・学生支援推進事業（大学教育推進プログラム）である「学生一人ひとりを育てる学習評価システム」の取組により、医学科・看護学科学内試験のコンピュータ化を含む学習評価の充実を図っております。

研究面については、基礎医学、臨床医学の各講座、総合医科学研究センターで進められている伝統的な研究と先端的研究、医療を支える学際的研究の各活動が、本年報に報告されています。

大学院医学研究科博士課程では、研究促進のために、助成金・研究推進費の支給、理工学分野との連携、社会人受け入れを進めております。看護学専攻修士課程では、研究活動の支援に加え、専門看護師教育課程改訂に対応して、必須科目の見直し、実習時間の増加が図られました。

本年報には、これら平成23年度における教育・研究活動が報告されております。本年報を参照していただき、講座・研究施設間、教員間の相互理解を深め、本学における教育・研究活動のさらなる改善・充実に役立てていただければ幸いです。

最後になりますが、本年報を発行するにあたり、執筆、編集、構成にご尽力いただいた関係各位にお礼申し上げます。

## 凡 例

- 研究概要については、3,200字以内、研究業績については、Ⅰ原著論文30編以内、Ⅱ総説10編以内、Ⅲ学会発表20編以内、Ⅳ著書5冊以内、Ⅴその他5編以内とした。
- 教室スタッフの氏名と専攻研究領域の欄は専任講師以上とした。
- 索引の項で、各講座、各研究施設の略名を以下のとおりとした。

学事報告……………[学 事]	外科学講座（小児外科、血管外科）……………[小 血 外]
カリキュラムの変遷と現状……………[カリキュ]	整形外科学講座……………[整 形]
学術情報センター……………[学 情 セ]	脳神経外科学講座……………[脳 外 科]
生涯学習センター……………[生 涯 セ]	形成外科学講座……………[形 成]
教育センター……………[教 育 セ]	心臓外科学講座……………[心 外]
東京慈恵会医科大学雑誌……………[慈 医 誌]	産婦人科学講座……………[産 婦]
Jikeikai Medical Journal……………[J M J]	泌尿器科学講座……………[泌 尿]
解剖学講座（肉眼・神経）……………[解・肉神]	眼科学講座……………[眼]
解剖学講座（組織・発生）……………[解・組発]	耳鼻咽喉科学講座……………[耳 鼻]
分子生理学講座……………[分 生 理]	麻酔科学講座……………[麻 酔]
細胞生理学講座……………[細 生]	リハビリテーション医学講座……………[リ ハ]
生化学講座……………[生 化]	救急医学講座……………[救 急]
分子生物学講座……………[分 生 物]	内視鏡科……………[内 視]
薬理学講座……………[薬 理]	感染制御科……………[感 染]
病理学講座……………[病 理]	歯科……………[歯]
ウイルス学講座……………[ウイルス]	輸血部……………[輸 血]
細菌学講座……………[細菌]	DNA 医学研究所……………[D N A]
環境保健医学講座……………[環 保 医]	神経病理学研究室……………[神経病理]
法医学講座……………[法 医]	神経生理学研究室……………[神経生理]
熱帯医学講座……………[熱 医]	高次元医用画像工学研究所……………[高 医 研]
臨床検査医学講座……………[臨 検 医]	臨床医学研究所……………[臨床医研]
内科学講座（消化器・肝臓内科）……………[消 内]	医用エンジニアリング研究室……………[M E]
内科学講座（神経内科）……………[神 内]	薬物治療学研究室……………[薬 治]
内科学講座（腎臓・高血圧内科）……………[腎 内]	分子疫学研究室……………[分 疫]
内科学講座（リウマチ・膠原病内科）……………[リ 内]	臨床疫学研究室……………[臨 疫]
内科学講座（循環器内科）……………[循 内]	再生医学研究部……………[再 生 医]
内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科）……………[糖 内]	実験動物研究施設……………[実 動]
内科学講座（腫瘍・血液内科）……………[腫 血 内]	アイソトープ実験研究施設……………[R I]
内科学講座（呼吸器内科）……………[呼 内]	共用研究施設……………[共 用 研]
内科学講座（総合診療部）……………[総 診]	遺伝病研究講座……………[遺 伝 病]
精神医学講座……………[精 神]	アレルギー学研究講座……………[アレルギー]
小児科学講座……………[小 児]	体力医学研究室……………[体 力]
皮膚科学講座……………[皮]	宇宙航空医学研究室……………[宇 宙]
放射線医学講座……………[放]	スポーツ医学研究室……………[スポ医研]
外科学講座（消化器外科）……………[消 外]	総合健診・予防医学センター……………[総予防セ]
外科学講座（呼吸器外科、乳腺・内分泌外科）……………[呼乳内外]	医学科国領校……………[医 国 領]
	看護学科……………[看護学]
	倫理委員会の年間報告……………[倫 理 委]
	学外共同研究……………[学外共研]

# 目 次

まえがき	学長	栗原敏	1
凡例			
学事報告			
医学科	医学科長	羽野寛	1
看護学科	学科長	櫻井美代子	4
カリキュラムの変遷と現状			
医学科西新橋校	教学委員長	松藤千弥	5
国領校	副教学委員長	岡野孝	8
平成23年度カリキュラムの概要			10
看護学科	学科長	櫻井美代子	19
	教学委員長	濱中喜代	19
大学院医学研究科博士課程	研究科長	栗原敏	22
看護学専攻修士課程	専攻長	櫻井尚子	28
学術情報センター	センター長	兼平千裕	31
生涯学習センター	センター長	阿部俊昭	34
教育センター	センター長	福島統	35
東京慈恵会医科大学雑誌(慈恵医大誌)	編集委員長	安保雅博	38
Jikeikai Medical Journal (JMJ)	編集委員長	木村直史	39
講座, 研究部および研究室の主要研究業績			40
〈医学科〉			
講座(特設診療科を含む)			
基礎医学			40
解剖学講座(肉眼・神経)	教授	河合良訓	40
解剖学講座(組織・発生)	教授	岡部正隆	42
分子生理学講座	教授	竹森重	46
細胞生理学講座	教授	栗原敏	50
生化学講座	教授	大川清	53
分子生物学講座	教授	松藤千弥	56
薬理学講座	教授	初山俊彦	58
病理学講座	教授	羽野寛	62
ウイルス学講座	教授	近藤一博	68
細菌学講座	教授	水之江義充	70
環境保健医学講座	教授	柳澤裕之	73
法医学講座	教授	岩楯公晴	77
熱帯医学講座	教授	嘉糠洋	79
臨床検査医学講座	教授	栗原敏	83
臨床医学			89
内科学講座(消化器・肝臓内科)	教授	田尻久雄	89
内科学講座(神経内科)	教授	持尾聡一郎	94
内科学講座(腎臓・高血圧内科)	教授	細谷龍男	98
内科学講座(リウマチ・膠原病内科)	准教授	黒坂大太郎	104
内科学講座(循環器内科)	教授	吉村道博	106
内科学講座(糖尿病・代謝・内分泌内科)	教授	宇都宮一典	112
内科学講座(腫瘍・血液内科)	教授	相羽恵介	117
内科学講座(呼吸器内科)	教授	桑野和善	120
内科学講座(総合診療部)	教授	細谷龍男	125
精神医学講座	教授	中山和彦	128
小児科学講座	教授	井田博幸	133
皮膚科学講座	教授	中川秀己	138
放射線医学講座	教授	福田国彦	144
外科学講座(消化器外科)	教授	矢永勝彦	149

外科学講座（呼吸器外科，乳腺・内分泌外科）	教授	森川利昭	156
外科学講座（小児外科，血管外科）	教授	大木隆生	159
整形外科科学講座	教授	丸毛啓史	165
脳神経外科学講座	教授	阿部俊昭	170
形成外科学講座	教授	内田満	176
心臓外科学講座	教授	橋本和弘	179
産婦人科学講座	教授	田中忠夫	184
泌尿器科学講座	教授	穎川晋	190
眼科学講座	教授	常岡寛	195
耳鼻咽喉科学講座	教授	森山寛	202
麻酔科学講座	教授	上園晶一	208
リハビリテーション医学講座	教授	安保雅博	213
救急医学講座	教授	小川武希	218
内視鏡科	教授	田尻久雄	222
感染制御科	教授	堀誠治	229
歯科	教授	杉崎正志	234
輸血部	教授	田崎哲典	237
総合医科学研究センター			240
DNA 医学研究所	所長	山田尚	240
遺伝子治療研究部	教授	大橋十也	240
悪性腫瘍治療研究部	准教授	本間定	244
分子遺伝学研究部	教授	山田尚	247
分子免疫学研究部	准教授	斎藤三郎	251
分子細胞生物学研究部	教授	馬目佳信	252
プロジェクト研究部腎臓再生研究室	室長	横尾隆	256
神経科学研究部・神経病理学研究室	講師	福田隆浩	258
神経科学研究部・神経生理学研究室	教授	加藤総夫	260
高次元医用画像工学研究所	教授	鈴木直樹	263
臨床医学研究所	教授	多田紀夫	265
再生医学研究部	教授	岡野ジェイムス洋尚	269
医用エンジニアリング研究室	准教授	横山昌幸	271
薬物治療学研究室	教授	山景茂	275
分子疫学研究室	准教授	浦島充佳	277
臨床疫学開発室	准教授	松島雅人	279
実験動物研究施設	教授	大川清	282
アイソトープ実験研究施設	教授	福田国彦	283
共用研究施設	教授	馬目佳信	286
遺伝病研究講座	教授	衛藤義勝	289
アレルギー学研究講座	教授	渡邊直熙	291
研究室			293
体力医学研究室	教授	安保雅博	293
宇宙航空医学研究室	教授	栗原敏	295
スポーツ医学研究室	教授	丸毛啓史	298
総合健診・予防医学センター	センター長	銭谷幹男	300
医学科国領校			304
〈看護学科〉			312
倫理委員会の年間報告	倫理委員長	本田まりこ	325
学外共同研究			326
あとがき	編集委員長	兼平千裕	327
索引			328

# 学 事 報 告

## 医 学 科

医学科長 羽 野 寛

### 1. 本学の沿革

明治14年5月1日、高木兼寛先生が京橋区鎗屋町11番地に成医会講習所を開設して西欧の医学を教授しました。これが本学のはじまりです。

その後、東京慈恵医院医学校、東京慈恵医院医学専門学校を経て、大正10年10月、東京慈恵会医科大学となりました。

昭和26年3月、私立学校法が施行され、法人名を学校法人慈恵大学に改め、昭和27年4月より新製の東京慈恵会医科大学となりました。

昭和31年4月、大学院医学研究科博士課程が設置され、昭和35年4月には医学進学課程が設置され、調布市国領の校舎で進学課程の教育が始まりました。

平成3年7月1日より学校教育法、大学設置基準等の改正が行なわれました。医学部の進学課程と専門課程が廃止されたこと、卒業時に与えられていた学士の称号が学士の学位として位置づけられたことなどが大きな改正点です。

これに伴い、本学においても進学課程、専門課程という名称は廃止され、6年一貫教育となりました。

また、卒業生に贈られていた学士の称号は、学士(医学)の学位として卒業証書・学位記をもって授与されることになりました。

平成8年度にはカリキュラムの改訂が行なわれ、講座の枠にとらわれない統合型カリキュラムが導入されました。新カリキュラムでは、講義に加えて少人数教育が多く取り入れられ、新しいコース・ユニットが新設されました。また、研究室配属など医学研究者としての能力の涵養にも配慮されています。

平成11年度からは客観的臨床能力試験(OSCE)が導入され、より高い臨床能力の養成を目指しています。

平成13年度からは全国共用試験に参加し、4年生OSCE相互評価、CBT(コンピューターベースドテスト)も、全国に先がけて本学で実施しました。

平成22年度から医学研究者と研究マインドを持った医師の育成を目的として、3年次の研究室配属期間を3週間から6週間に延長しました。また、4年次のカリキュラムが過密となり、夏季・冬季休業が短縮されている状況を改善するため、4年次の講義・演習時間を90分から70分に短縮しました。

文部科学省が選定する補助事業として、①平成15年度、「医療者育成のための学習評価システム」、②平成17年度、「多くの職種が参加する医療者教育 Inter-professional Education」、③平成18年度、「卒前教育教材から生涯継続学習教材へ」、④平成19年度、「プライマリケア現場の臨床研究者の育成」と、「地域の教育力を活かす医療者教育」、⑤平成20年度、「東京都内4医療系大学連携によるカリキュラム開発と地域医療者生涯学習コース提供」、⑥さらに平成22年度「学生一人ひとりを育てる学習評価システム」が採択され合計7件となりました。これらは、本学の教育が我が国の医学教育をリードするものとして高く評価されたものです。

また、文部科学省は、昨今の医師不足が深刻な状況を鑑み、医師確保に係る実効ある取組を前提に定員増を認めることとなり、本学では平成21年度から入学定員を100名から105名に増員しました。さらに平成23年度から地域の医師確保等の観点から、東京都の医師確保に係る奨学金を活用し東京都地域枠として5名増員し110名となりました。

### 2. 歴代校長ならびに学長

初代校長	高木 兼寛	明治14年5月就任
二代校長	実吉 安純	
初代学長	金杉英五郎	
二代学長	高木 喜寛	
三代学長	永山 武美	
四代学長	寺田 正中	
五代学長	矢崎 義夫	
六代学長	樋口 一成	
七代学長	名取 禮二	
八代学長	阿部 正和	

第九代学長 岡村 哲夫  
第十代学長 栗原 敏 平成 13 年 1 月就任

### 3. 卒業者

本年度卒業試験に合格し、卒業証書・学位記を授与された者は、「横溝 陵」以下 101 名、うち男子 82 名、女子 19 名です。明治 14 年、本学創立以来の卒業生総数は 12,966 名となりました。

### 4. 教職員ならびに学生数

平成 24 年 2 月 1 日現在、医学科の教員・研究者数は 2,247 名で、その内訳は次の通りです。

名誉教授	32 名
教授	114 名
客員教授	120 名
准教授	173 名
講師	287 名
助教	1,513 名
専攻生	8 名

一般職員数は 3,891 名です。

平成 24 年 2 月 1 日現在の学生数は、医学研究科博士課程の大学院生 107 名、医学科学学生 626 名です。

### 5. 教授・准教授任命

平成 23 年度における教授、准教授の任命は次のとおりです。

講座担当教授	
嘉糠 洋陸	熱帯医学 平成 23 年 6 月 1 日付
教授	
野呂幾久子	人間科学教室 平成 23 年 4 月 1 日付
田崎 哲典	大学直属 平成 23 年 4 月 1 日付
磯西 成治	産婦人科学 平成 23 年 4 月 1 日付
大西 明弘	臨床検査医学 平成 23 年 6 月 1 日付
岡野ジェイムス洋尚	再生医学研究部 平成 23 年 9 月 1 日付
宮田 久嗣	精神医学 平成 23 年 10 月 1 日付
鈴木 政登	臨床検査医学 平成 23 年 11 月 1 日付
關根 広	放射線医学 平成 24 年 1 月 1 日付

清田 浩	泌尿器科学 平成 24 年 2 月 1 日付
------	---------------------------

#### 特任教授

須藤 正道	細胞生理学 平成 23 年 7 月 1 日付
岡崎 真雄	学術情報センター 平成 23 年 11 月 1 日付

#### 客員教授

中村 讓	埼玉県立小児医療センター 平成 23 年 4 月 1 日付
田中 孝昭	国立病院機構宇都宮病院 平成 23 年 4 月 1 日付
池本 庸	太田総合病院 平成 23 年 6 月 1 日付
根津 武彦	厚木市立病院 平成 23 年 6 月 1 日付
宮村 達男	元国立感染症研究所所長 平成 23 年 11 月 1 日付
進藤奈邦子	世界保健機構永久職員 平成 23 年 11 月 1 日付
山本 裕康	厚木市立病院 平成 23 年 11 月 1 日付
柏木 秀幸	富士市立中央病院 平成 24 年 1 月 1 日付
近藤 直弥	町田市民病院 平成 24 年 2 月 1 日付
海老澤元宏	国立病院機構相模原病院 平成 24 年 3 月 1 日付

#### 准教授

西村 理明	内科学 平成 23 年 4 月 1 日付
鈴木 康之	泌尿器科学 平成 23 年 4 月 1 日付
加藤 陽子	小児科学 平成 23 年 6 月 1 日付
中田 典生	放射線医学 平成 23 年 6 月 1 日付
林 勝彦	歯科 平成 23 年 6 月 1 日付
關根 広	放射線医学 平成 23 年 6 月 1 日付
柵山 年和	教育センター 平成 23 年 7 月 1 日付
太田 有史	皮膚科学 平成 23 年 7 月 1 日付
曾雌 茂	整形外科学 平成 23 年 7 月 1 日付



舟崎 裕記	整形外科学	平成 23 年 7 月 1 日付
横山啓太郎	内科学	平成 23 年 10 月 1 日付
斎藤 充	整形外科学	平成 23 年 10 月 1 日付
佐伯 秀久	皮膚科学	平成 23 年 11 月 1 日付
豊島 裕子	細胞生理学宇宙航空研究室	平成 24 年 2 月 1 日付
常喜 達裕	脳神経外科学	平成 24 年 3 月 1 日付

なお、平成 23 年 3 月 31 日付で定年により退職された、渡邊直熙前教授に名誉教授の称号を贈り、法橋 建前教授に客員教授を任命しました。

#### 6. 慈大賞・同窓会賞・父兄会賞

慈大賞は 6 年間の成績最優秀者に授与される賞で、前年度までに 68 名に授与され、本年度は「横溝 陵」に授与されました。

同窓会賞は成績優秀者に授与される賞で「藤岡頌子」に授与されました。また、平成 15 年度から成績優秀者に対し父兄会賞が設けられ「田所直樹」に授与されました。

#### 7. 大学院医学研究科博士課程修了者

平成 23 年 3 月～平成 24 年 2 月までの大学院修了者は 18 人で、大学院設置以来現在までの修了者は 906 人です。

#### 8. 学位受領者

平成 23 年 3 月～平成 24 年 2 月までの学位受領者は大学院修了者を含め 50 人で、本学において現在までに医学博士、または博士（医学）の学位を授与された総数は 6,603 人です。

#### 9. 解剖体数

平成 23 年 10 月 28 日、第 107 回解剖諸霊位供養法会が増上寺において執り行われました。前回の供養法会から 1 年間の解剖体数は、病理解剖 88 体、司法解剖と行政解剖を合わせた法医解剖 718 体、学生教育の教材としての系統解剖 40 体、計 846 体です。現在までの本学取扱い解剖体数は 34,427 体です。

#### 10. 附属病院

大正 11 年 2 月 1 日、東京病院が本学の附属病院となりました。その後、昭和 21 年 7 月に青戸病院が葛飾区青戸に開設され、翌 22 年 4 月には東京慈恵会医院が本学の附属病院として貸与されました。昭和 27 年 1 月に都下狛江に第三病院が開設され、昭和 62 年 4 月には千葉県柏市に柏病院が開設されました。平成 24 年 1 月から青戸病院が葛飾医療センターとしてリニューアルオープンしました。

附属病院の病床数は、本院：1,075 床、葛飾医療センター：356 床、第三病院：581 床、柏病院：624 床、合計 2,636 床です。

大学附属病院の初代院長は高木喜寛教授で、現在の附属病院長は森山 寛教授です。

# 看護学科

学科長 櫻井美代子

## 1. 本学科の沿革

明治18年より続く慈恵における看護教育の流れの中、昭和62年10月に「医学部看護学科設置準備室」が設置されました。その後、平成3年12月20日に当時の文部省より医学部看護学科として設置が認可され、平成4年1月24日に開学式が行われました。平成4年4月10日に第1回の入学式が行われて以来、本年度は開設20年目となり、17回目の卒業生を送り出すに至りました。

平成16年度に在宅看護学領域を新設し、平成19年度には健康科学領域を新設しました。また平成21年度には、看護を取り巻く医療や社会環境の変化に十分対応できる看護実践者の育成に向けた教育内容の充実化を図ることを目的にカリキュラム改正を行いました。

## 2. 歴代学科長

初代学科長	吉武香代子	平成4年1月就任
第二代学科長	斎藤 禮子	平成9年4月就任
第三代学科長	栗原 敏	平成13年4月就任
第四代学科長	藤村 龍子	平成20年4月就任
第五代学科長	櫻井美代子	平成23年4月就任

## 3. 卒業生

卒業に必要な単位を修得し、卒業証書・学位を授与された者は「松本あさひ」以下39名、うち女子38名、男子1名です。平成4年の看護学科開設以来の卒業生総数は559名です。

## 4. 教員並びに学生数

平成24年3月31日現在の教員数は32名で、そ

の内訳は次の通りです。

教授	11名
准教授	4名
講師	10名
助教	7名

平成24年3月31日現在の看護学科学生数は、全学年で166名です。

## 5. 教授・准教授任命

平成23年度における教授の委嘱は次の通りです。教授任命

永野みどり	看護管理学	平成23年10月1日付
-------	-------	-------------

准教授任命

菊池麻由美	基礎看護学	平成23年4月1日付
-------	-------	------------

高橋 衣	小児看護学	平成23年4月1日付
------	-------	------------

草地 潤子	老年看護学	平成23年10月1日付
-------	-------	-------------

## 6. 賞状の授与

慈大賞は成績最優秀学生に授与される賞で、平成23年度は「松本あさひ」に授与されました。また同窓会賞は成績優秀学生に授与される賞で、「山田知世」に授与されました。

日本私立看護系大学協会会長表彰状は、各加盟校において人間性の陶冶につとめ優れた成績をおさめた学生に授与される賞で、本学では「松本あさひ」に授与されました。

# カリキュラムの変遷と現状

## 医学科西新橋校

教学委員長 松藤千弥

### 1. 教学委員会

医学科教学委員会は国領校選出委員2名と西新橋校選出委員15名の17名で構成し、毎月2回定例で開催した。委員の役割分担は以下のとおりである。

松藤千弥（教学委員長）、福田国彦（副教学委員長、学生保健指導委員長）、岡野孝（副教学委員長）、中川秀己（学生部長、学生担当委員長）、羽野寛（副学生部長、学生担当副委員長）、福山隆夫（副学生部長、学生担当副委員長、1学年担当）、柳澤裕之（カリキュラム委員長）、木村直史（試験委員長）、中山和彦（学生相談室委員長）、川村哲也（臨床実習教育委員長、4年次OSCE委員長）、初山俊彦（2学年担当）、近藤一博（教育施設委員長、3学年担当）、小川武希（臨床医学Ⅰ総合試験委員長、4学年担当）、尾上尚志（医学総括試験委員長、5学年担当）、宇都宮一典（医学卒業総括試験委員長、6学年担当）、福島統（カリキュラム自己点検・評価委員長）、伊坪真理子（5年次OSCE委員長）

平成23年3月11日に発生した東日本大震災ならびに福島第一原子力発電所事故の影響により、予定していた「新入生歓迎会」、「京都府立医科大学との定期戦」は中止とした。震災により罹災した2名の学生には学費の減額措置を行い、同時に大規模災害への備えとして、学内に飲料・食料の備蓄を開始した。その他、基礎講座の研究学生班と研究室配属のあり方の検討、4年生講義の双方向モニター制度導入などの検討を行った。

### 2. 平成23年度医学科の進級、卒業者

平成23年度各学年の学生数および進級、卒業は以下のとおりである。

1年：113名 進級111名、退学2名  
2年：111名 ヌ 102名、留年7名、休学1名、退学1名  
3年：103名 ヌ 102名、留年1名  
4年：108名 ヌ 102名、留年6名  
5年：90名 ヌ 90名  
6年：101名 卒業101名  
合計626名

### 3. カリキュラムの改訂と経過

1年次コース医学総論Ⅰのユニット「新入生オリエンテーション」では、新入生に医学生としての自覚を早期に植え付けることを目的に、従来のオリエンテーションとは別に「スタートアップ宿泊研修」（1泊2日）を実施した。4年次コース社会医学Ⅱユニット「環境衛生」、「地域保健」、「保健統計」、「疫学」、「環境保健医学演習・実習」は、昨年3年次コース社会医学Ⅰから移行されたため休講であったが、本年度より4年次コース「社会医学Ⅱ」として開講された。4年次コース臨床医学Ⅰユニット「臨床実習入門」は、その教育内容、成績判定時期の問題から5年次コース「臨床医学Ⅱ」へ移行した。また、1年次および2年次の前期授業コマ数（医学総論Ⅰ・Ⅱ、総合教育、外国語Ⅰ・Ⅱ、医療情報EBMⅠ・Ⅱ）を調整し夏休み開始時期を1週間前倒した。これにより、1～4年次の夏休み開始時期が統一された。

### 4. 教学委員と学生会委員との懇談会

開催日：平成23年7月11日(月)、12月19日(月)  
例年同様に年2回開催した。教学委員と学生会委員との間で授業および施設改善等について意見交換があった。

## 5. Faculty Development

平成23年度は以下のとおり開催した。

### 第57回 Faculty Development

日時：平成23年6月18日（土）

場所：西新橋校

テーマ：試験問題作成

実行委員（10名）

木村直史，橋本尚詞，栗田 正，尾上尚志，朝倉 正，豊島裕子，石橋由朗，柵山年和，西晴久，中村真理子

修了証受領者（41名）

根岸義勝，重谷安代，鹿 智恵，小峯多雅，岩瀬忠行，嘉糠洋陸，大西明弘，大橋十也，池田恵一，大草敏史，河野 優，浮地太郎，金澤 康，蓮田聡雄，河石 真，鈴木正彦，小野田学，川井三恵，館野 歩，塩路理恵子，古川はるこ，浦島 崇，川上 剛，二川康郎，浅野久敏，河野修三，平山茂樹，窪田 誠，森 克哉，木ノ内勝士，林 孝彰，近澤仁志，三尾 寧，大谷圭，亀岡佳彦，松永和大，福元 耕，堀野哲也，北 素子，高橋郁子，村田洋章

### 第58回 Faculty Development

日時：平成23年6月19日（日）

場所：西新橋校

テーマ：在宅ケア実習指導者FDワークショップ

実行委員（2名）

福島 統，中村真理子

修了証受領者（12名）

古川裕子，森川結子，国分加寿美，富田早苗，倉持雅代，諏訪部高江，椎名美恵子，矢萩裕子，玉置淑子，林 由美，西野つかさ，永井巧一

### 第59回 Faculty Development

日時：平成23年10月29日（土）

場所：西新橋校

テーマ：クリニカル・クラークシップ指導医養成

実行委員（10名）

川村哲也，岡崎史子，秋葉直志，古谷伸之，尾上尚志，小野和哉，秋山政晴，石橋由朗，谷口由枝，関 正康

修了証受領者（30名）

松岡美佳，仙石鍊平，丹野有道，浮地太郎，川浪大治，本郷賢一，河石 真，須藤 訓，坂部俊一，高木正道，若林太一，谷戸克己，宿澤孝太，二川康郎，山下 誠，野尻卓也，戸谷直樹，北里精一朗，木ノ内勝士，杉本公平，谷口雄一郎，三尾 寧，大瀧佑平，富田和江，木村絢子，大坪主税，落合結合，三宅 亮，上出杏里，昼

間洋平

### 第60回 Faculty Development

日時：平成23年12月10日（土）

場所：国領校

テーマ：初年次教育に関するワークショップ

実行委員（10名）

岡野 孝，北 素子，福島 統，横井勝弥，野呂幾久子，小澤隆一，高橋郁子，吉田令子，松藤千弥，柳澤裕之

修了証受領者（26名）

寺坂 治，福山隆夫，植田 毅，藤井哲郎，橋元親夫，平塚理恵，白石 博，須藤正道，岡部正隆，鷹橋浩幸，大野哲生，大城戸真喜子，吉川哲矢，関 正康，櫻井美代子，濱中喜代，藤野彰子，高島尚美，嶋澤順子，草地潤子，高橋衣，菊池麻由美，羽入千悦子，細坂泰子，久保善子，村田洋章

### 第61回 Faculty Development

日時：平成23年12月10日（土）

場所：西新橋校

テーマ：OSCE 評価者トレーニング

実行委員（14名）

川村哲也，松島雅人，伊坪真理子，横山啓太郎，本郷賢一，河石 真，栗田 正，石橋由朗，鴻信義，小池和彦，三木健太，大谷 圭，岡崎史子，柵山年和

修了証受領者（36名）

丹野有道，真鍋貴子，細谷 工，金澤 康，木ノ内勝士，谷口雄一郎，浅香大也，大櫛哲史，坂本昌也，川浪大治，杉山勝紀，山城理仁，香山洋介，山下 誠，相澤摩周，中野真範，梶原幹生，西川勝則，青木寛明，森田昌代，坂本 剛，種元智洋，拝野貴之，谷戸克己，梅澤慶紀，車英俊，石井 元，荘司 弘，加藤久美子，宇和川匡，谷口由枝，南井孝介，尾上尚志，小島 淳，酒井 勉，中村真理子

## 6. 医学教育セミナー

平成23年度は以下のとおり開催した。

### 第52回医学教育セミナー

日時：平成23年6月10日（金）

場所：西新橋校

講演：電子カルテと臨床実習・臨床研修

堀 有行教授（金沢医科大学，医学教育学）

### 第53回医学教育セミナー

日時：平成24年1月17日（火）

場所：西新橋校

講演：新型インフルエンザとの戦いーわたしたち  
にできることー

進藤奈邦子教授（本学客員教授，WHO（世界保健機構）メディカルオフィサー）

## 7. 医師国家試験

試験日（第106回）：平成24年2月11日（土）  
～13日（月）

合格者発表日：平成24年3月19日（月）

本学は受験者数104名，合格者99名，合格率95.2%であった。全国平均合格率は90.2%で本学の成績は全国15位，私立6位であった。また新卒の受験者は101名で合格者98名，合格率97.0%（全国平均93.9%），既卒の受験者は3名で合格者1名，合格率33.3%（全国平均60.0%）であった。

## 8. 退任記念講義・退任記念パーティー

開催日時：平成24年1月31日（火），午後2時

開催場所：西新橋校大学1号館講堂

講演者および演題：栗原 敏教授（細胞生理学講座）「生理学に惹かれて」，大川 清教授（生化学講座）「多くの出会い，たくさんの力に支えられて」，田中忠夫教授（産婦人科学講座）「妊娠とがんの免疫学～習慣流産からの知見～」

退任記念講義終了後，同じく退任される持尾聰一郎教授（内科学講座（神経内科）），坂井春男教授（脳神経外科学講座），小林 進教授（外科学講座），内田 賢教授（外科学講座），武田信彬教授（内科学講座（総合診療部）），白崎嘉昭教授（国領校初修外国語研究室）の退任記念パーティーが午後6時から東京プリンスホテルで開催された。230名を超える教職員および同窓，学生が9教授を囲んで盛大であった。

## 9. その他の報告事項

### 1) 医学科オープン・キャンパス

開催日：平成23年8月19日（金），8月20日（土），  
9月24日（土）

開催場所：西新橋校中央講堂，大学1号館講堂（最終日）

当日は栗原 敏学長の挨拶，カリキュラムの説明，受験手続きの説明，学生代表による学校紹介等があり，そのあと大学1号館内で教育施設の見学会と入試相談会を開催した。3日間の開催で受験生，父兄，進学指導担当教員等約1,440名の参加があった。

### 2) 学祖の墓参ならびに学長，教学委員と学生の懇親会

開催日：平成23年10月8日（土）

学長，教学委員，学生代表が青山墓地に眠る学祖高木兼寛先生の墓参をした。また学祖を偲んで千代田区一ツ橋の如水會館で懇親会を開催した。

### 3) 「臨床実習開始前の共用試験」

OSCEは平成24年1月14日（土）に西新橋校大学1号館8階演習室および7階実習室で，CBTは平成24年2月3日（金）に西新橋校4階講堂で実施した。受験者数108名，CBTの再試験は3名であった。

### 4) 4大学学生教育交流会

本学と昭和大学，東邦大学，東京医科大学の4校で年2回開催している。カリキュラム全般および臨床実習，卒業試験，医師国家試験，共用試験等に関する話題を中心に意見交換している。平成23年度の開催日および当番校は以下であった。

第24回開催 平成23年5月13日（金）  
東京医科大学

第25回開催 平成23年11月18日（金）  
東邦大学

# 医学科国領校

副教学委員長 岡野 孝

## 1. 教学

1) 6年一貫教育に基づいて、国領校教育を1年間とした新カリキュラムが開始され10年目を迎えた。

国領校教員が担当する主なコースは、1年次：コース総合教育、生命基礎科学、外国語Ⅰ、医学総論Ⅰ、医療情報EBMⅠ、2年次：コース外国語Ⅱ、医療情報EBMⅡ、3年次：コース外国語Ⅲ、4年次：コース外国語Ⅳの4学年9コースである。コース総合教育、外国語Ⅰ～Ⅳはスモールグループによる演習科目を中心に、その他のコースは実習、演習、講義を有機的に連携させた科目として実施した。

2) 首都大学東京との教育・研究協定書に従い特別科目等履修生7名(前期4名、後期5名、内前後期重複者2名)を1年次医療総論演習に受け入れ、内5名の単位を認定した。

3) 平成12年度より実施された学生生活アドバイザー制度は今年度も継続され、国領校教員・第三病院教員による担当学生との面談(会食、他)が行われた。

4) 学生の健康管理として、1年生113名を対象に、学生健康診断(受診率100%)・QFT検査(受診率100%)、小児感染症予防対策ならびにB型肝炎予防対策として1年生全員に抗体検査を実施し、低抗体価者に対してワクチン接種を実施した。また、自宅接種者等を除く全員に対しインフルエンザの予防接種を実施した。

5) 副学生部長と1年生学生会委員との懇談会を前期は6月27日、後期は1月17日に開催した。

6) 前期に国領校教員と1年生との会食(昼食会、教員1名に対し、学生5名～6名)を実施した。

7) 退任教員(初修外国語 白崎嘉昭教授)の最終講義が平成24年1月21日(土)国領校講堂において開催された。

## 2. 入学式およびオリエンテーション

1) 平成23年度入学式は4月7日(木)に挙行され、111名(東京都地域枠5名)の新入生を迎え1年生113名が在籍した。これらのうち、111名の学生が進級した(2名は3月に退学)。1年生オリ

エンテーションは4月8日(金)に学内で行い、初めての試みとしてスタートアップ宿泊研修を看護学科と共催で9日(土)・10日(日)富士吉田市ホテルエバークリーン富士を会場に国領校教員、西新橋校教員、看護学科教員が参加して、新入生全員を対象に行なった。

2) 平成17年度から新入生を対象に実施している、防災(狛江消防署)・防犯(佐藤渉室外次長)の講演会を4月15日(金)に開催した。

3) 昨年度(22年度)より実施の救急医学講座・救急部スタッフによる救急蘇生実習を今年度は看護学科新入生と共催で4月13日(水)に実施した。

## 3. 教学関係委員会

教学委員会：岡野 孝(副委員長)、福山隆夫(副学生部長)

カリキュラム委員会：岡野 孝・野呂幾久子・横井勝弥

学生担当委員会：福山隆夫(副委員長)

学生相談室委員会：福山隆夫

教育施設委員会：寺坂 治

学生保健指導委員会：竹田 宏(副委員長)、吉田啓・中村 敬

図書館国領分館運営委員会：横井勝弥・平塚理恵・藤井哲郎・加園克巳

教育研究助成委員会：寺坂 治

国領キャンパス防火防災委員：小澤隆一・橋元親夫・木村直史・野呂幾久子・大河原瞳・大崎泉・深沢博臣・興村慎也

教授会議出席者

岡野 孝(自然科学教室)、横井勝弥(人間科学教室)、小原 平(外国語教室)

## 4. 教員の異動

新任：

植田 毅(物理学研究室)教授(平成23年4月1日付)

ポール・レイン、デニス・リチェズ、松岡秀明、スティーブンG・モーガン、吉田 要(英語)、以上講師(非常勤)(平成23年4月1日付)

清水賢一，相田一成，伊澤亮介，森本 航（生命基礎科学実習），

以上助手（非常勤）（平成 23 年 4 月 1 日付）

退任；

白崎嘉昭（初修外国語研究室）教授（定年：平成 24 年 3 月 31 日付）

フィリップ・シゲオ・ブラウン，ジェネヴィエヴ・トラン，ジョナサン・R・マック，野口久美子（英語），

以上講師（非常勤）（平成 24 年 3 月 31 日付）

伊藤 節，花井美実，末光文也，山添純一（生命基礎科学実習），

以上助手（非常勤）（平成 24 年 3 月 31 日付）

## 5. Faculty Development

第 60 回 Faculty Development

日時：平成 23 年 12 月 10 日（土）

場所：国領校

テーマ：初年次教育に関するワークショップの 2 回目として，国領校教員，看護学科教員，西新橋校教員，第三病院医師を対象に FD 活動を行った。特別講演として昭和大学富士吉田教育部の倉田知光教授による「昭和大学における初年次教育」を聞き，本年度から始まったスタートアップ宿泊研修のプログラムについて点検し，

改善すべき点について検討した。

実行委員（10 名）

岡野 孝，松藤千弥，柳澤裕之，福島 統，小澤隆一，野呂幾久子，横井勝弥，（看護学科）

北 素子，吉田令子，高橋郁子，

修了証受領者（26 名）

寺坂 治，福山隆夫，植田 毅，藤井哲郎，橋元親夫，平塚理恵，白石 博，須藤正道，岡部正隆，鷹橋浩幸，大野哲生，大城戸真喜子，吉川哲矢，関 正康，櫻井美代子，濱中喜代，高島尚美，嶋澤順子，草地潤子，高橋 衣，菊池麻由美，羽入千悦子，細坂泰子，久保善子，村田洋章

## 6. その他

1) 行事として，父兄会春季総会（6 月 4 日），慈恵祭（11 月 4 日～6 日）が国領キャンパスにおいて開催された。慈恵祭と第三病院ホスピタルフェアが共催され多数の来場者があり盛況であった。また，調布市による市民見学会（参加者 16 名）も実施された。

2) 卒業生からの記念品として，折りたたみパイプ椅子 100 脚と椅子収納台車 2 台が納入された。

3) 災害時に備え，備蓄用の飲料水と非常用食料を購入（3 ヶ年計画の 2 年目）した。

## 平成 23 年度カリキュラムの概要

### 1. コース名：医学総論Ⅰ・Ⅱ

### 2. コース責任者：木村直史

3. コースの教育活動の概要：コース医学総論Ⅰは、演習ユニットとして、医学総論Ⅰ演習（必修2単位）および医療総論Ⅰ演習（必修2単位）、実習ユニットとして、新入生オリエンテーション・Early Clinical ExposureⅠ（ECE-Ⅰ）・Early Clinical ExposureⅡ（ECE-Ⅱ）・救急蘇生実習・病院見学実習（必修計1単位）および前臨床実習Ⅰ（福祉体験実習）（必修1単位）から構成されている。コース医学総論Ⅰでは、医療者としての動機づけと基本的マナー・態度の涵養のために、入学後早期に、新入生オリエンテーション、ECE-Ⅰ、救急蘇生実習、病院見学実習を実施した。新入生オリエンテーションでは、医学科・看護学科合同で1泊の宿泊研修を実施した。医学総論Ⅰ演習では、プロフェッショナルリズムを涵養するために、前期に情報検索演習、医師としてのマナー、衛生教育（手洗い法と消毒薬の知識）、バイタルサインの診方（脈診、血圧測定、聴診、脳幹反射）、視覚障害・高齢者体験実習、アルコールパッチテストなどの体験的演習を組んだ。後期は、医学研究の歴史および医用生体工学の講義と見学演習を行い、医学研究への動機づけを図った。医療総論Ⅰ演習では、医療倫理・生命倫理、コミュニケーション、他職種間のチーム医療、医療と社会などをテーマとして、講義および少人数による討論形式によるグループ学習を、看護学科および首都大学東京・健康福祉学部（単位互換）との共修で実施した。基本的人権、コミュニケーションおよびチームワーキングの重要性について体験的に学ばせるため、地域の通所・授産・更生施設において福祉体験実習を実施した。学年末にECE-Ⅱを総括として実施した。

コース医学総論Ⅱは、必修の医学総論Ⅱ演習（1単位）および前臨床実習Ⅱ〔重度心身障害児療育体験実習（1単位）・地域子育て支援体験実習（1単位）〕と、選択のプライマリケア・選択学外臨床実習（1単位以上）から成る。医学総論Ⅱ演習では、情報検索演習、「薬物乱用とその防止」、「ハラスメントとその防止」、「薬害問題」をテーマとした講義、「自己評価の心理学（1）～（4）」の講義・演習を実施した。「自己評価の心理学」では、自己の性格傾向とその陥りやすい行動パターンに関する認識を深めさせた。成人を対象とした1年次の福祉体験実習に

対して、前臨床実習Ⅱでは、時間軸に沿った人間理解を深めるために、地域子育て支援体験実習および重度心身障害児療育体験実習を実施した。大学附属病院以外の地域におけるプライマリケア、病診連携・病病連携、救急医療、在宅医療、多職種連携のチーム医療および疾病予防・健康維持推進活動などを体験的に学ばせるために、プライマリケア・選択学外臨床実習を選択ユニットとして設けた。

4. コースの教育活動の点検・評価：新入生オリエンテーションの宿泊研修は、学生相互および学生と教員間のコミュニケーションを高めるために効果を上げたと考えられ、大部分の学生から好評であった。ECE-Ⅰは、以前は入学直後に実施されていたが、感染症防御の観点から、学生の感染症抗体価の確認後、5月初旬の実施となっている。学生の気が緩みがちな時期での実施が、かえって有効に作用していると考えられる。医学総論Ⅰ演習の前期学習項目は、学習への動機づけを維持・強化するのに役立っており、学生からも良好な評価を得ている。一方、後期は、講義形式の授業が多く、学生の集中力の維持と授業形態の工夫が検討課題となっている。次年度は「再生医療」や「終末期医療」などのテーマを取り入れる予定である。医療総論Ⅰ演習は、看護学科および他大学学生との共修で実施しており、医療の中で将来、異なる職種に就く学生間での認識や考え方の違いを相互に理解する機会として役立っている。福祉体験実習は、入学後、最初の学外実習であり、外部からの学生評価を受ける機会でもある。各施設からの評価の中には厳しいものもあるが、学内での実習ではうかがえない学生の長所や問題点を抽出することが可能であり、学生の精神的成長を促す機会としても重要であると考えられる。例年、数名の再履修者を出している。

医学総論Ⅱ演習の「自己評価の心理学」は、自己の性格傾向を客観的に見つめる機会として有益であったという学生からの評価を得ている。「薬害問題」を扱った授業において、AIDSを題材とした視覚教材を採用した結果、学生の高い評価を得たため、「薬物乱用とその防止」にも視覚教材を採用し、授業形態の改善を図った。重度心身障害児療育体験実習および地域子育て支援体験実習は、対象が子どもとその家族であることから、1年次の福祉体験実習に比べて、かなり困難な課題と考えられたが、多くの学生は、これを乗り越えることができた。1年次には



看過された個々の学生の問題点を抽出し、フィードバックする機会として有用であった。3年度目の必修化による実施であり、後継となる担当教員が増員され、養成中である。実習先の確保や増加が今後の検討課題である。

1. コース名：医学総論Ⅲ・Ⅳ・Ⅴ・Ⅵ

2. コース責任者：福島 統

3. コース教育活動の概要：コース医学総論Ⅲでは、医学総論Ⅲ演習、在宅ケア実習、医学総論Ⅳでは、医学総論Ⅳ演習、病院業務実習、医学総論Ⅴではチーム医療構築ワークショップが必修ユニットとして組まれている。学年を超えてCPCが3年次から6年次に選択必修として、プライマリケア・選択学外臨床実習と産業医実習が自由選択ユニットとして開講している。医学総論演習は1年次から4年次まで継続的に開講され、医学総論Ⅲ演習では、プロフェッショナルリズム、薬害肝炎、地域医療、医学生としてのマナー、ハラスメント、難治性疾患などをテーマにし、医学総論Ⅳ演習では、医療面接、医療安全、接遇など次学年で臨床実習に行くために必要な医療コミュニケーションをメインに取り上げた。5年次のチーム医療構築ワークショップは青戸病院医療事故以来、平成16年度から臨床実習の5年次に必修ユニットとして病院における多職種間コミュニケーションワークショップとして実施している。プライマリケア・学外臨床実習は様々な医療ニーズを学生が体験できるようにするために、学生が希望する臨床現場に1日単位で学修できるユニットである。年々受講者が増えている。また、学生が希望する派遣先も多様になっており、海外での臨床体験を行うものも出てきている。産業医実習も参加者が増加傾向にあり、正規のカリキュラムではカバーしきれない臨床体験を得る場になっている。平成23年度はプライマリケア・選択学外臨床実習で1単位以上認定されたものは59名、産業医実習では6名である。

4. コースの教育活動の点検・評価：医学総論演習はⅠ～Ⅳと学年を超えて組まれている。また、関連ユニットとして、1年次の日本語教育、人文・社会科学、3年次の行動科学などがあり、これら関連ユニットとも整合性を取っていく必要がある。昨年度は医学総論Ⅲ演習では、グループダイナミクスをテーマの一つに取り上げたが、教育内容が行動科学と重複しているとの指摘が学生からあったため、今年度から内容を変更し、医療倫理に関するTeam-based Learningを導入した。今後とも、医学総論

全体として教育内容の調整を図っていく。患者接触(patient contact)プログラムは、1年次のALS患者、3年次の薬害肝炎(C型肝炎)患者しか組まれていない。低学年からの患者接触プログラムは拡充すべきものと考えられ、各学年にわたっての患者接触プログラムを企画していく必要がある。医学生のマナーに関する、Fitness to practiceも現在は3年次中心に行っているが、1年次から各学年に継続・反復して学ぶ機会を作っていくことが、学生のマナー向上には欠かせない。本年度から学年オリエンテーションを医学総論で実施している。1年次から4年次に前期始まりと後期始まりに、今までの学習や大学・病院内での行動について振り返りの機会を作っている。次年度以降、このオリエンテーションをさらに拡充していくことにしている。学外実習は1年次から3年次まで各学年で実施している。学年進行に伴って学生の問題行動が減ってきている。低学年での学外実習での行動についてのフィードバックの効果が出ているものと考えられる。今後とも、学生の実習態度についてのフィードバックを充実させていく必要がある。

1. コース名：総合教育

2. コース責任者：福山隆夫

3. コースの教育活動の概要：コース総合教育の一般的意義は、専門知識・理論およびその応用・技術に対する社会的意味の認知と人間的価値に基づく判断・評価を可能とする実質合理性の涵養にある。総合教育は「数学」、「日本語教育」、「人文科学」、「社会科学」、「教養ゼミ」の5ユニットによって構成されている。

開講ユニットとその概要：

総合教育 「数学」2単位必修：線形代数、微分積分

「日本語教育」2単位必修

「人文科学」2単位選択必修：哲学、ヨーロッパ文化、倫理学、日本史、西欧史、欧米文学、心理学、比較文化学、教育学

「社会科学」2単位選択必修：政治学、法学、経済学、社会学、社会保障学、社会福祉学、現代社会論、国際関係論  
「教養ゼミ」1単位選択：医療と法・入門、アイデンティティ、位相幾何学入門、生存時間解析、量子力学入門、宇宙航空医学入門、健康・スポーツ演習

4. コースの教育活動の点検・評価：本来教育評価は教育内容に即して行われるべきところ、本コースおよびユニットは性格の異なる学問を基礎として構成されていること、またユニット人文科学および社会科学は多くの非常勤講師によって担わざるをえないことから、一律の点検・評価は困難であり、きめの細かい方策が求められる。今後とも、学生の関心、理解度に応じて一般目標に適合した教育効果を上げるべく、教育方法や小人数制など教育システムの改善を図ることが必要である。

1. コース名：外国語Ⅰ

2. コース責任者：藤井哲郎

3. コースの教育活動の概要：コース外国語Ⅰの一般的意義は、将来の医療及び研究活動に必要とされる言語運用能力の向上と、学習能力の養成、自分と違う文化背景や価値観を持つ人々を理解し受け入れる態度の育成にある。外国語Ⅰは、「一般英語Ⅰ」と「初修外国語」の2つのユニットにより構成され、それぞれが4単位の必修科目である。「一般英語Ⅰ」は学習者の英語力に応じて習熟度別のクラス編成となり、日本人講師と英語を母語とする講師の両方で演習を行う。英語を通して、他者と効果的に意思疎通を図る技能、そして自立した学習方略を身につけることを目標としている。「初修外国語」はドイツ語、フランス語、中国語のいずれかを選択させた上で週に2クラス、演習を行う。それぞれの言語の基礎構造、語彙、発音の習得はもとより、国際的文化的視野を築かせ、知性を陶冶し、学問世界への道筋を切り開くことも目標にしている。

4. コースの教育活動の点検・評価：「一般英語Ⅰ」では、英語の4技能の全て、読解力、聴解力、発話力、作文力の向上を図った。その上で英語特有のパラグラフ構成やエッセイの書き方に関しては演習を増やした。また4技能の土台となる語彙力をつけるため、TOEFL (Test of English as a Foreign Language) の読解文に準じた「書いて覚える語彙タスク」をほぼ毎週実施した。その結果、受容語彙だけでなく発信語彙の習得をも促進した。しかし学生によっては英語を自ら学ぶ意欲に欠ける者も散見され、これまで以上に将来の医療及び研究における語学的重要性を認識させる必要がある。「初修外国語」は、それぞれの言語の運用能力に秀でた講師により、日本語とも英語とも異なる言語の演習を通じて、学生の複眼的思考力と人間的倫理的価値観の滋養に寄与した。総じて両ユニットは、教える者と教わる者との相互理解に基づいてきめ細かい指導を行って

るが、それは多数を占める非常勤教員の熱意と、教員間の信頼によって成り立つ。教員が互いを尊重しながら意思疎通を図っている様子は、学生への良き手本となっていると考える。

1. コース名：外国語Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ

2. コース責任者：小原 平

3. コースの教育活動の概要：コース外国語Ⅱ, Ⅲの一般的意義は、将来の医学研究の道具として役立つ語学力と、より深い異文化理解に向けた態度の育成にある。

外国語Ⅱは、「一般英語Ⅱ」のユニットによって構成される3単位の必修科目である。一般英語Ⅰの目標に加えて、医学という専門的な分野における様々な状況で英語を使用する際に基礎となる知識と技能を養うことを目指し、演習場所も、国領校から西新橋校へ移動する。

外国語Ⅲは、「医学実用英語Ⅰ」と「医学英語専門文献抄読Ⅰ」の2つのユニットによって構成される2単位の必修科目である。前者は英語研究室の教員が、後者は医学の基礎系、臨床系の教員が担当し、より専門的な分野で扱う英語の知識、技能の習得を目指す。

外国語Ⅳは、「医学実用英語Ⅱ」のユニットからなる1単位の必修科目である。医学英語の専門用語を半期で習得することを目指す。

4. コースの教育活動の点検・評価：医学科コース外国語Ⅱユニット一般英語Ⅱにおいては、英語の4技能(読む、書く、聞く、話す)のバランスのよい向上をめざした。英語による発信能力、特に1年次で十分な指導が行われていないライティング指導に重点を置き、少人数クラスを生かして、プロセスライティングの手法による個別の添削指導を行った。同時に医学的な内容のトピックを教材として取り入れ、学生の興味や意欲がそこなわれないようにした。またこの演習では、英語能力の格段に優れた学生を対象に、特別クラスによる医学英語演習も行った。

医学科コース外国語Ⅲユニット医学英語Ⅰにおいては、医学実用英語Ⅰという科目名のもとに、一般教員による必修選択制の半期の演習を実施した。内容は診療英会話、英語ニュース聞き取りから、将来の留学等の準備のためのTOEFL演習に及ぶ、バラエティに富んだ内容になるように工夫した。平成19年度より、2年の後期から実施するようにして、学生の教員選択の幅を増やしている。またこの演習では英語能力の格段に優れた学生を対象に特別クラスによる医学英語演習も行っている。

同じくユニット医学英語Ⅰにおいて、医学英語専門文献抄読演習という科目名のもとに、基礎、臨床の専門教員を講師に、半期の少人数制の読書会形式の演習を実施している。各教員あたりの学生数は2～4名で、密度の高い演習が行えるようになっている。最近では、臨床の教員もスタッフの一員として多く加わるようになり、学生の選択の幅も広がってきている。

最後に外国語Ⅳでは、半期の専門用語習得のためのクラスを実施している。専門用語を英語で説明できるようにする、逆に英語の説明から専門用語を書くことができるようにするというそれまでの到達目標はそのまま、演習で使用するハンドアウトや演習問題の内容を、より学生が理解しやすくなるように改良を加えた。

1. コース名：生命基礎科学

2. コース責任者：岡野 孝

3. コースの教育活動の概要：本コースは物理学・化学・生物学の基礎自然科学3分野を統合したコースであり、1年次に履修する。本コースの目的は、生命現象の理解に必要な自然科学的教養の基盤を構築し、医学学習のための準備教育としての役割を果たすことである。自然科学入門演習（物理系・化学系・生物系のうち1単位）、生命の物理学（2単位）、生体分子の化学（2単位）、細胞の生物学（2単位）、生命基礎科学実習（物理系・化学系・生物系、合計5単位）の五ユニットから構成されており、全12単位を一括して単位認定する。

自然科学入門演習は、自然科学3分野の中で、高等学校で選択履修してこなかった科目のためのリメディアル教育としての目的と、自然科学3分野での基礎知学力の底上げを目指して開講している。生命の物理学・生体物質の化学・細胞の生物学では、それぞれの分野での専門的基礎知識を体系的に学び、基礎医科学との連携を図っている。また、生命基礎科学実習では、自然科学的研究態度、技法の体得を目的とし、大きな単位数を設定している。

4. コース教育活動の点検・評価：現在の高等学校の理科教育は科目選択制であること、入学試験対策から非受験科目の学習を怠って入学してくることから、自然科学3分野の基礎学力の入学時での学力は学生間で大きく異なっている。また、特に化学で見られるように、高等学校指導要領に例示された教育内容が偏っていて、本来、自然科学基礎知識として習得しなければならない内容とかけ離れていることもあり、2年次以降の医学専門教育への準備教育

としての本コースの役割は大きい。自然科学入門演習はこのような意味で重要なユニットであり、出席が必須とされる演習ユニットとしているが、学生がこのユニットが他の主要ユニットの補講的役割であることを理解していないとコース全体での基礎学力向上につながらず効果が期待できないので、学生に学習意欲向上を促す指導が重要である。生命の物理学は、高校での履修経験が最も大きく影響するユニットであり、今年度、担当教員が交代したこともあり、初期には新任教員が期待した学生の能力と実力が一致しないこともあったが、授業改善を行うことで徐々に教育効果が向上し、学生の授業評価も向上した。

1. コース名：医療情報・EBMⅠ～Ⅳ

2. コース責任者：柳澤裕之

3. コースの教育活動の概要：コースの内容（コース名）は、1年生：医療情報・EBMⅠ、2年生：医療情報・EBMⅡ、3年生：医療情報・EBMⅢ、4年生：医療情報・EBMⅣであり、4学年にわたり連続して実施される。

本コースの目的は、情報教育の基礎を習得した上で、将来、根拠に基づく医療（Evidence-Based Medicine）を実施できるようになるために、基本医学統計学の知識を身につけ、深めることである。

この目的のために、1年生から3年生前半で基本医学統計学の知識とEBMの遂行に必要なコンピュータ・ソフトウェアの使い方を学習した。3年生には、現代社会でいかに効率よく必要な医療情報を得てこれを臨床医学に応用するかを目標に演習を行った。

1年生は2ユニットあり、情報リテラシーユニットは2グループにわけて演習を行い90分×12回×2グループ。コンピューター演習アドバンスユニットが90分×12回である。

2年生は、医学統計学Ⅰ演習ユニットとして90分×11回である。

3年生は、医学統計学Ⅱ演習ユニットとして180分×8回である。

4年生は、Evidence-Based Clinical Practiceユニットとして180分×7回の演習である。一般目標（GIO）を、1. EBM（Evidence-based Medicine）の考え方とプロセスを理解する。2. EBM実践に必要な臨床疫学の基本概念を理解する。3. 将来科学的な臨床研究が行えるよう、疫学的手法、研究計画立案、解析法を理解する、の3項目とした。その行動目標（SBO）は、3主題に関連するバイアスと交絡、文献の批判的吟味の理解など5項目とした。

4. コースの教育活動の点検・評価：1年生でWindowsの基本操作と、Word, Excel, PowerPointの使い方、メールの送受信を全ての学生がマスターした。EBMの実践には統計学の基本的知識が不可欠である。学生は年々インターネット上のスーパーコースを一つ選択して自ら問題解決を試みる演習に馴染んできているが、英文の情報を集めることが不十分であった。学生の英語力や医学英語の実力の向上は必須である。インターネット、プレゼンテーションなどに関する学生の学習態度は、前年度に引き続いて良好であった。

1. コース名：基礎医科学Ⅰ

2. コース責任者：松藤千弥

3. コースの教育活動の概要：第2学年前期に実施され、一般目標として「ヒトの生命現象を自然科学の立場で説明できる」掲げる。すなわち、基礎医学教育の入り口として自然科学と医学の橋渡しの役割を担う。自然と生命の理、分子から生命へ、細胞から個体へ、生体調節のしくみの4つのユニット群で構成され、それぞれ自然法則、分子基盤、機能構造の階層性、生体調節の視点で、ヒトとその生命現象を統合的に捉えることを目指している。後期の基礎系臓器別コースである基礎医科学Ⅱだけでなく、その後続く医学全体の理解のための基盤となる。

4. コースの教育活動の点検・評価：本コースは相互に連携した講義・演習・実習のユニットからなるが、その多くが半年間継続し、授業担当教員も比較的少数である。また、第1学年の各コースと同様、総括的評価には総合試験形式を導入しておらず、論述形式を多用した筆記試験や、口頭試験、レポート評価など、多様な評価が行われている。このようなコースの特徴には、単に知識を覚えるだけでなく、修得した知識をもとにして生命現象を説明する過程を通じて論理的思考力と表現力を培うと同時に、学生の生命現象への興味を引き出すねらいがある。多くの学生は本コースの学習目標を達成しているが、一部には、医学全体における本コースの位置付けを理解せず総括的評価の合格だけを目的とした学習行動をとったり、知識の修得で精一杯で生命現象の本質的理解や論理的思考の訓練に至らない学生がおり、学生には学習目標と学習上の注意を繰り返し伝える努力が必要である。また本年度は、コース担当者会議、基礎医科学Ⅱとの合同担当者会議を各1回開催し、コースと各ユニットの学習目標の整合性、ユニット間の教育連携、および学習目標をふまえた評価方法などの改善について議論した。

1. コース名：基礎医科学Ⅱ

2. コース責任者：岡部正隆

3. コースの教育活動の概要：コース基礎医科学Ⅱは2年生後期に実施され、コース基礎医科学Ⅰに引き続き基礎医学教育を担うものである。人体を構成する各臓器、器官系、および機能調節系についてその正常機能と肉眼的・組織学的構造を系統的に理解し、臓器間、および器官系間の相互関係を学ぶ。本コースは以下の各ユニットにより構成されており、各ユニット責任者を括弧書きで示した。カリキュラムオリエンテーション(岡部正隆)、生体と薬物(初山俊彦)、血液・造血系(橋本尚詞)、呼吸器系(木村直史)、消化器系(橋本尚詞)、生殖器系(岡部正隆)、感覚器系(竹森重)、泌尿器系(草刈洋一郎)、内分泌系(橋本尚詞)、ヒトの発生(岡部正隆)、形態系実習(河合良訓)、機能系実習(初山俊彦)。このコースの講義では解剖学、生理学、薬理学および生化学が基本になっているが、これらが有機的に統合されてユニットが構成され、臓器あるいは機能別に学習することが教育目標となっている。評価は基礎医科学Ⅱ総合試験、基礎医科学Ⅱ口頭試験および実習演習評価として行われた。現行カリキュラムではこの基礎医科学Ⅱの評価から総合試験制度を利用する。基礎医科学Ⅱ総合試験は900点満点で採点し、MCQ問題が配点の60%、論述問題が配点の40%を占め、60%以上の得点で合格とした。基礎医科学Ⅱ口頭試験では2つのステーションを設け、ステーション1では顕微鏡を用いた口頭試問、ステーション2では事前に与えられた課題に関する口頭発表の後に口頭試験を行い、60%以上の得点で合格とした。実習演習評価は形態系実習、機能系実習のそれぞれの得点が配点の40%以上で、かつ、形態系実習、機能系実習の合計の点数が実習演習評価の合計の60%以上であることを必要とした。

4. コースの教育活動の点検・評価：基礎医科学Ⅱのシラバスを作成し、学生と担当教員に配布した。総合試験に関しては毎年問題と解答および解説を公開している。総合試験のMCQ問題の得点率に対して論述問題の得点率は低い傾向にある。口頭試験でも総合試験に対応した断片的な知識を身につけ本質的な論理を十分に理解していない学生が目立ち、学生の学習方法に問題がある可能性が指摘された。3月23日に基礎医科学ⅠとⅡの合同コース連絡会議が開催され、表面的な知識だけでなく論理的思考を養うための講義の工夫、総合試験のあり方などに関して意見交換が行われ、次年度の教育と評価に反映することとした。

1. コース名：臨床基礎医学Ⅰ

2. コース責任者：羽野 寛

3. コースの教育活動の概要：コースの教育活動概要：本年度の臨床基礎医学Ⅰのカリキュラムの内容は昨年度と同様で変更はないが、免疫学実習のユニット責任者が渡邊直熙教授の退職に伴って水之江義充教授に変更になっている。臨床基礎医学Ⅰは16のユニットから構成され、平成23年4月から平成23年7月の間に行われた。ユニットの内容は講義系が13、実習・演習系が3である。講義系として1. 病因病態学総論(10コマ) 2. 炎症学(8コマ) 3. 腫瘍学(13コマ) 4. 代謝障害学(8コマ) 5. ヒトの時間生物学(12コマ) 6. 栄養科学(6コマ) 7. 創傷学(11コマ) 8. 行動科学(21コマ) 9. 中毒学(6コマ) 10. 放射線基礎医学(8コマ) 11. 病態と薬物(10コマ) 12. 和漢薬概論(6コマ) 13. 免疫と生体防御(16コマ)であり、実習・演習系として14. 病理学総論(14回) 15. 免疫学実習(5回) 16. 症候学演習(21回)である。このコースは解剖学、組織学、生理学、生化学などの人体の正常構造と機能を学ぶ基礎医学と患者、疾患を学ぶ臨床医学との間に位置しており、疾患に関連する基礎的事項を学習する事を目的としている。このため学ぶべき領域が多岐に亘っているのが特徴でもある。本年度も、ユニットの一般目標、行動目標が設定されたが、各ユニットとも従来と基本的に同様で、大きな変化はなかった。具体的には病変または疾病の原因、発生機序、組織・臓器の形態的变化および機能的障害、疾病の個体に与える影響、免疫の基礎、栄養学など、疾患理解の基礎となることが講義された。またヒトに対する理解を深めるため、受精、出生、成長、老化の時間的観点からヒトへのアプローチを試みる「ヒトの時間生物学」、人間を心理的、精神的側面から捉える「行動科学」、職業や社会生活とのかかわりの深い「中毒学」なども講義された。また診断あるいは治療と関連して、放射線医学の基礎、薬物治療の基礎、和漢薬の基礎が講義された。病理学総論実習では病変の基本的組織像、解剖例を使用しての臓器の肉眼や組織像を基礎とした病態について学生は学んだ。免疫学実習では免疫に関わる仕組みを理解するために、免疫に関わる細胞、抗体、またその応用である免疫学的検査になどについての実習が行なわれた。症候学演習では多くの教員の協力を得て行なわれた。チュートリアル教育として長い間行なわれてきており、学生にもその目的等はかなりよく理解されてきている。

学生に対しては、このコースについては4月のオリエンテーションで概説し、このコースの意義、併せて講義に出ることの重要性を例年と同じように強調した。また今年度も「臨床基礎医学Ⅰ学習ガイド」や「講義要綱」を載せたCD-ROMを配布し、その有効利用を求めた。また講義で習った知識の整理や問題点を掘り下げるために、参考書を熟読することを薦めた。評価は例年と同じで講義系に関しては総合試験、口頭試験が行われ、実習に関してはそれぞれのユニットで行われた。

4. コースの教育活動の点検・評価：本コースの特色は基礎医学を基盤として、疾病や病変の基本的事項、行動、心理学の基本事項、放射線医学や薬物治療野基本を学ぶという点にある。基本的事項であるので、これをなくして複雑な病態の理解、患者さんとの対応、正しい診断や治療は難しいという事である。これらを身につけるためには、講義に出て更に自学にて知識を深める事が重要なことは言うまでもない。しかし残念ながら、今年もまた学生の講義への出席率は芳しくない。学生の講義への出席は学則で明瞭に謳われているのである。何らかの対策が必要であると思うのは、昨年と同様である。学生に要請されているのは、単に知識の習得のみならず、同時に人格の涵養もある。最近、レポートなどの返却物を取りに来ないなど、基本的マナーが悪くなってきている事も危惧される。社会性、倫理性を身につける指導にも今まで以上に力を入れる必要性が出てきているのではないかと。

1. コース名：臨床基礎医学Ⅱ

2. コース責任者：近藤一博

3. コースの教育活動の概要：微生物は生命現象そのものとのつながりが深く、多種多様な感染症を引き起こす。現在、難病を含む多くの疾患は、その原因が不明であり、遺伝子研究などの積極的なアプローチにも関わらず、原因の究明につながる成果は少ない。このため、疾患の原因としての環境要因、特に感染との関係が、最近見直されつつある。この用な状況にあつて、微生物学における教育では、単なる感染症の知識の詰め込みに留まらない高度な内容が求められる。

コース臨床基礎医学Ⅱは、医学部医学科3年後期に開講しており、コースの講義ユニットは、細菌・真菌と感染(ユニット責任者：水之江義充教授)、ウイルスと感染(ユニット責任者：近藤一博)、寄生虫と感染(ユニット責任者：嘉糠洋陸教授)、感染症総論(ユニット責任者：堀 誠治教授)となり、

微生物学および感染症を主として扱う。したがって、本コースでは、病原体のもつ性質・特徴を理解し、病原体を通じた生命現象の理解に力を入れている。また、これらの病原体によって生じる感染症の病態、治療法、感染制御に関しても学ぶ。これらを理解することで、感染症に関する臨床医学への橋渡しとなるのみならず、原因不明の難病など、微生物が関係すると考えられる疾患の研究に対処するための基礎力を身につけることが本コースの目標となっている。

実習は、細菌学実習（ユニット責任者：水之江義充教授）、ウイルス学実習（ユニット責任者：近藤一博）、および寄生虫学実習（ユニット責任者：嘉糠洋陸教授）である。ここでは、講義で学習した内容を、実習を通して実際に確認できるように配慮した。また、将来、臨床現場で使用される微生物関係の検査の方法を学ぶことで、検査の意義や限界を自ら考えさせることにも力を入れた。

演習ユニットとしては、感染・免疫テュートリアル（ユニット責任者：近藤一博）があり、講義と連動して、学生が主体的に感染・免疫に関連した事項を学習できるように、症例、エポックメイキングな論文、微生物に関する最近の話題など、学生が考えるための資料を提示した。これらを通して、感染・免疫に関する考えを自らまとめ、微生物に関して深く考える機会を与えることを目的とした。

なお、本コースの評価は、臨床基礎医学Ⅱ総合試験・口頭試験、実習・演習のレポート、テュートリアル時の学習態度の評価により行った。

4. コースの教育活動の点検・評価：上記の様に、微生物学は、生命科学や疾患の原因究明に関する研究教育としての重要性が増加している。また、その一方で、従来からの感染症に対処するための基礎的な教育も必要である。

本コースは、感染関連の知識・技能を集中的に教育することは、おおむね成果を挙げていると考える。生命機能の理解や、疾患の原因究明目的での微生物学は、微生物学自体がまだ成熟していないこともあり、これらに関する教育も十分行われているとは言いがたい。しかし、この様な研究教育としての微生物も、本コースと同じく3年次に行われるコース研究室配属や Early research exposure と連携することで、より充実が図れるものと考えられる。

1. コース名：社会医学Ⅰ（3年生）
2. コース責任者：岩楯公晴
3. コースの教育活動概要：社会医学Ⅰは、社会

医学のうち法医学に関係する領域からなっており、法医学演習、実習を含む。実習としては、本来は法医解剖の見学を行うことが望ましいが、全学生に義務づけるのは現実的に不可能であり、血液型についてのテーブル実習や、組織学的実習を行い、演習として、写真などをもとにした症例検討を行っている。社会医学のうち環境保健医学に関する領域すべてと、法医学の中でも医療事故・突然死・死体検案のユニットは、4年生で学習する。

4. コースの教育活動の点検・評価：前年度より、社会医学Ⅰはユニット「法医学」のみの小さなコースとなった。社会医学Ⅰに含まれるのは、死体現象や焼死、溺死、窒息等、他のコース、ユニットに含めるのが難しい法医学独特の項目が多く、本学の統合型カリキュラムの中ではやや異質かもしれないが、学生にとっては、コンパクトにまとまったコースとして学習しやすいのではないと思われる。

1. コース名：社会医学Ⅱ（4年生）
2. コース責任者：柳澤裕之
3. コースの教育活動の概要：オリエンテーションと講義12ユニットよりなる。各ユニット名とコマ数（ ）内は、①オリエンテーション（2）、②社会福祉・社会保障・医療経済（5）、③食品衛生（3）、④産業衛生（8）、⑤医療法規（3）、⑥医療事故・突然死・死体検案（8）、⑦環境衛生（4）、⑧地域保健（2）、⑨保健統計（4）、⑩疫学（7）、⑪環境保健医学演習（7）、⑫環境保健医学実習（4）である。

4. コースの教育活動の点検・評価：各ユニット毎に形式的に出席をとり、講義内容はシラバスおよびプリントを配布して補足した。出席は開講当初は比較的よかったが、以後徐々に減少し、その後は20～30%位であった。評価は夏休み明けと冬休み明けに社会医学Ⅱ総合試験として行い、各ユニットのコマ数に応じて問題を作成し、300点満点で評価した。

演習と実習は受講態度、レポート、プレゼンテーション（態度、内容、質疑応答）を総合評価（100点満点）した。

社会医学の講義および演習内容は多岐にわたり、社会との密接な関係を有機的に結びつける努力を要する学問であるため、学生各自にその自覚を強く要求した。

1. コース名：研究室配属
2. コース責任者：近藤一博
3. コースの教育活動の概要：コース研究室配属

は学生に、基礎医学や臨床医学の研究者のもとで終日、研究活動を実施してもらう事により、医学研究の実施方法の基本を習得するとともにその醍醐味を味わってもらうことを目的としている。近年の、医学教育における研究医の育成や、メディカルイノベーションの発展への社会的要請や、本学入学者における研究指向の学生の増加に対応するため、平成22年度より研究室配属の期間を従来の3週間から6週間に延長した。また、平成24年度からは3年次の最初に計5コマからなるEarly research exposureを実施して、学生時代から研究を行うことの意義の説明や、各研究室の研究内容を紹介することで、課外に研究を希望する学生の受け入れを行う体制を整える。平成23年度は、この制度の開始前であるが、様々な形で学生が研究を行うことを推奨する試みがなされた。

特に、平成22年度の期間延長にもなつて生じた各種の問題を解決するために、カリキュラム委員会内に、研究室配属・学生班ワーキンググループを組織し、この様な問題の解決にあたった。特に、学生が楽な教員に集中する傾向があることが問題とされたため、これを是正するために、23年度は、配属先選択を講座・研究室単位とした。また、課外に研究を行っている学生への優遇措置も実施した。

**4. コースの教育活動の点検・評価：**上記の様な配属先の決定方法は学生にとってはかなり不満であった様で、実際に研究室配属が実施される前から、学生会等を通じて改善の要求があった。この不満に関しては、楽な配属先が選択し難くなることへの不満もあったが、好きな研究テーマを希望できないというまじめな意見も含まれていた。このため、平成24年度では、Early research exposureとリンクさせる形で、新たな配属先の選択方法を探ることとなった。

実際の研究室配属実施後の学生の反応は非常に良好で、学生会でのアンケート調査でも、3年次で最も学習効果があった実習であるとの評価を得た。このことより、改善の余地はまだまだあるものの、コース研究室配属は、学生に研究の面白さや実際を経験してもらうという目的を、基本的には概ね達成しているものと考えられた。

1. コース名：臨床医学Ⅰ
2. コース責任者：田尻久雄
3. コースの教育活動概要：本コースの対象は医学科4年生であり、本コースの一般目標は“医師として必要な臨床医学の知識を身につけ、臨床医学に

おける臨床技能の基礎を身につける”ことである。講義は、臓器・機能別に編成した「外科学入門」、「循環器」、「呼吸器」、「消化管」、「肝・胆・膵」、「腎・泌尿器」、「生殖・産婦人科」、「形成再建医学」、「血液・造血器」、「内分泌・代謝・栄養」、「リウマチ・膠原病」、「救急医学」、「神経」、「皮膚」、「眼」、「耳鼻咽喉・口腔」、「運動器」、「精神医学」、「小児医学」、「画像診断学」、「麻酔蘇生医学」、「リハビリテーション医学」、「薬物治療学」、「腫瘍学Ⅱ」、「臨床検査医学」の26ユニット、合計346コマで行われた。

実習・演習は「臨床医学演習(テュートリアル)」、「病理学各論実習」、「基本的臨床技能実習」が行われた。本コースの総括的評価は、臨床医学総合試験Ⅰおよび共用試験により行われた。共用試験は、平成17年12月より正式実施されているが、平成23年度は、平成24年1月、共用試験医学系OSCEが行われた。OSCE評価者は本学教員、および東京女子医科大学、奈良県立医科大学、横浜市立大学、近畿大学、帝京大学、兵庫医科大学、からの外部評価者により行われた。

**4. コースの教育活動の点検・評価：**現在、本コースは十分に確立されていると思われるが、その担当が一部の教員に偏っている。将来に向けて、今後の担い手の育成が重要である。

1. コース名：臨床医学Ⅱ
2. コース責任者：細谷龍男
3. コースの教育活動の概要：本コースの目標は学部1年から4年までに習得した基礎医学の知識、基本的な技能の上に立って、外来あるいは病棟において実際に患者に接することにより、将来、医師として働く基盤を作ることにある。各学生が、患者の持つ身体的問題のみならず、心理的、社会的問題も包括的に判断し、正しく適切な対応をすることが望まれる。患者に不快感を与えないためにも適切な身だしなみや態度が要求される。すなわち「医学から医療への意識改革」が必要となる。この変化への対応は学生にとっては容易ではなく、実際には臨床実習責任者や主治医からの助言が必要となる。そのため本コースでは、少人数教育を基本とし患者の主治医と連絡を取りやすいように配慮している。

実際には、学生を2～3人毎の30グループに分け、各グループは、本院、分院各診療科で4週あるいは1～2週間の実習を行った。なお、家庭医実習、リハビリテーションセンター見学実習およびも外来実習含まれている。実習開始に先だって4月1日、学長より臨床医学総論の講義、各学生に白衣授与が行

われた。また、各診療科における実習を効率よく、また適切に進めるために、各診療科の臨床実習責任者による臨床実習の心構えなど臨床実習オリエンテーションを行った。4月4日より学生は各診療科に配属され臨床実習を開始した。

4. コースの教育活動の点検・評価：各科実習の点検・評価について9月3日、5年生と各診療科の臨床実習責任者を集め中間報告会を行った。

以下の検討および説明があった。進級に対するの基準として、①総合試験Ⅱの成績が60%以上、②5年時OSCEの合格、③各ユニットでの80%以上の出席、④ユニット全体での評価が60%以上、⑤全てユニットで40%以上の全ての項目を保つことが進級には必須であることが、⑥家庭医実習、外来実習、チーム医療構築ワークショップに合格していることが確認された。学生からは、実習の評価をフィードバックして欲しいとの要望があった。また、PHSの供与に関する議論がなされた。カリキュラム上の問題でもあるが、内科では学生が実習出来ない診療科が生じてしまうことが提起された。現行の内科実習12週間では8診療科を全てローテーションをすることは不可能である。8診療科全科ローテーションをするためには各診療科での実習期間を短縮するか選択実習期間を短縮するという2つの対応が考えられるが、各診療科での実習期間がこれ以上短縮されることは適切とは思わない。本コースでは主治医と学生が接することも大きな特長と考えているからである。参加型実習の導入を進めるためには、主治医と学生が緊密な関係を築く必要があるため一つの診療科の実習期間は現行でも不足している印象がある。選択実習期間を短縮する希望も多くなかった。

また、指導医からは学生からの能動的な働きかけも必要で、それにより良いコミュニケーションが確立できるとの意見が出た。自己チェックリストを利用して、学生各人が到達状況を自己診断し、指導医に指導を仰ぐことにより、実習の質の向上が期待できるのではないと思われる。また、本コース実習期間中に形成評価を行うことも必要かもしれない。

また、川村臨床実習委員長より患者の個人情報に十分留意するようにとの指導があった。

1. コース名：選択実習

2. コース責任者：福田国彦

3. コースの教育活動の概要：学生の自主性を伸ばさせるとともに、医学教育における多様性を付与するために6年生を対象として、1 phase 3～4

週とする「選択実習」を4月～7月間に4 phase (phase 1～3が4週、phase 4のみ3週、合計15週)実施するコースとして実施された。ほかに、将来欧米で医学トレーニングを受けることを希望する学生を支援するため、自分の意志で自由に実習科目を選択できるphase 5があるが、本年度希望者はなかった。

選択の対象となる科目は本学附属4病院の臨床・基礎各科ならびに研究部門であり、定員は原則として1 phaseあたり上限3名と規定している。この他、国内においては厚生労働省の臨床研修指定病院またはこれに準ずる病院、国外においては大学附属病院または大学関連病院としている。学内の科目については5年次12月に選択志望科の申請を受け付け、希望者が定員を上回る場合には抽選により配属を決定している。学外施設については学生自身が実習希望施設と連絡をとり、当該施設の内諾を受けた者を審査した上で最終許可を与えている。このような申請、審査、許可等の実務は「選択実習運営委員会」が担当しており、特に海外での実習については安全を重視した上で教育、指導を行っている。

この選択臨床実習は5年次の臨床実習よりも参加型実習の側面を強化したもので、クリニカルクラクシップに則り実施している。医行為も本学独自のガイドラインの水準Ⅲまで一部踏み込んで実施している。また科目によっては同時期に病棟に配置される下級生である5年生に助言を与えるようにも指導している。評価は指導教員のコメントを添付した上で知識、技能、態度、レポートについて実施しており、総合評価が4段階評価で最下位の者を不合格としている。海外も含めて学外施設での実習に際しても学内と同様の評価を当該施設に依頼している。

4. コースの教育活動の点検・評価：学生は自ら選択した病院や診療科において実習を行うため、総じて好評である。しかし一方実習科に受け入れ人数制限があり、必ずしも希望科を選択できないこともある。また、実習科によって指導医の対応が異なるなどの指摘もあった。本年度の国内他施設における実習者は20名(14施設)、海外での実習者は21名(6施設)であった。国内他施設は大学附属病院、国公立病院、各種法人病院と多岐に渡るものの、診療科別にみると内科、外科、救命救急、総合診療科を希望する者が多かった。海外での選択実習は国際性の向上とともに低学年に実施される外国語や医学英語の学習意欲の向上にも益するものと期待しているので、より多くの学生が選択することを希望する。



# 看護学科

学科長 櫻井美代子

教学委員長 濱中喜代

## 1. 各種委員会の構成

各種委員会の委員は、新任および留任を含めて次の通りである。

- 教学委員会：委員長 濱中喜代  
委員 藤野彰子  
芳賀佐和子  
高島尚美  
嶋澤順子
- 学生委員会：委員長 藤野彰子  
委員 伊藤文之（学生保健指導担当）  
羽入千悦子（1学年担当）  
北 素子（2学年担当）  
嶋澤順子（3学年担当）  
高橋 衣（4学年担当）
- 図書委員会：委員長 茅島江子
- 臨地実習委員会：委員長 嶋澤順子
- カリキュラム委員会：委員長 高島尚美
- 大学自己点検・評価看護学科委員会  
：委員長 芳賀佐和子
- 国際交流委員会：委員長 川野雅資
- 広報委員会：委員長 穴澤貞夫
- 公開講座委員会：委員長 川野雅資
- 研究委員会：委員長 北 素子
- 教室費・実習費（実習室含む）等運用委員会  
：委員長 菊池麻由美
- FD委員会：委員長 北 素子
- 入試検討委員会：委員長 芳賀佐和子
- 就職進路指導委員会：委員長 藤野彰子

## 2. 入学式およびオリエンテーション

平成23年度の入学式は、4月7日（木）に西新橋校に於いて医学科と合同で行われ、新入生42名（うち男子2名）が入学した。その後、国領キャンパスに移動して、新入生と保護者への学校紹介および校舎内見学、さらに学生食堂ベラにて新入生、保護者、教職員を交えた懇親会が行われた。

オリエンテーションは、前期の授業回数が不足するため期間の短縮化を図り、毎年実施していた新入

生歓迎セレモニーや全学年縦割りのグループ討議等は行われなかった。

1年生へのオリエンテーションは、4月8日（金）、9日（土）、10日（日）、12日（火）、13（水）、14（木）、15日（金）であり、9日・10日は医学科生と合同で「スタートアップ宿泊研修」を富士吉田市で実施し、実り多い時間となった。また医学科生と合同で「救急蘇生実習」「防犯・防災について」のオリエンテーションを実施した。また4月16日（土）の午前中は、全学年を対象に日本ALS協会東京支部長の塚田 宏さんおよび奥様の塚田公子さんをお招きし、「看護を学ぶ学生にのぞむこと」というテーマで講演会が行われた。人工呼吸器の音が聞けるような近さでという塚田さんの希望があり、円形に取り巻いて講演を聞き、最後には直接交流を深めることができた。

## 3. 平成22年度の看護学科進級、卒業者

- 1年生：進級 43名  
2年生：進級 39名（留年者 1名）  
3年生：進級 40名（留年者 1名）  
4年生：卒業 42名

以上の結果、平成23年度の学生数は、1年生42名、2年生44名、3年生40名、4年生40名の合計166名である。

## 4. 平成23年度カリキュラムの概要

平成21年に保健師助産師看護師学校養成所指定規則の改正に伴い現行カリキュラムの見直しを行ったため、1・2・3年生は「21年度改正カリキュラム」を、4年生は「15年度改正カリキュラム」を平行して進めている状況である。

- 1) 21年度改正カリキュラムの概要（1年・2年・3年）

1年次は、必修科目である「医療基礎科目」4単位、「教養教育科目」から必修科目と選択必修科目の計12単位以上、「看護専門基礎科目」3単位、「看護専門科目」の20単位を履修する。看護専門科目では、前期に「生活過程援助実習Ⅰ」を1単位、後

期に「地域看護学実習Ⅰ」を1単位履修が含まれている。

2年次は、教養教育科目から必修科目である「家族社会学」、「医療英会話」と選択必修科目の「外国語2」の計5単位を履修する。看護専門基礎科目から19単位、看護専門科目から20単位を履修する。看護専門科目では、前期に「生活過程援助実習Ⅱ」を2単位履修が含まれている。

3年前期は、必修科目の「生命倫理学」「保健福祉行政論」「精神看護方法論」「周産期看護方法論」「小児看護方法論」「がん看護方法論」「老年看護方法論」「地域看護活動論ⅠⅡ」「地域看護管理論」「在宅看護援助論」「研究方法論」「看護マネジメント」「看護総合演習Ⅱ」の計17単位と、選択科目の「臨床心理学」1単位を履修する。「看護総合演習Ⅱ」では、前半で各専門分野に分かれて「対象を理解する」演習を行い、実習前のコミュニケーション能力、患者指導方法、状況設定の看護実践を学ぶ。後期からは「成人看護実習Ⅱ」「地域看護学実習Ⅲ」を除く看護専門領域実習を履修する。

#### 2) 15年度改正カリキュラムの概要(4年)

4年前期は、全領域の看護学実習と「看護継続ゼミⅣ」1単位を履修する。後期は必修科目の「総合実習」「看護教育」を履修し、さらに看護専門科学の選択科目を2単位以上履修する。また通年の「看護研究」を履修する。その結果、卒業に必要な129単位を停学中の1名を除いた全員修得した。

### 5. 看護への思いを新たにする式

「看護への思いを新たにする式」は、パートⅠを7月16日(土)に中平美雪氏(東京慈恵会医科大学附属第三病院 CN・平成14年卒)を講師に招き、「私の看護実践と大切にしていること」というテーマで講演会を実施した。その後2年生は、「講演を受けて考える、今の私の“看護への思い”」についてグループワークを行った。パートⅡは9月3日(土)に、一部として学生一人一人が保護者や教員の前で自分の「看護への思い」を表明し、続く二部では本学関係者、保護者をお招きして式典を催した。式典では、櫻井学科長から「看護への思いを新たにする式」の意義についてお話があり、2年生43名が自分たちの思いを「誓いの言葉」として全員で述べた。附属第三病院の奈良看護部長と先輩の4年生から励ましの言葉をいただき、3年生の学生会長から「ともし火」が継承された。パートⅠ・パートⅡを通して看護学科2年生は、看護への思いを新たにすべく翌週から始まる病棟実習に臨んだ。

### 6. 開学20年記念式典

開学20年を迎えて、10月29日(土)に看護学科開学20年記念式典が行われた。

記念講演:「看護学科20年の歩み」

演者:芳賀佐和子教授

シンポジウム:「開学20年を迎えて今後への期待」

シンポジスト:三村昭美(平成10年卒・慈恵医大附属病院)

朝倉真奈美(平成10年卒・慈恵医大附属病院看護師長)

松本あさひ(在校生・看護学科4年生)

高橋則子(慈恵医大附属病院看護部長)

式典のあと、20年間の入学式等の記念写真や卒業生の動向調査結果のパネル展示がされた会場で懇親会が開かれ、栗原 敏学長の挨拶の後、高橋紀久雄同窓会長、吉武香代子名誉看護学科長の挨拶があり、卒業生・元教員等関係者の参加のもと、和やかな交流が行われた。

### 7. 保護者会・秋季講演会・講師会の開催

1) 保護者会(2年生対象)は、9月3日(土)の午後12時~12時50分に国領キャンパス620講義室において実施した。看護学科は、保護者会の開催は2年目であり、昨年同様、「看護への思いを新たにする式」に参加された2年生の保護者を対象であり、49名が参加された。学科長から大学の現況報告、教学委員長から2年生の教学関連の説明、学生部長から学生生活の状況ならびに学生保健指導担当から健康自己管理について説明をした。その後、保護者から大学に対する質問や意見等の時間を設け、12時50分に終了した。学生の状況を知っていただく機会として有効であった。

2) 秋季講演会は、10月22日(土)午前10時~11時30分に620講義室で実施した。今回は、がんの闘病経験をもち、オストメイトでもある鮫島京子さんを迎えて、全学生を対象に「命の大切さ!笑顔で生きる喜び!」というテーマの講演会を開催した。学生参加者は100名弱とやや少なかったが、感想文には多くの学びが表現されていた。

3) 講師会は、平成24年3月7日(水)午後5時~6時30分に看護学科2階大教室で実施した。兼任教員・非常勤講師20名、専任教員28名、計48名が参加し、特に「教授方法の工夫や学習環境への要望」のテーマで行ったグループワークでは、

活発で建設的な意見交換が行われ、有意義な時間となった。

## 8. Faculty Development

平成20年4月に大学の“教育力”を充実させる目的で学部教育における「FD義務化」が始まったが、本学科では平成15年度からFD委員会が積極的に活動している。

平成23年度のFD開催は以下の通りであり、参加者には修了証が授与された。

### 第1回FD（修士課程と合同開催）

日 時：平成23年9月10日(土) 10:00～16:00

テーマ：「看護実践と理論について」

講 師：筒井真優美教授（日本赤十字看護大学）

方 法：講義とグループディスカッション

### 第2回FD（医学科国領校共催）

日 時：平成23年12月10日(土) 13:30～18:00

テーマ：「初年次教育に関するワークショップ」

講 師：倉田知光教授（昭和大学富士吉田教育部）

方 法：講義とグループディスカッション

### 第3回FD（看護学科主催）

日 時：平成24年3月15日(木) 10:30～16:30

テーマ：「理解力・問題解決力を問う試験問題作成」

講 師：木村直史教授（医学教育研究室）

小松一祐氏（教育センター 事務長補佐）

方 法：講義とグループワーク

第1～3回ともに看護学科の教職員の参加が多く、グループディスカッション・グループワークが活発に行われ、終了後のアンケート結果ではよい評価が得られていた。特に第2・3回は今後の教育活動に直接関連する内容であり、今後に役立つと期待された。

## 9. 保健師・看護師国家試験

第101回看護師国家試験は平成24年2月19日(日)に、第98回保健師国家試験は平成24年2月17日(金)に実施され、その結果が3月26日(月)に発表された。看護学科の受験者数は、看護師国家試験では現役39名、既卒1名で全員合格し、合格率100%(全国平均95.1%)、保健師国家試験では現役39名、既卒2名で合格者は40名、合格率97.0%(全国平均86.0%)であった。

## 10. その他

### 1) 「大学教育・学生支援推進事業」への参画

平成22年度大学教育・学生支援推進事業、大学教育推進プログラムに看護学科も参画し、本年度はプロジェクトチームでコンピュータ試験を作成し、1年生に対し学年終了時に実施した。またe-ポートフォリオのシステム化に向けても教育センターと連携しながら活動を継続している。

### 2) 看護学科大学説明会

#### (1) オープンキャンパス

本年度のオープンキャンパスは看護学科校舎において2回実施した。それぞれの参加者数は、第1回7月16日(土)218名、第2回7月17日(日)372名、で、昨年度より61名参加増があった。

#### (2) 予備校説明会および模擬授業・高校訪問

新宿セミナーのみに参加した。7月9日、12月15日の2日間で参加者は合わせて106名であった。田園調布高等学校、田園調布雙葉学園高校、実践女子学園、東洋女子高等学校から模擬授業の依頼があり教員が実施した。また高校訪問については、合格者や入学者が多かった高校(8校)に絞って訪問活動を行った。

# 大 学 院

大学院医学研究科 科長 栗 原 敏

## 大学院医学研究科博士課程

研究科長 栗 原 敏

医科系大学院は主として医学部卒業生を対象として、より高度の教育機関として機能してきた。一方、学術、特に自然科学分野における近年の目覚ましい進歩、情報量の増大、社会、経済構造の高度化、複雑化、技術革新の加速は必然的に大学の大衆化を招き、結果としてより高度の教育機関として大学院はその重要性を増すとともに、その機能を改善・充実させていかざるを得ない状況にある。本学の大学院医学研究科は、平成19年4月より大学院の目的と理念を改め、臨床医学を中心に基礎医学および社会医学をも含めて優れた研究者養成を主眼とし、自立して研究活動を行うのに必要な高度の研究能力とそれに加えて医学教育に求められる多様な指導力を養い、その基礎となる豊かな学識を深めることを目的とし、「最適の医療を提供するための臨床医学を支える研究者の育成と将来を担う医師の育成に携わる優れた指導者の養成」を理念とした。

以下、本学大学院の現状について述べる。

### 1. 平成23年度入学者選抜および入学生

#### 1) 入学試験

##### 第1次募集：

出願期間：平成22年9月13日から10月8日

試験日：平成22年10月16日に小論文および、  
外国語(英語)、午後に面接が行われた。

応募者20名・受験者20名

合格者20名・入学者19名

##### 第2次募集：

出願期間：平成22年12月20日から平成23年  
1月14日

試験日：平成23年1月22日に小論文および、

外国語(英語)、午後に面接が行われた。

応募者13名・受験者13名

合格者13名・入学者13名

#### 2) 入学生および派遣科

平成23年度の入学者は合計32名となった。

また、大学院生総数(1年～4年)は107名となった。

平成23年度大学院1年生の氏名および派遣科、  
選択カリキュラムの再派遣科は表1の通りである。

### 2. 平成23年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成23年度大学院1年生の入学式は、平成23年4月2日(土)に行われ、4月4日から5月31日まで、約2ヵ月にわたって総合医学科学研究センターを中心とした共通カリキュラム(実験動物、アイソトープ実験、免疫学的研究法、遺伝子操作研究法、バイオインフォマティクス、形態学的研究法、疫学統計序論)が実施され、この期間に派遣された科のスタッフとよく話し合い、選択カリキュラムを決定する際の参考とした。

また、本大学院は積極的に社会人大学院生を受け入れているため、社会人大学院生のニーズを考慮して、一部の授業を夕方以降、土曜日やe-learningシステムを使用して授業を行っている。

なお、社会人に配慮した授業は以下のとおりである。

- ・医学教育学
- ・医の倫理
- ・医学研究法概論
- ・動物実験
- ・医療統計学

・疫学・臨床研究

2) 選択カリキュラムは、6月1日より、平成24年3月末日まで再派遣科および総合医科学研究センター各研究所の各研究部において実施された。この期間は、基礎医学講座のスタッフの研究を協力する形で履修したり、小論文を作成するなどして研究に取り組む基本的な姿勢を身に付ける教育期間である。2年次以上の大学院生は、それぞれの研究施設において研究主題のもとに研究を行った。また、平成19年度より選択カリキュラムの授業形態を講義、演習、実習に分け、各々単位認定できるようカリキュラムを改組した。これにより学生は各自の研究課題に応じて在籍する授業細目以外の授業を履修することが可能となり、単位認定できるようになった。

3) 平成23年6月3日に、大学院1年生と学長、大学院委員および共通カリキュラム指導教員との特別セミナーを高木会館5階B会議室で行い、懇談会を中央棟8階の会議室1・2で開催した。

4) 共通カリキュラム期間中に、学内の講師によるセミナー（特別講義）が次の通り開催された。(表2)

5) 第9回大学院生研究発表会が平成23年11月26日の13時から中央棟会議室1・2にて、開催された。大学院生19名の研究発表があり、活発な質疑応答が行われた。

### 3. 平成23年度におけるその他の主な審議・報告事項

平成23年度に大学院委員会および研究科委員会において、審議あるいは報告したものは、次の通りである。

1) 学位論文審査について、平成23年度における審議件数は大学院19件、論文審査35件であった。

2) 論文提出資格取得のための外国語試験を平成23年度に2回実施した。第1回（通算47回目）は5月28日に行われ受験者21人、合格者19人(90.4%)であった。第2回（通算48回目）は10月29日に行われ受験者33人、合格者29人(87.8%)であった。

3) 平成23年度の学外共同研究費補助について審議した。

4) 同窓会振興基金による海外派遣助成は、同窓会のご好意により、平成22年度より総額100万円から200万円に増額され、これまで1件の助成額を20万円以内としていたのを20万円以上40万円以下とした。また、同窓会から大学院だけでなく若手

教員（講師以上を除く）も推薦するよう要請があり、29名からの申請があり、大学院生9名と教員2名の計11名を推薦した。(表3)

5) 平成23年度大学院研究助成金（大学院2・3年生対象）の応募者について審議し、12人に交付した。(表4)

6) 「昭和二八年卒クラス会による大学院優秀論文賞」について、平成22年度に大学院を修了した者から3名を選出し10万円ずつ授与した。(表5)

7) 大学院受験希望者並びに各講座に大学院をより正しく理解してもらうことを目的に、大学院ガイド2012を作成し、またホームページ上に掲載した。

8) 社会人の大学院博士課程の受け入れは平成20年度二次募集から行い、平成23年度は6名の学生が入学した。

9) 大学院医学研究科での研究の充実と活性化を図る目的で大学院教員を対象とした研究科独自の研究助成制度「東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費」が平成20年度に創設されている。当助成制度は、経常費補助金特別補助の助成を受けて行っていたが、平成22年度に経常費補助金特別補助の大幅な見直しにより、医学研究科研究推進費の助成制度が廃止された。本学では研究の充実化と活性化を堅持するため継続して行うことにした。平成23年度は8件の応募があり、7件採択された。(継続分含む)(表6)

10) 大学院教員のためのFDを倫理委員会と大学院委員会が共催し、実施した。

開催日：平成23年6月21日

講師：薄井紀子准教授 腫瘍・血液内科

テーマ：臨床研究に関する倫理指針

11) 大学院教員任用基準では、過去5年間の業績が評価されることになっている。平成19年度に任用された教員に対して任用更新の手続きをおこなった。

12) 医・理工融合分野において活躍する人材の育成と教育研究協力を行うため、早稲田大学理工学術院先進理工学研究科との連携大学院教育に関する協定を締結した。(平成24年6月1日付けで締結)

表1 平成23年度 大学院生名簿再派遣科一覧

番号	氏名	派遣科	再派遣科	コース
1	守屋 章成	臨床薬理学	臨床疫学研究室	社会人
2	安藤 精貴	糖尿病・内分泌内科学		
3	辻 恵	細胞・統合神経科学		
4	余郷麻希子	神経内科学	防衛医科大学	
5	恩田 真二	消化器外科学	高次元医用画像工学研究所	
6	伊藤 三郎	呼吸器内科学		
7	柴田 陽子	臨床薬理学	臨床疫学研究室	社会人
8	土橋 映仁	臨床薬理学	臨床疫学研究室	
9	裕本 紗里	法医学		
10	須甲 礼奈	皮膚科学	国立国際医療センター研究所	
11	三上 慈郎	呼吸器内科学		
12	伊藤 由紀	産婦人科学	国立国際医療センター研究所	
13	山口乃里子	産婦人科学		
14	岩瀬 亮太	消化器外科学	遺伝子治療研究部	
15	中川 良	消化器内科学		
16	増田 俊輔	脳神経外科学		社会人
17	若林 太一	小児科学	遺伝子治療研究部	
18	鳴井 亮介	循環器内科学		
19	木曾 真弘	皮膚科学	国立国際医療センター研究所	
20	佐藤 亮	代謝・栄養内科学		社会人
21	岡部 匡裕	腎臓内科学	分子生物学	
22	山田 尚基	リハビリテーション医学	清水病院	
23	神崎 剛	腎臓内科学	日本医科大学	
24	鈴木 隆司	環境保健医学		
25	池田 梨奈	糖尿病・内分泌内科学		
26	石丸 紗恵	小児科学	分子疫学研究室	社会人
27	柏木 雄介	循環器内科学	熊本機能病院	
28	倉重 真大	腎臓内科学	理化学研究所ゲノム医科学研究センター	
29	新見 昌央	リハビリテーション医学		
30	塚本 雅美	糖尿病・内分泌内科学	東京都医学総合研究所	
31	谷川 真一	循環器内科学		
32	久野 博文	放射線医学		社会人

表2 平成23年度 共通カリキュラム特別講義

科 目	月 日	講 師	所 属	時 間
特別講義Ⅰ	5月27日(金)	岩瀬 忠行 助教	細菌学	13時～14時30分
特別講義Ⅱ	5月27日(金)	宇都宮一典 教授	内科学	15時～16時30分
特別講義Ⅲ	6月3日(金)	初山 俊彦 教授	薬理学	10時～11時30分
特別講義Ⅳ	6月3日(金)	並木 禎尚 講師	臨床医学研究所	13時～14時30分
特別講義Ⅴ	6月3日(金)	竹森 重 教授	分子生理学	15時～16時30分

場所：附属病院 B棟6階セミナーA

表3 平成23年度 東京慈恵会医科大学同窓会基金による海外派遣助成推薦者一覧

	所属	職名	氏名	国名	派遣先 (研究機関, 学会名)	研究(発表)課題等
1	循環器内科	大学院4年	山下 省吾	アメリカ	Heart Rhythm	①発作性心房細動患者におけるアブレーション後早期再発様式と長期予後の関係 ②心房細動患者において肺静脈隔離術後に肺静脈-左房間の再伝動を予測できるか～ベクトル心電図の有用性～
2	呼吸器内科	大学院4年	藤井さと子	オランダ	European Respiratory Society, ERS Annual Congress 2011	Insufficient autophagy is involved in accelerated cellular senescence in the pathophysiology of COPD
3	糖尿病・代謝・内分泌内科	大学院4年	辻野 大助	ポルトガル	第47回欧州糖尿病学会(47th EASD Annual Meeting)	I型糖尿病における持続血糖モニター(CGM)によって捉えられた低血糖と高血糖の実態とHbA1c値との関連の検討
4	臨床検査医学	大学院4年	田中 賢	アメリカ	AASLD(アメリカ腎臓学会) The Liver Meeting 2011	Noninvasive Assessment of NASH/NAFLD by the Fasting <sup>13</sup> C-Glucose Breath Test
5	外科学講座	大学院3年	藤原 佑樹	アメリカ	第97回アメリカ外科学会総会	NF-κB阻害に注目した術後膵臓癌腹膜播種の予防と治療に関する基礎的検討
6	遺伝子治療研究部	大学院3年	西山由梨佳	スイス	SSIEM Annual Symposium 2011	ボンベ病におけるオートファジー誘導機構の解析
7	神経生理学研究室	大学院3年	奥津 裕也	アメリカ	第41回北米神経科学学会	マウス侵害受容性扁桃体におけるNMDA受容体シナプス伝達のCGRPによる増強
8	外科学講座	大学院2年	春木孝一郎	アメリカ	第97回アメリカ外科学会総会	胃癌腹膜播種モデルに対するNF-κB阻害剤併用パクリタキセル腹腔内投与の抗腫瘍効果の検討
9	神経生理学研究室	大学院2年	永瀬 将志	アメリカ	第41回北米神経科学学会	高頻度シナプス伝達維持のモノカルボン酸トランスポーター依存症
10	DNA医学研究所分子細胞生物学研究部	助教	池田 恵一	アメリカ	第93回アメリカ内分泌学会	高血圧合併2型糖尿病患者におけるアゼルニジピンの血漿アルドステロン濃度と血漿組織プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター1型濃度に対する抑制効果について
11	産婦人科	助教	松井 仁志	ウルグアイ	世界周産期学会	早期破水例に対するフィブリンシーリングを用いた子宮頸管縫縮術の有効性の検討

表4 平成23年度 大学院研究助成金採択一覧

学年	氏名	派遣科	再派遣科	研究課題	
1	2	春木孝一郎	消化器外科学	遺伝子治療研究部	胃癌腹膜播種に対するメシル酸ナファモスタット併用パクリタキセル腹腔内投与の抗腫瘍効果の検討
2	2	弘中 一平	消化器外科学	細菌学講座	腸内細菌における ATP 分泌機構の解明
3	2	高坂 直樹	呼吸器内科学		SIRT6によるオートファジー誘導と気道上皮細胞の老化の関係
4	2	井上 天宏	心臓外科学	細胞生理学	不全心筋における筋長効果減弱の分子メカニズムの解明
5	2	松本 倫典	消化器外科学		画像支援ナビゲーションを用いた肝切除術の検討
6	3	藤崎 雅実	循環器内科学		不全心におけるアルドステロンの合成と作用に関する分子生物学的検討
7	3	渡邊 隆将	臨床薬理学	臨床疫学研究室	Chronic Care Modelに基づく糖尿病専門医と非糖尿病専門医（家庭医）の糖尿病診療システム比較調査
8	3	富永 智一	臨床薬理学	臨床疫学研究室	健康診断における生活習慣病の病名告知の心理的影響について
9	3	落合恵理子	法医学		法医学領域における DNA 分析 - 紙面に付着した脱落上皮細胞試料の DNA 分析 -
10	3	目澤 秀俊	小児科学	分子疫学研究室	ビタミンDサプリメントによる小児喘息患者を対象とした喘息発作抑制を検証するための二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験
11	3	西山由梨佳	小児科学	遺伝子治療研究部	乳児型ポンペ病におけるオートファジー活性化機構の解析
12	3	奥津 裕也	整形外科	細胞・統合神経科学	痛みの慢性化における中枢神経系 CGRP の意義の解明

表5 昭和二八年卒クラス会による大学院優秀論文賞

	氏名	所属	指導教授	学位 取得日	論文名	発表雑誌名	インパクト ファクター
1	横尾さと	内科学（腎臓・高血圧内科）	細谷 龍男	平成22年 6月9日	Glucocorticoid protects rodent hearts from ischemia/reperfusion injury by activating lipocalin-type prostaglandin D synthase-derived PG D2 biosynthesis. (グルココルチコイドは心筋細胞における prostaglandin D2 合成を活性化させることにより虚血・再灌流障害を減弱させる効果を発揮する)	Journal of Clinical Investigation	16.592
2	香山 洋介	内科学（循環器内科）	吉村 道博	平成22年 7月28日	Cardiac 12/15 lipoxygenase-induced inflammation is involved in heart failure. (心不全におけるアラキドン酸 12-リポキシゲナーゼの役割)	Journal of Experimental Medicine	14.609
3	根岸 義勝	神経解剖学	河合 良訓	平成23年 3月23日	Geometric and functional architecture of visceral sensory microcircuitry. (内臓知覚微小回路の幾何学的・機能的構成)	Brain Structure and Function	4.415



表6 平成23年度 東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費採択者

(新規申請)

	申請者	細目名	研究課題	年次計画	23年度 申請額 /千円	23年度 支給額 /千円
1	矢永 勝彦	消化器外科学	胆道がんに対するNF- $\kappa$ B阻害剤の抗腫瘍効果に関する検討	2年	4,644	3,000
2	森山 寛	耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	粘膜様細胞シート，製造方法及びその臨床応用に関する研究	2年	3,000	3,000

(継続申請)

	申請者	細目名	研究課題	年次計画	23年度 申請額 /千円	23年度 支給額 /千円
1	大川 清	生化学・病態医化学	新規開発抗癌剤を内封した抗CD147抗体標識高分子ミセルを用いた癌の標的療法	2/2年	2,900	2,900
2	田尻 久雄	消化器内科学	潰瘍性大腸炎の長期経過例における発癌に対する，蛍光色素を用いた内視鏡診断の検討	2/2年	3,000	3,000
3	大橋 十也	遺伝子治療学	臍帯血移植による神経疾患の治療法の開発	2/2年	2,500	2,500
4	岡部 正隆	器官・組織発生学	血中カルシウム濃度決定にかかるエビゲノム解析	2/3年	4,000	4,000
5	桑野 和善	呼吸器内科学	呼吸器病態学における呼吸器系幹細胞研究の樹立	3/3年	1,500	1,500

# 大学院医学研究科看護学専攻修士課程

専攻長 櫻井尚子

看護学専攻修士課程設置趣旨における教育研究の目的は、大学院設置基準第3条に基づき、広い視野に立って精深な学識を授け、専攻分野における研究能力又はこれに加えて高度の専門性が求められる職業を担うための卓越した能力を培うことにより、高度に専門化した知識と技術を備えた看護の高度職業専門職を養成することである。

看護の実務経験（キャリア）がある働く看護職者を対象に、良き医療人のひとりとして看護学および看護実践における質の向上に貢献できる人材を育成することを理念として、平成21年4月1日に開講し、平成23年度に開講3年を迎えた。

アドミッションポリシーは、下記の通りである。

- 1) 看護の実務経験が3年以上ある看護職者であり、かつ専攻分野における基礎知識を有している者
- 2) 看護実践から生じた問題意識を大学院で学修・研究する明確な意志がある者
- 3) 入学後も看護実践が継続できる者
- 4) 将来、看護実践の場あるいは教育や研究の場で貢献する意志がある者

育成しようとする人材は、高度看護実践指導者、医療・看護の連携とマネジメント能力の高い看護実践指導者である。

教育課程は、看護実践の知識と技術を大学院教育に活かすことを前提とした教育課程を編成している。

これらのことを推進するために、研究科委員会、大学院委員会、教学委員会、FD委員会、自己点検・評価委員会、入学試験委員会をもって構成し活動している。

修業年限は「大学院設置基準」第15条（大学設置基準第30条の2を準用）を用いて、2年（最長4年）とし、半期ごとに単位認定を行う。共通科目を必修6単位、選択6単位以上とし、専門科目12単位以上、研究6単位、計30単位以上取得することとしている。

学修日程は、1年次前半は共通科目と専門科目を開講し、共通科目に重点をおく。1年次後半より研

究主題に相応しい指導者のもとで研究が開始され、共通・専門・研究の科目が概ね等分で行われる。2年次は、共通・専門・研究科目を開講し、専門科目と研究重視で学修が進められている。また、急性重症患者看護学実習は2年次に、がん看護学実習は1～2年次通して、大学院生と実習フィールドとの調整を行い実施している。

なお、一般社団法人日本看護系大学協会による専門看護師教育課程改訂と移行計画（案）に対しての準備に伴って3年を限度とする長期履修制度の創設を図った。

## 1. 平成23年度入学選抜および入学生

入学試験出願期間：平成23年8月8日から9月9日

出願資格認定試験：平成23年9月17日に、口頭試問、課題レポートおよび書類審査

応募者4名・受験者4名・合格者4名

一般入学試験：平成23年9月25日に、専門科目および外国語（英語）、午後面接が行われた。

応募者14名・受験者13名・合格者11名・入学者11名

## 2. 平成23年度入学生

平成23年度入学者は、9名である。大学院（修士課程）の在籍者数は22名となった。

平成23年度大学院（修士課程）1年生の分野別入学者は下記の通りである。

成人看護学（急性・重症患者看護学）	3名
がん看護学	1名
看護管理学	2名
地域連携保健学	3名

## 3. 平成23年度修了生

第2回修士論文発表会が平成24年2月18日9時から大学管理棟4階にて開催された。大学院生13名の研究発表があり、活発な質疑が行われた。同日

に修士論文提出，2月28日の最終試験を経て，審議の結果，12名が修士（看護学）を取得した。分野別修了者氏名および研究課題は，表1の通りである。

#### 4. 平成23年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成23年度の大学院1年生の入学式は，平成23年4月2日に行われた。同日にオリエンテーションを開催し，教学カリキュラム説明，分野別説明会を開催して講義の進め方，必須科目・専門科目の選択・履修届け方法等について説明がなされた。

2) 本課程の平成23年度目標の「教育の基本理念の浸透」の方法として，全学的に行われている教育プログラムへの大学院生の参加を推進する方針のもと，「チーム医療構築ワークショップ」へ学外入学者6名が9月17日に参加した。

3) 看護学専攻修士課程FDは，初めて看護学科FD委員会と合同で，平成23年9月10日に開催した。趣旨としては，本看護学専攻修士課程は，全員が職業をもつ社会人（看護職者）であるという特徴に鑑みて，看護の質向上に貢献できるための，教育能力の向上を図る目的で開催し，看護学科教員を含め教員25名の参加を得た。

目的：高度な知識と技術をもつ専門職業人の育成のために，看護研究者，教育者としての指導的資質を培う。

目標：看護実践における理論活用の意義について事例を通して考察する。

講演テーマ：看護実践と理論について

講師：筒井真優美教授（日本赤十字看護大学 研究科長）

4) 平成23年度生の研究計画発表会が平成24年1月28日9時から大学管理棟カンファレンスABにて開催された。大学院生9名の研究発表があり，活発な質疑が行われた。

#### 5. 平成23年度におけるその他の主な審議・報告事項

1) 看護学専攻修士課程学生に優れた研究活動を支援することを目的に，「東京慈恵会医科大学（看護学専攻修士課程）研究助成」の平成24年度公募をおこない，応募者について審議し，9名に交付を決定した。（表2）

2) 一般社団法人日本看護系大学協会による専門看護師教育課程改訂と移行計画（案）に対して準備をすることとなった。

主な改訂事項

主眼：専門看護師教育課程の充実化

・共通科目の必修科目増（3科目） 臨床薬理学・フィジカルアセスメント・病態生理学

・実習時間の増加（6単位（270時間）→10単位（450時間）

表1 平成23年度 東京慈恵会医科大学（看護学専攻修士課程）修士（看護学）学位取得者一覧

氏名	専攻分野	研究テーマ
久保 沙織	成人看護学	集中治療室における看護ケアに伴う看護師の説明行為の意味
小笠原友子	成人看護学	肝切除術を受けた患者の術中から術直後の体温変動と影響因子－冷罨法貼用の評価を含む－
志村 知子	成人看護学	頸髄損傷患者における医療者の情報提供に伴う体験
挾間しのぶ	成人看護学	急変対応におけるシミュレーション教育の効果の検討－教育方法による比較－
山本 直樹	成人看護学	開腹術を受けた患者の術中体温管理状況と影響因子
稲村 直子	がん看護学	乳がん手術後における患者の自尊感情に影響する要因の検討
鶴田好志恵	がん看護学	がん専門病院から在宅療養へ移行したがん患者・家族の支援の検討－医療器具を装備したがん患者・家族の現状から－
古沢 祐子	がん看護学	ホスピス緩和ケア病棟への移行前後の患者の思いについて
鹿倉みさ子	看護管理学	看護専門学校生の職業コミットメントとその影響要因
今村久美子	母子健康看護学	産後4～5ヶ月の性機能とその影響要因
朝倉真奈美	地域連携保健学	初発乳がん患者のQOLに関する研究－手術後と退院3ヶ月後のうつ状態の変化と首尾一貫感覚に焦点をあてて－
塩月 玲奈	地域連携保健学	子どもを児童思春期精神科病院に入院させた母の体験

表2 平成23年度 東京慈恵会医科大学（看護学専攻修士課程）研究助成採択者一覧

氏名	専攻分野	研究テーマ	採択額
尾若 芳功	成人看護学	ICUにおいて積極的治療を選択しなかった家族に対する看護ケアの検討－家族システムに焦点をあてて－	50,000
川原千香子	成人看護学	植え込み型除細動器装着患者家族の経験に関する研究	50,000
西開地由美	成人看護学	集中治療室における患者・家族との看護師のコミュニケーションに関する研究－緊急入室した患者・家族に焦点をあてて－	50,000
谷口 瞳	がん看護学	一般病棟におけるがん患者の遺族に関する研究－死別体験について－	50,000
上間ゆき子	看護管理学	看護専門学校に勤務する看護教員の職務特性に関する研究	50,000
向後加代子	看護管理学	コミュニケーションスキルトレーニングの効果測定	50,000
佐々木 愛	地域連携保健学	地域連携の視点からみた性同一性障害で精神疾患を併発した患者が入院中に希望する対応と看護	50,000
柳田 崇姉	地域連携保健学	ひきこもり支援者が地域医療連携の視点からみた医療に求めるニーズに関する研究	50,000
山口 敦子	地域連携保健学	父親の育児の現状と育児によって得られているもの	50,000

# 学術情報センターの年間報告

センター長 兼 平 千 裕

## 図 書 館

### 1. 年間実績

#### 1) 蔵書冊数

単行書		雑誌		年度末 総数	年間増減	
和	洋	和	洋		和	洋
冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊
65,232	35,452	58,921	96,798	256,403	2,627	957
受入誌(冊子)数				電子ジャーナル提供数		
和		洋		和		洋
種		種		種		種
768		208		4		6,638

#### 2) 図書購入費および製本費

単行書 購入費	雑誌購入費	計	製本費	
			金額	冊数
円	円	円	円	冊
10,732,589	26,312,147	37,044,736	3,271,968	1,800

#### 3) 図書館利用状況

館外貸 出冊数	学外他館との相 互利用件数		複写サービス		文献検索 サービス
	貸	借	件数*	枚数	
冊	件	件	件	枚	件
12,564	4,383	3,876	8,864	35,479	77,258

\*セルフサービス件数を除く

### 2. 主な事項

#### 1) 医学部学生演習の担当

医学科1年, 2年の「医学総論」の情報検索演習, 医学科3年, 4年の「医療情報・EBMコース」の情報検索演習, 看護学科3年生の「研究方法論: 文献検索実習」での情報検索演習, 看護学科1年生の図書館利用演習を担当した。

#### 2) 電子メールを利用した最新情報の提供

医学文献情報データベースであるMEDLINEと

医学中央雑誌の新規データ案内および全国紙4紙に掲載された医療・教育関連記事の見出しを継続的に電子メールで連絡するサービス(AutoAlertサービス)を実施した。

#### 3) 電子ジャーナルおよびデータベースの利用の普及への対応

契約条件の変更に伴い電子ジャーナルとプリント版が別々に発行されるようになった雑誌は, 電子ジャーナルのみの購読への切り替えを進めた。電子ジャーナル, データベースには新機能が追加されるため, 利用説明会や講習会を随時開催した。

#### 4) 「リモートアクセスサービス(電子ジャーナル・データベース)」へ対応

学外から大学ネットワークに接続するためのシステムを導入し, 大学ネットワーク上で提供されている電子ジャーナルやデータベースに派遣病院や自宅からアクセスすることを可能とする「リモートアクセスサービス」を平成21年度に開始したが, 利用登録者が1,090人に達した(平成24年3月31日)。

#### 5) 医学論文の書きかた講習会の開催

Jikeikai Medical Journal編集委員会と東京慈恵会医科大学雑誌編集委員会の共催の以下の講習会の開催を担当した。

- ・4月28日(木)「実験科学研究における論文執筆過程」初山俊彦教授(薬理学講座)
- ・5月10日(火)「Natureセミナー」中村康一先生(NPGネイチャー アジア・パシフィック 専務取締役), 堀内典明先生(Nature Photonics誌 Associate Editor)
- ・5月17日(火)「How to prepare and present your research paper」小原平教授, Mark Alder講師(英語研究室)
- ・5月24日(火)「Common Pitfalls for Japanese Medical Writers」岡崎真雄准教授(学術情報センター)

以上の講習会は大学院共通カリキュラムの必須科目「医学研究概論」の授業を兼ねている。延べ299名の参加があった(4回とも開催時間は18~19時

30分（「Natureセミナー」のみ17時～20時）、会場は大学1号館講堂）。

6) 「教育・研究年報(2010)」「英文研究年報(Research Activities 2010)」の編集・出版作業

両年報とも平成24年3月に発行された。「教育・研究年報」に掲載する業績一覧は、本学の教員評価システムに各教員により登録されたデータを抽出する方法で作成してきたが、平成23年度より「英文研究年報」掲載の業績一覧も教員評価システムからのデータ抽出により作成した。

7) 学術リポジトリ（本学発行物のインターネット公開）

大学発行物を学術リポジトリに登録し、インターネット公開した。Jikeikai Medical Journalは、査読終了後の論文を学術情報センターホームページにて早期公開（冊子体発行前公開）している。

8) 教員評価システム管理委員会への参加

教員評価システムの業績データ入力機能の管理を担当し、学内教職員を対象とした入力方法の説明会を3回実施した。関連して、研究開発支援総合ディレクトリ(ReaD)の学内管理者を担当し、ReaDへのデータ登録に関する学内からの問い合わせに対応した。

9) 東京慈恵会医科大学創立130年記念事業への協力

創立130年記念誌編集委員として、130年史編集に携わった。130年史は12月に配付され、以後、記念事業募金者への送付業務に協力しているほか、成医会総会での展示やE棟渡り廊下へのパネル展示などにも引き続き携わっている。

10) 他大学図書館との相互協力協定

11月に日本赤十字看護大学図書館と相互協力協定を結んだ。これにより2011年12月より、両大学の教職員・学生は所属先の身分証を提示すれば、双方の図書館で閲覧・複写・検索の利用が可能となった。

上智大学、慶應義塾大学薬学部と相互協力を継続した。

11) 東日本大震災関連

東日本大震災(平成23年3月)直後の計画停電と、その後の電力不足に対応するため、閲覧室および書庫の照明を抑えるなどの節電をした。また、被災地域を対象にした、日本医学図書館協会震災復興支援「文献無料提供活動」(平成23年4月～平成24年3月実施)に協力した。

## 図書館国領分館

分館長：茅島 江子

### 1. 年間実績

#### 1) 蔵書冊数

単行書		雑誌		年度末 総数	年間増減	
和	洋	和	洋		和	洋
冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊
57,762	11,475	8,651	4,620	82,508	1,671	257

#### 受入誌(冊子)数

和	洋
種 331	種 52

#### 2) 図書購入費および製本費

単行書 購入費	雑誌購入費	計	製本費	
			金額	冊数
円 6,617,727	円 5,902,273	円 12,520,000	円 548,748	冊 399

#### 3) 図書館利用状況

館外貸 出冊数	複写サービス	
	学内	他大学
冊 8,509	件 579	件 72

# 標 本 館 写 真 室

## 1. 標本・視聴覚資料

- 1) 標本数
- |       |         |
|-------|---------|
| マクロ標本 | 1,620 点 |
| 顕微鏡標本 | 2,549 点 |
- 2) 視聴覚資料
- |               |           |
|---------------|-----------|
| ビデオ・プログラム     | 1,798 セット |
| スライド・プログラム    | 601 セット   |
| 16mm フィルム     | 37 セット    |
| コンピュータ・ソフトウェア | 61 セット    |
| 語学プログラム       | 204 セット   |
| その他           | 79 セット    |

## 2. 主な事項

- 1) 総合展示
- 2月20日(月)～3月3日(土)に高木会館ロビー、  
大学1号館ロビーにて開催した。
- テーマ：「乳癌の手術の変遷と乳癌の臨床研究」  
内田 賢 教授  
外科学講座（乳腺・内分泌外科）
- 2) 教育用標本整備
- 展示標本をコンピュータ管理するため、所蔵標本  
を1点1点確認し、バーコードラベルを貼り、リス  
トの作成を開始した。来年度も継続して行う。

## 1. 年間実績

- 1) 撮影・スライド作成数
- 2) コンピュータによるスライド作成 58 件  
(1,977 枚)
- 3) レントゲンフィルム複製 254 件 (1,862 枚)
- 4) ビデオ編集機の利用 45 件 (114.5 時間)
- 5) 35mm スライド画像入力サービス 42 件  
(2,155 枚)

## 2. 主な事項

- 1) 教育・研究のための写真・ビデオ撮影、画像  
入出力のサービス

マクロ標本、顕微鏡標本、患者病変部の写真撮影  
や、授業風景、臨床実技トレーニングなどのビデオ  
撮影、スキャナからの画像入力やスライド、カラー  
写真への画像出力のサービス、ポスター発表のため  
の大判プリントサービスを実施、診療情報提供のため  
のレントゲンフィルム複製も担当した。

- 2) 大学・病院の広報活動の支援

大学、病院関連の写真の撮影・編集・管理により、  
標記広報活動を支援した。

# 史 料 室

## 1. 年間実績

### 1) 利用状況

	利用者数 (件)		合計(件)
	学内	学外	
見学・ 資料閲覧	17	143	160
資料提供 ・貸出	34	12	46
調査	26	26	52

## 2. 主な事項

- 1) 史料のデジタル化と画像提供サービス

130年史に提供する史料のデジタル化に続き、古  
い卒業アルバムを中心に所蔵資料のデジタル化を進  
めている。これに伴い、画像提供の要望が増加した。

# 生涯学習センター

センター長 阿部 俊昭

委員長：阿部 俊昭

(センター長・脳神経外科学教授)

委員：東條 克能 (内科学教授)

鳥海弥寿雄 (外科学講師)

大野 昭彦 (同窓会)

高木 敬三 (専務理事)

## 1. 年間の利用者

1) 平成24年3月末現在登録者は225名(うち港区医師会31名, 中央区医師会6名)である。この1年の新規登録者数はなし, 物故者は7名である。年間の利用者は127名, 延利用者数6,828名である。

2) テレフォンサービスの利用は, 71件, 月平均は6件である。なお, 発足以来の延べ利用件数は4,535件となっている。

## 2. 活動

1) 平成23年8月6日(土)午後4時より大学1号館講堂において第32回夏季セミナーが開催された。

メインテーマは「医療ネットワークの現状と展望」であり, 田中忠夫先生(産婦人科)の司会で行われ, 参加者は52名であった。なお, 各テーマと演者は次のとおりである。

### ①癌診療

相羽恵介(腫瘍・血液内科)

### ②心臓病

南井孝介(循環器内科)

### ③脳卒中・急性期

高尾洋之(脳神経外科)

### ④脳卒中・回復期

安保雅博(リハビリテーション科)

### ⑤慈恵医大における病診連携ネットワーク

常喜達裕(脳神経外科, 患者支援・医療連携センター)

2) 月例セミナーは平成23年4・5・6・7・9・11月, 平成24年3月の計7回, 各月の第2土曜日の午後4時から次のように開催した。

(4月)

糖尿病合併症の治療

宇都宮一典(糖尿病・代謝・内分泌内科)

(5月)

薬疹の最新知見

上出良一(皮膚科)

(6月)

抗菌薬投与法はどう変わってきたか? ~PK-PDをふまえて~

堀 誠治(感染制御部)

(7月)

女性のうつ病

中山和彦(精神神経科)

(9月)

慢性疼痛の薬物療法: NSAIDsから麻薬まで

北原雅樹(ペインクリニック)

(11月)

腹腔鏡手術の応用と展望

穎川 晋(泌尿器科)

(平成24年3月)

ここまで治る, こどもの心臓病

森田紀代造(心臓外科)

3) 「生涯学習センターニュース」を発行し, 利用会員各位・月例セミナー出席者(非会員)に発送している。平成24年3月で253号となっている。

4) 「生涯学習シリーズ」を作成し, 慈大新聞4月・10月号に挟み込み発行した。



# 教育センター

センター長 福島 統

センター長・室長・教授	福島 統	医学教育学（教育開発室）
兼任・室長・教授	木村 直史 (薬理学)	医学教育学（医学教育研究室）
専任・副室長・教授	伊坪真理子 (内科学(消化器・肝臓))	医学教育学（医学教育研究室）
兼任・准教授	川村 哲也 (内科学(腎臓・高血圧))	医学教育学（医学教育研究室）
兼任・准教授	尾上 尚志 (脳神経外科学)	医学教育学（医学教育研究室）
兼任・准教授	古谷 伸之 (内科学(総合診療部))	医学教育学（医学教育研究室）
兼任・講師	石橋 由朗 (外科学)	医学教育学（医学教育研究室）
兼任・准教授	鷹橋 浩幸 (病理学)	医学教育学（医学教育研究室）
専任・准教授	中村真理子	医学教育学（教育開発室）
兼任・准教授	松島 雅人 (内科学(総合診療部))	医学教育学（教育開発室）
専任・准教授	柵山 年和 (臨床腫瘍部)	医学教育学（教育開発室）
兼任・室長・准教授	平尾真智子 (看護学科)	看護教育学（看護教育研究室）

## 教育・研究概要

平成11年4月に教学委員長を室長に医学教育研究室が学事部学務課内に設置され、平成14年4月には初年次教育の拡充のために、国領校に医学教育研究室国領分室が設置された。平成17年10月に教育センターが設置され、その中に医学教育研究室(木村直史室長)、看護教育研究室(平尾真智子室長)、卒業教育支援室(宇都宮一典室長)、教育開発室(福島 統室長)が置かれ、平成18年4月には教育センター事務室が設置され、教育センターとして本格的な活動が開始された。福島 統が平成19年4月

に教育センター長に就任し、平成22年4月に再任された。教育センターは、平成22年4月にC棟7階に移動し、シミュレーション教育施設およびe-Learning 施設の管理運営も行っている。

## I. 平成22年度大学教育・学生支援推進事業(大学教育推進プログラム)「学生一人ひとりを育てる学習評価システム」

昨年度、大学教育推進プログラムに本学の取組が採択された。本取組は学内試験のコンピュータ試験化と学外実習でのフィードバックのポートフォリオ化による学生支援を目指すものである。本年度は、医学科の2年生、4年生、5年生の試験でコンピュータ試験を実施した。医学科、看護学科で試験問題作成のワークショップも開催した。学生支援に関してはフィードバックデータの集積及びその分析を行い、低学年でのフィードバックが学生の行動変容に繋がる可能性が示唆された。

## II. 平成23年度文部科学省先導的大学の改革推進事業「医学・歯学教育の改善・充実に関する調査研究」

医学教育プログラムの質保証制度についての調査研究を委託された。英国キングス大学医学部、セント・ジョージ医科大学そしてGeneral Medical Council (GMC) への訪問調査を行い、英国での医学教育での分野別質保証制度について班会議で報告した。英国では各医学部が、Tomorrow's Doctors (GMCが決めた卒前医学教育の目標)を参考に、医学教育でのアウトカムについて自己点検評価書を作成する。この自己点検評価書をもとに、外部評価チーム(7~8名)がGMCにより組織され、1年間で7~8日程度の訪問視察を行い、外部評価書を作成する。各医学部はこの外部評価書に書かれている改善点について、改善計画書をGMCに提出し、さらに毎年、この改善の進捗状況を報告することで医学教育プログラムの認証が行われていた。なお、自己点検評価書、外部評価書、改善計画書、毎年の改善報告書はインターネットを通じて公開されている。

Ⅲ. 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（高臨床研究事業）「がん患者の QOL につながる在宅医療推進に向けた、総合的がん専門医療職のがん治療認定医、がん専門薬剤師と協働するナース・プラクティショナーに関する研究（研究代表者 森美智子）」

本年度は、癌治療学会、プライマリケア連合学会、臨床研修指導医講習会プログラム責任者の医師を対象に、ナース・プラクティショナーにどのような役割、能力を求めるとのアンケート調査を行った。癌専門医とプライマリケア医での相違を調べることが目的である。

Ⅳ. 平成 21 年度文部科学省科学研究費補助金「日本の近代医学教育の独自性について歴史的視点からの研究（研究代表者 坂井建雄）」

本年度が補助最終年度である。本研究の中で、「戦後における医学教育制度改革」を担当し、その成果を分担執筆者として出版した。昭和 20 年の医学部入学者は 1 万人を超えていたが、連合国の占領政策により医学部定員は 2,800 人までに削減された。この間、医専の統廃合、医師国家試験、インターン制度の導入が行われた。医学教育基準（大学基準協会）から医学部設置基準（文部省）、そして設置基準の大綱化という大きな制度変更でも医学教育はあまり変化しなかったが、平成 13 年のモデル・コア・カリキュラムの提示や共用試験の導入によりわが国の医学教育も大きく変化していった。現在、医学教育の国際認証の問題が持ち上がり、わが国の医学教育はさらなる変化を求められている。この歴史的経過について論じた。

Ⅴ. チーム医療構築ワークショップ

青戸病院医療事故の改善策の一つとして始まった医療の安全教育ワークショップは平成 16 年 1 月から 5 年間、55 回開催、5 千人参加で終了し、平成 21 年 4 月からはチーム医療構築ワークショップとして形を変え継続している。今年度も附属病院 3 回、青戸病院 1 回、第三病院 2 回、柏病院 2 回の計 8 回実施した。

Ⅵ. 地域医療者のための心音セミナー

本学学生が学外実習を行っている実習施設の看護師を対象に、心音セミナー 2 回、呼吸音セミナー 3 回、在宅人工呼吸器管理と救急処置 1 回、在宅緩和ケアとオピオイド 1 回を開催し、地域医療者への生涯学習コースを提供した。

Ⅶ. 学外での医学教育関係講演

1. 琉球大学附属病院
2. 日本大学医学部光が丘病院
3. 厚生労働省認定柔道整復専科教員講習会
4. 和歌山県立医科大学
5. 昭和大学
6. 奈良県立医科大学
7. 兵庫医科大学
8. 埼玉医科大学
9. 福井大学医学部
10. 茨城県結城看護専門学校
11. 琉球大学医学部
12. 東海大学医学部
13. 徳島大学医学部
14. 国際医療福祉大学小田原保健医療学部
15. 厚生労働省認定理学療法士・作業療法士養成施設等教員講習会
16. 全国柔道整復学校協会
17. 大東文化大学法科大学院
18. 岩手医科大学歯学部

「点検・評価」

平成 22 年 4 月に C 棟 7 階にシミュレーション教育施設が移動し、それに伴い施設管理を行う教育センターも移動した。教育センター内に e-Learning 支援部門も強化した。e-Learning の支援を要請する教員も医学科、看護学科ともに増えてきおり、IT 学習支援部署としての機能を果たしつつある。シミュレーション教育施設は学内 LAN から使用申請できるシステムで、卒前教育、研修医、看護部、救急蘇生のグループが積極的に利用しているだけでなく、地域医療者を対象としてスキル系の生涯学習にも使用され、今後も利用頻度が増してくと思われ

る。平成 22 年度は文部科学省の教育補助金でのコンピュータ試験トライアルに失敗したが、今年度はシステムを改修し医学科 2 年生、4 年生そして 5 年生の試験をコンピュータで実施することができた。

文部科学省や厚生労働省からの補助金で行う事業が増えてきている。教育センターが医学教育の専門機関として学外からも認められている結果と考えられる。今後も、学内だけでなく学外、特に国からの要請には積極的に答えていくべきと考えている。

研究業績

Ⅱ. 総説

- 1) 福島 統.【医療安全を推進する教育・研修】教育・

研修の具体的な取り組み事例 医療安全教育 東京慈恵会医科大学での取り組み(事故の振り返りなど). 医療の質・安全会誌 2011;6(3):371-3.

2) 柵山年和, 岡崎史子, 中村真理子, 小松一祐, 塩原憲治, 福島 統. 在宅医療をサポートするために大学ができること. 癌と化療 2011;38 (SupplI):29-33.

3) 福島 統. 実務実習(臨床実習)のための準備教育と実務実習での学習効果:共用試験が目指すもの(臨床法学教育シンポジウム動き出した法曹養成と医師養成の連携:臨床方法論による専門職教育の課題)(大学における実務教育の現状と課題). 臨床法学セミナー 2011;10:22-30.

### III. 学会発表

1) 福島 統. (シンポジウム:戦後における医学教育制度改革)我が国の医学教育の歴史をめぐって. 第112回日本医史学会総会・学術大会. 東京, 6月.

2) 福島 統, 高木 康. (シンポジウム:Inter Professional Education)シンポジウムのねらい. 第43回日本医学教育学会大会. 広島, 7月.

3) 福島 統. (パネルディスカッション:医学教育における利益相反)編集委員会・広報委員会の立場から. 第43回日本医学教育学会大会. 広島, 7月.

4) 福島 統. 岡嶋道夫先生のご紹介-第22号牛場賞受賞にあたり-. 第43回日本医学教育学会大会. 広島,

7月.

5) Fukushima O. (特別ワークショップ) Accreditation of Medical Education in Japan: Problems to be solved. 第43回日本医学教育学会大会. 広島, 7月.

6) 古谷伸之, 伊坪真理子, 岡崎史子, 福島 統. テュートリアル教育が12年間学生から最高評価を維持する要因. 第43回日本医学教育学会大会. 広島, 7月.

7) Ohshima N, Kinoshita M, Shigeta M, Inoue K, Nakamoto H, Fukushima O. Development of interprofessional collaboration aptitude test as evaluation tool. AMEE (An International Association for Medical Education) 2011. Vienna, Aug.

8) Fukushima O. Post-war historical development of medical education in Japan. Education of Health Professionals for 21st Century(Lancet Seminar). Tokyo, Aug.

9) 福島 統. 大学認証機関について. 平成23年度文部科学省先導的の大学改革推進事業 医学・歯学教育の改善・充実に関する調査研究 医学チームシンポジウム「参加型臨床実習をめぐって」. 東京, 12月.

### IV. 著書

1) 福島 統. 第7章:戦後における医学教育制度改革. 坂井健雄編. 日本医学教育史. 仙台:東北大学出版会, 2012. p.213-45.

# 東京慈恵会医科大学雑誌に関する年間報告

編集委員長 安 保 雅 博

## 1. 編集委員

委員長：安保 雅博

(リハビリテーション医学講座教授)

幹 事：大川 清 (生化学講座教授)

細谷 龍男 (内科学講座教授)

委 員：橋本 尚詞 (解剖学講座教授)

松藤 千弥 (分子生物学講座教授)

木村 直史 (薬理学講座教授)

羽野 寛 (病理学講座教授)

水之江義充 (細菌学講座教授)

須賀 万智 (環境保健医学講座准教授)

相羽 恵介 (内科学講座教授)

多田 紀夫 (内科学講座教授)

大木 隆生 (外科学講座教授)

武田 信彬 (内科学講座教授)

丸毛 啓史 (整形外科学講座教授)

芳賀佐和子 (看護学科教授)

(平成 24 年 3 月 31 日現在)

## 5. 著作権に関する対応

成医会に慈恵医大誌の著作権ポリシーの策定を依頼し、学協会著作権ポリシープロジェクトに回答した。同プロジェクトのウェブサイトにて公開されている。

## 6. 医学論文書きかた講習会の開催

標記講習会を Jikeikai Medical Journal 編集委員会と共催で開催した。詳細は JMJ 編集委員会の年間報告を参照されたい。

## 2. 編集および発行状況

第 126 巻 2 号から 127 巻 1 号について編集作業を行った。各号発行部数は 800 部。

## 3. 投稿状況

当該年度の掲載論文は 20 編、内訳は原著 6 編、成医会総会宿題報告 3 編、症例報告 2 編、資料 2 編、支部例会抄録 2 編、第 128 回成医会総会学術講演要旨 1 編、退任記念講義 1 編、愛宕臨床栄養研究会抄録 3 編であった。

分野別では、原著はリハビリテーション医学 3 編、内科学 2 編、外科学、小児科学より各 1 編、症例報告は外科学およびリハビリテーション医学より各 1 編であった。資料は松田 誠名誉教授よりの歴史的な内容の 1 編と調査など 1 編であった。

## 4. 編集委員の交代

鈴木勇司准教授(環境保健医学講座)の定年退任に伴い、慈恵医大誌編集委員の任も解かれた。後任に、須賀万智准教授(環境保健医学講座)を迎えた。

# Jikeikai Medical Journal に関する年間報告

編集委員長 木村直史

## 1. 編集委員

委員長：木村直史（薬理学講座教授）  
副委員長：橋本和弘（心臓外科学講座教授）  
委員：河合良訓（解剖学講座教授）  
竹森重（分子生理学講座教授）  
松藤千弥（分子生物学講座教授）  
近藤一博（ウイルス学講座教授）  
柳澤裕之（環境保健医学講座教授）  
吉村道博（内科学講座教授）  
井田博幸（小児科学講座教授）  
矢永勝彦（外科学講座教授）  
阿部俊昭（脳神経外科学講座教授）  
上園晶一（麻酔科学講座教授）  
(平成24年3月31日現在)

## 2. 編集および発行状況

第58巻1号, 2号, 3号, 4号を編集・刊行した。各号発行部数は1,000部。また, 英文研究年報 (Research Activities 2010) も編集・刊行, 発行部数は500部であった。

## 3. 投稿状況

当該年度の掲載論文は17編, うち原著が10編, 症例報告5編, 総説1編, Special Article 1編であつ

た。分野別では, 原著は内科学, 産婦人科学, リハビリテーション医学が各2編, 外科学, 眼科学, ウイルス学, 病理学が各1編であった。症例報告は外科学が3編, 整形外科学および産婦人科学より各1編の投稿であった。

## 4. 国内・外への送付状況

国内および海外の大学・研究所等の医療機関への送付数は345通であった。

## 5. アンケート実施

JMJ・英文研究年報の海外送付先機関に, 機関名・住所の確認と, 継続送付の要・不要を問うアンケートを, MJMに同封して送付した。

## 6. 医学論文書きかた講習会の開催

本年度の開催は表1の通りである。なお, この講習会は大学院共通カリキュラムの必須科目「医学研究法概論」の授業を兼ねている。

## 7. 投稿のよびかけの実施

JMJ58巻4号と, 投稿を呼びかける文書を各講座・研究施設に配布した。

表1 医学論文書きかた講習会の開催

	内容	講師	日時	場所	参加人数
第1回	実験科学研究における論文執筆過程	榊山俊彦教授 (薬理学講座)	4月28日(木) 18:00-19:30	大学1号館 5階講堂	72名
第2回	Nature セミナー	中村康一氏 (NPG ネイチャー ア ジア・パシフィック 専務取締役), 堀内典明氏 (Nature Photonics 誌 Associate Editor)	5月10日(火) 17:00-20:00	大学1号館 3階講堂	109名
第3回	How to prepare and present your research paper	小原平教授, Mark Alder 講師 (英語研究室)	5月17日(火) 18:00-19:30	大学1号館 6階講堂	66名
第4回	Common Pitfalls for Japanese Medi- cal Writers	岡崎真雄准教授 (学術情報センター)	5月24日(火) 18:00-19:30	大学1号館 6階講堂	52名

# 講座， 研究施設の主要研究業績

## 〈医学科〉

### 講座（特設診療科を含む）

## 基礎医学

### 解剖学講座 肉眼・神経

教授：河合 良訓 神経解剖学  
講師：橋本 透 肉眼解剖学

#### 教育・研究概要

##### I. 神経系の研究

中枢神経系の正常機能や疾患を理解するためには、個々の機能を実現している神経回路の構成とその作用原理を解明することが重要であるという観点に立って研究を推進している。

延髄孤束核の微小神経ネットワークの基本構成を明らかにするために、パッチクランプ法と細胞内染色法やその他の手法を用いて定量定性的ニューロンタイプ解析を行い機能との関連を解析している。これまでに以下のことを明らかにし、微小神経回路の構築原理と機能ダイナミクス、およびその相関性に関して研究を行っている。

##### 1. 回路形成ニューロンの形態学的化学的特徴の定量定性化

神経突起の分岐や広がり、細胞サイズ、機能分子の発現プロフィールの分析結果から、孤束核を構成する神経細胞は、細胞体のサイズ（細胞体面積 $15\mu\text{m}^2$ を境界に）によって小型と中～大型の少なくとも二つのグループから構成されることがわかった。細胞体のサイズの違いは、軸索側枝の広がりも反映していた。小型ニューロンの軸索側枝は孤束核内に広く分布し、他の孤束核ニューロンと広範にシナプスを形成することを示唆していた（平均軸索分岐数31.5）。一方、中～大型ニューロンは、軸索側枝の発達が悪く（平均軸索分岐数1.04）、主に孤束核外に投射する投射型グルタミン酸ニューロンであり、その細胞体は内側亜核に局在する。小型ニューロンは、さらにGABA細胞とグルタミン酸細胞に分けられ、前者の軸索は孤束核内のみにとどまる。

細胞体の局在は前者が主に交連亜核、内側亜核に偏在するのに対して、後者は核内に一様に分布し、その軸索には孤束核内に分布するもの以外に核外に投射する主軸索が存在する。

##### 2. 興奮性・抑制性シナプス入力パターンの特徴とネットワーク構成

シナプス後電流を解析すると、成熟動物の小型ニューロンと中～大型ニューロンの間では、グルタミン酸性（興奮性）シナプス後電流とGABA性（抑制性）シナプス後電流の出現頻度の相対比率に大きな差異が認められた。すなわち、興奮性シナプス入力の比率は小型ニューロンの約96%に対し、中～大型ニューロンでは約31%であった。以上、形態学的電気生理学的所見を総合すると孤束核内の局所神経ネットワークの極めて特徴的な構成が明らかとなってきた。すなわち、グルタミン酸性小型ニューロンは、その軸索側枝でお互いにシナプス結合して再帰性（共鳴性）興奮回路を形成し、強い持続性の興奮性シナプス活動を維持している。これらのニューロンの投射性軸索は内臓知覚伝導路の一部を構成する。この回路で生成される興奮性シナプス活動は、GABAニューロンを介して、反転した形で中～大型のニューロンに伝えられる。中～大型ニューロンはこのようにtonicな抑制性バックグラウンドシナプス活動を有し、圧受容・化学受容反射等の末梢知覚入力を核外（腹外側延髄や視床下部等）に統合中継し、反射回路の一部を構成していることがわかった。このように、成獣の孤束核では興奮性および抑制性の局所神経回路が極めて分化した形で機能していることがわかった。

##### 3. 局所回路の生後分化

成獣でみられる分化した局所神経ネットワークは、生後発達の過程で胎生型から成獣型に急速に変化することによって構築されてくることがわかった。すなわち、成獣ラットにおいては、自発性の興奮性（グルタミン酸性）もしくは抑制性（GABA性）シナプス活動のうちどちらか一方の際立った優位性が、

ニューロンタイプの違いに応じて観察される。一方、生直後（生後1～3日）の孤束核ニューロンでは、ほとんど全ての単一細胞から、ニューロンタイプの違いに関係なく、興奮性シナプス後電流と抑制性シナプス後電流の双方がほぼ一定の比率（興奮性比率：68～75%）で観察されることが確認された。すなわち、生直後の孤束核ニューロンは、その細胞の形態と関係なくシナプス結合を形成していること（未分化な局所ネットワークの存在）が示唆された。また、このような胎生型から成熟型への神経ネットワークの移行が生後6～7日に急速に起こることもわかった。この時期は、圧受容反射や化学受容反射が機能し始める時期と一致し、自律神経機能に関する反射機能の発現には、局所神経ネットワークの成熟がともなうことを示唆している。われわれは、この時期を内臓知覚系における臨界期と見なし、臨界期前後に起こる回路構成変化の様々な局面の解析を進めている。

延髄孤束核において生後1週を境にして急速なシナプス結合の再編成には必要なシナプス結合の強化と不必要なシナプス結合の除去が含まれていると考えられる。そこで次の3つの観点から臨界期における回路再編成の解析を試みている。(1)臨界期に一致した遺伝子発現調節：生後発達に伴うシナプス関連機能分子の遺伝子発現の網羅的検索。速いGABA性シナプスに直接関与するA型GABA受容体サブユニットやNMDA受容体サブユニット等の遺伝子発現を調べた結果、臨界期に一致した発現変化は認められなかった。このことは回路再編成が遺伝プログラムによって規定されるのではなく、神経活動に依存した現象であることを示唆していた。(2)シナプス除去の電子顕微鏡学的解析。臨界期に一致した軸索細胞体型のGABA性シナプス数の減少、ニューロン細胞体近傍での孤児性GABA性ブトンの出現、アストロ細胞突起によるニューロン細胞体の被覆等の所見を得た。(3)活動依存的シナプス再編成。今後、(3)の可能性に関して解析を進める予定である。

#### 4. 局所回路シナプス結合様式、ニューロンの幾何学的 (geometric) 特徴、回路ダイナミクスの3者間の相関関係解析

局所回路シナプス結合様式は、回路を構成するニューロン間のシナプス連結によって形成される。シナプスは軸索と樹状突起の間に形成されるため、その結合様式は細胞体の位置や軸索・樹状突起の存在密度等のgeometricなパラメータによって規定される。

これらgeometricな定量的パラメータと、電気生理学的に記述されるシナプス後電流、スパイク発生様式、閾値下膜電位等の回路ダイナミクスの定性定量的特徴との相関関係を解析している。局所回路における情報処理の意味を考察する。

## II. グリア系の研究

神経回路の形成や再編成には、神経細胞だけでなくグリア細胞も積極的に関与する可能性が示唆されている。われわれはその可能性を探るために、神経回路の発達形成や再編成にともなう、グリア細胞、特にアストロ細胞の突起の形態的变化に注目して研究を進めている。回路形成にともなうグリア細胞のさまざまな物質の動態変化とともにシナプス構造との関連について調べている。

## III. 実習遺体や出土標本を利用した研究

実習遺体、当教室が保有する各種作成標本や出土標本を用いて各種計測を行い、変異の意義や計測値の時間的変遷の意義を検討している。

### 「点検・評価」

1. コース基礎医科学Iのユニット「細胞から個体へ」の講義・実習、コース基礎医科学IIのユニット「神経系」「生殖器系」講義および「形態系実習」、「症候学演習」の医学科カリキュラムを分担した。また、看護専門学校における「解剖生理学」の講義も担当している。解剖学実習では、実習時間の短縮に伴う実習指針の改定、手順の簡略化を検討し、その成果が得られつつある。

2. 講座の研究活動を活性化するために、実験室・実験機器等の大幅な整備拡張を行ってきており、実験データを蓄積しながら、その定量解析をとおして研究成果として公表している。研究者の育成を視野に入れながら、より質の高い研究を目指してアクティビティを維持していく必要がある。

反省：Peer-reviewを経た、国際競争力のある原著論文・研究成果を発信し続ける必要がある。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Hashimoto T, Ojiri H, Kawai Y. The foramen of Huschke: age and gender specific features after childhood. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011; 40(7): 743-6.
- 2) Negishi Y, Kawai Y. Geometric and functional architecture of visceral sensory microcircuitry. *Brain Struct Funct* 2011; 216(1): 17-30.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) 橋本 透. 腹膜腔・後腹膜腔の発生と解剖. 第17回かしわ画像研究会. 柏, 6月.
- 2) Negishi Y, Kawai Y. Features of synaptic boutons distribution along axons of neurons in the caudal nucleus of tractus solitarius of medulla oblongata. 第34回日本神経科学大会. 横浜, 9月. [Neurosci Res 2011; 71 (Suppl. 1) : e217]
- 3) 根岸義勝, 河合良訓. Features of boutons distribution along axons of neurons in the caudal nucleus of tractus solitarius of the rat. 第117回日本解剖学会総会・全国学術集会. 甲府, 3月.

### V. その他

- 1) 河合良訓. 全身の骨と筋肉. 学校保健ニュース 中学版 2011; 1544: 3-4.

## 解剖学講座 組織・発生

教授: 岡部 正隆	解剖学・発生学
教授: 橋本 尚詞	形態学・細胞生物学
講師: 立花 利公	解剖学・微細形態学
講師: 鈴木 英明	先天異常
講師: 重谷 安代	神経発生学・進化発生学

### 教育・研究概要

#### I. 腓ランゲルハンス島の発生における神経堤由来細胞と $\alpha$ 細胞の関係性

近年、齧歯類やヒトの腓島において、交感神経終末の多くが $\alpha$ 細胞に投射することが示されている。これまでの研究は $\beta$ 細胞を中心に解析されたものが多く、 $\alpha$ 細胞と神経の関係性は十分にわかっていない。これまで我々は、Wnt1-cre マウスとインジケーターマウスの交配により得られる Wnt1-cre Floxed EGFP マウスを用いて、神経堤細胞と神経堤由来神経細胞とグリア細胞の腓臓での分布を観察し、マウスの腓島周辺の各種神経系細胞は神経堤由来であることを示した。今回我々は、上記の遺伝子組換えマウスを用いて、各発生段階の腓臓における神経堤由来細胞の時間的空間的な分布を明らかにすることで、発生期における $\alpha$ 細胞と神経との関係性を検討した。神経堤由来細胞は胎生 9.5 日から胎生 10.5 日において腓上皮細胞の近傍に存在していた。発生が進むにつれ、神経堤由来細胞は分枝し成長する腓上皮に沿って分布し、腓上皮内から発生した腓内分泌細胞の近接でも認められた。腓島形成期において、神経堤由来細胞は、腓外分泌腺領域よりむしろ腓内分泌細胞に接近し、また $\beta$ 細胞よりむしろ $\alpha$ 細胞の近傍に多く分布していた。神経堤由来細胞と $\alpha$ 細胞間における細胞間相互作用を検討するため、いくつかの細胞接着因子の発現を確認したところ、異種細胞間におけるホモフィリックな結合を媒介する CADM1 (SynCAM) が腓島形成期の神経堤由来細胞と $\alpha$ 細胞間の細胞膜に発現していた。このことから、生後の神経堤由来細胞と $\alpha$ 細胞の細胞間接着は胎生期からの SynCAM の細胞種特異的発現によってその基盤を成している可能性が示唆された。

#### II. 先天性運動失調マウスの病理学的及び分子生物学的解析

本年度は、昨年度に引き続き ICR 系の先天性運動失調マウスと C57BL/6 系及び C3H/HeJ 系の交



雑系を作製し連鎖解析用の試料を得た。その中から C57BL/6 との交雑系の異常発症 (homo) を 34 個体, hetero 確定を 16 個体, 見かけ正常を 18 個体, C3H/HeN との交雑系からそれぞれ 15 個体, 6 個体, 7 個体の総計 96 個体について, 1,500 カ所余りの SNPs のパターン解析を行った。その結果, 第 2 染色体において C57BL/6 との交雑系では異常発症と 100%連鎖している SNP が見出された。この SNP は, SNP のパターンを A,B とした場合, homo 個体では BB, hetero 確定個体では AB, 見かけ正常個体では AA あるいは AB であった。しかし, C3H/HeJ との交雑系では全個体が BB であり, 連鎖の判定は不能であった。この SNP が異常発症と連鎖していることは Manhattan プロットによっても確認された。この SNP の前後にはどちらの交雑系においても全個体が AA のパターンを示す SNPs があり, これらを考慮すると, この付近の 10 Mbps の領域内に異常遺伝子が存在することが明らかになった。この領域には機能が既知, 未知の gene と pseudo-gene が合計 188 coding されているのが分かっている。

次に, 脳神経系における異常の有無を調べたところ, 三叉神経と三叉神経節および側頭骨内の顔面神経に脊髄神経と同様の強い変性像が認められた。さらに, 中枢神経系において, 三叉神経脊髄路と三叉神経脊髄路核においても空胞変性している神経線維や核周部が散在しているのが見出された。三叉神経の変性している神経線維や核周部は脊髄神経と同様に NF200 などの NFs 抗体に強陽性であり, さらに Parvalbumin と Calbindin にも陽性を示したが, Isolectin B4 は陰性であった。三叉神経にはこのような強い変性が認められるにもかかわらず, それによってもたらされる症候は明らかではなく, 今後の説明が俟たれている。

### Ⅲ. 生体リボソームプロファイリングのための新規トランスジェニックマウスの開発

本研究は由来の異なる 3 種類の心筋細胞, すなわち一次心臓野由来, 二次心臓野由来, 前心外膜由来心筋細胞の遺伝子調節ネットワークを別々に解析し, それぞれの生理機能の違いを明らかにするために, 翻訳中の mRNA をタグを用いて精製し解析する生体リボソームプロファイリングという方法を計画した。

実験計画書に従い, はじめに Halo7 タグ化 RPL10a (Ribosomal Protein L10a) 及び 3xFlag タグ化 RPL10a をプロモーター下に発現するベクターを

作製し, タグ化蛋白の局在について検討を行った。その結果これらのタグ化タンパク質は期待通りリボソームに局在することがわかった。当初の計画では Cre-loxP システムを用いて, Cre リコンビナーゼ依存性に Neo 耐性遺伝子から Halo7-RPL10a に遺伝子発現がスイッチするシステムを構築する予定だったが 3xFlag-RPL10a から Halo7-RPL10a にスイッチするシステムに計画を変更し CMV プロモーター下にそのシステムを有するベクターを作製した。培養細胞にこのベクターと Cre 発現ベクターを共感染させると, 期待通り Halo7-RPL10a へとスイッチがおこることが確認された。

次に実験計画通り横紋筋細胞への発現を考え, Myh6 (ミオシン重鎖 6) プロモーターのクローニングを行った。Myh6 のスタートコドンから上流 5.8kB を BAC より Red/ET 組み換えシステムを用いてルシフェラーゼ発現レポーターベクターに組み込み, C2C12 細胞を用いてプロモーター活性を測定した。対数増殖をしている C2C12 細胞での発現はそれほど強くなかったが, 感染後 6 日間 0.5% 血清下培地で培養した後の活性は非常に上昇していた。そこで前述のベクターにこの Myh6 プロモーターを組み込みトランスジェニックベクターを完成させた。

さらに実際にリボソームプロファイリングを行うための実験条件を検討するため MCF7 細胞に Halo7-RPL10a を安定発現させた細胞株を樹立した。今後この細胞株を用いて, リボソーム精製法, ヌクレアーゼ処理法, rRNA 除去のためのサブトラクション法, 次世代シーケンサー解析のためのライブラリー作製法, 次世代シーケンサー解析とデータ処理法について検討し, トランスジェニックマウスを作成する予定である。

### Ⅳ. 神経板外植片を用いた新規培養法の開発: 神経板は神経板外側の上皮に変換できる

脊椎動物に特異的な構造体として知られる神経堤と感覚性プラコードは, 共に神経板外縁より生じることが知られている。我々は神経板外植片を用いた新規培養法の開発を行い, 神経板外側に存在する上皮の前駆体と思われる細胞群を作製した。

神経堤は, 胚性外胚葉に発現する BMP4 の作用によって誘導されることは既に報告されている。そしてそれは胚体外においても神経板外植片を BMP4 存在下で培養することで神経堤細胞が誘導されることは示されていた。我々はこのたび新規培養法の開発を行い, 神経板に BMP4 と FGF2 を相加的に作

用させることで、形態学的な単層扁平上皮を呈し、かつ Dlx5 発現を特徴とする細胞群を作製した。この Dlx5 は、神経板境界指示因子として神経堤と将来の表皮の位置を決定することが知られている。我々はそこで、誘導された上皮様細胞群において神経板とその外縁に発現する Dlx5 の下流遺伝子群の発現を調べた。その結果、神経板特異的分子マーカー Sox2 の発現量が減少したのに対し、表皮特異的分子マーカーである GATA3/keratin19 と神経堤マーカーである Slug/Msx1 の発現量は共に増加した。前ブラコード外胚葉とは、逆 U 字型の神経板前縁に形成される予定ブラコード領域のことであり、後期神経胚から前期咽頭胚期にかけて、下垂体、鼻、レンズ、三叉神経、耳、上鰓のブラコードを形成する。前ブラコード外胚葉特異的分子マーカーであり、かつ Dlx5 の直接の下流遺伝子として知られる Six1/Eya2、ならびに幾つかのブラコード特異的分子マーカーの発現量を調べてみると、全てにおいて僅かな増加が認められた。さらに、Dlx5 抗体を用いて上皮様細胞群の不均一性を検証してみると、全ての細胞群が均一に発現する様子が観察された。以上のように、神経板の細胞は神経板の外側の上皮、つまり神経堤、PPE、胚性外胚葉に変換する能力を持つことを示唆しており、また新規培養法により誘導された上皮様細胞群はこれら全ての上皮の前駆体である可能性が考えられた。我々は現在、この神経板外植片培養によって誘導される上皮様細胞と胚内の神経板外縁の細分化機構について研究を進めている。

## V. 横隔膜形成機構の解明とその獲得機構の研究

横隔膜は哺乳類が特異的に獲得した胸腔と腹腔を隔てる筋肉性の膜組織であり、特に我々の呼吸を支える大事な組織である。この横隔膜の発生機構はまだ詳しくは理解されておらず、その解明は先天性横隔膜ヘルニアなどの原因解明に役立つと考えられている。

横隔膜の形成に関与する遺伝子群の発現を横隔膜が存在するマウスと存在しないニワトリと比較した結果、横隔膜のない（筋性分がない）ニワトリには Sim2 遺伝子が発現していないことが明らかとなった。この遺伝子は横隔膜の筋分化に関与することが知られていることから、Sim2 遺伝子の発現の違いが横隔膜を獲得するきっかけになっている可能性が示唆された。

## 「点検・評価」

### 1. 教育について

解剖学講座（組織・発生）の教員は、医学科のコース基礎医科学 I ユニット細胞から個体への講義および実習、コース基礎医科学 II の各ユニットの講義、形態系実習（解剖学実習および組織学実習）、コース臨床基礎医科学 I のユニット「症候学演習」およびユニット「研究室配属」、さらに看護学科においては解剖生理学 I の講義と見学解剖実習を担当した。また慈恵看護専門学校においても人体の構造の講義と見学解剖実習の講義を担当した。当講座で管理する顕微鏡実習室は、組織学実習や病理学実習、寄生虫学実習など顕微鏡を用いる様々な学生実習に利用されている。今年度、老朽化した顕微鏡実習室設備を段階的に改修することを検討し、今年度は AV 機器の更新、来年度は学生実習用顕微鏡を更新することとした。これにより今年度末までにこれまでのアナログ型供覧機器をすべてデジタル化し、各実習台に 1 台設置されていたブラウン管モニターを液晶モニターのダブルディスプレイに置き換えた。さらに同実習室内で同時に 4 つの異なる実習・演習が可能となるように、実習室の前後左右に 4 台の液晶プロジェクターと映写スクリーンを設置した。これにより多様な実習形態の実現が可能となった。

### 2. 研究について

解剖学（組織・発生）の教員は、各自独自の研究テーマを持ち研究を実施している。毎週開催される研究報告会にて研究の進捗状況を報告し、研究内容の客観的評価を受け、これを参考にして研究を進めていく。今年度は当教室の大学院生の研究成果や、学内外の研究者との共同研究により 6 つの英文原著論文を発表することができた。今後も国内外の学会で研究成果を発表し、学内外から当教室における研究に参加する研究者・大学院生を募り、研究を活性化していきたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Katsu K<sup>1</sup>, Tokumori D<sup>2</sup>, Tatsumi N, Suzuki A<sup>2</sup> (<sup>2</sup> Hiroshima Univ.), Yokouchi Y<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Kumamoto Univ.). BMP inhibition by DAN in Hensen's node is a critical step for the establishment of left-right asymmetry in the chick embryo. Dev Bio 2012; 363(1): 15-26.
- 2) Shimada K, Tachibana T, Fujimoto K, Sasaki T, Okabe M. Temporal and spatial cellular distribution of neural crest derivatives and alpha cells during islet

development. *Acta Histochem Cytochem* 2012; 45(1): 65-75.

- 3) Richardson J, Shono T, Okabe M, Graham A. The presence of an embryonic opercular flap in amniotes. *Proc Biol Sci* 2012; 279(1727): 224-9.
- 4) Takechi M, Takeuchi M, Ota KG, Nishimura O, Mochii M, Itomi K, Adachi N, Takahashi M, Fujimoto S, Tarui H, Okabe M, Aizawa S, Kuratani S. An overview of transcriptome profiles identified in hagfish, shark, and bichir: Current issues arising from some nonmodel vertebrate taxa. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2011; 316(7): 526-46.
- 5) Shono T, Kurokawa D, Miyake T, Okabe M. Acquisition of glial cells missing 2 enhancers contributes to a diversity of ionocytes in zebrafish. *PLoS One* 2011; 6(8): e23746.
- 6) Nemoto M, Hiki Y, Shimada K, Nakai N, Fujimoto K, Inoue S, Sakurada N, Kaneko H, Sugita M, Okabe M, Sasaki T. Novel hormonal delivery method using the ink-jet technology: application to pulmonary insulin therapies. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(5): 509-17.
- 7) 川上未有希, 石川 博, 鈴木見奈子, 富永徳子, 立花利公, 中原 貴, 田中 彰, 又賀 泉. マウス ES 細胞を細胞源とする唾液腺の再生. *再生医療* 2011; 10: 280.
- 8) 石川 博, 松永行子, 大山晃弘, 立花利公, 中原 貴, 石渡 勇, 竹内昌治. 再生医療を目指した ES 細胞を細胞源とする 4 層構造を持つ網膜の作成. *再生医療* 2011; 10: 150.

### III. 学会発表

- 1) 西條広起, 橋本尚詞, 岡部正隆, 有廣誠二, 加藤智弘, 田尻久雄. DDS 大腸炎マウスの腸炎誘発時における血管構造の変化. 第 34 回日本分子生物学会年会. 横浜, 12 月.
- 2) 大山晃弘, 井出吉昭, 田巻友一, 富永徳子, 中原 貴, 立花利公, 渡邊美隆, 栗原邦弘, 石川 博. オーダーメイドの骨再生治療法の開発—ヒト脂肪組織由来幹細胞の骨細胞への分化, 特にその骨形成について—. 平成 23 年度日本歯科大学歯学会研究推進フォーラム. 東京, 10 月.
- 3) 鈴木見奈子, 石川 博, 川上未有希, 富永徳子, 立花利公, 中原 貴, 岡田康男, 田中 彰, 又賀 泉. 口蓋に発生した筋上皮腫の細胞株樹立と特徴. 29 回日本ヒト細胞学会学術集会. 富山, 8 月.
- 4) 宇田川友克, 辰巳徳史, 立花利公, 西條広起, 小林俊樹, 谷口雄一郎, 小島博己, 森山 寛, 岡部正隆. マウス前庭系において内向き整流性カリウムチャネル Kir4.1 (Kcnj10) はグリア細胞だけでなく, ニューロンにも発現する. 第 34 回日本分子生物学会年会. 横浜, 12 月.
- 5) 内山威人, 辰巳徳史, 鈴木英明, 大城戸一郎, 横山啓太郎, 岡部正隆. 胎生期のミネラル環境がミネラル恒常性に与える影響の検討. 第 34 回日本分子生物学会年会. 横浜, 12 月.
- 6) 勝賢二郎<sup>1)</sup>, 仁木大輔<sup>1)</sup>, 辰巳徳史, 横内裕二<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>熊本大学). 脾臓形成を制御する遺伝子ネットワークの同定とその作用機序. 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会. 甲府, 3 月.
- 7) Tatsumi N, Okabe M. Gene expression patterns analysis relative to congenital diaphragmatic hernia in mouse and chick embryo (マウス, ニワトリ胚を用いた先天性横隔膜ヘルニア関連遺伝子の発現パターン解析). 第 34 回日本分子生物学会年会. 横浜, 12 月.
- 8) Tatsumi N, Okabe M. Comparative anatomy of the diaphragmatic muscle precursor cells in mouse and chick (マウス, ニワトリを用いた横隔膜を形成する筋前駆細胞の比較解剖学的解析). 44th Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists. Ginowan, May.
- 9) 嶋田耕育, 佐々木敬, 岡部正隆. 臍島形成における神経堤由来細胞と $\alpha$ 細胞. 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会. 甲府, 3 月.
- 10) 重谷安代, 岡部正隆. 新規培養法による神経堤細胞と前ブラコード外胚葉に共通する前駆体の誘導. 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会. 甲府, 3 月.
- 11) Kobayashi A, Noda M, Miyake T, Okabe M. Embryonic expression and structure of Hox genes in Bichir, *Polypterus senegalus*. 第 34 回日本分子生物学会年会. 横浜, 12 月.
- 12) Shono T, Kurokawa D, Miyake T, Okabe M. Acquisition of glial cells missing 2 enhancers contributes to a diversity of ionocytes in zebrafish. 第 34 回日本分子生物学会年会. 横浜, 12 月.
- 13) Tatsumi N, Okabe M. Gene expression patterns analysis relative to congenital diaphragmatic hernia in mouse and chick embryo. 第 34 回日本分子生物学会年会. 横浜, 12 月.
- 14) 嶋田耕育, 佐々木敬, 岡部正隆. 臍島形成における神経堤由来細胞と $\alpha$ 細胞の関係性. 第 34 回日本分子生物学会年会. 横浜, 12 月.
- 15) 内山威人, 辰巳徳史, 鈴木英明, 大木戸一郎, 横山啓太郎, 岡部正隆. 胎生期のミネラル環境がミネラル恒常性に与える影響の検討. 第 34 回日本分子生物学会年会. 横浜, 12 月.
- 16) Kobayashi A, Noda M, Miyake T, Okabe M. Analysis of Hox genes in *Polypterus senegalus*, a living an-

cestor model of tetrapods (ポリステルス・セネガルの Hox 遺伝子の解析 - 四肢動物の生きた祖先モデル)。44th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists. Ginowan, May.

- 17) Tatsumi N, Okabe M. Comparative anatomy of the diaphragmatic muscle precursor cells in mouse and chick. 44th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists. Ginowan, May.
- 18) Kidokoro H, Tamura K, Okabe M, Gary C. Cellular aspects of heart formation and LR asymmetric morphogenesis. 44th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists. Ginowan, May.
- 19) Shigetani Y, Okabe M. Development of a new culture method for a precursor to the neural crest and pre-placodal ectoderm. 第34回日本神経科学大会. 横浜, 9月. [Neurosci Res 2011; 71(Suppl.): e124]

## 分子生理学講座

教授：竹森 重 筋生理学・体力医学  
講師：山口 眞紀 筋生理学

### 教育・研究概要

#### I. 骨格筋線維内水分画の相転移測定

これまでの核磁気共鳴 (NMR) 法, 核磁気共鳴画像 (MRI) 法を用いた研究により, 骨格筋線維内には少なくとも5つの水成分分画が区別されること明らかになってきた。この水成分分画が, 細胞内の水分子集団とそれを取り巻く構造タンパク質との分子間相互作用による束縛によって形成されることまでは突き止められているが, ではこの分子間相互作用が具体的にどのようなものであるかはいまだ解明されていない。これは NMR 法と MRI 法が, 水集団アンサンブルの振る舞いを見る手法であり, 同じ振る舞いが様々な分子間相互作用の結果として表れ得る事が, 各水集団の特性を分子間相互作用レベルの知見と直接結び付けることを許さないことによる。この難点を補うために, 筋組織内の水の相転移を示差走査熱量測定法 (DSC 法) を利用して調べた。一度凍らせたスキンドファイバー (細胞膜除去筋線維) が融ける過程を観察したところ, いくつかの温度で相転移によると考えられる熱放出を認めた。このことは筋組織内に複数種類の水分画が存在することに符合しており, 各相転移の温度の違いには各分画における分子間相互作用のプロフィールが反映されていることを示している。

#### II. 水晶発振子マイクロバランス (QCM) 測定法によるミオシン周囲束縛水の定量

筋線維で観察された水分子集団と構造タンパク質との分子間相互作用をより直接的に評価する今一つの方法として, QCM 装置によるミオシンタンパク溶液の粘弾性測定を昨年より継続して行った。QCM は本来, 水晶に物質が吸着して重量が増加するとその共鳴周波数が低下することを利用してナノグラムレベルの質量変化を量ることを目的として開発された装置であるが, 水溶液中で生体高分子同士の結合を経時的に測定するアルゴリズムが開発されたことにより, その利用範囲が大きく広がった。講座ではこの装置で, 高分子吸着後の共鳴周波数のピーク値だけでなくそのピーク幅を解析することで吸着した分子の粘弾性を知り得ることに着目した。計測された質量とその粘弾性には, 吸着した高分子

だけでなく、その高分子と相互作用している周囲の溶液の情報も含まれるため、吸着した高分子の質量や粘弾性と比較することで、水溶液中で高分子と相互作用している水分子の量や性質を知ることが可能となるからである。

本年度はまずミオシン分子の水晶への吸着過程を観察した。低密度で吸着している時は、リゾチームやアルブミンなど球状ないしは長楕円体のタンパク質と同様に、溶液中での質量はタンパク質自体の質量の2～3倍程度であった。この量はタンパク質表面の凹凸によって動きにくくなっている水分子の質量で説明可能な範囲であった。しかし、生体内でのミオシン濃度に匹敵する程度の高密度吸着時には、溶液中での質量は5倍程度にまで上昇した。また、この質量はATP存在下では2～3倍程度に減少した。このことから、高密度で存在するミオシンは硬直条件ではかなり広い範囲の水分子を束縛していること、また、ATPがミオシンに結合すると、束縛していた水を解放することが示唆された。この結果は、以前筋原線維標本を用いて測定した、硬直から弛緩する際の水が溶けるような吸熱反応の存在と符合する。

### Ⅲ. 除アクチン筋線維内でのATP結合によるミオシン頭部とその周囲の水構造変化

筋節周期構造内の組織された水環境において、骨格筋収縮反応の主役であるミオシン頭部はATP加水分解の自由エネルギーをいったんADPと無機リン酸の形で堰き止めた後、アクチンと相互作用して収縮反応に利用すると考えられている。ところがミオシン頭部がATP加水分解の自由エネルギーを堰き止める詳細を調べようとすると、アクチンとの相互作用がミオシン固有の変化をマスクしてしまう。

そこでアクチンフィラメントをゲルゾリン処理で除いた除アクチン筋線維のX線回折像を大型放射光施設(SPring8/BL45 XUおよび高エネルギー加速器研究機構/BL15A)にて取得したところ、ATPのミオシン頭部への結合・加水分解によりミオシン層線のピークがシフトし、ミオシン頭部の重心がミオシンフィラメント軸に近づく変化を起こすことがわかった。このときNMR法で水プロトン横緩和経過を調べると、ミオシン頭部の周りの強い束縛水が解放されることが示唆された。これは前述したQCM測定の結果および過去の筋原線維の熱測定の結果と合致し、ATP加水分解の自由エネルギーがいったん頭部の大きな配置変化と水構造変化の中に堰き止められた後に収縮反応に利用されることを強

く示唆した。

### Ⅳ. 骨格筋筋節の液晶用構造の安定性復元

骨格筋の細胞膜を除去してスキンドファイバー(細胞膜除去筋線維)を調整する時、同時に筋節内の液晶用規則構造の安定性が失われることが知られている。このことはミオシン頭部が太いフィラメントの周りに作るらせん配置の乱れに最も鋭敏に反映される。NMR法を用いた測定により、この構造安定性の低下が細胞内からの巨大溶質分子の流出によることが明らかになったことから、外因性の巨大溶質分子の添加により構造安定性を復元できるのではないかと考えて研究を進めてきた。太いフィラメント周囲のミオシン頭部のらせん配置の規則性は二次元X線回折像において特徴的なミオシン層線を与える。さまざまな不活性巨大溶質分子のうち、ポリエチレングリコール(PEG)が筋節の液晶用規則構造の安定性を復元するのに極めて有用なことがわかった。しかも分子量3350のPEGは3%で筋フィラメント格子におけるフィラメントの間隔を細胞膜を除去する前の生理的な間隔に戻した。静止時の筋タンパクの状態を安定化することがわかっている2,3-ブタンジオンモノオキシムを併用することによって、生理的状态と同等の構造安定性を復元することがわかった。この知見は、各種の条件が筋節の構造に与える影響をスキンドファイバー(細胞膜除去筋線維)を用いて明らかにすることを可能にするものである。

### Ⅴ. 膝関節軟骨のMR画像の横緩和経過による水分画解析

摘出豚関節軟骨の水分画成分と人工的な生体水モデルを前提として、ヒト膝関節軟骨のMR(magnetic resonance)画像を再評価した。

非可逆的な骨軟骨の破壊が生じる変形性膝関節症は、高齢者の半数以上が罹患する国民的疾患である。膝関節の痛みが高齢者の生活の質の低下を招くため、高齢化社会が目前と迫った現代において、マクロな形態変化が生じる以前の早期発見と予防は急務である。そこで、膝関節にマクロな形態変化が生じる以前の軟骨内分子レベルの変化をMR画像解析からとらえることを目標として、摘出豚関節軟骨標本および逆ミセル内水のNMR測定をベースとしてヒト膝MR画像の解析を行った。

健常成人の膝関節軟骨の横緩和経過は臨床用MR画像装置で32マルチエコー撮像法を用いて取得した。骨表面と垂直な方向に膝関節軟骨を3層に分解

して関心領域を設定した後にピクセルごとの横緩和経過を追跡し、豚の摘出軟骨組織のNMR測定で得られた特徴的指数成分を前提に指数分解した。また生体内の水状態を模倣するモデルとして、人工的に大きさを制御できる逆ミセルを調整し、逆ミセル内水のNMR測定も行った。

摘出関節軟骨の横緩和経過は $T_2$ （横緩和時定数）より3～4成分に分解された。MR画像で解析した膝軟骨は摘出標本と同様に骨表面に近いほど水の自由度が低下する層構造が認められ、大部分を占める水成分は数オングストロームの直径を持つ逆ミセル内水に相当した。

以上より、限られた時間で撮像するMR画像からでも、摘出組織と水モデルのNMR測定を前提に解析することで軟骨内の三次元構築を類推することができた。この方法により、形態変化が明らかになる以前の軟骨状態変化を捉えることが可能になると考える。

## VI. 心臓の部位特異的張力特性について

圧負荷に伴う心筋肥大では、家族性心筋症による肥大に比べ、心室中隔より自由壁の肥大が強く、このことが同じ心肥大でも臨床症状の違いを生む。この原因解明を目指した基礎実験として、心筋の部位によるカルシウムに対する張力応答の違いを調べた。心室中隔では、心室自由壁に比べて張力応答のカルシウム感受性が低かった。このことは、心臓が効率的に血液を駆出するために合理的であると思われる。この部位特異的張力特性の違いが圧負荷への適応の際に合目的に働き、圧負荷の際に自由壁に優位に肥大を起こす可能性が示唆された。

### 〔点検・評価〕

組織内水性状についての研究を、溶液系や動物から摘出した標本を対象とした基礎科学的解析から、人のMR画像を対象とした臨床応用を目指した解析にまで拡張し、多角的にアプローチした。

まず、昨年度より導入した示差走査熱量測定計により、バルク水、人工細胞内液水、筋線維内水の三種類の標本について融解熱および凝固熱を再現性よく測定できる条件を決定した。更に、筋線維の中の異なる温度での複数の相転移ピークをとらえることができた。このピークとNMR法により区別されている5種類の水分画との対応を調べることが次年度のテーマとなる。

同じく昨年度より開始したQCM装置による水タンパク系の粘弾性測定についても安定した結果を

蓄積することができ、筋原線維標本を用いてこれまでに得られた熱測定の結果と符合する結果を得ることができた。今後、熱測定結果とのより定量的な照合を行うために、QCM装置で筋原線維標本が硬直から弛緩する際の水分子の束縛状態の観察を試みていく予定である。加えて、精製したアクチンを添加することでミオシンに結合させ、硬直性クロスブリッジ形成に伴う周囲の水の束縛状態変化の測定も行う予定である。また、水タンパク系での水の束縛の程度を今後より定量的に解析していくにはミオシンがどのように水晶表面に吸着されているかを電子顕微鏡により決定する必要があるが、水晶表面とミオシンの間に介在する金電極が邪魔をして通常の方法では難しい。次年度はこの困難を乗り越える工夫を施して観察を試みる予定である。

NMR装置による水緩和経過測定では、X線回折法によるタンパク構造変化の解析と組み合わせることによって、水性状変化の由来をタンパク構造変化との関連から予測することができた。筋収縮タンパクのドメインドメイン間のダイナミックな構造変化とそれに伴う結合水の解放が、ミオシンによるATP加水分解反応のエントロピックな駆動力の実体である可能性が示された。次年度は、加水分解過程の反応物質濃度を変えることで加水分解反応から得られる自由エネルギーを増減した系において同様の測定を行い、この可能性を検証する。

実験室で得られた知見を臨床応用に広げることを目指す試みとしては、健康人で撮影されたMR画像に基礎実験で得られた複数の水分画の緩和時間をあてはめ、国民的疾患である変形性膝関節症の早期発見につながる基礎研究を推進した。基礎実験で得られた緩和時間を前提とすることで、時間的・空間的分解能に限界のある臨床用MR装置からでも、軟骨内の微細な変化を検出できる可能性が示された。しかし、まだデータ数が少なく、また健康ボランティアに限ったデータ収集であるため疾患の進行段階との関連はつかめていない。今後は、有症状のボランティアや無症状でも高齢ボランティアの解析を加えることや、摘出標本の詳細な解析を加えるつもりである。

今一つのテーマとして継続している心筋症の解析に関しては、本年度は家族性心筋症と圧負荷による心室肥大の病理学的所見の違いに着目し、基礎データとして心臓の部位による収縮特性の違いを解析した（選択実習で配属された三田光慶氏との共同研究）。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 渡邊由陽 (成城大), 巽 申直 (茨城大), 竹森 重. 夏季剣道稽古における暑熱障害の危険を生命兆候から簡便に推測できないか? 武道学研究 2011; 44(1): 1-12.
- 2) 竹森 重. 美しく奥ゆかしい筋肉にとり憑かれたひとびとは. 成城大学経済研究 2012; 195: 9-31.
- 3) 巽 申直 (茨城大), 岩瀬 学 (流通経済大), 渡邊由陽 (成城大), 竹森 重, 岡嶋 悟 (北海道教育大), 柴田一浩 (流通経済大). 3軸加速度センサを用いた剣道技の技能評価の検討. 成城大学経済研究 2012; 195: 33-46.
- 4) 田中陽子 (成城大), 渡邊由陽 (成城大), 竹森 重. 上級を目指すバドミントン競技技能の加速度計を用いた動作解析. 成城大学経済研究 2012; 195: 47-74.

### III. 学会発表

- 1) 山口真紀, 木村雅子, 竹森 重, 大野哲生, 渡辺賢 (首都大), 湯本正寿, 八木直人 ((財)高輝度光科学研究センター). 肥大型心筋症の原因となる変異トロポニン導入筋の構造解析. 第28回PFシンポジウム. つくば, 7月.
- 2) 竹森 重, 木村雅子. 運動器における水の利用とその障害. 第19回日本運動生理学会大会. 徳島, 8月. [Adv Exer Sport Physiol 2011; 17(2): 70]
- 3) 平野和宏, 木下一雄, 木村雅子, 竹森 重. 日常臨床リハビリテーションレベルの運動負荷における深層筋活動評価. 第66回日本体力医学会大会. 下関, 9月. [体力科学 2011; 60(6): 611]
- 4) 玉川奈津子 (フェーズオン), 竹森 重. 同等強度の異なる身体活動が呼吸・心拍変動に与える効果. 第66回日本体力医学会大会. 下関, 9月. [体力科学 2011; 60(6): 643]
- 5) 田中陽子<sup>1)</sup>, 渡邊由陽<sup>1)</sup>(成城大), 竹森 重. バドミントン競技のプッシュ・ショット動作の加速度解析. 第66回日本体力医学会大会. 下関, 9月. [体力科学 2011; 60(6): 830]
- 6) Ohno T, Wagatsuma M<sup>1)</sup>, Ichihashi M<sup>1)</sup>, Itoh A<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Ulvac). Viscoelastic analysis of myosin adsorbed to gold. 第89回日本生理学会大会. 松本, 3月. [J Physiol Sci 2012; 62(1): S158]
- 7) Kimura M, Takemori S, Yamaguchi M, Ohno T, Yokomizo S (Tokai Univ.), Nakahara N, Yagi N (SPring-8). A method to analyze two-dimensional X-ray diffraction patterns obtained from stripes of cardiac muscle. 第89回日本生理学会大会. 松本, 3月. [J Physiol Sci 2012; 62(1): S162]
- 8) Takemori S, Kimura M, Yamaguchi M, Ohno T,

Nakahara N, Yokomizo S (Tokai Univ.), Yagi N (SPring-8). Stabilizing effects of macromolecular organic solutes on the myofilament lattice of striated muscle. 第89回日本生理学会大会. 松本, 3月. [J Physiol Sci 2012; 62(1): S158]

- 9) Yamaguchi M, Takemori S, Kimura M, Ohno T, Nakahara N, Yagi N (SPring-8). Structural change of myosin heads and water in the thin-filament-extracted skinned fibers upon ATP binding. 第89回日本生理学会大会. 松本, 3月. [J Physiol Sci 2012; 62(1): S157]
- 10) 中原直哉, 大野哲生, 山口真紀, 竹森 重. 融点からみた骨格筋の組織水の状態分析. 第128回成医会総会. 東京, 10月.
- 11) 渡邊由陽 (成城大), 竹森 重, 巽 申直 (茨城大). 加速度計を用いた剣道打撃の手の内作用の動作解析. 第66回日本体力医学会大会. 下関, 9月. [体力科学 2011; 60(6): 829]
- 12) 木下一雄, 平野和宏, 木村雅子, 横溝駿矢 (東海大), 竹森 重. 圧迫された筋のMR画像による評価. 第66回日本体力医学会大会. 下関, 9月. [体力科学 2011; 60(6): 615]
- 13) 木村雅子, 竹森 重. 摘出豚関節軟骨と生体水モデルを前提とした膝関節軟骨のMRI評価. 第66回日本体力医学会大会. 下関, 9月. [体力科学 2011; 60(6): 640]
- 14) 竹森 重. 神経・筋の運動生理とトレーニング効果. 第38回スポーツ医学研修会. 東京, 8月.
- 15) 渡辺 賢 (首都大), 石田行知 (文京学院大), 八木直人 (SPring-8), 木村雅子, 田口美香, 竹森 重, 湯本正寿, 山口真紀. Radiation Damageによる脊椎動物平滑筋赤道反射プロファイルの変化. 第28回PFシンポジウム. つくば, 7月.
- 16) 渡辺 賢 (首都大), 木村雅子, 田口美香, 竹森 重, 湯本正寿, 石田行知 (文京学院大), 八木直人 (SPring-8). 細胞内ATP濃度低下は平滑筋収縮タンパク質フィラメント格子状配列を攪乱する. 第53回日本平滑筋学会総会. 東京, 8月. [日本平滑筋会誌 2011; 15(1): J-33]

### V. その他

- 1) 竹森 重. 自らの身体が広大な自然への窓口. 環境と健康 2011; 24(3): 338-42.

## 細胞生理学講座

教授：栗原 敏	心筋の興奮収縮連関，体力医学
客員教授：大槻 磐男	トロポニンによる心筋の収縮制御
客員教授：小西 真人	Mg <sup>2+</sup> の輸送
准教授：福田 紀男	心筋・骨格筋の収縮制御の分子メカニズム
講師：草刈洋一郎	心筋の興奮収縮連関と病態生理

### 教育・研究概要

#### I. 拡張型心筋症マウス左室筋のスターリング効果

これまで当教室では、Frank-Starlingの心臓法則の分子メカニズムの解明に努めてきた。Frank-Starlingの心臓法則は、摘出心筋レベルにおいて活性張力が筋長とともに増大するという「筋長効果」に置き換えて考えることができる。その分子メカニズムに関しては、巨大弾性タンパク質タイチン（別名：コネクチン）が格子間隔（太いフィラメントと細いフィラメントの間隔）を調節していること、細いフィラメントの“on-off”平衡が格子間隔変化時のクロスブリッジ結合を調節していることを明らかにしている。本年度は、これまでの研究成果を更に発展させ、トロポニンTに変異(ΔK210)を持つノックイン(KI)モデルマウスの心筋を用い、筋長効果がどのように変化しているかを詳細に調べることによって、筋長効果におけるトロポニンTの関与を明らかにすることを試みた。KIマウス、ワイルドタイプ(WT)、それぞれのマウスの左心室から直径約100 μmの筋標本を切り出し、スキンド処理を行った試料を対象として実験に供した。WT標本では、サルコメア長(SL)を1.9から2.2 μmに変化させると、pCa-張力関係の midpoint (pCa<sub>50</sub>) が約0.21 pCaユニット左方にシフトした(Ca<sup>2+</sup>感受性の上昇)。それに対してKI標本では、いずれのSLにおいてもCa<sup>2+</sup>感受性が低く、SLの伸展にともなうpCa<sub>50</sub>の移動度(ΔpCa<sub>50</sub>)が約0.11 pCaユニットであった。トロポニン複合体を同一のもの(ウサギ骨格筋由来)で置換すると、Ca<sup>2+</sup>感受性ならびに筋長効果は、WT標本、KI標本において同程度となった。さらに、細いフィラメントの協同性の指標であるk<sub>tr</sub>はKI標本において有意に低値を示していた。そこで、KI標本を浸している溶液中に細いフィラメントの協同性を上昇させるMgADPを加えると、ΔpCa<sub>50</sub>

が約0.21 pCaユニットに上昇した。これらの結果は、KI標本では細いフィラメントの協同性が低下しているために伸展時にクロスブリッジ結合が抑制され、その結果、スターリング効果が減弱しているものと理解できる。

#### II. 小動物心臓における単一サルコメアのリアルタイムイメージング

心筋の収縮・弛緩の分子メカニズムを解明する目的で、これまで多くの研究が摘出した細胞や組織を用いて行われてきた。しかし、*in vitro*と*in vivo*では実験条件に多くの差異があるため、*in vitro*における心筋サルコメアの動的挙動の分子メカニズムは未だに明らかにされていない。我々は、*in vitro*心臓において心筋局所のサルコメアの収縮動態を高い時間・空間分解能でリアルタイムイメージングできる技術を開発し、生体内の心筋収縮・弛緩の分子メカニズムを解明することを試みた。まず、蛍光ビーズ(φ:約1 μm)を麻酔下で開胸したラットの心臓(左心室)表面に結合させ、局所心筋の動きをイメージングした。その結果、血圧・心拍数が正常範囲にある時、局所心筋の軌道が直径100-200 μmの楕円を描くことが分かった。次に、α-actinin-GFP発現組み換えアデノウイルスをラットに投与し、100 fpsのカメラ速度で単一サルコメアの動きを共焦点顕微鏡を用いて観察した。心臓を摘出し、2,3-butanedione monoximeを加えたタイロッド氏液で灌流すると、静止時のサルコメア長が約2.0 μmであることが見出された(単一サルコメアの計測精度:10 nm)。次に、マウスをイソフルラン麻酔下、拍動中の心臓において左心室中央部の心筋細胞内の単一サルコメア長を計測すると、収縮、伸展時に、それぞれ約1.7および2.0 μmであることを見出した。収縮、伸展のいずれの相においても心筋細胞内のサルコメア長は一定ではなく、約0.3 μmのバラツキがあった。さらに我々は、心電図・左心室内圧という心臓のマクロ機能との同時測定にも成功し、心電図T波終了後にサルコメア収縮が生じ、それとともに左心室内圧が上昇することを見出した。我々が新たに開発した計測技術は、従来の研究では不可能であった分子、細胞、臓器・個体の階層をつなぐものであり、正常心筋のみならず病態心筋の機能解析にも有用であると期待される。

#### III. 熱パルスによる心筋細胞のCa<sup>2+</sup>非依存性収縮制御

近年、レーザー照射によって心筋細胞や心臓の拍



動を光で制御する技術開発が進行している。この現象に関わる細胞小器官・チャネルは、阻害剤を用いた研究から特定されつつあるが、どのような物理的パラメーターが収縮反応を引き起こしているかは未だに解明されていない。そこで我々は、成体ラットから心室筋細胞を単離し、顕微鏡下で熱パルスを与えた際の収縮および  $\text{Ca}^{2+}$  濃度変化の観察を行った。細胞外溶液に集光したレーザー光（波長 1,455 nm）は水に直接吸収され、集光点の周囲に同心円状の局所的な温度勾配を発生させた。その結果、心筋細胞は温度上昇時に収縮し、レーザー照射を止めると弛緩することが分かった。2.5 Hz の連続的な熱パルスは、周期的な収縮・弛緩を引き起こした。生体内温度に近い温度（36℃）では、約 3℃ の温度上昇に対して半数以上の細胞が収縮した。室温（25℃）では、半数以上の細胞が収縮するためには約 10℃ の温度上昇が必要であった。これらの結果は、生体の温度に近づくにつれ、心筋細胞は温度変化に敏感になることを意味する。電気刺激による収縮反応時には、Fluo-4 を用いた蛍光観察から、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇が見られた。それに対して、加熱収縮時では細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇は確認されなかった。そこで  $\text{Ca}^{2+}$ -free の溶液中で、除膜した心筋細胞に熱パルスを与えたところ、収縮反応が観察された。これらの結果は、熱パルスによる収縮機構は、 $\text{Ca}^{2+}$  シグナルを介さない点において、電気刺激による収縮機構とは異なることを示唆する。

#### IV. 幼弱心筋細胞におけるサルコメアの自励振動現象 (SPOC) の顕微鏡解析

心筋収縮系は、中間活性化条件において自発的振動現象 (SPOC) を示す。SPOC には 2 つのタイプがある。一つは低濃度（約  $10^{-6}$  M）の  $\text{Ca}^{2+}$  存在下で生じる Ca-SPOC であり、他の一つは ADP と無機リン酸共存下で生じる ADP-SPOC である。我々は、SPOC 中のサルコメアの振動周期が、各種動物の静止時の心拍数と正の相関を示すことを報告している。本研究では、ラットの幼弱心筋細胞の Z 線に GFP を発現させ、蛍光観察することによって SPOC の振動特性を解析した。イオノマイシン ( $\text{Ca}^{2+}$  イオノフォア) 処理した幼弱心筋細胞に Ca-SPOC 溶液 (pCa 6.0 ; 10 mM EGTA) を加えると、自励振動が観察された。 $\text{Ca}^{2+}$  濃度も Fluo-4 によって同時に計測し、その振動がないことを確認している。成熟心筋細胞における観察結果と同様に、SPOC 中のサルコメア振動は、ゆっくりとした shortening 相と素早い relengthening 相から成る鋸歯状波で

あった。さらに、無傷幼弱心筋細胞に電気刺激を加え、波形解析を試みた。刺激頻度が低い場合（例えば、1 Hz）、収縮にともなうサルコメア長変化は SPOC と逆位相であり、素早い shortening 相とゆっくりとした relengthening 相が観察された。ところが、刺激頻度を生理的なレベルに上げると、relengthening 速度の著しい上昇とともに shortening/relengthening の位相が変化し、波形がイオノマイシン処理細胞における SPOC に類似していた。これらの結果は、生理的な拍動条件下では、心筋細胞にはサルコメアの自励振動特性を介して隣接するサルコメアに収縮・弛緩が有効に伝達されている仕組みが備わっていることを示唆している。

#### V. 心筋線維化が興奮収縮連関に及ぼす影響

病態心筋において、心筋線維化は心臓の電氣的興奮や収縮に大きな影響を及ぼすことが知られ、病態診断のバイオマーカーとしての可能性も示唆されている。しかしながら、興奮収縮連関においては、心筋線維化がどのような影響を及ぼすことになるのかは未だ明らかにされていない。これまで当教室では、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  を中心とした興奮収縮連関に関する研究を行ってきた。本研究では、線維化心筋において興奮収縮連関がどのように変化するのかについてその詳細なメカニズムを解明することを試みた。

これまでの研究で、肥大心筋乳頭筋を用いた組織染色と細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  動態について検討したところ、線維化の進展が  $\text{Ca}^{2+}$  トランジェントのピークを延長させ、収縮張力の減弱を起こすことが明らかになった。細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  が同等にもかかわらず、張力の減衰が生じるのは有効な張力発生メカニズムが損なわれていることを示す。また、免疫組織染色にて、線維化心筋では介在板でのコネキシン 43 の集積が消失していることが認められた。これらの結果は、線維化により心筋細胞間の情報伝達が疎になり、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  を中心とした興奮収縮連関を破綻させていることを示唆している。

#### VI. 心臓の病態生理学に関する循環器内科との共同研究

循環器内科心筋細胞生理グループでは、細胞生理学教室との共同研究を中心に、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度変化による心筋収縮調節機構に加え、心筋症・心不全・心肥大などの病態生理学に関する研究を行っている。本年度は、ヒト拡張型心筋症の原因であるトロポニン T 遺伝子変異を導入した拡張型心筋症モデルマウス (DCM マウス) を用いた研究を継続し

て行った。レニン・アンジオテンシン (RA) 系の病態への関与を検討するため、これまで検討してきたアンジオテンシントイプ1受容体拮抗薬 (ARB) の効果とともに、新しいRA系阻害薬である直接レニン阻害薬 (DRI) の効果についても検討を行っている。DRIは、ARB同様にDCMの発症・予後に対して有効であることが明らかとなった。同じRA系阻害薬であるが、ARBとDRIではその作用機序が異なる可能性が示唆され、詳細な分子メカニズムを解明するために更に検討を行っている。

## 【点検・評価】

### 1. 教育

細胞生理学講座が担当している教育は、医学科の医学総論演習、基礎医科学II、症候学演習、EBM I、機能系実習 (生理学実習)、研究室配属、看護学科の解剖生理学IIIの講義、看護専門学校 (慈恵看護専門学校) の解剖生理学講義などである。また、英語論文抄読演習も担当している。

生理学実習は宇宙航空医学研究室の須藤正道教授と豊島裕子准教授、臨床検査医学講座の鈴木政登教授らの協力を得て行われている。また、大学院生がティーチングアシスタントとして協力している。

看護学専攻修士課程の講義にも協力している。

### 2. 研究

福田准教授は、正常心筋や病態心筋を使った伝統的な生理学研究の他、生きた小動物個体の心臓や単離心筋細胞から細胞内分子情報を長時間・空間分解能で正確に抽出し、“生きる仕組み”を物理学や化学、数学の言葉で記述する「ナノ生理学」の創成に取り組んでいる。このため顕微鏡開発を強力に推進しており、現在当教室で稼動している顕微鏡の精度は世界最高のレベルに達している。実験の他、心筋の収縮制御機構を定量的に説明する数理モデルの開発も行っている。研究は順調に進み、海外英文誌に論文が発表されている。草刈講師は、心筋の病態生理学の研究を小児科と共同で行い、線維化が心筋細胞の興奮収縮連関に与える影響を中心に検討している。研究は順調に進み、生理学のみならず医学の観点からも興味ある結果が得られている。循環器内科の本郷准教授らとの共同研究では、レニン・アンジオテンシン系の阻害によってどのような治療効果が得られるかを、拡張型心筋症モデルマウスを用いて検討している。研究は着実に進み、新たな知見が得られている。今後、治療効果の分子メカニズムについて一層掘り下げて研究する必要がある。毎週、金曜日の午前中に宇宙航空医学研究室、臨床医学講座と一

緒に教室会を開いて研究の進捗状況を発表しており、大学院の単位として認定している。

生理学、特に植物機能に関する生理学は臨床医学の基礎であることから、改善・充実に努めている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Tanaka E, Konishi M, Kurihara S. Role of  $Ca^{2+}$  in the rapid cooling-induced  $Ca^{2+}$  release from sarcoplasmic reticulum in ferret cardiac muscles. *J Physiol Sci* 2012; 62(3): 241-50. Epub 2012 Mar 20.
- 2) Oyama K<sup>1)</sup>, Mizuno A<sup>1)</sup>, Shintani SA<sup>1)</sup>, Itoh H<sup>1)</sup>, Serizawa T<sup>1)</sup>, Fukuda N, Suzuki M<sup>1)</sup>, Ishiwata S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Waseda University). Microscopic heat pulses induce contraction of cardiomyocytes without calcium transients. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; 417(1): 607-12.
- 3) Fukuda N, Inoue T, Yamane M<sup>1)</sup>, Terui T, Kobirumaki F, Ohtsuki I, Ishiwata S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Waseda University), Kurihara S. Sarcomere length-dependent  $Ca^{2+}$  activation in skinned rabbit psoas muscle fibers: coordinated regulation of thin filament cooperative activation and passive force. *J Physiol Sci* 2011; 61(6): 515-23.
- 4) Serizawa T, Terui T, Kagemoto T, Mizuno A, Shimozawa T (Tokyo University), Kobirumaki F, Ishiwata S (Waseda University), Kurihara S, Fukuda N. Real-time measurement of the length of a single sarcomere in rat ventricular myocytes: a novel analysis with quantum dots. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 301(5): C1116-27.
- 5) Udaka J, Terui T, Ohtsuki I, Marumo K, Ishiwata S (Waseda University), Kurihara S, Fukuda N. Depressed contractile performance and reduced fatigue resistance in single skinned fibers of soleus muscle after long-term disuse in rats. *J Appl Physiol* 2011; 111(4): 1080-7.

### II. 総説

- 1) Higuchi S<sup>1)</sup>, Yoshikazu T<sup>1)</sup>, Fukuda N, Kurihara S, Fujita H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Riken Quantitative Biology Center). Thin filament-reconstituted skinned muscle fibers for the study of muscle physiology. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 486021.
- 2) Ishiwata S (Waseda University), Shimamoto Y (Rockefeller University), Fukuda N. Contractile system of muscle as an auto-oscillator. *Prog Biophys Mol Biol* 2011; 105(3): 187-98.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) 松尾知明<sup>1)</sup>, 須藤正道, 山田 深<sup>1)</sup>, 大島 博<sup>1)</sup>, 栗原 敏, 向井千秋<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>宇宙航空研究開発機構). 長期宇宙滞在中の心機能低下を予防する運動療法に関する研究(予備実験). 第128回成医学会総会. 東京, 10月.
- 2) 栗原 敏. (シンポジウム4) 健康・スポーツ科学領域における人対象の調査・研究の倫理的問題. 第66回日本体力医学会大会. 下関, 9月. [体力科学 2012; 61(1): 26]
- 3) Kobirumaki F, Terui T, Mizuno A<sup>1)</sup>, Kagemoto T<sup>1)</sup>, Shimozawa T (RIKEN), Ishiwata S<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>Waseda University), Kurihara S, Fukuda N. Real-time measurement of sarcomere length in the rodent heart by using  $\alpha$ -actinin-GFP. 第49回日本生物物理学会年会. 姫路, 9月. [生物物理 2011; 51(Suppl. 1): S124]
- 4) Shintani S<sup>1)</sup>, Yamane M<sup>1)</sup>, Oyama K<sup>1)</sup>, Kurihara S, Ishiwata S<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>Waseda University). Unraveling the role of autonomous regulation in heartbeat: Analysis of self-oscillatory properties of rat neonatal cardiomyocytes. 第49回日本生物物理学会年会. 姫路, 9月. [生物物理 2011; 51(Suppl. 1): S125]
- 5) Hongo K, Morimoto S, Kusakari Y, Komukai K, Kawai M, Yoshimura M, Kurihara S. Direct renin inhibition improved cardiac remodeling and survival in mouse model of dilated cardiomyopathy. American Heart Association Scientific Session 2011. Orland, Nov. [Circulation 2011; 124(21): A10950]
- 6) 雨宮えりか, 宮坂玄樹, 横田俊介, 草刈洋一郎, 井上天宏, 浦島 崇, 栗原 敏. 線維化心筋における興奮収縮連関の生理学的特性. 第128回成医学会総会. 東京, 10月.

## 生 化 学 講 座

教授: 大川 清 がんの生化学, 病態医化学  
准教授: 高田 耕司 分子細胞生物学, 病態生化学  
准教授: 朝倉 正 がんの生化学, 病態医化学

### 教育・研究概要

#### I. がんの生化学

1. 厚生労働科研研究の一環として癌表面転移・浸潤マーカー抗原CD147の生物学, 治療学的研究がなされた。CD147 (EMMPRIN) は早期転移・浸潤の癌表面マーカー糖蛋白質で本学産婦人科・山田恭輔, 生化学・大川 清, 病理学現仙台社会保険病院・城 謙輔により樹立されたマウス単クローン抗体(MAb12C3)産生 hybridoma 認識抗原であり(Am J Clin Phathol 1995; 103: 288-94), CD147は癌微小環境の構築に寄与する糖タンパク質である。その機能はマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の活性化や血管新生因子の誘導, モノカルボン酸トランスポーター (MCT) の細胞膜への輸送など多岐に及ぶ機能を示すことを報告している。我々はCD147を癌標的分子とし, CD147高親和性物質標識超音波造影剤(マイクロ・ナノバブル以下バブルと略)をCD147発現腫瘍に集積させ, 臨床で汎用の超音波診断法で高悪性度微小癌を超早期に画像化診断し, 同時に抗癌剤等包含標識バブルを微小癌に集積, 収束超音波利用で加療する技術の動物実験モデルを作製中である。本研究でのマイクロ・ナノバブルの生体内動態はNEDO研究で開発した蛍光イメージングでモニターしている。高分子ミセルはリポソームに比し血管内皮への取り込みが低く血液滞留時間を非常に長くすることができるので, 抗CD147抗体(aCD147ab)で標識しGSH-DXRを内封した本高分子ミセルのターゲティング療法の有効性を検討した。aCD147abの高発現しているヒト類表皮癌細胞A431およびヒト子宮癌細胞Ishikawaに, aCD147ab標識liposomeがCD147を特異的にターゲットにして集積することが確認された。さらに, GSH-DXRを内封したaCD147ab標識liposomeによる特異的な抗腫瘍効果が示された。

MCT1細胞膜発現への効果からCD147の分子シャペロンとしての機能をみるため共免疫沈降法を用いてCD147と相互作用するタンパク質の検索を行った。その結果, 既に知られているMMP1, MCT1, MCT4, PDLIM7の他に, 新規なものとし

て MMP3, 炭酸脱水素酵素 (CA9 と CA12) が同定された。CD147 を介するモノカルボン酸トランスポーター (MCT1, 4) の発現誘導の研究は、上皮性卵巣腫瘍で本邦では欧米に比較し高発頻度で治療抵抗性の卵巣明細胞癌 (CCC) の性格解析を進めた。MCT1, 4 は低酸素癌微小環境で培養した CCC 培養株 HAC2 で高発現し、HIF 下流遺伝子発現として証明された。この低酸素下では他の卵巣癌細胞株に比較し、グリコーゲン蓄積が著しく亢進し、その原因はグリコーゲン合成系の機能亢進によることが生化学的に証明された。治療効果に対するこれらの影響を検討中である。

2. プロテアソーム阻害剤 PS341 (ボルテゾミブ) は抗癌剤としての効果が期待されているがペプチド性プロテアソーム阻害剤の多くはこれら薬剤に対し耐性細胞を容易に誘導する。我々はプロテアソーム阻害剤の一つのエポキシミシン (EXM) 耐性株 5 株を作成し、MMP 分子群を介する浸潤能などの性格・プロテアソーム活性と耐性獲得の機序、克服について本細胞株の一つ、Ishikawa 株のプロテアソーム阻害剤耐性細胞の浸潤能を中心に生化学的に解析している。子宮がん細胞 Ishikawa における E-Cadherin の発現は、プロテアソーム阻害剤 Epoxomicin (EXM) に対して耐性を獲得することで miR200 family の発現を低下させ ZEB1 発現を誘導し E-Cadherin 発現消失を促した。このことは、耐性を獲得した細胞に miRNA を導入することで、ZEB1 の発現が抑制され E-Cadherin の発現が回復したことから明らかである。

3. 通常、細胞のエネルギー産生はミトコンドリアにおける酸化リン酸化によって行われているが、がん細胞ではその大部分を解糖系に依存していることが知られている。近年、この正常細胞とがん細胞のエネルギー生産系の違いを標的とした抗癌剤の開発が注目されており、3-プロモピルビン酸 (3-BrPA) はそのひとつである。我々は 3-BrPA がモノカルボン酸トランスポーター (MCT1) を介して前立腺癌細胞株 PC3 に取り込まれ、殺細胞効果を発揮することを明らかにしてきた。今回、我々は 20 種類の癌細胞株に対して 3-BrPA の殺細胞効果を検討した。それらの中から 3-BrPA に対して感受性が高い細胞株と抵抗性を示す細胞株を選び出し、MCT1 の発現量をウエスタンブロッティングで比較したところ、3-BrPA 感受性の細胞株では MCT1 の発現量が高いことが明らかになった。これらの感受性株で MCT1 をノックダウンすると 3-BrPA に対して抵抗性を示すことから、3-BrPA の

細胞内取り込みに対する MCT1 の重要性を示すことが出来た。一方、3-BrPA 抵抗性を示す乳癌細胞株 MDA-MB-231 では MCT1 がほとんど発現していない。そこで、この細胞株での MCT1 遺伝子発現の抑制がエピジェネティックな効果によるものであると仮定し、実験を行ったところ、DNA メチル化阻害剤 (5-aza-2'-deoxycytidine) と副腎皮質ステロイド (dexamethasone) を同時に処理することで MCT1 の mRNA 発現量が顕著に増加することが明らかになった。この結果から、3-BrPA 抵抗性を示す細胞株での MCT1 の発現抑制は DNA のメチル化によるものである可能性が示唆された。

## II. 生体内ユビキチン化蛋白質の生物学的研究

2011 年度は以下 3 課題の研究を実施した。(1) ポリユビキチン鎖定量による有害化学物質の毒性評価。(2) ヒト肝臓由来高分化型細胞株を用いた血漿タンパク産生の検討。(3) マウスの絶望行動の発現に関与する脱ユビキチン化酵素 USP46 の生化学的研究。

(1) では化学物質のリスク評価に資する新たな指標を確立する目的で近位尿管上皮 HK-2、神経芽細胞腫 Neuro2A、繊維芽細胞 NIH/3T3 の各細胞を半致死濃度の塩化カドミウム、メチル水銀、パラコートに曝露し細胞内ポリユビキチン鎖を定量した。その結果、カドミウムでは全細胞で顕著なポリユビキチン鎖量の増加が観察され、毒性マーカーとしての有用性が示唆された。(2) では安全な血漿タンパク製剤の開発を目的として FLC-4 および FLC-7 細胞を用いた検討を進め、アルブミンまたはフィブリノーゲンの産生に資する培養条件を確立した。(3) では USP46 遺伝子の変異により絶望行動を失った CS マウスを用いて脳組織の脱ユビキチン化活性を測定したところ、海馬と嗅球において野生型よりも同活性が低下していることを見出した。

また、エピソーマルベクター系を用いた哺乳類細胞での USP46 タンパク質発現系を作成し、野生型と変異型の両方について HeLa 細胞内での安定的な過剰発現を確認した。

### 「点検・評価」

本年度は従来の projects に加え厚生科研政策創薬総合研究事業での 3 次元ラジアルフローバイオリクターを利用したヒトアルブミン、フィブリノーゲンの安全大量産生法の開発をスタートさせアルブミン、フィブリノーゲンの高産生系の確保ができた。また本年度も昨年度につづき多剤耐性をクリアーできる臨床利用可能な薬剤の性質を確立するための作

用機序の検討が重点的に行われ、臨床応用の可能性が充分手応えとして得られた。また、臨床利用が始まったプロテアソーム阻害剤に対する耐性細胞をいち早く樹立し、その細胞性格の解析から治療上の注意を喚起する研究を続けてきた。一方、ユビキチン化蛋白の解析も新しいコンセプトのもと開始され成果が出てきた。転移の初期マーカーCD147から始まった癌細胞と微小環境適応性獲得の研究は卵巣明細胞癌の治療抵抗性の解析、組織発生まで遡り研究の広がりをみせた。また今後臨床応用を視野に入れたバイオリアクターを用いた腫瘍モデルによる *in vitro* 研究を基に新しい診断法・補助診断への可能性など従来、創薬の立場からも臨床応用へ導く過程でギャップが大きく問題視されている分野へつなげて行く予定であり、今年度はこの方面の研究が多く研究者によって進められた。しかし昨年度と比較しほとんど進展のない研究もあり、次年度の一層の努力が必要と思われる。教育面では、主に、2年生そして3年生の一部に係わっている。従来の生化学講義(分子から生命へ)の1/3で少人数演習形式を実施して5年程が過ぎ多大な教員の負担はあるものの、充分それに見合う教育効果が得られて来たと考えている。生化学・分子生物学両講座の密接な連帯のもと新しい教育手法の試み、実習を含め多くの時間をこれに傾注した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Marushima H, Shibata S, Asakura T, Matsuura T, Maehashi H, Ishii Y, Eda H, Aoki K, Iida Y, Morikawa T, Ohkawa K. Three dimensional culture promotes reconstitution of the tumor specific hypoxic microenvironment under TGF $\beta$  stimulation. *Int J Oncol* 2011; 39(5) : 1327-36.
- 2) Iida Y, Aoki K, Asakura T, Ueda K, Yanaiharu N, Takakura S, Yamada K, Okamoto A, Tanaka T, Ohkawa K. Hypoxia promotes glycogen synthesis and accumulation in human ovarian clear cell carcinoma. *Int J Oncol* 2012; 40(6) : 2122-30. Epub 2012 Mar 19.
- 3) Conlon JM, Mechkarska M, Ahmed E, Leprince J, Vaudry H, King JD, Takada K. Purification and properties of antimicrobial peptides from skin secretions of the Eritrea clawed frog *Xenopus clivii* (Pipidae). *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2011; 153(3) : 350-4.
- 4) Shimada Y, Kobayashi H, Kawagoe S, Aoki K, Kaneshiro E, Shimizu H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Endoplasmic reticulum stress induces autophagy through activation of p38 MAPK in fibroblasts from Pompe disease patients carrying c.546G>T mutation. *Mol Genet Metab* 2011; 104(4) : 566-73.
- 5) Mechkarska M, Eman A, Coquet L, Jerome L, Jouenne T, Vaudry H, King JD, Takada K, Conlon JM. Genome duplications within the Xenopodinae do not increase the multiplicity of antimicrobial peptides in *Silurana paratropicalis* and *Xenopus andrei* skin secretions. *Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics* 2011; 6(2) : 206-12.

### III. 学会発表

- 1) 朝倉 正, 飯田泰志, 青木勝彦, 大川 清. Epoxomicin 耐性細胞における Proteasome 活性低下が miR200 family の発現低下に伴い ZEB1 発現を誘導し E-cadherin 発現消失を促す (Decrease in proteasome activity in epoxomicin-resistant cells caused suppression of E-cadherin by miR200 and ZEB1). 第70回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月. [日癌会総会記 2011; 70回 : 120]
- 2) 高田耕司, 青木勝彦, 山田宙史<sup>1)</sup>, 岩室祥一<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東邦大), 大川 清. 細胞内ポリユビキチン鎖の定量による化学物質の毒性発現機序の検討. 第84回日本生化学会大会. 京都, 9月.
- 3) 松本倫典, 松浦知和, 大川 清, 高田耕司. ヒト肝臓由来の高分化型細胞株 FLC-4, FLC-7 を用いた血漿タンパク質の効率的産生. 第84回日本生化学会大会. 京都, 9月.
- 4) 青木勝彦, 宮野千草, 山田宙史, 梅村翔也, 岩室祥一, 大川 清, 海老原史樹文, 高田耕司. 絶望行動を制御する脱ユビキチン化酵素 USP46 の解析. 日本動物学会第64回関東支部大会. 船橋, 3月.

## 分子生物学講座

教授：松藤 千弥 生化学・分子生物学  
講師：小黒 明広 分子生物学  
講師：村井 法之 生化学・分子生物学

### 教育・研究概要

ポリアミン（プトレッシン，スペルミジン，スペルミン）は全ての細胞中に多量に存在する低分子生理活性物質で，主に核酸に結合し，遺伝子発現や細胞の増殖・分化に重要な役割を果たしている。ポリアミンは増殖の盛んな細胞内で増加するため，がんのバイオマーカーとしても有用である。ポリアミンはアミノ酸を材料とする生合成と細胞外からの取り込みによって供給されるが，その両方がアンチザイム（AZ）により負に調節される。AZの発現には翻訳フレームシフトが必要であり，その効率は細胞内のポリアミン濃度により規定され，この負のフィードバックシステムにより細胞内ポリアミン量が調節されている。AZは哺乳類ではAZ1～3の3種類が存在し，さらにAZは2種類のアンチザイムインヒビター（Azin1，2）により機能阻害される。我々はポリアミンの調節系の生物学的意義と分子機構を解明し，さらにそれらを利用した研究および診断ツールの開発を目指している。

### I. AZ2によるc-Mycの分解機構とその意義

我々はこれまでにAZ2が哺乳動物培養細胞においてc-Mycの分解を促進することを見出し，UV照射によるc-Mycのユビキチン非依存的分解にAZ2が関与している可能性を示した。本年度はAZ2が介するc-Myc分解の他のシグナルを探索する目的で，低酸素環境下におけるc-Myc分解へのAZ2の関与について解析を行った。c-Mycは低酸素環境下においてユビキチン依存的また非依存的にプロテアソームにより分解されるという報告がある。そこで培養細胞を低酸素環境下にて培養し，シクロヘキシミドによる内在性c-Mycの分解をウエスタンブロッティングより確認した。さらにsiRNAによるAZ2のノックダウンを行いc-Mycの分解について解析した。その結果，AZ2のノックダウンによりc-Mycの分解が抑制された。低酸素環境において細胞内のポリアミン濃度が上昇するという報告があることから，低酸素によるポリアミンに濃度上昇よりAZ2が誘導されc-Mycの分解が促進されていることが示唆された。

### II. アンチザイムのフレームシフト機構と蛍光タンパク質を利用した細胞内ポリアミンの蛍光モニタリングシステムによるがん細胞の可視化

AZの発現機構と蛍光タンパク質による可視化技術を融合し，ポリアミンが高値となっているがん細胞を可視化することを目的として開発研究を継続している。昨年度は，AZのフレームシフト配列を2つの蛍光タンパク質の間に連結したコンストラクトを作製したがポリアミン応答性を確認できなかった。本年度は，AZ1 mRNAの全コード領域を用い，フレームシフト部位下流のシュードノット構造の直後に緑色蛍光タンパク質（EGFP）遺伝子を挿入した改良型コンストラクトを培養細胞に導入してポリアミン応答性を調べた。培地にプトレッシンを添加した場合と，オルニチン脱炭酸酵素（ODC）の阻害剤であるジフルオロメチルオルニチン（DFMO）を添加しポリアミン濃度を低下させた場合を比較した結果，ポリアミン添加により明らかなEGFPの蛍光強度の増加と，ウエスタンブロッティングによる翻訳フレームシフト産物の増加が確認された。

### III. 尿毒素物質ポリアミンの成体造血への影響

AZ1のノックアウトは，体内のポリアミンの増加，重篤な貧血と部分胎生致死を伴う多能性骨髄前駆細胞の減少をもたらすことを報告してきた。腎排泄性であるポリアミンは腎不全時に体内に蓄積するため，尿毒素物質としても知られている。慢性腎不全患者の10～15%はエリスロポイエチン（EPO）治療抵抗性を示す。その原因は分かっていないが，ポリアミンの蓄積がEPO抵抗性の造血分化障害をもたらす可能性がある。そこで成体骨髄造血がポリアミン負荷の影響を受けるかどうか調べるために，基礎配合飼料にポリアミン添加し，野生型マウスに摂食させて骨髄造血細胞への影響を解析した。その結果，ポリアミン負荷は成体骨髄の多能性前駆細胞の減少をもたらすことが明らかとなった。この結果は，ポリアミンの蓄積が慢性腎不全患者のEPO抵抗性貧血の一因となりうることを示唆する。

### IV. 選択的スプライシングにより生じる新規Azin1産物の解析

ポリアミンを正方向に調節するAzin1は，増殖刺激やがん化に伴って誘導され，ポリアミンにより翻訳調節や分解調節を受ける。遺伝子トラップ法により作製したAzin1変異マウスでは組織プトレッシンが低下するが，低レベルのAzin1発現が検出され，遺伝子トラップを回避する機構の存在が考え

られた。昨年度、選択的スプライシングによって生じた多種の *Azin1* 転写産物を見出し、その一部は *Azin1* 変異マウスで発現が大きく変動していた。今年度はさらに、遺伝子トラップの挿入配列の下流に新たに5つの選択的転写開始点 (TSS1-5) を同定した。TSS1-3は通常の翻訳開始部位の上流に位置し、*Azin1* 変異マウスの全長 *Azin1* の発現はこれらから転写されたものと推定された。TSS4は正常の翻訳開始コドンの下流に位置し、ここからの転写産物はN末端側アミノ酸を欠く短いタンパク質 (*Azin1* ΔN) をコードする。また、エキソン7が5側に延長され、新たな終結コドンを生じてC末端側約70%を欠いた *Azin1* タンパク質 (*Azin1* ΔC) をコードする新たなスプライシングバリエーションを同定した。*Azin1* ΔN と *Azin1* ΔC は AZ 結合活性を保持していた。マウス胎仔由来繊維芽細胞において *Azin1* ΔC と全長 *Azin1* の mRNA の発現はポリアミンにより相反的な制御を受けた。この結果はポリアミン調節性スプライシングが *Azin1* の機能を調節する可能性を示唆する。

#### V. スペルミン結合アプタマーの結合領域の解明

RNA アプタマーは、ランダムな配列を持つ RNA ライブラリーから標的分子との結合を指標に選別される機能性 RNA であり、標的分子の検出・解析ツールとして利用されたり、標的の結合配列/モチーフの解析に用いられる。我々はポリアミンに結合するアプタマーを用いて、未だ核酸に対する機能が不明なポリアミンの結合配列/モチーフを解明し、さらにアプタマーによるがんの診断系の開発を行っている。昨年度までに我々が取得したスペルミンに結合するアプタマーは、2つのステムループ構造を持つことが予測されるが、このうち強い結合活性を有している3'側のステムループ構造中のスペルミン結合領域の解析を行った。3'側のステムループ構造は ACA/C で形成される bulge out 構造を有しているが、この bulge out 構造を塩基対合させる変異を導入したところ、アプタマーの結合活性は著しく低下した。また、この構造に隣接する A-U 塩基対を他の塩基対や対合を作らない組み合わせにすると結合活性が下がった。またその隣に存在する G-U 塩基対は NMR スペクトル解析においてスペルミンとの相互作用が示唆された。以上のことから bulge out 領域とこれに隣接する2塩基対よりなるステム領域が結合に重要であることが分かった。

#### VI. 卵巣明細胞腺癌における発癌分子機構の解明

卵巣癌のうち日本人に比較的高頻度であり、治療抵抗性の明細胞腺癌 (CCC) では 17q21-23 の増幅が約40%の頻度で見つかる。この領域にコードされるフォスファターゼ PPM1D が原因遺伝子のひとつと考えられているが、その過剰発現の頻度は10%であり、他の遺伝子の関与が示唆されている。他の臓器の癌において高頻度に高発現することが知られている microRNA-21 (miR-21) は、17q21-23 に局在する TMEM49 遺伝子にコードされ、その標的として癌抑制遺伝子 PTEN が報告されている。我々は、17q21-23 増幅により miR-21 が過剰発現し、PTEN タンパク質の低下が発癌に関与する可能性を考え、CCC の臨床検体を用いて miR-21 と PTEN の発現を解析している。実際に 17q21-24 領域の増幅を認めた症例の一部では miR-21 の高発現と PTEN 発現低下が見られることが明らかになった。

#### 「点検・評価」

##### 1. 教育

主に2年生前期の基礎医科学 I 「分子から生命へ (講義、演習、実習)」を生化学講座、DNA 医学研究所および生化学研究施設と共同で担当した。演習・実習および講義との間で連携をとり、学生の興味を引き出し、思考を促すことに注意を払った。また演習と実習では少人数のグループに班分けを行い、自己学習とそれを基にしたディスカッションを通して学生間での意見交換の重要性について理解を深めさせるように努めた。実習では口頭試験を導入しており、知識を覚えるだけでなく論理的に理解し、説明できるように促し、それを評価するように努めた。また次年度において新たな実習内容で行なえるよう準備を進めた。その他、所属教員は医学総論、基礎医科学 II、臨床基礎医学 I、医学英語文献抄読、研究室配属、選択実習の各カリキュラムを担当した。また大学院教育においても共通カリキュラムの講義を担当した。

##### 2. 研究

これまでの研究を継続して推進しつつ、新たなテーマでの研究も立ち上がり、その成果も徐々に結実しつつある。研究業績としてコンスタントに国内外の学会等で発表を行っており、論文発表の準備も進められている。

## 研究業績

### III. 学会発表

- 1) Oguro A, Matsufuji S. Analyses of the binding manner of in vitro selected RNA to polyamine. RNA 2011 (16th Annual Meeting of the RNA Society and RNA Society of Japan 13th Annual Meeting). Kyoto, June.
- 2) Matsufuji S. Regulation of c-Myc by antizyme 2 and its biological significance. Gordon Research Conference on Polyamines. Waterville Valley, June.
- 3) Murai N, Matsufuji S. Novel c-Myc degradation pathway mediated by antizyme 2. Gordon Research Conference on Polyamines. Waterville Valley, June.
- 4) Murakami Y, Ohkido M, Murai N, Matsufuji S. (Poster) Expression analysis of antizyme inhibitor 1. Gordon Research Conference on Polyamines. Waterville Valley, June.
- 5) Oguro A, Matsufuji S. Binding Manner of in vitro Selected RNA against Spermine. Gordon Research Conference on Polyamines. Waterville Valley, June.
- 6) 大城戸真喜子, 原 孝彦 (都医学研), 松藤千弥. 限界希釈法を用いた AZ1 ノックアウトマウス胎仔肝由来 KSL 細胞の増殖能の検討. 第 4 回トランスグルタミナーゼ研究会 & 日本ポリアミン学会合同学術集会. 京都, 9 月.
- 7) 松藤千弥. アンチザイムの分子進化. 第 84 回日本生化学会大会. 京都, 9 月.
- 8) 村井法之, 松藤千弥. アンチザイム 2 による c-Myc の分解促進. 第 84 回日本生化学会大会. 京都, 9 月.
- 9) 村上安子, 大城戸真喜子, 滝沢浩子, 村井法之, 松藤千弥. アンチザイムインヒビター 1 の発現解析. 第 128 回成医学会総会. 東京, 10 月.
- 10) Oguro A, Matsufuji S. Isolation and evaluation of anti-polyamine aptamer as a diagnostic tool. 2011 Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on RNA & Oligonucleotide Therapeutics. Cold Spring Harbor, Dec.
- 11) Oguro A, Matsufuji S. Binding manner of anti-spermine aptamer reveals a preferential RNA structure for spermine. 第 34 回日本分子生物学会年会. 横浜, 12 月.
- 12) 小黒明広, 松藤千弥. RNA アプタマーを用いたスベルミン結合モチーフの解明. 日本ポリアミン学会第 3 回年会. さいたま 1 月.
- 13) 藤枝裕大<sup>1)</sup>, 柳田明日美<sup>1)</sup>, 小黒明広, 松藤千弥, 河合剛太<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>千葉工大). スベルミンに結合する RNA アプタマーの結合様式の解析. 日本ポリアミン学会第 3 回年会. さいたま 1 月.

## 薬理学講座

- 教授： 靱山 俊彦 中枢シナプスの生理学および薬理学  
教授： 木村 直史 呼吸・循環調節の生理学・薬理学, 医学教育  
講師： 大野 裕治 内分泌薬理学  
講師： 西 晴久 内分泌薬理学, アレルギー学  
講師： 石川 太郎 中枢神経の生理学および薬理学

### 教育・研究概要

#### I. 大脳基底核・前脳基底核シナプス伝達に関する研究 (靱山俊彦)

前脳基底核は中枢アセチルコリン性ニューロンの起始核であり, 記憶, 学習, 注意等の生理的機能と密接に関係するとともに, その病的状態としてアルツハイマー病との関連が示唆されている。また, 線条体は運動制御を司る中枢として, パーキンソン病等大脳基底核関連疾患と関連している。これらの中脳部位の興奮性および抑制性シナプス伝達機構および修飾機構につき, ニューロン同定の新たな手法を導入しつつ, 電気生理学的解析および形態学的解析を行ない, 伝達物質遊離制御における特定のドーパミン受容体と特定のカルシウムチャネルの選択的共役, およびその生後発達変化を明らかにした。また, 細胞内リン酸化酵素系の異常によって大脳基底核機能, シナプス伝達の異常が生じることを明らかにした。今後は大脳基底核, 前脳基底核シナプス伝達における転写因子等の情報伝達系の関与, さらにはフェロモン受容に關与する新規チャネル結合型受容体の機能を解明すべく, 研究を進めている。

大脳基底核シナプスおよび神経回路の再生機構の詳細は不明である。実験的に脳虚血状態を起こしたラットおよびパーキンソン病モデルラットを用いて, 傷害された線条体神経細胞, シナプス再生経過および再生機構を明らかにする目的で, 形態学および電気生理学的解析を行なった。本プロジェクトによる基礎的データが, 脳梗塞等の疾患に対する新たな治療法開発につながることを期待したい。

#### II. 水生脊椎動物の神経性呼吸調節に関する研究 (木村直史)

あくびは, ほぼ総ての脊椎動物にみられる共通の突発的な定型行動である。有羊膜類とその外群動物



のあくび行動について比較検討した。系統発生学的に哺乳綱より後に分岐したカメ目と、前に分岐した脊椎動物：両生綱、ハイギョ亜綱、条鰭綱およびサメ類（軟骨魚綱板鰓亜綱）のあくび行動を観察した結果、これらの下等脊椎動物のあくび行動は最大限の開口と口腔底を大きく引き下げる運動から構成されていた。水生のカメ類、両生類および空気呼吸魚（ハイギョ、ガーおよびポリプテルス）は、哺乳類とは異なり、あくびの間、決して喉頭口を開口することはなかった。これらの観察結果は、あくびが顎のある脊椎動物に共通の行動であり、肺呼吸よりも原始的な行動であることを示唆する。喉頭口の開口は、哺乳綱のような脊椎動物のあくび行動の特徴であると考えられる。哺乳類があくびの間に喉頭口を開口するのは、祖先的哺乳類への進化の過程において、横隔膜を駆動するために口腔底を引き下げる神経構造の一部を利用したことに起因するのかも知れない。

### III. 分泌型タンパク質の設計（大野裕治）

マウス IL-31 を HEK 細胞に発現させると、ほぼ 100% が細胞外に分泌された。そこでこの性質を利用し、緑色蛍光タンパク質 (EGFP) と融合タンパク質にしても分泌されることを確認した。さらに IL-31 の分泌シグナルを検討したところ、シグナルペプチドと最初の糖鎖結合部位までの 28 アミノ酸が重要であった。核移行シグナルを持つ p53 や膜タンパク質であるアクアポリンなどのタンパク質もこの 28 個のアミノ酸を N-末に結合させることにより、細胞外に分泌された。

#### IV-1. ヒト株化肥満細胞を用いたプリン受容体による脱顆粒修飾機構に関する研究（西 晴久）

ヒト株化肥満細胞の LAD2 を用い、FcεRI への刺激を介したアレルギー性脱顆粒に対する細胞外プリンによる脱顆粒制御に関し、その細胞内機構を検討した。その結果、LAD2 のアレルギー性脱顆粒反応に対する修飾作用（促進/抑制）は、プリン受容体刺激後の細胞内カスケード中のホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (PI3K) からセリン/スレオニンキナーゼの Act の間の経路からの何らかの作用が、FcεRI 刺激の下流リン酸化に対して作用を呈することで発揮されることが示唆された。以上の結果は、プリン作動性システムの調節が I 型アレルギーの新しい治療法に繋がる可能性が示唆された。

#### IV-2. ヒト株化副腎皮質細胞を用いたプリン受容体刺激による糖質コルチコイド産生に関する研究（西 晴久）

ヒト株化副腎皮質細胞の H295R を用い、副腎皮質のステロイド産生に果たすプリン受容体の機能について調べた。その結果、H295R にサブクラスが複数種発現しているプリン受容体は細胞内  $Ca^{2+}$  上昇を引き起こし、中でも P2Y<sub>1</sub> 型は、糖質コルチコイド産生に必要と考えられる細胞外からの  $Ca^{2+}$  流入へと繋がる SOCE（容量依存性  $Ca^{2+}$  流入）の活性化と連関することがわかった。一方で、H295R に発現するいくつかのプリン受容体サブタイプの中には、やはり糖質コルチコイド産生に重要であるサイクリック AMP 産生と連関するものもあることがわかった。以上より、ヒト副腎皮質でプリン受容体刺激により、細胞内セカンド・メッセンジャーのクロストークを介してステロイド産生がなされる可能性が示唆された。

#### V. 大脳小脳連関における橋核ニューロンの発火パターン（石川太郎）

大脳皮質からの体性感覚信号は橋小脳路を介して小脳へ送られる。これまでの研究において、ラットのヒゲおよび口唇部皮膚への体性感覚刺激により、小脳投射線維（苔状線維）に高頻度のバースト発火が惹起されることが知られていたが、このような高頻度発火がどのような細胞機構で生成されるか知られていなかった。そこで、我々は急性脳スライス標本および麻酔下動物の橋核ニューロンから記録を行い、活動電位発火とシナプス電流を調べたところ、これらの細胞は脱分極により高頻度発火が可能である一方で、低頻度のシナプス入力によっては発火しないことが明らかになった。現在は、これら橋核ニューロンの発火特性を詳細に検討している。

#### VI. ケトン食療法における抗けいれん作用の機序解明（川村将仁）

ケトン食療法は高脂肪、低炭水化物食により血中ケトン体を増加させ、擬似絶食状態を引き起こす食事療法であり、近年、薬剤耐性の難治性てんかん患者にも効果があることが報告されてからその有用性が注目されつつある。しかしながら、ケトン食療法の抗けいれん作用の機序は未解明である。ケトン食療法は、(1) 血中ケトン体増加を引き起こす。しかし、ケトン体自身は神経活動に直接影響を及ぼさない、(2) 低血糖を引き起こし、その程度はケトン食療法の抗けいれん作用と相関する、(3) 脳内 ATP の増

加を引き起こすことが報告されている。ケトン食療法における抗けいれん作用の機序を解明するために、ラット急性海馬スライス標本において、CA3錐体細胞より全細胞パッチクランプ記録を行った。海馬CA3錐体細胞において細胞内ATP濃度が十分もしくは高濃度存在する時は、細胞外グルコース濃度低下により pannexin-1 チャンネルが開口しATPが細胞外に放出され、アデノシンに加水分解された後アデノシン A<sub>1</sub> 受容体を活性化し、CA3錐体細胞に過分極を引き起こすことが示された。この細胞外グルコース濃度低下により引き起こされる海馬CA3錐体細胞のオートクリン調節はケトン食療法における抗けいれん作用の機序の一つと考えられた。

## Ⅶ. 小脳傍片葉領域における視覚応答について (志牟田美佐)

我々のこれまでの研究により、小脳の傍片葉領域には視覚系の信号が入力しており、顆粒細胞の大部分が視覚刺激に応答することが知られていたが、この領域におけるプルキンエ細胞の応答は詳しく調べられていなかった。そこで我々は麻酔下ラットのプルキンエ細胞から記録を行った。その結果、視覚刺激によりプルキンエ細胞の「単純スパイク」の発火頻度に変化が起こることが示されたが、複雑スパイクが誘発されることはなかった。現在は、大脳皮質視覚野を直接的に電気刺激する方法を用い、単純スパイクと複雑スパイクを独立的に誘発する刺激方法を探索しており、これによりプルキンエ細胞における視覚応答の特徴を抽出できるものと期待される。

### 「点検・評価」

#### 1. 教育

教職員は全員、講義・薬理学実習および症候学演習に参加している。初山は教学委員、基礎医科学Ⅱコースのユニット生体と薬物、機能系実習および臨床基礎医科学Ⅰコースのユニット病態と薬物のユニット責任者、基礎医科学Ⅱ総合試験委員をつとめた。木村は教学委員、試験委員会委員長、カリキュラム委員会副委員長、医師国家試験対策実行委員、コース医学総論ⅠおよびⅡのコース責任者等をつとめた。大野は症候学演習運営委員、西は医学卒業総括試験委員、基礎医科学Ⅱ総合試験委員等をそれぞれつとめた。石川は基礎医科学Ⅱ口頭試験委員をつとめ、川村は基礎医科学Ⅱ口頭試験委員および症候学演習運営委員をつとめた。薬理学実習については、長年の積み重ねにより *in vivo*, *in vitro* 共に充実した実習となっている。研究手法の進歩により、古典

的薬理学解析手法に習熟した研究者、教員が全国的に減少しているが、実習を通じて古典的手法を継承し続けたいと考えている。

#### 2. 研究

本講座では、中枢シナプス伝達に関する研究をはじめとする上記Ⅰ-Ⅶの各研究が、各々独立した小グループによって行なわれている。

研究に関係した委員会関係では、初山は動物実験委員、木村は東京慈恵会医科大学雑誌編集委員長、Jikeikai Medical Journal 編集委員をつとめた。大野は遺伝子組換え実験安全対策委員および遺伝子組換え実験安全対策委員会の安全主任者をつとめた。

## 研究業績

### Ⅰ. 原著論文

- 1) Mitsumori T<sup>1)</sup>, Furuyashiki T<sup>1)</sup>, Momiyama T, Nishi A<sup>2)</sup>, Shuto T<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Kurume Univ.), Hayakawa T<sup>1)</sup>, Ushikubi F (Asahikawa Med. Coll.), Kitaoka S<sup>1)</sup>, Aoki T<sup>1)</sup>, Inoue H<sup>1)</sup>, Matsuoka T<sup>1)</sup>, Narumiya S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kyoto Univ.). Thromboxane receptor activation enhances striatal dopamine release, leading to suppression of GABAergic transmission and enhanced sugar intake. *Eur J Neurosci* 2011; 34(4): 594-604.
- 2) Kawamura M Jr., Kawamura M. Long-term facilitation of spontaneous calcium oscillations in astrocytes with endogenous adenosine in hippocampal slice cultures. *Cell Calcium* 2011; 49(4): 249-58.
- 3) Ruskin DN<sup>1)</sup>, Ross JL<sup>1)</sup>, Kawamura M Jr., Ruiz TL<sup>1)</sup>, Geiger JD (Univ. North Dakota), Masino SA<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Trinity College). A ketogenic diet delays weight loss and does not impair working memory or motor function in the R6/2 1J mouse model of Huntington's disease. *Physiol Behav* 2011; 103(5): 501-7.
- 4) Masino SA<sup>1)</sup>, Kawamura M Jr., Plotkin LM<sup>1)</sup>, Svedova J<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Trinity College), Dimario FJ Jr. (UConn Health Center), Eigsti IM (Univ. Connecticut). The relationship between the neuromodulator adenosine and behavioral symptoms of autism. *Neurosci Lett* 2011; 500(1): 1-5.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) Kimura N. The origin of yawning behavior in vertebrates and inspiratory activity in mammals. 8th International Congress of Comparative Physiology and Biochemistry. Nagoya, May. [比較生理生化学 2011; 28 (Suppl.): 152]
- 2) Momiyama T, Sato A<sup>1)</sup>, Katsuki M (Natl. Inst. Basic Biol.), Sasaoka T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kitasato Univ. Sch. Med.).

Motor activity and GABAergic synaptic transmission of D1 and D2 receptor knock-out mice. 8th IBRO World Congress of Neuroscience. Florence, July.

- 3) 初山俊彦, 佐藤朝子<sup>1)</sup>, 勝木元也 (基生研), 笹岡俊邦<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>北里大). ドーパミンD1およびD2受容体ノックアウトマウスにおける行動および線条体GABA性シナプス伝達の解析. 第34回日本神経科学大会. 横浜, 9月. [Neurosci Res 2011; 71(Suppl.): e87]
- 4) Ishikawa T, Shimuta M, Li WB (Hebei Medical Univ.). The origin of high-frequency firing pattern of the cerebellar mossy fibers. 第34回日本神経科学大会. 横浜, 9月. [Neurosci Res 2011; 71(Suppl.): e246]
- 5) Kawamura M. Long-term facilitation of spontaneous astrocytic calcium oscillations with endogenous adenosine in the hippocampus of the rats. 第34回日本神経科学大会. 横浜, 9月.
- 6) Ishikawa T. Signalling patterns of sensory afferent to the cerebellum. Invited Lecture in Hebei Medical University. Shijiazhuang, Sept.
- 7) 西 晴久. 肥満細胞におけるプリン受容体を介した脱顆粒制御機構. 第125回日本薬理学会関東部会. 船橋, 10月. [日薬理誌 2012; 139(1): 18P]
- 8) 川村将仁. アデノシン受容体の活性化を介した海馬アストロサイト自発的カルシウム・オシレーション頻度の長期増強. 生理学研究所研究会: 情報伝達物質としてのプリンの意義. 岡崎, 10月.
- 9) 初山俊彦. ラット中脳ドーパミン性ニューロンからのドーパミン遊離とニューロン活動の同時記録. 第85回日本薬理学会年会. 京都, 3月. [J Pharmacol Sci 2012; 118(Suppl. 1): 40]
- 10) Nishi H. Purinergic receptors modulate degranulation in LAD2 cells. 第85回日本薬理学会年会. 京都, 3月. [J Pharmacol Sci 2012; 118(Suppl. 1): 173]
- 11) 初山俊彦, 佐藤朝子<sup>1)</sup>, 勝木元也 (基生研), 笹岡俊邦<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>北里大). ドーパミン受容体ノックアウトマウスにおける行動および線条体抑制性シナプス伝達の解析. 第89回日本生理学会大会. 松本, 3月. [J Physiol Sci 2012; 62(Suppl. 1): S94]
- 12) 木村直史. あくびの起源と吸息性活動. 第89回日本生理学会大会. 松本, 3月. [J Physiol Sci 2012; 62(Suppl. 1): S193]
- 13) Shimuta M, Ishikawa T, Li WB (Hebei Medical Univ.). Firing frequency of pontine neurons projecting to the cerebellar hemisphere. 第89回日本生理学会大会. 松本, 3月. [J Physiol Sci 2012; 62(Suppl. 1): S102]

#### IV. 著 書

- 1) Masino SA<sup>1)</sup>, Svedova J<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Trinity College),

Kawamura M Jr., Dimario FJ Jr. (UConn Health Center), Eigsti IM (Univ. Connecticut). Chapter6: Adenosine and autism—Recent research and a new perspective. In Eapen V, editor. Autism: A neurodevelopmental journey from genes to behavior. Rijeka: InTech, 2011. p.103-22.

## 病 理 学 講 座

- 教授：羽野 寛 人体病理学：特に肺・肝の臓器病理学
- 教授：福永 眞治 (病院病理部に出向) 人体病理学：産婦人科腫瘍
- 教授：酒田 昭彦 (病院病理部に出向) 人体病理学：脂肪性肝疾患の進展とバルーニング変性の
- 准教授：鈴木 正章 人体病理学：特に泌尿生殖器・乳癌の病理
- 准教授：池上 雅博 (病院病理部に出向) 人体病理学：特に消化管の病理
- 准教授：千葉 諭 人体病理学：特に肝・骨髄・循環・睪・胎生形態学の病理
- 准教授：鷹橋 浩幸 人体病理学：特に泌尿生殖器、分子病理学、診断病理学
- 講師：野村 浩一 (病院病理部に出向) 人体病理学：特に婦人科の病理
- 講師：金網友木子 人体病理学：腎生検組織を中心としたヒト腎組織病理の形態的解析 (病院病理部に出向)
- 講師：原田 徹 (病院病理部に出向) 人体病理学：特に呼吸器疾患、肝疾患
- 講師：鹿 智恵 がんの発生・進展に関連する責任遺伝子の検索：特に肝がん、肺がん

### 教育・研究概要

#### I. 肝臓に関する研究

1. 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の線維化過程の研究を継続した。前年報で報告のように、NASH の線維化過程は隣接する中心静脈相互の架橋性線維化が先行し、門脈域は温存される傾向にある。NASH が肝硬変に移行することを考慮すれば、小葉構造の維持されているこの時期は precirrhotic stage と位置付ける事ができる。今回架橋性線維化が高度に進展した剖検例の組織再構築による検討においても、この架橋線維化は殆どが中心静脈間を結ぶ線維化であり、中心静脈域と門脈域との線維性連結を示したのは僅かであった。結果的に中心静脈を含む線維化域は網状となり、網目の中に門脈域が分布するという構図を示し、いわゆるうっ血性肝硬変を想起させる変化であった。門脈枝の検討では、予

想通り門脈枝には大きな傷害のないことが示された。この症例でも静脈に絡みつくように走行する顕著な動脈の発達がみられた。この動脈は門脈域の動脈と連続しており、既存の動脈由来であることが確認された。precirrhotic stage からどのような血管構築の変化を経て硬変肝に移行するのか、今後の課題として残った。また非平衡系における、散逸構造 (自己組織化) を考える上で一つの資料を与えてくれた。

2. 非アルコール性脂肪性肝炎を対象に、その発生と進展機序について特にバルーニング変性に注目し、検討した。バルーニング変性は小葉中心域、線維化巣周囲で目立ったが、必発ではなく、また、脂肪変性、炎症との関わりも乏しかった。さらに、バルーニング変性とその前段階の変化を検討すべく、電顕検索を行ったが、電顕ではバルーニング変性は同定できなかった。

3. 肝内異常血路の見られた2剖検例について、肝腫瘍の発生と異常血管の存在との因果関係を検索した。現在のところ結論を得るまでに至っていないが、連続切片による追究の準備を整えた。

4. 我々は肝細胞がんの発生と転移過程に関連する真の責任遺伝子を同定することを目指し、候補領域 8p22-23 から *DLCL1*, *DBC2*, *MTUS1* などを含む10数個の候補遺伝子を選出し、様々な手法を用いて挑戦的な研究を行ってきた。その結果、いずれの遺伝子においても、有意な突然変異が認められなかったことから、これらの遺伝子が塩基配列の変化により直接的に肝細胞がんの発生に関与する可能性の低いことが示唆された。

5. 常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) における肝嚢胞病変について、連続組織切片を作成し組織構造を再構築し形態解析を行った。

#### II. 腎臓に関する研究

腎生検症例を中心として、内外の施設の症例について、合同で検討、協議する活動を行った。特発性および薬剤性間質性腎炎について、腎組織中の間質傷害の出現パターンを解析し、腎間質傷害の多くは髓放線領域から出現する傾向にあるという知見が得られた。

#### III. 消化管に関する研究

1. 非腫瘍性大腸ポリープについてまとめた。過去5年間に集積された大腸ポリープは、5,058病変で、そのうち4,362病変86.2%が腫瘍性病変であった。残り696病変13.8%が非腫瘍性ポリープであった。非腫瘍性ポリープの内最も多い病変が過形成性ポ

リープで259病変37.2%，次いで若年性ポリープ121病変17.3%であった。それぞれのポリープの組織上の特徴についても検索した。

2. 消化管の間葉系腫瘍に関して、免疫組織化学染色を中心に形態診断の総説をまとめた。

#### IV. 呼吸器に関する研究

中心性肺気腫に関して、肺の厚切り標本を用い肺気腫のmorphogenesisについての考察を行ってきた。引き続き、正常肺と気腫肺について、連続する厚切り標本および5ミクロンの連続切片を用いて組織立体再構成を行い、血管構築の変化を追究した。正常肺では肺動脈は規則的に分岐して整然とした分布を示す。さらに肺静脈は、この肺動脈枝に嵌合するように枝を伸ばしている。肺気腫になると、高度の障害領域では肺動脈密度は明らかに減少し、分岐を失った肺動脈が単純走行しているのが見られた(いわゆる宙吊り血管)。これは肺泡の破壊に端を発する肺構造破壊の結果を反映しているものと考えられる。

#### V. 泌尿生殖器に関する研究

1. 腎細胞癌について、腎癌取扱規約にそって所見をとり、症例の集積をしている。特に規約のstage分類に変更があったので、今までの症例の再評価を行っている。

2. 前立腺癌の研究では、臨床癌におけるpAKTとERGの発現の関連を調べた。pAKTは日本人前立腺癌の約半数、ERGは約25%に発現しており、pAKTの発現強度とERGの発現には逆相関がみられた。したがってこの2つの癌化経路の関連性は薄く、お互い独立したものであることが示唆された。今世紀に入ってからの前立腺癌発生の動向を知るため、2008~11年の剖検例におけるラテント癌の頻度、癌体積、年齢などのデータを過去(1980年代)の慈恵医大のデータと比較検討したところ、癌の出現頻度は倍増し、ことに大型の癌が増えていることを見出した。また前立腺肉腫の1例報告の指導を行った。

3. 欧米人の約50%の前立腺癌はERGとTM-PRSS2の遺伝子融合により発癌していることを近年報告した。しかし、アジア人におけるERGの発現はあまり詳細に検討されていない。欧米の検討に続きアジア人、特に日本人に焦点をあて研究している。

#### VI. 産婦人科に関する研究

子宮内膜のatypical polypoid adenomyomaについて、自験例、班会議症例50例を用いて臨床病理学的に検討した。内膜搔爬材料による病理診断は容易ではなくendometrioid adenocarcinomaとoverdiagnosisされる症例も少なくない。以前の報告以上に像が多彩で筋層内に進展する症例、腺筋症内の病変もみられる。15例でendometrioid adenocarcinomaの合併が見られたが、予後は良好で死亡例はない。再度の内膜搔爬、hormone療法症例で子宮摘出された症例では全例において病変の残存が見られた。治療は妊孕性を強く希望する症例以外は子宮摘出が適応とされる。

#### VII. 乳腺に関する研究

乳腺良悪境界病変を約191例集め、電算化した。これらの症例は病理医により、良性(過形成)~悪性(非浸潤性乳管癌)まで診断にばらつきがあり、これらをアクチン、p63、CD10の免疫染色で検討した。管内の増生部位にまで筋上皮が陽性である(二相性が明瞭である)場合、乳頭腫であり、良性である。ところが、管の周囲のみの陽性所見である(筋上皮がある)場合、良悪の判定にばらつきが出ることが分かった。

#### VIII. その他の研究

1. 日常の病理診断で経験される稀な症例の組織学的、免疫組織学的検討の一環として、直腸goblet cell carcinoidにganglion neuromaを合併した症例、および胃原発benign mesenchymal tumorの症例、primitive neuroectodermal tumor of the prostateの症例について検索した。

2. 静脈硬化症による虚血性腸炎に腸嚢胞状気腫症の合併した一例について、臨床病理学および文献的考察を行った。

#### 「点検・評価」

スタッフおよび基本的業務：業務は教育、研究、診断業務である。講座は主として教育、病院病理部は主として病理診断業務を担っているが、この基本的役割分担は本年も変わらない。平成23年4月時点でのスタッフの体制は、病理学講座は、教授1人、准教授3人、講師1人、助教2人、本院病理部は准教授1人、講師2人、助教6(内1人国内留学、1人休職)のスタッフでスタートした。分院病理部の陣容は葛飾医療センター(旧青戸病院)病院病理部は教授1人、第三病院病理部は教授1人、柏病院病理部は講

師1, 助教1である。

本年より3人の新人(1人は病理経験者)が加わり, 病理医不足解決に向けての曙光とならん事が大いに期待される。なお青戸, 第三病院の病院病理部においては, 引き続き外部から臨時に病理医の応援を得て, 業務を遂行した。

教育: 基本的に昨年度と変わらない。座講については, 3年生コース臨床基礎医学I, 4年生コース臨床医学を中心に病理学関連科目の講義が行われた。前者では主に病因病態, 炎症, 代謝, ヒトの時間生物学, 腫瘍などのユニットにおいて病理学関連の講義を受け持った。臨床医学Iは臓器別疾患となるが, 多くのユニットに参加して, 疾患の病理学的側面について講義し, 病理に課せられた責務を果たした。4年生の講義は昨年度より70分に短縮され, 今年度もそれに相応しい教え方が要求された。演習, 実習関係では大きなものとして, 3年ユニット病理学総論実習, 4年ユニット病理学各論実習がある。総論実習については週1回, 4月~7月, 各論実習については週1回, 5月~11月に行われそれぞれ終了した。実習指導形式に関しては従来の形式を踏襲, 本年も学生をグループ分けして細かい指導を心掛けた。その他, 3年症候学演習, 研究室配属, 6年選択実習にも参加した。選択実習は昨年と同様に3フェーズまで学生を取った。昨年より取り入れた, 薄切, 染色, 電顕などの実習は概ね好評であった。CPCについては, 研修医を対象とするCPCに3年生から6年生まで参加し, 順調に行なわれたが, 学生にとっては理解が難しいという意見があったため, 学生にも理解できるように, 略語や術語の使い方に気をつけ, また丁寧な説明を心掛けてもらった。

病理診断業務および病理解剖: 病院病理部では, 1年間(2011年1~12月)約16,557件の手術・生検検体, 約17,116件の細胞診の診断業務が行なわれた。各分院においても同様に多くの検体の処理と診断が行われた。協力と努力により大過なく業務を進めてきたことは評価されてよい。病理解剖の数は1年間(2011年1~12月)41件で, ついに50件を下回った。臨床には剖検から学ぶという実証の態度がなお一層求められるし, 我々も臨床の納得いく剖検報告を出せるように努力する必要がある。

研究: 病理学講座・病院病理部は, 本学の伝統である人体病理を中心に, 診断病理, 臓器病理学などの研究活動を行なっている。臓器病理学では肝臓, 肺, 肺を中心に行なわれた。診断病理学では, 腫瘍関連が主で, 消化管, 前立腺, 乳腺, 女性生殖器等について行なわれた。また前立腺癌, 肝臓癌

についてはその pathogenesis について分子生物学的研究がなされた。診断業務や教育などの日常業務に時間がとられるという, 研究遂行には厳しい環境には変わりがなかったが, 地道に行なうことが大切であろう。得られたデータや資料を基に考えを纏める事は有意義で, そのためには論文という形で著わす努力が求められる。また若手研究者が症例発表を行なったが, 形態学の習得にはある程度の経験が必要であるので, こういう事の積み重ねは将来大きな意味を持つてくると思われる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Hayashi N, Matsushima M, Yamamoto T, Sasaki H, Takahashi H, Egawa S. The impact of hypertriglyceridemia on prostate cancer development in patients aged  $\geq 60$  years. *BJU Int* 2011; 109(4): 515-9.
- 2) Akamatsu S, Takata R, Haiman CA, Takahashi A, Inoue T, Kubo M, Furihata M, Kamatani N, Inazawa J, Chen GK, Marchand LL, Kolonel LN, Katoh T, Yamano Y, Yamakado M, Takahashi H, Yamada H, Egawa S, Fujioka T, Henderson BE, Habuchi T, Ogawa O, Nakamura Y, Nakagawa H. Common variants at 11q12, 10q26 and 3p11.2 are associated with prostate cancer susceptibility in Japanese. *Nat Genet* 2012; 44(4): 426-9.
- 3) Onda S, Okamoto T, Kanehira M, Fujioka S, Harada T, Hano H, Fukunaga M, Yanaga K. Histopathologically proven autoimmune pancreatitis mimicking neuroendocrine tumor or pancreatic cancer. *Case Rep Gastroenterol* 2012; 6(1): 40-6.
- 4) Kano A, Ujita M, Kobayashi M, Sunakawa Y, Shirahama J, Harada T, Kanehira C, Fukuda K. Radiographic and CT features of radiation-induced organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy. *Jpn J Radiol* 2011; 30(2): 128-36.
- 5) Wakui S, Motohashi M, Muto T, Takahashi H, Hano H, Jutabha P, Anzai N, Wempe MF, Endou H. Sex-associated difference in estrogen receptor  $\beta$  expression in N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced gastric cancers in rats. *Comp Med* 2011; 61(5): 1-7.
- 6) Hara H, Araya J, Takasaka N, Fujii S, Kojima J, Yumino Y, Shimizu K, Ishikawa T, Numata T, Kawaiishi 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. *Am J Respir Cell Mol*

- Biol 2012; 46(3) : 306-12.
- 7) Matsumoto N, Umezawa T, Sasaki T, Nakajima K, Kanetsuna Y, Sasaki H. Clinical and prognostic value of the presence of irregular giant nuclear cells in pT1 ovarian clear cell carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2011; 17(3) : 605-11.
  - 8) Derosa CA, Furusato B, Shaheduzzaman S, Srikanthan V, Wang Z, Chen Y, Siefert M, Ravindranath L, Young D, Nau M, Dobi A, Werner T, McLeod DG, Vahey MT, Sesterhenn IA, Srivastava S, Petrovics G. Elevated osteonectin/SPARC expression in primary prostate cancer predicts metastatic progression. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012; 15(2) : 150-6. Epub 2011 Nov 29.
  - 9) Rhim JS<sup>1</sup>, Li H<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Uniformed Services University of the Health Sciences), Furusato B (Armed Forces Institute of Pathology). Novel human prostate epithelial cell culture models for the study of carcinogenesis and of normal stem cells and cancer stem cells. *Adv Exp Med Biol* 2011; 720: 71-80.
  - 10) Furusato E<sup>1</sup>, Shen D<sup>2</sup>, Cao X<sup>2</sup>, Furusato B<sup>1</sup>, Nussenblatt RB<sup>2</sup>, Rushing EJ<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Armed Forces Institute of Pathology), Chan CC<sup>2</sup> (<sup>2</sup>National Institutes of Health) Inflammatory cytokine and chemokine expression in sympathetic ophthalmia: a pilot study. *Histol Histopathol* 2011; 26(9) : 1145-51.
  - 11) Furusato B, van Leenders GJ<sup>1</sup>, Trapman J<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Erasmus Medical Center), Kimura T, Egawa S, Takahashi H, Furusato M, Visakorpi T (University of Tampere), Hano H. Immunohistochemical *ETS*-related gene detection in a Japanese prostate cancer cohort: diagnostic use in Japanese prostate cancer patients. *Pathol Int* 2011; 61(7) : 409-14.
  - 12) van Leenders GJ<sup>1</sup>, Boormans JL<sup>1</sup>, Vissers CJ<sup>1</sup>, Hoogland AM<sup>1</sup>, Bressers AA<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Erasmus Medical Center), Furusato B<sup>2</sup>, Trapman J<sup>2</sup> (<sup>2</sup>Armed Forces Institute of Pathology). Antibody EPR3864 is specific for ERG genomic fusions in prostate cancer: implications for pathological practice. *Mod Pathol* 2011; 24(8) : 1128-38.
  - 13) Fukunaga M. Paratesticular endometriosis in a man with a prolonged hormonal therapy for prostatic carcinoma. *Pathol Res Pract* 2011; 208(1) : 59-61.
  - 14) Fukunaga M. Editorial comment from Dr Fukunaga to Glomus tumor of the kidney. *Int J Urol* 2011; 18(12) : 871-2.
  - 15) Miyoshi J, Ohba T, Fukunaga M, Katabuchi H. Clinical features of early-stage nonhydropic mole for diagnosis of persistent trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2011; 118(4) : 847-53.
  - 16) Fukunaga M. Pure alveolar rhabdomyosarcoma of the uterine corpus. *Pathol Int* 2011; 61(6) : 377-81.
  - 17) Inagaki T, Fukuda T, Ohta A, Hano H. No oncogenic role for WT1 in peripheral nerve sheath tumors. *Jikeikai Med J* 2011; 58(4) : 95-102.
  - 18) Kamoi S, Ohaki Y, Mori O, Yamada T, Fukunaga M, Takeshita T. Determining best potential predictor during high-dose progestin therapy for early staged and well-differentiated endometrial adenocarcinoma using semiquantitative analysis based on image processing and immunohistochemistry. *J Nihon Med Sch* 2011; 78(2) : 84-95.
  - 19) 佐藤力弥<sup>1</sup>, 川村 武<sup>1</sup>, 佐々木邦明<sup>1</sup>, 野口忠昭 (高野病院), 細野知宏<sup>1</sup> (<sup>1</sup>川村病院), 池上雅博. 腸重積をきたした横行結腸巨大脂肪腫の1例. *日臨外会誌* 2012; 73(3) : 613-7.
  - 20) 梅澤 敬, 星山佳治, 落合和徳, 池上雅博. 30歳未満女性の子宮頸がんに対する意識とがん検診受診要因に関する研究. *厚生指標* 2012; 59(2) : 17-22.
  - 21) 田村休心, 荒川廣志, 月永真一郎, 小田原俊一, 湯川豊一, 松平 浩, 高原映崇, 永妻啓介, 内山 幹, 佐藤憲一, 古谷 徹, 小井戸薫雄, 大草敏史, 角谷 宏, 池上雅博, 田尻久雄. 腹腔鏡下切除を施行した胃 inverted hyperplastic polyp の1例. *Prog Dig Endosc* 2011; 79(2) : 70-15.
  - 22) 細野知宏<sup>1</sup>, 川村 武<sup>1</sup>, 村上慶四郎<sup>1</sup>, 佐藤力弥<sup>1</sup>, 野口忠昭<sup>1</sup>, 佐々木邦明<sup>1</sup>, 川村統勇<sup>1</sup> (<sup>1</sup>秀峰会川村病院), 池上雅博. 下行結腸化膿性肉芽腫の1手術症例. *日消外会誌* 2011; 44(8) : 1039-46.
  - 23) 清水哲也, 氏田万寿夫, 沼田尊功, 原田 徹, 桑野和善, 福田国彦. TNF阻害剤使用中に *Mycobacterium avium* による気胸を呈した1例. *日呼吸会誌* 2011; 49(8) : 583-7.
  - 24) 新井俊文<sup>1</sup>, 高崎 健<sup>1</sup>, 大原敏哉<sup>1</sup>, 金井信雄<sup>1</sup>, 吾妻 司<sup>1</sup>, 原田 徹<sup>1</sup> (<sup>1</sup>佼成病院). 腹腔鏡下胆嚢摘出術時の胆石腹腔内落下により腹腔内膿瘍, 胃壁内肉芽腫を形成した1例. *日消外会誌* 2011; 44(4) : 415-21.
  - 25) 石黒晴哉, 木村貴純, 二上敏樹, 吉澤 海, 安部 宏, 須藤 訓, 相澤良夫, 酒田昭彦, 田尻久雄. 経過観察中に全身性エリテマトーデスを発症した, 肝細胞がん合併原発性胆汁性肝硬変の1例. *肝臓* 2011; 52(10) : 679-86.
  - 26) 衛藤 謙, 阿南 匡, 大熊誠尚, 藤田哲二, 柏木秀幸, 斎藤彰一, 池上雅博, 矢永勝彦. 腹腔鏡下虫垂切除術後5年以上生存した早期虫垂癌の1例. *日臨外会誌* 2011; 72(5) : 1171-5.
  - 27) 井廻良美, 神尾麻紀子, 野木裕子, 川瀬和美, 鳥海

- 弥寿雄, 内田 賢, 池上雅博. G-CSF 産生再発乳癌の1例. 日臨外会誌 2011; 72 (10): 2512-5.
- 28) 武藤篤彦<sup>1)</sup>, 酒井 謙<sup>1)</sup>, 兵頭洋二<sup>1)</sup>, 水入苑生<sup>1)</sup>, 相川 厚<sup>1)</sup>, 大久保陽一郎<sup>1)</sup>, 根本哲生<sup>1)</sup>, 渋谷和俊<sup>1)</sup> (東邦大学), 金網友木子, 吉田雅治 (東京医科大学). 腎生検所見から何を学ぶか (No.46) 発症早期に腎生検で診断し得たりポ蛋白糸球体症の1例. 腎と透析 2012; 72(3): 395-403.
- 29) 宇野正志, 都筑俊介, 小池祐介, 畠 憲一, 波多野孝史, 岸本幸一, 吉良慎一郎, 額川 晋, 中野雅貴, 金網友木子. 右副腎に発生した炎症性偽腫瘍の一例. 泌外 2011; 24(臨増): 546.

## II. 総 説

- 1) 斎藤彰一, 二上敏樹, 玉井尚人, 大谷友彦, 相原弘之, 鈴木武志, 加藤智弘, 田尻久雄, 池上雅博. 【大腸 SM 癌浸潤距離 1,000 $\mu$ m の現状と課題】「浸潤距離 1,000 $\mu$ m」の問題点・矛盾点 (課題) 臨床診断の問題肉眼型別にみた浸潤距離とリンパ節転移の観点から. Intestine 2012; 16(2): 149-56.
- 2) 中尾 裕, 斎藤彰一, 大谷友彦, 相原弘之, 鈴木武志, 加藤智弘, 田尻久雄, 池上雅博. NBI 拡大観察による病理組織学的スクリーニング検査の有用性. 日大腸検会誌 2011; 44(8): 1039-46.
- 3) 斎藤彰一, 池上雅博, 中尾 裕, 大谷友彦, 二上敏樹, 相原弘之, 加藤智弘, 田尻久雄, Jaramillo Edgar. 【大腸鋸歯状病変と癌化】大腸鋸歯状病変の内視鏡診断 画像強調観察 (光デジタル法) 所見を中心に. 胃と腸 2011; 46(4): 428-41.
- 4) 郷田憲一, 土橋 昭, 吉村 昇, 炭山和毅, 豊泉博史, 加藤智弘, 田尻久雄, 池上雅博, 貝瀬 満. 【Barrett 食道癌の診断】主題 Barrett 食道癌の内視鏡診断 IEE を用いた拾い上げ診断のポイント. 胃と腸 2011; 46 (12): 1826-34.
- 5) 二上敏樹, 斎藤彰一, 石井宏則, 小林裕彦, 三戸部慈実, 相原弘之, 安部 宏, 田尻久雄, 池上雅博. 【大腸 SM 癌に対する内視鏡治療の適応拡大】主題大腸 pSM 癌に対する内視鏡治療根治基準の拡大 リンパ節転移予測因子に関する検討 特殊染色による脈管侵襲判定を中心に. 胃と腸 2011; 46 (10): 1459-68.
- 6) 相原弘之, 斎藤彰一, 二上敏樹, 田尻久雄, 池上雅博. 【大腸 SM 癌の取り扱い】当科における大腸 SM 癌の内視鏡診断・治療方針. 消化器内科 2011; 52(2): 168-73.
- 7) 原田 徹, 池上雅博. 形態診断に役立つ組織化学・分子生物学消化管間葉系腫瘍の診断 免疫組織化学染色. 胃と腸 2011; 46(10): 1551-61.
- 8) 金網友木子, 山口 裕. 【腎生検診断の標準化と新分類】尿細管間質傷害の病理組織学的アプローチ. 病

理と臨 2011; 29(11): 1241-9.

- 9) 福永真治. 異型ポリープ状腺筋腫 atypical polypoid adenomyoma (APAM) の病理診断. 日婦腫瘍会誌 2012; 30(1): 1-5.
- 10) 福永真治. 【軟部腫瘍Ⅱ - 病理診断と最近の話題 -】日常診断上おさえておきたい腫瘍 血管性腫瘍の診断のポイント. 病理と臨 2012; 30(3): 293-9.

## III. 学会発表

- 1) 原田 徹, 佐藤 峻, 片木宏昭, 池上雅博, 鈴木正章, 羽野 寛. 肺厚切り標本を用いた肺気腫の観察. 第100回日本病理学会総会. 横浜, 4月. [日病理会誌 2011; 100(1): 384]
- 2) 梅澤 敬, 土屋幸子, 芦川智美, 福村絢奈, 野村浩一, 池上雅博, 山田恭輔, 岡本愛光, 落合和徳, 熊谷二郎. LSIL cannot exclude HSIL: LSIL-H (LSIL/ASC-H) の組織診による検証と文献研究. 第25回日本臨床細胞学会関東連合会学術集会. 横浜, 9月. [日臨細胞会誌 2011; 50(Suppl. 2): 541]
- 3) 小峯多雅, 鹿 智恵, 鷹橋浩幸, 千葉 諭, 鈴木正章, 池上雅博, 羽野 寛, 稲垣卓也, 水上斉之助. 輸血関連急性肺障害 (transfusion-related acute lung injury) の可能性が疑われた1剖検例. 第100回日本病理学会総会. 横浜, 4月. [日病理会誌 2011; 100(1): 373]
- 4) 鷹橋浩幸, 山本順啓, 水上斉之助, 羽野 寛. 膀胱癌 pT1 亜分類の有用性. 第100回日本病理学会総会. 横浜, 4月. [日病理会誌 2011; 100(1): 351]
- 5) 鈴木正章, 小林大剛, 羽野 寛, 千葉 諭, 鷹橋浩幸, 小峯多雅, 鹿 智恵, 加藤弘之, 原田 徹. 骨化生を示した腎細胞癌. 第100回日本病理学会総会. 横浜, 4月. [日病理会誌 2011; 100(1): 435]
- 6) 小池祐人, 鈴木正章. CD10, Ferritin,  $\alpha$  ACT 陽性な膀胱の炎症性筋線維芽細胞性腫瘍の1例. 第100回日本病理学会総会. 横浜, 4月. [日病理会誌 2011; 100(1): 437]
- 7) 鈴木正章. 腎細胞癌の臨床病理学的分析. 第128回成医会. 東京, 10月.
- 8) 古里文吾, 木村高弘, 三木 淳, 山本順啓, 鎌田裕子, 大和田麻美子, 須藤明美, 岡安美央子, 小峯多雅, 鹿 智恵, 鷹橋浩幸, 千葉 諭, 鈴木正章, 額川 晋, 羽野 寛. 日本人前立腺癌における ERG 発現の検討. 第128回成医会総会. 東京, 10月.
- 9) Fukunaga M. (Special lecture) Histologic diagnosis of hydatidiform mole and its problems. 1st Japan-Korea-Taiwan Joint Meeting and 15th Japan-Korea Joint Meeting for Gynecological Pathology. Gyeongju, Sept.
- 10) Fukunaga M, Matsumoto T, Kaku T, Sakamoto A,



Tsuda H. Atypical polypoid adenomyoma (APA) of the uterus: a clinicopathologic study of 50 cases. 101st Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Vancouver, Mar.

- 11) 中村麻予, 野村浩一, 原田 徹, 小池裕人, 大熊誠尚, 柏木秀幸, 中尾 裕, 有広誠二, 池上雅博. 静脈硬化症による虚血性腸炎に腸嚢胞状気腫症の合併した一例およびその文献的考察. 第100回日本病理学会総会. 横浜, 4月.
- 12) 酒田昭彦, 島田 修, 田所嗣美, 池田奈麻子, 野木珠代, 春間節子, 真山大輔, 山口いずみ, 宮下 弓, 中井 望, 蔵田英明. 最近東京慈恵会医科大学附属青戸病院で経験したミトコンドリア糖尿病2例についての臨床病理学的検討. 第101回日本病理学会総会. 東京, 4月.
- 13) 戸田敏久, 中島 研, 齋藤 歩, 津田律子, 中野雅貴, 金網友紀子, 石塚康夫, 高野浩邦, 佐々木寛. 絨毛癌と鑑別を要した子宮頸部未分化癌の一例. 第52回日本臨床細胞学会総会. 福岡, 5月.
- 14) 中野雅貴, 金網友木子. 肺転移をきたした移行性髄膜腫 WHO Grade I の一例. 第100回日本病理学会総会. 横浜, 4月.
- 15) 金網友木子, 中野雅貴. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy を発症した腹膜癌の1剖検例. 第100回日本病理学会総会. 横浜, 4月.
- 16) 福永真治. 足関節部皮膚腫瘍. 第27回日本皮膚病理組織学会. 東京, 7月.
- 17) 千葉 諭, 稲垣卓也, 鹿 智恵, 小峯多雅, 遠藤泰彦, 池上雅博, 鈴木正章, 羽野 寛. 解剖例による正常腎臓の光顕的組織計測. 第100回日本病理学会総会. 横浜, 4月.
- 18) 原田 徹, 佐藤 峻, 片木宏昭, 池上雅博, 鈴木正章, 羽野 寛. 肝内異常血路の見られた2剖検例. 第100回日本病理学会総会. 横浜, 4月.
- 19) 鹿 智恵, 羽野 寛, 池上雅博. Expression of PROM 1 protein and mRNA in human fetal and adult tissues. 第70回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月.
- 20) 土屋幸子, 梅澤 敬, 芦川智美, 福村絢奈, 野村浩一, 原田 徹, 池上雅博, 山田恭輔, 落合和徳, 田中忠夫. HSIL を除外できない LSIL (LSIL-H) 設定の意義についての検討 LSIL と ASC-H の重複症例. 第52回日本臨床細胞学会総会. 福岡, 5月.

#### IV. 著 書

- 1) 鷹橋浩幸訳. 第18章 男性生殖器. 豊國伸哉, 高橋雅英監訳. ロビンス基礎病理学. 第8版. 東京: エルゼビア・ジャパン, 2011. p.791-815.
- 2) 福永真治. XI. 婦人科の疾患 XI-6. 絨毛性疾患: trophoblastic disease. 日本臨床分子形態学会編. 病氣

の分子形態学. 東京: 学際企画, 2011. p.328-30.

#### V. その他

- 1) 鹿 智恵. 肝細胞がんの発生・進展に関連する責任遺伝子の同定. 平成22年度科学研究費補助金実績報告書 (研究実績報告書). 2011.

# ウイルス学講座

教授：近藤 一博 ウイルス学, 分子生物学

## 教育・研究概要

### I. 教育概要

#### 1. 医学科講義・実習

3年時学生の「ウイルスと感染」の講義を16コマ担当し、ウイルス学の基礎とウイルスと関係する疾患の基礎的な理解のための講義を行なった。実習は、5コマの実習を行なった。講義・実習ともに、ウイルス感染症の病態、診断、治療、予防など、将来、医師としてウイルス感染症に対処できるための基礎を学習することを重視した。さらに、最近の本学入学者の研究者指向に合わせるべく、医学者として、原因不明の疾患の研究、新しい感染症の出現、ウイルスを利用した医療に対応できる基礎力をつけられる様に配慮した。「感染免疫テュートリアル」も担当し、テュートリアル形式を通して学生の感染症学への理解を深めることに努めた。

#### 2. 看護学科講義

ウイルス学の講義を6コマ担当した。

#### 3. 看護学校講義

慈恵看護専門学校においてウイルス学の講義を16コマ担当した。

### II. 研究概要

ヘルペスウイルスの研究を通してウイルスの生体を与える影響を明らかにすることで、疾患の成立機構や生命機能を理解することを研究目的としている。また、ウイルスの治療用ツールとしての応用も研究課題としている。具体的には、ヒトヘルペスウイルス(HHV-6)が関係すると考えられる、気分障害などの精神疾患の研究、HHV-6やHHV-7を利用したウイルスベクターの開発、ヘルペスウイルスの再活性化研究を通しての疲労の測定法やメカニズムの研究など、臨床応用を見据えた基礎研究を中心に行なっている。また、来るべきメディカルイノベーションの時代に対応できることも視野に入れ、発明を作り出せる研究体制の構築や知的財産の獲得にも力を入れている。具体的な研究テーマは以下のとおりである。

#### 1. 唾液中におけるヒトヘルペスウイルス(HHV-)

6, 7の再活性化をバイオマーカーに使用した、労働に関連する長期的な疲労の測定と慢性疲労症候群との鑑別

疲労は重要な生体アラームの一つであり、身体の健康上の危険を表わしている。疲労の蓄積は様々な疾患の引き金になるだけでなく、過労死を引き起こすこともまれではない。しかし、疲労を我々に知らせる「疲労感」は比較的曖昧な感覚で、報酬や達成感といった要素によって減殺されてしまう他、人によって疲労を感じる度合いには大きな差がある。また、疲労が健康に悪影響を及ぼすことは経験的に知られているが、疲労が健康を障害するメカニズムや、どの程度の疲労が身体に悪影響を及ぼすのかなど不明な点が多々ある。

この様な問題を解決するためには、疲労のメカニズムを解明して、疲労を客観的に定量、評価することが必要である。我々は、この様な状況を解決するために、HHV-6潜伏感染研究を通じた、疲労のメカニズムの研究を行っている。疲れるとヘルペスウイルスの再活性化が生じることが知られており、「疲労」そのものを研究するのに重要なヒントを与えてくれる。

我々は、唾液中に再活性化するHHV-6とHHV-7を利用して、疲労を客観的に測定する方法を開発した。この方法を用いることで、運動疲労、精神疲労、急性疲労、慢性疲労など各種の疲労を完全に客観的に測定することができた。さらに、疲労がHHV-6の再活性化を誘導する際の分子機構を検討することで、疲労因子(FF)を発見することができた。FFは、疲労負荷によって体内で増加し、FFをマウスに*in vivo*でトランスフェクションすることによって疲労を誘導できた。このことから、FFは疲労という現象を司る分子であることが判明した。

#### 2. 非発癌性リンパ向性ヘルペスウイルスを利用

した新規遺伝子治療ウイルスベクターの開発  
T細胞などの免疫担当細胞に遺伝子を効率よく導入することは簡単ではなく、これまではレトロウイルスをもとにしたウイルスベクターが汎用されてきた。しかし、このベクターは、レトロウイルス本来の発癌性や、非増殖性ベクターの作成の際の不死化細胞からの遺伝子の持ち込みなど、ベクターの発癌性に関する不安があった。我々はこの問題を解決するために、非発癌性のリンパ向性ヘルペスウイルスであるヒトヘルペスウイルス(HHV-6)を利用した新たなウイルスベクターを作成した。HHV-6は、小児期のマイルドな感染症である突発性発疹の原因ウイルスで、CD4(+)T細胞、マクロファージ、樹状細胞に感染する。

本研究では、ウイルスの細胞特異性に関係すると考えられるU2-U8遺伝子を欠損させることで、ウ

イルスの細胞特異性を変化させ、特殊な条件で活性化された臍帯血細胞のみで増殖し、末梢血細胞では増殖しない組み換え HHV-6 を作成した。この方法では、臍帯血で組み換えウイルスを産生できるので、ベクターの製造過程で不死化細胞を使用する必要もない。

この HHV-6 ベクターは、CD4(+)T 細胞のみならず、CD8(+)T 細胞にも 90% 以上の高率で遺伝子導入が可能であった。また、このベクターは感染細胞内でのウイルス産生は生じないものの、ウイルス DNA 複製が低レベルで生じ、他の遺伝子導入法に比して大量の遺伝子発現を得ることができた。CD4 分子や HIV gag タンパクに対する shRNA を導入したベクターでは、これらの分子の発現や HIV 粒子の産生を著しく抑制することができた。

本研究は、免疫細胞の関係する疾患や免疫治療用の発癌の可能性の低いベクター開発の新たな手段を提供するものであると考えられる。

### 3. ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 感染と、うつ病との関係に関する研究

HHV-6 は、慢性疲労症候群 (CFS) との関係が疑われているウイルスである。CFS は強い疲労を中心に、ウイルス感染症とよく似た症状を呈し、緩解と増悪を繰り返す慢性疾患であり、うつ症状などの精神症状が高頻度に見られる疾患である。原因ウイルスとしては、この様な疾患の経過がヘルペスウイルスの潜伏感染と再活性化と良く似ているため、ヘルペスウイルスとの関連が強く疑われ、なかでも、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) は、歴史的に CFS との関連が最も疑われてきた。我々は、HHV-6 の潜伏感染そのものが CFS の病態と深く関わっている可能性を疑い、研究を進めてきた。

潜伏感染と疾患との関係は、通常のウイルス検査では、その証拠を得ることが出来ない。そこで我々は、HHV-6 の潜伏感染遺伝子を同定し、潜伏感染そのものと疾患との関係を検討した。我々が見出した潜伏感染遺伝子は複数種類あるが、潜伏感染遺伝子 SITH-1 は HHV-6 の脳内の潜伏感染において特異的に発現し、CFS のうつ症状や、うつ病などの精神疾患との関係が疑われた。

SITH-1 をマウスの脳内アストロサイトで発現させたところ、躁うつ病様の行動異常が観察された。また、SITH-1 に対する抗体を測定したところ、CFS 患者やうつ病患者などのうつ症状を呈する患者において有為に高い抗体価が観察された。これらのことから、脳内における潜伏感染が、潜伏感染遺伝子 SITH-1 を介して、うつ病や CFS の精神症状

の原因となることが示唆された。

## 「点検・評価」

### 1. 教育

ウイルス実習に関しては、学生が自主的に考えて行うことを重視する形をとっている。学年によって差はあるものの、最近の学生は、実習を要領良くこなすが、実習を熱心に行う学生とただそこにいるだけの学生との差が大きくなっている印象を受ける。個々の学生が内容をさらに良く理解することができる様にさらなる工夫が必要かもしれない。また、学生の講義に関しては、ウイルスによって生じる疾患の発症病理、臨床ウイルス学的な検査法、ウイルスの利用法などの重要な部分が理解できることを目的とし、多くの学生に十分は知識と考え方を身につけてもらえる様に工夫している。最近では、研究者指向の強い学生も多いので、教科書的な知識がどの様な研究の過程を経て得られたのか、問題意識とともに伝える様に心がけた。

昨年度から多くの部門からチューターの応援を得て行う方式に改変された、感染免疫テュートリアルは、学生から、学習に身が入るなどの肯定的な評価を得ている。しかし、その実施方法に関しては効率よく学習が行えるための工夫が必要であると感じた。また、単なる症候に関する演習では、範囲が感染症に限られている分、深みがなくなるため、基礎的な内容も盛り込んだテュートリアルを行う工夫も必要であると考えられる。

### 2. 研究など

当教室では、ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化機構と、潜伏感染によって生じる疾患の同定、発症機構の解明、ヘルペスウイルスのベクターへの応用を目的に研究を行なっている。上記の様に、研究は具体的な臨床効用も十分可能である水準まで進みつつある。また、知的財産の獲得も進みつつある。知的財産の獲得と研究発表には互いに矛盾する面も多く、その点は研究の障害となる可能性もあるが、多くの研究成果とノウハウの蓄積に成功している。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 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): 251-5.

### III. 学会発表

- 1) 近藤一博. ヘルペスウイルス再活性化と疲労シグナ

ル伝達経路の研究による疲労病態の把握。第7回日本疲労学会総会・学術集会。名古屋。5月。

- 2) 小林伸行。身体表現性障害と慢性疲労症候群。第40回日本女性心身医学会学術集会。東京。7月。
- 3) 近藤一博。慢性疲労症候群。第40回日本女性心身医学会学術集会。東京。7月。
- 4) Shimizu A, Kobayashi N, Kondo K. Application of human herpesvirus-6 (HHV-6) for the gene therapy vector. 15th International Congress of Virology. Sapporo, Sept.
- 5) Kobayashi N, Shimada K, Shimizu A, Kondo K. Identification of SITH-1 as novel latent protein of human herpesvirus 6 (HHV-6) associated with chronic fatigue syndrome (CFS) and mood disorders. 15th International Congress of Virology. Sapporo, Sept.
- 6) 小林伸行。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－。第40回日本女性心身医学会学術集会。東京。7月。
- 7) Shimada K, Kondo K. Roles of human herpesvirus 6 immediate-early 2 protein and splicing factor SART3 in cellular tropism. 15th International Congress of Virology. Sapporo, Sept.
- 8) 嶋田和也, 清水昭宏, 近藤一博。組み換えHHV-6Bを用いたU79/80エンハンサー/プロモーター解析。第26回ヘルペスウイルス研究会。大阪。6月。

## 細菌学講座

教授：水之江義充 細菌学, 分子生物学  
講師：田嶋亜紀子 細菌学  
講師：岩瀬 忠行 細菌学

### 教育・研究概要

#### I. 表皮ブドウ球菌によるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の定着阻害

我々はこれまでに、Espを分泌する表皮ブドウ球菌（阻害性表皮ブドウ球菌）が黄色ブドウ球菌のバイオフィルムを破壊し、鼻腔内の黄色ブドウ球菌を排除することを報告した。しかしながら、阻害性表皮ブドウ球菌が黄色ブドウ球菌の定着を防ぐことができるかどうかについては不明であった。そこでマウスを用いて検討したところ、表皮ブドウ球菌を塗布し定着させたマウスでは、黄色ブドウ球菌の定着が阻害されることが判明した。本研究は米国の研究者との共同研究によって行われた。

#### II. バイオフィルム破壊因子の解析

バイオフィルムが、医療素材上に形成されると細菌が薬剤に抵抗性をもつとともに、感染源となって新たな部位に広がり治療を困難にしている。我々は、バイオフィルム感染症を引き起こす黄色ブドウ球菌が、自身のバイオフィルムを破壊する因子を分泌することを見出し、その因子の同定や性質の解析を試みた。破壊因子は耐熱性で121度20分処理しても失活せず、また500Da以下の低分子であった。また培養上清は、表皮ブドウ球菌やMRSA、緑膿菌や大腸菌のバイオフィルムも破壊したことから、バイオフィルム感染症で問題となる複数の菌に対して有効な可能性が示唆された。黄色ブドウ球菌の培養上清をHPLCにてゲルろ過カラムで分画後、逆相カラムの非吸着画分を回収し、親水性相互作用カラムで分画した。バイオフィルム破壊作用をもつ活性画分をMS解析し、現在因子の同定を進めている。

#### III. 表皮ブドウ球菌 Esp による黄色ブドウ球菌バイオフィルムの破壊メカニズム

表皮ブドウ球菌により産生されるバイオフィルム破壊酵素Espの大量発現・精製系を確立した。次に、Espにより分解される黄色ブドウ球菌の細胞表層タンパク質を探索し、その結果、Espは既知のバイオフィルム関連タンパク質 (Atl, Emp, FnBPA, Eap, Spa) や宿主への定着・病原性に重要なタン

パク質 (Efb, IsdA, Sbi, SceD, SdrD) を分解することが分かった。さらに Esp は、細菌-宿主間相互作用に重要な宿主タンパク質 (フィブリノゲン, フィブロンекチン, ビトロネクチン) を分解することも明らかにした。

#### IV. 細胞外分子シャペロンによるバイオフィーム形成促進メカニズム

これまでに黄色ブドウ球菌のバイオフィームマトリクス中に多数の細胞質タンパク質が含まれることを見出している。この中で生存に重要な分子シャペロン (DnaK, ClpB) と細胞骨格タンパク質 (FtsZ) に着目し、バイオフィーム形成との関連性を調べた。その結果、いずれも黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を有意に促進することを見出した。現在、様々な変異体タンパク質を用いて、バイオフィーム形成促進のメカニズムを解析している。

#### V. バイオフィーム性細菌感染によるアミロイドーシスの発症メカニズム

アミロイド線維と総称される規則的な線維状凝集タンパク質は、アルツハイマー病やプリオン病などのアミロイドーシスに関与するだけでなく、病原細菌のバイオフィーム形成にも深く関わっている。本研究では、バイオフィーム性病原細菌の表層に存在するアミロイド線維が宿主のアミロイドーシス発症に関与するという新たな仮説を検証する研究の一環として、線虫アミロイドーシスモデルを用い、解析を行った。その結果、アミロイド  $\beta$  ペプチドを発現する線虫に Curli を発現する大腸菌を投与すると、麻痺症状が亢進するという知見を得た。現在、試験管内で調製した Curli アミロイド線維を線虫へ経口投与し、運動性や寿命の変化を詳細に調べている。

#### VI. バクテリオシンを利用したバイオフィーム制御法の開発

人体に負荷の少ないバイオフィーム感染症の治療法・予防法を開発する観点から、細菌が産生するペプチド性抗菌物質、バクテリオシンによるバイオフィームの殺菌メカニズムについて解析を行った。本研究では乳酸菌の一種 *Lactococcus lactis* が産生するバクテリオシン、ナイシンとラクチシン Q、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 *Staphylococcus warneri* が産生するヌカシン ISK-1 を使用した。精製したバクテリオシンを臨床から分離した MRSA のバイオフィームに添加し、その殺菌効果を評価した。比較対象で用いたバンコマイシンは、栄養培地で液体

培養した MRSA に対しては殺菌活性を示したが、バイオフィームを形成した MRSA に対しては活性を示さなかった。一方でナイシンとラクチシン Q は液体培養、バイオフィーム形成した MRSA の両方に対して高い殺菌活性を示した。ヌカシン ISK-1 は液体培養した MRSA に静菌的な活性を示したが、バイオフィームに対する活性は示さなかった。ナイシンとラクチシン Q は細菌の細胞膜に孔を形成して殺菌活性を示し、バイオフィーム感染症の予防・治療においては孔形成を行うバクテリオシンの有効性が示唆された。本研究は、私立大学戦略的研究基盤形成事業「バイオフィーム感染症制圧研究拠点の形成」の支援を受け行われている。

#### VII. 腸内細菌の低タンパク食適応に対する役割

腸内細菌が宿主の適応進化にどのような役割を担っているのかを解明するため、様々な分離株を対象に研究を行っている。本年、高度に低タンパク食に適応した人々から、宿主の窒素代謝に影響すると考えられる極めて興味深い性質を有する細菌を分離することに成功した。本知見は、常在細菌と宿主の間に新たな相互作用があることを示唆するものと考えられる。またこれらの知見は、飢餓に対する新しい方策の開発に繋がるものと期待される。本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金の支援の下、進められている。

#### VIII. Viable but Nonculturable (VNC) 状態への移行メカニズム

生きていますが培養できない、VNC 状態への移行は、腸管出血性大腸菌 O157 においてシグマ S 因子の不活性化が関与すること、カタラーゼ添加培地で培養すると蘇生可能であることがこれまでの研究で分かっている。実際このような VNC 状態の大腸菌が、感染後、宿主内で蘇生し食中毒を起こすかどうか明らかになっていない。そこで動物実験を行うため、腸管出血性大腸菌 O157 Sakai 株の *rpoS* 遺伝子ノックアウト株を作成した。*rpoS* 遺伝子ノックアウト株は VNC 状態に誘導されたが、親株は VNC 状態に移行しなかった。今後、動物実験で VNC 細菌の病原性について検討する。

#### IX. 表皮ブドウ球菌 Esp の結晶構造解析

表皮ブドウ球菌の分泌する Esp タンパク質の特性を明らかにすることを目的に、Esp の結晶構造解析を行っている。種々の条件を検討することにより、X 線回折に耐えうる結晶を得ることができた。今後

この結晶を用いて、より詳細な解析が進むと期待される。本研究は米国の研究者との共同研究によって行われている。

#### 〔点検・評価〕

##### 1. 教育について

教育に関しては、臨床基礎医学Ⅱ（細菌・真菌と感染、感染症総論）の講義を担当した。細菌学実習は、100名を数班に分け、学生に密着して指導を行い、カリキュラムをよく理解させることができた。また、演習として感染・免疫テュートリアルを担当した。

3年次医学生の実習配属では10名、6年時選択実習では2名を受け入れ多岐にわたる研究指導を行った。学生にとっても好評であった。

看護学科（国領校）2年次学生に微生物学、看護専門学校（西新橋校）1年次学生に感染と免疫、柏看護専門学校1年次学生に微生物学の講義を行った。

##### 2. 研究について

本年度は、従来から取り組んでいる黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成および破壊機構の解明が前進した。また、新たなテーマとして、1) バイオフィーム性細菌感染によるアミロイドーシス発症のメカニズムの解明、2) 腸内細菌の低タンパク食適応に対する役割の解明に取り組んだ。生きているが培養できない（VNC: viable but nonculturable）細菌およびATP分泌細菌についての研究も継続している。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) Nishikori S, Esaki M, Yamanaka K, Sugimoto S, Ogura T. Positive cooperativity of the p97 AAA ATPase is critical for essential functions. *J Biol Chem* 2011; 286(18): 15815-20.
- 2) Puramattathu TV<sup>1)</sup>, Islam MR<sup>1)</sup>, Nishie M<sup>1)</sup>, Yanagihara S<sup>1)</sup>, Nagao J<sup>1)</sup>, Okuda K<sup>1)</sup>, Zendo T<sup>1)</sup>, Nakayama J<sup>1)</sup>, Sonomoto K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kyushu University). Enhanced production of nukacin D13E in *Lactococcus lactis* NZ9000 by the additional expression of immunity genes. *Appl Microbiol Biotechnol* 2012; 93(2): 671-8.
- 3) Shinji H, Yosizawa Y, Tajima A, Iwase T, Sugimoto S, Seki K, Mizunoe Y. Role of FnBPA and FnBPB on *in vitro* cellular and *in vivo* septic infections by *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 2011; 79(6): 2215-23.
- 4) Kawamura N<sup>1)</sup>, Piao H<sup>1)</sup>, Minohara M<sup>1)</sup>, Matsushi-

ta T<sup>1)</sup>, Kusunoki S (Kinki University School of Medicine), Matsumoto H (Matsumoto Pediatric Clinic), Ikenaka K (National Institute for Physiological Sciences), Mizunoe Y, Kira J<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kyushu University). Campylobacter jejuni DNA-binding protein from starved cells in Guillain-Barré syndrome patients. *J Neuroimmunol* 2011; 240-1: 74-8.

- 5) Sugimoto S, Iwase T, Sato F, Tajima A, Shinji H, Mizunoe Y. Cloning, expression and purification of extracellular serine protease Esp, a biofilm-degrading enzyme, from *Staphylococcus epidermidis*. *J Appl Microbiol* 2011; 111(6): 1406-15.
- 6) Park B<sup>1)</sup>, Iwase T, Liu GY<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Cedars-Sinai Medical Center). Intranasal application of *S. epidermidis* prevents colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in mice. *PLoS ONE* 2011; 6(10): e25880.

#### II. 総説

- 1) Okuda K, Sonomoto K (Kyushu University). Structural and functional diversity of lantibiotic immunity proteins. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12(8): 1231-9.
- 2) 水之江義充, 岩瀬忠行. 常在表皮ブドウ球菌と病原黄色ブドウ球菌の攻防. *感染・炎症・免疫* 2011; 41(1): 58-61.

#### III. 学会発表

- 1) Okuda K, Sugimoto S, Iwase T, Sato F, Tajima A, Shinji H, Mizunoe Y. Cloning, expression and purification of extracellular serine protease Esp, a biofilm-degrading enzyme, from *Staphylococcus epidermidis*. Annual Conference of the Association for General and Applied Microbiology. Tübingen, Mar.
- 2) 杉本真也, Seyffer F, 有田健一, 荒木令江, 山中邦俊, 小椋光. バクテリア細胞内タンパク質のアミロイド様凝集体形成. 第34回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月.
- 3) 杉本真也, 岩本武夫, 佐藤文哉, 田島亜希子, 岩瀬忠行, 進士ひとみ, 水之江義充. 細胞外分子シャペロンによる黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成機構. 第94回日本細菌学会関東支部総会. 東京, 10月.
- 4) Sugimoto S, Iwase T, Sato F, Tajima A, Shinji H, Yosizawa Y, Mizunoe Y. Efficient and economic extracellular production and purification of *Staphylococcus epidermidis* Esp using a *Brevibacillus choshinensis* secretion system. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. Sapporo, Sept.
- 5) Mizunoe Y, Iwase T, Tajima A, Sugimoto S, Sato F,

Shinji H. Commensal bacterium *Staphylococcus epidermidis* serine protease esp eliminates *Staphylococcus aureus* nasal colonization via biofilm destruction. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. Sapporo, Sept.

- 6) Sugimoto S, Iwamoto T, Takada K, Sato F, Iwase T, Tajima A, Hironaka I, Okuda K, Shinji H, Mizunoe Y. *Staphylococcus epidermidis* Esp degrades novel biofilm matrix proteins in *Staphylococcus aureus* biofilms. 第85回日本細菌学会総会. 長崎, 3月.
- 7) Sugimoto S, Iwamoto T, Sato F, Tajima A, Iwase T, Shinji H, Mizunoe Y. Proteomic survey for *Staphylococcus aureus* biofilm matrix proteins: extracellular AAA + chaperone ClpB contributes to the biofilm formation. 9th International Conference on AAA Proteins. Kumamoto, Nov.
- 8) 岩瀬忠行, 田嶋亜紀子, 杉本真也, 弘中一平, 進士ひとみ, 水之江義充. 黄色ブドウ球菌ファイブロネクチン結合タンパク質 FnBPA, FnBPB の *in vitro*, *in vivo* 感染における役割. 第56回日本ブドウ球菌研究会. 高知, 9月.
- 9) 水之江義充. 細菌の形成するバイオフィーム. 第85回日本感染症学会総会・学術講演会. 東京, 4月.
- 10) 岩瀬忠行. 宿主-常在細菌-病原細菌との間に見られる相互作用. 第94回日本細菌学会関東支部総会. 東京, 10月.
- 11) 田嶋亜紀子, 弘中一平, 杉本真也, 岩瀬忠行, 進士ひとみ (国際学院埼玉短期大学), 水之江義充. 黄色ブドウ球菌 FnBPA, FnBPB の *in vitro*, *in vivo* 感染における役割. 第128回成医会総会. 東京, 10月.

#### IV. 著 書

- 1) Sugimoto S, Sonomoto K. Chapter 8. Quality control of protein structure in lactic acid bacteria. In: Sonomoto K, Yokota A, editors. Lactic acid bacteria and bifidobacteria: Current progress in advanced research. Norfolk: Caister Academic Press, 2011. p.143-56.
- 2) 水之江義充. 第IV編: 細菌学各論 第13章: グラム陰性通性嫌気性桿菌 ビブリオ科, その他のグラム陰性通性嫌気性桿菌. 平松啓一 (順天堂大学) 監修, 中込 治 (長崎大学), 神谷 茂 (杏林大学) 編. 標準微生物学. 第11版. 東京: 医学書院, 2012. p.189-99.

## 環境保健医学講座

- 教授: 柳澤 裕之 生体における必須微量元素の役割, 産業および環境化学物質の毒性 (特に中毒性腎症)/変異原性/発癌性, 職場のメンタルヘルス
- 准教授: 縣 俊彦 疫学方法論, 医療情報処理, 地域保健, EBM
- 准教授: 須賀 万智 疫学, 予防医学
- 講師: 宮越 雄一 電磁場と化学物質の複合曝露による変異原性, 必須微量元素の生体影響

### 教育・研究概要

#### I. 実験医学

##### 1. 酸化的 DNA 損傷 (8-OHdG) の分析

電気化学検出器・紫外分光検出器付き高速液体クロマトグラフィー (HPLC-ECD/UV) にて, 酸化的 DNA 損傷である 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) および dG (deoxyguanosine) を分析した。亜鉛過剰モデルラットの骨髄細胞の 8-OHdG/dG は対照群と比較して増加を認めた。酸化インジウムまたは水酸化インジウムをラットに気管内投与したところ, 対照群と比較して有意差は見られなかった。

##### 2. 糖尿病における遺伝子変異誘導要因の解析

糖尿病による酸化ストレス負荷に起因する発がんリスクに関する基礎的な検討として, STZ 投与により糖尿病を誘導したモデルラットにおける染色体異常を, 末梢血を用いる小核試験により経時的に検討した。その結果, 成熟赤血球においては, 投与後 4 週の間, 核頻度がわずかに増加する傾向が認められた。これらのことから, 高血糖負荷により, 小核の形成頻度が上昇する可能性が示唆された。これらは, 同一個体を経時的に観察することによって得られた結果であり, 末梢血を用いる小核試験の有用性が示された。今後, 再現性も含め, より詳細に検討を進めていきたい。

##### 3. MALDI 分析による 8-ヒドロキシ-デオキシグアノシンの測定

生体に酸化ストレスが加わると, 生体成分が酸化損傷を受ける。このとき遺伝子 DNA 中のグアニン塩基は, 8 位の炭素が酸化されることにより, 8-ヒドロキシ-デオキシグアノシン (8-OHdG) が生成される。この 8-OHdG は, DNA の酸化損傷を示す最もよい指標と考えられており, これまでに GC/

MSによる分析法を確立し、更にMALDI/TOFMSを用いた8-OHdGの測定について検討を行った。

#### 4. 高気圧環境への曝露が疲労に及ぼす影響

大規模建築物の基礎工事等で行われている圧気土木作業において、高気圧環境への曝露が労働者の疲労に及ぼす影響について調査した。疲労の評価には唾液中のヒトヘルペスウィルス6型(HHV-6)の量的な変化を用いた。調査の結果、高気圧下での作業では、高気圧曝露のない通常の作業に比べ、作業後のHHV-6 DNA量が有意に高かった( $p=0.002$ )ことから、疲労の度合いが大きいことが示唆された。

## II. 疫学・EBM・調査・情報処理

### 1. 疫学方法論・EBM・医療情報処理・地域保健

疾病の発症形式の解明、病因論の追求手法として膨大なケース数で、多変量のデータを用いた疫学方法論の開発を行って来た。一方、医療分野で多用されるノンパラメトリック法の開発、有効活用の研究も検討した。

Evidence-Based Medicine (EBM)の方法論、実践方法を検討している。地域保健分野として東山梨コホートなどのデータから各種疾患リスクファクターの検討をしている。全国レベルでは、特定疾患の疫学調査(発生率、発症要因)、収集医療情報の有効活用、対象に即した医療情報処理教育の方法論も検討した。

### 2. 医薬品情報に関するアンケート調査

厚生労働科学研究「国民および医療関係者との副作用情報にかかるリスクコミュニケーション方策に関する調査研究」研究班として、人間ドック受診者に「医薬品情報に関するアンケート調査」を行い、医薬品情報に対する意識と収集の状況などを分析して報告した。

### 3. 更年期障害の有病率調査

聖マリアンナ医科大学産婦人科学教室との共同研究で、川崎市北部在住の50歳・60歳女性にアンケート調査を行い、各年齢の更年期症状の有症率を分析して報告した。また、日本の閉経と更年期障害の人数を2055年まで推計して報告した。

4. 1年後の体重変化と冠危険因子に関する分析  
財団法人東京都予防医学協会との共同研究で、定期健診データを用いて、職域男性における1年後の体重変化と冠危険因子との関係について年齢別傾向を分析して報告した。

### 5. 自殺死亡のエコロジカル研究

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター精

神保健研究所(自殺対策総合センター)との共同研究で、自殺死亡率と社会生活指標の関係を都道府県単位と二次医療圏単位で分析して報告した。

### 6. 「都道府県別自殺死亡率の年次推移とその関連要因」

わが国の自殺者数は平成10年から急増し、13年連続で年間3万人を超えている。以前より自殺には地域差を認めることが指摘されている。今回、平成2、7、12、17年の都道府県別自殺死亡率と、6分野25項目の社会生活指標との関係を年次・男女別に解析した。また、それらの要因が平成10年前後で、どの様に变化したかについても検討した。

### 7. L-カルノシンおよびその亜鉛錯体ポラプレジンクの褥瘡における効果

胃潰瘍治療剤ポラプレジンクは、L-カルノシンと亜鉛の錯体である。L-カルノシンとポラプレジンクの慢性期褥瘡における効果を検証する介入研究を行った。褥瘡の治癒速度はPUSHスコアを用いて評価した。L-カルノシンとその亜鉛錯体ポラプレジンクはいずれも褥瘡の治癒を促進させることが示唆された。

### 8. 2型糖尿病患者における血糖変動と合併症の研究

2型糖尿病患者を対象とし、糖尿病合併症および総死亡に対する血糖変動と年齢の影響、血糖値の時間に及ぼす効果等を分析して報告した。

### 9. 職場のメンタルヘルス

近年自殺者数が3万人を超え、行政や職場の産業スタッフによるメンタルヘルス対策が実施されている。現在様々なメンタルヘルスの調査票が使用されているが、より具体的な項目を示すことでメンタルヘルス不調を早期に発見し改善することが必要である。ある一般企業に勤務する労働者に対して、具体的な項目を示した調査票を使用して職場でのストレス要因を分析・検討した。

## 「点検・評価」

### 1. 教育について

教育に関しては、社会医学Ⅱ、臨床基礎医学Ⅰ(中毒学、腫瘍学)、臨床基礎医学Ⅱ(感染症)、臨床疫学の講義を担当した。他のユニットと連携することで、学生にとって理解しやすくなったと思われる。

### 2. 研究について

本年度は、実験的研究と疫学研究・情報処理の大きく2つの枠組みの中で研究活動は行われた。

実験的研究としては、必須微量元素の生体への影響-特に老化促進要因としての亜鉛欠乏症、インジ



ウム化合物, 生活習慣病としての高血圧や糖尿病の発癌リスクアセスメントなどが行われた。これらは, 学会発表や論文として公表され研究成果は上がっているものの, 来年度も引き続き検討を要する。

疫学研究・情報処理については, 地域コホート研究から各種疾患のリスク評価の検討, EBM 方法論や実践方法の検討, 予防接種の医療経済評価, 更年期障害の有病率調査, 腹囲と体重と冠危険因子に関する分析, 糖尿病患者の疫学的研究, 褥瘡に対する亜鉛補充療法の効果, 職場のメンタルヘルスに関する研究など幅広い研究が行われ, これらは学会発表や論文として公表されている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Suka M, Taniuchi A, Igarashi S, Kudo Y, Sato S, Yanagisawa H, Ishizuka B. Menopausal symptoms among community-dwelling 60-year-old Japanese women. Menopause-state of the art. Roma: CIC Edizioni Internazionale, 2011, p.475-8.
- 2) Suka M, Hayashi T, Kobayashi S, Ito S, Yumura W, Ozaki S. Improvement in health-related quality of life in MPO-ANCA-associated vasculitis patients treated with cyclophosphamide plus prednisolone: an analysis of 18 months of follow-up data from the JMAAV study. Mod Rheumatol 2012 Feb 4. [Epub ahead of print]
- 3) Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S, Kurihara Y, Kurokawa MS, Makino H, Nagafuchi H, Nakabayashi K, Nishimoto N, Suka M, Tomino Y, Yamada H, Yamagata K, Yoshida M, Yumura W, Amano K, Arimura Y, Hatta K, Ito S, Kikuchi H, Muso E, Nakashima H, Ohson Y, Suzuki Y, Hashimoto H, Koyama A, Matsuo S, Kato H. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. Mod Rheumatol 2012; 22(3): 394-404. Epub 2011 Sep 18.
- 4) 縣 俊彦. 神経線維腫症 2 型の患者像の 2004 年と 2008 年の相違. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 神経皮膚症候群に関する調査研究班研究業績 2012; 23: 72-8.
- 5) 縣 俊彦. 神経線維腫症 1 公費患者の最近の変化. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 神経皮膚症候群に関する調査研究班研究業績 2012; 23: 7-11.
- 6) 須賀万智, 小田嶋剛, 折井孝男, 土居由有子, 中山健夫, 山本美智子, 杉森裕樹. 医薬品情報に関するアンケート調査 医薬品情報に対する意識と情報収集の実態について. 日医療病管理会誌 2011; 48(4): 235-41.
- 7) 須賀万智, 池田俊也, 赤沢 学, 五十嵐中, 小林美亜, 杉森裕樹, 種市撰子, 田倉智之, 平尾智広, 和田耕治, 佐藤敏彦. 水痘ワクチンの定期接種化に関する医療経済分析. 厚生指標 2011; 58(8): 15-22.
- 8) 須賀万智, 谷内麻子, 石塚文平. 地域在住女性における更年期自覚と更年期症状. 日女性医会誌 2011; 19(1): 25-30.

### II. 総 説

- 1) 縣 俊彦. 溶血性連鎖球菌感染症 (溶連菌感染症) 病態と診断, 予防と治療. 感染防止 2011; 21(1): 1-6.
- 2) 柳澤裕之. 20. 酸化カルシウム, 31. 銅及びその化合物, 34. 二酸化塩素, 46.4,4'-メチレンジアニリン. 中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター. 平成 22 年度 化学物質による健康影響・疾病に関する調査研究報告書 (労働基準法施行規則第 35 条専門検討会化学物質による疾病に関する分科会第 1 回資料 7). 2011; 81-3, 132-4, 143-8, 201-5.

### III. 学会発表

- 1) 縣 俊彦, 西川浩昭 (静岡県立大), 稲葉 裕, 黒沢美智子 (順天堂大). 神経線維腫症 1 公費患者の最近の変化. 第 76 回日本民族衛生学会総会. 福岡, 11 月. [民族衛生]
- 2) Agata T, Nishikawa H (Univ. Shizuoka), Kurosawa M (Juntendo Univ.). Dermatologic epidemiology of Neurofibromatosis 1 (NF1) patients during these 12 years in Japan and European countries. 20th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Lisbon, Oct.
- 3) 大藤洋介, 鈴木隆司, 須賀万智, 小岩井利一, 宮越雄一, 柳澤裕之. 都道府県別自殺死亡のエコロジカル研究. 第 128 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 4) 鈴木隆司, 須賀万智, 柳澤裕之. 都道府県別自殺死亡の生態学的研究 平成 17 年人口動態統計より. 第 70 回日本公衆衛生学会総会. 秋田, 10 月.
- 5) 望月 徹, 宮越雄一, 野寺 誠, 小林伸行, 近藤一博, 柳澤裕之. 高気圧曝露の疲労への影響. 第 46 回日本高気圧環境・潜水医学学会学術総会. 東京, 11 月.
- 6) 榮 兼作, 縣 俊彦, 宮越雄一, 上出良一, 柳澤裕之. ポラブレジングを使った亜鉛補充療法の褥瘡における効果. 第 22 回日本微量元素学会学術集会. 京都, 7 月.
- 7) Takao T, Ide T, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S, Matsuyama Y. HbA1c variability and mortality in patients with type 2 diabetes. World Diabetes Congress Dubai 2011, Dubai, Dec.

- 8) 高尾淑子, 井出健彦, 柳澤裕之, 菊池方利, 河津捷二, 松山 裕. 2型糖尿病患者における増殖網膜症発症へのFPG variability と time-dependent glycemc control の効果. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. 札幌, 5月.
- 9) 須賀万智, 赤沢 学, 五十嵐中, 小林美亜, 佐藤敏彦, 白岩 健, 杉森裕樹, 平尾智広, 池田俊也. ワクチンの医療経済性の評価: 統一的指針の開発と費用対効果の推計. 第82回日本衛生学会学術総会. 京都, 3月.
- 10) 須賀万智, 藤田利治, 山内貴史, 稲垣正俊, 立森久照, 竹島 正. 社会人口統計指標による地域分類と自殺死亡に関する分析. 第22回日本疫学会学術総会. 東京, 1月.
- 11) Suka M, Miwa Y, Ono Y, Yanagisawa H. (Session II : Health Promotion) Impact of weight gain on cardiovascular risk factors in Japanese male workers. 24th Annual Meeting of the International Health Evaluation and Promotion Association. Tokyo, Jan.
- 12) 須賀万智. (シンポジウム5: 健診からのエビデンス発信体制) 受診者志向の健診・保健指導に向けた課題. 日本総合健診医学会第40回大会. 東京, 1月.
- 13) 須賀万智, 谷内麻子, 五十嵐豪, 石塚文平. 日本の閉経と更年期障害の推計2009~2055年. 第26回日本女性医学学会学術集会. 神戸, 11月.
- 14) 須賀万智, 山内貴史, 立森久照, 竹島 正. 医療圏レベルでみた自殺死亡と地域特性に関する分析. 第70回日本公衆衛生学会総会. 秋田, 11月.
- 15) 須賀万智, 小田嶋剛, 折井孝男, 土居由有子, 中山健夫, 山本美智子, 杉森裕樹. 一般市民に対する医薬品情報提供のあり方: 医薬品情報に関するアンケート調査より. 第49回日本医療・病院管理学会学術総会. 東京, 8月.
- 16) 須賀万智, 三輪祐一, 小野良樹, 柳澤裕之. 若年からの体重コントロールの重要性: 体重・腹囲の変化と冠危険因子の変化の関係. 第84回日本産業衛生学会. 東京, 5月.
- 17) 柳澤裕之. 微量元素はなぜ生命に必要なのかー亜鉛を中心としてー. 相模女子大学大学院栄養科学研究科総合栄養科学特論. 相模原, 12月.
- 18) 柳澤裕之. 口腔/消化器疾患を含めた生活習慣病の予防と対策~必須微量元素の役割~. 産業歯科保健研究会第31回研修会. 東京, 1月.
- 19) 柳澤裕之. 産業保健における産業医と衛生管理者の役割. 社会福祉法人雲柱社高根学園保育所講演会. 東京, 1月.
- 20) 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. 下都賀郡壬生町, 8月. [独協医科大学産業医学講習会講師資料集・実習書]
- 21) 柳澤裕之. 金属中毒とその予防対策. 産業医学専門講習会. 東京, 1月. [産業医学専門講習会テキスト]
- 22) 柳澤裕之. (サブプリメントフォーラム1: 微量元素を考える: 基礎と臨床 Up to Date) 必須微量元素ー亜鉛の基礎と臨床. 第33回日本臨床栄養学会総会・第32回日本臨床栄養協会・第9回大連合大会. 東京, 10月. [New Diet Ther 2011; 27(2): 102]

#### IV. 著 書

- 1) 清水英佑監修, 柳澤裕之, 佐藤富美子(東北大学), 福本正勝(航空医学研究センター) 編集協力. 看護国試シリーズ: みるみる公衆衛生2012: 健康支援と社会保障制度. 東京: 医学評論社, 2011.
- 2) 柳澤裕之. クロムと糖尿病. 五十嵐脩<sup>1)</sup>, 江指隆年<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>神奈川工科大学) 編. ビタミン・ミネラルの科学. 東京: 朝倉書店, 2011. p.166-73.

#### V. その他

- 1) 柳澤裕之. 亜鉛欠乏症. ラジオ NIKKEI「医学講座」. 2011.

## 法 医 学 講 座

教 授：岩 植 公 晴 法 医 病 理 学

講 師：福 井 謙 二 DNA 分 析

講 師：重 田 聡 男 法 医 病 理 学

(東京都監察医務院)

### 教育・研究概要

#### I. 法医学病理学

##### 1. 乳幼児のミルク吸引に関する研究

乳幼児突然死例において、ミルク吸引の有無と程度、吸引が生じた時期についての判断が求められる場合がある。そこで、ミルク吸引後の諸臓器の組織所見の経時変化を調べるため、ラットを用いた動物実験を行った。吸引されたミルクは、時間経過とともに肺以外にも腎、脾において免疫組織学的に証明され、ミルク吸引の生活反応となりうるということがわかった。

##### 2. 水棲細菌の DNA 検出による溺死診断

法医学的な溺死診断において、生存中に溺水を吸引したことの証明として、肺以外の臓器からのプランクトン検出が重要とされている。しかし、プランクトンほどの大きさのものが肺胞毛細血管から吸収され諸臓器に分布するには限界があり、必ずしも感度の高い検査とはいえない。そこで、我々はプランクトンの代わりに水棲細菌に特異的な DNA を、PCR 法を用いて検出することによる溺死診断法の開発に着手した。溺死症例の保存血から nested-PCR を用いて高頻度に *Aeromonas sobria* に特異的な DNA が検出された。

##### 3. 中枢神経系におけるユビキチン・プロテアソーム系及びオートファジー・リソソーム系の発現に関する分析

細胞内物質の分解系として機能するユビキチン・プロテアソーム系やオートファジー・リソソーム系が生体に与える影響については様々な医学分野で研究が進められている。そこで本講座剖検例のうち外傷性頭蓋内損傷におけるユビキチン・プロテアソーム系及びオートファジー・リソソーム系の発現について免疫組織化学的に検討した。その結果、外傷性頭蓋内損傷においてユビキチン・プロテアソーム系及びオートファジー・リソソーム系共に受傷後早期から発現し、傷害部位での不要な蛋白の分解過程において役割を果たす細胞が異なることや経時的に変化し得ることが示唆された。

#### II. DNA 分析

##### 1. DNA 分析による戦没者遺骨の身元特定

厚生労働省の戦没者遺骨返還事業として、旧ソビエトで埋葬された戦没者遺骨の身元特定を DNA 鑑定で行った。核 DNA の Short tandem repeat およびミトコンドリア DNA の Hypervariable region の SNPs を遺伝マーカーとして使用した。

##### 2. Ninhydrin 反応強度を指標とした DNA 分析限界の客観的評価法

脱落上皮細胞が付着した紙面を Ninhydrin で染色し、その陽性部位から DNA 分析を行った。その際の Ninhydrin の発色強度や採取面積とミトコンドリア DNA 多型の検出限界との関係を検討し、分析対象部分を決定する客観的な評価法の確立を試みた。

#### III. 法医中毒学

1. 薬物中毒あるいは薬物の摂取が考えられる剖検例について、試料（血液、尿、胃内容、諸臓器など）を採取し、アルコール、医薬品（催眠薬・精神安定薬）、ドラッグ類（覚醒剤・麻薬）、一酸化炭素、青酸化合物、硫化水素、農薬などの薬物の定性・定量分析を GC、GC/MS および分光光度計などを利用して行った。

2. 薬物中毒が疑われた剖検例 4 例について、薬物分析を実施したところ、セルトラリンが検出された。ガスクロマトグラフ質量分析装置 (GC/MS) を用いたセルトラリンの分析方法を検討した。定量分析の結果、比較的高濃度のセルトラリンが検出された。

#### IV. 放射性炭素分析

##### 1. 年齢推定法の確立

エナメル質形成時に取り込まれた放射性炭素量からの生年推定法を検討した。特に、一本の歯牙のエナメル質を咬合面側（切縁側）と歯頸側に分割し、それぞれの放射性炭素量から年齢の範囲を決定する方法を確立した。

#### 「点検・評価」

##### 1. 教育について

社会医学 I、II の講義、演習、臨床基礎医学 I（創傷学、中毒学）の講義を担当し、3年生の医学英語専門文献抄読と研究室配属、6年生の選択実習で学生を受け入れた。

##### 2. 研究について

従来の研究を継続するとともに、新たなテーマにも着手し、少しずつ成果が現れてきている。

### 3. 実務について

法医解剖は毎年増加の一途をたどっており、昨年の解剖体数は約700体となった。その他、厚生労働省の戦没者遺骨返還事業や、警察庁の法医専門研究科研修（検視官育成のためのプログラム）への協力なども行い、社会貢献の一助を担っている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Maebashi K, Iwadate K, Sakai K, Takatsu A, Fukui K, Aoyagi M, Ochiai E, Nagai T. Toxicological analysis of 17 autopsy cases of hydrogen sulfide poisoning resulting from the inhalation of intentionally-generated hydrogen sulfide gas. *Forensic Sci Int* 2011; 207(1-3): 91-5.
- 2) Nagai T, Aoyagi M, Ochiai E, Sakai K, Maruyama-Maebashi K, Fukui K, Iwadate K. Longitudinal evaluation of immunohistochemical findings of milk aspiration: an experimental study using a murine model. *Forensic Sci Int* 2011; 209(1-3): 183-5.
- 3) 朝倉久美子, 永井智紀, 小沢昌慶, 落合恵理子, 酒井健太郎, 前橋恭子, 福井謙二, 岩橋公晴. ドライアイスを用いた自殺が疑われた一剖検例. *法医の実際と研* 2011; 54: 123-7.

### III. 学会発表

- 1) 酒井健太郎, 福田隆浩, 岩橋公晴. 外傷性頭蓋内損傷におけるユビキチン・プロテアーム系及びオートファジー・リソソーム系の発現に関する免疫組織化学的検討. 第52回日本神経病理学会総会学術研究会. 京都, 6月.
- 2) 前橋恭子, 永井智紀, 酒井健太郎, 中川裕士, 岩橋公晴. セルトラリンが検出された4剖検例. 日本法中毒学会第30年会. 長崎, 6月.
- 3) 朝倉久美子, 永井智紀, 小沢昌慶, 落合恵理子, 酒井健太郎, 前橋恭子, 福井謙二, 岩橋公晴. ドライアイスを用いた自殺が疑われた一剖検例. 第95次日本法医学会学術全国集会. 福島, 6月. [日法医誌 2011; 65(1): 64]
- 4) 星野邦昭, 永井智紀, 中川裕士, 齊藤春香, 青柳美輪子, 岩橋公晴. 血管創傷部位同定に対する注入物質の検討. 第95次日本法医学会学術全国集会. 福島, 6月. [日法医誌 2011; 65(1): 80]
- 5) Fukui K, Kondo-Nakamura M, Matsuura SI, Kondo M (Ochanomizu Univ.), Iwadate K. A case report of forensic identification using a single tooth: combination of DNA profiling and the date of birth estimation by radiocarbon analysis. 19th IAFS World Meeting,

9th WPMO Triennial Meeting, 5th MAFS Meeting, Madeira, Sept.

- 6) Sakai K, Iwadate K, Fukui K, Maebashi K, Nagai T. Was death caused by antemortem incised wounds? A case with progressed decomposition. 19th IAFS World Meeting, 9th WPMO Triennial Meeting, 5th MAFS Meeting, Madeira, Sept.
- 7) 小沢昌慶, 酒井健太郎, 朝倉久美子, 落合恵理子, 岩橋公晴. 心臓原発B細胞性悪性リンパ腫と診断した1剖検例. 第80回日本法医学会学術関東地方集会. 宇都宮, 10月.
- 8) 孫燕<sup>1)</sup>, 久山佳代<sup>1)</sup>, 福井謙二, 落合恵理子, 田島秀人<sup>1)</sup>, 岩橋公晴, 福本雅彦<sup>1)</sup>, 山本浩嗣<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>日本大学). 乳頭腫症の2症例報告. 第21回日本口腔粘膜学会総会・学術集会. 鹿児島, 9月.

## 熱帯医学講座

教授：嘉糠 洋陸 寄生虫感染と衛生動物学  
准教授：石渡 賢治 寄生虫感染と粘膜免疫  
講師：熊谷 正広 寄生虫症の検査・診断法の開発

### 教育・研究概要

#### I. 腸管寄生虫感染における腸管免疫応答の解析

微生物、食物など様々な異種抗原が侵入する腸管には、それらに対する排除あるいは寛容を誘導・制御する免疫機構が存在する。このシステムは、体内の免疫を司る全身免疫とは異なる独自の自然・獲得免疫系であることが明らかになりつつある。一方、ヒトの腸管寄生虫症はそのほとんどが慢性感染であり、何度も感染する。病原体として腸管寄生虫を“排除する”という免疫応答が成立しづらいつと考えられる。ネズミの腸管寄生虫 *Nippostrongylus brasiliensis* 感染では、2週間以内に Th2 免疫応答依存性の排虫が起き、再感染防御が誘導される。腸管寄生虫に対して適切な免疫応答がなされていると考えられるこの系の免疫応答を解析した。*N. brasiliensis* の腸管侵入後、翌日には腸間膜リンパ節の樹状細胞は活性化し、T細胞の初期活性化も認められた。このリンパ節での Th2 応答 (IL-4 産生) は3日後に認め、排虫は7日後になされた。興味深いことに、一時的に活性化した樹状細胞は以降、抗原提示分子の MHC class II 発現を低下させた。侵入後5日の樹状細胞は、同翌日の樹状細胞に比して抗原特異的な T細胞増殖を半減させた：寄生が続いているにも関わらず。また、外来性抗原を T細胞に提示すると考えられている CD4 陽性樹状細胞の消失を認めた。この現象は、侵入後翌日に薬剤で駆虫し、抗原暴露をなくした状態でも認めた。これら応答を、1ヶ月以上感染が持続する *Heligmosomoides polygyrus* 感染に対する免疫応答と比較することでその適切・有効性を検証する予定である。

#### II. 超高速シーケンサーを用いた *Entamoeba* のトランスクリプトーム解析

我々は、赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*) と *E. invadens* のトランスクリプトーム解析を行ってきた。*E. invadens* は爬虫類寄生のアメーバであり、宿主が違うものの赤痢アメーバと形態と生活史が類似しており、赤痢アメーバが *in vitro* でほとん

ど嚢子を形成しないのに対し、*in vitro* (無菌液体培養) で容易に嚢子形成を誘導できるので、赤痢アメーバの嚢子形成の代替モデルとして用いられている。我々のこの研究の発端は、「赤痢アメーバの mRNA の 5'非翻訳領域 (5'UTR) が短い」ということが少数の遺伝子の解析をもとに言われていたが、全体として本当にそうなのか否かを明らかにしようと思ったことである。共同研究により、様々なテクノロジーを用いたシーケンシング、バイオインフォマティクス解析を行うことができた。これまで、(1) オリゴキャップ法 (従来の方法では得難かった 5'末端が欠失していない cDNA ライブラリーを得ることができる) による完全長 cDNA のシーケンシング、(2) TSS-seq (オリゴキャップ法と次世代シーケンサーの長所を組み合わせたもので、転写開始点から始まる 35 塩基のシーケンシングを大量に決定できる) のタグ・シーケンシング、(3) RNA-seq (トランスクリプトームをショットガン法によってシーケンシングする) のタグ・シーケンシングを得、それらを赤痢アメーバおよび *E. invadens* の既存のゲノム・シーケンシング上にマッピングした。先に、完全長 cDNA のデータベースを 'Full-Entamoeba' (<http://fullent.hgc.jp/>) として公開していたが、今回、TSS-seq および RNA-seq データと統合したデータベース (<http://fullent.genome.ad.jp/>) を再構築した。これにより、ユーザーは、統合され視覚化された情報をサーチし、ダウンロードできるようになった。赤痢アメーバおよび *E. invadens* の mRNA の 5'UTR は平均約 10 塩基で、全体的に短いことが確認された。TSS-seq により、転写開始点が必ずしも一定しておらず「揺れ」があること、RNA-seq により、*E. invadens* の栄養型と嚢子間でイントロンが違う (alternative splicing が起きている) 遺伝子があることが明らかとなった。また、両種のアメーバで、ゲノムの遺伝子間領域にマップされるシーケンシングが合わせて 500 以上見つかった。これらを Pfam 解析したところ、29 個は新規 (遺伝子予測されていなかった) タンパク質遺伝子であった。Rfam 解析により、4 つは tRNA で、ひとつは 5S\_rRNA であることがわかった。他のシーケンシングは、non-coding RNA ではないかと思われるが、確認には構造解析が必要である。

#### III. 熱帯寄生虫感染時の宿主血中アミノ酸インフォマティクス

血液寄生性のマラリア原虫は、寄生部位である血中赤血球細胞内において分裂・増殖を繰り返すが、

これにあたり周囲の環境から栄養素を取り込んでいる。マラリア原虫は1種類以上のアミノ酸の合成経路を欠いており、アミノ酸源を宿主のヘモグロビンおよび血漿中アミノ酸に依存していることなどから、宿主血漿中の遊離アミノ酸パターンはマラリア原虫の寄生成立にあたり重要な役割を果たしていると考えられる。

我々はこれまでの研究において、網羅的な宿主血漿中アミノ酸パターンの解析（アミノグラム解析）により、齧歯類特異的なマラリア原虫（*Plasmodium berghei*）感染が各種血漿中遊離アミノ酸の濃度を劇的に変動させることを見出している。これらアミノ酸群の代謝合成経路は複雑な栄養ネットワークとして構成されていることから、この結果は相互に関連するアミノ酸多変量が感染症の過程を定義する可能性を強く示唆している。また、宿主血漿中アミノグラムは摂取する餌のアミノ酸成分と強い相互作用を持ち、そのバランスを変化させた餌を給餌することにより人為的な調整が可能である。上記の知見をもとに、特定のアミノ酸配合率を有する人工合成餌を給餌したマウスにマラリア原虫を感染させた結果、コントロール餌群と比べ赤血球感染率が有意に減少することが明らかとなった。網羅的な宿主血中遊離アミノ酸情報（アミノ酸インフォマティクス）を解析パラメータとしたこれらの実験結果は、感染症に対する新規アプローチの有効性を強く示唆するものである。

#### IV. マラリア媒介蚊における非共生細菌の表現型揺らぎ

共生・寄生の関係にある生物は、双方に密接な生物間相互作用とそれを介した自然選択が作用し、共進化が進むと考えられる。我々は、節足動物媒介性疾患であるマラリア原虫（*Plasmodium*）と、その媒介節足動物であるハマダラカ（*Anopheles stephensi*）、そして蚊の非共生細菌であるセラチア菌（*Serratia marcescens*）に着目することで、限局されたコンパートメント内における生物間相互作用を解明することを試みた。まず我々は、セラチア菌とハマダラカの実験室内共生系の形成過程における、セラチア菌の各種表現型の変化と、それに伴うハマダラカのマラリア原虫感染率の推移を詳細に観察した。はじめに、ハマダラカ中腸内に生着できないセラチア菌野生株（HB3）に、蚊の中腸内で選択圧を与えることによって、セラチア菌の形質転換をおこなった。その結果、蚊の中腸内に生着可能な菌株（HB18）を作出することに成功した。また、HB3

がHB18に形質転換する過程を観察した結果、オリジナルであるHB3は、各種表現型が多様であるのに対し、HB18は細胞形態および鞭毛の形成能力における多様性が著しく減少していることが明らかとなった。さらに、HB3はマラリア原虫の分化抑制能を有する一方、HB18はこの能力が欠損していることも明らかとなった。マラリア流行地域である西アフリカ（ブルキナファソ）で採取した野生ハマダラカ中腸から分離されたセラチア菌群について、各種表現型とマラリア原虫抑制能力の相関解析を行ったところ、細胞形態および鞭毛の形成能力とマラリア原虫抑制能力の間には強い相関関係が見出された。これらの結果は、腸管内非共生細菌の表現型揺らぎの振幅が、宿主やその寄生体の適応・進化に大きく影響を与えている可能性を示唆している。

#### V. 寄生性線虫の生活環における環境応答性トランジション機構

寄生性線虫であるフィラリアの生活環は、媒介昆虫（蚊）と哺乳動物宿主の二つの動物ステージを経て完結する。蚊-宿主間の移行に伴う温度変化の“乗り越し（適応）”システムを解明するため、犬フィラリア（*Dirofilaria immitis*）の第3期幼虫（L3）における脱皮機構をモデルとして解析した。このL3は、吸血時に蚊から宿主へ移行する際に、急激な環境変化を経験する。フィラリアの脱皮を *in vitro* で再現し、温度（37℃）と栄養環境の二つが蚊から宿主への移行時におけるフィラリア発育の重要な刺激因子であることを見出した。その際、自由生活線虫である *C. elegans* では、熱応答パラメータである *hsp70* の発現が持続的に維持されるのに対し、フィラリアではごく短時間にその応答が収束することが明らかになった。これらの環境刺激によって誘導される遺伝子群を同定したところ、クチクラ関連因子（*cut-1*）、フォン・ヴィレブランド様因子（vWFA）およびシステインプロテアーゼ（カテプシン-L）が見出された。これらの遺伝子のノックダウンによりL3の脱皮が抑制されたことから、寄生性線虫であるフィラリアは、温度変化に対する適応機構とともに、それを刺激としてライフサイクルを促進する遺伝子制御メカニズムを有することが示された。また、*C. elegans* の JNK および p38 は 37℃ 環境下において迅速に活性化するのに対し、フィラリアでは両方とも低レベルの活性上昇に留まった。興味深いことに、フィラリアの JNK は第6エクソンの重複によりキナーゼドメインの一部が繰り返される構造を取っていることが明らかになっ

た。この特徴的な遺伝子構造は、他の寄生性糸条虫であるマレー糸状虫 (*Brugia malayi*) およびロア糸状虫 (*Loa Loa*) においても保存されていた。これらの結果から、フィラリアは温度変化を利用して、“乗り越え”のみならず発育の“切り替え”(トランジション)を行っていると考えられる。

## VI. ハエ類による病原細菌の摂食媒介

節足動物による感染症媒介において、その感覚器官が重要な役割を持つことが知られている。マラリア媒介蚊などの吸血性節足動物は、分泌物、体温またはCO<sub>2</sub>濃度などを様々な付属肢により認識し、標的宿主を効率的に捉える。一方、イエバエのように、病原体を食品などに直接運ぶタイプの節足動物では、脚や体表などを介したシンプルな機械的伝播方式が主流であると考えられている。我々は、ハエ類による病原体の機械的伝播メカニズムを解析するために、以下のような実験モデル系を構築した。平板寒天培地上にGFP発現大腸菌をスポット状に滴下し、その上でキロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) を自由行動下にて飼育した後、GFPの蛍光を追跡することにより、大腸菌の挙動を解析した。その結果、ショウジョウバエの腹部に大腸菌摂食の結果とみられる強いGFPの蛍光が認められた。さらに、寒天培地上のショウジョウバエ糞内にも大腸菌が観察されたことから、ショウジョウバエは細菌を直接摂食し、糞を介して効率的に感染拡大を引き起こすことが示された。この媒介は、触覚を切除したショウジョウバエではほぼ消失し、嗅覚受容体サブユニットをコードする *Or83b* 遺伝子の変異体ショウジョウバエでもその効率は激減することから、ショウジョウバエは細菌由来の化学物質を触覚における嗅覚により認識することが予想された。そこで、ガスクロマトグラフ質量分析 (GC-MS) を用いて、ショウジョウバエを誘引する細菌由来の化学物質の同定を試みた。その結果、インドールやブタノールが同定され、ショウジョウバエを用いた誘引実験でその効果が確認された。以上の結果から、細菌の誘引物質がハエ類に直接摂食を誘導し、媒介が促進されることが示唆された。

### 「点検・評価」

#### 1. 研究について

講座担当教授として新たに嘉穂洋陸が着任し、従来の原虫学ならびに蠕虫免疫学に加え、衛生動物学が講座研究領域として加えられた。これにより、各種寄生虫種の生活環全体を俯瞰的に構築できるよ

なった結果、新規と既存研究テーマとの有機的連携が促進され、講座研究体制が大いに補完された。それに伴い、ポストドク研究員2名、大学院博士課程学生2名、臨時研究職員1名が新たに参画、また研究費では内閣府最先端次世代・研究開発支援プログラム1件、文科省科研費2件、財団助成金等2件、学内研究奨励費1件を擁し、十分な研究実施状況と相成った。また、分子生物学実験室、共焦点レーザー顕微鏡を有する顕微鏡室、感染動物飼育室、感染動物実験室、昆虫飼育室、感染用培養室等を順次整備し、名実共に「真核生物の病原体を研究対象とする最先端研究グループ」の基盤が整いつつある。このような状況のもと、宿主(媒介動物)と寄生虫間の相互作用に関する新規の基礎研究課題を4つ立ち上げた。また臨床指向研究課題として、寄生虫症の迅速・簡便診断法の開発と、Maggot Debridement Therapyの技術改良を目指した調査研究に着手した。熱帯医学は寄生虫学・医動物学を内包し、その研究対象も多岐に渡る。当講座は、伝統的に講座構成員が個別の課題に取り組む姿勢を大事にしており、引き継いだ嘉穂もそれを踏襲した。それにあたり肝要なことは、まず方法をも含めて仮説の証明または実用化が可能かを見定め、さらにその研究の寄生虫学・医動物学における意義の高さを判断し、より普遍的で新しい概念を提起することである。多様性のある研究テーマを、講座構成員の全員参加型議論により、前向きに検証することが望ましい。

#### 2. 教育について

全教員が「寄生虫と感染」ユニットの講義と実習、「感染・免疫テュートリアル」「研究室配属」および「選択実習」を、一部教員が「免疫と生体防御ユニット」を担当した。寄生虫症自体はマイナーな鑑別疾患でありながら、何れの診療科にも現れる可能性があるステルス型疾患であることから、従来のコアカリキュラムに準拠しつつも医療現場のニーズに則した講義・実習を心掛けた。しかし、寄生虫症の国内での疾病構造の急激な変化、および国際社会の発展に伴う寄生虫感染症のボーダーレス化を踏まえ、寄生虫講義のシラバス再検討(=講義内容選択)と、実習内容(特に検査法項目)のブラッシュアップを進める必要性を再認識した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sawaguchi M<sup>1)</sup>, Tanaka S<sup>1)</sup>, Nakatani Y<sup>1)</sup>, Harada Y<sup>2)</sup>, Mukai K<sup>3)</sup>, Matsunaga Y<sup>4)</sup>, Ishiwata K, Oboki K (Natl. Res. Inst. Child Health Develop.), Kambayashi

T (Univ. Pennsylvania), Watanabe N, Karasuyama H<sup>3)</sup>(<sup>3</sup>Tokyo Med. Dent. Univ.), Nakae S (Univ. Tokyo), Inoue H<sup>4)</sup>(<sup>4</sup>Kyushu Univ.), Kubo M<sup>1,2)</sup>(<sup>1</sup>RIKEN, <sup>2</sup>Tokyo Univ. Sci.). Role of mast cells and basophils in IgE responses and in allergic airway hyperresponsiveness. *J Immunol* 2012; 188(4): 1809-18.

- 2) Makioka A, Kumagai M, Hiranuka K (Kyoto Univ.), Kobayashi S<sup>1)</sup>, Takeuchi T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Keio Univ.). Different structure and mRNA expression of *Entamoeba invadens* chitinases in the encystation and excystation. *Parasitol Res* 2011; 109(2): 417-23.
- 3) Doi Y, Shinzawa N, Fukumoto S, Okano H, Kanuka H. Calcium signal regulates temperature-dependent transformation of sporozoites in malaria parasite development. *Exp Parasitol* 2011; 128(2): 176-80.
- 4) Kuranaga E, Matsunuma T, Kanuka H, Takemoto K, Koto A, Kimura K, Miura M. Apoptosis controls the speed of looping morphogenesis in *Drosophila male* terminalia. *Development* 2011; 138(8): 1493-9.

## II. 総 説

- 1) 熊谷正広, 西野多聞. 【新版 感染症診療実践ガイド 有効な抗菌薬の使いかたのすべて】主な感染症に対する実地医家の抗菌薬使用の実際 主要感染症からみた抗菌薬の選択と使用の実際 マラリア. *Med Pract* 2011; 28(臨増): 506-9.
- 2) 横山卓也, 青沼宏佳, 嘉糠洋陸. 自然免疫の応答と制御 その共通性と多様性 病原体を運ぶ蚊の免疫システム. *化と生* 2012; 50(3): 196-202.

## III. 学会発表

- 1) 石渡賢治. 腸管内寄生蠕虫感染における宿主免疫応答. 平成 23 年度第 5 回日本大学生物資源科学部動物医科学研究センターセミナー. 藤沢, 9 月.
- 2) 熊谷正広, 平糠和志 (京大), 片山俊明<sup>1)</sup>, 若栗浩幸<sup>1)</sup>, 鈴木 穰<sup>1)</sup>, 菅野純夫<sup>1)</sup>, 渡辺純一<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東大), 牧岡朝夫. RNA-seq 法を用いた *Entamoeba* のトランスクリプトーム解析. 第 80 回日本寄生虫学会大会・第 22 回日本臨床寄生虫学会大会. 東京, 7 月. [第 80 回日本寄生虫学会大会・第 22 回日本臨床寄生虫学会大会プログラム・抄録集]
- 3) 平糠和志 (京大), 片山俊明<sup>1)</sup>, 若栗浩幸<sup>1)</sup>, 鈴木 穰<sup>1)</sup>, 菅野純夫<sup>1)</sup>, 渡辺純一<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東大). *Entamoeba* 完全長 cDNA ライブラリーデータベース 'Full-Entamoeba' と次世代シーケンスデータの統合. 第 80 回日本寄生虫学会大会・第 22 回日本臨床寄生虫学会大会. 東京, 7 月. [第 80 回日本寄生虫学会大会・第 22 回日本臨床寄生虫学会大会プログラム・抄録集]
- 4) Kumagai M, Hiranuka K (Kyoto Univ.), Katayama

T<sup>1)</sup>, Wakaguri H<sup>1)</sup>, Suzuki Y<sup>1)</sup>, Sugano S<sup>1)</sup>, Watanabe J<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Univ. Tokyo), Makioka A. Transcriptome analysis of *Entamoeba* using next generation sequence data. 17th Japanese-German Cooperative Symposium on Protozoan Diseases. Nara, Sept. [Program of the 17th Japanese-German Cooperative Symposium on Protozoan Diseases]

- 5) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 渡辺直熙, 平糠和志 (京大), 小林正規<sup>1)</sup>, 竹内 勤 (<sup>1</sup>慶応大). *Entamoeba invadens* の 4 種のキチナーゼの構造及び嚢子形成・脱嚢における発現の違い. 第 80 回日本寄生虫学会大会・第 22 回日本臨床寄生虫学会大会. 東京, 7 月. [第 80 回日本寄生虫学会大会・第 22 回日本臨床寄生虫学会大会プログラム・抄録集]
- 6) 熊谷正広, 西野多聞, 嘉糠洋陸, 林 淳也, 中澤 靖, 堀 誠治, 今村浩子 (あまきクリニック). スナノミ症の 1 例および日本における過去の症例について. 第 29 回北陸病害動物研究会. 金沢, 7 月. [第 29 回北陸病害動物研究会プログラム・抄録集 2011; 29(1): 16]
- 7) 熊谷正広, 西野多聞, 嘉糠洋陸, 林 淳也, 中澤 靖, 堀 誠治, 今村浩子 (あまきクリニック). 本邦におけるスナノミ症-自験例を含めて. 第 81 回日本寄生虫学会大会. 西宮, 3 月. [第 81 回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2012; 96]



## 臨床検査医学講座

教授：栗原 敏 (兼任)	
教授：鈴木 政登	臨床生理学
教授：大西 明弘	臨床肝臓病学
准教授：保科 定頼 (兼任)	臨床微生物学
准教授：海渡 健	臨床血液学
准教授：須江 洋成	精神神経医学
准教授：杉本 健一	循環器病学
准教授：吉田 博	循環器病学, 脂質代謝学
准教授：松浦 知和	臨床細胞生物学
講師：河野 緑	臨床微生物学

### 教育・研究概要

#### I. 臨床生理学に関する研究

肥満・糖尿病モデル OLETF ラットを用い、思春期前の 5 週齢から 19 週齢時まで自発走運動を負荷し、その後ヒト中高年齢相当期の 45 週齢時まで安静を維持させた場合の体重、内臓脂肪重量の変化を観察し、46 週齢時には大腿四頭筋のエネルギー代謝関連酵素 CS,SDH,PFK 活性および UCP-3mRNA 発現量を調べ、給餌制限群と比較した。その結果、運動群の体重は安静対照群より約 10% 低値のまま 45 週齢時まで推移し、骨格筋 CS,SDH,PFK 活性および UCP-3mRNA 発現量が有意な高値であった。一方、給餌制限群の体重は給餌制限解除後速やかに増加し、45 週齢時には安静対照群と有意差がなく、骨格筋酵素活性および UCP-3mRNA 発現量にも差がなかった。本研究により、幼若期に開始した運動の影響はヒト中高年齢期まで持続することが明らかにされた。

#### II. 臨床微生物学に関する研究

MRSA の新しい型別方法である POT (Phage Open Reading Frame Typing) 法について既存の型別方法との比較を行った。その結果、院内感染調査などの疫学的検討には有用であることが示唆された。また、POT 法型別にファージの脱溶原化や再溶原化がどのような影響を及ぼすのかを調べたところ、ファージの種類によってその影響は異なることがわかった。

接合菌に属する *Cunninghamella* 属を特異的に検出・同定するための PCR プライマーセットを作成した。

いくつかの同定困難な細菌の同定を 16SrRNA 遺

伝子の塩基配列決定により行った。

第三病院中央検査部にて皮膚や創部より分離同定された黄色ブドウ球菌について Pantone-Valentine ロイコシジン (PVL) 毒素の保有率を調べた。検出率は 7% であった。今後、分子疫学的な検討を加える予定である。

### III. 臨床化学に関する研究

#### 1. 血清プロカルシトニン検査の臨床的有用性

プロカルシトニン (以下 PCT) は重篤な細菌感染症時に、その菌体や毒素等の作用により炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$  等) が産生され、その刺激により全身の臓器でさらに PCT 産生が増加するとされるため、細菌感染症の鑑別診断および重症度判定の新しいマーカーとして注目されている。血液培養と血清 PCT 値さらに諸種の炎症マーカーの継時的推移を調査し比較検討した。血清 PCT と血液培養の同時依頼があった 5 症例で炎症マーカー (CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, E-セレクチン) のモニタリングを実施した。継時モニタリングを実施した結果、SIRS 診断基準を満たした時点から各々ピークに達する時間 (tmax) が一番早かったのは TNF $\alpha$  (平均 18.0 時間)、次に PCT (32.9 時間)、IL-6 (36.0 時間)、白血球 (36.7 時間)、CRP (43.0 時間)、E-セレクチン (46.5 時間) であった。PCT はグラム陰性菌感染で陽性化し、敗血症による SIRS 症状出現後の血中濃度増加時間が TNF- $\alpha$  に次いで早いことから、グラム陰性菌感染による敗血症患者に対し、抗菌薬の迅速投与に貢献できると考えられる。

2. 我々が開発した HPLC リポ蛋白定量法を応用して、2 型糖尿病にみられる脂質異常症の特徴、とりわけレムナントリポ蛋白の代謝異常に焦点をあてて、従来法であるリポ蛋白電気泳動法による評価と比較して、定量性および精度について本 HPLC 法が優れていることが確認され、その成績を *Atherosclerosis* (in press) に原著論文として投稿した。さらに本 HPLC 法を用いて、冠動脈心疾患の予知マーカーとなるフラミンガム・リスクスコア (FRS) と TG リッチリポ蛋白との関連性を検討し、IDL-コレステロールが FRS をよく説明するリポ蛋白マーカーであることが見出された。

また、同法を改変し、Lp(a) を含めた HPLC 法を共同研究にて発展させ、その成績については *J Lipid Res* (2010; 51: 1237-43) に原著論文として発表したが、同法を用いた研究「動脈硬化リスクの評価における Lp(a) コレステロールの役割」が文部科学賞科学研究費補助金基盤研究 (C) 23-25 年

度（代表）に採択された。酸化リポ蛋白に対する HMG CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）の影響を検討した臨床研究の成績をまとめ、ピタバスタチンは MDA-LDL/apoB を顕著に低下させるが、アトルバスタチンは酸化リポ蛋白/apoA1 を有意に低下させるなど、酸化リポ蛋白の観点からスタチンによる多面的作用について差異が確認されて Jikei Heart Study の性差サブ解析の成績については、バルサルタン治療による心血管イベント予防は性差なく発揮されるが、とりわけ男性および高齢女性によく予防効果が認められることが J Hypertens (2010; 28: 1150-7) に原著論文として発表した。それを受けて、Curr Pharm Design (2011; 17: 1090-4) に「アンジオテンシン受容体拮抗薬の心血管病に対する効果における性差」について Review 論文を発表した。

#### IV. 臨床血液学・臨床免疫学に関する研究

##### 1. 血管内大細胞型リンパ腫 (IVLBCL) の病態に関する研究

腫瘍細胞の腫瘍形成を伴わない血管内リンパ腫 (intravascular large B-cell lymphoma; IVLBCL) は診断に苦慮する疾患であり、骨髄所見が発見の唯一の根拠であることが多いため、当院で経験した IVLBCL の解析を行った。その結果、多くは貪食組織球の増加、血球貪食症候群 (HPS) が診断根拠になるものの、一部には数個の腫瘍細胞の集団として確認されることもあり、その後、皮膚生検にて血管内の浸潤所見が確認され、診断に至ったケースも見られた。IVLBCL にはいくつかの病型が存在することが考えられ、骨髄穿刺や生検だけでなく皮膚生検も有力な診断ツールになると考えられた。

#### V. 循環器病学

心電図の T 波異常、および、心房細動のアブレーション治療を主な研究テーマとしており、特に、心房細動のアブレーション治療では、心房細動の不整脈基質に対する追加治療の効果、アブレーション中に ATP を使用した再伝導の評価による再発率低下、ベクトル心電図による非観血的再伝導評価法などを、論文として発表した。

#### VI. 臨床細胞生物学

##### 1. 空腹時 $^{13}\text{C}$ -glucose 呼気試験 (FGBT) による肝臓インスリン抵抗性診断試験の開発

ヒトの肝臓糖代謝を  $^{13}\text{C}$ -glucose 呼気試験で評価するため、健常ボランティアと耐糖能異常患者に 100mg の  $^{13}\text{C}$ -glucose を投与し、呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  の動

態を検討した。ゴールドスタンダードとして、HOMA-IR2.5 以上のインスリン抵抗性、FPG-110mg/dl かつ HbA1c6.1% 以上の糖尿病患者に関して、FGBT で高い感度・特異度で診断が可能であった。FGBT は、肝臓インスリン抵抗性を評価するうえで、簡易かつ感度の良い検査法である。特に、脂肪肝症例での肝臓インスリン抵抗性を評価するうえで有用であった。(文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業平成 23 年度~27 年度) (明治大学、防衛医科大学校、消化器・肝臓内科、外科学講座との共同研究)

##### 2. TGF- $\beta$ 活性化反応を利用した肝障害診断法の開発

TGF- $\beta$  のアンカー蛋白は組織のプロテアーゼで切断される。その切断面を特異的に認識する抗体を用いて、血液中のアンカー蛋白断片 (LAP-D) 量を計測することで TGF- $\beta$  活性化反応を定量的に測定する ELISA を開発し、肝障害患者血漿 1200 サンプルを測定した。また、肝生検組織を用いて、LAP-D の分布を検討した。血中 LAP-D は肝臓での線維化反応の活動性を反映していた。特に、慢性 C 型肝炎例において、インターフェロン・リバビリン併用療法を行うと、血漿 LAP-D 濃度は有意に低下した。検出感度以下を継続した症例では SVR を得られた。(医薬基盤研究所・医療保健分野における基盤研究推進事業) (理化学研究所との共同研究)

##### 3. バイオリアクターでの血漿蛋白生産法の開発

ヒト肝臓由来細胞からのアルブミン分泌効率を上げれば、アルブミン産生量は分泌に応じて増強する可能性がある。蛋白分泌には多量のエネルギー特に ATP が必要であるため、FLC-4 と FLC-7 の糖からのエネルギー産生に関して検討したところ、FLC-4 は GLUT2 と GK、PK が発現しており、TCA サイクルを利用した肝細胞型のエネルギー産生を行う細胞であることがわかった。したがって、FLC-4 をラジアルフロー型バイオリアクター (RFB) で培養し、安定培養下では、産生エネルギーの多くは、細胞増殖ではなく、代謝に利用されることが推定された。一方、FLC-7 は、GLUT1、HKII に依存した糖代謝を示し、エネルギー産生効率は悪く、グルコースはエネルギーよりも癌細胞増殖に利用されると考えられた (Warburg 効果)。RFB 培養ではグルコース取り込み効率が高い脳型 GLUT3 が発現するため、多くのグルコースは細胞増殖に消費されてしまう。このため、蛋白生産に FLC-7 を利用するには、RFB 以外の培養法も考慮する必要がある。

(ヒューマンサイエンス財団・政策創薬総合研究)  
(感染症研究所, 早稲田大学, 生化学講座との共同研究)

## Ⅶ. 臨床精神医学に関する研究

以前より検討してきた各抗精神病薬におけるヒスタミン H1 受容体への親和性とけいれん閾値との関連の検討から本年度は非定型抗精神病薬の投与中に脳波異常・けいれん発作をみた症例の考察がなされた。また、それに絡んで、現在行っているてんかんに合併する抑うつ発作の再発予防の取り組みについて発表した。さらに臨床的に興味深い症例については随時報告を行っているが、特定の状況で誘発されやすい興味深い発作経過がみられた症例について報告した。さらに、近年、第2世代ともいべき新規抗てんかん薬が相次いで承認された。そこで、てんかん治療に携わっている小児科、脳外科、神経内科、精神科の共同で新規薬剤の使用経験について報告をした。

### 〔点検・評価〕

#### 1. 教育

##### 1) 2年次対象

①機能系実習(呼吸生理学実習, 鈴木政登) 6回

②講義(消化器系, 松浦知和 1コマ)

##### 2) 3年次対象

①症候学演習(鈴木政登 2回, 河野 緑 1回)

②医学英語文献抄読(鈴木政登 前期 12回)

③講義(細菌・真菌と感染, 松浦知和, 河野 緑 2コマ, 栄養科学, 吉田 博, 2コマ)

④研究室配属(鈴木政登 3名)

##### 3) 4年次対象

①臨床検査医学講義(5コマ, 鈴木政登, 大西明弘, 海渡 健, 須江洋成, 吉田 博, 杉本健一, 松浦知和, 河野 緑, 秋月摂子, 野尻明由美, 各半コマずつ講義)

②講義(海渡 健, 血液・造血器(2コマ), 大西明弘, 薬物治療学(4コマ), 杉本健一, 循環器(1コマ), 吉田 博, 内分泌・代謝・栄養(1コマ), 栄養科学(1コマ), 須江洋成, 精神医学(1コマ))

③臨床医学演習(海渡 健 1回, 須江洋成 1回)

④基本的臨床技能実習(合計 40回, 講座所属教職員および非常勤講師が分担)

##### 4) 5年次対象

臨床実習(9:10~17:00の2日間, 年間 15回, 臨床系教員及び非常勤講師が担当)

##### 5) 6年次対象

選択実習(本年度, 受講希望者はいなかった。)

## 2. 研究

臨床検査医学は多領域から構成される学問領域であり、各領域毎に、平成 23 年度研究業績を要約する。

### 1) 臨床生理学に関する研究

肥満・糖尿病モデル OLETF ラットを用い、ヒト思春期相当期前の 5~19 週齢まで自発運動をさせ、其の後 45 週齢時まで安静を維持しても安静対照ラット体重の約 10% 低値で推移した。しかし、この間、運動群と同じ体重になるよう給餌制限した場合には、制限解除後速やかに増加し、36 週齢時には安静対照群と差がなくなった。これらの結果から、肥満関連遺伝子を有する場合でも思春期前の運動によるエネルギー消費増大によって、“体重のセットポイント”が低く再設定される可能性が示された。

### 2) 臨床微生物学に関する研究

MRSA の型別方法である POT (Phage Open Reading Frame Typing) 法について検討し、院内感染調査など疫学的検討に有用であることが示された。また、接合菌に属する *Cunninghamella* 属を特異的に検出・同定するための PCR プライマーセットを作成した。さらに、同定困難な細菌の同定を 16SrRNA 遺伝子の塩基配列決定により行った。

### 3) 臨床化学に関する研究

血清プロカルシトニン (PCT) 検査の臨床的有用性に関する研究において、PCT はグラム陰性菌感染で陽性化し、敗血症による SIRS 症状出現後の血中濃度増加時間が TNF- $\alpha$  に次いで早いことから、グラム陰性菌感染による敗血症患者に対し、抗菌薬の迅速投与に貢献できるとの結果を得た。次いで、HPLC リポ蛋白定量法を応用した 2 型糖尿病にみられる脂質異常症の解析を行い、糖尿病心疾患の予知マーカーとなるフラミンガム・リスクスコア (FRS) と TG リッチリポ蛋白との関連性の検討から、IDL-コレステロールが FRS をよく説明するリポ蛋白マーカーであることを見出した。

### 4) 臨床血液学・臨床免疫学に関する研究

血管内大細胞型リンパ腫 (IVLBCL) の病態に関する研究において、IVLBCL には幾つかの病型が存在すると考えられ、骨髄穿刺や生検だけでなく皮膚生検も有力な診断ツールになることが示された。

### 5) 循環器病学に関する研究

心房細動のアブレーション治療では、心房細動の不整脈基質に対する追加治療の効果、アブレーション中に ATP を使用した再伝導の評価による再発率低下、ベクトル心電図による非観血的再伝導評価法

などが論文として発表された。

#### 6) 臨床細胞生物学に関する研究

空腹時<sup>13</sup>C-glucose呼吸試験(FGBT)による肝臓インスリン抵抗性診断試験の開発研究において、FGBTは、肝臓インスリン抵抗性を評価する簡易かつ感度の良い検査法であり、特に、脂肪肝症例での肝臓インスリン抵抗性を評価に有用であることを示した(文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業平成23年度~27年度)(明治大学、防衛医科大学校、消化器・肝臓内科、外科学講座との共同研究)。その他に、TGF- $\beta$ 活性化反応を利用した肝障害診断法の開発(医薬基盤研究所・医療保健分野における基盤研究推進事業、理化学研究所との共同研究)やバイオリクターでの血漿蛋白生産法の開発(ヒューマンサイエンス財団・政策創薬総合研究、感染症研究所、早稲田大学、生化学講座との共同研究)に関する研究がなされ、顕著な業績が挙げている。

#### 7) 臨床精神医学に関する研究

本年度は非定型抗精神病薬の投与中に脳波異常・けいれん発作をみた症例について考察した。さらに、てんかんに合併する抑うつ発作の再発予防に取り組んでおり、てんかん治療に携わっている小児科、脳外科、神経内科、精神科との共同で新規薬剤の使用経験について報告をした。

#### 3. その他

##### 1) 鈴木政登

平成23年7月~8月のうち、5日間日本体力医学会学術委員会スポーツ医学研修会を東京慈恵会医科大学西新橋キャンパス(高木会館5階および大学1号館6階実習室)で開催した。

##### 2) 松浦知和

平成23年12月10日(土)に平成23年度「ビタミンの日」記念講演会において『ビタミンAとレチノイド-過去、現在、未来-』-星細胞と伊藤細胞なぜ肝臓にビタミンAが蓄えられているのか?- (東京慈恵会医科大学大学1号館講堂)を講演した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Aizawa M, Tsubota A, Fujise K, Tatsuzawa K, Kono M, Hoshina S, Tajiri H. Clinical course and predictive factors of virological response in long-term lamivudine plus adefovir dipivoxil combination therapy for lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. *J Med Virol* 2011; 83(6): 953-61.
- 2) Yoshida H, Hirowatari Y, Kurosawa H, Manita D,

Yanai H, Ito K, Tada N. Estimation of lipoprotein profile in patients with type II diabetes and its relevance to remnant lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis* 2012; 222(2): 541-4. Epub 2012 Mar 30.

- 3) Uehara Y, Azuma Y, Minai K, Yoshida H, Yoshimura M, Shimizu M. Endothelin-1 prolongs intracellular calcium transient decay in neonatal rat cardiac myocytes. *Heart Vessels* 2012; 27(1): 98-105.
- 4) Yamashita S, Date T, Yamane T, Matsuo S, Ito K, Narui R, Hioki M, Tanigawa S, Nakane T, Tokuda M, Inada K, Yoshida H, Sugimoto K, Yoshimura M. Non-invasive vectorcardiographic evaluation of pulmonary vein-atrial reconnection after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2011; 8(9): 1398-403.
- 5) Yamane T, Matsuo S, Date T, Lellouche N, Hioki M, Narui R, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Yoshida H, Inada K, Shibayama K, Miyazaki H, Miyazaki H, Abe K, Sugimoto K, Yoshimura M. Repeated provocation of time- and ATP-induced early pulmonary vein reconnections after pulmonary vein isolation: eliminating paroxysmal atrial fibrillation in a single procedure. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4(5): 601-8.
- 6) Tokuda M, Yamane T, Matsuo S, Ito K, Narui R, Hioki M, Tanigawa S, Nakane T, Yamashita S, Inada K, Shibayama K, Miyazaki H, Yoshida H, Miyazaki H, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. Different strategies for performing pulmonary vein isolation in patients with pulmonary vein rhythm. *Heart Vessel* 2011; 26(6): 667-71.
- 7) Matsuo S, Yamane T, Date T, Hioki M, Narui R, Ito K, Tanigawa S, Nakane T, Yamashita S, Tokuda M, Inada K, Nojiri A, Kawai M, Sugimoto K, Yoshimura M. Completion of mitral isthmus ablation using a steerable sheath: prospective randomized comparison with a nonsteerable sheath. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22(12): 1331-8.
- 8) Matsuo S, Yamane T, Date T, Tokutake K, Hioki M, Ito K, Narui R, Tanigawa S, Tokuda M, Yamashita S, Inada K, Minai K, Komukai K, Sugimoto K, Yoshimura M. Real-time dominant frequency analysis of the pulmonary vein in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35(1): 28-37.
- 9) Watanabe N<sup>1)</sup>, Aizaki H<sup>1)</sup>, Matsuura T, Kojima S (RIKEN), Wakita T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Natl. Inst. Infect. Dis.), Suzuki T (Hamamatsu Univ.). Hepatitis C virus RNA replication in human stellate cells regulates gene ex-

pression of extracellular matrix-related molecules. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 407(1): 135-40.

- 10) Gotoh Y (Natl. Inst. Agrobiol. Sci.), Ishizuka Y (Appl. Cell Biotechnol.), Matsuura T, Niimi S (Natl. Inst. Health Sci.). Spheroid formation and expression of liver-specific functions of human hepatocellular carcinoma-derived FLC-4 cells cultured in lactose-silk fibroin conjugate sponges. *Biomacromolecules* 2011; 12(5): 1532-9.
- 11) Marushima H, Shibata S, Asakura T, Matsuura T, Maehashi H, Ishii Y, Eda H, Aoki K, Iida Y, Morikawa T, Ohkawa K. Three-dimensional culture promotes reconstitution of the tumor-specific hypoxic microenvironment under TGF $\beta$ - $\alpha$  stimulation. *Int J Oncol* 2011; 39(5): 1327-36.
- 12) Kuo TF<sup>1,2)</sup>, Tatsukawa H<sup>1)</sup>, Matsuura T, Nagatsuma K, Hirose S<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Tokyo Inst. Tech.), Kojima S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>RIKEN). Free fatty acids induce transglutaminase 2-dependent apoptosis in hepatocytes via ER stress-stimulated PERK pathways. *J Cell Physiol* 2012; 227(3): 1130-7.
- 13) Suzuki M, Shindo D, Kimura M, Waki H. Effects of exercise, diet, and their combination on metabolic-syndrome-related parameters in OLETF rats. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2011; 21(3): 222-32.
- 14) 阿部正樹, 松浦知和, 俵木美幸, 阿部郁朗, 谷川啓司, 海渡 健. 癌免疫細胞療法実施後にCEA偽高値を呈した患者血清の検討. *臨病理* 2011; 59(8): 763-9.
- 15) 俵木美幸, 阿部正樹, 荒木早紀子, 高松久美子, 久保敬信, 阿部郁朗, 海渡 健. CEA低値検体における抗CEA自己抗体の重要性に関する検討. *日臨検自動化会誌* 2012; 37(1): 17-20.

## II. 総 説

- 1) 吉田 博, 木杉玲子, 小池 優. 様々な医療現場における臨床検査と医療安全管理採血室における医療安全管理. *臨病理* 2011; 59(3): 293-8.
- 2) 吉田 博. ジャーナルトピックス: Insulin resistance and the relationship of a dyslipidemia to coronary heart disease: the Framingham Heart Study (ATVB 2011; 31: 1208-14). *臨化* 2011; 40(3): 256-7.
- 3) 清水光行, 吉田 博. レニン・アンジオテンシンの新展開 (第9回) JIKEI HEART Study サブ解析 性差サブ解析の概要. *Cardiovasc Front* 2011; 2(5): 347-51.
- 4) 阿部正樹. 免疫学的検査 異常値の謎を解く腫瘍マーカー測定における非特異反応について. *日臨検自動化会誌* 2011; 36(2): 208-13.

- 5) 阿部正樹, 俵木美幸, 海渡 健. 臨床検査のピットフォール抗CEA自己抗体によるCEAの低値現象. *検と技* 2012; 40(2): 162-3.

## III. 学会発表

- 1) Suzuki M. (Symposium 40: Obese and obese-related diseases, and growing environments) Comparison of the effects of exercise and restriction of food intake in early growth stages on visceral fat mass and levels of metabolic syndrome risk factors in middle-aged obese diabetic OLETF rats. 88th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan and 116th Annual Meeting of the Japanese Association of Anatomists. Yokohama, Mar.
- 2) Shindo D, Suzuki M. Effects of food restriction during early growth stages on changes in body weight, body composition, and metabolic risk factors until middle age: A study in obese diabetic OLETF rats. 88th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan and 116th Annual Meeting of the Japanese Association of Anatomists. Yokohama, Mar.
- 3) 進藤大典, 鈴木政登. 幼若齢期の運動および食事制限介入解除後の体組成および血清レプチン濃度の推移. 第66回日本体力医学会大会. 下関, 9月.
- 4) 鈴木政登, 吉田 博, 松浦知和, 進藤大典. 小動物用X線CT装置による体組成およびインスリン, レプチン抵抗性に及ぼす運動とカフェイン併用の影響. 第58回日本臨床検査医学会学術集会. 岡山, 11月.
- 5) 松脇由典, 岩崎聖子, 小川晴彦, 若林真理子, 坂本和美, 河野 緑, 田村 卓, 阿部郁郎, 保科定頼, 大槻哲史, 鴻信義, 森山 寛. 環境真正担子菌(キノコ)・スエヒロタケによるアレルギー性真菌性副鼻腔炎 (AFRS) の検討. 第42回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会. 名古屋, 6月. [日職業・環境アレルギー会誌 2011; 19(1): 71]
- 6) 和田靖之, 日馬由貴, 南波広行, 久保政勝, 保科定頼, 吉田 博, 富永健司, 杉田哲佳 (鳥津製作所). 病原遺伝子同時検出を用いた冬季の小児呼吸器感染症の起因病原体検索の試み. 第60回日本感染症学会東日本地方会学術集会第58回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 山形, 10月. [日本感染症学会東日本地方会学術集会・日本化学療法学会東日本関東支部総会合同学会プログラム・抄録集 2011; 60th-58th: 144] [感染症誌 2012; 86(2): 197]
- 7) 河野 緑, 安藤 隆, 兼本園美, 榎谷恵美, 保科定頼. ファージの出入りによるPOT法型別への影響. 第58回日本臨床検査医学会学術集会. 岡山, 11月. [臨病理 59; 補冊: 149]
- 8) Yoshida H, Ito K, Tomono Y, Kurosawa H, Tada N.

- (シンポジウム1:メタボリックシンドローム管理の実際と展望) Management of metabolic syndrome by life style therapy. 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 札幌, 7月.
- 9) 吉田 博, 木杉玲子, 阿部美佐子, 佐藤 亮, 黒澤秀夫, 廣渡祐史. (プロジェクト報告) 陰イオン交換HPLC法によるHDL亜分画の評価. 第51回日本臨床化学会年次学術集会. 札幌, 8月.
- 10) 吉田 博, 木杉玲子, 小池 優, 黒澤秀夫. (シンポジウム6:健診における動脈硬化ハイリスク患者のスクリーニング検査 臨床的な意義に差があるのか?) TGとレムナントリポ蛋白. 第58回日本臨床検査医学会. 岡山, 11月.
- 11) Yoshida H, Shimizu M, Yoshimura M. (シンポジウム11:日本独自の臨床試験のあり方と評価) Lessons from large-scaledv randomized studies on cardiovascular disease (CVD) prevention in Japan. 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Fukuoka, Mar.
- 12) 田中 賢, 松浦知和, 松本喜弘, 永妻啓介, 齋藤勝也(海上ビル診療所), 石井博高<sup>1)</sup>, 石井雄二<sup>1)</sup>, 島田孝夫<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>社保桜が丘総合病院), 中田浩二, 池脇克則(防衛医大), 高木一郎, 田尻久雄, 鈴木政登. 空腹時<sup>13</sup>C-glucose呼気試験を用いた非侵襲肝臓糖代謝評価法の開発. 第47回日本肝臓学会総会. 東京, 6月. [肝臓 2011; 52(Suppl. 1): A185]
- 13) Kojima S<sup>1)</sup>, Hara M<sup>1)</sup>, Sakata K<sup>1)</sup>, Suzuki T (Hamamatsu Univ.), Watanabe N<sup>2)</sup>, Aizaki H<sup>2)</sup>, Takaya D<sup>1)</sup>, Matsumoto T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>RIKEN), Nagatsuma K, Matsuura T, Wakita T<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>Natl. Inst. Infect. Dis.). HCV NS3 protease mimics TGF- $\beta$ 2 and activates TGF- $\beta$  signals via type1 receptor. ISHSR (International Society for Hepatic Sinusoid Research) 16th International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid. Florence, Sept.
- 14) Matsuura T, Kirita A<sup>1)</sup>, Nagatsuma K, Hara M<sup>1)</sup>, Tanaka K, Tajiri H, Kojima S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>RIKEN). Clinical research on LAP-D a promising biomarker of fibrogenesis in the liver. ISHSR (International Society for Hepatic Sinusoid Research) 16th International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid. Florence, Sept.
- 15) Nagatsuma K, Kirita A<sup>1)</sup>, Hara M<sup>1)</sup>, Kojima S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>RIKEN), Shindo D, Tanaka K, Maehashi H, Saito M<sup>2)</sup>, Kohno K<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>NAIST), Matsuura T. TGF- $\beta$  activation in the liver during acute hepatic failure induced in TRECK Mice. ISHSR (International Society for Hepatic Sinusoid Research) 16th International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid. Florence, Sept.
- 16) 松浦知和, 田中 賢, 中田浩二. (シンポジウム16:肝・胆道疾患と脂質代謝を見直す 消化吸収異常の関与とその治療) NASH/NAFLDにおける非侵襲肝臓糖代謝評価法の開発 空腹時<sup>13</sup>C-glucose呼気試験法. JDDW 2011 (第42回日本消化吸収学会総会, 第53回日本消化器病学会大会, 第15回日本肝臓学会大会). 福岡, 10月. [消化と吸収 2011; 34(1): 120]
- 17) 田中 賢, 松浦知和, 中田浩二, 池脇克則(防衛医大), 鈴木政登. 空腹時<sup>13</sup>C-glucose呼気試験を用いた非侵襲肝臓糖代謝評価法における代謝シミュレーションによる検討. 第58回日本臨床検査医学会学術集会. 岡山, 11月. [臨病理 2011; 59(補冊): 142]
- 18) 小嶋聡一(理研), 池田 均(東大), 松浦知和. 肝疾患バイオマーカーの新展開 TGF- $\beta$  LAP分解産物をバイオマーカーとした肝線維化の検出と制御. 第39回日本肝臓学会西部会. 岡山, 12月. [肝臓 2011; 52(Suppl. 3): A782]

# 臨床医学

## 内科学講座

### 消化器・肝臓内科

教授：田尻 久雄	消化器病学(消化管・膵臓)
教授：伊坪真理子 (兼任)	消化器病学(肝臓)
教授：銭谷 幹男 (兼任)	消化器病学(肝臓)
教授：大草 敏史	消化器病学(消化管)
教授：高木 一郎	消化器病学(胆道・肝臓・膵臓)
教授：相澤 良夫	消化器病学(肝臓)
教授：西野 博一	消化器病学(消化管・膵臓)
准教授：小井戸薫雄	消化器病学(消化管)
准教授：石川 智久	消化器病学(肝臓)
准教授：穂苅 厚史	消化器病学(肝臓)
講師：松岡 美佳	消化器病学(消化管)
講師：小池 和彦	消化器病学(肝臓)
講師：須藤 訓	消化器病学(消化管)
講師：宮川 佳也	消化器病学(消化管)
講師：有廣 誠二	消化器病学(消化管)
講師：小野田 泰	消化器病学(肝臓)
講師：安部 宏	消化器病学(肝臓)

### 教育・研究概要

#### I. 消化管に関する研究

##### 1. 近赤外光を用いた癌分子標的特異的治療法の開発

癌治療用モノクローナル抗体と近赤外蛍光プローブを用いて、癌分子標的特異的な蛍光イメージングとその治療を近赤外光の照射のみで行う方法を臨床前研究(動物モデル)にて明らかにしてきた。この方法を繰り返し施行することにより腫瘍を再発なく根治することも可能であった。

##### 2. 亜鉛含有ポラプレジンク注腸の潰瘍性大腸炎(UC)患者に対する有効性

ポラプレジンク注腸を併用することで、中等症から重症の潰瘍性大腸炎を内視鏡的にも臨床的にも有意に改善した。内視鏡的な有意な変化は、注腸薬の届く範囲である直腸からS状結腸まで認められた。ポラプレジンク注腸は、潰瘍性大腸炎の粘膜治療をもたらす新たな有用な併用療法であることが示唆された。

##### 3. 画像強調観察を用いた大腸鋸歯状病変の内視

#### 鏡的特徴の検討

大腸鋸歯状病変は孤発性 Microsatellite instability (MSI) 陽性大腸癌の前駆病変であることが明らかになっており、serrated neoplastic pathway は adenoma carcinoma sequence (ACS), de novo 大腸癌に次ぐ、第三の発癌経路であると認識されている。画像強調観察を用いた大腸鋸歯状病変の内視鏡的特徴を明らかにし、他の疾患との鑑別診断能を検討するとともに、術後の病理学的検索により大腸鋸歯状病変の malignant potential を明らかにした。

##### 4. 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 (5-ALA) を用いた蛍光内視鏡の有用性の検討

長期罹患 UC に合併する腫瘍性病変のうち、通常光で検出しづらい腫瘍性病変の検出には、5-ALA を用いた蛍光内視鏡による光線力学的診断が有用である可能性が示唆された。

##### 5. 炎症性腸疾患 (IBD) 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

成分栄養剤であるエレンタール® を併用した前処置法は、当日のポリエチレングリコール (PEG) を有意に減量でき、良好な腸管洗浄度を得ることが出来る。また、被験者の受容性と安全性の点でも優れており、IBD 患者に対する大腸内視鏡検査の有効な前処置法と考えられた。

##### 6. クロウン病患者の赤血球膜中アラキドン酸重量比

健常人に比してクロウン病患者の赤血球膜中アラキドン酸重量比は有意に高く、かつリノール酸重量比は有意に低いことから、クロウン病患者の delta 6-desaturase 活性が亢進している可能性が示唆された。

#### II. 肝臓に関する研究

##### 1. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の長期予後に関する検討

PBC における臨床所見、血液生化学検査値、さらに肝生検所見も加え予後に寄与する因子を多角的に統計学的に解析している。

##### 2. 肝硬変における栄養学的不均衡

食物摂取頻度調査 (FFQg) による肝硬変の栄養学的背景を検討している。個々の症例に対して最適な栄養介入法の開発を試みている。

### 3. 非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) に関する研究

NAFLD は、メタボリック症候群と重複する病態が多い。栄養学的不均衡と病態との関係を検討するとともに、新たな栄養介入の可能性を模索している。また単純性脂肪肝と非アルコール性脂肪性肝炎の鑑別にCK18フラグメントが有用であることを示した。非B非C型肝炎の疫学的検討で、近年その割合が増加し、男性ではアルコール過飲が、女性ではNASH関連が主な病因であり、アルコール性肝硬変では肝癌の発生に積算飲酒量が関与することを明らかにした。

### 4. 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) と肝代謝不均衡の検討

SAS重症度と栄養学的不均衡、肝機能障害との関係について検討した。さらに、間接熱量計を用いて栄養素別の代謝特性を検討している。

### 5. 自己免疫性肝炎 (AIH) モデルマウスにおけるNKT細胞の動態解析

NKT細胞とサイトカイン動態を検討し、AIHにおける免疫動態の変動についても解析した。

### 6. 慢性肝炎の臨床病理学的検討ならびに治療効果

臨床病理学的にウイルス慢性肝炎、自己免疫性肝疾患における肝病理所見と血液生化学検査値の相関について検討している。慢性B型肝炎の核酸アナログ製剤使用での治療反応性を、耐性株出現を経時的な遺伝子解析と治療反応性について解析し、新たな併用療法の可能性について検討している。C型慢性肝炎に対するPeg-IFN/Ribavirin治療の効果は、早期治療反応性が治療効果に関わる因子であり、特にゲノタイプ1bではIL28B遺伝子多型、ウイルス変異、脂質代謝の影響が大きいことを示した。

### 7. 肝細胞癌 (HCC) に関する研究

拡散強調画像に加え種々造影剤使用によりMRI撮像特性を利用した蓄積、予後を含めた肝細胞癌症例の臨床的解析を実施している。また肝細胞癌の予後予測因子について検討するとCRPとアルブミン値が肝細胞癌の予後不良因子であることを明らかにした。加療前の新たな予後予測指標の算定法について検討している。

### 8. 空腹時<sup>13</sup>C-glucose呼吸試験 (FGBT) による肝臓インスリン抵抗性診断試験の開発

ヒトの肝臓糖代謝を<sup>13</sup>C-glucose呼吸試験で評価するため、健常ボランティアと耐糖能異常患者に100mgの<sup>13</sup>C-glucoseを投与し、呼吸中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>の動態を検討した。FGBTは、肝臓インスリン抵抗性

を評価するうえで、簡易かつ感度の良い検査法である。特に、脂肪肝症例での肝臓インスリン抵抗性を評価するうえで有用であった。

### 9. TGF-β活性化反応を利用した肝障害診断法の開発

TGF-βのアンカー蛋白は組織のプロテアーゼで切断される。その切断面を特異的に認識する抗体を用いて、血液中のアンカー蛋白断片 (LAP-D) 量を計測することでTGF-β活性化反応を定量的に測定するELISAを開発し、肝障害患者血漿1200サンプルを測定した。また、肝生検組織を用いて、LAP-Dの分布を検討した。血中LAP-Dは肝臓での線維化反応の活動性を反映していた。特に、慢性C型肝炎症例において、インターフェロン・リバビリン併用療法を行うと、血漿LAP-D濃度は有意に低下した。検出感度以下を継続した症例ではSVRを得られた。

### 10. 急性肝不全におけるTGF-β活性化

Toxin Receptor Cell-Knockout (TRECK) 急性肝不全モデルマウスを作製し、TGF-β活性化を反映するLAP-Dの血中と肝組織での発現を検討した。血中TGF-βLAP-D濃度は、組織のTGF-β活性化を大変良く反映しており、急性肝不全におけるTGF-β活性化と病態の関連を明らかにする上で有用であった。

## III. 膵臓に関する研究

自己免疫性膵炎の症例を用いてステロイド治療前後の治療効果判定に拡散強調画像の拡散係数値が有効であることを明らかにした。拡散強調画像は、自己免疫性膵炎の病勢を反映することが示唆された。WT1を標的とした免疫療法は化学療法を併用することにより膵臓癌に相乗的治療効果をもたらすことを明らかにした。

### 「点検・評価」

平成23年度は、原著論文計23編、総説25編、著書12冊、その他32編、学会発表は116件と研究業績は昨年と同じく堅調であり、臨床研究の成果が論文として刊行されている。国内外の研究施設ならびに学内の基礎医学講座とのtranslational researchが円滑に推移しており、さらに継続進展させていく予定である。質の高い臨床を支えるためには研究の活性化が欠かせない。消化器・肝臓内科の外来・病棟における診療実績数は病院内で常に上位であり、日常診療がきわめて多忙ななか、スタッフ全員が教育・研究にも努力している。大学病院に勤務する医



師にとって、とくに診療、教育、研究のバランスをとることが重要な課題であり、個々のモチベーションの向上にも直結する。したがって、若い先生方にも積極的に学会や研究会に出席できるように勤務シフトを工夫している。日本消化器病学会関東支部では、平成20年12月から研修医、専修医（レジデント）の発表のなかから優秀演題に対して奨励賞を設けているが、当科は現在まで研修医奨励賞5名、専修医奨励賞7名が受賞している。この受賞数は関東支部のなかでトップであり、2位以下の他の大学病院を大きく引き離している。当科の専門修得コースではレジデント教育に熱心に取り組んでいること、豊富な指導陣を擁していることの表れであろう。

当科では常に卒前・卒後教育の充実に力を入れており、学生ならびに研修医からの評価はきわめて高く、毎年10名を越す新入の医局員が仲間に加わり、医局全体がますます活性化している。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Goda K, Tajiri H, Ikegami M, Dobashi A, Yoshimura N. Clinical impact of narrow-band imaging magnifying endoscopy for 'basal layer type squamous cell carcinoma' in the esophagus. *Dig Endosc* 2011; 23 (Suppl. 1) : 75-8.
- 2) Saito S, Tajiri H, Ohya T, Nikami T, Aihara H, Ikegami M. The benefit of using narrow-band imaging systems for observation of capillary networks before determining of treatments for early colon cancer. *Dig Endosc* 2011; 23 (Suppl. 1) : 120-5.
- 3) Kato M, Kaise M, Obata T, Yonezawa J, Toyozumi H, Yoshimura N, Yoshida Y, Kawamura M, Tajiri H. Bacteremia and endotoxemia after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasia: pilot study. *Gastric Cancer* 2012; 15(1) : 15-20.
- 4) Aihara H, Ikeda K, Tajiri H. Image-enhanced capsule endoscopy based on the diagnosis of vascularity when using a new type of capsule. *Gastrointest Endosc* 2011; 73(6) : 1274-9.
- 5) Hiki N, Kaminishi M, Yasuda K, Uedo N, Honjo H, Matsuhashi N, Hiratsuka T, Sekine C, Nomura S, Yahagi N, Tajiri H, Suzuki H. Antiperistaltic effect and safety of L-menthol sprayed on the gastric mucosa for upper GI endoscopy: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastrointest Endosc* 2011; 73(5) : 932-41.
- 6) Aizawa M, Tsubota A, Fujise K, Tatsuzawa K, Kono M, Hoshina S, Tajiri H. Clinical course and predictive factors of virological response in long-term lamivudine plus adefovir dipivoxil combination therapy for lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. *J Med Virol* 2011; 83(6) : 953-61.
- 7) Hiki N, Kaminishi M, Tanabe S, Fujisaki J, Yoshino J, Iguchi M, Kobayashi H, Ashida K, Kawabe T, Nomura S, Yahagi N, Tajiri H, Suzuki H. An open-label, single-arm study assessing the efficacy and safety of L-menthol sprayed onto the gastric mucosa during upper gastrointestinal endoscopy. *J Gastroenterol* 2011; 46(7) : 873-82.
- 8) Takakura K, Sumiyama K, Munakata K, Ashida H, Arihiro S, Kakutani H, Tajiri H. Clinical usefulness of diffusion-weighted MR imaging for detection of pancreatic cancer: comparison with enhanced multidetector-row CT. *Abdom Imaging* 2011; 36(4) : 457-62.
- 9) Takahara A, Koido S, Ito M, Nagasaki E, Sagawa Y, Iwamoto T, Komita H, Ochi T, Fujiwara H, Yasukawa M, Mineno J, Shiku H, Nishida S, Sugiyama H, Tajiri H, Homma S. Gemcitabine enhances Wilms' tumor gene WT1 expression and sensitizes human pancreatic cancer cells with WT1-specific T-cell-mediated antitumor immune response. *Cancer Immunol Immunother* 2011; 60(9) : 1289-97.
- 10) Rey JF, Ogata H, Hosoe N, Ohtsuka K, Ogata N, Ikeda K, Aihara H, Pangtay I, Hibi T, Kudo SE, Tajiri H. Blinded nonrandomized comparative study of gastric examination with a magnetically guided capsule endoscope and standard videoendoscopy. *Gastrointest Endosc* 2012; 75(2) : 373-81.
- 11) Kinoshita A, Onoda H, Takano K, Imai N, Saeki C, Fushiya N, Miyakawa Y, Nishino H, Tajiri H. Pre-treatment serum C-reactive protein level predicts poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2012; 29(4) : 2800-8. Epub 2012 Mar 30.
- 12) Tamai N, Saito Y, Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T, Vikneswaran N, Tajiri H. Visualization of laterally spreading colorectal tumors by using image-enhanced endoscopy. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012 : 638391.
- 13) Imazu H, Kanazawa K, Ikeda K, Kakutani H, Sumiyama K, Ang TL, Omar S, Tajiri H. Initial evaluation of a novel multibending backward-oblique viewing duodenoscope in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 2012; 44(1) : 99-102.
- 14) Koido S, Homma S, Takahara A, Namiki Y, Komita H, Uchiyama K, Ito M, Gong J, Ohkusa T, Tajiri H. Immunotherapy synergizes with chemotherapy tar-

- getting pancreatic cancer. *Immunotherapy* 2012 ; 4(1) : 5-7.
- 15) Yoshimura N, Goda K, Tajiri H, Yoshida Y, Kato T, Seino Y, Ikegami M, Urashima M. Diagnostic utility of narrow-band imaging endoscopy for pharyngeal superficial carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011 ; 17(45) : 4999-5006.
- 16) Imazu H, Ikeda K, Kakutani H, Sumiyama K, Kawamura M, Kanazawa K, Hino S, Ang TL, Omar S, Tajiri H. A pilot study of the novel offset-tip papillotome for selective biliary cannulation in ERCP. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2012 ; 21(5) : 335-41. Epub 2011 Nov 18.
- 17) Ishiguro H, Saito S, Imazu H, Aihara H, Kato T, Tajiri H. Esophageal capsule endoscopy for screening esophageal varices among Japanese patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract* 2012 ; 2012 : 946169.
- 18) Arai Y, Arihiro S, Ide D, Odagi I, Itagaki M, Komoiike N, Nakao Y, Takakura K, Saruta M, Matsuoka M, Kato T, Tajiri H. Acute pancreatitis due to pH-dependent mesalazine that occurred in the course of ulcerative colitis. *Case Rep Gastroenterol* 2011 ; 5(3) : 610-6.
- 19) Hiki N, Kaminishi M, Yasuda K, Uedo N, Kobari M, Sakai T, Hiratsuka T, Ohno K, Honjo H, Nomura S, Yahagi N, Tajiri H, Suzuki H. Multicenter phase II randomized study evaluating dose-response of anti-peristaltic effect of L-menthol sprayed onto the gastric mucosa for upper gastrointestinal endoscopy. *Dig Endosc* 2012 ; 24(2) : 79-86.
- 20) Ohya TR, Sumiyama K, Takahashi-Fujigasaki J, Dobashi A, Saito S, Tajiri H. *In vivo* histologic imaging of the muscularis propria and myenteric neurons with probe-based confocal laser endomicroscopy in porcine models (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012 ; 75(2) : 405-10.
- 21) Kaise M, Miwa J, Tashiro J, Ohmoto Y, Morimoto S, Kato M, Urashima M, Ikegami M, Tajiri H. The combination of serum trefoil factor 3 and pepsinogen testing is a valid non-endoscopic biomarker for predicting the presence of gastric cancer : a new marker for gastric cancer risk. *J Gastroenterol* 2011 ; 46(6) : 736-45.
- 22) 大塚和朗, 緒方晴彦, 池田圭一, 小形典之, 細江直樹, 相原弘之, 日比紀文, 田尻久雄, Rey Jean-Francois, 工藤進英. 【胃内視鏡検診 - 適正な受診間隔と対象年齢】新型カプセル内視鏡による胃検診の可能性. *消化器内科* 2011 ; 53(2) : 163-6.
- 23) 二上敏樹, 齋藤彰一, 石井宏則, 小林裕彦, 三戸部慈実, 相原弘之, 安部 宏, 田尻久雄, 池上雅博. 【大腸 SM 癌に対する内視鏡治療の適応拡大】 主題大腸 pSM 癌に対する内視鏡治療根治基準の拡大 リンパ節転移予測因子に関する検討 特殊染色による脈管侵襲判定を中心に. *胃と腸* 2011 ; 46(10) : 1459-68.

## II. 総 説

- 1) Koido S, Homma S, Takahara A, Namiki Y, Tsukinaga S, Mitobe J, Odahara S, Yukawa T, Matsudaira H, Nagatsuma K, Uchiyama K, Satoh K, Ito M, Komita H, Arakawa H, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Current immunotherapeutic approaches in pancreatic cancer. *Clin Dev Immunol* 2011 ; 2011 : 267539.
- 2) Aihara H, Tajiri H, Suzuki T. Application of autofluorescence endoscopy for colorectal cancer screening: rationale and an update. *Gastroenterol Res Pract* 2012 ; 2012 : 971383.
- 3) 相原弘之, 齋藤彰一, 二上敏樹, 田尻久雄, 池上雅博. 【進むべきか引くべきか胃と大腸の SM 癌 - ESD 時代の術前診断と治療戦略】[大腸 SM 癌の診断と治療] 大腸 SM 癌を評価するための内視鏡精査. *消内視鏡* 2011 ; 23(5) : 937-43.
- 4) 有廣誠二, 加藤智弘, 田尻久雄. 【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. 2012 ; 29(2) : 68-77.
- 5) 荒川廣志, 貝瀬 満, 小林 剛, 郷田憲一, 小井戸薫雄, 角谷 宏, 大草敏史, 田尻久雄, 河合良訓, 鈴木大輔, 藤宮峯子. 【食道胃接合部病変をめぐる新知見】[食道胃接合部の構造と機能の新知見] 食道胃接合部の肉眼解剖学. *消内視鏡* 2011 ; 23(12) : 2062-70.
- 6) 猿田雅之, 田尻久雄. 【内科医の腕の見せどころ 下痢・便秘の診療】下痢・便秘へのアプローチ 院内で発症した下痢・便秘への対応. *月刊レジデント* 2011 ; 4(11) : 37-48.
- 7) 田尻久雄. 大腸カプセル内視鏡検査の現状と課題. *Gastroenterol Endosc* 2011 ; 53(9) : 2988-9.
- 8) 加藤正之, 貝瀬 満, 田尻久雄. 【胃びらん・発赤 - どうすればわかる良性・悪性】内視鏡モダリティ別での鑑別の要点 NBI 拡大内視鏡での良悪性鑑別. *消内視鏡* 2011 ; 23(10) : 1730-8.
- 9) 小井戸薫雄, 本間 定, 高原映崇, 込田英夫, 大草敏史, 田尻久雄. 【膵癌診療と研究の最先端】進行膵癌に対する Gemcitabine 併用 WT1 標的免疫療法の意義. *胆と膵* 2011 ; 32(9) : 887-91.

## III. 学会発表

- 1) 中野真範, 穂苅厚史, 高橋宏樹, 田尻久雄. 自己免疫性肝炎の病態形成への肝内 NKT 細胞の関与. 第 97

- 回日本消化器病学会総会. 東京, 5月.
- 2) Tajiri H. Endoscopic imaging: Past, present, future. 中華民國 101 年消化系聯合學術演講年會. Taipei, Mar.
  - 3) Itagaki M, Saruta M, Saijou H, Mitobe J, Arihiro S, Matsuoka M, Kato T, Tajiri H. Efficacy of enemas with a Zinc-containing compound, Polaprezinc, in patients with ulcerative colitis. UEGW (United European Gastroenterology Week) 2011, Stockholm, Oct.
  - 4) 石黒晴哉, 石川智久, 石田仁也, 銭谷幹男, 大石睦美, 岩久 章, 杉田知典, 横須賀淳, 中野真範, 相澤摩周, 北原拓也, 鳥巢勇一, 天野克之, 穂苅厚史, 高木一郎, 田尻久雄. 肝硬変における栄養介入前の食物摂取状況調査の必要性. 第 15 回日本肝臓学会大会. 福岡, 10月.
  - 5) 木下晃吉, 千葉允文, 小田木勲, 小林 剛, 佐伯千里, 及川恒一, 小林裕彦, 伏谷 直, 坂部俊一, 木島洋征, 小野田泰, 宮川佳也, 西野博一, 益井芳文, 田尻久雄. 肝細胞癌の予後予測診断における CRP, GPS の有用性. 第 15 回日本肝臓学会大会. 福岡, 10月.
  - 6) 小野田泰, 佐伯千里, 及川恒一, 木下晃吉, 伏谷 直, 千葉允文, 小林 剛, 小野田勲, 小林裕彦, 坂部俊一, 木島洋征, 宮川佳也, 西野博一, 田尻久雄. 非 B 非 C 型肝細胞癌症例の臨床的特徴及び予後の検討. 第 15 回日本肝臓学会大会. 福岡, 10月.
  - 7) 有廣誠二, 加藤智弘, 荒井吉則, 板垣宗徳, 菰池信彦, 小田木勲, 猿田雅之, 松岡美佳, 田尻久雄. 当院におけるバルーン内視鏡を用いた消化管狭窄病変に対する拡張術の検討. 第 82 回日本消化器内視鏡学会総会. 福岡, 10月.
  - 8) 三戸部慈実, 池上雅博, 田尻久雄. 大腸 pSM 癌のリンパ節転移予測因子の検討. 特に脈管侵襲の評価を中心に. 第 82 回日本消化器内視鏡学会総会. 福岡, 10月.
  - 9) 猿田雅之, 有廣誠二, 板垣宗徳, 菰池信彦, 荒井吉則, 松岡美佳, 加藤智弘, 田尻久雄. クロウン病の狭窄病変に対する内視鏡的バルーン拡張術後の Infiximab による再狭窄予防の検討. 第 29 回日本大腸検査学会総会. 東京, 9月.
  - 10) 中尾 裕, 池上雅博, 田尻久雄. 鋸歯状構造を有する大腸腫瘍性病変の画像強調観察と免疫染色を用いた発育様式の検討. 第 81 回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋, 8月.
  - 11) 中野真範, 中川 良, 佐伯千里, 及川恒一, 高橋宏樹, 本間 定, 田尻久雄, 銭谷幹男. 自己免疫性肝傷を惹起する自己反応性 CD8+T 細胞の活性化と肝内誘導には肝内活性化 NKT 細胞が関与する. 第 47 回日本肝臓学会総会. 東京, 6月.
  - 12) 天野克之, 鳥巢勇一, 銭谷幹男, 水野雄介, 岩久 章, 大石睦美, 杉田知典, 横須賀淳, 相澤摩周, 北原拓也, 小池和彦, 石川智久, 穂苅厚史, 高木一郎, 田尻久雄. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 患者の長期予後に関する検討. 第 47 回日本肝臓学会総会. 東京, 6月.
  - 13) 相澤摩周, 鳥巢勇一, 北原拓也, 佐藤憲一, 天野克之, 穂苅厚史, 石川智久, 坪田昭人, 藤瀬清隆, 田尻久雄. ラミブジン・アデフォビル併用療法後の B 型慢性肝炎患者に対するアデフォビル単剤切り替え投与の長期抗ウイルス維持効果の検討. 第 47 回日本肝臓学会総会. 東京, 6月.
  - 14) 北原拓也, 石川智久, 銭谷幹男, 岩久 章, 大石睦美, 横須賀淳, 杉田知典, 中川 良, 会田雄太, 石田仁也, 相澤摩周, 鳥巢勇一, 天野克之, 穂苅厚史, 高木一郎, 田尻久雄. ウイルス慢性肝炎における組織学的活動性と血液生化学検査との乖離. 第 97 回日本消化器病学会総会. 東京, 5月.
  - 15) 安部 宏, 会田雄太, 木村貴純, 石黒晴哉, 二上敏樹, 吉澤 海, 須藤 訓, 相澤良夫, 田尻久雄. 自己免疫性肝疾患に合併した肝細胞癌の臨床的特徴. 第 97 回日本消化器病学会総会. 東京, 5月.
  - 16) Nakao Y, Saito S, Ohya T, Aihara H, Nikami T, Tajiri H, Ikegami M. Image-enhanced endoscopy in the differential diagnosis of colorectal serrated lesions. Digestive Disease Week 2011. Chicago, May.
  - 17) 鳥巢勇一, 石川智久, 銭谷幹男, 北原拓也, 木下晃吉, 水野雄介, 大石睦美, 岩久 章, 横須賀淳, 杉田知典, 中川 良, 相澤摩周, 天野克之, 小池和彦, 穂苅厚史, 田尻久雄. 自己免疫性肝炎における組織学的病勢病期と臨床背景の比較検討. 第 47 回日本肝臓学会総会. 東京, 6月.
  - 18) 田中 賢, 松浦知和, 松本喜弘, 永妻啓介, 齋藤藤也, 石井博尚, 石井雄二, 島田孝夫, 中田浩二, 池脇克則, 高木一郎, 田尻久雄, 鈴木政登. 空腹時 <sup>13</sup>C-glucose 呼吸試験を用いた非侵襲肝臓糖代謝評価法の開発. 第 47 回日本肝臓学会総会. 東京, 6月.
  - 19) 小池和彦, 伊坪真理子, 水野雄介, 杉田知典, 田尻久雄. 膵臓癌診断における MRI 拡散強調画像 (DWI) の有用性. 第 97 回日本消化器病学会総会. 東京, 5月.
  - 20) 菰池信彦, 伊藤善翔, 天野克之, 宮崎民浩, 荒井吉則, 板垣宗徳, 中尾 裕, 高倉一樹, 小田木勲, 猿田雅之, 有廣誠二, 小池和彦, 松岡美佳, 加藤智弘, 田尻久雄, 池上雅博, 岩下悦郎. サーベイランス後 10ヶ月で多発肝転移を伴う直腸癌を合併した潰瘍性大腸炎の一例. 第 97 回日本消化器病学会総会. 東京, 5月.

#### IV. 著 書

- 1) 松田浩二, 田尻久雄. 1. 総論 2. 内視鏡検査の適応と禁忌. 田尻久雄監修, 長南明道 (仙台厚生病院),

田中信治 (広島大学), 武藤 学 (京都大学) 編. 内視鏡診断のプロセスと疾患別内視鏡像: 上部消化管. 改訂第3版. 東京: 日本メディカルセンター, 2011. p.27-32.

- 2) 荒川廣志, 田尻久雄. I. 総論 3. 内視鏡検査の準備. 田尻久雄監修, 長南明道 (仙台厚生病院), 田中信治 (広島大学), 武藤 学 (京都大学) 編. 内視鏡診断のプロセスと疾患別内視鏡像: 上部消化管. 改訂第3版. 東京: 日本メディカルセンター, 2011. p.33-44.
- 3) Koido S, Homma S, Takahara A, Namiki Y, Komita H, Uchiyama K, Ohkusa T, Tajiri H. Chapter13: Immunotherapy for pancreatic cancer. In: Srivastava SK, editor. Pancreatic cancer: Molecular mechanism and targets. Rijeka: InTech. 2012. p.225-44.

## V. その他

- 1) Takakura K, Kajihara M, Sasaki S, Nagano T, Ohta A, Ikegami M, Eto K, Kashiwagi H, Yanaga K, Arihiro S, Kato T, Tajiri H. Use of balloon enteroscopy in preoperative diagnosis of neurofibromatosis-associated gastrointestinal stromal tumours of the small bowel: a case report. *Case Rep Gastroenterol* 2011; 5(2): 308-14.
- 2) 石黒晴哉, 木村貴純, 二上敏樹, 吉澤 海, 安倍 宏, 須藤 訓, 相澤良夫, 酒田昭彦, 田尻久雄. 経過観察中に全身性エリテマトーデスを発症した, 肝細胞がん合併原発性胆汁性肝硬変の1例. *肝臓* 2011; 52(10): 679-86.
- 3) 田村休応, 荒川廣志, 月永真一郎, 小田原俊一, 湯川豊一, 松平 浩, 高原映崇, 永妻啓介, 内山 幹, 佐藤憲一, 古谷 徹, 小井戸薫雄, 大草敏史, 角谷 宏, 池上雅博, 田尻久雄. 腹腔鏡下切除を施行した胃 inverted hyperplastic polyp の1例. *Prog Dig Endosc* 2011; 79(2): 70-1.
- 4) 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 Rep Gastroenterol* 2012; 6(1): 118-23.
- 5) 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): 12-4.

## 神 経 内 科

教授: 持尾聰一郎	自律神経
教授: 岡 尚省	自律神経
准教授: 栗田 正	神経生理
講師: 松井 和隆 (全日空へ出向)	脳血管障害
講師: 鈴木 正彦	神経核医学
講師: 谷口 洋	嚥下障害
講師: 豊田千純子	変性疾患

### 教育・研究概要

#### I. 変性疾患

1. Parkinson 病 (PD) 患者の振戦の治療に関する研究

PD 患者および健常者の手関節部における運動回数を, Actigraph を用いて定量的に測定した。姿勢時および静止時の振戦に対して zonisamide 25mg の投与前と投与 1, 3, 6 ヶ月後で経過を観察した。

2. PD 関連疾患の姿勢異常に関する多施設共同研究

PD 関連疾患患者の姿勢異常を写真上計測し, 本疾患群における姿勢異常の実態を明らかにすることを目的に, 関東地方の 15 の大学附属病院において多施設共同研究を実施した。

3. PD 関連疾患の嗅球の形態学的検討

PD 関連疾患患者に嗅覚検査と頭部 MRI, <sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィを実施し, 嗅球体積測定が PD 関連疾患の鑑別に有効か検討した。

4. 神経変性疾患の自律神経機能障害の検討

<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィと Valsalva 試験により PD の心血管系自律神経機能障害の研究を行った。また, PD の嗅覚障害について, 嗅覚検査法 (OSIT-J) を用いて評価し, 他の自律神経機能障害との関連について検討した。

5. PD における疲労と臨床的要因との関連

PD 患者で Parkinson Fatigue Scale (PFS-16) を用いて疲労と臨床的要因との関連を臨床病型別に検討した。PFS-16, 年齢, 罹病期間, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), 起立試験での血圧変化 ( $\Delta$ systolic blood pressure (SBP)), <sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィ, Coefficient variation of RR intervals (CVR-R) を評価した。

6. 認知症を伴う PD (PDD), レビー小体型認知症 (DLB) における幻視と視覚情報処理機能の関係に関する神経生理学的検討

PDD, DLB では高率に幻視を認める一方、幻聴は極めて少ない。相貌刺激による視覚性事象関連電位と聴覚性事象関連電位を用い PDD, DLB の視覚情報処理機能と幻視の関係について Alzheimer 病 (AD) 患者を対照とし検討した。

#### 7. 神経変性疾患の神経核医学検査による検討

Parkinson 症候群や認知症疾患において、脳萎縮量定量評価ソフト VSRAD, 脳血流分布の統計解析ソフト eZIS を用い、形態と機能という 2 つの modality に対して認知機能障害の程度を表す同一の指標を求め、両情報を統合的に比較検討した。

#### 8. ビタミン D サプリメントによる PD 臨床症状の検討

近年の研究により、黒質にはビタミン D 活性化酵素とその反応性タンパクが豊富に存在することが確認された。ビタミン D の投与により PD の臨床症状が変化するかどうか、2 重盲検ランダム化プラセボ試験を行った。

## II. 脳血管障害

1. 脳梗塞における神経超音波を用いた臨床研究  
組織プラスミノゲンアクチベーター (rt-PA) 静注療法の適応を満たす発症 3 時間以内の超急性期脳梗塞患者において、経頭蓋超音波で閉塞血管を特定し、rt-PA 投与後 15 分毎に残存血流をモニタリングし再開通の有無を評価し、NIHSS の推移、治療前後の MRA との比較を行った。

#### 2. 卵巣明細胞癌における Trousseau 症候群の検討

卵巣明細胞癌は血栓塞栓症の合併が多く、他の卵巣腫瘍に比べて肺血栓塞栓症の合併が多いと報告されている。脳梗塞の合併 (Trousseau 症候群) について検討した報告は過去になく、柏病院における卵巣明細胞癌の血栓塞栓症の合併について後方視的に検討した。

## III. 末梢神経障害

#### 1. 糖尿病神経障害の早期発見に関する研究

糖尿病性ポリニューロパチーでは末梢神経の最遠位部である足部から障害が始まる。足部に感覚症状のない糖尿病患者において足部の診察と神経伝導検査を実施した。

## IV. 筋疾患

#### 1. 全身型重症筋無力症 (MG) 患者の周術期におけるタクロリムス投与時期の検討

近年重症筋無力症 (MG) 患者へのタクロリムス

の投与が適応拡大した。MG 全身型かつ胸腺摘出術を実施する症例でタクロリムス投与時期を検討した。

## V. 基礎研究

#### 1. 運動神経細胞の選択的脆弱性に関する分子細胞機構の解明

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の原因として、抑制系であるグリシン伝達の異常が ALS における運動神経細胞の特異的脆弱性に関与する可能性が示唆されている。グリシン伝達に加齢性変化を評価するため、正常マウス、グリシン  $\alpha 3$  サブユニット欠損マウスを用い、舌下神経細胞からのグリシン後電流をパッチクランプ法にて測定した。

#### 「点検・評価」

PD の運動症状に関しては、Actigraph を用いた研究を行った。振戦を有する PD 患者では発症早期からの zonisamide 投与が治療上有用であることが明らかになった。

PD 関連疾患患者の姿勢異常に関する研究はこれまで報告がなく、貴重なデータになると思われる。我々の施設からは 59 例を登録し、現在全施設の症例を集計・解析中である。

一方で PD の非運動症状にも着目した。

PD の頭部 MRI では、他の PD 関連疾患に比し、有意に嗅球体積が減少することが判明した。PD 関連疾患のスクリーニング検査として MRI の有用性が示唆された。

PD では起立性低血圧のない未治療の初期から  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィで異常を示し、また心血管系の自律神経機能障害も認めることを明らかにした。神経変性疾患では HUT において起立性低血圧が明確でない病初期においても、ホルモン動態に異常を認めていた。また PD と多系統萎縮症では、HUT でホルモン動態が異なっていた。生活の質を決定する起立性低血圧の有無を早期より予測することで、予後の把握に寄与するものと考えられた。

PD 患者の疲労に関する臨床病型別研究では、akinetic rigid type (ART) で疲労が強い群において運動症状、起立性低血圧が重度であり、ART は運動症状以外でも Tremor-dominant type (TDT) に比べて疲労や自律神経障害が強く、互いに異なる病態を示していた。

幻視を伴う PDD, DLB 患者では知的機能が同程度の AD 患者に比べ相貌に関する視覚情報処理が聴覚情報処理に比べて選択的に障害されており、視

覚情報処理機能の障害と幻視の関連が示唆された。

神経変性疾患における頭部 MRI と SPECT の合成画像の有用性が明らかとなった。また two-tail view という新たな解析データ提示法について検討を重ねている。

PD の神経症状に対するビタミン D 二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験は登録患者数が 130 名を超えて終了し、現在データを解析中である。

超急性期脳梗塞における rt-PA 投与後の経時的な経頭蓋超音波モニタリングは、再開通時間の評価のみならず、再開通しなかった場合の追加治療の判定、特殊な病態の診断と治療効果判定などに有用であった。

卵巣明細胞癌の血栓塞栓症の合併に関する後方視的な検討では、肺塞栓症と同様に脳梗塞の合併を多く認めた。

糖尿病神経障害の早期発見に関する検討では潜在的な神経障害が予想を超えて高率に存在することが判明した。足部の診察と神経伝導検査を組み合わせることで検討したものは極めて少なく、貴重な報告である。

全身型 MG 患者のタクロリムスについての研究では、術前投薬群、術後投薬群の 2 群に分けて評価検討中である。術前投与の方が、ステロイド投与量を軽減できる傾向がある。

グリシン $\alpha$ 3 サブユニット欠損マウスの舌下神経細胞を用いた研究では、加齢とともにグリシン後電流は大きくなるが、グリシン $\alpha$ 3 がシナプス前にも影響を及ぼし、放出機構を調整している可能性が示唆された。今後は ALS モデルマウスを用い、正常マウスとの加齢性変化に対して比較検討を予定している。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 吉岡雅之. ゼロからわかる自律神経機能検査 発汗機能検査. 自律神経 2011; 48(4): 313-6.
- 2) 下山 隆, 谷口 洋, 仙石鍊平, 松野博優, 三村秀毅, 河野 優, 持尾聰一郎. Rituximab による治療が有効であった抗 MAG 抗体関連ニューロパチーの 61 歳女性例. 臨神経 2011; 51(5): 345-9.
- 3) 河野 優, 梅原 淳, 高木 聡, 仙石鍊平, 持尾聰一郎. 【進行性核上性麻痺医療の現況】[第 4 部] 進行性核上性麻痺における自律神経障害. 難病と在宅ケア 2011; 17(8): 18-20.
- 4) 豊田千純子, 余郷麻希子, 磯部建夫, 岡 尚省, 持尾聰一郎. 頭蓋内病変に加えて脊椎・脊髄など広範な病変を呈した結核性髄膜炎の 1 例. 神経治療 2011;

28(6): 663-6.

- 5) 豊田千純子, 澤田亮一, 余郷麻希子, 岡 尚省, 持尾聰一郎. 重度の視神経炎のみを呈した視神経脊髄炎 spectrum disorder の 1 例. 臨眼 2012; 66(1): 75-7.
- 6) 平井利明, 福田隆浩, 鈴木正彦. Neurological CPC 急性の精神病様症状で発症し、痙攣重積を繰り返した 16 歳女性例. Brain Nerve 2012; 64(2): 201-8.
- 7) 豊田千純子, 梅原 淳, 岡 尚省, 持尾聰一郎. 眼で見る神経内科 水痘帯状疱疹ウイルス性髄膜炎でみられた脳内多発結節影. 神経内科 2012; 76(3): 307-9.
- 8) 吉岡雅之, 橋本昌也, 川崎敬一, 村上舞子, 鈴木正彦. 脳脊髄液排除前後で SPECT 所見に変化を認めた特発性正常圧水頭症の 78 歳男性例. 神経治療 2012; 29(2): 231-4.
- 9) 仙石鍊平, 谷口 洋, 露無松里, 持尾聰一郎. パルーン拡張訓練法が有効であった封入体筋炎の 2 例. 嚙下医学 2012; 1(1): 147-52.
- 10) 仙石鍊平, 猪川祐子, 山崎幹大, 河野 優, 森田昌代, 持尾聰一郎. ステロイドパルス療法と  $\gamma$  グロブリン大量療法の併用が, Churg-Strauss 症候群の末梢神経障害に著効した 69 歳男性例. 末梢神経 2011; 22(2): 262-3.

## II. 総 説

- 1) 岡 尚省. パーキンソン病自律神経障害のすべて～専門家によるリレーセッション パーキンソン病の心拍変動の異常. 自律神経 2011; 48(4): 272-4.
- 2) 鈴木正彦. 【パーキンソン病治療-New Standards】非運動症状への対応 認知症. Clin Neurosci 2011; 29(5): 532-3.
- 3) 鈴木正彦. 【脳疾患画像読影のコツと pitfall】トピック各論 3D-SSP を用いた SPECT によるパーキンソン症候群の鑑別診断. MED REHABIL 2011; 132: 169-75.
- 4) 服部信孝, 久保紳一郎, 渡邊宏久, 永山 寛, 鈴木正彦. Continuous Dopaminergic Stimulation (CDS) とパーキンソン病治療薬の役割. Pharm Med 2012; 30(1): 85-92.
- 5) 谷口 洋. 嚙下機能の評価法の検証 嚙下障害のスクリーニングテストについて. 嚙下医学 2012; 1(1): 27-30.

## III. 学会発表

- 1) 持尾聰一郎, 仙石鍊平, 河野 優, 森田昌代, 三村秀毅, 高木 聡, 岡 尚省. Parkinson 病患者の振戦の治療に関する研究: zonisamide の有用性. 第 52 回日本神経学会学術大会. 名古屋, 5 月.
- 2) 岡 尚省, 豊田千純子, 余郷麻希子, 持尾聰一郎. 未治療パーキンソン病患者における 123I-MIBG シン

- チと心血管系自律神経機能障害. 第52回日本神経学会学術大会. 名古屋, 5月.
- 3) 栗田 正, 鈴木正彦, 村上舞子, 高木 聡. 幻視を伴うLewy小体病では認知障害の早期から視覚性情報処理機能が突出して障害される. 第52回日本神経学会学術大会. 名古屋, 5月.
- 4) 森田昌代, 大本周作, 河野 優, 持尾聰一郎. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と考えられた女性6症例の臨床的検討. 第52回日本神経学会学術大会. 名古屋, 5月. [臨神経 2011; 51(12): 1455]
- 5) 谷口 洋, 平井利明, 田村洋平, 栗田 正, 茂木 真, 佐々木寛. 卵巣明細胞癌におけるTrousseau症候群の検討. 第52回日本神経学会学術大会. 名古屋, 5月.
- 6) 豊田千純子, 岡 尚省, 余郷麻希子, 持尾聰一郎. パーキンソン病における血漿BNP値と臨床的病態との関連. 第52回日本神経学会学術大会. 名古屋, 5月.
- 7) 上山 勉, 亀田浩司, 桜井正樹. 発達期皮質脊髄路の一過性過剰投射の起源: 蛍光ビーズによる逆行性標識実験. 第52回日本神経学会学術大会. 名古屋, 5月.
- 8) 吉岡雅之, 橋本昌也, 村上舞子, 鈴木正彦. 特発性正常圧水頭症の髄液排除前・後の脳血流変化に関する検討. 第52回日本神経学会学術大会. 名古屋, 5月.
- 9) 河野 優, 鈴木可奈子, 梅原 淳, 下山 隆, 仙石鍊平, 高木 聡, 三村秀毅, 谷口 洋, 森田昌代, 小川武希, 持尾聰一郎. 急性期血栓溶解療法を目的に搬送され, 脳出血と診断された症例における臨床的特徴の検討. 第52回日本神経学会学術大会. 名古屋, 5月.
- 10) 橋本昌也, 川崎敬一, 吉岡雅之, 村上舞子, 鈴木正彦. 認知症脳における局所灰白質密度と血流低下の比較. 第51回日本核医学会学術総会. つくば, 10月.
- 11) 三村秀毅, 高木 聡, 仙石鍊平, 河野 優, 森田昌代, 古幡 博, 持尾聰一郎. アルテプラーゼ静注療法における経頭蓋カラードブラ断層法の臨床的有用性と課題. 第30回日本脳神経超音波学会総会. 長崎, 7月.
- 12) 高木 聡, 河野 優, 加藤総夫, 持尾聰一郎. 運動ニューロンの選択的脆弱性に関するシナプス機構. 第52回日本神経学会学術大会. 名古屋, 5月.
- 13) 平井利明, 恩田亜沙子, 荒井直樹, 谷口 洋, 栗田正, 永吉陽子, 武隈桂子, 田部 宏, 佐々木寛. 神経症状出現の2日後に卵巣奇形腫を切除し, 非常に良好な経過を辿った抗NMDA受容体抗体陽性脳炎の28歳女性例. 第16回日本神経感染症学会学術集会. 東京, 11月.
- 14) 大本周作, 仙石鍊平, 河野 優, 森田昌代, 持尾聰一郎. 睡眠発作と過眠症を呈したtop of the basilar syndromeの72歳男性例. 第197回日本神経学会関東・甲信越地方会. 東京, 6月.
- 15) 梅原 淳, 豊田千純子, 岡 尚省. 抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤投与後に両側MLF症候群と一側顔面神経麻痺を呈した66歳男性例. 第198回日本神経学会関東・甲信越地方会. 東京, 9月.
- 16) 宮川晋治, 仙石鍊平, 森田昌代, 持尾聰一郎. Molaret 髄膜炎罹患10年後, 無菌性髄膜炎を発症し, てんかんの合併が疑われた26歳男性例. 第16回日本神経感染症学会学術集会. 東京, 11月.
- 17) 小松鉄平, 佐藤 進, 片多史明, 柴山秀博, 福武敏夫. 広義のFisher症候群における臨床および検査所見の検討. 第52回日本神経学会学術大会. 名古屋, 5月.
- 18) 坊野恵子, 仙石鍊平, 吉岡雅之, 河野 優, 三村秀毅, 森田昌代, 持尾聰一郎. Neuromyelitis opticaの治療で二重膜濾過血漿交換が有効であった2例. 第52回日本神経学会学術大会. 名古屋, 5月.
- 19) 山崎幹大, 仙石鍊平, 河野 優, 松島理士, 持尾聰一郎. 広範な大脳白質病変を認めた痙攣後脳症の2例. 第52回日本神経学会学術大会. 名古屋, 5月.
- 20) 作田健一, 仙石鍊平, 下山 隆, 三村秀毅, 古幡 博, 持尾聰一郎. 経頭蓋カラードブラ断層法を用いた急性期脳梗塞患者の血管別左右シャント陽性率の検討. 第52回日本神経学会学術大会. 名古屋, 5月.
- 21) 平井利明, 谷口 洋, 栗田 正. 非ヘルペス性辺縁系脳炎の罹患15年後にも抗NMDA受容体抗体が陽性であった34歳女性例. 第197回日本神経学会関東・甲信越地方会. 東京, 6月.

#### IV. 著 書

- 1) 栗田 正. 第2章: 脳・神経疾患で生じる主な症状 XI. 自律神経障害, XII. 睡眠障害, 第3章: 脳・神経疾患の診察および主な検査と治療法 II. 検査の方法 B. 生理学的検査. 黒岩義之(横浜市立大学), 宗村美江子(虎の門病院). 新体系看護学全書: 成人看護学 6: 脳・神経系. 東京: メヂカルフレンド社, 2012. p.95-8, 99-100, 115-21.
- 2) 谷口 洋, 片桐伯真<sup>1)</sup>, 中村智之<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>総合病院聖隷三方原病院). 神経筋疾患, 頭部外傷, 精神疾患と摂食・嚥下障害. 藤島一郎(浜松市リハビリテーション病院)監修, 聖隷嚥下チーム執筆. 嚥下障害ポケットマニュアル. 第3版. 東京: 医歯薬出版, 2011. p.233-40.
- 3) 大本周作. 第1章: 脳神経・筋 フォア・アラジュアニン症候群. 福井次矢(聖路加国際病院)編, 辻省次(東京大学), 井村裕夫(京都大学)総編集. 症候群ハンドブック. 東京: 中山書店, 2011. p.90.

#### V. その他

- 1) 谷口 洋, 平井利明, 栗田 正, 持尾聰一郎. 意識消失発作と慢性進行性記憶障害を呈した抗leucine-rich glioma-inactivated 1抗体陽性辺縁系脳炎の1例. 臨神経 2011; 51(10): 774-6.

- 2) 平井利明, 恩田亜沙子, 荒井直樹, 谷口 洋, 栗田正, 永吉陽子, 武隈桂子, 田部 宏, 佐々木寛. 神経症状出現の2日後に卵巣奇形腫を切除し, 非常に良好な経過を辿った抗 NMDA 受容体抗体陽性脳炎の28歳女性例. 第16回日本神経感染症学会学術集会. 東京, 11月.
- 3) 石田秀也, 萩原雅子, 平井利明, 谷口 洋, 栗田正. 大動脈解離による脾梗塞後に overwhelming postsplenectomy infection を呈した40歳男性例. 第199回日本神経学会関東・甲信越地方会. 東京, 11月.
- 4) 平井利明, 五味優子, 谷口 洋, 栗田 正, 濱口明彦. トピラマートとクロナゼパムにより治療が奏功した SUNCT 症候群の1例. 第39回日本頭痛学会総会. さいたま, 11月.
- 5) 谷口 洋, 露無松里. 良好な経過中に嚥下障害のみの増悪を呈した重症筋無力症の1例. 第35回日本嚥下医学会総会. 高知, 2月.

## 腎臓・高血圧内科

- 主任教授：細谷 龍男 尿酸代謝・腎臓病学  
 客員教授：栗山 哲 高血圧  
(東京都済生会中央病院)
- 教授：大野 岩男 尿酸代謝・腎臓病学・膠原病  
 客員教授：徳留 悟朗 高血圧  
(東急病院)
- 客員教授：山本 裕康 腎臓病学・腎不全・腎移植  
(厚木市立病院)
- 准教授：川村 哲也 腎臓病学, 特に, 糸球体腎炎の治療  
 准教授：宇都宮保典 腎臓病学・高血圧性腎障害  
 准教授：横山啓太郎 腎臓病学・透析療法・副甲状腺疾患
- 講師：小倉 誠 腎臓病学・透析療法  
 講師：宮崎 陽一 腎臓病学・腎発生学  
 講師：花岡 一成 腎臓病学・多発性嚢胞腎  
 講師：池田 雅人 腎臓病学・透析療法  
 講師：長谷川俊男 腎不全・透析療法  
(神奈川県汐見台病院)
- 講師：早川 洋 腎臓病学・腎不全・水電解質異常
- 講師：石川 匡洋 腎臓病学・高血圧  
(川口市立医療センター)
- 講師：小此木英男 腎臓病学・高血圧  
(神奈川県リハビリテーション)
- 講師：横尾 隆 腎臓病学・腎再生  
 講師：岡田 秀雄 循環器病学・高血圧  
(神奈川県立汐見台病院)
- 講師：寺脇 博之 腎不全・透析療法

## 教育・研究概要

### I. 腎臓病学に関する研究

#### 1. IgA 腎症の長期腎予後を予測する組織評価法の確立

IgA 腎症の腎予後を予測する腎組織評価法を確立する目的で多施設共同研究を行った。その結果, 早期進行例では, 糸球体硬化および線維性半月体が, 一方, 晩期進行例では, 球状硬化と細胞性/線維性半月体はその腎予後を予測する独立した危険因子であった。さらに, 活動性病変を有する糸球体の割合により組織学的重症度を4段階に分けた結果, 軽症度(HG1)に比べ, 組織学的重症度が上がるごと腎不全への危険度が高くなることが示された。

#### 2. ネフローゼ症候群に対する新規治療戦略の検討



今回、原発性ネフローゼ症候群において個人の糸球体密度がネフロン数を反映し、治療反応性を含む臨床経過に影響を与える可能性について検討した。その結果、微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) では糸球体密度が低い症例 (低GD群) では高GD群と比較して、臨床病理学的特徴が治療抵抗性を示す巣状分節性糸球体硬化症に類似していることが示された。また、個人の糸球体密度は糸球体サイズ (容積) を規定する上で重要な役割を果たし、ステロイド治療反応性などの臨床経過にも影響を与えることが明らかになった。

### 3. 糸球体内皮細胞のPDGF発現に対するpodocyte VEGFの作用

一部の腎疾患においては、糸球体 VEGF の発現異常がその病態形成に重要な役割を担う事が報告されている。さらに、VEGF は内皮細胞の増殖・維持とともに、周囲の平滑筋細胞にも影響し、血管新生を調節する可能性が示唆されている。前年度から引き続き、inducible podocyte-specific VEGF transgenic mouse を解析したところ、内皮細胞増殖や内皮下腔開大とともに、メサンギウム細胞が減少あるいは欠如し、その結果、糸球体毛細血管ループの形成不全とポーマン囊への赤血球の漏出が認められた。また、VEGF 過剰発現マウスにおいては、糸球体内皮細胞におけるPV1の発現亢進およびfenestrationの抑制が認められ、未分化状態が維持されることが分かった。そこでメサンギウム細胞の遊走に必須な役割を担うPDGFの発現を内皮細胞で検討したところ、野生型に比較し、発現の顕著な低下が認められた。以上より、VEGFの発現調節の破綻は内皮細胞機能異常を介してメサンギウム細胞の異常も引き起こし、糸球体血管係蹄の構造変化に通ずる可能性が強く示唆された。

### 4. 両腎摘低血圧ラットの血圧に対する後腎移植の影響

我々のこれまでの研究により後腎は大網及び傍大動脈領域移植後に発育を継続し、活性型レニン (PRA) を産生することが示されている。今回、この移植後腎が産生する活性型レニンがホスト動物の血圧 (MAP) に与える影響を検討した。低血圧はdiltiazem hydrochlorideの経静脈的投与、及び体重の2%瀉血により誘導した。移植後腎はレニンmRNAを発現しており、後腎移植によりPRAは有意に上昇し血圧は維持された。PRAは後腎重量および血圧と有意な相関関係を認めた。この結果は、後腎移植は低血圧ラットのPRAを産生し血圧上昇に寄与することを示唆していた。

### 5. 二次性副甲状腺機能亢進症に関する研究

我々はCa感受受容体アゴニストがPTHの低下を介さずに、血清Ca濃度および血清P濃度を低下させることを明らかにした。さらにCa感受受容体アゴニストが多彩な生理作用を有する sphingolipid sphingosine 1-phosphate (S1P) を低下させることを発見した。基礎研究では、分泌型 $\alpha$  Klothoとミネラル代謝の関連を解析して血清P濃度と相関することを見出した。さらにKlothoに関する骨血管相関について研究を進めている。透析患者で分泌型 $\alpha$  Klotho (s $\alpha$  Kl) とミネラル代謝の関連を解析して血清P濃度と相関することを見出した。

### 6. 腹膜透析に関する研究

腹膜透析患者に腹腔鏡を行い、硬化性腹膜炎の進展機序を研究している。その結果から腹膜炎がリスクファクターであることを見出し、PD透析液の中性化によって起因菌が異なるのではないかという仮説を立案した。

### 7. 腎移植に関する研究

抗体関連型拒絶反応では傍尿細管毛細血管 (PTC) 内皮細胞にリン酸化c-Jun (p-c-Jun) が強く発現しすることに注目し、PTC内皮におけるc-Jun活性と移植腎の線維化との関連性を報告した。

### 8. 多発性嚢胞腎に関する研究

Madin-Darby canine kidney (MDCK) 細胞を用い電気生理的にCaの挙動を評価し、oscillationと嚢胞形成のメカニズムを検討している。

## II. 高血圧・尿酸代謝に関する研究

### 1. The JOINT study: The Jikei Optimal Anti-hypertensive Treatment Study とそのサブ解析

The JOINT studyは治療抵抗性高血圧に対するARB (Losartan) + サイアザイド利尿薬 (HCTZ) の併用療法の評価を目的とした、大規模前向き介入試験である。尿酸代謝面に注目したThe JOINT subanalysisでは、Losartan+HCTZ合剤は尿酸値7mg/dl以上の高尿酸群において、明らかな尿酸値低下作用を示した。

### 2. CKD患者における降圧療法の腎局所RAS亢進改善作用

本研究ではARB+HCTZにより、確実な降圧療法を計る事が腎臓内の活性化されたRASを改善するか否かを検討した。腎臓内局所RAS活性のsurrogate markerとしては尿中アンジオテンシノーゲン (AGT) を採用した。その結果、確実な降圧療法を行いことにより、尿蛋白の減少と共に尿

中 AGT の著明な減少が認められた。

### 3. 慢性腎臓病ステージ 5D 患者におけるアリスキレンの効果

レニン阻害薬、アリスキレンの降圧効果やプロレニンに対する影響、あるいは RAS 活性による降圧作用の heterogeneity などを検討する多施設共同臨床研究を行った。本試験は、血液透析患者約 100 例を対象にして、アリスキレン群とアムロジピン群にランダム化したものである。その結果、アムロジピン群に比しアリスキレンでは ANP 低下作用、血漿レニン活性抑制などがみられた。

### 4. CKD 患者の血圧変動を ABPM により評価：modality の差異による検討

CKD において高血圧は最も重要な進展因子であるが、ABPM を用いた検討は少ない。本研究では CKD を保存期、血液透析、腹膜透析の三群に分けて ABPM にて血圧日内変動を解析した。その結果、三者の modality の異なる治療法では、血圧-心拍数連関に明確な差異が存在した。すなわち、血圧を Y 軸に心拍数を X 軸にして相関を検討すると、保存期、血液透析、腹膜透析の順に傾きが大きくなる。これは自律神経、動脈硬化病変などによりもたらされることが明らかとなった。

### 5. 血液透析中のレニン-アンジオテンシン系 (RAS) の変化における糖尿病と RAS 抑制薬の関与

透析患者の RAS ホルモンの動態が透析前後で RAS 抑制薬 (RAS-I) の内服によりどのように影響されるのかを中心に検討した。その結果、透析時の血圧の変動は、除水ではなく、透析により喪失または反応性に变化する RAS ホルモンの動態により調節されることが考えられた。また、RAS-I 非内服患者で障害されている除水による RAS ホルモンの反応が、RAS-I 内服により改善されることから、RAS-I 自体が RAS modulator として修飾している可能性が示唆された。また、もともと RAS の調節機構が破綻していると考えられる透析患者の中でも、糖尿病の存在がさらにその破綻を助長し、その状況下でも RAS-I が破綻を抑制していることが考えられた。

### 6. IgA 腎症における尿酸排泄に対する塩分摂取と腎病理所見の影響

IgA 腎症患者を対象に、尿中尿酸排泄に対する塩分感受性と腎生検所見の影響を検討した。その結果、症例全体では尿酸排泄と塩分排泄には相関を認めしたが、個々の症例では尿酸排泄が塩分排泄量に依存する症例と依存しない症例に分かれた。尿酸排泄塩分

依存型では、単位塩分排泄あたりの尿酸クリアランス増加率は CCr と負の相関を認め、腎間質障害度と正の相関が認められた。一方、塩分非依存型では、これらの関係は認められなかった。

## 「点検・評価」

腎臓病においては、腎炎およびネフローゼ症候群の治療反応と腎予後の予測因子について、さらに透析および腎移植に関する臨床研究と培養細胞や実験モデルを用いた再生医療に関する基礎的研究を行った。その研究成果は国内・国外の学会発表し、さらに多くの海外学術雑誌に掲載された。また、高血圧および尿酸代謝では慢性腎臓病患者における RA 系の関与と抑制薬に関する臨床研究、さらに尿酸代謝に関する研究を行い、その結果は国際学会および学術専門誌に掲載された。今後とも臨床研究と基礎的研究を組み合わせることでその機序を明らかにしていくことが重要であると考えられる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Hosoya T, Kuriyama S, Ohno I, Kawamura T, Ogura M, Ikeda M, Ishikawa M, Hayashi F, Kanai T, Tomonari H, Soejima M, Akaba K, Tokudome G, Endo S, Fukui A, Gomi H, Hamaguchi A, Hanaoka K, Hara Y, Hara Y, Hasegawa T, Hayakawa H, Hikida M, Hirano K, Horiguchi M, Hosoya M, Ichida K, Imai T, Ishii T, Ishikawa H, Kameda C, Kasai T, Kobayashi A, Kobayashi H, Kurashige M, Kusama Y, Maezawa H, Maezawa Y, Maruyama Y, Matsuda H, Matsuo N, Matsuo T, Miura Y, Miyajima M, Miyakawa M, Miyazaki Y, Mizuguchi M, Nakao M, Nokano H, Ohkido I, Ohtsuka Y, Okada K, Okamoto H, Okonogi H, Saikawa H, Saito H, Sekiguchi C, Suetsugu Y, Sugano N, Suzuki T, Suzuki T, Takahashi H, Takahashi Y, Takamizawa S, Takane K, Morita T, Takazoe K, Tanaka H, Tanaka S, Terawaki H, Toyoshima R, Tsuboi N, Udagawa T, Ueda H, Ueda Y, Uetake M, Unemura S, Utsunomiya M, Utsunomiya Y, Yamada T, Yamada Y, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Yokoo T, Yokoyama K, Yonezawa H, Yoshida H, Yoshida M, Yoshizawa T. Antihypertensive effect of a fixed-dose combination of losartan/hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled hypertension: a multicenter study. Clin Exp Nephrol 2012; 16(2): 269-78. Epub 2011 Nov 30.
- 2) Tsuboi N, Kawamura T, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Hosoya T. Low glomerular density is a risk factor for

- progression in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26(11) : 3555-60.
- 3) Koike K, Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. Glomerular density-associated changes in clinicopathological features of minimal change nephrotic syndrome in adults. *Am J Nephrol* 2011 ; 34(6) : 542-8.
  - 4) Matsumoto K, Yokoo T, Yokote S, Utsunomiya Y, Ohashi T, Hosoya T. Functional development of a transplanted embryonic kidney : effect of transplantation site. *J Nephrol* 2012 ; 25(1) : 50-5.
  - 5) Yokote S, Yokoo T, Matsumoto K, Ohkido I, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. Metanephros transplantation inhibits the progression of vascular calcification in rats with adenine-induced renal failure. *Nephron Exp Nephrol* 2012 ; 120(1) : e32-40.
  - 6) Ohno I. Relationship between hyperuricemia and chronic kidney disease. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2011 ; 30(12) : 1039-44.
  - 7) Tsuboi N, Kawamura T, Okonogi H, Ishii T, Hosoya T. The long-term antiproteinuric effect of eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012 ; 13(1) : 113-7.
  - 8) Yokoyama K, Tanno Y, Ohkido I, Hosoya T. Guidelines and medication compliance. *Kidney Int* 2012 ; 81(6) : 595.
  - 9) Mitome J, Yamamoto H, Saito M, Yokoyama K, Marumo K, Hosoya T. Nonenzymatic cross-linking pentosidine increase in bone collagen and are associated with disorders of bone mineralization in dialysis patients. *Calcif Tissue Int* 2011 ; 88(6) : 521-9.
  - 10) Ogura M, Yamada Y, Terawaki H, Hamaguchi A, Kimura Y (Shin Kashiwa Clinic), Hosoya T. Home systolic blood pressure on the morning of dialysis days has prognostic impact for hypertensive hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16(3) : 427-32. Epub 2011 Dec 20.
  - 11) Maruyama Y, Yoshida H, Uchino S, Yokoyama K, Yamamoto H, Takinami M, Hosoya T. Nafamostat mesilate as an anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis : a three-year retrospective cohort study. *Int J Artif Organs* 2011 ; 34(7) : 571-6.
  - 12) Kobayashi A, Takahashi T (Vanderbilt Univ. Medical Center), Horita S<sup>1)</sup>, Yamamoto I, Yamamoto H, Tanabe K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Women's Medical Univ.), Yamaguchi Y (Yamaguchi Pathology Laboratory), Hosoya T. Clinicopathological impacts of activated transcription factor c-Jun in peritubular capillary endothelial cells in chronic antibody-mediated rejection after kidney transplantation. *Clin Nephrol* 2012 ; 77(1) : 32-9.
  - 13) Yaginuma T, Yamamoto H, Mitome J, Kobayashi A, Yamamoto I, Tanno Y, Hayakawa H, Miyazaki Y, Yokoyama K, Utsunomiya Y, Miki J, Yamada H, Furuta N, Yamaguchi Y, Hosoya T. Successful treatment of nephrotic syndrome caused by recurrent IgA nephropathy with chronic active antibody-mediated rejection three years after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2011 ; Suppl. 23 : 28-33.
  - 14) Hosoya T, Ohno I. A repeated oral administration study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with impaired renal function in Japan : pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *J Clin Rheumatol* 2011 ; 17(4 Suppl. 2) : S27-34.
  - 15) Tsuboi N, Kawamura T, Okonogi H, Ishii T, Utsunomiya Y, Hosoya T. Discordant clinicopathological features in monozygotic twins with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26(12) : 4146-8.
  - 16) Okabe M, Tsuboi N, Yokoo T, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Hosoya T. A case of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with a transient glomerular deposition of nephritis-associated plasmin receptor antigen. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16(2) : 337-41. Epub 2011 Dec 20.
  - 17) Udagawa T, Hanaoka K, Kawamura M, Hosoya T. Characteristics spontaneous calcium oscillations in renal tubular epithelial cells. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16(3) : 389-98. Epub 2012 Jan 26.
  - 18) 末次靖子, 徳留悟朗, 菅野直希, 吉澤威勇, 遠藤 聡, 原洋一郎, 高根紘希, 栗山 哲, 細谷龍男. IgA 腎症患者における加重型妊娠高血圧腎症の発症予測因子の検討. *日腎会誌* 2011 ; 53(8) : 1139-49.
  - 19) 倉重眞大, 横尾 隆, 宮崎陽一, 坪井伸夫, 早川 洋, 宇都宮保典, 細谷龍男. Rituximab 併用化学療法に反応した MALT リンパ腫関連クリオグロブリン陽性膜性増殖性糸球体腎炎の 1 例. *日内会誌* 2011 ; 100(4) : 1054-7.
  - 20) 木村敬太, 丹野有道, 小野杏子, 倉重眞大, 鈴木孝秀, 大城戸一郎, 早川 洋, 横山啓太郎, 山本裕康, 細谷龍男. 食道アカラシア手術後に著明な高ナトリウム血症を呈し顕在化した尿崩症の 1 例. *日内会誌* 2011 ; 100(6) : 1648-50.
  - 21) 山田 琢, 吉澤威勇, 上田裕之, 大塚泰史, 加藤尚彦, 栗山 哲, 細谷龍男. Calciphylaxis による下腿有痛性多発性潰瘍に対してチオ硫酸ナトリウムが奏効した長期血液透析患者の 1 例. *日透析医学会誌* 2011 ; 44(7) : 643-8.

- 22) 福井 亮, 宇田川崇, 岡部匡裕, 森下将充, 谷口幹太 (富士市立中央病院), 笠井健司, 細谷龍男. 栄養と食事/病態と代謝異常/骨・ミネラル代謝異常/貧血精神症状をきたした1型糖尿病の2例. 腎と透析 2011; 71 (別冊腹膜透析 2011): 353-4.
- 23) 寺脇博之, 中野広文, 小野靖之 (かしま病院), 山口 裕 (山口病理組織研究所), 小倉 誠, 細谷龍男. 維持血液透析患者に発症し, 治療に抵抗した水様性下痢の1例. 臨透析 2011; 27(12): 1625-31.
- 24) 大野岩男, 山本哲也, 上田孝典, 藤森 新, 伏見真彦, 坂本龍祐, 細谷龍男. 痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした新規キサンチンオキシダーゼ阻害剤 topiroxostat (FYX-051) の前期第2相試験. 痛風と核酸代謝 2011; 35(1): 53.

## II. 総 説

- 1) Yokoo T, Matsumoto K, Yokote S. Potential use of stem cells for kidney regeneration. *Int J Nephrol* 2011; 2011: 591731.
- 2) 細谷龍男. 高尿酸血症と高血圧, CKD, メタボリックシンドロームの関係. 港区医師会会報 2011; 127: 67-72.
- 3) 細谷龍男. 【高尿酸血症】総論 高尿酸血症と臓器障害. *Bio Clin* 2012; 27(2): 122-3.
- 4) 細谷龍男. CKD と高尿酸血症. 日妊高血圧会誌 2012; 19: 33-8.
- 5) 大野岩男. 高尿酸血症と慢性腎臓病 (CKD). 内分泌糖尿代謝内科 2011; 33(5): 475-84.
- 6) 宇都宮保典. IgA 腎症に関する臨床上の問題点 治療法の選択基準 「IgA 腎症診療指針 (第3版)」の観点から. 炎症と免疫 2011; 19(4): 422-8.
- 7) 小倉 誠. 【血圧・血糖・脂質マネジメント 多面的効果を考慮した処方を考える】血圧・血糖・脂質管理の Key Drugs 多面的効果を考慮したより効果的な使い方 レニン阻害薬. 薬局 2011; 62(5): 2448-52.
- 8) 花岡一成. 【多発性嚢胞腎】常染色体優性多発性嚢胞腎 疫学と臨床. 腎臓 2012; 34(3): 45-9.
- 9) 西川 元, 大野岩男, 細谷龍男. 【慢性腎臓病CKDの実地診療 その過去・現在・未来】セミナー/CKDの的確な実地診療をすすめるために CKDと相互に関連する疾病・病態 実地医家はどのように着目し対処するのか 高尿酸血症とCKD. *Med Pract* 2011; 28(6): 1045-9.
- 10) 横尾 隆. 【慢性腎臓病CKDの実地診療 その過去・現在・未来】トピックス CKDにおける再生医療. *Med Pract* 2011; 28(6): 1071-2.
- Kawamura K, Hosoya T. Low glomerular density with glomerulomegaly characterizes renal biopsies of obesity-related glomerulopathy. Annual Meeting of American Society of Nephrology. Philadelphia, Nov.
- 2) Ohkido I, Yokoyama K, Hasegawa T, Hosoya T. Sevelamer hydrochloride inhibits aortic calcification regardless of serum phosphorus concentrations. *Kidney Week 2011: American Society of Nephrology 44th Annual Meeting*. Philadelphia, Nov.
- 3) Ito H, Sano M<sup>1)</sup>, Utsunomiya Y, Fukuda K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Keio Univ.), Hosoya T. Lipocalin-type PGD2 synthase (L-PGDS) play a key role in kidney interstitial fibrosis via the activation of Th2-dominant inflammatory response. *Kidney Week 2011: American Society of Nephrology 44th Annual Meeting*. Philadelphia, Nov.
- 4) Yokote S, Yokoo T, Matsumoto K, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. Metanephros transplantation contributes to maintaining blood pressure in diltiazem treated anephric rats. *Kidney Week 2011: American Society of Nephrology 44th Annual Meeting*. Philadelphia, Nov.
- 5) Matsumoto K, Yokoo T, Yokote S, Kawamura T, Hosoya T, Ohashi T, Tsuji O, Okano JH, Okano H, Kobayashi E. Autologous bone marrow cells differentiate into EPO producing cells in xeno-metanephroi transplanted into fate controlled ER-E2F1 mice. *World Congress of Nephrology 2011*. Vancouver, Apr.
- 6) 横尾 隆. 臓器再生医療の最前線. 日本歯科大学大学院生命歯学研究科セミナー. 東京, 5月.
- 7) 菅野直希, 栗山 哲, 原洋一郎, 遠藤 聡, 吉澤威勇, 末次靖子, 高根紘希, 近藤 誠, 徳留悟朗, 細谷龍男. 血液透析中の血圧調節におけるレニン-アンジオテンシン系(RAS)の関与とRAS抑制薬による修飾. 第108回日本内科学会総会. 東京 (誌上開催), 4月.
- 8) 清水昭博, 宮田敏夫<sup>1)</sup>, 田口恵子<sup>1)</sup>, 山本雅之<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>東北大学), 細谷龍男, 市川家國<sup>2)</sup>, 深川雅史<sup>2)</sup>, 松阪泰二<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>東海大学). Keap1抑制による糸球体硬化症の軽減. 第54回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6月.
- 9) 吉田 啓, 横山啓太郎, 山本 泉, 松尾七重, 花岡一成, 細谷龍男. 血液透析患者におけるシャント肢と非シャント肢の動脈径および動脈血流量の比較. 第56回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
- 10) 小倉 誠, 寺脇博之, 木村靖夫 (新柏クリニック), 細谷龍男. (シンポジウム6: 透析患者の血圧管理) 血液透析およびCAPD患者における血圧管理～早朝家庭血圧は心肥大および心血管イベントと関連する. 第56回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月. [日透析医学会誌 2011; 44(Suppl. 1): 289]

## III. 学会発表

- 1) Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kanzaki G, Koike K,

- 11) 倉重眞大, 花岡一成, 岡田秀雄, 小坂直之, 中島章雄, 中田泰之, 白井 泉, 小池健太郎, 下條正子 (神奈川県立汐見台病院), 宇田川崇, 長谷川俊男, 横山啓太郎, 川口良人, 細谷龍男. 多発性嚢胞腎における心臓超音波所見の検討. 第54回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6月. [日腎会誌 2011; 53(3): 449]
- 12) 宇都宮保典, 川村哲也, 細谷龍男. (ワークショップ1:糸球体腎炎の新しい治療法) RA系を標的とした糸球体腎炎治療の新戦略. 第41回日本腎臓学会東部学術大会. 東京, 10月.
- 13) Nakao M, Yokoyama K, Tanno Y, Ohkido I, Hayakawa H, Ikeda M, Yamamoto H, Hosoya T. PD-associated peritonitis as a risk factor for the development of encapsulating peritoneal sclerosis. *Kidney Week 2011: American Society of Nephrology 44th Annual Meeting*. Philadelphia, Nov.
- 14) 松尾七重, 丸山之雄, 山本 泉, 三留 淳, 飯田里菜子, 吉田 啓, 丹野有道, 大城戸一郎, 寺脇博之, 早川 洋, 花岡一成, 山本裕康, 横山啓太郎, 細谷龍男. PD+HD併用療法患者とPD単独療法患者のADMA値推移の比較. 第17回日本腹膜透析医学会学術集会・総会. さいたま, 9月.
- 15) 丹野有道, 中尾正嗣, 宇田川崇, 大城戸一郎, 早川洋, 山本裕康, 横山啓太郎, 細谷龍男. 腹膜透析継続に伴う腹膜傷害の不均一性-離脱時の腹腔鏡所見より-. 第17回日本腹膜透析医学会学術集会・総会. さいたま, 9月.
- 16) 大城戸一郎, 横山啓太郎. 血中Klotho蛋白の臨床的意義と今後の展望. 第56回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
- 17) 眞船 華, 丹野有道, 小林賛光, 西川 元, 坪井伸夫, 横尾 隆, 早川 洋, 宮崎陽一, 山本裕康, 横山啓太郎, 細谷龍男, 山口 裕 (山口病理組織研究所). BKV腎症及びCMV感染にplasma cell-rich rejectionを合併した1例. 第45回日本臨床腎移植学会. 軽井沢, 2月.
- 18) 小野杏子, 丹野有道, 早川 洋, 山本裕康, 中尾正嗣, 柳沼樹宏, 横山啓太郎, 小池祐介, 三木 淳, 山田裕紀, 古田 希, 細谷龍男. 腹膜透析歴6年で腎移植後に被嚢性腹膜硬化症を発症した1例. 第45回日本臨床腎移植学会. 軽井沢, 2月.
- 19) 中尾正嗣, 早川 洋, 山本裕康, 丹野有道, 堀野哲也, 熊谷正広, 浅井隆志 (慶應義塾大), 細谷龍男. 免疫抑制療法の強化を契機に眼toxoplasma (Tp)症を合併した1例. 第45回日本臨床腎移植学会. 軽井沢, 2月.
- 20) 樋口健次, 下地大輔, 斉藤愛子, 藤田吾郎, 佐藤信一, 宇都宮保典, 安保雅博, 細谷龍男. 保存期慢性腎臓病患者に対する長期運動療法の効果. 第54回日本

腎臓学会学術総会. 横浜, 6月.

- 21) 大野岩男, 細谷龍男. (公開セッション4:CKDの早期発見・予防・治療標準化・発展阻止に関する調査研究) 3. 高齢者における薬物性腎障害の調査. 第54回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6月.

#### IV. 著 書

- 1) 大野岩男, 細谷龍男. 3. 健診所見の読み方と対応 7. 尿酸値の異常と対応. 小川哲平 (相模原中央病院), 猿田享男 (慶應義塾大学), 田村政紀 (PL東京健康管理センター) 編. 日野原重明 (聖路加国際病院) 監修. 健診・人間ドックハンドブック. 改訂第4版. 東京: 中外医学社, 2011. p.140-6.
- 2) 宇都宮保典, 細谷龍男. 第6章: RPGNの治療(1) 初期治療指針と病型ごとの初期治療 Q42. 半月体形成性壊死性糸球体腎炎に対する抗凝固薬, 抗血小板薬の注意点を教えてください. 松尾清一 (名古屋大学), 山縣邦弘 (筑波大学) 監修. 急速進行性糸球体腎炎診療ガイドQ&A. 東京: 診断と治療社, 2011. p.101-2.
- 3) 宇都宮保典. IV. IgA腎症の治療 C. ACE阻害薬とアンジオテンシンII受容体拮抗薬. 富野康日己 (順天堂大学) 編. IgA腎症診療マニュアル:エビデンスに基づいた診断と治療. 改訂第3版. 東京: 南江堂, 2011. p.144-65.
- 4) 大城戸一郎. 第3章: 腹膜透析管理基準 11.PDとCKD-MBD. 細谷龍男監修. 腹膜透析療法マニュアル. 東京: 東京医学社, 2011. p.164-73.

#### V. その他

- 1) 細谷龍男. インタビュー: 40年ぶり新薬, 痛風・高尿酸血症治療のこれから-病態と管理. e-mediceo.com. 2011.11.16.
- 2) 田尻 進, 石井健夫, 石川匡洋, 宇都宮保典, 細谷龍男. ステロイド治療寛解後に妊娠を契機にネフローゼ症候群を呈したIgA腎症の一例. 第66回東京腎生検カンファレンス. 東京, 9月.
- 3) 細谷龍男. CKDと高尿酸血症. 京都府医師会学術講演会. 京都, 3月.
- 4) 大野岩男, 細谷龍男. 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン. 「CKDの早期発見, 予防, 治療標準化, 進展阻止に関する調査研究」研究成果発表会. 東京, 1月.

## リウマチ・膠原病内科

准教授：黒坂大太郎     リウマチ・膠原病内科  
講師：金月 勇         リウマチ・膠原病内科

### 教育・研究概要

リウマチ膠原病内科は新しい診療内科として体制を整えるべく診療、教育、研究活動の充実に努めた。研究面においては以下のことを中心に展開している。

#### I. 関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) における滑膜血管新生に関する研究

近年、悪性腫瘍の新しい治療戦略として血管新生抑制療法が注目されている。RAにおいても、その関節炎や関節破壊のメカニズムには関節滑膜の血管新生が大きな役割を担っている。そのため血管新生抑制療法は、RAにとっても新しい治療戦略となりうる。

そこで我々は、実験動物モデルを用いて、endostatinやsunitinibなど血管新生阻害剤の投与実験を行い、その有用性や作用機序を詳細に検討している。さらに、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) をはじめとした血管新生に関与する物質の炎症性滑膜における遺伝子発現やタンパク発現の経時的な変化についても、マウス関節炎モデルを用いて解析を進めている。特に骨髄由来の血管新生ペプチドであるBombina variegata 8kDa protein (Bv8) と、関節炎局所の血管新生との関わりについて解析を行っている。臨床研究においても、RA患者の関節滑膜の血流を関節エコーで評価し、疾患活動性やVEGFなど血管新生関連因子との相関を調べている。

これら研究の成果として、endostatin, sunitinibともに用量依存性の著明な関節炎抑制効果を証明することができた。また、関節炎マウスにおいて関節滑膜と骨髄でのBv8発現が増加していることを発見し、腫瘍血管新生と同様にBv8が血管新生促進へ関与していることを示唆するデータを得た。さらに、RA患者の関節ドップラー超音波における血流シグナルと、VEGFや同様に血管新生関連因子であるangiopoietin-2との相関を証明した。

#### II. 自己免疫性疾患におけるリンパ球テロメラーゼ活性に関する研究

染色体末端に存在し染色体を保護するテロメアは、

細胞分裂により徐々に短縮し、限界に達すると細胞分裂が停止することから「細胞寿命時計」と呼ばれている。このテロメアを伸長させるテロメラーゼは、生殖細胞や幹細胞、さらに腫瘍細胞といった分裂の活発な細胞で活性が高まっている（この仕組みを発見した研究者は2009年ノーベル医学・生理学賞を受賞している）。一方、分裂能の高い活性化リンパ球においても、このテロメラーゼ活性が上昇していることが確認されている。

そこで我々は、自己免疫性疾患におけるリンパ球テロメラーゼ活性の動向について現在まで研究を続けてきた。我々はこれまでに、全身性エリテマトーデスではTリンパ球のテロメラーゼ活性が、ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞ともに、活動期・非活動期に関わらず常に高く、一方Bリンパ球のテロメラーゼ活性は、疾患活動性に比例して上昇することを既に報告した。また成人発症Still病の活動期の患者においても、疾患の活動性の上昇に伴い、TおよびBリンパ球のテロメラーゼ活性の上昇が確認された。

最近、RA用生物製剤として、炎症性サイトカイン拮抗薬のみならず、Tリンパ球の活性抑制に特化した製剤なども現れている。そこで我々は現在、RA患者に対しても末梢血単核球テロメラーゼ活性の測定を行い、その解析を行っている。

#### III. 皮膚筋炎における病理組織学的解析

皮膚筋炎症例のMRI像として、多発性筋炎症例と異なり筋内より筋周囲に異常信号が確認されることが多い。そのため皮膚筋炎症例から、筋のみならず筋膜や皮膚まで一塊とした生検 (en bloc biopsy) を行い多発性筋炎と病理組織学的に比較解析を行っている。その結果、皮膚筋炎の筋組織では多発性筋炎のそれと異なり、発症早期には筋膜微小血管周囲に炎症細胞浸潤みられることが分かった。

#### 「点検・評価」

関節リウマチ患者に対する関節エコーと血清データの相関に関する研究やリンパ球テロメラーゼに関する研究、筋炎の研究に関しては、多くの患者さんの協力を得て展開中である。この研究より得られた成果の一部は学会や論文などで発表している。

当内科はまだ歴史が浅く、スタッフも少ないがゆえの困難もあるが、臨床のみならず研究・教育分野へも力を注いでおり、バランスのとれた体制作りを目指している。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 小俣美香子, 平井健一郎, 野田健一郎, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎, 山田昭夫. 人工関節置換術後に *Helicobacter fennelliae* 敗血症をきたした全身性エリテマトーデスの一例. 関東リウマチ 2011; 44: 152-7.
- 2) 村瀬樹太郎, 野田健太郎, 浮地太郎, 平井健一郎, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎, 山田昭夫, 福田国彦. 潰瘍性大腸炎を合併した乾癬性関節炎の一例. 日脊椎関節炎会誌 2011; 3(1): 99-105.

### II. 総 説

- 1) 黒坂大太郎, 平井健一郎. 【ここまで進んだ, 超音波診断装置の実力】臨床での最大効果を検証する 関節リウマチ診療における超音波検査の有用性. 新医療 2011; 38(5): 81-4.

### III. 学会発表

- 1) 吉田 健, 黒坂大太郎, 高橋英吾, 平井健一郎, 野田健太郎, 浮地太郎, 古谷和裕, 柳町麻衣美, 金月 勇, 山田昭夫. 筋膜炎は皮膚筋炎発症早期に検出され得る高頻度の病変である. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回国際リウマチシンポジウム. 神戸, 7月. [日リウマチ会国際リウマチシンポジウム抄集 2011; 55回・20回: 605]
- 2) 野田健太郎, 平井健一郎, 浮地太郎, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎, 山田昭夫. Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome (PFPAS) の2例. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回国際シンポジウム. 神戸, 7月. [日リウマチ会国際リウマチシンポジウム抄集 2011; 55回・20回: 590]
- 3) 野田健太郎, 高橋英吾, 浮地太郎, 古谷和裕, 吉田健, 金月 勇, 黒坂大太郎, 山田昭夫. マウスコラーゲン関節炎における Bv8 の発見検討. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回国際シンポジウムプログラム. 神戸, 7月. [日リウマチ会国際リウマチシンポジウム抄集 2011; 55回・20回: 493]
- 4) 高橋英吾, 黒坂大太郎, 平井健一郎, 吉田 健, 金月 勇, 山田昭夫. 関節リウマチの病因・病態関節リウマチ患者における血管新生関連因子と炎症性サイトカインの関係. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回国際リウマチシンポジウム. 神戸, 7月. [日リウマチ会国際リウマチシンポジウム抄集 2011; 55回・20回: 332]
- 5) 平井健一郎, 西岡真樹子, 吉田 健, 黒坂大太郎, 山田昭夫. リウマチ性疾患の画像関節リウマチ患者における滑膜血流シグナルと血管新生関連因子の関係. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回

際リウマチシンポジウム. 神戸, 7月. [日リウマチ会国際リウマチシンポジウム抄集 2011; 55回・20回: 396]

- 6) 浮地太郎, 吉田 健, 野田健太郎, 平井健一郎, 金月 勇, 黒坂大太郎, 山田昭夫. 筋膜炎を合併した全身性エリテマトーデスの1例. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回国際リウマチシンポジウム. 神戸, 7月. [日リウマチ会国際リウマチシンポジウム抄集 2011; 55回・20回: 583]
- 7) 増渕佳苗, 野田健太郎, 平井健一郎, 浮地太郎, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎, 山田昭夫. 尿崩症を合併した Wegener 肉芽腫症の一例. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回国際リウマチシンポジウム. 神戸, 7月. [日リウマチ会国際リウマチシンポジウム抄集 2011; 55回・20回: 593]
- 8) Noda K, Takahashi E, Hirai K, Furuya K, Ukichi T, Yoshida K, Kingetsu I, Kurosaka D, Yamada A. Elevation of *Bombina variegata* peptide 8 in mice with collagen-induced arthritis. 10th World Congress of Inflammation. Paris, June.
- 9) 浮地太郎, 古谷和裕, 高橋英吾, 野田健太郎, 黒坂大太郎. (一般演題) マウスコラーゲン誘導性関節炎の病態形成における骨髄由来細胞の関与の検討. 第128回成医学会総会. 東京, 11月. [慈恵医大誌 2011; 126(6): 230-1]

## 循環器内科

教授：吉村 道博	循環器学
教授：清水 光行	循環器学
教授：谷口 郁夫	循環器学
准教授：関 晋吾	循環器学
准教授：山根 禎一	循環器学
准教授：本郷 賢一	循環器学
准教授：川井 真	循環器学
講師：芝田 貴裕	循環器学
講師：小武海公明	循環器学
講師：小川 崇之	循環器学
講師：伊達 太郎	循環器学

### 教育・研究概要

#### I. 臨床研究

##### 1. 大規模臨床試験

慢性心不全における $\beta$ 遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験である J-CHF, HMG-CoA 還元酵素阻害薬の慢性心不全に対する改善効果を検討する多施設共同試験である PEAL study, 心血管系疾患のリスクを有する高齢者高血圧患者に対する ARB 治療に関して, 併用薬としてのカルシウム拮抗薬と少量利尿薬の比較試験である COLM study, 動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関する多施設共同前向きコホート研究である NADESICO study (厚生労働省科学研究費補助金研究) などに積極的に参加している。

##### 2. 虚血性心疾患研究

カテーテル検査, 治療の中で, リスクファクター, 病変形態などの患者データをデータベース化し, 危険因子や予後を比較検討している。心筋虚血の評価は冠動脈造影, 負荷心筋シンチと中等度狭窄に対してはセンサー付き圧ワイヤーによる fractional flow reserve (FFR) の計測により機能的に行い, 冠動脈 CT による解剖学的評価との両面から虚血の程度を診断している。薬物溶出性ステント (DES) による治療では, 全国規模の DES の臨床研究 (J-DESsERT, J-LESSON, RESET, NEXT) や抗血小板剤に関する臨床研究 (NIPPON, OPERA) に参加することで, 情報を発信している。その他にも, また冠攣縮は, 特に日本人では虚血性心臓病の成因に重要であり, 臨床的見地から積極的な冠攣縮の誘発試験を施行し, さらに全国規模の臨床研究に参加し新たなエビデンス作成に寄与している。今後は多施設共同の臨床研究だけでなく, 糖尿病内科と合同

で ACS 患者の 24 時間血糖測定 of の調査をして, 傾向を検討していく臨床研究を開始している。

##### 3. 高血圧・心不全研究

循環器の病態として非常に多い心不全に関して, その病態の指標となる血清 BNP 濃度に関するデータを検討して, 実臨床で役に立つ基準値の検討を行っている。加えて入院前後の心不全の病態を詳細に検討し, 新しい指標となる臨床データに関して検討を行い日本循環器学会総会で発表を行った。さらに, 肥満と心房径との相関についての研究結果および東日本大震災後の血圧変動に関するデータを大学院生の伊藤敬一医師が論文発表 (共に Int J Cardiol 誌) した。

##### 4. 不整脈研究

カテーテルアブレーションによる心房細動の治療を積極的に施行した。本年度の総症例数は約 260 件であった。その内約 6 割の症例が心房細動に対するカテーテルアブレーションであり, 特に 3D マッピングシステム (CARTO および NAVX) を用いた慢性心房細動に対するアブレーションに力を入れ, そのデータを松尾征一郎医師が論文発表し海外に発信した (J Cardiovasc Electrophysiol 2012, PACE 2012)。その他の臨床研究では ATP 再伝導発現の時間経過に関する論文を Circulation Arrhythmia and Electrophysiology (Yamane T et al. 2011) 誌に発表した。また, 日本循環器学会等にシンポジウムを含め多くの学会発表を行った。

##### 5. 脂質代謝研究

安定同位体を使ったヒトリポ蛋白代謝研究では, 金沢大学との共同研究で世界的に極めて珍しい脂質異常症患者のトレーサー実験を実施し, また, 小腸でのコレステロール吸収阻害薬であるエゼチマイブのリポ蛋白代謝への影響を検討している。虚血性心疾患の脂質治療に関しての臨床研究 (REAL-CAD) にも参加している。

#### II. 基礎研究

以下の循環器領域の臨床研究および臨床にフィードバックする基礎研究を幅広い視野で展開している。

##### 1. 不整脈に関する基礎研究

心房細動の発症, 進展の機序に関する研究では, 原因の一つとして炎症の役割が注目されており, 炎症誘発性実験モデルを用いて心房内の炎症性細胞, 特にマクロファージの浸潤様式について検討し, 心房内血管および内皮細胞におけるケモカインの発現が重要な役割を呈していることを見出した。さらに



は病態モデルにおける心房内炎症波及について検討を行っている。また、心房内皮における抗凝固活性物質の発現様式に関する検討も進行中である。

## 2. 循環器内分泌学に関する研究

近年、心血管病における薬物療法及びインターベンション技術の開発はエビデンスの蓄積を元に目覚ましい進歩を遂げている。しかしながら、いかなる最先端薬物療法や血行再建術をもってしても改善しない難治性心不全は未だ存在し、特に糖尿病含めた糖代謝異常の合併は高い死亡率の大きな原因の一つとなっている。一方で心不全の病態生理学的知見として、インスリン抵抗性とその根幹を成すことが最近指摘されつつある。

心不全が発症すると種々の神経体液性因子が活性化される。Renin-Angiotensin-Aldosterone系(RAAS)もその代表であり、末梢血管抵抗を上昇させ、体液中のNaを貯蓄させる。これは心拍出量低下による重要臓器への血流維持のための代償機転とも捉えられる。一方、心筋細胞は危機的な状態に陥ると、エネルギー供給源を脂肪酸代謝から、より酸素利用効率の高い糖代謝に変更することで自らを保護する。Insulin signalはその中心的役割を担っている。こうしたRAASやinsulin signalの活性化はいわば、危機的な状態にある生体の防御反応的機構とも捉えられる。我々はRAASとinsulin signalの懸け橋としてのaldosteroneの存在に注目している。糖代謝におけるアルドステロンの位置づけが最近注目されてきており、我々もアルドステロンが糖代謝に深く影響を与えている可能性を見出した。現在、心筋におけるアルドステロンのエネルギー代謝、特に糖代謝に与える影響をinsulin signalとの関わりを中心に、生理および病態生理学的に検討を進めておりその研究成果を論文化した(Nagoshi T, Horm Metab Res 2012)。

以上のような概念を念頭に、3人の大学院生(加藤大介医師、藤崎雅美医師、吉野拓哉医師)を中心に主に培養心筋細胞を用いた*in vitro*実験にて検討を行っている。また、これまで当科の主軸の一つとして数々のdataを産出してきたLangendorff摘出心灌流実験も最新式の装置にリニューアルし、心臓におけるaldosteroneを含めたsteroid hormoneの直接的生理作用をwhole heartにてfunctionを含め、追究している。一部のdataについてはすでに、アメリカ心臓病学会を含めた国内外の各種学会、研究会にて報告している。さらに、本学小児科や糖尿病・内分泌内科、横浜労災病院など学内外を問わず幅広いcollaborationを行い、内分泌臓器としての心臓

を包括的に捉えることで、心不全の病態生理の真髄に迫る研究を展開している。

## 3. 心筋細胞生理に関する研究

心筋興奮収縮連関と病態との関連につき引き続き検討を行っている。細胞生理及び小児科との学内共同研究に加えて、九州大学医学部等との学外共同研究も行っている。心室筋筋小胞体機能調節に関する研究では、交感神経 $\beta$ 受容体刺激時の筋小胞体Caチャネル(RyR)からのCaリーク調節につき更に検討を加え、論文発表した(Morimoto et al, BBRC 2009; 390: 87-92)。引き続き、Ca/カルモデュリンキナーゼII(CaMKII)依存性のRyRリン酸化による調節機序につき検討を行っている。心室筋L型Caチャネル調節系に関する研究では、エンドセリン-1によるCa電流増大効果について、更に詳細な細胞内情報伝達機構について明らかにし、こちらでも論文発表した(Komukai et al, AJP 2010; in press)。交感神経 $\beta$ 受容体刺激と $\alpha 1$ 受容体刺激のクロストークによるL型Ca電流の修飾についても検討中である。家族性拡張型心筋症のモデルマウスを用いた研究では、細胞内Ca動態機構が大きく修飾されており、これが拡張型心筋症の発症に重要な役割を果たしていることが明らかになった。一方で、レニン阻害薬であるアリスキレンにより、拡張型心筋症マウスの予後が著明に改善することも明らかとなり、その結果を2011年度アメリカ心臓病学会(AHA)で発表した。

## Ⅲ. 教 育

### 1. 講 義

本年度医学科講義は、臨床医学I(医学科4年)ユニット「循環器」、診断系実習(大講義)を担当した。

### 2. 実 習

医学科学生実習では、Early clinical exposure(医学科1年)、循環器テュートリアル(医学科4年)、診断系実習(医学科4年)、臨床実習(医学科5年)、選択臨床実習(医学科6年)を担当した。臨床実習と選択臨床実習では、医局員による小グループを対象とした各種クルズスが毎週行われるが、このほかにも実習期間中には、教授回診、心電図検討主体のチャートカンファレンス、心臓外科と合同の心臓カテーテルカンファレンス、病棟症例検討会、論文抄読会等が開催されカリキュラムの一環として参加させている。

## 「点検・評価」

各研究班での研究は臨床・基礎共に、確実な結果を踏まえながら日々推進されている。2010年度より稼働した2室の本院の心臓カテーテル室については、すべてのカテーテル手技についての情報管理を行う新たなネットワークが構築され、虚血性心疾患ならびに不整脈に対する両カテーテル治療を有機的に遂行している。心臓CT, MRI, 心エコーに関する研究班も、各々のデータを集積しその臨床研究の成果を各学会で積極的に報告した。基礎研究においても各班共に独自の実験系で基礎研究を推進しており、日本循環器学会・心臓病学会、心不全学会、アメリカ心臓病学会、ヨーロッパ心臓病学会等で多くの演題を発表した。さらには、それぞれのデータのうちいくつかがすでに論文化されており、重要な臨床的・基礎的情報を世界に発信している。今後も大学院生を中心とした若手医師と、指導医との連携をますます深め研究体制を強化して行きたいと考えている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Terao Y, Ayaori M<sup>1)</sup>, Ogura M<sup>1)</sup>, Yakushiji E<sup>1)</sup>, Uto-Kondo H<sup>1)</sup>, Hisada T<sup>1)</sup>, Ozasa H, Takiguchi S<sup>1)</sup>, Nakaya K<sup>1)</sup>, Sasaki M<sup>1)</sup>, Komatsu T<sup>1)</sup>, Iizuka M<sup>1)</sup>, Horii S<sup>1)</sup>, Mochizuki S (Musashino University), Yoshimura M, Ikewaki K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>National Defense Medical College). Effect of sulfonylurea agents on reverse cholesterol transport *in vitro* and *in vivo*. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18(6): 513-30.
- 2) Takagi Y<sup>1)</sup>, Yasuda S<sup>1)</sup>, Tsunoda R<sup>2)</sup>, Ogata Y<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Japanese Red Cross Kumamoto Hospital), Seki A<sup>3)</sup>, Sumiyoshi T<sup>3)</sup> (<sup>3</sup>Sakakibara Heart Institute), Matsui M<sup>4)</sup>, Goto T<sup>4)</sup> (<sup>4</sup>Yamagata Prefectural Central Hospital), Tanabe Y (Niigata Prefectural Shibata Hospital), Sueda S (Ehime Prefectural Niihama Hospital), Sato T<sup>5)</sup>, Ogawa S<sup>5)</sup> (<sup>5</sup>Keio University), Kubo N<sup>6)</sup>, Momomura S<sup>6)</sup> (<sup>6</sup>Jichi Medical University), Ogawa H (Kumamoto University), Shimokawa H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tohoku University Graduate School of Medicine); Japanese Coronary Spasm Association. Clinical characteristics and long-term prognosis of vasospastic angina patients who survived out-of-hospital cardiac arrest: multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4(3): 295-302.
- 3) Yagi H, Kawai M, Komukai K, Ogawa T, Minai K, Nagoshi T, Ogawa K, Sekiyama H, Taniguchi I, Yoshimura M. Impact of chronic kidney disease on the severity of initially diagnosed coronary artery disease and the patient prognosis in the Japanese population. *Heart Vessels* 2011; 26(4): 370-8.
- 4) Endo A<sup>1)</sup>, Ishikawa T<sup>1)</sup>, Suzuki T<sup>1)</sup>, Kashiwagi Y<sup>1)</sup>, Mutoh M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Saitama Prefecture Cardiovascular Respiratory Center). Direct microscopic observation of striations in a fractured section of a sirolimus-eluting stent (Cypher Bx Velocity<sup>®</sup>) indicates induction of stent fracture by continuous shear stress. *Int Heart J* 2011; 52(4): 248-51.
- 5) Matsuo S, Yamane T, Hioki M, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Inada K, Date T, Yoshimura M. Recurrent atrial arrhythmia in patients with atrial fibrillation following pulmonary vein isolation. *J Cardiovascular Electrophysiol* 2011; 22(9): 1080-2.
- 6) Yamashita S, Date T, Yamane T, Matsuo S, Ito K, Narui R, Hioki M, Tanigawa S, Nakane T, Tokuda M, Inada K, Yoshida H, Sugimoto K, Yoshimura M. Non-invasive vectorcardiographic evaluation of pulmonary vein-atrial reconnection after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2011; 8(9): 1398-403.
- 7) Kawai M, Nakane T, Morimoto S, Nojiri A, Ogawa T, Komukai K, Yagi H, Hongo K, Taniguchi I, Yoshimura M. The differences in renal protection between a high-dose angiotensin II type 1 receptor blocker alone and in combination with a diuretic for the treatment of hypertension. *Jikeikai Med J* 2011; 58(3): 69-76.
- 8) Maisel AS (University of California), Nakao K<sup>1)</sup>, Ponikowski P (Clinical Military Hospital), Peacock WF (Cleveland Clinic), Yoshimura M, Suzuki T<sup>2)</sup>, Tsutamoto T (Toyosato Hospital), Filippatos GS (University of Athens), Saito Y (Nara Medical University), Seino Y (Nippon Medical School), Minamino N (National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute), Hirata Y<sup>2)</sup>, Mukoyama M<sup>1)</sup>, Nishikimi T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kyoto University), Nagai R<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>University of Tokyo). Japanese-Western consensus meeting on biomarkers executive summary. *Int Heart J* 2011; 52(5): 253-65.
- 9) Takahashi M (Shiga University), Kohsaka S<sup>1)</sup>, Miyata H (Nagoya University), Yoshikawa T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Nagoya University), Takagi A (Juntendo University), Harada K (Tokyo Metropolitan Geriatric Medical Center), Miyamoto T (Musashino Red Cross Hospital), Sakai T (Osaka University), Nagao K (Nihon University), Sato N (Nippon Medical School), Ta-

- kayama M (Sakakibara Heart Institute) ; Tokyo CCU Network Council. Association between prehospital time interval and short-term outcome in acute heart failure patients. *J Card Fail* 2011 ; 17(9) : 742-7.
- 10) Minami M<sup>1)</sup>, Koyama T, Wakayama Y<sup>1)</sup>, Fukuhara S<sup>1)</sup>, Mochizuki N<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute). EphrinA/EphA signal facilitates insulin-like growth factor-I-induced myogenic differentiation through suppression of the Ras/extracellular signal-regulated kinase 1/2 cascade in myoblast cell lines. *Mol Biol Cell* 2011 ; 22(18) : 3508-19.
  - 11) Yamane T, Matsuo S, Date T, Lellouche N (Henri Mondor University Hospital), Hioki M, Narui R, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Yoshida H, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Miyazaki H, Abe K, Sugimoto K, Yoshimura M. Repeated provocation of time- and ATP-induced early pulmonary vein reconnections after pulmonary vein isolation : eliminating paroxysmal atrial fibrillation in a single procedure. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011 ; 4(5) : 601-8.
  - 12) Ito K, Date T, Kawai M, Nojiri A, Narui R, Hioki M, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Inada K, Matsuo S, Yamane T, Yoshimura M. Morphological change of left atrium in obese individuals. *Int J Cardiol* 2011 ; 152(1) : 117-9.
  - 13) Yamashita S, Yamane T, Yoshimura M. A case of atrioventricular nodal reentrant tachycardia with high take-off coronary sinus. *Europace* 2011 ; 13(11) : 1549.
  - 14) Ozasa H, Ayaori M<sup>1)</sup>, Iizuka M<sup>1)</sup>, Terao Y, Uto-Kondo H<sup>1)</sup>, Yakushiji E<sup>1)</sup>, Takiguchi S<sup>1)</sup>, Nakaya K<sup>1)</sup>, Hisada T<sup>1)</sup>, Uehara Y (Fukuoka University), Ogura M<sup>1)</sup>, Sasaki M<sup>1)</sup>, Komatsu T<sup>1)</sup>, Horii S<sup>1)</sup>, Mochizuki S, Yoshimura M, Ikewaki K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>National Defense Medical College). Pioglitazone enhances cholesterol efflux from macrophages by increasing ABCA1/ABCG1 expressions via PPAR $\gamma$ /LXR  $\alpha$  pathway : findings from *in vitro* and *ex vivo* studies. *Atherosclerosis* 2011 ; 219(1) : 141-50.
  - 15) Nojiri A, Hongo K, Kawai M, Komukai K, Sakuma T, Taniguchi I, Yoshimura M. Scoring of late gadolinium enhancement in cardiac magnetic resonance imaging can predict cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol* 2011 ; 58(3) : 253-60.
  - 16) Tokuda M, Yamane T, Matsuo S, Ito K, Narui R, Hioki M, Tanigawa S, Nakane T, Yamashita S, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Yoshida H, Miyazaki H, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. Different strategies for performing pulmonary vein isolation in patients with pulmonary vein rhythm. *Heart Vessels* 2011 ; 26(6) : 667-71.
  - 17) Kubota T<sup>1)</sup>, Ishikawa T<sup>1)</sup>, Mutoh M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Saitama Prefecture Cardiovascular Respiratory Center). Retrospective comparison of the clinical and angiographic outcomes of the sirolimus-eluting stent and the bare-metal stent in 2031 nonrandomized consecutive de novo native coronary lesions. *Intern Med* 2011 ; 50(21) : 2463-70.
  - 18) Ota M, Anan I, Morimoto S, Minai K, Komukai K, Ogawa T, Kawai M, Hongo K, Yoshimura M. Severe lasting coronary spasm detected by multi-detector row computed tomography. *Int J Cardiol* 2011 ; 153(3) : e62-4.
  - 19) Nagoshi T, Yoshimura M, Rosano GM (IRCCS San Raffaele), Lopaschuk GD (Mazankowski Alberta Heart Institute), Mochizuki S (Musashino University). Optimization of cardiac metabolism in heart failure. *Curr Pharm Des* 2011 ; 17(35) : 3846-53.
  - 20) Matsuo S, Yamane T, Date T, Hioki M, Narui R, Ito K, Tanigawa S, Nakane T, Yamashita S, Tokuda M, Inada K, Nojiri A, Kawai M, Sugimoto K, Yoshimura M. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011 ; 22(12) : 1331-8.
  - 21) Komukai K, Minai K, Arase S, Ogawa T, Nakane T, Nagoshi T, Kayama Y, Abe Y, Morimoto S, Ogawa K, Fujii S, Sekiyama H, Date T, Kawai M, Hongo K, Taniguchi I, Yoshimura M. Impact of body mass index on the clinical outcome in patients hospitalized with congestive heart failure. *Circ Journal* 2012 ; 76(1) : 145-51.
  - 22) Date T, Yamane T, Yamashita S, Matsuo S, Matsushima M, Inada K, Taniguchi I, Yoshimura M. Paradoxical clearance of natriuretic peptide between pulmonary and systemic circulation : A pulmonary mechanism of maintaining natriuretic peptide plasma concentration in obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97(1) : E14-21.
  - 23) Uehara Y, Azuma Y, Minai K, Yoshida H, Yoshimura M, Shimizu M. Endothelin-1 prolongs intracellular calcium transient decay in neonatal rat cardiac myocytes. *Heart Vessels* 2012 ; 27(1) : 98-105.
  - 24) Matsuo S, Yamane T, Date T, Tokutake KI, Hioki M, Ito K, Narui R, Tanigawa SI, Tokuda M, Yamashita S, Inada K, Minai K, Komukai K, Sugimoto KI, Yoshimura M. Real-time dominant frequency analysis of the pulmonary vein in patients with paroxys-

- mal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35(1): 28-37.
- 25) Nakane T, Kawai M, Komukai K, Kayama Y, Matsuo S, Nagoshi T, Minai K, Date T, Ogawa T, Yagi H, Yoshimura M. Contribution of extracardiac factors to the inconsistency between plasma B-type natriuretic peptide levels and the severity of pulmonary congestion on Chest X-rays in the diagnosis of heart failure. *Intern Med* 2012; 51(3): 239-48.
- 26) Matsuo S, Yamane T, Hioki M, Tanigawa S, Tokutake K, Ito K, Narui R, Nakane T, Tokuda M, Yamashita S, Inada K, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. Identification of a conduction gap of the mitral isthmus by using a novel high-density mapping catheter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35(3): e65-8.
- 27) Hioki M, Matsuo S, Yamane T, Tokutake K, Ito K, Narui R, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Inada K, Date T, Yoshimura M. Adenosine-induced atrial tachycardia and multiple foci initiating atrial fibrillation eliminated by catheter ablation using a non-contact mapping system. *Heart Vessels* 2012; 27(2): 221-6.

## II. 総 説

- 1) 阿部裕一, 吉村道博. 【高血圧 臓器保護の観点からの最適な治療法と目標設定】セミナー/高血圧の発生機序とその治療ストラテジー これからの降圧薬の使いかた カルシウム拮抗薬の使いかた. *Med Pract* 2011; 28(5): 845-50.
- 2) 名越智古, 吉村道博. EBM HOT FLASH EMPHASIS-HF 試験. *Cardiac Prac* 2011; 22(3): 253-5.
- 3) 小武海公明, 吉村道博. 【心不全治療法の適応と評価】慢性期の薬物療法の適応(主として慢性心不全). *ICUとCCU* 2011; 35(9): 719-25.
- 4) 森本 智, 吉村道博. 【冠攣縮を再考する】冠攣縮関連遺伝子について eNOS 遺伝子を中心に. *循環器内科* 2011; 70(3): 234-9.
- 5) 荒瀬聡史, 吉村道博. 【冠動脈疾患(上) - 診断と治療の進歩 -】冠循環の病理・病態 冠攣縮(スパスム)の病理・病態. *日臨* 2011; 69(増刊7 冠動脈疾患(上)): 117-22.
- 6) 小川和男, 吉村道博. 【冠動脈疾患(下) - 診断と治療の進歩 -】狭心症の臨床 冠攣縮性狭心症 難治性冠攣縮性狭心症の臨床的課題. *日臨* 2011; 69(増刊9 冠動脈疾患(下)): 59-63.
- 7) 藤井真也, 吉村道博. 【外してならない循環器薬の使い方 2012】身につけるべき基本的な循環器薬の使い方抗アルドステロン薬. *Medicina* 2012; 49(1): 128-31.
- 8) 本郷賢一. 宮城島論文に対する Editorial Comment. *心臓* 2012; 44(2): 140-1.
- 9) 山根禎一. 【不整脈の治療は新時代に - 一般臨床医が主役の新しい心房細動診療】心房細動アブレーションの適応拡大と一般臨床医の診療. *内科* 2012; 109(1): 14-7.
- 10) 川井 真. 【冠動脈疾患(下) - 診断と治療の進歩 -】虚血性心筋症の臨床 虚血性心筋症の検査と診断 生化学マーカー. *日臨* 2011; 69(増刊9 冠動脈疾患(下)): 374-9.

## III. 学会発表

- 1) Hioki M, Yamane T, Matsuo S, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Inada K, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. Procedure-related thromboembolism in patients with atrial fibrillation who underwent catheter ablation by using an open irrigated ablation catheter. *European Society of Cardiology Congress 2011. Paris, Aug.* [*Eur Heart J* 2011; 32(Suppl. 1): 626]
- 2) Matsuo S, Yamane T, Tokutake K, Hioki M, Narui R, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Inada K, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. Registration of 3D rotational angiogram of the heart and esophagus on the fluoroscopic view. *4th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS 2011). Fukuoka, Sep.* [*心電図* 2011; 31(Suppl. 4): 256]
- 3) Inada K, Yamane T, Hioki M, Ito K, Narui R, Tanigawa S, Yamashita S, Yoshida H, Date T, Yoshimura M. Predictors of ectopic firing from superior vena cava in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *4th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS 2011). Fukuoka, Sep.* [*心電図* 2011; 31(Suppl. 4): 271]
- 4) Yamashita S, Yamane T, Matsuo S, Ito K, Narui R, Hioki M, Tanigawa S, Tokuda M, Inada K, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. The impact of early reverse remodeling after ablation procedure on a long-term outcome in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *4th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS 2011). Fukuoka, Sep.* [*心電図* 2011; 31(Suppl. 4): 335]
- 5) Narui R, Matsuo S, Tokutake K, Hioki M, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Inada K, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. Comparison of catheter ablation results between irrigated and nonirrigated ablation catheter in patients with atrial fibrillation. *4th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS 2011). Fukuoka, Sep.* [*心電図* 2011; 31(Suppl. 4): 411]

- 6) Date T, Yamane T, Ito K, Narui R, Hioki M, Tanigawa S, Inada K, Matsuo S, Yoshimura M. Thyroid function and risk of atrial tachyarrhythmia occurrence after pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. 4th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRs 2011). Fukuoka, Sep. [心電図 2011 : 31(Suppl. 4) : 412]
- 7) Ito K, Matsuo S, Tokutake K, Hioki M, Narui R, Tanigawa S, Yamashita S, Inada K, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. The interaction between proton pump inhibitors and warfarin in patients with atrial fibrillation. 4th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRs 2011). Fukuoka, Sep. [心電図 2011 : 31(Suppl. 4) : 429]
- 8) Tanigawa S, Matsuo S, Tokutake K, Hioki M, Narui R, Ito K, Yamashita S, Inada K, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. The impact of sleep apnoea on early recurrence of atrial fibrillation following catheter ablation. 4th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRs 2011). Fukuoka, Sep. [心電図 2011 : 31(Suppl. 4) : 431]
- 9) Hioki M, Yamane T, Matsuo S, Ito K, Narui R, Tanigawa S, Yamashita S, Inada K, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. Incidence of procedure-related thromboembolism in patients with atrial fibrillation treated by irrigated/non-irrigated ablation catheter. American Heart Association Scientific Sessions 2011. Orlando, Nov.
- 10) Kayama Y, Sakamoto Y, Suzuki H, Date T, Yoshimura M, Minamino T, Komuro I. Arachidonic 12-lipoxygenase-induced inflammation promotes the development of diabetic cardiomyopathy. American Heart Association Scientific Sessions 2011. Orlando, Nov.
- 11) Hongo K, Morimoto S, Kusakari Y, Komukai K, Kawai M, Yoshimura M, Kurihara S. Direct renin inhibition improved cardiac remodeling and survival in mouse model of dilated cardiomyopathy. American Heart Association Scientific Sessions 2011. Orlando, Nov.
- 12) Nagoshi T, Date T, Fujisaki M, Yoshino T, Sekiyama H, Ogawa K, Minai K, Komukai K, Ogawa T, Yoshimura M. Biphasic character of aldosterone in cardiomyocytes through the Akt signaling activation. American Heart Association Scientific Sessions 2011. Orlando, Nov.
- 13) 本郷賢一, 森本 智, 小武海公明, 川井 真, 草刈洋一郎, 栗原 敏, 吉村道博. 拡張型心筋症マウスにおいて, アンジオテンシン受容体拮抗薬は収縮蛋白系 Ca 感受性の改善なしに心収縮力及び予後を改善する. 第 15 回日本適応医学会学術集会. 浜松, 6 月. [適応医 2011 : 15(1) : 27]
- 14) 石川哲也, 藤井拓朗, 武藤 誠. 発症 12 時間以降に来院した初回 ST 上昇型心筋梗塞に対する sirolimus-eluting stent 留置の安全性と有効性. 第 59 回日本心臓病学会学術集会. 神戸, 9 月. [日心臓病会誌 2011 : 6(Suppl. I) : 378]
- 15) 富永光敏, 阪本宏志, 野田一臣, 浦部晶博, 小菅玄晴, 荒瀬聡史, 山崎弘二, 森 力, 小川崇之, 三川秀文, 吉村道博. 当院における Drug eluting stent の小血管に対する成績検討. 第 59 回日本心臓病学会学術集会. 神戸, 9 月. [日心臓病会誌 2011 : 6(Suppl. I) : 240]
- 16) 上原良樹, 清水光行, 吉村道博, 蓮田聡雄, 中江佐八郎, 久保田健之, 小菅玄晴, 松坂 憲, 弓野邦彦, 富永光敏. 透析患者におけるシロリムスおよびバクリタキセル溶出性ステント留置後の中期成績. 第 59 回日本心臓病学会学術集会. 神戸, 9 月. [日心臓病会誌 2011 : 6(Suppl. I) : 409]
- 17) 八木秀憲, 川井 真, 本郷賢一, 青山尚文, 小川崇之, 小武海公明, 安澤龍宏, 杉本健一, 谷口郁夫, 吉村道博. 糖尿病のない冠動脈疾患患者の食後高血糖に対するボグリボースの二次予防効果. 第 59 回日本心臓病学会学術集会. 神戸, 9 月. [日心臓病会誌 2011 : 6(Suppl. I) : 475]
- 18) 芝田貴裕, 寺尾吉生, 森 力, 妹尾篤史, 堤 穰志, 渡辺久之, 吉村道博. エブレノンによる抗動脈硬化作用の特徴. 第 59 回日本心臓病学会学術集会. 神戸, 9 月. [日心臓病会誌 2011 : 6(Suppl. I) : 479]
- 19) 香山洋介. Cardiac 12/15 lipoxygenase-induced inflammation is involved in heart failure. 第 15 回日本心不全学会学術集会. 鹿児島, 10 月.
- 20) 川井 真. 心外因子は心機能に依存せずに血漿 BNP に影響を及ぼしうる (Extra-cardiac factors could alter plasma B-type natriuretic peptide levels independent of cardiac function). 第 15 回日本心不全学会学術集会. 鹿児島, 10 月. [第 15 回日本心不全学会学術集会プログラム・抄録集 2011 : 30]

#### IV. 著 書

- 1) 小川和男, 川井 真, 吉村道博. 第 1 章 : 心不全とは何か? 1. 心不全の病態 Q5. 心室リモデリングとは何ですか? 野出孝一<sup>1</sup>主編集, 佐々木達哉(国立病院機構大阪南医療センター), 河野宏明<sup>1</sup>(<sup>1</sup>佐賀大学) 編集協力. かかりつけ医・非専門医の心不全日常診療 Q&A. 東京 : 南山堂, 2011. p.17-9.
- 2) 香山洋介, 川井 真, 吉村道博. 第 1 章 : 心不全とは何か? 2. 心不全の原因 Q10. ストレスと心不

全の関連について教えてください。野出孝一<sup>1)</sup>主編集、佐々木達哉（国立病院機構大阪南医療センター）、河野宏明<sup>1)</sup>（<sup>1</sup>佐賀大学）編集協力。かかりつけ医・非専門医の心不全日常診療 Q&A。東京：南山堂，2011。p.32-4。

- 3) 荒瀬聡史，川井 真，吉村道博。第3章 心不全をどう治療するか？－悪化させないためのアプローチ－Q51.ACE阻害薬とARBの併用は有効でしょうか？野出孝一<sup>1)</sup>主編集，佐々木達哉（国立病院機構大阪南医療センター），河野宏明<sup>1)</sup>（<sup>1</sup>佐賀大学）編集協力。かかりつけ医・非専門医の心不全日常診療 Q&A。東京：南山堂，2011。p.162-3。
- 4) 加藤大介，名越智古，吉村道博。アルドステロンの心血管・代謝作用。宮森 勇編。最新医学別冊：新しい診断と治療のABC 73 内分泌6 内分泌性高血圧。大阪：最新医学社，2012。p.116-23。
- 5) 藤崎雅実，吉村道博。II. 心不全 C. 慢性心不全の治療 10. 軽症の慢性収縮不全の患者における，選択的アルドステロン拮抗薬エプレレノンの追加投与について。小室一成<sup>1)</sup>，横井宏佳（小倉記念病院），山下武志（心臓血管研究所），楽木宏実<sup>1)</sup>（<sup>1</sup>大阪大学）編。EBM循環器疾患の治療 2012-2013。東京：中外医学社，2012。p.213-8。

## 糖 尿 病 ・ 代 謝 ・ 内 分 泌 内 科

教 授：宇都宮一典	糖尿病学，血管生物学
教 授：阪本 要一	糖尿病学
教 授：横山 淳一	糖尿病学，内分泌学，臨床栄養学
教 授：佐々木 敬	糖尿病学，分子遺伝学
教 授：東條 克能	内分泌学，心血管内分泌学，神経内分泌学
教 授：横田 邦信	循環器病学，糖尿病学
准教授：森 豊	糖尿病学
准教授：蔵田 英明	糖尿病学，代謝学
准教授：横田 太持	糖尿病学
准教授：西村 理明	糖尿病学，臨床疫学
講 師：加藤 秀一	糖尿病学

### 教育・研究概要

#### I. 疫学とEBMに関する研究

疫学的研究は，1型糖尿病の生命予後・合併症に関する追跡調査ならびに，小児約300名を対象とする肥満とインスリン抵抗性・インスリン分泌不全に関する地域調査，約1,000名を対象とした生活習慣病と関連遺伝子に関する地域研究を継続している。臨床研究は持続血糖モニターを用いた薬効の評価に関する研究，低血糖に関連する因子の研究を行っている。

#### II. 糖尿病の膵島医学ならびに分子医学研究

傍膵島細胞 Peri-Islet Schwann (PIS) 細胞による膵島細胞の保護作用と酸化ストレス等による傷害機序からの保護と再生における働きについて明らかにした。PIS細胞が神経堤由来であることをマウス発生工学的手法により突き止めた。さらに，PIS細胞が発生の過程で $\alpha$ 細胞と直接コンタクトとし膵島の形成に関与する可能性が高いことを報告した。

原因不明の低血糖の遺伝子診断に関する研究を開始した。低血糖の原因としては，血糖降下薬の過量投与，血糖値を上昇させるグルカゴン，アドレナリン，コルチゾールや成長ホルモンの低下やインスリン産生腫瘍（インスリノーマ）などが多く報告されている。一方，頻度は比較的低いが，糖新生系酵素の質的または機能的な異常による低血糖も報告されている。糖新生系酵素の遺伝子異常による低血糖の臨床像を明らかにし，糖新生系酵素の遺伝子異常による低血糖の予防や新たな治療法の開発を目的とす

る。さらに、資料提供者の家族を早期に診断することで、適切な低血糖の診断と治療が可能になるものと予想される。

### Ⅲ. 糖尿病の食事療法に関する研究

血糖コントロールと同時に、進行する血管合併症の抑止が食事内容に求められる。食後高血糖の是正、インスリン分泌を過度に促進させない、血清脂質のプロファイルへの好影響をもたらす食事として地中海型食事（低 Glycemic Index, 高一価不飽和脂肪食）について研究してきた。

### Ⅳ. 糖尿病性血管障害に関する研究

糖尿病合併症の進展制御を司る因子の探索とその機能解析を進めている。我々は、低分子G蛋白RhoとそのエフェクターであるRho-kinase (ROCK)の活性化が糖尿病合併症の発症機転に重要な意義をもつことを報告してきたが、今年度の進展としては、ROCKによる糖尿病大血管症の進展制御機構に重点をおいて研究を進めた。2型糖尿病モデルであるdb/dbマウスの大動脈において動脈硬化を誘導するケモカインであるmonocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1)の発現が上昇しているが、この機序としてROCKの活性化が関与していることを明らかにした。血管内皮細胞を用いた検討では糖尿病状態ではROCKの活性化に伴い、p38MAPKおよびNF- $\kappa$ Bの活性化が誘導され、血管内皮障害が惹起されMCP-1の発現が誘導されて動脈硬化が促進されることを明らかにした。また、糖尿病腎症では腎組織の低酸素環境が存在するが、低酸素応答の結果として糸球体において細胞外基質の産生増加が促進され糸球体硬化が進む。我々は低酸素応答に中心的役割を果たす転写因子HIF-1 $\alpha$ をROCKが制御し、糸球体硬化の病態形成に重要な役割を担っていることを見出した。最後に、ROCKは糖尿病神経障害の病態にも関することが示唆されているが、この詳細なメカニズムを検討するためシワン細胞の初代培養系を樹立した。今後、この系を用いた解析を進める予定である。

臨床栄養学的研究は、糖尿病の食事療法、特に腎症に対する低蛋白食の臨床的有用性の検討を中心課題としている。低蛋白食の臨床的有用性、蛋白摂取量の評価法につき、教室独自の研究を確立している。

### Ⅴ. 内分泌学に関する研究

1. ヒト下垂体腺腫はその分化の違いによりGH-PRL-TSH, ACTH, FSH/LHの3系統に分類され

る。この3系統とstem cellとの関連をstem cell markerを用いて免疫組織学的に検討した。

2. ACTH非依存性大結節性副腎皮質過形成(AIMAH)組織を用いたcDNAマクロアレイならびにreal time RT-PCR法を用いた検討で胎生期蛋白であるmidkineが特異的に高発現していることより、ヒト副腎腫瘍細胞株(H295R)を用いコルチゾール産生能におよぼす影響を検討した。

3. アラキドン酸カスケードの一つである12-lipoxygenase (12-LO)のノックアウトマウスで糖尿病の発症を抑えるとの報告がなされているがその詳細は不明である。今回、糖尿病性心筋症モデルを用い、糖尿病性心筋症における12-LOの役割を検討した。

4. 原発性アルドステロン症患者におけるT型チャンネルブロッカー及びN型チャンネルブロッカーの抗アルドステロン作用についての検討を行った。

5. 高血圧合併2型糖尿病患者における24時間連続血糖測定と連続血圧モニターを行いその関連性を検討した。

### 「点検・評価」

#### 1. 疫学とEBMに関する研究

持続血糖モニターを用いた、インスリンならびに、DPP-4阻害薬を含む各種経口血糖降下薬の薬効をクロスオーバー研究にて比較した研究の成果を欧文誌に報告した。

#### 2. 糖尿病の再生医学ならびに分子医学

膝再生医学的研究の成果は、慈恵医大誌に報告した。また、糖新生系酵素の一つである、FBP1の変異を有する家系を発見した。今後は、FBP1の質的および機能的解析を分子遺伝学的方法で行う予定である。また、アジア地区の国際糖尿病学会で結果を報告する予定である。

#### 3. 糖尿病の食事療法に関する研究

今年度も引き続き高一価不飽和脂肪食（地中海型食事）の有用性を経腸流動食を用いて検討した。高一価不飽和脂肪流動食は高血糖流動食と比較して2型糖尿病患者での摂食後の高血糖を抑え、血糖の日内変動を安定化させることを持続血糖測定装置を用いて明らかにした。更に、高糖質流動食の糖質を低Glycemic Indexのものに調整しても同様の結果であることを米国糖尿病学会に発表した。

#### 4. 糖尿病性血管障害に関する研究

ROCKによる糖尿病大血管症制御機構に関する研究は、英文誌に報告を行った。また、腎症に関する研究については日本糖尿病学会、アメリカ糖尿病

学会で発表し、英文誌に投稿中である。神経障害に関する研究はアメリカ糖尿病学会で発表し、現在、英文誌に投稿中である。

#### 5. 内分泌学に関する研究

1) Stem cell marker の陽性率は各種ホルモン産生性下垂体腺腫間でばらつきが認められたが、nestin は ACTH 産生細胞と ACTH 産生腺腫に特異的に認められ、その他の stem cell marker も ACTH 産生腺腫で高頻度に認められたことより ACTH 産生細胞の一部が stem cell としての性質を保持している可能性が示唆された。

2) midokine 単独下ではコルチゾール産生の増加は認められなかったが、AVP 同時添加ではコルチゾール産生の有意な増加を認めた。

3) ストレプトゾトシン誘発性糖尿病性心筋症ラットを作成した。本ラットでは野生型に比較し、心臓超音波検査における心機能の低下ならびに組織学的に心筋の繊維化およびアポトーシス細胞の増加を認めた。また心臓より抽出した RNA を野生型と比較した結果、本ラットでは 12-LO およびその産物である 12-HETE の発現が亢進していた。In vitro で高血糖状態下での心筋細胞では 12-HETE の産生が認められ、さらに 12-HETE の心筋細胞への添加はアポトーシス細胞の増加を誘発した。またその産生に TNF  $\alpha$  や酸化ストレスが関与していることがわかった。以上の結果より 12-HETE は糖尿病性心筋症発症・進展における増悪因子の一つである可能性が示唆された。

4) 原発性アルドステロン症患者において、T 型及び N 型チャンネルブロッカーは抗アルドステロン効果があることが解った。

5) 2 型糖尿病合併高血圧患者の 24 時間血糖変動と血圧変動に正の相関が認められることが解った。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Hosoya T, Matsushima M, Nukariya K, Utsunomiya K The relationship between the severity of depressive symptoms and diabetes-related emotional distress in patients with type 2 diabetes. Intern Med 2012; 51(3) : 263-9.
- 2) Mori Y, Taniguchi Y, Sezaki K, Yokoyama J, Utsunomiya K. Liraglutide narrows the range of circadian glycemic variations in Japanese type 2 diabetes patients and nearly flattens these variations in drug-naïve type 2 diabetes patients: a continuous glucose

monitoring-based study. Diabetes Technol Ther 2011; 13(11) : 1139-44.

- 3) Kawanami D, Matoba K, Kanazawa Y, Ishizawa S, Yokota T, Utsunomiya K. Thrombin induces MCP-1 expression through Rho-kinase and subsequent p38MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway activation in vascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun 2011; 411(4) : 798-803.
- 4) Mori Y, Tanaka T, Matsuura K, Yokoyama J, Utsunomiya K. Influence of telmisartan on insulin response after glucose loading in obese patients with hypertension: ARB trial of hypertension in obese patients with hyperinsulinemia assessed by oral glucose tolerance test (ATHLETE). Adv Ther 2011; 28(8) : 698-706.
- 5) Mori Y, Taniguchi Y, Matsuura K, Sezaki K, Yokoyama J, Utsunomiya K. Effects of sitagliptin on 24-h glycemic changes in Japanese patients with type 2 diabetes assessed using continuous glucose monitoring. Diabetes Technol Ther 2011; 13(7) : 699-703.
- 6) Morimoto A, Nishimura R, Tsujino D, Taki K, Tajima N, Utsunomiya K. Relationship among A1C, hypoglycemia, and hyperglycemia in Japanese with type 2 diabetes--results from continuous glucose monitoring data. Diabetes Technol Ther 2011; 13(6) : 667-70.
- 7) Sumiyama K, Utsunomiya K, Ohya T, Aihara H, Ikeda K, Imazu H, Tamai N, Nagano H, Ishinoda Y, Tajiri H. A pilot study on ultrasound-assisted liposuction of the greater omentum in porcine models. Minim Invasive Ther Allied Technol 2012; 21(2) : 71-7.
- 8) Mori Y, Shiozaki M, Matsuura K, Tanaka T, Yokoyama J, Utsunomiya K. Evaluation of efficacy of acarbose on glucose fluctuation and postprandial glucose using continuous glucose monitoring in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Technol Ther 2011; 13(4) : 467-70.
- 9) 比企能人, 佐々木敬, 嶋田耕育, 藤本 啓, 根本昌実, 宇都宮一典. マトリゲル基底膜マトリックスを用いたマウス単離膵島の移植法と生体内培養系の確立. 慈恵医大誌 2012; 127(2) : 49-61.
- 10) 安藤精貴, 中村明日香, 石澤 将, 坂本昌也, 海老澤高憲, 東條克能, 宇都宮一典. 血小板減少を伴い治療に難渋した原発巣不明 ACTH 依存性クッシング症候群の 1 例. ACTH RELATED PEPTIDES 2011; 22 : 93-5.
- 11) 塚本雅美 [町田], 坂本敬子, 金澤 康, 坂本昌也, 海老澤高憲, 東條克能, 宇都宮一典. カベルゴリンが半年で無効となった原発巣不明 ACTH 依存性クッシ



ング症候群の一例. ACTH RELATED PEPTIDES 2011 ; 22 : 87-9.

- 12) 海老澤高憲, 井内裕之, 井坂 剛, 根本昌実, 武田信彬, 東條克能, 宇都宮一典. 7年間にわたる原発巣検索の末発見し得た肺カルチノイド原発の異所性ACTH症候群の一例. ACTH RELATED PEPTIDES 2011 ; 22 : 82-3.
- 13) 森 豊, 谷口由紀子, 横山淳一, 宇都宮一典. 各種インスリン製剤に $\alpha$ -GIミグリトールを併用することにより24時間にわたり血糖平坦化が実現できた症例持続血糖モニター (CGM)を用いた検討. Prog Med 2012 ; 32(1) : 103-8.
- 14) 中井 望, 伊藤朝子, 大橋謙之亮, 山口いずみ, 海老澤高憲, 蔵田英明, 田嶋尚子, 宇都宮一典. 上肢の壊死性筋膜炎に敗血症を併発したが, 患肢を切断せずに救命しえた糖尿病の1例. Diabetes J 2011 ; 39(4) : 167-73.
- 15) 森 豊, 生島一真, 赤羽研二, 山崎芳伸, 草間 寛, 横山淳一, 宇都宮一典. 自然発症糖尿病OLETFラットにおけるスクロース負荷後の血糖上昇, インスリン分泌動態に及ぼすミチグリニドとボグリボースの併用効果. Ther Res 2011 ; 32(11) : 1475-82.
- 16) 和田誠司, 辻野大助, 加藤淳子, 田中邦治, 種元智洋, 鈴木啓太郎, 大浦訓章, 恩田威一, 田中忠夫, 坂本昌也, 西村理明, 宇都宮一典. 妊娠糖尿病および糖尿病妊娠療養への先進的取り組み妊娠糖尿病・1型糖尿病合併妊娠の管理. 糖尿病と妊娠 2011 ; 11(1) : 51-5.
- 17) 森 豊, 大田照男, 田中孝明, 松浦憲一, 横山淳一, 宇都宮一典. CGMを用いて評価した糖尿病患者の24時間血糖変動に及ぼす低GI (Glycemic Index)・GL (Glycemic Load) 流動食と低GI流動食の比較. 静脈経腸栄養 2011 ; 26(4) : 1125-31.
- 18) 森 豊, 谷口由紀子, 瀬崎和典, 村嶋英達, 芝田貴裕, 余郷麻希子, 岡 尚省, 松浦憲一, 横山淳一, 宇都宮一典. 持続血糖モニターにて評価した高血圧または脂質異常症を合併する急性冠症候群 (ACS) 患者の夜間深夜帯における血糖変動と交感神経活動との関係. 血圧 2011 ; 18(5) : 483-8.

## II. 総 説

- 1) 宇都宮一典. 全身血管保護を考慮した治療戦略 インスリン抵抗性を背景に. Ther Res 2011 ; 32(10) : 1201-6.
- 2) 森 豊, 谷口由紀子. 【インクレチン関連薬の臨床検証】CGMでみたGLP-1受容体作動薬の効果の特徴. プラクティス 2012 ; 29(2) : 161-6.
- 3) 西村理明. 【内科医が知っておくべき最新医療機器 (2)】代謝内分泌 糖尿病の最近の話題 持続血糖モ

ニター (CGM). 診断と治療 2012 ; 100(2) : 257-63.

- 4) 川浪大治, 宇都宮一典. 【糖尿病性腎症治療と腎症治療薬の新しい展望】糖尿病性腎症の治療 脂質管理. Medicinal 2012 ; 2(2) : 59-67.
- 5) 辻野大助, 西村理明. 【血糖値の把握と正常化を目指して】低血糖・高血糖予防におけるCGMの価値. 月刊糖尿病 2012 ; 4(1) : 53-9.
- 6) 横山淳一. 【最近話題の脂肪酸に強くなる】地中海食とは? 肥満の食事療法として地中海食は役に立ちますか? 肥満と糖尿 2011 ; 10(6) : 863-4.
- 7) 恩田美湖, 坂本昌也, 宇都宮一典. 【糖尿病と救急医療】ICU, CCUにおける血糖管理の考え方. Diabetes Fronti 2011 ; 22(6) : 654-8.
- 8) 東條克能. 【先端巨大症診療のUp-to-date】先端巨大症の成因. 内分泌糖尿病代謝内科 2011 ; 33(3) : 167-73.
- 9) 坂本昌也, 田嶋尚子. 【CGMのすべて-持続血糖モニターの基本と応用-】CGMのパターンから学ぶ適切な薬物療法 糖尿病妊婦にはCGMをどのように使ったらよいですか. 糖尿病レクチャー 2011 ; 2(3) : 568-72.
- 10) 安藤精貴. 【血糖降下薬療法のコツ】腎障害, 肝障害を合併する2型糖尿病患者の血糖降下薬療法. 月刊糖尿病 2011 ; 3(6) : 125-31.

## III. 学会発表

- 1) Sasaki T, Seino Y, Fukatsu A, Samukawa Y, Sakai S, Watanabe T. TS-071, a novel potent and highly selective renal sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, increases urinary glucose excretion and reduces plasma glucose levels in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. 47th European Association for the Study of Diabetes (EASD) Annual Meeting. Lisbon, Sept. [Diabetologia 2011 ; 54(1 Suppl.) : S345]
- 2) Fujimoto K, Sasaki T, Utsunomiya K, Dorn GW, Polonsky KS. PKCdelta induces pancreatic beta cell death in a nix-dependent manner. 71st Scientific Sessions of American Diabetes Association. San Diego, June. [Diabetes 2011 ; 60(Suppl. 1) : A527]
- 3) 山城健二, 東條克能, 小川佳宏, 笹野哲朗, 古川哲史, 宇都宮一典. マクロファージのLPS刺激誘導性サイトカイン産生におけるTRPV2の役割. 第84回日本内分泌学会学術総会. 神戸, 4月. [日内分泌会誌 2011 ; 87(1) : 384]
- 4) 坂本昌也, 鈴木博史, 井内裕之, 井坂 剛, 東條克能, 宇都宮一典. 性アルドステロン症におけるL型Caチャンネル拮抗薬アゼルニジピンの降圧剤としての可能性. 第84回日本内分泌学会学術総会. 神戸, 4月. [日内分泌会誌 2011 ; 87(1) : 354]

- 5) 井内裕之, 海老澤高憲, 井坂 剛, 根本昌実, 武田信彬, 東條克能, 宇都宮一典. 7年間にわたる原発巣検索の末発見し得た肺カルチノイド原発の異所性ACTH症候群の一例. 第84回日本内分泌学会学術総会. 神戸, 4月. [日内分泌誌 2011; 87(1): 329]
- 6) 町田雅美, 金澤 康, 増渕佳苗, 松井寛昌, 坂本昌也, 坂本敬子, 東條克能, 宇都宮一典. カベルゴリン投与が有効であった, 原発巣不明ACTH依存性クッシング症候群の一例. 第84回日本内分泌学会学術総会. 神戸, 4月. [日内分泌誌 2011; 87(1): 304]
- 7) 鈴木博史, 香山洋介, 坂本昌也, 東條克能, 宇都宮一典. 心血管病を内分泌・代謝面から考察するアラキドン酸12/15-lipoxygenaseは, 糖尿病性心筋症の発症に関与している. 第84回日本内分泌学会学術総会. 神戸, 4月. [日内分泌誌 2011; 87(1): 179]
- 8) 石澤 将, 藤ヶ崎純子, 金澤 康, 的場圭一郎, 川浪大治, 横田太持, 宇都宮一典. 2型糖尿病モデルマウスにおけるSphingosine1-phosphate receptor2の発現とその影響. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. 札幌, 5月. [糖尿病 2011; 54(Suppl. 1): S-325]
- 9) 森本 彩, 田嶋尚子, 西村理明, 佐野浩斎, 松平 透, 宇都宮一典. 小児期発症1型糖尿病患者における透析導入の有無と死因の関係 DERI Mortality Study. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. 札幌, 5月. [糖尿病 2011; 54(Suppl. 1): S-313]
- 10) 小林千顕, 西村理明, 辻野大助, 瀧謙太郎, 安藤精貴, 森本 彩, 宇都宮一典. 1型糖尿病における持続血糖モニター (CGM) を用いた血糖変動指標並びに低血糖時間と24時間尿中Cペプチド値との関連の検討. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. 札幌, 5月. [糖尿病 2011; 54(Suppl. 1): S-301]
- 11) 辻野大助, 西村理明, 小林千顕, 瀧謙太郎, 安藤精貴, 森本 彩, 宇都宮一典. 1型糖尿病における持続血糖モニター (CGM) によって捉えられた低血糖の実態とHbA1c値との関連の検討. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. 札幌, 5月. [糖尿病 2011; 54(Suppl. 1): S-301]
- 12) 的場圭一郎, 川浪大治, 石澤 将, 金澤 康, 横田太持, 宇都宮一典. Rho-kinaseはインスリン抵抗性を背景とする糖尿病性腎症の炎症病態に関与する. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. 札幌, 5月. [糖尿病 2011; 54(Suppl. 1): S-227]
- 13) 横田太持, 的場圭一郎, 川浪大治, 金澤 康, 石澤 将, 伊藤朝子, 木下 淳, 蔵田英明, 宇都宮一典. 糖尿病性網膜症の発症進展におけるアディポネクチン受容体の関与とフェノフィブラートの影響. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. 札幌, 5月. [糖尿病 2011; 54(Suppl. 1): S-222]
- 14) 川浪大治, 的場圭一郎, 石澤 将, 金澤 康, 横田太持, 宇都宮一典. トロンピンはRho/Rho-kinaseの活性化を介して血管内皮における単球の遊走を誘導する. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. 札幌, 5月. [糖尿病 2011; 54(Suppl. 1): S-210]
- 15) 森 豊, 谷口由紀子, 瀬崎和典, 松浦憲一, 伊藤洋太, 芝田貴裕, 余郷麻希子, 岡 尚省, 横山淳一, 宇都宮一典. CGMにて評価した非糖尿病の急性冠症候群 (ACS) 患者における夜間深夜帯から早朝にかけての血糖変動と交感神経活性化との関係. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. 札幌, 5月. [糖尿病 2011; 54(Suppl. 1): S-202]
- 16) 佐野浩斎, 西村理明, 志田樹理, 石川眞一郎, 田嶋尚子, 宇都宮一典. 高齢者の糖代謝異常の頻度に関する地域調査 新潟県津南町研究. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. 札幌, 5月. [糖尿病 2011; 54(Suppl. 1): S-199]
- 17) 加藤精貴, 森本 彩, 西村理明, 小林千顕, 辻野大助, 瀧謙太郎, 宇都宮一典. 日本人2型糖尿病患者におけるHbA1c値とCGMによりとらえられた低血糖・高血糖の関係. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. 札幌, 5月. [糖尿病 2011; 54(Suppl. 1): S-186]
- 18) 西村理明, 佐野浩斎, 松平 透, 森本 彩, 辻野大助, 瀧謙太郎, 石川眞一郎, 田嶋尚子, 宇都宮一典. 地域の学童健診におけるインスリン抵抗性と肥満の関連についての検討 (第2報). 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. 札幌, 5月. [糖尿病 2011; 54(Suppl. 1): S-109]
- 19) 加藤秀一, 阪本要一, 宇都宮一典, CHUO-Studyメンバー. オルメサルタンとアゼルニジピンの併用療法における降圧非依存性尿中アルブミン減少とその予測・背景因子 CHUO-Studyより. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. 札幌, 5月. [糖尿病 2011; 54(Suppl. 1): S-223]
- 20) 瀧謙太郎, 西村理明, 辻野大助, 宮下 弓, 森本 彩, 横田太持, 宮本幸夫, 田嶋尚子, 宇都宮一典. 2型糖尿病患者におけるアンジオテンシンII受容体拮抗薬投与による3D頸部超音波を用いた動脈硬化進展抑制効果の検討. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. 札幌, 5月. [糖尿病 2011; 54(Suppl. 1): S-297]

#### IV. 著 書

- 1) 西村理明. CGM: 持続血糖モニターが切り開く世界. 改訂版. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2011.

#### V. その他

- 1) 佐々木敬. 日本糖尿病学会学術集会への参加報告. 第9回糖尿病医療連携を育てる会. 柏, 7月.

## 腫瘍・血液内科

教授：相羽 恵介	臨床腫瘍学, 癌の化学療法
教授：小林 直	臨床腫瘍学, 癌の化学療法
教授：溝呂木ふみ	血液腫瘍学
准教授：薄井 紀子	血液腫瘍学, 癌の化学療法
准教授：井上 大輔	臨床腫瘍学, 緩和医療学
講師：島田 貴	血液内科学
講師：増岡 秀一	血液内科学
講師：土橋 史明	血液腫瘍学, 癌の化学療法
講師：西脇 嘉一	臨床腫瘍学, 造血幹細胞移植学
講師：矢野 真吾	血液内科学, 造血幹細胞移植学
講師：矢萩 裕一	血液腫瘍学
講師：武井 豊	血液腫瘍学
講師：小笠原洋治	血液内科学
講師：杉山 勝紀	血液腫瘍学

### 教育・研究概要

#### I. 臨床研究

##### 1. 血液疾患

臨床研究に関しては、多施設共同研究に優先的に参加することを当教室の基本方針としている。造血器悪性疾患では、日本成人白血病治療共同研究グループ (Japan Adult Leukemia Study Group: JALSG) に参加し、リンパ腫では日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) のリンパ腫グループ (LSG) に参加して来ている。また多発性骨髄腫に対しては、近年有用な新規薬物が導入されたことより多施設共同臨床試験に参加している。高齢者急性骨髄性白血病、骨髄異形性症候群、再発・難治性 B 細胞リンパ腫などに対しては当科独自の臨床試験を実施している。

2011 年 1 月～12 月に附属病院当科を受診した初診未治療造血器悪性疾患は、急性骨髄性白血病：AML 20 例、急性リンパ性白血病：ALL 4 例、骨髄異形性症候群：MDS 9 例、慢性骨髄性白血病：CML 5 例、非ホジキンリンパ腫：NHL 69 例、ホジキンリンパ腫：HL 1 例、多発性骨髄腫：MM 13 例、慢性リンパ性白血病：CLL 3 例であった。

##### 1) 臨床試験

施行された主な臨床試験は以下の通りであった。  
JALSG (2011 年 4 月～2012 年 4 月)

AML/MDS-HR CS-07 (新規 AML, RAEB-II 全例登録：前向きコホート研究), 2007 年 7

月開始～2010 年 8 月延長登録中：8 例  
APL-204 (成人急性前骨髄球性白血病に対する臨床第 III 相試験 新規 APL: phase III), 2004 年 4 月～2010 年 12 月 18 日終了：2 例  
Ph+ ALL208IMA (Ph+ ALL を対象とした imatinib 併用化学療法による第 III 相試験), 2008 年 7 月～2010 年 12 月 18 日終了

CML207 (慢性期慢性骨髄性白血病における標準的イマチニブ増量法と積極的イマチニブ増量法のランダム化比較第 III 相臨床試験) 2007 年 6 月～登録中：5 例。

AML209-GS (染色体・遺伝子変異が成人急性骨髄球性白血病の予後に及ぼす影響に関する観察研究) 2010 年 2 月～登録中：1 例

AML209-KIT (成人 core binding factor 急性骨髄性白血病に対するシタラビン大量療法の KIT 遺伝子型別反応性を評価する臨床第 IV 相試験) 2010 年 2 月～登録中：1 例

JCOG (2011 年 1 月～2011 年 12 月)

JCOG0406 (未治療マントル細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体 (rituximab) 併用の寛解導入療法 (R-high-CHOP/CHASER) と自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法 (LEED 療法) の臨床第 II 相試験) 2008 年 6 月 1 日～登録：1 例

JCOG0601 (未治療進行期低リスク群のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に対する R-CHOP 療法における Rituximab の投与スケジュールの検討を目的としたランダム化第 II / III 相試験) 2007 年 12 月 1 日～登録中

JCOG0904 (再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対する bortezomib + dexamethasone 併用 (BD) 療法と thalidomide + dexamethasone 併用 (TD) 療法のランダム化第 II 相試験) 2010 年 2 月 1 日～登録中

JCOG0908 (高リスク DLBCL に対する導入化学療法 (bi-R-CHOP 療法または bi-R-CHOP/CHASER 療法) と大量化学療法 (LEED) の有用性に関するランダム化第 II 相試験) 2010 年 6 月 1 日～登録中

JIKEI

Aged Double-7 (新規高齢者 AML: phase II)  
VEGA (新規 MDS: phase II)

Bi-weekly R-EPOCH (再発・難治 B 細胞リンパ腫：phase II)

Thalidomide + Dexamethasone (難治 MM: pilot study)

## Others

THP-COP (新規 T 細胞性リンパ腫 : phase II)  
Nilotinib (難治 CML 治験 : phase I/II)  
Dasatinib (難治 CML 治験 : phase I/II)  
Enzastaurin (新規 NHL 治験 : phase III double blind)

JALSG においては次期プロトコール委員として、AML208 (薄井), ALL208 (矢萩), Ph+ALL208 (土橋) が選出され、委員会活動に参加した。Ph+ALL208IMA は 2008 年 7 月に開始され 2010 年 12 月 18 日に登録終了した。JCOG においては、JCOG0203-MF は登録が終了し、diffuse large B-cell リンパ腫に対する次期プロトコールが完成し、2008 年度より開始された。慈恵独自の臨床試験では、aged Double-7 が 2007 年日本血液学会総会の中間報告を経てその後も症例登録が進んでいる。PKC- $\beta$  阻害剤である Enzastaurin は米国、ヨーロッパを中心としたグローバル研究であり、リンパ腫の寛解維持を目的とした治験であるが、国内で選ばれた 14 施設の一つとして参加し症例登録終了した。

### 2) 実地臨床

上記の多施設共同試験以外に加え実地臨床として多くの血液疾患を診療した。現在新規プロトコール作成中の AML に対しては、これまで当科で施行してきたオリジナルプロトコール DCTP (III), Double-7, および昨年度で登録終了された JALSG の AML201 を修正し、modified AML201 として施行した。また、CD33 に対するヒト化モノクローナル抗体に calicheamycin を結合させた新規抗癌薬 gemtuzumab ozogamicin (GO) も積極的に研究した。GO の分割投与方法など投与スケジュールの検討も行った。米国 FDA 勧告により GO は米国撤退を余儀なくされているが、本邦症例には有用性が報告されている。B 細胞性リンパ腫に対しては、標準的治療 CHOP 療法にキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体である rituximab を併用した R-CHOP 療法を、HL に対しては ABVd 療法を施行した。難治性 MM に対してはプロテアゾーム阻害薬である新規抗がん薬である bortezomib を upfront で試み、dexamethasone との併用療法を開始した。非腫瘍性血液疾患では重症再生不良性貧血に対しては抗胸腺リンパ球グロブリン (ATG) + cyclosporine を施行した。

## 2. 造血幹細胞移植の臨床研究

### 1) 臨床試験

安全で至適である造血幹細胞移植療法確立を目指し、a) 骨髄非破壊的前処置による臍帯血移植の研

究、b) ATG を用いた骨髄非破壊的前処置の研究、c) 非血縁者間骨髄移植における GVHD 予防法の比較試験、d) 臓器障害 (Comorbidity) の移植成績に及ぼす影響に関する研究、e) GVHD 発症に関わる T リンパ球の基礎的研究を行ってきた。

a) 骨髄非破壊的前処置による臍帯血移植の研究  
70 歳以下の難治性の骨髄性白血病、悪性リンパ腫を対象に、フルダラビン、メルファラン、少量の全身放射線照射による骨髄非破壊的前処置後に臍帯血を移植する第 II 相臨床試験を行っている。これは当科独自の臨床研究である。

b) ATG を用いた骨髄非破壊的前処置の研究  
低用量の ATG による骨髄非破壊的前処置の安全性と有効性を検討する臨床試験を開始した。これは平成 19 年度厚生労働科学研究費補助がん臨床研究事業による多施設共同臨床試験である。

c) 非血縁者間骨髄移植における GVHD 予防法の比較試験  
非血縁者間骨髄移植における最適な急性 GVHD 予防法を検討するため、シクロスポリン持続静注とタクロリムス持続静注の非盲検無作為割付比較試験 (関東造血細胞移植共同研究グループ) に参加した。

d) 臓器障害 (Comorbidity) の移植成績に及ぼす影響に関する研究  
臓器障害が移植成績に及ぼす影響を前向きコホートスタディーで検証する多施設共同研究 (関東造血細胞移植共同研究グループ) で、8 例の登録を行った。

e) GVHD 発症に関わる T リンパ球の基礎的研究  
造血幹細胞移植後に発症する GVHD のメカニズムを解明するため、移植後の患者から T 細胞を採取し、*in vitro* で増幅させて、T リンパ球の表面抗原、NFAT など T リンパ球の活性に関わる核蛋白の発現を調べる基礎的臨床研究を行った。

### 2) 実地臨床

造血幹細胞移植療法の適応があるが登録条件から上記臨床試験に参加できない患者に対して、実地臨床として移植療法を行なっている。対象は急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫と多岐にわたる。当科で行った移植療法の結果はすべて、日本造血細胞移植学会に報告した。

### 3) 造血幹細胞移植

臨床試験、実地臨床の双方を合計すると、2011 年は造血幹細胞移植総計 29 件、内訳は同種造血幹細胞移植 23 件、自家造血幹細胞移植 6 件であった。

### 3. 固形癌

関連各科と Tumor board を通し、協同して積極的に臨床研究を推進、展開している。

#### 1) 乳癌

再発予防補助化学療法として、FEC100±TXT 療法を、また術前化学療法として FEC100 療法→TXT100 療法を、さらに再発進行癌には、AT 療法→TXT+HER 療法を行った。HER2 のキメラ抗体である trastuzumab や EGFR の dual inhibitor である lapatinib などの適応病態が拡大し、regimen が多彩かつ強力となった。また anthracycline 系薬剤とタキサン系薬剤後の有用なサルベージ療法薬として eribulin が導入された。

#### 2) 食道癌

2008 年度から消化管外科、放射線治療部と共同して、DCF 療法と RT による化学放射線療法 (DOC + CDDP + 5FU + RT) の臨床研究を開始し、feasibility を昨年癌治療学会で報告した。第Ⅱ相研究として第二世代 DOC + CDDP + 5FU + RT を開始した。薬剤耐性・感受性探索のため、遺伝子発現も併せて研究する。高リスク症例には、化学放射線療法として low dose FP 療法を施行した。

#### 3) 胃癌

S-1 の顆粒製剤に関する薬物動態比較試験の治験を 2010 年 6 月から開始し、本年度に終了した。切除不能進行・再発胃癌患者を対象とした S-1/LV 療法と S-1/LV/L-OHP 療法と S-1/CDDP 療法の臨床第Ⅱ相ランダム化試験を施行した。S-1+LV, S-1+LV+L-OHP の有用性を検証する期待される試験である。実地医療として S-1+CDDP 療法を再発進行例に行った。サルベージ療法としてパクリタキセル (PAC) 単独療法を施行した。

#### 4) 大腸癌

多施設共同研究として、オキサリプラチン、ベバシズマブ既治療進行再発大腸癌に対する 2 次治療ベバシズマブ併用 FOLFIRI 療法におけるベバシズマブ至適投与量の第Ⅲ相ランダム化比較試験を 2010 年 9 月から、また当院外科との共同研究である EGFR 陽性、*K-ras* wild type 進行・再発大腸癌症例に対する一次治療としての SOX-cetuximab 併用療法の検討 (臨床第Ⅱ相試験) を 2010 年 10 月から開始している。

#### 5) 支持療法

多施設共同前向きコホート研究として癌化学療法時の悪心嘔吐観察研究を固形癌、リンパ腫で行った。

#### 4. 緩和治療

緩和医療チームは毎週水曜日午前に全体カンファ

レンスを開催し、病棟回診、コンサルテーションを行った。兼科依頼は病院各科から寄せられ、横断的な活動を展開している。疼痛管理は各症例の病状病態を勘案の上、最適治療を適応している。クモ膜下腔への持続的疼痛緩和薬の投与などを試み、効果を上げている。

## II. 基礎研究

### 1. ドナー T 細胞に誘導される GVHD 発症機序の解明

同種造血幹細胞移植時 GVHD の発症に、ドナー由来の T 細胞がどのような役割を果たしているかを解明し、治療への応用を検討している。

### 2. プロテアソーム阻害剤により蓄積する新規標的蛋白質の同定

MM の有望な新規薬剤の作用機序の解明を分子レベルで検討している。

## 「点検・評価」

### 1. 臨床研究

1) 当教室は優先的に多施設共同研究に参加し、一部の結果は共同研究者として世界的に評価の高い journal へ掲載された。

#### ① JALSG: AML206 治療研究

#### ② JALSG: 新規 Ph+ ALL プロトコル小委員会参画

#### ③ JCOG (リンパ腫): 附属病院と第三病院が治療研究に参加し、JCOG のプロトコル作成にも関与できた。

### 2) 当教室独自の臨床研究

① 多くの学会発表を精力的に行ってきた。これは臨床医として非常に重要であることを自覚し、積極的に論文化する姿勢を今後も維持する必要がある。

② 問題解決志向の小規模パイロット研究を積極的に推し進めることも重要である。それらの研究に基づき、多施設共同研究での検討へとつなげることが重要と考える。

3) 固形腫瘍では関連各科と共同して臨床研究が推進されている。乳癌、食道癌、胃癌、大腸癌を中心に有機的展開が図られているものの、人員的要因から全病院的要求には応えられていない。主たる国内外での学会発表、論文発表はなされているが、さらに相互交流を進めるとともに、DNA 研究所など基礎分野との協同の活性化が必要である。

### 2. 基礎研究における点検・評価

基礎研究は DNA 医学研究所など関連する講座と

の共同研究が推し進められている。研究結果の幾つかは論文化されている。海外の研究所には、留学の当教室員が骨髄腫や腫瘍免疫を中心として共同研究を遂行してきた。これらの研究成果の論文化を積極的に進める必要がある。また留学生が帰国後も継続研究可能な新たな研究基盤拡張も課題である。

## 研究業績

- 1) 佐野公司, 西脇嘉一, 高原 忍, 神山祐太郎, 福島僚子, 増岡秀一, 相羽恵介. 当院における慢性特発性血小板減少性紫斑病に対するEltrombopagの使用経験. 臨血 2011; 52(9): 1275.
- 2) 井上大輔, 柵山年和, 市場 保, 宇和川匡, 荒川泰弘, 永崎栄次郎, 吉澤明孝, 松本高明, 相羽恵介. 硬膜外皮下ポートによる在宅でのがん疼痛管理の検討. 癌と化療 2011; 38(Suppl. I): 61-3.
- 3) 荒川泰弘, 井上大輔, 柵山年和, 永崎栄次郎, 相羽恵介. スترونチウム-89投与, くも膜下フェノールブロック施行で自宅に帰ることができた進行尿膜管癌の症例. 癌と化療 2011; 38(Suppl. I): 59-60.
- 4) 永崎栄次郎, 荒川泰弘, 大川 豊, 市場 保, 宇和川匡, 井上大輔, 柵山年和, 小林雅夫, 谷島雄一郎, 西川勝則, 中田浩二, 柏木秀幸, 小林 直, 相羽恵介. アムルピシンが奏功した食道小細胞癌の一例. 日癌治療会誌 2011; 46(2): 908.

## 呼吸器内科

教授: 桑野 和善	呼吸器病学
准教授: 中山 勝敏	呼吸器病学
准教授: 兎島 章	呼吸器病学
講師: 荒屋 潤	呼吸器病学
講師: 高木 正道	呼吸器病学

## 教育・研究概要

### I. 教育

かつて結核蔓延の時代は、呼吸器内科医イコール肺結核医であった。肺結核の減少とともに、近代の呼吸器病学は、肺生理学の全盛となった。主要な呼吸器疾患が、肺生理学、肺機能によって疾患概念、病態、治療が理解あるいは解明されていた。その後、生化学、分子生物学の導入によって、感染症、肺癌、気管支喘息、COPD、間質性肺炎といった呼吸器病学の主要な疾患の病態解明が飛躍的に進んだ。しかし依然として有効な治療が確立されたとは言えない。そのために、WHOの報告によれば、2030年には、これらの疾患のうち、COPD、肺炎、肺癌が、全世界における死亡原因の3、4、5位になることが予想されている。高齢化社会の到来に伴い、呼吸器疾患は人類が取り組むべきもっとも重要な課題になることが予想される。

呼吸器疾患は多彩であり、性格の全く異なった疾患が混在し、それぞれが急増しているために、その病態解明と治療を確立あるいは実行する呼吸器内科医は、世界的にも国内でも不足し、深刻な社会問題となっている。呼吸器疾患は腫瘍学、感染症学、免疫学、生理学などその内容はバラエティに富み、内科全体を幅広くカバーしている。実力ある呼吸器内科医を育てることが当科の果たすべき役割である。当科のカリキュラムは、内科認定医の取得に始まり、呼吸器専門医から呼吸器指導医資格取得できる指導体制と研修システムを確立している。呼吸器疾患は、直接生死に関わる領域であり、気管支鏡、胸腔ドレナージ、人工呼吸器など得べき専門的技術も多い。また、腫瘍学、免疫学、生理学、生化学、分子生物学など基礎知識の習得と、肺癌、アレルギー疾患、COPD、間質性肺炎、感染症などの専門各分野のいずれかのエキスパートとなるために、大学院、留学などによる研究を奨励している。臨床と研究を通じて、幅広く内科学を習得し、呼吸器内科学を専門とすることで社会に貢献できる内科医を育成することを目標としている。

学生、研修医、レジデント、スタッフ一体となった新入院・退院患者症例のカンファレンスは、毎週2～3時間をかけて行い、症例プレゼンテーションは、主に学生と研修医が行い、容赦のない質問が指導医よりなされるがよい修練となっている。できれば日ごろ臨床より得た疑問を自分で解決するだけの時間があればもっと自己研鑽による成長が期待できる。回診、呼吸器内視鏡カンファレンス、放射線科、呼吸器外科共同のカンファレンスは、実際の症例を経験する機会である。著名な講演者を迎えての講演会は、本人以外の附属病院からも出席する年4回の定期的な講演会である。Up to Dateの抄読会、リサーチカンファレンスは、最新の臨床及び研究を学ぶ場としている。

## II. 研究

### 1. 基礎研究

呼吸器系の生理と病態を掘り下げ新たな概念を確立するためには、基礎的研究は欠くことのできない重要な領域である。基礎研究の大きなテーマは、呼吸器系における恒常性の維持機構と病態の解明である。

#### 1) 呼吸器系細胞の恒常性維持機構に関する研究

肺の病気の多くは加齢に伴いその頻度は増大し、また喫煙などの活性酸素刺激が老化やアポトーシスを誘導する事が明らかになっている。呼吸器系細胞の生理的培養実験系を用いて、喫煙や活性酸素が気道における線維化・老化・アポトーシス等を惹起するメカニズムを解明する。まず、肺癌のために切除されたヒト肺組織より、気道上皮細胞を分離培養した。この primary culture を用いて、喫煙による細胞老化の機序を検討し、COPDにおける肺細胞老化の意義を検討した。その結果、喫煙刺激は気道上皮細胞の老化を促進し、老化した上皮細胞の培養上清中にはIL-1が産生され、肺線維芽細胞の分化とコラーゲン産生を増強した。また、間質性肺炎の肺組織とCOPDの肺組織における肺上皮細胞の老化を検討したところ、間質性肺炎において過剰に老化が進行していた (Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2011)。恒常性維持機構としてオートファジーが注目されている。オートファジーと呼吸器疾患との関連について研究を進めている。

#### 2) 肺感染症における急性肺障害の発症メカニズムに関する研究

急性肺傷害とそれに続く肺線維化は重度の呼吸不全に至る病態であるが、その発症機序は未だ解明に至っていない。動物を用いた肺傷害モデルは、病態

解明や治療効果に有力な道具立てとなる。急性肺障害、線維化の動物モデルを確立し、幹細胞、アポトーシス、老化、オートファジーといった基本的な細胞現象と病態との関連性を解明することによって、病態の解明と治療法の開発を目指す。ヒト肺組織より得た気道上皮細胞を用いて、二本鎖RNAウイルス感染を想定した polyIC を暴露すると、インスリンのない培養液中では速やかにアポトーシスが誘導される。このアポトーシスは、caspase-8依存性であり、インスリンによる生存シグナルは、ERK、AKTを介するものであった (J Immunol 2011)。また、インフルエンザ肺炎における細菌性肺炎の合併は重篤化することが知られている。この病態の解明を目指して研究を進めている。

### 2. 臨床研究

臨床医学の重要な使命の一つは、病態の解明を通じて多くの人を病から解放することである。人口増加と高齢化の進行により、近い将来全世界において呼吸器領域の病であるCOPD、肺炎、肺癌が、死亡原因の3、4、5位を占めることが予想されている。臨床研究としては、このCOPD、呼吸器感染症、肺癌に対し新しい診断と治療の確立を目指す。

#### 1) 全身疾患としてのCOPDに関する研究

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、喫煙を主因とし末梢気道炎症から気流制限を呈する病態である。近年COPDは呼吸器のみの疾患ではなく、心疾患、糖尿病、骨粗鬆症、など依存症と関連する全身性の炎症性疾患である事が明らかとなってきている。本研究では、COPD患者に関して呼吸器以外の病態や栄養状態・各種バイオマーカー等を評価し、COPDの重症度/予後との関連を明らかにする。これによりCOPDが全身性炎症疾患となってゆくメカニズムや臨床介入の可能性を検討する。当院循環器内科、糖尿病代謝内科と共同研究によって、糖尿病あるいは心不全、冠動脈疾患とCOPDの合併頻度を調査した。また、患者より得た血清、尿を用いて炎症性サイトカイン、酸化ストレスを測定し、肝疾患及びその合併による影響を検討した。その結果、糖尿病あるいは心不全、冠動脈疾患とCOPDの合併頻度は、コントロールと比較して高率であった。また、スタチンの投与によって血清中のCRPやTNFといった炎症性サイトカインは低下していた。また、酸化ストレスのマーカーである尿中8-OHdGは、COPDにおいて高値であった。今後COPDあるいは併存症に対する治療介入によって、各疾患に及ぼす影響を検討する。

#### 2) 呼吸器感染症における新たなバイオマーカー

## の確立に関する研究

市中肺炎は、抗菌剤の進歩によりその死亡率は低下してきているが、依然先進国での感染症による死亡原因として最も重要である。しかしながら症状や画像と既存の検査のみからは、細菌性肺炎の正確な診断が困難である事は少なくない。抗菌剤無効のウイルス性肺炎や肺癌に伴う閉塞性肺炎、また各種間質性肺炎は、重要な鑑別診断であり、これらは治療方針が全く異なる。診断確定のないまま抗菌剤を使用することは、病態の悪化や副作用・耐性菌の誘導、逆に不十分な抗菌剤使用による感染の遷延化を招くことがあり、医療経済的にも大きな問題である。そこで細菌性肺炎を正確に診断し、抗菌剤の効果判定及び中止の指標と成り、容易に測定可能な血清学的指標であるバイオマーカーが求められている。各種感染症バイオマーカー候補と肺炎重症度指標や予後と確定診断とを評価し、それらの臨床的有用性を明らかにする。これにより簡便有効な呼吸器感染症のマーカーを確立し、それをを用いて実効的な呼吸器感染症に関する診断と治療のフローチャート策定を目指す。

### 3) 肺癌化学療法における治療予測因子に関する研究

進行非小細胞肺癌は予後が極めて悪く、化学療法も奏率が30~40%と効果は不十分である。また治療薬剤も高価で個人、社会のレベルで経済的影響も大きい。したがって患者の薬剤感受性を弁別し投与する個別化医療の概念は極めて重要である。特に我々が治療効果予測の候補として注目しているものは、担癌状態での血管新生を評価する指標である。腫瘍血管新生は腫瘍増大に関与し、新しい抗癌剤のターゲットとしても重要である。肺癌、間質性肺炎、など各種呼吸器疾患患者の血清中 VEGF など血管ないしリンパ管の増殖因子を測定し、各病態と脈管新生との関連性を検討している。また、臨床研究として pemetrexed の高齢者に対する効果を4病院共同で検討中である。

## 【点検・評価】

### 1. 教育

卒前教育については、例年と同様に講義・実習・試験を行った。また、短縮された講義時間内に卒業や国家試験に必要な知識を提示することは不可能である。したがって、講義については、いかに内容を充実させ、リサーチマインドを持たせる興味ある講義を行うよう各教官に一任するが、試験に必要な知識は、シラバスに盛り込むように統一した。

学生、研修医、レジデント、スタッフ一体となった新入院・退院患者症例のカンファレンスでは、患者のプレゼンテーションを若手医師が行い、スタッフによる質問を重ねることによって実際の症例を用いる教育を行った。回診、呼吸器内視鏡カンファレンス、放射線科、呼吸器外科合同のカンファレンスでも、実際の教育的症例を用いた検討を行っている。著名な講演者を迎えての講演会、Up to Dateの抄読会、リサーチカンファレンスなどによって、臨床、研究面での最先端の知識を学ぶように指導している。第三病院、柏病院、青戸病院においても同様の目的で、回診、カンファレンス、抄読会を行っている。また、貴重な症例は、内科学会、呼吸器学会において症例発表や誌上発表を行っている。自己学習の時間が臨床が忙しいために不足しがちな点を改善すべきと考える。

### 2. 研究

臨床研究：「呼吸器感染症診断と治療におけるバイオマーカーの有用性の検討」、「非小細胞肺癌患者におけるニトログリセリン併用試験」、は進行中である。糖尿病・内分泌内科との共同研究「糖尿病代謝内分泌内科外来における COPD の合併頻度の研究」循環器内科との共同研究「循環器内科外来における COPD の合併頻度の研究」はいずれもデータの集積は終了したため現在論文執筆中である。第三病院呼吸器内科は、結核や非結核性抗酸菌症の学会発表や誌上発表を行っている。柏病院、青戸病院もそれぞれの地域特殊性を生かした臨床研究や基礎研究を計画中である。日本内科学会、呼吸器学会、結核病学会、睡眠学会、などにおいて発表を行っている。

基礎研究：「TGF- $\beta$  活性化による老化及びアポトーシスの肺病変における重要性」「老化と肺線維症」「気道上皮細胞の喫煙による老化」「COPD 気道病変における老化の役割」「肺癌における血管内皮前駆細胞」「オートファジーと呼吸器疾患」といったプロジェクトが進行中である。すでに国際学会や国内の総会にて発表し、執筆中ないし投稿中である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Numata T, Araya J, Fujii S, Hara H, Takasaka N, Kojima J, Minagawa S, Yumino Y, Kawaiishi M, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nishimura SL, Nakayama K, Kuwano K. Insulin-dependent phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and ERK signaling pathways inhibit TLR3-mediated human bronchial epithelial



cell apoptosis. *J Immunol* 2011; 187(1): 510-9.

- 2) Minagawa S, Araya J, Numata T, Nojiri S, Hara H, Yumino Y, Kawaiishi M, Odaka M, Morikawa T, Nishimura SL, Nakayama K, Kuwano K. Accelerated epithelial cell senescence in IPF and the inhibitory role of SIRT6 in TGF- $\beta$ -induced senescence of human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011; 300(3): L391-401.
- 3) Harada C, Kawaguchi T, Ogata-Suetsugu S, Yamada M, Hamada N, Maeyama T, Souzaki R, Tajiri T, Taguchi T, Kuwano K, Nakanishi Y. EGFR tyrosine kinase inhibition worsens acute lung injury in mice with repairing airway epithelium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183(6): 743-51
- 4) 藤田 雄 (国立国際医療研究センター病院), 平野聡, 竹田雄一郎, 杉山温人, 泉 信有, 石井 聡, 仲剛, 飯倉元保, 小林信之, 工藤宏一郎. 気管支鏡検査を施行した造血幹細胞移植後肺合併症の臨床的特徴に関する検討 非移植例との比較. *気管支学* 2011; 33(4): 241-9.

## II. 総 説

- 1) 桑野和善, 荒屋 潤, 原 弘道. 【呼吸器疾患とエイジング】エイジングと間質性肺炎. *呼吸と循環* 2011; 59(6): 577-85.
- 2) 石川威夫, 中山勝敏. 【COPDの諸問題】COPD増悪の機序と対策. *呼吸器内科* 2011; 20(3): 215-21.

## III. 学会発表

- 1) 石川威夫, 中山勝敏, 寺谷亜紀子, 橋本典生, 柳澤治彦, 伊藤三郎, 三上慈郎, 高坂直樹, 弓野陽子, 藤井さと子, 鶴重千加子, 小島 淳, 清水健一郎, 沼田尊功, 原 弘道, 河石 真, 齋藤桂介, 荒屋 潤, 桑野和善. 当院におけるアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) の臨床的検討. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 11月.
- 2) 原 弘道, 荒屋 潤, 伊藤三郎, 三上慈郎, 高坂直樹, 弓野陽子, 藤井さと子, 小島 淳, 清水健一郎, 石川威夫, 沼田尊功, 河石 真, 齋藤桂介, 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ニンキナーゼ (CK) B の役割. 第15回東京病態研究会. 東京, 8月.
- 3) 原 弘道, 荒屋 潤, 高坂直樹, 弓野陽子, 藤井さと子, 小島 淳, 石川威夫, 沼田 功, 河石 真, 中山勝敏, 桑野和善. COPDにおける細胞老化とクレアチニンキナーゼに関する検討. 第51回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4月.
- 4) 藤井さと子, 原 弘道, 荒屋 潤, 高坂直樹, 弓野陽子, 小島 淳, 石川威夫, 沼田尊功, 河石 真, 中

山勝敏, 桑野和善. Cigarette smoke extract (CSE) 刺激がオートファジー (ATG) と気道上皮細胞老化へ及ぼす影響. 第51回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4月.

- 5) 原 弘道, 荒屋 潤, 高坂直樹, 弓野陽子, 藤井さと子, 小島 淳, 石川威夫, 沼田尊功, 河石 真, 中山勝敏, 桑野和善. 気道上皮細胞老化における Creatine kinase B (CKB) の役割. 第4回 Jikei Respiratory Conference. 東京, 7月
- 6) 戸根一哉, 吉田和史, 小田島丘人, 高木正道, 桑野和善. 巨大卵巣腫瘍を契機に発見されたCPAPにより呼吸状態の改善を認めた気管軟化症の1例. 第139回日本呼吸器内視鏡学会関東支部会. 東京, 12月.
- 7) 吉田和史, 小田島丘人, 戸根一哉, 高木正道, 桑野和善. 非特異的な画像所見を呈した後天性免疫不全症候群に発症したニューモシスチス肺炎の1例. 第584回日本内科学会関東地方会. 東京, 12月.
- 8) 門田 宰, 河石 真, 寺谷亜紀子, 橋本典生, 柳澤治彦, 鶴重千加子, 小島 淳, 清水健一郎, 沼田尊功, 原 弘道, 石川威夫, 齋藤桂介, 荒屋 潤, 中山勝敏, 桑野和善. 慈恵医大におけるアリムタの使用経験. 第3回 Tokyo Thoracic Oncology Meeting. 東京, 7月.
- 9) 門田 宰, 清水健一郎, 寺谷亜紀子, 橋本典生, 柳澤治彦, 鶴重千加子, 小島 淳, 沼田尊功, 原 弘道, 石川威夫, 河石 真, 齋藤桂介, 荒屋 潤, 中山勝敏, 桑野和善. RA 肺野病変先行の器質化肺炎治療経過中に嚢胞性病変と気胸を合併した1例. 第196回日本呼吸器学会関東地方会. 千葉, 9月.
- 10) Saito K, Kimura S, Saga T, Misono Y, Kuwano K, Yamaguchi K, Tateda K. Protective effect of pro-cysteine on mouse model infected with *Acinetobacter* spp. in hyperoxic condition. ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy). San Francisco, Sept.
- 11) Takasaka N, Araya J, Hara H, Fujii S, Kojima J, Yumino Y, Numata T, Kawaiishi M, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nakayama K, Kuwano K. SIRT6-induced activation of autophagy is involved in the inhibition of CSE-induced bronchial epithelial cell senescence. ERS (European Respiratory Society) 2011. Amsterdam, Sept.
- 12) Hara H, Araya J, Takasaka N, Kojima J, Yumino Y, Fujii S, Numata T, Kawaiishi M, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nakayama K, Kuwano K. Cigarette smoke-induced oxidative modification of CKB is involved in the pathogenesis of COPD in terms of acceleration of bronchial epithelial cell senescence. ERS (European Respiratory Society) 2011. Amsterdam, Sept.

- 13) Kawaishi M, Hashimoto M, Yanagisawa H, Kazuyori T, Takasaka N, Yumino Y, Fujii S, Kojima J, Ishikawa T, Numata T, Hara H, Saito K, Araya J, Nakayama K, Kuwano K. Investigation of biomarkers for pulmonary carcinomatous lymphangitis in patients with lung cancer. ERS (European Respiratory Society) 2011. Amsterdam, Sept.
- 14) Fujii S, Hara H, Araya J, Takasaka N, Yumino Y, Kojima J, Ishikawa T, Numata T, Kawaishi M, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nakayama K, Kuwano K. Insufficient autophagy is involved in the pathophysiology of COPD by participating to cigarette smoke extract-induced bronchial epithelial cell senescence. ERS (European Respiratory Society) 2011. Amsterdam, Sept.
- 15) Yumino Y, Fujii S, Takasaka N, Kojima J, Hara H, Numata T, Ishikawa T, Kawaishi M, Saito K, Araya J, Nakayama K, Kuwano K. The evaluation of systemic inflammation in COPD patients comorbid with cardiovascular diseases or diabetes mellitus. ERS (European Respiratory Society) 2011. Amsterdam, Sept.
- 16) 田村休応, 清水健一郎, 渡辺 翔, 吉井 悠, 高木正道, 桑野和善. 乙字湯による薬剤性肺炎の1例. 第197回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 11月.
- 17) 渡辺 翔, 吉井 悠, 清水健一郎, 田村休応, 高木正道, 桑野和善. レバミピドによる薬剤性肺障害の1例. 第195回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 7月.
- 18) 桑野和善. COPDにおける最近の話題. ディスカバリー-COPDセミナー. 東京, 11月.
- 19) 桑野和善. 加齢と肺の線維化. 第13回東海分子呼吸器研究会. 名古屋, 8月.
- 20) 桑野和善. 加齢と肺の線維化. 第18回福岡びまん性肺疾患研究会. 福岡, 5月.
- 21) 桑野和善. 最適な喘息治療のポイント. シムピコート発売1周年記念講演会. 東京, 1月.
- 4) 清水哲也, 氏田万寿夫, 沼田尊功, 原田 徹, 桑野和善, 福田国彦. TNF阻害剤使用中に Mycobacterium avium による気胸を呈した1例. 日呼吸会誌 2011; 49(8): 583-7.
- 5) 鮫島つぐみ, 荒屋 潤, 荒川翔太郎, 宇田川治彦, 久保木章仁, 松本 倫, 益子真梨絵, 稲津美穂子, 野元吉二, 小池裕人, 羽野 寛, 中川泰三, 井上 博, 野本一博, 中山勝敏, 桑野和善. CPC日常臨床から学ぶ この症例の新しい意義は? Goodpasture 症候群が疑われた抗GBM抗体型RPGNの1例. LUNG 2011; 19(2): 108-14.

## V. その他

- 1) 藤田 雄, 石井 聡, 平野 聡, 竹田雄一郎, 杉山温人, 小林信之. 肺癌と活動性非結核性抗酸菌症に対し癌化学療法と抗酸菌治療の同時加療を行った1例. 日呼吸会誌 2011; 49(11): 855-60.
- 2) 藤田 雄, 平野 聡, 竹田雄一郎, 杉山温人, 小林信之, 工藤宏一郎. Pemetrexedによる薬剤性間質性肺炎が考えられた1例. 肺癌 2011; 51(4): 237-42.
- 3) Shimizu K, Yoshii Y, Watanabe S, Hosoda C, Takagi M, Tominaga T, Kawaishi M, Kuwano K. Neurally mediated syncope associated with small cell lung cancer: a case report and review. Intern Med 2011; 50(20): 2367-9.

## 総合診療部

教授：	細谷 龍男 (兼務)	
教授：	武田 信彬	総合内科学, 循環器病学, 糖尿病学
教授：	多田 紀夫	総合診療, 脂質代謝学, 高齢医学, 医学教育, 臨 床栄養学, 臨床検査学
准教授：	西山 晃弘	総合内科学, 循環器病学, 脂質代謝学
准教授：	根本 昌実	総合内科学, 糖尿病学
准教授：	吉田 博 (臨床検査医学より出向)	総合診療, 脂質代謝学, 高齢医学, 動脈硬化, 臨 床栄養学, 臨床検査学
准教授：	古谷 伸之	総合診療, 医学教育
特任准教授：	平本 淳	内科学, 総合診療, 消化 器病学
講師：	川井 三恵 (循環器内科より出向)	内科学, 循環器病学
講師：	四方 千裕	総合内科学, 呼吸器病学
講師：	海老澤高憲	総合内科学, 糖尿病学, 内分泌学

### 教育・研究概要

#### 【本院】

専門診療科が中心となる当病院の内科診療部門において、初診診療を中心とした機能を考慮し、当科が担当する多岐にわたる症候・症状についての診療状況を分析し、継続中である。診療の情報は、当科を受診するすべての患者について、受診理由（主訴となった症状・症候）、初診・再診の別、紹介の有無、初期診断名、診療内容や転帰（他科への依頼や他院への紹介の状況など）を担当医自身が1例毎に診察後に所定の用紙に記載する。集められた情報のうち、症状・症候名と診断名はプライマリ・ケア国際分類第2版（ICPC-2）を用いてコード化し、データベース化している。特に初診症例を中心としたこれらのデータの蓄積は、総合外来における、特定の症候における診断名の分布など、当科受診患者の特性を分析・考察することが可能と考えている。

#### 【青戸病院】

教育に関しては、本年度から5年生と6年生の選択実習を開始した。5年生を対象としたクルズスによる教育を毎月行うこととした。研修医、後期レジデントに対してはベットサイドでの教育を継続した。海老澤、井坂が日本内分泌学会の専門医であり、認

定教育施設の申請を行い、認定を受けた。研究に関しては、高血圧、糖尿病など生活習慣病における心臓障害のメカニズム検索のため、心筋細胞微小器官の変化を生化学的、分子生物学的、また組織化学的手法を用いて検討した。これらはカナダ及びドイツの研究グループとの共同研究として行った。国内他施設との共同研究では長時間運動負荷時の酸化ストレスについて検討した。

#### 【第三病院】

##### 1. 高齢入院患者の感染症発症の検討

高齢入院患者が入院中に発症する感染症の要因について、栄養面、投与薬剤、その他の面から検討を続けている。

##### 2. 経管栄養法に関する検討

医療の高齢化に伴い、経管栄養の需要が急増している。合併症が少なく、栄養状態を良くする経管栄養法について、開始時期、内容、投与方法などについて検討した。

##### 3. 重症感染症と電解質異常、ホルモン異常に関する検討

重症感染症に随伴して起こる電解質異常、ホルモン異常について検討した。重症感染症に低ナトリウム血症が起こることはしばしば報告検討されているが、低リン血症、甲状腺ホルモンの低下についての検討は少ない。これらについて新たに症例を通じて検討した。

##### 4. 重症敗血症の早期診断に関する検討

重症敗血症は致死率も高く、早期に診断し治療する必要がある。多くのパラメーターの中で救急の場面に於いて、早期に診断するにはどれが有用かを検討した。

#### 【柏病院】

##### 1. 地域医療における総合診療部のあり方に関する研究

柏市医師会との連携のもと県医師会主導の生涯教育委員会、勤務医部会などを通じ地域医療を実践した。昨年からは継続就任している柏市保健衛生審議会委員としての立場から保健所との連携を強くし、地域医療推進を図る研究の足掛かりとした。また、柏市病院栄養士会、柏市行政、柏市医師会と共に立ち上げた「柏市地域栄養相談システム」の運営を通じて、地域医療を通して住民の健康の改善・保持をどのように推し測るかの検討を続けている。さらに、柏市「特定検診・特定保健指導」運営実行委員として、引き続き健診医療のあり方を見つめ、受診勧奨となった患者の受け入れ方を研究した。これとの関連において、point of care testing (POCT) として

の携帯型小型迅速生化学検査装置の開発、普及を論じ、測定器の精度管理を検討した。さらに、在宅高齢者も含めた高齢者医療における大学病院としてのフィールド・アプローチに対して、柏病院総合診療部の果たす役割を検討した。

## 2. 脂質代謝および動脈硬化の研究

1) 我が国では冠動脈疾患の発症頻度は欧米諸国に比べて低い。そこには人種間の相違より、生活様式・生活環境の相違が大きい。日本動脈硬化学会・生活部会として、これまで我が国で報告された疫学的文献の網羅的解析から、冠動脈疾患を起しにくい日本食 (the Japan diet) とはいかなるものであるかを検討し報告した。さらに効果的運動療法のあり方を検討し報告した。

2) アポ蛋白 B48 測定意義において、食後高脂血症との関連、疾病との関連などについて多施設共同研究を行った。成果を記した論文作成の途上にある。

3) 血清の抗ウイルス作用を検討するため、ファージを用いて *in vitro* での実験し、抗ウイルス血清分画を抽出した (臨床医学研究所との共同研究)。

4) 我々が確立した新規 HPLC リポ蛋白定量法である anion-exchange HPLC を用い Lp(a) 分画の測定に成功したことは昨年報告した。このことから「動脈硬化リスクの評価における Lp(a) コレステロールの役割」に関する研究に着手した。新規酸化 LDL 測定法である MDA-LDL の臨床的特徴を評価する研究は継続中である。

5) LDL コレステロール測定における直接法のあり様と臨床応用の注意点を多施設で検討した。

6) 磁気ナノ粒子を用いた物質のデリバリーシステムが開発に成功し、ガン治療、動脈硬化治療への応用を模索した。本年度はさらに籠型磁気ナノ粒子を用いた放射能除染の効率を検討した。

## 3. 教育関連

柏病院における学生の臨床実習、選択実習に積極的に参画した、多田紀夫教授は柏病院学生実習委員会委員長を務め、古谷伸之准教授は学内カリキュラム委員会委員、臨床実習教育委員会委員として新橋校と柏病院の架け橋となり活躍している。

### 【点検・評価】

#### 【本院】

EBCP はプライマリ・ケア領域で特に重要と思われるスキルであり、質の高い evidence を必要とする。研究機関である大学では、evidence を利用するの

みならず、臨床研究により構築していく義務がある。これまでに行ってきた研究を、総合診療やプライマリ・ケアの領域での evidence 構築の礎としたい。また、本学の4年生に対するチュートリアル形式をとった EBCP 教育にも携わっている。

一方、2008 年度から、5年生の臨床実習において、内科の外来実習が組み込まれ、当診療科が中心となってカリキュラムを遂行している。毎週2~3人ずつの小グループを受け入れ、外来診療の現場における医療面接の実際、診断学・症候学的な見地からの診療の実際を教育している。

#### 【青戸病院】

教育に関しては、救急、入院患者の診療を通して広く内科一般の診断・治療に関して基礎的なアプローチの仕方を教育できたと思われる。内科急性期疾患 (肺炎、脳梗塞、尿路感染症) に対する診療を通して、卒前・卒後教育を行うことができた。研究に関しては、国内外の他施設との共同研究が主であった。四方らがそれらをまとめて報告した。

#### 【第三病院】

高齢入院患者の感染症発症の検討：入院時の栄養状態の悪さが入院中の感染症発症につながる事が判明し、早期から経管栄養など栄養管理を実施につながった。その結果、中心静脈栄養が減少し、入院中の感染症発症が著明に減少、入院日数も減少した。

経管栄養法に関する検討：誤嚥性肺炎であっても早期からの経管栄養は多くの場合安全に行え、入院期間の短縮に繋がる可能性が示唆された。

重症感染症と電解質異常、ホルモン異常に関する検討：症例を蓄積中である。

重症敗血症の早期診断に関する検討：プロカルシトニンの迅速検査は重症敗血症の早期発見に有効で、救急診療の場面で大きく役立っている。

#### 【柏病院】

柏病院総合診療部は新設以来12年目を迎えた。ここで開発された「柏市地域栄養相談システム」は他県からの関心も受けている。臨床研究も進行しており、本年度もその成果は多くの英文誌に採択され発表する機会が得られた。患者を総体として捉え、患者の病態を診るのではなく病態を抱える患者を診るという総合診療部の臨床手法の全国的な認知度も高まり、東葛地域においても患者から総合診療部での受診を選択する要望が広まってきた。地域医療機関からの直接的に紹介される患者も多くなり、柏病院総合診療部への紹介率の高さがこれを物語っている。一方、東京慈恵会医科大学4病院間での総合診療部の連携ならびに共同でのエビデンス構築作業は

十分とはいえず、今後の課題と考える。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Hosoya T, Matsushima M, Nukariya K, Utsunomiya K. The relationship between the severity of depressive symptoms and diabetes-related emotional distress in patients with type 2 diabetes. Intern Med 2012; 51(3): 263-9.

### II. 総説

- 1) Tada N, Maruyama C, Koba S, Tanaka H, Birou S, Teramoto T, Sasaki J. Japanese dietary lifestyle and cardiovascular disease. J Atheroscler Thromb 2011; 18(9): 723-34.
- 2) Koba S, Tanaka H, Maruyama C, Tada N, Birou S, Teramoto T, Sasaki J. Physical activity in the Japan population: association with blood lipid levels and effects in reducing cardiovascular and all-cause mortality. J Atheroscler Thromb 2011; 18(10): 833-45.
- 3) 多田紀夫. セルフドクターネット ドクターQ&A 脂質異常症 (2). [http://www.selfdoctor.net/q\\_and\\_a/2011\\_11/index.html](http://www.selfdoctor.net/q_and_a/2011_11/index.html)
- 4) 細谷 工, 松島雅人. 【Evidence Update 2012】糖尿病治療薬 メトホルミン. 薬局 2012; 63(1): 52-6.

### III. 学会発表

- 1) 多田紀夫. 脂質異常症のスキルアップ (その1) 疫学的見地から炭水化物と脂肪摂取をどう指導するか (基礎編). New Diet Ther 2012; 27(4): 55-60.
- 2) 多田紀夫. 寿命を延ばす食べ方の工夫. 第126回健康&スポーツセミナー. 柏, 3月.
- 3) 多田紀夫. 動脈硬化予防に対する実践臨床栄養. 日本動脈硬化学会明日の動脈硬化予防を考えるシンポジウム (関東甲信越ブロック). 柏, 11月.
- 4) 多田紀夫. (教育講演) 疫学的見地から炭水化物と脂肪摂取をどう指導するか. 第3回日本臨床栄養協会関東地方会. 東京, 11月.
- 5) 多田紀夫. (特別講演1) 寿命と節食. 第33回日本臨床栄養学会総会・第32回日本臨床栄養協会総会・第9回大連合大会. 東京, 10月.
- 6) 多田紀夫. 脂質を見つめ直して健康度アップ! トクホフォーラム. 東京, 9月.
- 7) 多田紀夫. メタボリックシンドロームの診断と治療. 柏市医師会後援学術講演会. 柏, 9月.
- 8) 多田紀夫. 日常診療における血糖・脂質の包括的評価. 心血管病予防セミナー. 千葉, 6月.
- 9) Tada N, Ito K, Tomono Y, Yoshida H, Hoshina S.

Basic evaluation and clinical application of blood lipids measurement using a point of care testing among Japanese. 79th European Atherosclerosis Society Congress (EAS 2011). Gothenburg. June.

- 10) 多田紀夫. 生活習慣病における脂質異常症の治療 小児における脂質の捉え方. 第16回 Clinical Lipid Research Group 研究会. 札幌, 6月.
- 11) 多田紀夫. 冠動脈システムの anti-ageing 老化防止のための脂質管理. 京浜リビッドクラブ講演会. 東京, 5月.

### IV. 著書

- 1) 多田紀夫. 【EBN Evidence-Based Nutrition エビデンスにもとづく栄養ケア】(Part-2) 疾患別ガイドラインにおける栄養管理の位置づけと栄養ケアの実践 脂質異常症. JCN セレクト 5: EBN (Evidence Based Nutrition) エビデンスにもとづく栄養ケア (臨床栄養別冊). 東京: 医歯薬出版, 2011. p.64-75.
- 2) 多田紀夫, 白石弘美 (人間総合科学大学), 高橋敦子 (女子栄養大学). 健康 21 シリーズ 15: 脂質異常症 コレステロール・中性脂肪 (トリグリセライド) が気になる人の食事. 東京: 女子栄養大学出版部, 2011.

### V. その他

- 1) 多田紀夫. 【続 他科医に聞きたいちょっとしたこと】糖尿病発症リスクについて. クリニシアン 2011; 58(6): 44-7.
- 2) 多田紀夫. 【虚血性心疾患 急性期から再発予防までの実地診療】治療/虚血性心疾患の最新の治療のすべて 虚血性心疾患の一次・二次予防のための非薬物療法. Med Pract 2011; 28(9): 1641-9.

## 精神医学講座

教授：中山 和彦	精神薬理学， てんかん学
教授：伊藤 洋	精神生理学， 睡眠学
教授：中村 敬	精神病理学， 森田療法
教授：宮田 久嗣	精神薬理学， 薬物依存
准教授：須江 洋成 (兼任)	臨床脳波学， てんかん学
准教授：忽滑谷和孝	総合病院精神医学
講師：山寺 亘	精神生理学， 睡眠学
講師：小曾根基裕	精神生理学， 睡眠学
講師：小野 和哉	精神病理学， 児童精神医学
講師：大淵 敬太	精神生理学， 睡眠学
講師：塩路理恵子	森田療法， 精神病理学
講師：館野 歩	森田療法， 比較精神療法
講師：伊藤 達彦	総合病院精神医学， 精神腫瘍学
講師：中村 晃士	精神分析的精神医学， 児童思春期精神医学
講師：角 徳文	老年精神医学

### 教育・研究概要

#### I. 精神病理・精神療法研究会および児童精神医学研究会

我々は、精神療法と精神病理学的研究、および児童精神医学分野の研究を施行している。我々は精神科外来における発達障害の治療システムの研究をしている。また、発達障害と精神障害に共通する「注意障害」に関してその相違の研究を開始した。この結果、自閉症スペクトラムでは一つのことに集中を維持する機能は保たれるものの、いくつかのタスクが加わると、注意・集中の維持が困難になる傾向があることが明らかになってきた。精神療法では、従来より研究してきたDBT（弁証法的行動療法）の日本での汎用化のための技法の開発とその実践、また発達障害に関する構造化治療法である日記療法、および自己肯定感を高めるためのPsychotherapeutic Approach (SPPA)を開発中である。我々の社会精神医学的研究チームはホワイトカラーの就労者における「うつ」の要因について研究を施行している。この研究では、男性は、職場での過剰適応傾向がその完全主義的性格傾向を背景に強く、うつと結びつきやすい事。一方女性では、関係性においてのとらわれが、完全主義的傾向を背景に、職場においても家庭においても展開し、疲弊することによってうつと結びつきやすいことが、明らかになった。

#### II. 森田療法研究会

日本森田療法学会が策定した「外来森田療法のガイドライン」に基づき、標準的な外来治療パッケージの開発と効果研究に着手した。また今年度もパニック障害と全般性不安障害に関する性格学および共存障害の研究、強迫性障害のサブタイプに関する研究、強迫性障害女性例の生活史に関する質的研究、不安障害・気分障害の経過中に生じる「寝込み反応」についての精神病理学的研究、入院森田療法におけるうつ病の回復要因についての研究を継続した。また森田療法と、アクセプタンス・コミットメント・セラピーを始めとする“第三世代”の認知行動療法との比較研究も推進している。

#### III. 薬理生化学研究会

基礎研究では、1) 脳内透析法およびラジオイムノアッセイ法による新規向精神薬の脳内作用機序に関する研究、2) NTT Communication 科学研究所と専修大学大学院文学研究科心理学部門との共同研究による、薬物依存の発現機序と依存衝動にかかわる脳内神経回路、および、薬物依存の新規治療薬開発に関する研究を行った。臨床研究では、1) 非定型抗精神病薬の不安、ストレス関連障害への有用性に関する研究、2) 放射線医学総合研究所との共同研究で機能的脳MRIを用いた目的指向性行動における内側前頭前野の役割の研究、3) DNA 研との共同研究で神経変性疾患における神経栄養因子遺伝子多型の研究、4) 修正型電気けいれん療法の奏功機序にかかわる関連遺伝子、5) 月経関連症候群、非定型精神病、急性精神病の病態に関する研究を行った。薬理生化学研究会では、基礎と臨床を統合した研究を目指している。

#### IV. 精神生理学研究会

1) 睡眠医療および睡眠研究用プラットフォームの構築に関する研究、2) 睡眠障害患者のQOLを改善するための科学的根拠に基づいた診断治療技術の開発、3) 慢性不眠症に対する集団認知行動療法の有効性に関する研究、4) うつ病患者の不眠症状に対する集団認知行動療法の有効性に関する研究、5) 多回睡眠潜時測定(MSLT)所見からみた中枢性過眠症に関する臨床的検討などを継続あるいは新規着手した。

#### V. 老年精神医学研究会

認知症患者にVSRADとvbSEEによる解析を加えた脳画像検査と神経心理検査を行い、認知症の重

症度、疾患分類などと画像検査との関連を検討した結果、反応抑制課題と海馬容積の低下が示された。認知症の長期予後研究では、認知症の原因疾患や介護保険の利用の有無では生命予後への影響はなかったが、介護保険による受給額は、血管性認知症でアルツハイマー型認知症よりも高額であった。また、外科との共同で「癌患者における精神障害」の疫学研究を行い、乳癌患者での精神障害の有無、精神症状の程度、背景因子との関連、身体疾患との関連などを調査した。

## VI. 総合病院精神医学研究会

うつ病の再発予防教育では、ビデオ教材をスライド化し、より柔軟に患者のニーズに対応した。効果判定の心理検査では、認知・行動・感情の3側面と総合的なパーソナリティの測定に加え、うつ病の寛解期における睡眠状態を把握する目的で、新たに睡眠評価尺度も取り入れた。また、最近増加しているパーソナリティの未成熟性や偏りが存在する症例や双極性うつ病にも対応するプログラムを検討した。末期患者に対する終末期医療（緩和ケア）では、癌センター東病院との数年来の共同研究により、がん患者、その家族、および遺族の心理的課題に関する研究を行った。さらに、入院患者やスタッフから要請を受けて、臨床心理士を中心とした精神科スタッフがメンタルサポートを開始した。

## VII. 臨床脳波学研究会

以前より検討してきた各抗精神病薬におけるヒスタミン H1 受容体への親和性とけいれん閾値との関連の検討から本年度は非定型抗精神病薬の投与中に脳波異常・けいれん発作をみた症例の考察がなされた。それに絡んで、現在行っているてんかんに合併する抑うつ病の再発予防の取り組みについて発表した。近年、第2世代の新規抗てんかん薬が相次いで承認されたが、てんかん治療に携わっている小児科、脳外科、神経内科、精神科の共同で新規薬剤の使用経験について報告をした。さらに、特定の状況で誘発されやすい興味深い発作経過がみられた症例について検討した。

## VIII. 臨床心理学研究会

2011年度も心理療法の技法の向上を図るために、症例検討を継続して行った。また、認知行動療法、森田療法、緩和ケア、サイコオンコロジー、災害時のこころの支援などのさらなる学習を行った。心理テストについては、発達障害、高次脳機能障害を中

心に研究をすすめた。慈恵心理臨床の集い（研究会）では、前年、東日本大震災のため、お招きすることができなかった明石加代先生を招聘し、サイコロジカル・リカヴァリー・スキルについてのご講演を賜ることができ、災害時のこころの支援について、より実践的な学習を行った。このような臨床・研究活動のみならず、心理研修生を受け入れ、心理学的教育に積極的に取り組んだ。

## 「点検・評価」

2011年度においても、9部門の研究会からなる研究活動を行い、基礎的研究から臨床研究まで幅広い方法論で研究活動を行った。このことは、脳科学から精神療法まで幅広い知識が必要とされる精神科治療を実践するに際して望ましい研究体勢にあるといえる。本年度は、これに加えて、児童期から老年期まで幅広い疾患に対して、それぞれの研究会が専門外来を開設したり、異なった研究班が共同して研究活動や治療体制を設けるようになった。このことは、医学科における研究と臨床のあり方として望ましく、また、教育の観点からも良好な効果が期待される。研究活動においては、従来通り、それぞれの研究会が積極的に研究費を獲得して研究を行い、活発な学会発表がなされている。しかし、原著論文、特に、学術的に権威のある国際誌などへの投稿は多いとはいえ、今後、より厳密な研究計画に基づいた独創的な研究が求められる。さらに、各研究部門での独立した研究テーマにとどまらず、教室全体として大きな研究目標を設け、基礎と臨床のジョイントした研究を計画するの必要を感じている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Spates CR, Tateno A, Nakamura K, Seim RW, Sheerin CM. The experiential therapy of Shoma Morita; A comparison to contemporary cognitive behavior therapies. *Annals of Psychotherapy & Integrative Health* 2011; 14(1): 14-25.
- 2) Takano H, Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Okumura M, Kodaka F, Otsuka T, Kato M, Suhara T. Serotonergic neurotransmission in the living human brain: a positron emission tomography study using [<sup>11</sup>C] dasb and [<sup>11</sup>C] WAY100635 in young healthy men. *Synapse* 2011; 65(7): 624-33.
- 3) Ito H, Kodaka F, Takahashi H, Takano H, Arakawa R, Shimada H, Suhara T. Relation between presynaptic and postsynaptic dopaminergic functions mea-

- sured by positron emission tomography : implication of dopaminergic tone. *J Neurosci* 2011 ; 31 (21) : 7886-90.
- 4) Takahashi H, Takano H, Camerer CF, Ideno T, Okubo S, Matsui H, Tamari Y, Takemura K, Arakawa R, Kodaka F, Yamada M, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T. Honesty mediates the relationship between serotonin and reaction to unfairness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012 ; 109(11) : 4281-4.
  - 5) Ito T, Shimizu K, Ichida Y, Ishibashi Y, Akizuki N, Ogawa A, Fujimori M, Kaneko N, Ueda I, Nakayama K, Uchitomi Y. Usefulness of pharmacist-assisted screening and psychiatric referral program for outpatients with cancer undergoing chemotherapy. *Psychooncology* 2011 ; 20(6) : 647-54.
  - 6) Nagata T, Shinagawa S, Nukariya K, Nakayama R, Nakayama K, Yamada H. Association between nerve growth factor (NGF) gene polymorphism and executive dysfunction in Japanese patients with early-stage Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2011 ; 32(6) : 379-86.
  - 7) Hosoya T, Matsushima M, Nukariya K, Utsunomiya K. The relationship between depressive symptoms and diabetes-related emotional distress in patients with type 2 diabetes. *Intern Med* 2012 ; 51(3) : 263-9.
  - 8) Yamao A, Nagata T, Shinagawa S, Nukariya K, Ochiai Y, Kasahara H, Nakayama K. Differentiation between amnesic-mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease using the Frontal Assessment Battery test. *Psychogeriatrics* 2011 ; 11(4) : 235-41.
  - 9) Nakamura K, Seto H, Okino S, Ono K, Ogasawara M, Shibamoto Y, Agata T, Nakayama K. Long absence from work due to sickness among psychiatric outpatients in Japan, with reference to a recent trend for perfectionism. *Iranian Journal of Public Health* 2012 ; 41(1) : 17-27.
  - 10) Kawamura S, Maesawa C, Nakamura K, Nakayama K, Morita M, Hiruma Y, Yoshida T, Sakai A, Masuda T. Predisposition for borderline personality disorder with comorbid major depression is associated with that for polycystic ovary syndrome in female Japanese population. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2011 ; 7 : 655-62.
  - 11) Richards DA, Mullan EG, Ishiyama I, Nakamura K. Developing an outcome framework for measuring the impact of Morita therapy : A report from a consensus development process. *日森田療会誌* 2011 ; 22(2) : 165-73.
  - 12) Spates CR, Pagoto S, Nakamura K. Initial trends in depression scores predict differential treatment outcomes. *日森田療会誌* 2011 ; 22(1) : 151-64.
  - 13) Nagata T, Shinagawa S, Ochiai Y, Aoki R, Kasahara H, Nukariya K, Nakayama K. Association between executive dysfunction and hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2011 ; 23(5) : 764-71.
  - 14) Yamao A, Nagata T, Shinagawa S, Nukariya K, Ochiai Y, Kasahara H, Nakayama K. Differentiation between amnesic-mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease using the Frontal Assessment Battery test. *Psychogeriatrics* 2011 ; 11(4) : 235-41.
  - 15) Nakamura K, Seto H, Okino S, Ono K, Ogasawara M (TOKYO DOME), Shibamoto Y (Mitsubishi Motors), Agata T, Nakayama K. Psychological stress factors related to depression in white-collar workers : within or outside the workplace? *Int Med J* 2011 ; 18(2) : 89-99.
  - 16) 中村 敬. 【DSM 診断体系の功罪 操作的診断は精神科臨床に何をもたらしたか】 森田療法からみた操作的診断の功罪. *精神療法* 2011 ; 37(5) : 584-8.
  - 17) 宮田久嗣. 薬の使い方シリーズ Risperidone 持続性製剤を使いこなす (第 9 回) 初発患者における risperidone 持続性製剤の有用性. *臨精薬理* 2011 ; 14(5) : 947-54.
  - 18) 中山和彦, 小野和哉. 日本で創出された臨床単位時代背景と今日憑依・祈禱性精神症 (病)・非定型精神病の系譜 カタトニアの世界へ. *精医史研* 2011 ; 15(1-2) : 49-56.
  - 19) 津村麻紀, 古川はるこ, 森田満子, 真鍋貴子, 伊藤達彦, 忽滑谷和孝. 臨床心理士のコンサルテーション・リエゾン活動に対する医療従事者の意識の質的検討が医療に焦点を当てて. *総病精医* 2011 ; 23(2) : 172-9.
  - 20) 中村晃士, 中山和彦. 現代社会と躁. *最新精神医* 2012 ; 17(2) : 149-56.
  - 21) 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* 2012 ; 16(3) : 251-5.
- ## II. 総 説
- 1) 中村 敬, 川上正憲. 【痛みとしびれのサイエンス基礎と臨床】 (第 3 章) 痛み, しびれの治療 慢性疼痛の心理療法 森田療法の観点から. *脊椎脊髄ジャーナル* 2011 ; 24(5) : 421-5.



- 2) 宮田久嗣. Part 3 統合失調症治療の薬物療法の実践をみる 1. 非定型抗精神病薬の作用機序—ドパミン受容体遮断作用, セロトニン受容体への作用など—. 石郷岡純 (東京女子医科大学), 岡崎祐士 (東京都立松沢病院), 樋口輝彦 (国立精神・神経医療研究センター) 編. 統合失調症治療の新たなストラテジー: 非定型抗精神病薬によるアプローチ. 東京: 先端医学社, 2011. p.118-25.
- 3) 伊藤達彦. 【外来精神医療と緩和ケア】精神腫瘍学との関連を中心に. 外来精神医療 2011; 11(2): 33-8.
- 4) 中山和彦. 基礎体温 二相性の神秘. 女性心身医 2012; 16(3): 208-16.
- 5) 中山和彦, 小野和哉. 「継往開来」 操作的診断の中で見失われがちな, 大切な疾病概念や症状の再評価シリーズ 祈祷性精神症 (病). 精神医 2011; 53(10): 1023-5.
- 6) 塩路理恵子. 【神経症性障害の治療ガイドライン】(第I章) 疾患別項目 身体表現性障害の森田療法. 精神科治療 2011; 26(増刊): 201-5.
- 7) 宮田久嗣, 須江洋成, 山寺 亘, 中山和彦. 【災害後のこころのケアを考える】福島県における支援活動 (原発事故からの避難者を中心に). 最新精神医 2012; 17(1): 19-25.
- 8) 中山和彦. 最新薬物療法 Escitalopram の基礎薬理を知る. 最新精神医 2012; 17(1): 41-9.
- 9) 山寺 亘, 伊藤 洋. 睡眠薬服用のアドヒアランスを良くする, 患者指導のポイントは? 睡眠医療 2011; 5(2): 194-6.
- 10) 中山和彦. てんかんが語る脳内物語—けいれんする生命. 第107回日本精神神経学会学術総会. 東京, 10月.
- 11) 中山和彦. こころの病とその予防—禪と森田療法に学ぶ. 駒澤大学コミュニティ・ケアセンター10周年記念公開講座. 東京, 6月.
- 12) 川上正憲. Miltazapine の投与が有効であった老年期うつ病の1例. 北多摩うつ病カンファレンス, 調布, 4月.
- 13) 眞鍋貴子, 忽滑谷和孝, 小曾根基裕, 青木公義, 杉田ゆみ子, 伊藤 洋, 中山和彦. うつ病再発予防プログラム参加者に対する不眠のための修正型認知行動療法の併用. 第107回日本精神神経学会学術総会. 東京, 10月.
- 14) Yamadera W. The clinical trial of group cognitive behavioral therapy for primary insomnia in outpatients. Worldsleep 2011. Kyoto, Sept.
- 15) 落合結介, 石井洵平, 岡部 究, 齋藤健一郎, 小堀聡久, 青木 亮, 森田道明, 津村麻紀, 古川はるこ, 忽滑谷和孝, 中山和彦. 先行する発熱エピソード後に視神経脊髄炎と診断された1症例. 第17回千葉総合病院精神科研究会. 浦安, 3月.
- 16) Kobayashi N, Shimada K, Shimizu A, Kondo K. Identification of SITH-1 as novel latent protein of Human Herpesvirus 6 (HHV-6) associated with chronic fatigue syndrome (CFS) and mood disorders. 京, 11月. [東京精神神経科診療所協会誌]
- 6) Ito H, Shinoto H, Shimada H, Yanai K, Okamura N, Takano H, Kodaka F, Eguchi Y, Higuchi M, Fukumura T, Suhara T. Amyloid imaging in Alzheimer disease using PET with [F-18] fact: A neuritic plaque imaging? 25th International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function (Brain 2011). Barcelona, May.
- 7) Kodaka F, Ito H, Fujiwara H, Kimura Y, Takano H, Suhara T. Striato-cortical relationship of dopamine D2/3 receptor binding in healthy humans: A positron emission tomography study with [11C] raclopride and [11C] FLB457. 25th International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function (Brain 2011). Barcelona, May.
- 8) 小高文聰, 伊藤 浩, 藤原広臨, 木村泰之, 高野晴成, 島田 齊, 須原哲也. 健康人におけるドーパミン D2/3 受容体結合能の脳内局所間での相関について. 第51回日本核医学会学術総会. つくば, 10月.
- 9) 塩路理恵子. (シンポジウム2: 現代的なうつと森田療法) 慢性うつ状態の経過中に見られる「寝込み」と森田療法における治療的な工夫. 第29回日本森田療法学会. 横浜, 10月.

### III. 学会発表

- 1) Nakamura K. The theory and practice of Morita therapy. Siriraj Psychiatric Practice 2012: Return to Holistic Approach. Bangkok, Mar.
- 2) 中村 敬. 森田療法と心身医療. 第2回日本皮膚科心身医学会. 東京, 2月.
- 3) 石井洵平, 昼間洋平, 川村 論, 宮田久嗣, 中山和彦. 低用量のオランザピンによるストレス障害への有効性. 第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会. 東京, 10月. [日臨精神薬理学会・日精神薬理学会抄集 2011; 21回・41回: 154]
- 4) 宮田久嗣, 石井洵平, 安部和也<sup>1)</sup>, 北角和浩, 室田尚哉<sup>1)</sup>, 中山和彦, 澤 幸祐<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>専修大). ドパミンアゴニストによる衝動制御障害の神経学的機序に関する基礎的研究. 第52回日本神経学会学術大会. 名古屋, 5月. [日本神経学会学術大会プログラム・抄録集 2011; 52nd: 472]
- 5) 宮田久嗣. 外来診療におけるパーソナルアゴニストの使い方を学ぶ. 東京精神神経科診療所協会例会. 東

International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, Sept.

- 17) 伊藤達彦, 秋月伸哉, 清水 研, 石橋有希, 真鍋貴子, 津村麻紀, 忽滑谷和孝, 中山和彦, 内富庸介. 外来がん患者に対する適応障害・うつ病スクリーニングの臨床的有用性に関する検討. 第24回日本総合病院精神医学会総会. 福岡, 11月. [総病精医]
- 18) 塚原準二, 昼間洋平, 石井洵平, 岡部 究, 齊藤貴之, 杉原亮太, 忽滑谷和孝, 中山和彦. 心気症に合併した疼痛性障害に対してm-ECTを施行した一例. 第107回日本精神神経学会学術総会. 東京, 10月. [精神誌 2011; 特別: S-208]
- 19) 忽滑谷和孝. (シンポジウム S5: 総合病院における高齢者医療: 医療連携を考える) 高齢者医療における精神科医の役割と課題. 第24回日本総合病院精神医学会総会. 福岡, 11月. [総病精医]
- 20) 中村晃士, 鈴木優一, 山尾あゆみ, 加藤英里, 瀬戸光, 沖野慎治, 小野和哉, 中山和彦. 長期休職をしていた精神科外来患者に関する2年間の追跡研究. 第107回日本精神神経学会学術総会. 東京, 10月.

#### IV. 著 書

- 1) 中村 敬. 外来治療における方法・技術－外来森田療法のガイドラインから. 青木薫久(菊池病院)編著. サイコ・クリティーク 14: 森田療法のいま: 進化する森田療法の理論と臨床. 東京: 批評社, 2011. p.83-99.
- 2) 中山和彦. 18. 薬物療法総論 抗不安薬. 樋口輝彦<sup>1)</sup>, 市川宏伸(東京都立小児総合医療センター), 神庭重信(九州大学), 朝田 隆(筑波大学), 中込和幸<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター)編. 今日の精神疾患治療指針. 東京: 医学書院, 2012. p.727-30.
- 3) 山寺 亘, 伊藤 洋. Section 3: 不眠症. 日本睡眠学会認定委員会睡眠障害診療ガイドワーキンググループ監修. 睡眠障害診療ガイド. 東京: 文光堂, 2011. p.22-31.
- 4) 忽滑谷和孝, 森田道明, 笠原洋勇. 5. 高齢者の気分障害 3. 不安・焦燥の強いうつ病. 松下正明<sup>1)</sup>監修, 栗田主一<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東京都健康長寿医療センター研究所)編著. 日常診療で出会う高齢者精神障害のみかた. 東京: 中外医学社, 2011. p.94-8.
- 5) 品川俊一郎. Topics: レビー小体型認知症における食行動の問題. 池田 学(熊本大学)編. 認知症: 臨床の最前線. 東京: 医歯薬出版, 2012. p.56.

#### V. その他

- 1) 品川俊一郎, 中山和彦. 前頭側頭型認知症の食行動異常に対し Topiramate が有効であった一例. 精神科治療 2011; 26 (11): 1457-63.

- 2) 中山和彦. 「生活の質」を高めるために その63: あらためて, てんかん発作を考える. ともしび 2012; 3: 14-6.
- 3) 中山和彦. 「生活の質」を高めるために その60: 新規抗てんかん薬が投げかける課題とは. ともしび 2011; 9: 14-5.
- 4) 中山和彦. 閉経期の女性における抗うつ薬の選択を考える. Reful 2011; 7: 1-4.

## 小児科学講座

教授：井田 博幸	先天代謝異常
教授：大橋 十也	先天代謝異常 (DNA医学研究所に外向)
准教授：宮田 市郎	小児内分泌学
准教授：勝沼 俊雄	小児アレルギー学
准教授：和田 靖之	小児感染免疫学
准教授：加藤 陽子	小児血液腫瘍学 (輸血部に外向)
准教授：浦島 充佳	臨床疫学 (臨床研究開発室に外向)
准教授：小林 博司	先天代謝異常 (DNA医学研究所に外向)
准教授：斉藤 和恵	小児臨床心理学
講師：藤原 優子	小児循環器病学
講師：斎藤 義弘	小児感染免疫学
講師：田知本 寛	小児アレルギー学
講師：秋山 政晴	小児血液腫瘍学
講師：小林 正久	先天代謝異常, 新生児学
講師：浦島 崇	小児循環器病学
准教授：金子 崇	小児血液腫瘍学 (東京都立小児総合医療センター)
准教授：奥山真紀子	小児精神医学 (国立成育医療センター)
准教授：小川 潔	小児循環器病学 (埼玉県立小児医療センター)
准教授：浜野晋一郎	小児神経学 (埼玉県立小児医療センター)
講師：宿谷 明紀	小児腎臓病学 (国立病院機構相模原病院)
講師：清水 正樹	新生児学 (埼玉県立小児医療センター)

### 教育・研究概要

#### I. 代謝研究班

代謝研究班の研究対象は例年どおり先天代謝異常症、内分泌疾患、奇形症候群である。先天代謝異常症の研究は①ポンペ病でのオートファジー亢進のメカニズムならびにインスリンでそれが制御出来ること②プロテアソーム阻害剤はライソゾーム病の治療に有効であること③ファブリー病酵素補充療法で発生する抗体の治療効果阻害効果のメカニズム④ムコ多糖症、クラッペ病への遺伝子治療の有効性、以上を明らかにした。内分泌疾患に関しては外科的に左心不全ラットを作成し、それらラットの脳内での Urocortin 2, 3, Nesfatin 1 およびその受容体の発現動態を明らかにするとともに、炎症性サイトカインとのクロストークについても検討を行った。臨床研究では「ロタウイルス感染により生じたインスリン分泌不全の臨床的検討」や「MCT8 異常症にお

ける *SLC16A2* 遺伝子変異と臨床像との関連性」などを行った。奇形症候群ではアレイ CGH による多発奇形・発達遅滞症例の病因解析を進めている。500 例の解析を行い、12% で変異を検出した。

#### II. 神経研究班

神経研究班の 2011 年度における教育・研究概要は以下の通りである。

1. 16 歳未満の脳外傷後遺症 142 例を対象に外傷後てんかんの分析を行った。てんかん発症は 37 例 (26%)、81% が受傷後 2 年未満に発症し、発作型は部分発作が多かった。非てんかん群とてんかん群を比較すると、てんかん発症率は①虐待>交通事故、②急性硬膜下血腫>びまん性軸索損傷で、その他のリスク因子は③急性期の重度意識障害、④移動能力なし、⑤重度知的障害であることが明らかとなった。

2. 小児けいれん重積に対する治療薬の有効性を評価した。189 機会のうち、てんかんが 42.3%、熱性けいれんが 41.3% であった。第 1 選択はジアゼパム、第 2 選択はミダゾラム静注、フェノバルビタールが多く使用され、フェノバルビタール、ジアゼパムで 70% 以上の有効性を認めた。副作用はチオペンタールが最多であった。第 1 選択薬はジアゼパム、第 2 および第 3 選択薬はフェノバルビタール、ミダゾラム静注が適当と考えられた。

#### III. アレルギー研究班

アレルギー研究班の主な研究対象は、(1)基礎分野 (マスト細胞, 好酸球), (2)喘息, (3)食物アレルギー, (4)アトピー性皮膚炎, (5)アレルギー治療である。喘息, 食物アレルギー治療に関して我々はここ数年、いくつかの大規模臨床研究を行っている。以下に列挙する。①PET study (Preventive effect of tulobuterol patch for the long-term management of infantile asthma study), ②PARG study (Pediatric Asthma Research for Guideline Update: Add-on use of tulobuterol patch on unstable asthma treated with leukotriene receptor antagonist), ③CIT study (A comparison of continuous inhalation treatment with salbutamol and isoproterenol for severe pediatric bronchial asthma: A multi-center, double-blind, randomized study), ④OS-CAR study (Optimal stepdown therapy for controlled pediatric asthma responded to SFC), ⑤ORIMA study (Effect of oral immunotherapy in preschool children with milk allergy) 等である。

この内、①、②については英文誌に受理された。アトピー性皮膚炎に関しては、アトピー性皮膚炎乳幼児を持つ家族（養育者）のQOL研究を皮膚科との共同研究で行い、調査用紙を完成させたが（Kondo-Endo K, Ohashi Y, Nakagawa H, Katsunuma T, Ohya Y, Kamibeppu K, Masuko I. Development and validation of a questionnaire measuring quality of life in primary caregivers of children with atopic dermatitis (QPCAD). Br J Dermatol 2009; Apr 29.), さらにその short version を開発し投稿中である。

#### IV. 血液腫瘍研究班

血液腫瘍研究班では、医学部5年生に大学病院における小児緩和医療をテーマに small group teaching を行った。さらに成人緩和ケアチームと小児科が連携し、小児がん患者に対応した緩和医療を提供する体制を確立した。一方、当科は国立がん研究センター中央病院眼腫瘍科と共同で網膜芽細胞腫における眼球温存治療を行っている。また、治療後の遠隔転移や二次がん発症の早期診断における尿ポリアミン測定の有用性を検討している。

基礎的研究の概要を以下に述べる。腫瘍細胞においてテロメラーゼは、盛んな細胞分裂に伴うテロメア短縮やテロメア損傷を修復する重要な酵素である。テロメラーゼ活性化メカニズムを明らかにすることは、腫瘍細胞の薬剤耐性克服につながる。JAS-REN-A 細胞を用いて、エリスロポエチン (Epo) によるテロメラーゼ活性化経路には、Epo 受容体-JAK2/STAT5-AKT による hTERT タンパクのリン酸化が重要な役割を果たしていることを明らかにした。

#### V. 感染免疫研究班

感染免疫研究班では、PCR 法を用いた病原微生物の同定ならびに遺伝子解析、原発性免疫不全症の遺伝子診断ならびに遺伝子治療、膠原病の疾患活動性や予後の評価などを研究テーマとしている。詳細を以下に示す。

##### 1. PCR 法を用いた病原微生物の同定ならびに遺伝子解析

小児熱性疾患の multiplex-PCR 法を用いた病原微生物の遺伝子診断を行っている。また real-time PCR を用いてヘルペス属のウイルス定量を行い、病態に適した治療法の選択に役立てている。その他、呼吸器ウイルス感染症の分子疫学解析も行っている。

2. 原発性免疫不全症の遺伝子診断と遺伝子治療  
慢性肉芽腫症に対する *ex vivo* 遺伝子治療の準備を進めている。

##### 3. 膠原病の疾患活動性や予後の評価

小児リウマチ性疾患の疾患活動性や予後の評価、難治例に対する生物学的製剤による治療効果や安全性について臨床研究を行っている。

#### VI. 循環器研究班

循環器班では、臨床・基礎研究の双方より小児循環器の病態解析を行い、日本小児科学会、日本小児循環器学会、Pediatric Academy Society, American Heart Association を中心に研究報告を行っている。基礎研究では科研費を獲得し、右心不全モデルラットを使用した右心不全の病態解析から telmisartan が不全右心において抗線維化作用から心機能を維持することを明らかにし、さらにアポトーシスと右心不全の関連性についての検討を行っている。また、肺高血圧、血管新生モデルラットを作成しその病態解明を行っている。臨床研究では先天性代謝疾患に合併する心病変の酵素補充療法による治療効果を検討し、Fabry 病では早期の治療開始によって大動脈弁輪拡大、心筋肥大の抑制効果が得られる可能性を明らかにした。ムコ多糖症 II 型では心筋肥大の進行を防ぐために酵素補充の早期開始が重要であることが明らかになった。近年、先天性心疾患は胎児診断されるケースが多く、形態的のみならず、QT 延長症候群などの診断も行っている。

#### VII. 腎臓研究班

腎臓研究班では、小児領域での血液浄化療法、無症候性蛋白尿の臨床的検討、乳児尿路感染症の現状など臨床に役立つテーマをもち研究を進めている。さらに山田は腎臓内科横尾先生のもとで「腎不全モデルラット用いた間葉系幹細胞の分化能の検討」という基礎的な研究をし、現在英文での論文作成中である。その他レアなケースの症例報告を全国さらには国際レベルの学会で発表している。若い班員が多く、研究期間も短い乳児尿路感染症については原著論文となり、その成果は徐々に実を結び始めている。また国際学会での発表に関しては英文論文化すべく頑張っている。

##### 「点検・評価」

当講座の大きな特色は小児科学のほぼ全ての領域を網羅する専門性を兼ね備えている点と言える。当講座の研究班は代謝班（先天代謝異常グループを中

心に内分泌グループ, 奇形症候群グループより成る), 神経班, アレルギー班, 血液腫瘍班, 感染免疫班, 循環器班, 腎臓班, 新生児班, 精神班の9つの班で構成されており, 日常の診療業務や学生教育にあたるだけでなく, 日々臨床研究や基礎研究も行っている。本年度の評価として, 研究面では各研究班とも昨年度よりも学会発表や論文発表がさらに増加し, 業績は着実に上がっていると考えられる。また教育面でも, レジデント教育・研修医教育・学生教育に対してそれぞれに適したシステムが構築され, 内容的には充実してきていると思われる。そして, 各医局員が研究班の垣根を越えて教育に精力的にあたってくれる点は十分な評価に値する。このたゆまない努力が最終的に小児科全体のレベルアップに繋がっていくことは間違いない。

ここで各研究班の点検・評価に目を向けてみたい。まず代謝研究班は本年度も多くの学会発表や英語論文発表を行った。多彩なサブグループで構成される当研究班には毎年若い班員が入ってきており, 大所帯になりつつある。科研費も多く獲得でき, 様々な分野での研究が進行中であり, さらなる躍進が期待される。神経研究班は主に外傷性てんかんの分析や小児けいれん重積に対する治療薬の有効性などの臨床研究を行っている。本年度も数多くの英文・和文での原著論文を発表しており, その業績の継続性は高く評価される。

アレルギー研究班は, 喘息や食物アレルギーの治療に関して複数の大規模臨床研究を全国レベルで行っている。それらの結果がいくつかの英文誌に受理されており, 業績面では申し分ないと考えられる。これからは若手の指導・育成が重要課題と言えよう。血液腫瘍研究班は高いモチベーションを維持しつつ, 日々の臨床に励みながら研究にも取り組んでいる。若い医師に対する専門教育はしっかり行われている。今年度も例年通りに英文・和文での論文発表がなされており, 高い評価に値する。感染免疫研究班では先端研究として先天性免疫不全に対する遺伝子治療の研究が行われている。また, PCR法を用いた病原微生物の同定や小児リウマチ性疾患の活動性や予後の評価といった小児科臨床に即した研究も進んでいる。今後は, 研究成果としての原著論文の増加が望まれる。循環器研究班は臨床的貢献度が高く, 若手医師に対する専門教育も充実している。右心不全ラットを用いた基礎的研究も進んでおり, 本年度は学会発表も数多く行われた。ただ, 学会発表の論文文化がいま一歩であり, 今後の課題と言える。腎臓研究班は毎年若手班員が増えており, 活気を帯びてき

ている。本年度は国際学会での発表も行われた。原著論文も少しずつ出て来ており, その成果は着実に実を結び始めている。さらなる発展が期待される。

総括すると, 本年度は昨年度よりもさらに業績が増加しており, 講座としては基礎固めの時期から飛躍への移行期にさしかかっていると考えられる。今後は, より Impact Factor の高い英文雑誌への掲載を目指して業績を積み上げていくとともに, 教育面でも内容を一層充実させながら, 小児科学講座全体を活性化させていくことが重要である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ohashi T, Iizuka S, Shimada Y, Eto Y, Ida H, Hachimura S, Kobayashi H. Oral administration of recombinant human acid  $\alpha$ -glucosidase reduces specific antibody formation against enzyme in mouse. *Mol Genet Metab* 2011; 103(1): 98-100.
- 2) Yokoi T, Kobayashi H, Shimada Y, Eto Y, Ishige N, Kitagawa T, Otsu M, Nakauchi H, Ida H, Ohashi T. Minimum requirement of donor cells to reduce the glycolipid storage following bone marrow transplantation in a murine model of Fabry disease. *J Gene Med* 2011; 13(5): 262-8.
- 3) Ono E, Ozawa A, Matoba K, Motoki T, Tajima A, Miyata I, Ito J<sup>1)</sup>, Inoshita N<sup>1)</sup>, Yamada S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Toranomon Hospital), Ida H. Diagnostic usefulness of 3 tesla MRI of the brain for Cushing's disease in a child. *Clinical Pediatric Endocrinology* 2011; 20(4): 89-93.
- 4) Kobayashi H, Shimada Y, Ikegami M, Kawai T, Sakurai K, Urashima T, Ijima M, Fujiwara M, Kaneshiro E, Ohashi T, Eto Y, Ishigaki K, Osawa M, Kyosen SO, Ida H. Pathology of the first autopsy case diagnosed as mucopolysaccharidosis type III  $\alpha/\beta$  suggesting autophagic dysfunction. *Mol Genet Metab* 2011; 102(2): 170-5.
- 5) Kikuchi K, Hamano S, Oritsu T, Koichihara R, Tanaka M, Minamitani M, Ida H. Effectiveness and safety of non-intravenous high-dose Phenobarbital therapy for intractable epilepsy during childhood. *Brain Dev* 2011; 33(5): 379-83.
- 6) Higurashi N, Hamano S, Oritsu T, Minamitani M, Sasaki M, Ida H. Iomazenil hyperfixation in single photon emission computed tomography study of malformations of cortical development during infancy. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15(4): 372-5.
- 7) Higurashi N, Shi X, Yasumoto S, Oguni H, Sakauchi M, Itomi K, Miyamoto A, Shiraishi H, Kato T, Makita

- Y, Hirose S. PCDH19 mutation in Japanese females with epilepsy. *Epilepsy Res* 2012; 99(1-2): 28-37.
- 8) 浜野晋一郎, 菊池健二郎, 田中 学, 菅谷ことこ, 松浦隆樹, 中島絵梨花, 南谷幹之, 平田佑子, 井田博幸. 小児てんかんにおけるラモトリギンの有効性と安全性. *日小児会誌* 2011; 115(8): 1294-300.
- 9) Iikura K, Katsunuma T, Saika S, Saito S, Ichinohe S, Ida H, Saito H, Matsumoto K. Peripheral blood mononuclear cells from patients with bronchial asthma show impaired innate immune responses to rhinovirus in vitro. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155 (Suppl. 1): 27-33.
- 10) Katsunuma T, Matsui T, Iwata T, Nambu M, Kon-do N. Hospitalizations associated with pandemic influenza A (H1N1) 2009 in asthmatic children in Japan. *Allergol Int* 2012; 6(1): 75-82.
- 11) 横井健太郎, 秋山政晴, 山岡正慶, 横川裕一, 湯坐有希, 大橋伸介, 桑島成央, 芦塚修一, 吉澤稔治, 井田博幸. 治療選択に苦慮した神経芽細胞腫 stage 4S の2例. *小児がん* 2011; 48: 330-3.
- 12) 横井健太郎, 秋山政晴, 山岡正慶, 横川裕一, 高峰文江, 藤原優子, 宮田市郎, 井田博幸. 体重減少を主訴に鞍上部胚細胞腫が発見されたダウン症の1例. *小児がん* 2011; 48: 315-8.
- 13) Kato Y, Kamitamari A, Tajima A, Tamaki H, Itoh F, Hoshi Y, Kaneko T, Ida H. Challenges in the management of an infant with severe hemophilia A and intracranial hemorrhage. *日小児血液会誌* 2011; 25(3): 130-4.
- 14) Kato Y, Akiyama M, Itoh F, Ida H. A study investigating the need and impact of pediatric palliative care education on undergraduate medical students in Japan. *J Palliat Med* 2011; 14(5): 560-2.
- 15) Akiyama M, Kawano T, Terao-Mikami Y, Ohta-Agawa M, Yamada O, Ida H, Yamada H. Erythropoietin activates telomerase through transcriptional and posttranscriptional regulation in human erythroleukemic JAS-REN-A cells. *Leukemia Res* 2011; 35(3): 416-8.
- 16) Kawai T, Kusakabe H, Seki A, Kobayashi S, Onodera M. Osteomyelitis due to Trimethoprim/Sulfamethoxazole-resistant *Edwardsiella tarda* infection in a patient with X-linked chronic granulomatous disease. *Infection* 2011; 39(2): 171-3.
- 17) 山田哲史, 宿谷明紀, 小俣貴嗣, 田知本寛, 海老澤元宏, 井田博幸. 2次救急病院における生後12ヶ月未満児の有熱性尿路感染症の現状について. *小児診療* 2012; 75(3): 497-502.
- 18) 菅野啓一, 菅原大輔, 日根幸太郎, 新井知佳, 井上健, 福田聡子, 川畑 建, 宮林 寛, 清水正樹. NICUにて経験したノロウイルスによる Pseudo outbreak の一例とその対応について. *埼玉小児医療センター医誌* 2011; 26(1-2): 81-5.
- 19) Akiyama N. Bimodal effects of obesity ratio on disease duration of respiratory syncytial virus infection in children. *Allergol Int* 2011; 60(3): 305-8.
- 20) Ikemoto S, Sakurai K, Saito Y, Miyata I, Katsumata N, Ida H. A case of allgrove syndrome with a novel IVS7+1G>A mutation in the AAAS gene. *Clin Pediatr Endocrinol* 2012; 21(1): 11-3.

## II. 総 説

- 1) 井田博幸. 第1章: 総論 D. ライソゾーム病の治療 5. 酵素補充療法 (ERT). 衛藤義勝責任編集, 井田博幸, 遠藤文夫 (熊本大学), 大橋十也, 奥山虎之 (国立成育医療センター), 櫻庭 均 (明治薬科大学), 鈴木康之 (岐阜大学) 編. *ライソゾーム病: 最新の病態, 診断, 治療の進歩*. 東京: 診断と治療社, 2011. p.101-6.
- 2) 大橋十也. 【全面改訂版 必携! けいれん, 意識障害 その時どうする】けいれん・意識障害を起こす疾患の治療管理のポイント 尿素サイクル異常症. *小児内科* 2011; 43(3): 592-4.
- 3) 宮田市郎. 【子どもの臨床検査 症候から診断・治療へ】症候からみる臨床検査の進めかた 体重増加不良, やせ. *小児診療* 2011; 74(増刊): 2-9.
- 4) 小林博司. 第1章: 総論 D. ライソゾーム病の治療 2. 対症療法 (薬物, その他). 衛藤義勝責任編集, 井田博幸, 遠藤文夫 (熊本大学), 大橋十也, 奥山虎之 (国立成育医療センター), 櫻庭 均 (明治薬科大学), 鈴木康之 (岐阜大学) 編. *ライソゾーム病: 最新の病態, 診断, 治療の進歩*. 東京: 診断と治療社, 2011. p.85-8.
- 5) 菊池健二郎, 浜野晋一郎. 【全面改訂版 必携! けいれん, 意識障害 その時どうする】けいれん・意識障害を起こす疾患の治療管理のポイント HHV-6, HHV-7による脳症. *小児内科* 2011; 43(3): 498-500.
- 6) 和田靖之. 【クローズアップ 小児リウマチ・膠原病】<小児リウマチ・膠原病に対する治療薬の適応と副作用> 非ステロイド系抗炎症薬. *小児内科* 2012; 44(1): 95-8.
- 7) 齋藤義弘. V. 各論 B. ウイルス感染症 1) 麻疹. 岡部信彦編 (国立感染症研究所) 編. *小児感染症学*. 改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2011. p.308-13.
- 8) 平野大志, 藤永周一郎. 【輸液 Q&A】HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の補正係数はなぜ本によって0.2~0.5と異なるのですか? *小児内科* 2011; 43(4): 677-9.
- 9) 小川 潔. 14. 循環器疾患 うっ血性心不全. 大関

武彦 (浜松医科大学), 古川 漸 (山口大学), 横田俊一郎 (横田小児科医院), 水口 雅 (東京大学) 総編集. 今日の小児治療指針. 第15版. 東京: 医学書院, 2012. p.464-5.

- 10) 星野健司. 【循環器の画像診断】小児循環器におけるカテーテル治療. 日小児放線会誌 2011; 27(2): 128-38.
- 11) 加藤陽子. 【がん病変の治療とともに歩む緩和ケア】小児がん患者へのがん治療と緩和ケアの連携. がん患者と対症 2011; 22(2): 105-10.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) Motoki T, Miyata I, Ida H, Yoshimura M, Tojo K. Expression of CRH-related peptides in the brain and heart of model rats with left ventricular heart failure. ENDO 2011. Boston, June.
- 2) Kobayashi H, Ariga M, Shimada Y, Iizuka A, Yokoi T, Fukuda T, Iwamoto T, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Lentiviral mediated neonatal gene therapy for Krabbe disease model mouse. American Society of Gene & Cell Therapy 14th Annual Meeting. Seattle, May.
- 3) Yokoi T, Kobayashi H, Shimada Y, Eto Y, Ishige N, Kitagawa T, Otsu M, Nakauchi H, Ida H, Ohashi T. Chimerism of bone marrow reduces the glycolipid storage in Fabry disease mice. American Society of Gene & Cell Therapy 14th Annual Meeting. Seattle, May.
- 4) Ariga M, Kobayashi H, Iizuka S, Kaneshiro E, Shimizu H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Long term enzyme activities and gene expression in neonatal lentiviral gene therapy of MPS VII mice. Japan Society of Gene Therapy 17th Annual Meeting. Fukuoka, July.
- 5) Kikuchi K, Hamano S, Sugaya K, Matsura R, Tanaka M, Minamitani M, Kawai K, Ida H. Effectiveness of total corpus callosotomy in the patient with subcortical band heterotopia, 14th Annual Meeting of the Infantile Seizure Society. Tokyo, Feb.
- 6) 栗原まな. (モーニングセミナー1: 小児神経科医が知っておくべき脳外傷の合併症-てんかん・高次脳機能障害・下垂体機能低下症への対応-) 脳外傷後のてんかん・高次脳機能障害. 第53回日本小児神経学会総会. 横浜, 5月.
- 7) 浜野晋一郎. (ランチョンセミナー4) 小児てんかんの特徴とその治療-発達とキャリアオーバーの観点から. 第52回日本神経学会学術大会. 名古屋, 5月.
- 8) 菊池健二郎. (教育セミナーES5) 小児のてんかん重積およびけいれん重積の治療戦略. 第114回日本小児科学会学術集会. 東京, 8月.
- 9) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 菅谷ことこ, 中島絵里花, 田中 学, 菊池健二郎, 南谷幹之, 井田博幸. West症候群に対するγグロブリン療法の有効性と髄液所見. 第53回日本小児神経学会総会. 横浜, 5月.
- 10) 加藤陽子, 伊藤文之, 秋山政晴, 井上大輔, 井田博幸. 当科における医学部5年生に対する小児緩和医療に関する教育への取り組み(第2報)-小児緩和医療に関するクルズスの有用性の評価-. 第16回日本緩和医療学会学術大会. 札幌, 7月.
- 11) 秋山政晴, 山岡正慶, 寺尾陽子, 横井健太郎, 湯室有希, 加藤陽子, 柳澤隆昭, 井田博幸, 金子明博, 鈴木茂伸. 網膜芽細胞腫に対する初期全身化学療法としてのVEC療法の治療成績. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会. 前橋, 11月.
- 12) 山岡正慶, 横川裕一, 寺尾陽子, 横井健太郎, 秋山政晴, 加藤陽子, 井田博幸. 集学的治療を行った上顎洞原発ユーイング肉腫の1例. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会. 前橋, 11月.
- 13) 和田靖之. 末梢血リンパ球感受性試験により免疫抑制剤の副反応を予測しえた小児期発症SLEの一例. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸, 7月.
- 14) 南波広行, 保科定頼, 和田靖之, 久保政勝, 井田博幸. マルチプレックスPCRを用いた小児炎症性疾患における細菌遺伝子検出の試み. 第114回日本小児科学会学術集会. 東京, 8月.
- 15) 河合利尚, 村山静子, 新井勝大, 小崎里華, 奥山虎之, 小野寺雅史. 慢性肉芽腫症における非感染性炎症疾患の検討. 第114回日本小児科学会学術集会. 東京, 8月.
- 16) 田村英一郎, 村山静子, 伊藤玲子, 河合利尚, 井田博幸. X連鎖慢性肉芽腫症における腸内細菌叢の検討. 第43回日本小児感染症学会総会・学術集会. 岡山, 10月.
- 17) 村山静子, 明城和子, 竹澤祐介, 石黒 精, 河合利尚, 大石 勉, 井田博幸. マクロファージ活性化症候群を発症した慢性肉芽腫症の3例. 第43回日本小児感染症学会総会・学術集会. 岡山, 10月.
- 18) Hirano D, Fujinaga S, Endo A, Watanabe T, Syukuya A, Ida H. Does low-dose intravenous pulse methylprednisolone therapy produce unacceptable side effects? 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011. Fukuoka, June.
- 19) Yamada A, Shukuya A, Saito M, Iijima M, Tajima A, Yoshinari S, Tachimoto H, Miyata I, Ebisawa M, Ida H. The importance of follow-up study to make a diagnosis of dRTA -Two case reports-. 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011. Fukuoka, June.
- 20) Urashima T, Ogawa K, Kawachi S, Ito R, Fujiwara M, Eto Y, Ida H. Telmisartan improves RV function

via anti-fibrotic effects in PA banded rat. Pediatric Academic Society Annual Meeting, Boston, Feb.

- 21) 伊藤伶司. ファロー四徴症に対するβ遮断薬と低血糖発作に関する検討. 第47回日本小児循環器学会総会・学術集会. 博多, 7月.

#### IV. 著 書

- 1) 井田博幸. 第七章: 内分泌・代謝 マロトー・ラミー症候群. 井村裕夫(京都大学) 総編集, 福井次矢(聖路加国際病院), 辻 省次(東京大学) 編. 症候群ハンドブック. 東京: 中山書店, 2011. p.388-9.
- 2) 大橋十也, 有賀賢典. 第七章: 内分泌・代謝 スライ症候群. 井村裕夫(京都大学) 総編集, 福井次矢(聖路加国際病院), 辻 省次(東京大学) 編. 症候群ハンドブック. 東京: 中山書店, 2011. p.390-1.
- 3) 黒澤健司. 基礎編 2. 遺伝医学的判断と情報提供 2) 確定診断とその進め方. 福嶋義光(信州大学) 編. 遺伝カウンセリングハンドブック: 遺伝子医学MOOK 別冊. 大阪: メディカルドウ, 2011. p.58-9.
- 4) 栗原まな. 小児の高次脳機能障害リハビリテーション実践ガイド: 写真と症例でわかる. 東京: 診断と治療社, 2011.
- 5) 加藤陽子. 総論 IV章: 支持療法~緊急対応から晩期合併症対策まで~ 6. 小児がん疼痛管理: 検査・処置時の鎮静・鎮痛, 疾病による痛みの除痛. 堀部敬三(名古屋医療センター) 編. 小児がん診療ハンドブック: 実地診療に役立つ診断・治療の理念と実践. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2011. p.297-304.

## 皮膚科学講座

教授: 中川 秀己	アトピー性皮膚炎, 乾癬, 色素異常症
教授: 上出 良一 (定員外)	光線過敏症, アトピー性皮膚炎, 皮膚悪性腫瘍
教授: 本田まりこ (定員外)	皮膚ウイルス感染症 (ヘルペスウイルス, ヒト乳頭腫ウイルス), 性感染症
准教授: 石地 尚興	皮膚リンパ腫, ヒト乳頭腫ウイルス感染症, 皮膚アレルギー学
准教授: 太田 有史	神経線維腫症
准教授: 佐伯 秀久	アトピー性皮膚炎, 乾癬
准教授: 川瀬 正昭	ヒト乳頭腫ウイルス感染症
講師: 伊藤 寿啓	乾癬, 光線療法
講師: 梅澤 慶紀	乾癬
講師: 松尾 光馬	ヘルペスウイルス感染症

### 教育・研究概要

#### I. 乾 癬

乾癬の治療はステロイド外用剤と活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤を用いた外用療法は治療の基本となる。内服療法としてシクロスポリンMEPC, エトレチネートがあり, さらにスキンケア外来では全身照射型のNarrow-band UVB, 308nm excimer lampを設置し, 現在, 積極的に光線療法を行っている。また, 治療の選択肢は増えてきており, 2010年1月から生物学的製剤である完全ヒト型化およびキメラ型のTNF-α抗体のアダリムマブ, インフリキシマブが認可され, 難治性乾癬患者への使用が開始された。また, 2011年3月には新たな生物製剤である完全ヒト型化のIL-12/23 p40抗体のウスチキヌマブが認可され, 難治性乾癬患者の治療の選択肢がさらに増えた。治療法の選択には疾患の重症度に加え, 患者のQOLの障害度, 治療満足度を考慮することが重要である。そのために我々が作成した乾癬特異的QOLの評価尺度であるPsoriasis Disability Indexの日本語版を応用し, 患者QOLの向上に役立てている。また, 乾癬患者に多いとされるメタボリック症候群に対しても精査を行い, 高血圧, 高脂血症の治療も合わせて行っている。また, 効果の高いと考えられる生物学的製剤である抗IL-17抗体や抗IL-23 p19抗体の臨床試験を実施している。



## II. アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎については近年フィラグリン遺伝子の多型が明らかになって以来、バリア機能異常が注目を集めている。そこで、当科ではバリア機能異常に対する対応として保湿剤の外用法、バリアを破壊しない入浴法などを個別指導するスキンケアレッスンをを行っている。また、バリア機能異常に起因する種々のアレルゲンの感作については、血液検査を中心にアレルゲンの同定を行っている。更にTh2に偏りがちなアレルギー炎症の状態を評価するためにTARCやIL-31などのケモカイン、サイトカインの測定を行い、病勢の把握につとめている。治療についてはEBMに則った外用・内服療法を中心とした標準的治療を行っている。重症患者にはシクロスポリンMEPC内服療法や、入院による光線療法なども行っている。精神的ストレスなどの心理社会的側面が強い場合は個別に対応し、漢方療法を希望する患者には、漢方療法に精通した医師が対応している。また、最近開発された内服、外用についても臨床試験を行っている。

## III. 皮膚悪性腫瘍

当科では皮膚悪性腫瘍、軟部悪性腫瘍全般を扱っている。内訳は悪性黒色腫、有棘細胞癌、乳房外パジェット病、基底細胞癌、皮膚悪性リンパ腫、隆起性皮膚線維肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍など多彩にわたっており、国内でも屈指の症例数がある。治療方針は皮膚悪性腫瘍ガイドライン、皮膚悪性腫瘍取り扱い規約に基づき、患者や家族に詳細なインフォームドコンセントを用いた説明を行ったのちに治療計画を立てている。皮膚悪性腫瘍の中には生命予後にかかわる疾患も含まれているため、通常の皮膚疾患よりじっくり時間をかけて患者や家族が納得するまで十分に説明するよう心がけているおり、患者と家族の当科での治療満足度は非常に高いものと自負している。

色素性病変の良性・悪性の鑑別にはダーモスコピーが有用で、色素性病変症例では全例でダーモスコピー検査を実施している。また、悪性黒色腫を中心にRI・色素法併用によるセンチネルリンパ節生検も積極的に行っており、ほぼ100%の同定率である。これにより不必要な拡大手術を省けるだけでなく、正しいリンパ流の把握につながり、肘や膝窩などinterval nodeの発見や、微小転移の早期発見にもつながっている。皮膚悪性腫瘍はリンパ腫を除き手術治療が原則であるため、積極的に手術治療を行っている。進行期症例に対しては化学療法・放射

線療法などは患者と家族に十分な説明を行い、インフォームドコンセントを取得したうえで施行している。また病状進行や転移などの告知に伴う、がん患者の精神的なケアについても十分に配慮し、そしてがん性疼痛に対しても積極的に鎮痛薬（麻薬を含めて）を使用し、疼痛をほぼ感じることなく日常生活が過ごせるよう緩和ケアに努めている。

当科は皮膚悪性腫瘍学会、皮膚外科学会の悪性黒色腫グループメンバーになっており、学会へ当科で経験した全症例を登録している。

## IV. 神経線維腫症

神経線維腫症外来は本邦で最も患者が多い外来であり、全国より患者が紹介されるため診断のみでなく長期の観察に加え、患者のQOL向上を目指して積極的に皮膚腫瘍の切除を外来、入院で行っている。レックリングハウゼン氏病に合併した悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)はlifetime riskが10%に達すると言われ極めて予後不良であるが、そのepigeneticな異常に関する知見は限られている。MPNSTにおいて、がん精巢抗原遺伝子の脱メチル化、および、CpGアイランド低メチル化形質の存在を明らかにすることを目的とし、MPNST 7検体において、がん精巢抗原遺伝子9個(MAGEA1, MAGEA2, MAGEA3, MAGEA6, MAGEB2, MAGEC1, MAGEC2, CTAG1B, SSX4)の5'上流に存在するCpGアイランドのメチル化状態を解析した。その結果、脱メチル化が全くみられない症例がある一方で、すべての遺伝子で脱メチル化がみられる症例もあった。MPNSTにおいて、がん精巢抗原遺伝子が脱メチル化すること、および、CpGアイランド低メチル化形質が存在することが示唆された。今後、MPNSTにおけるCpGアイランド低メチル化形質が臨床病態に及ぼす影響について探究する必要がある。

## V. ヘルペスウイルス感染症

### 1. 帯状疱疹・PHN・ヘルペス外来

単純ヘルペスに関しては、性器ヘルペスおよび難治性口唇ヘルペス、顔面ヘルペス患者などの治療を行っている。性器ヘルペスはベーチェット病、その他の潰瘍、水疱を形成する病変との鑑別を要し我々の外来では単純性ヘルペスウイルスI型およびII型、水痘-帯状疱疹ウイルス特異的抗原に対する蛍光抗体法で、その部位でのウイルスの存在を確認、迅速診断を行っている。難治性口唇ヘルペスの患者においても同様の方法を用いて、接触性皮膚炎、固定薬

疹などの鑑別を行っている。さらに、再発型性器ヘルペス患者や性器ヘルペス初感染の患者では同法や単純性ヘルペスⅠ型およびⅡ型糖タンパクGに対する抗体価をELISA法で測定することでウイルスの型判定を行い、その後の再発頻度などの説明に役立てている。この様に他の施設では施行が困難な迅速検査や臨床診断を行い、再発を繰り返す再発型性器ヘルペス患者にはバラシクロビルを用いた再発抑制療法を中心に行っている。他にも patient initiated therapy（患者が開始する治療）や、episodic therapy（発症時治療）など、患者のニーズにあわせた治療を行い、QOLを高めることを目標としている。

帯状疱疹に関しては、疼痛、皮疹を含めた初期や帯状疱疹後神経痛（PHN）患者を中心に治療を行っている。急性期、PHN患者を含めてステロイド、三環系抗うつ薬、オピオイド、プレガバリンを含めた抗痙攣薬、トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン配合錠などを積極的に用い疼痛を図っている。さらに、疼痛の評価に関して従来用いられてきたVAS（visual analogue scale）のみでなく、知覚・痛覚定量分析装置（Pain Vision PS-2100™）を用いて客観的な評価を行い、薬剤変更、投与の目安とすることを試みている。

## VI. ヒト乳頭腫ウイルス感染症

尋常性疣贅では、一般的な液体窒素法、削り術に加え、難治例（紹介が多い）で活性型ビタミンD<sub>3</sub>軟膏密封療法、50%サリチル酸絆創膏貼付療法、グルタルアルデヒド塗布療法、5-FU軟膏塗布などを組み合わせ治療効果をあげている。さらに難治なものに対しては色素レーザーや photodynamic therapy を施行している。また、尖圭コンジローマを含め、ヒト乳頭腫ウイルス感染が疑われる症例ではPCR法で型判定を行っている。

## VII. パッチテスト

各種の薬疹、接触皮膚炎、口腔粘膜の扁平苔癬などの原因薬剤、物質のパッチテストを積極的に施行している。

## VIII. レーザー治療

Qスイッチルビーレーザーによる治療では、太田母斑、老人性色素斑の成績が良く、老人性色素斑ではほとんど1回の照射で改善した。扁平母斑に対しては、再発する例や色調が改善されない例が多く、治療成績は良くなかった。パルス色素レーザーによ

る治療では、単純性血管腫や莓状血管腫、毛細血管拡張症などに照射し、有効であった。また、疣贅外来と連携して、難治の尋常性疣贅に対して色素レーザーを照射し、効果がみられたものもあった。ウルトラパルス炭酸ガスレーザーは短時間に表在性隆起性病変を均一な深さで蒸散でき、脂漏性角化症、汗管腫、眼瞼黄色腫などに対し高い治療効果が得られた。

## IX. スキンケア外来

外用、内服だけでは難治な乾癬、白斑、アトピー性皮膚炎、痒疹等に対して Narrow-band UVB、308nm excimer lamp を併用して治療を行い、高い治療効果を得ている。近年マスメディアでスキンケアの必要性を特集した記事も多く見られるが、それに伴って誤ったスキンケアを行う事による新たな疾患の発生、既存の疾患の悪化を起こすことがある。あざ、湿疹、にきびといったスキントラブルのある方への化粧（セラピーメイク）を有名化粧品メーカーの専門美容技術指導員が個人指導する「スキンケアレッスン」、「セラピーメーカーキャップ」は、このような問題点を見出し改善することによって治療の助けになっているとともにスキンケアの普及にも貢献している。

## 「点検・評価」

乾癬外来では各治療法の Risk/Benefit Ratio を考慮し、患者のQOLを高める治療計画確立、治療アドヒアランスの向上を目指している。また、全身照射型の Narrow-band UVB、308nm excimer lamp を積極的に稼働させている。乾癬患者を対象に学習懇談会を年2回開催したが、好評であり、今後も患者友の会と共同で継続して行う予定である。また、生物学的製剤の使用、臨床試験も積極的に取り組んでいる。また、乾癬の合併症として注目を浴びているメタボリック症候群の検索ならびに治療も積極的に行っている。

神経線維腫症に関しては当科における専門外来の存在が広く知られているためか、これまで以上に多くの患者が紹介受診し、遺伝相談も積極的に行っている。臨床・基礎研究ではびまん性神経線維腫から発症すると考えられる悪性末梢神経鞘腫瘍についての早期診断に加え、遺伝子異常の検索を続けている。また、患者QOL向上を目指して積極的に神経線維腫の手術にも取り組んでいる。

ヘルペスウイルスの基礎研究では高感度の迅速診断法の有用性を証明しえた。ヘルペスウイルス感染

症の早期診断, 型分類も行っている。また, 性器ヘルペスの抑制療法, 帯状疱疹後神経痛の治療に関しても積極的に取り組んでいる。

ヒト乳頭腫ウイルス感染症は難治紹介例も多く, 通常の治療法に加え, 特殊療法も重症度に応じて行っている。尖圭コンジローマの治療も積極的に行っている。

パッチテスト専門外来では食物によるアナフィラキシーの原因追及, 接触皮膚炎, 薬疹などの原因物質の同定を行っている。

アトピー性皮膚炎の臨床面ではEBMに基づく治療のみならず, 患者のQOLの障害の程度を考慮した日常診療を行っている。中でもスキンケアの重要性を患者に自覚してもらうため, スキンケア外来でのスキンケアレッスンの普及に努めている。心身医学的配慮が必要な患者にはメンタルケア外来を設けて対応している。本学独自の患者の会を中心に息の長い活動も行っている。

皮膚悪性腫瘍は, 手術症例も相変わらず多く, 悪性黒色腫, 乳房外パジェット病について国内でも屈指の経験例を有する。センチネルリンパ節生検も積極的に行っている。悪性黒色腫のフェロン維持療法の研究組織は当科が中心となって行っている。

レーザー治療外来では, 数種類のレーザー機器を用いて多数の症例を治療している。蓄積されたデータをもとに適切な時期に適切な機器で治療を行えるようになっている。

膠原病は長期経過の中で様々な合併症を生じる疾患群であるため, 今後も他科との連携を保ちつつ, 継続して治療を行うことが重要であると考えられる。

全体として, 様々な難治性皮膚疾患に関する広範な臨床研究に加え, 臨床に還元できる基礎的研究が進行していることが特徴である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Fujita Y, Tsunemi Y, Kadono T, Saeki H, Mori E, Le Pavoux A, Watanabe T, Kikuchi K, Tamaki K. Lipidized fibrous histiocytoma on the left condyle of the tibia. *J Dermatol* 2011; 50(5) : 634-6.
- 2) Kato T, Saeki H, Tsunemi Y, Shibata S, Sekiya T, Nakamura K, Kakinuma T, Kagami S, Fujita H, Tada Y, Sugaya M, Tamaki K. Cysteinyl leukotriene receptor 2 gene polymorphism -1220 A/C is not associated with atopic dermatitis or psoriasis vulgaris in Japanese patients. *J Dermatol* 2011; 38(5) : 497-9.
- 3) Fujimoto S, Komine M, Karakawa M, Uratsuji H, Kagami S, Tada Y, Saeki H, Ohtsuki M, Tamaki K. Histamine differentially regulates the production of Th1 and Th2 chemokines by keratinocytes through histamine H1 receptor. *Cytokine* 2011; 54(2) : 191-9.
- 4) Itoh M, Kiuru M, Cairo MS, Christiano AM. Generation of keratinocytes from normal and recessive dystrophic epidermolysis bullosa-induced pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(21) : 8797-802.
- 5) Kiuru M, Kurban M, Itoh M, Petukhova L, Shimomura Y, Wajid M, Christiano AM. Hereditary leukonychia, or porcelain nails, resulting from mutations in *PLCD1*. *Am J Hum Genet* 2011; 10(88) : 839-44.
- 6) Karakawa M, Komine M, Takekoshi T, Sakurai N, Minatani Y, Tada Y, Saeki H, Tamaki K. Duration of remission period of narrowband ultraviolet B therapy on psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 2011; 38(7) : 655-60.
- 7) Miyagaki T, Asano Y, Shibata S, Ohno Y, Tsunemi Y, Saeki H, Tamaki K, Sato S. The development of Th1-mediated sarcoidosis improves the clinical course of Th2-mediated atopic dermatitis. *Mod Rheumatol* 2011; 21(4) : 406-9.
- 8) Kato T, Saeki H, Tsunemi Y, Shibata S, Tamaki K, Sato S. TARC/CCL17 accelerates wound healing by enhancing fibroblast migration. *Exp Dermatol* 2011; 20(8) : 669-74.
- 9) Hirota T, Saeki H, Tomita K, Tanaka S, Ebe K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Noguchi E, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Tamari M. Variants of C-C motif chemokine 22 (CCL22) are associated with susceptibility to atopic dermatitis: case-control studies. *PLoS ONE* 2011; 6(11) : e26987.
- 10) Chang W-C, Lee CH, Hirota T, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Ebe K, Saeki H, Takeuchi S, Furue M, Chen WC, Juo SH, Chiu YC, Hong CH, Yu HS, Chang WP, Nakamura Y, Tamari M. ORA11 genetic polymorphisms in the patients with atopic dermatitis in the Japanese and Taiwanese population. *PLoS ONE* 2012; 7(1) : e29387.
- 11) Yamamoto M, Tada Y, Asahina A, Saeki H, Asano Y, Kimura T, Sugaya M, Kikuchi K, Tamaki K, Sato S. Severe generalized pustular psoriasis accompanied by bullae formation with increased serum vascular endothelial growth factor level. *J Dermatol* 2012;

- 39(2) : 183-5.
- 12) Torii H, Nakagawa H; Japanese Infliximab Study Investigators. Long-term study of Infliximab in Japanese patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis, pustular psoriasis and psoriatic erythroderma. *J Dermatol* 2011; 38(4) : 321-34.
- 13) Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H; JAPANESE SOCIETY FOR PSORIASIS RESEARCH. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. *J Dermatol* 2011; 38(12) : 1125-9.
- 14) 伊藤寿啓. 【乾癬の実践的最新版】最新の紫外線療法. *Derma.* 2012; 187 : 27-31.
- 15) Torii H, Sato N, Yoshinari T, Nakagawa H; Japanese Infliximab Study Investigators. Dramatic impact of a Psoriasis Area and Severity Index 90 response on the quality of life in Japanese patients with psoriasis: An analysis of Japanese clinical trials of infliximab. *J Dermatol* 2012; 39(3) : 253-9.
- 16) Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H; Japanese Ustekinumab Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol* 2012; 39(3) : 242-52.
- 17) 平部正樹, 長谷川友紀, 藤城有美子, 城川美佳, 福地 修, 中川秀己. 乾癬による皮膚疹がQOLに及ぼす影響 PDI日本語版を用いた男女別の検討. *日皮会誌* 2011; 121(5) : 875-82.
- 18) 伊藤寿啓. 【症例から学ぶターゲット型光線療法-エキシマライト療法】(Part1) 白斑 (case 01) エキシマランプVTRACにより治療した尋常性白斑の2例. *Visual Dermatol* 2011; 10(8) : 794-5.
- 19) 東福由佳里, 伊藤寿啓. 【症例から学ぶターゲット型光線療法-エキシマライト療法】(Part 4) その他の難治性疾患 (case 22) エキシマライト療法で治療した皮膚T細胞リンパ腫の2例. *Visual Dermatol* 2011; 10(8) : 849-51.
- 20) 白井暁子, 尾上智彦, 幸田公人, 伊東慶悟, 佐伯秀久, 中川秀己. 【特異な分布を示す皮膚病】臨床例無色素性の線維上皮腫型基底細胞癌. *皮膚診療* 2011; 33(8) : 845-8.
- 21) 泉 祐子, 本田まりこ. シヤント瘤の1例. *臨床皮膚科* 2011; 65(11) : 903-6.
- 22) 山本瑞穂, 多田弥生, 管 析, 玉城善史郎, 三井 浩, 帆足俊彦, 菅谷 誠, 佐伯秀久, 菊池かな子, 佐藤伸一, 栗原香子, 五十嵐敦之. インフリキシマブとエトレチナートの併用にてコントロールしえた汎発性膿疱性乾癬の1例. *皮膚臨床* 2011; 53(10) : 1415-9.
- 23) 本田まりこ. 世界における日本の皮膚科女性医師研究者の貢献 疣贅状表皮発育異常症と神経鞘腫. *日皮会誌* 2011; 121(13) : 2652-4.
- 24) 赤坂江美子, 馬淵智生, 矢作栄一郎, 比留間梓, 小島智子, 小澤 明, 伊藤寿啓, 中川秀己, 今福信一, 中山樹一郎. 尋常性乾癬爪病変に対するビタミンD3ローション外用療法の有用性の検証. *日皮会誌* 2012; 122(2) : 355-62.
- 25) 渡辺大輔, 浅野喜造, 伊東秀記, 川井康嗣, 川島 眞, 下村嘉一, 比嘉和夫, 本田まりこ, 松尾光馬, 村上信五, 村川和重, 安元慎一郎, ヘルペス感染症研究会. 帯状疱疹の診断・治療・予防のコンセンサス. *臨医薬* 2012; 28(3) : 161-73.

## II. 総 説

- 1) 佐伯秀久. 成人アトピー性皮膚炎治療に対する内服療法の位置づけ. *日臨皮医誌* 2011; 28(2) : 144-5.
- 2) 佐伯秀久. アトピー性皮膚炎に対する reactive treatment と proactive treatment. *小児科* 2011; 52(4) : 463-9.
- 3) 佐伯秀久. 【アトピー性皮膚炎診療 2011】アトピー性皮膚炎診断治療ガイドラインの考え方. *日医師会誌* 2011; 140(5) : 963-6.
- 4) 佐伯秀久. 【アトピー性皮膚炎の病態と治療 Up to date】シクロスポリン内服療法の適応と注意点. *アレルギーの臨* 2011; 31(10) : 883-7.
- 5) 佐伯秀久. 【内科疾患インストラクションガイド 何をどう説明するか】皮膚疾患アトピー性皮膚炎. *Medicina* 2011; 48(11) : 602-3.
- 6) 佐伯秀久. 【局所ステロイド治療-最新の話-】副作用と対策. *アレルギーの臨* 2011; 31(13) : 1164-9.
- 7) 佐伯秀久. アトピー性皮膚炎 (ガイドライン, フィラグリン, TARC 含む) アトピー性皮膚炎のガイドライン概説. *日皮会誌* 2011; 121(13) : 2810-2.
- 8) 松尾光馬. 【性感染症 update-検査・診断・治療の最新知見-】性感染症の検査・診断・治療の実例-性器ヘルペス・尖圭コンジローマ・性器伝染性軟属腫. *Med Technol* 2012; 40(3) : 288-92.

## III. 学会発表

- 1) Itoh M, Christiano AM. Development of induced Pluripotent Stem Cell (iPSC)-based therapy for Epidermolysis Bullosa (EB). 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Kyoto, Dec.
- 2) 伊藤寿啓. ウステキヌマブ (ステララ) の治療効果-治験そして臨床へ-. 第75回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 東京, 2月.

- 3) 本田まりこ. 性器ヘルペス診断と治療. 第12回神奈川県STI学会. 横浜, 2月.
- 4) 石地尚興. 皮膚科におけるSTIの現状. 第3回臨床現場の医師のための性感染症最新講座. 東京, 2月.
- 5) 尾上智彦, 佐々木一(おゆみ野レインボー皮膚科), 伊東秀記, 松尾光馬, 中川秀己, 本田まりこ. 皮膚科領域検体を対象とするPURE/LAMP法を用いた単純ヘルペスウイルス検出に関する検討. 第75回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 東京, 2月.
- 6) 松尾光馬, 松浦裕貴子, 尾上智彦, 伊東秀記, 本田まりこ, 中川秀己. 単純ヘルペスウイルス感染症に対する再発抑制療法の効果. 第75回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 東京, 2月.
- 7) 佐伯秀久. (イブニングセミナー) ガイドラインに沿った小児アトピー性皮膚炎治療～外用療法を中心に～. 第35回日本小児皮膚科学会学術大会. 横浜, 7月.
- 8) 佐伯秀久. (共催シンポジウム) バイオロジックスの対象(導入)患者と目指すべき治療ゴール. 第26回日本乾癬学会学術集会. 大阪, 9月.
- 9) 伊藤寿啓, 佐伯秀久, 福地 修, 忍田陽香, 中川秀己. 当科乾癬患者に対するインフリキシマブ治療-皮膚疹の全般改善度ならびに部位別改善度についての検討-. 第75回日本皮膚科学会東部支部学術大会. 前橋, 9月.
- 10) 伊藤寿啓, 高木奈緒, 福地 修, 佐伯秀久, 中川秀己. インフリキシマブ単独投与で治療に難渋したアロパー稽留肢端性皮膚炎汎発型の1例. 第62回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 四日市, 9月.
- 11) 佐伯秀久, 伊藤寿啓, 福地 修, 片山宏賢, 谷戸克己, 五十嵐敦之, 江藤隆史, 長谷川友紀, 中川秀己. 乾癬が就労に与える影響の調査. 第26回日本乾癬学会学術大会. 大阪, 9月.
- 12) 伊藤寿啓, 福地 修, 佐伯秀久, 忍田陽香, 中川秀己. アダリムマブ自己注射に対する意識調査ならびに現状について. 第26回日本乾癬学会学術大会. 大阪, 9月.
- 13) Honda M. Erythema multiforme following herpes zoster. 15th Herpes Immunobiology Conference. Venetia, Sep.
- 14) 本田まりこ. 若年者の皮膚感染症のup to date 若年者の性感染症. 第26回日本乾癬学会学術大会. 大阪, 9月.
- 15) 本田まりこ. 最近の帯状疱疹治療. 第27回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会. 大阪, 6月.
- 16) Matsuo K, Onoe T, Ito H, Nakagawa H. Segmental motor paralysis following herpes zoster. 22nd World Congress of Dermatology. Seoul, May.
- 17) Ishiji T, Matsumoto K, Kawase M, and Nakagawa H. Merkel cell carcinoma developed in a patient with epidermodysplasia verruciformis. EUROGIN 2011. Lisbon, May.
- 18) 佐伯秀久. (ランチョンセミナー) 乾癬に対する生物学的製剤による治療の実際. 第63回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 宜野湾, 10月.
- 19) 佐伯秀久. (ランチョンセミナー) 乾癬治療における生物学的製剤のポテンシャル. 第62回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 四日市, 11月.
- 20) 大森康高, 伊藤寿啓, 佐伯秀久, 中川秀己. インフリキシマブ投与後に生じた薬疹の1例. 第26回日本乾癬学会学術大会. 大阪, 9月.

#### IV. 著 書

- 1) 本田まりこ. 各論 I. 臓器にみた病態, 診断, 治療 Q. 性感染症 2 性器ヘルペス, 尖圭コンジローマ. 日本感染症学会編. 感染症専門医テキスト: 第1部解説編. 東京: 南江堂, 2011. p.714-20.
- 2) 石地尚興. III. これからの外用療法のために 14. 外用薬の可能性-イミキモド-. 上出良一編. 匠に学ぶ皮膚外用療法: 古きを生かす, 最新を使う. 東京: 全日本病院出版社, 2012. p.212-4.
- 3) 松尾光馬. 第3章: 女性に多くみられる皮膚疾患 25. 女性の HIV 感染症の特徴は? 26. 女性の梅毒の特徴, 妊婦に与える梅毒の影響は? 宮地良樹(京都大学)編. 女性の皮膚トラブルFAQ. 東京: 診断と治療社, 2012. p.345-60.
- 4) 石地尚興. 1. プライマリケアのための鑑別診断のポイント 疣状外観を呈する皮膚腫瘍. 塩原哲夫(杏林大学), 宮地良樹(京都大学), 渡辺晋一(帝京大学), 佐藤伸一(東京大学). 今日の皮膚疾患治療指針. 第4版. 東京: 医学書院, 2012. p.123-5.

## 放射線医学講座

教授：福田 国彦	放射線診断学
教授：原田 潤太	放射線診断学
教授：兼平 千裕	放射線治療学
教授：関谷 透	放射線診断学
教授：宮本 幸夫	超音波診断学
教授：関根 広	放射線治療学
准教授：貞岡 俊一	IVR インターベンショナルラジオロジー
准教授：内山 眞幸	核医学
准教授：尾尻 博也	放射線診断学
准教授：青木 学	放射線治療学
准教授：中田 典生	超音波診断学
講師：砂川 好光	放射線治療学
講師：小林 雅夫	放射線治療学
講師：最上 拓児	IVR インターベンショナルラジオロジー

### 教育・研究概要

#### I. 画像診断部門

##### 1. 頭頸部癌の頸部リンパ節転移に対する CT scoring system による評価

頸部リンパ節転移は頭頸部癌の最も重要な予後因子である。リンパ節転移の代表的な CT 所見として、大きさ、形状、節外進展、局所欠損などが挙げられるが、これらを合わせた CT scoring system を設定した。前治療なしに頸部郭清術の施行された頭頸部癌において、各頸部レベルの病理結果と対比し、その有用性を検討している。

##### 2. 好酸球性鼻副鼻腔炎の CT 診断の検討

耳鼻咽喉科学講座との共同研究である。著明な好酸球浸潤を伴う慢性副鼻腔炎に対して、好酸球性鼻副鼻腔炎という疾患概念が提唱されている。好酸球性鼻副鼻腔炎は通常の慢性鼻副鼻腔炎よりも難治性で、治療法や予後が異なる。我々は好酸球性鼻副鼻腔炎の CT 診断基準を作成した。臨床的に好酸球性鼻副鼻腔炎と診断された症例を対象として、その有用性を検討している。

##### 3. 2 管球 CT を用いた心大血管形態および血流動態の評価

高速撮像技術を併用することにより、2 管球 CT 検査は、心大血管の詳細な解剖学的評価が可能である。卵円孔などの正常解剖構造や先天性心疾患における形態学的評価と血流動態について検討している。

#### 4. 境界悪性卵巣腫瘍の画像所見の検討

境界悪性卵巣腫瘍の CT と MR について検討した。充実部分や壁肥厚など悪性を示唆する所見を少なくとも 1 つ伴うことが多く、しばしば石灰化がみられた。漿液性腫瘍は比較的小さく、充実部分を伴うことが多く、乳頭状増殖を示すことが特徴的であった。粘液性腫瘍は多房性の大きな腫瘤のことが多く、比較的限局した領域で壁肥厚や充実部分を伴うことがある。

#### 5. 造影 MRI による乾癬性関節炎に対する抗 TNF $\alpha$ 製剤の治療効果判定

皮膚科学講座との共同研究である。乾癬性関節炎に対する抗 TNF  $\alpha$  製剤の治療効果判定を造影 MRI で行った。抗 TNF  $\alpha$  製剤の投与開始前と後に造影 MRI を施行し、付着部炎、滑膜炎、骨髄浮腫、骨侵食の有無を評価した。活動性乾癬性関節炎では、付着部炎や滑膜炎による増強効果がみられた。臨床的に治療効果の得られた患者ではこれらの増強効果が消失した。したがって、乾癬性関節炎の治療効果判定に造影 MRI は有用である。

#### 6. MRI による歯突起後方の軟部組織の厚さについての検討

歯突起後方の軟部組織の厚さと、患者の年齢、性別、頸椎の退行性変化との関係を調べ、これらの要因が歯突起後方の軟部組織の厚さに与える影響について、頸椎 MRI を用いて検討した。歯突起後方の軟部組織肥厚には加齢、頸椎の退行性変化、血液透析が関与することが分かった。したがって、歯突起後方偽腫瘍の発生機序に、頸椎の退行性変化と不安定性が関与することが示唆された。

#### II. 超音波診断部門

##### 1. 乳腺腫瘍における造影超音波検査の有用性の検討

乳腺・内分泌外科との共同研究である。超音波検査で乳腺腫瘍性病変を対象として、超音波造影剤(ソナゾイド)を用いた造影超音波検査を施行し、造影パターンのみによる良悪性の鑑別の可能性につき引き続き検討した。さらに、非造影部と病理像と比較検討により、同部の臨床的意義につき検討した。また、従来の phase inversion 法と amplitude modulation 法を用いた造影像とを比較し、両法の有用性と欠点に関して検討した。

##### 2. 関節リウマチ患者におけるカラー Doppler 検査の滑膜血流シグナルと血管新生関連因子の関連についての検討

リウマチ・膠原病内科との共同研究である。関節

リウマチの活動性を滑膜増殖部の血管新生の程度から評価できるか検討した。増殖滑膜の血流シグナルの程度をスコア化して評価したところ、スコア合計値と血清CRPや血清VEGFとの間に相関を認めた。

### 3. ナノバブルを用いた、分子イメージングの研究

生化学講座、中央検査部、ME研究室、東京理科大学との共同研究である。独自に作成したナノバブルを用いて、DDSおよびがん治療への応用につき、引き続き *in vivo* にて検討した。

## III. 核医学部門

### 1. 小児脳血流シンチグラフィによる脳血量定量法の検討

I-123 IMP 脳血流シンチグラフィによる脳血量定量法には、動脈採血を必要とする ARG 法、急速静注を施行し非侵襲的に定量値を算出するグラフプロット法があり、通常双方を用いている。しかし、いずれも学童期以下の小児には使用困難である。他に全身撮像を施行し、脳移行量と比較し脳血流指標を求める Fractional Uptake 法 (FU 法) がある。FU 法を日常診療に利用し得るか、他の定量法と比較検討した。平均血流量が 20ml/100g/min 以下の低血流では、FU 法が高めに算出される傾向があるが、それ以上では高い相関性を得ることができた。

### 2. 甲状腺癌に対する I-131 ablation 療法の症例登録の構築

I-131 使用管理病棟が不足する中、1110MBq 外来 ablation が可能となり、当院では入院治療に加え施行している。I-131 ablation 治療の適正化と治療効果モニターのために、可及的全症例を効率よく安全に中央登録し、長期にわたる持続可能な運用形態を構築する目的で、業務体系を考案する多施設共同研究を実施している。

## IV. インターベンショナルラジオロジー部門

### 1. 経皮的門脈塞栓術 (PTPE) の塞栓方法についての研究

経皮的門脈塞栓術 (PTPE) は、肝切除術による肝不全を防ぐために、門脈右枝を塞栓し肝左葉の体積を増加させる方法である。一般的に施行されている 3ルーメンのカテーテルやカテーテル反転法でなく、門脈右枝をバルーンにて閉塞し門脈に挿入したシースから塞栓剤であるゼラチンを注入して塞栓を行った。この方法を 8 例に行い、手技的成功率 100% で合併症はなく、左葉の体積増加率は平均 30.7% であった。今までの報告の残肝体積の増大率

である 20% 前後よりもこの方法では良好な肥大が得られ、安全で有効な術前手技であることが確認できた。

## V. 放射線治療部門

### 1. 根治的放射線治療後の照射野内再発症例に対する再照射に関する検討

頭頸部癌に対する放射線治療後の照射野内再発における治療は困難である。孤発的な再発の場合に再照射が有効な可能性がある。しかし、追加放射線治療は耐容線量を超えるため、再照射の有効性と副作用について検討を行っている。

### 2. 乳房温存療法後に発症する BOOP と薬物療法に関する研究

BOOP は乳癌に対する放射線治療後に 1.84% の症例でみられ、治療後 2.5~9 カ月に発症する。BOOP は、放射線治療に併用されるホルモン療法期間が長いほど有意差は認めないもの発生頻度は高い傾向を示す。今後、薬物療法 (化学療法、ホルモン療法、分子標的療法) も含めた BOOP 発症に関わる薬剤の影響を検討する。

### 3. 乳房温存術後に施行する短期放射線治療の検討

放射線治療は乳房温存術後の標準治療であるが、治療期間が長期となる。一回線量を増加した 3.5 週間の短期照射は従来の方と比べ、効果や遅発性・重急性反応の点で同等の効果も期待される。短期照射例の効果ならびに副作用について検討をしている。

### 4. 高リスク前立腺癌に対する Tri-modality を用いた Randomized clinical trial

我々はこれまで高リスク前立腺癌に対して放射線治療 (3Dconformal EBRT, High dose rate brachytherapy) とホルモン療法 (Neo-adjuvant and adjuvant hormonal therapy) を併用した Tri-modality による治療を行ってきた。しかし高リスク前立腺癌に対する NHT と AHT の最適な投与期間に関しては未だ議論のあるところである。今回我々は高リスク前立腺癌に対して NHT+HDR-BT+3DCRT 群 と NHT+HDR-BT+3DCRT+AHT 群の 2 群による Randomized clinical trial を行い、最適な AHT の投与期間を検討している。

### 5. 乳癌に対する放射線治療による皮膚紅斑のコンピュータシミュレーション

放射線治療の時間線量分割をパラメーターとして生物学的治療効果を表す LQ モデルを一般化したモデル (GLQ モデル) を作成し、乳癌温存術後の放射線治療による皮膚紅斑の推移をコンピュータシ

ミュレーションすることができることを示した。

## 6. 放射線治療患者のデータベース作成

疾患構造の調査をシステムチェックを行うために、放射線治療の2011年6月より放射線治療患者のデータベースを作成して登録を開始した。

### 〔点検・評価〕

放射線医学講座はその専門領域により画像診断学、超音波診断学、核医学、インターベンショナルラジオロジー、放射線治療学の5領域に別れ、研究の分野と内容は多岐にわたる。近年、本学においても専門分化が進んでおり、研究内容が多様化している。今後は各診療科や基礎講座との共同研究を更に推進して行く。

#### 1. 画像診断部門

##### 1) 頭頸部癌の頸部リンパ節転移に対するCT scoring system による評価

CT scoring system を用いた頸部リンパ節転移の評価が日々の臨床においても比較的有用であることが確認された。今後は、新たな評価項目の設定の必要性などを検討している。

##### 2) 好酸球性鼻副鼻腔炎のCT診断の検討

好酸球性鼻副鼻腔炎が比較的特異的な画像所見を呈することがわかり、CT診断基準の作成が臨床的に有用であることが確認された。今後は症例数を増やした検討を行う予定である。

##### 3) 2管球CTを用いた心大血管形態および血流動態の評価

卵円孔描出においては左右心房間の圧較差が関与している可能性が示唆された。また dual-energy imaging を用いて造影剤濃度差を強調することで、staticなCT像から血行動態を把握し得た。先天性心疾患における術前・術後評価への応用が期待される。

4) 造影MRIが乾癆性関節炎に対する抗TNF $\alpha$ 製剤の治療効果判定の客観的評価法として有用であることが、限られた症例数であるが分かった。継続して、本研究を行うとともに、今後どのくらい早期から治療効果を画像で判断できるかについても検討を行う予定である。

5) MRIによる歯突起後方の軟部組織の厚さが、頸椎の退行性変化や不安定性と関わる事が分かった。その成果がSpineに掲載予定である。

#### 2. 超音波診断部門

##### 1) 乳腺腫瘍における造影超音波検査の有用性の検討

研究は極めてオリジナリティの高いものであり、

結果は予想を超えるレベルのものであった。

##### 2) 関節リウマチ患者におけるカラードブラ検査の滑膜血流シグナルと血管新生関連因子の関連についての検討

本研究の結果は臨床的な有用性に優れ、瞬く間に日本中に行き渡り、既に臨床の現場で利用されている。今後は本研究の結果を踏まえて、様々な超音波のモダリティを用いてより詳細な関節リウマチの血管新生に関する検討の段階に進む予定である。

##### 3) ナノバブルを用いた、分子イメージングの研究

他学の研究施設との共同研究であり、現段階は *in vitro* study であるが、今後は *in vivo* に領域を広げ、より clinical な応用へ向けて、研究を進める予定である。

#### 3. インターベンショナルラジオロジー部門

##### 1) 皮的門脈塞栓術 (PTPE) の塞栓方法についての研究

経皮的門脈塞栓術 (PTPE) が安全で有効な術前手技であることが確認できたが、今後は症例を積み重ね、その安全性や有効性について更に検討する予定である。また、切除した肝組織についてその塞栓効果の病理学的検討も予定している。

#### 4. 放射線治療部門

##### 1) 根治的放射線治療後の照射野内再発症例に対する再照射に関する検討

再照射による弧発性再発病変の制御は長期生存の可能性が期待できる。治療効果ならびに副作用に関わる因子を同定により再照射の適応を検討する指標を導く。

##### 2) 乳房温存療法後に発症するBOOPと薬物療法に関する研究

放射線治療後の亜急性肺障害に集学的治療が与える影響を臨床的に検討し、放射線照射による生物学的作用を修飾するか検討する。

##### 3) 乳房温存術後に施行する短期放射線治療の検討

寡分割照射での有効性、障害について検討する。結果により治療による医療費削減に寄与する。

##### 4) 高リスク前立腺癌に対するTri-modalityを用いたRandomized clinical trial

高リスク前立腺癌に対する至適な集学的治療法を導くための無作為化試験である。

##### 5) 乳癌に対する放射線治療による皮膚紅斑のコンピュータシミュレーション

治療による皮膚反応をシミュレーション化することで、皮膚反応という生物学的效果を数式化し予測



できることを目指す。

6) 放射線治療患者のデータベース作成  
癌患者に対する疾患構造をより体系的に解釈する  
モデル作りである。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ariizumi M, Harada J. Investigation of ice ball fractures using 1.47-mm argon-based cryoneedles. 低温医 2011 ; 37(3) : 78-81.
- 2) Ouchi K, Yamazoe S, Shimizu K, Mogami T, Harada J, Hatano T, Kishimoto K, Fukuda K. Frequency, shape, and mechanism of calcium deposition at site of cryoablation of renal tumors. 低温医 2011 ; 37(4) : 100-3.
- 3) Yamazoe S, Takahara T, Shimizu K, Ouchi K, Mogami T, Harada J, Fukuda K. Diffusion-weighted imaging with relative signal intensity statistical thresholding for delineating prostate cancer tumors. Magn Reson Med Sci 2012 ; 11(1) : 1-8.
- 4) Kano A, Ujita M, Kobayashi M, Sunakawa Y, Shirahama J, Harada T, Kanehira C, Fukuda K. Radiographic and CT features of radiation-induced organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy. Jpn J Radiol 2012 ; 30(2) : 128-36.
- 5) 清水哲也, 氏田万寿夫, 沼田尊功, 原田 徹, 桑野和善, 福田国彦. TNF 阻害剤使用中に Mycobacterium avium による気胸を呈した 1 例. 日呼吸会誌 2011 ; 49(8) : 583-7.

### II. 総 説

- 1) 小橋由紋子, 米永健徳, 福田国彦. シェーマでみる骨関節疾患 (第 4 回) 足関節. 臨画像 2011 ; 27(8) : 1019-27.
- 2) 荻野展広, 松脇由典, 尾尻博也, 狩野麻美, 福田国彦. 好酸球性鼻副鼻腔炎の CT 画像診断の検討. 臨放 2011 ; 56(6) : 758-62.
- 3) 最上拓児, 原田潤太, 清水勸一朗, 山添真治, 大内厚太郎, 波多野孝史, 岸本幸一. 【Step up MRI 2011 - 多様化するニーズにどう応えるか -】 領域別に見る治療に生かせる MRI とは MR ガイドライン下低侵襲治療の動向 上腹部領域 (腎) MRI ガイド下凍結治療の実践. INNERVISION 2011 ; 26(9) : 35-7.
- 4) 馬場 亮, 小橋由紋子, 米永健徳, 福田国彦. 【骨折の画像診断 2011】 画像診断で問題となる上肢の骨折・脱臼. 臨画像 2011 ; 27(9) : 1078-91.
- 5) 福田国彦, 小橋由紋子, 米永健徳, 丸毛啓史. 【骨折の画像診断 2011】 骨折の合併症. 臨画像 2011 ;

27(9) : 1124-35.

- 6) 清水哲也, 松島理士, 川上 剛, 北井里実, 五十嵐隆朗, 児山 健, 関谷 透, 福田国彦. Swyer 症候群に合併した性腺芽腫より発生した dysgerminoma の 1 例. 臨放 2011 ; 56(13) : 1828-32.
- 7) 北井里実, 松島理士, 川上 剛, 関谷 透, 福田国彦. 子宮筋腫との鑑別に苦慮した後腹膜 epithelioid AML の 1 例. 臨放 2011 ; 56(13) : 1819-22.

### III. 学会発表

- 1) 清水勸一朗, 山添真治, 大内厚太郎, 最上拓児, 原田潤太, 丸島秀樹, 秋葉直志, 亀岡佳彦. 肺動静脈瘻に対する Guglielmi Detachable Coil (GDC) を用いた Venous Sac 塞栓術の検討. 第 40 回日本 IVR 学会総会. 青森, 5 月.
- 2) Shimizu K, Yamazoe S, Ouchi K, Mogami T, Harada J. Usefulness of multidetector CT angiography in diagnosis and planning of endovascular therapy for pulmonary arteriovenous malformations. ASCI (Asian Society of Cardiovascular Imaging) 2011 ; 5th Congress of Asian Society of Cardiovascular Imaging. Hong Kong, June.
- 3) Shimizu K, Mogami T, Yamazoe S, Ouchi K, Harada J, Yamada T. Embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations: venous sac embolization using detachable coils under blood flow control with balloon catheter. CIRSE (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe) 2011. Munich, Sept.
- 4) 狩野麻実, 北井里実, 鱸居百合子, 五十嵐隆朗, 松島理士, 川上 剛, 関谷 透, 福田国彦, 佐藤泰輔, 佐藤陽一, 佐々木香苗, 上田 和, 磯西成治, 福永真治. Female adnexal tumor of probable wolffian origin の 1 例: 画像所見の検討. JSAWI (Japanese Society for the Advancement of Women's Imaging) 2011 (第 12 回シンポジウム). 淡路, 9 月.
- 5) 鱸居百合子, 北井里実, 狩野麻実, 五十嵐隆朗, 松島理士, 川上 剛, 関谷 透, 福田国彦, 落合和徳, 田中忠夫, 鷹橋浩幸. Placental site trophoblastic tumor の 1 例: 画像所見の検討. JSAWI (Japanese Society for the Advancement of Women's Imaging) 2011 (第 12 回シンポジウム). 淡路, 9 月.
- 6) Ouchi K, Yamazoe S, Shimizu K, Mogami T, Harada J, Hatano T, Kishimoto K. Evaluation of calcification deposits at area of cryoablation for renal tumors. 第 38 回日本低温医学会総会. 東京, 10 月.
- 7) Kitai S, Matsushima S, Igarashi T, Kawakami G, Sekiya T, Fukuda K. Seroustumors in female pelvis: Imaging findings. ESUR 2011: Joint Meeting of Euro-

pean Society of Urogenital Radiology and Society of Uroradiology. Dubrovnik, Oct.

- 8) 竹永晋介, 成田賢一, 松井 洋, 萬 直哉, 福井 亮, 福田国彦. 多発肝内PVシャントによる肝性脳症に対してコイル塞栓術が奏功した一例. 第47回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 下関, 10月.
- 9) 米永健徳. 骨軟部診断で知っておきたいサイン: 代謝性. 第47回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 下関, 10月.
- 10) 渡辺 憲, 樋居百合子, 松井 洋, 倉田直樹, 山内英臣, 宗像浩司, 大木一剛, 貞岡俊一. バルーンによる門脈閉塞下にシースから注入したゼラチン製材による経皮的門脈塞栓術 (PTPE) の検討. 日本医学放射線学会秋季臨床大会. 下関, 10月. [日医放射線学会秋季臨床抄集 2011; 47回: S526]
- 11) 清水勸一郎, 最上拓児, 山添真治, 大内厚太郎, 原田潤太. 肺動静脈瘻の診断及び塞栓術前計画における3D-CT angiographyの有用性. 第47回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 下関, 10月.
- 12) 大内厚太郎, 清水勸一郎, 山添真治, 最上拓児, 原田潤太, 遠山洋一, 中野雅貴. 切除後10年以上を経て発見された直腸GISTによる肝転移の一例. 第47回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 下関, 10月.
- 13) Ariizumi M, Makino E, Ueda H, Harada J. An experiment of ice ball fracture for MRI-guided cryoablation. 16th World Congress of the International Society of Cryosurgery. Vienna, Oct.
- 14) Harada J, Ouchi K, Yamazoe S, Shimizu K, Mogami T, Hatano T, Kishimoto K. A decadal follow up of MRI-guided cryosurgery for small renal tumors. 6th World Congress of the International Society of Cryosurgery. Vienna, Oct.
- 15) 小林雅夫, 白濱 淳, 高木佐矢子, 木嶋良和, 中村弥, 青木 学, 兼平千裕. 当院における乳房温存療法後BOOP様肺炎とホルモン療法併用との関連性の検討. 日本放射線腫瘍学会第24回学術大会. 神戸, 11月.
- 16) 小林雅夫, 中村 弥, 木嶋良和, 高木佐矢子, 青木学, 兼平千裕. 子宮頸癌根治的放射線治療後, 長期経過観察後に子宮頸癌, 膀胱癌を発症した1例. 放射線治療談話会 (平成23年度第3回定例会). 東京, 12月.
- 17) 原田潤太. MRIガイドによる凍結治療. 第57回北海道血管造影・Interventional Radiology研究会. 札幌, 2月.
- 18) 小橋由紋子, 米永健徳, 福田国彦, 齊藤 滋, 窪田誠. (主題: 足の外科での画像診断2) 動態MRIによる前距腓靭帯の描出. 第36回日本足の外科学会学術集会. 奈良, 9月. [日足の外科会誌 2011; 32(8): S136]
- 19) Yonenaga T, Kobashi Y, Fukuda K, Onitsuka H

(Tanushimaru). Multiple elastofibromas. AMS 2012 (14th Asian Musculoskeletal Society Meeting). Lombok, Feb.

- 20) Fukuda K, Yonenaga T, Kobashi Y. Functional enthesitis and enthesitis. AMS 2012 (14th Asian Musculoskeletal Society Meeting). Lombok, Feb.

#### IV. 著 書

- 1) 福田国彦, 米永健徳, 二階堂孝 (立正佼成会附属佼成病院), 中村麻子, 浅沼和生, 増井文昭 (千葉西総合病院). 2章 骨の腫瘍性疾患 1. 良性骨腫瘍・腫瘍類似疾患. 青木隆敏 (産業医科大学) 編著, 芦澤和人 (長崎大学) 監修. 骨軟部の画像診断: 病理像・関節鏡像との対比と参考症例に学ぶ. 東京: ベクトルコア, 2011. p.50-67.

## 外 科 学 講 座 消 化 器 外 科

教 授：	矢永 勝彦	消化器外科
教 授：	小林 進	肝胆膵外科
教 授：	吉田 和彦	消化管外科
客員教授：	柏木 秀幸	消化管外科
客員教授：	羽生 信義	消化管外科
准教授：	藤田 哲二	消化管外科
准教授：	三森 教雄	消化管外科
准教授：	岡本 友好	肝胆膵外科
准教授：	三澤 健之	肝胆膵外科
准教授：	小村 伸朗	消化管外科
准教授：	又井 一雄	消化管外科
准教授：	柳澤 暁	肝胆膵外科
講 師：	石井 雄二	肝胆膵外科
講 師：	中田 浩二	消化管外科
講 師：	河野 修三	消化管外科
講 師：	石田 祐一	肝胆膵外科
講 師：	遠山 洋一	肝胆膵外科
講 師：	石橋 由朗	消化管外科
講 師：	河原秀次郎	消化管外科
講 師：	保谷 芳行	消化管外科
講 師：	高橋 直人	消化管外科
講 師：	小川 匡市	消化管外科
講 師：	西川 勝則	消化管外科
講 師：	脇山 茂樹	肝胆膵外科

### 教育・研究概要

#### I. 消化管外科

##### 1. 上部消化管

食道アカラシア、胃食道逆流症（GERD）、逆流性食道炎などの食道運動機能疾患の病態を食道内圧検査と食道内インピーダンス pH 検査を用いて評価している。そして、多数の腹腔鏡下手術を施行しているが良好な成績である。最近、重症 GERD での術後再発予防目的で、裂孔修復にメッシュを用いた補強を行っている。食道悪性疾患における基礎研究としては、DNA chips を用いたマイクロアレー解析の結果から新しい癌分子マーカーの開発を行っている。現在食道癌におけるユビキチン類似蛋白質（SUMO-1）の意義（日本学術振興会科学研究費・基盤 C：平成 22～24 年度）について検討している。また臨床研究として、食道癌手術における再建胃管の血流を術中にサーモグラフィーを用いて評価し、至適胃管作製の指標や術後の合併症（狭窄、縫合不

全）との関連性を引き続き検討している。さらに食道癌手術後の反回神経麻痺の予防と術中予測について、術中反回神経モニタリングによってその有用性を検討している。

胃悪性疾患の治療・研究対象は胃癌と消化管間質腫瘍（GIST）である。現在高度先進医療として、早期胃癌に対するセンチネルナビゲーション手術、腹膜転移高リスク進行胃癌（Stage II/Ⅲの大型 3 型・4 型胃癌および肉眼型を問わず腹腔内洗浄細胞診陽性の胃癌）と腹膜転移を有する進行胃癌に対する胃切除術後の抗悪性腫瘍剤の腹腔内反復投与法を多施設共同試験として行っている。赤外線内視鏡を用いたセンチネルリンパ節検索（SN）は 2009 年 6 月より先進医療として承認され、SN 検索を行い転移が陰性であれば胃を温存した縮小腫瘍手術の選択が可能であり症例を積んでいる。昨年 4 月から胃癌に対し初めての分子標的治療薬であるハーセプチンが使用可能となった。日本人における HER2 陽性頻度はまだ十分解明されていないため、進行胃癌では全例確認し、過去の症例についても検討中である。術前化学療法として TS-1+CDDP 療法や術後補助化学療法、GIST では分子標的治療薬の有効性についても症例を積み、検討中である。腹腔鏡下手術は、臨床診断 T2N0 までの胃癌、5 cm 以下の GIST を対象として行っている。平成 23 年度も胃癌手術の過半数を腹腔鏡下手術で施行した。昨年までに腹腔鏡手術後、3 例の再発を認めているが、長期予後は良好である。

術後障害は癌などの治療目的で行われる胃切除術に起因する医原性の障害であり、患者の QOL 低下を招くことが問題となる。当科では、胃術後障害の軽減を目指して機能温存・再建、縮小手術を積極的に導入している。また胃切除後に種々の消化管機能検査を行ない科学的に評価することで更なる術式の改良や胃術後障害の病態解明・治療に役立てている。「胃癌術後評価を考える」ワーキンググループの事務局を務め、胃術後障害に対するチーム医療の推進と診断・治療体系の確立に取り組んでいる。

##### 2. 下部消化管

主たる研究領域の概要

- 1) 術者にかかるストレス測定
- 2) 術後腸管運動能
- 3) SOX+C による切除不能再発進行大腸癌の治療効果
- 4) 大腸癌における術前リンパ節転移診断
- 5) Stationary 3D-manometry を用いた肛門機能検査

- 6) 癌免疫寛容およびケモカインに関する検討
- 7) プロテオミクスを用いた大腸癌における新規癌関連タンパク質の同定
- 8) ナノテクノロジーを用いた微小転移ならびにデリバリーシステムの開発
- 9) 多施設共同試験 (1. SACURA, 2. ACTS-RC, 3. ACTS-CC 01, 4. ACTS-CC02, 5. B-CAST, 6. PSK 多施設協同試験, 7. UTG1A1 遺伝子多型多施設協同試験, 8. T-100 多施設協同試験, 9. JOIN trial, 10. PaFF-J trial, 11. Experts trial)

独自に開発した下部消化管 Virtual reality surgical simulator を使用した臨床研究とともに、術者にかかるストレスを測定、検討し、今後の鏡視下手術トレーニングに運用するとともに、より安全に手術を行う体制を科学的エビデンスに基づき発信していく。将来的に、手術支援型ロボット手術に移行する際、ロボット手術によるストレスの軽減を考察していく。また、多角化する化学療法に関しては、多施設共同試験に参加し、本国の治療ガイドラインに参画している。一方、本学の originality のある regimen を血液・腫瘍内科との共同のもと (SOX+C 療法) 検討、開始しており国内外の学会において early tumor shrinkage の特色を発表している。

癌の Basic research はさまざまな抗体を用い随時検討しているが、break through はない。①癌免疫寛容を規定する IDO に若干の可能性を見だし報告した。②泌尿器科との共同研究として、プロテオミクスを用いた消化器癌 (大腸癌, 食道癌, 胃癌, 膵癌, 肝臓癌) における新規癌関連タンパク質の同定に関して現在準備段階である。癌部及び粘膜における組織を採取し、タンパク質の発現を網羅的に解析することで腫瘍マーカーとなりうるタンパク質や治療標的となるタンパク質を同定することを目標としている。③肝転移巣の外科的治療や抗癌剤治療の効果予測因子としての酵素、遺伝子関連因子を検討している。④CD47 抗体をターゲットとした実験モデルを検討している。⑤ナノテクノロジーを用いた微小転移ならびにデリバリーシステムの開発に取り組んでいる。

日常頻繁に経験される肛門疾患に関して、ALTA 注を用いた痔核治療をはじめとした各種治療を line up している。本邦初である Stationary 3D-manometry を用いた肛門機能検査に今年度からは Defecography も加え、肛門疾患に対する理論的治療ストラテジーの開発に取り組んでいる。

## II. 肝胆膵外科

### 1. 主たる研究領域の概要

肝胆膵外科の主な臨床および基礎研究は、以下のとおりである。

- 1) 移植・再生医学
  - 2) 肝細胞癌に対する治療と再発コントロール
  - 3) 膵臓・胆道癌に対する化学療法
  - 4) 多発性肝腫瘍に対する積極的な肝切除
  - 5) 肝胆膵脾手術の低侵襲化と適応拡大
  - 6) 肝胆膵外科における画像ナビゲーション
  - 7) 外科手術および癌治療における栄養療法
  - 8) 外科手術部位感染症のコントロール
  - 9) ITP に対する脾臓摘出術の術前処置としてのエルトロンボパグ療法
  - 10) 肝移植におけるドナーおよびレシピエントの網羅的遺伝子解析
  - 11) 進行肝細胞癌に対する分子標的治療
  - 12) 肝細胞癌における新規腫瘍マーカー
- ### 2. 研究成果

#### 1) 移植・再生医学

平成 19 年 2 月 9 日に附属病院で第 1 例目の生体肝移植 (肝細胞癌局所治療後の C 型肝硬変症例) を施行し、平成 24 年 3 月 16 日には 10 例目の生体肝移植を原発性硬化性胆管炎 (PSC) に対する生体肝移植 (第 8 例目) 後の PSC 再発症例に対して施行した。10 例の生体肝移植患者の術後経過はいずれも順調で、ドナーは術後 8~13 日、レシピエントは術後 15~46 日で退院した。今後も症例を蓄積すべく移植体制の維持に努め、さらに急性肝不全や血液型不適合症例への適応拡大、脳死移植施設認定を目指している。血液型不適合症例に関しては倫理委員会の承認を得て実施体制が整った。

再生医学分野ではヒト分離培養胆道上皮細胞を用いた人工胆道の再生などの研究をまとめ、今後の研究の展開を検討している。

#### 2) 肝細胞癌に対する治療と再発コントロール

当科における肝細胞癌切除後の 5 年生存率は 69% で、これは日本肝癌研究会の第 18 回全国調査成績における 5 年生存率 54% に比して良好な成績である。この成績のさらなる向上のために、肝細胞癌の特徴を種々の因子 (性別, 年齢, 腫瘍径, 再発形式など) について解析し、より安全かつ適切な治療を行っている。また再発予防についてはウイルス性肝炎・肝硬変を背景とした肝細胞癌に対しては消化器・肝臓内科と協力し抗ウイルス療法を行なっている。近年増加傾向の非 B 非 C 型肝細胞癌については、ウイルス性肝炎・肝硬変を背景とした肝細胞

癌と比較した臨床病理学的特徴を明らかにし、今後層別化しさらなる病態解明を行う。

### 3) 膵臓・胆道癌に対する化学療法

当科で行ってきた切除不能膵臓癌に対するメシル酸ナファモスタット持続動注併用塩酸ゲムシタピン療法(第Ⅱ相試験)が終了し、生存期間・clinical benefit いずれにおいても良好な結果が得られた。一方でこの1年の間に他施設から新たなレジメンが報告された。これらの報告を踏まえて切除不能膵臓癌に対しては、メシル酸ナファモスタット持続動注併用塩酸ゲムシタピン・TS-1療法(第Ⅱ相試験)を、切除後膵臓癌に対してはメシル酸ナファモスタット持続動注併用塩酸ゲムシタピン療法(第Ⅱ相試験)を提案した。いずれの試験も倫理委員会で承認され、8月より症例登録を開始している。基礎研究においては、anti-apoptotic な転写因子であるNF- $\kappa$ Bをターゲットとし、様々な抗がん剤に対する感受性の改善に関する研究を継続中である。また、メシル酸ナファモスタットの術前処置が術中操作の際に浮遊した膵臓癌細胞の遠隔臓器への接着を抑制できないかを肝転移モデルを作成して検討中である。

切除不能胆道癌に対してはこれまで標準治療を行ってきたが、切除不能胆道癌に対するメシル酸ナファモスタット持続動注併用塩酸ゲムシタピン・TS-1療法(第Ⅰ相試験)が倫理委員会にて承認され、今後症例登録を開始する。基礎研究において胆道癌細胞、胆嚢癌細胞を用いて、膵臓癌と同様の方法論で抗がん剤感受性改善に関するtranslational researchを行っている。

### 4) 多発性肝腫瘍に対する積極的な肝切除

主に大腸癌を原発とする転移性肝癌への肝切除の適応拡大を図っている。大腸癌原発の転移性肝癌に対して、化学療法後の肝切除や門脈塞栓術後の肝切除、再々発に対する複数回切除により適応の拡大を目指し、下部消化管外科グループと肝転移を確認した時点から個々の症例への最良の治療法を検討している。

### 5) 肝胆膵脾手術の低侵襲化と適応拡大

2010年4月より腹腔鏡下肝切除術が保険診療となり、2012年4月からは施設基準が改訂された。現在、柏病院ならびに附属病院で積極的に腹腔鏡下肝切除術を導入している。また門脈圧亢進症を伴う脾腫症例やインターフェロンの治療目的に脾摘出が有効となる症例に対する腹腔鏡下摘脾を開始し、良好な初期成績を得ており、今後の臨床研究を推進する予定である。低侵襲性と整容的側面の有効性から、単孔式腹腔鏡下手術を導入し、肝胆膵領域の手術を

行っている。

### 6) 肝胆膵外科における画像ナビゲーション

附属病院では解剖学的及び機能的評価が難しい生体肝移植手術をはじめとする肝臓外科手術において、region growing法によるシミュレーションを行い、ナビゲーション手術を先進医療の認可を受けてこれまで行ってきた。2012年4月より画像ナビゲーション手術が保険診療として認可され、さらに安全な手術を行うべく研究している。第三病院では高次元医用画像工学研究所と共同で肝胆膵外科のナビゲーション手術に関する実用的な術中ナビゲーション装置を開発中である。

### 7) 外科手術および癌治療における栄養療法

低侵襲効果を期待する術前栄養療法を開始し、臨床データの集積を行っている。また癌患者における化学療法時の栄養療法の適応について臨床データを解析し、それに基づく栄養療法研究を開始する予定である。

### 8) 外科手術部位感染症のコントロール

肝胆膵外科手術における外科手術部位感染症(SSI: Surgical Site Infection)のデータを4病院で集積し、また患者因子、手術因子、および術後管理因子を分析することでSSI防止についての研究を行っている。

### 9) ITPに対する脾臓摘出術の術前処置としてのエルトロンボパグ療法

ステロイド抵抗性のITPに対する脾臓摘出を行う際には、術前処置としてガンマグロブリン大量投与あるいは血小板輸血が行われている。いずれの処置も血液製剤である、極めて高い医療コストなどデメリットが多い。経口トロンボエチン受容体作動薬であるエルトロンボパグが昨年10月に本邦で承認された。医療コストも血液製剤と比べて大幅に安く、脾臓摘出後にdrug freeとなればITP患者にとって非常に有益である。現時点でのITPに対する脾臓摘出の術前処置としてのエルトロンボパグの使用報告はなく、本治療の安全性を検討する。倫理委員会で承認されており、登録も始まっている。

### 10) 肝移植におけるドナーおよびレシピエントの網羅的遺伝子解析

肝移植後における薬剤感受性、原疾患の再発、その他合併症の発症、進展に関わるSNP(一塩基多型)を明らかにすることを目的に、遺伝子を網羅的に解析する研究に参加し、症例を登録している。

### 11) 進行肝細胞癌に対する分子標的治療

多施設共同研究として、進行肝細胞癌を対象としたソラフェニブとシスプラチン肝動注の併用療法と

ソラフェニブ単独療法のランダム化第Ⅱ相試験に参加しており、症例蓄積中である。

#### 12) 肝細胞癌における新規腫瘍マーカー

肝細胞癌における新規腫瘍マーカーの開発に関する研究に多施設共同研究として参加しており、倫理委員会で承認され症例登録を始める。

#### 3. 教育の概要

チーム医療を目指した定期的な術前・術後症例検討会、他科とのカンファレンス・勉強会、上級医による手術指導などを通して、肝胆膵外科医として若手医師の教育に専心している。また、大学院生3名が癌を中心とした研究を行い、1名が画像ナビゲーションに関する研究を行っている。

#### 【点検・評価】

インピーダンス法の導入により、NERDの手術適応とその評価法が明確となった。ユビキチン類似蛋白質であるSUMO-1は、悪性度の高い食道癌での発現が亢進しており、新しい癌分子マーカーとして有望である。現在、RNAレベルの発現と蛋白レベルの発現に有意な結果が得られている。またサーモグラフィによる再建胃管の評価によって、適切な吻合部位を同定することができ術後の縫合不全を低減させられる可能性が高まった。術中反回神経モニタリングは、術後反回神経麻痺との相関性が見られている。胃悪性疾患に対してはT2N0までの腹腔鏡下手術は定型化することができた。センチネルナビゲーション手術も手技として安定してきており、本理論の証明が治療成績より行える日も近い。<sup>13</sup>C呼吸気試験法による胃切除後消化管機能診断は対外的にも高く評価されており、本年当学で学会主催予定である。全国52施設参加の「胃切除術式と胃術後障害」に関する多施設共同研究を統括し、現在コメディカルと連携したチーム医療体制の構築に取り組んでいる。

ストレス解析も常時、新規スタッフをモニターとし検討している。化学療法に関しては、順調に症例数が蓄積されている。現在は、臨床腫瘍部と共に整合性のあるデータベースを作成中であり、随時外部に向けデータ解析結果を報告したい。Basic Researchは、未だに有用な予後予測因子となる抗体の報告はなされていない。継続的に地道に検討していく必要があるが、特に、ナノテクノロジーを用いた微量転移ならびにデリバリーシステムの開発に力点を置いている。肛門疾患に関しては、3D-manometryの検査システムが整い、月曜日の肛門機能検査外来で順調に症例蓄積（現在150症例）が

なされている。社会的なニーズも高く、特に力を入れている領域である。

生体肝移植では、これまでの成績を維持し、症例数の増加を目指す。また血液型不適合移植へと適応拡大を図る。肝細胞癌の治療では、特に非B非C型肝細胞癌についての病態解明を行う。膵臓癌に対しては新しいレジメンで根治切除後膵臓癌の補助化学療法・切除不能膵臓癌に対する化学療法を行う。肝胆膵脾領域の腹腔鏡下手術に積極的に取り組んでおり、今後も症例の蓄積を行なう。肝胆膵外科手術におけるナビゲーションを進めて手術の安全性の向上を目指す。外科手術成績の向上の面から、栄養療法やSSI防止に取り組んでいく。多施設共同研究を通して他施設との研究面での協力・発展を目指す。また今後も基礎教室との連携を広げ、若手外科医に深みのある研究を行なう機会を創出すべく臨床及び研究システムの整備を進めていく。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Shiba H, Zhu X, Arakawa Y, Ireffin S, Wang B, Trenti L, Sanchez IP, Fung JJ, Kelly DM. Glucose balance of porcine liver allograft is an important predictor of outcome. *J Surg Res* 2011; 171(2): 851-8.
- 2) Kelly DM, Shiba H, Nakagawa S, Ireffin S, Egtesad B, Quintini C, Aucejo F, Hashimoto K, Fung JJ, Miller C. Hepatic blood flow plays an important role in ischemia-reperfusion injury. *Liver Transpl* 2011; 17(12): 1448-56.
- 3) Saito R, Ishii Y, Ito R, Nagatsuma K, Tanaka K, Saito M, Maehashi H, Nomoto H, Ohkawa K, Mano H, Aizawa M, Hano H, Yanaga K, Matsuura T. Transplantation of liver organoids in the omentum and kidney. *Artif Organs* 2011; 35(1): 80-3.
- 4) Misawa T, Sakamoto T, Ito R, Shiba H, Gocho T, Wakiyama S, Ishida Y, Yanaga K. Single-incision laparoscopic splenectomy using the 'tug-exposure technique' in adults: results of ten cases. *Surg Endosc* 2011; 25(10): 3222-7.
- 5) Omura N, Kashiwagi H, Yano F, Tsuboi K, Ishibashi Y, Hoshino M, Yanaga K. Effect of laparoscopic esophagomyotomy on chest pain associated with achalasia and prediction of therapeutic outcomes. *Surg Endosc* 2011; 25(4): 1048-53.
- 6) Fujiwara Y, Furukawa K, Shimada Y, Iida T, Shiba H, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Combination paclitaxel and inhibitor of nuclear factor  $\kappa$ B activation improves therapeutic outcome for

- model mice with peritoneal dissemination of pancreatic cancer. *Pancreas* 2011; 40(4) : 600-7.
- 7) Ushigome T, Kawahara H, Watanabe K, Yanagisawa S, Kobayashi S, Yanaga K. Colorectal anastomosis using retroperitoneal window after wide colorectal resection. *Hepatogastroenterology* 2011; 58(112) : 1983-4.
  - 8) Nojiri T, Misawa T, Saitoh R, Shiba H, Usuba T, Uwagawa T, Wakiyama S, Hirohara S, Ishida Y, Yanaga K. Technical and mechanical risk factors for postoperative pancreatic fistula in pancreaticojejunostomy. *Hepatogastroenterology* 2011; 58(109) : 1368-71.
  - 9) Kawahara H, Watanabe K, Ushigome T, Yanagisawa S, Kobayashi S, Yanaga K. Usefulness of one suprapubic assist port in umbilical incision laparoscopic surgery for right-side colon cancer. *Hepatogastroenterology* 2011; 58(112) : 1956-7.
  - 10) Furukawa K, Ohashi T, Haruki K, Fujiwara Y, Iida T, Shiba H, Uwagawa T, Kobayashi H, Yanaga K. Combination treatment using adenovirus vector-mediated tumor necrosis factor- $\alpha$  gene transfer and a NF- $\kappa$ B inhibitor for pancreatic cancer in mice. *Cancer Lett* 2011; 306(1) : 92-8.
  - 11) Fujita A, Shida A, Fujioka S, Kurihara H, Okamoto T, Yanaga K. Clinical significance of Rho GDP dissociation inhibitor in colorectal carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2012; 17(2) : 137-42.
  - 12) Kawahara H, Watanabe K, Ushigome T, Noaki R, Kobayashi S, Yanaga K. Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1 (TS-1; tegafur, gimeracil and oteracil potassium) for colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2012; 59(113) : 134-7.
  - 13) Kawahara H, Watanabe K, Ushigome T, Yanagisawa S, Kobayashi S, Yanaga K. Lateral pelvic lymph node dissection using latero-vesical approach with aspiration procedure for advanced lower rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2012; 59(113) : 116-9.
  - 14) Yanaga K. Central bisectionectomy (bisegmentectomy) of the liver (with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19(1) : 44-7.
  - 15) Fujiwara Y, Furukawa K, Haruki K, Shimada Y, Iida T, Shiba H, Uwagawa T, Ohashi T, Yanaga K. Nafamostat mesilate can prevent adhesion, invasion and peritoneal dissemination of pancreatic cancer through nuclear factor kappa-B inhibition. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18(5) : 731-9.
  - 16) Hoya Y, Taki T, Tanaka Y, Hoshino M, Okamoto T, Kashiwagi H, Yanaga K. Usefulness of pyloric reconstruction without compromising curative resection in gastric cancer treatment. *J Gastrointest Surg* 2011; 16(6) : 1102-6. Epub 2012 Mar 6.
  - 17) Kawahara H, Watanabe K, Ushigome T, Noaki R, Kobayashi S, Yanaga K. Single-incision laparoscopic ileoproctostomy for chronic constipation. *Hepatogastroenterology* 2012; 59(113) : 138-40.
  - 18) Yano F, Omura N, Tsuboi K, Hoshino M, Yamamoto SR, Kashiwagi H, Yanaga K. Single-incision laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication for achalasia: report of a case. *Surg Today* 2012; 42(3) : 299-302.
  - 19) Funamizu N, Kamata Y, Misawa T, Uwagawa T, Lacy CR, Yanaga K, Manome Y. Hydroxyurea decreases gemcitabine resistance in pancreatic carcinoma cells with highly expressed ribonucleotide reductase. *Pancreas* 2012; 41(1) : 107-13.
  - 20) 藤田哲二. 外科侵襲学の研究がLancetに認知されるまでの歩み. 慈恵医大誌 2012; 127(1) : 1-16.
  - 21) 衛藤 謙, 豊島裕子, 飯田直子, 大熊誠尚, 満山喜宣, 阿南 匡, 林 武徳, 小林徹也, 羽田文紀, 小川匡市, 藤田哲二, 柏木秀幸, 矢永勝彦. ストレスホルモン測定に基づく手術における外科医の精神的ストレス評価の試み. 慈恵医大誌 2011; 126(3) : 135-42.
  - 22) 渡部通章, 小菅 誠, 小川匡市, 大塚正彦, 柏木秀幸, 矢永勝彦, 穴澤貞夫. 双孔式回腸ストーマ造設における高さ直立性の工夫. 日本大腸肛門病学会誌 2012; 65(1) : 5-9.
  - 23) 榎本浩也, 諏訪勝仁, 保谷芳行, 岡本友好, 矢永勝彦. 80歳以上の高齢者における消化器外科緊急手術例の検討. 日外科系連会誌 2012; 37(1) : 24-8.
  - 24) 栗原英明, 青木寛明, 石田祐一, 矢永勝彦. 赤痢アメラバ感染症の臨床背景に関する検討. 日外感染症会誌 2011; 8(3) : 183-91.
  - 25) 永野浩昭, 矢永勝彦, 西田 博, 金子公一, 星野 健, 前原正明, 益田宗孝, 松藤 凡, 榎野正人, 田林暁一, 富永隆治. 消化器外科領域におけるmid-level provider導入について 大阪大学附属病院消化器外科病棟における意識調査. 日外会誌 2011; 112(2) : 139-42.

## II. 総 説

- 1) Fujita T. Variability in pathogenesis and treatment of ischemic colitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(4) : 800-1.
- 2) 高橋直人, 二村浩史, 三森教雄, 矢永勝彦. 【センチネルノード 各領域の進歩】インドシアニンゲリン (ICG) 近赤外法による胃癌センチネルリンパ節生検手技と臨床応用. *手術* 2011; 65(4) : 441-5.
- 3) 脇山茂樹, 矢永勝彦. 【肝臓がんの最新治療と看護

の見極め】肝臓がんの外科治療と術後看護の注意点. 消化器最新看護 2011; 16(5): 46-52.

- 4) 保谷芳行, 瀧 徹哉, 田中雄二郎, 矢野文章, 平林剛, 柏木秀幸, 矢永勝彦. 手術手技 癌治療の根治性を損なわず QOL 向上をめざした幽門再建術 (PRG) の有用性. 手術 2011; 65 (13): 1915-8.
- 5) 高橋直人, 二村浩史, 三森教雄, 柏木秀幸, 矢永勝彦. 【癌個別化医療はどこまですすんだのか】各論 胃癌の個別化医療 臨床応用を中心に. 外科 2011; 73(10): 1051-8.
- 6) 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢野文章, 坪井一人, 星野真人, 山本世恰, 秋元俊亮, 石橋由朗, 三澤健之, 矢永勝彦. 【難治性 GERD の治療戦略】重症 GERD に対する腹腔鏡下噴門形成術の治療成績. 消化器内科 2011; 52(4): 396-400.
- 7) 中田浩二, 川村雅彦, 古西英央, 岩崎泰三, 小村伸朗, 石橋由朗, 三森教雄, 羽生信義, 柏木秀幸, 矢永勝彦. 【胃癌術後 QOL 向上に役立つ手技・再建法とその機能的評価】胃癌術後 QOL 向上を目指した機能温存術式の臨床的・機能的評価. 癌の臨 2011; 56(5): 351-8.

### III. 学会発表

- 1) Misawa T, Gocho T, Tsutsui N, Ito R, Shiba H, Hirohara H, Wakiyama S, Ishida Y, Yanaga K. Single-incision laparoscopic distal pancreatectomy with or without splenic preservation. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) 30th Annual Meeting. San Antonio, Apr.
- 2) Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Iida T, Shiba H, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Enhanced anti-tumor effect of intra-peritoneal paclitaxel by nuclear factor- $\kappa$ B inhibition for peritoneal dissemination of gastric cancer in mice. American College of Surgeons 97th Annual Clinical Congress. San Francisco, Oct.
- 3) Fujiwara Y, Haruki K, Furukawa K, Iida T, Shiba H, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Reduced postoperative recurrence and improved survival of pancreatic cancer with peritoneal dissemination by inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B activation in mice. American College of Surgeons 97th Annual Clinical Congress. San Francisco, Oct.
- 4) Wakiyama S, Uwagawa T, Suzuki F, Ito R, Gocho T, Shiba H, Futagawa Y, Misawa T, Ishida Y, Yanaga K. Significance of inflammation and nutritional-based score on mortality of patients undergoing chemotherapy for unresectable pancreatic cancer. American College of Surgeons 97th Annual Clinical Congress.

San Francisco, Oct.

- 5) 三澤健之, 矢永勝彦, 鈴木文武, 筒井信浩, 伊藤隆介, 柴 浩明, 後町武志, 宇和川匡, 脇山茂樹, 広原鍾一, 北 嘉昭, 石田祐一, 兼平 卓, 大木隆生. (ピデオシンポジウム 3: 膝機能温存, 脾温存, 低侵襲の膝切除術-適応と術式) 脾温存内視鏡下膝尾側切除術のすべて: 用手補助下, 完全内視鏡下および単孔式内視鏡下. 第 111 回日本外科学会定期学術集会. 東京 (誌上開催), 5月.
- 6) 恩田真二, 矢永勝彦, 岡本友好, 松本倫典, 孫 敬洙, 二川康郎, 藤岡秀一, 大木隆生, 鈴木直樹, 服部麻木. (ワークショップ 2: 手術を支える未来の手術室) 多様なイメージガイド手術を可能とするハイテクナビゲーション手術室. 第 111 回日本外科学会定期学術集会. 東京 (誌上開催), 5月.
- 7) 古川賢英, 矢永勝彦, 春木孝一郎, 藤原佑樹, 飯田智憲, 柴 浩明, 宇和川匡, 三澤健之, 嶋田洋太, 小林博司, 大橋十也, 大木隆生. (シンポジウム 6: 明日の外科医療を構築するための基礎研究) 膵臓癌に対するアデノウイルスベクターを用いた TNF- $\alpha$  腫瘍内導入およびメシル酸ナファモスタット併用化学療法 of 検討. 第 111 回日本外科学会定期学術集会. 東京 (誌上開催), 5月.
- 8) Nishikawa K, Yuda M, Tanaka Y, Matsumoto A, Tanishima Y, Omura N, Ishibashi Y, Nakada K, Mitsumori N, Kashiwagi H, Yanaga K. What is the cause and how can we control anastomotic failure during esophagectomy?: Hemodynamic evaluation of gastric tube using thermal imaging system. American College of Surgeons 97th Annual Clinical Congress. San Francisco, Oct.
- 9) Yano F, Omura N, Tsuboi K, Hoshino M, Yamamoto S, Akimoto S, Kashiwagi H, Yanaga K. Outcomes of laparoscopic surgery for esophageal achalasia in 300 patients. American College of Surgeons 97th Annual Clinical Congress. San Francisco, Oct.
- 10) 川村雅彦, 中田浩二, 岩崎泰三, 古西英央, 三森教雄, 羽生信義, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (ワークショップ 2: 自動吻合器/縫合器による胃切除後再建法の功罪) 幽門側胃切除 Billroth I 法再建における吻合手技が術後胃運動能に及ぼす影響. 第 66 回日本消化器外科学会総会. 名古屋, 7月.
- 11) 中田浩二, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (シンポジウム) 13C-trioctanoin と 13C-octanoin 呼吸試験を用いた新しい消化吸収能評価法の開発とその臨床的意義. 第 53 回日本消化器病学会大会. 福岡, 10月.
- 12) 石橋由朗, 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢永勝彦, 市岡恵美, 中村智子, 茂木宏二, 山元直樹, 畠山まり子, 小松一祐, 谷 諭. (シンポジウム 19: 内視鏡外科にお



けるチーム医療)より安全な内視鏡外科手術を目指して-チームラボの設立-。第24回日本内視鏡外科学会総会。大阪, 12月。

- 13) 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢野文章, 坪井一人, 星野真人, 山本世怜, 石橋由朗, 中田浩二, 三森教雄, 西川勝則, 谷島雄一郎, 佐々木敏行, 湯田匡美, 三澤健之, 矢永勝彦。(シンポジウム24:食道・胃良性疾患に対する内視鏡外科の適応)アカラシア再発例に対する鏡視下手術の適応。第24回日本内視鏡外科学会総会。大阪, 12月。
- 14) 河原秀次郎, 矢永勝彦, 渡辺一裕, 牛込琢郎, 柳澤暁, 小林進, 柏木秀幸, 大木隆生。(ビデオシンポジウム4:機能温存,低侵襲の下部直腸手術-適応と術式-)進行下部直腸癌に対する腹腔鏡下自律神経温存側方リンパ節郭清の進歩と問題点。第111回日本外科学会定期学術集会。東京(誌上開催), 5月。
- 15) 河原秀次郎, 渡辺一裕, 牛込琢郎, 柳澤暁, 小林進, 柏木秀幸, 矢永勝彦。(シンポジウム)末梢血循環大腸癌細胞からみた切除不能再発大腸癌に対する化学療法の効果予測。第49回日本癌治療学会学術集会。名古屋, 10月。
- 16) 満山喜宣, 羽田丈紀, 飯田直子, 宇野能子, 中島紳太郎, 羽生健, 安江英晴, 小川匡市, 柏木秀幸, 矢永勝彦。(ワークショップ2:大腸及び肛門部病変に対する画像診断の進歩)肛門機能における256ch. High-resolution 3D Manometry。第66回日本大腸肛門病学会学術集会。東京, 11月。
- 17) Fujiwara Y, Ohashi T, Haruki K, Furukawa K, Shimada Y, Iida T, Shiba H, Uwagawa T, Kobayashi H, Misawa T, Yanaga Y. Enhancement of the anti-tumor effect of combination with human tumor necrosis factor- $\alpha$  (hTNF- $\alpha$ ) gene delivery and gemcitabine by inhibition of NF- $\kappa$ B for pancreatic cancer. 第17回日本遺伝子治療学会総会。福岡, 7月。
- 18) 保谷芳行, 矢永勝彦, 田中雄二郎, 矢野文章, 平林剛, 岡本友好, 柏木秀幸, 大木隆生。(パネルディスカッションPD-14:地球に優しい医療を目指して)慈恵第三病院の取り組みとeco-surgeryへの展望。第73回日本臨床外科学会総会。東京, 11月。
- 19) Kawamura M, Nakada K, Konishi H, Iwasaki T, Mitsumori N, Omura N, Ishibashi Y, Hanyu N, Kashiwagi H, Yanaga K. Gastric wedge resection procedure seems to retain gastric motor function. 9th International Gastric Cancer Congress (IGCC 2011). Seoul, Apr.

#### IV. 著 書

- 1) 矢永勝彦。5. 外科領域における輸血療法。学会認定・輸血看護師制度カリキュラム委員会編。看護師の

ための臨床輸血:学会認定・輸血看護師テキスト。東京:中外医学社, 2011. p.32-47.

- 2) 脇山茂樹, 柴 浩明, 後町武志, 伊藤隆介, 三澤健之, 石田祐一, 矢永勝彦, 銭谷幹男, 鈴木正章, 羽野寛。PBCに対する肝移植。生体肝移植難渋例への挑戦:肝移植医療フォーラム10周年記念誌。東京:先端医学社, 2012. p.32-4.

#### V. その他

- 1) 石田祐一, 北 嘉昭, 脇山茂樹, 坂本太郎, 伊藤隆介, 柴 浩明, 後町武志, 三澤健之, 遠山洋一, 岡本友好, 石井雄二, 矢永勝彦。東京慈恵会医科大学における第1例目の生体肝移植の経験。慈恵医大誌 2011; 126(5): 187-91.
- 2) Onda S, Okamoto T, Kanehira M, Fujioka S, Harada T, Hano H, Fukunaga M, Yanaga K. Histopathologically proven autoimmune pancreatitis mimicking neuroendocrine tumor or pancreatic cancer. Case Rep Gastroenterol 2012; 6(1): 40-6.
- 3) Shiba H, Misawa T, Ito R, Imazu H, Suzuki M, Yanaga K. Preoperative diagnosis of early cystic duct cancer using endoscopic ultrasonography and endocholangioscopy: report of a case. J Gastrointest Surg 2011; 15(8): 1477-9.
- 4) 中島紳太郎, 高尾良彦, 宇野能子, 藤田明彦, 諏訪勝仁, 岡本友好, 小川雅彰, 大塚幸善, 柏木秀幸, 矢永勝彦。外傷性直腸膀胱壁破裂にともなう肛門括約筋断裂に対して2期的手術で排便機能が改善した1例。日本大腸肛門病会誌 2011; 64(6): 414-22.
- 5) 榎本浩也, 大熊誠尚, 小林徹也, 中島紳太郎, 小菅誠, 衛藤 謙, 羽田丈紀, 小川匡市, 柏木秀幸, 矢永勝彦。CTにて術前診断し得たAmyand's herniaの1例。日消外会誌 2011; 44(8): 1070-8.

## 呼吸器外科，乳腺・内分泌外科

教授：森川 利昭	呼吸器外科
教授：内田 賢	乳腺・内分泌外科
准教授：武山 浩	乳腺・内分泌外科
准教授：秋葉 直志	呼吸器外科
准教授：木下 智樹	乳腺・内分泌外科
講師：島海弥寿雄	乳腺・内分泌外科
講師：佐藤 修二	呼吸器外科
講師：川瀬 和美	乳腺・内分泌外科
講師：田部井 功	乳腺・内分泌外科
講師：尾高 真	呼吸器外科
講師：野木 裕子	乳腺・内分泌外科

### 教育・研究概要

#### I. 呼吸器外科

従来に引き続き，胸腔鏡手術を中心とした呼吸器外科手術の研究を進めている。より安全な胸腔鏡手術の開発と適応拡大の基本方針に基づき，病態に合わせた適切な手術と手術器械の改良を通じた手術法の改良がその中心である。

さらに血液中腫瘍細胞（CTC：Circulating Tumor Cells）を直接検出する研究を開始した。

##### 1. 胸腔鏡手術による呼吸器外科手術の適応拡大

胸腔鏡手術は侵襲が小さいことから，従来の開胸手術と比較して術後のQOLが良好であるうえ，従来の手術適応の拡大が期待できる。我々はより低肺機能などリスクの高い疾患や病態に対して最も手術侵襲の少ない完全胸腔鏡手術の適応拡大を図っている。

##### 2. 肺癌に対する病態の把握と適切な外科手術法の選択

肺癌のうち腺癌は病態が多様であり，適切な手術法に検討が必要である。我々はこれらの基礎的検討に基づき，胸腔鏡手術を応用することにより，適切な手術法の確立と成績改善を目指した臨床研究を進めている。

##### 3. 縦隔疾患に対する手術法の改良

縦隔は胸腔鏡手術の良い適応と考えられるが，未だ知見の集積が不十分である。我々は胸腔鏡手術を改良し，胸腺腫を中心とした疾患に対して本手術を応用する臨床研究を開始し症例を重ねている。

##### 4. 新しい技術の臨床応用

胸腔内の立体的な解剖を直感的に捉えることができる3D-CTを胸腔鏡手術に応用することにより，胸腔鏡手術において俯瞰が比較的困難である欠点を

補完し，全体の解剖を予測する。手術の安全に寄与するほか，個別の解剖の変異に対応することができる。

胸腔鏡手術の最適化を目指して，胸腔鏡手術に特化した鉗子類の開発・改良を行っている。

さらに教育・研究の面からインターネットを通じた動画閲覧システムの開発を進めている。

5. 血液中腫瘍細胞（CTC：Circulating Tumor Cells）を検出する研究はCellSearch System（Veridex社）を用いて血液中から腫瘍細胞を直接検出する方法である。従来進行癌での抗癌剤の効果判定などに応用されてきたが，外科症例についてより効率よく腫瘍細胞を採取し，血液中の腫瘍細胞の遺伝子の検討を通して，血行性転移の本態に迫り，その制御を目指している。

#### II. 乳腺・内分泌外科

##### 1. トリプルネガティブ（TN）乳癌における治療戦略

トリプルネガティブ乳癌は悪性度の高い乳癌であり，化学療法に抵抗性の難治乳癌である。術前化学療法施行した症例を対象に，TN乳癌の最適な治療方法に関して臨床研究を行っている。

##### 2. 新しい超音波造影剤（ソナゾイド）を用いた乳腺腫瘍の診断能の研究

本研究は，放射線科との共同研究である。超音波造影剤ソナゾイドを用いて，乳腺腫瘍の良性，悪性の診断，乳癌の進展範囲の診断能について研究を行っている。

##### 3. CTCを用いた乳癌患者の骨髄中の微小転移の研究

これまでの研究で骨髄中の微小転移が乳癌の予後因子になることを明らかにした，今後は化学，内分泌療法の治療予測マーカーとしての意義について研究を継続する。

##### 4. 非浸潤性乳管癌（DCIS）の悪性度に関する研究

検診の普及によりDCIS乳癌が増加しつつある。微小浸潤DCISを用いたER，PgR，HER2，HER1，その他の免疫染色から，DCISが浸潤癌に進展する因子の解析を研究する。

##### 5. 乳癌患者の心の研究

乳癌術前，術後の患者の心理的な影響を見るためにアンケートを実施している。

### 「点検・評価」

#### 1. 呼吸器外科

胸腔鏡手術を中心とした手術方針が確立し、手術症例数も増加している。手術の内容は教育・研究施設にふさわしく多岐な疾患に及び、適応は標準的な手術から他の施設では手術を行えない高リスク症例にまで広がっている。

これらにより、全呼吸器外科手術の90%以上が胸腔鏡手術により安全かつ低侵襲に行われるようになっており、これは世界的にも類を見ないものである。血液中腫瘍細胞の研究は始まったばかりであり、今後の展開が期待される。

数々の臨床研究を施行または準備中であり、胸腔鏡手術を応用し、適応拡大による新しい呼吸器外科学大系の構築を目指している。

## 2. 乳腺・内分泌外科

新しい超音波造影剤（ソナゾイド）を用いた乳腺腫瘍の診断能の研究では、MRIと同程度の診断能を有することが示されている。

CTCを用いた乳癌患者の骨髄中の微小転移の有用性について、学会等で発表を行っている。

トリプルネガティブ（TN）乳癌は悪性度の高い乳癌であるが、化学療法が有効な症例がある。

非浸潤性乳管癌（DCIS）が浸潤癌に進展する因子に関する研究では、DCISはluminal Aが多く、TNが少ない。luminal A type乳癌からその他のsubtypeに進展すると考えられる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Odaka M, Nakada T, Asano H, Yabe M, Kamiya N, Hirano J, Morikawa T. Thoracoscopic resection of a mediastinal venous hemangioma: Report of a case. *Surg Today* 2011; 41(10): 1455-7.
- 2) Akiba T, Marushima H, Kamiya N, Odaka M, Kinoshita S, Takeyama H, Kobayashi S, Morikawa T. Thoracoscopic lobectomy for cancer in a patient with an unusual vein anomaly. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 17(5): 501-3.
- 3) Akiba T, Takeishi M, Kinoshita S, Morikawa M. Vascularized rib support for chest wall reconstruction using Gore-Tex® dual mesh after wide sternochondral resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 13(5): 536-8.
- 4) Akiba T, Mori S, Marushima H, Odaka M, Kobayashi S, Morikawa T. Thoracoscopic surgery for pulmonary metastases after chemotherapy using a tailor-made virtual lung. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59(6): 413-7.
- 5) Akiba T, Tabei I, Kinoshita S, Yanagisawa S, Kobayashi S, Odaka M, Morikawa T. Three-dimensional computed tomography for lung cancer in a patient with three right vein ostia. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59(5): 376-9.
- 6) Suzuki T, Akiba T, Hiramatsu M, Matsudaira H, Hirano J, Odaka M, Morikawa T. Percutaneous cardiopulmonary support of video-assisted metastasectomy for a patient with lung cancer following pneumonectomy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 17(1): 45-7.
- 7) Takeyama H, Kyoda S, Okamoto T, Manome Y, Watanabe M, Kinoshita S, Uchida K, Sakamoto A, Morikawa T. The expression of sialic fibronectin correlates with lymph node metastasis of thyroid malignant neoplasmas. *Anticancer Res* 2011; 31(4): 1395-8.
- 8) Takeyama H, Shimada T, Manome Y, Uchida K, Morikawa T. Detection of micrometastatic cells in peripheral blood and bone marrow fluid of stage I-III Japanese breast cancer patients and transition following anti-cancer drug treatment. *Breast J* 2012; 18(1): 85-7.
- 9) Watanabe M, Fujioka K, Akiyama N, Takeyama H, Manabe N, Yamamoto K, Manome Y. Conjugation of quantum dots and JT95 IgM monoclonal antibody for thyroid carcinoma without abolishing the specificity and activity of the antibody. *IEEE Trans Nanobioscience* 2011; 10(1): 30-5.
- 10) Kinoshita S, Nojima K, Takeishi M, Imawari Y, Kyoda S, Hirano A, Akiba T, Kobayashi S, Takeyama H, Uchida K, Morikawa T. Retrospective comparison of non-skin-sparing mastectomy and skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction. *Int J Surg Oncol* 2011; 2011: 876520.
- 11) Nakano S, Sakamoto H, Ohtsuka M, Mibu A, Karikomi M, Sakata H, Yamamoto M. Successful use of multi-detector row computed tomography for detecting contralateral breast cancer. *J Comput Assist Tomo* 2011; 35(1): 148-52.
- 12) Nogi H, Suzuki M, Kamio M, Kato K, Kawase K, Toriumi Y, Takeyama H, Fukushima H, Morikawa T, Uchida K. Impact of CD44+CD24- cells on non-sentinel axillary lymph node metastases in sentinel node-positive breast cancer. *Oncol Rep* 2011; 25(4): 1109-15.
- 13) Ohashi H, Kawasaki N, Komatsu H, Wada T, Hoso-yama A, Hanyu N, Kobayashi K, Ohashi M, Taira Y. Microdialysis detection of lactate in subcutaneous tis-

sue as a reliable indicator of tissue metabolic disorders in an animal sepsis model. *J Smooth Muscle Res* 2011; 47(1): 37-46.

- 14) 浅野久敏, 矢部三男, 神谷紀輝, 平野 純, 尾高 真, 森川利昭. 完全胸腔鏡下手術による巨大成熟型嚢胞性奇形腫の一切除例. *日呼外会誌* 2011; 25(5): 522-6.
- 15) 武山 浩, 京田茂也, 山下晃徳, 木下智樹, 岡本友好, 内田 賢, 森川利昭. 乳癌骨転移の再燃に対してS-1治療が奏効した1例. *癌と化療* 2011; 38(1): 1873-5.
- 16) 松本倫典, 朝倉 潤, 佐藤修二, 岡本友好, 矢部三男, 森川利昭. 【呼吸器・心臓外科領域の感染症に対する治療戦略】症例報告 抗菌薬の胸腔内投与が奏功した残存肺全摘後難治性MRSA膿胸の1例. *日外感染症会誌* 2011; 8(2): 153-7.
- 17) 川瀬和美, 岡崎史子, 西岡真樹子, 永田知映, 山田順子. 医学部卒業後の女性医師の進路 東京慈恵会医科大学女性卒業生へのアンケート結果から. *慈恵医大誌* 2011; 126(4): 163-8.
- 18) 富澤康子, 河野恵美子, 野村幸世, 明石定子, 川瀬和美, 神林智寿子, 萬谷京子. 女性外科医の現在と未来 日本外科学会代議員の施設における女性勤務外科医師に関する調査報告. *日外会誌* 2011; 112(5): 349-53.
- 19) 大橋仁志, 内田 賢, 鳥海弥寿雄, 川瀬和美, 野木裕子, 加藤久美子, 神尾麻紀子, 福島久喜. 不正出血を契機に発見された小葉癌子宮転移の1例. *乳癌の臨* 2011; 26(4): 477-80.
- 20) 井廻良美, 神尾麻紀子, 野木裕子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 内田 賢, 池上雅博. G-CSF産生再発乳癌の1例. *日臨外会誌* 2011; 72(10): 2512-5.

### III. 学会発表

- 1) Kawase K, Yorozuya K, Akashi-Tanaka S, Kambayashi C, Nomura S, Tomizawa Y. Career and private life in academic surgeon in Japan - Comparison with U.S. and HK China. *International Surgical Week (ISW) 2011*. Yokohama, Aug.
- 2) Nogi H, Kamio M, Kato K, Kawase K, Toriumi Y, Takeyama H, Uchida K. Triple-negative breast cancer emerges from the luminal progenitor compartment. *34th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)*. San Antonio, Dec.
- 3) 武山 浩, 木下智樹, 京田茂也, 岡本友好, 福永真治, 神尾麻紀子, 加藤久美子, 野木裕子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 内田 賢, 森川利昭, 大木隆生. 原発部位と再発転移部位における乳癌幹細胞 [CD44(+), CD24(-/low)cells] 発現比率の変化と, ER, PgR, Her-2 発現を基礎とした悪性度分類との相関性. 第111回日本外科学会定期学術集会. 東京 (誌上開催),

5月.

- 4) 秋葉直志, 丸島秀樹, 京田茂男, 木下智樹, 森川利昭, 大木隆生. (ビデオフォーラム) PACS 化三次元 Tailor-made virtual lung によるシミュレーション呼吸器外科手術. 第111回日本外科学会定期学術集会. 東京 (誌上開催), 5月.
- 5) 武山 浩, 木下智樹, 京田茂也, 岡本友好, 福永真治, 神尾麻紀子, 加藤久美子, 野木裕子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 内田 賢, 森川利昭, 大木隆生. 乳癌原発部位と再発転移部位における乳癌幹細胞 [CD44(+), CD24(-/low)Lineage(-)cells] の発現比率の変化と, ER, PgR, Her-2 レセプター発現の有無を基礎とした乳癌悪性度分類との相関性. 第111回日本外科学会定期学術集会. 東京 (誌上開催), 5月.
- 6) 尾高 真, 浅野久敏, 矢部三男, 神谷紀輝, 平野 純, 森川利昭, 大木隆生. (ビデオフォーラム10) 肺癌に対する胸腔鏡下肺切除術の治療成績. 第111回日本外科学会定期学術集会. 東京 (誌上開催), 5月.
- 7) 浅野久敏, 矢部三男, 神谷紀輝, 平野 純, 尾高 真, 森川利昭. 外科的治療を施行した急性膿胸3例の検討. 第28回日本呼吸器外科学会総会. 別府, 5月.
- 8) 矢部三男, 浅野久敏, 神谷紀輝, 平野 純, 尾高 真, 森川利昭. 肺胞腺腫の一例. 第28回日本呼吸器外科学会総会. 別府, 5月.
- 9) 浅野久敏, 矢部三男, 山下 誠, 神谷紀輝, 平野 純, 尾高 真, 森川利昭, 大木隆生. 転移性肺腫瘍に対する治療戦略転移性肺腫瘍に対する胸腔鏡手術の治療成績. 第36回日本外科系連合学会学術集会. 浦安, 6月.
- 10) 柴崎隆正, 秋葉直志, 宮澤知行, 丸島秀樹, 柳澤 暁, 森川利昭. 気管支原性嚢腫に対して鏡視下腫瘍切除を施行した1例. 第156回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 東京, 6月.
- 11) 武山 浩, 田部井功, 加藤久美子, 野木裕子, 神尾麻紀子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 木下智樹, 内田 賢, 森川利昭. 各分野における外科的治療ガイドラインの現状術前診断で悪性が疑われた濾胞性腫瘍の術後診断結果とその予後について. 第23回日本内分泌外科学会総会. 東京, 7月.
- 12) 武山 浩, 田部井功, 加藤久美子, 野木裕子, 神尾麻紀子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 内田 賢, 森川利昭. 術前診断で悪性が疑われた濾胞性腫瘍の術後診断結果とその予後について. 第23回日本内分泌外科学会総会. 東京, 7月.
- 13) 武山 浩, 神尾麻紀子, 加藤久美子, 野木裕子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 木下智樹, 内田 賢, 森川利昭. 乳癌微小転移巣から顕性転移巣への進行と転移巣中 CD44+, CD 24-細胞発現との相関. 第19回日本乳癌学会学術総会. 仙台, 9月.
- 14) 川瀬和美, 角 徳文, 神尾麻紀子, 田部井功, 加藤

久美子, 野木裕子, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 内田 賢.  
乳癌患者の心のケア—術前後のアンケート調査: うつ  
状態は34.2%-. 第19回日本乳癌学会学術総会, 仙台,  
9月.

- 15) 武山 浩, 田部井功, 加藤久美子, 野木裕子, 神尾  
麻紀子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 内田 賢, 森川利昭.  
細胞中シアル酸化ファイブロネクチンの増加は甲状腺  
癌リンパ節転移と相関するか. 第44回日本甲状腺外  
科学会学術集会. 米子, 10月.
- 16) 浅野久敏, 矢部三男, 山下 誠, 神谷紀輝, 平野 純,  
尾高 真, 森川利昭. 頭頸部癌肺転移症例に対する検  
討. 第53回日本肺癌学会総会. 岡山, 11月.
- 17) 尾高 真, 浅野久敏, 矢部三男, 山下 誠, 平野 純,  
神谷紀輝, 森川利昭. 胸腔鏡手術を選択する理由とは.  
第53回日本肺癌学会総会. 岡山, 11月.
- 18) 山下 誠, 森 彰平, 浅野久敏, 平野 純, 神谷紀輝,  
尾高 真, 森川利昭. 上大静脈合併切除を施行した浸  
潤型胸腺腫の一例. 第158回日本胸部外科学会関東甲  
信越地方会. 東京, 3月.
- 19) 川瀬和美. (シンポジウム 18-S-6: 医療人の働く環  
境を考える) 外科における女性医師の継続就労の問題  
点と他科から学ぶ対策. 第28回日本医学会総会. 東  
京 (誌上開催), 4月.

#### IV. 著 書

- 1) 川瀬和美. Part3: 乳腺・乳房疾患 Chapter2: 乳  
腺・乳房疾患各論 Unit1: 乳腺炎. 落合慈<sup>1)</sup>監修,  
針原 康<sup>1)</sup>, 角田 肇<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>NTT 東日本関東病院) 編.  
婦人科・乳腺外科疾患ビジュアルブック. 東京: 学研  
メディカル秀潤社, 2011. p.321-4

#### V. その他

- 1) 森川利昭. 会長. 第158回日本胸部外科学会関東甲  
信越地方会. 東京, 3月.
- 2) 森川利昭, 遠藤俊輔 (自治医科大学). (パネルディス  
カッション2: 転移性肺腫瘍に対する治療戦略) 座  
長. 第36回日本外科系連合学会学術集会. 浦安, 6月.
- 3) 秋葉直志. (講演) Tailor-made virtual lung の臨床  
応用. 第22回東葛北部呼吸器疾患懇話会. 千葉, 6月.

## 小児外科, 血管外科

教 授: 大木 隆生	血管外科
講 師: 石田 厚	血管外科
講 師: 金岡 祐司	血管外科
講 師: 戸谷 直樹	血管外科
講 師: 吉澤 穰治	小児外科

### 教育・研究概要

#### I. 小児外科

##### 1. 教育

4年生を対象としたコアカリキュラム中で小児外  
科の系統講義は2時間である。小児外科疾患数が多  
く、2時間の講義では疾患の概要を解説するのみに  
なるが、豊富なスライドと国家試験でも活用できる  
プリントを用いて効率のよい学習ができるように計  
画した。不足分を補うために5年生では small  
group teaching と手術に直接参加する機会を多くす  
ることによって小児外科疾患の知識の固定化を図っ  
ている。6年生の選択実習においては、Stanford 大  
学小児外科で1か月の実習ができるようにしている。  
研修医に対しては、小児の採血・点滴路の確保・皮  
膚縫合などの手技をはじめ、短期入院患児の術前・  
術後管理や消化管造影検査・尿路造影検査などの介  
助に参加させることで小児診療の特徴を感じても  
らっている。外科レジデントには、臍ヘルニア・鼠  
径ヘルニア・虫垂炎手術・開腹噴門形成術・中心静  
脈路の確保などの術者・助手をすることによって、  
外科専門医修得のためにたる手術経験数の確保と手  
術手技の基本教育をおこなっている。小児外科専門  
医を目指す若手医師に対しては、専門医資格修得条  
件を満たすに足る症例を十分に経験できるようにし  
ている。さらに指導医を目指す医師に対しては難易  
度の高い手術の術者経験を重ねられるよう配慮し  
ている。また、小児内視鏡外科手術手技の修得のため、  
若手医師には講習会への参加できるように配慮して  
いる。

##### 2. 研究

- 1) 乳幼児の便秘症患児の直腸内圧検査・直腸肛  
門反射に関する研究
- 2) 埋没陰茎に対するテストステロン投与と陰茎  
形成術との併用療法に関する研究
- 3) 重度膀胱尿管逆流症に対する膀胱鏡下 De-  
flux 注入療法の適応拡大に関する研究
- 4) 中心静脈カテーテルに関する研究: 細径イン  
トロデューサーの開発。

- 5) 重度心身障害児に対する腹腔鏡下噴門形成術に関する研究。
- 6) 漏斗胸に対する Nuss 手術：複数本のベクタスパー挿入法の適応と臨床効果に関する研究
- 7) 悪性腫瘍に対する分子標的療法：血管新生に関与する抑制因子を発現する遺伝子を多種類導入することによって、腫瘍の増殖・転移抑制効果に関する研究
- 8) 血液浄化による敗血症治療：ラット敗血症モデルを用いて、血液浄化のタイミングと炎症性サイトカイン発現量に関する研究
- 9) 神経芽腫の新しい診断法・治療法への microRNA 応用に関する研究

## II. 血管外科

### 1. 胸腹部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフトの臨床応用

胸腹部大動脈瘤は破裂してしまうと極めて救命が困難であり、また待機手術においても未だ高い死亡率と対麻痺を始めとした悲惨な合併症を引き起こす厳しい疾患である。われわれは、開胸開腹手術が困難な症例に対しては個人輸入ベースで使用医療器具を入手し、枝付きステントグラフト手術を行っている。単径部や上腕動脈の小切開のみで腹腔動脈・上腸間膜動脈・腎動脈に送血用の枝をつけてから動脈瘤を空置する治療を行い得るため局所麻酔下での手術も可能である。枝付きステントグラフト手術を行い良好な成績を収めている。

### 2. 弓部大動脈瘤に対する新しい低侵襲手術の開発 (Chimney technique & Retrograde *in situ* branch surgery: RIBS)

胸部大動脈瘤の内、頸部動脈分枝を巻き込んだ形で瘤が存在する弓部大動脈瘤に対し、新しい手術方法を検討する。従来、この疾患に対しては弓部大動脈人工血管置換術が行われてきたが、既に胸骨正中切開により上行大動脈人工血管置換、心臓手術が行われている症例や、心機能・呼吸機能が著明に低下した症例においては、弓部大動脈瘤に対する手術は困難である場合が少なくない。そのため、より低侵襲な術式として、(1)頸動脈間バイパスを行い、頸部分枝を debranch することで、ステントグラフトをより中枢に留置する debranching 胸部ステントグラフト術 (debranching TEVAR) をおこなってきた。さらに、低侵襲手術の開発で、腕頭動脈や頸動脈にカバードステントを煙突状に留置することを組み合わせた chimney technique を開発した。現在では、それをさらに発展させ、ステントグラフトを

血栓が少なく性状が良い上行大動脈から留置し、頸動脈や腕頭動脈から逆行性に大動脈に挿入されたステントグラフト内に針で穴を開け、カバードステントをステントグラフト内に留置する RIBS を開発した。*in vitro* 下の基礎実験を繰り返した後に、学内倫理委員会、医療安全委員会による審査が行われ、臨床応用の承諾を得て、弓部大動脈人工血管置換術が困難と判断された弓部大動脈瘤患者に対して、本術式 RIBS による低侵襲手術を行っている。

3. 薬剤溶出ステントの基礎的研究と臨床応用  
浅大腿動脈の狭窄・閉塞病変 (SFA 病変) に対するステント治療は、未だ再狭窄率が高く問題点も多い。われわれは、SFA 病変に対して内膜肥厚の抑制を目的とした薬剤溶出ステントの開発と基礎的研究、さらに日米同時臨床治験も行った。臨床治験の結果は満足できるものであり、我々の努力結果もあり、2012 年より保険収載され日本で使用可能となった。

### 4. ステントグラフト術における下肢虚血再灌流障害予防に関する研究

ステントグラフトを行う際に大腿動脈への留置に用いるシースは大口径であることが多く、この大口径のシースを動脈内に長く留置することによる末梢動脈の血流遮断で下肢虚血を引き起こす。下肢虚血が長時間に及ぶとシースを抜去した際に下肢虚血再灌流障害が起こり、下肢コンパートメント症候群、そして時に死に至る合併症を引き起こす。そのため我々は長時間に及ぶ手術を行う場合や大口径シースにより下肢虚血を引き起こす可能性がある場合には、大口径シースの末梢側の動脈に小口径のシースを留置し、シースのコネクターを連結することで末梢動脈へ血流を供給することが可能で、このシステムによる下肢虚血の予防効果を研究している。

### 5. 血管内治療用シミュレーターを用いたトレーニングシステムの導入

血管内治療は特有の技能を必要とする分野であり、ある一定の learning curve が存在する。われわれは血管内治療用のシミュレーターを導入したトレーニングシステムを構築している。これは、パイロットのフライトシミュレーターのように、実際に極めて近い画面を見ながら実物のワイヤカテーテルを使ってトレーニングを行えるようになっている。頸動脈・腎動脈・腸骨動脈・下肢動脈などの各種血管に対する血管内治療がプログラミングされており、さらに難易度も選択できる。このシミュレーターでステップを踏むことで、臨床へのスムーズな移行が可能となる。

## 6. ヘパリン-PF4 複合体抗体の臨床研究

ヘパリンは抗凝固剤として血管外科手術において一般的に使用されている。ヘパリンの使用により血小板減少 (HIT) が誘発され、重篤な血栓症を発症することがあることが知られている。ヘパリンの使用量が少量であっても、ヘパリン血小板第4因子 (PF4) 複合体に対する特異的な抗体が産生され、HIT を惹起することがある。ヘパリン投与による抗体の産生はこれまで過小評価されていると思われる。我々は、過去2年間、約300例以上の血管外科手術患者において、ヘパリン-PF4 複合体抗体とPF4 活性を測定し、発生頻度、相関性について調査した。ヘパリン-PF4 複合体抗体陽性率は約13%であった。また、PF4 抗体陽性者のPF4 活性は、陰性者より有意に高値であった。今後、統計学的解析を加え、報告する予定である。

### 〔点検・評価〕

#### 1. 小児外科

Stanford 大学小児外科における6年生の臨床実習には、3名の学生が1か月ずつ参加した。早朝から夜まで小児外科のレジデントの指導のもとに米国における診療の実際を経験でき、非常に有意義な実習ができたとの感想を得ている。また、看護学科においては、小児外科教育が行われていないことは今後、改善の必要があると考える。その他は、計画通りの教育をおこなうことができたと考える。

研究の成果は、日本小児外科学会において発表した。

#### 2. 血管外科

現在、以下の研究が進行中である。さらに、日本屈指の腹部および胸部大動脈瘤ステントグラフト手術件数をほこり、日本で唯一米国から最先端の血管内治療用医療器具を輸入し使用している。現在この臨床データを解析し、その成績を主要学会で報告している。

- 1) 弓部大動脈瘤に対する分枝付きステントグラフトの開発・臨床応用
- 2) 3次元画像ワークステーションを用いた胸部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフトの研究
- 3) 閉塞性動脈硬化症に対する Drug Delivery System の開発
- 4) 3次元画像ナビゲーションシステムを用いた血管内治療の開発
- 5) Simulator を用いた頸動脈ステント術の術後知的レベル改善に関する研究

- 6) 浅大腿動脈プラークに対する各種薬物治療効果の研究
- 7) 閉塞性動脈硬化症の新しい血管内治療法の研究
- 8) 閉塞性動脈硬化症に対する薬剤溶出ステントを用いた再狭窄予防効果に関する研究
- 9) 重症虚血肢に対する遺伝子導入細胞および幹細胞を利用した血管新生に関する研究
- 10) bFGF (basic fibroblast growth factor) 含有生体接着剤の血管吻合部治癒促進効果に関する研究
- 11) 経皮的治療を可能にする Low Profile なステントグラフトの開発
- 12) 動脈瘤、心不全用 wireless 圧センサーの応用に関する研究
- 13) Wireless 圧センサーを用いた動脈瘤ステントグラフト治療の治療効果に関する研究
- 14) 本邦における血管病変の特殊性に関する研究
- 15) 腎動脈狭窄に対するステント術の治療効果に関する研究
- 16) 下肢静脈瘤に対する非手術的治療法に関する研究および臨床応用
- 17) 3次元画像ワークステーションを用いた大動脈瘤の経時的変化、治療効果の研究
- 18) 3次元カラードプラーを用いた血管病変の診断、術式に関する研究
- 19) 血管内超音波 (IVUS) を用いた血管内プラークの予後に関する研究
- 20) レーザー血流計を用いた血行再建と肢切断レベルの決定に関する研究
- 21) 頸動脈プラークの安定化に及ぼすスタチンの研究
- 22) 血管内治療用シミュレーターの医師トレーニングにおける有用性
- 23) 腎動脈狭窄症の治療適応を改善する研究
- 24) より低侵襲な頸動脈内膜剥離術の開発
- 25) 内腸骨動脈コイル塞栓術後の殿筋性跛行の予後決定因子を解明する研究
- 26) Zenith vs Excluder (腹部大動脈ステントグラフト) : どちらが優れているかを検討する研究
- 27) MDCT を用いた下肢バイパス用大伏在静脈の質的評価に関する検討
- 28) 未治療の胸部大動脈潰瘍性病変の予後に関する研究
- 29) 腹部大動脈瘤の診断契機に関する研究
- 30) 内蔵動脈瘤に対するカテーテル治療戦略に関

する研究

- 31) 大動脈ステントグラフト内挿術に際して大腿動脈を露出する際の外科的方法対経皮的方法の是非に関する研究
- 32) 胸部大動脈瘤患者において鎖骨下・椎骨動脈の側副血行に関する研究
- 33) 弓部大動脈瘤に対する hybrid surgery の開発
- 34) ステントグラフト術における下肢虚血再灌流障害予防に関する研究
- 35) 弓部大動脈瘤に対する新しい低侵襲手術の開発 (Chimney technique & Retrograde *in situ* branch surgery : RIBS)

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4(5): 495-504.
- 2) Nagano Y, Fukushima T, Okemoto K, Tanaka K, Bowtell DD, Ronai Z, Reed JC, Matsuzawa S, Siah/SIP regulates p27 (kip1) stability and cell migration under metabolic stress. *Cell Cycle* 2011; 10(15): 2592-602.
- 3) Yoshizawa J, Negishi Y, Matsumoto Y, Ueoka R, Ohki T. Inhibitory effect of drug-free hybrid liposomes on metastasis of human neuroblastoma. *Pediatr Surg Int* 2011; 27(4): 379-84.
- 4) 大木隆生. 労働条件の改善だけではなく村社会形成が外科再生の要である: 慈恵医大での取り組み (SP-4 特別企画 (4) 外科医療における責任とインセンティブ: なぜ日本の外科医は一生懸命に働くのか? 第 111 回日本外科学会定期学術集会). *日外会誌* 2011; 112 (臨時増刊号 1・2): 163.
- 5) 大木隆生. 富裕層の「死に金」をトキメキへ. *文芸春秋* 2011; 4月号: 329-30.
- 6) 大木隆生. 治験立国による日本経済再生ビジョン. *日外会誌* 2011; 112(3): 155.
- 7) 大木隆生. 頸動脈狭窄症の最近の動向: 特集に寄せて. *日外会誌* 2011; 112(6): 370.
- 8) 大木隆生. Open HEART: 血管外科学教授の使命. *心臓* 2011; 42(4): 423-4.
- 9) 大木隆生. 【徹底! 被ばく低減化計画】(Part 1) 放射線防護と管理 *Clinical Report Reasonable* な放射線防護法を導入して 慈恵医大におけるラドネックの使用経験. *Rad Fan* 2011; 9(8): 62-3.
- 10) 大木隆生. 【大動脈瘤治療の up to date】ステントグラフト治療 胸腹部大動脈瘤 手術不能の胸腹部大動脈瘤治療に対する枝付きステントグラフト術. *日外会誌* 2011; 112(1): 26-31.
- 11) 石田 厚, 金岡祐司, 大木隆生. これからの専門医資格と修練プログラム血管内治療を含む, これからの血管外科専門医資格と修練プログラム 慈恵医大での経験から. *日血管外会誌* 2011; 20(6): 823-7.
- 12) 佐久田斉. 海外文献紹介: 間歇性跛行に対する監視下運動療法の多施設無作為化臨床試験: フィードバックの有無による比較. *Angiol Front* 2011; 10(2): 162-4.
- 13) 佐久田斉. 海外文献紹介: 重症虚血肢の大切断および死亡に対する線維芽細胞増殖因子 NV1FGF を用いた遺伝子治療の効果: プラセボ対象ランダム化試験. *Angiol Front* 2011; 10(3): 240-2.
- 14) 佐久田斉. 海外文献紹介: 小口腹腹部大動脈瘤に対する早期血管内大動脈瘤治療とサーベイランスとの比較: 無作為試験 (CAESAR 試験) の結果. *Angiol Front* 2011; 10(4): 339-42.
- 15) 太田裕貴, 大木隆生. 【大動脈瘤・大動脈解離と MDCT】大動脈ステント治療と MDCT EVAR における MDCT 診断のポイント. *心 CT* 2011; 10: 91-9.
- 16) 金子健二郎, 石田 厚, 大木隆生. 診断の指針 治療の指針 血管外科領域の血管内治療. *綜合臨* 2011; 60(7): 1617-8.
- 17) 金子健二郎. 若手の疑問に答える 腹部大動脈瘤術後の片麻痺. *血管外科* 2011; 30(1): 192-4.
- 18) 宿澤孝太, 墨 誠, 田中克典, 大木隆生. 【末梢動脈疾患 インターベンションと外科治療の選択】治す期待される今後の治療法. *Heart View* 2011; 15(4): 401-7.
- 19) 宿澤孝太, 墨 誠, 金岡祐司, 大木隆生. 【頸動脈狭窄症の最近の動向】脳梗塞ゼロを実現した慈大式小切開 Eversion 内膜剥離術. *日外会誌* 2011; 112(6): 394-8.
- 20) 手塚雅博, 墨 誠, 大木隆生. 【外科領域のステント治療の現状と展望】血管外科領域のステント治療の現状と展望. *外科治療* 2011; 104(6): 896-906.
- 21) 平松友雅, 芦塚修一, 吉澤稔治, 大木隆生. 【小児がんにおける外科治療】小児の膝頭部腫瘍に対する幽門輪温存膝頭十二指腸切除術の手術手技. *小児外科* 2011; 43(5): 521-4.
- 22) 芦塚修一, 金井正樹, 吉澤稔治, 桑島成央, 黒部 仁, 大橋伸介, 大木隆生. 新生児期に行う anterior sagittal anorectoplasty. *日小外会誌* 2011; 47(1): 26-30.



23) 芦塚修一, 吉澤穰治, 桑島成央, 黒部 仁, 田中圭  
 一朗, 大橋伸介, 大木隆生. 胆道拡張症に合併した胆  
 道穿孔の2例. 日小外会誌 2011 ; 47(2) : 231-6.

### III. 学会発表

- 1) Ohki T. Opening remarks and introductions. 12th Annual Congress of Asian Society for Vascular Surgery and 6th Asian Venous Forum. Taipei, Sept.
- 2) Ohki T. Endovascular repair of arterial aneurysms. 12th Annual Congress of Asian Society for Vascular Surgery and 6th Asian Venous Forum. Taipei, Sept.
- 3) Ohki T. Current status and future horizons of vascular surgery a special lecture. 12th Annual Congress of Asian Society for Vascular Surgery and 6th Asian Venous Forum. Taipei, Sept.
- 4) Ohki T. Percutaneous EVAR under local anesthesia. 53rd Annual World Congress · ICA 2011 International College of Angiology. Nusa Dua, Sept.
- 5) Shukuzawa K, Maeda K, Kaneko K, Ohta H, Sumi M, Tanaka K, Kurosawa K, Hirayama S, Tachihara H, Sakuda H, Toya N, Kanaoka Y, Ishida A, Ohki T. Endovascular aneurysm repair is safe and effective for advanced age patients. 53rd Annual World Congress · ICA 2011 International College of Angiology. Nusa Dua, Sept.
- 6) Fukushima S, Toya T, Tumura K, Takizawa R, Shukuzawa K, Maeda K, Kaneko K, Ohta H, Sumi M, Tanaka K, Kurosawa K, Hirayama S, Tachihara H, Sakuda H, Toya H, Kanaoka Y, Ishida A, Ohki T. Treatment strategy for visceral artery aneurysm. 53rd Annual World Congress · ICA 2011 International College of Angiology. Nusa Dua, Sept.
- 7) Toya T, Sumi M, Shukuzawa K, Maeda K, Kaneko K, Ohta H, Tanaka K, Kurosawa K, Hirayama S, Tachihara H, Toya N, Kanaoka Y, Sakuda H, Ishida A, Ohki T. TachoComb surgical collagen patch for control of bleeding in vascular surgery : randomized controlled study. 53rd Annual World Congress · ICA 2011 International College of Angiology. Nusa Dua, Sept.
- 8) Takizawa R, Shukuzawa K, Maeda K, Kaneko K, Ohta H, Sumi M, Tanaka K, Kurosawa K, Hirayama S, Tachihara H, Sakuda H, Toya N, Kanaoka Y, Ishida A, Ohki T. Embolic complications after endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm. 53rd Annual World Congress · ICA 2011 International College of Angiology. Nusa Dua, Sept.
- 9) Tumura K, Shukuzawa K, Maeda K, Kaneko K, Ohta H, Sumi M, Tanaka K, Kurosawa K, Hirayama S, Tachihara H, Sakuda H, Toya N, Kanaoka Y, Ishida A, Ohki T. Treatment of an aorto-duodenal fistula following surgical repair of an abdominal aortic aneurysm. 53rd Annual World Congress · ICA 2011 International College of Angiology. Nusa Dua, Sept.
- 10) Toya N, Ishida A, Fujita T, Ohki T. Embolic complications after endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm. ISW (International Surgical Week) 2011. Yokohama, Aug.
- 11) Ishida A, Toya N, Fujita T, Ohki T. Short-term outcomes of 43 patients with visceral artery aneurysms treated in a high-volume center. ISW (International Surgical Week) 2011. Yokohama, Aug.
- 12) 大木隆生. (ランチョンセミナー) 外科医は世界一のお金持ち:衣食足りたらトキメキをもとめよ. 第111回日本外科学会定期学術集会. 東京 (誌上開催), 5月.
- 13) 戸谷直樹, 手塚雅博, 宿澤孝太, 原 正幸, 金子健二郎, 前田剛志, 太田裕貴, 墨 誠, 田中克典, 黒澤弘二, 平山茂樹, 立原啓正, 金岡祐司, 石田 厚, 大木隆生. (シンポジウム) 腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術の遠隔期成績. 第111回日本外科学会定期学術集会. 東京 (誌上開催), 5月.
- 14) 石田 厚, 手塚雅博, 鈴木俊亮, 宿澤孝太, 原 正幸, 前田剛志, 金子健二郎, 太田裕貴, 墨 誠, 田中克典, 黒澤弘二, 平山茂樹, 立原啓正, 戸谷直樹, 金岡祐司, 大木隆生. ステントグラフト時代における血管外科医のトレーニング 施設集約化により open 手術も血管内手術も習得できる. 第111回日本外科学会定期学術集会. 東京 (誌上開催), 5月.
- 15) 金岡祐司, 手塚雅博, 宿澤孝太, 原 正幸, 金子健二郎, 前田剛志, 太田裕貴, 墨 誠, 田中克典, 黒澤弘二, 平山茂樹, 立原啓正, 戸谷直樹, 石田 厚, 大木隆生. 胸部下行大動脈瘤に対するステントグラフト術の中期成績. 第111回日本外科学会定期学術集会. 東京 (誌上開催), 5月.
- 16) 黒澤弘二, 手塚雅博, 鈴木俊亮, 原 正幸, 馬場 健, 宿澤孝太, 前田剛志, 金子健二郎, 太田裕貴, 墨 誠, 田中克典, 平山茂樹, 立原啓正, 戸谷直樹, 金岡祐司, 石田厚, 大木隆生. 慢性解離性大動脈瘤に対するステントグラフト治療: Partial exclusion vs. Complete exclusion の比較. 第111回日本外科学会定期学術集会. 東京 (誌上開催), 5月.
- 17) 田中克典, 手塚雅博, 鈴木俊亮, 宿澤孝太, 原 正幸, 金子健二郎, 前田剛志, 太田裕貴, 墨 誠, 黒澤弘二, 平山茂樹, 立原啓正, 戸谷直樹, 金岡祐司, 石田 厚, 大木隆生. 総腸骨動脈瘤を伴う腹部大動脈瘤における枝付きステントグラフトによる内腸骨動脈温存の試み. 第111回日本外科学会定期学術集会. 東京

(誌上開催), 5月.

- 18) 墨 誠, 宿澤孝太, 原 正幸, 前田剛志, 金子健二郎, 太田裕貴, 黒澤弘二, 田中克典, 平山茂樹, 立原啓正, 戸谷直樹, 金岡祐司, 石田 厚, 大木隆生. 胸部ステントグラフト留置時の正確性に及ぼす因子解析-TAGを正確に留置するために-. 第111回日本外科学会定期学術集会. 東京(誌上開催), 5月.
- 19) 宿澤孝太, 原 正幸, 前田剛志, 金子健二郎, 太田裕貴, 墨 誠, 黒澤弘二, 田中克典, 平山茂樹, 立原啓正, 戸谷直樹, 金岡祐司, 石田 厚, 大木隆生. 当科における内臓動脈瘤の治療戦略と中期成績. 第111回日本外科学会定期学術集会. 東京(誌上開催), 5月.
- 20) 芦塚修一, 馬場優治, 平松友雅, 大橋伸介, 田中圭一郎, 黒部 進, 桑島成央, 吉澤穠治, 大木隆生. 小児および重症身体障害児(者)の胃食道逆流症(GERD)に対する腹腔鏡下噴門形成術の適応範囲 第一選択は開腹術か腹腔鏡手術か? 第111回日本外科学会定期学術集会. 東京(誌上開催), 5月.

#### IV. 著 書

- 1) 大木隆生. 第八章:ステントグラフト内挿術の将来展望と課題 1. 腹部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフト治療の手法と成績. 古森公浩(名古屋大学)編. 腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術マスターガイド. 東京:南山堂, 2011. p.139-51.
- 2) 大木隆生. 総論 18. 再生医学. 北島政樹<sup>1)</sup>監修, 加藤治文<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>国際医療福祉大学), 畠山勝義(新潟大学), 北野正剛(大分大学)編. 標準外科学. 第12版. 東京:医学書院, 2011. p.228-37.
- 3) 大木隆生. 動脈疾患, 静脈疾患. Year Note:内科・外科編. 2012年版. 東京:メディックメディア, p.147-59, 60-4.
- 4) 石田 厚, 大木隆生. 第二章:腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術の歴史と欧米の治療成績. 古森公浩(名古屋大学)編. 腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術マスターガイド. 東京:南山堂, 2011. p.9-16.
- 5) 太田裕貴, 金岡祐司, 大木隆生. EVARのpit-fallとその対策. 重松 宏監修, 太田 敬, 小櫃由樹生編. 標準血管外科学Ⅲ:日本血管外科学会教育セミナーテキスト. 東京:メディカルトリビューン, 2011. p.94-101.
- 6) 太田裕貴, 金岡祐司, 大木隆生. Trufill DCS Orbitを用いた「ヨット部作戦」テクニック. Clinical Update. 2011.
- 7) 前田剛志, 太田裕貴, 黒澤弘二, 大木隆生. 第5章:その他のインターベンション 4. 大動脈瘤に対するステントグラフト. 横井宏佳(小倉記念病院)編. EVTの基本とコツ:格段にうまくいく:症例でわかるデバイスの選択・操作とトラブルシューティング.

東京:羊土社, 2011.

- 8) Kaneko K, Kanaoka Y, Ohki T. Section VI. Endovascular management of aneurysmal disease 18. Endovascular management of abdominal aortic aneurysms. In: Ivan PC, Ravish S, Jay SY, editors. Practical peripheral vascular intervention. Second Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011. p.279-301.

#### V. その他

- 1) 大木隆生. 血管外科医・大木隆生医師の超難関手術に密着! テレビ朝日. スーパーJチャンネル. 2011.6.
- 2) 大木隆生. 閉塞性動脈硬化症と下肢静脈瘤. テレビ東京. 話題の医学. 2011.7.
- 3) 大木隆生. からだ 医療のページ:下肢静脈瘤治療. 読売新聞 2011年9月8日:朝刊9面.
- 4) 大木隆生. 人生最後の20年を健やかに生きるために! 名医6人からの最終提言. 週刊新潮 2011:56(37):146-53.
- 5) 大木隆生. 銀座静脈瘤センターで行われている低侵襲な日帰りの下肢静脈瘤に対するレーザー治療の様子. 日本テレビ. スッキリ. 2011.9.
- 6) 大木隆生. 8割が女性“下肢静脈瘤”世界的血管外科医の手術密着. テレビ朝日. ワイドスクランブル. 2011.8.

## 整形外科学講座

教授：丸毛 啓史	膝関節外科，骨・靱帯の生化学
准教授：浅沼 和生 (第三病院)	骨・軟部腫瘍
准教授：杉山 肇 (神奈川リハビリテーション病院)	股関節外科
准教授：大谷 卓也	股関節外科
准教授：曾雌 茂	脊椎外科，骨代謝
准教授：斎藤 充	骨代謝
講師：窪田 誠	足の外科
講師：吉田 衛 (国立西埼玉中央病院)	肩関節外科，リウマチ
講師：上野 豊 (第三病院)	股関節外科
講師：藤井 英紀 (柏病院)	股関節外科
准教授：舟崎 裕記 (兼任)	肩関節外科，スポーツ傷害

### 教育・研究概要

#### I. 腱板全層断裂に対する保存的治療におけるMRIの経時的変化

腱板全層断裂に対して保存的治療を行った結果、症状が改善した18例の初診時と症状改善後におけるMRIの経時的変化を各部位における高輝度領域に注目して検討した。その結果、13例では疼痛点が20点以上に改善後もMRIでみられる高輝度領域の変化が観察されなかったことから、MRI所見は症状の改善を鋭敏に反映するものではなかった。5例で肩峰下滑液包、肩甲上腕関節、上腕二頭筋腱鞘における高輝度領域が縮小していたが、これらは他に比べて、症状改善からMRIまでの期間が有意に長期となっており、最短で6か月であった。

#### II. 術中CT画像を用いたナビゲーション手術の有用性の検討

脊椎手術（側弯症）における術中real-time CTを用いたnavigation surgeryの有用性と精度について検討した。Single time multi-level registrationでnavigationを行っても従来の方法と遜色のない手術成績と精度が得られた。

#### III. 特発性側弯症の進行予測—身長発育速度との関連について—

日本人女子の特発性側弯症患者の身長発育速度曲線を求め、その特徴について検討した。その結果、側弯症患者では一般女子と比べて身長発育速度がよ

り大きく、身長発育期間はより短い傾向がみられた。第2次性徴期における発育パターンの違いが脊柱彎曲に影響を与えていることが示唆された。

#### IV. 多椎間MIStの有用性について

従来単椎間での使用が主流であったMIStを3椎間以上の多椎間固定に応用した。本法は出血量や手術時間を減少させることができ、低侵襲な手術が要求される高齢者や転移性脊椎腫瘍例、あるいは全身状態不良例に対して有用である。

#### V. Patient-specific templating techniqueを用いた人工膝関節置換術と従来法との比較、各種ガイド間の比較

Patient-specific templating法はナビゲーションシステム(Computer Assisted Surgery, 以下CAS)をさらに一歩進めた先進的な技術として位置づけられる。我々はPatient-specific cutting guideを用いた人工膝関節置換術を行い、インプラント設置精度について検討し、CASと同等の正確性が得られることを確認した。従来法による手術との比較検討や、三次元的アライメントの再現性、術前計画ソフトの利便性、ガイドの形状・適合性等に関して各Patient-specific cutting guide間の前向きな比較検討を行っている。

#### VI. 末期股関節症の単純X線所見からみた原因疾患の特定—発育性形成不全と他疾患との比較—

末期OAの単純X線像から、OA発症への発育性形成不全(DDH)の関与を特定する方法を検討した。末期OA 259股を対象とし、既往歴や画像所見からDDH由来か否かで4群に分類した。その結果、骨頭の上外側への亜脱臼傾向の評価において各群間に有意差が得られ、末期OAにおいても、単純X線所見からOA発症におけるDDHの関与を特定できる可能性が示唆された。

#### VII. 寛骨臼回転骨切り術の成績—HAブロック使用による手術手技改良の試み—

寛骨臼回転骨切り術(RAO)で良好な臼蓋被覆を獲得するために、関連施設症例で骨切りラインの変更と骨切り部へのHAブロック移植を試行した。371例450股のRAO症例において、JOAスコア、CE角、臼蓋傾斜角の改善が得られた。関節症が進行した症例は全体の25%であり、7関節が人工関節に移行した。手術手技の改良により、臨床的にもX線学的にも良好な成績を得ることができた。

## VIII. 進行性の扁平足を合併した有痛性外脛骨の手術症例の検討

進行性の扁平足を合併した、有痛性外脛骨の手術症例を検討した。症例は53歳と62歳の女性で、足部内側の疼痛と進行性の扁平足を認めた。外脛骨を認めたが、後脛骨筋腱実質部の変性所見はなかった。外脛骨の摘出、後脛骨筋腱の縫着、扁平足の矯正術を行い、扁平足は矯正され、疼痛は軽減した。一般に外脛骨に伴う扁平足は進行しないとされるが、近年、外脛骨の存在が底側踵舟靭帯の変性断裂や進行性扁平足の発生要因になることが報告されている。症例はいずれも中年以降の女性であり、加齢により外脛骨と舟状骨の連結部が脆弱化し、その部分の破綻により後脛骨筋の筋力が有効に伝達されなくなり、内側縦アーチの低下をきたしたと思われる。またこのような症例では、外脛骨の処置のみでは不十分で、骨性の外反扁平足対策も加える必要があると考えている。

## IX. CTを用いた $\beta$ -TCP移植部における骨形成とTCPの吸収評価法の開発

これまで骨欠損部に充填した $\beta$ -TCPの吸収と骨形成の評価には、単純X線像が用いられてきた。しかし撮影条件や評価者により一定した結果が得られず、客観的な評価は難しいと考えられてきた。そこで今回、CTを用いた評価法を開発し、 $\beta$ -TCPの吸収と骨形成状況を数値化することを試みた。 $\beta$ -TCPを充填したOpening HTO 29症例の術直後と術後6年のCTデータをイメージ解析ソフトosirixを用いて検索した。その結果、気孔率75% $\beta$ -TCPは完全に骨に置換されていたが、60% $\beta$ -TCPは一部残存していた。本法は従来のX線像に比べ正確に、かつ容易に $\beta$ -TCP量を定量的に判定することが可能である。

## X. 脊椎圧迫骨折の重症度の独立した危険因子の探索

骨粗鬆症性椎体骨折の重度圧潰に伴う脊椎変形は、ADLの低下をもたし、その後の新規骨折の危険因子になる。脊椎骨折の重度圧潰の危険因子を明らかにすることは、その後の骨折予防や治療法の選択にも有用な情報をもたらす。骨強度は骨密度と骨質により規定されている。我々はこれまでに、動脈硬化因子である血中ホモシステイン(Hcys)高値に伴う骨コラーゲンの善玉架橋の低形成や悪玉架橋ペントシジン(Pen)の過形成が、骨質低下をもたらすことを明らかにしてきた。さらに、血中Hcys

や尿中Penの高値が独立した骨折リスクとなることを前向き研究から報告し、骨質マーカーとしての有用性を見出した。また、低骨密度+骨質劣化型骨粗鬆症例では、低骨密度単独型に比べて骨折リスクが有意に高まることを報告した。そこで今回、骨質の低下が椎体骨折の重症度(圧潰の程度)に影響を及ぼす因子となるか検証した。【方法】対象は長野コホート(RIPID)に登録した閉経後女性943名(67 $\pm$ 10歳)である。椎体骨折の圧潰の評価は、SQ法によるGenant分類(Grade I:圧潰25%未満, Grade II:25~40%, Grade III:40%以上)で行った。検討した項目は、年齢、骨密度、体格指数(BMI)、血クレアチニン(Cr)、骨質マーカー(尿Pen、血Hcys)、骨吸収マーカー(尿中NTx)、血CaPiである。Grade I、II、IIIに関して検討項目を独立因子とした重回帰分析を行った。【結論】骨質劣化マーカーであるペントシジン、ホモシステインの高値は、独立した椎体骨折重度圧潰の独立した危険因子であるのに対し、体格、腎機能、骨吸収マーカーは関連因子ではなかった。骨質の低下は、椎体骨折の重症度に影響を及ぼす因子と考えられる。

### 「点検・評価」

#### 1. 基礎研究に関して

当講座が、これまで行なってきた結合組織の細胞から臨床までの研究は、学際的に国内外から高い評価を得るようになった。今回、椎体重度圧潰に関する危険因子を初めて明らかにした。こうした結果をもとに重度圧潰を呈する症例には、骨密度と骨質を高めるテララーメイド治療が必要となり、その先駆けとなる。

#### 2. 臨床研究に関して

整形外科の診療は多岐にわたるが、当講座では丸毛教授就任以来、全ての運動器疾患に対応できる診療体制を築いてきた。膝関節、股関節、脊椎、肩関節、手外科、足の外科、外傷、骨代謝、リウマチと専門分野に班分けされて、専門外来を行なっている。診療分野に偏りが無い整形外科外来は、当講座の特徴であり、今後も継続される。臨床研究のPatient-specific templating techniqueを用いた人工膝関節置換術の検討や、脊椎側弯手術における術中real-time CTを用いたnavigation surgeryの有用性の検討などは、手術技術の向上に直結したものである。こうした手術技術は、大学病院としての責務を全うしていく上で重要であり評価できる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Saito M, Marumo K, Ushiku C, Kato S, Sakai S, Hayakawa N, Mihara M, Shiraiishi A. Effects of alfacalcidol on mechanical properties and collagen cross-links of the femoral diaphysis in glucocorticoid-treated rats. *Calcif Tissue Int* 2011; 88(4) : 314-24.
- 2) Maeda K, Kobayashi Y, Udagawa N, Uehara S, Ishihara A, Mizoguchi T, Kikuchi Y, Takada I, Kato S, Kani S, Nishita M, Marumo K, Martin TJ, Minami Y, Takahashi N. Wnt5a-Ror2 signaling between osteoblast-lineage cells and osteoclast precursors enhances osteoclastogenesis. *Nat Med* 2012; 18(3) : 405-12.
- 3) Udaka J, Terui T, Ohtsuki I, Marumo K, Ishiwata S, Kurihara S, Fukuda N. Depressed contractile performance and reduced fatigue resistance in single skinned fibers of soleus muscle after long-term disuse in rats. *J Appl Physiol* 2011; 111(4) : 1080-7.
- 4) Saito M, Marumo K, Kida Y, Ushiku C, Kato S, Takao-Kawabata Ryoko, Kuroda T. Changes in the contents of enzymatic immature, mature, and non-enzymatic senescent cross-links of collagen after once-weekly treatment with human parathyroid hormone (1-34) for 18 months contribute to improvement of bone strength in ovariectomized monkeys. *Osteoporos Int* 2011; 22(8) : 2373-83.
- 5) Tanaka S, Kuroda T, Saito M, Shiraki M. Urinary pentosidine improves risk classification using fracture risk assessment tools for postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2011; 26(11) : 2778-84.
- 6) Chazono M, Saito S, Ryu K, Marumo K. Continuous skull traction followed by closed reduction in chronic pediatric atlantoaxial rotatory fixation. *Acta Neurochir (Wien)* 2011; 153(7) : 1443-5.
- 7) Mitome J, Yamamoto H, Saito M, Yokoyama K, Marumo K, Hosoya T. Non-enzymatic crosslinking pentosidine increase in bone collagen and are associated with disorders of bone mineralization in dialysis patients. *Calcif Tissue Int* 2011; 88(2) : 521-9.
- 8) Nojiri H, Saita Y, Morikawa D, Kobayashi K, Tsuda C, Miyazaki T, Saito M, Marumo K, Yonezawa I, Kaneko K, Shirasawa T, Shimizu T. Cytoplasmic superoxide causes bone fragility due to low turnover osteoporosis with impaired collagen cross-links. *J Bone Miner Res* 2011; 26(11) : 2682-94.
- 9) Soshi S, Inoue T, Kida Y, Ozawa M, Marumo K, Fukuda K, Nikaido T. Solitary fibrous tumor arising from periosteum in the thoracic spine. *Jikeikai Med J* 2011; 58(2) : 63-7.
- 10) Shinohara K, Soshi S, Kida Y, Shinohara A, Marumo K. A rare case of spinal injury : bilateral facet dislocation without fracture at the lumbosacral joint. *J Orthop Sci* 2012; 17(2) : 189-93.
- 11) 大谷卓也, 川口泰彦, 藤井英紀, 上野 豊, 為貝秀明, 加藤 努, 羽山哲生, 丸毛啓史. 進行期変形性股関節症に対する保存療法 運動療法と下肢押し出しエクササイズ. *Hip Joint* 2011; 37 : 1-4.
- 12) 曾雌 茂, 井上 雄, 中村陽介, 木田吉城, 牛久智加良, 篠原 光, 橋本蔵人, 丸毛啓史. Multi-axis C-arm CT装置 (Artis zeego) による術中CTを用いたナビゲーションの小経験. *J Spine Res* 2011; 2(10) : 1592-5.
- 13) 舟崎裕記, 吉田 衛, 菅 巖, 加藤壯紀, 笠間憲太郎, 丸毛啓史. 全身関節弛緩性を伴った外傷性肩関節前方不安定症に対する鏡視下手術. *肩関節* 2011; 35(2) : 357-60.
- 14) 曾雌 茂, 丸毛啓史, 茶蘭昌明, 井上 雄, 木田吉城, 牛久智加良, 篠原 光, Spengler DM. われわれの試作した横孔つき pedicle screw を用いた PMMA augmentation の効果 骨粗鬆症におけるスクリー引き抜き強度についての検討. *J Spine Res* 2011; 2(10) : 1663-7.
- 15) 曾雌 茂, 茶蘭昌明, 木田吉城, 牛久智加良, 祭友昭, 篠原 光, 橋本蔵人, 丸毛啓史. 側彎症患者における術中体位による大動脈の位置変化 Real time CT を用いた検討. *J Spine Res* 2011; 2(11) : 1761-5.
- 16) 斎藤 充, 木田吉城, 曾雌 茂, 丸毛啓史, 沢辺元司. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における骨脆弱化機序の解明 全身性 (骨・肺・血管・皮膚・血液・尿) コラーゲン分析をもとに. *Osteopor Jpn* 2011; 19(4) : 588-91.
- 17) 吉田 衛, 舟崎裕記, 菅 巖, 加藤壯紀, 笠間憲太郎, 丸毛啓史. 一次性拘縮肩の関節滑膜における遺伝子発現解析. *肩関節* 2011; 35(2) : 613-6.
- 18) 藤井英紀, 大谷卓也, 川口泰彦, 上野 豊, 為貝秀明, 加藤 努, 羽山哲生, 丸毛啓史. THA 後方進入法において後方軟部組織修復は術後の内旋可動域を制御できる 術前後の内旋角度の検討. *Hip Joint* 2011; 37 : 425-7.
- 19) 堀内忠一, 中村祐敬, 藤巻圭太, 杉山 肇, 加藤 努. 大径骨頭を用いた Metal on Metal 人工股関節. *日関病誌* 2011; 30(2) : 141-5.
- 20) 茶蘭昌明, 曾雌 茂, 井上 雄, 中村陽介, 篠原 光, 田中孝昭, 丸毛啓史. 特発性側彎症における脊柱彎曲進行に対する危険因子の検討. *J Spine Res* 2011; 2(11) : 1755-60.
- 21) 為貝秀明, 大谷卓也, 川口泰彦, 羽山哲生, 丸毛啓史. 股関節手術後の症候性肺塞栓症予防を主眼とした

- 低用量ワルファリン療法. 東日整災外会誌 2012 ; 24(1) : 1-5.
- 22) 為貝秀明, 大谷卓也, 川口泰彦, 藤井英紀, 上野 豊, 加藤 努, 羽山哲生, 丸毛啓史. S-ROM-A 大腿骨システムを用いた初回 THA の短期成績. Hip Joint 2011 ; 37 : 512-5.
- 23) 戸野塚久紘, 菅谷啓之, 高橋憲正, 河合伸昭, 中島亮, 寺谷 威, 真鍋博規, 安藤 晃, 森石丈二. 鏡視下腱板修復術後3ヵ月における目標可動域の設定 術後2年までの可動域変化からみた検討. 肩関節 2011 ; 35(3) : 877-81.
- 24) 茶藪昌明, 曾雌 茂, 井上 雄, 木田吉城, 田中孝昭, 丸毛啓史. 頸椎・上位胸椎におけるフリーハンド椎弓根スクリュー刺入による後方再建術の初期経験. J Spine Res 2011 ; 2(10) : 1583-7.
- 25) 宇高 潤, 照井貴子, 福田紀男, 石渡信一, 栗原 敏, 丸毛啓史. 骨格筋の基礎科学 萎縮に伴う構造変化が生理機能にもたらす影響. 日整会誌 2011 ; 85(7) : 432-6.
- 26) 吉村良介, 杉山 肇, 加藤 努, 勝又壮一, 大谷卓也, 丸毛啓史. metal on metal THA の短期成績. 東日整災外会誌 2011 ; 23(2) : 241-4.
- 27) 戸野塚久紘, 菅谷啓之, 高橋憲正, 河合伸昭, 立原久義, 寺林伸夫. 少年期野球肘内側障害に対する保存療法における理学療法の重要性. 日整外スポーツ医会誌 2011 ; 31(2) : 171-5.
- 28) 岩間 徹, 米田 進, 丸毛啓史, 舟崎裕記, 六本木哲, 梶原宗介, 石井美紀, 木下一雄. イラストによる投球フォーム指導. 日臨スポーツ医会誌 2011 ; 19(3) : 460-5.
- 29) 木下一雄, 樋口謙次, 下地大輔, 日熊美帆, 斎藤愛子, 大谷卓也. THA 術後患者の靴下着脱動作を獲得するための具体的な目標値の検討. Hip Joint 2011 ; 37(Suppl.) : 118-21.
- 30) 戸野塚久紘, 菅谷啓之. 【野球肘の診療をめぐって - 競技復帰のための実践 -】 成長期アスリートの野球肘 内側障害に対する積極的保存療法. 臨スポーツ医 2012 ; 29(3) : 255-60.

## II. 総 説

- 1) 丸毛啓史, 斎藤 充. 【骨粗鬆症 - 骨粗鬆症研究の進歩 -】 骨粗鬆症の治療法の進歩 骨粗鬆症の薬物治療 PTH 製剤. 日臨 2011 ; 69(7) : 1264-9.
- 2) 杉山 肇. 【Femoroacetabular impingement 病態と治療】 FAI に対する鏡視下手術. Orthopaedics 2011 ; 24(4) : 52-7.
- 3) 大谷卓也, 丸毛啓史. 【若年者(40歳未満)の進行期・末期股関節症の病態と治療】 関節温存手術 若年者(40歳未満)の進行期・末期股関節症に対する筋解離術.

関節外科 2011 ; 30(9) : 1045-50.

- 4) 舟崎裕記. 【スポーツ障害のリハビリテーション】 腰椎疾患・腰痛のマネージメント. 総合リハ 2011 ; 39(9) : 853-7.
- 5) 曾雌 茂. 【脊椎・脊髄画像診断】 腰椎部疾患 腰部脊柱管狭窄症, 腰椎変性すべり症. Orthopaedics 2011 ; 24(11) : 87-95.
- 6) 斎藤 充. B群ビタミン・ホモシステイン代謝からみるロコモティブシンドロームと生活習慣病との接点. ビタミン 2011 ; 85(2) : 57-62.
- 7) 斎藤 充, 丸毛啓史. 【骨粗鬆症の臨床最前線】(Part3) 骨質 Beyond BMD 材質特性と骨強度 骨質評価のエビデンス. Bone Joint Nerve 2011 ; 1(2) : 279-87.
- 8) 加藤 努, 杉山 肇. 【新人ナース復習号 とりあえず知っておきたい機能解剖と関節可動域】 股関節の機能解剖. 整外看 2011 ; 16(10) : 1002-6.
- 9) 斎藤 充, 丸毛啓史. 【骨粗鬆症 - 骨粗鬆症研究の進歩 -】 骨粗鬆症の成因と骨代謝研究の進歩 骨質とコラーゲン架橋形成. 日臨 2011 ; 69(7) : 1189-97.
- 10) 木田吉城, 斎藤 充, 丸毛啓史. 【骨粗鬆症の臨床最前線】(Part4) 治療薬, 特に骨吸収抑制剤の使い分け 骨質からみた骨吸収抑制剤の使い分け 骨質劣化型骨粗鬆症に対する使い分け. Bone Joint Nerve 2011 ; 1(2) : 325-30.

## III. 学会発表

- 1) 湯川充人, 千野博之, 中神祐介, 酒井伸英, 丸毛啓史. 上肢軟部腫瘍に対するMRI診断の正診率. 第54回日本手外科学会学術集会. 青森(誌上開催), 4月.
- 2) 曾雌 茂, 井上 雄, 茶藪昌明, 中村陽介, 木田吉城, 牛久智加良, 篠原 光, 橋本蔵人, 石塚怜王, 丸毛啓史. 側弯症患者の術中体位における椎体回旋と大動脈の位置変化-術中 real-time CT (Artis Zeego) を用いた検討-. 第40回日本脊椎脊髄病学会. 東京, 4月.
- 3) 丸毛啓史. (シンポジウム) MRI-based patient-specific jigs を用いた人工膝関節置換術. 第83回日本整形外科学会学術総会. 横浜, 5月.
- 4) 大谷卓也, 川口泰彦, 藤井英紀, 上野 豊, 為貝秀明, 加藤 努, 羽山哲生, 丸毛啓史. (シンポジウム) 不安定型大腿骨頭すべり症の治療 - 徒手整復の是非と今後の方向性 -. 第83回日本整形外科学会学術総会. 横浜, 5月.
- 5) 斎藤 充, 丸毛啓史. (シンポジウム) 骨質劣化型骨折の予防と治療: 骨質マーカーの可能性について. 第83回日本整形外科学会学術総会. 横浜, 5月.
- 6) Otani T, Fujii H, Kawaguchi Y, Ueno Y, Kato T, Tamegai H, Hayama T, Marumo K. Posterior soft tissue repair may control the range of post-operative hip internal rotation after primary total hip arthro-

- plasty through a posterior approach. 11th EFFORT Congress. Copenhagen, June.
- 7) Kida Y, Tanaka T, Soshi S, Hashimoto K, Marumo K. Incidence of lumbar spondylolisthesis in patients with severe knee or hip arthritis. 37th Annual Meeting International Society for the Study of the Lumbar Spine. Gothenburg, June.
  - 8) 池田 亮, 高橋由香里, 加藤總夫, 丸毛啓史. (サテライトシンポジウム: 痛みのありか~異分野から見た痛みに対する考え方) 慢性疼痛と情動-神経障害性疼痛による扁桃体内シナプス可塑的变化-. 第33回日本疼痛学会. 松山, 7月.
  - 9) 篠原 光, 曾雌 茂, 藤井英紀, 笠間憲太郎, 宮坂輝幸, 白 勝, 三橋 真, 石塚裕王, 丸毛啓史. (シンポジウム) 転移性脊椎腫瘍に対する最小侵襲脊椎制動固定術 (MIS<sub>t</sub>) の治療経験. 第51回関東整形災害外科学会および第60回東日本整形災害外科学会合同学会. つくば, 9月.
  - 10) Taguchi T, Kubota M, Tanabe N, Saito S, Miyanaga T, Kimura T, Marumo K. Clinical characteristics of degenerative rupture of the Achilles tendon. 4th Meeting of International Federation of Foot & Ankle Societies (IFFAS2011). Nara, Sept.
  - 11) 杉山 肇, 加藤 努, 堀内忠一, 中村祐敬, 羽山哲生, 大谷卓也, 丸毛啓史. (シンポジウム) スポーツ障害に対する股関節鏡手術. 第38回日本股関節学会. 鹿児島, 10月.
  - 12) 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤壮紀, 笠間憲太郎, 丸毛啓史. 腱板全層断裂に対する保存的治療におけるMRIの経時的変化. 第38回日本肩関節学会. 鹿児島, 10月.
  - 13) 斎藤 充, 丸毛啓史. (シンポジウム7: 骨粗鬆症) 薬剤の適応と選択: 骨質の視点から. 第26回日本整形外科学会基礎学術集会. 前橋, 10月.
  - 14) 宇高 潤, 福田紀男, 栗原 敏, 丸毛啓史. (パネルディスカッション2: 骨格筋の変性と再生) 筋萎縮に伴う組織学的変性が機能変化に及ぼす影響. 第26回日本整形外科学会基礎学術集会. 前橋, 10月.
  - 15) 田中孝昭, 熊谷吉夫, 丸毛啓史. (パネルディスカッション)  $\beta$ -TCPとPudduプレートをを用いたopening HTO. 第39回日本関節病学会. 横浜, 11月.
  - 16) Okutsu Y, Ikeda R, Takahashi Y, Marumo K, Kato F. Specific potentiation by CGRP of the excitatory synaptic transmission in the nociceptive amygdala of the mouse. 41st Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Washington DC, Nov.
  - 17) 篠原 光, 曾雌 茂, 井上 雄, 中村陽介, 木田吉城, 牛久智加良, 橋本蔵人, 石塚裕王, 篠原 恵, 丸毛啓史. (シンポジウム) 多椎間に施行した最小侵襲脊椎制動固定術 (MIS<sub>t</sub>) の治療成績. 第14回日本内視鏡低侵襲脊椎外科学会. 神戸, 11月.
  - 18) Kitasato S, Tanaka T, Chazono M, Kakuta A, Marumo K. Local application of alendronate controls bone formation induced by bone morphogenetic protein-2. 58th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). San Francisco, Feb.
  - 19) Kato S, Saito M, Marumo K. A distinctive biochemical collagen maturation process precedes the morphological development in fibroblasts derived from rabbit anterior cruciate and medial collateral ligament and patellar tendon *in vitro*. 58th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). San Francisco, Feb.
  - 20) 藤井英紀, 大谷卓也, 川口泰彦, 上野 豊, 為貝秀明, 加藤 努, 羽山哲生, 丸毛啓史. (パネルディスカッション) 当科における大腿骨転子下骨切り術併用人工股関節置換術の短期成績. 第42回日本人工関節学会. 宜野湾, 2月.
- #### IV. 著 書
- 1) 窪田 誠, 安部正敏 (群馬大学) 監修. 骨・筋肉・皮膚イラストレイテッド: 病態生理とアセスメント. 東京: 学研メディカル秀潤社, 2011.
  - 2) 斎藤 充. Chapter3. 酸化ストレスと糖尿病合併症 9. 骨粗鬆症. 山岸昌一 (久留米大学) 編. 糖尿病と酸化ストレス. 東京: メディカルレビュー社, 2011. p.135-45.
  - 3) 斎藤 充. 第IV章: 相互に関連する3大疾患 3. 骨代謝におけるAEGの蓄積. 太田博明 (国際医療福祉大学) 編. ウェルエイジングのための女性医療. 東京: メディカルレビュー社, 2011. p.177-86.
  - 4) 窪田 誠. 7. 足部痛をきたす主な疾患の診断と治療 足根骨間関節症. 木下光雄 (大阪医科大学) 専門編集, 中村耕三 (前東京大学) 総編集. 整形外科臨床パサージュ9: 足の痛みクリニカルプラクティス. 東京: 中山書店, 2011. p.140-50.
  - 5) 鈴木秀彦, 丸毛啓史. II. 手術法 手関節リウマチの手術 滑膜切除術. 黒坂昌弘 (神戸大学) 専門編集, 戸山芳昭 (慶應義塾大学) 総編集. 整形外科手術イラストレイテッド: 膝関節の手術. 東京: 中山書店, 2011. p.210-6.
- #### V. その他
- 1) 曾雌 茂. 腰痛症. MRテキストII: 疾病と治療 2012 臨床. 公益財団法人MR認定センター教育研修委員会監修. 東京: 公益財団法人MR認定センター, 2011. p.108-11.
  - 2) 斎藤 充. 謎の骨粗しょう症. NHKためしてガッ

## 脳神経外科学講座

- 主任教授：阿部 俊昭 脊髄空洞症，脊椎脊髄疾患  
教授：坂井 春男 頭蓋底外科  
教授：大井 静雄 小児脳神経外科  
教授：谷 諭 脊椎脊髄疾患，スポーツ外傷  
教授：村山 雄一 血管内治療  
准教授：池内 聡 頭蓋底外科，脊椎脊髄疾患  
准教授：尾上 尚志 脳血管障害  
准教授：長谷川 譲 末梢神経障害  
講師：宮崎 芳彰 脳血管障害  
講師：常喜 達裕 脳腫瘍  
講師：日下 康子 脳血管障害  
講師：田中 俊英 脳腫瘍，血管新生  
講師：石橋 敏寛 血管内治療

### 教育・研究概要

#### I. 脳血管障害

クモ膜下出血後の脳血管攣縮の発現機序の解明とその治療法の確立を目的とし，実験動物ないし剖検例より摘出した脳動脈の張力変化や血管径を測定する薬理学的研究を継続している。近年，血管平滑筋緊張の調節機構において細胞膜ポタシウムチャネルの役割が注目されており，クモ膜下出血に暴露された血管平滑筋のポタシウムチャネル機能の変化を検討した。その結果，イヌのクモ膜下出血モデルより摘出した攣縮脳動脈では，血管拡張薬（NO donor etc.）に対する弛緩反応におけるポタシウムチャネル機能の関与が増大していることが明らかとなった。文部科学省科学研究費の助成を受け，主幹脳動脈以外の微小血管系（穿通動脈など）におけるポタシウムチャネル機能の解析を行った。微小血管系では，主幹動脈と比較して，血管拡張機能におけるポタシウムチャネルの役割がより重要であることが示された。

また経頭蓋的超音波照射を用いた，血栓溶解療法の新しい device の開発を開始した。以前からの研究により，低周波数超音波は頭蓋骨透過性が良好なため，血栓溶解効果が大きいことが実証されている。ラット脳血栓モデルを用いた実験から，虚血モデルに出現する神経学的脱落症状の軽減に経頭蓋的超音波照射が有用であることが示された。さらに，脳実質内出血などをきたさない超音波照射条件を設定することに成功し，この成果を国際学術雑誌（Stroke）に報告した。現在，超音波照射による正常な頭蓋内



脳血管への影響を検討するために *in vivo* モデルを用いて超音波照射の安全性を確認するとともに、臨床応用を視野に専用の超音波照射プローブの開発に着手している。

## II. 血管内手術

### 1. 血管内手術

我々は新しい脳血管内治療システムの開発、動脈瘤の臨床研究、動脈瘤動物実験モデルの研究を行っている。

### 2. 脳動脈瘤治療

過去 8 年当院で診断された未破裂脳動脈瘤は 1,800 個を越え世界有数の症例数である。脳動脈瘤の破裂危険予測のデータベースとして症例を重ねている。生分解性ポリマーを用いた新世代の脳動脈瘤塞栓術用コイル、マトリックスコイルは FDA の認可を得、現在本邦でも臨床使用が開始された。Matrix coil を中心とした新たな臨床研究を、慈恵医大を中心として全国規模で開始し、現在 2nd step の調査を検討している。

### 3. 脳動脈瘤の血流動態解析による脳動脈瘤破裂因子に関する研究

東京理科大学との共同研究により脳動脈瘤の血流解析が行われている。脳動脈瘤破裂の原因、脳動脈瘤塞栓術後の再開通のメカニズムが、Computational fluid dynamics simulation system により解析されている。本研究は国内のみにとどまらず、米国数施設との共同研究を計画している。脳動脈瘤血流解析は、様々な施設が様々なパラメータを用いて、検討が行われている。これらを統一のデータベースを作製し、同一の脳動脈瘤の血流解析を、各施設が相補的に検討を行うことで、脳動脈瘤の破裂に関する因子、および塞栓術後の再開通に関わる因子を共同で検討を行う予定である。また Simens 社との共同研究にて、脳動脈瘤の血流解析ソフトの開発を行っている。

### 4. iStroke と Endovascular OR

2003 年以降慈恵医大から発信された新たな手術室の概念として血管撮影装置を備えた手術室が Endovascular OR である。本年よりこれに加え、iStroke というソフトを開発し Endovascular OR と連動して稼働している。これは、iPhone のアプリケーションソフトで、外出先からも救急患者の画像が確認可能であり、OR と連動することにより的確なアドバイスと手術支援を行う事が可能になった。現在当院を含め関連病院、附属病院で既に稼働開始している。その他全国の施設で導入が検討されている。

## III. 脳腫瘍

悪性脳腫瘍の予後は悪く、特に悪性神経膠腫の治療は外科的摘出、放射線治療、化学療法を併用する集学的治療が一般的であるが、それにもかかわらずいまだに 5 年生存率は 10% に満たない。悪性脳腫瘍の予後は、腫瘍の局所再発が大きな要因を占める。従って、有効な局所療法を開発することは患者にとって福音となることは間違いない。そこで我々は、ポリマーに化学療法を包埋した新たな局所療法を開発を試みている。我々が使用している温度可変性ポリマーは、常温では固形であるが低温になると液状化する。この温度可変性ポリマーにこれまで脳腫瘍に使用されてきた化学療法剤や脳血管閉鎖の影響で使用することが出来なかった薬剤、さらに近年、脳腫瘍に対する抗腫瘍効果が認められる事が報告されているプロテオソームインヒターを包埋し徐放させることにより局所療法として使用出来ないかを検討している。現在、アドリアマイシンなどを温度可変性ポリマーに包埋し *in-vitro*、*in-vivo* 実験を行っている。*In-vitro* では、ポリマーから薬剤が早期に排出されてしまうため、現在、各種薬剤をリポソームで包みさらにポリマーに包埋し薬剤の排出時間の延長をはかれないか検討中である。また、これまでも行ってきた患者自身の樹状細胞を用いた免疫療法を再発悪性脳腫瘍に対して学内倫理委員会承認のもとに行っている。これまでに約 20% の患者に腫瘍の一時的な縮小を認めた。現在症例数を増やし更なる検討を行っている。

## IV. 神経外傷

スポーツにおける頭部外傷は、個人レベルでの医師の参画はあるものの、組織的な取り組みが少ないのが現状で、本講座の特色の一つでもある。

本講座では、主に 3 つの事柄を行っており、継続されている。

### 1. スポーツにおける頭部外傷の現状調査

個々のスポーツ団体での現場の把握が十分でない場合が多く、多方面からの調査が必要であり、日本臨床スポーツ医学会、日本脳神経外傷学会と共同で調査を行っている。その結果からは、ウィンタースポーツでの重症頭部外傷の多さが浮き彫りにされた。

### 2. 脳振盪の重要性に関する啓発活動

脳振盪は直後には致死性の合併症を起し得ることの重要性と脳振盪の繰り返しにより、認知機能障害などの慢性脳損傷が多く見られることを、各種スポーツ関連事業、書籍などを通して啓発活動を続け

ている。

### 3. シミュレーションを用いた頭部外傷メカニズムの解析

頭部外傷メカニズムは不明な点が多いが、適切なシミュレーションモデルを作成することで、検討を加えることが出来た。これにより、メカニズムの解析のみならず、頭部外傷の際の脳損傷の予防手段の模索に役立つものと思われ、他大学と共同研究を続けている。

## V. 脊髄空洞症

我々の施設では年間50件以上の脊髄空洞症の手術を行っている。豊富な症例を基に以下のような、臨床研究を中心に行っている。

### 1. 髄液流通障害の評価

キアリ奇形に関連した脊髄空洞症において、頭蓋頸移行部の髄液流通障害が空洞の発生に関わっていることは明らかになりつつある。したがって、髄液流通障害の改善は外科的治療の目的となるが、どの程度の流通障害が空洞形成に寄与しており、またどの程度流通障害を解除すれば、空洞縮小化が得られるのかは明らかでない。髄液流通障害を定量的に評価する事は困難であるが、キアリ奇形において髄液流通路の狭窄を来しているのは下垂した小脳扁桃と歯突起などによる腹側よりの圧迫である。術前のMRIよりこれらの程度が、大孔減圧術による空洞縮小効果に影響があるかを検討している。

### 2. 空洞内容物の解析

空洞の発生機序はいまだ解明に至っていない。また空洞内溶液の組成については、髄液と同じとされているが、由来に関しては諸家による仮説が提唱されているが、結論に至っていない。我々は手術中、空洞内溶液を採取する際、抗生剤を投与し髄液と空洞内溶液中の抗生剤濃度を比較検討している。同時にサイトカインを測定し痛みとの関連を調べている。

## VI. 脊椎脊髄疾患

臨床活動においては、日本で最多の手術件数である脊髄空洞症をはじめ、各種脊椎変性疾患、脊髄腫瘍、血管内治療とリンクした脊髄血管障害など、多岐にわたり都内でも有数の症例を扱っている。また、整形外科との共同での手術も頻回に行われるようになり、脊椎脊髄外来を両科合同で発足した。

臨床研究としては、脊髄空洞症などの髄内病変による中枢性の疼痛などの問題を pain vision というハードウェアを用いながら掘り下げ始めている。

また変形性頸椎症に対する手術療法の一つである頸椎弓形成術に使用する新しいインプラントを開発し、大学の倫理委員会を通して手術で用い、良好な臨床成績を報告している。さらに本院中央棟手術室4室5室の soft tissue visualization system を用いた術中の Dyna CT による手術支援を利用することにより脊椎手術の精度の向上に努めている。現在ナビゲーションシステムとの併用が可能となり、世界的に見ても類を見ない手術支援システムが完成しつつある。

基礎研究としては脊髄損傷、脊髄再生医療などテーマで、学外研究で培った経験をもとに研究継続を計画している。

## VII. 小児脳神経外科

小児脳神経外科部門は母子センターが2002年10月に開設され、特に二分脊椎、水頭症、頭蓋顔面奇形、脳腫瘍などを中心に外来診療や手術治療を行っている。診療スタッフとして2003年4月から、国内他大学より12名、国外より9名（ドイツ、イタリア、オーストリア、ヨルダン等）の visiting fellow が加わり、活発なる臨床活動をベースに臨床研究を推進している。水頭症では胎児水頭症病態分析が推進され、幼若脳における髄液循環動態解析では、新たな学説の提唱を行っている。またドイツとの共同研究で神経内視鏡の開発を進め、その完成と共に臨床にも新たな手術手技を開発し、頭蓋内嚢胞における新たな手術アプローチを提唱したりしている。二分脊椎研究では年間全国トップの症例数をもとに国立精神・神経センター委託の班研究を主宰し、私どもの提唱してきた二分脊椎・外科解剖学的分類法 (EPSAC-SB) に基づいて、国内での前方視的共同調査を開始し、現在、国際共同調査も進行させている。頭蓋顔面外科では、これもまた、全国一の症例数から年齢に対応した手術手技の開発をテーマにチーム医療を展開させ、その臨床研究が国際学会 (ISPN) の2004年学会賞及び2005年の国内学会賞 (JSPN) を受賞するに至っている。さらにドイツ・国際神経科学研究所 (INI) との共同臨床活動・研究でもスタッフをハノーバーに配置し、成果が上がっている。

医学界での他の活動としては、国際小児脳神経外科学会 (ISPN)、世界神経内視鏡会議 (ISGNE)、国際神経内視鏡連盟 (IFNE)、日本小児神経外科学会 (JSPN) などにおいて活動を展開している。

## 「点検・評価」

脳および脊髄・脊髄疾患の教育、研究を担う脳神経外科学講座では、早くから脊髄・脊髄疾患の臨床、研究への取り組みを開始し、本邦において有数の施設へと成長した。これに加え、世界に先駆け平成15年度に脳血管内治療センターを立ち上げ、世界初の開頭手術および血管内手術どちらにも対応できる手術室を開発し、最先端治療の教育・研究とその実施におおいに貢献している。国内でのその地位は確固たるものとなり、現在年間手術症例数は日本屈指を誇りながら、他に類を見ない特徴として、基礎的な研究がいずれも臨床に直結したものとなっていることである。動物実験施設においてブタ動脈瘤モデルを作成し、新規コイルやステントのトライアルおよびトレーニングを行うことや、他学との共同研究をもとにコンピューターシミュレーションを用いて、患者個々の病態に合わせたオーダーメイドの治療ができるようになってきている。また頭蓋底外科の分野では近年、下垂体腫瘍などの耳鼻咽喉科との共同で行う手術症例が増加し、内視鏡下頭蓋底手術に必要な周辺機器の開発・改良を行っている。さらに神経外傷、小児脳神経、脳腫瘍の研究・教育においても世界水準の研究が行われ成果を報告してきた。これらの成果は、教育にもおおいに活かされ、正確で新しい知識としてフィードバックされている。脊髄脊髄、脳血管内治療、神経内視鏡などの各学会認定の専門医を複数名擁し、本邦においてこれほどの高水準で脳神経外科のあらゆる分野を網羅出来ている講座は当大学において他にないと自負している。さらに日進歩の医療現場で世界水準の教育と研究の質を確保継続するためには、飽くなき探究心と忍耐が必要とされる。多様な難治疾患を抱える当講座にとって、細分化された疾患概念の研究を統合し、互いの研究成果を評価しあいながら共同で大きなプロジェクトを遂行していくことは、今日の研究・教育施設に従事する医師にとって必然的社会的責任と考える。この姿勢を崩さない限り当講座の魅力はさらに発展し、引き続き有能な人材の確保を実現出来るものと確信する。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Tani S, Nagashima H, Isoshima A, Akiyama M, Ohashi H, Tochigi S, Abe T. A unique device, the disc space-fitted distraction device for anterior cervical discectomy and fusion: early clinical and radiological evaluation. *J Neurosurg Spine* 2011; 12(4) : 342-6.

- 2) Kato N, Tanaka T, Sakamoto H, Arai T, Hasegawa Y, Abe T. Identification of a persistent primitive trigeminal artery following the transposition technique for trigeminal neuralgia: a case report. *Pain Res Manage* 2011; 16(5) : 357-9.
- 3) Murayama Y, Irie K, Saguchi T, Ishibashi T, Ebara M, Nagashima H, Isoshima A, Arakawa H, Takao H, Ohashi H, Joki T, Kato M, Tani S, Ikeuchi S, Abe T. Robotic digital subtraction angiography systems within the hybrid operating room. *Neurosurgery* 2011; 68(5) : 1427-32.
- 4) Tanaka T, Kato N, Sakamoto H, Arai T, Hasegawa Y, Abe T. Hemangiopericytoma in the trigone of the lateral ventricle. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2011; 51(5) : 378-82.
- 5) Sakamoto H, Tanaka H, Kato N, Arai T, Hasegawa Y, Abe T. Frontal sinus mucocele with intracranial extension associated with osteoma in the anterior cranial fossa. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2011; 51(8) : 600-3.
- 6) 郭 樟吾, 畑岡峻介, 谷野 慎, 岡田 富, 宮原宏輔, 市川輝夫, 藤津和彦. 錐体斜台部髄膜腫手術におけるCT-venographyを使った錐体静脈の灌流評価 Preliminary Report. *CI研究* 2011; 33(2) : 113-7.
- 7) 田中俊英, 坂本広喜, 加藤直樹, 荒井隆雄, 長谷川讓. 高用量メロベネム療法が奏功した脳膿瘍の2例. *Brain Nerve* 2011; 63(8) : 891-6.
- 8) 常喜達裕, 阿部俊昭, 新井 一, 岡田芳和, 吉田一成, 堀 智勝, 河瀬 斌. 脳梗塞後遺症に伴う意欲低下に対するニセルゴリンの臨床効果 やる気スコアを用いた多施設共同研究. *分子脳血管病* 2011; 10(2) : 251-5.

## II. 総 説

- 1) Terao T, Ishii T, Tani S, Abe T. Combination therapy of radiofrequency lumbar facet joint denervation and epidural spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2011; 51(11) : 805-9.
- 2) Arai T, Horiguchi K, Saeki N, Oka H, Saito T, Takahashi-Fujigasaki J, Sakamoto H, Kato N, Dobashi H, Tanaka T, Hasegawa Y, Abe T. Surgical treatment of a calcified Rathke's cleft cyst with endoscopic extended transsphenoidal surgery--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2011; 51(7) : 535-8.
- 3) 谷 諭. 【脳疾患画像読影のコツとpitfall】トピックス各論 頭部外傷におけるCT/MRI. *MED REHABIL* 2011; 132 : 96-100.
- 4) 谷 諭. 【最新の治療デバイス】体内留置手術デバ

イス 頸椎固定ケージ. Clin Neurosci 2011; 29(4): 448-9.

- 5) 高尾洋之. 【携帯電子端末 (iPad/スマートフォン) で医療現場はどう変わる?】医療現場における携帯電子端末の活用の現状と今後の可能性. Nurs BUSINESS 2011; 5(9): 786-90.
- 6) 磯島 晃, 阿部俊昭. 【痛みとしびれのサイエンス基礎と臨床】(第4章) 痛み, しびれをきたす疾患 脊髄空洞症. 脊椎脊髄ジャーナル 2011; 24(5): 453-6.
- 7) 阿部俊昭. 【手の症候】疾患別の手の症候 脊髄空洞症の手の症候. 脊椎脊髄ジャーナル 2011; 24(7): 721-4.
- 8) 村山雄一, 石橋敏寛, 佐口隆之, 荏原正幸, 荒川秀樹, 入江是明, 長島弘泰, 磯島 晃, 大橋洋輝, 加藤正高, 高尾洋之, 常喜達弘, 池内 聡, 阿部俊昭. 【21世紀の Operation Suite】Image-guided Operating roomの現状と将来展望. 脳神外ジャーナル 2011; 20(4): 254-8.
- 9) 日下康子, 阿部俊昭. 【疑問解決 小児の診かた】疾患別の診療 神経疾患 小児の脳死判定で問題となる点はなんですか. 小児内科 2011; 43(増刊): 833-6.
- 10) 管 一成, 高尾洋之. 【各診療科が認める3D画像の実力 [Part 1]】広がる利用度と実力を示す 3次元画像が果たす臨床上の有用性を脳血管障害・脳腫瘍から考察する. 新医療 2011; 38(8): 93-6.

### III. 学会発表

- 1) Murayama Y, Takao H. Real-time stroke and therapy telemedicine system using cellular phone. Anatomy-Biology-Clinical-Correlation Working Group in Interventional Neuroradiology 2012. Vald'Isere, Jan.
- 2) 磯島 晃, 大橋洋輝, 長島弘泰, 谷 諭, 阿部俊昭. Failed FMDの原因と治療. 第26回日本脊髄外科学会. 沼津, 6月.
- 3) 日下康子, 梶原一輝, 鈴木雄太, 阿部俊昭. 左中大脳動脈狭窄症からもやもや病への進展を追跡し得た成人発症もやもや病の一症例. 日本脳神経外科学会第70回学術総会. 横浜, 10月.
- 4) 森 良介, 常喜達裕, 松脇由典, 阿部俊昭. 術中CTを用いた内視鏡下経蝶形骨洞手術の進歩. 日本脳神経外科学会第70回学術総会. 横浜, 10月.
- 5) 田中俊英, 青木 建, 中村 文, 渡邊充洋, 荒井隆雄, 長谷川譲, 小山 勉, 原田潤太, 阿部俊昭. グリオーマに対する術中MRI併用開頭手術は何をもたらしたか? - 慈恵医大柏病院におけるグリオーマの治療成績を振り返って-. 日本脳神経外科学会第70回学術総会. 横浜, 10月.
- 6) 石橋敏寛, 村山雄一, 荏原正幸, 荒川秀樹, 入江是明, 加藤正高, 小林紀方, 高尾洋之, 梶原一輝, 西村健吾, 阿部俊昭. プラーク性状評価を元にした頸動脈ステント留置術の治療成績. 日本脳神経外科学会第70回学術総会. 横浜, 10月.
- 7) 赤崎安晴, 菊池哲郎, 本間 定, 山本洋平, 荒井隆雄, 田中俊英, 常喜達裕, 阿部俊昭. 樹状細胞とグリオーマ幹細胞の融合細胞を用いた免疫療法による抗WT1免疫反応の誘導. 第29回日本脳腫瘍学会学術集会. 下呂, 11月.
- 8) 梶原一輝, 村山雄一, 荏原正幸, 石橋敏寛, 荒川秀樹, 入江是明, 高尾洋之, 小林紀方, 西村健吾, 阿部俊昭. Stent assisted coiling 自験例からの検討 - technical pitfallを中心に -. 第27回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 千葉, 11月.
- 9) 高尾洋之, 村山雄一, 石橋敏寛, 大塚 忍, 増田俊輔, モハメド アシラフ, 鈴木貴志, 銭 逸逸, 山本 誠, 阿部俊昭. CFDを用いたPerforator領域の血流予測. 第27回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 千葉, 11月.
- 10) 結城一郎, 管 一成, ゴルシャン アリ, ピンター ス ハリー, キム ロバート, イン ニコール, ダックワイラー ゲイリー, ビニユエラ フェルナンドエイ, 村山雄一, ビニユエラ フェルナンド. Acute histologic changes observed in swine arteries treated with a mechanical thrombectomy device. 第27回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 千葉, 11月.
- 11) 荒川秀樹, 村山雄一, 石橋敏寛, 荏原正幸, 入江是明, 小林紀方, 高尾洋之, 梶原一輝, 西村健吾, 阿部俊昭. 脳動静脈奇形に対する治療の変遷 - Onyx お前の時代か? -. 第27回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 千葉, 11月.
- 12) 荏原正幸, 石橋敏寛, 荒川秀樹, 入江是明, 高尾洋之, 小林紀方, 梶原一輝, 西村健吾, 佐口隆之, 結城一郎, 村山雄一, 阿部俊昭. 後方循環脳動脈瘤の血管内治療 - 単一施設における8年間の中間成績 -. 第27回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 千葉, 11月.
- 13) 大橋洋輝, 谷 諭, 水野順一 (総合南東北病院), 高尾洋之, 弓削康平<sup>1)</sup>, 谷山竜介<sup>1)</sup> (成蹊大学), 磯島 晃, 長島弘泰, 秋山雅彦, 阿部俊昭. チタン製スパーサーを用いた頸椎椎弓形成術の構造解析. 第26回日本脊髄外科学会. 沼津, 6月.
- 14) 山本洋平, 秋山雅彦, 野田靖人, 諸岡 暁, 寺尾 亨, 阿部俊昭. 術後に改善を認める不随意運動を合併した慢性硬膜下血腫の一例. 第32回関東機能的脳外科カンファレンス. 東京, 9月.
- 15) 寺尾 亨, 石井卓也, 阿部俊昭. 難治性頸肩腕部痛を呈する胸郭出口症候群の診断と治療方針. 第32回関東機能的脳外科カンファレンス. 東京, 9月.
- 16) 栃木 悟, Ginsberg H (トロント大学), 秋山雅彦,

谷 諭, 阿部俊昭. 術中 C-arm 3D 画像によるナビゲーションと経皮的椎弓根スクリューを使用した minimally invasive TLIF の経験. 第 26 回日本脊椎外科学会. 沼津, 6 月.

- 17) 秋山雅彦, 中原成浩, 野田靖人, 諸岡 暁, 大橋洋輝, 長島弘泰, 磯島 晃, 谷 諭, 阿部俊昭. 脳神経外科医としての頸椎損傷診断の重要性. 日本脳神経外科学会第 70 回学術総会. 横浜, 10 月.
- 18) 入江是明, 村山雄一, 石橋敏寛, 荏原正幸, 荒川秀樹, 小林紀方, 高尾洋之, 梶原一輝, 西村健吾, 阿部俊昭. 破裂脳動脈瘤に対する脳血管内手術の治療成績: 再出血克服のための検討. 第 27 回日本脳神経血管内治療学会学術集会. 千葉, 11 月.
- 19) 常喜達裕, 荒井隆雄, 田中俊英, 赤崎安晴, 山本洋平, 阿部俊昭. 温度可逆性ポリマーを用いた脳腫瘍局所ドラッグデリバリーシステムの開発. 日本脳神経外科学会第 70 回学術総会. 横浜, 10 月.
- 20) Abe T. Surgical treatment of chiari and syringomyelia. 2nd Annual Meeting of Asia Spine. Fukuoka, Sept.

#### IV. 著 書

- 1) 谷 諭. 第 1 章: 救急医療 A. 治療 脳震盪 (SIS を含む). 山口 徹 (虎の門病院), 北原光夫 (農林中央金庫), 福井次矢 (聖路加国際病院) 総編集. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 2012 年版. 東京: 医学書院, 2012. p.41.
- 2) 荒川秀樹, 村山雄一. III. 血管障害 脊髄動上静脈奇形: 血管内手術. 寺本 明 (日本医科大学), 新井一 (順天堂大学), 塩川芳昭 (杏林大学), 大畑建治 (大阪市立大学) 編. NS NOW No.14: 脊髄外科: 脳神経外科医が識っておくべきエッセンシャル. 東京: メディカルビュー社, 2011. p.125-35.
- 3) 磯島 晃, 阿部俊昭. IV. 脊髄空洞症 脊髄癒着性くも膜炎: 空洞-くも膜下腔シャント術. 寺本 明 (日本医科大学), 新井 一 (順天堂大学), 塩川芳昭 (杏林大学), 大畑建治 (大阪市立大学) 編. NS NOW No.14: 脊髄外科: 脳神経外科医が識っておくべきエッセンシャル. 東京: メディカルビュー社, 2011. p.154-61.
- 4) 日下康子, 阿部俊昭. 2 章: 対象疾患 脳神経疾患. 五十嵐隆 (東京大学) 総編集, 楠田 聡 (東京女子医科大学) 専門編集. 小児科臨床ピクシス 26: 小児慢性疾患のサポート. 東京: 中山書店, 2011. p.96-101.
- 5) 阿部俊昭. III. 疾患別各論 脊椎・脊髄疾患 9. 脊髄空洞症. 小林祥泰 (島根大学), 水澤英洋 (東京医科歯科大学). 神経疾患最新の治療 2012-2014. 東京: 南江堂, 2012. p.264-6.

#### V. その他

- 1) 大橋洋輝, 谷 諭. 【脳神経疾患の理解がもっと深まる! 画像の読み方のツボ】 頭部外傷における画像診断のツボ Brain 2012; 2(3): 264-9.
- 2) 高尾洋之. 医療における CFD の役割-脳動脈瘤の治療判断と治療補助への応用について-. サイバネットニュース 2011; 132: 8-9.
- 3) 阿部俊昭. スポーツによる外傷と障害 (4) 頭部. 第 24 回 (平成 23 年度) 健康スポーツ医学講習会. 東京, 11 月.
- 4) 阿部俊昭. 手術の極意. 脊髄外科 2011; 25(3): 233.

## 形成外科学講座

教授：内田 満	顔面・手足の先天異常・変形
准教授：宮脇 剛司	頭蓋顎顔面外科
准教授：二ノ宮邦稔	顔面外傷，口唇口蓋裂
講師：松浦慎太郎	手外科，手足先天異常
講師：野嶋 公博	乳房再建，マイクロサージャリー
講師：岸 陽子	レーザー治療，手足先天異常

### 教育・研究概要

#### I. 基礎研究

##### 1. 赤外線サーモグラフィによるフラップの評価について

遊離皮弁による再建は安定した成績を示しているが，近年では放射線化学療法後縫合不全など合併症率は高く今後の課題となっている。術中にサーモグラフィを施行し，術野全域の温度を解析し，また術後の皮弁の温度解析をすることにより，術後合併症は予測可能かどうかを考察した。測定には医用サーモグラフィ NEC AVIO TVS-200EX を使用し，遊離空腸移植に関して術中の温度解析は日本形成外科学会および頭頸部癌学会で発表した。遊離空腸よりも合併症を引き起こすのは残存粘膜の可能性が示唆された。

##### 2. デザートヘッジホッグの機能解析

2008年 Mou らが巨指症患者の神経の肥厚部分に Desert Hedgehog の発現が，コントロール群（多指症患者）より有意に多いことを報告した。巨指症患者は神経だけではなく脂肪の増加が生じることに注目し，この部分での Desert Hedgehog の mRNA の発現と Desert Hedgehog, Patched2 の分泌を確認することを目的として研究を行っている。

巨指症患者の手術標本より凍結標本を作製，Desert Hedgehog に関する *in situ* hybridization を行ったところ，巨指症患者，コントロールの多指症患者ともに神経終末から検出されたが，標本作製までの時間によって左右されるため，量的な比較は困難であった。receptor である Patched2 に関する免疫染色を行い，マウスの胎児の四肢の神経における Desert Hedgehog の発現を検討した。

##### 3. 遺伝子解析による頭蓋骨早期癒合症候群の解明

Apert 症候群は頭蓋骨早期癒合症，合指症等を主

徴とする常染色体優性遺伝の先天性疾患であり，発生原因は FGFR2 の S252W と P253R の二つの部位の変異によるものと考えられている。変異により産生される異常型のタンパクを特異的に抑制することが治療に結びつく可能性がある。

Apert 症候群の遺伝子変異のうち P253R のマウスの FGFR2 由来のペプチドに対して ELISA 陽性となり，正常のペプチドには反応しない抗体の作製を行い，4種類のモノクローナル抗体を作製した。これらの抗体の中和活性を評価するための実験系の確立を行った。

##### 4. 筋膜を支持組織とする粘膜裏打ち複合組織に関する研究

粘膜裏打ちを有する複合組織による再建は，鼻，口腔，食道，咽喉頭，泌尿生殖器領域において有用である。とくに膀胱癌切除後の膀胱再建においては，粘膜面を有する内膜をもつ組織が不可欠である。日本白色家兎の舌下面から粘膜を採取し，培養粘膜細胞を筋膜上に移植した結果，サイトケラチン陽性の粘膜細胞が増殖し，筋膜-粘膜の複合組織を作製することに成功した。これは，筋組織と粘膜とを架橋する scaffold として筋膜が利用可能であることを示し，今後，粘膜を有する中空性器官の再建への応用が示唆された。

##### 5. 創外固定器による治療

イリザロフミニ創外固定器を用いて，新鮮骨折，関節拘縮，内軟骨腫による病的骨折，偽関節の治療および仮骨延長，変形治療骨折の矯正などを行っている。骨折例は M3 ユニットの多くを使用し，開放性骨折，粉碎骨折，関節近傍骨折例で従来の固定方法では早期に関節可動域訓練が開始できない例や，従来の骨固定方法で強固な内固定が困難である症例を手術適応とした。関節拘縮例は主に M4 ユニットを使用した。骨折例では全例で骨癒合を得た。また，母指内転拘縮や関節拘縮例でも良好な手指機能を獲得することができた。

#### II. 臨床研究

##### 1. 唇裂・口蓋裂

唇裂・口蓋裂はその裂型だけでなく，組織欠損の程度により手術結果が異なる。したがって，矯正歯科医と密接な協力関係を構築し，必要に応じて術前顎矯正を行い，手術条件の改善を行っている。歯槽の collapse を防止し，矯正装置の装用期間を減少させ，良好な歯槽形態を獲得することを目的として，顎裂部骨移植を行い良好な結果を得ている。Inter-disciplinary approach により，手術回数を減らし，

顎発育を障害しない治療プログラムを構築することを目標としている。

## 2. 頭蓋顎顔面外科

頭蓋顔面領域の治療にドリルの不要なセルフドリリングスクリューを導入し、隆鼻術での移植肋骨の固定や、顔面神経麻痺に対する眉毛吊上げ術で頭蓋への移植腱の固定などに応用し、日本頭蓋顎顔面外科学会、日本形成外科学会学術集会などで報告している。

下顎骨頭、関節内骨折の手術例は、骨頭吸収が高率に見られるため、保存療法を原則とする。眼窩底骨折では、眼窩内容の脱出量をCTデータから計測し、健側と比較して、眼窩容積の拡大と眼球陥凹の発生の関係を検討した。頭蓋骨縫合早期癒合症例については、頭蓋容積が成長あるいは手術に伴って変化する過程を、CT画像を用いて計測している。画像解析ソフトSIMPLANTを利用してより正確な解析を試みている。適応症例では積極的に頭蓋骨、顔面骨の骨切り、延長術を行っている。

## 3. 手の外科

母指多指症、巨指趾症、多合趾症、絞扼輪症候群、Apert症候群その他さまざまな先天異常疾患の治療法について継続的な治療成績の検討と疾患の分類を行い、手外科学会において報告している。

## 4. 乳房再建の術式の改良と評価

現在乳房再建は乳癌治療における重要な一段階として、広く行われている。腹直筋皮弁、広背筋皮弁、シリコンインプラントなどを用いて乳房再建を行った症例を対象として、術後形態の評価、合併症発生率などを術式ごとに評価し、再建手技の向上を図っている。

## 5. 表在性皮膚病変に対するレーザー照射治療

太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑などの乳幼児例に対するQスイッチルビーレーザー治療は、就学前に社会的適合性を満足するレベルに到達することを目標としている。1歳前後よりレーザー照射治療を開始することで比較的良好な結果を得ている。血管腫に関しては、莓状血管腫に対する早期レーザー照射、海綿状血管腫に対する血管内照射の長期結果を検討している。

## 「点検・評価」

基礎研究、臨床研究ともに単年度の研究テーマではなく、継続的な研究を行っている。再現性のある研究方法を確立するとともに、臨床への応用を常に考慮して研究計画を作成する。関連するさまざまな学術集会に発表すると同時に、学術雑誌への論文投

稿を行う。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 松浦慎太郎, 宮脇剛司, 曾我まゆ子, 林 淳也, 内田 満, 石橋嘉津雄(世田谷下田総合病院). 手外科手術におけるイリザロフミニ創外固定器の有用性. 日創外固定骨延長会誌 2012; 23: 15-22.
- 2) ニノ宮邦稔, 中原麻理, 朴 寿恵, 余川陽子, 平川正彦, 西村礼司. 橈骨遠位端骨折後に生じた長母指伸筋腱断裂の検討. 形成外科 2012; 55(3): 301-7.
- 3) 寺尾保信, 田中誠児, 谷口浩一郎, 内田 満, 大山定男(がん・感染症センター都立駒込病院). 舌根部の再建形態に関する検討. 頭頸部癌 2012; 38(1): 90-5.
- 4) 酒井新介, 林 淳也, 内田 満. 長掌筋腱を用いた眉毛吊り上げ術の経験. 日頭顎顔面誌 2011; 27(4): 303-11.
- 5) 関口順輔, 松浦慎太郎, 宮脇剛司. 開張足への一本のテープの効果について. 日臨整誌 2011; 36(2): 319-23.

### II. 総 説

- 1) 内田 満. 第II編: 先天性疾患 第3章: 先天異常先天異常概論. 平林慎一(帝京大学), 鈴木茂彦(京都大学)編. 標準形成外科. 第6版. 東京: 医学書院, 2011. p.78-82.
- 2) 宮脇剛司. 【救急で扱う顔面外傷治療マニュアル】 口腔・頸部損傷. PEPARS 2012; 61: 90-7.
- 3) 松浦慎太郎, 内田 満. 【手の外科の基本手技】皮弁による手の再建. 形成外科 2011; 54(7): 765-74.
- 4) 宮脇剛司. 【Craniosynostosis・先天性頭蓋顔面骨異常の治療】症候群性頭蓋縫合早期癒合症 Apert症候群. PEPARS 2011; 55: 43-53.
- 5) 松浦慎太郎, 内田 満. 【手指・手関節に対する創外固定の応用】末節骨折に対する創外固定法. 整外最小侵襲術誌 2011; 61: 11-5.
- 6) 石田勝大, 内田 満. 【下咽頭・頸部食堂再建の標準化にむけて】下咽頭部分切除に対する再建術. 形成外科 2011; 54(8): 865-74.
- 7) 寺尾保信. 【悪性腫瘍切除後の頭頸部再建のコツ】頬粘膜皮膚全層切除における再建. PEPARS 2011; 60: 31-8.
- 8) 石田勝大, 内田 満. 顔面神経麻痺 再建とその限界. 耳鼻展望 2011; 54(2): 105-15.
- 9) 寺尾保信. 口腔内と下顎の再建. 耳鼻展望 2011; 54(4): 216-27.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) Miyawaki T. Management of complex midface fractures and panfacial fractures. AOCMF Principles Course. Nagoya, July.
- 2) Miyawaki T. Syndromic and non syndromic cranio-synostosis: Classification and surgical management. AOCMF Principles Course. Nagoya, July.
- 3) 松浦慎太郎. 四肢の炎症・変性疾患(神経, 血管, 骨, 関節, 腱疾患). 第20回日本形成外科学会基礎学術集会秋期学術講習会. 東京, 10月.
- 4) Miyawaki T. Anatomy, surgical approaches and biomechanics of the midface. AOCMF Starter Workshop - Principles in CMF Bone Surgery. Kobe, Oct.
- 5) Miyawaki T. Treatment of blow-out fracture. AOCMF Starter Workshop - Principles in CMF Bone Surgery. Kobe, Oct.
- 6) 関口順輔. 顕微鏡下血管吻合の基本とその応用におけるピットフォールの避け方. 第38回日本マイクロサージャリー学会学術集会. 新潟, 11月.
- 7) Terao Y, Tanaka S, Taniguchi K. Timberwork method for mandibular reconstruction. 6th Congress of the World Society for Reconstructive Microsurgery. Helsinki, June.
- 8) Matsuura S, Ishida K, Uchida M. Treatment of contracture in the hand by Ilizarov mini-fixator. 21st Japan-China Joint Congress on Plastic Surgery. Fukuoka, Nov.
- 9) Ishida K, Uchida M. Functional outcome after microsurgical reconstruction of hypopharynx and tongue with preserved larynx. 21st Japan-China Joint Congress on Plastic Surgery. Fukuoka, Nov.
- 10) ニノ宮邦稔, 朴 寿恵, 三宅啓介, 波田野智架, 内田 満, 野嶋公博. 陥入爪の手術的治療における細部へのこだわり. 第3回日本創傷外科学会総会・学術集会. 札幌, 7月.
- 11) 宮脇剛司, 平川正彦, 林 淳也, 富田祥一, 池内 聡, 内田 満. 外傷性上眼窩裂症候群を伴う頭蓋顔面骨折の治療経験. 第54回日本形成外科学会総会・学術集会. 徳島, 4月.
- 12) 松浦慎太郎, 曾我まゆ子, 中原麻里, 宮脇剛司, 内田 満. Ilizarov mini fixatorを用いた母指末節骨粉砕骨折の治療. 第54回日本手外科学会学術集会. 青森(誌上開催), 4月.
- 13) 野嶋公博, 藤本雅史, 曾我まゆ子, 西村礼司, 内田 満. Skin-sparing mastectomyの皮膚切開とその後の乳輪乳頭形成術. 第54回日本形成外科学会総会・学術集会. 徳島, 4月.
- 14) 石田勝大, 牧野陽二郎, 西村礼司, 加藤孝邦, 清野洋一, 青木謙裕, 内田 満. 80歳以上の頭頸部がん

喉頭温存再建手術の成績. 第54回日本形成外科学会総会・学術集会. 徳島, 4月.

- 15) 森 克哉, 藤本雅史, 野嶋公博, 宮脇剛司, 内田 満. シリコンインプラントによる乳房再建. 第128回成医学会総会. 東京, 10月.
- 16) 藤本雅史, 宮脇剛司, 内田 満, 宮下 渉<sup>1)</sup>, 小森成<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>日本歯科大学). 画像解析ソフトによる3Dセファログラム解析-基準となる正中矢状平面の検討-. 第20回日本形成外科学会基礎学術集会. 東京, 10月.
- 17) 荘司 弘, 松浦慎太郎, 石田勝大, 牧野陽二郎, 内田 満. 軟部悪性腫瘍切除後, 広背筋皮弁, 僧帽筋腱移行術により肩関節機能再建を行った1例. 第38回日本マイクロサージャリー学会学術集会. 新潟, 11月.
- 18) 牧野陽二郎, 石田勝大, 加藤孝邦, 清野洋一, 青木謙裕, 飯野 孝, 内田 満. 咽頭喉頭全摘後, 遊離空腸移植再建時における頸部食道側吻合についての考察. 第35回日本頭頸部癌学会. 名古屋, 6月.
- 19) 田中誠児, 寺尾保信, 谷口浩一郎. 下顎再建症例の長期経過後の再建構造と機能の変化. 第54回日本形成外科学会総会・学術集会. 徳島, 4月.
- 20) 小俣美香子, 松浦慎太郎, 西村礼司, 内田 満, 福本恵三(埼玉手外科研究所). 深指屈筋腱皮下断裂の治療経験. 第26回東日本手外科研究会. 盛岡, 3月.

### Ⅳ. 著 書

- 1) 野嶋公博, 松浦慎太郎, 内田 満. XI章: 乳がん治療に関する最新基礎知識 4. 乳房再建術などに関する知識の整理. 安保雅博, 吉澤いづみ編. 上肢リンパ浮腫のリハビリテーション: 包括的視点からのアプローチ. 東京: 三輪書店, 2011. p.174-6.

### Ⅴ. その他

- 1) 西村礼司, 平川正彦, 内田 満. 肛門周囲基底細胞癌の1例. 日形会誌 2011; 31(5): 322-7.
- 2) 内田崇之, 牧 昌利, 宮脇剛司, 岸 慶太, 内田 満. 緊急手術を要したblow-in骨折の1例. 形成外科 2012; 55(1): 91-6.
- 3) 曾我まゆ子, 篠田明彦. 胸鎖関節部に発生した異所性過誤腫性胸腺腫の1例. 日形会誌 2012; 32(2): 97-102.



## 心臓外科学講座

教授：	橋本 和弘	後天性心疾患の外科・虚血心疾患、弁膜症の研究
教授：	森田紀代造	先天性心疾患の外科・心筋保護・骨格筋の心筋への応用
客員教授：	中村 讓 (出向)	先天性心疾患の外科
准教授：	坂本 吉正	後天性心疾患の外科・弁膜症の研究
講師：	長堀 隆一	後天性心疾患の外科・心疾患の基礎的研究
講師：	宇野 吉雅	先天性心疾患の外科
講師：	田中 圭 (出向)	後天性心疾患の外科
講師：	野村 耕司 (出向)	先天性心疾患の外科
講師：	長沼 宏邦	大動脈外科・虚血性心疾患の外科
講師：	儀武 路雄	虚血性心疾患の外科

### 教育・研究概要

#### I. 小児心臓外科手術に関する臨床研究

##### 1. Fontan 型手術の適応と術式、成績に関する研究

###### 1) Fontan 手術の長期成績の検討

当施設では従来自己組織を用いた Fontan 手術を優先的に施行してきたが遠隔期不整脈発生などの危惧より 2002 年以降、Fontan 手術術式を PTFE conduit を用いた心外導管型 TCPC (Extra cardiac Conduit) 方式を標準とした。今回各術式ごとの遠隔期合併症回避率の検討を行い、生存率合併症および再手術率においては術後 15 年迄の遠隔成績に術式による差異は認められなかったが、上室性不整脈回避率は ECC Fontan では 10 年 99% とその他術式 88% に比して良好であった。

###### 2) High risk Fontan 症例における Glenn 術後の肺血管拡張薬の効果

当施設では 2003 年以降、high risk Fontan 適応症例の Glenn 術後において肺血管拡張薬 (シルデナフィル、ボセンタン) を積極的に投与している。そこで Glenn 術後の肺血管拡張薬投与の肺血管要因へ及ぼす影響を検討した。この結果 Glenn 術直後 PAP, Rp, PAI は薬剤使用群において術後 6m および 12m で有意な低下を認めたのに対して非使用群では有意な経時的変化は認めなかった。この結

果 Glenn 術後において肺血管拡張薬は high risk Fontan 症例における肺血管要因改善の可能性が示唆された。

###### 3) ECC-Fontan 術後の凝固・線溶系機能の経時的変化と抗凝固療法緩和についての検討

Extracardiac conduit 型 Fontan (ECC-Fontan) 術後遠隔期の凝固・線溶系機能の経時的変化を評価するとともに、その経過による抗凝固療法緩和の妥当性について検討を行った。TAT, PIC 値は術後 3 ヶ月以内では全例高値を示したが、6 ヶ月以降は低下傾向を示し 12 ヶ月以降はほぼ正常化した。この結果より術後 1 年を目安に Warfarin を中止し抗血小板薬へ移行しているが、それ以降も両項目の測定値は正常範囲内で推移し、また血栓塞栓症の発生も認められていない。以上から Fontan 術後 1 年は凝固・線溶系機能ともに亢進状態にあると考えられ Warfarin による抗凝固が適切と考えられたが、両機能が正常化してくる 1 年目以降はその結果により抗凝固療法を緩和するという治療方針は妥当であると思われた。

###### 2. MDCT を用いた肺血管床の新しい定量的評価法 Total pulmonary vascular volume の確立に関する研究

我々は MDCT を用いて Total pulmonary vascular volume (TPVV) を考案しその臨床的意義を検討した。PVV は身長に良く相関し、 $\text{Ln [TPVV]} = 2.7978 [\text{body length (m)}] + 1.2637 (r=0.98)$ 、と標準化が可能であり、また全肺容積に対する比率 (% TPVV) は正常群でほぼ一定であった。さらに今回、本法の妥当性を評価する為に左右短絡疾患症例の Qp/Qs との相関を検討した。この結果 % TPVV とカテーテル検査上 Qp/Qs は  $\% \text{TPVV} = 7.5754 [\text{Qp/Qs}] + 0.0728 (R = 0.98)$  の強い相関があり、肺血流が多いほど肺全体に占める肺血管の割合が高いことが示された。

#### II. 成人心臓外科手術に関する臨床研究

##### 1. 弁膜症

###### 1) 増加する弁膜症再手術～より安全な手術をめざして

###### A. 危険因子

高齢化社会、術後外来管理の改善により再手術の対象となる患者群が増加した。そのなかで連合弁膜症の進行による症例が約半数をしめ前回手術からの時間経過は  $19.6 \pm 9.5$  年と長期にわたっている。連合弁膜症の終末期は三尖弁逆流～右心不全から心臓悪液質となることが多く三尖弁に対する手術が必要

であった。さらに肝うっ血～脾機能亢進となり血小板減少を呈する症例も半数に認め手術時の出血量との相関がみられた。腎機能障害、肝機能障害は危険因子であったが再手術回数、術中出血量、手術時間、人工心肺時間は危険因子とならなかった。

## B. 手術方法

執刀前にDCパッドを貼付し剥離時の不整脈に備える。人工心肺確立には大腿動静脈を確保し人工血管をあらかじめ縫着してから胸骨正中切開を行う。剥離時の注意点は胸骨切開時と開胸器による心裂傷、血管損傷などである。前回手術時の胸骨ワイヤーを上方に引き上げ胸骨切開を行うことで直接の心損傷は100%回避できている。また開胸器をかける部分の胸骨縁で胸膜を十分に剥離し開胸器は必要最小限の開大とし右心室前面の裂傷も防ぐことができた。人工弁摘出の際に問題となるのは生体弁の場合ステント部の癒着であり、大動脈弁では冠動脈口の損傷にとくに留意が必要で、僧帽弁では左心室後壁の損傷である。人工弁摘出後に十分な弁輪がない場合は馬心膜パッチによる弁輪形成を行い人工弁置換を施行した。三尖弁は抗血栓性に優れたOn-X弁を選択し術前の中心静脈圧が高い症例については開放位固定であるMOSAIC弁を選択することで術後右心不全の軽減に努めた。

### 2) 超高齢者(80歳以上)弁膜症の効果～手術適応限界年齢はあるのか

#### A. 超高齢弁膜症手術の増加

高齢化社会を反映し、当科では2003年より80歳以上の弁膜症手術は全体の弁膜症手術の10%に迫ろうとしている。超高齢者を対象とした手術ではとくに術前合併症や術後QOLを考慮したより慎重な適応や術式の選択が必要である。80歳以上の弁膜症手術はこれまでのところは大動脈弁置換術を含む弁膜症手術がほとんどで90%の症例で生体弁を使用している。手術および遠隔成績は良好であり外来通院も可能、術後主要合併症は長期呼吸管理、縦隔炎などであるがほぼ満足できる結果が得られている。概ね5%程度の手術危険率であり年齢限界は重要ではなく、術前状態とJapan Scoreをもとに適応を考えればよい。

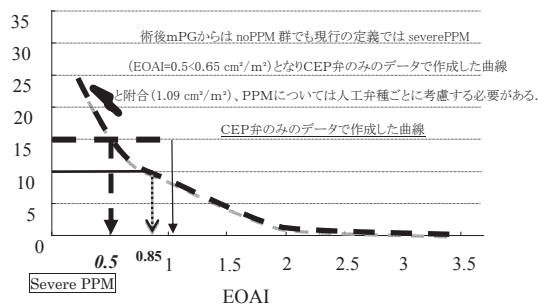
### 3) 高齢者の大動脈弁置換術～patient prosthesis mismatchはどこまで許されるか?

#### A. Patient-prosthesis mismatch (PPM)の影響

PPM頻度は概ね12%でprojectedEOAIからの予想値(8%)より多いが、高齢者では生存率には影響は認められず日本人においてはmoderatePPMは許容範囲と考えられる。現状ではseverePPMの発

生は極めて稀でありPPMについて危惧する必要はない。術後のmeanPGからはPibarotらの定義ではnoPPM群でもseverePPMとなって不合理であり(下図)、PPMについては術後圧較差の許容範囲と人工弁種ごとの再考が必要である。

図 Correlation between mPG and EOAI



Solid line=exponential curve ( $Y=44.54 \exp(-X/0.52)$ ), for data on the single stented bovine pericardial valve  
Dotted line=exponential curve ( $Y=81.07 \exp(-X/0.40)$ ), described by Pibarot.

## 2. 虚血性心疾患

### 1) 心臓外科における最新の周術期管理-ICUにおけるチーム体制の構築-

#### A. 周術期管理

心臓外科領域においても高齢化に加え、糖尿病や人工透析(HD)合併例の増加がみられ、成績向上、合併症予防に各種専門性を伴った医療チームによる周術期管理がますます重要となっている。【術前】歯科による口腔内チェック、鼻腔/咽頭・皮膚培養による常在菌確認、他院からの転送例とHD症例に関しては、便・尿(バルーン留置症例)培養を追加し必要な対策を講じる。入院後HD調整と徹底的の血糖管理、術当日朝までのシャワーによる術野清潔化、3日間のアミオダロン術前投与(心房細動対策)を行う。【感染対策】術中抗生剤はCEZを基本とし、術直前+術中3時間毎及び術後4日目まで投与。閉創時は、十分に洗浄行なった上モノフィラメント吸収糸を使用。毎週、感染制御部とのカンファレンスを行い、各症例の感染動向を確認。【血糖管理】術前は、経口血糖薬を中止しインスリンスケールへ変更。術後はBS180mg/dl以下を目標として持続的にインスリンを投与、経口再開と共にスケール使用に切り替え、糖尿病専門医管理に移行する。

#### B. 術後ICUの管理体制

ICU20床に対し、8名のICU専属医(腎臓専門医1名、ICU専門医6名、感染制御部1名)、24時間常駐(当直帯は2名体制)。さらに、専属臨床工

学技師 2 名（夜間は病院当直が兼務）、専属薬剤師 3 名、看護師 55 名の体制で運営。毎朝のカンファレンスで各症例の問題点、対応・治療方針を主治医と検討して決定。ICU チームの回診に加え、連日の感染制御部回診、術後早期からの理学療法士介入、人工呼吸器関連性肺炎予防のための週 1 回の歯科医回診を行っている。【リハビリ】手術終了時に理学療法士へ依頼、循環・呼吸状態が安定した時点で開始。ICU でも積極的に坐位、立位を行い、可能であれば車椅子入室を行なっている。専用心臓血管リハビリ室を利用して心肺運動負荷試験を行ない、外来でのリハビリ継続につなげている。【成果】明らかな合併症発生率の減少、病棟での急変の減少が見られたが、反対に ICU での管理重点化により滞在日数は HD :  $3.23 \pm 1.65$ 、非 HD :  $2.29 \pm 1.51$  と短縮化はされていない。【結語】症例の重症・複雑化に対し、多種専門分野からなる医療体制の構築と濃密な周術期管理は十分な効果をもたらしている。

### 3. 胸部大動脈瘤

#### 1) 弓部真性大動脈瘤に対する弓部置換での脳合併症の予防－当院の工夫－

##### A. 逆行性脳還流 (RCP)

当院では血管外科において弓部大動脈瘤に対するステント治療が極めて積極的に行われているが遠隔成績が不明な点もあり、比較的若い (60~70 歳前半) 症例、塞栓症のリスクの高い Bad aorta の症例は患者のステント治療の強い希望がない限り弓部置換手術の適応としている。弓部真性瘤に対する弓部置換の際、上行大動脈の性状が造影 CT・術中エコー上良好ならば上行送血、不良ならば右腋窩送血 (Ax) を第一選択とするがそれだけでは脳梗塞の発生率が高く、2008 年 9 月より、直腸温  $26^{\circ}\text{C}$  で上行大動脈を遮断後、順行性に心筋保護にて心停止を得、予め逆行性心筋保護用カテーテルを SVC より頭側へ挿入し、循環停止後に SVC を occlusion、心筋保護装置ポンプにて約  $300\text{ml}/\text{min}$  で RCP を開始し、RCP 下に十分な backflow を確認して選択的順行性脳還流 (SCP) 用カテーテルを挿入。空気塞栓、debris による脳梗塞を予防しながら SCP に移行している Bad aorta に対するステント治療は不適切であるが、弓部置換もリスクが高く SCP における cannulation の際、十分な backflow がある状況で行うことは脳合併症予防に重要である。当院で施行している RCP 方式の併用は安全かつ簡便で効果が十分に期待できること、操作も簡単で体外循環技師の負担も軽減できることから推奨される方法である。

### 4. 医療経済

#### 1) 診療報酬改定後の手術入院における医療経済学的検討

##### A. 胸部外科と腹部外科の比較

当院での改定前後の外科手術を胸部外科より 2 手術、腹部外科より 4 手術を選択。A : 胸腔鏡下肺切、B : オフポンプ CABG、C : 腹腔鏡下胃切 (癌)、D : 腹腔鏡下胃全摘 (癌)、E : 腹腔鏡下胆摘、F : 腹腔鏡下直腸切除。各術式の平成 21、22 年度の対比を年齢、入院日数、術後入院日数、DPC 請求点数において比較検討した。A、F において上昇がみられ B、E においてはほとんど変化がなく、D は入院日数が減じ DPC 点数も減じていた。高導入率・成績から技術難易度の評価が落ちることが予想される中、達成した技術の再評価・術後の管理を加味した手技料の改定が望まれる。胸腔鏡下肺切は術点数増加により DPC 点数は増加し原価率は 4 ポイント減となったが、同内視鏡下手術で術点数増加の腹腔鏡下直腸切除は原価率 13 ポイント減となった。胸部の内視鏡手術ではコストを含めた医療費アップは、腹部領域と比べ明らかに見劣りする結果となった。外科手術入院費用の傾向として今回の改定は、術式点数が据え置かれたものでは保険収益の増加はなく、点数増加のあった手術ではそれを上回る保険収益増が生じておりコストベネフィット面では今回の改定は胸部手術が腹部手術より劣っていた。

#### 「点検・評価」

##### 1. 教育

臨床実習は従来と変わらず、手術室での見学を中心にっており、担当する患者に対するレポート作成、見学態度、症例検討会での反応、実習中の知識から評価された。昨年より、定期的に行っている医局内での Wet Lab は選択実習生も含めて若手医師の育成に効果的であった。選択実習生は本学より 1 名、海外より 2 名を受け入れた。

##### 2. 研究

学位取得を目的に継続的に大型動物を用いた、臨床に関わる研究が行われているが、通常の臨床に追われて研究活動は極めて難しい状況が続いている。

##### 3. 臨床

予定通りに外科専門医、心臓血管外科専門医の取得がなされており、当科の修練プログラムは評価できると考えている。また、本院で修練したものが粕病院、関連施設で立派な臨床成績を上げている点も評価できる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sakamoto Y, Takakura H, Onoguchi K, Hachiya T, Sasaki T, Yoshitake M, Hashimoto K. Cryosurgical left-sided maze procedure in patients with valvular heart disease: medium-term results. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 17(2): 148-52.
- 2) Kawahito K, Adachi H. Hypothermic circulatory arrest for acute traumatic aortic rupture associated with shock. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59(7): 472-6.
- 3) Kimura N, Tanaka M, Kawahito K, Itoh S, Okamura H, Yamaguchi A, Ino T, Adachi H. Early- and long-term outcomes after surgery for acute type a aortic dissection in patients aged 45 years and younger. *Circ J* 2011; 75(9): 2135-43.
- 4) Kawahito K, Naganuma H, Matsuura Y, Nakamura K, Haijima N. Re-do replacement surgery for degenerated stentless bioprostheses: the open "valve-in-valve" technique. *Jeikai Med J* 2011; 58(4): 117-20.
- 5) 山城理仁, 森田紀代造, 宇野吉雅, 黄 義浩, 村松宏一, 橋本和弘. 血行動態的に部分肺静脈還流異常を呈した心房中隔形成異常の幼児手術例 非定型的三心房心との鑑別. *日小児循環器会誌* 2012; 28(1): 48-53.
- 6) Kinouchi K, Morita K, Ko Y, Nagahori R, Shinohara G, Abe T, Hashimoto K. Reversal of oxidant-mediated biochemical injury and prompt functional recovery after prolonged single-dose crystalloid cardioplegic arrest in the infantile piglet heart by terminal warm-blood cardioplegia supplemented with phosphodiesterase III inhibitor. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 60(2): 73-81.
- 7) Shinohara G, Morita K, Nagahori R, Koh Y, Kinouchi K, Abe T, Hashimoto K. Ischemic postconditioning promotes left ventricular functional recovery after cardioplegic arrest in an in vivo piglet model of global ischemia reperfusion injury on cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142(4): 926-32.
- 8) Nakamura K, Kawahito K. Time-related hemolysis in stored shed mediastinal blood after cardiopulmonary bypass. *J Artif Organs* 2011; 14(3): 264-7.
- 9) 中村 賢, 川人宏次, 松村洋高, 香川 洋, 橋本和弘. Stanford B型大動脈解離慢性期に広範な腸管虚血を呈した1例. *胸部外科* 2012; 65(2): 161-4.

### II. 総 説

- 1) 森田紀代造. 心筋保護法. 望月正武監修. *Cardiolo-*

gy A to Z. 大分: Office 10, 2011. p.75-85.

- 2) 森田紀代造. 心臓血管外科 心筋保護の新しい考え方. *Annu Rev 循環器* 2012; 264-73.
- 3) 森田紀代造, 山城理仁. 画像診断 Q&A. *胸部外科* 2012; 65(1): 58-62.
- 4) 川人宏次. 画像診断 Q&A. *胸部外科* 2011; 64(12): 1103-6.
- 5) 坂本吉正. 【要点でつかむ! 心臓血管外科手術と看護ケア [術式と術後合併症編]】弁置換術・形成術の術式と術後合併症. *ハートナーシング* 2011; 24(7): 690-702.
- 6) 田中 圭. 【心肺脳蘇生】教育コースの概要とインストラクターの養成 AHA PALS プロバイダーコースの概要とインストラクター育成と役割 G2005 から G2010 へ. *日臨* 2011; 69(4): 677-83.
- 7) 野村耕司. 新生児手術について. *心臓をまもる* 2012; 574: 9-11.
- 8) 花井 信, 橋本 和弘. 【胸部外科診療に役立つ疾患別最新データ】心臓血管領域 感染性心内膜炎. *胸部外科* 2011; 64(8): 636-41.

### III. 学会発表

- 1) 橋本和弘. 遠隔成績 and/or 弁形成達成率を上げるための病変切除再建法. 第 28 回日本医学会総会. 東京, 4 月.
- 2) 中村 賢, 川人宏次, 松村洋高, 配島功成. DIC を合併した胸部大動脈瘤に対する治療-リコモジュリン (®) の有用性について. 第 39 回日本血管外科学会学術総会. 宜野湾, 4 月.
- 3) 長堀隆一, 橋本和弘, 坂本吉正, 儀武路雄, 長沼宏邦, 川田典靖. 平成 22 年度診療報酬改定がもたらした外科手術における医療経済学的分析. 第 111 回日本外科学会定期学術集会. 東京 (誌上開催), 5 月.
- 4) 黄 義浩, 野村耕司, 阿部貴行, 中村 譲. 特異な左冠動脈走行を呈した Bland White Garland (BWG) syndrome の一治験例. 第 156 回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 東京, 6 月.
- 5) 配島功成, 中村 賢, 松村洋高, 川人宏次. 左腎癌の下大静脈-右房内腫瘍血栓に対し, 循環停止下に腫瘍摘出術を行った 1 例. 第 156 回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 東京, 6 月.
- 6) 村松宏一, 白鳥一明, 濱 元拓, 志村紀彰, 竹村隆広. AVR 術後 6 年で急性大動脈解離 大動脈-右房交通をきたした一例. 第 156 回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 東京, 6 月.
- 7) 森田紀代造. 心臓外科領域における肺血管拡張療法の実践. 第 47 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 福岡, 7 月.
- 8) 宇野吉雅, 森田紀代造, 黄 義浩, 山城理仁, 保科

- 俊之, 橋本和弘. 当院外来 follow 中の修正大血管転換症 (cc-TGA) 症例 13 例の現況と検討. 第 47 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 福岡, 7 月.
- 9) 儀武路雄, 坂本吉正, 長堀隆一, 長沼宏邦, 川田典靖, 山城理仁, 保科俊之, 成瀬 瞳, 橋本和弘. 肺高血圧, 三尖弁閉鎖不全を伴った 30mm 径の右冠動脈, 右室瘻の一例. 第 16 回日本冠動脈外科学会学術大会. 松本, 7 月.
- 10) 黄 義浩, 森田紀代造, 宇野吉雅, 保科俊之, 橋本和弘. EPTFE suture を用いた両側肺動脈絞扼術における絞扼周径の新たな指標. 第 47 回日本小児循環器学会・学術総会. 福岡, 7 月.
- 11) 山城理仁, 森田紀代造, 宇野吉雅, 黄 義浩, 橋本和弘, 小川 潔, 星野健司. “明るい肺” は Fontan に不利か? Total Pulmonary vascular volume の再検討. 第 47 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 福岡, 7 月.
- 12) 山城理仁, 森田紀代造, 宇野吉雅, 黄 義浩, 橋本和弘. 肺血管床の新しい定量的評価法 正常群と左右短絡例について. 第 47 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 福岡, 7 月.
- 13) 保科俊之, 森田紀代造, 宇野吉雅, 黄 義浩, 成瀬 瞳, 橋本和弘. High risk Fontan 症例における Glenn 術後の肺血管拡張薬の効果. 第 47 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 福岡, 7 月.
- 14) 橋本和弘, 花井 信, 坂本吉正, 儀武路雄, 長沼宏邦, 川田典靖, 甲斐正嗣, 村松宏一, 成瀬 瞳, 長堀隆一. 活動型感染性心内膜炎の外科治療 - 30 年間の治療経験からみた近年の変化 -. 第 64 回日本胸部外科学会定期学術集会. 名古屋, 10 月.
- 15) 坂本吉正, 儀武路雄, 川田典靖, 松村洋高, 山城理仁, 山本祐介, 成瀬 瞳, 橋本和弘. 超高齢者 (80 歳以上) 心臓大血管手術のリスク評価の妥当性と手術成績についての検討. 第 64 回日本胸部外科学会定期学術集会. 名古屋, 10 月.
- 16) 坂本吉正, 儀武路雄, 松村洋高, 山城理仁, 山本祐介, 成瀬 瞳, 橋本和弘. 近年の高齢者大動脈弁狭窄症手術の検討. Japanese Society for Heart Valve Disease 2011. 神戸, 10 月.
- 17) 花井 信, 蜂谷 貴, 星 俊子, 小野口勝久, 田口真吾, 山崎真敬, 篠原 玄. 当センターにおける腹部大動脈瘤ステントグラフト留置術後における endoleak の検討. 第 52 回日本脈管学会総会. 岐阜, 10 月.
- 18) 花井 信, 橋本和弘, 坂本吉正, 長堀隆一, 儀武路雄, 長沼宏邦, 川田典靖, 松村洋高, 山城理仁, 山本祐介, 成瀬 瞳. 脳神経合併症を伴った活動期感染性心内膜炎の検討. Japanese Society for Heart Valve Disease 2011. 神戸, 10 月.
- 19) 阿部貴行, 中村 譲, 野村耕司, 黄 義浩. 単冠状動脈に対する Aubert 変法を用いた TGA (II) の一例. 第 157 回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 東京, 11 月.
- 20) 成瀬 瞳, 坂本吉正, 儀武路雄, 川田典靖, 松村洋高, 山城理仁, 山本祐介, 橋本和弘. 僧帽弁逸脱に対する形成術後の逆流再発の原因が再手術時まで不明であった感染性心内膜炎の一例. 第 157 回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 東京, 11 月.

#### IV. 著 書

- 1) 橋本和弘. 5. 弁膜疾患・不整脈疾患 2. 大動脈弁疾患 a. 大動脈弁狭窄. b. 狭小弁輪症例に対する術式と選択. 龍野勝彦 (榊原記念病院), 重松 宏 (山王メディカルセンター), 幕内晴朗 (聖マリアンナ医科大学), 四津良平 (慶應義塾大学), 安達秀雄 (自治医科大学) 編. 心臓血管外科テキスト. 改訂 2 版. 東京: 中外医学社, 2011. p.307-14.
- 2) 坂本吉正, 志築麻里子. 弁膜疾患の治療とケア. 関口 敦 (埼玉医大) 監修. はじめての ICU・CCU 看護: ハートナーシング春季増刊号. 大阪: メディカ出版, 2011. p.174-92.

## 産婦人科学講座

教授：田中 忠夫	生殖免疫学，出生前診断学
教授：落合 和徳	婦人科腫瘍学，腫瘍内分泌学，中高年女性医学，産婦人科手術
教授：落合 和彦	周産期の生理と病理，婦人科細胞診，更年期医学，スポーツ医学
教授：佐々木 寛	婦人科腫瘍学，細胞診断学，内視鏡手術，放射線生物学
教授：磯西 成治	婦人科腫瘍学
教授：恩田 威一 (特任)	産科における栄養と代謝，出生前診断学，周産期医学
教授：神谷 直樹 (特任)	生殖内分泌学（骨代謝）
准教授：新美 茂樹	婦人科腫瘍学
准教授：岡本 愛光	婦人科腫瘍学，分子産婦人科学
准教授：大浦 訓章	周産期医学
准教授：高野 浩邦	婦人科腫瘍学
准教授：山田 恭輔	婦人科腫瘍学
講師：高倉 聡	婦人科腫瘍学
講師：杉本 公平	生殖内分泌学
講師：田部 宏	婦人科腫瘍学
講師：和田 誠司	周産期医学
講師：矢内原 臨	婦人科腫瘍学

### 教育・研究概要

#### I. 婦人科腫瘍学

##### 1. 漿液性卵巣癌における Gene Ontology および pathway 解析

日本人漿液性卵巣癌 260 症例を含む 1,054 症例の漿液性卵巣癌の遺伝子発現プロファイルと比較し、Gene Ontology 解析を行った。遺伝子発現と予後との関連についてコックス比例ハザード解析を行い、無病増悪生存期間と有意な関連を示す 126 遺伝子を抽出した。pathway 解析を行い、免疫応答に関与する遺伝子の発現低下が予後不良因子であることを見いだした。特に IL6~IGF1 シグナル経路が進行漿液性卵巣癌患者の予後に関連している可能性が示唆された。

##### 2. シスプラチン耐性細胞における無血清培地処理によるタキサン増感作用

細胞の無血清培地処理 (SD) が apoptosis を誘導することにに基づき、SD のタキサン感受性制御能を

検討した。SD 処理は白金耐性細胞 (C13, CP70) においてそれぞれ 148 倍、10 倍のタキソール増感効果を認め、この増感作用はタキソールにも同様に確認された。しかし、増感効果はビンクリスチン、アドリアシン、シスプラチンには認められず、また、白金感受性細胞にはいずれの薬剤にも感受性の変化は認められなかった。SD 処理は白金耐性細胞において 7 倍のタキサン apoptosis 誘導作用をもたらし、ミトコンドリア膜電位を著明に低下させたが、感受性細胞ではいずれの効果も得られなかった。以上より SD 処理は白金耐性細胞特異的に著しいタキサン増感作用をもたらす、この効果は耐性細胞特有の apoptosis シグナル伝達系への作用によるものであることが示唆された。

##### 3. 卵巣明細胞腺癌におけるサイトカイン遺伝子発現の検討

腫瘍局所の免疫機構は癌の発生・進展に大きく関わる。本研究では、上皮性卵巣癌における免疫関連遺伝子発現を解析し、腫瘍局所免疫と臨床病理学的因子との関与を明らかにすることを目的とした。免疫関連遺伝子の網羅的発現解析により上皮性卵巣癌の病理組織型を特徴づける発現プロファイルを見いだした。特に明細胞腺癌では Th2 サイトカイン優位の発現パターンを呈し、そのユニークな臨床病態解明の一助と成りうる可能性が示唆された。

##### 4. 卵巣明細胞腺癌細胞株 HAC2 細胞の低酸素培養による細胞内グリコーゲン増加とその機序

卵巣明細胞腺癌細胞株 HAC2 細胞内のグリコーゲン量は常酸素培養に比較し 24 時間低酸素培養により僅かではあるが有意 ( $P < 0.05$ ) に増加し、48 時間低酸素培養では約 2 倍 ( $P < 0.01$ ) に増加した。PAS 染色でも低酸素培養により細胞内の PAS 陽性顆粒は増加した。

低酸素培養により HIF1 の発現は増加し、glycogen synthase 1, muscle type (GYS1) の発現は増加した。さらに GYS1 を脱リン酸化し活性型にする protein phosphatase 1 およびその調節サブユニットである protein phosphatase 1, regulatory subunit 3C (PPP1R3C) が増加し、GYS1 をリン酸化し不活性型にする glycogen synthase kinase 3 beta (GSK3 $\beta$ ) の活性低下が認められた。すなわち低酸素により GYS1 は発現が増加すると共に脱リン酸化され活性化された。また HAC2 細胞は *PIK3CA* 遺伝子の exon20 に変異が認められた。これにより HAC2 細胞では常酸素においても PI3K/AKT 経路が活性化しており、GSK3 $\beta$  のリン酸化(不

活性化) および HIF1 の安定化が起こっていると考えられた。さらに低酸素により HAC2 細胞に対するシスプラチンの感受性は低下したが、ドキソルビンに対する感受性は変化しなかった。今回われわれは低酸素により卵巣明細胞腺癌細胞株の細胞内グリコーゲン量が増加し、一部の抗癌剤に対する感受性が低下することを示した。そして、これらには HIF1 が関連している可能性が示唆された。

#### 5. 卵巣明細胞腺癌の造腫瘍性に関与する新規 non-coding RNA の探索と機能解析

卵巣明細胞腺癌は従来の治療法に抵抗性であり、予後不良であるため新たな治療ターゲットの同定が求められている。本研究では、卵巣明細胞腺癌の造腫瘍性に関与する新規 non-coding RNA, ASBEL (antisense non-coding RNA in the BTG3 locus) を同定した。

ASBEL は、癌抑制遺伝子 BTG3 の第 1 exon に重なり、逆向きに転写される。また、核内に局在する事より non-coding RNA であると予想される。ASBEL を shRNA 及び siRNA を用いて knockdown すると卵巣明細胞腺癌細胞株 JHOC5 はアポトーシスを起こし、マウスへの移植実験では造腫瘍性が著明に低下した。ASBEL を knockdown しても BTG3 の mRNA は変化せず、タンパク量は増加する。ASBEL と BTG3 を共に knockdown するとアポトーシスを起こす率が減少する事から、ASBEL は BTG3 をタンパクレベルで抑制し、造腫瘍性に関与していると推測される。以上より、ASBEL は卵巣明細胞腺癌の有力な新規治療ターゲットとなる可能性がある。今後は、制御のメカニズムをより詳細に検討していく予定である。

#### 6. 光過敏症軽減、入院期間短縮を目指した子宮頸癌に対する第 2 世代 PDT の開発

子宮頸部初期癌の子宮温療法として、子宮頸部円錐切除術が標準治療となっているが、その後遺症として早産、低出生体重あるいは帝王切開のリスクが有意に高くなる事が、2006 年の Lancet に報告されたため、子宮頸癌治療ガイドライン(婦人科腫瘍学会編, 2011)にも掲載され、円錐切除術の前に上記リスクのインフォームドコンセントが必要であることが記載されている。一方、子宮頸癌に対するフォトリンによる PDT では著効率 (CR 率) が 97% と高く、上記の産科的リスクが低いにもかかわらず、フォトリンによる光過敏症という副作用が強く入院期間も 3 週間と長い為、標準治療には至っていない。そこで、今回、光過敏症軽減、入院期間短縮を目指した子宮頸癌に対する第 2 世代

PDT の開発を行うことを目的とし、大阪大学工学部の栗津邦男教授との共同研究として、半導体レーザー (PD レーザー) と既存の子宮頸部照射用プローブとの接続実験を行った。まず、肺がん用のプローブを既存の子宮頸部照射用プローブとタンデムに接続するため、FC アダプターを製作した。次に、PD レーザー本体に肺がん用の直射用プローブを接続し、FC アダプターを介して、既存の子宮頸部照射用プローブを接続し、照射実験を行った。次年度より、光過敏症の少ないレザフィリンを用いた第 2 世代 PDT の第 I 相臨床試験を実施する予定である。

#### 7. Robotic surgery を用いた婦人科がん術後下肢リンパ浮腫予防手術の開発

da Vinci System を用いた婦人科がん手術への応用と QOL 改善の効果を検討する。また、登録終了して無作為化試験の症例データを集積し、経過観察する。子宮頸癌・体癌リンパ節郭清症例を対象とした後腹膜開放 VS 閉鎖の無作為化試験は、予定全症例 200 例の登録が終了し、治療後 3 年間の経過観察中である。2012 年 6 月 30 日に試験は終了予定である da Vinci Surgical System を用いた婦人科癌に対する QOL を考慮した Robotic Surgery は、計 19 例 (子宮頸癌 8 例 (I b1 期 4 例, I a2 期 1 例, I a1 期 1 例, O 期 2 例), 子宮体癌 8 例 (I b 期 7 例, I c 期 1 例), 異型内膜増殖症 2 例, 粘膜下筋腫 1 例) に施行された。da Vinci 下リンパ管血管吻合の術式を倫理委員会で承認を得た。

## II. 周産期母子医学

### 1. 抗リン脂質抗体およびその他の凝固異常を呈する胎児発育不全症例 (FGR) における胎盤組織の病理学的検討

抗リン脂質抗体や凝固因子は、流産のみならず妊娠高血圧症候群や胎児発育不全 (FGR) に関連することが知られている。FGR を呈した症例のうち、抗リン脂質抗体陽性症例または抗リン脂質症候群症例 (APS 例) とその他の凝固異常を呈した症例 (CF 例) での胎盤組織と、正常対照群 (NC 例) の胎盤組織に、Ki-67 と cytokeratin7 による免疫染色を行い、Ki-67 陽性 cytotrophoblast とフィブリン沈着について検討した。分娩週数、母体年齢、BMI に関して、各例間に有意差は見られなかった。児体重は、NC 例と APS 例、NC 例と CF 例で明らかな有意差を認めず。CF 例に比較して APS 例では、胎盤重量が減少し、胎盤/児体重比が増加する傾向が見られた。NC 例において、Ki-67 陽性細胞は妊娠週数の進行に伴い減少する傾向が見られたが、APS

例とCF例では、このような傾向は認めなかった。またNC例に比較して、APS例およびCF例ではKi-67陽性細胞の相対数は有意に少なく、APS例のcytotrophoblast数は、NC例およびCF例に比較して減少していた。全体と絨毛内におけるフィブリン沈着に有意な差は見られなかったが、絨毛周囲のフィブリン沈着に関しては、明らかにAPS例に比較してCF例で増加していた。結論として、抗リン脂質抗体はcytotrophoblastの増殖を抑え、一方CF例においてはフィブリン沈着の増加によってtrophoblastの増殖が抑制されるが、総細胞数には影響しないことが示唆された。

## 2. 二分脊椎における神経学的スケール(SBNS)の有用性に関する検討

胎児形態異常の中でも、特に中枢神経系疾患は児の生命予後はもとより発達状態にも影響を及ぼす。一般的に用いられている新版K式発達検査では、精神発達の評価は可能であるが、運動発達についての詳細な評価は困難とされている。出生前診断された二分脊椎について、その詳細な機能予測を行う研究はこれまで報告されていない。そこで我々は、大井らの二分脊椎神経学的スケール(SBNS)を用いて、当院にて出生前診断後に出生した二分脊椎症例の神経学的予後について、新版K式発達検査2001(DQ)と比較して検討した。新版K式発達検査では全領域、姿勢・運動、認知・適応、言語・社会の四項目を、SBNSでは総合、運動、反射・感覚、膀胱・直腸の四項目において評価する。二分脊椎の病変部は頸椎症例を認めなかったため、胸椎症例、腰椎症例、仙椎症例の3群に関して評価した。新版K式発達検査では、胸椎症例が他の群に比較して、全領域、姿勢・運動、認知・適応において有意差を認めた。SBNSでは、総合と運動において、胸椎症例は腰椎症例と仙椎症例に対して有意差を認め、反射・感覚については病変部による差はみられず、膀胱直腸障害はほぼ全例に認めた。一般的には病変部の脊椎レベルが低いほど予後良好といわれているが、今回の検討でも同様の結果がみられ、さらにSBNSを用いることによって、その機能の詳細な評価が可能と思われた。

## III. 生殖内分泌学

高度生殖補助医療(ART)の進歩に伴い不妊治療の成績は右肩上がりに向上してきているものの、40歳以上の高齢不妊患者に対しての有効な治療方法は確立されていない。現在、国内の不妊治療施設において妊娠に至らないで終結点の見えない治療を

続ける不妊患者への対応が問題となってきた。不妊患者へのカウンセリングの重要性についての認識は高まりつつあるものの、不妊治療の限界や終結点についてはほとんど議論されていない。

そこで、我々は当院における最近5年間の40歳以上ART患者の治療成績を集積して統計学的検討を行った。その結果、ARTによる妊娠、出産の最高齢はいずれも44歳であり、10回目以上の治療周期で妊娠した症例はなかった。妊娠に至った症例においては、6周期以降の治療周期では流産率が60%以上になり、生児獲得がさらに困難になることがわかった。また、胚移植キャンセルを経験した症例では、移植あたりの妊娠率は低下しないものの妊娠に至っても流産率が有意に上昇し、生児獲得率が低下することがわかった。さらに、採卵キャンセルを経験した症例では有意に妊娠率が低下し(3%)、生児獲得症例はないことがわかった。

次に、我々は40歳以上不妊患者の治療成績と新しい卵巣予備能の指標である抗ミュラー管ホルモン(AMH)の相関、さらには子宮内膜症の有無についての検索を行った。AMHについては治療終結を決定する程のインパクトは得られないという結果になった。その後、他施設からも同様な検討を行った報告がされているが、やはり治療終結の指標とまではならないと結論付けた結果がほとんどである。他の因子などと組み合わせるなどして、今後その有効性を検討していきたい。一方で、子宮内膜症と40歳以上の不妊患者の転帰を検討したところ、その治療予後は極めて不良であり、子宮内膜症が卵の質的低下をもたらしている可能性が示唆された。

以上のような40歳以上ART患者の治療の限界点について検索して得られた情報をもとに、次に不妊患者が治療終結についてどのように考えているのかを知るためのアンケート調査を行った。その結果、やはり40歳以上の不妊患者は治療終結点を見出せないで苦しんでおり、これらの患者への情報提供の在り方、すなわちどのタイミングで、どのような内容の情報を提供するかについての検討が必要であると考えられた。また、治療終結には医師がカウンセリング行う等の精神的支援が必要であることが示唆された。

## 「点検・評価」

産婦人科学の3本柱である、婦人科腫瘍学、周産期母子医学、そして生殖内分泌学の分野を主な研究対象としている。個々の内容をみると、腫瘍学の分野では卵巣癌を対象とした研究が幅広く行われてい



る。以前より盛んに研究されている分子生物学的解析に加え、より実地臨床に主眼を置いた臨床研究も行われている。周産期医学では、引き続き抗リン脂質抗体が関わる病態を詳しく解析しており、依然としてこの分野では本邦のトップレベルの研究を行っている。生殖医学の分野では、卵巣予備能の指標となるAMHの研究を行い、40歳以上の不妊患者での治療終結に関する研究と結び付けている。国際学会でも多くの発表がなされ、大学院生やレジデントの活躍も著しい。これからの進展が楽しみである。多忙な臨床医療の中、国内外で評価される研究を遂行している講座員の努力には敬意を表すが、さらに積極的な論文執筆への姿勢を求めたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ishizuka Y, Shimura M, Ishizaka Y, Tanaka S, Tsugane S, Sasaki T, Sasaki H. Expression of the wild type rearranged during transfection protooncogene in ovarian cancer. *Jikeikai Med J* 2011; 58(2): 57-62.
- 2) Motegi M, Tanaka S, Tada H, Sasaki T, Hashi A, Takano H, Sasaki H. Comparison of two sampling procedures for diagnosing endometrial carcinoma and hyperplasia: outpatient tissue biopsy versus cytologic examination. *Journal of Cytology & Histology* 2011; 2(3): 118.
- 3) Ledermann JA, Marth C, Carey MS, Birrer M, Bowtell DD, Kaye S, McNeish I, Oza A, Scambia G, Rustin G, Stehman FB, Gershenson D, Thomas G, Berns E, Casado A, Ottevanger N, Hilpert F, Kim BG, Okamoto A, Bacon M, Kitchener H, Stuart GC; Gynecologic Cancer InterGroup. Role of molecular agents and targeted therapy in clinical trials for women with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(4): 763-70.
- 4) Wang J, Ohno-Matsui K, Nakahama K, Okamoto A, Yoshida T, Shimada N, Mochizuki M, Morita I. Amyloid  $\beta$  enhances migration of endothelial progenitor cells by upregulating CX3CR1 in response to fractalkine, which may be associated with development of choroidal neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31(7): e11-8.
- 5) Kotake Y, Sasaki T, Sasaki H, Akiyama M, Ochiai K, Sato S, Yajima A, Hasegawa K, Yakushiji M, Tsutchiya S, Noda K. Use of localization and activity of thymidine phosphorylase in human gynecological tumors for predicting sensitivity to pyrimidine antimetabolite therapy: An observational study. *Journal of Cytology & Histology* 2011; 2(4): 121.
- 6) Sato T, Isonishi S, Sasaki K, Nozawa E, Maruta T, Sato Y, Morikawa A, Ueda K, Suzuki K, Kitai S, Fukunaga M, Tanaka T. A case of female adnexal tumor of probable Wolffian origin: significance of MRI findings. *International Cancer Conference Journal* 2012; 1(2): 108-12.
- 7) Dobashi M, Isonishi S, Morikawa A, Takahashi K, Ueda K, Umezawa S, Kobayashi Y, Iwashita M, Takechi K, Tanaka T. Ovarian cancer complicated by pregnancy: Analysis of 10 cases. *Oncol Lett* 2012; 3(3): 577-80.
- 8) Iida Y, Aoki K, Asakura T, Ueda K, Yanaiharu N, Takakura S, Yamada K, Okamoto A, Tanaka T, Ohkawa K. Hypoxia promotes glycogen synthesis and accumulation in human ovarian clear cell carcinoma. *Int J Oncol* 2012; 40(6): 2122-30. Epub 2012 Mar 19.
- 9) Sugimoto K, Hashimoto T, Takahashi E, Saito Y, Haino T, Sasaki H, Kusuhara K, Tanaka T. Cancellation of in vitro fertilization treatment cycles predicts treatment outcome in female infertility patients aged 40 years or older. *Reproductive medicine and biology* 2011; 10(3): 179-84.
- 10) 三宅清彦<sup>1)</sup>, 岡本三四郎<sup>1)</sup>, 秋谷 司<sup>1)</sup>, 中野 真<sup>1)</sup>, 坂本 優<sup>1)</sup>, 天神美夫<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>佐々木研究所附属杏雲堂病院), 田中忠夫. 術前卵巣腫瘍との鑑別に苦慮した PDGFR- $\alpha$ 陽性 大腸消化管間質腫瘍 (GIST) の1例. *日婦腫瘍会誌* 2011; 29(2): 317-22.
- 11) 杉本公平, 斎藤幸代, 高橋絵理, 橋本朋子, 拝野貴之, 林 博, 矢内原臨, 大浦訓章, 田中忠夫. 40歳以上の不妊患者にとって抗Muller管ホルモン (AMH) は治療終結の指標となりうるか? *産婦の実際* 2011; 60(4): 623-9.
- 12) 高野浩邦, 河西十九三, 早田篤子, 立花美津子, 石塚康夫, 茂木 真, 小竹 讓, 生水真紀夫, 佐々木寛, 田中忠夫. 子宮頸がん検診へのベセスダシステム2001導入による不適正検体の頻度の実際とその推移. *日臨細胞会誌* 2011; 50(3): 158-68.
- 13) 駒崎裕美, 国東志郎, 岡本愛光, 北西あすか, 永田知映, 中島邦宣, 矢内原臨, 田部 宏, 高倉 聡, 山田恭輔, 鶴岡三知男, 落合和徳, 田中忠夫. パルトリン腺に原発したadenoid cystic carcinomaの1例. *東京産婦会誌* 2011; 60(2): 319-23.
- 14) 野口幸子, 土橋麻美子, 佐々木香苗, 佐藤陽一, 高橋一彰, 上田 和, 斎藤元章, 磯西成治. 卵巣原発島状カルチノイドの1例. *東京産婦会誌* 2011; 60(2): 356-60.
- 15) 川畑絢子, 松本隆万, 田沼有希子, 武隈桂子, 關

- 壽之, 鈴木美智子, 竹中将貴, 新美茂樹, 落合和彦. 卵巣嚢腫が単径ヘルニア嵌頓を起こした1例. 東京産婦会誌 2011; 60(2): 235-37.
- 16) 杉本公平, 加藤淳子, 高橋絵理, 川口里恵, 拝野貴之, 橋本朋子, 林 博, 大浦訓章, 田中忠夫. 不妊治療終結に関する情報提供の在り方 40歳以上の不妊患者を対象に. 産婦の実際 2011; 60(6): 917-22.
- 17) 川瀬和美, 岡崎史子, 西岡真樹子, 永田知映, 山田順子, 東京慈恵会医科大学育児支援ワーキンググループ. 医学部卒業後の女性医師の進路 東京慈恵会医科大学女性卒業生へのアンケート結果から. 慈恵医大誌 2011; 126(4): 163-8.
- 18) 梶原一紘, 小竹 譲, 林 千景, 野澤絵里, 山口乃里子, 嘉屋隆介, 高橋 健, 森本惠爾, 黒田 浩, 拝野貴之, 石塚康夫, 茂木 真, 高野浩邦, 佐々木寛. 妊娠初期の超音波検査にて nuchal translucency 肥厚, 鼻骨欠損, 静脈管の逆流を認めた 21 トリソミーの 2 症例. 千葉産婦誌 2011; 5(1): 24-8.
- 19) 佐々木寛, 佐々木徹, 多田春江, 飯田泰志, 武石明精. 【リンパ浮腫の予防と治療】 婦人科癌術後の下肢リンパ浮腫の危険因子と後腹膜大腿鼠径部でのリンパ管静脈吻合術の有効性. 日マイクロ会誌 2011; 24(3): 240-7.
- 20) 種元智洋, 野口大斗, 速水恵子, 井上桃子, 梶原一紘, 加藤淳子, 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, 田中忠夫. 【社会医学的ハイリスク妊娠とその対策】 高齢妊娠と帝王切開. 産婦治療 2011; 103(4): 362-8.
- 21) 田中忠夫, 和田誠司, 杉本公平, 川口里恵, 梅原永能, 高橋絵理, 橋本朋子, 林 博, 大浦訓章, 恩田威一. 妊娠早期での診断を目指した二分脊椎症胎児のスクリーニング 生殖補助医療による妊娠が母体血清マーカー値に及ぼす影響の検討 妊娠早期における二分脊椎症胎児検出のアルゴリズムの検討 母体血清マーカーテストと超音波検査の組み合わせ. 小児の脳神 2011; 36(5): 451-5.
- 22) 佐々木香苗, 上田 和, 野口大斗, 松岡知奈, 野澤絵理, 丸田剛徳, 佐藤陽一, 森川あすか, 鈴木啓太郎, 磯西成治. 腋窩リンパ節および鼠径リンパ節腫大を契機に発見された卵巣明細胞腺癌の 1 例. 東京産婦会誌 2011; 60(4): 632-6.
- 23) 武隈桂子, 拝野貴之, 伊藤由紀, 加藤淳子, 高橋絵理, 橋本朋子, 林 博, 矢内原臨, 杉本公平, 田中忠夫. 40歳以上症例の治療転機と卵巣予備能および子宮内膜症との相関についての検討. 日本受精着床会誌 2012; 29(1): 96-100.
- ク】 婦人科. 臨画像 2011; 27(4月増刊): 252-7.
- 2) 坂本 優<sup>1)</sup>, 岡本三四郎<sup>1)</sup>, 三宅清彦<sup>1)</sup>, 小屋松安子<sup>1)</sup>, 秋谷 司<sup>1)</sup>, 茂木 真<sup>1)</sup>, 中野 真<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>佐々木研究所附属杏雲堂病院), 落合和徳, 田中忠夫. 子宮頸部病変の保存的治療 とくに子宮温存療法の種類とその適応について. 日婦腫瘍会誌 2011; 29(3): 680-90.
- 3) 磯西成治, 上田 和. 【卵巣がん 最新の治療戦略】 初回治療 組織亜型別の治療法明細胞腺癌の疫学と治療. 臨産 2011; 65(7): 898-901.
- 4) 山田恭輔, 田中忠夫. 【卵巣腫瘍のトピックス】 卵巣腫瘍の治療. 病理と臨 2011; 29(8): 861-6.
- 5) 山田恭輔, 落合和徳. 【抗瘍剤とバイオマーカー 個別化医療を目指して】 子宮頸癌・子宮体癌のバイオマーカー. 成人病と生活習慣病 2011; 41(9): 1064-8.
- 6) 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. 産婦の実際 2012; 61(2): 197-9.
- 7) 田中忠夫, 矢内原臨, 柳田 聡. 【婦人科悪性腫瘍の診断治療アップデート】 絨毛がん 新しい絨毛性疾患取扱い規約. 産婦の実際 2012; 61(3): 445-51.
- 8) 伊藤由紀, 高橋絵理, 土橋麻美子, 川口里恵, 秋山芳見, 拝野貴之, 杉本公平, 田中忠夫. 【不育症の診療指針】 不育原因の検索手順. 臨産 2012; 66(3): 225-31.
- 9) 川口里恵. プロラクチンによるマクロファージのIDO 誘導と免疫抑制. 臨免疫・アレルギー科 2011; 56(1): 84-9.
- 10) 磯西成治, 斎藤元章. 【卵巣がんの薬物療法 その現状と将来展望】 卵巣がん薬物療法の実例 上皮性癌に対する治療 新たな治療法の開発 卵巣がん化学療法における dose-dense 療法の発展. 臨腫瘍プラクティス 2011 7(2): 143-7.

### III. 学会発表

- 1) 高野浩邦, 佐々木寛. 広汎子宮頸部摘出術-腹腔内臓器への低侵襲化の試み. 第36回日本外科系連合学会学術集会. 東京, 6月.
- 2) 田部 宏, 斎藤元章, 松本隆万, 黒田 浩, 高倉 聡, 高野浩邦, 山田恭輔, 岡本愛光, 新美茂樹, 磯西成治, 佐々木寛, 落合和彦, 落合和徳, 田中忠夫. (ポスター: 再発卵巣癌) 上皮性卵巣癌 T1期症例の後方視的検討術式 (staging surgery) と再発部位の検討. 第50回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 札幌, 7月.
- 3) 北西あすか, 上田 和, 高橋一彰, 土橋麻美子, 斎藤元章, 磯西成治, 田中忠夫, 岩下光利, 小林陽一, 武知公博, 梅澤 聡, 寺内文敏, 木口一成, 青木大輔, 野村弘行, 吉川裕之, 佐藤豊実, 上坊敏子, 藤原寛行, 鈴木光明. (ポスター: 卵巣癌 (治療) I) 卵巣がん

## II. 総 説

- 1) 山田恭輔, 田中忠夫. 【最新 超音波診断データブッ

- 合併妊娠 37 例の検討. 第 50 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 札幌, 7 月.
- 4) 梶原一紘 (立正佼成会附属佼成病院), 木村英三, 高尾美穂, 大和竜夫, 高野浩邦, 田中忠夫. 産婦人科開腹手術閉創における J-VAC ドレーンの有用性についての検討. 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会. 大阪, 8 月.
  - 5) 森本恵爾, 拝野貴之, 梶原一紘, 嘉屋隆介, 高橋 健, 黒田 浩, 石塚康夫, 小竹 譲, 茂木 真, 高野浩邦, 佐々木寛, 田中忠夫. 当院における婦人科悪性腫瘍の脳転移症例に関する臨床経験. 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会. 大阪, 8 月.
  - 6) 竹中将貴, 新美茂樹, 松本隆万, 上田 和, 田部 宏, 磯西成治, 落合和彦, 佐々木寛, 田中忠夫. 東京慈恵会医科大学附属 4 病院における原発性腹膜癌の臨床的検討. 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会. 大阪, 8 月.
  - 7) 矢内原臨, 岡本愛光, 斉藤美里, 平田幸広, 飯田泰志, 高倉 聡, 山田恭輔, 落合和徳, 田中忠夫. 卵巣明細胞腺癌における IL-6 シグナルに関する検討. 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会. 大阪, 8 月.
  - 8) 飯田泰志, 山田恭輔, 斉藤美里, 上田 和, 矢内原臨, 高倉 聡, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 卵巣癌における CD147 と Monocarboxylate transporter (MCT) 4 との相関. 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会. 大阪, 8 月.
  - 9) 杉本公平, 岡本愛光, 高橋絵理, 拝野貴之, 橋本朋子, 林 博, 高倉 聡, 山田恭輔, 岡本茂久, 落合和徳, 田中忠夫. ジェノゲスト 53 週以上投与症例の検討. 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会. 大阪, 8 月.
  - 10) 土橋麻美子, 斎藤元章, 佐藤陽一, 高橋一彰, 山本瑠伊, 上田 和, 磯西成治, 田中忠夫, 岩下光利, 小林陽一, 武知公博, 梅澤 聡. 卵巣がん合併妊娠 9 例の検討. 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会. 大阪, 8 月.
  - 11) 佐藤陽一, 上田 和, 井上桃子, 駒崎裕美, 高橋一彰, 山本瑠伊, 土橋麻美子, 斎藤元章, 磯西成治, 田中忠夫. 卵巣腫瘍における MRI 拡散強調画像の有用性の検討. 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会. 大阪, 8 月.
  - 12) 高橋絵理, 川口里恵, 仲田由紀, 加藤淳子, 斎藤幸代, 橋本朋子, 林 博, 杉本公平, 田中忠夫. 不育と不妊の移行症例, その病因・病態の一断面. 卵巣予備能からの解析. 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会. 大阪, 8 月. [日産婦誌 2011; 63(2): 663]
  - 13) 武隈桂子, 拝野貴之, 伊藤由紀, 加藤淳子, 高橋絵理, 橋本朋子, 林 博, 矢内原臨, 杉本公平, 田中忠夫. 40 歳以上症例の治療転機と卵巣予備能および子宮内膜症との相関についての検討. 第 29 回日本受精着床学会総会・学術講演会. 東京, 9 月. [日受精着床学会誌 2011; 29(1): 96-100]
  - 14) 平田幸広, 田部 宏, 山口乃里子, 松井仁志, 嘉屋隆介, 關 壽之, 永田知映, 国東志郎, 斎藤元章, 矢内原臨, 高倉 聡, 山田恭輔, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 子宮内膜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 49 回日本癌治療学会学術集会. 名古屋, 10 月.
  - 15) 佐々木寛. 日本臨床細胞学会の今後の方向性. 第 48 回日本臨床細胞学会東北支部連合会学術集会. 仙台, 11 月.
  - 16) 高橋絵理, 武隈桂子, 仲田由紀, 加藤淳子, 斎藤幸代, 川口里恵, 橋本朋子, 拝野貴之, 林 博, 杉本公平, 大浦訓章, 田中忠夫. 抗リン脂質抗体 (APLs) は卵巣機能に影響を及ぼすか. 不育症患者の卵巣機能の検討. 第 56 回日本生殖医学会学術講演会・総会. 横浜, 12 月. [日生殖医学会誌 2011; 56(4): 396]
  - 17) 杉本公平, 武隈桂子, 伊藤由紀, 高橋絵理, 斎藤幸代, 川口里恵, 橋本朋子, 拝野貴之, 林 博, 大浦訓章, 田中忠夫. 不妊治療終結に対する医師のかかわり方についての検討. 体外受精説明会アンケート結果からの考察. 第 56 回日本生殖医学会学術講演会・総会. 横浜, 10 月. [日生殖医学会誌 2011; 56(4): 364]
  - 18) 拝野貴之, 武隈桂子, 伊藤由紀, 加藤淳子, 斎藤幸代, 川口里恵, 橋本朋子, 林 博, 杉本公平, 大浦訓章, 田中忠夫. 当院における ART 症例転帰と卵巣予備能指標との相関. 第 56 回日本生殖医学会学術講演会・総会. 横浜, 10 月. [日生殖医学会誌 2011; 56(4): 407]
  - 19) 種元智洋. ベーパー新生児蘇生法資格者の実践蘇生トレーニング. 第 27 回東京母性衛生学会学術セミナー. 東京, 2 月. [東京母性衛生誌 2012; 28(Suppl.2): S11]
  - 20) 佐々木寛. 子宮頸癌・体癌手術へのダヴィンチの応用について. 第 1 回千葉産婦人科内視鏡手術研究会. 千葉, 3 月.

#### IV. 著 書

- 1) 田部 宏, 岡本愛光. 4-D. 性索間質性腫瘍. 杉山徹 (岩手医科大学) 編著. 婦人科がん化学療法ハンドブック. 東京: 中外医学社, 2011. p.133-5.
- 2) 永田知映, 田中忠夫. 卵巣嚢腫摘出術. 産婦人科の実際編集委員会編. 必携産婦人科ポケット手術マニュアル: 産婦人科の実際 60 巻別冊. 東京: 金原出版, 2011. p.139-43.
- 3) 落合和徳, 青木大輔<sup>1)</sup>監修, 寒河江悟 (JR 札幌病院), 佐々木寛, 井坂恵一, 岡本愛光, 進 伸幸<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>慶應義塾大学)編著. 動画で学ぶエキスパートのテクニック: 婦人科がん低侵襲手術. 東京: メディカルレビュー社, 2012.

## 泌尿器科学講座

教授： 穎川 晋	前立腺癌，泌尿器悪性腫瘍， 腹腔鏡手術
教授： 小野寺昭一	尿路性器感染症
教授： 岸本 幸一	尿路感染，老人泌尿器科学
教授： 池本 庸	男性科学，前立腺癌
教授： 清田 浩	尿路感染症，前立腺肥大症， エンドウロロジー
准教授： 浅野 晃司	尿路上皮腫瘍，分子腫瘍学
准教授： 古田 希	副腎腫瘍，尿路結石
准教授： 鈴木 康之	排尿障害，女性泌尿器科
講師： 波多野孝史	腎細胞癌
講師： 三木 健太	前立腺癌
講師： 古田 昭	女性泌尿器科，神経泌尿器科
講師： 木村 高弘	泌尿器悪性腫瘍，腹腔鏡手術

### 教育・研究概要

#### I. 泌尿器悪性腫瘍に関する研究

##### 1. 基礎的研究

1) プロテオーム解析による前立腺癌新規腫瘍マーカーの探索 (車 英俊，木村高弘，鎌田裕子，小出晴久，山本順啓，面野 寛，都筑俊介)

プロテオーム解析法による新しい前立腺癌新規バイオマーカーを探索している。前立腺癌病理標本からレーザーマイクロダイセクションにより，癌部 (low GS, high GS, M1 症例)，正常部を切り出し，nano LC-MS/MS により網羅的プロテオーム解析を行い，新規前立腺癌マーカー候補蛋白を発見した。さらに，候補蛋白の発現について手術検体を用いて検討した。これらの結果は米国泌尿器科学会 (2012 年) 等で発表した。

2) 日本人由来新規前立腺癌細胞株 (木村高弘)

当科にて日本人前立腺癌患者手術検体より樹立した新規前立腺癌細胞株 JDCaP のホルモン抵抗株を作成した。JDCaP 皮下移植マウスを去勢し，その後発育した腫瘍を継代し安定系を作成した。現在ホルモン抵抗性獲得機序の解明を引き続きおこなっている。

3) 神経泌尿器科，女性泌尿器科に関する基礎的研究 (古田 昭)

(1) 過活動膀胱と腹圧性尿失禁との関連に関する基礎的研究

妊娠や出産に伴う陰部神経の損傷により腹圧性尿失禁を生じることはよく知られているが，本研究で陰部神経の部分損傷が過活動膀胱を同時に誘発することを実験的に証明した。これは，女性の尿失禁のなかで混合性尿失禁 (腹圧性尿失禁と切迫性尿失禁の両方を併発) が臨床的に最も多いことと一致する。以上の内容を 2007 年国際禁制学会 (Rotterdam), Am J Physiol 2008; 294: 1510-6 で発表した。

(2) 腹圧性尿失禁に対する自家骨格筋芽細胞移植療法の有用性に関する基礎的研究

尿失禁を呈するラットの尿道に人の大腿部から採取した骨格筋芽細胞を移植したところ，尿失禁の改善が認められた。その神経生理学的機序を 2007 年国際禁制学会 (Rotterdam), Int Urogynecol J 2008; 19: 1229-34 で発表した。

(3) 腹圧時の尿禁制における  $\alpha_2$  アドレナリン受容体の役割に関する基礎的研究

尿禁制において  $\alpha_1$  アドレナリン受容体が重要な役割を果たしていることがすでに証明されている。本研究では中枢における  $\alpha_2$  アドレナリン受容体とグルタミン酸との関連について，2008 年米国泌尿器科学会 (Orlando), 2008 年アジア国際禁制学会 (Kaohsiung), LUTS 2009; 1: 26-9, J Urol 2009; 181: 1467-73 で発表した。

(4) 陰部神経損傷後の尿禁制代償機序に関する基礎的研究

出産後約 3 割の女性に腹圧性尿失禁が認められるが，およそ半年以内に自然消失する。一方，妊娠や出産に伴う陰部神経の損傷は加齢とともにむしろ増悪する。このことは，陰部神経損傷による尿道 (閉鎖) 機能障害を代償する機序が働いていることが推測される。この陰部神経損傷後の尿禁制代償機序について，2008 年日本泌尿器科学会 (横浜)，2009 年日本排尿機能学会 (福岡)，2009 年国際禁制学会 (San Francisco)，日本排尿機能学会誌 2009; 20: 346-51, Int Urogynecol J 2011; 22: 963-70 で発表した。

(5) TRPA1 を介する骨盤内臓器間感作による間質性膀胱炎モデルの確立

間質性膀胱炎とは膀胱に非特異的炎症を伴い，頻尿や膀胱痛を呈する病態不明の疾患である。臨床的に間質性膀胱炎患者は過敏性腸症候群や子宮内膜症など膀胱外の骨盤内臓器の炎症性疾患を高率に合併することから，その病態のひとつに骨盤内臓器間感作の関与が示唆されている。本研究では大腸や子宮の TRPA1 を刺激すると間質性膀胱炎様症状を呈することを実験的に証明した。これらの内容を 2010,

2011年日本泌尿器科学会（盛岡，名古屋），2010，2011年米国泌尿器科学会（San Francisco，Washington DC），日本排尿機能学会誌 2011；22：283-9，Int J Urol 2012；19：429-36 で発表した。また，同内容で 2012 Jack Lapidus Essay Contest on Urodynamic and Neurourology Research で grand prize を獲得した。

## 2. 臨床的研究

### 1) Intermediate risk 前立腺癌に対する小線源永久挿入療法における補助内分泌療法効果の検討（三木健太，木戸雅人）

早期前立腺癌に対する放射線治療として  $I^{125}$  密封小線源を前立腺に挿入する小線源永久挿入療法を 2003 年 10 月より行っている。当院は国内 2 番目に同治療を開始しており，現在治療計画法による線量計算の違いや，副作用の発生頻度につき研究中である。Intermediate risk 群に対して補助内分泌療法効果の効果を検討している。2008 年 4 月から開始した“未治療中間リスク群限局性前立腺癌に対する NHT ヨウ素 125 密封小線源永久挿入療法 AHT 併用療法と NHT ヨウ素 125 密封小線源永久挿入併用療法とのランダム化比較臨床試験（SHIP0804）”は 2011 年 5 月末日に，全 421 症例の登録が完了した。この SHIP0804 のプロトコルの論文は 2010 年に BMC cancer に掲載され，2011 年のヨーロッパ放射線腫瘍学会（London）等で発表した。

### 2) High risk 前立腺癌に対する，外照射併用高線量率組織内照射療法の検討（三木健太，佐々木裕，山本順啓，木戸雅人）

High risk グループの前立腺癌の治療の際に外照射併用高線量率組織内照射療法（HDR brachytherapy）とホルモン治療と投与期間の違いにより治療効果と副作用にどのように影響するかを検討している。これまでに当施設で実施した HDR brachytherapy の治療成績を 2010 年日本泌尿器科学会（盛岡），2011 年ヨーロッパ放射線腫瘍学会（London），2012 年アメリカ腫瘍学会（San Francisco）等で発表した。

### 3) 泌尿器手術における深部血栓症予防に関する研究（畠 憲一，木戸雅人）

泌尿器科手術周術期における深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症に対する予防を，フォンダパリヌクサナトリウムとエノキサパリンナトリウムで施行し，その有効性と安全性を比較・検討する。これまでの登録症例のデータを解析し，2012 年日本泌尿器科学会（横浜）で発表した。登録期間を 2012 年 12 月まで延長し，集積データの解析後，論文化の予定である。

### 4) 剖検におけるラテント前立腺癌の研究（木戸雅人，木村高弘）

従来から前立腺はラテント癌の多い臓器として知られている。1970~80 年代には多くの報告がされてきた。近年，前立腺癌の罹患率は増加傾向にあり，ラテント癌も同様と考えられる。Tronto 大学の Alexandre R. Zlotta 医師により世界 5 地域におけるラテント癌の調査が 2008 年に始まり，アジア地域の調査施設として慈恵医大が指名された。本学倫理審査委員会の審査を受け，2008 年 3 月 1 日から「前立腺癌およびその前癌病変の頻度と年齢分布の国際比較：剖検検体を用いた中央病理による多施設共同前向き調査」を実施している。研究対象は当初 2008 年 3 月 1 日から 2 年間の予定であったが，延長となり 2011 年 9 月に追加 2 例を含めた全 102 症例の標本作製が終了した。Tronto 大学で診断解析後に慈恵医大のデータも含めて論文となる予定である。

### 5) 小径腎腫瘍に対する MRI ガイド下経皮的凍結治療後の凍結領域の石灰化に関する検討（波多野孝史）

2001 年 3 月から 2002 年 5 月まで，MRI ガイド下経皮的凍結治療施行した 13 例において，凍結領域局所の CT 所見による経時的変化について検討した。治療直後凍結領域は造影効果のない腫瘍を呈するが，経時的変化として凍結領域の石灰化を 7 例に認めた。石灰化出現までの期間は，平均 45 ヶ月であった。石灰化の形成機序は不明であるが，腎におけるカルシウム代謝の異常や凍結による創傷治癒の過程で出現する可能性が示唆された。本研究の内容は，Low Temperature Medicine 2011；37(4)：100-3 に発表した。

### 6) 進行性腎細胞癌に対するスニチニブ投与における腫瘍縮小と血小板減少との関連に関する検討（波多野孝史，村上雅哉）

進行性腎細胞癌に対するスニチニブ投与における有効性と有害事象について，ファーストライン治療としてスニチニブ投与した 7 例を対象として検討した。治療に伴う腫瘍縮小率，血小板減少率を測定し検討した。スニチニブ治療 1 コース目において血小板減少による有害事象は grade1 が 1 例，grade2 が 3 例，grade3 が 2 例であった。血小板減少率 70% 以上の 3 例は腫瘍縮小効果を認めたが，60% 未満の 4 例は腫瘍縮小効果を認めず，その後治療を継続しても十分な効果を認めなかった。進行性腎細胞癌に対しスニチニブ投与 1 コース目における血小板減少と腫瘍縮小とは相関する傾向がみられた。血小板減

少と腫瘍縮小効果の関連を検討する場合、CTCAEの評価とともに治療前と比較した血小板減少率も参考にすべきと考えられた。本研究は2011年第99回日本泌尿器科学会総会で発表した。

#### 8) 泌尿器科悪性腫瘍手術後抗凝固療法中に起きた出血関連合併症の検討 (波多野孝史)

静脈血栓塞栓症 (VTE) ガイドラインが作成され、当科では術後VTE予防目的に抗凝固療法を行っている。これにより術後出血のリスクが高まるという懸念がある。悪性腫瘍手術後抗凝固療法中に起きた出血関連合併症について臨床的に検討した。悪性腫瘍に対し手術を行い術直後よりヘパリン、フォンダパリヌクスナトリウムによる抗凝固療法を行った210例を対象とした。合併症のみられた12例について合併症の種類、grade、発症時期、治療を集計し検討した。致死的な出血や出血により再手術を施行した症例は認めなかった。抗凝固療法に起因する出血関連合併症も約5%にみられた。出血関連合併症の多くは術後2日以内に発症するが、5日以上経過してから発見されることもあり、個々に対する十分な臨床的観察と迅速な対処が必要と考えられた。本研究は2011年第49回日本癌治療学会学術集会で発表した。

#### 【点検・評価】

2011年は日本泌尿器科学会などの国内学会だけでなく、海外でも数多く発表することができた。特に若手が積極的に参加したことが印象的であった。基礎研究では引き続きプロテオミクスを中心とした研究で確実に成果を上げており、臨床研究においても他施設共同をはじめ多くのプロジェクトが進行した。神経泌尿器科、女性泌尿器科に関する基礎的研究も引き続き行っており、今後のさらなる成果が期待される。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sydes MR<sup>1)</sup>, Egawa S, Sanders K<sup>1)</sup>, Amos C<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Medical Research Council Clinical Trials Unit), Clarke N (The Christie and Salford Royal Hospitals Foundations Trusts), Kimura T, James ND (University of Birmingham). Reflections on attempted Anglo-Japanese collaboration on STAMPEDE: a randomized controlled trial for men with prostate cancer. *Int J Urol* 2011; 18(8): 553-4.
- 2) 小野寺昭一, 清田 浩, 遠藤勝久, 伊藤博之, 細部高英, 讃岐邦太郎, 吉田正樹, 高倉真理子, 高畑正裕.

男子淋菌性尿道炎由来 *Nesseria gonorrhoeae* の各種抗菌薬に対する感受性と cefixime 低感受性株 *penA* 遺伝子の解析. *日治療会誌* 2011; 59(1): 17-24.

- 3) 池本 庸, 成岡健人, 梅津清和, 大塚則臣, 田代康次郎, 小杉 繁. 困窮度の改善から見た BPH/male LUTS 症例に対するナフトピジルの有効性に対する検討. *臨泌* 2011; 65(5): 315-21.
- 4) Yasuda M, Takahashi S, Kiyota H, Ishikawa K, Takahashi A, Yamamoto S, Arakawa S, Monden K, Muratani T, Hamasuna R, Hayami H, Mastumoto T. Japanese guideline for clinical research of antimicrobial agents on urogenital infections: the first edition. *J Infect Chemother* 2011; 17(4): 579-94.
- 5) Ishikawa K, Matsumoto T, Yasuda M, Uehara S, Muratani T, Yagisawa M, Sato J, Niki Y, Totsuka K, Sunakawa K, Hanaki H, Hattori R, Terada M, Kizuki T, Maruo A, Morita K, Ogasawara K, Takahashi Y, Matsuda K, Hirose T, Miyao N, Hayashi T, Takeyama K, Kiyota H, Tomoita M, Yusu H, Koide H, Kimura S. The nationwide study of bacterial pathogens associated with urinary tract infections conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. *J Infect Chemother* 2011; 17(1): 126-38.
- 6) 鈴木康之, 古田 昭, 本田真理子, 石井 元, 田畑龍治, 鈴木 鑑, 柳沢孝文, 木村高弘, 古田 希, 成岡健人, 鈴木英訓, 高坂 哲, 颯川 晋. 切迫性尿失禁を有する女性過活動膀胱に対する薬剤切り替えの検討 イミダフェナシン効果不十分例に対するソリフェナシンの有用性評価. *泌外* 2011; 24(7): 1173-80.
- 7) 遠藤勝久, 小野寺昭一, 清田 浩, 鈴木博雄, 細部高英, 成岡健人, 讃岐邦太郎. 男子淋菌性尿道炎由来淋菌の各種抗菌薬に対する感受性 2006~2010年分離株の比較. *日治療会誌* 2011; 59(3): 308-12.
- 8) Thomas C, Zoubeidi A, Kuruma H, Fazli L, Lamoureaux F, Baraldi E, Monia BP, MacLeod AR, Türoff JW, Gleave ME. Transcription factor Stat5 knock-down enhances androgen receptor degradation and delays castration-resistant prostate cancer progression *in vivo*. *Mol Cancer Ther* 2011; 10(2): 347-59.
- 9) Lamoureaux F, Thomas C, Yin MJ, Kuruma H, Fazli L, Gleave ME, Zoubeidi A. A novel HSP90 inhibitor delays castrate-resistant prostate cancer without altering serum PSA levels and inhibits osteoclastogenesis. *Clin Cancer Res* 2011; 17(8): 2301-13.
- 10) Guo C, Linton A, Kephart S, Ornelas M, Pairish M, Gonzalez J, Greasley S, Nagata A, Burke BJ, Edwards M, Hosea N, Kang P, Hu W, Engebretsen J, Briere D, Shi M, Gukasyan H, Richardson P, Dack K, Underwood T, Johnson P, Morell A, Felstead R, Kuruma H,

Matsimoto H, Zoubeidi A, Gleave M, Los G, Fanjul AN. Discovery of aryloxy tetramethylcyclobutanes as novel androgen receptor antagonists. *J Med Chem* 2011; 54(21): 7693-704.

- 11) Furuta A, Suzuki Y, Asano K, de Groat WC, Egawa S, Yoshimura N. Urethral compensatory mechanisms to maintain urinary continence after pudendal nerve injury in female rats. *Int Urogynecol J* 2011; 22(8): 963-70.
- 12) 古田 昭, 鈴木康之, 柳澤孝文, 本田真理子, 小池祐介, 鈴木 鑑, 成岡健人, 林 典宏, 穎川 晋. 大腸・子宮の TRPA1 刺激を介した骨盤内臓器間感作による間質性膀胱炎様モデルの確立. *日排尿機能誌* 2011; 22(2): 283-9.
- 13) Furuta A, Suzuki Y, Honda M, Koike Y, Naruoka T, Asano K, Chancellor M, Egawa S, Yoshimura N. Time-dependent changes in bladder function and plantar sensitivity in a rat model of fibromyalgia syndrome induced by hydrochloric acid injection into the gluteus. *BJU Int* 2011; 109(2): 306-10.
- 14) 木村高弘, 佐々木裕, 三木 淳, 山本順啓, 穎川 晋. 【“長期成績”～IV. “前立腺全摘除術”～】腹腔鏡下前立腺全摘術における手術成績 QOL を中心に. *Jpn J Endourol* 2011; 24(1): 49-54.
- 15) 三木 淳, 佐々木裕, 木村高弘, 穎川 晋. 前立腺癌における癌幹細胞同定と解明. *泌外* 2011; 24(8): 1239-40.

## II. 総 説

- 1) 清田 浩. 診断の指針 治療の指針 慢性前立腺炎の排尿症状. *総合臨* 2011; 60(2): 299-301.
- 2) 鈴木康之. 第9回 LUTS Expert Forum 記録 特別講演 2 ICS-IUGA 2010 最新報告: 臨床研究の話題から. *泌外* 2011; 24(7): 1214-7.
- 3) 鈴木康之. 【クイックマスター 泌尿器科の病気・治療・ケア】過活動膀胱. *泌ケア* 2011; 16(4): 356-7.
- 4) 鈴木康之. 【メタボリックシンドロームと排尿障害】メタボリックシンドロームと過活動膀胱. *排尿障害* 2011; 19(1): 7-10.
- 5) 三木健太. 【ハイリスク前立腺癌に対する手術治療戦略】国内外のガイドラインからみたハイリスク前立腺癌の治療戦略. *泌外* 2011; 14(2): 125-8.
- 6) 三木健太. 【クイックマスター 泌尿器科の病気・治療・ケア】放射線治療 (外部照射と内部照射). *泌ケア* 2011; 16(4): 50-1.
- 7) 三木健太. 【前立腺癌 (第2版) - 基礎・臨床研究のアップデート -】臨床 前立腺癌の治療 外科治療 外科治療の進歩. *日臨* 2011; 69(増刊5 前立腺癌): 330-3.

- 8) 林 典宏, 車 英俊, 穎川 晋. 【前立腺癌 (第2版) - 基礎・臨床研究のアップデート -】基礎 前立腺癌のバイオマーカー プロテオーム解析による新規マーカーの同定. *日臨* 2011; 69(増刊5 前立腺癌): 140-4.
- 9) 山田裕紀, 穎川 晋. 【こんなときどうする!? 泌尿器科手術のトラブル対処法】体腔鏡下手術 後腹膜鏡下根治的前立腺摘除術 Intra-fascial nerve sparing はどうすればよいか. *臨泌* 2011; 65(4): 126-8.
- 10) 山田裕紀, 穎川 晋. 内視鏡で見えてきた解剖 (第3回) 内視鏡で見えてきた前立腺尖部の解剖. *排尿障害* 2011; 19(3): 259-64.

## III. 学会発表

- 1) 穎川 晋. (教育セミナー) 腎癌治療の最新知見. 第99回日本泌尿器科学会総会. 名古屋, 4月.
- 2) Kiyota H. (ISC & AAUS joint Symposium 1: Prevention of UTI and STI) 4. Other preventive Method in STT. 第59回日本化学療法学会総会. 札幌, 6月.
- 3) 鈴木康之, 古田 昭, 本田真理子, 石井 元, 田畑龍治, 鈴木 鑑, 柳澤孝文, 木村高弘, 古田 希, 成岡健人, 鈴木英訓, 高坂 哲, 穎川 晋. 難治性過活動膀胱に対する薬剤切替の検討 - イミダフェナシン無効例に対するソリフェナシンの有用性評価 -. 第99回日本泌尿器科学会総会. 名古屋, 4月.
- 4) 古田 希, 田畑龍治, 坂東重浩, 石井 元, 山本順啓, 三木 淳, 山田裕紀, 林 典宏, 木村高弘, 穎川 晋. 原発性アルドステロン症の高血圧予後に関する検討. 第99回日本泌尿器科学会総会. 名古屋, 4月.
- 5) 遠藤勝久, 清田 浩, 讃岐邦太郎, 鈴木博雄, 成岡健人, 細部高英, 小野寺昭一. 男子淋菌性尿道炎由来淋菌に対する各種抗菌薬の感受性 - 1999~2011 年度分離株の比較 -. 日本性感染症学会第24回学術大会. 東京, 12月.
- 6) 波多野孝史. 進行性腎細胞癌に対するスニチニブ投与における腫瘍縮小と血小板減少との関連. 第99回日本泌尿器科学会総会. 名古屋, 4月.
- 7) 波多野孝史. (ワークショップ: 早期腎癌に対する最新の診断と治療) オープン MRI ガイド下経皮的凍結治療. 第76回日本泌尿器科学会東部総会. 横浜, 10月.
- 8) Kuruma H, Gust K<sup>1)</sup>, Matsumoto H<sup>1)</sup>, Zoubeidi A<sup>1)</sup>, Fazli L<sup>1)</sup>, Loddick S<sup>2)</sup>, Brooks N<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>AstraZeneca Pharmaceuticals), Gleave M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>The Vancouver Prostate Centre). Novel anti-androgen ARD1 down-regulates androgen receptor levels and activity and suppresses prostate cancer LNCap cell growth *in vitro* and *in vivo*. *Advancements in Urology 2011: an AUA (American Urological Association)/JUA (Japanese Urological Association) Symposium, Hawaii,*

Feb. [Int J Urol 2011 ; 18(5) : P398]

- 9) Miki K. Prostate brachytherapy with or without adjuvant ADT in intermediate prostate cancer : study protocol. ESTRO (European Society for Radiotherapy & Oncology) International Oncology Forum. London, May.
- 10) 三木健太. インターネット遠隔医療支援システムを利用した密封小線源治療の技術指導. 第7回泌尿器腫瘍放射線研究会. 名古屋, 10月.
- 11) 三木健太. (シンポジウム6 : 前立腺癌 : ハイリスク早期癌の治療戦略) ハイリスク前立腺癌に対するLDRブラキセラピーの治療成績. 第76回日本泌尿器科学会東部総会. 横浜, 10月.
- 12) 古田 昭, 鈴木康之, 柳澤孝文, 本田真理子, 小池祐介, 成岡健人, 穎川 晋, 吉村直樹. 骨盤内臓器における膀胱感作を誘発するTransient Receptor Potential チャネルの解明. 第99回日本泌尿器科学会総会. 名古屋, 4月.
- 13) Furuta A, Suzuki Y, Naruoka T, Furuta N, Egawa S, Chancellor MB, Yoshimura N. Analysis of transient receptor potential channels related to bladder overactivity induced by pelvic organ cross-sensitization. 106th Annual Meeting of the American Urological Association. Washington, DC, May.
- 14) Furuta A, Egawa S, Chancellor MB, Yoshimura N. Analysis of TRP receptors involved in pelvic organ cross-sensitization in rats. Society for Urodynamics and Female Urology 2012 Winter Meeting. New Orleans, Mar.
- 15) 木村高弘, 古里文吾, 三木 淳, 山本順啓, 鎌田裕子, 鷹橋浩幸, Jan Trapman J<sup>1)</sup>, van Leenders GJHL<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Erasmus University Medical Center), Tapio Visakorpi T (University of Tampere), 穎川 晋<sup>1)</sup>. 日本人前立腺癌におけるERG発現の検討. 第76回日本泌尿器科学会東部総会. 横浜, 10月.
- 16) 三木 淳. (Symposia on Specific Tumors) Investigations of prostate epithelial stem cells and prostate cancer stem cells (正常前立腺幹細胞, および前立腺幹細胞研究について). 第70回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月.
- 17) 三木 淳, 石井 元, 都筑俊介, 木村高弘, 穎川 晋. (ポスター : 膀胱) 腹腔鏡下膀胱全摘除術. 第25回日本泌尿器内視鏡学会総会. 京都, 11月.
- 18) 山本順啓, 三木 淳, 山田裕紀, 林 典宏, 木村高弘, 水上齊之助, 三木健太, 鷹橋浩幸, 古田 希, 穎川 晋. 初発pT1膀胱癌における病理組織検体レビューについての臨床的検討. 第99回日本泌尿器科学会総会. 名古屋, 4月.
- 19) 木戸雅人, 中村 弥, 三木健太, 青木 学, 兼平千

裕, 穎川 晋. ヨウ素125密封小線源永久挿入治療(SI)の再発に対しSalvage SIを行った5例の報告. 日本放射線腫瘍第24回学会学術大会. 神戸, 11月.

- 20) 石井 元, 三木 淳, 田畑龍治, 都筑俊介, 山本順啓, 佐々木裕, 山田裕紀, 木村高弘, 穎川 晋. (ポスター : 前立腺2) intrafascial 神経温存手技の病理結果についての検討. 第25回日本泌尿器内視鏡学会総会. 京都, 11月.

## V. その他

- 1) Yaginuma T, Yamamoto H, Mitome J, Kobayashi A, Yamamoto I, Tanno Y, Hayakawa H, Miyazaki Y, Yokoyama K, Utsunomiya Y, Miki J, Yamada H, Furuta N, Yamaguchi Y, Hosoya T. Successful treatment of nephrotic syndrome caused by recurrent IgA nephropathy with chronic active antibody-mediated rejection three years after kidney transplantation. Clin Transplant 2011 ; Suppl23 : 28-33.
- 2) Akamatsu S<sup>1, 2)</sup>, Takata R<sup>1, 3)</sup>, Haiman CA<sup>4)</sup>, Takahashi A<sup>1)</sup>, Inoue T<sup>2)</sup>, Kubo M<sup>1)</sup>, Furihata M (Kochi Medical School), Kamatani N<sup>1)</sup>, Inazawa J (Tokyo Medical and Dental Univ.), Chen GK<sup>4)</sup> (<sup>4</sup>Univ. of Southern California), Le Marchand L<sup>5)</sup>, Kolonel LN<sup>5)</sup> (<sup>5</sup>Univ. of Hawaii), Katoh T (Kumamoto Univ.), Yamano Y (Showa Univ. School of Medicine), Yamakado M (Mitsui Memorial Hosp.), Takahashi H, Yamada H, Egawa S, Fujioka T<sup>3)</sup> (<sup>3</sup>Iwate Medical Univ.), Henderson BE, Habuchi T, Ogawa O<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Kyoto Univ.), Nakamura Y, Nakagawa H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>RIKEN). Common variants at 11q12, 10q26 and 3p11.2 are associated with prostate cancer susceptibility in Japanese. Nat Genet 2012 ; 44(4) : 426-9.
- 3) 畠 憲一, 岸本幸一, 丸茂 健. 肉眼的血尿と排尿時違和感を契機に診断された限局性尿管アミロイドーシスの1例. 泌外 2011 ; 24(3) : 373-6.
- 4) 畠 憲一, 宇野正志, 都筑俊介, 小池祐介, 波多野孝史, 岸本幸一, 吉良慎一郎, 清田 浩, 穎川 晋, 三宅 亮, 大谷 圭. 気腫性腎盂腎炎と気腫性膀胱炎の併発例. 感染症誌 2011 ; 85(6) : 674-7.



## 眼 科 学 講 座

教授：常岡 寛	白内障，緑内障，眼病理
教授：谷内 修	硝子体，網膜剥離，眼病理
教授：敷島 敬悟	神経眼科，眼病理，眼腫瘍
准教授：郡司 久人	硝子体，網膜剥離，分子生物学
准教授：高橋現一郎	緑内障，視野
准教授：仲泊 聡 (国立身体障害者リハビリテーションセンターに出向)	神経眼科，視野，色覚
准教授：戸田 和重	白内障，硝子体，視覚電気生理
講 師：吉田 正樹	神経眼科，眼球運動，視機能，斜視
講 師：中野 匡	緑内障，視野
講 師：渡辺 朗	硝子体，網膜剥離，視覚電気生理
講 師：神前 賢一	硝子体，網膜剥離，視覚電気生理
講 師：酒井 勉	黄斑変性，ぶどう膜，神経眼科
講 師：林 孝彰	遺伝性網膜疾患，黄斑変性，色覚，臨床遺伝学
講 師：三戸岡克哉	角膜，白内障
講 師：柴 琢也	角膜，白内障，屈折矯正
講 師：久米川浩一	黄斑変性

### 教育・研究概要

#### I. 白内障部門

##### 1. 白内障手術適応

超音波乳化吸引術の進歩とともに，急速に白内障手術適応が拡大した。近年，医師および患者が，視力低下やその他の愁訴を安易に白内障が原因と考え，手術に臨むことが多いように思われる。その結果，術後に十分な患者の満足を得られない例が散見されるようになってきており，白内障手術適応について再考する必要があると思われる。そこで我々は，術前にコントラスト感度検査を行ない，視力および白内障混濁のタイプとの関係について検討し，より適切な手術適応について検討している。

##### 2. 白内障術式

現在約3mmの創口からの超音波乳化吸引術が主流である。しかし，我々は灌流系と吸引系を別々に分けることにより，1.5mm以下の創口（サイドポート）から，水晶体を乳化吸引する極小切開白内障手術を考案した。本術式は，単に小さい創口から白内

障手術が可能というばかりでなく，従来の超音波乳化吸引装置を使用して行なえることが可能で，新たに高価で特別な器具を購入する必要がないというメリットがある。残念ながら，現在は1.5mm以下の創口から水晶体摘出が可能であっても，眼内レンズを挿入するには，1.9～3.0mm程度に創口を拡大する必要がある。今後，極小切開白内障手術用に，1.5mm以下から眼内レンズを挿入可能になれば，本術式が中心となることが予想される。しかし，未だに完成された術式ではなく，今後も使用器具，および器械の改良をすすめ，より安全で，効率の良い極小切開白内障手術を目指す。

#### 3. 眼内レンズと術後視機能

##### 1) アクリル眼内レンズ

フォールダブル眼内レンズによる小切開白内障手術の増加にともない，高屈折でレンズが薄いか，後発白内障が少ないということで，シリコンレンズに比べアクリルレンズの需要が拡大した。そして現在，製法の異なるアクリルレンズが数社より発表されている。

##### (1) グリスニング

アクリルレンズには，術後レンズ内にグリスニング（小さな輝点）が生じるということが知られている。以前われわれは，アクリルレンズに熱を加えることにより，実験的にグリスニングを生じさせることが可能であることを報告した。そこで，各種アクリルレンズに様々な条件の熱を加え，グリスニング発生の比較検討を行なっている。また，臨床的にも，同一症例の両眼にそれぞれ種類の異なるアクリルレンズを挿入し，グリスニング発生および程度について比較検討している。

##### (2) 後発白内障

アクリルレンズが主流になっても，残念ながら後発白内障はなくなるらない。一方で，眼内レンズの光学部デザインにより，後発白内障の発生予防効果が期待されている。そこで，われわれは同一症例の両眼にレンズデザインの異なるアクリルレンズをそれぞれ挿入し，術後の後囊混濁の様子および中心固定等の眼内での安定性について比較検討している。

##### 2) 着色眼内レンズ

以前，われわれは，独自に開発した色合わせ器械を用いて，着色眼内レンズが羞明感および色感覚の変化の予防に有効であることを報告した。しかし，当時PMMAレンズの着色レンズしかなく，フォールダブルレンズによる小切開白内障手術の波に追いやられた感があった。しかし，ようやくフォールダブル着色レンズが登場してきた。最近では，加齢性

黄斑変性に対しても着色レンズが有効なのではという報告もあり、今後改めて、この新しいフォルダブル着色レンズの有用性について検討を行なう。

### 3) 多焦点眼内レンズ

以前から屈折型の多焦点眼内レンズが存在していたが、コントラスト感度の低下やグレア・ハローといった術後視機能の低下が指摘されあまり普及しなかった。しかしながら、新世代の多焦点眼内レンズが開発され、屈折型と回折型の2つに大別される。以前の多焦点眼内レンズに比べ、コントラスト感度が改善され、またグレア・ハローも軽減し、良好な手術成績が報告されている。現在、数種類の多焦点眼内レンズが販売され、各レンズにおいて利点・欠点がある。当院でもそれら数種の多焦点眼内レンズを使用することが可能であり、それぞれのレンズの長所を最大限に引き出し、より良好な術後視機能を得られる使用法を検討する。

### 4) 乱視矯正眼内レンズ

乱視矯正眼内レンズは日頃より使用しているアクリルシングルピースレンズに柱面度数を追加したレンズである。近年の極小切開白内障手術の広がりにより、惹起乱視がほとんど発生しない精度の高い白内障手術が可能になってきたことで、術後視機能の向上に乱視矯正が大きな意味を持つことになった。このレンズ特性をきちんと把握した上で適切に使用し、最大限に術後視機能を向上させるべく、乱視矯正眼内レンズの有用性を検討する。

## II. 神経眼科部門

1. 母娘に発症した抗アクアポリン (AQP)-4 抗体陽性の視神経脊髄炎(NMO)の家族例を報告した。人口統計学的、臨床的、神経放射線学的、抗 AQP-4 抗体の所見を抗 AQP-4 抗体陽性 NMO のアジア系 2 家系の 4 人の患者で検討した。最新の診断基準で母娘共に NMO と診断された。全例抗 AQP-4 抗体陽性であったが、同一家系内でも発症年齢は異なっていた。今回の症例は NMO の遺伝的関与の理解を高められると思われる。NMO 患者では家族歴を注意深く取らなければいけないと今回の結果は示唆している。

2. 常染色体優性視神経萎縮の 5 家系に対する OPA1 および OPA3 遺伝子変異検索、側頭葉切除術後症例に対する拡散テンソル画像による Meyer's loop の評価、3T MRI による位相画像を用いた患者と正常者の視放線構造の検討、上斜筋ミオキミアの臨床像と MRI 滑車神経プロトコール (3D true FISP3D TOF MRA) による評価に関する研究成果

を発表した。

3. 視神経外傷、視神経鞘膜腫と蝶形骨髄膜腫、高齢者の視器の臨床的特性について眼科レジデント向けの教科書で概説した。

4. 神経眼科疾患における薬物治療についてシンポジウムで講演した。

5. 全身性の血管炎とリンパ節腫脹を合併した女性 Leber 遺伝性視神経症、両眼性の特発性視神経炎を契機として発症した Leber 遺伝性視神経症、正常脳脊髄圧の片側性うっ血乳頭、核性滑車神経麻痺を合併した視神経脊髄炎限局型、小児のうっ血乳頭の非典型的な症例を報告した。いずれの報告も病因論的関連性を述べており非常に示唆に富むものであった。

## III. 眼腫瘍・病理・形態部門

1. 眼窩転移性腫瘍のうち、欧米では前立腺癌が多いが、我が国では頻度は高くなく、むしろ 3.1% と非常に少ない。今回我々は、ホルモン療法が著効後再発した前立腺癌の眼窩転移を認めた症例を経験したので、この特徴的な画像所見と臨床経過を含め報告した。眼腫瘍学において悪性リンパ腫の重要性は周知の事実であるが、眼付属器における NK/T 細胞リンパ腫は極めて低頻度である。眼付属器に生じた NK/T 細胞リンパ腫の 2 例を報告した。どちらも放射線療法や化学療法にもかかわらず急激な臨床経過をたどり、再発を繰り返し予後不良であった。眼付属器の NK/T 細胞リンパ腫は MALT リンパ腫と比較して異なる臨床経過を示す。眼付属器リンパ腫において臨床的、病理学的相違が存在することを、また、悪性リンパ腫の各型によって各々迅速な治療方針が必要であることを今回の症例は我々に示してくれた。いずれの症例も非常に示唆に富む症例であった。

2. 網膜血管腫、網膜色素上皮腫瘍、網膜過誤腫、視神経腫瘍の臨床像の特徴と病理について眼科レジデント向けの教科書で概説した。

3. 眼腫瘍統計における現状と問題点、多施設共同研究の意義についてシンポジウムで講演した。

## IV. 緑内障部門

1. 緑内障治療の目的は、患者の視機能を維持することであり、エビデンスに基づく確実な治療法は唯一眼圧を下降させることである。通常その治療は点眼療法と手術療法があり、点眼療法に抵抗する緑内障に手術療法が行われる。一方、緑内障手術は術後に角膜形状変化を引き起こし、乱視が増大するこ

とにより見え方の質 (Quality of vision) が低下するといわれている。従来乱視は、眼鏡で矯正できるもの (正乱視) と眼鏡では矯正できないもの (不正乱視) に大きく分けられていたが、緑内障手術を受けることによりどのような不正乱視が増えるのか、どのように Quality of vision が低下するのか今後の検討課題とされている。近年角膜形状解析装置が開発され、より詳しく乱視の質を測定できるようになった。我々は ORBSCAN, OPD scan を用いて現在前向きに検討を行っている。

2. 緑内障は長期にわたる点眼治療が必要であり、点眼液のコンプライアンスが重要視されている。緑内障の薬物治療ではβ拮抗点眼液が古くから使用されてきた。これまで1日2回の点眼が必要であったが、近年1日1回で24時間眼圧下降作用を示す点眼薬が数種類上市されるようになった。しかし、いずれもゲル製剤であった為、眼刺激や霧視などが課題となっていた。カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 (ミケラン<sup>®</sup>LA 点眼液) は持続化剤にアルギン酸を使用しており、ゲル化しないことから眼刺激や霧視などの副作用が少ないと考えられている。そこで、従来の1日2回点眼のカルテオロール塩酸塩点眼液をカルテオロール塩酸塩持続性点眼液に変更した際の、緑内障患者における眼圧下降効果と使用感について検討した。結果、点眼コンプライアンスの改善と、利便性の向上が得られ、切り替え後6ヶ月まで変更前後の眼圧に有意差を認めなかった事を報告した。

3. 緑内障患者の座位眼圧を24時間測定すると、多くは朝高く夜低いパターンとなる。また眼圧は体位でも変化することが知られており、仰臥位眼圧は座位眼圧より2~6mmHg高い。日中は座位眼圧、夜間は仰臥位眼圧をもちいて、日常生活姿勢での24時間眼圧を再構成すると、日中よりも夜間の方が高眼圧となる。近年、日内変動幅や仰臥位眼圧上昇幅が視野障害進行に相関があるとの報告もなされた。このことから眼圧下降治療の質の向上のためには、仰臥位眼圧上昇幅も可能な限り小さくすることが望まれる。

点眼治療、レーザー治療 (ALT) には仰臥位眼圧上昇の抑制効果はない。最強の眼圧下降治療である線維柱帯切除術については Parsley らにより既に報告されているが、他の治療法と同様に仰臥位眼圧上昇は抑制されなかったと述べている。しかし、この報告では線維柱帯切除術施行時に MMC の併用はなく、手術群の術後眼圧は15.6~17.7mmHgと比較的高値であった。そこで原発開放隅角緑内障 (広

義) 患者を対象として、MMC 併用線維柱帯切除術後の眼圧が体位変換によりどの程度変化するかについて検討した。結果、座位眼圧と仰臥位眼圧上昇幅の間には有意な正の相関があり、術後座位眼圧が低い程、仰臥位眼圧上昇幅がより小さかったことを報告した。

## V. 視覚脳機能画像部門

緑内障患者において、視覚路に構造的な変化が起きているかを Voxel Based Morphometry (VBM) により検討した。臨床用 MRI 装置にて、3DT1 強調像を用いて視交叉部の構造を、拡散テンソル画像により視放線の構造をそれぞれ評価した。緑内障群は、解放隅角緑内障に対して点眼加療中15症例、白内障手術以外に眼科的既往歴をもたない年齢をマッチングした15例を健常被験者健常群とした。

緑内障群では、視交叉部、および視放線に一致する部位において VBM で有意な信号減少が観察された。これより、緑内障においては眼内のみならず、頭蓋内の視覚路において構造変化的化がおきていることが示唆された。

## VI. 弱視斜視部門

斜視手術を施行し、眼位の改善を得た症例に対して、片眼と両眼で視覚刺激をおこなったときの視覚皮質における賦活の差異 (両眼加重) を機能的磁気共鳴画像法 functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) にて健常被験者と比較検討した。斜視症例では、中心窩投射領域および周辺2度投射領域において、健常者と比較して、両眼加重比が少ない傾向を示した。皮質における中心窩領域における視覚入力への抑制に起因した反応と推察された。

## VII. 視覚神経心理部門

### 1. 視覚心理と神経眼科の総説

第一次視覚野 (V1) の情報処理過程、視覚野の可塑性、羞明、夢における視体験、皮質型人工視覚について、現時点での知見を総括した特集記事を執筆した。

### 2. ヒト V1 の可塑性研究の続報

黄斑変性から網膜色素変性の被験者へと範囲を広げて可塑性の研究を行った。この結果は、黄斑変性と同様に臨界期を過ぎた大人のヒト V1 では安定性を指示するものであり、今後の発展が期待される視覚再建に必要な前提を支持する。

### 3. 論文の国際誌への掲載

以前報告した3つの研究が国際誌に掲載された。

fMRI 他覚的視野計が Experimental Neurology 誌 (IF=3.9) に、ヒト V1 における 2 つの時間チャンネルの反応に関する研究が NeuroImage 誌 (IF=5.7) にそれぞれ掲載された。さらに、白内障術後の超短期間 (眼帯解放後 15 分～) の色覚変化を評価した研究が JOSA 誌 (IF=1.9) に掲載された。

## VIII. ロービジョン部門

脳外傷とロービジョンの患者の視力を二つの方法で測定し、その違いを検討した。われわれは、テラアキュイティカード (TAC) とランドルト環で視力を測定し、さらに視野の程度を調べた。そして、脳外傷の患者と偏心視をしている患者においては、TAC で測定した視力がランドルト環で測定した視力に比べ有意に高いことがわかった。それからわれわれは、神奈川リハビリテーション病院のロービジョンクリニックに受診した学童のうち、視覚障害者施設による支援を受けた症例について別に報告した。

## IX. 網膜硝子体部門

硝子体手術システムとして、従来の 20 ゲージシステム以外に 25 ゲージシステム、23 ゲージシステムが開発され、硝子体手術の低侵襲化に貢献している。我々はこれらの各システムを導入しており、25 ゲージ、23 ゲージシステムを用いて黄斑円孔、網膜前膜、黄斑浮腫などの黄斑疾患や網膜剥離に低侵襲手術を行っている。症例により各システムを使い分けて低侵襲な硝子体手術を目指して手術を行い良好な視力成績を収めている。白内障・硝子体同時手術においては光学部径が 7 mm の眼内レンズを使用し、手術中の視認性の向上やガス置換時の眼内レンズの安定性についての検討を行っている。

前眼部、角膜解析装置を用いた各システムによる硝子体手術後の角膜形状の変化を評価し強膜縫合を行う際の適切な方法について検討を行っている。

硝子体手術の侵襲を評価する方法として、角膜厚の変化について検討をおこなっている。

## X. 電気生理部門

我々は、遺伝性網膜疾患、網膜変性疾患、黄斑部疾患に対し、どの網膜細胞レベルでの機能障害があるかを評価するため、網膜電図 (ERG) を施行している。

ERG は、さまざまな網膜細胞からの反応が複合され、1 つの波形として記録される。また、網膜の障害部位や障害範囲により 4 種類の記録装置 (全視

野刺激、多局所刺激、カラー刺激、中心窩刺激) を組み合わせた検査を施行し、原因疾患の同定、疾患の特徴や病状の進行状況などを検索している。全視野刺激では、国際基準に従い錐体細胞および杆体細胞を分離して記録している。多局所刺激では、中心約 30 度の範囲を 61 個の領域に分割 (特に錐体細胞の機能を反映) して各部位の反応を記録することが可能である。さらに静的視野検査との対比をすることも可能であり、自覚的検査である視野検査と他覚的検査である ERG とを比較検討を行っている。カラー刺激では、赤緑錐体細胞と青錐体細胞を分離し、それぞれの反応を記録している。最近導入された黄斑局所 ERG では、中心 5 度、10 度、15 度領域の網膜応答を記録することができ、原因不明の視力障害を起こす Occult macular dystrophy などの検出に有効である。

今後、これらの ERG 装置から得られた波形をコンピュータープログラムを用いて処理し、1 種類の網膜細胞からの波形を抽出することで、さらに詳細な網膜障害のレベルを発見することを検討している。

## XI. 糖尿病部門

糖尿病網膜症による黄斑浮腫に対し、トリアムシノロンアセトニド (TA) のテノン嚢下注入を外来で施行している。注入後、光干渉断層計 (OCT) において黄斑部網膜厚の減少を得ることができが、注入後約 3 ヶ月で再発する症例もある。TA の効果のみられない症例に対しては、硝子体手術の適応となり、手術を施行している。硝子体手術では、23 ゲージによる経結膜小切開硝子体手術を使用し行っている。23 ゲージシステムは、経結膜的に強膜切開を作成し、無縫合で手術を終了することができる。切開創が小さいため、術後炎症や手術侵襲が少ないという利点がある。また、以前から糖尿病による網膜神経節細胞の脆弱性が糖尿病動物モデルや糖尿病患者で報告されている。我々は、検眼鏡的に網膜症のない糖尿病患者に対して網膜電図 (ERG) を記録し、その網膜機能を評価している。錐体 ERG で得られた波形のうち PhNR を計測し、糖尿病罹病期間との相関を検討した。

現在、網膜神経線維層の厚さを光干渉断層計を用いて計測し、PhNR との関係を検討中である。

## XII. ぶどう膜部門

1. 多発性後極部網膜色素上皮症に対する低照射エネルギー光線力学的療法。中心性漿液性脈絡網膜

症の劇症型である多発性後極部網膜色素上皮症 (MPPE) に対して新しい治療である低照射エネルギー光線力学的療法 (RFPDT) を行っている。網膜光凝固が困難な場合には、RFPDT は MPPE の治療の第 1 選択となる。

2. ステロイド治療中の Vogt-小柳-原田病 (Vogt-Koyanagi-Harada disease: VKH) に中心性漿液性脈絡網膜症 (central serous chorioretinopathy: CSC) が合併した 1 例の蛍光眼底造影と光干渉断層計 (OCT) の所見を報告した。VKH の再発と CSC の鑑別に OCT は補助となるが蛍光眼底造影所見の正確な把握が重要である。

3. 両眼視神経乳頭腫脹および網膜血管炎を呈した難治性ぶどう膜炎の 1 例を報告した。Idiopathic retinal vasculitis, aneurysms, neuroretinitis (IRVAN) との関連が示唆された。

4. 後眼部分併症を併発した結核性ぶどう膜炎に対する硝子体手術。後眼部分併症を併発した結核性ぶどう膜炎の 3 例を経験し、病勢の沈静化に硝子体手術が有用であったことを報告した。

### XIII. 黄斑部門

1. ボリーブ状脈絡膜血管症 (PCV) に対する PDT 併用トリプル治療後 2 年間の経過を報告した。PCV に対する PDT 併用トリプル療法は、治療後 2 年の経過において、視力および黄斑部形態の改善が得られた。PDT 併用トリプル治療は有効な治療法であることが示された。

2. エンドセリン (ET)-1 は血管内皮細胞から主に分泌され、血管平滑筋のエンドセリン A 受容体に作用し、持続的な血管収縮を引き起こす。眼科領域では網脈絡膜循環障害との関連が指摘されており、緑内障や虚血性視神経症の病態への関与も示唆される。一方、近年、滲出型加齢黄斑変性 (AMD) の危険因子として、眼循環を含めた全身の血行動態の異常が指摘され、注目されている。今回、滲出型 AMD と血漿 ET-1 との間に関連があるか検討した。その結果、血漿 ET-1 濃度の上昇は滲出型 AMD の危険因子である可能性が示唆された。

3. スペクトラルドメイン OCT で経過観察した中心窩視細胞障害の 3 例を報告した。新規疾患群である可能性が示唆された。工業用フェムトセカンドレーザーを誤って目視したために発症した黄斑円孔の 1 例を報告した。フェムトセカンドレーザーを用いた作業時には防護用眼鏡の装着が必須であると考えられた。

### XIV. 生化学部門

1. 実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (EAU) に対するフェノフィブラートの抗炎症効果

PPAR  $\alpha$  活性化薬のフィブラート系脂質低下薬であるフェノフィブラート (リピディル<sup>®</sup>) は抗炎症作用が報告されていることから、今回、EAU におけるフェノフィブラートの抗炎症効果について検討した。その結果、フェノフィブラートは EAU において網脈絡膜内での炎症性サイトカインの発現を抑制し、ぶどう膜炎の進展を抑制することが示された。

2. 実験的自己免疫性ぶどう膜炎に対する ERK 阻害剤の炎症および免疫抑制効果

MAPK/ERK カスケードは細胞増殖・分化・アポトーシスにおいて重要な役割を果たす細胞内シグナル伝達系の主要分子であるが、最近の研究から、このカスケードは炎症と免疫との関連が深いことが明らかにされた。今回、EAU における ERK 阻害剤の炎症および免疫抑制効果について検討した。その結果、ERK 阻害剤は、抗原特異性 T 細胞の働きを制御することにより、ぶどう膜炎の進展を抑制することが示された。

### XV. 視覚・遺伝子研究部門

色覚異常、遺伝性網脈絡膜・視神経疾患、加齢性黄斑変性症に対する、臨床研究および遺伝学的検討を主要テーマとして研究している。

1. 滲出型加齢黄斑変性 (AMD) では、滲出性病変消退後も黄斑部の視機能障害は残存するが、色覚について評価した報告は少ない。今回、先天色覚異常に片眼 AMD を合併した症例に対し、滲出性病変消退後の色覚について僚眼と比較検討した。本症例で、X 染色体上の L・M 視物質遺伝子配列を polymerase chain reaction 法で決定し、1 型 2 色覚を有していることが明らかになった。

2. 網膜色素変性、黄斑ジストロフィ、錐体ジストロフィなどの遺伝性網膜疾患に対し、候補遺伝子による変異検索を行った。これらの疾患の一部で、原因遺伝子の変異を同定した。検出された遺伝子変異については、ハプロタイプ解析を行っている。

3. わが国で中途失明原因の上位を占める滲出型加齢性黄斑変性に対し、ゲノム全体を網羅する 500,5688 個以上の一塩基多型 (SNPs) について、Affymetrix Human Mapping Arrays と TaqMan assay を応用し SNPs のタイピングを行った。どの SNPs が加齢性黄斑変性症 (日本人症例) に関与しているかケース・コントロール関連研究によって候補 SNPs を探索している。

## VII. 角膜部門

角膜移植手術は従来より角膜全層を移植する全層角膜移植手術が一般的であった。現在においても有用な治療方法であることには変わりがないが、角膜の層の一部のみが傷害されている場合はその層のみを移植する部分移植手術がここ数年の主流になりつつある。当グループでも輸入角膜による迅速な対応で、病態に合わせた様々な角膜移植手術を施行している。角膜内皮移植術 (DSAEK) は現在までに30症例以上施行しており、良好な術後成績が得られている。

### 【点検・評価】

本年度も各研究班の基礎・臨床研究の成果が国内・国際学会で報告され、一定の高い評価を得た。特に視覚脳機能、白内障、緑内障、神経眼科、遺伝子、生化学の分野における研究は世界水準レベルにある。若手医師も積極的に参加するようになり、各研究班がさらに飛躍することが期待される。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 林 孝彰, 北川貴明, 神前賢一, 久保朗子, 常岡 寛. 網膜色素変性症に合併したポリープ状脈絡膜血管症例の自然経過. 臨眼 2011; 65(4): 491-6.
- 2) Hayashi T, Gekka T, Nakano T, Tsuneoka H. I Improvement in S-cone-mediated visual fields and rod function after correction of vitamin A deficiency. Eur J Ophthalmol 2011; 21(5): 657-60.
- 3) Kitakawa T, Hayashi T, Tsuzuranuki S, Kubo A, Tsuneoka H. Color vision in an elderly patient with protanopic genotype and successfully treated unilateral age-related macular degeneration. Int Ophthalmol 2011; 31(6): 471-5.
- 4) Aoyagi R, Hayashi T, Masai A, Mitooka K, Gekka T, Kozaki K, Tsuneoka H. Subfoveal choroidal thickness in multiple evanescent white dot syndrome. Clin Exp Optom 2012; 95(2): 212-7.
- 5) 小笠原幹英, 林 孝彰, 久保寛之, 常岡 寛. 網膜中心動脈閉塞症の発症9ヵ月後に出現した滲出型加齢黄斑変性の1例. 臨眼 2011; 65(6): 853-8.
- 6) 原 涼子, 奥出祥代, 林 孝彰, 北川貴明, 神前賢一, 久保朗子, 郡司久人, 常岡寛. 片眼の色感覚が消失した心因性視覚障害の1例. 日視能訓練士協誌 2011; 40: 107-11.
- 7) 正井晶子, 小川智一郎, 柴 琢也, 常岡 寛. 2.4mmの創口よりインジェクターを用いた眼内レンズ毛様溝縫着術の早期成績. IOL & RS 2012; 26(1): 67-72.

- 8) 清水恵理香, 浅川晋宏, 敷島敬悟, 清水勸一郎, 池田 滋. ホルモン療法が著効後再発した前立腺癌の眼窩転移の1例. 眼臨紀 2011; 4(11): 1087-90.
- 9) Yoshimine S, Sakai T, Ogasawara M, Shikishima K, Tsuneoka H, Tanaka K. Anti-aquaporin-4 antibody-positive familial neuromyelitis optica in a mother and daughter. Jpn J Ophthalmol 2011; 55(6): 647-50.
- 10) 渡辺 朗, 柴田朋宏, 常岡 寛. 若年者に発症した特発性黄斑円孔の2例. 眼科 2011; 53(7): 931-5.
- 11) Watanabe A, Akiyama G, Tsuneoka H. A case of retinitis pigmentosa requiring vitrectomy because of repeated vitreous hemorrhage. Case Rep Ophthalmol 2011; 2(2): 256-61.
- 12) Kuroyanagi K, Sakai T, Yoshida K, Yamada A, Shiba T, Tsuneoka H. Necrotizing scleritis in a patient positive for both c- and p-ANCA without underlying systemic vasculitis. Jpn J Ophthalmol. 2011; 55(5): 581-2.
- 13) 高木真由, 酒井 勉, 神前賢一, 加畑好章, 久米川浩一, 常岡 寛. Punctuate inner choroidopathyにおけるステロイド治療前後の蛍光眼底造影, 光干渉断層計, 多局所網膜電図所見変化. 眼臨紀 2011; 4(7): 682-8.
- 14) 岡野喜一郎, 酒井 勉, 神前賢一, 常岡 寛. 広範囲の乳頭周囲病変を認めた非典型的多発消滅性白点症候群の1例. 臨眼 2011; 65(8): 1347-50.
- 15) Sakai T, Matsushima M, Tsuneoka H. Endothelin-1 in Neovascular AMD. Ophthalmology 2011; 118(6): 1217.e1.
- 16) Gondo M, Sakai T, Tsuneoka H, Kanehira C. Intra-vitreous bevacizumab for delayed radiation maculopathy and papillopathy after irradiation for maxillary sinus cancer. Clin Ophthalmol 2011; 5: 1217-19.

### II. 総 説

- 1) 常岡 寛. ここまで進んだ, 最近の白内障手術. 松仁会医誌 2011; 50(1): 1-7.
- 2) 敷島敬悟. 日常診療に役立つ神経眼科-危険なサインを見逃さないために-. 港区医師会報 2011; 125: 122.
- 3) 敷島敬悟. 眼窩腫瘍. 湘西の眼科 2011; 16: 25-33.
- 4) 林 孝彰. 【遺伝性網膜・黄斑ジストロフィアアップデート】全色盲. あたらしい眼科 2011; 28(7): 969-73.
- 5) 松島博之(獨協医科大学), 三戸岡克哉. 新しい白内障手術装置. 眼科手術 2011; 24(3): 313-5.
- 6) 三戸岡克哉. いろいろなプリセット着色 IOL. 眼科手術 2012; 25(1): 73-6.

- 7) 三戸岡克哉. 眼内レンズ Update 着色眼内レンズ. MSD Ophthalmic Foresight 2012 : 17 : 12-3.
- 8) 柴 琢也. 多焦点眼内レンズセミナー 多焦点眼内レンズ挿入眼の脳順応. あたらしい眼科 2011 : 28(11) : 1577-8.
- 9) 柴 琢也. 白内障・屈折手術の論点 硝子体手術用ライトガイドを用いた角膜混濁例に対する白内障手術. IOL & RS 2011 : 25(2) : 214-6.
- 10) 柴 琢也. 【屈折矯正の新しい流れ】屈折矯正手術(眼内レンズ編) [水晶体摘出後の眼内レンズ 多焦点眼内レンズ(白内障例も含む)] 種類と適応. あたらしい眼科 2011 : 28(臨増) : 233-6.

### III. 学会発表

- 1) 常岡 寛. 水晶体乳化吸引技術の進化. 第5回四国Eyeランドセミナー. 高松, 4月.
- 2) 常岡 寛. (モーニングセミナー) 白内障術中の感染予防策—どこまですれば良いのか? 第115回日本眼科学会総会. 東京, 5月.
- 3) 常岡 寛. (ランチョンセミナー) 極小切開白内障手術の魅力. 第50回白内障学会総会・第26回日本白内障屈折矯正手術学会総会. 福岡, 6月.
- 4) 常岡 寛. (特別講演) 極小切開への道—Bimanual phaco VS Micro co-axial phaco—. 第50回白内障学会総会・第26回日本白内障屈折矯正手術学会総会. 福岡, 6月.
- 5) 常岡 寛. (メインシンポジウム) 小瞳孔. 第50回白内障学会総会・第26回日本白内障屈折矯正手術学会総会. 福岡, 6月.
- 6) 常岡 寛. (ランチョンセミナー) 対決! フェイコマシーン. 第50回白内障学会総会・第26回日本白内障屈折矯正手術学会総会. 福岡, 6月.
- 7) 常岡 寛. (市民公開講座) 進歩した白内障手術とその賢い受け方. 第50回白内障学会総会・第26回日本白内障屈折矯正手術学会総会. 福岡, 6月.
- 8) 常岡 寛. 白内障の病態と治療法. 日本視能訓練士協会生涯教育制度基礎プログラムⅡ. 東京, 7月.
- 9) 常岡 寛. 白内障手術. 平成23年度第4回卒業後研修研究会. 東京, 7月.
- 10) 常岡 寛. 白内障手術2011アップデート. 第13回教育フォーラム. 福岡, 10月.
- 11) 常岡 寛. 最新の超音波乳化吸引装置2011アップデート. 第2回北海道眼科臨床セミナー. 札幌, 10月.
- 12) 常岡 寛. (特別講演) 白内障手術の適応時期—白内障術前後の見え方—. 第53回日本産業・労働・交通眼科学会. 東京, 10月.
- 13) 常岡 寛. ステラリスによる極小切開. 第2回極小切開白内障手術セミナー. 大阪, 11月.
- 14) 常岡 寛. Micro Incision Cataract Surgery and

- MICS IOL. 2011 HOYA 中国白内障VIP会議. 上海, 11月.
- 15) 常岡 寛. IOL最新情報. 第50回日本白内障学会・第26回日本白内障屈折矯正手術学会合同学術総会ウィンターセミナー2011. 東京, 12月.
- 16) 常岡 寛. (イブニングセミナー1) 2012 Ophthalmic Surgery Film Award. 第35回日本眼科学術学会総会. 名古屋, 1月.
- 17) 常岡 寛. 超音波乳化吸引術—困ったときのあなたを助ける核掻き出し法. 熊本眼疾患フォーラム. 熊本, 2月.
- 18) 常岡 寛. ステラリスによる極小切開. 第3回極小切開白内障手術導入セミナーin仙台. 仙台, 3月.
- 19) 常岡 寛. ベンチュリー・マシーンによる極小切開白内障手術. 第6回ベイエリア眼科フォーラム. 東京, 3月.
- 20) 敷島敬悟. (シンポジウム: 神経眼科—診断から治療へ) 神経眼科疾患における薬物治療. 第49回日本神経眼科学会総会. 神戸, 11月.

### IV. 著 書

- 1) 常岡 寛. V. レーザーならびに外科的治療 J. 水晶体 4) 眼内レンズの種類, 5) 眼内レンズ挿入術, 6) 眼内レンズ二次挿入・毛様溝縫着術. 丸尾敏夫(帝京大学), 本田孔士(京都大学), 白井正彦(東京医科大学)監修, 大鹿哲郎(筑波大学)編. 眼科学. 第2版. 東京: 文光堂, 2011. p.1342-8.
- 2) 常岡 寛. V. 白内障手術の基本手技 14. 核処理 (biaxial phaco 法), X. 術後管理・合併症 3. 核片・皮質残存. 大鹿哲郎(筑波大学)監修・編. 眼手術学 5 : 白内障. 東京: 文光堂, 2012. p.211-5, 493-6.
- 3) 敷島敬悟. I. 構造とその病態 J. 網膜 3. 網膜の病態 10) 網膜の腫瘍 ③網膜血管腫, ④網膜色素上皮の腫瘍, ⑤過誤腫, K. 視神経 3. 視神経の病態 5) 視神経の腫瘍, 6) 視神経の外傷. 丸尾敏夫(帝京大学), 本田孔士(京都大学), 白井正彦(東京医科大学)監修, 大鹿哲郎(筑波大学)編. 眼科学. 第2版. 東京: 文光堂, 2011. p.499-502, 502, 502-3, 547-9, 550-1.
- 4) 三戸岡克哉. V. 白内障手術の基本手技 13. 核処理 (divide and conquer 法, phaco chop 法), VIII. 難症例の白内障手術 4. 浅前房. 大鹿哲郎(筑波大学)監修・編. 眼手術学 5 : 白内障. 東京: 文光堂, 2012. p.196-210, 389-92.
- 5) 柴 琢也. V. 白内障手術の基本手技 9. 前囊切開 (チストーム), Epinucleus が残った場合, VI. 眼内レンズ 10. 眼内レンズ摘出・交換. 大鹿哲郎(筑波大学)監修・編. 眼手術学 5 : 白内障. 東京: 文光堂, 2012. p.157-65, 226-9, 319-25.

## V. その他

- 1) 常岡 寛. 学会印象記 第 64 回日本臨床眼科学会一般講演「白内障手術補助・器具」. 眼科 2011; 53(4): 567-8.
- 2) 常岡 寛. 失明の原因となる眼病は「眼底検査」と「目の健康のための生活習慣」で予防. 主婦の友社編. 目年齢を若返らせる, 視力がよくなる 100 のコツ: 近眼・老眼・白内障・緑内障・黄斑変性など, いっぺんに解決. 東京: 主婦の友社, 2011. p.10-1.
- 3) 常岡 寛. 極小切開への道 - Bimanual phaco vs. Micro co-axial phaco -. 第 50 回白内障学会総会・第 26 回日本眼内レンズ屈折手術学会総会記録集 2011; 3.
- 4) 常岡 寛. 生活にあわせた白内障治療. きょうの健康 2011; 10 月号: 74-7.
- 5) 常岡 寛. 名医のセガンドオピニオン 老眼. 新「名医」の最新治療 2012: 週刊朝日増刊号. 東京: 朝日新聞社, 2011. p.242-3.

## 耳鼻咽喉科学講座

- |            |   |
|------------|---|
| 教授: 森山 寛   | 中耳疾患の病態とその手術的治療, 副鼻腔疾患の病態及び内視鏡下鼻内手術の開発      |
| 教授: 加藤 孝邦  | 頭頸部腫瘍, 頭頸部再建外科, 画像診断                        |
| 准教授: 波多野 篤 | 頭頸部腫瘍の画像診断, 手術療法                            |
| 准教授: 小島 博己 | 中耳疾患の病態とその手術的治療, 頭頸部腫瘍の基礎的研究                |
| 准教授: 鴻 信義  | 鼻・副鼻腔疾患の病態と手術的治療                            |
| 講師: 飯田 誠   | 鼻・副鼻腔疾患の病態と手術的治療, アレルギー疾患の基礎的研究             |
| 講師: 吉川 衛   | 鼻・副鼻腔疾患の病態と手術的治療, 鼻・副鼻腔疾患の基礎的研究             |
| 講師: 松脇 由典  | 鼻・副鼻腔疾患の病態と手術的治療, 頭蓋底疾患の手術的治療, 好酸球性炎症の基礎的研究 |
| 講師: 谷口雄一郎  | 中耳疾患の病態とその手術的治療, 中耳粘膜の再生医療                  |

## 教育・研究概要

### I. 耳科領域

中耳粘膜再生の基礎的実験と臨床応用に向けての実験をはじめとして, 真珠腫遺残上皮を標的とした遺伝子治療の研究の開発を行っている。特に, 現在中耳粘膜再生技術の臨床応用に向けての準備を行っており, 真珠腫性中耳炎および癒着性中耳炎に対する粘膜再生技術を応用した新しい手術を行う予定である。また当院で行った真珠腫手術についてのデータはデータベースに記録され, 手術例の病態分析, 術式の検討, 疫学調査, 術後成績などの検討を行っている。難聴担当では代謝異常疾患の内耳生理について実験動物を用いた研究を行っており, 難聴患者の遺伝子解析を信州大との共同研究で行っている。

中耳手術は年間およそ 200 例が行われている。人工内耳手術も各種デバイスの手術が行われ, 特に炎症性疾患を合併した症例が多いのが特徴である。



さらに錐体部真珠腫などの病変に対しての頭蓋底手術も脳神経外科との協力のもとに行っており、聴力および顔面神経機能を保存できる症例が近年非常に増加している。

中耳炎および難聴外来では現在8人の参加のもと、毎週月曜日午後専門外来を設け、術後患者の診察、経過観察およびデータの管理を主に行っている。患者数も最近では毎週60人を越えている。滲出性中耳炎外来は毎週火曜日午後に行われ、個々の乳突蜂巣の発育程度に応じて治療法の選択を行っている。またチューブ留置期間に関しては経粘膜的なガス交換に伴う中耳腔全圧の変化を測定し、個々の症例に応じたチューブ抜去時期の決定を行っている。

神経耳科領域では、前庭誘発筋電位（VEMP）を取り入れ、球形嚢の機能評価を前庭神経炎、メニエール病、原因不明の浮動性めまい症例等に行い、詳細な診断や治療に役立てている。また疾患別のVEMPによる球形嚢異常の割合やまたメニエール病の発作期と非発作期、病期に応じてのVEMP異常の出現率なども検証している。内リンパ水腫推定検査として、遅発性内リンパ水腫疑い症例にはフロセミド負荷VEMP等も行っている。

内耳性めまいの中で最も多く見受けられるBPPVに対しては赤外線CCDカメラによる眼振検査やENGにより、原因である患側の半規管の同定を行うとともに、半規管結石症に対しては理学療法を施行している。

また中枢性疾患におけるふらつきや偏倚傾向、めまい症状のある症例に対し、神経耳科的精査を行い責任病巣について神経内科医とディスカッションし診断を行っている。

現在は神経内科、放射線医学講座とともに脳血流SPECTを用いたeZIS解析により前庭皮質の局在や前庭系からの大脳皮質への投射の研究をすすめている。

## II. 鼻科領域

鼻副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻内手術（ESS）の症例および術後経過に関する前向き研究を行っている。ESSは関連病院も併せ、年間1500例あまりを越え、手術時合併症、術後難治化に関わる因子、嗅覚障害の予後、自覚症状およびQOLの改善度、好酸球性副鼻腔炎また真菌性副鼻腔炎の有病率、などを中心に、詳細な検討を行い国内外の学会、論文に報告している。

頭蓋底疾患（下垂体腺腫、ラトケ嚢胞、頭蓋咽頭腫、鼻性髄液漏、錐体尖部コレステリン肉芽腫症）

に対するナビゲーション支援内視鏡下鼻内手術を脳神経外科との協力のもとに行っており、症例報告ならびに良好な治療成績を報告している。ナビゲーション手術の問題点であった、手術による構造の変化に対応するために術中CT画像充進を全国に先駆けて導入し、その効果と適応について検討している。

ESSの拡大適応と安全性の向上を目指し、立体内視鏡画像とステレオナビゲーションとを重畳表示させるハイテクナビゲーション手術を施行し、問題点・改良点を抽出した。現在、前方斜視鏡下に重畳表示ができるシステムを開発中である。

種々の嗅覚障害患者に対する病態究明と治療方法の開発を行なっている。とくに嗅覚障害者に対するアロマセラピーを用いたりハビリテーションは本邦で初めて試みられている治験であり、その効果が期待されている。

新鮮凍結死体標本を用いた解剖実習をスキルスラボにて継続しており、頭蓋底手術および通常の内視鏡下手術トレーニングを行った。その結果を内視鏡下頭蓋底手術や副鼻腔腫瘍摘出術における手技の改良に反映させた。ネット回線を利用した遠隔医療・遠隔トレーニングシステムの構築を開始した。

好酸球性鼻副鼻腔炎、アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎の病態解明を行う目的で、環境微生物（真菌、黄色ブドウ球菌、ダニ、ゴキブリ）による気道呼吸上皮、ヒト分離好酸球の活性化とそのメカニズムについて基礎的研究を行っている。

スギ花粉による季節性アレルギー性鼻炎、ダニアレルゲンによる通年性アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の効果について検討している。

## III. 頭頸部腫瘍領域

研究面においては、手術の際に摘出した標本からDNAを抽出し、分子標的薬のターゲットとなるEGFRの発現性を見て、それらを今後の研究面や臨床面に応用できるような基礎となる研究を行っている。また今後は、中咽頭癌、口腔癌等の発生に関与していると言われているヒト乳頭腫ウイルス（HPV）の発現を調査する臨床研究や癌ワクチン療法の治験等の臨床面、研究面の様々な分野での癌治療に関わる取り組みを行っていく予定である。

現在の当院における頭頸部癌治療の主体としては、①手術、②RT（放射線治療）、③CRT（放射線化学療法併用療法）である。治療の選択としては、それぞれ各癌の局在、進行度、社会的背景、年齢、Performance Status等のこれらの要因を考慮した上、また頭頸部癌診療ガイドラインに沿った形で決定し

ている。手術おける特徴としては、通常の進行癌に対する根治手術（例えば下咽頭癌に対する咽頭喉頭全摘・遊離空腸再建術や喉頭癌に対する喉頭全摘術等）を施行しているが、機能温存治療として、可能な症例に対しては特に発生機能温存目的にして、積極的に喉頭温存手術（下咽頭部分切除術・遊離皮弁再建術や喉頭部分切除術）を行い、喉頭温存率、生存率の両面において両行な成績を得ている。保存的療法や進行癌に対する後治療として、RT治療やCDDP・5FU併用によるCRT治療を行い良好な成績を得ている。診断においては、NBI内視鏡を日常診療に用いて、中下咽頭表在癌の診断・治療を行い、早期癌の診断・治療に役立てている。

#### IV. 音声・嚥下機能領域

声帯ポリープ・ポリープ様声帯・声帯嚢胞に対し、全身麻酔下にマイクロフラップ法を用いたラリngoマイクロサージェリーを行っている。また、声帯ポリープ、声帯嚢胞などで、入院の上での全身麻酔下手術が困難な症例に対しては、可能な限り、フレキシブルファイバースコープ下での外来日帰り手術を行っている。

喉頭ファイバー及びストロボスコープ所見のみでなく、手術前後の音響分析・空気力学的検査・Voice Handicap Index (VHI)を用いた比較を行うことにより、手術適応及び術式決定ができるよう検討を行っている。

片側性声帯麻痺に対しては、長年アテロコラーゲンの声帯内注入術による外来日帰り手術を行ってきた。アテロコラーゲンの声帯内注入術の限界と考えられる症例に対しては、喉頭枠組み手術を積極的に行っている。

痙攣性発声障害に対し、ボツリヌス毒素注入術を2004年12月より大学倫理委員会の承認のもと行っている。症例は増加傾向にあり、診断・治療に関する臨床的検討を進めるとともに、ボツリヌス治療無効例に対する外科的治療も今後の課題である。

嚥下障害の評価と治療には神経内科リハビリテーション科など他科との連携、および看護師をはじめとするco-medicalとのチームワークが重要である。嚥下内視鏡および嚥下造影検査などをもとに症例の評価を行い、治療方針を決定している。

#### V. 睡眠時無呼吸症候群領域

アレルギー性鼻炎が睡眠障害に関与しているかどうかを確認するため、花粉症患者に対する臨床研究を、昨年に引き続き太田睡眠科学センターで実施した。

中等症以上のObstructive sleep apnea syndrome (OSAS)に対しては(Continuous positive airway pressure) CPAP治療が第一選択とされる一方で、手術治療はその効果と安全性が疑問視されている。そのため、(Uvulo-Palato-Pharyngo-Plasty) UPPPを代表とする手術治療の適応がどのような症例にあるかについて解析を行った。

我が国におけるPolysomnography (PSG)の普及は十分でなく、とりわけ小児のOSASの診断に対してPSGが実施されるケースは極めて少ない。そのかわり、小児のOSASに対しては睡眠中のビデオ録画が広く行われている。そのため、PSGと睡眠中のビデオ録画を同時に行って両者の相関を求め、小児睡眠呼吸障害に対する検査のガイドラインを作成することを試みた。

2009年より導入している遠隔睡眠検査は、医療環境が十分でない施設において非常に有用であるため、現在も太田睡眠科学センターで継続して行っている。

#### 「点検・評価」

今年度は、9月にANA InterContinental Hotel Tokyoにて30th International Symposium on Infection and Allergy of the Nose (ISIAN)ならびに14th International Rhinologic Society (IRS)を同時主催した。ISIANは先々代の主任教授であった高橋良名誉教授が創設された国際学会であり、森山寛教授をはじめ医局員やOBもそれ相当の思い入れがあり、国内外から多くの参加者を受け入れ、大成功の内に閉幕した。それにむけて、講座の多くのスタッフが事務的な雑務に忙殺されたにもかかわらず、論文投稿や研究発表など比較的多くの研究業績を残すことができた。また、研究を遂行する上での重要な研究資金として、文部科学省の科学研究費補助金も基盤研究、若手研究と計9題の交付を受けた。

耳科領域の手術に関しては中耳疾患のみでなく側頭骨錐体尖部病変、頭蓋底病変、内耳道病変に対する手術手技の工夫や成績の評価を行った。鼻科領域の手術においても内視鏡下鼻内手術の術式の適応拡大を行い、眼窩底骨折、下垂体手術、鼻・副鼻腔腫瘍や頭蓋底病変なども対象疾患としえた。頭頸部腫瘍領域では、血管内治療(Interventional radiology: IVR)の頭頸部癌への応用を行うとともに、化学療法同時併用放射線療法を行い、機能温存を図る工夫も行っている。喉頭・音声領域では日帰り手術としての喉頭疾患への手術の確立を目指している。反回神経麻痺に対するアテロコラーゲン注入術の症例数

も増え成績も安定している。また、痙攣性発声障害に対するボツリヌス toxin 注射も良好な症状改善が認められている。睡眠時無呼吸においては、精神神経科、呼吸器内科、歯科などと総合的な診断と治療を行うため、専門外来と PSG のための専用ベッド（2床）が稼働している。現在は、特に顎顔面形態について画像処理を行い、軟組織と骨組織の点から分析や、鼻閉が睡眠時の無呼吸に及ぼす影響の検討を行っている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Wada K, Matsuwaki Y, Moriyama H, Kita H. Cockroach induces inflammatory responses through protease-dependent pathways. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155 (Suppl.1) : 135-41.
- 2) Okushi T, Yoshikawa M, Otori N, Matsuwaki Y, Asaka D, Nakayama T, Morimoto T, Moriyama H. Evaluation of symptoms and QOL with calcium alginate versus chitin-coated gauze for middle meatus packing after endoscopic sinus surgery. *Auris Nasus Larynx* 2012; 39(1) : 31-7.
- 3) Asaka D, Yoshikawa M, Okushi T, Nakayama T, Matsuwaki Y, Otori N, Moriyama H. Nasal splinting using silicone plates without gauze packing following septoplasty combined with inferior turbinate surgery. *Auris Nasus Larynx* 2011; 39(1) : 53-8.
- 4) Yoshimura T, Moon TC, St Laurent CD, Puttagunta L, Chung K, Wright E, Yoshikawa M, Moriyama H, Befus AD. Expression of nitric oxide synthases in leukocytes in nasal polyps. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108(3) : 172-7.
- 5) Yoshimura N, Goda K, Tajiri H, Yoshida Y, Kato T, Seino Y, Ikegami M, Urashima M. Diagnostic utility of narrow-band imaging endoscopy for pharyngeal superficial carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011; 17(45) : 4999-5006.
- 6) Moon TC, Yoshimura T, Parsons T, Befus AD. Microenvironmental regulation of inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in mouse bone marrow-derived mast cells. *J Leukoc Biol* 2012; 91(4) : 581-90. Epub 2012 Jan 18.
- 7) Hama T, Yuza Y, Suda T, Saito Y, Norizoe C, Kato T, Moriyama H, Urashima M. Functional mutation analysis of EGFR family genes and corresponding lymph node metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2011; 29(1) : 19-25.
- 8) Rikitake M, Kaga K. Development of speech and hearing of two children with Pelizaeus-Merzbacher disease presenting only waves I and II of the auditory brainstem response. *Acta Otolaryngol* 2012; 132(5) : 563-9. Epub 2012 Jan 21.
- 9) Nakayama T, Yoshikawa M, Asaka D, Okushi T, Matsuwaki Y, Otori N, Hama T, Moriyama H. Mucosal eosinophilia and recurrence of nasal polyps - new classification of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2011; 49(4) : 392-6.
- 10) Suzuki R, Kojima H, Moriyama H, Manome Y. Utilization of caspase-14 promoter for selective transgene expression in squamous layers of cholesteatoma in the middle ear. *International Advanced Otolaryngology* 2012; 8(1) : 21-9.
- 11) Nakayama T, Otori N, Komori M, Takayanagi H, Moriyama H. Primary localized amyloidosis of the nose. *Auris Nasus Larynx* 2012; 39(1) : 107-9.
- 12) 三浦正寛, 三浦康士郎 (東京共済病院), 宮崎日出海, 森山 寛. 難治性メニエール病に対する前庭神経切断術術後の前庭代償機転について. *日耳鼻会報* 2011; 114(4) : 418.
- 13) 重田泰史, 大楠哲史, 吉川 衛, 飯田 誠, 中山次久, 浅香大也, 濱 孝憲, 森 恵莉, 小島純也, 吉田拓人, 飯村慈朗, 和田弘太, 松脇由典, 柳 清, 森山寛, 鴻 信義. 内視鏡下鼻内手術における術中副損傷および術後合併症の検討. *日耳鼻会報* 2012; 115(1) : 22-8.
- 14) 三浦正寛, 三浦康士郎 (東京共済病院), 宮崎日出海, 野村泰之 (日本大学), 森山 寛. 前庭神経切断術術後のめまいの自覚症状と聴力変動について. *Otol Jpn* 2011; 21(4) : 499.
- 15) 小島博己, 濱 孝憲, 小林小百合, 山本和央, 谷口雄一郎, 田中康広, 森山 寛. 慢性中耳炎に対する耳後法 - underlay 法による鼓室形成術の手術成績. *耳鼻展望* 2011; 54(2) : 80-7.
- 16) 小島博己, 山本和央, 濱 孝憲, 小森 学, 田中康広, 森山 寛. アプミ骨手術における日本耳科学会聴力改善の成績判定案と米国耳鼻咽喉科頭頸部外科学会判定基準案との比較. *日耳鼻会報* 2011; 114(4) : 328.
- 17) 森 恵莉, 満山千恵子, 山崎ももこ, 松脇由典. カード型嗅覚同定能検査と基準嗅力検査および静脈性嗅覚検査の比較検討. *日耳鼻会報* 2011; 114(12) : 917-23.
- 18) 高柳博久, 小林俊樹, 須田稔士. 当院 NST 摂食・嚥下・口腔ケアチームの活動とアウトカム. 経口摂取再開時の介入を中心に. *耳鼻と臨* 2011; 57(3) : 96-10.
- 19) 志村英二, 千葉伸太郎, 新井千昭, 高宮優子, 澤田弘毅, 飯村滋朗, 太田史一. Sleep apnea surgery に

- おける非侵襲的陽圧呼吸療法 (NPPV, BiPAP) の有用性についての検討. 耳鼻展望 2011; 54(6): 414-9.
- 20) 石田勝大, 牧野陽二郎, 内田 満, 加藤孝邦, 清野洋一, 青木謙祐, 平澤良征. 頸動脈閉塞症例における頭頸部再建. 日マイクロ会誌 2011; 24(4): 433-9.
- 21) 荻野展広, 松脇由典, 尾尻博也, 狩野麻美, 福田国彦. 好酸球性鼻副鼻腔炎のCT画像診断の検討. 臨放 2011; 56(6): 758-62.
- 22) 飯村慈朗, 鴻 信義, 服部麻木, 鈴木直樹, 森山 寛. ステレオナビゲーションシステムを用いた立体内視鏡下鼻内手術. 耳鼻展望 2011; 54(5): 342-6.
- 23) 伊藤裕之 (神奈川リハビリテーション病院), 加藤孝邦, 長友秀樹, 糠澤達志, 石永 一. 当科における最近10年間の誤嚥防止術の統計ならびに誤嚥防止術の文献的考察. 日気管食道会報 2011; 62(3): 315-21.
- 24) 小森 学, 谷口雄一郎, 田中康広, 小島博己. 初発症状に顔面神経麻痺を認めなかった側頭骨内顔面神経鞘腫の臨床的検討. 耳鼻展望 2012; 55(1): 17-21.
- 25) 松脇由典, 大櫛哲史, 鴻信義, 森山 寛. 鼻茸中の真菌および黄色ブドウ球菌由来エンテロトキシン特異的IgE抗体の役割. 耳鼻免疫アレルギー 2011; 29(2): 55-6.
- 26) 浅香大也, 吉川 衛, 中山次久, 吉田拓人, 吉村 剛, 飯村慈朗, 大櫛哲史, 松脇由典, 飯田 誠, 柳 清, 鴻 信義, 森山 寛. 上顎洞性後鼻孔ポリープの臨床的検討. 日耳鼻会報 2012; 115(2): 101-7, np2.
- 27) 宮崎日出海, 中富浩文. 新たな術中聴力モニタリングの開発と聴神経腫瘍に対する聴力温存手術法の確立. 共済医報 2011; 60(2): 196-8.
- 28) 小島博己. 【Decision making in tympanoplasty (その時, あなたはどうする?)】硬膜とS状静脈洞に癒着を伴った真珠腫症例. Otol Jpn 2011; 21(1): 70-6.
- 29) 波多野篤, 澤井理華, 上山亮介, 若山仁久, 長岡真人, 力武正浩, 重田泰史. 当科における口蓋良性腫瘍に対する臨床的検討. 耳鼻展望 2011; 54(6): 406-13.

## II. 総 説

- 1) Matsuwaki Y, Wada K, Moriyama H, Kita H. Human eosinophil innate response to *Alternaria* fungus through protease-activated receptor-2. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155(Suppl.1): 123-8.
- 2) 鴻 信義. 【好酸球性副鼻腔炎の病態と治療】好酸球性副鼻腔炎の外科的治療. 臨免疫・アレルギー科 2011; 55(4): 442-7.
- 3) 安藤裕史, 千葉伸太郎. 【生活習慣病と耳鼻咽喉科疾患-投薬上の注意-】生活習慣病と睡眠時無呼吸症候群. *ENTONI* 2011; 135: 43-51.
- 4) 加藤孝邦. 【患者・家族の相談に応えるがん診療サ

ポートガイド】頭頸部がなかかりつけ医から専門医への質問 頭頸部がんの前がん病変には, どのようなものがあるか教えてください. 治療 2011; 93(4月増刊): 998-9.

- 5) 波多野篤. 喉頭部分切除術における工夫 舌骨付胸骨舌骨筋弁と内視鏡の使. 耳鼻臨床 2011; 104(12): 846-7.
- 6) 小島博己. 【小児の耳鼻咽喉科108の疑問】耳疾患 耳小骨奇形はいつごろ手術をするのか? *JOHNS* 2012; 28(3): 359-60.
- 7) 松脇由典. 【慢性炎症の病態を理解する】慢性炎症の概念と病態 急性炎症の遷延化について. *JOHNS* 2011; 27(11): 1699-704.
- 8) 松脇由典. アレルギーに関する画像とその解説 アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎の画像所見. アレルギー免疫 2012; 19(4): 614-23.
- 9) 鴻 信義. 【鼻副鼻腔疾患に対する新たな治療戦略】鼻副鼻腔乳頭腫に対する内視鏡下鼻内手術. *JOHNS* 2011; 27(6): 913-7.
- 10) 松脇由典. 【私の処方箋】鼻科学領域 真菌性副鼻腔炎. *JOHNS* 2011; 27(9): 1384-5.

## III. 学会発表

- 1) Iimura J, Otori N, Hattori A, Suzuki N, Moriyama H. Superimposed-image guided navigation system for stereo endoscopic sinus surgery. *IRS & ISIAN* 2011. Tokyo, Sept.
- 2) Udagawa T, Tatsumi N, Tachibana T, Saijyo H, Negishi Y, Kobayashi T, Yaguchi Y, Kojima H, Moriyama H, Okabe M. Inward rectifying potassium channel, Kir4.1 (Kcnj10), is expressed not only in glial cells but also in neurons of the mouse vestibular system. 第34回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月.
- 3) Miyazaki H, Magnan J. Real time cochlear & facial nerve monitoring for minimally neural invasive VN. 13th International Otology Course of the Causse Ear Clinic. Beziere, June.
- 4) Miyazaki H, Nakatomi H, Moriyama H. The new cochlear monitoring and mapping the eighth cranial nerve by electrical stimulation for acoustic neuroma surgery -real improvement of the hearing preservation-. 28th Politzer Society Meeting. Athens, Sept.
- 5) Suda T, Hama T, Okano S, Seino Y, Yuza Y, Kato T, Moriyama H. Mutation analysis of PIK3CA, KRAS and BRAF and Corresponding EGFR status in head and neck squamous cell carcinoma. 102nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. Orland, Apr.
- 6) Akiyoshi R, Fukami S, Hirabayashi H, Tanaka H,

- Haruna S. Two cases of ossification of the stapedious tendon. 11th Japan-Taiwan conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Kobe, Dec.
- 7) Nakayama T, Asaka D, Okushi T, Matsuwaki Y, Otori N, Moriyama H. Prevalence of eosinophilic chronic rhinosinusitis and allergic fungal rhinosinusitis in Japan. 11th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Kobe, Dec.
- 8) Nakayama T, Asaka D, Okushi T, Matsuwaki Y, Yoshikawa M, Otori N, Moriyama H. Identification of chronic rhinosinusitis phenotypes. 2011 AAO-HNSF Annual Meeting & OTO EXPO. San Francisco, Sept.
- 9) Yamada Y, Asaka D, Yoshikawa M, Nakayama T, Okushi T, Matsuwaki Y, Otori N, Moriyama H. Evaluation of clinical features of antrochoanal polyps. 2011 AAO-HNSF Annual Meeting & OTO EXPO. San Francisco, Sept.
- 10) Miyazaki H, Magnan J. The role of cochlear monitoring in hearing preservation in VS. 1st CEORL-HNS Meeting. Athens, Sept.
- 11) Suzuki R, Kojima H, Yasuhiro T, Moriyama H, Manome Y. Utilization of caspase-14 promoter for selective transgene expression in squamous layers of cholesteatoma in the middle ear. 28th Politzer Society Meeting. Athens, Oct.
- 12) Otori N. (Live cadava dissection) Endoscopic sinus surgery -advanced technique-. 10th HANA ESS Cadaver Workshop. Seoul, Nov.
- 13) 清野洋一, 飯野 孝, 青木謙祐, 石田勝大, 濱 孝憲, 岡野 晋, 須田稔士, 平澤良征, 牧野陽二郎, 齊藤孝夫, 波多野篤, 加藤孝邦. 再建手術を要する中咽頭癌症例の検討. 第 35 回日本頭頸部癌学会. 名古屋, 6 月.
- 14) Matsuwaki Y. Role of Intraoperative CT-updates during Image-Guided Endoscopic Endonasal Surgery (IGESS). 11th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Kobe, Dec.
- 15) Matsuwaki Y. Differences and similarities between western countries and Asia in eosinophilic rhinosinusitis. IRS & ISIAN 2011. Tokyo, Sept.
- 16) Otori N. (LIVE surgery) Endoscopic sinus surgery for CRS -modified Takahashi-Moriyama technique-. IRS-ISIAN 2011. Tokyo, Sept.
- 17) Otori N. Concept and basic technique of ESS -for safe and proper operation-. IRS-ISIAN 2011. Tokyo, Sept.
- 18) 小島博己. (教育講演) ファブリー病の耳鼻科的問題. すくろうの会東京セミナー. 東京, 11 月.
- 19) 鴻 信義. 鼻副鼻腔疾患に対する内視鏡手術の最前線. 浜松耳鼻咽喉科セミナー. 浜松, 11 月.
- 20) 松脇由典. 好酸球性鼻副鼻腔炎に対する手術療法と術後治療. 第 50 回日本鼻科学会総会・学術講演会. 岡山, 12 月.
- 21) 宮崎日出海. (特別講演) Retrosigmoid approach による Monitoring based otoneurosurgery. 第 12 回京都側頭骨手術手技研究会. 京都, 1 月.
- 22) Kojima H, Yaguchi Y, Hama M, Yamamoto K, Yamamoto M, Moriyama H. Middle ear regeneration using transplantation of tissue-engineered cell sheet. 28th Polizer Society Meeting. Athens, Sept.

#### IV. 著 書

- 1) Otori N, Yanagi, K, Moriyama H. Section II. Evolving concepts in endoscopic skull base and brain surgery 12. Maxillary and ethmoid sinuses in skull base surgery. In: Stamm AC editor. Transnasal endoscopic skull base and brain surgery. New York: Thieme, 2011. p.109-14.
- 2) 中島庸也. section O: 耳鼻咽喉科. 浅野嘉延 (西南女学院大学), 吉山直樹 (西武文理大学) 編. 看護のための臨床病態学. 東京: 南山堂, 2012. p.719-38.
- 3) 小島博己. 22. 感染性疾患 中耳炎. 横田千津子 (城西大学), 池田宇一 (信州大学), 大越教夫 (筑波技術大学) 監修・編集. 病気と薬パーフェクトガイド 2012 (薬局 2012 年増刊号(63 巻 4 号)). 東京: 南山堂, 2012. p.1153-5.
- 4) 内水浩貴. 第 XII 章: 耳・鼻・咽頭 咽頭嚢症候群. 井村裕夫 (京都大学) 総編集, 福井次夫 (聖路加国際病院), 辻 省次 (東京大学) 編. 症候群ハンドブック. 東京: 中山書店, 2011. p.625.

#### V. その他

- 1) 鴻 信義. 知っ得ワード 鼻の病気 2. 副鼻腔炎. 日経新聞 (朝刊) 2011.7.3(10 面).
- 2) 鴻 信義. 気鋭医師のワザ 難治性慢性副鼻腔炎. 日刊ゲンダイ 2011.10.6.
- 3) 鴻 信義. 今年こそスッキリ爽快! 鼻づまり解消大作戦. カラダのキモチ (TBS). 2012.1.15.
- 4) 鴻 信義. 手術で治す副鼻くう炎. NHK きょうの健康テキスト 2012; 4 月号: 58-61.
- 5) 波多野篤. 耳鼻咽喉科から見たためまい疾患. 第 57 回慈恵医大第三病院公開健康セミナー. 狛江, 2 月.

## 麻 醉 科 学 講 座

教 授：上園 晶一	小児麻酔，心臓血管外科麻酔，肺高血圧の診断と治療
教 授：近江 禎子 (外)	局所麻酔
准教授：木山 秀哉	静脈麻酔，困難気道管理，麻酔中の脳波，周術期危機管理
准教授：瀧浪 將典	安全管理，モニター，集中治療
准教授：北原 雅樹	疼痛管理
准教授：藤原千江子 (派)	呼吸，モニター
准教授：近藤 一郎	脊髄における疼痛機序
准教授：三尾 寧	麻酔薬の臓器保護作用
准教授：内野 滋彦	集中治療，急性腎傷害，血液浄化
准教授：讃井 將満	集中治療全般
講 師：松本 尚浩	麻酔，患者安全教育
講 師：谷口 由枝	周術期における体温管理，周術期麻酔管理におけるアウトカムリサーチ
講 師：庄司 和広	術後疼痛管理
講 師：鹿瀬 陽一	集中治療，エンドトキシン，蘇生教育，シミュレーション医学教育
講 師：柴崎 敬乃	局所麻酔，緩和医療
講 師：須永 宏	筋弛緩薬

### 教育・研究概要

#### I. 手術麻酔部門

1. 当院で特に積極的に行われている，血管外科，脳血管外科手術中の麻酔科医の放射線被曝量を，個人線量計によって測定した。吸収線量は脳血管外科（脳動脈瘤，動静脈奇形）で有意に多いが，線量当量（個人被曝量の目安）は，血管外科のほうが有意に多かった。この原因として，手術室の広さ，レイアウト，放射線源と麻酔器の位置関係等が考えられ，麻酔科医の職業上被曝量を軽減するための方策を検討中である。

2. 手術中の低体温はシバリングや覚醒遅延を引き起こすだけでなく，周術期出血量の増加，創感染の発症率を上昇させる。近年米国で提唱された prewarming 法は，術中体温低下予防，周術期に及ぼす低体温合併症発生の低下を示唆するものである。われわれは，術前待合室で麻酔導入前 30 分

prewarming (PW) を行うと従来手術室での加温を行う群に比し術中体温低下が少なく，さらに術後シバリング発生も少ないという仮説を基に臨床研究を行っている。現時点，腹腔鏡下手術で prewarming を行うと術中の体温低下を防ぎ，術直後のシバリングもおこさないことが立証され周術期の鎮痛薬の使用量低下も示唆されている。今後，開腹手術および長時間手術での prewarming の効果を立証すべき様々な体温臨床研究を勧めていく予定である。

3. 担癌患者では D-ダイマー値 (D 値) が上昇するが，どの程度上昇したら血栓の存在を疑い更なる検索を行うべきか明らかにされていない。婦人科悪性疾患で D 値が正常を逸脱した場合に深部静脈血栓塞栓症 (VTE) を認める陽性的中率は約 10% で，予防医学的見地からは正常を逸脱した全例で画像検索による血栓検索することの妥当性は認められた。検査前確率スコアを追加することにより効率的に VTE の検出が可能との報告もあるが，そのうちのひとつである ウェルズスコア では検出率は上昇しなかった。患者の負担を出来る限りかけることなく，治療を要する VTE を効率的に発見する方法を確立することは，患者の安全管理のみならず医療経済上も重要と考えられる。そこで，どの程度の大きさの血栓塞栓症まで検出することに臨床的意義があるか，他の検査前確率スコアとの組み合わせにより検出率上昇があるかを検討していく予定である。

4. シミュレーション教育では，訓練にデブリーフィングを加えると訓練効果が高まることが示されている [Anesthesiology 2006 ; 105 : 279-85]。しかしながら，国内ではデブリーフィングの実践支援者を養成する場はまだない。2012 年 2 月より「医療者のためのフィードバック・デブリーフィング学習会」を開発し，試行状態ながらも数回のセミナーを実施した。今後は標準的テキスト，動画などの教材の開発に着手する。

#### II. ペインクリニック部門

1. 痛みは主観的なものであるため，痛みを正確に評価することは困難だが，測定者間および被測定者間でできるだけ誤差なく痛みを測定することは，最適な治療を行うためにもっとも必要とされる条件である。痛みを測定・評価するための手段には，さまざまな尺度や質問票があるが，従来から用いられているそれらの方法が，本当に日本人にとって適したものであるかはわかっていない。そのため，日本人に適した評価方法の確立のために，日本人の慢性

疼痛患者が痛みをどのように捉えているかに関してデータを集積中である。

2. 疼痛と睡眠あるいは精神症状とは関連があると考えられる。ペインクリニック受診患者を対象に、疼痛の評価を行うと同時に、疼痛の内容と程度が、背景因子、精神症状、睡眠とどのように相関するかを調べるために、疼痛の評価尺度であるBPI (Brief Pain Inventory)、睡眠の評価尺度であるピッツバーグ睡眠調査票 (PSQI: Pittsburgh sleep quality index)、精神症状尺度であるHADS (Hospital Anxiety and Depression scale)、NEO-FFI人格検査、健康関連QOLの指標であるSF-36™ (MOS 36-Item Short-Form Health Survey)をそれぞれ検討している。

3. 乳癌術後慢性痛についての課題、1) 日本における適切な治療法の案出、2) 治療者や患者に対する啓蒙活動、について研究を行った。

1) 乳房切除後疼痛症候群に対する薬物治療の選択薬の一つである抗痙攣薬ガバペンチンの効果と副作用を検討した。対象はPMPSと診断されガバペンチンを投与された42人で、投与量、効果、副作用、忍容性などについて検討した。症例は平均年齢60±10歳、平均体重53.1±6.7kg。罹病期間は3～249ヶ月、痛みの性質はビリビリ、ヒリヒリなど、痛みの強さは中程度20例、強い痛み16例、激烈な痛み6例。ガバペンチンの初回投与量は100～600mg/日 (200mg, 中央値)、最大投与量は100～2,400mg/日 (800mg, 中央値)、最大投与量での有効率は87.1%であった。副作用は全体の58.1%に出現し、眠気、ふらつきなどの中枢神経症状が最も多く58.1%に認められた。ガバペンチンのPMPSに対する効果と副作用について検討した。中枢神経系の副作用が多く鎮痛必要量には個人差が大きかったが有効率、忍容率ともに高くPMPS治療薬として適切と考えられる。

2) 2007年に施行した医師の乳房切除後疼痛症候群についての認識と治療の現状についての調査についてまとめ論文投稿中である。また第4回日本運動器疼痛学会ランチョンセミナーにおいて同論文の内容の一部についてまとめ、「気づいて欲しい術後痛 術後慢性痛は認識されているのか？医師に対する調査から」として発表した。また、患者への啓蒙活動の一環として乳腺外科の内田教授の依頼により、一般および乳腺外科の患者を対象とした10月の港区市民公開講座の中で「ペインクリニックを知っていますか？がん治療といたみの治療」として講演を行った。

4. 前年度に続き、厚生労働省科学研究費の助成を受け、日本における痛みセンターのあり方について協議・研究中である。2011年度は、大阪大学ペインクリニック、愛知医科大学ペインセンター、順天堂大学ペインクリニックのオープン外来に参加するとともに、スウェーデンのウプサラ大学ペインセンターを見学した。

### Ⅲ. 集中治療部門

1. 当施設の病棟における人工呼吸器使用患者47例の管理の現状を調査した。入院後中央値2日で人工呼吸が開始され、人工呼吸期間は中央値7日間、病院死亡率は57.4%であった。36例の症例で鎮静薬が投与されたが、そのうちの17例において鎮痛薬の併用はなかった。人工呼吸中に栄養が投与された症例は33例で、そのうち30例が経静脈栄養、6例が経腸栄養であった。血糖測定は32例で行われ、300mg・dl<sup>-1</sup>以上の高血糖が13.5%に認められた。病棟での人工呼吸器装着重症患者は、集中治療室管理とは乖離しており今後集中治療室収容が望まれる。

2. ICU退室570症例を対象とし死亡退院群と入室時背景が同等な生存退院群をマッチングにより作成し、ICU退室時の全身状態とICU退室後の院内死亡との関連につき検討した。49組の同等なマッチドペアを抽出し、ICU退室時のSOFAスコアは5.2 vs. 5.7 (p=0.41)であり、NEMSは20.3 vs. 24.8 (p<0.001)と有意に死亡退院群で高かった。SOFAスコアの心血管系、NEMSの人工呼吸補助、単剤の昇圧剤の使用の項目が死亡退院群で有意に高かった。人工呼吸器を装着して、あるいは低血圧でICUを退室した患者は注意を要する。

3. 院内心停止後の医療コストは神経学的な後遺症も考慮すると余計な支出であり、心停止させない取り組みが重要である。その一環としてrapid response system (急変対応システム: RRS)の導入が当院でも検討されている。RRSは、医療経済的な側面と医療安全対策の側面の2つから推進されるべきである。導入の際に最も重要なことは、急変の徴候を病棟のスタッフにいかに認識させるかであり、急変の徴候を系統立てて評価するような教育が求められる。シミュレーターを利用した教育の進捗度と実践力との関連を評価している。

4. ICUにおいて発熱は頻繁に起こるが、解熱処置に対するガイドラインは存在しない。先行観察研究では、敗血症を伴った患者では発熱の程度は死亡率と関連しなかったが、解熱剤の使用は死亡率に

ネガティブに関連していた。一方、敗血症を伴っていない場合は高熱（39.5℃以上）が死亡率と関連したものの、解熱剤の使用は死亡率と関連していなかった。そこで、解熱処置を39.6℃で開始する方法（発熱許容）と38.0℃で開始する方法（積極的解熱）がICU-free survival日数に与える影響を比較検討するRCT（Fever and Antipyretic in Critically ill Evaluation; FACE II）を多国間多施設試験として実行中である。

#### IV. 基礎部門

1. 慢性疼痛治療に用いられるモルヒネの長期髄腔内投与には脊髄肉芽形成や鎮痛耐性など多くの副作用が報告されている。我々はラットを用いて2週間のモルヒネ髄腔内長期投与での脊髄肉芽組織の作成に成功した。そしてモルヒネ長期髄腔内投与による鎮痛耐性とその肉芽による圧迫にて運動神経障害を起こすことが示された。脊髄鎮痛効果のある $\alpha 2$ アゴニストであるデクスメドミジン（DEX）はモルヒネと同様に鎮痛耐性があるが、鎮痛効果をほとんど示さない低用量のDEXをモルヒネと併用することで、モルヒネの鎮痛耐性と肉芽形成を抑制し、運動神経障害も抑制した。さらに慢性疼痛モデルであるラット癌性疼痛モデル（乳腺腫瘍移植モデル）の作成に成功し、同効果を検討中である。

2. 狭心症治療薬として周術期に広く用いられているニコランジルのコンディショニング効果について分離ミトコンドリアを用いて検討した。ニコランジルのミトコンドリア保護効果は、細胞質成分を必要とせず、ニコランジルが一酸化窒素ドナーとなることによって直接的に発現した。この結果からニコランジルの保護効果発現は迅速であると推測することができ、麻酔薬ポストコンディショニングのように虚血発生直後に投与を行っても心筋保護効果を期待できると考えられた。

#### 〔点検・評価〕

麻酔科学講座は、手術麻酔の領域以外に、集中治療部やペインクリニックの部門を有している。臨床研究においては、これまで集中治療部やペインクリニックでアクティブに行われてきた。2011年度は、本院の手術室を中心に、手術麻酔領域での臨床研究が増加してきた。これらの領域では、臨床研究を行うことによって、われわれの診療行為の質の検証を行うことができる。さらに、エビデンスが十分でない医療を、臨床研究の結果によっては抑制する効果を持つ。その点で、麻酔科のすべての部門において、

臨床研究の熱意が今後も継続することが望ましい。日本でも有数の麻酔管理症例数を誇る当講座は、もっと積極的に臨床研究を行い、新しい治療法やモニタリングなどの検証にとどまらず、麻酔（あるいは周術期）のアウトカムを検証することによって、われわれの麻酔管理の妥当性を引き続き検討していくべきである。

基礎系研究に関しては、米国の一流の麻酔科研究室から帰国したものを中心に、徐々にではあるが、研究体制を立ち上げられるようになってきた。時間はかかるが、米国で修得した知識・技術を当講座で発揮できるような研究支援体制を構築するのが、主任教授に課された仕事であり、今後2～3年以内に当講座内での基礎研究の仕組みを作りたいと考えている。それまでは、基礎研究に従事したいものには、大学院あるいは、海外のラボでの研究を奨励するようにして、少なくとも基礎研究のトレーニングは継続できるようにしたい。

2011年度の科研費の採択件数（基盤研究C3件、若手研究B1件、挑戦的萌芽研究1件）は5件であり、昨年度の4件を上回った。これはこれまでの地道な研究のひとつの成果と考える。今後は、これらの研究の成果として、英文論文数が増加することを期待している。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) Wu J, You J, Yerian L, Shiba A, Schauer PR, Sessler DI. Prevalence of liver steatosis and fibrosis and the diagnostic accuracy of ultrasound in bariatric surgery patients. *Obes Surg* 2012; 22(2) : 240-7.
- 2) Turan A, You J, Shiba A, Kurz A, Saager L, Sessler DI. Angiotensin converting enzyme inhibitors are not associated with respiratory complications or mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2012; 114(3) : 552-60.
- 3) Taniguchi Y, Lenhardt R, Sessler DI, Kurz A. The effect of altering skin-surface cooling speeds on vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesth Analg* 2011; 113(3) : 540-4.
- 4) Schneider AG, Uchino S, Bellomo R. Severe acute kidney injury not treated with renal replacement therapy: characteristics and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(3) : 947-52.
- 5) Maruyama Y, Yoshida H, Uchino S, Yokoyama K, Yamamoto H, Takinami M, Hosoya T. Nafamostat mesilate as an anticoagulant during continuous veno-



- venous hemodialysis : a three-year retrospective cohort study. *Int J Artif Organs* 2011 ; 34(7) : 571-6.
- 6) Prowle JR, Liu YL, Licari E, Bagshaw SM, Egi M, Haase M, Haase-Fielitz A, Kellum JA, Cruz D, Ronco C, Tsutsui K, Uchino S, Bellomo R. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* 2011 ; 15(4) : R172.
- 7) Hidano G, Uezono S, Terui K (Saitama Medical University). A retrospective survey of adverse maternal and neonatal outcomes for parturients with congenital heart disease. *Int J Obstet Anesth* 2011 ; 20(3) : 229-35.
- 8) Serizawa T, Terui T, Kagemoto T, Mizuno A, Shimozawa T, Kobirumaki F, Ishiwata S, Kurihara S, Fukuda N. Real-time measurement of the length of a single sarcomere in rat ventricular myocytes : a novel analysis with quantum dots. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011 ; 301(5) : C1116-27.
- 9) Kida K, Yamada M, Tokuda K, Marutani E, Kakinohana M, Kaneki M, Ichinose F. Inhaled hydrogen sulfide prevents neurodegeneration and movement disorder in a mouse model of Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal* 2011 ; 15(2) : 343-52.
- 10) Hobo S, Eisenach JC, Hayashida K. Up-regulation of spinal glutamate transporters contributes to anti-hypersensitive effects of valproate in rats after peripheral nerve injury. *Neurosci Lett* 2011 ; 502(1) : 52-5.
- 11) Kakinohana M, Kida K, Minamishima S, Atochin DN, Huang PL, Kaneki M, Ichinose F. Delayed paraplegia after spinal cord ischemic injury requires caspase-3 activation in mice. *Stroke* 2011 ; 42(8) : 2302-7.
- 12) Yang W, Yamada M, Tamura Y, Chang K, Mao J, Zou L, Feng Y, Kida K, Scherrer-Crosbie M, Chao W, Ichinose F, Yu YM, Fischman AJ, Tompkins RG, Yao S, Kaneki M. Farnesyltransferase inhibitor FTI-277 reduces mortality of septic mice along with improved bacterial clearance. *J Pharmacol Exp Ther* 2011 ; 339(3) : 832-41.
- 13) Minamishima S, Kida K, Tokuda K, Wang H, Sips PY, Kosugi S, Mandeville JB, Buys ES, Brouckaert P, Liu PK, Liu CH, Bloch KD, Ichinose F. Inhaled nitric oxide improves outcomes after successful cardiopulmonary resuscitation in mice. *Circulation* 2011 ; 124(15) : 1645-53.
- 14) Udaka J, Terui T, Ohtsuki I, Marumo K, Ishiwata S, Kurihara S, Fukuda N. Depressed contractile performance and reduced fatigue resistance in single skinned fibers of soleus muscle after long-term disuse in rats. *J Appl Physiol* 2011 ; 111(4) : 1080-7.
- 15) Fukuda N, Inoue T, Yamane M, Terui T, Kobirumaki F, Ohtsuki I, Ishiwata S, Kurihara S. Sarcomere length-dependent Ca<sup>2+</sup> activation in skinned rabbit psoas muscle fibers : coordinated regulation of thin filament cooperative activation and passive force. *J Physiol Sci* 2011 ; 61(6) : 515-23.
- 16) 山下和人, 松田祐典, 内野滋彦, 遠藤新大, 岩井健一, 齋藤敬太, 鹿瀬陽一, 瀧浪将典. ICU退室後院内死亡の予測因子としてのICU退室時のSOFA (Sequential Organ Failure Assessment) とNEMS (Nine Equivalents of nursing Manpower use Score) の比較マッチドペア解析. *ICUとCCU* 2011 ; 35(8) : 657-62.

## II. 総 説

- 1) 三尾 寧. 麻酔薬を用いた心筋保護におけるミトコンドリアの役割. *日臨麻会誌* 2012 ; 32(2) : 145-50.
- 2) 木山秀哉. 小児の気道管理 困難気道への対処小児の困難気道管理 (Difficult Airway Management : DAM) 侵襲的気道確保とCICV. *日臨麻会誌* 2011 ; 31(7) : 940-5.
- 3) 内野滋彦. 【モニター】コラム 観血か非観血か, それが問題だ… *Intensivist* 2011 ; 3(2) : 278-9.
- 4) 内野滋彦. 【モニター】モデルケース この患者をどう管理する 私のストラテジーをお教えしますモデルケース : 回答 心拍出量に焦点を当てた循環管理. *Intensivist* 2011 ; 3(2) : 321-3.
- 5) 内野滋彦. 【急性肺炎】CRR (non-renal indication) の是非に関する pro/con con エビデンスレビューからわかること. *Intensivist* 2011 ; 3(4) : 689-92.
- 6) 内野滋彦. 日本の集中治療のレベルは高いのか? *日集中医誌* 2011 ; 18(2) : 281-2.
- 7) 内野滋彦. 【モニター】コラム 収縮期血圧と平均血圧 “血圧90” って何? *Intensivist* 2011 ; 3(2) : 280-1.
- 8) 内野滋彦. 救急・集中治療医学 急性腎傷害の分類. *医のあゆみ* 2011 ; 237(4) : 315-6.

## III. 学会発表

- 1) Mio Y. Mitochondria and pharmacological cardioprotection. International Symposium for Academic Exchange between Anesthesiologists and Basic Scientists (2011 ISAE-ABS). Chiba, Sept.
- 2) Kiyama S, Haščilowicz T. Emergency administration of sugammadex in a patient with an unpredicted difficult airway. 3rd World Congress of Total Intrave-

- nous Anaesthesia & Target Controlled Infusion. Suntec City, Apr.
- 3) 中田 駿, 照井貴子, 宮崎愛佳, 肥田野求実, 須永宏. 腹臥位全身麻酔後に生じた顔面表皮剥離. 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第51回合同学術集会. 千葉, 9月.
  - 4) 笹倉 渉, 肥田野求実. 術前に深部静脈血栓塞栓症を認めた婦人科手術7症例の周術期管理と効率的検出への取り組み. 日本臨床麻酔学会第31回大会. 宜野湾, 11月.
  - 5) 篠原 仁, 肥田野求実, 高橋 淳, 笹倉 渉, 布間寛章, 須永 宏. D-dimer 値が正常値を逸脱したら全例に深部静脈血栓塞栓症の画像検索を行うべきか? - 婦人科悪性疾患症例における検討 -. 日本麻酔科学会第58回学術集会. 神戸, 5月.
  - 6) 齋藤敬太, 武居哲洋 (横浜市立みなと赤十字病院), 平岡栄治 (神戸大学), 内野茂彦, 讚井將満. M&Mを始めよう. 第39回日本集中治療医学会学術集会. 千葉, 3月.
  - 7) 吉岡清佳, 高橋 淳, 福島東浩, 湯本正寿, 廣嶋奈津子, 庄司和広. 巨大声帯病変の麻酔 二症例の比較. 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第51回合同学術集会. 千葉, 9月.
  - 8) 大橋祐子, 谷口由枝, 粕谷谷子, 井上恒佳, 上園晶一. 小児側弯症の麻酔経験. 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第51回合同学術集会. 千葉, 9月.
  - 9) 木山秀哉. 麻酔科医からみたENT Short Stay Surgery. 第8回耳鼻咽喉科短期滞在型手術研究会. 東京, 7月.
  - 10) Haścilowicz T, Hamaguchi T, Nakata S, Yamamoto Y, Kiyama S, Uezono S. How much propofol should be given to the elderly for induction of anaesthesia? A prospective study based on change of bispectral index (BIS) values. EUROANAESTHESIA 2011: the European Anaesthesiology Congress. Amsterdam, June.
  - 11) 齊藤優子, 今井ちひろ, 久米村正輝. 腸壁気腫の発症にオピオイドの関与が考えられた一例. 日本臨床麻酔学会第31回大会. 宜野湾, 11月.
  - 12) 小池正嘉, 柴崎敬乃, 笹倉 渉, 大枝萌子. くも膜下出血に対する緊急開頭術後, 抜管直後に神経原性肺水腫を生じ再挿管となった一例. 日本臨床麻酔学会第31回大会. 宜野湾, 11月.
  - 13) Taniguchi Y, Murakami Y, Ohhashi Y, Sajima T. Outcome and evaluation of postoperative acute kidney injury following endovascular stent-graft repair in single center. IARS (International Anesthesia Research Society) 2011 Annual Meeting. Vancouver, May.
  - 14) Taniguchi Y, Sato N, Kimura Y, Utsumi I, Sasakura W. Effect of prewarming undergoing general anesthesia on laparoscopic surgery. ASA (American Society of Anesthesiologists) Annual Meeting 2011. Chicago, Oct.
  - 15) Terui T, Kobirumaki-Shimozawa F, Mizuno A, Kagemoto T, Shimozawa T, Ishiwata S, Kurihara S, Fukuda N. Real time measurement of the length of a single sarcomere in the heart. 89th Annual Meeting of the Psychological Society of Japan. Matsumoto, Mar. [J Physiol Sci]

#### IV. 著 書

- 1) 木山秀哉. 静脈麻酔薬. 日本麻酔科学会・周術期管理チームプロジェクト編. 周術期管理チームテキスト. 第2版. 神戸: 日本麻酔科学会, 2011. p.323-31.
- 2) 齋藤敬太, 讚井將満. 第9章: ICUにおける鎮静. 武居哲洋 (横浜市立みなと赤十字病院) 監修. 集中治療医学文献レビュー: 総括・文献紹介・展望と課題. 2012~2013年版. 東京: 学研メディカル秀潤社, 2012. p.170-88.
- 3) 内野滋彦. II. 急性血液浄化法の開始と中止 renal recovery (規定因子と促進手段). 篠崎正博 (岸和田徳洲会病院), 秋澤忠男 (昭和大学), 中 敏夫 (和歌山県立医科大学) 編. ベッドサイドで役立つ実践急性血液浄化療法: Renal recovery. 東京: 総合医学社, 2011. p.61-6.
- 4) 内野滋彦. VI. 最近の Topics 世界の標準は? 篠崎正博 (岸和田徳洲会病院), 秋澤忠男 (昭和大学), 中 敏夫 (和歌山県立医科大学) 編. ベッドサイドで役立つ実践急性血液浄化療法. 東京: 総合医学社, 2011. p.345-51.
- 5) 齋藤敬太, 内野滋彦. 【一般臨床医のための集中治療医学】 実際臨床に活きる集中治療とその病態生理腎臓を考える 急性腎傷害 (AKI). Mod Physician 2011; 31(5): 570-3.

## リハビリテーション

### 医学講座

- 教授： 安保 雅博 中枢神経疾患のリハビリテーション・失語症および高次脳機能障害・運動生理・リンパ浮腫
- 客員教授： 大橋 正洋 脳外傷のリハビリテーション・高次脳機能障害・歩行分析
- 准教授： 小林 一成 神経筋疾患のリハビリテーション・脳卒中の機能予後・歩行分析
- 講師： 角田 亘 脳卒中のリハビリテーション・臨床神経内科学・老年医学
- 講師： 鈴木 禎 脳卒中のリハビリテーション・高次脳機能障害
- 講師： 鄭 健錫 (出向) 脳外傷のリハビリテーション・脊髄損傷・義肢装具
- 講師： 菅原 英和 (出向) 脳卒中のリハビリテーション・脊髄損傷・嚥下障害
- 講師： 武原 格 (出向) 脳卒中のリハビリテーション・嚥下障害・脳損傷者の自動車運転
- 講師： 船越 政範 (出向) 脳卒中のリハビリテーション・小児のリハビリテーション
- 講師： 佐々木信幸 (出向) 脳卒中のリハビリテーション・脳画像解析
- 講師： 橋本 圭司 (出向) 脳外傷のリハビリテーション・高次脳機能障害・小児発達障害のリハビリテーション

### 教育・研究概要

#### I. 脳卒中に対する反復性経頭蓋磁気刺激に関する研究

反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) と集中リハビリテーションが、慢性期の脳卒中後上肢麻痺や運動性失語症に対して、安全かつ有効な治療法になりうることを、これまで我々は繰り返し報告してきた。今年度は、これまでに行ってきた方法の普遍性の検討を行うと共に、その作用機序の検討、効果を高める方法、年齢や発症後期間、麻痺の重症度による効果の違い、について検討を加えた。また、急性期の脳

卒中に対する経頭蓋磁気刺激の安全性や有効性についても検討した。

我々が実施している上肢麻痺に対する「15日間プロトコル」は、健側大脳運動野手指領域に1Hzの低頻度 rTMS を 20 分間行い、それに引き続いて集中的作業療法を 2 時間 (一対一の個別訓練 1 時間と自主とレーニング 1 時間) 行うセッションを、15 日間の入院中に 22 セッション行うもので、これを 5 つの施設で行い、その実用性と有効性および安全性を検討した。対象総数は 204 名で、発症後平均 5.0 年経過していたが、参加したすべての施設のすべての参加者が、安全にこの「15 日間プロトコル」を脱落なく、また有害事象なく完遂しており、臨床的に無理なく実行可能なプロトコルと考えられた。一方、諸事情により入院が困難な上肢麻痺患者に対して、1Hz の低頻度 rTMS を 30 分間 + 集中的作業療法 1 時間を外来通院で数日間行った結果でも上肢機能の改善が認められており、最低限必要な rTMS の刺激時間や頻度および集中的作業療法の時間について、今後さらに検討する余地があると考えられた。rTMS による効果発現の作用機序については、modified Ashworth scale (MAS) による痙縮の評価から、上肢機能改善に痙縮の軽減が関与していることが明らかになった。また rTMS の効果を高める方法として、levodopa 内服との併用や、通常の低頻度 rTMS の直前に 6Hz の高頻度 rTMS を 10 分間、priming 刺激として行う方法を pilot study として試みた。Levodopa との併用では、治療終了後 4 週間まで機能改善が持続して見られた症例があり、今後症例を増やしてその効果を確かめたい。また、priming 刺激は安全に施行することができ、これまでの「15 日間プロトコル」と同様に、上肢機能および失語症で改善が認められた。治療効果に違いをもたらす諸条件の検討では、年齢や発症から治療までの期間については有意な差を見出すことはできなかった。一方、治療前の麻痺重症度については、治療効果に影響を及ぼすことが明らかになった。治療前の手指の麻痺を Brunnstrom stage で群分けして比較すると、stage3~5 のすべての群でそれぞれ治療前より上肢機能改善は認められるものの、stage4 群、stage5 群、stage3 群の順にその効果は小さくなることが明らかになった。この結果からは、手指の麻痺 stage4 程度の片麻痺者が、もっとも治療効果を期待できる対象と考えられた。

従来より、rTMS が慢性期脳卒中患者に有効であることは、我々の報告を含め多くの報告がみられるが、発症早期の脳卒中患者に対しての安全性と効果

については、まだ不明な点が多い。そこで今回、発症早期の片側大脳半球損傷の脳卒中患者を対象に、患側大脳半球への10Hz高頻度rTMS群と、健側大脳半球への1Hz低頻度rTMS群、およびsham刺激群にランダムに振り分け、その効果を検討した。sham刺激群と比較して、高頻度群および低頻度群とともに、握力やタッピング回数で見た麻痺改善効果は有意に大きく、またその効果は高頻度群でより大きかった。

## II. 脳卒中後の嚥下に関する研究

脳卒中後の嚥下障害者が摂取しやすいと言われる半固形食について、その物性と嚥下内視鏡による嚥下動態との関連について検討した。半固形食の物性については、硬さ、凝集性、付着性、ガム性をそれぞれ測定し、それを嚥下障害者が嚥下するときの咽頭残留、喉頭侵入、誤嚥の有無により評価した。咽頭残留の有無は付着性と関連し、また誤嚥の有無はガム性と有意な関連を認めた。同じ半固形食であっても、物性の違いにより脳卒中後嚥下障害者に摂取しにくいものがあることが示唆され、臨床上有用な知見が得られた。

脳卒中後嚥下障害発症に関連する大脳皮質領野を、新たなSPECT統計画像解析法により明らかにすることを試みた。左大脳半球脳卒中患者を臨床評価により嚥下障害群とコントロール群に分け、両者に99m Tc-ethylcysteinate dimerによるSPECT検査を実施し、局所脳血流量(rCBF)を測定した。画像解析にはeasy Z-score imaging system (eZIS)およびvoxel based stereotactic extraction estimate (vbSEE)を用い、全自動で各Brodmann Area (BA)のZ-scoreを算出し、両群間で有意な差が見られる領域を明らかにし、さらにreceiver operating characteristic (ROC)解析を行い、嚥下障害発症のカットオフ値を求めた。嚥下障害群ではBAの4野と24野で有意にrCBFが低下しており、さらにROC解析により、BA4での最良カットオフ値を用いて病態識別能を検討したところ、嚥下障害発症に対する感度は80%、特異度は60%だった。今後本解析手法を用いて、脳卒中患者の嚥下障害や誤嚥性肺炎の発症リスク評価が行える可能性が明らかになった。

## III. 小児の全般的発達評価に関する研究

臨床場面で有用な小児運動機能評価バッテリーとして、家族へのアンケート形式で評価可能な乳幼児発達スケール(Kinder Infant Development Scale:

KIDS)を開発し、その信頼性と妥当性を、新規入院障害児(年齢0.921~3.92歳)を対象として検討した。既存の小児ADL評価スケールや発達評価スケールとの相関は高く、また高い内的整合性と検査間信頼性が認められた。今後、特に評価が複雑で手間のかかる障害児などを含めた小児の全般的発達評価スケールとして用いられることが期待される。

## IV. 脳外傷の画像診断に関する研究

軽症外傷性脳損傷を拡散テンソル画像で診断が可能か否かを検討した。健常成人群、びまん性軸索損傷(DAI)群および軽症脳外傷(MTBI)群に分けて拡散強調画像を撮像し検討した。DTIパラメーターにおける健常データベースと疾患群との集団解析比較では、大脳深部白質、脳梁、脳幹周囲で有意な差を認めた。またFA-mapについては、健常群との比較により、DAI群、MTBI群それぞれに特徴的なFA値の低下が認められ、通常MRIでは検出が困難なDAIやMTBIの損傷部位の検出が可能であった。今後拡散テンソル画像が普及すれば、客観的な脳外傷の診断が可能となることが示唆され、多くの軽症脳損傷患者に福音となることが期待される。

## V. 脳卒中後上肢麻痺に対するA型ボツリヌス毒素治療に関する研究

上肢痙性麻痺に対するA型ボツリヌス毒素注射と自主トレーニングの効果を80名の脳卒中後上肢麻痺の患者で検討した。対象者の上肢および手指麻痺の程度はBrunnstrom stageでそれぞれ3以上、および3であり、ボツリヌス毒素注射後に作業療法士による自主トレーニングと生活動作の指導を行い、その後自宅での自主トレーニングを継続させた。4週間後の評価において上肢の随意的運動機能の改善が認められた。ボツリヌス毒素注射と機能訓練を組み合わせることで、新たな機能改善の可能性が示され、今後さらに効果的な介入方法について検討が必要と考えられる。

### 「点検・評価」

反復性経頭蓋磁気刺激に関する研究は、今後も当科の大きな研究の柱と考えている。現在は、脳卒中後の機能改善に対する検討を集中的かつ精力的に行っており、最適な適応と効果について、様々な条件下で引き続き検討していく。また、慢性期脳卒中患者での上肢麻痺および失語症については、安全かつ有効な治療法として、「15日間プロトコル」が

ほぼ確立できたものとする。今後はこれを基盤として、さらに効果を高める方法の追求を行っていくとともに、急性期脳卒中患者を対象として、安全かつ効果的な治療方法について研究を進める必要がある。また一方で、反復性経頭蓋磁気刺激による機能改善メカニズムの解明を、脳画像解析と組み合わせることを計画している。

嚥下障害は今後ともリハビリテーション医学における大きなテーマであるが、食物の物性にまで言及した研究や、嚥下障害の責任病巣に迫る研究は、これまでほとんど報告されていない。斬新な切り口で、新たに嚥下障害を見直すことは、嚥下障害へのアプローチに新たな視点を与えることにつながり、この領域での今後の研究のさらなる発展が期待できる。食物の物性と嚥下機能との関係をさらに追及できれば、各食物の物性表示により、患者自らが安全に嚥下可能な食物を選ぶ可能性が期待できる。

小児のリハビリテーションをさらに科学的に進めていくためには、客観的に正確な機能評価が実施されることが非常に重要であるが、これまで実用的な評価ツールが少なかった。そこで数年前より、これに応えるべく新しい小児のための評価ツールを開発し、その妥当性と信頼性を検討している。昨年的小児基本動作評価スケール (Ability for basic movement for children: ABMS-C) に続いて、乳幼児発達スケール (KIDS) を開発した。いずれのスケールも実用的な使用に耐えうるものであり、臨床的な有用性を示すことによって広く普及できるように、今後実際の使用経験を蓄積し、実用的な使い方についての研究を進める必要がある。

拡散テンソル画像による軽症脳損傷の診断は、現在社会的に問題となっている高次脳機能障害者の診断に有用であり、客観的な障害の根拠を示すことによって、多くの障害者が補償などの面で救われる可能性があり、今後広く普及されることが望まれる。そのためには、さらに症例を増やして、この技術の有用性を広くアピールする必要がある。

ボツリヌス毒素注射による痙縮のコントロールは、一昨年より我が国でも保険治療が可能になった技術であり、今後さらに普及が見込まれる。現在はその適切な適用症例の検討を進めるとともに、反復性経頭蓋磁気刺激や集中的作業療法など、他の治療との組み合わせによる効果を検討している。

## 研究業績

### I. 原著論文

1) Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R,

Yokoi A, Fukuda A, Umemori T. Application of combined 6-Hz primed low-frequency rTMS and intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke. *NeuroRehabilitation* 2011; 29(4) : 365-71.

2) Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ito H, Tominaga A, Umemori T, Kameda Y. Anti-spastic effect of low-frequency rTMS applied with occupational therapy in post-stroke patients with upper limb hemiparesis. *Brain Inj* 2011; 25(5) : 496-502.

3) Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Takagishi T, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ito H, Tominaga A. Baseline severity of upper limb hemiparesis influences the outcome of low-frequency rTMS combined with intensive occupational therapy in patients who have had a stroke. *PM R* 2011; 3(6) : 516-22.

4) Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ito H, Tominaga A. Combination treatment of low-frequency rTMS and occupational therapy with levodopa administration: an intensive neurorehabilitative approach for upper limb hemiparesis after stroke. *Int J Neurosci* 2011; 121(7) : 373-8.

5) Kakuda W, Abo M, Momosaki R, Morooka A. Therapeutic application of 6-Hz-primed low-frequency rTMS combined with intensive speech therapy for post-stroke aphasia. *Brain Inj* 2011; 25(12) : 1242-8.

6) Kakuda W, Abo M, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ito H, Tominaga A, Umemori T, Kameda Y. Combined therapeutic application of botulinum toxin type A, low-frequency rTMS, and intensive occupational therapy for post-stroke spastic upper limb hemiparesis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2012; 48(1) : 47-55.

7) Kakuda W, Abo M, Shimizu M, Sasamura J, Okamoto T, Yokoi A, Taguchi K, Mitani S, Harashima H, Urushidani N, Urashima M. A multi-center study on low-frequency rTMS combined with intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis in post stroke patients. *J Neuroeng Rehabil* 2012; 9(1) : 2-11.

8) Momosaki R, Abo M, Kobayashi K. Swallowing analysis for semisolid food texture in poststroke dysphagic patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011 Oct 1. [Epub ahead of print]

9) Momosaki R, Abo M, Kobayashi K, Uruma G, Kakuda W. Which cortical area is related to the development of dysphagia after stroke? A single photon emission computed tomography study using novel analytic methods. *Eur Neurol* 2012; 67(2) : 74-80.

- 10) Kasahara K, Hashimoto K, Abo M, Senoo A. Voxel- and atlas-based analysis of diffusion tensor imaging may reveal focal axonal injuries in mild traumatic brain injury -- comparison with diffuse axonal injury. *Magn Reson Imaging* 2012; 30(4) : 496-505. Epub 2012 Jan 27.
- 11) Miyamura K, Hashimoto K, Honda M. Validity and reliability of Ability for Basic Movement Scale for Children (ABMS-C) in disabled pediatric patients. *Brain Dev* 2011; 33(6) : 508-11.
- 12) Kakuda W, Abo M, Momosaki R, Yokoi A, Ito H, Ishikawa A, Taguchi K. Outpatient application of repetitive transcranial magnetic stimulation and occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke: a pilot study. *Jikeikai Med J* 2011; 58(4) : 103-8.
- 13) Hashimoto K, Mastui N, Yukawa H, Miyamura K. Evaluation of the family-rated kinder infant development scale (KIDS) for disabled children. *Jikeikai Med J* 2012; 59(1) : 5-10.
- 14) 鈴木 尚<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>とちぎリハビリテーションセンター), 船越政範. 当院で経験した脊髄梗塞 18 例の検討. *日脊髄障害医学会誌* 2011; 24(1) : 126-7.
- 15) 岡本隆嗣, 岡光 孝<sup>1)</sup>, 松田秀之<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>西広島リハビリテーション病院), 伊藤三千雄 (健康開発センターウイ). 短時間通所リハビリテーション(1~2時間)の検討. *地域リハ* 2011; 6(5) : 395-8.
- 16) 安保雅博, 角田 亘, 渡邊 基, 妹尾淳史 (首都大学東京). 【脳疾患画像読影のコツと pitfall】トピックス各論 失語症患者に対する fMRI を基準にした連続経頭蓋磁気刺激と言語聴覚療法の併用. *MED REHABIL* 2011; 132 : 79-84.
- 17) 辰濃 尚, 安保雅博. 【透析患者における運動・リハビリ療法】[各論] 身体障害 (脳血管障害, 視力障害, 廃用症候群, 脊髄損傷) を合併した透析患者に対する運動療法. *臨透析* 2011; 27(10) : 1347-51.
- 18) 武原 格. 脳損傷者の自動車運転をどのように支援するか (第 1 回) 現状とニーズ. *作療ジャーナル* 2011; 45(10) : 1183-7.
- 19) 菅原英和, 木島亜依<sup>1)</sup>, 松原 徹<sup>1)</sup>, 山中誠一郎<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>初台リハビリテーション病院). II. 回復期リハビリテーション 下肢屈曲パターンに多面的アプローチが有効であった片麻痺の症例. *MED REHABIL* 2011; 症例から学ぶ実践脳卒中リハビリテーション : 29-34.
- 20) 角田 亘, 安保雅博. V. Update : 脳卒中症例を中心に 上肢麻痺および失語症に対する rTMS 治療. *MED REHABIL* 2011; 症例から学ぶ実践脳卒中リハビリテーション : 147-52.

## II. 総 説

- 1) 岡本隆嗣, 杉本真理子<sup>1)</sup>, 鈴木恭子<sup>1)</sup>, 福江 亮<sup>1)</sup>, 沖田啓子<sup>1)</sup>, 岡田昌信<sup>1)</sup>, 真鍋武聰<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>西広島リハビリテーション病院). 【転倒予防とリハビリテーション】回復期リハビリテーション病棟における取り組み. *総合リハ* 2011; 39(2) : 123-9.
- 2) 安保雅博. 地域連携バス (第 4 回) 首都圏における地域連携バス. *総合リハ* 2011; 39(4) : 358-66.
- 3) 安保雅博, 角田 亘. 【リハビリテーション医療の現状と課題】脳血管疾患のリハビリテーション. *日医師会誌* 2011; 140(1) : 31-5.
- 4) 安保雅博, 山内秀樹. リハビリテーション医学領域の基礎研究と臨床応用脳損傷モデルとその解析. *Jpn J Rehabil Med* 2011; 48(4) : 256-8.
- 5) 百崎 良, 加藤昌子, 加藤千尋. リハビリテーションと NST (第 2 回) リハビリテーション栄養評価. *総合リハ* 2011; 39(6) : 555-8.
- 6) 榎間 剛. 【脳疾患画像読影のコツと pitfall】トピックス各論 高次脳機能障害における MRI・SPECT 診断. *MED REHABIL* 2011; 132 : 143-51.
- 7) 渡邊 修, 武原 格, 一杉正仁 (獨協医科大学). 【脳疾患画像読影のコツと pitfall】トピックス各論 脳機能画像としての近赤外分光法 (NIRS). *MED REHABIL* 2011; 132 : 193-9.
- 8) 上出杏里, 安保雅博. 【がんの作業療法-疾患別アプローチと終末期・緩和ケアまで】がんのリハビリテーションの今後の展望と作業療法士の可能性 がん患者の社会復帰を視野に入れて. *作療ジャーナル* 2011; 45(8) : 898-904.
- 9) 武原 格. 脳損傷者の自動車運転をどのように支援するか (第 3 回) 運転に求められる身体機能. *作療ジャーナル* 2011; 45(12) : 1352-6.
- 10) 橋本圭司. 【リハビリテーションの効果をあげる認知行動療法】リハビリテーション医療における心理療法の活用. *MED REHABIL* 2011; 138 : 1-8.

## III. 学会発表

- 1) Uruma G, Kakuda W, Abo M. Cerebral blood flow changes in the non-dominant language areas after aphasic stroke are directly affected by dominant hemispheric damage. 25th International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism, and Function and 10th International Conference on Quantification of Brain Function with PET. Barcelona, May.
- 2) Momosaki R, Abo M, Kakuda W. Swallowing analysis for semi-solid foods texture in post-stroke patients with dysphagia. 6th World Congress of the international Society of Physical and Rehabilitation Medicine. San Juan, June.

- 3) Kakuda W, Abo M, Momosaki R, Niimi M. Application of combined 6-Hz primed low-frequency rTMS and intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke. 第3回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会. 横浜, 2月.
- 4) 角田 亘, 安保雅博, 小林一成, 高岸敏晃, 百崎 良. 脳卒中後上肢麻痺に対する低頻度 rTMS と集中的作業療法の併用療法～上肢麻痺の重症度別の検討. 第36回日本脳卒中学会総会. 京都, 7月.
- 5) 橋本圭司. 高次脳機能障害－心で支えるリハビリテーション－. 第35回日本高次脳機能障害学会. 鹿児島, 11月.
- 6) 船越政範, 鈴木 尚<sup>1)</sup>, 中野真宏<sup>1)</sup>, 川田英樹<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>とちぎリハビリテーションセンター). 当センターに入院した破裂前交通脈瘤によるくも膜下出血患者に関する検討. 第48回日本リハビリテーション医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 7) 宮村絃平, 橋本圭司, 安保雅博. 小児基本動作評価スケール ABMS-C : Ability for basic movement scale for children の信頼性と妥当性の検討. 第48回日本リハビリテーション医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 8) 竹川 徹, 沢田裕之, 角田 亘, 上出杏里, 榎間 剛, 安保雅博. 脳卒中慢性期の上肢痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素投与と自主トレーニング指導の併用. 第48回日本リハビリテーション医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 9) 渡邊 修<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>首都大学東京), 武原 格, 一杉正仁(獨協医科大学), 林 泰史(東京都リハビリテーション病院). 自動車運転を再開した脳卒中患者の運転中の脳血流動態－機能的近赤外分光法による計測－. 第48回日本リハビリテーション医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 10) 上出杏里, 榎間 剛, 安保雅博. 内部障害・難病患者を対象とした就労支援の取り組みについて. 第48回日本リハビリテーション医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 11) 安保雅博. (シンポジウム3 : 脳卒中の最新治療－急性期から維持期まで－) 1. ボツリヌス療法. 第48回日本リハビリテーション医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 12) 青木重陽, 日比洋子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>神奈川リハビリテーション病院), 鄭 健錫, 大橋正洋, 安保雅博. 高次脳機能障害者に対する職場内リハビリテーション(試行的就労)の経験. 第48回日本リハビリテーション医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 13) 荒川わかかな, 小林健太郎, 稲田晴生, 安保雅博. 入院での複合的理学療法が著効した両下肢リンパ浮腫患者の治療経験. 第48回日本リハビリテーション医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 14) 鄭 健錫. 神奈川県における地域リハビリテーションの取り組み状況. 第48回日本リハビリテーション医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 15) 小林健太郎, 荒川わかかな, 稲田晴生, 安保雅博. 両側尺骨神経麻痺により間欠的自己導尿に難渋した対麻痺症例－間欠式バルンカテーテルの改良－. 第48回日本リハビリテーション医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 16) 巷野昌子, 鈴木 禎, 安保雅博. 頭部外傷後の食欲亢進に対する食欲抑制剤の一使用経験. 第48回日本リハビリテーション医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 17) 武原 格, 安保雅博, 一杉正仁(獨協医科大学), 渡邊 修(首都大学東京), 林 泰史(東京都リハビリテーション病院). 脳損傷者における自動車運転中の突然の環境変化に対するブレーキ反応の検討. 第48回日本リハビリテーション医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 18) 殷 祥洙, 安保雅博. 脳卒中後の下肢痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素製剤の歩行分析によるプラセボ対照二重盲検群間比較試験. 第48回日本リハビリテーション医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 19) 山田尚基, 角田 亘, 安保雅博. 脳卒中後上肢麻痺患者を対象とした, 反復性経頭蓋磁気刺激による両側大脳同時刺激と集中的作業療法の併用療法～パイロット研究～. 第3回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会. 横浜, 2月.
- 20) 新見昌史, 角田 亘, 安保雅博. 上肢麻痺を呈する小児脳卒中に対する, 高頻度反復性経頭蓋磁気刺激と集中的作業療法の併用療法～パイロット研究～. 第3回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会. 横浜, 2月.

#### IV. 著 書

- 1) Kakuda W, Abo M. Functional MRI-Based strategy of therapeutic rTMS application : a novel approach for post-stroke aphasic patients. In: Tan U, editor. Latest findings in intellectual and developmental disabilities research. Rijeka : InTech; 2012. p.245-58.
- 2) 角田 亘, 安保雅博. 第4章 : 痙縮 2. 成人の上肢痙縮. 梶 龍兒(徳島大学) 総監修, 寺本 純(寺本神経内科クリニック) 監修, 目崎高広(榎原白風病院) 監修・編集. ボツリヌス治療実践マニュアル. 東京 : 医歯薬出版, 2012. p.89-117.
- 3) 橋本圭司. 第II編 : 基礎学 第2章 : 基礎学 障害学 A. 機能・形態障害－病態生理と機能回復過程中枢神経系の損傷. 伊藤利之(横浜市リハビリテーション事業団), 大橋正洋(神奈川リハビリテーション病院), 千田富義(東北文化学園大学), 永田雅章(市川市リハビリテーション病院). 標準リハビリテーション医学.

第3版. 東京：医学書院, 2012. p.93-102.

4) 小林一成. 第VI編：各種疾患の臨床 第11章：神経・筋疾患 筋委縮性側索硬化症. 伊藤利之(横浜市リハビリテーション事業団), 大橋正洋(神奈川県川崎市リハビリテーション病院), 千田富義(東北文化学園大学), 永田雅章(市川市リハビリテーション病院). 標準リハビリテーション医学. 第3版. 東京：医学書院, 2012. p.383-6.

5) 安保雅博. 第VI編：各種疾患の臨床 第8章：脳外傷. 伊藤利之(横浜市リハビリテーション事業団), 大橋正洋(神奈川県川崎市リハビリテーション病院), 千田富義(東北文化学園大学), 永田雅章(市川市リハビリテーション病院). 標準リハビリテーション医学. 第3版. 東京：医学書院, 2012. p.341-50.

## 救急医学講座

教授：小川 武希	脳代謝・頭部外傷, 脳血管障害
教授：小山 勉	外傷・脊椎
准教授：大槻 穰治	外傷外科, スポーツ救急
講師：武田 聡	循環器疾患
講師：大谷 圭	消化器疾患
講師：行木 太郎	外傷外科
講師：奥野 憲司	脳代謝・頭部外傷

### 教育・研究概要

#### I. 救急医学講座の概略

平成17年5月に、本学初の救急医学講座が発足した。平成23年には新たにレジデント2名を迎え、教授2名、准教授1名、講師4名、助教9名、非常勤3名、訪問研究員1名、計20名の編成となった。

本院は、入院ベッドとしては経過観察床14床、一般病棟4床、ICU2床を有しており、7床の初療用ベッドで初期救急から神経、循環器を中心とする3次救急の一部までを担っており、柏病院は平成24年度に救命救急センターとして認可予定であり、経過観察床5床、一般病棟26床、ICU7床、CCU6床を有し、地域中核病院として3次救急を担っている。本院、柏病院ともに、軽症から重症までプライマリケアを中心とする地域のニーズに応え、多数の救急車、walk-inの救急患者を受け入れ、幅広い救急医療を展開している。

また、平成20年7月から、青戸病院救急部へ救急医学講座医師(救急専門医)1名の派遣を行ない、救急部の運営の中心的役割を担い、平成24年度竣工予定の葛飾医療センターでは、経過観察床4床、一般病棟4床と6床の初療用ベッドを用い活動を開始する予定である。

#### II. 教育

##### 1. 医学生教育

- 1) 1学年：ユニット「救急蘇生実習(医学科、看護学科合同)」
- 2) 3学年：ユニット「創傷学」(2コマ)
- 3) 4学年：ユニット「救急医学」(9コマ)  
ユニット「診断系・治療系・検査系実習」CPR実習10コマ(麻酔科と担当)
- 4) 5学年：ユニット「臨床実習 救急医学」(2週間)



初日にオリエンテーションを行い、前半を本院、後半を柏病院で、日勤・夜勤をマンツーマン方式で教育を行っている。また、実習最終日には総括として、症例発表を行っている。

5) 6 学年：ユニット「選択実習」(1 ヶ月を基本)

本院、柏病院でそれぞれ 3 名ずつ受入れている。

6) 国内・外からの学外学生に対する留学・見学実習を積極的に受け入れている。

2. 看護学生教育

1) 2 学年：「疾病・治療学 I」(1 コマ)

2) 4 学年：「専門職シャドー体験実習」2 名/1 日の学生を 3 日間

3) 慈恵看護専門学校 2 学年：「麻酔と手術療法」(2 コマ)

4) 看護学専攻修士課程：「急性重症患者看護学」(3 コマ)

3. 薬学生教育

星薬科大学 6 学年：「救命救急学」(3 コマ) および蘇生実習

4. 消防学校研修教育

第 40 期救急救命士養成課程研修：「病態 II (心室細動・無脈性心室頻拍)」(2 コマ)

5. 初期研修医教育

本学の初期研修医は、以前よりスーパーローテート方式を採用していたため、平成 16 年度からの新初期臨床研修制度の施行後も本質的に指導方式は変わらない。平成 22 年度より救急部研修期間は 3 カ月に延長された。救急部研修は全診療科の全面的なバックアップの元に専属医と研修医の OJT (on the job training) と屋根瓦方式によるマンツーマン方式で行なわれている。臨床実習では、医療情報の伝達能力、トリアージ、心肺脳蘇生法、チーム医療の教授に重点を置いている。また、定期的に症例検討会を開催し、各研修医がより深い理解を得られるよう、専属医が指導を行っている。

6. 教職員教育

心肺蘇生教育の一環として、4 病院 CPR 教育委員会を設立し、教職員を対象に定期的に慈恵 ICLS コース、慈恵 BLS コースを主導し開催している。また、公的機関や他学へ向けての講義・講習の依頼も増え、これに対応している。

7. 医師への啓蒙活動

日本救急医学会主催の「ICLS コース」や日本外傷診療機構主催の「JATEC コース(\*)」開催担当施設として、コースディレクター・コーディネーターを担当し、コース運営に携わっている(\*外傷

診療に必要な知識と救急処置を、模擬診療を介して学習するトレーニングコース)。なお日本救急医学会の「ICLS コース」については、慈恵医大救急医学講座のメンバーが ICLS 企画運営委員会地区委員を勤めており、関東(東京・神奈川)におけるこのコース認定作業やインストラクター認定作業等を担当しており、地域での統括的な役割を果たしている。

さらに救急医学講座が中心となり、アメリカ心臓協会(AHA: American Heart Association)のAHA BLSヘルスケアプロバイダーコースや、AHA ACLSプロバイダーコースの開催も行っている。さらにこれらの指導者を育成するためのインストラクターコースも定期的に開催している。これにより対象を、学内、医師に限らず、地域の医療従事者全般への指導的な役割を果たしている。

### III. 研究

#### 1. 臨床例に基づく研究発表

全国規模の頭部外傷データベース委員会(日本脳神経外傷学会)の主管幹事を担当しており、全国規模の重症頭部外傷の疫学的調査を継続して行っている。また、全国の治療標準となる「重症頭部外傷治療・管理のガイドライン」(日本脳神経外傷学会)第3版の作成作業を進めている。さらに、「低髄液圧作業部会」での検討を進め、低髄液圧症候群の病態について、より一層の理解を深めることにより、診断方法の確立を目指している。

厚労科研究費研究事業である「脳血管障害の診断解析治療統合システムの開発(いわゆる「スーパー特区」)」分担研究者を担当。班会議への出席や学内外での発表に参加している。

自動車技術会会員として、より安全な自動車技術開発について交通事故症例を元に検討する、インパクトバイオメカニクス部門委員会に出席している。

#### 2. 救急医療のあり方に関する学際的な研究

本院は首都圏の中心に位置するため、救急医療においても地政学的な展開をする運営形態を模索している。大都市災害、スポーツ大会などのマスイベント、航空事故における災害対応への研究を行なっている。

また、日本ボクシングコミッション(JBC)より委託され、後方支援病院として脳神経外科医師と共にコミッションドクターを担当しており、プロボクサーの試合に関わる健康管理を行っている。

平成 23 年 3 月 11 日に発生した東日本大震災においては、各科の支援のもと主要的な役割を担い 40 日間に及ぶ福島県への災害支援チームを派遣しその

成果を救急医学会などに発表した。

### 3. 医療連携における救急医療のあり方に関する検討

救急部門は24時間稼動する病院機能の基本的機能と考え、平成21年8月より運用を開始した「救急の東京ルール」にも参画している。また、各医療機関との地域連携を図っており、港区の大規模病院と合同で「救急診療を考える会」を設立、また「救急」は医師における生涯教育の臨床現場としても有用であると考え医師会を中心に啓発活動を行っている。院内においては救急体制（スタットコール体制）の整備を随時行ない、更にはRapid Response Systemの構築を麻酔科などとともに計画している。

## IV. 診 療

本院では特定機能病院としての高度なプライマリケアを主体とし、特に消化器、呼吸器、循環器、神経系、感染症の救急医療を中心に、全診療科の全面的な協力の下に初期救急から3次救急までを、柏病院では地域の3次救急医療施設の役割を、また、葛飾医療センターでは、地域密着型の救急医療を目指し、平成24年度に導入予定の病院救急車などを利用し、本院との連携をさらに強化する予定である。

### 【点検・評価】

臨床においては、本院では救急車受け入れ不能事例を連日カンファレンスで検討するなどして応需率を85%まで増加させ、その結果を臨床救急医学会にて発表、年間6,817台の救急車と26,033名（のべ数）の救急患者を受け入れている。

世界的な蘇生方法のコンセンサスを策定している国際蘇生連絡協議会（ILCOR: International Liaison Committee On Resuscitation）の日本代表である日本蘇生協議会（JRC: Japan Resuscitation Council）の常任理事を勤めており、世界的な蘇生コンセンサスを策定したコンセンサス2010（CoSTR2010）ではワークシートオーサーとして策定に関わった。

またシミュレーション教育においては日本医療教授システム学会（JSISH: Japan Society for Instructional Systems in Healthcare）の常任理事として、ロンドンで開催されたGlobal Network for Simulation in Healthcareに日本代表として参加して、今後の世界のシミュレーション医学教育の方向性についての議論に参加した。さらに平成23年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）「医療の質・安全性向上を目的としてシナリオをベースとしたフルスケールシミュレーターを用い

た教育の有用性と遠隔教育の可能性」研究班に班員として参加しており、「日本における救急蘇生法教育の調査とアメリカのシミュレーションラボセンターとの指導者研修の協同開催の有用性」として業績をまとめている。

## 研 究 業 績

### I. 原著論文

- 1) Shigemori M<sup>1)</sup>, Abe T<sup>1)</sup>, Aruga T<sup>1)</sup>, Ogawa T<sup>1)</sup>, Okudera H<sup>1)</sup>, Ono J<sup>1)</sup>, Onuma T<sup>1)</sup>, Katayama Y<sup>1)</sup>, Kawai N<sup>1)</sup>, Kawamata T<sup>1)</sup>, Kohmura E<sup>1)</sup>, Sakaki T<sup>1)</sup>, Sato A<sup>1)</sup>, Shioigai T<sup>1)</sup>, Shima K<sup>1)</sup>, Sugiura K<sup>1)</sup>, Takasato Y<sup>1)</sup>, Tokutomi T<sup>1)</sup>, Tomita H<sup>1)</sup>, Toyoda I<sup>1)</sup>, Nagao S<sup>1)</sup>, Nakamura H<sup>1)</sup>, Young-soo PARK<sup>1)</sup>, Matsumae M<sup>1)</sup>, Miki T<sup>1)</sup>, Miyake Y<sup>1)</sup>, Murai H<sup>1)</sup>, Murakami S<sup>1)</sup>, Yamaura A<sup>1)</sup>, Yamaki T<sup>1)</sup>, Yamada K<sup>1)</sup>, Yoshimine T<sup>1)</sup> (the Japan Neurosurgical Society). Guidelines for the management of severe head injury, 2nd edition, guidelines from the guidelines committee on the management of severe head injury, the Japan Society of Neurotraumatology. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012; 52(1): 1-30.
- 2) 重森 稔<sup>1)</sup>, 小野純一 (千葉県循環器センター), 小川武希, 徳富孝志<sup>1)</sup> (1久留米大学), 川又達朗<sup>2)</sup>, 坂本哲也 (帝京大学), 片山容一<sup>2)</sup> (2日本大学), 山浦晶 (千葉県立保健医療大学), 中村紀夫. 頭部外傷データバンク 日本頭部外傷データバンクにおけるOne Week Studyの総括. *神経外傷* 2011; 34(1): 1-6.
- 3) 都筑俊介, 宇野正志, 小池祐介, 嶋 憲一, 波多野孝史, 岸本幸一, 吉良慎一郎, 颯川 晋, 亀岡佳彦, 三宅 亮, 大橋一善, 小山 勉. 喘息重積発作に対するステロイド大量療法施行後両側真菌性腎膿瘍を併発した1例. *泌外* 2011; 24(臨増): 542.
- 4) 武田 聡. 【院内急変対応】院内急変対応を支える教育の現状 海外での院内急変対応トレーニング. *救急医* 2011; 35(9): 1093-7.
- 5) 池上敬一 (獨協医科大学), 武田 聡, 松本尚浩, 徳田安春, JungInsung, 鈴木克明. 医学教育と医療者養成 Competency-based Medical Education/Training 日本医療教授システム学会 (JSISH) の試み. *臨シミュレーション研* 2011; 1(1): 29.
- 6) 武田 聡, 小川武希, 挟間しのぶ, 太田修司. わたしたちのシミュレーションラボ・センター-慈恵医大及びNPO法人愛宕救急医療研究会での取り組み. *臨シミュレーション研* 2011; 1(1): 47.

### II. 総 説

- 1) 小川武希. 【めまい診療の最前線】めまい疾患の最

新診療 頭頸部外傷とめまい. 日医師会誌 2012; 140(10):2097-100.

- 2) 小川武希. 救急医療の現状と問題点. MS&A 基礎研 REVIEW 2012; 11:42-53.
- 3) 櫛 英彦 (日本大学), 大槻穰治. 【スポーツによる神経系障害】ボクシングによる神経系障害. 神経内科. 2011; 78(5):436-43.
- 4) 大槻穰治, 小川武希. 東京慈恵会医科大学における東日本大震災の支援経験 (福島チーム). 慈恵医大誌 2012; 127(2):63-7.

### III. 学会発表

- 1) 大槻穰治, 奥野憲司, 大谷 圭, 平沼浩一, 潮 真也, 大瀧佑平, 金 紀鐘, 大橋一善, 行木太郎, 小山勉, 小川武希. DMAT チームを持たない病院に可能な災害医療. 第 39 回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10 月.
- 2) 大谷 圭, 平沼浩一, 行木太郎, 権田浩也, 大瀧佑平, 金 紀鐘, 奥野憲司, 武田 聡, 大槻穰治, 小川武希. 当院の初期研修における救急車同乗実習の感想と教育効果. 第 39 回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10 月.
- 3) 大瀧佑平, 板井徹也, 杉浦真理子, 奥野憲司, 大谷圭, 武田 聡, 大槻穰治, 小川武希. 東京慈恵会医科大学附属病院における ER. 第 62 回日本救急医学会関東地方会. 東京, 2 月.
- 4) 小川武希. 脳卒中への対応と予防. 第 80 回日本法医学会学術関東地方会. 宇都宮, 10 月.
- 5) 高尾洋之, 村山雄一, 石橋敏寛, 荏原正幸, 荒川秀樹, 入江是明, 上田 智, 中村博明, 小林正明, 小川武希, 阿部俊昭. (シンポジウム: 救急医学を支援するテクノロジーとコミュニケーション) 脳卒中領域における携帯端末 (smart phone) を用いた画像診断・治療補助システム (i-Stroke) の構築. 第 39 回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10 月.
- 6) 小川武希, 大槻穰治, 又井一雄, 岡 尚省, 小山 勉, 中田典生, 高尾洋之, 橋本和弘. 慈恵医大における救急医療. 第 128 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 7) 板井徹也, 大瀧佑平, 小川武希. 東京慈恵会医科大学附属病院における東日本大震災時の急患受け入れ状況とその傾向. 第 128 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 8) 佐藤 順, 石井 充, 斎藤 豪, 吉野篤緒, 大槻穰治, 奥野憲司, 永岡右章, 櫛英彦, 藤井雅志, 木下浩作, 丹正勝久. 頭部外傷と腹部外傷を合併したボクシング外傷の 1 例. 第 39 回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10 月.
- 9) 畠 憲一, 宇野正志, 都筑俊介, 小池祐介, 波多野孝史, 岸本幸一, 吉良慎一郎, 清田 浩, 穎川 晋, 三宅 亮, 大谷 圭. 気腫性腎盂腎炎と気腫性膀胱炎

の併発例. 第 60 回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 山形, 10 月.

- 10) 太田修司, 武田 聡, 松本隆嗣, 小川武希. 歯科医療従事者における CRP 意識調査 (診療所について). 第 39 回日本歯科麻酔学会総会・学術集会. 神戸, 10 月.
- 11) 大村和弘, 大谷 圭, 奥野憲司, 武田 聡, 平沼浩一, 大槻穰治, 小川武希, 森山 寛. 東京慈恵会医科大学付属病院救急部における, 外国人患者受け入れ状況及びコミュニケーションギャップの現状. 第 39 回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10 月.
- 12) 小川武希. 救急における医療連携の展望. 第 27 回足立区学会. 東京, 2 月.
- 13) 黒澤 明, 亀岡佳彦, 三宅 亮, 大内厚太郎, 清水勸一郎, 潮 真也, 大橋一善, 平沼浩一, 大槻穰治, 小山 勉, 小川武希. 非外傷性大量血胸および胸壁内出血に対し TAE を施行した一例. 第 62 回日本救急医学会関東地方会. 東京, 2 月.
- 14) 潮 真也, 大瀧佑平, 小川武希, 小山 勉, 大槻穰治, 大橋一善, 亀岡佳彦. PTP シート誤飲患者に対する内視鏡的異物摘出術を施行した患者の検討. 第 39 回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10 月.
- 15) 太田修司, 武田 聡, 平沼浩一, 小川武希. 頭部外傷初期治療対応における歯科医師の役割について 歯科外来受診時に意識障害を発症し頭部外傷性症状を呈した 1 例から. 第 39 回日本歯科麻酔学会総会・学術集会. 神戸, 10 月.
- 16) 杉浦真理子, 大槻穰治, 奥野憲司, 黒澤 明, 権田浩也, 金 紀鐘, 大瀧佑平, 平沼浩一, 大谷 圭, 小川武希. 救急車収容不能事例の検討. 第 14 回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 札幌, 6 月.

### IV. 著 書

- 1) 小川武希. 第 1 章: 救急医療 A. 治療 脂肪塞栓症候群. 山口 徹 (虎の門病院), 北原光夫 (農林中央金庫), 福井次矢 (聖路加国際病院) 総編集. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 2012 年版. 東京: 医学書院, 2012. p.64.
- 2) 奥野憲司, 小川武希. II 章: 部位別外傷・障害 A. 頭部外傷 2. 機能解剖. 中嶋寛之 (東京大学, 日本体育大学) 監修, 福林 徹 (早稲田大学), 史野根生 (大阪府立大学) 編. スポーツ整形外科学. 新版. 東京: 南江堂, 2011. p.55-6.

### V. その他

- 1) 持尾聡一郎, 小川武希, 三村秀毅. 経頭蓋超音波併用脳出血溶解法の再開通時間評価に関する研究. 低侵襲的低周波超音波脳血栓溶解法の効果増高に関する臨床応用基盤研究: 平成 22 年度総括・分担研究報告

書：厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業 2011：149-52.

2) 金本光一、古幡 博、小川武希、沢口能一、王 作軍、超音波血栓成長抑制効果の研究－血栓成長抑制・再閉塞予防の可能性－、低侵襲的低周波超音波血栓溶解法の効果増高に関する臨床応用基盤研究：平成22年度総括・分担研究報告書：厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業 2011：77-86.

## 内 視 鏡 科

教授：田尻 久雄	消化器内視鏡診断・治療、胆・膵内視鏡診断・治療
准教授：角谷 宏	胆・膵内視鏡診断・治療、門脈圧亢進症の診断・治療、消化器内視鏡
准教授：加藤 智弘	消化器内視鏡診断・治療、特に小腸疾患の診断と治療、Peyer's patch、特にM細胞を中心とした消化管免疫機構
講師：鈴木 武志	消化器内視鏡、消化器癌・大腸腫瘍の診断及び治療、赤外線内視鏡
講師：松田 浩二	消化器内視鏡診断・治療、特に超音波内視鏡・内視鏡データベース・教育システム・洗浄消毒
講師：今津 博雄	胆・膵内視鏡診断・治療、超音波内視鏡、門脈圧亢進症、消化器病学
講師：池田 圭一	胆・膵内視鏡診断・治療、超音波内視鏡、低侵襲内視鏡手術(NOTES, 全層切除)の開発
講師：斎藤 彰一	大腸腫瘍の内視鏡診断と治療、消化管腫瘍の臨床病理の検討、大腸腫瘍の遺伝子異常の検索

### 研究・教育概要

#### I. 上部消化管および咽頭悪性疾患に関する研究

1. 胃食道悪性腫瘍の内視鏡診断に関する研究  
食道癌、胃癌を早期に発見し正確な診断をすることは、適切な治療を選択、実行する上で重要である。従来の内視鏡診断に加え、画像強調技術を用いたより精度の高い内視鏡診断を行い、またその臨床的意義を明らかにするために前向き試験を行ってきた。また、近年、患者にやさしい内視鏡として開発された極細径内視鏡を経鼻的に挿入する経鼻内視鏡が実地医家に普及してきた。その診断能について前向き試験とともに食道の運動能・知覚診断への応用に関する臨床試験を行った。

1) 狭帯域フィルター内視鏡 (Narrow Band Imaging: NBI) システムを併用した拡大内視鏡

### 観察 (NBI 拡大内視鏡)

90 倍の拡大観察に特殊な光源システムを併用したもので、粘膜表層の微細模様や毛細血管を観察できる。咽頭・食道表在癌の検出・深達度診断、早期胃癌の組織型、粘膜面における表在癌範囲の診断、Barrett 食道・表在性 Barrett 腺癌などに関して検討し、成果はすでに国内外の学会、論文により報告してきた。さらに、NBI 拡大内視鏡による癌診断 criteria の作成およびその範囲診断能について前向き試験を行い、その結果も論文にして報告した。また、早期食道癌発見に不可欠とされてきたヨード色素内視鏡検査と NBI 拡大内視鏡検査との高異型度上皮内腫瘍・食道表在癌に対する検出率・診断能のランダム化前向き試験も行った。最近、次世代内視鏡システムおよび次世代 (新規) NBI 拡大内視鏡スコープが開発された。従来型のスコープに比し、手技が簡便で検査時間の短縮も見込めることから、NBI 拡大内視鏡が一般に広く普及し、より多くの消化管がん患者が早期発見されることが期待されている。当科において従来型との比較試験を行い、次世代 (新規) NBI 拡大内視鏡スコープが従来型と同等の診断精度を有しつつ、患者侵襲性が低いことが示唆された。今後、国内外へ向けて学会発表・論文報告を行っていく予定である。

### 2) 自家蛍光内視鏡システム (Autofluorescence Imaging: AFI)

励起光の照射により消化管粘膜から発生する自家蛍光を内視鏡画像化する AFI を用いて、表在性消化管腫瘍の拾い上げ診断の意義を検討している。偽陽性が多いという欠点があり、未だ発展途上の modality である。しかし、通常光観察・AFI・NBI の 3modality の組み合わせによる Tri-modal endoscopy として臨床的意義があると予測し、AFI については前向き試験を行った。その結果、NBI との併用により、偽陽性率が低下し全体の診断精度が改善することが判明したため、国内外の学会・論文として発表した。

### 3) 極細径内視鏡 (経鼻内視鏡)

通常内視鏡の約半分の内視鏡径である極細径内視鏡は患者負担が少ない長所の反面、画質が劣るといふ短所を有する。表在性胃腫瘍診断能に対する極細径内視鏡とハイビジョン内視鏡の前向き比較試験を行い、極細径内視鏡は診断能が劣ることを明らかにした。従って、基幹病院としての当院においては、通常観察では当内視鏡を導入せず、従来どおり適正な鎮静剤使用による conscious sedation 下で精度の高いスコープを用いて実施している。一方で、鎮静

剤を用いず検査中に会話も可能という極細径内視鏡のメリットを生かし、消化管機能内視鏡という新しい分野に応用を検討するため、極細径内視鏡を用いた食道運動能・食道知覚診断法に関する臨床試験を行った。

4) 最近、生体内での生きた細胞のみならず、核の観察までもが可能な超拡大内視鏡システム Endocytoscopy System (ECS) が開発・臨床応用された。将来的には超拡大画像を用いて、生検組織を採取することなく、その場で内視鏡医または病理医が直接的に組織学的な診断が行える可能性があり、より低侵襲の診断ツールとして期待されている。食道表在癌切除標本を用いた多施設検討を終了し、その結果は英論文として報告された。現在、生体内での食道表在癌の ECS 像を用いて、内視鏡医の診断精度や内視鏡医・病理医間の診断一致率を主要評価項目とした臨床試験が現在、進行中である。この食道表在癌に対する臨床的有用性を検討することを目的とした多施設検討に参加した。また、我々は独自に非乳頭部十二指腸表在性病変 (腺腫・粘膜癌) に対する最適な染色液とそれら腫瘍に特徴的な ECS 像に関する検討を行っており、その成果を国内外の学会で発表した。今後は英語論文として海外医学誌に投稿していく予定である。

### 5) 超音波内視鏡 (Endoscopic ultrasonography: EUS) 下穿刺, 吸引法

食道、胃の粘膜下腫瘍、縦隔や腹部の腫大リンパ節など、通常内視鏡では直視下に観察が不可能な病変が対象である。EUS で病変を確認しながら針を穿刺し細胞を直接採取 (超音波内視鏡下穿刺, 吸引法: EUS-FNA), 病変の組織診断を行い、安全性ならびに有用性を評価している。

### 2. 胃食道悪性腫瘍の内視鏡治療に関する研究

近年、内視鏡診断技術や治療用処置具の向上により、内視鏡治療可能な早期胃癌、食道癌の対象症例が増加している。内視鏡治療の発展に寄与すべく以下の研究を行なっている。

### 1) 内視鏡的治療の適応拡大と粘膜下層剥離術 (ESD)

早期胃癌について、内視鏡治療の絶対適応の他に、潰瘍非合併の低分化型腺癌、20mm 以上の粘膜内の高分化型腺癌および粘膜下層微小浸潤例の適応拡大について、病理学的背景をもとに検討を行なっている。適応拡大病変を確実に治療切除するためには粘膜下層剥離術 (ESD) が不可欠である。切除処置具・局注剤を工夫することで、より確実で安全な ESD が可能となってきた。また ESD の合併症の現状と

その予防法を明らかにする目的で、胃内 pH monitoring を行い、酸分泌抑制剤の効果の評価のため前向き臨床試験を行い、その成績を国内外で報告してきた。ESD に併発する可能性がある菌血症の実態を明らかにするため、高感度 endotoxin 測定系も併用した臨床検討も行い英語論文として報告した。

食道癌では、リンパ節転移の解析から、上皮内癌 (m1)、粘膜固有層癌 (m2) まだが EMR/ESD の適応であるが、粘膜筋板癌 (m3) および sm1 に対する適応について検討している。

## 2) 新しい機器を用いた治療

2カ所まで内視鏡を屈曲できる機能を有する multi-bending scope (M-scope) や挙上および左右可動鉗子が M-scope に追加装着された特殊なスコープ (R-scope) を用いて、その意義について国内外で学会・論文として報告してきた。更に、消化管粘膜全層切除術や NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) などの先進的内視鏡治療を目指し、臨床研究を推進している。

## 3. Mesna を用いた chemically assisted ESD

ESD 手技での、菲薄な消化管粘膜下層を高周波ナイフにより切開し病変粘膜を筋層から剥離する行程は手技的難易度が高く、穿孔や出血などの偶発症のリスクを伴う。我々は mesna という物質が結合組織内のタンパク立体構想を変性させ、粘膜下層切開を容易にする事を発見し報告した。この事実を利用し、胃腫瘍 30 例を対象とした phage1 の臨床研究を行った。特記すべき副作用もなく、従来法に比して ESD の簡便化、迅速化につながる可能性を見だし、英語論文として報告した。現在は、従来法との比較検討のための RCT を胃腫瘍性病変に対して行っており、近々、終了予定である。Mesna を用いた食道 ESD においては、扁平上皮表在癌 40 例目標に feasibility study (Phase 1 study) を行っており、本年度中に終了予定である。同様に大腸 ESD への応用を倫理委員会の了解の下で開始している。

## 4. 中・下咽頭悪性疾患に対する研究

ヨード色素内視鏡により、食道癌の約半数は早期に発見可能となり、その予後は著しく改善した。食道癌の治療成績の向上に伴い、高頻度に同時・異時に重複する中・下咽頭癌が食道癌患者の予後や生活の質 (Quality of life: QOL) の低下に大きく関わってくるようになった。中・下咽頭癌においても早期診断・早期治療が非常に重要であるが、食道癌とは違い、ヨード染色の実施が大きく制約されるため、

早期発見が極めて困難であった。しかし、NBI システムと拡大内視鏡との併用によって、ヨードを用いることなく、早期の中・下咽頭癌の拾い上げが可能になった。当科では中・下咽頭表在癌に対する NBI 併用拡大内視鏡の有用性について、特徴的 NBI 拡大内視鏡像に関する single center study と癌検出に関する多施設共同による Randomized controlled study の 2 つの臨床試験を行った。それらの成果は国内外の学会で発表され、英語論文として報告した。

## II. 上部消化管機能に関する研究

胃食道逆流症 (非びらん性胃食道逆流症 = NERD も含む) や機能性胃腸症 (Functional dyspepsia: FD) では、消化管運動能、消化管神経過敏性などの消化管機能の障害がその病態の基本とされる。従って、これらの病態については従来の内視鏡画像診断だけでなく、消化管機能に対する臨床研究が不可欠である。

当科では、極細径内視鏡 (経鼻内視鏡) を利用し食道機能の評価システムを構築する研究を行っている。生理的条件下で内視鏡観察を行うと同時に、食道過敏性試験・食道運動能評価を行うための基礎的な研究を開始し、臨床応用されることを目指している。

## III. 胃食道静脈瘤の診断と治療

主としてカラードプラー超音波内視鏡 (CD-EUS) を用いて門脈血行動態を分析している。食道静脈瘤では、内視鏡治療後の再発に関与する因子が明らかになり、早期再発例の予測が可能である。また、胃静脈瘤において胃腎短絡路の存在を高い精度で診断でき、IVR 適応症例の決定とその効果を予測する上で有用である。

## IV. 小腸・大腸 (下部消化管) 内視鏡に関する研究

### 1. 内視鏡診断学に関する研究

原因不明の消化管出血に対して、精査目的で小腸カプセル内視鏡 (CE) 検査を現在までに約 289 件施行し、今まで明らかにされてこなかった小腸疾患の病態が徐々に解明されつつある (後述)。一方、バルーン式小腸内視鏡 (BE) の検査も施行し、小腸疾患に対して診断だけでなく、治療件数も昨年と比較して飛躍的に増加傾向にある。またこの CE の大腸用を利用 (欧州ではすでに汎用) し、大腸疾患における有用性の検討として、当院を含め計 3 施設で事前に下部消化管内視鏡検査で指摘された大腸病

変に対してCEで拾い上げが可能かどうかの一致率につき検討を行っている最中である。また現在は腸管蠕動に任せた腸管内の観察および記録を行っているが、マグネットを利用した体外からの自走式内視鏡の開発を目指している。また、スクリーニング大腸内視鏡検査では、強帯域光(NBI)併用拡大内視鏡観察および自家蛍光(AFI)などの画像強調観察を併せて行うことで、より診断精度の高い内視鏡検査に取り組んでいる。特にNBI併用拡大内視鏡観察における有用性について国内外の学会・研究会で多数報告し、各施設に啓蒙活動を行っている。

## 2. カプセル内視鏡 (capsule endoscope: CE)

CEは2007年4月に本邦では保険診療が認可された。上部・下部消化管内視鏡検査で原因不明の消化管出血 (Obscure Gastrointestinal Bleeding: OGIB) を対象に、消化器・肝臓内科と積極的にカプセル内視鏡検査を施行している。2004年4月までの症例を含めた検討では、出血のエピソードから可及的早期にCEを施行することがOGIBの出血原因判明率を向上させることが明らかとなり、この結果を学会や雑誌に報告した。今後、CEがOGIBの診断の中心となることは明らかであり、さらに診断率の向上に関する検討を行っていく予定である。

また欧米で汎用されつつある大腸用カプセル内視鏡検査においても全国3施設でその有用性につき検討中である。特にカプセル内視鏡での病変の発見率に寄与するための本邦独自の前処置法の改善を行い、腸管内の洗浄度の向上、CEの排泄率の向上が達成され、海外学術誌に報告を行った。この独自の前処置法を用いて、本邦3施設において、70例の大腸病変を対象に、事前に下部消化管内視鏡検査で指摘された大腸病変に対して、3か月以内に施行した大腸CEで同じ病変の拾い上げが可能かどうか検討中で、他大学2施設が外部評価委員として指定され、本邦から大腸CEの有用性につき報告の予定である。

## 3. 手技・治療に関する研究

上部消化管腫瘍 (早期食道癌・胃癌) ではすでに内視鏡的粘膜下層切開剥離術 (ESD) が保険収載され、全国的に汎用されつつある手技である。本手技は従来であれば外科切除の適応になったような腫瘍径が大きい病変でも粘膜全層に局限していれば内視鏡切除で終了し、根治が望める方法である。しかしながら大腸粘膜は上部消化管粘膜と異なり腸管壁が薄く、術後出血・穿孔といった偶発症の危険性が高い。しかしながら、2012年4月より、大腸病変に関しても保険収載が決定され、2011年は当科で日

本消化器内視鏡学会が中心となって進めている「保険収載」に向けて、「高度先進医療」の認可を受け30mm以上を呈するような粗大病変を中心に、その有用性と改善点につき検討を行った。当科で行った、治療成績、偶発症、治療経過観察法について、国内外の学会で報告してきた。

## 4. 内視鏡診断学における基礎的研究

従来まで、過形成性ポリープは非腫瘍性病変と規定され、内視鏡治療の対象にならなかった。しかしながら、病理組織学的に腫瘍径が大きな過形成性ポリープでは腫瘍性変化が伴うことが病理学的検討で報告された。以上から、一見、非腫瘍性病変と診断されるような過形成性ポリープにおいて、画像強調観察を用いて、腫瘍性変化と認識されるような所見の拾い上げと、その裏付けとして免疫組織学染色を用いてその組織学的悪性度も含めて検討中である。

## 5. 小腸内視鏡による診断・治療

小腸内視鏡やカプセル内視鏡の発達により、病態の解明が困難であった小腸疾患に関して多くの知見が得られてきつつある。当院では388件の実績がある (平成23年7月現在)。小腸病変の診断だけでなく、治療に関しても幾つかの進歩があった。例えば、炎症性腸疾患のうち、クローン病は慢性の炎症を繰り返す疾患であるが、特に小腸病変では繰り返す潰瘍性病変のために、著明な狭窄を来す症例が存在する。従来は外科的治療による対応のみであったが、小腸内視鏡を用いることで狭窄病変の確認、並びに内視鏡的拡張術を行うことで、手術を回避できるようになった。当院でも積極的にを行い、その成果を学会で報告してきた。また生物学製剤をはじめとする各種治療により寛解を得られる症例が多くなってきたが、小腸内視鏡による完全寛解、すなわち mucosal healing (deep remission) についての確認が可能となり、その後の治療指針に関与する情報を提供している。また、クローン病の様に狭窄病変を有する疾患ではカプセル内視鏡はこれまで使用できなかったが、平成24年7月より、パテンシーカプセルが保険適応となり臨床に導入された。これにより、狭窄を有する、或いは可能性のある疾患においても、カプセル内視鏡による検索が可能となり、カプセル内視鏡の応用範囲がさらに広がる見込みである。

## V. 胆膵内視鏡に関する研究

### 1. 診断に関する研究

胆膵悪性腫瘍の合理的かつ確実な診断体系の確立を目指して、EUS、EUS-FNA、MDCT、MRCP、ERCPの診断能の比較検討を行っている。さらに、

第二世代の超音波造影剤を用いて EUS の胆膵疾患に対する診断能の向上を目指している。

ERCP は確立された診断・治療手技であるが、ERCP 後膵炎などの偶発症や、手技困難例の存在など、解決すべき点も少なくない。これらの問題を解決すべく、新しい造影カニューレや multibending duodenoscope の開発を行っている。

## 2. 治療に関する研究

従来、慢性膵炎の疼痛コントロールのために超音波内視鏡下腹腔神経叢ブロック (EUS-CPB) が行われてきたが、その効果の持続期間が短いという問題点があった。この問題点を解決するために少量のエタノールを用いて EUS-CPN を行い、その有用性を検討している。

さらに、ブタ膵を用いて Interventional EUS の手技を応用した新しい膵癌治療や胆嚢腫瘍の診断法の開発を行っている。

## VI. 緩和医療に関する研究

近年、社会的に緩和医療への関心が高まり、緩和医療に貢献する手技も多く開発されている。特に消化管における緩和的治療は内視鏡を使用したものが主役となっている。当科では、従来から経口摂取不能の患者に対して PEG (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy) を施行してきた。また新しい感染防止造設キットの開発にも取り組んでおり、創部合併症の軽減などの成果を上げた。また、術前に CT や内視鏡検査を行うことで出血や穿孔の合併症の risk 軽減を図っている。

消化管癌や胆管癌による狭窄病変に対しては、バルーンなどによる狭窄解除術を行っている。さらにメタリックステント留置術を施行し良好な成績を得ている。また慢性膵炎や手術不能膵癌患者の疼痛コントロール目的で経胃的に腹腔神経叢ブロックを行い、治療成績を検討している。これらの手技は根治術が望めない患者や癌術後患者の QOL 改善に大きく寄与している。医療経済効果の観点からもその有用性を検討している。

### 〔点検・評価〕

診療面では、西新橋本院、柏病院、第三病院、青戸病院の 4 病院の内視鏡部のほかに晴海トリトンクリニック、新橋健診センターにおける内視鏡検査を統括しており、診療内容のより充実と効率化を図っている。本院では診療内容の多様性と検査数の増大のため、診療内容の改善と安全管理の観点から部位別に責任者をおくことで、通常業務が円滑となり、

かつ臨床診療で発生する諸問題に対して迅速な対応が出来るように対応を行っている。

教育面では、慈恵医大内視鏡科方式として定着してきた内視鏡教育システムを継続している。これは各々の内視鏡領域における研修取得目標を立て、ステップごとの研修内容と各段階での指導医による評価を行うシステムである。以前よりコンピュータによって virtual endoscopy を可能とした computer based simulator を行ってきたが、残念ながら一昨年故障し修理費が高額であることから、現在は上部・下部用モデルを使用しているが、早急な対応が必要である。指導医の下で、当部署で一定の検査数を行った医師についての内視鏡技能に関する評価については、日本消化器内視鏡学会認定指導医数名(最低 5 名)による認定試験を行い(内視鏡技能認定試験)、研修医・レジデントの技量を客観的に評価し、内視鏡教育および医療安全に生かしている。以前より上部消化管内視鏡認定試験が運用されてきたが、2008 年からは大腸内視鏡認定試験も導入された。

臨床研究面に関しては、消化器内視鏡領域で最も大きな日本消化器内視鏡学会における演題とくにシンポジウムなど主題への採択数は名実ともにわが国のトップに位置しており、また米国の Digestive Disease Week (DDW) や欧州の United European Gastroenterology Week (UEGW) への採択演題数もわが国のトップレベルに達した。研究の成果を問うためには、学会で発表し、さらに original としての論文発表を行う必要がある。英文の原著論文が増えつつあるが、われわれが学会発表している独創的な研究成果を impact factor のより高い英文誌に投稿することが今後の課題である。

附属 4 病院および関連の晴海トリトンクリニックでの内視鏡検査件数は、年間 35,000~40,000 件に及び、その検査・治療内容も多岐にわたり国内外でも有数となった。国内外からの見学者や共同研究者との meeting や共同研究も多い。また学内的にも検査・治療内容によっては、消化器・肝臓内科や外科と幾つかの共同研究も行われている。これらの情報を臨床面で活用し、臨床研究面で応用していくためにはデータベース化の構築が必要である。本院ではすでに Server 化 (Olympus Medical systems: Solemio™) されているものの、学内オーダリングとのデータ相互交換は可能であるものの、内視鏡診断に不可欠な病理部とのデータ交換ができない状態が続いており、こちらも早急な対応が必要である。



## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Goda K, Tajiri H, Ikegami M, Dobashi A, Yoshimura N. Clinical impact of narrow-band imaging magnifying endoscopy for 'basal layer type squamous cell carcinoma' in the esophagus. *Dig Endosc* 2011; 23(Suppl.1) : 75-8.
- 2) Kawahara Y, Uedo N, Fujishiro M, Goda K, Hirasawa D, Lee JH, Miyahara R, Morita Y, Singh R, Takeuchi M, Wang S, Yao T. The usefulness of NBI magnification on diagnosis of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Endosc* 2011; 23(Suppl.1) : 79-82.
- 3) Imazu H, Ikeda K, Kakutani H, Sumiyama K, Kawamura M, Kanazawa K, Hino S, Ang TL, Omar S, Tajiri H. A pilot study of the novel offset-tip papillotome for selective biliary cannulation in ERCP. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2011 Nov 18. [Epub ahead of print]
- 4) Aihara H, Ikeda K, Tajiri H. Image-enhanced capsule endoscopy based on the diagnosis of vascularity when using a new type of capsule. *Gastrointest Endosc* 2011; 73(6) : 1274-9.
- 5) Saito S, Tajiri H, Ohya T, Nikami T, Aihara H, Ikegami M. Imaging by magnifying endoscopy with NBI implicates the remnant capillary network as an indication for endoscopic resection in early colon cancer. *Int J Surg Oncol* 2011; 2011 : 242608.
- 6) Yoshimura N, Goda K, Tajiri H, Yoshida Y, Kato T, Seino Y, Ikegami M, Urashima M. Diagnostic utility of narrow-band imaging endoscopy for pharyngeal superficial carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011; 17(45) : 4999-5006.
- 7) Aihara H, Tajiri H, Suzuki T. Application of autofluorescence endoscopy for colorectal cancer screening: rationale and an update. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2012 : 971383.
- 8) Ohya TR, Sumiyama K, Takahashi-Fujigasaki J, Dobashi A, Saito S, Tajiri H. *In vivo* histologic imaging of the muscularis propria and myenteric neurons with probe-based confocal laser endomicroscopy in porcine models (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75(2) : 405-10.
- 9) Sumiyama K, Utsunomiya K, Ohya T, Aihara H, Ikeda K, Imazu H, Tamai N, Nagano H, Ishinoda Y, Tajiri H. A pilot study on ultrasound-assisted liposuction of the greater omentum in porcine models. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2012; 21(2) : 71-7.
- 10) 荒川廣志, 貝瀬 満, 小林 剛, 郷田憲一, 田尻久

雄, 大草敏史, 河合良訓, 鈴木大輔, 藤宮峯子. 食道胃接合部の内視鏡診断に関する臨床解剖学的検討. *Ther Res* 2011; 32(5) : 618-20.

- 11) 荒川廣志, 貝瀬 満, 豊泉博史, 郷田憲一, 炭山和毅, 加藤智弘, 小井戸薫雄, 角谷 宏, 大草敏史, 田尻久雄, 河合良訓, 藤宮峯子. 消化管内視鏡施行時の抗血栓薬の取り扱い 抗血栓療法再開時の後出血リスクに注意すべき胃 ESD 部位の臨床解剖学的検討. *新薬と臨* 2012; 61(1) : 46-7.

### II. 総 説

- 1) 加藤智弘, 田尻久雄. 【《こうすればできる》画像強調内視鏡による腫瘍診断】画像強調観察は何を見ているのか? 消内視鏡 2011; 23(4) : 624-33.
- 2) 吉村 昇, 郷田憲一, 土橋 昭, 金澤慶典, 大谷友彦, 松永和夫, 相原弘之, 炭山和毅, 豊泉博史, 斎藤彰一, 今津博雄, 加藤智弘, 池上雅博, 田尻久雄. 【《こうすればできる》画像強調内視鏡による腫瘍診断】十二指腸・小腸 腫瘍の精査 十二指腸腫瘍の内視鏡的特徴像を中心に. 消内視鏡 2011; 23(4) : 773-6.
- 3) 豊泉博史, 田尻久雄. 【胃腫瘍の拡大内視鏡診断】胃腫瘍性病変の拡大内視鏡診断 腺腫も含む隆起型上皮性腫瘍. 胃と腸 2011; 46(6) : 853-65.
- 4) 相原弘之, 斎藤彰一, 二上敏樹, 田尻久雄, 池上雅博. 【進むべきか引くべきか胃と大腸の SM 癌 - ESD 時代の術前診断と治療戦略】[大腸 SM 癌の診断と治療] 大腸 SM 癌を評価するための内視鏡精査. 消内視鏡 2011; 23(5) : 937-43.
- 5) 松田浩二, Hawes Robert H, 田尻久雄. EUS-FNA のコツ サウスカロライナ医科大学のトレーニング・コースから学ぶ. *Gastroenterol Endosc* 2011; 53(5) : 1484-93.
- 6) 炭山和毅, 三森教雄, 田尻久雄. 【画像ガイド下治療の今】胃癌に対する画像ガイド下治療の現状. 映像情報 Med 2011; 43(6) : 485-9.
- 7) 今津博雄, 田尻久雄. 超音波内視鏡 【腹部超音波検査 up-to-date】超音波内視鏡 胆膵疾患に対する超音波内視鏡検査. *臨消内科* 2011; 26(9) : 1287-92.
- 8) 郷田憲一, 土橋 昭, 吉村 昇, 炭山和毅, 豊泉博史, 加藤智弘, 田尻久雄, 池上雅博, 貝瀬 満. 【Barrett 食道癌の診断】 主題 Barrett 食道癌の内視鏡診断 IEE を用いた拾い上げ診断のポイント. 胃と腸 2011; 46(12) : 1826-34.
- 9) 荒川廣志, 貝瀬 満, 小林 剛, 郷田憲一, 小井戸薫雄, 角谷 宏, 大草敏史, 田尻久雄, 河合良訓, 鈴木大輔, 藤宮峯子. 【食道胃接合部病変をめぐる新知見】[食道胃接合部の構造と機能の新知見] 食道胃接合部の肉眼解剖学. 消内視鏡 2011; 23(12) : 2062-70.
- 10) 玉井尚人, 斎藤 豊, 坂本 琢. 【内科診療におけ

る論点】消化管 大腸 ESD の適応と長期予後はどうか？ 内科 2011；107(6)：1071-5.

### III. 学会発表

- 1) Tamai N, Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T, Saito Y, Tajiri H, Koyama R, Kido S. Computer-assisted automatic identification system for colorectal Narrow Band Imaging (NBI) classification. Digestive Disease Week 2011 (DDW2011). Chicago, May.
- 2) Dobashi A, Goda K, Yoshimura N, Sumiyama K, Toyozumi H, Kato T, Tajiri H, Ikegami M. Diagnostic utility of narrow-band imaging endoscopy for superficial pharyngeal squamous cell carcinoma. Digestive Disease Week 2011 (DDW2011). Chicago, May.
- 3) Ikeda K, Rey JF, Pangtay I, Ogata H, Hosoe N, Ohtsuka K, Ogata N, Aihara H, Hibi T, Kudo S, Tajiri H. First clinical trial on gastric examination with a magnetically fuided capsule endoscope. Digestive Disease Week 2011 (DDW2011). Chicago, May.
- 4) 吉村 昇, 郷田憲一, 田尻久雄. 中・下咽頭表在性病変の通常・NBI内視鏡像に関する臨床病理学的検討. 第97回日本消化器病学会総会. 東京, 5月.
- 5) 土橋 昭, 郷田憲一, 田尻久雄. 食道高異型度上皮内腫瘍および表在癌に対する内視鏡診断に関する前向きランダム化比較試験-NBI拡大 vs. ヨード染色 (PCS) -. 第81回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋, 8月.
- 6) 吉田幸永, 松田浩二, 田尻久雄. 内視鏡データベースを用いた大腸内視鏡教育と質の管理-4年半の当院における外科系研修医教育からのデータから-. 第81回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋, 8月.
- 7) 松田浩二, 尾田 泰. 臨床研究を支援する内視鏡データベースのあり方とは? 第81回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋, 8月.
- 8) 相原弘之, 細江直樹, 小形典之, 池田圭一, 緒方晴彦, 大塚和朗, 田尻久雄, 日比紀文, 工藤進英, Pangtay I, Rey JF. 磁気誘導型胃カプセル内視鏡における観察諸条件に関する検討. 第81回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋, 8月.
- 9) 金澤慶典, 今津博雄, 角谷宏, 松永和大, 郷田憲一, 田尻久雄. EVL施行後に再出血を来した出血性孤立性胃静脈瘤の1例. 第3回集学的静脈瘤治療研究会. 名古屋, 8月.
- 10) 加藤智弘. 内視鏡画像観察法. 第29回日本大腸検査学会総会. 東京, 9月.
- 11) Ikeda K, Yasuda K, Tajiri H, Kitano S. (APNOTES Symposium) Current status of NOTES in Japan. Asian Pacific Digestive Week 2011 (APDW 2011). Singapore, Oct.
- 12) 斎藤彰一, 田尻久雄, 池上雅博. 大腸腫瘍性病変の異型度・深達度診断におけるNBI拡大観察の有用性. 第82回日本消化器内視鏡学会総会. 福岡, 10月.
- 13) 玉井尚人, 坂本 琢, 斎藤 豊. 当院における高齢者に対する大腸 ESD の現状. 第82回日本消化器内視鏡学会総会. 福岡, 10月.
- 14) 金山はるか, 仲吉 隆, 池田圭一, 合地美奈, 小林裕彦, 伏谷 直, 坂部俊一, 宮川佳也, 西野博一, 田中雄二郎, 平林 剛, 保谷芳行, 河野修三, 岡本友好, 田尻久雄. ESD および EMR にて確定診断に至った食道亜有茎性ポリープの2例. 第82回日本消化器内視鏡学会総会. 福岡, 10月.
- 15) 今津博雄, 池田圭一, 田尻久雄. ERCP 後瘻の危険因子と予防のための新しい機器開発について. 第82回日本消化器内視鏡学会総会. 福岡, 10月.
- 16) Yoshimura N, Goda K, Dobashi A, Mori N, Sumiyama K, Toyozumi H, Imazu H, Tajiri H, Ikegami M. Narrow-band imaging endoscopic features and immunohistochemical characterization of nonampullary mucosal neoplasia in the duodenum. 19th United European Gastroenterology Week (UEGW 2011). Stockholm, Oct.
- 17) Dobashi A, Goda G, Yoshimura N, Kato M, Kato T, Tajiri H, Ikegami M. Prospective randomized controlled trial of narrow-band imaging magnified endoscopy and Lugol chromoendoscopy on detection and diagnostic accuracy of superficial oesophageal neoplasm. 19th United European Gastroenterology Week (UEGW 2011). Stockholm, Oct.
- 18) Imazu H, Sumiyama K, Ikeda K, Kanazawa K, Mori N, Dobashi A, Kato T, Tajiri H. A pilot study of a novel multi-bending backward-oblique viewing duodenoscope on endoscopic retrograde cholangiopancreatography. 19th United European Gastroenterology Week (UEGW 2011). Stockholm, Oct.
- 19) 大谷友彦, 炭山和毅, 相原弘之, 斎藤彰一, 鈴木武志, 加藤智弘, 田尻久雄. 大腸病変に対するメスナ局注による Chemically Assisted Endoscopic Submucosal Dissection (CA-ESD) の臨床導入. 第10回消化器病フォーラム. 東京, 12月.

### IV. 著 書

- 1) 荒川廣志, 田尻久雄. I. 総論 3. 内視鏡検査の準備. 田尻久雄監修, 長南明道 (仙台厚生病院), 田中信治 (広島大学), 武藤 学 (京都大学) 編. 内視鏡診断のプロセスと疾患別内視鏡像: 上部消化管. 改訂第3版. 東京: 日本メディカルセンター, 2011. p.33-44.
- 2) 吉村 昇, 郷田憲一, 田尻久雄. II. 診断のプロセ

ス [咽頭] 陥凹. 田尻久雄監修, 長南明道 (仙台厚生病院), 田中信治 (広島大学), 武藤 学 (京都大学) 編. 内視鏡診断のプロセスと疾患別内視鏡像: 上部消化管. 改訂第3版. 東京: 日本メディカルセンター, 2011. p.114-8.

- 3) 郷田憲一, 加藤智弘, 田尻久雄. II. 診断のプロセス [食道] びらん・潰瘍. 田尻久雄監修, 長南明道 (仙台厚生病院), 田中信治 (広島大学), 武藤 学 (京都大学) 編. 内視鏡診断のプロセスと疾患別内視鏡像: 上部消化管. 改訂第3版. 東京: 日本メディカルセンター, 2011. p.146-56.

## V. その他

- 1) 土橋 昭, 今津博雄, 森 直樹, 金澤慶典, 角谷 宏, 加藤智弘, 貝瀬 満, 田尻久雄. 【EUS-FNA Now】EUS-FNA が治療方針を変えた症例 膵炎合併膵癌の1例. 消内視鏡 2011; 23(8): 1429-35.
- 2) Arai Y, Arihiro S, Ide D, Odagi I, Itagaki M, Komoike N, Nakao Y, Takakura K, Saruta M, Matsuoka M, Kato T, Tajiri H. Acute pancreatitis due to pH-dependent mesalazine that occurred in the course of ulcerative colitis. Case Rep Gastroenterol 2011; 5(3): 1477-9.

## 感 染 制 御 科

教 授: 堀 誠治	感染症, 感染化学療法, 薬物の安全性
講 師: 吉田 正樹	HIV 感染症, 耐性菌感染症, 病院感染対策
講 師: 竹田 宏 (第三病院)	感染症一般, 呼吸器感染症 (抗酸菌, 真菌, 細菌), 感染管理
講 師: 中澤 靖	院内感染対策

## 教育・研究概要

### I. 尿路由来 ESBL 産生菌に関する臨床的検討

尿 路 から ESBL (Extended Spectrum beta Lactamase) 産生菌が検出された症例 78 例について検討した。菌種は *Escherichia coli* が最も多く 73 例, *Klebsiella pneumoniae* 3 例, *K. oxytoca* 1 例, *Proteus mirabilis* 1 例であった。性別は男性 12 例, 女性 66 例で, 症例の 8 割が 60 歳以上であった。発生場所は外来例 32 例, 院外発生例 12 例と両者の合計が半数以上を占め, 市中・病院外での蔓延を裏付ける結果であった。院内発生例は 34 例であった。抗菌薬使用歴はいずれも高く, 加えて院外発生例では入院歴・施設入所歴が, 院内発生例では尿道カテーテル留置の割合が高率を示した。治療では発症例の約半数に初期治療薬の変更がみられ, 上記の要因を有する患者では ESBL 産生菌を考慮した抗菌薬の選択が必要と思われた。ESBL 判明後に使用した抗菌薬は有熱性尿路感染症ではカルバペネム系薬が, 無熱性尿路感染症ではファロペネム, シタフロキサシンが多かった。*E. coli* に対する耐性率はレボフロキサシンが 79.5% と高率であったが, ホスホマイシンは 11.0% であり, 今後検討すべきであると考えられた。

### II. MRSA 対策における感染対策チームの役割

本学附属病院において感染対策チーム (Infection Control Team; ICT) は 2008 年に設立され, 2009 年から標準予防策の教育を重点的に実施している。ICT による院内感染対策の一つとしてアルコール性手指消毒剤, グローブ, ガウンの消費指数および入院後 48 時間以降の新規 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 陽性患者の発生率を継続調査しており, 今回, ICT が設立される前の 2007 年 4 月 1 日から ICT 設立後の 2010 年 3 月 31 日にかけてアルコール性手指消毒剤, ガウンの

消費指数の推移を検討し、さらに2009年から2010年に標準予防策の教育を強化して院内でのMRSAの新規発生率が減少したかどうか検討した。ICTの教育の効果によりアルコール性手指消毒剤、ガウンの消費指数は2.99から5.03、0.61から1.39と上昇し、MRSA陽性患者発生率は0.65から0.47に減少した。我が国は欧州諸国に比べMRSAの発生率が高いが、標準予防策の徹底によってそれらを低下させることができることが確認され、今後も調査を継続し標準予防策の遵守について積極的に介入する必要があることが示唆された。

### Ⅲ. *Pseudomonas aeruginosa* 菌血症の予後不良因子の検討

*Pseudomonas aeruginosa*による菌血症は依然として死亡率も高く、注目すべき感染症である。2003年4月～2010年3月までに血液培養から*P. aeruginosa*が分離された134症例を対象とし、患者背景や投与された抗菌薬などについて検討した。最も多い侵入門戸は尿路感染症で、24.6%を占めた。全体の死亡率は20.9% (28/134)で、生存群106症例と死亡群28症例の患者背景を比較検討したところ、年齢や基礎疾患、に有意な差は認められなかったが、多変量解析の結果、血小板減少および複数菌による菌血症が死亡群で有意に高いことが示された。次に複数菌による菌血症を発症した26症例を除いた108例で有効な抗菌薬投与と予後の関係について検討した。108例中71例(65.7%)で血液から分離された*P. aeruginosa*に有効と考えられる抗菌薬を発症24時間以内に投与されたが、有効な抗菌薬が投与された時間と死亡率に有意な差は認められなかった。今後、抗菌薬の投与量にも着目した検討が必要であることが示唆された。

### Ⅳ. バイオフィルムの解析

バイオフィルム医療用デバイスに起因する感染症では、細菌により形成されたバイオフィルムの関与が重要である。人工物表面に細菌は定着し、バイオフィルムを形成することで持続的な感染症を引き起こす。この場合、抗菌薬投与のみでは治療できず、医療用デバイスの除去が必要となることが多い。しかしながら体内に人工物がなくてもこれらの細菌が骨や筋肉、心臓の弁などに付着して持続的な感染症を引き起こしたと考えられる症例を時に経験する。実際に、化膿性脊椎炎を来した表皮ブドウ球菌が血液培養から得られたので*in vitro*で検討した結果、ポリスチレン表面にバイオフィルムを形成すること

が示された。以前のわれわれの検討では、臨床分離される表皮ブドウ球菌の形成するバイオフィルムには多糖体が多く含まれていることが多糖体分解酵素に対する感受性試験により示されている。バイオフィルムの構成成分を明らかにし、バイオフィルム感染症の予防と治療法の確立を目指す。

### Ⅴ. 急性HIV感染症に関する検討

急性HIV感染症は早期発見の契機として重要であるが、発熱や咽頭痛を主とした非特異的な症状であるため診断されず見逃されている場合も多い。今回我々は当院で経験した急性HIV感染症例の臨床的検討を行った。対象は当院で診療した急性HIV感染症患者で、診療録を用いて検査結果や臨床症状などに関してレトロスペクティブに検討した。10例が該当し、年齢は22～44歳で全員が男性であった。臨床症状としては発熱および咽頭痛は全例に見られ、次いでリンパ節腫大、皮疹の頻度が高かった。急性期にAIDSを発症した症例は2例であった。臨床検査値異常としては白血球減少が5例、血小板減少が5例、ALT増加が6例に認められた。急性HIV感染症患者は感染の拡大に大きな影響があるとされ、またHIV発見の重要な機会ともなる。急性HIV感染症が疑われ、問診などにてハイリスクと思われる患者には積極的にPCR法を含めたHIV検査を行い、早期発見に努めていくことが重要であると考えられる。

### Ⅵ. 当院におけるアメーバ赤痢症例の感染経路についての検討

アメーバ赤痢は細胞外寄生性原虫である*Entamoeba histolytica*によって引き起こされる感染症であり、一般的に赤痢アメーバ嚢子に汚染された飲食物の摂取から感染すると考えられているが、近年性感染症としても注目されている。今回我々は2006年1月1日から2010年12月31日の5年間に東京慈恵会医科大学附属病院でアメーバ赤痢と診断された19症例を対象に臨床的背景と感染経路について後方視的に検討した。結果は18人が男性で、平均年齢は45.8歳、病型は腸炎が13名、肝膿瘍2名、肝膿瘍と脳膿瘍合併例が1名であった。感染経路としては7症例が性行為、4症例が海外渡航による感染と考えられた。性感染症における感染予防としてコンドームの使用などによるsafer sexの重要性が言われているが、アメーバ赤痢などの糞口感染する性感染症についてもさらなる注意喚起が必要と考えられる。

## 「点検・評価」

感染症の診療においては、2つの側面から対応することが必要である。ひとつは感染症の治療であり、そのためには早期に診断すること、そして原因となる微生物を想定した適切な治療を早期に開始することである。

2011年度に当科で行われた研究の中で、尿路由来のESBL産生菌について検討した臨床研究は、ESBL産生菌が分離された症例の背景を調査することで、抗菌薬使用歴のある症例や院外では入院歴・施設入所歴のある症例、院内では尿道カテーテルを留置している症例でESBL産生菌が分離される頻度が高いことを示している。この調査によって、これらをESBL産生菌による尿路感染症発症の危険因子としてとらえ、これらの危険因子を有する患者で尿路感染症を発症した際には、初期治療としてESBL産生菌を想定した抗菌薬投与を検討する必要性が示唆されている。一方で、緑膿菌による菌血症における予後不良因子について検討した結果では、適切な抗菌薬が選択され投与されても予後の改善に関連しなかったことが示されている。この結果は他の報告とは異なる結果であり、選択された抗菌薬の種類だけではなく、投与量も重要な因子である可能性も示唆されるため、今後は薬物動態学(Pharmacokinetics, PK)と薬力学(Pharmacodynamics, PD)を考慮した投与量、投与方法を加えての検討が望まれる。

HIV感染症は発熱やリンパ節腫大など他のウイルス感染症と同様に非特異的な症状で発症することが多い。多くの症例では急性期の症状は数日から数週間で改善するため、この時期にHIV感染症と診断されることは少ない。その後無症候期となるが、症状はなくても徐々に免疫能は低下するため早期の診断が必要である。急性HIV感染症についてまとめた研究では、急性HIV感染症の身体所見や血液検査所見についてまとめられ、リスクを有する症例では積極的にHIV感染症について精査するべきであることを示しており、HIV感染症を見逃さないためにも多くの医療従事者に発信されるべき結果である。

感染症診療で重要な2つ目の側面は感染拡大を防御するということである。ICTの積極的な介入によりMRSA陽性患者発生率が減少したことは、標準予防策の重要性を再確認させるとともに、病院におけるICTの重要性を示している。現在、薬剤耐性菌は院内だけでなく市中でも問題となっており、院内への薬剤耐性菌の持ち込みをどのように防ぐか、

そして持ち込まれてしまった薬剤耐性菌の院内伝播をどのように防止するか、また、結核や麻疹、風疹などの感染症の拡大を防ぐことなど、問題は山積しており、今後も感染拡大を防止するための積極的な介入、さらに介入による効果の判定が期待される。

アメーバ赤痢の感染経路についての検討では、当院でアメーバ赤痢と診断された症例の約40%が性行為によって感染したことが示されており、性感染症の感染経路に糞口感染も考慮する必要があること、さらにアメーバ赤痢を発症した患者ではHIVも含めた他の性感染症の合併についても考慮する必要があることが示されており、感染の予防だけでなく、早期診断という点からも非常に重要だと思われる。

バイオフィルムを形成し除菌を免れている細菌は、難治性感染症の原因となるだけでなく、病原体の慢性的な排出による薬剤耐性菌の拡大の原因にもなる。そのため、この分野での基礎的な研究は非常に重要であり、臨床現場と連携しながらさらに研究が進むことが期待される。

このように2011年度に研究されたテーマは、さらに掘り下げることによって、より有意義な研究結果が得られると考えられ、各分野での更なる研究と臨床現場から得られた結果の基礎的な応用、基礎的な研究結果の臨床応用へと進展することが期待される。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 堀 誠治, 河野 茂. Levofloxacin 注射剤の呼吸器感染症患者における安全性. 日化療会誌. 2011; 59 (Suppl.1) : 46-54.
- 2) 堀 誠治, 牧 展子. Garenoxacin錠の使用成績調査. 日化療会誌. 2011; 59(5) : 495-511.
- 3) 堀 誠治. 安全性からみた抗菌薬. 薬誌 2011; 131(10) : 1423-8.
- 4) 堀 誠治, 内納和浩, 山口広貴, 松本卓之, 畔柳肇子, 吉田早苗, 高橋周美, 児玉浩子, 濱島里子, 米持理恵, 小林史明, 山之内直樹, 鈴木正道, 塩澤友男, 山口文恵. Levofloxacin 500mg 1日1回投与の安全性・有効性. 日化療会誌 2011; 59(6) : 614-33.
- 5) 吉田正樹, 堀野哲也, 田村久美, 保科斉生, 河野真二, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 中澤 靖, 吉川晃司, 堀誠治, 小野寺昭一. 社会福祉施設における新型インフルエンザ対策とその効果. 日本環境感染症誌 2011; 26(5) : 299-304.
- 6) Horino T, Chiba A, Kawano S, Kato T, Sato F, Maruyama Y, Nakazawa Y, Yoshikawa K, Yoshida M,

Hori S. Clinical characteristics and risk factors for mortality in patients with bacteremia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Intern Med 2012; 51(1) : 59-64.

- 7) 加藤哲朗, 田村久美, 保科斉生, 河野真二, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉川晃司, 吉田正樹, 小野寺昭一, 堀 誠治. 当院における急性 HIV 感染症例の臨床的検討. 日本性感染症会誌 2011; 22(1) : 137-141.
- 8) 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人, 門田淳一, 藤田次郎, 柳原克紀, 賀来満夫, 堀 誠治. 市中肺炎における levofloxacin 注射剤の ceftriaxone sodium を対照とした第Ⅲ相比較試験. 日化療会誌 2011; 59(Suppl.1) : 32-45.
- 9) 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人, 門田淳一, 藤田次郎, 柳原克紀, 賀来満夫, 堀 誠治. 呼吸器感染症に対する levofloxacin 注射剤の臨床試験 (第Ⅱ/Ⅲ相試験). 日化療会誌 2011; 59(Suppl.1) : 18-31.
- 10) 木津純子, 山川佳洋, 前澤佳代子, 寺島朝子, 吉田正樹, 堀 誠治. 病院薬剤部を対象とした抗菌薬皮内反応に関する実態調査. 日化療会誌 2011; 59(4) : 366-73.
- 11) 木津純子, 福田博行, 堀 誠治. インターネット調査による抗ヒスタミン薬服用患者の実態調査(その1) 症状と治療に関して. アレルギー免疫 2011; 18(8) : 1180-9.
- 12) 木津純子, 福田博行, 堀 誠治. インターネット調査による抗ヒスタミン薬服用患者の実態調査(その2) 患者の理解度と服薬指導に関して. アレルギー免疫 2011; 18(8) : 1190-8.
- 13) 木津純子, 福田博行, 堀 誠治. 抗ヒスタミン薬が自動車運転等に与える影響に関する文献的検討. 医薬品相互作用研 2011; 34(3) : 135-43.
- 14) 岩田 敏, 草地信也, 佐藤淳子, 比嘉 太, 堀 誠治, 丸尾彰範, 渡辺晋一, 渡辺二郎. 抗菌薬に対するアレルギースクリーニング目的の皮内反応中止通知後における抗菌薬皮内反応試験の実施状況とアナフィラキシー反応に関する実態調査. 日化療会誌 2012; 60(1) : 47-50.

## II. 総 説

- 1) 堀 誠治. 抗菌薬投与法を見直しましょう 治療効果向上・耐性菌発現抑制から. 東京病薬師雑誌 2012; 61(1) : 19-23.
- 2) 堀 誠治. 【はじめての感染症治療-教えるコツ・学ぶポイント】抗菌薬使用時の注意点 副作用/相互作用. 感染と抗菌薬 2012; 15(1) : 85-92.
- 3) 堀 誠治. 【感染症と抗菌薬の使い方-多剤耐性菌

感染症時代の予防から治療まで】高齢者, 肝障害, 妊婦, 腎機能低下患者などへの抗菌薬投与法. 診断と治療 2012; 100(3) : 367-73.

- 4) 堀野哲也. 【抗菌薬適正使用のための 22 のルール】抗菌薬の選択と用法・用量設定におけるルール. Clin Pharmacist 2011; 3(6) : 515-23.
- 5) 堀野哲也, 吉田正樹. 私たちの研究 HIV 感染症と腎機能障害. 化療の領域 2012; 28(1) : 120-8.
- 6) 堀野哲也. 目でみるページ 糖尿病と感染症 糖尿病と尿路感染症. Diabetes Fronti 2012; 23(1) : 9-13.
- 7) 加藤哲朗. 診断と治療の Topics 非 AIDS 指標悪性腫瘍. HIV 感染症 AIDS 治療 2011; 2(1) : 34-40.
- 8) 加藤哲朗. 【誰もが知っておくべき HIV/AIDS の基礎知識-一般外来で見逃さないためのコツや, 疑ったときの対応方法を徹底解説します!】 HIV 感染症を見逃さない! 血液検査異常から. 治療 2011; 93(11) : 2199-202.
- 9) 来間佐和子, 加藤哲朗. VII. 感染症 8) アメーバ性大腸炎. 江川直人(東京都立松沢病院), 門馬久美子<sup>1)</sup>, 菅沼明彦<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>がん・感染症センター都立駒込病院), 増田剛太(NPO 法人バイオメディカルサイエンス研究会)編. 臨床医のための消化管内視鏡アトラス. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2011. p.250-1.
- 10) 加藤哲朗. HIV 感染と腫瘍 非 AIDS 指標悪性腫瘍. 日エイズ会誌 2011; 13(2) : 51-3.

## III. 学会発表

- 1) 堀 誠治. (シンポジウム 1 : 新薬開発に向けて期待されるコンパウンド) 1. 新薬開発に向けて期待されるコンパウンド〜臨床から見て〜. 第 59 回日本化学療法学会総会. 札幌, 6 月.
- 2) 堀 誠治, 大谷隆之<sup>1)</sup>, 朝倉有香<sup>1)</sup>, 寺島朝子<sup>1)</sup>, 前澤佳代子<sup>1)</sup>, 木津純子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>慶應義塾大学). マウス腹腔マクロファージのサイトカイン産生に及ぼすマクロライド薬の影響〜デキサメタゾンとの併用効果について〜. 第 59 回日本化学療法学会総会. 札幌, 6 月.
- 3) 堀 誠治, 前澤佳代子<sup>1)</sup>, 寺島朝子<sup>1)</sup>, 木津純子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>慶應義塾大学). 添付文書から見た経口抗菌薬の体内動態パラメータ. 第 59 回日本化学療法学会総会. 札幌, 6 月.
- 4) 堀 誠治, 牧 展子<sup>1)</sup>, 穴澤 明<sup>1)</sup>, 堀田麻里子<sup>1)</sup>, 六本木敦子<sup>1)</sup>, 服部力三<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>富山化学). Garenoxacin の製造販売後調査における安全性・有効性の検討-使用成績調査集計中間報告-. 第 59 回日本化学療法学会総会. 札幌, 6 月.
- 5) 堀 誠治. (教育講演 7) これで良いのか? 抗菌薬療法. 第 14 回日本病院脳神経外科学会. 松山, 7 月.
- 6) 堀 誠治. 多剤耐性緑膿菌および類緑微生物に対す

- る新規抗菌薬開発の動向. 第46回緑膿菌感染症研究会. 東京, 2月.
- 7) 堀 誠治, 小澤麻里奈<sup>1)</sup>, 青江和弥<sup>1)</sup>, 前澤佳代子<sup>1)</sup>, 寺島朝子<sup>1)</sup>, 木津純子<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>慶應義塾大学). H1受容体拮抗薬のカラゲニン浮腫抑制作用と光学異性体における差異. 日本薬学会第132年会. 札幌, 3月.
- 8) 堀 誠治. 抗ヒスタミン薬 最近の進歩 ~光学異性体はラセミ体を越えたか?~. 日本薬学会第132年会. 札幌, 3月.
- 9) 堀 誠治. 小児感染症における経口カルバペネム薬の有用性と安全性. 第40回日本耳鼻咽喉科感染症研究会. 名古屋, 9月.
- 10) 吉田正樹, 千葉明生, 河野真二, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉川晃司, 竹田 宏, 小野寺昭一, 堀 誠治. 臨床分離緑膿菌のカルバペネム系薬に対する薬剤感受性の比較(第2報). 第59回日本化学療法学会総会. 札幌, 6月.
- 11) 竹田 宏, 松澤真由子, 千葉明生, 河野真二, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉川晃司, 吉田正樹, 堀 誠治. 真菌性眼内炎を合併した真菌血症の2例. 第60回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 山形, 10月.
- 12) 中澤 靖, 田村 卓, 美島路恵, 菅野みゆき, 奥津利見, 河野真二, 堀 誠治, 小野寺昭一. ICUにおける鼻腔監視培養の検討. 第85回日本感染症学会総会・学術講演会. 東京, 4月.
- 13) 中澤 靖, 美島路恵, 奥津利見, 田村 卓, 河野真二, 堀 誠治. 海外からの転入患者に対する監視培養. 第60回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 山形, 10月.
- 14) 堀野哲也. (ベーシックレクチャー3)感染症の診断. 第85回日本感染症学会総会・学術講演会. 東京, 4月.
- 15) 堀野哲也. 緑膿菌による菌血症の予後不良因子の検討. 第59回日本化学療法学会総会. 札幌, 6月.
- 16) 佐藤文哉, 千葉明生, 河野真二, 加藤哲朗, 堀野哲也, 堀 誠治. バイオフィーム形成表皮ブドウ球菌による脊椎炎の一例. 第25回 Bacterial Adherence & Biofilm 学術集会. 東京, 7月.
- 17) 加藤哲朗. (共催シンポジウム12)時代が求めるセルフ・マネジメント再考 ~医学的治療という側面から~. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会. 東京, 12月.
- 18) 保阪由美子, 千葉明生, 河野真二, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉田正樹, 堀 誠治. 当院におけるアメーバ赤痢症例の感染経路についての検討. 日本性感染症学会第24回学術大会. 東京, 12月.
- 19) 河野真二, 千葉明生, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉川晃司, 吉田正樹, 堀 誠治. 空洞性病変を伴った *Mycobacterium szulgai* による肺感染症の一例. 第60回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 山形, 10月.
- 20) 中拂一彦, 千葉明生, 河野真二, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉田正樹, 堀 誠治. 著明な血小板減少を認めた HIV 感染症の一例. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会. 東京, 11月.

## V. その他

- 1) 吉川晃司, 清田 浩. 当院における尿路由来 ESBL 産生菌に関する検討. 第22回尿路感染症研究会. 岐阜, 10月.
- 2) 吉川晃司. 生物学的製剤使用患者に対する結核対策. Atago Biologics Conference. 東京, 10月.
- 3) 佐藤文哉, 千葉明生, 河野真二, 加藤哲朗, 堀野哲也, 堀 誠治. バイオフィーム形成表皮ブドウ球菌による脊椎炎の一例. 第25回 Bacterial Adherence & Biofilm 学術集会. 東京, 7月.
- 4) 加藤哲朗. HIV 感染症の早期発見. 宇都宮社会保険病院勉強会. 宇都宮, 7月.
- 5) 加藤哲朗. HIV 感染症の基礎と治療. 香川県薬剤師会. 高松, 10月.

## 歯 科

教授：杉崎 正志 口腔外科学，顎関節疾患  
准教授：伊介 昭弘 歯科学，口腔解剖学  
准教授：林 勝彦 口腔外科学，口腔病理学  
講師：鈴木 茂 歯科口腔外科  
(大宮総合病院に出席)

### 教育・研究概要

#### I. 顎関節症の臨床研究

顎関節症の診療ガイドライン作成を目標として、GRADE システムを用いて顎関節症初期診療ガイドライン作成と顎関節症の消炎鎮痛薬診療ガイドライン作成を行っている。また、顎関節症のスクリーニング法やQOL 評価法について研究を継続している。さらに、高齢者における顎関節症患者の病態とその治療に関する臨床研究を実施している。

##### 1. 顎関節症の初期治療ガイドライン

厚労省の「歯科診療ガイドラインのあり方」で顎関節症でのガイドライン作成の必要性が示され、2007年の日本歯科医学会プロジェクト研究で顎関節症の診療ガイドラインが採択され、顎関節学会(GRADE システムによる顎関節症初期診療ガイドラインの作成)が責任学会として、歯科薬物療法学会、歯科放射線学会、歯科補綴学会との4学会で診療ガイドラインを報告した。その一部は日本歯科医学会ガイドラインライブラリーやMINDsに収載されている。日本顎関節学会は、疫学調査時の顎関節症スクリーニング法の作制、顎関節症の疫学調査、日本歯科医師会との共同研究や学会参加者調査によるクリニカルクエスションの収集、インターネットや歯科医院でのペイシエントクエスションの収集、新聞での公募によるペイシエントクエスションの収集を実施し、これらのデータから顎関節症初期診療ガイドラインとして「咀嚼筋痛を主訴とする顎関節症患者において、スタビリゼーションプリントは有効か」のクリニカルクエスションを選択し、GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) システムによる診療ガイドライン作成に取り組み、医療消費者を含む20名の推奨度決定パネル会議を開催し、その結果を学会HPに発表した。現在は「開口障害を主訴とする顎関節円板に起因すると考えられる顎関節症患者(Ⅲ型bタイプ)において、患者本人が徒手的に行う開口訓練は、有効か」に取り組んでいる。このGRADE システムはコクラン共同計画で取り入れられているエビデンスの質の評価、望ましい効

果と望ましくない効果とのバランス、患者の価値観や好み、コストや利用可能資源などを考慮して推奨文を作成するもので、エビデンスの質の高さ≠推奨度ではない。

##### 2. 東京都内一般歯科診療所受診者における顎関節症スクリーニングと性別就業内容に関する予備研究

われわれは、都内就労者の顎関節症患者の寄与要因として、女性では抑うつ感(オッズ比1.37)と疲労持続感(オッズ比1.30)が、男性患者では疲労持続感(オッズ比1.55)が選択され、顎関節症と性別就業内容には関連性があることを報告した。本研究の目的は、性別、就業内容と顎関節症の関係を試験的に調査することである。【方法、対象】東京都歯科医師会の協力の下に、東京都8020運動推進特別事業として都内一般歯科医院13施設に検診希望として来院した希望者にアンケート調査を実施し、回答が得られた253名を対象とし、連結不可能二次データとして用いた。この中の記入漏れのない244名から、質問項目の通勤時間が“1”以上であった症例を含有基準として解析した。質問票には顎関節症スクリーニング質問票(4項目)、性、年齢、就業内容調査質問(9項目)が含まれ、二項ロジスティック回帰分析を中心に解析した。【結果】性別で年齢に差はなく、就業内容の性差では運転時間、重量物運搬時間、会議時間は有意に男性が長く、就寝までの時間は女性が長かった(補正值： $p = 0.05/8 = 0.0062$ )。パソコン使用時間は性差が見られなかった。スクリーニングでの顎関節症陽性群と陰性群で就業内容に差はみられなかった。性別二項ロジスティック回帰分析では、女性のみでパソコン使用時間がオッズ比1.85( $p = 0.031$ )で有意であった。【結論】顎関節症と就業内容の関連性には性差や年代の関与が示唆され、就業内容としては女性のパソコン業務が発症要因として示唆された。

##### 3. ロジスティック回帰分析を用いた顎関節症患者の初診時症状の年齢別検討

高齢者の顎関節症は、変形性顎関節症が多いとされ、また高齢者は疼痛感受性も若年者とは異なるとされている。そこで、初診時における高齢者の顎関節症の症状を検討し、若年者・中年者と比較した。その結果、両群間で、オトガイ部圧迫による顎関節の疼痛と咀嚼筋の圧痛に差がみられた。ロジスティック回帰分析では、高齢者群は、若年・中年者群と比較して、初診時の症状のうち、オトガイ部圧迫による顎関節の疼痛が小さく(オッズ比0.574)、咀嚼筋の圧痛が大きい(オッズ比1.832)ことが認



められた。即ち、初診時の顎関節症の症状において、高齢者群と若年・中年者群では、疼痛の有無に差がみられるものがあることが示唆された。

#### 4. 高齢者の顎関節症の病態と治療

高齢者の顎関節症の病態解明のため、初診時の顎関節、咀嚼筋の圧痛の有無、下顎頭の形態異常と臼歯部欠損の関係、さらに顎関節症の治療成績について、若年者、中年者の顎関節症患者のそれらと比較検討し、以下のような結果を得た。

①初診時の症状のうち、圧痛では、若・中年者群、高齢者群ともに、顎関節部の圧痛の頻度が最も高い結果となった。②圧痛を測定した部位のうち、両群間で「オトガイ圧迫時の顎関節部痛」と「咀嚼筋の圧痛」に差がみられた。③ロジスティック回帰分析により、高齢者は、若年者に比較して、オトガイ圧迫による顎関節部痛は小さく、咀嚼筋の圧痛は大きいという結果となった。④臼歯部の欠損と下顎頭の変形では、下顎頭の変形は、高齢者群に多くみられた。また臼歯部が欠損しているものは、下顎頭が変形している頻度が高いという結果となり、咬合が、変形性顎関節症のひとつの要因であると考えられた。⑤両群の顎関節症の治療成績から、高齢者の顎関節症治療は、若年者、中年者と同じ症型ならば、保存的治療、なかでも食事や生活面の指導により、若年者、中年者と同様に有効であった。

## II. 哺乳類の顎関節に関する解剖学的研究

ヒトや有袋類など哺乳類の顎関節に関する解剖学的・組織学的研究を、継続して行っている。

### 1. 顎関節鏡視における解剖学的注意

顎関節鏡視は大西によって1970年に報告された。その後、関節鏡視における安全性に関する多くの臨床報告が発刊されたが、合併症があることは忘れてはならない。顎関節周囲には重要な組織・臓器があるため、これに対する解剖学的知識を有することで、頭蓋内損傷、鼓膜損傷、外耳道穿孔などの重大な合併症を避けることが可能となる。それ故、新鮮屍体を用いた解剖は有益であり、新鮮屍体でのビデオとスライドを用いて、顎関節鏡視のための安全な関節鏡穿刺を目的とした顎関節の解剖学的特徴について報告した。

### 【点検・評価】

顎関節に関する基礎的・臨床的研究は教室の主たる研究として継続している。これまでに、われわれは、顎関節症診療ガイドライン作成に必須のクリニカルクエスチョンや、医療消費者を対象としたペイ

シントクエスチョンの収集・分析を行い、ガイドライン作成を進めてきた。これらのデータから顎関節症初期診療ガイドラインとして「咀嚼筋痛を主訴とする顎関節症患者において、スタビリゼーションスプリントは有効か」「開口障害を主訴とする顎関節円板に起因すると考えられる顎関節症患者（Ⅲ型bタイプ）において、患者本人が徒手的に行う開口訓練は有用か」のクリニカルクエスチョンを選択し、GRADEシステムによる診療ガイドライン作成に取り組んでおり、顎関節症でのガイドライン作成の確立を目指している。

われわれは、これまでに、顎関節症と性別就業内容には関連性があることあることを報告してきた。今年度は、われわれが作製した顎関節症スクリーニング質問票（4項目）を用いて、一般歯科診療所受診者を対象に性別就業内容について調査した結果、顎関節症と就業内容の関連性には性差や年代の関与が示唆され、就業内容として女性のパソコン業務が発症要因として示唆された。本結果は、今後の顎関節治療の予防と治療に有益な指針となり得ると考えられた。また、初診時における高齢者の顎関節症の症状を検討し、若年者・中年者と比較した結果、初診時の顎関節症の症状において、疼痛の有無に差がみられることが示唆された。今後も、高齢者の顎関節症の病態に関して、継続した臨床研究を行う予定である。

われわれは、これまでに、ヒト新鮮屍体における顎関節と周囲組織の解剖を明らかにし、報告してきた。今回は、顎関節鏡視のための関節腔穿刺に際して、注意すべき組織や臓器についての報告を行った。正しい解剖学的知識の周知・啓蒙は、安全・確実な医療提供に必須であることから、今後も、本分野における研究のさらなる発展が望まれる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 杉崎正志, 高野直久 (東京都歯科医師会), 林 勝彦, 齋藤 高, 来間恵里, 木野孔司<sup>1)</sup>, 西山 暁<sup>1)</sup> (1 東京医科歯科大学). 東京都内一般歯科診療所受診者における顎関節症スクリーニングと性別就業内容に関する予備研究. 日顎関節学会誌 2011; 23(3): 143-8.
- 2) 塚越 香<sup>1)</sup>, 西山 暁<sup>1)</sup>, 木野孔司<sup>1)</sup> (1 東京医科歯科大学), 杉崎正志, 羽毛田匡 (羽生田歯科医院), 顎関節症の疼痛症状に影響を与える因子. 日口腔顔面痛学会誌 2011; 4(1): 47-55.

## II. 総 説

- 1) 伊介昭弘. 高齢者の顎関節症の病態と治療. 慈恵医大誌 2012 ; 127(2) : 41-8.

## III. 学会発表

- 1) Sugisaki M. Anatomical notes for temporomandibular joint arthroscopy. 52nd Congress of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Gwangju, Apr.
- 2) 小泉桃子, 竹市有里, 伊介昭弘, 林 勝彦, 高山岳志, 藤瀬和隆, 杉崎正志. 寛解期に骨髄炎様症状を初発とした悪性リンパ腫の1例. 第24回日本口腔診断学会総会・学術大会. 東京, 5月.
- 3) 秋山浩之, 竹市有里, 高山岳志, 戸田佳苗, 入江 功, 玉井和樹, 高倉育子, 齋藤 高, 林 勝彦, 杉崎正志. 重度糖尿病患者に発症したオトガイ部蜂窩織炎の1例. 第20回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会. 東京, 6月. [有病者歯医療 2011 ; 20(3) : 171]
- 4) 藤瀬和隆, 杉崎正志, 玉井和樹, 田辺晴康, 林 勝彦, 齋藤 高, 高倉育子, 入江 功, 佐藤 優, 秋山浩之, 押岡弘子. 30年経過した下顎頭を含む下顎再建の1例. 第191回日本口腔外科学会関東地方会. 横浜, 7月.
- 5) 杉崎正志. 顎関節症の初期治療ガイドライン. 第24回日本顎関節学会総会・学術大会. 広島, 7月.
- 6) 伊介昭弘, 杉崎正志, 来間恵里, 藤瀬和隆. ロジスティック回帰分析を用いた顎関節症患者の初診時症状の年齢別検討. 第24回日本顎関節学会総会・学術大会. 広島, 7月.
- 7) 竹市有里, 小泉桃子, 伊介昭弘, 林 勝彦, 押岡弘子, 高山岳志, 玉井和樹, 杉崎正志. 多数の顎骨嚢胞を認めたくる病の1例. 第21回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会. 宇都宮, 3月.
- 8) 杉崎正志. 口腔内装置の有害事象から見たガイドライン作成について. 日本睡眠学会第36回定期学術集会. 京都, 10月.
- 9) 秋山浩之, 杉崎正志, 玉井和樹, 林 勝彦, 齋藤 高, 高倉育子, 入江 功, 藤瀬和隆, 押岡弘子. ピルフェニドンにより発生したと思われる多発性潰瘍の1例. 第56回日本口腔外科学会総会・学術大会. 大阪, 10月.
- 10) 米澤輝久, 高山岳志, 小泉桃子, 竹市有里, 来間恵里, 伊介昭弘. 口蓋に著明な腫張がみられた術後性上顎嚢胞と濾胞性歯嚢胞の併存の1例. 第109回成医会第三支部例会. 狛江, 7月.
- 11) 伊介昭弘. 高齢者の顎関節症の病態と治療. 第128回成医会総会. 東京, 10月.
- 12) 鶴澤 陸, 玉井和樹, 入江 功, 高倉育子, 藤瀬和隆, 秋山浩之, 竹内理華, 寺坂泰彰, 林 勝彦, 杉崎

正志. 口腔外に露出した骨膜下インプラントの1例. 第45回日本口腔科学会関東地方部会. 東京, 11月.

- 13) 竹市有里, 押岡弘子, 高山岳志, 小泉桃子, 玉井和樹, 伊介昭弘. くる病にみられた多発性顎骨嚢胞の1例. 第110回成医会第三支部例会. 狛江, 12月.

## V. その他

- 1) 林 勝彦. 診断力ですと 顎関節部の運動時痛と咬合不全. DENT DIAMOND 2011 ; 36(5) : 137-8.

## 輸 血 部

教 授：田崎 哲典	輸血医学
教 授：溝呂木ふみ (第三病院)	輸血医学, 血液腫瘍内科学
准教授：加藤 陽子 (小児科より出向)	輸血医学, 小児血液腫瘍学
講 師：増岡 秀一 (柏病院)	輸血医学, 血液腫瘍内科学

### 教育・研究概要

#### I. 輸血部における教育

1. 医学英語専門文献抄読  
(90分×18回) 3年生
2. 外科学入門講義 外科と輸血  
(70分×3回) 4年生
3. 臨床系実習 血液センター見学  
(180分×10回) 4年生  
演習 (180分×10回) 4年生
4. 選択実習 (5月, 6月 各1名) 6年生
5. 初期研修 輸血手技と輸血準備  
(14時間×7回) 研修医
6. 看護学科講義 輸血療法  
(90分×1回) 2年生

輸血部で受け持った教育は上記のごとくで、今年度は6年生の選択実習と看護学科(2年生)も担当した。臨床検査技師実習生や輸血看護師認定試験受験者の指導などは例年通りであり、輸血部医師だけでは対応できず、臨床検査技師の協力を得ながら実施した。また各附属病院においても、初期研修の教育に加え、今回輸血部を希望された6年生2名の選択実習について、丁寧に指導いただいた。

#### II. 輸血部における研究

1. 輸血用血液の期限延長に向けての基礎的研究  
文部科学省研究費による、「赤血球製剤の有効期間を6週間に戻すことの医学的、社会的意義」の2年目である。初年度は、数千人規模の受血者において、特に発熱を呈した患者に用いられた血液製剤の培養を試みたが菌は検出されず、また術中回収血など汚染が危惧された種々の血液の培養も試みたが、やはり陰性であった。他方、今年度は少数ながらランダムに入院患者の検体を対象として検討したところ、ある割合で陽性となるようであった。しかし、検体の問題だけでなく、採血法、保存法、器材など、検証すべき事項も少なくなかった。従って次年度はこれらの結果を基に、直接、下痢や咽頭痛など、軽度な感染症状を呈する人由来の血液検体を用いて検

討し、最終的な結論を出したい。

#### 2. 輸血医療の安全管理

国立感染症研究所の浜口研究代表者がまとめ役のヘモビジランス体制構築のための副作用全数調査に参画し、副作用調査精度の向上を目指している。一見、軽微と思われる副作用の中に、その後、重大な病態に発展しうる兆候が潜んでいる可能性がある。特に TRALI は現在、最も重要な輸血副作用の一つで、TACO との鑑別が重要であり、これらを正しく評価し、治療に結びつけるための方策を検討中である。

#### 3. 効果的な輸血副作用の回避

蕁麻疹や発熱はしばしば遭遇する輸血副作用であるが、事前にそれらを予測することは困難である。但し頻回輸血患者では、その可能性が高く、特に症状を繰り返す患者への投薬(抗ヒスタミン薬など)は有効とされている。しかし、実際の予防効果は検証されていない。第59回日本輸血・細胞治療学会総会(第59回総会)では retrospective study として前投薬の有効性を、特に血漿製剤で示すことができた。しかし、確実な回避は困難であり、cost-benefit の見地からの検討も今後の課題である。

#### 4. 血液製剤の国内自給

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律で強調されているが、未だにアルブミン製剤の国内自給率は60%弱である(全国)。当院は、星前部長の強い働きで、現在は80%前後と高くなりつつある。これまでの経緯を検証するとともに、今後の方策に反映させたい(第59回総会で報告)。

#### 5. 自己血輸血の安全性の確立

自己血を行う場合の問題点の一つに、造影剤を用いた検査後の貯血の是非がある。今回のガドリニウムを使用した後の貯血の検討では、残存量は僅かで、血液への影響は殆どないことがわかった(第59回総会で報告)。

#### 「点検・評価」

現在の血液製剤の汚染防止策が有効かを検証すべく文部科研費を用いて血液汚染の実態調査を試みている。最終年度は検査対象を絞って検討し、結論を出す予定である。自己血の安全は常に同種血以上であることが求められる。その視点からすれば、例えば造影剤を使用した後の貯血を取って行う必要はない。しかし、患者の「できるだけ同一日に診療、検査、そして貯血を行いたい」という希望も理解できる。今回の結果は造影剤検査後の貯血を推奨しているわけではないが、これまで曖昧であった疑問に対

し、ほぼ明確な解答を示したことで、意義は大きいと考える。同種血輸血でしばしば遭遇するアレルギー症状の予防策として、抗ヒスタミン薬が前投与される。今回の検討で血漿成分の多い輸血に対しては有効であるが、赤血球製剤には効果が不確かであることが判明した。しかし何れの製剤においても前投与で副作用を防止できないことがあることから、今後はその原因を明らかにし、有効な対策を示せばと考える。

適正輸血では、特にアルブミン製剤の使用について、これまでの対策を評価し、今後につなげるべく、検討を行った。血液製剤の使用指針から大きく逸脱した使用は希となり、国内産製剤の割合も全国値に比し高いが、その背景に教育の効果がある。早い段階で、即ち医学生や研修医に十分に「指針」の意義を症例を示しながら教育することが重要であり、卒後の適正輸血の推進のポイントとなる。

輸血検査においても自動化が進み、相当に高度で正確な検査結果が出るが、何らかのエラーメッセージが出た場合、それを臨床情報を踏まえ正しく評価するのが、専門技師、輸血部医師の役割であり、またその中に新しい知見が潜んでいることがある。赤血球、血小板に関しては、血清学的検査法はほぼ確立され、目的に即した検査法が取捨選択されている。しかし血漿（血清型）や白血球に関しては副作用の原因となっている割には、抗体スクリーニングが不十分であり、今後さらに開拓すべき領域である。輸血部門の臨床支援としては従来よりクリオ作成、不妊治療、フィブリンや血小板糊、顆粒球輸血、関節リウマチに対する顆粒球アフェレーシスなどが代表的で、最近では血管新生療法や樹状細胞療法にも深く関与している施設が少なくない。第59回総会では輸血部の臨床支援として、血管新生療法を例に報告したが、如何に臨床に有用な細胞の提供ができるかが研究の一つのテーマとなっている。

以上のごとく、輸血部は検査だけでなく臨床の面でも、特に治療用の細胞を扱う部門として大きく舵を切りつつある。今後は更に、臨床各科と基礎的な検討と臨床応用を進展させるべく、協力を進める必要がある。また教育は大学の最も重要な使命の一つで、医学生・医師のみならず看護師、臨床検査技師、その他輸血に関わる全ての職種が対象である。現在、各附属病院の医師、検査技師が総出で対応しているが、臨床、教育、研究には前部長の指摘されたマンパワー不足は現在も解消せず、今後の課題の一つといえる。

## 研究業績

### II. 総説

- 1) Kato Y, Kamitamari A (Sasebo City Hosp.), Tajima A, Tamaki H, Itoh F, Hoshi Y, Kaneko T (Tokyo Metropolitan Children's Medical Center), Ida H. Challenges in the management of an infant with severe hemophilia A and intracranial hemorrhage. 日小児血液会誌 2011; 25(3): 130-4.
- 2) 星 順隆. 【周産期の血液をめぐる話題-新生児編】輸血 周産期医療における輸血医療の問題点. 周産期医 2011; 41(9): 1165-9.
- 3) 田崎哲典. 【今日から役立つ 輸血検査業務ハンドブック】(Chapter4) 血液製剤の適応・選択・管理自己血輸血の種類と使用指針. Med Technol 2011; 39(13): 1511-6.
- 4) 堀 淑恵, 田崎哲典. 【今日から役立つ 輸血検査業務ハンドブック】(Chapter4) 血液製剤の適応・選択・管理血液製剤の保管方法. Med Technol 2011; 39(13): 1517-20.
- 5) 堀口新悟, 田崎哲典. 【今日から役立つ 輸血検査業務ハンドブック】(Chapter4) 血液製剤の適応・選択・管理血液製剤の供給体制. Med Technol 2011; 39(13): 1521-6.
- 6) 加藤栄史<sup>1)</sup>, 高本 滋<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>愛知医大), 小高千加子<sup>2)</sup>, 佐川公矯(久留米大), 星 順隆, 藤井康彦(山口大), 米村雄士(熊本大), 岩尾憲明(山梨大), 田中朝志(東京医大), 岡崎 仁<sup>3)</sup>, 百瀬俊也<sup>3)</sup>(<sup>3</sup>日本赤十字社), 北澤淳一(黒石病院), 森 宏(南多摩病院), 松下明夫(士別市立病院), 野村久子(三楽病院), 八十嶋仁(八尾総合病院), 大日康史<sup>2)</sup>, 岡田義昭<sup>2)</sup>, 浜口 功<sup>2)</sup>, 山口一成<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>国立感染症研). パイロット研究による輸血副作用の解析 我国における包括的なヘモビジュランスの構築に向けて. 日輸血細胞治療会誌 2011; 57(3): 178-83.
- 7) 宮下 進<sup>1)</sup>, 中村友彦<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>長野県立こども病院), 星 順隆. 【周産期の血液をめぐる話題-新生児編】輸血 血液製剤の分割使用 NICUにおける現状と問題点. 周産期医 2011; 41(9): 1171-3.

### III. 学会発表

- 1) 星 順隆. I&Aの目的と活用. 第59回日本輸血・細胞治療学会総会. 東京, 4月. [日輸血細胞治療会誌 2011; 57(2): 173]
- 2) 星 順隆, 高梨美乃子(東京都血液センター), 三木茂之(バイオラッド), 古杉光明(オーソ), 田中正史(イムコア), 東谷孝徳(久留米大), 安田広康(福島医大), 高橋智哉(市立札幌病院), 加藤俊明(北海道血液センター), 小林信昌(東海大). 輸血検査技師教育推進事業の目的. 第59回日本輸血・細胞治療学

会総会. 東京, 4月. [日輸血細胞治療会誌 2011; 57(2): 229]

- 3) 田崎哲典, 三浦吉範<sup>1)</sup>, 山田友紀<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>岩手医大), 加藤陽子, 星 順隆. ガドリニウム造影剤使用後の貯血. 第59回日本輸血・細胞治療学会総会. 東京, 4月. [日輸血細胞治療会誌 2011; 57(2): 313]
- 4) 島 誠子, 長谷川智子, 堀 淑恵, 芳村浩明, 伊藤幸子, 石橋美由紀, 石井謙一郎, 長谷川朱香, 岡田亜由美, 加藤陽子, 田崎哲典, 星 順隆. 頻回輸血患者における輸血副作用回避のための輸血前投与薬の有効性. 第59回日本輸血・細胞治療学会総会. 東京, 4月. [日輸血細胞治療会誌 2011; 57(2): 328]
- 5) 芳村浩明, 堀 淑恵, 伊藤幸子, 石橋美由紀, 石井謙一郎, 島 誠子, 長谷川朱香, 岡田亜由美, 長谷川智子, 加藤陽子, 田崎哲典, 星 順隆. 当院におけるアルブミン製剤適正使用への取り組み. 第59回日本輸血・細胞治療学会総会. 東京, 4月. [日輸血細胞治療会誌 2011; 57(2): 245]
- 6) 伊藤幸子, 長谷川智子, 島 誠子, 堀 淑恵, 芳村浩明, 石橋美由紀, 石井謙一郎, 長谷川朱香, 岡田亜由美, 加藤陽子, 田崎哲典, 丹野有道, 山本裕康, 細谷龍男, 星 順隆. 当院における輸血部の役割臨床へのサポート. 第59回日本輸血・細胞治療学会総会. 東京, 4月. [日輸血細胞治療会誌 2011; 57(2): 328]
- 7) 東谷孝徳(久留米大), 小林信昌(東海大), 加藤俊明(北海道血液センター), 安田広康(福島医大), 高橋智哉(市立札幌病院), 三木茂之(バイオラッド), 古杉光明(オーソ), 田中正史(イムコア), 高梨美乃子(東京都血液センター), 星 順隆. 輸血検査の疑義解釈の整理と問題点. 第59回日本輸血・細胞治療学会総会. 東京, 4月. [日輸血細胞治療会誌 2011; 57(2): 228]
- 8) 安田広康(福島医大), 東谷孝徳(久留米大), 小林信昌(東海大), 加藤俊明(北海道血液センター), 高橋智哉(市立札幌病院), 三木茂之(バイオラッド), 古杉光明(オーソ), 田中正史(イムコア), 高梨美乃子(東京都血液センター), 星 順隆. 実技講習会用テキスト作成における問題点について. 第59回日本輸血・細胞治療学会総会. 東京, 4月. [日輸血細胞治療会誌 2011; 57(2): 228]

#### IV. 著 書

- 1) 星 順隆. 第2章: 外科的治療を支える分野 D. 輸血療法. 矢永勝彦, 小路美喜子編. 臨床外科看護総論. 東京: 医学書院, 2011. p.105-15.
- 2) 星 順隆. III. 診療科・状況別の輸血のポイント 小児領域の輸血療法. 高松純樹(愛知血液センター), 山本晃士(名古屋大). 図解臨床輸血ガイド: イラス

トでわかる, 輸血の基本戦略. 東京: 文光堂, 2011. p.60-6.

- 3) 田崎哲典. 第10章: 輸血と免疫検査 I. 血液型と同種抗原. 福岡良博(バージニア州立大), 佐藤進一郎<sup>1)</sup>, メ谷直人(国際医療福祉大), 大戸 斉(福島医大), 宮崎 孔<sup>1)</sup>, 松林圭二<sup>1)</sup>, 石丸 健<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>北海道血液センター), 田崎哲典. 臨床免疫学. 東京: 医歯薬出版, 2011. p.262-324.
- 4) 田崎哲典. 2. 血液製剤の管理と使用指針 総論. 学会認定・輸血看護師制度カリキュラム委員会編. 看護師のための臨床輸血: 学会認定・輸血看護師テキスト. 東京: 中外医学社, 2011. p.3-10.

#### V. その他

- 1) 星 順隆. 新生児輸血療法の安全性, 有効性, 効率性の向上に関する研究総括報告. 新生児輸血療法の安全性, 有効性, 効率性の向上に関する研究 厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)平成22年度総括・分担研究報告書 2011; 3-27.
- 2) 田崎哲典, 星 順隆, 長谷川智子. 小児輸血を考慮した赤血球製剤への放射線照射-出庫直前照射の意義と問題点, 対応-. 新生児輸血療法の安全性, 有効性, 効率性の向上に関する研究 厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)平成22年度総括・分担研究報告書 2011; 31-49.
- 3) 田崎哲典, 星 順隆. 輸血療法のリスクマネジメント-大学病院の緊急輸血時の対応-. 医療機関内輸血副作用監視体制に関する研究 厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)平成22年度総括・分担研究報告書 2011; 63-79.

# 総合医科学研究センター

## DNA 医学研究所

所長 山田 尚

### 遺伝子治療研究部

教授：大橋 十也 小児科学，遺伝子治療，先天代謝異常  
准教授：小林 博司 小児科学，遺伝子治療，先天代謝異常

#### 教育・研究概要

##### はじめに

今年度もライソゾーム蓄積症（ファブリー病，クラッペ用，ポンペ病），消化器癌，卵巣癌，糖尿病などの難治性疾患の病態解析，治療法の開発を行った。以下のその概略を示す。

#### I. ファブリー病の酵素補充療法における抗体発生に関する研究

ファブリー病の酵素補充療法には agalsidase alfa ( $\alpha$ ) と agalsidase beta ( $\beta$ ) の 2 製剤がある。 $\beta$  投与中の患者さんで発生した  $\beta$  に対する抗体が  $\alpha$  に交差性があるか否かを検討した。ELISA 法にて測定すると抗  $\beta$  IgG 抗体は  $\alpha$  に対しても同程度の結合性を示した。また中和活性を測定したところやはり  $\beta$  に対する中和活性と同程度の中和活性を  $\alpha$  に対しても示した。この  $\beta$  に対する抗体は細胞への  $\beta$  の取り込みも著名に阻害した。ELISA 法にて測定した抗体価と中和活性，細胞への取り込み阻害効果は正の相関をしめした。

#### II. クラッペ病に対する遺伝子治療について

我々は静止期細胞への導入効率もよく，長期持続発現が期待できるレンチウイルスベクターシステムを用いた新生児モデルマウスへの投与による治療効果を脱髄性神経疾患であるクラッペ病において調べ，脳での基質蓄積の低下，病理像の改善，寿命の延長といった効果が見られている。今後は臨床応用に向けて導入効率の改善，*ex vivo* 法，zinc finger を用

いた相同組換え法の研究も準備中である。

#### III. ポンペ病の病態解析・新規治療法開発

我々は昨年度までに，ポンペ病の酵素補充療法抵抗性に寄与するオートファジーの亢進の一部が小胞体ストレスに由来することを見出した。一方で，他の誘導要因については明らかではない。そこで今年度は，小胞体ストレスを有さないポンペ病患者細胞におけるオートファジーの亢進誘導機構について解析を行った。その結果，グリコーゲン代謝とオートファジー制御を担う Akt や mTOR に調節される S6 キナーゼの顕著な不活性化を見出し，Akt/mTOR 経路の抑制の関与が考えられた。

#### IV. 難治性消化器癌に対するプロテアーゼインヒビターの抗腫瘍効果の検討及び遺伝子治療への応用

以前より様々な悪性腫瘍の増殖，転移，抗癌剤耐性に NF- $\kappa$ B の活性化が関与していることが報告されている。我々は，以前の研究で膵炎治療などに広く汎用されているメシル酸ナファモスタット（フサン）が NF- $\kappa$ B の活性化を抑制し，抗腫瘍効果を有することをヒト膵臓癌 cell line で示した。また抗癌剤（塩酸ゲムシタビン，パクリタキセル）との併用では抗癌剤耐性を改善し，抗腫瘍効果の増強を示すことが出来た。切除不能膵臓癌に対する塩酸ゲムシタビンとの併用では第 2 相臨床試験は終了し，副作用なく効果を示すことが出来た。

他消化器癌への応用に関し，新たに胃癌腹膜播種に対しパクリタキセルとの併用療法の抗腫瘍効果の増強を示すことが出来た。また胆嚢癌での検討が現在進行中である。

一方で遺伝子治療として米国で臨床試験も行われているアデノウイルスベクターを用いた TNF- $\alpha$  腫瘍内導入に着目し，消化器癌に対する抗腫瘍効果の検討を行っている。TNF- $\alpha$  のアポトーシス誘導効果は同時に活性化されてしまう NF- $\kappa$ B によって制限されてしまう。膵臓癌に対しては，TNF- $\alpha$  腫瘍内導入に NF- $\kappa$ B 阻害剤であるメシル酸ナファモスタットを併用することで高い抗腫瘍効果を示すこと

が出来、塩酸ゲムシタピンと TNF- $\alpha$  腫瘍内導入の併用療法においてもメシル酸ナファモスタット併用で NF- $\kappa$ B が抑制され抗腫瘍効果が増強することを示すことが出来た。現在は肝細胞癌での検討を行っている。

## V. 糖尿病における膵島生物学ならびに分子医学研究

前年度より行ってきた単離膵島の *in vitro* における観察法の開発については、マトリジェル包埋法による動物実験が終了し、これを論文として投稿した。

糖代謝疾患の分子医学的な研究としては、糖新生系異常の病態の解明を開始した。このためにまず、自然発症の低血糖症から糖新生系の異常；Fructose-1,6-bisphosphatase (FBP1) 欠損症の示唆される患者の病態解析と分子医学的な解析を行った。持続血糖モニタリング下に絶食試験を行い、低血糖の起こるタイミングにおける糖新生促進性のホルモンであるグルカゴンの反応性を分析した。さらにピルビン酸キナーゼ、PEPCK、FBP1 などの糖新生系酵素の遺伝子異常につき、解析を進めているところである。

## VI. 漿液性卵巣癌における Gene Ontology および pathway 解析

今回われわれは日本人漿液性卵巣癌 260 症例を含む 1054 症例の漿液性卵巣癌の遺伝子発現プロファイルと比較し、Gene Ontology 解析を行った。遺伝子発現と予後との関連についてコックス比例ハザード解析を行い、無病増悪生存期間と有意な関連を示す 126 遺伝子を抽出した。pathway 解析を行い、免疫応答に関与する遺伝子の発現低下が予後不良因子であることを見いだした。特に IL6~IGF1 シグナル経路が進行漿液性卵巣癌患者の予後に関連している可能性が示唆された。

### 〔点検・評価〕

今年は比較的論文が多く発表された年であった。外科学講座より派遣されている大学院生が中心となって行われた「難治性消化器癌に対するプロテアーゼインヒビターの抗腫瘍効果の検討」では基礎実験の結果をもとに臨床研究も行われた。以上の点は評価できた。今後もより多くの臨床応用可能な研究を行ってゆく所存である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 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 Group. 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.
- 2) Ledermann JA, Marth C, Carey MS, Birrer M, Bowtell DD, Kaye S, McNeish I, Oza A, Scambia G, Rustin G, Stehman FB, Gershenson D, Thomas G, Berns E, Casado A, Ottevanger N, Hilpert F, Kim BG, Okamoto A, Bacon M, Kitchener H, Stuart GC ; Gynecologic Cancer InterGroup. Role of molecular agents and targeted therapy in clinical trials for women with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011 ; 21(4) : 763-70.
- 3) Hashimoto T, Yanaihara N, Okamoto A, Nikaido T, Saito M, Takakura S, Yasuda M, Sasaki H, Ochiai K, Tanaka T. Cyclin D1 predicts the prognosis of advanced serous ovarian cancer. *Exp Therap Med* 2011 ; 2(2) : 213-9.
- 4) Anglesio MS, Carey MS, Köbel M, Mackay H, Huntsman DG ; Vancouver Ovarian Clear Cell Symposium Speakers. Clear cell carcinoma of the ovary : A report from the first Ovarian Clear Cell Symposium, June 24th, 2010. *Gynecol Oncol* 2011 ; 121(2) : 407-15.
- 5) Anglesio MS, George J, Kulbe H, Friedlander ML, Rischin D, Lemech C, Power J, Coward J, Cowin PA, House CM, Chakravarty P, Gorringer KL, Campbell IG, Group AO, Okamoto A, Birrer MJ, Huntsman DG, Defazio A, Kalloger SE, Balkwill FR, Gilks B, Bowtell DD. IL6-STAT3-HIF signalling and therapeutic response to the angiogenesis inhibitor, sunitinib, in ovarian clear cell cancer. *Clin Cancer Res* 2011 ; 17(8) : 2538-48.
- 6) Furukawa K, Ohashi T, Haruki K, Fujiwara Y, Iida T, Shiba H, Uwagawa T, Kobayashi H, Yanaga K. Combination treatment using adenovirus vector-mediated tumor necrosis factor- $\alpha$  gene transfer and a NF- $\kappa$ B inhibitor for pancreatic cancer in mice. *Cancer Lett* 2011 ; 306(1) : 92-8.

- 7) Ohashi T, Iizuka S, Shimada Y, Eto Y, Ida H, Hachimura S, Kobayashi H. Oral administration of recombinant human acid alpha-glucosidase reduces specific antibody formation against enzyme in mouse. *Mol Genet Metab* 2011; 103(1) : 98-100.
- 8) Shimada Y, Nishida H, Nishiyama Y, Kobayashi H, Higuchi T, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Proteasome inhibitors improve the function of mutant lysosomal alpha-glucosidase in fibroblasts from Pompe disease patient carrying c.546G>T mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 415(2) : 274-8.
- 9) Shimada Y, Kobayashi H, Kawagoe S, Aoki K, Kaneshiro E, Shimizu H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Endoplasmic reticulum stress induces autophagy through activation of p38 MAPK in fibroblasts from Pompe disease patients carrying c.546 G>T mutation. *Mol Genet Metab* 2011; 104(4) : 566-73.
- 10) Kawagoe S, Higuchi T, Meng XL, Shimada Y, Shimizu H, Hirayama R, Fukuda T, Chang H, Nakahata T, Fukada SI, Ida H, Kobayashi H, Ohashi T, Eto Y. Generation of induced pluripotent stem (iPS) cells derived from a murine model of Pompe disease and differentiation of Pompe-iPS cells into skeletal muscle cells. *Mol Genet Metab* 2011; 104(1-2) : 123-8.
- 11) Matsumoto K, Yokoo T, Yokote S, Utsunomiya Y, Ohashi T, Hosoya T. Functional development of a transplanted embryonic kidney : effect of transplantation site. *J Nephrol* 2012; 25(1) : 50-5.
- 12) Fujiwara Y, Furukawa K, Haruki K, Shimada Y, Iida T, Shiba H, Uwagawa T, Ohashi T, Yanaga K. Nafamostat mesilate can prevent adhesion, invasion and peritoneal dissemination of pancreatic cancer through nuclear factor kappa-B inhibition. *Cancer Lett* 2011; 18(5) : 731-9.
- 13) Yokoi T, Kobayashi H, Shimada Y, Eto Y, Ishige N, Kitagawa T, Otsu M, Nakauchi H, Ida H, Ohashi T. Minimum requirement of donor cells to reduce the glycolipid storage following bone marrow transplantation in a murine model of Fabry disease. *J Gene Med* 2011; 13(5) : 262-8.
- 14) Haruki K, Shiba H, Fujiwara Y, Furukawa K, Wakiyama S, Ogawa M, Ishida Y, Misawa T, Yanaga K. Perioperative change in peripheral blood monocyte count may predict prognosis in patients with colorectal liver metastasis after hepatic resection. *J Surg Oncol* 2012; 106(1) : 31-5. Epub 2012 Jan 9.
- 15) Fujiwara Y, Furukawa K, Shimada Y, Iida T, Shiba H, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Combination paclitaxel and inhibitor of nuclear factor-kappa B activation improves therapeutic outcome for model mice with peritoneal dissemination of pancreatic cancer. *Pancreas* 2011; 40(4) : 600-7.
- 16) Nemoto M, Hiki Y, Shimada K, Nakai N, Fujimoto K, Inoue S, Sakurada N, Kaneko H, Sugita M, Okabe M, Sasaki T. Novel hormonal delivery method using the ink-jet technology : application to pulmonary insulin therapies. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(5) : 509-17.
- 17) Shimada K, Tachibana T, Fujimoto K, Sasaki T, Okabe M. Temporal and spatial cellular distribution of neural crest derivatives and alpha cells during islet development. *Acta Histochem Cytochem* 2012; 45(1) : 65-75.
- 18) 比企能人, 佐々木敬, 嶋田耕育, 藤本 啓, 根本昌実, 宇都宮一典. マトリゲル基底膜マトリックスを用いたマウス単離膵島の移植法と生体内培養系の確立. *慈恵医大誌* 2012; 127(2) : 49-61.

## II. 総 説

- 1) 矢内原臨, 平田幸広, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 【婦人科がんの Molecular Biology】細胞周期. *産と婦* 2011; 78(1) : 54-8.
- 2) 大橋十也. 【ライフスパンからみた小児科診療】Fabry 病. *小児内科* 2011; 43(9) : 1502-4.
- 3) 大橋十也. 臨床検査の意義と限界 乳酸, ビルビン酸. *小児内科* 2011; 43(5) : 945-9.
- 4) 大橋十也. 【最先端医療の進歩-臓器移植・再生医療・遺伝子治療】遺伝子治療の進歩 ライソゾーム蓄積症. *小児診療* 2012; 75(1) : 125-30.
- 5) 大橋十也. 【腎臓症候群 (第2版) 上-その他の腎臓疾患を含めて-】尿管輸送異常症 シスチン蓄積症. *日臨* 2012; 別冊腎臓症候群 (上) : 815-20.
- 6) 大橋十也. 【全面改訂版 必携! けいれん, 意識障害 その時どうする】けいれん・意識障害を起こす疾患の治療管理のポイント 尿素サイクル異常症. *小児内科* 2011; 43(3) : 592-4.

## III. 学会発表

- 1) 若林太一, 田嶋朝子, 小林正久, 小林博司, 大橋十也, 井田博幸. 日本人における Gaucher 病 2 型 42 例の臨床的特徴遺伝子異常. 第 114 回日本小児科学会学術集会. 東京, 8 月.
- 2) Ariga M, Kobayashi H, Shimada Y, Iizuka S, Kaneshiro E, Shimizu H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Evaluation of autophagy using expression of LC3 protein in neonatal gene therapy of MPS VII mice by lentiviral vector. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Gene-



- va, Aug.
- 3) Shimada Y, Fukuda T, Nishiyama Y, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Characterization of ubiquitin-protein conjugates as a blood biomarker for detection of autophagic buildup in Pompe disease mouse. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Geneva, Aug.
  - 4) Nishiyama Y, Shimada Y, Yokoi T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Involvement of akt signaling pathway in autophagy induction in fibroblasts from infantile-onset Pompe disease patient. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Geneva, Aug.
  - 5) Ohashi T, Iizuka S, Shimada Y, Ida H, Eto Y, Kobayashi H. Anti-CD3 antibody reduces antibody formation and prevents lethal hypersensitivity reaction in enzyme replacement therapy for Pompe disease in mouse. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Geneva, Aug.
  - 6) Ariga M, Kobayashi H, Iizuka S, Kaneshiro E, Shimizu H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Long term enzyme activities and gene expression in neonatal lentiviral gene therapy of MPS VII mice. 17th Annual Meeting Japan Society of Gene Therapy. Fukuoka, July.
  - 7) Kobayashi H, Ariga M, Shimada Y, Iizuka S, Yokoi T, Iwamoto T, Fukuda T, Ida H, Eto Y, Ohashi T. Neonatal gene therapy for the mouse model of Krabbe disease. 17th Annual Meeting Japan Society of Gene Therapy. Fukuoka, July.
  - 8) Yokoi T, Kobayashi H, Shimada Y, Eto Y, Ishige N, Kitagawa T, Otsu M, Nakauchi H, Ida H, Ohashi T. Chimerism of bone marrow reduces the glycolipid storage in Fabry disease mice. American Society of Gene & Cell Therapy 14th Annual Meeting. Seattle, May.
  - 9) Kobayashi H, Ariga M, Shimada Y, Iizuka A, Yokoi T, Fukuda T, Iwamoto T, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Lentiviral mediated neonatal gene therapy for Krabbe disease model mouse. American Society of Gene & Cell Therapy 14th Annual Meeting. Seattle, May.
  - 10) Ohashi T, Iizuka S, Shimada Y, Eto Y, Ida H, Kobayashi H. Anti-CD3 antibody reduces antibody formation and prevents lethal hypersensitivity reaction in enzyme replacement therapy for murine lysosomal storage diseases. 11th International Symposium on Lysosomal Storage Diseases. Madrid, Apr.
  - 11) Ohashi T. Limitation of ERT and BMT for lysosomal storage disease. 2011 Korean Lysosomal Storage Disease. Seoul, July.
  - 12) Furukawa K, Uwagawa T, Haruki K, Fujiwara Y, Iida T, Shiba H, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Nuclear factor- $\kappa$ B activity is related to tumor progression and prognosis of pancreatic cancer in a mouse model. 21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO2011 in Tokyo). Tokyo, Nov.
  - 13) Furukawa K, Ohashi T, Haruki K, Fujiwara Y, Iida T, Shiba H, Uwagawa T, Misawa T, Yanaga K. Combination treatment using adenovirus vector-mediated tumor necrosis factor- $\alpha$  gene transfer and nafenostat mesilate by targeted inhibition of NF- $\kappa$ B activation for pancreatic cancer in mice. 21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO2011 in Tokyo). Tokyo, Nov.
  - 14) Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Iida T, Shiba H, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Enhanced anti-tumor effect of intra-peritoneal paclitaxel by nuclear factor- $\kappa$ B inhibition for peritoneal dissemination of gastric cancer in mice. 97th Annual Clinical Congress American College of Surgeons. San Francisco, Oct.
  - 15) Fujiwara Y, Haruki K, Furukawa K, Iida T, Shiba H, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Reduced postoperative recurrence and improved survival of pancreatic cancer with peritoneal dissemination by inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B activation in mice. 97th Annual Clinical Congress American College of Surgeons. San Francisco, Oct.
  - 16) Fujiwara Y, Ohashi T, Haruki K, Furukawa K, Shimada Y, Iida T, Shiba H, Uwagawa T, Kobayashi H, Misawa T, Yanaga K. Enhancement of the anti-tumor effect of combination with human tumor necrosis factor- $\alpha$  (hTNF- $\alpha$ ) gene delivery and gemcitabine by inhibition of NF- $\kappa$ B for pancreatic cancer. 17th Annual Meeting Japan Society of Gene Therapy. Fukuoka, July.
  - 17) 嶋田洋太, 西田ひかる, 長尾 陸, 西山由梨佳, 小林博司, 衛藤義勝, 井田博幸, 大橋十也. プロテアソーム阻害剤を用いたポンペ病に対する新規シヤペロン療法の開発. 第53回日本先天代謝異常学会総会. 千葉, 11月.
  - 18) Fujimoto K, Sasaki T, Utsunomiya K, Dorn GW, Polonsky KS. PKCdelta induces pancreatic beta cell death in a nix-dependent manner. American Diabetes Association 71st Scientific Sessions. San Diego, June. [Diabetes 2011 ; 60(Suppl.1) : A527]
  - 19) Sasaki T, Seino Y, Fukatsu A, Samukawa Y, Sakai

S. Watanabe T. TS-071, a Novel, potent and selective SGLT2 inhibitor, induced dose-related increase of urinary glucose excretion and showed good tolerability in Japanese healthy male subjects. American Diabetes Association 71st Scientific Sessions, San Diego, June. [Diabetes 2011 ; 60(Suppl.1) : A313]

2) 比企能人, 藤本 啓, 根本昌実, 嶋田耕育, 佐々木敬. マトリゲル基底膜マトリックスを用いたマウス単離膵島の移植法と生体内培養系の確立. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. 札幌. 5月.

#### IV. 著 書

- 1) 横井貴之. 第2章: 各論 D. ライソゾーム膜代謝異常症 5. ダノン病. 衛藤義勝責任編集, 井田博幸, 遠藤文夫 (熊本大学), 大橋十也, 奥山虎之 (国立成育医療研究センター), 櫻庭 均 (明治薬科大学), 鈴木康之 (岐阜大学) 編. ライソゾーム病: 最新の病態, 診断, 治療の進歩. 東京: 診断と治療社, 2011. p.237-8.
- 2) 西山由梨佳. 第2章: 各論 I. ライソゾーム病の特定疾患の申請法. 衛藤義勝責任編集, 井田博幸, 遠藤文夫 (熊本大学), 大橋十也, 奥山虎之 (国立成育医療研究センター), 櫻庭 均 (明治薬科大学), 鈴木康之 (岐阜大学) 編. ライソゾーム病: 最新の病態, 診断, 治療の進歩. 東京: 診断と治療社, 2011. p.263-4.
- 3) 嶋田洋太. 第1章: 総論 A. ライソゾーム病の基礎 8. オートファジーとライソゾーム病. 衛藤義勝責任編集, 井田博幸, 遠藤文夫 (熊本大学), 大橋十也, 奥山虎之 (国立成育医療研究センター), 櫻庭 均 (明治薬科大学), 鈴木康之 (岐阜大学) 編. ライソゾーム病: 最新の病態, 診断, 治療の進歩. 東京: 診断と治療社, 2011. p.32-4.
- 4) 小林博司. 第2章: 各論 A. 脂質代謝異常症 6. GM1 ガングリオシドーシス, モルキオ症候群 B 型 ( $\beta$ -ガラクトシドーシス). 衛藤義勝責任編集, 井田博幸, 遠藤文夫 (熊本大学), 大橋十也, 奥山虎之 (国立成育医療研究センター), 櫻庭 均 (明治薬科大学), 鈴木康之 (岐阜大学) 編. ライソゾーム病: 最新の病態, 診断, 治療の進歩. 東京: 診断と治療社, 2011. p.161-4.
- 5) 大橋十也. 第1章: 総論 D. ライソゾーム病の治療 10. 遺伝子治療. 衛藤義勝責任編集, 井田博幸, 遠藤文夫 (熊本大学), 大橋十也, 奥山虎之 (国立成育医療研究センター), 櫻庭 均 (明治薬科大学), 鈴木康之 (岐阜大学) 編. ライソゾーム病: 最新の病態, 診断, 治療の進歩. 東京: 診断と治療社, 2011. p.123-6.

## 悪性腫瘍治療研究部

教 授: 銭谷 幹男 消化器内科学, 肝臓病学  
(兼任)

准教授: 本間 定 腫瘍免疫学

准教授: 小井戸薫雄 消化器内科学, がん免疫療法  
(兼任)

講 師: 赤崎 安晴 脳神経外科学, がん免疫療法  
(兼任)

### 教育・研究概要

#### I. WT1 を標的とした進行膵癌に対するがんワクチン療法の第 I, II 相臨床試験

膵癌は極めて予後不良な悪性腫瘍であり, 有効な治療法の確立は急務と言える。本年度は WT1 ペプチドをバルスした樹状細胞療法の第 I 相臨床試験を柏病院消化器内科との共同研究で開始した。この臨床試験で用いられる WT1 ペプチドは HLA class I に結合して細胞傷害性 T 細胞に認識される抗原ペプチドと, MHC class II に結合してヘルパー T 細胞に認識される抗原ペプチドの 2 種類を使用しており, 内外でも初の試みであることからその臨床効果が期待される。また, WT1 ペプチドワクチンを使用した臨床試験は第 I 相臨床試験を完遂し, 現在研究結果の詳細な解析が進んでいる。治療関連有害事象はゲムシタピン単独療法と差がなく, 安全な治療法であることが実証された。また, 治療有効例に特徴的なくつかの免疫学的反応が見出され, 治療有効性を予見するためのバイオマーカーとなる可能性が示唆された。第 I 相試験に引き続き, ランダムイズドトリアルとしての WT1 ペプチドワクチン療法の第 II 相試験が開始され, 5 施設の参加した多施設共同研究となっており研究のスムーズな進展が予想される。

#### II. 術後グリオブラストーマ再発予防のための細胞融合ワクチンの臨床研究

悪性度の高い脳腫瘍であるグリオブラストーマも極めて予後不良な疾患である。われわれは患者由来の腫瘍細胞を抗原提示細胞である樹状細胞に融合させて作製した融合細胞ワクチンがグリオブラストーマに対して臨床的に有効性を示すことを報告してきた。化学療法剤テモゾロミドの登場によりグリオブラストーマの予後の改善が認められたが, その効果は未だ満足できるものではない。われわれは術後グリオブラストーマの再発予防を目的としてテモゾロ

ミドを併用した融合細胞ワクチンの臨床研究を継続してきた。その結果、最長5年を超える無再発例を含む長期生存例が存在し、テモゾロミド単独療法を凌駕する再発予防効果が期待される。現在、融合細胞ワクチンのグリオブラストーマ再発予防効果のメカニズムの基礎研究を進めている。

### Ⅲ. 人工タンパク質による新規がんワクチンの開発

我々は、モチーフプログラミング技術を使用して、Ovalbumin (OVA) の MHC class I と MHC class II エピトープ配列、 $\alpha$ ヘリックス構造などのタンパク質安定化配列、無作為配列などのペプチドモチーフ配列がコンビナトリアルに多数繰返した人工タンパク質を作成し、OVA 特異的細胞性免疫誘導能を評価した。その結果、クローン F37A 及び F182A に細胞性免疫誘導が認められ、クロスプレゼンテーションを介して OVA に比べて 100 倍強い細胞性免疫を誘導できる人工タンパク質を創製することが可能となった。腫瘍免疫療法の本体である抗原特異的細胞性免疫を強力に誘導する人工タンパク質ワクチン開発の概念証明実験に成功したため、こと知見を生かしてヒト腫瘍抗原の対しても強い免疫反応を誘導する人工タンパク質ワクチンの開発を進めている。

### Ⅳ. プロテオミクス解析による新規癌ペプチドワクチンの探索

ヒト培養癌細胞の HLA に結合して提示され CTL により認識される抗原性ペプチドを回収し、プロテオミクス解析を用いてペプチドの構造の決定、由来抗原蛋白の同定を行うことにより、新規がんペプチドワクチン開発と新規腫瘍マーカーの発見を目指して探索を進めている。これまでに前立腺癌細胞から複数のペプチドワクチン候補を同定し、疾患特異性や抗腫瘍効果などについて検討を行った。現在検討を進めている候補ペプチドは、その由来するタンパク質の mRNA 発現が多くの正常組織では低く、数種類の癌細胞では特異的に高いことが判明し、有効ながんワクチンのための抗原ペプチドであることが期待される。

### Ⅴ. 腫瘍血管を標的とした iPS 細胞からのがんワクチンの作製

多種の細胞に分化可能な特性を有する iPS 細胞を血管前駆細胞に分化させ、この細胞成分を樹状細胞に取り込ませてマウスを免疫すると、複数の種類の移植腫瘍に対する強い抗腫瘍効果が認められた。免

疫マウスに形成された小腫瘍は腫瘍血管の形成が不良で、iPS 由来血管前駆細胞で免疫したマウスの CD8<sup>+</sup>T 細胞は血管内皮細胞を強く傷害したが、未分化 iPS 細胞で免疫したマウスの CD8<sup>+</sup>T 細胞は殆ど傷害活性を示さなかった。以上より、iPS 細胞から血管前駆細胞に分化させた細胞でマウスを免疫すると、腫瘍血管内皮細胞に対する CTL が誘導されることが示唆された。iPS 細胞が血管前駆細胞へ分化することにより発現が上昇する遺伝子群と血管内皮細胞に共通に発現している遺伝子群をマイクロアレイにより解析し、標的抗原候補分子を絞り込みつつある。

### Ⅵ. ホルマリン固定腫瘍組織標本からの腫瘍抗原ペプチド定量解析の試み

がんワクチン療法においては生体内の腫瘍細胞が標的となる腫瘍抗原分子を発現していることが治療有効性の前提条件となる。従来まで腫瘍細胞の腫瘍抗原の発現の有無は免疫組織化学的手法により決定されてきたが、T 細胞の認識する抗原ペプチドの腫瘍組織における存在の証明が最も重要である。この目的のためにホルマリン固定腫瘍組織標本を可溶化して LC/MS/MS を用いて解析することにより、腫瘍組織における腫瘍抗原ペプチドの定量解析を試みている。新鮮腫瘍組織では WT1 の MHC class I 結合性抗原性ペプチドの定量解析に成功しているが、ホルマリン固定組織標本からの解析のための基本条件の検討を行っている。

#### 「点検・評価」

##### 1. 研究について

膀胱癌やグリオブラストーマといった難治性の悪性腫瘍に対してがんワクチン療法の臨床試験が効率良く進展した。WT1 ペプチドパルス樹状細胞療法は DNA 医学研究所、GMP 対応細胞産生施設、大学附属病院がそれぞれの特性を生かして連携した臨床試験であり、MHC class I, class II の 2 種のペプチドをパルスした樹状細胞を用いるという新規性を有することからその効果が期待される。基礎研究ではユニークな構造的特徴を有する人工蛋白質でマウスを免疫すると強い細胞性免疫が誘導されることが証明された。今後、ヒト腫瘍抗原において同様の概念に基づく有効ながんワクチンを作製することが重要な課題である。一方、プロテオミクスを用いた解析により、興味ある腫瘍抗原ペプチドが同定された。新規腫瘍抗原、新規腫瘍マーカーとしての意義が期待される。上記の研究は現在精力的に解析が進めら

れているが、本年度は研究途上であるテーマが多く、論文発表の機会を多く持てなかった点が来年に向けての課題である。

本年度はセルソーターが導入され、使用希望者に対する2日間の講習会が数回開催されて熱心な討論が行われた。悪性腫瘍治療研究部はセルソーターを用いた研究サポート・管理という新たな役割を担うこととなった。フローサイトメーター、放射線照射装置など悪性腫瘍治療研究部に常備される装置の一般使用頻度は極めて高く、その管理、補修、装置の老朽化による買い替えなどは今後の重要な課題である。

3名の研究室配属の学生を受け入れて充実した研究活動を体験した。配属期間内に全員が英語で書かれたレポートを提出して研究を終了した。一題は2012年度の成医会における発表を予定している。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Takahara A, Koido S, Ito M, Nagasaki E, Sagawa Y, Iwamoto T, Komita H, Ochi T<sup>1)</sup>, Fujiwara H<sup>1)</sup>, Yasukawa M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Ehime Univ.), Mineno J (Takara Bio.), Shiku H (Mie U), Nishida S<sup>2)</sup>, Sugiyama H<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>Osaka Univ.), Tajiri H, Homma S. Gemcitabine enhances Wilms' tumor gene WT1 expression and sensitizes human pancreatic cancer cells with WT1-specific T-cell-mediated antitumor immune response. *Cancer Immunol Immunother* 2011; 60(9) : 1289-97.
- 2) Kimura Y<sup>1)</sup>, Tsukada J<sup>1)</sup>, Tomoda T<sup>2)</sup>, Takahashi H<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>Seren Clinic), Imai K<sup>1)</sup>, Shimamura K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tella), Sunamura M (Tohoku Univ.), Yonemitsu Y (Kyushu Univ.), Shimodaira S (Shinshu Univ.), Koido S, Homma S, Okamoto M (Musashino Univ.). Clinical and immunologic evaluation of dendritic cell-based immunotherapy in combination with gemcitabine and/or S-1 in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Pancreas* 2012; 41(2) : 195-205.
- 3) Funamizu N, Kamata Y (National Cancer Institute), Misawa T, Uwagawa T, Lacy CR, Yanaga K, Manome Y. Hydroxyurea decreases gemcitabine resistance in pancreatic carcinoma cells with highly expressed ribonucleotide reductase. *Pancreas* 2012; 41(1) : 107-13.

### II. 総説

- 1) Koido S, Homma S, Takahara A, Namiki Y, Tsukinaga S, Mitobe J, Odahara S, Yukawa T, Matsudaira H, Nagatsuma K, Uchiyama K, Satoh K, Ito M, Komita H, Arakawa H, Ohkusa T, Gong J (Boston Univ.), Tajiri H. Current immunotherapeutic approaches in pancreatic cancer. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011 : 267539.
- 2) Koido S, Homma S, Takahara A, Namiki Y, Komita H, Nagasaki E, Ito M, Nagatsuma K, Uchiyama K, Satoh K, Ohkusa T, Gong J (Boston U), Tajiri H. Immunologic monitoring of cellular responses by dendritic/tumor cell fusion vaccines. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011 : 910836.
- 3) 小井戸薫雄, 本間 定, 高原映崇, 込田英夫, 大草敏史, 田尻久雄. 【睥瘡診療と研究の最先端】進行睥瘡に対する Gemcitabine 併用 WT1 標的免疫療法の意義. *胆と睥* 2011; 32(9) : 887-91.

### III. 学会発表

- 1) Homma S, Sagawa Y, Ito M, Nagasaki E, Takahara A, Komita H, Koido S. Generation of cancer vaccine targeting tumor vessel from iPS cells. 第70回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月.
- 2) 中野真範, 中川 良, 佐伯千里, 及川恒一, 高橋宏樹, 本間 定, 田尻久雄, 錢谷幹男. 自己免疫性肝障害を惹起する自己反応性 CD8<sup>+</sup>T 細胞の活性化と肝内誘導には肝内活性化 NKT 細胞が関与する. 第47回日本肝臓学会総会. 東京, 6月.
- 3) 赤崎安晴, 菊池哲郎, 本間 定, 山本洋平, 荒井隆雄, 田中俊英, 常喜達裕, 阿部俊昭. 樹状細胞とグリオーマ幹細胞の融合細胞を用いた免疫療法による抗 WT1 免疫反応の誘導. 第29回日本脳腫瘍学会学術集会. 下呂, 11月.
- 4) 木原 誠<sup>1)</sup>, 田中直樹<sup>1)</sup>, 尾辻真紀子<sup>1)</sup>, 木村高弘, 鎌田裕子, 山本順啓, 穎川 晋, 西村俊秀<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>メディカル・プロテオスコープ), 加藤治文 (新座志木中央総合病院). 個別化医療へ向けた FFPE 組織からの前立腺癌新規マーカーの探索. 第20回日本癌病態治療研究会. 東京, 6月.
- 5) 本間 定, 佐川由紀子, 伊藤正紀, 永崎栄次郎, 高原映崇, 込田英夫, 小井戸薫雄. iPS 細胞から腫瘍血管を標的とした癌ワクチンの作製. 第15回日本がん免疫学会総会. 大阪, 7月.
- 6) Nakano M, Nakagawa R, Saeki C, Oikawa T, Takahashi H, Homma S, Zeniya M. Activated NKT cells potentiate cytotoxic T cell-mediated autoimmune hepatic inflammation. 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. San Francisco, Nov.
- 7) かんしん<sup>1)</sup>, 木村幸乃, 塚田 旬, 吉崎慎二, 石田尾武文<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>テラ), 岡本正人 (武蔵野大学), 本間 定, 小井戸薫雄, 恒富亮一, 吉村 清, 裕 彰一, 岡 正

朗 (山口大学). 化学療法による癌細胞の免疫感受性の増強. 第70回日本癌学会学術総会, 名古屋, 10月.

8) Nakano M, Saeki C, Oikawa T, Takahashi H, Homma S, Zeniya M. Significant role of intrahepatic activated NKT cells to induce autoreactive T cells in the liver in experimental AIH model mouse. 21st Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Bangkok, Feb.

9) 西田純幸<sup>1)</sup>, 小井戸薫雄, 原一馬, 森本創世子, 坪井昭博<sup>1)</sup>, 本間定, 武田裕<sup>1)</sup>, 込田英夫, 永野浩昭, 岡芳弘<sup>1)</sup>, 大草敏文, 田尻久雄, 杉山治夫<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>大阪大学). 睪癌に対するゲムシタビン併用 WT1 ペプチドワクチン療法の臨床効果と免疫誘導. 第70回日本癌学会学術総会, 名古屋市, 10月.

#### IV. 著書

1) Koido S, Homma S, Takahara A, Namiki Y, Komita H, Uchiyama K, Ohkusa T, Tajiri H. Chapter 13: Immunotherapy for Pancreatic Cancer. In: Sanjay SK editor. Pancreatic cancer: Molecular mechanism and targets. Rijeka: InTech, 2011. p.225-50.

## 分子遺伝学 研究部

教授: 山田 尚 分子腫瘍学, 血液学  
講師: 河野 毅 分子腫瘍学, 血液学

### 教育・研究概要

#### I. 分子腫瘍学的研究

白血病は初回の寛解導入療法で約90%に完全寛解が得られる。しかし、多くが再発を引き起こす。再発に至る過程で白血病細胞は多様な機構を使って生存・治療抵抗性を獲得する。白血病細胞の可塑性もその一つの要因に挙げられる。我々は白血病細胞の可塑性に関して転写因子 FLI-1 と MAP キナーゼの活性化という観点から研究を行ってきた。我々が樹立した巨核芽球性白血病由来の細胞株 JAS-R は接着により表現系の異なる2つの細胞集団 (赤芽球系の JAS-REN, 巨核芽球系の JAS-RAD) から構成されている。このような可塑性を容易に示す JAS-R は培養条件の変化によって巨核球と赤芽球との間の形質転換を示すが、非幹細胞から白血病幹細胞様形質の獲得も可能なようである。

##### 1. 転写因子 FLI-1 と血球分化

転写因子 FLI-1 はマウスに白血病を起こさせる friend leukemia virus の標的部位にある遺伝子として同定された。これまでの研究で血液細胞, とくに血小板や赤血球の分化に必須であることが判明している。そのノックアウトマウスは血小板および血管の形成不全により胎生致死となる。FLI-1 には isoform-1 と-2 が存在し, isoform-2 は細胞質のみに存在し, isoform-1 は逆に核にのみ存在する。FLI-1 が転写因子であることを考えれば, isoform-1 が転写因子として働いているであろうことは想像できるが, isoform-2 の機能はまだ解明されていない。そこで, われわれは各種白血病細胞株での FLI-1 の発現を検討した。すると慢性骨髄性白血病細胞株では FLI-1 の発現が isoform-2 のみで isoform-1 の発現は認められなかった。CML は造血幹細胞 (HSC) の腫瘍化と考えられており, HSC では FLI-1 isoform-1 が発現していないと予想される。また CML 細胞での分化阻害に FLI-1 が関与しているとも考えられる。そこで, FLI-1 の機能と CML の分子病理および HSC の制御に関して検討を進めている。現在までに, FLI-1 isoform-1 と MEK1 の活性変異体を同時に CML 細胞に遺伝子導入したところ, 接着細胞の増加と血小板への分化傾向を示した。またこれらの接着や分化には接着因子だけでなくベータ

アクチンの重合と脱重合が関与していることが判明している。

## 2. 巨核芽球系への可塑性に必要なシステム

JAS-REN-A (JAS-RENのクローン化) 細胞にMAPキナーゼ (ERK) を活性化するTPAを作用させたところ、多数の突起を有する接着細胞へと転換した。細胞表面抗原の解析ではCD235a (赤芽球) の減少とCD61 (巨核芽球) の増加が認められた。RT-PCRの解析でも $\beta$ トロンボグロブリンや血小板第4因子など血小板系への分化を示唆する遺伝子の上昇が認められた。更に、MEK1の活性化変異体をレンチウイルスベクターを用いてJAS-REN-Aに導入したところ、同様の形態変化を示した。これらは赤芽球と巨核芽球の系統転換にMAPK系が重要な働きを担っていることを示している。

## 3. 可塑性の平衡

JAS-RENおよびJAS-RAD細胞の幹細胞としての可塑性を検討した。それぞれの亜群細胞の代表的な表面マーカーであるCD235aおよびCD61を用いて、それぞれの陽性細胞及び陰性細胞分画を分離した。4細胞分画の細胞をそれぞれに培養を行い、各細胞分画から出現する細胞を30日間培養し、経時的にFACS解析した。表面抗原陰性分画群からは約2週間でソーティング前の細胞ポピュレーションに復帰したが、CD235a陽性分画からは陰性分画の細胞はほとんど出現しなかった。また、JAS-RADにおけるCD61陽性細胞と陰性細胞の群からも同様に、陰性分画群からは陽性細胞が出現するが、陽性分画群からの陰性細胞の出現はほとんどなかった。

そこで、低酸素やマトリックスなどの培養条件を骨髄環境下と近似させることによって、JAS-R細胞を白血病幹細胞、さらに、幹細胞の増殖生存を維持する支持細胞としての間葉系細胞へと変化させることができないかを検討している。低酸素下では、JAS-R細胞は間葉系細胞カドヘリンの発現が誘導され、さらにAngiopoietin1の誘導が可能である。これらの変化が治療抵抗性にも関与しているものと解析を行っている。

## II. 抗腫瘍薬の分子薬理学的研究

### 1. エピジェネティック機構と抗腫瘍効果

我々は白血病や網膜芽細胞腫について、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬 (HDACI) の単独および他の薬剤との併用における抗腫瘍作用を研究してきた。チロシンキナーゼ阻害薬や放射線はHDACIとの併用によりその効果が強く増強されることが判明した。これらの機序はヒストンだけでなくp53の

アセチル化が関与していることを突き止めた。すなわち、網膜芽細胞腫ではp53の変異が少ないがこれをユビキチン化し分解するMDM2, MDM4が高発現している。HDACIs (バルブロン酸とdepsipeptide) はp53をアセチル化しMDM2, MDM4との結合を減弱した。この結果p53はユビキチン化から回避し安定化することが判明した。またHDACIと放射線療法の併用によりきわめて効率よく、網膜芽細胞腫のアポトーシスを誘導することに成功した。

最近の研究では、エピジェネティックな修飾に関与する酵素の異常も数多く報告されている。エピジェネティックな調節機構の解明と共にそれらを制御する低分子化合物が開発されつつあり、これらの化合物の新たな抗腫瘍薬としての可能性を白血病細胞を中心に検討している。

### 2. DNAトポイソメラーゼI阻害薬耐性機構の検討

大腸がん由来細胞株を用いてカンプトテシンに対する耐性度の異なる細胞を作成した。これまでの研究により、低耐性度細胞は365アミノ酸に変異が導入されているが、新たに作成した株細胞の耐性はそれよりも100倍程度高いものであった。これらの耐性株における変異は初期に作成した365番目のアミノ酸変異に加えて、717番目のアミノ酸および412番目のアミノ酸に変異が導入されていた。そこで、これらの変異と薬剤耐性の生化学的意義をH2AXのリン酸化およびBiaCoreを用いた分子間結合で検討した。BiaCoreを用いたDNA、変異DNA Topoisomerase Iタンパク質およびカンプトテシンの分子間結合には差を見いだすことはできなかった。しかし、各耐性株をカンプトテシンで処理した場合のH2AXのリン酸化には差が認められ、変異とDNA障害の関連を検討している。

## III. 分子神経学的研究

### 1. 脊髄性筋萎縮症に関する研究

脊髄性筋萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy: SMA) はSurvival Motor Neuron 1 (SMN1) 遺伝子の欠損または突然変異で起こる主に小児科領域で比較的頻度の高い進行性の筋力低下と筋萎縮を呈する常染色体劣性遺伝の神経変性疾患である。ヒトには、SMN1とほぼ相同なSMN2遺伝子が存在するが、SMA発症を防ぐことはできない。何故なら、両遺伝子間には5つの塩基配列の違いがあるが、第7エクソンの6番目の塩基がSMN2ではシトシン (C) からチミン (T) に置換されていて、SMN2か

ら転写される殆どの mRNA は第 7 エクソンを欠き、これらからは正常に機能する SMN が産生されないためである。RNA 結合タンパク質は RNA の代謝のあらゆるプロセスにおいて関与してその反応を制御している。スプライシング抑制因子で RNA 結合タンパク質である hnRNP A1/A2 は SMN1/2 の第 7 エクソンのスプライシングに直接関与してその制御を調節していることが解明された。RNAi 技法で A1 を減少させるとエクソン 7 のスプライシングが促進し、エクソン 7 を含む mRNA が増加することが示された。一方で、hnRNP A2 は上記のエクソン 7 の制御以外の別のプロセスに於いても、特に細胞質内で SMN の mRNA と直接相互作用をして、翻訳レベルで SMN の発現調節に関与している事が判った。この解析を進めると、A2 は通常の状態では SMN1/2 の mRNA と細胞質内で結合して、SMN の翻訳を促進していることがわかった。この事実は、SMA の治療法を考える上でこれまで考えられてきた制御機構のプロセスとは異なり、RNA 結合タンパク質を介した新たな調節機構であり、新たな分子標的として治療法の開発に繋がる発見と考えられる。

## 2. 認知症の遺伝学的検討

アルツハイマー病は進行性の神経変性疾患であり記憶障害、空間認識や注意力の低下、そして行動障害を伴う症候群である。病理組織学的には beta-Amyloid の沈着が注目される。これまでに認知や健忘とアルツハイマー病の関連は数多く検討されてきたが病初期におけるこれらの異常に関連しては不明な点が多く、また病勢の進行を予想する研究はほとんどない。

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) は脳由来の因子であり神経細胞の成長や生存に関連する。また、BDNF はアルツハイマー病の進行にも関連すると考えられている。BDNF にはいくつかの一塩基多型 (SNP) が知られている。そこで、BDNF の遺伝子多型を検討し、臨床病型の相関について検討を加えている。その結果、一つの SNP が前頭脳機能の病勢進行と関連する結果を見出した。現在、AD 患者の臨床と関連すると思われる数個の遺伝子の遺伝学的な背景について検討している。

### 【点検・評価】

#### 1. 点検

##### 1) 研究

研究課題は①悪性腫瘍の診断および抗腫瘍薬の分子機構、②神経疾患の分子遺伝学的な解析である。

腫瘍に関しては腫瘍細胞自身の可塑性が薬剤耐性能の獲得に繋がると考えて研究を進めている。通常、臨牀的な腫瘍の構成はがん幹細胞を頂点とする階層構造によって成り立つと考えられてきた。我々はこの点について疑問を持ち、治療を含む増殖環境その他の影響によって腫瘍細胞は形質を転換するものと考えている。我々が樹立した巨核芽球性白血病細胞株 JAS-R はこのような研究に適した細胞である。この細胞を用いて骨髄類似の培養環境下での白血病細胞の分化・脱分化そして異なった細胞系列への転換について研究を進めている。この結果、巨核球と赤芽球の系統転換に関する分子機構の一端を明らかにすることができた。さらに、この転換に FLI-1 の isoform が重要であることを指摘できた。

抗腫瘍薬の研究ではテロメラーゼ阻害薬、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬そして DNA トポイソメラーゼ I 阻害薬を中心に研究を進めている。本年度からはエピジェネティックな修飾に関連するであろう低分子化合物も対象に加えた。これらの薬剤の抗腫瘍効果の分子機構解明も研究課題である。ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬と他剤との併用による治療効果の増強やその機序の解析、DNA トポイソメラーゼ I の変異に伴う耐性度等に一定の結果を得ることができた。今後は臨床応用が可能な投与方法等の開発が必要と考えている。

脊髄性筋萎縮症に関する研究では、SMN2 による蛋白質産生不足に hnRNP A1/A2 がスプライシングおよび翻訳の両面において関与していることを明らかにした。このことは有効な治療法のない疾患に対して新たな治療法開発の手掛かりになるものと考えている。

アルツハイマー病では遺伝子多型と病型・病態との関連を精神科との共同で検討している。BDNF の一部の SNP が患者の前頭葉機能と関連していることを見出した。これらの研究からは患者の治療・予防に貢献できる新たな知見が得られるものと考えている。

## 2) 学内への貢献

DNA シーケンシングの依頼件数は学内での分子生物学・遺伝学研究の活発化に伴い順調に増加している。本年度も研究者の要望に質を落とすことなく対応することができたと考えている。また、DNA 断片の正確な測定による、個体識別の依頼も順調に増加した。しかし、近年の臨床医学におけるゲノム情報の重要性から考えると、臨床医学関連の DNA シーケンシングの依頼は決して多いとはいえない。臨床教室への積極的な働きかけが必要と考えている。

遺伝子解析は学内における研究の基礎となるものであり、教員・研究者への尚一層の便宜を図りたい。

### 3) 教育

各教員が学部・大学院への教育・実習を担当した。単なる教育参加ではなく、しかし、これからの慈恵医大の研究者を育てるという観点からのより積極的な取り組みが足りなかったと考えている。学生・院生の側からのニーズと教員側からの学問的興味を合致するように、更なる工夫が必要である。そして、学生・院生と教員がともに刺激し合える環境整備に取り組む必要がある。

### 2. 評価

本年度は学会発表が少なかった。研究は論文によって完結し、更に、多くの医師・研究者からの批判によって次のステップに進めるものであるが、学会発表は他の研究者と直接に意見を交わすことのできる場であり、より積極的に学会発表を行わなければいけなかった。また、社会的には基礎的な研究成果を如何に臨床医学の分野に還元するかが問われる。研究内容はより臨床医学に根差したものでなければいけない。その意味では、今まで以上に臨床教室との連携を模索し、社会に貢献する姿勢を打ち出す必要があると考えている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Nagata T, Shinagawa S, Nukariya K, Nakayama R, Nakayama K, Yamada H. Association between nerve growth factor gene polymorphism and executive dysfunction in Japanese patients with early-stage Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011; 32(6): 379-86.
- 2) Yamada O<sup>1)</sup>, Ozaki K, Furukawa T<sup>1)</sup>, Machida M<sup>1)</sup>, Wang YH<sup>1)</sup>, Motoji T<sup>1)</sup>, Mitsuishi T<sup>1)</sup>, Akiyama M, Yamada H, Kawauchi K<sup>1)</sup>, Matsuoka R<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Women's Medical University). Activation of STAT5 confers imatinib resistance on leukemic cells through the transcription of TERT and MDR1. *Cell Signal* 2011; 23(7): 1119-27.
- 3) Nagata T, Shinagawa S, Nukariya K, Ochiai Y, Kawamura S, Agawa-Ohta M, Kasahara H, Nakayama K, Yamada H. Association between brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms and executive function in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics* 2011; 11(3): 141-9.

### III. 学会発表

- 1) 河野 毅, 中山律子, 千葉美佳, 太田美幸, 山田 尚. 転写因子 FLI-1 の白血病細胞分化誘導における機能解析. 第128回成医会総会. 東京, 10月.
- 2) Yamada O<sup>1)</sup>, Ozaki K, Akiyama M, Wang Y<sup>1)</sup>, Kawauchi K<sup>1)</sup>, Yamada H, Motoji T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Women's Medical University). Measurement of telomere length using quantitative PCR in hematologic cells. 第73回日本血液学会学術集会. 名古屋, 10月. [臨血 2011; 52(9): 1323]



## 分子免疫学研究部

准教授：斎藤 三郎 免疫学, アレルギー学  
講 師：秋山 暢丈 免疫学, 分子生物学  
准教授：黒坂大太郎 臨床免疫学  
(兼任)  
講 師：大野 裕治 免疫薬理学  
(兼任)

### 教育・研究概要

#### I. インターロイキン 31 の機能解析

インターロイキン 31 (IL-31) は、T 細胞から産生され、かゆみや脱毛を誘発し、アトピー性皮膚炎や気管支炎などのアレルギー疾患に関与するサイトカインである。

IL-31 の機能を解析するために作製した IL-31 過剰発現 (IL-31Tg) マウスにおいては、これまで報告されてきた激しい掻痒行動および脱毛の他に、抗原非特異的 IgE 抗体産生の増強が認められた。IL-31Tg で観察された多面的機能は、リコンビナント IL-31 (rIL-31) を正常マウスに投与することで検証している。さらに、抗原非特異的 IgE 抗体産生は Th2 サイトカイン依存的に増強することが判明したので、IL-31 レセプター発現細胞に焦点を絞って、IL-31 刺激によって誘導される Th2 サイトカイン産生増強因子を解析した。その結果、M2 マクロファージが IL-31 の標的細胞となり Th2 細胞への分化を促すことが示唆された。

一方、当研究部では IL-31 または IL-31RA のかわりにレポーター遺伝子 LacZ をノックインしたマウス、IL-31-LacZ ノックインマウス 2 系統と IL-31RA-LacZ ノックインマウス 2 系統を作成している。現在遺伝的背景を均一にするために戻し交配をしている。

IL-31RA-LacZ ノックインヘテロマウスでは、X-gal 染色により毛根部に IL-31RA が強く発現していることを観察している。今後はこれらのマウスを用いて IL-31RA 発現細胞の動態ならびに IL-31 の機能を解明したい。

#### II. スギ花粉症治療米を用いた経口免疫療法

経口摂取した異種蛋白に対して免疫応答が抑えられることは、経口免疫寛容として古くから知られている。これまでヒトと同様な症状を示す自然発症のスギ花粉症ニホンザルに、スギ花粉症を克服するために開発されたスギ花粉症治療米を経口摂取させて、安全性および有効性を評価してきた。

経口摂取 1.5 カ月後には末梢血単核球のスギ花粉アレルギーに対する増殖反応性が抑制されることが判明した。この抑制効果は、連日経口摂取群に比較して弱くなる傾向はあるが、週 3 回の経口摂取でも抑制効果があることが判明した。一方、アナフィラキシー様の症状や体重減少などの副作用はいずれの個体においても認められなかった。

花粉症のない健常ニホンザルでは、スギ花粉症米の 4 週間連日経口摂取後もスギ花粉アレルギー特異的 T 細胞および IgE 抗体が誘導されるなどの副反応は認められていない。現在、スギ花粉症治療米を自然発症ニホンザルおよび健常ニホンザルに長期間経口摂取させており、安全性と有効性を評価している。

#### III. 糖鎖修飾に着目した新しい抗癌戦略の構築

癌細胞に代表される非極性細胞において、N 型糖鎖修飾阻害により MHC クラス I 拘束性抗原提示を増強し、当該細胞に対する細胞障害性 T 細胞 (CTL) を誘導する新しい抗癌戦略の構築を進めている。IL31 蛋白質の細胞外放出に端を発した研究により、選択的にクラス I 提示を増強する糖鎖構造を同定したが、この知見を用いて意図的に未熟な N 型糖鎖蛋白質を作成し T 細胞性ワクチンの作成を試みている。その結果、これまでの開発の知見を基に作成したワクチンが *in vivo* で CTL を誘導できることが明らかとなった。現在、このワクチンで誘導した CTL の抗腫瘍効果あるいは抗ウイルス効果について検討している。

#### 「点検・評価」

分子免疫学研究部は開かれた研究室を目指している。免疫学の基礎研究としては免疫応答の調節機構の解明を、応用研究としてはアレルギー疾患や自己免疫疾患の病態ならびに治療法の開発を進めている。

基礎研究では、アトピー性疾患に関与するインターロイキン 31 (IL-31) の多面的機能、スギ花粉症治療米の有効性と安全性の評価、さらには細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を誘導する新しい抗癌戦略の構築などについて検討を進めている。それぞれについて結果は得られてはいるが、どこまでを出口とするのか考える時期にあると思われる。

応用研究においては、学内外の多くの研究者との共同研究により、花粉症、関節リウマチ、SLE や葡萄膜炎などの病態および発症機構の解明などの研究を進展させている。研究するための環境は十分備

わっていると思われるが、応用研究を進展させるためには、臨床系大学院学生や研究員を獲得することが必要と思われた。

教育の面では、当研究室の専任教員2名で研究室配属、選択実習、免疫学実習などの実習教育や講義を担当している。学生の心に火を付けるような講義ならびに実習の質を高める努力が必要と思われた。さらに、教育と研究を両立させながら成果を発表に導けるかが今年度も大きな課題として残った。様々な課題に挑戦するのは素晴らしいことではあるが、成果をまとめるための課題を絞ることも重要であると思われた。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Watanabe M, Fujioka K, Akiyama N, Takeyama H, Manabe N, Yamamoto K, Manome Y. Conjugation of quantum dots and JT95 IgM monoclonal antibody for thyroid carcinoma without abolishing the specificity and activity of the antibody. *IEEE Trans Nanobioscience*. 2011; 10(1): 30-5.
- 2) Iikura K, Katsunuma T, Saika S, Saito S, Ichinohe S, Ida H, Saito H, Matsumoto K. Peripheral blood mononuclear cells from patients with bronchial asthma show impaired innate immune responses to rhinovirus in vitro. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155 (Suppl.1): 27-33.

### III. 学会発表

- 1) 斎藤三郎. (シンポジウム: スギ花粉症に関する最新治療-病態から治療まで-) スギ花粉症治療薬の有効性評価-スギ花粉症ニホンザルを用いた経口摂取による検討-. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会. 千葉, 5月.
- 2) 斎藤三郎, 小澤 仁, 今井 透, 遠藤朝彦. 都内に飛散したスギ花粉の免疫学的性状. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 11月.
- 3) 斎藤三郎, 秋山暢丈. 外来抗原によるB細胞トランスの誘導. 第40回日本免疫学会学術集会. 千葉, 11月.

## 分子細胞生物学研究部

教授: 馬目 佳信 分子細胞生物学・神経科学

### 教育・研究概要

#### I. 超音波による脳腫瘍局所療法の開発

##### 1. 脳腫瘍への核酸デリバリー

本研究部では脳腫瘍治療の新規システム, 特に超音波を用いた音響化学療法の開発を行っており, マイクロバブルなど音響化学活性化剤の存在下で選択的照射部位に局所でキャビテーションを発生させ, 細胞膜を破壊, 脳腫瘍細胞を死滅させるシステムを作製して改良を行ってきた。また, この装置の治療効果を更に増強させるために, 核酸分子も前後で局所にデリバリーさせる研究も行なっている。核酸分子を腫瘍組織内に誘導するためには超音波が有効であることをこれまでに示し, 核酸の細胞内へのデリバリーが発生する具体的な照射条件を決定してきたが, 本年度, さらにナノマテリアルと結合させることにより導入効率を上げることが可能であることを示した。

##### 2. RNA 干渉による細胞増殖シグナルのノックダウン

脳腫瘍への核酸デリバリー研究の過程で, 脳腫瘍ではいくつか特徴的な増殖細胞内カスケード分子の発現の亢進や低下が認められることを示してきたが, この遺伝子転写のパターンは脳腫瘍のみに限らず胃がん等, 他の腫瘍でも類似していることが判明した。これまでに ROCK など G タンパク関連タンパクを RNA 干渉によりノックダウンすると, 細胞の増殖能および抗悪性腫瘍薬への感受性に変化が認められることを報告したが, その効果を上皮増殖因子受容体 (EGFR) の抑制や, 腫瘍抑制因子 PTEN の過剰発現と比較した。その結果, どの方法でも細胞増殖を抑制する効果が認められたが, 細胞周期への影響は方法毎に異なることが分かり, ROCK のアイソフォーム 2 の抑制および PTEN の導入が強い腫瘍抑制効果, 抗悪性腫瘍薬への感受性増強作用を持つことが判った。この成果は直接, 腫瘍への核酸デリバリーのターゲットの核酸の選定に役に立つため, 腫瘍の種類を変えていくとともに他のより効果的な細胞内分子の探索を続けていく。

#### II. 光触媒によるウイルス, 真菌への不活化効果の検討

酸化チタンを介した光触媒では照射による活性化

で活性酸素等を放出するため匂い分子などの分解が起こることは良く知られている。この光触媒効果についてブラックライトを用いて比較的強力に誘導できる条件を得たため、匂いや感染防止の対策が求められている病室や動物実験を行う研究設備からの要求に応えることが可能である。本年度、光触媒のウイルスや真菌に対する効果についても検討した。その結果、ウイルスでは15分の照射で感染能を90%以上低下させることが測定され、真菌でも60分照射で同程度コロニー形成率を低下させることが判明した。以上より光触媒は匂いなど低分子の分解のみならず、微生物に対しても不活化作用が認められることが示された。

### Ⅲ. 心筋細胞におけるウロコルチンの酸化作用の検討

心房性・脳性ナトリウム利尿ペプチドなど、心疾患においては、様々な病的ストレスに対する保護物質が臨床に应用されている。そのような物質のなかで、心筋細胞に対して様々な機序による細胞保護作用が報告されているウロコルチンを用いて、心筋細胞への病的ストレスによる発現調節の検討を行い、これまでにウロコルチンIについては、酸化ストレスが、その発現に関与していると考えられた。酸化ストレスは、心疾患においては重要な病因の一つであり、心筋細胞においてウロコルチンIがその酸化ストレスからの保護作用を有するのであれば、将来の心疾患の治療において重要な意義を示唆するものとなる。このため本年度は、心筋細胞に対して酸化ストレスを与えるものとしてニコチンを用いて検討を行った。その結果、ウロコルチンIは、心筋細胞株であるHL-1心筋細胞に対し、ニコチンの酸化作用を抑制する働きを有することが示され、ニコチンによる有害作用を抑制する可能性が示唆された。

### Ⅳ. 蛍光ナノ粒子を用いた甲状腺癌の新規診断法の開発

本研究は、甲状腺癌を特異的に認識するIgM抗体(JT95抗体)とナノ粒子を組み合わせることで、癌抗原の検出感度を飛躍的に高め、血液検査による甲状腺癌の診断法の開発、及び穿刺吸引細胞診の更なる精度向上を目的としている。将来的に、患者サンプルによる診断試験を行ない、臨床における有用性を検証、患者負担の少ない腫瘍検査法を開発する事を目指してきた。今年度は、ナノ粒子を使って効果的な検出を行なうため、その前段階である(1)JT95抗体の認識効率向上に向けた検討、(2)サンド

イッチELISA法を使った抗原検出法の構築、及び(3)抗原糖鎖構造の推定について検討を行なった。(1)認識効率の向上に向けた検討では、スパーサー付きのビオチンをJT95抗体へ導入すると共に、ビオチン化反応比を詳細に検討し、高効率のビオチン化条件を見出した。(2)抗原検出法の構築では、JT95抗体と種々のファイブロネクチン(癌胎児性ファイブロネクチン、血漿ファイブロネクチン、または細胞型ファイブロネクチン)を認識する抗体を組み合わせたサンドイッチELISA法を検討し、JT95抗体同士を組み合わせる手法が最も抗原の検出に適していることを見出した。(3)抗原糖鎖構造の推定では、甲状腺未分化癌細胞(SW1736)の可溶化物から糖鎖を単離し質量分析を行なった。その結果、alpha 2-6/2-3のシアル酸構造が多く検出されており、JT95抗体がこれらの糖鎖構造を認識している可能性が示唆された。

現在、これらの研究成果を用いた臨床研究が進められており、血液からの抗原検出法の精度を検討している。今後、ELISA法による検出とナノ粒子による検出とを比較し、精度・感度を検証、より良い腫瘍検査法の構築を進めていく。

#### 「点検・評価」

##### 1. 研究

本研究部は、遺伝子の転写や発現調節、高分子核酸やタンパクの測定、分子の可視化など、分子生物的手法を利用してヒト生体の最小の構成単位である細胞を解析することにより医学上の問題を解決する研究を進めている。そのために新規技術の取り込みや新たな開発が有用であり、これまであまり利用が進んでこなかった超音波を利用する治療法の開発や、光触媒、匂いなどの拡散小分子のパターン認識の研究を積極的に行なっている。開発研究が多いのはこのためである。脳腫瘍治療法の開発については本年度も具体的な核酸のデリバリーのシステム開発が進んでおり研究が現在集約しつつある。今後、さらに技術で組み合わせることで効果が相乗的に加速されよう。

心筋のウロコルチン研究では、種々の心血管作動物質による有害作用の軽減を有する候補物質としての位置づけで、その作用機序のメカニズムの解明の研究に重点を置いて研究を行っている。今後、ウロコルチンのプロモーター領域を組み込んだレポータープラスミドなども併用し、ストレス刺激とウロコルチン発現調節の検討も含めて研究を進めていく予定である。

甲状腺癌の研究では、甲状腺癌に特異性のある IgM 抗体に対して、ピオチン化反応の最適化を行い、抗原検出法の高感度化に成功した。今年度から、同成果を用いた血液検査、及び組織切片染色の臨床研究が進められており、実用化に向けて検証を行っている。

また本研究部は本学のスーパー特区事業も分担しているが、この研究では脳梗塞に対して超音波による超急性期の血栓溶解療法を狙っている。この際、中枢神経系はヒトの精神活動や言語、四肢の運動や感覚をつかさどる重要な組織であり治療には厳密な安全性が要求される。治療のための強度の超音波照射が中枢神経に於いてどのような影響を与えるのかについて転写される網羅的な遺伝子の測定を進めた。この方法はスーパー特区以外の様々な事業に応用が可能である。

## 2. 教育

教育において、本研究部では本年度も学部および大学院教育に積極的に参加している。学部では免疫学、ウイルス学などの講義や臨床基礎医学の実習を担当し、症候学演習や研究室配属などの参加演習型の教育や指導を行っている。大学院では形態学やバイオインフォマティクスなど共通カリキュラムの演習を担当していて、選択カリキュラムについても社会人枠の学生を指導している。学生や大学院生からのフィードバックは良好であり、研究成果も大学や社会へ還元している。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Takeyama H, Kyoda S, Okamoto T, Manome Y, Watanabe M, Kinoshita S, Uchida K, Sakamoto A, Morikawa T. The expression of sialic fibronectin correlates with lymph node metastasis of thyroid malignant neoplasmas. *Anticancer Res* 2011; 31(4): 1395-8.
- 2) Inaba N, Kimura M, Fujioka K, Ikeda K, Somura H, Akiyoshi K, Inoue Y, Nomura M, Saito Y, Saito H, Manome Y. The effect of PTEN on proliferation and drug-, and radiosensitivity in malignant glioma cells. *Anticancer Res* 2011; 31(5): 1653-8.
- 3) Inaba N, Fujioka K, Saito H, Kimura M, Ikeda K, Inoue Y, Ishizawa S, Manome Y. Down-regulation of EGFR prolonged cell growth of glioma but did not increase the sensitivity to temozolomide. *Anticancer Res* 2011; 31(10): 3253-8.
- 4) Takeyama H, Shimada T, Manome Y, Uchida K, Morikawa T. Detection of micrometastatic cells in peripheral blood and bone marrow fluid of stage I-III Japanese breast cancer patients and transition following anti-cancer drug treatment. *Breast J* 2012; 18(1): 85-7.
- 5) Sato K, Yokosuka S, Takigami Y, Hirakuri K, Fujioka K, Manome Y, Sukegawa H, Iwai H, Fukata N. Size-tunable silicon/iron oxide hybrid nanoparticles with fluorescence, superparamagnetism and biocompatibility. *J Am Chem Soc* 2011; 133(46): 18626-33.
- 6) Funamizu N, Kamata Y, Misawa T, Uwagawa T, Lacy CR, Yanaga K, Manome Y. Hydroxyurea decreases gemcitabine resistance in pancreatic carcinoma cells with highly expressed ribonucleotide reductase. *Pancreas* 2012; 41(1): 107-13.
- 7) Ikeda K, Saito T, Tojo K. Efonidipine, a Ca (2+) -channel blocker, enhances the production of dehydroepiandrosterone sulfate in NCI-H295R human adrenocortical carcinoma cells. *Tohoku J Exp Med* 2011; 224(4): 263-271.
- 8) Fujoka K, Hanada S, Kanaya F, Hoshino A, Sato K, Yokosuka S, Takigami Y, Hirakuri K, Shiohara A, Tilley RD, Manabe N, Yamamoto K, Manome Y. Toxicity test: Fluorescent silicon nanoparticles. *J Phys Conf Ser* 2011; 304: 012042.

### III. 学会発表

- 1) 池田恵一, 東條克能, 馬目佳信. 心筋細胞へのストレスによる urocortin の発現調節. 第 84 回日本内分泌学会学術総会. 神戸, 4 月. [日内分泌会誌 2011; 87(1): 357]
- 2) Ikeda K, Isaka T, Hayashi T, Sakamoto M, Sakamoto N, Tojo K. Suppression of the plasma concentration of aldosterone and plasminogen activator inhibitor type 1 by azelnidipine in the hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. ENDO 2011: the Endocrine Society 93rd Annual Meeting. Boston, June.
- 3) Inoue Y, Aoyagi R, Kawashima T, Murakami K, Tkayanagi M, Fujioka K, Manome Y, Sugiyama H, Sato F. Homer1a regulates the activity-induced remodeling of synaptic structures in cultured hippocampal neurons. 10th Anniversary Conference for BioSignal and Medicine (CBSM 2011). Karuizawa, June.
- 4) 池田恵一, 藤岡宏樹, 東條克能, 馬目佳信. ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬による steroid 合成酵素発現への影響. 10th Anniversary Conference for BioSignal and medicine (CBSM 2011). 軽井沢, 6 月.

- 5) Fujioka K, Watanabe M, Takeyama H, Manome Y. Biochemical application of thyroid carcinoma specific antibody (JT95). 10th Anniversary Conference for BioSignal and Medicine (CBSM 2011). Karuizawa, June.
- 6) Akiyoshi K, Fujioka K, Ikeda K, Inoue Y, Inaba N, Manome Y. Effect of modulations of intracellular signals on sensitivity to antineoplastic agent. 10th Anniversary Conference for BioSignal and Medicine (CBSM 2011). Karuizawa, June.
- 7) Somura H, Manome Y, Nakamura M, Hori H. Identification by sequence analysis of mitochondrial DNAs of cytochrome oxidase subunit 1 (COI) regions in slow lorises (genus *nycticebus*) in zoos. 19th SEAZA (South East Asian Zoos Association) Annual Conference 2011. Pattaya, Sept.
- 8) Fujioka K, Hanada S, Sato K, Hirakuri K, Shiohara A, Tilley RD, Manome Y, Kanaya F, Inoue Y, Yamamoto K. Silicon nanocrystal' potential effective mechanisms on cells. International Conference on "Biological Responses to Nanoscale Particles". Essen, Sept.
- 9) Marunoka Y, Kanaya F, Hoshino A, Iimura T, Imai H, Otsuka R, Uehas S, Fujioka K, Katsuragawa Y, Shimbo T, Mimori A, Yamazaki T, Manome Y, Omura K, Moriyama K, Matsushima K, Yamamoto K, Research Group for the Establishment of Diagnostic Criteria and Standardized Effective Treatment Guidelines for Progressive Condylar Resorption. Study of the relations between progressive/idiopathic condylar resorption and impaired bone/cartilage metabolism caused by chemokine receptor disorder. 20th International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery. Santiago, Nov.
- 10) 藤岡宏樹, 池田恵一, 武山 浩, 馬目佳信. 甲状腺癌細胞株の糖鎖構造の解析. 第54回日本甲状腺学会学術集会. 大阪, 11月. [日内分泌会誌 2011; 87(2): 540]
- 11) 池田恵一, 中尾一和 (京都大学), 馬目佳信, 東條克能. 心筋細胞における proopiomelanocortin の発現についての検討. 第15回日本心血管内分泌代謝学会学術総会. 大阪, 11月. [日内分泌会誌 2011; 87(2): 774]
- 12) 北山信介, 馬目佳信, 船水尚武. 光触媒による微生物および真菌殺菌能力の検討. 第47回日本実験動物環境研究会平成23年度総会. 東京, 12月.
- 13) 横須賀忍, 佐藤慶介, 藤岡宏樹, 馬目佳信, 深田直樹, 平栗健二, 加藤佳祐. ウェットプロセスにより作製したシリコンナノ粒子の生体適合性評価. 第59回応用物理学関係連合講演会. 東京, 3月.
- 14) 池田恵一, 藤岡宏樹, 馬目佳信, 東條克能. Urocortin の心筋細胞における抗酸化作用の作用機序に関する検討. 第23回間脳・下垂体・副腎系研究会. 東京, 3月.

# プロジェクト研究部 腎臓再生研究室

室長：横尾 隆 腎臓再生医療

## 教育・研究概要

エリスロポエチン（EPO）は主に腎臓から分泌される造血ホルモンであり、これが不足する慢性腎不全のような病態では貧血となる。EPOがクロニングされる前は、腎不全患者は頻繁の輸血が必要となり、肝炎ウイルス感染などの合併症に苦しめられていた。しかしリコンビナントのEPOが産生されるようになり、腎性貧血は治療可能な病態となった。ただその生理活性を発揮するには糖鎖が重要な役割をしているため、大腸菌で大量に生産することはできず、哺乳類の細胞での生産になる。このため非常に高価な薬剤となっている。最近では糖鎖部分を修飾することにより、より長期間持続できる製剤が開発されているが、安価な製剤の開発はできていないのが現状である。EPOは単に腎性貧血の治療薬ではなく、保存期から使用することにより腎不全の進行を遅延させる効果が証明されており、現在その適応が拡大してきている。しかし非常に高価なため保存期腎不全患者に使用するには、患者の経済的負担が大きくなるのが問題となる。このような背景において、リコンビナントタンパク投与を凌駕するエリスロポエチン補足法の開発研究を進められてきた。

## I. EPO産生オルガノイド作出

我々は外来の間葉系幹細胞（MSC）を中腎管の発芽する部位に注入し、成長する胎仔内で培養することで、腎臓発生時のプログラムと全く同様の刺激を与え、腎臓系譜に分化させる方法を開発した。このヒトMSC由来ネフロンを形成し、このヒト由来腎臓原器を大網に移植し血管の迷入により大きく成長させることにより尿生成能を獲得したヒトMSC由来腎臓様臓器（オルガノイド）の樹立が可能であることが示された。抗EPO抗体を用いた組織学的検討でこのオルガノイド中にEPO産生細胞が存在することが確認され、さらにオルガノイドを大網内に持つ無腎臓ラットは貧血惹起によりEPOの血中濃度上昇を認め、オルガノイドからのEPO産生は貧血による生理的制御下にあると判断された。本法は外来のヒトMSCから直接EPO産生細胞へ分化を誘導が可能であり、さらに発現が貧血に依存してい

ることより、EPO産生組織樹立法としても使用できる。今後ヒト貧血を改善できるまでEPO産生能を上げられるかが問題となる。

## II. 成体幹細胞由来EPO産生組織樹立

我々は発生途上の後腎組織を大網に移植しそのまま成長を継続させると、ホスト骨髄細胞由来MSCが迷入した血管を介して移植片まで到達し、発生のシグナルを受けることによりEPO産生細胞まで分化することを見出した。このニッチとなる後腎組織は薬剤にてアポトーシスを起こすように遺伝子操作して、EPO産生細胞樹立後に除去してもEPO産生能を維持できることがわかっており（投稿中）、成体幹細胞からEPO産生組織を誘導する方法として臨床応用をめざし大型化を進めている。

## 「点検・評価」

これまでリコンビナントEPOを投与することで腎性貧血改善が望めるため、代替療法の研究がすすめられてこなかったが、昨今の高騰する医療費が社会問題化により、高額医療に対する見直しが迫られている。その中でこれまで開発した腎臓再生法を用いた自己EPO産生組織の樹立は、リコンビナントタンパク投与より安価にできることがわかり、新たな腎性貧血療法として注目されている。今後この成功を足掛かりに広く腎機能代替療法の刷新が期待され、そのオリジナリティは大いに評価の対象になる。

## 研究業績

### II. 総説

- 1) Yokoo T, Matsumoto K, Yokote S. Potential use of stem cells for kidney regeneration. *Int J Nephrol* 2011; 2011: 591731.
- 2) 横尾 隆. 【尿管の再生医学】骨髄細胞を用いた腎再生の試み. *Nephrol Fronti* 2011; 10(3): 224-7.
- 3) 横尾 隆. 【慢性腎臓病CKDの実地診療 その過去・現在・未来】トピックス CKDにおける再生医療. *Med Pract* 2011; 28(6): 1071-2.
- 4) 横尾 隆. 【利尿薬からのメッセージ】腎臓の発生分化 臨床医が知っておくべき基本的な事項. *Mod Physician* 2011; 31(6): 684-7.
- 5) 横尾 隆. 異種組織の適応現象を利用した腎臓再生法の開発. *適応医学* 2011; 14(2): 2-10.

### III. 学会発表

- 1) Matsumoto K, Yokoo T, Yokote S, Kawamura T, Hosoya T, Ohashi T, Tsuji O, Okano JH, Okano H,

- Kobayashi E. Autologous bone marrow cells differentiate into EPO producing cells in xeno-metanephroi transplanted into fate controlled ER-E2F1 mice. World Congress of Nephrology 2011. Vancouver, Apr.
- 2) 横尾 隆. ここまできた再生医療-本当に透析やめられるのか-. 第10回富士高血圧・腎疾患勉強会. 富士, 6月.
  - 3) 横尾 隆. (ワークショップ3:腎臓の線維化と再生を担う細胞群を探る) エリスロポエチン産生細胞の Cell biology と Therapeutic utility. 第54回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6月.
  - 4) Umeyama K, Watanabe M, Matsunari H, Nakano K, Takeuchi Y, Honda K, Yokoo T, Nagashima H. Development of genetically modified pigs suitable for diabetes and its complications research. Swine in Biomedical Research International Conference. Chicago, July.
  - 5) 横尾 隆. (特別講演)臓器不全克服を目指した再生医療の現状と期待-本当に透析はやめられるのか-. 慈恵医大同窓会栃木支部総会. 宇都宮, 11月.
  - 6) Yokote S, Yokoo T, Matsumoto K, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. Metanephros transplantation contributes to maintaining blood pressure in diltiazem treated anephric rats. American Society of Nephrology Kidney Week 2011. Philadelphia, Nov.
  - 7) Yokoo T, Matsumoto K, Yokote S, Hosoya T. Generation of erythropoietin-producing host tissue by transplantation of a developing embryonic kidney scaffold. Renal Discoveries Extramural Grant Winner's Poster Session Meeting. Philadelphia, Nov.
  - 8) 横尾 隆. 挑戦!臨床内科医がどこまで研究をすすめられるか-腎臓再生医療による透析回避をめざして-. 第16回JSPPECCミーティング. 東京, 11月.
  - 9) 横尾 隆. 腎臓再生医療の現状と期待. 第1回県立CKDフォーラム. 海老名, 10月.
  - 10) 横尾 隆. 腎再生医学の現状と展望. 第58回香川腎疾患談話会. 高松, 9月.
  - 11) 横尾 隆. (特別講演I)臓器再生医療の最前線. 第6回四谷 Medical Forum. 東京, 7月.
  - 12) Matsunari H, Yokoo T, Matsumoto K, Yokote S, Iwai S, Medin JA, Watanabe M, Umeyama K, Sato Y, Nakano K, Maehara M, Nagashima H, Kobayashi E. A challenge to developing humanized kidney using porcine renal anlagen as scaffold. Swine in Biomedical Research International Conference. Chicago, July.
  - 13) 横尾 隆. 再生医療の現状と期待~本当に透析はやめられるのか~. 慈恵医大同窓会葛飾支部総会. 東京, 6月.
  - 14) 松成ひとみ, 横尾 隆, 松本 啓, 横手伸也, 岩井 聡美, Medin JA, 渡邊将人, 梅山一大, 佐藤有里, 長嶋比呂志, 小林英司. 腎臓再生の scaffold としてのブタ後腎の利用:異種再生移植医療に向けて. 第14回日本異種移植研究会. 広島, 12月.
  - 15) 岩井聡美, 横尾 隆, 松成ひとみ, 田中友加, 寺岡義布史, 大段秀樹, 長嶋比呂志, 小林英司. ブタ胎仔後腎を用いたペットネコ腎不全治療戦略-ネコにおける抗ブタ抗体の存在と対策-. 第14回日本異種移植研究会. 広島, 12月.
  - 16) 梅山一大, 渡邊将人, 松成ひとみ, 中野和明, 竹内靖浩, 本田香澄, 長田道夫, 横尾 隆, 長嶋比呂志. 糖尿病発症遺伝子改変ブタによる結節性病変を有した腎病変の作出. 第23回日本糖尿病性腎症研究会. 東京, 12月.
  - 17) 横尾 隆. IgA腎症の腎病理所見と予後の関連に関する前向き多施設共同研究(J-GACA)の進捗状況. 第6回IgA臨床病理研究会. 東京, 12月.
  - 18) 横尾 隆. 腎臓再生研究の現状と未来-成体幹細胞由来腎臓再生技術の開発-. 第14回Nephrology Forum in Tamagawa. 川崎, 12月.
  - 19) 寺谷 工, 藤本康弘, 横尾 隆, 五條理志, 関矢一郎, 宗田 大, 許 俊鋭, 上本伸二, 小林英司. (共通シンポジウム4:再生医療の現状と将来展望)同種間葉系幹細胞による再生医療の展望-医療用ブタモデルによる前臨床試験系の必要性. 第36回日本外科系連合学会学術集会. 浦安, 6月.
  - 20) 横尾 隆. 腎臓内科医からみた降圧管理と臓器再生. Optimal PCI & Medical Treatment Conference. 東京, 6月.
  - 21) 横尾 隆. 臓器再生医療の最前線. 日本歯科大学大学院生命歯学研究所セミナー. 東京, 5月.
  - 22) 横尾 隆. 世界初・慈恵発の臓器再生法開発-本当に透析はやめられるのか-. 慈恵医大同窓会世田谷支部総会. 東京, 5月.
  - 23) 梅山一大, 渡邊将人, 松成ひとみ, 中野和明, 竹内靖浩, 本田香澄, 横尾 隆, 長嶋比呂志. 糖尿病合併症研究に適した遺伝子改変ブタの開発. 第58回日本実験動物学会総会. 東京, 5月.

#### IV. 著 書

- 1) Yokoo T, Yanagita M. Stem cell therapy against oxidative stress and hypoxia. In: Miyata T, Echaradt K-U, Nangaku M, editors. Studies on renal disorders: oxidative stress in basic research and clinical practice. New York: Springer, 2011. p.673-87.

#### V. その他

- 1) 横尾 隆. 医師を志す君たちへ. 駒場東邦高等学校 第3回人材育成講演会. 東京, 11月.

## 神経科学研究部・ 神経病理学研究室

教授：栗原 敏  
(兼任)

講師：福田 隆浩 神経病理学, 神経内科学

講師：藤ヶ崎純子 神経病理学

### 教育・研究概要

#### I. 教育概要

3年生の「医学英語専門文献抄読」および「症候学演習」、「感染・免疫チュートリアル」を担当した。4年生では、臨床医学I「神経」および「病理学各論実習」、「臨床医学演習」を担当し、講義・実習共に神経病理学の理解と応用力を学生が学べるよう努めた。6年生選択実習では、病理学講座に配属される学生1ユニットあたり2コマを担当し、神経病理学を教育した。卒業教育として、CPCにおいて神経病理を担当した。また、神経病理肉眼所見あるいは組織所見を生前の画像と対比した剖検症例検討会を、神経内科の研修医・学生および病院病理部研修医を対象に毎週木曜日に開催し、神経疾患の理解を深める機会を提供している。

#### II. 研究概要

##### 1. ライソゾーム病における細胞内小器官の病態

【目的】ライソゾーム病において欠損酵素および蓄積物質が異なることにより、ユビキチン化、そして、K48 polyubiquitinあるいはK63 polyubiquitinのポリユビキチン化の程度が異なり、ユビキチンプロテアソーム系あるいはオートファジーリソソーム系の蛋白分解が関与している。ライソゾーム病の中樞神経系神経細胞障害の機序を解明するため、細胞内小器官の変化を検索した。

【対象と方法】対象としてニューマンピック病c型(NPC)とプロサボシン欠損病(PSAP)の疾患モデルマウスを対象とした。各疾患の中樞神経系組織のホルマリン固定パラフィン包埋標本において、エンドソーム(EEA1)、ゴルジ体(TGN38)ミトコンドリア(COX IV, prohibitin)、小胞体(calnexin)、リボゾーム(S6 ribosomal protein)、ライソゾーム(LAMP1, LAMP2)、ペロキシゾーム(catalase)を免疫組織化学的に解析した。

【結果】NPCおよびPSAPのモデルマウス中樞神経系神経細胞胞体内では、腫大したライソゾームが蓄積し、ペロキシゾームおよびゴルジ体は形態は保

持されていたが、量的に軽度減少、ミトコンドリア・エンドソーム・小胞体・リボゾームは著明に減少していた。

【考察】エンドソームとゴルジ体の間で行われる品質管理にて、再生可能な蛋白質は再生エンドソームへ運ばれ再利用されるが、再生不能なタンパク質はライソゾームへ運ばれ、ユビキチンプロテアソーム系あるいはオートファジーリソソーム系のタンパク質分解・再生へ誘導される。今回検索したライソゾーム病では、再生エンドソームへ運ばれる蛋白質が減少、ライソゾームでの蛋白分解へ誘導される蛋白質が増加し、腫大したライソゾームが増加し、変性蛋白質の分解亢進状態であると推測される。また、ミトコンドリアの減少により、エネルギー産生が障害され、粗面小胞体でのタンパク質合成や滑面小胞体での脂質コレステロール合成活動が減少し、細胞死へ誘導されている可能性がある。

##### 2. 希少な剖検症例の診断・研究

稀な疾患であるV180I CJD(88歳女性)、PSP(72歳男性)、抗Aquaporin 4抗体関連脊髄視神経炎(74歳女性)、運動ニューロン疾患合併前頭側頭葉変性症(71歳男性)を剖検にて、病理組織学的診断を行った。平成23年度は19例の剖検脳を病理診断。

##### 3. CLIPPERS症候群が疑われた脳生検の一例

【症例】28歳女性。ふらつきを自覚したが放置していた。その後、複視と顔面神経麻痺を併発し外来を受診。頭部CT上、右小脳半球から橋にかけて低吸収域を認め脳腫瘍の疑いで入院した。入院後造影MRIを行ったところ右小脳半球から橋にかけて淡くSalt and pepper様に造影される病変を認めた。ステロイドは投与せず開頭腫瘍生検術を施行した。

【病理所見】小脳白質は浮腫状で、リンパ球が散在性、および血管周囲性に浸潤していた。ミクログリア、反応性アストロサイトが増生し、血管内皮は腫大していたが、血管内皮増生は無かった。浸潤するリンパ球はT細胞優位で、CD4、CD8陽性細胞が混在していた。Olig2陽性のやや腫大した核を持つ細胞が出現し、Low grade gliomaの可能性も鑑別となったが、腫瘍性病変を積極的に示唆する所見は得られなかった。

【術後経過】放射線治療や化学療法は行わず、ステロイドを1週間投与したところ、臨床症状、画像所見ともに改善したため退院した。

【考察】本症例はリンパ球浸潤の程度が軽く、病理学的な診断に苦慮したが、画像所見を含めた臨床経過を含めて、CLIPPERS(Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhance-



ment Responsive to Steroids) 症候群の可能性を考えた。CLIPPERS 症候群は 2010 年に新たに提唱された疾患概念である。MRI 画像上、橋を主座にしばしば小脳におよぶ特徴的な salt and pepper 様の造影所見を呈し、病理学的には実質内および血管周囲のリンパ球浸潤像を示す。ステロイドに反応して臨床症状、画像所見ともに改善する。原因は不明であるが、ステロイドや免疫抑制剤に反応することから、中枢神経内での何らかの免疫学的異常に起因すると推察されている。

#### 「点検・評価」

神経病理学研究室の業務は、研究、診断、教育である。

教育は基本的に昨年度と変わらない。3 年生の「医学英語専門文献抄読」では英語文献を読む上で重要な点を解説し、週 1 回の抄読により、医学英語に馴染む訓練で成果を出している。「症候学演習」および「感染・免疫チュートリアル」では、チューターとして学生が症候を理解できるよう誘導・指導した。4 年生では、臨床医学 I 「神経」にて 4 コマおよび「病理学各論実習」にて 2 コマ担当し、6 年生選択実習とともに、神経系疾患における病理形態を学生が理解できるよう指導した。「臨床医学演習」では、チューターとして学生が症例を理解できるよう誘導・指導した。卒後教育として、CPC において神経病理を担当した。また、神経病理肉眼所見あるいは組織所見を生前の画像と対比した剖検症例検討会を、神経内科の研修医・学生および病院病理部研修医を対象に毎週木曜日に開催し、神経疾患の理解を深める機会を提供している。

神経病理診断業務および病理解剖では、本院および分院の病院病理部に積極的に協力し、確実かつ迅速に神経系の病理診断業務を行い、臨床の要求に答えている。経験のない希少な疾患であっても、形態学のみならず、分子生物学的方法あるいは生化学的方法を駆使し正確な診断を行っており、診断能力に関しては評価されて良い。

研究に関しては、人体病理を中心に研究活動を行っており、ライソゾーム病の病態の理解、特にオートファジーライソゾーム系およびユビキチンプロテアソーム系の関与および細胞内小器官の病態に関し新しい知見を見いだしている。共同研究として、パーキンソン病モデルマウスでの病態解明や頭部外傷におけるオートファジーライソゾーム系およびユビキチンプロテアソーム系の関与を検索し、神経細胞障害にこれらの系が関与していることを見いだしてい

る。また、形態学的評価を行う上で価値のある方法である、生体内凍結法を応用し、末梢神経障害の病態解明を今後進めていく。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Wang Z, Fukuda T, Azuma T, Furuhashi H. Safety of low-frequency transcranial ultrasound in permanent middle cerebral artery occlusion in spontaneously hypertensive rats. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33(1): 23-9.
- 2) Kawagoe S, Higuchi T, Meng XL, Shimada Y, Shimizu H, Hirayama R, Fukuda T, Chang H, Nakahata T, Fukada SI, Ida H, Kobayashi H, Ohashi T, Eto Y. Generation of induced pluripotent stem (iPS) cells derived from a murine model of Pompe disease and differentiation of Pompe-iPS cells into skeletal muscle cells. *Mol Genet Metab* 2011; 104(1-2): 123-8.
- 3) Inagaki T, Fukuda T, Ohta A, Hano H. No oncogenic role of WT1 in the peripheral nerve sheath tumors. *Jikeikai Med J* 2011; 58(4): 95-102.

### III. 学会発表

- 1) 福田隆浩, 羽野 寛, 平井利明, 谷口 洋, 栗田 正. Niemann-Pick disease type c の剖検例. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会. 京都, 6 月. [*Neuropathology* 2011; 31(Suppl.): 158]
- 2) 酒井健太郎, 福田隆浩, 岩楯公晴. 外傷性頭蓋内損傷におけるユビキチン・プロテアソーム系及びオートファジーライソゾーム系の発現に関する免疫組織化学的検討. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会. 京都, 6 月. [*Neuropathology* 2011; 31(Suppl.): 155]
- 3) 福田隆浩, 原田 徹, 鈴木可奈子, 仙石鍊平, 河野優, 持尾聡一郎. アストロサイト, 神経細胞に核内封入体を認めた筋萎縮性側索硬化症の 77 歳男性例. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会. 京都, 6 月. [*Neuropathology* 2011; 31(Suppl.): 92]
- 4) 福田隆浩, 嶋田洋太, 樋口 孝, 高田耕司, 大橋十也, 衛藤義勝. ライソゾーム病におけるポリユビキチン化の病態. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会. 京都, 6 月. [*Neuropathology* 2011; 31(Suppl.): 74]
- 5) 稲垣卓也, 福田隆浩, 太田有史, 羽野 寛. 末梢神経および末梢神経腫瘍における WT1 の検討. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会. 京都, 6 月. [*Neuropathology* 2011; 31(Suppl.): 79]

## 神経科学 研究部・ 神経生理学 研究室

教授：加藤 総夫 神経生理学  
講師：渡部 文子 神経生理学

### 教育・研究概要

当研究室の独自の研究テーマである①情動形成神経ネットワークにおけるシナプス可塑性機構に関する研究、および、②グリア-ニューロン連関の細胞機構に関する研究、を中心に進めるとともに、学内外の他講座などとの共同研究を進め、以下の成果を挙げた。

#### I. 慢性痛における情動障害の脳機能の解明

痛みの苦痛は進化的に早期に獲得された根源的生物機能である。痛みが臨床医学的に重要な問題であるのは、それが患者を苦しめるからにはほかならない。痛みの苦痛がどのような脳内機構によって成立しているのか、という問題に神経生理学からこたえるべく研究を進めている。脊髄後角由来の腕傍核-扁桃体中心核投射は終末にカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)を豊富に含む。急性脳スライスを用い、CGRPが同シナプス伝達のNMDA受容体成分を $Mg^{2+}$ 依存性整流特性の修飾に依存しない機構で増強する事実を見出した。有痛性糖尿病神経障害モデルにおける負情動の生成および増強機構を解明するために、ストレプトゾシン誘発慢性神経障害性疼痛モデル動物を作成し、扁桃体シナプス伝達を評価したところ、腕傍核-扁桃体中心核シナプスのみに特異的な増強が生じる事実が明らかになった(生理学研究所重本隆一教授ら、整形外科学講座、星薬科大学、薬物治療学との共同研究として基盤研究Bおよび生理学研究所一般共同研究の補助を受けて進めた)。また、この腕傍核-扁桃体中心核シナプスの選択的かつ特異的活性化を行うために光遺伝学的手法を導入して、機能的コネクティクス解析を進めることを目指した基礎研究を進めた(科学研究費挑戦的萌芽研究および公益財団法人光科学技術研究振興財団の補助を受けて推進した)。

#### II. 恐怖情動の形成・消去に関わる神経機構の解明

心的外傷ストレス症候群の発症機構や治療法の開発には、情動学習の形成と消去の神経機構の理解が必須である。情動学習の責任部位である扁桃体局所神経回路の可塑性の基盤機構を解明するため、情動

記憶の形成と消去の基盤となる扁桃体シナプス伝達の解析を進めるとともに、情動依存的学習行動における生理的意義を検討するため、恐怖条件付け学習行動解析システムを用いて恐怖記憶形成後における扁桃体機能の変化を評価した(科学研究費補助金・基盤研究C(研究者代表・渡部)および科学技術振興機構JST さきがけ研究(研究者代表・渡部)による補助を受けた)。

#### III. 虚血・低酸素時におけるニューロン間シナプス伝達維持におけるグリア細胞の意義の解明

ニューロン活動を支えるエネルギー供給源としてのアストロサイトからのモノカルボン酸輸送系のシナプス伝達における意義の解明を進めた。低酸素脆弱性の低い延髄孤束核から膜電位およびシナプス電流を記録し、モノカルボン酸トランスポーター阻害薬の影響を観察した。アストロサイトからの乳酸供給は膜電位の維持にはほとんど寄与せず、シナプス後応答の維持、ならびに、シナプス前小胞内グルタミン酸含有量の維持に寄与することによって興奮性シナプス伝達の維持を担う、という事実を明らかにした(内藤財団の補助を受けた)。

#### IV. 運動ニューロン選択的脆弱性に関する研究

化学的低酸素が舌下神経ニューロンに対するグリシン放出を増強する事実をすでに報告したが、他の運動ニューロン、特に、運動ニューロン疾患において固有のさまざまな脆弱性を示す顔面神経および動眼神経ニューロンにおいてこの現象を検証した。運動ニューロン疾患において高い細胞死抵抗性を示す動眼神経ニューロンにおいては、グリシンではなくGABAの放出促進が誘発されるという事実を見出した(神経内科との共同研究として進めた)。

#### V. 情緒社会性に影響を及ぼす食品中化学物質の影響評価に関する神経機能毒性学的研究

自閉症、広汎性発達障害、アスペルガー障害、学習障害、注意欠陥・多動性障害などの発達障害には環境因子も関与している。食品などから摂取される化学物質が情緒社会性に及ぼす影響を評価する方法を開発するための基盤知見を確立するため、幼弱時もしくは妊娠中に化学物質暴露された動物の脳を摘出し、ヒトおよび実験動物において情緒社会性の発現に関与することが報告されている扁桃体ニューロンの興奮性を記録・解析し、その細胞興奮性に及ぼす影響の網羅的な評価法「neuroexcitome」解析手法を開発した(内閣府食品安全委員会の委託研究と

して進めた)。

#### 「点検・評価」

本年度も高水準の国際的活動を続け、国際的に高い評価を受けた。ユニット中枢神経系における神経生理学の講義、研究室配属、選択実習ならびに輪読勉強会などを通じた学部学生への教育、および、派遣大学院生、臨床講座からの再派遣大学院生・専攻生の研究指導においても十分な成果を上げた。研究室配属で配属された学生はその後高度な実験を放課後などに進め、成果を上げ学会発表した。名実ともに本学の神経科学研究および教育の中心として高水準の活動が続いている。本年度から高橋由香里助教が採用され、特に疼痛評価、免疫組織化学、電気生理学的計測などの研究推進、ならびに、学部～大学院学生教育の補助において多大な成果を挙げている。

昨年度に引き続き、本学における神経機能研究の振興と学部・大学院学生への教育を目的として、「神経機能研究の最前線」セミナーを「医学研究の基礎を語り合う集い」として開催した(理化学研究所脳研究センターJoshua Johansen チーム・リーダー；2012年1月)。

室長・加藤は、今年度も厚生労働省薬事審議会第1部会委員、文部科学省科学研究費専門委員を務めた。本学動物実験委員会委員長、ホームページ委員会副委員長、およびITあり方検討委員会委員を務めた。日本生理学会選挙管理委員会委員長、同日本医学会評議員、同学術研究委員、日本プリンクラブ(ATP アデノシン研究会)幹事を務めた。NeuroReport誌 Editorial Boardを務めた。名古屋市立大学大学院にて講義を行った。加藤、渡部ともに、本年度も神経生理学関連一流国際誌の論文査読を数多く務めた。

以上、本研究室は学外の重要な委員会や各学会の活動に貢献従事するとともに、多くの競争的研究費を獲得して研究活動を活発に進めていることに加え、医学科講義、大学院教育、および、各種委員会活動など学内の教育研究活動にも大いに貢献している。神経機能に興味を持つ学生数の増加もあいまって、これらの活動が今後増えこそすれ減ることはないと思われ、その中で論文執筆の効率化をいかにして図るか、また、すでに飽和状態に達している限られた研究室面積をどうやって有効活用していくかが今後の喫緊の課題である。さらに、本学の神経科学教育・研究の場としての研究室、および、神経科学研究部の発展的なあり方の展望を立てることが

戦略的に必要な時期に来ている。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) Yasui Y, Masaki E, Kato F. Esmolol modulates inhibitory neurotransmission in the substantia gelatinosa of the spinal trigeminal nucleus of the rat. *BMC Anesthesiol* 2011; 11: 15.
- 2) Nomoto M<sup>1)</sup>, Takeda Y<sup>1)</sup>, Uchida S<sup>1)</sup>, Mitsuda K<sup>1)</sup>, Enomoto H<sup>1)</sup>, Saito K<sup>1)</sup>, Choi T, Watabe AM, Kobayashi S<sup>2)</sup>, Masushige S<sup>1)</sup>, Manabe T<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>University of Tokyo), Kida S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo University of Agriculture). Dysfunction of the RAR/RXR signaling pathway in the forebrain impairs hippocampal memory and synaptic plasticity. *Mol Brain* 2012; 5: 8.
- 3) Arima-Yoshida, F<sup>1)</sup>, Watabe AM, Manabe T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>University of Tokyo). The mechanisms of the strong inhibitory modulation of long-term potentiation in the rat dentate gyrus. *Eur J Neurosci* 2011; 33(9): 1637-46.
- 4) Aoyama R, Okada Y, Yokota S, Yasui Y, Fukuda K, Shinozaki Y, Yoshida H, Nakamura M, Chiba K, Yasui Y, Kato F, Toyama Y. Spatiotemporal and anatomical analyses of P2X receptor-mediated neuronal and glial processing of sensory signals in the rat dorsal horn. *Pain* 2011; 152(9): 2085-97.

##### II. 総説

- 1) 加藤総夫, 高橋由香里. 痛みはなぜ苦痛なのか? - 慢性痛による扁桃体シナプス可塑性から考える - . *Journal of Neurosciences for Pain Research* 2011; 13: 1-7.
- 2) 加藤総夫, 高橋由香里. 痛みと負情動 「有害事象に対する応答システムとしての痛み情動」試論. *ペインクリニック* 2012; 33(3): 387-94.
- 3) 加藤総夫, 繁富英治. アストロサイトによるシナプス伝達調節. *日薬理誌* 2011; 138(4): 161-5.

##### III. 学会発表

- 1) 奥津裕也, 池田 亮, 高橋由香里, 加藤総夫, 丸毛啓史. マウス侵害受容性扁桃体におけるNMDA受容体シナプス伝達のCGRPによる増強. 第26回日本整形外科学会基礎学術集会. 前橋, 10月. [日整会誌 2011; 85(8): S1194]
- 2) 奥津裕也, 高橋由香里, 池田 亮, 渡部文子, 丸毛啓史, 加藤総夫. マウス侵害受容性扁桃体におけるNMDA受容体シナプス伝達のCGRPによる増強. 第128回成医会. 東京, 10月.

- 3) 奥津裕也, 池田 亮, 高橋由香里, 加藤総夫, 丸毛啓史. マウス侵害受容性扁桃体シナプス伝達NMDA受容体成分のCGRPによる増強. 第34回日本神経科学大会. 横浜, 9月. [Neurosci Res 2011; 71(Suppl.): e324]
- 4) Nagase M, Watabe AM, Kato F. Maintenance of synaptic transmission depends more on monocarboxylate transport at a higher frequency. Neuroscience 2011 (41st Annual Meeting of the Society for Neuroscience). Washington, DC, Nov.
- 5) Ochiai T, Takahashi Y, Asato M, Watabe AM, Oh-sawa M, Kamei J, Kato F. Presynaptic mechanisms underlie synaptic potentiation in the nociceptive amygdala in diabetes-linked neuropathic pain. Neuroscience 2011 (41st Annual Meeting of the Society for Neuroscience). Washington, DC, Nov.
- 6) 落合敏平, 高橋由香里, 朝戸めぐみ, 渡部文子, 大澤匡弘, 亀井淳三, 加藤総夫. 神経障害性疼痛を伴う糖尿病マウスにおける侵害受容性扁桃体のシナプス伝達増強 (Potentiated synaptic transmission in the nociceptive amygdala of diabetic mice with neuropathic pain). 第34回日本神経科学大会. 横浜, 9月. [Neurosci Res 2011; 71(Suppl.): e220]
- 7) 永瀬将志, 渡部文子, 加藤総夫. シナプス伝達維持におけるモノカルボン酸トランスポーター依存性エネルギーの役割 (Synapse type-dependent contributions of MCT-dependent energy supply to the maintenance of transmission in the rat brain). 第34回日本神経科学大会. 横浜, 9月. [Neurosci Res 2011; 71(Suppl.): e329]
- 8) 高橋由香里, 永瀬将志, 落合敏平, 安井 豊, 中尾彩乃, 渡部文子, 高木 聡, 佐藤 優, 奥津裕也, 守口 徹, 佐藤 薫, 加藤総夫. 胎生~新生期における化学暴露が扁桃体神経興奮性に及ぼす影響の多面的評価法 (Multiple parameter evaluation of the altered neuronal excitability in the central amygdala of the rats with perinatal administration of ethanol, nicotine and valproate). 第34回日本神経科学大会. 横浜, 9月. [Neurosci Res 2011; 71(Suppl.): e400]
- 9) 加藤総夫. (シンポジウム: 本能・情動行動の統合・調節メカニズム【神経生理学研究の挑戦: 動物の情動行動の謎をとく】) 侵害受容による有害性警告機構の生物学的基盤. 第153回日本獣医学大会学術集会. さいたま, 3月.
- 10) 加藤総夫. (シンポジウム) 疼痛による不快情動と扁桃体. 第34回日本神経科学大会. 横浜, 9月.
- 11) 加藤総夫. (シンポジウム8: 緩和医療における精神医学的アプローチの基礎と臨床) からだの痛みがこころの痛みを生み出す神経機構. 第5回日本緩和医療薬学会年会. 千葉, 9月.
- 12) 落合敏平, 高橋由香里, 朝戸めぐみ, 渡部文子, 大澤匡弘, 亀井淳三, 加藤総夫. 神経障害性疼痛を示す糖尿病マウスにおける扁桃体シナプス伝達増強. 第85回日本薬理学会年会. 京都, 3月. [J Pharmacol Sci 2012; 118(Suppl.1): 110P]
- 13) Okutsu Y, Takahashi Y, Ikeda R, Noguchi J, Marumo K, Kato F. Potentiation by cecitonin gene-related peptide of NMDA receptor-mediated components in the presence and absence of extracellular  $Mg^{2+}$  in the mouse nociceptive amygdala. Neuroscience 2011 (41st Annual Meeting of the Society for Neuroscience). Washington, DC, Nov.
- 14) Okada Y, Aoyama R, Yokota S, Yasui Y, Fukuda K, Shinozaki Y, Yoshida H, Nakamura M, Chiba K, Yasui Y, Kato F, Toyama Y. Astrocytes and neurons together process sensory information via P2X receptors in the dorsal horn of the spinal cord: voltage imaging and immunohistological analyses. 10th European Meeting on Glial Cells in Health and Disease. Prague, Sep.
- 15) Kato F. Chronic pain-induced morphofunctional plasticity in the nociceptive amygdala. Gordon Research Conference: Amygdala in Health & Disease. Waterville, July.
- 16) Kato F. (Session IV: Central Mechanisms of Pathological Pain) Morphofunctionally consolidated synaptic potentiation in the nociceptive amygdala in chronic neuropathic pain. 4th Asian Pain Symposium (APS 2011). Shanghai, May.
- 17) 永瀬将志, 渡部文子, 加藤総夫. シナプス伝達のモノカルボン酸輸送依存性に影響する因子. 生理学研究所研究会: シナプス伝達概念指向型研究. 岡崎, 12月.
- 18) Nagase M, Watabe AM, Kato F. Maintenance of synaptic transmission depends more on monocarboxylate transport at a higher frequency. Neuroscience 2011 (41st Annual Meeting of the Society for Neuroscience). Washington, DC, Nov.
- 19) 永瀬将志, 渡部文子, 加藤総夫. モノカルボン酸トランスポーターを介したアストロサイトによるシナプス伝達維持. 第16回グリア研究会. 名古屋, 10月.
- 20) 高橋由香里, 永瀬将志, 落合敏平, 安井 豊, 中尾彩乃, 渡部文子, 高木 聡, 佐藤 優, 奥津裕也, 守口 徹, 佐藤 薫, 加藤総夫. 胎生~新生期における化学暴露が扁桃体神経興奮性に及ぼす影響の多面的評価法. 第34回日本神経科学大会. 横浜, 9月.

## 高次元医用画像工学研究所

教授：鈴木 直樹 医用生体工学，医用画像工学，医用高次元画像，医用バーチャルリアリティ，生物工学，生物学

准教授：服部 麻木 医用生体工学，医用画像工学，医用高次元画像，医用バーチャルリアリティ

### 教育・研究概要

#### I. リアルタイムイメージングによる高次元医用画像の臨床応用

X線CTやMRI等の画像診断装置から得られる、生体の機能、および形態データを用いた高次元医用画像技術の開発と臨床応用に関する研究を行っている。本研究では、X線CTデータセットから再構築した骨格および骨格筋モデルをモーションキャプチャによって得られた動作データにより駆動する、ヒトの運動時の上肢、および下肢の四次元動作解析システムの開発等を行なっている。本研究は本学各講座ほか、大阪大学、北米メイヨークリニックなどとの共同研究として進められている。

#### II. 内視鏡型手術ロボットシステムの開発

経口的に腹腔内に到達し、腹腔内臓器に対して手術手技を実施するNatural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES)や、腹壁に小さな貫通孔を設けて腹腔内での手術手技を行なうSingle Port Surgery (SPS)が可能な内視鏡型手術ロボットシステムの開発を行っている。本年度は、より臨床応用に近いシステムの完成を目指し、緊急時の安全機構の開発や術者のユーザインターフェイスの改良を行なうとともに、ロボットの動作精度や遅延などの基礎的な評価を実施した。また本開発における派生した成果として手術ナビゲーションに適したカメラ、各種手術器具の開発が開始されている。

#### III. 内視鏡型手術システム・シミュレータの開発

前項の手術ロボットを用いた手術は、通常の手術手技とは操作方法が大きく異なるため、事前のトレーニングが必須となる。そこで手術ロボットシステムと同様の機能を持ったシミュレータを構築し、実機での動物実験と同等のトレーニングが行えるシステムの開発を行なっている。本年度は術野内の臓器モデルのモデリングやテクスチャを改良し、でき

るだけ実際と同様の環境下でトレーニングを実施できるようにした。また開発したシステムを用いて、複数の被験者でトレーニングを実施し、タスク完了までの時間やトレーニング中の出血量、作業中のロボットアームの軌跡の変化を測定することで本システムによるトレーニング効果の検証を行なった。

#### IV. 術中ナビゲーションシステムの開発

術中に術野の奥に存在する血管や腫瘍などを三次元形状モデルとして術野上に重ね合わせて表示し、より直感的な術中ナビゲーションが可能なシステムの開発を行なっている。本年度は第三病院手術棟内のハイテクナビゲーション手術室において、外科学講座と7例、耳鼻咽喉科学講座と5例のナビゲーション手術を実施した。外科学講座との共同研究では、これまでのシステムに短軸の立体硬性鏡を導入することで、術前の計画で設定した切除面や手術の対象部位の内部構造を立体視しながらナビゲーションすることが可能になった。また耳鼻咽喉科学講座との鼻内手術における術中ナビゲーションでは、これまでの直視の立体硬性鏡によるナビゲーションと客観画像によるナビゲーションに加えて、斜視鏡におけるナビゲーションも可能になり、鼻内手術の全行程にわたってナビゲーション情報を得ながらの手技が可能になった。

#### V. 法医学における高次元医用画像解析技術の応用

これまでに開発を行なってきた高次元医用画像解析技術を応用し、将来の新しい犯罪捜査手法、新しい裁判資料の作成手法の確立を目的とした、事件被害者のX線CTデータセットの解析を行なっている。昨年に引き続き、殺人未遂事件の被害者のX線CTデータセットを用いて被害者の受傷部位の位置、深さ、角度等の三次元的解析による鑑定を行なった。本研究は、本学法医学講座、東京地方検察庁、および警視庁との共同研究として行なわれている。

#### 「点検・評価」

昨年度に引き続き、文部科学省科学研究費・新学術領域研究（研究領域提案型）の「医用画像に基づく計算解剖学の創成と診断・治療支援の高度化」研究プロジェクトにおいて、研究成果の臨床応用として手術シミュレーションシステムや手術ナビゲーションシステムといった手術支援システムの開発を行なっている。本年度は特に手術ナビゲーションシステムについて腹部外科領域での臨床応用を目指した開発を行なった。今後もより臨床に適したシステ

ムの開発を行なっていきたいと考える。

新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) の委託事業である「内視鏡下手術支援システムの研究開発プロジェクト」は事業最終年度となり、より臨床応用に近い内視鏡型手術ロボット、およびそのトレーニングシステムの完成を目指して開発を行なった。プロジェクトとしての研究開発期間は終了したが、これまでに得られた成果を元に引き続き開発を行なっていく予定である。またシステム開発の過程で派生した手術ナビゲーション用カメラ、手術器具などについても臨床適用へ向けた開発を行なっていきたいと考える。

学内共同研究については、外科学講座、耳鼻咽喉科学講座とともに手術ナビゲーションシステムの開発を行なっている。開発と並行して第三病院手術棟のハイテクナビゲーション手術室において臨床試験を実施しており、その症例数も着実に増えている。得られた試験結果を有効に活用してそれぞれの手術領域により適したシステムの開発努力を行なっていきたいと考える。

また昨年度に引き続き、本学法医学講座、東京地方検察庁、警視庁との共同研究で、殺人事件、および殺人未遂事件における被害者の X 線 CT 画像を用いた創傷の三次元解析システムの開発を行なった。これまでの開発により、創傷と成傷器の三次元空間における相対的位置関係、角度や方向を解析することが可能になった。今後も X 線 CT 画像が持つ様々な情報を法医学領域で活用できるシステムの開発を行なっていく予定である。

また本年も現在進行中の諸研究が研究所内の活動状況とともにマスコミにて報道され、これらはこの領域の研究内容の一般の方々への啓蒙になったものと考えている。

本研究所はこれからも学内外の研究者との緊密な共同研究体制を継続していくとともに、国外の同じ領域の研究機関との良い意味での競争力の強化、国際共同研究活動の強化を目指し、今後も努力を続ける所存である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Suzuki N, Hattori A. System development for unrestricted view and 4D shape acquisition in abdominal cavity operation using virtual space. Stud Health Technol Inform 2012; 173: 506-11.
- 2) Hattori A, Suzuki N, Ieiri S<sup>1)</sup>, Tomikawa M<sup>1)</sup>, Kenmotsu H<sup>1)</sup>, Hashizume M<sup>1)</sup> (Kyushu Univ.). Train-

ing system for NOTES and SPS surgery robot that enables spatiotemporal retrospective analysis of the training process. Stud Health Technol Inform 2012; 173: 166-70.

### II. 総説

- 1) 花房昭彦 (芝浦工大), 鈴木直樹, 服部麻木. 人工臓器 最近の進歩 バイオメカニクス 人体の筋骨格モデルと医療福祉機器への応用. 人工臓器 2011; 40(3): 198-202.

### III. 学会発表

- 1) 鈴木直樹, 服部麻木, 家入里志<sup>1)</sup>, 富川盛雅<sup>1)</sup>, 剣持一<sup>1)</sup>, 橋爪誠<sup>1)</sup> (九大). 経口式手術ロボットシステムの持つべき機動性と手術環境認知能力について. 第50回日本生体医工学会大会. 東京, 4月.
- 2) 服部麻木, 鈴木直樹, 飯村慈朗, 鴻信義, 森山寛. 2つのイメージガイド手法による立体内視鏡下鼻内手術のためのナビゲーションシステムの開発. 第50回日本生体医工学会大会. 東京, 4月.
- 3) 花房昭彦 (芝浦工大), 池田知純 (職業能力開発総合大学校), 鈴木直樹, 服部麻木. 脊椎の回旋および荷重による変形を考慮可能な脊椎形状推定手法. 第50回日本生体医工学会大会. 東京, 4月.
- 4) 恩田真二, 矢永勝彦, 岡本友好, 松本倫典, 孫敬洙, 二川康郎, 藤岡秀一, 大木隆生, 鈴木直樹, 服部麻木. 多様なイメージガイド手術を可能とするハイテクナビゲーション手術室. 第111回日本外科学会定期学術集会 (誌上開催).
- 5) 鈴木直樹, 服部麻木, 家入里志<sup>1)</sup>, 富川盛雅<sup>1)</sup>, 剣持一<sup>1)</sup>, 橋爪誠<sup>1)</sup> (九大). 四次元的解析機能を持つ手術ロボットトレーニングシステム. 第30回日本医用画像工学会大会. 大田原, 8月.
- 6) 服部麻木, 鈴木直樹, 飯村慈朗, 鴻信義, 森山寛. ARを用いた鼻内手術用イメージガイド手術システム. 第30回日本医用画像工学会大会. 大田原, 8月.
- 7) 鈴木直樹, 服部麻木. 腹腔鏡下手術, SPSにおいて自由な視点を確保するための多視点カメラシステムの開発. 第20回日本コンピュータ外科学会大会. 横浜, 11月. [日コンピュータ外会誌 2011; 13(3): 206-7]
- 8) 鈴木直樹, 服部麻木, 家入里志<sup>1)</sup>, 富川盛雅<sup>1)</sup>, 剣持一<sup>1)</sup>, 橋爪誠<sup>1)</sup> (九大). ヒトの手術動作を模した内視鏡型手術ロボットシステムの開発. 第20回日本コンピュータ外科学会大会. 横浜, 1月. [日コンピュータ外会誌 2011; 13(3): 328-9]
- 9) 鈴木直樹, 服部麻木. 形状記憶合金を用いた腹腔鏡下手術, ロボット手術のための新しい縫合器具の開発. 第20回日本コンピュータ外科学会大会. 横浜, 11月. [日コンピュータ外会誌 2011; 13(3): 298-9]

- 10) 服部麻木, 鈴木直樹. 血管手術のためのナビゲーションシステムの開発. 第20回日本コンピュータ外科学会大会. 横浜, 11月. [日コンピュータ外会誌 2011; 13(3): 260-1]
- 11) 服部麻木, 鈴木直樹, 家入里志<sup>1)</sup>, 富川盛雅<sup>1)</sup>, 剣持一<sup>1)</sup>, 橋爪誠<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>九大). Retrospective 4Dイメージング機能を持った手術ロボットシミュレーションシステム. 第20回日本コンピュータ外科学会大会. 横浜, 11月. [日コンピュータ外会誌 2011; 13(3): 228-9]
- 12) 恩田真二, 岡本友好, 松本倫典, 孫敬洙, 後町武志, 二川康郎, 兼平卓, 藤岡秀一, 矢永勝彦, 鈴木直樹, 服部麻木. 膝切除に対するAugmented Reality機能の有用性について. 第20回日本コンピュータ外科学会大会. 横浜, 11月. [日コンピュータ外会誌 2011; 13(3): 258-9]
- 13) 川上秀夫(住友病院), 菅野伸彦(阪大), 三木秀宣(国立大阪医療センター), 米延策雄(国立大阪南医療センター), 服部麻木, 鈴木直樹. 歩行速度の違いが膝関節に与える影響について歩行解析システムによる検討. 第20回日本コンピュータ外科学会大会. 横浜, 11月. [日コンピュータ外会誌 2011; 13(3): 236-7]
- 14) 田村理<sup>1)</sup>, 高尾正樹<sup>1)</sup>, 三木秀宣(国立大阪医療センター), 津田晃佑(大阪府立急性期総合医療センター), 坂井孝司<sup>1)</sup>, 西井孝<sup>1)</sup>, 服部麻木, 鈴木直樹, 米延策雄(国立大阪南医療センター), 菅野伸彦<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>阪大). 脊椎動作解析における体表マーカーの有用性と問題点. 第20回日本コンピュータ外科学会大会. 横浜, 11月. [日コンピュータ外会誌 2011; 13(3): 372-3]
- 15) 花房昭彦(芝浦工大), 池田知純(職業能力開発総合大学校), 鈴木直樹, 服部麻木. 車いす座位姿勢推定システム～脊椎形状推定手法の評価～. 生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会 2011. 東京, 11月.
- 16) 恩田真二, 兼平卓, 藤岡秀一, 岡本友好, 鈴木直樹, 服部麻木. 肝胆膵外科領域に対するハイテクナビゲーション手術の有用性について. 第11回世田谷区医師会医学会. 東京, 12月.

## 臨床医学研究所

- 教授: 多田 紀夫 脂質代謝学, 高齢医学, 医学教育, 臨床栄養学, 臨床検査学  
(兼任)
- 准教授: 保科 定頼 臨床検査医学, 臨床微生物学  
(兼任)
- 准教授: 坪田 昭人 肝臓病学, 消化器病学
- 講師: 並木 禎尚 消化器病学, 臨床腫瘍学

### 教育・研究概要

#### I. 酸化ストレス誘導性の肝腫瘍原性遺伝子に関する機能解析

持続的な酸化ストレス状態で自然発症する肝腫瘍原性動物モデルを用いて, 慢性肝障害からの肝発癌の過程において酸化ストレスと関連性が強い遺伝子を網羅的・包括的遺伝子発現解析により明らかにした。その酸化ストレス誘導性肝腫瘍原性遺伝子の機能解析を行っている。

#### II. C型慢性肝炎の治療におけるトランスポーター遺伝子

C型慢性肝炎の標準的治療は, ペグインターフェロン+リバビリン併用療法である。その治療効果に及ぼす影響因子にHCVのリバビリンへの曝露がある。リバビリンが組織内に取り込まれるには, トランスポーターの存在が必要である。このトランスポーターの機能解析とその遺伝子のsingle nucleotide polymorphism(SNP)を研究し, 治療効果との関連性を検証している。

#### III. C型慢性肝炎の肝組織内microRNA/mRNAの網羅的解析

実際に治療を受けるC型慢性肝炎患者の肝組織内microRNA/mRNAを網羅的に解析し, 特徴的なmicroRNA/mRNAの機能解析を検討している。

#### IV. 次世代ナノ診断・治療を実現する「有機・無期ハイブリッド籠型粒子」の四次元精密操作(最先端・次世代研究開発支援プログラム: 並木(研究代表))

広い国民不安を引き起こすインフルエンザなどの感染症, 癌などの致死率の高い疾病に対して, 早期診断法・からだに優しい治療法を開発し, 医療の質を向上させることは我が国にとっても最重要課題の一つである。もし, 光・磁気・超音波を遠隔操作し,

薬剤の働きを自在にあやつることができれば、こうした課題を解決できる次世代技術として期待される。そこで、光・磁気・超音波のエネルギーを効率良く変換するナノサイズの極小カプセル『有機・無機ハイブリッド籠型粒子』を創生し、薬剤の集積・放出・効力を遠隔制御できる革新的ナノ医療の実現を目的に実験を重ねている。今まで「診断が難しかった病気」や「治せなかった病気」に対して「高感度迅速診断」や「からだに優しく良く効く治療」が可能となり、高齢者など弱者に優しい医療の実現は健康長寿・医療費削減・医療産業振興に貢献できると確信するからである。また、この技術をもって、創業の分野にまで貢献できることを計画している。（産業技術研究助成事業（NEDO）、基盤研究Bで築き上げた磁性ナノ粒子技術を診断・治療技術の開発に応用展開）

#### V. 血清の抗ウイルス活性分画の単離と同定

HDL ならびに血清の抗ウイルス作用を検討するため、ファージを用いて *in vitro* で実験した。

その結果、強い活性を有する血清分画を得ることができた。その単離同定を継続している。

#### VI. その他

昨年に続き、当臨床医学研究所を利用した一般研究員の研究継続も多く、以下に項目を挙げる。

- 1) 樹状細胞と腫瘍細胞を融合した融合細胞ワクチンの基礎研究
- 2) 高免疫原性細胞ワクチンと化学療法との併用による低侵襲・個別化療法の確立（文部科学省科学研究費基盤研究C）
- 3) 肝細胞がんの超早期診断法開発の臨床研究とGPC3 ペプチドワクチン臨床試験
- 4) ヘルパーT細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発（第I相臨床試験, NEDO 技術開発機構の研究分担）
- 5) Robotic surgery を用いた婦人科がん術後下肢リンパ浮腫予防手術の開発（厚労科研費第3次対がん総合戦略研究事業「QOLの向上をめざしたがん治療法の開発研究」）
- 6) 食の評価を基盤とした生活習慣病治療のための地域連携システムの構築（ちば県民保健予防基金助成金交付）
- 7) 我々の新規開発のイオン交換カラムを利用して測定可能となったLp (a) コレステロールの動脈硬化リスクの評価における意義（文部科学省科学研究費基盤研究C）

- 8) 新規抗菌薬療法による潰瘍性大腸炎の粘膜フローラの変化と治療効果：DNA 多型解析
  - 9) 卵巣明細胞癌の糖代謝機構と抗癌剤感受性との関連性についての研究
  - 10) Hibernating myocardium における収縮力低下機序の  $\alpha$ ,  $\beta$  交感神経受容体機能面からの検討
  - 11) 炎症性腸疾患患者の糞便中のデキストラン硫酸濃度と硫酸濃度の検討
  - 12) 心筋障害における可溶性LR11のバイオマーカーとしての可能性
  - 13) 血管内皮細胞におけるMMPの制御機構に関する研究
- など。

#### 「点検・評価」

今年の特記すべき事柄は当研究所構成員が関与する学会・研究会発表が年間65件を数えたということである。地味でも堅実な研究成果の醸成を考えてきた当研究所ではあるが、次第に枝葉が茂ってきた感がある。こうした研究の論文化もなされており、原著、総説を合わせて本年度の英文論文は14を数える。

平成23年度は、専任教員（専任研究員）として常勤2名、兼任2名、事務・技術職員（計3名）を中核とし運営することになったが、業務量の増加により一般研究員からの登録料を利用して、一般研究員のための補助技術員をパートで雇用した。そうした体制の中、総合診療部、消化器・肝臓内科、循環器内科、腫瘍・血液内科、臨床検査医学、糖尿病・代謝・内分泌内科、小児科、産婦人科など柏病院診療部に所属する教員が一般研究員として登録・参加し、それぞれの研究テーマに取り組み成果を上げていただいた。このことはまさに「Bench to Bed, Bed to Bench」を目標とする臨床医学研究所の真骨頂でもある。また、当臨床医学研究所は医学生ならびに2名の大学院生、6名の訪問研究生の研修の場ともなっている。また、平成23年11月4日には熱帯医学講座嘉糠洋陸教授を迎え、臨床医を対象に「第1回研究マインドを育てる柏キャンパスセミナー」が当研究所の多目的ホールで開かれた。研究マインドを持つ臨床医の育成は医療に正確性と深い洞察力を導き入れるために重要であると考えられる。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) Nemoto M, Hiki Y, Shimada K, Nakai N, Fujimoto K,



- Inoue S, Sakurada N, Kaneko H, Sugita M, Okabe M, Sasaki T. Novel hormonal delivery method using the ink-jet technology: application to pulmonary insulin therapies. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(5): 509-17.
- 2) Aizawa M, Tsubota A, Fujise K, Tatsuzawa K, Kono M, Hoshina S, Tajiri H. Clinical course and predictive factors of virological response in long-term lamivudine plus adefovir dipivoxil combination therapy for lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. *J Med Virol* 2011; 83(6): 953-61.
- 3) Kanda T, Imazeki F, Mikami S, Kato K, Shimada N, Yonemitsu Y, Miyauchi T, Arai M, Fujiwara K, Tsubota A, Takada N, Nishino T, Takashi M, Sugiura N, Kimura M, Fukai K, Yokosuka O. Occurrence of hepatocellular carcinoma was not a rare event during and immediately after antiviral treatment in Japanese HCV-positive patients. *Oncology* 2011; 80(5-6): 366-72.
- 4) Namiki Y, Fuchigami T, Tada N, Kawamura R, Matsunuma S, Kitamoto Y, Nakagawa M. Nanomedicine for cancer: lipid-based nanostructures for drug delivery and monitoring. *Acc Chem Res* 2011; 44(10): 1080-93.
- 5) Fuchigami T, Kawamura R, Kitamoto Y, Nakagawa M, Namiki Y. A magnetically guided anti-cancer drug delivery system using porous FePt capsules. *Biomaterials* 2012; 33(5): 1682-7.
- 6) Koido S, Homma S, Takahara A, Namiki Y, Komita H, Uchiyama K, Ito M, Gong J, Ohkusa T, Tajiri H. Immunotherapy synergizes with chemotherapy targeting pancreatic cancer. *Immunotherapy* 2012; 4(1): 5-7.
- 7) Aizawa Y, Yohizawa K, Aida Y, Ishiguro H, Abe H, Tsubota A. Genotype rs8099917 near the IL28B gene and amino acid substitution at position 70 in the core region of the hepatitis C virus are determinants of serum apolipoprotein B-100 concentration in chronic hepatitis C. *Mol Cell Biochem* 2012; 360(1-2): 9-14.
- 8) Iikura M, Furihata T, Mizuguchi M, Nagai M, Ikeda M, Kato N, Tsubota A, Chiba K. ENT1, a ribavirin transporter, plays a pivotal role in antiviral efficacy of ribavirin in a hepatitis C virus replication cell system. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(3): 1407-13.
- 9) Shimada K, Tachibana T, Fujimoto K, Sasaki T, Okabe M. Temporal and spatial cellular distribution of neural crest derivatives and alpha cells during islet development. *Acta Histochem Cytochem* 2012; 45(1): 65-75.
- 10) 並木禎尚. ナノサイズの磁性微粒子で放射性物質除去 - 高効率・短時間で除去・回収が可能 -. *工業材料* 2012; 60(1): 58-9.
- 11) 比企能人, 佐々木敬, 嶋田耕育, 藤本 啓, 根本昌実, 宇都宮一典. マトリゲル基底膜マトリックスを用いたマウス単離睥島の移植法と生体内培養系の確立. *慈恵医大誌* 2012; 127(2): 49-61.

## II. 総 説

- 1) Tada N, Maruyama C, Koba S, Tanaka H, Birou S, Teramoto T, Sasaki J. Japanese dietary lifestyle and cardiovascular disease. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18(9): 723-34.
- 2) Koido S, Homma S, Takahara A, Namiki Y, Tsukinaga S, Mitobe J, Odahara S, Yukawa T, Matsudaira H, Nagatsuma K, Uchiyama K, Satoh K, Ito M, Komita H, Arakawa H, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Current immunotherapeutic approaches in pancreatic cancer. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011: 267539.
- 3) Koba S, Tanaka H, Maruyama C, Tada N, Birou S, Teramoto T, Sasaki J. Physical activity in the Japan population: association with blood lipid levels and effects in reducing cardiovascular and all-cause mortality. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18(10): 833-45.
- 4) Tsubota A, Koyama T, Namiki Y, Tada N, Takahashi H. Chapter4: Novel biomedical imaging approach for detection of sentinel nodes in an orthotopic xenograft rat model of human gastric carcinoma. In: Ismaili N, editor. *Management of gastric cancer*. Rijeka: InTech, 2011. p.55-70.
- 5) 多田紀夫. セルフドクターネット ドクターQ&A 脂質異常症 (2). [http://www.selfdoctor.net/q\\_and\\_a/2011\\_11/index.html](http://www.selfdoctor.net/q_and_a/2011_11/index.html)
- 6) 多田紀夫. 脂質異常症のスキルアップ (その1) 疫学的見地から炭水化物と脂肪摂取をどう指導するか (基礎編). *New Diet Ther* 2012; 27(4): 55-60.

## III. 学会発表

- 1) 多田紀夫. 冠動脈システムの anti-ageing 老化防止のための脂質管理. 京浜リビッドクラブ講演会. 東京, 5月.
- 2) 島田紀朋, 坪田昭人, 相澤良夫, 井家麻紀子, 安達哲史, 吉澤 海, 安部 宏, 戸田剛太郎. Genotype1b の C 型慢性肝炎に対する SOC の効果規定因子の検討~新規治療を見据えて~. 第97回日本消化器病学会総会. 東京, 5月.
- 3) Tada N, Ito K, Tomono Y, Yoshida H, Hoshina S. Basic evaluation and clinical application of blood lip-

ids measurement using a point of care testing among Japanese. 79th European Atherosclerosis Society Congress (EAS 2011). Gothenburg, June.

- 4) 多田紀夫. 日常診療における血糖・脂質の包括的評価. 心血管病予防セミナー. 千葉, 6月.
- 5) 島田紀朋, 坪田昭人, 井家麻紀子, 安達哲史, 戸田剛太郎, 吉澤 海, 安部 宏, 相澤良夫. Genotype 1b の C 型慢性肝炎に対する 48 週の Peg-IFN/RBV 併用療法における宿主因子・ウイルス因子から見た治療効果規定因子の検討. 第 47 回日本肝臓学会総会. 東京, 6月.
- 6) 相澤良夫, 会田雄太, 木村貴純, 石黒晴哉, 二上敏樹, 吉澤 海, 須藤 訓, 安部 宏, 坪田昭人. G1b 高ウイルス量 C 型慢性肝炎 (CHC) のリポタンパク代謝に影響を及ぼす宿主側因子とウイルス側因子に関する検討 - 治療反応性との関連を含めて -. 第 47 回日本肝臓学会総会. 東京, 6月.
- 7) 島田紀朋, 坪田昭人, 吉澤 海, 安達哲史, 井家麻紀子, 戸田剛太郎, 安部 宏, 相澤良夫. Genotype 1b の C 型慢性肝炎に対する治療効果規定因子の検討 ~ 新規治療の登場を見据えて ~. 第 47 回日本肝臓学会総会. 東京, 6月.
- 8) 並木禎尚. 異分野技術融合による「医療・バイオ用磁性ナノ複合材料」の開発. 平成 23 年度 DNA 医学研究所・臨床医学研究所合同研究発表. 東京, 7月.
- 9) 並木禎尚. 核酸医薬などのドラッグデリバリーを目標とした磁性ナノコンポジットの創製. 第 3 回日本 RNAi 研究会. 広島, 8月.
- 10) Fuchigami T, Kawamura R, Kitamoto Y, Nakagawa M, Namiki Y. Magnetic nanoparticles/polymer porous magnetic capsule designed for cancer therapy. 62nd Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry. Niigata, Sept.
- 11) 並木禎尚. セシウム迅速除去を実現する機能性ナノ粒子. イノベーション・ジャパン 2011: 大学見本市. 東京, 9月.
- 12) 洲上輝顕, 河村 亮, 北本仁孝, 中川 勝, 並木禎尚. 磁気誘導薬剤送達システム用 FePt/ポリマー複合磁性カプセル. 第 35 回日本磁気学会学術講演会. 新潟, 9月.
- 13) Kitamoto Y, Fuchigami T, Kawamura R, Nakagawa M, Namiki Y. (Symposium "Low Invasive Diagnosis and Therapy Using Magnetism") Magnetically guided drug delivery system using magnetic capsules. 第 35 回日本磁気学会学術講演会. 新潟, 9月.
- 14) 並木禎尚, 洲上輝顕, 河村 亮, 北本仁孝, 中川 勝, 白田大介. ドラッグデリバリーシステムに利用可能な新規キャリア. バイオジャパン 2011. 横浜, 10月.
- 15) 多田紀夫. (特別講演 1) 寿命と節食. 第 33 回日本

臨床栄養学会総会・第 32 回日本臨床栄養協会総会・第 9 回大連合大会. 東京, 10月.

- 16) Fuchigami T, Kitamoto Y, Nakagawa M, Namiki Y. Size-controlled FePt/Polymer hybrid capsuled and their application to magnetic drug carriers. アジア太平洋異分野融合研究国際会議 2011 (AP-IRC 2011). 豊橋, 11月.
- 17) 多田紀夫. (教育講演) 疫学的見地から炭水化物と脂肪摂取をどう指導するか. 第 3 回日本臨床栄養協会関東地方会. 東京, 11月.
- 18) 多田紀夫. 動脈硬化予防に対する実践臨床栄養. 日本動脈硬化学会明日の動脈硬化予防を考えるシンポジウム (関東甲信越ブロック). 柏, 11月.
- 19) Kondo C, Atsukawa M, Itokawa N, Hashimoto S, Fukuda T, Matsushita Y, Kidokoro H, Katakura T, Tsubota A, Sakamoto C. Effect of fluvastatin-combined pegylated-interferon/ribavirin combination therapy on chronic hepatitis C. The Liver Meeting 2011: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 62nd Annual Meeting. San Francisco, Nov.
- 20) Fuchigami T, Kitamoto Y, Nakagawa M, Namiki Y. Magnetic capsuled with a hybrid shell composed of magnetic nanoparticles and biocompatible polymer. Softinterface International Mini-Symposium on Bio-interface -Interface between Bio and Materials- (SIMS 2012). Tsukuba, Mar.

#### IV. 著 書

- 1) 多田紀夫. 【EBN Evidence-Based Nutrition エビデンスにもとづく栄養ケア】(Part-2) 疾患別ガイドラインにおける栄養管理の位置づけと栄養ケアの実践 脂質異常症. JCN セレクト 5: EBN (Evidence Based Nutrition) エビデンスにもとづく栄養ケア (臨床栄養別冊). 東京: 医歯薬出版, 2011. p.64-75.
- 2) 多田紀夫, 白石弘美 (人間総合科学大学), 高橋敦子 (女子栄養大学). 健康 21 シリーズ 15: 脂質異常症 コレステロール・中性脂肪 (トリグリセライド) が気になる人の食事. 東京: 女子栄養大学出版部, 2011.

#### V. その他

- 1) 多田紀夫. 【続 他科医に聞きたいちょっとしたこと】糖尿病発症リスクについて. クリニシアン 2011; 58(6): 44-7.
- 2) 多田紀夫. 【虚血性心疾患 急性期から再発予防までの実地診療】治療/虚血性心疾患の最新の治療のすべて 虚血性心疾患の一次・二次予防のための非薬物療法. Med Pract 2011; 28(9): 1641-9.

## 再生医学研究部

教授：岡野ジェイムス洋尚 分子神経科学, 再生医学

### 教育・研究概要

再生医学研究部は、神経系の外傷、虚血、変性疾患等の難治性神経疾患に対する新規治療法の開発を目標に、疾患モデル動物およびiPS細胞をはじめとする幹細胞システムを用いた研究を行っている。本年度は研究室の立ち上げ、研究費の獲得および以下のプロジェクトを行った。

#### I. 遅発性小脳失調モデル動物を用いた軸索変性機序の解明

Hu 遺伝子ファミリーは神経特異的 RNA 結合タンパク質をコードしており、神経前駆細胞がニューロンに分化する際、p21, p27 等 CDK/Cyclin 抑制因子および GAP-43 などの神経分化関連因子の発現を転写後調節機構により上昇させることで神経分化を促進することが知られている。しかし、成体のニューロンにおける機能は不明であった。我々は Hu ファミリーのうち成体において発現が高い HuC 遺伝子のノックアウト (KO) マウスを作成した。HuC KO マウスは 7ヶ月齢において小脳失調症を呈し、小脳プルキンエ細胞の軸索においては球状に膨大する変性所見が観察された。この変性部位にミトコンドリア等が貯留していたことから軸索輸送の障害が疑われている。RIP-CHIP 法により HuC の標的 RNA を同定し、軸索変性と HuC との関連を解析した結果、HuC KO マウスでは複数のキネシンタンパク質の発現が低下していることが明らかとなった (科学研究費補助金 特定領域研究「脳内環境」代表研究者・岡野ジェイムス洋尚)。また、ロックフェラー大の Bob Darnell 教授との共同研究により HuD KO マウスおよび HuC KO マウスを用いて、HITS-CLIP 法により Hu タンパク質に直接結合する標的 RNA を網羅的に検索した。その結果、Hu タンパク質がグルタミン酸生成過程に関わる因子の選択的スプライシングおよび翻訳の制御を介して、脳内の神経伝達物質のレベルを規定していることが明らかになった。

#### II. ALS の病態研究

TDP-43 は家族性 ALS の原因遺伝子の一つと考えられているが、遺伝子配列に突然変異がなくても

細胞内レベルが過剰になると封入体形成が起こり、細胞死を引き起こすことが知られている。ニューロンにおいて細胞内 TDP-43 レベルを決定する発現調節メカニズムの解明を目指し、翻訳調節に関わる RNA 結合タンパク質の遺伝子を欠失したノックアウトマウスを作成した (科学研究費補助金 基盤 B 代表研究者・岡野ジェイムス洋尚)。その結果、TDP-43 の細胞内タンパク質量が翻訳レベルで制御を受けることが明らかになり、この発現調節機構の破綻が ALS のリスクとなる可能性が示唆された。また、慶應義塾大学と共同で変異型 TDP-43 遺伝子ノックインマウスを作成した。培養細胞において変異型 TDP-43 を強制発現し、高率に封入体形成および細胞死を引き起こす変異体を選択し TDP-43 遺伝子座へのノックインを行った。同ノックインマウスが運動障害を呈し、運動ニューロンの細胞質に変異型 TDP-43 を含む封入体が発現することを示した。

#### III. 幹細胞を用いた神経再生技術・非侵襲的生体イメージング技術の開発

神経外傷に対する細胞移植療法の確立を目指し、生体発光イメージングを用いた移植細胞の評価および神経再生の評価システムの開発を行った。マウスおよび小型霊長類であるマーモセットの脊髄損傷モデルを作成して、胎仔由来神経幹細胞 (ニューロスフェア) もしくは iPS 細胞から誘導した神経幹細胞の移植を行い、運動機能が改善することを示した (Yasuda et al. *Stem Cells*. 2011)。当研究室の原央子助教は新規の発光・蛍光レポーター遺伝子 (fLuc) を開発し、移植細胞に導入することにより生体発光イメージングを行い、同一固体における経時的・定量的な移植細胞の評価を可能にした (Hara-Miyauchi C. et al. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011)。この発光イメージング技術は癌の拡散および転移の評価にも利用でき、同技術を用いて、ホストの MMP-13 が局所エンドスタチンを形成し癌転移に対して抑制的に働くことが明らかにされた (Fukuda H. et al. *Br J Cancer*. 2011)。また、組織の容積変化、損傷軸索の再生を 7T 動物用 MRI (実験動物中央研究所に設置) による標準脳 VBM 解析および拡散テンソルトラクトグラフィにより非侵襲的に評価するシステムを構築した (Hikishima K. et al. *Neuroimage*. 2011)。同一個体において経時的に再生軸索を計測し、軸索伸張が運動能の回復と相関することを示した。

#### IV. ヒト疾患 iPS 細胞の作成

先天性の難治性神経疾患に対する再生研究に利用するために、患者由来 iPS 細胞の作成を行った。組み換えセンダイウイルスベクターを用いて異染性白質ジストロフィー (MLD) 患者由来線維芽細胞に山中 4 因子を導入し、アルカリフォスファターゼを発現する複数の iPS 細胞コロニーを得た。神経系細胞への分化誘導法の確立を進めるとともに、入手した 4 種類の MLD 患者由来線維芽細胞について順次 iPS 細胞の作成を行う。

#### V. ヒト疾患モデルマーマモセットの開発と応用

我が国において世界で初めて小型霊長類コモン・マーマモセットの遺伝子改変に成功し、トランスジェニック霊長類が誕生したことを受け、遺伝子改変による神経変性疾患モデルの作成を開始した。慶應義塾大・実験動物中央研究所と共同で進める神経変性疾患モデル霊長類作成プロジェクトの一環として、家族性パーキンソン病の原因遺伝子を導入したマーマモセットが作成され、PET 解析、MRI による VBM 解析、DTT 解析および行動解析により神経症状発症のモニタリングを行った。3 歳齢において中脳における組織萎縮が顕著であることが明らかになったが、現時点ではパーキンソン病症状は呈していない。また、本プロジェクトのために 7T MRI を用いた標準脳の作成 (正常マーマモセット 22 個体の平均 3D 画像データベース) および大型放射光施設 SPring-8 の Synchrotron Refraction Enhanced Tomography を用いた 3D CT/MRI 画像アトラスの作成を行った (Sera T. et al. *Open Journal of Radiology*. 2011)。

#### 〔点検・評価〕

再生医学研究部は平成 23 年 9 月に発足し、現在の構成員は教授 1 名、助教 1 名、大学院生 3 名 (うち 1 名は血管外科学から再派遣)、研究補助員 1 名、訪問研究員 1 名である。実験室、培養室のセットアップがほぼ完了し、学内外のグループと共同研究を開始した。再生医学は多くの臨床分野への応用が可能であり、今後、臨床教室との密接な共同研究により本学の研究の発展に寄与できるものと考えられる。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

1) Shiozawa S, Kawai K, Okada Y, Tomioka I, Maeda T, Kanda A, Shinohara H, Suemizu H, Okano HJ, Sotomaru Y, Sasaki E, Okano H. Gene targeting and

subsequent site-specific transgenesis at the  $\beta$ -actin (ACTB) locus in common marmoset embryonic stem cells. *Stem Cells Dev* 2011; 20(9) : 1587-99.

- 2) Hosoya M, Fujioka M, Matsuda S, Ohba H, Shibata S, Nakagawa F, Watabe T, Wakabayashi K, Saga Y, Ogawa K, Okano HJ, Okano H. Expression and function of Sox21 during mouse cochlea development. *Neurochem Res* 2011; 36(7) : 1261-9.
- 3) Takagi T, Ishii K, Shibata S, Yasuda A, Sato M, Nagoshi N, Saito H, Okano HJ, Toyama Y, Okano H, Nakamura M. Schwann-spheres derived from injured peripheral nerves in adult mice—their *in vitro* characterization and therapeutic potential. *PLoS ONE* 2011; 6(6) : e21497.
- 4) Fukuda H, Mochizuki S, Abe H, Okano HJ, Hara-Miyauchi C, Okano H, Yamaguchi N, Nakayama M, D'Armiento J, Okada Y. Host-derived MMP-13 exhibits a protective role in lung metastasis of melanoma cells by local endostatin production. *Brit J Cancer* 2011; 105(10) : 1615-24.
- 5) Yasuda A, Tsuji O, Shibata S, Nori S, Takano M, Kobayashi Y, Takahashi Y, Fujiyoshi K, Hara CM, Miyawaki A, Okano HJ, Toyama Y, Nakamura M, Okano H. Significance of remyelination by neural stem/progenitor cells transplanted into the injured spinal cord. *Stem Cells* 2011; 29(12) : 1983-94.
- 6) Sera T, Yokota H, Nakamura S, Uesugi K, Hoshino M, Yagi N, Ito T, Hikishima K, Okano HJ. Synchrotron Refraction Enhanced Tomography of an Intact Common Marmoset (*Callithrix jacchus*). *Open Journal of Radiology* 2011; 1(2) : 28-37.
- 7) Hara-Miyauchi C, Tsuji O, Hanyu A, Okada S, Yasuda A, Fukano T, Akazawa C, Nakamura M, Imamura T, Matsuzaki Y, Okano HJ, Miyawaki A, Okano H. Bioluminescent system for dynamic imaging of cell and animal behavior. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 419(2) : 188-93.
- 8) Lin Z YC, Imamura M, Sano C, Nakajima R, Suzuki T, Yamadera R, Takehara Y, Okano HJ, Sasaki E, Okano H. Molecular signatures to define spermatogenic cells in common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Reproduction* 2012; 143(5) : 597-609. Epub 2012 Feb 8.
- 9) Kuzumaki N, Suzuki A, Narita M, Hosoya T, Nagasawa A, Imai S, Yamamizu K, Morita M, Nagase H, Okada Y, Okano HJ, Yamashita JK, Okano H, Suzuki T, Narita M. Effect of  $\kappa$ -opioid receptor agonist on the growth of non-small cell lung cancer (NSCLC) cells. *Br J Cancer* 2012; 106(6) : 1148-52.

- 10) Takahashi Y, Tsuji O, Kumagai G, Hara C, Okano HJ, Miyawaki A, Toyama Y, Okano H, Nakamura M. Comparative study of methods for administering neural stem/progenitor cells to treat spinal cord injury in mice. *Cell Transplant* 2011; 20(5): 727-39.
- 11) Hikishima K, Quallo MM, Komaki Y, Yamada M, Kawai K, Momoshima S, Okano HJ, Sasaki E, Tamaki N, Lemon RN, Iriki A, Okano H. Population-averaged standard template brain atlas for the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Neuroimage* 2011; 54(4): 2741-9.

## II. 総 説

- 1) 岡野ジェイムス洋尚. 【最先端医療の進歩－臓器移植・再生医療・遺伝子治療】再生医療の進歩 脊髄損傷に対する多角的再生戦略. *小児診療* 2012; 75(1): 78-82.

## III. 学会発表

- 1) 岡野ジェイムス洋尚. 神経外傷に対する多角的再生戦略. 日本分析化学会第 60 年会. 名古屋, 9 月.
- 2) 岡野ジェイムス洋尚. 遺伝子改変コモンマウスによるヒト神経疾患モデルの開発. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会. 東京, 10 月.

## IV. 著 書

- 1) 角元恭子<sup>1)</sup>, 岡野栄之<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>慶應義塾大学), 岡野ジェイムス洋尚. 第 1 章: 運動系 第 6 節: 運動障害マウス 第 3 項: HuC ノックアウトマウス～遅発性小脳変性症モデル～. 三品昌美 (東京大学) 企画・編集. モデル動物利用マニュアル: 疾患モデル動物の作製と利用: 脳・神経疾患. 東京: エル・アイ・シー, 2011. p.111-6.

## 医用エンジニアリング研究室

教授: 古幡 博 超音波医学  
准教授: 横山 昌幸 バイオマテリアル, DDS

### 教育・研究概要

#### I. 超音波の医療応用

超音波照射による, 脳梗塞血栓溶解, 腫瘍縮退の臨床実現に関する研究を行った。特に, 先端医療開発特区に採択されている, 「急性脳梗塞系統的治療のための分野横断的診断・治療統合化低侵襲システムの開発」の実施に関し, 本学の各教室および他大学・施設と共同研究開発を実施した。

1. ラット急性脳梗塞モデルによる安全性評価 (神経病理との共同研究)

急性脳梗塞の非開通状態を招来した場合に, 血栓溶解剤 (rt-PA) と経頭蓋中周波数超音波 (500KHz) を照射したときの出血率, 浮腫, 梗塞領域の増減を評価した。超音波を照射することによる悪影響の増加は, 病理組織学的に認められなかった。

2. 頭蓋内における定在波抑制の抑制

超音波は, ヒト頭蓋内で多重反射と定在波を発生させる。ヒト頭蓋骨でのこの定在波をシュリーレン法によって画像化・定量化した。そして, 定在波を抑制するには, 超音波の変調を行うことが有効であることを明らかにした。

3. 超音波血栓成長抑制効果の研究

経皮的超音波照射が血管内血栓形成を阻害することを既に明らかにしてきた。その *in vitro* 定量法を改良して, 反射の影響のない評価システムを確立した。また, t-PA と組み合わせることでその血栓溶解作用を増強することができ, 超音波の粒子速度がその増強効果の支配的要因であることを示した。

4. 超音波生体内音響作用の研究

既に超音波による一酸化窒素 (NO) 産生をリアルタイム測定することに成功している。プローブを改良することで, 腫瘍内での NO 産生を正確に測定できるようになり, 腫瘍成長抑制との関係を示した。

#### II. 高分子ミセル薬物キャリアーシステム

薬物と造影剤をターゲティングする高分子ミセル型のキャリアーシステムを開発する。

1. 免疫応答評価

高分子ミセルはその外側にポリエチレングリコール (PEG) を有することから, PEG-修飾リボソームで知られている免疫現象である ABC 現象を引き

起こす懸念がある。ABC 現象が起こると、ターゲティング性能が顕著に低くなる。ABC 現象で典型的に見られる、2 回目の投与でキャリアーの血中濃度が減少することが、高分子ミセルでは起きないことがわかった。また、この ABC 現象の主要因として従来考えられてきた PEG 主鎖に対する抗体ではなく、PEG と疎水部の境界を認識する抗体が主たる役割を果たしていることを明らかにした。

## 2. ミセル内核の解析

高分子ミセルキャリアー内に薬物がどのような分布状態で封入されると、生体内のターゲティングを実現する安定性を示すかについては、全く情報がなかった。Spring8 の強力な放射光を用いた散乱解析によってモデル化合物のミセル内核での分布を調べると、外殻との境界にはみ出して分布している新知見が得られた。

## 3. 内核を光架橋した高分子ミセル作製

高分子ミセルは体内で解離することで長期的な蓄積毒性がないことが特長であるが、その *in vivo* で解離挙動のターゲティングへの影響が未解明である。この解明には、ミセルの大きさ、物性が通常のミセルと同一で解離しないミセルが最も有効な手段である。このために、光照射によってミセル内核が化学的に架橋するシステムを構築した。光架橋部分としてカルコン基の導入量を制御することで、1 個のミセルがほぼ完全に化学架橋したものを得ることに成功した。

## III. 画像診断用高分子造影剤の研究

合成高分子を用いて超音波と MRI 造影剤を作製し、その機能解析を行った。

### 1. 超音波造影剤

液体のパーフルオロカーボンを内部に含む高分子エマルジョンである。この液体は超音波照射によって気体に相変化し、高い超音波造影効果を示す。従来は、がん組織に浸透できるような粒径 200nm 程度のエマルジョンを作製することはできなかった。超音波洗浄機の超音波照射という容易な方法によって、従来法に比べて著しく小さな平均粒径 170~220nm のエマルジョンを形成し、マウスで従来のエマルジョンよりも高い血中循環性を得た。

### 2. MRI 造影剤

内部にガドリニウムイオンを封入した高分子ミセルを作製した。これは、マウス固形がん組織の血管透過性のために、がんターゲティングされて、T1 コントラストを高くがん部位を画像化することができる。一方、脳梗塞虚血部位では固形がんと同様に

高分子に対する血管透過性が充進することが知られていたが、脳梗塞の診断に高分子の造影剤を用いる研究は従来無かった。高分子ミセル造影剤によって、脳梗塞虚血梗塞部位が 20 分から 1 時間という短時間で、コントラスト高く造影されることを見いだした。ここで得られたコントラスト高い MRI 画像は、従来の低分子 MRI 造影剤で得られることはなかった。高分子である rt-PA が脳組織に浸透して出血を起こす危険部位を高分子の造影剤が描出することが期待される。

## IV. 研究室配属

1 名の研究室配属では、造影剤キャリアーのためのポリアミノ酸の高分子合成を行った。

### 「点検・評価」

スーパー特区研究として急性脳梗塞治療の研究を実施した。血栓溶解に対する超音波の効果を定量する *in vitro* システムが確立でき、精密な解析を実行することができた。さらに経頭蓋的な超音波の影響について新設した大型シュリーレン装置を用いることで、極めて円滑に研究を追求することができた。

同じく超音波の医療応用ではあるが、脳梗塞のみではなく、固形がんへのデリバリー増強という新しいテーマへの足がかりが得られたことは、今後の進展に大きな者であったと考える。

高分子ミセル薬物キャリアーシステムは、横山が研究開発に係わった抗がん剤システムが 4 種類臨床試験中である。この状況に鑑み、次の世代の開発のための基礎工学研究に重点をおいている。造影剤高分子ミセルが ABC 現象という免疫現象を示さない事実は、高分子ミセルがキャリアーシステムとして大変優れていることをしめす。また、この ABC 現象の解析を通じて、ABC 現象を起こす機構に関する免疫学の基礎に解明が及んだことは大きな波及効果であった。ABC 現象は細胞障害性でない、マイルドな薬物をターゲティングする今後の研究開発には、重要な点となる。(マイルドな薬物として研究している一例は、レチノイドである。) また、ミセル内核物性の解析と光架橋高分子ミセルの作製は、基礎的には重要なアプローチ・方法であるが、そのために必要な技術がかなり高度なものである。よって、その基盤が確立したことは大変有意義であると信ずる。

MRI 造影剤については固形がんと脳梗塞の MRI 造影に、大きな基盤が構築できたと信ずる。固形がんに対しては、臨床試験中の抗がん剤システムの化

学療法と画像診断を組合せた「Theranostics」のよい例として、開発する基盤が整ったと言える。また、高分子の造影剤が脳梗塞領域に短時間で高いコントラストを与えるという、今回の発見は、脳梗塞へのターゲティング型画像診断と薬物治療への高分子キャリアーシステムの応用という、全く新規の医療システムの先駆けとなる。

教育面では、数少ないながら3年生1名に研究室配属で、造影剤キャリアーのためのポリアミノ酸の高分子合成を体験・研究してもらった。体験の最初の頃は、予想に反して重合度が高くならず苦労した。医師は認可された医療システムを使う立場からのみ見ることが通常である。それとは逆に、その医療システムを創造・構築する側から眺めて研究を体験することは、希少であり貴重な体験と言える。特に、論文には報告されることが少ない、うまく行かない合成を体験し、それを克服することを経験してもらったことは重要であると考えられる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Wang Z, Fukuda T, Azuma T (Univ. Tokyo), Furuhashi H. Safety of low-frequency transcranial ultrasound in permanent middle cerebral artery occlusion in spontaneously hypertensive rats. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33(1): 23-9.
- 2) Shiraishi K, Harada Y (Kyushu Univ.), Kawano K<sup>1)</sup>, Maitani Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Hoshi Univ.), Hori K (Tohoku Univ.), Yanagihara K (Yasuda Woman's Univ.), Takigahara M (National Cancer Center Inst.), Yokoyama M. Tumor environment changed by combretastatin derivative (Cderiv) pretreatment that leads to effective tumor targeting, MRI studies, and antitumor activity of polymeric micelle carrier systems. *Pharm Res* 2012; 29(1): 178-86.
- 3) Shiraishi K, Endo R, Furuhashi H, Nishihara M (Kyushu Univ.), Suzuki R<sup>1)</sup>, Maruyama K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Teikyo Univ.), Jo J<sup>2)</sup>, Tabata Y<sup>2)</sup>, Yamamoto J<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Kyoto Univ.), Yokoyama M. A facile preparation method of a PFC-containing nano-sized emulsion for theranostics of solid tumors. *Int J Pharm* 2011; 421(2): 379-87.
- 4) 澤口能一, 王 作軍, 古幡 博. 超音波は血栓成長を抑制する 血栓成長抑制・再開塞予防の可能性. *超音波医* 2011; 38(5): 549-55.
- 5) 栓溶解療法への展望 現状から近未来へ. *医のあゆみ* 2011; 238(2): 189-95.
- 6) 古幡 博. 【最新 超音波診断データブック】超音波診断装置の安全性の確保. *臨画像* 2011; 27(4月増刊): 6-9.
- 7) Yokoyama M. Clinical applications of polymeric micelle carrier systems in chemotherapy and image diagnosis of solid tumors. *J Expe Clin Med* 2011; 3(4): 151-8.

### III. 学会発表

- 1) Yokoyama M, Shiraishi K, Kawano K<sup>1)</sup>, Maitani Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Hoshi Univ.). Theranosis with a polymeric micelle carrier system. 2011 Annual Spring Meeting of the Polymer Society of Korea. Daejeon, Apr.
- 2) 古幡 博. (特別講演Ⅱ) 次世代脳神経超音波治療への挑戦の展望. 第20回京都脳神経・脈管超音波セミナー. 京都, 4月.
- 3) 白石貢一, 加藤順一<sup>1)</sup>, 大川春樹<sup>1)</sup>, 橋本和彦<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>工学院大学), 伊東聖訓<sup>2)</sup>, 遊佐真一<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>兵庫県立大学), 横山昌幸. 光架橋可能なカルコン誘導体を用いる内核架橋高分子ミセルの作製. 第60回高分子学会年次大会. 大阪, 5月.
- 4) Mitsumura H, Sengoku R, Kono Y, Morita M, Furuhashi H, Mochio S. Very early recanalization after systemic thrombolysis monitoring by transcranial color flow imaging. 16th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Munich, May.
- 5) Yoshikazu S, Wang Z, Furuhashi H. Ultrasound can control embolus growth. 16th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Munich, May.
- 6) 古幡 博. (日本超音波医学会第10回教育セッション) 超音波の医学生物学的安全性-超音波治療の視点から-. 日本超音波医学会第84回学術集会. 東京, 5月.
- 7) 白石貢一, 遠藤怜子, 王 作軍, 青木伊知男<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>放医研), 横山昌幸. 急性脳梗塞 tPA 治療時における出血リスクの高分子ミセル MRI 造影剤による評価. 第6回日本分子イメージング学会学術集会. 神戸, 5月.
- 8) 白石貢一, 増田昌子<sup>1)</sup>, 橋本和彦<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>工学院大), 真田雄介<sup>2)</sup>, 櫻井和朗<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>北九州市立大学), 横山昌幸. 薬物封入高分子ミセルの構造解析と放出挙動. 第27回日本 DDS 学会学術集会. 東京, 6月.
- 9) Shiraishi K, Ma H<sup>1)</sup>, Kawano K<sup>1)</sup>, Maitani Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Hoshi Univ.), Yokoyama M. Effect of inner core character of polymeric micelles on ABC phenomenon. 38th Annual Meeting and Exposition of the Con-

### II. 総 説

- 1) 古幡 博. 【超音波治療の最前線】次世代超音波血

trolled Release Society. National Harbor, July.

- 10) Shiraishi K, Endo R, Wang A, Aoki I (National Institute of Radiological Sciences), Yokoyama M. Polymeric micelle MRI contrast agent detects hemorrhagic risk of t-PA leakage in acute ischemic stroke. 2011 World Molecular Imaging Congress. San Diego, Sept.
- 11) 白石貢一, 真田雄介<sup>1)</sup>, 櫻井和朗<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>北九州市立大学), 横山昌幸. 薬物封入高分子ミセルの詳細な構造解析と薬物と高分子の相互作用. 第60回高分子討論会. 岡山, 9月.
- 12) Yokoyama M, Shiraishi K, Kawano K<sup>1)</sup>, Maitani Y<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Hoshi Univ.) Targeted diagnosis and therapy using polymeric micelle carriers. 14th Asian Chemical Congress 2011. Bangkok, Sept.
- 13) Mitsumura H, Sakuta K, Furuhashi H, Mochio S. Diagnostic ability of right-to-left shunt in intracranial vertebral artery by transcranial color flow imaging. 15th Neurosonology Research Group Meeting. Beijing, Oct.
- 14) 東 隆 (東京大学), 荻原 誠<sup>1)</sup>, 窪田 純<sup>1)</sup>, 佐々木 明<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>日立メディコ), 梅村晋一郎 (東北大学), 古幡 博. 血栓溶解/血流画像撮像用治療・モニタリング一体型超音波プローブの開発. 第14回日本栓子検出と治療学会. 仙台, 11月.
- 15) 清水 純, 遠藤怜子, 古幡 博, 福田隆浩, 稲垣卓也, 羽野 寛, 浅見玲衣<sup>1)</sup>, 川畑健一<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>日立製作所), 横山昌幸. 血栓溶解への新しい技術 Superheated Perfluorocarbon Nanodroplet の安全性評価. 第14回日本栓子検出と治療学会. 仙台, 11月.
- 16) 澤口能一, 王 作軍, 古幡 博. 超音波による血栓成長抑制-血栓成長抑制・再開塞予防の新規アプローチ. 第14回日本栓子検出と治療学会. 仙台, 11月.
- 17) 遠藤 薫<sup>1)</sup>, 古賀政利<sup>1)</sup>, 佐藤和明<sup>1)</sup>, 鈴木理恵子<sup>1)</sup>, 山本晴子<sup>1)</sup>, 豊田一則<sup>1)</sup>, 古幡 博, 峰松一夫<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>国立循環器病センター). 経頭蓋カラードプラ法における探蝕子頭部固定具の開発. 第14回日本栓子検出と治療学会. 仙台, 11月.
- 18) 横山昌幸. 新薬アップデート ドラッグデリバリーシステム. 第11回オンコロジーセミナー. 東京, 11月.
- 19) 横山昌幸. 高分子ミセルキャリアー, その長所と短所. 東京女子医科大学櫻井靖久名誉教授追悼シンポジウム「医学・薬学・工学の融合を目指して」. 東京, 12月.

## V. その他

- 1) 横山昌幸. 追悼 櫻井靖久先生. Drug Delivery Syst 2011 ; 26(2) : 135-7.
- 2) 横山昌幸. 学会印象記 シンポジウム 2010 “革新

的医療を創出する DDS 開発戦略”. Drug Delivery Syst 2011 ; 26(2) : 158-9.



## 薬物治療学研究室

教授：景山 茂 臨床薬理学，糖尿病，高血圧，レギュラトリーサイエンス

### 教育・研究概要

当研究室は1995年7月に発足した。研究室の名称を臨床薬理学ではなく薬物治療学とした。わが国では臨床薬理学という新薬開発のための臨床試験，すなわち治験を中心に扱う分野であるという認識が一部にある。当研究室では，治験に特に重点を置くのではなく，薬物治療学が中心となるアカデミアにおける臨床薬理学を実践することが主旨である。そこでこの名称を発足時より採用した。

### I. スタチン類の有害事象を検討するケース・コホート研究

スタチン類（HMG-CoA 還元酵素阻害薬）は高脂血症治療薬として広く使用されているが，横紋筋融解症等の筋障害や肝障害，腎障害などの副作用を有する。そこで，各種スタチンの日本人における筋・肝・腎に関する有害事象の発生割合と血清脂質への効果を明らかにし，これらを異なるスタチン間で比較する大規模なケース・コホート研究のパイロットスタディを3つの大学病院等の基幹病院において行い終了した。本研究では，対象患者集団（コホート）のうち，有害事象の有無については対象患者全員について情報を得るが，これ以外の詳細な情報についてはイベントのあったケースとランダムに抽出された一部の非ケース（対象集団の約5%からなるサブコホート）から得るケース・コホート研究のデザインを採用した。

現在はスタチン使用者を68施設から約7,000人の登録を得て大規模な調査を行い，現在論文を作成している。

### II. 降圧薬に関する大規模臨床試験

日本人におけるカルシウム拮抗薬といずれの降圧薬との併用が望ましいかを検証する大規模臨床試験（Optimal Combination of Effective Antihypertensives Study, OCEAN Study）のパイロット試験を終了し，論文を発表した。

### III. 治験に関する活動

本学では1999年2月に治験管理室が開設された。

現在7名の臨床研究コーディネーターが活動している。臨床研究コーディネーターは当初治験コーディネーターといわれていたが，現在は治験に留まらず臨床研究全般を扱うように努めている。また，本学の治験実施体制が新GCPに適合するよう各種の整備を行い，2003年以来，新規依頼の治験のすべてに治験コーディネーターを導入することができた。

厚生労働省は2007年度に「新たな治験活性化5カ年計画」を策定し，治験環境の整備・充実を図り，国際競争力のある研究開発環境を整備することを目的として，治験拠点病院活性化事業を行った。このプログラムにより，CRCを増員強化し，従来設けていなかった職種であるデータマネジャーを新たに雇用した。また，治験の手続きのIT化を行っている。

### 「点検・評価」

#### 1. 研究

F3病棟にclinical laboratoryがあり，ここで患者あるいは健常者を対象に高血圧の治療薬に関する人体薬理学的研究を行っていた。2003年4月に当研究室はF3病棟から外来棟（6A）に移転したため，従来のようなヒトを対象とした研究の継続は困難となった。このような状況を踏まえ，研究活動の中心を降圧薬に関する臨床試験へと変更した。その後，研究対象に薬剤疫学研究を加えた。

薬剤疫学研究である「糖尿病を伴った高血圧における降圧薬の使用実態」に関する研究は終了し論文を発表した。その後，スタチン類に関する研究を行い，現在論文を作成している。

臨床試験，薬剤疫学研究いずれも多くの施設の参加と長い期間を要する研究である。

#### 2. 教育

臨床薬理学の講義は1995年度までは6年生を対象に年間6コマ行われていた。これが1996年度から9～10コマに増やされ内容も充実してきた。ところが，1998年度から突然臨床薬理学の講義が廃止されてしまった。2001年度より薬物治療学として4コマの講義が復活し，2010年度からは8コマに増え充実してきた。薬物療法抜きでの現代医療は考えられない中では，臨床薬理学は卒前教育では必須と思われる。

研究室配属に替えて選択実習の学生を受け入れて臨床試験およびEBMの教育を行っている。

#### 3. 臨床試験支援センターの運営

2008年3月に治験管理室はB棟2階からC棟地下1階へ移転し，名称は臨床試験支援センターと改称された。

2011年度は治験コーディネーター7名、臨床試験支援センター専属の事務局員3名が活動しており、当院における治験実施の環境は満足すべき状況にある。また、支援対象を治験に限らず、臨床研究全般を推進する施設に発展すべく、自主研究の支援も行っている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Saito I<sup>1)</sup>, Suzuki H (Saitama Medical School), Kageyama S, Saruta T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Keio Univ.). Treatment of hypertension in patients 85 years of age or older: a J-BRAVE substudy. Clin Exp Hypertens 2011; 33(5): 275-80.
- 2) Kageyama S, Ueda S (Ryukyuu Univ), Mochizuki K (Mochizuki Clin.), Miyakawa M (Miyakawa Clin.), Sugawara M (Sugawara Clin.), Nakayama M (Nakayama Clin.), Ohashi Y (Tokyo Univ.), Saito I<sup>1)</sup>, Saruta T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Keio Univ.); OCEAN Study Group. Optimal Combination of Effective ANThypertensives (OCEAN) study: a prospective, randomized, open-label, blinded endpoint trial - rationale, design and results of a pilot study in Japan. Hypertens Res 2012; 35(2): 221-7.
- 3) Kadokura T<sup>1)</sup>, Saito M<sup>1)</sup>, Utsuno A<sup>1)</sup>, Kazuta K, Yoshida S<sup>1)</sup>, Kawasaki S<sup>1)</sup>, Nagase I<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Astellas Pharma), Kageyama S. Ipragliflozin (ASP1941), a selective sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor, safely stimulates urinary glucose excretion without inducing hypoglycemia in healthy Japanese subjects. Diabetology International 2011; 2(4): 172-82.
- 4) 渡邊裕司 (浜松医大), 景山 茂, 楠岡秀雄<sup>1)</sup>, 小野俊介 (東大), 齊藤和幸<sup>2)</sup>, 磯部 哲 (慶應大), 掛江直子<sup>3)</sup>, 栗原千絵子 (放射線医学総合研究所), 作広卓哉<sup>4)</sup>, 青木 寛<sup>4)</sup>, 辻出清和<sup>4)</sup>(<sup>4</sup>日本製薬工業協会), 鍋岡勇造 (中外製薬), 森下典子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>大阪医療センター), 鈴木千恵子 (聖隷浜松病院), 可知茂雄 (浜松医大), 竹原健二<sup>3)</sup>(<sup>3</sup>国立成育医療センター), 辻本好子 (ささえあい医療人権センター), 近藤恵美子<sup>2)</sup>, 小森有希子<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>医薬品医療機器総合機構). 治験に係る健康被害発生時の被験者保護と補償実態調査を踏まえた情報提供のあり方の提言. 臨評価 2011; 39(1): 5-29.

### III. 学会発表

- 1) 数田健一<sup>1)</sup>, 齊藤正子<sup>1)</sup>, 門倉 健<sup>1)</sup>, 吉田 哲<sup>1)</sup>, 宇都野睦<sup>1)</sup>, 川崎重典<sup>1)</sup>, 長瀬逸郎<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>アステラス製

薬). 景山 茂. 新規 SGLT2 選択的阻害薬 ASP1941 の日本人健康成人男性における安全性, 薬物動態及び薬力学の検討 第 I 相試験結果. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会. 札幌, 5 月. [糖尿病 2011; 54 (Suppl.1): S97]

- 2) 景山 茂, 古閑 晃 (日本イーライリリー), 望月真弓 (慶應大). (シンポジウム 2: 薬剤疫学の必要性と薬剤疫学者の養成) 日本薬剤疫学会認定ファーマコビジランススペシャリストの発足を旨して. 日本薬剤疫学会第 17 回学術総会. 東京, 11 月. [日本薬剤疫学会第 17 回学術総会抄録集 2011; 38]
- 3) 大場延浩<sup>1)</sup>, 折井孝男 (NTT 東日本関東病院), 景山 茂, 北村正樹, 久保田潔<sup>1)</sup>, 蔵田英明, 古閑 晃 (日本イーライリリー), 佐藤嗣道<sup>1,2)</sup> (<sup>1</sup>東大), 椎名恵美子<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>DSRU Japan), 下堂蘭権洋 (鹿兒島大), 松井研一 (シミック), 八重ゆかり (聖路加看護大), 山口拓洋 (東北大), 吉田 博. スタチン系薬剤に関する薬剤疫学研究 (JSS): 粗発生率と粗率比の推定. 第 17 回日本薬剤疫学会学術総会. 東京, 11 月. [日本薬剤疫学会第 17 回学術総会抄録集 2011; 46-7]
- 4) 古閑 晃 (日本イーライリリー), 甲斐靖彦 (参天製薬), 景山 茂, 久保田潔<sup>1)</sup>, 津谷喜一郎<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>東大), 西 利道 (大原薬品工業), 前田 玲 (米国製薬工業協会), 政田幹夫 (福井大), 宮川 功 (武田薬品工業). 米国における Postmarketing Requirement と日本の市販後の研究比較と提言 タスクフォースからの提言. 第 17 回日本薬剤疫学会学術総会. 東京, 11 月. [日本薬剤疫学会第 17 回学術総会抄録集 2011; 104-5]

### V. その他

- 1) 景山 茂. 分担研究報告書 治験制度の課題に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 治験に係る健康被害発生時の被験者保護に関する研究: 平成 22 年度総括・分担研究報告書 2011; 31-3.

## 分子疫学研究室

教授：栗原 敏  
(兼任)

准教授：浦島 充佳 癌分子分類, 臍帯血研究,  
疾病素因, 統計学

### 教育・研究概要

#### I. 研究内容

人は同じように見えても、ある人は病気になり、ある人は病気にならない。また同じ病名でも、病理組織像が同じでも、ある患者は治癒し、ある患者は不幸な転帰をたどる。これは、実験研究だけでは解明されないし、かといって個々の患者を診療しているだけでも氷解するものではない。そこで我々は分子生物学と疫学を融合させ、新しい臨床研究の分野を切り開くことにより、この点を解明していく。特に数年間ビタミンDとその受容体遺伝子多型解析、ゲノム研究を含めた病気の分子分類を研究室のメインテーマとする。

分子疫学はあくまで手法である。大学院生には個別にテーマを与え、分子疫学的手法を駆使して世界に発信できるエビデンスを構築してもらう。その過程で、仮説設定、研究デザイン、研究計画書、データモニター、統計ソフト(STATA)を用いての解析、英語論文作成を体験する。並行して、週に1回のラボミーティングにより疫学、生物統計学の基礎、プレゼンテーション能力、コミュニケーション能力、英語能力を養わせる。

#### II. 研究課題

##### 1. 介入研究

ビタミンDを用いた二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験

- 1) 肺癌患者を対象とした術後再発予防試験(ビタミンD受容体遺伝子解析含)
- 2) 消化器癌患者を対象とした術後再発予防試験(ビタミンD受容体遺伝子解析含)
- 3) 卵巣癌患者を対象とした術後再発予防試験(ビタミンD受容体遺伝子解析含)
- 4) 頭頸部癌患者を対象とした術後再発予防試験(ビタミンD受容体遺伝子解析含)
- 5) パーキンソン病神経症状改善試験(ビタミンD受容体遺伝子解析含)
- 6) アトピー性疾患発症抑制試験
- 7) 喘息発症予防試験

- 8) ステロイド吸入未使用患者喘息発作予防試験
- 9) 喘息発作予防試験

##### 2. 観察研究

- 1) DNAコピー数多型が糖尿病患者の腎合併症に及ぼす影響
  - 2) 臍帯血中ビタミンD濃度と出生時体重の関係
  - 3) 双胎児研究
  - 4) 癌のCGHチップ研究
- ##### 3. グローバルヘルス
- 1) 新興感染症(新型インフルエンザなど)の数理モデル
  - 2) 災害後のメンタルヘルス

#### III. 教育活動

1. 平成23年度慈恵クリニカルリサーチコース  
学内だけでなく学外も対象とし、臨床研究の方法論に関して11回(1回2時間)にわたり夜間セミナーを行った。
2. バイオセキュリティ2011開催

#### IV. 国家安全保障への関与

昨今のテロ、戦争、新興再興感染症を鑑みると国家が国民の安全を保障できるインフラ整備も急務である。当研究室ではパブリックヘルスの立場から、内閣官房危機管理官アドバイザーをしている。

#### 「点検・評価」

平成23年度は分子疫学研究室が発足して3年目の年であった。平成24年度の目標は、

1. ビタミンDの臨床試験を推進する。
2. コピー数多型をゲノム網羅的に探索し、疾病との関係を分子疫学的手法をもってあきらかにする。
3. グローバル・ヘルスの選択授業を開始した。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) Kakuda W, Abo M, Shimizu M, Sasanuma J, Okamoto T, Yokoi A, Taguchi K, Mitani S, Harashima H, Urushidani N, Urashima M. A multi-center study on low-frequency rTMS combined with intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis in post-stroke patients. J Neuroeng Rehabil 2012; 9(1): 4.
- 2) Hama T, Norizoe C, Suga H, Mimura T, Kato T, Moriyama H, Urashima M. Prognostic significance of vitamin D receptor polymorphisms in head and neck

squamous cell carcinoma. PLoS ONE 2011 ; 6(12) : e29634.

- 3) Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, Murakami M, Kawasaki K, Noya M, Takahashi D, Urashima M. 25-hydroxyvitamin D, vitamin D receptor gene polymorphisms, and severity of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012 ; 27(2) : 264-271.
- 4) Suzuki M, Hashimoto M, Yoshioka M, Murakami M, Kawasaki K, Urashima M. The odor stick identification test for Japanese differentiates Parkinson's disease from multiple system atrophy and progressive supra nuclear palsy. *BMC Neurol* 2011 ; 11 : 157.
- 5) Yoshimura N, Goda K, Tajiri H, Yoshida Y, Kato T, Seino Y, Ikegami M, Urashima M. Diagnostic utility of narrow-band imaging endoscopy for pharyngeal superficial carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011 ; 17(45) : 4999-5006.
- 6) Hama T, Yuza Y, Suda T, Saito Y, Norizoe C, Kato T, Moriyama H, Urashima M. Functional mutation analysis of EGFR family genes and corresponding lymph node metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2012 ; 29(1) : 19-25.
- 7) Yokote K, Shimano H, Urashima M, Teramoto T. Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: LIVES study and subanalysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011 ; 9(5) : 555-62.
- 8) Kaise M, Miwa J, Tashiro J, Ohmoto Y, Morimoto S, Kato M, Urashima M, Ikegami M, Tajiri H. The combination of serum trefoil factor 3 and pepsinogen testing is a valid non-endoscopic biomarker for predicting the presence of gastric cancer : a new marker for gastric cancer risk. *J Gastroenterol* 2011 ; 46(6) : 736-45.
- 9) Akiyama N, Segawa T, Ida H, Mezawa H, Noya M, Tamez S, Urashima M. Bimodal effects of obesity ratio on disease duration of respiratory syncytial virus infection in children. *Allergol Int* 2011 ; 60(3) : 305-8.

## II. 総 説

- 1) 浦島充佳. 感染症数理モデル R0 伝播指数 : Reproductive number. *日小児科医学会報* 2011 ; (42) : 93-8.
- 2) 秋野裕信, 辻村 晃, 大口尚基, 北川育秀, 瀬川直樹, 玉田 聡, 辻 秀憲, 渡部明彦, 浦島充佳, 奥山明彦, 勝岡洋治, 松田公志, 横山 修, 大阪北陸 maleLUTS 研究会. OAB を伴う前立腺肥大症患者の夜間頻尿に対する  $\alpha$  遮断薬とイミダフェナシンの併用効果に関する臨床研究 Good Night Study. *日泌会誌*

2012 ; 103(2) : 300.

- 3) 堤 祐介, 讚井將満, 下島 哲, 浦島充佳. 血清ビタミン D 濃度と周術期心臓血管手術患者の重症度との関連について. *日集中医誌* 2012 ; 19(Suppl.) : 280.
- 4) 浦島充佳. 最新のビタミン D 臨床研究が拓くその多彩な効用 感染症, アレルギー, 神経難病, 癌, 循環器疾患など骨疾患だけではない新たな可能性. *ビタミン* 2012 ; 86(2) : 127.
- 5) 浦島充佳. 統計学シリーズ クラスターする子どもの白血病 (解説). *東京小児医学会報* 2011 ; 30(2) : 69-73.
- 6) 浦島充佳. 【大災害と母子保健】原子力発電所事故による放射線の環境影響と母子保健 チェルノブイリ原発事故の経験から考える子どもへの放射線影響. *母子保健情報* 2011 ; (64) : 85-9.
- 7) 浦島充佳. 放射線被曝と健康障害. *日成人病 (生活習慣病) 会誌* 2012 ; 38 : 32.
- 8) 瀬川孝昭, 小澤綾子, 掛川大輔, 江間彩子, 秋山直枝, 千葉博胤, 浦島充佳. 富士市における高煙突からの煙と気管支炎・肺炎・気管支喘息の罹患について. *日小児アレルギー会誌* 2011 ; 25(3) : 538.
- 9) 桐田暁子, 原 詳子, 松浦知和, 斉藤勝也, 永妻啓介, 上竹慎一郎, 瀬嵐康人, 高木一郎, 相沢良夫, 浦島充佳, 池田 均, 小嶋聡一. 肝障害患者における血漿 LAP 断片量の治療応答性確認と生検組織を用いた免疫組織学的検証 (会議録). *肝臓* 2011 ; 52(Suppl.1) : A358.
- 10) 林 孝彰, 葛貫悟司, 浦島充佳, 山田 尚, 敷島敬悟, 常岡 寛. 常染色体優性視神経萎縮の 5 家系に対する OPA1 および OPA3 遺伝子変異検索. *日眼会誌* 2011 ; 115(臨増) : 287.

## III. 学会発表

- 1) Urashima M, Shimano H, Yokote K, Saito Y, Teramoto T. Association of high-density lipoprotein cholesterol levels in pitavastatin treatment with risk of cardio-cerebrovascular events in Japanese patients with dyslipidemia : analysis from the LIVES extension. ACC (American College of Cardiology) 2011. New Orleans, Apr.
- 2) Urashima M, Shimano H, Yokote K, Saito Y, Teramoto T. Risk Factors for cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated with pitavastatin : analysis from the LIVES extension cohort study. 第 75 回日本循環器病学会総会・学術集会. 横浜, 6 月.
- 3) Urashima M. Workshop on disease detection and surveillance : enhancing public and veterinary health networks to combat infectious disease and bioterrorism. ASEAN Regional Forum (ARF). Manila, Sept.

- 4) Urashima M. Human recovery in disasters: integrating health, housing, economy, education and environment. National Academy of Science, Institute of Medicine, Disaster Roundtable Workshop. Washington DC, Mar.

#### IV. 著 書

- 1) 浦島充佳. 放射能汚染 ほんとうの影響を考える: フクシマとチェルノブイリから何を学ぶか. 京都: 化学同人, 2011.

#### V. その他

- 1) Urashima M. Global Health Leadership Forum (University of California, Berkeley). Berkeley, Apr.  
2) Urashima M. Program for Leading Innovation in Health Care Delivery and Education (Harvard Medical School). Boston, June.

## 臨床疫学研究室

准教授: 松島 雅人 疫学, 臨床疫学, 内科学, 総合診療医学, 家庭医療学, 糖尿病学

### 教育・研究概要

臨床疫学研究室は, 平成 21 年度に新設された新たな研究室で, 日常臨床で生ずるさまざまな疑問を疫学的手法にて解決する臨床疫学を軸として, 研究, 教育を行っている。

研究分野は, 従来の疾病中心型の臨床研究のトピックにとらわれず, 医療コミュニケーション, 医療の質評価, 行動科学, 質的研究等が含まれている。さらに医療の最前線であるにもかかわらずエビデンスが不足しているプライマリケア, 家庭医療学分野でのエビデンス生成を目指している。プライマリケアリサーチネットワークあるいは practice based research network の構築は学外医療人との共同研究や研究支援によって達成されつつある。

卒前教育では妥当で効率的な医療を行える医師を養成する一環として Evidence-based Medicine 方法論教育を行っている。卒後教育は大学院教育として臨床研究の方法論および生物統計学手法の実践を中心とした教育活動を行っている。特に地域医療を担っている医療人を対象に社会人大学院生を積極的に受け入れている。また文部科学省にて採択された医療人 GP「プライマリケア現場での臨床研究者の育成」プログラムをシステムとして継続し, 新たに「プライマリケアのための臨床研究者育成プログラム」を設立し, プライマリケアを担う若手医師を clinician-researcher として育成している。

### I. 研究課題

1. Assessment of Chronic Illness Care (ACIC)  
日本語版作成についての研究およびプライマリ・ケアセッティングにおける糖尿病専門医と非糖尿病専門医の糖尿病診療システム比較調査

本研究は糖尿病専門医と非糖尿病専門医を対比させつつ, 日本におけるプライマリ・ケアセッティングでの糖尿病診療システムの現状を明らかにすることを目的としている。具体的には, 米国で 1990 年代に開発された慢性疾患に共通するケアシステムである Chronic Care Model (CCM) に着眼し, その評価基準である Assessment of Chronic Illness

Care (ACIC) の日本語訳を開発するとともに、それを用いて2群における慢性疾患ケアのシステムの違いの有無を明らかにする。また、この結果から日本における慢性疾患ケアの問題点について考察し、今後の非糖尿病専門医の糖尿病の診療質改善を行うための方略を検討している。ほぼ解析が終了し、論文執筆の準備段階となっている。

## 2. PEI (Patient Enablement Instrument) の日本語翻訳とその信頼性・妥当性の検討

医療のアウトカム指標についてさまざまな質問紙が開発されてきてはいるが、特にプライマリケア分野ではその測定指標が不足していると言われている。患者満足度調査用の質問紙は、アウトカムについての患者の認識を表すものではあるが、実際にはその構造は医療ケアの供給に関連した期待度を測定していると考えられる。医療による健康度の上昇を測定しているわけではない。PEI (Patient Enablement Instrument) は、英国において開発された指標で、患者が自身の健康や“病い”を理解し対処する能力を測定するものである。本研究では、これを原著者の許可を得て翻訳→逆翻訳というプロセスを経て日本語版を開発し、その妥当性・信頼性を検討した。

## 3. 在宅高齢者コホート研究

わが国では、高齢者数は増加（現在年間死亡者数108万人→2038年には170万人）しているが、一方、病院数は減少（現在病院看取り80万人）している。したがって今後ますます在宅医療の必要性が増してくることが予想される。しかし在宅医療に関する研究は十分とは言えず、増加していく在宅死についてその現状や予測因子を前向きに検討したデータは存在しない。また高齢者の2型糖尿病患者は至適血糖コントロールが一般成人と異なる可能性があるが、これまで十分に検討されていない。これらを明らかにするため、世界で初となる在宅医療を受ける高齢者をその導入時から追跡する前向きコホート研究を開始するべく practice based research network を構築し、計画を開始した。本研究は、文部科学省科学研究費補助金基盤研究の助成に採択された。

### 〔点検・評価〕

#### 1. 教育

##### 1) 卒前教育

コース医療情報・EBMの4年生ユニット Evidence-based Clinical Practice を担当

##### 2) 卒後教育

##### (1) 学内

大学院共通カリキュラム「医療統計学」90

分×15回

- ① 統計学の基礎（推定と検定、変数の尺度、平均と分散）
  - ② 確率変数と確率分布（2項分布、正規分布）
  - ③ 推定（中心極限定理、信頼区間）検定、検定の概念、母平均の検定、母比率の検定、2群間の平均値の検定
  - ④ 比率の検定（ $\chi^2$ 検定とFisher検定、オッズ比とリスク比）
  - ⑤ ノンパラメトリック検定（Wilcoxon符号順位検定とWilcoxon順位和検定）、分散分析
  - ⑥ 回帰分析と相関係数
  - ⑦ 生命表分析、サンプルサイズ
  - ⑧ 重回帰分析とロジスティック回帰分析
- (2) 学外

クリニカルリサーチコース「生物統計コース」  
全10回（計20時間）

プライマリケアのための臨床研究者育成プログラム e-learning コース

- ① EBMから始まる臨床研究コース（総講義時間：321分）
- ② 疫学・臨床研究コース（総講義時間：390分）
- ③ 生物統計学コース（総講義時間：685分）
- ④ 家庭医療学コース（総講義時間：93分）
- ⑤ 質的研究コース（総講義時間：172分）
- ⑥ 研究倫理コース（総講義時間：88分）
- ⑦ 臨床研究実践コース（各自の研究テーマについての指導）

ワークショップ

- |              |  |
|--------------|--|
| 2011/4/16～17 | H22年度生第3回ワークショップ（研究プロトコル発表と質的研究セミナー）       |
| 2011/5/21～22 | H23年度生第1回ワークショップ                           |
| 2011/10/8～9  | H23年度生第2回ワークショップ（リサーチクエスション発表とアンケート作成セミナー） |
| 2011/11/6    | H22年度生第4回ワークショップ（中間研究発表会）                  |
| 2012/2/18～19 | H23年度生第3回ワークショップ（研究プロトコル発表と質的研究セミナー）       |

#### 2. 研究

「PEI (Patient Enablement Instrument) の日本語翻訳とその信頼性・妥当性の検討」は論文化し現在投稿中である。在宅高齢者コホート研究が計画され、文部科学省科学研究費補助金基盤研究の助成に

採択された。「Assessment of Chronic Illness Care (ACIC) 日本語版作成についての研究およびプライマリ・ケアセッティングにおける糖尿病専門医と非糖尿病専門医の糖尿病診療システム比較調査」データ収集が終了し、解析が開始された。また4)、5)についてはデータ収集が終了し解析中である。

### 3. 研究課題

- 1) PEI (Patient Enablement Instrument) の日本語翻訳とその信頼性・妥当性の検討
- 2) Assessment of Chronic Illness Care (ACIC) 日本語版作成についての研究およびプライマリ・ケアセッティングにおける糖尿病専門医と非糖尿病専門医の糖尿病診療システム比較調査
- 3) 在宅高齢者コホート研究
- 4) 健診受診者の心理的負担度についての研究
- 5) プライマリケアでの喫煙関連慢性疾患患者と主治医の喫煙に関する意識のギャップ (patient-physician gap) についての横断研究

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Hosoya T, Matsushima M, Nukariya K, Utsunomiya K. The relationship between the severity of depressive symptoms and diabetes-related emotional distress in patients with type 2 diabetes. *Intern Med* 2012; 51(3) : 263-9.
- 2) Date T, Yamane T, Yamashita S, Matsuo S, Matsushima M, Inada K, Taniguchi I, Yoshimura M. Paradoxical clearance of natriuretic peptide between pulmonary and systemic circulation : a pulmonary mechanism of maintaining natriuretic peptide plasma concentration in obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(1) : 14-21.
- 3) Hayashi N, Matsushima M, Yamamoto T, Sasaki H, Takahashi H, Egawa S. The impact of hypertriglyceridemia on prostate cancer development in patients aged  $\geq 60$  years. *BJU Int* 2012; 109(4) : 515-9.
- 4) Nakayama M, Sato T, Miyazaki M, Matsushima M, Sato H, Taguma Y, Ito S. Increased risk of cardiovascular events and mortality among non-diabetic chronic kidney disease patients with hypertensive nephropathy : the Gonryo study. *Hypertens Res* 2011; 34(10) : 1106-10.
- 5) Sakai T, Matsushima M, Tsuneoka H. Endothelin-1 in neovascular AMD. *Ophthalmology* 2011; 118(6) : 1217.
- 6) Yokoyama H, Matsushima M, Kawai K, Hirao K, Oishi M, Sugimoto H, Takeda H, Minami M, Kobayashi M, Sone H : Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Low incidence of cardiovascular events in Japanese patients with type2 diabetes in primary care settings : a prospective cohort study. *Diabet Med* 2011 ; 10(10) : 1221-8.

## 実験動物研究施設

教授：大川 清 がんの生化学，病態医化学  
(兼任)  
講師：和田あづみ 実験動物学，遺伝育種学

### 教育・研究概要

#### I. イヌにおける免疫学的便潜血検査と消化管内寄生虫感染における潜血傾向

医学領域において便潜血検査は，主に大腸がんのスクリーニングとして汎用されている。一方獣医学領域においては，対象となる動物種とその食性の多様さから，従来のヘモグロビンのペルオキシダーゼ活性に基づいた化学法による検査は難しく，またその適用も明らかになっていない。そこで，シマ研究所との共同研究で高齢化により今後腫瘍のスクリーニング法開発が必要と考えられるイヌを対象とした免疫学的便潜血検査系を確立し，家庭飼育犬から得た検体を用いてその性能と適用の評価を試みている。

本法においては，化学法に認められる他種動物の血肉やアスコルビン酸といった食餌内容による偽陽性および偽陰性は生じないこと，便性状に依らずある種の寄生虫種の感染によって有意に便潜血値が上昇すること，並びに駆虫によって便潜血値が低下することを確認している。これらの大半は開発途上国で問題となっている人獣共通感染症である為，当該地域においてはヒトおよび動物の感染症スクリーニング法として有用であるかもしれない。

現在，消化管内腫瘍症例の収集を行うと共に，寄生虫感染の多寡と便潜血レベルの相関および北海道立衛生研究所の協力を得て多包条虫 *Echinococcus multilocularis* 実験感染犬における経時的变化を解析中である。

#### II. *Mus musculus molossinus* ならびに *Phodopus* ハムスターを用いた実験用系統の開発と有用性探索

近年の多岐にわたる医科学研究領域からの需要に対応するためには，未開発の遺伝的資源から実験動物を育成する必要があると考えられる。そこで，従来の実験用マウスと遺伝的な隔たりが大きい日本産野生マウス (*Mus musculus molossinus*) から独自に育成した近交系の維持と改良，ならびに多様な実験動物確保のために非ネズミ亜科の *Phodopus* ハムスター等から実験用系統の開発を試み，これらの有

用性探索を行っている。

日本産野生マウスは，一般に用いられる実験用マウスとは異なる亜種に分類され，従来の実験用マウスと異なる特性を多くもつ。当研究施設では，大阪府にて捕獲された野生個体を起源とする近交系を維持しつつ，これらを起源として，既存近交系をドナーあるいはレシピエントとしたコンジェニック系統あるいはコンソミック系統の育成を試みている。育成されたコンソミック系統において，骨格あるいは脂質代謝の異常が疑われる系統が得られており，現在解析中である。

また，生化学第二講座との共同研究として，維持している *molossinus* マウス由来近交系の一つ；MSKR をドナー系統に用い，ポリアミンの負の調節因子；アンチザイム 1 遺伝子（以下 AZI）をノックアウトしたアリルをもつコンジェニック系統と，AZI ノックアウトアリルをもつ C57BL/6J 系統由来第 10 番染色体をもつコンソミック系統を完成した。これら遺伝的背景を変更した系統を用いて AZI ノックアウトアリルのヘテロ接合体同士から産子を得ると，それぞれ異なった AZI ホモ接合体死亡率が観察される。現在この現象を生じさせる要因を引き続き探索中である。

*Phodopus* ハムスターとは，従来実験動物として用いられてきたシリアンハムスターとは別属の小型ハムスターであり，実験動物として好適な種である事が判明している。我々はすでに，この属のハムスターでは世界初となる近交系を確立した。現在さらに新たな近交系の育成，すでに確立した近交系を基礎にした改良系統の育成，マイクロサテライトマーカーの開発など実験動物としての基盤を引き続き整備している。この種からの疾患モデル開発として，黒尿症を発症する家系を発見し家系分析を行うとともに，最初に確立した近交系で胃に高分化型腺癌と診断された病変を示す個体を発見し，解析を開始している。

#### III. モデルマウス；NC/Nga 系統を用いた，アトピー性皮膚炎治療薬の探索

熱帯医学講座との共同研究で，当研究施設にて経代維持しているアトピー様皮膚炎好発系統である NC/Nga 系統を用いた，新規アトピー性皮膚炎治療薬の探索等を行っている。

#### 「点検・評価」

##### 1. 施設

実験動物研究施設では，*in vivo* 研究に不可欠な



実験動物の飼育管理だけにとどまらず、洗練された動物実験環境の提供を研究者に行い、またさらに動物実験の立案や手技などに関するコンサルテーションに応じている。平成 23 年度の実験動物研究施設利用登録者は、臨床系 15 講座および基礎系 20 講座とその他部門からあわせて 167 名であった。また、平成 21 年度より開始した新規施設利用者に対する施設利用説明会を平成 23 年度も引き続き開催し、平成 22 年度からは動物実験初心者を対象として基礎的な動物実験手技を手ほどきする技術講習会の開催を開始している。

## 2. 教育

大学院医学研究科では、共通カリキュラムにおいて実験動物学の講義および動物実験実習を担当したほか、大学院生の要望に応じ各自の研究課題の中で必要な動物実験の計画立案や手技の指導を随時行った。

また、当施設専任教員は本学動物実験委員会の委員として、動物実験委員長の統轄下に動物実験計画書の予備審査や変更審査の主査等を担当して委員会運営に参画し、本学動物実験規定に基づいて行われる動物実験教育訓練講師を担当した他、随時、動物実験計画申請者に対するコンサルテーションに応じた。

## 3. 研究

研究概要に示したように、施設教職員が各々の専門領域の下で研究活動を展開した。また、施設利用者との共同研究も積極的に行い、学会発表や論文公表を行った。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kanai T (Tokyo Women's Medical University), Wada A, Ohkawa K, Tsudzuki M (Hiroshima University). A case of gastric carcinoma of the inbred hamster from originated *Phodopus campbelli*. Exp Anim 2011; 60(3) : 312.

### III. 学会発表

- 1) 和田あづみ, 金井孝夫(東京女子医科大), 大川 清, 都築政起(広島大). *Phodopus campbelli* 由来近交系における胃癌発症; 発症率と系統差について. 第 58 回日本実験動物学会総会. 東京, 5 月.
- 2) 金井孝夫(東京女子医科大), 和田あづみ, 大川 清, 都築政起(広島大). *Phodopus campbelli* 由来近交系ハムスターにみられた胃癌例. 第 58 回日本実験動物学会総会. 東京, 5 月.

## アイソトープ実験研究施設

教授: 福田 国彦 放射線診断学

(兼任)

講師: 吉沢 幸夫 放射線測定法, 分子遺伝学

## 教育・研究概要

### I. 黄色ブドウ球菌の病原因子の解析

黄色ブドウ球菌性表皮剥脱素 (ET) は、血清型により A と B の 2 種に分けられ、*eta* 遺伝子はファージに、*etb* 遺伝子はプラスミド上に存在する。近年では、ET を産生する MRSA が出現し、新産児や幼児に発症するリッター病、膿痂疹 (とびひ) の原因となっている。ET による表皮剥脱はセリン (Ser) プロテアーゼ活性により生ずると報告されているが、我々は ET をテトラニトロメタン処理することによりチロシン (Tyr) 残基のニトロ化を行い、表皮剥脱活性と抗原性が失われることを見いだした。さらに、プラスミドに *eta* 遺伝子をクローニングし、PCR 法により Ser 残基に変異を導入して表皮剥脱活性と抗体に対する反応性を調べたところ、セリンプロテアーゼの活性中心とされている Ser-195 ならびに残る 16 残基の Ser 残基をフェニルアラニン (Phe) に置換した各変異 ETA の活性と抗原性に変化は見られなかった。一方、Tyr-17-18 ならびに Tyr-225-232 を Phe に置換すると表皮剥脱活性は完全に失われ、逆受身ラテックス凝集反応の凝集価は親株の 1/40 に減少した。また、マイクロオクテロニー法において、Phe 17-18 ETA および Phe 225-232 ETA では、抗 ETA 血清との沈降線が観察されなかった。これらの結果から、ETA の活性中心は Tyr-17-18 ならびに Tyr-225-232 であると考えられた。

### II. 放射線耐性生物における耐性機構の解析

緩歩動物門に属するクマムシは体長 1 ミリにも満たない微小な動物で、深海から陸上までさまざまな環境に生息している。クマムシの中には、乾燥すると肢をちぢめて干からび、樽と呼ばれる状態になるものがある。樽になると高温、高圧、紫外線、放射線などの極限状態に耐性になることが報告されている。放射線耐性機構を明らかにするために、東京都下水道局有明水再生センターより活性汚泥の提供を受け、クマムシを回収し、性状を調べた。18S-rDNA の DNA 塩基配列および形態から、活性汚泥に生育するクマムシは同一種で、和名ゲスイクマム

シであると同定された。ゲスイクマムシは乾燥させると樽様の形態になるが、完全な樽にはならず、水を加えても蘇生することにはなかった。ゲスイクマムシをシャーレに取り、炭酸水（ロケット プリオブルースパークリング）を数滴加えると、クマムシは硬直して動かなくなった。その後30秒程経つと元のように体を伸び縮みさせ活発に足を動かすようになった。これにより、炭酸水はクマムシに対して短時間の麻酔効果があることが分かった。顕微鏡観察を容易にするために、活性汚泥から採取したクマムシを2 $\mu$ M CellTracker Green CMFDA (Lonza Walkersville, Inc. 以下 CellTracker) 溶液で90分間蛍光染色した。染色したクマムシをミネラルウォーターに移し、8匹ずつ12本の15mlチューブに入れ、日本原子力研究開発機構高崎量子応用研究所のコバルト60照射装置にて7000Gy、4000 Gy、2000 Gy、1000 Gy、500 Gyの5条件で $\gamma$ 線照射し、未照射群と共に生存率を調べた。照射3時間後における生存率はすべての照射線量で0%、一方、未照射群では生存率100%であった。蛍光染色しなかった場合の生存率は1000Gy以下では未照射群と同等であるが、蛍光染色すると照射群での生存率が低線量において低下することから、CellTrackerはゲスイクマムシに対して放射線増感作用があることが示唆された。

### III. 放射線測定法の開発

肺がんの原因として、喫煙に次ぐとされている空气中ラドンの濃度測定を目的として、シリコーンをシンチレータとして用いる測定法の開発を行った。世界保健機構は2009年に室内ラドン濃度の参考レベルとして100Bq/m<sup>3</sup>を提案し、この値を実現することが困難な国においても300Bq/m<sup>3</sup>を超えないことを要求している。我々は、揮発性が低く、引火点が高いシリコーンオイル・シンチレータによるラドンの測定を試み、報告した。メチルフェニル基を保有するHIVAC F4（信越化学工業）を溶媒として用いたシリコーンオイル・シンチレータは、ラドンを含む水と振盪することにより水よりラドンを効率良く抽出することができた。計数効率もトルエンシンチレータと同等であった。今回、空气中ラドンを捕集し、測定することを目的にシリコーンゴム・シンチレータを作成した。信越化学工業のKER-6150-AおよびBに第1蛍光体として2,5-diphenyloxazoleを2g/lに、第2蛍光体として1,4-Bis(5-phenyl-2-oxazolyl) benzeneを0.2g/lに加え、等量を混合して100度1時間、150度2時間加熱した。

得られたシリコーンゴム・シンチレータは、透明で、柔軟性を持ち、耐熱・耐寒・耐水性であった。

### IV. 環境中における放射性降下物の挙動

2011年3月に発生した福島第一原子力発電所事故により環境中に放出された放射性物質の分布と挙動の調査を行なった。事故直後より大学および周辺で空間線量率の測定を行ない、放射性物質が風により飛来し降雨により地面へ沈着したことを確認した。2011年4月～11月に福島県と関東地方の約70カ所から環境試料を採取し、放射性物質の定量とイメージングプレートを用いた画像解析を行なった。東京都内および周辺地域における土壌試料中の放射性物質は<sup>134</sup>Cs: 0.4～100kBq/m<sup>2</sup>, <sup>137</sup>Cs: 0.5～130kBq/m<sup>2</sup>（試料採取時）と広い濃度範囲を示し、場所による放射性降下量の違いが明らかになった。植物試料のデータからは、放射性物質が外部に付着している場合と内部に取り込まれた場合があることがわかった。マツ・ヒノキなどの針葉樹の画像から、葉に付着した「ホットパーティクル（放射性物質濃度の高い粒）」の存在が確認された。2011年6月に福島県川俣町で採取されたタケノコ試料のイメージング画像からは、放射性セシウムがタケノコの内部に取り込まれタケノコの生長点に集積している様子が明瞭に見られた。今後これらの環境中の放射性物質がどのように移動・循環されるか継続して調査する予定である。

#### 「点検・評価」

##### 1. 施設

アイソトープ実験研究施設は、本学における放射性同位元素(RI)を用いた基礎医学・生化学研究の実施と支援を行っている。また、2011年度からはRIを使用しない動物実験等も積極的に受け入れている。2011年度は、14講座・研究室の35名、2カリキュラムの14名の合計49名（うち女性15名）が実験・研究を行った。昨年度に比べ、5講座・研究室・9名の増加であった。RI受入件数は19件で7件の増加、使用核種は<sup>32</sup>P, <sup>51</sup>Cr, <sup>3</sup>H, <sup>35</sup>S, <sup>125</sup>Iなどであり、使用量合計は1210MBqで、477MBqの増加であった。

##### 2. 研究

「黄色ブドウ球菌の病原因子の解析」については、黄色ブドウ球菌性表皮剥脱素が従来報告されてきたセリンプロテアーゼではないことを明らかにし、発表した。今後、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群の発症機構を解明するために、毒素の基質を解明したい。

「放射線耐性生物における耐性機構の解析」については、活性汚泥からゲスイクマムシを採取して実験に用いる手法を確立できた。タンパク質を染色する蛍光色素である CellTracker でゲスイクマムシの放射線感受性が増加したことは、放射線耐性に関与しているタンパク質の同定に一步近づいたと言える。

「放射線測定法の開発」については、シリコーンオイル・シンチレータによるラドン測定について論文として報告した。今年度作成したシリコーンゴム・シンチレータは、固体シンチレータであるため取扱が容易で、ラドン測定法として期待できる。

「環境中における放射性降下物の挙動」については、一般市民の関心も高く、関連研究会への参加のみならず、一般向けの講演会・測定会等も積極的に行っている。

### 3. 教育

放射線障害防止法に基づく教育訓練を年8回実施し90名が受講した。施設管理部署の一次立入者を対象とした教育訓練を年度初めに3回実施し17名が受講した。大学院共通カリキュラムにおいてRI基礎技術の取得を目的とした1コース3日間の実習を行い、2コース6名が受講した。研究室配属学生2講座8名が6週間の実習を行った。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Shinji H, Yosizawa Y, Tajima A, Iwase T, Sugimoto S, Seki K, Mizunoe Y. Role of fibronectin-binding proteins A and B in in vitro cellular infections and in vivo septic infections by *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 2011; 79(6) : 2215-23.

### III. 学会発表

- 1) 吉沢幸夫, 櫻井 進 (河野臨床医学研究所). 黄色ブドウ球菌性表皮剥脱素血清型 A の生物活性および抗原性におけるチロシン残基の役割. 第56回日本ブドウ球菌研究会. 高知, 9月.
- 2) 堀内公子, 箕輪はるか, 吉沢幸夫. モナザイトからの溶出実験による人工放射能泉の分析. 日本温泉科学会第64回大会. 神戸, 9月. [温泉科学 2011; 61(3) : 181-2]
- 3) 箕輪はるか. 千葉県船橋市の放射線分布からみた都市部における放射性降下物の挙動. 2011年度日本地球化学会第58回年会. 札幌, 9月.
- 4) 堀内公子, 箕輪はるか, 吉沢幸夫. モナザイトからの放射性核種の侵入実験. 2011日本放射化学会年会・

第55回放射化学討論会. 長野, 9月. [Journal of Nuclear and Radiochemical Sciences 2011; 12(Suppl.) : 99]

- 5) 箕輪はるか. 植物試料のイメージングプレート画像による原子力発電所事故由来の放射性降下物の調査. 2011日本放射化学会年会・第55回放射化学討論会. 長野, 9月. [Journal of Nuclear and Radiochemical Sciences 2011; 12(Suppl.) : 45]
- 6) 堀内公子, 箕輪はるか, 吉沢幸夫. モナザイトからの溶出実験による人工放射能泉の分析. 第128回成医学会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2011; 126(6) : 209-10]

## IV. 著書

- 1) Yoshizawa Y, Minowa H, Takiue M. Determination of radon using silicone oil scintillator. In: Cassette P, editor. LSC 2010: Advances in liquid scintillation spectrometry. Tucson: Radiocarbon, 2011. p.273-7.

## 共用研究施設

教授：馬目 佳信 分子細胞生物学・脳神経科学  
准教授：佐々木博之 細胞生物学・形態学  
准教授：岩本 武夫 生化学

### 教育・研究概要

#### I. 抗体による甲状腺がんのバイオイメージングと微量計測

本学で開発された甲状腺がんに対するモノクローナル抗体は分化型甲状腺乳頭がんの特異的に発現する抗原を認識する。この抗体の甲状腺がん血清診断等への応用のため、抗体を用いた微量抗原定量法を開発した。抗体に標識化合物を結合させる技術は近年進んでいるが、標識効率はまだ十分とは言えず、単純な酵素抗体法を用いた手技では感度が必ずしも高くない。我々は抗体と検出系との結合様式を変えることによって臨床利用可能な技術を目指している。昨年度、蛍光ナノ粒子の結合により抗原抗体反応の検出感度の鋭敏化を行ったが、本年度、通常のペルオキシダーゼによる酵素標識でもサンドイッチを行う方法を工夫することにより高感度を実現することができた。血液中の微量抗原も定量が可能となったため本学での臨床研究を開始した。

#### II. 形態学的手法を中心とした細胞生物学

1. 重層扁平上皮組織におけるタイトジャンクションの機能解析のため、ヒト三次元培養皮膚を用いて、タイトジャンクションと細胞間バリアおよびタイトジャンクションと細胞極性形成の関連性について検討を行っている。

2. 新学術領域研究「次世代多階層生体機能シミュレーション基盤構築と実証研究」の分担研究として、生体シミュレーションのための組織・細胞・分子レベルの光学顕微鏡的および電子顕微鏡的データベース構築を行っている。今年度は心筋細胞介在板の三次元超微構造構築の試みを行った。併せて、ストア作動性カルシウム流入の制御に関わるstromal interaction molecule 1 (STM1)の強制発現系細胞を用いた4次元動態を観察した。

3. 学内電子顕微鏡受託の技術向上を目指して、酢酸ウラン代替染色法および新たな走査電子顕微鏡用試料乾燥法の開発を行っている。

#### III. 生体分子相互作用解析法を用いた黄色ブドウ球菌性表皮剥脱素とガングリオシド GM1 との相互作用解析

これまで細胞表面に存在する種々のガングリオシドは、細菌が産生する菌体外毒素の受容体として作動していることが証明されている。しかし、黄色ブドウ球菌性表皮剥脱素受容体の存在とその機能は不明であった。今回、ガングリオシド GM1 と黄色ブドウ球菌性表皮剥脱素血清型 A (sETA) との結合性を、ガングリオシド解析の新たな手法として、生体分子相互作用解析法の一つとして注目されている表面プラズモン共鳴 (Surface plasmon resonance (SPR) technology) を用い、また新産マウスによる表皮剥脱活性の不活性化の検定、電気泳動度の変化 (polyacrylamide gel mobility shift assay) などにより sETA への GM1 の結合能を解析した。

#### 「点検・評価」

##### 1. 全体点検・評価

本年度の登録者は 69 人、受託件数は微細形態学研究関連 104 件、生化学関連 161 件であった。施設の登録者の数は増加しており、学内で施設があることは広く知られるようになってきた。大学院の講義や実習などでも実際に施設を利用した演習が行われているため、大学院生をはじめとして特に若い先生方の利用も盛んとなっている。相談件数も増えており大型機器の整備とともに研究ができる設備が整ってきている。ホームページも充実しているので、学内の支援体制はほぼ確立したと思われる。大学では大型の研究が次々に計画されているので、研究が安心して進められるように今後とも十分に対応できるよう点検していきたい。

##### 2. 個別研究についての点検・評価

1) バイオイメージングと微量計測については、施設では細胞の動きを時間とともに蛍光発現等で計測する方法が広く用いられており、細胞外基質が細胞の遊走等に与える影響について詳しく調べられるようになったため、抗体の抗原に与える影響の解明に役立っている。微量計測では、量子ドットなどの利用によって従来の抗原抗体反応検出系より鋭敏な計測ができるようになってきた。また抗原抗体反応については感度を増感させる技術の開発を本研究部で行なっているので成果を大学全体で共用できるようなシステムを創っていきたい。

2) 細胞間接着は、炎症反応抑制、がんの転移抑制あるいは皮膚生体防御機構においても一定の重要な役割を果たしている。タイトジャンクションを含

めた細胞間接着の制御機構の理解は、炎症やがんの予防、診断、治療方法の開発や創薬、あるいは皮膚を対象とした機能的化粧品素材探索にもつながると考えている。これらの応用的な研究は、産学協同のプロジェクトとして幾つかの企業との共同で遂行しつつあり、今後も継続していきたいと考える。

3) GM1 は sETA と結合し sETA の病原性を抑制することが明らかとなった。また sETA は、GM1 の末端糖配列 Gal $\beta$ 1-3GalNAcGal を認識するものと推定できる。Ganglioside GD1b, GT1c は GM1 と相同な末端糖配列をもつことから、これらの gangliosides についても現在解析を進めている。なお、silica gel 薄層 chromatography で、sETA に感受性のある新産マウスの表皮から多量の GM3 が検出され、その他の ganglioside は殆ど検出されなかった。一方、sETA に不感受性の生後 10 日目のマウスからは微量の GM3 のみが検出された。このことからマウスの sETA への感受性は GM3 が左右するものと考えられ、SPR 法により sETA との相互作用を検討中である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kurasawa M<sup>1)</sup>, Maeda T<sup>1)</sup>, Oba A<sup>1)</sup>, Yamamoto T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Pola Chem. Indst.), Sasaki H. Tight junction regulates epidermal calcium ion gradient and differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 406(4) : 506-11.
- 2) Hiratsuka K<sup>1)</sup>, Momose A<sup>2)</sup>, Takagi N<sup>2)</sup>, Sasaki H, Yin SA<sup>1)</sup>, Fujita M<sup>2)</sup>, Ohtomo T<sup>2)</sup>, Tanonaka K<sup>2)</sup>, Toyoda H<sup>2)</sup>, Suzuki H<sup>1)</sup>, Kurosawa T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Meiji Seika), Yamada J<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Tokyo Univ. Pharm. Life Sci.). Neuronal expression, cytosolic localization, and developmental regulation of the organic solute carrier partner 1 in the mouse brain. *Histochem Cell Biol* 2011; 135(3) : 229-38.
- 3) Takeyama H, Kyoda S, Okamoto T, Manome Y, Watanabe M, Kinoshita S, Uchida K, Sakamoto A, Morikawa T. The expression of sialic fibronectin correlates with lymph node metastasis of thyroid malignant neoplasmas. *Anticancer Res* 2011; 31(4) : 1395-8.
- 4) Watanabe M, Fujioka K, Akiyama N, Takeyama H, Manabe N, Yamamoto K, Manome Y. Conjugation of quantum dots and JT95 IgM monoclonal antibody for thyroid carcinoma without abolishing the specificity and activity of the antibody. *IEEE Trans Nanobioscience* 2011; 10(1) : 30-5.
- 5) Takahara A, Koido S, Ito M, Nagasaki E, Sagawa Y, Iwamoto T, Komita H, Ochi T, Fujiwara H, Yasukawa M, Mineno J, Shiku H, Nishida S, Sugiyama H, Tajiri H, Homma S. Gemcitabine enhances Wilms' tumor gene WT1 expression and sensitizes human pancreatic cancer cells with WT1-specific cell-mediated antitumor immune response. *Cancer Immunol Immunother* 2011; 60(9) : 1289-97.
- 6) Inaba N, Kimura M, Fujioka K, Ikeda K, Somura H, Akiyoshi K, Inoue Y, Nomura M, Saito Y, Saito H, Manome Y. The effect of PTEN on proliferation and drug-, and radiosensitivity in malignant glioma cells. *Anticancer Res* 2011; 31(5) : 1653-8.
- 7) Inaba N, Fujioka K, Saito H, Kimura M, Ikeda K, Inoue Y, Ishizawa S, Manome Y. Down-regulation of EGFR prolonged cell growth of glioma but did not increase the sensitivity to temozolomide. *Anticancer Res* 2011; 31(10) : 3253-7.
- 8) Takeyama H, Shimada T, Manome Y, Uchida K, Morikawa T. Detection of micrometastatic cells in peripheral blood and bone marrow fluid of stage I-III Japanese breast cancer patients and transition following anti-cancer drug treatment. *Breast J* 2011; 18(1) : 85-7.
- 9) Sato K, Yokosuka S, Takigami Y, Hirakuri K, Fujioka K, Manome Y, Sukegawa H, Iwai H, Fukata N. Size-tunable silicon/iron oxide hybrid nanoparticles with fluorescence, superparamagnetism and biocompatibility. *J Am Chem Soc* 2011; 133(46) : 18626-33.
- 10) Funamizu N, Kamata Y, Misawa T, Uwagawa T, Lacy CR, Yanaga K, Manome Y. Hydroxyurea decreases gemcitabine resistance in pancreatic carcinoma cells with highly expressed ribonucleotide reductase. *Pancreas* 2012; 41(1) : 107-13.
- 11) Fujioka K, Shirasu M, Manome Y, Ito N, Kakishima S, Minami T, Tominaga T, Shimozone F, Iwamoto T, Ikeda K, Yamamoto K, Murata J, Tomizawa Y. Objective display and discrimination of floral odors from Amorphophallus titanum, bloomed on different dates and at different locations, using an electronic nose. *Sensors (Basel)* 2012; 12(2) : 2152-61.
- 12) Sakurai S, Iwamoto T. Study of the interaction between sETA and ganglioside GM1 using surface plasmon resonance. *Archives and Bulletin of Kohno Clinical Medicine Research Institute* 2011; 27 : 1-9.
- 13) Fujioka K, Hanada S, Kanaya F, Hoshino A, Sato K, Yokosuka S, Takigami Y, Hirakuri K, Shiohara A, Tilley RD, Manabe N, Yamamoto K, Manome Y. Toxicity test: Fluorescent silicon nanoparticles. *Journal*

## II. 総 説

- 1) Mariano C<sup>1)</sup>, Sasaki H, Brites D<sup>1)</sup>, Brito MA<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Univ. Lisbon). A look at tricellulin and its role in tight junction formation and maintenance. Eur J Cell Biol 2011 ; 90(10) : 787-96.

## III. 学会発表

- 1) Zhang Y<sup>1)</sup>, Hiromasa Y<sup>1)</sup>, Iwamoto T, Tomich J<sup>1)</sup>, Conrad G<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kansas State Univ.). Profiling of alfa-crystallin distribution in cornea by MALDI mass spectrometry. 59th ASMS (American Society for Mass Spectrometry) Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics. Denver, June.
- 2) 池上加代子<sup>1)</sup>, 中山順樹<sup>1)</sup>, 中西 彩<sup>1)</sup>, 漆間悠太<sup>1)</sup>, 中田久美子<sup>1)</sup>, 井上太綏 (北里バイオファルマ), 岩本武夫, 山下直樹<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>山下湘南夢クリニック). 再凍結再融解胚に含まれる凍結保護剤残存量の定量解析. 第29回日本受精着床学会総会・学術講演会. 東京, 9月.
- 3) 漆間悠太<sup>1)</sup>, 中山順樹<sup>1)</sup>, 池上加代子<sup>1)</sup>, 中西 彩<sup>1)</sup>, 中田久美子<sup>1)</sup>, 井上太綏 (北里バイオファルマ), 岩本武夫, 山下直樹<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>山下湘南夢クリニック). 凍結融解胚盤胞に含まれる凍結保護剤残存量の定量解析. 第29回日本受精着床学会総会・学術講演会. 東京, 9月.
- 4) 中山順樹<sup>1)</sup>, 池上加代子<sup>1)</sup>, 中西 彩<sup>1)</sup>, 漆間悠太<sup>1)</sup>, 中田久美子<sup>1)</sup>, 井上太綏 (北里バイオファルマ), 岩本武夫, 山下直樹<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>山下湘南夢クリニック). 凍結融解卵子に含まれる凍結保護剤残存量の定量解析. 第29回日本受精着床学会総会・学術講演会. 東京, 9月.
- 5) Fujioka K, Hanada S, Sato K, Hirakuri K, Shiohara A, Tilley RD, Manome Y, Kanaya F, Inoue Y, Yamamoto K. Silicon nanocrystal' potential effective mechanisms on cells. International Conference on Biological Responses to Nanoscale Particles. Essen, Sept.
- 6) Somura H, Manome Y, Nakamura M, Hori H. Identification by Sequence analysis of mitochondrial DNAs of cytochrome oxidase subunit 1 (COI) regions in Slow Lorises (Genus Nycticebus) in zoos. 19th SEAZA (South East Asian Zoos Association) Annual Conference. Pattaya, Sept.
- 7) Marunoka Y, Kanaya F, Hoshino A, Iimura T, Imai H, Otsuka R, Uehas S, Fujioka K, Katsuragawa Y, Shimbo T, Mimori A, Yamazaki T, Manome Y, Omura K, Moriyama K, Matsushima K, Yamamoto K (Research Group for the Establishment of Diagnostic Criteria and Standardized Effective Treatment Guidelines for Progressive Condylar Resorption). Study of the relations between progressive/idiopathic condylar resorption and impaired bone/cartilage metabolism caused by chemokine receptor disorder. 20th International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery. Santiago, Nov.
- 8) 池田恵一, 中尾一和, 馬目佳信, 東條克能. 心筋細胞における proopiomelanocortin の発現についての検討. 第15回日本心血管内分泌代謝学会学術総会. 大阪, 11月.
- 9) 藤岡宏樹, 池田恵一, 武山 浩, 馬目佳信. 甲状腺癌細胞株の糖鎖構造の解析. 第54回日本甲状腺学会学術集会. 大阪, 11月.
- 10) 北山信介, 馬目佳信, 船水尚武. 光触媒による微生物および真菌殺菌能力の検討. 第47回日本実験動物環境研究会. 東京, 12月.
- 11) 池田恵一, 藤岡宏樹, 馬目佳信, 東條克能. Urocortin の心筋細胞における抗酸化作用の作用機序に関する検討. 第23回間脳・下垂体・副腎系研究会. 東京, 3月.
- 12) 横須賀忍, 佐藤慶介, 藤岡宏樹, 馬目佳信, 深田直樹, 平栗健二, 加藤佳祐. ウェットプロセスにより作製したシリコンナノ粒子の生体適合性評価. 第59回応用物理学関係連合講演会. 東京, 3月.

## 遺 伝 病 研 究 講 座

教 授： 衛藤 義勝 小児科学・先天代謝異常学  
客員教授：奥山 虎之 小児科学・臨床遺伝学

### 教育・研究概要

#### I. ライソゾーム病患者のスクリーニング法の検討

昨年に引き続き、乾燥濾紙血を用いて、全国患者からのウォールマン病、ファブリ病、ポンペ病、ムコ多糖症Ⅰ型、Ⅱ型の患者スクリーニングを施行し、ポンペ病、ファブリ病など患者を見出している。スクリーニングの対象としては下記のとおりである。

1. 腎透析センターでの慢性透析患者を、スクリーニング陽性患者を見出している。今後更に全国からの透析施設からの依頼を受けファブリ病患者のハイリスクスクリーニングの継続検討している。

2. 東北地方でのファブリ病、ポンペ病、ムコ多糖症Ⅵのハイリスクスクリーニングを施行し、ファブリ病患者陽性例4名を検討中である。

3. 全国医療施設からの診断要請を行い、ファブリ病、ポンペ病、先天性ムコ多糖症など十数名を白血球で診断している。全国の未治療患者を診断し、酵素治療、或いは低分子製剤での治療を開始する。

4. 脂肪肝患者の濾紙血を用いて酸性リパーゼ欠損症患者の診断を開始した。

#### II. ライソゾーム病の患者病態の検討

特にゴーシェ病、ファブリ病、ポンペ病、ムコ多糖症Ⅱ型患者での酵素補充療法での臨床効果、臨床症状の特徴を検討し、副作用、尿中GL-3、血清抗体価の推移と治療効果との関係などを臨床的に検討した。

#### III. ライソゾーム病の治療に関する研究

##### 1. 酵素補充療法の中樞神経系に関する効果

特にムコ多糖症マウスに対する酵素投与を髄注で投与し、酵素が肝臓、脾臓などに取り込まれることを明らかにしている。また、髄注により神経学低症状の改善が認められた。

2. ライソゾーム病の治療効果と酵素抗体との関係を検討、特にファブリ病では、血清抗体価の高い患者では尿中GL-3の排泄が低下しないことを見出した。また、酵素に対する抗体の高いファブリ病患者では、剖検組織でも多量の糖脂質の蓄積を認めている。

##### 3. 遺伝子・細胞治療法の開発

ポンペ病、ファブリ病、MPSVⅡ型などのモデルマウスを用いてレンチウイルスベクター、AAVベクターでの基礎研究をこの数年行い、ヒトへの実現を目指している。

#### 4. ライソゾーム病 iPS (Induced pluripotent stem cell) 細胞の作成と病態解析

マウスポンペ病のiPS細胞から骨核筋細胞への分化に成功し、ヒトを同様に細胞内封入体の作製に成功している。また、ヒトファブリ病、ゴーシェ病のiPS細胞を作成し、iPS細胞内に大量の封入体の蓄積を認めた。

#### 5. ライソゾーム病の患者への啓蒙活動

現在ファブリ病を中心に患者への教育セミナーを本年は5月に開催した。

#### 6. 医学生への遺伝病（ライソゾーム病を含め）の啓蒙セミナー開催

本年度も3回開催し、東京地区の医学生に対して公開セミナーを開催し、ライソゾーム病に関する啓蒙活動を行った。

#### 7. 国際シンポジウム、研究会の開催

2011年10月日本ライソゾーム病研究会を開催し、海外から10名の演者を招へいし、難病に関わる研究者並びに患者団体が一同に会して熱心に討論された。国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムの開催を平成24年1月19日に我が国の遺伝病遺伝子治療体制の確立に向けてのフォーラムを開催し約150名の参加者があり、今回はフランスのCartier教授を招へいし、ALDの遺伝子治療に関して講演され、活発な討論が行われた。

#### 8. ライソゾーム病の啓蒙活動

広く医師、医学生、一般にライソゾーム病を認知してもらう為の、啓蒙活動をパンフ作成、患者セミナー、研究会開催、ホームページ作成などで行っている。今後もこの活動は極めて重要である。

以上大きく分けて8つの研究事業、スクリーニング事業、啓蒙事業を行っており、極めて社会的、科学的、学問的に有用な成果を我が国に於いても又国際的にも成果を上げている。

### 「点検・評価」

寄付講座としてiPS研究を中心に業績も出てきた。また、全国からのライソゾーム病患者のスクリーニングのために濾紙血診断法により、患者の早期診断、ハイリスク診断に貢献している。又細胞治療・遺伝子治療の分野ではDNA医学研究所遺伝子治療部と共同で、レンチウイルスベクターなどを用いた遺伝子治療法の開発、ライソゾーム病モデルマウスでの

iPS細胞の作成に成功している。また、ヒトライソゾーム病患者の細胞からiPS細胞を作成に成功し、米国の一流ジャーナルにも発表できた。(Mol Genet Metab, 2011)

## 研究業績

### II. 総説

- 1) 衛藤義勝. 所謂ムコリビドーシスの鑑別. 折居忠夫<sup>1)</sup> 総監修. 井田博幸, 衛藤義勝, 奥山虎之 (国立成育医療研究センター), 鈴木康之<sup>1)</sup> (岐阜大学), 田中あけみ (大阪市立大学) 編. ムコ多糖症 UPDATE 2011. 東京: イーエヌメディックス, 2011. p.182-3.
  - 2) 衛藤義勝. マルチプルスルファターゼ欠損症. 折居忠夫<sup>1)</sup> 総監修. 井田博幸, 衛藤義勝, 奥山虎之 (国立成育医療研究センター), 鈴木康之<sup>1)</sup> (岐阜大学), 田中あけみ (大阪市立大学) 編. ムコ多糖症 UPDATE 2011. 東京: イーエヌメディックス, 2011. p.154-8.
  - 3) 衛藤義勝. 【次世代iPS医療】iPS細胞によるヒト疾患モデル 先天性代謝異常症におけるiPS細胞技術の応用 リソソーム病への応用. 医のあゆみ 2011; 239(14): 1359-63.
  - 4) 衛藤義勝. 第1章: 総論 D. ライソゾーム病の治療 1. 治療の概説. 衛藤義勝責任編集, 井田博幸, 遠藤文夫 (熊本大学), 大橋十也, 奥山虎之 (国立成育医療研究センター), 櫻庭 均 (明治薬科大学), 鈴木康之 (岐阜大学) 編. ライソゾーム病: 最新の病態, 診断, 治療の進歩. 東京: 診断と治療社. 2011. p.83-4.
  - 5) 衛藤義勝. 第1章: 総論 A. ライソゾーム病の基礎 1. ライソゾーム病の歴史, 2. ライソゾーム病の機能と取り組み機序. 衛藤義勝責任編集, 井田博幸, 遠藤文夫 (熊本大学), 大橋十也, 奥山虎之 (国立成育医療研究センター), 櫻庭 均 (明治薬科大学), 鈴木康之 (岐阜大学) 編. ライソゾーム病: 最新の病態, 診断, 治療の進歩. 東京: 診断と治療社. 2011. p.2-9.
  - 6) 衛藤義勝. 第2章: 各論 E. 糖原病 1. ボンベ病. 衛藤義勝責任編集, 井田博幸, 遠藤文夫 (熊本大学), 大橋十也, 奥山虎之 (国立成育医療研究センター), 櫻庭 均 (明治薬科大学), 鈴木康之 (岐阜大学) 編. ライソゾーム病: 最新の病態, 診断, 治療の進歩. 東京: 診断と治療社. 2011. p.239-49.
  - 7) 衛藤義勝. 各科臨床のトピックス 拡大する酵素補充療法の適応疾患. 日医師会誌 2011; 140(6): 1272-4.
- るハンター病モデルマウスの治療効果～. 日本人類遺伝学会第56回大会. 千葉, 11月.
- 2) 河越しほ, 樋口 孝, 河合利尚, 孟 興麗, 嶋田洋太, 清水寛美, 平山怜美, 福田隆浩, 張 璽, 中畑龍俊, 深田宗一郎, 小林博司, 井田博幸, 大橋十也, 衛藤義勝. Pompe病モデルマウス由来iPS細胞の樹立及び骨格筋細胞への分化誘導. 日本人類遺伝学会第56回大会. 千葉, 11月.
  - 3) 樋口 孝, 清水寛美, 福田隆浩, 河越しほ, 松本朱里, 小林博司, 井田博幸, 大橋十也, 衛藤義勝. 脳室内酵素補充療法によるハンター病モデルマウスの治療. 第53回日本先天代謝異常学会総会. 千葉, 11月.
  - 4) 河越しほ, 樋口 孝, 嶋田洋太, 清水寛美, 福田隆浩, 張 璽, 小林博司, 井田博幸, 大橋十也, 衛藤義勝. Pompe病モデルマウス由来iPS細胞を用いた骨格筋細胞への分化と細胞移植療開発に向けての試み. 第53回日本先天代謝異常学会総会. 千葉, 11月.
  - 5) 樋口 孝, 清水寛美, 福田隆浩, 河越しほ, 松本朱里, 小林博司, 井田博幸, 大橋十也, 衛藤義勝. ハンター病モデルマウスにおける脳室内酵素補充療法の治療研究. 第16回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 9月.
  - 6) 河越しほ, 樋口 孝, 河合利尚, 孟 興麗, 嶋田洋太, 清水寛美, 福田隆浩, 張 璽, 中畑龍俊, 深田宗一郎, 小林博司, 井田博幸, 大橋十也, 衛藤義勝. Pompe病モデルマウス由来iPS細胞から分化誘導した骨格筋細胞の形態学的解析. 第16回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 9月.

### III. 学会発表

- 1) 樋口 孝, 清水寛美, 福田隆浩, 河越しほ, 松本朱里, 小林博司, 井田博幸, 大橋十也, 衛藤義勝. ハンター病の新規治療法の開発～脳室内酵素補充療法によ



## アレルギー学研究講座

教授：渡邊 直熙 寄生虫感染防御とアレルギーの機序

教授：斎藤 博久 (兼任) アレルギーの機序

### 教育・研究概要

#### I. アトピー性皮膚炎の機序

NC/Nga マウスは高 IgE 血症を伴うアトピー性皮膚炎を自然発症するモデル動物としてわれわれが初めて報告した。このマウスは SPF 環境下に飼育しても皮膚炎を発症しないが、一般環境下とくにダニやシラミの寄生があると発症し、同時に高 IgE 血症を呈する。これまでの解析から、皮膚炎は単一遺伝子、高 IgE 血症は二つの遺伝子によって劣性に遺伝支配され、各々の遺伝子間に連関がないことがわかっている。ダニの感染は皮膚にマスト細胞と好酸球の浸潤を誘導する。アトピー性皮膚炎を発症した NC/Nga マウスの皮膚では発症していないマウスに比較して、マスト細胞は 2 倍に好酸球は 10 倍以上に増加していた。われわれが開発したマスト細胞特異酵素キマーゼの阻害剤で NC/Nga マウスを処理すると、皮膚炎の発症が抑制されるとともに皮膚のマスト細胞と好酸球の減少がみられた。その機序の一つとして、マスト細胞の増殖や好酸球の遊走にかかわる主要な分子である活性化型 stem cell factor はキマーゼの作用で生じることがあげられる。また、キマーゼのマウスの皮膚への投与は好酸球の浸潤を誘導した。以上のことから、アトピー性皮膚炎の発症にマスト細胞とキマーゼの関与が強く示唆される。

#### II. デングウイルス感染とマスト細胞

デングウイルス感染は近年東南アジアで流行の拡大が注目されている。デングウイルスによる疾患は WHO の基準でその重症度からデング熱 (DF)、デング出血熱 (DHF)、そしてデングショック症候群 (DSS) に分類される。とりわけ後二者には血管透過性亢進という共通点がある。この点に着目して病態の重症化とマスト細胞の関係を検討した。対象はベトナムの小児で両国での倫理委員会の承認のもとに解析が行われた。マスト細胞特異酵素トリプターゼとキマーゼの血清値は、DF では健常児およびデングウイルス感染以外の熱性疾患児と同等だが、DHF と DSS の患児では有意な増加をみた。マスト細胞由来のサイトカインとして VEGF がある。血

中 VEGF 値は DHF で有意に増加し、DSS でさらに増加をみた。トリプターゼ、キマーゼ、VEGF の値は DHF と DSS で病態の回復に伴って正常化した。ヒトマスト細胞株を抗体存在下にデングウイルスで刺激すると VEGF の産生がみられた。マスト細胞の増殖や活性化に関与がある IL-9 や IL-17 も DHF と DSS で有意に高値を示した。以上のことから、デングウイルス感染による病態の重症化にマスト細胞の関与が示唆された。これらの知見はデングウイルス感染による病態の新たな理解となった。

#### 「点検・評価」

アレルギー学研究講座は本学における 2 番目の寄附講座として本年度に開設された。講座の趣旨はアレルギーに関する基礎研究と教育である。

アレルギー性免疫応答はアレルギー疾患の基本的機序であると同時に寄生虫感染による特徴的宿主反応でもある。換言すれば、アレルギー性免疫応答の生体における本来の役割を問うことは、寄生虫感染に対する防御と病態発現の理解となり、一方ではアレルギー疾患への対応に新しい視点を提供できる。アレルギー性免疫応答の要素と機序は多岐にわたるが、本講座では IgE・マスト細胞・好酸球・好塩基球の機能と相互作用に焦点をあてる。具体的には、消化管寄生虫やダニの感染による免疫応答と防御発現における上記要素を動物実験で解析し、その機能を明らかにする。もう一つはアトピー性皮膚炎自然発症 NC/Nga マウスを用いた病態と治療の検討である。

本年度は講座開設の年であったが、学内外の研究者の協力と実験動物研究施設および共用研究施設の利用とで研究は順調に行われた。研究費は文科省科研費と受託研究費を得ることができた。

教育では「免疫と生体防御」の講義と「免疫学実習」に携わった。

第 80 回日本寄生虫学会大会と第 22 回日本臨床寄生虫学会大会が渡邊直熙会長のもとで催された。この大会は 3 月に予定されていたが、東日本大震災によって 7 月に延期されての開催であった。大会の運営にあつた熱帯医学講座の多大な協力があつた。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Ogata A<sup>1)</sup>, Fujieda Y<sup>1)</sup>, Terakawa M<sup>1)</sup>, Muto T<sup>1)</sup>, Maruoka H<sup>1)</sup>, Nagahira K<sup>1)</sup>, Fukuda T<sup>1)</sup>, Tomimori Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Asubio Pharma), Watanabe N. Pharmacokinetic

ic/pharmacodynamic analyses of chymase inhibitor SUN13834 in NC/Nga mice and prediction of effective dosage for atopic dermatitis patients. *Int Immunopharmacol* 2011; 11(10): 1628-32.

## II. 総 説

- 1) 渡邊直熙. IgE に関する新たな概念の探求. 慈恵医大誌 2011; 126(4): 149-62.

## III. 学会発表

- 1) 渡邊直熙, Murao LA<sup>1)</sup>, Lan NTP<sup>2)</sup>, Huy NT<sup>1)</sup>, Huang VQT<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>パスツール研), Thy TT (ホーチンミン市病院), Tham VD<sup>3)</sup>, Nga CTP<sup>3)</sup>(<sup>3</sup>ベトナム予防医学セ), Ha TTN<sup>1)</sup>, 菊池三穂子<sup>1)</sup>, 森田公一<sup>1)</sup>, 安波道郎<sup>1)</sup>, 平山謙二<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>長大), 古田隆久(東大). デングウイルス感染による病態の重症化におけるマスト細胞の関与. 第22回日本生体防御学会学術総会. 那覇, 6月.
- 2) 渡邊直熙. 寄生虫感染とIgE. 第80回日本寄生虫学会大会・第22回日本臨床寄生虫学会大会. 東京, 7月.
- 3) 西野多門, 伊藤 守(実中研), 井田博幸, 渡辺直熙. 熱帯熱マラリア研究のための赤血球ヒト化マウスの開発. 第80回日本寄生虫学会大会・第22回日本臨床寄生虫学会大会. 東京, 7月.
- 4) 小畑一茂<sup>1)</sup>, 石渡賢治, 和田 剛<sup>1)</sup>, 河野洋平<sup>1)</sup>, 峯岸克行<sup>1)</sup>, 渡辺直熙, 太田伸生<sup>1)</sup>, 烏山 一<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東医歯大). 好塩基球は *Nippostrongylus brasiliensis* に対する Th2 型獲得免疫に重要である. 第80回日本寄生虫学会大会・第22回日本臨床寄生虫学会大会. 東京, 7月.
- 5) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 渡辺直熙, 平糠和志(京大), 小林正規<sup>1)</sup>, 竹内 勤<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>慶大). *Entamoeba invadens* の4種キチナーゼの構造及び嚢子形成・脱囊における発現の違い. 第80回日本寄生虫学会大会・第22回日本臨床寄生虫学会大会. 東京, 7月.
- 6) 渡邊直熙, Murao LA<sup>1)</sup>, Lan NTP<sup>2)</sup>, Huy NT<sup>1)</sup>, Huang VQT<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>パスツール研), Thy TT (ホーチンミン市病院), Tham VD<sup>3)</sup>, Nga CTP<sup>3)</sup>(<sup>3</sup>ベトナム予防医学セ), Ha TTN(長大), 菊池三穂子<sup>1)</sup>, 森田公一<sup>1)</sup>, 安波道郎(長大), 平山謙二<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>長大), 古田隆久(東大). デングウイルス感染症とマスト細胞活性化. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 11月.
- 7) Watanabe N, Furuta T (Tokyo Univ.). Protective role of mast cell-derived TNF and VEGF in murine malaria. 第40回日本免疫学会学術集会. 千葉, 11月.
- 8) Obata K<sup>1)</sup>, Tsutsui H<sup>1)</sup>, Ishiwata K, Kawano Y<sup>1)</sup>, Minegishi Y<sup>1)</sup>, Watanabe N, Ohta N<sup>1)</sup>, Karasuyama

H<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyo Med. Dent. Univ.). Basophils but not mast cells play an important role in IgE-mediated, acquired immunity to *Nippostrongylus brasiliensis* helminth nematode. 第40回日本免疫学会学術集会. 千葉, 11月.

- 9) Tomimori Y<sup>1)</sup>, Ogata A<sup>1)</sup>, Fujieda Y<sup>1)</sup>, Terakawa M<sup>1)</sup>, Muto T<sup>1)</sup>, Tanaka T<sup>1)</sup>, Maruoka H<sup>1)</sup>, Nagahira K<sup>1)</sup>, Fukuda Y<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Asubio Pharma), Watanabe N. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses of chymase inhibitor SUN13834 in NC/Nga mice and prediction of effective dosage for atopic dermatitis patients. 日本研究皮膚科学会第36回年次学術大会・総会. 京都, 12月.
- 10) 渡邊直熙, 浅野和仁(昭和大). 小形糸虫感染の防御機構. 第81回日本寄生虫学会大会. 西宮, 3月.
- 11) 小畑一茂<sup>1)</sup>, 筒井英充<sup>1)</sup>, 石渡賢治, 三宅健介<sup>1)</sup>, 河野洋平<sup>1)</sup>, 峯岸克行<sup>1)</sup>, 渡邊直熙, 太田伸生<sup>1)</sup>, 烏山 一<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東医歯大). 好塩基球はIgE依存性の *Nippostrongylus brasiliensis* 感染防御に関与する. 第81回日本寄生虫学会大会. 西宮, 3月.

# 研 究 室

## 体力医学研究室

教授：安保 雅博      リハビリテーション医学一般、中枢神経疾患、高次脳機能  
講師：山内 秀樹      応用生理、生化学、組織化学

### 教育・研究概要

#### I. 習慣的な持久的走運動による骨格筋適応と低タンパク食の影響

習慣的な運動は運動・体力レベルの向上に加えて、健康の維持・向上をはかる上でも重要である。タンパク質の摂取不足は骨格筋の形態的発達を抑制するだけでなく、体脂肪の沈着促進、膝島におけるインスリンの合成と分泌能力の低下、末梢組織におけるインスリン感受性の低下を惹起する。そこで、習慣的な持久的運動の効果に対するタンパク質摂取不足の影響を検討した。生後6週齢のF344系雌ラットを低タンパク食群（5%タンパク質食）と普通食群（30%タンパク質食）の2群に分け、さらに各々通常飼育の対照群と運動群に分けた。運動は分速35mの持久的走運動とし、1日60分間、週5日の頻度で8週間実施した。血清総コレステロール濃度は低タンパク食で増加し、逆に運動習慣により低下した。低タンパク食は足底筋の量的発達を抑制したが、ミオシン重鎖分子種組成やCS、 $\beta$ -HAD活性、GLUT4とFAT/CD36の発現量には影響しなかった。運動習慣は足底筋の筋重量と筋線維サイズの増大、ミオシン重鎖分子種組成のtype IIbからtype IIa方向へのシフト、CS、 $\beta$ -HAD活性の上昇、GLUT4とFAT/CD36の発現量増大を引き起こした。運動習慣はmyostatinの減少とI $\kappa$ B $\alpha$ 、PGC-1 $\alpha$ 、HSP60の増加、さらにはAMPK $\alpha$ 、AMPK $\beta$ 1、ACCのリン酸化型タンパク質発現量の増加を引き起こした。運動習慣による骨格筋適応とそれに関与する情報伝達関連タンパク質の発現量に低タンパク食の影響はほとんどみられなかった。以上の結果から、発育期のタンパク質摂取不足は骨格筋の量的発達を抑制するが、持久的運動習慣による骨格筋適応に対する影響は少ないと考えられた。持久的運動習慣による筋肥大にはmyostatin経路やNF- $\kappa$ B経路の抑制が、糖・脂質代謝の改善にはAMPKの活性化が関与

ることが示唆された。

#### II. 非荷重に伴う高齢期ラット骨格筋線維の変化と間欠的再荷重の介入効果

高齢期の筋量保持に関する研究の一環として、高齢ラット骨格筋の非荷重に伴う萎縮と変性の特徴とそれに対する間欠的再荷重の介入効果について検討した。5、24ヶ月齢のF344系雌ラットを対照群、尾部懸垂群、尾部懸垂+間欠的再荷重群の3群に分けた。尾部懸垂は3週間とした。再荷重は1回10分間の運動で4時間毎に1日3回実施した。外側腓腹筋を被検筋とし、赤色部と白色部における筋線維の萎縮と変性ならびにタンパク質発現様相を観察した。結果として、非荷重による筋重量の低下率は若齢に比べて高齢期で顕著であった。一方、非荷重による筋線維サイズの低下率は白色部では加齢差がみられなかったが、赤色部では予想外に高齢に比べて若齢期で顕著であった。非荷重に伴う筋線維の変性は白色部に比べて赤色部において、また、いずれの部位においても若齢期に比べて高齢期で顕著であった。非荷重期間の間欠的再荷重は非荷重による筋重量や筋線維サイズの低下を軽減したが、その効果に加齢差はみられなかった。また、再荷重の介入は若齢、高齢期ともに筋線維の変性をほとんど抑制した。Akt活性（総Aktに対するリン酸化Aktの比率）、myostatin、HSP25、PGC-1 $\alpha$ のタンパク質発現変化を調べたところ、筋線維の萎縮と変性に対する部位差、加齢差、再荷重の介入効果に部分的に関与している所見が認められた。

高齢期では非荷重による変性が顕著であること、また、1日30分間の再荷重の介入は筋線維の変性を抑制し、萎縮を軽減することが示唆された。

#### III. 肝臓トリグリセリド蓄積に対する食餌制限と運動の影響

近年、内臓組織内の脂肪蓄積が健康障害をもたらすことが指摘されており、その1つに肝臓への脂肪蓄積があげられる。そこで、体重増加抑制を目的とした運動と食餌制限が肝および血中の脂質代謝関連物質に与える影響について検討した。6週齢のZucker Fattyラットを自由摂餌対照群、対照群の70%給餌とした食餌制限群、食餌制限群と体重が同等になるように食餌制限（約75%給餌）と回転ケージによる自発走を組み合わせた食餌制限+運動群の

3群に分けた。6週間の飼育後において、食餌制限群と食餌制限+運動群間で体重および精巢周囲脂肪重量に差は認められなかった。肝トリグリセリド(TG)は対照群に比べて食餌制限群で有意に高値を示したのに対し、食餌制限+運動群は有意に低値であった。また、血中レプチンおよび遊離脂肪酸濃度も同様の結果が認められた。さらに、血中アディポネクチン濃度は対照群に比較し食餌制限群で高値を示したが、食餌制限+運動群では差は認められなかった。食餌制限のみによる運動を伴わない体重増加抑制により Zucker Fatty ラットに高い肝 TG が認められたことから、肥満の改善には食餌制限単独ではなく運動を併用することの重要性が示された。

#### IV. アディポネクチンの産生・分泌に対するテストステロンの影響

ラットの自発走運動モデルと辜丸摘出モデルを用いて、テストステロンがアディポネクチンの産生・分泌を調節する因子であることの実験的検証を行った。8週齢の Wistar 系雄ラットに辜丸摘出と偽手術を行い、1週間後から自発走運動を開始し、3週間後(12週齢時)に血中と脂肪組織中のテストステロンとアディポネクチン濃度を測定した。辜丸摘出により血中アディポネクチン濃度は増加し、脂肪組織中のテストステロンとアディポネクチン濃度は減少傾向がみられた。一方、自発運動により血中のアディポネクチン濃度は減少傾向を示し、脂肪組織中のテストステロンとアディポネクチン濃度は増加傾向がみられた。以上の結果から、脂肪組織中のテストステロンはアディポネクチンの細胞外分泌を負に制御している可能性が示唆された。

#### V. 随意筋力調節の神経機構解明のための研究

随意筋力調節の神経機構を理解する上で骨格筋の筋出力特性を知ることが重要である。増強や疲労といった力変化は筋線維長や筋線維タイプに依存することが知られている。しかし、多くの知見は随意筋力発揮と比較して長い筋長および短い刺激間隔条件において観察されたものである。そこで、おもに slow type 運動単位で構成されるヒラメ筋を対象として生理的範囲内の筋長および刺激間隔条件における連続刺激中の筋出力変化を調べた。SD系雄ラット(体重約580g)のヒラメ筋を中枢から切断した支配神経束を最大上刺激で90秒間連続刺激し、筋出力変化を観察した。筋長条件は至適長、中間長(至適長から-6mm)、最小筋長(至適長から-8mm)、刺激間隔は単収縮の収縮時間の1.0, 1.5, 1.75

倍とした。対象条件として Burke らの fatigue test(刺激頻度40Hz, 330msの不完全強縮を毎秒1回の頻度で反復刺激)も行った。Fatigue index(FI: 刺激開始後に出現したピーク値から1秒間の筋出力平均値に対する89~90秒の筋出力平均値のパーセント)を指標にした。Fatigue testではいずれの筋長においてもFI90で差はみられなかった。連続刺激において、至適長では刺激間隔に依存せず、fatigue testと同様に緩やかに筋出力は低下した。しかし、中間長や最小筋長では刺激間隔に依存して筋出力パターンが大きく変化した(FI90~160)。また、連続刺激および fatigue test 中の強縮張力の相対的变化は強縮張力後の単収縮張力や最大強縮張力の変化から必ずしも予測できないこともわかった。以上の結果は随意筋力発揮時の slow type 運動単位の放電頻度変化を理解するための重要な資料となると考えられる。

#### 「点検・評価」

教育活動として、看護学科1年生の体育実技と講義を担当した。また、第三看護専門学校体育実技(教育キャンプ含む)を担当した。医学科1年生の学生アドバイザーを担当し、学生指導・教育に成果を得た。

研究成果は国内学会発表5題と分担執筆1であった。論文発表が1題もないのが反省点である。食習慣と運動習慣の組み合わせによる健康・体力に関する研究は和洋女子大学と慶應義塾大学との共同研究であり、一定の成果を得ている。今後も発展させていきたい。また、随意筋力発揮に関する神経調節機構解明の試みとして、様々な筋長ならびに刺激頻度による筋出力変化を観察する新たな実験系を立ち上げた。骨格筋の加齢と廃用に関する研究では高齢期の骨格筋の脆弱性と低下した機能の回復遅延機序に関して今後もさらなる検討を進める予定である。少子高齢化を鑑み、発育発達と健康長寿をキーワードとして基礎研究を充実させていきたいと考えている。

その他、日本体力医学会編集委員(山内秀樹)として機関誌「体力科学」の発展に貢献した。

#### 研究業績

##### III. 学会発表

- 1) 山内秀樹, 竹田夕希, 鶴岡志乃, 刈谷文彦(国際武道大学), 湊久美子(和洋女子大学), 安保雅博. 習慣的な持久的走運動による骨格筋適応と低蛋白食の影響. 第66回日本体力医学会大会. 下関, 9月. [体力科学

2011; 60(6): 626]

- 2) 山内秀樹, 安保雅博. 非荷重に伴う高齢期ラット骨筋線維の萎縮と変性に対する間欠的再荷重の介入効果. 第48回日本リハビリテーション医学会学術集会. 千葉, 11月. [Jpn J Rehabil Med 2011; 48: S432]
- 3) 木村真規<sup>1)</sup>, 山内秀樹, 鈴木政登, 齋藤英胤<sup>1)</sup> (慶應義塾大学). 血中および脂肪組織中のアディポネクチンおよびテストステロン濃度に及ぼす運動および睾丸摘出の影響. 第66回日本体力医学会大会. 下関, 9月.
- 4) 梅津裕香, 北村裕美, 山内秀樹, 代谷陽子, 湊久美子. 運動を伴わない食餌制限は肥満ラットの肝TG蓄積を促進させる. 第66回日本体力医学会大会. 下関, 9月. [体力科学 2011; 60(6): 690]
- 5) 加茂美冬, 山内秀樹, 安保雅博. 筋長および刺激間隔条件に伴うラットヒラメ筋の筋出力変化. 第66回日本体力医学会大会. 下関, 9月. [体力科学 2011; 60(6): 595]

#### IV. 著 書

- 1) 山内秀樹, 藤谷博人 (聖マリアンナ医科大学) 訳. Section II: 運動負荷試験 6. 運動負荷試験による臨床データの解釈. 日本体力医学会体力科学編集委員会監訳. 運動処方指針: 運動負荷試験と運動プログラム. 原書第8版. 東京: 南光堂, 2011. p140-56.

## 宇宙航空医学研究室

教授: 栗原 敏 筋生理学, 環境生理学・体力医学  
教授: 須藤 正道 航空・宇宙医学, 重力生理学, 情報科学  
准教授: 豊島 裕子 統合生理学, 自律神経学

### 教育・研究概要

#### I. 視覚刺激が姿勢に与える影響に関する研究

姿勢を制御するための情報としての体の向きや重心動揺の情報は、視覚、前庭器からの平衡感覚、筋・腱・関節からの深部感覚や触覚などの体性感覚として脳に伝えられる。

宇宙空間では重力がないため、前庭及び深部感覚情報が少なくなり視覚情報が主になる。そこで視覚情報を刺激したときに姿勢制御がどのように変化するかを研究している。今年度は180度の映像が映えるように3台のビデオカメラを用いて映像を取り込み、それぞれのカメラからの映像を円周状に並べた3台の8インチモニターに映し、周辺視野を含んだ180度の視野角が得られる刺激装置を作成した。この装置を用いて水平軸が変化するようにカメラを約2秒と約3.5秒の周期で左右に回転させた時の重心同様に測定した。その結果、周期による差はないが映像のゆれと同じ周期で重心の移動が観察された。このことより重力の変化がなくても視覚情報により重心動揺が生じることが示唆された。

#### II. メダカの心電図測定に関する研究

メダカは世代交代が早く、体が透明な固体で体外から心臓、腸管の観察などができる宇宙実験で利用価値の高い脊椎動物であり、国際宇宙ステーションでの実験も予定されている。現在、体外から心臓を観察し、そのゆらぎを観察しているが、画像データと心電図が同期しているかを確認するためのメダカの心電図測定技術を宇宙航空研究開発機構(JAXA)と共同で開発している。

今年度は無麻酔下でメダカの心電図記録を行なった。2本の針電極をメダカの心臓を挟むように挿入した。波形記録は、PowerLab (AD Instruments)を用いて行った。

また、心電図測定と同期して心臓の動きも測定し、心電図波形が正しいか検討した。今回の測定で心電図波形が記録できたが、電極の挿入状態によりエラの筋電図が混入し心電図波形は大きく変化した。今

後はメダカの心電図測定において的確な電極位置を検討する必要がある。

### Ⅲ. 生理-疫学的研究の試み

多数の健康人を対象に生理学的指標を測定し、社会医学的結論を導き出す研究を行っている。本年は、喫煙者の心血管系疾患のリスクに関する研究を行った。喫煙前後の、血小板自然凝集能、全血流動性を測定し、喫煙の血栓形成性促進作用を確認した。本研究は科研費挑戦的萌芽研究で行ったので、結果は科研費報告書に記載した。

### Ⅳ. 看護師のストレス

職業性ストレスの直接測定として、今年度は病棟勤務の看護師の職業性ストレスを、ホルター心電図を用いて測定した。看取りの最中、難易度の高い検査介助時などにストレスが高いことが分かった。また、看護師の経験年数、受け持ち患者数などによってストレスの強さが影響を受けることが分かった。本研究は科研費基盤研究(B)で行ったので、結果は科研費報告書に記載した。

### Ⅴ. プログラム開発

視性自覚的垂直位の測定、心拍数解析、体組成計算などのプログラムを作成した。

また、アウトリーチ活動用に実験で用いたプログラムを一般人でも簡単に使えるように変更を加えた。

### Ⅵ. 宇宙航空医学のアウトリーチ

国際宇宙ステーションに日本人宇宙飛行士が長期滞在し実験を行なっている。このニュースにより「宇宙医学」が知られるようになったがまだ知名度が低い。そこで宇宙医学の研究者を獲得するためのアウトリーチ活動に取り組んでいる。その一環として、各種教育活動への参加や展示室の整備を通して、有人宇宙活動の基盤となる宇宙医学研究を広く世間に周知し、その意義と地上生活への還元をアピールする活動をしている。宇宙航空研究開発機構筑波宇宙センターの春秋の特別公開では、航空機を用いたパラボリックフライトで行なった微小重力実験の様子をビデオにより、ベッドレストによる模擬微小重力実験をパネルとマネキンを用いて紹介している。体験型展示として、6度傾いたベッドを作り、ベッドに頭を下にして寝ることにより宇宙での体液変化を体験できるようにした。また、当研究室で開発した視性自覚的垂直位の測定装置を展示用に改良し、子どもから大人まで簡単に使えるようにして、視性自

覚的垂直位の測定を行なった。

## Ⅶ. 教育に関して

### 1. 医学科1年

医療情報・EBM I：コンピュータ、インターネットの仕組みを理解させ、学生が必要なレポート、発表原稿の作成技術、メールの送受信などの最低限必要なレベルの技術を習得させた。また、情報倫理、医療情報システム、病院情報システムについても講義し、理解させた。

医学総論演習：「初めての医学」として、脈拍・血圧測定、聴診法などの実習を行った。

教養ゼミ：宇宙医学入門として宇宙医学、航空医学の基礎を講義し、現在どのような研究が行なわれているかなどについて討論した。

### 2. 医学科2年

生体調節：生体機能の自律神経調節、内分泌調節にかかわる講義を行った。

機能系実習「生理学」：呼吸機能および心電図の実習をおこなった。呼吸機能では呼吸の原理を説明し、電子スパイロメーターにより個々のデータの取得と肺機能を計算により求める実習を行なった。心電図実習では心電図の原理、とり方、臨床応用に関する実習を行った。

### 3. 医学科3年

医学統計学演習：統計ソフトSASを用いて、実際の医学的データを、初歩的な統計手法で解析する実習を行った。

研究室配属：視覚刺激が姿勢維持にどのように影響するかを検討した。JAXA 調布宇宙航空センターで航空機フライトシミュレーターによる航空機操縦、ヘリコプターシミュレーションによる視覚刺激効果を体験した。JAXA 筑波宇宙センターで国際宇宙ステーションのモックアップ見学、宇宙医学生物学研究室の展示室でベッドレスト体験、宇宙メダカの観察などを行った。事象関連電位記録、近赤外光 imaging、心拍変動周波数解析など、臨床神経学研究に有用な手技の取得を目的とした研究を行った。

### 4. 医学科6年

選択実習：視覚刺激による重心動揺の変化について研究した。JAXA つくば宇宙センターの見学に行った。

## 「点検・評価」

### 1. 研究について

1) 航空機、ベッドレスト実験で得られたデータの解析と、空間認識測定装置開発などの研究を行ない、

成果をあげている。また、宇宙医学に関するアウトリーチ活動を行い、多くの人に宇宙医学を情報提供している。

2) 事象関連電位は、Brain-machine Interface においても注目される手法であり、われわれの研究をさらに深めれば、機能回復などにも応用可能であると考えられる。

3) 心拍変動周波数解析は、無侵襲に行える簡便な手法であり、今後、職場のストレス評価などに有効に活用できることがわかった。

4) 血栓形成は、日本人の死因の第2位3位を閉める心疾患、脳血管障害の引き金となる現象で、今後の医療に有用な情報を提供できる研究ができた。

## 2. 教育について

教育面では、医学科6年生の選択実習、3年生の医学統計学演習、症候学演習、研究室配属、2年生の機能系実習、臨床疫学Ⅱ、基礎医科学Ⅱ、1年生の医療情報・EBMⅠ(情報リテラシー)、医学総論Ⅰ演習、教養ゼミなどの講義および演習を担当した。また、看護学科、慈恵看護専門学校、慈恵第三看護専門学校、慈恵柏看護専門学校の1、2年生の講義を担当し、生理学、情報科学、コンピュータ演習の講義・演習を担当した。

1) 情報リテラシー教育では、コンピュータの使用方法を理解し、レポート、発表用原稿、メールのやり取りなど学生生活に必要な最低レベルの技術を習得できた。また、情報倫理、医療情報システム(病院情報システム)について講義し、理解させた。

2) ヒトの体の環境に対する素早い対応を体験し、生体調節機能の優れていることを知ると同時に、それが失われた病的状態の不都合さを身近に感じることができた。

3) 統計手法が有用であること、容易に用いることができることを、楽しく学ぶことができ、今後の研究に役立てたいという意欲がわいた。

このように教育面に関して成果をあげている。

このほかに、医学科1、2年生の学生生活アドバイザーとして学生と会食し、学校生活、学業などについて話し合いを行った。

## 3. その他

社会的活動としては、日本宇宙航空環境医学会の理事長を栗原が、事務局長を須藤が務め、学会運営、事務、会計等学会に対する貢献をした。

## 研究業績

### Ⅲ. 学会発表

1) 豊島裕子. 納豆抽出物NKCPが中高齢者の血小板

凝集能に及ぼす影響. 第108回日本内科学会講演会. 東京. 4月. [日内会誌2011;100(Suppl.):232]

2) 豊島裕子. 抗血小板・脳梗塞予防物質としてのNKCPの効果. 第52回日本神経学会学術大会. 名古屋. 5月. [臨神経2011;51(12):1246]

3) Watanabe-Asaka T<sup>1)</sup>, Niihori M<sup>1)</sup>, Terada M<sup>1)</sup>, Oda S<sup>1)</sup>, Iwasaki K<sup>1)</sup>, Sudoh M, Yamada S<sup>1)</sup>, Ohshima H<sup>1)</sup>, Mukai C<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Japan Aerospace Exploration Agency). Technology with high-speed movies to analyze the movement of internal organs in medaka. 28th International Symposium on Space Technology and Science. Ginowan, June.

4) 豊島裕子. 喫煙直後の血栓形成性亢進. 第36回日本脳卒中学会総会. 京都. 7月. [脳卒中2011;33(付録):183]

5) 須藤正道. これまでのJAXA筑波宇宙センターにおける宇宙医学研究の歴史. 第57回日本宇宙航空環境医学会大会. つくば. 11月. [宇宙航空環境医2011;48(4):97]

6) 大平友宇(鹿屋体育大学), 大平宇志<sup>1)</sup>, 河野史倫<sup>1)</sup>, 後藤勝正(豊橋創造大学), 岡部洋興(国士舘大学), 須藤正道, 大平充宣<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>大阪大学). 3ヶ月間の抗重力活動または不活動がマウス頸筋の特性に及ぼす影響. 第57回日本宇宙航空環境医学会大会. つくば. 11月. [宇宙航空環境医2011;48(4):64]

7) 松尾知明<sup>1)</sup>, 山田 深<sup>1)</sup>, 大島 博<sup>1)</sup>, 岩崎賢一<sup>1)</sup>, 須藤正道, 向井千秋<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>宇宙航空研究開発機構). 長期宇宙滞在中の心機能低下を予防する運動療法に関する研究. 第57回日本宇宙航空環境医学会大会. つくば. 11月. [宇宙航空環境医2011;48(4):52]

8) Oda S<sup>1)</sup>, Watanabe-Asaka T<sup>1)</sup>, Niihori M<sup>1)</sup>, Iwasaki K<sup>1)</sup>, Terada M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Japan Aerospace Exploration Agency), Sudoh M. Medaka as an experimental model system for vertebrate autonomous nervous system study. 第89回日本生理学会大会. 松本. 3月. [J Physiol Sci 2012;62(Suppl.1):S130]

9) Terada M<sup>1)</sup>, Seki M (Advanced Engineering Services), Sudoh M, Higashibata A<sup>1)</sup>, Nakao R<sup>1)</sup>, Majima H (Kagoshima University), Yamazaki T<sup>1)</sup>, Ohira Y (Osaka University), Mukai C<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Japan Aerospace Exploration Agency), Ishioka N. Microarray analyses of space flown mice skin with body hair roots. 第89回日本生理学会大会. 松本. 3月. [J Physiol Sci 2012;62(Suppl.1):S218]

10) 豊島裕子. 消化器内視鏡医の集中とストレス. 第82回日本衛生学会学術総会. 京都. 3月. [日衛誌2012;67(2):293]

## スポーツ医学研究室

教授：丸毛 啓史 膝関節外科  
(整形外科兼任)  
准教授：舟崎 裕記 肩関節外科，スポーツ傷害  
(整形外科兼任)

### 教育・研究概要

#### I. 腓骨筋トレーニングにおける足関節角度の影響

足関節の底屈角度が、腓骨筋トレーニングに及ぼす影響を及ぼすかについて検討した。筋電図の検討では、足関節中間位より底屈位で足関節外反を行った方が腓骨筋優位の筋活動となっていた。また、健康成人に対してチューブを用いた腓骨筋の訓練を中間位と底屈位で行った結果、底屈位の群が中間位の群に比べて、有意に腓骨筋力の向上が得られた。さらに、足関節内反捻挫を受傷した症例では、患側は健側に比べて有意に腓骨筋筋力が低下していたが、同様の筋力訓練を底屈位で行ったところ、実施後2か月で健側とほぼ同等の筋力が得られた。これらのことから、腓骨筋に対する筋力訓練は足関節底屈位で行うことがより効果的であることが示唆された。

#### II. 変形性膝関節症（膝 OA）における人工膝関節全置換術（TKA）前後の3次元歩行解析—片側置換術前後の比較—

両側 OA 膝 26 例に対する片側 TKA 前、後の 3 次元歩行解析を行った結果、術前の JOA スコアが 60 点以上の群では、片側の TKA によって、手術側のみならず、非手術側においても歩行におけるさまざまな因子（歩幅、歩隔、歩行速度、単脚支持期、支持性、膝関節の可動域、左右重心動揺性）が改善していたが、60 点未満の群では、これらの改善は得られず、歩行の面からみた両側 TKA の適応基準を示唆する結果となった。

#### III. バランスマットによるトレーニング前後の silent period の変化

バランスマットによるトレーニングが、動作前 SP (pre-motion silent period: PMSP) と切り換え動作時 SP (switching silent period: SSP)、さらに筋反応時間 (pre-motion time: PMT) に及ぼす影響を与えるかを検討した。対象は 20 名で、10 名ずつをマット群とコントロール群に分類した。光刺激を合図に可能な限り素早く両踵を挙上させることを課題とし、課題中におけるヒラメ筋と前脛骨筋の筋電図波形を導出した。その後、介入として、マッ

ト群ではバランスマット上、また、コントロール群では床面上で、3 分間の立位保持を行った。さらに再度課題を行い、筋電図波形を導出した。その結果、介入前では、マット群とコントロール群の間では、PMSP、SSP、PMT 全てにおいて有意差を認めなかった。PMSP および SSP においては、介入前ではコントロール群とマット群の間に有意差を認めなかったが、介入後では両群間に有意差を認めた。今回の結果から、バランスマット上での立位保持によって PMSP、SSP が短縮することが判明し、本トレーニングは姿勢調節機能を向上させる効果があることが示唆された。

#### IV. 成長期のスポーツ選手にみられた Femoral Condyle Irregularity

成長期のサッカー選手にみられた Femoral condyle irregularity (FCI) の 3 例を経験し、その特徴や初期の離断性骨軟骨炎 (OCD) との鑑別点などについて考察した。単純 X 線像では異常は認めなかったが、MRI では、大腿骨外側顆あるいは内側顆の後方 1/3 に軟骨下骨髄の異常信号を認めた。これらの変化は画像所見のみでは OCD の初期像との鑑別は必ずしも容易ではなかった。成長期の膝 MRI では、FCI の存在を念頭に置き、臨床所見や経時的所見を含めた包括的な診断が重要であると考えた。

#### V. 中高年のゴルフ競技者に対する治療統計

過去 3 年間に当科を受診した 40 歳以上のゴルフ競技者 170 例を対象とし、障害部位、疾患、治療内容、競技復帰までの期間などを調査した。障害部位は肩関節が 31% と最も多く、次いで、膝関節と腰部がそれぞれ 15% であった。肩関節周囲炎や変形性膝関節症などの退行性変性を基盤とした疾患が多く認められたが、ほとんどが保存療法によって 2 か月以内に競技に復帰した。症例に応じて、アスレティックリハビリテーションを行ったが、競技復帰後も継続を希望するものが多く認められた。

#### 【点検・評価】

プロフェッショナルを含む競技選手、日常生活に積極的にスポーツを取り入れているスポーツ愛好家、さらに学校の部活動やスポーツクラブに従事する成長期の選手を中心に研究を継続しているが、2011 年は新たに基礎的な研究も推進された。



## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 舟崎裕記, 吉田 衛, 菅 巖, 加藤壮紀, 笠間憲太郎, 丸毛啓史. 全身関節弛緩性を伴った外傷性肩関節前方不安定症に対する鏡視下手術. 肩関節 2011; 35(2): 357-60.
- 2) 吉田 衛, 舟崎裕記, 加藤壮紀, 笠間憲太郎, 丸毛啓史. 一次性拘縮肩の関節滑膜における遺伝子発現解析. 肩関節 2011; 35(2): 613-6.
- 3) 岩間 徹, 米田 進, 丸毛啓史, 舟崎裕記, 六本木哲, 梶原宗介, 石井美紀, 木下一雄. イラストによる投球フォーム指導. 日臨スポーツ医会誌 2011; 19(3): 460-5.
- 4) 林 大輝, 舟崎裕記, 六本木哲, 小田治男, 加藤晴康, 丸毛啓史. 若年サッカー選手に発生したリスフラン関節脱臼骨折の1例. 日整外スポーツ医会誌 2012; 32(1): 34-7.

### II. 総 説

- 1) 舟崎裕記. 【スポーツ障害のリハビリテーション】腰椎疾患・腰痛のマネージメント. 総合リハ 2011; 39(9): 853-7.
- 2) 舟崎裕記. NF1の整形外科的問題点. 整形外科からみたレックリングハウゼン病の問題点. 日レ病会誌 2011; 2(1): 15-9.

### III. 学会発表

- 1) 白 勝, 舟崎裕記, 国見ゆみ子, 野村 進, 丸毛啓史. 変形性膝関節症における人工膝関節全置換術前後の3次元歩行解析-第2報: 片側置換術前後の比較-. 第3回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会. 札幌, 6月.
- 2) 坂本佳那子, 舟崎裕記, 林 大輝, 丸毛啓史, 小橋優子, 福田国彦. 成長期のスポーツ選手にみられた Femoral condyle irregularity. 第37回日本整形外科学会スポーツ医学会学術集会. 福岡, 9月.
- 3) 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤壮紀, 笠間憲太郎, 丸毛啓史. 腱板全層断裂に対する保存的治療におけるMRIの経時的変化. 第38回日本肩関節学会. 福岡, 10月.
- 4) 伊藤咲子, 舟崎裕記, 林 大輝, 川井謙太郎, 佐藤美弥子, 丸毛啓史. 当科における中高年ゴルフ競技者に対する治療. 第128回成医会総会. 東京, 10月.
- 5) 川井謙太郎, 舟崎裕記, 林 大輝, 伊藤咲子, 佐藤美弥子. 腓骨筋トレーニングにおける足関節角度の影響. 第22回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 青森, 11月.
- 6) 舟崎裕記, 曾雌 茂, 木田吉成, 橋本蔵人. レックリングハウゼン病に伴う脊柱変形の長期術後成績. 厚

生労働省神経皮膚症候群調査研究班平成23年度班会議. 東京, 12月.

- 7) 舟崎裕記. ランナーにおける膝・足部の障害. 東京ドームスポーツセミナー. 東京, 5月.

### V. その他

- 1) 舟崎裕記. 神経線維腫症に伴う dystrophic type の脊柱変形の長期術後成績に関する研究. 厚生労働省神経皮膚症候群調査研究班平成23年度研究報告書 2012; 71-2.

# 総合健診・予防医学センター

センター長 銭谷 幹男

教授：銭谷 幹男 肝臓病学  
教授：阪本 要一 糖尿病学  
教授：和田 高士 健康医学・予防医学  
教授：恩田 威一 周産期医学  
(産婦人科より出向)  
講師：高橋 宏樹 肝臓病学  
講師：福元 耕 健康医学・予防医学  
講師：國安 祐史 肝臓病学  
(消化器・肝臓内科より出向)  
講師：野木 裕子 乳腺外科学  
(外科より出向)

## 教育・研究概要

### I. 教育

[新橋健診センター]

和田高士は、医学科3年生「ヒトの時間生物学」を担当し、加齢による人の身体変化について教育を行っている。医学研究科看護学専攻修士課程では、「がん看護学持論」、「がん看護学演習」を担当した。「がん看護学持論」は巻を席卷するさまざまな情報をどう取舍選択していくか、「がん看護学演習」ではがん治療後の社会復帰について、また代替医療、健康食品を含め、多くのがん患者が直面する問題を取り上げた。第18回日本未病システム学会学術総会にて優秀演題賞を授与された。

### II. 研究

[新橋健診センター]

日本人間ドック学会の基本検査項目の1つとして血清アルカリフォスファターゼ値（以下ALP値）がある。通常は肝・胆道系障害の指標に用いられるが、年齢、性別、血液型、および閉経により変動するとされておりその影響の程度は明らかではない。その影響を評価した。

#### 1. 年齢・性別の観点から

2010年度当センター人間ドック受診者で肝障害（AST40IU/L以上またはALT50IU/L以上）、B型（HBs抗原）・C型肝炎（C型肝炎抗体）、腎障害（血清クレアチニン2mg/dL以上）がなく、問診票により骨疾患、甲状腺疾患、妊娠を除外し40-59歳の男性2,835名、女性1,428名の合計4,263名を対

象にした。1群：40-44歳、2群：45-49歳、3群：50-54歳、4群：55-59歳に分け差異をscheffe法により統計分析した。結果：男性は1-4群の順で195, 198, 198, 196と加齢変化はなかった。女性は1-4群の順で153, 164, 195, 226と加齢とともに増加。男性に比べ40-54歳で低く55-59歳で高値であった。

#### 2. 血液型・閉経の観点から

前項の女性のうち45-54歳で婦人科検診を受診した389名を対象にした。45-54歳女性を血液型別分類し、閉経（平均50歳）前（前群）、閉経後3年未満（3未群）、閉経後3年以上（3後群）間で差異検討した。前群、3未群、3後群はA型151, 209, 261, B型165, 204, 207, AB型142, 245, 232, O型180, 201, 234。3未群は前群に対しO型以外で高値、3後群は全血液型で前群に対し高値であった。同対象者を前述3群に分け、血液型間の差異検討。前群のA型B型AB型O型は151, 165, 142, 180。O型はA型AB型に対して高値。3未群以下で209, 204, 245, 201, 3後群以下で261, 207, 232, 234。閉経前はO型がA型, AB型に比し高値だが、閉経後は血液型間の差異は消失した。

以上、1. 男性ALPの加齢変化はなく、女性は40-54歳では男性より低い、50歳以降急増し、55-59歳では逆に高くなった。2. 閉経後3年未満（O型除く）、3年以上は閉経前に比較して高値。閉経のALP関与が示唆された。3. 閉経前はO型がA型AB型に比して高値だが、閉経後は血液型間の差異は消失した。

#### [点検・評価]

[新橋健診センター]

教育面では前年と内容に変化はなかった。

研究面では、常勤医が増加し、ある程度学会発表、論文作成を行った。

研究内容は日本人間ドック学会の基本検査項目であるALPであった。人間ドックは、色々な部門が関与し、そのレベルアップには学会発表が有効である。各部門から発表できるように指導し、総合健診・

予防医学センターにおける主な学会である日本人間ドック学会では医師より4演題, 保健師より1演題, 臨床検査技師より1演題で研究内容を発表することができた。

総ビリルビンは肝・胆道疾患の手がかりになる。日本人間ドック学会の基本検査項目であるの中で, 基準範囲と判定区分は未発表のままである。空腹時間が長い人間ドックでは総ビリルビンが上昇する。また, 総ビリルビン高値は呼吸器疾患, 心血管疾患, がんとの関連が発表された。わが国の健常者における関連に関する研究が開始された。

禁煙は予防医学における重要なテーマである。和田高士は, 日本人間ドック学会喫煙対策小委員会委員長, また17学会が加盟する禁煙推進学術ネットワーク委員として活動している。呼吸器内科・村松弘康非常勤講師と共同で「卒煙教室」を毎月開催し, 喫煙の害を一般市民に教育している。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Takahashi H, Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review. *Hepatol Res* 2011; 41(6): 498-504.
- 2) Abe M, Mashiba T, Zeniya M, Yamamoto K, Onji M, Tsubouchi H; Autoimmune Hepatitis Study Group-Subgroup of the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in Japan. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011; 46(9): 1136-41.
- 3) 和田高士, 長谷川泰隆<sup>1)</sup>, 伴 秀行<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>日立製作所). 1週間あたりの朝食摂取日数とメタボリックシンドローム発症のコホート研究. *日未病システム会誌* 2012; 18(1): 106-8.
- 4) 林 京子, 一里塚敏子, 福元 耕, 常喜真理, 稲次潤子, 豊原敬三, 中崎 薫, 真島香代子, 銭谷幹男, 和田高士. 非喫煙者における肺年齢を悪化させる生活習慣の特徴. *人間ドック* 2011; 26(1): 87-93.
- 5) 梶原一紘, 和田誠司, 野口大斗, 速水恵子, 井上桃子, 加藤淳子, 堀谷まどか, 土橋麻美子, 田中邦治, 種元智洋, 大浦訓章, 恩田威一, 田中忠夫. 出生前に強く疑われた胎児副腎神経芽細胞腫の一例. *関東連産婦会誌* 2012; 49(1): 115-21.
- 6) 大橋仁志, 内田 賢, 島海弥寿雄, 川瀬和美, 野木裕子, 加藤久美子, 神尾麻紀子, 福島久喜. 不正出血を契機に発見された小葉癌子宮転移の1例. *乳癌の臨* 2011; 26(4): 477-80.

### II. 総 説

- 1) 鳥巢勇一, 銭谷幹男. 【腎臓症候群 (第2版) 下—その他の腎臓疾患を含めて—】各種病態にみられる腎障害 肝疾患, 消化管疾患 慢性活動性肝炎時の腎病態. *日臨* 2012; 別冊腎臓症候群 (下): 586-89.
- 2) 高橋宏樹, 銭谷幹男. 【自己免疫性肝炎診療のポイント】自己免疫性肝炎の診断におけるスコアリングシステムの位置付け. *日消誌* 2011; 108(11): 1837-44.
- 3) 小野田泰, 國安祐史, 銭谷幹男. 【肝と免疫】自己免疫性肝炎 診断. *臨消内科* 2011; 26(11): 1475-83.
- 4) 銭谷幹男. 【透析患者, 移植患者の感染症へのアプローチ】肝炎ウイルス (B型, C型) の現況ならびに診断と治療. *腎と透析* 2011; 70(6): 853-8.
- 5) 國安祐史, 銭谷幹男. 【透析医療に必要な薬の使い方】透析患者のウイルス性肝炎の治療. *腎と透析* 2011; 70(4): 562-6.
- 6) 銭谷幹男. 【新時代のウイルス性肝炎学 基礎・臨床研究の進歩】C型肝炎特殊な病態におけるC型肝炎に対する対応 HCV感染透析症例の対応. *日臨* 2011; 69 (増刊4 新時代のウイルス性肝炎学): 282-9.
- 7) 銭谷幹男. 【自己免疫性胆管疾患のオーバーラップス PBC/AIH, PSC/AIH と PSC/IgG4 関連硬化性胆管炎を中心に】自己免疫性肝胆管疾患の基礎病態 類縁疾患, オーバーラップの観点から 免疫臓器としての肝臓. *肝・胆・膵* 2011; 62(4): 623-7.
- 8) 和田高士. 未病の処方箋 一無・二少・三多. *日未病システム会誌* 2011; 17(1): 31-5.
- 9) 高橋宏樹. 【腎臓症候群 (第2版) 下—その他の腎臓疾患を含めて—】各種病態にみられる腎障害 肝疾患, 消化管疾患 原発性胆汁性肝硬変と腎障害. *日臨* 2012; 別冊腎臓症候群 (下): 571-5.
- 10) 高橋宏樹. 【自己免疫性胆管疾患のオーバーラップス PBC/AIH, PSC/AIH と PSC/IgG4 関連硬化性胆管炎を中心に】自己免疫性肝胆管疾患の基礎病態 類縁疾患, オーバーラップの観点から 自己免疫性胆管疾患の病態形成への Treg の関与. *肝・胆・膵* 2011; 62(4): 645-9.

### III. 学会発表

- 1) 石川智久, 北原拓也, 銭谷幹男, 岩久 章, 大石睦美, 關 伸嘉, 杉田知典, 横須賀淳, 中野真範, 相澤摩周, 鳥巢勇一, 佐藤憲一, 天野克之, 穂村厚史, 田尻久雄. 慢性肝疾患における組織学的病勢病期とALT値との相関と乖離. 第53回日本消化器病学会大会. 福岡, 10月. [日消誌 2012; 109(臨増総会): A334]
- 2) 岩久 章, 鳥巢勇一, 石川智久, 会田雄一, 銭谷幹

- 男, 大石睦美, 横須賀淳, 關 伸嘉, 杉田知典, 相澤摩周, 中野真範, 北原拓也, 佐藤憲一, 天野克之, 上竹慎一郎, 穂刈厚史, 高木一郎, 田尻久雄. 急性発症した高齢自己免疫性肝炎の臨床病理学的検討. 第53回日本消化器病学会大会. 福岡, 10月. [日消誌2012;109(臨増総会):A334]
- 3) 加藤秀一, 高橋宏樹, 和田高士, 銭谷幹男, 高橋宏樹, 阪本要一, 宇都宮一典. HbA1c (JDS 値) 新基準による糖尿病診断率の変化に関する検討. 第52回日本人間ドック学会学術大会. 大阪, 8月. [人間ドック2011;26(2):408]
- 4) 大石睦美, 石川智久, 鳥巢勇一, 岩久 章, 石田仁也, 石黒晴哉, 小幡和彦, 澤田亮一, 横須賀淳, 杉田知典, 中野真範, 相澤摩周, 北原拓也, 天野克之, 穂刈厚史, 銭谷幹男, 高木一郎, 田尻久雄. 高齢者肝硬変における栄養学指標の乖離と臨床背景の検討. 第14回日本高齢消化器病学会. 東京, 7月. [日高齢消会誌2011;14(1):88]
- 5) 天野克之, 鳥巢勇一, 銭谷幹男, 水野雄介, 岩久 章, 大石睦美, 杉田知典, 横須賀淳, 相澤摩周, 北原拓也, 小池和彦, 石川智久, 穂刈厚史, 高木一郎, 田尻久雄. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 患者の長期予後に関する検討. 第47回日本肝臓学会総会. 東京, 6月. [肝臓2011;52(Suppl.1):A398]
- 6) 鳥巢勇一, 石川智久, 銭谷幹男, 北原拓也, 木下晃吉, 水野雄介, 大石睦美, 岩久 章, 横須賀淳, 杉田知典, 中川 良, 相澤摩周, 天野克之, 小池和彦, 穂刈厚史, 田尻久雄. 自己免疫性肝炎における組織学的病勢病期と臨床背景の比較検討. 第47回日本肝臓学会総会. 東京, 6月. [肝臓2011;52(Suppl.1):A252]
- 7) 中野真範, 中川 良, 佐伯千里, 及川恒一, 高橋宏樹, 本間 定, 田尻久雄, 銭谷幹男. 自己免疫性肝傷害を惹起する自己反応性 CD8+T 細胞の活性化と肝内誘導には肝内活性化 NKT 細胞が関与する. 第47回日本肝臓学会総会. 東京, 6月. [肝臓2011;52(Suppl.1):A251]
- 8) 高橋宏樹, 中川 良, 横須賀淳, 杉田知典, 中野真範, 相澤摩周, 北原拓也, 鳥巢勇一, 天野克之, 國安祐史, 小池和彦, 穂刈厚史, 石川智久, 田尻久雄, 銭谷幹男. 自己免疫性肝疾患 upgrade 自己免疫性肝疾患における B 細胞のサイトカイン産生動態と病態との関連. 第47回日本肝臓学会総会. 東京, 6月. [肝臓2011;52(Suppl.1):A124]
- 9) 本田由佳(タニタ体重科学研究所), 千葉伸太郎, 佐々木敏昭, 山谷千秋, 山口いづみ, 阪本要一, 池田義雄. 睡眠時無呼吸症候群における体格・メタボリックシンドローム (MetS)・顔面骨格の検討. 第32回日本肥満学会. 淡路, 9月. [肥満研2011;17(Suppl.):150]
- 10) 加藤秀一, 阪本要一, 宇都宮一典, オルメサルタンとアゼリニジピンの併用療法における降圧非依存性尿中アルブミン減少とその予測・背景因子 CHUO-Study より. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. 札幌, 5月. [糖尿病2011;54(Suppl.1):S-223]
- 11) 和田高士, 福元 耕, 常喜真理, 林 京子. 喫煙の総ビリルビンへの影響. 日本総合健診医学会第40回大会. 東京, 1月. [総合健診2012;39(1):170]
- 12) 福元 耕, 國安祐史, 久保恭仁, 常喜真理, 稲次潤子, 中崎 薫, 橋本博子, 真鳥香代子, 銭谷幹男, 和田高士. 血清アルカリフォスファターゼ値に対する加齢, 血液型, 閉経の影響. 第52回日本人間ドック学会学術大会. 大阪, 8月. [人間ドック2011;26(2):344]
- 13) 稲次潤子, 和田高士, 銭谷幹男, 福元 耕, 豊原敬三, 真鳥香代子, 常喜真理, 中崎 薫, 橋本博子. 血液型による ALP 異常発生率の差異. 第52回日本人間ドック学会学術大会. 大阪, 8月. [人間ドック2011;26(2):342]
- 14) 國安祐史, 和田高士, 銭谷幹男, 福元 耕, 久保恭仁. 総ビリルビン高値は慢性閉塞性肺疾患の抑制要因か. 第52回日本人間ドック学会学術大会. 大阪, 8月. [人間ドック2011;26(2):341]
- 15) 川津陽子, 和田高士, 銭谷幹男, 福元 耕, 一里塚敏子, 林 京子, 滝本千恵子, 阿部郁郎. 人間ドックにおける総ビリルビンの基準範囲の検討. 第52回日本人間ドック学会学術大会. 大阪, 8月. [人間ドック2011;26(2):340]
- 16) 川口里恵, 伊藤由紀, 種元智洋, 和田誠司, 大浦訓章, 恩田威一, 田中忠夫. 抗リン脂質抗体陽性・陰性産科合併症例における胎盤病理の特徴. 第63回日本産婦人科学会学術大会学術講演会. 大阪, 8月. [日産婦会誌2011;64(2):871]
- 17) 梶原一紘, 和田誠司, 永吉陽子, 井上桃子, 堀谷まどか, 加藤淳子, 土橋麻美子, 田中邦治, 種元智洋, 大浦訓章, 恩田威一, 田中忠夫. 胎児染色異常87症例の診断契機と転帰に関する検討 胎児超音波検査の重要性. 第63回日本産婦人科学会学術大会学術講演会. 大阪, 8月. [日産婦会誌2011;64(2):571]
- 18) 松井仁志, 大浦訓章, 速水恵子, 梶原一紘, 堀谷まどか, 土橋麻美子, 田中邦治, 種元智洋, 林 博, 和田誠司, 恩田威一, 田中忠夫. 母体搬送後短時日のうちに分娩に至るリスクの検討. 第47回日本周産期・新生児医学会学術集会. 札幌, 7月. [日周産期・新生児会誌2011;47(2):350]
- 19) 梶原一紘, 和田誠司, 井上桃子, 仲田由紀, 堀谷まどか, 加藤淳子, 土橋麻美子, 田中邦治, 種元智洋, 大浦訓章, 恩田威一, 田中忠夫. 出生前診断された副

腎神経芽細胞腫の一例. 第122回関東連合産科婦人科学会総会・学術大会. 横浜, 10月. [関東連産婦会誌 2011; 48(2): 210]

- 20) 大森禎子, 加藤久美子, 神尾麻紀子, 野木裕子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 内田 賢. 乳癌術後の経過観察中に出現した肝炎症性偽腫瘍の1例. 第73回日本臨床外科学会総会. 東京, 11月. [日臨外会誌 2011; 72(増刊): 812]

#### IV. 著 書

- 1) 阪本要一, 宮崎 愛. 【患者さんのQuestion】インスリン注射の痛みは? インスリン注射は痛くありませんか? 高齢の私にも打てますか? 肥満と糖尿 2011; 10(3): 375-8.

#### V. その他

- 1) 和田高士, 山門 實, 石坂裕子, 棟方 充, 室原豊明, 中村正和, 福田 敬, 五十嵐中, 日本人間ドック学会禁煙対策小委員会. 人間ドック健診施設における禁煙指導ならびに禁煙行動調査. 人間ドック 2011; 26(4): 627-37.

# 医 学 科 国 領 校

## 生 物 学

教 授：寺坂 治 細胞生物学

講 師：平塚 理恵 細胞生物学

### 教育・研究概要

#### I. 裸子植物花粉の発達過程における前葉体細胞の細胞死

裸子植物の花粉を構成する細胞の1つである前葉体細胞は常に不等分裂による小型細胞として形成される。イチヨウの花粉には2個の前葉体細胞が形成され、第1前葉体細胞(p1)は細胞死を遂げ、第2前葉体細胞(p2)は生き続ける。形成直後のp1とp2には通常クロマチンを含む核と少量の細胞小器官が含まれる。その後p1では細胞全体が急激に退化・縮小し、一様に高い電子密度を示し細胞死するが、植物の細胞死における主要な引き金の1つである液胞の発達と崩壊は観察されなかった。また、p1およびその姉妹細胞である胚的細胞が互いに接する側の細胞壁はともに肥厚し、それらの間には原形質連絡は形成されなかった。一方、p2では隣接する造精器細胞側の細胞壁は薄く、両者の間に原形質連絡が複数形成された。クロマツ花粉の2個の前葉体細胞はともにイチヨウのp1と同様の細胞死を遂げ、TUNEL法に対し陽性を示した。クロマツのp1、p2ではともに隣接細胞との間に原形質連絡は形成されない。しかし、発達中の花粉を遠心処理し、分裂の極性や不等性を乱すことによって細胞死しない前葉体細胞を誘導すると、それらの中には隣接細胞との間に原形質連絡を形成するものが認められた。

これらの事実より、前葉体細胞の細胞死は非液胞型であり、また、細胞の生死には、隣接する細胞との間での原形質連絡を介した物質の移動の有無が深くかかわっていることが示唆された。

#### 「点検・評価」

前葉体細胞の死は典型的なプログラム細胞死の一例であるが、その進行があまりにも急速であるため、これまで詳細な解析は不十分であった。今回、その死の機構を隣接細胞との細胞間コミュニケーションという観点でとらえることに成功した。今後はコ

ミュニケーションの実態を具体的に解明していきたい。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Terasaka O, Hiratsuka R. A new pattern of phragmoplast growth brings about asymmetric cell division in the pollen of Ephedra. 日本花粉学会誌 2011; 57(1): 5-15.

#### III. 学会発表

- 1) 平塚理恵, 寺坂 治. 裸子植物の花粉発達過程における前葉体細胞の生死と原形質連絡. 日本植物学会第75回大会. 東京, 9月.

## 物 理 学

教 授：植田 毅 計算物理学

講 師：加園 克己 統計物理学

### 教育・研究概要

#### I. 2次元ナノ電子系における電磁波照射下磁場中量子伝導

近年、半導体-絶縁体ヘテロ界面に形成される2次元電子系に形成した2端子を持つリング状構造に一樣磁場を印加した系、即ち、所謂、Aharonov-Bohmリングにマイクロ波を照射した場合、磁気抵抗に幅の広い共鳴的なディップが現れることが実験的に発見されている。ディップの位置は照射マイクロ波の周波数に依存しない、印加電圧によりディップがピークへと変化するという性質がある。本研究では、成蹊大学理工学部富谷教授のグループと共同で、電子と電磁波の相互作用の基本的なモデルを構築し、ディップの成因を解明しようとしている。

#### II. 格子振動するフォトニック結晶におけるフォトン・フォノン相互作用

平成10年より、フォトニック結晶に人工的に格子振動を導入することにより、入射光と格子振動の直接相互作用を調べ、高調波の発生のみならず、入射光が増幅されることなどを見出してきた。光と格子振動の相互作用の型から金属フォトニック結晶が有利であることを見出し、平成21年度より金属フォ

トニック結晶について、入射光の増幅特性を調べている。また、真空中に対置した金属板を振動させると光が発生するという動的カシミア効果を増幅させる系として提案し、その特性を調べている。

### Ⅲ. フォトニック結晶による電磁波の制御と最適化構造設計

コガネムシ、モルフォ蝶、カワセミなどの色は色素による発色ではなく、表皮の構造による光の干渉によって色を生じる構造色である。コガネムシは多層膜、モルフォ蝶はフォトニック結晶で解明されているが、カワセミの羽枝の内部構造は複雑でフォトニック・アモルファスと言われている。このような系の光学特性を高精度な数値計算法である有限要素法を用いて解析することにより、カワセミなどフォトニック・アモルファスの構造色を調べている。

### Ⅳ. 低閾値ランダムレーザーの研究

近年、屈折率の高い物質のパウダーやランダムに配置した球や円柱をキャビティとしてレーザー発振することが知られている。しかし、これまでの理論的取扱いは光の状態密度の計算などレーザー発振の間接的な物理量で議論してきた、そこで、平成21年度から名古屋大学大学院工学研究科松本教授より指導を委託された機械理工学専攻博士後期課程藤井雅留太君の研究テーマとしてレーザー発振の反転分布密度をパラメータとして電磁波の透過率を直接計算することにより、レーザー発振の閾値を評価し、低閾値レーザーの構造の条件を調べた。

### Ⅴ. 新エネルギー移動メカニズムを基にした人工光合成の研究

植物が行っている光合成は、葉緑体色素の二量体が円形に配置されているペリフェラル・アンテナが光を吸収し、双極子励起状態になり、その励起エネルギーを量子効率ほぼ100%で化学合成の反応中心へ運ぶことに始まる。これが所謂明反応である。しかし、量子効率100%であることは量子力学的には可逆的で一方にのみエネルギーが輸送されることは不可能である。本研究では、独立行政法人物質・材料研究機構櫻井亮博士の実験グループと共同で、この量子効率100%かつ一方性のエネルギー輸送を実現する物理的原理モデルを提案し、無機材料により人工光合成を実現させる研究を行っている。

### Ⅵ. 癌細胞の移動性転移の基礎研究

癌細胞は転移する状態としない状態があるがその

行動の差異の詳細は分かっていない。Texas A & M Universityの亀岡准教授の研究グループでは、植田の指導の下、MEMS技術によりマイクロスケールの通路を作成し、癌細胞の基本的移動特性を測定している。今後、その数依存性など基本的実験事実を明らかにし、植田が癌細胞の行動様式の数理モデルを構築し、数値シミュレーションを用いて、癌の移動性が上がらない、がんが転移しない条件などを明らかにしようとしている。

### Ⅶ. 一次相転移点上の秩序変数の飛びの普遍性

一次相転移点上の秩序変数の飛び  $m$  を、計算機シミュレーションで調べた。カゴメ、ダイス、三角格子上の10状態ポッツ模型において  $m$  を計算し、これらの格子において  $m$  は普遍性を示さないという結果を得た。

#### 「点検・評価」

##### 1. 教育

自然科学入門演習（物理）では各講義の終わりに小テストを実施したが、点数に気を取られ、自分で考えることができていなかった。また、無駄に時間が経過する場面が見られたので、問題演習の方法を変えることとした。生命の物理ではこれまで相対論、量子力学に複数回費やしていたが、これらの内容を縮小して、電磁波、放射線、CT、MRIの原理、重粒子線治療などに時間を割いた。身近な話題でもあり、興味を引いていたようである。

##### 2. 研究

##### 1) 2次元ナノ電子系における電磁波照射下磁場中量子伝導

2010年度に最も単純な相互作用を仮定して磁気抵抗を計算することにより特定の位置にディップを確認し、その原因がエッジ状態から説明した論文が掲載された。また、その時に用いた計算法に関しての論文が2011年に掲載となった。しかし、未だ、有限電位差の非線形応答の場合にディップがピークに変わる現象を説明するために、非平衡グリーン関数の手法を用いて非平衡応答の計算を行っている。

##### 2) 格子振動するフォトニック結晶におけるフォトン・フォノン相互作用

2011年度はこれまで誘電体フォトニック結晶で行ってきたフォトン・フォノン相互作用の現象を金属フォトニック結晶で計算し、極めて強い共鳴的増幅作用を見出した。その成果はICMAT2011で発表し、論文誌にも公表した。現在、入射波がなくとも、真空中でフォトニック結晶を振動させるだけで

電磁波が発生する動的カシミア効果の増幅効果について調べている。

### 3) フォトニック結晶による電磁波の制御と最適化構造設計

京都大学大学院情報学研究科西村教授のグループとの共同研究でミミズの表皮のガラス質の網目構造をフォトニック結晶として取り扱うことにより、その構造色を再現し、第12回構造色シンポジウムで口頭発表しており、現在論文が印刷中である。また、モルフォ蝶の鱗粉構造にメラニン色素による光吸収効果を取り入れたフォトニック結晶的取扱いにより構造色の再現に取り組んでいる。また、フォトニック・アモルファス構造と言われているカワセミの構造色については平成23年度より、科研費基盤研究(C)のプロジェクトとして、名古屋大学大学院工学研究科松本教授、秋田県立大学藤井助教と共同研究を行っている。

### 4) 低閾値ランダムレーザーの研究

名古屋大学大学院工学研究科機械理工学専攻博士後期課程の藤井雅留太君が筆頭著者として8編の原著論文を著し、「Study on low-threshold random lasing by means of finite element method」との表題で博士(工学)の学位を授与された。現在、金属ロッドをランダムに配置した場合の発振閾値について研究中である。

### 5) 新エネルギー移動メカニズムを基にした人工光合成の研究

これまで、円形のペリフェラル・アンテナにおける励起状態がどのように不可逆的に輸送されていくのか、単純な相互作用の差異でモデル化することにより理論的に解析してきたが、実験分野の物質・材料研究機構櫻井亮博士との共同研究により、より現実的なモデルを構築し、人工光合成に最適な構造を追及する。

### 6) 癌細胞の移動性転移の基礎研究

現在癌細胞の基本的移動機能、反応を調べるために、Texas A & M Universityの亀岡准教授へ、実験システムの構造と測定量のアドバイスをし、その実験結果を元に癌細胞をエージェントとしてモデル化し、行動の様式変化、相転移などのシミュレーションを行う予定である。

### 7) 一次相転移点上の秩序変数の飛びの普遍性

$m$  が普遍性をもつという仮説は確認できなかった。計算以外の格子、または  $m$  以外の量について普遍性の組が存在する可能性は残る。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ueta, T. Two-dimensional electron systems in magnetic fields: the current equipartition law. *Advances in Condensed Matter Physics* 2011; 2011(2011): 104843.
- 2) Ueta T. Amplification of light in one-dimensional vibrating metal photonic crystal. *Applied Physic A* 2011; 107(1): 55-9.
- 3) Fujii G, Matsumoto T, Takahashi T, Ueta T. A study on effect of filling factor for laser actions in dielectric random media. *Applied Physic A* 2012; 107(1): 35-42.
- 4) Fujii G<sup>1)</sup>, Matsumoto T<sup>1)</sup>, Takahashi T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Nagoya Univ.), Ueta T. Study on transition from photonic-crystal laser to random laser. *Opt Express* 2012; 20(7): 7300-15.
- 5) Fujii G<sup>1)</sup>, Matsumoto T<sup>1)</sup>, Takahashi T (<sup>1</sup>Nagoya Univ.), Ueta T. Finite element analysis of laser modes within photonic random media. *Journal of Physics B: Atomic, Molecular and Optical Physics* 2012; 45(8): 085404.
- 6) 藤井雅留太, 松田 仁, 松本敏郎, 高橋 徹, 山田崇恭, 植田 毅. 不規則に dangling bond を含む誘電体ハニカム型ボンド構造内でのレーザー発振現象の有限要素解析. *計算数理工学論文集* 2011; 11: 89-94.
- 7) 植田 毅. Mathematica を用いた FDM によるマイクロ波中の量子伝導特性解析. *計算数理工学論文集* 2011; 11: 7-12.
- 8) 藤井雅留太, 松本敏郎, 高橋 徹, 山田崇恭, 植田毅. 誘電体ランダム配置系におけるレーザー発振の系内電場強度依存性に関する研究. *電気学会論文誌 C* 2012; 132(1): 89-95.
- 9) 藤井雅留太, 松本敏郎, 高橋 徹, 山田崇恭, 植田毅. フォトニック結晶レーザーからランダムレーザーへの遷移に関する研究. *日本機械学会計算力学講演会論文集* 2011; 24th: 1303.
- 10) 植田 毅. 振動する1次元金属フォトニック結晶における共鳴的光増幅の格子振動数依存性. *日本機械学会計算力学講演会論文集* 2011; 24th: 1309.

### III. 学会発表

- 1) 加園克己. 一次相転移における飛び不連続量の普遍性の検証. *日本物理学会* 2011年秋季大会. 富山, 9月.
- 2) Ueta T. Amplification of light in one-dimensional vibrating metal photonic crystal. *6th International Conference on Materials for Advanced Technologies*. Singapore, June.
- 3) Ueta T, Miyagawa Y. Novel FEM with peierls



phase for electron waves in magnetic fields. 6th International Conference on Materials for Advanced Technologies. Singapore, July.

- 4) 植田 毅. 局所ゲージ変換を用いた磁場中電子波の新たな有限要素法. 日本物理学会 2011 年秋季大会. 富山, 9 月.
- 5) 植田 毅, 宮川 悠 (千葉大). 局所ゲージ変換を用いた磁場中電子の新たな有限要素法. 第 21 回計算数理工学フォーラム. 京都, 9 月. [計算数理工学レビュー: 日本計算数理工学会誌 2011; 2: 5-10]
- 6) 植田 毅. 振動する 1 次元金属フォトニック結晶における共鳴の光増幅の格子振動数依存性. 日本機械学会第 24 回計算力学講演会. 岡山, 10 月.
- 7) 植田 毅, 大谷佳広<sup>1)</sup>, 西村直志<sup>1)</sup> (京大). ミミズの表皮構造色のフォトニック結晶的取り扱い. 第 12 回構造色シンポジウム. 名古屋, 11 月.
- 8) 植田 毅. Mathematica を用いた FDM によるマイクロ波中の量子伝導特性解析. 計算数理工学シンポジウム 2011. 高松, 12 月.
- 9) 植田 毅. 振動する 1 次元金属フォトニック結晶の光増幅条件. 日本物理学会第 67 回年次大会. 西宮, 3 月.

#### IV. 著 書

- 1) 加園克己. 環境計量士国家試験問題の正解と解説. 環境計量士国家試験問題の正解と解説: 第 37 回. 東京: 日本環境測定分析協会, 2011. p.72-99.

## 化 学

教授: 岡野 孝 有機化学  
准教授: 橋元 親夫 有機化学

### 教育・研究概要

#### I. 計算化学的手法による分子間相互作用の解析

遷移金属錯体は, 中心金属イオンが同じでも, 配位子の違いにより異なる性質を示す. 本研究では, 平面四角形型 Cu (II)-ビス [ジフェニル-1,3-プロパンジケトナート] 錯体において配位子フェニル基にフッ素置換基を有する場合には, 結晶中でベンゼン分子を配位子として取り込んで歪んだ正八面体構造になるが, 無置換錯体の結晶の場合にはそのようなことが起こらない. この違いの原因を, 計算化学的手法で解析している. 前年度行った密度汎関数法 (DFT 法) による解析を, 電子相関をより正しく評価できる Møller-Plesset 二次摂動法 (MP2 法) をもとに解析することを試みたが, 使用した計算機環境では, MP2 法では計算時間が異常に長時間を必

要とし結果的には計算が収束することがなかった. そこで, より分子サイズが小さくフッ素の誘起効果をはっきり表れる, 銅ヘキサフルオロアセチルアセトナート錯体と銅アセチルアセトナート錯体について, DFT (B3LYP) 法と MP2 法の比較を行った. 同じ基底関数 (6-31G\*) を用いて計算が収束する時間を比較すると, MP2 法の計算時間は DFT 法の 100~1000 倍かかることが分かった. しかし, MP2 法の方が分子間エネルギーをより正確に評価できることが示された.

#### II. アミノ酸のアルカリ土類金属塩を利用した N-保護ペプチド酸の合成

カルボキシル基の保護基として金属イオンの利用は, 保護基の導入・除去に要する時間を短縮できるだけでなく, エステルで保護した場合に起こる副反応も抑制できると考えられる. また, カルボキシル基のアルカリ土類金属イオンでの保護はアルカリ金属イオンでの保護に比べて有機溶媒中でのカップリングが進行しやすいのではないかと推測される. そこで, 種々の有機溶媒中, アミノ酸のアルカリ土類金属塩類と Boc-アミノ酸の活性エステルとのカップリングによる N-保護ペプチド酸の合成について調べた. その結果, アルカリ土類金属イオンとしてはカルシウムイオンが, 有機溶媒としては DMF や DNSO が有効であることが判った. 今後, これらの条件のもとで, 種々のアミノ酸のカルシウム塩を用いた N-保護ペプチド酸の合成を行う.

#### 「点検・評価」

分子間相互作用は, 生命の基本原理につながる重要な現象であり, その解析は分子の機能を理論的に予測することになり機能をもった分子の設計につながるができる. しかし, 密度汎関数法には, 分子間相互作用を正確に再現できないという欠陥があることが知られている. 分子間相互作用を比較的正確に解析するためには, 少なくとも Møller-Plesset 二次摂動法 (MP2 法) 程度の計算法を必要とする. 計算対象の分子を小型化することで DFT 法と MP2 法の比較が可能となった. やはり, MP2 法の優位性が認められたが, 本来の目的の計算対象分子を相手にする場合には, 計算機環境が貧弱で大型計算機クラスターを構築する等の改善を必要とする.

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Hori A<sup>1)</sup>, Kikuchi T<sup>1)</sup>, Miyamoto K<sup>1)</sup>, Okano T,

Kachi-Terajima C (Toho University), Sakaguchi H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kitasato University). Transformation of a Cu<sup>II</sup> thiazolo-1,2,4-triazine derivative from a metastable coordination network to a monomer in solution and vapor conditions. Eur J Inorg Chem 2011; 20: 3059-66.

## 社会科学

教授：小澤 隆一 憲法学

### 教育・研究概要

#### I. 現代日本の憲法状況

現代日本の憲法状況全般を視野に入れつつ、特に平和主義、議会制民主主義、財政議会主義、表現の自由、司法制度、地方自治をめぐる問題について研究をすすめてきた。

#### II. 財政に関する憲法原則

日本財政法学会第29会大会(2011年5月28日於：同志社大学)において「財政に関する憲法原則の再検討」の報告を行った。

#### 「点検・評価」

上記テーマについて、研究業績欄記載の通りの研究成果を公表してきた。さらに研究を重ねて著書等にまとめていきたい。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) 小沢隆一. 民間分譲マンションにおけるポストインクをめぐる公法と私法. 法律時報 2012; 84(2): 69-73.
- 2) 小沢隆一. 民主党政権と議会制民主主義のゆくえ. 行財政研究 2011; 80: 22-31.
- 3) 小沢隆一. 民主党政権と議会制民主主義. 日本の科学者 2011; 46(7): 47-53.

#### IV. 著書

- 1) 小沢隆一. 第7章：財政 総説, 第83条, 第84条. 芹沢 斉(青山学院大学), 市川正人(立命館大学), 坂口正二郎(一橋大学)編. 新基本法コンメンタール：憲法(別冊法学セミナー No.210). 東京：日本評論社, 2011. p.443-50.
- 2) 小沢隆一. I. シンポジウム「財政憲法の再検討」 2. 財政に関する憲法原則の再検討. 日本財政法学会編. 財政憲法の再検討. 東京：全国会計職員協会, 2012. p.32-46.
- 3) 小沢隆一. II. 3・11で問われた統治機構 2. な

ぜ国会は対応できていないのか. 森 英樹<sup>1)</sup>, 白藤博行(専修大学), 愛敬浩二<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>名古屋大学)編著. 3・11と憲法. 東京：日本評論社, 2012. p.69-77.

- 4) 小沢隆一. 第3章：国会と地方議会の改革のゆくえ. 榊原秀則(南山大学)編著. 自治体ポピュリズムを問う：大阪維新改革・河村流減税の投げかけるもの. 東京：自治体研究社, 2012. p.73-102.

## 人文科学

教授：福山 隆夫 哲学・倫理学

### 教育・研究概要

#### I. 応答責任の倫理と医療

「人間存在の間には本来の出会いということがいまだなお起こりうるという希望」について語ったのは精神医学に新しい流れを与えたR・D・レインであった。ここではこの「本来の出会い」の具体的なプロセスについて整理をしておく。

「出会うとは、自分の切望していた或る他者に出会うという衝撃である」と清 真人は言う。では誰と出会うのか。清によれば、私の生が抱える課題を気付かせてくれる人、私の別な可能性に気付かせてくれる人、…私の課題を理解し、応援してくれる人である。では何に出会うのか。それは、「ある価値が、生きられた価値としてその肉体化された具体的な姿においてある個人の全体を捉えている姿」、観念的ではなく生きた価値であり、それなしに人は自己の可能性、「私の可能性」に目覚めることもできない姿に出会うのである。この衝撃が生命の奥深い次元での交流を発動させる。その交流とは、与えること、そして相手もまたそれによってなにかを与え返すことになる、そのような交流である。たとえばエーリッヒ・フロムは次のように書く。「与えるという行為の最も重要な領域は、物質の世界にあるのではなく、ひととき人間の領域にある。」ここでは人は自分の一番大切なものを、自分の中に息づいているもの、自分の喜び、興味、理解、知識、ユーモアを与えるのだ。その贈与は、必ず他人の中になにかを生み出し、他人をもまたそれを与える者にする。

たしかに虐待やイジメによって開始される出会いもある。だが今はそれを措き、ここに述べられた本来の出会いというものの意味を探ってみる。たとえば虐待を受けて乳児院に保護された赤ちゃんに「この世界は安心して生きてよい所だ」と教える職員、思春期に自分のアイデンティティ形成のためになにかを切り捨てねばならなかった若者に再び求めるも

のを与える友人たち、自分の世界が病に襲われて危機に瀕する時に治療し、ケアをする医療者たち、それらの人々は皆「生きた、具体的な価値」を示し、贈与し、励ましているのではないだろうか。そして十分な返礼贈与を受け取っているのではないだろうか。

この応答責任の倫理はまた、人が自らの死を前にしてどのようにふるまうべきかについてもひとつの答えを出している。いわゆる死生観の問題である。ロゴセラピーを唱えた فرانクルは、創造、経験、態度という3つの価値を提起する。このうち創造や経験と言う価値は、若く活動的な時期に労働などによって実現することができる。それに対し、老いて病に冒された場合など、もはや自由に活動できない場合でも、人間は彼の態度において他の人々に贈与したり、尊厳を示すことができるという。これをフランクルは態度価値と名づけた。たとえば彼は、自分の死を悟った患者さんが、医師のために示した最後の配慮をその例としてあげている。

フランクルは、「私たちが『生きる意味があるか』と問うのは、はじめから誤っているのです。つまり、私たちは生きる意味を問うてはならないのです。人生こそが問いを出し私たちに問いを出しているからです。わたしたちが生きていくことは応えることにほかなりません」と述べている。この表現は、人生の無意味観にさいなまれることを拒否し、自己に与えられた状況に対して最後まで肯定的な意味を獲得してゆこうとする際の、逆説的な表現、自分の殻を破って他者へと応答の関係を作り上げてゆこうとする努力の最後の表現と言えるのではないだろうか。それはまた、アウシュヴィッツに収容されていてなおかつ生きる希望と尊厳を保ち続けた彼の痛切な経験からうまれた答えだっただろう。

#### 「点検・評価」

1年次の人文系演習において、新しいテキスト『創造の生へ』（清 真人著）を使用しながら、上記研究概要の内容を学生と共に検討した。「応答責任の倫理学」の具体的内容として、1. 他者との本来的な出会いから始まる、他者の示した価値の理解、贈与と返礼贈与の関係など、一般的な概念の構成に一つの体系を設定できたと考える。2. また、V・フランクルの「態度価値」の検討を通じ、いわゆる死生観の問題にもひとつの答えを見出すことができたと考える。

## 日本語教育

教授：野呂幾久子 医療コミュニケーション

### 教育・研究概要

#### I. 患者用説明文書に関する研究

文部省科学研究費補助金基盤研究（A）事業「ともに考える医療のための新たな患者－医療者関係構築を目的とした実証・事業研究」の研究班の一つ、「説明文書プロジェクト」に参加し、患者にとってわかりやすい説明文書を開発することを目的とした研究を行った。

#### II. 患者への口頭説明における医師の態度と説明表現が患者に与える影響に関する研究

インフォームド・コンセントの口頭説明場面を対象に、医療者の態度のあたたかさや説明表現のわかりやすさが、患者の理解、情緒、意思決定にどのような影響を与えるかについての研究を行った。

#### 「点検・評価」

##### 1. 患者用説明文書に関する研究

研究班では、まず、説明文書を作成する医療者に向けて、重要なポイントをまとめた「わかりやすい患者向け説明文書作成マニュアル」を開発した。次に、医師30名に、上記マニュアルを参考に、主要な疾患/検査についての説明文書30点を作成してもらった。さらに、それらの文書の有用性を検証するために、2種類の文書を取り上げ、患者を対象とした調査（わかりやすさ、医療者への信頼感など）、医師を対象とした調査（説明しやすさ、患者との関係、診察の効率化など）を行った。その成果の一部を、2011年11月に開催された『『ともに考える医療』シンポジウム』において、「説明文書プロジェクト」として報告した。

##### 2. 患者への口頭説明における医師の態度と説明表現が患者に与える影響

実験的手法による研究の結果、まず説明表現の影響については、医師の説明がわかりやすいと、患者がより内容を理解できるだけでなく、安心感、満足度などの情緒状態も向上すると結果が見られた。研究成果の一部を、2011年10月に開催された「医療コミュニケーションシンポジウム」において、「ICにおける医師の説明のわかりやすさ、態度が患者の理解に与える影響」として報告した。

## 研究業績

### Ⅲ. 学会発表

- 1) 野呂幾久子, 山岡章浩, 邑本俊亮, 田中牧郎, 徳田安春, 大生定義. 研究成果3:「ともに考える医療」に向けた方略 ともに考える医療 説明文書プロジェクト, 「ともに考える医療」シンポジウム, 東京, 11月.
- 2) 野呂幾久子. ICにおける医師の説明のわかりやすさ, 態度が患者の理解に与える影響. 医療コミュニケーションシンポジウム, 東京大学, 10月.

### Ⅳ. 著書

- 1) 野呂幾久子, 阿部恵子, 石川ひろの. 医療コミュニケーション分析の方法: The Roter Method of Interaction Process Analysis System (RIAS). 第2版. 愛知: 三恵社, 2011.

## 数 学

教授: 横井 勝弥 位相幾何学  
講師: 白石 博 数理統計学

### 教育・研究概要

#### Ⅰ. 位相的及び代数的な次元に関する研究

多様体や多面体の拡張として, ANR 空間のような局所的に良質な空間における次元の振る舞いについての考察を行い, 良質空間における次元関数に関する基礎理論 (特に, 積空間の次元保存性) を構築中である。

#### Ⅱ. 非自励離散力学系における極限集合の研究

非自励離散力学系は自励離散力学系 (通常の離散的力学系とみなすことができる) の拡張・一般化として捉えることができるが, その力学的振る舞いは全く異なる。特に連続関数列が一様に特定の関数に収束する状況において考察をし, 関数列の力学的振る舞いと収束先の関数の力学的構造との間にどのような関係があるかについて, 極限集合と鎖回帰集合に対象を絞り, 研究を進めた。

#### Ⅲ. 最適ポートフォリオの統計的推定

金融資産の収益率過程が時間に従属性のある確率過程に従う場合の最適ポートフォリオの推定量を提案した。特に, 収益率過程が非正規非線形過程の1つである時変 ARCH 過程に従う場合の平均-分散最適ポートフォリオ推定量を提案し, その漸近的性質を導出した。

### 「点検・評価」

#### 1. 教育

1年次における「数学」(微積分学, 線形代数学)において, 「生命の物理学(1年)」, 「医学統計学(2年)」, 「自然と生命の理(2年)」などの講義内容の接続を意識して「しくみがわかる」ことを目標とする理論的な部分を強調した講義を行った。次年度以降においても「本質がわかる」, 「よく考える」ことの大切さを学生に伝える様な講義を進めていきたい。2年次の学生に対し, 検定などの統計学に関する理論的考え方について講義を行った。また Excel を用いて, 基本的な統計処理の演習を行った。全ての学生が EBM の遂行に必要な統計学の基礎的な概念を習得できるよう心掛けた。

#### 2. 研究

I. II. 高次元空間への力学的応用を図る。III. さまざまな収益率過程に従う場合の平均-分散最適ポートフォリオ推定量の研究については, 一定の成果が得られたと思われる。今後は, 研究対象を平均-分散以外の最適化問題, 一期間問題を拡張した多期間問題, 資産数が多い場合の高次元ポートフォリオ問題などに拡張したい。また, 両者とも文部科学省科学研究費が採択され採択課題に基づいた研究遂行をした。その他, 論文の査読, レビューや学術専門誌の編集委員を勤め, 数学・統計学会への貢献をした。

## 研究業績

### Ⅱ. 総説

- 1) 横井勝弥. 無限極限集合に現れる非周期点について ~Sarkovskii の定理より~, 京都大学数理解析研究所講究録 2012; 1781: 108-10.

## 英 語

教授: 小原 平 デジタル中世学, 医学英語  
准教授: 藤井 哲郎 英語コミュニケーション教育, 英語学習教材の分析と開発

### 教育・研究概要ならびに「点検・評価」

#### Ⅰ. デジタル中世学, 医学英語 (小原)

15世紀英国の Stonor 家書簡集に関する書紀素と, 社会言語学的見地からの語彙に関する研究を行った。これは大学からの研究資金を利用して英国の公文書館から購入した Stonor 家書簡集のデジタル画像を利用して, 行ったものである。この研究の続きの成

果は2012年のリーズ大学の学会で発表する予定である。

## II. 英語コミュニケーション教育、英語学習教材の分析と開発（藤井）

従来、高等学校での英語教育の枠組は英語Ⅰ、英語Ⅱ、OC、Reading、Writing というように教科がスキル別に構成されていた。しかしそれらは新たに、文部科学省による学習指導要領の改訂により、「コミュニケーション英語Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ」という教科に一本化されたことで、4技能の習得がより統合的になった。そして、コミュニケーション（自己発信）重視の度合いが従来よりも強調されたシラバスが必須となり、新語の数も増加した。この新教育課程での検定教科書（高等学校・コミュニケーション英語Ⅰ～Ⅲ）の編集委員の一員として、英語学習理論に基づいた題材の分析、テーマの選択、シラバスの構成、演習の発案と作成、教授用書の執筆を行っている。「コミュニケーション英語Ⅰ～Ⅲ」の教科書は高等学校の1～3学年に向けて編集されている。そしてまずは「コミュニケーション英語Ⅰ」が2011年1月に編集が完了し、文部科学省による検定の認可を受けた。この教科書は2013年4月から採用されることになっている。

英語辞書を編纂する際、学習者にとって利用価値の高い例文を選定することが必須である。辞書例文の有用性について調査した結果を、英語辞書研究会にて発表した。

ほぼ予定どおりに目標を達成できた。

## 研究業績

### III. 学会発表

- 1) 藤井哲郎. 英語辞書に見られる例文の有用性. 第13回 JACET 英語辞書研究会ワークショップ. 東京, 3月.

## 初修外国語

教授：白崎 嘉昭      ドイツ語教育, シラー研究,  
能とドイツ文学

### 教育・研究概要

#### I. 初修ドイツ語

医学科1年生 週2回の演習 120時間

初修ドイツ語の教材を用い、発音から始めてドイツ語初等文法のあらましを学習する、その際言語学的訓練のレベルはいうまでもないが、一方で言語

学的ならびに非言語学的コミュニケーションのレベルにおける全体的な言語の訓練を目指している。

## II. シラー研究

ドイツ古典主義を代表する詩人・劇作家と考えられるフリードリヒ・シラーは、従来古典主義的観念論の文学者とみなされてきた。しかしかれの汎ヨーロッパ的知性ならびに古典古代に通暁した高度の精神性は、歴史的知性を伴って、この作家への新たな対峙を迫っている。本年もその歴史論文を扱いながら、そこにこめられた歴史意識の析出を試みた。

## III. 能とドイツ文学

わが国の演劇史においてもっとも傑出し、かつ象徴性と言語上の洗練性において世界に類を見ない高度の意義を有すると考えられる能は、またヨーロッパ演劇に対し少なからざる影響を及ぼしてきた。事実これまで、Yeats (“At the Hawks Well”), Claudel (“La soulier de satin”) など幾多の傑作が残されている。しかしドイツ文学の世界においても、ブレヒトの教育劇『コーカサスの白墨の輪』や、狂言の影響を深く感じさせる『肝っ玉おっかあとその子供たち』などの優れた業績が残されている。

### 「点検・評価」

初修外国語に中国語が選択肢として加わって2年目になった。選択に際しての混乱は見られなくなった。しかし、その選択の動向を観察すると、旭々の教育機関におけるように、本校においても、己の成績に有利な選択行動が未だに散見された。これが、短期的なものであることを願ってやまない。

# 〈看護学科〉

## 基礎看護学

教授：芳賀佐和子 基礎看護学  
准教授：菊池麻由美 基礎看護学  
講師：羽入千悦子 基礎看護学  
講師：佐竹 澄子 基礎看護学

### 教育・研究概要

基礎看護学領域では看護学科学生の定員増を見据えて、教育内容および方法の検討を行った。特に、看護の技術修得のための授業、演習、実習の方法を工夫し、少人数での学習を可能にするためのプログラム開発と実習病棟との交渉をはじめた。

また、2010年度までに引き続き、フィジカルアセスメントについての教授方法の検討および看護援助、看護歴史、看護診断に関する研究を行った。これまでも基礎看護学領域で力を入れてきたフィジカルアセスメント教育についての研究では、看護学生の初期看護学実習におけるフィジカルアセスメント技術の修得状況を質的に明らかにし、実習および事前の講義や演習等の教授方法との関連を検討した。看護援助についての研究では、排泄および安楽、ポジショニングの技術に焦点を当てた準実験的デザインの研究を行っている。また、明治期における日本の看護についての歴史研究を継続して行った。療養介護病棟でのフィールドワークに基づく運動機能障害患者への援助行為についての記述的研究および新たな看護診断ラベルの同定に向けた看護診断に関する研究にも続けて取り組んでいる。

### 〔点検・評価〕

看護実践能力の育成に向けて精力的に教育方法の検討を行った。特に、フィジカルアセスメント教育については研究結果からも一定程度の効果が確認できている。今後更に、日常生活の援助に関連した技術の習得にむけて、リアリティのある教授方法の工夫やeラーニングを用いた学習支援などを工夫していきたい。

研究活動については、領域構成員がそれぞれに研究テーマをもって継続して研究を行っている。これまでの研究成果は各学会で発表してきた。今後、これらを学術論文にまとめることが必要である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 佐竹澄子, 大久保暢子<sup>1)</sup>, 牛山杏子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>聖路加看護大学), 鈴木恵理<sup>2)</sup>, 小坂橋喜久代<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>群馬大学). 看護における「ポジショニング」の定義の検討(第2報) 看護実践報告の文献検討の結果から. 日看技会誌 2011; 10(2): 47-56.
- 2) 大久保暢子<sup>1)</sup>, 牛山杏子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>聖路加看護大学), 鈴木恵理<sup>2)</sup>, 佐竹澄子, 小坂橋喜久代<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>群馬大学). 看護における「ポジショニング」の定義について 文献検討の結果から. 日看技会誌 2011; 10(1): 121-30.
- 3) 伊東美奈子<sup>1)</sup>, 大久保暢子<sup>1)</sup>, 佐竹澄子, 佐居由美<sup>1)</sup>, 大橋久美子<sup>1)</sup>, 蜂ヶ崎令子<sup>1)</sup>, 菱沼典子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>聖路加看護大学). 看護学導入時期の学習上の困難の軽減をはかった教材の有用性. 聖路加看会誌 2011; 15(2): 9-15.

### III. 学会発表

- 1) 羽入千悦子, 芳賀佐和子. 平成21年度カリキュラム改訂に伴うフィジカルアセスメント教育の現状と課題—ワークショップ参加者へのアンケートから—. 日本看護技術学会第10回学術集会. 東京, 10月. [日看技会講抄 2011; 10回: 208]
- 2) 菊池麻由美. 筋ジストロフィー病棟のベテラン看護師の実践の形. 東京女子医科大学看護学会第7回学術集会. 東京, 12月. [東京女子医科大学看護学会第7回学術集会抄録集 2011; 51]
- 3) 青木紀子. 便器を挿入し上体挙上角度を変化させた時の自律神経活動の比較. 日本看護技術学会第10回学術集会. 東京, 10月.

### IV. 著書

- 1) 佐竹澄子. 第2編: 脳・神経疾患患者の看護 第1章: 看護の基本 II. 情報収集とアセスメント. 黒岩義之(横浜市立大学), 宗村美江子(虎の門病院)編. 新体系看護学全書: 成人看護学6: 脳・神経. 東京: メディカルフレンド社, 2012.

## 看護管理学

客員教授：住吉 蝶子 看護管理学

教授：永野みどり 看護管理学

### 教育・研究概要

前期は、専任教員不在であった。学部の教育として、3年生の必修科目「看護マネジメント」は学科の教務委員長が調整し、住吉蝶子客員教授ならびに非常勤講師が担当した。修士課程の教育では、「看護管理学特論Ⅰ（看護管理学概論）・Ⅱ（看護組織論）」は住吉客員教授が担当し、「看護管理学演習Ⅲ（看護政策アセスメント）」は修士課程の教務委員長が調整し複数名の非常勤講師等が担当した。研究指導は主に地域連携保健学分野教授で看護学研究科長の櫻井尚子教授が担当した。

後期は、10月1日付で専任教授として永野みどり、修士課程研究指導担当の非常勤講師として菅田勝也東京大学教授が着任した。学部教育においては、2年生の必修科目「看護情報管理学」を永野が担当した。修士課程では、シラバスでは前期に予定されていた「看護管理学特論Ⅲ（看護情報管理学概論）」を含め「看護管理学演習Ⅰ（人材資源活用論）」を後期に永野が担当した。「看護管理学演習Ⅱ（看護の質向上評価システム）」は住吉客員教授が担当した。修士課程1年制の研究指導は主に菅田教授、2年生の研究指導は永野が担当した。1年生は2名中2名進級し、2年生は2名中1名のみ修了することができた。

研究に関しては、平成21年度からの科学研究費補助金を得て実施していた研究課題「病院における褥瘡対策体制の質評価指標の開発（課題番号21592685）」の調査結果の分析と報告書の作成を行った。その一部を3月に開催された日本看護評価学会第2回学術集会で、「褥瘡対策の質評価指標の検討ACOVEQIによるハイリスク加算体制の評価」というタイトルで口演発表した。また、ストーマ外来におけるニーズの研究もデータ分析を行い、学会報告の準備をした。

### 「点検・評価」

前期には専任教員が不在であり、学部および研究科の教務主任ならびに学科長や研究科長が調整することによって、看護管理学に関する科目や研究指導などの教育活動を継続できていた。後期には専任教員が着任したので、前期に予定されていた科目も含

めてシラバスの上で年間に実施すべき科目について予定通りの教育活動が実施できた。しかしながら、学生ならびに大学院生のレディネスやニーズの把握ができないままに教育活動を実施せざるを得ず、効果的な教育方法を考慮することができなかった。

研究活動としては、調査結果の分析ならびに学会報告はできたが、論文の作成はできなかった。

### 研究業績

#### Ⅲ. 学会発表

- 1) 山田みよ子（北部看護学校）、手島 恵<sup>1)</sup>、永野みどり<sup>1)</sup>（<sup>1</sup>千葉大学）。病院敷地内禁煙の取り組み－看護職員への禁煙支援－。第6回日本禁煙科学学会学術総会。南風原町、11月。[第6回日本禁煙科学学会学術総会抄録集2011：68]
- 2) 永野みどり<sup>1)</sup>、緒方泰子<sup>1)</sup>、手島 恵<sup>1)</sup>（<sup>1</sup>千葉大学）、徳永恵子（宮城大学）、石田陽子（山形大学）。病院における褥瘡対策体制の問題点。第20回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会。金沢、5月。[日創傷オストミー失禁管理会誌2011：15(2)：194]
- 3) 永野みどり<sup>1)</sup>、徳永恵子（宮城大学）、石田陽子（山形大学）、緒方泰子<sup>1)</sup>、手島 恵<sup>1)</sup>（<sup>1</sup>千葉大学）。皮膚・排泄ケア認定看護師が勤務する病院における褥瘡対策体制の現状。第13回日本褥瘡学会学術集会。福岡、8月。[褥瘡会誌2011：13(3)：463]
- 4) 永野みどり、緒方泰子<sup>1)</sup>、徳永恵子（宮城大学）、手島 恵<sup>1)</sup>（<sup>1</sup>千葉大学）。褥瘡対策の質評価指標の検討 ACOVEQIによるハイリスク加算体制の評価。第2回日本看護評価学会学術集会。東京、3月。[日本看護評価学会学術集会抄録集2012：38]
- 5) 渡辺昌子（浜松市）、手島 恵<sup>1)</sup>、永野みどり<sup>1)</sup>（<sup>1</sup>千葉大学）。新たに統合した看護組織の基盤作り。第15回日本看護管理学会学術集会。東京、8月。[第15回日本看護管理学会学術集会講演抄録集2011：80]
- 6) 渡辺八重子（亀田総合病院）、手島 恵<sup>1)</sup>、永野みどり<sup>1)</sup>（<sup>1</sup>千葉大学）。患者中心のチーム医療の実現－産婦人科病棟へのTeam STEPPS導入とその成果－。第15回日本看護管理学会学術集会。東京、8月。[第15回日本看護管理学会学術集会2011：130]
- 7) Kuroda M (Tokyo Metropolitan Hiroo Hospital), Teshima M<sup>1)</sup>, Nagano M<sup>1)</sup>（<sup>1</sup>Chiba University）。Effect of introducing the work-life balance in a metropolitan hospital. ICN Conference and CNR 2011. Malta, May. [ICN Conference 2011：185]

#### Ⅳ. 著書

- 1) 永野みどり。第2章：人材の育成と活用 論点2：効率的な人材の活用 A. 人材の活用と組織デザイン。

井部俊子（聖路加看護大学）、中西睦子（国際医療福祉大学）監修、手島 恵（千葉大学）編、看護管理学習テキスト 第4巻：看護における人的資源活用論、第2版、東京：日本看護協会出版会、2012、p.75-86.

## 成人看護学

教授：藤野 彰子 がん看護学，緩和ケア  
教授：高島 尚美 周手術期看護学，クリティカルケア  
講師：村田 洋章 クリティカルケア  
講師：瀬山 留加 がん看護学，家族看護

### 教育・研究概要

#### I. 終末期がん看護におけるケアリングタッチの考察

藤野は緩和ケア病棟に勤務する看護師11名のインタビューを通し、ケアリングタッチの重要性を明らかにしようとしているが、本年度はすべてのデータの分析が終了し、論文を作成している過程である。

#### II. 集中治療を受ける患者のコンフォートケアモデルの開発

高島は胃癌周術期患者の心理過程と関連要因に関する調査の論文化をしつつ、集中治療室入室中の患者のストレスの経験に関する調査のための日本語版尺度作成等の準備を行った。現在はデータを収集中である。

#### III. 人工呼吸器装着患者への看護支援プログラム開発

村田は人工呼吸器装着中の患者の体験を明示しつつ、プログラム構築するためにデータ分析を進めている段階にある。また、せん妄患者を対象とした研究にも着手し、現在はデータ収集中である。

#### IV. 治療を受けるがん患者、家族のケアモデルの開発

瀬山は化学療法に伴う末梢神経障害を抱える患者の体験、治療を受けている高齢がん患者の体験を明らかにした。現在、家族を含めたケアモデルの構築のため、さらなるデータ収集、分析の過程にある。

### 「点検・評価」

成人看護学実習に求められるリスクマネジメント教育のあり方の検討から、看護技術の内容を検討し、点滴の管理、救急蘇生、心電図等を学内演習に取り入れ、また、手術室、ICU、血液浄化部等の臨地実習をも導入することで、学生の看護技術の見学や体験が増加した。これは学生にとって意義があり本年度も継続している。看護学実習において、学生



に看護技術をできるだけ多く体験させるよう、教員は努力し、徐々に成果は上がっている。

成人急性期分野の教授が2名から1名となり、新しい教員の候補者がいないため欠員のままとなり、この分野の教育と研究において、教員の負担が増加したが内容的には充実したものであった。成人慢性期では講師の退職に伴い、新教員を採用したが教育内容は継続性を持ち一定の水準を維持できた。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 武居明美<sup>1)</sup>, 瀬山留加, 石田順子 (高崎健康福祉大学), 神田清子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>群馬大学). Oxaliplatinによる末梢神経障害を体験したがん患者の生活における困難とその対処. Kitakanto Med J 2011; 61(2): 145-52.
- 2) 原 祥子<sup>1)</sup>, 武居明美<sup>1)</sup>, 瀬山留加, 高井ゆかり<sup>1)</sup>, 角田明美<sup>1)</sup>, 神田清子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>群馬大学). 治療を受ける高齢がん患者の語りを見る希望. Kitakanto Med J 2011; 61(4): 509-14.
- 3) 北田陽子<sup>1)</sup>, 瀬山留加, 高井ゆかり<sup>1)</sup>, 武居明美<sup>1)</sup>, 神田清子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>群馬大学). 一般病棟に勤務する看護師の終末期がん患者の家族支援内容. Kitakanto Med J 2011; 61(4): 489-8.

### II. 総 説

- 1) 高島尚美. 【新人を迎えるために今準備すること】基礎教育と現任教育におけるはざまの現状と課題 求めているレベル・距離感. 重症集中ケア 2012; 10(6): 17-21.
- 2) 高島尚美. 【私はこうして学生と向き合ってきたー日々出会うさまざまな悩み】学内講義における教育・学習編 学生がほとんど経験したことのない, しかし重要なこと(倫理観)を講義で教授したいとき. 看教 2012; 53(2): 90-4.
- 3) 瀬山留加. 【私はこうして学生と向き合ってきたー日々出会うさまざまな悩み】臨地実習における教育・学習編 コミュニケーションの意味を理解させスキルを身につけさせること. 看教 2012; 53(2): 100-2.
- 4) 高島尚美. 【新人を迎えるために今準備すること】今, 新卒看護師はどんな教育を受けているか 新カリキュラムについて知る. 重症集中ケア 2012; 10(6): 12-6.

### III. 学会発表

- 1) 野中麻衣子, 瀬山留加, 渡邊知映 (昭和大学), 村田洋章, 高島尚美. 術後胃がん患者の活動を広げる力の検討. 第26回日本がん看護学会学術集会. 松江, 2月.

- 2) 若澤弥生, 野中麻衣子, 村田博章, 藤野彰子. 臨床経験2~3年目の大卒看護師が考える在学中における成人看護学実習での重要な学び. 第31回日本看護科学学会学術集会. 高知, 12月.
- 3) 務台理恵子, 藤野彰子, 在宅療養を決定した終末期がん患者の思い・第26回日本がん看護学会学術集会. 松江, 2月. [日がん看会誌 2012; 26(特別号): 118.]
- 4) 渡邊知映 (昭和大学), 村田洋章, 野中麻衣子, 高島尚美. 胃切除術を受けた患者の術後2カ月までの身体活動量の実態と関連要因の検討. 第31回日本看護科学学会学術集会. 高知, 12月.
- 5) 村田洋章, 渡邊知映 (昭和大学), 野中麻衣子, 高島尚美. 胃切除術を受けた患者の術前から退院までの身体活動状況に関する研究. 第31回日本看護科学学会学術集会. 高知, 12月.
- 6) 高島尚美, 村田洋章, 渡邊知映 (昭和大学), 野中麻衣子. 胃がん胃切除周術期の心理的要因の変動(HADS)と生活状況・QOLとの関連について. 第76回消化器心身医学研究会学術集会. 東京, 5月.
- 7) 高島尚美, 村田洋章, 渡邊知映, 野中麻衣子, 中田浩二, 三森教雄, 柏木秀幸. 胃癌胃切除術後周術期の心理的要因の変動と生活状況・QOLの関連について. 第76回消化器心身医学研究会学術集会. 東京, 5月.
- 8) 高島尚美, 村田洋章, 渡邊知映, 野中麻衣子, 小曾根基裕, 中田浩二, 三森教雄, 柏木秀幸. 胃癌胃切除術後の心的要因(HADS)の変動とQOLの関連. 第41回胃外科・術後障害研究会. 大阪, 10月. [胃外科・術後障害研究会プログラム・抄録集 2011; 41st: 57]
- 9) 小松由佳, 高島尚美. 心臓血管外科術後早期における患者の日常生活行動の再獲得状況と影響因子. 第39回日本集中治療医学会学術集会. 千葉, 2月. [日集中医誌 2012; 19(Suppl.): 403]
- 10) 瀬山留加, 武居明美<sup>1)</sup>, 神田清子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>群馬大学). 語りにみる進行肺がん患者の家族成員のWell-being回復過程の検討. 第26回日本がん看護学会学術集会. 松江, 2月. [日がん看会誌 2012; 26(特別号): 330]
- 11) 加藤咲子 (信州大学), 瀬山留加, 神田清子 (群馬大学). 進行がん患者の意思決定を支える看護師の困難幹に関する研究. 第26回日本がん看護学会学術集会. 松江, 2月. [日がん看会誌 2012; 26(特別号): 241]
- 12) 武居明美<sup>1)</sup>, 瀬山留加, 神田清子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>群馬大学). 化学療法に伴う慢性の末梢神経障害を抱えるがん患者の自律への体験プロセス. 日本看護研究学会第37回学術集会. 横浜, 8月. [日看研会誌 2011; 34(3): 208]
- 13) 瀬山留加, 武居明美<sup>1)</sup>, 神田清子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>群馬大学). 進行がん患者の家族が抱える苦しみの検討. 日本看護研究学会第37回学術集会. 横浜, 8月. 日本看護研

究学会第37回学術集会, 横浜, 8月. [日看研会誌 2011; 34(3): 177]

- 14) 瀬山留加, 津久井利恵<sup>1)</sup>, 小笠原一夫<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>緩和ケア診療所いっば), 武居明美<sup>2)</sup>, 神田清子<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>群馬大学). 終末期がん在宅療養者と家族の希望を支える訪問看護師の看護実践プロセス. 第16回日本緩和医療学会学術大会. 札幌, 7月. [日本緩和医療学会学術大会プログラム・収録集 2011; 16回: 515]
- 15) 高平裕美<sup>1)</sup>, 二渡玉江<sup>1)</sup>, 神田清子<sup>1)</sup>, 瀬山留加, 井上エリ子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>群馬大学). 痛みの出現に恐怖感を持つ子宮がん患者への看護支援 IASMの理論を用いた痛みに対する症状マネジメント. 第8回群馬がん看護フォーラム. 前橋, 5月. [Kitakanto Med J 2011; 61(3): 439-40]
- 16) 原 祥子<sup>1)</sup>, 角田明美<sup>1)</sup>, 武居明美<sup>1)</sup>, 神田清子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>群馬大学). 治療を受ける高齢がん患者の語りにも希望に関する研究. 第8回群馬がん看護フォーラム. 前橋, 5月. [Kitakanto Med J 2011; 61(3): 440]
- 17) 本多昌子<sup>1)</sup>, 神田清子<sup>1)</sup>, 二渡玉江<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>群馬大学), 細川 舞<sup>2)</sup>, 大井寿美江<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>西群馬病院), 瀬山留加. End of lifeを生きる肺がん患者への看護支援 Abraham H. Maslowのニード論を用いて. 第8回群馬がん看護フォーラム. 前橋, 5月. [Kitakanto Med J 2011; 61(3): 441]

#### IV. 著 書

- 1) 高島尚美. 腎・泌尿器疾患 17. 腎・尿路結石 (腎結石, 尿管結石, 膀胱結石) 患者ケア, 21. 尿路感染症 (腎盂腎炎, 膀胱炎) 患者ケア. 佐藤千史<sup>1)</sup>, 井上智子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東京医科歯科大学) 編. 人体の構造と機能からみた病態生理ビジュアルマップ3: 代謝疾患, 内分泌疾患, 血液・造血管疾患, 腎・泌尿器疾患. 東京: 医学書院, 2011. p.168, 199
- 2) 高島尚美. 第2章: 健康状態の経過に基づく看護 B. 急性期における看護. 系統看護学講座: 専門分野 I: 基礎看護学4: 臨床看護総論. 第5版. 東京: 医学書院, 2012. p.70-85.

## 老 年 看 護 学

教 授: 櫻井美代子 老年看護学  
准教授: 草地 潤子 老年看護学・看護教育

### 教育・研究概要

老年看護学の授業や学内演習では, 高齢者の特性や関わり方についての理解を深めるために, 視聴覚教材を用いた授業方法を試みている。また老年看護学対象論は, 関連科目の進捗に合わせて, 従来の前期開講から後期開講に変更した。

平成24年度改正カリキュラムに向けて, 3年次と4年次の実習内容の見直しと新たな実習施設の交渉を進めている。

老年看護学領域としての研究活動は, 要介護高齢者の下肢の浮腫に関する文献検索とフィールドの開発を始めている。櫻井は, 認知症高齢者の家族が抱える心理的課題についての研究を継続している。娘と息子では親に対する反応に違いがあることから, 息子介護者へのインタビューを継続している。草地は, ケア提供者の態度と資質に関する研究を進めている。

### 「点検・評価」

老年看護学領域では, 手続き上の問題で准教授が後期からの着任になったこと, また助教が中途退職をしたために, 講義と臨地実習指導を非常勤教員の採用で対応したが, 教育や研究活動に影響を及ぼしたことは反省すべき点である。研究活動については, これまでの研究成果をまとめることと老年看護学の教育方法に関する研究に取り組みたい。

## 精神看護学

教授：川野 雅資 精神看護学  
講師：石川 純子 精神看護学

### 教育・研究概要

精神看護学領域では、教育活動として、学生が講義と演習、そして実習が連動するように改善して4年目になり、一応の工夫が完成した。1年次の精神看護学概論では、メンタルヘルスと最新の概念の内容を講義に加えた。2年次の精神看護対象論では、精神科医と講義を分担し、精神障害者への精神医学的な診断と看護について連動して講義をした。精神障害のある人がどんな経験をしたかについての理解を学生がより一層深められるように、昨年に引き続きかがやき会から体験者をゲストスピーカーに招いた。3年次の精神看護方法論では、主に対人関係構築のためのコミュニケーション技術についての演習を行った。更に、前年度から用いている実習病院での実際に近いDVDを活用して、実習のイメージ化と精神障害者への対応の具体的方法を学べる工夫をした。期末試験はペーパーテストではなく、ロールプレイングでの実技試験を行なった。臨地実習に関しては、慈恵医大附属病院の11E病棟をフィールドに加えた。4年次の総合実習では、目的・目標を再検討し、昨年度に引き続き東京武蔵野病院でスーパー救急病棟における精神障害者への看護技術をより深く理解できるよう工夫した。

研究活動は、日本とタイで農村部に暮らす退院した精神障害者の医療と生活についての比較研究、東京都下板橋区・豊島区・練馬区の児童青年精神医療の資源について調査研究、精神看護における基礎教育と専門教育で求めるコミュニケーション技術に関する研究を継続している。特にヒューマンケアリングアプローチとディスコース分析は集中的に行った。その他、酒害者回復クラブの効果に関する研究、うつ病からの回復者についての研究も行なっている。

### 〔点検・評価〕

教育活動・内容の見直しに継続的に取り組み、ある程度完成した内容で教育できた。講義、演習、そして実習では学生からのフィードバックをもとに教授内容を再検討するよう工夫し、ほとんどの目的目標は達成されたといえる。それは効果的な変化があったと評価できる。教育内容の充実を図るために4年を要した。

今後、学生が講義と実習を連動して考えられるようにDVD教材のさらなる活用と実習病院と大学との関係を強化していきたい。また、講義と実習における学生からの評価を適用し続けることはとても重要である。次年度は、3年次の学生に期末試験でSP(模擬患者)を招く予定であり、学生の臨床力をいっそう強化できるように工夫していきたい。

そして、我々の研究活動が教育へ還元できるようにしていく。学外の研究費を獲得することが出来ていないので、この点は継続課題である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 明神一浩, 前川哲弥, 川野雅資. 長期入院患者の退院支援に関する看護師の意識調査－看護師へのインタビュー分析からの課題. 日本地域連携精神看護学研究会誌 2012; 3: 94-100.
- 2) 松浦純平, 一ノ山隆司, 川野雅資. がん患者サロンに対する患者会員の認識と課題. 日本地域連携精神看護学研究会誌 2012; 3: 82-8.
- 3) 寺田祐治, 一ノ山隆司, 舟崎起代子, 上野栄一, 川野雅資. 統合失調症患者の退院準備期におけるセルフマネジメント退院準備用紙の作成から活用まで. 日本地域連携精神看護学研究会誌 2012; 3: 47-53.
- 4) 揚野裕紀子, 中田涼子, 川野雅資. タイ王国の地域連携精神看護－タイにおける精神保健福祉と農村部の現状報告. 日本地域連携精神看護学研究会誌 2012; 3: 39-46.
- 5) 川野雅資, 片山典子, 石川純子. うつ病からの回復に当事者の力を発揮するサイコセラピーの考察. 日本サイコセラピー学会雑誌 2011; 12(1): 69-76.
- 6) 安藤満代, 川野雅資. ストレングスモデルに基づく職業訓練を受けた精神障害者の心理面と必要とされる支援. 聖マリア学院大紀 2012; 3: 55-62.

### II. 総説

- 1) 川野雅資, 片山典子. 世界へ飛ぶ精神科看護師【イギリス】イギリスの「地域精神科看護師」とは. 精神看護 2011; 14(6): 55-8.
- 2) 川野雅資. イギリスにおける地域精神医療の最新動向. インターナショナルナーシングレビュー 2011; 34(5): 102-7.

### III. 学会発表

- 1) 石川純子, 川野雅資. 慢性に経過する統合失調症患者との看護面接場面の分析－治療的意味に焦点をあてて－. 第31回日本看護科学学会学術集会. 高知, 12月.
- 2) 斎藤祥子, 横山恵子, 石川純子. 精神科急性期病棟

に初回入院する精神疾患患者への家族支援に対する病棟看護師の思い。第42回日本看護学会－精神看護－学術集会。札幌。9月。

- 3) 杉山仁美, 横山恵子, 石川純子. 長期入院を余儀なくされた統合失調症患者の入院へのプロセス－地域で暮らす3人の語りから－. 第42回日本看護学会－精神看護－学術集会。札幌。9月。
- 4) 川野雅資質, 石川純子, 片山典子, 小張英俊. うつ病からの回復に当事者の力を発揮するサイコセラピーの考察. 第12回日本サイコセラピー学会. 東京, 6月。

#### IV. 著 書

- 1) 川野雅資編. 新看護観察のキーポイントシリーズ：精神科Ⅰ. 東京：中央法規出版, 2011.
- 2) 川野雅資編. 新看護観察のキーポイントシリーズ：精神科Ⅱ. 東京：中央法規出版, 2011.

## 小 児 看 護 学

教 授：濱中 喜代 小児看護学  
准教授：高橋 衣 小児看護学

### 教育・研究概要

#### I. 入院している子どもの教育支援のための教育と医療の連携・協働

- －病棟師長・主任看護師への全国調査による検証－
- －教師に対する踏査的な調査による検証－

昨年度に引き続き医療と教育の連携に着目して、病棟師長・主任を対象とした医療と教育の連携についての全国調査の結果を分析し、1つは日本育療学会の会長講演のなかで、1つは日本小児看護学会の示説で医療者側の意見として発表した。また今年度は特別支援教育に携わっている関東地域における教師を対象にインタビュー調査を行い、教育者側の意見を分析している。

#### II. 過去5年間の看護系大学における「看護倫理」教育に関する文献検討

過去5年間の看護系大学における「看護倫理」教育に関する文献検討を行い、今後の課題を明らかにした。学会誌に掲載した。

#### III. 倫理教育受講に携わる看護師の倫理教育受講経験と「子どもの権利」を擁護する看護の現状－小児看護に携わる看護師に焦点をあてて－

倫理教育受講に携わる看護師の倫理教育受講経験と「子どもの権利」を擁護する看護の現状について、小児看護に携わる看護師を対象として、関東圏内の小児専門病院・大学病院・一般病院6施設において、質問紙による調査研究を行った。現在、分析中である。

### 「点検・評価」

Iの研究については成果を公表でき、意義があった。また継続的に研究を進めることもできており、今後も実践の場に役立てられるように活かしていきたい。IIの過去5年間の看護系大学における「看護倫理」教育に関する文献検討の学会誌掲載は、今後の倫理教育に関連した研究を継続をする上で意義があった。また、看護倫理の中でも小児看護に焦点を当てた研究としてIIIを継続し研究成果を発表していきたい。

研究ではないが、これまでの手がけてきた小児看

護学のテキストを大改訂し、最近の社会情勢をふまえて更新が図られたことは意義があった。今後は教員や学生の活用状況・評価を受けてさらにより良いものにしていきたい。

## 研究業績

### II. 総説

- 1) 濱中喜代, 学術集會会長講演: 入院している子どもの教育支援のための教育と医療の連携-病棟師長・主任に対する全国調査の結果からみえてきたこと-, 育療 2011; 52: 19-23.

### III. 学会発表

- 1) 濱中喜代, 荒川まりえ, 高橋 衣. 入院している子どもの教育支援のための教育と医療の連携-病棟師長・主任に対する全国調査の自由回答から見えてきたこと-, 日本育療学会第15回学術集會, 東京, 8月.
- 2) 濱中喜代, 入院している子どもの教育支援のための教育と医療の連携-病棟師長・主任に対する全国調査の結果からみえてきたこと-, 日本育療学会第15回学術集會, 東京, 8月.
- 3) 濱中喜代, 中村由美子(青森県立保健大), 大矢智子(千葉県保健福祉部), 日沼千尋(東京女子医科大学), 児玉千代子(東海大学), 大木伸子(前東邦大学). 入院している子どもの教育支援のための教育と医療の連携・協働に関する研究-看護師長・主任看護師への全国調査による検証-, 日本小児看護学会第21回学術集會, さいたま, 7月.

### IV. 著書

- 1) 濱中喜代, 第6章: 健康問題/障害の経過の特徴と看護の展開 II. 慢性的経過をたどる健康問題/障害と看護, 第7章: 小児と家族に起こりやすい・直面しやすい状況と看護 I. 治療処置, 検査を受ける小児と家族, III. 活動制限を要する小児と家族, V. 痛みのある小児と看護, X. 家庭で療養している慢性疾患のある小児と家族, 松尾宣武(国立成育医療センター), 濱中喜代編, 新体系看護学全書: 小児看護学2: 健康障害をもつ小児の看護, 第4版, 東京: メヂカルフレンド社, 2012. p.426-36, 448-53, 466-73, 482-9, 536-43.
- 2) 濱中喜代, 序章: 小児看護を学ぶにあたって, 第1章: 小児の特徴, 第2章: 小児看護とは, 松尾宣武(国立成育医療センター), 濱中喜代編, 新体系看護学全書: 小児看護学1: 小児看護学概論・小児保健, 第3版, 東京: メヂカルフレンド社, 2012. p.1-6, 7-28, 29-54.

### V. その他

- 1) 高橋 衣, 過去5年間の看護系大学における「看護倫理」教育に関する文献検討, 東京女医大看会誌, 2011; 6(1): 81-9.

## 母性看護学

教授：茅島 江子 女性の健康と看護ケア  
講師：細坂 泰子 周産期ケア, DOHaD, 母乳

### 教育・研究概要

女性のライフスタイル各時期における様々な健康問題について研究し、母性看護における看護援助のあり方について考察した。

#### I. 妊娠・出産・育児期における性の健康問題の検討

妊娠・出産・育児期における性機能について文献研究し、妊娠期には、つわり、流産の不安、不快症状などから性欲が低下しやすいこと。出産・育児期は、会陰切開による痛み、乳児の養育への集中、育児による疲労などから性欲低下や性交回避が生じやすく、産後の性交再開が遅れる可能性があることなど、妊娠・出産・育児期には、性機能が低下しやすくなることを認めた。妊娠・出産がセックスレスにつながる可能性もあり、これらの時期の性的問題への対応の必要性について提言した。

#### II. 性器脱患者のペッサリー使用による日常生活への影響の検討

性器脱によりペッサリーを使用している通院中の患者 91 名について、年齢、来院時の主訴、ペッサリー挿入中の症状等をカルテにより調査し、そのうち 7 名についてはインタビュー調査を行った。その結果、ペッサリー挿入により、「子宮下垂感」は 78 % から 16 % に減少したものの、ペッサリー挿入後に「帯下」は 7 % から 27 % に増加し、「出血」「陰壁の発赤・癒着・びらん」「脱出」などの新たな症状の出現、「排尿障害」「尿漏れ」「排便障害」「性生活の困難」などの問題を抱えている人も多かった。これらの患者には、ペッサリー挿入による支障の有無を把握し、支障がある場合にはセルフケアの方法を指導するなど、個別的な対応の必要性が示唆された。

#### III. 母乳中における細菌学的・免疫学的・栄養学的安全性の検討

搾母乳の保存方法および解凍方法による細菌学的・免疫学的安全性の検討を、産後 1 ヶ月の成人褥婦 20 名を対象に得られた搾母乳および新生児用人工ミルク 2 検体を対象として行なった。母乳中にお

ける細菌は、常温、冷凍、冷蔵の順に多く、保存方法によって細菌数が減少することが明らかになった。免疫学的な検討は IgA およびリパーゼを指標に分析を行い、リパーゼでは、どの解凍方法でも有意に値が減少していた。また栄養学的検討では、グルコース、総蛋白、総脂質、総コレステロールの 4 指標にて分析を行い、総コレステロールでは、電子レンジおよび熱湯解凍で有意に値が減少することが示された。

#### IV. 妊婦・やせ妊婦の低出生体重児出産予防に向けた母体体重管理モデルの構築

4,765 通を全国の 28 産科施設に入院している褥婦を対象に配布し、2,878 通を分析対象とした。BMI と妊娠期間中の体重増加は負の相関が示された。新生児出生体重との関連では、妊娠週数の他に、BMI < 18.5 および  $18.5 \leq \text{BMI} < 25$  では増加体重に正の相関があり、 $25 \leq \text{BMI}$  では年齢と正の相関があった。BMI 別にみた妊娠中の体重増加量との関連では、BMI < 18.5 では増加体重が 5 Kg 未満であると低出生体重児のリスクが高くなることが示唆された。やせ妊婦は、妊娠期間中の母体体重増加量が胎児の発育に重要であることを、妊婦健診や保健指導などで周知していくことが重要であると考えられた。

#### V. 都内分娩施設における早期新生児の保清方法

東京都内の分娩を取り扱っている 186 施設を対象とし、早期新生児期の保清方法とその理由、手袋使用の有無等のハガキによる質問紙調査を行った。88 施設より回答が得られ（回収率 47.3 %）、日齢 0 日の保清方法は「なし」が最も多く 57.1 %、「沐浴」が 6.0 %であったのに対し、日齢 1 日は「沐浴」が 68.2 %と多かった。保温や皮膚保護の観点からドライテクニック等の保清方法が見直されており、出生直後である日齢 0 日の沐浴は控えられているが、日齢 1 日以降は慣例的に沐浴が行われている実情がわかった。

#### 「点検・評価」

妊娠・出産・育児期の性の健康問題の検討では、これらの時期に性機能が低下することが明らかになった。わが国では性機能に関する研究は少なく、現在、わが国における産後の性機能と関連要因について研究している。この結果は学会発表や論文にて公表する予定である。

性器脱患者のペッサリー使用による日常生活への影響の検討では、ペッサリー使用によって日常生活

や性生活に支障があることが明らかになった。これらの結果は学会発表を通じて公表し、今後、論文にて公表する予定である。

母乳中における細菌学的・免疫学的・栄養学的安全性の検討では、母乳の保存方法および解凍方法による違いが明らかになった。これらの結果は論文や学会発表を通じて公表をおこなった。

妊婦・やせ妊婦の低出生体重児出産予防に向けた母体体重管理モデルの構築研究では、非妊時のBMIによっては、妊娠期の体重増加量が低出生体重児の増加リスクにつながる事が示唆された。この結果についても、学会や論文を通して公表を行っていく予定である。

都内分娩施設における早期新生児の保清方法の調査では、施設で実施されている現状について学会や論文を通して公表していく予定である。また、今後はこれを基礎データとして、関連研究に役立てていきたい。

## 研究業績

### II. 総説

- 1) 茅島江子, 細坂泰子, 室津史子, 西 佳子. 英国の周産期施設と助産師養成大学の訪問記 [その1] 周産期施設編. 助産誌 2011; 65(10): 920-4.
- 2) 茅島江子, 細坂泰子, 室津文子, 西 佳子. 英国の周産期施設と助産師養成大学の訪問記 [その2] 助産師養成大学編. 助産雑誌 2011; 65(11): 1010-6.
- 3) 細坂泰子, 茅島江子, 室津史子, 西 佳子. イギリスに学ぶ周産期看護. ナーシング 2011; 31(11): 108-9.

### III. 学会発表

- 1) Ohga A<sup>1)</sup>, Tsumeda K<sup>1)</sup>, Kayashima K, Inoue R<sup>1)</sup>, Imoto H<sup>1)</sup>, Kudo T<sup>1)</sup>, Konokawa A<sup>1)</sup>, Watanabe T<sup>1)</sup>, Endo T<sup>1)</sup> (1 Japanese Nursing Association). Career path/ladder for midwives in Japan. 29th ICM Congress. Durban, June. [29th ICM Congress Abstract 2011; 266]
- 2) 茅島江子. 妊娠・出産・育児期における性の健康問題とその対応. 第40回日本女性心身医学会学術集会. 東京, 7月. [女性心身医 2011; 16(1): 62]
- 3) 西野自由理<sup>1)</sup>, 藤原聡子<sup>1)</sup>, 清水嘉子<sup>1)</sup> (1長野県立看護大学), 茅島江子. 日中 web 新聞記事による思春期の性情報と性の健康問題の比較. 第31回日本性科学学会学術集会. 東京, 10月. [日性科会誌 2011; 29(2): 154]
- 4) 西 佳子, 佐々木洋子, 三里久美子, 秋元陽子, 山西明美, 田中佳子, 二ノ原福美, 奈良京子, 茅島江子.

性器脱患者のペッサリー使用状況と日常生活への影響. 第31回日本性科学学会学術集会. 東京, 10月. [日性科会誌 2011; 29(2): 151]

- 5) 茅島江子. 性の健康と看護. 第31回日本性科学学会学術集会. 東京, 10月. [日性科会誌 2011; 29(2): 111-4]
- 6) 細坂泰子, 抜田博子, 伊藤文之. 搾母乳の保存方法による免疫学的・栄養学的安全性の構築. 第31回日本看護科学学会学術集会. 高知, 12月.
- 7) 細坂泰子, 抜田博子, 伊藤文之. 搾母乳の保存方法による細菌学的安全性の構築. 第31回日本看護科学学会学術集会. 高知, 12月.

### IV. 著書

- 1) 茅島江子. ①妊婦の観察 妊婦の観察の意義, 妊婦の観察に必要な基礎技術, 異常の早期発見・治療のために, 特殊な状況にある妊婦の観察. 前原澄子 (京都橘大学) 編. 新看護観察のキーワードシリーズ: 母性 I. 東京: 中央法規出版, 2011. p.2-4, 5-37, 80-135, 158-62.
- 2) 茅島江子, 河野洋子 (淑徳大学). ①妊婦の観察 生活指導のために. 前原澄子 (京都橘大学) 編. 新看護観察のキーワードシリーズ: 母性 I. 東京: 中央法規出版, 2011. p.136-57.

### V. その他

- 1) 茅島江子. [巻頭言] 心身医学的研究の落とし穴. 女性心身医 2011; 16(2): 107.

## 地 域 看 護 学

准教授：嶋澤 順子 地域看護学  
講 師：高橋 郁子 地域看護学  
講 師：久保 善子 地域看護学

### 教育・研究概要

地域看護学では、教員が各々に3つの研究テーマについて取り組んでいる。1つ目は、在宅精神障害者に対する行政保健師の援助方法に関する研究である。大学周辺地域の自治体の保健師の活動を中心に調査を進めており、大学と地域自治体との連携強化及び実践活動の質の向上を目指している。

2つ目は、地域における感染予防を研究テーマとし、現在は高齢者施設で働く介護職員の手指衛生に関する研究を主にしている。

3つ目は、特定健診・特定保健指導に関する行政・産業保健師に必要なコンピテンシー研究および特定保健指導の質の管理システムに関する研究を行っている。

### 「点検・評価」

各研究については、整理した調査データを調査対象者にフィードバックし、さらに各学会でその成果を発表した。

新カリキュラムの進行に即して、講義内容を新しく設定し、開講している。平成23年度から3年次に新たに開講した実習と4年次に開講している総合実習では、その内容の充実に向けて、実習場所の開拓を進めている。各々の実習終了後には、学生の習得状況を分析し、実習内容の充実に応じて反映できるように取り組んでいる。

## 研 究 業 績

### I. 原著論文

- 1) 原（久保）善子，中谷淳子<sup>1)</sup>，亀ヶ谷律子（HSプランニング），飯野直子（グローバルヘルスデザイン），森 晃爾<sup>1)</sup>（<sup>1</sup>産業医科大学），石原逸子（日本赤十字九州国際看護大学）。特定健診・特定保健指導における保健師のコンピテンシー。日看会論集：地域看2011；41：231-4.
- 2) 山下清香（福岡県立大学），嶋野洋子<sup>1)</sup>，前野有佳里<sup>1)</sup>（<sup>1</sup>九州大学），久保善子。自治体における特定保健指導の質の管理システム導入の意義に関する検討保健師の認識の変化から。福岡県大看研紀2012；9(2)：33-42.

## III. 学会発表

- 1) Takahashi I. An investigation of nursing students' perception of family. 2nd Japan-Korea Joint Conference on Community Health Nursing. Kobe, July.



## 在宅看護学

教授：北 素子 在宅看護学  
講師：吉田 令子 在宅看護学  
講師：遠山 寛子 在宅看護学

### 教育・研究概要

在宅看護学では、教育研究として、学生が在宅看護学実習をより効果的に進めるためのモバイルラーニング活用に関する研究、在宅看護学における演習授業の効果的なあり方に関する研究を実施するとともに、各教員の関心テーマに沿った研究を進めた。

#### I. 臨地実習におけるモバイルラーニングシステム活用に関する基礎研究II

昨年度に引き続き、学生の臨地実習におけるよりよい学習環境を整えるためにモバイルラーニングの活用を実施してきた。本年度は、学生がいつでも必要な情報を収集できるように一人一人にモバイルパソコンを提供し、実習時間内に自由に活用できるよう環境を整えた。その結果、インターネット上にアクセスでき、いつでも必要な情報収集を行うことと、訪問時間以外の時間に記録作成ができるようになった。また、実習時間を有効活用することが可能になりモバイルラーニングの有効性が明らかになった。今後は、インターネット上では十分に情報を得ることができない専門的な内容に関するコンテンツの開発が必要である。

#### II. 在宅看護学における効果的演習授業方法の検討に関する研究

従来、在宅看護学の演習では、事例を用いたロールプレイングを実施し、学生の実践力強化を目指した授業展開を行ってきた。昨年度からのカリキュラム改正による在宅看護学の授業時間倍増に伴い、より効果的な在宅看護学演習授業のあり方を検討するため、授業の構成、事例、学生の学習への取り組みについての授業評価を継続して実施した。

2年間の授業評価を通して、学生の在宅看護の演習授業に対する評価は概ね良好であった。事例を用いた演習授業は難しいと感じながらも達成感が得られていること、主体的な学びができていたことが明らかとなり、今後も事例を用いた演習形式の授業を実施していくための具体的な示唆を得ることができた。

#### III. 要介護高齢者家族の生活安定度尺度 (FLSS) を用いた家族支援の妥当性の検証

要介護高齢者家族に対する支援のアウトカムを評価する指標のひとつとして、在宅介護を継続している家族の生活安定度を測定する尺度（家族生活安定度尺度：Family Life Stability Scale: FLSS）の実践現場における家族支援への適用可能性について検証することを目的として研究を進めた。家族によるFLSS得点と、家族への面接による質的データとの対応関係は良好であった。家族の強み、弱み、必要な支援についてFLSSの下位尺度得点から導かれた結果と看護師のアセスメント内容を比較した結果で一貫性が認められた。このことからFLSSは実際の家族状況を捉えうるものであり、支援の方向性を検討する際のひとつの指標として活用しうるものであると考えられた。

#### IV. 在宅で最期を看取る家族の予期悲嘆へのナラティブアプローチによる介入効果

在宅で最期を看取る家族の予期悲嘆に対してナラティブアプローチにより予期悲嘆がどのように変化をしていくのか介入効果を検討するために、余命6カ月以内と診断された療養者の家族へナラティブアプローチを実施し研究を継続し進めた。

#### 「点検・評価」

在宅看護学領域における臨地実習および演習授業の評価研究から一定の成果を見出すとともに、解決すべき課題も明確になった。これらを元に、教育改善を行ってゆく予定である。また、学生の看護実践能力の育成を目指して、より効果的な教育方法と教育環境について継続検討してゆく必要がある。

各教員が取り組んでいる研究は、どれも在宅看護学領域では重要なテーマであり、これらの研究についても、領域内でサポートしあい、さらに発展的に取り組んでゆく必要がある。

## 研究業績

### II. 総 説

- 1) 北 素子. 臨床に活かすケーススタディ・リサーチ (第3回) ケーススタディ・リサーチをはじめよう 研究デザインとその構成要素. 看実践の科学 2011; 36(4): 58-61.
- 2) 北 素子. 臨床に活かすケーススタディ・リサーチ (第4回) ケーススタディ・リサーチにおける理論の役割と研究デザインの質評価. 看実践の科学 2011; 36(5): 60-3.

- 3) 北 素子. 臨床に活かすケーススタディ・リサーチ (第5回) ケーススタディ・デザインの4つのタイプ. 看実践の科学 2011; 36(6): 54-7.
- 4) 北 素子. 臨床に活かすケーススタディ・リサーチ (第6回) ケーススタディ・リサーチにむけての準備. 看実践の科学 2011; 36(8): 62-5.
- 5) 北 素子, 伊藤景一<sup>1)</sup>, 野口真貴子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東京女子医科大学), 秋山美紀 (東京医療保健大学), 大金ひろみ (杏林大学). 臨床に活かすケーススタディ・リサーチ (最終回) ケーススタディ・リサーチの報告. 看実践の科学 2012; 37(1): 54-9.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) Toyama H, Kita M, Kasuga H (Seitoku University). Transforming the family system in at-home terminal stage care. 10th International Family Nursing Comfarence. Kyoto, July.
- 2) 谷津裕子 (日本赤十字看護大学), 北 素子. 質的研究をめぐる諸問題: 質的研究の結果は一般化できない? 日本看護研究学会第37回学術集会. 横浜, 8月. [日看研会誌 2011; 34(3): 53-4]
- 3) 遠山寛子, 北 素子. 在宅看護学実習におけるモバイルラーニングプログラム開発の基礎研究. 日本教育工学会第27回全国大会. 多摩, 9月. [第27回日本教育工学会全国大会講演論文集]
- 4) 吉田令子, 遠山寛子, 北 素子. 在宅看護学演習における授業評価. 第31回日本看護科学学会学術集会. 高知, 12月. [第31回日本看護科学学会学術集会講演集 2011; 334]

### Ⅳ. 著 書

- 1) 北 素子. 第4章: 高齢者の健康アセスメントと看護 A. 身体・精神昨日の加齢変化 6. 精神・神経・心理機能の加齢変化. 水谷信子 (前兵庫県立大学), 水野敏子 (東京女子医科大学), 高山成子 (石川県立看護大学), 高崎絹子 (前放送大学/元東京医科歯科大学) 編. 最新老年看護学. 改訂版. 東京: 日本看護協会出版会, 2011. p.84-9.

## 倫理委員会の年間報告

倫理委員長 本 田 まりこ

本学ではヒトを対象とした研究・疫学・治療に伴う倫理的・社会的問題をチェックするために倫理委員会（倫理委員の構成：基礎医学系教員4名，臨床医学系教員6名，看護学系教員2名，専務理事および外部委員4名）を設置し定例で審査を行っている。

平成23年度に倫理委員会で審査した件数は，新規審査件数320件，うち承認259件，再審査後承認27件，修正を要する30件，申請を要しない（付議不要）3件であった。1ヵ月平均約30件の新規研究を審査しており，この他に再申請や内容変更申請を加えると毎月55件前後の申請を処理している。

近年，申請件数が増加の一途を辿っており，倫理委員会では，審査を円滑かつ効率的に行うため，電子審査を検討し，電子審査用端末としてiPadを導入した。

倫理委員全員にiPadを配布し，全ての新規申請を11月の倫理委員会より，iPadで電子審査することにした。これは，倫理委員の利便性だけでなく，研究者が用意する紙資料の負担の軽減にも大きく寄与している。

また，倫理委員会では，研究者が臨床研究を適正に実施するために講師を招聘して教育訓練を3回実施し，受講証を発行した。

（教育訓練実施状況）

- 1回目 日時：平成23年6月21日  
講師：腫瘍・血液内科 薄井紀子准教授
- 2回目 日時：平成23年10月17日  
講師：宮崎大学医学部 板井孝壺郎教授
- 3回目 日時：平成23年12月20日  
DVD講習会

平成23年度倫理委員会新規申請審査結果

審査区分	承認	再審査後承認	修正を要する	認めない	申請を要しない	総計
臨床研究	197	16	18	0	1	232
疫学研究	20	5	5	0	1	31
ヒトゲノム・遺伝子解析研究	10	4	5	0	0	19
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に準ずる研究	8	1	1	0	0	10
ヒト幹細胞，ES細胞，ヒト特定胚研究	0	0	0	0	0	0
生殖医療・性医療	0	0	0	0	0	0
新しい手技	1	0	0	0	0	1
未承認治療法・適応外使用	2	0	0	0	0	2
移植・人工臓器	0	0	0	0	0	0
脳死・延命措置	0	0	0	0	0	0
その他	21	1	1	1	1	25
総計	259	27	30	1	3	320

# 学 外 共 同 研 究

## 平成 23 年度 学外共同研究費補助金申請一覧表

	所属	研究代表者	研究課題	補助額
1	解剖学講座	岡部 正隆 教授	ヒトの諸臓器の起源を探る	40 万円
2	分子生理学講座	竹森 重 教授	分子レベルの知見を細胞・組織レベルの機能に統合する分野横断的筋研究	40 万円
3	生化学講座	大川 清 教授	健康維持とビタミンの新しい働き方 (案)	40 万円
4	分子生物学講座	松藤 千弥 教授	ポリアミンと核酸の共進化 (第 10 回)	40 万円
5	ウイルス学講座	近藤 一博 教授	疲労・慢性疲労症候群の機構解明と検査法および予防法の確立	40 万円

## あ と が き

編集委員長 兼 平 千 裕

栗原学長が「まえがき」で述べられているように、平成23年度は、学祖・高木兼寛が本学の前身である成医会講習所を開設してから130年となる節目の年として、本学の教育・研究に対し新たな思いで取り組む年となりました。本年報には平成23年度における教育・研究の活動とそれに対する点検・評価が報告されております。教育・研究活動の充実に本年報を活用していただければ幸いに存じます。

また、年報の内容は本学の学術リポジトリを通してインターネット上にも公開され、本学の教育・研究活動に関する情報公表の役割も果たしています。

年報の研究業績一覧は、数年前から教員評価データベースに登録されている業績データを抽出して作成しておりますが、紙面の都合で、登録データのすべてが掲載されている訳ではありません。詳細は教員評価システムでご参照ください。

原稿の執筆ならびに業績データの作成にご尽力いただいた皆様に感謝を申し上げます。

平成25年1月31日

編集委員長：兼平千裕

編 集 委 員：高木敬三，高橋実貴雄，北川正路

# 索引

## 0 ~ 9

1 型糖尿病	[糖 内]	27
12-HETE	[糖 内]	27
15 日間プロトコール	[リ ハ]	47
2 分脊椎	[産 婦]	42
2 分脊椎神経学的スケール	[産 婦]	42
2 型糖尿病	[環 保 医]	18
2 型糖尿病マウス	[循 内]	26
2 次元電子系	[医 国 領]	72
2 管球 CT	[放]	34
3-プロモビルピン酸	[生 化]	12
3 次元歩行解析	[スポ医研]	70
5-Aminolevulinic acid	[消 内]	22
8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)	[環 保 医]	18

## 記号

$\alpha 2$ アドレナリン受容体	[泌]	43
$\alpha$ -actinin-GFP	[細 生]	11
$\alpha$ 細胞	[解・組発]	9
$\beta$ -TCP	[整 形]	38
$\beta$ -ヘルペスウイルス	[ウイルス]	16
$\beta$ 遮断薬	[循 内]	26

## A

A 型 GABA 受容体	[解・肉神]	8
A 型ボツリヌス毒素	[リ ハ]	47
ABC 現象	[M E]	58
Actigraph	[神 内]	23
adenoma carcinoma sequence	[消 内]	22
ADPKD	[病 理]	15
ALP	[総予防セ]	71
ALS	[再 生 医]	62
Alzheimer 病	[神 内]	23
Apert 症候群	[形 成]	40
apoptosis	[産 婦]	42
Assessment of Chronic Illness Care	[臨 疫]	61
ATP	[分 生 理]	10
atypical polypoid adenomyoma	[病 理]	15
<i>Azin1</i> 変異マウス	[分 生 物]	13
アブレーション	[臨 検 医]	21
アデノ随伴ウイルスベクター	[糖 内]	27
アディポネクチン	[体 力]	68
アクアポリン	[眼]	44
アクチン	[分 生 理]	10
悪性黒色腫	[皮]	33
悪性末梢神経鞘腫瘍	[皮]	33
悪性リンパ腫	[腫 血 内]	28
アミノグラム解析	[熱 医]	20
アミノ酸のアルカリ土類金属塩	[医 国 領]	72
アミノ酸	[熱 医]	20
アミロイド	[細 菌]	17

アンチザイム	[分 生 物]	13
アンチザイムインヒビター 1	[分 生 物]	13
アンジオテンシン II	[腎 内]	24
アンジオテンシン受容体拮抗薬	[循 内]	26
アンカー蛋白断片	[循 内]	26
アンケート調査	[消 内]	22
安楽	[産 婦]	42
安定同位体	[看 護 学]	73
	[臨 検 医]	21
	[循 内]	26
アポ蛋白	[総 診]	30
アポトーシス	[呼 内]	29
アップストリーム薬物療法	[循 内]	26
アラキドン酸カスケード	[糖 内]	27
アレルギー性鼻炎	[耳 鼻]	45
アルブミン	[分 生 理]	10
アルドステロン	[腎 内]	24
	[循 内]	26
アルツハイマー病	[D N A]	53
アルツハイマー型認知症	[精 神]	31
アセチル化	[D N A]	53
アセチルコリン	[薬 理]	14
アスペルガー障害	[精 神]	31
アスレティックリハビリテーション	[スポ医研]	70
アストロ細胞	[解・肉神]	8
アストロサイト	[神 經 生 理]	55
アテロコラーゲン	[耳 鼻]	45
アトピー	[分 疫]	60
アトピー性皮膚炎	[小 児]	32
	[皮]	33
	[アレルギー]	67
圧負荷	[分 生 理]	10
圧受容反射	[解・肉神]	8
アウトリーチ	[宇 宙]	69

## B

Barrett 食道	[内 視]	49
BDNF	[D N A]	53
BLS	[救 急]	48
BNP	[循 内]	26
BOOP	[放]	34
Brodman 領域	[リ ハ]	47
Brunstrom stage	[リ ハ]	47
Bv8	[リ 内]	25
バイオフィルム	[細 菌]	17
	[感 染]	50
バクテリオファージ	[R I]	64
バクテリオシン	[細 菌]	17
バランスマット	[スポ医研]	70
バルーニング変性	[病 理]	15
バルーン式小腸内視鏡	[内 視]	49







眼窩底骨折	[耳 鼻]	45	肺癌	[呼 内]	29
眼窩転移性腫瘍	[眼]	44		[呼乳内外]	36
眼窩容積	[形 成]	40		[分 疫]	60
がん抗原	[D N A]	53	肺保護	[心 外]	41
眼球温存治療	[小 児]	32	肺静脈前庭部隔離術	[循 内]	26
がんマーカー	[分 生 物]	13	肺呼吸	[薬 理]	14
癌免疫寛容	[消 外]	35	ハイリスク症例	[呼乳内外]	36
がん免疫療法	[D N A]	53	排泄	[看 護 学]	73
癌細胞	[医 国 領]	72	ハイスルーブットスクリーニング	[細 菌]	17
がん診断	[分 生 物]	13	ハイテクナビゲーション手術	[耳 鼻]	45
眼振検査	[耳 鼻]	45	ハイテクナビゲーション手術室	[高 医 研]	56
がんワクチン	[D N A]	53	白血病幹細胞	[D N A]	53
癌抑制遺伝子	[産 婦]	42	ハマダラカ	[熱 医]	20
ガスクロマトグラフ質量分析	[熱 医]	20	反復性経頭蓋磁気刺激	[リ ハ]	47
画像強調観察	[消 内]	22	反回神経モニタリング	[消 外]	35
画像診断	[M E]	58	半規管結石症	[耳 鼻]	45
月経	[看 護 学]	73	半固形食	[リ ハ]	47
原発性胆汁性肝硬変	[消 内]	22	半盲	[眼]	44
ゲムシタピン	[D N A]	53	ハンター症候群	[遺 伝 病]	66
解熱	[麻 酔]	46	反転分布	[医 国 領]	72
ゲノム	[分 疫]	60	発生	[解・組発]	9
幻視	[神 内]	23		[腎 内]	24
ゲルズリン	[分 生 理]	10	発現	[解・肉神]	8
ゲスト分子	[医 国 領]	72	発現解析	[臨床医研]	57
技術習得	[看 護 学]	73	発育性形成不全	[整 形]	38
議会制	[医 国 領]	72	発達障害	[神経生理]	55
誤嚥	[リ ハ]	47	閉経	[総予防セ]	71
極細径内視鏡	[内 視]	49	閉塞型睡眠時無呼吸症候群	[精 神]	31
ゴルジ体	[神経病理]	54	閉塞性黄疸	[病 理]	15
グリア	[解・肉神]	8	平和主義	[医 国 領]	72
	[神経生理]	55	ヘモビジランス	[輸 血]	52
グリオブラストーマ	[D N A]	53	変異	[解・肉神]	8
グリオーマ	[D N A]	53	変形性膝関節症	[スポ医研]	70
グリシン	[神 内]	23	変性	[解・肉神]	8
グルタミン酸	[解・肉神]	8	扁桃体	[神経生理]	55
逆ミセル	[分 生 理]	10	ヘパリン-PF4 複合体	[小 血 外]	37
凝固異常	[産 婦]	42	ヘルパーT細胞	[D N A]	53
凝集性	[リ ハ]	47	ヘルペス	[皮 ]	33
			ヘルペスウイルス	[ウイルス]	16
			非アルコール性脂肪肝	[病 理]	15
			非アルコール性脂肪肝疾患	[消 内]	22
			非アルコール性脂肪性肝炎	[病 理]	15
				[消 内]	22
			非びらん性胃食道逆流症 = NERD	[内 視]	49
			皮膚筋炎	[リ 内]	25
			皮膚紅斑	[放 ]	34
			皮膚生検	[臨 検 医]	21
			日帰り手術	[耳 鼻]	45
			東日本大震災	[救 急]	48
			非平衡グリーン関数	[医 国 領]	72
			非荷重	[体 力]	68
			光遺伝学	[神経生理]	55
			光架橋	[M E]	58
			光吸収	[医 国 領]	72
			光の増幅	[医 国 領]	72
			光触媒	[D N A]	53

H

H2AX	[D N A]	53			
HCMV	[ウイルス]	16			
Head up tilt 検査	[神 内]	23			
<i>Heligmosomoides polygyrus</i>	[熱 医]	20			
HHV-6	[ウイルス]	16			
HHV-7	[ウイルス]	16			
HIV	[感 染]	50			
HLA class I	[D N A]	53			
HLA class II	[D N A]	53			
HMG-CoA 還元酵素阻害薬	[循 内]	26			
hnRNP A1/A2	[D N A]	53			
HPLC リポ蛋白定量法	[臨 検 医]	21			
hTERT	[小 児]	32			
HuC	[再 生 医]	62			
肺動脈弁	[心 外]	41			



腎不全	[腎 内]	24
	[小 児]	32
	[遺 伝 病]	66
腎癌	[ 泌 ]	43
腎移植	[腎 内]	24
尋常性疣贅	[ 皮 ]	33
人工弁	[心 外]	41
人工眼研究	[ 眼 ]	44
人工膝関節置換術	[整 形]	38
人工光合成	[医 国 領]	72
人工呼吸	[麻 酔]	46
人工蛋白質	[D N A]	53
腎細胞癌	[病 理]	15
人材資源活用論	[看 護 学]	73
腎臓	[腎 内]	24
自律神経	[解・肉神]	8
自律神経障害	[神 内]	23
自殺死亡	[環 保 医]	18
次世代	[臨床医研]	57
自主トレーニング	[リ ハ]	47
自走式内視鏡	[内 視]	49
実習病棟	[看 護 学]	73
自由エネルギー	[分 生 理]	10
自由壁	[分 生 理]	10
情緒	[医 国 領]	72
情動	[神 經 生 理]	55
情報伝達	[細 生]	11
褥瘡対策体制	[看 護 学]	73
静脈硬化症	[病 理]	15
助産師教育	[看 護 学]	73
常染色体優性多発性嚢胞腎	[病 理]	15
常在細菌	[細 菌]	17
樹状細胞	[熱 医]	20
	[D N A]	53
縦隔疾患	[呼乳内外]	36
絨毛	[産 婦]	42
寿命と節食	[総 診]	30
十二指腸乳頭部腫瘍	[内 視]	49
準実験デザイン	[看 護 学]	73
循環腫瘍細胞	[呼乳内外]	36
重粒子線治療	[医 国 領]	72
重心動揺	[宇 宙]	69
受診状況	[総 診]	30
重症感染症	[総 診]	30
重層扁平上皮	[共 用 研]	65
受託業務	[共 用 研]	65
術中 real-time CT	[整 形]	38
術中ナビゲーション	[高 医 研]	56
術後腸管運動能	[消 外]	35
術後消化管機能検査	[消 外]	35
術者にかかるストレス測定	[消 外]	35
術前化学療法	[呼乳内外]	36
術前リンパ節転移診断	[消 外]	35

K

蚊	[熱 医]	20
カーボンナノチューブ	[薬 理]	14
価値	[医 国 領]	72
花粉	[医 国 領]	72
花粉症	[耳 鼻]	45
花粉症治療米	[D N A]	53
化学受容反射	[解・肉神]	8
化学療法	[消 外]	35
	[M E]	58
可逆的	[医 国 領]	72
海馬	[薬 理]	14
解剖学	[ 歯 ]	51
介護者の態度	[看 護 学]	73
回帰性	[医 国 領]	72
潰瘍性大腸炎	[消 内]	22
過活動性膀胱	[ 泌 ]	43
過形成性ポリープ	[内 視]	49
仮骨延長	[形 成]	40
拡張型心筋症	[細 生]	11
角膜上皮移植	[ 眼 ]	44
確率過程	[医 国 領]	72
核酸アナログ製剤	[消 内]	22
拡散強調画像	[消 内]	22
拡散テンソル画像	[リ ハ]	47
拡散テンソル画像検査	[ 眼 ]	44
覚醒遅延	[麻 酔]	46
拡張型心筋症モデル	[循 内]	26
看護援助	[看 護 学]	73
看護学生	[看 護 学]	73
看護情報管理学	[看 護 学]	73
看護管理学	[看 護 学]	73
看護管理学概論	[看 護 学]	73
看護マネージメント	[看 護 学]	73
看護歴史	[看 護 学]	73
看護倫理	[看 護 学]	73
看護倫理教育	[看 護 学]	73
看護政策アセスメント	[看 護 学]	73
看護師	[宇 宙]	69
看護診断	[看 護 学]	73
看護組織論	[看 護 学]	73
患者用説明文書	[医 国 領]	72
冠危険因子	[環 保 医]	18
肝硬変	[消 内]	22
寛骨臼回転骨切り術	[整 形]	38
肝内異常血路	[病 理]	15
化膿性脊椎炎	[感 染]	50
カンプトテシン	[D N A]	53
冠攣縮	[循 内]	26
幹細胞	[腎 内]	24
肝細胞癌	[病 理]	15
	[消 内]	22
	[消 外]	35
乾癬	[ 皮 ]	33
乾癬性関節炎	[ 放 ]	34

感染症	[総 診]	30	けいれん重積	[小 児]	32
感染予防	[看護学]	73	痙攣性発声障害	[耳鼻]	45
関節エコー	[リ 内]	25	計算解剖学	[高医研]	56
肝切除術	[放 ]]	34	軽症脳外傷	[リ ハ]	47
関節リウマチ	[リ 内]	25	痙縮	[リ ハ]	47
	[放 ]]	34	計測	[解・肉神]	8
間質性膀胱炎	[泌 ]]	43	経頭蓋超音波	[神 内]	23
間質性肺疾患	[呼 内]	29	経頭蓋的	[M E]	58
肝腫瘍原性遺伝子	[臨床医研]	57	経頭蓋的超音波照射	[脳 外科]	39
乾燥濾紙血	[遺伝病]	66	血管内治療	[小血外]	37
緩和医療	[腫血内]	28		[耳鼻]	45
	[内 視]	49	血管内大細胞型リンパ腫	[臨 検 医]	21
緩和ケア	[精神]	31	血管内皮平滑筋細胞	[糖 内]	27
間葉系幹細胞	[小 児]	32	血管内皮細胞	[D N A]	53
	[D N A]	53	血管内皮増殖因子	[眼 ]]	44
完全胸腔鏡手術	[呼乳内外]	36	血管性認知症	[精神]	31
肝臓インスリン抵抗性診断試験	[消 内]	22	血管新生	[リ 内]	25
カプサイシン	[神経生理]	55	血管腫	[皮 ]]	33
カプセル内視鏡	[内 視]	49	血管透過性	[アレルギー]	67
(capsule endoscope: CE)			血管前駆細胞	[D N A]	53
からだに優しく良く効く治療	[臨床医研]	57	ケモカイン	[消 外]	35
カラードプラー超音波内視鏡	[内 視]	49	憲法	[医 国 領]	72
(CD-EUS)			腱板全層断裂	[整形]	38
カラードプラー検査	[放 ]]	34	検者間信頼性	[リ ハ]	47
加齢黄斑変性	[眼 ]]	44	健診	[臨 疫]	61
カルシトニン遺伝子関連ペプチド	[神経生理]	55	血栓	[宇 宙]	69
カルシウム	[分 生理]	10	血栓溶解	[M E]	58
カルシウムチャンネル	[腎 内]	24	血小板自然凝集	[宇 宙]	69
カルシウムイオン動態	[循 内]	26	結晶構造解析	[細菌]	17
カルシウム拮抗薬	[循 内]	26	ケトン食療法	[薬 理]	14
下肢血再灌流障害	[小血外]	37	血圧	[薬 理]	14
下肢リンパ浮腫	[産 婦]	42	血液型	[腎 内]	24
可塑性	[D N A]	53	血液浄化療法	[総予防セ]	71
活性部位	[R I]	64	血液透析	[小 児]	32
加水分解	[分 生理]	10	血糖変動	[腎 内]	24
下垂体手術	[耳鼻]	45	気道上皮細胞	[環 保 医]	18
型別方法	[臨 検 医]	21	キイロシヨウジョウバエ	[呼 内]	29
硬さ	[リ ハ]	47	記述的研究	[熱 医]	20
家庭医療学	[臨 疫]	61	機械的伝播	[熱 医]	20
カテーテルアブレーション	[循 内]	26	気管支鏡	[呼 内]	29
カウンセリング	[産 婦]	42	気管支喘息	[呼 内]	29
家族介護者	[看護学]	73	筋長	[体 力]	68
家族看護	[看護学]	73	筋長効果	[細 生]	11
家族性心筋症	[分 生理]	10	筋肥大	[体 力]	68
家族支援システム構築	[看護学]	73	筋萎縮	[体 力]	68
経鼻内視鏡	[内 視]	49	筋萎縮性側索硬化症	[神 内]	23
経鼻的持続陽圧呼吸	[精神]	31	菌血症	[感 染]	50
頸部リンパ節転移	[放 ]]	34	機能温存治療	[耳鼻]	45
軽度認知障害	[精神]	31	機能性 RNA	[分 生物]	13
経皮的門脈塞栓術 (PTPE)	[放 ]]	34	機能性胃腸症	[内 視]	49
経管栄養	[総 診]	30	(Functional dyspepsia: FD)		
蛍光ビーズ	[細 生]	11	機能的 MRI	[精神]	31
蛍光イメージング	[消 内]	22	筋量調節	[体 力]	68
経口免疫寛容	[D N A]	53	近赤外光	[消 内]	22
蛍光内視鏡	[消 内]	22	筋線維	[分 生理]	10
蛍光タンパク質	[分 生物]	13			

筋節	[分生理]	10	コラーゲン誘導性関節炎	[リ内]	25
筋小胞体	[循内]	26	高齢不妊	[産婦]	42
金属フォトリック結晶	[医国領]	72	高齢化社会	[呼乳内外]	36
起立性低血圧	[神内]	23	高齢者	[分生理]	10
寄生性線虫	[熱医]	20	抗リン脂質抗体	[総診]	30
喫煙	[宇宙]	69	好酸球	[産婦]	42
喫煙関連慢性疾患	[臨床]	61	好酸球性鼻副鼻腔炎	[アレルギー]	67
寄与因子	[歯]	51	好酸球性副鼻腔炎	[放]	34
抗TNF $\alpha$ 製剤	[放]	34	光線過敏症	[耳鼻]	45
降圧薬	[薬治]	59	光線力学的療法	[皮]	33
高分子ミセル	[ME]	58	格子間隔	[眼]	44
硬直	[分生理]	10	格子振動	[細生]	11
子どもの権利	[看護学]	73	酵素補充療法	[医国領]	72
高度生殖補助医療	[産婦]	42	高速液体クロマトグラフィー	[DNA]	53
興奮性シナプス	[解・肉神]	8	孤束核	[遺伝病]	66
興奮性シナプス電流	[薬理]	14	抗体	[共用研]	65
興奮収縮連関	[細生]	11	抗てんかん薬	[解・肉神]	8
光学特性	[医国領]	72	喉頭温存手術	[神経生理]	55
睾丸摘出	[体力]	68	口頭説明	[DNA]	53
抗癌剤腹腔内投与	[消外]	35	喉頭侵入	[臨検医]	21
膠原病	[皮]	33	喉頭枠組み手術	[耳鼻]	45
広汎性発達障害	[精神]	31	後頭葉	[眼]	44
高頻度 rTMS	[リハ]	47	骨質劣化マーカー	[整形]	38
コホート研究	[臨床]	61	骨髄穿刺	[臨検医]	21
個人識別	[法医]	19	抗癌剤	[産婦]	42
孤児性	[解・肉神]	8	抗ウイルス活性	[臨床医研]	57
甲状腺癌	[放]	34	高齢者	[歯]	51
	[DNA]	53	抗うつ薬	[精神]	31
高感度 endotoxin 測定	[内視]	49	構造色	[医国領]	72
高感度迅速診断	[臨床医研]	57	クチクラ関連因子	[熱医]	20
交感神経 $\alpha 1$ 受容体	[循内]	26	空腹時 $^{13}\text{C}$ -glucose 呼気試験	[消内]	22
固形癌	[腫血内]	28	クマムシ	[R]	64
抗痙攣作用	[薬理]	14	クリニカルクエスチョン	[歯]	51
高血圧	[腎内]	24	クリティカルケア	[看護学]	73
	[総診]	30	クロマト	[医国領]	72
	[薬治]	59	クロウン	[消内]	22
高血圧症	[循内]	26	クロウン病	[内視]	49
高気圧環境	[環保医]	18	クロスブリッジ	[細生]	11
抗菌薬	[感染]	50	クロスプレゼンテーション	[DNA]	53
呼気試験	[臨検医]	21	橋	[薬理]	14
骨格筋	[分生理]	10	胸部大動脈瘤	[心外]	41
黒質	[神内]	23	恐怖条件付け	[神経生理]	55
呼吸器感染症	[呼内]	29	胸腹部大動脈瘤	[小血外]	37
呼吸器ウイルス感染症	[小児]	32	強迫性障害	[精神]	31
呼吸リズム形成機構	[薬理]	14	教育内容	[看護学]	73
呼吸性ニューロン	[薬理]	14	教授方法	[看護学]	73
呼吸促進反射	[薬理]	14	境界悪性卵巣腫瘍	[放]	34
肛門機能検査	[消外]	35	巨核芽球性白血病	[DNA]	53
コモンマーズセット	[再生医]	62	虚血再灌流	[循内]	26
コミュニケーション	[医国領]	72	虚血性疾患	[循内]	26
抗ミューラー管ホルモン	[産婦]	42	虚血性心疾患	[心外]	41
コンディショニング	[麻酔]	46	胸腔鏡手術	[呼乳内外]	36
コネキシン 43	[細生]	11	局所回路	[解・肉神]	8
更年期障害	[環保医]	18			
コンピュータ試験	[教育セ]	5			
コピー数多型	[分疫]	60			











色覚異常	[ 眼 ]	44	滲出性中耳炎	[耳 鼻]	45
子宮頸癌	[産 婦]	42	新薬	[分 疫]	60
子宮内膜症	[産 婦]	42	シリコンオイル	[R I]	64
糸球体	[腎 内]	24	姿勢	[宇 宙]	69
子宮体癌	[産 婦]	42	視性自覚的垂直位	[宇 宙]	69
糸球体上皮細胞	[腎 内]	24	死生観	[医 国 領]	72
糸球体内皮細胞	[腎 内]	24	視神経脊髄炎	[ 眼 ]	44
心房細動	[心 外]	41	視床下部	[解・肉神]	8
深部静脈血栓	[麻 酔]	46	システインプロテアーゼ	[熱 医]	20
シミュレーション	[麻 酔]	46	歯突起後方偽腫瘍	[ 放 ]	34
シミュレーション教育	[教 育 セ]	5	膝関節	[分 生 理]	10
シナプス伝達	[薬 理]	14	質問紙調査	[環 保 医]	18
	[神経生理]	55	質量分析器	[共 用 研]	65
シナプス除去	[解・肉神]	8	質的研究	[臨 疫]	61
シナプス可塑性	[神経生理]	55	質的管理	[看 護 学]	73
シナプス後電流	[解・肉神]	8	視野	[ 眼 ]	44
シナプス後膜	[解・肉神]	8	消毒	[感 染]	50
シナプス強化	[解・肉神]	8	漿液性腺癌	[産 婦]	42
新版 K 式発達検査	[産 婦]	42	生涯学習コース	[教 育 セ]	5
心房細動	[臨 検 医]	21	小胞体	[神経病理]	54
	[循 内]	26	症状	[総 診]	30
深部血栓症	[ 泌 ]	43	消化管機能内視鏡	[内 視]	49
心電図	[宇 宙]	69	消化管粘膜全層切除術	[内 視]	49
心不全	[細 生]	11	消化器癌	[D N A]	53
	[循 内]	26		[分 疫]	60
	[遺 伝 病]	66	早期胃癌	[内 視]	49
心肥大	[細 生]	11	初期看護学実習	[看 護 学]	73
進化	[解・組発]	9	初期診断名	[総 診]	30
神経板外植片培養	[解・組発]	9	触覚	[熱 医]	20
神経伝導検査	[神 内]	23	症候	[総 診]	30
神経変性疾患	[精 神]	31	食道癌	[消 外]	35
神経回路	[解・肉神]	8		[内 視]	49
神経幹細胞	[再 生 医]	62	職業性ストレス	[宇 宙]	69
神経内視鏡	[脳 外 科]	39	食事制限	[体 力]	68
神経線維腫症	[ 皮 ]	33	食物アレルギー	[小 児]	32
神経症	[精 神]	31	食物摂取頻度調査	[消 内]	22
神経障害性疼痛	[神経生理]	55	小児肥満	[糖 内]	27
神経堤	[解・組発]	9	少人数	[看 護 学]	73
神経堤細胞	[解・組発]	9	小児リウマチ性疾患	[小 児]	32
心筋	[解・組発]	9	小児運動機能評価バッテリー	[リ ハ]	47
心筋肥大	[分 生 理]	10	小脳	[薬 理]	14
心筋保護	[心 外]	41	小脳変性症	[再 生 医]	62
心筋保護液	[心 外]	41	損傷	[解・肉神]	8
心筋虚血	[循 内]	26	心臓障害	[総 診]	30
心筋細胞	[細 生]	11	小切開白内障手術	[ 眼 ]	44
心筋線維化	[細 生]	11	小切開硝子体手術	[ 眼 ]	44
心筋症	[細 生]	11	小線源永久挿入療法	[ 泌 ]	43
新規腫瘍マーカー	[消 外]	35	照射野内再発	[ 放 ]	34
進行性扁平足	[整 形]	38	初診患者	[総 診]	30
進行性核上性麻痺	[神 内]	23	集中リハビリテーション	[リ ハ]	47
唇裂口蓋裂	[形 成]	40	集中的作業療法	[リ ハ]	47
心理教育	[精 神]	31	周辺視野	[宇 宙]	69
心理的变化	[看 護 学]	73	手術ロボット	[呼乳内外]	36
心理的介入	[精 神]	31	手術シミュレーション	[消 外]	35
心理テスト	[精 神]	31	手術シミュレータ	[高 医 研]	56
心室中隔	[分 生 理]	10	宿主血中遊離アミノ酸情報	[熱 医]	20

集積化	[解・肉神]	8	TGF- $\beta$ 活性化反応	[消 内]	22
周手術期看護学	[看護学]	73	Th2	[熱 医]	20
収縮	[分生理]	10	Tri-modal endoscopy	[内 視]	49
出土標本	[解・肉神]	8	タッチング	[看護学]	73
腫瘍血管	[D N A]	53	ターゲティング	[M E]	58
腫瘍抗原ペプチド	[D N A]	53	多発性骨髄腫	[腫血内]	28
腫瘍マーカー	[泌]	43	多発性嚢胞腎	[腎 内]	24
	[D N A]	53	胎盤	[産 婦]	42
震災時のこころの支援	[精神]	31	タイチン	[細 生]	11
僧帽弁	[心 外]	41	態度	[医 国 領]	72
僧帽弁形成術	[心 外]	41	胎児発育不全	[産 婦]	42
創外固定器	[形成]	40	帯状疱疹	[皮]	33
総合病院精神医学	[精神]	31	体温	[薬 理]	14
総合外来	[総 診]	30	体組成	[宇 宙]	69
相互作用解析	[共用研]	65	タイトジャンクション	[共用研]	65
総合診療	[総 診]	30	多階層生体シミュレーション	[共用研]	65
相関解析	[解・肉神]	8	他覚の視野検査	[眼]	44
早期診断	[総 診]	30	多系統萎縮症	[神 内]	23
	[臨床医研]	57	蛋白キナーゼ A 依存性リン酸化	[循 内]	26
足関節角度	[スポ医研]	70	タンパク質発現	[体 力]	68
足底筋	[体 力]	68	胆道癌	[消 外]	35
双極子	[医 国 領]	72	単一サルコメア	[細 生]	11
走査型電子顕微鏡	[共用研]	65	短期放射線治療	[放]	34
組織プラスミノゲンアクチベーター	[神 内]	23	単口式腹腔鏡手術	[消 外]	35
相転移	[分生理]	10	他者	[医 国 領]	72
	[医 国 領]	72	多視	[眼]	44
スギ花粉症	[D N A]	53	多焦点眼内レンズ	[眼]	44
瘰癧	[消 外]	35	手外科	[形 成]	40
睡眠	[麻 酔]	46	低分子 G 蛋白 Rho	[糖 内]	27
睡眠時無呼吸症候群	[消 内]	22	定着	[細 菌]	17
	[呼 内]	29	低頻度 rTMS	[リ ハ]	47
	[耳 鼻]	45	低酸素	[神経生理]	55
錐体部真珠腫	[耳 鼻]	45	低酸素培養	[産 婦]	42
錐体細胞	[薬 理]	14	低侵襲手術	[消 外]	35
推定量	[医 国 領]	72		[呼乳内外]	36
膵臓	[解・組発]	9	低周波数超音波	[脳 外 科]	39
膵臓癌	[消 内]	22	低タンパク食	[体 力]	68
	[D N A]	53	摘出脳幹	[薬 理]	14
スキンドファイバー	[分生理]	10	テモノロミド	[D N A]	53
スキンケア外来	[皮]	33	転移	[医 国 領]	72
スキルスラボ	[耳 鼻]	45	転移性肝癌	[消 外]	35
スクリーニング	[歯]	51	てんかん	[臨 検 医]	21
スパイク	[解・肉神]	8		[精 神]	31
スベルミン	[分生物]	13	テロメラゼ	[リ 内]	25
スプライシング	[D N A]	53	テストステロン	[体 力]	68
スライス	[薬 理]	14	糖・脂質代謝	[体 力]	68
スタチン	[薬 治]	59	頭部外傷	[救 急]	48
ストレス	[ウイルス]	16	道府県別自殺死亡率	[環 保 医]	18
ストレス応答	[D N A]	53	透過型電子顕微鏡	[共用研]	65
			頭頸部癌	[分 疫]	60
			凍結治療	[泌]	43
			特別支援教育	[看護学]	73
T 波異常	[臨 検 医]	21	特発性側弯症	[整 形]	38
T 細胞	[眼]	44	特定保健指導	[看護学]	73
TDP-43	[再生医]	62	特定健康診査	[看護学]	73
Telmisartan	[小 児]	32			
TGF- $\beta$	[腎 内]	24			

T



贈与	[医 国 領]	72
頭蓋顔面外科	[腦 外 科]	39
頭蓋底手術	[耳 鼻]	45
髓注	[遺 伝 病]	66
随意筋力調節	[体 力]	68
髓腔内投与	[麻 醉]	46

---

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第31号 (平成23年4月～平成24年3月)  
(2011年4月～2012年3月)

〔非売品〕

平成25年3月1日 発行

発行人 栗原 敏

編集責任者 兼 平 千 裕

印刷所 昭和情報プロセス(株)

---

発行 東京慈恵会医科大学

〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8

電話 (03) 3433-1111 (代表)

---

