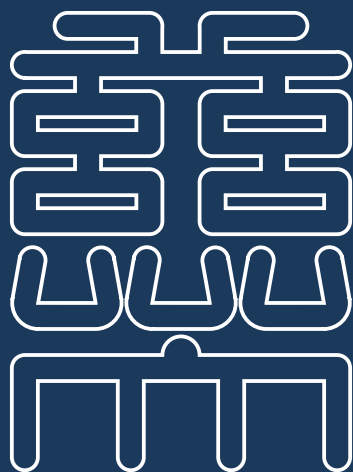


東京慈恵会医科大学

教育・研究年報



2012

東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

第 32 号

平成 24 年 4 月～平成 25 年 3 月
(2012 年 4 月～2013 年 3 月)

2 0 1 2

まえがき

学長 松 藤 千 弥

『東京慈恵会医科大学教育・研究年報 2012 年版（平成 24 年度版）』を刊行いたします。

本学では「医学・看護学の教育・研究とその実践を通じた人類の健康と福祉への貢献」という理念のもと、「質の高い医学・看護学教育」、「特色ある研究，臨床に還元できる研究の推進」、「質の高い医療の提供」を目指しています。平成 24 年度も、この理念と将来像に沿って、各部署で教育，研究活動が進められました。

医学教育では、文部科学省の平成 24 年度大学教育改革支援事業「基礎・臨床を両輪とした医学教育改革によるグローバルな医師養成」に応募した「参加型臨床実習のための系統的教育の構築」が採択され、臨床実習の大幅な拡充を含む国際標準に対応した新カリキュラムの準備が開始されました。また、新ユニット Early Research Exposure を導入し、医学生の研究の態度の涵養にも力を入れました。看護学科は保健師助産師看護師学校養成所指定規則の一部改正を受けて学習ポートフォリオを用いた縦断的カリキュラムである看護総合演習を導入するとともに、保健師教育課程を選択制にして学習の自由度を拡大しました。さらに医学科と看護学科の教育連携のため「両輪連絡会」を設置し、高学年における共修カリキュラムを実現しました。

研究面では、各講座や総合医科学研究センターにおいて、多彩な基礎研究，臨床研究が推進されました。基礎・臨床医学の講座間，あるいは総合医科学研究センターとの学内連携も活発になっています。また、私立大学戦略的研究基盤形成支援事業に新たに 2 課題が採択され、従来からの 2 課題と併せて学内の横断的研究の活性化に貢献しています。看護研究の分野では、修士課程，看護学科，看護部および看護専門学校による研究交流が始まりました。

本年報は 1981 年版から毎年発行されており、本学の教育・研究活動の記録としてきわめて高い価値があります。それだけでなく、教職員間の相互理解を通じて、教育の充実や新たな研究の創発に役立つことを願っています。

最後になりますが、本年報の発行にあたり、執筆，編集，校正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 科]
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 科]
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]	神経生理学研究室……………[神 經 生 理]
法医学講座……………[法 医]	高次元医用画像工学研究所……………[高 医 研]
熱帯医学講座……………[熱 帯 医]	臨床医学研究所……………[臨 床 医 研]
臨床検査医学講座……………[臨 検 医]	再生医学研究部……………[再 生 医]
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]	実験動物研究施設……………[実 動]
内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科）……………[糖 内]	アイソトープ実験研究施設……………[R I]
内科学講座（腫瘍・血液内科…）……………[腫 血 内]	共用研究施設……………[共 用 研]
内科学講座（呼吸器内科）……………[呼 内]	遺伝病研究講座……………[遺 伝 病]
内科学講座（総合診療部）……………[総 診]	アレルギー学研究講座……………[ア レ ル ギ ー]
精神医学講座……………[精 神]	体力医学研究室……………[体 力]
小児科学講座……………[小 児]	宇宙航空医学研究室……………[宇 宙]
皮膚科学講座……………[皮 膚]	スポーツ医学研究室……………[ス ポ ー ツ 医 研]
放射線医学講座……………[放 射]	神経病理学研究室……………[神 經 病 理]
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	松 藤 千 弥	
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			5
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 24 年度カリキュラムの概要			10
看護学科	学科長	櫻 井 美代子	20
	教学委員長	濱 中 喜 代	
大学院医学研究科博士課程	研究科長	栗 原 敏	23
看護学専攻修士課程	専攻長	櫻 井 尚 子	29
学術情報センター	センター長	兼 平 千 裕	32
生涯学習センター	センター長	阿 部 俊 昭	35
教育センター	センター長	福 島 統	36
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	39
Jikeikai Medical Journal (JMJ)	編集委員長	木 村 直 史	40
講座，研究部および研究室の主要研究業績			
<医学科>			
講座（特設診療科を含む）			
基礎医学			41
解剖学講座（肉眼・神経）	教授	河 合 良 訓	41
解剖学講座（組織・発生）	教授	岡 部 正 隆	43
分子生理学講座	教授	竹 森 重	46
細胞生理学講座	教授	南 沢 享	49
生化学講座	教授	吉 田 清 嗣	54
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	59
病理学講座	教授	羽 野 寛	62
ウイルス学講座	教授	近 藤 一 博	69
細菌学講座	教授	水 之 江 義 充	72
環境保健医学講座	教授	柳 澤 裕 之	74
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			90
内科学講座（消化器・肝臓内科）	教授	田 尻 久 雄	90
内科学講座（神経内科）	教授	井 口 保 之	95
内科学講座（腎臓・高血圧内科）	教授	細 谷 龍 男	100
内科学講座（リウマチ・膠原病内科）	准教授	黒 坂 大 太 郎	106
内科学講座（循環器内科）	教授	吉 村 道 博	108
内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科）	教授	宇 都 宮 一 典	114
内科学講座（腫瘍・血液内科）	教授	相 羽 惠 介	119
内科学講座（呼吸器内科）	教授	桑 野 和 善	122
内科学講座（総合診療部）	教授	細 谷 龍 男	126
精神医学講座	教授	中 山 和 彦	129
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	148

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	160
整形外科科学講座	教授	丸毛啓史	164
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	175
心臓外科学講座	教授	橋本和弘	179
産婦人科学講座	教授	岡本愛光	184
泌尿器科学講座	教授	穎川晋	191
眼科学講座	教授	常岡寛	195
耳鼻咽喉科学講座	教授	森山寛	203
麻酔科学講座	教授	上園晶一	209
リハビリテーション医学講座	教授	安保雅博	215
救急医学講座	教授	小川武希	220
内視鏡科	教授	田尻久雄	223
感染制御科	教授	堀誠治	230
歯科	教授	杉崎正志	235
輸血部	教授	田崎哲典	239
総合医科学研究センター			242
DNA 医学研究所	所長	山田尚	242
遺伝子治療研究部	教授	大橋十也	242
悪性腫瘍治療研究部	教授	本間定也	246
分子遺伝学研究部	教授	山田尚	249
分子免疫学研究部	准教授	斎藤三郎	252
分子細胞生物学研究部	教授	馬目佳信	254
プロジェクト研究部腎臓再生研究室	室長	横尾隆	257
神経科学研究部・神経生理学研究室	教授	加藤総夫	259
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	266
再生医学研究部	教授	岡野ジェームス洋尚	270
医用エンジニアリング研究室	准教授	横山昌幸	272
薬物治療学研究室	教授	景山茂	276
分子疫学研究室	准教授	浦島充	278
臨床疫学開発室	准教授	松島雅人	280
実験動物研究施設	教授	嘉糠洋陸	283
アイソトープ実験研究施設	教授	福田国彦	285
共用研究施設	教授	馬目佳信	287
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	292
研究室			294
体力医学研究室	教授	竹森重	294
宇宙航空医学研究室	教授	南沢享	297
神経病理学研究室	教授	羽野寛	300
スポーツ医学研究室	教授	丸毛啓史	302
総合健診・予防医学センター	センター長	銭谷幹男	305
医学科国領校			309
〈看護学科〉			318
倫理委員会の年間報告	倫理委員長	本田まりこ	328
学外共同研究			329
あとがき	編集委員長	福田国彦	330
索引			331

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平成22年度「学生一人ひとりを育てる学習評価システム」、⑦さらに平成24年度「参加型臨床実習のための系統的教育の構築」が採択され合計8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	

第八代学長 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. 卒業生

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、「杉山佳史」以下 89 名、うち男子 70 名、女子 20 名です。明治 14 年、本学創立以来の卒業生総数は 13,056 名となりました。

4. 教職員ならびに学生数

平成 25 年 2 月 1 日現在、医学科の教員・研究者数は 2,260 名で、その内訳は次の通りです。

名誉教授 34 名
 教授 120 名
 客員教授 121 名
 准教授 165 名
 講師 290 名
 助教 1,522 名
 専攻生 8 名

一般職員数は 3,902 名です。

平成 25 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 108 名、医学科学生 624 名です。

5. 教授・准教授任命

平成 24 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

吉田 清嗣 生化学 平成 24 年 4 月 1 日付
 岡本 愛光 産婦人科学 平成 24 年 4 月 1 日付
 南沢 亨 細胞生理学 平成 24 年 5 月 1 日付
 井口 保之 内科学 平成 24 年 9 月 1 日付

教授

伊介 昭弘 歯科 平成 24 年 4 月 1 日付
 本間 定 DNA 医学研究所 平成 24 年 7 月 1 日付
 坪田 昭人 臨床医学研究所 平成 24 年 8 月 1 日付
 吉田 博 臨床検査医学 平成 25 年 1 月 1 日付
 児島 章 内科学 平成 25 年 1 月 1 日付

秋葉 直志 外科学 平成 25 年 1 月 1 日付
 渡邊 修 リハビリテーション医学 平成 25 年 1 月 1 日付
 下山 直人 麻酔学 平成 25 年 2 月 1 日付

客員教授

須原 哲也 放射線医学総合研究所 平成 24 年 4 月 1 日付

准教授

川井 真 内科学 平成 24 年 4 月 1 日付
 渡邊 修 リハビリテーション医学 平成 24 年 4 月 1 日付
 鈴木 克己 外国語教室 平成 24 年 4 月 1 日付
 松浦愼太郎 形成外科 平成 24 年 5 月 1 日付
 角田 亘 リハビリテーション医学 平成 24 年 5 月 1 日付
 小林 博司 DNA 医学研究所 平成 24 年 6 月 1 日付
 小倉 誠 内科学 平成 24 年 8 月 1 日付
 武田 聡 救急医学 平成 25 年 1 月 1 日付
 山寺 亘 精神医学 平成 25 年 2 月 1 日付
 石田 厚 外科学 平成 25 年 2 月 1 日付
 野嶋 公博 形成外科 平成 25 年 2 月 1 日付
 野村 浩一 病理学 平成 25 年 3 月 1 日付
 並木 禎久 臨床医学研究所 平成 25 年 3 月 1 日付

特任准教授

鳥海弥寿雄 外科学 平成 24 年 12 月 1 日付
 石田 祐一 外科学 平成 25 年 1 月 1 日付
 河原秀次郎 外科学 平成 25 年 1 月 1 日付

なお、平成 24 年 3 月 31 日付で定年により退職された、大川 清前教授、栗原 敏前教授、田中忠夫前教授に名誉教授の称号を、坂井春男前教授、小林進前教授、穴澤貞夫元教授に客員教授の称号を贈り、

内田 賢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69名に授与され、本年度は「杉山佳史」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「田村賢太郎」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「萬 春花」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24年3月～平成25年2月までの大学院修了者は25人で、大学院設置以来現在までの修了者は931人です。

8. 学位受領者

平成24年3月～平成25年2月までの学位受領者は大学院修了者を含め62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6,669人です。

9. 解剖体数

平成24年10月28日、第108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105体、司法解剖と行政解剖を合わせた法理解剖732体、学生教育の教材としての系統解剖32体、計869体です。現在までの本学取扱い解剖体数は35,296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、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21年目を迎え、第18回目の卒業式が挙行されました。

看護学科では、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て、平成15年と平成21年にカリキュラムの改正を行いました。看護専門領域として平成16年度には在宅看護学領域を、平成19年度には健康科学領域を新設しました。さらに平成23年度の保健師助産師看護師養成所指定規則の一部改正を受けて、本学科では平成24年度入学生から保健師の教育課程を選択履修制に変更しました。

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. 卒業者

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「柴山 渚」以下40名、うち女子39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599名です。

4. 教員並びに学生数

平成25年3月31日現在の教員数は31名で、その内訳は次の通りです。

教授	10名
准教授	4名
講師	10名
助教	7名

平成25年3月31日現在の看護学科学生数は、全学年で169名です。

5. 教授・准教授任命

平成24年度における教授の委嘱は次の通りです。
教授任命

持尾聡一郎 健康科学（疾病・治療学）

平成24年4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24年度は「柴山 渚」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、「細貝知世」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「柴山 渚」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16名の18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)、伊坪眞理子(5年次OSCE委員長)、吉村道博(カリキュラム委員)

平成24年度は、医学科・看護学科の教育担当者間による連絡会(両輪連絡会)を新たに発足し、年3回開催した(委員:松藤教学委員長、柳澤カリキュラム委員長、福島教育センター長、櫻井看護学科長、濱中教学委員長、高島カリキュラム委員長)。発足の目的は、それぞれの学科で行われているカリキュラムの理解および点検作業、医学科・看護学科の必修授業カリキュラム作成についてなどである。

また、本年度は文部科学省GP「参加型臨床実習のための系統的教育の構築」、「国際基準に対応した医学教育認証制度の確立」に採択され、その実施に向けた取り組みを開始し、臨床実習教育委員会では参加型臨床実習(クリニカル・クラークシップ)を推進するため学生用PHSを導入した。

2. 平成24年度医学科の進級、卒業者

平成24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: 112名 進級109名, 留年1名, 退学2名
2年: 119名 進級108名, 留年9名, 退学2名
3年: 103名 進級99名, 留年4名
4年: 108名 進級100名, 留年7名, 退学1名
5年: 102名 進級102名
6年: 90名 卒業90名
合計634名

3. カリキュラムの改訂と経過

東日本大震災など災害ボランティアに1年生が参加できるよう、コース「医学総論I」に、ユニット「プライマリケア・選択学外臨床実習」を新設した。1年生は他学年と異なり、ユニット責任者許可のもと、災害ボランティアと海外実習に限り受講対象とした。

3年生では、後期に6週間実施される研究室配属に向けて、「何故、医学研究が必要なのか」について、その一端を学ぶ機会としてユニット「Early research exposure」を6コマ新設した。このユニットでは、研究室配属の期間以外であっても研究意欲のある学生を受け入れる講座・研究室を紹介している。

4. 教学委員と学生会委員との懇談会

開催日:平成24年7月9日(月)、12月10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24年度は以下のとおり開催した。
第62回 Faculty Development
日時:平成24年6月10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、岡崎史子
修了証受領者(8名)

徳江幸代, 椎名美恵子, 高橋 操, 天木弘子,
西水節子, 石川まゆみ, 吉見真由美, 川島浩子

第 63 回 Faculty Development

日 時:平成 24 年 6 月 30 日 (土)

場 所:西新橋校

テーマ:試験問題作成

実行委員 (8 名)

木村直史, 橋本尚詞, 栗田 正, 尾上尚志, 朝
倉 正, 鷹橋浩幸, 豊島裕子, 西 晴久

修了証受領者 (38 名)

岡部正隆, 吉田清嗣, 小池裕人, 前橋恭子, 奥
田賢一, 山澤徳志子, 南沢 享, 秋月撰子, 藤
岡宏樹, 秋山暢丈, 渡部文子, 小野田泰, 仙石
鍊平, 横尾 隆, 藤本 啓, 荒瀬聡史, 梅原 淳,
昼間洋平, 飯島正紀, 芦塚修一, 兼平 卓, 丸
島秀樹, 赤崎安晴, 石田勝大, 儀武路雄, 伊藤
寿啓, 木村高弘, 杉本公平, 増田洋一郎, 谷口
雄一郎, 有泉光子, 谷口由枝, 斎藤彰一, 関
正康, 阪本要一, 小倉 誠, 坪田昭人, 古谷和
裕

第 64 回 Faculty Development

日 時:平成 24 年 10 月 27 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 (36 名)

炭山和毅, 猿田雅之, 井口保之, 大城戸一郎,
藤本 啓, 矢萩裕一, 小笹秀樹, 和久井大, 児
島 章, 小林裕彦, 佐野公司, 岩崎 弘, 保科
宙生, 鳥海弥寿雄, 平松友雅, 西川勝則, 野木
裕子, 諏訪勝仁, 松平秀樹, 仲田健男, 加藤壮
紀, 坂本広喜, 酒井新介, 長堀隆一, 上田 和,
成岡健人, 近澤仁志, 佐島威行, 小林一成, 渡
邊 修, 本木隆規, 玉利明信, 高木 健, 川上
正憲, 小堀聡久, 角田 亘

第 65 回 Faculty Development

日 時:平成 24 年 12 月 1 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 (8 名)

松藤千弥, 柳澤裕之, 岡野 孝, 福島 統, 福
山隆夫, 横井勝弥, 野呂幾久子, 小澤隆一

修了証受領者 (8 名)

木村直史, 植田 毅, 高田耕司, 橋元親夫, 藤

井哲郎, 鈴木克己, 平塚理恵, 白石 博

第 66 回 Faculty Development

日 時:平成 24 年 12 月 8 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, 荒屋 潤, 栗田 正, 鴻 信義, 小
池和彦, 三木健太, 大谷 圭, 岡崎史子, 柵山
年和, 尾上尚志

修了証受領者 (53 名)

丹野有道, 西川 元, 藤本 啓, 細谷 工, 泉
祐介, 真鍋貴子, 秋山政晴, 松浦知和, 中村真
理子, 並木禎尚, 辻野大助, 嘉納麻耶, 小笠原
洋治, 大櫛哲史, 浅香大也, 近澤仁志, 金月 勇,
小川和男, 金子由美, 浅野久敏, 木ノ内勝士,
佐藤憲一, 光永真人, 佐伯千里, 宇野能子, 北
村博顕, 志田敦男, 井口保之, 岡 尚省, 松井
和隆, 豊田千純子, 森田昌代, 仙石鍊平, 谷戸
克己, 伊藤宗成, 金子健二郎, 鈴木秀彦, 加藤
壮紀, 林 淳也, 古田 昭, 小池祐介, 田中邦
治, 大熊康弘, 新井香太, 中島紳太郎, 牛久智
加良, 宇高 潤, 高原 忍, 荒瀬聡史, 板井徹
也, 光永敏哉, 桑島成央, 前田剛志

6. 医学教育セミナー

平成 24 年度は以下のとおり開催した。

第 54 回医学教育セミナー

日 時:平成 24 年 6 月 19 日 (火) 18 時~19 時
30 分

場 所:西新橋校

講 演:研究志向学生の育成にむけてー群馬大学
における取組ー
鯉淵典之教授 (群馬大学大学院医学系研
究科応用生理学)

7. カリキュラム特別検討会

平成 24 年度は以下のとおり開催した。

第 36 回カリキュラム特別検討会

日 時:平成 24 年 8 月 7 日 (火) 18 時~19 時
30 分

場 所:西新橋校

テーマ:グローバルな医学教育認証に対応した診
療参加型臨床実習を目指してー参加型臨
床実習のための系統的教育的構築ー

講 演:1. グローバルな医学教育認証について
福島 統教授 (教育センター長)

2. 本学臨床実習におけるクリニカル・クラークシップの導入
 - 1) 臨床実習 GP の概要
福島 統教授 (教育センター長)
 - 2) クリニカル・クラークシップの在り方と課題
川村哲也准教授 (臨床実習教育委員長)
 - 3) 今後の進捗について
宇都宮一典教授 (内科学講座・糖尿病・代謝・内分泌内科)

第 37 回カリキュラム特別検討会

日 時：平成 24 年 10 月 17 日 (水) 18 時～19 時 30 分

場 所：西新橋校

テーマ：IT を活用した授業改善－携帯端末を使用した授業方法の提案－

講 演：携帯端末を使用した授業方法の提案
松本尚浩講師 (麻醉科学講座)

8. 医師国家試験

試験日 (第 107 回)：平成 25 年 2 月 9 日 (土)～11 日 (月)

合格者発表日：平成 25 年 3 月 19 日 (火)

本学は受験者数 95 人、合格者 91 人、合格率 95.8 % であった。全国平均合格率は 89.8 % で本学の成績は全国 10 位、私立 7 位であった。また新卒の受験者は 90 人で合格者 89 人、合格率 98.9 % (全国平均 93.1 %)、既卒の受験者は 5 人で合格者 2 人、合格率 40.0 % (全国平均 59.4 %) であった。

9. 退任記念講義・退任記念パーティー

開催日時：平成 25 年 1 月 31 日 (木) 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：阿部俊昭教授 (脳神経外科学講座)「脳脊髄難病にメスで立ち向かって 40 年」、森山 寛教授 (耳鼻咽喉科学講座)「耳鼻咽喉科学に魅せられて」、羽野 寛教授 (病理学講座)「病理形態学を学び、考えたこと」、細谷龍男教授 (内科学講座・腎臓・高血圧内科)「夢・挑戦」

退任記念講義終了後、同じく退任される寺坂 治教授 (自然科学教室生物学研究室)、谷内 修教授 (眼科学講座)、多田紀夫教授 (内科学講座・総合診療

内科)、阪本要一教授 (内科学講座・糖尿病・代謝・内分泌内科)、鈴木政登教授 (臨床検査医学)、横山淳一教授 (内科学講座・糖尿病・代謝・内分泌内科)、高木敬三教授 (大学)、溝呂木ふみ教授 (内科学講座・腫瘍・血液内科)、伊坪眞理子教授 (教育センター)、小林 直教授 (内科学講座・腫瘍・血液内科)、神谷直樹教授 (産婦人科学講座) 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。300 名を超える教職員および同窓、学生が 15 名の退任教授を囲んで盛大であった。

10. 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 24 年 8 月 17 日 (金)、8 月 18 日 (土)、9 月 29 日 (土)

開催場所：西新橋校中央講堂

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 1,700 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 24 年 10 月 13 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 25 年 1 月 12 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 25 年 2 月 1 日 (金) に西新橋校 4 階講堂で実施した。受験者数 106 名、CBT の追再試験は 7 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 24 年度の開催日および当番校は以下であった。

第 26 回開催：平成 24 年 5 月 18 日 (金)

昭和大学

第 27 回開催：平成 24 年 11 月 16 日 (金)

東京慈恵会医科大学

医学科国領校

副教学委員長 岡野 孝

1. 教学

1) 6年一貫教育に基づく新カリキュラムが開始されてから11年目を迎え、国領校での1年間の教育体制は定着している。

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4名（前期2名、後期2名）を1年次医療総論演習に受け入れ、4名の単位を認定した。

3) 平成12年度より実施されている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112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28日、後期は1月15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（生物学 寺坂 治教授）の最終講義が平成25年1月19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24年度入学式は4月5日（木）に挙行され、112名（東京都地域枠5名）の新入生を迎え1年生112名が在籍した。これらのうち、109名の学生が進級した（2名は留年、1名が3月に退学）。1年生オリエンテーション（学内）を4月6日（金）、

スタートアップ宿泊研修を看護学科新入生と共に7日（土）・8日（日）の両日に1泊2日の日程で富士吉田市にて国領校・西新橋校・附属病院・看護学科所属の教員36名および学事課職員3名が参加して実施した。本年度の学生会クラブ紹介は、4月10日（火）から12日（木）の3日間授業終了後に実施された。

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（佐藤渉外室次長）の講演会を、今年度も開催した。

3) 平成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昨年度同様に看護学科新入生と共修で実施した。

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、植田 毅、橋元親夫、木村直史、野呂幾久子、大崎 泉、河村稔明、興村慎也

教授会議出席者：植田 毅（自然科学教室）、福山隆夫（人間科学教室）、小原 平（外国語教室）

4. 教員の異動

新任：

鈴木克己准教授（初修外国語研究室）（平成24年4月1日付）

本田浩邦（総合教育）、織田晶子、石上亜紀子（外国語Ⅰ）、エブアリン・ジェーン・ラインボールド（外国語Ⅱ）、ローレンス・カーン（外国語Ⅱ・Ⅲ）、

以上講師（非常勤）（平成 24 年 4 月 1 日付）
木口圭子（外国語Ⅲ）、
以上講師（非常勤）（平成 24 年 10 月 1 日付）
影山拓哉、町田卓也、増田隼人、駒倉健一（生命
基礎科学実習）、
以上助手（非常勤）（平成 24 年 4 月 1 日付）
退任：
寺坂 治教授（生物学研究室）（定年：平成 25 年
3 月 31 日付）
石上亜紀子（外国語Ⅰ）、
以上講師（非常勤）（平成 24 年 12 月 31 日付）
萩原伸次郎、太田昌宏（総合教育）、テレンス・
イアリー、田村不二美、ロン・ネツ（外国語Ⅰ）、
吉田 要（外国語Ⅱ）、國吉初美（外国語Ⅲ）、
以上講師（非常勤）（平成 25 年 3 月 31 日付）
吉利 慶、相田一成、影山拓哉、町田卓也、宮崎
亮一、伊澤亮介（生命基礎科学実習）、
以上助手（非常勤）（平成 25 年 3 月 31 日付）

5. Faculty Development

第 65 回 Faculty Development

日時：平成 24 年 12 月 1 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

このテーマでの 3 回目の FD となる今回は、対象
を国領校医学科担当教員にしほり、人間科学教室福

山隆夫教授にコーディネーターをお願いし、国領校
における「共通した教育目標」を設定するうえでの
一つの座標軸として、医学生が医師に成長していく
段階で重要となる「医療という職業を行う者に求め
られている倫理観：Fitness to Practise」を取り上げ、
医学科初年次教育における共通の教育目標について
考えた。ともすれば、各自の専門にとらわれがちな
共通教育において、医学生をどう教えるかという共
通認識をもつために必要な学生の現状認識について
話し合った。

実行委員

松藤千弥、柳澤裕之、岡野 孝、福島 統、福
山隆夫、横井勝弥、野呂幾久子、小澤隆一
修了証受領者（8 名）

木村直史、植田 毅、高田耕司、橋元親夫、藤
井哲郎、鈴木克己、平塚理恵、白石 博

6. その他

1) 行事として、父兄会春季総会（6 月 2 日）が
国領キャンパスで開催された。慈恵祭は、11 月 2
日～4 日に開催され、11 月 3 日は国領キャンパス
において開催された。当日は看護学科のミニオーブ
ンキャンパスを同時開催した。

2) 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 3 年目）した。

平成 24 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、実習ユニットとして、新入生オリエンテーション・救急蘇生実習・Early Clinical ExposureⅠ(ECE-Ⅰ)・病院見学実習・Early Clinical ExposureⅡ(ECE-Ⅱ)(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)、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)から構成されている。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、救急蘇生実習、ECE-Ⅰおよび病院見学実習を実施した。前期医学総論Ⅰ演習では、プロシヨシヨナ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教育、衛生教育(手洗いや消毒薬の知識)、バイタルサインを診る(脈拍数・呼吸数・血圧測定、体温測定、心音聴診)、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学生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。基本的な権利、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ことができた。ECE-Ⅰは、感染症防御の観点から、学生の感染症抗体価の確認後5月初旬に実施しているが、1年次の演習・実習ユニット中、最も高い学生評価を得ている。前期履修の医学総論Ⅰ演習のうち、「バイタルサインを診る」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「再生医療」や「終末期医療」などのテーマを新たに採用し、好評を得た。医療総論Ⅰ演習は、看護学科および数名の他大学(首都大学東京)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た。福祉体験実習は、入学後、最初に外部施設において学生評価を受ける機会であり、各施設からの評価の中には厳しいものもあるが、学生の長所や問題点を抽出し、フィードバックする機会として有用と考えられる。2年次実施の学外実習(前臨床実習Ⅱ)は、対象が子どもとその家族であり、困難な課題であるが、1年次の福祉体験実習評価との比較において、個々の学生の精神的成長を評価することができたことは特筆すべき点である。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評価する内省的機会であり、今後さらに内容を充実させたい。「薬物乱用とその防止」の演習では、アルコール代謝酵素のアイソザイムによるアルコールとその代謝産物の体内動態について、新たに表計算ソフトウェアによるシミュレーションを導入することにより体験的に学ばせ、学生の理解を深めることができた。

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、3年次オリエンテーション、医学総論Ⅲ演習、在宅ケア実習、医学総論Ⅳでは、4年次オリエンテーション、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。

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。今年度から新しい教育手法であるTeam-based Learningを医療倫理の授業で導入した。患者接触(patient contact)プログラムは、昨年度までは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。患者接触ではないが、今年度から本学職員及び退職者に協力を求め、「あけぼの会」を設立し、一般市民として医学教育への参加をお願いした。本年度は1年生医学科・看護学科共習科目の医療総論演習で、「市民参加の授業」としてあけぼの会のメンバーと学生とのグループ討論授業を行った。このような市民参加の授業は今後も拡充すべきものと考えられる。学年オリエンテーションでは、医学生のマナーに関する、Fitness to Practiseを扱った。また、フェイスブックのようなSocial Network Serviceの利用法についてもこのオリエンテーションで毎学年注意喚起している。来年度以降は、

各学年の前期及び後期始めにオリエンテーションを充実し、医学生としてのマナーおよびFitness to Practiseなどの教育をさらに拡充していく必要がある。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の価値に基づく判断・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、生命科学シュミレーション入門、グローバルヘルス

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なとさ

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容す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た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、そして自律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やエッセイの書き方に関しては演習を増やした。また、TOEFL (Test of English as a Foreign Language) の読解問題、そしてIELTS (International English Language Testing System) のリスニング問題に準じた「書いて覚える」語彙タスクを実施した。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。しかし英語を自ら学ぶ目的意識の欠けた学生も散見され、これまで以上に将来の医療及び研究における英語の重要性を認識させる必要がある。「初修外国語」では、それぞれの言語により学習の重点は多少異なってしまう。ドイツ語・フランス語に関しては、おおむね共通の達成目標を設定しやすく、実際に1年間の進捗と達成度はほぼ同じであるといえる。しかし中国語については、同様の目標を導入するに至っていない。具体的な達成目標を立てるべきかどうかは、今後の検討課題とする。いずれの言語を選択しても、日本語とも英語とも異なる言語の学習は、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ている。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いるが、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コミュニケーションを図っている姿勢は、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きている。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5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. コースの教育活動の点検・評価：本年度の授業コマ数は、「生命の物理学：25コマ」「生体分子の化学：26コマ」「細胞の生物学：26コマ」「自然科学入門演習：13コマ」「生命基礎科学実習：156時間」であり、暦日の関係で例年より多くの講義時間数であったため、一部で、例年では講義していなかったアドバンスな講義内容を盛り込んだ。現在の高等学校の理科教育が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分野の基礎学力は入学時に学生間で大きく異なっている。98%以上の受験生が化学を選択して受験したので「自然科学演習入門演習：化学分野」の対象者は入学者の中にいなかったため、本年度は開講されなかった。受験生の中の化学非選択者の割合は、近年、減り続けておりこの傾向はしばらく続くと思される。しかし、物理選択者と生物選択者の間の基礎学力差は依然としてか

なり大きく、自然科学入門演習の役割は大きい。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、昨年度、担当教員が交代したため、昨年度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、様子が分かった今年度には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「医学の礎として、ヒトの生命現象を自然科学の立場から理解する」掲げる。すなわち、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、その後に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、その多くが第2学年前期を通じて実施され、比較的少数の教員が担当している。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、知識の修得に留まらず、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に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、知識を暗記するのに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。

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（杢山俊彦）、血液・造血系（橋本尚詞）、循環器系（南沢 享）、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（南沢 享）、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（杢山俊彦）。今年度より、循環器系と泌尿器系のユニット責任者を細胞生理学講座の南沢 享教授にお願いした。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50%、論述問題が配点の50%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。昨年度まで総合試験の配点はMCQ問題60%、論述問題40%であり、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った。また、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ていた。この点を解消するために、講義担当教員に対してテイクホームクエッションを各講義の後に出题してもらうよう要請し、また総合試験に関しては、事前に学生に説明した上で、MCQ問

題と論述問題の配点を半々とし、論述問題の試験を先に行うことなど、学生の論理的思考を養うことに努めた。

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：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、ヒトと時間生物学のユニット責任者が田中忠夫教授の退職に伴って岡本愛光教授に変更になり、免疫と生体防御、免疫学実習が水之江義充教授から齋藤三郎先生へ変更となった。臨床基礎医学Ⅰは16のユニットから構成され、平成24年度4月から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(9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(6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ことを目的としている。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に、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、疾患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」、職業や社会生活ともかかわりの深い「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かか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

査などについての実習が行われた。症候学演習では多くの教員の協力を得て行われた。チュートリアル教育として長い間行われてきており、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、コースの内容について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、今年度の「臨床基礎医学Ⅰ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の基本を学ぶという点にある。今後臨床医学を学び理解していくにあたって、講義において基礎的知識を身につけるばかりでなく、実習を通じて医師としての相応しい言動、行動ができるように人格的な面においても学んでいくことが期待されている。しかし残念ながら、当該年度も講義における学生の出席状態は芳しくなく、遅刻、途中退席なども目立った。このような状態に対して、厳しく対処できる枠組みを作ることはもとより、一つ一つの講義・実習を確実にこなし蓄積させていくことが、将来真摯な態度で患者をみることにつながるという自覚を学生に持たせる教育もこれまで以上に重要なことと考えられる。

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。この用な状況にあって、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いえない。しかし、この様な研究教育としての微生物も、本年度より Early research exposure が開始され、コース研究室配属との連携によって、臨床基礎医学Ⅱもより充実したものになったと考えている。

1. コース名：社会医学Ⅰ
2. コース責任者：岩橋公晴
3. コースの教育活動の概要：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、本来は法医学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：社会医学Ⅰはユニット「法医学」のみの小さなコースであり、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内容からなる。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
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好かったが、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 (ERE) 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24年度は、ERE が開始され、学生が研究に興味を持たせることに対してさらなる注力が行われた。

また、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、卒前の研究教育の改善に向けての様々な改善が行われた。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、平成23年度は、配属先選択を講座・研究室単位としたが、学生の研究内容の選択の自由度を増すために、平成24年度には、配属先の配属を研究テーマごととした。また、課外に研究を行っている学生への優遇措置も引き続き実施した。

4. コースの教育活動の点検・評価：研究テーマごとの配属先選択は概ね学生に好評であった。また、平成24年度は、ERE とリンクして配属先を選択する学生も多く、約20名の学生が課外の時間を利用した研究活動と研究室配属をリンクさせて研究を行った。

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、学習効果があった実習であるとの評価を得た。今後は、ERE と課外の研究活動をより推進することで、より良い効果を挙げることが重要であると考えられる。

1. コース名：臨床医学 I
2. コース責任者：吉村道博
3. コースの教育活動の概要：本コースの対象は医学科4年生である。一般目標 (GIO) は、「医師として必要な臨床医学の知識を身につける。また、臨床医学における基本的臨床技能を身につける」こ

とである。また、「学習上の注意」として学生に以下を伝えている。(1) 臨床医学 I では、疾病に関する系統的な講義が行われる。5年生の臨床実習が円滑かつ有意義に行えるように準備するコースである。(2) 病理、内科、外科などが総合されて各臓器、機能別ユニットが形成されている。全ての講義に出席して、それぞれの分野の関連も考慮に入れて学習を進める。(3) 本コースにおける実習は、基本的臨床技能の修得に主眼が置かれ、5年生の臨床実習、すなわちクリニカル・クラークシップへの導入に相当するものである。

実際の講義は、「オリエンテーション」から始まり、臓器・機能別に編成された「外科学入門」「循環器」「呼吸器」「消化器」「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」の各ユニットより構成され、予定通り講義が実施された。

実習・演習として、「臨床医学演習 (チュートリアル)」「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。実習では知識、技能、態度が総合的に評価された。

4. コースの教育活動の点検・評価：現在のコース内容は極め細やかに計画されており、その教育効果は大きいと言えるであろう。しかしながら、コース内容を十分に学び大きく成長した学生がいる一方で、講義への出席率が芳しくない学生も少なくなかった。将来においては、講義内容の再点検、全体的な講義時間の見直しなど大幅な再検討が必要であるとの意見もある。これは臨床医学 I に限らず、4年生から6年生の臨床医学教育全体に係る課題でもある。

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。この変化へ対応できるようにするため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人毎の約30グループに分け、グループ毎に、本院・分院各診療科で1～2週間ないしは4週の実習を行った。この実習の中には、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外来実習も含まれている。実習開始に先だて、3月30日、羽野医科学長より臨床医学総論の講義が行われ、その後各学生に白衣が授与された。また、実習を効率よく適切に進めるために、川村臨床実習委員長よりカリキュラム概要について、堀感染制御部長より院内感染症対策の心得など、臨床実習オリエンテーションを行った。4月2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1日、5年生と臨床実習教育委員を集め中間報告会を行った。

報告会では、進級要件①各実習単位80%以上の出席②全実習単位の評価の平均60%以上③かつ各実習単位の評価が40%以上、を確認するよう指示があった。また、5年次OSCE実施日・概要についての説明があった。学生からの意見としては『分院の実習先やローテーション組み合わせも一部偏りがあるように感じるため、学生の選択権を希望したい』と要望があった。これに対し教員側からは、『科によっては分院の相互交換が可能な場合もあるので希望があれば学生から申し出ること、また実習ではどの診療科でも必要とされる基本的診療能力（臨床推論・身体診察・プレゼンテーション・カルテ記載等）を学ぶようにし、6年次に希望科の実習を選択してもらいたい』という意見を挙げた。

本コースでは主治医と学生が密に接することも大きな特長であり、その一環として来年度よりPHS貸与の方針となった。本コースは教員側の学生指導のスキルが求められるため、「クリニカルクラークシップ指導医養成FD」などを積極的に行っていることを学生に紹介した。今後診療参加型実習の延長が予定されており、さらに多くの医師が教員として学生指導に当たるため、今後FDのさらなる拡充が必要であろう。中間報告会最後に教育センター岡崎助教より、後期家庭医実習の注意点についての説明があり、その後グループディスカッションを実施した。

川村臨床実習委員長より、医療安全・感染の面からも服装・身だしなみ等、実習に対する注意点について指導があった。また学生のアンケート記載は教員にもフィードバックされるため、各自積極的に記入するようにとの報告があった。

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：学生の自主性を伸長させるとともに、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があり本年度は4名が履修した。

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4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、クリニカルクラー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7名(10施設)、海外での実習者は15名(7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
高島尚美
北 素子
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）
菊池麻由美（2学年担当）
石川純子（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 伊藤文之

国際交流委員会：委員長 川野雅資

広報委員会：委員長 永野みどり

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 永野みどり

入試検討委員会：委員長 北 素子

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24年度の入学式は、4月5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、さらに学生食堂バラにて新入生、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、昨年度でできなかった全学年でのオリエンテーションを復活させ、4月12日

（木）午前に学年間交流会を主催し、全学年の縦割り「自分の将来像を語ろう」をテーマにグループ討議を行った。また午後には卒業生の本間紀子氏（1期生：保健師）、青木紀子（4期生：看護学科教員）、三戸由恵（6期生：大学院生）、米澤裕子（8期生：看護師）4名をシンポジストに招き、シンポジウム「生涯発達とキャリア開発支援」を催した。学生にとってキャリア形成について、ともに考える良い機会になっていた。

1年生へのオリエンテーションは、4月6日（金）、7日（土）、8日（日）、10日（火）、11（水）、12（木）、13日（金）であり、7日・8日は医学科生と合同で「スタートアップ宿泊研修」2回目を富士吉田市で実施し、昨年度とは異なる教員の参加を得て行われ、より順調で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。

3. 平成23年度の看護学科進級、卒業者

1年生：進級 42名
2年生：進級 44名
3年生：進級 40名
4年生：卒業 39名（1名停学中）

以上の結果、平成24年度の学生数は、1年生42名、2年生42名（休学1名含む）、3年生44名、4年生41名の合計169名である。

4. 平成24年度カリキュラムの概要

平成21年度に保健師助産師看護師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い、また平成24年度にも保健師助産師看護師法の改訂に伴い再度カリキュラム改正を行ったため、2・3・4年生は「21年改正カリキュラム」を、1年生は「24年改正カリキュラム」を平行して進めている状況である。

1) 24年改正カリキュラムの概要（1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11単位、「看護専門基礎科目」4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単位の履修が含まれている。

2) 21年改正カリキュラムの概要(2年・3年・4年)

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」「看護研究方法」「看護マネジメント」「看護総合演習Ⅱ」の計18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、後半は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と地域看護学実習を除く看護専門領域実習を履修する。

4年前期は、残りの看護専門領域実習と「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」のほか、「クリティカル看護」「国際看護」等の看護専門科学の選択科目を2単位以上履修する。4年次後期に体調不良で休学した学生を除く全員が、卒業に必要な129単位を修得した。

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28日(土)に明瀬桃子(看護学科7期生: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、「誓いの言葉」を作成した。パートⅡは9月1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41名が自分たちの思いを「誓いの言葉」として全員で述べた。高橋附属病院看護部長と先輩の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41名は、看護への思いを新たにしてお週から始まる病棟実習に臨んだ。

6. 保護者会・秋季講演会・講師会の開催

1) 保護者会は、9月1日(土)の午後12時～12時55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3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参加者は43名であった。学長挨拶の後、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55分に終了した。

2) 秋季講演会は、10月23日(土)午前10時～11時30分に620講義室で実施した。今回は薬害関連の内容で、はじめにC型肝炎について本学の伊藤文之教授から説明があり、続いて薬害肝炎訴訟の経緯について石井弁護士に、被害者の願いについて薬害肝炎原告団代表の浅倉美津子氏にお話いただいた。1・2年生を対象に講演会を開催した。感想文には被害者への思いや多くの学びが表現されていた。

3) 講師会は、平成25年3月6日に開催した。参加人数は兼任教員・非常勤講師24名、看護学科教員28名であった。主に看護学科の現状、改正カリキュラムの紹介および授業評価について説明後、昨年度と同様のテーマ「定員増に伴う教育方法の工夫や学習環境について」をGWで話し合いを行い、学生の現状や教育方法の工夫および今後に向けた取り組みについて活発で建設的な意見交換ができた。有意義な時間であり、教員同士の情報共有にも役立つことから今後も継続していきたい。

7. 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24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

日時:平成24年8月7日(火)10:30～12:00
テーマ:「昭和大学におけるe-portfolioの立ち上げのプロセスと活用について」

講師:倉田知光氏(昭和大学富士吉田教育部教育推進室長)

第2回FD(修士課程と合同開催)

日時:平成24年9月15日(土)10:00～16:00

テーマ：「看護実践能力を高めるための教育方法：ケースメソッド」

講師：竹内伸一氏（慶応義塾大学大学院経営管理研究科ケースメソッド授業法普及室特任准教授）

第3回FD

日時：平成25年2月25日（月）10：00～16：30

テーマ：「看護教育の方略PBL（Problem Based Learning）・テュートリアルの実際」

講師：刀根洋子氏（目白大学大学院看護研究科長）

8. 保健師・看護師国家試験

第102回看護師国家試験は平成25年2月20日（日）に、第99回保健師国家試験は平成25年2月18日（金）に実施され、その結果が3月25日（金）に発表された。看護学科の受験者数は42名であり、看護師国家試験の合格者は41名、合格率97.6%（全国平均91.8%）、保健師国家試験の合格者は37名、合格率88.1%（全国平均86.3%）であった。

9. 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、昨年度からコンピュータ試験のトライアルとe-ポートフォリオのシステム化に向けてプロジェクトチームで教育センターと連携しながら活動を継続している。プロジェクトチーム中心に作成したコンピュータ試験を次年度4月に新2・3年生対象に行う予定である。

2) 看護学科大学説明会

(1) オープンキャンパス

本年度はオープンキャンパスを2回、ミニオープンキャンパスを1回看護学科校舎において実施した。それぞれの参加者数は、第1回7月14日（土）306名、第2回7月15日（日）472名、ミニオープンキャンパス11月3日（土）232名であった。前年度よりも参加者が多く、受験生獲得に向けた広報につながっていた。

(2) 予備校説明会および模擬授業

予備校の説明会には全部で12か所行い、244名の参加があった。模擬授業は田園調布学園、東洋女子高等学校の2か所から依頼があり、対応した。都立石神井高校からは学部・学科ガイダンスの依頼があり対応した。また高校訪問は本年度は行わなかった。

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に、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、より高度な教育機関として大学院は重要性を増すとともに、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24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23年8月29日から9月22日

試験日：平成23年10月1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 15名・受験者 15名

合格者 14名・入学者 13名

第2次募集：

出願期間：平成23年12月26日から平成24年
1月20日

試験日：平成24年1月28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 14名・受験者 14名

合格者 13名・入学者 13名

2) 入学生および派遣科

平成24年度の入学者は合計26名となった。

また、大学院生総数(1年～4年)は110名となった。

平成24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24年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成24年度大学院1年生の入学式は、

平成24年4月3日(火)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25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ている。

3) 平成24年5月30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10回大学院生研究発表会が平成24年11月17日の13時から外来棟6階セミナーBにて、開催された。大学院生16名の研究発表があり、活発な質疑応答が行われた。

3. 平成24年度におけるその他の主な審議・報告事項

平成24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24年度における審議件数は大学院24件、論文審査41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24年度に2回実施した。第1回（通算49回目）は6月2日に行われ受験者37人、合格者31人(83.7%)であった。第2回（通算50回目）は10月20日に行われ受験者13人、合格者13人(100.0%)であった。

3) 平成24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、

28名からの申請があったが、大学院生8名と教員4名の計12名を推薦した。（表3）

5) 平成24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、21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、23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2013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24年度は5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」に平成24年度は10件の応募があり、5件が採択された。（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24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) 高度ながん医療を実施できる臨床能力を身につけ、悪性腫瘍に関する先進的な研究を遂行するため、授業細目「悪性腫瘍治療学」に社会人大大学院生を対象としたがん医療人養成コース（がんプロコース）を組み入れ、平成25年度から募集を開始する準備を行なった。

当コースは4大学間（昭和大学、上智大学、星薬科大学、慈恵医大）の特殊性を活かし、大学間で連携を図ることでより高度な教育研究を実施する。

12) 医学研究者として必要な倫理観を涵養し、安全で適切な研究の遂行と倫理的判断に必要な知識を身につける目的で次年度より大学院共通カリキュラム「医の倫理」の授業の一部にCITI Japanプロジェクトのe-learningを導入する準備を行なった。

表1 平成24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	相馬 玲子	法医学		社会人
2	田島 彩沙	生化学・分子機能学		
3	林 和美	腫瘍・血液学	悪性腫瘍治療研究部	
4	佐藤 洋平	小児科学		
5	宮沢 祐太	細胞・統合神経科学		
6	杉村 弥恵	細胞・統合神経科学		
7	千葉 允文	消化器内科学		
8	星野 優	消化器内科学	器官・組織発生学	
9	堀谷まどか	産婦人科学	国立成育医療研究センター	
10	小林 雅邦	消化器内科学	内視鏡部	
11	野口 幸子	産婦人科学		
12	新倉 寛明	脳神経外科学		社会人
13	種田 雅仁	整形外科	大阪大学	
14	長谷川実奈美	再生医学		
15	恩田 美湖	糖尿病・内分泌内科学		
16	太田 裕貴	血管外科学	再生医学	
17	丹羽 新平	臨床薬理学	分子疫学研究室	社会人
18	山中修一郎	腎臓内科学	再生医学	
19	中野 優子	臨床薬理学		社会人
20	中島 章雄	腎臓内科学	分子疫学研究室	
21	千葉 明生	感染・化学療法学	細菌学	
22	角 大治朗	皮膚科学	理化学研究所	
23	藤井 輝之	麻酔科学・侵襲防御医学	細胞生理学	
24	野村 香織	臨床薬理学	分子疫学研究室	社会人
25	小林 賢司	呼吸器内科学		
26	高野 裕樹	消化器外科学	九州大学	

表2 平成24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29日(火)	岡野ジェイムス洋尚 教授	再生医学研究部	13時～14時30分
特別講義Ⅱ	5月29日(火)	斎藤 充 准教授	整形外科	15時～16時30分
特別講義Ⅲ	5月30日(水)	嘉糠 洋陸 教授	熱帯医学	13時～14時30分
特別講義Ⅳ	5月30日(水)	香山 洋介 助教	内科学	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24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3年	吉野 拓哉	アメリカ	AHA Scientific Sessions 2012	心筋における組織レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の調節機構の解明
2	消化器外科学	大学院3年	弘中 一平	スウェーデン ドイツ	①ウメオ大学-慈恵医大ジョイントカンファレンス ②Annual Conference of the Association for General and Applied Microbiology	細菌によるATP分泌機構の探索
3	腎臓内科学	大学院2年	神崎 剛	オーストラリア	Monash University Department of Anatomy and Developmental Biology	剖検腎を使用した糸球体総数の解析
4	消化器外科学	大学院2年	岩瀬 亮太	アメリカ	第8回 Academic Surgical Congress	マウス胆嚢癌皮下腫瘍モデルに対するメシル酸ナファモスタット併用塩酸ゲムシタピンの抗腫瘍効果の検討
5	リハビリテーション医学	大学院2年	新見 昌央	オーストラリア	7th World Congress for NeuroRehabilitation	Therapeutic application of high-frequency rTMS combined with intensive occupational therapy for pediatric stroke patients with upper limb hemiparesis: A case series study.
6	リハビリテーション医学	大学院2年	山田 尚基	オーストラリア	7th World Congress for NeuroRehabilitation	Development of functional reorganization with triple-element protocol of botulinum toxin type A injection, low-frequency rTMS and intensive occupational therapy: A follow-up study using functional MRI in post-stroke patients.
7	呼吸器内科学	大学院2年	伊藤 三郎	アメリカ	アメリカ胸部学会	気道上皮細胞における喫煙誘導性細胞老化とマイトファジーの関連について
8	感染・化学療法学	大学院1年	千葉 明生	スウェーデン ドイツ	①ウメオ大学-慈恵医大ジョイントカンファレンス ②Annual Conference of the Association for General and Applied Microbiology	バイオフィーム破壊による常在菌排除機構の解明
9	眼科学	助教	笹野 紘之	シンガポール	第19回国際神経眼科学会	上斜ミオキミアの臨床像とMRI滑車神経プロトコール
10	形成外科学	助教	石田 勝大	チリ	第17回国際形成外科学会	下咽頭癌における喉頭温存手術の方法と成績

11	脳血管内治療部	助教	西村 健吾	アメリカ	International Intracranial Stent Meeting	Usefulness of virtual stent software for intracranial stenting.
12	耳鼻咽喉科学	助教	大村 和弘	フランス アメリカ	①The International Symposium on Infection and Allergy of the Nose ②American Academy of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery	眼窩底骨折の新しい治療方法及び効果に関しての検討

表4 平成24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	伊藤 三郎	呼吸器内科学		気道上皮細胞におけるCSE誘導性細胞老化とミトファジーの関連について
2	2	土橋 映仁	臨床薬理学		リンパ節腫脹患者におけるToxoplasma gondii抗体の意義
3	2	岩瀬 亮太	消化器外科学	遺伝子治療研究部	胆嚢癌に対するメシル酸ナファモスタット併用塩酸ジェムシタビンの抗腫瘍効果の検討
4	2	中川 良	消化器内科学		microRNA解析による原発性胆汁性肝硬変の自己免疫機序の解明と新たな治療法の検討
5	2	増田 俊輔	脳神経外科学		血流の数値流体解析による未破裂脳動脈瘤の破裂予測
6	2	岡部 匡裕	腎臓内科学	分子生物学	RNAアプタマーを用いた尿中ジアセチルポリアミンの検出法の確立
7	2	神崎 剛	腎臓内科学	日本医科大学	ANCA関連血管炎の発症、進展への樹状細胞の関与と、その制御
8	2	新見 昌央	リハビリテーション医学		BDNF(脳由来神経栄養因子)の遺伝子多型、血中濃度と脳卒中後遺症回復の関係
9	2	塚本 雅美	糖尿病・内分泌内科学	東京都医学総合研究所	ラットシュワン細胞株IFRS1におけるグリケーション関連因子の検討
10	3	土橋 昭	消化器内科学	内視鏡科	肝外胆管癌に対するERCP下胆管ブラシ擦過細胞診と生検による検体および外科切除標本を用いた血管内皮増殖因子(VEGF)の測定
11	3	永田 拓也	臨床薬理学	臨床疫学研究室	プライマリー・ケア外来での喫煙状況の調査-慢性疾患患者と、主治医間の認識の差に関する断面調査-
12	3	加藤 大介	循環器内科学		副腎皮質ステロイドおよび交感神経受容体作動薬の心筋細胞における細胞内ナトリウム濃度調整機構に関する研究
13	3	永瀬 将志	細胞・統合神経科学		グリア細胞による脳機能維持機構の解明
14	3	佐藤 優	麻酔科学・侵襲防御医学	神経生理学研究室	痛み情動を制御する脳機構に関する神経生理学的研究
15	3	川崎 彩子	臨床薬理学	臨床疫学研究室	認知症高齢者の終末期医療とくに人工的水分栄養補給についての認知度と意識調査
16	3	吉野 拓哉	循環器内科学		心筋における組織レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の調節機構の解明
17	3	隅山 昌洋	腎臓内科学		糸球体の発生・正常構造維持に対するBMPの機能の検討

18	3	鈴木 博史	糖尿病・内分泌内科学		糖尿病性心筋症における心筋 12-リポキシゲナーゼ (12-LOX) の役割の解明
19	3	安樂 茜	器官・組織発生学		腎臓の発生における転写因子 GCM1 の機能解析
20	3	秋吉 宏平	分子診断・治療学		STKM-1 胃がん細胞 STAT3 発現抑制株の遺伝子転写解析
21	3	平田 幸広	産婦人科学	分子生物学	卵巣明細胞腺癌の発生及び進展に関与するタンパク質とその発現制御機構の解明

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	学位取得日	論文タイトル	ジャーナル名
庄野 孝範	器官・組織発生学	平成 23 年 11 月 9 日	Aquisition of <i>glial cells missing 2</i> enhancers contribute to a diversity of ionocytes in Zebrafish.	PLoS ONE
前田 和洋	整形外科科学	平成 24 年 3 月 14 日	Wnt5a-Ror2 signaling between osteoblast-lineage cells and osteoclast precursors enhances osteoclastogenesis.	Nature Medicine
宇高 潤	整形外科科学	平成 24 年 3 月 28 日	Disuse-induced preferential loss of the giant protein titin depresses muscle performance via abnormal sarcomeric organization.	Journal of General Physiology

表6 平成 24 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	24 年度申請額/千円	24 年度支給額/千円
1	初山 俊彦	薬理学	セロトニン受容体を介する中枢シナプス伝達修飾機構の解析	1/2 年	2,660	2,660
2	岡野ジェイムス洋尚	再生医学	死後組織由来 iPS 細胞作成法の確立	1/2 年	3,000	3,000

(継続申請)

	申請者	細目名	研究課題	年次計画	24 年度申請額/千円	24 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- κ B 阻害剤の抗腫瘍効果に関する検討	2/2 年	3,000	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	2/2 年	3,000	3,000
3	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ピゲノム解析	3/3 年	3,000	3,000

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。

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て編成している。

なお、3)の「入学後も看護実践が継続できる者」については開講当時より社会人入学を想定し制定していたが、修学において勤務を継続しながらが困難になる院生、一般社団法人日本看護系大学協議会による専門看護師教育課程改訂等を考慮すると勤務継続者と限定することが適切ではないとの意見があり検討を開始した。

修士課程の運営と教育の質を向上するために、研究科委員会、大学院委員会、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。なお、3年を限度とする長期履修制度の創設を図り2名が長期履修制度を利用した。

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ので研究が開始され、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とがん看護学実習は、1～2年次を通して、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。

1. 平成25年度入学選抜および入学生

入学試験出願期間：平成24年8月6日から9月7日

出願資格認定試験：平成24年9月15日に、口頭試験、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24年9月22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10名・受験者10名・合格者9名・入学生9名

2. 平成24年度入学生

平成24年度入学生は、11名である。大学院（修士課程）の在籍者数は21名となった。

平成24年度大学院（修士課程）1年生の分野別入学生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 3名

看護管理学 1名

母子健康看護学 1名

地域連携保健学 3名

3. 平成24年度修了生

修士論文発表会が平成25年2月16日9時から南講堂にて開催された。

大学院生8名の研究発表があり、活発な質疑が行

われた。修士論文提出が3月5日におこなわれ、8名が修士（看護学）を取得した。分野別修士者氏名および研究課題は、表1の通りである。

4. 平成24年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成24年度の大学院1年生の入学式は、平成24年4月3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) 看護学専攻修士課程FDは、看護学科FD委員会と合同で、平成24年9月15日に開催した。企画は、看護学修士課程および看護学科において、教育方法を学び教員の教育能力の向上を図ろうとするものである。大学院生においては、教育方法への関心を高め、実践の場で活かせることも意図して参加を促した。

目的：看護実践能力を高める教育方法であるケースメソッドのベースとなるグループ討議力を育成する。

看護学科教員を含め教員24名と院生8名の参加

を得た。

講演テーマ：看護実践能力を高めるための教育方法：ケースメソッドを学ぶ

講師：竹内伸一特任准教授（慶応義塾大学大学院経営管理研究科 ケースメソッド授業法研究普及室）

4) 平成24年度生の研究計画発表会が平成25年1月26日9時30分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10名の発表があり、活発な質疑が行われた。

5. 平成24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) 他大学院修了者に対する本学における既修得単位認定制度を創設にあたり履修規程を制定し、既修得者に対する受け入れ態勢を整えた。

表1 平成24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
和気江利子	看護管理学	外来入退院支援窓口のプロジェクトマネジメントに関する研究
川原千香子	成人看護学	植込み型除細動器装着患者家族の経験
西開地由美	成人看護学	ICUに緊急入室した患者の家族に対するエキスパートナーズのコミュニケーションプロセス
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
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
佐々木 愛	地域連携保健学	精神疾患を有する性同一性障害患者の精神科病棟入院体験の語り
柳田 崇姉	地域連携保健学	ひきこもり支援者が語る地域連携の現状に関する研究
山口 敦子	地域連携保健学	1歳6か月児の父親の育児の現状と影響要因に関する研究

表2 平成24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
西本 佳代	成人看護学	脳血管障害を発症し障害をもった壮年期患者を成員とする家族の相互作用に関する研究	50,000
濱田 妙子	成人看護学	心肺停止で心肺蘇生手術を受けた患者の家族の救急搬送から初療室における体験	50,000
茂木 宏二	成人看護学	術中体温が術後から退院までの回復過程に及ぼす影響	50,000
小畷 順子	がん看護学	外来で緩和的治療または化学療法を受ける患者のスピリチュアルペインに関する研究	50,000
後藤 春香	がん看護学	再発・転移後のがん患者の自己回復の体験	50,000
丸山 弘美	看護管理学	看護管理者の業務変革推進の暗黙知	50,000
瀧田 浩平	母子健康看護学	看護師が認識する入院中の軽度発達障害児とその親に対する関わりの現状と課題	50,000
緑川 綾	地域連携保健学	精神科デイケアに通所する当事者の生活とデイケア利用に対する思い	50,000
渡邊 文	地域連携保健学	高血糖治療者の特性と受療行動の関連要因に関する研究	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
66,755	35,380	59,594	94,084	255,813	2,196	-2,786
受入誌(冊子)数			電子ジャーナル提供数			
和		洋		和		洋
種		種		種		種
755		172		4		6,737

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
11,226,641	20,252,045	31,478,686	1,847,730	1,071

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
12,919	4,475	3,009	7,393	30,537	75,966

*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1年生の図書館利用演習を担当した。

医学科については各学年の演習は次年度への継続性をもたせた内容としている。また, 演習の内容についての教員, 学生からの評価を受け現状と改善が

必要な点をまとめた。

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電子メールで連絡するサービスを継続実施した。

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, プリント版を中止して, 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」を継続した。利用登録者は, 平成21年度の開始以来1,354人に達した(平成25年3月31日)。

5) 図書館管理システムの管理

図書・雑誌, 視聴覚資料の所蔵情報データの管理, 貸出のために図書館システム(リコー社リメディアO)の維持管理を担当した。

6) 他大学との相互利用協力

国立情報学研究所の運用するデータベースに本学の図書・雑誌の所蔵データを公開し, 他大学との相互利用環境を整えている。

7) 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による以下4回の講習会の開催を担当した(4回とも開催時間は18時~19時30分, 会場は大学1号館6階講堂)。

・5月10日(木)「英語の苦手な人が英語論文を書くために知っておきたいこと」角田 亘准教

授（リハビリテーション医学講座）

- ・ 5月22日（火）「Basic mistakes made by young medical writers」岡崎真雄教授（学術情報センター医学英語研究室）
- ・ 5月29日（火）「How to prepare and present your research paper v.2.0」小原平教授、Mark Alder 講師（英語研究室）
- ・ 5月31日（木）「もし疫学者・統計家が、医学雑誌の査読者になったら…」松島雅人准教授（臨床疫学研究室）

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288名の参加があった。

8) 「教育・研究年報（2011）」「英文研究年報（Research Activities 2011）」の編集作業

標記年報の編集作業を担当して、両年報とも平成25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た。なお、教員評価システムへの業績データ入力説明会を開催した（3回計51名）ほか、入力方法の間合せに対応した。

9) 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。

10) 情報検索演習

医学研究科看護学専攻修士課程の新入生を対象とした図書館案内および情報検索演習（1回6名）、教育センターによる附属4病院の在職看護師を対象とした「エデュケーション・ナース研修プログラム」（2回計80名）、東京慈恵会による学内外の看護教育関係者を対象とした教務主任養成講習会（1回14名）で情報検索演習を担当した。また、教職員に対するデータベース講習会は、平成24年度は5回実施し、延べ58名の参加があった。

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
58,974	11,568	8,921	4,705	84,168	1,482	178

受入誌（冊子）数

和	洋
種 333	種 51

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 6,637,173	円 5,882,827	円 12,520,000	円 568,096	冊 355

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 8,641	件 859	件 53

標 本 館

1. 標本・視聴覚資料

1) 標本数

マクロ標本	1,615 点
顕微鏡標本	2,549 点

2) 視聴覚資料

ビデオ・プログラム	1,823 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	64 セット
語学プログラム	269 セット
その他	79 セット

2. 主な事項

1) 総合展示

1月28日(月)～2月8日(金)に大学1号館ロビー、高木会館ロビーにて開催した。

「総合診療医療への誘いーリボタンパクの流れのようー」

多田紀夫教授

内科学講座(総合診療内科) 柏病院

「慈恵医大晴海トリトニック11年のあゆみ」

阪本要一教授

内科学講座(糖尿病・代謝・内分泌内科)

慈恵医大晴海トリトニック

「体力医学研究を振り返ってー運動と腎機能に関する研究を中心にー」

鈴木政登教授

臨床検査医学講座

「C型肝炎ウイルスと悪性リンパ腫ー背景とHCV抗体陽性B細胞リンパ腫40例の報告ー」

溝呂木ふみ教授

内科学講座(腫瘍・血液内科) 第三病院

「肝癌研究ー発癌・進展、診断および治療法の展開と共にー」

伊坪眞理子教授

教育センター

「慈恵医大乳癌診療チーム医療33年の軌跡ー腫瘍内科の立場からー」

小林 直教授

内科学講座(腫瘍・血液内科)

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、リストを作成した。

史 料 室

1. 年間実績

1) 利用状況

	利用者数(件)		合計(件)
見学・資料閲覧	学内	33	170
	学外	137	
資料提供・貸出	学内	39	82
	学外	43	
調査	学内	57	108
	学外	51	

2. 主な事項

1) 史料のデジタル化と画像提供サービス

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た。これに伴い、画像提供の要望が増加した。

写 真 室

1. 年間実績

1) コンピュータによるカラープリント作成 439件(2,915枚)

2) レントゲンフィルム複製 227件(1,318枚)

3) ビデオ編集機の利用 34件(177時間)

4) 35mmスライド画像入力サービス 11件(570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。

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：西村 理明 (内科学准教授)

島海弥寿雄 (外科学准教授)

大野 昭彦 (同窓会)

高木 敬三 (専務理事)

山根禎一 (循環器内科)

(5月)

放射線と我々の生活、人体への影響を考える

内山真幸 (画像診断部)

(6月)

膵臓がんの免疫化学療法の最前線

小井戸薫雄 (消化器・肝臓内科)

(7月)

肺癌の現状と最近の話題

桑野和善 (呼吸器内科)

(9月)

関節リウマチにおける診療の進歩

黒坂大太郎 (リウマチ・膠原病内科)

(11月)

NASHの囲い込みと診断

石川智久 (消化器・肝臓内科)

(平成25年2月)

高尿酸血症は高血圧・CKDの発症・進展と関連する

大野岩男 (腎臓・高血圧内科)

(3月)

外来がん患者の緩和ケア

加藤陽子 (小児科)

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25年3月で263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。

1. 年間の利用者

1)平成25年3月末現在登録者は222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1名、物故者は4名である。

年間の利用者は114名、延利用者数6,942名である。

2)テレフォンサービスの利用は、75件、月平均は7件である。なお、発足以来の延べ利用件数は4,610件となっている。

2. 活動

1)平成24年8月4日(土)午後4時より大学1号館講堂において第33回夏季セミナーが開催された。

メインテーマは「内視鏡治療の最前線」であり、上出良一先生(皮膚科)の司会で行われ、参加者は76名であった。なお、各テーマと演者は次のとおりである。

①食道良性疾患に対する腹腔鏡下手術の最前線

小村伸朗(消化管外科)

②胸腔鏡手術の最前線

森川利昭(呼吸器外科)

③腹腔鏡下前立腺治療の最前線

瀬川 晋(泌尿器科)

④婦人科内視鏡治療の最前線

岡本愛光(産婦人科)

⑤脳の世界にどこまで踏みこめるか?

野中雄一郎(脳神経外科)

2)月例セミナーは平成24年4・5・6・7・9・11月、平成25年2・3月の計8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)

心房細動のトータルマネジメント

教育センター

センター長 福島 統

センター長・部門長・教授	福島 統	医学教育学（医学教育部門）
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・教授	伊坪真理子	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）
専任・准教授	尾上 尚志	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 (臨床疫学研究室)	医学教育学（教育開発室）
専任・准教授	柵山 年和	医学教育学（教育開発室）
専任・講師	岡崎 史子	医学教育学（教育開発室）

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、看護教育研究室、卒後教育支援室、教育開発室が置かれ、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。平成 23 年 9 月 7 日に東京慈恵会医科大学教育センター規定が制定され、教育センター内に医学教育部門と看護学教育部門が設置された。平成 24 年 4 月に看護学教育部門長として奈良京子が就任し、看護学教育部門を運営上、看護キャリアサポートセンターと称することとなった。

1. 平成 24 年度文部科学省「基礎・臨床を両輪とした医学教育改革によるグローバルな医師養成(B) グローバルな医学教育認証に対応した診療参加型臨床実習の充実」事業で「参加型臨床実習のための系統的教育の構築」(事業責任者：宇都宮一典教授)が採択された。本取組の概要は、「参加型臨床実習では、指導医の下で学生が主体的に診療に従事することが学習課題となる。この学習を行うためには、臨床という「職場」で学生が自らの能力を見極め、学習課題を設定し、それを学びとる能力を持っていなければならない。本取組ではカリキュラム全体を見直し、①低学年(1年次から3年次)からの学外実習施設の患者接触プログラム(6週間)で「職場の中で学ぶ」力を養成し、②4年次の全科見学型臨床実習(28週間)とキャンパスでの集合教育との組み合わせで診療の現場で求められる知識・技能・態度を「文脈の中での学習」として行い、そして③5年次からの4週間1診療科の参加型臨床実習(40週間)のなかで実際の診療に従事する「チーム医療への参画」を通して臨床能力を養う系統的なカリキュラムを構築する。カリキュラム完成時には74週の臨床実習を実施することとなる。また、参加型臨床実習での学習の場を分院、地域の教育病院にも広げる。本取組で、教育センターはキングス大学での臨床実習の調査および本年度の外部評価受け入れに協力した。

2. 平成 24 年度文部科学省「基礎・臨床を両輪とした医学教育改革によるグローバルな医師養成(C) 医学・歯学教育認証制度等の実施」事業で「国際基準に対応した医学教育認証制度の確立」(申請大学：東京医科歯科大学)を連携校として採択を受けた。本取組として英国 General Medical Council (GMC) へ正式訪問し、英国での医学教育質保証制度について調査研究を行い、研究班の公開シンポジ

ウムで発表した。英国では卒前医学教育の評価方法が、Comprehensive-approach から Risk-based approach へ変わり、卒前医学教育と卒後臨床トレーニングとを一体として認証評価するシステムに変わっていた。さらに米国の ECFMG, FAIMER へも訪問調査を行い、米国での医学教育の質保証の制度を調査研究した。本学においては、教学 IR (Institutional Research) の考え方に沿って、自己点検評価のための教育成果データベースの作成を行った。

3. 平成 24 年度文部科学省先導的の大学改革推進委託事業「高齢社会を踏まえた医療提供体制見直しに対応する医療系教育の在り方に関する調査研究」で、「在宅ケア実習での学生の学び-学生レポートから-」と題し、本学が平成 10 年から全国に先駆けて実施している在宅ケア実習の成果について報告した。この教育成果は、岡崎講師により 2 編の論文にまとめられ、雑誌「医学教育」に掲載された。

4. 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（癌臨床研究事業）「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）」は、本年度が補助最終年度となり、ナース・プラクティショナーへの教育に対する癌専門医とプライマリケア医の相違点について全国調査の結果を論文発表した。

5. 看護キャリアサポートセンターは、奈良京子部門長を担当として、①エデュケーションナース研修、②看護監督者研修、③看護管理者研修などの看護学教育プログラムを実施した。

6. 平成 24 年度私立大学教育研究整備事業に「学生の能力特性に応じた自己主導型学習・評価システムの構築」（事業推進責任者：木村直史教授）、平成 24 年度研究設備整備等補助金事業に「e-ラーニングシステム (Moodle)」（管理責任者：福島 統教授）を申請し、採択され、学習環境の整備を行った。

7. 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、葛飾医療センター 1 回、第三病院 2 回、柏病院 2 回の計 8 回実施した。

8. 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 3 回、呼吸音セミナー 2 回を開催し、地域医療者への生涯学習コースを提供した。

9. 教育成果の検証と教育カリキュラムの点検、改善を目的として、新カリキュラム導入以降の卒業生（平成 13 年度～22 年度）を対象としたアンケートとインタビューを行った。

10. 学外での医学教育関係講演：①茨城県看護教員連絡会、②昭和大学、③兵庫医科大学病院、④京都保健衛生専門学校教員研修会、⑤都立府中看護専門学校、⑥徳島大学医学部付属病院、⑦兵庫医科大学、⑧横浜市立大学医学部、⑨小樽掖済会病院、⑩板橋中央総合病院、⑪岩手医科大学、⑫山口大学医学部、⑬大東文化大学法科大学院

「点検・評価」

教育センターでは、①医学教育・臨床研修支援、②看護キャリアサポートセンター業務、③シミュレーション教育施設運営管理、④ e-Learning の設備管理と運営、そして⑤競争的教育補助金の獲得を中心に活動を行っている。研究もこの活動に沿った内容で行っている。シミュレーション教育施設はその使用頻度が年々増加し、さらに使用機材は高機能になってきている。教育センターの役割を明確化するために、平成 23 年 9 月に教育センター規定を制定したが、役割の多様化に再度規定の変更が必要になってきている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 岡崎史子, 中村真理子, 福島 統. 医学生は訪問看護同行実習で何を学んでいるのか. 医教育 2012; 43(5): 361-8.
- 2) 岡崎史子, 中村真理子, 福島 統. 早期臨床体験実習における医学生の不適切行動に対するフィードバックの効果. 医教育 2012; 43(5): 397-402.
- 3) 岡崎史子, 古谷伸之, 関 正康, 石橋由朗, 尾上尚志, 小野和哉, 秋山政晴, 川村哲也. 慈恵医大における診療参加型臨床実習指導医養成ワークショップの效用. 医教育 2012; 43(6): 441-6.
- 4) Ishida Y (St.Luke's International Hospital), Hatao M¹⁾, Fukushima O, Mori M¹⁾, Isozaki F¹⁾, Okuyama A¹⁾ (¹⁾The Japanese Red Cross Akita College of Nursing). Comparison between cancer specialists and general physicians regarding the education of nurse practitioners in Japan: a postal survey of the Japanese Society of Clinical Oncology. Int J Clin Oncol 2012 Aug 11. [Epub ahead of print]

II. 総 説

- 1) 福島 統. 多くの職種が参加する医療者教育 Inter-professional Education. 日医大医会誌 2012 : 8(4) : 255-9.

III. 学会発表

- 1) 福島 統. 学習理論－行動主義, 構成主義そして状況論. 第90回日本生理学会大会. 東京, 3月.
- 2) 福島 統. 各国における認証評価制度－イギリス. 平成24年度文部科学省改革推進事業(基礎・臨床を両輪とした医学教育改革によるグローバルな医師養成) 公開シンポジウム「国際基準に対応した医学教育認証制度の確立」－医学教育認証評価制度発足に向けて－. 東京, 2月.
- 3) 福島 統. 認定実技審査, 国家試験, 卒後臨床研修の立場から. 第21回日本柔道整復接骨医学会学術大会. 福岡, 11月.
- 4) 石田也寸志, 畑尾正彦, 福島 統, 森美智子, 磯崎富美子, 奥山朝子. 癌専門医から見たナースプラクティショナーの教育－総合医との比較. 第50回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 10月.
- 5) 福島 統. 参加型臨床実習のための系統的教育. 第129回成医学会総会. 東京, 10月.
- 6) 磯崎富美子, 畑尾正彦, 森美智子, 石田也寸志, 福島 統, 奥山朝子. 日本の Nurse Practitioner 教育に関する研究－医師の視点の調査－. 第44回日本医学教育学会大会. 横浜, 7月.
- 7) 中村真理子, 福島 統. 卒業生アンケートによる慈恵医大カリキュラムの検討と改善に向けての考察. 第44回日本医学教育学会大会. 横浜, 7月.
- 8) 福島 統. 医学教育分野別評価基準案について. 第44回日本医学教育学会大会. 横浜, 7月.
- 9) 福島 統. これからの医療者教育. 第23回日本在宅医療学会学術集会. 横浜, 6月.

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：水之江義充 (細菌学講座教授)

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)

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)

相澤 良夫 (内科学講座教授)

大木 隆生 (外科学講座教授)

丸毛 啓史 (整形外科学講座教授)

内田 満 (形成外科学講座教授)

濱中 喜代 (看護学科教授)

北 素子 (看護学科教授)

(平成 25 年 3 月 31 日現在)

2. 編集および発行状況

第 127 巻 2 号から 128 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 24 編、内訳は原著 10 編、成医会総会宿題報告 1 編、成医会総会パネルディスカッション 1 編、CPC 2 編、総説 1 編、資料 2 編、

支部例会抄録 3 編、第 128 回成医会総会学術講演要旨 1 編、退任記念講義 2 編、報告 1 編であった。

分野別では、原著は内科学 3 編、看護学科 2 編、外科学、分子疫学研究室、泌尿器科学、医用エンジニアリング研究室、ウイルス学より各 1 編、CPC は泌尿器科学および内科学より各 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 編と昭和 30 年の疫学調査など 1 編であった。

4. 編集委員の交代

大川 清教授 (生化学講座)、武田信彬教授 (内科学講座)、芳賀佐和子教授 (看護学科) 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、内田 満教授 (形成外科学講座)、相澤良夫教授 (内科学講座)、濱中喜代教授 (看護学科)、北素子教授 (看護学科) を迎えた。

5. 投稿規程の改訂

平成 24 年 7 月 11 日付で、利益相反と著作権に関する記述を追記し、投稿規程の改訂を行った。投稿の際の利益相反自己申告書の提出もあわせて義務づけた。

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。

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25年3月31日現在)

2. 編集および発行状況

第59巻1号、2号、3&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 2011）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7編、うち原著が6編、症

例報告1編であった。分野別では、原著は外科学が2編、病理学、産婦人科学、放射線医学、リハビリテーション医学が各1編であった。症例報告は外科学が1編であった。

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158通であった。

5. 投稿規程の改訂

平成24年7月11日付で、利益相反と著作権に関する記述を追記し、投稿規程の改訂を行った。投稿の際の利益相反自己申告書の提出もあわせて義務づけた。

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. 投稿の呼びかけの実施

JMJ59巻3&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	英語の苦手な人が英語論文を書くために知っておきたいこと	角田 亘准教授 (リハビリテーション医学講座)	5月10日(木) 18:00-19:30	大学1号館 6階講堂	74名
第2回	Basic mistakes made by young medical writers	岡崎真雄教授 (学術情報センター)	5月22日(火) 18:00-19:30	大学1号館 6階講堂	63名
第3回	How to prepare and present your research paper ver.2.0	小原 平教授, Mark Alder 講師 (英語研究室)	5月29日(火) 18:00-19:30	大学1号館 6階講堂	71名
第4回	もし疫学者・統計家が、医学雑誌の査読者になったら…	松島雅人准教授 (臨床疫学研究室)	5月31日(木) 18:00-19:30	大学1号館 6階講堂	80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的ニューロンタイプ解析を行い、シナプス結合性との関連を相関解析している。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継続発展的に研究を行っている。

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 $150 \mu\text{m}^2$ 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」をはじめ、「循環器系」「泌尿器系」「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ー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・研究成果を継続的に発信する必要がある。

研究業績

III. 学会発表

1) Negishi Y, Kawai Y. Differences of synaptic bouton distribution patterns between peripheral and local axons in the nucleus of tractus solitarius. 第118回日本解剖学会総会・全国学術集会、高松、3月。

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. 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、昨年度に行った連鎖解析の結果より運動失調発症と強い連鎖があると推定される約10Mbps領域の全ゲノム解析を行うための準備として、Wt 確定マウスを2個体、hetero 確定マウスを4個体、運動失調発症 (homo) マウスを4個体の全10個体よりゲノムDNAの抽出を行った。次いで、全ゲノムより対象領域のみを抽出して濃縮するために、Agilent社のSureselectシステムを設計・作製し、これを用いて対象領域の抽出・濃縮を行った。次年度にこの抽出試料についてゲノム解析を行う予定である。

C57BLとの交雑系において、発症前個体のGenotypingを行い、三叉神経、脊髄神経の解析を行ったところ、生後8日目まではGenotypeによる違いを認められなかったが、9日目になるとhomo個体では神経線維に多数の膨隆部が生じており、NF-200の蓄積が認められた。電子顕微鏡で観察したところ、膨隆した末梢突起がシュワン細胞に取り込まれているが、髄鞘が未形成のものも形成途中のものもあった。また、9日目では核周部にNF-200は蓄積されていないが、13日目には蓄積が始まっており変性が核周部にまで及んでいると考えられた。これらのことより、症状が出現する28日目頃よりも遙かに以前の9日目から神経の変性が始まっているのが明らかとなった。

交雑系において見かけ正常をGenotypingによってWtとheteroに区別し、さらにhomo個体を用いて、4、8、12、16週における肝臓と腎臓の鉄代謝関連遺伝子の発現を調べたところ、homo個体で発現の認められない遺伝子はなかったが、Fth1、Slc11a1、Cpは4週ではhomoで高く、その後はhomoで減少し、Hamp、Trfr2、Alas2-v1は全般に減少し、Tfrcはわずかに増加しているのが認められた。この遺伝子発現の変化が腎臓における鉄沈

着と関連しているか、検討中である。

II. 四量体形成不全をおこす2つのFructose-1,6-bisphosphatase欠損症日本人創始者変異

低血糖および乳酸アシドーシス発作を繰り返す症例で見つかったFructose-1,6-bisphosphatase (FBP1)の2つのミスセンス変異(G164S, F194S)が疾患責任変異であるかどうかについて検討した。

F1p-In system (Invitrogen社)を用いて293細胞の同一ゲノム部位に、野生型および上記2つの変異を有するFBP1発現プラスミドを挿入した細胞を樹立した。実験にはそれぞれについて3クローンの細胞株を用いた。最初にそれぞれの細胞株で発現しているFBP1 mRNA量を定量PCR法で、タンパク量をウェスタンブロッティングによる半定量法で解析した。その結果、各細胞株でmRNA量には優位な差を認めなかったが、タンパク量は野生型にくらべ2つの変異型FBP1は著明に低下していた。しかしながら、いずれの変異型についても残存蛋白が検出された。このタンパク量低下が早期分解によるものであるかを調べるためにプロテアゾーム阻害薬であるMG132存在下で培養を行いウェスタンブロッティングによる半定量を行った。その結果、MG132の量依存的にタンパク量の増加が観察され、2つの変異型タンパクは早期に分解されていることがわかった。次に残存蛋白が酵素活性を有するかを調べるために、培養細胞融解後の上清を用いてFBP1酵素活性を測定した。その結果2つの変異型タンパクはいずれも全く活性をもたないことがわかった。FBP1はホモ四量体として働くことが知られている。そこで変異型タンパクが四量体形成能を有するか非変性ポリアクリルアミド電気泳動法(native PAGE)を用いて検討した。その結果どちらの変異型FBP1も四量体形成能を有しないことがわかった。

今回検討した2つのミスセンス変異G164S, F194SはそれぞれFBP1欠損症の候補変異として、これまでに日本人患者で各1例ずつ報告されている。今回の結果は、この2つの変異が日本人FBP1欠損症の創始者変異であり、四量体形成不全により酵素活性が完全に失われることを示している。

III. 脊椎動物特異的な構造体の神経堤とブラコードは神経板境界から形成される：神経板外縁の前駆体と思われる上皮の培養法の開発

神経堤は神経板外側の胚性外胚葉に発現するBMP4の作用によって神経板境界領域に誘導される

ことは既に報告されており、また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誘導されることは示されていた。我々はこのたび新たに神経板に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。

まず誘導される上皮細胞群に対し、以下の領域特異的分子マーカーを用いて、またコントロールとなる培養細胞群と共にRT-PCR (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction) 法を行った：*GATA3*, *Keratin19* (表皮マーカー)；*Sox1*, *Sox3*, *Neurogenin1*, *NCAM* (神経板マーカー)；*Slug*, *Snail*, *Msx1*, *AP2*, *Zic1* (神経堤マーカー)；*Dlx5*, *Six1*, *Six4*, *Eya2* (神経板境界マーカー)。その結果、誘導される上皮細胞群において、表皮、神経堤、神経板境界の全てのマーカー遺伝子の発現量は、コントロール細胞群におけるものと比較して、有為に増加していることが分かった。

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。我々はそこで次に、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リアルタイムqPCR (real-time quantitative reverse transcription PCR) によって調べた。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。前プ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プ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、上鰓のプラコードを形成する。前プ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*、ならびに幾つかのプラコード特異的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。

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体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。

IV. 発生期の遺伝子発現の3次元モデルの作成方法の確立

発生中の遺伝子発現をより詳細に解析する方法の確立を目指して、内耳発生に関連した遺伝子群を用いた3次元モデルの構築を試みた。3次元モデルを作成するにあたり、Whole mount in situ hybridizationを行い、その試料から凍結切片を作成して、写真を取り込み、3次元再構築ソフトAmiraを用いて、3次元モデルを作成した。その結果、内耳発生に関連した遺伝子は従来論文等で記載されている発現パターンとは少し異なる発現を示す事が明らかになった。従来論文との発現パターンの違いは、遺伝子発現の発現強度が強い部分のみを強調して観察しており、我々が構築した3次元モデルは非常に発現が弱い部分も抽出しているからだと考えられた。我々はこの事から、さらに遺伝子発現の強度別に抽出して発現遺伝子を観察する方法も開発し、これにより、遺伝子を調整する中心的な領域がどの辺にあるのかを明らかにできる可能性を示した。

「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広義および実習、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、学生実習用顕微鏡120台を更新した。

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3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) Moriyama Y, Kawanishi T, Nakamura R, Tsukahara T, Sumiyama K, Suster ML, Kawakami K, Toyoda A, Fujiyama A, Yasuoka Y, Nagao Y, Sawatari E, Shimizu A, Wakamatsu Y, Hibi M, Taira M, Okabe M, Naruse K, Hashimoto H, Shimada A, Takeda H. The medaka enhancer mutant for *zic1/zic4* provides molecular insights into teleost caudal fin evolution. *Curr Biol* 2012; 22(7): 601-7.
- 2) Udagawa T, Tatsumi N, Tachibana T, Negishi Y, Saijo H, Kobayashi T, Yaguchi Y, Kojima H, Moriyama H, Okabe M. Inwardly rectifying potassium channel Kir4.1 is localized at the calyx endings of vestibular afferents. *Neuroscience* 2012; 215: 209-16.
- 3) Ishkitiev N, Yaegaki K, Imai T, Tanaka T, Nakahara T, Ishikawa H, Mitiev V, Haapasalo M. High-purity hepatic lineage differentiated from dental pulp stem cells in serum-free medium. *J Endod* 2012; 38(4): 475-80.
- 4) Katsu K, Tatsumi N, Niki D, Yamamura K, Yokouchi Y. Multi-modal effects of BMP signaling on Nodal expression in the lateral plate mesoderm during left-right axis formation in the chick embryo. *Dev Biol* 2013; 374(1): 71-84.

III. 学会発表

- 1) Shigetani Y, Okabe M. The neural plate cells can be transformed to bordering epithelia. CDB Symposium 2013. Kobe, Mar.
- 2) Shigetani Y, Okabe M. The neural plate cells can be transformed to bordering epithelium of the neural plate. 23rd CDB Meeting. Kobe, Jan.
- 3) 中村紗英, 辰巳徳史, 岡部正隆. マウス, ニワトリの腎臓の発生過程における *Sim1*, *Sim2*, *Fgfr1* の発現パターン解析. 第129回成医会総会. 東京, 10月.
- 4) 小林律子, 藤村衡至, 野田真継, 辰巳徳史, 岡部正隆. ポリプテルス *Polypterus senegalus* の肺芽形成の組織学的分子生物学的解析. 第129回成医会総会. 東京, 10月.
- 5) 辰巳徳史, 岡部正隆. ニワトリ, マウスを用いた横隔膜相同組織の比較解析. 第118回日本解剖学会総会・全国学術集会. 高松, 3月.
- 6) 小林律子, 藤村衡至, 野田真継, 辰巳徳史, 岡部正隆. ポリプテルス *Polypterus senegalus* の肺芽形成の組織学的分子生物学的解析. 第118回日本解剖学会総会・全国学術集会. 高松, 3月.
- 7) 広川恵理沙, 辰巳徳史, 谷口雄一郎, 岡部正隆. 組織切片からの三次元再構築から見る内耳発生機構の解

析. 第129回成医会総会. 東京, 10月.

- 8) 宇田川友克, 辰巳徳史, 小林俊樹, 力武正浩, 谷口雄一郎, 小島博己, 森山寛, 岡部正隆. 神経堤細胞は耳胞由来上皮に侵入する. 第35回日本分子生物学会年会. 福岡, 12月.
- 9) 中村紗英, 辰巳徳史, 岡部正隆. マウス, ニワトリの腎臓の発生過程における *Sim1*, *Sim2*, *Fgfr1* の発現パターンと機能解析. 第118回日本解剖学会総会・全国学術大会. 高松, 3月.
- 10) Tatsumi N. The Diaphragm Between Mouse and Chick. CDB Symposium 2013. Kobe, Mar.
- 11) Tatsumi N, Hirokawa E, Yaguchi Y, Okabe M. Verification of detailed analytical methods for in situ hybridization with 3-dimensional reconstruction. 第35回日本分子生物学会年会. 福岡, 12月.
- 12) Okabe M. Transition from aquatic to terrestrial life and evolution of the vertebrate respiratory organs. 第10回日本ショウジョウバエ研究会. 東京, 10月.
- 13) 広川恵理沙, 辰巳徳史, 谷口雄一郎, 岡部正隆. 組織切片からの三次元再構築から見る内耳発生機構の解析. 第129回成医会総会. 東京, 10月.
- 14) 岡部正隆. (シンポジウム2: 睡眠呼吸障害と上気道~睡眠中の上気道と呼吸調節における進歩) 呼吸器系の進化発生学. 日本睡眠学会第37回定期学術集会. 横浜, 6月.
- 15) 日下部守昭(東大), 山浦唯, 下村海咲¹⁾, 山口隼¹⁾, 横藤田純子(東邦大), 立花利公, 河邊友範¹⁾ (^{1)東京医薬専}), 福田隆浩, 橋本尚詞. Histopathological changes in the peripheral nervous system of the novel ataxia mouse before the onset of ataxia. 第35回日本神経科学大会. 名古屋, 9月.
- 16) 橋本尚詞, 立花利公, 日下部守昭(東大). 新規進行性後肢運動失調マウスの病理組織学的解析. 第129回成医会総会. 東京, 10月.

IV. 著書

- 1) 重谷安代. I. 基礎編 6. 生物の進化. 早稲田大学先進理工学部生命医科学科編. 生命科学概論: 環境・エネルギーから医療まで. 東京: 朝倉書店, 2012. p.52-60.

分子生理学講座

教授：竹森 重 筋生理学・生物物理学・体力医学

講師：山口 眞紀 筋生理学・生物物理学・体力医学

教育・研究概要

I. 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

家族性肥大型心筋症を惹き起こすトロポニン変異体の張力増大メカニズムを知るために、変異トロポニン T を導入した心筋細胞の X 線回折像を取得し、トロポニン変異が収縮シグナル伝達経路の下流のタンパク相互作用に与える影響を調べた。

標本には、界面活性剤で化学的に膜を取り除いた除膜筋線維に変異/野生型トロポニン T 溶液を 5 時間作用させて変異/野生型トロポニン T を導入したものをを用いた。測定は大型放射光施設 SPring8 BL45A で行った。

トロポニン・トロポミオシンの構造を反映するアクチン第二層線外側部の強度は、野生型では弛緩状態に比べて収縮状態で増強し、トロポニン・トロポミオシンが弛緩から収縮への遷移にともなってアクチン上でシフトすることが確かめられた。これに対して E244D 変異体および K247R を導入した筋では、どちらも弛緩状態での強度が野生型に比べて強く、収縮状態ではさらに強くなった。

このことから、肥大型心筋症の原因となる E244D, K247R 変異体では、弛緩状態ですでにトロポニン・トロポミオシンの構造が収縮状態に近づいており、収縮時には更に大きな構造変化がおこることがわかった。これらの変異は弛緩状態でもトロポニン・トロポミオシンを動きやすくするような構造変化を起こすことにより、収縮時に野生型より大きなトロポニン・トロポミオシンのシフトを惹起し、アクチンとミオシンの相互作用を増強することが張力増大の原因であることが示唆された。

II. 悪性高熱症におけるリアノジン受容体機能的変異の同定

骨格筋のカルシウム放出チャネルであるリアノジン受容体遺伝子の突然変異は種々の筋疾患を引き起こす。このうち悪性高熱症 (malignant hyperthermia, MH) はリアノジン受容体のカルシウム誘発性カルシウム放出 (Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release,

CICR) 活性の異常亢進により引き起こされると考えられている。悪性高熱症や関連疾患患者のリアノジン受容体遺伝子解析から 200 あまりの変異が報告されているが、実際の悪性高熱症との相関は不明な点が多い。そこで、悪性高熱症患者から報告されているリアノジン受容体遺伝子変異を野生型 (WT) のリアノジン受容体に導入して CICR 活性を細胞レベルで調べることにより機能的変異を明らかにすることを目的として実験を行った。具体的には、野生型リアノジン受容体から 10 種類の変異遺伝子を作成してヒト胎児由来腎臓細胞にトランスフェクションして、安定発現細胞株を作成した。CICR 活性はカルシウムイメージングにより解析した。10 種類の MH 変異のうち 6 種類の変異は WT に比べて活性の亢進を引き起こしたが、それ以外は WT と有意な差がなかった。また、WT に比べて静止時の Ca^{2+} 濃度が上昇する変異もあった。これより、MH 変異には CICR 活性が亢進する機能的変異と CICR 活性には影響を与えない変異があることが明らかになった。静止時の Ca^{2+} 濃度が上昇したことより、MH 変異がリアノジン受容体のチャネル構造に影響を与え小胞体からカルシウムが漏れやすくなっている可能性が示唆された。

III. 細胞内分画水の相転移にともなう熱測定

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が明らかになっている。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突き止めたが、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についてはいまだ明らかでない。これは NMR 法と MRI 法が、水集団アンサンブルの振る舞いをみる手法であり、同じ振舞いが様々な分子間相互作用の結果として表れ得ることが、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は、固有のエネルギー状態を持つ各水分画が凍るときに放出する凝固熱の大きさから、各水分画内での分子間相互作用の強さを推定する方法が有用である。そこで示差走査熱量測定法 (DSC 法) を用いて骨格筋細胞内の各水分画の相転移にともなう熱発生を測定することを目指し、実験を開始した。DSC 法では一般に水を水に融かしていく加熱過程で相転移現象を観察する。これは水をゆっくりと冷却し凍結するときには過冷却現象が起

き、純粋試料を扱う際にはこの現象が夾雑物の影響を強く受けることを嫌うからである。しかし、今後観測を行なっていく生体組織は元来夾雑物を含むものである上に、凍結による組織破壊で組織の生理状態が損なわれることも危惧される。そのため過冷却を避けるのではなく、過冷却を利用したDSC法で組織破壊の影響を受けない各水分画の相転移現象を観察する方法を採用した。本年度は生体組織での実験に必要な基礎データを得るために、純水での過冷却現象を観察した。-5℃/分から-0.05℃/分の冷却速度の範囲では冷却速度によらず約-20℃で凝固が開始することが確認された。

IV. 異なる脱水方法による筋線維の収縮張力変化

分子量から考えると筋フィラメント格子内に浸透可能なポリエチレングリコール(PEG)によりスキンドファイバー(除膜筋線維)が非浸透圧的に脱水されることが先行研究によりわかっている。このPEGによる脱水と筋フィラメント格子内に浸透できない高分子デキストラン(Mw500,000)による脱水が収縮張力変化に及ぼす影響を評価した。PEG(Mw900,3350)及びデキストランで脱水の程度を同一にしたスキンドファイバーを用意し、Ca²⁺ - 張力関係を得た。その結果、25%までの脱水でデキストランは最大収縮力を増大させたのに対して、PEGは最大収縮力を低下させた。また、Ca²⁺感受性に関してはデキストランではほぼ変化がなかったのに対して、PEGでは分子量に関わらず低下した。これらの結果からPEGとデキストランは収縮機能に関わる異なった水成分を除去することが示唆された。

V. 水晶発振子マイクロバランス法によるタンパク質束縛水の粘弾性測定

Initium社と共同で、水晶発振子マイクロバランス法(QCM法)を用いてミオシンタンパク質とその周囲の水の粘弾性を測定した。タンパク質周囲には粘性が高い水の層が存在し、この層は硬直状態ではタンパク質自身の体積の6倍近い量に及ぶが、ATPの添加によりその量がタンパク質自身の体積の3倍程度に減少することがわかった。

これまでに行ったNMRによる筋原線維懸濁液の水プロトン緩和経過測定によると、硬直状態では筋原線維表面から500nmほどの距離に及ぶ範囲で存在する束縛水が、ATPの添加により大きく減少することが分かっており、QCM法により得られた結果と定性的に合致した。

VI. 膜電位感受性色素による骨格筋培養細胞の膜電位測定(研究室配属テーマ)

プトレシンは筋肥大の際に増加する生体アミンであるポリアミンの一種で、核酸に対する増殖シグナル活性化効果の他に、内向き整流性カリウムチャネルを阻害することで、興奮性細胞の膜電位現象に影響を与え得ることが報告されている。しかし骨格筋細胞での実際の膜電位現象に対する効果はあまりよく調べられていない。そこで、培養骨格筋細胞C2C12に高カリウム刺激を与えた際の膜電位変化に対するプトレシンの効果を膜電位感受性色素Di-4-ANNEPSを用いて調べた。測定は共用実験施設に設置の共焦点レーザー顕微鏡(LSM FV900)を用いた。高カリウム刺激により、プトレシンを添加していない細胞では525nmの蛍光強度が増加したが1mMのプトレシン添加によりこの効果が抑えられた。これよりプトレシンは細胞増殖の際に骨格筋のカリウムチャネルを抑制して興奮収縮連関に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

「点検・評価」

1. 遺伝性筋疾患の分子病態解析

昨年度より引き続き、家族性肥大型心筋症の原因となる2種類の変異トロポニンを導入した筋線維の構造解析を行い、筋肥大をトリガするとされる心筋張力増大の直接原因が、トロポニンの変異によるトロポミオシンの過剰シフトである可能性を強く示唆するデータを得ることができた。また、悪性高熱症(MH)については、疾患の原因として報告されている変異体10種類について細胞レベルで解析を行ったことにより、CICR活性が亢進している意味のある変異とそうでないものがあることを明らかにできた。そのメカニズムとしてリアノジン受容体のチャネル構造の変化が考えられるので、今後は分子動力学を用いた解析を加えるつもりである。また、静止時のCa²⁺濃度が上昇したことより小胞体からCa²⁺が漏れやすくなっている可能性が考えられるので、小胞体内腔のCa²⁺濃度を測定する実験系を確立し、この可能性を検証する。これらの方法によりCICR活性の異常亢進に関与しているリアノジン受容体の機能的変異を同定していくことで、悪性高熱発症を予測する低侵襲な検査の開発に繋げたい。

2. 細胞内機能水の特性と機能評価

NMR法で分画した組織水の性状を過冷却による凝固点の違いとして観察するための基礎実験として、本年度は示差走査熱量測定による純水の過冷却状態を評価し、ある範囲では冷却速度によらず凝固点

一定になることを確認した。これを溶液での測定や筋線維での測定に生かしていくことが次年度のテーマである。

異なる脱水方法により除膜筋線維の収縮張力特性に違いが見られたことは、除膜筋線維の収縮張力特性が水状態の違いによる生理機能変化の評価として有用である可能性を示した。水状態に対して摂動を与えた時の収縮張力特性と、DSC法やNMR法により測定した水状態変化を対応させることにより、細胞内の水分画がそれぞれどのような生理的意義を持っているかについての推測が可能となるかもしれない。今後はさらに複数の溶液で収縮特性変化を確認するとともに、DSC法やNMR法での同条件の測定も行っていく。

NMR法とQCM法によるタンパク周囲の束縛水測定結果の定量的な対応については次年度への持ち越しとなったが、現行の測定方法では双方で用いる標本が異なるため直接の比較は難しい。QCM装置では装置の特性上の理由から筋原線維標本での測定は不可能であることから、NMR測定をタンパク溶液で行うことを考えている。

3. 骨格筋培養細胞の膜電位測定

研究室配属のテーマとして行った骨格筋培養細胞の膜電位感受性色素を利用した膜電位測定では、筋肥大の際に増加するプトレシンによりカリウムチャネルの機能が抑制される様子をとらえることができた。この結果は筋肥大の際に興奮収縮連関が修飾される可能性を示しており、次年度以降も継続して測定を行うつもりである。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kakizawa S (Kyoto Univ), Yamazawa T, Iino M (Univ Tokyo). Nitric oxide-induced calcium release: Activation of type 1 ryanodine receptor by endogenous nitric oxide. *Channels (Austin)* 2013; 7(1): 1-5.
- 2) Yano F¹⁾, Saito T¹⁾, Ogata N¹⁾, Yamazawa T, Iino M¹⁾, Chung UI¹⁾, Kawaguchi H¹⁾ (Univ Tokyo). β -catenin regulates parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein receptor signals and chondrocyte hypertrophy through binding to the intracellular C-terminal region of the receptor. *Arthritis Rheum* 2013; 65(2): 429-35.
- 3) Takemori S, Kimura M. Structure and function of skeletal muscle and locomotive systems: Involvement of water-state transitions. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine* 2012; 1(1): 95-101.

- 4) 竹森 重. 【リンの栄養学】細胞内のリン リン酸と細胞機能. *腎と骨代謝* 2013; 26(1): 7-13.

III. 学会発表

- 1) 木村雅子, 竹森 重. The aspect of muscle training that is evaluated by magnetic resonance (MR) (MRによる筋トレーニング評価が見ているもの). 第20回日本運動生理学会大会. つくば, 7月. [Adv Exer Sport Physiol 2013; 18(4): 82]
- 2) 渡邊由陽 (成城大), 巽 申直 (茨城大), 岩瀬 学 (流通経済大), 竹森 重. 剣道における基本打ちと実践的な打ちの手の内の作用の比較. 日本武道学会創立45周年記念大会. 小金井, 9月. [武道学研究 2012; 45(別冊): 44]
- 3) 玉川奈津子 (ノイエス), 竹森 重. 茶道における動作の加速度測定を利用した動作修練補助法の検討. 第67回日本体力医学会大会. 岐阜, 9月. [体力科学 2012; 61(6): 713]
- 4) 横溝駿矢 (東海大), 山内秀樹, 山口真紀, 木村雅子, 中原直哉, 大野哲生, 竹森 重. 骨格筋除神経後極早期に現れる骨格筋規則周期構造の乱れ. 第67回日本体力医学会大会. 岐阜, 9月. [体力科学 2012; 61(6): 587]
- 5) 田中陽子¹⁾, 渡邊由陽¹⁾ (成城大), 竹森 重, 玉川奈津子 (ノイエス). バドミントン競技における加速度測定データを基にした技術指導の試み. 第67回日本体力医学会大会. 岐阜, 9月. [体力科学 2012; 61(6): 718]
- 6) 木村雅子, 竹森 重, 横溝駿矢 (東海大), 木下一雄. MR横緩和と拡散強調を用いた深部筋トレーニング評価法の開発の試み. 第67回日本体力医学会大会. 岐阜, 9月. [体力科学 2012; 61(6): 586.]
- 7) 渡辺 賢, 田口美香, 木村雅子, 竹森 重. 運動時における消化管運動抑制機構解明の試み. 第67回日本体力医学会大会. 岐阜, 9月. [体力科学 2012; 61(6): 585]
- 8) Takemori S. Multidimensional approaches to the secrets of life. 日本生物物理学会第50回年会. 名古屋, 9月. [生物物理 2012; 52(1): S29]
- 9) Takemori S, Kimura M, Yamaguchi M, Ohno T, Nakahara N, Yokomizo S (Tokai Univ). Stability of myofilament lattice in striated muscle sarcomere. 日本生物物理学会第50回年会. 名古屋, 9月. [生物物理 2012; 52(1): S53]
- 10) 竹森 重, 横溝駿矢 (東海大), 山内秀樹, 山口真紀, 中原直哉, 木村雅子, 渡辺 賢, 大野哲生, 石田行知 (文京学院大). 横紋筋節構造の安定性と廃用性萎縮. 第1回物構研サイエンスフェスタ. つくば, 3月.
- 11) 渡辺 賢, 石田行知 (文京学院大), 田口美香,

竹森 重, 中原直哉, 山口眞紀, 横溝駿矢 (東海大), 木村雅子. ミオシン阻害薬による平滑筋フィラメント配列の攪乱. 第1回物構研サイエンスフェスタ. つくば, 3月.

- 12) Yamaguchi M, Kimura M, Takemori S, Ohno T, Nakahara N, Yokomizo S (Tokai Univ), Yagi N (SPring-8). Mechanical and structural characteristics of cardiac muscle fibers with troponin-T mutant causing hypertrophic cardiomyopathy. 第90回日本生理学会大会. 東京, 3月. [J Physiol Sci 2013; 63(1): S123]
- 13) 大野哲生. ミオシンの金電極表面への吸着過程の粘弾性解析. 第6回 QCM 研究会. 東京, 8月.
- 14) Ohno T, Kimura M, Yamaguchi M, Takemori S. Spin-spin relaxation of ^1H NMR signals from myofibril suspension of rabbit skeletal muscle with or without ATP. 第90回日本生理学会大会. 東京, 3月. [J Physiol Sci 2013; 63(1): S274]
- 15) Yamazawa T, Oyamada H¹⁾, Maruyama T¹⁾, Nakano K¹⁾, Oguchi K¹⁾, Sakurai T¹⁾ (Showa Univ), Iino M (Univ Tokyo), Takemori S. Exploration of functional mutations of ryanodine receptor in malignant hyperthermia. 第86回日本薬理学会年会. 福岡, 3月. [J Pharmacol Sci 2013; 121(1): 152]
- 16) Yamazawa T, Oyamada H (Showa Univ), Maruyama T (Juntendo Univ), Iino M (Univ Tokyo), Takemori S. Identification of functional mutations of ryanodine receptor in malignant hyperthermia. 第90回日本生理学会大会. 東京, 2月. [J Physiol Sci 2013; 63(1): S200]
- 17) 山澤徳志子, 村山 尚 (順天堂大), 小山田英人 (昭和大), 飯野正光 (東京大), 竹森 重. 悪性高熱症におけるリアノジン受容体機能的変異の同定. 第129回成医会総会. 東京, 10月.
- 18) Nakahara N, Kimura M, Takemori S. Effects of polyethylene glycol on contactin in skinned skeletal muscle. 第90回日本生理学会大会. 東京, 2月. [J Physiol Sci 2013; 63(1): S275]
- 19) 山内秀樹, 竹森 重. ミオスタチンによる骨格筋代謝調節: 発育-運動モデルからの検証. 第129回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2012; 127(6): 252-3]
- 20) 山内秀樹, 竹田夕希, 鶴岡志乃, 湊久美子, 竹森 重. 運動負荷の骨密度増加作用に対する食事制限の影響. 第67回日本体力医学会. 岐阜, 9月. [体力科学 2012; 61(6): 59]

細胞生理学講座

教授: 南沢 享 循環生理・病態学
客員教授: 小西 真人 Mg^{2+} 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

教育・研究概要

I. 教育概要

2012年度に本講座は以下の課目を担当した。

医学科: 基礎医科学Ⅱ (循環器ユニット・泌尿器ユニット), 機能系実習 (生理学実習), 症候学演習, 研究室配属, 英語論文抄読演習

看護学科: 解剖生理学Ⅲ

看護専門学校 (慈恵看護専門学校): 解剖生理学 講義

II. 研究概要

1. サルコメア収縮機構の解明

1) 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。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, それぞれのマウスの左心室から直径約 $100\mu\text{m}$ 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, トロポニン複合体入れ替え実験や細いフィラメントの協同性に影響を及ぼす試薬を使った実験を行った。その結果, 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, スターリング効果が減弱していることを明らかにした。

2) 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・弛緩の機序解明研究において, *in vivo* 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 vivo* 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。先ず,

α -actinin-GFP を発現する組換えアデノウイルスをラットまたはマウスに投与し、共焦点顕微鏡を用いて単一サルコメアの動きを観察した（カメラ速度 100fps）。その結果、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 $0.3\mu\text{m}$ のバラツキがあることがわかった。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。加えて、心臓の拍動による Z 軸方向のプレを軽減するために、対物レンズアクチュエータを使用して、Z 方向に $1\mu\text{m}$ 毎に心拍数サイクルのサルコメア動態を記録し、焦点面の画像を再構成することにより、心拍および呼吸器由来の振動の影響を排除する方法を確立した。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。

3) 小動物心臓における Ca^{2+} イメージング

本研究では、心臓（左心室）における心筋細胞内の Ca^{2+} の動きを高精度で直接観察することにより、*in vivo* において心筋の興奮収縮連関がどのように生じているのかを探った。 Ca^{2+} 蛍光指示薬を用いて、麻酔したマウスの心臓における Ca^{2+} の直接観察を試みたが、心臓自体の動きが激しく、それを凌駕する蛍光強度の変化を観察できなかった。そこで、摘出後に灌流した心臓の表面から細胞内 Ca^{2+} 動態を観察し、アクトミオシン ATPase 阻害薬 (BDM) 存在下で心筋細胞内 Ca^{2+} トランジェントを捉えることに成功した。摘出心臓において、心筋組織内の複数の細胞からランダムな Ca^{2+} ウェーブが観察され、そこに外部電極から電気刺激（強制振動）を与えると刺激に同調した細胞内 Ca^{2+} の上昇（ Ca^{2+} トランジェント）が観察された。また Ca^{2+} 蛍光試薬の導入時および観察時の温度差が *in vivo* での Ca^{2+} 観察を困難にする原因の一つであることを突き止めた。*In vivo* における心筋細胞内 Ca^{2+} イメージングは、正常状態のみならず病態における興奮収縮連関の分子メカニズムを明らかにするものと考えられる。

4) 幼若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

心筋の発生張力はサルコメア長に依存して大きく変化する。このため、心筋細胞内においてサルコメア長と細胞内 Ca^{2+} 濃度を高空間・時間分解能で同時に計測する技術を確立することは非常に重要であ

る。本研究において我々は、ラットの幼若心筋細胞の Z 線 (α アクチニン) に GFP を発現させ、興奮収縮連関におけるサルコメアの運動を nm の精度で計測することのできる実験系を構築した。そこで先ず、この実験系を用いることによってサルコメアの自励振動現象 (SPOC) の解析を行った。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。電気刺激や薬物を使った実験により、本研究において開発した幼若心筋細胞の実験系は心筋興奮収縮連関の解析に幅広く応用可能であるとわかった。

2. 心臓リモデリング・線維化を促す病態解明

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。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、肺動脈絞扼術による圧負荷右室肥大乳頭筋モデルを用いて、線維化の有無と細胞内 Ca^{2+} トランジェント時間の延長が一致することが明らかになった。免疫組織染色にて、線維化心筋では介入板でのコネキシン 43 の集積が消失していることが認められた。一方で線維化心筋では収縮張力の減弱を起こすことが明らかになった。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 Ca^{2+} を中心とした興奮収縮連関を破壊させていることを示唆している。本モデルは線維化の進展が非常に明瞭であることから、今後は線維化決定因子・バイオマーカーの同定を目指している。本研究は本学小児科循環器グループとの共同研究の成果である。

3. 心筋筋小胞体機能の制御機構の解明

心機能を維持する上で、心筋筋小胞体を介した Ca^{2+} 調節は中心的な役割を担う。我々は心筋筋小胞体 Ca^{2+} 再取り込みを制御する筋小胞体 Ca^{2+} ATPase (SERCA2) 活性調節機構を調べることによって、心不全等の病態解明・治療応用を目指している。2012 年度は筋小胞体内にあって、SERCA2 と相互作用をもつ Ca^{2+} 結合タンパク質 sarcalumenin について、ノックアウトマウスを使った解析を行った。その結果、sarcalumenin は加齢に伴う SERCA2 活性低下を抑制する役割があることが判明した。本研究は京都大学竹島研究室との共同研究の成果である。

4. 大血管の発生と機能獲得・維持の機序解明

1) 動脈管閉鎖機序の解明

動脈管は肺動脈から大動脈へ血液をバイパスする胎生期特有の大血管である。我々は動脈管が生後に閉鎖する機序、特に血管の構造変化をきたす分子機序について、ラット胎仔、ニワトリ胚を用いて検討した。thromboxane A₂は血小板の凝集や、血管壁の収縮を引き起こすエイコサノイドであり、その受容体 TP の動脈管閉鎖への作用を検討した。TP 特異的刺激性薬や阻害剤を使ったラット動物実験において、動脈管は TP 特異的刺激性薬に感受性が高く、他の血管収縮を来さない少量の TP 特異的刺激性薬においても強い収縮が得られることが判明した。

2) 大動脈弾性線維形成・維持の機序解明

大動脈は弾性を有することで、末梢組織まで一定量の血液を送ることが可能であり、弾性線維の劣化は動脈硬化や大動脈瘤などの疾病を生じる。我々はプロスタグランジン E の特異的受容体のひとつ EP₄ が、大動脈瘤の病態進行に深く関与しており、EP₄ 刺激を遮断することで大動脈瘤の発症を予防することが可能であることをマウス・ラット動物実験によって明らかにした。

以上、1)、2)の研究は横浜市立大学石川研究室との共同研究の成果である。

「点検・評価」

2012年度は講座担当教授の交代が5月に行われた。他の教員スタッフによって、これまで築かれてきた教育・研究体制を維持しつつ、教室のさらなる発展・充実をめざすため、新たな可能性を探る1年となった。

1. 教育

基本的には2011年まで行われていた教育方針を踏襲し、生理学実習において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た。一部の実習項目において、学生数が集中し、効率よく実習がなされていない危惧があったため、2013年度には学生のグループ分けやローテーションの方法に工夫する必要がある。また、講義が完了していない実習項目においては、内容を十分に理解しないまま、受動的に実習を行う学生がみられることから、如何に講義と実習の連携をとってゆくかが課題と考えられた。

研究室配属は宇宙航空医学研究室との合同指導を取り入れ、10名の学生を指導した。6週間で個々の学生に研究テーマを持たせて取り組ませるととも

に、10名全員の学生に対し、各教員によるキャリア形成のためのセミナーや配属開始と終了時に研究プレゼンテーションを行わせるなど、新たな試みも取り入れた。研究現場に直接触れる研究室配属はリサーチマインドを早い段階で身につけさせるために有効な科目であり、学生からも好評を得ていた。

2. 研究

講座担当教授の交代により研究体制はより複合化した。従来の本講座伝統である心筋・骨格筋収縮機序を筋原線維・カルシウム制御から観察する研究を、分子レベルから生体レベルまでより広汎に観察する研究体制へと強化してゆくとともに、心血管発生や機能・構造発達の視点も取り入れた研究活動が新たに展開された。各教員が自身の研究テーマにおける独自性を保ちつつ、相互連携を図って、協力的・補完的に研究活動を行うことが、各自の研究内容を高めるために必要不可欠である。

講座内での複合化とともに、各教員が独自で連携する学内外での共同研究が活発化して、多くの人的交流が生まれている。その一環として、本講座主催の「心血管研究の最前線セミナー」を6回開催し、国内外から計8名の外部講師が講演を行った。さらに海外(中国)や早稲田大学・創価大学など他大学からの研究者・学生を多く受け入れることで、マンパワーの底上げが図られた。

新たな研究テーマの展開のため、講座内研究施設・居室のリノベーション・設備の拡充が行われ、講座教員・職員の協力のもと、2012年末までにはほぼ不自由なく、研究活動が行える体制を整えることが出来た。研究内容の広がりとともに実験スペースの確保などが今後の課題となり得るが、共同利用スペースなどの有効活用などで現時点では対応可能である。

2012年度は文科省科研費などの獲得によって、資金面では比較的安定した研究活動を行うことが出来た。しかし、研究内容の高度化・緻密化に伴い、支出の増大、測定機器など研究機材をさらに整える必要性などがあり、今後、外部資金の獲得を一層目指してゆく必要がある。

研究活動の成果として、2012年は原著英文論文7編、総説2編、学会報告53編を発信することが出来た。しかし、学会報告の数が論文に反映できていないこと、原著論文をより高いレベルの雑誌に掲載してゆく必要があることなどが、今後の課題として残った。

3. その他

受賞：照井貴子先生(麻醉科)が日本生理学会入

澤宏・彩記念若手研究奨励賞, 宇高 潤先生(整形外科から再派遣)が東京慈恵会医科大学大学院優秀論文賞, 井上天宏先生(心臓外科から再派遣)が東京慈恵会医科大学第129回成医会優秀ポスター賞を, 福田准教授との共同研究によって受賞した。

講座の活動を学内外に広く知ってもらうことも大学機関の責務と考え, 講座独自のホームページを開設した。内容の充実や適宜更新などが今後の課題である。

医学教育の啓蒙(アウトリーチ)活動も重要な課題である。しかし, 2012年度においては取り組む事が出来なかった事を反省し, 2013年度に講座内で議論し, 方針を決めてゆく必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Jiao Q, Takeshima H (Kyoto Univ), Ishikawa Y (Yokohama City Univ), Minamisawa S. Sarcalumenin plays a critical role in age-related cardiac dysfunction due to decreases in SERCA2a expression and activity. *Cell Calcium* 2012; 51(1) : 31-9.
 - 2) Yokoyama U¹⁾, Ishiwata R¹⁾, Jin MH¹⁾, Kato Y¹⁾, Suzuki O¹⁾, Jin H¹⁾, Ichikawa Y¹⁾, Kumagaya S¹⁾, Katayama Y¹⁾, Fujita T¹⁾, Okumura S¹⁾, Sato M¹⁾, Sugimoto Y (Kumamoto Univ), Aoki H (Kurume Univ), Suzuki S¹⁾, Masuda M¹⁾, Minamisawa S, Ishikawa Y¹⁾(¹Yokohama City Univ). Inhibition of EP4 signaling attenuates aortic aneurysm formation. *PLoS One* 2012; 7(5) : e36724.
 - 3) Yokota T¹⁾, Aida T¹⁾(¹Waseda Univ), Ichikawa Y (Yokohama City Univ), Fujita T, Yokoyama U, Minamisawa S. Low-dose thromboxane A2 receptor stimulation promotes closure of the rat ductus arteriosus with minimal adverse effects. *Pediatr Res* 2012; 72(2) : 129-36.
 - 4) Aoyagi T¹⁾, Kusakari Y, Xiao CY²⁾, Inouye BT¹⁾, Takahashi M²⁾, Scherrer-Crosbie M²⁾, Rosenzweig A²⁾, Hara K (Kobe Univ), Matsui T^{1,2)}(¹Univ Hawaii, ²Harvard Medical School). Cardiac mTOR protects the heart against ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 303(1) : H75-85.
- ### II. 総説
- 1) Kobirumaki-Shimozawa F, Oyama K, Serizawa T¹⁾, Mizuno A, Kagemoto T, Shimozawa T (Tokyo Univ), Ishiwata S¹⁾(¹Waseda Univ), Kurihara S, Fukuda N. Sarcomere imaging by quantum dots for the study of cardiac muscle physiology. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012 : 313814.
 - 2) 横山詩子¹⁾, 石渡 遼²⁾, 大島登志男²⁾(²早大), 南沢 享, 石川義弘¹⁾(¹横浜市大). 三次元血管モデルを用いた動脈硬化性疾患の機序解明. *科学と工業* 2012; 86(9) : 329-35.
 - 3) 宇高 潤, 福田紀男, 栗原 敏, 丸毛啓史. 筋萎縮に伴うサルコメアの質的变化. *Bone Joint Nerve* 2013; 3(1) : 33-8.
- ### III. 学会発表
- 1) Jiao Q, Sanbe A (Iwate Med Univ), Minamisawa S. Overexpression of R120G $\alpha\beta$ -Crystallin causes cardiac arrhythmias, reduced heart rate variability, alteration in the expression of Ca²⁺ handling proteins and ER stress in mice. 89th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. Matsumoto, Mar.
 - 2) Liu N¹⁾, Yokota T¹⁾, Maekawa S¹⁾, Yokoyama U (Yokohama City Univ), Kato T¹⁾(¹Waseda Univ), Minamisawa S. The endothelial cells of ductus arteriosus have a unique gene profile to control vascular morphology. *Experimental Biology* 2012. San Diego, Apr.
 - 3) 梶村いちげ, 横山詩子¹⁾, 石川義弘¹⁾(¹横浜市大), 南沢 享. ラット動脈管リモデリングにおける prostaglandin E2- Nuclear Factor kappa B 経路の活性化. 第48回日本小児循環器学会総会・学術集会. 京都, 7月.
 - 4) Shimura D, Nakai G, Jiao Q, Kashiwakura K, Endo K, Soga T, Goda N, Minamisawa S. Metabolomic profiling of the heart reveals chamber-specific metabolite patterns. *New Frontiers of Metabolism Research in Biomedical Sciences*. Tokyo, Sept.
 - 5) Ohmori E, Minamisawa S, Goda N (Waseda Univ). Histological and genetic analyses of remodeling in chick ductus arteriosus. 第20回日本血管生物医学学会学術集会. 徳島, 12月.
 - 6) 福田紀男. マウス *in vivo* の心臓内筋節の動きを観る. 分子モーター討論会. 東京, 6月.
 - 7) Mizuno A, Kobirumaki-Shimozawa F, Oyama K, Terui T, Hirokawa E, Simozawa T, Ishiwata S, Fukuda N. Real-time measurement of sarcomere length in the mouse heart *in vivo* by using α -actinin-GFP. 第50回日本生物物理学会年会. 名古屋, 9月.
 - 8) Kusakari Y, Urashima T, Kurihara S, Minamisawa S. Estimation of E-C coupling in cardiac papillary muscle with fibrosis. 29th Annual Meeting of the International Society for Heart Research Japanese Section. Fukuoka, Oct.

- 9) Akaike T, Lu G¹⁾, Wang Y¹⁾, Ruan H¹⁾(¹UCLA). A novel protein phosphatase exacerbates myocytes death and represses cardiac contractility under stress. American Heart Association Scientific Sessions 2012. Los Angeles, Nov. [Circ Res 2012; 111: e379-87]
- 10) Akaike T, Lu G¹⁾, Wang Y¹⁾, Ruan H¹⁾(¹UCLA). Protein phosphatase 2Ce is a novel phospholamban phosphatase that exacerbates cell death. Basic Cardiovascular Sciences 2012 Scientific Sessions. New Orleans, July. [Circ Res 2012; 111: A190]
- 11) Kusakari Y, Urashima T, Minamisawa S, Kurihara S. Impairment of E-C coupling in cardiac papillary muscle with fibrosis. 第90回日本生理学会大会. 東京, 3月. [J Physiol Sci 2013; 63(Suppl.1): S176]
- 12) Iwai K¹⁾, Nagasawa K¹⁾, Kato T¹⁾(¹Waseda Univ), Minamisawa S. Nov/CCN3 is a novel prostaglandin E2-induced secreted protein of the ductus arteriosus. American Society for Cell Biology Annual Meeting. San Francisco, Dec.
- 13) Aida T (Waseda Univ), Yokoyama U (Yokohama City Univ), Minamisawa S. Mechanical stretch promotes elastic fiber formation in rat aortic smooth muscle cells. American Society for Cell Biology Annual Meeting. San Francisco, Dec.
- 14) Shiraishi R¹⁾, Yokota T¹⁾(¹Waseda Univ), Minamisawa S. Stimulation of thromboxane A2 receptor induced the vascular remodeling of the rat ductus arteriosus. 第20回日本血管生物医学会学術集会. 徳島, 12月.
- 15) 小比類巻生, 大山廣太郎¹⁾, 水野紅理¹⁾, 照井貴子, 下澤東吾(学習院大), 石渡信一¹⁾(¹早大), 栗原 敏, 福田紀男. Real-time imaging of single sarcomere in the mouse heart *in vivo*. 第90回日本生理学会大会. 東京, 3月.
- 16) 井上天宏, 下澤 生, 藤井輝之, 草刈洋一郎, 本郷賢一, 照井貴子, 大槻磐男, 栗原 敏, 南沢 享, 福田紀男. 欠失変異トロポニンTによる拡張型心筋症マウスを用いたFrank-Starling機構減弱の分子メカニズム. 第129回成医会総会. 東京, 10月.
- 17) Nakai G, Shimura D, Jiao Q, Kashikura K¹⁾, Endo K¹⁾, Soga T¹⁾(¹Keio Univ), Goda N (Waseda Univ), Minamisawa S. Heart metabolic analysis in mice with monocrotaline-induced heart failure. 第35回心筋代謝研究会. 東京, 7月.
- 18) Shimura D, Nakai G, Jiao Q, Kashikura K¹⁾, Endo K¹⁾, Soga T¹⁾(¹Keio Univ), Goda N (Waseda Univ), Minamisawa S. The manner of metabolism is different between the atrium and the ventricle. Experimental Biology 2012. San Diego, Apr.
- 19) Yokota T¹⁾, Aida T¹⁾, Shiraishi R¹⁾(¹Waseda Univ), Ichikawa Y²⁾, Fujita T²⁾, Yokoyama U²⁾(²Yokohama City Univ), Minamisawa S. A stimulation of thromboxane A2 receptor induced the constriction and remodeling of the ductus arteriosus in the rat. Experimental Biology 2012. San Diego, Apr.
- 20) Hsieh YE¹⁾, Liu N¹⁾, Yokota T¹⁾(¹Waseda Univ), Jiao Q, Minamisawa S. Prostaglandin receptor EP4 may play a role in elastin distribution of patent ductus arteriosus in Brown-Norway rat. 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar.

IV. 著 書

- 1) Minamisawa S, Yokoyama U. Chapter 3: Recent advances concerning the molecular mechanism of patent ductus arteriosus. In: Rao PS, editor. Congenital heart disease: Selected aspects. Rijeka: InTech, 2012. p.85-96.
- 2) 南沢 享. I. 基礎編 7. 遺伝子工学の基礎. 早稲田大学先進理工学部生命医科学科編. 生命科学概論: 環境・エネルギーから医療まで. 東京: 朝倉書店, 2012. p.61-74.

生 化 学 講 座

教授：吉田 清嗣 分子腫瘍学，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. DYRK2による細胞周期制御とその破綻による発癌機構

c-Junとc-Mycは細胞周期G1/S期の進行に重要な転写因子である。c-Junとc-Mycの発現は細胞周期を通して厳しく制御されており，その制御機構の破綻は癌化を引き起こすと考えられている。c-Junとc-MycはS期を過ぎるとすみやかに分解されるが，この分解にはリン酸化やユビキチン化などの翻訳後修飾が関わっていると考えられている。本年度，我々はDYRK2キナーゼがGSK3 β キナーゼと共にc-Junとc-Mycの分解を引き起こすことを明らかにした。DYRK2キナーゼをノックダウンした癌細胞では，上記の分解機構の破綻によるc-Junとc-Mycの高発現が生じ，腫瘍形成能が上昇することが明らかとなった。また，臨床検体を用いた病理解析によると，DYRK2キナーゼは浸潤性乳管癌組織で発現が低下していることが判明した。そして，同検体でc-Junとc-Mycの発現上昇が認められた。これらの結果より，DYRK2キナーゼの発現の低下は腫瘍化を引き起こすことが示唆された。

2. プロテアソーム阻害剤耐性細胞の上皮間葉転換誘発機構の解明とその治療法の確立

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に対して耐性を獲得することで転写抑制因子ZEB1発現誘導を介してE-Cadherinの発現が消失した。また，この発現調節系にはdual specificity protein phosphatase 6 (DUSP6)の関与が確認された。

3. 癌細胞膜表面高発現糖タンパク質CD147を標的とした高分子ミセルによる化学療法の検討

高分子ミセルに抗CD147抗体(aCD147ab)を標識しGSH-DXRを内封したミセル製剤は，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に特異的，かつ有効な抗腫瘍効果を示したので，担がんマウスでの*in vivo*治療効果検討の準備を進めている。

4. ヒト高分化型肝細胞癌株を用いたフィブリノーゲンの産生

2種類の無血清培地(ASF104N, IS-RPMI)とラジアルフロー型バイオリアクターを組み合わせたFLC-7細胞の培養系を至適化することで効率的で経済的なフィブリノーゲン産生システムを確立した。安全なフィブリノーゲン製剤開発への応用が期待される。

II. 生体内ユビキチン化蛋白質の生物学的研究

1. カドミウムによる細胞毒性の機序解明

近位尿管由来HK-2細胞と選択的タンパク分解系に作用する各種薬剤を用いて，カドミウムの細胞毒性に対する作用を解析した。その結果，ユビキチン-プロテアソーム系がカドミウムの細胞毒性に対する保護作用を担うことが強く示唆された。

2. 絶望行動に関与する脱ユビキチン化酵素USP46の研究

ユビキチン特異的プロテアーゼ(USP)は脱ユビキチン化酵素であり，特定の標的タンパク質からユビキチンを切り離すことでそのタンパク質の安定性や局在を調節する，ユビキチン-プロテアソーム系の調節因子である。近年，マウスの尾懸垂実験によるスクリーニングから無動行動を起こさないCSマウスが見出され，その異常行動の原因遺伝子がUSP46の変異体をコードしていることが明らかになった。CSマウスのUSP46遺伝子には3塩基の欠失が存在し，その結果，タンパク質では92番目のアミノ酸であるリジンが欠失する。このアミノ酸の欠失がUSP46の酵素活性に及ぼす影響は不明であるため，我々はその酵素活性測定系の構築を目的として，哺乳類細胞でのUSP46タンパク質の安定発現系を作成した。HeLa細胞内で安定的に発現したUSP46のタンパク質量を他の培養細胞と比較したところ，その発現量はHEK293細胞の内在性USP46に及ばないことが明らかとなった。このことから，我々はUSP46が他のパートナータンパク質と脱ユビキチン化酵素複合体を形成することで安定に存在し，単独の発現では不安定であると考えた。この仮説をもとに，既知のUSP46結合タンパク質の中からUSP46タンパク質を安定化するものを検索したところ，USP12-WDR48脱ユビキチン化酵素複合体のサブユニットとして同定されていたWDR20がUSP46安定化因子として機能していることが明らかになった。

「点検・評価」

1. 研究

本年度より講座担当教授として吉田清嗣が着任し、発がん機構の解明とがん治療への応用を主たる研究テーマとする講座へとリニューアルされた。一方これまでに講座で行われてきた研究も引き続き進行しており、新規と既存の研究課題が有機的に連携することで、相乗効果が期待される。特記すべき事項としては、まずDYRK2キナーゼの機能解析から、新たな癌の浸潤・進展機構が解明され、癌治療の標的分子となる可能性を提示することができた。また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、高産生系の確立が期待されている。また多剤耐性をクリアー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。

2. 教育

主に医学科2年生そして3年生の一部の教育に携わっている。2年生前期の基礎医科学I「分子から生命へ」では、講義・演習・実習を分子生物学講座と密接に連携しながら担当している。演習や実習では、少人数による「議論を通じて考えて理解する」能動的な学習を促すよう周到な準備のもと実施しており、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いると考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Suzuki K, Dashzeveg N, Lu ZG, Taira N, Miki Y, Yoshida K. Programmed cell death 6, a novel p53-responsive gene, targets to the nucleus in the apoptotic response to DNA damage. *Cancer Sci* 2012; 103(10): 1788-94.
- 2) Ueda K, Yamada K, Kiyokawa T, Iida Y, Nagata C, Hamada T, Saito M, Aoki K, Yanaihara N, Takakura S, Okamoto A, Ochiai K, Ohkawa K, Tanaka T. Pilot study of CD147 protein expression in epithelial ovarian cancer using monoclonal antibody 12C3. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38(9): 1211-9.

II. 総説

- 1) Taira N, Yoshida K. Post-translational modifications of p53 tumor suppressor: determinants of its functional targets. *Histol Histopathol* 2012; 27(4): 437-43.
- 2) 平 直江, 吉田清嗣. *Current Topics: 抗腫瘍性キ*

ナーゼによる細胞周期制御とがんの進展. *実験医* 2012; 30(11): 1786-9.

III. 学会発表

- 1) 平 直江, 三本 麗, 倉田盛人, 北川昌伸, 三木義男, 吉田清嗣. DYRK2の発現欠失によるc-Jun/c-Mycの制御異常は細胞の腫瘍化を引き起こす. 第71回日本癌学会学術総会. 札幌, 9月.
- 2) 朝倉 正, 横山昌幸, 白石貢一, 青木勝彦, 大川 清, 吉田清嗣. 癌細胞に高発現の膜タンパク質CD147を標的とした新規ミセルによる化学療法の見直し. 第71回日本癌学会学術総会. 札幌, 9月.
- 3) 三本 麗, 山口乃里子, 平 直江, 鷹橋浩幸, 三木義男, 吉田清嗣. DYRK2はsnailをリン酸化し乳がんの浸潤・転移を制御する. 第71回日本癌学会学術総会. 札幌, 9月.
- 4) ダシゼウエグ・ヌルマ, 木村純子, 平 直江, 三木義男, 吉田清嗣. The comprehensive search of p53 target genes that promote apoptosis. 第71回日本癌学会学術総会. 札幌, 9月.
- 5) 松本倫典, 松浦知和, 青木勝彦, 矢永勝彦, 大川 清, 吉田清嗣, 高田耕司. ヒト高分化型肝細胞癌株を用いたフィブリノーゲンの効率的産生システムの検討. 第85回日本生化学会大会. 福岡, 12月.
- 6) 高田耕司, 湯川豊一, 青木勝彦, 吉田清嗣. カドミウムの細胞毒性に対するユビキチン-プロテアソーム系の保護作用. 第85回日本生化学会大会. 福岡, 12月.
- 7) 青木勝彦, 宮野千草, 梅村翔也, 朝倉 正, 吉田清嗣, 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と相互作用するタンパク質の検索. 第85回日本生化学会大会. 福岡, 12月.
- 8) Mimoto R, Imawari Y, Kamio M, Kato K, Nogi H, Toriumi Y, Takeyama H, Yoshida K, Uchida K. DYRK2 regulates breast cancer invasion via Snail/E-cadherin pathway. *CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium*. San Antonio, Dec.
- 9) Yoshida K. DYRK2 phosphorylation of c-Jun/c-Myc controls tumor progression by monitoring G1/S transition. *1st International Symposium on Protein Modifications in Pathogenic Dysregulation of Signaling*. Tokyo, Feb.
- 10) Taira N, Miki Y, Yoshida K. Identification of a novel mechanism for apoptosis and microRNA metabolism in response to genotoxic stress. *9th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association*. Maui, Feb.
- 11) Dashzeveg N, Taira N, Miki Y, Yoshida K. The comprehensive study for the target genes of the Ser-

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，スベルミジン，スベルミン）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た。c-MYCは低酸素（ $< 1\% O_2$ ）・低栄養（グルコースフリー）環境下において，通常培養時より速やかに分解されることが報告されている。そこでこの条件下においてsiRNAによるAZ2のノックダウンによりc-MYCの分解が阻害されるかを解析したところ，明らかなc-MYC分解の抑制が確認された。またこの低酸素および低栄養環境においてAZ2のフレームシフトが促進していることが確認された。c-MYCは核質だけでなく核小体にも局在しリボソームRNA遺伝子の転写を促進していることが知られている。c-MYCの核小体局在はプロテアソーム阻害剤存在下で確認できる。そこで同条件下でAZ2の局在を蛍光抗体を用いて解析したところ，明らかな核小体局在を示した。さらにAZ2とc-Mycは核小体に共局在することが確認された。このことからAZ2は核質だけでなく核小体においてもc-MYCと相互作用していることが明らかになった。

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 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) 遺伝子を挿入したコンストラクトでは、培養細胞においてポリアミン応答性を示した。本年度は、2種類の蛍光タンパク質の蛍光強度比によってポリアミンの濃度を検出する系の確立を目指し、蛍光タンパク質 ECFP を N 末端で発現するように AZ1 の N 末端の前に、蛍光タンパク質 Keima-Red をフレームシフト後の産物で発現するように AZ1 の C 末端に融合させた発現コンストラクトを構築した。しかしこのコンストラクトではポリアミン応答性が見られなかった。現在、1種類の蛍光タンパク質のコンストラクトで研究を進めるか検討中である。

III. AZI ノックアウトマウスにおける胎仔肝組織中の造血幹細胞の機能

多能性造血前駆細胞 (MPP) は造血幹細胞 (HSC) の非対称分裂によって生じる。AZI ノックアウトマウスでは全身のポリアミンの増加に伴い胎仔肝臓 (FL) 中の MPP 数が減少し、重篤な貧血や胎生致死が生じることを見出してきた。本年度は、致死量の放射線を照射したレシピエントマウスに胎生 14 日の FL 細胞を移植し、造血幹細胞 (HSC) の長期再構築能を評価した。その結果 AZI^{-/-}FL の HSC あたりの造血幹細胞活性は野生型に比べて低いことが明らかとなり、これが MPP 数の減少をもたらしたと推察された。また、HSC の維持や分裂には周囲の微小環境 (ニッチ) も重要であるが、MPP 数の減少は HSC に内在する性質によるものであることも判明した。

IV. ポリアミンにより異なる調節を受ける Azin1 転写産物

ポリアミンを正方向に調節する Azin1 は、増殖刺激によって誘導され、ポリアミンによりフィードバック制御を受ける。我々はこれまでに選択的スプライシングと選択的転写開始点によって生じる多種の Azin1 転写産物を明らかにしてきた。本年度は、その一つである未成熟終止コドン (PTC) を持ち、C 末端欠損 Azin1 タンパクをコードする Azin1-X

mRNA が NMD (nonsense-mediated mRNA decay) の標的となることを明らかにした。次に、ポリアミン合成阻害剤である DFMO はキャノニカルな転写開始点からの全長 Azin1 の転写と全長 Azin1 mRNA/Azin1-X mRNA 比を増加させるのに対して、ポリアミンは逆に減少させることを明らかにした。以上の結果から、ポリアミンは Azin1 の発現を少なくとも新規な 2 段階、すなわち、転写とスプライシングアクセプターサイトの選択の段階で調節することが明らかになった。この両段階での調節はいずれも活性化型である全長の Azin1 タンパク質をコードする mRNA の発現量に影響する可能性が示唆される。

V. 安定同位体を用いたポリアミンに関する研究

我々は AZ2 の相互作用分子の一つとして ATP クエン酸リアーゼ (ACLY) を同定し、細胞内で AZ2 と共発現させるとその局在が細胞質から一部核に移行することを見出した。現在、安定同位体 (¹³C ラベルのクエン酸) を用いて ACLY 活性における AZ2 の影響を調べているところである。さらに、上記 IV で示したような Azin1 のバリエーションによる細胞内ポリアミン量調整への影響を調べるため、安定同位体ラベルしたポリアミンの代謝基質 (オルニチン) を用いて LC-MS/MS 解析でポリアミン Flux を調べる系を構築している。また、LC-MS/MS でのサンプル夾雑物による定量性への影響を排除するため、内部スタンダードとして安定同位体ポリアミンを用いた絶対的定量系の確立を進めている。

VI. スペルミン結合アプタマーの結合領域の解明

RNA アプタマーは標的分子と強い親和性を持つ機能性 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。我々はポリアミン結合アプタマーを用いたがん診断ツールの開発とポリアミンの結合配列/モチーフの解明を行っている。昨年までに取得されているスペルミン結合アプタマーでは、ステム構造中のバルジ領域とそれに隣接する 4 塩基対からなるステム領域とが協調してスペルミンの結合活性を持つことが分かった。また、バルジ構造をはさんだ 5 塩基対からなるステム領域も結合活性を持つことが分かった。これらはそれぞれ単独よりも 2 つの領域がともに存在することで強い結合活性を示した。塩基対合を置換した変異アプタマーの解析から、これら 2 つの領域は協調的に働くことでスペ

ルミンに対して強い親和性を与えていることが分かった。このことから、RNAの離れた領域が立体的に近接するような構造を取ってスベルミン結合部位を形成しているモデルが考えられた。

Ⅶ. 卵巣明細胞腺癌における発癌分子機構の解明

日本人に比較的高頻度であり治療抵抗性の卵巣明細胞腺癌 (CCC) は、17q21-24 の増幅が約 40 % 見られる。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る。他の癌種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、17q21-24 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 が知られている。実際に 17q21-24 領域の増幅を認めた症例で調べてみると、一部で miR-21 の高発現と PTEN 発現低下が確認された。また、CCC の細胞株 RMG II 細胞において、miR-21 発現抑制により PTEN mRNA 及び PTEN タンパクの発現亢進、細胞増殖能抑制を認めたが、浸潤能に変化は認められなかった。また luciferase assay により PTEN が miR-21 のターゲット遺伝子であることを確認した。以上のことから CCC では miR-21 が発癌の有効なドライバー遺伝子であると考えられた。

「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。講義では丸暗記の学習でなく、学生がより論理的に内容を理解、学習するように促し、講義中での学習課題の積極的な提示や試験における論述問題の増加を試みた。実習では本年度より新たなテーマを導入し、これに伴い演習の内容を一部改変し、講義内容とも連携をはかり、学生がよりスムーズに学習内容を理解できるよう工夫した。また実習では、演習や実習の予習、実習中の議論を通して、学生が興味を持ち自発的に考えるように導いた。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内容を論理的に説明できることを確認し、それを評価するようにした。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進め、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。さらに、安定同位体を用いたポリアミン研究という新たなテーマも立ち上がり、今後の研究の広がりに期待が持てる。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) 小黒明広, 石倉雅治, 松藤千弥. スベルミン結合 RNA アプタマーのバルジ構造の重要性. 第 14 回日本 RNA 学会年会. 仙台, 7 月.
- 2) Murakami Y, Ohkido M, Takizawa H, Murai N, Matsufuji S. Multiple forms of mouse antizyme inhibitor 1 differentially regulated by polyamines. International Congress on "Polyamines Biological and Clinical Perspectives". Istanbul, Sept.
- 3) Oguro A, Matsufuji S. Identification of spermine binding RNA sequence/structure on anti-spermine aptamer. International Congress on "Polyamines Biological and Clinical Perspectives". Istanbul, Sept.
- 4) Ohkido M, Minamoto R, Matsufuji M. High level putrescine causes hematopoietic disturbance in adult mice. International Congress on "Polyamines Biological and Clinical Perspectives". Istanbul, Sept. [International Congress on "Polyamines Biological and Clinical Perspectives" Abstract Book 2012; 111]
- 5) 松藤千弥. アンチザイムの分子種特異的機能の探索. 第 129 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 6) 沼瑠李子, 大城戸真喜子, 松藤千弥. 尿毒物質ポリアミンの骨髄造血への影響. 第 129 回成医会総会. 東京, 10 月. [第 129 回成医会総会抄録集 2012: 7]
- 7) 小黒明広, 富田圭祐, 石倉雅治, 松藤千弥. RNA アプタマーの解析から明らかにされたスベルミンに結合する RNA 構造. 第 35 回日本分子生物学会年会. 福岡, 12 月.
- 8) 村井法之, 村上安子, 松藤千弥. アンチザイム 2 による c-Myc のユビキチン非依存的分解促進機構とその意義. 第 85 回日本生化学会大会. 福岡, 12 月.
- 9) 平田幸広, 村井法之, 松藤千弥. MicroRNA-21 overexpression through the 17q21-24 amplification regulates PTEN tumor suppressor gene expression in ovarian clear cell carcinoma. 第 85 回日本生化学会大会. 福岡, 12 月. [生化学 2012; 84(11): 123]
- 10) 大城戸真喜子, 原 孝彦 (都医学研), 松藤千弥.

アンチザイム1ノックアウトマウスにおける胎仔期造血幹細胞の評価. 日本ポリアミン学会第4回年会. 松島, 1月. [日本ポリアミン学会第4回大会研究発表プログラム2013:34]

- 11) 柳田明日美¹⁾, 藤枝裕大¹⁾, 小黒明広, 松藤千弥, 河合剛太¹⁾(¹千葉工大). スペルミンに結合するRNAアプタマーの結合様式のNMR法による解析. 日本ポリアミン学会第4回年会. 松島, 1月.
- 12) 村井法之, 村上安子, 松藤千弥. アンチザイム2によるc-Mycの分解促進機構とその意義. 日本ポリアミン学会第4回年会. 松島, 1月.
- 13) 村井法之. 動物細胞におけるポリアミン恒常性の維持機構—アンチザイムを中心に—. 日本農芸化学会2013年度大会. 仙台, 3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, セロトニン受容体を介するシナプス伝達修飾機構, さらにフェロモン受容に関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, 形態学的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, 哺乳類において長い吸気と短い呼気を

伴うことから、呼吸に関連した行動と信じられてきた。しかしながら、水生のカメ目、両生綱、および肺を有する空気呼吸魚は、あくびの間、決して喉頭口を開口しない。肺を欠くサメ類もあくび様行動を発現することが知られている。サメ類の‘あくび’は（第一鰓弓に由来すると考えられる）顎と残る鰓弓の伸展によって特徴づけられる。そこで、サメ類のあくびに類似した行動をより原始的な無顎類のヤツメウナギで探索した。ヤツメウナギは、水槽の壁を吸引するのを止めたとき、時に鰓弓と体の吻側部を伸展した。脊椎動物の‘あくび’は、鰓弓もしくは鰓弓由来の構造物の伸展運動として再定義されるかもしれない。

III. エンドゼピンに関する研究（大野裕治）

エンドゼピンは中枢神経系においてベンゾジアゼピン受容体に結合し、GABA-A受容体のGABAの結合を阻害し不安を引き起こす物質として知られている。このような細胞外での機能以外に我々は副腎皮質細胞内でエンドゼピンまたはその代謝産物が産生され、作用していることを発見した。ウシ副腎皮質細胞よりこのタンパク質をクローニングし、大腸菌に産生させたが、機能が発揮できないことがわかり、糖鎖結合等の翻訳後修飾が関与していることも考えられるので、ヒト胎児腎細胞由来のHEK293細胞に発現させその機能を検討したい。

IV. 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グルコルチコイド分泌に関する研究（西 晴久）

ヒト株化副腎皮質細胞のH295Rを用い、副腎皮質のグルコルチコイド分泌とプリン受容体～殊にP2Y1型プリン受容体（P2Y1R）～の機能について解析した。まずはH295RにおいてshRNA法を用いたP2Y1R mRNAのノックダウンを試み、P2Y1Rタンパクの発現レベルの定量から、同細胞のP2Y1R mRNAのノックダウンに成功したことが確かめられた。P2Y1RをノックダウンしたH295Rでは、P2Y1R選択性プリンアナログの2MeSATPによるグルコルチコイド分泌（GC分泌）が、ノックダウンしていないH295Rの場合と比較して有意に減弱した。これより、P2Y1RはGC分泌に関連することが示唆された。H295Rでは他の細胞外プリンのGC分泌能が著しく低い、その要因が細胞膜上のヌクレオチド分解酵素の作用にあるのか否かを確かめるため、H295Rの細胞外ヌクレオチダーゼ発現と細胞刺激実験条件下での細胞外ATPと

ADPの分解を調べた。その結果、同細胞において細胞外ヌクレオチダーゼの発現がmRNAおよびタンパクレベルで確認できた。一方で、ルシフェリノールシフェラーゼ活性測定、および放射性ヌクレオチドを用いた細胞外ヌクレオチド分解検出実験から、H295Rにおける細胞外ヌクレオチダーゼによる細胞外プリンの分解（代謝）は、GC分泌を阻害するほど急速ではないことがわかった。以上より、H295Rに発現するP2Y1Rは同細胞のGC分泌に関連していることが明らかとなった。

V. 橋核ニューロンの発火パターン（石川太郎）

大脳皮質からの感覚および運動の信号は脳幹の橋核を介して小脳へ送られる。この中継核である橋核の神経細胞におけるシナプス伝達と発火パターンの特徴を知るために、麻酔下ラットの橋核主細胞からホールセル記録を試みた。その結果、これらの細胞は4～5Hzのいわゆるシータ域帯の周期でバースト状のシナプス入力を受けていることが明らかとなり、さらにこれに伴って自発的な発火をしていることが判明した。

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A₁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. 大脳小脳連関における周期的活動の同期 (志牟田美佐)

大脳皮質からの信号は、小脳皮質顆粒細胞に到達しているが、顆粒細胞からの細胞内記録によりこれを精査した例はない。そこで、大脳皮質の体性感覚野の電場電位記録と同時に、小脳皮質顆粒細胞からホールセル電位固定法により単一細胞記録を行った。その結果、大脳皮質の活動と小脳へのシナプス入力とは同期性を持っていることが明らかになり、特にシータ域帯の周期的活動に同期が見られることが明らかになった。

「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、医学総論ⅠおよびⅡのコース責任者、医学総論Ⅰ演習およびⅡ演習のユニット責任者、基礎医科学Ⅰ・生体調節のしくみのユニット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 *Jikeikai Medical Journal* 編集委員長、東京慈恵会医科大学雑誌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

Ⅱ. 総説

- 1) Masino SA¹⁾, Kawamura M Jr, Ruskin DN¹⁾ (¹Trinity Coll.), Geiger JD (Univ. North Dakota),

Boison D (Legacy Res. Inst.). Purines and neuronal excitability: Links to the ketogenic diet. *Epilepsy Res* 2012; 100(3): 229-38.

- 2) Masino SA¹⁾, Kawamura M Jr, Cote JL¹⁾, Williams RB¹⁾, Ruskin DN¹⁾ (¹Trinity Coll.). Adenosine and autism: a spectrum of opportunities. *Neuropharmacology* 2013; 68: 116-21. Epub 2012 Aug 24.

Ⅲ. 学会発表

- 1) Kawamura M Jr. Metabolism and purinergic autocrine regulation. Purine 2012: Adenine Nucleosides and Nucleotides in Biomedicine ~Purinergic Signaling in New Strategy of Drug Discovery~. Fukuoka, May.
- 2) Momiyama T, Nishijo T. Serotonin-induced inhibition of IPSCs in basal forebrain cholinergic neurons of the rat. 8th FENS Forum of Neuroscience. Barcelona, July.
- 3) 西 晴久. ウシ副腎皮質束状層細胞におけるプリン受容体に関する研究. 日本動物学会第83回大会. 豊中, 9月.
- 4) 西條琢真, 初山俊彦. セロトニンはラットの前脳基底核においてコリン作動性ニューロンへのGABAも遊離を5-HT1B受容体を介して抑制する. 第35回日本神経科学大会. 名古屋, 9月. [Neurosci Res]
- 5) 佐藤朝子¹⁾, 初山俊彦, 笹岡俊邦¹⁾ (¹北里大). ドーパミンD1受容体欠損およびドーパミンD2受容体欠損マウスの運動量の詳細解析. 第35回日本神経科学大会. 名古屋, 9月. [Neurosci Res]
- 6) Ishikawa T, Shimuta M. *In vivo* firing pattern of neurons in the pontine nuclei. 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Nagoya, Sept.
- 7) 西條琢真, 初山俊彦. 前脳基底核アセチルコリン性ニューロンへのGABA遊離に対する5-HT1B受容体を介するシナプス前抑制. 第86回日本薬理学会年会. 福岡, 3月. [J Pharmacol Sci 2013; 121(Suppl.1): 135]
- 8) Nishi H. The effects of purinergic agonists on allergic degranulation in human-derived mast cell line, LAD2. 86th Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society. Fukuoka, Mar. [J Pharmacol Sci 2013; 121(Suppl.1): 196]
- 9) Kawamura M. Adenosine-mediated inhibition of excitatory transmission during ischemia at different temperatures in the hippocampus. 86th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society. Fukuoka, Mar.
- 10) 初山俊彦. 中枢神経系の構成と機能. 第90回日本生理学会大会. 東京, 3月.

- 11) Shimuta M, Ishikawa T. Periodic synaptic currents and their integration in neurons in the pontine nuclei. 90th Annual Meeting of the Physiology Society of Japan. Tokyo, Mar. [J Physiol Sci 2013; 63(Suppl.1) : 186]

IV. 著 書

- 1) 初山俊彦訳. 第三編. 中枢神経作用薬 10. 中枢神経興奮薬. 柳澤輝行 (東北大), 丸山 敬 (埼玉医大) 監訳. イラストレイテッド薬理学. 原書 5 版. 東京: 丸善, 2012. p.150-60.
- 2) Kawamura M Jr, Ruskin DN¹⁾. 4. Adenosine and autocrine metabolic regulation of neuronal activity. In: Masino S¹⁾ (Trinity Coll.), Boison D (Legacy Res. Inst.), editors. Adenosine: a key link between metabolism and brain activity. New York: Springer, 2012. p.71-85.
- 3) 石川太郎, 初山俊彦. 遅いシナプス後電位. 田中啓治¹⁾, 御子柴克彦¹⁾ (理化学研究所) 編集委員長. 脳科学辞典 (<http://bsd.neuroinf.jp/wiki/>). 2012.

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 (病院病理部へ出向中)	人体病理学: 診断病理, 軟部腫瘍, 産婦人科腫瘍
教 授: 酒田 昭彦 (病院病理部へ出向中)	人体病理学: 特に肝とリンパ網内系の病理
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 (病院病理部へ出向中)	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・膝・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
准教授: 野村 浩一 (病院病理部へ出向中)	人体病理学: 特に婦人科の病理
講 師: 金網友木子 (病院病理部へ出向中)	人体病理学: 腎生検組織を中心とした形態的解析
講 師: 原田 徹 (病院病理部へ出向中)	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: 特に肝癌, 肺癌
講 師: 小峯 多雅	人体病理学: 肝臓, 腎臓の三次元的構造解析

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) に関する研究

NASH の precirrhotic stage においてその組織傷害が時間の経過とともにどのように変化していくかについての研究を前年度までに行なってきた。この研究は 3 次元的に肝を観察することによって行った研究であるが、肝に惹起された線維化と血管の走行が如何に変化するかに注目した研究でありこの結果をまとめ雑誌に報告した。その要点は、中心静脈周囲におきた線維化が進展し、隣接する中心静脈周囲の線維化と統合し線維性架橋を形成する。これが肝全体にわたって進行すると、結果的に門脈域を囲むような線維化が形成されることになる。この stage においても中心静脈域と門脈域との線維性架橋は少

数箇所で見られるにすぎないが、これは門脈の血管構築が実質区間においても傷害が少なく、保たれているからと考えられた。経過中中心静脈周囲の線維化域には動脈が発達してくるが、これは明らかに門脈域の動脈に起源を持つことを見出した。

NASHにおける肝細胞のバルーニング変性は症例により発生その頻度にバラつきがあった。バルーニング変性は小葉中心域、線維化巣周縁で目立つだけでなく、小葉中心域-門脈域間線維性架橋域でも認められた。このことから、NASHにおける線維化の進展は、炎症に伴うものだけではなく、バルーニング変性に伴うものがあることが示唆された。NASHにおいては炎症性変化が比較的軽度で、散発性であることを考慮すると、線維化に先立ってバルーニング変性が起きることが線維化の機序として重要であると考えられた。

2. 肝炎ウイルス感染のない症例に発生する肝細胞癌 (NBNC 型 HCC) の背景肝に関する研究

NBNC 型 HCC の 36 例を用いて、HCC 部以外の肝の病変に関して既往歴や病理組織像を中心に検索した。その結果、アルコール多飲・NASH・肥満・糖尿病など生活習慣病の関与が指摘出来た一方で、肝線維症や肝硬変のように組織改変が強い病変、非特異的軽度肝傷害を有する病変、ほぼ正常な肝臓症例も多くみられた。すなわち、背景病変は多岐にわたることが判明した。

3. 肝細胞癌の発生・転移過程における PROM1 (CD133) タンパク質の発現の検討

ヒト胎児と成人の正常肝細胞あるいは非腫瘍性肝細胞において、PROM1 タンパク質が恒常的に発現していることが明らかになった。正常肝臓において発現している PROM1 タンパク質は、肝細胞が癌化する過程において、減弱または消失していた。PROM1 が本来の生理学的機能を喪失することにより、肝細胞癌が発生してくる可能性が高いと考えられた。一方、肝がん転移の過程においては、PROM1 には明らかな発現変化が認められなかった。したがって、PROM1 と癌転移とは直接的な因果関係はないと考えられた。

4. 閉塞性黄疸における増生細胆管の起源に関する研究

早期例 (発症 14 日まで) では、門脈域周辺に細胆管が出現し、一方で肝細胞索と、他方では時に既存の小葉間胆管と連続している。後期 (発症 14 日以降) では、細胆管は増生を続け線維化も加わる。古い細胆管は線維化域内に取り込まれ、既存の小葉

間胆管に類似してくる。これらの形態学的現象を踏まえ、CK7, Hepatocyte のマーカーにより免疫組織化学的に検討した。基本的に細胆管は CK7 陽性、肝細胞は hepatocyte 陽性であるが、時間の経過とともに、CK7, hepatocyte を共発現する肝細胞が増加し、hepatocyte 単独発現の幹細胞が混在する肝細胞索が目立つようになり、場所によってこの肝細胞索と増生細胆管の連続性が見られた。このことは、3 者間の密接な関係を示唆するものであり、肝細胞から、CK7, hepatocyte 共発現肝細胞を経て細胆管が形成されると考えられた。

II. 腎臓に関する研究

1. 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。

2. 腎の基本的構造解析として、著変を認めない 43 例の腎臓の剖検組織標本について形態学的解析を行い、腎臓の成長と経年変化について、動脈の太さと壁の厚さ、糸球体内容の変化に注目し検討した。その結果、動脈の内径は年齢とともに太くなり、動脈の外径はより大きくなること、糸球体毛細血管係蹄とメサングウム細胞は 10 歳以上では年とともに増加すること、腎重量が大きい例では単位面積当たりの保存糸球体数や尿管管数が少ないことを見出した。

III. 消化管に関する研究

1. 小型大腸癌におけるリンパ節転移危険因子について検討した。大腸 pSM 癌 203 病変、20mm 以下進行癌 62 病変を用いた。pSM 癌については、6 項目の危険因子 (肉眼的陥凹の有無、粘膜内増殖態度、SM 浸潤度、浸潤部組織型、簇出の有無、脈管侵襲) を設定し、多変量解析をおこなった。特に脈管侵襲については、免疫染色を行い正確に評価した。pSM 癌の最も重要な転移危険因子として取り上げられた項目は、D2-40, CD31, EVG 染色により評価した脈管侵襲であることを見出した。

IV. 泌尿生殖器に関する研究

1. 腎細胞癌

嚢胞状腎癌に関する検討を行った。腫瘍全体が嚢胞状であるものから、一部が嚢胞状であるものまでのスペクトラムがあることがわかった。特に嚢胞状の部が 50 % 以上である場合、転移例はなく、予後は極めて良好であることを見出した。両側性腎癌に関する検討では、当該 25 症例のうち、明らかに対側腎からの転移と考えられた例が 7 例、明らかに別

個に発生したと考えられる例が8例であった。骨形成を伴った腎細胞癌の報告を行った。改訂された腎癌取り扱い規約にそって所見をとり、症例の集積をしている。また特に病期分類に変更があったので、過去症例の再評価を行っている。

2. 前立腺癌について

臨床癌における pAKT と ERG の発現の関連を検討した。pAKT は日本人前立腺癌の約半数、ERG は約 25% に発現しており、その発現強度には逆相関が見られた。したがってこの2つの癌化経路は独立したものであることが示唆された。また ERG の発現は欧米人の約半数の頻度であることより、癌化経路に関して人種差があることが示唆された。前立腺ラテント癌に関する研究では、最近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、過去に蓄積されたラテント癌症例（1980年代）と比較検討した結果、癌の出現頻度は倍増し、ことに大型の癌が増加していることが判明した。

V. 産婦人科領域に関する研究

1. 妊孕性温存を目的とするホルモン療法（MPA療法）施行類内膜腺癌の病理学的検索を行った。治療により細胞異型の減弱、腺の分泌像、間質の脱落膜様変化などが観察されるが、腺管増殖の基本構造には変化が乏しかった。少数の症例では分娩まで至った。しかし、ホルモン療法後の癌の組織診断基準が確定していない点と療法の中止時期の決定等、今後検討すべき点が残された。

2. 絨毛性疾患における TSSC3 と p57 染色の診断的、組織発生の意義について検討した。

VI. 乳腺に関する研究

1. 良悪境界病変 191 例を集積し検討した。同一症例において、良性（過形成）～悪性（非浸潤性乳管癌）にまで至る観察者間の診断不一致があることが判明した。特に管内性病変で辺縁部のみに筋上皮細胞が存在する症例でその傾向が強いことが見出された。

2. 乳癌の HER2 に関して、免疫染色による結果と FISH 法の比較検討を行った。

VII. その他の研究

1. 口腔領域重層扁平上皮由来の腫瘍性病変の dermokine 発現に関する研究を行い、正常口腔粘膜は、皮膚と異なる発現状態を示していること、腫瘍性病変においては腫瘍組織分化と密接な関係を有することを示した。

2. シャーガス病の 1 剖検例に関して検討し報告した。

3. 骨髄移植後の GVHD による全身変化に関して検討を行った。

「点検・評価」

基本的業務のうち、教育は病理学講座、診断は病院病理部が遂行するという役割分担は昨年度までと同様である。講座教員は主として医学部 3 年生、4 年生の講義と実習、3 年生の研究室配属、6 年生の選択実習に参画し、熱意をもって、きめ細かな教育を行った。ことに病理学総論実習（3 年生）、各論実習（4 年生）では例年通り、教授以下全教員がすべての実習（計 33 コマ）に参加し指導にあたった。病理部出向教員は術中迅速診断 613 件を含む 16,190 件の病理組織診断、16,726 件の細胞診断、57 件の病理解剖診断などの診断業務を担当し、日々正確で迅速な病理診断の提供を心がけ、一致団結して診断業務に邁進した。また臨床各科との症例検討会などを行うことにより、さらに臨床・患者に対して貢献した。

数年来続いていた人員不足もここ 2～3 年の入局者により、人数的には改善されてきた。ただし、いまだに分院の病理部においては外部からの診断応援を要請している状況にあり、この点は、今後改善していかなければならない点と考えられる。幸いなことに次年度も 3 名以上の入局が決定しており、若い力に大きな期待がよせられている。

以上のように講座と病理部で役割を分担し業務を遂行しているが、人員の関係からも専任ということとは不可能であり、実際は講座所属教員も院内病理診断業務の一部を担当し、病理部出向教員も実習や講義の一部に参加するということがおこなわれているのが実状である。講座と病理部で役割分担をしていることは矛盾した体制であるが、両者は病理を運営する上で車の両輪のようなものであり、両部門の現状を知っておくことは、教員個人にとっても有用なことであり、今後も継続すべきと考えられる。さらに人的資源を確保し、講座と、分院を含む病理部間の異動を積極的に推進することにより、病理としての組織全体の活性化やバランスの取れた人材の育成が可能となると考えられる。

現段階における問題点の 1 つとして、教育および診断業務に忙殺され、研究活動に十分な時間が割けないということがある。これは従来より解決しなければならない問題であり、また講座、病理部に共通した課題である。各人の不断の努力により、日々の

業務の中から専門分野における問題点を抽出し、研究計画を立て、研究を実施し、なんとか学会発表まではこぎつけるものの、その後の論文の執筆、投稿にまでなかなか至らず、次年度の学会発表の時期がきてしまう、という状況が続いている。個人が地道に努力することはもちろんだが、研究にもう少し時間を割けるような体制の変革が、講座・病理部全体に求められている。とはいえ、卒前・卒後教育や診療における病理のニーズはさらに年々高まってきており、診断業務においても、規約に沿った診断や多数の免疫組織化学染色を駆使したより細かい病理診断が日々要求されている。したがってこの変革は必ずしも簡単とは言えず、少なくとも数年単位の計画の上、十分な慎重さをもって進めていくべきことと思われる。医局員全員の叡智を結集し、今後に向けて検討をすべきときにきていると思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamaguchi Y (Yamaguchi Pathol Lab), Kanetsuna Y, Honda K (Tokyo Women's Med Univ), Yamanaka N (Tokyo Kidney Res Inst), Kawano M (Kanazawa Univ), Nagata M (Tsukuba Univ). Characteristic tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease. *Hum Pathol* 2012; 43(4) : 539-49.
- 2) Nakano M, Tanaka T, Nakamura A, Watanabe M, Kato N, Arai T, Jasegawa Y, Akiba T, Marushima H, Kanetsuna Y, Abe T. Multiple pulmonary metastases following total removal of a bilateral parasagittal meningioma with complete occlusion of the superior sagittal sinus: report of a case. *Case Rep Neurol Med* 2012; 2012: 121470.
- 3) Kanzaki G, Tsuboi N, Utsunomiya Y, Ikegami M, Shimizu A (Nippon Med School), Hosoya T. Distribution of glomerular density in different cortical zones of the human kidney. *Pathol Int* 2013; 63(3) : 169-75.
- 4) Ueno H¹⁾, Mochizuki H¹⁾, Akagi Y (Kurume Univ), Kusumi T (Keiyukai Sapporo Hosp), Yamada K (Takano Hosp), Ikegami M, Kawachi H²⁾, Kameoka S (Tokyo Women's Med Univ), Ohkura Y³⁾, Masaki T³⁾ (³Kyorin Univ), Kushima R (Shiga Univ), Takahashi K (Komagome Hosp), Ajioka Y (Niigata Univ), Hase K (Self Defense Forces Central Hosp), Ochiai A (National Cancer Center Hosp East), Wada R (Juntendo Univ), Iwaya K (Tokyo Med Univ), Shimazaki H¹⁾, Nakamura T^{1,4)} (¹National Defence Med Coll, ⁴RIKEN), Sugihara K²⁾ (²Tokyo Med Dental Univ). Optimal colorectal cancer staging criteria in TNM classification. *J Clin Oncol* 2012; 30(13) : 1519-26.
- 5) Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kanzaki G, Koike K, Ikegami M, Kawamura T, Hosoya T. Low glomerular density with glomerulomegaly in obesity-related glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(5) : 735-41.
- 6) Kadota T, Shimizu K, Tsurushige C, Kawaishi M, Araya J, Nakayama K, Kuwano K, Hano H. Organizing pneumonia complicated by cyst and pneumothorax formation. *Intern Med* 2012; 51(22) : 3155-8.
- 7) Wakui S¹⁾, Takahashi H, Mutou T (Drug Safty Testing Center), Shirai M¹⁾, Jutabha P²⁾, Anzai N²⁾ (²Dokkyo Med Univ), Wempe MF (Univ of Colorado), Kansaku N¹⁾, Hano H, Inomata T¹⁾ (¹Azabu Univ), Endou H (J-Pharma). Atypical leydig cell hyperplasia in adult rats with low T and high LH induced by prenatal Di (n-butyl) phthalate exposure. *Toxicol Pathol* 2013; 41(3) : 480-6.
- 8) Kobayashi T, Ichiba T, Sakuyama T, Arakawa Y, Nagasaki E, Aiba K, Nogi H, Kawase K, Takeyama H, Toriumi Y, Uchida K, Kobayashi M, Kanehira C, Suzuki M, Ando N, Natori K, Kuraishi Y. Possible clinical cure of metastatic breast cancer: lessons from our 30-year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. *Breast Cancer* 2012; 19(3) : 218-37.
- 9) Araya J, Kojima J, Takasaka, Ito S, Fujii S, Hara H, Yanagisawa H, Kobayashi K, Tsurushige C, Kawaishi M, Kamiya N, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nishimura SL (California Univ), Kawabata Y (Saitama Univ), Hano H, Nakayama K, Kuwano K. Insufficient autophagy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013; 304(1) : L56-69.
- 10) Tateishi J, Sekine H, Ito K, Nakagawa H, Fukunaga M. Cutaneous composite hemangioendothelioma on the nose treated with electron beam. *Int J Dermatol* 2012 Sep 24. [Epub ahead of print]
- 11) Momotani E¹⁾, Romona NM¹⁾, Yoshihara K¹⁾, Momotani Y¹⁾ (¹National Inst Animal Health), Hori M²⁾, Ozaki H²⁾ (²Univ of Tokyo), Eda S (Univ of Tennessee), Ikegami M. Molecular pathogenesis of bovine paratuberculosis and human inflammatory bowel diseases. *Vet Immunol Immunopathol* 2012; 148(1-2) : 55-68.
- 12) Momotani E (Naitoanl Inst Animal Heal), Ozaki H¹⁾, Hori M¹⁾ (¹Univ of Tokyo), Yamamoto S²⁾, Kuribayashi T²⁾ (²Azabu Univ), Eda S (Univ of Ten-

- nessee), Ikegami M. Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis lipophilic antigen causes Crohn's disease-type necrotizing colitis in Mice. Springerplus 2012; 1(1): 47.
- 13) Ueno H¹⁾, Mochizuki H¹⁾, Shirouzu K (Kurume Univ), Kusumi T (Keiyukai Sapporo Hosp), Yamada K (Takano Hosp), Ikegami M, Kawachi H²⁾, Kameoka S (Tokyo Women's Med Univ), Ohkura Y³⁾, Masaki T³⁾(³Kyorin Univ), Kushima R (Shiga Univ), Takahashi K (Komagome Hosp), Ajioka Y (Niigata Univ), Hase K (Self Defence Forces Central Hosp), Ochiai A (National Cancer Center Hosp East), Wada R (Juntendo Univ), Iwaya K (Tokyo Med Univ), Nakamura T¹⁾(¹National Defense Med Univ), Sugihara K²⁾(²Tokyo Med Dental Univ); Study Group for Tumor Deposits without Lymph Node Structure in Colorectal Cancer projected by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Multicenter study for optimal categorization of extramural tumor deposits for colorectal cancer staging. Ann Surg 2012; 255(4): 739-46.
- 14) 今村恵一郎, 菱沢利行, 村瀬鎮雄, 曾雌 茂, 上野豊, 間 浩通, 宮坂輝幸, 小池裕人. 最終診断が急速破壊型股関節症 (RDC) であった症例の治療経験. 埼玉医会誌 2012; 47(1): 312-6.
- 15) 渡嘉敷唯司, 稲葉夕子, 福田健志, 池上雅博, 石田祐一. 画像診断と病理 後腹膜奇形腫. 画像診断 2012; 32(8): 728-9.
- 16) 廣岡信一, 池上雅博, 野村浩一, 原田 徹, 古里文吾, 小山大河, 片木宏昭, 佐藤 峻, 柳沢春華. 【転移をきたす小さな大腸癌-本当に悪性の大腸癌とは?】「小さな大腸癌」の特徴 (病理の立場から) 小型大腸癌におけるリンパ節転移危険因子の検討. Intestine 2012; 16(4): 366-72.
- 17) 稲垣卓也, 羽野 寛, 森川利昭. 小葉中心性肺気腫の形態形成 弾性線維構築および血管構築変容の肺厚切標本および組織再構成による3次元元的観察. 慈恵医大誌 2012; 127(4): 129-39.
- 18) 田邊陽子¹⁾, 羽野 寛, 市ノ川義美¹⁾(¹帝京大), 松井 毅 (京都大). 口腔領域重層扁平上皮由来の腫瘍性病変の dermokine の発現に関する研究. 慈恵医大誌 2013; 128(2): 73-82.
- 19) 渡嘉敷唯司, 滝口沙世, 馬場 亮, 福永真治, 兼平 卓. 画像診断と病理 IPNB (intraductal papillary neoplasm of bile duct). 画像診断 2012; 32(10): 970-1.
- 20) 田代浩徳¹⁾, 福永真治, 片瀨秀隆¹⁾(¹熊本大). 【絨毛性疾患アップデート 「取扱い規約」改訂をふまえて】 絨毛性疾患の取扱い PSTT と ETT の取扱い. 臨婦産 2012; 66(8): 641-6.
- 21) 大谷友彦, 齊藤彰一, 池上雅博. 【エキスパートだけが知っている大腸内視鏡-挿入のコツと診断の基本-】 ケーススタディ (Case2) 腫瘍・非腫瘍の鑑別が困難な1例. 消内視鏡レクチャー 2012; 1(2): 357-62.
- 22) 中尾 裕, 齊藤彰一, 井出大資, 大谷友彦, 二上敏樹, 相原弘之, 池上雅博, 田尻久雄. 【知ってますか! SSA/P とその癌化】 LHP (large hyperplastic polyp) と SSA/P は同じか NBI の所見から. 消内視鏡 2012; 24(7): 1139-46.
- 23) 渡嘉敷唯司, 五十嵐隆朗, 矢萩裕一, 池上雅博. 画像診断と病理 乳腺原発悪性リンパ腫. 画像診断 2012; 32(13): 1222-3.
- 24) 渡嘉敷唯司, 倉田直樹, 池上雅博, 三木 淳. 画像診断と病理 腎細胞癌 (嫌色素細胞癌). 画像診断 2012; 32(14): 1356-7.
- 25) 中尾 裕, 齊藤彰一, 井出大資, 玉井尚人, 大谷友彦, 二上敏樹, 相原弘之, 池上雅博, 田尻久雄. 【SSA/P の本態を探る】 臨床診断の立場から NBI 観察を中心に. Intestine 2012; 16(6): 513-7.
- 26) Shirai M¹⁾, Wakui S¹⁾, Wempe MF¹⁾, Mutou T¹⁾, Oyama N¹⁾, Motohashi M¹⁾, Takahashi H, Kansaku N¹⁾, Asari M¹⁾, Hano H, Endou H¹⁾(¹Azabu Univ). Male sprague-dawley rats exposed to *in utero* Di (*n*-butyl) phthalate: dose dependent and age-related morphological changes in leydig cell smooth endoplasmic reticulum. Toxicol Pathology 2013; 41(7): 984-91. Epub 2013 Feb 15.
- 27) Fukunaga M. Immunohistochemistry for the imprint gene products TSSC3 to facilitate differential diagnosis of trophoblastic disease. Mod Pathol 2013; 26(S2): 275A.
- 28) Takahashi H, Furusato B, Kimura T, Okayasu M, Mizukami S, Egawa S, Hano H. Incidence and correlation of AKT and ERG expressions in Japanese prostate cancer. Mod Pathol 2012; 25(S2): 231A.
- 29) Furusato B, Takahashi H, Kimura T, Miki J, Mizukami S, Okayasu M, Yamamoto T, Kuruma H, Egawa S, Hano H. Detection of ERG in Japanese transition zone prostate cancer. Mod Pathol 2012; 25(S2): 205A.

II. 総 説

- 1) 福永真治. 【婦人科がん-最新の研究動向-】 絨毛性疾患 胎状奇胎の病理診断. 日臨 2012; 70(増刊4 婦人科がん): 707-10.
- 2) 池上雅博. 【図説 胃と腸用語集2012】 病理 PG, NPG (polypoid growth, non polypoid growth). 胃と腸 2012; 47(5): 822.

- 3) 鷹橋浩幸, 古里文吾, 岡安美央子. 【泌尿器病理 I - 前立腺と腎臓 -】前立腺癌の予後予測因子. 病理と臨 2012 ; 30(9) : 936-40.
 - 4) 福永真治. 男性の子宮内膜症. 検と技 2012 ; 40(12) : 1397-8.
 - 5) 福永真治. 【卵巣明細胞腺癌と子宮内膜症 - 分子生物学的アプローチと治療戦略の展望】異型内膜症 atypical endometriosis の概念と卵巣明細胞腺癌. 産と婦 2012 ; 79(10) : 1233-7.
 - 6) 福永真治. 【婦人科がん - 最新の研究動向 -】子宮体がん 子宮体癌の臨床病理学 異型ポリープ状腺筋腫. 日臨 2012 ; 70(増刊 4 婦人科がん) : 332-5.
 - 7) 味岡洋一 (新潟大学), 大倉康男 (杏林大学), 池上雅博. 【次期改訂に向けて~大腸癌取扱い規約の改訂に望むこと~】「SM 浸潤距離」の評価, 標準化がなされているか 評価の現状と問題点. 大腸癌 Frontier 2012 ; 5(3) : 225-8.
- III. 学会発表**
- 1) 金網友木子. パルボウイルス感染症と腎病変. 第 55 回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6 月. [日腎会誌 2012 ; 54(3) : 266 ; 194]
 - 2) 金網友木子, 中野雅貴. 骨髄移植 6 年後に, 特異な組織像を示す Maviium 全身感染を来した 1 剖検例. 第 101 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2012 ; 101(1) : 321]
 - 3) 佐藤 峻, 鷹橋浩幸, 野村浩一, 福永真治, 古里文吾, 久岡正典, 松山篤二, 片木宏昭, 柳沢春華, 羽野寛, 池上雅博. Primitive neuroectodermal tumor (PNET) が示唆される前立腺原発円形細胞肉腫の 1 例. 第 101 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2012 ; 101(1) : 342]
 - 4) 古里文吾, 鷹橋浩幸, 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, 岡安未央子, 水上齊之助, 小峯多雅, 鹿 智恵, 千葉諭, 鈴木正章, 穎川 晋, 羽野 寛. 前立腺癌における ETS 関連遺伝子タンパクの発現の検討. 第 101 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2012 ; 101(1) : 340]
 - 5) 鷹橋浩幸, 古里文吾, 岡安未央子, 水上齊之助, 羽野 寛. 日本人前立腺癌におけるリン酸化 AKT と ERG 遺伝子融合の関連. 第 101 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2012 ; 101(1) : 267]
 - 6) 片木宏昭, 柳沢春華, 佐藤 峻, 中村麻子, 小池裕人, 原田 徹, 野村浩一, 鷹橋浩幸, 羽野寛, 池上雅博. 直腸 goblet cell carcinoid に ganglion neuroma を合併した一例. 第 101 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2012 ; 101(1) : 385]
 - 7) 柳沢春華, 片木宏昭, 佐藤 峻, 中村麻子, 小池裕人, 原田 徹, 野村浩一, 古里文吾, 鈴木正章, 羽野寛, 池上雅博. 胃原発の Benign mesenchymal tumor の一例. 第 101 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2012 ; 101(1) : 308]
 - 8) 鹿 智恵, 水上齊之助, 稲垣卓也, 小峯多雅, 古里文吾, 須藤明美, 林 勇介, 柳沢春華, 片木宏昭, 佐藤 峻, 小池裕人, 原田 徹, 鷹橋浩幸, 千葉諭, 池上雅博, 羽野 寛. 原発性肝細胞がんの発生・転移における PROM1 の関連性について. 第 101 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2012 ; 101(1) : 265]
 - 9) 鹿 智恵, 羽野 寛, 池上雅博. Decreased expression of PROM1 protein is associated with carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. 第 71 回日本癌学会学術総会. 札幌, 9 月. [日癌総会誌 2012 ; 71 回 : 81-2]
 - 10) 酒田昭彦. ミトコンドリア糖尿病における酸化ストレスの関与についての免疫組織化学的検討. 第 101 回日本病理学会総会. 東京, 4 月.
 - 11) 岡安未央子, 鷹橋浩幸, 加藤弘之, 古里征国, 古里文吾, 水上齊之助, 羽野 寛. PSA スクリーニング時代における前立腺ラレント癌の動向. 第 101 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2012 ; 101(1) : 340]
 - 12) 羽野 寛, 鈴木正章, 千葉諭, 鷹橋浩幸, 鹿 智恵, 小峯多雅, 古里文吾, 稲垣卓也. 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の中心静脈周囲線維化域における動脈の発達. 第 101 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2012 ; 101(1) : 365]
 - 13) 原田 徹, 柳沢春華, 佐藤 峻, 片木宏昭, 中村麻子, 小池裕人, 野村浩一, 池上雅博, 松本倫典, 矢永勝彦, 羽野 寛. 肝細胞癌発生の基盤となった非 B 非 C 型肝炎および B 型肝炎既感染肝病変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. [日病理会誌 2012 ; 101(1) : 361]
 - 14) Fukunaga M. Paratesticular endometriosis in a man with a prolonged hormonal therapy for prostatic carcinoma. 第 101 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2012 ; 101(1) : 342]
 - 15) 土屋幸子, 梅沢 敬, 福村絢奈, 野村浩一, 池上雅博, 山田恭輔, 岡本愛光, 落合和徳. 豊富な粘液が BD シュアパスに及ぼす影響に関する検討. 第 53 回日本臨床細胞学会総会春季大会. 千葉, 6 月. [日臨細胞会誌 2012 ; 51(Suppl.1) : 395]
 - 16) 千葉諭, 古里文吾, 稲垣卓也, 小峯多雅, 鹿 智恵, 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 (第二報). 第 101 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2012 ; 101(1) : 332]
 - 17) 中尾 裕, 池上雅博, 齊藤彰一, 小川匡市. 鋸歯状

- 病変の診断と治療 鋸歯状構造を有する大腸病変の画像強調観察における内視鏡的特徴所見と病理学的特徴所見の検討. 第67回日本大腸肛門病学会学術集会. 福岡, 11月. [日大腸肛門病会誌 2012; 65(9): 561]
- 18) 大谷友彦, 田尻久雄, 池上雅博. 大腸EMR/ESDの現状と適応 腫瘍径20mm以上を有する大腸腫瘍における治療方針の検討. 第84回日本消化器内視鏡学会総会. 神戸, 10月. [Gastroenterol Endosc 2012; 54(Suppl.2): 2690]
- 19) 梅沢 敬, 野村浩一, 池上雅博, 山田恭輔, 岡本愛光, 落合和徳, 沢辺元司. 悪性との鑑別を要する細胞像 明日から使える鑑別のポイント! 直接塗抹・BDシユアバス標本における子宮頸部上皮内腺癌の多彩な細胞形態と鑑別診断. 第51回日本臨床細胞学会秋期大会. 新潟, 11月. [日臨細胞会誌 2012; 51(Suppl.2): 641]
- 20) 中野雅貴, 金網友木子. ステロイド治療中止後に再発した肉芽腫性間質性腎炎の一例. 第101回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2012; 101(1): 334]

IV. 著 書

- 1) 福永真治. 第2部: 組織型と診断の実際 II. 性索間質性腫瘍 3. 混合型性索間質性腫瘍. 本山悌一(山形大学), 坂本穆彦(大森赤十字病院)編. 卵巣腫瘍: 腫瘍病理鑑別診断アトラス. 東京: 文光堂, 2012. p.102-5.

V. その他

- 1) 梅沢 敬, 野村浩一, 土屋幸子, 芦川智美, 福村絢奈, 池上雅博. Serous endometrial intraepithelial carcinomaの1例. 日臨細胞会誌 2012; 51(3): 188-91.
- 2) 相原弘之, 斉藤彰一, 大谷友彦, 鈴木武志, 加藤智弘, 田尻久雄, 池上雅博. 早期胃癌研究会症例 特異な肉眼型を呈し, 通常内視鏡と拡大内視鏡による深達度診断が乖離した早期大腸癌の1例. 胃と腸 2012; 47(4): 579-85.
- 3) 横須賀淳, 瀧川真吾, 小池和彦, 鳥巢勇一, 貞岡俊一, 高木一郎, 田尻久雄, 羽野 寛. 腫瘍生検にて細胆管細胞癌と考えられ, IVR治療を施行した1例. 肝臓 2012; 53(12): 829-38.
- 4) 横須賀淳, 石川智久, 中尾 裕, 猿田雅之, 穂刈厚史, 小池和彦, 北原拓也, 原田 徹, 羽野 寛, 田尻久雄. 多発筋炎の診断時に原発性胆汁性肝硬変の併発を認めた1症例. 肝臓 2012; 53(4): 216-24.
- 5) 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23年度科学研究費補助金実績報告書(研究実績報告書). 2012.

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応えるべく、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。「研究室配属」「感染免疫テュートリアル」も担当し、研究やテュートリアル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と与える影響を明らかにすることで、精神神経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、疲労によって再活性化することが知られている単純ヘルペスウイルス1型とアルツハイマー病との関係についても検討を行った。本年度の具体的な研究内容は以下のとおりである。

1. 疲労誘発因子と抗疲労因子：うつ病の疲労による誘発機構

現代はストレス時代と言われ、ストレスの蓄積状態である「疲労」による、うつ病や自殺が増加して

いる。このような状況を打開するためには、疲労を客観的に測定して予防することが必要となる。我々はこの目的のために、人の意志では変化しない疲労のバイオマーカーを検索し、唾液中に放出されるヒトヘルペスウイルス (HHV-) 6 による疲労測定法を開発した。HHV-6 は突発性発疹の原因ウイルスで、100%の人の体内でマクロファージとアストロサイトに潜伏感染している。マクロファージで潜伏感染している HHV-6 は、1週間程度の疲労の蓄積に反応して再活性化し、唾液中に放出される。このため、唾液中の HHV-6 の量を測定することによって中長期の疲労の蓄積を知ることができた。

さらに我々は、HHV-6 の再活性化の分子機構を研究することにより、疲労因子 (FF) と疲労回復因子 (FR) の同定に成功した。FF と FR は末梢血検体で測定可能で、被験者の疲労の定量だけでなく、回復力の評価も可能であることが明らかになってきた。

HHV-6 は、ほぼ100%のヒトで脳の前頭葉や側頭葉のアストロサイトに潜伏感染を生じている。この潜伏感染 HHV-6 も、ストレス・疲労によって再活性化が誘導されると考えられる。我々は、脳での再活性化時に特異的に産生される、HHV-6 潜伏感染遺伝子タンパク SITH-1 を見出した。SITH-1 発現は、血液中の抗体産生に反映され、血中抗 SITH-1 抗体を測定することによって、脳へのストレスと疾患との関係を検討することが可能であった。抗 SITH-1 抗体陽性者は、主としてうつ病患者に特異的にみられ、抗 SITH-1 抗体がうつ病のバイオマーカーとなることが示唆された。

さらに、SITH-1 タンパクを、ウイルスベクターを用いてマウスのアストロサイト特異的に発現させたところ、マウスはうつ症状を呈することが判った。これらのことより、脳へのストレス・疲労負荷は、潜伏感染 HHV-6 の再活性化を誘導することによって、潜伏感染タンパク SITH-1 を発現させ、うつ病の発症の危険性を増加させるというメカニズムが示唆された。

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非常に難しく、これまでは AIDS の原因ウイルスである HIV 由来の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

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 (+) 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. 単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) 再活性化のアルツハイマー病発症に対する影響の解明

単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) は感染後、生涯にわたり三叉神経節に潜伏感染し、再活性化すると口唇ヘルペスを引き起こす。これまで、HSV-1 の再活性化はアルツハイマー型認知症 (AD) の危険因子であることが数多く報告されている。そこで、本研究では、HSV-1 の再活性化と AD の認知機能症状との関連を明らかにするために、AD (n=85)、AD の前段階である健忘型軽度認知機能障害 (aMCI) (n=34) および健常者 (n=28) を対象として、HSV-1 の再活性化の指標となることが知られている抗 HSV-1 IgG 抗体 avidity index を測定した。AD および aMCI の認知機能の評価は、ミニメンタルステート検査 (MMSE) や前頭葉機能検査 (FAB) スコアを用いて評価した。その結果、脳機能が AD に比して保たれている aMCI では AD や健常者よりも抗 HSV-1 IgG 抗体 avidity index が高く、また、抗 HSV-1 IgG 抗体 avidity index は

MMSE スコアの時間見当識と言語理解を表すスコアの高い患者でむしろ高値を示した。また、抗 HSV-1 IgG 抗体 avidity index と HSV 脳炎の指標となる血漿中 BDNF 濃度は負の相関を認め、抗 HSV-1 IgG 抗体 avidity index の上昇として観察される HSV-1 再活性化は脳炎発症までは至らないことが示唆された。

これらの結果は、HSV-1 の再活性化は AD 顕在発症の前駆段階である aMCI の段階から起こり、重症な脳炎を介すことなく AD 発症に影響を与えることを示すものと考えられた。このことは、抗 HSV-1 IgG 抗体 avidity index が aMCI、AD 早期診断のバイオマーカーとなり得ることを示すのみならず、HSV-1 に対する抗ウイルス薬による治療が AD 発症の予防に繋がる可能性を示すものと考えられた。

「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。最近の学生は、実習を要領良くこなす。しかし、ゆとり世代に入り「実習を始めて下さい」などの開始の合図をしないと実習にとりかからないなど、自ら学ぶ力は明らかに低下している。また、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は、さらに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。Early research exposure の影響もあって、研究者指向の強い学生も増えてきたので、将来りっぱな医師・医学者となれる様に、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。

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。特に、脳科学分野の研究では、独自の研究の方向を得ることに成功しつつある。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) Kobayashi N, Nagata T, Shinagawa S, Nakayama R, Kondo K, Nakayama K, Yamada H. Association between neurotrophin-3 polymorphisms and executive function in Japanese patients with amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 34(3-4) : 190-7.
- 2) Shimizu A, Kobayashi N, Shimada K, Oura K, Tanaka T, Okamoto A, Kondo K. Novel gene therapy viral vector using non-oncogenic lymphotropic herpesvirus. *PLoS ONE* 2013; 8(2) : e56027.
- 3) Kobayashi N, Nagata T, Shinagawa S, Oka N, Shimada K, Shimizu A, Tatebayashi Y, Yamada H, Nakayama K, Kondo K. Increase in the IgG avidity index due to herpes simplex virus type 1 reactivation and its relationship with cognitive function in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 430(3) : 907-11.
- 4) 清水昭宏, 小林伸行, 嶋田和也, 近藤一博. 新規組み換えヒトヘルペスウイルス 6B (HHV-6B) を用いた HHV-6B ゲノム組み込み 293T 細胞の樹立とヒトゲノム DNA への組み込み機構の解析. *慈恵医大誌* 2013; 128(1) : 41-52.

III. 学会発表

- 1) 嶋田和也, 小林伸行, 清水昭宏, 近藤一博. ヒトサイトメガロウイルス潜伏感染遺伝子 ORF152 が免疫機能に与える影響. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会. 大阪, 11 月.
- 2) 小林伸行, 鈴木 豪^{1, 2)}, 徳野慎一²⁾, 山本泰輔²⁾, 波多野弁¹⁾(¹陸上自衛隊), 清水昭宏, 嶋田和也, 立花正一²⁾(²防衛医科大学校), 近藤一博. 疲労・ストレスによるヒトヘルペスウイルス (HHV-) 6, 7 再

活性化機構の検討. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会. 大阪, 11 月.

- 3) 嶋田和也, 小林伸行, 清水昭宏, 近藤一博. ヒトサイトメガロウイルス潜伏感染遺伝子 ORF152 が免疫機能に与える影響. 第 27 回ヘルペスウイルス研究会. 東浦町, 6 月.

細菌学講座

教授：水之江義充 細菌学, 分子生物学
講師：田畠亜紀子 細菌学, 分子生物学
講師：岩瀬 忠行 細菌学, 分子生物学
講師：杉本 信也 細菌学, 分子生物学

教育・研究概要

I. 表皮ブドウ球菌 Esp の結晶構造解析

表皮ブドウ球菌 Esp は、黄色ブドウ球菌のバイオフィルムを破壊する因子として、表皮ブドウ球菌の培養上清から分離された。今回、本因子の特性を明らかにするため、Esp の結晶構造解析を行った。Esp を大腸菌にて高発現させ精製し、X 線回折に耐えうる単結晶を得ることができた。また、本結晶に X 線ビームを照射することにより、本結晶の回折データ (1.8 Å 分解能) を得ることができた。本研究は、University of Alabama at Birmingham (USA) の Narayana 教授との共同研究によって行われ、その成果は Acta Crystallographica に報告された。本研究により、表皮ブドウ球菌 Esp の特性ならびに作用機序についての理解が深まるものと期待される。

II. 細胞外分子シャペロンによるバイオフィルム形成制御メカニズム

これまでに黄色ブドウ球菌のバイオフィル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報告している。この中で生存に重要な分子シャペロン ClpB と DnaK は黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成を促進することを見出した。変異体解析の結果、ClpB は分子シャペロン活性に依存せずバイオフィルム形成を促進し、少なくとも N 末端ドメインから Middle ドメインまでの領域が重要であること、Western blotting, 免疫光顕法, 免疫電顕法により、ClpB と DnaK がバイオフィルム形成の初期段階から細胞表層に局在することを明らかにした。

III. 多機能性バイオフィルムマトリクスタンパク質 Eap の機能解析と時空間的動態

MRSA 臨床分離株のうち、高度バイオフィルム形成株 (MR23) のバイオフィルムマトリクス画分に、様々な疾患に関与する Eap (extracellular adherence protein) が多量に存在すること、精製した Eap がバイオフィルム形成を促進することを見出し

た。さらに、MR23 eap 欠損株や遺伝子相補株を作製し、バイオフィルム形成における Eap の詳細な機能、バイオフィルム内部における動態を解析中である。

IV. 大気圧走査電子顕微鏡 ASEM によるバイオフィルムの液中高分解能観察

ASEM は、解放環境の水溶液中で細胞を直接観察できる顕微鏡である。電子線を透過する薄膜窓を底に備えた 3.5cm 径のサンプル dish を特徴とし、この容器中で様々な細胞を通常の実験環境で培養し、電顕ステージにのせることにより観察できる。ASEM を用いて黄色ブドウ球菌を含む病原細菌のバイオフィルム内部の微細構造と、バイオフィルムマトリクスを解析し、分泌小胞や細胞同士を連結するナノチューブ様構造の時空間的動態を明らかにした。また、抗体ラベル法やレクチンラベル法により、バイオフィルムマトリクスを可視化することに成功した。

V. バクテリオシンを利用したバイオフィルム制御法の開発

細菌によって生産されるペプチド性抗菌物質であるバクテリオシンのバイオフィルムに対する殺菌効果を解析した。構造と作用機作が異なる 3 種のバクテリオシン (ナイシン A, ラクティシン Q, ヌカシン ISK-1) の効果を比較したところ、ナイシンとラクティシン Q がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 臨床分離株のバイオフィルムに対して殺菌活性を示したが、ヌカシン ISK-1 はバイオフィルムに対する殺菌活性を示さなかった。ナイシンとラクティシン Q は濃度依存的にバイオフィルム内の細胞から ATP を漏出させ、殺菌活性と ATP 漏出量には相関性が見られたことから、胞膜上に安定的な孔を形成することがバイオフィルムの殺菌において重要であることが示唆された。

VI. バイオフィルム阻害剤の大規模スクリーニング

バイオフィルム感染症に対する新たな予防法および治療法の開発を目指して、東京大学創薬オープンイノベーションセンターと連携により、バイオフィルム形成を阻害する化合物のスクリーニングを行っている。多穴プレートを使用して高精度スクリーニングが可能なアッセイ系を確立し、プレートへの分注操作、培養操作、阻害活性評価を自動化するロボットシステムを構築して数万におよぶ化合物からハイスループットスクリーニングを行う体制を整えた。

これまでに、黄色ブドウ球菌のバイオフィルムをターゲットとして10,000化合物のスクリーニングを完了し、活性を示す化合物の取得に成功している。今後はさらに大規模なスクリーニングを行い、より活性の高い化合物の取得を目指す。

Ⅶ. Viable but Nonculturable (VNC) 細菌の病原性

生きているが培養できない、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をこれまでの研究で明らかにしてきた。無菌マウスを用い、VNC状態の腸管出血性大腸菌 O157 が病原性を有することを示した。

Ⅷ. 細菌の ATP 分泌機構の解析

近年、腸内細菌の分泌する ATP が腸管粘膜固有層における Th17 細胞の分化を誘導し、炎症性腸疾患を悪化させることを示唆する報告がなされた。どの菌種が ATP を分泌するかについては不明であったが、最近、我々は、マウス、ヒトの腸内細菌である *Enterococcus gallinarum* が ATP を分泌することを見出した。そこで、腸球菌属 22 菌種について ATP 分泌の有無を検討したところ、*E. gallinarum* 以外に 7 菌種が ATP を分泌することを新たに見出した。最も大量に ATP を分泌する *Enterococcus mundtii* を用い、ATP 分泌に影響を与える培地成分を検討した結果、グルコースが ATP 分泌に必須の成分であることを発見した。嫌氣的培養でも好氣的培養とほぼ同量の ATP を分泌することから、解糖系が ATP の分泌に重要な役割を果たしていることが示唆された。ジニトロフェノールで処理し、菌体内 ATP が枯渇した静止菌体にグルコースを添加すると、対数増殖期の菌体は定常期の菌体よりも多くの ATP を分泌することが判明した。そこで、現在まで ATP を分泌しないとされていた大腸菌や黄色ブドウ球菌などを含む 6 菌種の各増殖相における ATP 分泌について検討したところ、6 菌種全てが対数増殖期に ATP を分泌していることを見出した。以上より、様々な常在菌や黄色ブドウ球菌などの病原菌がグルコース存在下で増殖期依存的に ATP を分泌し、それが細菌間または細菌-宿主間の相互作用を担っていることが示唆された。

「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、103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年次医学生の研究室配属では7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ルム形成機構の解明および細菌の ATP 分泌機構の解析が大きく前進した。また新たな試みとして、1) 大気圧走査電子顕微鏡 ASEM によるバイオフィルムの液中高分解能観察、2) バイオフィルム阻害剤の大規模スクリーニングを開始した。生きているが培養できない（VNC: viable but nonculturable）細菌の病原性に関する研究も進展している。

研究業績

I. 原著論文

1) Vengadesan K (UNESCO Regional Centre for Biotechnology (RCB)), Macon K¹⁾, Sugimoto S, Mizunoe Y, Iwase T, Narayana SV¹⁾ (University of Alabama at Birmingham). Purification, crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of the *Staphylococcus epidermidis* extracellular serine protease Esp. Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun 2013; 69(Pt 1): 49-52.

II. 総説

1) 水之江義充. 【クローズアップ感染症】バイオフィルムってなに? 小児内科 2012; 44(7): 1198-202.

III. 学会発表

1) 水之江義充. 黄色ブドウ球菌の定着とバイオフィルム形成. 第3回 MRSA フォーラム. 東京, 7月.
2) Sugimoto S, Okuda K, Tajima A, Iwase T, Mizunoe Y. Quality control of staphylococcal biofilms by excreted molecular chaperones DnaK and ClpB. EMBO/EMBL Symposia 2012. Heidelberg, Sept.

- 3) 水之江義充. バイオフィーム研究の最新のアプローチ. 第23回尿路感染症研究会. 東京, 10月.
- 4) 奥田賢一, 善藤威史¹⁾, 田嶋亜紀子, 岩瀬忠行, 杉本真也, 弘中一平, 千葉明生, 園元謙二¹⁾(¹九州大), 水之江義充. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌バイオフィームに対するバクテリオシンの殺菌効果. 第35回日本分子生物学会年会. 福岡, 12月.
- 5) 弘中一平, 岩瀬忠行, 杉本真也, 奥田賢一, 田嶋亜紀子, 水之江義充. 細菌によるATP分泌機構の解析. 第86回日本細菌学会総会. 千葉, 3月.
- 6) 水之江義充, 岩瀬忠行. 細菌間干渉・細菌宿主相互作用: 常在菌による黄色ブドウ球菌の排除. 第86回日本細菌学会総会. 千葉, 3月.
- 7) Hironaka I, Iwase T, Sugimoto S, Okuda K, Tajima A, Yanaga K, Mizunoe Y. Bacterial ATP secretion. Annual Conference of the Association for General and Applied Microbiology (VAAM) 2013. Bremen, Mar.
- 8) 杉本真也, 奥田賢一, 田嶋亜紀子, 岩瀬忠行, 水之江義充. 細胞外に排出された細胞質分子シャペロンによるバイオフィーム形成制御メカニズム. 第35回日本分子生物学会年会. 福岡, 12月.
- 9) 杉本真也, 奥田賢一, 佐藤主税(産総研), 水之江義充. MRSAのバイオフィームマトリクスタンパク質の網羅的解析と時空間的動態. 第95回日本細菌学会関東支部総会. 東京, 10月.
- 10) 水之江義充. 黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成メカニズムの解析. 第79回日本細菌学会北海道支部学術総会. 帯広, 8月.

IV. 著 書

- 1) 水之江義充訳. Part III. 臨床細菌学 Chapter14. おもな病原体の概要および嫌気性細菌の序論, Chapter15. グラム陽性球菌, Chapter16. グラム陰性球菌. 吉開泰信(九州大), 西山幸廣(名古屋大) 監訳. レビンソン微生物学・免疫学. 原書11版. 東京: 丸善出版, 2012. p.97-119.

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. ナノ物質のCHL/IU細胞を用いた *in vitro* 小核試験による検討

ナノ物質は, 新たな物質・材料としての活用が期待されている一方, ヒトの健康や環境に重大な有害リスクをもたらす可能性がある。本研究では, 単層カーボンナノチューブ(SWCNT)および酸化亜鉛ナノ粒子の安全性を評価する為に, チャイニーズハムスター雌肺繊維芽細胞(CHL/IU細胞)を用いて *in vitro* 小核試験を行った。その結果, SWCNTでは連続処理法および短時間処理法のいずれの方法においても溶媒対照と比較して小核の誘発は見られなかった。酸化亜鉛では連続処理法の48, 72時間の125 μ Mにおいて, また, 代謝活性化法では6-18(処理-回復)時間の125 μ Mと, 6-18, 6-42, 6-66間の140, 156 μ Mにおいて, 溶媒対照と比較して小核誘発頻度が有意に上昇した。以上のことから, SWCNTは変異原性を持たない可能性があるが, 酸化亜鉛ナノ粒子には変異原性があると考えられる。

2. 亜鉛過剰摂取の血液凝固への影響

現在の日本人は亜鉛の摂取不足が問題となっており, それを補うためのサプリメント等も販売されている。一方で, 亜鉛サプリメントの適正な用量を守らずに摂取することが危惧される。しかし, 亜鉛を過剰に摂取した際の毒性についての研究報告は少ないが, 我々の先行研究でラットに亜鉛過剰食を摂取させた時に, 出血傾向を見出している。そこで本研究では, 血液凝固に焦点を当て亜鉛過剰モデルラットの血液凝固系の検討をした。

3. 環境汚染物質-フッ素における間質性腎症の進展機序とその解明

フッ素による環境汚染が問題となっている。フッ素は体内に摂取されると腎臓から排出されるが、腎機能が低下している場合には排出が低下し毒性が強まる。糸球体腎炎マウスにフッ素を与え、腎臓の病変が悪化することを見出している。しかし、他の腎障害及び腎臓の部位別のフッ素の毒性の検討は行っておらず報告もない。そこで我々は閉塞性腎症モデルに着目した。このモデルは、間質性腎症のメカニズムの解明に良く用いられるモデルである。この尿管閉塞ラットを用いフッ素を与えることで間質性腎症を悪化させるのか検討し、腎臓に対するフッ素の毒性を検討した。

4. 高気圧作業における減圧ストレスの研究

潜水作業や圧気土木工事等の高気圧作業では、大気圧復帰時の減圧ストレスが過大になると減圧症を生ずる危険がある。減圧リスクは超音波体内気泡検知法にて評価されているが、検知方法や精度に問題がある。そこで、唾液中のヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) を用いて評価を実施したところ、体内気泡検知結果と有意な相関が認められた。今後、様々な圧曝露作業のデータを収集し、HHV-6による減圧ストレス評価方法を確立していく予定である。

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「患者及び医療関係者との医薬品等安全対策情報のリスクコミュニケーションに関する研究」として、人間ドック受診者にアンケート調査を行い、医薬品情報の受け手のヘルスリテラシーを分析して報告した。

3. メノポーズ週間に関するアンケート調査

日本女性医学学会のメノポーズ週間の企画として、更年期女性にWEBアンケート調査を行い、更年期

症状に対する対処方法とその効果、更年期症状と社会経済的要因とQOLの関係を分析して報告した。

4. 労働者の冠危険因子の経年的変化

公益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、労働者の冠危険因子の経年的変化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. 都道府県における自殺死亡率の推移と地域要因の分析

日本の自殺者数は1998年から急増し、13年連続で年間3万人を超えた。以前より自殺死亡率には地域差を認めることが指摘されている。今回、1990、1995、2000、2005年の自殺の都道府県別年齢調整死亡率について、地域要因との関係を男女別に解析した。自殺と関連する地域要因として、男性で課税対象所得と日照時間、女性では第1次産業就業者比率と日照時間が示され、自殺者数が急増した1998年前後で有意となる指標は変わらなかった。

7. L-カルノシンおよびその亜鉛錯体ボラプレジンクの褥瘡における効果

内因性ジペプチドのL-カルノシンとその亜鉛錯体ボラプレジンクの慢性期褥瘡における効果を検証した。4週間の治療期間において、両者はほぼ同等に褥瘡の治癒を促進することが示唆された。

8. 2型糖尿病患者におけるHbA1cの変動と死亡リスク

2型糖尿病患者を対象とし、HbA1cの変動と死亡リスクの関係を解析して報告した。HbA1cの変動は平均HbA1c値と独立した総死亡のリスク因子であった。さらに、年齢との関連性についても解析した。

9. 職場のメンタルヘルス

近年、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, Miwa Y, Ono Y, Yanagisawa H. Impact of weight gain on cardiovascular risk factors in Japanese male workers. *J Occup Environ Med* 2012; 54(10): 1288-92.
- 2) Kasai M, Miyazaki T, Takenaka T, Yanagisawa H, Suzuki H. Excessive zinc intake increases systemic blood pressure and reduces renal blood flow via kidney angiotensin II in rats. *Biol Trace Elem Res* 2012; 150(1-3): 285-90.
- 3) Miyakoshi Y, Kajihara T, Shimizu H, Yanagisawa H. Tempol suppresses micronuclei formation in astrocytes of newborn rats exposed to 50-Hz, 10-mT electromagnetic fields under bleomycin administration. *Mutat Res* 2012; 747(1): 138-41.
- 4) Kido T, Tsunoda M, Sugaya C, Yanagisawa H, Aizawa Y. The determination of urine protein and creatinine concentrations in the urine of HIGA maice and BALB/c mice after subacute administration of fluoride via their drinking water. *Trace Nutrients Research* 2012; 29: 41-6.
- 5) 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. 日本人 MPO-ANCA 関連血管炎患者に対する重症度別治療 JMAAV 研究 (Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study). *Modern Rheumatol* 2012; 22(3): 394-404.
- 6) Suka M, Hayashi T, Kobayashi S, Ito S, Yumura W, Ozaki S. シクロホスファミド+プレドニゾロンで治療された MPO-ANCA 関連血管炎患者における健康関連 QOL の改善 JMAAV 試験の 18 ヶ月間フォローアップデータの分析 (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). *Modern Rheumatol* 2012; 22(6): 877-84.
- 7) 吉岡早戸, 加藤 宏, 井上潤一, 小井土雄一, 柳澤裕之, 須賀万智, 宮越雄一, 清水英佑. 来院時に症状が改善していた一酸化炭素中毒の 1 例. *産業医ジャーナル* 2012; 35(3): 24-8.
- 8) 須賀万智, 五十嵐豪, 石塚文平. 更年期症状への対処方法に関するアンケート調査 ホルモン補充療法の使用者と非使用者の比較. *日女性医学会誌* 2012; 20(2): 298-303.
- 9) 須賀万智, 三輪祐一, 小野良樹, 柳澤裕之. 定期健康診断における心血管危険因子の有所見率の 10 年間の推移. *産業衛誌* 2013; 55(1): 1-10.
- 10) 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 インターネット上の医薬品情報の利用者のヘルスリテラシーについて. *日医新報* 2013; 4639: 86-92.

II. 総 説

- 1) 須賀万智, 柳澤裕之. 国内外の産業医学に関する文献紹介 生活習慣改善の環境的介入に関するエビデンス. *産業医ジャーナル* 2012; 35(3): 100-3.

III. 学会発表

- 1) 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 HbA1c の変動と死亡リスク. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5 月.
- 2) 柳澤裕之. 生活習慣病と微量元素. 第 23 回日本微量元素学会学術集会. 東京, 7 月.
- 3) 榮 兼作, 縣 俊彦, 宮越雄一, 上出良一, 柳澤裕之. L-カルノシンおよびその亜鉛錯体ポラプレジック

の褥瘡における効果. 第23回日本微量元素学会学術集会. 東京, 7月.

- 4) 柳澤裕之. 職場の有害環境因子に関するリスクマネジメント-各社の対応とその有効性-総論. 日本産業衛生学会関東地方会第258回例会. 千葉, 9月.
- 5) 鈴木隆司, 須賀万智, 柳澤裕之. 47都道府県における自殺死亡率の年次推移(平成2-17年)とその関連要因. 第71回日本公衆衛生学会総会. 山口, 10月.
- 6) 西川浩昭, 縣 俊彦, 稲葉 裕, 黒沢美智子. 神経線維腫症1型の患者の疫学的特性の推移 2004年と2010年の相違. 第77回日本民族衛生学会総会. 東京, 11月.
- 7) 縣 俊彦, 西川浩昭, 稲葉 裕, 黒沢美智子. 神経線維腫症1型の患者の臨床的特徴の推移 2004年と2010年の相違. 第77回日本民族衛生学会総会. 東京, 11月.
- 8) 榮 兼作, 柳澤裕之. L-カルノシンおよびその亜鉛錯体ボラプレジンの褥瘡における効果. 第28回日本静脈経腸栄養学会学術集会. 金沢, 2月.
- 9) Kajihara C, Itoh K, Agata T, Suka M, Yanagisawa H. Character tendencies, qualitative and quantitative workload at work. 6th ICOH International Conference on Work Environment and Cardiovascular Disease. Tokyo, Mar.
- 10) 関 良子, 柳澤裕之. 酸化亜鉛ナノ粒子の変異原性の検討. 第83回日本衛生学会学術総会. 金沢, 3月.

IV. 著 書

- 1) 清水英佑監修, 柳澤裕之, 佐藤富美子, 福本正勝, テコム編集委員会編. みるみる公衆衛生 2013. 東京: 医学評論社, 2012.

法 医 学 講 座

教授: 岩橋 公晴 法医病理学
講師: 福井 謙二 DNA分析
講師: 前橋 恭子 法中毒学
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. 法医病理学

1. 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。又, 外傷性頭蓋内損傷によって生じるアストロサイトの clasmatodendrosis とこれら分解系との関連も認められた。

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。

3. 口腔粘膜細胞からのDNA抽出法の検討

生体からの簡便なDNA抽出法を検討した。含嗽後の吐出液から口腔粘膜細胞を採取し材料とした。市販のDNA抽出キットを応用して, 口腔粘膜細胞

を1種類の反応溶液内で、一定温度で10分間反応させるDNA抽出法を検討した。さらにこのDNA抽出液のPCR阻害物質抑制効果について確認した。

Ⅲ. 法医学

1. 薬毒物中毒あるいは薬毒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, 農薬などの薬毒物の定性・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. 何らかの薬毒物中毒が疑われた剖検例について, 分析を実施したところ, 亜硝酸および硝酸が検出された。ガスクロマトグラフ質量分析装置(GC/MS)を用いた定量分析の結果, 比較的高濃度の亜硝酸および硝酸が検出された。

Ⅳ. その他

1. 年齢推定法の確立

象牙質形成時に取り込まれた放射性炭素濃度からの生年推定法を検討した。特に, 一本の歯牙の象牙質を咬合面側(切縁側)と根尖側に分割し, それぞれの放射性炭素濃度から年齢の範囲を決定する方法を検討した。

「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

法医学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, 警察庁の法医学専門研究科研修(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) Matsumoto S, Iwadate K, Aoyagi M, Ochiai E, Ozawa M, Asakura K. An experimental study on the macroscopic findings of ligature marks using a mu-

rine model. *Am J Forensic Med Pathol* 2013; 34(1): 72-4.

2) Hirata Y, Yanaiharu N, Yanagida S, Fukui K, Iwadate K, Kiyokawa T, Tanaka T. Molecular genetic analysis of nongestational choriocarcinoma in a postmenopausal woman: a case report and literature review. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31(4): 364-8.

3) Sakai K, Saito K¹⁾, Takada A¹⁾(¹⁾Saitama Med Univ), Fukunaga T, Iwadate K (Tokyo Medical Examiner's Office). Useful pathological features for the diagnosis of endocardial fibroelastosis (EFE) without congenital cardiac abnormalities: a case of sudden infant death. *法医の実際と研* 2012; 55: 229-34.

4) Ochiai E, Fukui K, Maebashi K, Sakai K, Nagai T, Aoyagi M, Iwadate K. Objective assessment of the lower limit of ninhydrin color reaction intensity required for DNA typing of epithelial cells on paper surfaces. *法医の実際と研* 2012; 55: 235-40.

5) 中川裕士, 前橋恭子, 福井謙二, 落合恵理子, 岩橋公晴. 新しいCOオキシメーターの法医剖検試料への適用に関する検討. *犯罪誌* 2013; 79(1): 16-21.

Ⅲ. 学会発表

1) Maebashi K, Asakura K, Ozawa M, Sakai K, Fukui K, Ochiai E, Matsumoto S, Iwadate K. Drug analysis of bone marrow using gas chromatography - mass spectrometry. 50th Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists. Hamamatsu, June.

2) 小沢昌慶, 松本紗里, 朝倉久美子, 落合恵理子, 青柳美輪子, 前橋恭子, 福井謙二, 岩橋公晴. 流動パラフィンモデル下での温度の死体硬直発現への影響. 第96次日本法医学学会学術全国集会. 浜松, 6月. [日法医誌 2012; 66(1): 90]

3) 松本紗里, 朝倉久美子, 小沢昌慶, 落合恵理子, 菅藤裕子, 中川裕士, 酒井健太郎, 岩橋公晴. 心臓死が疑われた法医学解剖例における TTC 染色とラピチェックの比較. 第96次日本法医学学会学術全国集会. 浜松, 6月. [日法医誌 2012; 66(1): 59]

4) 酒井健太郎, 朝倉久美子, 小沢昌慶, 松本紗里, 高津光洋, 岩橋公晴. 肺動脈血栓塞栓症を合併する縊頸例. 第19回法医学病理夏期セミナー. 宮崎, 8月. [法医学病理 2013; 19(1): 5-6]

5) 青柳美輪子, 福井謙二, 落合恵理子, 菅藤裕子, 戸田利津子, 岩橋公晴. PCR法を用いた水棲細菌検出による溺死診断(第4報). 第81回日本法医学学会学術関東地方集会. 高崎, 10月.

6) 小沢昌慶, 酒井健太郎, 松本紗里, 朝倉久美子, 中

川裕士, 前橋恭子, 岩楯公晴. 脳腫瘍が原因と考えられる浴槽内溺死の1剖検例. 第81回日本法医学会学術関東地方集会. 高崎, 10月.

- 7) 福井謙二, 落合恵理子, 戸田利津子, 岩楯公晴. 生体口腔粘膜細胞からの簡便なDNA抽出法の検討. 第49回日本犯罪学会総会. 東京, 12月. [犯罪誌 2013; 79(3): 94-5]

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. 腸管寄生虫に対するマウス小腸ムチンの変化

消化管粘膜では, 高分子糖蛋白であるムチンを主成分とする粘液が防御因子として機能していると考えられている。これまで, ネズミの腸管寄生線虫である *Nippostrongylus brasiliensis* (Nb) 感染に対して2型サイトカインである IL-13 依存性にムチンへのシアル酸の付加を認め, それが排虫に関与する可能性をマウスにおいて示してきた。この現象が Nb 感染に固有なものかどうかを検討するために, Nb と同様に小腸に定着する *Heligmosomoides polygyrus* (Hp; 線虫) と *Vampirolepis nana* (Vn; 条虫) 感染に対するムチン応答を調べた。Nb 感染では, 排虫時期に寄生部位である空腸でムチン量が顕著に増加し, そのムチンは抗シアロ糖鎖抗体と反応した。Hp の一次感染では排虫は遷延し, 一次感染虫体の駆虫後4週での再感染 Hp は2週以内に排除される。一次, 二次感染ともにムチン量は排虫の有無に関わらず増加し, 抗シアロ糖鎖抗体と反応した。Vn 感染に対しては, 排虫時期に寄生部位である回腸でムチン量が増加し, 抗スルホ糖鎖抗体と反応した。線虫感染に対してシアロムチン, 条虫感染に対してスルホムチンの産生亢進を認めた。Vn 感染に対する寄生部位でのスルホムチン産生は, 排虫後速やかに元の状態へ戻っていたことから, 排除に関与する可能性が示唆される。機械的な防御因子との認識が強い粘液が, 寄生虫種によって免疫応答仲介性に性状を変化させ, 一部の寄生虫種においてその変化が排除に関与する可能性を示唆したものといえる。

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, 学外との共同研究で, *Entamoeba histolytica* (赤痢アメーバ) と *E. invadens* (爬虫類に寄生のアメーバ。赤痢アメーバと形態と生活環が類似しており, 培養液中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生物として使われている。) のトランスクリプトーム解析を行ってきている。mRNA の転写開始点 (TSS)

を正確にかつ大量に決定するために、オリゴキャップ法を用いた。まず、5'末端が欠失していないcDNAの全長シーケンス (full-length cDNA sequence) を行った。次に、オリゴキャップ法と次世代シーケンサーを組合わせた TSS から始まる30数塩基の大量シーケンス (TSS-seq) を行った。これらのシーケンス・データの解析結果から、これまでに、両種のアメーバの5'非翻訳領域 (5' UTR) が非常に短い (それぞれ、平均12.38 nt, 8.15 nt) ことを初めて網羅的 (それぞれ、全予測遺伝子の37%, 25%) に明らかにした。今回、TSS近傍および上流のモチーフ (共通配列) および TSS に対して位置特異的に高頻度に出現する塩基の検索を行った。ひとつの遺伝子に対して複数の TSS が認められたため、これらを TSS クラスターとして捉えた。クラスター内の塩基の比率は、プリン (G または A) : ピリミジン (C または T) = 9 : 1 という特徴がみられた。各 TSS クラスターのなかで最も頻度が高い TSS の70%以上が A であり、そのひとつ上流の塩基の80%以上はピリミジンであった。TSSの上流に5つのモチーフが認められ、そのうち、'AACT', 'TAT (A/T) (T/A) AA' が TSS に対して位置特異的であり、'AACCT' と 'AGGGTT' という相補的なモチーフが存在し、また、'GGAA' は位置特異的であり、このモチーフをもつ多くの遺伝子は、*E. invadens* の嚢子形成時にのみ発現することが明らかとなった。

Ⅲ. BD シュアパス™を用いた赤痢アメーバおよびジアルジアの染色標本の簡易作成法

BD シュアパス™ (ベクトン・ディッキンソン) は、液状処理細胞診システムで、プラスに帯電させたプレコートスライドにマイナスに帯電している細胞を吸着させることによって行う新しい細胞塗抹法である。我々は、本来はババニコロウ染色を行うこの細胞診のシステムの手順を大幅に改変・省略し、トリクローム染色の改良法に繋げることによって、赤痢アメーバとジアルジアの嚢子の塗抹染色標本を容易に作製することができた。まず、便をコーン染色の基本液に入れて懸濁し、静置して固定した。固定後、再懸濁し、セトリングチャンパー (プレコートスライドガラスに密着させたプラスチックの筒) の中に入れ、10分以上静置した。チャンパーをはずし、スライドガラスを70%エタノールに浸漬後、トリクローム染色を行った。その結果、便はスライドガラス上に薄く均一に塗抹され、赤痢アメーバ、ジアルジアともに、染色された嚢子は核、カリオソーム等

の内部構造が明瞭に識別できた。直接塗抹では便を薄く均一に塗抹することが困難なため、作製した染色標本は、塗抹の厚い部分の原虫の形態が見えにくく、また、染色にムラがでやすい。さらに、塗抹に時間がかかる、何日も経ってから標本をつくることができない、水様便では塗抹が剥がれやすいという欠点もある。BD シュアパス™を用いた我々の方法ではこれらの欠点を改善することができた。

Ⅳ. 肝内型マラリア原虫と宿主間相互作用の分子メカニズム

世界最大の感染症の一つであるマラリアは、年間の罹患患者数3~5億人、死亡者数は約100万人にもおよぶ。そのため効果的な対策として、マラリアワクチンの開発に期待が寄せられているが、残念ながら未だ有効な感染防御ワクチンは開発されていない。これはマラリア原虫が防御免疫の標的部位を多様に変化させることが大きな要因だとされており、そのため次世代のワクチン開発には、細胞性免疫の活性化を含めた多方面からの検討が必要であると考えられている。そこで我々は、マラリア原虫感染ステージで、最も宿主の免疫応答に曝されている肝内型期に着目し、細胞性免疫応答や様々な宿主応答メカニズムの解明を試みている。まず初めに、宿主と原虫を隔てる“最前線”の膜である寄生胞膜 (PVM) に着目し、宿主肝細胞の原虫感染による変化や PVM に対する宿主応答を明らかにすることを試みた。これまでの我々の研究から、肝内型マラリア原虫に対して感染初期 (感染24時間以内) に宿主オートファジー (Atg) の応答が観察されるが、感染後期 (40時間以降) には観察されず、またその応答は PVM に依存する事が明らかとなった。今後は、この現象が①マラリア原虫による宿主ハイジャック応答なのか、②宿主による原虫排除ディフェンス応答なのかを明らかにする予定である。このような原虫-宿主間作用メカニズムを一つずつ明らかにすることで、次世代のワクチン開発に応用できる情報を得られることが期待される。

Ⅴ. マラリアをモデルとした重症化と宿主血中アミノ酸ダイナミクスの相関解析

年間約100万人の死者を出すマラリアは、複雑なライフサイクルを有するマラリア原虫によって引き起こされ、血中ステージの原虫が宿主に重篤な症状をもたらす。マラリア原虫は、大半のアミノ酸生合成経路を欠いており、アミノ酸源を主に宿主の血中に依存している。宿主のアミノ酸群代謝合成経路は、

複雑な栄養ネットワークを構成していることから、宿主血中アミノ酸とマラリアの病態との相関が示唆される。しかしながら、それらの詳細は明らかとなっていない。我々は、宿主血中のアミノ酸動態をパラメータ化し、致死性の齧歯類特異的マラリア原虫 (*P. yoelii* および *P. berghei*) を用いることにより、以下のような知見を得た。マラリア原虫感染前後のマウス血漿・肝臓のアミノ酸およびその誘導体 (計 35 種類) について、網羅的濃度パターン (アミノグラム) を測定した。その結果、赤血球感染率および個体致死率が上昇するに従って、血漿・肝臓のアミノグラムが劇的に変動することが明らかとなった。さらに、アミノグラムを多変量として扱いクラスター解析を行った結果、マラリア原虫感染後期群が、他のアミノグラムとは顕著に異なるグループを形成した。宿主アミノグラムは、飼料中のアミノ酸成分に強く影響を受ける。そのため、アミノ酸配合率を変化させた飼料の投与により、アミノグラムを人為的に変化させることが可能である。我々は上記の知見をもとに、特定のアミノ酸配合率を有する完全合成飼料を作製し、この飼料を投与したマウスへの原虫感染実験を試みた。その結果、重症マラリアのモデルマウス C57BL/6J において、飼料投与による原虫増殖動態の変化は認められないにも関わらず、宿主の死亡率が減少した。これらの結果は、マラリア発症宿主の重症化にアミノ酸を介する病原体との相互作用が影響することを強く示唆している。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。

VI. マラリア媒介蚊における腸内細菌と原虫の相互作用

病原体媒介節足動物 (ベクター) の腸管内には、多種多様な種によって構成される細菌叢が存在する。我々は、齧歯類特異的マラリア原虫 (*Plasmodium berghei*) と媒介節足動物であるハマダラカ (*Anopheles stephensi*)、そして広く昆虫から見出される非共生細菌であるセラチア菌 (*Serratia marcescens*) に着目し、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。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する目的で、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。オリジナル菌株である HB3 は、各種表現型が多様であるのに対し、HB18 は細胞形態の多様性および鞭毛の形成能力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・ブルキナファソにて野生ハマダラカを採取し、その中腸から分離されたセラチア菌群について解析したところ、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、節足動物の媒介能に影響を与えている可能性を示唆している。

VII. ハエ類による病原体機械的媒介メカニズムの解明

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 CO₂ 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、実験モデル系を構築した。飢餓状態のキロシヨウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) を入れた寒天培地の中央に GFP 発現大腸菌を滴下し、そ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、シヨウジョウバエの腹部内に強い GFP の蛍光が認められた。さらに、寒天培地表面のシヨウジョウバエ糞内にも蛍光が観察されたことから、シヨ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、触覚を切除したシヨ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 *ORCO* 遺伝子 (*Or83b*) の変異体シヨウジョウバエでもその効率は激減することから、シヨ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) を用いて大腸菌培養液を解析し、シヨウジョウバエ誘引物質の候補としてインドールを同定した。シヨウジョウバエにおけるインドール受容体の相同分子種 (オルソログ) は、性フェロモン受容体として知られる LUSH

である。我々は、このLUSH変異ショウジョウバエが媒介能力を失うことを示した。以上の結果から、病原細菌により産生されるインドールは、ハエ類を誘引するための性フェロモンの化学的擬態であることが示唆された。

「点検・評価」

1. 研究について

講座が対象とする研究領域は、原虫学、蠕虫免疫学ならびに衛生動物学である。各種寄生虫種の生活環全体を俯瞰的に構築できることが大きな特色であり、それが講座独自の研究を支えている。新たに助教1名と外部資金によるポスドク1名が加わり、講座研究体制が若返ると同時に新しい実験技術や手技等が補完され、新規と既存研究テーマとの有機的連携が促進された。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1件、学内研究奨励費1件を擁し、十分な研究遂行体制を維持している。また、寄生虫感染実験に必須なP2実験室を5部屋に拡大し、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基礎研究課題を7つ実施した。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、ヒロズキンバエによるMaggot Debridement Therapyの技術改良を進めている。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堅持している。感染症が研究対象ゆえ、重要な課題は時々刻々と変化し、また研究そのものの技術革新も進んでいることから、より普遍的で新しい概念を常に模索する姿勢が肝要である。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、次

年度から寄生虫講義のシラバス再検討（講義内容選択など）と、実習内容（特に検査法項目）の追加拡充を進めるべく準備を開始した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Makioka A, Kumagai M, Hiranuka K (Kyoto Univ.), Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ.). Expression analysis of *Entamoeba invadens* profilins in encystation and excystation. *Parasitol Res* 2012; 110(6): 2095-104.
- 2) Nelson B, Freisinger T, Ishii K, Okado K, Shinzawa N, Fukumoto S, Kanuka H. Activation of Imd pathway in hemocyte confers infection resistance through humoral response in *Drosophila*. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 430(3): 1120-5.
- 3) Badolo A, Okado K, Guelbeogo WM, Aonuma H, Bando H, Fukumoto S, Sagnon N, Kanuka H. Development of an allele-specific, loop-mediated, isothermal amplification method (AS-LAMP) to detect the L1014F kdr-w mutation in *Anopheles gambiae* s. l. *Malar J* 2012; 11: 227.
- 4) 石渡賢治, 渡辺直照. 【サイトカインのすべて（完全改訂版）】細胞機能とサイトカイン T細胞のサブセットへの分化・機能発現とサイトカイン. *臨床免疫・アレルギー科* 2012; 57(Suppl.21): 670-7.

III. 学会発表

- 1) 嘉糠洋陸, 伴戸寛徳, 岡戸 清, Guelbeogo WM, Badolo A, 青沼宏佳, 福本晋也, Sagnon N. 非共生細菌の表現型揺らぎが規定するベクター・寄生虫間相互作用. 第82回日本寄生虫学会大会. 東京, 3月.
- 2) Saiki E, Nagao K, Fukumoto S, Bannai M, Kanuka H. Amino acid-related host nutrition dynamics during malaria infection. *Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology: Malaria*. New Orleans, Jan.
- 3) Okado K, Kanuka H. Odor-based contagious transmission of pathogen by *Drosophila melanogaster*. 第10回日本ショウジョウバエ研究集会. 東京, 10月.
- 4) Saiki E, Nagao K, Fukumoto S, Bannai M, Kanuka H. Amino acid-related host nutrition dynamics during malaria infection. 第14回日韓寄生虫学セミナー. 宮崎, 5月.
- 5) 齊木選射, 長尾健児, 福本晋也, 坂内 慎, 嘉糠洋陸. マラリア原虫感染時の宿主血中アミノ酸インフォマティクス. 第82回日本寄生虫学会大会. 東京, 3月.
- 6) 石渡賢治. 寄生虫感染における腸管免疫の進歩. 第19回日本免疫毒性学会学術大会. 東京, 9月.

7) Yamanouchi K¹⁾, Kida K¹⁾, Kumagai M, Sasaki J¹⁾, Inaba T¹⁾ (¹Hirosaki Univ.). Seroprevalence survey of *Toxoplasma gondii* in swine in northern Japan. 1st AFSA (Asian Food Security Association) Conferences on Food Safety and Food Security. Osaka, Sept.

IV. 著 書

1) 熊谷正広. 24章: 感染症・寄生虫疾患 17. 原虫感染症 ⑤リーシュマニア症, ⑥トリパノソーマ症. 門脇 孝 (東京大学), 永井良三 (自治医科大学) 総編集. 内科学: カラー版. 東京: 西村書店, 2012. p.1887-9.

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
教 授: 吉田 博 循環器病学, 脂質代謝学
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: 松浦 知和 臨床細胞生物学
講 師: 河野 緑 臨床微生物学
講 師: 秋月 摂子 病態検査学

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, インスリン抵抗性指標の1つとされる骨格筋および肝臓のグリコーゲン (Gly) および中性脂肪 (TG) 含量に及ぼすカフェイン投与と自発走運動併用の影響を調べた。被検ラットは, 25 週齢から 29 週齢までの 5 週間, 安静維持させた群 (Sed), 運動単独群 (Ex), 0.25 % カフェイン混餌摂取安静維持群 (Caf), カフェイン摂取と運動併用群 (Caf&Ex) および正常対照安静維持群 (LETO-Sed) に分類された。Ex, Caf, Caf&Ex 群いずれも体重, 内臓脂肪重量および肝 TG 含量が減少したが, Caf&Ex 群の減少が最も顕著であり, メタボリック症候群危険因子およびインスリン抵抗性改善にはカフェインと運動療法併用が望ましいことが示唆された。

II. 臨床微生物学に関する研究

日常検査では同定困難であった臨床分離菌株について 16SrRNA 遺伝子の塩基配列解析により菌種の推定同定を行った。

Panton-Valentine ロイコシジン (PVL) 毒素産生黄色ブドウ球の分離状況を第三病院中央検査部の皮膚・膿検体から分離された黄色ブドウ球菌を対象に調べた。86 株中 6 株に PVL 遺伝子および毒素が確認され (7%), その内訳は対 MSSA では 5.1 %, 対 MRSA では 11.1 %であった。また分子疫学解析として SCCmec type, agr type および MLST 解析を行った。

III. 臨床化学に関する研究

1. *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) に対する除

菌治療としてプロトンポンプ阻害薬 (PPI), アモキシシリン (AMPC), クラリスロマイシン (CAM) を組み合わせた PPI/AC 療法が広く行われるようになり, 更に CAM の代わりにメトロニダゾール (MNZ) を組み合わせた PPI/AM 療法が保険適応となった。しかしながら, こうした除菌療法に失敗する症例が多く, 除菌失敗の主な原因と考えられる CAM あるいは MNZ 耐性菌は年々増加しており, 今後除菌の成功率は更に下がる可能性がある。除菌の成否に影響を与える因子として, 抗菌薬耐性菌の存在や宿主側の PPI の代謝酵素である CYP2C19 の遺伝子多型が挙げられる。CYP2C19 の遺伝子多型はエクソン 4 およびエクソン 5 の点変異により, homozygous extensive metabolizer (homoEM), heterozygous extensive metabolizer (heteroEM), poor metabolizer (PM) に分類され, 代謝活性は上述の順に低くなる。日本人における比率は homoEM と heteroEM を併せ 80 %, PM が 20 % と言われているが, その遺伝子多型の違いにより除菌率に差があるかに関しては報告は様々である。今回我々は除菌失敗患者での PPI, 抗菌薬の諸種の *H. pylori* 薬剤感受性 (MIC) と CYP2C19 の遺伝子多型の組み合わせによる除菌効果への影響に関し検討した。homoEM 群・heteroEM 群においては PM 群に比べ除菌成功率が低いことがわかった。*H. pylori* 除菌における PPI の働きは胃内 pH を高め抗生物質の安定化を図ること, PPI 自体の抗 *H. pylori* 作用, などがある。homoEM 群・heteroEM 群では PPI の代謝低下によりこれらの働きが落ち, 除菌失敗の一因になると考えられる。除菌失敗者 28 例で, *in vitro* 試験 MIC 上で 18 例 (64 %) が CAM 耐性であることが判明し, 14 例 (52 %) が MNZ 耐性であった。MIC の結果に基づき感受性抗菌薬を選択し, 28 例の除菌失敗患者に再度除菌療法を 7 日間実施した。その結果, 全体で 28 例中 20 例 (72 %) で除菌に成功することができた。CYP2C19 の遺伝子多型において, PM 群 6 例中 6 例 (100 %) で除菌に成功, heteroEM 患者 13 例中 9 例 (69.2 %) で除菌成功, そして homoEM の 9 例中 5 例 (55.6 %) で除菌成功となった。なぜ遺伝子多型により成功率に差があるのかは不明であるが, この機序の解明と, より確実に高い除菌成功率を求めるためには薬剤感受性 (*in vitro* MIC) による抗生物質の選択必要であると考えられる。

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, 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* (2012; 222(2): 541-4) に原著論文として発表した。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し, *Int J Cardiol* へ投稿した。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。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) に採択されており, 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ン脂質/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, *Atherosclerosis* に成績を投稿した。その他としては, 2011 年度の臨床検査医学会のシンポジウム「検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?」の中で講演した「TG とレムナントリポ蛋白」について, その内容を臨床病理に論文発表 (2012; 60(4): 343-8) した。また, LDL コレステロール直接法の精度に関する三学会多施設共同研究の成績について, 共著者として *Atherosclerosis* (2012; 225(1): 208-15) に論文発表した。

IV. 臨床血液学・臨床免疫学に関する研究

1. 自動血球計測装置体液モードによる白血球超低値検体測定

脳脊髄液や胸水など細胞数が少ない検体を測定する自動血球計測装置体液モードの白血球数超低値血液検体測定における有用性を検討した。その結果, 白血球数 50/ μ L 検体の同時再現性は良好で, 白血球数 100/ μ L 以下の 104 検体を対象にした目視法との相関は, 体液モード測定値が高値となり WBC abnormal scatter の Flag が示された検体があったものの, おおむね良好であった。以上より, Flag が示され偽高値を呈する検体はあるものの, 自動血球計測装置の体液モードは表示 Flag に注意を払うことで超低値白血球数の迅速報告に際して有用な測

定方法になるものと考えられた。

V. 循環器病学

心電図のT波異常に関する研究、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、アブレーション後の心房細動再発の長期予後、心房細動の不整脈基質に対する追加治療の効果などを、論文として発表した。

VI. 臨床細胞生物学

1. 空腹時¹³C-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

肝臓のインスリン抵抗性を評価する検査法として空腹時¹³C-glucose呼気試験(FGBT)を用いた肝臓糖代謝評価法を開発した。今回は、FGBTの¹³C排出速度の動態曲線から生体内代謝を推定するために、コンピュータ代謝シミュレーションを試みた。まず、グルコースの生体内代謝モデルを作成し、5コンパートメントモデルを採用した。作成した5コンパートメントモデルによる呼気¹³C排出速度の動態曲線は、実測値とよくフィットした。健常人男女では、¹³C排出速度の動態曲線のAUC₃₆₀は女性で大きかったが、生体内シミュレーションでは、女性は男性に比較し、グルコース代謝の効率がよいことが示唆された。同一患者の薬剤による治療前後において、AUC₃₆₀改善例で、やはり肝臓内グルコース代謝の改善がシミュレーションからも推測された。(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-β活性化反応を利用した肝障害診断法の開発

肝疾患では、肝臓局所のプロテアーゼ血漿カリクレインが働き潜在型複合体を形成するLatency Associated Protein (LAP)のR58-L59を限定分解することによりTGF-βを活性化する。本研究では、TGF-β活性化反応の過程で生じる遊離LAP断片(LAP-D)を特異的に認識する抗体(L59抗体)を用いてELISA系を構築し、肝疾患検査における血漿LAP-D測定の臨床的意義を検討した。B型肝炎症例での検討では、核酸アナログ製剤でALTレベルは低下しても、血漿LAP-Dレベルが高値に推移する症例を認めた。こうした症例では、核酸アナログのみでは、肝臓の線維化を十分抑制できていない可能性が示唆される。(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, 厚生労働科学研究

費補助金・B型肝炎創薬実用化等研究事業)(理化学研究所との共同研究)

VII. 臨床精神医学に関する研究

臨床的に興味深い症例については随時報告を行ってきたが、本年度は貴重と思われる環状20番染色体症候群の治療経験および文献的考察を学会誌に報告した。また、日本てんかん学会では高齢発症のてんかん発作に関連して躁状態を呈した例についての報告がなされた。進行中の研究として、健常成人女性の月経周期中における脳波背景活動の変化、てんかんを病む女性における各種性ホルモンの動態及びその電気生理的影響に関する研究あるいは精神症状を有するてんかん患者の背景脳波活動の定量化およびMRI画像定量解析が挙げられる。

VIII. 病態検査学に関する研究

慢性腎不全や各種腎機能障害では尿中β2-Microglobulin (β2MG)の増加が報告されており、透析性アミロイドーシスの原因蛋白としてもβ2MGが知られている。しかしながら、尿中β2MG測定値は酸性尿中では低下すると言われており、これまでに安定したβ2MGの定量・評価は厳密にはなされていないのが現状である。尿中β2MG値が各種疾患の病態の評価にもっと利用されるためには、こうした測定における不安定な要因を解明し、安定して検出出来るようにする必要がある。これによりβ2MGの利用価値はまだ向上すると考えられる。

現在のところ酸性尿中でβ2MGが低値を示す現象をウエスタンブロット法でも再現しており、さらにその原因を検索しているところである。今後、尿中β2MGの安定した測定のための基礎的検討を行った上で、尿中β2MG測定と腎機能障害等の病態との関連について再考したいと考えている。

「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(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(本年度, 受講希望者はいなかった。)

3) 4年次

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）

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担当）

4）5年次

臨床実習（9：10～17：00の2日間、年間18回、臨床系教員及び非常勤講師が担当）

5）6年次

選択実習（本年度、受講希望者はいなかった。）

2. 研究

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、インスリン抵抗性指標の1つとされる骨格筋および肝臓のグリコーゲンおよび中性脂肪含量に及ぼすカフェイン投与と自発走運動併用の影響を調べた研究で、メタボリック症候群危険因子およびインスリン抵抗性改善にはカフェインと運動療法併用が望ましいことが示唆された。

2）臨床微生物学に関する研究

日常検査では同定困難であった臨床分離菌株について16SrRNA 遺伝子の塩基配列解析により菌種の推定同定を行い、Panton-Valentine ロイコシジン (PVL) 毒素産生の分離状況を調べた。86株中6株(黄色ブドウ球菌)にPVL 遺伝子および毒素が確認され(7%)、その内訳は対 MSSA では5.1%、対 MRSA では11.1%であった。

3）臨床化学に関する研究

①保険適応の従来の *Helicobacter pylori* (HP) 除菌失敗患者28例で、PPI、諸種抗菌薬のHPi 薬剤感受性(MIC)とCYP2C19の遺伝子多型の組み合わせによる更なる除菌効果への影響に関し検討された。全体で28例中20例(72%)で除菌に成功することができた。CYP2C19の遺伝子多型では代謝が低下している群ほど除菌成功率が高い傾向を示した。

②HPLC 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HPLC法が優れていることが確認した。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を見出した。

4）臨床血液学・臨床免疫学に関する研究

自動血球計測装置体液モードにより白血球超低値検体(脳脊髄液や胸水など)測定し、その有用性を検討した。その結果自動血球計測装置の体液モードは表示Flagに注意を払うことで超低値白血球数の迅速報告に際して有用な測定方法になるものと考えられた。

5）循環器病学

心電図のT波異常に関する研究や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、治療後の心房細動再発の長期予後、心房細動の不整脈基質に対する追加治療の効果などを研究している。

6）臨床細胞生物学

①空腹時¹³C-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として、肝臓のインスリン抵抗性を評価する検査法として空腹時¹³C-glucose 呼気試験(FGBT)を用いた肝臓糖代謝評価法を開発した。FGBTの¹³C 排出速度の動態曲線から生体内代謝を推定するために、コンピュータ代謝シミュレーションを試み、患者の薬剤による治療前後において、肝臓内グルコース代謝の改善がシミュレーションからも推測された。

②(TGF-β活性化反応を利用した肝障害診断法)の開発として、TGF-β活性化反応の過程で生じる遊離LAP断片(LAP-D)を特異的に認識する抗体(L59抗体)を用いてELISA系を構築し、肝疾患検査における血漿LAP-D測定の臨床的意義を検討している。

7）臨床精神医学に関する研究

環状20番染色体症候群の治療経験および文献的考察を報告、また、高齢発症のてんかん発作に関連して躁状態を呈した例についても報告した。進行中の研究として、健常成人女性の月経周期中における脳波背景活動の変化、てんかんを病む女性における各種性ホルモンの動態及びその電気生理的影響に関する研究あるいは精神症状を有するてんかん患者の背景脳波活動の定量化およびMRI画像定量解析が

進められている。

8) 病態検査学に関する研究

慢性腎不全や各種腎機能障害で増加する尿中 β 2-Microglobulin (β 2MG) 測定値は酸性尿中では低下するとされ、これまでに安定した β 2MGの定量・評価は厳密にはなされていない。尿中 β 2MGの測定における不安定な要因を解明し、安定して検出出来るよう研究中である。

3. その他

鈴木政登：平成24年7月6、7日および8月3、4日の4日間、東京慈恵医科大学（西新橋）において第24回日本体力医学会スポーツ医学研修会を主催した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Laurent T¹⁾, Murase D¹⁾, Tsukioka S¹⁾, Matsuura T, Nagamori S (NID), Oda H¹⁾(¹Nagoya Univ). A novel human hepatoma cell line, FLC-4, exhibits highly enhanced liver differentiation functions through the 3-dimensional cell shape. *J Cell Physiol* 2012; 227(7) : 2898-906.
- 2) Matsuo S, Yamane T, Date T, Tokutake K, Hioki M, Narui R, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Inada K, Arase S, Yagi H, Sugimoto K, Yoshimura M. Substrate modification by pulmonary vein isolation and left atrial linear ablation in patients with persistent atrial fibrillation: its impact on complex-fractionated atrial electrograms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23(9) : 962-70.
- 3) Ogura M, Kagami S, Nakao M, Kono M, Kanetsuna Y, Hosoya T. Fungal granulomatous interstitial nephritis present as acute kidney injury diagnosed by renal histology including PCR. *Clin Kidney J* 2012; 5(5) : 459-62.
- 4) Miida T, Nishimura K, Okamura T, Hirayama S, Ohmura H, Yoshida H, et al. A multicenter study on the precision and accuracy of homogeneous assays for LDL-cholesterol: Comparison with a beta-quantification method using fresh serum obtained from non-diseased and diseased subjects. *Atherosclerosis* 2012; 225(1) : 208-15.
- 5) Yoshida H, Shoda T, Yanai H, Ikewaki K, Kurata H, Ito K, Furutani F, Tada N, Witztum JL, Tsimikas S. Effect of pitavastatin and atorvastatin on lipoprotein oxidation biomarkers in patients with dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2013; 226(1) : 161-4.
- 6) Orimo H, Ueno T, Yoshida H, Sone H, Tanaka A, Itakura H. Nutrition education in Japanese medical schools: a follow-up survey. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013; 22(1) : 144-9.
- 7) Yamashita S, Yamane T, Matsuo S, Ito K, Narui R, Hioki M, Tanigawa S, Tokuda M, Inada K, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. Improvement of atrioventricular conduction following catheter ablation of atrioventricular nodal reentry tachycardia in a patient with a prolonged PR interval. *Heart Vessels* 2013; 28(1) : 120-5.
- 8) Kobayashi K¹⁾, Yoshida A¹⁾, Ejiri Y²⁾, Takagi S¹⁾, Mimura H¹⁾, Hosoda M²⁾(²Kuraray), Matsuura T, CibaK¹⁾(¹Chiba Univ). Increased expression of drug-metabolizing enzymes in human hepatocarcinoma FLC-4 cells cultured on micro-space cell culture plates. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012; 27(5) : 478-85.
- 9) 菱木光太郎, 遠山 麻, 佐藤 亮, 鈴木いずみ, 木杉玲子, 小池 優, 西脇嘉一, 増岡秀一, 吉田 博. 骨髄増殖性腫瘍患者検体における補正式を用いた真のカリウム値予測への試み. *臨病理* 2012; 60(6) : 516-22.
- 10) 松浦知和, 池脇克則 (防衛医大), 前橋はるか, 大川 清, 松本喜弘, 田中 賢, 永妻啓介, 高木一郎. 肝臓星細胞に発現するビタミン A 貯蔵酵素 lecithin: retinol acyltransferase による血中レチノール濃度の調節 還流培養系での代謝シミュレーション. *ビタミン* 2012; 86(8) : 432-85.
- 11) 藤井真也, 松尾征一郎, 日置美香, 鳴井亮介, 伊藤敬一, 谷川真一, 山下省吾, 稲田慶一, 柴山健理, 宮永 哲, 伊達太郎, 杉本健一, 山根禎一, 吉村道博. 直流通電による血管内除細動によって上大静脈隔離が確認できた発作性心房細動の1症例. *心臓* 2012; 44 (Suppl.3) : 96-100.

II. 総 説

- 1) 吉田 博, 木杉玲子, 小池 優, 黒澤秀夫. 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? トリグリセリド (TG) とレムナントリポ蛋白. *臨病理* 2012; 60(4) : 343-8.
- 2) 吉田 博. 専門医が教える「よく受ける検査」の意味 15: 総コレステロール (TC), LDL-C, HDL-C. *ラボ* 2012; 401; 8.
- 3) 吉田 博. 特集「血清脂質検査領域における臨床化学の発展-迅速自動検査と精密分析の現状と将来」序文. *臨化* 2012; 41(4) : 302.
- 4) 廣渡祐史, 吉田 博. 【血清脂質検査領域における臨床化学の発展-迅速自動検査と精密分析の現状と将来】高速液体クロマトグラフィーによるリポ蛋白定量

法. 臨化 2012 ; 41(4) : 327-35.

- 5) 松浦知和, 齋藤良太, 石井雄二, 吉川 輝¹⁾, 相澤守¹⁾(¹明大). バイオセラミックスを用いた肝再生: 移植用バイオ人工肝臓の作製をめざして. Journal of the Society of Inorganic Materials, Japan 2012 ; 19(361) : 462-5.
- 6) 吉田 博, 佐藤 亮, 正田 暢. 【先天代謝異常症候群 (第2版) (下) - 病因・病態研究, 診断・治療の進歩 -】脂質代謝異常 高カイロミクロン血症 アポリポタンパク C-II 欠損症. 日臨 2012 ; 別冊先天代謝異常症候群(下) : 20-6.

III. 学会発表

- 1) 松本喜弘, 松浦知和, 前橋はるか, 田中 賢, 永妻啓介, 野本秀材, 大川 清, 相澤 守 (明大), 相崎英樹 (感染研). 3次元組織再構築のための小型ラジアルフロー型バイオリアクターシステムの開発. 日本組織培養学会第85回大会. 京都, 5月. [組織培養研 2012 ; 31(1) : 36]
- 2) 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), 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 ¹³C-glucose 呼吸試験を用いた非侵襲肝臓インスリン抵抗性評価法の開発 - 代謝シミュレーションによる生体内グルコース代謝の推定 -. 第48回日本肝臓学会総会. 金沢, 6月. [肝臓 2012 ; 53(Suppl.1) : A268]
- 3) Matsuura T, Kirita A¹⁾, Nagatsuma K, Tanaka K, Hara M¹⁾, Kojima S¹⁾(¹RIKEN ASI). TGF- β LAP-D, a new clinical biomarker of hepatic fibrogenesis. 2012 FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology) SRC (Science Research Conferences) Retinoids. Colorado, June.
- 4) Kurosawa H, Abe M, Saikawa S, Saito S, Koike M, Ito K, Tada N, Hirowatari Y, Yoshida H. Effects of serum lipoproteins and fatty acid fractions on cardio-ankle vascular index. 第44回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 福岡, 7月.
- 5) 鈴木政登. (教育講演3: 動物実験から学ぶ) ヒト幼児~学童期相当期の身体活動の意義. 第20回日本運動生理学会大会. つくば, 7月. [第20回日本運動生理学会大会プログラム・抄録集 2012 ; 36]
- 6) 吉田 博. 肥満・メタボリックシンドローム合併脂質異常症の治療戦略. 第7回東埼玉代謝・循環器研究会. 越谷, 9月.
- 7) 鈴木政登, 進藤大典, 石山郁朗 (國學院栃木短大). 安定同位体 ¹³CO₂ 解析による糖・脂質代謝に及ぼすカフェイン経口投与の影響. 第67回日本体力医学会大会. 岐阜, 9月.
- 8) 進藤大典, 山内秀樹, 三上俊夫 (日本医大), 鈴木

政登. 肥満・糖尿病モデルラットの体重のセットポイントに及ぼす幼若年齢期の運動と給餌制限の相違. 第67回日本体力医学会大会. 岐阜, 9月.

- 9) 吉田 博. 冠動脈心疾患のリスク管理における不飽和脂肪酸バランスの意義. EPA ネットワークフォーラム. 東京, 9月.
- 10) 吉田 博. 動脈硬化疾患予防ガイドライン 2012 に基づく症例検討. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版普及啓発セミナー. さいたま, 10月.
- 11) 河野 緑, 小田裕子, 石井健二, 水野悠子, 上出良一, 大西明弘. 皮膚・膿検体から分離された PVL 産生黄色ブドウ球菌について. 第129回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2012 ; 127(6) : 249-50]
- 12) 佐藤 亮, 齊藤正二, 小池 優, 吉田 博. 培養血管内皮細胞の MMP2 の制御におけるアンジオテンシン II の効果. 第59回日本臨床検査医学会学術集会. 京都, 11月.
- 13) 吉田 博. 改訂ガイドラインのポイントを踏まえた新たな動脈硬化予防の進め方. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版普及啓発セミナー. 前橋, 11月.
- 14) 松浦知和, 桐田暁子¹⁾, 田中 賢, 池田 均 (東大), 小嶋聡一¹⁾(¹理研). 血漿 TGF- β LAP-D はリアルタイムの肝臓線維化活性を反映する新規バイオマーカーである. 第59回日本臨床検査医学会学術集会. 京都, 11月. [臨病理 2012 ; 60(補冊) : 199]
- 15) 槌谷恵美, 進藤大典, 松浦知和, 鈴木政登. 安定同位体呼吸 ¹³CO₂ 動態解析による糖尿病モデルラットの糖・脂質代謝能評価の試み. 第59回日本臨床検査医学会学術集会. 京都, 11月. [臨病理 2012 ; 60(補冊) : 85]
- 16) 松本倫典, 松浦知和, 青木勝彦, 矢永勝彦, 大川 清, 吉田清嗣, 高田耕司. ヒト高分化型肝細胞癌株を用いたフィブリノゲンの効率的産生システムの検討. 第85回日本生化学会大会. 福岡, 12月.
- 17) 河野 緑, 小田裕子, 石井健二, 大西明弘. 皮膚・膿検体から分離された PVL 遺伝子陽性の黄色ブドウ球菌について. 第59回日本臨床検査医学会学術集会. 京都, 12月. [臨病理 2012 ; 60(補冊) : 241]
- 18) 吉田 博. 動脈硬化リスク評価における Lp (a) の意義. MSD 学術講演会. 東京, 1月.
- 19) 吉田 博. ハイリスク高 LDL-C 血症の治療戦略. 第11回かわごえ並木の会. 川越, 2月.

IV. 著 書

- 1) 柳内秀勝, 吉田 博. II. 病態がわかる, 栄養療法がわかる B. 代謝疾患 3. 脂質異常症. 丸山千寿子, 中屋 豊編. ビジュアル栄養療法: メカニズムからわかる治療戦略. 東京: 南光堂, 2012. p.72-80.
- 2) Matsuura T, Aizawa M (Meiji Univ). Bioceramics

for development of bioartificial liver. In: Dumitriu S, Popa VI, editors. Polymeric biomaterials: medicinal and pharmaceutical applications: Volume 2. New York: CRC Press, 2013. p.691-713.

- 3) 吉田 博. 4. 脂肪酸の持つ薬理学的効果 2. 脂質異常症を是正します - n-3 系多価不飽和脂肪酸の効果 -. 伊藤 浩 (岡山大). そうだったんだ! 脂肪酸: 循環器疾患との深い関係. 東京: 文光堂, 2013. p.58-63.

V. その他

- 1) 松浦知和, 池田 均 (東大), 坪田昭人, 鈴木哲朗 (浜松医大). 独創的新規標的の同定 - 新規スクリーニング用 HBs 蛋白, HBV 発現細胞の樹立とオミックスによる新規標的の同定をめざして -. 次世代生命基盤技術を用いた B 型肝炎制圧のための創薬研究: 平成 24 年度総括・分担研究報告書: 厚生労働科学研究費補助金 B 型肝炎創薬実用化等研究事業 2013: 43-6.
- 2) 菱木光太郎, 佐藤 亮, 鶴川治美, 齊藤正二, 小池優, 吉田 博. 日常の臨床検査におけるカリウムの偽高値に関する検討. 第 46 回成医会柏支部例会. 柏, 7 月.
- 3) 吉田 博. 第 3 章. 疾患 代謝・栄養 30. 脂質異常症. 臨床検査のガイドライン JLSLM2012: 検査値アプローチ/症候/疾患. 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会編. 東京: 宇宙堂八木書店, 2012. p.326-30.
- 4) 吉田 博. リポ蛋白酸化バイオマーカーに対するスタチン治療の効果. VISION 研究報告会. 東京, 1 月.
- 5) 吉田 博. 冠動脈心疾患のリスク管理における不飽和脂肪酸バランスの意義. 船橋薬剤師会講習会. 船橋, 1 月.

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)
講師：上竹慎一郎	消化器病学(肝臓)
講師：猿田 雅之	消化器病学(消化管)

教育・研究概要

I. 消化管に関する研究

1. クロウン病狭窄病変に対する内視鏡的バルーン拡張術後の抗TNF- α 抗体による再狭窄予防の検討

クロウン病(CD)患者12例を対象に内視鏡的バルーン拡張術(Endoscopic balloon dilation: EBD)後に抗TNF- α 抗体であるInfliximab(IFX)もしくはAdalimumab(ADA)を投与することによる、消化管狭窄病変に対する再狭窄の予防効果について検討を行った。抗TNF- α 抗体をEBD前から使用していた7症例、EBD後に開始した5症例の全例で、EBD後もイレウス症状の再燃なく経過したが、4症例で軽度の狭窄性変化を確認し、再度EBDを施行した。4症例では内視鏡的に再狭窄がないことを確認し得た。CDの腸管の狭窄病変に対するEBDが有効であることが再確認でき、さらに抗TNF- α 抗体が再狭窄を予防しうる可能性が見出された。

一方、初発クロウン病患者の細胞膜脂肪酸組成は健常人や初発潰瘍性大腸炎患者と比べ大きく異なることから、初発クロウン病患者は脂質代謝酵素であるdelta 6-desaturaseの活性が亢進していると考えられた。

2. 消化管癌に対する蛍光分子イメージング法並びにイメージングガイド下の光線療法の開発
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臨床的前研究(動物モデル)にて明らかにしてきた。近年、ヒト胃癌マウスモデルを用いて、分子標的特異的な蛍光分子イメージング法並びにイメージングガイド下の光線療法を開発した。

3. 画像強調観察と病理組織学的解析を用いた大腸鋸歯状病変の内視鏡学的特徴の検討

Sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P)は、近年、大腸癌の前駆病変であることが報告されている。Auto fluorescence imaging (AFI), narrow band imaging (NBI)を用いて、hyperplastic polyp (HP)とsessile serrated adenoma/polyp (SSA/P)の鑑別が可能であるかを検討した。AFIでは病変の色調変化を、NBI拡大観察では血管拡張の有無、粘液の付着の有無、腺管開口部の円形開大の有無にわけて検討した。それぞれをSSA/Pとした場合の感度、特異度、正診率はそれぞれ43%/68%/52%、10%/96%/41%、94%/40%/75%、80%/72%/78%であり、粘液付着と腺管開口部の円形開大は鑑別に有用であると考えられ、内視鏡的切除の対象病変の選別に有用であると考えられた。

4. 炎症性腸疾患患者における成分栄養剤(エレンタール[®])併用大腸内視鏡検査前処置法の有用性

炎症性腸疾患患者における成分栄養剤(エレンタール[®])併用大腸内視鏡検査前処置法の有用性について検討した。大腸内視鏡検査前日にエレンタール[®]1,200mlを内服し、検査当日にポリエチレングリコール(PEG)を服用した。PEG服用量、腸管洗浄度、受容性、安全性について検討した。エレンタール[®]併用前処置法はPEG減量が可能で、かつ被験者の受容性と安全性に優れており、IBD患者に有用な前処置法と考えられた。

5. 炎症起因性大腸モデルマウスの大腸粘膜腫瘍性病変の検出における5-Aminolevulinic acid (5-ALA)を用いた蛍光観察の有用性

潰瘍性大腸炎の長期経過観症例において、炎症性発癌を早期発見することは重要である。私達は炎症起因性大腸癌発癌マウスにて、5-Aminolevulinic acid (5-ALA) を用いた蛍光顕微鏡観察が腫瘍性病変の発見に有用であることを示した。

6. 潰瘍性大腸炎患者に対する亜鉛含有ポラプレジンク注腸治療の有効性の検討

ポラプレジンク注腸は、中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者において、有意に内視鏡所および臨床所見を改善させた。特に注腸の届く範囲である直腸、S状結腸において有意に内視鏡の所見の改善を認めた。ポラプレジンク注腸は、潰瘍性大腸炎患者において粘膜修復に有用な新たな治療法であることが示唆された。

7. アザチオプリン (AZA) の副作用

アザチオプリン (AZA) の代謝酵素である Inosine triphosphate pyrophosphohydrolase (ITPA) の遺伝子に 94C>A 変異がある患者は AZA 副作用発現が多かったが、副作用発現の直接的要因でないことが示唆された。

8. 膵臓癌に対する新規免疫療法

2種類のツール様受容体を刺激した樹状細胞とエタノール処理した腫瘍細胞との融合細胞は TGF- β 1 阻害と IL-12p70 誘導を介して、強力な細胞傷害性 T 細胞を誘導した。

II. 肝臓に関する研究

1. 核酸アナログ製剤による慢性 B 型肝炎の治療反応性の検討

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。

2. C 型慢性肝炎の臨床病理学的検討

臨床病理学的に C 型慢性肝炎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。長期に渡る、C 型慢性肝炎の経過において肝組織における活動性と線維化進展について危険因子について検討している。

3. 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。臨床病態とマイクロ RNA 表出との関連についても検討している。

4. 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。

5. 肝硬変における栄養学的不均衡

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

6. 非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) における栄養評価

NAFLD は、メタボリック症候群と多くの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。新たな栄養介入の可能性を模索している。

7. 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) と非アルコール性脂肪性肝炎の関連性

SAS と NASH の栄養学的不均衡、肝機能障害との関係について検討した。さらに、生活習慣の類似性について、食物摂取頻度調査 (FFQ) にて詳細に検討した。

8. 肝細胞癌の予後予測因子

白血球数、CRP とアルブミン値が肝細胞癌の予後不良因子であった。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。

9. 慢性 HCV 感染と脂質代謝の密接な関連性

血中脂質プロフィール、アポリポ蛋白の面から検討した。HCV に対する抗ウイルス療法 (2 剤、3 剤併用療法) の有用性と、治療効果に及ぼす IL28B 遺伝子 SNP、HCV 変異、リポ蛋白代謝の影響を明らかにし、至適治療法について検討した。

10. 空腹時 ^{13}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

肝臓のインスリン抵抗性を評価する検査法として空腹時 ^{13}C -glucose 呼吸試験 (FGBT) を用いた肝臓糖代謝評価法を開発した。まず、グルコースの生体内代謝モデルを作成し、5 コンパートメントモデルを採用した。作成した 5 コンパートメントモデルによる呼気 ^{13}C 排出速度の動態曲線は、実測値とよくフィットした。健常人男女では、 ^{13}C 排出速度の動態曲線の AUC₃₆₀ は女性で大きかったが、生体内シミュレーションでは、女性は男性に比較し、グルコース代謝の効率がよいことが示唆された。同一患者の薬剤による治療前後において、AUC₃₆₀ 改善例で、やはり肝臓内グルコース代謝の改善がシミュレーションからも推測された。

11. TGF- β 活性化反応を利用した肝障害診断法の開発

TGF- β 活性化反応の過程で生じる遊離 Latency Associated Protein 断片 (LAP-D) を特異的に認識する抗体 (L59 抗体) を用いて ELISA 系を構築し、

肝疾患検査における血漿 LAP-D 測定の臨床的意義を検討した。B 型肝炎症例での検討では、核酸アナログ製剤で ALT レベルは低下しても、血漿 LAP-D レベルが高値に推移する症例を認めた。こうした症例では、核酸アナログのみでは、肝臓の線維化を十分抑制できていない可能性が示唆される。

「点検・評価」

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。平成 24 年度は、原著論文 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 が円滑に推移している証左である。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。毎週火曜日に行う症例検討会、画像カンファレンス、総回診のほか、研究グループごとの研究発表会、抄読会を定期的実施するとともに、若い先生方にも積極的に学会や研究会に発表する機会を作っている。また、7 年前より実施している内視鏡部との人事相互交流が定着しており、若い先生方にとって、知識と技術の修得目標が明確になっている。当科では常に卒前・卒後教育の充実にも力を入れており、学生ならびに研修医からの評価はきわめて高く、平成 23 年 13 名、平成 24 年 13 名、平成 25 年 18 名と過去 5 年連続して 10 名を超える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、関連病院への出向にも余裕がでてきている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sumiyama K, Kiesslich R, Ohya TR, Goetz M, Tajiri H. *In vivo* imaging of enteric neuronal networks in humans using confocal laser endomicroscopy. *Gastroenterology* 2012; 143(5) : 1152-3.
- 2) Arihiro S, Kato T, Ito K, Saruta M, Nikami T, Suzuki T, Tajiri H. Correlation between symptomatic improvement and quality of life in patients with reflux and dyspeptic symptoms. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 50(3) : 205-10.
- 3) Imazu H, Kanazawa K, Mori N, Ikeda K, Kakutani H, Sumiyama K, Hino S, Ang TL, Omar S, Tajiri H. Novel quantitative perfusion analysis with contrast-enhanced harmonic EUS for differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic carcinoma. *Scand Gastroenterol* 2012; 47(7) : 853-60.
- 4) Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Tajiri H. Comparison of the prognostic value of inflammation-based prognostic scores in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2012; 107(6) : 988-93.
- 5) Hokari A, Ishikawa T, Tajiri H, Matsuda T, Ishii O, Matsumoto N, Okuse C, Takahashi H, Kurihara T, Kawahara K, Maruyama I, Zeniya M. Efficacy of MK615 for the treatment of patients with liver disorders. *World J Gastroenterol* 2012; 18(31) : 4118-26.
- 6) Aihara H, Saito S, Ohya T, Tamai N, Kato T, Tajiri H. A pilot study using reduced-volume oral sulfate solution as a preparation for colonoscopy among a Japanese population. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28(1) : 83-7.
- 7) Kanazawa K, Imazu H, Mori N, Ikeda K, Kakutani H, Sumiyama K, Hino S, Ang TL, Omar S, Tajiri H. A comparison of electronic radial and curvilinear endoscopic ultrasonography in the detection of pancreatic malignant tumor. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47(11) : 1313-20.
- 8) Tamai N, Saito Y, Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T, Tajiri H. Safety and efficacy of colorectal endoscopic submucosal dissection in elders: clinical and follow-up outcomes. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27(11) : 1493-9.
- 9) Uchiyama K, Odahara S, Nakamura M, Koido S, Katahira K, Shiraiishi H, Ohkusa T, Fujise K, Tajiri H. The fatty acid profile of the erythrocyte membrane in initial-onset inflammatory bowel disease patients. *Dig Dis Sci* 2013; 58(5) : 1235-43. Epub 2013 Jan 11.
- 10) Kakugawa Y, Saito Y, Saito S, Watanabe K, Ohmiya N, Murano M, Oka S, Arakawa T, Goto H, Higuchi K, Tanaka S, Ishikawa H, Tajiri H. New reduced volume preparation regimen in colon capsule endoscopy. *World J Gastroenterol* 2012; 18(17) : 2092-8.
- 11) Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Tajiri H. The Glasgow Prognostic Score, an inflammation based prognostic score, predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2013; 13 : 52.
- 12) Nakano M, Saeki C, Takahashi H, Homma S, Tajiri H, Zeniya M. Activated natural killer T cells produc-

ing interferon-gamma elicit promoting activity to murine dendritic cell-based autoimmune hepatic inflammation. Clin Exp Immunol 2012; 170(3) : 274-82.

- 13) Koido S, Homma S, Okamoto M, Namiki Y, Takakura K, Takahara A, Odahara S, Tsukinaga S, Yukawa T, Mitobe J, Matsudaira H, Nagatsuma K, Uchiyama K, Kajihara M, Arihiro S, Imazu H, Arakawa H, Kan S, Komita H, Ito M, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Combined TLR2/4-activated dendritic/tumor cell fusions induce augmented cytotoxic T lymphocytes. PLoS One 2013; 8(3) : e59280.
- 14) Kakutani H, Hino S, Koyama S, Uchiyama Y, Sumiyama K, Imazu H, Kawamura M, Tajiri H. How do we select an endoscopic treatment for esophageal varices on the basis of hemodynamic analysis using color Doppler endoscopic ultrasonography. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2012; 22(5) : 410-5.
- 15) 小野田 泰, 佐伯千里, 及川恒一, 木下晃吉, 伏谷 直, 千葉充文, 小林 剛, 小田木勲, 小林裕彦, 坂部俊一, 木島洋征, 宮川佳也, 西野博一, 田尻久雄. 高齢者の非 B 非 C 型肝細胞癌症例の臨床的特徴. 日本高齢者消化器病学会誌 2012; 14(2) : 12-8.
- 16) 大谷 圭, 石川智久, 相澤良夫, 藤瀬清隆, 小山 勉, 大草敏史, 田尻久雄. IL-2 長期投与により退縮を認めた肺転移をともなう肝類上皮血管内皮腫の長期生存例. 日消誌 2012; 109(12) : 2097-102.

II. 総 説

- 1) Spada C, Hassan C, Galmiche JP, Neuhaus H, Dumonceau JM, Adler S, Epstein O, Gay G, Pennazio M, Rex DK, Benamouzig R, de Franchis R, Delvaux M, Devière J, Eliakim R, Fraser C, Hagenmuller F, Herrierias JM, Keuchel M, Macrae F, Munoz-Navas M, Ponchon T, Quintero E, Riccioni ME, Rondonotti E, Marmo R, Sung JJ, Tajiri H, Toth E, Triantafyllou K, Van Gossum A, Costamagna G; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Colon capsule endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 2012; 44(5) : 527-36.
- 2) 田尻久雄, 穂苅厚史. 消化器内視鏡の歴史と今後の展望. 松仁会医誌 2012; 51(1) : 1-8.
- 3) 大草敏史, 堀内洋志, 荒川廣志, 貝瀬 満, 田尻久雄. 【胃ポリープの意義と鑑別】胃ポリープの自然史と malignant potential 腺窩上皮型過形成性ポリープ. 胃と腸 2012; 47(8) : 1216-26.
- 4) 中尾 裕, 斎藤彰一, 井出大資, 大谷友彦, 二上敏樹, 相原弘之, 池上雅博, 田尻久雄. 【知ってますか! SSA/P とその癌化】LHP (large hyperplastic polyp) と SSA/P は同じか NBI の所見から. 消内視鏡

2012; 24(7) : 1139-46.

- 5) 内山 幹, 小田原俊一, 大草敏史, 田尻久雄. 【「…血が出たんです」- 肛門・会陰部出血へのアプローチ】炎症性腸疾患を疑ったら. JIM 2012; 22(10) : 736-9.
- 6) 田尻久雄. 【消化器疾患診療のすべて】消化器疾患の検査法 上部消化管内視鏡検査. 日医師会誌 2012; 141(特別2) : S80-3.
- 7) 松田浩二, 堀内洋志, 川原洋輔, 吉田幸永, 田尻久雄. 【消化器内視鏡トレーニングのあり方】内視鏡データベースを用いた大腸内視鏡教育の方法と質の管理 外科レジデントへの大腸内視鏡教育を中心に. 臨消内科 2012; 27(12) : 1549-54.
- 8) 加藤智弘, 岩崎哲良, 井出大資, 荒井吉則, 菰池信彦, 光永真人, 猿田雅之, 有廣誠二, 松岡美佳, 田尻久雄. 【どこまで追れる Colitic Cancer】《症例から学ぶ-これが colitic cancer だ》Colitic Cancer 診断の現状と将来への課題. 消内視鏡 2012; 24(12) : 1935-41.
- 9) 大谷友彦, 炭山和毅, 斎藤彰一, 加藤智弘, 田尻久雄. 消化器内視鏡治療の新たな工夫 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. 消化器医 2012; 10 : 16-9.

III. 学会発表

- 1) 小田原俊一, 内山 幹, 久保田隆廣, 三戸部慈実, 飯田貴之, 花井洋行, 荒川廣志, 小井戸薫雄, 大草敏史, 田尻久雄. 炎症性腸疾患患者における Azathioprine 代謝能と副作用発現に関する前方視的検討. 第 98 回日本消化器病学会総会. 東京, 4 月.
- 2) 小林裕彦, 宮川佳也, 小野田 泰, 木島洋征, 坂部俊一, 伏谷 直, 木下晃吉, 佐伯千里, 小林 剛, 小田木勲, 千葉充文, 西野博一, 田尻久雄. 当院における下部消化管出血症例の検討. 第 98 回日本消化器病学会総会. 東京, 4 月.
- 3) 猿田雅之, 有廣誠二, 松岡美佳, 荒井吉則, 菰池信彦, 中尾 裕, 井出大資, 岩崎哲良, 光永真人, 加藤智弘, 田尻久雄. 潰瘍性大腸炎に対する外来 Tacrolimus 少量投与による寛解導入および維持療法の試み. 第 54 回日本消化器病学会大会. 神戸, 10 月.
- 4) 有廣誠二, 猿田雅之, 菰池信彦, 板垣宗徳, 中尾 裕, 高倉一樹, 荒井吉則, 井出大資, 岩崎哲良, 光永真人, 松岡美佳, 加藤智弘, 田尻久雄. 当院における高アミラーゼ血症および膵炎を併発した炎症性腸疾患の検討. 第 54 回日本消化器病学会大会. 神戸, 10 月.
- 5) 井出大資, 斎藤彰一, 田尻久雄. 当科における大腸カプセル内視鏡検査の知見. 第 30 回日本大腸検査学会総会. 東京, 9 月.

- 6) Ohkusa T, Tajiri H. Targeting intestinal flora as a treatment of IBD. 第98回日本消化器病学会総会. 東京, 4月.
- 7) 天野克之, 銭谷幹男, 岩久 章, 關 伸嘉, 杉田知典, 横須賀淳, 大石睦実, 相澤摩周, 北原拓也, 鳥巢勇一, 梶原幹生, 上竹慎一郎, 瀧川真吾, 小池和彦, 穂苅厚史, 石川智久, 高木一郎, 田尻久雄. 原発性胆汁性肝硬変患者の骨病変の評価と骨代謝マーカーの測定. 第129回成会総会. 東京, 10月.
- 8) 石田仁也, 石川智久, 安藤祐史, 遠藤 誠, 水野雄介, 杉田知典, 中野真範, 相澤摩周, 鳥巢勇一, 佐伯千里, 佐藤憲一, 天野克之, 千葉伸太郎, 穂苅厚史, 田尻久雄. 睡眠時無呼吸症候群の重症度分類と肝機能障害. 第47回日本成人病(生活習慣病)学会. 東京, 1月.
- 9) Odahara S, Uchiyama K, Kubota T, Shimamoto N, Mitobe J, Tsukinaga S, Arakawa H, Koido S, Ohkusa T, Tajiri H. Polymorphism of TPMT/ITPA and risk of adverse reactions among patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine: A prospective study. Digestive Diseases Week 2012. San Diego, May.
- 10) 西條広起, 星野 優, 有廣誠二, 加藤智弘, 田尻久雄. DSS大腸炎マウスにおける Tenascin-C の機能解析. 第54回日本消化器病学会大会. 神戸, 10月.
- 11) 猿田雅之, 有廣誠二, 松岡美佳, 荒井吉則, 弧池信彦, 中尾 裕, 井出大資, 岩崎哲良, 加藤智弘, 田尻久雄. クロウン病狭窄病変に対する内視鏡的バルーン拡張術後の坑 TNF- α 後退による再狭窄予防の検討. 第49回日本消化器免疫病学会総会. 鹿児島, 7月.
- 12) Komoike N, Kato T, Kawakami R, Saijo H, Mitsunaga M, Saruta M, Arihiro S, Matsuoka M, Koido S, Ito M, Homma S, Tajiri H. A study of photodynamic diagnosis of colon cancer generated in DSS (Dextran sulfate sodium) utilizing APC (adenomatous polyposis coli) knockout mice by visualization following oral 5-aminolevulinic acid sensitization. Digestive Diseases Week 2012. San Diego, May.
- 13) 田尻久雄. 消化器内視鏡の現状からみた未来の可能性. 第99回日本消化器病学会総会. 鹿児島, 3月.
- 14) 田尻久雄. 大腸カプセル内視鏡検査-現状と今後の展望-. 第53回日本人間ドック学会学術大会. 東京, 9月.
- 15) 田尻久雄. 内視鏡医学・医療の将来展望. 第84回日本消化器内視鏡学会総会. 神戸, 10月.
- 16) 小野田泰, 今井那美, 岩久 章, 大石睦実, 田中 賢, 小林 剛, 小林裕彦, 木下晃吉, 伏谷 直, 坂部俊一, 木島洋征, 宮川佳也, 小池和彦, 西野博一, 田尻久雄. 当院における高齢者の非B非C型肝細胞癌症例の臨

床的検討. 第99回日本消化器病学会総会. 鹿児島, 3月.

- 17) 石川智久, 北原拓也, 相澤摩周, 銭谷幹男, 萩原雅子, 五味優子, 原 裕子, 水野雄介, 杉田知典, 中野真範, 佐伯千里, 鳥巢勇一, 佐藤憲一, 天野克之, 穂苅厚史, 羽野 寛, 田尻久雄. B型慢性肝炎における組織学的病性病期と血液生化学検査値との乖離. 第99回日本消化器病学会総会. 鹿児島, 3月.
- 18) 内山 幹, 小田原俊一, 中村 眞, 小井戸薫雄, 白石弘美, 片平冽彦, 大草敏史, 田尻久雄. 初発炎症性腸疾患患者における赤血球膜脂質酸プロファイル. 第99回日本消化器病学会総会. 鹿児島, 3月.
- 19) 相澤摩周, 石川智久, 田尻久雄. HBV 遺伝子型別での核酸アナログ治療反応性の検討. 第99回日本消化器病学会総会. 鹿児島, 3月.
- 20) 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), 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 ^{13}C -glucose 呼気試験を用いた非侵襲肝臓インスリン抵抗性評価法の開発-代謝シミュレーションによる生体内グルコース代謝の推定-. 第48回日本肝臓学会総会. 金沢, 6月. [肝臓 2012; 53(Suppl.1): A268]

IV. 著 書

- 1) 上堂文也(大阪府立成人病センター), 井上晴洋(昭和大学), 田尻久雄. 総論 10) 画像強調観察の基本と原理. 日本消化器内視鏡学会監修. 消化器内視鏡ハンドブック. 東京: 日本メディカルセンター, 2012. p.87-95.
- 2) 郷田健一, 田尻久雄. 消化管 逆流性食道炎の診断基準・病型分類・重症度. 田尻久雄, 五十嵐正広(がん研有明病院), 小池和彦(東京大学), 杉山政則(杏林大学) 編. 臨床に役立つ消化器疾患の診断基準・病型分類・重症度の使い方. 改訂第2版. 東京: 日本メディカルセンター, 2012. p.13-6.
- 3) 田尻久雄. IV. 消化器内視鏡診断・治療の未来. 小原勝敏¹⁾監修, 入澤篤志¹⁾(¹福島県立医科大学) 編. 消化器内視鏡プロフェッショナルの技: 上級者へのステップアップのために. 東京: 日本メディカルセンター, 2013. p.330-4.
- 4) 齋藤彰一, 田尻久雄. IV. 拡大観察(腫瘍の診断) Q18. 腫瘍・非腫瘍の鑑別診断(拡大観察)のポイントは? 齋藤 豊(国立がん研究センター) 特別編集. エキスパートだけが知っている大腸内視鏡: 挿入のコツと診断の基本: 消化器内視鏡レクチャー (1巻2号). 東京: 総合医学社, 2012. p.275-81.

V. その他

- 1) 相原弘之, 齋藤彰一, 大谷友彦, 鈴木武志, 加藤智

弘, 田尻久雄, 池上雅博. 早期胃癌研究会症例特異な肉眼型を呈し, 通常内視鏡と拡大内視鏡による深達度診断が乖離した早期大腸癌の1例. 胃と腸 2012; 47(4): 579-85.

2) Mori N, Imazu H, Futagawa Y, Kanazawa K, Kakutani H, Sumiyama K, Ang TL, Omar S, Tajiri H. EUS-guided rendezvous drainage for pancreatic duct obstruction from stenosis of pancreatojejunal anastomosis after pancreatoduodenostomy. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2012; 22(4): e236-8.

3) Dobashi A, Goda K, Yoshimura N, Sumiyama K, Toyozumi H, Saito S, Kato T, Ishikawa H, Yanaga K, Tajiri H, Ikegami M. Early duodenal adenocarcinoma resembling a submucosal tumor cured with endoscopic resection: a case report. J Med Case Report 2012; 6(1): 280.

神 経 内 科

教授: 井口 保之	脳血管障害
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)	末梢神経病理
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
講師: 河野 優	変性疾患
講師: 仙石 錬平	神経病理

教育・研究概要

I. 変性疾患に関する研究

1. パーキンソン病 (PD) 患者の心血管系自律神経障害に関する研究

心臓交感神経機能を反映する ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィと血行力学的自律神経機能検査法である Valsalva 試験により PD の心血管系自律神経機能障害を検討した。PD 患者では起立性低血圧のない未治療の初期から ^{123}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。

2. PD 患者の消化管自律神経機能障害に関する研究

PD 患者では約 90% の症例で消化管機能障害を認め, 早期から出現する自律神経機能障害の一つである。PD の消化管自律神経機能障害に対する Nizatidine の効果を Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) を用いて評価し検討した。Nizatidine は PD の消化不良, 下痢, 便秘症状を改善し, とくに心血管系自律神経機能障害の軽度の症例で有効であった。

3. PD 患者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

PD 患者ではしばしば幻視を認めるが, 幻聴は極めて少ない。認知機能障害の明らかでない PD 患者における幻視と視覚情報処理障害の関係を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て検討した。この結果, 幻視を伴う PD 患者では幻視の無い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いることが判明した。

4. 25-hydroxyvitamin D ならびにビタミン D 受容体遺伝子多型と PD 重症度との相関解析

葛飾医療センターにおけるPD患者137名を対象とし、25OHD (ng/ml) と1,25OHD (pg/ml) を測定し、重症度、ビタミンD受容体 (VDR) とビタミンD結合タンパク (GC) のSNPsとの関連について検討した。PD患者の約半数で25OHDは低値であったが、1,25OHDは全例正常範囲であった。また25OHDが低値を示すほど重症度は高値であった。一方VDR FokI CC genotypeでは重症度が有意に低かったが、GC SNPsと重症度との相関はなかった。

5. 日本人向け嗅覚テストによるPD, 多系統萎縮症 (MSA), 進行性核上性麻痺 (PSP) の鑑別診断法の確立

PD, MSA, PSPの3疾患は、パーキンソン徴候が病初期に極めて類似するため鑑別診断が困難である。odor stick identification test for Japanese (OSIT-J) は日本人の嗅覚障害の検出に開発された簡易かつ非侵襲的な検査法である。本研究ではOSIT-Jをこの3疾患群で施行。PDでは軽症例でも高度嗅覚低下があるが、MSAとPSPではほぼ正常であることが示された。

6. PD患者のParkinson Fatigue Scale (PFS-16)を用いた疲労と臨床的要因の検討

PD患者79例 (年齢70.3 ± 9.6歳, 男性37名, 女性42名, 罹病期間5.9 ± 4.4年) で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 (Δ systolic blood pressure (SBP)), ¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ, Coefficient variation of RR intervals (CVR-R) を評価した。akinetic rigid typeでは運動症状以外でもTremor-dominant typeに比べて疲労や自律神経障害が強く, 異なる病態である可能性が示唆された。

7. 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, 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を検討した。PDでは, 他のPD関連疾患と比し, 有意に嗅球体積が減少する事が判明した。

8. MSAにおける声帯外転障害と嚥下障害の発症時期に関する検討

MSAは進行すると声帯外転障害と嚥下障害を呈する。嚥下障害に対しては胃瘻を作成することが多いが, 声帯外転障害が存在すると胃瘻作成時のリスクとなる。これらの発症時期に関して喉頭内視鏡を用いて検討したところ, 胃瘻を作成時に, 声帯外転障害を既に呈している例が多かった。

9. アルツハイマー病 (AD) 脳におけるアミロイドプローベ [¹¹C] PIB 及び [¹¹C] BF227 の比較検討

2種のPETアミロイドプローベ, [¹¹C] PIB, [¹¹C] BF227のAD脳における集積特徴を比較した。AD脳における [¹¹C] PIB, [¹¹C] BF227は共にアミロイド蛋白に集積する特徴を持つが, これらの集積は, 同一AD脳において, 感度だけではなく質的にも異なり, 両剤の集積の意義は同一ではないと考えられた。

10. 千葉県東葛北部地域における筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の予後に関する実態調査 (医学生による調査)

平成18年より6年間に柏病院神経内科を受診したALS患者51名の初発症状, 進展様式, 予後について検討した。下肢症状を初発とする患者は最も進行が遅く, 嚥下障害で発症した患者は早期に呼吸困難に至ることが判明した。

II. 脳血管障害に関する研究

1. 急性期脳梗塞治療加速のための薬物超音波併用次世代普及型低侵襲システムの開発

超急性期脳梗塞に対しrt-PA静注療法と超音波連続照射を併用した場合 (超音波併用療法), 良好な転帰が期待できる。より簡便で安価な貼布型超音波探触子を開発中である。

2. rt-PA静注療法を実施した超急性期脳梗塞例の転帰に関連する因子解析

神経症候が消失するTIAに引き続き脳梗塞を発症した症例に対してt-PA静注療法を実施した場合に, t-PA静注療法の有効性と安全性は不明である。現在までに13例に対してrt-PA静注療法を実施し, うちTIAは3例に認めた。3例中2例は良好な転帰をたどっており, warning signとしてのTIAの重要性が示された。

3. Fabry病に合併する脳血管障害実態調査 (前向き登録研究)

DNA医学研究所と協力し, Fabry病に発症する脳血管障害, 心疾患, 腎疾患など全身血管病を網羅的に評価すべく登録データベースの整備, 解析方法の検証を進めている。

4. 経頭蓋カラードプラ断層法 (TC-CFI) を用いた中大脳動脈 (MCA) 循環動態と大脳白質病変グレードとの関連についての検討

白質病変の重症度が上がるにつれて, MCAの拍動係数 (PI) が上昇し拡張末期血流速度 (EDV) が低下しており, MCAのPIとEDVを評価するこ

とで、白質病変の存在を予測し得る可能性が示唆された。

5. 一過性脳虚血発作 (TIA) における拡散強調画像陽性 (DWI) 例の検討

DWI 陽性例と陰性例間における臨床的特徴の差異は未だに明確にはされていない。よって、TIA・DWI 陽性例の臨床徴候特徴に関する検討を行った。TIA・DWI 陽性例では有意に BUN/Cr、血糖、BNP が高値であった。

III. 末梢神経障害に関する研究

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 (DPN) では末梢神経の最遠位部である足部から障害が始まる。足部の感覚症状や自律神経症状が無い糖尿病患者における足部の診察と神経伝導検査結果を検討し、潜在的な神経障害が比較的高率に存在することが判明した。

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

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。タクロリムス投与により、術前においても有用で明らかな合併症なく手術を遂行することができる。

IV. 発作性疾患に関する研究

1. 片頭痛の病歴を有する患者のめまいに対するバルプロ酸の効果

片頭痛の病歴を有し、加齢とともに頭痛発作は消褪したものの、めまいが残存する患者を対象に片頭痛予防薬であるバルプロ酸の有用性を後ろ向き調査で検討した。この結果、該当する 2 症例で本薬有用性が確認された。

V. 基礎研究

1. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における運動神経細胞の特異的脆弱性に関する検討

ALS における運動神経細胞の選択的脆弱性に関するグリシン伝達機構に関して研究を立案した。グリシン伝達の加齢性変化に関して、パッチクランプ法を用いてアプローチを行い、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。

2. 皮質脊髄路の随意運動以外の機能についての

研究

皮質脊髄路は随意運動以外に、感覚系と思われる線維群が豊富に存在することが知られている。電気生理学的手法を用いてこの機能とその障害について検討する。

3. HDL 機能アッセイの樹立

脂質異常患者に bezafibrate (BZA) または ethyl icosapentate (EPA) を投与し、コレステロール引き抜き能 (efflux) の検討を行った。BZA 群は有意にコレステロール引き抜き能を上げ、EPA 群では変化がなかった。

4. 脂質代謝に関連する候補遺伝子の解析

コレステロール逆転送に関与する ABCA1 トランスポーターの分解抑制を示す RhoA 活性機能を持つ PDZRhoGEF を研究対象として、microRNA を作製し、ノックダウンによる ApoA1 efflux の低下、*in vivo* RCT の変化を確認した。

「点検・評価」

当科の大きな特色は、急性期の脳血管障害や比較的慢性疾患である変性疾患など多岐にわたる疾患に対し、最先端の臨床・基礎研究を行っていることである。さらに、いずれの疾患も症例を多く有することから、患者のニーズにある臨床研究を日々行っている。

変性疾患においては、現在、最も注目が集まっている PD 患者における non-motor symptom (自律神経障害、嗅覚障害、幻視・幻聴、易疲労感) に早期から着目し、臨床研究を重ねてきた。具体的には、自律神経障害と画像評価の相関、自律神経障害と疲労度の相関、幻視のみならず幻聴の有無、嚥下障害の有無などについての検討を詳細に行い、その研究成果は国際・国内学会の発表、さらには国際・国内一流雑誌に論文として刊行されている。特に、ビタミン D 受容体遺伝子多型のうち Fok I T/T 型または Fok I C/T 型を持つ患者が、ビタミン D3 を摂取することで、高カルシウム血症を引き起こすことなく、短期的に PD の症状を安定化させる可能性を世界で初めて証明し、PD におけるビタミン D の重要性を認識させる重要な成果を世界に発信した。

脳血管障害に関しては、当科のみでなく、脳神経外科、救急診療部、集中治療部、リハビリテーション科など各診療科と連携した「脳卒中チーム診療」を遂行している。一例一例を大切に診療するとともに、当科独自の登録データベースを作成し、大規模臨床研究にも対応できるような体制を構築している過程である。実際に、2012 年末から非心原性脳梗

塞急性期における抗血小板薬多剤併用療法（アスピリン＋シロスタゾール）の有効性と安全性に関する多施設共同ランダム化比較研究（Acute Dual Study: ADS）に参加し、急性期非心原性脳梗塞における抗血小板療法のエビデンスの確立を検討中である。

末梢神経障害は、糖尿病性ニューロパシーに関して詳細な検討を行い、潜在性の神経障害が比較的高率に存在することを明らかにし、学会報告を行った。

筋疾患、特に重症筋無力症の症例数は、関東のみならず全国的にもトップレベルの症例数を有している。現在、タクロリムスの術前・術後投与の有効性・投与時期に関する検討を行っている。

基礎研究に関しても、当大学の神経生理学教室や再生医学研究部、さらには国内・国外の一流の研究所の御協力を頂き、最先端の研究を遂行している。

最後に、学生教育に関しても述べさせていただきたい。当科では、医学生を説教的に臨床研究の一員として受け入れ、学生のリサーチマインドを高める教育を目指している。具体的な成果として、2012年度は、柏病院の当科医局員と同部に配属された医学生により千葉県東葛北部地域における筋萎縮性側索硬化症患者の予後に関する実態調査を行い、医学生により第30回神経治療学会に報告した。

以上のごとく、今後もさらに研鑽を積み、幅広い疾患に関する臨床・基礎研究を継続し、得られた結果を世界に向けて発信していく予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kono Y, Omoto S, Sengoku R, Yaguchi H, Sonoo M, Inoue K, Mochio S. Multifocal conduction block in a patient with sarcoid neuropathy: successful treatment with intravenous immunoglobulin. *Inter Med* 2013; 52(9): 999-1002. Epub 2012 Mar 1.
- 2) Mitsumura H, Yogo M, Sengoku R, Furuhashi H, Mochio S. Evaluation of very early recanalization after tPA administration monitoring by transcranial color-coded sonography. *Perspectives in Medicine* 2012; 1(1-12): 331-3.
- 3) Shimoyama T, Iguchi Y, Kimura K, Mitsumura H, Sengoku R, Kono Y, Morita M, Mochio S. Stroke patients with cerebral microbleeds on MRI scans have arteriolosclerosis as well as systemic atherosclerosis. *Hypertens Res* 2012; 35(10): 975-9.
- 4) Iguchi Y, Kimura K, Sone K, Miura H, Endo H, Yamagata S, Koide H, Suzuki K, Kimura T, Sakurai M, Mishima N, Yoshii K, Fujisawa H, Ebisutani S; Kurashiki Stroke Registry investigators. Stroke incidence and usage rate of thrombolysis in a Japanese urban city: the Kurashiki stroke registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22(4): 349-57. Epub 2011 Nov 2.
- 5) Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, Murakami M, Noya M, Takahashi D, Urashima M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am J Clin Nutr* 2013; 97(5): 1004-13. Epub 2013 Mar 13.
- 6) Hashimoto M, Yoshioka M, Sakimoto Y, Suzuki M. A 20-year-old female with Hirayama disease complicated with dysplasia of the cervical vertebrae and degeneration of intervertebral discs. *BMJ Case Rep* 2012 Nov 9.
- 7) Shimoyama T, Shibazaki K, Kimura K, Uemura J, Shiromoto T, Watanabe M, Inoue T, Iguchi Y, Mochio S. Admission hyperglycemia causes infarct volume expansion in patients with ICA or MCA occlusion: association of collateral grade on conventional angiography. *Eur J Neurol* 2013; 20(1): 109-16.
- 8) Umehara T, Oka H, Toyoda C, Mochio S, Pearls & Oy-sters: trigeminal neuropathy associated with herpes labialis. *Neurology* 2012; 79(19): e173-5.
- 9) Shimoyama T, Iguchi Y, Kimura K, Mitsumura H, Sengoku R, Kono Y, Morita M, Mochio S. Stroke patients with cerebral microbleeds on MRI scans have arteriolosclerosis as well as systemic atherosclerosis. *Hypertens Res* 2012; 35(10): 975-9.
- 10) 近澤仁志, 谷口 洋, 山崎ももこ, 八代利伸, 石井正則. 前庭神経炎急性期におけるSPECTを用いた脳血流の解析. *Equilibrium Res* 2012; 71(2): 71-7.
- 11) 近澤仁志, 谷口 洋, 山崎ももこ, 八代利伸, 石井正則. 前庭神経炎症例における脳血流の経時的変化の検討. *耳鼻展望* 2012; 55(6): 410-6.
- 12) 三村秀毅, 小松鉄平, 宮川晋治, 仙石鍊平, 井口保之. 眼で見る神経内科 血管原性塞栓症リスクの高い線維筋性異形成の血管異常所見 carotid artery web. *神経内科* 2013; 78(2): 246-8.
- 13) 仙石鍊平, 坊野恵子, 松島理士, 荒川秀樹, 持尾聡一郎. 急激な体幹失調の増悪を呈し, susceptibility weighted imaging が診断に有用であった脳硬膜動脈脈の1例. *神経治療学* 2012; 29(4): 435-9.

II. 総 説

- 1) 梅原 淳, 谷口 洋, 河野 優, 岡 尚省, 持尾聡一郎. 【脊髄疾患の新しい話題】家族性脊髄癒着性くも膜炎. *神経内科* 2012; 77(1): 92-7.

- 2) 谷口 洋, 武原 格 (東京都リハビリ病院), 千年俊一 (久留米大学). 症例 私の治療方針 (series 03) 耳痛の後に第Ⅶ, Ⅷ, Ⅸ, X, XI脳神経麻痺を呈した男性例. 嚥下医学 2013; 2(1): 15-9.
- 3) 仙石鍊平. パーキンソン病の非運動症状. ドクターサロン 2012; 56(10月): 735-8.
- 4) 仙石鍊平. パーキンソン病の Visual View パーキンソン病と嗅覚障害. Fronti Parkinson Dis 2012; 5(2): 84-7.
- 5) 谷口 洋. 【診療所における嚥下内視鏡検査の実際】神経筋疾患における嚥下内視鏡検査所見. ENTONI 2012; 147: 24-32.

III. 学会発表

- 1) Mitsumura H, Omoto S, Sengoku R, Takagi S, Kono Y, Morita M, Furuhashi H, Mochio S. Ultrasonographic evaluation of acute ischemic stroke patients with radiation-induced carotid artery atherosclerosis. 17th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Venice, May.
- 2) Sengoku R, Matsushima S, Bono K, Sakuta K, Yamazaki M, Miyagawa S, Komatsu T, Omoto S, Takagi S, Mitsumura H, Morita M, Mochio S. Establishment of differential diagnosis of Parkinson-related diseases by means of brain magnetic resonance imaging. Movement Disorder Society's 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Dublin, June.
- 3) 梅原 淳, 谷口 洋, 豊田千純子, 岡 尚省, 持尾聰一郎. 家族性癒着性くも膜炎の臨床的特徴の検討. 第53回日本神経学会学術大会. 東京, 5月.
- 4) 谷口 洋. 神経筋疾患における嚥下障害の特徴と対策 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症. 第36回日本嚥下医学会総会ならびに学術講演会. 京都, 3月.
- 5) 森田昌代. てんかんと自律神経症状 発作時の自律神経症状 患者アンケートによる検討. 第65回日本自律神経学会総会. 東京, 10月.
- 6) 森田昌代, 坊野恵子, 山崎幹大, 作田健一, 宮川晋治, 小松鉄平, 鈴木可奈子, 大本周作, 仙石鍊平, 三村秀毅, 持尾聰一郎. Neuromyelitis optica spectrum disorders 急性期における発熱の意義についての検討. 第53回日本神経学会学術大会. 東京, 5月.
- 7) 森田昌代, 鈴木可奈子, 仙石鍊平, 三村秀毅, 上山勉, 持尾聰一郎, 井口保之. 悪心, 嘔吐, 不安, 恐怖, 焦燥感を発作症状とした辺縁系前頭葉てんかん発作重積の22歳女性例. 第65回日本自律神経学会総会. 東京, 10月.
- 8) 谷口 洋. 神経筋疾患における嚥下内視鏡検査. 第28回日本静脈経腸栄養学会学術集会. 金沢, 2月.
- 9) 三村秀毅, 大本周作, 仙石鍊平, 森田昌代, 古幡 博, 持尾聰一郎. 経頭蓋カラードブラ断層法を用いた中大脳動脈血流パラメータと大脳白質病変グレードの関連. 第37回日本脳卒中学会総会. 福岡, 4月.
- 10) 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, 上山 勉, 大本周作, 鈴木可奈子, 宮川晋治, 小松鉄平. Parkinson 病患者の振戦の治療に関する研究: zonisamide の有用性 (第二報). 第53回日本神経学会学術大会. 東京, 5月.
- 11) 作田健一, 仙石鍊平, 山崎幹大, 坊野恵子, 鈴木可奈子, 上山 勉, 三村秀毅, 河野 優, 森田昌代, 荒井あゆみ, 古幡 博, 井口保之. 急性期脳梗塞患者における右左シャントの中大脳動脈と椎骨動脈での検出率の比較. 第38回日本脳卒中学会総会. 東京, 3月.
- 12) 鈴木可奈子, 仙石鍊平, 河野 優, 持尾聰一郎. グラン・バレー症候群における痛みの検討. 第53回日本神経学会学術大会. 東京, 5月.
- 13) 仙石鍊平, 宮川晋治, 大本周作, 高木 聡, 三村秀毅, 森田昌代, 持尾聰一郎, 井口保之. 二重濾過血漿分離交換が著効した視神経脊髄炎の臨床的解析. 第30回日本神経治療学会総会. 北九州, 11月.
- 14) 仙石鍊平, 松野博優, 宮川晋治, 山崎幹大, 森田昌代, 榊原隆次, 持尾聰一郎, 井口保之. 筋萎縮性側索硬化症の自律神経障害-アンケート調査-. 第65回日本自律神経学会総会. 東京, 10月.
- 15) 仙石鍊平. (教育セミナー3: パーキンソン病と自律神経障害) パーキンソン病の非運動症状 (嗅覚障害). 第65回日本自律神経学会総会. 東京, 10月.
- 16) 仙石鍊平, 松島理士, 宮川晋治, 小松鉄平, 坊野恵子, 作田健一, 山崎幹大, 三村秀毅, 森田昌代, 持尾聰一郎, 井口保之. パーキンソン病で萎縮する解剖部位の一つは嗅球である. 第6回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 京都, 10月.
- 17) 仙石鍊平, 松島理士, 坊野恵子, 作田健一, 山崎幹大, 宮川晋治, 小松鉄平, 三村秀毅, 森田昌代, 持尾聰一郎. パーキンソン病関連変性疾患の頭部 MRI を用いた鑑別方法の確立. 第53回日本神経学会学術大会. 東京, 5月.
- 18) 三村秀毅, 作田健一, 大本周作, 高木 聡, 仙石鍊平, 森田昌代, 古幡 博, 持尾聰一郎. 経頭蓋カラードブラ断層法を用いた頭蓋内椎骨動脈における右左シャント検索の有用性 (第二報). 第53回日本神経学会学術大会. 東京, 5月.

IV. 著 書

- 1) 三村秀毅. 第5章: 症例編 4. アルテプラザーゼ静注療法における経頭蓋超音波モニタリング. 松尾 汎 (松尾クリニック) 監修. 超音波検査テクニクマスター: 頭部・頸部・胸部・上肢編. 大阪: メディカ出

版, 2012. p.284-9.

- 2) 仙石鍊平. I. Basic Neuroscience 2. 神経病理 1) パーキンソン病の嗅覚路所見. Annual Review 神経 2013. 東京: 中外医学社, 2013. p.17-21.
- 3) 谷口 洋. 4章: 神経疾患 ギラン・バレー症候群. 藤島一郎 (浜松市リハビリテーション病院) 監修. 疾患別に診る嚥下障害. 東京: 医歯薬出版, 2012. p.226-31.
- 4) 仙石鍊平, 持尾聰一郎. 20. 内科疾患に伴う神経障害 尿毒症. 水澤英洋 (東京医科歯科大), 鈴木則宏 (慶應義塾大), 梶 龍児 (徳島大), 吉良潤一 (九州大), 神田 隆 (山口大), 齊藤延人 (東京大). 今日の神経疾患治療指針. 第2版. 東京: 医学書院, 2013. p.1035-7.
- 5) 持尾聰一郎, 仙石鍊平. 1. 症候と鑑別診断 失神. 水澤英洋 (東京医科歯科大), 鈴木則宏 (慶應義塾大), 梶 龍児 (徳島大), 吉良潤一 (九州大), 神田 隆 (山口大), 齊藤延人 (東京大). 今日の神経疾患治療指針. 第2版. 東京: 医学書院, 2013. p.35-40.

V. その他

- 1) 鴨下桂子, 高野浩邦, 平井利明, 松井仁志, 田沼有希子, 佐藤佳世, 森本恵爾, 江澤正浩, 小曾根浩一, 飯田泰志, 青木宏明, 田部 宏, 栗田 正, 谷口 洋, 佐々木寛, 岡本愛光. 【卵巣成熟嚢胞性奇形腫】卵巣成熟嚢胞性奇形腫を合併した抗NMDAR抗体陽性脳炎の1例. 関東連産婦会誌 2012; 49(4): 675-8.
- 2) 渡邊信之, 平井利明, 谷口 洋, 栗田 正. 第IX・X・XI脳神経麻痺を呈した, Zoster Sine Herpete の67歳男性例. 第202回日本神経学会関東・甲信越地方会. 東京, 9月.
- 3) 仲長奈央子, 磯谷亮太, 平井利明, 谷口 洋, 栗田 正. 急性呼吸不全を呈したCIDPの67歳男性例. 第203回日本神経学会関東・甲信越地方会. 東京, 12月.
- 4) 五味 拓, 仲長奈央子, 平井利明, 谷口 洋, 栗田 正. 進行性の難聴, 運動失調, 認知症を呈し, HLA B-51陽性であった脳症の47歳男性例. 第204回日本神経学会関東・甲信越地方会. 東京, 3月.

腎臓・高血圧内科

- 主任教授: 細谷 龍男 尿酸代謝・腎臓病学一般
教授: 大野 岩男 尿酸代謝・腎臓病学一般・
膠原病
- 客員教授: 栗山 哲 高血圧
(東京都済生会中央病院)
- 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 腎臓病学一般, 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
- 准教授: 小倉 誠 腎臓病学・透析療法
- 講師: 宮崎 陽一 腎臓病学一般・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
(神奈川県沙見台病院)
- 講師: 早川 洋 腎臓病学・腎不全・水電解
質異常
- 講師: 石川 匡洋 腎臓病一般・高血圧
(川口市立医療センター)
- 講師: 小此木英男 腎臓病一般・高血圧
(神奈川県リハビリテーション病院)
- 講師: 横尾 隆 腎臓病学一般・腎再生
- 講師: 岡田 秀雄 循環器病学・高血圧
(神奈川県立沙見台病院)
- 講師: 寺脇 博之 腎不全・透析療法
- 講師: 坪井 伸夫 腎臓病学・腎炎・ネフロー
ゼ症候群
- 講師: 大城戸一郎 腎臓病学一般・透析療法

教育・研究概要

I. IgA腎症についての臨床研究

当研究室が深く関与している, 厚労省の進行性腎障害研究班の「IgA腎症後ろ向き研究」の成果であるIgA腎症の新予後分類についての論文を発表した。また, IgA腎症に対するステロイド治療後の予後に関する研究も継続して行っているが, 治療1年後の尿蛋白(<0.4g/日)が, 長期予後に有意に関与しているという研究結果を報告している。現在, 扁桃摘出+ステロイドパルス療法とステロイドパルス療法のRCTに関しては, 論文投稿中であり, 「前向

き研究」も進行中である。

II. 各種腎疾患における糸球体密度の臨床的意義に関する検討および日本人におけるネフロン数の推算

これまでに、腎組織中の糸球体密度に著しい個体差が存在すること、腎機能正常時の低糸球体密度がIgA腎症や特発性膜性腎症において長期予後不良と関連することなどを報告してきた。これに加え、肥満関連腎症（ORG）においても、巨大糸球体に加えて低糸球体密度であることが本症の病理組織学的特徴であることを報告し、また、本邦のORGコホートの特徴について初めて報告した。現在、巣状糸球体硬化症やルーブス腎炎における糸球体密度の臨床的意義についても検討を行っている。また、剖検腎を用い、腎皮膜下領域と腎皮髄境界領域とを比較し、サンプリングバイアスによる影響などについて検討を行っている。その他、日本医大病理、モナッシュ大学との共同研究で日本人におけるネフロン数の推算についての研究も進行中である。

III. 糸球体上皮細胞についての研究

糸球体障害からの回復過程における糸球体上皮細胞の再生機序の関与を調べるため、糸球体上皮細胞特異的に障害を惹起するマウスモデル（NEP25）に、低用量のimmunotoxin（LMB2）を投与し、podocyteの再生についての検討を行っている。また、同様のNEP25モデルを用いて、podocyte障害に酸化ストレスが関与しているかを調べるため、抗酸化ストレス遺伝子のマスター遺伝子である、Keap1-Nrf2系の関与についての研究も進行中である。

IV. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝に関する研究

臨床研究では、我々はVDR FokI polymorphismsと慢性腎臓病の関連を研究している。また、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様な生理作用を有するS1Pを低下させることを発見した。基礎研究では、分泌型 α 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。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 α Klotho（saKl）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。

V. 腹膜透析に関する研究

腹膜透析患者に腹腔鏡検査を行い、被嚢性腹膜硬化症（EPS）の発症進展機序を研究している。また、腹膜炎がEPSの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炎菌が異なるのではないかと仮説を立案した。

VI. 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ている。現在、移植に対するコホート研究の準備を行っている。

VII. 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。また、多発性嚢胞腎の増悪に関与する遺伝子多型の探索を行っている。

VIII. The JOINT 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 sub analysis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。

IX. 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。

X. 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（継続研究）

アリスキレンのランダム研究の成果を降圧作用、NT-proBNPに対する作用の面で解析・検討した。その結果、アリスキレンはアムロジピンに比較して降圧効果が弱く、血液透析患者の降圧薬としては積極的な適用薬ではないことが判明した。また、腎機

能正常患者では心肥大や心不全の鋭敏なマーカーである NT-proBNP は軽度で低下するものの、慢性腎臓病による排泄障害に起因すると思われる大きな変動幅が認められ、心疾患や心負荷という病態のマーカーとしては透析患者には不適切であることが示唆された。

XI. 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になる。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。

XII. 原発性アルドステロン症における中心血圧測定の有用性

本態性高血圧患者と心血管リスクの高いとされる原発性アルドステロン症患者とで、心臓などの主要な臓器に直接かかる圧力である中心血圧と RAS 活性との関連を検討した。本態性高血圧患者では、血中アルドステロン濃度が上昇するにつれ中心血圧と上腕収縮期血圧の差 (CBP-SBP) が広がる傾向となった。原発性アルドステロン症患者ではその傾向を示さなかったものの、本態性高血圧患者に比し、CBP-SBP が有意に高く、副腎摘出やアルドステロン抑制薬使用にてその差は小さくなった。本態性高血圧患者では、アルドステロンのわずかな変化でも中心血圧に影響を及ぼすが、原発性アルドステロン症ではアルドステロンの過剰分泌により RAS の制御が破綻し、組織 RAS 活性の上昇や炎症の亢進など、血中の RAS に依存しない別の機序により中心血圧の上昇を来す可能性が示唆された。また、上腕収縮期血圧が正常でも、RAS 亢進により中心血圧が異なった動態を示し、心血管リスクが高くなる場合もある可能性が示唆された。

XIII. 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。

「点検・評価」

IgA 腎症の臨床研究については、厚労省の進行性腎障害研究班を主導して「後ろ向き研究」は論文化で成果を挙げ、扁桃摘出+ステロイドパルス療法とパルス療法単独の RCT に関しても、近々論文が発表される予定である。また、研究室独自のデータとして、ステロイド治療後の予後に関する研究も継続して行い、重要な成果を出し続けている。各種腎疾患における糸球体密度の臨床的意義に関する検討には、当研究室独自のユニークな研究で、腎障害進行の新たな論理として、この分野では大変注目されている。IgA 腎症や膜性腎症、肥満関連腎症のみならず他の疾患においても検討を継続中である。この研究の根本となる基礎研究として、他大学との共同研究で日本人におけるネフロン数の推算についての研究も進行中である。糸球体上皮細胞についての研究については、糸球体上皮細胞特異的に障害を惹起するマウスモデル (NEP25) を用いた研究が独創的である。糸球体障害からの回復過程における糸球体上皮細胞の再生機序や podocyte 障害への酸化ストレス (Keap1-Nrf2 系) の関与についての研究は、障害された糸球体の回復機序として非常に意義のあるものである。

さらに我々は慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝の研究において、Ca 感受機構に関する新しい機構を明らかにした。我が国のこの領域をリードする研究であり、多くの海外学術雑誌に掲載され、内外に高い評価を得ている。私立大学戦略的研究基盤形成事業研究 (アマテラス研究)、JST ターゲット蛋白研究助成、科研費を始めとした競争的研究資金を多く得て研究を進めている。腹膜透析患者の腹腔鏡の観察は臨床的意義が高く、慈恵発の新しい腹膜評価法としての世界への情報発信が可能であると思料する。移植腎の病理組織学的検討は、慢性拒絶反応の病態に迫るものである。また、多発性嚢胞腎の嚢胞形成のメカニズムを解明することが、治療法に結びつくものと期待している。今後、腹膜透析、腎移植、多発性嚢胞腎のコホート研究を予定している。

一方、JOINT 研究は腎臓・高血圧内科では、初めての大规模・前向き・介入研究であった。その成果は、英文誌に発表され、また、尿酸関連のサブ解

析もすでに論文としてまとめており、この二つの成果は今後の臨床に役立つと評価されている。

さらに、腎臓内RAS活性化をAGTで評価したり、ABPM、中心動脈血圧、尿中蛋白、ナトリウム、尿酸排泄量を測定することによりとCKD、CVDの関連を積極的に解析することは、多くの患者を抱える当科の責務であり、国内外に発信できる有用な情報として今後の展開が期待される。

なお、腎臓再生研究についての進捗状況、および点検評価については、重複を避けるため、DNA医学研究所プロジェクト研究部の項に詳細を記載しているのご参照いただきたい。

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, Saito 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.
- 2) Yokoyama K, Ohkido I, Ishida M, Hashimoto H, Urae J, Sekino H, Kimura Y, Shimada H, Urashima M, Hosoya T. Cinacalcet for hemodialyzed patients with or without a high PTH level to control serum calcium and phosphorus: ECO (evaluation of cinacalcet HCl outcome) study. *Clin Nephrol* 2012; 78(2) : 87-92.
- 3) Nakao M, Yokoyama K, Tanno Y, Ohkido I, Hayakawa H, Hosoya T. The hypothesis that type of species change depends on neutral-pH PD solutions. *Kidney Int* 2012; 81(8) : 800-1.
- 4) Yokoyama K, Tanno Y, Ohkido I, Hosoya T. Guidelines and medication compliance. *Kidney Int* 2012; 81(6) : 595.
- 5) Masuda S, Yokoo T, Sugimoto N¹⁾, Fujishiro S¹⁾ (¹Otsuka Pharm), Takeuchi K (Cancer Inst), Kobayashi E, Hanazono Y. A simplified in vitro teratoma assay for pluripotent stem cells injected into rodent fetal organs. *Cell Med* 2012; 3(1-3) : 103-2.
- 6) Iwai S¹⁾, Kikuchi T¹⁾, Kasahara N¹⁾, Teratani T²⁾, Yokoo T, Sakonju I¹⁾, Okano S¹⁾ (¹Kitasato Univ), Kobayashi E²⁾ (²Jichi Med Univ). Impact of normothermic preservation by tehextracellular type solution containing with trehalose on rat kidney grafting from a cardiac death donor. *PLoS One* 2012; 7(3) : e33157.
- 7) Yokoyama K, Imura A, Ohkido I, Maruyama Y, Yamazaki Y, Hasegawa H, Urae J, Sekino H, Nabeshima Y, Hosoya T. Serum soluble α -klotho in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2012; 77(5) : 347-51.
- 8) Yokoyama K, Ohkido I, Iwamoto T, Ishida M, Urashima M, Hosoya T. Decrease of serum sphingosine-1-phosphate levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism treated with cinacalcet. *Clin Nephrol* 2012; 78(1) : 85-6.
- 9) 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.
- 10) Yokoyama K, Nakashima A, Urashima M, Suga H, Mimura T, Kimura Y, Kanazawa Y, Yokota T, Sakamoto M, Ishizawa S, Nishimura R, Kurata H, Tanno Y, Tojo K, Kageyama S, Ohkido I, Utsunomiya K, Hosoya T. Interactions between serum vitamin D levels and vitamin D receptor gene FokI polymorphisms for renal function in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2012; 7(12) : e51171.
- 11) Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kanzaki G, Koike K, Ikegami M, Kawamura T, Hosoya T. Low glomerular density with glomerulomegaly in obesity-related glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(5) : 735-41.
- 12) Kanzaki G, Tsuboi N, Utsunomiya Y, Ikegami M, Shimizu A, Hosoya T. Distribution of glomerular density in different cortical zones of the human kidney. *Pathol Int* 2013; 63(3) : 169-75.
- 13) Yokoyama K, Hirakata H (Fukuoka Red Cross Hospital), Akiba T (Tokyo Women's Medical Univ),

- Sawada K (Akita Univ), Kumagai Y (Kitasato Univ). Effect of oral JTT-751 (ferric citrate) on hyperphosphatemia in hemodialysis patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Nephrol* 2012; 36(5) : 478-87.
- 14) Mafune A, Tanno Y, Yamamoto H, Kobayashi A, Saigawa H, Yokoo T, Hayakawa H, Miyazaki Y, Yokoyama K, Yamaguchi Y, Hosoya T. A case of BK virus nephropathy and cytomegalovirus infection concurrent with plasma cell-rich acute rejection. *Clin Transplant* 2012; 26(Suppl.24) : 49-53.
- 15) Yaginuma T, Yamamoto I, Yamamoto H, Mitome J, Tanno Y, Yokoyama K, Hayashi T, Kobayashi T, Watanabe M, Yamaguchi Y, Hosoya T. Increased lymphatic vessels in patients with encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2012; 32(6) : 617-27.
- 16) Terawaki H, Shoda T, Ogura M, Mitome J, Yamamoto H, Yokoyama K, Hosoya T. Morning hypertension determined by self-measurement at home predicts left ventricular hypertrophy in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial* 2012; 16(3) : 260-6.
- 17) Yaginuma T, Yamamoto H, Mitome J, Tanno Y, Yamamoto I, Kobayashi A, Mafune A, Hayakawa H, Yokoyama K, Mori R, Ohashi H, Kaito N, Joki T, Miki J, Yamada H, Furuta N, Matsushima S, Fukuda T, Hosoya T. Successful treatment of monomorphic primary central nervous system post-transplantation lymphoproliferative disorder 5 years after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2012; 14(5) : E102-6.
- 18) Maruyama Y, Yokoyama K, Yamamoto H, Nakayama N (Fukushima Medical Univ School of Med), Hosoya T. Do serum hepcidin-25 levels correlate with oxidative stress in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis? *Clin Nephrol* 2012; 78(4) : 281-6.
- 19) Kimura K, Ogura M, Yokoyama K, Hosoya T. A reason for choosing peritoneal dialysis: lessons after the Japan earthquake and the Fukushima nuclear accident. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(2) : 327.
- 20) Ogura M, Kimura A, Takane K, Nakao M, Hamaguchi A, Terawaki H, Hosoya T. Estimation of salt intake from spot urine samples in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2012; 13(1) : 36.
- 21) Ogura M, Kagami S, Nakao M, Kono M, Kanetsuna Y, Hosoya T. Fungal granulomatous interstitial nephritis presenting as acute kidney injury diagnosed by renal histology including PCR assay. *Clin Kid J* 2012; 5(5) : 459-62.
- 22) Kurashige M, Imamura M, Araki S, Suzuki D, Babazono T, Uzu T, Umezono T, Toyoda M, Kawai K, Imanishi M, Hanaoka K, Maegawa H, Uchigata Y, Hosoya T, Maeda S. The influence of a single nucleotide polymorphism within CNDP1 on susceptibility to diabetic nephropathy in Japanese women with type 2 diabetes. *PLoS One* 2013; 8(1) : e54064.
- 23) 横山啓太郎. 【栄養とリン～新しい展開と課題～】リンとKlotho (分泌型KLも含めて). *Clin Calcium* 2012; 22(10) : 1531-6.
- 24) 横山啓太郎. 【腎と骨 UPDATE～CKD-MBD概念の登場から5年を経て～】日本透析医学会のガイドラインについて. *Clin Calcium* 2012; 22(7) : 979-86.
- 25) Ogura M, Yamada Y, Terawaki H, Hamaguchi A, Kimura Y, 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.
- 26) Maeda S, Imamura M, Kurashige M, Araki S, Suzuki D, Babazono T, Uzu T, Umezono T, Toyoda M, Kawai K, Imanishi M, Hanaoka K, Maegawa H, Uchigata Y, Hosoya T. Replication study for the association of 3 SNP loci identified in a genome-wide association study for diabetic nephropathy in European type 1 diabetes with diabetic nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol* 2013 Mar.30. [Epub ahead of print].
- 27) 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. 腎と透析 2012; 73(別冊腹膜透析 2012) : 303-4.
- 28) 横尾 隆. 腎臓内科学 エリスロポエチン産生細胞の臨床応用. 医のあゆみ 2012; 241(2) : 161-2.
- 29) 長谷川智香, 山田珠希, 佐々木宗輝, 李 敏啓, 大城戸一郎, 横山啓太郎, 網塚憲生. klotho 遺伝子欠損マウスの血管石灰化における形態学的検索. *Osteopor Jpn* 2012; 20(2) : 279-81.

II. 総 説

- 1) 細谷龍男. 【痛風・高尿酸血症診療の新展開】序章 痛風・高尿酸血症をめぐる動向. *Medicina* 2012; 49(8) : 1304-6.
- 2) 細谷龍男. 高尿酸血症と慢性腎臓病, 心・血管障害. *室医会報* 2013; 15 : 11-4.
- 3) 細谷龍男. 多様性に対応する内科学 尿酸代謝・腎を中心にして. *日内会誌* 2013; 102(Suppl.) : 71-5.

- 4) 横山啓太郎. 生命予後を指標としたCKD-MBDガイドライン. 循環器内科 2012; 71(3): 53-4.
- 5) 横山啓太郎, 松尾七重, 細谷龍男. PD+HD併用療法の臨床効果の検討. 日透析医会誌 2012; 27(1): 1489-94.
- 6) 横山啓太郎. 【CKD-MBD診療ガイドラインをめぐって】骨代謝の評価と管理. 腎と透析 2012; 72(5): 685-9.
- 7) 小林英司(自治医大), 横尾 隆. プタを利用してヒトの腎臓をつくる. 今日の移植 2012; 25(4): 355-8.
- 8) 大城戸一郎, 横山啓太郎. 【新しいCKD-MBDの考え方-ガイドライン改訂後の対応】ガイドラインでは語れないオピニオン シナカルセト塩酸塩とインターベンションの優劣. 臨透析 2013; 29(1): 95-100.
- 9) 丸山之雄, 横山啓太郎. 【腹膜透析療法-ポストガイドラインの方向性】課題と対策 併用療法EARTH研究. 臨床透析 2012; 28(5): 587-94.
- 10) 小倉 誠. 【ネフローゼ症候群治療の最前線】巣状分節性糸球体硬化症 成人. 腎と透析 2012; 72(6): 829-33.

III. 学会発表

- 1) Yokoo T, Matsumoto K, Yokote S, Yamanaka S, Izuhara Y, Hosoya T. Kidney regeneration using the embryonic niche for nephrogenesis. Asia-Pacific Kidney Development Workshop. Adelaide, Sept.
- 2) Yokoyama K. (Invited lecture) Clinical practice guideline for CKD-MBD. 7th China-Korea-Japan Nephrology Conference. Soul, Mar.
- 3) Yokoyama K. (国際ワークショップ1: Life-long dialysis modality: HD, CAPD or Both?: Invited lecture) Clinical impact of a combined therapy of peritoneal dialysis and hemodialysis. 第57回日本透析医学会学術集会・総会. 札幌, 6月.
- 4) Yokoyama K, Nakashima A, Urashima M, Ohkido I, Hosoya T. Differential associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D with impaired renal function in patients with diabetes. 45th Annual Meeting of American Society of Nephrology. San Diego, Nov.
- 5) Tsuboi N, Koike K, Kanzaki G, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. Comparison of glomerular density and size distributions in renal biopsies of primary glomerular diseases. 45th Annual Meeting of American Society of Nephrology. San Diego, Nov.
- 6) Haruhara K, Tsuboi N, Fukui A, Yokoo T, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Hosoya T. Analysis of renal histological findings associated with blood pressure in

ambulatory blood pressure monitoring of CKD patients. 45th Annual Meeting of American Society of Nephrology. San Diego, Nov.

- 7) 横尾 隆. (シンポジウム17: ひょうたんから駒～器官・臓器の再生医療をめざす!)腎臓の再生に挑む. 第12回日本抗加齢医学会総会. 横浜, 6月. [日抗加齢医学会プログラム・抄集 2012; 12回: 118]
- 8) 池田雅人, 平野景太, 横山啓太郎, 細谷龍男, 安藤亮一, 小岩文彦, 小松康宏, 常喜信彦, 篠田俊雄, 重松 隆. 透析開始前ESA使用は脳・心血管死亡減少に関連する. 第110回日本内科学会講演会. 東京, 4月. [日内会誌 2013; 102(Suppl.): 176]
- 9) 池田雅人, 平野景太, 丸山之雄, 横山啓太郎, 細谷龍男, 安藤良一, 稲熊大城, 小岩文彦, 小松康宏, 常喜信彦, 篠田俊雄, 山家敏彦, 坂口俊文, 重松 隆, 渡邊 尚, 透析導入研究会. 導入早期死亡例の解析. 第57回日本透析医学会学術集会・総会. 札幌, 6月. [日透析医学会誌 2012; 45(Suppl.1): 542]
- 10) 大城戸一郎, 横山啓太郎, 長谷川智香, 網塚憲生, 細谷龍男. 塩酸セベラマー投与による血管石灰化抑制効果の検討. 第55回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6月. [日腎会誌 2012; 54(3): 324]
- 11) 小倉 誠, 遠藤正之(東海大), 福岡利仁¹⁾, 須藤博(大船中央病院), 柏木哲也(日本医科大), 要 伸也¹⁾(杏林大), 種本雅之(帝京大), 安田 隆²⁾, 今井直彦²⁾(²聖マリアンナ医科大), 齋藤和英(新潟大). (学生・研修医のための教育セミナー2: 症例を通じて学ぶ「進行したCKDにおける基本的な病態の捉え方と治療」) 3. 保存期CKDのCa, P代謝異常. 第42回日本腎臓学会東部学術大会. 新潟, 10月.

IV. 著 書

- 1) 横尾 隆. III. 腎臓 7. 腎臓の再生 7.2. 移植可能な腎臓再生. 日本再生医療学会監修, 後藤満一(福島県立医科大), 大橋一夫(東京女子医科大)編. 再生医療叢書5: 代謝系臓器. 東京: 朝倉書店, 2012. p.158-66.

V. その他

- 1) 横尾 隆. 知ってください!慢性腎臓病(CKD)～早期発見から再生医療まで～. 第24回腎臓病を考える都民の集い. 東京, 3月.
- 2) 横尾 隆. 透析回避の為の腎臓再生の実現化に向けて-本当に透析はやめられるのか-. 平成24年度千葉県医師会委託研修会. 千葉, 2月.
- 3) 横山啓太郎. CKD-MBD治療ガイドラインとその課題. CKD合併症対策講演会2012. 大阪, 4月.
- 4) 横山啓太郎. 若い医師に語ること/何故, 骨ミネラル代謝と腹膜透析の研究をするか? 第1回箱根山

Nephrology Forum. 東京, 12月.

- 5) 小倉 誠. 外来診療における腎疾患患者の新しい食事療法の考え方. 日本臨床栄養学会認定臨床栄養医研修会. 柏, 7月.

リウマチ・膠原病内科

准教授：黒坂大太郎 リウマチ・膠原病内科学
講 師：金月 勇 リウマチ・膠原病内科学
講 師：吉田 健 リウマチ・膠原病内科学

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。

我々は, 主に実験動物の関節炎モデルを用いて, 炎症性滑膜における血管新生メカニズムの解析や, 関節炎に対する血管新生阻害療法の有用性や作用機序の検証を行っている。当年度は, 雌マウス (Y 染色体陽性) の骨髓細胞を移植した雄マウス (Y 染色体陰性) に関節炎を発症させ, 滑膜内の種々の組織に対する免疫染色と, 蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (fluorescence in situ hybridization; FISH) による Y 染色体の染色を組み合わせることで, 関節炎滑膜内の CD31 陽性血管内皮細胞や NG2 プロテオグリカン陽性幼若ペリサイト, CD68 陽性組織マクロファージ, 酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (tartrate-resistant acid phosphatase; TRAP) 陽性破骨細胞の一部が骨髓由来であることを示した。

また, 血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) 受容体ファミリーや血小板由来成長因子 (Platelet-Derived Growth Factor; PDGF) の阻害作用を持つチロシンキナーゼ型受容体阻害剤 sunitinb の明確なマウス関節炎抑制効果を確認した。更に sunitinib 投与群では組織学上特に滑膜血管新生が顕著に抑えられていることがわかり, この sunitinib の関節炎抑制効果は滑膜血管新生の抑制に強く依存していることを示唆する結果となった。

また, 臨床研究としては, 関節ドプラエコーによる滑膜血流レベルと血清中の血管新生関連因子や,

その他種々の疾患パラメータとの相関を調べている。当年度は、血清 VEGF 濃度と炎症性サイトカインであるインターロイキン 6 (interleukin-6; IL-6) の血中濃度および滑膜血流シグナルとの相関を明らかにした。また、管新生関連因子の一種であるアンギオポエチン (angiopoietin; Ang) のうち Ang-1 は IL-6 と、Ang-2 は IL-6 に加え IL-8 ととも血中濃度に相関があることを示した。

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。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。

本年度からは、RA 患者の末梢血 T 細胞、B 細胞のテロメラーゼ活性のデータの収集を本格的に開始しており、現在も研究進行中である。

III. 関節リウマチにおけるケモカインのシトルリン化とその機能に関する研究

抗環状シトルリン化ペプチド・蛋白抗体 (anti-cyclic citrullinated peptide/protein antibodies; anti-CCP, ACPAs) は RA 患者血清の約 70% に認められ、現在では本疾患の診断に重要なマーカーと認識されている。シトルリン (アミノ酸の一種) は、ACPA エピトープの形成に必須であり、Peptidylarginine deiminase (PAD) によってアルギニンから変換される。一方、ケモカインは関節滑膜組織において単球や好中球の遊走因子として働き、関節炎の発症に重要な役割を演じている。近年、*in vitro* においていくつかのケモカインが PAD によってシトルリン

化され得ること、また、それにより機能が減弱することが報告された。しかし、RA においてはシトルリン化したケモカインの存在や機能については知られていない。

本年度、当科吉田講師がミシガン大学にて携わった研究では、シトルリン化された RA の代表的ケモカイン Epithelial-derived neutrophil-activating peptide 78 (ENA-78/CXCL5), macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α /CCL3), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1/CCL2) が、RA 関節液において他のリウマチ性疾患に比し有意に高濃度であり、シトルリン化 ENA-78/CXCL5 については CRP や赤沈とも相関していることを明らかにした。ENA-78/CXCL5 は本来好中球の遊走因子であるが、シトルリン化 ENA-78/CXCL5 は、*in vivo/in vitro* において単球を遊走させた。シトルリン化 ENA-78/CXCL5 は、ENA-78/CXCL5 のレセプターである CXCR2 のみでなく CXCR1 をも介して単球を遊走させたことが明らかになった。

「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などに関しては、多くの患者さんの協力を得て展開中である。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) 金月 勇, 鈴木葉穂, 松尾活光, 松井寛昌, 西 浩之, 敦賀 礼, 高橋英吾, 平井健一郎, 浮地太郎, 古谷和裕, 野田健太郎, 吉田 健, 黒坂大太郎, 羽野 寛. 尿管癌を合併した皮膚筋炎の 1 例 (第 712 回 CPC 症例). 慈恵医大誌 2013; 128(1): 53-61.

III. 学会発表

- 1) 古谷和裕, 吉田 健, 黒坂大太郎. 血管内皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 sunitinib のマウス関節炎モデルにおける治療効果. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4 月.
- 2) 浮地太郎, 古谷和裕, 安田千穂, 吉田 健, 黒坂大太郎. コラーゲン誘導性関節炎モデルマウスにおける関節局所での骨髄由来細胞の検討. 第 56 回日本リウ

マチ学会総会・学術集会, 東京, 4月.

- 3) Yoshida K, Korczynski O, Tak PP, Isozaki T, Ruth JH, Campbell PL. Citrullination of ENA-78/CXCL5 results in conversion from a non-monocyte recruiting to a monocyte recruiting chemokine. American College of Rheumatology 76th Annual Scientific Meeting. Washington, D.C., Nov.
- 4) 平井健一郎, 西岡真樹子, 高橋英吾, 野田健太郎, 浮地太郎, 古谷和裕, 金月 勇, 黒坂大太郎. 関節リウマチ患者における血管新生関連因子の解析. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4月.
- 5) Furuya K, Kaku Y, Yoshida K, Joh K, Kurosaka D. Therapeutic effects of sunitinib, an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase, in a murine arthritis model. EULAR (European League Against Rheumatism) 2012. Berlin, June.
- 6) 古谷和裕, 胡 瑩, 吉田 健, 城 謙輔, 黒坂大太郎. コラーゲン誘導性関節炎モデルマウスにおける sunitinib の関節炎抑制効果. 第33回日本炎症・再生学会. 福岡, 7月.

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

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 β 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, PROPEL) 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。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学術集会で発表を行った。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）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 Circ Arrhythm Electrophysiol (Yamane T, et al. 2011) 誌に発表した。また、日本循環器学会学術集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を目覚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 β 受容体刺激時の筋小胞体Caチャンネル(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 S, et al. BBRC 2009)。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チャン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、こちらも論文発表した(Komukai K, et al. AJP 2010)。交感神経 β 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) Sekiyama H, Nagoshi T, Komukai K, Matsushima M, Katoh D, Ogawa K, Minai K, Ogawa T, Yoshimura M. Transient decrease in serum potassium level during ischemic attack of acute coronary syndrome: paradoxical contribution of plasma glucose level and glycohemoglobin. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 4.
- 2) Nagoshi T, Date T, Fujisaki M, Yoshino T, Sekiyama H, Ogawa K, Kayama Y, Minai K, Komukai K, Ogawa T, Yoshimura M. Biphasic action of aldosterone on Akt signaling in cardiomyocytes. *Horm Metab Res* 2012; 44(13): 931-7.
- 3) Anzawa R, Seki S, Nagoshi T, Taniguchi I, Feuvray D, Yoshimura M. The role of Na⁺/H⁺ exchanger in Ca²⁺ overload and ischemic myocardial damage in hearts from type 2 diabetic db/db mice. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 33.
- 4) Matsuo S, Yamane T, Date T, Tokutake K, Hioki M, Narui R, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Inada K, Arase S, Yagi H, Sugimoto K, Yoshimura M. Substrate modification by pulmonary vein isolation and left atrial linear ablation in patients with persistent atrial fibrillation: its impact on complex-fractionated atrial electrograms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23(9): 962-70.
- 5) Tokuda M, Tedrow UB, Kojodjojo P, Inada K, Koplan BA, Michaud GF, John RM, Epstein LM, Stevenson WG. Catheter ablation of ventricular tachycardia in nonischemic heart disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5(5): 992-1000.
- 6) Katoh D, Mizuno Y¹⁾, Harada E¹⁾, Ito T¹⁾, Morika-

- wa Y¹, Nakagawa H¹, Saito Y¹, Yoshimura M, Yasue H¹(¹Kumamoto Kinoh Hospital). High incidence of provoked coronary spasm in the presence of a stent after myocardial infarction: therapeutic and prognostic implications. *Coron Artery Dis* 2012; 23(3) : 141-5.
- 7) Yasue H (Kumamoto Aging Research Institute), Yoshimura M, Saito Y (Nara Medical University). Letter by Yasue et al regarding article, "Mechanisms of coronary artery spasm". *Circulation* 2012; 125(17) : e632.
- 8) Date T, Yamane T, Yoshimura M. Deterioration of QT prolongation after successful catheter ablation for Wolff-Parkinson-White syndrome. *Europace* 2012; 14(5) : 723.
- 9) Aritomi S¹, Konda T¹(¹Ajinomoto Pharmaceuticals), Yoshimura M. L/N-type calcium channel blocker suppresses reflex aldosterone production induced by antihypertensive action. *Heart Vessels* 2012; 27(4) : 419-23.
- 10) Minai K, Komukai K, Arase S, Nagoshi T, Matsuo S, Ogawa K, Kayama Y, Inada K, Tanigawa SI, Takemoto T, Sekiyama H, Date T, Ogawa T, Taniguchi I, Yoshimura M. Cardiac tamponade as an independent condition affecting the relationship between the plasma B-type natriuretic peptide levels and cardiac function. *Heart Vessels* 2013; 28(4) : 510-3. Epub 2012 Aug 28.
- 11) Ito K, Kawai M, Nakane T, Narui R, Hioki M, Tanigawa SI, Yamashita S, Inada K, Matsuo S, Date T, Yamane T, Yoshimura M. Serial measurements associated with an amelioration of acute heart failure: an analysis of repeated quantification of plasma BNP levels. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012; 1(3) : 240-7.
- 12) Nagoshi T, Date T, Fujisaki M, Yoshino T, Sekiyama H, Ogawa K, Kayama Y, Minai K, Komukai K, Ogawa T, Yoshimura M. Biphasic action of aldosterone on Akt signaling in cardiomyocytes. *Horm Metab Res* 2012; 44(13) : 931-7.
- 13) Matsuo S, Yamane T, Hioki M, Narui R, Tanigawa SI, Date T, Yoshimura M. Double potentials of coronary sinus during the mitral isthmus ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23(9) : 1037-9.
- 14) Sakamoto M, Suzuki H, Hayashi T, Iuchi H, Isaka T, Sakamoto N, Kayama Y, Tojo K, Yoshimura M, Utsunomiya K. Effects of candesartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus on inflammatory parameters and their relationship to pulse pressure. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11 : 118.
- 15) Seki S, Hashimoto K, Taniguchi I, Yoshimura M, Takeda N. Effect of rosuvastatin on systemic blood pressure in patients with hypercholesterolemia. *Exp Clin Cardiol* 2012; 17(4) : 221-5.
- 16) Mizuno Y¹, Harada E¹, Katoh D, Kashiwagi Y, Morikawa Y^{1,2}, Nakagawa H^{1,2}, Yoshimura M, Saito Y²(²Nara Medical University), Yasue H¹(¹Kumamoto Kinoh Hospital). Cardiac production of B-type natriuretic peptide is inversely related to the plasma level of free fatty acids in obese individuals - possible involvement of the insulin resistance-. *Endocr J* 2013; 60(1) : 87-95.
- 17) Kawai M, Yoshimura M, Harada M¹, Mizuno Y (Kumamoto Kinoh Hospital), Hiramitsu S², Shimizu M, Shoda T, Kuwahara K¹, Miyagishima K²(²Fujita Health University), Ueshima K¹, Nakao K¹(¹Kyoto University). Determination of the B-type natriuretic peptide level as a criterion for abnormalities in Japanese individuals in routine clinical practice: the J-ABS Multi-Center Study (Japan Abnormal BNP Standard). *Intern Med* 2013; 52(2) : 171-7.
- 18) Ito K, Date T, Ogawa K, Arase S, Minai K, Komukai K, Yagi H, Kawai M, Aoyama N, Taniguchi I, Narui R, Hioki M, Tanigawa SI, Yamashita S, Inada K, Matsuo S, Yamane T, Yoshimura M. Transient increase in blood pressure after the Great East Japan Earthquake in patients with hypertension living around Tokyo. *Int J Cardiol* 2013; 162(3) : 258-60.
- 19) Yamashita S, Yamane T, Matsuo S, Ito K, Narui R, Hioki M, Tanigawa SI, Tokuda M, Inada K, Date T, Sugimoto KI, Yoshimura M. Improvement of atrioventricular conduction following catheter ablation of atrioventricular nodal reentry tachycardia in a patient with a prolonged PR interval. *Heart Vessels* 2013; 28(1) : 120-5.
- 20) Uehara Y, Shimizu M, Yoshimura M. A case with successful retrograde stent delivery via AC branch for tortuous right coronary artery. *J Invasive Cardiol* 2013; 25(2) : E39-41.
- 21) Uehara Y, Shimizu M, Yoshimura M. A case of CTO treated with minimum use of contrast media. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013 Jan 29. [Epub ahead of print]
- 22) Minai K, Komukai K, Arase S, Nagoshi T, Matsuo S, Ogawa K, Kayama Y, Inada K, Tanigawa SI, Takemoto T, Sekiyama H, Date T, Ogawa T, Taniguchi I, Yoshimura M. Cardiac tamponade as an independent condition affecting the relationship between the plas-

ma B-type natriuretic peptide levels and cardiac function. *Heart Vessels* 2013; 28(4) : 510-3.

II. 総 説

- 1) 名越智古, 吉村道博. 【新しい心不全治療薬】 ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬. *臨床薬理* 2012; 43(5) : 317-22.
- 2) 吉野拓哉, 名越智古, 吉村道博. 【基礎科学の進歩】 RAASの新たな展開. *循環器医* 2013; 21(1) : 9-16.
- 3) 吉村道博. 内科懇話会 冠攣縮性狭心症の話題. *医事新報* 2012; 4605 : 70-7.
- 4) 川井 真, 吉村道博. 【腎機能低下を合併した心不全医療の最新知見】 心不全は腎機能を悪化させるか? ANP, BNPの問題. *Cardiac Prac* 2012; 23(4) : 377-82.
- 5) 永井良三 (自治医科大学), 吉村道博. 平滑筋ミオシンアイソフォームの発見からKLF5へ, 独創的な研究の展開. *CIRC Up-to-Date* 2012; 7(5) : 430-42.
- 6) 中根登喜子, 川井 真, 吉村道博. 【ARBの更なる可能性 - pleiotropic effectを中心に -】 ARBの作用機序 ACE阻害薬との差異およびpleiotropic effectを中心に. *Angiotensin Res* 2013; 10(1) : 1-6.
- 7) 伊達太郎, 吉村道博. 【心房細動とRAS】 心房細動発症にアルドステロンは関与するか. *Angiotensin Res* 2012; 9(2) : 71-6.
- 8) 吉村道博. 循環器内科学 ヒト副腎皮質におけるN型Caチャンネルの存在とアルドステロン合成への関与. *医のあゆみ* 2012; 241(3) : 219-20.
- 9) 加藤大介, 名越智古, 吉村道博. 【心腎連関の病態と治療の進歩 - 心臓と腎臓からみた循環器疾患】 治療薬解説 アルドステロン拮抗薬. *カレントセラピー* 2012; 30(8) : 833-8.
- 10) 名越智古, 吉村道博. 【アンチエイジングから糖尿病を考える】 糖尿病と心不全. *Anti-aging Sci* 2012; 4(1) : 10-5.

III. 学会発表

- 1) Morimoto S, Hongo K, Kusakari Y, Komukai K, Kawai M, Kurihara S, Yoshimura M. Selective modulation of SERCA did not affect the Ca²⁺ leak from the sarcoplasmic reticulum in transgenic mouse models. American Heart Association Scientific Session 2012. Los Angeles, Nov.
- 2) Ogawa K, Sekiyama H, Tanaka T, Arase S, Nagoshi T, Minai K, Ogawa T, Kawai M, Yoshimura M. Increase in the oxidized low-density lipoprotein levels by smoking and inhibitory effect of statin therapy in patients with cardiovascular disease. 第77回日本循環器学会学術集会. 横浜, 3月.
- 3) Yoshino T, Nagoshi T, Anzawa R, Katoh D, Fujisa-

ki M, Kayama Y, Date T, Yoshimura M. Temporal and protective effects of aldosterone through a mineralocorticoid receptor-independent Akt signaling activatin in the heart. American Heart Association Scientific Session 2012. Los Angeles, Nov.

- 4) Nagoshi T, Yoshino T, Date T, Yoshimura M. Cardio-adrenal interaction : cross-talk of aldosterone cascade with Akt signaling in cardiomyocytes. 第77回日本循環器学会学術集会. 横浜, 3月.
- 5) Yamashita S, Yamane T, Matsuo S, Hioki M, Narui R, Tanigawa S, Inada K, Date T, Yoshimura M. Acute effect of catheter ablation therapy on blood pressure in patients with atrial fibrillation. American Heart Association Scientific Sessions 2012. Los Angeles, Nov.
- 6) Hioki M, Yamane T, Matsuo S, Tokutake K, Yokoyama K, Mishima T, Narui R, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Inada K, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. Comparison of procedural thromboembolism during catheter ablation of atrial fibrillation between patients with paroxysmal and persistent AF. American Heart Association Scientific Sessions 2012. Los Angeles, Nov.
- 7) Sekiyama H, Nagoshi T, Komukai K, Kastoh D, Ogawa K, Minai K, Ogawa K, Yoshimura M. Impact of the potassium-dip during ischemic attack on clinical course in patients with acute coronary syndrome. 第77回日本循環器学会学術集会. 横浜, 3月.
- 8) Hioki M, Matsuo S, Tokutake K, Yokoyama K, Mishima T, Aizawa T, Narui R, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Inada K, Miyanaga S, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. Pre-procedural anticoagulation treatment by dabigatran in patients with atrial fibrillation. 第77回日本循環器学会学術集会. 横浜, 3月.
- 9) Narui R, Matsuo S, Tokutake K, Yokoyama K, Mishima T, Aizawa T, Hioki M, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Date T, Sugimoto K, Yamane T, Yoshimura M. The impact of renal function evaluated by cystatin C on the outcome of catheter ablation in patients with atrial fibrillation. 第77回日本循環器学会学術集会. 横浜, 3月.
- 10) Matsuo S, Yamane T, Tokutake K, Yokoyama K, Mishima T, Aizawa T, Ito K, Narui R, Hioki M, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. Impact of distribution of complex fractionated atrial electrograms on clinical outcome of catheter ablation

in patients with persistent atrial fibrillation. 第77回日本循環器学会学術集会. 横浜, 3月.

- 11) Ito K, Date T, Hongoh K, Fujisaki M, Katoh D, Nagoshi T, Kawai M, Anzawa R, Narui R, Hioki M, Tanigawa S, Tokuda M, Inada K, Matsuo S, Yamane T, Yoshimura M. Anti-fibrotic effects of the direct thrombin inhibitor, dabigatran, in cultured atrial fibroblasts. 第77回日本循環器学会学術集会. 横浜, 3月.
- 12) Kayama Y, Suzuki H, Sakamoto M, Seki S, Yoshimura M. Intermittent high glucose induces myocardial damage related to oxidative stress. 第77回日本循環器学会学術集会. 横浜, 3月.
- 13) Tanigawa S, Matsuo S, Tokutake K, Yokoyama K, Mishima T, Aizawa T, Ito K, Hioki M, Narui R, Tokuda M, Yamashita S, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Date T, Sugimoto K, Yamane T, Yoshimura M. Impact of sleep apnea on the mechanism of arrhythmia recurrence following catheter ablation of atrial fibrillation. 第77回日本循環器学会学術集会. 横浜, 3月.
- 14) Tokuda M, Tedrow U, Inada K, Reichlin T, Matsuo S, Date T, Yamane T, Yoshimura M, Epstein L, Stevenson W. Direct comparison of adjacent endocardial and epicardial electrograms: Implications for substrate mapping. 第77回日本循環器学会学術集会. 横浜, 3月.
- 15) Ogawa T, Yoshii A, Aizawa T, Sekiyama H, Takemoto T, Ogawa K, Arase S, Nagoshi T, Minai K, Taniguchi I, Yoshimura M. Relationship between stent longitudinal strength and flexibility in coronary stents; result from benchmark test. 第77回日本循環器学会学術集会. 横浜, 3月.
- 16) Takemoto T, Ogawa T, Fukumoto R, Aizawa T, Ogawa K, Arase S, Nagoshi T, Minai K, Yoshimura M. Effects of percutaneous coronary intervention on longterm outcome in patients with borderline fractional flow. 第77回日本循環器学会学術集会. 横浜, 3月.
- 17) Kawai M, Arase S, Nakane T, Morimoto T, Hongo K, Yoshimura M. Primary prevention of congestive heart failure using renin-angiotensin system inhibitors. 第16回日本心不全学会学術集会. 仙台, 12月. [第16回日本心不全学会学術集会プログラム・抄録集2012; 135]

IV. 著 書

- 1) 加藤大介, 名越智古, 吉村道博. 第4章: 病理・病態生理 アルドステロンの心血管・代謝作用. 宮森勇 (福井大学) 編. 内分泌性高血圧 (最新医学別冊:

新しい診断と治療のABC 73/内分泌6). 東京: 最新医学社, 2012. p.116-24.

糖尿病・代謝・ 内分泌内科

教授：宇都宮 典	糖尿病学，血管生物学，腎臓病学，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：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
講師：藤本 啓	糖尿病学，分子遺伝学
講師：坂本 昌也	内分泌学，糖尿病学，心血管内分泌学
講師：川浪 大治	糖尿病学，血管生物学

教育・研究概要

I. 疫学とEBMに関する研究

臨床研究は持続血糖モニターを用いた1型糖尿病並びに2型糖尿病における血糖変動の研究，低血糖や合併症に関連する因子の研究，薬効の評価に関する研究，を行っている。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，小児科・内科の連携の研究ならびに，新潟県津南町における小児約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。

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 α 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。臨床栄養学的研究として，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。

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，今年度は，ROCKによる糖尿病腎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マウスでは尿中アルブミン排泄量が亢進し，糸球体硬化が進行する。我々はこの機序としてROCKの活性化が関与していることを明らかにした。さらに，糖尿病腎症では腎組織の低酸素環境が存在するが，低酸素応答に中心的役割を果たす転写因子HIF-1 α 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。また，ROCKが血管内皮細胞における小胞体ストレスを制御し，動脈硬化形成を促進することを見出した。また，ROCK阻害剤を糖尿ラットに投与すると糖尿病神経障害の発症・進展を抑制することを明らかにした。

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た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 型チャネルブロッカー及び N 型チャ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 による糖尿病腎症に関する研究、小胞体ストレスに関する研究および神経障害に関する研究は英文誌に報告を行うとともに、日本糖尿病学会、日本糖尿病合併症学会、アメリカ糖尿病学会で発表した。

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 およびその産生物である 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 α や酸化ストレスが関与していることが解った。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、動脈硬化の進展にかかわることが解った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ochiai H, Shirasawa T, Nishimura R, Morimoto A, Ohtsu T, Hoshino H, Tajima N, Kokaze A. High-molecular-weight adiponectin and anthropometric variables among elementary schoolchildren: a population-based cross-sectional study in Japan. BMC Pediatr 2012; 12: 139.
- 2) Ochiai H, Shirasawa T, Shimada N, Ohtsu T, Nishimura R, Morimoto A, Hoshino H, Tajima N, Kokaze Sleep duration and overweight among elementary schoolchildren: a population-based study in Japan. Acta Med Okayama 2012; 66(2): 93-9.
- 3) Shirasawa T, Ochiai H, Nishimura R, Morimoto A, Shimada N, Ohtsu T, Hoshino H, Tajima N, Kokaze A. Secular trends in blood pressure among Japanese schoolchildren: a population-based annual survey from 1994 to 2010. J Epidemiol 2012; 22(5): 448-53.
- 4) Ochiai H, Shirasawa T, Ohtsu T, Nishimura R, Morimoto A, Obuchi R, Hoshino H, Tajima N, Kokaze A. Number of siblings, birth order, and childhood over-

weight : a population-based cross-sectional study in Japan. BMC Public Health 2012 ; 12 : 766.

5) Sakamoto M, Nishimura R, Irako T, Tsujino D, Ando K, Utsunomiya K. Comparison of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily using continuous glucose monitoring (CGM) : crossover pilot study (J-VICTORIA study). Cardiovasc Diabetol 2012 ; 11 : 92.

6) Ochiai H, Shirasawa T, Nishimura R, Morimoto A, Shimada N, Ohtsu T, Hashimoto M, Hoshino H, Tajima N, Kokaze A. Eating behavior and childhood overweight among population-based elementary schoolchildren in Japan. Int J Environ Res Public Health 2012 ; 9(4) : 1398-410.

7) Sakamoto M, Suzuki H, Hayashi T, Iuchi H, Isaka T, Sakamoto N, Kayama Y, Tojo K, Yoshimura M, Utsunomiya K. Effects of candesartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus on inflammatory parameters and their relationship to pulse pressure. Cardiovasc Diabetol 2012 ; 11 : 118.

8) 加藤秀一, 阪本要一, 宇都宮一典. 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). Ther Res 2012 ; 33(5) : 711-20.

9) Tsujino D, Nishimura R, Morimoto A, Tajima N, Utsunomiya K. A crossover comparison of glycemic variations in Japanese patients with type 1 diabetes receiving insulin glargine versus insulin detemir twice daily using continuous glucose monitoring (CGM) : J COLLECTION (Jikei COmparison of Lantus and LEvemir with Cgm for Thinking Insulin OptimizationN). Diabetes Technol Ther 2012 ; 14(7) : 596-601.

10) Haldar SM, Jeyaraj D, Anand P, Zhu H, Lu Y, Prosdocimo DA, Eapen B, Kawanami D, Okutsu M, Brotto L, Fujioka H, Kerner J, Rosca MG, McGuinness OP, Snow RJ, Russell AP, Gerber AN, Bai X, Yan Z, Nosek TM, Brotto M, Hoppel CL, Jain MK. Kruppel-like factor 15 regulates skeletal muscle lipid flux and exercise adaptation. Proc Natl Acad Sci U S A 2012 ; 109(17) : 6739-44.

11) Mori Y, Ohta T, Shiozaki M, Yokoyama J, Utsunomiya K. The effect of a low-carbohydrate/high-monounsaturated fatty acid liquid diet and an isoleucine-containing liquid diet on 24-h glycemic variability in diabetes patients on tube feeding : a comparison by continuous glucose monitoring. Diabetes Technol Ther 2012 ; 14(7) : 619-23.

12) Mori Y, Taniguchi Y, Miyazaki S, Yokoyama J, Utsunomiya K. Effects of add-on treatment with sitagliptin

on narrowing the range of glucose fluctuations in Japanese type 2 diabetes patients receiving insulin therapy. Diabetes Technol Ther 2013 ; 15(3) : 237-40.

13) 森 豊, 谷口由紀子, 宮崎 滋, 横山淳一, 宇都宮一典. 2型糖尿病患者の血糖日内変動, 食後のインスリン分泌に及ぼすミチグリニドとボグリボースの併用効果. Ther Res 2013 ; 34(2) : 219-26.

II. 総 説

- 1) 河盛隆造 (順天堂大学), 一色高明¹⁾, 宇都宮一典, 江藤一弘¹⁾ (1帝京大学), 坂田好美 (杏林大学), 福田恵一 (慶應義塾大学), 安武正弘 (日本医科大学). 脳・心血管イベントを抑制するための New Diabetes Strategy. Ther Res 2012 ; 33(4) : 457-61.
- 2) 宇都宮一典. 糖尿病合併症治療標的としての Rho キナーゼの意義. 糖尿合併 2012 ; 26(1) : 80-4.
- 3) 西村理明. CGM (continuous glucose monitoring) からみた DPP-4 阻害薬の可能性. 日臨 2012 ; 70(11) : 2023-9.
- 4) 西村理明. 【医薬品副作用学 (第2版) - 薬剤の安全使用アップデート-】副作用各論 重大な副作用 代謝・内分泌 高血糖. 日臨 2012 ; 70(増刊6 医薬品副作用学) : 710-4.
- 5) 横田太持, 宇都宮一典. 【ブリットル糖尿病の病態と治療・管理のコツ- 進化する治療・広がる未来-】注意を要するインスリン依存状態の治療 インスリン依存状態腎機能低下者の血糖管理. プラクティス 2012 ; 別冊ブリットル糖尿病の病態と治療・管理のコツ : 108-14.
- 6) 坂本昌也. 【~血糖変動から考える糖尿病治療の新たなアプローチ~ DPP-4 阻害薬のポジショニングを考える】血糖変動と血圧変動 二つの指標のかかわりから生活習慣病治療へのアプローチを探る. Life Style Med 2013 ; 7(2) : 84-9.
- 7) 安藤精貴, 西村理明. Basic&Clinical Topics 【臨床 (1)】 2型糖尿病患者における real-time CGM の短期効果と長期効果. Diabetes Update 2012 ; 1(2) : 22-3.
- 8) 的場圭一郎, 宇都宮一典. 【心腎連関の病態と治療の進歩- 心臓と腎臓からみた循環器疾患】糖尿病患者における心腎連関の治療. カレントセラピー 2012 ; 30(8) : 793-7.
- 9) 川浪大治, 宇都宮一典. 【糖尿病合併症の成因と薬物療法】合併症の成因を標的とした薬物療法の開発 Rho キナーゼ阻害薬. 月刊糖尿病 2012 ; 4(8) : 109-17.
- 10) 森 豊. 【経口抗糖尿病治療薬】食後血糖改善薬の特徴と使い方. 月刊糖尿病 2012 ; 4(5) : 58-67.

Ⅲ. 学会発表

- 1) Kanazawa Y, Takahashi-Fujigasaki J, Takabayashi N, Ishibashi K, Ishizawa S, Matoba K, Kawanami D, Yokota T, Utsunomiya K. Suppression of Rho/Rho-kinase pathway in diabetic rats provides a therapeutic effect on diabetic neuropathy. 72nd Scientific Sessions of American Diabetes Association. Philadelphia, June.
- 2) Sasaki T, Seino Y, Samukawa Y, Sakai S, Watanabe T. Effects of gender and age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Luseogliflozin (TS-071), a selective SGLT2 inhibitor. 72nd Scientific Sessions of American Diabetes Association. Philadelphia, June.
- 3) Sakamoto M, Suzuki H, Kayama Y, Utsunomiya K. Arachidonic 12/15-lipoxygenase-induced inflammation promotes the development of diabetic cardiomyopathy. 72nd Scientific Sessions of American Diabetes Association. Philadelphia, June.
- 4) Kawanami D, Matoba K, Okada R, Tsukamoto M, Kinoshita J, Ito T, Yokota T, Kazunori Utsunomiya. Rho-kinase mediates ER stress-induced endothelial dysfunction. 72nd Scientific Sessions of American Diabetes Association. Philadelphia, June.
- 5) Mori Y, Ohta T, Yokoyama J, Utsunomiya K. Long-term effects of low-carbohydrate/high-fat liquid diets (LCHFD) on diurnal glucose variability and insulin dose in type 2 diabetic patients on tube feeding who require insulin therapy. 72nd Scientific Sessions of American Diabetes Association. Philadelphia, June.
- 6) Ando K, Nishimura R, Tsujino D, Seo C, Morimoto A, Sakamoto M, Utsunomiya K. Comparison of glycaemia variability in patients with type 2 diabetes given Mitiglinide or Sitagliptin, using continuous glucose monitoring: a pilot study. 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Berlin, Oct.
- 7) Seo C, Sakamoto M, Nishimura R, Tsujino D, Andou K, Morimoto A, Utsunomiya K. Comparison of glycemic variability in patients with type 2 diabetes given sitagliptin or voglibose: a continuous glucose monitoring (CGM)-based pilot study. 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Berlin, Oct.
- 8) Tsujino D, Nishimura R, Seo C, Andou K, Morimoto A, Utsunomiya K. Comparing the efficacy of biphasic insulin aspart-30 and insulin detemir given in the morning as an add-on to type 2 diabetic patients treated with OHA by using CGM. 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Berlin, Oct.
- 9) Ando K, Nishimura R, Tsujino D, Seo C, Morimoto A, Sakamoto M, Utsunomiya K. Comparison of glycaemia variability in patients with type 2 diabetes given Mitiglinide or Sitagliptin, using continuous glucose monitoring: a pilot study. 9th IDF-WPR (International Diabetes Federation Western Pacific Region) Congress and 4th AASD (Asian Association for the Study of Diabetes) Scientific Meeting. Kyoto, Nov.
- 10) Sasaki T, Seino Y, Samukawa Y, Sakai S, Watanabe T. Drug-drug interactions of Luseogliflozin (TS-071) with other oral hypoglycemic agents in healthy Japanese subjects. 9th IDF-WPR (International Diabetes Federation Western Pacific Region) Congress and 4th AASD (Asian Association for the Study of Diabetes) Scientific Meeting. Kyoto, Nov.
- 11) Fujimoto K, Nakamura A, Mori Y, Sasaki T, Haruyama Y, Shimada K, Suzuki H, Okabe M, Yokoyama J, Utsunomiya K. Investigation of hypoglycemia, hormone response and mutation in a compound heterozygote for fructose-1,6-bisphatase. 9th IDF-WPR (International Diabetes Federation Western Pacific Region) Congress and 4th AASD (Asian Association for the Study of Diabetes) Scientific Meeting. Kyoto, Nov.
- 12) Kawanami D, Matoba K, Okada R, Tsukamoto M, Kinoshita J, Ito T, Yokota T, Kazunori Utsunomiya. Rho-kinase is involved in diabetic nephropathy by modulating HIF-1 alpha-dependent signaling pathway. 9th IDF-WPR (International Diabetes Federation Western Pacific Region) Congress and 4th AASD (Asian Association for the Study of Diabetes) Scientific Meeting. Kyoto, Nov.
- 13) Sano H, Nishimura R, Shida J, Kazamaki M, K Ando, Tsujino D, Taki K, Ishikawa S, Tajima N, Utsunomiya K. A regional study of the association between insulin secretory capacity and insulin resistance among elderly with HbA1c (JDS value) of 5.1-6.1%. 9th IDF-WPR (International Diabetes Federation Western Pacific Region) Congress and 4th AASD (Asian Association for the Study of Diabetes) Scientific Meeting. Kyoto, Nov.
- 14) 西村理明. (From Debate to Consensus 1: CSII 導入フロンティア) 論点整理. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5月. [糖尿病 2012; 55(Suppl.1): S-64]
- 15) 西村理明. (シンポジウム13: 大規模試験からのメッセージ) JDCP. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5月. [糖尿病 2012; 55(Suppl.1): S-38]

- 16) 坂本昌也, 西村理明, 辻野大助, 安藤精貴, 宇都宮一典. (口演: 薬物療法 (DPP-4 阻害薬1)) CGM を用いた DPP-4 阻害薬ビルダグリプチンとシタグリプチン投与下血糖変動の比較 クロスオーバー試験による検討より. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5月.
- 17) 川浪大治, 的場圭一郎, 横田太持, 宇都宮一典. (シンポジウム7: 糖尿病腎症の成因 up date) Rho-kinase による HIF 1 α 及び NF κ B 活性調節機構と糖尿病腎症への関与. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5月.
- 18) 横田太持, 宇都宮一典. (口演: 低血糖2) 日本における IAH (Impaired awareness of hypoglycemia) の調査と認知機能に関する研究. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5月.
- 19) 佐野浩斎, 西村理明, 志田樹理, 風巻真理子, 安藤精貴, 辻野大助, 瀧謙太郎, 石川眞一郎, 田嶋尚子, 宇都宮一典. (口演: 高齢者糖尿病2) HbA1c5.1-6.1% の高齢者におけるインスリン分泌能とインスリン抵抗性に関する地域調査-新潟県津南町研究. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5月.
- 20) 森 豊. (ランチョンセミナー9) 糖尿病治療は, 「平均」から「変動」の時代へ ナテグリニド~初期インスリン分泌の重要性と食後高血糖改善~. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5月.

IV. 著 書

- 1) 西村理明. 新しいCGM 機器: 医療従事者のための iPro2 実践マニュアル. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2012.
- 2) 西村理明. 【レクチャー: 糖尿病診療と療養指導に必要な知識 2】5. CSII. 日本糖尿病学会編. 糖尿病の進歩: 第46集. 東京: 診断と治療社, 2012. p.41-6.
- 3) 辻野大助, 宇都宮一典. 治療 65. 生活習慣への介入により糖尿病の発症を予防できますか? エビデンスを教えてください. 小室一成 (大阪大学) 監修, 山岸昌一 (久留米大学) 編. 「糖尿病と血管合併症」に関する100の質問: 循環器医から寄せられる. 東京: メディカルレビュー社, 2012. p.146-7.
- 4) 的場圭一郎, 宇都宮一典. 5章: 腎症の治療・管理・対策とそのエビデンス 脂質管理. 荒木栄一 (熊本大学) 編集主幹, 古家大祐 (金沢医科大学) 専門編集. ヴィジュアル糖尿病臨床のすべて: 糖尿病腎症のすべて. 東京: 中山書店, 2012. p.128-31.
- 5) 佐野浩斎, 森本 彩, 田嶋尚子. 2章: 小児・思春期糖尿病の疫学 合併症の疫学 (網膜症・腎症/欧米との比較)-1型. 荒木栄一 (熊本大学) 編集主幹, 池上博司 (近畿大学) 専門編集. ヴィジュアル糖尿病臨床のすべて: 小児・思春期糖尿病の対応マニュアル.

東京: 中山書店, 2012. p.20-31.

V. その他

- 1) 宇都宮一典. 心と体-診察室 糖尿病の教育入院. 日経ビジネス 2012: 5月7日号: 66.
- 2) 西村理明. 血糖値の変動を測る. 朝日新聞 2012.3.20 (33面).
- 3) Katoh S, Zeniya M, Sakamoto Y, Utsunomiya K. Cross sectional analysis of the Japanese diabetes risk score in 4017 Japanese people and its clinical interpretation. *Minerva Endocrinologica* 2012; 37(4): 6-7.
- 4) 辻野大助. 血糖変動を制御してHbA1cの質を高めることが重要. *Diabetes Strategy* 2012; 2(4): 189-90.
- 5) 小室一成 (大阪大学), 山岸昌一 (久留米大学), 森 豊. 座談会: 最新知見にみるミカルデイスの強力な降圧効果とインスリン抵抗性への影響. *日経メディカル* 2012: 6月号: 89-92.

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
講師：島田 貴	血液内科学
講師：浅井 治	血液腫瘍学， 造血幹細胞移植学
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	血液内科学， 造血幹細胞移植
講師：矢野 真吾	血液内科学， 造血幹細胞移植
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

当教室の基本方針は、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である。造血器悪性腫瘍については、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) に参画してきた。また多発性骨髄腫に対しては、適宜多施設共同臨床試験に参加するとともに、近年有用な新規薬物が導入されたことより当科独自のものも計画実施している。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も実施している。

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 (2012 年 4 月～2013 年 4 月)

AML/MDS-HR CS-07 (新規 AML, RAEB-II 全例登録：参加施設に新たに発生する全 AML, 高リスク MDS 症例を対象とした生存に関する観察研究 (前向きコホートスタディー)：2007 年 7 月開始～登録終了：8 例

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～登録終了 (追跡中)：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：3 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

研究参加施設に新たに発生する全ての成人 ALL 症例を対象とした 5 年生存率に関する前向き臨床観察研究 ALL-CS-12：6 例

参加施設に新たに発生する全 AML, 全 MDS, 全 CMML 症例を対象とした 5 年生存率に関する観察研究 (前向き臨床観察研究) JALSG-CS-11：12 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～登録終了；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～2013 年 10 月現在登録中。

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～2012 年 10 月現在登録中。

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～2013 年 9 月現在登録中。

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。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-b 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 施設の中の 1 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

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。

①JALSJG : AML206 治療研究

②JALSJG : 新規 Ph+ ALL プロトコル小委員会 参画

③JCOG (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文化を積極的に行う必要がある。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) 相羽恵介, 小林 直, 荒川泰弘, 永崎栄次郎, 安藤尚美, 川久保孝, 大腸癌に対する FOLFOX4 療法施行時のコルチコステロイド非併用制吐療法の効果. 日内会誌 2013; 102(Suppl.): 199.
- 2) 佐野公司, 西脇嘉一, 神山祐太郎, 福島僚子, 森川哲行, 石井敬人, 増岡秀一, 相羽恵介. 当院での急性前骨髄球性白血病による播種性血管内凝固症例 6 例への Recombinant thrombomodulin の使用経験. 臨血 2012; 53(9): 1393.
- 3) 武井 豊, 薄井紀子, 土橋史明, 大場理恵, 山口祐子, 溝呂木ふみ, 相羽恵介. 再発・難治性の低悪性度リンパ腫または mantle cell lymphoma に対する bendamustine 救援療法. 臨血 2012; 53(9): 1237.
- 4) 大内 彩, 矢野真吾, 齋藤 健, 横山洋紀, 矢萩裕一, 杉山勝紀, 小笠原洋治, 高原 忍, 笠間絹代, 勝部敦史, 神山祐太郎, 鈴木一史, 郡司匡弘, 石井敬人, 土橋史明, 島田 貴, 薄井紀子, 相羽恵介. 同種造血幹細胞移植の再発後, dasatinib の少量投与で分子生物学的寛解を維持している Ph 陽性 ALL の 1 例. 臨血 2012; 53(12): 2045.
- 5) 大場理恵, 山口祐子, 武井 豊, 溝呂木ふみ, 土橋史明, 薄井紀子, 島田 貴, 相羽恵介. アザシチジン (azacitidine) が奏効した 5q-MDS 症例. 臨血 2012; 53(12): 2040.
- 6) 木下翔司, 井上大輔, 柵山年和, 吉澤明孝, 永崎栄次郎, 荒川泰弘, 宇和川匡, 小林和真, 小林 直, 斉藤庸博, 相羽恵介. 硬膜外カテーテル/皮下ポート在宅管理中に MRSA 敗血症を来し, 在宅ケアを中止した stage IVb 期膀胱癌の 1 症例. 癌と化療 2012; 39(Suppl.I): 61-3.

呼吸器内科

教授: 桑野 和善	呼吸器病学
教授: 兎島 章	呼吸器病学
准教授: 中山 勝敏	呼吸器病学
講師: 高木 正道	呼吸器病学
講師: 荒屋 潤	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、2020 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、人工呼吸器など体得す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、呼吸器外科合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。まずCOPDにおける細胞老化がオートファジーの機能不全に原因があることを解明し、喫煙による細胞傷害に対する保護機構であるsirtuinの機能低下が原因であることを解明した(Oncoimmunology 2012)。また、特発性肺線維症においてもオートファジーが亢進し

ているが、細胞老化や細胞死のトリガーに比較して不十分であることを解明した(Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2013)。さらに、オートファジーの中でもマイトファジーによるミトコンドリアの恒常性維持機構に注目し研究を進めている。

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オートファジーやインフラマソームを中心に研究を進めている。

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た。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。また、市中肺炎や、気管支喘息、COPD の急性増悪時の感染症の各種病原体に対する迅速診断法として multiplex PCR の有用性を検証している。

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、化学療法も奏功率が 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、各病態と血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、TS-1 の高齢者における有用性の検討を 4 病院合同で行っている。

「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、葛飾医療センター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、葛飾医療センター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- β 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、複数の論文を海外の一流誌に

発表している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 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.
- 2) Fujii S, Hara H, Araya J, Takasaka N, Kojima J, Ito S, Minagawa S, Yumino Y, Ishikawa T, Kawaiishi M, Kamiya K, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nishimura SL, Nakayama K, Kuwano K. Insufficient autophagic clearance promotes bronchial epithelial cell senescence in chronic obstructive pulmonary disease. *Oncimmunology* 2012; 1(5) : 630-41.
- 3) Kojima J, Araya J, Hara H, Ito S, Takasaka N, Kobayashi K, Fujii S, Tsurushige C, Numata T, Ishikawa T, Shimizu K, Kawaiishi M, Saito K, Kamiya N, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Hano H, Arai S, Miyazaki T, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) expression in alveolar macrophages in COPD. *Respir Res* 2013; 14 : 30.
- 4) Araya J, Kojima J, Takasaka N, Ito S, Fujii S, Hara H, Yanagisawa H, Kobayashi K, Tsurushige C, Kawaiishi M, Kamiya N, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nishimura SL, Kawabata Y, Hano H, Nakayama K, Kuwano K. Insufficient autophagy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013; 304(1) : L56-69.
- 5) Kan-O K, Matsumoto K, Inoue H, Fukuyama S, Asai Y, Watanabe W, Kurokawa M, Araya J, Kuwano K, Nakanishi Y. Corticosteroids plus long-acting β_2 -agonists prevent double-stranded RNA-induced up-regulation of B7-H1 on airway epithelium. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 160(1) : 27-36.

II. 総説

- 1) Fujita Y, Takeshita F, Kuwano K, Ochiya T. RNAi therapeutic platforms for lung diseases. *Pharmaceuticals (Basel)* 2012; 6(2) : 223-50.
- 2) 桑野和善, 齊藤桂介, 清水健一郎. 肺炎重症化におけるアポトーシスの関与. *呼吸器内科* 2012; 21(4) : 373-9.
- 3) 桑野和善, 荒屋 潤. 【オートファジーと疾患】呼吸器疾患とオートファジー. *医のあゆみ* 2012;

241(4) : 265-70.

- 4) 桑野和善, 荒屋 潤, 原 弘道. 【最近10年で最も進歩した研究分野を検証する】間質性肺炎. *呼吸* 2012; 31(9) : 835-9.
- 5) 荒屋 潤, 原 弘道, 桑野和善. 呼吸器系の生物学肺線維化におけるオートファジーの役割. *Ann Rev 呼吸器* 2013 : 8-15.

III. 学会発表

- 1) 桑野和善. IPFとCOPDにおける線維化の機序. 第109回呼吸器疾患懇話会. 千葉, 6月.
- 2) 御園生与志¹⁾, 木村聡一郎¹⁾, 齋藤桂介, 館田一博¹⁾, 武田純三 (慶應義塾大), 山口恵三¹⁾ (東邦大学). 高濃度酸素下 *Acinetobacter* マウス肺炎モデルを用いた抗酸化作用による治療効果. 日本麻酔科学会第59回学術集会. 神戸, 6月.
- 3) 齋藤桂介, 木村聡一郎¹⁾, 嵯峨知生¹⁾, 御園生与志¹⁾, 桑野和善, 山口恵三¹⁾, 館田一博¹⁾ (東邦大学). 高濃度酸素下アシネトバクテリア肺炎モデルにおけるプロシステインの保護的効果. 第52回日本呼吸器学会学術講演会. 神戸, 4月.
- 4) 保坂悠介, 和久井大, 伊藤三郎, 原 弘道, 石川威夫, 沼田尊功, 河石 真, 荒屋 潤, 中山勝敏, 森川利昭, 桑野和善. 切除後に呼吸器機能の改善をみた脂肪腫の1例. 第35回日本呼吸器内視鏡学会学術集会. 東京, 5月. [気管支学 2012; 34(6) : 635-6]
- 5) 荒屋 潤, 桑野和善. (シンポジウム: COPD病態における新視点) 細胞老化. 第52回日本呼吸器学会学術講演会. 神戸, 4月.
- 6) 桑野和善. 特発性肺線維症の臨床と研究におけるパラダイムシフト. 第1回東葛北部びまん性肺疾患研究会. 柏, 3月.
- 7) 桑野和善. COPDにおける肺の線維化. 日本内科学会第46回関東支部生涯教育講演会. 東京, 7月.
- 8) 桑野和善. 呼吸器疾患における細胞死と生存の分子機構. 第15回間質性肺炎細胞分子病態研究会. 東京, 8月.
- 9) 桑野和善. 細胞死をめぐる生体恒常性の維持機構と肺の線維化. 第20回肺リモデリング研究会. 東京, 10月.
- 10) 桑野和善. 気腫病変と間質性肺炎の分子生物学. 第86回閉塞性肺疾患研究会. 東京, 1月.
- 11) 桑野和善. 特発性間質性肺炎における臨床と研究のトピックス. 3大学連携講演会. 川崎, 11月.
- 12) 桑野和善. 日本のCOPDにおける現状と今後について. デイスカバリーCOPDセミナー. 富山, 7月.
- 13) 桑野和善. 特発性間質性肺炎の臨床と研究におけるパラダイムシフト. 第68回日本呼吸器学会・日本結核病学会九州支部春季学術講演会. 福岡, 6月.

IV. 著 書

- 1) 桑野和善. 5. 呼吸器疾患 特発性器質化肺炎. 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.289-90.
- 2) 桑野和善. 各種疾患の治療と看護 呼吸器疾患 かぜ症候群. 永井良三 (自治医科大学), 太田 健 (国立病院機構東京病院) 総編集. 疾患・症状別今日の治療と看護. 改訂第3版. 東京: 南江堂, 2013. p.343-5.

V. その他

- 1) 高坂直樹, 数寄泰介, 山川英晃, 内海裕文, 小島 淳, 石川威夫, 原 弘道, 沼田尊功, 河石 真, 荒屋 潤, 中山勝敏, 桑野和善. 迅速抗原検査陰性のパンデミック (H1N1) 2009 重症肺炎の 1 例. 日胸臨 2012; 71(8): 812-7.
- 2) 吉井 悠, 清水健一郎, 渡辺 翔, 高木正道, 桑野和善. 糖尿病患者に発症した *Streptococcus agalactiae* による下行性壊死性縦隔炎の 1 例. 感染症誌 2012; 86(6): 768-72.
- 3) 合地美奈, 金子有吾, 関 文, 齋藤善也, 鮫島つぐみ, 関 好孝, 竹田 宏, 木下 陽 桑野和善. 化学療法が奏効した多発性肺嚢胞に伴う *Mycobacterium xenopi* 肺感染症と考えられた 1 例. 結核 2012; 87(11): 733-6.
- 4) Kadota T, Shimizu K, Tsurushige C, Kawaishi M, Araya J, Nakayama K, Kuwano K, Hano H. Organizing pneumonia complicated by cyst and pneumothorax formation. Intern Med 2012; 51(22): 3155-8.
- 5) 原 弘道, 荒屋 潤, 小林賢司, 伊藤三郎, 高坂直樹, 和久井大, 吉井 悠, 鶴重千加子, 小島 淳, 清水健一郎, 石川威夫, 沼田尊功, 河石 真, 齊藤桂介, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. 特発性肺線維症 (IPF) におけるオートファジーの果たす役割 (オートファジーによる筋線維芽細胞分化の制御). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究 平成 24 年度研究報告書 2013; 315-20.

総 合 診 療 部

教 授:	細谷 龍男 (兼務)	尿酸代謝, 腎臓病学
教 授:	多田 紀夫	総合診療, 脂質代謝学, 医学教育, 臨床栄養学, 臨床検査学
教 授:	大野 岩男	尿酸代謝, 腎臓病学, 膠原病
教 授:	吉田 博 (臨床検査医学より出向)	総合診療, 脂質代謝学, 医学教育, 臨床栄養学, 臨床検査学
准教授:	根本 昌実	総合内科学, 糖尿病学
准教授:	古谷 伸之	総合診療, 医学教育
特准教授:	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:	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・症状についての状況を分析している。診療の情報は、当科を受診する患者において、受診理由（主訴となった症状・症候）、初診・再診の有無、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状況など）を担当医が診察後に記録をしている。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（ICP-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により、総合外来における、特定の症候・診断名の分布など、当科外来患者の特性を分析・考察することが可能と考えられる。

【葛飾医療センター】

教育に関しては、5年生と6年生の選択実習では、ベットの教育を中心に行い、2週間の実習終了時に症例をまとめプレゼンテーションをさせた。また、5年生を対象としたクルズスを毎月開催した。研修医、後期レジデントに対しては臨床における実践的研修を行い、症例のショート及びロングプレゼンテーションを毎週行なった。

研究に関しては、症例を中心の検討を行った。根

本は1型糖尿病の発症に関与する生化学的、遺伝因子を検討し発表した。海老澤、井坂は内分泌疾患の症例を詳細に検討し関連学会に発表した。

【第三病院】

1. 高齢者の栄養管理に関する検討

高齢入院患者が増加する中、高齢者に必要なカロリー、水分に関して臨床面から検討している。

2. リウマチ性多発筋痛症に関する検討

高齢者が多い当科ではリウマチ性多発筋痛症を多く経験する。少量のステロイドに反応するが、漸減中に増悪する例は多く、増悪する因子、その後の治療について検討した。

3. 高齢者の低ナトリウム血症に関する検討

低ナトリウム血症は最も多い電解質異常であるが、高齢者では特に頻繁にみられる。その病態について臨床面から検討した。

4. プロカルシトニンに関する検討

重症敗血症で特異度が高いとされるプロカルシトニンについて、感度、特異度と再検討した。また、敗血症以外でプロカルシトニンが上昇する疾患について検討した。

【柏病院】

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、勤務医師会などを通じ地域医療を実践した。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、地域医療における住民の健康改善・保持をどのように推し量るかを検討した。住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。

教育関連としては、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。

【点検・評価】

【本院】

教育に関しては、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診療の実際を教育している。今後、クリニカルクラクシップに基づいた外来実習をさらに推進する必要がある。

【葛飾医療センター】

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。5年生のレポートもおおむね完成されたものであった。内科急性期疾患（肺炎、脳梗塞、尿路感染症）の診療を通して、十分な卒前、卒後教育を行うことができたと考えられる。研究に関しては、症例を中心とした検討を行い関連学会に報告し、論文として発表した。今後も継続して症例を中心とした検討を推進する。

【第三病院】

高齢者の栄養管理に関する検討：高齢者には、従来言われているより少ない量のカロリーと水分補給が、患者の予後の改善、苦痛の軽減に寄与する可能性が示された。

リウマチ性多発筋痛症に関する検討：初診時のCRP、MMP-3高値や、治療中のMMP-3低下の悪い例にステロイド減量中の増悪が多い傾向を認めた。難治例にはメトトレキセートが併用されるが、これに対して抵抗性の例もかなりいることが判明した。

高齢者の低ナトリウム血症に関する検討：高齢者は炎症などのストレスにより、非浸透圧性にADH分泌が増加しやすく、容易に低ナトリウム血症を来すことが判明した。

プロカルシトニンに関する検討：プロカルシトニン高値は細菌性敗血症を強く疑うが、成人スティル病などサイトカインストームを来しやすい非感染性炎症疾患では高値をとることがあるので判定に注意を要することが判明した。

【柏病院】

柏病院総合診療部で開発された「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。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の総合診療部での受診を選択する要望が広まってきた。地域医療機構から直接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

II. 総説

1) 大野岩男. 【AKIの管理Q&A-救急・集中治療のための質問237-】薬剤によるAKI 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)によるAKI. 救急集中治療

- 2012；24(3-4)：449-56.
- 2) 大野岩男. 【腎疾患治療マニュアル2012-13】 続発性腎疾患 高尿酸血症に伴う腎障害. 腎と透析 2012；72(増刊)：336-9.
 - 3) 大野岩男. 【臨床医のための高尿酸血症・痛風のABC】 治療(薬物治療) 尿酸排泄促進薬と尿酸生成抑制薬の併用療法は有用でしょうか？高尿酸血症と痛風 2012；20(1)：63-4.
 - 4) 大野岩男. 【高尿酸血症・痛風治療における新たな時代の幕開け】 治療薬 新規尿酸生成抑制薬フェブキソスタットの特徴. Medicinal 2012；2(7)：6-13.
 - 5) 大野岩男. 【痛風・高尿酸血症診療の新展開】 高尿酸血症の新展開 高尿酸血症と慢性腎臓病(CKD)の関連. Medicina 2012；49(8)：1381-4.
 - 6) 大野岩男. 注目の新薬 高尿酸血症治療薬フェブリク. 診断と治療 2012；100(8)：1408-12.
 - 7) 大野岩男. 【職域における尿酸管理】 職域における高尿酸血症の意義 高尿酸血症とCKD, 高血圧の関連. 健康管理 2012；699：2-11.
 - 8) 大野岩男. 【実地診療における痛風・高尿酸血症の診断学】 基本的検査. 高尿酸血症と痛風 2012；20(2)：126-30.
 - 9) 大野岩男. 高尿酸血症とCKD. 医事新報 2012；4626：48-9.
 - 10) 大野岩男. 【高尿酸血症・痛風治療の最近の考え方】 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン. 整・災外 2013；56(2)：129-37.
- 4) 大野岩男. 第2章：腎疾患治療のエビデンスー各論ー AKI 造影剤腎症への対策(ヨード, Gd 造影剤含めて). 小林正貴(東京医科大学), 南学正臣(東京大学), 吉村吾志夫(昭和大学)編. 腎疾患治療のエビデンス：臨床に直結する. 第2版. 東京：文光堂, 2012. p.218-21.
 - 5) 大野岩男. 第3章：CKDの病態と原因 Q23. 尿酸はCKDの発症・進展に影響を与えますか？今井圓裕(中山寺いまいクリニック)編. CKD診療ガイド 2012 Q&A. 東京：診断と治療社, 2013. p.68-9.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 大野岩男. (シンポジウム)痛風診療の問題点と展望, 高尿酸血症とCKD. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4月.
- 2) 大野岩男. (共催シンポジウム・第4回JCACシンポジウム：脈管疾患におけるガイドラインを考える) 3学会合同ガイドライン作成に至る経緯と造影剤腎症の定義. 第53回日本脈管学会総会. 東京, 10月.

Ⅳ. 著 書

- 1) 大野岩男, 細谷龍男. 高尿酸血症・痛風. 鈴木 博(日本医療伝道会衣笠病院), 中村丁次(神奈川県立保健福祉大学)編著. 管理栄養士講座：臨床栄養学Ⅱ. 改訂版. 東京：建帛社, 2012. p.27-8.
- 2) 大野岩男. 薬物性腎障害. 草野英二(自治医科大学)編. 腎・透析診療最新ガイドライン. 東京：総合医学社, 2012. p.66-9.
- 3) 大野岩男. 3. リスク・患者評価. 日本腎臓学会, 日本医学放射線学会, 日本循環器学会. 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2012. 東京：東京医学社, 2012. p.6-22.

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
准教授：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。さらに、発達障害への精神分析的治療の可能性を探索している。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

で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

森田療法と、アクセプタンス・コミットメント・セラピーやマインドフルネス認知療法などの“第三世代”の認知行動療法との比較研究を推進し、いくつかの学会で発表した。また最近では、森田療法をトラウマのストレスやPTSD、疼痛性障害、嘔吐恐怖に積極的に適用し、臨床報告を行っている。さらに今年度も強迫性障害のサブタイプに関する研究、社交不安障害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。

III. 薬理生化学研究会

基礎研究では、げっ歯類を用いた1) 脳内透析法およびラジオイムノアッセイ法を用いた新規向精神薬のモノアミン神経伝達への影響に関する研究、2) 薬物依存の形成機序に関する研究、3) 薬物依存に関連する衝動行為の神経基盤に関する研究および、4) 薬物依存に対する抗渴望薬の開発に関する研究を行った(2, 3, 4はNTT Communication 科学基礎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)。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効果に関する研究、2) positron emission tomographyを用いた抗精神病薬のドーパミン神経伝達に与える影響に関する研究(放射線医学総合研究所との共同研究)、3) 気分障害を診断する新規血液バイオマーカーの探索研究(ウイルス学講座との共同研究)、4) 修正型電気けいれん療法の奏功機序にかかわる遺伝子発現調節因子に関する研究、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) 睡眠薬の適正使用および減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究、2) 慢性不眠症あるいはうつ病の不眠症状に対する認知行動療法の有効性に関する研究、3) 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、4) 客観的疲労評価測定による睡眠障害の重症度評価に関する検討などを継続あるいは新規に着手した。

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。

原発性消化器がんの術後せん妄のリスクファクターに関する研究を行っている。

VII. 臨床脳波学研究会

臨床的に興味深い症例については随時報告を行ってきたが、本年度は貴重と思われる環状20番染色体症候群の治療経験および文献的考察を学会誌に報告した。また、日本てんかん学会では高齢発症のてんかん発作に関連して躁状態を呈した例についての報告がなされた。進行中の研究として、健常成人女性の月経周期中における脳波背景活動の変化、てんかみを病む女性における各種性ホルモンの動態及びその電気生理的影響に関する研究あるいは精神症状を有するてんかん患者の背景脳波活動の定量化およびMRI画像定量化解析が挙げられる。

VIII. 臨床心理学研究会

2012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、森岡 周先生を招聘し、「社会的コミュニケーションの神経科学」についてのご講演を賜り、「社会脳」に関する科学的知見の臨床への応用を学ぶことができた。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」

2012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ず、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) Kobayashi N, Nagata T, Shinagawa S, Nakayama R, Kondo K, Nakayama K, Yamada H. Association between neurotrophin-3 polymorphisms and executive function in Japanese patients with amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 34(3-4): 190-7.
- 2) Kobayashi N, Nagata T, Shinagawa S, Oka N, Shimada K, Shimizu A, Tatebayashi Y, Yamada H, Nakayama K, Kondo K. Increase in the IgG avidity index due to herpes simplex virus type 1 reactivation and its relationship with cognitive function in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 430(3): 907-11.

- 3) Yamadera W, Chiba S, Iwashita M, Aoki R, Harada D, Sato M, Moriwaki H, Obuchi K, Ozone M, Nishino S, Itoh H, Nakayama K. Factors associated with excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea syndrome under CPAP treatment. *International Journal of Clinical Medicine* 2012; 3(3) : 194-9.
- 4) Itasaka M, Hanasawa M, Hironaka N, Miyata H, Nakayama K. Facilitation of intracranial self-stimulation behavior in rats by environmental stimuli associated with nicotine. *Physiol Behav* 2012; 107(3) : 277-82.
- 5) Nishino S, Deguzman C, Yamadera W, Chiba S, Kanbayashi T. Neurochemistry and biomarker of narcolepsy and other primary and secondary hypersomnia. *Sleep Med Clin* 2012; 7(2) : 233-48.
- 6) Nakamura K, Seto H, Okino S, Ono K, Ogasawara M, Shibamoto Y, Agata T, Nakayama K. Prevalence of computers around the world and depressive tendency in IT experts-A comparison with other professions. *IMJ* 2012; 19(3) : 186-7.
- 7) 渡邊友弥, 忽滑谷和孝, 中山和彦. 無床総合病院精神科におけるうつ病治療の現状 CGI を用いた治療成績. *精神医* 2012; 54(12) : 1243-7.
- 8) 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. 家族内葛藤の調整役に起こった心因性難聴の意味. *女性心身医* 2012; 17(1) : 121-5.
- 9) 中山和彦. 森田療法と禪. *駒沢大心理臨研* 2012; 11 : 10-4.
- 10) 中山和彦. てんかんが語る脳内物語 けいれんする生命. *精神誌* 2012; 114(7) : 835-43.

II. 総 説

- 1) 忽滑谷和孝, 真鍋貴子, 落合結介. 【気分障害の治療ガイドライン新訂版】(第2章) 診断と検査 鑑別すべき状態像 アパシー, 無為, 低活動型せん妄など. *精神科治療* 2012; 27(増刊) : 41-7.
- 2) 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誌* 2013; 13 : 40-7.
- 3) 小曾根基裕, 黒田彩子, 青木公義, 守屋達一郎, 岩下正幸, 沖野慎治, 中山和彦, 中田浩二. Functional dyspepsia における心理社会的要因の特徴について複数の心理テストを用いた詳細な検討. *消化器心身医* 2012; 19(1) : 9-13.
- 4) 宮田久嗣. 【高齢者と脳内神経伝達機能】高齢者の神経伝達機能を考慮したグルタミン酸薬物による治療. *老年精医誌* 2012; 23(8) : 959-64.
- 5) 山寺 亘. 睡眠関連呼吸障害の医療における精神医学の役割. *耳鼻展望* 2012; 55(4) : 241-7.
- 6) 小曾根基裕, 青木 亮, 伊藤 洋. 【Eszopiclone の基礎と臨床】総論 不眠症治療のストラテジー. *睡眠医療* 2012; 6(増刊) : 130-6.
- 7) 中山和彦. Part 2. うつ病の病態生理とミルタザピンの臨床薬理 1. うつ病における5-HT 受容体機能とアドレナリン α 1 受容体機能の役割. 小山 司(北海道大学), 樋口輝彦(国立精神・神経医療研究センター) 編. *ミルタザピンのすべて*. 東京: 先端医学社, 2012. p.34-40.
- 8) 中村晃士. 【パラノイアと妄想性障害】妄想性パーソナリティ障害の臨床. *臨床精神医学* 2013; 42(1) : 57-61.
- 9) 宮田久嗣, 須江洋成, 山寺 亘, 中山和彦. 【被災地でのメンタル支援】福島県北部における”こころのケア”の活動報告. *外来精神医療* 2012; 12(1) : 13-6.
- 10) 中山和彦. 東京慈恵会医科大学創立130年を記念して東京慈恵会の成立を探る それを支えた慈恵・維新の志士達. *慈恵医大誌* 2012; 127(5) : 179-202.

III. 学会発表

- 1) 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, 4月.
- 2) 忽滑谷和孝, 古川はるこ, 石井洵平, 永田智行, 真鍋貴子, 落合結介, 伊藤達彦, 笠原洋勇, 中山和彦. 認知症の介護負担となる認知症の周辺症状とその影響する因子について. 第25回日本総合病院精神医学会総会. 東京, 11月.
- 3) 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. 広汎性発達障害にみられる社会不安障害の特徴-森田神経質にみられる対人恐怖症との比較-. 第108回日本精神神経学会学術総会. 札幌, 5月.
- 4) 中村晃士, 杉原亮太, 鈴木優一, 山尾あゆみ, 瀬戸光, 沖野慎治, 小野和哉, 中山和彦. 境界性パーソナリティ障害と自殺. 第36回日本自殺予防学会総会. 東京, 9月.
- 5) 小曾根基裕. 睡眠障害の客観的マーカーとしてCyclic alternating pattern (CAP) を用いて評価した精神生理学的不眠症に対する抑肝散の効果. 第13回愛宕漢方医学研究会. 東京, 10月.
- 6) 小林伸行, 鈴木 豪^{1,2)}, 徳野慎一²⁾, 山本泰輔²⁾, 波多野弁¹⁾(¹陸上自衛隊), 清水昭宏, 嶋田和也, 立花正一²⁾(²防衛医科大学校), 近藤一博. 疲労・ストレスによるヒトヘルペスウイルス (HHV-) 6, 7再活性化機構の検討. 第60回日本ウイルス学会学術集会.

大阪, 11月.

- 7) 中村晃士, 杉原亮太, 鈴木優一, 山尾あゆみ, 尾作恵理, 瀬戸 光, 沖野慎治, 小野和哉, 中山和彦. 休職を人生に生かすー長期休職に至った患者の復職に関するアンケート調査からー. 第32回日本社会精神医学会. 熊本, 3月.
- 8) 湯澤美菜, 平林万紀彦, 沖野慎治, 中村晃士, 小野和哉, 中山和彦. 壮年期の危機を前景とした疼痛性障害の一例. 第32回日本社会精神医学会. 熊本, 3月.
- 9) Okino S, Nakamura K, Yuzawa M, Sugihara R, Suzuki Y, Yamao A, Seto H, Osaku E, Ono K, Nakayama K. The attentional function in schizophrenia as an objective measure. 5th International Conference of Schizophrenia (IconS V). Chennai, Sept.
- 10) Nakamura K, Okino S, Yuzawa M, Sugihara R, Suzuki Y, Yamao A, Seto H, Osaku E, Ono K, Nakayama. Attentional function in pervasive developmental disorder compared with schizophrenia. 5th International Conference of Schizophrenia (IconS V). Chennai, Sept.
- 11) 湯澤美菜, 中村晃士, 真鍋貴子, 小曾根基裕, 小野和哉, 中山和彦. 自我同一性の危機により亜昏迷状態を呈した17歳女子の一例. 第108回日本精神神経学会学術総会. 札幌, 5月.
- 12) 中村晃士. 境界性パーソナリティ障害女性 16年間の治療経過を振り返って. 第12回臨床精神病理ワークショップ. 東京, 2月.
- 13) 齋藤貴之, 中山和彦, 忽滑谷和孝, 伊藤達彦, 真鍋貴子. 不眠, 不安を呈した重症筋無力症クラーゼの一例ー症例向精神薬選択に関する一考察ー. 第25回日本総合病院精神医学会総会. 東京, 11月.
- 14) 塚原準二, 湯澤美菜, 稲村圭亮, 小堀聡久, 落合結介, 森田道明, 小川佳那, 古川はるこ, 忽滑谷和孝, 笠原洋勇. 高齢者脳波検査の意義について. 第57回日本老年医学会関東甲信越地方会. 東京, 3月.
- 15) 塚原準二, 湯澤美菜, 岩下正幸, 齋藤健一郎, 稲村圭亮, 小堀聡久, 永田智行, 落合結介, 青木公義, 森田道明, 顥原禎人, 小川佳那, 古川はるこ, 忽滑谷和孝, 笠原洋勇. 高齢者における脳波検査の意義について. 第47回成医会柏支部例会. 柏, 12月.
- 16) 小堀聡久, 石井洵平, 岡部 究, 齋藤健一郎, 尾作恵理, 永田智行, 青木 亮, 落合結介, 青木公義, 森田道明, 顥原禎人, 津村麻紀, 古川はるこ, 忽滑谷和孝, 笠原洋勇. 精神科無床の総合病院における休日・夜間の精神科救急医療の現状について. 第46回成医会柏支部例会. 柏, 7月.

史 (理化学研究所), 不安・抑うつ臨床研究会編. 躁うつ病はここまでわかった: 患者・家族のための双極性障害ガイド. 第2版. 東京: 日本評論社, 2012. p.55-87.

IV. 著 書

- 1) 忽滑谷和孝. 躁うつ病の心理社会的治療. 加藤忠

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 outward)
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 outward)
准教授：浦島 充佳	臨床疫学 (分子疫学研究室に outward)
准教授：小林 博司	先天代謝異常 (DNA 医学研究所に outward)
准教授：齊藤 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 (国立成育医療研究センター)
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

代謝研究班はライソゾーム蓄積症ならびに多発奇形、発達遅滞に関して、以下の成果をおさめた。(1) クラッペ病, ムコ多糖症 VII 型モデルマウスで遺伝子治療の有効性を示した。(2) ムコ多糖症 II 型モデルマウスの骨髄移植前処置でインターフェロン誘導薬剤, 抗 ckit 抗体の有用性を示した。(3) ムコ多糖症 II 型モデルマウスで酵素補充療法, 骨髄移植療法, その両方の治療効果を比較検討し両治療法には相加的効果があることを明らかにした。(4) 分子シャペロンを誘導する低分子薬はボンペ病の治療に有効であることを示した。(5) 酵素製剤の経口投与はボンペ病モデルマウスの酵素補充療法における免疫寛容

導入に有効であることを, より臨床に近い実験系で示した。(6) 当院におけるファブリー病患者約 100 名のデータベースを構築した。(7) マイクロアレイ CGH およびエクソーム解析を含めた次世代シーケンシングの技術を多発奇形・発達遅滞症例の診断に応用した。

II. 神経研究班

1. 小児外傷後てんかんの検討

16 歳未満に脳外傷を受傷し後遺症を残し 2 年以上が経過している 142 例を対象として, 原因, 急性期と現在のてんかんの状況について調査し, てんかん群 37 例と非てんかん群 105 例で比較した。その結果, てんかん発症率のリスク因子としては, 虐待, 急性硬膜下血腫, 急性期意識障害の程度が重度で持続が長い, 移動能力がない, 中等度以上の知的障害だった。

2. てんかん重積状態における fosphenytoin (fos-PHT) の有用性の検討

てんかん重積状態における fos-PHT の有用性を, 24 例を対象に 2 歳で 2 群にわけて比較した。有効率は 70% で年齢群の差はなかった。副作用は 1 例の一過性血圧低下のみで, 本剤は 2 歳未満を含めた小児のてんかん重積に対して有効かつ安全に使用できると考えられた。なお PHT 濃度は, 22.5mg/kg 投与後 10~15 時間で有効濃度以下となり, 7.5mg/kg/day の維持量では有効濃度を保てなかった。

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, 気道上皮細胞), (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きた。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 multicenter, double-blind, randomized study), ④OSCAR study (Optimal stepdown therapy for controlled pediatric asthma responded to SFC), ⑤ORIMA study (Effect of oral immuno-

therapy 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。

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レースは、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。テロメレース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。JASREN-A 細胞を用いて、エリスロポエチン (Epo) によるテロメレース活性化経路には、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、慈恵医大臨床医学研究所と国立成育医療研究センター研究所成育遺伝研究部で主に研究が行われた。臨床医学研究所では、マルチプレックス PCR (Seegene 社の感染症検査キットおよび島津製作所のマイクロチップ電気泳動装置による感染症微生物検査システム) を使って小児炎症性疾患や呼吸器感染症の病原体検索を行った。成育遺伝研究部遺伝子診断治療研究室では、慢性肉芽腫症 (CGD) における腸内細菌叢の変化と CGD 腸炎の発症機序に関する検討や CGD の肉芽腫性病変に対するサリドマイドの効果を検討した。CGD 腸炎患者の腸内細菌叢を 16S リボソーム RNA ライブラリーを用いた Terminal-Restriction fragment length polymorphism 法で解析し、Bacteroides, Bifidobacterim などの腸内細菌が著しく減少することを明らかにした。また、これまで CGD の肉芽腫性病変に対して投与されてきたステロイドや抗 TNF α 阻害剤に代わる薬剤として、サリドマイドが易感染性を悪化させずに症状を改善させることを臨床的に証明した。

VI. 循環器研究班

循環器研究班は、2012年度は日本小児循環器学会、Pediatric Academy Society, American Heart Association, Asian Society of Pediatric Research などで研究結果を報告した。基礎研究として PH ラットでのテルミサルタン・利尿と血管拡張作用のある carteritide の効果、bisoprolol の右心不全への評価、臨床研究として先天性心疾患におけるウロコルチンの評価、angiopoetin 動態、腎障害の早期診断、代謝疾患の呼吸循環病態、WPW 症候群の上室頻拍合併の危険因子を検討した。

このうち麻酔科領域で使用する Mallampati 分類を用いてハンター症候群の重症度分類が可能である事を報告し、第8回 ASPR で YIA を受賞した。

基礎研究の肺動脈絞扼による右心不全ラットでの bisoprolol は肥大、線維化、autophagy を介して右心不全が改善することを明らかにし、2013年小児循環器学会会長賞を受賞した。

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、学校検尿に於ける血尿の意義、ネフローゼ症候群の長期予後、低出生体重児と小児慢性腎臓病の関連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・高血圧内科横尾先生のもとで「腎不全が骨髄・脂肪由来間葉系幹細胞の分化へ与える影響の評価」という基礎的な研究をし、英分論文を作成し査読待ちの状態である。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、研究期間も短いが一歩は原著論文となり、その成果は徐々に実を結び始めている。また新たに三輪が加わり、DNA 医学研究所大橋教授指導の下 Fabry 病の腎臓について基礎的な研究を開始予定である。

VIII. 内分泌研究班

内分泌グループはこれまで代謝研究班の中の1グループとして活動してきたが、近年内分泌を希望する若手医師が増えてきたため、研究面での更なる推進や小児内分泌専門医育成の必要性を考慮し、1研究班として独立することになった。内分泌研究班の教育・研究概要は以下の通りである。

(1) 基礎的研究では、外科的に左心負荷ラットを作成し、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。現在、免疫組織学的検

討および行動解析も施行中である。(2) 臨床研究では、MCT8 異常症 3 症例において SLC16A2 遺伝子の新規変異を同定し、臨床像との関連性を検討したところ、内分泌学的多様性が認められた。(3) 多施設共同で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を継続して行っている。(4) 超低出生体重で出生して SGA 性低身長症を呈した症例に対して GH 治療効果の検討を行った。その結果、good responder と poor responder とに顕著に分かれることが判明した。(5) 教育面では、埼玉県立小児医療センター代謝内分泌科および都立小児総合医療センター内分泌代謝科にそれぞれ 1 名ずつレジデントを派遣して、小児内分泌臨床を集中的に勉強する機会を設けている。

〔点検・評価〕

小児科学講座の大きな特色は、小児科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である。当講座の研究班は代謝班（先天代謝異常グループおよび奇形症候群グループ）、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、内分泌班の 10 の班で構成されており、日常の診療業務や学生教育に加え、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と同程度の学会発表や論文発表がみられ、業績においては現状維持であると考えられた。また教育面では、レジデント教育・研修医教育・学生教育に対する積極的な取り組みが進み、教育レベルは着実に上がっていると思われる。

それでは各研究班の点検・評価に目を向けてみたい。まず、代謝研究班は昨年度と同様に国内外での学会発表や英語論文発表を活発に行った。当研究班では若手の活躍が目立ち始め、活性化が進んでいる。科研費も複数獲得し、様々な分野での研究が進行中であり、ますますの躍進が期待される。神経研究班は主に外傷性てんかんの分析やてんか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おり、最近では基礎研究も進んでいる。本年度も海外での学会発表のみならず、英文・和文での原著論文も継続して出しており、その業績は高く評価される。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い、それらの結果がいくつかの英文誌に掲載された。重鎮が多く、学会活動も活発であり、業績面では非常に充実している。毎年複数の若手医師が当研究班に所属しており、今後は若手の指導・育成が重要課題と言える。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。今年度も昨年と同様に英文・和文での論文発表がなされており、その継続性は高く評価される。ここ 1～2 年でぜひとも若い力の参画が望まれる。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慢性肉芽腫症に対するサリドマイドの効果等の検討も行っている。今後は、業績面で原著論文の増加が期待される。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積極的に行われている。右心不全ラットを用いた基礎的研究や先天性心疾患におけるウロコルチンの検討などの臨床研究も進んでおり、本年度は学会発表も数多く行われた。論文発表も少しずつ出てきている。腎臓研究班に関しては若い力が徐々に台頭してきていると言える。学会発表や原著論文も増え、その成果は実を結び始めてきた。さらなる発展が期待される。内分泌研究班は代謝研究班の中の 1 グループとして活動してきたが、このたび 1 研究班として独立することとなった。研究班長以外は若手のみで構成されているため、今は臨床面・研究面において一步一步業績を積み上げていく段階である。

総括すると、本年度は昨年度と同程度の安定した業績であった。しかし、講座としてはさらなる飛躍を目指すためにも、各研究班がより高い Impact Factor の英文雑誌への掲載を増やしていくことを視野に入れ、日々研鑽を積んで行く必要があると思われる。また、教育面でも内容を一層充実させながら質の向上を図り、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, Higuchi T, Eto Y, Ida H, Kobayashi H. Administration of anti-CD3 antibodies modulates the immune response to an infusion of alpha-glucosidase in mice. *Mol Ther* 2012; 20(10) : 1924-31.
- 2) Nishiyama Y, Shimada Y, Yokoi T, Kobayashi H, Higuchi T, Eto Y, Ohashi T. Akt inactivation induces endoplasmic reticulum stress-independent autophagy in fibroblasts from patients with Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2012; 107(3) : 490-5.
- 3) Kobayashi M, Ohashi T, Fukuda T, Yanagisawa T, Inomata T, Nagaoka T, Kitagawa T, Eto Y, Ida H,

- Kusano E. No accumulation of globotriaosylceramide in the heart of a patient with the E66Q mutation in the α -Galactosidase A gene. *Mol Genet Metab* 2012; 107(4) : 711-5.
- 4) Kikuchi K, Hamano S, Mochizuki H, Ichida K, Ida H. Molybdenum cofactor deficiency mimics cerebral palsy : differentiating factors for diagnosis. *Pediatr Neurol* 2012; 47(2) : 147-9.
- 5) 栗原まな, 宍戸 淳, 吉橋 学, 藤田弘之, 小萩沢利孝. 小児外傷後てんかんの検討. てんかん研 2012; 29(3) : 460-9.
- 6) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 菊池健二郎, 山田哲史, 伊藤裕司, 和田靖之, 久保政勝, 鍵本聖一, 井田博幸. サルモネラ腸炎でけいれん・高CK血症を呈した急性脳症の2例. *日小児会誌* 2012; 116(4) : 705-9.
- 7) Katsunuma T, Ohya Y, Fujisawa T, Akashi K, Imamura N, Ebisawa M, Daikoku K, Kondo N, Tera-da A, Doi S, Nishimuta T, Noma T, Hamasaki Y, Kurihara K, Masuda K, Yamada T, Yamada M, Yoshihara S, Watanabe K, Watanabe T, Kitabayashi T, Morikawa A, Nishima S; Protective Effect of Tulobuterol Patch on the Long-term Management of Asthma in Young Children Study Group. Effects of tulobuterol patch on the treatment of acute asthma exacerbations in young children. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33(3) : e28-34.
- 8) Matsuda A, Morita H, Unno H, Saito H, Matsumoto K, Hirao Y, Munechika K, Abe J. Anti-inflammatory effects of high-dose IgG on TNF- α -activated human coronary artery endothelial cells. *Eur J Immunol* 2012; 42(8) : 2121-31.
- 9) 寺尾陽子, 秋山政晴, 横井健太郎, 山岡正慶, 清水美佳, 加藤陽子, 田中圭一郎, 馬場優治, 桑島成央, 芦塚修一, 吉澤稯治, 本木隆規, 齋藤義弘, 井田博幸. 腹腔内出血を契機に診断された軽症血友病 A の13歳男児例. *臨血* 2012; 53(8) : 765-9.
- 10) Murayama S, Akiyama M, Namba H, Wada Y, Ida H, Kunishima S. Familial cases with *MYH9* disorders caused by *MYH9* S96L mutation. *Pediatr Int* 2013; 55(1) : 102-4.
- 11) Ogawa K, Hishitani T, Hoshino K. Absence of the coronary sinus with coronary venous drainage into the main pulmonary artery. *Cardiol Young* 2013; 23(5) : 759-62. Epub 2012 Oct 19.
- 12) Sato Y, Fujiwara M, Kobayashi H, Ida H. Massive accumulation of glycosaminoglycans in the aortic valve of a patient with Hunter syndrome during enzyme replacement therapy. *Pediatr Cardiol* 2013 Feb 13. [Epub ahead of print]
- 13) 金川奈央, 藤原優子, 根本総美, 小林尚明, 斉藤亮太, 斉藤千徳, 井田博幸. 近医処方ステロイドにより診断に難渋した不全型川崎病の1例. *小児臨* 2012; 65(5) : 1029-34.
- 14) 平野大志, 藤永周一郎, 遠藤周, 渡邊常樹, 大友義之, 井田博幸. サイトカイン調節異常からみたEBウイルス関連血球貪食症候群の1例. *日小児腎不全会誌* 2012; 32 : 85-8.
- 15) 伊藤 亮. *Enterococcus faecalis* 敗血症, 腹膜炎を合併したフィンランド型先天性ネフローゼ症候群の1例. *日小児腎不全会誌* 2012; 32 : 299-301.
- 16) Hirano D, Fujinaga S. T Two dosing regimens for steroid therapy in nephrotic syndrome. 2013 Feb 6. [Epub ahead of print].
- 17) Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y. Trends in occurrence of twin births in Japan. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(1) : 75-7.
- 18) Kurosawa K, Tanoshima-Takei M, Yamamoto T, Ishikawa H, Masuno M, Tanaka Y, Yamanaka M. Sirenomelia with a de novo balanced translocation 46, X, t (X;16)(p11.23; p12.3). *Cong Anom (Kyoto)* 2012; 52(2) : 106-10.
- 19) 菅野啓一, 谷口博子, 川畑 建, 宮林 寛, 清水正樹. 新生児期に確定診断した, Wiskott-Aldrich Syndrome の超低出生体重児例. *日未熟児新生児会誌* 2012; 24(1) : 133-8.

II. 総 説

- 1) 井田博幸. 【クローズアップ ここまで治せるようになった先天代謝異常症】 <疾患別治療法の新展開> ライソゾーム病 蓄積物質の合成を阻害する薬剤 (基質合成抑制療法), *小児内科* 2012; 44(10) : 1645-9.
- 2) 井田博幸. 【先天代謝異常症候群 (第2版) (下) - 病因・病態研究, 診断・治療の進歩 -】 ライソゾーム病ゴーシェ病. *日臨* 2012; 別冊先天代謝異常症候群(下) : 465-7.
- 3) Ohashi T. Enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 10(Suppl1) : 26-34.
- 4) 加藤陽子. 23章: 悪性腫瘍 小児緩和医療・end-of-life care. 遠藤文夫 (熊本大学) 総編集. *小児科診断・治療指針: 最新ガイドライン準拠*. 東京: 中山書店, 2012. p.923-6.
- 5) 加藤陽子. 【小児疾患の診断治療基準 (第4版)】 (第2部) 疾患 血液・造血器疾患 溶血性貧血. *小児内科* 2012; 44(増刊) : 550-2.
- 6) 河合利尚. 【小児疾患の診断治療基準 (第4版)】 (第2部) 疾患 生体防御・免疫不全 慢性肉芽腫症と他の食細胞機能異常症. *小児内科* 2012; 44(増刊) : 242-3.

- 7) 星野健司. 【必携・小児の心エコーガイドー入門から専門まで】動脈管開存. 小児内科 2012 : 75(6) : 987-94.
- 8) 宿谷明紀. 【小児疾患の診断治療基準 (第4版)】(第2部) 疾患 泌尿・生殖器疾患 間質性腎炎. 小児内科 2012 : 44(増刊) : 632-3.
- 9) 宮田市郎. 【小児疾患の診断治療基準 (第4版)】(第2部) 疾患 内分泌疾患 Addison 病. 小児内科 2012 : 44(増刊) : 212-3.
- 10) 和田靖之. 【小児疾患の診断治療基準 (第4版)】(第2部) 疾患 アレルギー性疾患, 自己免疫・リウマチ性疾患 (膠原病) 多形滲出性紅斑 (Stevens-Johnson 症候群を中心に). 小児内科 2012 : 44(増刊) : 298-9.
- ### III. 学会発表
- 1) Kobayashi H, Shimada Y, Iizuka S, Higuchi T, Ari-ga M, Iwamoto T, Fukuda T, Ida H, Eto Y, Ohashi T. Lentiviral vector mediated neonatal gene therapy of Krabbe disease model mice. 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Disease. Seoul, Apr.
- 2) Sato Y, Saito R, Kobayashi H, Fujiwara M, Ohashi T, Ida H, Eto Y : Massive accumulation of glycosaminoglycans in the aortic valve of a patient with Hunter syndrome during enzyme replacement therapy. 4th International Forum for Lysosomal Storage Disorders & 17th Japanese Society of Lysosomal Storage Disorders. Tokyo, Oct.
- 3) Kurosawa K, Enomoto K, Kondoh T, Mizuno S, Adachi M, Muroya K, Yamanouchi Y, Nishikawa T, Furuya N, Tominaga M, Kuroda Y, Naruto T, Ida K, Sengstag T, Manabe R, Masuno M. Trio-exome sequencing identifies mutations of the gene encoding the histone acetyltransferase KAT6B/MYST4 in individuals with the Young-Simpson syndrome. 62nd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. San Francisco, Nov.
- 4) Higurashi N, Hirose S. Challenges in the Establishment of a Dravet Syndrome model using patient-derived iPSCs. Korea Epilepsy Congress 2012 (KEC 2012). Incheon, June.
- 5) Higurashi N. Dravet syndrome or EFMR, what is the difference? - Can you tell the difference? 12th International Child Neurology Congress & 11th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology. Brisbane, May.
- 6) Higurashi N, Hirose S. Clinical presentations in early phase of PCDH19-related epilepsy. 9th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. Manila, Mar.
- 7) 横川裕一, 滝 智彦, 秋山政晴, 小林 寛, 名越久朗, 知念良顕, 井田博幸, 谷脇雅史. 急性リンパ性白血病に対する維持療法中に発症したランゲルハンス細胞組織球症における同一クローンの解析. 第71回日本癌学会学術総会. 札幌, 9月.
- 8) Akiyama M, Yamaoka M, Terao Y, Yokoi K, Yuza Y, Yanagisawa T, Ida H, Kaneko A, Suzuki S. Reduced cycles of systemic chemotherapy followed by more focused local treatments for intraocular retinoblastoma. 44th Congress of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP). London, Oct.
- 9) 加藤陽子, 須田奈美, 秋山政晴, 林 洋輔, 高木明子, 角田真由美, 伊藤達彦, 金子 隆, 川久保孝, 井田博幸, 井上大輔. 当院緩和ケアチームによる小児がん患児に対する症状管理のための使用薬剤の目安の作成. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会. 横浜, 11月.
- 10) 河合利尚, 中澤裕美子, 澤新一郎, 伊藤玲子, 新井勝大, 小穴慎二, 安井耕三, 大石 勉, 小野寺雅史. 慢性肉芽腫症腸炎に対するサリドマイド治療の効果と安全性. 第115回日本小児科学会学術集会. 福岡, 4月.
- 11) 和田靖之, 保科定頼, 日馬由貴, 南波広行, 久保政勝, 吉田 博, 富永健司, 杉田哲佳. 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(第二報) : 2011年12月~2012年3月の検討. 第61回日本感染症学会東日本地方学術集会. 東京, 10月.
- 12) 田村英一郎, 河合利尚, 中澤裕美子, 原山静子, 清水泰岳, 伊藤玲子, 井田博幸. 慢性肉芽腫症腸炎における腸内細菌スクリーニング検査. 第44回日本小児感染症学会総会・学術集会. 北九州, 11月.
- 13) Urashima T, Itohisa M, Iijima M, Ito R, Kawachi S, Fujiwara M, Oishi, K, Ogawa K, Ida : H. Bisoprolol improves RV function and hypertrophy via anti-fibrotic effects in PA banded rat. American Heart Association Scientific Session 2012. Los Angeles, Nov.
- 14) Kawachi S, Urashima T, Ida H. Effects of Carperitide administration in rats with monocrotaline induced pulmonary hypertension. 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research. Seoul, May.
- 15) Iijima M, Kobayashi H, Fujiwara M, Ida H. Detailed cardiopulmonary assessment for preoperative management of Hunter syndrome. 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research. Seoul, May.
- 16) 山田哲史, 山岡正慶, 宿谷明紀, 小林尚明, 片山 章, 吉澤穰治, 井田博幸. 巨大膀胱結石で発症したrBATのヘテロ変異を伴うシスチン尿症の2歳男児例. 第115回日本小児科学会. 福岡, 4月.
- 17) 伊藤 亮, 井上由香, 渡邊常樹, 藤永周一郎, 清水俊明, 宿谷明紀, 井田博幸. 膜性増殖性糸球体腎炎1

型および3型の7症例の検討. 第115回日本小児科学会. 福岡, 4月.

- 18) 平野大志, 藤永周一郎, 遠藤 周, 渡邊常樹, 伊藤亮, 井上由香, 康 勝好, 井田博幸. サイトカイン制御としてのEBウイルス関連血球貪食症候群に対する血漿交換療法. 第115回日本小児科学会学術集会. 福岡, 4月.
- 19) Motoki T, Itohisa M, Wake E, Urashima T, Miyata I, Yoshimura M, Tojo K, Ida H. Regulation of gene expression of CRH-related peptides and their receptor and crosstalk with inflammatory cytokines in the rat brain caused by experimental heart strain. ENDO 2012: the Endocrine Society's 94th Annual Meeting. Houston, June.
- 20) 小野英利奈, 有賀賢典, 宮田市郎, 望月 弘, 難波範行, 大藪恵一, 井田博幸. SLC16A2 遺伝子に新規変異を認めたAllan-Herndon-Dudley症候群の1例. 第46回日本小児内分泌学会学術集会. 大阪, 9月.

IV. 著 書

- 1) 井田博幸. 6. 先天代謝異常 糖原病2・5・7型. 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.198-9.
- 2) 菊池健二郎, 浜野晋一郎¹⁾. Part 2: 身近なけいれん・てんかんの治療戦略 1章: 急性期のけいれん, 発作疑いの対応・重積の治療. 奥村彰久(順天堂大学), 浜野晋一郎¹⁾(埼玉県立小児医療センター) 編. 子どものけいれん・てんかん: 見つけ方・見分け方から治療戦略へ. 東京: 中山書店, 2013. p.136-43.
- 3) 藤原優子. I. 症例提示 1. 古典型ファブリー病の3例. 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), 辻 省次(東京大学), 鄭忠和(鹿児島大学), 成田一衛(新潟大学), 湯澤由紀夫(藤田保健衛生大学) 編. ファブリー病 UpDate. 東京: 診断と治療社, 2013. p.268-80.
- 4) 宮田市郎. C. 臨床症状 10. 内分泌異常. 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), 辻 省次(東京大学), 鄭 忠和(鹿児島大学), 成田一衛(新潟大学), 湯澤由紀夫(藤田保健衛生大学) 編. ファブリー病 UpDate. 東京: 診断と治療社, 2013. p.96-7.

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 光線過敏症, アトピー性皮膚炎, 皮膚悪性腫瘍
(定員外)
- 教授: 本田まりこ 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
(定員外)
- 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
- 講師: 延山 嘉真 皮膚悪性腫瘍

教育・研究概要

I. 乾 癬

乾癬において, ステロイド外用剤と活性型ビタミンD₃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IL-12/23 p40抗体のウスティキマブが認可され, 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。さらに乾癬の重症度と労働生産性に関する疫学調査も行っている。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, IL-17受容体抗体, や抗IL-23 p19抗体,

JAK3 阻害剤などの臨床試験を実施している。

II. アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎の発症にはバリア機能異常の側面、アレルギー・免疫異常の側面、心理社会的側面など複数の要因が関与している。当科ではバリア機能異常に対する対応として保湿剤の使用を勧めている。また、アレルギー的側面については、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。心理社会的側面については、アトピー性皮膚炎患者の QOL は種々の程度に障害されていることが明らかになっている。本年度は睡眠障害のレベルとアトピー性皮膚炎の重症度と間に相関があることを質問表を用いて明らかにした。治療については EBM に則った外用・内服療法といった標準的治療を基本に、重症患者にはシクロスポリン MEPC 内服療法などを行っている。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、新しい治療法として最近開発されたホスホジエステラーゼ 4 阻害外用薬の臨床試験を行い、IL-31 をターゲットとした治療についても臨床試験を予定している。

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方針を決めている。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、十分な時間をかけて患者や家族が納得するまで説明するよう心がけており、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 の発見につながり、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。

当科は日本皮膚悪性腫瘍学会、日本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・単純ヘルペス外来

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。性器ヘルペスはバーチエット病、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1型および2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、固定薬疹などと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、このような抗原検出の他に、単純性ヘルペス1型および2型糖タンパクGに対する血清抗体をELISA法で測定することでウイルスの型判定を行い（保険適応外）、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、皮疹が出現した初期から帯状疱疹後神経痛（PHN）を発症した患者を含め総括的に治療を行っている。急性期痛、PHNのみられる患者ではステロイド、三環系抗うつ薬、オピオイド、プレガバリンを含めた抗癲癇薬、近年、使用可能となったトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠、トラマドールなどを積極的に用い徐痛を図る。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-2100TM）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D₃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、モノクロル酢酸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SADBEによる接触免疫療法、色素レーザーや photodynamic therapy を施行している。また、尖圭コンジローマに対しては、発生場所によってはイミキモドクリームを用いる。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法で型判定も行っている。

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、難治性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

痒疹白斑等に対してナローバンドUVB照射装置、308nmエキシマライト照射装置を併用して治療を行い、高い治療効果を得ている。

最近では、様々な医薬部外品が巷にでまわり、そして、情報の氾濫により、結果誤ったスキンケアを行い、その結果、皮膚疾患が発生することも少なくない。また、あざ、湿疹、にきびといったスキントラブルのあり、QOLが低下し、治療の妨げになる例もみられる。そのような症例に対し、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「セラピーメーカーキャップ」「スキンケアレッスン」「アクネケア」により、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。

「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回開催していたが、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紹介難治例も多く、通常の治療に加え、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 Paget 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している。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) Takeuchi S, Saeki H, Tokunaga S, Sugaya M, Ohmatsu H, Tsunemi Y, Torii H, Nakamura K, Kawakami T, Soma Y, Gyotoku E, Hide M, Sasaki R, Ohya Y, Kido M, Furue M. A randomized, open-labeled, mul-

ticenter trial of topical tacrolimus for treatment of pruritus in patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2012; 24(2) : 144-50.

2) Higgins CA, Itoh M, Inoue K, Richardson GD, Jahoda CA, Christiano AM. Reprogramming of human hair follicle dermal papilla cells into induced pluripotent stem cells. *J Invest Dermatol* 2012; 132(6) : 1725-7.

3) Hayashi A, Matsumura T, Horiguchi M, Komuro Y, Itoh M, Idezuki T, Igarashi A, Mizuno H. The medial plantar flap vascularized by the reverse flow lateral plantar artery: a novel variation through the case of aggressive digital papillary adenocarcinoma of the sole. *J Reconstr Microsurg* 2012; 28(6) : 427-30.

4) Tsunemi Y, Saeki H, Tamaki K, Sato S, Nakamura K. Cetirizine hydrochloride suppresses the CCL17 production of epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts. *Int J Dermatol* 2012; 51(8) : 1003-5.

5) Weisshaar E, Gieler U, Kupfer J, Furue M, Saeki H, Yosipovitch G. Questionnaires to assess chronic itch: a consensus paper of the special interest group of the International Forum on the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2012; 92(5) : 493-6.

6) Shibata S, Tada Y, Asano Y, Hau CS, Kato T, Saeki H, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T, Sato S. Adiponectin regulates cutaneous wound healing by promoting keratinocyte proliferation and migration via the ERK signaling pathway. *J Immunol* 2012; 189(6) : 3231-41.

7) Schmitt J, Spuls P, Boers M, Thomas K, Chalmers J, Roekevisch E, Schram M, Allsopp R, Aoki V, Apfelbacher C, Bruijnzeel-Koomen C, Bruin-Weller M, Charman C, Cohen A, Dohil M, Flohr C, Furue M, Gieler U, Hoof L, Humphreys R, Ishii HA, Katayama I, Kouwenhoven W, Langan S, Lewis-Jones S, Merhand S, Murota H, Murrell DF, Nankervis H, Ohya Y, Oranje A, Otsuka H, Paul C, Rosenbluth Y, Saeki H, Schuttelaar ML, Stalder JF, Svensson A, Takaoka R, Wahlgren CF, Weidinger S, Wollenberg A, Williams H. Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research: results of the HOME II meeting. *Allergy* 2012; 67(9) : 1111-7.

8) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki S, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic der-

- matitis in the Japanese population. *Nat Genet* 2012; 44(11):1222-6.
- 9) Furue M, Ebata T, Ikoma A, Takeuchi S, Kataoka Y, Takamori K, Satoh T, Saeki H, Augustin M, Reich A, Szepietowski J, Fleischer A, Blome C, Phan NQ, Weisshaar E, Yosipovitch G, Ständer S. Verbalizing extremes of the visual analogue scale for pruritus: a consensus statement. *Acta Derma Venereol* 2013; 93(2):214-5.
- 10) Saeki Y, Saeki H, Sato S, Okajima K, Kawase M, Ohtsuki M, Ando N, Ito K, Nakagawa H. Condyloma acuminatum of the nipple and areola. *Int J Dermatol* 2013 Mar 14. [Epub ahead of print]
- 11) Nakagawa H, Schenkel B, Kato M, Kato T, Igarashi A. Impact of ustekinumab on health-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *J Dermatol* 2012; 39(9):761-9.
- 12) Oiso N, Suzuki T, Wataya-Kaneda M, Tanemura A, Taniok M, Fujimoto T, Fukai K, Kawakami T, Tsunemoto K, Yamaguchi Y, Sano S, Mitsuhashi Y, Nishigori C, Morita A, Nakagawa, Mizoguchi M, Katayama I. Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan. *J Dermatol* 2013; 40(5):344-54. Epub 2013 Feb 27.
- 13) 川名 尚, 本田まりこ, 岡野英幸, 鈴木祐子, 井尻章悟, 小野寺昭一. バラシクロビル塩酸塩 (バルトレックス錠 500・バルトレックス顆粒 50%) による性器ヘルペス再発抑制療法に関する特定使用成績調査結果報告. *日性感染症会誌* 2012; 23(1):108-18.
- 14) 石地尚興. 【疣贅治療 now】接触免疫療法による疣贅治療. *Derma*. 2012; 193:59-64.
- 15) 本田まりこ. 【ストップ ザ 性感染症】性感染症診断・治療 尖圭コンジローマ. *臨と研* 2012; 89(7):895-8.
- 16) 石地尚興. 【こどもとおとなの皮膚病シリーズ (1) ウイルス感染症】(Part1) ウイルス感染症 (case06) 水痘 こどもは軽くておとなは重い!なぜ? *Visual Dermatol* 2012; 11(12):1270-2.
- 17) 本田まりこ. 【こどもとおとなの皮膚病シリーズ (1) ウイルス感染症】(Part1) ウイルス感染症 (case11) 伝染性軟属腫 こどものみずいぼ, おとなでは? *Visual Dermatol* 2012; 11(12):1284-5.
- 18) 泉 祐子, 加藤真梨子, 川瀬正昭, 江藤隆史. 【sexually transmitted infections (STI)】〈臨床例〉梅毒 顔面の環状局面. *皮膚診療* 2012; 34(12):1201-4.
- 19) 高坂美帆, 佐伯秀久, 伊東慶悟, 石地尚興, 中川秀己. 【顔面の紅斑 (2)】〈臨床例〉新生児エリテマトーデス. *皮膚診療* 2013; 35(2):173-6.

II. 総 説

- 1) 本田まりこ. 【性感染症の現状と治療の問題点】梅毒. *化療の領域* 2012; 28(5):819-23.
- 2) 本田まりこ. 【今後期待の皮膚科治療薬】(Part 2) 帯状疱疹関連疼痛 (総説 03) 帯状疱疹急性期の治療. *Visual Dermatol* 2012; 11(7):696-8.
- 3) 佐伯秀久. 【アトピー性皮膚炎の合併症】治療薬による副作用. *アレルギーの臨* 2012; 32(6):522-6.
- 4) 福地 修, 中川秀己. II. 症状・診断・鑑別診断 15. 乾癬患者の QOL. 大槻マミ太郎 (自治医科大学) 専門編集, 古江増隆 (九州大学) 総編集. *皮膚科臨床アセット 10: ここまでわかった乾癬の病態と治療*. 東京: 中山書店, 2012. p.64-70.
- 5) 福地 修, 中川秀己. II. 症状・診断・鑑別診断 27. 再発性環状紅斑様乾癬. 大槻マミ太郎 (自治医科大学) 専門編集, 古江増隆 (九州大学) 総編集. *皮膚科臨床アセット 10: ここまでわかった乾癬の病態と治療*. 東京: 中山書店, 2012. p.126-30.
- 6) 松尾光馬, 尾上智彦, 伊東秀記, 中川秀己. 【ここが聞きたい 皮膚科外来での治療の実際】帯状疱疹後神経痛. *MB Derma* 2012; 197:37-44.
- 7) 佐伯秀久. 三「み」一体のアトピー性皮膚炎治療カルシニューリン阻害薬をどう使うか? *皮の科* 2012; 11(Suppl.18):9-12.
- 8) 佐伯秀久. 分子標的薬の現状と展望 副作用対策を含めて 抗体製剤による注意すべき副作用について *日皮会誌* 2012; 122(13):3089-91.
- 9) 佐伯秀久. アトピー性皮膚炎 治療と対応のポイント. アトピー性皮膚炎診療ガイドラインのポイント. *日皮会誌* 2012; 122(13):3517-9.
- 10) 佐伯秀久. 専門医のためのアレルギー学講座 バイオマーカー アトピー性皮膚炎のバイオマーカー 病勢指標としての血清 TARC/CCL17 値を中心に. *アレルギー* 2013; 62(2):131-6.

III. 学会発表

- 1) 本田まりこ. (特別講演 3) 粘膜病変の治療. 第 60 回日本化学療法学会学術集会. 長崎, 4 月.
- 2) 本田まりこ. (ランチプログラム) 小児アトピー性皮膚炎における外用療法と注意すべき皮膚感染症. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 大阪, 5 月.
- 3) 石地尚興. ざ瘡, 細菌感染, アトピー性皮膚炎. *Acne Case Report Conference*. 大宮, 5 月.
- 4) Itoh M, Christiano AM. Differentiation of human induced pluripotent stem cells into dermal fibroblasts. 72nd Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology. Raleigh, May.

- 5) 佐伯秀久。(教育講演)アトピー性皮膚炎診療ガイドラインのポイント. 第111回日本皮膚科学会総会. 京都, 6月.
 - 6) 佐伯秀久。(教育講演)抗体製剤による注意すべき副作用について. 第111回日本皮膚科学会総会. 京都, 6月.
 - 7) 松尾光馬, 安部正敏(群馬大学), 中西健史(大阪市立大学), 山崎 修(岡山大学), 爲政大幾(関西医科大学). 創傷・熱傷ガイドライン その完成と今後の課題糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽診療ガイドラインについて. 第111回日本皮膚科学会総会. 京都, 6月.
 - 8) 本田まりこ. 免疫機能や基礎疾患からみた帯状疱疹. 第111回日本皮膚科学会総会学術大会. 京都, 6月.
 - 9) 佐伯秀久。(モーニングセミナー)乾癬治療のゴールを考える:生物学的製剤とどう使い分けるか. 第27回日本乾癬学会学術大会. 新潟, 9月.
 - 10) 福地 修, 林 光葉, 伊藤寿啓, 梅澤慶紀, 佐伯秀久, 中川秀己. 乾癬患者に対するアダリムマブ(ADA)の投与間隔延長の検討. 第27回日本乾癬学会学術大会. 新潟, 9月.
 - 11) 吉方佑美恵, 石氏陽三, 松尾光馬, 中川秀己, 穂刈厚, 高木一郎, 銭谷幹夫, 田尻久雄. テラピック®による皮膚症状の出現様式について. 第76回日本皮膚科学会東部支部学術大会. 札幌, 9月.
 - 12) 松尾光馬, 鍋田真海, 尾上智彦, 小林康隆, 伊東慶吾, 伊藤寿啓, 川瀬正昭, 佐伯秀久, 太田有史, 石地尚興, 伊東秀記, 中川秀己. 帯状疱疹患者での腎機能に応じた経口ヘルペスウイルス薬投与量の再評価. 第76回日本皮膚科学会東部支部学術大会. 札幌, 9月.
 - 13) 佐伯秀久。(イブニングセミナー:乾癬における治療の最適化と生物学的製剤の実際)乾癬における生物学的製剤による治療の実際. 第63回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 大阪, 10月.
 - 14) 佐伯秀久。(教育講演)人のアトピー性皮膚炎の病態および診療. 日本獣医皮膚科学会第16回学術大会・総会. 大宮, 3月.
 - 15) 伊藤宗成, 延山嘉眞, 中川秀己. C型肝炎加療中に広範な熱傷後皮膚移植部位に生じた瘢痕浸潤型皮膚サルコイドの1例~インターフェロンによる誘発例~. 第64回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 広島, 10月.
 - 16) Saeki H. Biologics guidelines: Guideline in Japan. Busan Psoriasis Symposium for Biologics. Busan, May.
- 療社, 2012. p.68-76.
 - 2) 松尾光馬, 安部正敏(群馬大学), 為政大幾(関西医科大学), 山崎 修(岡山大学). 第3章:糖尿病性潰瘍・壊疽診療ガイドライン VII. Clinical Question (CQ) のまとめ 5. 潰瘍創傷 3) 薬物療法 CQ15. 血行障害による糖尿病性潰瘍にはどのような薬物が有効か? CQ16. 神経障害による糖尿病性潰瘍にはどのような薬物が有効か? CQ17. 糖尿病性神経障害にアルドース還元酵素阻害薬(ARI)は有効か? 6. 他の治療法の選択, 再発予防 CQ23. 足白癬や足趾爪甲白癬を治療することによって糖尿病性潰瘍の悪化を予防することは可能か? 日本皮膚科学会創傷・熱傷ガイドライン策定委員会編. 創傷・熱傷ガイドライン. 東京:金原出版, 2012. p.142-9, 55.
 - 3) 本田まりこ. II. 疾患編 第4章:ウイルス感染症 12. ヘルペスウイルス感染症. 小野寺昭一編. 感染症内科学:医学スーパーラーニングシリーズ. 東京:丸善出版, 2013. p.199-203.
 - 4) 石地尚興. X VII. 感染症 B. ウイルス 7. 伝染性紅斑(ヒトパルボウイルスB19感染症). 瀧川雅浩(浜松医科大学), 渡辺晋一(帝京大学)編. 皮膚疾患最新の治療2013-2014. 東京:南江堂, 2013. p.182.
 - 5) 松尾光馬. 12-1. 感覚器系疾患-皮膚科- II. 主な疾病と診療 16. 皮膚感染症 4. 水痘帯状疱疹. 北村 聖¹⁾総編集, 松下 隆(帝京大学), 中川秀己, 飯島裕幸(山梨大学), 鈴木光也(東邦大学), 赤座英之¹⁾(¹⁾東京大学), 俣木史朗(東京医科歯科大学)編. 臨床病態学:3巻. 第2版. 東京:ヌーベルヒロカワ, 2013. p.289-92.

V. その他

- 1) 吉方佑美恵, 菊池莊太, 松尾光馬, 石地尚興, 中川秀己. B群β溶血性連鎖球菌が検出された壊死性筋膜炎の1例. 臨皮 2012; 66(12): 999-1003.
- 2) 松尾光馬. 急性期・慢性期における帯状疱疹の治療課題と留意点. 千葉県皮膚科医会学術大会. 千葉, 7月.
- 3) 松尾光馬. 性器ヘルペスの診断と治療. ファムビル単純疱疹適応追加記念講演会. 新潟, 3月.
- 4) 松尾光馬. 帯状疱疹・単純ヘルペス治療における最近の知見. 大田区3医師会ヘルペスウイルス学術講演会. 東京, 3月.

IV. 著 書

- 1) 松尾光馬, 本田まりこ. 第3章:治療篇 2. 帯状疱疹急性期の皮膚科的治療. 稲田英一¹⁾責任編集, 林田真和¹⁾, 井関雅子¹⁾(¹⁾順天堂大学). 帯状疱疹 Up-to-Date: 帯状疱疹から PHN まで. 東京: 診断と治

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
講師：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。好酸球性副鼻腔炎は通常慢性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. 癒着胎盤の MRI 所見の検討

MRI にて癒着胎盤を示唆するとされている所見（胎盤の内子宮口への突出、異常血管拡張、T2 強調画像における胎盤の低信号域、胎盤下子宮筋層の不明瞭化）について、癒着が存在した群としなかった群に分け、後方視的に検討した。

4. 原発性卵管癌：画像所見の検討

原発性卵管癌 6 例について各撮像方法による画像所見について検討した。

5. トモシンセシスによる骨盤骨脆弱性骨折に関する有用性についての検討

トモシンセシスは 1 回の断層撮影での任意の断層面を再考する手法である。フラットパテルチテクタ (FPD) の登場、新しい再構成技術により高精細断層撮像が可能となり運動器領域での応用が期待されている。骨盤骨の脆弱性骨折について、一般撮影、CT、MR と比較しその有用性を検討している。

6. MRI による乾癬性関節炎の治療効果判定の検討

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生物学的製剤の治療効果判定を造影 MRI で行い、その有用性を検討している。

7. MRI による膝関節十字靭帯の脛骨付着部病変についての検討

膝 MRI を施行した 300 症例を後ろ向きに検討し、十字靭帯付着部にしばしば見られる管状構造や嚢胞状構造の出現頻度と変形性膝関節症との関係について検討を行った。

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ドプ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

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. ベンゾジアゼピン受容体シンチグラフィ (I-123 IMZ) による小児生理的発達の検討
ベンゾジアゼピン受容体シンチグラフィ画像 [123I] iomazenil (IMZ) SPECT 後期像は小児期においては正常像が著しく変化する。0 歳児では大脳小脳共に集積が低い状態から、急速に集積が増加し、その後小脳集積が低下し、思春期には成人の画像に近くなる。この変化を捉えるのが目的である。脳の形態を標準化し、脳内各領域に関心領域を設定し領域内平均カウントを求めることのできる 3DSRT ソフトウェアにて各関心領域の平均カウント/ピクセルを算出し、これを体表面積当たりの投与量で除した値を regional corrected counts/pixel (RCC) とした。埼玉県立小児医療センターとの共同研究にて、異常所見の見られなかった 172 例を対象とし、0 歳児では月齢ごとに、1 歳以上では年齢ごとに RCC の変化を比較検討した。

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に我が国におけるエビデンス確立のため、可及的全症例を効率よく安全に中央登録し、数十年の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た。

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. 低濃度の過酸化水素とヒアルロン酸を含有する放射線増感剤の腫瘍局所注入による増感・放射線治療 (KORTUC) の臨床研究

放射線抵抗性腫瘍は低酸素状態にあり、細胞内のペルオキシダーゼ活性が高いことが知られている。低濃度の過酸化水素とヒアルロン酸を含有する放射線増感剤の腫瘍局所注入により、低酸素性腫瘍細胞を適切に酸素化し同時に抗酸化酵素ペルオキシダーゼおよびカタラーゼを不活化することで、放射線抵抗性腫瘍を放射線感受性に変換し、放射線治療の局所効果を高める可能性がある。この方法は高知大学で開発され優れた成績をあげているため、当院でも臨床研究をスタートさせた。

2. 前立腺癌の根治的治療には様々な modality があるが、放射線治療においては前立腺癌の生物学的特徴を利用して、一度に高線量を投与する寡分割照射の研究が進んでいる。現在当院では IMRT の技術を用いて、肺癌に対して超寡分割照射の 1 つである定位照射を開始しているが、この定位照射の技術を今後前立腺癌に応用する研究を進める予定である。

3. DCF 抵抗性食道癌に対する化学放射線治療の有効性について

食道癌に対する DCF (docetaxel, cisplatin and 5FU) 療法は導入化学療法として有効である。しかしこの治療に抵抗性を示す食道癌の治療選択は困難である。DCF 抵抗性腫瘍に対する化学 (FP) 放射線治療の有効性を解析し今後の治療方針を検討した。

「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

好酸球形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) 癒着胎盤の MRI 所見の検討

MRI にて、胎盤下子宮筋層の不明瞭化に加えて、胎盤の内子宮口への突出、異常血管拡張、T2 強調像における胎盤の低信号域が認められる場合には、より強く癒着胎盤を疑うことができると考えられた。

4) 原発性卵管癌：画像所見の検討

原発巣は比較的小さく、しばしばソーセージ状で、拡散強調画像と dynamic study を含む MRI が評価に有用であった。また、CT および MRI は腹膜播種やリンパ節転移の有無など術前の病期診断に有用であると考えられた。

5) トモシンセシスによる骨盤骨脆弱性骨折に関する有用性についての検討

これまでの検討では、脆弱性骨折の検出力は単純撮影よりもすぐれ、CT とほぼ同等である。トモシンセシスは CT よりも被曝線量ははるかに少ないため、更なる症例を重ね、トモシンセシスの有用性を検証してゆく。

6) MRI による乾癬性関節炎の治療効果判定の検討

MRI は単純写真では評価できない、付着部炎、骨炎、滑膜炎の評価が可能であった。また、MRI 所見は臨床的な活動性評価とよく相関性がみられた。今後、MRI による定量的評価法を導入して検討を継続する。

7) MRI による膝関節十字靭帯の脛骨付着部病変についての検討

付着部の管状構造は、滑膜から付着部に入り込む血管であり、嚢胞状構造は変形性膝関節症において、傍血管腔が拡張して形成されることが推察された。今後は、変形性膝関節症の重症度と嚢胞状構造の出現頻度との間の相関性や、病理組織所見との対比を行う。

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. 核医学部門

1) ベンゾジアゼピン受容体シンチグラフィ (I-123 IMZ) による小児生理的発達の検討

0 歳では RCC が大脳小脳共に低く、前頭葉が最も低い値であった。成長とともに全ての領域で RCC は増加し、特に後頭葉と小脳の値が高く増加も顕著であった。RCC は大脳では 4 から 6 カ月で、小脳では 7 から 9 カ月で最大値を示し、その後低下した。小脳での低下が大きく、前頭葉で変化は小さかった。集積の増加は髄鞘形成、GABA の抑制系への発達が関与し、その後の集積低下はシナプスの刈り込みの関与を考えている。

2) 甲状腺癌に対する I-131 ablation 療法の症例登録の構築

日本核医学会内の甲状腺 RI 治療委員会を基盤として、データ管理業務を委託する一般社団法人日本アイソトープ内用療法センターが平成 25 年度に設立した。委員会は定期的な報告を受け、監督と監査を行い、国内で施行される I-131 ablation 治療症例を前向きに登録し、定期的な生存調査を行うシステム構築を現在行っている。

4. 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) 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。

5. 放射線治療部門

1) 低濃度の過酸化水素とヒアルロン酸を含有する放射線増感剤の腫瘍局所注入による増感・放射線治療 (KORTUC) の臨床研究

低濃度過酸化水素の腫瘍内投与により低酸素細胞を酸素化し、同時に抗酸化酵素ペルオキシダーゼおよびカタラーゼを不活化することで、放射線増感作用を得ようとする試みである。臨床研究として数例

に施行したところ、安全性には問題なく、臨床的効果も得られている。今後、放射線量のどのくらいのゲインになるか分析する必要がある。

2) 放射線治療において前立腺癌の根治的治療について

現在、前立腺癌に対する定位照射の分割線量は36Gy/5fr~38Gy/4fr (7.25~9.25Gy/fr)で行われている。当院では低リスク前立腺癌を対象として、IMRT (VMAT) による超寡分割強度変調放射線治療 (定位照射) を用いた第 I 相臨床試験実施計画書を作成中であり、近々倫理委員会に提出する予定である。対象症例数は20~30人、登録期間は2年、経過観察期間を治療終了後3年間とする予定である。除外症例として、糖尿病を併存する患者、抗血小板剤および抗血栓療法を受けている患者とする。

3) DCF 抵抗性食道癌に対する化学放射線治療の有効性について

腫瘍の再発、転移形式を検討した上で今後化学療法抵抗性に対する照射野設定を検討する。長期的に化学療法の併用を回避する必要性も考える。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 小橋由紋子, 米永健徳, 福田国彦, 斉藤 滋, 窪田 誠. 動態 MR 画像による前距腓靭帯の各部位における描出. 日本足の外科会誌 2012; 33(1): 37-41.
- 2) Tojo S, Kawakami R, Yonenaga T, Hayashi D, Fukuda K. Factors influencing on retro-odontoid soft-tissue thickness: analysis by magnetic resonance imaging. Spine 2013; 38(5): 401-6.
- 3) Kawakami G, Yamada T, Nagase M, Sakuma T, Kawakami R, Sadaoka S, Fukuda K. Usefulness of combined endovascular treatment in cases of deep vein thrombosis associated with May-Thurner syndrome. Jpn J Diag Imaging 2012; 30(2): 136-44.
- 4) Sakuma T, Anan I, Kawakami R, Kawakami G, Fukuda K. Influence of the reconstruction phase in the depiction of the patent foramen ovale on dual-source cardiac CT images. Jpn J Diag Imaging 2012; 30(2): 127-35.
- 5) Onoue K, Miyamoto Y, Nishioka M, Nakata N, Sekiya T, Fukuda K. A case of focal nodular hyperplasia with a new characteristic finding on contrast-enhanced ultrasonography using Levovist. J Med Ultrason (2001) 2013; 40(1): 47-50.
- 6) 小林雅夫, 高木佐矢子, 砂川好光, 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. 臨放 2013; 58(3): 433-8.

- 7) 松島理士. 画像診断セーフティマネジメント 判断に迷う症例から学ぶ (No.5) 頭痛を主訴に受診した50歳代男性の症例. 日医師会誌 2012; 141(2): 320-1.
- 8) 荻野展広, 川上 剛, 米永健徳, 松島理士, 小橋優子, 福田国彦. 【脂肪を画像診断にどう役立てるか?】骨軟部・脊椎・脊髄. 臨画像 2012; 57(5): 542-53.
- 9) 岩下紗子, 五十嵐隆朗, 松島理士, 北井里実, 川上 剛, 関谷 透, 福田国彦. 空腸腸間膜由来の異所性腺に伴う腸間膜脂肪織炎および脂肪壊死の1例. 臨放 2012; 57(5): 700-3.
- 10) 渡嘉敷唯司, 五十嵐隆朗, 松島理士, 北井里実, 川上 剛, 関谷 透, 福田国彦. 虫垂原発悪性リンパ腫の1例. 臨放 2012; 57(5): 642-6.
- 11) 壺居百合子, 北井里実, 松島理士, 五十嵐隆朗, 川上 剛, 関谷 透, 福田国彦. 【泌尿器最新症例集 2012】腹膜原発高分化型乳頭状上皮腫の1例. 臨放 2012; 57(7): 881-5.

III. 学会発表

- 1) 最上拓児, 原田潤太, 清水勸一郎, 山添真治, 大内厚太郎, 波多野孝史, 岸本幸一. MRI ガイド下の腎腫瘍に対する凍結治療: 細径17G ニードルによる初期経験. 第71回日本医学放射線学会総会. 横浜, 4月.
- 2) 大内厚太郎, 山添真治, 清水勸一郎, 最上拓児, 原田潤太, 波多野孝史, 岸本幸一. 臨床治験として行った腎腫瘍凍結療法の10年経過. 第71回日本医学放射線学会総会. 横浜, 4月.
- 3) 北井里実. (教育講演 17) 婦人・泌尿器 2: 子宮頸部の鑑別疾患. 第71回日本医学放射線学会総会. 横浜, 4月.
- 4) 内山真幸. (I-131 (1, 110MBq) による残存甲状腺破壊 (アブレーション) の外来治療における適正使用に関する講習会) 管理 (1) I-131 の安全取り扱い. 第12回日本核医学会春季大会. 東京, 4月.
- 5) Yamazoe S, Abe N (HITACHI), Ouchi K, Shimizu K, Matsui Y, Mogami T, Harada J. Innovation of 3D navigation system using MRI for cryoablation of prostate cancer. APCCVIR 2012 JSIR & ISIR (10th Asia-Pacific Congress of Cardiovascular Interventional Radiology, 11th International Symposium on Interventional Radiology & New Vascular Imaging and 41st Annual Meeting of Japanese Society of Interventional Radiology). Kobe, June.
- 6) Yamazoe S, Mogami T, Shimizu K, Ouchi K, Harada J. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma following transarterial chemoembolization for re-

current tumor after radiation therapy. ICCIR (International Conference on Complication in Interventional Radiology) 2012. Poertshach, June.

7) 氏田万寿夫。(教育講演 16 : 肺感染症の画像診断 (2)) 結核と非結核性抗酸菌感染症. 第 48 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 長崎, 9 月.

8) Kobashi Y, Ojiri H, Yonenaga T, Fukuda K, Hashimoto T. Evaluation of MR findings in dislocation of peroneus longus tendon with special attention to injured fibrous ridge. ISS (International Skeletal Society) 2012. Rome, Sept.

9) 福田国彦. 最近の画像診断の進歩. 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会. 名古屋, 9 月.

10) Fukuda T, Mizunuma K, Morikawa K. Spinal injuries in blunt trauma patients: detection with trauma panscan or trauma head and neck scan. RSNA (Radiological Society of North America) 2012. Chicago, Nov.

外 科 学 講 座

消 化 器 外 科

教 授 :	矢永 勝彦	消化器外科
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
准教授 :	石田 祐一	肝胆膵外科
准教授 :	河原秀次郎	消化管外科
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 :	遠山 洋一	肝胆膵外科
講 師 :	石橋 由朗	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
講 師 :	衛藤 謙	消化管外科
講 師 :	藤岡 秀一	肝胆膵外科
講 師 :	二川 康郎	肝胆膵外科
講 師 :	矢野 文章	消化管外科

教育・研究概要

I. 消化管外科

1. 上部消化管

High-resolution manometry (HRM) と食道内インピーダンス pH 検査を用いて, アカラシアや GERD などの食道運動機能疾患の詳細な病態を検討している。同疾患に対する腹腔鏡下手術件数も多く, 最近では Reduced port surgery も積極的に導入している。基礎研究としては, DNA chips を用いたマイクロアレイ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。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) について検討を行い, 高発現群で脈管侵襲やリンパ節転移が有意に多いことを見出した。食道癌に関しては,

昨年同様に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。また食道癌手術における術後の反回神経麻痺の予防ならびに術中予測についても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。

癌細胞が最初に転移すると考えられるセンチネルリンパ節検索を行うことは、胃癌に対する縮小手術を行う上での指標になる可能性がある。赤外線内視鏡を用いることでリンパ流、リンパ節が容易に確認できる。現在赤外線の吸光と蛍光による観察を比較し有用性を確認している。また胃癌組織の悪性度を知る目的で、各種免疫染色を行い転移に関するリスク因子を探索している。腹腔鏡下胃癌手術後の再発症例の特徴を検討した。2012年までに553例の腹腔鏡下胃切除を行い、術後再発を5例（0.9%）に認めた。pStage I：3例、II：1例、III：1例であり、原発巣の大きさは36.4（19-72）mm、肉眼型はIIc：3例、I+IIa：1例、IIb：1例であった。当科では、胃術後障害を軽減するために機能温存・再建手術や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い科学的に評価することで術式の改良や胃術後障害の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. 下部消化管外科

1) 臨床研究

術前に患者のCT画像から3Dモデルを高次元医用画像工学研究所の協力を得て作成しVirtual reality surgical simulatorを使用することにより、手術時間、出血量、合併症への影響および若手医師教育への有用性を検討している。術者にかかるストレスを血中アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミン、コルチゾールなどのストレスホルモンを測定し定量化することにより腹腔鏡と開腹手術で比較し、腹腔鏡手術トレーニングに応用していく。大腸癌化学療法に関して引き続き他施設共同試験に参加し、本邦からのevidence創出に努めている。また腫瘍血液内科と共同してoriginal regimenを検討・開始している。個々の症例を詳細に記録したデータベース（化学療法、手術症例、肝転移症例等）を整理・完成させ、より様々な視点からの多変量解析を開始する。Stationary 3D-manometryを用いた肛門機能検査を開始し、肛門疾患のみならず術後機能障害も含めた総合的な治療に取り組んでいく。

2) 基礎研究

プロテオミクスを用いた消化器癌（大腸、食道、胃、膵、肝臓癌）における新規癌関連タンパク質の同定に関して、泌尿器科との共同研究として準備中である。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や治療標的となるうるタンパク質を同定することを目標としている。直腸癌術後の縫合不全のメカニズムを解析するため、動物の腸管を用いて器械吻合を行い、耐圧強度やleak pointの解析、device failureの頻度などについて検討する。これまでに保存してきた大腸癌凍結検体からDNAを抽出し、コピー数多型（CNV: Copy Number Variation）と再発・予後との関係を解析する。従来のヒトゲノム研究では、“塩基配列”に焦点を当ててきたが、個人によってはゲノム上の遺伝子が1つのみ、もしくは3つ以上存在する例が多数見つかると、ある特定の遺伝子の数自体に個人差（コピー数多型）があることが判明している。このコピー数多型の現象がみられる遺伝子では、細胞内の遺伝子発現量が大きく変化するため、遺伝子機能に影響すると考えられている。大腸癌手術検体からcDNAライブラリーを作成し、本学学生化学講座（吉田清嗣教授）との共同研究で大腸癌の進展・増殖に関与すると考えられる細胞内シグナル分子の発現解析を行う。その第一歩として細胞周期制御やc-Jun/c-Mycのリン酸化に関与しているDYRK2の解析を開始する。また構築したcDNAライブラリーと臨床データベースを活用し、今後の基礎研究の基盤を整えていく。

II. 肝胆膵外科

1. 主たる研究領域の概要

肝胆膵外科の主たる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治療及び制御
- 3) 膵臓・胆道癌に対する新規化学療法の開発
- 4) 転移性肝癌に対する化学療法を考慮した積極的な肝切除
- 5) 肝胆膵脾手術の低侵襲化と適応拡大
- 6) 肝胆膵外科手術における画像ナビゲーション
- 7) 肝胆膵外科周術期および担癌症例における栄養療法
- 8) 肝胆膵外科周術期における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の探索
- ## 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25年5月には第13例目の生体肝移植を原発性胆汁性肝硬変（PBC）症例に対して施行した。13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8～26日で退院し、全員術前状態に復しており、レシピエントも入院死亡例なく、術後日15～55日で退院し順調に推移している。今後も症例を蓄積すべく移植体制の維持に努め、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ている。

2) 肝細胞癌に対する治療と再発治療及び制御

当科における肝細胞癌切除後の5年生存率は72%と日本肝癌研究会の第18回全国調査の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、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・胆道癌に対する新規化学療法の開発

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）を開始し、前者は22例、後者は13例登録している。

基礎研究においては、anti-apoptotic な転写因子

であるNF- κ 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による術中操作による浮遊膵臓癌細胞の遠隔臓器への接着抑制効果を肝転移モデルで検討中である。

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、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、現在3例登録した。基礎研究では胆道癌細胞、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) 転移性肝癌に対する化学療法を考慮した積極的な肝切除

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、化学療法後や門脈塞栓術、再々発に対する複数回切除など、肝切除適応の拡大を目指し、下部消化管外科グループと共に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して認可され、これまでに附属病院で15例、柏病院で55例を施行している。同時に低悪性度腫瘍に対する腹腔鏡下膵体尾部切除術も2012年4月より保険診療となり、症例数を伸ばしている。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も施行し、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。低侵襲性と整容性を考慮し、単孔式腹腔鏡下手術を肝胆膵領域の手術に導入している。

6) 肝胆膵外科手術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経験を蓄積している。2012年7月には、より詳細かつ簡便に評価可能なVincentによる画像ナビゲーションも導入した。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し、これまで15例（肝胆道手術5例、脾手術10例）に臨床応用し、さらなる発展をめざし研究を推進している。

7) 肝胆膵外科周術期および担癌症例における栄養療法

低侵襲効果を期待する術前栄養療法を開始し、栄養指標をはじめとする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を開始する予定である。慢性肝疾患や担癌状態に併存するサルコペニアと予後、合併症などとの検討も行い、サルコペニアに対する研究も行っていく。

8) 肝胆膵外科周術期における外科手術部位感染症のコントロール

肝胆膵の major surgery における周術期の感染対策を重視し、良好な結果を得ている。サーベイランスを基にデータベースを作成し、周術期感染症のリスク因子を解明し、それに基づいた介入により、成績向上に努めている。

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り、高額な医療コストなどデメリットが多い。経口トロンボポエチン受容体作動薬であるエルトロンボパグが 2011 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。倫理委員会での承認を受け、現在 2 例に施行し、世界に先駆けて報告した。

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 (2013 年 7 月現在 2 例登録)。

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、2 例登録した。

12) 肝細胞癌における新規腫瘍マーカーの探索

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、倫理委員会承認後、10 例登録した。

3. 教育の概要

現在 3 名の大学院生が DNA 医学研究所 (2 名) 及び生化学講座 (1 名) で癌治療に関する基礎研究

を行っている。臨床面では、附属病院、柏病院、第三病院が肝胆膵外科高度技能専門医修練施設に認定されており、消化器外科専門医取得後の肝胆膵外科高度技能専門医と高度技能指導医の取得を円滑に行なえるよう体制整備が進んでいる。また内視鏡外科の技術認定医、インフェクションコントロールドクター (ICD)、外科栄養などの資格認定の支援にも努めている。一方、臨床医として重要な他科との連携、プレゼンテーション・コミュニケーション能力、感染症対策、輸液栄養管理、抗癌剤投与、疼痛管理、緩和医療、診療録記載などに関しても、個別指導を行なっている。以上のような指導のもと、術前・術後管理能力、ならびに高度な肝胆膵外科手術手技を習得し、それらのデータを解析して、全国学会での発表および英文論文作成ができるよう指導している。

「点検・評価」

HRM とインピーダンス法の導入により、食道運動機能疾患の診断能が向上した。ユビキチン類似蛋白質である SUMO-1 の高発現群では脈管侵襲やリンパ節転移が有意に多く、悪性度の高い食道癌での発現が亢進していた。食道癌の新しい癌分子マーカーとして有望であることが示唆された。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に関しては、術後反回神経麻痺との相関性が見られ、今後は感度、特異度などの症例を増やして検討していく予定。センチネルリンパ節検索を高度先進医療として実施し症例を積み重ねている。今後確実に同定できる手法を検討する。進行胃癌の治療成績向上を目指し悪性度、抗癌剤感受性などの特性を解明するために組織の各種免疫染色を検討しているが、十分な結果を得るには至っておらず、引き続き多方面の検討が必要である。¹³C 呼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いる。本学にて第 4 回日本安定同位体・生体ガス医学応用学会を主催 (10 月) し、文部科学省と共同の「安定同位体医学応用研究基盤拠点の形成プロジェクト」に参加している。術式と胃術後障害に関する全国規模の多施設共同研究を統括して完遂し、また胃術後障害対応システム構築プロジェクトを推進し患者に供与する資料を策定した。

腹腔鏡手術の surgical simulator を使用して訓練した若手スタッフが、現在手術を行い検討中である。ストレス解析は、preliminary study は論文化し、

現在新規スタッフをモニタし検討中である。化学療法に関しては、順調に症例数が蓄積されている。臨床腫瘍部と共にデータベースを作成中である。肛門機能検査も Stationary 3D-manometry や Defecography を行うようになり、肛門疾患の手術症例も順調に増加している。今後は手術成績の検討を行っていく予定である。直腸癌における縫合不全を減らすことが大腸癌手術合併症の大きな課題である。DST における器械的な問題点を実験から明らかにし、合併症 0 を目指す。また、ガイドラインでは病理検査結果より予後を予測し、術後化学療法の適応を決定している。われわれは大腸癌凍結検体から DNA を抽出し、コピー数多型 (CNV: Copy Number Variation) と再発・予後との関係を解析することで、新しい予後予測因子を発見できるのではないかと期待している。現在倫理委員会で承認され、症例を蓄積中である。本学生化学教室との共同研究で大腸癌の進展・増殖に関与すると考えられる細胞内シグナル分子の発現解析を行うため、倫理委員会を申請中で近日中に症例集積を開始する予定である。

生体肝移植では、これまでの成績を維持し、さらに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、良好な手術成績が達成できている。今後は特に非 B 非 C 型肝細胞癌についての病態解明を進める。膵臓癌に対しては世界をリードする臨床研究が進んでいる。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の実用化を目指した研究が進んでいる。

外科手術成績の向上の面から、栄養療法や SSI 減少を目指しているが、十分な研究成果が上がっていない。他施設との共同研究を通して研究面での協力・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) Yano K, Nimura H, Mitsumori N, Takahashi N, Kashiwagi H, Yanaga K. The efficiency of micrometastasis by sentinel node navigation surgery using indocyanine green and infrared ray laparoscopy system for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15(3): 287-91.

- 2) Takahashi N, Kashimura H, Nimura H, Watanabe A, Yano K, Aoki H, Koyama T, Sasaki T, Shida A, Mitsumori N, Aoki T, Kashiwagi H, Yanaga K. Preoperative determination of appropriate cutting line for proximal gastrectomy to avoid postoperative jejunal ulcer. *Hepatogastroenterology* 2012; 59(117): 1478-9.
- 3) Ohkuma M, Haraguchi N, Ishii H, Mimori K, Tanaka F, Kim HM, Shimomura M, Hirose H, Yanaga K, Mori M. Absence of CD71 transferrin receptor characterizes human gastric adenocarcinoma stem cells. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(4): 1357-64.
- 4) Mitsuyama Y, Shiba H, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Iida T, Hayashi T, Ogawa M, Ishida Y, Misawa T, Kashiwagi H, Yanaga K. Carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 are prognostic predictors of colorectal cancer with unresectable liver metastasis. *Oncol Lett* 2012; 3(4): 767-71.
- 5) Misawa T, Ito R, Futagawa Y, Fujiwara Y, Kitamura Y, Tsutsui N, Shiba H, Wakiyama S, Ishida Y, Yanaga K. Single-incision laparoscopic distal pancreatectomy with or without splenic preservation: how we do it. *Asian J Endosc Surg* 2012; 5(4): 195-9.
- 6) Omura N, Kashiwagi H, Yano F, Tsuboi K, Yanaga K. Reoperations for esophageal achalasia. *Surg Today* 2012; 42(11): 1078-81.
- 7) Shinohara T, Satoh S, Kanaya S, Ishida Y, K Taniguchi, Isogaki J, Inaba K, Yanaga K, Uyama I. Laparoscopic versus open D2 gastrectomy for advanced gastric cancer: a retrospective cohort study. *Surg Endosc* 2013; 27(1): 286-94.
- 8) Uwagawa T, Misawa T, Tsutsui N, Ito R, Gocho T, Hirohara S, Sadaoka S, Yanaga K. Phase II study of gemcitabine in combination with regional arterial infusion of nafamostat mesilate for advanced pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2013; 36(1): 44-8.
- 9) Gocho T, Uwagawa T, Furukawa K, Haruki K, Fujiwara Y, Iwase R, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Combination chemotherapy of serine protease inhibitor nafamostat mesilate with oxaliplatin targeting NF- κ B activation for pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2013; 333(1): 89-95. Epub 2013 Jan 21.
- 10) Haruki K, Shiba H, Fujiwara Y, Furukawa K, Iwase R, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Inhibition of nuclear factor- κ B enhances the antitumor effect of paclitaxel against gastric cancer with peritoneal dissemination in mice. *Dig Dis Sci* 2013; 58(1): 123-31.
- 11) Takesue Y, Watanabe A, Hanaki H, Kusachi S, Matsumoto T, Iwamoto A, Totsuka K, Sunakawa K,

- Yagisawa M, Sato J, Oguri T, Nakanishi K, Sumiyama Y, Kitagawa Y, Wakabayashi G, Koyama I, Yanaga K, Konishi T, Fukushima R, Seki S, Imai S, Shintani T, Tsukada H, Tsukada K, Omura K, Mikamo H, Takeyama H, Kusunoki M, Kubo S, Shimizu J, Hirai T, Ohge H, Kadowaki A, Okamoto K, Yanagihara K. Nationwide surveillance of antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from surgical site infections (SSI) in Japan. *J Infect Chemother* 2012; 18(6) : 816-26.
- 12) 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.
- 13) Funamizu N, Lacy CR, Fujita K, Furukawa K, Misawa T, Yanaga K, Manome Y. Tetrahydrouridine inhibits cell proliferation through cell cycle regulation regardless of cytidine deaminase expression levels. *PLoS One* 2012; 7(5) : e37424.
- 14) Furukawa K, Shiba H, Haruki K, Fujiwara Y, Iida T, Mitsuyama Y, Ogawa M, Ishida Y, Misawa T, Yanaga K. Glasgow prognostic score is valuable for colorectal cancer with both synchronous and metachronous unresectable liver metastasis. *Oncol Lett* 2012; 4(2) : 324-8.
- 15) Shinohara T, Hanyu N, Tanaka Y, Murakami K, Watanabe A, Yanaga K. Totally laparoscopic complete resection of the remnant stomach for gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398(2) : 341-5.
- 16) Fujiwara Y, Shiba H, Iwase R, Haruki K, Furukawa K, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Inhibition of nuclear factor kappa-B enhances the antitumor effect of combination treatment with tumor necrosis factor-alpha gene therapy and gemcitabine for pancreatic cancer in mice. *J Am Coll Surg* 2013; 216(2) : 320-32.
- 17) Toyama Y, Yoshida S, Saito R, Kitamura H, Okui N, Miyake R, Ito R, Son K, Usuba T, Nojiri T, Yanaga K. Successful adjuvant bi-weekly gemcitabine chemotherapy for pancreatic cancer without impairing patients' quality of life. *World J Surg Oncol* 2013; 11 : 3.
- 18) Yuda M, Nisikawa K, Matsumoto A, Omura N, Hanyu N, Yanaga K. Effect of intestinal anastomotic procedure on incisional surgical site infection in colon surgery. *Jikeikai Med J* 2012; 59(3) : 21-7.
- 19) Okamoto T, Onda S, Matsumoto M, Gocho T, Futagawa Y, Fujioka S, Yanaga K, Suzuki N, Hattori A. Utility of augmented reality system in hepatobiliary-pancreatic surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2013; 20(2) : 249-53.
- 20) Furukawa K, Uwagawa T, Haruki K, Fujiwara Y, Iida T, Shiba H, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Nuclear factor κ B activity is related to tumor progression and prognosis of pancreatic cancer in a mouse model. *Surg Today* 2013; 43(2) : 171-7.
- 21) Fujioka S, Son K, Onda S, Schmidt C, Scrabas GM, Okamoto T, Fujita T, Chiao PJ, Yanaga K. Desensitization of NF κ B for overcoming chemoresistance of pancreatic cancer cells to TNF-alpha or paclitaxel. *Anticancer Res* 2012; 32(11) : 4813-21.
- 22) Furukawa K, Uwagawa T, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Gocho T, Shiba H, Misawa T, Yanaga K. Prognostic factors of unresectable pancreatic cancer treated with nafamostat mesilate combined with gemcitabine chemotherapy. *Anticancer Res* 2012; 32(11) : 5121-6.
- 23) Hoshino M, Omura N, Yano F, Tsuboi K, Kashiwagi H, Yanaga K. Immunohistochemical study of the muscularis externa of the esophagus in achalasia patients. *Dis Esophagus* 2013; 26(1) : 14-21.
- 24) Kawahara H, Watanabe H, Toyama Y, Yanagisawa S, Kobayashi S, Yanaga K. Determination of circulating tumor cell for prediction of recurrent colorectal cancer progression. *Hepatogastroenterology* 2012; 59(119) : 2115-8.
- 25) Shiba H, Furukawa K, Fujiwara Y, Futagawa Y, Haruki K, Wakiyama S, Ishida Y, Misawa T, Yanaga K. Postoperative peak serum C-reactive protein predicts outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2013; 33(2) : 705-9.

II. 総 説

- 1) Fujita T. Role of interleukin-30 as a modulator of transcription signaling in liver injury. *Hepatology* 2012; 56(6) : 2424-5.
- 2) Fujita T. Optimizing surgical treatment of lymphedema. *J Am Coll Surg* 2013; 216(1) : 169-70.
- 3) 山形哲也, 諏訪勝仁, 矢永勝彦. 【ヘルニア手術を究める】閉鎖孔ヘルニア修復術. *手術* 2012; 66(5) : 561-4.
- 4) 中田浩二, 羽生信義, 矢野文章, 石橋由朗, 小村伸朗, 矢永勝彦. 【FDのトピックス】機能性ディスペプシア (FD) と心理社会的要因. *日消誌* 2012; 109(10) : 1703-13.
- 5) 篠原寿彦, 羽生信義, 渡部篤史, 福島宗一郎, 北條誠至, 矢永勝彦. 残胃癌に対する完全腹腔鏡下残胃全

摘術. 外科 2012; 74(6): 657-60.

6) 保谷芳行, 田中雄二郎, 瀧 徹哉, 矢野文章, 平林剛, 岡本友好, 小村伸朗, 矢永勝彦. 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. 日外会誌 2013; 114(1): 62-5.

III. 学会発表

1) Gocho T, Uwagawa T, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Hata T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Combination chemotherapy with nafamostat mesilate and oxaliplatin targeting NF-kappa B activation for pancreatic cancer in mice. American College of Surgeons Annual Clinical Congress. Chicago, Sept.

2) Suwa K, Yamagata T, Fujita A, Hanyu K, Okamoto T, Yanaga K. Modified kugel groin hernia repairs: the operative outcomes in consecutive 512 patients. 5th International Hernia Congress: the World Hernia Celebration. New York, Mar.

3) 河野修三, 吉田和彦, 岩崎泰三, 松平秀樹, 長谷川拓男, 野尻卓也, 平野 純, 川瀬和美, 黒田 徹, 又井一雄, 矢永勝彦. (シンポジウム 5: 手術映像の保存-技術的進歩と運用上の課題) 当院における手術映像の保存と活用. 第 25 回日本内視鏡外科学会総会. 横浜, 12 月.

4) Yanaga K. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. 68th Annual Clinical Congress: Philippine College of Surgeons. Mandaluyong City, Dec.

5) 柴 浩明, 脇山茂樹, 二川康郎, 伊藤隆介, 筒井信浩, 北村博顕, 古川賢英, 藤原佑樹, 石田祐一, 三澤健之, 矢永勝彦. 本学における生体肝移植導入, 初期 10 例の検討. 第 48 回日本移植学会総会. 名古屋, 9 月.

6) 高橋直人, 藤崎宗春, 矢島 浩, 坪井一人, 柳澤 暁, 小林 進, 佐々木敏行, 三森教雄, 青木寛明, 柏木秀幸, 矢永勝彦, 大木隆生. (サージカルフォーラム (113) 胃 センチネル) 吸光赤外線観察と蛍光赤外線観察による早期胃癌に対するセンチネルリンパ節生検法 (SN) の比較検討. 第 112 回日本外科学会定期学術集会. 千葉, 4 月.

7) 中田浩二, 川村雅彦, 古西英央, 岩崎泰三, 石橋由朗, 小村伸朗, 三森教雄, 羽生信義, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (ワークショップ 8: 機能温存胃切除における治療成績と再評価) 縮小胃切除術における残胃排出能と容量負荷耐性の関連性についての検討. 第 67 回日本消化器外科学会総会. 富山, 7 月.

8) 矢永勝彦, 三浦文彦, 海野倫明, 山本雅一, 高田忠敬. (特別企画 5: NCD の現況と今後の展望) 肝胆膵外科専門医制度と NCD 登録. 第 67 回日本消化器外科学会総会. 富山, 7 月.

9) 石橋由朗, 三澤健之, 小村伸朗, 大熊誠尚, 芦塚修一, 尾高 真, 杉本公平, 古田 希, 柏木秀幸, 森川利昭, 矢永勝彦, 田中忠夫, 穎川 晋, 大木隆生. (シンポジウム) 内視鏡外科手術の教育システムとして発足した学内技術認定制度の現状. 第 37 回日本外科系連合学会学術集会. 福岡, 6 月.

10) 矢島 浩, 小村伸朗, 矢永勝彦. (パネルディスカッション 6: 未分化型早期胃癌に対する内視鏡的切除の限界) 未分化型早期胃癌に対する内視鏡的切除は標準治療になりえるか. 第 98 回日本消化器病学会総会. 東京, 4 月.

11) 西川勝則, 湯田匡美, 田中雄二郎, 松本 晶, 青木寛明, 谷島雄一郎, 矢野文章, 三森教雄, 小村伸朗, 矢永勝彦. (ワークショップ 3: Barrett 癌および食道胃接合部癌のコンセンサス) 当院におけるバレット食道癌ならびに食道胃接合部癌の診断および治療. 第 66 回日本食道学会学術集会. 軽井沢町, 6 月.

12) 矢野文章, 小村伸朗, 坪井一人, 星野真人, 山本世恰, 松本 晶, 西川勝則, 三森教雄, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (ワークショップ 2: GERD 診療の最先端) 24 時間多チャンネルインピーダンス・pH モニタリングを用いた NERD 患者の特徴と手術成績. 第 66 回日本食道学会学術集会. 軽井沢町, 6 月.

13) 星野真人, 小村伸朗, 矢野文章, 坪井一人, 山本世恰, 秋元俊亮, 柏木秀幸, 矢永勝彦, Sumeet Mittal. (パネルディスカッション 2: 食道運動機能障害の現状と今後の展開) High-Resolution Manometry による Hypertensive Peristalsis の解析. 第 66 回日本食道学会学術集会. 軽井沢町, 6 月.

14) 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢野文章, 坪井一人, 星野真人, 西川勝則, 三森教雄, 矢永勝彦. (ワークショップ 7: 食道良性疾患の内視鏡下手術の工夫-腹腔鏡下手術から単孔式手術まで) 食道アカラシアに対する腹腔鏡下 Heller-Dor 噴門形成術の工夫-腹腔鏡下手術から単孔式手術まで. 第 25 回日本内視鏡外科学会総会. 横浜, 12 月.

15) 三澤健之, 藤原佑樹, 奥井紀光, 島田淳一, 北村博顕, 筒井信浩, 柴 浩明, 二川康郎, 脇山茂樹, 石田祐一, 矢永勝彦. (シンポジウム 10: 単孔・Reduced Port Surgery の利点/欠点-2 (大腸, 胃, 婦人科 その他)) 脾臓に対する単孔手術の Pros and Cons. 第 25 回日本内視鏡外科学会総会. 横浜, 12 月.

16) 三森教雄, 矢永勝彦, 小村伸朗, 武山 浩, 森川利昭, 大木隆生. (シンポジウム 9: 患者中心の医療安全-自他共に見つめ直す外科医の振るまい) 患者中心の医療安全のために-再手術症例の検討と術前合同カンファレンス開催の意義. 第 74 回日本臨床外科学会総会. 東京, 11 月.

17) Haruki K, Shiba H, Iwase R, Fujiwara Y, Furukawa

- K, Iida T, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Combination treatment using adenovirus-mediated tumor necrosis factor- α gene transfer and NF- κ B inhibitor for hepatocellular carcinoma in mice. 8th Annual Academic Surgical Congress. New Orleans, Feb.
- 18) Fujiwara Y, Shiba H, Iwase R, Haruki K, Furukawa K, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Inhibition of NF- κ B enhances the anti-tumor effect of combination treatment with Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) gene therapy and gemcitabine for pancreatic cancer in mice. American College of Surgeons Annual Clinical Congress. Chicago, Sept.
- 19) Onda S, Okamoto T, Kanehira M, Matsumoto M, Futagawa Y, Fujioka S, Suzuki N, Hattori A, Yanaga K. Clinical application of augmented reality for hepatobiliary and pancreatic surgery. American College of Surgeons Annual Clinical Congress. Chicago, Sept.
- 20) Iwase R, Shiba H, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Iida T, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Combination chemotherapy of gemcitabine with nafamostat mesilate against gallbladder cancer targeting nuclear factor- κ B activation. 8th Annual Academic Surgical Congress. New Orleans, Feb.
- Y, Mitsumori N, Yanaga K. Successful 2nd reconstruction for failed ileocolonic interposition after esophagectomy. *Esophagus* 2012; 9(3) : 180-3.
- 3) Uwagawa T, Misawa T, Furukawa K, Ito R, Futagawa Y, Yahagi Y, Aiba K, Yanaga K. Usage of eltrombopag for chronic immune thrombocytopenia as a pretreatment for splenectomy. *Acta Haematol* 2013; 129(1) : 45-7.
- 4) Shiba H, Wakiyama S, Gocho T, Ishida Y, Misawa T, Yanaga K. A case of successful conservative treatment for chylous ascites after living-donor liver transplantation. *Int Surg* 2012; 97(4) : 360-2.
- 5) Futagawa Y, Wakiyama S, Matsumoto M, Shiba H, Gocho T, Ishida Y, Yanaga K. Living-related liver transplantation in Diego blood group disparity : a case report. *Transplant Proc* 2013; 45(2) : 814-6.

IV. 著 書

- 1) 矢永勝彦, 石田祐一. 第1章. 総論 I. 院内感染症対策. 日本外科感染症学会編. 周術期感染管理テキスト. 東京: 診断と治療社, 2012. p.48-52.
- 2) 矢永勝彦. 第XVII章. 肝移植 1. 肝移植後の合併症. 日本肝臓学会編. 肝臓専門医テキスト. 東京: 南江堂, 2013. p.454-5.
- 3) 矢永勝彦. 第X章. 胆道疾患 7. 胆道閉鎖症. 日本肝臓学会編. 肝臓専門医テキスト. 東京: 南江堂, 2013. p.354-5.
- 4) 矢永勝彦. 第X章胆道疾患 6. 先天性胆道拡張症. 日本肝臓学会編. 肝臓専門医テキスト. 東京: 南江堂, 2013. p.351-3.
- 5) 矢永勝彦. 第XVII章. 肝移植 2. 肝移植後の抗ウイルス療法. 日本肝臓学会編. 肝臓専門医テキスト. 東京: 南江堂, 2013. p.456-7.

V. その他

- 1) Haruki K, Wakiyama S, Shiba H, Ishida Y, Yanaga K. Intra-hepatic arteriportal shunt mimicking a metastatic liver tumor : report of a case. *Surg Today* 2012; 42(4) : 391-4.
- 2) Nishikawa K, Ishida K, Uchida M, Kashiwagi H, Yuda M, Sasaki T, Tanishima Y, Omura N, Ishibashi

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：秋葉 直志	呼吸器外科
准教授：武山 浩	乳腺・内分泌外科
准教授：木下 智樹	乳腺・内分泌外科
准教授：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

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。

特に内視鏡外科における胸腔鏡手術の位置付けと、「胸腔鏡手術の最適化」を目標としている。

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。我々は低肺機能などより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。胸腔鏡手術の適応限界について、症例毎に慎重に検討を続けている。

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。

さらにCTデータを3Dプリンターにより患者と同サイズの実体模型を作製し、手術のシミュレーションに役立てている。実体模型にはさらに実際と同様の質感を付加すること（質感造形）により、従来の手術トレーニングシステムに代わる新しいシミュレーションシステムの構築を目指している。

また教育・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肺癌手術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、原発腫瘍細胞の遺伝子と比較することにより、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乳癌における抗癌剤治療の有用性についての臨床研究

乳癌の悪性度の指標に、乳癌組織中の女性ホルモン受容体（ER, PgR）がある。ER, PgRは乳癌正常細胞に多く存在しているため、乳癌でもこれらの発現している（陽性）細胞は、発現していない（陰性）細胞と比較して、悪性度が低いとされている。またER, PgR陽性乳癌患者治療に、女性ホルモンが乳癌細胞のER, PgRに結合することを阻害する抗ホルモン剤も開発され、良好な治療実績となっている。

細胞増殖因子の一つである、HER-2因子の過剰発現も乳癌の悪性度と相関すると考えられている。HER-2過剰発現（陽性）の乳癌は全乳癌の20～30%とされ、これらの乳癌の悪性度は陰性乳癌と比較して高いが、現在治療薬としてトラスツズマブ（商品名：ハーセプチン）が開発されたためHER-2陽性乳癌の治療実績も向上している。

しかしながら、ER（陰性）、PgR（陰性）、HER-2（陰性）のいわゆるトリプルネガティブ乳癌は、細胞の悪性度が高く、抗癌剤などの化学療法に対しても抵抗性であり予後も悪いことが判っている。現在腫瘍・血液内科と共同してこれらトリプルネガティブ乳癌を対象として、抗癌剤治療成績の向上のための臨床研究を施行している。

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. 甲状腺癌における血清診断に関する研究

当科で作成された甲状腺乳頭癌に対するモノクローナル抗体 JT-95 を使用して血液、尿中の JT-95 に対する抗原物質の量を測定し、甲状腺乳頭癌の腫瘍マーカーとしての可能性を当大学分子細胞生物部と共同で研究している。

6. 甲状腺癌転移に関する研究

臨床的に甲状腺乳頭癌ではリンパ節転移が多く、濾胞癌では血行性転移が多いことが知られている。現在乳頭癌細胞とリンパ球との接着が転移と関与しているか JT-95 を使用して研究している。

「点検・評価」

1. 呼吸器外科

胸腔鏡手術が全呼吸器外科手術に占める割合は90%を超え、これは大学病院として世界に類を見ない高率である。大部分の肺癌症例についても胸腔鏡手術を実施し、良好な成績を得ている。縦隔腫瘍に対しても大部分を胸腔鏡手術で行い、その結果施設の評価が確立し、胸腺切除症例数は我が国で最多を数えている。3D プリンターを応用した胸郭モデルの作成を行い、従来の動物実験による手術のトレーニングに代わる新しいモデルの確立と、これから派生する胸腔鏡手術体系の構築を引き続いて目指している。

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では、微小転移数と再発、転移との相関を検討したところ、有用性が認められている。

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、その10～20%に化学療法が有効な症例があることが判明している。

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、triple negative が少ない。このことから luminal A type 乳癌からその他の subtype に進展するのではないかと推測している。

JT-95 を使用した血清診断において、甲状腺乳頭癌では乳癌患者血清と比較して有意差を持って抗原量が多いことが確認されており、現在キット化を検討中である。

また甲状腺乳頭癌のリンパ節転移の研究では、乳頭癌細胞とリンパ球の混合培養中に JT-95 を添加することによりそれらの接着が阻害されることが明らかとなっており、現在そのメカニズムを研究中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tanaka T, Kato N, Aoki K, Nakamura A, Watanabe M, Tochigi S, Marushima H, Akiba T, Hasegawa Y, Abe T. Combined unilateral hemilaminectomy and thoracoscopic resection of the dumbbell-shaped thoracic neurinoma: a case report. *Case Report Neurol Med* 2012; 2012: 517563.
- 2) Akiba T, Morikawa T, Hirayama S, Ohki T. Thymic hemangioma presenting with a left innominate vein aneurysm: insight into the etiology. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15(5): 925-7.
- 3) Akiba T, Marushima H, Nogi H, Noriki K, Kinoshita S, Takeyama H, Morikawa T. Chest wall reconstruction using Gore-Tex® dual mesh. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 18(2): 166-9.
- 4) Akiba T, Morikawa T, Ohki T. Thoracoscopic lung segmentectomy simulated by a tailor-made virtual lung: computed bronchography and angiography. *Thorac Cardiovasc Surg* 2013 61(2): 151-3.
- 5) Akiba T, Marushima H, Nogi H, Kamiya N, Kinoshita S, Takeyama H, Morikawa T. Letter to the editor: reply. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 18(6): 583-4.
- 6) Akiba T, Morikawa T, Hirayama S, Ohki T. Thymic haemangioma presenting with a left innominate vein aneurysm: insight into the aetiology. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15(5): 925-7.

- 7) Ishii H, Akiba T, Marushima H, Kanetsuna Y, Morikawa T. A case of bilateral multiple pulmonary chondroma: necessity of follow-up for Carney's triad. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 60(8): 534-6.
- 8) Nakano M, Tanaka T, Nakamura A, Watanabe M, Kato N, Arai T, Hasegawa Y, Akiba T, Marushima H, Kanetsuna Y, Abe T. Multiple pulmonary metastases following by total removal of bilateral parasagittal meningioma with complete occlusion of superior sagittal sinus: report of a case. *Case Report Neurol Med* 2012; 2012: 121470.
- 9) Akiba T, Morikawa T, Marushima H, Toya N, Ohki T. Aneurysm of an anomalous systemic arterial supply to the basal segments of the left lung. *Ann Thorac Surg* 2012; 94(1): 297.
- 10) Odaka M, Akiba T, Mori S, Asano H, Yamashita M, Kamiya N, Morikawa T. Thoracoscopic surgery for refractory cases of secondary spontaneous pneumothorax. *Asian J Endosc Surg* 2012; 6(2): 104-9. Epub 2012 Oct 29.
- 11) Akiba T, Morikawa T, Hirayama S, Ohki T. Thymic haemangioma presenting with a left innominate vein aneurysm: insight into the aetiology. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15(5): 925-7.
- 12) Akiba T, Morikawa T, Marushima H, Nakada T, Inagaki T, Ohki T. Computed tomography guided thoracoscopic segmentectomy for lung cancer with variant bronchus. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2012 Dec 26. [Epub ahead of print]
- 13) Akiba T, Marushima H, Kamiya N, Odaka M, Kinoshita S, Takeyama H, Kobayashi S, Morikawa T. Anomalous systemic arterial supply to the basal segments of the lung with three aberrant arteries. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 60(2): 118-21.
- 14) Akiba T, Marushima H, Hirano K, Morikawa T. Thoracoscopic mediastinal lymph node dissection using an endoscopic spacer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 18(3): 281-3.
- 15) 野木裕子, 内田 賢, 小林 直. 【最新の疾患バイオマーカー研究-より適切な診療を目指して-】疾患バイオマーカーの臨床研究 がんのバイオマーカー(発がん, 診断, 治療, 予後予測など) 乳癌治療におけるバイオマーカー. *日臨* 2012; 70(5): 816-20.
- 16) 百崎 良, 田部井功, 平本 淳, 山田高広, 濱 裕宣, 小沼宗大, 種村陽子, 新見昌央. 高齢誤嚥性肺炎患者のペースト食誤嚥に対する二段階トロミ水テストの有用性. *静脈経腸栄養* 2012; 27(4): 49-55.
- 17) 川瀬和美, 田部井功, 角 徳文, 神尾麻紀子, 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30.8%. *乳癌の臨* 2012; 27(1): 110-1.

- 18) 稲垣卓也, 羽野 寛, 森川利昭. 小葉中心性肺気腫の形態形成 弾性線維構築および血管構築変容の肺厚切標本および組織再構成による3次元観察. *慈恵医大誌* 2012; 127(4): 129-39.

II. 総 説

- 1) 明石定子, 富澤康子, 野村幸世, 川瀬和美, 萬屋京子, 神林智寿子, 山下啓子, 前田耕太郎, 平田公一. 女性医師の課題 日本外科学会会員に対する学童期における両立の問題点に関するアンケートから. *乳癌の臨* 2012; 27(1): 126-7.

III. 学会発表

- 1) 武山 浩, 田部井功, 加藤久美子, 井廻良美, 神尾麻紀子, 野木裕子, 鳥海弥寿雄, 三本 麗, 京田茂也, 木下智樹, 森川利昭. 甲状腺乳頭がんの細胞外基質に産生されたシアル酸化ファイブロネクチンは乳頭癌のリンパ節転移に関与しているか? 第45回日本甲状腺外科学会学術集会. 横浜, 10月.
- 2) 川瀬和美, 神尾麻紀子, 田部井功, 鳥海弥寿男, 加藤久美子, 野木裕子, 井廻良美, 三本 麗, 内田 賢, 吉田和彦, 武山 浩, 森川利昭, 大木隆生. 乳がん患者において手術が心と生活の質に及ぼす影響を探る. 第74回日本臨床外科学会総会. 東京, 11月.
- 3) 大森慎子, 木下智樹, 京田茂也, 武山 浩, 内田 賢. 当院で経験した mucocoele like tumor 2例の検討. 第20回日本乳癌学会学術総会. 熊本, 6月.
- 4) 三本 麗, 井廻良美, 神尾麻紀子, 加藤久美子, 野木裕子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 内田 賢. センチネルリンパ節 (SN) 生検陰性例の腋窩リンパ節再発の検討. 第20回日本乳癌学会学術総会. 熊本, 6月.
- 5) 野木裕子, 井廻良美, 神尾麻紀子, 加藤久美子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 内田 賢, 大木隆生. ホルモン感受性陽性 HER2 陰性乳癌にも術前化学療法は必要である. 第112回日本外科学会定期学術集会. 千葉, 4月.
- 6) 武山 浩, 馬目佳信, 田部井功, 加藤久美子, 木下智樹, 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. 上皮間葉転換 (EMT) により甲状腺乳頭癌の細胞外基質 (ECM) に産生されるシアル酸化ファイブロネクチン (sFN) は癌のリンパ節転移を促進する. 第112回日本外科学会定期学術集会. 千葉, 4月.
- 7) Mimoto R, Imawari Y, Kamio M, Kato K, Nogi H, Toriumi Y, Takeyama H, Yoshida K, Uchida K. YRK2 regulates breast cancer invasion via Snail/E-cadherin pathway. 35th Annual San Antonio Breast Cancer

Symposium (SABCS). San Antonio, Dec.

- 8) Kato K, Miyamoto Y, Kamio M, Nogi H, Imawari Y, Mimoto R, Toriumi Y, Nakata N, Takeyama H, Uchida K. Sonographic-pathological correlation in contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of breast cancers. 35th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). San Antonio, Dec.
- 9) 野木裕子, 井廻良美, 神尾麻紀子, 加藤久美子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 鈴木正章, 内田 賢. センチネルリンパ節転移巣における乳癌幹細胞はリンパ節転移個数へ影響を与えるが予後には関与しない. 第20回日本乳癌学会学術総会. 熊本, 6月.
- 10) 野木裕子, 井廻良美, 神尾麻紀子, 加藤久美子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 内田 賢, 大木隆生. ホルモン感受性陽性HER2陰性乳癌にも術前化学療法は必要である. 第112回 日本外科学会定期学術集会. 千葉, 4月.
- 11) 浅野久敏, 森 彰平, 山下 誠, 神谷紀輝, 尾高 真, 森川利昭. 当科における若年者肺癌の検討. 第53回日本肺癌学会総会. 岡山, 11月. [肺癌2012; 52(5): 680]
- 12) 丸島秀樹, 山下 誠, 森 彰平, 浅野久敏, 神谷紀輝, 尾高 真, 森川利昭. 東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器外科における胸腔鏡下手術の現状. 第129回成医学会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌2012; 127(6): 246-7]
- 13) 神谷紀輝, 森 彰平, 浅野久敏, 山下 誠, 平野 純, 尾高 真, 森川利昭, 大木隆生. 肺切除を伴う同側胸腔の再手術症例の検討. 第74回日本臨床外科学会総会. 東京, 11月. [日臨外会誌2012; 73(増刊): 597]
- 14) 森 彰平, 浅野久敏, 丸島秀樹, 山下 誠, 神谷紀輝, 尾高 真, 森川利昭, 大木隆生. 気管支鏡下にて高周波スネアによる腫瘍切除を施行した気管支脂肪腫の1例. 第74回日本臨床外科学会総会. 東京, 11月. [日臨外会誌2012; 73(増刊): 823]
- 15) 仲田健男, 秋葉直志, 稲垣卓也, 丸島秀樹, 森川利昭, 大木隆生. 右鎖骨下動脈起始異常に合併した食道背側異所性副甲状腺腺腫の1切除例. 第74回日本臨床外科学会総会. 東京, 11月. [日臨外会誌2012; 73(増刊): 901]
- 16) 山下 誠, 森 彰平, 浅野久敏, 神谷紀輝, 尾高 真, 森川利昭, 大木隆生. 当科における完全胸腔鏡下手術の術者と助手の役割分担. 第74回日本臨床外科学会総会. 東京, 11月. [日臨外会誌2012; 73(増刊): 644]
- 17) 尾高 真, 森 彰平, 浅野久敏, 山下 誠, 神谷紀輝, 森川利昭. 胸腺腫に対する胸腔鏡手術 手術適応および術式選択. 第53回日本肺癌学会総会. 岡山, 10月. [肺癌2012; 52(5): 642]
- 18) 浅野久敏, 森 彰平, 山下 誠, 神谷紀輝, 平野 純, 尾高 真, 森川利昭, 大木隆生. 胸腔鏡手術による転移性肺腫瘍切除症例の検討. 第112回日本外科学会定期学術集会. 千葉, 4月. [日外会誌2012; 113(臨増2): 806]
- 19) 山下 誠, 森 彰平, 浅野久敏, 丸島秀樹, 神谷紀輝, 尾高 真, 森川利昭. 完全胸腔鏡下肺全摘術症例の検討. 第25回日本内視鏡外科学会. 横浜, 12月. [日内視鏡外会誌2012; 17(7): 467]
- 20) 森 彰平, 浅野久敏, 山下 誠, 神谷紀輝, 平野 純, 尾高 真, 森川利昭, 大木隆生. 難治性気胸の気腹閉鎖術でのGRF glue使用の工夫. 第112回日本外科学会定期学術集会. 千葉, 4月. [日外会誌2012; 113(臨増2): 716]

IV. 著 書

- 1) 鳥海弥寿雄. 食道静脈瘤硬化療法セット, イレウス管など. 林田康男監修, 医療材料実務研究会. 特材ハンドブック. 平成24年4月版. 東京: 社会保険研究所, 2012. p.91-2.

V. その他

- 1) 森川利昭. 胸腔鏡手術の最前線. 第33回慈恵医大夏季セミナー. 東京, 8月.
- 2) Morikawa T. (Uncensored Video Presentation) VATS Lobectomy. ATEP (Asia Thoracoscopic Surgery Education Program) 2nd Workshop. Shanghai, Aug.
- 3) 森川利昭. 世話人. 第83回慈大呼吸器疾患研究会. 東京, 9月.
- 4) 谷下一夫 (慶應義塾大), 森川利昭. (ワークショップ12: 医工の連携による内視鏡手術機器の開発) 座長. 第25回日本内視鏡外科学会総会. 横浜, 12月.
- 5) 鳥海弥寿雄. リレーエッセイ726: 続・時間の風景: メディアの変遷に思う. Med Tribune 2012; 45(50): 36.

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な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Deflux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 (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、(2) ステントグラフトを上行大動脈から下行大動脈に留置し、(3) 頸動脈から逆行性に弓部大動脈に内挿したステントグラフト内に針で穴を開け、(4) カバードステントをステントグラフト内に留置することで脳循環をわずかな虚血時間のみで血行再建することができる術式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、さらに日米独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や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

小児外科手術の多くは本院においておこなわれているため 5 年生で外科のポリクリを分院でおこなっている学生は、小児外科疾患の学習の機会が得られない状況である。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、国内の主要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变化、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) 内臓腸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) 内臓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 (Retrograde *in situ* branch surgery : RIBS)

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kanaoka Y, Ohki T, Toya N, Ishida A, Tachihara H, Hirayama S, Kurosawa K, Sumi M, Ohta H, Kaneko K. Technical challenges in endovascular repair of complex thoracic aortic aneurysms. *Ann Vasc Dis* 2012; 5(1) : 21-9.
- 2) 大木隆生. 【進歩する大動脈ステントグラフト】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手術不能の壁に挑む. *心臓* 2012; 44(8) : 1003-8.
- 3) 大木隆生. 進歩する大動脈ステントグラフト. *心臓* 2012; 44(8) : 987.
- 4) 大木隆生. 【インターベンションナリストとして考える全身の血管病治療 後編】デバイスラック問題の原因とその解消に向けた PMDA と慈恵医大における取り組み 日米共同治験の歩み. *Coronary Intervent* 2012; 8(3) : 85-9.
- 5) 大木隆生. 第12章：胸部大動脈瘤手術の最新治療 4. 枝付きステントグラフトによる胸腹部大動脈治療. 永井良三, 許俊鋭, 鄭忠和, 澤芳樹編集主幹. 先端医療シリーズ43: 循環器疾患の最新医療. 東京: 寺田国際事務所/先端医療技術研究所, 2012. p.179-82.
- 6) 石田厚, 立原啓正, 大木隆生. 【高齢者外科手術における周術期管理】高齢者への手術のリスク評価 腎機能からみた高齢者のリスク評価. *臨外* 2012; 67(9) : 1120-6.
- 7) 金岡祐司, 大木隆生. 胸腹部大動脈瘤に対するステントグラフト治療. 永井良三, 許俊鋭, 鄭忠和, 澤芳樹編集主幹. 先端医療シリーズ43: 循環器疾患の最新医療. 東京: 寺田国際事務所/先端医療技術研究所, 2012. p.412-7.
- 8) 金岡祐司, 大木隆生. 【Emergency Surgery】腹部大動脈瘤破裂. *手術* 2012; 66(7) : 967-72.
- 9) 金岡祐司, 大木隆生. 大動脈瘤に対するステントグラフト治療. *循環器画像技研* 2011; 29(2) : 6-10.
- 10) 金岡祐司, 大木隆生. 大動脈ステントの適応と限界. *心臓* 2012; 44(7) : 983-5.
- 11) 金子健二郎, 佐久田斉, 大木隆生. 【下肢血管障害による痛みと皮膚潰瘍の治療】下肢静脈瘤に対するレーザー治療 血管内レーザー焼灼術 (endovenous laser treatment : EVLT). *ペインクリニック* 2012;

33(11) : 1527-39.

- 12) 内田由寛, 金岡祐司, 大木隆生. 【集中治療医に必要な最新のステントング療法】大動脈と末梢動脈のステント. ICU と CCU 2012 : 36(10) : 707-17.
- 13) 黒部 仁, 平松友雅, 大塚正彦. 当院における乳児臍ヘルニアに対するスポンジ圧迫療法. 埼玉医会誌 2012 : 47(1) : 164-5.
- 14) 寺尾陽子, 秋山政晴, 横井健太郎, 山岡正慶, 清水美佳, 加藤陽子, 田中圭一郎, 馬場優治, 桑島成央, 芦塚修一, 吉澤穰治, 本木隆規, 齋藤義弘, 井田博幸. 腹腔内出血を契機に診断された軽症血友病 A の 13 歳男児例. 臨血 2012 : 53(8) : 765-9.

III. 学会発表

- 1) Ohki T. In-situ branched stentgrafts. 2012 Vascular Annual Meeting. Washington D.C., June.
- 2) Ishida A, Kanaoka Y, Tachihara H, Kurosawa K, Sumi M, Kaneko K, Hara M, Shukuzawa K, Uchida Y, Hagiwara S, Ohki T. Multidisciplinary treatment for critical limb ischemia? -from the experiences of Jikei University-. International College of Angiology 54th Annual World Congress. Innsbruck, Sept.
- 3) Hara M, Ishida A, Ohki T. Short-term outcome of 87 patients with visceral artery aneurysms treated at Jikei University. International College of Angiology 54th Annual World Congress. Innsbruck, Sept.
- 4) Hagiwara S, Ishida A, Kanaoka Y, Tachihara H, Kurosawa K, Sumi M, Kaneko K, Maeda K, Hara M, Shukuzawa K, Uchida Y, Ohki T. Buttock claudication after hypogastric artery interruption required during aortoiliac aneurysm repair. International College of Angiology 54th Annual World Congress. Innsbruck, Sept.
- 5) Uchida Y, Ishida A, Kanaoka Y, Tachihara H, Kurosawa K, Sumi M, Kaneko K, Maeda K, Hara M, Shukuzawa K, Hagiwara S, Ohki T. The study for efficacy and safety of live surgery. International College of Angiology 54th Annual World Congress. Innsbruck, Sept.
- 6) Ohki T. Are CEA outcomes continuing to improve? Evolution of a 60-year-old procedure. TCT 2012 : Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 24th Annual Scientific Symposium. Miami, Oct.
- 7) Ohki T. Chimney and snorkel techniques : a primer. TCT 2012 : Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 24th Annual Scientific Symposium. Miami, Oct.
- 8) Hara M, Kanaoka Y, Ohki T. Secondary thoracic endovascular aneurysm repair (TEVAR) for the patient with limb ischemia due to acute type B aortic dissection after TEVER. 9th Tokyo-Shanghai International Symposium for Vascular Disease. Tokyo, Nov.
- 9) Kanaoka Y, Ohki T. (Scientific Program : New challenge to CTO - new device) Viabahn covered stent. Complex cardiovascular Therapeutics (CCT) 2012. Kobe, Nov.
- 10) Yoshizawa J, Ashizuka S, Kuwamura N, Kurobe M, Tanaka K, Ohashi S, Hiramatsu T, Baba Y, Ohki T. Laparoscopic persutaneous extraperitoneal closure for inguinal hernia : learning curve for attending surgeons and residents. American Academy of Pediatrics (AAP) 2012 National Conference and Exhibition. New Orleans, Oct.
- 11) 金岡祐司, 大木隆生. (シンポジウム 19 : 大動脈疾患に対する低侵襲治療の現状と課題 -ステントグラフトの限界を探る) Initial results and limitations of endovascular aneurysmal repair. 第 76 回日本循環器学会学術集会. 福岡, 3 月.
- 12) 石田 厚, 内田由寛, 萩原 慎, 宿澤孝太, 前田剛志, 金子健二郎, 太田裕貴, 墨 誠, 田中克典, 黒澤弘二, 立原啓正, 佐久田斉, 金岡祐司, 大木隆生. 重症虚血肢に対する集学的治療慈恵医大血管外科での経験から. 第 112 回日本外科学会定期学術集会. 千葉, 4 月.
- 13) 金岡祐司, 津村康介, 福島宗一郎, 内田由寛, 萩原慎, 宿澤孝太, 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, 佐久田斉, 石田 厚, 大木隆生. (シンポジウム 11 : 胸部大動脈瘤の治療戦略 -Stentgraft 内挿術か open surgery か -中期遠隔成績からみた適応と限界-) 胸部大動脈瘤に対する治療戦略. 第 112 回日本外科学会定期学術集会. 千葉, 4 月.
- 14) 内田由寛, 津村康介, 福島宗一郎, 萩原 慎, 金子健二郎, 前田剛志, 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, 佐久田斉, 石田 厚, 大木隆生. (ポスターセッション 108 : 心臓 その他) ライブ手術における安全性の検討. 第 112 回日本外科学会定期学術集会. 千葉, 4 月.
- 15) 大木隆生. (Luncheon Seminar 7) Clinical experience with Zilver PTX from Japan. 29th Live Demonstration in Kokura. 北九州, 5 月.
- 16) 金岡祐司, 福島宗一郎, 萩原 慎, 内田由寛, 宿澤孝太, 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, 佐久田斉, 石田 厚, 大木隆生. (シンポジウム 2 : 弓部・遠位弓部大動脈瘤に対する治療戦略 (Open

debranching TEVAR)) 弓部, 遠位弓部大動脈瘤に対する治療戦略. 第40回日本血管外科学会学術総会. 長野, 5月.

- 17) 金岡祐司, 福島宗一郎, 宿澤孝太, 金子健二郎, 黒澤弘二, 田中克典, 佐久田斉, 大木隆生. (ランチョンセミナー9: 下肢静脈瘤血管内レーザー治療, 保険収載から1年の実情と今後) 1. 銀座静脈瘤センター立ち上げから1年-1,000例の経験から得られた教訓-. 第40回日本血管外科学会学術総会. 長野, 5月.
- 18) 墨 誠, 福島宗一郎, 萩原 慎, 内田由寛, 宿澤孝太, 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, 佐久田斉, 石田 厚, 金岡祐司, 大木隆生. (一般演題(口演)9: CAS・CEA/その他) 慈恵医大血管外科における頸動脈狭窄症に対する治療戦略: やむなくCAS. 第40回日本血管外科学会学術総会. 長野, 5月.
- 19) 吉澤穠治, 芦塚修一, 桑島成央, 黒部 仁, 田中圭一郎, 大橋伸介, 平松友雅, 馬場優治, 水野良児, 大木隆生. 膀胱尿管逆流症に対する Deflux 注入療法. 第49回日本小児外科学会学術集会. 横浜, 5月.
- 20) 平松友雅, 芦塚修一, 水谷貴久, 馬場優治, 田中圭一郎, 黒部 仁, 桑島成央, 吉澤穠治, 大木隆生. ムコ多糖病II型(Hunter症候群)に発症した臍ヘルニアに対する tension free mesh repair. 第32回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会. 静岡, 11月.

IV. 著 書

- 1) 石田 厚. 末梢血管用ステントセット, PTAバルーンカテーテル, 下肢大静脈留置フィルターセット, 塞栓用バルーン, 塞栓用コイル, 静脈弁カッター, 人工血管, 大動脈用ステントグラフト. 林田康男監修, 医療材料実務研究会. 特材ハンドブック. 平成24年4月版. 東京: 社会保険研究所, 2012. p.139-42, 45-50, 56-7.

V. その他

- 1) 大木隆生. 患者を生きる: 下肢動脈瘤. 朝日新聞. 2012.4.
- 2) 大木隆生. 波間風問: ものづくりの力 医療の分野で巻き返せる. 朝日新聞. 2012.6.17.
- 3) 大木隆生. 閉塞性動脈硬化症…新ステント 潰れにくく. 読売新聞. 2012.10.11.
- 4) 大木隆生. 曲がりやすく負担軽く 新世代人工血管, 進む改良. 朝日新聞. 2012.10.16.
- 5) 大木隆生. 治る! 最前線: 新たな国民病 慢性腎臓病の最新治療法. ワールドビジネスサテライト (テレビ東京). 2012.11.23.

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: 杉山 肇 股関節外科
(神奈川県リハビリテーション病院)
- 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
(第三病院)
- 講師: 窪田 誠 足の外科
- 講師: 吉田 衛 肩関節外科, リウマチ
(国立西埼玉中央病院)
- 講師: 上野 豊 股関節外科
(第三病院)
- 講師: 藤井 英紀 股関節外科
(柏病院)
- 准教授: 舟崎 裕記 肩関節外科, スポーツ傷害
(兼任)

教育・研究概要

I. 肩鎖関節完全脱臼に対する治療法の検討

Tossy 分類 III 度の肩鎖関節脱臼に対する Cadenat 変法 (C 法), ポリ乳酸製靱帯補強剤 (PL-LAD) を用いて肩鎖関節の仮固定を行わない手術 (PL 法), 保存的治療の治療成績を検討した。対象は C 群: 63 例, PL 群: 男 10 例, 保存治療群: 30 例, 平均年齢は 35 歳, 40 歳, 35 歳, 経過観察期間は 27 か月, 28 か月, 11 か月であった。その結果, 術後成績は, 川部の評価法で, C 群: 平均 93 点, PL 群: 平均 92 点であった。保存的治療群では, 日本肩関節学会肩鎖関節評価法で平均 94 点であったが, スポーツ時の疼痛のため手術を希望したものが 2 例あった。単純 X 線所見における肩鎖関節の変形性変化は 3 群間で差はなかったが, 靱帯骨化の発生率は, 保存治療群では他の 2 群に比べて少なかった。

II. 巨細胞腫に対する診断精度の向上および新しい治療法の確立

髄鞘巨細胞腫は MRI で多様な画像所見を示すことから, 他の軟部腫瘍との鑑別にしばしば難渋する。そこで, 自験例の巨細胞腫を後ろ向きに解析したところ, MRI による画像診断のみならず, 超音波診断や造影検査を併用することにより, 診断精度が増すことが示唆された。また, 橈骨発生の Campanacci grade III, 骨巨細胞腫に対して, 拡大僧掻爬術, エタノール処置+骨移植+セメント充填術を施行し, 良好な成績を得ている。一方, 骨巨細胞腫は, 手術後の再発や, 切除不能および困難な場所に

発生することもあるため、これらに対する新たな治療法の確立が重要と考え、骨巨細胞腫の増殖には RANK-RANKL 経路が関与することに着目して、抗 RANKL 抗体を用いた治療法を現在検討中である。

Ⅲ. 特発性脊柱側弯症の彎曲進行予測因子—身長発育最大速度—

日本人女子の特発性側弯症患者の身長発育最大速度 (PHV) と脊柱彎曲進行との関連について検討した。至適な PHV 時 Cobb 角の cutoff 値は 31.5 度で感度 77.8%, 特異度 81.6% であった。脊柱彎曲進行に伴う手術治療の有無を予測するためには、PHV 時 Cobb 角の大きさを把握することが重要である。

Ⅳ. 頸椎椎弓形成術後の X 線変化と軸性疼痛に関する検討

頸椎椎弓形成術後の軸性疼痛、X 線学的変化について検討した。C2 頸半棘筋の温存は、術後の矢状面アライメントを維持することができる可能性が示唆されたが、術後の軸性疼痛の程度に差はなかった。

Ⅴ. 感染性脊椎炎に対する最小侵襲脊椎安定術の有用性

感染性脊椎炎に対する経皮的 pedicle screw を使用した最小侵襲脊椎安定術の有用性について検討した結果、感染は全例で鎮静化し、術後早期より疼痛の軽減が得られたことから、本手術手技は感染性脊椎炎に対して有用である。

Ⅵ. 後方進入法 THA の脱臼予防における後方軟部組織修復の重要性

後方進入人工股関節置換術における後方軟部組織修復は、どのように脱臼を制御するのか、また、どのような修復がより有効に脱臼を予防するのかについて、短外旋筋群の機能解剖や外閉鎖筋の重要性を研究結果を踏まえて検討した。後方軟部組織修復が術後の股関節内旋可動域を制御でき、それが術後 1 年まで維持されることが判明した。さらに、外閉鎖筋の機能解剖の研究結果から、それまでの後方修復に外閉鎖筋修復を追加して行ったところ、それ以降の術後脱臼率が 0% となった。この修復が股関節にどのような影響を与えるのかを明らかにするため、外閉鎖筋修復を追加した前後の時期で、188 股の股関節の術前後可動域を比較検討した結果、外閉鎖筋修復の追加で、屈曲可動域が減ぜられることなく、

術後の内旋可動域がさらに制御されており、脱臼予防効果が強化されたと考えられた。

Ⅶ. Patient matched instruments (PMI) を用いた人工膝関節置換術と従来法との比較、各種 PMI 間の比較

Patient matched instrumentation 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 matched instruments (PMI) 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、現在、各 PMI 間の前向きな比較検討を行っている。

Ⅷ. 足舟状骨骨折の治療経験

比較的可成な足の舟状骨骨折に対する治療を検討した。対象は 7 例 7 足 (男 6 例, 女 1 例, 平均年齢 41 歳) で、単独骨折は 2 例のみで、周囲の骨折や脱臼に伴うものが多かった。それらは保存療法を行った 1 例を除いていずれも強い外力によって受傷しており、関節軟骨の損傷や中足部の不安定性を認めた。舟状骨体部粉碎骨折は 3 例で、これらは軸圧による高エネルギー損傷で、関節面の陥没や骨片の粉碎・上方転位による内側支柱の短縮を伴っていた。こうした骨折では、部分的な骨壊死を生じやすいことや骨折の十分な整復とその保持に難渋することから、関節症の発生、遅発性の舟状骨圧潰などが危惧される。今回の症例では、創外固定の併用やプレート固定の応用などにより比較的良好な骨形態が復元、維持できたために、疼痛を主体とする後遺症状が軽度であった。

Ⅸ. β -リン酸 3 カルシウム (β -TCP) の吸収と骨形成におよぼすマイクロポアと骨形成因子 (BMP) の影響

β -TCP の吸収は、破骨細胞による吸収が主な機序であることを報告してきた。そこで今回、 β -TCP に骨形成を促進する BMP を加えることで、 β -TCP の吸収と骨形成が促進されるか否かについて、さらに、 β -TCP の内部構造の一部であるマイクロポアを減少させると β -TCP の吸収が抑制されるかについても併せて検討を行った。その結果、BMP を加えると β -TCP の吸収ならびに骨形成も促進される

ことがわかった。また、マイクロポアを減少させると、 β -TCPの吸収は著しく抑制され、さらに骨形成も抑制されることがわかった。これらの結果から、 β -TCP移植後の生物学的応答は、破骨細胞と骨芽細胞によるカップリングに類似した現象であることが示唆された。

X. CTを用いた β -TCPの吸収と骨形成評価法の開発

これまで、骨欠損部に充填した β -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が、客観的評価はできなかった。そこで今回、CTを用いた評価法を開発し、 β -TCPの吸収と骨形成状況を数値化することを試みた。対象は変形性膝関節症に対し、opening HTO)を行い、術後6年以上経過した31例とした。手術は、骨切り部をプレートにて固定後、骨欠損部に気孔率75%と60%の β -TCPを充填した。術後2週、6年の時点で骨切り部に平行なスライスでCT撮影を行い、得られた情報をイメージ解析ソフト“osiriX”を用いてCT値(HU)を測定した。その結果、CT像を用いて β -TCPの吸収と骨への置換を数値化することに成功した。

XI. 慢性閉塞性肺疾患における骨脆弱化機序の解明—間質性肺炎、糖尿病との比較—

慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Pulmonary Disease)罹患例では、骨折リスクが高まることが知られている。しかし、COPD症例において骨強度が低下するメカニズムは明らかではない。骨強度は骨密度と骨質によって規定される。COPD例では、骨密度の低下が報告されているが、骨質の状況については明かではない。これまでに我々は、骨の単位体積当たり50%を占める骨コラーゲンの分子間架橋の異常が骨質低下の主たる要因であることを明らかにしてきた。コラーゲンの分子間架橋の内、老化化である終末糖化産物(AGEs)が骨強度を低下させることを種々の病態で見出した。そこで、COPD症例における骨脆弱化の機序を解明することを目的として、剖検例を用いたCase-Control研究を行った。COPD例、IP例、DM例と、これらの罹患の無い対照群から、骨、肺組織、気管軟骨、胸部大動脈、皮膚を採取し、総AGEs量を解析し、比較検討したところ、対照群に比べてCOPD例と糖尿病例では有意に高値であることが明らかとなった。これに対し、骨以外の組織のAGEs化は各群間に差はなかった。骨におけるAGEsの増加は、

コラーゲン線維の強度変化に直接的に悪影響を及ぼすのみならず、骨芽細胞機能の低下や破骨細胞の活性化を誘導するという生物学的な側面でも悪影響を及ぼす。COPDではこれまでに報告されている骨密度の低下と共に、骨へのAGEsの増加という骨質の低下も併発することにより、骨の脆弱性が高まると考えられる。

「点検・評価」

1. 基礎研究に関して

当講座での骨代謝や骨形成に関する研究は、国内外から高い評価を得ている。骨代謝に関する研究では、骨粗鬆症と骨折リスクの関係についての研究が進められており、どのような疾患で、どのようにして骨脆弱化が引き起こされるのかについて、詳細に検討が行われている。また、 β -リン酸3カルシウム(β -TCP)に関する研究は、当講座が先駆的な役割を果たしている。現在、 β -TCPは、臨床の場で汎用されており、移植された β -TCPが良好に骨へ置換される性質を利用して骨欠損部への補填材料として用いられている。マイクロポアやBMPなどの骨形成因子との関連を明らかにすることで、骨形成のメカニズムの解明を進めている。

2. 臨床研究に関して

当講座では、多岐にわたる運動器疾患に対応するために、診療分野を膝関節、股関節、脊椎、肩関節、手外科、足の外科、外傷、骨代謝、リウマチの8班にわけて診療を行っている。どの分野も、専門性が高く、活発な学術活動が行われている。脊椎班では、感染性脊椎炎に対する経皮的pedicle screwを使用した最小侵襲脊椎安定術の有用性が検討され、同疾患の優れた治療効果が明らかになった。股関節班では、後方進入人工股関節置換術における後方軟部組織修復に関して、外閉鎖筋の修復が重要であることを示し、術後の脱臼予防において良好な臨床成績を得ている。膝関節班では、Patient matched instruments (PMI)を用いた人工膝関節置換術を行い、ナビゲーションシステムをさらに一步進めた先進的な技術としてその有用性の検討を行っている。こうした取り組みは、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) Tanaka T, Kitasato S, Chazono M, Kukagae Y, Iida T, Mitsunashi M, Kakuta A, Marumo K. Use of an injectable complex of beta-tricalcium phosphate gran-

- ules, hyaluronate, and FGF-2 on repair of unstable intertrochanteric fractures. *Open Biomed Eng J* 2012; 6: 98-103.
- 2) Chazono M, Soshi S, Inoue T, Nakamura Y, Kida Y, Hashimoto K, Shinohara A, Marumo K, Kono K, Suzuki N. Height velocity curves in female patients with idiopathic scoliosis. *Stud Health Technol Inform* 2012; 176: 202-5.
 - 3) Kato S, Funasaki H, Kan I, Yoshida M, Kasama K, Marumo K. Incomplete joint side tear of the subscapularis tendon with a small fragment in an adolescent tennis player: a case report. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol* 2012; 4(1): 24.
 - 4) Chazono M, Tanaka T, Kumagae Y, Sai T, Marumo K. Ethnic differences in pedicle and bony spinal canal dimensions calculated from computed tomography of the cervical spine: a review of the English-language literature. *Eur Spine J* 2012; 21(8): 1451-8.
 - 5) Bernasek TL, Burris RB, Fujii H, Levering MF, Polikandriotis JA, Patterson JJ. Effect on blood loss and cost-effectiveness of pain cocktails, platelet-rich plasma, or fibrin sealant after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2012; 27(8): 1448-51.
 - 6) Nakao A, Takahashi Y, Nagase M, Ikeda R, Kato F. Role of capsaicin-sensitive C-fiber afferents in neuropathic pain-induced synaptic potentiation in the nociceptive amygdala. *Mol Pain* 2012; 8: 51.
 - 7) Tanaka S, Kuroda T, Saito M, Shiraki M. Overweight/obesity and underweight are both risk factors, for osteoporotic fractures at different sites in Japanese, postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24(1): 69-76.
 - 8) 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤壮紀, 笠間憲太郎, 加藤基樹, 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. *肩関節* 2012; 36(2): 599-602.
 - 9) 戸野塚久紘, 菅谷啓之, 高橋憲正, 河合伸昭, 舟崎裕記, 丸毛啓史. 鏡視下腱板修復術における術前疼痛管理の重要性. *肩関節* 2012; 36(3): 905-8.
 - 10) 杉山 肇, 羽山哲生. 内視鏡診断・治療の最前線股関節鏡視下手術. *臨整外* 2012; 47(10): 951-6.
 - 11) 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 片側置換術前後の比較. *臨整外* 2012; 47(12): 1239-43.
 - 12) 大谷卓也, 川口泰彦, 藤井英紀, 上野 豊, 為貝秀明, 羽山哲生, 加藤 努, 丸毛啓史. 大骨頭と可動域, 脱臼予防 後方進入 THA の脱臼予防における大径骨頭使用の意義. *日人工関節会誌* 2012; 42: 29-30.
 - 13) 藤井英紀, 大谷卓也, 川口泰彦, 為貝秀明, 上野 豊, 加藤 努, 羽山哲生, 丸毛啓史. THA 脱臼 後方進入 THA の脱臼予防における後方軟部組織修復の意義 外閉鎖筋修復が内旋と屈曲の可動域に与える影響. *日人工関節会誌* 2012; 42: 107-8.
 - 14) 為貝秀明, 大谷卓也, 川口泰彦, 上野 豊, 藤井英紀, 羽山哲生, 丸毛啓史, 杉山 肇, 加藤 努. THA 感染 当科における感染人工股関節の治療成績. *日人工関節会誌* 2012; 42: 109-10.
 - 15) 羽山哲生, 大谷卓也, 藤井英紀, 上野 豊, 川口泰彦, 為貝秀明, 加藤 努, 丸毛啓史. THA 合併症人工股関節置換術に生じた末梢神経障害例の検討. *日人工関節会誌* 2012; 42: 287-8.
 - 16) 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. 高度脱臼位の二次臼蓋によるRAOと大腿骨減捻骨切り術を行った15歳女子の症例. *Hip Joint* 2012; 38: 64-9.
 - 17) 六本木哲, 富田泰次, 神谷耕二郎, 加藤章嘉, 杉山 肇. J-T型ファンネルシェイプシステムの中期臨床成績とX線学的評価. *Hip Joint* 2012; 38: 221-4.
 - 18) 加藤 努, 杉山 肇, 勝又壮一, 大谷卓也, 丸毛啓史. SUMMIT stemを用いた初回THAにおける短期成績. *Hip Joint* 2012; 38: 403-6.
 - 19) 藤井英紀, 大谷卓也, 川口泰彦, 為貝秀明, 上野 豊, 加藤 努, 羽山哲生, 丸毛啓史. 後方進入THAにおける後方軟部組織修復が術後の内旋可動域に与える影響 外閉鎖筋修復群と非修復群との比較. *Hip Joint* 2012; 38: 510-2.
 - 20) 羽山哲生, 大谷卓也, 藤井英紀, 上野 豊, 川口泰彦, 為貝秀明, 加藤 努, 丸毛啓史. 遠位インターロッキングシステムによる人工股関節再置換術の短期成績. *Hip Joint* 2012; 38: 544-7.
 - 21) 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. 単純X線所見からみた末期股関節症の原因疾患特定の試み 发育性形成不全と他疾患由来の比較. *Hip Joint* 2012; 38: 745-9.
 - 22) 篠原 光, 曾雌 茂, 井上 雄, 木田吉城, 石塚怜王, 丸毛啓史. 多椎間に施行した最小侵襲脊椎制動固定術(MIST)の治療経験. *J Spine Res* 2012; 3(8): 1158-63.
 - 23) 茶蘭昌明, 曾雌 茂, 井上 雄, 木田吉城, 橋本藏人, 中村陽介, 篠原 光, 丸毛啓史, 河野克己, 鈴木信正. 日本人女子特発性側弯症患者における身長发育速度曲線 多施設共同研究. *J Spine Res* 2012; 3(11): 1430-5.
 - 24) 田邊登崇, 窪田 誠, 田口哲也, 斎藤 滋, 服部英和, 木村 正, 丸毛啓史. スパイダーステーブルを用いた立方骨骨折の治療経験. *関東整災外会誌* 2012; 43(2): 135-9.

- 25) 篠原 光, 曾雌 茂, 藤井英紀, 石塚怜王, 丸毛啓史. 転移性脊椎腫瘍に対する最小侵襲脊椎制動固定術 (MIS_t) の治療経験. 東日整災外会誌 2012; 24(2) : 136-41.
- 26) 湯川充人, 千野博之, 酒井伸英, 前田和洋, 三橋 真, 丸毛啓史. 上肢軟部腫瘍に対する MRI 診断の正診率. 日手外科会誌 2012; 29(5) : 617-20.
- 27) 木村 正, 鈴木 貴, 姫野 良, 井上 雄, 牛久智加良, 宮永威彦, 前田和洋, 田中孝昭, 丸毛啓史. 不安定型大腿骨転子部骨折に対する InterTan[®] ネイリングシステムの使用経験. 骨折 2012; 34(4) : 856-8.
- 28) 坂本佳那子, 舟崎裕記, 林 大輝, 丸毛啓史. 成長期のスポーツ選手にみられた femoral condyle irregularity. 日整外スポーツ医会誌 2012; 32(2) : 165-9.
- 29) 阿部綾子, 窪田 誠, 齋藤 滋, 服部英和, 坂本佳那子, 丸毛啓史. 第 2 中足骨骨頭に広範な病巣を認めた Freiberg 病の 1 例. 関東整災外科医誌 2012; 43(2) : 144-8.
- 30) 林 大輝, 鈴木秀彦, 齋藤 充, 黒坂大三郎, 池田亮, 小澤美貴, 丸毛啓史. 下腿骨折変形癒合後の変形性膝関節症に対して, 光硬化樹脂製ガイドを用いて下腿矯正骨切り術を施行した 1 例. 関東膝を語る会誌 2012; 28(1) : 25-8.

II. 総 説

- 1) Maeda K, Takahashi N, Kobayahshi Y. Roles of Wnt signals in bone resorption during physiological and pathological states. *J Mol Med (Berl)* 2013; 91(1) : 15-23.
- 2) 舟崎裕記. 【リハビリテーション Q&A】 関節リウマチ, その他の骨関節疾患肩関節のリハビリテーション. 総合リハ 2012; 40(5) : 588-93.
- 3) 齋藤 充. 【糖尿病と骨粗鬆症～最近の進歩～】 糖尿病における骨質劣化亢進の機序. *Clin Calcium* 2012; 22(9) : 1323-32.
- 4) 齋藤 充, 丸毛啓史. 骨粗鬆症・骨折・骨強度評価の新たなアプローチ骨粗鬆症・骨折・骨強度評価の新たなアプローチ 骨質マーカーの応用の可能性について. 日整会誌 2012; 86(4) : 210-8.
- 5) 川口泰彦, 大谷卓也, 羽山哲生, 丸毛啓史. 【リハビリテーション Q&A】 関節リウマチ, その他の骨関節疾患変形性股関節症. 総合リハ 2012; 40(5) : 576-81.
- 6) 池田 亮, 加藤總夫. 【慢性疼痛の up to date】 (Part1) 慢性疼痛の基礎的研究 序説: 慢性疼痛の形成機序に関する最新の研究動向. *Bone Joint Nerve* 2012; 2(2) : 209-15.
- 7) 篠原 光, 曾雌 茂, 丸毛啓史. 【転移性脊椎腫瘍に対する最新治療戦略】 転移性脊椎腫瘍に対する最小

- 侵襲脊椎制動固定術 (MIS_t). 整・災外 2012; 55(9) : 1095-101.
- 8) 篠原 光, 曾雌 茂, 丸毛啓史. 【筋温型脊椎手術の現状】 最小侵襲脊椎制動固定術 (MIS-PLIF/MIS-long fixation) の手術手技とその応用. 整・災外 2013; 56(3) : 243-50.
- 9) 宇高 潤, 福田紀男, 栗原 敏, 丸毛啓史. 【サルコペニア-筋研究の最前線-】 (Part1) 基礎 筋萎縮に伴うサルコペニアの質的变化. *Bone Joint Nerve* 2013; 3(1) : 33-8.
- 10) 齋藤 充, 木田吉城, 丸毛啓史. 生活習慣病と骨粗鬆症の接点糖尿病を中心に生活習慣病の骨組織 骨質への影響とその対応. *Osteopor Japan* 2013; 21(1) : 84-91.

III. 学会発表

- 1) 曾雌 茂, 井上 雄, 木田吉城, 牛久智加良, 橋本蔵人, 篠原 光, 篠原 恵, 丸毛啓史. 胸椎側弯症患者における術前・術中の椎体回旋および大動脈に位置変化. 第 41 回日本脊椎脊髄病学会. 久留米, 4 月.
- 2) 齋藤 充, 木田吉城, 丸毛啓史. バイオマーカーによる骨質評価. 第 85 回日本整形外科学会学術総会. 京都, 5 月.
- 3) 齋藤 充, 丸毛啓史. 加齢に伴う骨基質の老化と骨折リスク-骨基質の AGEs 化と酸化ストレス-. 第 12 回日本抗加齢医学会総会. 横浜, 6 月.
- 4) 齋藤 充, 丸毛啓史. 筋骨格系の老化とその制御について コホート研究およびヒト組織分析をもとにした骨脆弱化モデルの確立とそのピットフォール. 第 54 回日本老年医学会学術集会. 東京, 6 月.
- 5) Soshi S, Marumo K, Inoue T, Kida Y, Ushiku C, Shinohara A, Hashimoto K, Shinohara K. Vertebral rotation and position of the aorta in adolescent thoracic scoliosis: comparison of pre- and intra-operative CT scans. 19th International Meeting on Advanced Spine Techniques. Istanbul, July.
- 6) 齋藤 充, 丸毛啓史. 骨粗鬆症治療薬によるリモデリング調節を介した骨質への効果: ビスフォスフォネートとテリパラチド投与が骨の材質特性に与える影響. 第 30 回日本骨代謝学会学術集会. 東京, 7 月.
- 7) Chazono M, Soshi S, Inoue T, Kida Y, Tanaka T, Marumo K. Prognostic factors for curve progression in patients with idiopathic scoliosis by logistic regression analysis. Scoliosis Research Society 47th Annual Meeting & Course. Chicago, Sept.
- 8) Otani T, Kawaguchi Y, Fujii H, Ueno Y, Tamegai H, Kato T, Hayama T, Sugiyama H, Marumo K. Multi-lateral measures can prevent dislocation after posterior approach primary total hip arthroplasty. *Europe-*

- an Hip Society 10th Congress. Milano, Sept.
- 9) 川口泰彦, 大谷卓也, 藤井英紀, 上野 豊, 加藤 努, 羽山哲生, 丸毛啓史. 下肢押し出し訓練による股関節疾患の保存療法とリハビリテーション. 第 61 回東日本整形災害外科学会. 高崎, 9 月.
 - 10) 斎藤 充, 丸毛啓史. (シンポジウム: 生活習慣病と骨粗鬆症の接点: 糖尿病を中心に) 生活習慣病の骨組織: 骨質への影響とその対応. 第 14 回日本骨粗鬆症学会 骨ドック・健診分科会. 新潟, 9 月.
 - 11) 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤壮紀, 加藤基樹, 丸毛啓史. 肩鎖関節完全脱臼に対する治療法の検討. 第 39 回日本肩関節学会. 東京, 10 月.
 - 12) Ikeda R, Cha M, Kohan KJ, Zuo X, Ling JX, Gu JG. Assessment of chronic trigeminal neuropathic pain by the orofacial operant test in rats. *Neuroscience* 2012. New Orleans, Oct.
 - 13) Ushiku T, Soshi S, Inoue T, Nakamura Y, Kida Y, Shinohara A, Hashimoto K, Marumo K. Preoperative facet fluid correlates with cranial adjacent segment instability following posterior lumbar interbody fusion: a minimum two-year follow up. *North American Spine Society 27th Annual Meeting*. Dallas, Oct.
 - 14) 斎藤 充, 丸毛啓史. 骨形成最前線: 骨量・骨質同時改善薬としてのテリパラチドの作用. 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会. 名古屋, 10 月.
 - 15) 大谷卓也, 加藤 努, 川口泰彦, 藤井英紀, 上野 豊, 羽山哲生, 宇高 潤, 稲垣直哉, 丸毛啓史. 人工股関節再置換術の短期成績 - 大腿骨セメントレス再建と合併症対策のポイント -. 第 40 回日本関節病学会. 鹿児島, 11 月.
 - 16) 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, 石塚怜王, 篠原 恵, 丸毛啓史. PPS 刺入精度の検討 - 上位胸椎から骨盤まで -. 第 15 回日本内視鏡低侵襲脊椎外科学会. 神戸, 11 月.
 - 17) 杉山 肇, 羽山哲生, 戸野塚久紘. 思春期股関節疾患に対するスポーツ障害. 第 23 回日本小児整形外科学会学術集会. 福岡, 11 月.
 - 18) Kakuta A, Tanaka T, Chazono M, Kitasato S, Marumo K. Effects of microporous structure and local rhBMP-2 administration on bioresorption of beta-tricalcium phosphate and new bone formation. 59th ORS (Orthopedics and Rehabilitation Squadron). San Antonio, Jan.
 - 19) Tonotsuka H, Sugayama H, Takahashi N, Kawai N, Marumo K. Target range of motion at three months after rotator cuff repair and its effect on the final outcome. AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons) 2013 Annual Meeting. Chicago, Mar.
 - 20) 曾雌 茂, 井上 雄, 木田吉城, 牛久智加良, 橋本蔵人, 篠原 光, 石塚怜王, 丸毛啓史. 腰椎部脊柱変形に対する S2 alar iliac screw (S2AI screw) を用いた spino-pelvic fixation. 第 53 回関東整形災害外科学会. 宇都宮, 3 月.
- #### IV. 著 書
- 1) 丸毛啓史. 11 章: 運動器疾患 II. 主な疾病と診療変形性関節症: 総論. 北村 聖 (東京大学) 総編集. *臨床病態学* 3 巻. 第 2 版. 東京: ヌーヴェルヒコカワ, 2013. p.28-30.
 - 2) Tanaka T, Chazono M, Kitasato S, Kakuta A, Marumo K. Bone formation and osteoclastic resorption after implantation of B-tricalcium phosphate (B-TCP). In: Brown AJ, Walker JS, editors. *Osteoclasts: Morphology, functions and clinical implications*. New York: Nova Science Publishers, 2012. p.143-51.
 - 3) 杉山 肇. 第 10 章: 変形性股関節症における最近のトピックス. 勝又壮一監修. *変形性股関節症のリハビリテーション: 患者とセラピストのためのガイドブック*. 第 2 版. 東京: 医歯薬出版, 2012. p.107-12.
 - 4) 曾雌 茂. 第 2 部: 腰椎椎間板ヘルニア 手術療法 - ラブ法. 高橋 寛¹⁾, 遠藤健司 (東京医科大学), 渡辺航太 (慶應義塾大学), 江幡重人 (山梨大学), 種市洋 (獨協医科大学), 和田明人¹⁾ (東邦大学), 渡辺雅彦 (東海大学), 大島正史 (日本大学), 曾雌 茂, 川端茂徳 (東京医科歯科大学), 出沢 明 (帝京大学). *腰部脊柱管狭窄症・腰椎椎間板ヘルニア: 名医が語る最新・最良の治療*. 東京: 法研, 2013. p.128-39.
 - 5) 斎藤 充. Chapter 2: 骨粗鬆症の病態と治療 2. 骨折と骨強度 (3) 骨質と骨折. 大田博明 (国際医療福祉大学), 松本俊夫 (徳島大学) 編. *ファーマナビゲーター14: 活性型ビタミン D₃ 製剤*. 東京: メディカルレビュー社, 2012. p.114-9.
- #### 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. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 神経皮膚症候群に関する研究 平成 23 年度 総括・分担研究報告書 2012: 71-2.
 - 2) 杉山 肇. 整形外科 最新トピックス「インピンジメント症候群の病態と治療」- 股関節 Femoroacetabular Impingement -. 日整会広報室ニュース 2012: 88: 5.
 - 3) 曾雌 茂. 腰椎椎体間固定における PEEK cage の有用性 - チタン cage との比較 -. *Stryker Infos Spine Surgery* 2012; 4: 12-4.

- 4) 篠原 光. MANTIS spine system を用いた最小侵襲脊椎制動固定 (MIS_t) の多椎間への応用 - MIS-long fixation の手術手技と実際 -. Stryker Infos Spine Surgery 2012 ; 5 : 17-20.
- 5) 羽山哲生, 杉山 肇. Technique up-to-date : 股関節鏡視下手術. オルソタイムズ 2012 ; 6(4) : 3.

脳神経外科学講座

- 主任教授：阿部 俊昭 脊髓空洞症，脊椎脊髄疾患
 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
 准教授：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：赤崎 安晴 脳腫瘍
 講師：寺尾 亨 機能外科，脊椎脊髄疾患
 講師：石橋 敏寛 血管内治療

教育・研究概要

I. 脳血管障害

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。ラット脳塞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 10 年当院で診断された未破裂脳動脈瘤は 3,000 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 の調査を行っている。

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。2010 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の開発を試みている。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行っている。

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、他大学と共同研究が続けている。

V. 脊髄空洞症

我々の施設では年間 60 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. 空洞内容液の解析

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」

脳および脊椎・脊髄疾患の教育、研究を担う脳神経外科学講座では、早くから脊椎・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、教育にもおおいに生かされ、正確で新しい知識としてフィードバックされている。脊椎脊髄、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。さらに日進月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) Kato N, Prinz V, Finger T, Schomacher M, Onken J, Dengler J, Jakob W, Vajkoczy P. Multiple reimplantation technique for treatment of complex giant aneurysms of the middle cerebral artery: technical note. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 2013; 155(2): 261-9.
- 2) Kato N, Tanaka T, Suzuki Y, Sakamoto H, Arai T, Hasegawa Y, Abe T. Multistage indocyanine green videoangiography for the convexity dural arteriovenous fistula with angiographically occult pial fistula. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21(8): 918.e1-5.
- 3) Takahashi-Fujigasaki J, Matumoto M, Kan I, Oka H, Yasue M. Atypical teratoid/rhabdoid tumor with 26-year overall survival: Case report. *J Neurosurg Pediatr* 2012; 9(4): 400-5.
- 4) Tanaka T, Kato N, Aoki K, Nakamura A, Watanabe M, Tochigi S, Arai T, Hasegawa Y, Akiba N, Marushima H, Abe T. Combined unilateral hemilaminectomy and thoracoscopic resection of the dumbbell-shaped thoracic neurinoma: a case report. *Case Report Neurol Med* 2012; 2012: 517563.
- 5) Mori R, Joki T, Matsuwaki Y, Karagiozov K, Murayama Y, Abe T. Initial experience of real-time intraoperative C-arm computed-tomography-guided navigation surgery for pituitary tumors. *World Neurosurg* 2013; 79(2): 319-26.
- 6) Mori R, Inoshita N, Fujigasaki-Takahashi J, Joki T, Nishioka H, Abe T, Fujii T, Yamada S. Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas in 242 acromegaly patients: classification according to hormone production and cytokeratin distribution. *ISRN Endocrinology* 2013; 2013: 723432.
- 7) Nakano M, Tanaka T, Nakamura A, Watanabe M, Kato N, Arai T, Hasegawa Y, Akiba T, Marushima H, Kanetsuna Y, Abe T. Multiple pulmonary metastases following total removal of a bilateral parasagittal meningioma with complete occlusion of the superior sagittal sinus: report of a case. *Case Rep Neurol Med* 2012; 2012: 121470.
- 8) 寺尾 亨, 石井卓也, 川村大地, 大橋 聡, 斎藤江美子, 阿部俊昭, 谷 諭, 高橋浩一. 胸郭出口症候群の診断における内側前腕皮神経の電気生理学的評価の有効性についての検討. *Neurol Surg* 2012; 40(8): 685-94.
- 9) 高尾洋之, 山本 誠, 大塚 忍, 鈴木貴士, 増田俊輔, 村山雄一, 阿部俊昭. 【脳動脈瘤に対する新たな考え方】数値流体力学 (CFD) を用いた脳動脈瘤解析. *脳神経外ジャーナル* 2012; 21(4): 298-305.
- 10) 寺尾 亨, 石井卓也, 川村大地, 斎藤江美子, 谷 諭, 阿部俊昭. 【胸郭出口症候群 - その概念をめぐって】脳神経外科の立場における胸郭出口症候群の診断・治療の現状. *脊椎脊髄ジャーナル* 2012; 25(6): 623-30.
- 11) 常喜達裕, 大橋 聡, 森 良介, 坂井春男, 藤ヶ崎純子, 松島理士, 阿部俊昭. くも膜下出血で発症した膠芽腫の1例. *Neurol Surg* 2013; 41(1): 37-43.

II. 総 説

- 1) 高尾洋之. 医療現場における、スマートフォンやタブレット端末の必要性について. *Rad Fan* 2012; 10(別冊): 48-51.
- 2) 谷 諭. 脳震盪 スポーツに関わるスタッフに知ってもらいたい事. *日臨スポーツ医会誌* 2012; 20(2): 215-9.
- 3) 谷 諭. 【精神科臨床における「頭部外傷後遺症」の評価とマネジメント】スポーツによる頭部外傷と頭部外傷後遺症の特徴. *精神科治療* 2012; 27(3): 367-71.
- 4) 高尾洋之. スマートフォン遠隔画像診断治療補助システムとは. *日刊工業出版プロダクション編. ITソリューション企業総覧. 2012年度版. 東京: 日刊工業新聞社, 2012. p.57-60.*
- 5) 高尾洋之. 【他科からみた放射線科〜よりよい臨床

Way を目指して～】脳卒中診断治療と放射線科診断の重要性 医師不足の改善を目指す IT 医療. Rad Fan 2013; 11(4): 88-90.

- 6) 高尾洋之. 【何を選ぶ? 医用画像機器・放射線治療装置ガイド】MY BOOKMARK 私のお気に入り製品 遠隔画像診断・治療補助システムと画像保存通信システムの今後. Rad Fan 2012; 10(6): 52-4.
- 7) 高尾洋之. スマートフォンは臨床に使えるか (PART 2) 実証・医療現場への有効活用 脳神経外科における緊急脳卒中患者への対応策としての IT の可能性 i-Stroke におけるスマートフォンの有用性を含めて. 新医療 2012; 39(5): 145-9.

III. 学会発表

- 1) Kato N, Prinz V, Finger T, Schomacher M, Onken J, Dengler J, Jakob W, Vajkoczy P. Bleeding after surgery of a giant MCA aneurysm. 1st Study Group Meeting of the Giant Aneurysm Registry. Berlin, May.
- 2) 入江是明, 村山雄一, 柳澤 毅, 渡邊充祥, 長谷川 譲, 阿部俊昭. 脳血管撮影装置を用いた脳血液量評価 (Neuro PBV) の有用性の検討. 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会. 大阪, 10 月.
- 3) 寺尾 亨, 石井卓也, 大橋 聡, 谷 諭, 阿部俊昭. 難治性の神経筋疾患患者の腰痛に対する多種治療法を複合した今後の外科的治療方針. 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会. 大阪, 10 月.
- 4) Ohashi H, Ishoshima A, Nonaka Y, Karagiozov K, Abe T. Specifics of the surgical management of chiari 1 malformation in the pediatric age. Syringomyelia 2013 Conference. Sydney, Feb.
- 5) 見崎孝一, 村山雄一, 石橋敏寛, 結城一郎, 荒川秀樹, 高尾洋之, 梶原一輝, 西村健吾, 阿部俊昭. 内頸動脈-後交通動脈分岐部動脈瘤に対する血管内手術後の再発因子. 第 28 回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 仙台, 11 月.
- 6) 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. 悪性神経膠腫に対する樹状細胞とグリオーマ幹細胞の融合細胞を用いた免疫治療. 第 30 回日本脳腫瘍学会学術集会. 広島, 11 月.
- 7) Nishimura K, Mohamed A, Ishibashi T, Ebara M, Yuki I, Arakawa H, Irie K, Takao H, Kajiwara I, Masaki K, Murayama Y. A novel virtual stent software for the stent assisted coil embolization of brain aneurysm. International Stroke Conference 2013. Honolulu, Feb.
- 8) Yuki I, Fujimoto M, Takao H, Murayama Y, Vinela F. Immunohistochemical analysis of a ruptured basilar top aneurysm treated with coil embolization in 1990. International Stroke Conference 2013. Honolulu, Feb.
- 9) Kan I, Ishibashi T, Shibuya K, Kitagawa H, Kaioto N, Mirayama Y, Abe T. Novel imaging technique for evaluation of carotid stenosis using MRI with 3D fast-spin-eco. International Stroke Conference 2013. Honolulu, Feb.
- 10) Murayama Y, Ishibashi T, Takao H, Yuki I, Arakawa H, Irie K. Risk analysis of growth and rupture in unruptured intracranial aneurysms: single institutional cohort study. International Stroke Conference 2013. Honolulu, Feb.
- 11) 磯島 晃, 大橋洋輝, 栃木 悟, 長島弘泰, 谷 諭, 阿部俊昭. 外傷性脊髄空洞症に対する空洞-くも膜シヤント術. 第 27 回日本脊髄外科学会. 浦安, 6 月.
- 12) Tani S. Surgical strategies for multilevel cervical degenerative pathologies anterior of posterior? 4th Spine Cross Over Meeting. Hawaii, July.
- 13) 加藤正高, 池内 聡, 村山雄一, 阿部俊昭. 血管内治療 first 施設での未破裂中大脳動脈瘤における開頭手術の役割. 第 37 回日本脳卒中学会総会. 福岡, 4 月.
- 14) 阿部俊昭, 磯島 晃, コスタディン・カラギョゾフ, 大橋洋輝, 谷 諭. キアリ奇形を伴った脊髄空洞症に対する“Step up FMD”の術後成績. 第 27 回日本脊髄外科学会. 浦安, 6 月.
- 15) 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. 頸椎骨折: 外来歩行受診症例の検討. 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会. 大阪, 10 月.
- 16) 郭 樟吾, 藤津和彦, 畑岡峻介, 瓜生康浩, 谷野 慎, 岡田 富, 宮原広輔, 向原茂雄, 市川輝夫, 石井卓也. 当施設における聴神経腫瘍手術の治療戦略. 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会. 大阪, 10 月.
- 17) 荒川秀樹, 村山雄一, 石橋敏寛, 結城一郎, 荏原正幸, 入江是明, 見崎孝一, 梶原一輝, 西村健吾. 阿部俊昭. 塞栓術と放射線治療による脳動静脈奇形治療の成績. 第 28 回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 仙台, 11 月.
- 18) 梶原一輝, 村山雄一, 石橋敏寛, 荏原正幸, 結城一郎, 荒川秀樹, 入江是明, 見崎孝一, 高尾洋之, 西村健吾, 阿部俊昭. Enterprise VDR を用いた脳動脈瘤塞栓術の治療成績-血栓性・出血性合併症をより少なくするために-. 第 28 回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 仙台, 11 月.
- 19) 石井卓也, 寺尾 亨, 郭 樟吾, 藤津和彦, 市川輝夫, 大橋 聡, 阿部俊昭. 蝸牛神経活動電位を用いた術中蝸牛神経マッピング. 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会. 大阪, 10 月.
- 20) 石橋敏寛, 村山雄一, 荏原正幸, 結城一郎, 荒川秀

樹, 入江是明, 加藤正高, 高尾洋之, 梶原一輝, 西村健吾, 三崎孝一, 阿部俊昭. 頸動脈ステント留置術: 治療成績の検証. 第28回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 仙台, 11月.

V. その他

- 1) 谷 諭. 医療ルネッサンス: No.5331 スポーツと事故: 頭強打 急性硬膜下血腫に. 読売新聞 (朝刊). 2012.5.22.
- 2) 高尾洋之. 脳動脈瘤における数値流体力学解析 (Computational Fluid Dynamics: FD) . 13th International Seminar of Cerebrovascular Disease (ISCVD). 東京, 2月.
- 3) 府賀道康, 入江是明, 柳澤 毅, 川村大地, 栃木 悟, 田中俊英, 長谷川 譲, 村山雄一. 当院における脳血管内手術の現状. 第46回成医会柏支部例会. 柏, 7月.
- 4) 阿部俊昭. (教育講演) 脊髄空洞症の発生機序と外科的治療-650例の経験より. 第21回J・K・Wフォーラム. 東京, 4月.
- 5) 栃木 悟. (クリニカルセッション) Minimally invasive TLIF. 第21回J・K・Wフォーラム. 東京, 4月.

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: ニノ宮邦稔 顔面外傷, 口唇口蓋裂
准教授: 松浦愼太郎 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: 森 克哉 乳房再建, マイクロサージャリー

教育・研究概要

I. 頭蓋顎顔面外科

新鮮顔面骨折に対して, 麻酔科の協力のもとに可能な限り受診後24時間以内の手術を計画しておりその経験を日本頭蓋顎顔面外科学会で報告した。最短で1泊2日の入院の症例もあり, ダウンタイム短縮, 骨折の整復が容易なこと, 出血量の低減などの利点があった。受傷当日の骨折手術に対応すべく眼窩底骨折の再建材料としてチタンメッシュプレートを常備し広く利用している。頬骨骨折や眼窩底骨折の眼窩縁へのアプローチには結膜切開を導入しており, 日本頭蓋顎顔面外科学会で報告した。皮膚切開は5mm程度で合併症もなく手技も容易で患者の満足度も高い。今後は眼窩内側壁骨折の展開にも本法を応用していく。耳鼻咽喉科とのOpen septorhinoplastyの合同手術は50例に上り, 手術時間の短縮や, 積極的な鼻中隔前弯の治療が可能となったことから, その経験を日本顎顔面外科学会と国際形成外科学会(チリ)で報告した。新鮮顔面骨骨折の骨接合材料にHA含有吸収性プレートを使用しプレートの経時的变化を検討している。

II. 手外科

手外科専門医は8人在籍し, 各病院で手外科学会認定研修基幹または関連施設を更新した。国内では日本形成外科学会, 日本手外科学会, 日本形成外科学会東京地方会, 東日本手外科研究会, 日本創外固定・骨延長学会で, 国際学会は平成24年10月インドネシア・バリ島で開催された第9回Asian Pacific Federation of Societies for Surgery of the Hand (APFSSH)で発表し報告した。学内では附属病院および関連病院の作業療法士が主催する手外科勉強会が3回開催された。Jikei Hand Forum 2012は, 平成24年7月7日南講堂で開催され, 慈恵医大関

連病院の医師，作業療法士から 11 の演題が集まった。

本年度から関東地方の日手会会員を対象とした関東上肢先天異常症例検討会が企画され，平成 24 年 7 月 4 日，平成 25 年 1 月 16 日に本学講堂で開催され，他大学からも多くの参加者が集まり先天異常手治療について活発な討論がされた。

Ⅲ. 乳房再建

乳房再建は，有茎皮弁術，血管柄付遊離皮弁術，シリコンを用いた再建術など，患者本人と治療方針を協議しつつ，いずれの方法でも整容的満足が得られる結果を目標としている。平成 24 年度は本院および柏の症例を合わせ，広背筋皮弁 19 例，腹部皮弁 19 例，シリコンインプラント 20 例と合計 58 例であり，2010 年 8 月から始まったシリコンインプラント自費診療症例が増加した。本院で週 1 回の乳腺カンファレンスが開催され，チーム医療の構築を図っている。

症例リストを分院，関連病院ともに共有することで，乳癌のタイプや進行度，また Mastectomy に対する各術者の方法を検討し，日本乳癌学会，日本形成外科学会学術集会，成医会等で発表を行った。

Ⅳ. 頭頸部再建

当科の頭頸部再建手術数は，大学附属病院では日本で最大の施設の 1 つである。大きな特徴は，従来であれば，併存疾患（心筋梗塞，脳梗塞，腎不全など）により，放射線治療しか行えなかった症例に対し，画像診断後に各科と慎重に検討を行い，手術による治療が放射線治療より優れていると判断した場合は，積極的にマイクロサージャリーを用いた遊離皮弁を行っている。2011 年度に頭頸部再建を行った症例の併存疾患保有率は 50% であった。手術当日は集中治療室（ICU）に入るが，翌日一般病棟に帰室し，積極的に離床を促している。術後の創部感染は 8%，縫合不全は 2%，血栓による皮弁壊死合併症は 1.7% であった。残存変形に対する二次再建は自家組織移植だけでなく，必要に応じて人工物による再建も行っている。

Ⅴ. 下肢脈管疾患

1. 下肢静脈瘤

下肢静脈瘤は外観だけでなく，疲れやすさ，違和感などの自覚症状，色素沈着や潰瘍の発生など，多くの問題点を含んだ疾患である。治療は局所麻酔下に，弁機能を失った静脈系に対する高位結紮術と血

管硬化剤を血管内に注入する硬化療法を行う。術前の静脈造影検査とドップラー検査の結果により治療内容と入院期間を決定する。

2. 上肢・下肢リンパ浮腫

リハビリテーション科と協力し，作業療法士によるスキンケア，手動的リンパドレナージ，圧迫療法，圧迫下での運動療法などに加えて，必要に応じてリンパ管静脈吻合手術を行っている。

3. 糖尿病性足壊疽

患肢温存を原則として，個々の症例における治療計画を検討している。全身状態の改善，壊死組織の切除（デブリードマン）と陰圧閉鎖療法（VAC 療法）などの保存的治療により患肢温存の可能性を追求するとともに，血流観察システムやさまざまな画像診断結果を総合的に判断して治療方針を決定する。

Ⅵ. 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。血管病変に関しては，痔状血管腫に対する早期レーザー照射，毛細血管性血管奇形に対するパルス可変式新型ダイレーザーの治療結果を検討している。

Ⅶ. 赤外線サーモグラフィーを用いた研究

遊離皮弁手術時に赤外線サーモグラフィーにて皮弁表面の経時的温度変化，皮弁穿通枝の同定を中心に研究した。目的は術後合併症の軽減で，温度時間経時変化により，術後合併症は予期可能かどうかを考察している。皮弁穿通枝の位置がサーモグラフィーでどの程度正確に描写可能かを検討した。現在 100 例の遊離皮弁に対して計測した。術後合併症に関しては 1 時間値までの変化が重要であり，肉眼的に問題なくとも温度分布がまだらになる場合が後に皮弁血流障害を起こす事がわかった。結果は第 20，21 回日本形成外科学会基礎学術集会，第 38 回日本マイクロサージャリー学会で報告した。

Ⅷ. シミュレーションソフトを用いた研究

Simplant[®]（マテリアライズデンタル社）を使用した，健常者 CT データの分析を行っている。骨折の術前後評価や頭蓋顎顔面領域での先天異常の数値的評価で，3 次元 CT データの利用を標準化することを目標に，まず基準となる 3 次元での正中矢状平面を決定した。さらに，左右非対称の評価として，

顔面骨上の選択した計測点からの、正中矢状平面への距離と角度の計測を行い、健常者で比較を行った。この詳細は第21回日本形成外科学会基礎学術集会で発表した。並行して健常者のデータ収集を続けており、平均データの作成と、非対称の評価方法としての確立を目指して、今後も研究を継続して行っていく予定である。

〔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い、研究のレベルは着実に向上している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) ニノ宮邦稔, 内田 満. 口蓋裂単独例の合併先天異常. 口蓋裂学会誌 2012; 37(1): 33 - 6.
- 2) 寺尾保信, 田中誠兄, 谷口浩一郎, 内田育宏¹⁾, 大山定男¹⁾(¹⁾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.
- 3) 石田勝大, 牧野陽二郎, 富田祥一, 吉田麻理子, 西村礼司, 内田 満. 80歳以上の頭頸部癌喉頭温存再建手術の成績. 日形会誌 2012; 32(9): 637-44.
- 4) 酒井新介, 野嶋公博, 内田 満. 高齢者における鼻唇溝反転皮弁による鼻翼全層再建の有用性の検討. 日頭頸顔会誌 2012; 28(4): 147-54.
- 5) ニノ宮邦稔, 朴 寿恵, 三宅啓介, 波田野智架, 内田 満, 野嶋公博. 【陥入爪治療のこだわり】陥入爪の手術的治療における細部へのこだわり. 創傷 2012; 3(4): 154-9.
- 6) 松浦慎太郎, 曾我まゆ子, 林 淳也, 宮脇剛司, 内田 満. イリザロフミニ創外固定器を用いた手指関節拘縮の治療経験. 日創外固定骨延長会誌 2013; 24: 67-71.
- 7) 石田勝大. 後期高齢者における再建を要する頭頸部癌の手術成績. 都耳鼻会報 2013; 140: 56-60.
- 8) 岸 陽子, 増澤源造, 内田 満. 絞扼輪症候群: 特に罹患指数と表現型について. 日手外科会誌 2012; 28(6): 667-71.
- 9) 寺尾保信. 【乳癌診療 Update - 最新診療コンセンサス 2012】最新治療コンセンサス 【外科・放射線治療】乳房再建の適応と選択 根治と QOL の両立のために. 医のあゆみ 2012; 242(1): 86-91.

II. 総 説

- 1) 内田 満. 専門医取得に必要な形成外科手技 口頭試問への対策 小趾列多合趾症. 形成外科 2012; 55(6): 637-43.
- 2) 松浦慎太郎, 内田 満. 【手指再建の局所皮弁 - 適応と私の工夫 -】 Volar advancement flap による母指の指尖部・指腹部再建. 形成外科 2012; 55(6): 597-604.
- 3) 松浦慎太郎, 内田 満. 【研修医・外科系医師が知っておくべき形成外科の基本知識と手技】新鮮外傷・熱傷治療の理論と実際 四肢開放骨折. 形成外科 2012; 55(増刊): S230-6.
- 4) 松浦慎太郎. 【糖尿病の骨・筋・結合組織疾患 - 骨とメタボとロコモと代謝 -】 糖尿病患者にみられる Dupuytren 拘縮, 狭窄性屈指腱鞘炎, 手根管症候群の診断と治療. プラクティス 2012; 29(6): 651-7.
- 5) 林 淳也. 【形成外科における MDCT の応用】 下肢静脈瘤への MDCT の応用. PEPARS 2013; 73: 73-8.
- 6) 林 淳也, 内田 満. 【実践的局所麻酔 - 私のコツ -】 下肢静脈瘤治療の局所麻酔のコツ. PEPARS 2012; 72: 72-6.
- 7) 福本恵三, 加家壁正知 (埼玉手外科研究所). 【実践的局所麻酔 - 私のコツ -】 手外科手術における局所麻酔のコツ. PEPARS 2012; 72: 48-52.

III. 学会発表

- 1) Uchida M, Kato M, Omata M, Matsuura S. Technical points to avoid sequelae of surgical reconstruction of thumb duplication. 9th Congress of Asian Pacific Federation of Societies for Surgery of the Hand. Bali, Oct.
- 2) Kato M, Omata M, Matsuura S, Uchida M. Treatment of fractures in the hand by Ilizarov type external mini-fixators. 9th Congress of Asian Pacific Federation of Societies for Surgery of the Hand. Bali, Oct.
- 3) Omata M, Kato M, Matsuura S, Uchida M. Treatment of hand deformities by Ilizarov type external mini-fixator. 9th Congress of Asian Pacific Federation of Societies for Surgery of the Hand. Bali, Oct.
- 4) Matsuura M, Omata M, Kato M, Uchida M. Simultaneous reconstruction of opposition by EIP tendon transfer in carpal tunnel syndrome. 9th Congress of Asian Pacific Federation of Societies for Surgery of the Hand. Bali, Oct.
- 5) Uchida M, Matsuura S, Miyawaki T, Ishida K. Usefulness of external mini-fixator for treatment of difficult conditions in hand surgery. 17th IPRAS (International Confederation for Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery) World Congress. Santiago, Feb.

- 6) Miyawaki T, Kato M, Fujimoto M, Uchida M. Correction of the deviated Japanese nose –review of our experience in rhinoplasty–. 17th IPRAS (International Confederation for Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery) World Congress. Santiago, Feb.
- 7) Hayashi J, Mori K, Matsuura S, Uchida M. Diagnostic significance of three-dimensional non-contrast-enhanced computed tomography in the treatment of lower limb varicose veins. 第11回日韓形成外科学会. 淡路, 5月.
- 8) Mori K, Nojima K, Fujimoto M, Miyawaki T, Uchida M. Breast reconstruction in multidisciplinary treatment for breast cancer patient. 第11回日韓形成外科学会. 淡路, 5月.
- 9) 石田勝大, 牧野陽二郎, 長岡麻理子, 谷口浩一郎, 松浦愼太郎, 内田 満. 赤外線サーモグラフィによる皮弁エネルギー分布の観察. 第21回日本形成外科学会基礎学術集会. 猪苗代町, 10月.
- 10) 藤本雅史, 宮脇剛司, 牧 昌利, 森 克哉, 莊司 弘, 内田 満, 宮下 渉¹⁾, 小森 成¹⁾(¹⁾日本医科歯科大学). 画像解析ソフトによる3Dセファログラム解析第2報. 第21回日本形成外科学会基礎学術集会. 猪苗代町, 10月.
- 11) 寺尾保信, 三橋敏雄¹⁾, 晝間 清¹⁾, 留守卓也¹⁾, 内田育宏¹⁾, 大山定男¹⁾, 富田祥一¹⁾(¹⁾がん・感染症センター都立駒込病院). 舌再建後の長期的変化. 第36回日本頭頸部癌学会. 松江, 6月.
- 12) 石田勝大, 牧野陽二郎, 谷口浩一郎, 長岡麻理子, 濱 孝憲, 青木謙祐, 清野洋一, 松浦愼太郎, 加藤孝邦, 内田 満. 後期高齢者の頭頸部遊離皮弁再建の検討. 第39回日本マイクロサージャリー学会学術集会. 北九州, 12月.
- 13) 松浦愼太郎, 西村礼司, 曾我まゆ子, 内田 満. Ilizarov mini-fixator を用いた手指関節拘縮の治療. 第55回日本形成外科学会総会・学術集会. 東京, 4月.
- 14) 宮脇剛司, 加藤真由佳, 藤本雅史, 莊司 弘, 中原麻理, 森 克哉, 林 淳也, 内田 満. 斜鼻変形の治療経験. 第55回日本形成外科学会総会・学術集会. 東京, 4月.
- 15) 野嶋公博, 木下智樹, 森 克哉, 武山 浩, 内田 満. 乳房一期再建術後における胸部皮膚合併症の検討. 第55回日本形成外科学会総会・学術集会. 東京, 4月.
- 16) 森 克哉, 野嶋公博, 藤本雅史, 宮脇剛司, 内田 満. 当院における乳がんに対する集学的治療の試み. 第55回日本形成外科学会総会・学術集会. 東京, 4月.
- 17) 牧野陽二郎, 石田勝大, 濱 孝憲, 長岡真人, 岡野晋, 青木謙祐, 清野洋一, 内田 満, 加藤孝邦. 頭頸部癌手術における POSSUM を用いたリスク評価の検討. 第36回日本頭頸部癌学会. 松江, 6月.
- 18) 谷口浩一郎, 寺尾保信, 富田祥一. 腹直筋皮弁による乳房再建 –乳房形態と欠損範囲からみた皮弁の配置–. 第20回日本乳癌学会学術総会. 熊本, 6月.
- 19) 石川未来, 松浦愼太郎, 塩崎正崇, 三宅啓介, 酒井新介, 野嶋公博, 内田 満. 末節骨短縮症に対し仮骨延長術を行った1例. Jikei Hand Forum 2012. 東京, 7月.
- 20) 余川陽子, 石川未来, 富田祥一, 三宅啓介, 酒井新介, 野嶋公博, 金網友木子, 内田 満. 関節リウマチ患者に発生した皮膚潰瘍を伴う下顎骨骨髄と腋窩MTX関連リンパ増殖性疾患の一例. 日本形成外科学会第270回東京地方会. 東京, 7月.

V. その他

- 1) 内田崇之, 牧 昌利, 増澤源造, 内田 満. 耳下腺に発生した筋上皮腫の1例. 形成外科 2012; 55(4): 427-32.
- 2) 西村礼司, 宮脇剛司, 内田 満. 経過観察により改善を認めた石灰化頭血腫の1例. 日形会誌 2012; 32(6): 395-400.
- 3) 三宅啓介, ニノ宮邦稔, 波田野智架, 小俣美香子. 橈骨遠位端骨折ロッキングプレート固定術後に長母指屈筋腱断裂を生じた1例. 日形会誌 2012; 32(8): 589-94.
- 4) 田口健介, 吉澤いづみ, 松浦愼太郎, 安保雅博. 発症より20年以上が経過した重度関節変形を伴う上肢痙縮2症例に対する, 外科的治療, ボツリヌス毒素注射, 作業療法の複合的治療の経験. 慈恵医大誌 2013; 128(2): 83-8.

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：	儀武 路雄	虚血性心疾患の外科
講師：	長沼 宏邦	大動脈外科・虚血性心疾患の外科

教育・研究概要

I. 小児心臓外科手術に関する研究

1. 小児心筋保護法に伴う心筋障害の機序と術中心筋保護法の再検討

近年の小児心臓手術成績の向上における開心術における心筋保護技術の多大なる貢献は論を待たないが、現在の Golden standard である Blood Cardioplegia 血液心筋保護法の保護効果には限界があり、本法の使用下における心筋障害の機序の解明とさらなる心筋保護法の改良が必須である。

1) 臨床的心筋保護法における心筋障害の定量的評価

術中心筋障害に対する血液生化学的定量的評価の確立を目的に、術前に Informed consent が得られた小児開心術症例（乳児期心室中隔欠損症閉鎖術症例）を対象に、心停止前・心筋保護液注入時、Terminal Warm blood cardioplegia 注入時、および大動脈遮断解除後の冠静脈洞灌流血と動脈血の Troponine T, FABP および活性酸素マーカー I-isoprostanol 濃度を測定し、動静脈較差を算出した。本指標は心停止時間および心筋保護法との関連、相関を示し臨床的心筋保護法における心筋障害の定量的評価として有用であることが示唆された。さらに今後本マーカーを使用して新たな心筋保護戦略の導入による心筋障害軽減、心機能改善効果を検討する。

2) Postconditioning および Remote Per/Post conditioning の有用性に関する実験的研究

2003年 Zhi-Qing Zhao, J. Vinten-Johansen らによって提唱された ischemic postconditioning は冠動脈閉塞モデルにおいて組織壊死減少効果を発揮するが、人工心肺を用いた開心術後の虚血再灌流障害にもたらす効果に関する報告は少ない。人工心肺による体外循環、大動脈遮断を用いたブタ 90分虚血モデルにおいて、各種 conditioning: Postconditioning および Remote Per/Post conditioning を再灌流直前～後5分に施行しその心機能、生化学的心筋障害軽減効果を検討した。この結果、虚血性 postconditioning の心筋障害軽減効果が確認され、これまで認識されてこなかった心機能改善効果も認められた。さらに現在、Terminal warm cardioplegia と postconditioning との組み合わせあるいは他臓器の ischemia/reperfusion いわゆる Remote Per/Post conditioning による心筋保護効果の検討を行っている。

2. 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 Fontan 待機期間中に複数回カテーテル検査を施行した症例を対象に、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。Glenn 術後 Fontan 待機期間中に複数回カテーテル検査を施行した 18 例のうち、肺血管拡張薬を投与した 8 例（シルデナフィル 2 例、ボセンタン 3 例、併用 3 例）と投与していない 10 例の 2 群間において肺血管要因 (PAI, PAP, Rp) の経時的推移 (Glenn 術後 3 ヶ月以内 (3m), 6 ヶ月以上 12 ヶ月未満 (6m), 12 ヶ月以上 (12m) の 3 期間) を比較検討した。この結果 Glenn 術直後 PAP, Rp, PAI は薬剤使用

群において PAP と Rp が 6 m および 12 m で、3 m に比して有意な低下を認めただけで非使用群ではすべての項目で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 PAP および Rp を低下させた。このことから high risk Fontan 症例における肺血管拡張薬の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

Fontan 循環確立後遠隔期の抗凝固療法の緩和については、未だその指標となる明確な基準が確立しておらず議論の多いところではあるが、当施設では Fontan 術後の凝固・線溶系機能を遠隔期にわたり評価し、それを一つの指標として抗凝固療法の緩和を行ってきた。今回 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る。

3. MDCT を用いた Total pulmonary vascular volume の計測

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先天性心疾患の手術治療において、Nakata index は肺血管の発育状況を推察する簡便で有用な方法である。しかし、Nakata index が小さな症例でも良好な Fontan が可能である例もしばしば経験し、この方法が必ずしも肺血管全体の大きさを反映していないことも推測される。

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。今までの検討では TPVV は身長に良く相関し、 $\ln [TPVV] = 2.7978 [\text{body length (m)}] + 1.2637$ ($r = 0.98$)、と標準化が可能なる事を示した。さらに正常群の TPVV を TLV で除し、%TPVV を求める方法による肺血管床の定量的測定方法の再検討を行った。さらに、この方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。

正常群 17 例 (平均 $BSA 1.18 \pm 0.53 \text{ m}^2$, $PAI 319 \pm 62.6$) および左右短絡疾患群 (LR 群) 5 例 (ASD 4 例, 三心房心 + 単心房 1 例) ($PAI 364.2 \pm 182.0$) について %TPVV を求め、Qp/Qs と %TPVV、従来の TPVV の Z score との相関を検討した。正常群の %TPVV は $11.9 \pm 2.7\%$ であった。また、身長、体表面積と %TPVV の相関はなく ($R = 0.21, 0.15$)、%TPVV は体格に関係なく用いる事が出来る指標である事が示された。一方、LR 群の %TPVV とカテーテル検査上 Qp/Qs は $\%TPVV = 7.5754 [Qp/Qs] + 0.0728$ ($R = 0.98$) 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。

この結果、肺血管床の大きさは、%TPVV は体格によらず、%TPVV で標準化が可能であった。また、LR 群において、肺血流が多いほど %TPVV は高値となる事が示された。この方法は従来の方法と同様に正確な方法であると考えられた。

II. 成人心臓外科手術に関する研究

1. 高齢者 (80 歳以上) 大動脈弁狭窄症の治療戦略：TAVI 導入をふまえて

大動脈弁狭窄症に対して外科治療を施行しないと予後不良であるが、高齢者重症 AS 症例は増加傾向にある。近年の当科の手術では現行の TAVI 適応とされる高齢者 high risk 症例はおおよそ 10% であった。このような重症例に対する手術成績はいまのところ概ね良好であると思われ人工心肺使用の明らかな禁忌症例も無く、周術期脳合併症は認めなかった。現状では外科治療は満足いく成績がえられており適応症例については年齢、重症度以外の要素も加味する必要があると考えられた。

2. 変性僧帽弁閉鎖不全症に対する病態からみた術式選択：Barlow 病から Fibroelastic deficiency

僧帽弁変性疾患は病態を Barlow 病から fibroelastic deficiency (FED)、中間型の不完全型に分類し治療戦略をたてることが重要視される。手術方針は、基本的に FED では前尖逸脱では三角切除、clear zone にはできるだけ切り込まず広範逸脱では人工腱索再建併用。後尖逸脱では三角切除を基本とし縫い代を充分とり単結紮縫合、健常腱索間の病的逸脱部はできる限り切除するが弁輪ストレス軽減のため弁輪には切り込まない。交連部逸脱は、小範囲で edge to edge、弁輪部分に及ぶ広範囲症例では切除、縫合を併用。リングは flexible -saddle ring、後尖

の高さによっては partial ring も考慮する。サイズは前尖面積と前後線維三角間の距離を参考に決定する。全症例のおよそ 80% が FED と考えられ、FED では矩形、三角切除のみで弁高が十分に低くなり sliding technique が必要となることはほとんどなかった。Barlow 病など前尖病変を含む症例に再手術が多い傾向にあり、さらなる工夫が必要であるが病的逸脱部を可及的に切除することは再発予防に有利と考えられる。

3. Heart team - 理想的 ICU 体制の構築と早期リハビリテーションの導入よりなる HD 冠動脈患者における周術期 Heart team 医療

当科 CABG における慢性透析 (HD) 患者は糖尿病性腎不全が 80% を占める中、2007 年 5.1, 2008 年 7.7, 2009 年 21.1, 2010 年 20.8% と増加している。HD 患者の手術リスクと合併症発生率が高いのは知られているが、理想的 ICU 構築、早期リハビリの導入など周術期 Heart team による総合的管理体制によりその治療効果を確実にあげている。基本方針決定は当科で行うが、毎朝全患者の検討を ICU チームとで行い方針を確認する。必要と思われる関連科も適宜参加し的確かつ迅速な判断がされている。検討会の後、ICU チームは独自にベッドサイド回診を 1 日 2 回行っている。ICU での治療を濃厚に行う事により退室後の一般病棟の負担が軽減されている。CABG 患者の重症・複雑化にも関わらず、当院の多種専門分野医からなる ICU 体制の構築は十分な効果をもたらしている。

4. 動脈瘤手術—弓部大動脈瘤手術における脳合併症の予防の検討

弓部置換術では上行大動脈の性状が造影 CT・術中エコー上その性状が良好であれば上行送血、不良の場合は右腋窩動脈送血を第 1 選択としている。しかし、それだけでは脳梗塞合併率が高く、予め逆行性心筋保護用カテーテルを上大静脈より頭側へ挿入し、循環停止後に occlusion し、心筋保護注入装置で約 300ml/min 送血を開始、逆行性脳還流 (RCP) 下に十分な backflow を確認してから選択的順行性脳還流用 (SCP) カテーテルを 3 分枝に挿入し空気塞栓、debris による脳梗塞を予防している。SCP における cannulation では backflow がある状況で行うことは脳合併症予防に重要であった。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。

5. 開心術後感染対策—開心術後感染対策と正中創感染における新たな問題点と対策

当科の開心術における糖尿病合併率は、2008 年

41.1, 2009 年 35.8, 2010 年 41.1, 2011 年 34.5% と高値を示している。さらに透析症例比率も各年、5.4, 12.4, 11.6, 9.9% と高率化しており、易感染性症例が多いと言える。SSI 発生は患者のみならず病院にとっても大きな負担である。当科では SSI (Surgical site infection) 基本対策として a. 入院前鼻腔, b. 術前シャワー浴, c. 手術室での剃毛, d. 術野消毒: ベンクロジドアルコールにて前消毒+イソジン消毒, e. 抗生剤: CEZ, 術当日は術直前及び 3 時間ごと、術後第 4 病日で終了。f. 術中 3 時間ごとの手袋交換と 2 重手袋の一部併用, g. 閉創時、十分な洗浄とモノフィラメント吸収糸による単結紮の多用, h. 持続的インスリン投与による血糖コントロール, i. ICU での感染対策・菌科口腔ケアチームの回診, j. 理学療法士指導による早期の術後リハビリテーション開始等を行ってきた。このような様々な対策により、減少傾向にあると思われていた縦隔炎であるが、新たな傾向として、胸骨・皮膚所見に乏しく、発熱後の CT 検査で縦隔炎が診断されること、または退院時には明らかな創部の問題はなく、退院後に発症することなど共通の傾向としては一人暮らし、糖尿病を含め病識の極めて乏しい患者であり、退院後の指導が問題となっている。このような患者群に対し術前は、監視培養の強化 (臍培養追加)、切開予定部位のケアの見直し (シャワー・洗浄方法)、術後に関しては、回診時手指衛生の再度徹底、患者自身による創部管理の指導等の対策を徹底的に行い、その改善に効果をあげている。

「点検・評価」

教育: 臨床実習は手術室での見学を中心に行っており、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。一昨年より、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。本年は J&J の実験・研究施設を利用しての大動物での手術経験を行い、有益であったことから来年度よりさらに充実したものを考えていく方針である。研修医 2 名、選択実習生は本学より 1 名、海外より 2 名を受け入れた。

研究: 学位取得を目的に継続的に大型動物を用いた心筋保護を目的とした研究が一貫として行われており、学位論文の形で成果を収めている。

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。専門医を取得後の新技術習得へのモチベーション向上を望みたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Matsumura Y, Kawahito K, Nakamura K, Hashimoto K. Congenitally corrected transposition of the great arteries with coexisting aortic valve stenosis in a 77-year-old woman. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43(2) : 441.
- 2) Kawada N, Sakamoto Y, Nagahori R, Yoshitake M, Naganuma H, Inoue T, Shinohara G, Hashimoto K. Technique of managing periprosthetic leakage due to mitral prosthetic valve endocarditis : report of a case. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 60(12) : 837-9.
- 3) Zhou W, Ko Y, Benharash P, Yamakawa K, Patel S, Ajjola OA, Mahajan A. Cardioprotection of electroacupuncture against myocardial ischemia-reperfusion injury by modulation of cardiac norepinephrine release. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302(9) : H1818-25.
- 4) Allen BS, Ko Y, Buckberg GD, Tan Z. Studies of isolated global brain ischemia : II. Controlled reperfusion provides complete neurologic recovery following 30 min of warm ischemia - the importance of perfusion pressure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41(5) : 1147-54.
- 5) Allen BS, Ko Y, Buckberg GD, Sakhai S, Tan Z. Studies of isolated global brain ischaemia : I. A new large animal model of global brain ischaemia and its baseline perfusion studies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41(5) : 1138-46.
- 6) Allen BS, Ko Y, Buckberg GD, Tan Z. Studies of isolated global brain ischaemia : III. Influence of pulsatile flow during cerebral perfusion and its link to consistent full neurological recovery with controlled reperfusion following 30 min of global brain ischaemia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41(5) : 1155-63.
- 7) 坂本吉正, 儀武路雄, 松村洋高, 山城理仁, 山本裕介, 橋本和弘. 【弁形成術の工夫と手術成績】粘液変性僧帽弁閉鎖不全症に対する弁形成術 弁尖切除の早期・遠隔成績の検討. *胸部外科* 2012; 65(4) : 280-6.
- 8) 坂本吉正, 儀武路雄, 松村洋高, 山城理仁, 山本裕介, 田中 圭, 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と手術成績の検討. *心臓* 2013; 45(1) : 33-8.
- 9) 野村耕司, 阿部貴行, 黄 義浩. 頸部大動脈弓症の1ヵ月児に対する手術経験. *日心臓血管外会誌* 2012; 41(3) : 128-31.
- 10) 野村耕司, 阿部貴行, 黄 義浩, 中村 讓. 完全大血管転位症(Planche分類II型)に対するAubert変法の1例. *胸部外科* 2012; 65(12) : 1081-4.

- 11) 宇野吉雅, 森田紀代造, 山城理仁, 木ノ内勝士, 山本裕介, 成瀬 瞳, 橋本和弘. Single papillary muscle形態を呈した完全型房室中隔欠損症の1例. *日小児循環器会誌* 2012; 28(6) : 315-9.
- 12) 黄 義浩, 野村耕司, 阿部貴行, 保科俊之, 中村 讓. 特異な左冠動脈走行を伴う左冠動脈肺動脈起始症の1治験例. *日心臓血管外会誌* 2012; 41(5) : 253-6.

II. 総 説

- 1) Morita K. Invited commentary : surgical reoxygenation injury in myocardium of patients with cyanosis : how is it clinically important? *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2012; 3(3) : 317-20.
- 2) Morita K. Surgical reoxygenation injury of the myocardium in cyanotic patients : clinical relevance and therapeutic strategies by normoxic management during cardiopulmonary bypass. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 60(9) : 549-56.
- 3) Sakamoto Y. Mitral valve mobility. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 18(5) : 409-11.
- 4) 橋本和弘. 【日本の心臓・大血管外科レベルは欧米を超えているか?】弁膜症. *日外会誌* 2012; 113(3) : 278-82.
- 5) 森田紀代造, 上園晶一, 久米村正輝, 安藤理香. 心臓手術の実際 外科医が語る術式, 麻酔科医が語る心臓麻酔, 臨床工学技士が語る体外循環法(第25回) Ross手術と体外循環法 東京慈恵会医科大学附属病院. *Clin Eng* 2012; 23(6) : 557-68.
- 6) 森田紀代造. 小児心筋保護法の現況と新たな展開. *日小児循環器会誌* 2012; 28(3) : 157-67.
- 7) 野村耕司, 濱屋和泉, 古山義明. 心臓手術の実際 外科医が語る術式, 麻酔科医が語る心臓麻酔, 臨床工学技士が語る体外循環法(第29回) 両大血管右室起始症修復術と体外循環法 埼玉県立小児医療センター. *Clin Eng* 2012; 23(10) : 974-83.

III. 学会発表

- 1) 森田紀代造. (The Mark V Braimbridge Symposium) Never-ending challenges against myocardial ischemia-reperfusion injury during open heart surgery : from Los Angeles to the world. 第42回日本心臓血管外科学会学術総会. 秋田, 4月.
- 2) 坂本吉正, 儀武路雄, 松村洋高, 山城理仁, 山本裕介, 橋本和弘. (シンポジウム4 : 高齢者の大動脈弁置換術(patient-prosthesis mismatchはどこまで許されるのか)) 高齢者の大動脈弁置換術(patient-prosthesis mismatchはどこまで許されるのか). 第42回日本心臓血管外科学会学術総会. 秋田, 4月.
- 3) 田口真吾, 蜂谷 貴, 小野口勝久, 花井 信, 山崎

- 真敬, 篠原 玄, 木ノ内勝士, 橋本和弘. (ランチョンシンポジウム: 各種人工弁の中期および遠隔成績と今後の展望) CEP 牛心嚢膜弁による大動脈弁置換術後の中長期遠隔成績と PPM からみた今後の展望. 第 42 回日本心臓血管外科学会学術総会. 秋田, 4 月.
- 4) 木ノ内勝士, 森田紀代造, 宇野吉雅, 成瀬 瞳, 橋本和弘. (ハイブリッドポスター 1: 先天性 1) Fontan 循環の遠隔期血行動態推移の検討. 第 42 回日本心臓血管外科学会学術総会. 秋田, 4 月.
- 5) 花井 信, 蜂谷 貴, 小野口勝久, 田口真吾, 山口真敬, 篠原 玄. (一般演題 (口演) 17: EVAR 3) 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エンドリークの検討. 第 40 回日本心臓血管外科学会学術総会. 長野, 5 月.
- 6) 野村耕司, 黄 義浩, 阿部貴行, 保科俊之, 中村 譲, 小川 潔, 星野健司, 菱谷 隆, 菅本健司, 齋藤千徳, 森 拓磨. 動脈スイッチ術後の肺動脈分岐部狭窄に関する検討. 第 48 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 京都, 7 月.
- 7) 黄 義浩, 野村耕司, 阿部貴行, 保科俊之, 中村 譲. 学童期以降に外科治療を施行した大動脈縮窄症の検討. 第 48 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 京都, 7 月.
- 8) 儀武路雄, 坂本吉正, 長堀隆一, 松村洋高, 山城理仁, 山本裕介, 成瀬 瞳, 橋本和弘. (特別企画 1: 冠動脈外科におけるチーム医療の重要性) 理想的 ICU 体制の構築と早期リハビリテーションの導入よりなる HD 冠動脈患者における周術期チーム医療. 第 17 回日本冠動脈外科学会学術大会. 東京, 7 月.
- 9) 橋本和弘. 心臓血管外科に関連する専門医制度の現状と将来. 第 65 回日本胸部外科学会定期学術集会. 福岡, 10 月.
- 10) 坂本吉正, 儀武路雄, 松村洋高, 木ノ内勝士, 成瀬瞳, 中尾充貴, 橋本和弘. 高度石灰化上行大動脈をとまなうハイリスク大動脈弁狭窄症に対する手術. 第 65 回日本胸部外科学会定期学術集会. 福岡, 10 月.
- 11) 長堀隆一, 橋本和弘, 森田紀代造, 坂本吉正, 儀武路雄, 松村洋高, 黄 義浩, 木ノ内勝士, 阿部貴行, 成瀬 瞳, 中尾充貴. 心臓外科における診療報酬改定のピットホール. 第 65 回日本胸部外科学会定期学術集会. 福岡, 10 月.
- 12) 儀武路雄, 坂本吉正, 長堀隆一, 松村洋高, 木ノ内勝士, 成瀬 瞳, 中尾充貴, 橋本和弘. 心臓外科における最新の周術期管理 - ICU チーム体制の構築 -. 第 65 回日本胸部外科学会定期学術集会. 福岡, 10 月.
- 13) 木ノ内勝士, 坂本吉正, 中尾充貴, 成瀬 瞳, 松村洋高, 儀武路雄, 長堀隆一, 橋本和弘. 近年における当院の弁膜症再手術の傾向. 第 65 回日本胸部外科学会定期学術集会. 福岡, 10 月.
- 14) 橋本和弘. (Recent topics in valvular heart disease in diagnosis, surgery and prosthesis) Trend of heart valve disease in Japan. Japanese Society for Heart Valve Disease 2012 (第 3 回日本心臓弁膜症学会). 東京, 11 月.
- 15) 坂本吉正, 儀武路雄, 松村洋高, 木ノ内勝士, 中尾充貴, 長堀隆一, 橋本和弘. Recent aortic prosthesis-patient mismatch in Japan. Japanese Society for Heart Valve Disease 2012 (第 3 回日本心臓弁膜症学会). 東京, 11 月.
- 16) 坂本吉正, 儀武路雄, 松村洋高, 木ノ内勝士, 成瀬瞳, 中尾充貴, 橋本和弘. 高齢者 (80 歳以上) 大動脈弁狭窄症のリスク評価と手術成績. 第 43 回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京, 2 月.
- 17) 坂本吉正, 長堀隆一, 儀武路雄, 松村洋高, 木ノ内勝士, 成瀬 瞳, 中尾充貴, 橋本和弘. 病態, 病変部位からみた術式の選択と標準化の是非. 第 43 回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京, 2 月.
- 18) 儀武路雄, 坂本吉正, 長堀隆一, 松村洋高, 木ノ内勝士, 成瀬 瞳, 中尾充貴, 橋本和弘. 当院における開心術後感染対策と正中創感染における新たな問題点. 第 43 回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京, 2 月.
- 19) 松村洋高, 儀武路雄, 木ノ内勝士, 成瀬 瞳, 中尾充貴, 坂本吉正, 橋本和弘. 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. 第 43 回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京, 2 月.
- 20) 橋本和弘. 心臓血管外科専門医認定機構の目指すもの: 専門医, 指導医, 修練医. 第 43 回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京, 2 月.

IV. 著 書

- 1) 橋本和弘. 第 3 章: 心臓弁膜症 心臓弁膜症. 黒澤博身 (榊原サピアタワークリニック) 総監修. 全部見えるスーパービジュアル循環器疾患. 東京: 成美堂出版, 2012. p.116-7.
- 2) 森田紀代造. 第 2 章: 先天性疾患 先天性心疾患 (CHD), 房室中隔欠損症 (AVSD). 黒澤博身 (榊原サピアタワークリニック) 総監修. 全部見えるスーパービジュアル循環器疾患. 東京: 成美堂出版, 2012. p.70-3, 92-5.
- 3) 坂本吉正, 岡本靖久, 安藤理香. 第 2 章: 成人の症例 弁疾患: 僧房弁 II-2. 僧帽弁形成術と体外循環法 - 東京慈恵会医科大学附属病院 -. 許 俊鋭¹⁾, 山田芳嗣¹⁾ (東京大学), 百瀬直樹 (自治医科大学) 監修. 心臓手術の実際: Part2. 東京: 学研メディカル秀潤社, 2013. p.44-53.
- 4) 野村耕司. 第 2 章: 先天性疾患 ファロー四徴症 (TOF), 完全大血管転位症. 全部見えるスーパービ

ジュアル循環器疾患. 東京：成美堂出版, 2012. p.88-91, 96-101.

- 5) 川田典靖, 橋本和弘, 第2部：疾患別の病態・術式・管理のポイント 1章：弁膜疾患の病態・術式・管理のポイント 大動脈弁疾患の病態生理. 西田 博 (東京女子医科大学) 監修, 疾患別ナースのための心臓大血管手術：周術期管理のポイント (ハートナーシング 2012年春季増刊). 大阪：メディカ出版, 2012. p.109-20.

産婦人科学講座

教授：岡本 愛光	婦人科腫瘍学, 分子産婦人科学
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：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：矢内原 臨	婦人科腫瘍学

教育・研究概要

I. 婦人科腫瘍学

1. 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 ANA/BTG3 locus) を同定した。ASBEL は, 癌抑制遺伝子 ANA の第1 exon に重なり, 逆向きに転写される 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する。ASBEL を knockdown すると ANA の mRNA は変化せずタンパク量が増加する事から, ASBEL は ANA をタンパクレベルで制御し, 造腫瘍性に関与している事が明らかとなった。また, ASBEL による ANA の制御メカニズムとしては, ASBEL が

核内で ANA の第 1 exon に結合して複合体を形成する事により ANA mRNA の細胞質への移動を阻害し、ANA の機能を抑制している事が明らかとなった。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と考えられる。

2. 上皮性卵巣癌における CD147 発現に関する検討

膜糖蛋白 CD147 は細胞外マトリックスを基質とする MMP (matrix metalloproteinase) 発現を誘導し、癌の浸潤や転移に関与することが報告されている。上皮性卵巣癌における CD147 の発現および組織分化度を含む臨床病理学的因子との関連を検討する。上皮性卵巣癌 FIGO IIIc 期 25 例 (漿液性腺癌 22 例、類内膜腺癌 3 例) を対象とし、ホルマリン固定組織切片上で抗 CD147 抗体による免疫組織染色を行い、CD147 発現と組織分化度を含む臨床病理学的因子や予後との関連について統計学的解析を行った。組織分化度は WHO 分類, Shimizu-Silverberg 分類, M.D. Anderson 分類を用いて診断した。CD147 は 25 例中 21 例 (84%) に発現しており、いずれも腫瘍細胞に高発現していた。CD147 は組織分化度や他の臨床病理学因子との関連性は認めなかったが、全生存期間との逆相関を認めた ($p=0.0402$)。残存腫瘍や組織分化度 (WHO 分類, Shimizu-Silverberg 分類) も予後との相関を認めた ($p=0.0059$, $p=0.0378$, $p=0.0494$)。CD147 は臨床病理学的因子との相関を認めないものの、予後との相関を認めることより、上皮性卵巣癌における新たな予後因子としての可能性が示唆された。今後さらに明細胞腺癌を含む全ての組織型や全進行期における検討が望まれる。

3. 卵巣明細胞腺癌に対する IL-6 受容体を標的とした分子標的治療法の確立

これまでに我々は、上皮性卵巣癌 50 症例を対象とした免疫関連遺伝子の網羅的発現解析により、卵巣明細胞腺癌では IL-6 シグナル伝達経路が亢進していることを明らかにした。そこで卵巣明細胞腺癌に対する抗 IL-6 受容体抗体を用いた新たな治療戦略を検討することを目的とし研究遂行中である。

4. 子宮体癌に対する TC 療法の認容性に関する検討

現在、進行子宮体癌に対する標準的化学療法は AP 療法 (ADM+CDDP) であるが、より認容性の高い併用化学療法の適応が望まれる。初回治療として子宮全摘術を含む手術療法が施行された Ic~IV 期 (FIGO 1988) 子宮体癌 60 例に対して TC 療

法 (PTX: 180mg/m²+CBDCA: AUC6) を施行し認容性を評価した。60 例中 44 例 (73.3%) は 6 サイクルの治療を完遂した。血液および非血液毒性について NCI-CTCAE Ver.3 を用いて発生割合を求めた結果、子宮体癌に対する TC 療法の認容性が確認された。

5. 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存療法として、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ことが、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、大阪大学工学部の粟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。

6. 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 下リンパ管血管吻合術の開発のため倫理委員会の承認を得た。また、ブタを用いて da Vinci 下リンパ管血管吻合を施行した。ブタを気腹法で da Vinci をセット後、ブタの骨盤内後腹腔を切開し、大腿ソケイリンパ節を露出、次いでリンパ節を切除し、1 mm 径~2 mm 径のリンパ管を遊離した。大腿ソケイ外側の下腹壁静脈の枝で 1~2 mm 径の細い静脈を遊離した。リンパ管と細胞静脈を 10-0 ナイロン針糸で 4 ヲ所端々吻合を行った。用いた鉗子と持針器は心血管吻合用デバイスを用いた。縫合に要した時間は初めの 1 針目が 9 分間、2 針目が 5 分間、3 針目が 7 分間、4 針目が 4 分間で 4 針の端々

吻合ができた。

II. 周産期母子医学

1. 抗リン脂質抗体 (aPLs) による FGR の病態解明

aPLs は抗リン脂質抗体症候群 (APS) や習慣流産の原因となりうるものが良く知られているが、妊娠初期への影響のみならず、周産期合併症として、胎盤発育不全を本態とする妊娠高血圧症候群 (PIH) や重症胎児発育遅延 (FGR) をも引き起こすことが知られている。我々は、妊娠初期に投与すると流産が誘発されることが証明されている抗マウス B2GPI 依存性カルジオリピン抗体 (WBCAL1) を入手し、投与量や投与時期を検討することにより FGR モデルマウスの作成に成功した。この FGR マウスでは母胎血圧上昇より先に尿タンパクの上昇が確認された。抗体投与量の増量や早期投与を行うと、母胎血圧の上昇や早産も誘導し得た。このマウスの病理学的検索により、aPLs による胎盤機能不全や腎障害は免疫複合体の沈着よりも血管内皮障害が本態であることが判明した。aPLs の絨毛浸潤障害への補体の関与が知られているが、FC 受容体ノックアウトマウスでは FGR が誘導されなかったことより、我々は補体の関与と同時に aPLs と FC 受容体の関与を提唱してきた。臨床応用として aPLs による妊娠高血圧症の特徴的臨床経過 (この FGR モデルマウスでは FGR - 尿タンパク上昇 - BP 上昇の順) の後方視的な検討を行っているところである。

2. 産科合併症例における抗リン脂質抗体および凝固因子異常の関与

抗リン脂質抗体 (aPLs) 及び凝固因子異常が関与する産科合併症の病態を明らかにし、適切な管理法設定の資とするため、当科産科合併症例 (子宮内胎児死亡、妊娠高血圧症候群、重度子宮内胎児発育遅延、常位胎盤早期剥離) のうち、インフォームドコンセントを得られた症例に対し産後 2 ヶ月目以降に各抗リン脂質抗体 (抗カルジオリピン抗体、抗 CLbeta2GPI 抗体、ループスアンチコアグラント、抗フォスファチジルエタノールアミン抗体) と凝固因子 (Protein C, Protein S, 第 XII 因子) を測定し、臨床的因子並びに病理像との関連性を比較検討している。その結果、約 170 症例の既往産科合併症例のうち、99 パーセント以上の aPLs 陽性症例 (APS 群) は 12.7%、凝固因子異常症例 (CF 群) は 14.5% であった。さらにこの約 3 割を占める APS 群と CF 群で次回妊娠でのヘパリン療法の有用性が示された。しかし、CF 群では分娩週数を延長させ

るも FGR 傾向であり、胎盤病理では絨毛周囲フィブリン沈着の頻度が CF 群で APS 群に比べると高かった。次回妊娠に対するヘパリン療法のプロトコル変更 (投与量、期間など) の必要性が示唆された。

3. 抗リン脂質抗体陽性産科合併症例における胎盤病理の特徴

抗リン脂質抗体 (aPLs) は、胎盤機能不全による産科合併症の原因の一つであるが、その胎盤病理の特徴を知り、産科合併症に罹患した者の診断・後続妊娠への治療方針の資とするため、抗 ki67 抗体 (細胞増殖マーカー) と抗 cytokeratin7 (ck7) 抗体 (サイトトロホプラストマーカー) の二重免疫組織染色を行い、その陽性細胞数とフィブリンの沈着を、絨毛内および絨毛周囲に分けて観察した。その結果、aPLs が関与する産科合併症の胎盤ではトロホプラストの分化・増殖の著しい低下、非関与の胎盤では絨毛間腔でのフィブリン沈着が特徴的であることが明らかになった。

4. 切迫早産に対するカルシウム拮抗薬 (ニフェジピン) の安全性、有用性の検討

早産を防ぐことは周産期医療にとって最も重要な課題のひとつである。日本での切迫早産治療への子宮収縮抑制剤はその約 90% に塩酸リトドリンが使用されている。しかし、塩酸リトドリンの妊娠延長効果は投与後 48 時間に限定されるというのが世界的なエビデンスであり、欧米では副作用の多さから使用されない傾向にある。欧米では、塩酸リトドリンと比べて早産抑制効果が同等かそれ以上で、副作用が少なく、内服投与が可能なカルシウム拮抗薬 (ニフェジピン) が子宮収縮抑制剤として使用されているが、日本人に対するデータはほとんどない。日本人患者に対するニフェジピンの切迫早産治療薬としての安全性、有効性を評価する研究を行っている。

III. 生殖内分泌学

生殖医療部門の 2012 年度の研究では不妊症、不育症、内視鏡手術に関連するものであった。内視鏡手術については拳児希望患者に対する鏡視下手術後の不妊治療および周産期予後についての検討を行った。157 症例中軽微な合併症も含めると 11 症例で合併症を認めたものの、不妊治療から周産期予後にかけて悪影響が及ぼされているとは考えられなかった。不妊治療における情報提供についても検討した。我々が行っている体外受精の説明会での不妊患者への心理的援助の有用性が確認された。また、個別に行う不妊カウンセリングについても検討を行った。

医師が行う不妊治療カウンセリングにおいては遺伝学の知識の重要性、医師が治療終結において精神的支援を行うことの重要性が確認されたが、各職域での遺伝情報の取り扱いに関して今後もさらなる議論が必要であることが再確認された。抗ミュラー管ホルモンが累積妊娠率、流産率に影響を与えるかどうか検討した。その結果、AMH値は累積妊娠率を予測する有用なマーカーになりうる可能性が示唆された。また、AMH高値であれば流産率が減少する可能性が示唆された。

「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、婦人科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。周産期母子医学では、引き続き抗リン脂質抗体に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。生殖内分泌学の分野では、卵巣予備能の指標となるAMHの研究や、不妊患者への心理的援助に関する研究を行っている。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) Suzuki M, Isonishi S, Morimoto O, Ogawa M, Ochiai K. Effect of sophrology on perinatal stress monitored by biopyrrin. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012; 2(2): 176-81.
- 2) Nagata C, Yanagida S, Okamoto A, Morikawa A, Sugimoto K, Okamoto S, Ochiai K, Tanaka T. Risk factors of treatment discontinuation due to uterine bleeding in adenomyosis patients treated with dienogest. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38(4): 639-44.
- 3) Yanoh K, Hirai Y, Sakamoto A, Aoki D, Moriya T, Hiura M, Yamawaki T, Simizu K, Nakayama H, Sasaki H, Tabata T, Ueda M, Udagawa Y, Norimatsu Y. New terminology for intrauterine endometrial samples: a group study by the Japanese Society of Clinical Cytology. *Acta Cytol* 2012; 56(3): 233-41.
- 4) Hirata Y, Yanaihara N, Yanagida S, Fukui K, Iwada K, Kiyokawa T, Tanaka T. Molecular genetic analysis of nongestational choriocarcinoma in a postmenopausal woman: a case report and literature review. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31(4): 364-8.
- 5) Ueda K, Yamada K, Kiyokawa T, Iida Y, Nagata C, Hamada T, Saito M, Aoki K, Yanaihara N, Takakura S, Okamoto A, Ochiai K, Ohkawa K, Tanaka T. Pilot study of CD147 protein expression in epithelial ovarian cancer using monoclonal antibody 12C3. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38(9): 1211-9.
- 6) Yanaihara N, Anglesio MS, Ochiai K, Hirata Y, Saito M, Nagata C, Iida Y, Takakura S, Yamada K, Tanaka T, Okamoto A. Cytokine gene expression signature in ovarian clear cell carcinoma. *Int J Oncol* 2012; 41(3): 1094-100.
- 7) Kunito S, Takakura S, Nagata C, Saito M, Yanaihara N, Yamada K, Okamoto A, Sasaki H, Ochiai K, Tanaka T. Long-term survival in patients with clear cell adenocarcinoma of ovary treated with irinotecan hydrochloride plus cisplatin therapy as first-line chemotherapy. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38(12): 1367-75.
- 8) Tanaka K, Takada H, Isonishi S, Aoki D, Mikami M, Kiguchi K, Iwamori M. Possible involvement of glycolipids in anticancer drug resistance of human ovarian serous carcinoma-derived cells. *J Biochem* 2012; 152(6): 587-94.
- 9) Koyama-Nasu R, Takahashi R, Yanagida S, Nasu-Nishimura Y, Oyama M, Kozuka-Hata H, Haruta R, Manabe E, Hoshino-Okubo A, Omi H, Yanaihara N, Okamoto A, Tanaka T, Akiyama T. The cancer stem cell marker CD133 interacts with plakoglobin and controls desmoglein-2 protein levels. *PLoS One* 2013; 8(1): e53710.
- 10) Yamada K, Tanabe H, Imai M, Jobo T, Kudo K, Fujiwara H, Nagata C, Furuya K, Suzuki M, Ochiai K, Tanaka T, Yasuda M. Feasibility study of paclitaxel plus carboplatin in patients with endometrial cancer: a Japan Kanto Tumor Board study (JKTB trial). *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39(1): 311-6.
- 11) Yanagida S, Taniue K, Sugimasa H, Nasu E, Takeda Y, Kobayashi M, Yamamoto T, Okamoto A, Akiyama T. ASBEL, an ANA/BTG3 antisense transcript required for tumorigenicity of ovarian carcinoma. *Sci Rep* 2013; 3: 1305.
- 12) Shimizu A, Kobayashi N, Shimada K, Oura K, Tanaka T, Okamoto A, Kondo K. Novel gene therapy viral vector using non-oncogenic lymphotropic her-

pesvirus. PLoS One 2013; 8(2) : e56027.

- 13) Nakashima A, Yamanaka-Tatematsu M, Fujita N, Koizumi K, Shima T, Yoshida T, Nikaido T, Okamoto A, Yoshimori T, Saito S. Impaired autophagy by soluble endoglin, under physiological hypoxia in early pregnant period, is involved in poor placentation in preeclampsia. *Autophagy* 2013; 9(3) : 303-16.
- 14) 寒河江悟, 青木大輔, 進 伸幸, 岡本愛光, 青谷恵利子, 竹内正弘, 万代昌紀, JGOG・GCIG 委員会. 【婦人科がん－最新の研究動向－】 婦人科がん 概論 国際共同研究の動向. *日臨* 2012; 70(増刊 4 婦人科がん) : 59-66.
- 15) 丸田剛徳, 佐藤陽一, 鈴木啓太郎, 松岡知奈, 野口大斗, 野澤絵理, 佐々木香苗, 森川あすか, 上田 和, 磯西成治. 診断に苦慮した卵巣妊娠の 1 例. *東京産婦科会誌* 2012; 61(1) : 155-8.
- 16) 山口乃里子, 高倉 聡, 關 壽之, 嘉屋隆介, 永田知映, 国東志郎, 斉藤元章, 矢内原臨, 山田恭輔, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 術前診断に難渋した後腹膜神経鞘腫の 1 例. *東京産婦科会誌* 2012; 61(1) : 123-6.
- 17) 野澤絵理, 鈴木啓太郎, 永吉陽子, 佐々木香苗, 丸田剛徳, 佐藤陽一, 森川あすか, 上田 和, 磯西成治. 再生不良性貧血合併妊娠の管理 3 回の妊娠を経験した 1 例を通して. *慈恵医大誌* 2012; 127(3) : 113-4.
- 18) 伊藤由紀, 松岡健太郎, 林 聡, 江川真希子, 田中忠夫, 左合治彦. 一絨毛膜性二羊膜性胎盤を用いた血管吻合検査方法の検討. *日周産期・新生児会誌* 2012; 48(1) : 81-6.
- 19) 野澤絵理, 森川あすか, 上田 和, 永吉陽子, 佐々木香苗, 丸田剛徳, 佐藤陽一, 鈴木啓太郎, 磯西成治. MRI 検査が有用であった付属器摘出後に発症した同側間質部妊娠の 1 例. *東京産婦会誌* 2012; 61(2) : 237-41.
- 20) 黒田 浩, 久田裕恵, 黒田高史, 林 千景, 野口幸子, 佐藤佳世, 武隈桂子, 高橋一彰, 森本恵爾, 小曾根浩一, 田部 宏, 小竹 譲, 高野浩邦, 佐々木寛. 巨大卵巣腫瘍に対して当院で施行している小切開 No Leak 法の検討. *千葉産婦誌* 2012; 6(1) : 10-4.
- 21) 杉本公平, 野口幸子, 鴨下桂子, 伊藤由紀, 横須賀治子, 飯倉絵理, 斎藤幸代, 川口里恵, 上田 和, 拝野貴之, 斎藤元章, 林 博, 高倉 聡, 大浦訓章, 岡本愛光, 田中忠夫. 拳児希望患者に対する鏡視下手術後転帰についての検討. *日産婦内視鏡会誌* 2012; 28(1) : 471-5.
- 22) 永吉陽子, 上田 和, 佐々木香苗, 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. 傍尿道平滑筋腫の 1 例. *東京産婦会誌* 2012; 61(3) : 383-6.

- 23) 佐藤泰輔, 種元智洋, 松岡知奈, 松井仁志, 梶原一紘, 堀谷まどか, 土橋麻美子, 田中邦治, 和田誠司, 大浦訓章, 恩田威一, 岡本愛光. 羊水過多をきたした胎盤血管腫の 2 例. *東京産婦会誌* 2012; 61(3) : 408-12.
- 24) 鴨下桂子, 高野浩邦, 平井利明, 松井仁志, 田沼有希子, 佐藤佳世, 森本恵爾, 江澤正浩, 小曾根浩一, 飯田泰志, 青木宏明, 田部 宏, 栗田 正, 谷口 洋, 佐々木寛, 岡本愛光. 【卵巣成熟嚢胞性奇形腫】 卵巣成熟嚢胞性奇形腫を合併した抗 NMDAR 抗体陽性脳炎の 1 例. *関東連産婦会誌* 2012; 49(4) : 675-8.
- 25) 鈴木啓太郎, 廣瀬 宗, 永吉陽子, 青木ひとみ, 大野田晋, 森川あすか, 關 壽之, 柳田 聡, 磯西成治. 産科領域における自己血貯血の適応についての検討. *東京産婦会誌* 2013; 62(1) : 138-43.
- 26) 多田聖郎, 和知敏樹. 骨形成不全症 Type I と出生前診断された児を経産分娩で出生した 1 例. *神奈川産婦会誌* 2013; 49(2) : 111-4.
- 27) 白石絵莉子, 山本瑠伊, 山下修位, 林 千景, 駒崎裕美, 高橋一彰, 堀谷まどか, 永田知映, 上田 和, 斉藤元章, 矢内原臨, 高倉 聡, 山田恭輔, 落合和徳, 岡本愛光. 卵巣原発ミューラー管性腺肉腫の 1 例 妊娠性温存手術後の再発. *東京産婦会誌* 2013; 62(1) : 116-21.
- 28) 杉本公平, 關 壽之, 鴨下桂子, 飯倉絵理, 堀谷まどか, 上田 和, 種元智洋, 斎藤元章, 拝野貴之, 林博, 和田誠司, 大浦訓章, 岡本愛光. 医師の行う不妊外来カウンセリングの現状. *日受精着床会誌* 2013; 30(1) : 136-40.

II. 総 説

- 1) 磯西成治, 森川あすか, 上田 和. 【婦人科がん－最新の研究動向－】 卵巣がん 卵巣癌の治療 化学療法 初回化学療法. *日臨* 2012; 70(増刊 4 婦人科がん) : 601-4.
- 2) 矢内原臨, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 【婦人科がん－最新の研究動向－】 卵巣がん 卵巣癌の発癌機構 分子機構. *日臨* 2012; 70(増刊 4 婦人科がん) : 475-9.
- 3) 岡本愛光, 田部 宏, 落合和徳, 田中忠夫. 【卵巣癌治療の変遷と今後の展開】 卵巣癌の最近の臨床試験の動向について GCIG 会議より. *産と婦* 2012; 79(6) : 767-3.
- 4) 田中忠夫, 柳田 聡, 矢内原臨. 【婦人科がん－最新の研究動向－】 絨毛性疾患 絨毛性疾患取扱い規約 2011, 改訂第 3 版. *日臨* 2012; 70(増刊 4 婦人科がん) : 695-8.
- 5) 矢内原臨, 落合和徳. 【婦人科がん－最新の研究動向－】 卵巣がん 卵巣癌の治療 治療概論. *日臨*

2012 ; 70(増刊 4 婦人科がん) : 557-9.

- 6) 大浦訓章, 塚原麻帆, 松岡知奈, 佐藤泰輔, 梶原一紘, 佐藤陽一, 加藤淳子, 土橋麻美子, 田中邦治, 川口里恵, 種元智洋, 岡本愛光. 【産科外来診療フローチャート-妊婦管理のすべて-】 リスク因子の抽出と評価. 産婦の実際 2012 ; 61(7) : 959-64.
- 7) 森川あすか, 高倉 聡, 岡本愛光. 【産婦人科医療の未来の予測】 卵巣がんの発見と治療. 産婦の実際 2012 ; 61(10) : 1435-42.
- 8) 飯田泰志, 小田瑞恵, 岡本愛光. 【産婦人科の薬剤使用プラクティス : 病態別処方-婦人科編】 感染症尖圭コンジローマ. 産婦の実際 2012 ; 61(11) : 1580-3.
- 9) 佐藤佳世, 高倉 聡, 岡本愛光. 【婦人科がん手術の最前線】 卵巣がん 卵巣がんに対する staging laparotomy. 産婦の実際 2013 ; 62(1) : 59-66.
- 10) 飯田泰志, 田部 宏, 落合和徳. 【次世代の婦人科がん治療を展望する】 婦人科がんに対する分子標的薬の開発 JGOG 臨床試験. 産婦の実際 2013 ; 62(3) : 283-8.

III. 学会発表

- 1) 飯田泰志, 山田恭輔, 上田 和, 矢内原臨, 高倉 聡, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 卵巣明細胞腺癌細胞株 HAC 2 の低酸素培養によるグリコーゲン蓄積とその機序の解明. 第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会. 神戸, 4 月.
- 2) 森川あすか, 上田 和, 松岡知奈, 野口大斗, 佐々木香苗, 野澤絵理, 丸田剛徳, 佐藤陽一, 鈴木啓太郎, 磯西成治, 田中忠夫. 特殊組織型子宮体癌に関する臨床病理学的検討. 第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会. 神戸, 4 月.
- 3) 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 64 回日本産科婦人科学会学術講演会. 神戸, 4 月.
- 4) 高橋一彰, 佐藤佳世, 田部 宏, 武隈桂子, 森本恵爾, 黒田 浩, 小曾根浩一, 小竹 譲, 高野浩邦, 佐々木寛. 子宮体癌 Intermediate low risk 症例の後方視的検討. 第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会. 神戸, 4 月.
- 5) 杉本公平, 鴨下桂子, 伊藤由紀, 加藤淳子, 飯倉絵理, 斎藤幸代, 川口里恵, 橋本朋子, 拝野貴之, 林 博, 大浦訓章, 岡本愛光, 田中忠夫. 挙児希望患者に対する鏡視下手術後転帰についての検討. 第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会. 神戸, 4 月. [日産婦会 2012 ; 64(2) : 495]
- 6) 川口里恵. 妊娠を通じて考える女性の健康 抗リン脂質抗体陽性不妊患者の妊娠管理. 第 30 回東京母性衛生学会学術集会. 東京, 5 月.
- 7) Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, Aoki D, Jobo T, Kodama S, Terauchi F, Tsuda H, Sugiyama T, Ochiai K. Long-term follow-up and quality-of-life results of a randomized trial comparing conventional paclitaxel and carboplatin with dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer : JGOG 3016 trial. 2012 ASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting. Chicago, June.
- 8) 矢内原臨. (コンセンサスミーティング : 子宮体がん治療ガイドライン・コンセンサスミーティング : 絨毛性疾患の治療) 絨毛性疾患治療ガイドラインの提案 絨毛癌群に対する手術療法・放射線療法の適応について. 第 52 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 東京, 7 月.
- 9) 矢内原臨, 田部 宏, 高倉 聡, 山田恭輔, 磯西成治, 落合和彦, 佐々木寛, 落合和徳, 岡本愛光. (ワークショップ 8 : 卵巣癌の術後化学療法) 卵巣癌に対する術後化学療法の検討-臨床進行期 I 期及び明細胞腺癌を中心に-. 第 52 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 東京, 7 月.
- 10) 坂本 優, 嘉屋隆介, 三宅清彦, 小屋松安子, 茂木真, 秋谷 司, 佐々木寛, 田中忠夫, 岡本愛光. (シンポジウム 3 : 女性特有のがん対策 : 効果と課題) 子宮頸がんに対する各種対策の効果と課題. 第 20 回日本がん検診・診断学会総会. 東京, 7 月.
- 11) 杉本公平, 野口幸子, 鴨下桂子, 伊藤由紀, 横須賀治子, 飯倉絵理, 斎藤幸代, 川口里恵, 種元智洋, 斎藤元章, 橋本朋子, 林 博, 和田誠司, 大浦訓章, 岡本愛光. 当院における不妊外来カウンセリングの現状~遺伝相談から治療終結まで~. 第 30 回日本受精着床学会総会・学術集会. 大阪, 8 月. [第 30 回日本受精着床学会総会・学術集会プログラム・講演抄録集]
- 12) 斎藤元章, 杉本公平, 野口幸子, 鴨下桂子, 伊藤由紀, 横須賀治子, 飯倉絵理, 斎藤幸代, 上田 和, 拝野貴之, 林 博, 高倉 聡, 岡本愛光. 当院における挙児希望患者に対する内視鏡手術後転帰についての検討. 第 52 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会. 札幌, 9 月.
- 13) Tanabe H, Kitagawa R, Shibata T, Saito M, Takakura S, Okamoto A, Sasaki H, Ochiai K, Yoshikawa H, Kamura T. Does paclitaxel plus carboplatin (TC) substitute for paclitaxel plus cisplatin (TP) in cervical cancer without prior platinum treatment? (subset analysis of Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0505)). ESMO (European Society for Medical Oncology) 2012 Congress. Vienna, Sept.

- 14) 竹中将貴(国立がん研究センター研究所), 岩川麗香, 河野隆志, 岡本愛光, 佐藤亜以子, 小川誠司, 横田 淳. 肺小細胞がんにおけるゲノム網羅のコピーナンバー解析 (Genome-wide copy number analysis in small cell lung cancer). 第71回日本癌学会学術総会. 札幌, 9月.
- 15) 斎藤元章. 卵巣癌・卵管癌・腹膜癌のNAC症例の検討. JSAWI (Japanese Society for the Advancement of Women's Imaging) 第13回シンポジウム. 淡路, 9月.
- 16) 岡本愛光, 田部 宏, 上田 和, 斎藤元章, 矢内原臨, 高倉 聡, 山田恭輔, 高野浩邦, 磯西成治, 落合和彦, 佐々木寛, 落合和徳. (シンポジウム06: 婦人科がん治療の過去と未来) 卵巣がん治療: 近未来展望標準的治療から個別化治療へ. 第50回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 10月.
- 17) Isonishi S, Morikawa A, T Seki, Ueda K, Saito M, Saito M, Suzuki K, Yanagida S. Characteristics of mitochondria in platinum resistant human ovarian carcinoma cells. 11th International Symposium on Platinum Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy. Verona, Oct.
- 18) Sakamoto M, Kaya R, Miyake K, Motegi M, Koyamatsu Y, Akiya T, Ochiai K, Tanaka T, Okamoto A. Photodynamic therapy for recurrent or residual uterine cervical cancer after conization. 14th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS). Vancouver, Oct.
- 19) 鴨下桂子, 川口里恵, 野口幸子, 伊藤由紀, 横須賀治子, 飯倉絵理, 斎藤幸代, 坪野貴之, 林 博, 杉本公平, 大浦訓章, 岡本愛光, 田中忠夫. 抗ミューラー管ホルモン (AMH) 値と生児獲得率・流産率の相関検討. 第57回日本生殖医学会学術講演会・総会. 長崎, 11月.
- 20) 柳田 聡, 廣瀬 宗, 永吉陽子, 青木ひとみ, 野澤絵理, 關 壽之, 森川あすか, 鈴木啓太郎, 磯西成治, 岡本愛光. AFP産生卵巣明細胞腺癌における腹水セルブロックの免疫染色. 第51回日本臨床細胞学会(秋期大会). 新潟, 11月.
- 安全: チームで取り組むヒューマンエラー対策. 東京: メヂカルビュー社, 2012.
- 3) 大浦訓章. 第5章: 異常分娩の管理と処置 k. 膣・会陰裂傷. MFICU (周産期医療) 連絡協議会編著. MFICU マニュアル. 改訂2版. 大阪: メディカ出版, 2013. p.372-9.

IV. 著 書

- 1) 大浦訓章. PART 2. 栄養成分別・病態別栄養管理 I. エネルギーコントロール 8. 妊娠高血圧症候群疾患の概要と治療. 宗像伸子 (東京家政学院大学), 宮本佳代子 (千葉県立保健医療大学), 横山淳一. ビジュアル治療食300: 栄養成分別・病態別栄養食事療法. 東京: 医歯薬出版, 2012. p.172-3.
- 2) 東京慈恵会医科大学附属病院医療安全管理部, 落合和徳, 海渡 健編. チームステップス (日本版) 医療

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) 日本人前立腺癌における TMPRSS2 : ERG fusion 遺伝子の検討 (木村高弘, 小出晴久, 山本順啓, 三木 淳)

前立腺癌で最も多い遺伝子変異 TMPRSS2 : ERG fusion の日本人における頻度および臨床像との関連を検討している。これらの結果は米国泌尿器科学会 (2012年) 等で発表し, Pathol Int 誌 (2012年) に掲載された。

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, その後に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) α_2 アドレナリン受容体とイミダゾリン受容体の排尿機能へ及ぼす影響に関する基礎的研究 (古田 昭)

尿禁制において α_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はすでに証明されている。本研究では中枢における α_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。また, α_2 アドレナリン受容体のアゴニストやアンタゴニストにはイミダゾリン骨格を有するものが数多く存在する。そこで, 中枢における α_2 アドレナリン受容体とイミダゾリン受容体の排尿機能へ及ぼす影響について研究している。

4) 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 (古田 昭)

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2011年日本泌尿器科学会 (名古屋), 2012年米国泌尿器科学会 (Atlanta), 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 Lapides Essay Contest on Urodynamic and Neurourology Research で grand prize を獲得し, 米国泌尿器科学会と米国排尿機能学会で受賞講演を行った。加えて, 第19回排尿機能学会賞 (論文部門) も獲得した。

2. 臨床的研究

1) 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 前立腺癌に対し, 外照射併用高線量率組織内照射療法 (HDR brachytherapy) を施行した患者における再発予測因子について検討した。2005年5月から2009年4月までにHDRを施行した122例を対象とした (平均年齢69歳, 平均PSA40.2ng/mL)。平均観察期間は46ヵ月であった。放射線治療前後にそれぞれ6ヵ月間, 24ヵ月間の内分泌治療を施行した。5年PSA非再発率は78%, Clinical T1c-2 と cT3 との間に有意差を認め ($p=0.05$), cT3 がPSA再発予測因子であった。2012年日本泌尿器科学会総会 (横浜) や米国腫瘍学会 (San Francisco) 等で発表した。

2) 前立腺癌の前立腺外進展予測ノモグラムの検証 (石井 元, 三木 淳)

前立腺全摘除術において術前因子から前立腺外進展 (EPE), 腫瘍部位が予測可能であれば神経温存術の手技決定に有用である。術前の臨床情報から Unilateral EPE 予測ノモグラムを用い, その有用性を検証し, 2012年日本泌尿器科学会総会 (横浜)

で発表した。現在論文作成中である。

3) 腹腔鏡下前立腺全摘除術における切除断端陽性部位の三次元画像構築 (三木 淳, 佐々木 裕, 石井 元)

腹腔鏡下前立腺全摘除術における切除断端陽性 (PSM: positive surgical margin) を臨床病理学的に検討, さらに PSM の部位を三次元画像構築により表現することを目的とした。当術式を施行した 184 例のうち, PSM を認めた 56 例を対象とし, 病理学的因子, 神経温存手技の有無により PSM との関連を解析中である。今後, 学会発表予定で, さらに論文文化の予定である。

4) 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・肺血栓症に対する予防を, フォンダパリヌクスナトリウム投与群とエノキサパリンナトリウム投与群でランダム化コントロール研究として有効性と安全性を比較・検討した。2011 年 1 月から 2012 年 12 月までに症例登録は終了し, 現在データを解析中である。282 例が登録され 2 群間に振り分けられた。エノキサパリンナトリウム投与群で 2 例に静脈血栓症が発症し, フォンダパリヌクスナトリウム投与群には発症しなかった。しかしながら 2 群間に統計学的有意差はなかった。各合併症でも有意差はなかった。2012 年日本泌尿器科学会 (横浜) で中間結果を発表した。最終結果を 2014 年米国泌尿器科学会でも発表予定で, さらに論文文化の予定である。

5) 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。この結果は J Natl Cancer Inst (2013 年) に掲載される予定である。

6) 小径腎癌に対する腎部分切除術と凍結手術の腎機能に及ぼす影響 (波多野孝史, 岸本幸一)

最近 5 年間に手術を施行した単腎に発生した小径腎癌を対象とした。これを部切群と凍結群に分け, 患者背景, 手術関連項目, 合併症, 腎機能の推移について検討した。術前後の腎機能においては部切群で血清 Cr が 24.3% 増加したのに対し, 凍結群では増加率 9.2% であった。また eGFR においても部切群は 19.7% 低下したのに対し, 凍結群の低下率は 10.3% であった。単腎に発生した腎癌症例や両側腎を有する症例であっても術前から腎機能低下を認める場合, 手術に伴う合併症や術後血液透析導入のリスクを考慮すると凍結手術も治療選択肢の 1 つと考えられた。本研究は 2012 年第 50 回日本癌治療学会学術集会で発表し, 低温医 2012; 38(3): 69-72 に論文報告した。

7) 小径腎腫瘍に対する細径プローブを用いた MRI ガイド下経皮的凍結治療 (波多野孝史, 坂東重浩)

従来型プローブを用いて凍結治療を行った 13 例と細径プローブを用いて凍結治療を行った 14 例を対象とした。各群において使用プローブ数, アイスボールの大きさ, 凍結時間, 術後合併症について検討した。細径群は術中穿刺時の圧迫感はなく術後の疼痛も軽微であった。さらに貧血や腎被膜下血腫などの出血関連合併症も軽度であった。

小径腎腫瘍に対する細径プローブを用いた経皮的凍結治療は, 従来型プローブと比較し使用するプローブ本数が多いものの, 合併症はほとんどなく安全に施行できる治療法と考えられた。本研究は 2012 年第 100 回日本泌尿器科学会総会で発表し, 泌外 2012; 25(7): 1457-61 に論文報告した。

8) 間質性膀胱炎における病理学的診断基準の確立 (古田 昭)

欧米では間質性膀胱炎患者が 10 万人あたり 250~300 人程度と推定されているが, わが国では 10 万人に対して 2 人と極めて少ない。一方, わが国の排尿に関する大規模な疫学調査によれば, 膀胱痛が週 1 回以上起こる頻度は 2.2%, 1 日 1 回以上起こる頻度は 1.0% であった。つまり, わが国では症例が稀なのではなく, 医療者や患者の認識不足により罹患率の低下が見かけ上起こっている可能性が示唆される。これは間質性膀胱炎の明確な病態が未だ特定されていないため, 悪性腫瘍や感染, 放射線や薬剤性膀胱炎などを除外した結果, 膀胱の間質に原因不明の慢性炎症反応が認められる場合に間質性膀胱炎と診断されているのが現状である。そこで, 間質性膀胱炎における病理学的診断基準の確立することを本研究の目的とする。

「点検・評価」

2012年も日本泌尿器科学会総会をはじめ日本排尿学会、日本泌尿器科学会東部総会や米国泌尿器科学会などで発表することができた。また、「剖検におけるラテント前立腺癌の研究」では、世界5地域のうちアジア地域の調査施設に当施設が指名され多施設共同前向き研究に参加協力したことは特筆すべきことである。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 小野寺昭一. 【ストップ ザ 性感染症】わが国における性感染症の動向. 臨と研 2012; 89(7): 871-8.
- 2) 清田 浩. 【古くて新しい前立腺炎の臨床】慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群に対する治療 薬物療法以外. 臨泌 2012; 66(11): 863-8.
- 3) Hatano T, Ishii G, Endo K, Mogami T, Sunakawa Y, Harada J, Kisimoto K, Egawa S. Small cancer in solitary kidney: partial nephrectomy vs MRI-guided percutaneous cryoablation. 低温医 2012; 38(3): 69-72.
- 4) 波多野孝史. 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. 泌外 2012; 25(臨増): 1021-3.
- 5) 波多野孝史. 【小径腎腫瘍に対する低侵襲治療の可能性】凍結療法. 泌外 2012; 25(7): 1457-61.
- 6) 三木健太. 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 プラキセラビープの治療成績. 泌尿器外科 2012; 25(臨増): 959-61.
- 7) Furuta A, Suzuki Y, Hayashi N, Egawa S, Yoshimura N. Transient receptor potential A1 receptor-mediated neural cross-talk and afferent sensitization induced by oxidative stress: implication for the pathogenesis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Int J Urol 2012; 19(5): 429-36.
- 8) 古田 昭, 鈴木康之, 平本有希子, 善山徳俊, 本田真理子, 小池祐介, 成岡健人, 林 典宏, 颯川 晋. アクロレイン誘発間質性膀胱炎様症状における TRPA1 チャネルの関与. 日排尿機能誌 2012; 23(2): 288-94.
- 9) Akamatsu S, Takata R, Haiman CA, Takahashi A, Inoue T, Kubo M, Furihata M, Kamatani N, Inazawa J, Chen GK, Le Marchand L, Kolonel LN, Katoh T, Yamano Y, Yamakado M, Takahashi H, Yamada H, Egawa S, Fujioka T, Henderson BE, Habuchi T, Ogasawa 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.

- 10) Kimura T, Furusato B, Miki J, Yamamoto T, Hayashi N, Takahashi H, Kamata Y, van Leenders GJ, Visakorpi T, Egawa S. Expression of ERG oncoprotein is associated with a less aggressive tumor phenotype in Japanese prostate cancer patients. Pathol Int 2012; 62(11): 742-8.
- 11) 三木 淳, 颯川 晋. 【泌尿器科の変遷-過去から未来へ-】前立腺癌 前立腺全摘術の変遷と現状. 泌外 2012; 25(特別): 547-50.
- 12) Koike Y, Furuta A, Suzuki Y, Honda M, Naruoka T, Asano K, Egawa S, Yoshimura N. Pathophysiology of urinary incontinence in murine models. Int J Urol 2013; 20(1): 64-71.
- 13) 小池祐介, 新保正貴, 井上浩一, 稲葉裕之, 片野 進, 川島清隆. 限局性前立腺癌に対する放射線療法後の局所再発に対する救済ヨウ素 125 密封小線源永久挿入治療の初期経験. 泌外 2012; 25(4): 713-7.
- 14) 村上雅哉, 菅谷真吾, 木村高弘, 加藤伸樹, 築田周一, 中條 洋, 遠藤勝久, 鈴木博雄, 後藤博一, 田代和也, 清田 浩, 岸本幸一, 池本 庸, 近藤直弥, 颯川 晋. 東京慈恵会医科大学および関連施設間での前立腺癌における臨床像と診断に関する調査. 慈恵医大誌 2013; 128(1): 17-23.

II. 総 説

- 1) 清田 浩. 【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】尿路性器感染症. 診断と治療 2012; 100(3): 393-401.
- 2) 清田 浩. 無症候性性感染症の問題点. 感染症 2012; 42(3): 93-5, 103-4.
- 3) 清田 浩. 【泌尿器科ベッドサイドマニュアル】ベッドサイドトラブル対処法抗菌薬の選択. 臨泌 2012; 66(4): 170-8.
- 4) 三木健太, 颯川 晋. 【明日を見据えた前立腺癌診療】今日から明日に向けての前立腺癌診療. カレントセラピー 2012; 30(9): 962-6.
- 5) 古田 昭, 颯川 晋, 鈴木康之, 吉村直樹. 排尿障害 Update 尿失禁モデル動物から学んだ尿禁制メカニズム. Urol Today 2012; 19(3): 140-4.
- 6) 石井 元, 颯川 晋. 【前立腺癌取扱い規約・第4版-改訂のポイント】治療効果判定基準の改訂のポイント. 泌外 2012; 25(6): 1279-82.
- 7) 石井 元, 木村高弘, 車 英俊, 颯川 晋. 【最新の疾患バイオマーカー研究-より適切な診療を目指して-】疾患バイオマーカーの臨床研究 がんのバイオマーカー (発がん, 診断, 治療, 予後予測など) 前立腺癌における最新のバイオマーカー. 日臨 2012; 70(5): 828-32.

Ⅲ. 学会発表

- 1) Egawa S. (Evening Seminar) Radical prostatectomy: where are we going? Future perspective of radical prostatectomy. 29th Japan-Korea Urological Congress. Kagoshima, Sep.
- 2) 鈴木康之, 古田 昭, 成岡健人, 本田真理子, 鈴木英訓, 古田 希, 木村高弘, 山田裕紀, 木村章嗣, 菅谷真吾, 山本順啓, 小池祐介, 颯川 晋. 排尿障害問診結果における矛盾の検討. 第100回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 4月.
- 3) 古田 希, 山本順啓, 三木 淳, 佐々木 裕, 山田裕紀, 木村高弘, 颯川 晋. 東京慈恵会医科大学における内視鏡外科手術トレーニングシステムおよび資格制度の導入. 第100回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 4月.
- 4) 遠藤勝久. 深刻な淋菌の耐性化. 第77回日本泌尿器科学会東部総会. 東京, 10月.
- 5) 波多野孝史, 大林広輝, 坂東重浩, 小池祐介, 岸本幸一, 最上拓児, 砂川好光, 原田潤太, 善山徳俊, 颯川 晋. 小径腎腫瘍に対する細径プローブを用いたオープンに対するMRIガイド下経皮的凍結治療の経験. 第100回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 4月.
- 6) 波多野孝史. 単腎に発生した小径腎癌に対する腎部分切除術と凍結手術の腎機能に及ぼす影響. 第50回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 10月.
- 7) Kuruma H¹⁾, Matsumoto H¹⁾, Shiota M¹⁾, Fanjul A²⁾, Briere D²⁾, Los G²⁾ (Pfizer Oncology Research Unit), Lamoureux F¹⁾, Thomas C¹⁾, Gleave A¹⁾, Zoubeidi A¹⁾ (Vancouver Prostate Center). A novel antiandrogen pf-05234848 suppresses castration-resistant and MDV-3100-resistant prostate cancer growth *in vitro* and *in vivo*. 107th American Urological Association (AUA) Annual Meeting. Atlanta, May.
- 8) Kuruma H, Kamata Y, Kimura T, Oh-Ishi M, Kodera Y, Maeda T, Egawa S. Identification of novel biomarker candidates from serum of prostate cancer patients using agarose-based two dimensional fluorescence difference gel electrophoresis (Agarose 2D-DIGE). 32nd Congress of the Société Internationale d'Urologie. Fukuoka, Oct.
- 9) Furuta A, Egawa S, Chancellor MB, Yoshimura N. Analysis of TRP receptors involved in pelvic organ cross-sensitization in rats. 107th American Urological Association (AUA) Annual Meeting. Atlanta, May.
- 10) Kimura T, Furusato B, Miki J, Yamamoto T, Takahashi H, Kamata Y, van Leenders GJ (Erasmus University Medical Center), Visakorpi T (University of Tampere), Egawa S. Expression of erg oncoprotein is less frequently and associated with a less aggressive tumor phenotype in Japanese prostate cancer patients. 107th American Urological Association (AUA) Annual Meeting. Atlanta, May.
- 11) Kimura T, Yamamoto T, Kihara M, Kamata Y, Tanaka N, Otsuji M, Bando Y, Furusato B, Nishimura T, Egawa S. Exploration of stage and grade-related biomarkers of prostate cancer by novel proteomic approach using laser-microdissected formalin-fixed and paraffin-embedded tissues. 32nd Congress of the Société Internationale d'Urologie. Fukuoka, Oct.
- 12) 木村高弘, 南 高文, 野澤昌弘, 吉村一宏, 中川 徹, 山田 亮, 伊東恭悟, 藤元博行, 颯川 晋, 植村天受. 去勢抵抗性前立腺癌に対するペプチドワクチン・デキサメタゾン併用療法-第2相前向きランダム化臨床研究・中間解析. 第100回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 4月.
- 13) Hayashi N, Shiota M¹⁾, Kuruma H, Egawa S, Ong C¹⁾, Gleave M¹⁾ (Vancouver Prostate Center). Semaphorin 3C promotes survival signaling and castration resistant progression in prostate cancer. 107th American Urological Association (AUA) Annual Meeting. Atlanta, May.
- 14) Hayashi N, Furuta N, Kimura S, Otsuka N, Naruoka T, Egawa S. BMI associated with high grade index tumor volume in patients with prostate cancer. 32nd Congress of the Société Internationale d'Urologie. Fukuoka, Oct.
- 15) Miki J, Tsuzuki S, Moritake J, Ishii G, Kimura T, Egawa S. Lymph node dissection in laparoscopic radical cystectomy. 32nd Congress of the Société Internationale d'Urologie. Fukuoka, Oct.
- 16) 三木 淳, 都筑俊介, 森武 潤, 石井 元, 下村達也, 木村高弘, 颯川 晋. 腹腔鏡下膀胱全摘術における手術手技の標準化を目指して. 第26回日本泌尿器内視鏡学会総会. 仙台, 11月.
- 17) 山本順啓. 高リスク前立腺癌に対する術前DTX→FECとweekly Neb-paclitaxel→FECの無作為化第Ⅱ相試験. 第50回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 10月.
- 18) 畠 憲一, 都筑俊介, 田畑龍治, 石井 元, 山本順啓, 三木 淳, 山田裕紀, 木村高弘, 古田 昭, 三木健太, 車 英俊, 颯川 晋. 泌尿器科周術期静脈血栓塞栓予防におけるフォンダパリヌクスナトリウム, エノキサパリンナトリウムの比較. 第100回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 4月.
- 19) Bando S, Ishii G, Koike Y, Yamamoto T, Miki J, Yamada H, Kimura T, Miki K, Egawa S. Transurethral cauterization using neodymium YAG laser for

hemorrhagic radiation cystitis caused by adjuvant/salvage radiotherapy after radical prostatectomy. 32nd Congress of the Société Internationale d'Urologie. Fukuoka, Oct.

- 20) 石井 元, 三木 淳, 都筑俊介, 田畑龍治, 山本順啓, 山田裕紀, 木村高弘, 三木健太, 大堀 理, 穎川 晋. unilateral EPE 予測ノモグラムの検証. 第100回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 4月.

V. その他

- 1) 三木健太. 学会好事 第77回日本泌尿器科学会東部総会. Urology Today 2013; 20(1): 38-9.
- 2) 本田真理子, 鈴木 鑑, 車 英俊, 穎川 晋, 菅谷真吾, 近藤直弥, 阿部光文, 腰高 豊, 長谷川雄一. 孤立性副腎転移をきたした膀胱癌の1例. 泌紀 2012; 58(9): 495-7.
- 3) 柳澤孝文, 古田 昭, 穎川 晋, 田中忠夫. 膀胱浸潤を認めた穿通胎盤の1例. 泌紀 2012; 58(6): 283-6.

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	神経眼科, 視野, 色覚 (国立身体障害者リハビリテーションセンターに出自)
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：酒井 勉	黄斑変性, ふどう膜, 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
講 師：増田洋一郎	視覚神経生理, 網膜・視神経変性, 白内障, 網膜硝子体

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とか、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。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、この新しいフォー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. 超高磁場高解像度の小動物用MRIを用い、最適な撮像法によって、ラットの視神経を鮮明に捉えることができた。今後、視神経疾患の実験動物モデルの評価において有用と考えられた。

2. 日本人視神経脊髄炎(NMO)患者10例および健常者255例を対象に、日本人集団におけるNMO感受性に関連するアクアポリン4(AQP4)遺伝子多型を解析した。AQP4遺伝子内プロモーター領域の変異がNMOの発症リスクに関与することが示唆された。

3. 二種類のOPAI変異(IVS20+1G>A and V942fsX966)を有する常染色体優性視神経萎縮(DOA)の日本人2家系を呈示した。OPAI遺伝子変異が日本人DOAの主要原因であると考えられた。

4. 拡散テンソル画像は視放線を捉えるのに有用で、probabilistic法でMeyer's loopを詳細に可視

化できた。また、新しい位相画像や multi shot echo-planar 法でも患者や正常者で視覚路を評価することができた。

5. 最近の evidence-based medicine やガイドラインをもとに、視神経炎、視神経脊髄炎、自己免疫性視神経症やサルコイドーシスによる慢性再発性炎症性視神経症、外傷性視神経症、虚血性視神経症、再発性外眼筋炎などの神経眼科疾患の薬物治療について概説した。加えて、非動脈炎性虚血性視神経症に対する多施設ランダム化比較試験の立ち上げ、当科が行っている眼筋型重症筋無力症に対しての少量長期副腎皮質ステロイド薬内服の有効性について紹介した。

6. 上斜筋ミオキミアの臨床的特徴と 3D true FISP と 3D TOF MRA を併用した MRI プロトコルの有用性を報告した。

7. 外傷性視神経症におけるステロイドパルス療法の禁忌、閃輝暗点と羞明の臨床、緊急を要する眼球運動障害について総説を執筆した。

8. 両側性特発性視神経炎後に発症した Leber 遺伝性視神経症、正常頭蓋内圧に伴った片側性うっ血乳頭、滑車神経核の病巣を伴った視神経脊髄炎限局型、下垂体炎を伴った視神経炎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. Rosai-Dorfman 病は稀な良性反応性の組織球増殖性疾患である。頸部リンパ節の著明な慢性無痛性腫大が典型的で、sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy と呼ばれているが、節外性病変も見られる。稀な眼窩内 Rosai-Dorfman 病に遭遇したので報告した。Rosai-Dorfman 病に特徴的な病理像である、正常リンパ球を貪食している組織球像の lymphohagocytosis もしくは emperipolesis が確認された。

2. 眼窩の正確な解剖、特発性眼窩炎症と眼窩腫瘍における疫学、頻度、臨床的特徴、画像所見を踏まえた診断学的アプローチと具体的な手術術式を含めた治療戦略について講演を行った。

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[®]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 2~6 mmHg 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差部の構造を、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、視交差部、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的変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. 網膜変性症患者における視覚野機能研究

先天発症・後天発症網膜変性患者における網膜変性部脳投射領域における機能を機能的磁気共鳴画像を用いて計測した。先天発症では脳可塑性による課題非依存性反応を認め、後天発症では脳安定性による課題依存性反応を認めた。

VIII. ロービジョン部門

平成 22 年～24 年度厚生労働科学研究補助金（障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野））「総合的視覚リハビリテーションシステムプログラムの開発（H22-感覚一般-005）」において、視覚障害者を

対象としたアンケート調査を行い、支援サービスに繋げるソフトウェア『ファーストステップ』を開発し、これと『中間型アウトリーチ支援』を中核とした次世代の『視覚障害者支援のあり方モデル』を提案した。また、このデータ解析から、「視力」よりもむしろ「視野」が ADL や QOL に影響していることが明らかになった。

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 7mm 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行っている。

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るが、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. 急性期 Vogt - 小柳 - 原田病 (VKH) の治療効果の判定に、蛍光眼底造影は有用であるが、非侵襲的検査である眼底自発蛍光 (AF) やスペクトラルドメイン光干渉断層計 (SD-OCT) は新しい評価手段として期待されている。今回、AF、SD-OCT、蛍光眼底造影を用いて急性期 VKH の治療評価を行った。その結果、急性期 VKH の治療効果の指標としては、AF、SD-OCT に比し蛍光眼底造影がより正確かつ鋭敏であると考えられた。

2. インフリキシマブ (IFX) 治療中のベーチェット病ぶどう膜炎患者において、IFX 導入後 3 回目以降は 8 週間隔の治療となるが、投与前に炎症の再燃がみられた場合には次の投与間隔を短縮する場合がある。今回、投与間隔が通常群と短縮群の間で臨

床像に違いがみられるか比較検討した。IFX 治療中のベーチェット病ぶどう膜炎における投与間隔短縮例の特徴として、IFX 導入時高度の眼炎症があり、HLA A26 タイプを有する患者であることが示された。

3. 原因不明のぶどう膜炎に対しステロイド内服治療中に視神経炎を発症し、その後、再発性ぶどう膜炎を呈しベーチェット病の診断に至った 1 例を経験し、報告した。

4. 前房水真菌 RNA 陽性かつ硝子体中 IL-10 高値を認めた原発性眼内悪性リンパ腫の 1 例を経験し、報告した。

XIII. 黄斑部門

1. 滲出型加齢黄斑変性 (AMD) と血清中 TNF- α および MCP-1 濃度との間に関連があるか検討した。その結果、滲出型 AMD で血清中 TNF- α および MCP-1 濃度の有意な上昇がみられた。血清中 TNF- α および MCP-1 濃度の上昇は滲出型 AMD の臨床重症度に関連する可能性が示唆された。

2. Dome-shaped macula は強度近視眼にみられる黄斑部が前方に凸状に隆起した新しい黄斑形態異常である。今回、インドシアニングリーン蛍光眼底造影 (ICGA) の経時変化で点状過蛍光の拡大がみられた dome-shaped macula の 1 例を経験し、報告した。

3. 視野検査・mfERG に加え、FAF、SD-OCT を用いて AZOOR の評価を行い、活動期からの経時的所見について比較検討した。AZOOR は視細胞を中心とした網膜外層の機能低下が主であるが、網膜内層・網膜色素上皮層の評価・経過観察も重要である。

4. 狭義加齢黄斑変性 (AMD) に対して ranibizumab 単独治療の有効性が報告されているが、光線力学的療法 (PDT) との併用治療の効果は不明である。今回は、狭義 AMD に対する ranibizumab 併用 PDT の長期治療成績を検討した。狭義 AMD に対する ranibizumab 併用 PDT は、長期経過において、視力の維持改善、黄斑部形態の改善を得ることが多かった。ranibizumab 併用 PDT は長期的に有効な治療法であることが示された。

XIV. 生化学部門

1. 実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (EAU) に対するナノシクロスポリンの治療効果を検討した。その結果、ナノシクロスポリンは 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. 網膜色素変性や加齢性黄斑変性など網膜変性をきたす疾患の原因遺伝子・疾患感受性遺伝子は種々報告されているが、表現型に関しては共通する点も多い。我々はこの理由として、これらの疾患において2次的に網膜変性が起こる過程で、共通の変性機構が働いたためではないかと推察している。今回、2種類の網膜変性モデルを用いて網膜変性機構について調べ、その共通要因について検討した。その結果、ミクログリア由来の網膜内炎症が両網膜変性モデルにおける共通要因であった。網膜変性の原因にかかわらず、網膜内炎症を抑制することは視細胞保護効果をもたらす可能性がある。

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. 網膜色素変性とその類縁疾患は、遺伝的異質性があり、その原因遺伝子は多岐にわたる。従来のサンガー法による直接塩基配列決定法では、いくつかの候補遺伝子の解析については比較的短時間で実施可能であるが、原因遺伝子を特定するには困難なことが多い。そこで、我々は、次世代シーケンサーを用いたエクソーム法により、変性疾患の原因遺伝子を突き止めるという研究を開始し、いくつかの疾患で、新規の遺伝子変異を同定した。

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。

XVI. 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) Watanabe A, Shibata T, Takashina H, Ogawa S, Tsuneoka H. Changes in corneal thickness following vitreous surgery. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1293-6.
- 2) Sasano H, Shikishima K, Matsushima S. Superior oblique myokymia: clinical features and evaluation using 3D true FISP and 3D TOF MRA. *Neuroophthalmology* 2012; 36(Suppl.1): 3-4.
- 3) Shiotani N, Sakai T, Shikishima K. A case of Leber's hereditary optic neuropathy preceded by bilateral idiopathic optic neuritis. *Neuroophthalmology* 2012; 36(Suppl.1): 9.
- 4) Kubota M, Shikishima K, Morita M. A case of unilateral papilledema with normal cerebrospinal fluid pressure. *Neuroophthalmology* 2012; 36(Suppl.1): 26.
- 5) Ogasawara M, Sakai T, Shikishima K. A limited form of neuromyelitis optica with a lesion of the trochlear nerve nucleus. *Neuroophthalmology* 2012; 36(Suppl.1): 46.
- 6) Yoshida M, Ida M, Shikishima K. Imaging of the optic radiation using phase image in patient and healthy controls. *Neuroophthalmology* 2012; 36(Suppl.1): 63-4.
- 7) 西尾 威, 吉田正樹, 大熊康弘, 敷島敬悟, 常岡 寛. 水平4直筋後部縫着術(Faden手術)27年後に外斜視手術を施行した高利得型先天性眼振の1症例. *眼科* 2012; 54(7): 945-9.
- 8) 小笠原幹英, 敷島敬悟, 酒井 勉, 長田美穂, 田中 恵子. 下垂体炎を伴った視神経炎の2例. *神経眼科* 2012; 29(2): 189-95.
- 9) Horiguchi H, Winawer J, Dougherty RF, Wandell BA. Human trichromacy revisited. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(3): E260-9.

- 10) Hoffmann MB, Kaule FR, Levin N, Masuda Y, Kumar A, Gottlob I, Horiguchi H, Dougherty RF, Stadler J, Wolynski B, Speck O, Kanowski M, Liao YJ, Wandell BA, Dumoulin SO. Plasticity and stability of the visual system in human achiasma. *Neuron* 2012; 75(3) : 393-401.
- 11) 仲泊 聡, 西田朋美, 飛松好子, 小林 章, 吉野由美子, 小田浩一. 視覚障害者に適合した機能的自立度評価表の改変. *臨眼* 2012; 66(4) : 481-5.
- 12) Iwanami M, Oshikawa M, Nishida T, Nakadomari S, Kato S. High prevalence of mutations in the EYS gene in Japanese patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(2) : 1033-40.
- 13) 加茂純子, 原田 亮, 杉浦寅男, 仲泊 聡, 平塚義宗, 松本長太, 宇田川さち子, 松本行弘, Colenbrander, Esterman グリッドと日本の身障者視野判定法の比較. *眼臨紀* 2012; 5(4) : 315-21.
- 14) 西田朋美, 鶴岡三恵子, 川瀬和秀, 仲泊 聡, 安藤伸朗. 網膜色素変性症の白内障手術に対する眼科医の意識. *臨眼* 2012; 66(4) : 503-8.
- 15) 西脇友紀, 仲泊 聡, 西田朋美, 飛松好子, 小林 章, 吉野由美子, 小田浩一. ロービジョンケアおよび視覚リハビリテーション実施状況調査と中間型アウトリーチ支援に関する意向調査. *視覚リハビリテーション研究* 2013; 2(2) : 75-81.
- 16) 樹下美加, 奥出祥代, 林 孝彰, 武田裕行, 田中ふみ, 北原ゆみ子, 北川貴明, 月花 環, 東 友馨, 大熊康弘, 神前賢一, 久保朗子, 常岡 寛. 視機能の改善がみられた両眼性急性帯状潜在性網膜外層症(AZOR)の1例. *日視能訓練士協誌* 2013; 41 : 213-9.
- 17) Hayashi T, Gekka T, Kozaki K, Ohkuma Y, Tanaka I, Yamada H, Tsuneoka H. Autosomal dominant occult macular dystrophy with an *RP11* mutation (R45W). *Optom Vis Sci* 2012; 89(5) : 684-91.
- 18) Kitakawa T, Hayashi T, Takashina H, Mitooka K, Gekka T, Tsuneoka H. Improvement of central visual function following steroid pulse therapy in acute zonal occult outer retinopathy. *Doc Ophthalmol* 2012; 124(3) : 249-54.
- 19) Kuniyoshi K, Hayashi T, Sakuramoto H, Nakao A, Sato T, Utsumi T, Tsuneoka H, Shimomura Y. Novel mutations in enhanced S-cone syndrome. *Ophthalmology* 2013; 120(2) : 431.e1-6.
- 20) Sakai T, Kohzaki K, Watanabe A, Tsuneoka H, Shimadzu M. Use of DNA microarray analysis in diagnosis of bacterial and fungal endophthalmitis. *Clin Ophthalmol* 2012; 6 : 321-6.
- 21) Kimura K, Usui Y, Goto H; Japanese Intraocular Lymphoma Study Group. Clinical features and diagnostic significance of the intraocular fluid of 217 patients with intraocular lymphoma. *Jpn J Ophthalmol* 2012; 56(4) : 383-9.
- 22) Kuroyanagi K, Sakai T, Kasai K, Tsuneoka H. Spectral domain optical coherence tomography and angiographic findings in multifocal posterior pigment epitheliopathy treated with low-fluence photodynamic therapy. *Clin Exp Optom* 2013; 96(1) : 126-9.
- 23) Sakai T, Watanabe H, Kuroyanagi K, Akiyama G, Okano K, Kohno H, Tsuneoka H. Health- and vision-related quality of life in patients receiving infliximab therapy for Behcet uveitis. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(3) : 338-42.
- 24) Okano K, Maeda A, Chen Y, Chauhan V, Tang J, Palczewska G, Sakai T, Tsuneoka H, Palczewski K, Maeda T. Retinal cone and rod photoreceptor cells exhibit differential susceptibility to light-induced damage. *J Neurochem* 2012; 121(1) : 146-56.
- 25) Gao SQ, Maeda T, Okano K, Palczewski K. A microparticle/hydrogel combination drug-delivery system for sustained release of retinoids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(10) : 6314-23.
- 26) Akiyama G, Sakai T, Kuno N, Kimura E, Okano K, Kohno H, Tsuneoka H. Photoreceptor rescue of pigment epithelium-derived factor-impregnated nanoparticles in Royal College of Surgeons rats. *Mol Vis* 2012; 18 : 3079-86.
- 27) Chen Y, Sawada O, Kohno H, Le YZ, Subauste C, Maeda T, Maeda A. Autophagy protects the retina from light-induced degeneration. *J Biol Chem*. 2013; 288(11) : 7506-18.
- 28) 高階博嗣, 渡辺 朗, 三戸岡克哉, 常岡 寛. 強膜マッサージが小切開硝子体手術における強膜創の自己閉鎖率に与える影響. *臨眼* 2012; 66(9) : 1381-4.
- 29) 小川智一郎, 柴 琢也, 常岡 寛. Surgical Media Centerの白内障手術教育への応用. *IOL&RS* 2012; 26(3) : 306-11.
- 30) 小川智一郎, 柴 琢也, 常岡 寛. 2 mm 以下の創口から挿入可能な極小切開対応眼内レンズ. *IOL&RS* 2013; 27(1) : 59-62.

II. 総 説

- 1) 常岡 寛. 【白内障と緑内障】白内障手術法と術後満足度. *日医師会誌* 2012; 141(4) : 780-4.
- 2) 常岡 寛. 【白内障難症例対策 その1】小瞳孔. *IOL & RS* 2012; 26(3) : 281-4.
- 3) 常岡 寛. 内科医のための眼病変の知識 加齢性の眼病変 白内障. *医事新報* 2012; 4618 : 65-8.

- 4) 敷島敬悟. 【神経眼科－最新の話】外傷性視神経症にステロイドパルス療法は禁忌か？ あたらしい眼科 2012；29(6)：777-80.
- 5) 敷島敬悟. 【日常よく遭遇する神経眼科疾患】わかりやすい臨床講座 閃輝暗点と羞明の臨床. 日の眼科 2012；83(7)：838-42.
- 6) 敷島敬悟. 眼科医の手引 緊急を要する眼球運動障害. 日の眼科 2012；83(9)：1223-4.
- 7) 敷島敬悟. 【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. 神経眼科 2012；29(3)：294-302.
- 8) 敷島敬悟. 【ニューロサイエンスと神経眼科】視神経疾患, 視覚路障害の病態解明に向けて. 神経眼科 2013；30(1)：17-29.
- 9) 仲泊 聡. 視覚皮質の機能局在と ADL. 日視能訓練士協誌 2013；41：7-17.
- 10) 仲泊 聡, 堀口浩史. 【Vision-new perspectives】色覚障害. 2012；30(8)：933-6.
- 10) 常岡 寛. (モーニングセミナー13・座長)「シグネチャー」買いました. 第 66 回日本臨床眼科学会. 京都, 10 月.
- 11) 常岡 寛. (イブニングセミナー1) 2013 Ophthalmic Surgery Film Award. 第 36 回日本眼科手術学会. 福岡, 1 月.
- 12) 敷島敬悟. (サブスペシャリティ－サンデー 緑内障・視神経症 4. 鑑別 視神経疾患－最近の知見を踏まえて－) 視神経乳頭腫脹の診断と鑑別. 第 116 回日本眼科学会総会. 東京, 4 月.
- 13) 敷島敬悟. 非器質性(心因性)視覚障害と外傷性視神経症. 東京都眼科医会講演会. 東京, 5 月.
- 14) 敷島敬悟. 視神経乳頭腫脹の診療－最近の知見も含めて－. 第 6 回神経眼科コロキウム, 芦屋, 6 月.
- 15) 敷島敬悟. 特発性眼窩炎症と眼窩腫瘍の診断アプローチと治療戦略. 第 25 回近畿神経眼科セミナー. 大阪, 7 月.
- 16) 敷島敬悟, 三村 治(兵庫医大). (モーニングクルーズ3)つけよう神経眼科診断力. 第 66 回日本臨床眼科学会. 京都, 10 月.
- 17) 敷島敬悟. (日本神経眼科学会 50 周年記念指名研究講演会：ニューロサイエンスと神経眼科) 視神経疾患, 視覚路障害の病態解明に向けて. 第 50 回日本神経眼科学会総会. 京都, 11 月.
- 18) 敷島敬悟. 神経眼科のすべて～つけよう！神経眼科診断力～ 視神経疾患のみかた. 日本眼科医会第 65 回生涯教育講座. 東京, 2 月.
- 19) 敷島敬悟. 神経眼科のすべて～つけよう！神経眼科診断力～ 視神経疾患のみかた. 日本眼科医会第 65 回生涯教育講座. 福岡, 3 月.
- 20) 敷島敬悟. 神経眼科のすべて～つけよう！神経眼科診断力～ 視神経疾患のみかた. 日本眼科医会第 65 回生涯教育講座. 神戸, 3 月.

III. 学会発表

- 1) 常岡 寛. 身近になった極小切開白内障手術－Micro Coaxial Phaco. 第 13 回有明眼科懇話会. 久留米, 4 月.
- 2) 常岡 寛. Micro Incision Cataract Surgery and MICS IOL. 2012 HOYA 中国白内障 VIP 会議. 上海, 5 月.
- 3) 常岡 寛. (ランチョンセミナー6・座長) 加齢性合併症例の管理. 第 27 回 JSCRS 学術総会(日本白内障屈折矯正手術学会)・第 51 回日本白内障学会総会. 東京, 6 月.
- 4) 常岡 寛. (シンポジウム8：チン小帯脆弱例への対処法) チン小帯脆弱例への対処. 第 27 回 JSCRS 学術総会(日本白内障屈折矯正手術学会)・第 51 回日本白内障学会総会. 東京, 6 月.
- 5) 常岡 寛. (モーニングセミナー7・座長) 白内障－術前検査のトピックス. 第 27 回 JSCRS 学術総会(日本白内障屈折矯正手術学会)・第 51 回日本白内障学会総会. 東京, 6 月.
- 6) 常岡 寛, 小出良平(昭和大). (シンポジウム11・モデレーター) 難症例への白内障手術. 第 27 回 JSCRS 学術総会(日本白内障屈折矯正手術学会)・第 51 回日本白内障学会総会. 東京, 6 月.
- 7) 常岡 寛. 最近の白内障手術とこれからの白内障手術. 板橋区眼科医会学術講演会. 東京, 7 月.
- 8) 常岡 寛. 最新の白内障手術 2012 アップデート. 第 3 回北海道眼科臨床セミナー. 東京, 9 月.
- 9) 常岡 寛. (ランチョンセミナー23・座長) MICS 対応新モデル！エタニティーの進化!! 第 66 回日本臨床眼科学会. 京都, 10 月.

IV. 著 書

- 1) 敷島敬悟. IV. その他の疾患 (4) 神経眼科疾患 頸動脈海綿静脈洞瘻 (CCF). 大橋裕一(愛媛大学), 白神史雄(岡山大学) 編. 眼科疾患最新の治療：2013-2015. 東京：南江堂, 2013. p.290.
- 2) 酒井 勉. 3. 検査 細隙灯所見のとらえ方. 園田康平(山口大学) 責任編集. 専門医のための眼科診療クオリファイ13：ぶどう膜炎を斬る！ 東京：中山書店, 2012. p.48-54.
- 3) Sakai T, Ishihara T, Higaki M. Stealth-type polymeric nanoparticles with encapsulated betamethasone phosphate for treatment of intraocular inflammation. Thassu D, Chader GJ, eds. Ocular drug delivery systems: barriers and application of nanoarticulate systems. CRC Press: Boca Raton,

2012. p.355-62.

- 4) 仲泊 聡. 第V編: 各種障害とそれに対するアプローチ 第5章: 各種障害とそれに対するアプローチ 視覚機能障害. 上田 敏(日本障害者リハビリテーション協会) 監修. 標準リハビリテーション医学. 第3版. 東京: 医学書院, 2012. p.291-5.
- 5) 仲泊 聡. 高齢者の視覚障害の実態とリハビリテーション. 長寿科学研究業績集: 高齢者の視覚障害とそのケア 2012; 平成23年度: 161-71.

V. その他

- 1) 常岡 寛. 白内障手術を理解する. 慈恵医大常岡教授招聘勉強会. 東京, 7月.
- 2) 常岡 寛. おさらいNHK きょうの健康ダイジェスト: 目の病気. NHK「きょうの健康」番組制作班, 主婦と生活社ライフ・プラス編集部編. NHK きょうの健康: 健康ダイアリー: 2013年版. 東京: 主婦と生活社, 2012. p.142-3.
- 3) 常岡 寛. 白内障の最新治療. 新「名医」の最新治療 2013: 週刊朝日増刊号. 東京: 朝日新聞出版, 2012. p.209-11.
- 4) 常岡寛. 理事会だより: 学会事業の拡大. IOL&RS 2012; 26(4): 516.
- 5) 敷島敬悟. 海外文献: Neurology. 神経眼科 2012; 29(2): 228-30.

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: 千葉伸太郎 | 睡眠時無呼吸症候群の病態生理と治療に関する研究 |
| 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: 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 |
| 講師: 浅香 大也 | 鼻・副鼻腔疾患の病態と手術的治療, 局所免疫応答の基礎的研究 |
| 講師: 大櫛 哲史 | 鼻・副鼻腔疾患の病態と手術的治療, 睡眠時無呼吸症候群の病態に関する研究 |

教育・研究概要

I. 耳科学領域

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例が行われておる。人工内耳手術も各種デバイスが手術が行われ、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15時に専門外来を設け、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. 鼻科学領域

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1,500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

酸球形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、CT画像の術中リアルタイム更新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ピ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。

好酸球形鼻副鼻腔炎、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. 頭頸部外科学領域

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。手術に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」

文部科学省の科学研究費補助金は，過去最多の合計15課題（基盤研究7課題，若手研究7課題，研究活動スタート支援1課題）が採択された。これらの研究費補助金を基に研究を遂行し，論文投稿や研究発表など例年以上に多くの研究業績を残すことができた。また，1月に第一ホテル東京にて第10回側頭骨疾患研究会を主催した。この研究会を主催したことにより，新たな多施設共同研究を見出すことができた。

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) Tsukidate T, Haruna S, Fukami S, Nakajima I, Konno W, Moriyama H. Long-term evaluation after endoscopic sinus surgery for chronic pediatric sinusitis with polyps. *Auris Nasus Larynx* 2012; 39(6): 583-7.
- 2) Asaka D, Yoshikawa M, Nakayama T, Yoshimura T, Moriyama H, Otori N. Elevated levels of interleukin-33 in the nasal secretions of patients with allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158(Suppl.1): 47-50.
- 3) Okushi T, Mori E, Nakayama T, Asaka D, Matsuwaki Y, Ota K, Chiba S, Moriyama H, Otori N. Impact of residual ethmoid cells on postoperative course after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx* 2012; 39(5): 484-9.
- 4) Udagawa T, Tatsumi N, Tachibana T, Negishi Y, Saijo H, Kobayashi T, Yaguchi Y, Kojima H, Moriyama H, Okabe M. Inwardly rectifying potassium channel Kir4.1 is localized at the calyx endings of vestibular afferents. *Neuroscience* 2012; 215: 209-16.
- 5) Nakayama T, Asaka D, Yoshikawa M, Okushi T, Matsuwaki Y, Moriyama H, Otori N. Identification of chronic rhinosinusitis phenotypes using cluster analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2012; 26(3): 172-6.
- 6) Nakayama T, Asaka D, Okushi T, Yoshikawa M, Moriyama H, Otori N. Endoscopic medial maxillectomy with preservation of inferior turbinate and nasolacrimal duct. *Am J Rhinol Allergy* 2012; 26(5): 405-8.
- 7) Okano S, Tahara M, Zenda S. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 followed by proton beam therapy concurrent with cisplatin in patients with T4b nasal and sinonasal malignancies. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42(8): 691-6.
- 8) Suda T, Hama T, Kondo S, Yuza Y, Yoshikawa M, Urashima M, Kato T, Moriyama H. Copy number amplification of the PIK3CA Gene is associated with poor prognosis in non-lymph node metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2012; 12: 416.
- 9) Usami S, Abe S, Nishio S, Sakurai Y, Kojima H, Tono T, Suzuki N. Mutations in the NOG gene are commonly found in congenital stapes ankylosis with symphalangism, but not in otosclerosis. *Clin Genet* 2012; 82(6): 514-20.
- 10) Kiyota N, Tahara M, Okano S. Phase II feasibility trial of adjuvant chemoradiotherapy with 3-weekly cisplatin for Japanese patients with post-operative high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42(10): 927-33.
- 11) 小島博己, 谷口雄一郎, 山本和央, 近澤仁志, 中条恭子, 小森 学, 森山 寛. 錐体部真珠腫における手術的アプローチ法の検討. *耳鼻展望* 2012; 55(2): 84-91.
- 12) 飯田 誠, 浅香大也, 大櫛哲史, 中山次久, 吉川 衛, 鴻 信義. アレルギー性鼻炎と喘息を合併した慢性副鼻腔炎手術症例の検討 自覚症状と画像所見の見地から. *耳鼻展望* 2012; 55(3): 155-9.
- 13) 内水浩貴, 小林俊樹, 森 恵莉, 山田裕子, 柳 清. 過去5年間の頸部リンパ節腫脹に対する検討. *日耳鼻会報* 2012; 115(5): 546-551.
- 14) 飯村慈朗, 千葉伸太郎, 渡邊統星, 山本耕司, 新井千昭, 宇野匡祐, 太田史一, 鴻 信義. 鼻科領域における Short endoscope (Semi-rigid 型) の使用経験. *耳鼻展望* 2012; 55(5): 383-5.
- 15) 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, 長岡真人, 牧野陽二郎, 波多野篤, 加藤孝邦. 下咽頭癌喉頭温存手術症例における再発症例の検討. *頭頸部癌* 2012; 38(4): 420-4.
- 16) 吉田隆一, 谷口雄一郎, 田中康広, 志和成紀, 小島博己, 森山 寛. 外傷性直達性耳小骨損傷症例の検討. *耳鼻展望* 2012; 55(6): 425-33.
- 17) 近澤仁志, 谷口 洋, 山崎ももこ, 八代利伸, 石井正則. 前庭神経炎急性期における SPECT を用いた脳血流の解析. *Equilibrium Res* 2012; 71(2): 71-7.
- 18) 近澤仁志, 谷口 洋, 山崎ももこ, 八代利伸, 石井正則. 前庭神経炎症例における脳血流の経時的変化の検討. *耳鼻展望* 2012; 55(6): 410-6.
- 19) 吉田拓人, 浅香大也, 中山次久, 大櫛哲史, 鴻 信義. 片側性副鼻腔炎の自覚症状についての検討. *耳鼻展望* 2012; 55(6): 434-9.
- 20) 力武正浩, 加我君孝. 脊髄髄膜瘤と難聴 二分脊椎患者における難聴との検討. *耳鼻展望* 2012; 55(4):

212-7.

- 21) 力武正浩, 小島博己, 森山 寛, 加我君孝. 難聴を伴う重複障害児の変遷と現況 現在における問題点を中心として. 耳鼻展望 2012; 55(6): 417-24.
- 22) 會田小百合, 谷口雄一郎, 吉川 衛, 田中康広, 小島博己. 鼻中隔矯正術施行後に発症したと思われる中鼻甲介頭痛症候群の1症例. 耳鼻展望 2012; 55(3): 172-7.
- 23) 會田小百合, 飯野 孝, 小島博己. 副鼻腔悪性リンパ腫1症例の経験. 耳鼻展望 2012; 56(1): 25-30.
- 24) 小森 学, 小島博己, 森山 寛, 高尾洋之. 耳鼻咽喉科診療におけるiPhoneを用いた遠隔画像診断・治療補助システム. 耳鼻展望 2012; 55(5): 298-301.
- 25) 志村英二, 飯野 孝, 高橋昌寛, 西郷嘉容, 荒井 聡, 小島純也, 吉田拓人, 飯田 誠. 術後早期に肺, 骨転移をきたし不幸な転帰を辿った喉頭軟骨肉腫の1症例. 耳鼻展望 2012; 55(4): 218-22.
- 26) 山田裕子, 内水浩貴, 森 恵莉, 柳 清. 早急な対応により救命し得た胸部大動脈瘤に起因した反回神経麻痺の2症例. 耳鼻展望 2012; 55(5): 279-84.
- 27) 茂木雅臣, 杉本直基, 山本和央, 青木謙祐. 急性中耳炎から硬膜外膿瘍をきたした小児の1症例. 耳鼻展望 2012; 55(5): 291-7.
- 28) 石垣高志, 谷口雄一郎, 小島博己, 森山 寛, 田中康広. 中耳より発症したinverted papillomaの1症例. 耳鼻展望 2012; 55(4): 235-40.
- 29) 中上桂吾, 松脇由典, 大村和弘, 森 恵莉, 森 良介, 常喜達也, 森山 寛. 術中画像更新をオプションとしたナビゲーション手術が有用であった蝶形骨洞大翼嚢胞の2例. 耳鼻展望 2012; 55(3): 160-6.
- 30) 栗原 涉, 大村和弘, 森 良介, 常喜達裕, 海渡信義, 松脇由典. 有茎鼻中隔粘膜弁による頭蓋底再建が有用であった多発性外傷性髄液漏の1症例. 耳鼻展望 2012; 55(3): 183-8.

II. 総 説

- 1) 柳 清. 【真菌とアレルギー・炎症】アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎の特徴. アレルギー免疫 2012; 19(7): 1088-96.
- 2) 小島博己. 【最新の診療 NAVI 日常診療必携】炎症・感染症診療 NAVI 中耳炎. 耳鼻・頭頸外科 2012; 84(5): 179-84.
- 3) 小島博己, 斎藤ももこ, 櫻井結華, 小宮 清. 【耳科教育-若手の育て方】当教室における耳科手術に関する卒後教育の工夫「技術の可視化」の試み. Otol Jpn 2012; 22(2): 107-14.
- 4) 鴻 信義. 【耳鼻咽喉科手術におけるナビゲーションとモニタリング】鼻・副鼻腔. 耳鼻・頭頸外科 2012; 84(6): 360-6.

- 5) 鴻 信義. 【最新の鼻・副鼻腔疾患診療】内視鏡下鼻・副鼻腔手術の進歩と適応拡大. 日医師会誌 2012; 141(10): 2203-6.
- 6) 松脇由典. 好酸球性副鼻腔炎の手術療法と術後治療. 日鼻科学会誌 2012; 51(1): 48-50.
- 7) 高柳博久, 石垣高志. 【診療所における嚥下内視鏡検査の実際】NST (Nutrition Support Team; 栄養サポートチーム) における嚥下内視鏡検査の役割. ENTONI 2012; 147: 39-43.
- 8) 濱 孝憲, 山本和央, 谷口雄一郎, 小島博己. 患者まで届いている再生医療難治性中耳炎に対する粘膜上皮細胞シート移植. 再生医療 2012; 11(4): 367-71.
- 9) 中山次久, 春名眞一. 【図でみる免疫学のABC】免疫と耳鼻咽喉科関連疾患の病態 アレルギー性真菌性副鼻腔炎. JOHNS 2013; 29(3): 511-5.
- 10) 露無松里, 加藤孝邦. 【診療所における嚥下内視鏡検査の実際】嚥下内視鏡検査の概要. ENTONI 2012; 147: 1-7.

III. 学会発表

- 1) Kojima H. (Mini lectures of recent topics) 8. Middle ear regeneration of grafting of epithelial cell sheet. 9th International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery. Nagasaki, June.
- 2) Kojima H. Endoscopic stapes surgery. EES hands on-Seminar in Yamagata. Yamagata, June.
- 3) Otori N. (ENT11: Medicolegal Aspects of Endoscopic Sinus Surgery: Errors, Wrongful and Criminal Acts) Skull base complications: Management, errors, wrongful and criminal acts. 5th World congress for Endoscopic Surgery of the Brain, Skull Base & Spine. Vienna, Apr.
- 4) Otori N. Endoscopic repair of the orbital wall fractures. 15th Asian Research Symposium in Rhinology. Singapore, May.
- 5) Otori N. Pearls and pitfalls in endoscopic frontal sinus surgery. 15th Asian Research Symposium in Rhinology. Singapore, May.
- 6) Otori N. Endoscopic frontal surgery. 24th European Rhinologic Society & 31st International Symposium on Infection and Allergy of the Nose. Toulouse, June.
- 7) Otori N. Revision surgery for CRS -Pearls and pitfalls-. 24th European Rhinologic Society & 31st International Symposium on Infection and Allergy of the Nose. Toulouse, June.
- 8) Otori N. Development of high-tech navigation system in endoscopic skull-base surgery. 2012 First SNU-TJU Endoscopic Skull Base Symposium. Seoul, Sept.

- 9) Otori N. Endoscopic frontal sinus surgery –key points for safe and proper operation–. 34th Advanced Endoscopic Sinus Surgery Course. Beijing, March.
- 10) Okushi T, Otori N, Yoshikawa M, Matsuwaki Y, Asaka D. Endoscopic endonasal surgery of postoperative maxillary cysts using mucoperiosteal flap technique. 24th European Rhinologic Society & 31st International Symposium on Infection and Allergy of the Nose. Toulouse, June.
- 11) Iimura J, Chiba S, Watanabe S, Yamamoto K, Arai C, Yoshikawa M, Ota F. Analysis of sleep disorder in chronic rhinosinusitis patients. 24th European Rhinologic Society & 31st International Symposium on Infection and Allergy of the Nose. Toulouse, June.
- 12) Udagawa T, Tatsumi N, Kobayashi T, Rikitake M, Yaguchi Y, Kojima H, Moriyama H, Okabe M. Neural crest cells invade the otic vesicle derived epithelium. 35th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. Fukuoka, Dec.
- 13) Yoshida T, Okushi T, Nobuyoshi , Mamoru Yoshikawa M, Yoshinori Matsuwaki M, Asaka D, Nakayama T, Hiroshi Moriyama H. Evaluation of wound healing with calcium alginate after endoscopic sinus surgery. 24th European Rhinologic Society & 31st International Symposium on Infection and Allergy of the Nose. Toulouse, June.
- 14) Rikitake M, Sakata H, Moriyama M, Kaga K. Chromosome abnormality and hearing disorders in children. 14th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. Kyoto, April.
- 15) Nakayama T, Otori N, Haruna S, Kuboki A, Moriyama H. Measurement of mucociliary activity using endomicroscopy in the human nose. 15th Asian Research Symposium in Rhinology. Singapore, May.
- 16) Nakayama T, Okushi T, Asaka D, Yoshikawa M, Haruna S, Moriyama H, Otori N. Endoscopic modified medial maxillectomy for the odontogenic maxillary cysts and tumors. 24th European Rhinologic Society & 31st International Symposium on Infection and Allergy of the Nose. Toulouse, June.
- 17) Nakayama T, Okushi T, Asaka D, Haruna S, Moriyama H, Otori N. Polyp recurrence rate in chronic rhinosinusitis phenotypes. 2012 AAO-HNSF (American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation) Annual Meeting & OTO Expo. Washington, D.C., Sept.
- 18) Suda T, Hama T, Seino Y, Urashima M, Yuza Y, Kato T, Moriyama H. Copy number amplification of the PIK3CA gene is associated with poor prognosis in early-stage head and neck squamous cell carcinoma. AACR (American Association for Cancer Research) 103rd Annual Meeting 2012. Chicago, Apr.
- 19) Komori M, Takao H, Kojima H, Yaguchi Y, Moriyama H. Clinical support system in using iPhone as remote image diagnostic –for otorhinolaryngology–. 9th International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery. Nagasaki, June.
- 20) Arai C, Imura J, Wada K, Moriyama H, Edamatsu H. Clinical correspondence of the Churg-Strauss Syndrome for otorhinolaryngologist. AACR (American Association for Cancer Research) 103rd Annual Meeting 2012. Chicago, Apr.

IV. 著 書

- 1) 小島博己. 第1章：耳編 外耳道真珠腫，閉塞性角化症. 浦野正美 (浦野耳鼻咽喉科医院)，小林俊光 (東北大学)，高橋晴雄 (長崎大学) 編. ENT 臨床フロンティア：耳鼻咽喉科の外来処置・外来小手術. 東京：中山書店，2012. p.35-9.
- 2) 鴻 信義，大櫛哲史. 第2章：鼻編 Column：Balloon sinuplasty. 浦野正美 (浦野耳鼻咽喉科医院)，小林俊光 (東北大学)，高橋晴雄 (長崎大学) 編. ENT 臨床フロンティア：耳鼻咽喉科の外来処置・外来小手術. 東京：中山書店，2012. p.120-1.
- 3) 鴻 信義. 第3章：頭頸部の前癌病変 鼻・副鼻腔乳頭腫. 岸本誠司 (東京医科歯科大学)，小林俊光 (東北大学)，高橋晴雄 (長崎大学)，浦野正美 (浦野耳鼻咽喉科) 編. ENT 臨床フロンティア. がんを見逃さないー頭頸部癌診療の最前線東京：中山書店，2012. p.58-66.
- 4) 加藤久美 (太田総合病院)，千葉伸太郎. VII. 小児の睡眠呼吸障害の影響 1. 認知機能・発達の問題. 宮崎総一郎 (滋賀医科大学)，千葉伸太郎，中田誠一 (藤田保健衛生大学) 編. 小児の睡眠呼吸障害マニュアル. 東京：全日本病院出版会，2012. p.109-13.
- 5) 力武正浩，加我君孝¹⁾. 第II部：臨床応用 2. 内耳疾 (感音難聴) 4) 脳性麻痺. 加我君孝¹⁾ (東京大学) 編. 新生児・幼小児の耳音響放射と ABR：新生児聴覚スクリーニング，精密聴力検査，小児聴覚医学，小児神経学への応用. 東京：診断と治療社，2012. p.106-11.

V. その他

- 1) 小島博己. 名医はこの人 ブラックジャックを探せ. 夕刊フジ 2012.7.13 (20面).
- 2) 小島博己. 難治性中耳炎の再発を防ぐ「粘膜再生治療」に期待. 週刊ポスト 2012；9/14：92.
- 3) 鴻 信義. 鼻の病気1：アレルギー性鼻炎. 日本経

済新聞 2012.6.12.

- 4) 鴻 信義. なんでも健康相談：耳鼻咽喉科 好酸球性副鼻腔炎について教えて下さい. きょうの健康：NHK テレビテキスト 2012：6：128.
5) 近澤仁志. 突然襲われる“めまい”最新検査と治療法. 日本テレビ スッキリ!! 2012.11.5.

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)	区域麻酔
教 授：下山 直人 (外)	がん性痛の機序の解明と治療法の開発（臨床，基礎研究）
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，麻酔を支える自然科学
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，術後疼痛管理
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：讚井 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：肥田野求実	局所麻酔
講 師：久保田敬乃	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. 術中低体温はシバリング，周術期出血量の増加，創感染の発症率を上昇させることが知られている。腹腔鏡下手術における prewarming の効果を検討した臨床研究を行い，prewarming 群では，術中の体温低下が軽減され，手術直後のシバリングが生じないことを立証した。今後は，シバリングを生じた症例の後ろ向き研究からその危険因子を探索する予定である。さらに，加温加湿装置の使用による術中体温維持法など，より良い体温管理を目指した臨

床研究を行う予定である。

2. 術前の絶飲食時間が短ければ、患者満足度が向上するだけでなく術後回復を早くすると考えられている。全身麻酔の前には、胃停滞時間の短い経口補水液を使用して、患者満足度を高めつつ、胃内容物による誤嚥リスクを高めないようにしている。現在、ゼリータイプの経口補水液を用いて、全身麻酔直後の胃液の量と pH、さらに麻酔導入時の循環動態の変化を、経口補水液を使用していない群と比較する前向き臨床研究を実施している

3. 脊椎麻酔針は 27G ペンシルポイント針の使用が標準化している。細いペンシルポイント針にはガイド針が必要なため、長い脊麻針が必要となる。細くて長い脊麻針使用のため髄液確認のために要する時間と脊麻針ハブを髄液が満たす時間がよりかかるようになった。そのため数社の脊麻針においてその時間を測定するとともに形状測定を行った。その結果は日本麻酔学会第 59 回学術集会、第 31 回欧州局所麻酔学会にて発表した。

4. D-ダイマー値 (D 値) は深部静脈血栓塞栓症 (VTE) の検出に優れた検査である。しかし、担癌患者では血栓の有無に関わらず上昇するため、どの程度上昇したら血栓を疑い更なる検索を行うべきか明らかにされていない。そこで、婦人科悪性疾患手術症例を対象に、D 値、VTE の有無、血栓の部位について検討した。婦人科悪性疾患で D 値が正常を逸脱した場合、VTE を認める陽性的中率は約 15% で、予防医学的見地からは正常を逸脱した全例で血栓の有無を画像検索することの妥当性は認められた。さらに、D 値が高いほど肺動脈血栓を伴うことが多く、D 値の高低が血栓の部位診断にも役立つ可能性が示唆された。周術期血栓予防を目的に、今後は、効率的な VTE の検出をどう行うか検討する予定である。

II. ペインクリニック部門

1. 前年度に引き続き、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。現在のところ、痛みセンターを受診する慢性痛患者の特徴の解析および集学的アプローチによる治療効果などについて、多施設連携によるデータ集積を遂行中である。

2. 日本人に適した評価方法の確立のために、①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、②VAS の測定方法による患者の回答の違いについて調査した。その結果については、現在論文投稿準備中である。

3. 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について見出すことを目的に、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、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 を評価し、難治症例と明らかな急性疼痛症例の特徴の差異について解析した。

4. 我々はこれまでに、薬物治療を行った再発や転移のない乳房切除後疼痛症候群患者を対象に、治療内容についての調査を行い、三環系抗うつ薬を第一選択薬として使用し良好な治療結果を得たことを発表してきた。現在はさらに、使用量や治療時期、他の治療薬との併用治療の効果などに着目してさらなる解析を加えている。

5. ترامadol の慢性疼痛患者に対する有効性を調べるため臨床研究を行い、その効果について研究発表を行った。また、その他オピオイドについても同様に、適切な使用法や有効性について検討している。

III. 集中治療部門

1. 急性腎傷害 (Acute Kidney Injury: AKI) は、コンセンサスの得られた診断基準が存在しなかったため、他の臓器不全に比べ研究が遅れていたが、2004 年の RIFLE 診断基準の発表以降急速に研究が進んでいる。しかし、AKI を 1 週間以内の腎機能の悪化と定義したため、比較的ゆっくりとした腎機能の悪化についての研究が行われていない。そこで当院に入院した 49,518 例のクレアチニンの推移を抽出し、入院中に腎機能の悪化は認めるものの RIFLE 診断基準を満たさない病態を s-AKI と定義し、その頻度と予後について調査した。結果、s-AKI は 574 例 (1.1%) に発生し、多変量解析において腎機能正常例に比べ病院死亡のオッズ比が 5.44 と高値であった。現在の診断基準では見逃される病態であり、さらなる検討が必要である。

2. RIFLE 診断基準の発表後、2007 年に AKIN 診断基準、2012 年には KDIGO 診断基準と相次いで発表され、AKI の診断基準が 3 つになった。KDIGO は腎疾患の予後改善を目的とした国際団体であり、今後は KDIGO 診断基準に統一されることが予想されるが、発表から間もないためその評価が課題である。そこで当院 ICU に入室した 2,399 例にこの診断基準を当てはめ、AKI の発生頻度および予後について検討した。結果、AKI は全 ICU 症例

の26.6%に発生し、AKIの重症度が上がるとともに病院死亡率が上昇した（No AKI: 2.0%, Stage 1: 5.6%, Stage 2: 10.1%, Stage 3: 30.2%）。KDIGO診断基準の各項目についても大きな問題は無く、その正当性を確認することができた。

3. 海外では、中心静脈ライン挿入時の皮膚消毒薬としてポピドンヨードに比べクロルヘキシジンの優位性が示されており、ガイドラインにも0.5%よりも高濃度のクロルヘキシジンを用いるように記載されている。しかし、本邦ではポピドンヨードが多く用いられており、また0.5%よりも高濃度のクロルヘキシジンは流通していない。そこで、中心静脈ライン（もしくは動脈ライン）挿入時の皮膚消毒薬としてポピドンヨード、0.5%クロルヘキシジン、1%クロルヘキシジンを比較する多施設無作為比較試験が本邦で実施されており、当施設も参加している。

4. 持続腎代替療法（Continuous Renal Replacement Therapy: CRRT）施行中の抗凝固剤として本邦ではナファモスタットが多く用いられているが、他の抗凝固剤との比較は行われておらず、その安全性や有用性は不明確である。海外ではクエン酸が広く使用されるようになり、KDIGOのガイドラインでも第一選択とされているが、本邦ではほとんど臨床使用されていない。そこで2012年3月より当院ICUにおいて、出血傾向のため抗凝固剤が使用困難な症例に対し、クエン酸によるCRRTを導入した。1年間で16例に使用し膜平均寿命20.4時間かつ出血性合併症はなかったが、代謝性アルカローシスと高ナトリウム血症が高頻度に発生した。これはクエン酸専用の透析液が本邦に存在しないためであり、今後専用透析液を作成しクエン酸抗凝固法の評価を行なって行く。

IV. 基礎研究部門

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。ラットの癌性疼痛モデル（乳腺腫瘍移植モデル）を用いて2週間のモルヒネ髄腔内長期投与で、鎮痛耐性と脊髄肉芽組織による運動神経障害が起こることを示した。脊髄鎮痛効果のある α_2 アゴニストであるデクスメトミジンはモルヒネによる脊髄肉芽反応と運動神経障害を抑制することを明らかにした。

2. 心臓では明らかになっている麻酔薬による臓器保護効果を、移植対象臓器である腎臓にて検討した。ラット腎臓よりミトコンドリアを分離、低酸素・

再酸素化（虚血再灌流のシミュレーション）刺激の前後でミトコンドリア機能を比較した。ミトコンドリアを分離前に摘出腎に対して揮発性吸入麻酔薬を適応した群においては、非適応群に比べ低酸素・再酸素化刺激後のミトコンドリア機能が保持されていた。これにより、揮発性吸入麻酔薬には、ミトコンドリア機能を保持することにより腎臓に対するプレコンディショニング作用を有することが確認された。

3. ギャバペンチノイドの周術期投与は術後早期及び慢性期の疼痛軽減に有効である事が示されている。近年、ギャバペンチノイド及びバルプロ酸は脊髄グルタミン酸トランスポーターを介した鎮痛メカニズムが明らかにされた。このメカニズムを介した両薬剤併用による術後痛の軽減と治療における基礎及び臨床両側面から解明することを目的とし研究を行った。臨床において、帯状疱疹後神経痛に対して、ギャバペンチノイドが効果を示さなかった難治例に、バルプロ酸を併用することにより良好にコントロールされている症例を経験している。今後、周術期投与における効果を検討する。

4. 近年急速に発展しているイメージング技術を駆使し、超音波検査や心臓CT・MRIでは未だ得られない、心臓のナノレベルの収縮動態を*in vivo*でライブイメージングできる技術を開発した。この方法を用い、心筋の収縮・弛緩の分子メカニズムの解明を試みている。明るい蛍光を長時間発する量子ドット（Qdot）を取り入れ、小動物を人工呼吸下に開胸し、心筋線維の最小ユニットであるサルコメアをリアルタイム観察することに成功した。また、*in-vivo*イメージングの前段階あるいは詳細な解析を行うため、小動物摘出心を還流下に顕微鏡観察ができる*ex-vivo*イメージング装置を構築した。今後は、*ex-vivo*イメージング装置を用いることにより、心筋の収縮弛緩動態の詳細な観察や、細胞レベルで確認されている心筋サルコメアの自励振動（SPOC）が、臓器レベルで確認されるかどうかを検討する。遺伝子組み換えウイルスベクターを用いた蛍光タンパク質発現法なども取り入れ、心筋の収縮・弛緩のメカニズムの解明を目指す。

「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。2012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。その意味では、手術室における臨床研究数の増加は望ましい。これまでの研究の成果が徐々に始まり、英文論文の数も順調に伸びてきている。

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。2012年度の科研費の採択件数（基盤研究C：4件、若手奨励：2件）は6件であり、2011年度と同様、堅調であった。これはこれまでの地道な研究のひとつの成果と考える。この成果に満足することなく、今後は、さらなる研究費の獲得を目指したい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kojima K.Y, Kitahara M, Matoba M¹⁾(¹National Cancer Center Hospital), Shimoyama N, Uezono S. Survey on recognition of post-mastectomy pain syndrome by breast specialist physician and present status of treatment in Japan. *Breast Cancer* 2012 May 30. [Epub ahead of print].
- 2) Shimoyama M¹⁾, Schiller PW (McGill Univ.), Shimoyama N, Toyama S¹⁾(¹Teikyo Univ.), Szeto HH (Cornell Univ.). Superior analgesic effect of H-Dmt-D-Arg-Phe-Lys-NH₂ (Dmt1] DALDA), a multi-functional opioid peptide, compared to morphine in a rat model of neuropathic pain. *Chem Biol Drug Des* 2012; 80(5) : 771-4.

- 3) Ootaki C¹⁾, Stevens T¹⁾, Vargo J¹⁾, You J¹⁾, Shiba A¹⁾, Foss J¹⁾, Borkowski R¹⁾, Maurer W¹⁾(¹Anesthesiology Institute). Does general anesthesia increase the diagnostic yield of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic masses? *Anesthesiology* 2012; 117(5) : 1044-50.
- 4) Endo A, Uchino S, Iwai K, Saito K, Sanui M, Takinami M, Uezono S. Intraoperative hydroxyethyl starch 70/0.5 is not related to acute kidney injury in surgical patients: retrospective cohort study. *Anesth Analg* 2012; 115(6) : 1309-14.
- 5) Fujii T¹⁾, Namba Y¹⁾, Fujitani S¹⁾, Sasaki J¹⁾, Narihara K¹⁾, Shibagaki Y¹⁾, Uchino S, Taira Y¹⁾(¹St. Marianna Univ.). Low-dose continuous renal replacement therapy for acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2012; 35(7) : 525-30.
- 6) Ajjjola OA¹⁾, Vaseghi M¹⁾, Zhou W¹⁾, Yamakawa K¹⁾, Benharash P¹⁾, Hadaya J¹⁾, Lux RL¹⁾, Mahajan A¹⁾, Shivkumar K¹⁾(¹UCLA). Functional differences between junctional and extrajunctional adrenergic receptor activation in mammalian ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304(4) : H579-88.
- 7) Yamakawa K, Kiyama S, Murayama Y, Uezono S. Incidence and neurological outcomes of aneurysm rupture during interventional neuroradiology procedures in a hybrid operating suite. *J Anesth* 2012; 26(4) : 592-4.
- 8) Zhou W¹⁾, Yamakawa K¹⁾, Benharash P¹⁾, Ajjjola O¹⁾, Ennis D¹⁾, Hadaya J¹⁾, Vaseghi M¹⁾, Shivkumar K¹⁾, Mahajan A¹⁾(¹UCLA). Effect of stellate ganglia stimulation on global and regional left ventricular function as assessed by speckle tracking echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304(6) : H840-7.
- 9) Zhou W¹⁾, Ko Y¹⁾, Benharash P¹⁾, Yamakawa K¹⁾, Patel S¹⁾, Ajjjola OA¹⁾, Mahajan A¹⁾(¹UCLA). Cardioprotection of electroacupuncture against myocardial ischemia-reperfusion injury by modulation of cardiac norepinephrine release. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302(9) : H1818-25.
- 10) Saito S, Sanui M, Fujii T, Endo A, Saito K, Iwai K, Uchino S, Takinami M. Bronchiolitis obliterans presenting as prolonged ventilator dependence in a patient with paraneoplastic pemphigus. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40(4) : 726-8.
- 11) Uchino S, Bellomo R¹⁾, Goldsmith D¹⁾(¹Austin Hospital). The meaning of the blood urea nitrogen/creatinine ratio in acute kidney injury. *Clin Kidney J* 2012; 5(2) : 187-91.

- 12) Hayashida K¹⁾, Kimura M²⁾, Yoshizumi M¹⁾, Hobo S, Obata H²⁾ (Gunma Univ.), Eisenach JC¹⁾ (Wake Forest Univ.). Ondansetron reverses antihypersensitivity from clonidine in rats after peripheral nerve injury: role of γ -aminobutyric acid in α 2-adrenoceptor and 5-HT3 serotonin receptor analgesia. *Anesthesiology* 2012; 117(2): 389-98.
- 13) 木山秀哉. 術中覚醒のモニターとその予後術中覚醒を防ぐためのモニタ. *日臨麻会誌* 2012; 32(5): 700-8.
- 14) 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 退室後の予期せぬ院内死亡に関する危険因子の検討. *日集中医誌* 2013; 20(1): 15-20.
- 15) 北原雅樹. 海外における集学的疼痛治療の現状 ウプサラ大学附属病院ペインセンターを見学して. *Locomotive Pain Fronti* 2012; 1(2): 66-70.
- 16) 木山秀哉. 【これだけは知っておきたい麻酔の知識】 吸入麻酔と静脈麻酔のメリット, デメリット. *JOHNS* 2012; 28(11): 1731-5.

II. 総 説

- 1) 木山秀哉. 【実践で役立つ! 全静脈麻酔 (TIVA) の基礎知識と注意ポイント】 TIVA の基礎ポイント. *オペナーシング* 2012; 27(5): 556-8.
 - 2) 木山秀哉. 【実践で役立つ! 全静脈麻酔 (TIVA) の基礎知識と注意ポイント】 実践で役立つ TIVA 投与時のトラブル例と解決法. *オペナーシング* 2012; 27(5): 559-65.
 - 3) 小島圭子. 【運動器の慢性疼痛 - 治療新戦略】 特殊病態の診断と治療 手術後の疼痛. *整形外科* 2012; 63(8): 901-5.
 - 4) 内野滋彦. Critical care research crisis in Japan! *日集中医誌* 2012; 19(4): 703-5.
 - 5) 松本尚浩. 【医療安全を推進する教育・研修(第2回) 新たに求められるトレーニングより安全な医療をチームでめざす-】 手術に関わる手洗い従事者のノンテクニカルスキル (SPLINTS) を医療現場で実践するために ISD (Instructional Systems Design: 教授システム学) の応用. *医療の質・安全会誌* 2012; 7(4): 404-9.
 - 6) 有井貴子. 【デスフルラン】デスフルランと小児麻酔. *臨麻* 2013; 37(3): 510-8.
 - 7) 下山直人. がん患者の苦痛緩和における統合医療の役割. *現代鍼灸* 2012; 12(1): 29-35.
 - 8) 下山直人. 【終末期がん患者のケア・マニュアル】 がん性疼痛に対する鎮痛薬の使用法. *コンセンサスがん治療* 2012; 10(4): 186-90.
- ## III. 学会発表
- 1) Mio Y, Fujii T, Kimura S, Kurihara S, Uezono S. Nicorandil protects isolated mitochondrial bioenergetics against calcium overload in rat heart. *Euroanaesthesia* 2012. Paris, June.
 - 2) Omi S, Hidano G, Shibazaki Y, Mazda Y, Saito S, Saito C, Shinohara J. Difference between pencil-point spinal needle size, and manufacturing company affect the backflow speed of CSF and the state of the puncture. 31st Annual ESRA Congress 2012. Bordeaux, Sept.
 - 3) Taniguchi Y, Utsumi I. The efficacy of prewarming on post-operative analgesia and incidence of shivering in patients undergoing laparoscopic surgery. *Anesthesiology* 2012: American Society of Anesthesiologists (ASA) 2012 Annual Meeting. Washington, D.C., Oct.
 - 4) Kondo I, Naganuma K, Sato M, Takamiya T. Addition of low dose dexmedetomidine inhibits intrathecal morphine infusion-induced tolerance and granuloma formation in rats. *Euroanaesthesia* 2012. Paris, June.
 - 5) Arii T, Mio Y, Saito K, Inoue N, Uezono S. Perioperative outcome of re-do procedures after endovascular abdominal aortic repair. *Anesthesiology* 2012: American Society of Anesthesiologists (ASA) 2012 Annual Meeting. Washington, D.C., Oct.
 - 6) Arii T, Kiyama S, Kubo Y. Radiation exposure of anaesthetists during endovascular aortic repair and neuroradiological procedures. *Euroanaesthesia* 2012. Paris, June.
 - 7) Tomasz H, Ohashi Y, Kiyama S. Real-time changes of pressure-volume curve provide objective information on efficiency of face mask ventilation during induction of anaesthesia: an observational study. *Euroanaesthesia* 2012. Paris, June.
 - 8) 久保友貴子, 有井貴子, 木山秀哉. 透視下血管内手術中の麻酔科医の被曝線量. 日本麻酔科学会第59回学術集会. 神戸, 6月.
 - 9) ハシチウオヴィッチ・トマシュ, 池田浩平, 甫母章太郎, 木山秀哉, 上園晶一. 麻酔導入後のマスク換気の圧-換気量曲線による検討. 日本麻酔科学会第59回学術集会. 神戸, 6月.
 - 10) 久保友貴子, 肥田野求実, 國吉英樹, 木村昌平. 発作性夜間血色素尿症患者の全身麻酔下緊急帝王切開術の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会第32回大会. 郡山, 11月.
 - 11) 伊藤健作, 照井貴子, 肥田野求実. 巨大ブラを有する患者の全身麻酔下開頭脳腫瘍摘出術の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会第32回大会. 郡山, 11月.

- 12) 木村齊弘, 照井貴子, 尹 志先, 篠原 仁, 山本 祐, 肥田野求実. 全身麻酔を契機に気管支軟化症が明らかになった1症例. 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第52回合同学術集会. 軽井沢町, 9月.
- 13) 齋藤千恵, 近江禎子, 岡田まゆみ(昭和大), 肥田野求実, 生田目英樹, 松田祐典. ペンシルポイント脊麻針における穿刺特性の比較. 日本麻酔科学会第59回学術集会. 神戸, 6月.
- 14) 湯本正寿, 小林秀嗣, 八反丸善康, 廣嶋奈津子, 庄司和広. ファイバー挿管のレジデント教育における当院の取り組み. 日本麻酔科学会第59回学術集会. 神戸, 6月.
- 15) 北村俊平, 北原雅樹, 小島圭子, 柴崎敬乃, 横部句哉, 平林万紀彦, 大友博之, 松野史孝, 菅原章子. 全身性難治性疼痛に対する多次元的评价の有用性: 症例報告. 日本ペインクリニック学会第46回大会. 松江, 7月. [日ペインクリニック会誌 2012; 19(3): 322]
- 16) 柴崎敬乃, 北村俊平, 北原雅樹, 小島圭子, 横部句哉, 平林万紀彦, 大友博之, 松野史孝. 慢性疼痛における選択的セロトニン再取り込阻害薬のローテーション. 日本ペインクリニック学会第46回大会. 松江, 7月.
- 17) 今井ちひろ, 讚井將満, 齋藤敬太, 岩井健一, 八反丸善康, 上園晶一. M&Mカンファレンスとは: 胸腹部大動脈手術における脊髄虚血予防プロトコル作成の試み. 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第52回合同学術集会. 軽井沢町, 9月.
- 18) 伊藤健作, 近藤一郎. 意識下ファイバー挿管におけるOxyMaskの有効性. 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第52回合同学術集会. 軽井沢町, 9月.
- 19) 高澤百代, 廣嶋奈津子, 遠藤新大, 佐藤範子, 八反丸善康, 庄司和広. 甲状腺クリーゼとてんかん重積発作の合併が疑われた症例の経験. 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第52回合同学術集会. 軽井沢町, 9月.
- 20) 中田 駿, 湯本正寿, 萬羽礼実, 庄司和広. 化膿性膝関節症に対する末梢神経ブロックでの麻酔経験. 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第52回合同学術集会. 軽井沢町, 9月.

IV. 著 書

- 1) Cyna AM¹⁾, Andrew MI¹⁾ (¹Women's and Children's Hospital), Tan SGM (Nepean Hospital), Smith AF (Royal Lancaster Infirmary) 編, 木山秀哉, 讚井將満監訳. 周術期コミュニケーション技法. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2012.
- 2) 齋藤敬太. 【特集】呼吸器離脱 4. 呼吸器離脱を目的としたリハビリテーション: 理学療法に根拠はあるのか. Intensivist (4巻4号). 東京: メディカル・

サイエンス・インターナショナル, 2012. p.727-35.

- 3) 下山直人, 下山恵美(帝京大). 第2章. ペインクリニック・緩和医療 II. 依存・耐性および副作用 2. オピオイドによる副作用に関する基礎研究 A. 便秘. 垣花 学(琉球大), 成田 年(星薬科第)編. オピオイド: 基礎を知って臨床で使いこなす. 東京: 克誠堂, 2012. p.172-9.
- 4) 白井 泉, 内野滋彦. AKIの病期分類. 和田隆志¹⁾, 古市賢吾¹⁾(¹金沢大学)編. AKI(急性腎障害)のすべて: 基礎から臨床までの最新知見. 東京: 南江堂, 2012. p.28-37.
- 5) 讚井將満, 福島東浩. 神経 脳卒中や頭部外傷など急性期脳神経疾患において抗けいれん薬の予防投与は必要か? 讚井將満編. 臨床に直結する集中治療のエビデンス: ベッドサイドですぐに役立つリファレンスブック. 東京都: 文光堂, 2013. p.13-22.

V. その他

- 1) 須永 宏. 新しい筋弛緩薬. LiSA 2012; 19(別冊'12): 102-12.

リハビリテーション

医学講座

- 主任教授：安保 雅博 中枢神経疾患のリハ・失語症および高次脳機能障害・運動生理・リンパ浮腫
- 教授：渡邊 修 脳外傷のリハ・高次脳機能障害
- 准教授：小林 一成 神経筋疾患のリハ・脳卒中の機能予後・歩行分析
- 准教授：角田 亘 脳卒中のリハ・臨床神経内科学・老年医学
- 講師：鈴木 禎 脳卒中のリハ・高次脳機能障害
- 講師：鄭 健錫 脳外傷のリハ・脊髄損傷・義肢装具
(神奈川県リハビリテーション病院)
- 講師：菅原 英和 脳卒中のリハ・脊髄損傷・嚥下障害
(初台リハビリテーション病院)
- 講師：武原 格 脳卒中のリハ・嚥下障害・脳損傷者の自動車運転
(東京都リハビリテーション病院)
- 講師：船越 政範 脳卒中のリハ・小児のリハ
(とちぎリハビリテーションセンター)
- 講師：佐々木信幸 脳卒中のリハ・脳画像解析
(都立墨東病院)
- 講師：橋本 圭司 脳外傷のリハ・高次脳機能障害・小児発達障害のリハ
(国立成育医療研究センター)

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

低頻度反復性経頭蓋磁気刺激（以下、低頻度 rTMS）と集中的作業療法との併用療法を NEURO と名付け、2008 年より慢性期の脳卒中後上肢麻痺に対して積極的に施行してきた。そしてその成果を関連 5 施設からの多施設共同研究として昨年報告し、その安全性、有効性、普遍性についてはほぼ確立されたものと考えている。その後も関連施設を増やし、症例数は 1,000 例を超えている。今後も引き続き、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、急性期の脳卒中に対する安全性や有効性などについて検討していく予定である。

本年は、NEURO の有効性を裏付ける作用機序を

明らかにする目的で以下の研究を行った。脳卒中患者において非損傷側大脳半球運動野手指領域に 1 Hz の低頻度 rTMS を 20 分間行い、その前後で短母指外転筋から導出される平均 F 波と M 波との振幅比 (F-mean/M ratio) を、患側上肢及び健側上肢でそれぞれ測定すると、患側上肢でのみ有意に低下することが確認された。これは、低頻度 rTMS で非損傷側大脳半球を刺激することにより、患側上肢の痙縮が抑制された可能性を示唆しており、昨年報告した modified Ashworth scale (MAS) による痙縮評価結果とも合致する。これらにより、NEURO による上肢機能改善に、痙縮の軽減が関与していることが理論的に強く裏付けされたものと考ええる。

一方、NEURO の脳血流量に及ぼす影響について、脳血流 SPECT を用いて検討した。対象は脳卒中後上肢麻痺患者 17 例で、治療前後で脳血流 SPECT を撮像し、Statistical Parametric Mapping (SPM) にて統計学的画像分析を行った。治療後に有意な脳血流量の増加が認められた部位は、患側：島皮質 (BA 13)、中心前回 (BA 4)、小脳、健側：舌状回、小脳であり、逆に有意な減少が認められた部位は、健側：中前頭回 (BA 6)、中心前回 (BA 4)、中心後回 (BA 3) であった。NEURO により脳血流量の変化がダイナミックに生じていることが確認され、これらの変化と機能改善との関係について今後さらに検討を加えたい。

また本年は、失語症に対する低頻度 rTMS 刺激と集中的言語聴覚療法の治療効果をみるために、24 例の失語症患者を対象として pilot study として試みた。この際、低頻度 rTMS に先立ち、機能的 MRI にて各失語症患者の最活性部位を同定し、最活性部位と反対側の脳半球で、非流暢性失語症では下前頭回へ、また流暢性失語症では上側頭回へ、それぞれ 1 Hz の低頻度 rTMS 刺激をおこなった。治療プロトコールは、毎日低頻度 rTMS 刺激 40 分間 + 集中的言語聴覚療法 60 分間を施行するもので、日曜日を除く連続 10 日間行った。わずか 10 回の治療セッションにも関わらず、非流暢性失語症では聴覚理解、読字理解、復唱の項目で、また流暢性失語症では自発発語の項目で有意な改善が認められた。今後さらに症例数を増やし、その効果を確かめたい。

II. 脳卒中後の自動車運転に関する研究

脳卒中患者の自動車運転再開に際しては、片麻痺や失調、視野障害といった身体機能障害の他に、失語症や注意障害、半側空間失認などの高次脳機能障

害、糖尿病や高血圧などの医学的管理、痙攣発作の問題など様々な問題を加味して可否を検討する必要があるが、その基準について日本で定められたものはない。脳卒中後の自動車運転について現状を把握するため、退院患者525名にアンケート調査を行った。発症前に運転をしていた人は118名で、そのうち運転を再開した人は、42名(35.6%)であった。一方、退院時に運転再開を70%近くの人が希望しており運転再開への高い意欲を持っていた。また、運転再開者の25%が自己判断で運転を再開していたことから、安全な運転再開に向けての指導や種々の支援が必要と思われた。

Ⅲ. 小児の基本動作評価に関する研究

小児基本動作評価スケール Type T (ABMS-CT) の信頼性と妥当性を、歩行自立した障害児(年齢1歳~15.17歳;男29名,女20名)を対象に検討した。スピアマン順位相関係数分析によると、ABMS-CTの各下位項目点と総合点が、既存の小児ADL評価スケールであるWeeFIMの運動項目合計点、認知項目合計点とそれぞれ有意に相関し、また高い内的整合性と検者間信頼性が認められた。今後、歩行自立した障害児の基本動作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

昨年は軽症脳外傷の診断における拡散テンソル画像の有用性について報告したが、本年は脳血流SPECTを用いた軽症脳外傷後の高次脳機能障害の新しい評価方法について検討した。慢性期脳外傷症例を対象に、30分以内の意識障害をもち断層MRIで明らかな異常がない例を、高次脳機能障害を伴うもの(Impaired-MTBI群26名)と高次脳機能障害を伴わないもの(Healthy-MTBI群24名)に分類して対象とし、加えてびまん性軸索損傷に相当した高次脳機能障害後遺例(impaired-DAI群23名)も対象とした。全対象のTc-ECD SPECT結果に対しeZIS/vbSEEを用いてLobuleレベルまでのROIを設定し、各ROIでのTc-ECD集積低下の程度を異常座標(Z-score>2.0)の占有率(Extent)で算出後、各群間で比較した。次いで、各ROIでROC解析を行い、いずれのROI解析でAUC(the highest area under the curve)が最大となるかを検討した。Impaired-DAI群とHealthy-MTBI群の比較において最も高い弁別能を示した領域は左前部帯状回であった(AUC 0.93, extentの最良カットオフ値10.9%, 感度87.0%, 特異度83.3%)。またIm-

paired-MTBI群とHealthy-MTBI群の比較において最も高い弁別能を示した領域も左前部帯状回であった(AUC 0.87, extentの最良カットオフ値9.2%, 感度73.1%, 特異度83.3%)。したがって、高次脳機能障害を伴う軽症脳外傷例では、びまん性軸索損傷例と同様に左前部帯状回でTc-ECD集積低下が認められ、これらの結果は、これまで診断が困難であった軽症脳外傷後高次脳機能障害の診断根拠になりうる可能性が示唆された。

Ⅴ. 認知リハビリテーションについての研究

厚生労働省は、「高次脳機能障害」の診断基準のなかで、注意障害、遂行機能障害、記憶障害、社会的行動障害をその中核症状として提示しているが、それぞれに対する認知リハビリテーションとして有用なものには以下のものがある。(1)注意障害そのものに対し、注意機能を刺激する直接訓練は効果がある。また、注意障害に対するtime pressure management(情報処理速度が低下している場合には、こなすべき作業を前にして、時間を十分に確保する工夫)も効果がある。(2)遂行機能障害に対し、意図した行動が実現できるために、「計画し、構造化」できるような指導をうけて訓練するGoal management trainingの効果が報告されている。(3)記憶障害に対する代償手段の活用訓練およびerrorless learningの効果には高いエビデンスがある。(4)社会的行動障害に対し、認知行動療法、社会技能訓練は効果がある。また、近年重要視されている支援方法として、問題行動に先行する契機となる出来事や環境に対し、肯定的な行動を引き起こすための配慮を行うPositive Behavior Supportsの効果が無作為化比較試験によって報告されている。(5)Comprehensive・Milieu-oriented・Multi-professional・Holistic approachとは、患者のおかれた社会環境を重視しながら、身体障害、認知障害、社会的行動障害、経済的問題、就学・就労問題等に対し、多職種が、全人的、包括的に支援していくリハ体制で効果が確立されている。(6)職業リハの一環として、援助付き雇用やジョブコーチの有効性も実証されている。今後、高い質のエビデンスに基づいた指導を患者・家族に対し行って実績を積むことにより、より良い支援の方法を確立していきたい。

「点検・評価」

rTMS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、脳卒中後機能改善に対しての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については、安全かつ有効な治療法として、NEUROがほぼ確立できたものと考えられる。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法について研究を進める必要がある。また一方で、rTMS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て進めることを計画している。また、失語症やうつ病、パーキンソン病などに対するrTMSの効果を検証する予定である。

脳卒中後の自動車運転再開については、我が国の基準を作るべく、基本情報の収集と現状把握に引き続き務めるとともに、適切な退院前の身体および高次脳機能評価について検討していく予定である。次年度は退院1年後に運転再開の有無や事故率などをアンケートにて前向き調査を施行する予定である。

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、これに代わ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。一昨年の小児基本動作評価スケール (Ability for basic movement for children: ABMS-C) に始まり、昨年は乳幼児発達スケール (KIDS) を開発した。そして本年度は小児基本動作評価スケール Type T (ABMS-CT) の信頼性と妥当性を報告した。

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。また今後は、小児摂食嚥下機能を評価する ABSS-C を開発し、その信頼性と妥当性を検証中である。

昨年の拡散テンソル画像による軽症脳損傷の診断に続いて、本年度報告した脳血流 SPECT による軽症脳外傷後高次脳機能障害の診断は、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。

認知リハビリテーションについては、平成24年度から東京都より高次脳機能障害者支援における拠点病院に指定されたことを受け、高い質のエビデン

スに基づいた指導を、附属第三病院を拠点として患者・家族に行い、実績を積みながら検証を行ってきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 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.
- 2) Hashimoto K, Miyamura K, Honda M. Evaluation of ability for basic movement scale for children type T (ABMS-CT) for disabled children. *Brain Dev* 2012; 34(5) : 349-53.
- 3) Abo M, Kakuda W, Watanabe M, Morooka A, Kawakami K, Semoo A. Effectiveness of low-frequency rTMS and intensive speech therapy in poststroke patients with aphasia: a pilot study based on evaluation by fMRI in relation to type of aphasia. *Eur Neurol* 2012; 68(4) : 199-208.
- 4) Kondo T, Kakuda W, Yamada N, Shimizu M, Hagi-no H, Abo M. Effect of low-frequency rTMS on motor neuron excitability after stroke. *Acta Neurol Scand* 2013; 127(1) : 26-30.
- 5) Uruma G, Hashimoto K, Abo M. A new method for evaluation of mild traumatic brain injury with neuropsychological impairment using statistical imaging analysis for Tc-ECD SPECT. *Ann Nucl Med* 2013; 27(3) : 187-202. Epub 2012 Dec 20.
- 6) 草野みゆき¹⁾, 春原則子¹⁾(¹東急病院), 渡辺 基, 百崎 良, 安保雅博. 慢性期失語症患者に対する短期集中的リハビリテーションの効果. *高次脳機能研* 2012; 46(4) : 388-94.
- 7) 百崎 良, 田部井功, 平本 淳, 山田高広, 濱 裕宣, 小沼宗大, 種村陽子, 新見昌央. 高齢誤嚥性肺炎患者のペースト食誤嚥に対する二段階トロミ水テストの有用性. *静脈経腸栄養* 2012; 27(4) : 1063-9.
- 8) 原 貴敏, 角田 亘, 小林一成, 百崎 良, 新見昌央, 安保雅博. 脳卒中後上肢麻痺に対する低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が脳血流に及ぼす影響について. *Jpn J Rehabil Med* 2013; 50(1) : 36-42.
- 9) 武原 格, 林 泰史 (東京都リハビリテーション病院), 一杉正仁 (獨協医科大学), 渡邊 修, 安保雅博, 米本恭三. 脳障害者の自動車運転脳卒中患者の自動車運転再開. *Jpn J Rehabil Med* 2013; 50(2) : 99-104.
- 10) 青木重陽. 高次脳機能障害のリハビリテーションの

現状と課題 (第2回) 高次脳機能障害の医学リハビリテーションの現状と課題. リハ研 2013; 42(4): 36-9.

II. 総 説

- 1) 安保雅博. 脳卒中の最新治療 急性期から維持期までボツリヌス療法. Jpn J Rehabil Med 2012; 49(7): 363-7.
- 2) 武原 格. 【リハビリテーション Q&A】 脳卒中, その他の脳疾患脳卒中患者の嚥下機能. 総合リハ 2012; 40(5): 481-5.
- 3) 小林一成. 【リハビリテーション Q&A】 脳卒中, その他の脳疾患脳卒中患者の機能予後. 総合リハ 2012; 40(5): 499-503.
- 4) 橋本圭司. 【リハビリテーション Q&A】 脳卒中, その他の脳疾患脳外傷による高次脳機能障害. 総合リハ 2012; 40(5): 530-1.
- 5) 船越政範. 【リハビリテーション Q&A】 社会制度など障害者手帳. 総合リハ 2012; 40(5): 801-5.
- 6) 安保雅博. 【ニューロリハビリテーションの進歩】 失語症における脳機能画像とニューロリハビリテーション. 脳神外ジャーナル 2012; 21(7): 527-33.
- 7) 殷 祥洙. 【リハビリテーションにおける動作解析】 先進的リハビリテーション医療技術への応用 歩行分析のロボット支援リハビリテーションへの応用. 総合リハ 2012; 40(7): 983-90.
- 8) 青木重陽. 【注意・遂行機能障害のリハビリテーション】 注意・遂行機能障害のリハ リハ病院でのアプローチ例. MED REHABIL 2013; 153: 9-15.
- 9) 渡邊 修, 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), 米本恭三. 脳障害者の自動車運転総論・運転中の脳機能画像. Jpn J Rehabil Med 2013; 50(2): 93-8.
- 10) 小林健太郎, 安保雅博. 専門医に求められる最新の知識 リハビリ 失語症治療戦略の最前線. 脳外速報 2013; 23(3): 324-9.

III. 学会発表

- 1) Kakuda W, Abo M, Momosaki R. Effect of high-frequency rTMS applied over bilateral leg motor using a double cone coil on walking function in post-stroke patients. International Stroke Conference 2013. Honolulu, Feb.
- 2) Momosaki R, Abo M, Kakuda W. Does serum level of sex hormones before rehabilitation predict functional recovery in elderly post-stroke patients? International Stroke Conference 2013. Honolulu, Feb.
- 3) Abo M, Kakuda W, Sase Y, Taguchi K, Ishikawa A, Kamide A, Takekawa T. Useful combination of botulinum toxin type A injection and occupational therapy

to improve the active muscle function of patients with upper limb spasticity. 7th World Congress for Neurorehabilitation. Melbourne, May.

- 4) Kakuda W. Clinical application of combined 6-Hz primed low-frequency rTMS and intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke. 7th World Congress for Neurorehabilitation. Melbourne, May.
- 5) Niimi M, Kakuda W, Takekawa T, Momosaki R, Hara T, Ito H, Kameda Y, Abo M. Therapeutic application of high-frequency rTMS combined with intensive occupational therapy for pediatric stroke patients with upper limb hemiparesis: A case series study. 7th World Congress for Neurorehabilitation. Melbourne, May.
- 6) Yamada N, Kakuda W, Abo M, Shimizu M¹⁾, Sageshima T¹⁾, Saeki H¹⁾, Kondou T¹⁾, Mitani S¹⁾, Senoo K¹⁾, Nakanishi K¹⁾, Akahori R¹⁾ (¹Shimizu Hospital), Senoo A (Tokyo Metropolitan University). Development of functional reorganization with triple-element protocol of botulinum toxin type A injection low-frequency rTMS & intensive occupational MRI in post-stroke patients. 7th World Congress for Neurorehabilitation. Melbourne, May.
- 7) Yokoi A, Kakuda W, Tominaga A, Umemori T, Abo M. Combination treatment of rTMS intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis: A pilot study of 60 post-stroke patients. 7th World Congress for Neurorehabilitation. Melbourne, May.
- 8) Tominaga A, Yokoi A, Kakuda W, Momosaki R, Abo M. Correlation between brunstrom recovery stage and wolf motor function test/fugl-meyer assessment in post-stroke patients. 7th World Congress for Neurorehabilitation. Melbourne, May.
- 9) 佐々木信幸, 安保雅博. 発症早期脳卒中に対する患側高頻度反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の効果と脳血流量の関係. 第49回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 5月.
- 10) 榎間 剛, 竹川 徹, 上出杏里, 海老原一彰, 安保雅博. SPECT 統計画像解析による脳外傷後高次脳機能障害の診断と重症度分類～eZIS/vbSEEを用いて～. 第49回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 5月.
- 11) 宮村紘平, 橋本圭司, 安保雅博. 小児基本動作評価スケール Ability for basic movement scale for children type-A の信頼性と妥当性の検討. 第49回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 5月.
- 12) 竹川 徹, 角田 亘, 海老原一彰, 上出杏里, 安保雅博. 脳卒中慢性期上肢麻痺に対する A 型ボツリヌ

ス毒素の治療効果 手指の麻痺で分類した検討. 第49回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 5月.

- 13) 海老原一彰, 竹川 徹, 角田 亘, 上出杏里, 安保雅博. 脳卒中慢性期上肢痙縮に対するA型ボツリヌス毒素の治療効果 全体での検討. 第49回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 5月.
- 14) 青木重陽, 日比洋子 (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. 脳外傷の長期経過-当院再入院症例の検討から-. 第49回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 5月.
- 15) 上出杏里, 安保雅博. 当院における婦人科がん患者を対象とした術後社会復帰の実態調査. 第49回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 5月.
- 16) 角田 亘. 経頭蓋磁気刺激を用いた Intensive Neurorehabilitation~Evidence の構築を目指して~. 第49回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 5月.
- 17) 渡邊 修. (シンポジウム8: 高次脳機能障害のリハビリテーション-診断治療, 支援のエビデンス) 3. 認知リハビリテーションのエビデンス. 第49回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 5月. [Jpn J Rehabil Med 2013; 49(Suppl.): S122]
- 18) 安保雅博. 脳機能画像に基づいた経頭蓋磁気刺激療法と集中的言語療法による失語症患者へのアプローチ. 第13回日本言語聴覚学会. 福岡, 6月.
- 19) 武原 格, 林 泰史¹⁾(¹東京都リハビリテーション病院), 安保雅博, 米本恭三, 渡邊 修, 一杉正仁 (獨協医科大学). (シンポジウム4: 脳障害者の自動車運転) 3. 脳卒中患者の自動車運転再開. 第49回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 5月. [Jpn J Rehabil Med 2013; 49(Suppl.): S102]
- 20) 百崎 良, 安保雅博, 小林一成, 角田 亘, 原 貴敏, 新見昌央. 脳卒中リハビリテーション患者に対する分岐鎖アミノ酸の有用性. 第49回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 5月.

IV. 著 書

- 1) 安保雅博, 角田 亘. 上肢痙縮に対するボツリヌス治療とリハビリテーション. 東京: 金原出版, 2012.
- 2) 小林健太郎, 布施幸子¹⁾, 小林美加¹⁾(¹中伊豆リハビリテーションセンター). 10. リハビリテーション 2. 基礎訓練. 藤島一郎 (浜松市リハビリテーション病院) 編著. よくわかる嚥下障害. 改訂第3版. 東京: 永井書店, 2012. p.181-201.
- 3) 岡本隆嗣, 橋本圭司. 2章: 高次脳機能障害者のためのセーフティマネジメント (基礎) 1. 高次脳機能障害の医学的理解と社会的理解. 小松泰喜¹⁾, 石川ふみよ¹⁾(¹東京工科大学) 編. 転倒・転落を防ぐセーフ

ティマネジメント. 東京: 金原出版, 2012. p.64-72.

- 4) 上出杏里, 安保雅博. 第5章: 併存症に対するリハビリテーションのポイント 5. 高次脳機能障害合併例へのリハビリテーション. 上月正博 (東北大学) 編著. 腎臓リハビリテーション. 東京: 医歯薬出版, 2012. p.402-8.
- 5) 安保雅博. 第15章: 神経・筋疾患 脳血管障害による失語症のリハビリテーション. 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. 2013年版. 東京: 医学書院, 2013. p.850-1.

V. その他

- 1) Suzuki T, Itoh S¹⁾, Kouno M, Takatsu M¹⁾, Takeda K¹⁾(¹Tokyo Teishin Hospital). Ambient echolalia in a patient with germinoma around the bilateral ventriculus lateralis: a case report. Neurocase. 2012; 18(4): 330-5.

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
准教授：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24年には新たにレジデント3名を迎え、教授2名、准教授2名、講師3名、助教12名、非常勤4名 計23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、平成24年4月1日付で附属柏病院救命救急センターが開設され、経過観察床5床、一般病棟27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1月よりリニューアルオープンした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ヵ月を基本）
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

- 1) 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
- 1) 第41期救急救命士養成課程研修
- 2) 第7期救急救命士処置拡大（薬剤投与）特別研修

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ション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バンク委員会（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版が平成25年3月に発行された。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共に計画している。

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年度に導入した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81.4%まで増加させ、その結果を臨床救急医学会にて発表、年間7,822台の救急車と27,544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）の日本代表である日本蘇生協議会（JRC）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）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ュミ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) 大谷 圭, 石川智久, 相沢良夫, 藤瀬清隆, 小山 勉, 大草敏史, 田尻久雄. IL-2 長期投与により退縮を認めた肺転移をともなう肝類上皮血管内皮腫の長期生存例. 日消誌 2012; 109(12): 2097-102.

II. 総 説

- 1) 行木太郎. 【一般医家への災害診療ガイド】臨床的災害対応の方法論 撤収. Mod Physician 2012; 32(5): 610-1.
- 2) 武田 聡. 【まずい! から始める意識障害の初期診療 ケーススタディとコマー・ルールで系統的な診療を身につける】(第2章)【ケーススタディ】原因疾患への対応とコマー・ルール し: 心筋梗塞 急性冠症候群. レジデントノート 2012; 別冊救急・ER ノート 5: 184-91.
- 3) 武田 聡. 【蘇生科学と教育: 市民へのアプローチ(最新線)】診る CPR 教育はどうするか? 最近の蘇生教育方法について. Heart View 2012; 16(10): 1026-32.
- 4) 奥野憲司. 【神経集中治療の現状と展望】頭部外傷. ICU と CCU 2012; 36(12): 1087-92.
- 5) 大瀧佑平, 小川武希. 【「指標」・「基準」の使い方とエビデンス】中枢神経・中枢神経疾患 JCS, ECS. 救急医学 2012; 36(10): 1223-5.

III. 学会発表

- 1) 武田 聡, 小川武希. Rapid Response System: 日本の現状から国際標準に向かって. 第15回日本臨床救急医学会総会学術集会. 熊本, 6月.
- 2) 坂本早紀, 小川武希. 絞扼性イレウスに上腸間膜静脈血栓症を合併した一例. 第15回日本臨床救急医学会総会学術集会. 熊本, 6月.
- 3) 高尾洋之, 奥野憲司, 小川武希. 救急脳卒中領域における携帯端末を用いた画像診断・治療補助コンサルテーションシステム (i-Stroke). 第15回日本臨床救急医学会総会学術集会. 熊本, 6月.
- 4) Okuno K, Ogawa T. The Japanese transition of severe brain injury with drinking: a report from the Japan neurotrauma data bank. Neurotrauma 2012. Arizona, July.
- 5) 光永敏哉, 小川武希. この半年間に当院 ER で経験

した稀な閉塞性ショックの3例. 第15回日本臨床救急医学会総会学術集会. 熊本, 6月.

- 6) 武田 聡, 大谷 圭, 奥野憲司, 大槻穰治, 小川武希. 高規格シミュレーターを使用した模擬病棟での患者急変対応トレーニングの有効性. 第44回日本医学教育学会大会. 横浜, 7月.
- 7) 小川武希. 今, 救急医療に問われているもの. 第123回静岡県東部医学会. 静岡, 10月.
- 8) 大谷 圭, 桐山信章, 光永敏哉, 坂本早紀, 板井徹也, 杉浦真理子, 黒澤 明, 権田浩也, 亀岡佳彦, 金紀鍾, 大瀧佑平, 行木太郎, 大橋一善, 奥野憲司, 武田 聡, 平沼浩一, 大槻穰治, 小山 勉, 小川武希. 当院の初期研修における救急車同乗実習の教育効果(第2報). 第129回成医会総会. 東京, 10月.
- 9) 奥野憲司, 小川武希. 頭部外傷データベースプロジェクト2009より飲酒頭部外傷患者の検討. 日本脳神経外科学会第71回学術総会. 大阪, 10月.
- 10) 武田 聡, 大槻穰治, 小川武希. ピッツバーグ大学メディカルセンターにおける救急レジデントトレーニングについて. 第40回日本救急医学会総会・学術集会. 京都, 11月.
- 11) 大槻穰治, 大瀧佑平, 亀岡佳彦, 行木太郎, 大橋一善, 奥野憲司, 武田 聡, 大谷 圭, 平沼浩一, 小山 勉, 小川武希. 不足する日本救急医学会専門医のあり方. 第40回日本救急医学会総会・学術集会. 京都, 11月.
- 12) 大瀧佑平, 光永敏哉, 桐山信章, 板井徹也, 奥野憲司, 大谷 圭, 武田 聡, 大槻穰治, 小川武希. パリトキソンによる集団食中毒が疑われた4例. 第40回日本救急医学会総会・学術集会. 京都, 11月.
- 13) 武田 聡, 奥野憲司, 大谷 圭, 行木太郎, 大橋一善, 大槻穰治, 小山 勉, 小川武希. ICLS コースにおける事前学習教材の有効性. 第40回日本救急医学会総会・学術集会. 京都, 11月.
- 14) 亀岡佳彦, 坂本早紀, 黒澤 明, 大瀧佑平, 金紀鍾, 三宅 亮, 大橋一善, 平沼浩一, 大槻穰治, 小山 勉, 小川武希. 重傷慢性膀胱炎急性増悪に特発性膀胱出血を併発した1例. 第40回日本救急医学会総会・学術集会. 京都, 11月.
- 15) 奥野憲司, 小川武希. 本邦における頭部外傷全例調査頭部外傷データベース One Week Study 2012 の報告. 第18回日本脳神経外科救急学会. 弘前, 2月.
- 16) 坂本早紀, 亀岡佳彦, 三宅 亮, 大橋一善, 平沼浩一, 小山 勉. 前立腺生検後に急性前立腺炎を合併し敗血症を来した1例. 第63回日本救急医学会関東地方会. 東京, 2月.
- 17) 大藤洋介, 大谷 圭, 桐山信章, 光永敏哉, 板井徹也, 大瀧佑平, 奥野憲司, 武田 聡, 大槻穰治, 小川武希. 非閉塞性腸管虚血と腸管気腫症を発症し緊急手

術となった腹膜透析患者の一例. 第 63 回日本救急医学会関東地方会. 東京, 2月.

- 18) 小川武希, 小野純一(頭部外傷データベース委員会), 奥野憲司. JNTDB プロジェクト 2009 の概要. 第 36 回日本脳神経外傷学会. 名古屋, 3月.
- 19) 小川武希, 鈴木倫保. 頭部外傷に伴う“高次脳機能”障害について-頭部外傷ガイドライン 3 版から-. 第 36 回日本脳神経外傷学会. 名古屋, 3月.
- 20) 奥野憲司, 小川武希. 頭部外傷データベースプロジェクト 2009 中間報告より, 飲酒頭部外傷患者の検討. 第 36 回日本脳神経外傷学会. 名古屋, 3月.

IV. 著 書

- 1) 重症頭部外傷治療・管理のガイドライン作成委員会(小川武希他)編. 重傷頭部外傷治療・管理のガイドライン. 第 3 版. 東京: 医学書院, 2013.

V. その他

- 1) 持尾聰一郎, 小川武希, 三村秀毅, 羽野 寛, 鈴木正章, 福田隆浩. 経頭蓋超音波併用脳血栓溶解法の再開通時間評価に関する研究. 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 低侵襲的低周波超音波脳血栓溶解法効果増高に関する臨床応用基盤研究平成 23 年度総括・分担研究報告書 2012: 109-15.
- 2) 小川武希, 村山雄一, 高尾洋之. 救急医療における経頭蓋超音波併用療法の有効性-急性脳梗塞治療迅速化に関する遠隔画像診断治療補助システムの利用と救急医療-. 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 低侵襲的低周波超音波脳血栓溶解法効果増高に関する臨床応用基盤研究 2012: 117-20.
- 3) 小川武希, レニン・アンギオテンシン系の先駆者・村上和雄先生を迎えて(成医会例会). The JIKEI 2012: 19: 19.

内 視 鏡 科

- 教 授: 田尻 久雄 消化器内視鏡診断・治療, 胆膵内視鏡診断と治療
- 准教授: 加藤 智弘 消化器内視鏡診断・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: 荒川 廣志 消化器内視鏡診断・治療, 消化器内視鏡のための臨床解剖学, 内視鏡検査時の呼吸循環動態
- 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, 超音波内視鏡, 門脈圧亢進症, 消化器病学
- 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
- 講 師: 池田 圭一 胆膵内視鏡の診断・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: 郷田 憲一 消化器内視鏡診断・治療(特に咽頭・食道・十二指腸)
- 講 師: 炭山 和毅 消化器内視鏡診断・治療, 早期消化管癌診断, 治療, 次世代内視鏡診断治療法の開発

教育・研究概要

I. 上部消化管および咽頭悪性疾患に関する研究

1. 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・異時性に重複する中・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、英論文として報告した。

2) 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、その結果も論文として報告した。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、表在性消化管腫瘍に対する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、今のところ、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 Trimodal 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、画質が劣るという短所を有する。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应用を検討するため、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) 拡大内視鏡システム

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。ECS 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。

3. 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癒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, より確実に安全な 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文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) までは 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, その意義について各内外で学会・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蛋白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 phase 1 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。

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 702 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。またスクリーニ

ング大腸内視鏡検査では、新型光源を用いた強帯域光観察 (NBI) 併用拡大内視鏡観察および自家蛍光観察 (AFI) などの画像強調観察 (IEE) 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。この新型光源の開発には当科をはじめ、本邦の代表的基幹施設による多施設共同研究で開発された。特に NBI では、この有用性が期待され、当科を含めた国内 5 施設での多施設共同研究が行われた。この研究は従来の白色光観察と比較して、NBI がより腸管内のポリープを発見できる可能性に期待され、その結果が待たれるところである。

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る。

また CE の適応範囲が広く認可され、クローン病をはじめとした炎症性腸疾患 (IBD) にも適応可能となった。しかしながら、IBD には著明な腸管狭窄をきたす症例も散見され、慎重な検査が必要となる。そこで狭窄の有無を CE 検査事前に調べる目的でのパテンシーカプセルが汎用されている。当科でも現在、その有用性につき検討し、学会集会で報告予定である。

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。大腸領域でも 2012 年 4 月より、大腸病変に関しても施設が限定され、保険収載が決定された。現在、ESD 治療におけるより安全な治療法 (手技・局注剤・治療道具) につき、検討しており、随時、学会、研究会で報告している。また、保険収載以前に施行された病変についても、慎重に経過観察中で、その有用性につき内視鏡学会事務局に随時、報告している。

4. 内視鏡診断学における基礎的研究

上記の通り、新型光源を用いることで光量が上がリ、より詳細な観察が可能となった。以上から NBI 拡大機能を用いることで、腫瘍病変のより詳細な表面性状の観察が可能である。表面性状は腺管の開口部 (pit pattern) の観察と毛細血管模様の観察に大別される。pit pattern 観察は各施設で若干の主観が入るものの、ほぼ確立した診断学となった。一方で、血管模様に関しては、いまだ各施設間で統一された内容になっていない。現在、統一した診断基準作成を目的に他施設共同で検討を行っている最中である。

また過形成性ポリープは非腫瘍性病変と規定され、以前は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つつある。以上から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し、内外の学会集會および学術誌に多数、報告した。

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。現在までに当院では 450 件の実績がある (平成 25 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、高度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、手術を回避できる様になった。当院でも積極的に行い、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關与する情報を提供している。また、Crohn 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。これを用いることで、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。

IV. 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、葛飾医療センターの4病院の内視鏡部のほかに晴海ト

リトクリニック、健康医学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) Horiuchi H, Kaise M, Inomata H, Yoshida Y, Kato M, Toyozumi H, Goda K, Arakawa H, Ikegami M, Kushima R, Tajiri H. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging may help to predict neoplasia coexisting with gastric hyperplastic polyps. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48(5) : 626-32. Epub 2013 Mar 4.
- 2) Kakutani H, Sasaki S, Ueda K, Takakura K, Sumiyama K, Imazu H, Hino S, Kawamura M, Tajiri H. Is it safe to perform endoscopic band ligation for the duodenum? A pilot study in ex vivo porcine models. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2013; 22(2) : 80-3. Epub 2012 Jul 16.
- 3) Imazu H, Kanazawa K, Mori N, Ikeda K, Kakutani H, Sumiyama K, Hino S, Ang TL, Omar S, Tajiri H. Novel quantitative perfusion analysis with contrast-enhanced harmonic EUS for differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47(7) : 853-60.
- 4) Sumiyama K, Kiesslich R, Ohya TR, Goetz M, Tajiri H. In vivo imaging of enteric neuronal networks in humans using confocal laser endomicroscopy. *Gastroenterology* 2012; 143(5) : 1152-3.
- 5) Kanazawa K, Imazu H, Mori N, Ikeda K, Kakutani H, Sumiyama K, Hino S, Ang TL, Omar S, Tajiri H. A comparison of electronic radial and curvilinear endoscopic ultrasonography in the detection of pancreatic malignant tumor. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47(11) : 1313-20.
- 6) Tamai N, Saito Y, Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T, Tajiri H. Safety and efficacy of colorectal endoscopic submucosal dissection in elders: clinical and follow-up outcomes. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27(11) : 1493-9.
- 7) Aihara H, Saito S, Ohya T, Tamai N, Kato T, Tajiri H. A pilot study using reduced-volume oral sulfate solution as a preparation for colonoscopy among a Japanese population. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28(1) : 1493-9.
- 8) Aihara H, Saito S, Tajiri H. Rationale for and clinical benefits of colonoscopy with narrow band imaging: pathological prediction and colorectal screening. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28(1) : 1-7.

- 9) Yoshida Y, Matsuda K, Tamai N, Yoshizawa K, Nikami T, Ishiguro H, Tajiri H. A pilot study using an infrared imaging system in prevention of post-endoscopic submucosal dissection ulcer bleeding. *Gastric Cancer* 2013 Feb 8. [Epub ahead of print].
- 10) 大谷友彦, 炭山和毅, 斎藤彰一, 加藤智弘, 田尻久雄. 消化器内視鏡治療の新たな工夫 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. *消化器医* 2012; 10 : 16-9.

II. 総説

- 1) Kakutani H, Hino S, Koyama S, Uchiyama Y, Sumiyama K, Imazu H, Kawamura M, Tajiri H. How do we select an endoscopic treatment for esophageal varices on the basis of hemodynamic analysis using color Doppler endoscopic ultrasonography. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22(5) : 410-4.
- 2) 今津博雄, 田尻久雄. 【胆嚢癌フロントライン】診断 造影ハーモニック EUS による胆嚢癌の診断 鑑別診断と深達度診断の可能性. *肝・胆・膵* 2012; 64(4) : 481-8.
- 3) 加藤智弘, 田尻久雄. 【必携】内視鏡リファレンスブック 2012】総論 抗血小板・抗凝固療法をめぐる偶発症. *消内視鏡* 2012; 24(4) : 427-38.
- 4) 炭山和毅, 田尻久雄. 【先端技術新潮流～画像ガイド下治療】NOTES に向けての試み. *映像情報 Med* 2012; 44(6) : 529-33.
- 5) 荒川廣志. 【これからの人間ドック健診】(Part.2) 人間ドックで何をチェックするのか 内視鏡検査を安全に行うスタッフの役割. *からだの科学増刊* 2012; 増刊これからの人間ドック健診: 63-9.
- 6) 相原弘之, 池田圭一, 田尻久雄. 【Midgut 診療の進展】《モダリティの進歩》カプセル内視鏡の進歩 画像強調能を有するコントラストカプセル内視鏡の導入. *Mod Physician* 2012; 32(7) : 821-5.
- 7) 大谷 Richard 友彦, 斎藤彰一, 池上雅博. 【エキスパートだけが知っている大腸内視鏡-挿入のコツと診断の基本-】ケーススタディ (Case2) 腫瘍・非腫瘍の鑑別が困難な 1 例. *消内視鏡レクチャー* 2012; 1(2) : 275-81.
- 8) 小林雅邦, 炭山和毅, 田尻久雄. 【内視鏡 “もう一工夫”】上部消化管/止血法 アルゴンプラズマ凝固による止血術. *消内視鏡* 2012; 24(9) : 1450-2.
- 9) 松田浩二, 堀内洋志, 川原洋輔, 吉田幸永, 田尻久雄. 【消化器内視鏡トレーニングのあり方】内視鏡データベースを用いた大腸内視鏡教育の方法と質の管理 外科レジデントへの大腸内視鏡教育を中心に. *臨消内科* 2012; 27(12) : 1549-54.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 池田圭一. (特別企画Ⅳ：海外内視鏡留学者からの若手医師へのメッセージ) 英国における医工連携の現況－消化器内視鏡分野における技術革新とその背景－. 第83回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 2) 炭山和毅. (特別企画Ⅳ：海外内視鏡留学者からの若手医師へのメッセージ) 米国 Mayo Clinic への内視鏡研究留学の経験. 第83回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 3) 斎藤彰一, 田尻久雄, 池上雅博. (VTR シンポジウム3：下部消化管内視鏡診断の新たな展開－動画で見る拡大・画像強調内視鏡－) 術前診断でのNBI拡大観察を用いた大腸腫瘍性病変の有用性における検討. 第83回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 4) 吉村 昇, 郷田憲一, 田尻久雄. (VTR シンポジウム9：上部消化管内視鏡診断の新たな展開－動画で見る拡大・画像強調内視鏡－) 十二指腸非乳頭部腺腫・粘膜癌に対して生体内で観察されたEndocytoscopy像の臨床病理学的解析. 第83回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 5) 郷田憲一, 田尻久雄, 池上雅博. (パネルディスカッション3：バレット食道癌の内視鏡診断と治療) 表在性Barrett腺癌の内視鏡像に関する臨床病理学的検討－NBI拡大内視鏡像を中心に－. 第83回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 6) Imazu H, Tajiri H. (International Symposium IV (The 11th Japan-Korea Joint Symposium): Therapeutic ERCP: Current status and new developments) A pilot study of a novel multi-bending backward-oblique viewing duodenoscope in therapeutic ERCP. 第83回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 7) 金澤慶典, 今津博雄, 角谷 宏, 森 直樹, 池田圭一, 川村統男, 田尻久雄. (一般演題ポスター27: 胆膵 救急治療5) 当院における総胆管結石による胆管炎に対する緊急ERCP関連手技の現状. 第83回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 8) 森 直樹, 今津博雄, 金澤慶典, 角谷宏, 池田圭一, 千葉允文, 田尻久雄. (一般演題ポスター54: 胆膵ERCP ステント3) 胆管ステント細径化によるERCP後膵炎予防からみた胆管ステンティングのストラテジー. 第83回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 9) Saito S, Tamai N, Ohya T, Aihara H, Kato T, Tajiri H, Ikegami M. The observation of surface structure in colon neoplasm with NBI Magnifying endoscopy is useful method for decision of therapy. Digestive Diseases Week 2012 (DDW2012). San Diego, May.
- 10) 金山はるか, 仲吉 隆, 池田圭一, 渡部篤史, 保谷芳行, 岡本友好. 胃GISTに対する単孔式腹腔鏡補助による内視鏡的全層切除術 (SPS assister EFTR) の1例: さらなる低侵襲医療の試み. 第111回成医会第三支部例会. 東京, 7月.
- 11) 相原弘之, 斎藤彰一, 田尻久雄. 大腸内視鏡検査における新しい液剤型腸管洗浄剤の安全性と前処置効果の検討. 第5回日本カプセル内視鏡学会学術集会. 東京, 7月.
- 12) 山崎琢士, 加藤智弘, 田尻久雄. 萎縮進展度と腸上皮化生を主とした若年者胃癌の解析. 第84回日本消化器内視鏡学会総会. 神戸, 10月.
- 13) 金澤慶典, 今津博雄, 森 直樹, 池田圭一, 角谷 宏, 炭山和毅, 田尻久雄. 膵悪性腫瘍診断における電子ラジアル式EUSと電子コンベックス式EUSの比較検討. 第84回日本消化器内視鏡学会総会. 神戸, 10月.
- 14) 今津博雄, 金澤慶典, 田尻久雄. 患者にやさしいERCPの工夫: 新型カテーテルとスコープを用いたカニューレションストラテジー. 第84回日本消化器内視鏡学会総会. 神戸, 10月.
- 15) 大谷友彦, 田尻久雄, 池上雅博. 腫瘍径20mm以上を有する大腸腫瘍における治療方針の検討. 第84回日本消化器内視鏡学会総会. 神戸, 10月.
- 16) 郷田憲一, 吉村 昇, 土橋 昭, 玉井尚人, 大谷友彦, 炭山和毅, 豊泉博史, 加藤智弘, 田尻久雄, 池上雅博. 十二指腸非乳頭部腺腫・粘膜癌に対して生体内で観察されたEndocytoscopy像の臨床病理学的解析. 第84回日本消化器内視鏡学会総会. 神戸, 10月.
- 17) Saito S, Nikami T, Ohya T, Tamai N, Kato T, Tajiri H, Ikegami M. Clinical issues for diagnostic strategies to measure depth of SM invasion "1,000 micrometer", post endoscopic treatment. 20th United European Gastroenterology Week (UEG Week 2012). Amsterdam, Oct.
- 18) Dobashi A, Kenichi G, Yoshimura N, Toyozumi H, Sumiyama K, Kato T, Tajiri H, Ikegami M. Prototype and current models of magnified endoscopy combined with narrow-band imaging for superficial squamous neoplasms in pharynx and oesophagus: a randomized non-inferiority trial. 20th United European Gastroenterology Week (UEG Week 2012). Amsterdam, Oct.
- 19) 大谷友彦, 炭山和毅, 池田圭一, 佐々木敏行, 三森教雄, 田尻久雄. 胃壁内発育型粘膜下腫瘍に対する腹腔鏡補助下EFTR (endoscopic full thickness resection). 第9回日本消化管学会総会学術集会. 東京, 1月.
- 20) 玉井尚人, 斎藤 豊, 坂本 琢, 中島 健, 松田尚人, 斎藤彰一, 田尻久雄, 木戸尚治. 大腸NBI拡大所見の定量化と自動識別ソフトの有用性. 第9回日本消化管学会総会. 東京, 1月.

IV. 著 書

- 1) 荒川廣志. コラム①経鼻内視鏡と経口内視鏡はどのような違いがあるの? 河合 隆(東京医科大学)特集編集. そこが知りたい上部消化管内視鏡の基本Q&A(消化器内視鏡レクチャー1巻1号). 東京:総合医学社, 2012. p.10.
- 2) 斎藤彰一, 田尻久雄. IV. 拡大観察(腫瘍の診断) Q18. 腫瘍・非腫瘍の鑑別診断(拡大観察)のポイントは何? 斎藤 豊(国立がん研究センター中央病院)編. エキスパートだけが知っている 大腸内視鏡:挿入のコツと診断の基本(消化器内視鏡レクチャー1巻2号). 東京:総合医学社, 2012. p.275-81.

V. その他

- 1) 相原弘之, 斎藤彰一, 大谷友彦, 鈴木武志, 加藤智弘, 田尻久雄, 池上雅博. 早期胃癌研究会症例特異な肉眼型を呈し, 通常内視鏡と拡大内視鏡による深達度診断が乖離した早期大腸癌の1例. 胃と腸 2012; 47(4): 579-85.
- 2) Mori N, Imazu H, Futagawa Y, Kanazawa K, Kakutani H, Sumiyama K, Ang TL, Omar S, Tajiri H. EUS-guided rendezvous drainage for pancreatic duct obstruction from stenosis of pancreatojejunal anastomosis after pancreatoduodenostomy. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2012; 22(4): e236-8.
- 3) Dobashi A, Goda K, Yoshimura N, Sumiyama K, Toyozumi H, Saito S, Kato T, Ishikawa H, Yanaga K, Tajiri H, Ikegami M. Early duodenal adenocarcinoma resembling a submucosal tumor cured with endoscopic resection: a case report. J Med Case Rep 2012; 6(1): 280.

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
准教授:吉田 正樹	HIV 感染症, 細菌感染症, 抗菌化学療法
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
講 師:堀野 哲也	細菌感染症, HIV 感染症, 抗菌化学療法

教育・研究概要

I. HIV 感染同性愛者における無症候性性感染症

HIV 感染者における咽頭・尿道のクラミジア, 淋菌の感染状況の調査を行うとともに, 性行動についてアンケート調査を行い, 関連性を調査した。対象は外来に通院中の尿道炎, 咽頭炎の症状のない HIV 感染者とし, 咽頭うがい液(生食10ml)と初尿について, クラミジア・トラコマーティス, 淋菌について Strand Displacement Amplification (SDA) 法で検査した。採血にてクラミジア・トラコマーティス抗体検査(IgA, IgG)を測定した。性行動に関するアンケート調査を行った。対象者は男性77名, 平均年齢40.1歳であった。アンケート調査によると既往歴では, クラミジア感染症が12名, 淋菌5名, 梅毒40名, B型肝炎15名であった。尿道のクラミジア検査で1名が陽性, 尿道の淋菌検査及び咽頭のクラミジア, 淋菌検査は陰性であった。しかし, クラミジア抗体は46/77例(59.7%)で陽性であった。無症状であってもクラミジア感染症が存在する可能性があり, HIV 感染症以外の性感染症についても十分な注意が必要である。

II. 日本人におけるマラリア予防薬としてのアトバコン/プログアニルとメフロキンの安全性および忍容性に関する比較検討

世界的な標準マラリア予防薬の一つであるアトバコン/プログアニルは2012年現在日本で正式に認可されておらず, メフロキンのみが処方可能な薬剤であるため, 日本人におけるアトバコン/プログアニルのマラリア予防薬としての安全性と忍容性に関するデータは少ない。そのため, マラリアの予防薬を処方した症例を対象として, アトバコン/プログアニル投与群とメフロキン投与群での安全性や忍容性

に関し比較検討を行った。対象はアトバコン/プログアニル群 278 名、メフロキン群 38 名。投与期間はアトバコン/プログアニル群で 20.0 ± 9.6 日、メフロキン群で 59.0 ± 15.9 日であった。服用中断症例はアトバコン/プログアニル群 5 例、メフロキン群 4 例で、有意にアトバコン/プログアニル群が少なかった ($p=0.0146$)。副作用の発現頻度に関してもアトバコン/プログアニル群 52 例、メフロキン群 14 例で、有意にアトバコン/プログアニル群が少なかった ($p=0.0103$)。特に、精神神経症状の副作用に関してアトバコン/プログアニル群で有意に少なかった ($p < 0.0001$)。なおマラリア発症者はアトバコン/プログアニル群及びメフロキン群で各 1 名認められた。現在日本における標準的なマラリア予防薬であるメフロキンとの比較において、日本人でのアトバコン/プログアニルの安全性と忍容性が示唆された。

Ⅲ. 尿路由来 ESBL 産生大腸菌の検出状況および薬剤感受性の検討

尿路から基質特異性拡張型 β ラクターマーゼ (extended-spectrum β -lactamase; ESBL) 産生大腸菌が検出された 76 例及び調査可能であった ESBL 産生大腸菌 41 株について検討した。市中発生例が 57.9% を占め、市中・病院外での拡がりが見られた。ESBL 産生大腸菌株の ESBL 遺伝子型を PCR 法にて、17 薬剤の抗菌薬に対する最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration; MIC) を Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準じた微量液体希釈法にて測定した。ESBL の遺伝子型は過去の本邦の報告と同様に CTX-M-9 グループが最も多く 75.6% で、CTX-M-1 グループ 14.6%、CTX-M-2 グループ 9.8% の順であった。薬剤感受性はメロペネム、ドリベネム、イミペネム、フロモキシセフ、ラタモキシセフ、シタフロキサシン、セフメタゾール、タゾバクタム/ピペラシリン及びアミカシンが感性率 100%、ファロペネムが感性率 90% と良好であったが、レボフロキサシンは耐性率 73.2% であった。遺伝子型と薬剤感受性に関連性は認めなかった。ESBL 産生大腸菌感染症の治療ではカルバペネムのほかにキノロン、セファマイシン、 β ラクターマーゼ配合薬、アミノグリコシドが用いられるが、抗菌薬間で薬剤感受性に違いがあり、それらを考慮した抗菌薬の選択が必要である。

Ⅳ. 黄色ブドウ球菌菌血症における metastatic infection の予測因子について

黄色ブドウ球菌による菌血症における metastatic

infection は抗菌薬の長期投与が必要となり、また再発する可能性もあることから注意すべき重要な合併症の一つである。そのため、2008 年 1 月 1 日から 2011 年 12 月 31 日までの 4 年間に当院入院 48 時間以内の血液培養で黄色ブドウ球菌が分離された成人の症例を対象として、入院 2 週間後まで経過を追跡できた症例について患者背景や使用された抗菌薬などについて調査し、metastatic infection の予測因子について検討した。調査期間の 4 年間に入院 48 時間以内の血液培養で黄色ブドウ球菌が分離された成人の症例は 46 症例で、転院などにより 2 週間追跡できなかった 6 症例を除いた 40 症例を調査対象とした。このうちメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (methicillin-sensitive *S. aureus*; MSSA) による菌血症は 33 症例で、40 症例中 22 症例 (55.0%) が医療関連感染と考えられた。Metastatic infection を合併した症例は 11 症例 27.5% で、多変量解析の結果、菌血症の侵入門戸不明と血液培養陽性後 72 時間以上持続する発熱が metastatic infection を合併した症例で有意に多いことが認められた。一方、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *S. aureus*; MRSA) による菌血症や医療関連感染は metastatic infection の予測因子とはならなかった。黄色ブドウ球菌菌血症ではすべての症例において metastatic infection について検索すべきであるが、MSSA、MRSA に限らず、特に菌血症の侵入門戸が同定できなかった症例や解熱まで 72 時間以上要した症例では、より積極的な metastatic infection の合併の有無についての検索が必要であると考えられる。

Ⅴ. ブドウ球菌によるバイオフィーム形成能とその構成成分について検討

ブドウ球菌は生体、非生体表面に定着したうえで、バイオフィームを形成し慢性感染症を引き起こす。我々は臨床分離ブドウ球菌の *in vitro* におけるバイオフィーム形成能と、構成成分の解析を行った。黄色ブドウ球菌 48 株と表皮ブドウ球菌 28 株を用いて BHI 培地中にバイオフィームを形成させたところ、同程度の形成能を示した (29% vs. 25%)。多糖体分解酵素であるデイスパーシンによって破壊されたバイオフィームは黄色ブドウ球菌の形成したものでは 1 株のみであったのに対し、表皮ブドウ球菌では 4 株であった。これは表皮ブドウ球菌の形成するバイオフィームは多くの多糖体を含んでいることを示唆する。

VI. 非結核性抗酸菌症の免疫学的背景に関する臨床的検討

非結核性抗酸菌 (non-tuberculous mycobacteria; NTM) に対する宿主防御機構の主体は、結核菌と同様に、細胞性免疫応答が主体をなすことが推測されている。しかしながら、その発症ならびに多彩な画像所見を呈する気道・肺病変の進展の感染病態は、抗酸菌の病原性、気道局所の脆弱性、免疫応答など多くの要因が関与するとされるものの、未だ十分に解明されていない。

NTM 症患者の感染病態と免疫学的背景について、その画像所見の進展と対比した免疫学的パラメータの相関性の有無について検討中である。

〔点検・評価〕

2012 年度に当科で行われた研究は感染症分野の中でもさまざまな病原体による様々な感染症にわたっている。それぞれの研究が臨床上非常に問題となっている点に着目し検討され、さらに得られた結果は臨床現場に直接フィードバックされるべき非常に有益な情報を示している。

HIV 感染症は、多くの抗 HIV 薬の開発によって現在は慢性疾患の一つとなったが、他の性感染症についての情報は非常に不足しており、HIV 感染者の中で腸管感染症の流行や梅毒の罹患者数の増加もみられ、性感染症分野における新たな問題でもある。特にクラミジア・トラコマーティス感染症は無症候性であることも少なくなく、これらの疾患の有病率を調査することは感染予防を啓発する上で、非常に重要である。今回の研究の中で無症状の患者からクラミジア・トラコマーティスが検出されたことは非常に重大な意味を持っており、症例を積み重ねることによってさらに重要な情報を発信することができると期待される。

世界的にはマラリアの発症数は徐々に減少傾向にあるが、依然として致死的な疾患となりうる重要な感染症の一つである。本邦でも漸くアトバコン/プログアニルをマラリアの予防薬として使用することができるようになり、今回得られた調査結果は今後予防薬を選択する上で非常に重要な情報となっている。

基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (extended-spectrum β -lactamase; ESBL) 産生菌による感染症は、多くの施設で治療と感染対策の見地から大きな問題となっている。ESBL 産生菌に対する治療では、カルバペネム系薬が第一選択薬とされ効果を示しているが、カルバペネム系薬の使用量が増加し、

さらなる耐性菌を惹起する可能性が危惧されている。このような状況の中で今回行われた研究は、カルバペネム系薬以外の抗菌薬を用いた治療の有効性を示唆しており、新たな抗菌薬治療の確立への第一歩といえるであろう。

黄色ブドウ球菌による菌血症では、感染性心内膜炎や化膿性脊椎炎などの合併を常に考慮し、診療しなければならないが、すべての症例が metastatic infection による症状や身体所見を呈するわけではなく、今回の研究で得られた metastatic infection の予測因子は、適切な治療を提供するための一つの注意点として用いることができると思われる。また、ブドウ球菌感染症における難治化はブドウ球菌が形成するバイオフィームが大きく関与していることが注目されており、バイオフィーム形成の抑制や形成されたバイオフィームを破壊することはブドウ球菌による感染症を治療する上で、非常に重要な治療戦略となりうる。今回行われた多糖体分解酵素によるバイオフィームの破壊についての研究は、新たな治療法を提案する重要な結果を示している。

非結核性抗酸菌症は、結核のように空気感染はしないものの、長期間の抗菌薬治療が必要となる難治性疾患であるが、一般的な細菌感染症との鑑別が難しく、診断および治療が遅れることが少なくない。非結核性抗酸菌症は、臨床所見も菌の発育も比較的緩徐に進行するため、他の細菌感染症の研究と比較して長期間にわたると考えられるが、少しずつ解明され、臨床現場に生かされることが期待される。

2012 年度に行われた臨床研究は非常に重要な結果を示しているが、今後は調査を継続するとともに前向きな研究に発展させることで今回の結果を確認することが望まれる。また、バイオフィーム研究のように、宿主側だけでなく微生物学的あるいは薬理学的見地からの研究に発展していくことが期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yoshida M, Hoshina T, Tamura K, Kawano S, Kato T, Sato F, Nakazawa Y, Yoshikawa K, Onodera S, Hori S. An HIV patient with hepatic flare after the initiation of HBV-active antiretroviral therapy. Intern Med 2012; 51(12): 1623-6.
- 2) Yoshida M, Chiba A, Kawano S, Kato T, Sato F, Horino T, Nakazawa Y, Yoshikawa K, Onodera S, Hori S. Comparison of free and anonymous testing for HIV and sexually transmitted infections between

the University Hospital and Health Center. J Infect Chemother 2012; 18(5) : 704-8.

- 3) Nakazawa Y, Ii R, Tamura T, Hoshina T, Tamura K, Kawano S, Kato T, Sato F, Horino T, Yoshida M, Hori S, Sanui M, Ishii Y, Tateda K. A case of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* transferred from India to Japan. J Infect Chemother 2013; 19(2) : 330-2. Epub 2012 Sep 12.
- 4) 小野寺昭一, 尾上泰彦, 細部高英, 加藤哲朗, 吉田正樹. 非淋菌性尿道炎に対するレボフロキサシンの有効性と安全性. Jpn J Antibiot 2012; 65(6) : 399-409.
- 5) Kato T, Okuda J, Ide D, Amano K, Takei Y, Yamaguchi Y. Questionnaire-based analysis of atovaquone-proguanil compared with mefloquine in the chemoprophylaxis of malaria in non-immune Japanese travelers. J Infect Chemother 2013; 19(1) : 20-3.
- 6) 松原啓大, 保阪由美子. 当院における *Clostridium difficile* 感染症例の検討, 日臨腸内微生物学会誌 2012; 14(1) : 63-8.
- 7) 佐藤文哉, 千葉明生, 河野真二, 加藤哲朗, 堀野哲也, 堀 誠治. バイオフィルム形成表皮ブドウ球菌による脊椎炎の一例, BACTERIAL ADHEREN & BIO-FILM 2012; 25 : 75-8.

II. 総 説

- 1) 堀 誠治. 【腎臓専門医が受ける薬剤使用コンサルテーション】腎機能低下時のPK-PD. 腎と透析 2013; 74(3) : 332-9.
- 2) 堀 誠治. 【教科書には載っていない臨床検査Q&A】感染症 (Question 37) 抗菌薬の薬効と関連するPK-PDパラメータについて, 抗菌薬の種類別に教えてください. 臨検 2012; 56(11) : 1234-5.
- 3) 吉田正樹. 【感染症: 診断と治療の進歩】アウトブレイクとその対応 新たな多剤耐性菌の出現とその対応. 日内会誌 2012; 101(11) : 3134-42.
- 4) 吉田正樹. 【身近な感染症とその治療・対策】(PART.6) 感染症の治療薬の動向 抗真菌薬. からの科学 2013; 276 : 320-5.
- 5) 中澤 靖. 【ICT (感染対策チーム) のための抗菌薬まるわかりBOOK-適正使用・抗菌薬化学療法がわかる! 実践できる! -】(2章) ICTの動きをトレーニング! ケーススタディ19+知識のまとめ 針刺し・切創 (HIV陽性血液曝露時) へのアプローチ. INFECT CONTROL 2012; 秋季増刊 : 126-32.
- 6) 堀野哲也, 吉田正樹. 【冬季に問題となる感染症】ノロウイルス感染症. 治療の領域 2012; 28(11) : 2228-33.
- 7) 堀野哲也. 【小児の感染症診断 Update - 迅速診断

法を中心に】総論 尿路感染症における迅速診断. 小児臨 2012; 65(12) : 2477-82.

- 8) 堀野哲也. 【身近な感染症とその治療・対策】(PART.3) 最近身近になってきた感染症 HIV感染症. からの科学 2013; 276 : 68-72.
- 9) 堀野哲也. 【いま, 敗血症をどう治療するか-早期見極めと迅速治療の指針】耐性菌から考える敗血症治療指針 グラム陰性桿菌. 感染と抗菌薬 2013; 16(1) : 56-61.
- 10) 佐藤文哉, 吉田正樹. 【高用量抗菌薬をどう使いこなすか-新規承認薬を含めて】高用量で攻めるべき症例. 感染と抗菌薬 2012; 15(4) : 320-5.
- 11) 佐藤文哉. 【身近な感染症とその治療・対策】(PART.3) 最近身近になってきた感染症 マラリア. からの科学 2013; 276 : 83-7.
- 12) 加藤哲朗. 【症候と疾患から迫る! ERの感染症診療疑い, 探し, 組み立てる実践的な思考プロセス】(第3章) Advanced: ERでの特殊な患者層の感染症診療 脾臓摘出後の感染症. レジデントノート 2012; 別冊救急・ERノート6 : 283-6.
- 13) 保阪由美子, 吉田正樹. 【系統別抗菌薬の使い方・止め方・変え方】系統別抗菌薬の使い方・止め方・変え方 カルバペネム系薬. 感染と抗菌薬 2012; 15(2) : 150-4.

III. 学会発表

- 1) Horino T, Sato F, Hosaka Y, Hoshina T, Tamura K, Nakaharai K, Nakazawa Y, Yoshida M, Hori S. Predictive factors for metastatic infection in patients with bacteremia caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. ISDA 2012: 50th Annual Meeting of Infectious Diseases Society of America. San Diego, Oct.
- 2) 堀 誠治. (シンポジウム4: 真菌の感受性検査とその臨床的役割) 各種抗真菌薬の種類と特徴: PK-PDを含めて. 第24回日本臨床微生物学会総会. 横浜, 2月.
- 3) 堀 誠治. (Meet the Expert 5) 抗菌薬副作用防止法を考える~高暴露時代をむかえて~. 第60回日本化学療法学会学術集会. 長崎, 4月.
- 4) 堀 誠治. (シンポジウム25: 臨床現場の抗菌薬用法・用量設定にPK-PD理論はオールマイティか?) 5. それでもPK-PDは必要か? 第28回日本環境感染学会総会. 横浜, 3月.
- 5) 堀 誠治. (教育講演 3) 抗菌薬のPK-PD. 第28回日本環境感染学会総会. 横浜, 3月.
- 6) 吉田正樹. (シンポジウム10: 高齢者, 寝たきり老人の尿路感染症に対する管理と抗菌薬治療) 1. 高齢者,

- 寝たきり老人の尿路感染症に対する管理と抗菌薬治療 - 内科の立場から -。第 60 回日本化学療法学会学術集会。長崎。4 月。
- 7) 吉田正樹。(Meet the Expert 6) 病院内における HIV 感染者への対応。第 60 回日本化学療法学会学術集会。長崎。4 月。
- 8) 吉田正樹。(シンポジウム 26: 2012 年に公開された医療関連感染対策の学術論文・情報等ベスト 20) 1. 国内のガイドラインや学術誌関連。第 28 回日本環境感染学会総会。横浜。3 月。
- 9) 吉川晃司, 佐藤文哉, 吉田正樹, 堀 誠治, 竹田 宏, 児島 章, 清田 浩, 辻原佳人。(ポスター: 結核菌・非結核性抗酸菌症 3) 潜在性結核感染治療を行ったが結核を発症した生物学的製剤使用患者に関する検討。第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会。長崎。4 月。
- 10) 吉川晃司, 吉良慎一郎, 小出晴久, 清田 浩。(ポスター: 尿路感染症) 当院における尿路由来 ESBL 産生菌に関する臨床的検討。第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会。長崎。4 月。
- 11) 吉川晃司。(ワークショップ 3: 死因上位を占める感染症: 実態と対策) 肺炎の実態と対策。第 57 回日本透析医学会学術集会・総会。札幌。6 月。
- 12) 堀野哲也, 千葉明生, 河野真二, 保阪由美子, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 中澤 靖, 吉川晃司, 竹田 宏, 吉田正樹, 堀 誠治。(ポスター: 心内膜炎・敗血症 1) メチシリン感受性黄色ブドウ球菌による菌血症の臨床経過についての検討。第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会。長崎。4 月。
- 13) 加藤哲朗, 奥田丈二, 井出大資, 天野克之, 武井 豊, 山口祐子, 河村知子, 小野 真。(ポスター: 原虫・寄生虫感染症) 日本人におけるマラリア予防薬としてのアトバコン/プログアニルとメフロキンの安全性および忍容性の比較検討。第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会。長崎。4 月。
- 14) 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。(ポスター: 結核菌・非結核性抗酸菌症 2) 当院で肺外病変を契機に診断された結核症例についての検討。第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会。長崎。4 月。
- 15) 保科斉生, 中拂一彦, 田村久美, 千葉明生, 河野真二, 保阪由美子, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 堀 誠治。(ポスター: 臨床: 日和見感染症・免疫再構築症候群) 重症ニューモシスチス肺炎に合併した肺胞蛋白症の 1 例。第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会。横浜。11 月。
- 16) 田村久美, 佐藤文哉, 千葉明生, 加藤哲朗, 堀 誠治。(一般講演題(口演) O19: 臨床: 免疫再構築症候群・臨床薬理) クリプトコッカス髄膜炎 (CM) の免疫再構築症候群 (IRIS) を繰り返し, 治療に難渋した一例。第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会。横浜。11 月。
- 17) 吉田正樹, 堀野哲也, 佐藤文哉, 加藤哲朗, 保阪由美子, 河野真二, 保科斉生, 田村久美, 小野寺昭一, 堀 誠治。(HIV) HIV 感染者における無症候性クラミジア, 淋菌感染。日本性感染症学会第 25 回学術大会。岐阜。12 月。
- 18) 吉田正樹。近未来抗菌薬パイプライン: その特徴とインパクトを比較する 医療現場から望むこと。第 61 回日本感染症学会東日本地方学術集会・第 59 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会。東京。10 月。
- 19) 中澤 靖。感染対策の施設間相互チェックの方法施設間での標準予防策コンプライアンスの評価。第 61 回日本感染症学会東日本地方学術集会・第 59 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会。東京。10 月。
- 20) 堀野哲也, 佐藤文哉, 中拂一彦, 保科斉生, 田村久美, 保阪由美子, 中澤 靖, 吉田正樹, 堀 誠治。*Staphylococcus aureus* 菌血症における metastatic infection の予測因子について。第 61 回日本感染症学会東日本地方学術集会・第 59 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会。東京。10 月。

V. その他

- 1) 吉川晃司, 鈴木 鑑, 吉良慎一郎, 小出晴久, 清田浩。当院における尿路性敗血症に関する検討 - 血液培養陽性例サーベイランス結果から。第 23 回尿路感染症研究会。東京。10 月。
- 2) 吉川晃司。(特別講演) 輸入感染症の臨床とその対応。第 108 回成医学会葛飾支部例会。東京。12 月。
- 3) 吉川晃司。感染制御担当者・ICT の役割について。平成 24 年度東京都院内感染対策強化事業 (第 6 回・区東北部)。東京。1 月。
- 4) 吉川晃司。抗 MRSA 薬の適正使用の実際～症例を中心に～。第 1 回南かつしか病院ネットワーク勉強会。東京。9 月。
- 5) 堀野哲也, 中拂一彦, 保科斉生, 田村久美, 保阪由美子, 佐藤文哉, 中澤 靖, 吉田正樹, 堀 誠治。尿路感染症を契機に発症した黄色ブドウ球菌による化膿性脊椎炎の一例。第 23 回尿路感染症研究会。東京。10 月。

歯 科

教授：杉崎 正志 口腔外科学，顎関節疾患
教授：伊介 昭弘 口腔歯科学，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 口腔外科学

(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。特に、われわれが作成した有痛顎関節症患者用日常生活障害度質問票や顎関節症スクリーニング質問票の妥当性と信頼性に関する臨床研究を実施し、実際の顎関節症治療へ応用している。

1. 有痛顎関節症患者における日常生活障害度質問票 (LDF-TMDQ) の基準関連妥当性の検定

【緒言】質問票の作成にはその尺度の信頼性、妥当性の検証が必要とされている。われわれは2005年に有痛顎関節症患者用日常生活障害度質問票 (LDF-TMDQ) を作成し、構成概念妥当性と信頼性を報告した。また2007年に顎関節症スクリーニング質問票を作成し妥当性を報告した。【目的】今回LDF-TMDQにおいて、標本を変えても妥当性が得られるかどうか、基準関連妥当性のうち併存的妥当性の検討を行った。【対象および方法】本研究は「顎関節症患者に対する多元的評価および多元的治療の効果に対する多施設共同調査」の一環として行われ、LDF-TMDQの報告後の2005年10月から1年間に慈恵医大歯科外来を受診した欠損値のない既存データ (752名) を二次資料として用いた。LDF-TMDQや顎関節症スクリーニング質問票の検討を行った標本とは異なる標本にて、顎関節症スクリーニング質問票を外的基準とし、それぞれの合計点数を用いて統計学的検討にスピアマンの相関係数を用いてLDF-TMDQの併存的妥当性の検定を行った。【結果】顎関節症スクリーニング質問票の感度は85.9%、特異度は78.1%であった。相関係数は0.624 ($p < 0.001$) で正の相関で有意であった。【結論】標本を変えてもLDF-TMDQの基準関連妥当性が認められた。

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

【緒言】私たちは顎関節症スクリーニング質問票を開発し、本質問票を用いた疫学調査を報告した。男性陽性者では要因として疲労持続感 (オッズ比1.55) で選択され、女性では抑うつ感 (オッズ比1.37) と疲労持続感 (オッズ比1.37) が選択された。すなわち、疲労持続感は共通因子であったが、抑うつ感で性差がみられた。【目的】本研究の目的は、性差の就業内容と顎関節症の関係への関与を試験的に調査することである。【対象および方法】2007年度と2009年度に東京都歯科医師会の協力の下、都内一般歯科医院でアンケート調査を実施した。これらの中で必要項目への未回答がない2007年の244名と2009年の76名を解析対象とした。本スクリーニングでは顎関節症スクリーニング質問票4項目、性別、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。私たちは、通勤時間を“0”と回答したものを除外した256名を就業者として解析対象とした。【結果】性別で年齢に有意差はみられなかった。就業内容の性差では運転時間、重量物運搬、会議時間は有意に男性が長く、就寝までの時間は有意に女性が長かった (補正值: 0.0062)。またパソコン使用時間には性差は見られなかった。二項ロジスティック回帰分析より、特に顎関節症と就業内容との関係において、性差が大きな要因として生じることが示された ($OR = 0.417$)。女性のみを対象ではパソコン使用時間がオッズ比1.94 ($p = 0.019$) 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た。女性のパソコン業務が顎関節症の発症要因として示唆された。

3. すぐわかる顎関節症のスクリーニングテスト、患者QOL、そして治療手順

顎関節症の診断基本は除外診断である。それには開口障害や咀嚼障害を生じる全疾患の知識が必要である。しかし多忙な臨床では困難を伴うことから、鑑別診断で重要な事項である①神経欠落症状、②外傷の既往、③現病歴、④開口20mm以下、⑤安静時痛を見逃さないように注意する必要がある。特に安静時痛は歯科医と患者では概念の違いがあるため、誤解が生じないように易しい言葉での注意が必要である。また医療面接では①症状の日内変動、日差変動、②疼痛の特徴 (出現行動、時間帯、日差)、③就業内容、④睡眠、⑤運動内容などが重要であり、問診中の患者の話し方、話の統一性、連続性、態度などから患者の精神・心理的問題を推測する。今回は医療面接の内容、触診法での手指圧2.0kgの加圧練習、日常生活でのストレッチ法、マッサージ法、

walking 法, 正しい姿勢指導を実習し, その他, 歯牙接触癖是正法 (含む行動変容療法), 食事指導, 睡眠指導, パソコン使用時の注意, 開口練習のやり方, 日常での walking や運動の指導, ストレス管理法, さらに本症の治療のゴールの求め方について説明した。なお, 顎関節症のスクリーニングテストで最も有効な質問は「開閉口時のあごの痛みの有無」であること, 顎関節症患者 QOL 評価質問項目は開口制限, 日常生活制限, 睡眠制限に分けて評価することについて概説した。特に, ゴールのない治療は存在しないことから, 本症のゴールには無痛開口 40mm, ガム咀嚼 15 分などの機能改善をめざし, 終診ではなく, 自己管理に移行することについて説明した。なお, 本疾患のガイドラインは日本顎関節学会, 日本歯科薬物療法学会, 歯科医学会および Minds に記載されている。

II. 迅速 PT-INR 測定器に関する検討

有病者歯科治療を安全かつ効率的に施行することを目的とした臨床研究を行なっている。

1. プロトンピン時間キット コアグチェック XS[®] と INRatio[®]2 の臨床的検討

【目的】当科ではワルファリンカリウム服用患者の観血的処置前検査にはコアグチェック XS[®] を使用してきたが, 試薬が高価なため, INRatio[®]2 への変更を検討することとした。そこで, コアグチェック XS[®] と INRatio[®]2 で測定された PT-INR 値の結果の比較を行い, 両者の関連性を検討した。【対象と方法】対象は 51 名 (男性 31 名, 女性 20 名, 平均年齢 68±13.9 歳) で, 上記の必要性から, 一回の指穿刺で 2 種類の検査を施行した後向きデータを用いた。すなわちコアグチェック XS[®] と INRatio[®]2 にて同時に INR 値測定を行った。INRatio[®]2 のデータは正規分布が確認できなかったが, 対象者数が 51 名だったことと, コアグチェック XS[®] では正規性が見られたことから, 統計学的検討には対応のある t 検定, 線形回帰分析, 効果量, サンプルサイズを用いた。【結果】2 群間の平均値に有意差 ($p=0.354$) を認めなかった。線形回帰の調製済み決定係数は 0.818 であった。t 検定での効果量 (0.130) は小さかった。サンプルサイズは 324 であった。【考察】サンプルサイズを増やすと有意差が生じる可能性が示され, また, 機器操作性については各医局員からの意見として, INRatio[®]2 の方が使用する血液量も多く, やや煩雑さを感じられたとのことであった。共に保険上の点数は同じであるが, 試薬の費用が INRatio[®]2 の方が安価であった。【結論】コアグチェック

XS[®] と INRatio[®]2 との比較は明確ではなかったが, 総括的に当科では現行通り, コアグチェック XS[®] を使用することとした。

III. 睡眠時無呼吸症候群に関する研究

睡眠時無呼吸低呼吸症候群患者について臨床, 基礎両面による研究を施行している。臨床研究としては, 無呼吸・低呼吸指数が重度の患者における舌骨上筋への脂肪沈着について, CT 画像を用いた研究を行っている。

1. 体格指数 (BMI) と舌骨上筋の脂肪化

【背景および目的】近年, 筋機能の変化が睡眠時無呼吸の病因に関連していることが示唆されている。齋藤らは肥満ラットにおける舌骨上筋への影響を報告した (Arch Oral Biol 2010; 55 (10): 803-8)。しかし, ヒトを対象とした肥満の舌骨上筋への影響は明らかにされていない。そこで今回, 睡眠時無呼吸と診断され, CT 撮影を行った患者の画像を用い, 舌骨上筋 (オトガイ舌筋, オトガイ舌骨筋) の脂肪化と体格指数 (BMI) の関係を検討した。【対象および方法】2007 年 11 月から 2011 年 10 月に鶴見大学歯学部付属病院内科で OSA と診断され, かつ画像診断部において CT 撮影 (RADIX-Prima: 日立メディコ社 (東京), 管電圧 120kV, 管電流 50mA, テーブルピッチ 1 mm, スライス厚 1 mm) を行い, 研究内容に同意が得られた 66 例 (男性: 51, 女性: 15) を対象とした。評価項目は, 性別, 年齢, BMI, 無呼吸・低呼吸指数を記録し, CT 値を用いて筋肉の脂肪化程度を評価した。画像解析ソフト AzeWin (AZE 社 (東京)) を用いてオトガイ舌筋, オトガイ舌骨筋に 30mm² の円形の関心領域を設定し, CT 値 (Houns Field Unit) を任意の 5 点を演者一人で計測し, 今回は BMI と脂肪化との関係を統計学的に検討した。【結果】対象患者における年齢, BMI (kg/m²), オトガイ舌筋 (CT 値), オトガイ舌骨筋 (CT 値) の中央値 (四分位偏差 25%; 75%) は, それぞれ 50 歳 (42; 61), 24.00kg/m² (22.00; 26.50), 121.55HU (88.85; 135.28), 110.95HU (104.28; 116.25) であった。また, BMI を従属変数とし, オトガイ舌筋, オトガイ舌骨筋 (CT 値) を独立変数とする重回帰モデルを Amos (SPSS 社 (東京), Ver.6) で解析した結果, 標準化推定値はオトガイ舌筋 -0.53 ($p=0.000$), オトガイ舌骨筋 -0.40 ($p=0.002$) と, 共に有意な値を示した。【結論】以前に齋藤らが行った動物実験の報告と同様にヒトを対象としても肥満によるオトガイ舌筋, オトガイ舌骨筋への脂肪化が示唆された。現在, 舌骨上

筋の脂肪化と OSA の関係について検討中であり、今後報告予定である。

2. 無呼吸・低呼吸指数 (AHI) 重度の男性患者における体格指数 (BMI) と舌骨上筋の脂肪化

【背景および目的】睡眠時無呼吸の罹患率は特に男性で顕著である。また、筋機能の変化が睡眠時無呼吸の病因に関連していることが近年、示唆されている。齋藤らは肥満ラットにおける舌骨上筋への影響を報告した (Archives of Oral Biology 2010; 55 (10): 803-8)。しかし、ヒトを対象とした肥満の舌骨上筋への影響は明らかにされていない。そこで今回、睡眠時無呼吸と診断され、無呼吸・低呼吸指数 (AHI) が重度の男性患者の CT 画像を用い、舌骨上筋 (オトガイ舌筋, オトガイ舌骨筋) の脂肪化と体格指数 (BMI) の関係を検討した。【対象および方法】2007 年 11 月から 2011 年 10 月に鶴見大学歯学部付属病院内科で OSA と診断され、かつ画像診断部において CT 撮影 (RADIX-Prima: 日立メディコ社 (東京), 管電圧 120kV, 管電流 50mA, テーブルピッチ 1mm, スライス厚 1mm) を行い、研究内容に同意が得られた 66 例 (男性: 51, 女性: 15) の中から、無呼吸・低呼吸指数 (AHI) が重度 (AHI30 以上) の男性患者計 24 例を対象とした。評価項目は、性別、年齢、BMI、無呼吸・低呼吸指数を記録し、CT 値を用いて筋肉の脂肪化程度を評価した。画像解析ソフト AzeWin (AZE 社 (東京)) を用いてオトガイ舌筋, オトガイ舌骨筋に 30mm² の円形の関心領域を設定し、CT 値 (Houns Field Unit) を任意の 5 点を演者一人で計測し、その合計点数を用いて、BMI と脂肪化との関係を統計学的に検討した。【結果】対象患者における年齢、BMI (kg/m²), オトガイ舌筋 (CT 値), オトガイ舌骨筋 (CT 値) の中央値 (四分位偏差 25% 値・75% 値) は、それぞれ 55.00 歳 (45.75; 67.00), 25.00kg/m² (23.00; 28.00), 109.90HU (87.80; 134.50), 111.20HU (101.50; 117.15) であった。また、BMI を従属変数とし、オトガイ舌筋, オトガイ舌骨筋 (CT 値) を独立変数とする重回帰モデルを Amos (SPSS 社 (東京), Ver.6) で解析した結果、標準化推定値はオトガイ舌筋 -0.36 (p=0.018), オトガイ舌骨筋 -0.68 (p=0.000) と有意な値を示した。【考察】無呼吸・低呼吸指数 (AHI) が重度の男性患者では、オトガイ舌筋, オトガイ舌骨筋で有意な値となった。そのことは、オトガイ舌筋が脂肪沈着により起こる筋の弛緩から、舌が肥大し、舌後下方部の気道の狭窄を起こし、また、オトガイ舌骨筋が脂肪沈着によ

り起こる筋の弛緩から、舌骨が後下方に牽引され、気道の狭窄が起こり、AHI に影響したのではないかと推測した。【結論】以前に齋藤らが行った動物実験の報告と同様にヒトを対象としても肥満による舌骨上筋への脂肪化が示唆された。

IV. 口腔粘膜創傷治癒に関する基礎的研究

口腔粘膜ケラチノサイトにおける各種成長因子の発現と機能に関する *in vitro*, *in vivo* 研究を行っている。特に口腔内における神経成長因子に関する研究を継続している。

1. ヒト唾液腺における神経成長因子とその前駆体の発現

【緒言】われわれは、これまでに口腔粘膜ケラチノサイト (OMK) が生物学的活性を有する神経成長因子 (NGF) を分泌すること、NGF とその前駆体 (proNGF), 2 種類の受容体 TrkA と p75NTR の遺伝子を発現すること、NGF がパラクリン作用により OMK の細胞増殖や遊走を促進することを報告した。これらのことより NGF は口腔粘膜の創傷治癒に深く関与すると推測されるが、そのソースとして OMK や隣接細胞のみならず、唾液由来の同因子も関与している可能性がある。本研究の目的は、ヒト唾液腺における NGF, proNGF, TrkA, p75NTR の局在分布を明らかにするとともに、ヒト唾液内の NGF, proNGF を同定することである。【材料と方法】オスロ大学病院で切除された耳下腺 (n = 6), 顎下腺 (n = 3), 舌下腺 (n = 3), 口唇腺 (n = 6) を材料として、抗 NGF, 抗 proNGF, 抗 TrkA, 抗 p75NTR 抗体を用いた免疫組織化学的染色を施行した。また、ヒト自然分泌総唾液 (n = 6) を材料として、抗 NGF, 抗 proNGF 抗体を用いたウェスタンブロット法を行った。【結果】ヒト唾液腺において proNGF と TrkA は導管に分布したが、成熟型 NGF は弱い染色性を示すのみであった。ヒト総唾液中には成熟型 NGF は認められず、5 種の分子量の proNGF が同定された。【結論】ヒト唾液腺により唾液中に分泌される proNGF が口腔粘膜創傷治癒に関与することが示唆された。

【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、われわれが作成した日常生活障害度質問票 (LDF-TMDQ) の有痛顎関節症患者に対する各種妥当性等について報告してきた。今年度の研究において、標本を変えても同質問表の基準関連妥当性が認められたことが

ら、この質問票が今後も本邦での顎関節症疫学調査に有用であることが証明された。また、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調査の結果、顎関節症と就業内容の関連性には性差や年代の関与が存在することが示され、女性のパソコン業務が顎関節症の発症要因であることが示唆された。これらの結果は、今後の顎関節症の予防と治療に有益な指針となり得ると考えられた。

当科ではワルファリンカリウム内服中の患者の観血処置前にPT-INR値を測定している。われわれは、迅速PT-INR測定器であるコアグチェックXS[®]とINRatio[®]2で得られた値の比較検討を統計学的に行った結果、両者の相違は明確ではなかったが、より操作性の良いコアグチェックXS[®]の継続使用を推奨した。今後も、より安全で効率的な有病者歯科治療を行うにあたり、止血管理や感染予防等に関する臨床研究を行う必要がある。

睡眠時無呼吸症候群の要因に肥満がある。しかしその肥満がどのように本症発症に影響するかは不明瞭であった。今回の研究結果より、オトガイ舌筋の脂肪沈着により起こる筋の弛緩から舌が肥大し舌後下方部の気道の狭窄を起こすこと、オトガイ舌骨筋の脂肪沈着により起こる筋の弛緩から舌骨が後下方に牽引され気道の狭窄を起こすこと、そしてこれらがAHIに影響したことが推測された。睡眠時無呼吸症候群の病態解明にあたり、さらなる研究の発展が望まれる。

口腔粘膜における神経成長因子に関する生物学的研究は、2004年よりオスロ大学口腔生物学講座との国際共同研究として継続施行されている。神経成長因子前駆体がヒト唾液腺導管に局在し、総唾液中にも同定されたとの結果は、唾液中同因子が口腔内ケラチノサイト動態に作用している可能性を示唆しており、口腔粘膜創傷治癒における唾液の役割を知る上で重要であると考えられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nishiyama A¹⁾, Kino K¹⁾, Sugisaki M, Tsukagoshi K¹⁾(¹Tokyo Med and Dent Univ). A survey of influence of work environment on temporomandibular disorders-related symptoms in Japan. *Head Face Med* 2012; 8: 24.
- 2) Næsse EP¹⁾, Schreurs O¹⁾, Messelt E¹⁾, Hayashi K, Schenck K¹⁾(¹Univ of Oslo). Distribution of nerve growth factor, pro-nerve growth factor, and their receptors in human salivary glands. *Eur J Oral Sci*

2013; 121(1): 13-20.

III. 学会発表

- 1) Takeuchi R, Sugisaki M, Takano N (Tokyo Dental Association), Hayashi K, Saito T, Kuruma E, Kino K¹⁾, Nishiyama A¹⁾(¹Tokyo Med. and Dent Univ). Relationship between temporomandibular disorders and job contents in the employed population. *Japan China Dental Conference 2012, Chengdu, Apr.*
- 2) 押岡弘子, 伊介昭弘, 高山岳志, 竹市有里, 小泉桃子. 下顎臼歯部にみられた周辺性エナメル上皮腫の1例. 第111回成医会第三支部例会. 狛江, 7月. [慈恵医大誌 2012; 127(5): 221]
- 3) 来間恵里, 杉崎正志, 木野孔司(東医歯大), 玉井和樹, 林 勝彦, 瀧谷智明(日立戸塚総合病院), 竹内理華. 有痛顎関節症患者における日常生活障害度質問票(LDF-TMDQ)の基準関連妥当性の検定. 第25回日本顎関節学会総会・学術大会. 札幌, 7月.
- 4) 米澤輝久, 杉崎正志, 林 勝彦, 来間恵里, 入江 功, 秋山浩之, 鶴澤 陸, 竹内理華, 寺坂泰彰, 伊介昭弘. 顎関節症状を呈した脳腫瘍の1例. 第25回日本顎関節学会総会・学術大会. 札幌, 7月.
- 5) 寺坂泰彰, 林 勝彦, 来間恵里, 高倉育子, 入江 功, 秋山浩之, 米澤輝久, 鶴澤 陸, 竹内理華, 杉崎正志. 両側顎下腺に同時にみられた唾石症の2例. 第57回日本口腔外科学会総会・学術大会. 横浜, 10月. [日口腔外会誌 2012; 58(総会特別号): 116]
- 6) 玉井和樹, 小林 馨¹⁾, 五十嵐千浪¹⁾, 小佐野貴識¹⁾(¹鶴見大), 杉崎正志. 体格指数(BMI)と舌骨上筋の脂肪化. 日本歯科放射線学会第17回臨床画像大会. 大阪, 10月.
- 7) 杉崎正志. すぐわかる顎関節症のスクリーニングテスト, 患者QOL評価, そして治療手順. 第22回日本歯科医学会総会. 大阪, 11月.
- 8) 玉井和樹, 小林 馨¹⁾, 五十嵐千浪¹⁾, 小佐野貴識¹⁾(¹鶴見大), 杉崎正志. 無呼吸・低呼吸指数(AHI)重度の男性患者における体格指数(BMI)と舌骨上筋の脂肪化. 第11回日本睡眠歯科学会学術大会. 東京, 11月.
- 9) 秋山浩之, 入江 功, 押岡弘子, 高山岳志, 伊介昭弘. 腫瘍性病変を疑ったビスフォスフォネート関連顎骨壊死(BRONJ)の一例. 第112回成医会第三支部例会. 狛江, 12月.
- 10) 押岡弘子, 杉崎正志, 来間恵里, 林 勝彦, 高倉育子, 小泉桃子, 竹市有里, 米澤輝久, 鶴澤 陸, 竹内理華, 寺坂泰彰. プロトンピン時間キット コアグチェックXS[®]とINRatio[®]2の臨床的検討. 第22回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会. 東京, 3月.

IV. 著 書

- 1) 杉崎正志, 林 勝彦, 1 章. AADR の基本声明から TMD の基本を読み解く 各論 7. 患者教育・ホームケア 顎関節症養生訓 患者のすべきことは何か? 古谷野潔 (九大), 玉置勝司 (神歯大), 馬場一美 (昭和大), 矢谷博文 (大阪大), 和嶋浩一 (慶応大) 編. TMD YEAR BOOK 2012: アゴの痛みに対処する: AADR の基本声明から現代の TMD 臨床を読み解く (別冊ザ・クインテッセンス). 東京: クインテッセンス出版, 2012. p.43-9.
- 2) 杉崎正志, 第1編. よくある心配と対応 13. 顔が痛む(顎顔面の疼痛), 14. 顔が腫れた(顎顔面の腫脹). 伊藤公一 (日大), 小野芳明 (東医歯大), 齊藤 力 (新潟大), 鈴木 尚¹⁾, 高橋英登 (開業), 宮地建夫 (東歯大), 向井美恵 (昭和大), 安井利一¹⁾(¹明海大) 編. 新版家族のための歯と口の健康百科. 東京: 医歯薬出版, 2013. p.9-10.
- 3) 杉崎正志, 第3編. 歯と口の病気・異常・障害 9 章. 神経痛・麻痺・心身症. 三叉神経痛, 舌咽神経痛, 非定型(性)顔面痛, 反射性交感神経性萎縮症, 舌痛症. 伊藤公一 (日大), 小野芳明 (東医歯大), 齊藤力 (新潟大), 鈴木 尚¹⁾, 高橋英登 (開業), 宮地建夫 (東歯大), 向井美恵 (昭和大), 安井利一¹⁾(¹明海大) 編. 新版家族のための歯と口の健康百科. 東京: 医歯薬出版, 2013. p.494-6.
- 4) 杉崎正志, 第3編. 歯と口の病気・異常・障害 9 章. 神経痛・麻痺・心身症. 口腔心身症, 口腔神経症, 仮面うつ病. 伊藤公一 (日大), 小野芳明 (東医歯大), 齊藤 力 (新潟大), 鈴木 尚¹⁾, 高橋英登 (開業), 宮地建夫 (東歯大), 向井美恵 (昭和大), 安井利一¹⁾(¹明海大) 編. 新版家族のための歯と口の健康百科. 東京: 医歯薬出版, 2013. p.499.

V. その他

- 1) 林 勝彦, 杉崎正志. (巻頭コラム)私の研究室から: 細胞成長因子の口腔粘膜創傷治癒における役割. 日歯評論 2012; 72(9): 9-11.

輸 血 部

教授: 田崎 哲典	輸血医学
教授: 薄井 紀子 (第三病院)	血液腫瘍学, がん化学療法, 輸血医学
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, 小児緩和医学
講師: 増岡 秀一 (柏病院)	輸血医学, 血液内科学

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×19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 赤十字血液センター見学 (180分×10回) 4年生
実技演習 (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×2回) 2年生

輸血部で受け持った教育は上記のごとくで, 昨年同様, 医学生, 研修医, 看護学生以外にも, 臨床検査技師実習生や輸血看護師認定試験受験者などに対し, 輸血医学の指導を行った。担当は本院の医師, 臨床検査技師, 及び選択実習の6年生については, 各分院の教職員の協力を得ながら実施した。

II. 輸血部における研究

- 1) 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 「輸血療法における重篤な副作用である TRALI・TACO に対する早期診断・治療のためのガイドライン策定に関する研究 (H24-医薬-一般-005)」

田崎を研究代表者として研究班がスタートした。輸血関連急性肺障害 (TRALI) と輸血関連循環過負荷 (TACO) は類似の症状を呈するも治療法や予防法が異なるため, 鑑別が重要である。特に TACO は輸血過誤に近く医薬品副作用被害救済制度適用外となるため, 問題となり易い。国際基準は鑑別に充分とはいえず, より有用性の高いガイドラインの策定が必要であり, 研究班が組織された。1年目は, ①わが国, 及び世界の TRALI, TACO の

現状把握、②献血ドナーの白血球抗体保有率と抗体の特徴、その輸血による臨床的影響評価(後方視的)、③輸血副作用、特に呼吸困難と製剤中の抗白血球抗体の関連、④内科、周術期のアルブミン製剤を含む輸血用血液の使用と、呼吸・循環障害の関連調査、⑤TACOの動物モデルの作成と発症の病態、などに関し研究を進めた。

2) 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3年目である。ドナー血中の細菌汚染は文献的に32.4/100,000と報告されているが、下痢や発熱症状の人での菌血症の頻度に関しては不明である。それを明らかにし、保管期限の延長に繋げることが、本研究の中核であったが、症例の確保が不十分であり、正確な陽性率を示すには大学病院だけでなく、寧ろ一般病院との共同研究が必要であった。高齢社会で、ますます需要が高まる血液であるが、一方で廃棄も少なくない。当院の赤血球廃棄率は平成24年度、0.45%であったが、その約40%(84単位)が期限切れ廃棄であった。このことから有効期限の延長の必要性が推測できよう。ともあれ、3年間の研究で、不十分ながら、血液製剤の細菌汚染は極めてまれということが示せたが、zero-riskを求める限り、暫くは保管期間の延長は困難なようである。大震災や感染症パンデミックで実際に血液不足に追い込まれない限り、変わらないのかもしれない。

3) 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引き続き参画し、副作用調査精度の向上を目指している。血小板製剤の副作用が約4%と、他の製剤(赤血球や新鮮凍結血漿は0.6%)に比し高頻度であることが再確認されたが、他国の報告(多くは0.2~0.4%)に比し高く、評価基準や医・科学的見地から原因を明らかにする必要がある。

4) 小児の輸血に用いる機器の問題点

小児新生児への少量輸血では従来、シリンジポンプが使用されてきたが、最近、チューブを一定量押しつぶして液送りするミッドプレスポンプが汎用されている。今回、保管期間や放射線照射の有無など、異なった製剤を用いて赤血球への影響を検討したところ、ミッドプレスポンプで溶血の亢進がみられた。更に条件を変えて検討すべきであるが、臨床的にはカリウム吸着フィルターの使用や期限の長い製剤の使用などが現実的といえる(第60回日本輸血・細胞治療学会総会で報告)。

5) 低頻度抗原に対する抗体と副作用

患者が赤血球抗体を有しても、その対応抗原の出現頻度が稀の場合、副作用はめったに起こらない。しかし、抗原陽性の血液が偶然に抗体保有者に輸血されると、急激に溶血が生ずることがある。Kp^cはそのような抗原のひとつで、頻度は、<0.01%(日本人で<0.32%)とされる。今回、輸血後、著しい溶血を呈した患者から抗Kp^cが検出されたが、抗体スクリーニング検査、交差適合試験でチェックできなかったことを踏まえ、検査法を変更した。症例を丁寧に検討し、解決策を次の輸血に反映させることの重要性を再認識した症例であった(第60回日本輸血・細胞治療学会総会で報告)。

「点検・評価」

文部科研費を用いた血液汚染の実態調査と赤血球製剤の長期保存の可能性の研究は、今年度で終了である。研究の主目的であった下痢症状を呈する患者における菌血症の頻度に関しては、正確な数値を提示することはできなかった。症例を十分に確保できなかったことが原因であり、大学病院だけでなく複数の市中病院との連携が必要であった。しかし、様々な条件の血液検体において、細菌は検出されず、血液製剤の安全性は極めて高いことが示された。また、保管期限が延長されれば廃棄血の減少につながり、経済的メリットも大きいと思われた。今後、汚染の現状をより正確に把握し、対策法と並行して保管期限の延長に向けた道筋も明確にしていく必要がある。

今年度から厚労科研費によるTRALI・TACOに関する研究がスタートした。TRALIは現在、最も重要な輸血副作用の一つであるが、TACOとの鑑別が難しい場合が多く、各医療機関においては診断・治療に苦慮している。注目すべきは、TRALI(疑い)として赤十字血液センターに報告された症例を再評価すると、その約30%がTACOであった、という事実である。一部は不適切な輸血が原因と考えられ、潜在的には相当多くの患者がTACOで呼吸障害に陥っていると思われる。1年目の研究成果を、次年度のガイドラインの策定、及び白血球抗体と輸血副作用の関連の証明に繋げたい。

輸血医療の中で未だに孤島のように残っているのが小児輸血の問題であり、星前部長の肝いりで平成22年度、「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」が厚労科研費で行われた。様々な問題の中で、今年度は輸血ポンプと溶血に焦点を当て、送血方法による影響を検討した。小児輸

血のトリガー値も世界の状況が把握できるようになり（第60回日本輸血・細胞治療学会総会で報告、細野氏（日大））、徐々にではあるが、コンセンサスの得られた小児輸血基準が形成されつつあり、当部でもこの領域に焦点をあてた研究を継続する必要がある。

安全な輸血医療の推進には、特に副作用や輸血検査における問題点の改善、確認作業が重要である。今回経験した抗Kp^c抗体による輸血副作用は極めて稀ではあるが、改めて輸血前検査の見直しを迫られた。また、抗体スクリーニング陽性結果をどのように確実に担当医に通知し、必要なら事前に同定まで進めるかも、重要なことである（第60回日本輸血・細胞治療学会総会で報告）。臨床的視点から外れることなく、引き続き研究に結びつけていきたい。

輸血部は検査学と臨床の両面で輸血医療を発展させねばならない。大量輸血・希釈性凝固障害に対するクリオの作成と臨床応用、不妊治療、自己血を用いたフィブリングルーや血小板糊の提供、難治性感染に対する顆粒球輸血療法の補助、関節リウマチなど顆粒球アフェレーシスの有効性の検討、血管新生療法や樹状細胞療法への適切な細胞の提供など、多くの研究と臨床協力が可能である。これらの基本は教育であり、医学生・研修医のみならず看護師、その他輸血に関わる全ての職種を対象に、分院を含め輸血部医師、臨床検査技師が総出で対応しているところである。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tasaki T, Miura Y¹⁾, Yamada Y¹⁾ (Iwate Med Univ), Kato Y, Hoshi Y. The hematological and clinical effects of X-ray contrast medium contaminating autologous blood for transfusion purposes. *Transfus Apher Sci* 2012; 47(2) : 139-43.

II. 総説

- 1) 加藤陽子, 田崎哲典. 【小児の診療手技100】検査血液型検査, 不規則抗体スクリーニング, 交差適合試験. *小児診療* 2012; 75(増刊) : 232-7.

III. 学会発表

- 1) 田崎哲典, 長谷川智子, 加藤陽子, 星 順隆. 小児赤血球輸血に用いる輸血用機器の製剤への影響. 第60回日本輸血・細胞治療学会総会. 郡山, 5月. [日輸血細胞治療会誌 2012; 58(2) : 296]
- 2) 常山初江(東京都血液センター), 奥田 誠(東邦大),

櫛引健一(岸和田徳洲会病院), 田崎哲典. 認定試験受験者が陥りやすい隘路とその克服. 第60回日本輸血・細胞治療学会総会. 郡山, 5月. [日輸血細胞治療会誌 2012; 58(2) : 28]

- 3) 岡田亜由美, 田崎哲典, 加藤陽子, 長谷川智子, 堀淑恵, 伊藤幸子, 芳村浩明, 石橋美由紀, 石井謙一郎, 島 誠子, 石村香奈子, 長谷川朱香. 当院における不規則抗体陽性時の取り組み-安全に輸血用血液を供給する為に-. 第60回日本輸血・細胞治療学会総会. 郡山, 5月. [日輸血細胞治療会誌 2012; 58(2) : 360]
- 4) 石橋美由紀, 長谷川智子, 堀 淑恵, 芳村浩明, 伊藤幸子, 石井謙一郎, 島 誠子, 石村香奈子, 長谷川朱香, 岡田亜由美, 加藤陽子, 田崎哲典, 内山江美, 西川 元, 細谷龍男, 常山初江(東京都血液センター). 抗Kp^cにより溶血性輸血副作用を呈した1症例. 第60回日本輸血・細胞治療学会総会. 郡山, 5月. [日輸血細胞治療会誌 2012; 58(2) : 304]
- 5) 細野茂春(日大), 星 順隆, 小原 明(東邦大), 田崎哲典, 高橋幸博(奈良医大), 小山典久(豊橋市民病院). 未熟児貧血に対する輸血トリガー値の国際比較: International survey in blood transfusion practice. 第60回日本輸血・細胞治療学会総会. 郡山, 5月. [日輸血細胞治療会誌 2012; 58(2) : 296]
- 6) 奥田 誠(東邦大), 常山初江(東京都血液センター), 櫛引健一(岸和田徳洲会病院), 田崎哲典. 認定輸血検査技師の現在「問題解決能力の獲得に向けて」. 第60回日本輸血・細胞治療学会総会. 郡山, 5月. [日輸血細胞治療会誌 2012; 58(2) : 208]

IV. 著書

- 1) 田崎哲典. 10. 血液疾患 輸血療法. 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. 2012年版. 東京: 医学書院, 2012. p.561-2.

V. その他

- 1) 田崎哲典. 5. ABO不適合輸血, 9. 大量輸血の血液製剤の選択, 13. 望ましい病院内輸血療法の管理体制. 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23年度 安全な輸血療法ガイド 2012; 22-5, 37-9, 47-9.
- 2) 藤井康彦(山口大), 浅井隆善(千葉県血液センター), 下平滋隆(信州大), 田崎哲典, 浜口 功(国立感染症研究所). I. 総括研究報告 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23年度 総括・分担研究報告書: 医療機関内輸血副作用監視体制に関する研究 2012; 1-28.

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

I. はじめに

本年もライソゾーム蓄積症 (LSDs)，消化器癌を中心に研究を進めた。LSDs の研究では遺伝子治療法の開発，現行の治療法である酵素補充療法，骨髄移植療法の問題点の克服法の開発，iPS 細胞を用いた新規治療法の実現を行った。消化器癌では引き続きプロテアーゼ阻害剤を用いた治療法の実現を遺伝子治療などと併用して行った。

II. LSDs の新規骨髄移植療法の実現

ライソゾーム蓄積症では骨髄移植が有広く行われている。しかしながら，前処置で大量の抗癌剤，放射線照射が必要なため，それによる患者さんの全身状態の悪化が臨床経験される。そこでより安全な前処置法の実現を，マウスを用いて行った。前処置ではレシピエントの造血幹細胞を死滅させる必要があるが，通常造血幹細胞は分裂しておらず，これが抗癌剤，放射線照射に抵抗性を示す要因である。そこで造血幹細胞を分裂させ抗癌剤，放射線照射で済む可能性がある。我々は骨髄のニッチに着目しインターフェロンを誘導する薬物，抗 kkit 抗体を前処置に用いた。対象は LSDs の一つであるムコ多糖症であった。結果としては治療効果を示すに十分なドナー細胞の生着が得られ，またマウスにも副作用の実現はほとんど見られなかった。

III. LSDs 酵素補充療法における抗体発生に関する研究

LSDs の一つであるポンペ病では酵素補充療法が効果を挙げているが酵素製剤に対する抗体が出現して治療効果を阻害する。我々は以前，酵素を経口投与することにより酵素製剤に対して免疫寛容が誘導されることを報告した (Ohashi T, et al. Mol Genet Metab 2011)。この研究では酵素をアジュバンドと共に腹腔内投与してマウスを免疫した。今回はより臨床に近い形で酵素を投与した。すなわち酵素製剤は隔週に 1 回 20mg/kg を経静脈的に投与した。酵素製剤の経口投与により免疫寛容が導入され結果として酵素製剤に対する抗体価の減少ならびに酵素製剤投与による致死のアレルギー反応の抑制が認められた。

IV. LSDs に対する遺伝子治療

我々は静止期・増殖 (分裂) 期両方の細胞への遺伝子導入効率がよく，しかも長期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て，進行性脱髄性疾患であるクラッペ病新生児モデルマウスにおける効果を調べ，脳での基質蓄積の低下，末梢神経シュワン細胞病理像の改善，発症時期の遅延，寿命の延長といった効果が見られている。更に基質合成阻害剤と併用すると，上記において相乗効果が得られている。またムコ多糖症 VII 型 Sly 病の関しても同様に新生児遺伝子治療を試み，中枢系への有効な遺伝子発現など成果を挙げている。ムコ多糖症 II 型 Hunter 病のモデルマウスに対しては欠損酵素イブロン酸-2-サルファターゼを発現するレンチウイルスベクターを用いて骨髄幹細胞への導入を目的とする *ex vivo* gene therapy, ポンペ病患者由来の iPS 細胞に対し欠損酵素 GAA を発現するレンチウイルスベクターを感染させ遺伝子導入し，その後分化させて解析する研究も同時進行で行っている。更に現在ウイルスベクター法とは別に，部位特異的な相同組換えによる遺伝子導入を目指し zinc finger nuclease によるシステムを構築し，*in vitro* にて検討中である。

V. 酵素安定化に着目したポンベ病の新規治療法開発

現在、ポンベ病に対しては欠損酵素である酸性 α -グルコシダーゼ (GAA) を体外から補充する酵素補充療法が唯一の根治療法として行われている。しかし、患者や臓器により治療感受性が異なる点や抗GAA抗体が産生される点など様々な問題が明らかとなっており、新たな観点からの治療法開発が求められている。そこで我々は、ポンベ病患者の少なくとも一部は、遺伝子変異のためにGAAが小胞体内で正常な立体構造を持つことが出来ないために小胞体関連分解を受けているという点に着目し、それを抑制するプロテアソーム阻害剤が治療薬となり得る可能性を着想した。今年度は、ポンベ病患者細胞に対してプロテアソーム阻害剤を投与し、患者GAAへの効果を解析した。2種類のプロテアソーム阻害剤 (ボルテゾミブとMG132) をそれぞれ患者細胞に投与したところ、どちらの患者細胞でもGAAの安定化が認められ、未処理患者細胞では検出されなかった成熟型GAAの顕著な増加が認められた。この安定化は低濃度処理から観察され、その濃度域における患者細胞の増殖性に影響は認められなかった。また、プロテアソーム阻害剤投与細胞ではライソゾームのマーカー分子であるLAMP2とGAAが共局在していることが確認された。さらに、酵素活性を測定したところ、MG132投与細胞では酵素活性の約2倍の上昇が認められ、ボルテゾミブ投与細胞では約4倍の上昇が検出された。以上の結果より、プロテアソーム阻害剤が患者GAAの安定化および機能改善に有効であることが明らかとなった。本研究で用いたボルテゾミブは現在実地臨床で用いられている唯一のプロテアソーム阻害剤であり、ポンベ病の治療薬として有効である可能性が考えられる。

VI. 難治性消化器癌に対するNF- κ B阻害剤を用いた抗腫瘍効果の検討及び遺伝子治療への応用

我々はこれまで難治性消化器癌に対するNF- κ Bの活性化抑制をターゲットとした抗腫瘍効果の検討を様々な消化器癌に対して行っている。以前より、様々な悪性腫瘍の増殖、浸潤、転移、抗腫瘍剤耐性にNF- κ Bの活性化が関与している事が報告されている。我々は肺炎やDICの治療で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- κ Bの活性化を抑制し、単剤または抗腫瘍剤との併用にて抗腫瘍効果をもたらす事を膵癌、胃癌、胆嚢癌にて示してきた。臨床の現場に於いても、切除不能膵臓

癌に対するFUT175併用塩酸ゲムシタピン (GEM) の第2相臨床試験が終了し、良好な成績を得る事が出来た。現在は膵癌に対する放射線併用のメシル酸ナファモスタット投与の抗腫瘍効果の検討を行っており、良好な結果が得られている。更には、新たなNF- κ B阻害薬として、サリドマイドの誘導体であるボマリドマイドに着目し、膵癌に対するその抗腫瘍効果についても検討中である。

一方で、我々は消化器癌に対するアデノウイルスベクターを用いた腫瘍内へのTNF- α 遺伝子導入の抗腫瘍効果の検討も行ってきた。TNF- α の遺伝子導入は抗腫瘍効果を認める一方でNF- κ Bを活性化し、抗アポトーシスに作用する一面を持つ。そこで我々はメシル酸ナファモスタットとの併用投与により抗腫瘍効果が増強する事を膵癌、肝細胞癌にて示してきた。現在はCD40Lの腫瘍内遺伝子導入による抗腫瘍効果の検討をメシル酸ナファモスタット併用投与で*in vivo*, *in vitro*にて検討中であり、良好な結果が得られている。

Cell viability assayでは、放射線単独群に比してFUT175併用群の方が有意に細胞増殖抑制効果を認めた。

「点検・評価」

今年も多くの論文・研究発表が為された。中でも外科学講座からの大学院生が中心となっている「難治性消化器癌に対するNF- κ B阻害剤を用いた抗腫瘍効果の検討及び遺伝子治療への応用」研究の結果をもとに臨床の現場に於いても、切除不能膵臓癌に対するFUT175併用塩酸ゲムシタピン (GEM) の第2相臨床試験が終了し、良好な成績を得る事が出来ており高く評価される。更にこれ以外でも臨床応用に直結する研究が多くなされており、今後もこの方針に沿って研究が進められていくものと思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Haruki K, Shiba H, Fujiwara Y, Furukawa K, Iwase R, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Inhibition of nuclear factor- κ B enhances the antitumor effect of paclitaxel against gastric cancer with peritoneal dissemination in mice. *Dig Dis Sci* 2013; 58(1): 123-31.
- 2) Furukawa K, Uwagawa T, Haruki K, Fujiwara Y, Iida T, Shiba H, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Nuclear factor κ B activity correlates with the progres-

sion and prognosis of pancreatic cancer in a mouse model. *Surg Today* 2013; 43(2) : 171-7.

- 3) Fujiwara Y, Shiba H, Iwase R, Haruki K, Furukawa K, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Inhibition of nuclear factor kappa-B enhances the antitumor effect of combination treatment with tumor necrosis factor-alpha gene therapy and gemcitabine for pancreatic cancer in mice. *J Am Coll Surg* 2013; 216(2) : 320-32.
- 4) Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: a nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab* 2012; 107(3) : 513-20.
- 5) Ohashi T, Iizuka S, Shimada Y, Higuchi T, Eto Y, Ida H, Kobayashi H. Administration of anti-CD3 antibodies modulates the immune response to an infusion of α -glucosidase in mice. *Mol Ther* 2012; 20(10) : 1924-31.
- 6) Higuchi T, Shimizu H, Fukuda T, Kawagoe S, Matsumoto J, Shimada Y, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Morimoto H, Hirato T, Nishino K, Eto Y. Enzyme replacement therapy (ERT) procedure for mucopolysaccharidosis type II (MPS II) by intraventricular administration (IVA) in murine MPS II. *Mol Genet Metab* 2012; 107(1-2) : 122-8.
- 7) Nishiyama Y, Shimada Y, Yokoi T, Kobayashi H, Higuchi T, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Akt inactivation induces endoplasmic reticulum stress-independent autophagy in fibroblast from patients with Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2012; 107(3) : 490-5.
- 8) Kobayashi M, Ohashi T, Fukuda T, Yanagisawa T, Inomata T, Nagaoka T, Kitagawa T, Eto Y, Ida H, Kusano E. No accumulation of globotriaosylceramide in the heart of a patient with the E66Q mutation in the alpha-Galactosidase A gene. *Mol Genet Metab* 2012; 107(4) : 711-5.
- 9) Klionsky DJ, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. *Autophagy* 2012; 8(4) : 445-544.

II. 総 説

- 1) Ohashi T. Enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 10(Suppl.1) : 26-34.
- 2) 大橋十也. 【クローズアップ ここまで治せるよう

になった先天代謝異常症】序—先天代謝異常症の治療の新展開. *小児内科* 2012; 44(10) : 1580-2.

- 3) 大橋十也. 【先天代謝異常症候群 (第2版) (下)—病因・病態研究, 診断・治療の進歩—】膜輸送系の異常 ライソゾーム膜の異常 シスチン蓄積症. *日臨* 2012; 別冊先天代謝異常症候群 (下) : 812-7.
- 4) 大橋十也. 【先天代謝異常症候群 (第2版) (下)—病因・病態研究, 診断・治療の進歩—】ライソゾーム病 ポンベ病. *日臨* 2012; 別冊先天代謝異常症候群 (下) : 593-8.
- 5) 佐藤洋平, 大橋十也. 【先天代謝異常症候群 (第2版) (下)—病因・病態研究, 診断・治療の進歩—】ライソゾーム病 ムコ多糖症 ムコ多糖症 IX 型. *日臨* 2012; 別冊先天代謝異常症候群 (下) : 558-60.
- 6) 嶋田洋太. 【種々の代謝異常】ライソゾーム病と蛋白分解異常. *内分泌糖尿代謝内科* 2012; 34(3) : 192-7.
- 7) 小林博司. 【小児疾患の診断治療基準 (第4版)】(第2部) 疾患 先天代謝異常症 筋型糖尿病. *小児内科* 2012; 44(増刊) : 156-7.

III. 学会発表

- 1) Ohashi T. Introduction to Fabry disease · Epidemiology, pathophysiology, genetics · Clinical spectrum of disease · Case samples. 5th Annual Pompe-Fabry Physician Training. Taipei, June.
- 2) Ohashi T. Current therapies for lysosomal storage diseases and their problems—for the development of cell and gene therapies. Japan Society of Gene Therapy 18th Annual Meeting 2012. Kumamoto, June.
- 3) Ohashi T. Immunological aspect of enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. 4th International Forum for Lysosomal Storage Disorders & 17th Japan Society of Lysosomal Storage Disorders Joint Meeting. Tokyo, Oct.
- 4) Kobayashi H, Shimada Y, Iizuka S, Higuchi T, Ariga M, Iwamoto T, Fukuda T, Ida H, Eto Y, Ohashi T. Lentiviral vector mediated neonatal gene therapy of Krabbe disease model mice. 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Disease. Seoul, Apr.
- 5) Nishiyama Y, Shimada Y, Yokoi T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Mechanism of endoplasmic reticulum stress-independent autophagic activation in Pompe disease fibroblasts. 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Disease. Seoul, Apr.
- 6) Shimada Y, Nishida H, Nishiyama Y, Kobayashi H, Higuchi T, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Proteasome inhibitor improves the function of mutant lysosomal alpha-glucosidase in fibroblasts from Pompe disease pa-

- tient. 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Disease. Seoul, Apr.
- 7) Wakabayashi T, Tajima A, Ohashi T, Ida H. Research clinical and genetic study of Japanese patients with Gaucher disease type 2. 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research. Seoul, May.
 - 8) Higuchi T, Shimizu H, Fukuda T, Kawagoe S, Matsumoto J, Hirayama R, Shimada Y, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Eto Y. Intraventricular enzyme replacement therapy (ERT) for MPS II murine model. 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Disease. Seoul, Apr.
 - 9) Kobayashi H, Shimada Y, Ariga M, Iizuka S, Sato Y, Iwamoto T, Fukuda T, Eto Y, Ohashi T. Recombinant lentivirus mediated gene therapy for neonatal mouse model of Krabbe disease. Japan Society of Gene Therapy 18th Annual Meeting 2012. Kumamoto, June.
 - 10) Haruki K, Yanaga K, Iwase R, Fujiwara Y, Furukawa K, Shimada Y, Iida T, Shiba H, Uwagawa T, Kobayashi H, Misawa T, Ohashi T. Combination treatment using adenovirus-mediated tumor necrosis factor- α gene transfer and NF- κ B inhibitor for hepatocellular carcinoma in mice. Japan Society of Gene Therapy 18th Annual Meeting 2012. Kumamoto, June.
 - 11) 小林博司, 有賀賢典, 飯塚佐代子, 岩本武夫, 嶋田洋太, 福田隆浩, 衛藤義勝, 大橋十也. レンチウイルスベクターを用いたクラブ病モデルマウスに対する新生児遺伝子治療. 日本人類遺伝学会第57回大会. 東京, 10月.
 - 12) 佐藤洋平, 小林博司, 大橋十也, 井田博幸. Mucopolidosis II 型剖検例におけるオートファジー機能不全との関連性. 第54回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜, 11月.
 - 13) 秋山和政, 飯塚佐代子, 嶋田洋太, 樋口 孝, 福田隆浩, 小林博司, 井田博幸, 衛藤義勝, 大橋十也. ムコ多糖症 II 型 (MPS II) マウスにおける酵素補充療法と骨髄移植療法の比較検討. 第54回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜, 11月.
 - 14) 嶋田洋太, 西山由梨佳, 小林博司, 樋口 孝, 衛藤義勝, 井田博幸, 大橋十也. ポンペ病におけるプロテアソーム阻害剤応答性酸性 α グルコシダーゼ変異の探索. 第54回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜, 11月.
 - 15) Haruki K, Shiba H, Iwase R, Fujiwara Y, Furukawa K, Iida T, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Combination treatment using adenovirus-mediated tumor necrosis factor- α gene transfer and NF- κ B inhibitor for hepatocellular carcinoma in mice. 8th Annual Academic Surgical Congress. New Orleans, Feb.
 - 16) Sato Y, Saito R, Kobayashi H, Fujiwara M, Ohashi T, Ida H, Eto Y. Massive accumulation of glycosaminoglycans in the aortic valve of a patient with Hunter syndrome during enzyme replacement therapy. 4th International Forum for Lysosomal Storage Disorders & 17th Japan Society of Lysosomal Storage Disorders Joint Meeting. Tokyo, Oct.
 - 17) Fujiwara Y, Shiba H, Iwase R, Haruki K, Furukawa K, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Inhibition of NF- κ B enhances the anti-tumor effect of combination treatment with tumor necrosis factor- α (TNF- α) gene therapy and gemcitabine for pancreatic cancer in mice. American college of Surgeons 98th Annual Clinical Congress. Chicago, Sept.
 - 18) 岩瀬亮太, 柴 浩明, 春木孝一郎, 藤原佑樹, 古川賢英, 飯田智憲, 宇和川匡, 三澤健之, 大橋十也, 矢永勝彦. マウス胆嚢癌皮下腫瘍モデルに対するメシル酸ナファモスタット併用塩酸ジェムシタピンの抗腫瘍効果の検討. 第67回日本消化器外科学会総会. 富山, 7月.
 - 19) Ariga M, Kobayashi H, Shimada Y, Fukuda T, Iizuka S, Kaneshiro E, Ida H, Eto Y, Ohashi T. Neonatal gene therapy of MPS VII mice by lentiviral vector. 4th International Forum for Lysosomal Storage Disorders & 17th Japan Society of Lysosomal Storage Disorders Joint Meeting. Tokyo, Oct.
 - 20) Iwase R, Shiba H, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Iida T, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Combination chemotherapy of gemcitabine with nafamostat mesilate against gallbladder cancer targeting nuclear factor- κ B activation. 8th Annual Academic Surgical Congress. New Orleans, Feb.

IV. 著 書

- 1) 大橋十也. E. 治療 2. 酵素補充概要 i. 抗体産生とその治療. 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 (国立成育医療センター), 櫻庭 均 (明治薬科大学), 辻 省次 (東京大学), 鄭 忠和 (鹿児島大学), 成田一衛 (新潟大学), 湯澤由紀夫 (藤田保健衛生大学) 編. ファブリー病 UpDate. 東京: 診断と治療社, 2013. p.212-9.
- 2) 大橋十也. F. 経過, 予後 1. 経過, 予後. 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), 辻 省次 (東京大学), 鄭 忠和 (鹿児島大学), 成田一衛 (新潟大学), 湯澤由紀夫 (藤田保健衛生大学) 編. ファブリー病 UpDate. 東京:

診断と治療社, 2013. p.234-41.

- 3) 西山由梨佳. K. ライソゾーム病の医療費等助成認定基準 1. 医療費等助成認定基準-ファブリー病を中心に. 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), 辻 省次 (東京大学), 鄭 忠和 (鹿児島大学), 成田一衛 (新潟大学), 湯澤由紀夫 (藤田保健衛生大学) 編. ファブリー病 UpDate. 東京: 診断と治療社, 2013. p. 304-5.
- 4) 小林博司. C. 臨床症状 5. 消化器症状. 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), 辻 省次 (東京大学), 鄭 忠和 (鹿児島大学), 成田一衛 (新潟大学), 湯澤由紀夫 (藤田保健衛生大学) 編. ファブリー病 UpDate. 東京: 診断と治療社, 2013. p.75-8.
- 5) 小林博司. E. 治療 2. 酵素補充概要 h. 酵素補充療法の副作用とその治療. 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 (国立成育医療センター), 櫻庭 均 (明治薬科大学), 辻 省次 (東京大学), 鄭 忠和 (鹿児島大学), 成田一衛 (新潟大学), 湯澤由紀夫 (藤田保健衛生大学) 編. ファブリー病 UpDate. 東京: 診断と治療社, 2013. p.206-11.

悪性腫瘍治療研究部

教授: 本間 定	腫瘍免疫学
教授: 銭谷 幹男	肝臓病学
(兼任)	
准教授: 小井戸薫雄	消化器病学, 腫瘍免疫学
(兼任)	
講師: 赤崎 安晴	脳神経外科学, 腫瘍免疫学
(兼任)	

教育・研究概要

本研究部の業務目的は、がんを中心とする悪性腫瘍の新規治療法を開発し、悪性腫瘍治療の進歩に貢献することにある。研究者の自由な発想により構築された新規悪性腫瘍治療法のアイデアは基礎研究においてその理論的基盤を確立させ、臨床各科との共同研究による臨床試験でその有効性、安全性を検証し、実際の臨床への導入を目指していく。本研究部は生体の有する抗腫瘍免疫を利用して悪性腫瘍の治療を行う研究を継続してきており、本年度もこの分野を中心に研究を行った。

I. 進行肺癌を対象とした WT1 class I & II ペプチドパルス樹状細胞 (DC) 療法の第 1 相臨床試験

本臨床試験は腫瘍抗原 Wilms' Tumor 1 (WT1) を認識する細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の活性化のみならず、抗腫瘍免疫の誘導と活性化に必須であるヘルパー T 細胞の活性化をその機序に取り入れた本邦初の臨床試験である。手術不能進行肺癌症例で規定のクライテリアを満たす者を試験参加者として登録し、アフエレーシスにより末梢血単核球を採取、GMA 対応細胞産生施設においてこれを培養し、大量の DC を得て治療まで凍結保存する。定法のゲムシタピン投与に併用して、2 週に 1 回の頻度で WT1 peptide (CTL を刺激する class I peptide とヘルパー T 細胞を刺激する class II peptide) をパルスした DC を患者に投与する。試験開始にあたり、WT1 class I peptide を単独でパルスした DC 療法を 3 例に施行し有害事象を認めなかったことから、WT1 class I peptide と class II peptide の両方をパルスした DC により治療を開始した。WT1 class I/II peptide pulse DC を投与された第 1 例目の 64 歳、男性は 2012 年 5 月より治療を開始し、重篤な有害事象を認めず、2013 年 3 月時点で病状は安定した状態で外来通院治療を継続している。さらに数名の進行肺癌患者の登録があり、引き続き同臨床試験に参加の予定である。

II. 膠芽腫に対する樹状細胞療法 (DC) の臨床試験

膠芽腫は極めて予後不良な悪性脳腫瘍であり、有効な治療法の確立が望まれる。自己膠芽腫細胞と DC の融合細胞をワクチンとして用いた本治療法の施行により、膠芽腫に対する新薬テモゾラマイドとの併用で4年以上にわたる長期生存例を経験するようになった。すでに15例以上の評価可能症例の結果が集積し、テモゾラマイド単独治療例に比較し、DC/テモゾラマイド併用例では明らかな生存期間の延長が認められている。

III. 細胞性免疫を誘導する人工蛋白ワクチンの開発

モルクラフトの技術を用いて細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の認識する CTL epitope peptide, ヘルパー T 細胞の認識する helper epitope peptide, さらに抗原蛋白を構成する介在ペプチドを組み合わせた人口蛋白を合成し、このうち、最適の配列を有する人口蛋白が強力な細胞性免疫を誘導するワクチンとして機能することを見出した。OVA の epitope を用いて作成された人口蛋白ワクチンのマウスへの投与により効率的に OVA 特異的 CTL が誘導され、OVA 遺伝子導入腫瘍細胞に対する抑制効果が認められた。各種腫瘍抗原の CTL epitope peptide や helper epitope peptide を組み合わせてモルクラフトにより作製した人工蛋白は、その強い細胞性免疫誘導能から将来の有望ながんワクチンとなる可能性がある。

IV. Proteomics 解析を用いた新規腫瘍抗原、腫瘍マーカーの探索

ヒト前立腺癌細胞株の HLA 分子上に提示される抗原性ペプチドを酸抽出法により回収し、LC/MS/MS を用いて解析することにより新規腫瘍抗原候補を複数同定し報告した。AIM1L, TMEM191C, c20orf201 などの新規腫瘍抗原候補分子は前立腺癌以外の腫瘍細胞に広範に発現が認められたが、正常臓器の発現は精巣、小脳、胎盤などに限られ、新規がんワクチンの標的抗原となる可能性が示された。

V. HER2 発現増強誘導を介した膀胱癌に対する新規分子標的療法

膀胱癌は高率に HER2 を発現するが、乳癌に比較してその発現量は低く、HER2 に対する monoclonal 製剤 trastuzumab の有効性は低い。われわれは膀胱癌の標準治療薬ゲムシタピン (GEM) が膀胱癌細胞の HER2 発現を増強させることを見出し、新

たに開発された抗癌剤抱合 HER2 抗体 Trastuzumab-Emtansine (T-DM1) を GEM と併用する膀胱癌に対する新たな分子標的療法を開発することを着想した。GEM 処理されたヒト膀胱癌細胞 PaCa2 には HER2 発現増強が見られ、引き続き T-DM1 処理を行うと、強い細胞傷害が認められた。

VI. 化学療法剤による腫瘍細胞の免疫抑制分子 PD-L1 発現抑制効果の検討

腫瘍細胞の細胞膜上に発現する Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) は腫瘍細胞を攻撃する CTL 上の PD-1 分子と結合すると CTL にアポトーシスを誘導し、また、抗 PD-L1 抗体の投与は黒色腫などに抗腫瘍効果を示したことから、PD-L1 は担癌状態における抗腫瘍免疫抑制に重要な役割を演ずることが示された。われわれは膀胱癌細胞の PD-L1 発現を抑制する効果を示す化学療法剤、分子標的薬の探索を行い、一部の NF- κ B 阻害薬にその効果を認めた。

「点検・評価」

本年度は継続中の2件の臨床試験は順調に推移し、多くの実りあるデータが得られた。また、次世代のがん治療研究に結びつく新たなシーズの基礎研究も進み、興味ある結果が得られたことは有意義であった。今後、これらの活動をさらに活性化させ、より多くの臨床科との共同研究を推進することにより、独自の悪性腫瘍治療法の開発に繋げていきたいと考える。一方、本年度はこれらの研究を支える研究費の獲得は必ずしも好調ではなく、これは、研究費獲得のための重要な要素である研究論文発表が堅調とは言えなかったことも関与していると思われる。次年度からはより積極的な情報発信と研究費獲得のための努力が望まれる。

2012年度は3名の学生を研究室配属に迎え入れ、充実した研究実習を行った。学生にとっても実りあるものと思われるが、教員の研究テーマ推進にも大いに寄与している。今後、このような機会を積極的に生かしていく努力を継続していくことが重要と思われる。また、次年度以降は大学院教育の拡充、関連企業との産学共同研究も推進していく。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), Namiki Y, Takakura K, Takahara A, Odahara S, Tsukinaga S, Yukawa T, Mitobe J, Matsudaira H, Naga-

tsuma K, Uchiyama K, Kajihara M, Arihiro S, Imazu H, Arakawa H, Kan S, Komita H, Ito M, Ohkusa T, Gong J (Boston Univ), Tajiri H. Combined TLR2/4-activated dendritic/tumor cell fusions induce augmented cytotoxic T lymphocytes. PLoS One 2012; 8(3) : e59280.

2) Nakano M, Saeki C, Takahashi H, Homma S, Tajiri H, Zeniya M. Activated natural killer T cells producing interferon-gamma elicit promoting activity to murine dendritic cell-based autoimmune hepatic inflammation. Clin Exp Immunol 2012; 170(3) : 274-82.

3) Kimura T, Furusato B, Miki J, Yamamoto T, Hayashi N, Takahashi H, Kamata Y, van Leenders GJ, Visakorpi T, Egawa S. Expression of ERG oncoprotein is associated with a less aggressive tumor phenotype in Japanese prostate cancer patients. Pathol Int 2012; 62(11) : 742-8.

4) Kan S, Hazama S¹⁾, Maeda K¹⁾, Inoue Y¹⁾, Homma S, Koido S, Okamoto M (Keio Univ), Oka M¹⁾ (¹Yamaguchi Univ). Suppressive effects of cyclophosphamide and gemcitabine on regulatory T-cell induction in vitro. Anticancer Res 2012; 32(12) : 5363-9.

5) Tano T¹⁾, Okamoto M²⁾, Kan S, Nakashiro K¹⁾, Shimodaira S¹⁾, Koido S, Homma S, Sato M¹⁾, Fujita T²⁾, Kawakami Y²⁾ (²Keio Univ), Hamakawa H¹⁾ (¹Ehime Univ). Prognostic impact of expression of Bcl-2 and Bax genes in circulating immune cells derived from patients with head and neck carcinoma. Neoplasia 2013; 15(3) : 301-14.

III. 学会発表

1) 込田英夫, 小井戸薫雄, 本間 定. 瘍血管ペリサイトを標的とした新たながん免疫療法と GIST 治療への応用. 第 98 回日本消化器病学会総会. 東京, 4 月. [日消誌 2012; 109(臨増総会) : A175]

2) 本間 定. がんワクチンを用いたがんの治療の現状. 第 84 回獣医麻酔外科学会・第 96 回日本獣医循環器学会・第 51 回日本獣医画像診断学会 2012 年春季合同大会. 大宮, 6 月.

3) 北村秀光¹⁾, 大竹淳矢¹⁾, 高橋典彦¹⁾, 大野陽介¹⁾, 中野基一郎¹⁾, 藤堂 省¹⁾, 福田 論¹⁾, 奥野清隆 (近畿大), 戸倉新樹 (産業医大), 本間 定, 小井戸薫雄, 富樫裕二 (バイオイミュランス), 西村孝司¹⁾ (¹北大). 進行がん患者に対する MAGE-A4 あるいは Survivin を標的とした H/K-HELP がんワクチン第 1 相臨床試験. 第 71 回日本癌学会学術総会. 札幌, 9 月. [日癌総会記 2012; 71 回 : 101-2]

4) 寺島理沙, 佐川由紀子, 鎌田裕子, カンシン, 伊藤正紀, 小井戸薫雄, 本間 定. 化学療法剤によるヒト

膀胱癌細胞に対する免疫的細胞死の誘導. 第 129 回成医学会総会. 東京, 10 月.

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

急性骨髄性白血病 (AML) の予後は腫瘍化の標的となった正常幹細胞や前駆細胞などの分化段階と遺伝子異常などによって規定される。AML の内でも成人巨核芽球性白血病は極めて予後が悪く、通常の化学療法のみでは治癒は期待できない。我々は白血病細胞の分化系統転換に関して転写因子 FLI-1 と情報伝達系 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) を構成する。この 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. 巨核芽球系への可塑性に必要なシステム

クローン化 JAS-REN-A 細胞の MAP キナーゼ系を TPA および活性型 MEK で活性化させた。細胞は多数の突起を有する接着細胞へと転換し、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。 β トロンボグロブリンや platelet factor4 など血小板系への分化を示唆する遺伝子発現の上昇が認められた。しかし、赤芽球への分化を示す慢性骨髄性白血病細胞株 K562 と KU812 を用いた同様の実験では、十分な巨核芽球への分化を見いだすことはできなかった。そこで我々は転写因子 FLI-1 に注目してさらに検討を行った。

2. 巨核球分化に果たす FLI-1 isoform の役割の検討

K562 および KU812 では FLI1 の発現は isoform2 のみで isoform1 は認められなかった。両細胞に FLI-1 isoform1 と MEK1 の活性変異体をレンチウイルスベクターを用いて遺伝子導入したところ、単独導入でも接着細胞の増加と血小板への分化傾向が見られ、併用によりその傾向は増強された。また、巨核芽球への形質転換は NFE2 などの赤芽球系の転写因子の抑制を伴っていた。以上から、巨核芽球分化には FLI-1 の isoform1 が重要な働きを担っていることが明らかとなった。

3. 増殖環境と可塑性の平衡

細胞増殖および可塑性の調節と増殖環境の関連を検討した。増殖環境としてファイブロネクチンおよび酸素分圧を検討した。JAS-R 細胞の代表的な表面マーカーである CD235a および CD61 を使いファックスソーターを用いて 4 細胞分画 (JAS-REN: CD235a+ CD61-/CD235a- CD61-) (JAS-RAD: CD235a+ CD61+/CD235a- CD61+) に分取し、正常ディッシュ、ファイブロネクチンディッシュ、さらに、20%酸素、1%酸素条件下で培養を行い、各細胞分画から出現する細胞を経時的に FACS 解析した。CD235a および CD61 陽性細胞群は 20%酸素条件では増殖が可能であったが、1%条件では、増殖が抑制される傾向にあった。さらに、CD235a および CD61 両陰性細胞群ではほとんどの細胞が分化傾向を示さずに陰性の形質を保っていた。

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明らかにしてきた。近年、全ゲノム解析から多くの腫瘍においてエピジェネティックな変化が重要であることが数多く報告されている。エピジェネティックな転写調節機構は細胞の運命を決定づける働きがあることは広く知られているので、がんの悪性度や薬剤耐性にも重要な働きを担っていることが想定される。

アセチル化ヒストンを認識し転写やゲノムの安定性に重要な遺伝子の一つに BRD4 がある。この BRD4 とヒストンとの会合を阻止する低分子化合物の開発が進んでいる。我々はその一つである I-BET151 について、白血病、多発性骨髄腫、更に乳癌に対する増殖抑制効果を検討している。I-BET151 は急性単球性白血病細胞株 (JAM911) の増殖を強く抑制する。JAM911 は予後不良な MLL-AF9 の遺伝子変異を有する細胞株であり、この種の白血病への効果が期待できるものと考えている。

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421番目のアミノ酸に変異が導入されていた。全ての変異を有するDNA Topoisomerase Iの活性は最大で1/8まで低下していた。興味あることに、421番目のアミノ酸変異は自然界においてカンプトテシンを産生する植物のそれと同様なものであった。

3. 電離放射線障害とテロメラーゼ活性の関連

テロメアとテロメラーゼは従来から考えられてきた染色体末端の保護作用と老化の指標としての働きに加え、DNA損傷に対する修復機能に関連することが明らかになりつつある。放射線治療は網膜芽細胞腫に対する重要な治療手段であるが患児に対する二次的な障害等を考慮して、その照射線量は極力抑えることが理想である。このような状況から、我々は網膜芽細胞腫の細胞株を用いて、線量とDNA損傷の程度、そして、テロメラーゼ活性とその活性化に関連したシグナル系について検討を加えた。放射線量は10Gyを境として低線量ではhTERTのAKTによるリン酸化が優位であるが、10Gyを超えた状況ではhTERTのPP2Aによる脱リン酸化が優位な状況であり、DNA損傷の程度に応じてテロメラーゼの活性に変化が生じていることを見いだした。

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変異によって起こり、小児科領域では頻度が多く、脊髄の運動ニューロンが特異的に進行性に変性脱落をきたす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、SMN2 遺伝子は第7エクソン上の一塩基の違いから全長のメッセンジャーRNAが少量しか作られず、その少量のmRNAからは機能的なSMNタンパク質が健康人の20~30%しか作られないため、SMAの発症を防ぐことができない。これまでの我々の研究成果より、上記のSMN2の転写産物上の第7エクソンの6番目の塩基チロシン (SMN1ではシトシン) は、RNA結合タンパク質であるhnRNP A1/A2に依存的なエクソン性のスプライシング・サイレンサー (ESS) を形成することが解った。スプライシング反応に抑制的に作用する

hnRNP A1/A2がこのESSを介して第7エクソンのスプライシング反応を抑制して、SMN2から転写されるSMNのmRNAにはエクソン7がほとんど含まれていない。*In vivo*でRNAiの技法を使ってA1そしてA2の発現量を著しく減少させると、エクソン7のスプライシングが促進する。

この結果を基に、RNAiによるA1/A2の発現量の減少がSMNの発現量の増加につながるのではないかと考え、SMA患者由来の繊維芽細胞株を使って、RNAiの実験を試みた。その結果、hnRNP A1をノックダウンすると、予想通りにSMNのエクソン7のスプライシングは促進し、SMNタンパク質の産生量は増加した。一方で、hnRNP A2を特異的にノックダウンさせると、驚いたことにエクソン7のスプライシングは促進したが、SMNの産生量は著しく減少した。その後、このA2の減少に基づくSMNの産生量の減少がどのように制御されているかを分子生物学的解析法で解明を進めた。A2に対する特異的なRNAiの効果によって、SMN2遺伝子からの転写活性はGAPDH遺伝子に比べて減少していなかった。次に、特異的なA2の発現量の減少効果が、SMN2のmRNAの安定化に及ぼす影響を解析した。その結果、mRNAの安定性には影響を及ぼしていなかった。次に、リボゾームとSMN2のmRNAとの相互関係を探るべく、細胞質抽出液をシヨ糖濃度勾配分画法を使って分析した。その結果、A2に特異的なRNAi処理後SMN2のmRNAとポリリボゾームとの分子間相互作用は、何も処理していないサンプルに比べて租になっていることが解った。このことは、SMNのmRNAが効果的に翻訳されるためには、hnRNP A2がmRNAとリボゾームとの分子間相互関係には必要であることが解った。

現在までに、SMNのタンパク質発現までの過程において、最初に記載したエクソン7のスプライシングの調節機構やバルブロン酸が作用していると考えられるSMN1/2遺伝子の転写機構については様々な小分子が開発され、臨床試験が行われたが、効果的な薬はまだ存在しない。今回の我々の発見した新しいSMN産生の調節機構はこれからのSMAの薬の開発に於いて、新しい薬剤のターゲットとなりえることが期待される。この研究は、文部科学省の科学研究費補助金の支援を受けて行われている。

2. 認知症の遺伝学的検討

アルツハイマー病 (AD) 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。これまでに認知や

健忘とADの関連は数多く検討されてきたが病初期の病勢の進行を予想する研究はほとんどない。

我々はBrain-derived neurotrophic factor (BDNF) や Neurotrophin-3 の一塩基多型(SNP)に注目して、Amnesic mild cognitive impairment (A-MCI) と Mild AD の相違を検討している。その結果、一塩基多型が前頭脳機能の病勢進行とに関連する結果を見出した。

〔点検・評価〕

1. 点検

1) 研究

研究は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、臨床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変化は腫瘍細胞の形質を転換するものと考えている。すなわち、通常増殖の腫瘍細胞の幹細胞化である。我々が樹立した巨核芽球性白血病細胞株 JAS-R は骨髓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系統転換が可能であることを見だし、更に、巨核球と赤芽球の系統転換に 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 Bromodomain とヒストンとの会合を阻害する低分子化合物にも研究を開始した。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、更に、電離放射線とテロメラーゼの関連について、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。病初期における患者の前頭葉機能と BRDF をはじめとする遺伝子多型について興味ある結果を得ることができた。

2) 学内への貢献

DNA シーケンシングの依頼件数は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。本年度、次世代シーケンサーが導入された。幅広く、学内の研究に役立てていただけるように準備を進めている。

3) 教育

各教員が学部・大学院への教育・実習を担当した。学生・院生の側からのニーズと教員側からの学問的興味にやや乖離が見られる点があった。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

学会発表、論文数共に満足のいくものではなかった。広く、世界と交流を図り、研究を進める必要がある。また、研究費の獲得も十分ではなかった。成果を出して、次のステップに進めるように努力しなければいけない。また、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) Hayashi T, Gekka T, Kozaki K, Ohkuma Y, Tanaka I, Yamada H, Tsuneoka H. Autosomal dominant occult macular dystrophy with an RP1L1 mutation (R45W). *Optom Vis Sci* 2012; 89(5): 684-91.
- 2) Kobayashi N, Nagata T, Shinagawa S, Nakayama R, Kondo K, Nakayama K, Yamada H. Association between neurotrophin-3 polymorphisms and executive function in Japanese patients with amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 34(3-4): 190-7.
- 3) Nagata T, Shinagawa S, Nukariya K, Yamada H, Nakayama K. Association between BDNF polymorphism (Val66Met) and executive function in patients with amnesic mild cognitive impairment or mild Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 33(4): 266-72.
- 4) Kobayashi N, Nagata T, Shinagawa S, Oka N, Shimada K, Shimizu A, Tatebayashi Y, Yamada H, Nakayama K, Kondo K. Increase in the IgG avidity index due to herpes simplex virus type 1 reactivation and its relationship with cognitive function in amnes-

tic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2013 2013; 430(3): 907-11.

- 5) Nagata T, Shinagawa S, Kuerban B, Shibata N, Ohnuma T, Arai H, Nakayama K, Yamada H. Age-related association between apolipoprotein E ϵ 4 and cognitive function in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2013; (1): 66-73.

III. 学会発表

- 1) 荒川泰弘, 山田 尚. DNA トポイソメラーゼ I 同一分子内に 3 箇所の変異をもつ, カンプトテシン高度耐性大腸癌細胞株. 第 71 回日本癌学会学術総会. 札幌, 9 月.
- 2) Yamada O¹⁾, Ozaki K, Akiyama M, Kawachi K¹⁾, Yamada H, Motoji T¹⁾ (¹Tokyo Women's Medical Univ), Vainshenker W (Inst Natl Sante Recherche Med). Emergence of CML in a PMF patient with JAK2V617F mutation before therapeutic manipulation. 第 74 回日本血液学会学術集会. 京都, 10 月.
- 3) Kashima T, Nakayama R, Agawa-Ohta M, Yamada H. hnRNP A2 mediated transcriptional control of survival motor neuron; Cellular function of RNA binding protein hnRNP A2. 第 35 回日本分子生物学会年会. 福岡, 12 月.

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 Functional analysis of interleukin (IL)-31

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搔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, 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で, 抗原非特異的 IgE 抗体産生の増強が誘導されることが示唆された。

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。さらに, IL-31RA-LacZ ノックインマウスでは, rIL-31 投与により脱毛症状が認められないことを確認している。今後は, アトピー性皮膚炎の症状発現に IL-31 がいかに関与するのか, 他の炎症細胞を含めて IL-31 の機能を解明したい。

II. スギ花粉症緩和米を用いた第一相臨床研究

スギ花粉症緩和米の安全性については, エームス試験, 染色体異常試験, 小核試験, マウス 13 週間反復投与毒性試験, カニクイザル 26 週間反復投与毒性試験, ラット生殖・発生毒性試験において, 対照 (遺伝子非組換えキタアケ米) との比較により確認している。

そこで、健康成人を対象とした「スギ花粉症緩和米の安全性の評価」の第一相臨床研究を実施した。本研究は、最初に、選抜された被験者6名にスギ花粉症緩和米20gを4週間経口摂取させ安全性を評価した上で、スギ花粉症緩和米40gを6名に経口摂取させ安全性を評価する。さらに安全性が評価されたら、スギ花粉症緩和米80gを6名に経口摂取させて安全性を評価する方法で実施した。安全性は、1)有害事象の収集・記録、2)抗体検査、3)検査値等の経時的測定値の観点から評価した。

その結果、経口摂取期間中に出現した有害事象、抗体や検査値等の軽度な異常は、スギ花粉症緩和米の経口摂取との因果関係はほとんどないと考えられ、スギ花粉症緩和米の経口摂取の安全性が評価できた。

Ⅲ. リポソームベースの細胞傷害性 T 細胞誘導ワクチンの開発

腫瘍や病原体に対して特異的な細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 誘導ワクチンはこれらの病気を征服するために魅力的なアプローチである。これまで効率よく CTL を誘導するためのワクチンが開発されてきたが、CTL が認識する抗原をリポソーム内に封入する手段や封入したリポソームの不安定性が厄介な問題として残っている。これらの問題を解決するために、抗原と投与する前に単に混合するだけでリポソームに吸着される、新しいリポソームベースのアジュバントを開発した。このアジュバントと抗原としてオプアルブミンをマウスに投与した結果、1 回投与 4 日後に特異的 CTL が誘導され、2 週間以上誘導活性が持続することが判明した。さらに、CTL 活性は、投与した抗原の量に依存的であり、95%以上の細胞傷害活性があることが判明した。現在、担癌マウスを用いてこのアジュバントの抗腫瘍効果を調べている。

「点検・評価」

分子免疫学研究室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た。

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、応用研究を発展させるためには、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、免疫学の講義および実習などを担当している。特に教育では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の重要性を痛感している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kamada M, Ikeda K, Fujioka K, Akiyama N, Akiyoshi K, Inoue Y, Hanada S, Yamamoto K, Tojo K, Manome Y. Expression of mRNAs of urocortin and corticotropin-releasing factor receptors in malignant glioma cell lines. *Anticancer Res* 2012; 32(12) : 5299-307.

II. 総 説

- 1) 斎藤三郎. 【花粉症治療の現状と今後の展望 - 免疫・薬理からみた -】 スギ花粉症治療米を用いた経口免疫療法の評価と将来展望. *アレルギーの臨* 2013; 33(1) : 47-51.

III. 学会発表

- 1) Akiyama N, Fujii Y, Endoh-Kasahara S, Ohoshima R, Takaiwa, F, Saito S. Induction of oral tolerance by transgenic rice accumulating Japanese cedar pollen allergens in Japanese monkeys with Japanese cedar pollinosis. EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) Congress 2012, Geneva, June.
- 2) Saito S. (Symposium SS43: New trends of the diagnosis and therapy of pollinosis (Joint Symposium of the 53rd Annual Meeting of Palynological Society of Japan)) Induction of oral tolerance by transgenic rice accumulating Japanese cedar pollen allergens in Japanese monkeys. IPCXIII/IOPC IX 2012. Tokyo,

Aug.

- 3) 斎藤三郎, 藤井裕二, 高岩文雄, 秋山暢丈. スギ花粉症治療米の安全性の評価－健康ニホンザルを用いた検討－. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪. 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. 脳腫瘍局所療法の開発

1. 超音波による脳腫瘍への核酸デリバリーと中枢神経系細胞へ与える影響

超音波は物理的な音響外力を体深部まで伝達することができるため近年、診断目的の利用に加えて血栓や結石などの治療目的に用いられるようになってきている。本研究部も脳腫瘍に対して音響活性化物質との組みあわせで腫瘍細胞を局所で超音波のキャビテーション効果で破壊するシステムを開発してきている。さらに超音波は遺伝子や干渉 RNA など治療用の核酸を細胞内に導入することが可能なため、これまでの治療用のシステムに加えて有効性を上げるための核酸デリバリー法の開発も進めている。治療のためには中枢神経系に 300～500kHz と比較的長い波長の超音波が用いられるが実は超音波が中枢神経系の細胞に与える影響についてはあまり知られていない。中枢神経系は精神や言語、四肢の動きなど人間らしさとしての重要な役割を担当する臓器であり、また一旦障害を受けると再生が難しいため安全性の担保が必要である。そこで本年度、超音波が中枢神経系細胞へ与える影響を遺伝子転写の変化を指標にして包括的に調査した。その結果、星状膠細胞では超音波を照射すると mRNA の転写は増大し、特に核酸やタンパク質合成酵素や核内の転写因子、細胞内シグナル系、その他の遺伝子の転写が亢進、小膠細胞ではインターロイキンやケモカイン受容体の発現の上昇を認めた。また神経幹細胞についても転写産物の量の変動をマイクロアレイによるパステュー解析で比較した。

2. 脳腫瘍細胞での corticotropin-releasing factor (CRF) 受容体および CRF 類似ペプチドの発現

以上のように中枢神経系への超音波照射で発現する遺伝子を網羅的に解析したところ、脳腫瘍細胞から corticotropin-releasing factor (CRF) 受容体および CRF 類似ペプチドが産生されていることが判明した。そこでヒト神経膠芽腫 5 種、ラット 3 種の細胞株を用いてそれぞれの因子がどの程度、転写されているかを半定量 PCR 法で測定した。その結果、転写量自体にはどの因子も細胞株による大きな違いがなく、CRF 類似ペプチドのなかではウロコルチ

ンIIの産生が最も高いことが示された。一方、受容体はヒトと異なりラットでは発現していないものが多かった。これらの因子の転写は細胞の増殖シグナルによる影響を受けず、また細胞障害、特に放射線の照射や抗癌剤テモゾロミドの影響もほとんど受けないことが確認された。

II. 心筋細胞の酸化ストレスとウロコルチンの作用

心筋の病的ストレスとして酸化ストレスが存在するが、これまでの検討において、ウロコルチンIの添加が、心筋の酸化ストレスの抑制に作用することが証明された。本年度は、特にその作用の確認を行うべく、ウロコルチンIのHL-1心筋細胞培養系への添加のみならず、内因性のウロコルチンIのノックダウンを使用して酸化ストレスとウロコルチンIの作用を確認した。その結果、ウロコルチンIのノックダウンにより、HL-1心筋細胞における酸化ストレスの増強がみられ、ウロコルチンIの抗酸化作用を裏付ける結果となった。さらにウロコルチンI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を構築してニコチンによる酸化ストレスとの関係を検討した結果、ニコチン刺激によりウロコルチンIのプロモーター活性の増強がみられ、ニコチンによる酸化ストレスへの応答にウロコルチンIが関与しているものと考えられ、今後も検討を継続していく予定である。

III. 甲状腺癌細胞株に発現する糖鎖構造の検討

本研究は、甲状腺癌を特異的に認識するIgM抗体(JT95抗体)と半導体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いる。今年度は、JT抗体の認識に関与する糖鎖構造を推定するため、乳頭癌2種(K1, IHH4)、未分化癌3種(SW1736, 8305C、及び8505C)を用いて、糖鎖に特異性のあるタンパク質であるレクチンとの反応を検討した。

レクチンを使った解析からは、SW1736細胞株が多くの糖鎖タンパク質を発現し、培養液中に分泌していることが示唆された。SW1736細胞の培地はDatura stramonium (DSA), Sambucus sieboldiana (SSA), 及びAgaricus bisporus (ABA)の値が高く、O型、N型両方の糖鎖構造の発現・分泌が示唆されると共に、SSAの値からは α 2-6構造のシ

アル酸の発現が示唆された。細胞可溶化物は、DSA, SSA, ABA, 及びMaackia amurensis (MAM)の値が他の細胞株に比べて高く培養液に分泌されていた糖鎖構造に加えて、 α 2-3構造のシアル酸の発現が示唆された。本年度の検討結果からは、他の細胞株では培地中への糖鎖分泌はほとんど検出できなかった。しかしながら、細胞可溶化物からはレクチンの反応が検出されており、IHH4細胞では、DSAやSSAの値が高く、8305CやK1細胞では、ABAとSSAが高い傾向が見られた。

本検討で用いた細胞株の可溶化物において、SW1736とIHH4の両細胞株のDSAの値が、他のレクチンの値に比べて高い点で共通している。これらの細胞株は、浸潤能も他の2種類に比べて高いことから、DSAが認識する糖鎖構造が浸潤能に影響を与えている可能性が示唆された。今後、DSAが認識した糖鎖構造の詳細な解析を進める。また、JT抗体の認識する抗原の糖鎖構造を、同様にレクチン解析することで、本検討結果との整合性を確かめる。

「点検・評価」

1. 研究

分子細胞生物学は、ヒトを構成する細胞に焦点を当てて、遺伝子の転写や発現調節、高分子核酸やタンパクの測定、分子の可視化などの手法を用いて医学研究を行なっている。本年度も次世代シーケンサーやマイクロアレイなどの手法を導入し、新たな側面からの研究を行った。流行りの研究を取り入れることに専念している訳ではないが研究方法の進歩により我々の分野は網羅的な解析に頼る部分が増えている。情報をどのように処理していくかについて日頃から点検を行なっている。また本年度は、産学連携を促進する展示会でアカデミックフォーラムを主催するなど研究の社会還元を行なったことが評価できる点である。

2. 教育

教育についても本年度も学部および大学院教育に積極的に参加した。学部では免疫学、ウイルス学を始めとした講義や実習を担当し、医学英語専門文献抄読、症候学演習や研究室配属などの参加型演習の教育に積極的に応募して教育を進めている。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、選択カリキュラムでも社会人枠の大学院生を指導している。学生や大学院生からのフィードバックは概ね良好である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Watanabe M, Akiyama N, Manome Y, Hasegawa N. Spontaneous mutant ICR kuru2 might be another shaker-2 deaf mouse. *In Vivo* 2012; 26(5) : 787-91.
- 2) Kamada M, Ikeda K, Fujioka K, Akiyama N, Akiyoshi K, Inoue Y, Hanada S, Yamamoto K, Tojo Y, Manome Y. Expression of mRNAs of urocortin and corticotropin-releasing factor receptors in malignant glioma cell lines. *Anticancer Res* 2012; 32(12) : 5299-308.
- 3) Fujioka K, Arakawa E, Kita J, Aoyama Y, Manome Y, Ikeda K, Yamamoto K. Detection of aeromonas hydrophila in liquid media by volatile production similarity patterns, using a FF-2A electronic nose. *Sensors (Basel)* 2013; 13(1) : 736-45.
- 4) Hanada S, Fujioka K, Futamura S, Manabe N, Hoshino A, Yamamoto K. Evaluation of anti-inflammatory drug-conjugated silicon quantum dots: their cytotoxicity and biological effect. *Int J Mol Sci* 2013; 14(1) : 1323-34.
- 5) 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. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2012; 23 : 8-9.
- 6) Fujioka K, Hanada S, Inoue Y, Shiraishi K, Kanaya F, Manome Y. Evaluation of nanotoxic effects on brain using in vitro models. *AATEX* 2012; 17(Suppl.) : 156.
- 7) Maruoka Y, Kanaya F, Hoshino A, Iimura T, Imai H, Otsuka R, Ueha S, Fujioka K, Katsuragawa Y, Shimbo T, Mimori A, Yamazaki T, Manome Y, Moriyama K, Omura K, Matsushima K, Yamamoto K. Study of osteo/chondropenia caused by impaired chemokine receptor and for progressive/idiopathic condylar resorption. *日顎変形会誌* 2012; 22(補冊) : S15-22.

II. 総説

- 1) Ikeda K, Fujioka K, Manome Y, Tojo K. Clinical perspectives of urocortin and related agents for the treatment of cardiovascular disease. *Int J Endocrinol* 2012; 2012 : 198628.
- 2) Ikeda K, Fujioka K, Manome Y, Tojo K. Suppression of aldosterone synthesis and secretion by Ca^{2+} channel antagonists. *Int J Endocrinol* 2012; 2012 : 519467.

III. 学会発表

- 1) 池田恵一, 馬目佳信, 東條克能. Urocortin Iの心

筋細胞における抗酸化作用の検討. 第85回日本内分泌学会学術総会. 名古屋, 4月. [日内分泌会誌 2012; 88(1) : 349]

- 2) Ikeda K, Fujioka K, Claycomb WC (LSU Health Science Center), Manome Y, Tojo K. Anit-oxidative actions of Urocortin on HL-1 cardiomyocytes. the ISE/ECE 2012 (15th International Congress of Endocrinology/14th European Congress of Endocrinology). Florence, May.
- 3) Manome Y, Akiyoshi K, Kamada M, Fujioka K, Ikeda K, Watanabe M. Deletion of the motor domain of myoXV is responsive for mutant Kuru2 mouse that demonstrates hearing impairment and abnormal behaviors. 第11回 CBSM 2012 (11th Conference for BioSignal and Medicine). 志摩, 9月.
- 4) Kamada M, Ikeda K, Akiyoshi K, Fujioka K, Manome Y. Evaluation of the small-molecule release from the central nervous system cells by therapeutic insonation. 第11回 CBSM 2012 (11th Conference for BioSignal and Medicine). 志摩, 9月.
- 5) Akiyoshi K, Kamada M, Fujioka K, Ikeda K, Manome Y. Detection of KRAS mutations in colorectal cancer. 第11回 CBSM 2012 (11th Conference for BioSignal and Medicine). 志摩, 9月.
- 6) 池田恵一, 藤岡宏樹, 東條克能, 馬目佳信. Urocortin Iの心筋細胞における抗酸化作用の検討. 第11回 CBSM 2012 (11th Conference for BioSignal and Medicine). 志摩, 9月.
- 7) 藤岡宏樹, 池田恵一, 馬目佳信. ナノ粒子が与える神経幹細胞への影響評価. 第11回 CBSM 2012 (11th Conference for BioSignal and Medicine). 志摩, 9月.
- 8) Fujioka K, Hanada S, Inoue Y, Kanaya F, Shiraishi K, Manome Y. Evaluation of nanotoxic effects using in vitro central nerve models. *Nanotoxicology* 2012 (6th International Conference of Nanotoxicology). Beijing, Sept.
- 9) Somua H, Manome Y, Hori H. Genetic analysis of individuals of genus *Nycticebus* kept in zoo at Singapore. *ASZWM (Asian Society for Zoo and Wildlife Medicine)* 2012. Bangkok, Oct.
- 10) Hori H, Somura H, Manome Y, Ratanakorn P. Analysis of individuals of genus *Nycticebus* in Japanese zoos. *ASZWM (Asian Society for Zoo and Wildlife Medicine)* 2012. Bangkok, Oct.
- 11) 池田恵一, 藤岡宏樹, 東條克能, 馬目佳信. Urocortin 1の心筋細胞における抗酸化作用の検討. 第129回成医会総会. 東京, 10月.
- 12) Fujioka K, Hanada S, Inoue Y, Kanaya F, Shiraishi K, Manome Y. Highly concentrated silica nanoparti-

cles affect the activities of neural stem cell line. *Nano-safe* 2012. Grenoble, Nov.

- 13) 藤岡宏樹, 池田恵一, 武山 浩, 馬目佳信. 蛍光を使った甲状腺癌細胞検出法の開発と応用. 第 55 回日本甲状腺学会学術集会. 福岡, 11 月.
- 14) 藤岡宏樹, 花田三四郎, 井上由理子, 白石貢一, 叶谷文秀, 馬目佳信. ナノマテリアルが脳に与える影響評価法の開発. 日本動物実験代替法学会第 25 回大会. 東京, 12 月.
- 15) 高槻七生, 釘崎愛理, 栗山千秋, 藤岡宏樹, 鎌田美乃里, 池田恵一, 馬目佳信. 香料成分が与える皮膚細胞のマトリックスメタロプロテアーゼ調節効果. 日本食品科学工学会平成 25 年度関東支部大会. 東京, 3 月.
- 16) 栗山千秋, 釘崎愛理, 高槻七生, 鎌田美乃里, 池田恵一, 馬目佳信, 藤岡宏樹. 匂い装置によるコーヒーの気相成分プロファイリングの試み. 日本食品科学工学会平成 25 年度関東支部大会. 東京, 3 月.
- 17) Ikeda K, Fujioka K, Manome Y, Tojo K. Pharmacological effects of urocortins on nicotine-induced oxidative stress to HL-1 cardiomyocytes. 第 86 回日本薬理学会年回. 福岡, 3 月. [J Pharmcol Sci 2013; 121(Suppl1) : 85P]

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

我々は将来的なヒト臨床応用可能な腎臓再生を目指しているが、今年度はその基盤研究として、マウスおよびラットを用いた小動物のエリスロポエチン (EPO) 産生組織を新規発生させる事を目的とした。つまり①発達過程にある胎仔の後腎を移植する小動物モデルを用いて、異種動物間移植での EPO 産生組織の再生が可能であるか検討し、②ラットおよびマウスを用いた EPO 産生組織再生医療の基盤研究を行い、③自殺誘導遺伝子 (ER-E2F1) 搭載トランスジェニックマウスの後腎を足場として用いることにより、EPO 産生細胞・組織が発達継続する過程において不必要となる異種部分を排除し、目的とする EPO 産生組織再生させた。

I. 体細胞ニッチ法による自己 EPO 産生細胞の樹立

ラットにマウス後腎を移植し、免疫抑制剤 (FK506) 投与下に発生を継続させる。発育した後腎の EPO 産生能を血清の ELISA 法および、抽出 mRNA の qPCR によって反定量化して確認した。また EPO がホスト由来か、ドナー由来かを種特異的プライマーを用いて確認した。さらに骨髄移植実験により骨髄由来か迷入血管内皮由来かを確認した。

発達過程にある胎仔の後腎を移植するラット・マウス小動物モデルを用いて、①異種動物間移植をおこなった後腎においても EPO 産生能を維持しており、またその EPO 産生細胞の起源は後腎ドナーの動物種ではなく、レシピエント動物種が起源である事を示した。②Tie2-EGFP マウス, VEcad-EGFP マウスなど、血管内皮に EGFP を発現するマウスを作成し、それらマウスの骨髄を移植した '骨髄のみトランスジェニック' となった骨髄移植後マウスをレシピエント動物とし、ワイルドタイプ・マウスの胎仔後腎をレシピエント動物大網部に移植し、発達継続させて EPO 産生細胞がレシピエントの骨髄由来であるか、血管内皮細胞由来であるかを検討し、その結果、骨髄を起源としている事を示し、さらにその細胞は間葉系幹細胞 (MSC) を起源としている可能性がある事を示した。③自殺誘導遺伝子 (ER-E2F1) 搭載トランスジェニックマウスの後腎を足

場として用いることにより、EPO 産生細胞・組織が発達継続する過程において不必要となる異種部分を排除し、目的とする動物種の EPO 産生組織を再生させる事が可能であることを証明した。

将来的にヒト臨床応用可能な自己細胞由来の EPO 産生組織の再生を目指しているが、その基盤研究として、マウスおよびラットを用いた小動物の EPO 産生組織を生体内で長期維持させる事を目的として更なる検討を行っている。

「点検・評価」

近年、発生段階の腎臓である「後腎」を異種ホスト動物内に移植することにより、機能的腎臓の発生継続が可能であるという報告がなされており、深刻な臓器不足に陥っている腎臓移植医療に対する打開策として、無限の臓器供給源として注目されている。また、動物実験において後腎移植を行う事によって、ホストの腎機能や生命予後を改善させるという報告も散見される。

現在ヒト臨床において腎性貧血に対する治療ではエリスロポエチン (EPO) 製剤を定期的に投与する必要があるが、EPO 製剤はとても高価な薬剤であり、たとえば維持透析患者に投与する EPO 製剤の投与コストは患者 1 人当たり 1 年間で 80 万円近くにもなり、EPO 産生組織を再生することが可能となれば、これらの医療コストを大幅に削減することも実現可能と考えられる。今後この成功を足掛かりにリコンビナント EPO 投与を代替する新規治療戦略への展開が期待され、そのオリジナリティは大きいに評価の対象になる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Iwai S¹⁾, Kikuchi T¹⁾, Kasahara N¹⁾, Teratani T²⁾, Yokoo T, Sakonju I¹⁾, Okano S¹⁾(¹Kitasato Univ), Kobayashi E²⁾(²Jichi Med Univ). Impact of normothermic preservation by tetraxtracellular type solution containing with trehalose on rat kidney grafting from a cardiac death donor. PLoS ONE 2012; 7(3): e33157.
- 2) Masuda S, Yokoo T, Sugimoto N¹⁾, Fujishiro S¹⁾(¹Otsuka Pharm), Takeuchi K (Cancer Inst), Kobayashi E, Hanazono Y. A simplified in vitro teratoma assay for pluripotent stem cells injected into rodent fetal organs. Cell Med 2012; 3(1-3): 103-12.
- 3) 横尾 隆. 腎臓内科学 エリスロポエチン産生細胞の臨床応用. 医のあゆみ 2012; 241(2): 161-2.

- 4) 横尾 隆. 【臓器障害と再生医療】腎不全に対する再生医療. 侵襲と免疫 2012; 21(2): 66-74.

II. 総説

- 1) 小林英司 (自治医大), 横尾 隆. TOPICS プタを利用してヒトの腎臓をつくる. 今日の移植 2012; 25(4): 355-8.

III. 学会発表

- 1) 岩井聡美 (北里大), 横尾 隆, 松成ひとみ¹⁾, 寺谷 工²⁾, 長嶋比呂志¹⁾(¹明治大), 小林英司²⁾(²自治医大). (ワークショップ 3: 臓器移植に対する先端研究 - 次世代に実現を目指す戦略 -) 腎臓再生コンソーシアム (Yamaton-K) における獣医臨床の役割. 第 48 回日本移植学会総会. 名古屋, 9 月.
- 2) 浅野間将志¹⁾, 横尾 隆, 河野光登¹⁾(¹不二製油), 渡邊泰雄 (日本薬科大). 大豆たんぱく室は DOCA-salt 処理 Zucker ラットの腎不全を抑制する. 第 42 回日本腎臓学会東部学術大会. 新潟, 10 月. [日腎会誌 2012; 54(6): 757]
- 3) Yokoo T, Matsumoto K, Yokote S, Yamanaka S, Izuohara Y, Hosoya T. Kidney regeneration using the embryonic niche for nephrogenesis. Asia-Pacific Kidney Development Workshop. Adelaide, Sept.
- 4) 横尾 隆. (シンポジウム 17: ひょうたんから駒へ器官・臓器の再生医療をめざす!) 腎臓の再生に挑む. 第 12 回日本抗加齢医学会総会. 横浜, 6 月. [日抗加齢医学会プログラム・抄集 2012; 12 回: 118]
- 5) 長嶋比呂志¹⁾, 松成ひとみ¹⁾(¹明治大), 横尾 隆, 岩井聡美 (北里大), 小林英司 (自治医大), 中内啓光 (東京大). (シンポジウム 1: 腎臓を創る - 乗り越えるべき課題とその方策) 6. 臓器再生研究へのクローンブタ利用. 第 55 回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6 月.
- 6) 横尾 隆, 横手伸也, 松本 啓, 山田哲史, 寺谷 工¹⁾, 小林英司¹⁾(¹自治医大), 岡野 James 洋尚, 細谷龍男. 胎生組織ニッチ法による成体幹細胞誘導型臓器再生技術の開発. 第 11 回日本再生医療学会総会. 横浜, 6 月.

IV. 著書

- 1) 横尾 隆. III. 腎臓 7. 腎臓の再生 7.2. 移植可能な腎臓再生. 日本再生医療学会監修, 後藤満一 (福島県立医科大), 大橋一夫 (東京女子医科大) 編. 再生医療叢書 5: 代謝系臓器. 東京: 朝倉書店, 2012. p.158-66.

V. その他

- 1) 横尾 隆. 成体幹細胞由来腎臓再生法の開発. 第

16 回循環器再生医療研究会. 東京, 11 月.

- 2) 横尾 隆. 心腎連関をふまえた治療戦略. Innovation Diagnosis Therapy (IDT) Conference. 東京, 4 月.
- 3) 横尾 隆. (シンポジウム: 再生医療の現状と展望) 臨床応用に向けた腎臓再生医療の現状と展望. 第 129 回成医会. 東京, 10 月.
- 4) 横尾 隆. 成体幹細胞の Cell Biology と Therapeutic utility. 東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所セミナー. 東京, 10 月.
- 5) 横尾 隆. 発生プログラムを利用した臓器再生法の開発 - CKD 治療の抜本的改革をめざして -. 山梨腎再生医学研究会. 山梨, 10 月.

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。

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 (星薬科大学・薬物治療学との共同研究)。また, 同糖尿病モデル動物では, ノルアドレナリン・トランスポーター, および, ドーパミン β 水酸化酵素の発現が亢進し, DSP-4 を用いたノルアドレナリン神経の選択的破壊によってこれらが大部分消失する事実を確認した。有痛性糖尿病性神経障害の治療薬として承認され近年第 1 選択薬として用いられているセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬の作用機序がこの過剰発現したノルアドレナリン・トランスポーターの機能阻害によるノルアドレナリン濃度制御破綻の改善にある可能性を証明した (糖尿病・代謝・内分泌内科学との共同研究)。大学院生木下 淳による同内容の発表は日本生理学会第 90 回大会で佐川喜一賞を獲得した。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, 起始核へのチャネルロドプシン導入と終止核での光刺激によるシナプス伝達光活性化技術を開発した。また, 遺伝子組換え動物あるいは遺伝子導入動物において, 十分な発現時間を設け, 成熟

下での行動評価を行う上で、成熟動物から摘出した脳スライスでの電気生理学・光生理学的手法を用いた活性化と記録は必須であり、このための必須基盤技術である成熟動物脳摘出法を新たに開発した（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において条件付け動物における扁桃体機能の変化を評価した。恐怖条件付けによって扁桃体に直接投射する侵害受容経路である腕傍核・扁桃体中心核路のシナプス増強が生じる事実を世界で初めて示した（科学技術振興機構 JST さきがけ研究（代表研究者・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（科学研究費補助金新学術領域「脳内環境」の補助を受けた）。

IV. 点頭てんかんの成長後遠隔期脳機能に及ぼす影響の細胞機構に関する研究

点頭てんかんなどの乳幼児時期発症の年齢依存性てんかん症候群は、発作抑制が得られても成長期の学習・行動異常と関連する。近年開発された点頭てんかんモデル動物を用いて、成熟後遠隔期の高次脳機能の異常を神経生理学および形態学的手法によって明らかにすることを目的とし、母胎ステロイド処置および生後約2週齢でのNMDA処理による点頭てんかんモデルを作製し、成熟後8～10週齢で海

馬を摘出し、細胞外記録法によって長期増強を評価したところ、モデル群において長期増強の形成異常が見出された。

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

自閉症スペクトラム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も高度な実験を放課後などに進め成果を上げた。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。

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（5月11日繁富英治博士（山梨大学）、5月29日 Olivier Pascual 博士（仏 INSERM）、2月25日 釣木澤朋和博士（味の素㈱イノベーション研究所））。

室長・加藤は、一般社団法人日本生理学会副理事長（学術研究担当）に就任した。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およびホームページ委員会副委員長を務めた。生理学研究所国際ワークショップ「感覚と情動を結ぶ神経機構の可塑性」を主催した（9月13～15日、岡崎カンファレンスホール）。日本自律神経学会第65回総会プログラム委員長を務めた。国際脳科学機構アジア神経科学スクールの招聘講師を務めた（5月17～24日テヘラン市）日本生理学会日本医学会評議員、

同術研究委員会委員長、国際プリン学会組織委員を務めた。NeuroReport 誌および Molecular Pain 誌 Editorial Board を務めた。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るので、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) Nakao A, Takahashi Y, Nagase M, Ikeda R, Kato F. Role of capsaicin-sensitive C-fiber afferents in neuropathic pain-induced synaptic potentiation in the nociceptive amygdala. *Mol Pain* 2012; 8 : 51.
- 2) Watabe AM, Ochiai T, Nagase M, Takahashi Y, Sato M, and Kato F. Synaptic potentiation in the nociceptive amygdala following fear learning in mice. *Mol Brain* 2013; 6 : 11.

II. 総説

- 1) 高橋由香里, 加藤総夫. 【慢性疼痛の up to date】(Part1) 慢性疼痛の基礎的研究 非視床性疼痛機構における慢性疼痛関連可塑性 慢性疼痛と扁桃体. *Bone Joint Nerve* 2012 ; 2(2) : 249-52.
- 2) 池田 亮, 加藤総夫. 【慢性疼痛の up to date】(Part1) 慢性疼痛の基礎的研究 序説: 慢性疼痛の形成機序に関する最新の研究動向. *Bone Joint Nerve* 2012 ; 2(2) : 209-15.

III. 学会発表

- 1) Kato F, Imura T. Opto-physiological approach in revealing spatiotemporal dynamics of presynaptic P2X receptor activation and subsequent transmitter release in *ex-vivo* brain slices. *Purine* 2012. Fukuoka, May.
- 2) Takahashi Y, Katayama A, Nagase M, Moriguchi

T, Sato K, Kato F. Electrophysiological and transcriptional identification of the remote influence in the central amygdala following single postnatal administration of valproate in rats. 8th FENS (Federation of European Neuroscience Society) Forum of Neuroscience. Barcelona, July. [FENS Forum Abstracts 2012; 938]

- 3) Nagase M, Takagi S, Watabe AM, Kato F. Regional difference in monocarboxylate transport-dependence of neuronal and synaptic activities in the rat brain. 8th FENS (Federation of European Neuroscience Society) Forum of Neuroscience. Barcelona, July. [FENS Forum Abstracts 2012; 2543]
- 4) Nagase M, Takagi S, Watabe AM, Kato F. Regional difference in monocarboxylate transport-dependence of neuronal and synaptic activities. *Multi-disciplinary Approaches to Quantify Astrocyte Neuron Signaling* (a satellite event of 8th FENS (Federation of European Neuroscience Society) Forum of Neuroscience). Barcelona, July.
- 5) 永瀬将志, 高木 聡, 渡部文子, 加藤総夫. 神経活動維持のモノカルボン酸輸送依存性の部位差. 2012年度包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ. 仙台, 7月.
- 6) Takahashi Y, Nakao A, Nagase M, Ikeda R, Kato F. Neuropathic pain-linked synaptic potentiation in nociceptive amygdala requires C fiber afferents. *NIPS (National Institute for Physiological Sciences) International Workshop 2012: Central Neuroplasticity in Sensory-Emotional Link*. Okazaki, Sept.
- 7) Ochiai T, Takahashi Y, Asato M¹⁾, Watabe AM, Ohsawa M (Nagoya City Univ), Kamei J¹⁾ (¹Hoshi Univ), Kato F. Selective potentiation of the parabrachial-amygdaloid synaptic transmission in the streptozotocin model of diabetes mellitus in the mice. *NIPS (National Institute for Physiological Sciences) International Workshop 2012: Central Neuroplasticity in Sensory-Emotional Link*. Okazaki, Sept.
- 8) Watabe AM. Fear-induced synaptic potentiation in the nociceptive amygdala. *NIPS (National Institute for Physiological Sciences) International Workshop 2012: Central Neuroplasticity in Sensory-Emotional Link*. Okazaki, Sept.
- 9) 木下 淳, 高橋由香里, 渡部文子, 宇都宮一典, 加藤総夫. 痛性神経障害糖尿病ラットにおけるノルアドレナリン下行性疼痛制御系の機能不全. 第35回日本神経科学大会. 名古屋, 9月.
- 10) 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

プス活動の維持. 第 14 回応用薬理シンポジウム, 甲府, 9 月.

- 11) 永瀬将志, 渡部文子, 加藤総夫. 小胞グルタミン酸量の維持におけるモノカルボン酸トランスポーターによるエネルギー供給の役割 (Monocarboxylate transporter-mediated energy supply is crucial in maintaining vesicular glutamate content in central synapses of the rat). 第 35 回日本神経科学大会. 名古屋, 9 月.
- 12) Ochiai T, Takahashi Y, Asato M¹⁾, Watabe AM, Ohsawa M (Nagoya City Univ), Kamei J¹⁾(¹Hoshi Univ), Kato F. ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルマウスにおける腕傍核-扁桃体シナプス伝達の選択的増強 (Selective potentiation of the parabrachial-amygdaloid synaptic transmission in the streptozotocin model of diabetes mellitus in the mice). 第 35 回日本神経科学大会. 名古屋, 9 月.
- 13) 木下 淳, 高橋由香里, 渡部文子, 宇都宮一典, 加藤総夫. 有痛性神経障害糖尿病ラットにおけるノルアドレナリン下行性疼痛制御系の機能不全. 第 129 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 14) Kato F. Chronic pain-induced amygdala plasticity - Role of C fiber afferents -. International Conferences of Physiological Sciences 2012. Suzhou, Nov.
- 15) Takahashi Y, Nakao A, Nagase M, Kato F. Elimination of C fiber afferents with neonatal capsaicin treatment does not affect tactile allodynia but prevents central amygdala synaptic potentiation in the neuropathic pain models. Neuroscience 2012. New Orleans, Oct.
- 16) Ochiai T, Takahashi Y, Asato M¹⁾, Watabe AM, Ohsawa M (Nagoya City Univ), Kamei J¹⁾(¹Hoshi Univ), Kato F. Bilateral potentiation of parabrachial, but not basolateral amygdala inputs, to central capsular amygdala neurons in neuropathic diabetic mice. Neuroscience 2012. New Orleans, Oct.
- 17) 加藤総夫. 情動と自律神経-痛みを切り口とした情動研究の新潮流. 第 65 回日本自律神経学会総会. 東京, 10 月.
- 18) 木下 淳, 高橋由香里, 渡部文子, 宇都宮一典, 加藤総夫. 有痛性神経障害糖尿病ラットにおけるノルアドレナリン下行性疼痛制御系の機能不全 (Dysfunction of the noradrenergic descending nociception regulatory system in rats with painful diabetic neuropathy). 第 90 回日本生理学会大会. 東京, 3 月.
- 19) 高橋由香里, 加藤総夫. 侵害受容性扁桃体シナプス増強における末梢 C 線維の役割 (The role of C fiber afferents in the establishment of synaptic potentiation in the nociceptive amygdala). 第 90 回日本生理

学会大会. 東京, 3 月.

- 20) 永瀬将志, 渡部文子, 加藤総夫. 小脳プルキンエ細胞の膜電位と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の役割 (Functional roles of monocarboxylate transporters in maintenance of membrane potential and synaptic transmission in the cerebellum). 第 90 回日本生理学会大会. 東京, 3 月. [J Physiol Sci 2013; 63(S1) : S240]

IV. 著 書

- 1) 加藤総夫. 痛みと情動. 久保本富房 (東京大学), 久保千春 (九州大学), 野村 忍 (早稲田大学), 不安・抑うつ臨床研究会編. 心身相関医学の最新知識. 東京: 日本評論社, 2012. p.100-10.

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。特に本年度は，昨年度終了した「内視鏡下手術支援システムの研究開発プロジェクト」から派生した成果である，鏡視下手術およびロボット手術における術中ナビゲーションに適したカメラと各種手術器具の開発を行なった。

III. 様々な手術手技に対応した手術シミュレータの開発

昨年度まで行なっていた前項の手術ロボットシステム用手術シミュレータの開発で得られた技術をベースとし，開腹下手術や鏡視下手術など様々な手術に対応可能なシミュレータの開発を行なっている。本年度は各手術において必要な手術器具の三次元モデルの作製，手術の対象となる臓器のモデル化，および術野環境をVR環境内に構築する等を行なった。

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画像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。臨床各科との共同研究により，様々な手術それぞれに適したシステムの開発を行なっており，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6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。本年度は，ナビゲーションに必要な術中のレジストレーションについて，より精度の高いレジストレーションを短時間に行なうための術者への情報呈示手法の開発を行なうとともに，ナビゲーション画像内に臓器モデルだけでなくその解剖名を同時に表示することで，術者がより短時間に術野内の解剖を把握することが可能な手法の開発等を行なった。また術中に変形する臓器へのナビゲーションにも対応するために，臓器表面形状を計測し，その形状変化から臓器モデルの変形を行なってナビゲーションに反映させる手法の開発も開始した。

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。本年度は解析システムに立体視を導入することで被害者の受傷部位の三次元形状をより直感的に理解できるようにするとともに，成傷器であることが疑われるナイフ等を三次元モデルとして被害者のX線CTデータセットと同じ三次元空間内に表示可能なシステムを開発を行ない，成傷器の形状が受傷部位の形状と矛盾がないことを裁判において裁判員に分かりやすく呈示することが可能になった。そして開発したシステムを用い，昨年と同様に，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」

今年で4年目となった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」研究プロジェクトでは，計算解剖学の臨床応用への試みとして，手術ナビゲーションシステムの開発を

行なっている。特に肝胆膵開腹下手術を対象としたナビゲーションシステムを目指しており、本学外科学講座の協力も得て、より臨床に即したシステムの開発を行なっていきたいと考える。

また昨年度終了した新エネルギー・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」の開発過程で派生した、鏡視下手術およびロボット手術における術中ナビゲーションに適したカメラと各種手術器具について、臨床応用を目指して研究開発を進めている。

学内共同研究については、本学外科学講座、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継続して行なっている。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けるシステムの臨床試験は、昨年度とほぼ同数の11件実施することができ、ルーチンの手術にも適用可能なシステムに近づいてきたと考えている。今後もハイテクナビゲーション手術室を活用し、各講座と連携した研究開発を進めていくことにより、より多くの研究成果を得られるよう努力していきたいと考える。

また本年度も引き続き、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。解析システムにおいて、立体視や成傷器の三次元モデルを被害者のX線CTデータと同時表示することが可能になり、より詳細な解析を行なうことが可能となった。本年度は、研究成果に対して関連学会で賞を受けることもでき、今後も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指した研究開発を行なっていきたいと考える。

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

2) Miki H (Osaka National Hosp), Sugano N (Osaka

Univ), Yonenobu K (Osaka Minami Medical Center), Tsuda K (Osaka General Medical Center), Hattori A, Suzuki N. Detecting cause of dislocation after total hip arthroplasty by patient-specific four-dimensional motion analysis. Clin Biomech (Bristol, Avon) 2013; 28(2): 182-6.

3) Okamoto T, Onda S, Matsumoto M, Gocho T, Futagawa Y, Fujioka S, Yanaga K, Suzuki N, Hattori A. Utility of augmented reality system in hepatobiliary surgery. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013; 20(2): 249-53.

III. 学会発表

1) 鈴木直樹, 服部麻木. 開腹下手術において多視点からの術野画像を獲得するためのビデオカメラシステム. 第51回日本生体医工学会大会. 福岡, 5月.

2) 服部麻木, 鈴木直樹, 家入里志¹⁾, 富川盛雅¹⁾, 剣持一¹⁾, 橋爪誠¹⁾(¹九大). 消化器外科用手術ロボットトレーニングのための手術シミュレーションシステム. 第51回日本生体医工学会大会. 福岡, 5月.

3) 恩田真二, 岡本友好, 兼平卓, 藤岡秀一, 矢永勝彦, 鈴木直樹, 服部麻木. 開腹手術におけるナビゲーション専用硬性鏡の使用経験. 第51回日本生体医工学会大会. 福岡, 5月.

4) 瀬尾理利子¹⁾, 村垣善浩¹⁾, 伊関洋¹⁾(¹東京女子医大), 鈴木直樹, 長嶋淳三²⁾, 吉久孝志²⁾(²横浜市スポーツ医科学センター), 持田尚(横浜市体育協会), 服部麻木. 開眼片脚立位動作バランスを定量化する評価法の開発. 第51回日本生体医工学会大会. 福岡, 5月.

5) 花房昭彦¹⁾, 黄木剛正¹⁾(¹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. 車いす着座時の脊椎形状推定システム～屈曲姿勢の評価～. 第51回日本生体医工学会大会. 福岡, 5月.

6) 鈴木直樹. (特別講演2) 外科領域における生体の可視化技術の変遷と今後の方向. 第53回日本臨床細胞学会総会春季大会. 千葉, 6月.

7) Suzuki N, Hattori A. Development of a multiview camera system for abdominal surgical fields. CARS 2012 (26th International Congress and Exhibition of Computer Assisted Radiology and Surgery). Pisa, June. [Int J Comput Assist Radiol Surg 2012; 7(Suppl.1): 138-9]

8) Hattori A, Suzuki N, Iimura J, Otori N, Moriyama H. Image-guided system for endoscopic sinus surgery using two types of information display methods. CARS 2012 (26th International Congress and Exhibition of Computer Assisted Radiology and Surgery). Pisa, June. [Int J Comput Assist Radiol Surg 2012;

7(Suppl.1) : 133-4]

- 9) 服部麻木, 鈴木直樹, 高津光洋. 法医学における高次元医用画像解析技術の応用. 第19回法医病理夏期セミナー. 宮崎, 8月.
- 10) 恩田真二, 岡本友好, 兼平 卓, 藤岡秀一, 矢永勝彦, 鈴木直樹, 服部麻木. ナビゲーションシステムを利用した下脛十二指腸動脈同定の試み. 第39回日本膝切研究会. 東京, 8月.
- 11) Onda S, Okamoto T, Kanehira M, Matsumoto M, Futagawa Y, Fujioka S, Suzuki N, Hattori A, Yanaga K. Clinical application of augmented reality for hepatobiliary and pancreatic surgery. American College of Surgeons 98th Annual Clinical Congress. Chicago, Sept.
- 12) Suzuki N, Hattori A. Development of new augmented reality function using intraperitoneal multi-view camera. MICCAI 2012 (15th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention) Workshop on Augmented Environments for Computer-Assisted Interventions (AE-CAI). Nice, Oct. [Proc. of 7th MICCAI 2012 Workshop on Augmented Environments for Computer-Assisted Interventions, AE-CAI 2012; 69-77]
- 13) 鈴木直樹, 服部麻木, 中田典生, 高津光洋, 岩橋公晴. 法医学領域における被害者CT画像解析とその応用. 第21回日本コンピュータ外科学会大会. 徳島, 11月. [日コンピュータ外会誌 2012; 14(3) : 214-5]
- 14) 服部麻木, 鈴木直樹. ナビゲーション機能を持つ多視点カメラシステムの開発. 第21回日本コンピュータ外科学会大会. 徳島, 11月. [日コンピュータ外会誌 2012; 14(3) : 302-3]
- 15) 恩田真二, 岡本友好, 兼平 卓, 伊藤隆介, 藤岡秀一, 矢永勝彦, 鈴木直樹, 服部麻木. 肝胆膵外科における手術ナビゲーションシステムの立体表示機能の臨床応用について. 第21回日本コンピュータ外科学会大会. 徳島, 11月. [日コンピュータ外会誌 2012; 14(3) : 222-3]
- 16) 川上秀夫 (住友病院), 菅野伸彦 (阪大), 三木秀宣 (大阪医療センター), 米延策雄 (大阪南医療センター), 服部麻木, 鈴木直樹. 膝の歩行時痛を評価する歩行解析システムの構築. 第21回日本コンピュータ外科学会大会. 徳島, 11月. [日コンピュータ外会誌 2012; 14(3) : 280-1]
- 17) 田村 理¹⁾, 岩田浩和¹⁾, 濱田英敏¹⁾, 高尾正樹¹⁾, 三木秀宣 (大阪医療センター), 服部麻木, 鈴木直樹, 米延策雄 (大阪南医療センター), 菅野伸彦¹⁾ (阪大). 体幹屈曲時に隠れる上前腸骨棘体表マーカーの位置座標の推定方法. 第21回日本コンピュータ外科学会大会. 徳島, 11月. [日コンピュータ外会誌 2012; 14(3) : 420-1]
- 18) 恩田真二, 矢永勝彦, 岡本友好, 兼平 卓, 松本倫典, 二川康郎, 藤岡秀一, 大木隆生, 鈴木直樹, 服部麻木. 肝胆膵領域における手術ナビゲーションの有用性について. 第74回日本臨床外科学会総会. 東京, 11月.
- 19) 鈴木直樹. (シンポジウム5 : 次世代につなげる画像誘導治療) 画像誘導手術の持つべき特性と直感型ナビゲーション手術システムの開発. 第26回日本泌尿器内視鏡学会総会. 仙台, 11月.
- 20) 鈴木直樹, 服部麻木, 剣持 一¹⁾, 橋爪 誠¹⁾ (九大). 情報統合型の操作コンソールを持つ内視鏡型手術ロボットの開発. 第25回日本内視鏡外科学会総会. 横浜, 12月.

臨床医学研究所

教授：多田 紀夫 脂質代謝学，高齢医学，臨床養学，臨床検査学
(所長，兼任)
教授：坪田 昭人 肝臓病学，消化器病学
准教授：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。(文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (C))

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：並木禎尚 (研究代表者))

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』を創製し，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，創薬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)，文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (C) 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. 放射性セシウムを効率よく迅速回収できる磁性除染剤の実用化 (環境省除染技術実証試験，経産省ものづくり支援補助金，JST 国際特許出願支援，DOWA テクノファンド，濱口生化学振興財団，デクセリアルズ共同研究費，フクダエンジニアリング共同研究費：並木禎尚)

研究代表者の「磁性ナノ粒子への薬剤担持」に強磁性体粉，廃棄物処理の技術融合により，迅速に回収できる磁性除染剤の実用化を目指している。

研究代表者らは「除染剤を担持させた磁性粒子」の製造法を発明 (特許登録済) し，セシウム吸着能の高い除染剤を磁石で瞬時に集めることに成功している。本研究では磁性除染剤の磁気回収効率を最大限高めるため，磁気特性に優れ，安価な新規磁性材料を用い，磁性除染剤の大量生産法を開発する。さらに，廃棄物処理技術を応用し，放射性セシウム吸着後の磁性除染剤を磁力で効率よく集める方法を探索していく。(DOWA テクノファンド，池谷科学技術振興財団研究助成金，濱口生化学振興財団研究助成金)

VI. 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。

VII. 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. 新規肝炎ウイルス薬剤の標的トランスクリプトーム解析 (厚生労働科学研究費補助金研究

分担)

2. Lactoferrin の新規剤型抗酸化剤の開発
3. C 型慢性肝炎の治療における SNPs の意義と機序解明 (文部科学省科学研究費補助金研究分担)
4. 肝細胞における transporter の同定・機能解析及び C 型慢性肝炎療法における transporter gene SNPs の意義に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金研究分担)
5. Atp7B の細胞局在と動態解析 (海外研究施設との共同研究)
6. 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
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 (厚生労働科学研究費補助金第 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」)
8. バクテリアファージを対象とした血清抗ウイルス作用の同定とその作用機序
9. 「日本人の食事摂取基準 2015 年」に向けての文献レビュー (厚生労働科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
10. 動脈硬化リスクの評価における Lp (a) コレステロールの意義 (文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (C))
11. 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
12. 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
13. 炎症性腸疾患患者の糞便中の硫酸濃度の検討
14. 培養血管内皮細胞の MMP2 の制御における Angiotensin の効果

〔点検・評価〕

平成 24 年度は、専任教員 (専任研究員) として常勤 2 名、兼任 1 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。そうした体制の中、総合診療部、消化器・肝臓内科、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、心臓外科、麻酔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。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、1 名の訪問研究生の研修の場ともなっている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tsubota A, Shimada N, Yoshizawa K, Furihata T, Agata R, Yumoto Y, Abe H, Ika M, Namiki Y, Chiba K, Fujise K, Tada N, Aizawa Y. Contribution of ribavirin transporter gene polymorphism to treatment response in peginterferon plus ribavirin therapy for HCV genotype 1b patients. *Liver Int* 2012; 32(5) : 826-36.
- 2) Namiki Y, Namiki T, Ishii Y, Koido S, Nagase Y, Tsubota A, Tada N, Kitamoto Y. Inorganic-organic magnetic nanocomposites for use in preventive medicine: A rapid and reliable elimination system for cesium. *Pharm Res* 2012; 29(5) : 1404-18.
- 3) 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.
- 4) Kondo C, Atsukawa M, Tsubota A, Itokawa N, Fukuda T, Matsushita Y, Kidokoro H, Kobayashi T, Narahara Y, Nakatsuka K, Kanazawa H, Sakamoto C. An open-label randomized controlled study of pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C with versus without fluvastatin. *J Viral Hepat* 2012; 19(9) : 615-22.
- 5) Fuchigami T, Kitamoto Y, Namiki Y. Size-tunable drug-delivery capsules composed of a magnetic nanoshell. *Biomatter* 2012; 2(4) : 313-20.
- 6) Tsubota A, Shimada N, Abe H, Yoshizawa K, Agata R, Yumoto Y, Ika M, Namiki Y, Nagatsuma K, Matsudaira H, Fujise K, Tada N, Aizawa Y. Several factors including ITPA polymorphism influence ribavirin-induced anemia in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2012; 18(41) : 5879-88.
- 7) Kanda T, Nakamoto S, Nishino T, Takada N, Tsubota A, Kato K, Miyamura T, Maruoka D, Wu S, Tanaka T, Arai M, Mikami S, Fujiwara K, Imazeki F, Yokosuka O. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 2 who failed previous interferon therapy. *Int J Med Sci* 2012; 10(1) : 43-9.
- 8) Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Itokawa N, Narahara Y, Nakatsuka K, Hashimoto S, Fukuda T, Matsushita Y, Kidokoro H, Kobayashi T, Kanazawa H, Sakamoto C. Combination of fluvastatin with pegylated interferon/ribavirin therapy reduces viral relapse in chronic hepatitis C infected with HCV genotype 1b. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(1) : 51-6.

- 9) Yoshida H, Shoda T, Yanai H, Ikekawi K, Kurata H, Ito K, Furutani N, Tada N, Witztum JL, Tsimikas S. Effects of pitavastatin and atorvastatin on lipoprotein oxidation biomarkers in patients with dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2013; 226(1) : 161-4.
- 10) Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Hashimoto S, Fukuda T, Matsushita Y, Kidokoro H, Kobayashi T, Narahara Y, Nakatsuka K, Kanazawa H, Iwakiri K, Sakamoto C. Lead-in treatment with interferon- β /ribavirin may modify the early hepatitis C virus dynamics in pegylated interferon alpha-2b/ribavirin combination for chronic hepatitis C patients with the IL28B minor genotype. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(3) : 443-9.
- 11) Ryotokuji K, Ishimaru K, Kihara K, Namiki Y, Hozumi N. Effect of pinpoint plantar long-wavelength infrared light irradiation on subcutaneous temperature and stress makers. *Laser Ther* 2013; 22(2) : 93-102. Epub 2013 Mar 31.
- 12) 多田紀夫, 伊藤公美恵, 内海有香. 寿命と食事. 日臨栄会誌 2012 ; 34(1) : 2-9.
- 13) 並木禎尚, 前川弘樹, 吉田貴行, 上山俊彦, 後藤昌大, 正田憲司, 川上 智, 鎌田雅美, 渡邊亮栄. 放射性セシウムを磁石で迅速回収できる除染剤の実用化(前編) -グリーンイノベーションに貢献するライフイノベーション発の新技術-. *Material Stage* 2012 ; 12(8) : 62-71.
- 14) 並木禎尚, 前川弘樹, 吉田貴行, 上山俊彦, 後藤昌大, 正田憲司, 川上 智, 鎌田雅美, 渡邊亮栄. 放射性セシウムを磁石で迅速回収できる除染剤の実用化(後編) -グリーンイノベーションに貢献するライフイノベーション発の新技術-. *Material Stage* 2012 ; 12(9) : 61-8.

II. 総 説

- 1) Aizawa Y, Abe H, Yoshizawa K, Ishiguro H, Aida Y, Shimada N, Akihito Tsubota A. Chapter30: Dyslipoproteinemia in chronic HCV infection. In: Frank S, Kostner G, eds. *Lipoproteins: Role in health and diseases*. Rijeka : InTech, 2012. p.701-18.
- 2) 多田紀夫. 脂質異常症のスキルアップ(その2)疫学的見地から炭水化物と脂肪摂取をどう指導するか(応用編). *New Diet Ther* 2012 ; 28(1) : 27-35.
- 3) 多田紀夫. 【臨床栄養トピックス2012】(Part-2) 臨床栄養学 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版を中心とした食事療法. *臨栄* 2012 ; 121(4) : 418-25.
- 4) 並木禎尚, 前川弘樹, 川上 智. 焼却飛灰から放射性セシウムを吸着除去できる, 磁性ナノ粒子の開発に

成功! 飛灰と洗浄水の分離不要!! 日本の新技術・新工法 2012 ; 4 : 26-7.

III. 学会発表

- 1) Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Itokawa N, Hashimoto S, Fukuda T, Matsushita Y, Kidokoro H, Kobayashi T, Narahara Y, Nakatsuka K, Kanazawa H, Sakamoto C. Combination of fluvastatin with pegylated interferon/ribavirin therapy reduces the viral relapse rate in chronic hepatitis C infected with HCV genotype 1b. *EASL : the International Liver Congress 2012 : 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver*. Barcelona, Apr.
- 2) Fuchigami T, Nakagawa M, Namiki Y, Kitamoto Y. Hybrid magnetic capsules composed of Self-assembled monolayer of FePt nanoparticles and polymer designed for drug delivery system. *IACIS 2012 (International Association of Colloid and Interface Scientists Conference)*. Sendai, May.
- 3) 厚川正則¹⁾, 坪田昭人, 近藤千紗¹⁾, 橋本知美¹⁾, 糸川典夫¹⁾, 松下洋子¹⁾, 福田 健¹⁾, 城所秀子¹⁾, 小林玲樹¹⁾, 植原義之¹⁾, 中塚雄久¹⁾, 金沢秀典¹⁾, 坂本長逸¹⁾(¹⁾日本医科大学). (オープンワークショップ45 : OWS-308) 高齢C型慢性肝炎に対する Vitamin D 併用 PEG-IFN, Ribavirin 併用療法についての検討. 第48回日本肝臓学会総会. 金沢, 6月.
- 4) 厚川正則¹⁾, 坪田昭人, 近藤千紗¹⁾, 橋本知美¹⁾, 糸川典夫¹⁾, 松下洋子¹⁾, 福田 健¹⁾, 城所秀子¹⁾, 小林玲樹¹⁾, 植原義之¹⁾, 中塚雄久¹⁾, 金沢秀典¹⁾, 坂本長逸¹⁾(¹⁾日本医科大学). (オープンワークショップ49 : OWS-338) 1型高ウイルス量のC型慢性肝炎に対する PEG-IFN/ribavirin 療法における fluvastatin 併用がウイルス再燃を抑制する. 第48回日本肝臓学会総会. 金沢, 6月.
- 5) 長瀬有貴, 並木禎尚, 石井由季子, 多田紀夫, 測上輝顕, 北本仁孝, 中川 勝. ポリマー修飾シリカ微粒子表面への FePt ナノ粒子の集積化と超臨界水熱処理による FePt 網目状微粒子の形成. 第46回成医会柏支部例会. 柏, 12月.
- 6) 並木禎尚. セシウム・ストロンチウムを同時に迅速除去できるナノ粒子. *イノベーションジャパン2012 - 大学見本市*. 東京, 9月.
- 7) 島田紀朋, 加藤慶三, 坪田昭人, 佐藤祥之, 安達哲史, 井家麻紀子, 戸田剛太郎, 安部 宏, 相澤良夫. (肝P-48) 多C型慢性肝炎に対する3剤併用療法の早期ウイルス学的効果. 第16回日本肝臓学会大会. 神戸, 10月.
- 8) 熊田 卓, 豊田秀徳, 高口浩一, 島田紀朋, 加藤慶三, 坪田昭人, 泉並木. TVR3 剤併用治療における治

- 療効果予測に関する研究. TVR3 剤 HCV RGT 共同研究会. 神戸, 10 月.
- 9) Namiki Y, Fuchigami T, Nakagawa M, Kitamoto Y. Lipid-based magnetic nanomedicines for cancer. PRiME 2012 (Pacific Rim Meeting on Electrochemical and Solid-State Science). Honolulu, Oct.
- 10) Fuchigami T, Nakagawa M, Namiki Y, Kitamoto Y. FePt magnetic hollow spheres designed for nano-scale drug delivery system targeted to cancer tumor. PRiME 2012 (Pacific Rim Meeting on Electrochemical and Solid-State Science). Honolulu, Oct.
- 11) Masaki N, Sugiyama M, Ito K, Shimada N, Tsubota A, Mizokami M. Prospective multi-center cohort study for the predictive efficacy of IL28B and ITPA SNPs in patients with chronic hepatitis C treated by peginterferon and ribavirin therapy. 10th JSH Single Topic Conference. Tokyo, Nov.
- 12) 湖上輝顕, 並木禎尚, 北本仁孝. 超臨界流体処理による網目状金属ナノ構造体の形成. 粉体粉末冶金協会平成 24 年秋季大会 (第 110 回講演大会). 草津, 11 月.
- 13) 厚川正則, 坪田昭人, 近藤千紗, 糸川典夫, 福田 健, 松下洋子, 榎原義之, 長田祐二, 中塚雄久, 坂本長逸. (O-32) C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/Ribavirin/Telaprevir 療法における IL28B genotype 別の HCV-RNA 消失時期の検討. 第 39 回日本肝臓学会東部会. 東京, 12 月.
- 14) 近藤千紗, 厚川正則, 坪田昭人, 糸川典夫, 橋本知美, 福田 健, 松下洋子, 城所秀子, 榎原義之, 中塚雄久, 金沢秀典, 坂本長逸. (O-42) 血小板低値の C 型慢性肝炎に対する PSE 先行 PEG-IFN/Ribavirin/Telaprevir 併用療法の成績. 第 39 回日本肝臓学会東部会. 東京, 12 月.
- 15) 糸川典夫, 厚川正則, 坪田昭人, 近藤千紗, 橋本知美, 松下洋子, 福田 健, 城所秀子, 榎原義之, 中塚雄久, 金沢秀典, 坂本長逸. (O-50) 1 型高ウイルス量, IL28B minor genotype の C 型慢性肝炎に対する IFN β 2 分割/Ribavirin 併用先行投与の検討. 第 39 回日本肝臓学会東部会. 東京, 12 月.
- 16) 長瀬有貴, 並木禎尚, 石井由季子, 吉田貴行, 上山俊彦, 後藤昌大, 正田憲司, 鎌田雅美, 渡邊亮栄, 前川弘樹, 川上 智, 多田紀夫. 焼却飛灰から放射性セシウムを吸着除去できる磁性ナノ粒子. 第 47 回成医会柏支部例会. 柏, 12 月.
- 17) 加藤慶三, 安達哲史, 立花浩幸, 佐藤祥之, 井家麻紀子, 坪田昭人, 戸田剛太郎, 島田紀朋. (一般演題 (口演) B 型肝炎 1 : O-047) B 型急性肝炎の genotype 別の臨床経過の検討. 第 99 回日本消化器病学会総会. 鹿児島, 3 月.
- 18) 中川 愛, 厚川正則, 島田紀朋, 坪田昭人, 近藤千紗, 糸川典夫, 福田 健, 松下洋子, 榎原義之, 長田祐二, 中塚雄久, 岩切勝彦, 坂本長逸. (一般演題 (口演) C 型肝炎 1 : O-062) C 型慢性肝炎に対する 3 剤併用療法における fluvastatin 併用の初期ウイルス変動に与える影響についての検討. 第 99 回日本消化器病学会総会. 鹿児島, 3 月.
- 19) 糸川典夫, 厚川正則, 坪田昭人, 近藤千紗, 中川 愛, 橋本知美, 福田 健, 松下洋子, 城所秀子, 榎原義之, 中塚雄久, 金沢秀典, 岩切勝彦, 坂本長逸. (一般演題 (口演) C 型肝炎 6 : O-132) IL28B minor genotype の C 型慢性肝炎に対する IFN β 2 分割/ribavirin 併用先行投与の成績. 第 99 回日本消化器病学会総会. 鹿児島, 3 月.
- 20) 厚川正則, 坪田昭人, 近藤千紗, 糸川典夫, 中川 愛, 橋本知美, 福田 健, 松下洋子, 城所秀子, 榎原義之, 中塚雄久, 金沢秀典, 岩切勝彦, 坂本長逸. (一般演題 (ポスター) C 型肝炎 2 : P-306) 高齢 C 型慢性肝炎に対する VitaminD 併用 PEG-IFN/ribavirin 併用療法についての検討. 第 99 回日本消化器病学会総会. 鹿児島, 3 月.

IV. 著 書

- 1) 並木禎尚. 5 章: 放射性物質の除去技術 6 節: 磁性化プルシアンブルーによる汚染水からの放射性セシウム除去. 作道章一 (琉球大学) 編著. 食と健康の高度安全化: 殺菌, 滅菌, 消毒, 不活化, 有害物除去技術. 東京: S&T 出版, 2012. p.330-9.
- 2) 並木禎尚. 第 2 章: microRNA 治療 8. 核酸医薬などのドラッグデリバリーをめざした磁性ナノコンポジットの創製. 落合孝広 (国立がん研究センター研究所) 監修. 遺伝子医学 MOOK : 23 号: 臨床・創薬利用が見えてきた microRNA. 大阪: メディカルドゥ, 2012. p.163-8.

V. その他

- 1) 坪田昭人. C 型肝炎ウイルスキャリアへの対応. 柏市医師会ウイルス肝炎対策研修会. 柏, 6 月.
- 2) 並木禎尚. 焼却灰からセシウム除去, 東京慈恵会医大など新技術開発. 産経新聞 2012.9.26.
- 3) 並木禎尚. 磁性除染剤で同時分離 - セシウムとストロンチウム - 慈恵医大開発医薬品技術を応用. 環境新聞 2012.10.3.
- 4) 並木禎尚. 災害廃棄物を抱える自治体に朗報: 慈恵医大, 焼却飛灰からの放射性セシウム除去技術を開発. CareNet 2012.10.5. <http://www.carenet.com/news/general/carenet/31533>
- 5) 坪田昭人. (講演 1) 最新の知見からみた B 型・C 型肝炎のつきあい方. 柏市肝臓病市民公開講座. 柏, 3 月.

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、遺伝子改変による疾患モデル動物、疾患iPS細胞、タイムラプス細胞イメージング技術、非侵襲的生体イメージング技術などを駆使して研究を行っている。

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

神経特異的 RNA 結合タンパク質 Hu ファミリーは標的 RNA の安定化や翻訳促進により神経前駆細胞からニューロンへの分化を促進することが知られている。HuC 標的遺伝子の同定を目的に HITS-CLIP 法を行った結果、HuC は標的遺伝子の翻訳を調節するのみならず、少なくとも 37 個の標的 RNA の選択的スプライシングを制御することが明らかになった (Ince-Dunn G, Okano HJ, et al. *Neuron*. 2012)。また、Hu には複数のスプライシングバリエーションが存在し、そのうち sv1 は細胞質に局在し主に翻訳調節を行うのに対し、sv4 は核に局在し選択的スプライシングの制御を行うなど、バリエーション間の機能的分担があることがわかった。HuC ノックアウト (KO) マウスは正常に発育するが生後 7 ヶ月になると歩行障害などの運動失調症状を呈する。このマウスの小脳では神経回路が正常に形成されたのちに遅発性にシナプス脱落を伴ったプルキンエ細胞の軸索変性が起こるが、プルキンエ細胞は細胞死には至らない。球状に変性した軸索にはミトコンドリアや APP が貯留していることから軸索輸送の不全が疑われている。我々は小脳における HuC の標的 RNA として Kinesin を含む複数の標的候補遺伝子を同定した。KIF3A および KIF3C は HuC による翻訳調節を受け、HuC KO マウスのプルキンエ細胞では KIF3A の発現レベルが低下していた。また、HuC KO マウス由来培養プルキンエ細胞に KIF3A 遺伝子を強制発現させると部分的に軸索変性を是正できることがわかった。逆に、KIF3A、KIF3C に対する siRNA を作成し、野生型マウス由来プルキンエ細胞において強制発現させると軸索変性が誘導された。これらの知見は、HuC が複数の

モータータンパク質の発現量を統合的に調節しているため、HuC が欠失すると軸索輸送を担うそれらの Kinesin タンパク質のレベルが同調的に低下し、結果的に軸索輸送の障害が起こって軸索変性・シナプス脱落に至るといった病態モデルを示唆している。

II. ALS の病態研究

RNA 結合タンパク質 TDP-43 は、家族性 ALS および前頭側頭葉変性症 (FTLD-U) の原因遺伝子の一つと考えられている。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、組織学的・細胞生物学的解析を行った。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が示されたが、同様の封入体が大脳皮質ニューロンにも存在することがわかった。また、同マウスの封入体は SMN タンパク質も含むことから、ALS の組織像と極めて類似することが明らかになった。さらに理化学研究所と共同で動物の行動解析を行った結果、変異型 TDP-43 遺伝子ノックインマウスは運動障害を呈するのみならず、高次脳機能にも異常がみられることがわかり、同マウスは ALS および FTLD-U を含む TDP-43 proteinopathy モデル動物として有用であることが示された。

III. 非侵襲的生体イメージング技術の開発と応用

当研究部の原 央子助教が開発した発光・蛍光レポーター遺伝子 (fLuc) を応用し、生体発光イメージングにより同一固体における経時的・定量的な癌細胞転移の *in vivo* 評価法を開発した。この方法により乳癌および肺非小細胞癌において強発現する ADAM-28 が、vWF を分解することにより癌転移に対して促進的に働くことを明らかにした (Mochizuki S, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2012 : 慶應義塾大病理学と共同研究)。また、GFAP プロモーター/fLuc トランスジェニックマウスを用いて、内耳への Drug Delivery を経時的に可視化し評価するシステムを構築した (Kanzaki S, et al. *PLoS One*. 2012 : 慶應義塾大耳鼻科と共同研究)。

7 テスラ動物用 MRI (実験動物中央研究所に設置) を用いた拡散テンソルトラクトグラフィ (DTI) によりマーモセット脊髄損傷モデルにおける神経線維評価システムを構築した (Konomi T, et al. *Neuroimage*. 2012)。さらに MRI を用いた DTI によりマーモセットの脳発達アトラスを作成し公表した (Hikishima K, et al. *Neuroscience*. 2012)。

IV. 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、エピソームベクターもしくは組み換えセンダイウイルスベクターを用いて患者由来 iPS 細胞の作成を行っている。本年度は Mayo Clinic との共同研究で、前頭側頭葉変性症 (FTLD) 患者の iPS 細胞作成を開始した。

V. ヒト疾患モデルマーマーモセットの開発と応用

実験動物中央研究所が小型霊長類コモン・マーマーモセットの遺伝子改変に成功したことを受け、遺伝子改変による神経変性疾患霊長類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ー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。さらに、本年度は新たに変異型 TDP-43 遺伝子を導入した家族性 ALS モデル霊長類の作成を行い、トランスジェニック動物の取得に成功した。

〔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 6 名 (うち 4 名は血管外科学、神経内科、腎臓・高血圧内科からの再派遣)、研究補助員 2 名、訪問研究員 1 名である。皮膚科、内科、外科をはじめとする学内臨床講座のみならず、慶應義塾大、星薬科大、放射線医学総合研究所、実験動物中央研究所、理化学研究所、Mayo Clinic、Rockefeller 大等の研究機関と積極的に共同研究を行っており、多角的な研究の展開を目指している。特に本年度は、慶應義塾大、ハーバード大と共同で内耳有毛細胞の再生を促す薬剤に関する研究成果を *Neuron* 誌に掲載した。再生医学は多くの臨床分野への応用が可能であるため、本学における臨床・基礎橋渡し研究の発展に貢献していきたいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

1) Matsumoto K, Yokoo T, Matsunari H, Iwai S, Yokote S, Teratani T, Gheisari Y, Tsuji O, Okano H, Utsunomiya Y, Hosoya T, Okano HJ, Nagashima H, Kobayashi E. Xenotransplanted embryonic kidney provides a niche for endogenous mesenchymal stem cell differentiation into erythropoietin-producing tis-

sue. *Stem Cells* 2012; 30(6): 1228-35.

- 2) Mochizuki S, Soejima K, Shimoda M, Abe H, Sasaki A, Okano HJ, Okano H, Okada Y. Effect of ADAM28 on carcinoma cell metastasis by cleavage of von Willebrand factor. *J Natl Cancer Inst* 1012; 104(12): 906-22.
- 3) Imamura M, Okuno H, Tomioka I, Kawamura Y, Lin ZY, Nakajima R, Akamatsu W, Okano HJ, Matsuzaki Y, Sasaki E, Okano H. Derivation of induced pluripotent stem cells by retroviral gene transduction in Mammalian species. *Methods Mol Biol* 2012; 925: 21-48.
- 4) Ince-Dunn G, Okano HJ, Jensen KB, Park WY, Zhong R, Ule J, Mele A, Fak, JJ, Yang C, Zhang C, Yoo J, Okano H, Noebels JL, Darnell RB. Neuronal Elav-like (Hu) proteins regulate RNA splicing and abundance to control glutamate levels and neuronal excitability. *Neuron* 2012; 75(6): 1067-80.
- 5) Matsuda S, Kuwako K, Okano HJ, Tsutsumi S, Aburatani H, Saga Y, Matsuzaki Y, Akaike A, Sugimoto H, Okano H. Sox21 promotes hippocampal adult neurogenesis via the transcriptional repression of the Hes5 gene. *J Neurosci* 2012; 32(36): 12543-57.
- 6) Takagi T, Kimura Y, Shibata S, Saito H, Ishii K, Okano HJ, Toyama Y, Okano H, Tabata Y, Nakamura M. Sustained bFGF-release tubes for peripheral nerve regeneration: comparison with autograft. *Plast Reconstr Surg* 2012; 130(4): 866-76.
- 7) Kuzumaki N, Suzuki A, Narita M, Hosoya T, Nagasawa A, Imai S, Yamamizu K, Yamamizu K, Morita M, Suzuki T, Okada Y, Okano HJ, Yamashita JK, Okano H, Narita M. Multiple analyses of G-protein coupled receptor (GPCR) expression in the development of gefitinib-resistance in transforming non-small-cell lung cancer. *PLoS ONE* 2012; 7(10): e44368.
- 8) Konomi T, Fujiyoshi K, Hikishima K, Komaki Y, Tsuji O, Okano HJ, Toyama Y, Okano H, Nakamura M. Conditions for quantitative evaluation of injured spinal cord by *in vivo* diffusion tensor imaging and tractography: preclinical longitudinal study in common marmosets. *Neuroimage* 2012; 63(4): 1841-53.
- 9) Kanzaki S, Fujioka M, Yasuda A, Shibata S, Nakamura M, Okano HJ, Ogawa K, Okano H. Novel *in vivo* imaging analysis of an inner ear drug delivery system in mice: Comparison of inner ear drug concentrations over time after transtympanic and systemic injections. *PLoS ONE* 2012; 7(12): e48480.
- 10) Hikishima K, Sawada K, Murayama AY, Komaki Y, Kawai K, Sato N, Inoue T, Itoh T, Momoshima S, Iraki

A, Okano HJ, Sasaki E, Okano H. Atlas of the developing brain of the marmoset monkey constructed using magnetic resonance histology. *Neuroscience* 2013; 230: 102-13.

- 11) Mizutani K, Fujioka M, Hosoya M, Bramhall N, Okano HJ, Okano H, Edge ASB. Notch inhibition induces cochlear hair cell regeneration and recovery of hearing after acoustic trauma. *Neuron* 2013; 77(1): 1-12.
- 12) Nishimoto Y, Okano HJ, Imai T, Poole AJ, Suzuki N, Keirstead HS, Okano H. Cellular toxicity induced by the 26-kDa fragment and amyotrophic lateral sclerosis-associated mutant forms of TAR DNA-binding protein 43 in human embryonic stem cell-derived motor neurons. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2013; 1(1): 24-31.
- 13) Imai S, Ikegami D, Shimizu T, Narita M, Niikura K, Furuya M, Kobayashi Y, Miyashita K, Okutsu D, Kato A, Nakamura A, Araki A, Omi K, Nakamura M, Okano HJ, Okano H, Ando T, Takeshima H, Ushijima T, Kuzumaki N, Suzuki T, Narita M. Epigenetic transcriptional activation of monocyte chemotactic protein 3 contributes to long-lasting neuropathic pain. *Brain* 2013; 136(Pt.3): 828-43.

III. 学会発表

- 1) 岡野ジェイムス洋尚, 角元恭子¹⁾, 吉田 哲¹⁾, ロバート・ダーネル (ロックフェラー大), 岡野栄之¹⁾ (慶大). 小脳プルキンエ細胞におけるHuCの機能. 第35回日本神経科学大会. 名古屋, 9月.
- 2) 井上 賢¹⁾, 原 晃一¹⁾, 正島啓吾¹⁾, 小牧裕司¹⁾, 伊藤豊志雄 (実験動物中央研究所), 岩田祐士 (鳥津製作所), 塚田秀夫 (浜松ホトニクス), 岡野ジェイムス洋尚, 吉田一成¹⁾, 岡野栄之¹⁾ (慶大). マーモセットのMCAOモデルの作成と評価方法. 第35回日本神経科学大会. 名古屋, 9月.
- 3) 正島啓吾¹⁾, 澤田和彦 (つくば国際大), 村山綾子¹⁾, 小牧裕司¹⁾, 川井健司²⁾, 佐藤菜名子²⁾, 井上貴史²⁾, 伊藤豊志雄²⁾, 百島祐貴¹⁾, 岡野ジェイムス洋尚, 佐々木えりか²⁾ (実験動物中央研究所), 岡野栄之¹⁾ (慶大). 高分解能MRIによるマーモセット発達脳の画像解析. 第35回日本神経科学大会. 名古屋, 9月.
- 4) 澤田和彦 (つくば国際大), 正島啓吾¹⁾, 岡野ジェイムス洋尚, 佐々木えりか (実験動物中央研究所), 岡野栄之¹⁾ (慶大). 高分解能MRIによるマーモセット大脳の脳溝形成の解析. 第35回日本神経科学大会. 名古屋, 9月.
- 5) 岡野ジェイムス洋尚. 幹細胞および先進的モデル動物を用いた再生研究. ナノメディスンフォーラム. 東京, 10月.

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
講師: 白石 貢一 高分子化学, 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・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. 頭蓋内における雑音変調駆動による音場分布の均一化

ヒト頭蓋内部への超音波照射は超音波振動子の近距離における不均一さから、頭蓋内部において音響分布の不均一さを誘起する。すなわち、音響強度の強い部位では脳出血の危険性が高くなり、弱い部位では血栓溶解効果が低くなる。この音響強度の不均一性を雑音変調法の導入により解消した。この際、ユニフォーミティインデックスという新たな基準を導入し評価を行った。

3. 超音波血栓溶解効果の2D評価法の開発

超音波血栓溶解療法は超音波照射により効果的に血栓を溶解させる必要がある。そのためには超音波照射による血栓溶解効果を精密に評価するシステムを確立し、超音波と血栓溶解効果との関係をはかる必要がある。血栓の吸光度マッピングから超音波照射による溶解効果を評価する新たなシステムを確立した。本システムにおいて、1MHzの超音波照射とt-PAとの組み合わせにより血栓溶解作用を増強することができることが明らかとなった。

4. 超音波生体内音響作用の研究

既に腫瘍組織への超音波照射による一酸化窒素(NO)産生をNO電極を用いることで実時間測定することに成功している。腫瘍組織への超音波照射によりによるNO産生と腫瘍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

ドラッグキャリアーに用いる生体親和性の高いポリエチレングリコール (PEG) に対する免疫現象である ABC 現象について高分子ミセルに関して検討を行った。この ABC 現象においては PEG に対する抗体産生により 2 回目に投与されるキャリアーのターゲティング性能が顕著に低くなるが、高分子ミセルキャリアーでは起きない場合があることがわかった。特に、高分子ミセル MRI 造影剤においては、1 回目の投与により PEG に対する抗体を全く産生しないことが明らかとなった。また、同じ PEG を有する PEG-リポソームと高分子ミセルとの同時投与により、PEG-リポソームが選択的に血中から排除されていることが明らかとなった。この ABC 現象の主要因として従来考えられてきた PEG 主鎖に対する抗体は、PEG 主鎖に結合する抗体ではないことが新たな知見として得られた。すなわち、この産生される PEG に対する抗体とは PEG が疎水部を有する際に産生され、産生された抗体は PEG と疎水部との境界に結合する抗体であり、それが本免疫現象の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の大きさ、特に疎水性内核の大きさと構造、さらに内包された薬物分布についての情報はこれまで得られてこなかった。この高分子ミセル内核の極微小領域の精密構造解析を行い、生体内のターゲティングとの相関をとることを目的に放射光 (SPring8) を用いた散乱測定により構造解析を行った。この結果、高分子ミセルの疎水性内核は、内核を形成する疎水性基のわずかな相違により劇的に構造を変化させることが明らかとなった。この構造解析による高分子ミセル構造と生体中の安定性との関係が示唆された。

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. 高分子ミセル MRI 造影剤

脳梗塞診断のための高分子ミセル MRI 造影剤を作製した。既に、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。

2. 高分子 MRI 造影剤

脳梗塞におけるより速い脳組織への浸透と造影による明瞭な画像解析を達成するために、新たな高分子キャリアーとしてポリグルタミン酸の合成を行った。これまで達成した高分子ミセル MRI 造影剤と比較して、分子量が小さく、かつ造影可能な適切な大きさの分子量を有するポリグルタミン酸を数種合成した。今後は、合成されたポリグルタミン酸を用いた MRI 造影剤の作製を行い、分子量による脳組織への透過性を評価していく。

IV. 研究室配属

1 名の研究室配属では、脳梗塞を診断用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高速マッピングシステムを開発し、その *in vitro* 評価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、超音波振動子の不均一性を均一化する雑音変動駆動法を導入するなど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ものであったと考える。

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、特に産生される抗体の本質に解明が及んだことは大きな波及効果であった。

また、高分子ミセル内核物性の放射光を用いた解析は、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。さらにその方向性を決めるために、脳梗塞診断に向けた新たなキャリアーシステムの開発を開始した。

教育面では、数少ないながら3年生1名に6週間の研究室配属で、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。6週間の研究室配属では短いながらも高分子合成を体験し、実験の失敗と成功を繰り返すことによって研究を行う際に何が重要かを学んでもらった。医療技術が新たに創造・構築される基礎研究の段階を経験することは、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。3年生ということもあり、基礎的な化学の知識を有していたため、実験では何が起きているかを理解することはできていたと感じるが、最新の化学合成や分析装置の取り扱いについての技術体得のためには時間を要した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Koide H¹, Asai T¹, Kato H¹, Ando H¹, Shiraishi K, Yokoyama M, Oku N¹(¹Shizuoka Univ). Size-dependent induction of accelerated blood clearance phenomenon by repeated injections of polymeric micelles. *Int J Pharm* 2012; 432(1-2): 75-9.
- 2) Sanada Y¹, Akiba I¹, Hashida S¹, Sakurai K¹(¹Kitakyushu Univ), Shiraishi K, Yokoyama M, Yagi N (JASRI), Shinohara Y², Amemiya Y²(²Tokyo Univ). Composition dependence of the micellar architecture made from poly (ethylene glycol)-block-poly (partially benzyl-esterified aspartic acid). *J Phys Chem B* 2012; 116(28): 8241-50.
- 3) Shimizu J, Endoh R, Fukuda T, Inagaki T, Hano H, Asami R¹, Kawabata K¹(¹Hitachi), Yokoyama M, Furuhashi H. Safety evaluation of superheated perfluorocarbon nanodroplets for novel phase change type neurological therapeutic agents. *Perspectives in Medicine* 2012; 1(1-12): 25-9.
- 4) Shimizu J, Fukuda T, Abe T, Ogihara M¹, Kubota J¹, Sasaki A¹(¹Hitachi Medical), Azuma T (Hitachi), Sasaki K (Tokyo Univ of Agriculture), Shimizu K (Okayama Univ), Oishi T (Kyoto Univ), Umemiya S (Tohoku Univ), Furuhashi H. Ultrasound safety with midfrequency transcranial sonothrombolysis: preliminary study on normal macaca monkey brain. *Ultrasound Med Biol* 2012; 38(6): 1040-50.
- 5) Shiraishi K, Hamano M¹, Kawano K¹, Maitani Y¹(¹Hoshi Univ), Aoshi T², Ishii JK²(²NIBIO). Hydrophobic blocks of PEG-conjugates play a significant role in the accelerated blood clearance (ABC) phenomenon. *J Control Release* 2013; 165(3): 183-90.
- 6) Koganei H¹, Ueno M¹, Tachikawa S¹, Tasaki L¹, Ban HS¹, Suzuki M¹, Shiraishi K, Kawano K², Yokoyama M, Maitani Y²(²Hoshi Univ), Ono K¹, Nakamura H¹(¹Gakushuin Univ). Development of high boron content liposomes and their promising antitumor effect for neutron capture therapy of cancers. *Bioconjug Chem* 2013; 24(1): 124-32.
- 7) 真田雄介¹, 秋葉 勇¹, 橋田智史¹(¹北九州市立大), 白石貢一, 横山昌幸, 八木直人 (高輝度光科学研究センター), 篠原裕也², 雨宮慶幸², 櫻井和朗²(²東大). SAXSとFFF-MLASを組み合わせた高分子ミセルのキャラクタリゼーション. *高分子論文集* 2012; 69(7): 346-57.

II. 総 説

- 1) 青木裕之, 横山昌幸. DDS研究のための最新機器 (No.8) 超音響イメージング装置. *Drug Delivery Syst* 2012; 27(3): 213-7.

III. 学会発表

- 1) 齋藤 理, 古幡 博. 定在波抑制のための雑音位相変調方式について. 日本超音波医学会第85回学術集会. 東京, 5月.
- 2) Saito O, Shimizu J, Furuhashi H. Standing wave suppression in a human skull by randomly modulated ultrasound. 17th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, Venice, May.
- 3) 白石貢一, 浜野幹子¹, 川野久美¹, 米谷芳枝¹(¹星薬科大), 横山昌幸. 高分子ミセル MRI 造影剤のPEGに対する免疫現象. 日本分子イメージング学会第7回学会総会・学術集会. 浜松, 5月.

- 4) 白石貢一, 真田雄介¹⁾, 櫻井和朗¹⁾, (¹北九州市立大), 横山昌幸. 高分子ミセル構造解析・特性により明らかにされるブロックコポリマー組成が高分子ミセル表面 PEG 密度へ与える影響. 第 61 回高分子学会年次大会. 横浜, 5 月.
- 5) 白石貢一, 浜野幹子¹⁾, 川野久美¹⁾, 米谷芳枝¹⁾ (¹星薬科大), 青枝大貴²⁾, 石井 健²⁾(²医薬基盤研), 横山昌幸. ABC 現象を担う IgM 抗体と PEG の認識領域の検証. 第 28 回日本 DDS 学会学術集会. 札幌, 7 月.
- 6) 白石貢一, 浜野幹子¹⁾, 川野久美¹⁾, 米谷芳枝¹⁾ (¹星薬科大), 青枝大貴²⁾, 石井 健²⁾(²医薬基盤研), 横山昌幸. 粒子径依存的な ABC 現象解明に向けた光内核架橋可能な高分子ミセルの作製. 第 28 回日本 DDS 学会学術集会. 札幌, 7 月.
- 7) 白石貢一, 川野久美¹⁾, 米谷芳枝¹⁾(¹星薬科大), 真田雄介²⁾, 櫻井和朗²⁾(²北九州市立大), 青枝大貴³⁾, 石井 健³⁾(³医薬基盤研), 横山昌幸. ABC 現象における PEG IgM 抗体とキャリア設計における PEG の重要性. 第 12 回遺伝子デリバリー研究会夏季セミナー. 北九州, 7 月.
- 8) 横山昌幸, 白石貢一, 川野久美¹⁾, 米谷芳枝¹⁾(¹星薬科大), 遊佐真一²⁾(²兵庫県立大). 光架橋高分子ミセルの DDS 研究における意義. 第 12 回遺伝子デリバリー研究会夏季セミナー. 北九州, 7 月.
- 9) Shiraiishi K, Ma H¹⁾, Kawano K¹⁾, Maitani Y¹⁾ (¹Hoshi Univ), Aoshi T²⁾, Ishii K²⁾(²NIBIO), Yokoyama M. PEG-related nanocarriers, potential as diagnostic agent and its immune response. World Molecular Imaging Congress 2012. Dublin, Sept.
- 10) 白石貢一, 川野久美¹⁾, 米谷芳枝¹⁾(¹星薬科大), 真田雄介²⁾, 櫻井和朗²⁾(²北九州市立大), 青枝大貴³⁾, 石井 健³⁾(³医薬基盤研), 横山昌幸. 高分子ミセルの構造制御と PEG を介する免疫現象の誘導と認識との関係. 第 61 回高分子討論会. 名古屋, 9 月.
- 11) 白石貢一, 中井啓太¹⁾, 遊佐真一¹⁾(¹兵庫県立大), 横山昌幸. Preparation of photo cross-linkable polymeric micelles for elucidation of size dependent PEG-related immune response. 第 61 回高分子討論会. 名古屋, 9 月.
- 12) 齋藤 理, 古幡 博. ランダム変調駆動による超音波ビーム均一化の評価. 第 15 回日本栓子検出と治療学会. 大阪, 10 月.
- 13) 齋藤 理, 古幡 博. 超音波振動子のランダム変調駆動による定在波抑制. 第 15 回日本栓子検出と治療学会. 大阪, 10 月.
- 14) 王 作軍, 古幡 博. 超音波パラメーターと血栓溶解増強効果の関係に関する実験的研究. 第 15 回日本栓子検出と治療学会. 大阪, 10 月.
- 15) 横山昌幸, 白石貢一, 川野久美¹⁾, 米谷芳枝¹⁾(¹星薬科大), 青枝大貴²⁾, 石井 健²⁾(²医薬基盤研). PEG を有するキャリアにより産生される抗 PEG IgM 抗体の認識領域. 日本バイオマテリアル学会大会シンポジウム 2012. 仙台, 11 月.
- 16) 白石貢一, 横山昌幸, 中井啓太¹⁾, 遊佐真一¹⁾(¹兵庫県立大). PEG に対する免疫現象である ABC 現象の解明に向けた光内核架橋高分子ミセルの作製. 日本バイオマテリアル学会大会シンポジウム 2012. 仙台, 11 月.
- 17) Yokoyama M, Shiraiishi K. Polymeric micelle carriers for theranostics of various diseases. 2012 International Conference of the Korean Society of Pharmaceutical Sciences and Technology. Pohang, Dec.
- 18) Yokoyama M, Shiraiishi K. Chemistry and targeting therapeutics. Chemistry Seminar in Pohang University of Science and Technology. Gwangju, Nov.

IV. 著 書

- 1) 古幡 博. 【治療可能時間の延長に挑む】超音波併用血栓溶解療法の原理と未来. 脳と循環 2012; 17(2): 141-5.

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ことを目的としている。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，現在論文を投稿している。

II. SS-MIX 標準ストレージを活用した研究

スタチン類の有害事象に関する研究には数年の歳月を要した。薬剤疫学研究実践の効率化のためのSS-MIX（Standardized Structured Medical record Information eXchange）を用いた研究推進のための検討会（日本薬剤疫学会，日本臨床薬理学会，日本医療情報学会，日本臨床試験研究会，日本製薬団体連合会，米国研究製薬工業協会，欧州製薬団体連合会）を立ち上げ，提言をまとめ公表した。（<http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/SSMIX-20121116up.pdf>）

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，現在論文を投稿している。

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。

今年度は，研究室配属の学生3名を受け入れ，臨床試験及びEBMの教育を行った。

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。

2012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) Yokoyama K, Nakashima A, Urashima M, Suga H, Mimura T, Kimura Y (Shin Kashiwa Clinic), Kanazawa Y, Yokota T, Sakamoto M, Ishizawa S, Nishimura R, Kurata H, Tanno Y, Tojo K, Kageyama S, Ohkido I, Utsunomiya K, Hosoya T. Interactions between serum vitamin D levels and vitamin D receptor gene FokI polymorphisms for renal function in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2012; 7(12) : e51171.
- 2) Kawamori R (Juntendo University), Kaku K (Kawasaki Medical School), Hanafusa T (Osaka Medical College), Kashiwabara D (Dainippon Sumitomo Pharma), Kageyama S, Hotta N (Chubu Rosai Hospital). Efficacy and safety of repaglinide vs nateglinide for treatment of Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2012; 3(3) : 302-8.
- 3) 渡邊裕司¹⁾, 景山 茂, 楠岡英雄(大阪医療センター), 藤原康弘^{2,3)}, 小野俊介(東大), 斉藤和幸⁴⁾, 中村秀文(国立成育医療研究センター), 山本晴子(国立循環器病研究センター), 笠井宏委(京大), 川島弓枝(滋賀医大), 米盛 勸²⁾(国立がんセンター), 山本 学(日本医師会治験促進センター), 栗原千絵子(放射線医学総合研究所), 中島唯善⁵⁾, 青木 寛⁵⁾(日本製薬工業協会), 可知茂男¹⁾, 鈴木千恵子¹⁾(¹浜松医大), 中山智紀³⁾(³厚労省), 近藤恵美子⁴⁾, 星 順子⁴⁾(⁴医薬品医療機器総合機構). 治験と臨床研究の新しい潮流 国内動向医師主導治験の現状と課題. *臨評価* 2012; 40(1) : 5-18.
- 4) 栗原千絵子(放射線医学総合研究所), 景山 茂. 「共同IRB」をめぐる日米欧州アジアの状況. *臨評価* 2013; 40(2) : 419-34.

II. 総 説

- 1) 景山 茂. 【配合剤の現状と展望】配合剤の歴史的経緯と日米欧の状況. *カレントセラピー* 2012; 30(12) : 8-11.
- 2) 景山 茂. 【群雄割拠の降圧薬 - beyond blood pressure effect は真か嘘か】オープン試験の信頼性を保証

するための方策. *Circulation* 2012; 2(11) : 87-90.

III. 学会発表

- 1) 瀧謙太郎, 西村理明, 横田太持, 辻野大介助, 比企能人, 石澤 将, 金澤 康, 宮下 弓, 森本 彩, 五十子大雅, 細谷 工, 坂本昌也, 井坂 剛, 荏原 太, 坂本敬子, 根本昌実, 三浦順子, 蔵田英明, 東條克能, 石井賢治, 横田邦信, 前田俊彦, 景山 茂, 宮本幸夫, 田嶋尚子, 宇都宮一典. 高血圧合併2型糖尿病患者におけるアンギオテンシンII受容体拮抗薬投与による2D/3D頸部超音波を用いた動脈硬化進展抑制効果の検討. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5月. [糖尿病 2012; 55(Suppl.1) : S-359]
- 2) 庵谷勝久(大日本住友製薬), 河盛隆造(順天堂大), 加来浩平(川崎医大), 花房俊明(大阪医大), 景山 茂, 堀田 豊(中部ろうさい病院). 速効型インスリン分泌促進剤シュアポスト錠のビッグナイド系薬剤併用における有用性の検討. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5月. [糖尿病 2012; 5(Suppl.1) : S-364]
- 3) 及川達也(大日本住友製薬), 河盛隆造(順天堂大), 加来浩平(川崎医大), 花房俊明(大阪医大), 景山 茂, 堀田 饒(中部ろうさい病院). 速効型インスリン分泌促進剤シュアポスト錠のチアゾリジン系薬剤併用における有用性の検討. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5月. [糖尿病 2012; 55(Suppl.1) : S-364]
- 4) 秋山典子¹⁾, 柏木厚典(滋賀医大), 門倉 健¹⁾, 宇津野睦¹⁾, 数田健一¹⁾, 吉田 哲¹⁾, 長瀬逸郎¹⁾(¹アステラス製薬), 景山 茂. 新規SGLT2選択的阻害薬イブラグリフロジンの2型糖尿病患者における尿中グルコース排泄量及び血糖日内変動の検討. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5月. [糖尿病 2012; 55(Suppl.1) : S-365]
- 5) Kageyama S, Kitamura M, Kokan A (Eli Lilly Japan), Kubota K (University of Tokyo), Kurata H, Matsui K (CMIC), Ooba N, Orii T (NTT Medical Center), Sato T, Shimodozono Y, Shina E, Yaju Y, Yamaguchi T, Yoshida H. Comparative safety of statins in Japanese patients: a short-term prospective case-cohort study. 28th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management. Barcelona, Aug. [Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012; 21(Suppl.3) : 270]
- 6) 景山 茂. (シンポジウム13: 日本高血圧学会/日本臨床薬理学会共催シンポジウム) The lower, the better は本当に正しいのか? 降圧目標値は本当に達成可能なのか? 第33回日本臨床薬理学会学術総会. 宜野湾, 11月. [臨床薬理 2012; 43(Suppl.) : S163]

7) Kageyama S. (BPS/JSCPT Joint Symposium1)
How should be regulations on investigator-initiated
clinical trials? 第33回日本臨床薬理学会学術総会.
宜野湾, 11月.

8) 大場延浩¹⁾, 折井孝男 (NTT 東日本関東病院), 景
山 茂, 北村正樹, 久保田潔¹⁾, 蔵田英明, 古閑 晃
(日本イーライリリー), 佐藤嗣道¹⁾(¹東大), 椎名恵
美子 (DRSU Japan), 下堂蘭権洋 (鹿児島大), 松井
研一 (シミック), 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) スタチン
間のイベント発生率比の推定. 日本薬剤疫学会第18
回学術総会. 東京, 11月. [日薬剤疫会抄集 2012:18
回:41-2]

V. その他

- 1) 景山 茂. II. 分担研究報告書 1. 医師主導治験
制度に関する研究. 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: 医師主導治験の運用に関する研究: 平成23年度
総括・分担研究報告書 2012:17-21.
- 2) 景山 茂. 【あなたも名医! 高血圧, 再整理 がっ
ちり押さえたい最新の診療方法】(第3章) 高血圧の
外来での薬物治療はどうする? 主な降圧薬の特徴と
使用法 α 遮断薬. jmed mook 2012:20:82-4.
- 3) 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¹⁾, 津谷喜一郎¹⁾(¹東大),
西 利道 (大原薬品工業), 前田 玲 (米国製薬研究
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 Requirements と
日本における市販後の研究に関する比較と提言 米国
と日本の市販後研究の比較と日本の安全性監視計画へ
の提言に関するタクスフォースからの最終報告. 薬剤
疫 2012:17(1):55-66.
- 4) 景山 茂. グローバル臨床試験の実施と課題 代謝
性疾患について 糖尿病を中心に. 臨評価 2012:
40(1):144-9.
- 5) 景山 茂. 臨床研究のための生物統計の基礎 (第1
回). 日臨内科医会誌 2013:27(5):646-8.

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) 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)
- 4) アトピー性疾患発症抑制試験
- 5) 喘息発症予防試験
- 6) ステロイド吸入未使用患者喘息発作予防試験
- 7) 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24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10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2012開催
3. グローバル・ヘルス
- 1) 教育実習(1年生)
- 2) 選択実習(6年生)
- 3) プライマリ・ケア実習(1年生~5年生)

「点検・評価」

平成24年度は分子疫学研究室が発足して4年目の年であった。平成25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。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, Murakami M, Noya M, Takahashi D, Urashima M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am J Clin Nutr* 2013; 97(5): 1004-13. Epub 2013 Mar 13.
- 2) Tsutsumi Y, Sanui M, Shimojima A, Ishioka H, Urashima M. A cross-sectional study of the association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and predicted operative mortality of patients with cardiovascular disease. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2012; 58(5): 327-32.
- 3) Yokoyama K, Nakashima A, Urashima M, Suga H, Mimura T, Kimura Y, Kanazawa Y, Yokota T, Sakamoto M, Ishizawa S, Nishimura R, Kurata H, Tanno Y, Tojo K, Kageyama S, Ohkido I, Utsunomiya K, Hosoya T. Interactions between serum vitamin D levels and vitamin D receptor gene FokI polymorphisms for renal function in patients with type 2 diabetes. *PLoS ONE* 2012; 7(12): e51171.
- 4) Suda T, Hama T, Kondo S, Yuza Y, Yoshikawa M, Urashima M, Kato T, Moriyama H. Copy number amplification of the PIK3CA gene is associated with poor prognosis in non-lymph node metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2012; 12: 416.
- 5) Yokoyama K, Ohkido I, Ishida M, Hashimoto H, Urae J, Sekino H, Kimura Y, Shimada H, Urashima M, Hosoya T. Cinacalcet for hemodialyzed patients with or without a high PTH level to control serum calcium and phosphorus: ECO (evaluation of cinacalcet HCl outcome) study. *Clin Nephrol* 2012; 78(2): 87-92.
- 6) Yokoyama K, Ohkido I, Iwamoto T, Ishida M, Urashima M, Hosoya T. Decrease of serum sphingosine-1-phosphate levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism treated with cinacalcet. *Clin Nephrol* 2012; 78(1): 85-6.
- 7) 野矢三樹, タメーズ・セリーナ¹⁾, 土黒一郎¹⁾(¹ケムジェネシス), 浦島充佳. ビタミンD₃新規誘導体の *in vitro*, *in vivo*における抗腫瘍効果の研究. 慈恵医大誌 2012; 127(6): 259-73.

II. 総説

- 1) 鈴木正彦, 野矢三樹, 吉岡雅之, 橋本昌也, 村上舞子, 川崎敬一, 浦島充佳. 血清25-水酸化ビタミンD濃度, ビタミンD受容体遺伝子多型およびパーキンソン病の重症度の関連 (Serum 25-hydroxyvitamin D, vitamin D receptor gene polymorphisms, and severity of Parkinson's disease) (英語). *臨神経* 2012; 52(12): 1586.
- 2) 浦島充佳. 診療ガイドラインの社会的意義と問題点 世界のガイドラインと日本のガイドライン 今後の方向性を踏まえて. *日内会誌* 2013; 102(Suppl.): 119-20.
- 3) 浦島充佳. ビタミンDに関する臨床研究. *ビタミン* 2012; 86(12): 697-8.
- 4) 浦島充佳. 病原性大腸菌: O104 実地疫学調査. *外来小児* 2012; 15(3): 393-9.
- 5) 大口尚基, 辻村 晃, 秋野裕信, 北川育秀, 瀬川直樹, 玉田 聡, 辻 秀憲, 中川雅之, 渡部明彦, 浦島充佳, 東 治人, 植村天受, 奥山明彦, 勝岡洋治, 布施秀樹, 松田公志, 野々村祝夫, 仲谷達也, 並木幹夫, 横山 修, 大阪・北陸 male LUTS 研究会. イミダフェナシンは高血圧の有無にかかわらずOABを伴う前立腺肥大症患者の夜間頻尿を改善する Good Night Study 層別解析. *日排尿機能会誌* 2012; 23(1): 104.

- 6) 坂下雅文, 岡野光博, 吉川 衛, 平川勝洋, 池田浩己, 春名眞一, 氷見徹夫, 池田勝久, 石戸谷淳一, 河田 了, 飯野ゆき子, 川内秀之, 浦島充佳, 藤枝重治. 全国12施設(3014例)の副鼻腔手術から解析した好酸球性副鼻腔炎の術前診断. 日鼻科会誌 2012; 51(1): 40.
- 7) 浦島充佳. 臨床疫学インテンシブコース 臨床研究における基礎的事項の確認二重盲検ランダム化プラセボ比較試験. 日小児会誌 2013; 117(2): 238.

IV. 著 書

- 1) 浦島充佳. パンデミックを阻止せよ!: 感染症危機に備える10のケーススタディ. 京都: 化学同人, 2012.
- 2) 財団法人日本再建イニシアティブ. 日本最悪のシナリオ 9つの死角. 東京: 新潮社, 2013.

臨床疫学研究室

室長・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, 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. 多施設共同・在宅高齢者コホート構築と在宅死に関する研究: EMPOWER-JAPAN study (Elderly Mortality Patients Observed Within the Existing Residence)

在宅医療は, わが国において特徴的なシステムである。高齢化社会を迎えるにあたって在宅での終末期の重要性は叫ばれているにも関わらず, 在宅高齢者の経過や予後は明らかでない。そこで本研究では, 東京, 神奈川, 埼玉の10以上の教育診療所における新規に在宅医療を導入された高齢者を対象にコホートを構築し, 前向きに4年間観察することによって, 在宅死の発生率とそれに関わる因子を明らかにすることを目的とし, 2013年2月より開始された。

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

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する。現在ほぼデータ収集が終了し解析を開始している。

3. 認知症終末期医療における胃ろうと人工呼吸器の認知度と意向についての質問紙調査：非医療従事者と医療従事者との比較調査

認知症終末期医療における胃ろうと人工呼吸器(以下、呼吸器)の認識および意向について、非医療従事者と医療従事者間の比較検討を行った。自記式質問票を用いた横断研究。胃ろうと呼吸器について、①認知率(非医療従事者対象)、②各医療行為が延命治療かどうかの認識、③認知症高齢者のシナリオを提示し、判断対象が自分・家族・患者であった場合に各医療行為を実施するかどうかの意向(5段階)、④③において「無駄な延命治療はしない」という事前指示があった場合の各医療行為実施についての意向を調査した。

4. 健康診断における生活習慣病病名告知の心理的影響について

健康診断にて生活習慣病の病名を告知した場合に患者が受ける心理的影響は明らかでない。そこで今回の研究は健康診断を受け病名告知をされた場合、受診者の心理面でどのような影響を及ぼしているのかを明らかにするため、自記式質問票を用いて調査を行った。

〔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4/23～6/25

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 χ^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」全8回(計24時間)

(3) 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

①EBM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

①2012/5/19-20 平成24年度生第1回ワークショップ

②2012/6/3 平成22年度生第5回ワークショップ(研究発表会)

③2012/9/16 平成23年度生第4回ワークショップ(中間研究発表会)

④2012/10/6-7 平成24年度生第2回ワークショップ(研究プロトコル作成ワークショップとアンケート作成セミナー)

⑤2013/2/9-10 平成24年度生第3回ワークショップ(リサーチクエスチョンと質的研究セミナー)

2. 研究

「多施設共同・在宅高齢者コホート構築と在宅死に関する研究：EMPOWER-JAPAN study (Elderly Mortality Patients Observed Within the Existing Residence)」は、学内倫理委員会の承認を得て、2013年2月よりコホートの新規登録が開始された。「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」「認知症終末期医療における胃ろうと人工呼吸器の認知度と意向についての質問紙調査：非医療従事者と医療従事者との比較調査」「健康診断における生活習慣病病名告知の心理的影響について」「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についての横断研究」は、データ収集が終了し、論文作成中である。「がんと診断された犬・猫の飼い主の心理状態」「患者-医師関係深度スケール Patient-Doctor Depth-of-Relationship Scale の日本語版作成と信頼性・妥当性検証、ならびに家庭医の経験年数によるスケールの差異に関する検証」については、研究計画書を作成し実施準備中である。

3. 研究課題

1) 多施設共同・在宅高齢者コホート構築と在宅死に関する研究：EMPOWER-JAPAN study (Elderly Mortality Patients Observed Within the Existing Residence)

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) 認知症終末期医療における胃ろうと人工呼吸器の認知度と意向についての質問紙調査：非医療従事者と医療従事者との比較調査

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についての横断研究

6) がんと診断された犬・猫の飼い主の心理状態

7) 患者-医師関係深度スケール Patient-Doctor Depth-of-Relationship Scale の日本語版作成と信頼性・妥当性検証、ならびに家庭医の経験年数によるスケールの差異に関する検証

研究業績

I. 原著論文

1) Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsu-

nomiya Y, Miyazaki Y, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furusu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Katafuchi R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y; Study Group Special IgA Nephropathy. A histologic classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis: emphasis on end-stage renal disease. *J Nephrol* 2013; 26(2): 350-7.

2) Terawaki H, Nakayama M, Miyazawa E, Murata Y, Nakayama K, Matsushima M, Miyazaki M, Sato H, Sato M, Sato T, Taguma Y, Ito S. Effect of allopurinol on cardiovascular incidence among hypertensive nephropathy patients: the Gonryo study. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17(4): 549-53. Epub 2012 Nov 29.

3) Sekiyama H, Nagoshi T, Komukai K, Matsushima M, Katoh D, Ogawa K, Minai K, Ogawa T, Yoshimura M. Transient decrease in serum potassium level during ischemic attack of acute coronary syndrome: paradoxical contribution of plasma glucose level and glycohemoglobin. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 4.

4) Yokobayashi K, Matsushima M, Fujinuma Y, Tazuma S. Retrospective cohort study of the incidence and risk of fever in elderly people living at home: A pragmatic aspect of home medical management in Japan. *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13(4): 887-93. Epub 2013 Jan 7.

5) Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Matsushima M, Saeki C, Tajiri H. The Glasgow Prognostic Score, an inflammation based prognostic score, predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2013; 13: 52.

6) Sakai T, Shikishima K, Matsushima M, Tsuneoka H. Genetic polymorphisms associated with endothelial function in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Mol Vis* 2013; 19: 213-9.

7) Kurosawa S, Matsushima M, Fujinuma Y, Hayashi D, Noro I, Kanaya T, Watanabe T, Tominaga T, Nagata T, Kawasaki A, Hosoya T, Yanagisawa H. Two principal components, coping and independence, comprise patient enablement in Japan: cross sectional study in Tohoku area. *Tohoku J Exp Med* 2012; 227(2): 97-104.

8) Watanabe K, Tani Y, Kimura H, Tanaka K, Hayashi Y, Asahi K, Sato K, Sato M, Matsushima M, Nakayama M, Watanabe T. Clinical outcomes of Japanese MPO-ANCA-related nephritis: significance of initial renal death for survival. *Intern Med* 2012; 51(15): 1969-76.

9) Hirano K, Kawamura T, Tsuboi N, Okonogi H, Miyazaki Y, Ikeda M, Matsushima M, Hanaoka K, Ogura M, Utsunomiya Y, Hosoya T. The predictive value of attenuated proteinuria at 1 year after steroid therapy for renal survival in patients with IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol 2013; 17(4): 555-62. Epub 2012 Dec 6.

10) 坂戸慶一郎, 松島雅人, 川崎彩子, 横田祐介, 岩上真吾, 佐藤裕美, 田中 忍, 平塚祐介, 竹内一仁. 地域病院における経皮内視鏡的胃瘻造設術 (PEG) の長期生命予後 後ろ向きコホート研究. 日プライマリケア連会誌 2012; 35(2): 104-8.

II. 総 説

1) 松島雅人. VIII. 家庭医の教育・研究 2. 家庭医療学研究. 藤沼康樹 (医療福祉生協連家庭医療学開発センター) 編. 新・総合診療医学: 家庭医療学編. 東京: カイ書林, 2012. p.325-7.

III. 学会発表

- 1) 富永智一, 松島雅人. 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. 第128回成医会総会. 東京, 10月.
- 2) 川崎彩子, 松島雅人, 三浦靖彦¹⁾, 野村幸史¹⁾ (1 野村病院). 認知症終末期医療における胃ろうと人工呼吸器の認知度と意向調査. 第2回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 札幌, 9月.
- 3) 永田拓也, 松島雅人. プライマリ・ケア外来での喫煙状況調査-喫煙関連慢性疾患患者と主治医間の認識の差に関する断面調査-. 第2回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 札幌, 9月.
- 4) 富永智一, 松島雅人, 藤沼康樹 (医療福祉生協連家庭医療学開発センター). 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. 第2回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 札幌, 9月.
- 5) 渡邊隆将, 松島雅人, 藤沼康樹 (医療福祉生協連家庭医療学開発センター). Chronic Care Modelに基づく慢性疾患ケアのシステム評価. 第2回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 札幌, 9月.

実験動物研究施設

教授: 嘉藤 洋陸 寄生虫感染と衛生動物学
(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. *Phodopus* ハムスターにおける新規自然発症胃癌動物モデルの樹立

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、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、解析を実施した。胃がん研究に動物モデルが求められているが、動物の自然発症胃がんは少なく、動物モデルには薬物誘発モデル、遺伝子改変モデルが用いられているのが現状である。我々が育成し、平成23年5月に近交51世代目を得ている *Phodopus campbelli* 近交系 PMI の個体で、高分化型腺癌と診断された胃癌の発症を確認した。PMI 系統およびそのコアイソジェニック系統 PMI-W2 系統の剖検調査 (平均 283.2 日齢) では、71 例中 68 例 (95.77%) に胃内に異常な構造物を認めた。PMI とほとんど別起源の近交系 TAK 系統の剖検調査 (平均 259.1 日齢) では、28 例の全個体において胃内の異常構造物は認められなかった。このハムスター系統は本学施設で系統維持されており、自然発症のヒト胃がんモデルとしての活用が望まれる。

II. 犬フィラリアの生活環における環境応答性メカニズムの解析

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「乗り越え (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・ヴェレブランド様因子 (*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。

「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 24 年度の実験動物研究施設利用登録者は、臨床系 17 講座および基礎系 23 講座とその他部門からあわせて 179 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 24 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。また、施設長として新たに嘉糠洋陸 (熱帯医学講座) が兼任となり、高性能小動物イメージング機器の使用環境整備等に着手した。平成 24 年 10 月の和田あづみ講師逝去後も、施設教職員一丸となった業務遂行により滞りなく施設運営を進めるに至った。

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。学部教育について、医学生が研究室配属や選択実習において動物実験に関わる機会が増えていることから、今後施設教員が何らかの形で医学科カリキュラムに参加することが望まれる。

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、動物実験委員長の下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。

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. 放射線耐性生物における耐性機構の解析

放射線などの極限状態に耐性であることが知られているクマムシは、緩歩動物門に属する体長1ミリにも満たない微小な動物で、8本の足でゆっくりと歩く様子が熊を連想させることから日本語でクマムシ、英語では water bear という名前が付けられている。その生存域は広く、深海から陸上までさまざまな環境に生息している。我々は、クマムシの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、クマムシを回収して性状を調べた。活性汚泥から回収されたクマムシを18S-rDNAのDNA塩基配列および形態から同定したところ、すべて同一種で、和名ゲスイクマムシであった。クマムシの中でもオニクマムシやチョウメイムシは、乾燥すると肢をちぢめて干からびて樽と呼ばれる状態になるが、活性汚泥から回収されたゲスイクマムシは樽様の形態になるものの完全な樽にはならず、水を加えても蘇生することはなかった。これらのクマムシの放射線耐性を調べるため、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照射装置を用いて5kGy、2kGy、1kGy、0.5kGyの4条件でγ線照射して未照射群と共に生存率を調べた。その結果、オニクマムシ・チョウメイムシは5kGyのγ線に耐性であったのに対し、ゲスイクマムシは2kGyには耐性であったが5kGyのγ線を照射すると動かなくなり、ゲスイクマムシはオニクマムシに比べて放射線に感受性であることが分かった。

蛍光染色剤であるCellTracker Green CMFDA (Lonza Walkersville, Inc. 以下CellTracker)の存在下でクマムシにγ線を照射すると放射線感受性が増すことが分かった。そこで1μM CellTracker溶液中で、X線照射装置MBR-1520R(日立メディコ)を用いてゲスイクマムシを375Gy、250Gy、125Gyの被ばくとなるようにX線を照射した。その結果、CellTrackerなしでは375Gyに耐性であったのに比べ、CellTrackerが存在すると耐性度は125Gyまで低下した。

II. 自然起源放射性物質を利用した製品に関する研究

我々は、肺がんの原因として喫煙に次ぐとされる空気中ラドンの濃度を測定するために、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て来た。世界保健機構はラドンによる被ばくを原因とする肺がんを抑制する目的で、室内ラドン濃度の参考レベルを100Bq/m³とすることを2009年に提案し、この値を実現することが困難な国においても300Bq/m³を超えないことを要求している。日本では、土壤中のウラン・トリウム濃度が比較的低いため、多くの家屋において室内ラドン濃度は参考レベル100Bq/m³を大幅に下回る。一方、自然起源の放射性核種を含む物質である自然起源放射性物質を利用した浴剤がいわゆる「ラドン温泉」として市販され、利用されている。自然起源放射性物質を利用する際は、安全確保に関する指針「ウラン又はトリウムを含む原材料、製品等の安全確保に関するガイドライン」に従わなければならない。モナザイト・バストネサイト・ジルコン・タンタライト・リン鉱石・チタン鉱石・石炭灰・精製ウラン・精製トリウムが指定物質とされている。これら指定物質のウランまたはトリウムの放射能濃度が1Bq/gを超える場合にはこのガイドラインの対象となる。そこで、トリウムを含むアマン精製を用いた温浴用水製造装置により製造された「トロン温泉」中の放射性核種の同定と定量を試みた。液体シンチレーションカウンタLSC-6100(アロカ)による測定の結果、α線測定において²³²Thおよび²²⁴Raのピークが確認された。一方、γ線の測定により²¹²Pb(239keV)および²²⁸Ac(338keV)の存在が明確に確認され、これにより、それぞれの親核種である²²⁰Rn、²²⁸Raおよび²²⁴Raが含まれていることが示唆された。いずれの核種も放射能は1Bq/gより十分に低かった。

III. 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。福島県および関東地方から土壌や植物などの環境試料を採取し、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。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、放射性セシウムが竹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。同一竹林におけるタケノコの調査を翌年以降も継続して行ない、竹林内での放射性セシウムの循環および年次推移の詳

細について調べている。また、マツ・ヒノキなど針葉樹の放射線画像からは、葉に付着した放射性物質濃度の高い粒状の物質の存在が確認された。2011年3月の時点ですでに伸長していて風雨に曝された葉には放射性物質が付着していたが、その後生育した葉にはほとんど付着していない様子が観察された。

〔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、RIを使用しない動物実験・遺伝子組換え実験等も積極的に受け入れている。2012年度は、12講座・研究室の35名、2カリキュラムの13名の合計48名(うち女性17名)が実験・研究を行った。昨年度に比べ、2講座・研究室の減少で利用者数は変わらずであった。RI受入件数は11件で8件の減少、使用核種は ^{32}P 、 ^{51}Cr 、 ^3H 、 ^{35}S 、 ^{125}I などであり、使用量合計は783MBqで427MBqの減少であった。RI利用は減少傾向にあり、保有する設備・機器を広く利用してもらう試みが必要である。

2. 研究

2011年3月11日の東北地方太平洋沖地震によって引き起こされ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積極的に行うと共に、放射線の生物に与える影響の研究、放射線に関わる教育等に注力している。

「環境中における放射性降下物の挙動」については、一般市民の関心は依然として高く、関連研究会での発表や、一般向けの講演会・測定会等も継続して行っていきたい。

「放射線耐性生物における耐性機構の解析」については、購入したギンゴケからオニクマムシとチョウメイムシを、有明水再生センターより分与を受けた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が確立されている。タンパク質を染色する蛍光色素であるCellTrackerが存在するとゲスイクマムシの放射線感受性が増加することを確認できた。放射線照射時にCellTrackerが存在することにより発現量の変化する遺伝子を検索して行きたい。

「自然起源放射性物質を利用した製品中の放射能」については、予想外にラドン濃度が低い結果となったが、利用者の健康面からは望ましいことと言える。

3. 教育

放射線障害防止法に基づく教育訓練を年9回実施

し93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8名が受講した。研究室配属学生講座3名が6週間の実習を行った。

社会貢献活動の一環として、一般向けの放射線教育を行っている。2011年度より、NPO法人放射線教育フォーラムの行っている勉強会を協催することとなり、第3回勉強会を3月2日に6階講堂で開催した。また、北杜市立甲陵高校において「温泉とラドン」をテーマとしてサイエンスカフェを10月6日に行った。他にも各地で開かれている市民レベルでの講演会に講師を派遣している。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) 堀内公子, 箕輪はるか, 吉沢幸夫. 浴水中のトリウム系列核種の解析. 2012日本放射化学会年会・第56回放射化学討論会. 東京, 10月. [日本放射化学会年会・放射化学討論会研究発表要旨集2012:56:76]
- 2) 堀内公子, 箕輪はるか, 吉沢幸夫. 鉍物より溶出したトリウム系列放射性核種の解析. 若手放射線生物学研究会第3回若手勉強会. 岡山, 3月.
- 3) 堀内公子, 箕輪はるか, 吉沢幸夫. 人工温泉に含まれる放射性核種の解析. 日本温泉科学会第65回大会. 登別, 9月.
- 4) 箕輪はるか, 吉沢幸夫. 東京慈恵会医科大学西新橋校周辺における福島原子力発電所事故による放射性物質の調査. 第129回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌2012:127(6):227-8]

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 微細形態学
准教授：岩本 武夫 生化学・生物物理

教育・研究概要

I. 抗体による甲状腺がんの診断

分化型甲状腺乳頭がんの産生する抗原を特異的に認識するモノクローナル抗体の応用開発を進めてきたがサンドイッチ酵素抗体法による測定法が確立したため本学で血液診断の臨床研究を進めることができた。臨床検体を用いた試験が倫理委員会で承認され外科学講座との共同で進行中である。またこの抗原はがん細胞から産生され膜表面に局在するが細胞外にも分泌され血液中に存在する。抗原の一部は糖鎖修飾型のファイブロネクチンであることが判明しており、これまでにこの抗体の蛍光ナノ粒子の修飾によりがんのイメージングや微量定量などの手法が確立されてきているので甲状腺がんの発生病因を調べるために役立てていく。

II. 難聴を伴う行動異常マウスの変異遺伝子の同定

本学で系統確立・維持されている先天性高度難聴マウス (kuru²) について戻し交配法により責任遺伝子を同定した。このマウスは難聴に加えサーキングなどの行動異常を呈し、系統樹から常染色体劣性遺伝を示す単一の遺伝子による原因が示唆されていた。戻し交配を行ったF2マウスのマイクロサテライトマーカーを解析した所、異常の原因となる遺伝子は第11番染色体上にあることが判った。さらに解析を進めて責任遺伝子がmyoXVであることを同定した。本マウスではATP結合部位を含む2446塩基対がゲノムから脱落していて新たなモデルのShaker-2マウスであることを報告した。

III. 新規にデザインした枝分かれ両親媒性ペプチドの自己会合により形成するナノサイズのペプチドベシクル

ペプチドをベースにした包装システムは、より安全な薬物などの運搬システムとして活用できる可能性が大きいものである。ペプチド分枝構造を持つ両親媒性ペプチドの自己会合ナノベシクルは従来の脂質ベースやウイルス送達システムで挙げられている安定性、特異性、炎症性、抗原性と調節能力等の問

題点と比較しても満足いく結果が得られた。

デザインした分子構造物はリン脂質構造を模倣した15~23-アミノ酸残基で構成された分枝構造を持つ両親媒性ペプチドである。これらのペプチドを水に溶かすと超分子自己集合体を形成し、その大きさを透過型電子顕微鏡や動的光散乱法で計測した結果、直径50~200nmの二分子層でできた球体であることを確認した。

弱い疎水引力的相互作用により脂質二分子層は形成されるのに対してペプチドベシクルは疎水の相互作用と水素結合により潜在的に安定化され、臨界ミセル濃度はマイクロモルオーダーを示しかつ高温度下でも壊れることなく安定であった。分岐構造をとらない線形ペプチドでは、自己会合的な特性を示さなかった。分枝構造ペプチドで形成されるペプチドベシクルの内側に蛍光色素分子などを封入し、このペプチドベシクルをN/N 1003Aウサギ・レンズ上皮培養細胞に加え細胞内への取り込まれることを確認した。

「点検・評価」

1. 全体点検・評価

本年度の登録者は90人(うち医師・研究者70人)、受託件数は微細形態学研究関連251件、生化学関連14件であった。施設の登録者の数は本年度も増加し学内での利用が広まっている。大学院の講義や実習でも施設を利用して演習が行われているので大学院生をはじめとした若い先生方の利用も増えている。また相談件数も増えており、これまで経験はないがやってみたいという研究者には、受託という形でも試料測定などの支援を積極的に行なっているので、受託件数以上の利用がされている。大型機器も常時稼働するようになり研究ができる設備が整ってきている。大学では研究自体が増加しており、求められる研究支援の質も徐々に高くなってきているので、研究が安心して進められるように今後とも対応していきたい。

2. 個別研究についての点検・評価

抗体による甲状腺がんの診断について、乳頭がんについては他のがんで知られるようないわゆる腫瘍マーカーが存在しないため、この抗体の存在は早期診断やスクリーニングに役に立つ可能性がある。臨床研究が進行中であるが結果が出れば具体的にどのよう役立つかが明らかになってくると思われる。難聴を伴う行動異常マウスの変異遺伝子の同定については本学で確立した独自のモデルマウスが存在するため、難聴の分子生物学的研究を行なっている研

究者にとっては聴覚のメカニズムの解明に役に立つ。遺伝子の異常を具体的に報告したので学内でも学外でも需要があればマウスの供給を行なっていく。

自己会合により形成される新規にデザインしたペプチドベシクルは、現在の包装システムの限界となる鍵のいくつかを克服できる潜在的薬物送達システムに成りえる可能性がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yokoyama K, Ohkido I, Iwamoto T, Ishida M, Urahama M, Hosoya T. Decrease of serum sphingosine-1-phosphate levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism treated with cinacalcet. *Clin Nephrol* 2012; 78(1) : 85-6.
- 2) Gudlur S, Sukthankar P, Gao J, Avila LA, Hiromasa Y, Chen J, Iwamoto T, Tomich JM. Peptide nanovesicles formed by the self-assembly of branched amphiphilic peptides. *PLoS ONE* 2012; 7(9) : e45374.
- 3) Watanabe M, Akiyama N, Manome Y, Hasegawa N. Spontaneous mutant ICR Kuru2 might be another Shaker-2 deaf mouse. *In Vivo* 2012; 26(5) : 787-91.
- 4) Kamada M, Ikeda K, Fujioka K, Akiyama N, Akiyoshi K, Inoue Y, Hanada S, Yamamoto K, Tojo Y, Manome Y. Expression of mRNAs of urocortin and corticotropin-releasing factor receptors in malignant glioma cell lines. *Anticancer Res* 2012; 32(12) : 5299-307.
- 5) Fujioka K, Arakawa E, Kita J, Aoyama Y, Manome Y, Ikeda K, Yamamoto K. Detection of aeromonas hydrophila in liquid media by volatile production similarity patterns, using a FF-2A electronic nose. *Sensors (Basel)* 2013; 13(1) : 736-45.
- 6) Fujioka K, Hanada S, Inoue Y, Shiraishi K, Kanaya F, Manome Y. Evaluation of nanotoxic effects on brain using *in vitro* models. *AATEX* 2012; 17(Suppl.) : 156.
- 7) Maruoka Y, Kanaya F, Hoshino A, Iimura T, Imai H, Otsuka R, Ueha S, Fujioka K, Katsuragawa Y, Shimbo T, Mimori A, Yamazaki T, Manome Y, Moriyama K, Omura K, Matsushima K, Yamamoto K. Study of osteo-/chondropenia caused by impaired chemokine receptor and for progressive/idiopathic condylar resorption. *日顎変形会誌* 2012 ; 22(補冊) : S15-22.

II. 総説

- 1) Ikeda K, Fujioka k, Manome Y, Tojo K. Clinical perspectives of urocortin and related agents for the

treatment of cardiovascular disease. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 198628.

- 2) Ikeda K, Isaka T, Fujioka K, Manome Y, Tojo K. Suppression of aldosterone synthesis and secretion by Ca^{2+} channel antagonists. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 519467.

III. 学会発表

- 1) Ikeda K, Fujioka, Claycomb WC, Manome Y, Tojo K. Anit-oxidative actions of Urocortin on HL-1 cardiomyocytes. 15th International Congress of Endocrinology and 14th European Congress of Endocrinology. Florence, May.
- 2) 藤岡宏樹, 池田恵一, 馬目佳信. ナノ粒子が与える神経幹細胞への影響評価. 第11回CBSM 2012 (11th Conference for BioSignal and Medicine). 志摩, 9月.
- 3) Kamada M, Ikeda K, Akiyoshi K, Fujioka K, Manome Y. Evaluation of the small-molecule release from the central nervous system cells by therapeutic insonation. 第11回CBSM 2012 (11th Conference for BioSignal and Medicine). 志摩, 9月.
- 4) Akiyoshi K, Kamada M, Fujioka K, Ikeda K, Manome Y. Detection of KRAS mutations in colorectal cancer. 第11回CBSM 2012 (11th Conference for BioSignal and Medicine). 志摩, 9月.
- 5) 池田恵一, 藤岡宏樹, 東條克能, 馬目佳信. Urocortin I の心筋細胞における抗酸化作用の検討. 第11回CBSM 2012 (11th Conference for BioSignal and Medicine). 志摩, 9月.
- 6) Manome Y, Akiyoshi K, Kamada M, Fujioka K, Ikeda K, Watanabe M. Deletion of the motor domain of myoXV is responsive for mutant Kuru2 mouse that demonstrates hearing impairment and abnormal behaviors. 第11回CBSM 2012 (11th Conference for BioSignal and Medicine). 志摩, 9月.
- 7) Fujioka K, Hanada S, Inoue Y, Kanaya F, Shiraishi K, Manome Y. Evaluation of nanotoxic effects using *in vitro* central nerve models. *Nanotoxicology* 2012 (6th International Conference of Nanotoxicology). Beijing, Sept.
- 8) Hori H, Somura H, Manome Y, Ratanakorn P. Analysis of individuals of genus *Nycticebus* in Japanese zoos. *ASZWM (Asian Society for Zoo and Wildlife Medicine)* 2012. Bangkok, Oct.
- 9) Somua H, Manome Y, Hori H. Genetic analysis of individuals of genus *Nycticebus* kept in zoo at Singapore. *ASZWM (Asian Society for Zoo and Wildlife Medicine)* 2012. Bangkok, Oct.
- 10) 中田久美子, 中山順樹, 池上加代子, 中西 彩, 阿

部 睦, 渡邊ひとみ, 池澤有加, 岩本武夫, 山下直樹.
胚培養における新発見-胚盤胞培養液中からノルエピ
ネフリンが検出される. 第57回日本生殖医学会学術
講演会・総会. 長崎, 11月.

- 11) Fujioka K, Hanada S, Inoue Y, Kanaya F, Shiraishi K, Manome Y. Highly concentrated silica nanoparticles affect the activities of neural stem cell line. Nano-safe 2012. Grenoble, Nov.
- 12) 藤岡宏樹, 池田恵一, 武山 浩, 馬目佳信. 蛍光を使った甲状腺癌細胞検出法の開発と応用. 第55回日本甲状腺学会学術集会. 福岡, 11月.
- 13) 藤岡宏樹, 花田三四郎, 井上由理子, 白石貢一, 叶谷文秀, 馬目佳信. ナノマテリアルが脳に与える影響評価法の開発. 日本動物実験代替法学会第25回大会. 東京, 12月.
- 14) 高槻七生, 釘崎愛理, 栗山千秋, 藤岡宏樹, 鎌田美乃里, 池田恵一, 馬目佳信. 香料成分が与える皮膚細胞のマトリックスメタロプロテアーゼ調節効果. 日本食品科学工学会平成25年度関東支部大会. 東京, 3月.
- 15) 栗山千秋, 釘崎愛理, 高槻七生, 鎌田美乃里, 池田恵一, 馬目佳信, 藤岡宏樹. 匂い装置によるコーヒーの気相成分プロファイリングの試み. 日本食品科学工学会平成25年度関東支部大会. 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

乾燥濾紙血を用いて, 全国患者からのファブリ病, 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,

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を継続検討している。

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。

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。

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

マウスポンベ病の 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

ファブリ病を中心に患者への教育セミナーを平成 24 年 6 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、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

平成 25 年 1 月 17 日に我が国の遺伝病遺伝子治療体制の確立に向けての国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムを開催し約 120 名の参加者があり、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上げた。

「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。米国の一流ジャーナルにも発表できた (Mol Genet Metab 2012)。

研究業績

I. 原著論文

1) Nishiyama Y, Shimada Y, Yokoi T, Kobayashi H, Higuchi T, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Akt inactivation induces endoplasmic reticulum stress-independent autophagy in fibroblasts from patients with Pompe

disease. Mol Genet Metab 2012; 107(3) : 490-5.

2) Ohashi T, Iizuka S, Shimada Y, Higuchi T, Eto Y, Ida H, Kobayashi H. Administration of anti-CD3 antibodies modulates the immune response to an infusion of α -glucosidase in mice. Mol Ther 2012; 20(10) : 1924-31.

3) Higuchi T, Shimizu H, Fukuda T, Kawagoe S, Matsumoto J, Shimada Y, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Morimoto H, Hirato T, Nishino K, Eto Y. Enzyme replacement therapy (ERT) procedure for mucopolysaccharidosis type II (MPS II) by intraventricular administration (IVA) in murine MPS II. Mol Genet Metab 2012; 107(1-2) : 122-8.

III. 学会発表

1) Eto Y. Novel strategies of the treatment for Lysosomal storage diseases. 7th ICORD (International Conference for Rare Disease and Orphan Drugs) (ICORD2012). Tokyo, Feb.

2) Eto Y. Japanese experiences in the enzyme replacement therapy with, leplagal for Fabry Disease. XVI Congress of Pediatricians of Russia. Moscow, Feb.

3) Eto Y. (Plenary Lecture II) Novel treatment strategies for genetic diseases. 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease Asian Society of LSD & Asian Inherited Metabolic disease. Seoul, Apr.

4) 衛藤義勝, 高橋孝雄 (慶應義塾大学). (特別企画 : 世界から日本の小児科医へのメッセージ) 座長. 第 115 回日本小児科学会学術集会. 福岡, 4 月.

5) Eto Y. (Sub special Mini Symposium 8 (GEN/MET)) Recent advances in the treatment of genetic diseases. 8th Congress of Asian Society of Pediatric Research. Seoul, May.

6) Eto Y. (Symposium 19: Metabolic disorders) Mucopolysaccharidoses - a diagnostic challenge to paediatricians? 14th Asia Pacific Congress of Pediatrics and 4th Asia Pacific Congress of Pediatric Nursing. Sarawak, Sept.

7) Eto Y. (Opening remarks & President lecture) Novel strategies of treatment of lysosomal storage diseases, 第 4 回国際ライソゾーム病フォーラム・第 17 回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 10 月.

8) Sato Y, Saito R, Kobayashi H, Fujiwara M, Ohashi T, Ida H, Eto Y. Massive accumulation of glycosaminoglycans in the aortic valve of a patient with Hunter

- syndrome during enzyme replacement therapy. 第4回国際ライソゾーム病フォーラム・第17回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 10月.
- 9) Kitagawa T, Suzuki K, Ishige N, Fujikawa K, Ohashi T, Eto Y. CKD severity staging in Fabry patients detected by high risk screening. 第4回国際ライソゾーム病フォーラム・第17回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 10月.
- 10) Eto Y. Clinical application of iPS technology for LSD research. European Society of Gene & Cell Therapy (ESGCT) 20th Annual Meeting and the French Society of Cell and Gene Therapy (SFTCG) Collaborative Congress 2012. Versailles, Oct.
- 11) Eto Y, Ohashi T. The Fabry Outcome Survey (FOS) : Overview of the current status and future developments. 第54回日本先天代謝異常学会総会・第11回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 岐阜, 11月.
- 12) 小林正久, 大橋十也, 衛藤義勝, 井田博幸. 日本人 Fabry 病家系の de novo 変異の発生率および臨床病型と遺伝子変異の相関についての研究. 第54回日本先天代謝異常学会総会・第11回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 岐阜, 11月.
- 13) 衛藤義勝, 大樂武範, 若林太一, 井田博幸, 萩野谷和裕, 山本真也, 成田 綾, 大野耕策. 若手型ニーマンピックC病 (NPC1) 3例に対する Miglustat の治療効果. 第54回日本先天代謝異常学会総会・第11回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 岐阜, 11月.
- 14) 樋口 孝, 河越しほ, 大津 真, 加藤総夫, 南沢 享, 松本朱里, 井田博幸, 大橋十也, 中内啓光, 衛藤義勝. ゴーシェ病及びボンベ病患者皮膚細胞由来 iPS 様細胞の樹立. 第54回日本先天代謝異常学会総会・第11回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 岐阜, 11月.
- 15) 河越しほ, 樋口 孝, 大高真奈美, 嶋田洋太, 小林博司, 井田博幸, 大橋十也, 岡野ジェームス洋尚, 中西真人, 衛藤義勝. センダイウイルスを用いたヒトファブリー病由来 iPS 様細胞の樹立. 第54回日本先天代謝異常学会総会・第11回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 岐阜, 11月.
- 16) 嶋田洋太, 西山由梨佳, 小林博司, 樋口 孝, 衛藤義勝, 井田博幸, 大橋十也. ボンベ病におけるプロテアソーム阻害剤応答性酸性 α グルコシダーゼ変異の探索. 第54回日本先天代謝異常学会総会・第11回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 岐阜, 11月.
- 17) 西山由梨佳, 嶋田洋太, 小林博司, 衛藤義勝, 井田博幸, 大橋十也. インスリンを用いたボンベ病細胞における酵素補充療法抵抗性改善の試み. 第54回日本先天代謝異常学会総会・第11回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 岐阜, 11月.
- 18) 横井貴之, 樋口 孝, 嶋田洋太, 小林博司, 大津 真, 中内啓光, 西川伸一, 衛藤義勝, 井田博幸, 大橋十也. ACK (抗 c-kit 抗体) を用いたハンター病に対する細胞治療/遺伝子治療における前処置の開発. 第54回日本先天代謝異常学会総会・第11回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 岐阜, 11月.
- 19) 藤崎美和, 松本朱里, 高村歩美, 樋口 孝, 古城真秀子, 河越しほ, 小林博司, 嶋田洋太, 大橋十也, 大樂武範, 衛藤義勝. 乾燥濾紙血を用いたマルトー・ラミー症候群 (MPSVI) の診断法の検討. 第54回日本先天代謝異常学会総会・第11回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 岐阜, 11月.
- 20) 大樂武範, ハミルトン・ジョン, マーチン・ダナ, 衛藤義勝. 濾紙血を用いたリソゾーム酸性リパーゼ欠損症 (LAL) の診断法の検討. 第54回日本先天代謝異常学会総会・第11回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 岐阜, 11月.

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 アレルギーの機序
(兼任)

教育・研究概要

I. アトピー性皮膚炎とマスト細胞

NC/Ngaマウスはアトピー性皮膚炎の自然発症モデルとして我々が初めて報告した。このマウスは遺伝素因のもとに環境の抗原の持続暴露でアトピー性皮膚炎を発症する。これまでの研究でマスト細胞とそれ由来のキマーゼが発症に関与することが示唆された。さらに我々はキマーゼ阻害剤を開発した。NC/Ngaマウスにキマーゼ阻害剤を投与するとアトピー性皮膚炎が抑制された。キマーゼ阻害剤投与による血中濃度変化と皮膚病変の改善などから、NC/Ngaマウスのアトピー性皮膚炎におけるキマーゼ阻害剤の血中最少有効濃度は0.13-0.20ng/mlで、この濃度の持続が10~12時間必要であることが明らかになった。この結果から、ヒトのアトピー性皮膚炎における用量が推定され、現在臨床試験が進められている。マスト細胞に特異的なキマーゼの抑制はアトピー性皮膚炎の治療に新たな視点を提供する。

II. 自然免疫による寄生虫感染防御

MD-1はToll-like receptor-4に会合するMD-2の類似分子として見出された自然免疫の成分である。MD-1は抗原提示細胞に加えて、肺、脾、腎臓の細胞にも発現がみられる。自然免疫は獲得免疫へ情報を伝えることで効率のよい感染防御に寄与するとされる。ここでは獲得免疫としての消化管寄生線虫の感染防御における自然免疫の関与としてMD-1に焦点をあてた。消化管寄生線虫の感染防御はTh2免疫応答として知られている。実験では3種の消化管寄生線虫の感染に対する防御能をMD-1欠損マウスと野生型対照マウスで比較した。旋毛虫の感染では、防御の指標となる筋肉内幼虫数がMD-1欠損マウスで対照マウスの半数となり、防御の亢進がみられた。*Nippostrongylus brasiliensis*の感染では、MD-1欠損マウスで排出虫卵数が有意に減少するとともに寄生期間も短縮した。*Heligmosomoides polygyrus*の一次および二次感染において、MD-1欠損マウスで排出虫卵数が有意に減少するとともに寄生成虫数も少なかった。これらの結果からMD-1は、

3種の消化管寄生線虫の感染のいずれにおいても防御を抑制していることが明らかになり、自然免疫の負の応答分子と考えられる。

「点検・評価」

アレルギー学研究講座は開設2年目を迎えた。国内外の共同研究者の協力と学内の各研究施設の利用とで研究を進めることができた。研究にあたっては、専門分野の時流に流されることなく、重要性和独自性の高い課題を精選し、その合理的で簡明な解決と証明が求められる。これまで特殊な機器や技術に依存することなく、*in vivo*の実験にこだわることで研究が行われてきた。その成果が新たな概念の提唱に繋がることを望まれる。今年度の研究内容であるアトピー性皮膚炎の発症機序と治療におけるマスト細胞由来キマーゼの関与は、これまでにない視点で、今後の臨床応用が期待される。また自然免疫関連分子MD-1は消化管寄生線虫に対する防御を抑制した。自然免疫の既知の分子が免疫増強に働くのに反してMD-1は免疫抑制作用をもつことが注目され、自然免疫系も正と負の相互作用のもとにあることが明らかになった。本講座はきわめて小規模であるが、これらの知見を発信できたことは相応の成果と評価している。

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。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Furuta T (Tokyo Univ), Murao LA¹⁾, Lan NTP²⁾, Huy NT¹⁾, Huong VTQ²⁾ (Pastuer Inst), Thuy TT (Children Hosp Viet Nam), Tham VD³⁾, Nga CTP³⁾ (Cent Prev Med Viet Nam), Ha TTN¹⁾, Ohmoto Y (Otsuka), Kikuchi M¹⁾, Morita K¹⁾, Yasunami M¹⁾, Hirayama K¹⁾ (Nagasaki Univ), Watanabe N. Association of mast cell-derived VEGF and proteases in Dengue shock syndrome. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6(2) : e1505.
- 2) Sawaguchi M¹⁾, Tanaka S¹⁾, Nakatani Y¹⁾, Harada Y (Tokyo Univ Sci), Mukai K²⁾, Matsunaga Y³⁾, Ishiwata K, Oboki K (Natl Inst Child Health Develop), Kambayashi T (Univ Pennsylvania), Watanabe N, Karasuyama H²⁾ (Tokyo Med Dent Univ), Nakae S (Tokyo Univ), Inoue H³⁾ (Kyushu Univ), Kubo M¹⁾ (RIKEN). Role of mast cells and basophils in IgE responses and in allergic airway hyperresponsiveness. *J Immunol* 2012; 188(4) : 1809-18.

II. 総 説

- 1) 石渡賢治, 渡邊直熙. 【サイトカインのすべて (完全改訂版)】細胞機能とサイトカイン T細胞のサブセットへの分化・機能発現とサイトカイン. 臨免疫・アレルギー科 2012; 57 (Suppl.21): 670-7.

III. 学会発表

- 1) 渡邊直熙, 浅野和仁 (昭和大). 小形条虫の虫卵と成虫に対するマウスの防御機構. 第23回日本生体防御学会学術総会. 東京, 7月.
- 2) 渡邊直熙, 古田隆久, 平山謙二 (長崎大). マラリアとデング熱におけるマスト細胞由来 VEGF. 第40回日本臨床免疫学会総会. 東京, 9月. [日臨免疫会誌 2012; 35(4): 356]
- 3) 渡邊直熙, 古田隆久. マスト細胞由来 VEGF とマラリア. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会. 大阪, 11月. [アレルギー 2012; 61(9-10): 1563]
- 4) Obata K¹⁾, Tsutsui H¹⁾, Miyake K¹⁾, Ishiwata K Kawano Y¹⁾, Minegishi Y¹⁾, Ohta N¹⁾, Watanabe N, Karasuyama H¹⁾(¹Tokyo Med Dent Univ). Basophils rather than eosinophils and mast cells play an important role in acquired protection against helminthic infection. 第41回日本免疫学会学術集会. 神戸, 12月.
- 5) Ohta T¹⁾, Yoshikawa S¹⁾, Ishiwata K, Horiguchi K¹⁾, Li L¹⁾, Kawano Y¹⁾, Kanuka H, Watanabe N, Minegishi Y¹⁾, Karasuyama H¹⁾(¹Tokyo Med Dent Univ). CD4+ T cells are required for basophil migration to tick-feeding sites during secondary tick infestation. 第41回日本免疫学会学術集会. 神戸, 12月.
- 6) 渡邊直熙, 石渡賢治, 辛 太廣 (テキサス大). *Nippostrongylus* 感染 Th2 応答の B7-DC による抑制. 第82回日本寄生虫学会大会. 東京, 3月.

IV. 著 書

- 1) 渡邊直熙. 各種疾患の治療と看護 感染症, 寄生虫疾患 原虫性疾患 C. トリパノソーマ症. 永井良三 (自治医科大学), 太田 健 (国立病院機構東京病院) 総編集. 疾患・症状別今日の治療と看護. 改訂第3版. 東京: 南江堂, 2013. p.963.
- 2) 渡邊直熙. 各種疾患の治療と看護 感染症, 寄生虫疾患 原虫性疾患 E. トキソプラズマ症. 永井良三 (自治医科大学), 太田 健 (国立病院機構東京病院) 総編集. 疾患・症状別今日の治療と看護. 改訂第3版. 東京: 南江堂, 2013. p.964-5.

V. その他

- 1) 渡邊直熙. 巻頭言. Clin Parasitol 2012; 23(1): 3.

研 究 室

体 力 医 学 研 究 室

教 授：竹森 重 筋生理学, 体力医学
講 師：山内 秀樹 応用生理学

教育・研究概要

I. 非荷重に伴う骨格筋の退行性変化に対する防止策

骨格筋の非荷重に伴う退行性変化に対するアナボリックステロイド (AS) 投与と間欠的再荷重 (IR) の介入効果について検討した。AS (stanozolol, 10mg/kg 体重, 1日1回皮下投与) と IR (30分間の持続的運動を1日1回実施) は非荷重によるヒラメ筋の筋重量と最大張力の低下を同程度軽減した。非荷重によって低下した type I MHC 比率は IR により軽減されたが, AS では影響がみられなかった。非荷重によって増加したユビキチン化タンパク質は AS や IR により抑制された。AS は非荷重による Akt と AMPK 活性の低下を軽減したが, ミオスタチン発現量には影響しなかった。IR は Akt 活性には影響しなかったが, ミオスタチン発現量を低下させ, AMPK 活性の低下を軽減, I κ B 発現量を増加させた。IR は筋萎縮と速筋化をともに軽減したが, AS は筋萎縮を軽減するが, 速筋化を軽減する効果はみられないこと, また, AS と IR の筋萎縮抑制に関与する機序は異なることが示唆された。

II. 骨格筋除神経後極早期に現れる骨格筋規則周期構造の乱れ

筋が萎縮する以前の除神経後極早期に作動するシステムは, その後の一連の現象の引き金となる可能性から興味深い。そこで, 除神経後極早期に作動するシステムの筋収縮装置内標的を検索するために, 除神経後極早期の筋収縮装置の規則周期構造と収縮特性の変化を検索した。成熟雄性ラットの大腿部坐骨神経を麻醉下で約1cm断離した後, 0.5, 1, 2, 4, 7日目に Triton X 入りの筋弛緩液中で前脛骨筋を脱鞘処理し, 構造, 機能ともに除神経していない対照筋と比較した。高エネルギー加速器研究機構の放射光施設 BL-6A で脱鞘単一筋線維の X 線回折像を撮像したところ, 除神経後 0.5~1日で筋節構造内の太いフィラメントに由来する子午線上の反射が層線に沿って拡がり, ミオシン頭部の規則配列が

乱れた。除神経後2日目以降もこの乱れは回復しなかった。また除神経後0.5日で, 太いフィラメントがつくる1,0格子間隔が一旦狭まった。さらに, 収縮特性 (筋節長 2.5 μ m) においては, 除神経後0.5日で収縮張力の出始めである pCa5.8 において収縮張力が増加し, 協同性の指標である Hill 係数が低下した。結果は除神経処置後少なくとも数時間以内に, 筋収縮装置の構造と機能の乱れが生じ始めていることを示唆する。

III. 習慣的運動による筋・骨への効果に対する食餌制限の影響

食餌制限は運動による脂肪沈着抑制や糖・脂質代謝改善などの効果に相補的に作用するが, 運動による骨量増加作用を相殺するという仮説を立て, 検証した。運動負荷は加負荷式 (回転車輪のトルク負荷は体重の30%) 自発走運動とし, 6週齢から13週齢までの8週間行わせた。自発走運動では摂餌量の増加がみられた。この自発走運動期間中に対照群と同じ摂餌量まで給餌制限すると, 自発走運動量の増加傾向が認められた。自発走運動は自由摂取下でヒラメ筋, 足底筋の重量を増加させ, 食餌制限でも少なくともヒラメ筋の重量を増加させた。自発走運動による骨格筋の糖・脂質代謝関連酵素活性やタンパク質発現量の増加は食餌制限により促進される傾向を示した。自発走運動は大腿骨, 脛骨の脱脂乾燥重量と骨全体の骨密度を増加させたが, この増加は食餌制限で抑制された。自発走運動による骨密度増加は大腿骨両端, 脛骨近位側に顕著で, その多くが食餌制限で抑制された。エネルギー充足率の低下は習慣的運動による骨量増加を相殺することが示唆された。

IV. ミオスタチンの骨格筋代謝調節

TGF- β スーパーファミリーのミオスタチンは骨格筋の分化, 成長抑制因子として知られるが, 糖・脂質代謝の調節因子としても作用することが, ミオスタチンノックアウトマウスにおいて, 近年示唆された。そこで, 「発育に伴うミオスタチンの生理的発現が AMPK-PGC 代謝活性化経路の抑制を介して骨格筋の糖・脂質代謝を抑制する」という作業仮説を立て, 運動負荷による生理的ミオスタチン発現抑制の効果を利用してこれを検証した (発育-運動モデル)。実験終了後対照群 (14週齢) では, 実験前

対照群（6週齢）からの8週間の発育でミオスタチンタンパク量が増加し、同じ14週齢の運動群（体重の30%のトルク負荷付回転車輪での自由走行運動）ではこのミオスタチンの増加が抑制された。ミオスタチンがAMPK-PGC経路を介して代謝を抑制するという作業仮説から期待されるように、AMPK α リン酸化（Thr172）タンパク量やPGC-1 α タンパク量は実験終了後対照群で、実験前対照群と運動群より低値を示した。代謝活性を見ると、糖代謝活性を表すクエン酸縮合酵素と脂肪酸代謝活性を表す β -ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素の活性、電子伝達系の酵素である cytochrome c oxidase タンパク量が、対照群では発育によって減少したが、運動群ではその減少がみられなかった。グルコーストランスポータータンパク量には対照群で発育による変化はみられなかったが、運動群では増加した。脂肪酸の細胞内取り込みと代謝を促進する FAT/CD36 タンパク量は対照群では発育によって減少したが、運動群では減少していなかった。以上の結果から、生理的な「発育-運動モデル」において、ミオスタチンが骨格筋の糖・脂質代謝を抑制するという仮説が支持された。

V. 運動トレーニングによる性ステロイドホルモン増加と骨格筋糖代謝亢進

最近、我々は運動トレーニングが骨格筋内の性ステロイドホルモン濃度を増加させることを報告したが、骨格筋内の性ステロイドホルモン増加が骨格筋糖代謝の改善に貢献するか否かは明らかでない。2型糖尿病モデル Zucker fatty ラットに12週間の運動トレーニングを負荷し、アンドロゲン合成阻害剤の慢性投与による骨格筋内の性ステロイドホルモン濃度と骨格筋糖代謝シグナル経路への影響を検討した。運動トレーニングは空腹時血糖、血中インスリン濃度を低下させ、性ステロイドホルモン濃度を増加させた。さらに、糖代謝シグナル経路の Akt/PKC λ/ζ -GLUT4 活性も運動トレーニングにより改善していた。この運動効果は、アンドロゲン合成阻害剤の慢性投与により抑制された。したがって、運動トレーニングによる骨格筋内の性ステロイドホルモンの増大は、骨格筋の糖取り込み・利用および血糖値の改善に関与している可能性が示唆された。

VI. 高脂肪食摂取による脂肪細胞の形態およびアディポカイン濃度変化

4週齢雄性SDラットを、標準食(10%FAT飽食)または高脂肪食(60%FAT飽食)で8週間飼育した。

結果的に高脂肪食では摂餌量が低下したため、標準食と摂取カロリーは同じであった。両食餌条件において、自発走運動による摂餌量の増加傾向がみられた。体重、副睾丸周囲脂肪重量、脂肪細胞の直径に差は認められなかった。変動係数により評価した脂肪細胞サイズのばらつきは自発走運動で小さかった。高脂肪食により血中レプチン濃度は増加した。また、標準食と同じ摂餌量まで高脂肪食を制限給餌しても血中レプチン濃度は高かったが、自発走運動は高脂肪食によるレプチン濃度上昇を抑制した。血中遊離脂肪酸および血中アディポネクチン濃度は、食餌、運動の有無による差は認められなかった。脂肪組織重量や脂肪細胞サイズに違いがなく、標準食と同じ摂取カロリーであっても、高脂肪食摂取は血中レプチン濃度を増加させること、習慣的運動は高脂肪食摂取に伴う血中レプチン濃度の上昇を抑制することが示唆された。

「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、また、第三看護専門学校体育実技（教育キャンプを含む）を担当した。研究成果は海外外文誌原著論文1編、国内学会発表10演題、国際学会発表5演題であった。自講座筆頭原著論文が1編もないのが反省点である。病態モデル動物を用いた食餌制限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、和洋女子大学と立命館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、当研究室の研究テーマである骨格筋の萎縮や運動に対する適応の研究では、ウェスタンブロッティングを主たる手法として、タンパク質発現量変化から、その機序の解明に取り組んでいる。今年度は発育期における検討が中心であったが、高齢期での検討も同時に進めている。少子高齢化社会において、健全な発育発達と健康長寿の達成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、日本体力医学会理事（竹森 重、山内秀樹）として学会運営に貢献し、日本体力医学会編集委員（竹森 重、山内秀樹）として、和文誌「体力科学」、英文誌「Journal of Physical Fitness and Sports Medicine」の編集、発刊に貢献した。また、日本体力医学会学術委員会スポーツ医学研修会実行委員長（山内秀樹）、講師（竹森 重、神経・筋担当）としても貢献した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sato K¹⁾, Fujita S¹⁾, Yamauchi H, Shiroya Y²⁾, Kitamura H²⁾, Minato K²⁾ (²Wayo Women's Univ), Iemitsu M¹⁾ (¹Ritsumeikan Univ). The exercise-induced improvement in hyperglycemia is mediated by DHT produced in skeletal muscle of Zucker diabetic fatty rats. *J Diabetes Metab* 2012 ; 4(1) : 239.

III. 学会発表

- 1) 山内秀樹, 安保雅博. 非荷重に伴う骨格筋の退行性変化に対するアナボリックステロイド投与と間欠的再荷重の介入効果. 第49回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 6月. [*Jpn J Rehabil Med* 2012 ; 49(Suppl.) : S268]
- 2) Yamauchi H, Takeda Y, Tsuruoka S, Abo M, Minato K¹⁾, Shiroya Y¹⁾, Kitamura H¹⁾, Umetsu Y¹⁾ (¹Wayo Women's Univ), Kimura M (Keio Univ), Kariya F (International Budo Univ). Wheel running exercise enhances fatty acid oxidation in the rat skeletal muscle during the growing phase. 17th Annual Congress of the European College of Sports Science. Bruges, July.
- 3) 山内秀樹, 竹田夕希, 鶴岡志乃, 湊久美子, 竹森 重. 運動負荷の骨密度増加作用に対する食事制限の影響. 第67回日本体力医学会. 岐阜, 9月. [*体力科学* 2012 ; 61(6) : 595]
- 4) 山内秀樹, 竹森 重. ミオスタチンによる骨格筋代謝調節: 発育-運動モデルからの検証. 第129回成医学会総会. 東京, 10月. [*慈恵医大誌* 2012 ; 127(6) : 252-3]
- 5) 山内秀樹, 湊久美子, 竹森 重. 発育-運動モデルからみたミオスタチンの骨格筋代謝調節. 筋生理の集い. 東京, 12月.
- 6) Yamauchi H, Takeda Y, Tsuruoka S, Minato K (Wayo Women's Univ), Takemori S. Myostatin physiologically regulates skeletal muscle metabolism with growth and exercise through the AMPK signaling pathway. 90th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. Tokyo, Mar. [*J Physiol Sci* 2013 ; 63 : S228]
- 7) Sato K¹⁾, Minato K (Wayo Women's Univ), Fujita S¹⁾, Yamauchi H, Mesaki N (Teikyo Heisei Univ), Iemitsu M¹⁾ (¹Ritsumeikan Univ). Exercise training-induced improvement of impaired muscle glucose metabolism is associated with muscular sex steroid hormone level in Zucker fatty diabetes rats. ACSM (American College of Sports Medicine) 2012 Annual Meeting. San Francisco, May.
- 8) Kurosaka Y¹⁾, Kitamura H¹⁾, Shiroya Y¹⁾, Minato K¹⁾ (¹Wayo Women's Univ), Yamauchi H. The effects of exercise and restricted diet on hepatic fat accumulation in fatty rats. 17th Annual Congress of the European College of Sports Science. Bruges, July.
- 9) Shiroya Y¹⁾, Umetsu Y¹⁾, Kitamura H¹⁾, Minato K¹⁾ (¹Wayo Women's Univ), Yamauchi H. Effects of exercise training and energy-restricted diet on fatty liver in Zucker fatty rats. 17th Annual Congress of the European College of Sports Science. Bruges, July.
- 10) Kitamura H¹⁾, Shiroya Y¹⁾, Minato K¹⁾, Umetsu Y¹⁾ (¹Wayo Women's Univ), Yamauchi H. Effects of voluntary exercise and caloric restriction on mRNA expressions of TLRs in obese Zucker rats. 17th Annual Congress of the European College of Sports Science. Bruges, July.
- 11) 横溝駿矢, 山内秀樹, 山口真紀, 木村雅子, 中原直哉, 大野哲生, 竹森 重. 骨格筋除神経後極早期に現れる骨格筋規則周期構造の乱れ. 第67回日本体力医学会. 岐阜, 9月. [*体力科学* 2012 ; 61(6) : 587]
- 12) 進藤大典, 山内秀樹, 三上俊夫 (日本医大), 鈴木政登. 肥満・糖尿病モデルラットの体重のセットポイントに及ぼす幼若期の運動と給餌制限の相違. 第67回日本体力医学会. 岐阜, 9月. [*体力科学* 2012 ; 61(6) : 628]
- 13) 佐藤幸治¹⁾, 藤田 聡¹⁾, 山内秀樹, 北村裕美²⁾, 代谷陽子²⁾, 湊久美子²⁾ (²和洋女子大), 家光素行¹⁾ (¹立命館大). 運動トレーニングによる性ステロイドホルモン増加は2型糖尿病モデルラットの骨格筋代謝を亢進させる. 第67回日本体力医学会. 岐阜, 9月. [*体力科学* 2012 ; 61(6) : 630]
- 14) 黒坂裕香¹⁾, 北村裕美¹⁾, 山内秀樹, 代谷陽子¹⁾, 湊久美子¹⁾ (¹和洋女子大). 高脂肪食負荷に対する運動実施や食餌制限が脂肪細胞の形態および脂肪細胞由来のサイトカインに及ぼす影響. 第67回日本体力医学会. 岐阜, 9月. [*体力科学* 2012 ; 61(6) : 634]
- 15) 竹森 重, 横溝駿矢, 山内秀樹, 山口真紀, 中原直哉, 木村雅子 (女子栄養大), 渡邊 賢 (首都大学東京), 大野哲生, 石田行知 (文京学院大). 横紋筋構造の安定性と廃用性萎縮. 物構研サイエンスフェスタ. つくば, 3月.

宇宙航空医学研究室

教授：南沢 享 環境生理学
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，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。今年度はヘッドマウントディスプレイにストライプ映像を縦方向及び横方向に流したときの重心動揺を観察した。今回の実験により視覚刺激により重心位置が変化することがわかった。今回の実験は周辺視野への刺激はない。今後はヘッドマウントディスプレイの画角を広くし周辺視野まで刺激したときの重心動揺の変化を観察する。

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行われている。現在，体外から心臓を観察し，心拍変動を計測しそのゆらぎを観察している。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試みた。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。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型は大きく変化した。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. 環境・ストレスへの生理学的研究

多数の健常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，音楽演奏の生体影響，介護士の職業性ストレスに関する研究を行った。

1. 音楽演奏の生体影響

呼吸・循環機能の変動を指標として楽器合奏が自律神経系に及ぼす影響を検討した。合奏者において，呼吸機能・循環機能が同期することが示唆された。この結果を新しい音楽療法開発へのきっかけにしたいと考えている。

2. 介護士のストレス

職業性ストレスの直接測定として，今年度は認知症介護施設勤務の介護士の職業性ストレスを，ホルター心電図を用いて測定した。入居者に同行して運動中にストレスが高いことが分かった。また，質問紙法で看護師に比して有意に強いストレスを訴えていたが，今回測定した結果，看護師のストレスと有意差を認めなかった。看護師に比して，介護士自身の自己管理などに関する教育時間が短いため，ストレスコーピングが円滑に行かないことが原因と考えた。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。

IV. 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。

V. 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。この報道により「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。

VI. 教育に関して

1. 医学科1年生

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。さらに最近 SNS の利用が多くなっているため IT 活用における留意点についても説明した。

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

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年生

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。心拍変動周波数解析を用いて、音楽演奏の生体影響、寒冷刺激に対する循環調節、職業性ストレスに関する研究を行った。

4. 医学科6年生

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。

5. 看護学科

看護学科1年生に情報科学、2年生に解剖生理学の講義・演習を行なった。

6. 看護専門学校

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・演習を行った。

7. 学生生活アドバイザー

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。

「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の情報提供している。

2) メダカの心電図測定技術を開発している。無麻酔下でメダカの心電図波形が記録できるようになったが、まだメダカに与えるストレスが大きいため今後は非侵襲的な測定方法を開発していきたい。

3) 音楽演奏の生体影響は呼吸・循環機能の変動を指標として楽器合奏が自律神経系に及ぼす影響を検討するもので合奏者において、呼吸機能・循環機能が同期することが示唆され、この結果を新しい音楽療法開発へのきっかけにしたいと考えている。

4) 職業性ストレスの直接測定として、認知症介護施設勤務の介護士の職業性ストレスを、ホルター心電図を用いて測定し、入居者に同行して運動中にストレスが高いことが分かった。

2. 教育について

教育面では、医学科、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講義・演習を担当し下記のような教育成果をあげた。

1) 情報リテラシー教育では、すべての学生が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学生達に身近に感じさせることができた。

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、楽しく学びながら、今後の研究に役立てたいという意欲を学生達にわかすことができた。

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事務局が本研究室に置かれ、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

I. 原著論文

- 1) 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, 羽田丈紀, 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.

III. 学会発表

- 1) 豊島裕子, 江口 晃. 親子の心電図. 第109回日本内科学会講演会. 京都, 4月. [日内会誌 2012; 101(Suppl.) : 281]
- 2) 田中こずえ, 豊島裕子. 血液疾患に対する移植治療後に発症する神経合併症の検討. 第53回日本神経学会学術大会. 東京, 5月. [臨神経 2012; 51(12) : 1246]
- 3) Toshima H, Tanaka K. Risk of stroke in smokers. Asia Pacific Stroke Conference 2012. Tokyo, Sept. [Cerebrovasc Dis 2012; 34(Suppl.1) : 128-9]
- 4) 齊藤和恵, 豊島裕子, 井田博幸. 看護師の就労場面における自律神経系反応と心理学的要因－ホルター心電図によるパワースペクトル解析－. 日本健康心理学会第25回大会, 東京, 9月.
- 5) 須藤正道, 寺田昌弘¹⁾, 浅香智美¹⁾, 大平宇志¹⁾, 尾田正二¹⁾, 岩崎賢一¹⁾, 向井千秋¹⁾(¹⁾宇宙航空研究開発機構), 南沢 享. メダカにおける心電図解析. 第129回成医会総会. 東京, 10月.
- 6) 豊島裕子. 「喫煙による精神的集中と精神的リラックス」の自律神経機能による評価. 第65回日本自律神経学会総会. 東京, 10月.
- 7) 大平友宇¹⁾, 大平宇志(宇宙航空研究開発機構), 河野史倫²⁾, 芝口 翼²⁾, 岡部洋興(国士舘大学), 大野善隆¹⁾, 須藤正道, 後藤勝正¹⁾(¹⁾豊橋創造大学), Cancedda R (Univ of Genova), 大平充宣²⁾(²⁾大阪大学). 重力レベルがマウス頸筋におけるタンパク質発現に及ぼす影響. 第58回日本宇宙航空環境医学会大会. 豊橋, 11月. [宇宙航空環境医 2012; 49(4) : 63]
- 8) 財津 崇¹⁾, 太田敏子¹⁾, 須藤正道, 大島 博¹⁾, 向井千秋¹⁾(¹⁾宇宙航空研究開発機構). 宇宙航空環境における歯科の課題と今後の展望. 第58回日本宇宙航空環境医学会大会. 豊橋, 11月. [宇宙航空環境医 2012; 49(4) : 66]
- 9) 大平宇志¹⁾, 浅香智美¹⁾, 寺田昌弘¹⁾, 須藤正道,

向井千秋¹⁾(¹⁾宇宙航空研究開発機構). 低温飼育メダカの遊泳様式および骨格筋の特性に及ぼす影響. 第58回日本宇宙航空環境医学会大会. 豊橋, 11月. [宇宙航空環境医 2012; 49(4) : 68]

- 10) 須藤正道, 寺田昌弘¹⁾, 浅香智美¹⁾, 大平宇志¹⁾, 岩崎賢一(日本大学), 向井千秋¹⁾(¹⁾宇宙航空研究開発機構). メダカを用いた心電図測定. 第58回日本宇宙航空環境医学会大会. 豊橋, 11月. [宇宙航空環境医 2012; 49(4) : 69]
- 11) 松尾知明¹⁾, 山田 深¹⁾, 大島 博¹⁾, 岩崎賢一(日本大学), 須藤正道, 向井千秋¹⁾(¹⁾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3」～これまでの成果と今後の展望～. 第58回日本宇宙航空環境医学会大会. 豊橋, 11月. [宇宙航空環境医 2012; 49(4) : 75]
- 12) 須藤正道. ライト兄弟から宇宙ステーションまで. 第74回形の科学シンポジウム. 小金井, 11月. [形の科学会誌 2012; 27 : 140-1]
- 13) Watanabe-Asaka T¹⁾, Oda S¹⁾, Niihori M¹⁾, Iwasaki K (Nihon Univ), Terada M¹⁾, Baba S (Univ of Tokyo), Sudoh M, Mitani H¹⁾, Mukai C¹⁾(¹⁾JAXA). Heart rate variability is under regulation of sympathetic and parasympathetic nervous activities in adult medaka. 第90回日本生理学会大会. 東京, 3月. [J Physiol Sci 2013; 63(Suppl.) : S156]

神経病理学研究室

教授：羽野 寛
(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. ライソゾーム病中枢神経系における神経細胞・軸索の変性

【目的】 ニーマンピック病c型(NPC)とプロサポシン欠損病(PSAP)の疾患モデルマウス中枢神経系の病態に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関与および細胞内小器官の変化(腫大したライソゾームが蓄積し, ベロキシゾームおよびゴルジ体の量的軽度減少, ミトコンドリア・エンドソーム・小胞体・リボゾームの著明な減少)があることを明らかにしてきた。今年度は, ライソゾーム病疾患モデル中枢神経系における神経細胞あるいは軸索の変性を amino-cupric-silver 法にて検討した。

【対象と方法】 対象として NPC と PSAP の疾患モデルマウスを対象とした。各疾患の中枢神経系組織のホルマリンカコジル酸緩衝液 PFA 固定標本を de Olmos amino-cupric-silver protocol (Neurotoxicology and Teratology 1994; 16(6) : 545-61) に従い染色し, 解析した。

【結果】 NPC および PSAP のモデルマウス中枢神経系では, 経時的に silver degeneration method 陽性の神経細胞胞体および neuropils が増加していた。

【考察】 NPC および PSAP モデルマウス中枢神経系では, 細胞内小器官の変化に伴い, 神経細胞および軸索の変性を来し, 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が活性化されている可能性が示唆された。

2. 希少な剖検症例の診断・研究

稀な疾患である FTLD-MND (PLS type) (71 歳男性), Chagas 病 (80 歳男性), ムコリピドーシス (type II), クロイツフェルトヤコブ病 (81 歳女性), NFTD (95 歳男性), Trousseau 症候群 (72 歳女性) を剖検にて, 病理組織学的診断を行った。平成 24 年度は 33 例の剖検脳を病理診断。

3. 脊髄小脳失調症 7 型の核内封入体と Cajal 小体の関係

【目的】 脊髄小脳失調症 7 型 (SCA7) は網膜変性の合併を特徴とするポリグルタミン病に属する神経変性疾患である。原因遺伝子産物 ataxin-7 は主として核内に分布する蛋白で, 核内で機能を持つことが報告されているが, その詳細な機能は明らかではない。異常に伸長したポリグルタミン鎖を持つ変異 ataxin-7 は核内に蓄積した凝集し, 核内封入体が形成されることは, 病理学的な特徴としてよく知られる。核内封入体が形成される過程では, 核内の機能ドメインが関与し, なかでも PML nuclear body が変異蛋白の蓄積の場となると考えられている。Ataxin-7 が関連しうる核内機能ドメインとして RNA の代謝に関与する Cajal body がある。Ataxin-7 の蓄積と Cajal body との関連を調べる目的で SCA7 の脳組織を検索した。

【方法】 SCA7 患者, 正常対象患者の脳皮質, SCA モデルマウス (Q266), 正常対照マウスの小脳組織を用いた。ホルマリン固定パラフィン包埋されたそれぞれの組織標本を作成し, 抗 Ataxin-7 抗体, 抗 coilin 抗体, 抗 SMN 抗体を用いた蛍光免疫染色を行った。

【結果】 SCA7 患者の脳皮質神経細胞, SCA7 モデルマウスの小脳プルキンエ細胞では ataxin-7 陽性の核内封入体を認め, coilin 陽性の構造物は小型の構造を保ったまま, 封入体内に接して, あるいは取り込まれて存在していた。SMN 陽性構造物は SCA7 患者脳では, coilin 陽性構造物と同様に封入体に接して, あるいは取り込まれて存在していたが, SCA7 モデルマウスではこれらの所見は確認できなかった。

【考察】 培養細胞を用いた系では, ataxin-7 は coilin と結合することが解っている。SCA7 疾患脳で, Cajal 小体が封入体形成に関与することから,

RNA の代謝の変動が ataxin-7 の生理的機能と病態に関与する可能性がある。

「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、确实かつ迅速に神経系の病理診断業務を行い、臨床の要求に応じている。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。

研究業績

I. 原著論文

1) Higuchi T, Shimizu H, Fukuda T, Kawagoe S, Matsumoto J, Shimada Y, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Morimoto H, Hirato T, Nishino K, Eto Y. Enzyme replacement therapy (ERT) procedure for mucopolysaccharidosis type II (MPS II) by intraventricular administration (IVA) in murine MPS II. *Mol Genet Metab* 2012; 107(1-2) : 122-8.

2) Shimizu J, Fukuda T, Abe T, Ogihara M, Kubota J, Sasaki A, Azuma T, Sasaki K, Shimizu K, Oishi T, Umemura SI, Furuhashi H. Ultrasound safety with midfrequency transcranial sonothrombolysis: preliminary study on normal macaca monkey brain. *Ultrasound Med Biol* 2012; 38(6) : 1040-50.

3) Yaginuma T, Yamamoto H, Mitome J, Tanno Y, Yamamoto I, Kobayashi A, Mafune A, Hayakawa H, Yokoyama K, Mori R, Ohashi H, Kaito N, Joki T, Miki H, Yamada H, Furuta N, Matsushima S, Fukuda T, Hosoya T. Successful treatment of monomorphic primary central nervous system post-transplantation lymphoproliferative disorder 5 years after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2012; 14(5) : E102-6.

4) Kobayashi M, Ohashi T, Fukuda T, Yanagisawa T, Inomata T, Nagaoka T, Kitagawa T, Eto Y, Ida H, Kusano E. No accumulation of globotriaosylceramide in the heart of a patient with the E66Q mutation in the α -galactosidase A gene. *Mol Genet Metab* 2012; 107(4) : 711-5.

III. 学会発表

1) 福田隆浩, 高田耕司. ライソゾーム病中枢神経系における細胞内小器官の病態. 第53回日本神経病理学会総会学術研究会. 新潟, 6月. [Neuropathology 2012; 32(Suppl.) : 124]

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. 学生スポーツ選手に対する鏡視下 Bankart 修復術の成績とスポーツ復帰プログラム

反復性肩関節脱臼に対して鏡視下バンカート修復術を行った学生スポーツ選手 36 例（男 30 例，女 6 例）の臨床的特徴や術後成績，さらに 2009 年から実践しているスポーツ復帰プログラムによるアスレティックリハビリテーションの有用性などについて検討した。学生スポーツ選手においては，スポーツ競技中に初回受傷し，その後も競技活動に支障をきたし，比較的早期に手術に至るものが多かった。術後 6 か月以上観察しえた 22 例中，肩に関係なくクラブ活動を辞めた 7 例を除き，全例がスポーツに復帰した。また復帰プログラム導入後，スポーツ継続率の向上がみられた。スポーツ復帰に際しては競技特異性を考慮した復帰プログラムの実践が重要と考えた。

II. 変形性膝関節症における人工膝関節全置換術後の 3 次元歩行解析—両側置換前後の比較—

両側変形性膝関節症に対して，二期的に両側 TKA を行った症例の 3 次元歩行解析を行い，各歩行因子の推移を検討した。12 例を対象とし，Vicon (370) を用いて，歩幅，歩隔，歩行速度，単脚支持期，歩行支持性，股，膝，足関節の可動域を計測し，初回手術前の両膝の JOA スコアが 60 点以上の A 群 7 例と 60 点未満の B 群 5 例で比較した。A 群では初回手術により，両側においてさまざまな歩行因子が改善し，2 回目手術後も改善した。一方，B 群では，初回手術後には歩行因子の改善が得られず，2 回目手術後は改善したが有意差はなかった。本手術による歩行因子の改善度は術前 JOA スコアに大きく影響を受ける可能性があると考えた。

III. 膝前十字靭帯再建術後における筋放電休止期の手術側と非手術側の比較

膝前十字靭帯 (ACL) 再建術後 8～12 か月における患者 6 名に対し，光反応によるジャンプ動作を行わせ，その際の筋電図データから大腿直筋 (Quad)，ならびに大腿二頭筋 (Ham) の筋放電休止期 (Silent

period: SP) の出現と健，患側間における SP の相違について検討した。その結果，患側は健側に比べて，反応潜時に差は認めなかったが，Quad の動作前 SP (PMSP) と Ham の切り換え動作 SP (SSP) が有意に延長していた。SP は，競技復帰に向けた神経・筋機能のより詳細な評価のための一つの重要な指標になるものと考えた。

IV. 中学，高校生のサッカー選手にみられた上前腸骨棘部痛

中学，高校生のサッカー選手に生じた上前腸骨棘部痛の 3 例を経験し，その特徴的な臨床症状，MRI 所見，さらに発症機序などについて考察した。MRI (STIR 像) では，上前腸骨棘を中心とした骨端部，骨端線，骨髄，さらに付着筋に高輝度変化が観察された。これらの変化は，骨盤安定性を司る縫工筋，大腿筋膜張筋，小殿筋，腹斜筋などが付着する上前腸骨棘への繰り返される張力によって生じたものと推測した。従来，上前腸骨棘の骨端症といわれてきた病態は，骨端部や骨端線，付着筋のみならず，腸骨骨髄まで慢性ストレス障害を生じていることが示唆された。

V. 医師と理学療法士におけるスポーツ復帰状況の認識調査—独自に考案した復帰度スケールを用いて—

独自に考案した復帰度スケールを用いて，30 例（平均年齢：17 歳）を対象として選手の現状調査を行い，医師と理学療法士との間にいかなる認識の相違があるかを検討した。スケールは，選手の現場での状況を重視し，練習や試合への参加状況，ならびに疼痛を指標とした自覚症状を 5 段階に細分した。他覚所見と画像所見は 3 段階に大別した。両者間の一致率は，参加状況では 60%，自覚症状は 40%，他覚所見は 83% であった。相違はいずれも 1 段階であったが，年齢，性別，障害部位などの相関はなかった。現場も加えた，より綿密な連携のための伝達手法として，簡便で覚えやすい本スケールの有用性が示唆された。

VI. CAT・HFT と肩関節の内外旋可動域，下肢柔軟性との相関

原テストのうち Combined Abduction Test (CAT)，Horizontal Flexion Test (HFT) の陽性率と肩関節の回旋可動域，下肢柔軟性との相関を投球肩障害の男 39 名を対象として検討した。CAT と HFT の陽性率は一致し，陽性が 21 名，陰性が 18 名であった。

陽性群では、陰性群に比べて、2ndIRと3rdIR ($p < 0.01$), さらに、3rdER ($p < 0.05$)が有意に制限されていた。また、下肢柔軟性のすべての項目で、陽性群の柔軟性が劣っていたが、有意差はなかった。CAT, HFTは肩関節の2nd, 3rd回旋可動域と強い相関を示すことが判明した。また、陽性群では、投球の連動連鎖に必要な下肢の柔軟性が低下している可能性が示唆された。

Ⅶ. 骨病変を伴った神経線維腫症Ⅰ型患者の骨質調査

骨病変を伴うNF-1患者の男2例, 女7例の計9例を対象とし、骨密度、ならびに、近年注目されている骨質を調査した。その結果、骨質劣化マーカーの指標である血中ペントシジン量は、1例のみが正常範囲を越えていた。また、DEXA法による腰椎の骨密度は、6例中1例が骨減少症であったが他は正常であった。以上の結果から、今回の検討では、骨病変を伴うNF-1患者の明らかな骨代謝異常は観察されなかった。

「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、2012年は基礎的な研究も継続した。

研究業績

Ⅰ. 原著論文

- 1) 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤壮紀, 笠間憲太郎, 加藤基樹, 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. 肩関節 2012; 36(2): 599-602.
- 2) 坂本佳那子, 舟崎裕記, 林 大輝, 丸毛啓史. 成長期のスポーツ選手にみられたFemoral condyle irregularity. 日整外スポーツ医会誌 2012; 32(2): 165-9.
- 3) 伊藤咲子, 舟崎裕記, 林 大輝, 川井謙太郎, 中山恭秀. バランスマット上での立位保持前後のSilent Periodの変化. 体力科学 2012; 61(4): 415-9.
- 4) 川井謙太郎, 舟崎裕記, 林 大輝, 伊藤咲子. 足関節角度が腓骨筋トレーニングに及ぼす影響. 日臨スポーツ医会誌 2012; 20(3): 536-41.
- 5) 木下一雄, 石井美紀, 有田直美, 舟崎裕記, 岩間 徹, 林 清一, 北村 寛. 全日本リトルシニア野球選手権大会におけるメディカルサポート. 日臨整誌 2012; 37(1): 78-80.
- 6) Kato S, Funasaki H, Kan I, Yoshida M, Kasama K, Marumo K. Incomplete joint side tear of the subscapularis tendon with a small fragment in an adolescent tennis player. Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol 2012; 19(4): 24.
- 7) 戸野塚久紘, 菅谷啓之, 高橋憲正, 河合伸昭, 舟崎裕記, 丸毛啓史. 鏡視下腱板修復術における術前疼痛管理の重要性. 肩関節 2012; 36(3): 905-8.
- 8) 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 片側置換術前後の比較. 臨整外 2012; 47(12): 1239-43.

Ⅱ. 総 説

- 1) 舟崎裕記. 【リハビリテーションQ&A】 関節リウマチ, その他の骨関節疾患肩関節のリハビリテーション. 総合リハ 2012; 40(5): 588-93.

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3報: 両側置換術前後の比較-. 第4回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会. 宜野湾, 7月.
- 2) 加藤壮紀, 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 笠間憲太郎, 加藤基樹, 丸毛啓史. 学生スポーツ選手に対する鏡視下バンカート修復術の成績とスポーツ復帰プログラム. 第4回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会. 宜野湾, 7月.
- 3) 伊藤咲子, 舟崎裕記, 林 大輝, 川井謙太郎. 膝前十字靭帯再建術後における筋放電休止期の手術側と非手術側の比較. 第4回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会. 宜野湾, 7月.
- 4) 敦賀 礼, 舟崎裕記, 林 大輝, 坂本佳那子, 丸毛啓史. 中学, 高校生のサッカー選手にみられた上前腸骨棘部痛. 第38回日本整形外科スポーツ医学会学術集会. 横浜, 9月.
- 5) 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤壮紀, 加藤基樹, 丸毛啓史. 肩鎖関節完全脱臼に対する治療法の検討. 第39回日本肩関節学会. 東京, 10月.
- 6) 加藤壮紀, 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤基樹, 丸毛啓史. 上腕骨近位端骨折に対するMFプレートの術後成績. 第39回日本肩関節学会. 東京, 10月.
- 7) 伊藤咲子, 舟崎裕記, 林 大輝, 川井謙太郎. 膝前十字靭帯再建術後における筋放電休止期の術側と非術側の比較. 第129回成医会総会. 東京, 10月.
- 8) 林 大輝, 舟崎裕記, 加藤晴康, 川井謙太郎, 伊藤咲子, 丸毛啓史. 医師と理学療法士におけるスポーツ復帰状況の認識調査-復帰度スケールを用いて-. 第

- 23 回日本臨床スポーツ医学会学術集会, 横浜, 11 月.
- 9) 川井謙太郎, 舟崎裕記, 林 大輝, 伊藤咲子. CAT・HFT と肩関節の内外旋可動域, 下肢柔軟性との相関. 第 23 回日本臨床スポーツ医学会学術集会, 横浜, 11 月.
- 10) 川北裕之, 石井秀幸, 加藤晴康, 天野由里佳, 高田佑輔, 林 大輝, 舟崎裕記. サッカー動作におけるオスグッド病発症の危険因子. 第 23 回日本臨床スポーツ医学会学術集会, 横浜, 11 月.
- 11) 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤壮紀, 加藤基樹, 丸毛啓史. 肩鎖関節完全脱臼に対するポリ L 乳酸製靱帯補強材を用いた手術 - Cadenat 変法との比較 -. 第 32 回整形外科バイオマテリアル研究会, 東京, 12 月.
- 12) 舟崎裕記, 斎藤 充, 曾雌 茂. 骨病変を伴った神経線維腫症 I 型患者の骨質調査. 厚生労働省神経皮膚症候群調査研究班 平成 24 年度班会議, 東京, 12 月.
- 13) 舟崎裕記, 加藤壮紀. インフルエンザ予防接種後に著明な肩関節の疼痛と可動域制限をきたした 1 例. 第 21 回関東肩を語る会, 川崎, 1 月.
- 14) 舟崎裕記. (特別講演) 成長期のスポーツ障害に対する当科の取り組み. 第 2 回神奈川慈整会, 横浜, 6 月.
- 15) 舟崎裕記. (特別講演) 運動器疾患の運動処方 - 四肢のスポーツ傷害を中心に -. 第 23 回日本体力医学会スポーツ医学研修会, 東京, 8 月.
- 16) 舟崎裕記. (特別講演) 神経線維腫症 I 型 - 理解と治療 -. 平成 24 年度泉区難病講演会, 横浜, 9 月.

IV. その他

- 1) 舟崎裕記, 斎藤 充, 曾雌 茂. 骨病変を伴う神経線維腫症 I 型 (NF-1) 患者の骨質調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業) 神経皮膚症候群に関する研究 平成 24 年度 分担研究報告書 2013 : 73-4.

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・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・予防医学
講師：野木 裕子 乳腺外科学
(外科より出向)
講師：国安 祐史 肝臓病学
(消化器・肝臓内科より出向)

教育・研究概要

2012年9月1日～2日、東京国際フォーラムにおいて日本人間ドック学会学術大会の主催を当センターの和田高士大会長、銭谷幹男・阪本要一副大会長のもとで行った。数多くの演題が発表されるなか、当センターからも以前より取り組む以下の成果につき報告を行い、論文としての発表もなされた。

I. 食事摂取法とメタボリックシンドローム発症の関連性

メタボリックシンドロームでない30～59歳の男3,949名、女2,155名を対象に朝食を摂取する頻度によってグループ分けし、2年以上の経過でメタボリックシンドローム発症率を比較した。その結果、朝食の摂取頻度が週0～1日と低頻度の場合と週6～7日の高頻度の場合でメタボリックシンドローム発症率が低く(7.59%)、その間の頻度の場合発症率が高くなる(11.13%)という結果が得られた。

II. 血清 ALP 値の基準値設定にあたってその変動条件の検討

日本人間ドック学会の基本検査項目である血清ALP値は主に肝・胆道系障害の指標として用いられるが、その生理学的変動については十分に知られていない。そこで我々は従来より報告のある年齢、性別、血液型、閉経の諸条件での変動の程度の評価を行った。当センターの受診者のうち肝障害をはじめ各疾患を除外した男女別の健常者を対象として年齢、血液型、閉経の前後で分類し比較検討した。そ

の結果、女性で閉経後時間経過に応じてALP値が上昇すること、血液型では男女ともB型、O型で有意に高値になることが明らかとなった。現在、このような事実を踏まえた血清ALP値の新基準値設定の提案を検討している。

III. 呼吸機能と喫煙及び他のパラメーターとの関連

予防医学の観点から当センターでも公開講座や「卒煙教室」を開催するなど喫煙対策を行ってきた。人間ドックでは一般の人によりわかり易くかつ鋭敏で喫煙の影響も反映し易い「肺年齢」(1秒量と身長と年齢より算出)による呼吸機能評価を行っている。この評価法によると、「肺年齢-実年齢」は喫煙群では 9.8 ± 14.7 歳、過去喫煙群では 4.8 ± 17.8 歳、非喫煙群では -0.8 ± 14.7 歳で3群間に有意差が見られた。また「肺年齢」の体重との関連についての検討も行い、当センター受診者を対象に1年間の体重変化と「肺年齢」の変化の関連性につき調査を行った。その結果体重が5%減少すると「肺年齢」が 7.2 ± 2.5 歳低下し、以下体重の変化率と相関して「肺年齢」が変化する(体重が3～4%減少:「肺年齢」が 3.8 ± 0.6 歳低下, 1～2%減少: 1.9 ± 0.5 歳低下, $\pm 0\%$: 0 ± 0.5 歳, 体重が1～2%増加:「肺年齢」が 1.9 ± 0.6 歳上昇, 3～4%増加: 3.9 ± 0.6 歳上昇, 5%増加: 6.8 ± 1.9 歳上昇)との結果が得られた。さらに従来より心血管疾患や呼吸器疾患との関連が示され、かつ日本人間ドック学会の基本検査項目の1つである血清総ビリルビン値が「肺年齢-実年齢」と負の相関関係にあり、喫煙は総ビリルビン値の減少に関与するというを示した。

IV. 総合健診における視野検査の有用性の検証、特に眼圧検査との比較

緑内障の有病率は5～7%で成人の失明原因の1位である。従来緑内障のスクリーニングに眼圧検査が用いられてきたが近年、日本人には眼圧正常の正常眼圧緑内障が多くいることが明らかになってきている。当センター人間ドックで視野の異常を指摘され、眼科で緑内障と診断された45名を対象として眼圧値を調査した結果、全例正常で視野検査の有用

性を明確にした。

〔点検・評価〕

新橋健診センターでは2012年度、人間ドック7,896件、その他各種一般健診8,350件をとり行いそれより2012年度のデータベースが構築される。これを資料として疫学的研究がなされており、単年度の横断的研究や他の年度のデータも併せた縦断的研究が進められている。

また2012年9月1～2日に主催した第53回日本人間ドック学会学術大会は参加者数4,468名と過去の同学会大会で最多の参加者数を数え、多くの主要プログラムで満席となる会場が見られるなど、意義深い学会とすることができた。当センターからは大会長の講演に加え計12題の演題を発表し活発な討議が行われた。

日本総合健診医学会からは、総合健診における視野検査の有用性の検証というテーマで高い評価を受け、この研究成果により和田高士教授は日本総合健診医学会学術奨励賞を受賞した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 和田高士, 寺島早希子, 三村昭美, 佐藤さとみ, 堀川博子, 伊藤智恵子, 木下博子. 人間ドック3ヵ月後の受診勧奨と今後の課題. 人間ドック 2012; 27(4): 748-54.
- 2) 和田高士, 福元 耕, 稲次潤子. 眼圧に影響する循環器因子, とくに高心拍数について. 日循環器予防誌 2012; 47(2): 109.
- 3) 和田高士, 福元 耕, 常喜真理, 一里塚敏子, 林京子, 中野 匡, 伴 秀行¹⁾, 長谷川泰隆¹⁾(¹日立製作所). 総合健診における眼圧検査の限界と視野検査の有用性. 総合健診 2013; 40(1): 238.
- 4) 伊藤恭子, 銭谷幹男, 和田高士, 一里塚敏子, 川津陽子, 林 京子, 阿部郁朗, 伴 秀行¹⁾, 長谷川泰隆¹⁾(¹日立製作所). 腎臓結石・石灰化と尿pHとの関係. 人間ドック 2012; 27(2): 468.
- 5) 稲次潤子, 和田高士, 福元 耕, 銭谷幹男. 眼圧に影響する循環器因子, とくに高心拍数について. 人間ドック 2012; 27(2): 470.
- 6) 和田高士, 伴 秀行, 長谷川泰隆. 朝食の欠食・むらはメタボリックシンドロームを発症させるか. 日内会誌 2013; 102(Suppl.): 258.
- 7) 伊藤恭子, 銭谷幹男, 和田高士, 一里塚敏子, 川津陽子, 林 京子, 阿部郁朗, 伴 秀行, 長谷川泰隆. 尿pHと肥満度, 尿酸値の関係. 人間ドック 2012; 27(2): 467.
- 8) 梅澤 敬, 和田高士. 人間ドック健診におけるBDシユアパス液状法と直接塗抹法における子宮頸部扁平上皮内病変検出率に関する検討. 人間ドック 2012; 27(2): 420.
- 9) 川野伶緒¹⁾, 市原清志¹⁾(¹山口大), 和田高士. 多重ロジスティクス分析を利用した特定健診指導後の臨床検査値の有意な変化幅の推定. 臨病理 2012; 60(補冊): 237.
- 10) 常喜真理, 和田高士, 福元 耕, 銭谷幹男, 木下博子, 一里塚敏子, 瀧澤代輔, 藤田真由美. 私の施設のリスク・ヒューマンエラー対応人間ドックでのリスクマネジメント 多職種間との連携の取り組み方. 人間ドック 2012; 27(2): 198.
- 11) 松田英樹, 中野 匡, 野呂隆彦, 柴田亜紗子, 塩谷信卓, 権藤美紀, 高木真由, 高階博嗣, 原 崇彰, 三戸岡克哉, 常岡 寛, 和田高士. 2D/3D無散瞳眼底カメラ・解析システムを用いた視神経乳頭の評価. 慈恵医大誌 2012; 127(6): 222-3.
- 12) 長谷川泰隆¹⁾, 大崎高伸¹⁾, 伴 秀行¹⁾(¹日立製作所), 和田高士. 体重減少が肺年齢改善に及ぼす影響. 人間ドック 2012; 27(2): 459.
- 13) 佐藤さとみ, 湯浅 愛, 堀川博子, 赤石淑恵, 上竹早希子, 三村昭美, 荒木達夫, 木下博子, 和田高士. 当センターにおける特定保健指導の現状. 人間ドック 2012; 27(2): 297.
- 14) 込田英夫, 國安祐史, 高橋宏樹, 和田高士, 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎の臨床像の男女差の検討. 慈恵医大誌 2012; 127(6): 243.
- 15) 川津陽子, 銭谷幹男, 和田高士, 伊藤恭子, 一里塚敏子, 林 京子, 滝本千恵子, 阿部郁郎, 伴 秀行¹⁾, 長谷川泰隆¹⁾(¹日立製作所). 尿比重の基準範囲と月別変動. 人間ドック 2012; 27(2): 465.
- 16) 川津陽子, 銭谷幹男, 和田高士, 伊藤恭子, 一里塚敏子, 林 京子, 滝本千恵子, 阿部郁郎, 伴 秀行¹⁾, 長谷川泰隆¹⁾(¹日立製作所). 腎機能, 血糖, 尿酸と比重の関係. 人間ドック 2012; 27(2): 465.
- 17) 川津陽子, 銭谷幹男, 和田高士, 伊藤恭子, 一里塚敏子, 林 京子, 滝本千恵子, 阿部郁郎, 伴 秀行¹⁾, 長谷川泰隆¹⁾(¹日立製作所). 尿比重の長期変動. 人間ドック 2012; 27(2): 466.
- 18) 川野伶緒¹⁾, 市原清志¹⁾(¹山口大), 和田高士. 大規模長期健診データベースを利用した臨床検査のレベル別個体内変動幅の推定. 臨病理 2012; 60(補冊): 236.
- 19) 伊藤恭子, 銭谷幹男, 和田高士, 一里塚敏子, 川津陽子, 林 京子, 阿部郁朗, 伴 秀行¹⁾, 長谷川泰隆¹⁾(¹日立製作所). 尿pHの基準範囲と長期の変動幅. 人間ドック 2012; 27(2): 466.

II. 総 説

- 1) 和田高士. 【これからの人間ドック健診】(Part.1) 人間ドック・健診の基礎 人間ドック・健診のあり方 チェック・ケア・プロモーション. からだの科学増刊 2012;増刊これからの人間ドック健診:4-9.
- 2) 和田高士. 病気を診ずして病人を診よ. 人間ドック 2012;27(2):190-3.
- 3) 和田高士. 【これからの人間ドック健診】(Part.4) 健康プロモーションとしての人間ドック 健康習慣「一無・二少・三多」. からだの科学増刊 2012;増刊これからの人間ドック健診:128-30.
- 4) 中野 匡, 野呂隆彦, 立道昌幸, 和田高士. 【おとなの眼の検診】企業の健康診断, 人間ドックにおける緑内障スクリーニング. 日の眼科 2012;83(8):1030-4.
- 5) 和田高士. 【これからの人間ドック健診】(Part.3) 人間ドックからはじまるケア 生活習慣病予知診断. からだの科学増刊 2012;増刊これからの人間ドック健診:94-8.

III. 学会発表

- 1) 和田高士, 福元 耕, 稲次潤子. 眼圧に影響する循環器因子, とくに高心拍数について. 第48回日本循環器病予防学会・日本循環器管理研究協議会学術集会. 東京, 6月. [日循環器予防誌 2012;47(2):109]
- 2) 梅澤 敬, 和田高士. 人間ドック健診におけるBDシニアパス液状法と直接塗抹法における子宮頸部扁平上皮内病変検出率に関する検討. 第53回日本人間ドック学会学術大会. 東京, 9月. [人間ドック 2012;27(2):420]
- 3) 常喜真理, 和田高士, 福元 耕, 銭谷幹男, 木下博子, 一里塚敏子, 瀧澤代輔, 藤田真由美. (シンポジウム:私の施設のリスク・ヒューマンエラー対応)人間ドックでのリスクマネージメント 多職種間との連携の取り組み方. 第53回日本人間ドック学会学術大会. 東京, 9月. [人間ドック 2012;27(2):198]
- 4) 長谷川泰隆¹⁾, 大崎高伸¹⁾, 伴 秀行¹⁾(¹日立製作所), 和田高士. 体重減少が肺年齢改善に及ぼす影響. 第53回日本人間ドック学会学術大会. 東京, 9月. [人間ドック 2012;27(2):459]
- 5) 松田英樹, 中野 匡, 野呂隆彦, 柴田亜紗子, 塩谷信卓, 権藤美紀, 高木真由, 高階博嗣, 原 崇彰, 三戸岡克哉, 常岡 寛, 和田高士. 2D/3D無散瞳眼底カメラ・解析システムを用いた視神経乳頭の評価. 第129回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2012;127(6):222-3]
- 6) 佐藤さとみ, 湯浅 愛, 堀川博子, 赤石淑恵, 上竹早希子, 三村昭美, 荒木達夫, 木下博子, 和田高士. 当センターにおける特定保健指導の現状. 第53回日

本人間ドック学会学術大会. 東京, 9月. [人間ドック 2012;27(2):297]

- 7) 込田英夫, 國安祐史, 高橋宏樹, 和田高士, 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎の臨床像の男女差の検討. 第129回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2012;127(6):243]
- 8) 川津陽子, 銭谷幹男, 和田高士, 伊藤恭子, 一里塚敏子, 林 京子, 滝本千恵子, 阿部郁郎, 伴 秀行¹⁾, 長谷川泰隆¹⁾(¹日立製作所). 尿比重の基準範囲と月別変動. 第53回日本人間ドック学会学術大会. 東京, 9月. [人間ドック 2012;27(2):465]
- 9) 川津陽子, 銭谷幹男, 和田高士, 伊藤恭子, 一里塚敏子, 林 京子, 滝本千恵子, 阿部郁郎, 伴 秀行¹⁾, 長谷川泰隆¹⁾(¹日立製作所). 腎機能, 血糖, 尿酸と比重の関係. 第53回日本人間ドック学会学術大会. 東京, 9月. [人間ドック 2012;27(2):465]
- 10) 川津陽子, 銭谷幹男, 和田高士, 伊藤恭子, 一里塚敏子, 林 京子, 滝本千恵子, 阿部郁郎, 伴 秀行¹⁾, 長谷川泰隆¹⁾(¹日立製作所). 尿比重の長期変動. 第53回日本人間ドック学会学術大会. 東京, 9月. [人間ドック 2012;27(2):466]
- 11) 川野伶緒¹⁾, 市原清志¹⁾(¹山口大), 和田高士. 多重ロジスティック分析を利用した特定健診指導後の臨床検査値の有意な変動幅の推定. 第59回日本臨床検査医学会学術集会. 京都, 11月. [臨病理 2012;60(補冊):237]
- 12) 川野伶緒¹⁾, 市原清志¹⁾(¹山口大), 和田高士. 大規模長期健診データベースを利用した臨床検査のレベル別個体内変動幅の推定. 第59回日本臨床検査医学会学術集会. 京都, 11月. [臨病理 2012;60(補冊):236]
- 13) 伊藤恭子, 銭谷幹男, 和田高士, 一里塚敏子, 川津陽子, 林 京子, 阿部郁郎, 伴 秀行¹⁾, 長谷川泰隆¹⁾(¹日立製作所). 尿pHの基準範囲と長期的変動幅. 第53回日本人間ドック学会学術大会. 東京, 9月. [人間ドック 2012;27(2):466]
- 14) 和田高士, 福元 耕, 常喜真理, 一里塚敏子, 林京子, 中野 匡, 伴 秀行¹⁾, 長谷川泰隆¹⁾(¹日立製作所). 総合健診における眼圧検査の限界と視野検査の有用性. 日本総合健診医学会第41回大会. 仙台, 1月. [総合健診 2013;40(1):238]
- 15) 稲次潤子, 和田高士, 福元 耕, 銭谷幹男. 眼圧に影響する循環器因子, とくに高心拍数について. 第53回日本人間ドック学会学術大会. 東京, 9月. [人間ドック 2012;27(2):470]
- 16) 伊藤恭子, 銭谷幹男, 和田高士, 一里塚敏子, 川津陽子, 林 京子, 阿部郁郎, 伴 秀行¹⁾, 長谷川泰隆¹⁾(¹日立製作所). 腎臓結石・石灰化と尿pHとの関係. 第53回日本人間ドック学会学術大会. 東京, 9月. [人

間ドック 2012 ; 27(2) : 468]

- 17) 伊藤恭子, 銭谷幹男, 和田高士, 一里塚敏子, 川津陽子, 林 京子, 阿部郁朗, 伴 秀行¹⁾, 長谷川泰隆¹⁾ (¹日立製作所). 尿 pH と肥満度, 尿酸値の関係. 第 53 回日本人間ドック学会学術大会. 東京, 9 月. [人間ドック 2012 ; 27(2) : 467]
- 18) 和田高士. (学術大会長講演) 病気を診ずして病人を診よ. 第 53 回日本人間ドック学会学術大会. 東京, 9 月. [人間ドック 2012 ; 27(2) : 190-3]

IV. 著 書

- 1) 和田高士. 検査と数値を知る事典. 最新改訂版. 東京 : 日本文芸社, 2012.

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. 雄原細胞が花粉管細胞内細胞化する機構

被子植物の雄原細胞は小孢子分裂により小型細胞として形成されたのち、花粉内壁から切り離され花粉管細胞内に取り込まれる。この雄原細胞の細胞内細胞化は花粉管内におけるその移動を可能にし、花粉管受精を保証する重要な過程であるが、その機構についての解析はほとんどなされていない。

本研究ではヤブラン雄原細胞の花粉管細胞内細胞化の機構について、特に細胞骨格の関与に着目し解析をおこなった。

雄原細胞は小孢子の不等分裂によって花粉側部にレンズ状に切り出される。分裂直後、雄原細胞と花粉管細胞の間の細胞壁にはメチルエステル化ペクチンおよびカロースが分布するが、それらはその後消失し、細胞壁は薄くなった。それに伴って雄原細胞が花粉内壁に接する基部付近で雄原細胞の細胞膜は内壁に沿って内側方向に陥入を開始し、細胞膜の面積は増大していった。雄原細胞は球状となり花粉管細胞内部へと突出し、やがて花粉内壁からくびり取られ花粉管細胞内に遊離した。この時、両細胞の陥入領域には多量のアクチン繊維が分布した。花粉をアクチン重合阻害剤であるサイトカラシン B またはアクトミオシンモーター活性の阻害剤である 2,3-butanedione monoxime (BDM) により処理すると、細胞内細胞化が阻害された。サイトカラシン B 処理では細胞膜の陥入の方向が乱され、やがて停止することが電顕的に観察された。なお、微小管重合阻害剤であるコルヒチン処理では細胞内細胞化への影響は見られなかった。以上の結果より、雄原細胞の細胞内細胞化は雄原細胞と花粉管細胞間の細胞壁成分の消失による細胞壁の軟化およびアクチン-ミオシン系による細胞膜の陥入によって引き起こされることが示唆された。

「点検・評価」

1. 教育

自然科学教室生物学研究室は、医学科 1 年生を対象として必修科目「細胞の生物学」と「生命基礎科学実習生物系」、および、物理・化学受験者を対象に「自然科学入門演習生物系」を担当した。また、看護学科では自然科学系の教養教育科目（生物学）を分担した。準備教育としては例年の水準に達したと考えているが、修得すべきコア知識の厳選と内容的な学習意欲の喚起を目指して授業および実習の内容を再点検すべきと思われる。また、生命現象に興味をもつ学生に対しては、少人数の実習や自主的な実験活動を通じて研究志向の芽を伸ばせるように対応したい。

2. 研究

植物の生殖細胞に関する研究に関しては今年度も興味ある知見が得られた。今後、他の研究機関との連携等を通じて研究を深化させ成果を発信する。また、さらなる研究活動の活性化と学生の探求心を育成する立場から、実験室および実験設備・機器等の整備・更新が必要である。次年度には細胞培養を軸とした新たな研究も開始したい。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) 平塚理恵, 寺坂 治. スギ花粉におけるペクチン分解酵素 (Cry j 2) の花粉管伸長に果たす役割. 日花粉会誌 2012; 58(2): 51-9.

III. 学会発表

1) 平塚理恵, 寺坂 治. 雄原細胞が花粉管細胞内細胞化する機構. 日本植物形態学会第 24 回大会. 姫路, 9 月.
2) 平塚理恵, 寺坂 治. クロマツ花粉発達過程における前葉体細胞の細胞死. 日本植物学会第 76 回大会. 姫路, 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。2011年度より科研費の補助のもと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ー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ている。

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向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%かつ一方向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. 10状態ポッツ模型のマルチグリッドモンテカルロシミュレーション

一次相転移点上の諸量の緩和時間をマルチグリッドモンテカルロ法で調べた。10状態強磁性ポッツ模型を基底状態または無秩序状態におき、相転移温度にし、緩和させ、エネルギーと秩序変数を計算した。高温相側、基底状態から緩和させた物理量はヒ

ステリシスを生じない。

【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合が見られたので、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。

ユニット生命の物理学では10年前より、前期の7コマを物理受検者と非受検者のクラスに分け、きめ細かな指導を心がけている。前者のクラスと後期の全員に対しては、約半年間に渡り、計5通のレポートの個別指導を行った。物理選択者の学力を伸ばし、非受検者の努力を促し、日常的な学習のサポートに役立ったと考えている。半年間の実験実習においても、同じようなレポート指導を行った。

生命基礎科学実習（物理系）ではこれまですべての実習課題を2人ペアで行っていたが、これでは1人が中心となりもう1人は依存してしまうことが少なからず起こる。そこで、本年度より、大学の補助を得て約4割の課題を千葉大学教育学部で開発され、複数の大学に導入され教育効果に定評のあるパーソナル・デスクトップ・ラボラトリーを導入し、各自が装置を組み立て、測定するものに変更した。これにより、以前に比べレポートの記述量が倍増するなど、実習に対する積極性が現れる効果があった。

2. 研究

1) 2次元ナノ電子系における磁場中量子伝導

有限要素法は汎用性が高く工学分野では様々な分野で利用されている。電子系のシミュレーションにも適用されていたが、磁場中の電子については強磁場、大きな系については計算結果が収束しないなど不都合があった。その根本的解決方法として、メッシュの各節点で局所ゲージに基づいた位相因子を付けた形状関数で展開する方法を見出し、Phys. Rev. E誌に掲載された。また、これまでに導出している磁場中の電子に対する厳密なグリーン関数を用いて磁場中の超電導現象を微視的モデルで説明するゴルコフ理論を拡張し、これまで知られていた領域よりも高磁場側にも超電導相があることを具体的計算により示した。この結果は国際会議で発表し、論文誌に掲載された。

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

これまでの人工的に振動させたフォトニック結晶の光学特性の研究から振動する金属フォトニック結晶が動的カシミア効果を増幅する効果が示唆され、今年度、実際にドルーデモデルを用いて金属を平行に並べたものを振動させるだけで電磁波が発生し、多層化することにより非線形に増強されることを示し、国内学会、国際会議において口頭発表した。

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。この研究で西村研の大学院生が修士の学位を授与された。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、秋田県立大学 藤井助教と共同研究を行っている。獨協医科大学の宮本潔講師のグループにカワセミの発光構造をスケールを含め特定することを依頼し、そのデータに基づいた計算を計画している。

4) 低閾値ランダムレーザーの研究

秋田県立大学 藤井助教との共同研究でこれまでのランダムレーザーの研究をさらに進め素材を金属ロッド、空乏ロッドとして調べた。また、京都大学の山田講師を含めたグループで所謂透明マントの基本原理解である電磁界クロックの形状最適化を行い、国際会議3件で発表し、レター誌に掲載された。

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している。

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) 10状態ポッツ模型のマルチグリッドモンテ

得られる結果にはステリシスがなく、サイズ無限系の性質に近いが、逆に潜熱や転移温度を一般に求めたい場合に困難がある。当方法の利用方法の工夫をしなければならぬ。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ueta T, Hioki T (Chiba Univ.). Gor'kov theory with exact green function in magnetic fields. Journal of Superconductivity and Novel Magnetism 2012; 26(8): 1921-6. Epub Dec 22, 2012.
- 2) Ueta T, Miyagawa Y (Chiba Univ.). Local-gauge finite-element method for electron waves in magnetic fields. Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics 2012; 86(2 Pt.2): 026707.
- 3) Fujii G (Akita Pref. Univ.), Ueta T. Finite element analyses for random laser action in metallic disordered structures. Metamaterials 2012; 6th International Congress on Advanced Electromagnetic Materials in Microwaves and Optics Programme 2012; 758-60.
- 4) 植田 毅. 磁場中キャビティ内電子波の固有値問題の境界要素法解析. 第62回理論応用力学講演会講演論文集 2013; OS15-22.

III. 学会発表

- 1) 植田 毅. 金属フォトニック結晶による動的カシミア効果の増強. 日本物理学会第68回年次大会. 広島, 3月.
- 2) 植田 毅. 磁場中キャビティ内電子波の固有値問題の境界要素法解析. 第62回理論応用力学講演会. 東京, 3月.
- 3) 植田毅. 金属フォトニック結晶によるカシミア効果の増強. 日本機械学会第25回計算力学講演会. 神戸, 10月.
- 4) Ueta T, Hioki T (Chiba Univ.). Gor'kov theory with exact green function in magnetic fields. 3rd International Conference on Superconductivity and Magnetism. Istanbul, May.
- 5) 加園克己. マルチグリッド法による1次相転移点上の平衡状態探索時間. 日本物理学会2012年秋季大会. 横浜, 9月.

IV. 著書

- 1) 加園克己. 騒音・振動関係の専門科目 出題の傾向. 日本環境測定分析協会. 環境計量士国家試験問題の正解と解説: 第38回. 東京: 丸善出版, 2012. p.71, 77-97.

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. 新規ファブリー病簡便診断薬の開発

DNA研究所遺伝子治療研究部との共同研究で、ファブリー病簡便診断薬の分子設計と合成を研究している。ファブリー病は先天性の α -ガラクトシダーゼ欠損症であり、 α -ガラクトシドの代謝分解による蛍光性化合物の生成を、蛍光を観察することで診断が可能である。現行の市販蛍光診断薬には欠点があり、フルオレッセインを基本骨格とした蛍光診断薬を新たに分子設計し、 β -ガラクトシダーゼの影響を避けるため、立体化学を正しく制御した合成法の開発を検討している。さらに、 ^{13}C を使って標識化した化合物を同時に合成し、質量分析装置を検出器とする新しい定量性診断薬の開発も検討している。

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DMSO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」

1. 教育

コース「生命基礎科学」のユニット「生体分子の化学」では、有機化学の基礎から生体構成成分である分子の構造と性質について講義しているが、生体分子の機能を生み出す最も重要な分子間相互作用について強調して講義している。一般の有機化学では、あまり詳しく扱われない分野であるが、核酸の構造

と機能、タンパク質と薬物分子との相互作用等を考えるうえで非常に重要である。分子認識の原理を知ることによって、2年次以降の学習にも効果があると考えられる。

2. 研究

蛍光性物質や糖化合物には、使用できる溶媒や試薬・反応条件が限られるというような特有な問題点があり、必ずしも計画通りの合成ルートが適用できないことが多い。また、蛍光物質の発色波長が想定とは異なる場合も考えられる。本年度の実験結果では、ガラクトースの α -グリコシド結合形成は問題点が多く合成経路の再構築が必要となった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hashimoto C, Takeguchi K¹⁾, Kodomari M¹⁾(¹Shibaura Inst Technol). An efficient synthetic method of N-protected dipeptide acids using amino acid-Calcium carboxylates in an organic solvent. Synlett 2011; 10: 1427-30.

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. フランス憲法判例の研究

近年発展著しいフランスの憲法院における活動を紹介・分析した『フランスの憲法判例II』（信山社）を分担執筆し、その刊行に協力した。

「点検・評価」

1. 教育

ユニット「社会科学」およびユニット「教養ゼミ」の責任者として、これらの授業を通じて医学科・看護学科1年次生の社会科学的素養および教養をもった医療者の育成に努めている。

2. 研究

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. 国と地方の民主主義の危機と対抗軸. 経済 2012; 203: 41-51.

IV. 著書

- 1) 小沢隆一. 第1部：近現代史の中の法と法学 2. 平和主義・人権・統治機構 公務員の政治活動の自由と民主主義. 杉原泰雄（一橋大学）、樋口陽一（東北大学、東京大学）、森 英樹（名古屋大学）. 戦後法学と憲法：長谷川正安先生追悼論集：歴史・現状・展望. 東京：日本評論社、2012. p.348-60.
- 2) 小沢隆一. II. 憲法、行政法、地方自治法、刑法、社会法 憲法改正手続法の施行と憲法審査会の始動をめぐる、北野弘久先生追悼論集刊行委員会編. 納税者権利論の課題：北野弘久先生追悼論集. 東京：勁草書房、2012. p.135-58.
- 3) 小沢隆一. 序章：憲法とは何か、第2章：平和主義、第16章：司法、第18章：憲法改正と改憲問題. 小沢隆一編. クローズアップ憲法. 第2版. 京都：法律文化社、2012. p.1-15, 29-44, 221-34, 48-57.
- 4) 小沢隆一. 44. 合理化された議院制と財政権限、52. 自主財源保障における「決定的割合」の意味、53. 財政自主権保障の意味. フランス憲法判例研究会編. フランスの憲法判例II. 東京：信山社、2013. p.216-9, 57-63.

人文科学

教授：福山 隆夫 哲学・倫理

教育・研究概要

I. 他者の諸相

エマニュエル・レヴィナスは、コミュニケーションを単なる情報伝達と区別するために、他者の「苦悩に満ちた顔」を象徴として提起した。彼は哲学的現象学の方法を取り入れ、人間を「世界内存在」と規定するが、他方でサルトルの「我有化」論を受け継いでその「内存在性」の限界を指摘し、個人のある意味で必然的な、エゴイスティックな、ナルシシスティックな存在世界の外側に他者を置き、他者はいわば「生活世界の外側から」到来すると述べた。「顔は、内容となることを拒絶してなお現前している。その意味で顔は、理解されえない、言い換えれば包括されることが不可能なものである」（レヴィナス『全体性と無限』下、岩波文庫、29頁）。

以下、この過程を「他者からの呼びかけとそれに対する主体の応答」という過程として考え、いくつ

かの要素を取り出しておく。

1. 呼びかけられるという関係の開始点には「絶対的受動性」(レヴィナス)という性格がある。他者は私の安定した意味世界の外から、予想もしなかった仕方呼びかけてくる。その時自分の世界には破れ目が生じ、世界は今度は呼びかけた人を中心に回りだすという「衝撃」が常に生じる。私はそれに傷つくことに耐えねばならない。

2. この時、私には応答する者として能動的になるという第2の契機が生じる。私は自己を超えて他者の視点を受け止めようとする。私は応答する主体としての自己を見出し形成する。ここには「関心interest」という語の古い意味、つまり「存在と存在の間」という意味が、関心を抱くことによって自分という存在を超えて他の存在へと向かおうとする意志が生まれる過程がある。またその関心は自己に対しては相手に応答して行為を発動させるという意味での「責任」を生じさせる。「私はこの呼びかけに自由な意思を持って応答する」という実存的決断を呼び起こすのである。

なお、欧米語の責任という語の語源は「応答能力」であり、自由な相互関係を前提としている。この点で「処罰と訴訟の論理」を前提としているかに見える日本語の「責任」概念とは大きく異なる。また他者との関係をひたすら世間への同調へと還元するハイデガーの「世人」という概念とレヴィナスの論理とを対比してみるならば、他者関係への根本的な評価の差が表れているだろう。

II. 初年次教育は何を目指すか

発祥、世界的動向、学士課程教育の中の位置、類型の整理、慈恵における現状と課題等について、第65回 Faculty Development「初年次教育に関するワークショップ」(2012年12月1日)において上記のテーマで報告を行った。

「点検・評価」

1年次の人文系のゼミにおいて上述の内容で、個人のアイデンティティ形成と他者関係における実践との交点を探ってみた。幸い活発なディスカッションが生まれた。また、数年来継続している看護学科の先生方との研究会においてもパトリシア・ベナーや村上靖彦の看護論と関係させながら議論をすることができた。ビーチャム、チルドレスらの『生命医学倫理』とは別の理論枠組みと考えることができると思われる。

FDでは、国領校医学科の全教員が責任を持って

全学生を教育するという視点を提起した。科目ごとの教育目標と全体の目標との関連を掴むためには、継続的な討議が必要と思われた。

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. 教育

「日本語表現法」の授業(医学科・看護学科共習)では、特に聴く力の育成に重点を置いた。他者の存在を受けとめることの意味とその影響について考えるとともに、受けとめたことを言語・非言語で表現する技法を練習した。授業の最後には応用練習として、「ライフ・プランニングセンター」の模擬患者さん数名に来校していただき、学生が1対1で対面インタビューを行う機会を設けた。

II. 看護学生のための日本語表現

看護を学ぶ学生として、また将来患者に関わる看護師として必要な日本語の基礎的な力を学習できる教材について検討した。

III. 患者の意思決定に関する研究

現在医療においては、医療者と患者が治療などの決定に同程度関与する「共同意思決定」が推奨されている。しかし、その概念は曖昧であり、具体的な決定プロセスやその影響については議論がある。そこで、文部省科学研究費補助金基盤研究(C)「医療コミュニケーションにおける共同意思決定過程の解明」の研究分担者として、抗がん剤治療に関する患者の意思決定に関する調査を行った。

「点検・評価」

1. 教育

授業後の学生アンケート調査では、コミュニケーションおよび聴くことへの関心が高まった様子が見られた。特に模擬患者さんから適切なフィードバックをいただいたことにより、自分の聴き方を振り返り学ぶ機会になったと考える。

2. 看護学生のための日本語表現

学生が間違えやすい敬語、ことわざ、文章の書き方などのスタディ・スキル、および人間関係の築き方についてのソーシャル・スキルを学べるテキストとその練習問題を開発した。

3. 患者の意思決定に関する研究

調査結果から、抗がん剤治療に関する患者の意思決定プロセス、希望する決定モデル、実際の決定モデル、決定への納得度の関係について分析した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 野呂幾久子, 邑本俊亮 (東北大学), 山岡章浩 (天草セントラル病院). インフォームド・コンセント口頭説明場面における医師の説明表現および態度が患者に与える影響: 一般市民を対象としたビデオ視聴による調査. 認知心理学研究 2012; 10(1): 81-93.
- 2) 藤崎和彦 (岐阜大学), 野呂幾久子, 石川ひろの (東京大学), 田口則宏 (鹿児島大学), 小川哲次 (広島大学). 医療コミュニケーション研究の概論, そして量的研究を進めるために. 日本ヘルスコミュニケーション学会雑誌 2011; 2(1): 5-11.

II. 学会発表

- 1) Noro I, Kurosawa S, Matsushima M, Miura Y. Correlation between physician communication style and patient satisfaction for different combinations of patient and physician gender in Japanese primary care visit. International Conference on Communication in Healthcare 2012. St. Andrews. Sept.
- 2) 野呂幾久子. (自主企画シンポジウム: 実践を通してみる言語力の真の姿・話題提供者) 医学教育での試み. 日本教育心理学会第 54 回総会. 西原町, 11 月.

III. 著書

- 1) 野呂幾久子. 5 章: 言語力を育てる - 医療現場での試み. 福田由紀 (法政大学) 編著. 言語心理学入門: 言語力を育てる. 東京: 培風館, 2012. p.53-61.

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を構築中である。

II. 非自励離散力学系における極限集合と強鎖回帰性についての研究

非自励離散力学系は自励離散力学系の拡張・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, 研究を進めた。また, 強鎖回帰性についての考察をし, 非遊走集合と鎖回帰集合との関係や力学的な解析についての諸結果や典型例などを得ながら, 理論構築中である。

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。また, 投資の意思決定機会が複数存在する多期間問題について, 最適ポートフォリオ推定量を構成するアルゴリズムを提案した。

「点検・評価」

1. 教育

1 年次における「数学」(微積分学, 微分方程式, 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。また, 2 年次以降との連携も模索したい。2 年次の学生に対し, 検定などの統計学に関する理論的思考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。今後は, EBM II および EBM III との繋がりを意識して授業を進めたい。

2. 研究

I. II. 高次元空間への力学的応用や一般化を図る。III. 今年度から, 最適ポートフォリオ理論における, 一期間問題を拡張した多期間問題についての研究を行った。離散時間モデルの場合, 議論が複雑となるが, 簡単なモデルでの推定論は構築できた。今後は, 連続時間モデルを含むより一般的なモデルでの推定論を構築したい。また, 資産数が多い場合の高次元ポートフォリオ問題なども考えたい。また, 両者とも文部科学省科学研究費及び国領校研究助成費が採択され, 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

I. 原著論文

- 1) Shiraishi H, Ogata H¹⁾, Amano T (Wakayama Univ), Patilea V (CREST), Veredas D (ECARES), Taniguchi M¹⁾(¹Waseda Univ). Optimal portfolios with end-of-period target. *Advances in Decision Sciences* 2012; Article ID 703465.
- 2) Shiraishi H. A simulation approach to statistical estimation of multiperiod optimal portfolios. *Advances in Decision Sciences* 2012; Article ID 341476.
- 3) Shiraishi H. Resampling procedure in estimation of optimal portfolios for time-varying ARCH processes. *Scientiae Mathematicae Japonicae* 2012; 75(1): 105-17.

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記素と、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2013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)

文部科学省により、戦後8度目の改訂となる新学習指導要領が2011年に発表された。

従来型の英語教育カリキュラムでは、科目がReading, Writing, Oral Communication, 英語I, 英語IIと、スキル別に構成されてきた。しかしそれらは、この度の指導要領の改訂に伴い、「コミュニケーション英語I, II, III」という教科でまとめられ、言語4技能(Reading, Writing, Speaking, Listening)の習得がより統合的になるように再構築された。従ってコミュニケーション重視の度合いが、より強調されたシラバス、及び新語を多く収録

した教科書、指導教材が必須となった。この改訂学習指導要領に準拠した文部科学省検定教科書(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、教授用書の執筆を続けている。「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、文部科学省による検定の認可を受けた教科書「コミュニケーション英語I」が2013年2月に、そして教授用書が3月に発行された。また、英語コミュニケーション能力を測る試験、the Test of English for International Communication (TOEIC)に関する語彙集も出版した。両者とも、ほぼ予定どおりに目標を達成できた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 小原 平. The *Stonor Letters* における文体の違い—助動詞の分布を通して、谷 明信, 尾崎久雄編. 15世紀の英語: 文法からテキストへ、大阪: 大阪洋書, 2013. p.21-39.

IV. 著 書

- 1) 藤井哲郎. 音読で身につく! TOEIC テスト英単語. 東京: 桐原書店, 2012.
- 2) 望月正道 (麗澤大学), 相澤一美 (東京電機大学), Allum P (立教大学), 笹部宣雅 (都立青山高校), 林幸伸 (草加南高校), 藤井哲郎, 三浦幸子 (都留文科大学) 編. *World Trek English Communication I*. 東京: ピアソン桐原, 2013.
- 3) 望月正道 (麗澤大学), 相澤一美 (東京電機大学), Allum P (立教大学), 笹部宣雅 (都立青山高校), 林幸伸 (草加南高校), 藤井哲郎, 三浦幸子 (都留文科大学) 編. *World Trek English Communication I Teacher's book*. 東京: ピアソン桐原, 2013.

初修外国語

准教授：鈴木 克己 ドイツ語教育，現代ドイツ
文学研究

教育・研究概要

I. 初修ドイツ語

初修ドイツ語の教材を用い，発音からはじめてドイツ語の初級文法を網羅する。その際，ドイツ語という言語の構造を理解し平易な文章を読解できるようになるだけでなく，ドイツ語圏の文化や社会への関心も喚起し，異質なモノへの興味を深めることも目指す。さらに初めての言語を習得するなかで，各学生独自の勉強方法を確立し，自立した学習者となることも目標としている。そのためにはある項目が自分で理解できたかどうかを自分でチェックする練習問題を提供している。

II. 現代ドイツ文学研究

ドイツ語圏を出自としないドイツ語作家を研究の対象としている。そのなかでも現在対象としているブルガリア出身のイリヤ・トロヤノフは，アフリカで青年期を過ごし，その後ドイツのみならずインドでも暮らし，その間にイスラム教に改宗し，マッカ巡礼を果たしている。さらにこの巡礼直後に南アフリカに移住する。「ドイツ語」による文芸(フィクション)の世界がこのデラシネの唯一の故郷と公言して止まないトロヤノフが，異質なものを，他者をどのように捉え，それとどう対峙しているのかを，彼の長編小説「世界の収集家」をもとに研究している。その際にイスラム教に関する見聞の欠如を補うべく，当該の基礎資料および研究書を繙読している。

「点検・評価」

初修ドイツ語については，初級文法を網羅するだけでなく，比較的平易ではあるが日独言語の相違に関するテキストを，辞書を片手にある程度読解できるようになった学生が少なくなかった。しかし自立した学習者とするべく配布している問題集が，単なるドリルとなってしまう傾向にあり，意識的に自習できるような形に改良を予定している。

現代ドイツ文学研究については，上記の研究をいままって継続している。イスラム教に関する調査研究が遅々として進まないことが，成果でない理由として挙げられる。

〈看護学科〉

基礎看護学

准教授：菊池麻由美 基礎看護学
講 師：羽入千恵子 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、看護の技術習得のための授業、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習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、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

Ⅲ. 学会発表

- 1) 羽入千恵子, 菊池麻由美, 佐竹澄子, 青木紀子. 基礎看護学実習における学生のフィジカルアセスメント活用状況. 第22回日本看護学教育学会学術集会. 熊本, 8月. [日看教会誌 2012; 22(学術集会講演集): 206]
- 2) 菊池麻由美. 筋ジストロフィー病棟看護師の発達の様相. 第22回日本看護学教育学会学術集会. 熊本, 8月. [日看教会誌 2012; 22(学術集会講演集): 287]
- 3) 小泉純子, 福田和明, 成井美穂, 安藤敬子, 菊池麻由美, 杉田里絵. 終末期がん患者の家族のスピリチュアリティに対する看護師の援助の探求. 第18回日本看護診断学会学術大会. 京都, 7月.

看護管理学

教 授：永野みどり 看護管理学・褥瘡ケア・ストーマケア

教育・研究概要

I. 教 育

学部の教育として、前期の3年生の必修科目「看護マネジメント」と後期の2年生の必修科目「看護情報管理学」は、専任教授の永野みどりが担当した。看護総合演習Ⅱならびに総合実習は、複数の担当教員の一人として担当した。

修士課程の教育では、「看護管理学特論Ⅰ（看護管理学概論）の一部」「看護管理学特論Ⅱ（看護組織論）」「看護管理学特論Ⅲ（看護情報管理学概論）」「看護管理学演習Ⅰ（人材資源活用論）」は、永野みどりが担当した。「看護管理学特論Ⅰ（看護管理学概論）の一部」と「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。「看護管理学演習Ⅲ（看護政策アセスメント）」「看護理論」は、永野が調整し、複数名の非常勤講師が担当した。修士課程研究指導担当の非常勤講師である菅田勝也教授（藍野大学医療保健学部長）が看護管理学分野の大学院2年生2名の指導にあたった。1年生の研究指導は永野が担当し、もう一人の指導は、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と永野が担当した。看護管理学分野の院生1名が進級し、3名は修了した。

II. 研 究

1. 褥瘡対策体制の質指標に関する研究

平成 21 年度から 23 年度まで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成果の報告ならびに原著を作成した。

2. ストーマ外来のケアニーズに関する研究

平成 24 年度看護学科研究費（研究課題：ストーマ外来受診時間からみたケアニーズの多様性と影響要件）112,000 円を得て準備し、国際学会に示説として研究成果を発表した。また、ストーマ外来利用患者のさらなるデータ収集を継続した。

3. 高齢者訪問看護質指標に関する研究

平成 24 年度科学研究費補助金（基盤研究 A 研究代表者：山本則子 研究課題：高齢者訪問看護質指標を用いたインターネット訪問看護支援システムの有効性検討 課題番号 20249086）の分担金 100,000 円を得て、高齢者訪問看護の質指標（褥瘡ケア・スキンケア）の改訂版を作成し、学会で成果を発表した。

〔点検・評価〕

教育において、前期までは専任教授として初年度であり、試行錯誤の半年であった。後期は 2 年目であり、前年度の経験を生かして、授業などを工夫して更新した。修士課程の院生の研究指導は、櫻井研究科専攻長の協力により実施できた。学部・大学院ともに授業に対する学生の反応や必要とされる能力について検討し、授業内容と教育方法の検討が課題である。

研究においては、筆頭著者として原著が学術誌に掲載されたことは、特筆すべきであるが、未発表データが手元にあるので、今後もひきつづき、原著の作成が課題である。学会発表も、筆頭演者として 4 つの演題を発表できた。データ入力や英訳等の委託費が不足しており、競争的な研究費の獲得も重要な課題である。

研 究 業 績

I. 原著論文

- 1) 永野みどり, 緒方泰子, 徳永恵子. 褥瘡発生率との関連からみた病院の褥瘡対策体制の評価指標の検討. 日看評価会誌 2012; 2(1): 9-18.

III. 学会発表

- 1) 永野みどり, 緒方泰子, 徳永恵子. 病院における褥

瘡対策体制の評価－褥瘡発生率と職務満足に関連する実践と管理者の役割・機能－. 第 16 回日本看護管理学会年次大会. 札幌, 8 月. [第 16 回日本看護管理学会年次大会講演抄録集 2012; 153]

- 2) 西村宣子, 手島 恵, 永野みどり. 集中治療室看護の質向上への取り組み－価値観の共有と認定看護師の活用－. 第 16 回日本看護管理学会年次大会. 札幌, 8 月. [第 16 回日本看護管理学会年次大会講演抄録集 2012; 116]

- 3) Nagano M, Tokunaga K, Tukada K, Ando Y, Mameda E. What factor was strongly related to the required time at the stoma clinic? 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies (WUWHS 2012) Yokohama, Sept. [WUWHS 2012 Program and Abstracts 2012; 437]

- 4) 永野みどり, 緒方泰子, 徳永恵子. 褥瘡発生率が低い病院の褥瘡対策の取り組み 200 床以上の病院の WOCN と看護管理者を対象とした質問紙調査. 第 50 回日本医療・病院管理学会学術総会. 東京, 10 月. [日医療病管理会誌 2012; 49(Suppl.): 100]

- 5) 緒方泰子, 永野みどり, 橋本廸生. 管理職以外の病棟看護職におけるバーニアウトと看護職特性および看護実践環境との関連. 第 50 回日本医療・病院管理学会学術総会. 東京, 10 月. [日医療病管理会誌 2012; 49(Suppl.): 158]

- 6) 川上千春, 本田彰子, 永野みどり, 岡本有子, 遠藤貴子, 緒方泰子, 山本則子. 高齢者訪問看護の質指標の開発 終末期ケアに関する改訂版の作成. 第 3 回日本看護評価学会学術集会. 東京, 2 月. [日看評価会講抄集 2013; 3 回: 33]

- 7) 岡本有子, 遠藤貴子, 本田彰子, 永野みどり, 川上千春, 緒方泰子, 山本則子. 高齢者訪問看護の質指標の開発 排尿ケアに関する改訂版の作成. 第 3 回日本看護評価学会学術集会. 東京, 2 月. [日看評価会講抄集 2013; 3 回: 34]

- 8) 永野みどり, 緒方泰子, 本田彰子, 岡本有子, 遠藤貴子, 川上千春, 山本則子. 高齢者訪問看護の質指標の開発 褥瘡ケア・スキンケアに関する改訂版の作成. 第 3 回日本看護評価学会学術集会. 東京, 2 月. [日看評価会講抄集 2013; 3 回: 35]

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：瀬山 留加	がん看護学，家族看護
講師：村田 洋章	周手術期看護学，クリティカルケア

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. ICU 入室患者のストレス経験に関する研究および胃がん周術期患者の活動状況分析

高島は ICU に入室し 24 時間以上人工呼吸器を装着している患者のストレス経験調査を実施中であり，胃がん周術期患者の活動状況については論文作成を実施した。

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

瀬山は緩和ケアチームの依頼表を分析し，一般病棟や外来で積極的治療を受けながらも専門的な緩和ケアを必要とする現象を明らかにした。現在はケアモデル構築に向けて，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。学生の評価でも満足感があると

の結果がでているので，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，ステップアップノートを有効に使い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。成人慢性期分野では，大学院特任教授の退職に伴い，准教授の定員 1 名が増員されたが，候補者がいないため欠員となった。ただし，教員の協力により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) 高島尚美，村田洋章. 胃がんで手術を受けた患者の術 2 ヶ月後までの Quality of Life の量的・質的評価に関する研究. 慈恵医大誌 2013; 128(1): 25-34.
- 2) 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，柏木秀之. 胃癌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. 消心身医 2012; 19(1): 14-20.

III. 学会発表

- 1) Murata H, Inoue T, Yamaguchi Y, Takashima N. Experiences of patients with acute respiratory failure undergoing noninvasive positive-pressure ventilation. 9th International Conference with the Global Network of WHO. Kobe, June.
- 2) 深井喜代子 (岡山大学)，齋藤やよい (東京医科歯科大学)，田中裕二 (千葉大学)，佐伯由佳 (香川大学)，高島尚美. 論文投稿の A to Z 看護学発展の基礎となるもの. 日本看護技術学会第 11 回学術集会. 福岡，9 月. [日看技会講抄 2012; 11 回: 58]
- 3) 高島尚美. (シンポジウム 2: 集中治療における教育ラダーのあり方) 集中治療における教育ラダーのあり方 看護基礎養育を担う立場から. 第 40 回日本集中治療医学会学術集会. 松本，3 月. [日集中医誌 2013; 20(Suppl.): 454]
- 4) 田實紘子，高島尚美. 心臓外科手術を受けた高齢患者の早期離床に伴う体験. 第 8 回日本クリティカルケア看護学会学術集会. 東京，6 月. [日クリティカルケア看会誌 2012; 8(2): 165]
- 5) 志村知子 (日本医科大学)，高島尚美. 頸髄損傷患者における医療者の情報提供に伴う体験. 第 8 回日本クリティカルケア看護学会学術集会. 東京，6 月. [日クリティカルケア看会誌 2012; 8(2): 163]
- 6) 久保沙織，高島尚美. 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、第8回日本クリティカルケア看護学会学術集会、東京、6月。[日クリティカルケア看会誌 2012: 8(2): 160]

- 7) 高島尚美、村田洋章、野中麻衣子、渡邊知映。胃癌術後患者の術後2ヵ月までの心理・身体的回復状況と関連因子の検討。日本看護研究学会第38回学術集会。宜野湾、7月。[日看研会誌 2012: 25(3): 264]
- 8) 高島尚美、伊藤聡子(神戸医療センター)、池亀俊美(聖路加国際病院)、藤井玲子(岡山大学)。(機関誌編集委員会看護部会企画)とにかく看護研究をやってみよう! 第40回日本集中治療医学会学術集会。松本、3月。[日集中医誌 2013: 20(Suppl.): 459]
- 9) 高島尚美、若澤弥生、野中麻衣子。手術室実習における学生の学習内容と臨床実習指導者の反応による教育評価。日本看護学教育学会第22回学術集会。熊本、8月。[日看教会誌 2012: 22(学術集会講演集): 279]

IV. 著 書

- 1) 村田洋章、山口庸子。疾患と看護がわかる看護過程ナースングプロセス 心不全。クリニカルスタディ 2012: 33(5): 41-55.
- 2) 早川弘一¹⁾、高野照夫¹⁾(¹日本医科大学)、高島尚美編。ICU・CCU看護。東京: 医学書院、2013.

V. その他

- 1) 高島尚美。(分科会3・話題提供)スタッフ全員がかかわる臨地実習指導の実現による学生・スタッフ双方の学びの発展。千葉大学大学院看護学研究科附属看護実践研究指導センター創立30周年記念講演会。千葉、6月。

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

教育・研究概要

教育では、学生が実習で多く受け持つ脳梗塞高齢患者の看護についての理解を深めるため、視覚的教材(DVD)の「看護のためのアセスメント事例集 vol.5 脳梗塞患者の看護事例」を製作した。この教材を用いることによって、従来行っているペーパーベースによる高齢者のアセスメント学習において対象のイメージ化が図ることが容易になることが期待できる。また嚥下障害患者や褥瘡患者の看護技術を高めるために、模擬患者を使用した学内演習を多く取り入れている。

研究活動では「要介護高齢者の主体的活動を支援

する運動プログラムの検討ー長時間車いすを利用する人の下肢浮腫の実態と関連因子ー」というテーマで、領域全体として取り組んでいる。本年度は、車いすを使用する高齢者の下肢浮腫の実態について老人保健施設で生活する高齢者を対象に調査を行い、結果をまとめた。今後、対象の身体運動能力や浮腫が増強する時間帯などを踏まえ、下肢浮腫を改善する運動プログラムを検討している。

「点検・評価」

教授内容については講義・演習・実習での学生の反応を踏まえて適宜再検討を行い、工夫をしている。第三病院の認定看護師や多職種との連携した教育活動は、今後も継続していく必要がある。研究活動については領域としての研究活動を開始したところであり、今後継続発展させ、学術集会での発表につなげていきたい。また領域構成員のそれぞれの研究テーマを遂行し、学術論文にまとめることが必要である。

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5年目になり、前年度以上に充実した。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、前年度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、一昨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、SP(模擬患者)を招いて実技試験を行なった。これは学生の臨床力をいっそう強化できるように工夫した点である。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、2年目となった。数々の課題を抱えつつではあるが、臨地実習指

導者と協働し、試行錯誤で実習の形を整えている段階である。また看護総合演習Ⅱ（精神ゼミ）では都立松沢病院や国立精神・神経医療研究センターを訪問し、司法精神医療における看護の対象への理解を深められるよう工夫した。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を継続、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の調査研究は完了し、成果をCD化した。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については前年度同様継続中である。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、前年度よりも完成度を上げ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、教育内容の充実を図れているといえる。

今後も、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。次年度も引き続き、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できていないので、この点は継続課題である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 一ノ山隆司（国際医療福祉大学）、舟崎起代子（富山市民病院）、松浦純平（奈良県立医科大学）、上野栄一（福井大学）、川野雅資。妄想のある統合失調症患者との対話場面におけるコミュニケーション技法。日看会論集：精看 2012：42：137-40。

- 2) 曾谷貴子¹⁾、日下知子¹⁾（¹川崎医療短期大学）、揚野裕紀子²⁾、井田裕子²⁾（²山陽学園大学）、川野雅資。精神障がい者が農村地域で暮らし続けることができる要因の構造化。日看会論集：地域看 2013：43：47-50。

II. 総説

- 1) 川野雅資、石川純子。【コミュニケーション力を育む-実習前に教員としてできること】ロールプレイングを用いたコミュニケーション教育。看教 2012：53(10)：844-9。

III. 学会発表

- 1) 川野雅資、片山典子（目白大学）、塩月玲奈（東京武蔵野病院）、柳田崇姉。うつ病を体験した人の職場復帰への支援 当事者と支援者の語りから。第38回日本看護研究学会学術集会。宜野湾、7月。[日看研会誌 2012：35(3)：117]
- 2) 佐々木愛（吉祥寺病院）、川野雅資。看護の視点から見た性同一性障害の文献検討。第38回日本看護研究学会学術集会。宜野湾、7月。[日看研会誌 2012：35(3)：169]
- 3) 安藤満代（聖マリア学院大学）、川野雅資、廣瀬真也（のぞえ総合心療病院）。精神障害者の病院から地域への移行を促すソーシャルキャピタルの促進要因と阻害要因。第38回日本看護研究学会学術集会。宜野湾、7月。[日看研会誌 2012：35(3)：170]
- 4) 植木健康（東京武蔵野病院）、松浦純平（奈良県立医科大学）、上野栄一（福井大学）、川野雅資。精神科初回入院患者の家族支援に関する動向と課題。第38回日本看護研究学会学術集会。宜野湾、7月。[日看研会誌 2012：35(3)：274]
- 5) 石川純子、川野雅資。精神看護学方法論におけるDVD教材活用の有効性に関する研究。第38回日本看護研究学会学術集会。宜野湾、7月。[日看研会誌 2012：35(3)：307]
- 6) 揚野裕紀子¹⁾、中田涼子¹⁾（¹山陽学園大学）、曾谷貴子²⁾、日下知子²⁾（²川崎医療短期大学）、川野雅資。農村地域で暮らす精神障がい者の事例分析（第2報）生活を続けていくための要因分析。第38回日本看護研究学会学術集会。宜野湾、7月。[日看研会誌 2012：35(3)：355]
- 7) 石川純子、川野雅資。精神看護学方法論におけるDVD教材活用の可能性に関する研究 入院時看護面接場面のRIAS分析。第32回日本看護科学学会学術集会。東京、12月。[日看科学会講集 2012：32回：548]
- 8) 山田 洋（久里浜医療センター）、川野雅資。精神科勤務看護師と非精神科勤務看護師との被暴力の比較。第32回日本看護科学学会学術集会。東京、12月。[日

看科学会講集 2012；32回：553]

- 9) 塩月玲奈(東京武蔵野病院), 川野雅資. 子どもを児童思春期精神科病院に入院させた母の体験. 第32回日本看護科学学会学術集会, 東京, 12月. [日看科学会講集 2012；32回：555]
- 10) 津端飛鳥(山梨県立大学), 加藤博之(甲府看護専門学校), 川野雅資. 地域で生活する精神障がい者が語る今の暮らし. 第32回日本看護科学学会学術集会, 東京, 12月. [日看科学会講集 2012；32回：570]
- 11) 関井愛紀子(新潟大学), 飯田 亘(新潟県立中央病院), 五十嵐正徳(新潟県立精神医療センター), 川野雅資. 農村地域で暮らす精神障害者を支える社会資源とソーシャルキャピタルの検討 促進要因と阻害要因. 第32回日本看護科学学会学術集会, 東京, 12月. [日看科学会講集 2012；32回：571]

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—教師に対する踏査的な調査による検証—

昨年度の分析結果をもとに日本小児看護学会および日本育療学会にて発表した。

II. 難病の子どもの親の会会員の小児慢性特定疾患治療研究事業に対する要望と期待

難病の子どもの親の会・会員に対し, 小児慢性特定疾患治療研究事業(以下, 小慢)およびその他の制度・支援に関する利用状況および要望, 期待, 思いについて明らかにするため, 質問紙による調査研究を行った。認定NPO法人「難病の子ども支援全国ネットワーク」で支援している「親の会連絡会」に参加している54団体のうち同意の得られた親の会(19団体)の会員385/795名より回答を得た。

小慢および病気の子どもの全体にかかわる問題・課題や制度支援に関して困ったことや期待することなど, リッカート評定で訊ねた項目については記述統計処理を行い量的に分析した。今後は自由記載の内容について質的に分析する予定である。

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。分析した結果を, 量的結果を日本看護科学学会学第32回学術集会の示説で発表した。自由記載に関する結果は, 日本小児看護学会で発表予定である。

IV. 看護基礎教育における「看護倫理」と「子どもの権利」擁護の教育の現状

昨年度より継続して, 看護基礎教育における「看護倫理」と「子どもの権利」擁護の教育の現状について, 全国の看護系大学・看護系短期大学・3年課程の看護専門学校を対象に質問紙による調査研究を行っている。現在, データを分析中である。

「点検・評価」

教育では高橋准教授が着任し, 教育体制が強化され, 学内・学外演習の充実が図られた。

研究ではIの研究については成果を今後に役立たせたい。IIの研究は今後分析をすすめ発表するとともに, 今後も継続的に研究を進め, 実践の場に役立てられるように活かしていきたい。III・IVの研究では今後, 看護基礎教育・現任教育における看護倫理と「子どもの権利」擁護に関連した教育の現状と, 看護の現状とを関連させ分析を進めるとともに, 「子どもの権利」擁護を高めるための研究を継続的に進めていきたい。全体として, 領域内や他大学の教員との連携研究が推進できていることも評価できる。

研究業績

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—関東地域の教師に対するインタビュー調査の結果—。日本小児看護学会第22回学術集会, 盛岡, 7月. [日本小児看護学会第22回学術集会講演集]
- 2) 濱中喜代, 高橋 衣, 荒川まりえ. 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—関東地域における教師に対する踏査的調査の結果—。第16回日本育療学会学術集会, 蔵王町, 8月.
- 3) 高橋 衣, 濱中喜代, 石井まりえ. 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。第32回日本看護科学学会学術集会。東京、12月。[日看科学会講集2012:32回:452]

母性看護学

教授：茅島 江子 女性の健康と看護ケア
准教授：細坂 泰子 産褥期ケア、新生児清潔ケア、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. 思春期のネット使用と性の健康問題の日中比較

思春期のネット使用と性の健康問題について2006年～08年の日本と中国のweb新聞記事を通して分析した。その結果、日本では、出会い系サイトの問題、フィルタリングソフトの設置や子供との携帯使用のルール作り、中国では、ネット依存が精神疾患として問題視され、保護者がPCに関心を持つ必要性が報告されていた。両国とも、青少年のネット利用を監視し、制限していく動きはあるが、メディアリテラシー教育の必要性が示唆された。

II. 初妊婦の健康行動・知識と医療者による保健指導状況との関連

妊娠前半期を中心に、初妊婦の健康行動・知識と医療者による保健指導状況との関連を分析した。その結果、保健行動・知識得点は、保健指導の満足度得点が高いと高く、指導者の「ネガティブサポート」得点が高いと低かった。保健指導を妊婦の行動変容につなげるためには、保健指導の満足度を高め、受容的態度で接することが重要である。

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. 混合研究法を用いた新生児清潔ケアの実態調査

日本全国の出産数から抽出した産科施設256施設を対象とし、早期新生児期の保清方法と保清時間、新生児の管理時間および属性についてはがきによる質問紙調査と、日常的に新生児の清潔ケアに携わる助産師を対象にインタビューを行った。分析は混合研究法の説明的デザインを用い、全国横断調査によって導かれた量的結果を、質的結果が説明できるように分析を進めた。出産当日は何もしない施設がもっとも多く、生後1日目以降は沐浴がもっとも多い清潔ケア方法であった。新生児清潔ケアの選択に、分娩数やスタッフの数は影響しなかった。新生児の清潔ケアを沐浴群、ドライケア群に分け、地区ごとに χ^2 独立性の検定を行った結果、関東地区が有意にドライケア群が多く、九州地区では有意に沐浴群が多かった($p<0.01$)。インタビューに参加した5施設の助産師5名が現在従事している清潔ケアは沐浴実施が2名、ドライテクニック実施が3名であった。“新生児の負担を優先した清潔ケア”“医療者にとっても大事な子どもであると伝わるケア”“伝統的な沐浴に対する両側からの評価”“新生児の負担減と医療者の余裕を生むドライテクニック”“ゆらぐ新生児清潔ケア”の5つのカテゴリーが抽出された。

「点検・評価」

日本では、急速なインターネットの普及によって、児童売春につながる出会い系サイトなどが問題となっていたのに対して、中国ではネット恋愛はあるものの、犯罪との結びつきの報道はなく、むしろネット依存が問題となっていた。思春期における性の健康問題の予防のためには、メディアリテラシー教育の必要性が示唆された。

初妊婦の健康行動・知識には、保健指導の満足度と指導者のネガティブな態度が関連していることが明らかとなった。保健指導を受けた妊婦が行動変容をするためには、保健指導の内容を検討して満足度を高めるとともに、指導者が受容的態度で接することが重要であり、今後、外来での保健指導の改善に活用できると考える。

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。

日本全国の新生児清潔ケア調査では、現在の清潔ケアの実態が明らかとなった。また、実際にケアを行っている助産師の清潔ケアへの思いを加味して分析した、混合研究法を用いたことで、全国調査だけでは明らかにならなかった、医療者の思いも分析することができた。今後は学会発表や論文文化していく予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 藤原聡子¹⁾、茅島江子、清水嘉子¹⁾、西野自由理¹⁾ (¹長野県立看護大学)。思春期のネット使用と性の問題に関する日中比較 2006~08年の日中 web 新聞記事から－。日性科会誌 2012; 30(1-2): 51-62.
- 2) 細坂泰子、抜田博子、伊藤文之、石井裕子、大西明弘、磯西成治。搾母乳の解凍方法による免疫・栄養学的検討。慈恵医大誌 2012; 127(3): 105-12.

II. 総説

- 1) 茅島江子。第 31 回日本性科学学会会長講演：性の健康と看護。日性科会誌 2012; 30(1-2): 3-10.

III. 学会発表

- 1) 西 佳子、茅島江子。初妊婦の健康行動・知識と医療者による保健指導状況との関連－妊娠前半期を中心として－。第 26 回日本助産学会学術集会。札幌, 5月。[日助産会誌 2012; 25(3): 61]
- 2) Imamura K, Kayashima K. Factors relating to sexual function in women 4 to 5 months postpartum. 12th Asia-Oceania Congress of Sexology. Matsue, Aug. [The 12th Asia-Oceania Congress of Sexology Program/Abstract 2012; 142]
- 3) 石井裕子、渡邊優子、軽部紀代美、石井健二、池田勇一、大西明弘、細坂泰子、抜田博子。搾母乳の各保存方法による細菌の動向について。第 23 回日本臨床微生物学会総会。横浜, 1月。
- 4) 細坂泰子。妊婦・ヤセ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。第 53 回日本母性衛生学会総会・学術集会。福岡, 11月。

IV. 著書

- 1) 茅島江子。第 5 章：女性のライフサイクルにおける性と生殖に関する健康問題と援助 B. 成熟期女性への援助。堀内成子（聖路加看護大学）編。助産学講座 5：助産診断・技術学 I。第 5 版。東京：医学書院, 2013. p.217-44.

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、産業看護職の活動を評価するためのツールの開発を行っている。特に、本年度はメンタルヘルス対策に関して研究を行っている。

また、地域看護学として教育内容の評価改善を目的とした 2 つの研究テーマに取り組んだ。1 つは、地域看護学実習の評価である。看護系大学は、昨今の保健師助産師看護師学校養成所指定規則等の改正を受けて、平成 20 年および平成 23 年より施行の省令を基に、カリキュラム編成が行われ、看護教育が行われている。本学においても、カリキュラムが改正され、地域看護学関連の教育は、6 科目・10 単位・180 時間となり、実習は従来の 3 単位より、「地域看護学実習Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ」の 4 単位となった。特に、「地域看護学実習Ⅱ」においては、平成 23 年度に初めて 3 年次の全学生が「行政・学校・事業所での実習」を行った。そのため、「地域看護学実習Ⅱ」における学習効果を検証すると共に実習内容の改善を図ることを目的として、本学看護学生の「地域看護学実習Ⅱ」における実習の学びを分析した。もう一方は、保健師教育課程選択制に関わる現状と課題を明らかにすることを目的とした研究である。

「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、実習内容の充実に反映できるように取り組んでいる。さらに、平成27年度から開始となる保健師の教育課程選択学生が受講する公衆衛生看護学関連の科目・実習内容の検討を鋭意進めている。

研究業績

II. 総説

- 1) 久保善子. 生き生き活動が実現！もう一度学ぼう看護理論(第4回) 産業看護を支える基礎概念 パナー看護理論 臨床技能習得の段階に関する理論. 産業看護 2012; 4(4): 399-404.

III. 学会発表

- 1) 嶋澤順子. 個人・地域の文化的側面を尊重した在宅精神障害者への援助方法. 第38回日本看護研究学会学術集会. 宜野湾, 7月.
- 2) 高橋郁子, 嶋澤順子, 久保善子, 笹井靖子. (第16分科会: 保健所・衛生行政・地域保健) 高齢者施設の手洗い環境に関する研究. 第71回日本公衆衛生学会総会. 山口, 10月. [日公衛会抄集 2012; 71回: 531]
- 3) 丸谷美紀, 嶋澤順子, 椿本香理, 佐藤紀子. 自殺対策における保健師の基盤となる考え-看護研究の動向及び保健師の実践報告より-. 日本地域看護学会第15回学術集会. 東京, 6月.
- 4) 久保善子, 嶋野洋子(九州大学). (第20分科会: 産業保健) 心の健康問題により休業した労働者の職場復帰支援に関する産業保健師の役割. 第71回日本公衆衛生学会総会. 山口, 10月. [日公衛会抄集 2012; 71回: 573]
- 5) 久保善子, 嶋澤順子, 高橋郁子, 笹井靖子. 東京慈恵会医科大学における産業看護学実習での学生の学び. 第30回産業医科大学学会. 北九州, 10月. [産業医大誌 2013; 35(1): 108]
- 6) 久保善子, 嶋澤順子, 高橋郁子, 笹井靖子. 産業看護実習における学生の学びの分析. 日本産業看護学会学会設立総会・第1回学術集会. 東京, 12月. [日本産業看護学会誌 2012; 1: 51-2]
- 7) 久保智英¹⁾, 高橋正也¹⁾(¹⁾労働安全衛生総合研究所). 久保善子, 鈴木初子(愛知医科大学). 交代勤務看護師の生活活動タイプと疲労回復. 第85回日本産業衛生学会. 名古屋, 5月. [産業衛誌 2012; 54(臨増)]
- 8) Kubo T, Takahashi M, Kubo Y, Suzumura H. The length of time that shift-working nurses have for themselves on days off is associated with recovery from work. 21st Congress of the European Sleep Re-

search Society. Paris, Sept. [J Sleep Res 2012; 21 (Suppl.1): 268]

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

在宅看護学では学部教育として、平成23年度より、在宅看護学概論、在宅看護援助論、在宅看護学実習という一連の学習過程において、在宅看護の特徴を踏まえた看護過程の展開能力修得に重点をおいている。本年度は、その教育評価研究を行った。また、各教員の関心テーマに沿った研究を進めた。

I. 在宅における看護過程に重点をおいた演習型授業評価—学生の授業評価からの検討

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。カリキュラム改正後の在宅看護学における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、授業評価を継続的に実施している。在宅看護学演習の授業構成と教材の妥当性、学生の学習への取り組み、理解度、教員の関わりに関して学生から概ね肯定的な評価が得られた。今後の課題として、①グループワークへの支援、②ロールプレイングにおける授業構成、指導体制の工夫、③計画立案に際してのグループ特性を踏まえた支援の強化が挙げられた。

II. 在宅における看護過程に重点をおいた演習型授業評価—在宅看護学実習における学生の目標到達度への影響

在宅における看護過程に重点をおいた演習型授業に対する学生の自己評価がその後の在宅看護学実習終了時の目標達成度にどのような影響があったのかを明確にすることを目的とし、学生の演習型授業終了時の自己評価とその後実施された臨地実習終了後の自己評価の結果を比較検討した。演習型授業における看護過程の理解の深まるほど在宅看護学実習の目標到達度が高くなるという相関があり、在宅看護学の一連の学習プロセスが効果的であることが示唆された。

Ⅲ. 急性期病院における認知症高齢者ケースの退院支援プロセス構築の研究

近年、認知症を有する高齢者が他の疾患の治療を目的として急性期病院に入院する機会が増えているが、その退院支援は困難ケースに挙げられる。認知症特有の困難性に対応した退院支援モデルを開発するための第1段階として、急性期病院の退院支援部門の看護師が関わる認知症高齢者の退院支援プロセスを明らかにする研究に取り組んでいる。本年度は、その準備段階として研究の枠組みとなる文献の検討を行うとともに、関連理論（relationship centered approach）に関わる書籍の翻訳を行った。

Ⅳ. 在宅療養におけるチームケア間の情報共有システム構築のための基礎研究Ⅰ

在宅療養において家族を含めたケアチーム内で効果的な相互連携をとるために必要な情報を具体的に抽出し、遠隔地にいるチームメンバー間での情報共有を目指すための基礎研究をおこなった。まずは、訪問看護師が各メンバーとの間に必要とされる情報が具体化されたとともに、家族や医師以外にも情報共有が必要な関係職種があることが明確となった。

Ⅴ. 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。

Ⅵ. 在宅高齢者の介護予防支援ネットワークの環境整備の基礎研究

地域団体や地域ボランティアおよび他職種との連携のもと、地域の資源を活用し、介護予防に必要な対象者を発見するネットワークを整備することが介護予防の新たな課題解決の鍵となると考える。その為の基盤研究として、A地域の介護予防に関する地域組織のもつ情報やニーズ及び資源を把握することを目的に、各団体に所属する対象者（自治会役員、電話訪問ボランティア、民生委員、地域包括支援センター職員）に対する個別インタビューを実施し、地域の特性に応じた情報の整理と課題の検討を行っている。

「点検・評価」

本年度の教育評価からは、演習型授業における看

護過程に重点をおいた在宅看護学の一連学習プロセスが学生にとって効果的であることが確認された。一方、演習型授業で扱う事例数や課外学習の量には検討の余地があること、講義形式で行っている科目における知識の定着率が低いことなどの課題がある。これらの課題を解決するために、さらなる授業改善を行っていくとともに、教育評価を継続してゆく必要がある。

各教員が取り組んでいる研究は、いずれも在宅看護学領域では重要なテーマであり、領域内でサポートしあい、さらに発展的に取り組んでゆきたいと考える。

研究業績

Ⅰ. 原著論文

- 1) 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? 日看研会誌 2012; 35(1): 53-4.
- 2) 北 素子. 【質的研究を学び合う JRC-NQRの実践】 システマティックレビューにおけるエビデンス統合とその解釈的アプローチ. 看研 2012; 45(3): 253-9.
- 3) 谷津裕子（日本赤十字看護大学）、北 素子. 質的研究の結果は一般化できないのか? 質的研究における一般化可能性. 看研 2012; 45(4): 414-20.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 北 素子. 要介護高齢者家族への支援における「家族生活安定度尺度」適用可能性の検証. 日本看護研究学会第38回学術集会. 宜野湾, 7月. [日看研会誌 2012; 35(3): 178]
- 2) 遠山寛子, 北 素子, 吉田令子. 臨地実習におけるモバイルラーニング活用プログラム開発の基礎研究. 日本看護研究学会第38回学術集会. 宜野湾, 7月. [日看研会誌 2012; 35(3): 254]

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5名，臨床医学系教員7名，看護学系教員2名，専務理事および外部委員4名，オブザーバー1名 計20名（うち女性委員6名））を設置し定例で審査を行っている。

また，ヒト幹細胞を用いる臨床研究の申請を専門的に審査するため，倫理委員会の下部組織に「ヒト幹細胞臨床研究倫理審査会」を設置し，審査委員を委嘱し規程を制定した。

平成24年度に倫理委員会で審査した件数は，新規審査件数367件，うち承認330件，再審査後承認12件，修正を要する17件，申請を要しない（付議不要）7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，倫

理委員全員に電子審査用端末としてiPadを配布し，全ての新規申請を平成23年11月よりiPadで電子審査をしている。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。

さらに，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24年6月7日
講師：総合医科学研究センター 大橋十也教授
北里大学 齋藤有紀子准教授
- 2回目 日時：平成24年6月12日
講師：腫瘍・血液内科 薄井紀子准教授
- 3回目 日時：平成24年11月29日
講師：北海道大学大学院医学研究科 玉腰暁子教授

平成24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	216	8	10	1	0	235
疫学研究	43	1	1	0	0	45
ヒトゲノム・遺伝子解析研究	14	0	1	0	0	15
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に準ずる研究	18	1	2	0	0	21
ヒト幹細胞，ES細胞，ヒト特定胚研究	1	1	1	0	0	3
生殖医療・性医療	0	0	0	0	1	1
新しい手技	5	0	1	0	0	6
未承認治療法・適応外使用	2	1	1	0	0	4
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	31	0	0	0	6	37
総計	330	12	17	1	7	367

学 外 共 同 研 究

平成 24 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	Tokyo Vertebrate Morphology Meeting (第2回)	47.5万円
2	分子生理学講座	竹森 重 教授	分子レベルに深化する諸分野の筋肉研究を個体・組織・細胞レベルへの機能的統合で推進する	47.5万円
3	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11回)	47.5万円
4	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	47.5万円
5	看護学科 精神看護学	川野 雅資 教授	農村における在宅で暮らす精神を病む人の医療と生活	10万円

あ と が き

編集委員長 福田 国彦

『東京慈恵会医科大学教育・研究年報 2012 年版 (平成 24 年度版)』をお届け致します。本年報には平成 24 年度における各講座・研究施設の教育と研究活動が掲載されており、本学における卒前卒後・大学院教育と研究への取り組みが把握できる内容となっております。

平成 24 年度は、文部科学省の「基礎・臨床を両輪とした医学教育改革によるグローバルな医師養成」事業に応募し「参加型臨床実習のための系統的教育の構築」が採択されました。「医学・歯学教育認証制度等の実施」部門においても東京医科歯科大学が申請した「国際基準に対応した医学教育認証制度の確立」の連携校として採択されました。また、「参加型臨床実習のための系統的教育の構築」に基づくカリキュラム改訂が開始されました。

研究業績一覧は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、紙面の制約があるため詳細は教員評価システムでご覧ください。また、本年報の内容は本学の学術リポジトリを介してインターネットで公開されており、本学の教育・研究活動に関する情報公開の役割も果たしております。

本年報を講座・研究施設の相互理解と教育・研究活動の充実に活用していただければ幸いに存じます。

最後に、本年報の発行にあたり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厚くお礼申し上げます。

平成 26 年 2 月 1 日

編集委員長：福田国彦

編集委員：高木敬三、井出晴夫、北川正路

索引

0 ~ 9

1 秒量	[総予防セ]	305
1 型糖尿病	[糖 内]	114
12-HETE	[糖 内]	114
¹³ C 呼吸試験法胃排出能検査	[消 外]	148
16SrRNA	[臨 検 医]	83
2 型糖尿病マウス	[循 内]	108
2 次元電子系	[医 国 領]	309
3 次元歩行解析	[スポ医研]	302
5-Aminolevulinic acid	[消 内]	90

記号

α -ガラクトシダーゼ	[医 国 領]	309
β 2-Microglobulin (β 2MG)	[臨 検 医]	83
β -ヘルペスウイルス	[ウイルス]	69
β -ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素	[体 力]	294
β 遮断薬	[循 内]	108
β -TCP	[整 形]	164

A

A 型 GABA 受容体	[解・肉神]	41
A-MCI	[D M A]	242
ABC 現象	[M E]	272
Actigraph	[神 内]	95
Akt	[体 力]	294
ALP	[総予防セ]	305
ALS	[再 生 医]	270
Alzheimer 病	[神 内]	95
AMPK	[体 力]	294
ASBEL (antisense non-coding RNA in the ANA/BTG3 locus)	[産 婦]	184
ASEM	[細 菌]	72
ATP	[分 生 理]	46
ATP クエン酸リアーゼ	[分 生 物]	56
Auto fluorescence imaging	[消 内]	90
アブレーション	[臨 検 医]	83
アデノ随伴ウイルスベクター	[糖 内]	114
アディポカイン	[体 力]	294
アディポネクチン	[体 力]	294
亜鉛	[環 保 医]	74
亜鉛含有ポラブレジンク注腸治療	[消 内]	90
アジュバント	[D M A]	242
アクアポリン	[眼]	195
アクチン	[分 生 理]	46
	[医 国 領]	309
悪性黒色腫	[皮]	138
悪性高熱症	[分 生 理]	46
悪性末梢神経鞘腫瘍	[皮]	138
悪性脳腫瘍	[D M A]	242
悪性リンパ腫	[腫 血 内]	119
アミノグラム解析	[熱 医]	79

アミノ酸	[熱 医]	79
アミノ酸のアルカリ土類金属塩	[医 国 領]	309
アナボリックステロイド	[体 力]	294
アンチザイム	[分 生 物]	56
アンチザイムインヒビター 1	[分 生 物]	56
アンドロゲン合成阻害剤	[体 力]	294
アンジオポエチン	[リ 内]	106
アンジオテンシン II	[循 内]	108
アンジオテンシン受容体拮抗薬	[循 内]	108
アンケート踏査	[リ ハ]	215
安定同位体	[分 生 物]	56
	[臨 検 医]	83
	[循 内]	108
	[呼 内]	122
アポトーシス	[循 内]	108
アップストリーム薬物療法	[循 内]	108
アラキドン酸カスケード	[糖 内]	114
アレルギー性鼻炎	[耳 鼻]	203
アルドステロン	[循 内]	108
アルツハイマー病	[ウイルス]	69
	[D M A]	242
	[精 神]	129
アルツハイマー型認知症	[精 神]	129
アセチルコリン	[薬 理]	59
足舟状骨骨折	[整 形]	164
アスベルガー障害	[精 神]	129
アストロ細胞	[解・肉神]	41
アストロサイト	[神 經 生 理]	259
アタキシン 7	[神 經 病 理]	300
アテロコラーゲン	[耳 鼻]	203
アトバコン / プログアニル	[感 染]	230
アトピー	[分 疫]	278
アトピー性皮膚炎	[小 児]	133
	[皮]	138
	[アレルギー]	292
	[細 生]	49
圧負荷	[解・肉神]	41
圧受容反射	[字 宙]	297
アウトリーチ	[消 内]	90
アザチオプリン	[消 内]	90

B

B リンパ球	[リ 内]	106
Barlow 病	[心 外]	179
Barrett 食道	[内 視]	223
BDNF	[D M A]	242
bisoprolol	[小 児]	133
BLS	[救 急]	220
BMI	[総予防セ]	305
BNP	[循 内]	108
BRD4	[D M A]	242
Brodoman 領域	[リ ハ]	215
バイオフィルム	[細 菌]	72
	[感 染]	230
	[細 菌]	72
バクテリオシン	[細 菌]	72

バルーン変性	[病 理]	62	地域栄養相談システム	[総 診]	126
バルーン式小腸内視鏡	[内 視]	223	地域看護学実習	[看 護 学]	318
ベーチェット病	[眼 科]	195	地域要因	[環 保 医]	74
ベッドレスト	[宇 宙]	297	治験	[薬 治]	276
ベンゾジアゼピン受容体シンチ グラフィ	[放 射]	144	治験管理室	[薬 治]	276
びまん性軸索損傷	[リ ハ]	215	治験コーディネーター	[薬 治]	276
ビリルビン	[総予防セ]	305	チーム医療	[教 育 セ]	36
微細形態研究	[共 用 研]	287	チップ	[分 疫]	278
ビタミンD	[神 内]	95	チロシンキナーゼ阻害薬	[D M A]	242
母乳	[分 疫]	278	聴覚性事象関連電位	[神 内]	95
母性看護	[看 護 学]	318	腸管寄生虫	[熱 医]	79
傍睥島細胞	[看 護 学]	318	腸管出血性大腸菌 O157	[細 菌]	72
ボツリヌス毒素	[糖 内]	114	超高速シークエンサー	[熱 医]	79
分子疫学	[耳 鼻]	203	超音波	[M E]	272
分子標的療法	[分 疫]	278	超音波内視鏡 (Endoscopic ultrasono- graphy: EUS)	[内 視]	223
分子標的薬	[D M A]	242	超音波内視鏡下腹腔神経叢ブロック (EUS-CPB)	[内 視]	223
分子間相互作用	[泌 液]	191	超音波内視鏡下穿刺, 吸引法 (EUS-FNA)	[内 視]	223
分子メカニズム	[耳 鼻]	203	朝食摂取頻度	[総予防セ]	305
分子シャペロン	[分 生 理]	46	中・下咽頭悪性疾患	[内 視]	223
分野別質保証	[解・肉神]	41	中腸	[熱 医]	79
プトン	[細 菌]	72	注意欠陥多動性障害	[実 動]	283
病態生理学	[教 育 セ]	36	中耳腔全圧	[精 神]	129
	[解・肉神]	41	中耳粘膜再生	[耳 鼻]	203
	[細 生]	49	中心窩投射領域	[耳 鼻]	203
	[実 動]	283	中枢神経	[眼 科]	195
<i>C. elegans</i>	[消 内]	90		[解・肉神]	41
C型慢性肝炎	[臨床医研]	266			
	[分 生 物]	56			
c-MYC	[循 内]	108			
Ca リーク	[細 生]	49			
Ca ²⁺ ポンプ	[細 生]	49			
Ca ²⁺ トランジェント	[精 神]	129			
CAP	[小 児]	133			
carteritide	[生 化]	54			
CD147	[産 婦]	184			
	[リ 内]	106			
CD31	[ウイルス]	69			
CD4 陽性 T 細胞	[リ 内]	106			
CD68	[ウイルス]	69			
CFS	[分 疫]	278			
CGH	[小 児]	133			
chaperone	[内 視]	223			
chemically assisted ESD	[臨 疫]	280			
Chronic care model	[D M A]	242			
class I peptide	[D M A]	242			
class II peptide	[臨 疫]	280			
clinician-researcher	[放 射]	144			
CT	[神 内]	95			
CVR-R	[リ 内]	106			
CXCR1	[リ 内]	106			
CXCR2	[リ 内]	106			
cytochrome c oxidase	[体 力]	294			
チャネルロドプシン	[神 經 生 理]	259			
地中海型食事	[糖 内]	114			
			da Vinci	[産 婦]	184
			dermokine	[病 理]	62
			DFMO	[分 生 物]	56
			DNA 損傷	[D M A]	242
			DNA 多型	[法 医]	77
			DNA トポイソメラーゼ I	[D M A]	242
			Dyna CT	[脳 外 科]	170
			唾液	[ウイルス]	69
			唾液腺	[歯 科]	235
			第XII因子	[産 婦]	184
			大腸 ESD	[内 視]	223
			大腸 pSM 癌	[病 理]	62
			大腸癌	[消 内]	90
			大腸癌バイオマーカー	[腫 血 内]	119
			大腸菌	[消 外]	148
			大腸鋸歯状病変	[熱 医]	79
			大腸内視鏡検査前処置法	[消 内]	90
			大動脈弁狭窄症	[消 内]	90
			大動脈瘤	[心 外]	179
			大規模臨床試験	[細 生]	49
			ダイナミクス	[小 血 外]	160
			大脳皮質	[循 内]	108
			大脳基底核	[解・肉神]	41
				[薬 理]	59
				[薬 理]	59

上皮性卵巣癌	[産 婦]	184	看護倫理教育	[看護学]	318
情報伝達	[細 生]	49	看護診断	[看護学]	318
褥瘡	[看護学]	318	肝移植	[消 外]	148
除膜筋線維	[分 生理]	46	間欠的再荷重	[体 力]	294
助産師	[看護学]	318	冠危険因子	[環 保 医]	74
上肢機能改善	[リ ハ]	215	肝硬変	[消 内]	90
除神経	[体 力]	294	環境省除染技術実証試験	[臨床医研]	266
上前腸骨棘部痛	[スポ医研]	302	冠攣縮	[循 内]	108
樹状細胞	[消 内]	90	肝細胞癌	[消 内]	90
	[D M A]	242		[消 外]	148
縦隔疾患	[呼乳内外]	156	乾癬	[皮 膚]	138
絨毛性疾患	[病 理]	62	感染防御	[アレルギー]	292
十二指腸乳頭部腫瘍	[内 視]	223	感染症	[総 診]	126
循環腫瘍細胞	[呼乳内外]	156	感染予防	[看護学]	318
重粒子線治療	[医 国 領]	309	関節超音波	[リ 内]	106
重心動揺	[宇 宙]	297	肝切除術	[放 射]	144
受託業務	[共 用 研]	287	関節リウマチ	[リ 内]	106
術中低体温	[麻 酔]	209		[放 射]	144
術後下肢リンパ浮腫予防手術	[産 婦]	184	間質性膀胱炎	[泌 尿]	191
術前化学療法	[呼乳内外]	156	間質性肺疾患	[呼 内]	122
			肝腫瘍原性遺伝子	[臨床医研]	266
			乾癬性関節炎	[放 射]	144
			乾燥濾紙血	[遺 伝 病]	289
			肝胆膵外科におけるナビゲーション	[消 外]	148
			緩和医療	[腫 血 内]	119
				[内 視]	223
			緩和ケア	[精 神]	129
			間葉系幹細胞	[小 児]	133
				[D M A]	242
			完全胸腔鏡手術	[呼乳内外]	156
			肝臓インスリン抵抗性診断試験	[消 内]	90
			カプサイシン	[神経生理]	259
			カプセル内視鏡	[内 視]	223
			(capsule endoscope: CE)		
			からだに優しく良く効く治療	[臨床医研]	266
			カラードプラー超音波内視鏡	[内 視]	223
			(CD-EUS)		
			加齢	[細 生]	49
			過冷却	[分 生理]	46
			加齢黄斑変性	[眼 科]	195
			カリキュラム	[看護学]	318
			カルシトニン遺伝子関連ペプチド	[神経生理]	259
			カルシウムイメージング	[分 生理]	46
			カルシウムイオン動態	[循 内]	108
			カルシウム拮抗薬	[循 内]	108
				[産 婦]	184
			カルシウム誘発性カルシウム遊離	[分 生理]	46
			過酸化水素	[放 射]	144
			下肢柔軟性	[スポ医研]	302
			下肢虚血再灌流	[小 血 外]	160
			可塑性	[D M A]	242
			下垂体手術	[耳 鼻]	203
			家庭医療	[臨 疫]	280
			カテーテルアブレーション	[循 内]	108
			家族看護	[看護学]	318
			家族支援システム構築	[看護学]	318
K					
Klotho	[腎 内]	100			
蚊	[熱 医]	79			
	[実 動]	283			
カーボンナノチューブ	[薬 理]	59			
寡分割照射	[放 射]	144			
カフェイン	[臨 検 医]	83			
花粉管細胞	[医 国 領]	309			
花粉症	[耳 鼻]	203			
花粉症治療米	[D M A]	242			
化学放射線治療	[放 射]	144			
化学受容放射	[解・肉神]	41			
化学療法	[M E]	272			
化学療法剤	[D M A]	242			
可逆的	[医 国 領]	309			
海馬	[薬 理]	59			
介護士	[宇 宙]	297			
回帰性	[医 国 領]	309			
潰瘍性大腸炎	[消 内]	90			
過活動性膀胱	[泌 尿]	191			
過形成性ポリープ	[内 視]	223			
仮骨延長	[形 成]	175			
拡張型心筋症	[細 生]	49			
拡張型心筋症モデル	[循 内]	108			
核磁気共鳴	[分 生理]	46			
角膜内皮移植	[眼 科]	195			
確率過程	[医 国 領]	309			
核酸アナログ製剤	[消 内]	90			
拡散テンソル画像検査	[眼 科]	195			
カンプトテシン	[D M A]	242			
看護実践	[看護学]	318			
看護管理学	[看護学]	318			
看護管理者	[看護学]	318			
看護におけるポジショニング	[看護学]	318			
看護倫理	[看護学]	318			

血中最少有効濃度	[アレルギー]	292	機能温存治療	[耳鼻]	203
経鼻内視鏡	[内視]	223	機能性 RNA	[分生物]	56
経鼻的持続陽圧呼吸	[精神]	129	機能性胃腸症	[内視]	223
頸部リンパ節転移	[放]	144	(Functional dyspepsia: FD)		
軽度認知障害	[精神]	129	機能的 MRI	[精神]	129
経皮的門脈塞栓術 (PTPE)	[放]	144		[リハ]	215
形状最適化	[医国領]	309	筋小胞体	[細生]	49
蛍光ビーズ	[細生]	49		[循内]	108
蛍光分子イメージング法	[消内]	90	金属フォトニック結晶	[医国領]	309
経口免疫寛容	[DMA]	242	起立性低血圧	[神内]	95
蛍光タンパク質	[分生物]	56	寄生性線虫	[実動]	283
痙攣性発声障害	[耳鼻]	203	喫煙	[総予防セ]	305
計算解剖学	[高医研]	263	抗 CCP 抗体	[リ内]	106
軽症脳外傷	[リハ]	215	抗 ckit 抗体	[DMA]	242
痙縮	[リハ]	215	抗 CLbeta2GP1 抗体	[産婦]	184
計測	[解・肉神]	41	抗 cytokeratin7 (ck7) 抗体	[産婦]	184
頸椎椎弓形成術	[整形]	164	抗 ki67 抗体	[産婦]	184
経頭蓋超音波	[神内]	95	抗 RANKL 抗体治療	[整形]	164
経頭蓋的	[ME]	272	降圧薬	[薬治]	276
経頭蓋的超音波照射	[脳外科]	170	高分子ミセル	[ME]	272
血管外科	[小血外]	160	硬直	[分生理]	46
血管内治療	[小血外]	160	行動科学	[臨疫]	280
	[耳鼻]	203	子どもの権利	[看護学]	318
血管内皮平滑筋細胞	[糖内]	114	抗フォスファチジルエタノールアミン	[産婦]	184
血管内皮成長因子	[リ内]	106	抗体		
	[眼]	195	興奮性シナプス	[解・肉神]	41
血管リモデリング	[細生]	49	興奮性シナプス電流	[薬理]	59
血管性認知症	[精神]	129	興奮収縮連関	[分生理]	46
血管新生	[リ内]	106		[細生]	49
血管腫	[皮]	138	光学特性	[医国領]	309
ケモカイン	[リ内]	106	膠芽腫	[DMA]	242
憲法	[医国領]	309	小型大腸癌	[法理]	62
検者間信頼性	[リハ]	215	抗凝固薬	[歯]	235
肩鎖関節完全脱臼	[整形]	164	広汎性発達障害	[精神]	129
腱鞘巨細胞腫	[整形]	164	後方進入人工股関節置換術	[整形]	164
血栓溶解	[ME]	272	コホート	[臨疫]	280
血小板由来成長因子	[リ内]	106	コイリン	[神経病理]	300
ケトン食療法	[薬理]	59	高次脳機能障害	[リハ]	215
血圧	[薬理]	59	個人識別	[法医]	77
血液型	[総予防セ]	305	孤児性	[解・肉神]	41
血液浄化療法	[小児]	133	甲状腺癌	[放]	144
血糖値	[体力]	294	高解像度内圧検査	[消外]	148
気道上皮細胞	[呼内]	122	高感度 endotoxin 測定	[内視]	223
寄生性線虫	[熱医]	79	高感度迅速診断	[臨床医研]	266
キイロシヨウジョウバエ	[熱医]	79	交感神経 α1 受容体	[循内]	108
機械的伝播	[熱医]	79	抗カルジオリピン抗体	[産婦]	184
気管支鏡	[呼内]	122	固形癌	[腫血内]	119
気管支喘息	[呼内]	122	抗痙攣作用	[薬理]	59
キナーゼ	[生化]	54	高血圧	[薬治]	276
筋長効果	[細生]	49	高血圧症	[循内]	108
筋原線維	[分生理]	46	骨格筋	[分生理]	46
筋肥大	[分生理]	46	骨格筋培養細胞	[分生理]	46
筋放電休止期	[スポ医研]	302	骨格筋規則周期構造	[体力]	294
筋萎縮	[体力]	294	口腔	[病理]	62
筋萎縮性側索硬化症	[神内]	95	黒質	[神内]	95
近交系	[実動]	283			

R

Rho-kinase	[糖 内]	114	ロア糸状虫	[実 動]	283
RNA アプタマー	[分 生 物]	56	老人性色素斑	[皮 膚]	138
RNA 干渉	[D M A]	242	老化	[呼 内]	122
RNA 結合タンパク質	[再 生 医]	270	ループスアンチコアグラント	[産 婦]	184
robotic surgery	[産 婦]	184	良悪境界病変	[病 理]	62
ROC 解析	[リ ハ]	215	緑内障	[眼 科]	195
ROI	[リ ハ]	215	緑色蛍光タンパク質	[総予防セ]	305
rt-PA	[M E]	272	両生類	[薬 理]	59
ラドン	[R I]	285	量子伝導	[医 国 領]	309
ライブイメージング	[麻 酔]	209	量子効率	[医 国 領]	309
ライソゾーム	[神経病理]	300	両側性腎癌	[病 理]	62
ライソゾーム病	[遺 伝 病]	289	流暢性失語症	[リ ハ]	215
	[神経病理]	300			
ライソゾーム蓄積症	[D M A]	242			
ラジアルフローバイオリアクター	[生 化]	54	Sessile serrated adenoma/polyp	[消 内]	90
ランダムレーザー	[医 国 領]	309	SGA 性低身長症	[小 児]	133
卵管癌	[放 射]	144	SMN1	[D M A]	242
卵巣癌	[分 疫]	278	SNP	[臨床医研]	266
卵巣明細胞腺癌	[分 生 物]	56	SPECT	[放 射]	144
	[産 婦]	184	SPM (Statistical Parametric Mapping)	[リ ハ]	215
卵巣類内膜腺癌	[産 婦]	184	SPring-8	[分 生 理]	46
卵巣漿液性腺癌	[産 婦]	184	SSI (Surgical Site Infection)	[M E]	272
ラリンゴマイクروسার্ジャー	[耳 鼻]	203	<i>Staphylococcus aureus</i>	[心 外]	179
励起エネルギー	[医 国 領]	309	SUMO-1	[感 染]	230
レムナントリボ蛋白	[臨 検 医]	83	サブユニット	[消 外]	148
レニン-アンジオテンシン系	[循 内]	108	細胞治療	[解・肉神]	41
レプチン	[体 力]	294	細胞内細胞化	[ウイルス]	69
レーザー	[皮 膚]	138	細胞性免疫	[医 国 領]	309
レザフィリン	[産 婦]	184	細胞傷害性 T 細胞	[D M A]	242
リアノジン受容体	[分 生 理]	46	細胞周期	[D M A]	242
リアルタイムイメージング	[細 生]	49	細胞周期調節遺伝子	[生 化]	54
	[高 医 研]	263	再閉塞	[糖 内]	114
リバビリン	[臨床医研]	266	最活性部位	[M E]	272
リボソーム	[神経病理]	300	再活性化	[リ ハ]	215
力学系	[医 国 領]	309	細菌性肺炎	[ウ イ ル ス]	69
リンパ管血管吻合術	[産 婦]	184	最高読書速度	[呼 内]	122
鱗粉	[医 国 領]	309	再生医学	[眼 科]	195
臨界期	[解・肉神]	41	再生医療	[薬 理]	59
淋菌	[感 染]	230	最先端・次世代研究開発支援プログラム	[D M A]	242
リン酸化	[生 化]	54	最小侵襲脊椎安定術	[臨床医研]	266
臨床疫学	[臨 疫]	280	最適ポートフォリオ	[整 形]	164
臨床評価	[菌 科]	235	三叉神経核	[医 国 領]	309
臨床研究	[臨 疫]	280	産業看護職	[薬 理]	59
臨床研究コーディネーター	[薬 治]	276	産業精神医学	[看 護 学]	318
臨床試験	[分 疫]	278	三次元再構築モデル	[精 神]	129
	[薬 治]	276	酸化ストレス	[解・組発]	43
臨床試験支援センター	[薬 治]	276	酸素分圧	[呼 内]	122
臨床心理学	[精 神]	129	サルカルメニン	[臨床医研]	266
臨床薬理学	[薬 治]	276	サルコメア	[D M A]	242
利尿薬	[循 内]	108	左心不全ラット	[細 生]	49
リボソーム	[D M A]	242	作用機序	[細 生]	49
リボ蛋白	[臨床医研]	266		[小 児]	133
リサーチネットワーク	[臨 疫]	280		[リ ハ]	215
リスクマネジメント	[看 護 学]	318			

成分栄養剤	[消 内]	90	閾値	[医 国 領]	309
生物学的製剤	[放]	144	色覚異常	[眼]	195
生物統計学	[臨 疫]	280	疾患モデル	[実 動]	283
精度管理	[病 理]	62	子宮頸部初期癌	[産 婦]	184
生後発達	[解・肉神]	41	子宮体癌	[産 婦]	184
成人発達スタイル病	[リ 内]	106	糸球体上皮細胞	[腎 内]	100
成人看護学	[看 護 学]	318	糸球体密度	[腎 内]	100
生化学研究	[共 用 研]	287	糸球体毛細血管係蹄	[病 理]	62
生活環	[熱 医]	79	心房細動	[臨 検 医]	83
	[実 動]	283		[循 内]	108
生活習慣病	[総 診]	126	深部静脈血栓症	[麻 酔]	209
性器ヘルペス	[皮]	138	シミュレーション教育	[教 育 七]	36
性教育	[看 護 学]	318	シミュレーションソフト	[形 成]	175
生理学的不眠症	[精 神]	129	シナプス伝達	[薬 理]	59
性差	[歯]	235		[神 經 生 理]	259
精神分析の精神療法	[精 神]	129	シナプス除去	[解・肉神]	41
精神療法	[精 神]	129	シナプス可塑性	[神 經 生 理]	259
精神疾患	[ウイルス]	69	シナプス後電流	[解・肉神]	41
精神腫瘍学	[精 神]	129	シナプス後膜	[解・肉神]	41
精神的ストレス	[宇 宙]	297	シナプス強化	[解・肉神]	41
性ステロイドホルモン	[体 力]	294	深部血栓症	[泌]	191
生体発光イメージング	[再 生 医]	270	診断根拠	[リ ハ]	215
声帯内注入術	[耳 鼻]	203	心電図	[宇 宙]	297
声帯ポリープ	[耳 鼻]	203	心不全	[細 生]	49
赤外線サーモグラフィー	[形 成]	175		[循 内]	108
責任	[医 国 領]	309		[遺 伝 病]	289
赤痢アメーバ	[熱 医]	79	心肥大	[細 生]	49
脊椎麻酔針	[麻 酔]	209	神経伝導検査	[神 内]	95
脊髓空洞症	[脳 外 科]	170	神経変性疾患	[精 神]	129
脊髓性筋萎縮症	[D M A]	242	神経回路	[解・肉神]	41
脊髓小脳変性症7型	[神 經 病 理]	300	神経幹細胞	[再 生 医]	270
脊髄損傷	[再 生 医]	270	神経内視鏡	[脳 外 科]	170
セクシュアリティ	[看 護 学]	318	神経成長因子	[歯]	235
潜伏感染	[ウイルス]	69	神経線維腫症	[皮]	138
センチネルリンパ節	[呼 乳 内 外]	156	神経線維腫症 I 型	[ス ポ 医 研]	302
センチネルリンパ節検索	[消 外]	148	神経症	[精 神]	129
腺癌	[実 動]	283	神経障害性疼痛	[神 經 生 理]	259
線維性架橋	[病 理]	62	神経堤	[解・組発]	43
選択的ブライシング	[分 生 物]	56	心筋保護	[心 外]	179
先天性心疾患	[細 生]	49	心筋保護液	[心 外]	179
先天代謝異常症	[解・組発]	43	心筋虚血	[循 内]	108
セラチア菌	[熱 医]	79	心機能	[細 生]	49
シャーガス病	[病 理]	62	心筋細胞	[細 生]	49
社会不安障害	[精 神]	129	心筋サルコメア	[麻 酔]	209
シアル酸	[熱 医]	79	心筋線維化	[細 生]	49
死亡リスク	[環 保 医]	74	進行性核上性麻痺	[神 内]	95
脂肪細胞	[体 力]	294	唇裂口蓋裂	[形 成]	175
視物質	[眼]	195	心理教育	[精 神]	129
市中肺炎	[呼 内]	122	心理的介入	[精 神]	129
刺激伝導	[細 生]	49	心理テスト	[精 神]	129
司法精神医療	[看 護 学]	318	震災時のこころの支援	[精 神]	129
視放線	[眼]	195	新生児清潔ケア	[看 護 学]	318
視覚性事象関連電位	[神 内]	95	滲出性中耳炎	[耳 鼻]	203
視覚刺激	[宇 宙]	297	新薬	[分 疫]	278
視覚短期記憶	[眼]	195	示差走査熱量測定	[分 生 理]	46
弛緩	[分 生 理]	46	姿勢	[宇 宙]	297

視性自覚的垂直位	[宇 宙]	297	収縮特性	[体 力]	294
視神経脊髄炎	[眼]	195	出土標本	[解・肉神]	41
視床下部	[解・肉神]	41	神経板培養	[解・組発]	43
思春期	[看護学]	318	神経変性疾患	[解・組発]	43
システインプロテアーゼ	[実 動]	283	創外固定器	[形 成]	175
シトルリン化	[リ 内]	106	総合病院精神医学	[精 神]	129
失語症	[リ ハ]	215	相関解析	[解・肉神]	41
質問票	[歯]	235	早期胃癌	[内 視]	223
質問紙調査	[環 保 医]	74	早期診断	[臨床医研]	266
質の管理	[看護学]	318	双極子	[医 国 領]	309
質量分析器	[共 用 研]	287	ソナゾイド	[呼乳内外]	156
質指標	[看護学]	318	損傷	[解・肉神]	41
質的研究	[臨 疫]	280	走査型電子顕微鏡	[共 用 研]	287
視野	[眼]	195	組織プラスミノゲンアクチベーター	[神 内]	95
視野検査	[総予防セ]	305	創傷治癒	[歯]	235
自然免疫	[アレルギー]	292	相転移	[分 生 理]	46
自然発症	[実 動]	283	相転移	[医 国 領]	309
生涯学習コース	[教 育 セ]	36	早産	[産 婦]	184
小胞体	[神経病理]	300	スギ花粉症	[D M A]	242
消化管機能内視鏡	[内 視]	223	膵癌	[D M A]	242
消化管寄生線虫	[アレルギー]	292	睡眠時無呼吸症候群	[消 内]	90
消化管粘膜全層切除術	[内 視]	223		[呼 内]	122
消化器癌	[D M A]	242		[耳 鼻]	203
	[分 疫]	278		[歯]	235
触覚	[熱 医]	79	水晶発振子マイクロバランス	[分 生 理]	46
食道癌	[放]	144	錐体部真珠腫	[耳 鼻]	203
	[内 視]	223	錐体細胞	[薬 理]	59
食道再建時の胃管血流	[消 外]	148	推定量	[医 国 領]	309
食餌制限	[体 力]	294	膵臓癌	[消 内]	90
食物アレルギー	[小 児]	133	スキンケア外来	[皮]	138
食物摂取頻度調査	[消 内]	90	スキルスラボ	[耳 鼻]	203
初年次教育	[医 国 領]	309	スクリーニング	[歯]	235
小児肥満	[糖 内]	114	スニチニブ	[リ 内]	106
小児科	[小 血 外]	160	スパイク	[解・肉神]	41
小児基本動作評価スケール	[リ ハ]	215	スペルミン	[分 生 物]	56
小児慢性特定疾患治療研究事業	[看護学]	318	スピアマン順位相関	[リ ハ]	215
小脳	[薬 理]	59	スポーツ復帰度スケール	[スポ医研]	302
小脳変性症	[再 生 医]	270	スポーツ復帰プログラム	[スポ医研]	302
小切開白内障手術	[眼]	195	スプライシング	[D M A]	242
小切開硝子体手術	[眼]	195	スライス	[薬 理]	59
小線源永久挿入療法	[泌]	191	スタチン	[薬 治]	276
初診患者	[総 診]	126	ステントグラフト	[小 血 外]	160
自然起源放射性物質	[R I]	285	ストーマケア	[看護学]	318
集中的言語聴覚療法	[リ ハ]	215	ストレス	[ウイルス]	69
集中的作業療法	[リ ハ]	215	ストレス応答	[D M A]	242
周辺視野	[宇 宙]	297			
手術部位感染症	[消 外]	148			
手術ロボット	[呼乳内外]	156	Tリンパ球	[リ 内]	106
手術シミュレータ	[高 医 研]	263	T細胞	[眼]	195
習慣流産	[産 婦]	184	TAVI（経皮の大動脈瘤弁置換術）	[心 外]	179
習慣的運動	[体 力]	294	TC療法	[産 婦]	184
宿主血中遊離アミノ酸情報	[熱 医]	79	TDP-43	[再 生 医]	270
集積化	[解・肉神]	41	telmisartan	[小 児]	133
集積低下	[リ ハ]	215	TGF- β 活性化反応	[消 内]	90
周手術期看護学	[看護学]	318	TNF- α	[消 内]	90
収縮	[分 生 理]	46		[小 児]	133

T

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第 32 号 (平成 24 年 4 月～平成 25 年 3 月)
(2012 年 4 月～2013 年 3 月)

〔非売品〕

平成 26 年 3 月 1 日 発行

発行人 松 藤 千 弥

編集責任者 福 田 国 彦

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)

