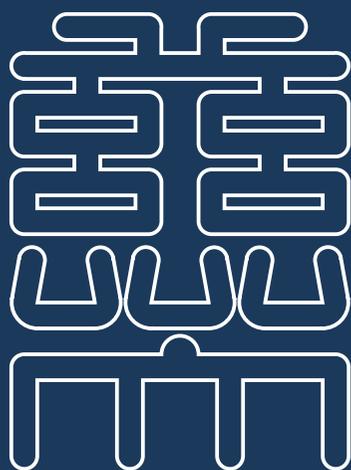


東京慈恵会医科大学

教育・研究年報



2013

東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

第 33 号

平成 25 年 4 月～平成 26 年 3 月
(2013 年 4 月～2014 年 3 月)

2 0 1 3

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 2013 年版（平成 25 年度版）』を刊行いたします。

平成 25 年度、本学では「医学・看護学の教育・研究とその実践を通して人類の健康と福祉への貢献する」という理念のもと、教育・研究関係の重点施策として掲げた「質の高い医学人の育成」、「医学・看護学研究の推進」の達成に向けた活動を推進しました。

教育に関する全般的な動きとして、医学科では平成 26 年 6 月に予定されている医学教育分野別外部評価受審および平成 27 年度からの新カリキュラム導入に向けて、国際基準を考慮したアウトカムに基づくカリキュラムの構築や、参加型臨床実習拡充へ取り組んだことが挙げられます。また、平成 25 年度文部科学省 GP：未来医療研究人材養成拠点形成事業に本学の「卒前から生涯教育に亘る総合診療能力開発」が採択され、高齢者医療体験実習にも着手しました。看護学科では学生の主体的学習の涵養を目的とする e-ポートフォリオの運用を開始し、学習成果のフィードバックに活用しております。

研究面では、平成 25 年度も各講座・研究室、大学院において伝統的な研究と先端的研究が広範囲にわたって進められました。全学的には、平成 26 年度からの総合医科学研究センターの改組や臨床医学の研究シーズの産出を目的とした「東京慈恵会医科大学萌芽的共同研究推進費」の創設により研究力の向上を目指しました。看護学専攻修士課程では看護学科、看護専門学校、看護部と協力して医療現場と連携した看護研究の振興を図っております。

本年報には平成 25 年度の各講座・研究施設における教育・研究の具体的な活動内容が報告されています。学内の相互理解を深めることにより教育・研究活動の更なる充実・発展を促進するために本年報が活用されることを願っております。

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]
解剖学講座（肉眼・神経）……………[解・肉神]	眼科学講座……………[眼]
解剖学講座（組織・発生）……………[解・組発]	耳鼻咽喉科学講座……………[耳 鼻]
分子生理学講座……………[分 生 理]	麻醉科学講座……………[麻 醉]
細胞生理学講座……………[細 生]	リハビリテーション医学講座……………[リ ハ]
生化学講座……………[生 化]	救急医学講座……………[救 急]
分子生物学講座……………[分 生 物]	内視鏡科……………[内 視]
薬理学講座……………[薬 理]	感染制御科……………[感 染]
病理学講座……………[病 理]	歯科……………[歯]
ウイルス学講座……………[ウイルス]	輸血部……………[輸 血]
細菌学講座……………[細 菌]	DNA 医学研究所……………[D N A]
環境保健医学講座……………[環 保 医]	神経生理学研究室……………[神経生理]
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 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]	アレルギー学研究講座……………[アレルギー]
総合診療部……………[綜 診]	慢性腎臓病病態治療学講座……………[慢腎病治]
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]	神経病理学研究室……………[神経病理]
放射線医学講座……………[放]	スポーツ医学研究室……………[スポ医研]
外科学講座（消化器外科）……………[消 外]	総合健診・予防医学センター……………[総予防セ]
外科学講座（呼吸器外科、乳腺・内分泌外科）……………[呼乳内外]	医学科国領校……………[医 国 領]
	看護学科……………[看 護 学]
	倫理委員会の年間報告……………[倫 理 委]

目 次

まえがき	学長 松 藤 千 弥	
凡 例		
学事報告		1
医学科	医学科長 橋 本 和 弘	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 宇都宮 一 典	5
国領校	副教学委員長 岡 野 孝	8
平成 25 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	20
大学院医学研究科博士課程	研究科長 松 藤 千 弥	23
看護学専攻修士課程	専攻長 櫻 井 田 尚 彦	30
学術情報センター	センター長 福 田 国 彦	33
生涯学習センター	センター長 常 岡 寛	36
教育センター	センター長 福 島 統	37
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		41
〈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 重	46
細胞生理学講座	教授 南 沢 享	50
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	57
薬理学講座	教授 初 山 俊 彦	59
病理学講座	教授 池 上 雅 博	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	71
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	78
熱帯医学講座	教授 嘉 糠 洋 陸	80
臨床検査医学講座	教授 松 浦 知 和	84
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	96
内科学講座（腎臓・高血圧内科）	教授 横 尾 隆	100
内科学講座（リウマチ・膠原病内科）	教授 黒 坂 大 太 郎	106
内科学講座（循環器内科）	教授 吉 村 道 博	109
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	118
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 大 野 岩 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	134
皮膚科学講座	教授 中 川 秀 己	140
放射線医学講座	教授 福 田 国 彦	145
外科学講座（消化器外科）	教授 矢 永 勝 彦	149

外科学講座（呼吸器外科，乳腺・内分泌外科）	教授	森川利昭	157
外科学講座（小児外科，血管外科）	教授	大木隆生	161
整形外科科学講座	教授	丸毛啓史	167
脳神経外科学講座	教授	村山雄一	171
形成外科学講座	教授	内田満	177
心臓外科学講座	教授	橋本和弘	180
産婦人科学講座	教授	岡本愛光	185
泌尿器科学講座	教授	穎川晋	192
眼科学講座	教授	常岡寛	196
耳鼻咽喉科学講座	教授	小島博己	204
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	221
内視鏡科	教授	田尻久雄	225
感染制御科	教授	堀誠治	232
歯科	教授	杉崎正志	237
輸血部	教授	田崎哲典	240
総合医科学研究センター			243
DNA 医学研究所	所長	山田尚	243
遺伝子治療研究部	教授	大橋十也	243
悪性腫瘍治療研究部	教授	本間定	247
分子遺伝学研究部	教授	山田尚	251
分子免疫学研究部	准教授	斎藤三郎	254
分子細胞生物学研究部	教授	馬目佳信	256
プロジェクト研究部腎臓再生研究室	室長	横尾隆	259
神経科学研究部・神経生理学研究室	教授	加藤総夫	262
高次元医用画像工学研究所	教授	鈴木直樹	265
臨床医学研究所	教授	大橋十也	267
再生医学研究部	教授	岡野ジェイムス洋尚	272
医用エンジニアリング研究室	教授	横山昌幸	275
薬物治療学研究室	教授	景山茂	278
分子疫学研究室	教授	浦島充佳	281
臨床疫学開発室	教授	松島雅人	282
実験動物研究施設	教授	嘉糠洋陸	285
アイソトープ実験研究施設	教授	福田国彦	287
共用研究施設	教授	馬目佳信	289
アレルギー学研究講座	教授	渡邊直熙	292
慢性腎臓病病態治療学講座	教授	細谷龍男	294
研究室			300
体力医学研究室	教授	竹森重	300
宇宙航空医学研究室	教授	南沢享	303
神経病理学研究室	教授	池上雅博	305
スポーツ医学研究室	教授	丸毛啓史	308
総合健診・予防医学センター	センター長	銭谷幹男	311
医学科国領校			315
〈看護学科〉			325
倫理委員会の年間報告	倫理委員長	本田まりこ	338
あとがき	編集委員長	福田国彦	339
索引			341

学 事 報 告

医 学 科

医学科長 橋 本 和 弘

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月より新制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平成24年度「参加型臨床実習のための系統的教育の構築」、⑧さらに、平成25年度「卒前から生涯教育に亘る総合診療能力開発～地域における臨床研究の推進を目指して～」が採択され合計9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
第二代校長	実吉 安純	
初代学長	金杉英五郎	
第二代学長	高木 喜寛	
第三代学長	永山 武美	
第四代学長	寺田 正中	
第五代学長	矢崎 義夫	

第六代学長 樋口 一成
 第七代学長 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
 第十一代学長 松藤 千弥 平成 25 年 4 月就任

3. 卒業者

本年度卒業試験に合格し、卒業証書・学位記を授与された者は、「大木里花子」以下 101 名、うち男子 78 名、女子 24 名です。明治 14 年、本学創立以来の卒業生総数は 13,158 名となりました。

4. 教職員ならびに学生数

平成 26 年 2 月 1 日現在、医学科の教員・研究者数は 2,321 名で、その内訳は次の通りです。

名誉教授 36 名
 教授 125 名
 客員教授 125 名
 准教授 161 名
 講師 292 名
 助教 1,575 名
 専攻生 7 名

一般職員数は 3,899 名です。

平成 26 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 130 名、医学科学生 651 名です。

5. 教授・准教授任命

平成 25 年度における教授、准教授の任命は次の通りです。

講座担当教授
 池上 雅博 病理学
 平成 25 年 4 月 1 日付
 村山 雄一 脳神経外科学
 平成 25 年 4 月 1 日付
 横尾 隆 内科学（腎臓・高血圧内科）
 平成 25 年 4 月 1 日付
 小島 博己 耳鼻咽喉科学
 平成 25 年 4 月 1 日付
 高田 耕司 自然科学教室生物学研究室
 平成 25 年 4 月 1 日付
 松浦 知和 臨床検査医学
 平成 26 年 1 月 1 日付
 教授
 木山 秀哉 麻酔科学
 平成 25 年 4 月 1 日付

川村 哲也 大学直属
 平成 25 年 4 月 1 日付
 尾上 尚志 教育センター
 平成 25 年 4 月 1 日付
 浅野 晃司 大学直属
 平成 25 年 4 月 1 日付
 黒坂大太郎 内科学
 平成 25 年 8 月 1 日付
 浦島 充佳 分子疫学研究室
 平成 25 年 11 月 1 日付
 松島 雅人 臨床疫学研究室
 平成 25 年 11 月 1 日付
 大谷 卓也 整形外科
 平成 25 年 11 月 1 日付
 山根 禎一 内科学
 平成 26 年 1 月 1 日付
 本郷 賢一 内科学
 平成 26 年 2 月 1 日付
 海渡 健 臨床検査医学
 平成 26 年 3 月 1 日付
 客員教授
 左合 治彦 産婦人科学
 平成 25 年 5 月 1 日付
 市田 公美 内科学
 平成 25 年 7 月 1 日付
 荒井 保明 放射線医学
 平成 25 年 10 月 1 日付
 池内 健二 外科学
 平成 26 年 1 月 1 日付
 特任教授
 薄井 紀子 大学直属
 平成 25 年 4 月 1 日付
 加地 正伸 内科学
 平成 25 年 4 月 1 日付
 又井 一雄 外科学
 平成 25 年 4 月 1 日付
 池内 健二 外科学
 平成 25 年 5 月 1 日付
 鈴木 正章 病理学
 平成 25 年 5 月 1 日付
 坂東 興 心臓外科学
 平成 25 年 7 月 1 日付
 准教授
 杉本 健一 臨床検査医学
 平成 25 年 4 月 1 日付
 卯津羅雅彦 救急医学
 平成 25 年 4 月 1 日付

吉田 正樹	感染制御部	平成 25 年 4 月 1 日付
立花 利公	共同研究室	平成 25 年 6 月 1 日付
島田 貴	内科学	平成 25 年 7 月 1 日付
窪田 誠	整形外科	平成 25 年 7 月 1 日付
今津 博雄	内視鏡科	平成 25 年 7 月 1 日付
渡部 文子	神経科学研究部神経生理学研究室	平成 25 年 8 月 1 日付
中野 匡	眼科学	平成 25 年 8 月 1 日付
渡部 朗	眼科学	平成 25 年 8 月 1 日付
石橋 敏寛	脳神経外科学	平成 25 年 10 月 1 日付
宮崎 陽一	内科学	平成 25 年 11 月 1 日付
平塚 理恵	自然科学教室生物学研究室	平成 25 年 12 月 1 日付
鈴木 正彦	内科学	平成 26 年 1 月 1 日付
大谷 圭	救急医学	平成 26 年 1 月 1 日付
土肥 謙二	救急医学	平成 26 年 1 月 1 日付
土橋 史明	内科学	平成 26 年 3 月 1 日付
特任准教授		
佐藤 修二	外科学	平成 25 年 7 月 1 日付

なお、平成 25 年 3 月 31 日付で定年により退職された、阿部俊昭前教授、森山 寛前教授、羽野 寛前教授、細谷龍男前教授、および衛藤義勝客員教授に名誉教授の称号を贈り、鈴木政登前教授、多田紀夫前教授、谷内 修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 70 名に授与され、本年度は「大木里花子」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「畑中彩恵子」に授与されました。また、平成 15 年度から成績優秀者に対し父兄会賞が設けられ「小山千絵」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 25 年 3 月～平成 26 年 2 月までの大学院修了者は 29 人で、大学院設置以来現在までの修了者は 960 人です。

8. 学位受領者

平成 25 年 3 月～平成 26 年 2 月までの学位受領者は大学院修了者を含め 61 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 6,730 人です。

9. 解剖体数

平成 25 年 10 月 28 日、第 109 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 94 体、司法解剖と行政解剖を合わせた法医解剖 611 体、学生教育の教材としての系統解剖 38 体、計 743 体です。現在までの本学取扱い解剖体数は 36,039 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 月に都下柏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：627 床、合計 2,639 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丸毛啓史教授です。

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月に1期生が入学して以来、本年度は開設22年目となり、19回目の卒業生を送り出すに至りました。学生定員数は、開設時30名でしたが、平成19年度に40名、さらに本年度から60名に増員致しました。

看護学科では、看護専門職に必要な知識・技術、病める人々に寄り添える心豊かな人間性を形成し、医療の倫理的・道徳的側面に対処できる能力を有する優れた看護の実践者を育てることを教育理念としています。この理念に基づき、人々の生活過程を整えるための看護について考え、実践できる保健師・看護師の育成を行っています。平成15年と平成21年にカリキュラムの改正を行い、看護専門領域として在宅看護学と健康科学を新設しました。また、平成24年度には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、主体的学習力を促進するために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、保健師の教育課程を選択履修制に変更しました。本年度の卒業生は、保健師・看護師統合カリキュラムを学び、卒業に必要な所定の129単位以上を取得しました。

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・学位記」を授与された者は、女子41名、男子2名、合計43

名です。平成4年の看護学科開設以来の卒業生総数は642名です。

4. 教員ならびに学生数

平成26年3月1日現在の教員数は36名で、その内訳は次のとおりです。

教授	12名
准教授	4名
講師	11名
助教	9名

平成26年3月1日現在の看護学科学生数は全年で186名です。

5. 教授・准教授の委嘱

平成25年度における教授および准教授の委嘱は次の通りです。

教授

田中 幸子	基礎看護学	平成25年4月1日付
香月 毅史	精神看護学	平成25年4月1日付
嶋澤 順子	地域看護学	平成26年1月1日付

准教授

細坂 泰子	母性看護学	平成25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、本年度は「山口明莉」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、本年度は「橋口文奈」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、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、本年度は「雨宮麻優子」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 宇都宮 一典

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14名の16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通りである。

宇都宮一典（教学委員長）、柳澤裕之（副教学委員長、カリキュラム委員長）、岡野 孝（副教学委員長）、竹森 重（学生部長、学生担当委員長）、中川秀己（副学生部長）、小澤隆一（副学生部長、1学年担当）、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）、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）、吉村道博（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、4年次OSCE委員長、5学年担当）、福田国彦（医学卒業総括試験委員長、学生保健指導委員長、6学年担当）、福島 統（カリキュラム自己点検・評価委員長）、石橋由朗（5年次OSCE委員長）。

平成25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」事業を推進するため、臨床実習GPワーキンググループを中心に臨床実習拡充に向けた新カリキュラムの検討を開始した。医学科4年生で行っていた臨床講義を圧縮し、4年生後期から1年間かけて全科臨床実習を行う。5年生後期からは参加型臨床実習を行う。また、3年生には新たな前臨床実習として「高齢者医療体験実習」を導入する予定である。

また、医学教育分野別評価における外部評価受審に向け、教学委員会が中心となり自己点検評価報告書の作成、それに伴う根拠資料のデータ収集を開始した。平成26年6月の受審に向けて準備を進めている。

学生支援では、教学からは一線を画しながら学生の立場に立って、充実した明るい学生生活を支援するため「学生を支援する教職員ネットワーク」を組織した。

2. 平成25年度医学科の進級、卒業者

平成25年度各学年の学生数および進級、卒業は

以下のとおりである。

1年：113名 進級109名、留年3名、退学1名
2年：118名 ヶ 112名、留年5名、休学1名
3年：112名 ヶ 101名、留年11名
4年：106名 ヶ 106名
5年：100名 ヶ 99名、留年1名
6年：102名 卒業102名
合計651名

3. カリキュラムの改訂と経過

平成25年度のコース「医学総論Ⅲ」、「医学総論Ⅳ」では、学年オリエンテーションを前後期で実施できるよう、授業コマ数を増加した。5年生のコース「医学総論Ⅴ」では、「医学総論Ⅴ演習」を新設した。その演習内容は、白衣授与式（臨床実習オリエンテーション）、医学総括試験・国家試験オリエンテーション、臨床実習中間報告検討会、看護学科共修授業、チーム医療構築ワークショップである。また、3年生のコース「臨床基礎医学Ⅰ」、「臨床基礎医学Ⅱ」は、平成25年度より一つのコース「臨床基礎医学」として開講することになった。

4. 教学委員と学生会委員との懇談会

開催日：平成25年7月8日（月）、12月3日（火）
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25年度は以下の通り開催した。

第67回 Faculty Development

日 時：平成25年6月29日（土）

場 所：西新橋校

テーマ：試験問題作成

実行委員（11名）：

木村直史、橋本尚詞、福島 統、尾上尚志、鷹橋浩幸、豊島裕子、栗田 正、朝倉 正、柵山 年和、西 晴久、石橋由朗

修了証受領者 (55 名) :

根岸義勝, 平直江, 千葉諭, 廣岡信一, 志牟田美佐, 中原直哉, 赤池徹, 嶋田和也, 小林伸行, 案浦健, 小林博司, 池田恵一, 鹿島剛, 河野緑, 浦島充佳, 與五沢真吾, 天野克之, 上山勉, 大城戸一郎, 野田健太郎, 川浪大治, 井坂剛, 高原忍, 小川崇之, 遠藤聡, 山田高広, 古賀聖名子, 河合利尚, 金岡祐司, 池内健二, 伊藤隆介, 坪井一人, 小川匡市, 野中雄一郎, 荒川秀樹, 結城一郎, 海渡信義, 入江是明, 小林健太郎, 牧野陽二郎, 加藤壮紀, 松村洋高, 延山嘉真, 北井里実, 古田昭, 浅香大也, 卯津羅雅彦, 大瀧佑平, 久保田敬乃, 今津博雄, 丸山之雄, 和田高士, 内山幹, 大本周作, 尾高真

第 68 回 Faculty Development

日 時 : 平成 25 年 10 月 26 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, 古谷伸之, 尾上尚志, 小野和哉, 秋山政晴, 石橋由朗, 保谷芳行, 藤本啓, 関正康

修了証受領者 (37 名) :

有廣誠二, 井口保之, 山本泉, 辻野大助, 横山洋紀, 田中寿一, 中山勝敏, 大本周作, 南次郎, 塩田祐子, 小林政司, 香取美津治, 齊藤健一郎, 松岡諒, 石地尚興, 原正幸, 柴浩明, 宮澤知行, 畑太悟, 坪井一人, 宇高潤, 磯島晃, 坂東興, 青木宏明, 山田裕紀, 加畑好章, 宇田川友克, 田川学, 小林健太郎, 及川沙耶佳, 鈴木ことこ, 池本智, 松浦隆樹, 谷井一夫, 永田智行, 亀岡佳彦, 井上天宏

第 69 回 Faculty Development

日 時 : 平成 25 年 12 月 7 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 (13 名) :

尾上尚志, 本郷賢一, 松島雅人, 柵山年和, 栗田正, 横山啓太郎, 卯津羅雅彦, 鴻信義, 石橋由朗, 三木健太, 岡崎史子, 小池和彦, 荒屋潤

修了証受領者 (52 名) :

宮川佳也, 小野和哉, 菅野直希, 林毅, 泉祐介, 真鍋貴子, 遠藤聡, 松尾七重, 渡辺憲, 白濱淳, 谷口雄一郎, 近澤仁志, 齋藤健, 浅香大也, 川浪大治, 徳田道史, 金月勇, 金

子由美, 宮澤知行, 井上康憲, 菰池信彦, 秋元俊亮, 横須賀淳, 飯田智憲, 井出大資, 北川和男, 岡尚省, 河野優, 大本周作, 平井利明, 土橋麻美子, 高橋一彰, 坂本優, 牛久智加良, 羽山哲生, 伊藤義徳, 中村真理子, 常喜達裕, 伊東慶悟, 田代康次郎, 森啓一郎, 林淳也, 神尾麻紀子, 谷口由枝, 石橋敏寛, 木村昌平, 近藤一郎, 荒瀬聡史, 矢野文章, 土肥謙二, 長島弘泰, 石川哲也

6. 医学教育セミナー

平成 25 年度は以下の通り開催した。

第 55 回医学教育セミナー

日 時 : 平成 26 年 2 月 20 日 (木)

場 所 : 大学 1 号館 5 階講堂

講 演 : キングス大学の OSCE

Tushar Vince 教授 (Head of Clinical Assessment King's College London)

参 加 : 43 名

7. カリキュラム特別検討会

平成 25 年度は以下の通り開催した。

第 38 回カリキュラム特別検討会

日 時 : 平成 25 年 7 月 13 日 (土)

場 所 : 大学 1 号館 5 階講堂

テーマ : 参加型臨床実習の実践に向けたカリキュラム改革

司 会 : 宇都宮一典教授 (教学委員長)

参 加 : 36 名

第 39 回カリキュラム特別検討会

日 時 : 平成 25 年 8 月 6 日 (火)

場 所 : 高木会館 5 階 B 会議室

テーマ : 医学教育認証システムに基づく臨床実習
拡充 プログラムの構築に向けて

司 会 : 柳澤裕之教授 (カリキュラム委員長)

参 加 : 47 名

8. 医師国家試験

試験日 (第 108 回) : 平成 26 年 2 月 8 日 (土) ~
10 日 (月)

合格者発表日 : 平成 26 年 3 月 18 日 (火)

本学は受験者数 107 人, 合格者 102 人, 合格率 95.3% であった。全国平均合格率は 90.6% で本学の成績は全国 19 位, 私立 8 位であった。また新卒の受験者は 102 人で合格者 99 人, 合格率 97.1% (全国平均 93.9%), 既卒の受験者は 5 人で合格者 3 人, 合格率 60.0% (全国平均 61.7%) であった。

9. 退任記念式典・退任記念パーティー

開催日時：平成26年1月31日（金）、午後5時
30分

開催場所：東京プリンスホテル マグノリアホール

退任記念式典では、司会の宇都宮一典教学委員長から定年される12名の景山 茂教授（薬物治療学）、杉崎正志教授（歯科）、清水光行教授（内科学講座・循環器内科）、上出良一教授（皮膚科学講座）、本田まりこ教授（皮膚科学講座）、落合和徳教授（産婦人科学講座）、原田潤太教授（放射線医学講座）、又井一雄教授（外科学講座）、加藤孝邦教授（耳鼻咽喉科学講座）、福山隆夫教授（国領校・人間科学教室）、小山 勉教授（救急医学講座）、高木一郎教授（内科学講座・消化器・肝臓内科）の略歴が紹介され、松藤学長より長年の大学への貢献に謝辞が述べられ記念品を贈呈した。また、同窓会、父兄会、医学科学学生会より記念品の贈呈があった。退任記念式典終了後には、退任される12教授を囲んで退任記念パーティーが開催され、会場には、教職員、同窓、学生など250名を超える参加があり、盛大なうちに会は終了した。国領校では、平成26年1月18日（土）午後3時から看護学科1階大講堂において福山隆夫教授（人間科学教室、人文科学研究室）が演題「哲学の役割」の最終講義を実施した。終了後、ベラ食堂にて記念パーティーが開催された。

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25年8月16日（金）、8月17日（土）、
9月28日（土）

開催場所：西新橋校中央講堂

当日は松藤千弥学長の挨拶、カリキュラムの説明、卒業後の状況について、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1,800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25年10月12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26年1月11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26年2月1日（土）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2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25年度の開催日および当番校は以下であった。

第30回：平成25年5月24日（金）

東京医科大学

第31回：平成25年11月22日（金）

東邦大学

医学科国領校

副教学委員長 岡野 孝

1. 教学

1) 6年一貫教育に基づく新カリキュラムが開始されてから12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7名（前期3名、後期4名）を1年次医療総論演習に受け入れ、7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7月8日（月）に看護学科学生会委員会と合同で開催した。後期は医学科1年学生会委員のみで1月14日（火）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（人文科学 福山隆夫教授）の最終講義が平成26年1月18日（土）国領キャンパス看護学科大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25年度入学式は4月4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113名が在籍した。これらのうち109名の学

生が進級した（3名は留年、1名は病気療養により4月4日より1年間の休学の後3月末に退学）。1年生オリエンテーション（学内）を4月5日（金）、スタートアップ宿泊研修を看護学科新入生と共に6日（土）・7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35名および学事課職員4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9日（火）から11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。なお、今年度より調布警察による交通安全教育も加えて開催した。

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）・小澤隆一（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：小澤隆一（副委員長）

学生相談室委員会：小澤隆一

教育施設委員会：植田 毅

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（分館長）・福山隆夫・鈴木克己・平塚理恵・加園克巳

教育研究助成委員会：高田耕司

国領キャンパス防火防災委員：植田 毅・橋元親夫・木村直史・白石 博・古関美津子・河村稔明・興村慎也

教授会議出席者：岡野 孝（自然科学教室）、小澤隆一（人間科学教室）、小原 平（外国語教室）

4. 教員の異動

新任：

高田耕司教授（生物学研究室）（平成25年4月1

日付)

蝶野立彦, 松岡秀明, 谷田川知恵, 蓑輪明子, 石井一成, 杉原 桂, 橋本ゆかり (総合教育), 小野倫寛, 井上愛子, 吉本雄一, 石上亜紀子 (外国語Ⅰ),

以上講師 (非常勤) (平成 25 年 4 月 1 日付)

石川瑞枝, 古田美有, 近藤拓弥, 若林佑士, 伏谷健吾 (生命基礎科学実習),

以上助手 (非常勤) (平成 25 年 4 月 1 日付)

退任:

福山隆夫教授 (人文科学研究室) (定年:平成 26 年 3 月 31 日付)

白石 博講師 (数学研究室) (一身上の都合:平成 26 年 3 月 31 日付)

高橋流里子, 中野裕二, 猪飼周平, 尾崎恭一 (総合教育), 跡部 智, 井上愛子, コリン・スキーツ, 石上亜紀子 (外国語Ⅰ),

以上講師 (非常勤) (平成 26 年 3 月 31 日付)

行田敦子, 石川瑞枝, 近藤拓弥, 増田隼人, 若林佑士, 駒倉健一 (生命基礎科学実習),

以上助手 (非常勤) (平成 26 年 3 月 31 日付)

5. その他

1) 行事として, 父兄会春季総会 (6 月 1 日 (土)) が国領キャンパスで開催された。西新橋校において開催された父兄会秋期総会 (11 月 2 日 (土)) において学年別懇談会を開き, 1 年生父兄に学年行事と進級までの詳細について説明した。

慈恵祭は, 11 月 1 日 (金)~3 日 (日) に開催され, 11 月 2 日 (土) 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プ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・非常用食料ならびに, ヘルメット・ホイッスル・ラジオ付きライト・懐中電灯・担架等を購入した。平成 25 年 7 月 16 日 (火) に看護学科と合同で学生対象の避難訓練を行い, 平成 26 年 3 月 10 日 (月) に教職員対象の防災訓練を行った。

平成 25 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、グローバルヘルスなどの演習を組んだ。後期は、医学研究の歴史および医用生体工学の講義と見学演習を行い、医学研究への動機づけを図った。医療総論Ⅰ演習では、医療倫理・生命倫理、コミュニケーション、他職種間のチーム医療、医療と社会などをテーマとして、講義および少人数による討論形式によるグループ学習を、看護学科および首都大学東京・健康福祉学部(単位互換)との共修で実施した。基本的人権、コミュニケーションおよびチームワーキングの重要性について体験的に学ばせるため、地域の通所・授産・更生施設において福祉体験実習を実施した。学年末にECE-Ⅱを総括として実施した。

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

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

4. コースの教育活動の点検・評価：新入生オリエンテーションの宿泊研修は、学生相互および学生と教員間のコミュニケーションを高めるために有用であるが、現行では週末実施のため参加教員の確保が課題となっている。ECE-Ⅰは、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「バイタルサインを診る」のプログラムは、単なる技能演習ではなく、生命現象への理解を準備教育との関連において深めるための特色あるプログラムとして10年前より改良を重ねて実施されており、学生からも高い評価を得ている。今後は、後継指導教員の育成が課題となっている。新規に開始したグローバルヘルスの演習は、多くの学生の関心を集めている。後期は、医学および医学研究の歴史、先端医療、終末期医療などのテーマを採用して好評を得た。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もあり、学生の問題点を抽出し、フィードバックする機会として有用と考えられる。2年次実施の学外実習(前臨床実習Ⅱ)は、子どもとその家族が対象となるため、困難な課題であるが、1年次の福祉体験実習との比較において、個々の学生の精神的成長を評価することができた。医学総論Ⅱ演習の「自己評価の心理学」は、自己の性格傾向のスペクトラムをコンピュータにより、その場でフィードバックするという特色あるプログラムであり、学生自身も気づかなかった性格傾向を認識する機会として好評である。「薬物乱用とその防止」の演習では、表計算ソフトウェアによるシミュレーションの導入により、アルコール代謝酵素の遺伝子多型の組み合わせの違いによるアルコールとその代謝産物の体内動態の変化について学ばせている。薬物体内動態の学習と同

時に急速な飲酒の危険性について理解を深める新しい試みとして前年度より開始しており、その成果が期待される。

1. コース名：医学総論Ⅲ・Ⅳ・Ⅴ・Ⅵ

2. コース責任者：福島 統

3. コース教育活動の概要：コース医学総論Ⅲでは、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では医学総論Ⅴ演習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。今年度新設された医学総論Ⅴ演習では、従前より実施していた5年次のチーム医療構築ワークショップ以外に白衣授与式、コミュニケーション演習、看護学科との共習演習などで1単位を構成している。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年次に必修演習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。昨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。患者参加の教育プログラムは、昨年度までは1年次のALS患者、視覚障害患者、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、昨年度

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だけでなく、3年生の医学総論Ⅲ演習では「病気の説明をする」という演習であけぼの会の会員を相手に学生が説明するという演習を取り入れた。このような市民参加の授業は今後もさらに拡充すべきものと考ええる。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の利用法や危険ドラッグなどの薬物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。各学年の前期及び後期始まり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年次医療総論演習、3年次医学総論Ⅲ演習、3年次在宅ケア実習、4年次病院業務実習、5年次家庭医実習はユニット責任者業務を中村准教授、岡崎講師に加わってもらい、来年度からユニット責任者を交代する。

1. コース名：総合教育

2. コース責任者：小澤隆一

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」、「日本語表現法」、「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

「日本語表現法」2単位必修

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

「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、環境社会論、共生社会論

「教養ゼミ」1単位選択：医療と社会・入門，アイデンティティ，位相幾何学入門，生存時間解析，生命科学シミュレーション入門，量子力学入門，グローバル・ヘルス，宇宙航空医学入門

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・評価は困難である。とはいえ，学生による授業アンケートでの評価はおおむね良好である。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，教育方法や教育システムの改善を図ることとした。

1. コース名：外国語Ⅰ

2. コース責任者：藤井哲郎

3. コースの教育活動の概要：コース外国語Ⅰの一般的意義は，将来の医療及び研究活動に必要とされる言語運用能力の向上と，自律学習能力の養成，自分と違う文化背景及び価値観を持つ人々をも理解し受容する態度の滋養にある。外国語Ⅰは，「一般英語Ⅰ」と「初修外国語」の2つのユニットで構成され，それぞれ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ってきた。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TOEFL (Test of English as a Foreign Language) の読解問題と速読演習，それに準じた「書いて覚える」語彙タスクを実施した。さらにIELTS (International English Language Testing System) のリスニング演習も実施し，統一したIELTSスピーキングテストを全員に受けさせた。その結果，大多数の学生の学年末TOEFLのスコアは一様に向上した。しかし英語が聞き取れない，リスニングに弱い学生が散見されるため，これまで以上に「人の話をよく聞く事」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。また最終的に比較的長い文章を辞書を使いながら独力で読み解くことができるようになるという意味では，中国語についても，その道筋は異なるとは言えほぼ同様の目標に到達したいえる。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。まず教員同士で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いる。最近では、臨床の教員もスタッフの一員として多く加わるようになり、学生の選択の幅も広がってきている。

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

1. コース名：生命基礎科学

2. コース責任者：岡野 孝

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

自然科学入門演習は、自然科学3分野の中で、高等学校で選択履修してこなかった科目のためのリメディアル教育としての目的と、自然科学3分野での基礎学力の底上げを目指して開講している。生命の物理学・生体物質の化学・細胞の生物学では、それ

ぞれの分野での専門的基礎知識を体系的に学び、基礎医科学との連携を図っている。また、生命基礎科学実習では、自然科学的研究態度、技法の体得や実習報告のまとめ方の学修を目的とし、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：25コマ」、「細胞の生物学：25コマ」、「自然科学入門演習：12コマ」、「生命基礎科学実習：146時間」であった。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なかったため、本年度は開講されなかった。物理選択者（自然科学入門演習生物分野受講者36名）と生物選択者（自然科学入門演習物理分野受講者76名）の間の入学当初の基礎学力差は依然としてかなり大きく、主要講義ユニットである、生命の物理学、生体分子の化学、細胞の生物学の成績にも影響した。これらのユニットにおける授業は、概率的で細分化された教育内容の暗記学習が中心の高校教育における授業とは大きく異なり、主体的に理解して自ら体系化して学習するという大学における学習方法へと大きな転換を必要とするものであり、多くの初年次学生が戸惑うところである講義ユニットであるが、個々の学生の達成度を見ながらきめ細かく指導していく必要がある。

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×10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。ユニットの位置付けを、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。その到達目標は、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1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：竹森 重

3. コースの教育活動の概要：1年次までに身に付けた自然科学に対する基本的理解を活かして生命・生体の根幹に対する科学的理解を拡げ、症候が現れる過程を推論して理解する姿勢を獲得するコースである。臓器別に構成される基礎医科学Ⅱに対して、生命・生体の姿を縦に貫く原則を統合的にとらえる視点を培い、医学における科学的推論能力の基盤を形成する。具体的には自然と生命の理、分子から生命へ、細胞から個体へ、生体調節の仕組みの4つのユニットからなる。綿密な順次性ある学びの課程を構成し難い医学を学び進めるに当たって、各自の個性に合った医学の学び方を一日も早く見いだして習慣付けさせることも基礎医科学Ⅰの重要な役割である。

4. コースの教育活動の点検・評価：生命・生体の姿を縦に貫く原則を統合的にとらえる視点を培う

ために、少数の教員で体系的に講義・実習・演習を進めている。評価においても個別的な知識だけでなく、統合的な理解を問う論述形式を多く取り入れた実習・演習評価、筆記試験を行っており、続く基礎医科学Ⅱにおいて羅列的な知識の丸暗記に頼ることのないように働きかけている。しかし、それでも形式的な丸暗記と対策で課程を乗り切る学生があり、基礎医科学Ⅱ以降の過程で学習上の困難をきたす学生が出ている。本質を掴んでいるかどうかを直接問う努力を重ね、安直な対策で交わされることのないように努める必要がある。

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(初山俊彦)、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(初山俊彦)。このコースの講義では解剖学、生理学、薬理学および生化学が基本になっているが、これらが有機的に統合されてユニットが構成され、臓器あるいは機能別に学習することが教育目標となっている。評価は基礎医科学Ⅱ総合試験、基礎医科学Ⅱ口頭試験および実習演習評価として行われた。現行カリキュラムではこの基礎医科学Ⅱの評価から総合試験制度を利用する。基礎医科学Ⅱ総合試験は90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。平成24年度まで総合試験の配点はMCQ問題60%、論述問題40%であったが昨年度より現在の割合とした。例年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が、今年度は論述問題の得点率が高く、全体の平均点を引き上げる結果となった。一方で、口頭試験では、例年と同様に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多く見受けられることから、論述問題の傾向や難易度に関して課題を残した。今年度も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各教員に要請し、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

2. コース責任者：近藤一博

3. コースの教育活動の概要：臨床基礎医学は、今年から臨床基礎医学Ⅰと臨床基礎医学Ⅱを合わせて通年単位とすることになった。試験は前期と後期に分けて行われるが、両方に合格しなければ通年単位の取得を認められない。ただし、今年度は以降措置として、前年度の留年者のみ、落第となっている前期または後期の取得によって進級を可能とするものとした。単位の変更にもない試験の方式も改良を行った。

前期は16のユニットから構成され、講義系が13、実習・演習系が3である。講義系として病因病態学総論、炎症学、腫瘍学、代謝障害学、ヒトの時間生物学、栄養科学、創傷学、行動科学、中毒学、放射線基礎医学、病態と薬物、和漢薬概論、免疫と生体防御があり、実習・演習系として病理学総論、免疫学実習、症候学演習がある。

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で、大きな変化はなかった。具体的には病変または疾病の原因、発生機序、組織・臓器の形態的变化および機能的障害、疾病の個体に与える影響、免疫の基礎、栄養学など、疾患理解の基礎となることが講義された。また、ヒトに対する理解を深める

ため、受精、出生、成長、老化の時間的観点からヒトへのアプローチを試みる「ヒトの時間生物学」、人間を心理的、精神的側面から捉える「行動科学」、職業や社会生活ともかかわりの深い「中毒学」なども講義された。また、診断あるいは治療に関連して、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。

後期は、微生物学を中心とした講義科目と実習科目、感染免疫チュートリアルが行われた。微生物は生命現象そのものとのつながりが深く、多種多様な感染症を引き起こす。現在、難病を含む多くの疾患は、その原因が不明であり、遺伝子研究などの積極的なアプローチにも関わらず、原因の究明につながる成果は少ない。このため、疾患の原因としての環境要因、特に感染との関係が、最近見直されつつある。この用な状況にあつて、微生物学における教育では、単なる感染症の知識の詰め込みに留まらない高度な内容が求められる。

講義ユニットは、細菌・真菌と感染、ウイルスと感染、寄生虫と感染、感染症総論からなり、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、ウイルス学実習、および寄生虫学実習がある。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・免疫チュートリアルがあり、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、エピソードメーキングな論文、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。

4. コースの教育活動の点検・評価：前期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。

後期の微生物学は、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。

ただし、残念なことに3年生の科目を単なる通過点であるとする学生も一部におり、本年は十分な学習をしないまま試験を迎える学生が特に目についた。3年生の科目は良くも悪くも医学部らしい科目が集まっているので、4年以降の臨床科目への橋渡しとして、しっかりと学習態度を身につけてもらう様に、工夫が必要であると感じた。

1. コース名：社会医学Ⅰ

2. コース責任者：岩楯公晴

3. コースの教育活動概要：社会医学Ⅰは、社会医学のうち法医学に関係する領域からなっており、法医学演習、実習を含む。実習としては、本来は法医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かと思われる。

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

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

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

1. コース名：研究室配属

2. コース責任者：近藤一博

3. コースの教育活動の概要：コース研究室配属は学生に、基礎医学や臨床医学の研究者のもとで終日、研究活動を実施してもらう事により、医学研究の実施方法の基本を習得するとともにその醍醐味を味わってもらうことを目的としている。近年の、医学教育における研究医の育成や、メディカルイノベーションの発展への社会的要請や、本学入学者における研究指向の学生の増加に対応するため、平成22年度より研究室配属の期間を従来の3週間から6週間に延長した。また、平成24年度からは3年次の最初に計5コマからなるEarly research exposure (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。平成24年度は、EREのレポートの成績を研究室配属の配属希望先の選択に利用したが、平成25年度は単純な抽選方式に戻した。

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。平成25年度もこの方法を継承した。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。ただし、平成25年度は他の科目と同様に課外の研究活動もやや低調であった。

研究室配属実施後の学生の反応は良好で、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」として以下の内容が記されている。(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」、「消化管」、「肝・胆・膵」、「腎・泌尿器」、「生殖・産婦人科」、「形成再建医学」、「血液・造血器」、「内分泌・代謝・栄養」、「リウマチ・膠原病」、「救急医学」、「神経」、「皮膚」、「眼」、「耳鼻咽喉・口腔」、「運動器」、「精神医学」、「小児医学」、「画像診断学」、「麻酔蘇生医学」、「リハビリテーション医学」、「薬物治療学」、「腫瘍学Ⅱ」、「臨床検査医学」の各ユニットより構成され、滞りなく講義が実施された。

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て細やかに計画され、予定通り実施された。その教育効果は高かったと思われる。しかしながら、コースの目的や内容を十分に把握し、熱心に学習して成長著しい学生がいる一方で、講義への出席率が芳しくない学生が本年度も少なくなかった。講義時間数の多さや講義方法にも若干課題があったように思われる。平成27年度より4年生の講義方法の大幅な見直し（講義時間数の削減）が予定されており、それが成功することを切に願う。その際は、講義内容の大幅な見直しも必要であり、さらには出席をどのように扱うかも検討が必要であろう。

1. コース名：臨床医学Ⅱ

2. コース責任者：宇都宮一典

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。すなわち医療に貢献する意識が必要となる。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、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29日、羽野医学科長より臨床医学総論の講義が行われ、その後、丸毛院長より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、川村臨床実習教育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1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7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』と提案した。

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」などを積極的にや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。

川村臨床実習教育委員長より、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、診療科別にみると小児、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 北 素子（学生部長）
茅島江子
田中幸子
嶋澤順子（臨地実習委員会）
- 学生委員会：委員長 北 素子
委員 伊藤文之（学生保健指導担当）
菊池麻由美（1学年担当）
香月毅史（2学年担当）
細坂泰子（3学年担当）
高橋 衣（4学年担当）
- 図書委員会：委員長 持尾聡一郎
- 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 藤野彰子
- 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 香月毅史
- 広報委員会：委員長 永野みどり
- 公開講座委員会：委員長 茅島江子
- 研究委員会：委員長 高島尚美
- 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 高島尚美
- 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 高橋 衣

2. 入学式およびオリエンテーション

平成25年度の入学式は、4月4日（木）に西新橋校に於いて医学科と合同で行われ、新入生60名（うち男子1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、昨年度に続いて全学年でのオリエンテーションとして、4月11日（木）午

前に学年間交流会を主催し、全学年の縦割りで「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高里好子氏（3期生：保健師）、米澤友美氏（6期生：助産師）、真田紀子氏（9期生：看護師）、水津貴之氏（16期生：看護師）の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。本年度は男性も加わり学生にとって、将来像やキャリア形成についてともに考える良い機会になった。

1年生へのオリエンテーションは、4月5日（金）、6日（土）、7日（日）、9日（火）、10（水）、11（木）、12日（金）であり、6日・7日は医学科生と合同で「スタートアップ宿泊研修」3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、さらに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24年度の看護学科進級、卒業者

- 1年生：進級 42名
- 2年生：進級 40名
- 3年生：進級 42名
- 4年生：卒業 40名

以上の結果、平成25年度の学生数は、1年生60名、2年生43名（休学1名含む）、3年生42名、4年生43名の合計188名である。

4. 平成25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、3・4年生は「21年改正カリキュラム」を、1・2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) 21年改正カリキュラムの概要（3・4年）

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17単位と、選択科目の「臨床心理学」1単位を履修する。「看護総合演習Ⅱ」では、前半で各専門分野に分かれて「対象を理解する」演習を行い、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Ⅲ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「看護総合演習Ⅲ」1単位を履修する。後期は必修科目の「総合実習」のほか、「クリティカルケア論」「看護教育論」「国際看護論」等の看護専門科目の選択科目を2単位以上履修する。また通年で看護研究を2単位履修する。その結果、卒業に必要な129単位を全員修得した。

2) 24年改正カリキュラムの概要(1・2年)

1年次は、必修科目である「医療基礎科目」4単位、「教養教育科目」から必修科目と選択必修科目の計12単位、「看護専門基礎科目」4単位、「看護専門科目」の18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」1単位の履修が含まれている。2年次は、教養教育科目から必修科目である「家族社会学」、「医療英会話」と選択必修科目の「外国語2」の計5単位を履修する。看護専門基礎科目から18単位、看護専門科目から22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」2単位の履修が含まれている。

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27日(土)に山口庸子(看護学科5期生:平成12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8月31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42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年生は、看護への思いを新たにして翌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、8月31日(土)の12時~12時55分に臨床講堂において実施した。看護学科は、保護者会の開催は4年目であり、例年のように「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50名であった。学科長から大学の現況報告、教学委員長から2年生の教学関連の説明、学生部長から学生生活の状況ならびに学生保健指導担当から健康自己管理について説明をした。その後、保護者から大学に対する質問や意見等の時間を設け、12時55分に終了した。事前に7名の方の質問を受け付けており、皆熱心に聞いていたことから、学生の状況を知ってもらうのに有効であった。

2) 秋季講演会は、10月26日(土)13時~15時30分に大講堂で実施した。今回は、精神疾患を抱える当事者および当事者研究をしている方に講演を依頼し全学生を対象に開催した。これまで精神疾患を抱える当事者の講演は機会がなく、学生の事後のレポートには対象の理解につながる成果があり、意義深いものとなった。

3) 講師会は、平成26年3月11日(火)17時~18時30分に臨床講堂および各教室で実施した。兼任教員・非常勤講師19名、専任教員32名、計51名が参加し、特に「定員増に伴う教育方法の工夫や学習環境について」のテーマで行ったグループワークでは、活発で建設的な意見交換が行われ、有意義な時間となった。

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25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25年8月5日(月)9:30~15:00
テーマ:シミュレーション教育を通して、主体的学習について考察する

ファシリテーター:救急医学講座 武田 聡先生、
及川沙耶佳先生、本院クリティカルケア専門看護師 挟間しのぶ師長、足立晴美外来師長、第三病院 古沢身佳子主任

第2回FD

日 時：平成25年12月26日（木）9：30～12：00
テーマ：OSCEの実際と評価
講 師：長岡由起子氏（茨城県立医療大学准教授）

8. 保健師・看護師国家試験

第103回看護師国家試験は平成26年2月16日（日）に、第99回保健師国家試験は平成26年2月14日（金）に実施され、その結果が3月25日（火）に発表された。看護学科の看護師国家試験の受験者は既卒1名を含めて43名であり、合格率100%（全国平均89.8%）、保健師国家試験の受験者は42名で合格者は41名、合格率97.6%（全国平均86.7%）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ている。プロジェクトチームを作り、教育センターと連携しな

がらコンピュータ試験およびe-ポートフォリオのシステム化を図っている。コンピュータ試験については4月に新2・3年生に実施し、e-ポートフォリオについては1年生に対して活用が実現できた。

2) 看護学科大学説明会

(1) オープンキャンパス

本年度も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回実施した。それぞれの日時と参加者数は、オープンキャンパス第1回目7月13日（土）308名、第2回目7月14日（日）497名、ミニオープンキャンパス11月2日（土）211名であった。

(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14か所において行い、233名の参加者があった。また田園調布学園中等部高校部、東洋女子高校から模擬授業の依頼があり、教員が対応した。高校訪問については、行わなかった。

大 学 院

大学院医学研究科 科長 松 藤 千 弥

大学院医学研究科博士課程

研究科長 松 藤 千 弥

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25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24年9月3日から9月28日

試験内容：小論文、外国語（英語）、面接

試験日：平成24年10月6日

応募者29名・受験者29名・合格者29名・
入学者29名

第2次募集：

出願期間：平成24年12月25日から平成25年
1月18日

試験内容：小論文、外国語（英語）、面接

試験日：平成25年1月26日

応募者15名・受験者14名・合格者13名・
入学者13名

2) 編入学

平成25年度大学院3年生に、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科、および横浜市立大学大学院医学研究科から各1名の編入が認められた。

3) 入学生および派遣科

平成25年度の入学者は合計42名となった。また、大学院生総数（1年～4年）は130名となった。平成25年度入学者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25年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成25年度大学院1年生の入学式は平成25年4月3日（水）に行われ、その後2ヶ月にわたって、共通カリキュラム必修科目（医学教育学、医学研究法概論、医の倫理）と総合医科学研究センターを中心とした選択科目（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、疫学統計学論）が実施された。

医学研究法概論では新たに日本学術振興会の特別研究員の申請書の書き方についての講義を行うと共に、応募を促した。その結果、DC1（平成26年4月1日現在、大学院博士課程2年次に在学する者）で申請7名、DC2（平成26年4月1日現在、大学院博士課程3年次に在学する者）で申請7名、採用1名と優れた教育効果をあげた。

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、平成26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、それぞれの研究施設において研究を行った。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。これにより大学院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25年5月31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担当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）が開催された。（表2）

5) 第11回大学院生研究発表会が平成25年11月16日の12時から高木会館5階E会議室にて開催された。大学院生25名の研究発表があり、活発な質疑応答が行われた。

3. 平成25年度におけるその他の主な審議・報告事項

平成25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) 従来からのアドミッションポリシーに加え、ディプロマポリシー、カリキュラムポリシーを定め、募集要項に掲載した。

2) 学位論文審査について、平成25年度における審議件数は大学院28件、論文審査34件であった。

3) 論文提出資格取得のための外国語試験を平成25年度に2回実施した。第1回（通算51回）は6月1日に行われ、応募者35名、受験者34名、合格者30名（88.24%）であった。第2回（通算52回）は10月26日に行われ、応募者27名、受験者26名、合格者23名（88.46%）であった。

4) 平成25年度のリサーチ・アシスタントは40名、ティーチング・アシスタント25名であった。

5) 平成25年4月からリサーチ・レジデントに手当が支給されることになり、雇用契約を結ぶことが決定した。

6) 平成25年度の学外共同研究費補助について審議し、4件を採択した。（表3）

7) 同窓会振興基金による海外派遣助成に13名から申請があり、13名全員（大学院生10名と教員3名）を推薦した。（表4）

8) 平成25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、25名に交付した。（表5）

9) 「昭和二八年卒クラス会による大学院優秀論文賞」について、平成24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6）

10) 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2014を作成し、またホームページ上に掲載した。

11) 学内イントラネットの大学院ページを新しく、見やすく、更新した。

12) 社会人の受け入れは平成20年度二次募集から行い、平成25年度は11名が入学した。

13) 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25年度は9件の応募があり、4件が採択された。（継続分含む）（表7）

14) 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25年6月20日

講師：薄井紀子教授 輸血部

テーマ：臨床研究に関する倫理指針

15) 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治療医療人養成コースを組み入れ、平成25年度二次募集より募集を開始した。これにより2名の大学院生が入学した。当コースは4大学（昭和大学、上智大学、星薬科大学、東京慈恵会医科大学）の特長を活かし、大学間で連携を図ることにより高度な教育研究を実施する。

16) 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を導入した。

17) 学位規則の一部を改正する文部科学省令が平成25年4月1日施行され、学位論文および審査結

果報告をインターネット公開することになった。本学では学術リポジトリ上に論文要旨と審査結果報告を掲載することとした。それに伴い、①「学位論文審査に伴う提出書類」に学位取得後学術リポジトリによりインターネット公開される旨を明記すること、②学位申請者の主論文の共著者全員から学位申請主論文とすることへの「同意承諾書」にもインターネットで公表する一文を加えること等の書類の見直しを行った。

18) 臨床医学講座に所属する教員と基礎医学講座もしくは総合医科学研究センターに所属する教員が臨床医学における新たな研究の展開と技術開発に関

する研究シーズを共同で探索し、次年度に外部競争的研究資金を獲得することを目的とした「東京慈恵会医科大学萌芽の共同研究推進費」を新設した。24件の応募があり、書類審査を通過した5件についてプレゼンテーションによる審査を行い、3件を採択した。(表8)

19) 東京理科大学との連携協力に関する協定書を締結した。

20) 教授会議にタブレット端末が導入されることを受け、研究科委員会で配布されていた Thesis も電子化することとし、学位申請時に70部提出していた Thesis を10部に変更した。

表1 平成25年度入学 大学院生名簿

番号	氏名	派遣科	再派遣科	コース
1	小川 優樹	再生医学		
2	杉本真理子	細胞・統合神経科学		
3	山本 武徳	生化学・病態医化学		
4	塩崎 正嗣	糖尿病・内分泌内科学		
5	大谷 一博	膠原病内科学		
6	吉賀 真之	膠原病内科学		
7	伊藤 公博	消化器内科学		
8	北村 拓也	細菌学		
9	三石 雄大	消化器内科学	病理学	
10	篠原 恵	整形外科学	神経生理学研究室	
11	吉田 秀平	臨床薬理学	臨床疫学研究室	社会人
12	市川 欧子	臨床薬理学	臨床疫学研究室	社会人
13	平崎 裕二	器官・組織発生学		社会人
14	片桐 聡	眼科学	東京医療センター	
15	林 光葉	皮膚科学		
16	池村 絢子	脳神経外科学		
17	木村 正	整形外科学	高次元医用生体工学	
18	清水 美佳	小児科学	都立小児総合医療センター	
19	本田真理子	泌尿・生殖器科学	生化学	
20	入井 俊昭	法医学		
21	若林 秀隆	臨床薬理学	臨床疫学研究室	
22	白井 祥睦	消化器外科学	遺伝子治療研究部	
23	伊豆原るな	再生医学		
24	林 哲朗	臨床薬理学	臨床疫学研究室	社会人
25	村山 慎一	臨床薬理学	臨床疫学研究室	社会人
26	菱木光太郎	分子腫瘍学		社会人
27	保科 宙生	小児科学	遺伝子治療研究部	
28	神林 幸直	脳神経外科学		
29	伊藤 大介	消化器外科学	生化学	
30	井廻 良美	呼吸器, 乳腺・内分泌外科学	生化学	

31	伊藤 晴康	膠原病内科学		
32	平松 友雅	血管外科学	がん治療医療人養成コース	社会人
33	山田 琢	腎臓内科学	器官・組織発生学	
34	奥井 紀光	消化器外科学	がん治療医療人養成コース	社会人
35	梶原 一紘	産婦人科学	再生医療センター	
36	松田 真一	臨床薬理学	分子疫学研究室	社会人
37	栗田 裕輔	呼吸器内科学		
38	徳竹 賢一	循環器内科学		
39	貞岡亜加里	放射線医学		
40	横山 賢一	循環器内科学		
41	坊野 恵子	神経内科学	再生医学研究部	
42	眞船 華	腎臓内科学	分子疫学研究室	

表2 平成25年度 共通カリキュラム特別講義

月 日	時 間	場 所	講 師
5月30日(木)	13時~14時30分	B棟6階セミナーA	吉田 清嗣 教授
5月30日(木)	15時~16時30分	B棟6階セミナーA	大西 明弘 教授
5月31日(金)	13時~14時30分	B棟6階セミナーB	南沢 享 教授
5月31日(金)	15時~16時30分	B棟6階セミナーB	前田 和洋 助教

表3 平成25年度 学外共同研究費補助金

	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3回)	50万円
2	細胞生理学講座	南沢 享 教授	筋肉の構造と機能の成り立ちを科学する	50万円
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12回)	50万円
4	ウイルス学講座	近藤 一博 教授	疲労と慢性疲労症候群(うつ病)の機構解明と検査法 および予防法の確立	50万円

表4 平成25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

	氏名	所属	職名	国名	派遣先 (研究機関, 学会名)	研究(発表)課題等
1	林 光葉	皮膚科	大学院1年	フランス	4th Congress of the Psoriasis International Network	高齢の乾癬患者に対するウステキスマグ治療
2	白井 祥睦	外科	大学院1年	アメリカ	第9回 Academic Surgical Congress	膵臓癌に対するNF- κ B阻害剤併用放射線療法の抗腫瘍効果の検討
3	小林 雅邦	内視鏡科	大学院2年	ドイツ	第21回欧州消化器病週間	内視鏡縫合器を使用した消化管欠損部閉鎖における粘膜縫縮と全層縫合の結節保持力の比較
4	中島 章雄	腎臓・高血圧内科	大学院2年	アメリカ	アメリカ腎臓学会	2型糖尿病患者におけるビタミンD受容体遺伝子多型と血清25-ヒドロキシビタミンD濃度が腎機能に与える影響について
5	辻 恵	神経生理学	大学院3年	アメリカ	第43回北米神経科学学会	潜因性点頭てんかんラットモデルにおける成長後海馬シナプス可塑性

6	若林 太一	遺伝子治療研究部	大学院3年	スペイン	第12回国際先天代謝異常学会	酵素補充療法の切り替え（アガルシダーゼβよりアガルシダーゼα）前後におけるファブリー病患者18名の腎機能の比較
7	倉重 眞大	腎臓・高血圧内科	大学院3年	アメリカ	アメリカ腎臓学会	常染色体優性遺伝多発性嚢胞腎の日本人集団におけるPKD1/2包括的変異解析
8	高坂 直樹	呼吸器内科	大学院4年	スペイン	欧州呼吸器学会	SIRT6によるオートファジー制御と喫煙刺激による気道上皮細胞老化
9	佐藤 優	神経生理学	大学院4年	アメリカ	第43回北米神経科学学会	マウス恐怖記憶形成における外側腕傍核の関与
10	吉野 拓哉	循環器内科	大学院4年	アメリカ	AHA Scientific Sessions 2013	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
11	的場圭一郎	糖尿病・代謝・内分泌内科	助教	アメリカ	第73回アメリカ糖尿病学会年次学術集会	Rho-kinase活性化は低酸素誘導因子を介して糖尿病腎症における糸球体硬化を進展させる
12	安藤 裕史	耳鼻咽喉科	助教	フランス	2nd Meeting of European Academy of ORL-HNS and CE ORL-HNS	慢性副鼻腔炎の重症度による睡眠障害の危険因子の違いについて
13	柴田亜紗子	眼科	助教	アメリカ	米国白内障屈折矯正手術学会	回折型多焦点眼内レンズ挿入眼の焦点深度と角膜炎の関係

表5 平成25年度 大学院研究助成金

	学年	氏名	派遣科	再派遣科	研究課題
1	2	田島 彩沙	生化学・分子機能学		アンチザイムとATPクエン酸リアーゼの相互作用
2	2	林 和美	腫瘍・血液学	悪性腫瘍治療研究部	がん細胞の免疫逃避機構制御によるがん治療の研究
3	2	佐藤 洋平	小児科学	遺伝子治療研究部	レンチウイルスを用いたPompe病患者皮膚線維芽細胞由来iPS細胞の遺伝子治療の試み
4	2	星野 優	消化器内科学	解剖学講座	腸炎誘発マウスにおけるテネイシンの機能解析
5	2	小林 雅邦	消化器内科学	内視鏡科	共焦点内視鏡を使った消化管病変の生体内病理学的観察
6	2	長谷川実奈美	再生医学研究部		ALSにおける運動ニューロン死増悪因子の同定およびALS発症におけるバイオマーカーの探索
7	2	太田 裕貴	血管外科学	再生医学研究部	大動脈瘤術後対麻痺に対する積極的治療・予防戦略～小型霊長類マウスを用いた前臨床試験～
8	2	山中修一郎	腎臓内科学	再生医学研究部	腎不全患者における脂肪組織由来間葉系幹細胞の分化能保持機構の基盤研究
9	2	中野 優子	臨床薬理学	臨床疫学研究室	がんと診断された犬・猫の飼い主（Pet Owners）の心理的状態
10	2	中島 章雄	腎臓内科学	分子疫学研究室	2型糖尿病患者における遺伝子のコピー数多型および一塩基多型と腎機能との関連調査
11	2	小林 賢司	呼吸器内科学		Azithromycinがtransforming growth factor-β1による筋線維芽細胞分化誘導に与える影響

12	3	守屋 章成	臨床薬理学	臨床疫学研究室	患者医師関係深度スケール Patient-Doctor Depth-of-Relationship Scale の日本語版作成と妥当性検証, ならび家庭医の経験年数によるスケールの差異に関する検証
13	3	安藤 精貴	糖尿病・内分泌内科学		糖尿病患者における持続血糖モニター (CGM) の各指標と血管合併症の関連についての追跡研究
14	3	辻 恵	細胞・統合神経科学		乳幼児時期発症の年齢依存性てんかん症候群における成長後脳機能障害の分子細胞機構の解明
15	3	余郷麻希子	神経内科学	防衛医科大学校抗加齢血管内科	HDL 及びアポリポ蛋白 E 等, 脂質関連物質によるマウス脳梗塞巣縮小効果の検討
16	3	恩田 真二	消化器外科学	高次元医用画像工学研究所	肝胆臓外科領域におけるナビゲーション手術に関する研究
17	3	柴田 陽子	臨床薬理学	臨床疫学研究室	日本の高齢者の終末期医療に関する意思表示あるいは事前指示書の所持率に関する横断調査
18	3	伊藤 由紀	産婦人科学		原因不明胎児発育不全を呈した Prader-Willi syndrome 類似症例の網羅的ゲノム・エピゲノム解析による確定診断
19	3	山口乃里子	産婦人科学	生化学講座	卵巣漿液性腺癌における化学療法耐性と DYRK2 の関係
20	3	若林 太一	小児科学	遺伝子治療研究部	Hunter 病モデルマウスに対するレンチウイルスを使用した遺伝子治療
21	3	鈴木 隆司	環境保健医学	JR 東京総合病院	電気痙攣療法時の循環動態に対するランジオロール塩酸塩とレミフェンタニル塩酸塩の効果の比較検討
22	3	石丸 紗恵	小児科学	分子疫学研究室	小児がん患者と小児がん非発症者の DNA コピー数多型の比較研究
23	3	柏木 雄介	循環器内科学		心臓における SGLT 制御機構とその病態生理作用の検討
24	3	倉重 眞大	腎臓内科学		常染色体優性遺伝多発性嚢胞腎における遺伝子変異と臨床的特徴との関連
25	3	梶村いちげ	循環生理学		ラット動脈管における NF κ B 経路の働き

表 6 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
中尾 彩乃	細胞統合神経科学	平成 25 年 3 月 27 日	Role of capsaicin-sensitive C-fiber afferents in neuropathic pain-induced synaptic potentiation in the nociceptive amygdale.	Molecular Pain
清水 昭宏	ウイルス学	平成 25 年 3 月 13 日	Novel gene therapy viral vector using non-oncogenic lymphotropic herpesvirus.	PLoS One
小笹 秀樹	内科学	平成 24 年 9 月 12 日	Pioglitazone enhances cholesterol efflux from macrophages by increasing ABCA1/ABCG1 expressions via PPAR γ /LXR α pathway: findings from <i>in vitro</i> and <i>ex vivo</i> studies.	Atherosclerosis

表7 平成25年度 東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費

(新規申請)

	申請者	細目名	研究課題	年次計画	25年度 申請額 (千円)	25年度 支給額 (千円)
1	吉田 清嗣	生化学・病態医化学	細胞はどのように分裂を開始するのか－ 染色体凝集機構の解明と癌治療への応用 展開－	1/2年	3,000	3,000
2	加藤 総夫	細胞・統合神経科学	痛みを制御する脳内神経機構の意義の解 明	1/2年	2,981	2,981

(継続申請)

	申請者	細目名	研究課題	年次計画	25年度 申請額 (千円)	25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	2/2年	3,000	3,000
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	2/2年	3,000	3,000

表8 平成25年度 東京慈恵会医科大学萌芽的共同研究推進費採択者

研究組織			研究テーマ	助成金額 (千円)
研究代表者	共同研究先			
光永 真人	消化器・肝臓内科	細菌学講座	薬剤耐性菌感染症を克服する光線免疫殺菌療法の 開発	2,000
秋山 政晴	小児科学講座	遺伝子治療研究部 解剖学講座 分子遺伝学研究部	臨床診断困難な先天奇形症候群の全エクソーム解 析による責任遺伝子同定	2,000
大橋 伸介	外科学講座	分子生理学講座 体力医学研究室 (分子生理学講座)	運動負荷が小児消化管吻合部に与える影響	2,000

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) 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、平成24年度まで規定していた「入学後も看護実践が継続できる者」については、勤務者でなくても、例えば休職中の看護師も有資格者で臨床経験3年があれば学修できるように門戸開放をおこなった。ただし、設置の趣旨との整合性については次年度に検討を予定している。

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、入試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を利用しての学修者は1名が長期履修制度を利用している。

共通科目を必修6単位、選択6単位以上とし、専門科目12単位以上、研究6単位、計30単位以上取得することとしている。

学修日程は、1年次前半は共通科目と専門科目を

開講し、共通科目に重点をおく。1年次後半より研究主題に相応しい指導者のもとで研究が開始され、共通・専門・研究の科目が概ね等分で行われる。2年次は、共通・専門・研究科目を開講し、専門科目と研究重視で学修が進められている。また、急性重症患者看護学実習、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年度入学生

平成25年度入学生は9名である。大学院（修士課程）の在籍者数は22名となった。

平成25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	1名
看護管理学	3名
地域連携保健学	2名

2. 平成26年度入学選抜および入学生

入学試験出願期間：平成25年8月1日から8月31日

出願資格認定試験：平成25年9月10日に、口頭試問、課題レポートおよび書類審査

応募者2名・受験者2名・合格者2名

一般入学試験：平成25年9月14日午前に専門科目および外国語（英語）、午後に面接が行われた。

応募者12名・受験者12名・合格者9名・入学生8名

3. 講義について

1) 本年より院生に科目に捉われずに広く学修できる講義として特別講義を設定した。

講師：中井喜美子氏（職業訓練協会 看護ふれあい学研究会会長）

テーマ：医療の要としてのコミュニケーション

日時：平成25年6月15日（土）13:00～16:00

2) 本年より学外講師による修士課程講義のうち、従来は修士課程内の分野を超えて合同授業をとして開講していた講義のうち、本学関係者も参加できることが望ましい講義については公開講義とした。

今年度の対象となったのは、看護管理学演習Ⅲ(看護政策アセスメント)の政策課程論の4コマを「チーム医療と医療経済学」としての講義を看護部を対象に公開した。

第1回

日時：平成25年6月8日(土) 13:00~16:00

内容：医療経済と医療政策・医療看護介護を取り巻く現状

第2回

日時：平成25年6月29日(土) 13:00~16:00

内容：診療報酬改定と病院経営・病院経営改善の成功事例の紹介・チーム医療の視点から看護への提言他

4. 平成25年度修了生

第2回修士論文発表会が平成26年2月22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8日におこなわれ、6名が修士(看護学)を取得した。分野別修了者氏名および研究課題は、表1の通りである。

5. 平成25年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成25年度の大学院入学式は、平成25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25年9月14日に開催した。本FD企画は、看護を実践科学として展開するために必要な看護理論や看護診断との関連、理論構築の方法について理解し、看護実践の質を高めるための看護理論の活用について考察するを目的としている。

講師：中木高夫 天理医療大学教授

永田 明 天理医療大学講師

3) 平成25年度生の研究計画発表会が平成26年2月4日9時15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名の研究発表があり、活発な質疑が行われた。

6. 平成25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25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) 長期履修制度を制定した。

表1 平成25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
西本 佳代	成人看護学	脳血管障害を発症し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
濱田 妙子	成人看護学	心肺停止をした患者の家族の発症から初療室における体験
茂木 宏二	成人看護学	人工関節置換術を受けた患者における術中体温の影響因子の分析
瀧田 浩平	母子健康看護学	入院中の軽度発達障害児との関わりに対する看護師の認識とその関連要因
緑川 綾	地域連携保健学	精神科デイケア利用者におけるデイケアの意味
渡邊 文	地域連携保健学	勤労者における健康診断後の受診行動に関する研究

表2 平成25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
今井 望	成人看護学	チームダイナミクスを活用した急変対応シミュレーションの効果の検証	50,000
櫻井 祥子	成人看護学	来院時心肺停止した患者家族に立会いの選択を提示した看護介入プログラム導入後の家族の反応と看護師の体験	50,000
福井美和子	成人看護学	初療における意識障害がある患者への代理意思決定支援に関する研究	50,000
野口 佳奈	がん看護学	食道狭窄による経管栄養を必要とする食道がん患者のライフスタイルの再編成に伴う経験	50,000
江川安紀子	看護管理学	皮膚・排泄ケア認定看護師の経験年数と困難性（役割ストレス）、調整力習得状況との関係	50,000
玉上 淳子	看護管理学	都市部大規模病院に勤務する中途採用看護師の就業継続意思に影響を与える要因	50,000
前田 雅美	看護管理学	都市部病院で交代制勤務をしている看護師の労働環境とワークライフ・バランス満足度との関連	50,000
小武海智子	地域連携保健学	入院を繰り返す高齢慢性心不全患者の病みの軌跡	50,000
深井しのぶ	地域連携保健学	卵巣がん患者の意思決定に関する研究	50,000

学術情報センターの年間報告

センター長 福田 国彦

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
68,385	35,465	60,706	94,374	258,930	2,742	375
受入誌(冊子)数				電子ジャーナル提供数		
和		洋		和	洋	
種		種		種	種	
728		144		967	6,953	

2) 図書購入費および製本費

単行書 購入費	雑誌購入費	計	製本費	
			金額	冊数
円	円	円	円	冊
10,600,934	15,180,843	25,781,777	2,400,920	1,386

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
11,431	3,194	2,646	6,119	35,938	81,284

*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, 看護学科3年生の情報検索演習を担当した。

医学科については各学年の演習は次年度への継続性のある内容としている。また, 演習の内容については教員, 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と医中誌Web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

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を派遣病院や自宅からアクセスするための「リモートアクセスサービス」を継続した(平成21年5月開始)。利用登録者は1,591人である(平成26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・返却のために図書館システム(リコー社リメディア)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14日(火)「文章の書き方Q&A」丸毛啓史教授(整形外科学講座)

・5月21日(火)「Useful Tactics and Strategies in Successfully Presenting a Research Paper」小原平教授, Evelyn Jane Reinbold 講

師（英語研究室）

・ 5月28日（火）「Choosing the Right Words」
岡崎真雄教授（学術情報センター医学英語研究室）

・ 5月30日（木）「教授、忙しすぎて論文が書けません！」
嘉糠洋陸教授（熱帯医学講座）

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355名の参加があった。

8) 「教育・研究年報(2012)」 「英文研究年報(Research Activities 2012)」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26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（2回計38名）ほか、入力方法の問合せに対応した。

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。

学位規則の一部を改正する省令（平成25年文部科学省令第5号）を受け、学事課との連携により学位論文要旨の学術リポジトリによるインターネット公開を9月に開始した。

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83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17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25年度は3回実施し、延べ31名の参加があった。

図書館国領分館

分館長 横井 勝弥

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
60,495	11,622	9,270	4,822	86,209	1,870	171

受入誌（冊子）数

和	洋
種 314	種 52

2) 図書購入費および製本費

単行書 購入費	雑誌購入費	計	製本費	
			金額	冊数
円 6,342,688	円 6,177,312	円 12,520,000	円 770,740	冊 466

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 8,140	件 937	件 112

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 1,864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 205セット
その他 79セット

2. 主な事項

1) 総合展示

1月27日（月）～2月7日（金）に大学1号館

ロビー、高木会館ロビーにて開催した。

「日本における胆石症の病態と臨床」

高木一郎教授

内科学講座（消化器・肝臓内科）

「画像ガイドによる経皮的腎がん凍結治療に携わって」

原田潤太教授

放射線医学講座・柏病院

「葛飾医療センターにおける経肛門的直腸脱手術の変遷」

又井一雄教授

外科学講座・葛飾医療センター

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	36	283
	学外	247	
資料提供・貸出	学内	38	88
	学外	50	
調査	学内	61	118
	学外	57	

2. 主な事項

1) 史料のデジタル化と画像提供サービス

卒業アルバムを中心に所蔵資料のデジタル化を実施した。デジタル資料の整備により、画像利用の依頼があった際、画像のデータを迅速に提供することが可能となった。

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 565件 (10,446枚)
- 2) レントゲンフィルム複製 55件 (760枚)
- 3) ビデオ編集機の利用 58件 (201時間)
- 4) 35mmスライド画像入力サービス 18件(294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 常岡 寛

委員長：常岡 寛（センター長・眼科学教授）

委員：西村 理明（内科学准教授）

鳥海弥寿雄（外科学准教授）

大野 昭彦（同窓会）

高木 敬三（専務理事）

1. 年間の利用者

1) 平成26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なし、物故者は7名である。

年間の利用者は135名、延利用者数7,077名である。

2) テレフォンサービスの利用は、81件、月平均は7件である。なお、発足以来の延べ利用件数は4,691件となっている。

2. 活動

1) 平成25年8月3日（土）午後4時より大学1号館講堂において第34回夏季セミナーが開催された。

メインテーマは「ここまで来た加齢疾患の最新治療」であり、内田 満 先生（形成外科）の司会で行われ、参加者は81名であった。なお、各テーマと演者は次のとおりである。

①白内障の最新治療

常岡 寛（眼科）

②加齢・変性疾患に対する人工股関節置換術の変遷と現状

大谷卓也（整形外科）

③高齢者心臓手術における狭心症と大動脈弁狭窄症

儀武路雄（心臓外科）

④腰部脊柱管狭窄症 薬物と手術療法の進歩

谷 論（脳神経外科）

⑤高齢者でも脳卒中後遺症である上肢麻痺はよくなるのか？

安保雅博（リハビリテーション科）

2) 月例セミナーは平成25年4・5・6・7・9・11月、平成26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)

「新型うつ病」の理解と対応－従来型との比較から－

中村 敬（精神神経科）

(5月)

疲労のメカニズムと疾患の関係

近藤博一（ウイルス学）

(6月)

ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンの現状

岡本愛光（産婦人科）

(7月)

新しい骨粗鬆症の病型分類にもとづく治療薬の使いわけ－生活習慣病は要注意－

斎藤 充（整形外科）

(9月)

インフルエンザ・ノロウイルス対策

中澤 靖（感染制御部）

(11月)

糖尿病の最新治療

佐々木敬（糖尿病・代謝・内分泌内科）

(平成26年2月)

甲状腺・副甲状腺疾患の診断と外科的治療

武山 浩（乳腺・内分泌外科）

(3月)

画像診断のピットホール

関谷 透（画像診断部）

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26年3月で274号となっている。

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

教育センター

センター長 福島 統

教授・センター長

	福島 統	医学教育学
教授	尾上 尚志	医学教育学
准教授	中村真理子	医学教育学
講師	岡崎 史子	医学教育学

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、平成 25 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 25 年 9 月 1 日に東京慈恵会医科大学教育センター規定が改定され、教育センター内に医師キャリアサポート部門（部門長：福島 統）、看護キャリアサポート部門（部門長：奈良京子）、シミュレーション教育部門（部門長：尾上尚志）、地域医療支援部門（部門長：松島雅人）、教育 IR 部門（部門長：中村真理子）が設置された。医師キャリアサポート部門には、医学教育研究室（室長：木村直史）と教育開発室（室長：福島 統）がある。

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）を行っている。本取組の中で、英国キングス大学医学部の Year 3 OSCE を尾上教授が、Y 4 OSCE を中村准教授が調査した。

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）を連携校として活動している。本取組の中で、中村准教授がアメリカ医科大学協会と ECFMG、及び FAIMER での質保証の活動を調査した。連携校として、本学の医学教育の自己点検評価を行うために、教育センター内に教育 IR 部門を設置し、本学での教育成果のデータ収集と分析を行った。この分析をもとに、自己点検評価書原案を教学委員会に提出した。この活動を通じて教育 IR の在り方についての調査研究を行い、その成果を 2 月の本補助金の公開シンポジウムで中村准教授が発表した。

3. 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）」は昨年度で終了したが、研究のまとめとして、Nurse Practitioner の在宅患者の QOL に関する研究結果を日本医学教育学会で発表した。

4. 平成 25 年度文部科学省研究拠点形成費等補助金「先進的医療イノベーション人材養成」事業で「卒前から生涯学習に亘る総合診療能力開発」（事業推進責任者：大野岩男教授）が採択された。本取組の概要を示す。「地域と大学が強く連携し、卒前から卒後・生涯に亘る時間軸の中で、『幅広い多様性』という総合診療の専門性を基礎に、地域医療で生じた問題を自ら解決するための臨床研究を発案・遂行し、エビデンスを発信できる医師を養成するプログラムを開発する。本学は既に卒前教育において地域での様々な医療ニーズを体験する実習を低学年から体系的に導入し、さらに社会人教育として地域医療に従事する医師を対象に臨床研究者育成プログラムも実施している。そこで本事業では、卒前、臨床研修での「地域医療体験」の拡充、専門修得コース（レジデント）における教育病院・施設群と連携した『総合診療コース』の新設、大学院博士課程での授業細目『地域医療プライマリケア医学』の確立、大学院と専門修得コース（レジデント）のコンバインドプログラムを構築し、プライマリケア現場で活躍する

clinician researcher を育成する全学的なシステムを開発・整備し、地域医療のための人材養成拠点となる。」本年度の取組に関しては、英国キングス大学医学部の Janice Rymer 教授、British Journal of General Practice の編集委員長の Roger Jones 教授、世界医学教育連盟会長の Stefan Lindgren 教授に外部評価を受けた。

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 25 年度私立大学教育研究活性化設備整備事業に「キャンパス間カンファレンスシステムの構築」（取組責任者：福島 統）、平成 25 年度私立学校施設整備費補助金（私立学校教育研究装置等施設整備費）事業に「シミュレーション教育装置の整備」（取組責任者：福島 統）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 2 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. 学外での医学教育関係講演：①東邦大学医学部、②昭和大学、③IMS 医療安全管理者講習会、④埼玉医科大学、⑤金沢大学医学部、⑥兵庫医科大学病院、⑦聖マリアンナ医科大学、⑧奈良県立医科大学、⑨厚生労働大臣指定理学療法士・作業療法士・言語療法士養成施設等教員講習会、⑩厚生労働大臣指定柔道整復師養成施設等専科教員講習会、⑪東京医科歯科大学、⑫東北文化学園大学、⑬長崎県看護学校協議会、⑭都立南多摩看護専門学校、⑮兵庫医科大学、⑯横浜市立大学医学部、⑰東邦大学大学院医学研究科博士課程、⑱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、④e-Learning の設備管理と運営、⑤教育 IR 活動そして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 25 年 9 月に教育センター規定を改定したが、今後ともセンターの役割の多様化に対応する必要がある。

研究業績

II. 総説

1) 柴原真知子¹⁾、錦織 宏¹⁾、中村真理子、鈴木俊哉(新潟大)、武田裕子(King's College London)、小西靖彦¹⁾(¹京都大)、福島 統、奈良信雄(東京医科歯科大)。【医学教育の国際認証について】英国卒前医学教育改革の動向 General Medical Council における教育質保証の取り組み。医教育 2013；44(2)：63-70。

III. 学会発表

- 1) 福島 統。(教育講演 V) 理学療法士教育の現状と近未来への提言－これからの医療者教育：患者安全を目指す教育－。第 32 回関東甲信越ブロック理学療法士学会。千葉、11 月。
- 2) 福島 統。(日本解剖学会シンポジウム S14：肉眼解剖学教育の現況：何をどう教授しているか) 卒業時アウトカムにおける肉眼解剖学実習の意義。第 119 回日本解剖学会総会。下野、3 月。
- 3) 磯崎富美子、畑尾正彦、森美智子、石田也寸志、島内 節、福島 統、奥山朝子。Nurse Practitioner (NP) の役割機能と在宅患者の QOL に関する研究－医師の視点の調査－。第 45 回日本医学教育学会大会。千葉、7 月。
- 4) 福島 統。(シンポジウムⅢ：卒前・卒後教育のアウトカムとしての「プロフェッショナルリズム」) 英国での Fitness to Practise (FtP) の活動。第 45 回日本医学教育学会大会。千葉、7 月。
- 5) 福島 統。(講演) 戦後の医学教育史－歴史から見える今の問題。第 39 回日本外来小児科学会教育検討会。東京、2 月。

IV. 著書

- 1) 福島 統。第 6 章：他分野の専門教育からの示唆。日本弁護士連合会法科大学院センターローヤリング研究会編。法科大学院におけるローヤリング教育の理論と実践。東京：民事法研究会、2013。p.354-79。

V. その他

- 1) 福島 統。書評：患者の声を聞く－みんなて紡ぐ医療の絆。医教育 2013；44(2)：106。

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)

桑野 和善 (内科学講座教授)

委 員：橋本 尚詞 (解剖学講座教授)

木村 直史 (薬理学講座教授)

池上 雅博 (病理学講座教授)

須賀 万智 (環境保健医学講座准教授)

松浦 知和 (臨床検査医学講座教授)

相羽 恵介 (内科学講座教授)

相澤 良夫 (内科学講座教授)

横尾 隆 (内科学講座教授)

大木 隆生 (外科学講座教授)

小村 伸朗 (外科学講座准教授)

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26年3月31日現在)

2. 編集および発行状況

第128巻2号から第129巻1号を編集・刊行した。
各号発行部数は800部。

3. 投稿状況

当該年度の掲載論文は29編、内訳は原著4編、

成医会総会宿題報告1編、症例報告5編、CPC1編、
総説1編、資料2編、支部例会抄録2編、第130回
成医会総会学術講演要旨1編、退任記念講義2編、
学外共同研究(筋生理の集い)2編、愛宕臨床栄養
研究会抄録7編、記事1編であった。

分野別では、原著は病理学、小児科学、外科学、
看護学科各1編、症例報告はリハビリテーション医
学3編、外科学、看護学科各1編、CPCは内科学
より1編であった。資料は看護学科より2編であ
った。

4. 編集委員の交代

松藤千弥教授(分子生物学講座)の学長就任、丸
毛啓史教授(整形外科学講座)の附属病院長就任、
羽野 寛教授(病理学講座)、細谷龍男教授(内科
学講座)、多田紀夫教授(内科学講座)、の定年退任
に伴い、慈恵医大誌編集委員の任も解かれた。後任
に、池上雅博教授(病理学講座)、松浦知和教授(臨
床検査医学講座)、横尾 隆教授(内科学講座)、小
村伸朗准教授(外科学講座)を迎えた。

5. 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）
吉田清嗣（生化学講座教授）
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）
上園晶一（麻酔科学講座教授）
松島雅人（臨床疫学研究室教授）
（平成26年3月31日現在）

2. 編集および発行状況

第60巻1&2号、3号、4号、第61巻1号を編集・刊行した。各号発行部数は500部。また英文研究年報（Research Activities 2012）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19編、うち原著が8編、症例報告11編であった。分野別では、原著は外科学が4編、環境保健医学、内科学、リハビリテーション医学、看護学科が各1編であった。症例報告は外科学が11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163通であった。

5. 編集委員の交代

松藤千弥教授（分子生物学講座）の学長就任、阿部俊昭教授（脳神経外科学講座）の定年退任に伴い、JMJC編集委員の任も解かれた。後任に吉田清嗣教授（生化学講座）、松島雅人教授（臨床疫学研究室）を迎えた。

6. 発行部数の変更

第60巻よりJMJCの発行部数を1,000部から500部に変更した。

7. 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。

8. 投稿のよびかけの実施

JMJC60巻4号と、投稿を呼びかける文書を各講座・研究施設に配布した。

表1 医学論文書きかた講習会の開催

	内容	講師	日時	場所	参加人数
第1回	文章の書き方Q&A	丸毛啓史教授 (整形外科学講座)	5月14日(火) 18:00-19:30	大学1号館 6階講堂	101名
第2回	Useful Tactics and Strategies in Successfully Presenting a Research Paper	小原平教授, Evelyn Jane Reinbold 講師 (英語研究室)	5月21日(火) 18:00-19:30	大学1号館 6階講堂	88名
第3回	Choosing the Right Words	岡崎真雄教授 (学術情報センター)	5月28日(火) 18:00-19:30	大学1号館 6階講堂	84名
第4回	教授、忙しすぎて論文が書けません！	嘉糠洋陸教授 (熱帯医学講座)	5月30日(木) 18:00-19:30	大学1号館 6階講堂	82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・放射線解剖学

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

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

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

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

れる。

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

II. 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. (Poster Sessions: Viscerosensory System) Morphological differences of synaptic inputs from axonal boutons of peripheral (the nodose ganglion) and local (the nucleus of tractus solitarius) origin. 第36回日本神経科学大会・第56回日本神経化学大会・第23回日本神経回路学会大会合同大会. 京都, 6月.

2) 根岸義勝, 河合良訓. (一般演題 (ポスター): 神経解剖学3) 延髄孤束核における興奮性シナプスに占める末梢性シナプスの割合. 第119回日本解剖学会総会・全国学術集会. 下野, 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：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解析

運動失調マウスの発症の原因遺伝子を確定するために、昨年度に Sureselect システムを用いて抽出・濃縮行った約 10Mbps 領域のゲノム DNA を解析した。得られたデータを C57BL のリファレンス配列にマッピングし、Wt 確定マウス（以下、Wt）は homo であり、hetero 確定マウス（ヘテロ）は hetero で、運動失調発症マウス（ホモ）は変異が homo となった変異は 1,653カ所であった。それらの変異は SNP が 1,477カ所、Insertion が 51カ所で、Deletion は 125カ所であった。しかしながら、これらの変異は既知の coding 領域ではなかった。マップしたデータを精査したところ、ホモのみで、lncRNA である Gm13912 の第 2 イントロンに 7048bps の欠損部位が見いだされた。この部位はヘテロの 4 個体では欠損と正常の hetero 状態であり、Wt では正常の homo であった。この欠損部位の両端で、欠損部位に跨る PCR の primer を設計し同時に増幅すると、Wt では欠損部両端の 2 本のバンドが、ホモでは欠損部を跨いだ 1 本のバンドが、ヘテロでは両者の増幅を示す 3 本のバンドが得られた。この欠損部位を利用した genotyping は系統維持にも有効と考えられる。また、交雑系マウスのヘテロを交配して得られた胎仔の脊髄神経節を培養し、胎仔の genotype と神経細胞や神経膠細胞の成長との関連を調べた。その結果、ホモ胎仔由来の神経細胞、神経膠細胞は Wt やヘテロ胎仔由来のものに比べて、若干成長が遅く、神経膠細胞の神経突起への付着が悪くなっていた。さらに、脊髄神経に生じた空胞変性部位を電子顕微鏡で観察した結果、NF-200 陰性の空胞は軸索と髄鞘の間に生じた間隙であることが明らかとなった。これらのことから、本運動失調マウスでは、神経細胞と神経膠細胞の相互作用に関連する因子に異常があるのではないかと推察された。

II. CRISPR/Cas9 システムによるゲノム編集の効率および off-target 効果の検討

本年は、新しいゲノム編集法である CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノム編集法の編集効率および off-target 効果について検討を行った。Cornelia de Lange 症候群の責任遺伝子 HDAC8, NIPBL 上にそれぞれ 2 か所の標的部位を選び CRISPR/Cas9 ベクターを作製した。選択した 4 部位について Bowtie (short read mapping tool) を用いて off-target 効果を示す可能性の高い候補領域（標的配列に対し 3 塩基以下のミスマッチを含むゲノム候補）を合計 64 か所見出した。そのうち 32 か所についてディープシーケンシング用 multiplex primer を作製した。

それぞれの CRISPR/Cas9 ベクターを HEK293 細胞に FuGeneHD を用いてトランスフェクションし、48 時間後、細胞を回収しゲノム DNA の抽出を行った。標的領域および 32 か所の off-target 候補領域について、multiplex primer を用いて PCR を行い、次世代シーケンサー用ライブラリーを作製し、それぞれ 10^4 以上のリードが得られるように IonPGM (Life Technologies) を用いてディープシーケンシングを行った。

その結果標的部位に対するゲノム編集効率 (InDel 挿入効率) は 22.8%~48.5% であった。一方で、3 塩基以下のミスマッチを含む off-target 候補領域 32 か所の InDel 挿入効率は 0~3.1% (平均 1.2%) であった。

これらの結果から CRISPR-Cas9 System によるゲノム編集法は、低コスト・簡便・高効率であることが示された。一方で、無視できない off-target 効果があることも示された。今後実験に用いる際は off-target 効果の評価と off-target 効果を減らす工夫が必要であると考えられた。

III. 脊椎動物特異的な構造体の神経堤とプ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

既報において、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、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、デスモゾームを持つ扁平上皮を呈し、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、また陰性対象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ける表皮、神経堤、神経板境界の全てのマーカー遺伝子の発現量は、陰性対象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。前ブラコード外胚葉とは、逆 U 字型の神経板前縁に形成される予定ブラコード領域のことであり、後期神経胚から前期咽頭胚期にかけて、下垂体、鼻、レンズ、三叉神経、耳、上鰓のブラコードを形成する。前ブラコード外胚葉特異的分子マーカーであり、かつ *Dlx5* の直接の下流遺伝子として知られる *Six1/Eya2*、ならびに幾つかのブラコード特異的マーカーの発現量を調べてみると、全てにおいて僅かな増加が認められた。

さらにこれら培養細胞の SEM 像を観察してみたところ、*BMP4* のみを用いた陽性対象細胞群では、神経堤細胞によく見られるフィロポディアやラメリポディアが細胞の周囲に多く観察されたのだが、一方で *BMP4* と *FGF2* を用いた実験対象の細胞群では、隣り合う大きく平たい上皮細胞の境界周辺部に、上皮に特徴的なデスモゾームが多く観察された。

以上のように、神経板の細胞は神経板の外側の上皮、つまり神経堤、PPE、胚性外胚葉に変換する能力を持つことを示唆しており、また新規培養法により誘導された上皮様細胞群はこれら全ての上皮の前駆体である可能性が考えられた。我々は現在、この神経板外植片培養によって誘導される上皮様細胞と胚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. 横隔膜発生に関連した細胞群の解析

横隔膜はその周囲の中胚葉組織が複合的に融合し

てできる組織であり、そのためその発生機構の詳細は明らかになっていない。我々は横隔膜の発生に関連した細胞群の観察を行うために *Wilms' tumor 1* (*Wt1*) 遺伝子が標識されたマウスを用いてその遺伝子が発現する細胞の分布の観察を開始した。現在までに我々は *Wt1* 陽性細胞が先天性横隔膜ヘルニア好発部位である左側後方に局在することを見いだした。今後は、どのようなメカニズムにより *Wt1* 陽性細胞の局在が行われるのか詳細に解析を行う予定である。

V. 脊椎動物における付属肢 (四肢・鰭) の発生・再生現象からみる形づくりのメカニズム

四足動物の四肢 (自由肢) は軟骨内化骨によって構成された骨格パターンをもつ一方で、魚類の鰭は少数の軟骨内化骨を起始とした放射状の膜内化骨によって構成されている。四肢・鰭ともに中胚葉由来の細胞から骨が発生するが、鰭では2種の骨形成メカニズムが同時進行し (発生学的視点)、また鰭から四肢への形態進化において膜内骨化メカニズムを失った (進化的視点) という特徴がある。我々はモデル生物であるゼブラフィッシュの胸鰭において、膜内化骨の形成のみに異常をきたす突然変異体を同定し、その原因遺伝子は糖鎖修飾酵素をコードすることが分かった。今後は糖鎖修飾と骨パターンの関連について解析を行っていく。

また両生類の四肢や魚類の鰭はこうした骨の種類に因らず、切断によって失われた組織を元通りの大きさ・形に再生可能である。我々はゼブラフィッシュの鰭は切断されると基部-先端部軸に沿った (位置依存的な) 幹細胞増殖活性をもつ点に着目し、異なる切断位置で生じた幹細胞における遺伝子発現の定量解析を行った。すると幹細胞増殖期よりも前 (免疫応答期など) から既に切断位置依存的な遺伝子発現量の違いが見られた。今後は位置情報の最上流因子の同定を目指しながら、発生・再生における形づくりのメカニズムの相違について明らかにしていく。

「点検・評価」

1. 教育について

解剖学講座 (組織・発生) の教員は、医学科のコース基礎医科学 I ユニット細胞から個体への講義および実習、コース基礎医科学 II の各ユニットの講義、形態系実習 (解剖学実習および組織学実習)、コース臨床基礎医科学 I のユニット「症候学演習」およびユニット「研究室配属」、さらに看護学科におい

ては解剖生理学 I の講義と見学解剖実習を担当した。また慈恵看護専門学校においても人体の構造の講義と見学解剖実習の講義を担当した。

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。

3. その他

3年前より年1回本学において Tokyo Vertebrate Morphology Meeting を開催している。この研究会は本学の学外共同研究費の助成を受けて毎年開催しており、脊椎動物の解剖学、発生学、進化学、ゲノム科学、古生物学の各分野の研究者間における研究交流を図るものである。毎年50名前後の若手研究者が集い丸一日のシンポジウムと交流会を行うものである。今年度は8月10日(土)に南講堂で開催し、54人の参加があった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Dobashi A, Imazu H, Tatsumi N, Okabe M, Ang TL (Changi General Hosp), Tajiri H. Quantitative analysis of VEGF-C mRNA of extrahepatic cholangiocarcinoma with real-time PCR using samples obtained during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48(7): 848-55.
- 2) Mimoto R, Taira N, Takahashi H, Yamaguchi T, Okabe M, Uchida K, Miki Y (Tokyo Medical and Dental Univ), Yoshida K. DYDYLK2 controls the epithelial-mesenchymal transition in breast cancer by degrading Snail. *Cancer Lett* 2013; 339(2): 214-25.
- 3) Nikaido M¹⁾, Noguchi H¹⁾²⁾, Nishihara H¹⁾, Toyoda A²⁾, Suzuki Y³⁾, Kajitani R¹⁾, Suzuki H¹⁾, Okuno M¹⁾, Aibara M¹⁾, Ngatunga BP⁴⁾, Mzighani SI⁴⁾ (⁴Tanzania Fisheries Research Institute), Kalombo HW (Regional Commissioner's Office Tanga), Masengi KW⁵⁾, Tuda J⁵⁾ (⁵Sam Ratulangi Univ), Nogami S (Nihon Univ), Maeda R (Obihiro Univ of Agriculture and Veterinary Medicine), Iwata M⁶⁾, Abe⁶⁾ (⁶Aquamarine Fukushima), Fujimura K, Okabe M, Amano T²⁾, Maeno A²⁾, Shiroishi T²⁾, Itoh T¹⁾, Sugano S³⁾ (³Univ of Tokyo), Kohara Y²⁾, Fujiyama A²⁾ (²National Institute of Genetics), Okada N¹⁾⁷⁾⁸⁾ (¹Tokyo Institute of Technology, ⁷National Cheng Kung Univ, ⁸Nagahama Institute of Bio-Science and Technology). *Coelacanth genomes reveal signatures for evolutionary transition from water to land. Genome Res* 2013; 23(10): 1740-8.
- 4) Komoike N, Kato T, Saijo H, Arihiro S, Ito M, Hashimoto H, Okabe M, Koido S, Homma S, Tajiri H. Photodynamic diagnosis by oral administration of 5-Aminolevulinic acid for colitis-associated dysplasia in mice model. *In Vivo* 2013; 27(6): 747-53.
- 5) 岡部正隆, 佐藤正純. 【形態進化のロジックを辿る-エポデボ研究最新線[動物篇]】(Part2)脊椎動物ボディプランのさらなる多様化 脊椎動物の上陸と皮膚の進化. *遺伝: 生物の科* 2013; 67(2): 183-9.

II. 総説

- 1) 林 真一¹⁾, 矢野十織¹⁾, 川住愛子¹⁾, 田村宏治¹⁾, 横山 仁¹⁾ (¹東北大). 【細胞の運命決定とリプログラミング iPS細胞がもたらしたビッグバン マスター因子探究と再生, 疾患リプログラミング】四肢再生における脱分化, 再分化と細胞記憶. *実験医* 2013; 31(13): 2075-82.

III. 学会発表

- 1) Yano T, Tamura K. (Poster Session) Regeneration of the caudal fin shape in zebrafish. *CDB Symposium 2014: Regeneration of Organs: Programming and Self-Organization*. Kobe, Mar.
- 2) Kobayashi R, Fujimura K, Noda M, Tatsumi N, Okabe M. (Flash Talks: FT1: Systems biology/Technology, Theoretical approach/Regulation of geneexpression/EvoDevo) A conserved molecular and cellular mechanism of lung-bud formation between tetrapod and *Polypterus senegalus*. 46th Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biology. Matsue, May.
- 3) Shigetani Y, Okabe M. The vertebrate-specific structures the neural crest and the placode arise from the neural plate border: development of a new culture method for a possible precursor of exterior epithelium of the neural plate. 10th International Congress of Vertebrate Morphology. Barcelona, July.
- 4) 岡部正隆. (シンポジウム9: 精神疾患文化論: 色と光の織りなす世界) 赤と緑の交差点~カラーユニバーサルデザイン~. 第20回多文化間精神医学会学

術総会. 宇都宮, 6月.

- 5) Yano T, Okabe M, Tamura K. Mechanisms of position-dependent regeneration in zebrafish fins. 19th Japanese Medaka and Zebrafish Meeting. Sendai, Sept.
- 6) 岡部正隆. 色覚の多様性とプレゼンテーションの中のユニバーサルデザイン. 第38回日本組織細胞化学会講習会. 東京, 8月.
- 7) 岡部正隆. 脊椎動物の上陸と呼吸器の進化. 第37回峠の会(形態学セミナー). 猪苗代, 8月.
- 8) 岡部正隆. (特別講演) 脊椎動物の上陸と肺の起源. 第71回日本呼吸器学会・日本結核病学会九州支部秋季学術講演会. 福岡, 10月.
- 9) 岡部正隆. 皮膚の進化~水中から陸へ~. 日本化粧品学会第38回教育セミナー. 東京, 11月.
- 10) 岡部正隆. (ランチョンセミナー16) 副甲状腺はどこからきたか? 第58回日本透析医学会学術集会・総会. 福岡, 6月.

分子生理学講座

教授: 竹森 重 筋生理学・体力医学
講師: 山澤徳志子 筋生理学・薬理学
講師: 山口 真紀 筋生理学・体力医学

教育・研究概要

I. X線回折法によるATP加水分解にともなうミオシン頭部の構造変化の測定

骨格筋収縮反応の主役であるミオシン頭部(M)はATP加水分解の自由エネルギーをいったん $M \cdot ADP \cdot Pi$ の形で堰き止めた後, アクチン(A)と相互作用して収縮反応に利用すると考えられている。ところがミオシン頭部がATP加水分解の自由エネルギーを堰き止める詳細を調べようとすると, アクチンとの相互作用がミオシン固有の変化をマスクしてしまう。そこでアクチンフィラメントをゲルゾリン処理で除いた除アクチン筋線維中でATP加水分解反応中間体のX線回折像の違いを高エネルギー加速器研究機構内フォトンファクトリーBL6Aにて取得し, MATLAB(Mathworks Inc)により回折信号を解析することでミオシンがATPを加水分解する際の固有の構造変化を検出することを試みた。

ATPのミオシン頭部への結合によりミオシン構造の明らかな変化は見られなかったが, 続く加水分解によりミオシン頭部の重心がロッドに近づき, ミオシンがコンパクトな構造になったことが示された。加水分解後のリン酸の放出により(ADP結合状態)ミオシン頭部の重心は再びロッドから遠ざかり, ADP放出によっても大きな変化は起こらなかった。

II. 骨格筋線維内の水分画の相転移にともなう熱測定

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これまでに明らかになっている。この水成分分画は細胞内の水分子集団とそれを取り巻く構造タンパク質との分子間相互作用による束縛によって形成されることまでは突き止めたが, 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方法であり, 同じ振る舞いが様々な分子間相互作用の結果として表れ得ることが, 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、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の出入りを計測し、各水分画内での分子間相互作用の強さを推定する試みを開始した。本年度は細胞内の ATP 加水分解による微小な熱放出が起こらない条件、つまりスキンドファイバー (細胞膜除去筋線維) に ATP を加えない硬直条件下での DSC 測定を行った。

スキンドファイバーを常温から冷却していくと凝固点の異なる複数の水成分が確認された。一方で、それらを昇温していくと水の融解が 0℃ 付近以外でも生じ、またその際の融解熱は、高温によりタンパク変性が起こる前では変性後より試料 1g あたり約 0.8J 少ないことがわかった。またこの熱量は高温によるタンパクの変性熱と量的に釣り合うことが確認された。このことから変性前の水分子の一部は常温においても水のような状態で維持されている可能性が示唆された。-80℃ ~ +20℃ での平均比熱は高温によるタンパク変性前は変性後より 1g あたり 0.04J/℃ 大きかった。細胞内のタンパク質の構成割合が 10% 程度であることを考えると、水分子が熱貯めとしての役割を担っていると考えられた。

Ⅲ. ATP 加水分解に伴うミオシン～筋原線維周囲の水性状変化

Initium 社と共同で、QCM (水晶発振子マイクロバランス) 装置を用いてミオシタンパク質とその周囲の水との相互作用の性質を測定し、ミオシン周囲の粘性の高い水は硬直状態ではタンパク質自体の 6 倍近い量であることが分かった。ミオシンによる ATP 加水分解反応の反応中間体の一つである M・ATP 状態を実現する ATP γ S の添加では水の束縛量はほとんど変化しなかったが、他の中間体である M・ADP・Pi 状態と M・ADP 状態では、その束縛量は半分減少した。

また、以前測定を行った NMR 法を用いた筋原線維懸濁液の水プロトンの緩和経過は硬直液中で測定したものであったが、これを弛緩液中で測定した。この溶液中では多くのミオシンは、中間体 M・ADP・Pi の状態であると思われる。硬直液中では筋原線維表面から 500nm ほどの距離に及ぶ範囲で水を束縛していたが、弛緩液中では筋原線維外の水の束縛はほとんどなくなることが分かった。

Ⅳ. 骨格筋幹細胞に及ぼすポリアミンの役割

大豆食品等に含まれているポリアミンは微生物、動物、植物を問わず生物界に普遍的に存在する生理

活性アミンで、代表的なものにプトレシン、スペルミジン、スペルミンがある。主として核酸、特に RNA と相互作用することによりタンパク・核酸合成を促進し、細胞増殖因子として機能する。細胞内では、プトレシン \rightleftharpoons スペルミジン \rightleftharpoons スペルミンと相互変換することにより、ポリアミンとしての至適濃度が厳密に保たれている。また、アルツハイマー病や筋肥大などに関与するという報告もある。本研究では骨格筋幹細胞を用いて骨格筋肥大効果を追及した。マウス骨格筋幹細胞 (C2C12 細胞) を牛胎児血清入り増殖培地で増殖させ、24 時間間隔で細胞数を測定してポリアミン添加群とコントロール群で比較した。骨格筋幹細胞を増殖させた後、低血清の分化誘導培地に交換して骨格筋幹細胞から多核の骨格筋細胞へと分化誘導し、4 日後に核、収縮タンパク質、横紋を染色して共焦点顕微鏡で観察し、ポリアミン添加群とコントロール群で比較した。ポリアミンを添加することにより、骨格筋幹細胞の増殖速度に有意な差が生じなかった。一方多核の骨格筋細胞への分化に関しては、ポリアミンを加えることで多核になる細胞数、および 1 つの骨格筋細胞に含まれている核の数はどちらも有意に増加した。また、脱分極刺激による細胞内カルシウム濃度上昇もポリアミンを加えたことにより増強された。これより、骨格筋幹細胞におけるポリアミンの効果は、細胞増殖より細胞分化過程に作用していると示唆された。

Ⅴ. 速筋と遅筋での微細構造の違いと筋パフォーマンスの関係

速筋型と遅筋型の除膜筋線維標本の X 線回折像を取得し、筋タイプによる筋フィラメント構造の違いを解析した。実験は、高エネルギー加速器研究機構内フォトンファクトリー (BL6A) にて、主に速筋型ミオシンからなるウサギ腸腰筋と主に遅筋型ミオシンからなるウサギヒラメ筋から作成した除膜筋線維標本の二次元 X 線回折像を弛緩条件下で取得し、回折信号を解析した。

速筋型と遅筋型で、太いフィラメントと細いフィラメント間の距離を反映する 1.0 および 1.1 格子間隔に差は認められなかった。太いフィラメントと細いフィラメント間の距離は速筋と遅筋のパフォーマンスの違いの要因ではないと考えられた。

ミオシン頭部とアクチンの距離を反映する赤道反射強度比 (1.1 強度/1.0 強度) に関しても、速筋型と遅筋型で、差は認められなかった。ミオシン頭部とアクチン間の距離も速筋と遅筋のパフォーマンスの違いの要因ではないと考えられた。

ミオシン頭部のミオシンロッドからの距離を反映するミオシン層線のピーク座標も、赤道反射強度の結果と対応して、速筋型と遅筋型で変わらなかった。しかしミオシン頭部のミオシンロッド軸を中心とした回転方向の配向度を示す 0.05nm^{-1} のピークが遅筋では減弱していた。これより、遅筋型ミオシンの頭部はミオシンロッド軸を中心として回転方向に揺らいでいることがわかった。この特徴は、疲労状態モデルの一つと考えられる「調節軽鎖がリン酸化された速筋型ミオシン」と共通しており、遅いATP分解速度で力を保持するために共通な機構である可能性が示された。

「点検・評価」

まず昨年に引き続き筋収縮と水構造の変化との関わりについて研究の焦点を当て、筋タンパク質周囲に存在する水構造がタンパク質の機能状態の変動に連携してどのように変化するかに着目し、DSC, NMR, QCMによる実験を行った。

今年度はDSC法により高温によるタンパク変性前後で融解熱が異なることがわかった。それだけでなく変性前の比熱が変性後より $0.04\text{J}/\text{C}^{\circ}/\text{g}$ 大きいことも確認できた。これらの変性による違いが筋線維内のどの部分に起因するのか、 -25C° での2つの融解ピークの大きさと温度に変動を与える溶液条件を探ることなどにより今後追及していく。また、硬直条件以外での測定も行うとともに、凝固点の異なる水成分分画の局在の解析に有効な方法についての検討も行っていく。

筋タンパクが束縛している水の量についてのNMRとQCMの結果の対応については双方で用いた標本が異なるため直接の比較が難しく今後の課題となるが、QCM装置では測定に用いることのできる標本のサイズに限界があり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。また、除アクチン筋線維でのX線回折の結果から得られたATP加水分解にともなうミオシン構造変化の結果とNMRとQCMの測定結果を照合するために、ミオシン-水系の分子動力学シミュレーションを来年度に行う予定である。

今年度から本格的に開始した骨格筋幹細胞を用いた研究では、骨格筋幹細胞が細胞に分化する過程においてポリアミンが多核の筋細胞を増加することで分化を促進するという結果を得ることができた。骨格筋には可塑性(筋線維タイプの変化)や筋損傷から再生する能力がある。その能力の大半は骨格筋幹

細胞によって担われている。今後はこの筋再生過程にポリアミン摂取が関与しているかを検証する。具体的にはマウスの足の筋肉にコブラ由来の毒を注入することにより、当該筋の筋線維を損傷させ、ポリアミン摂取群と対照群に分けて筋損傷からの回復過程を核磁気共鳴画像法(MRI)で観察することにより回復過程を経時的に解析する。本研究でポリアミン摂取が筋損傷の回復に寄与することが明らかできれば、ポリアミン含有食品を食べることの有効性が期待でき、高齢者の加齢や怪我などによる筋力低下を予防して健康寿命を延伸するための方策にも繋がる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nakano M¹⁾, Oyamada H¹⁾, Yamazawa T, Murayama T (Juntendo Univ), Nanba H¹⁾, Iijima K¹⁾, Oguchi K¹⁾ (Showa Univ). Construction and expression of ryanodine receptor mutants relevant to malignant hyperthermia patients in Japan. Showa Univ J Med Sci 2014; 26(1): 27-38.

II. 総説

- 1) Yamauchi H, Takeda Y, Takeda Y, Tsuruoka S, Takemori S. Effects of aging on unloading-induced skeletal muscle atrophy and subsequent recovery in rats. J Phys Fit Sports Med 2013; 2(4): 418-22.

III. 学会発表

- 1) 竹森 重. (ワークショップ6) 体力科学の特徴～生命の階層性が創る安定性・不確定性と全機性. 第68回日本体力医学会大会. 東京, 9月. [体力科学 2014; 63(1): 100]
- 2) 山内秀樹, 竹森 重. 持久的運動による骨格筋代謝能力の改善に対する運動頻度の影響. 第68回日本体力医学会大会. 東京, 9月. [体力科学 2013; 62(6): 482]
- 3) 山口真紀, 木村雅子(女子栄養大), 中原直哉, 大野哲生, 山澤徳志子, 竹森 重. (ワークショップ10) 速筋と遅筋の筋フィラメント構造の特徴と筋パフォーマンスとの関係. 第68回日本体力医学会大会. 東京, 9月. [体力科学 2014; 63(1): 122]
- 4) 池田道明, 中原直哉, 竹森 重. 29年間の爪重量測定から. 第68回日本体力医学会大会. 東京, 9月. [体力科学 2013; 62(6): 516]
- 5) 山澤徳志子, 大野哲生, 山本裕大, 山口真紀, 竹森 重. 骨格筋幹細胞の増殖・分化におけるポリアミンの作用. 第68回日本体力医学会大会. 東京, 9月. [体

- 力科学 2013 ; 62(6) : 522]
- 6) Yamazawa T, Oyamada H¹⁾, Murayama T²⁾, Kurebayashi N²⁾, Oguchi K¹⁾ (¹Showa Univ), Sakurai T²⁾ (²Juntendo Univ), Iino M (Univ of Tokyo), Takemori S. Exploration of functional mutations of ryanodine receptor in malignant hyperthermia. IUPS (International Congress of Physiological Sciences) 2013. Birmingham, July.
 - 7) 鈴木隆之, 山口真紀, 竹森 重. ヒト心筋ミオシンの分子動力学解析 : ATP 結合状態から ADP 結合/硬直状態への構造変化. 第 130 回成医会総会. 東京, 10 月.
 - 8) Yamazawa T, Murayama T¹⁾, Oyamada H²⁾, Suzuki J³⁾, Kanemaru K³⁾, Kurebayashi N¹⁾, Oguchi K²⁾ (²Showa Univ), Sakurai T¹⁾ (¹Juntendo Univ), Takemori S, Iino M³⁾ (³Univ of Tokyo). Functional analysis of ryanodine receptor carrying malignant hyperthermia associated mutations. Biophysical Society 58th Annual Meeting, San Francisco, Feb.
 - 9) Takemori S. Recent advancements in controversial topics of skeletal muscle research viewed with a special interest in fatigue. 第 91 回日本生理学会大会. 鹿児島, 3 月. [J Physiol Sci 2014 ; 64(Suppl.1) : S95]
 - 10) Watanabe M (Tokyo Metropolitan Univ), Ishida Y (Bunkyo Gakuin Univ), Nakahara N, Taguchi M, Kimura M (Kagawa Nutrition Univ), Takemori S. Regulation of thick and thin filaments organization by smooth muscle myosin. 第 91 回日本生理学会大会. 鹿児島, 3 月. [J Physiol Sci 2014 ; 64(Suppl.1) : S38]
 - 11) Nakahara N, Kimura M (Kagawa Nutrition Univ), Takemori S. Interaction between water and proteins in skeletal muscle. 第 91 回日本生理学会大会. 鹿児島, 3 月. [J Physiol Sci 2014 ; 64(Suppl.1) : S164]
 - 12) Murayama T¹⁾, Kurebayashi N¹⁾, Yamazawa T, Oyamada H²⁾, Suzuki J³⁾, Kanemaru K³⁾, Takemori S, Oguchi K²⁾ (²Showa Univ), Iino M³⁾ (³Univ of Tokyo), Sakurai T¹⁾ (¹Juntendo Univ). Effects of amino-terminal disease-associated mutations on the RyR1 channel. 第 91 回日本生理学会大会. 鹿児島, 3 月. [J Physiol Sci 2014 ; 64(Suppl.1) : S178]
 - 13) Ohno T, Kimura M (Kagawa Nutrition Univ), Yamaguchi M, Takemori S. Spin-spin relaxation of 1H NMR signals from myofibril suspension of rabbit skeletal muscle with or without ADP. 第 91 回日本生理学会大会. 鹿児島, 3 月. [J Physiol Sci 2014 ; 64(Suppl.1) : S229]
 - 14) Yamauchi H, Takemori S. Ubiquitin ligase Nedd4 expression and atrophy in unloaded rat plantaris muscle. 第 91 回日本生理学会大会. 鹿児島, 3 月. [J Physiol Sci 2014 ; 64(Suppl.1) : S266]
 - 15) Yamazawa T, Ohno T, Ohkido M, Yamamoto H, Yamaguchi M, Takemori S. Mechanisms of regulation of skeletal muscle proliferation and differentiation. 第 91 回日本生理学会大会. 鹿児島, 3 月. [J Physiol Sci 2014 ; 64(Suppl.1) : S275]
 - 16) Yamazawa T, Murayama T¹⁾, Oyamada H²⁾, Suzuki J³⁾, Kanemaru K³⁾, Kurebayashi N¹⁾, Oguchi K²⁾ (²Showa Univ), Sakurai T¹⁾ (¹Juntendo Univ), Takemori S, Iino M³⁾ (³Univ of Tokyo). Functional analysis of type I ryanodine receptor carrying N-terminal malignant hyperthermia associated mutations. 第 87 回日本薬理学会年会. 仙台, 3 月. [J Pharmacol Sci 2014 ; 124(Suppl.1) : 137]
 - 17) 山口真紀, 竹森 重, 木村雅子 (女子栄養大), 大野哲生, 中原直哉. (ポスターセッション) 除アクチン筋線維内でミオシン頭部の構造変化. 第 2 回物講研サイエンスフェスタ 2013 (第 5 回 MLF シンポジウム, 第 31 回 PF シンポジウム). つくば, 3 月.
 - 18) Ohno T, Wagatsuma M¹⁾, Ichihashi M¹⁾, Itoh A¹⁾ (¹ULVAC). Viscoelastic analysis of myosin adsorbed to gold. IUPS (International Congress of Physiological Sciences) 2013. Birmingham, July.
 - 19) 竹森 重. (オーガナイズドセッション「OS-12 知の身体性-2」) ヒト中枢の構成経済と投射の拡張-知能の形成基盤. 2013 年度人工知能学会全国大会 (第 27 回). 富山, 6 月. [2013 年度人工知能学会全国大会 (第 27 回) 論文集 ; 2013]
 - 20) 竹森 重. 神経・筋の運動生理とトレーニング. 日本整形外科学会第 40 回スポーツ医学研修会. 東京, 8 月.

細胞生理学講座

教授：南沢 享 循環生理・病態学
准教授：福田 紀男 筋生理学
講師：草刈洋一郎 筋病態学

教育・研究概要

I. 教育概要

2013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、選択実習

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. 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、ヒト標本を用いて検討した。動脈管弾性線維低形成は以前から知られていた特徴的な組織所見であるが、長らく低形成となる機序は不明であった。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、動脈管の弾性線維低形成に深く関与しており、EP4 刺激によって動脈管が弾性血管から筋性血管へと構造変化をすることを明らかにした。また、血管内皮細胞には部位特異的な機能があり、その機能は遺伝子によって特徴づけられることが知られてきているが、動脈管内皮細胞の遺伝子発現情報については、これまでに技術的困難さから殆ど調べられていなかった。我々は FACS 法を用いて、ラット動脈管組織から内皮細胞のみを単離することに成功し、得られた内皮細胞の網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、動脈管は大動脈とは明らかに異なる遺伝子発現プロファイルを示していた。今後は動脈管内皮細胞特異的遺伝子の機能解析へと結びつけてゆく予定である。以上は横浜市立大学循環制御医学講座との共同研究の成果である。

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関与することを明らかにしたが、その分子機序について塩化カルシウム塗布ラットや弾性線維劣化モデルラット（Brown-Norway ラット）を使ってさらに詳細に検討している。

2. 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。2013年度は筋小胞体内にあって、phospholamban 相同性があり、SERCA2 の抑制作用をもつ sarcolipin のノックアウトマウスを作成し、その解析を行った。特に sarcolipin が心筋筋特異的に発現することを利用し、ノックアウトコンストラクト中に cre リコンビナーゼを挿入した結果、flox 導入マウスとの掛け合わせによって、特定遺伝子の心筋筋ノックアウトマウスを作成することに成功した。現在、そのヘテロマウスの表現型の心臓での機能解析を行っている。本研究は UCLA 中野研究室との共同研究の成果である。

3. 心筋代謝制御機構の解明

心筋はエネルギー代謝の盛んな臓器のひとつであり、他の臓器と異なり 70~90% のエネルギー代謝は脂肪酸に依存している。しかし、これまでの知見は主に心室筋でのデータで有り、心筋におけるエネルギー代謝は不明であった。そこで我々は capillary electrophoresis mass spectrometry (CE-MS) 法を使い、網羅的に心筋各部位の代謝状態を調べた。その結果、脂肪酸輸送タンパク質の発現量は心室で有意に高く、心室でのエネルギー産生が心房に比べ活発であった。さらに、心房に比べ心室は脂肪酸以外に乳酸もエネルギー源として利用していることが明らかとなった。こうしたエネルギー代謝の違いが心筋筋と心室筋での病態形成に影響を及ぼしている可能性が示唆された。本研究は早稲田大学合田研究室、慶應義塾大学曾我研究室との共同研究の成果である。

4. 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

において興奮収縮連関がどのように変化するのかについてその詳細なメカニズムを解明することを試みた。

これまでの研究で、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、線維化心筋では介在板でのコネキシン 43 の集積が消失していることが認められた。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綻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。

5. 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における Frank-Starling 機構

本研究において我々は、トロポニン T に変異 ($\Delta K210$) 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 $100\mu m$ 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) 幼若心筋細胞におけるサルコメア長ナノ計測
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を高空間・時間分解能で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 AcGFP 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。サルコメア長の計測精度は 3 nm であり、これは G アクチンの直径 (~ 5 nm) よりも小さな値であった。さらに、 Ca^{2+} 濃度も Fluo-4 によって同時に計測した。SL の平均値は、静止時に $\sim 2.00\mu m$ であったが、ピークの収縮時には $\sim 1.80\mu m$ に短縮した。しかしながら、個々のサルコメア長を計測すると、ゆっくりとした収縮の後に素早い

伸展が生じるという鋸波状であることが明らかとなった。各鋸波形には時間的なずれが生じ、そのために平滑化されてスムーズな収縮、伸展の波形が得られることが分かった。ところで、心筋の収縮系は、中間活性条件下で自発的に振動することが知られている。本研究において、イオノマイシン (Ca^{2+} イオノフォア) 処理した心筋細胞において、周期 1 \sim 3 Hz の自励振動 (Cell-SPOC) が観察された。Cell-SPOC 中のサルコメア振動は、ゆっくりとした短縮相と素早い伸展相から成る鋸波であった。さらに、電気刺激を加え、波形解析を試みた。刺激頻度が低い場合 (例えば、1 Hz)、収縮にともなうサルコメア長変化は Cell-SPOC と逆位相であり、素早い短縮相とゆっくりとした伸展相が観察された。ところが、刺激頻度を生理的なレベル (3 \sim 5 Hz) に上げると、伸展速度の著しい上昇とともに短縮/伸展の位相が変化し、波形がイオノマイシン処理細胞における Cell-SPOC に類似していた。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考えられる。

3) マウス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

心臓のポンプ機能は、心筋細胞のサルコメア長が 100 nm 程度変化しただけでも大きく変化する (Frank-Starling 機構)。本研究において我々は、マウス左心室の心筋細胞においてサルコメアの収縮動態をリアルタイムイメージングできる技術を開発することを試みた。その結果、サルコメア動態を、心電図・心臓内圧と同時に計測することに成功した。静止時心筋細胞中のサルコメア長には正規分布にしたがったバラツキがあり、拍動時、1) サルコメア長はその正規分布の短い領域において変動していること、2) 左心室内圧とサルコメア長の間には直線的な比例関係が存在することが明らかになった。我々が開発した *in vivo* ナノ計測技術は、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。

「点検・評価」

2013 年度は南沢が講座担当教授として 2 年目を迎え、教育・研究において、少しずつではあるが独自の色を出すための試行を行った。2013 年度においては、大学からの要請で、経営の「見える化」普及タスクフォースと呼ばれる自己点検を行った。福田紀男准教授を中心に取り組み、「慈恵の生理学を JIKEI PHYSIOLOGY へ」という講座のローガン

を掲げた。質の高い研究発表を行うことはもちろんのこと、国際的な医学研究者を輩出するとともに、一緒に実験を行いたいという研究者を世界中から呼び込める教室へと発展させることが10年後の達成目標となった。

1. 教育

医学科・基礎医科学Ⅱ（循環器ユニット・泌尿器ユニット）及び看護学科・解剖生理学Ⅲにおいて、ユニットリーダーとして、講義の見直しを行った。循環器ユニットにおいては、予定した内容を全て講義することが時間的に難しかったため、2014年度ではさらに要点を絞る必要がある。さらに基礎医科学Ⅱにおいては、学生に基本医学英語に早期になじんでもらうことを意図して、講義資料や試験に英語をこれまで以上に取り入れることにした。試験問題への英語の導入については初年度ということもあり、一部の学生に戸惑いや拒否感がみられたが、試験成績からは英語導入のデメリットは認められなかった。また、一部の講義にはクリッカーを導入し、学生との双方向的な講義を進めるようにした。クリッカーの利用については学生には好評のようであり、講義資料の作成はやや労力を要するが、利用を進めてゆくことが望まれる。

また、若い教員スタッフに教育経験を積ませることも意図して、看護専門学校の講義の一部を担当してもらった。

生理学実習において、3つの各項目に学生を均等に配置し、効率よく実習が行えるように工夫した。この点は学生・スタッフ双方から好評であった。3つの各項目でそれぞれに実習のためのプリントを配布しているが、これをまとめて実習書を作成することや3つの各項目で学生評価が必ずしもバランスが取れているとはいえないことに関しては2014年度の検討課題と考えられた。

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、6名の学生を指導した。昨年度同様に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、6名全員の学生に対し、配属開始と終了時に研究プレゼンテーションを行わせた。

2. 研究

上述した研究テーマは、各教員が自ら発案し、小規模な研究グループを形成して、独自性を保ちつつ、研究を推進している。動脈管におけるEP4と弾性線維低形成の研究テーマは、南沢が本講座赴任前から進められていたプロジェクトであったが、その分子機序の主たる解析がようやく終了し、論文掲載することが出来た。今後は本基礎研究成果を如何に臨

床現場へ役立てるようにするかが課題になるが、まだ未解決の分子機序が残されているため、当面は基礎研究の継続が必要である。

教室としてより高いレベルの研究を行うためには、各研究グループが相互連携を図って、協力的・補完的に研究活動を行うこと、本講座以外の本学研究グループ、特に臨床系研究グループとの共同研究を進めることが必要不可欠である。この点は現時点で十分とは言えず、各教員の積極的な意識変化が必要かも知れない。そのためのひとつの方策として、学外研究機関との共同研究を活発化させるため、本講座主催の「心血管研究の最前線セミナー」を開催している。2013年度は2回開催し、国内から計2名の外部講師が講演を行ったが、2014年度には年6回（2カ月に1回）程度は開催してゆきたい。

2013年度においても各教員が文科省科研費などの獲得・継続によって、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、さらに外部資金の獲得を目指してゆく必要がある。

研究活動の成果として、2013年は原著英文論文4編、原著和文論文2編、総説1編、学会報告27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、昨年度と同様に今後の課題として残った。

3. その他

受賞：井上天宏先生（心臓外科から再派遣）が慈恵医師会研究奨励賞を、福田准教授との共同研究によって受賞した。

昨年度から講座独自のホームページを開設したが、内容の充実化や適宜更新などが思うように進んでなく、今後の課題のまま残った。

医学教育の啓蒙（アウトリーチ）活動においては、今年度からアウトリーチ活動推進委員会を学内に立ち上げ、南沢が委員長になった。学内および講座内で議論し、本学でのアウトリーチ活動を進める準備を開始した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Inoue T, Kobirumaki-Shimozawa F, Kagemoto T, Fujii T, Terui T, Kusakari Y, Hongo K, Morimoto S, Ohtsuki I, Hashimoto K, Fukuda N. Depressed Frank-Starling mechanism in the left ventricular muscle of the knock-in mouse model of dilated cardiomyopathy

with troponin T deletion mutation $\Delta K210$. *J Mol Cell Cardiol* 2013; 63: 69-78.

- 2) Shimura D, Nakai G, Jiao Q, Osanai K¹, Kashikura K², Endo K², Soga T² (²Keio Univ), Goda N¹ (¹Waseda Univ), Minamisawa S. Metabolomic profiling analysis reveals chamber-dependent metabolite patterns in the mouse heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 305(4): H494-H505.
- 3) Liu N M¹, Yokota T¹, Maekawa S¹, Lu P, Tei I², Taniguchi H², Yokoyama U² (²Yokohama City Univ), Kato T¹ (¹Waseda Univ), Minamisawa S. Transcription profiles of endothelial cells in the rat ductus arteriosus during a perinatal period. *PLoS One* 2013; 8(9): e73685.
- 4) Yokoyama U¹, Minamisawa S, Shioda A¹, Ishiwata R¹, Jin M H¹, Masuda M¹, Asou T (Kanagawa Children's Med Center), Sugimoto Y (Kumamoto Univ), Aoki H (Kurume Univ), Nakamura T (Kansai Med Univ), Ishikawa Y¹ (¹Yokohama City Univ). Prostaglandin E2 inhibits elastogenesis in the ductus arteriosus via EP4 signaling. *Circulation* 2014; 129(4): 487-96.
- 5) 銭谷 平, 南沢 享, 古幡 博. 霊長類全血血栓を用いた超音波血栓溶解療法における最小有効音響強度の検証. *慈恵医大誌* 2013; 128(1): 35-40.
- 6) 川上翔士 (早稲田大), 南沢 享. 酸素化によるラット動脈管平滑筋細胞からのエラスチン分泌の減少. *日小児循環器会誌* 2013; 29(6): 309-15.

II. 総 説

- 1) Akaike T, Minamisawa S. Role of ion channels in ductus arteriosus closure. *Human Genet Embryol* 2014; 3: 116.

III. 学会発表

- 1) 南沢 享, 横山詩子¹, 青木浩樹 (久留米大), 中邨智之 (関西医科大), 石川義弘¹ (¹横浜市立大). Prostaglandin E シグナルによる lysyl oxidase 分解亢進が動脈管弾性線維の形成不良を引き起こす. 生理学研究所研究会: 心血管膜輸送分子の構造・機能・病態の統合的研究戦略. 岡崎, 11月.
- 2) Kusakari Y, Urashima T, Uesugi K, Kurihara S, Minamisawa S. Cardiac fibrosis impairs E-C coupling in hypertrophied cardiac papillary muscle induced by pressure overload. ISHR (International Society for Heart Research) XXI World Congress. San Diego, June.
- 3) Uesugi K¹, Kusakari Y, Urashima T, Semba K¹ (¹Waseda Univ), Kurihara S, Minamisawa S. Com-

prehensive transcription profiling in cardiac hypertrophy with fibrosis. 新学術領域研究「多階層生体機能学 HD Physiology」第2回国際シンポジウム. 東京, 6月.

- 4) 小比類巻生, 大山廣太郎¹, 照井貴子, 水野紅理¹, 影本達也¹, 下澤東吾 (学習院大), 石渡信一¹ (¹早稲田大), 福田紀男. 生きたマウスの心臓における単一サルコメア長解析. ナノ学会第11回大会. 東京, 6月.
- 5) 小比類巻生, 大山廣太郎¹, 新谷正嶺¹, 広川恵里沙, 下澤東吾 (学習院大), 照井貴子, 石渡信一¹ (¹早稲田大), 福田紀男. Real-time high-resolution cardiac imaging *in vivo*. 第51回日本生物物理学会年会. 京都, 10月.
- 6) 塚本精一, 大山廣太郎¹, 新谷正嶺¹, 小比類巻生, 石渡信一¹ (¹早稲田大), 福田紀男. Simultaneous imaging of intracellular Ca²⁺ and sarcomere length in neonatal cardiomyocytes via expression of cameleon-Nano in Z-discs. 第51回日本生物物理学会年会. 京都, 10月.
- 7) 福田紀男. 高精度分子イメージングを用いた *in vivo* 心収縮メカニズムの解析. 第21回 JSPPEEC ミーティング. 東京, 5月.
- 8) 福田紀男. 高精度分子イメージングによる心筋収縮機序解明. 新学術領域ナノメディシン分子科学セミナー: 高精度分子イメージングで拓く医学新領域~細胞・組織中での高精度分子機能解析とその医学的応用の紹介~. 東京, 6月.
- 9) 福田紀男. 生体内ナノ分子計測を利用した心疾患病態の解析. 新学術領域「ナノメディシン分子科学」第5回全体会議. 東京, 7月.
- 10) 福田紀男. Real-time imaging of single sarcomeres in the mouse heart *in vivo*. ナノメディシン分子科学国際シンポジウム (International Symposium on Nanomedicine Molecular Science 2013 (NMMS2013)). 東京, 10月.
- 11) 福田紀男. *In vivo* ナノイメージングによる心筋収縮機構の解析. 第35回日本バイオマテリアル学会. 東京, 11月.
- 12) Kusakari Y, Urashima T, Uesugi K¹, Nakai G¹, Shimura D¹ (¹Waseda Univ), Kurihara S, Minamisawa S. Interstitial myocardial fibrosis impairs excitation contraction coupling in hypertrophied cardiac papillary muscle induced by pressure overload. 第78回日本循環器学会学術集会. 東京, 3月.
- 13) 草刈洋一郎. 心筋線維化における興奮収縮連関の多階層形態機能解析. 新学術領域研究「統合的多階層生体機能学領域の確立とその応用」平成25年度第2回領域全体会議・研究報告会. 京都, 3月.
- 14) 大森衣里子, 赤池 徹, 梶村いちげ, 合田亘人 (早

稲田大), 南沢 享. ニワトリ胚動脈管リモデリングにおける弾性線維断片化・形成不全の確認. 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月.

- 15) 南沢 享, 横山詩子 (横浜市立大). 動脈管閉鎖における細胞外基質の重要性. 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月.
- 16) 藤井輝之, 新谷正嶺, 塚本精一, 石渡信一 (早稲田大), 福田紀男, 南沢 享. ストレスファイバー様構造を形成したラット幼若心筋細胞のサルコメア動態の解析. 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月.
- 17) 草刈洋一郎, 上杉 健, 中井 岳, 志村大輔, 浦島 崇, 栗原 敏, 南沢 享. 肥大心筋における線維化特異的発現因子の同定. 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月.
- 18) 志村大輔, 草刈洋一郎, 合田巨人 (早稲田大), 南沢 享. 乳酸による心房の興奮収縮連関に対する阻害効果. 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月.
- 19) 小比類巻生, 大山廣太郎, 広川恵里沙, 下澤東吾, 照井貴子, 南沢 享, 石渡信一, 福田紀男. 高速ライブイメージングを用いたマウス *in vivo* 単一サルコメア計測. 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月.
- 20) 赤池 徹, 謝 宜庭¹⁾, 劉 孟佳¹⁾, 大森衣里子, 横田知大¹⁾ (¹⁾早稲田大), 梶村いちげ, 南沢 享. ブラウンノルウェーラット動脈管における弾性線維形成の検討. 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月.

生 化 学 講 座

教 授 : 吉田 清嗣 分子腫瘍学, 病態医化学
准教授 : 朝倉 正 がんの生化学, 病態医化学

教育・研究概要

I. p53による細胞死誘導の分子機構

癌抑制遺伝子産物 p53 は転写因子として, DNA 損傷に応答した細胞周期停止・DNA 修復・アポトーシス誘導に関与する遺伝子の発現を誘導する。発現を誘導する遺伝子の選択は p53 の翻訳後修飾によって担われていると考えられている。中でも, セリン 46 (Ser46) のリン酸化がアポトーシス誘導に非常に重要であることは明らかとなっているが, リン酸化された p53 がどのようにアポトーシスを誘導するかは未だ明らかとなっていない。そこで, 我々は Ser46 のリン酸化された p53 によって特異的に発現誘導される遺伝子の網羅的探索を行った。マイクロアレイを用いた解析の結果, 新規 p53 標的遺伝子として AREG (amphiregulin) が同定された。DNA 損傷下における AREG の機能を明らかにするために, AREG と会合する蛋白を質量分析法により解析した結果, 新規 AREG 会合蛋白として RNA ヘリカーゼ DDX5 が同定された。DDX5 は DNA 損傷下における microRNA のプロセシングに関与していることが知られている。そこで, microRNA のプロセシングに注目した解析を進めた結果, AREG は DDX5 と共に, 前駆体 microRNA である pri-miRNA から pre-miRNA へのプロセシングに関わっていることが明らかとなった。

II. DYRK2による Snail/E-cadherin を介した乳癌浸潤転移の制御

上皮間葉転換は, 細胞間接着因子である E-cadherin の発現が失われ, 上皮細胞が間葉系細胞様の性質を獲得する現象である。上皮間葉転換を制御する因子として転写因子 Snail が重要といわれている。一方, リン酸化酵素 dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 2 (DYRK2) はこれまでの研究で乳癌の浸潤に関与する可能性が示唆されてきた。DYRK2 と Snail, そして上皮間葉転換の関連についてはこれまでに報告はなく, 本研究を通して検討を行った。MCF-7 細胞内の DYRK2 の発現を RNA 干渉により抑えると, Snail の分解が止まり細胞内に蓄積し, E-cadherin の発現が抑制され浸潤能が顕著に増加した。一方 MDA-MB-231

においては DYRK2 の過剰発現により浸潤能が低下した。In vitro kinase assay において DYRK2 は Snail の 104 番目のセリンをリン酸化し、リン酸化は Snail のプロテアソームによる分解を促進していることが示唆された。移植実験においては、DYRK2 抑制細胞では骨転移・肺転移が認められた。実際の乳癌組織内においても、DYRK2 が低発現の組織では、遠隔転移再発が有意に多くなることが示された。細胞実験の結果と同様、DYRK2 低発現の乳癌では Snail の発現が上昇していた。これらの結果より、乳癌において DYRK2 は転写因子 Snail をリン酸化し、Snail の発現を介して上皮間葉転換と浸潤・転移を制御することが示された。

III. プロテアソーム阻害剤耐性細胞の上皮間葉転換 (EMT) 誘発機構の解明: DUSP6 を介した ERK1/2 シグナル伝達系の関与

新規化学療法剤として用いられるようになったプロテアソーム阻害剤に対して耐性を獲得した細胞を樹立した。子宮内膜がん細胞 Ishikawa を Epoxomicin (EXM) で処理することにより得られた EXM 耐性細胞 Ishikawa/EXM は、E-cadherin 発現消失を伴い EMT を誘発し、E-cadherin 発現調節に関与する転写抑制因子は ZEB1 であることを明らかにしてきた。この発現調節系には dual specificity protein phosphatase 6 (DUSP6) の発現が消失していたのでその関与を検討した。DUSP6 は ERK1/2 を脱リン酸化することが知られているので、ERK1/2 によるシグナル伝達系の関与を調べた。

Ishikawa/EXM で DUSP6 の発現抑制と Fos-related antigen 1 (Fral) の発現亢進が見られた。ERK1/2 によるシグナル伝達系において ERK2 リン酸化 (活性化) は Fral をリン酸化し、その結果 ZEB1/2 を発現誘導することが報告されている。Ishikawa に Fral を強制発現させると ZEB1 に誘発された E-cadherin 発現抑制を引き起こした。さらに、Ishikawa の DUSP6 ノックダウン、あるいは DUSP6 の阻害剤 (E)-2-Benzylidene-3-(cyclohexylamino)-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (BCI) で活性を阻害すると、FRA1 発現亢進と E-cadherin 発現抑制を引き起こした。一方、Ishikawa/EXM への DUSP6 強制発現は FRA1 と ZEB1 の発現抑制に伴って E-cadherin 発現を誘導した。これらのことから、Ishikawa/EXM における DUSP6 の消失は FRA1 発現亢進を介した ZEB1 発現誘導を引き起こし、E-cadherin 発現を消失させたと考えられた。

すでに、ZEB1 発現に miR200 family の関与を明

らかにしているため、今後 Fral による miR200 の発現抑制について検討していく。

IV. 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。

V. 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

世界的に血液製剤の需要が増えているが、主要な供給源を献血に依存している限り、ウイルス感染などのリスクを回避することは困難である。そこで、安全・安定に血液製剤を供給可能な方法を開発することは重要である。我々は、高分化型の肝細胞癌株である FLC-7 と 2 種類の無血清培地 (ASF104N と IS-RPMI) を組み合わせ、フィブリノーゲンを効率的に産生する培養系の開発を試みた。その結果、培養系にラジアルフロー型のバイオリクターを用いた場合では、42 日間の長期培養が可能であり、1 日あたり 109.5 μ g のフィブリノーゲンを産生させることが可能であった。FLC-7 細胞が産生したフィブリノーゲンのサブユニット構成や凝固時間は血液製剤由来のものと同様であるため、我々が開発した培養系はフィブリノーゲンの効率的な生産システムの構築に有用であることが示唆された。

VI. 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、マウスの尾懸垂試験や強制水泳試験によるスクリーニングから、無動行動を起こさない CS マウスが見出された。その行動異常の原因遺伝子を検索するために量的形質遺伝子座解析を行った結果から、*Usp* 遺伝子が同定され、そのエクソンに 3 塩基の欠失が存在することが明らかになっている。この欠失は USP46 タンパク質の 92 番目のリジン残基を欠失させるが、このアミノ酸残基の欠失が USP46 の機能に及ぼす影響は不明である。そこで我々は、既に立体構造が明らかになっている

USP21を鋳型として、SWISS-MODELを用いたホモロジーモデリングを行い、USP46の立体構造を予測した。その結果、92番目のリジン残基はUSP46の活性部位とは離れた位置にあり、タンパク質表面のループ構造に存在することが予測された。これは92番目のリジン残基がUSP46の触媒活性に重要であるというよりは、USP46と結合するタンパク質との相互作用に重要である可能性を示唆する。そこでUSP46と結合するタンパク質を検索するため、ヒト神経芽細胞腫細胞株SH-SY5Yを用いてFlag-USP46(野生型および変異型)安定発現株を作製した。Flagに対する免疫沈降を行い、USP46と相互作用しているタンパク質をLC-MS/MS解析で同定したところ、いくつかのタンパク質を同定することが出来た。その中には既にUSP46との相互作用が示唆されているWDR48やDMWDが存在していたが、これらは野生型と変異型(Lys92欠失)の両方に結合することが明らかになった。現在、さらなる解析を進めている。

「点検・評価」

1. 研究

昨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DNA損傷において中心的な役割を果たしているがん抑制因子p53がどのように細胞死誘導を制御しているのかについて、その詳細な分子機構の一端を明らかにした。またDNA損傷で活性化されアポトーシスを誘導する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、3年生、及び看護学科2年生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) Mimoto R, Taira N, Takahashi H, Yamaguchi T, Okabe M, Uchida K, Miki Y (Tokyo Medical and Dental Univ), Yoshida K. DYRK2 controls epithelial-mesenchymal transition in breast cancer by degrading Snail. *Cancer Lett* 2013; 339(2) : 214-25.
- 2) Taira N, Yamaguchi T, Kimura J¹⁾, Lu Z-G¹⁾ (¹Tokyo Medical and Dental Univ), Fukuda S²⁾, Higashiyama S²⁾ (²Ehime Univ), Ono M (National Cancer Center Research Institute), Yoshida K. Induction of amphiregulin by p53 promotes apoptosis via control of microRNA biogenesis in response to DNA damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(2) : 717-22.

III. 学会発表

- 1) 松本倫典, 松浦知和, 前橋はるか, 青木勝彦, 矢永勝彦, 大川 清, 岩本武夫, 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. 第68回日本消化器外科学会総会. 宮崎, 7月.
- 2) 松本倫典, 松浦知和, 前橋はるか, 青木勝彦, 矢永勝彦, 大川 清, 岩本武夫, 吉田清嗣, 高田耕司. ラジアルフロー型バイオリクターを用いたFLC-7細胞培養系でのフィブリノーゲン産生. 第86回日本生化学会大会. 横浜, 9月.
- 3) Dashzeveg N, Taira N, Yoshida K. P53 targets isoform of paralemmin protein in a serine 46 specific manner to promote apoptosis. 第72回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月.
- 4) 朝倉 正, 山口乃里子, 青木勝彦, 吉田清嗣. Epoxomicin 耐性細胞はDUSP6/MKP3発現消失に伴いZEB1発現を誘導しE-cadherin発現消失を促す. 第72回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月.
- 5) 平 直江, 木村純子, 吉田清嗣. 細胞死及びmicroRNA代謝制御に関わる新規p53関連遺伝子の同定. 第72回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月.
- 6) 加賀美裕也, 仁平啓史, 吉田清嗣. Mps1/TKは分裂期染色体凝集を制御する. 第72回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月.

分子生物学講座

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

教育・研究概要

ポリアミン（プトレッシン，スペルミジン，スペルミン）は全ての細胞中に多量に存在する低分子生理活性物質で，主に核酸に結合し，遺伝子発現や細胞の増殖・分化に重要な役割を果たしている。ポリアミンは増殖の盛んな細胞内で増加するため，がんのバイオマーカーとしても有用である。ポリアミンはアミノ酸を材料とする生合成と細胞外からの取り込みによって供給されるが，その両方がアンチザイム（AZ）により負に調節される。AZの発現には翻訳フレームシフトが必要であり，その効率は細胞内のポリアミン濃度により規定され，この負のフィードバックシステムにより細胞内ポリアミン量が調節されている。AZは哺乳類ではAZ1，2，3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

これまでにAZ2の新たな相互作用分子としてがん原遺伝子産物c-MYCを発見し，結合がc-MYCの分解を促進することを明らかにした。またそれらの細胞内局在は共に，核および核小体であった。

AZ2とc-MYCの核小体における相互作用の意義について調べるために，AZ2またはc-MYCのsiRNAによるノックダウンを行い互いの局在を解析したところ，AZ2のノックダウンではc-MYCの核小体局在には変化がなかったが，c-MYCのノックダウンではAZ2の核および核小体局在は抑制され，ほとんどが細胞質局在となった。AZ2を介したc-MYCの分解促進が核小体で起こっている可能性が考えられたため，c-MYCの核小体局在に重要な分子であるNPM1を過剰発現させ，c-MYCの多くを核小体に局在させた状態でAZ2の強制発現およびノックダウンを行い，内在性c-MYCの分解を解析した。その結果AZ2の強制発現ではc-MYCの分解が促進され，ノックダウンでは明らかに分解が抑制された。これらの結果は，AZ2を介

するc-MYCの分解促進が，核小体で起こっている可能性を示唆するものである。

II. AZとATPクエン酸リアーゼの相互作用の解析

昨年度AZ2に相互作用する分子としての一つとして，ATPクエン酸リアーゼ（ACLY）を同定した。引き続きこれらの相互作用とその意義について研究を行った。293-F細胞に発現させたHAタグを付加したAZ1，AZ2およびACLYを精製し，*in vitro*においてプルダウンアッセイにより相互作用を解析したところ，ACLYはAZ1，AZ2の両方に直接結合することが明らかとなった。さらにACLYの活性にAZがどのように影響するか，*in vitro*および*in vivo*において解析を行ったところ，AZが存在するとACLY活性が2倍近く高くなること，またAZをノックダウンすると逆に抑制されることが明らかとなった。このときポリアミンは直接ACLYの活性には関与しなかった。これらの結果は，AZがACLYと直接相互作用しACLYの活性を調節している可能性を示唆する。

ACLYの活性は，リンゴ酸脱水素酵素を用いた間接的方法で測定しているが，現在安定同位体標識クエン酸を用いて，ACLY反応生成物のアセチルCoAを，質量分析装置を用いて定量する方法を確立中である。

III. ポリアミン化翻訳後修飾検出系の確立

ポリアミンはトランスグルタミナーゼによってタンパク質のグルタミン残基とイソペプチド結合を形成する（タンパク質ポリアミン化修飾）。ポリアミン化されたタンパク質は瞬時に機能や性質を変化させうる。ポリアミン化の標的タンパク質の全容，生理的意義などあまりよく分かっていない。ポリアミン化反応を解析するにあたり，まずポリアミン化反応を検出する方法について検討した。トランスグルタミナーゼでジメチルカゼインにプトレッシンを結合させた試料を用いて確認を行ったところ，マルチモードoctadecylsilyl（ODS）カラムを用いた液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）によるアミノ酸分析にてプトレッシン化グルタミン分子関連イオンピークを高い正確性をもって検出した。また，low-flow captive sprayイオン化（CSI）法を用いた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS分析）にてプトレッシン化により質量が増加したピークを検出した。今後，この方法を応用し，ポリアミン量の変動に依存する培養細胞や組織のポ

リアミン化反応についての網羅的解析および相対定量を行ない、ポリアミン化反応の生理的意義の解明を進める。

IV. ポリアミンにより異なる調節を受ける *Azin1* 転写産物

我々はこれまでにポリアミンが *Azin1* の発現を少なくとも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を明らかにした。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。本年度は、全長の *Azin1* をコードする mRNA と、C 末端欠損 *Azin1* タンパク質をコードし、NMD (nonsense-mediated mRNA decay) の標的となる *Azin1*-X mRNA の安定性を調べた。いずれの mRNA の半減期もポリアミン合成阻害剤 DFMO の有無でほとんど差がないことから、ポリアミンは mRNA の安定性には影響しないと推定された。次に、*Azin1* 変異型マウスの胎児由来繊維芽細胞 (H-MEF) および野生型マウスの MEF (W-MEF) を用いて解析したところ、H-MEF でポリアミンやチミジン投与により増殖が部分的に改善することを認めた。現在、両 MEF のタンパク質の比較と代謝産物の比較解析を進めている。

V. スペルミン結合アプタマーの結合領域の解明

RNA アプタマーは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。我々はスペルミンに結合するアプタマー (スペルミン結合アプタマー) を取得し、このアプタマーのスペルミン結合配列/モチーフの解明を行っている。昨年度までに、アプタマーのバルジ構造をはさんだ4塩基対からなるステム構造と5塩基対からなるステム構造の2つの領域が立体的に近接するような構造を取って結合部位を形成し、1分子のスペルミンと結合するモデルを提唱した。このアプタマーとスペルミンの結合の定量評価を行なうため、等温滴定型カロリメーター (ITC) 装置と水晶振動子マイクロバランス (QCM) 装置を使い結合解析を行なった。ITC 装置ではアプタマーとスペルミンの特異的な結合が検出でき、その結合比は1:1であることが示された。また、解離定数 (K_d 値) は約 $250\mu\text{M}$ 程度であると算出された。一方、QCM 装置ではアプタマーとスペルミンの結合が特異的に確認されたが、測定値が質量より予測さ

れる変化よりも10倍以上大きかった。これはスペルミンが結合することで RNA の構造変化が起きていること示唆している。これらの定量解析の結果は、これまでに得られていた結合モデルを支持するものであり、ポリアミンが細胞内の主要な結合分子である RNA の構造変化を起こしうることを示している。

「点検・評価」

1. 教育

主に2年生前期の基礎医学 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、講義中に学習課題を積極的に提示し、試験では論述問題を主体に出題した。実習では昨年度に採用した新たなテーマを今年度も行ない、昨年度の反省点をフィードバックし、実習内容やスケジュールをより洗練させた。演習や講義の内容と実習内容の関連性をより明確にし、学生がスムーズに実習内容を理解できるよう工夫した。また、演習と実習では少人数のグループに班分けを行い、自己学習とそれを基にしたディスカッションを通して、自発的な学習と他者と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。さらに、演習では学習内容が学年レベルに達しないと判断された場合、再度自己学習を行なうように指導し、その結果を再評価するようにした。実習では口頭試験を導入し、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、国際誌での論文発表も行なった。さらに、投稿準備中の論文も控えている。また、昨年度より始めた安定同位体を用いた研究も軌道に乗り、今後さらなる研究成果が期待できる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Matoba K, Kawanami D, Okada R, Tsukamoto M, Kinoshita J, Ito T, Ishizawa S, Kanazawa Y, Yokota T,

Murai N, Matsufuji S, Takahashi-Fujigasaki J, Utsunomiya K. Rho-kinase inhibition prevents the progression of diabetic nephropathy by downregulating hypoxia-inducible factor 1 α . *Kidney Int* 2013; 84(3) : 545-54.

2) Murakami Y, Ohkido M, Takizawa H, Murai N, Matsufuji S. Multiple forms of mouse antizyme inhibitor 1 mRNA differentially regulated by polyamines. *Amino Acids* 2014; 46(3) : 575-83.

III. 学会発表

- 1) Oguro A, Matsufuji S. Analysis of spermine-binding property of RNA aptamer. 2013 Gordon Research Conference on Polyamines. Waterville Valley, June.
- 2) Ohkido M, Matsufuji S. Characterization of hematopoietic stem cells in fetal liver of antizyme 1 knockout mice with long-term bone marrow repopulating assay. 2013 Gordon Research Conference on Polyamines. Waterville Valley, June.
- 3) Murai N, Murakami Y, Matsufuji S. Antizyme2 contributes to downregulation of c-Myc protein levels under the hypoxia and glucose free condition. 2013 Gordon Research Conferences on Polyamines. Waterville Valley, June.
- 4) 小黒明広, 松藤千弥. RNA アプタマーの解析から明らかにされてきたポリアミンと RNA の結合様式. 第 15 回日本 RNA 学会年会. 松山, 7 月.
- 5) 村井法之, 村上安子, 松藤千弥. アンチザイム 2 を介する c-My のユビキチン非依存的分解機構. 第 1 回がん代謝研究会. 鶴岡, 11 月.
- 6) 大城戸真喜子, 松藤千弥. (セッション VI : ポリアミンとその代謝物医療応用) アンチザイム 1 ノックアウトマウスにおける長期造血再構築をもつ細胞の特徴. 日本ポリアミン学会第 5 回年会. 銚子, 1 月.
- 7) 柳田明日美, 藤枝裕大, 小黒明広, 松藤千弥, 河合剛太. (セッション V : ポリアミンとその代謝物の解析) スペルミンに結合する RNA アプタマーの結合様式の解析. 日本ポリアミン学会第 5 回年会. 銚子, 1 月.

薬理学講座

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

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。これらの中枢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、ドーパミン受容体ノックアウトマウスを用いて、生理的に遊離されたドーパミンのシナプス伝達における機能、および行動制御における機能を明らかにした。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、さらにはフェロモン受容体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。さらに、局所神経回路機能の解析をより精密に行うために、特定のニューロンを光刺激によって活性化する新たな技法を導入しつつある。

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。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、神経変性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受容体におけるGABA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、ミトコンドリア内でのコレステロール輸送に関与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エンドゼピンを用いてコレステロール輸送促進機能を検討したが、十分な促進作用は観られなかった。そこで、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. ヒト副腎皮質株化細胞を用いたプリン受容体刺激による糖質コルチコイド産生に関する研究(西 晴久)

ヒトの副腎皮質でのステロイド産生におけるプリン作動性システムの機能について調べるため、ヒト副腎皮質株化細胞NCI-H295Rが用いられた。今回の研究から、NCI-H295Rでは細胞内Ca²⁺動員に関連したP2Y₁型プリン受容体サブタイプが機能的に発現していること、さらに同サブタイプは糖質コルチコイド産生に必要なCa²⁺流入につながるSOCE(容量依存性Ca²⁺流入)の活性化と関連することがわかった。以上より、ヒト副腎皮質細胞には機能的なプリン作動性システムとステロイド産生に関連した細胞内セカンドメッセンジャーのクロストークが

存在することが示された。本研究成果は米国科学雑誌PLoS Oneにて発表した(PLoS One 2013; 8(8): e71022)。また、当該研究で用いたP2Y₁ノックダウンの効率、および細胞外ヌクレオチド分解酵素の作用については、更に精査した結果を日本薬理学会年会(2013年3月20日、仙台)にて発表した。

V. 小脳皮質の縞状区画の機能的意義(石川太郎)

哺乳動物の小脳皮質には解糖系酵素アルドラーゼCの発現量により識別される矢状方向の区画(縦縞構造)が存在する。近年の研究により、小脳核および脳幹との神経連絡はこの区画ごとに差異があることが明らかになってきているが、その機能的意義は明らかでない。この問題にアプローチするために、縦縞が蛍光タンパク質によって可視化されたマウス(東京医科歯科大学との共同研究)を用いて、小脳皮質からの*in vivo*パッチクランプ等の電気生理学的手法による研究を行っている。

VI. ケトン食療法における抗けいれん作用の機序解明(川村将仁)

抗てんかん療法の一つである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。コントロール食または高ケトン食施行ラットおよびマウスより急性海馬スライス標本を作成し、細胞外記録を用いてbicuculline-induced burstingに対する両者の作用を比較・検討した。高ケトン食施行スライス標本では細胞外グルコース濃度低下によりbicuculline-induced burstingが有意に抑制された。一方、コントロール食施行スライス標本では、細胞外グルコース濃度を低下してもbicuculline-induced burstingは抑制されなかった。この高ケトン食施行標本における抑制作用はアデノシンA₁受容体の拮抗薬にて消失し、アデノシンA₁受容体ノックアウトマウスで観察されなかったことからアデノシンA₁受容体の活性化を介していると考えられた。抗てんかん療法であるケトン食療法は脳内代謝変化を経て、アデノシン受容体を活性化することにより神経活動を修飾することが示された。

Ⅶ. 小脳入力系における大脳小脳連関の影響 (志牟田美佐)

小脳皮質には末梢からの感覚信号に加えて、大脳からの下行性の信号が入力している。しかし、これら2系統の入力が小脳の神経回路においてどのように統合され、どのような役割を果たしているのか分かっていない。そこで、大脳皮質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 *in vivo* ホールセル記録法を行い、大脳皮質の活動と小脳への入力信号の関係を精査した。その結果、大脳皮質の活動と小脳へのシナプス入力は同期的な自発活動をしていることが明らかとなり、さらに、単一の顆粒細胞において末梢からの上行性信号と大脳からの下行性信号が統合させていることが示唆された。これらの知見を元に、大脳小脳連関の意義を明らかにするための研究を継続している。

〔点検・評価〕

1. 教育

教職員は全員、講義・薬理学実習および症候学演習に参加している。初山は教学委員、基礎医科学Ⅱコースのユニット生体と薬物、機能系実習および臨床基礎医学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演習および同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、古典的薬理理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

Ⅰ. 原著論文

- 1) Anisuzzaman ASM¹), Uwada J¹), Matsuoka T²), Yoshiki H¹), Nishio M²) (²Kanazawa Med Univ), Ikegaya Y³), Takahashi N³), Matsuki N³) (³Univ of Tokyo), Fujibayashi Y¹), Yonekura Y¹), Momiyama T, Matsuoka I¹) (¹Univ of Fukui). Novel contribution of cell surface and intracellular M1-muscarinic acetylcholine receptors to synaptic plasticity in hippocampus. *J Neurochem* 2013; 126(3): 360-71.
- 2) Ruskin DN¹), Svedova J¹), Cote JL¹), Sandau U²), Rho JM (Univ of Calgary), Kawamura M, Jr., Boison D²) (²Legacy Research Institute), Masino SA¹) (¹Trinity Coll). Ketogenic diet improves core symptoms of autism in BTBR mice. *PLoS One* 2013; 8(6): e65021.
- 3) Nishi H, Arai H, Momiyama T. NCI-H295R, a human adrenal cortex-derived cell line, express purinergic receptors linked to Ca²⁺-mobilization/influx and cortisol secretion. *PLoS One* 2013; 8(8): e71022.
- 4) Sato A¹), Sasaoka T¹) (¹Kitasato Univ), Nishijo T, Momiyama T. GABAergic synaptic transmission onto striatal cholinergic interneurons in dopamine D2 receptor knock-out mice. *Neuroscience* 2014; 263: 138-47.

Ⅱ. 総説

- 1) Boison D¹), Sandau U¹) (¹Legacy Research Institute), Ruskin DN²), Kawamura M, Jr., Masino SA²) (²Trinity Coll). Homeostatic control of brain function - new approaches to understand epileptogenesis. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 109.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 石川太郎, 志牟田美佐. (ポスター発表: 小脳) 橋核における周期的シナプス活動 (Periodic synaptic activity in the pontine nuclei). *Neuro2013*. 京都, 6月.
- 2) 西條琢真, 初山俊彦. (ポスター発表: シナプス) セロトニンによるラット前脳基底核コリン作動性ニューロンへの GABA 遊離の抑制 (Inhibition of GABA release onto cholinergic neurons in the rat basal forebrain by 5-HT). *Neuro2013*. 京都, 6月.
- 3) Ishikawa T, Shimuta M. Cellular level analysis of input signals to the cerebellum. *Neuro2013*. 京都, 6月.
- 4) Momiyama T, Nishijo T. Serotonin-induced presynaptic inhibition of GABAergic transmission onto cholinergic neurons in the rat basal forebrain. *IUPS (In-*

ternational Congress of Physiological Sciences) 2013. Birmingham, June.

- 5) 初山俊彦, 西條琢真. (一般演題 (ポスター): ニューロン・シナプス (1)) セロトニンによる前脳基底核アセチルコリン性ニューロンへの興奮性シナプス伝達抑制. 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月. [J Physiol Sci 2014; 64(Suppl.1): S139]
- 6) 西條琢真, 初山俊彦. (一般演題 (ポスター): 中枢神経7 神経伝達物質・シナプス) ラット前脳基底核コリン作動性ニューロンへの興奮性シナプス伝達に対するセロトニンの抑制作用 (Inhibitory effect of serotonin on the glutamatergic transmission onto cholinergic neurons in the basal forebrain of the rat). 第87回日本薬理学会年会. 仙台, 3月. [J Pharmacol Sci 2014; 124(Suppl.1): 176]
- 7) 西 晴久. (一般演題 (ポスター): 消化器, 内分泌・代謝) P2Y₁ 受容体を介したヒト副腎皮質株化細胞の糖質コルチコイド分泌 (Glucocorticoid secretion via P2Y₁ receptors in human-derived adrenocortical cells). 第87回日本薬理学会年会. 仙台, 3月. [J Pharmacol Sci 2014; 124(Suppl.1): 229]

IV. 著 書

- 1) 初山俊彦訳. 第II編: 神経薬理学 第14章: 神経伝達および中枢神経系. 高折修二 (京都大, 島根医科大), 橋本敬太郎 (山梨大), 赤池昭紀 (名古屋大), 石井邦雄 (北里大) 監訳. グッドマン・ギルマン薬理書: 薬物治療の基礎と臨床. 第12版. 東京: 廣川書店, 2013. p.454-94.

病 理 学 講 座

- | | |
|---------------------------|---------------------------------|
| 教 授: 池上 雅博 | 人体病理学: 特に消化管の病理 |
| 教 授: 鈴木 正章 | 人体病理学: 特に泌尿生殖器・乳癌の病理 |
| 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: 千葉 諭 | 人体病理学: 特に肝・骨髄・循環, 睪, 胎生形態学の病理 |
| 准教授: 鷹橋 浩幸
(病院病理部へ出向中) | 人体病理学: 特に泌尿生殖器・分子病理学, 診断病理 |
| 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 | 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: 濱谷 茂治
(病院病理部へ出向中) | 人体病理学: 特に消化管の病理 |
| 講 師: 小峯 多雅
(病院病理部へ出向中) | 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. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の病勢を評価するために, 従来 Scheuer 分類や Ludwig 分類が用いられて来たが, 中沼分類が新たに提唱されている。また, PBC では血中の抗 gp210 抗体の増加が肝不全へ進行する頻度を高め, 生存率を下げる事が示唆されている。今回は, 中沼分類を用いて PBC の活動度と病期分類を行い, 従来の Scheuer 分類と比較検討した。更に, 抗 gp210 抗体高値群と低値群における組織所見を検索し, 抗 gp210 抗体がどのような組織的所見と関係しているかを考察した。Nakanuma 分類は PBC 患者のさまざまな組織的所見をスコア化し, それらを合計することで, 総合的に活動度・病期分類を行う分類である。しかし一方で, 分類には複雑な作業が必要であることが問題であった。抗 210 抗体高値群では CNSDC 出現率, 線

維化スコア、病期がいずれも高く、抗体の出現が肝不全と強く関係していた。

2. 初期の慢性肝炎の生検標本ブロックで、連続切片を作製し、立構築図を作製し、門脈末梢枝にどのような傷害が生じるかについて検討した。この結果、慢性肝炎の初期では、門脈末梢枝が線維化巣内で消失していた。

3. 画像解析の手法を用い正常肝の動脈密度、動脈壁の厚さ、内径/外径と年齢との関係を検討したが、これらとは明らかな関係はなかった。また、肝実質細胞の一定面積における肝細胞の核数を計測し、肝細胞は年齢とともに大きくなることが判明した。

4. 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) における蛋白質代謝に着目し、針生検肝を対象に、その障害状況を蛋白質の酸化ストレスと糖化ストレスの視点から検討した。その結果、蛋白質酸化損傷マーカー (ジチロシン) は、肝細胞内で比較的均等に顆粒状に分布し、特に線維化巣周辺・門脈域周辺肝細胞内でより強く発現がみられた。糖酸化マーカー (カルボキシメチルリジン) も、同様の分布を示したが、貪食マクロファージ内でより強く認められた。

II. 腎臓に関する研究

1. IgA 腎症 Oxford 国際分類は、我が国の組織学的重症度分類 (日本分類) と異なるため、Oxford 研究の手法を用いて、我が国の症例を後方視的に追試した。233 症例の成人 IgA 腎症患者を対象とし、追跡期間は 127ヶ月であった。腎機能の 50% 低下あるいは末期腎不全への進展を endpoint とした Cox 単回帰ならびに重回帰分析では、管外性病変の有無と間質線維化の程度が腎予後に関する独立した予測因子であった。一方、Oxford 分類では、管外性病変は選ばれず、間質線維化と分節状硬化のほかにメサンギウム細胞増殖と管内増殖病変が予後不良因子として選択された。両者の相違は追跡期間、対象年齢、初期の eGFR と蛋白尿の制限の違いによった。

III. 消化管に関する研究

1. 大腸神経内分泌腫瘍は、2010 年 WHO 消化器腫瘍分類において腫瘍の核分裂数と Ki67 指数を組み合わせて内分泌細胞腫瘍 (NET) Grade1, Grade2, 内分泌細胞癌と分類されるようになった。そこで当院では過去にカルチノイド腫瘍と診断されたものを新しい診断基準に当てはめ、その病理学的特徴について検索した。内視鏡的切除を施行された大腸カルチノイド腫瘍 98 例について、NET におけ

る grade が高いほど大きく、脈管侵襲率も高かった。

2. 小型大腸癌のリンパ節転移危険因子の検討を SM 癌 203 例と 20mm 以下の進行癌 62 例を用いて検討した。SM 癌にて、リンパ節転移危険因子として、肉眼的陥凹の有無、粘膜内増殖態度 (PG, NPG), SM 浸潤度 (SM1, SM2/3), 浸潤部組織型 (well/mod, por), 簇出の有無、特殊染色を施行して評価した脈管侵襲の有無の 6 項目を設定し多変量解析を行った。結果、最も重要な危険因子としてとりあげられた項目は脈管侵襲であった。(Odds 比 : 9.5)。脈管侵襲が陰性であれば、ほぼリンパ節転移はないものと考えられた。20mm 以下進行癌の検討でも同様の侵襲であった。少なくとも脈管侵襲のない病変については、リンパ節転移の危険性が極めて低いことが示唆された。

IV. 泌尿生殖器に関する研究

1. 泌尿器・男性生殖器腫瘍に関する臨床病理学的研究

1) 膀胱原発炎症性筋線維芽細胞腫瘍 (IMT) 8 症例について免疫組織学的検討を行った。全症例で ALK 陽性であった。うち 1 症例ではびまん性に p53 陽性を示し、著明な核分裂を認めた。同症例は経過中に複数回再発し、組織像は高異型度なものに変化していた。IMT において p53 の染色性が悪性度の指標となる可能性が示された。

2) 日本人前立腺癌症例 201 症例について、癌の局在ごとの臨床病理学的因子の解析を行った。前方癌 83 症例、後方癌 72 症例、そのほか 46 症例で、西欧諸国に比して前方発生症例が多かった。前方癌と後方癌では Gleason score や pT の分布などに統計学的有意差を認めた。一方で、前方癌においても無視できない割合で高 Gleason score、高 stage の症例を認めた。

3) 当院で検索された胎盤 1,344 例中、血管腫 21 例を抽出し、臨床病理学的特徴を調べた。その結果胎盤血管腫は初産婦、多胎、女兒に多く、血管腫径の大きさは胎児水腫や胎児右心負荷のリスクに正の相関を示した。組織学的に capillary hemangioma が多数を占めた。1 例はリンパ管腫あるいは lymphatic malformation の性質を有していると考えられた。

4) Malignant mesonephric tumor 12 例を臨床病理学的に検索した。半数は子宮頸部に原発しているが、体部、卵巣・傍卵巣の原発例もあった。Mesonephric 遺残ないし遺残式は 4 例のみに認めた。組織像は多彩で、類内膜腺癌と類似する症例が多く、

紡錘形細胞が主体をなすもの、癌肉腫に相当する例もあった。組織発生として Mesonephric 遺残ないし遺残式に由来するものと、主に mesonephric への分化を示す腺癌が考えられた。

5) 妊娠週齢が 20 週以下の placental mesenchymal dysplasia (PMD) について組織学的に検索した。20 週以上の例と比較すると、部分胞状奇胎様の変化と絨毛間質の血管増生が特徴的であった。

6) Luteinized thecomatosis with sclerosing peritonitis は、両側卵巣の黄体化莢膜細胞腫と腹膜炎に特徴づけられる稀な病態である。卵巣病変では腫瘍性と反応性の両者の可能性が示唆され、見解の一致が得られていない。また、卵巣病変と腹膜病変の関連性も不明とされている。我々が経験した症例では、両側卵巣に皮質に紡錘形細胞の増殖と、一部で黄体化を示す類円形細胞が混在していた。類円形細胞は莢膜細胞腫の形質を有するが、腫瘍を示唆する均質な増殖像は確認出来ず、腫瘍性病変と反応性病変の区別は困難であった。また、卵巣と大網病変の関連も不明であった。

V. その他の研究

Chagas 病の剖検例を経験した。本症例では生前に診断がつけられていた。Amastigotes は心筋と脳にみられた。本例は長期海外出張の経験者で、他国出身者や帰国者が増え、感染防御の必要性が考えられた。

7 歳女兒の左上腕部 Angiomatoid fibrous histiocytoma の一例を経験した。同腫瘍は稀であるが、特徴的な臨床像および病理所見から診断にいたった。本症例では術前の血中 IL-6 高値、術後の低下を認めた。免疫組織染色上、腫瘍部に IL-6 陽性を認めた。

〔点検・評価〕

例年通り、病理学講座では主として卒前・卒後教育、病院病理部では診断業務が遂行された。講座教員は、3 年生、4 年生の講義と病理学実習、3 年生の研究室配属、6 年生の選択実習を担当し、きめ細かな教育・指導を行った。病院病理部出向教員は、15,976 例の病理組織診断、16,602 例の細胞診断、32 例の病理解剖診断などをはじめとする病理診断を主軸とする業務に携わり、これを遂行した。さらに講座・病理部出向教員が協同して、臨床各科との症例検討会、個々の症例に関する臨床医とのディスカッションを通して、医療に貢献した。

ここ数年、人員増が続いている。次世代に向け、良質の病理医を育成することは講座・病院病理部共

通の一大目標であり、この目標に従って行動計画を練り、教育・研究・診療のバランスがとれた病理医を育てることに對して教授以下スタッフ一同で努力した。また人員の増加に伴って、病院病理部で勤務していた 3 名の若手医師を 3 分院へ、1 名を講座勤務へと異動することができた。また分院に出向した若手医師に対して、週 1 回の本院病理部勤務日を設けることにより、本院でやり残した業務を継続することができるとともに、指導医との良好なコミュニケーションを図ることができた。次年度も 3 名の入局者が予定されており、数的な充実ともなっており、より一層の教育・指導体制の強化が望まれる。

上記のような基本体制であるが、実情としては、講座教員は病院病理部での診断の一部を担い、逆に病理部出向教員も講義・実習の一部に参画するという「相乗り」業務が行われた。これは一見、非効率的のように思えるが、現在の指導者層、中間層の人員の関係、個々の指導者の専門性などの観点から致し方ないものである。また、この体制により、講座教員は病理診断能力を継続することができ、逆に病理部出向教員も教育の重要性を日々認識し、スキルアップすることができるという利点もあり、引き続きこの方法で各々の業務を推進していくことになると思われる。

教育、診療における病理の重要性は日ごとに増しており、研究に割く時間的余裕がない、という状況が劇的に改善されることはなかったと思われる。しかしながら、人員増により、個人にかかるルーチンワークの負担は少しずつであるが、解消の方向にむかっている。例えば、分院出向の若手医師の中には、うまく時間を活用して本院時代の残務を完了し、研究を遂行してといった者も出始めている。また、ここ 20 年ほど課題であった、臓器疾患別の研究班の構築に関しても、徐々にではあるが、各々の分野においてその礎が築かれつつある。次年度に向けて、さらに指導者層、中間層、若手が一致団結して、研究体制を整備して、効率的に研究を遂行できる環境を整備していきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hano H, Takasaki S, Kobayashi H, Koyama T, Lu T, Nagatsuma K. In the non-cirrhotic stage of nonalcoholic steatohepatitis, angioarchitecture of portal veins and lobular architecture are maintained. *Virchows Arch* 2013; 462(5) : 533-40.
- 2) Watanabe S¹⁾, Imaizumi T¹⁾, Tsuruga K¹⁾, Aizawa

- T¹), Ito T¹), Matsumiya T¹), Yoshida H¹), Joh K (Sendai Shakaihoken Hosp), Ito E¹), Tanaka H¹) (¹Hirosaki Univ). Glomerular expression of myxovirus resistance protein 1 in human mesangial cells: possible activation of innate immunity in the pathogenesis of lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)* 2013; 18(12): 833-7.
- 3) Komatsuda A¹), Ohtani H¹), Sawada K¹), Joh K (Sendai Shakaihoken Hosp), Wakui H¹) (¹Akita Univ). Proliferative glomerulonephritis with discrete deposition of monoclonal immunoglobulin γ 1 C_{H2} heavy chain and κ light chain: a new variant of monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Pathol Int* 2013; 63(1): 63-7.
- 4) Shirai M¹), Wakui S, Wempe MF (Univ of Colorado), Mutou T²), Oyama N²) (²Drug Safety Testing Center), Motohashi M¹), Takahashi H, Kansaku N¹), Asai M¹) (¹Azabu Univ), Hano H, Endou H (J-Pharma). 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 Pathol* 2013; 41(7): 984-91.
- 5) Zlotta AR¹⁾²), Egawa S, Pushkar D³), Govorov A³), Kimura T, Kido M, Takahashi H, Kuk C¹⁾²) (¹Mount Sinai Hosp), Kovylyna M³) (³Univ of Moscow), Al-doud N²), Fleshner N²), Finelli A²), Klotz L (Sunnybrook and Women's Health Science Centre), Sykes J²), Lockwood G²), van der Kwast TH²) (²Univ Health Network). Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(14): 1050-8.
- 6) Leinonen KA¹), Saramäki OR¹), Furusato B, Kimura T, Takahashi H, Egawa S, Suzuki H (Toho Univ), Keiger K²), Ho Hahm S²), Isaacs WB²) (²Johns Hopkins Univ), Tolonen TT¹), Stenman UH (Helsinki Univ), Tammela TL¹), Nykter M¹), Bova GS¹), Visakorpi T¹) (¹Univ of Tampere). Loss of PTEN is associated with aggressive behavior in ERG-positive prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(12): 2333-44.
- 7) Sasaki H, Kido M, Miki K, Kuruma H, Takahashi H, Aoki M, Egawa S. Salvage partial brachytherapy for prostate cancer recurrence after primary brachytherapy. *Int J Urol* 2013; 21(6): 572-7.
- 8) Kimura T, Kido M, Miki K, Yamamoto T, Sasaki H, Kuruma H, Hayashi N, Takahashi H, Aoki M, Egawa S. Mid-term outcome of permanent prostate iodine-125 brachytherapy in Japanese patients. *Int J Urol* 2014; 21(5): 473-8. Epub 2013 Nov 20.
- 9) Chiba N¹), Watanabe S¹), Aizawa-Yashiro T¹), Tsuruga K¹), Ito E¹), Oda T (National Defense Medical College), Joh K (Sendai Shakaihoken Hosp), Tanaka H¹) (¹Hirosaki Univ). Severe post-streptococcal acute glomerulonephritis and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Pediatr Int* 2013; 55(2): 259-61.
- 10) Konosu-Fukaya S¹), Nakamura Y¹), Fujishima F¹), Kasajima A¹), McNamara KM¹), Takahashi Y¹), Joh K²), Saito H¹), Ioritani N²), Ikeda Y²) (²Sendai Shakaihoken Hosp), Arai Y¹), Watanabe M¹), Sasano H¹) (¹Tohoku Univ). Renal epithelioid angiomyolipoma with malignant features: histological evaluation and novel immunohistochemical findings. *Pathol Int* 2014; 64(3): 133-41.
- 11) Konosu-Fukaya S¹), Nakamura Y¹), Fujishima F¹), Kasajima A¹), Takahashi Y¹), Joh K²), Ikeda Y²), Ioritani N²) (²Sendai Shakaihoken Hosp), Watanabe M¹), Sasano H¹) (¹Tohoku Univ). Bilateral papillary renal cell carcinoma and angiomyolipoma in the patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: case report of two cases and literature review. *Pol J Pathol* 2013; 64(4): 303-7.
- 12) Oe Y¹⁾²), Joh K¹), Sato M¹), Taguma Y¹), Onishi Y²), Nakayama K²) (²Tohoku Univ), Sato T¹) (¹Sendai Shakaihoken Hosp). Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgM- κ deposits in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia: case report and review of the literature. *CEN Case Rep* 2013; 2: 222-7.
- 13) Muso E¹), Endo T¹), Itabashi M (Tokyo Women Medical College), Kakita H¹), Iwasaki Y¹), Tateishi Y¹), Komiya T¹), Ihara T¹) (¹Tazuke Kofukai Medical Research Institute), Yumura W (International Univ of Health and Welfare), Sugiyama T (Shimoshizu National Hosp), Joh K (Sendai Shakaihoken Hosp), Suzuki K (Teikyo Univ). Evaluation of the newly proposed simplified histological classification in Japanese cohorts of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in comparison with other Asian and European cohorts. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17(5): 659-62.
- 14) Sugiyama H¹), Yokoyama H (Kanazawa Medical Univ), Sato H (Tohoku Univ), Saito T (Fukuoka Univ), Kohda Y (Kumamoto Univ), Nishi S (Kobe Univ), Tsuruya K²), Kiyomoto H, (Tohoku Univ) Iida H (Toyama Prefectural Central Hosp), Sasaki T (Kawasaki Medical School), Higuchi M (Shinshu

- Univ), Hattori M (Tokyo Women's Medical Univ), Oka K (Hyogo Prefectural Nishinomiya Hosp), Kagami S (Univ of Tokushima), Kawamura T, Takeda T (Niigata Univ), Hataya H (Tokyo Metropolitan Children's Medical Center), Fukasawa Y (KKR Sapporo Medical Center), Fukatsu A (Kyoto Univ), Morozumi K (Japanese Red Cross Nagoya Daini Hosp), Yoshikawa N (Wakayama Medical Univ), Shimizu A (Nippon Medical School), Kitamura H (Chiba East National Hosp), Yuzawa Y (Fujita Health Univ), Matsuo S (Nagoya Univ), Kiyohara Y²⁾ (²Kyushu Univ), Joh K (Sendai Shakaihoken Hosp), Nagata M (Univ of Tsukuba), Taguchi T (Nagasaki Univ), Makino H¹⁾ (¹Okayama Univ). Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17(2) : 155-73.
- 15) Fukunaga M. Uterine cervical tubulosquamous polyp resembling a penis. *Int J Gynecol Pathol* 2013; 32(4) : 426-9.
- 16) Suzuki Y¹⁾, Matsuzaki K¹⁾, Suzuki H¹⁾, Sakamoto N (National Research Institute for Child Health and Development), Joh K (Sendai Shakaihoken Hosp), Kawamura T, Tomino Y¹⁾ (¹Juntendo Univ), Matsuo S (Univ of Nagoya). Proposal of remission criteria for IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18(3) : 481-6. Epub 2013 Aug 4.
- 17) Morikawa A, Ueda K, Takahashi K, Fukunaga M, Iwashita M¹⁾, Kobayashi Y¹⁾ (¹Kyorin Univ), Takechi K (Showa General Hosp), Umezawa S (Japanese Red Cross Musashino Hosp), Terauchi F (Tokyo Medical Univ), Kiguchi K (St. Marianna Univ), Aoki D²⁾, Nomura H²⁾ (²Keio Univ), Yoshikawa H³⁾, Satoh T³⁾ (³Univ of Tsukuba), Jobo T (Social Insurance Sagamino Hosp), Fujiwara H⁴⁾, Takei Y⁴⁾ (⁴Jichi Medical Univ), Kamoi S (Nippon Medical School), Terao Y (Juntendo Univ), Isonishi S. Pathology-oriented treatment strategy of malignant ovarian tumor in pregnant women: analysis of 41 cases in Japan. *Int J Clin Oncol* 2014 Feb 18.
- 18) Omori Y, Saeki H, Ito K, Umezawa Y, Ishiji T, Ota A, Fukunaga M, Nakagawa H. Extragenital subcutaneous cellular angiofibroma of the elbow. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 28(6) : 828-30. Epub 2013 Nov 15.
- 19) Tateishi J, Saeki H, Ito K, Nakagawa H, Fukunaga M. Cutaneous composite hemangioendothelioma on the nose treated electron beam. *Int J Dermatol* 2013; 52(12) : 1618-9.
- 20) Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K (Sendai Shakaihoken Hosp), Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Ogura M, Matsushima M, Yoshimura M (Kanazawa Medical Center), Horikoshi S¹⁾, Suzuki Y¹⁾, Furusu A (Nagasaki Univ), Yasuda T²⁾, Shirai S²⁾, Shibata T (Showa Univ), Endoh M (Tokai Univ), Hattori M³⁾, Akioka Y³⁾ (³Tokyo Women's Medical Univ), Katafuti R (National Fukuoka-Higashi Medical Center), Hashiguchi A (Keio Univ), Kimura K²⁾ (²St. Marianna Univ), Matsuo S (Univ of Nagoya), Tomino Y¹⁾ (¹Juntendo Univ). Overestimation of the risk of progression to end-stage renal disease in the poor prognosis' group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18(3) : 475-80. Epub 2013 Aug 10.
- 21) Higashimoto K¹⁾, Maeda T¹⁾, Okada J²⁾, Ohtuka Y¹⁾, Sasaki K³⁾, Hirose A²⁾, Nomiyama M⁴⁾, Takayanagi T⁴⁾ (⁴Saga National Hosp), Fukuzawa R (Tokyo Metropolitan Children's Medical Center), Yatsuki H¹⁾, Koide K¹⁾, Nishioka K¹⁾, Joh K¹⁾, Watanabe Y²⁾ (²Kurume Univ), Yoshiura K³⁾ (³Nagasaki Univ), Soejima H¹⁾ (¹Saga Univ). Homozygous deletion of DIS3L2 exon 9 due to non-allelic homologous recombination between LINE-1s in a Japanese patient with Perlman syndrome. *Eur J Hum Genet* 2013; 21(11) : 1316-9.
- 22) Furuya K, Kaku Y, Yoshida K, Joh K (Sendai Shakaihoken Hosp), Kurosaka D. Therapeutic effects of sunitinib, one of the anti-angiogenetic drugs, in a murine arthritis. *Mod Rheumatol* 2014; 24(3) : 487-91. Epub 2013 Dec 2.
- 23) Nakamura T¹⁾, Tsuruga K¹⁾, Watanabe S¹⁾, Ito E¹⁾, Joh K (Sendai Shakaihoken Hosp), Tanaka H¹⁾ (¹Hirosaki Univ). Persistent immature glomeruli in a girl with refractory nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)* 2013; 18(1) : 77-8.
- 24) Tsuboi N, Utsunomiya Y, Koike K, Kanzaki G, Hirano K, Okonogi H, Miyazaki Y, Ogura M, Joh K (Sendai Shakaihoken Hosp), Kawamura T, Hosoya T. Factors related to the glomerular size in renal biopsies of chronic kidney disease patients. *Clin Nephrol* 2013; 79(4) : 277-84.
- 25) Kawamura T, Joh K (Sendai Shakaihoken Hosp), Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Matsushima M, Yoshimura M (Kanazawa Medical Center), Horikoshi S¹⁾, Suzuki Y¹⁾, Furusu A (Nagasaki Univ), Yasuda T²⁾, Shirai S²⁾, Shibata T (Showa Univ), Endoh M (Tokai Univ), Hattori M (Tokyo

Women's Medical Univ), Katafuchi R (National Fukuoka-Higashi Medical Center), Hashiguchi A (Keio Univ), Kimura K²⁾ (²St. Marianna Univ), Matsuo S (Univ of Nagoya), Tomino Y¹⁾ (¹Juntendo Univ); 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.

- 26) 芦川智美, 梅澤 敬, 野村浩一, 恩田威一, 神谷直樹, 山田恭輔, 岡本愛光, 落合和徳, 池上雅博. サーベックスブラシを用いた split-sample による BD シュアパス液状化細胞診と直接塗抹法における標本適否の比較. 日臨細胞会誌 2014; 53(2): 89-93.
- 27) 三石雄大, 斎藤彰一, 井出大資, 猪又寛子, 大谷友彦, 玉井尚人, 加藤智弘, 田尻久雄, 池上雅博. 下行結腸にみられた径 20mm の大腸平滑筋腫の 1 例. Prog Dig Endosc 2013; 83(1): 160-1.
- 28) 土屋幸子, 梅澤 敬, 芦川智美, 福村絢奈, 梅森宮加, 野村浩一, 池上雅博, 山田恭輔, 岡本愛光, 落合和徳. BD シュアパス液状処理細胞診システムへの粘液添加実験 標本不適正要因を除去する前処理工程の検討. 日臨細胞会誌 2013; 52(6): 502-6.
- 29) 土橋 昭, 郷田憲一, 小林寛子, 小林雅邦, 加藤正之, 炭山和毅, 豊泉博史, 加藤智弘, 廣岡信一, 池上雅博, 田尻久雄. 【日本食道学会拡大内視鏡分類】日本食道学会拡大内視鏡分類と深達度 鑑別・深達度診断における B1 血管の意義. 胃と腸 2014; 49(2): 153-63.

II. 総 説

- 1) 廣岡信一, 池上雅博, 片木宏昭, 会澤大介, 柳沢春華, 三石雄大, 牧島 玲, 岡安未央子. 【非腫瘍性大腸ポリープのすべて】炎症性ポリープ 病理診断の立場から. 胃と腸 2013; 48(8): 1149-60.
- 2) 鷹橋浩幸. 前立腺癌の病理と新改定 Gleason 分類 (ISUP2005). 最新医 2014; 別冊 (新しい診断と治療の ABC 49: 内分泌 4: 前立腺癌 改訂第 2 版): 33-51.
- 3) 金網友木子. 【移植腎病理: 実践的な移植腎病理診断のために】EB ウイルスと移植後リンパ増殖疾患. 腎と透析 2013; 75(5): 684-90.
- 4) 福永真治. 【皮膚疾患のみかた II - 腫瘍および腫瘍様病変 -】皮膚特有の間葉系腫瘍 血管 (脈管) 性および筋原性腫瘍. 病理と臨 2014; 32(4): 383-90.
- 5) 福永真治. 【細胞診の基本から実践へ】(第 2 部) 細胞診の実際とトビックス 骨・軟部腫瘍. 病理と臨 2013; 31(臨増): 352-9.
- 6) 福永真治. 【プロメテウス 婦人科がん最新医療】絨毛性疾患の病理診断. 産婦の実際 2013; 62(12):

2018-21.

III. 学会発表

- 1) Sato S, Takahashi H, Furusato B, Okayasu M, Ikegami M. Clinicopathological analysis of prostatic adenocarcinoma at anterior location in Japanese men. 103rd UCAP (United States and Canadian Academy of Pathology) Annual Meeting. San Diego, Mar. [Mod Pathol 2014; 27(S2): 258-9A]
- 2) Fukunaga M. Uterine cervical tubulosquamous polyp resembling a penis. 25th European congress of Pathology. Lisbon, Sept.
- 3) Fukunaga M. Hepatoid carcinoma with serous element of the tube. 6th Arkadi M. Rywlin International Pathology Slide Seminar Club Symposium in Anatomic Pathology. Tel Aviv, June.
- 4) Fukunaga M. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine cervix. 6th Arkadi M. Rywlin International Pathology Slide Seminar Club Symposium in Anatomic Pathology. Tel Aviv, June.
- 5) Fukunaga M. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. 6th Arkadi M. Rywlin International Pathology Slide Seminar Club Symposium in Anatomic Pathology. Tel Aviv, June.
- 6) 福永真治. 脳神経, 髄液, 骨軟部の細胞診. 日本病理学会 2013 年細胞診講習会. 東京, 2013 年 2 月.
- 7) 鷹橋浩幸. (教育講演 15: 泌尿器) 腎細胞癌と鑑別を要する腫瘍. 第 33 回日本画像医学会. 東京, 2 月. [Jpn J Diag Imaging 2014; 32(1): 51]
- 8) 岡安美央子, 鷹橋浩幸, 山本順啓, 加藤弘之, 古里文吾, 水上齊之助, 羽野 寛. (一般口演 41 前立腺がんの病理) 前立腺癌精囊浸潤における予後予測因子の検討. 第 102 回日本病理学会総会. 札幌, 6 月. [日病理会誌 2013; 102(1): 329]
- 9) 酒田昭彦. (一般示説 88 肝: NASH の病態) 非アルコール性脂肪性肝炎におけるブルーニング変性の分布と推移. 第 102 回日本病理学会総会. 札幌, 6 月. [日病理会誌 2013; 102(1): 466]
- 10) 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, 羽野寛. (一般示説 81 大腸がん: リスクファクターと診断基準) 大腸 SM 癌におけるリンパ節転移危険因子の検討. 第 102 回日本病理学会総会. 札幌, 6 月. [日病理会誌 2013; 102(1): 457]
- 11) 金網友木子, 中野雅貴, 片木宏昭, 小倉 誠, 松本啓, 田尻 進. Warfarin 関連腎症と考えられた 1 例. 第 49 回成医学会柏支部例会. 柏, 12 月.
- 12) 中野雅貴, 金網友木子. (一般示説 18 卵巣: 症例と病態 (1)) Luteinized thecoma with sclerosing peri-

- toneitis の一例. 第 102 回日本病理学会総会. 札幌, 6 月. [日病理会誌 2013 ; 102(1) : 378]
- 13) 鹿 智恵, 古里文吾, 水上斉之助, 廣岡信一, 柳沢春華, 小池裕人, 中村麻予, 須藤明美, 原田 徹, 千葉 諭, 鈴木正章, 鷹橋浩幸, 池上雅博, 羽野 寛. 肝細胞がんの発生における MTUS1 タンパク質の発現減弱の意義. 第 130 回成医会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2013 ; 128(6) : 201]
- 14) 鹿 智恵, 羽野 寛. (一般口演 45 肝疾患・病態と分子機序) 肝細胞がんの発生過程における PROM1 タンパク質の発現減弱と意義. 第 102 回日本病理学会総会. 札幌, 6 月. [日病理会誌 2013 ; 102(1) : 337]
- 15) 鹿 智恵, 水上斉之助, 小峯多雅, 鷹橋浩幸, 池上雅博, 羽野 寛. (一般口演 59 肺がん: マーカー解析) 原発性肺がんの発生における PROM1 タンパク質の発現と意義. 第 102 回日本病理学会総会. 札幌, 6 月. [日病理会誌 2013 ; 102(1) : 343]
- 16) Lu T, Ikegami M. (Posters : P4-14 : 新規がん関連遺伝子の機能) Decreased MTUS1 protein expression is associated with the carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. 第 72 回日本癌学会学術総会. 横浜, 10 月. 2013 ; 52(Suppl.1) : 322.
- 5) 鹿 智恵, 古里文吾, 水上斉之助, 廣岡信一, 柳沢春華, 小池裕人, 中村麻予, 須藤明美, 原田 徹, 千葉 諭, 鈴木正章, 鷹橋浩幸, 池上雅博, 羽野 寛. 肝細胞がんの発生における MTUS1 タンパク質の発現減弱の意義. 慈恵医大誌 2013 ; 128(6) : 201.

IV. 著 書

- 1) 廣岡信一, 池上雅博. I 章 : 内視鏡検査の基本事項と病理診断の進め方 2. 消化管病理診断の基本. 田尻久雄, 斉藤 豊¹⁾, 池上雅博, 九嶋亮治¹⁾ (¹⁾国立がん研究センター). 消化管癌カラーアトラス : 内視鏡所見から病理診断へ迫る. 東京 : 南江堂, 2013. p.7-19.

V. その他

- 1) 梅澤 敬, 野村浩一, 廣岡信一, 原田 徹, 池上雅博, 山田恭輔, 岡本愛光, 落合和徳, 恩田威一, 沢辺元司. 人間ドックにおける BD シュアパスと綿棒による直接塗抹法の子宮頸部 SIL 検出率. 日臨細胞会誌 2013 ; 52(Suppl.1) : 177.
- 2) 佐藤 峻, 鷹橋浩幸, 瀧口紗世, 野村浩一, 古里文吾, 原田 徹, 廣岡信一, 小山大河, 片木宏昭, 柳沢春華, 羽野 寛, 池上雅博. 膀胱原発炎症性筋線維芽細胞腫瘍における p53 の発現を主体とした免疫組織化学的検討. 日病理会誌 2013 ; 102(1) : 412.
- 3) 原田 徹, 柳沢春華, 片木宏昭, 佐藤 峻, 小山大河, 廣岡信一, 古里文吾, 野村浩一, 池上雅博, 濱田智美, 鈴木正章, 羽野 寛. 胸腺腫瘍に合併した心筋炎・筋炎症例の臨床病理学的検討. 日病理会誌 2013 ; 102(1) : 401.
- 4) 土屋幸子, 梅澤 敬, 芦川智美, 福村絢奈, 野村浩一, 池上雅博, 山田恭輔, 岡本愛光, 落合和徳, 則松良明. BD シュアパスへの粘液添加実験 標本不適正要因を除去する前処理工程の分析. 日臨細胞会誌

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

我々が見出したHHV-6潜伏感染タンパクSITH-1は、HHV-6の再活性化が誘導される際に産生され、うつ病の引き金となる。SITH-1とうつ病との関係は、研究を重ねるごとに、その関係性を示す証拠が蓄積してきている。特に、疲労によるHHV-6とHHV-6の近縁のウイルスであるHHV-7の再活性化は、疲労とうつ病との関係を結びつけるだけでなく、再活性化によって唾液中へ排出されるHHV-6とHHV-7の量を測定することによって、疲労に関する多くの情報が得られた。今年度は、唾液中HHV-6、HHV-7の検討により、慢性疲労症候群(CFS)が労働などによる生理的疲労とは別の現象であることを明らかにした。CFSは長く究極の慢性疲労状態とされ、疲労研究に強い影響を与えてきたが、今回の我々の研究結果により、これが見直されるべきであることが示唆された。また、疲労によるHHV-6の再活性化のメカニズムを検討することで、疲労がmyeloid系細胞の分化を促進するという、疲労のシグナル伝達に関する新たな知見を得ること

ができた。さらに、唾液中HHV-6、HHV-7が抗ガン剤の副作用のバイオマーカーとして有用であることを示し、副作用を軽減可能な補完代替医療の方法を見出した。ガン患者の疲労は臨床上大きな問題であるが、抗ガン剤の副作用として強い疲労が挙げられる。このため今回の発見は、臨床における疲労の問題解決に唾液中HHV-6、HHV-7の測定が有用であることを示す好例であると考えられる。

1. 慢性疲労症候群(CFS)が労働などによる生理的疲労と異なることの証明

CFSは、異常な疲労感を特色とする慢性疾患で、ウイルス感染などによって引き起こされた中枢神経系の機能異常が原因と考えられている。疲労を診断治療する上で、患者の訴える「疲労感」がCFSによる病的なものであるか、それとも労働などによる生理的な疲労の結果として生じているものかを鑑別することは重要である。しかし、これまでは疲労の測定は自覚的な疲労感によることが多く、客観的な疲労測定方法が確立していなかったため、CFSの疲労感と生理的な疲労感を判別することができなかった。「疲労」は休みなく心身を使うことによって生体機能の低下が生じた状態を、「疲労感」は疲労を脳が主観的に感じる感覚を指す。CFS患者では、過労などの疲労の原因がないにも関わらず強い疲労感を訴えることが高頻度で生じ、その原因は明らかにされていない。このため、疲労感が疲労負荷によって生じているのか、疲労感だけが発生しているのかを判別することは、疲労の診断や治療にとって必須である。このため、唾液中のHHV-6、HHV-7による生理的疲労の測定方を用いて、CFSとの判別を行うことを試みた。

CFS患者と健常人の唾液中HHV-6量の比較CFS患者、運動疲労負荷、複合疲労負荷、健常人コントロールから採取した唾液中のウイルスDNA量をReal-time PCRで定量した。この結果、唾液中のHHV-6 DNA量とHHV-7 DNA量は、CFS患者唾液と健常人コントロールで統計上有意な差が見られなかった。一方、運動疲労負荷、複合疲労負荷においては、CFS患者に比して有意にHHV-6とHHV-7の増加が見られた。CFS患者における疲労感是非常に強く、通常の場合、運動疲労負荷や複合疲労負荷を受けた者の疲労感と同等以上の疲労感を訴えることが多い。今回の検討により、CFS患者における唾液中のHHV-6とHHV-7の量は、健常人コントロールと差がなく、疲労負荷が生じている人に比べて有意に少ないことが判った。これらの結果は、唾液中HHV-6、HHV-7による疲労測定法

がCFSと過労などによる生理的疲労との鑑別に有用であることを示しているだけでなく、CFSの疲労と過労などによる疲労が本質的に異なっていることを示していると考えられる。

2. 疲労現象のもととなる生命現象の解明

唾液中へのHHV-6の再活性化は、CFSと生理的疲労の鑑別に有用であるだけでなく、生理的疲労の本質に関係する生命現象を反映している可能性がある。これまでに我々は、HHV-6の潜伏感染部位がマクロファージであることを明らかにし、潜伏感染マクロファージの分化や活性化が再活性化と関係することを示してきた。今回は、この様な研究成果を背景として、疲労負荷がマクロファージの分化や活性化といったHHV-6の再活性化に関わる現象に関係するかどうかを検討した。

マクロファージの分化・活性化マーカーとしては、CD14, CD83, CD80, CD86, CD40, TNF- α , IL-1 β , CCR7のmRNAを利用した。測定は、mRNAのReal-time PCR定量によった。疲労刺激は、C57BL/6マウスを2時間強制水泳、8時間不眠、24時間不眠を用いた。

その結果、これらのマーカーのほとんどが疲労刺激による増加することが判り、疲労刺激に対する生体反応としてマクロファージの分化・活性化が関係することが示唆された。さらに、疲労刺激と分化・活性化マーカーの増加は、それぞれ反応しやすいものがあることが示唆され、疲労刺激の種類によって、やや異なった疲労シグナルが利用されている可能性も示唆された。

3. 唾液中HHV-6を利用した抗ガン剤の副作用の測定と、副作用を軽減可能な補完代替医薬の発見

化学療法は、がん治療の結果を向上させるが、患者は時として強い疲労などの副作用によって、化学療法を中止することを余儀なくされる。我々は、生理的疲労のバイオマーカーであるHHV-6を利用することで、化学両方の副作用を評価し、副作用を軽減し得る補完代替医薬を見出すことを試みた。ガン患者にキノコの成分を投与すると治療効果が増すことは従来から報告があった。そこで我々は、キノコ成分であるactive hexose correlated compound (AHCC)が化学両方の副作用を軽減できるかどうかを検討した。患者の生活の質(QOL)は、EORTC QLQ-C30質問票で評価した。この結果、唾液中のHHV-6は化学療法によって大幅に増加するものの、AHCCの投与によってかなりのレベルまで減少することが判った。また、HHV-6のレベ

ルは患者のQOLや肝機能の良いバイオマーカーとなっていることも判った。このことから、ガン患者に対する化学療法の副作用は、唾液中のHHV-6によって評価可能で、AHCCが化学療法の副作用を抑制する補完代替医薬となり得ることが示唆された。

「点検・評価」

1. 教育

ウイルス学実習に関しては、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。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の必要性が感じられた。特に、本年度の学生の中には、学習意欲のある学生の意欲を削ぐ行動をするものもあり、学習したいと思う学生を守る工夫も必要であると考えられた。

学生の講義に関しては、ウイルスによって生じる疾患の発症病理、臨床ウイルス学的な検査法、ウイルスの利用法などの重要な部分が理解できることを目的とし、多くの学生に十分は知識と考え方を身につけてもらえる様に工夫している。最近では、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、研究の重要性について、教科書的な知識がどのよう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、ヘルペスウイルス研究を通じた疲労のメカニズムの解明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。疲労

のメカニズムに関する研究も進み、疲労による疾患誘導の研究も成果をあげつつある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nagata T, Kobayashi N, Shinagawa S, Yamada H, Kondo K, Nakayama K. Plasma BDNF levels are correlated with aggressiveness in patients with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. J Neural Transm 2013; 121(4): 433-41. Epub 2013 Nov 20.
- 2) 玉井将人, 南波広行, 大坪主税, 和田靖之, 久保政勝, 井田博幸, 小林伸行, 近藤一博. HHV-6 再活性化を伴ったけいれん重積型急性脳症の1例. 日小児会誌 2013; 117(9): 1459-63.

III. 学会発表

- 1) 嶋田和也, 小林伸行, 岡直美, 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 が免疫機能と細胞分化に与える影響. 第28回ヘルペスウイルス研究会. 淡路, 5月.
- 2) 嶋田和也, 小林伸行, 岡直美, 近藤一博. ヒトサイトメガロウイルスの潜伏感染遺伝子産物 ORF152 が免疫機能と細胞分化に与える影響. 第61回日本ウイルス学会学術集会. 神戸, 11月.
- 3) 小林伸行, 岡直美, 嶋田和也, 近藤一博. 唾液中ヒトヘルペスウイルス (HHV-) 6, 7 による客観的疲労評価に関する検討. 第130回成医会総会. 東京, 10月.
- 4) 小林伸行, 岡直美, 嶋田和也, 近藤一博. アルツハイマー型認知症の前駆段階において単純ヘルペスウイルス1型再活性化が発症に与える影響. 第61回日本ウイルス学会学術集会. 神戸, 11月.

細菌学講座

教授：水之江義充 細菌学, 分子生物学
講師：田寫亜紀子 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 真也 細菌学, 分子生物学

教育・研究概要

I. 迅速な非侵襲的細胞外マトリクス抽出法の開発

バイオフィーム形成細菌は、タンパク質、多糖、DNAなどで構成される細胞外マトリクス (ECM) に覆われることで、免疫系や抗菌物質に対して高い抵抗力を獲得する。そのため、バイオフィームに関連した感染症は難治性となる。バイオフィームは菌種のみならず菌株でその形質が異なり、個々のバイオフィームの ECM 成分の正確な理解はその性質に合わせた柔軟なバイオフィーム感染症対策につながると考えられる。本研究では、主要なバイオフィーム感染症の起炎菌である黄色ブドウ球菌のバイオフィームをモデルとして、ECM 抽出の最適な条件を検討した。その結果、1.5 M NaCl を用いた数分間の処理により、ECM 中のタンパク質のみならず、多糖や DNA も効率的に抽出することができ、溶菌による細胞質成分の流出を伴わないことがわかった。また、黄色ブドウ球菌以外の細菌 (表皮ブドウ球菌、緑膿菌、大腸菌) のバイオフィームから ECM を抽出することも可能であった。今後、本手法を基盤として、バイオフィーム形成のメカニズムやバイオフィーム阻害剤の作用機序の解明が期待される。

II. 大気圧走査電子顕微鏡によるバイオフィームの液中高分解能観察

大気圧走査電子顕微鏡 (ASEM) は、解放環境の水溶液中で細胞を直接観察できる電子顕微鏡である。薄膜窓を底に備えた 3.5cm 径のサンプル dish を特徴とし、薄膜を透して内部の細胞を観察する。本研究では、ASEM を用いて種々の細菌の形態やバイオフィームの内部の微細構造を観察した。重金属ラベル法、正・負電荷を帯びたナノゴールドラベル法、抗体ラベル法などにより、バイオフィーム内部の細胞や細胞外マトリクス (タンパク質、DNA、多糖、分泌小胞) の時空間的動態を明らかにすることができた。同様の手法を用いて、大腸菌や表皮ブドウ球菌のバイオフィームと乳酸菌の細胞分裂の観察も可能であった。以上より、ASEM は様々な細菌によって形成されるバイオフィームの内部の微細構造とマ

トリクス成分を特異的かつ生の状態で観察するのに有用であることが示された。

Ⅲ. ペースメーカーから分離された *Propionibacterium acnes* のバイオフィーム形成能評価

心臓外科学講座との共同研究により、ペースメーカー交換術において感染兆候のない患者から摘出されたジェネレーター培養試験を行ったところ、31検体のうち8検体において細菌の増殖を認めた。16S rDNA シーケンスにより分離された細菌の菌種同定を行ったところ、*Propionibacterium acnes* (アクネ菌) と同定された。分離された *P. acnes* のバイオフィーム形成能を評価したところ、グルコースの添加によってバイオフィーム形成能が亢進することが明らかになった。大気圧走査電子顕微鏡と透過電子顕微鏡を用いた高分解能観察によって、溶菌による細胞内物質の漏出がバイオフィーム形成に寄与していることが示唆された。本研究は、平成24年度私立大学戦略的研究基盤形成事業「バイオフィーム感染症制圧研究拠点の形成」の支援を受け行われている。

Ⅳ. バイオフィーム阻害剤の大規模スクリーニング

臨床で問題となるバイオフィーム感染症に対する根本的な治療法は未だ確立されておらず、その開発が急務である。我々は、東京大学創薬オープンイノベーションセンターと連携し、バイオフィー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たバイオフィー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。多孔プレートを使用して高精度のスクリーニングが可能なアッセイ系を確立し、アッセイプレートへの分注操作、培養操作、阻害活性評価を自動化可能なロボットシステムを構築することで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2菌種をターゲットとして59,600化合物(119,200アッセイ)のスクリーニングを完了した。得られた化合物の一つであるABC-JK1は、バイオフィームマトリクスに多糖を多く分泌する菌株のバイオフィーム形成を特に強く抑制し、生化学的試験により細胞外多糖の合成を負に制御することが示唆された。今後はトランスクリプトーム解析やプロテオーム解析の手法を用いてABC-JK1の作用機序を分子レベルで解明し、バイオフィーム感染症治療薬の開発に繋がる重要な知見を得ることを目指す。本研究は、平成24年度私立大学戦略的研究基盤形成事業「バイオフィーム感染症制圧研究拠点

の形成」の支援を受け行われている。

Ⅴ. バイオフィーム破壊因子の解析

我々は、バイオフィーム感染症を引き起こす黄色ブドウ球菌が、自身の多糖性バイオフィームを破壊する因子を分泌することを見出し、その因子の同定や性質の解析を試みた。破壊因子は耐熱性で121度20分処理しても失活せず、また500Da以下の低分子であった。黄色ブドウ球菌の培養上清をHPLCにてゲルろ過カラムで分画後、逆相カラムの非吸着画分を回収し、親水性相互作用カラムで分画した。バイオフィーム破壊作用をもつ活性画分についてメタボローム解析を行い現在因子の同定を進めている。さらに黄色ブドウ球菌の培養上清は緑膿菌のバイオフィームに対する破壊作用も示した。活性は10KDa以上の画分に見られたことから黄色ブドウ球菌に対するのとは別の因子であると考えられた。

Ⅵ. 病原細菌ならびにヒトがん細胞カタラーゼの簡便な測定方法の開発

酸素呼吸を行う過程で活性酸素が発生するが、これは多くの生体分子にとって有害である。代表的な過酸化物質である過酸化水素は、カタラーゼにより水と酸素に分解され、無害化される。酸素呼吸を行うほとんどの細菌は、カタラーゼを有している。カタラーゼと病原性との関連性を示す報告もあり、カタラーゼ活性の強弱が、宿主への侵入や感染にどのような影響を及ぼしているのかは興味深い課題である。カタラーゼは極めて高い触媒活性を有しているため、多数のサンプルのカタラーゼ活性を測定する場合、その最初と最後で大きな測定誤差が生じることが知られている。そこで、本研究において、過酸化水素と界面活性剤を用いた簡便で安定的な結果を産出するカタラーゼ活性測定法を開発した。標品カタラーゼを用いて検討したところ、20ユニットから200ユニットの間で直線的反応が見られ、その反応はおよそ5分以内に収束した。本法を用いて、大腸菌(野生株)とカタラーゼ欠損株を用いて検討したところ、野生株では高いカタラーゼ活性が観察されたが、欠損株では観察されなかった。また本法を用いて、臨床分離株である腸管出血性大腸菌O157株を調べたところ、その酵素活性は株によって様々であること、そしてストレス応答遺伝子 *rhoS* の機能欠損株においてはカタラーゼ活性が低下することが確認された。また本法をホルモン依存性前立腺癌細胞株LNCaPとホルモン抵抗性前立腺癌細胞株PC-3に適用したところ、LNCaPのカタラーゼ活性は、

PC-3よりも高いことが確認された。本研究において、病原性細菌ならびにヒトがん細胞のカタラーゼ活性の簡便な測定法が開発された。

Ⅶ. Viable but nonculturable (VBNC) 細菌の解析

大腸菌においてシグマS因子の不活性化が、生きているが培養できないVBNC状態への移行に関与することがこれまでの研究から明らかになった。シグマS因子欠損変異株 ($\Delta rpoS$) では、VBNC状態に移行しコロニーが形成できなくなるが、カタラーゼやチオウレアなどの添加培地では蘇生した。このことから、培養時のROS産生によってコロニー形成ができなくなることが考えられた。野生株と変異株 ($\Delta rpoS$) を用いて、VBNC誘導処理後、LB培地又はカタラーゼ含有LB培地に添加し37度で培養した後、菌のDNAダメージについてFACS解析した。野生株では、培養1時間でDNA切断がみられたが2時間後でほとんど消失した。変異株ではDNA切断は2時間後においても1時間後と同レベルみられた。カタラーゼ存在下では両菌株ともDNA切断は抑制された。このことからVBNC状態に移行する変異株では培養時のROS産生によるDNA切断によってコロニー形成ができなくなる可能性が示唆された。

「点検・評価」

1. 教育について

教育に関しては、臨床基礎医学（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、112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、6年次医学生の選択実習では4名を受け入れ、多岐にわたる研究指導を行った。学生にとっても好評であった。

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

2. 研究について

本年度は、従来から取り組んでいる黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成機構の解明およびバイオフィーム形成阻害因子のスクリーニングが大きく前進した。また、臨床との共同研究も成果を上げつつある。具体的な成果として、1) 迅速なバイオフィームマトリクス抽出法の開発、2) 大気圧走査電子

顕微鏡によるバイオフィームの液中高分解能観察技術の開発、3) ペースメーカーのバイオフィーム細菌叢の解析、4) バイオフィーム阻害剤の大規模スクリーニングによる候補化合物の取得、5) 病原細菌ならびにヒトがん細胞カタラーゼの簡便な測定方法の開発などがあげられる。さらに、黄色ブドウ球菌が産生するバイオフィーム破壊因子の解析を進展させたいと考えている。また、生きているが培養できない (VBNC: viable but nonculturable) 細菌の病原性を示すことが出来、現在、論文準備中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Okuda K, Zendo T¹⁾, Sugimoto S, Iwase T, Tajima A, Yamada S, Sonomoto K¹⁾ (¹Kyushu Univ), Mizunoe Y. Effects of bacteriocins on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(11): 5572-9.
- 2) Iwase T, Tajima A, Sugimoto S, Okuda K, Hironaka I, Kamata Y, Takada K, Mizunoe Y. A simple assay for measuring catalase activity: a visual approach. *Sci Rep* 2013; 3: 3081.
- 3) Sugimoto S, Iwamoto T, Takada K, Okuda K, Tajima A, Iwase T, Mizunoe Y. *Staphylococcus epidermidis* Esp degrades specific proteins associated with *Staphylococcus aureus* biofilm formation and host-pathogen interaction. *J Bacteriol* 2013; 195(8): 1645-55.
- 4) Hironaka I, Iwase T, Sugimoto S, Okuda K, Tajima A, Yanaga K, Mizunoe Y. Glucose triggers ATP secretion from bacteria in a growth-phase-dependent manner. *Appl Environ Microbiol* 2013; 79(7): 2328-35.

II. 総説

- 1) 岩瀬忠行, 水之江義充. 複雑系における細菌-細菌間, 細菌-宿主間の相互作用. *生化学* 2013; 85(9): 803-6.
- 2) 水之江義充. 院内感染とバイオフィーム. *耳鼻展望* 2013; 56(4): 199-203.
- 3) 水之江義充. コレラ菌のバイオフィーム形成と生きているが培養できない (VNC) 状態への移行. *顕微鏡* 2013; 48(1): 47-50.

III. 学会発表

- 1) 水之江義充. (ランチョンセミナー1) バイオフィーム感染症の制圧をめざして. 第36回日本骨・関節感染症学会. 横浜, 7月.

- 2) 奥田賢一, 杉本真也, 岩瀬忠行, 田嶋亜紀子, 水之江義充. Effects of bacteriocins on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm. 第87回日本細菌学会総会, 東京, 3月.
- 3) 千葉明生, 佐藤文哉, 水之江義充, 杉本真也. 迅速な非侵襲的バイオフィルムマトリクス抽出法の開発. 第87回日本細菌学会総会. 東京, 3月.
- 4) 小山亮太¹⁾, 松下和彦¹⁾, 別府諸兄¹⁾ (¹聖マリアンナ医科大), 奥田賢一, 水之江義充. (主題3:骨・関節感染症の基礎, 臨床における最近の進歩) オゾン水の整形外科領域への応用-殺菌力の検討-. 第36回日本骨・関節感染症学会. 横浜, 7月.
- 5) 水之江義充. (学際シンポジウム-バイオフィルム: 私たちをとりまく環境と健康との関わり) バイオフィルム感染症制圧の新たな試み. 第27回 Bacterial Adherence & Biofilm. 東京, 7月.
- 6) 奥田賢一, 杉本真也, 岩瀬忠行, 田嶋亜紀子, 水之江義充. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌バイオフィルムに対するバクテリオシンの殺菌効果. 第27回 Bacterial Adherence & Biofilm. 東京, 7月.
- 7) Sugimoto S, Iwamoto T, Takada K, Okuda K, Tajima A, Iwase T, Chiba S, Mizunoe Y. *Staphylococcus epidermidis* Esp degrades specific proteins associated with *Staphylococcus aureus* biofilm formation and host-pathogen interaction. FEMS 2013: 5th Congress of European Microbiologists. Leipzig, July.
- 8) 水之江義充. (特別講演)細菌の多細胞的振る舞い“バイオフィルム”の形成機構の解明と制圧に向けた試み. 第23回日本病態生理学会. 東京, 8月.
- 9) 杉本真也, 奥田賢一, 千葉明生, 佐藤主税(産総研), 水之江義充. 大気圧走査電子顕微鏡によるバクテリアの多細胞的形態“バイオフィルム”の液中高分解能観察. 第36回日本分子生物学会年会. 神戸, 12月.
- 10) 水之江義充. バイオフィルム感染症の予防・治療法の開発. 第48回緑膿菌感染症研究会. 長崎, 1月.

IV. 著 書

- 1) 水之江義充, 岩瀬忠行, 杉本真也, 奥田賢一, 千葉明生. 【感染症症候群(第2版)-症候群から感染性単一疾患までを含めて-[上]】細菌感染症 グラム陽性球菌感染症 ブドウ球菌感染症 コアグラゼ陰性ブドウ球菌(MRCNSを含む)感染症. 日本臨床:別冊感染症症候群(上). 大阪:日本臨社, 2013. p.44-7.
- 2) 水之江義充. Ⅲ. 細菌学各論 11. ピブリオ属とエロモナス属の細菌 A. ピブリオ属 1. コレラ菌, 2. 非O1コレラ菌. 吉田眞一¹⁾, 柳 雄介¹⁾, 吉開泰信¹⁾ (¹九州大). 戸田新細菌学. 改訂34版. 東京:南山堂, 2013. p.352-60.

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:須賀 万智 疫学, 予防医学
- 講師:与五沢真吾 癌予防医学, 細胞生物学, 分子生物学

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* 染色体異常試験および小核試験に関する検討
ナノ物質の安全性を評価する為に, 単層カーボンナノチューブに引き続き, 酸化亜鉛(ZnO₂)ナノ粒子について, チャイニーズハムスター肺由来繊維芽細胞(CHL/IU細胞)を用いて *in vitro* 染色体異常試験および小核試験を行った。その結果, 連続処理法および短時間処理法のいずれにおいても溶媒対照と比較して小核の誘発が認められたが, 染色体異常試験は陰性であった。以上より, 酸化亜鉛ナノ粒子には変異原性があると考えられた。現在, 酸化セレンウム(CeO₂)ナノ粒子についても検討中である。
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。これまで亜鉛過剰摂取に関する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, 出血傾向を示すことを見出している。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行った。

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。これまでに糸球体腎炎マウスにフッ素を与えると, 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が悪化するかどうかを検討し、腎臓に対するフッ素の毒性を検討した。

4. ヒ素による継世代影響

近年、東南アジアをはじめとした世界各地で、地質由来の無機ヒ素（ヒ素）による慢性中毒が発生し、大きな環境問題となっている。ヒ素による健康影響としては癌に加え、循環器障害や糖尿病への影響だけでなく、胎児期や乳児期のヒ素曝露による健康影響も報告されている。そこで、妊娠中のC3Hマウス（自然肝癌発症マウス）にヒ素を飲水投与すると、生まれた仔（F1）及びその孫（F2）が対照群と比較して高率に肝癌を発症する実験モデルを用いて、ヒ素の標的臓器となり得る肺、腎臓、膀胱及び精巣での影響を検討した。

5. 食品成分による癌細胞の増殖抑制効果についての研究

発癌は食生活と深い関わりがあると考えられている。そこで食品成分や微量元素等による癌予防法の開発を目指し、癌細胞の増殖に及ぼす影響、さらにはその作用機序について、培養細胞を用いて分子レベルで解析している。またその作用機序の特性に応じた効果的な併用法についても検討を行う。特に発癌の過程で亢進し、無秩序な細胞増殖や細胞死抵抗性を介して発癌に大きく関与するMEK/ERK経路や、PI3K/Akt経路などのシグナル伝達経路に着目し、抗癌効果のある食品成分やその組み合わせを見出し、作用機序を明らかにすることで、エビデンスに基づく癌予防法を確立したい。

6. 高気圧曝露における減圧症リスクの研究

減圧に伴う血小板活性化は減圧症リスクの指標と考えられている。我々は、高気圧曝露後の気泡形成レベルと血小板数の変化について調査を行った。436kPa/75分への高気圧曝露後に軽度の気泡が検知された被験者で、血小板数の変化は認められなかった。重症減圧症では血小板凝集に伴う減少が認められることから、血小板数の変化は減圧症リスクではなく減圧症の重篤度に関連していると考えられた。

II. 疫学・EBM・調査・情報処理

1. ヘルスリテラシーの測定ツールの開発

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、ヘルスリテラシーの測定ツール14-item Health Literacy Scale (HLS-14)の妥当性を検証して報告した。

2. 健診結果票に関するアンケート調査

日本総合健診医学会の学術奨励助成研究として、WEBアンケート調査を行い、5種類の健診結果票の比較評価から、望ましい健診結果票のあり方を検討して報告した。

3. 更年期のQOL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、WEBアンケート調査を行い、更年期のQOLに関係する要因を分析して報告した。

4. 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、二次医療圏別の自殺死亡のデータを用いてマルチレベル分析を行い、高・低リスク地域を分析して報告した。

5. L-カルノシンおよびその亜鉛錯体ポラプレジンの褥瘡における効果

内因性ジペプチドであるL-カルノシンとその亜鉛錯体ポラプレジンの慢性期褥瘡における効果を検証した。両薬剤は、4週間の治療においてはほぼ同等に褥瘡の治療を促進した。また、ポラプレジンによる最長8週間の治療は、有効かつ良好な忍容性を示した。

6. 2型糖尿病患者における腎症および網膜症リスクと血圧変動の関係

2型糖尿病患者を対象とした後ろ向きコホート研究にて、収縮期血圧変動と糖尿病腎症および網膜症発症・進展リスクの関係を解析して報告した。収縮期血圧の変動は平均収縮期血圧値と独立した腎症発症・進展のリスク因子であったが、網膜症には関連がなかった。

7. 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。メンタルヘルスに影響を及ぼす要因として、性格傾向を含めて検討し、職場におけるメンタルヘルス対策に資することを目的とした。

「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) Sakae K, Agata T, Kamide R, Yanagisawa H. Effects of L-carnosine and its zinc complex (Polaprezinc) on pressure ulcer healing. *Nutr Clin Pract* 2013; 28(5): 609-16.
- 2) Takao T¹⁾, Matsuyama Y (Univ of Tokyo), Yanagisawa H, Kikuchi M¹⁾, Kawazu S¹⁾ (¹Asahi Life Foundation). Visit-to-visit variability in systolic blood pressure predicts development and progression of diabetic nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014; 28(2): 185-90.
- 3) Kajihara C, Itoh K (Tokyo Hosp), Agata T (International Univ of Health and Welfare), Suka M, Yanagisawa H. Mental health, job stress, and character traits in Japanese male workers. *Jikeikai Med J* 2013; 60(4): 55-63.
- 4) Kawasaki I, Suzuki Y, Yanagisawa H. Zn deficiency enhances the induction of micronuclei and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine via superoxide radical in bone marrow of zinc-deficient rats. *Biol Trace Elem Res* 2013; 154(1): 120-6.
- 5) Yanagisawa H, Kawashima T (Kawashima Stomach and Intestines Department Hosp), Furuta S¹⁾, Shibasaki Y¹⁾, Yotsuya O¹⁾ (¹Zeria Pharmaceutical). Plasma zinc disposition in subjects with low zinc levels following administration of Polaprezinc (zinc L-carnosin complex). *Biomed Res Trace Elements* 2013; 24(4): 185-9.
- 6) 須賀万智, 谷内麻子, 五十嵐豪, 新橋成直子, 石塚文平. 更年期女性のQOLに関するアンケート調査. *日女性医学会誌* 2013; 20(3): 391-8.
- 7) 鈴木隆司, 須賀万智, 柳澤裕之. 都道府県における自殺死亡率の推移と地域要因の分析. *厚生学の指標* 2013; 60(5): 24-9.
- 8) 須賀万智, 小田嶋剛(日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター), 杉森裕樹(大東文化大), 中山健夫(京大). ユーザーテストに基づく望ましい健診結果票のあり方. *総合健診* 2013; 40(6): 593-603.

II. 総説

- 1) 柳澤裕之. 【高齢者の救急医療－その病態特徴と基本管理－】高齢者外因性の救急疾患と処置 低体温症, 凍瘡・凍傷. *日臨* 2013; 71(6): 1074-8.

III. 学会発表

- 1) 須賀万智, 谷内麻子, 五十嵐豪, 新橋成直子, 石塚文平. 中高年女性の正規・非正規就業とQOL, well-being, 生きがいの関係: メノポーズ週間アンケート調査より. 第86回日本産業衛生学会. 松山, 5月.
- 2) 高尾淑子, 松山 裕, 柳澤裕之, 菊池方利, 河津捷二. 2型糖尿病患者における腎症および網膜症リスクと収縮期血圧のvisit-to-visit variabilityおよびtime-to-effectの関係. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本, 5月.
- 3) 木戸尊将, 菅谷ちえ美¹⁾, 宮崎 孝(埼玉医科大), 角田正史¹⁾ (¹北里大), 柳澤裕之. (一般講演: C10) フッ素曝露後の尿管閉塞モデルラットに対する骨密度の検討. 第24回日本微量元素学会学術集会. 京都, 6月. [*Biomed Res Trace Elements* 2013; 24(2): 95]
- 4) 榮 兼作, 縣 俊彦, 上出良一, 柳澤裕之. (一般講演: B4) L-カルノシンおよびその亜鉛錯体ポラプレジンクの褥瘡における効果(第2報). 第24回日本微量元素学会学術集会. 京都, 6月. [*Biomed Res Trace Elements* 2013; 24(2): 66]
- 5) 宮崎 孝¹⁾, 高橋里河¹⁾, 木村美千代¹⁾, 宮嶋由佳¹⁾, 野寺 誠¹⁾, 竹中恒夫¹⁾, 木戸尊将, 柳澤裕之, 鈴木洋通¹⁾ (¹埼玉医科大). (ポスターセッション) 亜鉛欠乏ラットの海馬におけるグルタミン酸デカルボキシルーゼの発現. 第30回日本微量栄養学会学術集会. 金沢, 6月.
- 6) 木戸尊将, 角田正史¹⁾, 筒井辰也²⁾, 佐々木俊明²⁾, 梅田ゆみ²⁾, 妹尾秀樹²⁾, 柳澤裕之, 朝倉真澄²⁾, 相澤弘治¹⁾ (¹北里大), 福島昭治²⁾ (²中災防日本バイオアッセイ研究センター). (学生・若手セッション: SY-03) 多相カーボンナノチューブ13週間全身吸入曝露における雌雄ラットの脾臓中ケモカインによる炎症反応の検討. 第20回日本免疫毒性学会学術大会.

- 東京, 9月. [第20回日本免疫毒性学会学術大会講演要旨集 2013; 85]
- 7) Suka M, Taniuchi A, Igarashi S, Shimbashi N, Ishizuka B. (Free Communications 3: Menopausal Symptoms: O-17) Determinants of quality of life in Japanese middle-aged women: the Menopause Week 2012 questionnaire survey. 5th Scientific Meeting of the Asia Pacific Menopause Federation. Tokyo, Oct.
- 8) 高見澤重彰, 須賀万智, 柳澤裕之. マルコフモデルを用いたC型肝炎スクリーニングのシミュレーション. 第130回成医会総会. 東京, 10月. [第130回成医会総会抄録集 2013; 42]
- 9) 広川恵里沙, 柏原一水, 太田 眞 (大東文化大), 清水英佑 (中央労働災害防止協会), 荒木 均 (常陸大宮保健所), 佐藤芳孝 (常陸太田市), 柳澤裕之. 東京慈恵会医科大学疫学研究会による茨城県常陸太田市に於ける健康調査と生活習慣改善の取り組み(第6報). 第130回成医会総会. 東京, 10月. [第130回成医会総会抄録集 2013; 27]
- 10) 木戸尊将, 角田正史¹⁾, 柳澤裕之, 相澤弘治¹⁾ (北里大). フッ素水投与による糸球体腎炎発症(ICGN)マウスの尿中フッ素濃度とクレアチニンクリアランスの検討. 第130回成医会総会. 東京, 10月. [第130回成医会総会抄録集 2013; 16]
- 11) 与五沢真吾, 酒井敏行 (京都府立医科大). (ポスター: 新規抗がん物質 (2)) クルクミンの半量体構造をしたデヒドロジゲロンは, 細胞内 ROS の増加を伴いつつ, ヒト大腸癌細胞の増殖を抑制する. 第72回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月.
- 12) 吉岡 崇¹⁾, 与五沢真吾, 山田剛司¹⁾, 北脇 城¹⁾, 酒井敏行¹⁾ (京都府立医科大). (ポスター: 新規治療薬・転写制御) 子宮体癌細胞に対する新規 HDAC 阻害剤と PI3K 阻害剤併用による相乗的アポトーシス誘導効果の検討. 第72回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月.
- 13) 望月 徹, 池田知純, 小林伸行, 近藤一博, 宮崎孝¹⁾, 鈴木洋通¹⁾ (埼玉医科大), 柳澤裕之. (一般演題 (口演) 1: 基礎・応用研究) 高気圧曝露後の血小板数の変化と疲労. 第48回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会. 東京, 11月.
- 14) 関 良子, 柳澤裕之. (一般演題 18: 中毒・化学物質 (D9-5)) 酸化亜鉛ナノ粒子の変異原性に関する研究. 第61回日本職業・災害医学会学術大会. 東京, 12月. [日職災医会誌 2013; 61(臨増): 別 143]
- 15) 須賀万智. (メインシンポジウム 3 (市民公開): 変革期の公衆衛生学とヘルスコミュニケーション) 一般市民のヘルスリテラシーと公衆衛生的課題. 第72回日本公衆衛生学会総会. 津, 11月.
- 16) 内匠正太, 柳澤裕之, 野原恵子 (国立環境研究所).
 パラコート曝露による能動的脱メチル化酵素の発現誘導. 環境ホルモン学会第16回研究発表会. 東京, 12月.
- 17) 須賀万智, 小田嶋剛 (日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター), 杉森裕樹 (大東文化大), 中山健夫 (京大). (一般口演 20: 画像・情報) ユーザーテストに基づく望ましい健診結果票のあり方~健康情報の利用と活用に関するアンケート調査より. 日本総合健診医学会第42回大会. 東京, 1月.
- 18) 須賀万智, 五十嵐中¹⁾, 赤沢 学 (明治薬科大), 依田健志²⁾, 石田 博 (山口大), 北澤健文³⁾, 正木尚彦 (国立国際医療研究センター), 八橋 弘 (長崎医療センター), 四柳 宏¹⁾ (東京大), 池田俊也 (国際医療福祉大学), 佐藤敏彦 (青山学院大), 杉森裕樹⁴⁾, 早坂信哉⁴⁾ (大東文化大), 長谷川友紀³⁾ (東邦大), 平尾智弘²⁾ (香川大). 日本のデータに基づくC型肝炎ウイルス感染のマルコフモデルの構築と検診・治療効果の推計. 第24回日本疫学会学術総会. 仙台, 1月.
- 19) 須賀万智, 山内貴史¹⁾, 立森久照¹⁾, 竹島 正¹⁾ (国立精神・神経医療研究センター). 自殺死亡と地域特性に関する分析: マルチレベルモデルによる高・低リスク地域の探索. 第24回日本疫学会学術総会. 仙台, 1月.

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：酒 井 健 太 郎	法 医 病 理 学

教育・研究概要

I. 法医学病理学

1. 心外膜下分布交感神経変性と心臓性突然死の関連性の分析

虚血性心疾患や心筋症などの心疾患、パーキンソン病や糖尿病などの自律神経障害を有する疾患等において心筋に分布する交感神経に変性が生じることは知られているが、心臓分布交感神経の変性と死亡との関連についてはまだ十分に検討されていない。そこで本講座剖検例のうち心臓性突然死例について心外膜下分布交感神経の変性を抗チロシンヒドロキシラーゼ抗体及び抗ニューロフィラメント抗体を用い免疫組織化学的に検討した。その結果、心臓性突然死例の交感神経の変性の程度は対照群と比べて有意な差は認められなかったため、心外膜下分布交感神経の変性は他の催不整脈性因子と比較した場合、心臓性突然死に多大には寄与していない可能性が示唆された。

II. DNA 分析

1. DNA 分析による戦没者遺骨の身元特定

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

2. 様々な法医学的試料からの簡便な DNA 抽出法の検討：チューインガムの噛みかすへの適応

チューインガムの噛みかすからの DNA 抽出量と、噛みかすの重量、ガムを噛んでいる時間、ガムに含まれる口腔粘膜細胞数の関係を検索した。

III. 法医学中毒学

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. 法医剖検試料からのガスクロマトグラフ質量分析装置（GC/MS）を用いたメコニンの定性・定量分析を行った。メコニンはアヘンに含まれる有機化合物で、アヘン吸入時に尿から検出されることから、メコニンの検出はアヘンの鑑定上重要である。

3. 我が国における喫煙率は依然として高く、受動喫煙も含めたたばこによるニコチン摂取の危険性が取り上げられ、とりわけ代謝能の低い胎児や乳幼児への影響は大きいと考えられている。また、カフェインは経胎盤的に移行すると言われている。乳児のニコチンおよびカフェインの暴露を調べるために、当講座で行われた乳児の法医解剖例において GC/MS を用いたカフェイン及びニコチン分析を試みた。しかしながら、今回検査した 19 例からはどちらも検出されなかった。

IV. その他

1. 放射性炭素分析

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

法医解剖は年間約 500～600 体と、ピーク時よりはやや減少したものの、依然高水準を保っている。その他、厚生労働省の戦没者遺骨返還事業や、警察庁の法医専門研究科研修（検視官育成のためのプログラム）への協力なども行い、社会貢献の一助を担っている。

研究業績

I. 原著論文

1) Sakai K, Fukuda T, Iwadata K. Beading of the as-

trocytic processes (clasmotodendrosis) following head trauma is associated with protein degradation pathways. *Brain Inj* 2013; 27 (13-14) : 1692-7.

- 2) Sakai K, Fukuda T, Iwadate K, Maruyama-Maebashi K, Asakura K, Ozawa M, Matsumoto S. A fatal fall associated with undiagnosed parenchymatous neurosyphilis. *Am J Forensic Med Pathol* 2014; 35(1) : 4-7.
- 3) Sakai K, Fukuda T, Iwadate K. Immunohistochemical analysis of the ubiquitin proteasome system and autophagy lysosome system induced after traumatic intracranial injury : association with time between the injury and death. *Am J Forensic Med Pathol* 2014; 35(1) : 38-44.
- 4) Kuyama K, Fukui K, Ochiai E, Maruyama S¹⁾, Iwadate K, Saku T¹⁾ (¹Niigata Univ), Yamamoto H (Nihon Univ). Identification of the actinomycete 16S ribosomal RNA gene by polymerase chain reaction in oral inflammatory lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 116(4) : 485-91.
- 5) Ozawa M, Iwadate K, Matsumoto S, Asakura K, Ochiai E, Maebashi K. The effect of temperature on the mechanical aspects of rigor mortis in a liquid paraffin model. *Leg Med (Tokyo)* 2013; 15(6) : 293-7.
- 6) Asakura K, Maebashi K, Ozawa M, Matsumoto S, Fukunaga T, Iwadate K. The influence of circulating blood volume on blood ethanol concentrations in a rat model. *日アルコール・薬物医学会誌* 2014; 49(1) : 57-65.
- 7) 小沢昌慶, 酒井健太郎, 朝倉久美子, 松本紗里, 岩橋公晴. 未診断の心臓原発 B 細胞性悪性リンパ腫の一部検例. *法医の実際と研* 2013; 56 : 121-5.
- 8) 入井俊昭¹⁾, 岩橋公晴, 青木 清¹⁾ (¹人間総合科学大). 法医剖検例調査に基づく独居死と精神疾患の関連. *心身健科* 2013; 9(2) : 96-102.

III. 学会発表

- 1) 福井謙二, 近藤美穂子, 松浦秀治¹⁾, 近藤 恵¹⁾ (¹お茶の水女子大), 落合恵理子, 岩橋公晴. 象牙質の放射性炭素分析による法医学的生年推定法の確立. 第 97 次日本法医学会学術全国集会. 札幌, 6 月. [日法医誌 2013; 67(1) : 75]
- 2) 朝倉久美子, 前橋恭子, 小沢昌慶, 松本紗里, 福永龍繁, 岩橋公晴. The influence of variations of blood volume for ethanol concentrations in an experimental model. 第 97 次日本法医学会学術全国集会. 札幌, 6 月. [日法医誌 2013; 67(1) : 118]
- 3) 青柳美輪子, 菅藤裕子, 前橋恭子, 相馬玲子, 中川裕士, 岩橋公晴. 皮膚ガスからのアルコール検出. 第

97 次日本法医学会学術全国集会. 札幌, 6 月. [日法医誌 2013; 67(1) : 117]

- 4) 菅藤裕子, 齊藤春香, 青柳美輪子, 戸田利津子, 小沢昌慶, 朝倉久美子, 松本紗里, 酒井健太郎, 岩橋公晴. 法医解剖約 500 例における O₂-Hb, CO-Hb 値の検討. 第 97 次日本法医学会学術全国集会. 札幌, 6 月. [日法医誌 2013; 67(1) : 102]
- 5) 前橋恭子, 朝倉久美子, 岩橋公晴. 亜硝酸および硝酸を検出した 1 剖検例. 第 38 回日本医用マズベクトル学会年会. 神戸, 9 月. [JSBMS Letters 2013; 38(Suppl.) : 99]
- 6) 福井謙二, 菅藤裕子, 戸田利津子, 浅尾康隆, 立松依宙, 岩橋公晴. 厚生労働省・戦没者遺骨の返還事業への参画 - DNA 鑑定による戦没者遺骨の身元確認 -. 第 130 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 7) 入井俊昭, 前橋恭子, 福井謙二, 相馬玲子, 岩橋公晴. 覚せい剤含有血液からのメタンフェタミンと DNA の同時抽出法の検討. 第 82 回日本法医学会学術関東地方集会. 横浜, 10 月.
- 8) 小沢昌慶, 岩橋公晴, 松本紗里, 朝倉久美子, 菅藤裕子, 酒井健太郎. 肝外発育型肝細胞癌の破裂が死因と考えられる 1 剖検例. 第 82 回日本法医学会学術関東地方集会. 横浜, 10 月.

熱帯医学講座

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

教育・研究概要

I. 腸管寄生線虫による慢性感染の初期免疫応答

ヒトの腸管寄生虫の多くは慢性感染している。マウスモデルでは、ほとんどの急性感染は感染後2週ほどで終息する。一方 *Heligmosomoides polygyrus* (Hp) は、8週頃まで感染が持続し、慢性感染のモデルと考えられている。Hpが慢性感染しうる機序を明らかにするために、感染初期の腸間膜リンパ節細胞をフローサイトメトリー解析し、急性感染モデルの *Nippostrongylus brasiliensis* (Nb) 感染のそれと比較した。樹状細胞 (dendritic cells; DC) のマーカーである CD11c とリンパ節への遊走に必須な CCR7、および抗原提示分子の MHC class II の発現を見ると、CCR7 陽性細胞は CD11c の発現が少し低く、class II の発現は最も高かった (DC1; CCR7^{high}CD11c^{int}class II^{high})。この DC1 樹状細胞は Hp の感染後4日には顕著に class II 発現を低下させ、同8日には細胞数も激減させた。Hp 感染後8日には CCR7 陽性細胞数そのものが激減していた。Nb 感染においては感染後5日より class II の発現低下を認め、DC1 は同8日には細胞数も減少させたが、CCR7 陽性のマクロファージおよび感染によって浸潤した好酸球が樹状細胞並みのレベルの class II 発現を示していた。また、抑制性のシグナルを伝達する PD-1 分子の CD4 陽性 T 細胞上の発現が Hp 感染後2日より8日にかけて上昇していた。Nb 感染において PD-1 分子の発現は感染後8日にわずかに認められるようになる。これらの結果は、寄生虫による抗原提示能の低下および T 細胞上の抑制性シグナルの発現増強が、感染を慢性へと変遷させる要因に関わっていることを示唆している。

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

Entamoeba invadens は爬虫類寄生のアメーバで、赤痢アメーバに形態・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ことから、赤痢アメーバの嚢子形成の代替モデルとして使われている。*E. histolytica* (赤痢アメーバ) と *E. invadens*

の網羅的なトランスクリプトーム解析を実施した。これまでに、両種のアメーバについて、mRNA の転写開始点 (TSS) を正確にかつ大量に決定することができるオリゴキャップ法を用いて、5'末端が欠失していない全長 cDNA のシーケンス (full-length cDNA sequence)、および、TSS から始まる30数塩基の cDNA (TSS タグ) の超大量シーケンス (TSS-seq) を行い、mRNA の5'非翻訳領域 (5'UTR) が非常に短いこと (平均12.4塩基および8.2塩基) 等を明らかにしてきた。今回、TSS-seq のデータを用いて、TSS の分布について解析した。5'UTR が平均10塩基前後と非常に短いにも関わらず、各遺伝子の TSS は1か所に限定されず、クラスターを形成していた。これらの TSS クラスターは1峰性、2峰性、多峰性に分布し、平坦な分布を示すものはなかった。各 TSS クラスターの尖度を計算して順位付けを行ったところ、TSS タグの数が多い遺伝子 (すなわち、高頻度に転写される遺伝子) ほど、尖度が高いことが明らかとなった。

III. ホルマリン固定したジアルジアのシストを用いた永久染色プレパラートの作製

ホルマリン固定した便中のジアルジアのシストを用いて、永久染色プレパラートを作製することはできなかった。それは、次の2つの理由による。(1) ホルマリン固定した便を塗抹することができなかった。(2) ホルマリン固定されたシストを永久染色に用いられる染色液で染色することができなかった。(1) については、BD シュアパス™ (ベクトン・ディッキンソン) を用いて解決した。BD シュアパス™ は、近年開発された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細胞「塗抹」法である。ホルマリン中のシストはスライドに塗抹されなかったが、水で遠心・洗浄した後のシストは塗抹された。(2) については、コーン染色を改変して用いることによって解決した。コーン染色は、基本液と呼ばれるアルコール系の固定液にクロラゾールブラックという黒色素を溶解して熟成させたものを固定・染色液として用いる染色法である。基本液を水で希釈したもの (10%刻み) を用意し、塗抹を低濃度~100%基本液に順次10分以上浸漬した後にコーン染色することによって、細胞質の収縮が見られず、シスト壁、核、カリオソーム、曲刺、鞭毛等の形態が明瞭に識別できる良好な永久染色プレパラートの作製に成功した。

IV. 肝内型マラリア原虫における寄生胞膜形成の分子メカニズム

マラリアは、死亡者数は約 100 万人にもおよぶ世界最大の感染症の一つであり、マラリア原虫の寄生により生じる疾患である。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、最も宿主の免疫応答に曝されている肝内型マラリア原虫、特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、PVM 形成における分子メカニズムの解明を試みた。これまでに我々は、肝内型マラリア原虫に特異的な分子のスクリーニングを行い、新たな特異分子“B9”を見出した。 $\Delta b9$ を用いた詳細な解析から、本株は肝内型原虫特異的に不完全な PVM を形成する表現型を示し、一遺伝子欠損により複数の PVM タンパク質の局在性を失わせることが明らかとなった。この $\Delta b9$ の表現型は、齧歯類マラリア原虫および熱帯熱マラリア原虫を用いた解析で共通であった。RT-PCR および抗 B9 抗体を用いた解析から、 $b9$ は転写後制御により発現調節される分子であることが明らかとなり、免疫蛍光抗体法により原虫 plasma membrane に局在する事が明らかとなった。さらに各種構造解析などから、B9 の推定立体構造は 6-Cys family protein に類似している事が明らかとなった。このような原虫-宿主の接点である PVM を形成する分子を明らかにすることで、原虫の宿主内生き残り戦略を明確にすることでワクチン開発につながる分子基盤情報を得ることが期待される。

V. マラリア媒介蚊腸管における対病原体防御機構と構造的恒常性維持機能

節足動物媒介感染症において、病原体に対する節足動物 (ベクター) 側最大の防御壁である腸管は、免疫応答の場であるとともに物理的な壁としても極めて重要であるが、その構造の詳細や機能は未解明のままである。我々は、マラリア原虫感染モデルとしてハマダラカ (*Anopheles stephensi*) と齧歯類特異的なマラリア原虫 (*Plasmodium berghei*) を用いて、ベクター腸管の構造と病原体に対する腸管側防御機構の解析を試みた。病原体侵入時の中腸細胞の形態を、免疫染色を用いて共焦点レーザー顕微鏡で詳細

に観察した。その結果、マラリア原虫が侵入した細胞は細胞列から突出しており、両側の細胞から押し出されている様子が観察された。これは、原虫侵入によって損傷を受けた細胞を、腸管が押し出して隔離しようとしていると推測された。また、マラリア原虫を内包する細胞の多くで、ストレス応答に関わる JNK 活性化 (リン酸化) が亢進していることを明らかにした。これらの JNK 活性化細胞の多くにおいて、マラリア原虫を含むリン酸化 JNK に強染されるカプセル様構造が多数見られた。つまり、病原体が侵入した細胞は JNK を活性化させ、細胞内に病原体を囲い込むことで、病原体が侵入した細胞ごと中腸から隔離していると考えられた。さらに、蚊の腸において分裂・分化能をもつ細胞が存在することを見出した。蚊に、細胞分裂時の DNA 複製マーカーである EdU を、血液と共に中腸内に取り込ませ、細胞の分裂を観察した。これにより、吸血 24 時間後の中腸において、活発な細胞分裂がおこなわれていることを明らかにした。つまり、蚊の中腸には分裂能をもつ細胞が存在すること、そして吸血後には腸細胞のターンオーバーが促進されることを明らかにした。以上の結果から、病原体侵入で傷ついた細胞を病原体と共に排除し、幹細胞を分裂・分化させて入れ替えをおこなうメカニズムが、ベクター中腸の維持に貢献していると考えられた。

VI. ヒト寄生性条虫とその中間宿主トリボリウム間の感染戦略

ヒト寄生性条虫である小形条虫 (*Hymenolepis nana*) は、ネズミあるいはヒトの腸内で発育する他、中間宿主 (ノミ、甲虫、蛾など) の体内でも感染性をもった擬嚢尾虫に発育する。甲虫の一種であるコクヌストモドキ (*Tribolium castaneum*) は、貯蔵穀物の害虫であると同時に、様々な動物寄生性条虫の中間宿主として知られている。小麦などの餌と同時に虫卵を摂取すると、中腸内で六鉤幼虫が孵化する。それが体腔側に移行し、感染性を持った擬嚢尾虫となる。また、コクヌストモドキでは RNA 干渉が極めて高効率に働くことが知られており、pg オーダーの二本鎖 RNA を体腔に注入するだけで次世代までその効果が持続する。条虫感染時の中間宿主昆虫における相互作用の有無を明らかにするため、コクヌストモドキを中間宿主とした小形条虫感染実験系において、逆遺伝学的アプローチにより条虫感染に関与する中間宿主側遺伝子を探索した。主要なシグナル伝達経路を構成する 98 個の遺伝子について、二本鎖 RNA を微量注入し、遺伝子機能が減衰した

トリポリウム個体を作成した。小形糸虫感染後の擬囊尾虫数を指標に、スクリーニングを実施したところ、JAK/STAT 経路が感染コンピテンシーを低下させていることが明らかとなった。そこで感染 vs 非感染、および感染（野生型個体）vs 感染（STAT92E ノックダウン個体）の条件において、コクヌストモドキ中腸から採取した RNA 試料を用いて RNAseq 解析を実施した。その結果、20 個の遺伝子（カテプシン L、セリンプロテアーゼ（4 個）、variable lymphocyte receptor 等）が JAK/STAT 経路依存性かつ糸虫感染時に、その発現を変化させること、さらにその中に含まれる複数の遺伝子が、実際に糸虫感染のコンピテンシーを制御していることを明らかにした。

Ⅶ. マダニにおける重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルス伝播経路

病原体媒介節足動物であるマダニは、ライム病、日本紅斑熱、重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) などの重篤な疾患を発症させる病原体を媒介する。我々は、高い致死率を呈するマダニ媒介性 SFTS ウイルスの、流行予測と対策におけるプラットフォーム形成を目的とし、野外生息マダニの病原体保有状況の把握および SFTS ウイルスのマダニ生活環における動態の解明を試みた。日本紅斑熱流行地域として知られ、SFTS 死亡患者発生地域である鹿児島県を対象地域とし、20km 四方の山林地帯を採集場所として選定した。その地帯の合計 15ヶ所に定点を設けた。Flagging 法により採取したマダニ類は、16S rRNA 遺伝子解析による種の特定、並びに SFTS ウイルス・日本紅斑熱リケッチア遺伝子の RT-PCR 法による検出に供した。その結果、日本優占種であるフタトゲチマダニ (*Haemaphysalis longicornis*)、キチマダニ (*H. flava*)、ヤマアラシチマダニ (*H. hystrix*) およびタカサゴチマダニ (*H. formosensis*) の 4 種から SFTS ウイルス遺伝子が検出された。本地域における SFTS ウイルス保有率は 10.2% (n=753)、日本紅斑熱リケッチア 12.9% (n=192) であった。SFTS ウイルスのマダニ感染経路は、野生動物をレゼルボアとした経路と考えられているが、本研究では孵化後の未吸血の幼ダニからも SFTS ウイルスを検出したことから（陽性率 8.6%, n=173）、垂直感染経路の存在が示唆された。これらの結果は、複数のマダニ種が SFTS ウイルスを保持し、レゼルボアを介した感染に限らず垂直感染によってもマダニへの感染が維持されることを示すものである。

「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、外部資金による特任助教 2 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病原体・媒介節足動物等が補完され、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 3 件、財団助成金等を擁し、十分な研究遂行体制を維持している。また、従来の西アフリカ研究拠点について、ブルキナファソに加えナイジェリアを新たに対象とした。イバダン大学医学部とのマラリア媒介蚊に関する共同研究を開始し、感染症のグローバル化に備えた「熱帯医学の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主要な基礎研究課題を 7 つ実施した。また公衆衛生指向研究課題として、国内の重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルス保有マダニの調査と伝播経路の解明を進めている。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。また、突如出現する新興・再興感染症について、社会の公衆衛生的受容に応え、流動的に対応できる“研究実践力”を身に付けることが望ましい。

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。加えて、寄生虫症の国内での疾病構造の急激な変化、および国際社会の発展に伴う寄生虫感染症のボーダーレス化を踏まえ、寄生虫講義のシラバス再検討と、実習内容（特に検査法項目）の追加拡充を実施した。講義では“顧みられない熱帯病” (Neglected Tropical Disease) に含まれるトリパノソーマ、リーシュマニア等を追加し、

実習においてはモデル動物を用いた寄生虫症模擬診断を新たに組み込んだ。次年度以降も講義・実習の一部を流動的に扱い、新興・再興寄生虫症に対応可能な医学教育を試みる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nei Y¹⁾, Obata-Ninomiya K¹⁾, Tsutsui H¹⁾, Ishiwata K, Miyasaka M (Osaka Univ), Matsumoto K (National Research Institute for Child Health and Development), Nakae S (Univ of Tokyo), Kanuka H, Inase N¹⁾, Karasuyama H¹⁾ (¹Tokyo Medical and Dental Univ). GATA-1 regulates the generation and function of basophils. Proc Natl Acad Sci U S A 2013; 110(46): 18620-5.
- 2) Obata-Ninomiya K¹⁾, Ishiwata K, Tsutsui H¹⁾, Nei Y¹⁾, Yoshikawa S¹⁾, Kawano Y¹⁾, Minegishi Y¹⁾, Ohta N¹⁾, Watanabe N, Kanuka H, Karasuyama H¹⁾ (¹Tokyo Medical and Dental Univ). The skin is an important bulwark of acquired immunity against intestinal helminths. J Exp Med 2013; 210(12): 2583-95.
- 3) Bando H, Okado K, Guelbeogo WM¹⁾, Badolo A¹⁾²⁾ (²Université de Ouagadougou), Aonuma H, Nelson B (Univ of Toronto), Fukumoto S³⁾, Xuan X³⁾ (³Obihiro Univ of Agriculture and Veterinary Medicine), Sagnon N¹⁾ (¹Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme), Kanuka H. Intra-specific diversity of *Serratia marcescens* in *Anopheles* mosquito midgut defines *Plasmodium* transmission capacity. Sci Rep 2013; 3: 1641.
- 4) Aonuma H, Badolo A (Univ of Ouagadougou, Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme), Okado K, Kanuka H. Detection of mutation by allele-specific loop-mediated isothermal amplification (AS-LAMP). Methods Mol Biol 2013; 1039: 121-7.
- 5) Saiki E, Nagao K¹⁾, Aonuma H, Fukumoto S²⁾, Xuan X²⁾ (²Obihiro Univ of Agriculture and Veterinary Medicine), Bannai M¹⁾ (¹Ajinomoto), Kanuka H. Multivariable analysis of host amino acids in plasma and liver during infection of malaria parasite *Plasmodium yoelii*. Malar J 2013; 12: 19.

II. 総説

- 1) 熊谷正広. 【感染症症候群 (第2版) [下]-症候群から感染性単一疾患までを含めて-】腹膜炎, 肝・胆道系感染症, 脾臓感染症, 消化管感染症 消化管感染

症 腸管感染症・食中毒 腸管感染症 蠕虫感染症. 日臨 2013; 別冊感染症症候群 (下): 326-30.

- 2) 嘉糠洋陸. 【感染症“死の病原体”に前線で挑むサイエンス】序にかえて感染症, あるいは死について. 実験医 2013; 31(19): 3036-9.
- 3) 嘉糠洋陸. トップランナーに聞く (第38回): 病原体を運ぶ節足動物に迫る. 最新医 2014; 69(2): 297-303.

III. 学会発表

- 1) 熊谷正広, 原田友美, 案浦 健, 嘉糠洋陸. (一般口演) 液状細胞診システム BD シュアパス TM を用いた赤痢アメーバおよびジアルジアの簡易な染色標本作成法. 第31回北陸病害動物研究会. 金沢, 7月.
- 2) 熊谷正広, 稲葉孝志¹⁾, 山内可南子¹⁾ (¹弘前大), 嘉糠洋陸. (一般演題: 食品由来寄生虫症等) ホルマリン固定したジアルジアおよび赤痢アメーバ嚢子の永久染色プレパラート作製の試み. 第83回日本寄生虫学会大会. 松山, 3月. [第83回日本寄生虫学会プログラム・抄録集]

IV. 著書

- 1) 熊谷正広. 第7章: 寄生虫感染症 条虫症. 小野寺昭一 (富士市立中央病院) 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, 2013. p.257-60.
- 2) 熊谷正広. 第6章: 原虫感染症 アメーバ赤痢. 小野寺昭一 (富士市立中央病院) 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, 2013. p.226-9.

V. その他

- 1) 嘉糠洋陸. 感染耐性を制御するトランスメカニズム. 上原生命科団研報 2013; 27: 1-3.

臨床検査医学講座

教授：	松藤 千弥 (兼任)	
教授：	大西 明弘	臨床肝臓病学
教授：	松浦 知和	臨床細胞生物学
教授：	海渡 健	臨床血液学
教授：	吉田 博	脂質代謝学, 循環器病学
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
講師：	河野 緑	臨床微生物学
講師：	秋月 撰子	病態検査学
客員教授：	鈴木 政登	臨床生理学

教育・研究概要

I. 臨床微生物学に関する研究

1. 遺伝子解析による臨床分離菌株の菌種同定 (河野 緑)

日常検査では同定困難であった臨床分離菌株の菌種同定を 16SrRNA 遺伝子の塩基配列解析により行った。関連施設からの依頼で、POT (Phage Open Reading Frame Typing) 法および PFGE (Pulsed field gel electrophoresis) 法による MRSA 菌株の型別を委託研究として行った。MRSA の分子疫学調査に POT 法が有用であることが認識された。皮膚および軟部組織由来の *S. aureus* について菌株の特性 (毒素産生性, 溶血性など) を PCR 法にて調査を行った。

2. インターフェロン治療効果予測因子としての宿主 IL28B SNPs 解析 (河野 緑)

平成 25 年 4 月より、C 型肝炎罹患患者に対するインターフェロン治療効果の予測評価として宿主 IL28B の SNPs の測定 (遺伝子検査) を先進医療の一環として行った。今年度は 15 件の検査を行い、抗ウイルス療法への導入決定、治療継続あるいは中止決定を行う上で有用であった。

3. その他 (杉本健一)

葛飾医療センター中央検査部では、ICT と共同で血液培養複数採取が臨床判定へ与える影響や、院内でアウトブレイクした *Clostridium difficile* 株の分子疫学的解析などの研究を行い、それぞれ論文発表を行った。

II. 臨床化学に関する研究

1. 肝癌患者における経口テガフル/ウラシル治療の有効性と関連代謝酵素の遺伝子多型

(大西明弘, 秋月撰子)

経口テガフル/ウラシル (UFT[®]) 治療は進行肝細胞癌患者 (HCC) に適応があり、単剤で使用されることが多い。しかしながら、その治療効果と 5-FU 代謝関連酵素がどのように関連しているかは明らかではない。このため、日本人の肝細胞癌患者の 5-FU 代謝関連酵素である P450 2A6 (CYP2A6) とジヒドロピリミジン脱水素酵素 (DPD) の遺伝子多型を調査した。また、有効性の指標として、チミジル酸合成酵素 (TS) の翻訳効率 (VNTR) の遺伝子多型を調べ、高または低発現かを遺伝子型で分けた。結論として、肝細胞癌患者 58 例を UFT[®] で治療したとすると、13 例 (22.4%) だけに治療効果を認める可能性があるという結果となった。従って、HCC 患者に UFT[®] 治療を開始するときは 5-FU 代謝関連酵素である 3 つの遺伝子多型 (CYP2A6, DPD, TS) を考慮することが重要である。

2. HPLC リポ蛋白定量法の開発 (吉田 博)

新規に開発した HPLC リポ蛋白定量法を用いて、冠動脈心疾患の予知マーカーとなるフラミンガム・リクスコア (FRS) と TG リッチリポ蛋白との関連性を検討し、IDL-コレステロールが FRS をよく説明するリポ蛋白マーカーであることが見出された (Int J Cardiol 2013; 168: 3853-8)。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た。Lp(a) コレステロールは TG リッチリポ蛋白のコレステロールと有意に正相関を示し、HDL-C とは有意に逆相関を示すほかに、non-HDL-C とともに Lp(a) コレステロールが FRS と有意に関連を示した (「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」 文部科学賞科学研究費補助金基盤研究 (C) 23~25 年度)。また本 HPLC リポ蛋白定量法はリポ蛋白分画 (HPLC 法) として、診療報酬 130 点の保険収載を受けるに至った。その他として、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た (Atherosclerosis 2013; 226: 161-4)。

3. 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 (松浦知和)

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。100mgの ^{13}C -glucoseを空腹時に服用させ、6時間呼吸を採取し、 $^{13}\text{CO}_2$ 測定用赤外分光光度計で、 $^{13}\text{CO}_2$ と $^{12}\text{CO}_2$ の比を測定した。 ^{13}C 排出速度に変換し、動態曲線から6時間の曲線下面積(AUC)または、2時間での ^{13}C 排出速度を算定した。健常人では、動態曲線で男女差を認め、女性の方が男性よりも肝臓でのエネルギー産生効率がよいことが示唆された。HOMA-IRでは評価不能な肝臓インスリン抵抗性を、非侵襲で評価できた。(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・肝臓内科との共同研究)

Ⅲ. 臨床血液学・臨床免疫学に関する研究

1. 再生不良性貧血におけるTh1リンパ球の重要性に関する検討(海渡 健)

再生不良性貧血の成因としてIFN- γ による造血幹細胞のアポトーシス誘導が考えられているため、再不貧におけるTh1とTh2リンパ球の動態に着目し、免疫抑制療法奏効群10例と不応群3例とを対象に、IFN- γ を産生するTh1リンパ球とIL-4を産生するTh2リンパ球の比率を、細胞内サイトカイン測定条件下でFCMにより測定した。その結果、Th1は奏効群で $16.2\pm 2.4\%$ 、不応群で $28.8\pm 5.5\%$ 、($p < 0.05$)、Th1/Th2比率はそれぞれ 13.2 ± 1.5 と 40.4 ± 5.1 ($p < 0.001$)であり、Th1リンパ球の重要性が示唆された。今後、再不貧の診断や治療経過を判断する際に、Th1、Th2の測定は臨床的に有意義な情報をもたらすものと考えられた。

Ⅳ. 臨床病理学に関する研究

1. ウイルス性肝炎における門脈域からの肝線維化への星細胞の関与について(松浦知和)

星細胞が肝臓の線維化、特に、ウイルス性肝炎からの肝硬変への進行にどの程度関与しているかは臨床的には明らかになっていない。星細胞には、生理的には多量のビタミンAがエステルとしてその脂肪滴に蓄えられている。脂肪滴の貯留には、レチノールを細胞内で結合するcellular retinol-binding protein-1 (CRBP-1)とそのレチノールをエステル化する酵素lecithin: retinol acyltransferase (LRAT)が必要である。このため、CRBP-1とLRATが共発現する細胞を、ウイルス性肝炎の生検組織を用いて、免疫組織化学的に染色し、その分布と単位面積当たりの数を測定した。線維化の進行に伴って、門脈周囲から線維束の星細胞は2~3倍に増えていた。このことから、門脈域の炎症にともない、実質部の

類洞Disse腔に存在する星細胞は炎症に巻き込まれ、活性化し、その数を増やしていることが推測された。しかし、CRBP-1陰性/LRAT陰性のmyofibroblastも多く観察され、ウイルス性肝炎の線維形成には門脈域のmyofibroblastも寄与している可能性が示唆された。(東京慈恵会医科大学研究助成、日本学術振興会研究拠点形成事業、文部科学省・戦略的研究基盤形成事業、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)

Ⅴ. 臨床精神医学に関する研究

1. てんかんに関する電気生理学的研究(須江洋成)

臨床的に興味深い例については随時報告を行ってきたが、本年度は反射性にてんかん発作が誘発され特異な臨床経過を示したてんかん例について考察を行った。また、てんかん合併妊娠例の臨床的検討を行い報告した。その他、進行中ないし計画中の研究として、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。

Ⅵ. 臨床生理学に関する研究

1. 糖尿病・肥満モデルラットでの若齢期運動効果について(鈴木政登)

糖尿病・肥満モデルラットOLETFを用いて、若齢期の運動効果によって、成人期の体重増加が抑制され、その効果はエネルギー代謝の亢進にあることを証明した。本研究は、大学院生・進藤大典君の博士研究論文として発表された(J Appl Physiol 2014; 116: 674-682)。

Ⅶ. その他

1. 血液データに及ぼす非特異物質の影響に関する研究(杉本健一)

平成25年度、葛飾医療センター中央検査部においては、血液データに及ぼす非特異物質の影響に関する研究を主に行い、本年度はタクロリムス測定に対する非特異物質の影響を論文発表し、現在SCCに関する非特異物質の影響を研究している。

「点検・評価」

1. 教育

1) 2年次対象

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 2回)
- ②医学英語文献抄読 (河野 緑 前期9回)
- ③講義 (細菌・真菌と感染: 松浦知和, 河野 緑 2コマ, 栄養学: 吉田 博 2コマ)
- ④研究室配属 (2名, ラットにおける¹³C-glucose 呼気試験および¹³C-オクタン酸呼気試験による肝臓エネルギー代謝の評価)

3) 4年次対象

- ①臨床検査医学講義 (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, 鈴木政登 各半コマずつ)
- ②その他の講義 (海渡 健: 血液造血管器 (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), 須江洋成: 精神医学 (1コマ))
- ③臨床医学演習 (海渡 健 1回)
- ④医学総論Ⅳ演習: 患者・医師関係と面接 (海渡 健1回, 松浦知和1回)
- ⑤基本的臨床技能実習 (合計40回, 講座所属教員・非常勤講師・客員教授が分担, 中央検査部技師・講座職員が補助)

4) 5年次

臨床実習 (1ターム2日間, 年間19回, Reversed CPC および中央検査部見学実習, RCPCは臨床系教員および非常勤講師が分担。見学実習は4病院中央検査部技師の協力のもと行われた。)

5) 6年次

選択実習 (本年度, 受講希望者なし)

6) 大学院

消化器・肝臓内科より2次派遣の大学院生・田中賢君に, 平成25年10月23日に学位 (医学博士) が授与された。研究課題は, 「空腹時¹³C-グルコース呼気試験を用いた非侵襲的肝臓インスリン抵抗性評価法の開発」である。

7) 教育に関しては, 例年通り2年生から5年生まで, 臨床検査医学講座の教員が, 臨床検査医学に留まらず, 内科・精神科・微生物学など広範囲の分野の講義, 実習を担当し, 滞りなく終了した。鈴木政登客員教授の強力な介助があったことを特に付記する。

2. 研究

講座に所属する教員・医師は研究概要に示した通り, 個々の専門分野を中心とした主に臨床主体の検査に関わる研究を遂行した。

平成25年度で特筆すべきは, 「慢性C型肝炎に

対するインターフェロン治療効果予測因子としての宿主IL28B SNPs測定」を, 附属病院中央検査部と講座で行う検査として開始したことである。①保険未収載であるが臨床治療の方向性を決定する上で重要な検査であること, ②遺伝子検査であることから, 附属病院で行う先進医療に登録して行った。1年間で15名の患者の検査を行ったが, 治療方針, 治療中の継続・中止の判断を行う上で有用な検査であった。Genotype Ib高ウイルス量の慢性C型肝炎については, 新規プロテアーゼ阻害剤を加えた, ペグインターフェロン, リバビリン3剤併用療法が平成25年12月から認可されており, 本検査を事前に行って治療方針を決めることは, 治療を安全かつ有効に行う上で有用であった。

また, 他にも薬剤効果を推定するための遺伝子検査として, 5FU代謝に係わる複数の酵素の遺伝子多型を検査することの有用性も示された。今後, 薬物治療に係わる代謝酵素等の遺伝子検査について研究対象としていくことで, 副作用が少なく, より効果的な治療法が選択ができるようにしていくことも重要である。

新規HPLC法によるリポ蛋白定量法が保険収載されたことも, トランスレーショナルリサーチの成功例として評価に値する。

全体としては, 専門分野ごとの研究なので, 今後, 安定同位体呼気試験など, 基礎から臨床応用まで講座教員・医師・検査技師が一丸となって行える共通の研究テーマも置いて, 講座を中心としたトランスレーショナルリサーチも遂行すべきと考える。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fushiya N, Takagi I, Nishino H, Akizuki S, Ohnishi A. Genetic polymorphisms of enzymes related to oral tegafur/uracil therapeutic efficacy in patients with hepatocellular carcinoma. *Anticancer Drugs* 2013; 24(6): 617-22.
- 2) Ito K, Yoshida H, Yanai H (National Center for Global Health and Medicine), Kurosawa H, Sato R, Manita D¹⁾, Hirowatari Y¹⁾ (¹TOSOH), Tada N. Relevance of intermediate-density lipoprotein cholesterol to Framingham risk score of coronary heart disease in middle-aged men with increased non-HDL cholesterol. *Int J Cardiol* 2013; 168(4): 3853-8.
- 3) Matsumoto Y, Matsuura T, Aoyagi H¹⁾, Matsuda M¹⁾, Hmwe SS¹⁾, Date T¹⁾, Watanabe N¹⁾, Watashi K¹⁾, Suzuki R¹⁾, Ichinose S²⁾, Wake K²⁾³⁾ (²Tokyo

Medical and Dental Univ, ³Minophagen Pharmaceutical), Suzuki T (Hamamatsu Univ School of Medicine), Miyamura T¹), Wakita T¹), Aizaki H¹) (¹National Institute of Infectious Diseases). Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus *in vitro*. PLoS One 2013; 8(7) : e68992.

- 4) Tanaka K, Matsuura T, Shindo D, Aida Y, Matsumoto Y, Nagatsuma K, Saito M (Kaijo Building Clinic), Ishii H¹), Abe H, Tanaka F¹), Shimada T¹) (¹Sakuragaoka Hosp), Nakada K, Ikewaki K (National Defense Medical College), Aizawa Y, Tajiri H, Suzuki M. Noninvasive assessment of insulin resistance in the liver using the fasting ¹³C-glucose breath test. Transl Res 2013; 162(3) : 191-200.
- 5) Sakata K¹⁾²⁾³⁾ (²Keio Univ, ³Wakunaga Pharmaceutical), Hara M¹), Terada T¹), Watanabe N⁴), Takaya D¹), Yaguchi S⁵), Matsumoto T¹), Matsuura T, Shirouzu M¹), Yokoyama S¹), Yamaguchi T¹), Miyazawa K⁵) (⁵Univ of Yamanashi), Aizaki H⁴), Suzuki T (Hamamatsu Univ School of Medicine), Wakita T⁴) (⁴National Institute of Infectious Diseases), Kojima S¹) (¹RIKEN). HCV NS3 protease enhances liver fibrosis via binding to and activating TGF- α type I receptor. Sci Rep 2013; 3 : 3243.
- 6) Tsubota A, Shimada N¹), Atsukawa M (Nippon Medical School), Abe H, Kato K¹), Ika M¹) (¹Shinmatsudo Central General Hosp), Matsudaira H, Nagatsuma K, Matsuura T, Aizawa Y. Impact of IL28B polymorphisms on 24-week telaprevir-based combination therapy for Asian chronic hepatitis C patients with hepatitis C virus genotype 1b. J Gastroenterol Hepatol 2014; 29(1) : 144-50.
- 7) Nagatsuma K, Hano H, Murakami K (Tohoku Welfare Pension Hospital), Shindo D, Matsumoto Y, Mitobe J, Tanaka K, Saito M (Kaijo Building Clinic), Maehashi H, Owada M, Ikegami M, Tubota A, Ohkusa T, Aizawa Y, Takagi I, Tajiri H, Matsuura T. Hepatic stellate cells that co-express LRAT and CRBP-1 partially contribute to portal fibrogenesis in patients with human viral hepatitis. Liver Int 2014; 34(2) : 243-52.
- 8) Shindo D, Matsuura T, Suzuki M. Effects of prepubertal-onset exercise on body weight changes up to middle age in rats. J Appl Physiol (1985) 2014; 116(6) : 674-82.
- 9) Takase S¹), Osuga J²), Fujita H¹), Hara K¹), Sekiya M¹), Igarashi M¹), Takanashi M¹), Takeuchi Y¹), Izumida Y¹), Ohta K¹), Kumagai M¹), Nishi M¹), Kubota M¹), Masuda Y¹), Taira Y¹), Okazaki S¹), Ii-

zuka Y¹), Yahagi N¹), Ohashi K¹), Yoshida H, Yanai H, Tada N, Gotoda T¹), Ishibashi S²) (²Jichi Medical Univ), Kadowaki T¹), Okazaki H¹) (¹Univ of Tokyo). Apolipoprotein C-II deficiency with no rare variant in the APOC2 gene. J Atheroscler Thromb 2013; 20(5) : 481-93.

- 10) 安藤 隆, 吉川晃司, 矢ヶ部美也子, 坂本和美, 兼本園美, 河野 緑, 平田龍三, 杉本健一. 当医療センターにおける血液培養採取状況と複数セット採取による臨床判定への影響. 都臨技会誌 2013; 41(3) : 215-23.
- 11) 河野 緑, 小田裕子, 木藤悠子, 石井健二, 渡邊優子, 安藤 隆, 上出良一, 大西明弘. 皮膚および軟部組織膿検体より分離された Pantone-Valentine leukocidin (PVL)陽性 *Staphylococcus aureus* の分子疫学解析. 臨病理 2013; 61(8) : 659-64.
- 12) 安藤 隆, 河野 緑, 佐々木十能, 永野裕子, 兼本園美, 平田龍三, 杉本健一, 長谷部恵子, 吉川晃司, 清田 浩. 整形外科患者を中心にアウトブレイクを認めた toxin A 陰性 Toxin B 陽性 Clostridium difficile 株の分子疫学的解析. 日臨微生物誌 2013; 23(3) : 186-93.
- 13) 阿部正樹, 八木道隆, 渡邊孝子, 杉本健一, 丹野有道, 海渡 健. ACMIA 法によるタクロリムス測定に影響する非特異反応物質の解析. 臨病理 2013; 61(11) : 983-8.
- 14) 会田雄太, 關 伸嘉, 宮崎民浩, 板垣宗徳, 石黒晴哉, 安部 宏, 須藤 訓, 相澤良夫, 田中 賢, 松浦知和, 田尻久雄. 組織学的に診断された NAFLD13 症例における ¹³C-glucose 呼吸試験の有用性に関する検討. 適応医 2013; 17(2) : 22-7.

II. 総 説

- 1) 吉田 博. 【脂質異常症 UPDATE 2013】(Part 6) 脂質異常症の治療 食事療法. 臨栄養 2013; 122(6) : 806-9.
- 2) 吉田 博. 脂質異常症の最新情報 (IV) : ニコチン酸と HDL. ドクターサロン 2013; 57(7) : 538-42.
- 3) 吉田 博. 【脂質異常症-基礎-臨床研究の最新知見-】脂質異常症の臨床 原発性脂質異常症の病因・病態・診断・治療 原発性カイロミクロン血症 原発性 V 型高脂血症. 日臨 2013; 71(増刊 3 脂質異常症) : 160-5.
- 4) 吉田 博. 異常値をひもとく (第 9 回) 血清総コレステロールの高値と高トリグリセリド血症を伴う脂質異常症の診断 LDL コレステロールの高値を紐解く. 臨検 2013; 57(9) : 1031-4.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 秋月 祺子, 川野克己 (エスアールエル), 丹羽厚子, 平田龍三, 平井徳幸 (新渡戸文化短期大), 大西明弘. (一般演題 (口演): 自己免疫・自己抗体検査②, 一般検査) 尿中 β 2MGの安定した測定値を得るための検討. 第60回日本臨床検査医学会学術集会. 神戸, 10月.
- 2) Hirowatari Y, Manita D, Yoshida H, Ito K, Kamachi K, Tada N, Tanaka A. Analysis of cholesterol levels in chylomicrons with anion-exchange chromatography. 第4回国際カイロミクロンシンポジウム. 東京, 3月.
- 3) 吉田 博. (シンポジウム7-3) 心血管病予防における抗酸化ビタミンおよびn-3系脂肪酸の臨床的意義. 第67回日本栄養・食糧学会. 名古屋, 5月.
- 4) 吉田 博. (シンポジウム4: 心血管病の予知を探る～バイオマーカーを含めて) 心血管病リスク評価のためのリポ蛋白質酸化バイオマーカー. 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 東京, 7月.
- 5) 吉田 博. (ランチョンセミナー4) LDL-C測定の臨床的重要性を考える. 第53回日本臨床化学会年次学術集会. 徳島, 8月.
- 6) 吉田 博. (シンポジウム6: 運動と脂質代謝) 運動と脂質代謝-運動による動脈硬化予防・治療の意義と限界-. 第68回日本体力医学会. 東京, 9月.
- 7) Yoshida H. (Symposium 6: Lipid and Glucose Metabolism) Trends in lipoprotein oxidation biomarkers for cardiovascular disease risk. 13th Asian Pacific Federation for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine Congress. Bali, Oct.
- 8) 吉田 博. (委員会特別企画) 臨床検査のガイドラインJSLM2012の活用法～改訂のポイントを一刀両断～8. 代謝栄養. 第60回日本臨床検査医学会学術集会. 神戸, 11月.
- 9) 吉田 博. (ランチョンセミナー10) LDL-C測定法の歩みと臨床的意義. 第60回日本臨床検査医学会学術集会. 神戸, 11月.
- 10) 吉田 博. (シンポジウム4: メタボリックシンドロームに取り組む機能性食品) メタボリックシンドローム予防における脂質異常症と機能性食品. 第11回日本機能性食品医学学会総会. 東京, 12月.
- 11) 松浦知和, 桐田暁子¹⁾, 原 詳子¹⁾, 永妻啓介, 田中 賢, 相澤良夫, 池嶋健一 (順天堂大), 池田 均 (東京大), 小嶋聡一¹⁾ (理研). (一般演題口演: セッション1: 肝線維化) リアルタイムの肝線維化活性を反映する新規バイオマーカー血漿 TGF- β LAP-D-B型急性肝炎と慢性肝炎症例での検討-. 第49回日本肝臓学会総会. 東京, 6月. [肝臓 2013; 54(Suppl.1): A111]
- 12) 会田雄大, 關 伸嘉, 宮崎民浩, 石黒晴哉, 須藤 訓, 安部 宏, 相澤良夫, 田中 賢, 永妻啓介, 前橋はるか, 松浦知和. (一般演題口演: セッション13: NAFLD・基礎3) 組織学的に診断されたNAFLD13症例における血清学的糖代謝の評価と¹³C glucose呼吸試験の意義. 第49回日本肝臓学会総会. 東京, 6月. [肝臓 2013; 54(Suppl.1): A147]
- 13) 松浦知和. (ワークショップ16: 学術委員会企画: 運動と内科系疾患～運動療法の有益性と不利益性の境界～) 内科医が日常診療で診察している肝障害患者に対する運動療法について-正田純一先生への質問-. 第68回日本体力医学会大会. 東京, 9月. [体力科学 2014; 63(1): 157]
- 14) 進藤大典, 田中 賢, 永妻啓介, 前橋はるか, 松浦知和. (ポスターセッション47: NAFLD1) 空腹時¹³C-glucose呼吸試験による肝臓インスリン抵抗性診断法の開発-ラットインスリン抵抗性モデルを用いて-. 第49回日本肝臓学会総会. 東京, 6月. [肝臓 2013; 54(Suppl.1): A387]
- 15) 進藤大典, 田中 賢, 永妻啓介, 前橋はるか, 鈴木政登, 松浦知和. 空腹時¹³C-glucose呼吸試験による肝臓インスリン抵抗性診断法の開発-肥満2型糖尿病モデルラットを用いて-. 第130回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2013; 128(6): 217-8]
- 16) 松本喜弘, 相崎英樹¹⁾, 市ノ瀬志津子²⁾, 和氣健二郎²⁾³⁾ (東京医科歯科大, ³ミノファーゲン製薬), 鈴木哲朗 (浜松医科大), 宮村達男¹⁾, 脇田隆字¹⁾ (国立感染症研究所), 松浦知和. グリチルリチンのC型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス作用の解析. 第130回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2013; 128(6): 205]
- 17) 進藤大典, 榎谷恵美, 前橋はるか, 鈴木政登, 松浦知和. (一般演題 (口演): 脂質・リポ蛋白③) 肝臓 β 酸化能評価のための13C-オクタ酸呼吸試験法の開発-ラットでの13CO₂動態曲線の検討-. 第60回日本臨床検査医学会学術集会. 神戸, 10月. [臨病理 2013; 61(補冊): 222]
- 18) 中村まり子¹⁾, 安生絵利奈¹⁾, 藤見峰彦¹⁾, 前橋はるか, 松浦知和, 相澤 守¹⁾ (明治大). アパタイトファイバースキャフォールドと肝細胞・肝星細胞・内皮細胞との共培養による再生肝オルガノイドの構築とその機能評価. 第35回日本バイオマテリアル学会大会. 東京, 11月.
- 19) 山本由香¹⁾, 原 詳子¹⁾, 坂田幸太郎¹⁾, 松浦知和, 小嶋聡一¹⁾ (理研). (一般演題 (口演): 肝線維化) LAP断片を指標とした肝線維化因子 TGF- β の活性化反応を阻害するLAP結合抗線維化化合物の探索と評価. 第40回日本肝臓学会西部会. 岐阜, 12月.

IV. 著 書

- 1) 吉田 博, 第三章: 冠動脈イベントを予測する 2. 血液マーカーを活用する 3. リポ蛋白(a)は動脈硬化性疾患の多面的危険因子. 伊藤 洋 (岡山大) 編. 冠動脈疾患のパーフェクトマネジメント. 東京: 南江堂, 2013. p.92-7.

V. その他

- 1) 安生絵利奈¹⁾, 藤見峰彦¹⁾, 安富由美子¹⁾, 前橋はるか, 松浦知和, 相澤 守¹⁾ (¹明治大). アパタイトファイバースキャフォールドを用いた再生肝オルガノイドの構築と機能評価. 生命機能マテリアルによる次世代再生医療技術の構築および垂直統合型研究拠点形成 平成 23 年度および平成 24 年度文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 研究成果報告書 (2011 年度および 2012 年度) 2013 : i)-50-2.
- 2) 松浦知和. ヒト高機能肝臓癌細胞の糖代謝ーラジアルフロー型バイオリクターでの検討ー. 生命機能マテリアルによる次世代再生医療技術の構築および垂直統合型研究拠点形成 平成 23 年度および平成 24 年度文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 研究成果報告書 (2011 年度および 2012 年度) 2013 : i)-53-6.
- 3) 茅嶋健太郎¹⁾, 大山 遼¹⁾, 江本 精 (国際医療福祉大), 前橋はるか, 松浦知和, 相澤 守¹⁾ (¹明治大). 血管内皮細胞増殖因子担持高強度化アパタイトファイバースキャフォールドを用いた血管内皮細胞の三次元培養およびその薬剤除放. 生命機能マテリアルによる次世代再生医療技術の構築および垂直統合型研究拠点形成 平成 23 年度および平成 24 年度文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 研究成果報告書 (2011 年度および 2012 年度). 2013 : i)-70-2.
- 4) 松浦知和, 吉川 輝 (明治大), 前橋はるか. バイオ人口肝臓構築のためのアパタイトファイバースキャフォールドの開発ーオルニチンのヒト血清アルブミン産生への影響. 生命機能マテリアルによる次世代再生医療技術の構築および垂直統合型研究拠点形成 平成 23 年度および平成 24 年度文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 研究成果報告書 (2011 年度および 2012 年度). 2013 : i)-51-4.
- 5) 相澤 守 (明大), 松浦知和. (日本生体医工学会協賛シンポジウム「工学技術を駆使した新しい細胞プロセッシング」(ナノテクノロジーと物理エネルギーを融合した標的化診断治療研究会共催))アパタイトファイバースキャフォールドおよびラジアルフロー型バイオリクターを用いた間葉系幹細胞の三次元培養による再生培養骨の構築. 第 31 回日本ヒト細胞学会学術集会. 所沢, 8 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：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. 潰瘍性大腸炎の活動性評価における尿中プロスタグランジン E₂ 主要代謝物 (PGE-MUM) の有用性の検討

尿中プロスタグランジン E₂ 主要代謝物 (PGE-MUM) 濃度が UC の活動性評価に有用なバイオマーカーとなりうるか検討した。臨床活動度 (SCCAI)、内視鏡活動度 (Mayo)、病理組織学的活動度 (Matts) のすべてにおいて PGE-MUM の方が CRP よりも高い AUC を示した (0.93 > 0.73, 0.90 > 0.77, 0.89 > 0.75)。特に PGE-MUM は組織学的寛解の予測にも有用であることが示された (P < 0.01)。PGE-MUM は CRP よりも鋭敏に UC の活動性を反映し、特に組織学的寛解の評価にも優れており UC の粘膜治癒の評価に有用であることが示された。

2. 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 抗体レミケードによる再狭窄予防の検討

クローン病狭窄病変に対し内視鏡的バルーン拡張術施行後に、TNF- α 抗体 Infliximab (IFX) を使用した場合の再狭窄の予防効果について検討を行った。14 例中の 10 例は再燃なく経過し、既報の再狭窄率約 50% と比較して高い有用性が認められた。内視鏡的バルーン拡張術後の IFX 使用が拡張術後の再狭窄を予防しうる可能性が示唆された。

3. 消化管癌に対する蛍光分子イメージング法なら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。さらに、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ならびにイメージングガイド下の光線療法を開発した。

4. 潰瘍性大腸炎患者における dysplasia および大腸炎起因性腫瘍性病変を有するマウスモデルにおける 5-アミノレプリン酸を用いた光線力学的診断の有用性に関する検討

5-アミノレプリン酸を用いた光線力学的診断の有用性に関する検討潰瘍性大腸炎に合併する腫瘍性病変の検出において、蛍光親和性物質である 5-アミノレプリン酸を用いた蛍光内視鏡の有用性を検討する臨床研究を行っている。同時に、マウス大腸炎起因性大腸腫瘍モデルを用い臨床研究の基礎的裏付けを行っている。

5. 食道表在癌におけるリンパ節転移危険因子の検討：特に特殊染色を用いた脈管侵襲程度評価について

食道表在癌のリンパ節転移危険因子について統計解析を行ったところ、特殊染色を用いた脈管侵襲評価が最も強いリンパ節転移危険因子であった。

6. 潰瘍性大腸炎に関する細菌学的研究

大草らが開発した 2 段階ネステイド培養法は、潰瘍性大腸炎における糞便中のフソバクテリウム属の検出率を向上させることを明らかにした。

7. 初発クローン病患者の細胞膜脂肪酸組成は健康人や初発潰瘍性大腸炎患者と比べ大きく異なり、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。

II. 脾臓に関する研究

進行脾臓癌に対して WT1 ペプチドワクチンとゲムシタピンの併用療法は認容性が高かった。WT1 ペプチドに対する遅延型皮内反応が陽性で、WT1 特異的細胞障害性 T 細胞中のメモリー T 細胞が増加している症例は、本併用療法が有効である可能性が示唆された。

III. 肝臓に関する研究

1. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の自己抗体と臨床病態についての検討

抗ミトコンドリア抗体、抗核抗体に加え、抗 gp210 抗体を測定している。自己抗体と PBC の病態相違について、臨床経過と予後、さらに病理学的所見も加味して検討している。

2. 潜在性肝性脳症の病態解明

精神神経機能検査による、潜在性肝性脳症の早期診断の可能性について検討している。さらに栄養学的背景を調査し、肝硬変症例における早期栄養介入の有用性を明らかにした。

3. 肝硬変における栄養学的不均衡

食物摂取頻度調査 (FFQg) による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新たな方策を試みている。

4. 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。非アルコール性脂肪肝炎の非侵襲的肝インスリン抵抗性の評価に ¹³C グルコース呼吸試験を応用し、肝多発腫瘍を形成した肝結核と FNA で確定診断した結核性脾周囲リンパ節炎の症例を報告した。

5. 肝細胞癌の予後予測

CRP を含む炎症性変化が肝細胞癌の予後と関連について検討している。Glasgow 予後スコアが予後予測に有用であることを明らかにした。肝内胆管癌での検討も行っている。

6. 抗ウイルス剤による B 型慢性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。一方、HBV 遺伝子型による、臨床経過の相違についての多岐因子を検討している。肝炎重症化と抗ウイルス治療の必要性について、遺伝子型において異なることが明らかになった。B 型

慢性肝炎に対するアデフォビル長期投与では、慢性腎不全や骨軟化症が重大副作用として知られているが、その予知、予防に骨性アルカリフォスファターゼのモニタリングが有用であることを示した。

7. 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。

8. C 型慢性肝炎の治療

ゲノタイプ 1b の C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン、リバビリン併用療法の治療効果に及ぼす、リポ蛋白分画、アポ B-100 蛋白および IL28B ゲノタイプの意義について明らかにした。さらにテラプレビルを含む 3 剤併用療法の治療効果予測における IL28B ゲノタイプの有用性および α フェトプロテイン測定の意義について検討した。ゲノタイプ 2 の C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン、リバビリン併用療法について、治療反応性に基づいた適切な治療期間について検討した。

「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 25 年度は、原著論文計 34 編、総説 18 編、著書 5 冊、その他 23 編、学会発表は 139 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 に継続的に取り組んでいる。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・指導に力を入れている。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。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、平成 26 年 12 名と過去 5 年連続して 10 名を越える新入の医局員が仲間に加わり、医局全体が活性化し、国内外への留学も積極的に推進し、関連病院も含めた人事も円滑に推移している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Koido S, Ohkusa T, Saito H¹⁾, Yokoyama T (National Institute of Public Health), Shibuya T¹⁾, Sakamoto N¹⁾, Uchiyama K, Arakawa H, Osada T¹⁾, Nagahara A¹⁾, Watanabe S¹⁾ (¹Juntendo Univ), Tajiri H. Seasonal variations in the onset of ulcerative colitis in Japan. *World J Gastroenterol* 2013; 19(47) : 9063-8.
- 2) Kato K¹⁾, Ohkusa T, Terao S (Kakogawa East City Hosp), Chiba T (Iwate Medical Univ), Murakami K (Oita Univ), Yanaka A (Univ of Tsukuba), Uehara T, Ishii Y¹⁾, Soma M¹⁾ (¹Nihon Univ), Tajiri H. Adjunct antibiotic combination therapy for steroid-refractory or-dependent ulcerative colitis: an open-label multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39(9) : 949-56. Epub 2014 Mar 13.
- 3) Kakutani H, Sasaki S, Ueda K, Takakura K, Sumiyama K, Imazu H, Hino S (Takamatsu Hosp), 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.
- 4) Aihara H, Saito S, Inomata H, Ide D, Tamai N, Ohya TR, Kato T, Amitani S (Shigekifactory), Tajiri H. Computer-aided diagnosis of neoplastic colorectal lesions using 'real-time' numerical color analysis during autofluorescence endoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25(4) : 488-94.
- 5) Tamai N, Matsuda K, Sumiyama K, Yoshida Y, Tajiri H. Glucagon facilitates colonoscopy and reduces patient discomfort: a randomized double-blind controlled trial with salivary amylase stress analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25(5) : 575-9.
- 6) Uchiyama K¹⁾, Odahara S, Nakamura M, Koido S, Katahira K (Niigata Univ), Shiraishi H (Univ of Human Arts and Sciences), 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.
- 7) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), Namiki Y, Takakura K, Takahara A, Odahara S, Tsukinaga S, Yukawa T, Mitobe J, Matsudaira H, Nagatsuma K, Kajihara M, Uchiyama K, Arihiro S, Imazu H, Arakawa H, Kan S, Hayashi K, Komita H, Kamata Y, Ito M, Hara E (Saitama Cancer Center Research), Ohkusa T, Gong J (Boston Univ), Tajiri H. Augmentation of antitumor immunity by fusions of ethanol-treated tumor cells and dendritic cells stimulated via dual TLRs through TGF- β 1 blockade and IL-12p70 production. *PLoS One* 2013; 8(5) : e63498.
- 8) Koike K, Tajiri H, Itsubo M. Management of patients with hypervascular hepatocellular carcinoma and coexisting hypointense nodules detected only on hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Jpn J Diag Imaging* 2013; 31(2) : 114-23.
- 9) Fujishiro M (Univ of Tokyo), Kaminishi M (Showa General Hosp), Hiki N (National Cancer Center Hosp), Oda I¹⁾, Fujisaki J¹⁾ (¹Japanese Foundation for Cancer Research), Uedo N (Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases), Kaise M (Toranomon Hosp), Tanabe S (Kitasato Univ), Iguchi M (Wakayama Medical Univ), Matsuhashi N (NTT East), Nomura S (Univ of Tokyo), Tajiri H, Yahagi N (Keio Univ), Suzuki H. Efficacy of spraying l-menthol solution during endoscopic treatment of early gastric cancer: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Gastroenterol* 2014; 49(3) : 446-54.
- 10) Dobashi A, Imazu H, Tatsumi N, Okabe M, Ang TL (Changi General Hosp), Tajiri H. Quantitative analysis of VEGF-C mRNA of extrahepatic cholangiocarcinoma with real-time PCR using samples obtained during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48(7) : 848-55.
- 11) Imai N, Kinoshita A, Onoda H, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Tajiri H. Persistent elevated C-reactive protein after treatment is an independent marker of a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2013; 15(7) : 575-81.
- 12) Yukawa T, Ohkusa T, Shibuya T, Tsukinaga S, Mitobe J, Takakura T, Takahara A, Odahara S, Matsudaira H, Nagatsuma K, Kitahara T, Kajihara M, Uchiyama K, Arakawa H, Koido S, Tajiri H. Nested culture method improves detection of *Fusobacterium* from stool in patients with ulcerative colitis. *Jpn J Diag Imaging* 2013; 66(2) : 109-14.
- 13) Nakao Y, Saito S, Ohya T, Aihara H, Arihiro S, Kato T, Ikegami M, Tajiri H. Endoscopic features of colorectal serrated lesions using image-enhanced endoscopy with pathological analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25(8) : 981-8.
- 14) Mitsunaga M¹⁾, Kosaka N¹⁾, Choyke PL¹⁾, Young MR²⁾, Dextras CR²⁾, Saud SM²⁾, Colburn NH²⁾ (²National Cancer Institute), Sakabe M³⁾, Nagano

- T³⁾, Asanuma D³⁾, Urano Y³⁾ (³Univ of Tokyo), Kobayashi H¹⁾ (¹National Institutes of Health). Fluorescence endoscopic detection of murine colitis-associated colon cancer by topically applied enzymatically rapid-activatable probe. *Gut* 2013; 62(8) : 1179-86.
- 15) Tanaka K, Matsuura T, Shindo D, Aida Y, Matsumoto Y, Nagatsuma K, Saito M (Kaijo Bldg Clinic), Ishii H¹⁾, Abe H, Tanaka F¹⁾, Shimada T¹⁾ (¹Sakuragaoka Hosp), Nakada K, Ikewaki K (National Defense Medical College), Aizawa Y, Tajiri H, Suzuki M. Noninvasive assessment of insulin resistance in the liver using the fasting ¹³C-glucose breath test. *Transl Res* 2013; 162(3) : 191-200.
- 16) Mitobe J, Ikegami M, Urashima M, Takahashi H, Goda K, Tajiri H. Clinicopathological investigation of lymph node metastasis predictors in superficial esophageal squamous cell carcinoma with a focus on evaluation of lympho-vascular invasion. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48(10) : 1173-82.
- 17) Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Matsushima M, Tajiri H. Elevated plasma fibrinogen levels are associated with a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2013; 85(5) : 269-77.
- 18) Itagaki M, Saruta M, Saijo H, Mitobe J, Arihiro S, Matsuoka M, Kato T, Ikegami M, Tajiri H. Efficacy of zing-carnosine chelate compound, Polaprezinc, enemas in patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49(2) : 164-72.
- 19) Ide D, Tamai N, Inomata H, Ohya TR, Aihara H, Saito S, Kato T, Tajiri H. Visualization of colorectal neoplasia by a second generation autofluorescence imaging system. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48(11) : 1302-7.
- 20) Yoshida Y, Matsuda K, Sumiyama K, Kawahara Y, Yoshizawa K, Ishiguro H, Tajiri H. A randomized crossover open trial of the adenoma miss rate for narrow band imaging (NBI) versus flexible spectral imaging color enhancement (FICE). *Int J Colorectal Dis* 2013; 28(11) : 1511-6.
- 21) Inomata H, Tamai N, Aihara H, Sumiyama K, Saito S, Kato T, Tajiri H. Efficacy of a novel auto-fluorescence imaging system with computer-assisted color analysis for assessment of colorectal lesions. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (41) : 7146-53.
- 22) Koido S, Ohkusa T, Takakura K, Odahara S, Tsukinaga S, Yukawa T, Mitobe J, Kajihara M, Uchiyama K, Arakawa H, Tajiri H. Clinical significance of serum procalcitonin in patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (45) : 8335-41.
- 23) 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* 2014; 17(1) : 116-21.
- 24) Koido S, Ohkusa T, Kajiura T¹⁾, Shinozaki J¹⁾, Suzuki M¹⁾ (¹Ajinomoto), Saito K, Takakura K, Tsukinaga S, Odahara S, Yukawa T, Mitobe J, Kajihara M, Uchiyama K, Arakawa H, Tajiri H. Long-term alteration of intestinal microbiota in patients with ulcerative colitis by antibiotic combination therapy. *PLoS One* 2014; 9(1) : e86702.
- 25) Nagatsuma K, Hano H, Murakami K (Tohoku Welfare Pension Hosp), Shindo D, Matsumoto Y, Mitobe J, Tanaka K, Saito M (Kaijo Bldg Clinic), Maehashi H, Owada M, Ikegami M, Tsubota A, Ohkusa T, Aizawa Y, Takagi I, Tajiri H, Matsuura T. Hepatic stellate cells that coexpress LRA and CRBP-1 partially contribute to portal fibrogenesis in patients with human viral hepatitis. *Liver Int* 2014; 34(2) : 243-52.
- 26) Komoike N, Kato T, Saijo H, Arihiro S, Hashimoto H, Okabe M, Ito M, Koido S, Homma S, Tajiri H. Photodynamic diagnosis of colitis-associated dysplasia in a mouse model after oral administration of 5-aminolevulinic acid. *In Vivo* 2013; 27(6) : 747-53.
- 27) Iwaku A, Kinoshita A, Onoda H, Fushiya N, Nishino H, Matsushima M, Tajiri H. The Glasgow Prognostic Score accurately predicts survival in patients with biliary tract cancer not indicated for surgical resection. *Med Oncol* 2014; 31(1) : 787.
- 28) Oikawa T¹⁾, Kamiya A¹⁾, Zeniya M, Chikada H¹⁾ (¹Tokai Univ), Hyuck AD²⁾, Yamazaki Y²⁾, Wauthier E³⁾, Tajiri H, Miller LD (Wake Forest Univ), Wang XW³⁾, Reid LM³⁾ (³Univ of North Carolina), Nakauchi H²⁾ (²Univ of Tokyo). Sal-like protein 4 (SALL4), a stem cell biomarker in liver cancers. *Hepatology* 2013; 57(4) : 1469-83.

II. 総 説

- 1) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), Namiki Y, Takakura 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. Fusions between dendritic cells and whole tumor cells as cancer vaccines. *Oncoimmunology* 2013; 2(5) : e24437.
- 2) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), Na-

- miki Y, Takakura K, Uchiyama K, Kajihara M, Ohkusa T, Gong J (Boston Univ), Tajiri H. The combination of TLR2 and TLR4 agonists promotes the immunogenicity of dendritic cell/cancer cell fusions. *Oncoimmunology* 2013; 2(7) : e24660.
- 3) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), Namiki Y, Kan S, Takakura K, Kajihara M, Uchiyama K, Hara E (Saitama Cancer Center Research), Ohkusa T, Gong J (Boston Univ), Tajiri H. Improved immunogenicity of fusions between ethanol-treated cancer cells and dendritic cells exposed to dual TLR stimulation. *Oncoimmunology*. 2013; 2(8) : e25375.
- 4) Kinoshita A, Tajiri H. Cancer and inflammation : suppress inflammation, suppress cancer? *Journal of Translational Medicine and Epidemiology* 2013; 1 : 1004.
- 5) Koido S, Ohkusa T, Homma S, Namiki Y, Takakura K, Saito K, Ito Z, Kobayashi H, Kajihara M, Uchiyama K, Arihiro S, Arakawa H, Okamoto M (Keio Univ), Gong J (Boston Univ), Tajiri H. Immunotherapy for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (46) : 8531-42.
- 6) Chiu PWY (Chinese Univ of Hong Kong), Ho LKY (National Univ of Singapore), Reddy N (Asia Institute of Gastroenterology), Seo DW (Asian Medical Center), Tajiri H. Asia Pacific NOTES: Where are we? *Gastrointestinal Intervention* 2013; 2(1) : 55-8.
- 7) Mitsunaga M, Tajiri H, Choyke PL, Kobayashi H. Monoclonal antibody-fluorescent probe conjugates for *in vivo* target specific cancer imaging : toward clinical translation. *Ther Deliv* 2013; 4(5) : 523-5.
- 8) Kinoshita A, Tajiri H. Cancer treatment beyond progression : is progression treatment failure? *JSM Gastroenterology and Hepatology* 2013; 1(1) : 1003.
- 9) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), Namiki Y, Takakura K, Uchiyama K, Kajihara M, Arihiro S, Imazu H, Arakawa H, Kan S, Komita H, Kamata Y, Ito M, Ohkusa T, Gong J (Boston Univ), Tajiri H. Strategies to improve the immunogenicity of anticancer vaccines based on dendritic cell/malignant cell fusions. *Oncoimmunology* 2013; 2(9) : e25994.
- 10) 光永真人, 田尻久雄. 【治療に直結する大腸腫瘍診断のストラテジー】内視鏡による蛍光分子イメージング診断の未来. *消内視鏡* 2013; 25(8) : 1315-7.
- 天野克之, 穂苅厚史, 銭谷幹男, 高木一郎, 田尻久雄. (セッション 23 : 肝硬変) 肝硬変症例の栄養学不均衡と潜在性脳症. 第 49 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月.
- 2) Komoike N, Kato T, Hoshino A, Saijo H, Arai Y, Mitsunaga M, Saruta M, Arihiro S, Matsuoka M, Koido S, Ito M, Homma S, Tajiri H. Photodynamic diagnosis of colitis-associated dysplasia in patients with ulcerative colitis by visualization following oral 5-Aminolevulinic acid sensitization, compared with the findings in a model of colitis-associated dysplasia in mice. *Digestive Disease Week (DDW) 2013*. Orlando, May.
- 3) Takakura K, Koido S, Homma S, Takahara A, Odahara S, Tsukinaga S, Mitobe J, Yukawa T, Matsudaira H, Nagatsuma K, Komita H, Uchiyama K, Kajihara M, Imazu H, Arakawa H, Ohkusa T, Tajiri H. Fusions cells generated with combined TLR2/4-activated dendritic cells and tumor cells induce efficient antigen-specific cytotoxic T lymphocytes through IL-12p70 production. *Digestive Disease Week (DDW) 2013*. Orlando, May.
- 4) 中野真範, 高橋宏樹, 高野啓子, 五味優子, 萩原雅子, 原 裕子, 上田 薫, 水野雄介, 中川 良, 杉田知典, 佐伯千里, 相澤摩周, 北原拓也, 鳥巢勇一, 佐藤憲一, 天野克之, 石川智久. (セッション 21 : AIH 他) 自己免疫性肝炎の副腎皮質ステロイド治療における ALT 完全正常化と再燃の関連. 第 49 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月.
- 5) 会田雄太, 關 伸嘉, 宮崎民浩, 石黒晴哉, 安部 宏, 相澤良夫. (セッション 5 : NAFLD・臨床 1) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) における CK18 測定の意味. 第 49 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月.
- 6) 相澤良夫, 会田雄太, 石黒晴哉, 安部 宏. (セッション 38 : B 型肝炎・臨床 3) Entecavir 投与中の B 型慢性肝疾患患者における核アナログ耐性出現の実態. 第 49 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月.
- 7) 安部 宏, 須藤 訓, 相澤良夫. (セッション 29 : C 型肝炎・TVR1) IL28B ゲノタイプ及び HCV Glb コア 70 番網の酸置換から見たテラプレビル, リバビリン, ペグインターフェロン 3 剤併用療法の治療効果の検討. 第 49 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月.
- 8) 佐伯千里, 高橋宏樹, 銭谷幹男. (シンポジウム 3 : AIH, PBC の最近の進歩) 自己免疫性肝炎における肝内 miRNA 発現プロファイルと病態の関連. 第 49 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月.
- 9) 原 裕子, 相澤摩周, 石川智久, 水野雄介, 杉田知典, 中野真範, 穂苅厚史, 高木一郎, 田尻久雄. B 型急性肝炎での遺伝子型と臨床経過の比較. 第 110 回日本内科学会講演会. 東京, 4 月.

III. 学会発表

- 1) 水野雄介, 石川智久, 石黒晴哉, 關伸嘉, 上田 薫, 五味優子, 萩原雅子, 高野啓子, 杉田知典, 中野真範, 佐伯千里, 相澤摩周, 鳥巢勇一, 北原拓也, 佐藤憲一,

- 10) 小林寛子, 有廣誠二, 井出大資, 岩崎哲良, 荒井吉則, 光永真人, 猿田雅之, 松岡美佳, 加藤智弘, 田尻久雄. 当院における消化管狭窄病変に対する内視鏡的拡張術の検討. 第110回日本内科学会講演会. 東京, 4月.
- 11) 小池和彦, 伊坪真理子, 田尻久雄. 非B非C型肝炎細胞癌発癌高危険群と考えられる糖尿病患者の実態と肝細胞癌早期発見に向けての方策. 第110回日本内科学会講演会. 東京, 4月.
- 12) 田尻久雄. (特別講演(内視鏡))画像強調観察-現状と今後の展望-. 第86回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 10月.
- 13) 星野 優, 西條広起, 有廣誠二, 加藤智弘, 田尻久雄. DSS大腸炎マウスにおけるTenascin-Cの機能解析. 第55回日本消化器病学会大会. 東京, 10月.
- 14) 西條広起, 有廣誠二, 加藤智弘, 田尻久雄. DSS誘発大腸炎マウスの腸上皮障害におけるHif-1 α /iNOSとの関係性の検討. 第55回日本消化器病学会大会. 東京, 10月.
- 15) 板垣宗徳, 猿田雅之, 西條広起, 三戸部慈実, 有廣誠二, 松岡美佳, 加藤智弘, 池上雅博, 田尻久雄. 潰瘍性大腸炎患者に対する亜鉛, カルノシンを含有したポラプレジンク注腸治療の有効性についての検討. 第55回日本消化器病学会大会. 東京, 10月.
- 16) 小川まい子, 林 依里, 井出大資, 澤田亮一, 小林寛子, 樺 俊介, 菰池信彦, 光永真人, 猿田雅之, 有廣誠二, 松岡美佳, 玉井尚人, 斎藤彰一, 加藤智弘, 田尻久雄. (消化管1)高齢者における小腸カプセル内視鏡の検討. 第48回日本成人病(生活習慣病)学会学術集会. 東京, 1月.
- 17) 松井寛昌, 土橋 昭, 郷田憲一, 小林雅邦, 加藤正之, 炭山和毅, 豊泉博史, 加藤智弘, 田尻久雄. (消化管2)食道ただら不染に対する予測因子の検討. 第48回日本成人病(生活習慣病)学会学術集会. 東京, 1月.
- 18) 高野啓子, 高橋宏樹, 銭谷幹男. 男性自己免疫性肝炎, 原発性胆汁性肝硬変症例の臨床像の検討. 第17回日本肝臓学会大会. 東京, 10月.
- 19) 中川 良, 加藤直也, 銭谷幹男. 原発性胆汁性肝硬変における末梢血CD4T細胞のmicroRNA発言動態の解析. 第17回日本肝臓学会大会. 東京, 10月.
- 20) 石川智久, 鳥巢勇一, 銭谷幹男. 原発性胆汁性肝硬変診断における腹腔鏡下肝生検の位置づけ. 第17回日本肝臓学会大会. 東京, 10月.

IV. 著 書

- 1) 田尻久雄, 齊藤 豊¹⁾, 池上雅博, 九嶋亮治¹⁾ (1国立がん研究センター) 編. 消化管癌カラーアトラス: 内視鏡所見から病理診断へ迫る. 東京: 南江堂,

2013.

V. その他

- 1) 田尻久雄. 炎症性腸疾患の病態解明と治療の進歩. 第110回日本内科学会講演会. 東京, 4月.
- 2) 田尻久雄, 村上和成, 河合 隆. 除菌療法, 困らないための工夫. 第96回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京, 6月.
- 3) 田尻久雄. 小腸粘膜傷害の最新情報-成因による病態の違いとは- PPIは小腸粘膜傷害を増悪させる? 第85回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 5月.

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
准教授：鈴木 正彦	神経核医学
講師：松井 和隆 (全日空へ出向)	末梢神経病理
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 鍊平 (東京都長寿医療センターへ出向)	神経病理
講師：大本 周作	変性疾患

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¹²³I-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試験を用いて研究を行った。また、PDの嗅覚障害および消化管運動障害について、嗅覚検査法(OSIT-J)やGastrointestinal Symptom Rating Scale(GSRS)を用いて評価し、他の自律神経機能障害との関連について検討した。

2. SCS-PD日本語版を用いて評価したパーキンソン病の流涎

PD患者でSialorrhea Clinical Scale for PD(SCS-PD)日本語版を用いて流涎と臨床的要因の関連を検討した。PD患者36例(年齢72.5±8.7歳, 男性14名, 女性22名, 罹病期間5.9±2.7年)でSCS-PD(1.日中の唾液, 2.夜間の唾液, 3.流涎の程度, 4.話しにくさ, 5.食事のしにくさ, 6.流涎の頻度, 7.外出時の不快感), H-Y stage, Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS), 臨床病型との関連を評価した。

3. 小脳失調が目立つ進行性核上性麻痺(PSP)の臨床的, 画像的検討

PSP患者では進行性核上性麻痺はパーキンソンニズム, 認知障害, 易転倒性を主徴とする疾患である。近年小脳失調が目立つ亜型が報告されている。しかし, 同疾患における特徴は十分に知られていない。我々は同疾患における臨床的, 画像的検討を行った。

4. 多系統萎縮症(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

多系統萎縮症(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する。

5. MSAの臨床像の検討

MSAは自律神経障害に加えて, 運動障害を認める疾患であり, その表現型によってMSA-PとMSA-Cに分かれる。当院におけるMSAの臨床像と心臓交感神経障害の指標となるMIBG心筋シンチグラフィについて検討した。

II. 脳血管障害に関する研究

1. 急性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する血栓溶解療法の治療効果を促進させるために, 2MHz周波数帯超音波を用いた経静脈的線溶療法と超音波連続照射併用療法が試みられている。超音波透過性が低いアジア人種でも併用療法の恩恵を享受できるよう, 我々は新たに500kHz周波数帯超音波を用いた探触子を開発した。

2. 椎骨動脈低形成と後方循環虚血の関連

椎骨動脈低形成(VAH)は, しばしば経験される解剖学的形態バリエーションであるが, VAHに病的意義があるかは不明である。我々はVAHが後方循環系の脳梗塞の危険因子となるかについて検討した。

3. Fabry病におけるCerebral Microbleedの検討

Fabry病は若年性脳梗塞の発症要因の一つであり, 頭部MRIでは深部皮質下白質病変(white matter hyper intensity, WMH)の存在が報告されている。しかし, 同疾患におけるCerebral Microbleed(CMB)に関する報告は皆無である。よって, 我々はFabry病におけるCMB陽性率に関する検討を行った。

4. 急性期脳梗塞患者の頭部MRI-FLAIR画像の血管高信号(Hyperintense Vessels)の検討

急性期脳梗塞患者における頭部MRI FLAIR画像で, 血流の低下した血管が描出されることはFLAIR Hyperintense Vessels(FHV)と呼ばれる。本研究では, アルテプラゼ(tPA)静注療法を施行された症例のうち, 入院時にFHVが確認された症例について, 患者背景(年齢, 性別, 危険因子, 嗜好), 重症度, 治療, 治療後の画像の変化, 予後・転帰との関連についてカルテデータを参照に後ろ向き研究を行う。

5. rt-PA を施行した脳梗塞に発症する前の TIA の検討

一過性脳虚血発作 (TIA) 後に発症した脳梗塞の特徴、さらに rt-PA に至る例の詳細は不明である。よって rt-PA 施行した脳梗塞の症例の検討を行った。

Ⅲ. 末梢神経障害に関する研究

1. 末梢神経障害における表皮内神経 (IENF) に関する研究

末梢神経障害患者の多くは「しびれ」を主訴とすることが多いが、これには IENF の理解が不可欠である。近年のヒトの IENF へのアプローチは PGP9.5 抗体による免疫学的手法が主体であるが、超微形態の特徴はこれまで十分に知られていない。我々はこの IENF への両面からのアプローチをした。

Ⅳ. 発作性疾患に関する研究

1. てんかん発作時の自律神経症状

てんかん発作に関連して出現する頻脈、瞳孔異常、呼吸変化、発汗、尿意、腹部感覚などの自律神経症状を客観的に記録することは困難である。その実態を把握するため、発作時自律神経症状に関する患者アンケート調査を行った。

Ⅴ. 基礎研究

1. iPS 細胞を利用した PD に関する病態研究

PD は、高齢化に伴い罹患数の増えている神経変性疾患である。患者由来の iPS 細胞を作製し、健常人と比較検討しシヌクレイノパチーの病態解明を目指す。

2. 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。臨床アウトカムとして各群の MRI 大動脈プラークイメージの解析、ORAC 法による HDL 抗酸化アッセイを行い、さらなる多角的な HDL 機能評価を目指した。

3. 脳血管障害患者における HDL 機能異常の同定及び各種指標との関連

脳血管疾患患者の血漿から HDL を分離し、そのコレステロール引き抜き能、HDL 以外の脂質評価、遺伝子解析を行う。

4. ロスバスタチン積極的脂質低下療法による動脈硬化性プラーク退縮効果の検討

積極的脂質低下療法が標準療法に比較して、動脈

硬化性プラークの付加的退縮をもたらす事を既に学会等で報告していたが、論文化を行った。

「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。今年度は、今まで解析が困難であった PD と流涎の関係の評価を可能にした。また治療法が確立されていない PSP の歩行障害、MSA の嚥下障害、臨床的特徴に関する臨床研究も順調な進捗を示しており、今後、同疾患における先進医療機関になることが期待される。

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た。これにより、各研究テーマにおいて多数例での検討が可能となり、後方循環虚血、TIA 時の tPA 効果、Fabry 病での CMBs の特徴が明らかとなり、その研究成果が国際・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ることとなった。次世代普及型低侵襲システムの開発も順調に進行しており、臨床治験が行われる日は近いと確信している。

末梢神経障害に関しては、表皮内神経 (IENF) の超微形態の特徴を、その周囲に存在する細胞間腔 (intercellular space) に注目し、その発症要因を明らかにし、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。特に, 近年注目を浴びる iPS 細胞に関しても, PD や筋萎縮性側索硬化症患者からの細胞を摘出し, 実際の iPS 細胞を作成している段階である。

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, Shimoyama T, Sengoku R, Omoto S, Mitsumura H, Mochio S, Iguchi Y. Clinical characteristics associated with abnormal diffusion-weighted images in patients with transient cerebral ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23(5): 1051-5. Epub 2013 Oct 6.
- 2) 谷口 洋, 井上聖啓 (札幌山の上病院), 楠 進 (近畿大). フィッシャー症候群における球麻痺の検討. *嚙下医学* 2014; 3(1): 75-8.

II. 総 説

- 1) 谷口 洋, 藤島一郎 (浜松市リハビリテーション病院). 【もう悩まない! 100 症例から学ぶりハビリテーション評価のコツ】嚙下障害 (症例 24) ワレンベルグ症候群 (延髄外側梗塞). *MED REHABIL* 2013; 163: 124-7.
- 2) 谷口 洋. 嚙下機能の評価法の検証 嚙下内視鏡検査 咽喉頭感覚の評価. *嚙下医学* 2014; 3(1): 49-52.
- 3) 三村秀毅, 井口保之. 【オンコロジック・エマージェンシー】がん患者に起こる脳血栓・塞栓症. 成人病と生活習慣病 2013; 43(4): 491-4.

III. 学会発表

- 1) Mitsumura H, Sakuta K, Sengoku R, Kono Y, Kamiyama T, Furuhashi H, Iguchi Y. (Session III: Cerebral hemodynamics) Relationship between white matter lesions on magnetic resonance imaging and cerebral hemodynamics measured by transcranial color flow imaging. 18th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Porto, May.
- 2) Mitsumura H, Nomura T, Shiba H, Yoshimori Y, Kubota J, Hashimoto M (Hashimoto Electronic Industry), Furuhashi H. Novel probe attached to the cervix detection of micro embolic signal. 16th World Neurosonology Meeting. Sofia, Oct.

3) Mitsumura H, Miyagawa S, Komatsu T, Sakamoto Y, Hirai T, Kono Y, Kamiyama T, Iguchi Y. (Cerebral Large Artery Disease Posters II) Vertebral artery should play an important role for posterior circulation ischemia. International Stroke Conference 2014. San Diego, Feb.

4) Higa H, Sakamoto Y, Mitsumura H, Iguchi Y. A case of central hypoventilation syndrome occurred 12 days after lateral medullary infarction. 6th Korea-Japan Joint Stroke Conference. Osaka, Oct.

5) 栗田 正, 平井利明, 谷口 洋. 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. 第 54 回日本神経学会学術大会. 東京, 6 月.

6) 豊田千純子, 梅原 淳, 岡 尚省. (一般演題: 中枢神経 2) 日本語版 SCS-PD を用いたパーキンソン病の流涎と病態の評価. 第 66 回日本自律神経学会総会. 名古屋, 10 月.

7) 谷口 洋. (パネルディスカッション) ケースカンファレンス: 嚙下障害への対応をどうするか. 第 37 回日本嚙下医学会総会ならびに学術講演会. 東京, 2 月.

8) 谷口 洋, 平井利明, 栗田 正. 仰臥位での expiratory flow limitation を呈した重症筋無力症の 67 歳男性例. 第 206 回日本神経学会関東・甲信越地方会. 東京, 9 月.

9) 河野 優, 坊野恵子, 作田健一, 山崎幹大, 鈴木可奈子, 梅原 聡, 高木 聡, 仙石鍊平, 上山 勉, 森田昌代, 持尾聡一郎, 井口保之. 筋萎縮側索硬化症における頭部 MRI 画像の検討. 第 54 回日本神経学会学術大会. 東京, 5 月.

10) 河野 優, 宮川晋治, 小松鉄平, 坂本悠記, 三村秀毅, 井口保之, 荒川秀樹, 結城一郎, 石橋敏寛, 村山雄一. (ポスター (卒中 P07): 虚血性脳卒中 (バイパス・外減圧)) 悪性中大脳動脈梗塞に対する開頭内外減圧の治療成績. 第 39 回日本脳卒中学会総会. 大阪, 3 月.

11) 河野 優. 慈恵会医科大学神経内科における Fabry 病診療への取り組み. 第 1 回 Fabry Meeting. 東京, 12 月.

12) 河野 優. Fabry 病と脳血管障害. 第 1 回脳循環性セミナー. 東京, 2 月.

13) 三村秀毅, 恩田亜沙子, 佐々木正之, 小松鉄平, 宮川晋治, 山崎幹大, 作田健一, 仙石鍊平, 河野 優, 上山 勉, 井口保之. 椎骨動脈低形成と後方循環系脳梗塞の関連. 第 54 回日本神経学会学術大会. 東京, 5 月.

14) 三村秀毅, 荒井あゆみ, 佐々木正之, 宮川晋治, 小松鉄平, 坂本悠記, 山崎幹大, 作田健一, 仙石鍊平, 河野 優, 上山 勉, 井口保之. 経頭蓋カラードプラ断層法で評価した頭蓋内椎骨動脈逆流所見の臨床的意

義. 第 32 回日本脳神経超音波学会. 徳島, 6 月.

- 15) 三村秀毅, 野村卓史, 芝 浩史, 吉森陽子, 窪田 純, 橋本正敏, 古幡 博. (一般口演 1 : 頸動脈診断と治療) 頸部超音波微小栓子検出装置の開発 - 健常ボランティアによる検証. 第 16 回日本栓子検出と治療学会. 名古屋, 10 月.
- 16) 三村秀毅. (特別シンポジウム : 変貌する TIA の診断と治療) 頸頭部を除く塞栓源評価と, 大出血時の緊急対応. 第 16 回日本栓子検出と治療学会. 名古屋, 10 月.
- 17) 三村秀毅, 荒井あゆみ, 小松鉄平, 宮川晋治, 坂本悠記, 河野 優, 井口保之. (ポスター (卒中 P69) : 超音波検査) 急性期脳梗塞患者における経頭蓋カラー Doppler 断層法で評価した頭蓋内椎骨動脈逆流所見. 第 39 回日本脳卒中学会総会. 大阪, 3 月.
- 18) 作田健一, 仙石鍊平, 山崎幹大, 坊野恵子, 鈴木可奈子, 上山 勉, 高木 聡, 三村秀毅, 河野 優, 森田昌代, 井口保之. 胸腺腫合併重症筋無力症に筋炎を併発した 3 症例の臨床的特徴. 第 54 回日本神経学会学術大会. 東京, 5 月.
- 19) 小松鉄平, 中原淳夫, 宮川晋治, 坂本悠記, 三村秀毅, 河野 優, 井口保之. (ポスター (卒中 P44) : 脳卒中全般 3) 脳梗塞に至った入院時一過性脳虚血性発作症例の検討. 第 39 回日本脳卒中学会総会. 大阪, 3 月.
- 20) 小松鉄平, 猪川祐子, 須田真千子, 宮川晋治, 山崎幹大, 作田健一, 坂本悠記, 仙石鍊平, 三村秀毅, 河野 優, 上山 勉, 井口保之. (一般口演 2 : 抗凝固療法とモニタリング) rt-PA 施行に至った入院時 TIA 症例の臨床的特徴. 第 16 回日本栓子検出と治療学会. 名古屋, 10 月.

IV. 著 書

- 1) 谷口 洋. 第 4 章 : 摂食・嚥下障害の基礎知識 1. 摂食・嚥下のメカニズム 1) 「口から食べる」とはどういうことか. 藤島一郎 (浜松市リハビリテーション病院), 谷口 洋, 藤森まり子 (聖隷三方原病院), 白坂誉子 (元茨城県立大) 編. Q&A と症例でわかる! 摂食・嚥下障害ケア. 東京 : 羊土社, 2013. p.270-3.
- 2) 谷口 洋. 第 4 章 : 摂食・嚥下障害の基礎知識 2. 定義・病態 2) 摂食・嚥下障害の原因. 藤島一郎 (浜松市リハビリテーション病院), 谷口 洋, 藤森まり子 (聖隷三方原病院), 白坂誉子 (元茨城県立大) 編. Q&A と症例でわかる! 摂食・嚥下障害ケア. 東京 : 羊土社, 2013. p.290-2.
- 3) 谷口 洋. 第 4 章 : 摂食・嚥下障害の基礎知識 1. 摂食・嚥下のメカニズム 4) 高齢者の特徴 (加齢による解剖学的変化・生理学的変化). 藤島一郎 (浜松市リハビリテーション病院), 谷口 洋, 藤森まり子 (聖隷三方原病院), 白坂誉子 (元茨城県立大) 編. Q&A と症例でわかる! 摂食・嚥下障害ケア. 東京 : 羊土社, 2013. p.284-6.
- 4) 谷口 洋. 第 4 章 : 摂食・嚥下障害の基礎知識 1. 摂食・嚥下のメカニズム 2) 解剖生理の基礎知識. 藤島一郎 (浜松市リハビリテーション病院), 谷口 洋, 藤森まり子 (聖隷三方原病院), 白坂誉子 (元茨城県立大) 編. Q&A と症例でわかる! 摂食・嚥下障害ケア. 東京 : 羊土社, 2013. p.274-7.

V. その他

- 1) 上山 勉, 仙石鍊平, 佐々木正之, 林由起子, 西野一三, 持尾聰一郎, 井口保之. 認知症を併発した Valosin-containing protein 遺伝子の新規変異によるミオパチーの進行例. 臨神経 2013 ; 53(6) : 465-9.
- 2) 平井利明, 谷口 洋, 栗田 正, 濱口明彦. トピラマートとクロナゼパムが奏功した短時間持続性片側性神経痛様頭痛発作 (SUNCT) の 1 例. 日頭痛会誌 2014 ; 40(3) : 434-7.
- 3) 坊野恵子, 仙石鍊平, 松野博優, 森田昌代, 松高理士, 井口保之. 硬膜脳生検で診断した抗酸性菌性限局性髄膜炎の 1 例. 臨神経 2014 ; 54(2) : 140-5.
- 4) 作田健一, 仙石鍊平, 森田昌代, 松高理士, 持尾聰一郎, 井口保之. 痛みをともなわず 1 日で横断性脊髄症を生じ広範な脊髄病変を呈した神経 Behçet 病の 1 例. 臨神経 2014 ; 54(1) : 16-21.
- 5) 岩崎 茜, 酒井 勉, 谷口 洋, 森田昌代, 常岡 寛. インフリキシマブ中止後, ぶどう膜炎の再燃と神経ペーチェットの顕在化を認め, 再導入した 1 例. 臨眼 2013 ; 67(4) : 603-7.

腎臓・高血圧内科

主任教授：横尾 隆	腎臓病学一般・腎再生
教授：大野 岩男 (総合診療部)	尿酸代謝・腎臓病学一般・膠原病
教授：川村 哲也 (臨床研修センター)	腎臓病学一般、特に、糸球体腎炎の治療
特任教授：加地 正伸 (晴海トリトククリニック)	腎臓病学一般
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
准教授：宮崎 陽一	腎臓病学一般・腎発生学
准教授：三枝 昭裕 (新宿健診プラザ)	腎臓病学一般
准教授：笠井 健司 (富士市立中央病院)	腎臓病学一般
准教授：五味 秀穂 (航空医学研究センター)	腎臓病学一般
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：島田 敏樹 (全日空)	腎臓病学一般
講師：中野 広文 (かしま病院)	腎臓病学一般
講師：堀口 誠 (資生堂)	腎臓病学一般
講師：長谷川俊男 (神奈川県立汐見台病院)	腎不全・透析療法
講師：石川 匡洋 (川口市立医療センター)	腎臓病学一般・高血圧
講師：小此木英男 (総合診療部)	腎臓病学一般・高血圧
講師：岡田 秀雄 (神奈川県立汐見台病院)	循環器病学・高血圧
講師：大塚 泰史 (日本航空)	腎臓病学一般
講師：平野 景太 (足利赤十字病院)	腎臓病学一般
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

当教室が中心で行った IgA 腎症に対する扁桃摘出＋ステロイドパルス療法とステロイドパルス療法を比較する多施設共同 RCT の成果が発表され、1 年目の蛋白尿寛解において、扁桃腺摘出が有効との結果が示された (Kawamura T, et al. Nephrol Dial Transplant 2014)。また、2012 年のデータベースを

用いて、以前の組織学的重症度分類 (旧分類) における予後識別に関して検討し、旧分類は新分類に比較し組織障害を過大評価していることを報告した (Miyazaki Y, et al. Clin Exp Nephrol 2014)。現在、多施設共同の「前向き研究」も進行中であり、成果を発表していく予定である。

II. 糸球体密度の臨床的意義に関する検討および肥満と関連する腎障害に関する検討

これまで、腎機能正常時の低糸球体密度が各種腎疾患において長期予後不良と関連することを報告し、個人間のネフロン数の違いによる「潜在的な腎予備能の差」の重要性の検証を進めている (Tsuboi N, et al. Clin Nephrol 2013, Tsuboi N, et al. Clin Kidney J 2014)。また、肥満関連糸球体症 (ORG) の解析を行い、低糸球体密度が本症の病理組織学的特徴であることや、他国と比較した本邦の ORG コホートの特徴についても報告した (Tsuboi N, et al. Clin Exp Nephrol 2013, Tsuboi N, et al. Nephrol Dial Transplant 2013)。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の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

近年、一部のポーマン囊上皮細胞が podocyte 再生の progenitor 細胞である可能性が報告された。このため、podocyte 障害を惹起するマウスモデル (NEP25) を用いて、podocyte 再生についての検討を行ったが、このモデルでは、障害の回復過程に progenitor 細胞は寄与しないことが示された (Miyazaki Y, et al. Nephrol Dial Transplant 2014)。また、NEP25 モデルを用いて、podocyte 障害に対する酸化ストレスの関与を調べるため、抗酸化ストレス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行った。この結果、podocyte 障害進展に対しては酸化ストレスが増悪因子として作用し、Nrf2 は障害進展を抑制することが示された (Miyazaki Y, et al. Nephrol Dial Transplant 2014)。

IV. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝に関する研究

我々は、二次性副甲状腺機能亢進症患者の培養副甲状腺細胞を用い電位依存型 Ca チャネルの存在を明らかにした。今回、正常副甲状腺細胞でも電位依存型 Ca チャネルの存在し、Ca チャネルブロッカーで細胞内への Ca 流入が調整を受けることを明らか

にしている。臨床研究では慢性腎臓病患者で新規P吸着薬として開発されたクエン酸第二鉄が血清FGF23 (fibroblast growth factor-23) 値を下げることを明らかにした。

V. 腹膜透析に関する研究

Encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) は腹膜透析患者において重篤な合併症である。我々は、後ろ向き観察研究において腹膜炎の罹患期間が腹膜透過性と独立してEPSの寄与因子であることを明らかにした。この結果から腹膜炎に対する早期治療がEPS発症を抑制できると考えた。

VI. 腎移植に関する研究

1. 慢性抗体関連型拒絶反応は腎移植における腎廃絶の主要な原因である。我々は、これまでに慢性抗体関連型拒絶反応と傍尿細管毛細血管のCaveolin-1染色性との間に強い関連性があることを報告した。現在我々は、後ろ向き観察研究において、傍尿細管毛細血管におけるCaveolin-1染色陽性患者における腎予後を検討し、その意義を検討している。

2. 腎移植後の予後を規定する因子にドナーおよびレシピエントのミスマッチがあるが、病理学的検討は少ない。現在我々は、移植後安定した症例を対象とし、プロトコル生検を用いた臨床病理学的検討を行っている。これまでのところ、ミスマッチ群ではコントロール群に比べて糸球体肥大が生じやすく、蛋白尿が多いことを明らかとした。

VII. 多発性嚢胞腎に関する研究

常染色体優性多発性嚢胞腎はPKD1/PKD2の遺伝子異常によって発症する遺伝性腎疾患である。我々はこれまでに本疾患におけるPKD1/PKD2遺伝子の機能解析、嚢胞形成機序の解明、治療薬の開発などの基礎研究を行ってきた。現在、ADPKD専門外来を開設し、遺伝子解析および遺伝カウンセリングに関する研究を行っている。

VIII. アデニン誘発腎不全モデルラットにおけるアジルサルタンの腎保護効果の検討

高血圧治療ガイドライン2014において、血圧の変動性が重要視されており、近年メタボリックシンドロームラットにおいてアジルサルタン(Azi)が塩分排泄の増加および交感神経活性の改善を介し、血圧の日内変動を抑制させることが報告されている。今回我々は、腎不全モデルラットにおけるAziの腎保護効果とその機序につき検討した。1日塩分排

泄量は有意な差を認めなかったが、血中アルドステロン濃度および1日尿蛋白排泄量、1日尿中ノルエピネフリン排泄量がAzi投与群ではVehicle群に比し改善傾向にあった。Aziは腎不全モデルにおいて、尿蛋白を抑制させる傾向をもち、その機序の一部として、アルドステロン抑制のみならず、交感神経活動の抑制によるものの可能性が示唆されたが、まだnが少ないため、今後さらにnを増やし検討する。

IX. 高血圧症における中心血圧測定の有用性とレニン-アンギオテンシン系との関連(継続研究)

本態性高血圧(EH)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(PA)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。EH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。PA患者では本態性高血圧患者に比し、CBP-SBPが有意に高く、PAの治療によりその差は小さくなった。EH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、PA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可能性が示唆された。

X. 慢性腎臓病患者における血清尿酸値と腎病理組織所見との関連

慢性腎臓病(CKD)患者において、尿酸がどのような腎組織所見と関連しているかについて検討を行った。当院で腎生検を施行し、尿酸動態のデータが得られたCKD患者143例(男性94例、女性49例)を対象(血清クレアチニン値 1.32 ± 0.97 mg/dl、クレアチニンクリアランス(Ccr) 83 ± 39 ml/min、血清尿酸値(SUA)は 6.8 ± 1.6 mg/dl)とした。腎病理組織所見につき重回帰分析を行ったところ、SUAは間質線維化・尿管萎縮度とは強く($t=3.858$, $p=0.0002$)、細動脈硝子化($t=2.169$, $p=0.0318$)とは弱く関連を示したが、糸球体の全節性硬化度、弓状・小葉間動脈壁肥厚とは関連を示さなかった。CKD患者において高尿酸血症は腎細動脈病変および尿管間質病変の両者と密接に関連することが示唆された。

「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、扁桃摘出+ステロイドパルス療法とパルス療法単独の RCT に関して貴重な成果を挙げ、論文化している。また、当研究室独自の研究として、IgA 腎症の予後予測因子などに関する研究も継続し、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に関する検討は、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。また、肥満関連糸球体症を新しい視点でとらえ、長期予後を国際比較した本邦初の成果も画期的である。また、これら研究の根本となる基礎研究としての、日本人におけるネフロン数の推算についての研究も多施設共同で進行中である。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。

さらに我々は正常副甲状腺において Ca 感受機構に関する新しい機構を明らかにした。慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝の研究において、我が国のこの領域をリードしており、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)、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。

高血圧症の病態検討の上で、血圧変動は腎機能および心血管イベント発症の観点から大変重要であると考えられるが、その機序については不明な点も多い。高血圧における RAS 系と塩分や交感神経、また慢性腎臓病における尿酸排泄と腎組織との関連を基礎および臨床の両面から検討することは、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。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Miyazaki Y, Shimizu A, Pastan I (NIH), Taguchi K¹), Naganuma E¹), Suzuki T¹), Hosoya T, Yokoo T, Saito A (Niigata Univ), Miyata T¹), Yamamoto M¹) (¹Tohoku Univ), Matsusaka T (Tokai Univ). Keap1 inhibition attenuates glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(4) : 783-91. Epub 2014 Feb 11.
- 2) Maruyama Y, Taniguchi M¹), Kazama JJ¹), Yokoyama K, Hosoya T, Yokoo T, Shigematsu T (Wakayama Medical Univ), Iseki K¹), Tsubakihara Y¹) (¹Japanese Society for Dialysis Therapy). A higher serum alkaline phosphatase is associated with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(8) : 1532-8. Epub 2014 Mar 18.
- 3) Sugano N, Hayashi K, Hosoya T, Yokoo T. Mechanistic view of renal protective action of calcium channel blockade. *Curr Hypertens Rev* 2013; 9(3) : 187-92.
- 4) Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Matsushima M, Yoshimura M (Kanazawa Medical Center), Horikoshi S¹), Suzuki Y¹), Furusu A (Nagasaki Univ), Yasuda T²), Shirai S²), Shibata T (Showa Univ), Endoh M (Tokai Univ), Hattori M (Tokyo Women's Medical Univ), Katafuchi R (National Fukuoka-Higashi Medical Center), Hashiguchi A (Keio Univ), Kimura K²) (²St. Marianna Univ), Matsuo S (Univ of Nagoya), Tomino Y¹) (¹Juntendo Univ); 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.
- 5) Watanabe K, Yokoyama K, Yoshida H, Tanno Y, Ohkido I, Yokoo T. Chest X-ray may serve as a screening examination for coronary artery calcification in dialysis patients. *Kidney Int* 2014; 85(3) : 710.
- 6) Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K (Sendai Shakaihoken Hosp), Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Ogura M, Matsushima M, Yoshimura M (Kanazawa Medical Centre), Horikoshi S¹), Suzuki Y¹), Furusu A (Nagasaki Univ), Yasuda T²), Shirai S²), Shibata T (Showa Univ), Endoh M (Tokai Univ), Hattori M³), Akioka Y³) (³Tokyo Women's Medical Univ), Katafuti R (National Fukuoka-Higashi Medical Center), Hashiguchi A (Keio Univ), Kimura K²) (²St. Marianna Univ), Matsuo S (Univ of Nagoya), Tomino Y¹) (¹Juntendo Univ). Overestimation of

- the risk of progression to end-stage renal disease in the poor prognosis' group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18(3) : 475-80. Epub 2013 Aug 10.
- 7) Kawamura T, Yoshimura M (Kanazawa Medical Centre), Miyazaki Y, Okamoto H, Kimura K¹⁾, Hirano K, Matsushima M, Utsunomiya Y, Ogura M, Yokoo T, Okonogi H, Ishii T, Hamaguchi A, Ueda H, Furusu A (Nagasaki Univ), Horikoshi S²⁾, Suzuki Y²⁾, Shibata T (Showa Univ.), Yasuda T¹⁾, Shirai S¹⁾ (¹St. Marianna Univ), Imasawa T (Chiba-East Hosp), Kanozawa K (Saitama Univ), Wada A (Osaka National Hosp), Yamaji I (Teine Keijinkai Hosp), Miura N³⁾, Imai H³⁾ (³Aichi Medical Univ), Kasai K (Fuji City Central Hosp), Soma J (Iwate Prefectural Central Hosp), Fujimoto S (Univ of Miyazaki), Matsuo S (Univ of Nagoya), Tomino Y²⁾ (²Juntendo Univ), The Special IgA Nephropathy Study Group. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(8) : 1546-53. Epub 2014 Mar 3.
 - 8) Okamoto H, Kawamura T, Okonogi H, Tsuboi N, Miyazaki Y, Yokoo T. The role of a low glomerular density and being overweight in the etiology of proteinuria in CKD patients without known glomerular diseases. *Clin Exp Nephrol* 2014 Feb 11. [Epub ahead of print]
 - 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.
 - 10) Sugano N, Kuriyama S, Hara Y, Takane K, Takahashi Y, Suetsugu Y, Yokoo T. Physician's awareness of home blood pressure in the treatment of hypertensive patients with chronic kidney disease. *Open J Nephrol* 2014; 4(1) : 28-36.
 - 11) Hara S¹⁾²⁾ (²Kanazawa Univ), Umeyama K³⁾, Yokoo T, Nagashima H³⁾ (³Meiji Univ), Nagata M¹⁾ (¹Univ of Tsukuba). Diffuse glomerular nodular lesion in diabetic pigs carrying a dominant-negative mutant hepatocyte nuclear factor 1-alpha, an inheritant diabetic gene in humans. *PLoS One* 2014; 9(3) : e92219.
 - 12) Yokoyama K, Akiba T (Tokyo Women's Medical Univ), Fukagawa M (Tokai Univ), Nakayama M (Fukushima Medical Univ), Sawada K (Akita Univ), Kumagai Y (Kitasato Univ), Chertow GM (Stanford Univ), Hirakata H (Fukuoka Hosp). A randomized trial of JTT-751 versus sevelamer hydrochloride in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(5) : 1053-60. Epub 2013 Dec 26.
 - 13) Yamada A, Yokoo T, Yokote S, Yamanaka S, Izuhara L, Katsuoka Y, Shimada Y, Shukuya A, Okano HJ, Ohashi T, Ida H. Comparison of multipotency and molecular profile of MSCs between CKD and healthy rats. *Hum Cell* 2014; 27(2) : 59-67. Epub 2014 Feb 5.
 - 14) Nakao M, Yokoyama K, Yamamoto I, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Hayakawa H, Ikeda M, Yamamoto H, Hosoya T. Risk factors for encapsulating peritoneal sclerosis in long-term peritoneal dialysis: a retrospective observational study. *Ther Apher Dial* 2014; 18(1) : 68-73.
 - 15) Iida R, Yokoyama K, Ohkido I, Tabei I, Takeyama H, Suzuki A¹⁾, Shibasaki T¹⁾ (¹Keio Univ), Matsuba D, Suda N (Univ of Tsukuba), Hosoya T. Detection of dihydropyridine- and voltage-sensitive intracellular Ca²⁺ signals in normal human parathyroid cells. *J Physiol Sci* 2013; 63(4) : 235-40.
 - 16) Ito I¹⁾, Waku T²⁾, Aoki M¹⁾, Abe R³⁾, Nagai Y³⁾, Watanabe T¹⁾, Nakajima Y¹⁾, Ohkido I, Yokoyama K, Miyachi H (Okayama Univ), Shimizu T²⁾ (²Univ of Tokyo), Murayama A¹⁾, Kishimoto H¹⁾, Nagasawa K³⁾ (³Tokyo Univ of Agriculture and Technology), Yanagisawa J¹⁾ (¹Univ of Tsukuba). A nonclassical vitamin D receptor pathway suppresses renal fibrosis. *J Clin Invest* 2013; 123(11) : 4579-94.
 - 17) Kuriyama S, Yokoyama K, Hara Y, Sugano N, Yokoo T, Hosoya T. Effect of aliskiren in chronic kidney disease patients with refractory hypertension undergoing hemodialysis: a randomized controlled multicenter study. *Clin Exp Nephrol* 2013 Nov 20. [Epub ahead of print]
 - 18) Sugano N, Yokoyama K, Kato N (Shinagawa Jin Clinic), Hara Y, Endo S, Mitome J, Kin T (Kawagoe Ekimae Clinic), Tokudome G (Tokyu Hosp), Kuriyama S, Hosoya T, Yokoo T. Monitoring of body water composition by the simultaneous use of bioelectrical impedance analysis and Crit-Line[®] during hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2014 Feb 12. [Epub ahead of print] .
 - 19) 勝俣陽貴, 丹野有道, 中田泰之, 中尾正嗣, 山本 泉, 松尾七重, 大城戸一郎, 早川 洋, 横山啓太郎, 細谷龍男. 腹膜透析導入後の血清β2-microglobulin 濃度の規定因子に関する検討. *腎と透析* 2013 ; 75(別冊腹膜

透析 2013) : 101-2.

- 20) 森下将充, 丹野有道, 内山江美, 鬼澤信之, 石川匡洋, 早川 洋, 横山啓太郎, 細谷龍男. 出口部肉芽に対する抗菌薬含有ステロイド外用薬の有効性. 腎と透析 2013 : 75(別冊腹膜透析 2013) : 113-4.
- 21) 浅利佳奈, 丹野有道, 宮島真希子, 勝俣陽貴, 早川洋, 横山啓太郎, 宇都宮保典, 徳留悟朗, 細谷龍男. PD 腹膜炎を契機に診断に至った巨大陰嚢内血瘤の1例. 腎と透析 2013 : 75(別冊腹膜透析 2013) : 189-90.

II. 総 説

- 1) Yokote S, Yokoo T. Organogenesis for kidney regeneration. *Curr Opin Organ Transplant* 2013 ; 18(2) : 186-90.
- 2) Yokoyama K, Taniguchi M (Kyushu Univ), Fukagawa M (Tokai Univ). A Japanese approach for CKD-MBD. *Kidney Int Suppl*(2011) 2013 ; 3(5) : 451-6.
- 3) 横尾 隆. 臨床応用に向けた腎臓再生研究 第58回日本透析医学会教育講演より. *日透析医学会誌* 2013 ; 46(11) : 1055-60.
- 4) 横尾 隆. 糖尿病性腎症の根治術開発のための基盤研究. *Nephrol Fronti* 2014 ; 13(1) : 57-60.
- 5) 小倉 誠. 高齢者腎炎の特徴とその治療. *Nephrol Fronti* 2013 ; 12(3) : 283-9.
- 6) 福井 亮, 横尾 隆. 【腎臓学この一年の進歩】腎臓と再生医療. *日腎会誌* 2014 ; 56(1) : 8-13.
- 7) 横山啓太郎. 特集: 透析患者のCKD-MBD 治療最前線 JSDT ガイドラインについて. 秋葉 隆 (東京女子医科大), 秋澤忠男 (昭和大) 編. *透析療法ネクスト X V*. 東京: 医学図書出版, 2013. p.15-22.
- 8) 松尾七重, 横山啓太郎. 【透析療法のいろは - 特性から考える治療法の選択 -】腹膜透析・血液透析併用療法 特性と適応. *Clin Eng* 2014 ; 25(4) : 344-9.
- 9) 松本 啓, 横尾 隆. 【再生医療と腎】腎臓の幹細胞を用いた三次元的再生. *腎と透析* 2013 ; 75(6) : 839-43.

III. 学会発表

- 1) Nakashima S, Yokoyama K, Nakao M, Yamamoto I, Tanno Y, Ohkido I, Yokoo T. Liddle's syndrome caused by a novel mutation in the β -subunit of the epithelial sodium channel gene SCNN1B. *Kidney Week 2013: the American Society of Nephrology 46th Annual Meeting*. Atlanta, Nov.
- 2) Watanabe K, Yokoyama K, Yoshida H, Tanno Y, Ohkido I, Yokoo T. Chest X-ray may serve as a screening examination for coronary artery calcification. *Kidney Week 2013: the American Society of Nephrology 46th Annual Meeting*. Atlanta, Nov.

- 3) Okonogi H, Hirano K, Shimizu A, Tsuboi N, Miyazaki Y, Ogura M, Kawamura T, Yokoo T. Clinical factors affecting cardio-ankle vascular index (CAVI) in patients with IgA nephropathy of low CAVI values. *Kidney Week 2013: the American Society of Nephrology 46th Annual Meeting*. Atlanta, Nov.
- 4) Hirano K, Kawamura T, Tsuboi N, Okonogi H, Hanaoka K, Ogura M, Yokoo T. Clinical and histological parameters associated with the recurrence of proteinuria after steroid therapy in IgA nephropathy patients. *Kidney Week 2013: the American Society of Nephrology 46th Annual Meeting*. Atlanta, Nov.
- 5) Matsuo N, Maruyama Y, Nakao M, Tanno Y, Ohkido I, Hayakawa H, Yamamoto H, Yokoyama K, Hosoya T, Yokoo T. Relationship between Peritoneal Permeability and Diabetic Retinopathy. ERA-EDTA (European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association) 50th Congress. Istanbul, May.
- 6) Okonogi H, Utsunomiya Y, Hirano K, Shimizu A, Ikeda M, Tsuboi N, Yokoo T, Miyazaki Y, Kawamura T, Hosoya T. Significance of cardio-ankle vascular index (CAVI) in evaluation of hyaline change of afferent arterioles in patients with IgA nephropathy. *WCN (World Congress of Nephrology) 2013*. Hong Kong, May.
- 7) Nakashima A, Yokoyama K, Ohkido I, Urashima M, Yokoo T. Interaction between vitamin D receptor polymorphisms and 25OHD levels on reduction of eGFR in type 2 diabetes mellitus. *Kidney Week 2013: the American Society of Nephrology 46th Annual Meeting*. Atlanta, Nov.
- 8) Yamanaka S, Yokote S, Izuhara L, Katsuoka Y, Yamada A, Matsumoto K, Fukui A, Ogura M, Yokoo T. Evaluation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for regeneration in long-term dialysis patients. *Kidney Week 2013: the American Society of Nephrology 46th Annual Meeting*. Atlanta, Nov.
- 9) Nakada Y, Yamamoto I, Tanno Y, Mitome J, Kobayashi A, Mafune A, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H, Yokoo T. ABO-incompatible living kidney transplantation at Jikei University Hospital. 13th Congress of the Asian Society of Transplantation (CAST). Kyoto, Apr.
- 10) Okabayashi Y, Tsuboi N, Fukui A, Miyazaki Y, Ohno I, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Clinicopathological features and renal outcomes of IgA nephropathy in the elderly. *Kidney Week 2013: the American Society of Nephrology 46th Annual Meet-*

ing. Atlanta, Nov.

- 11) Yokote S, Yamada A, Yamanaka S, Izuhara L, Katsuo Y, Matsumoto K, Yokoo T. Comparison of multipotency for differentiation of MSCs from CKD rats. ISN (International Society of Nephrology) Forefronts Symposium 2013. Florence, Sept.
- 12) Maruyama Y, Yokoyama K, Shigematsu T (Wakayama Medical Univ), Taniguchi M (Kyushu Univ), Kazama JJ (Niigata Univ), Hosoya T, Yokoo T. Higher serum alkaline phosphatase is associated not only with mortality but also the incidence of hip fracture among patients receiving hemodialysis in Japan. Kidney Week 2013: the American Society of Nephrology 46th Annual Meeting. Atlanta, Nov.
- 13) Kurashige M, Hanaoka K, Imamura M¹⁾, Udagawa T, Kawaguchi Y, Hasegawa T, Hosoya T, Maeda S¹⁾ (¹RIKEN), Yokoo T. A Comprehensive Mutation Search within the PKD1/2 for Japanese Subjects with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Kidney Week 2013: the American Society of Nephrology 46th Annual Meeting. Atlanta, Nov.
- 14) Haruhara K, Tsuboi N, Koike K, Fukui A, Miyazaki Y, Ogura M, Kawamura T, Hosoya T, Yokoo T. Renal histological findings related to ambulatory blood pressure of chronic kidney disease patients. WCN (World Congress of Nephrology) 2013. Hong Kong, May.
- 15) Hirano K, Kawamura T, Tsuboi N, Okonogi H, Miyazaki Y, Ikeda M, Matsushima M, Hanaoka K, Ogura M, Utsunomiya Y, Hosoya T, Yokoo T. Tonsillectomy combined with steroid therapy reduce the risk of recurrence in patients with IgA nephropathy. 13th International Symposium on IgA Nephropathy. Nanjing, June.
- 16) Haruhara K, Tsuboi N, Kanzaki G, Koike K, Fukui A, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Low glomerular density is a characteristic finding in renal biopsies of hypertensive nephrosclerosis with massive proteinuria. Kidney Week 2013: the American Society of Nephrology 46th Annual Meeting. Atlanta, Nov.
- 17) Fukui A, Matsumoto K, Yokoo T. Differentiation of human mesenchymal stem cells into the ureteric bud in chicken embryos. ISN (International Society of Nephrology) Forefronts Symposium 2013. Florence, Sept.

IV. 著 書

- 1) 横山啓太郎編著. CKD-MBD 診療ポケットガイド:

ガイドラインに基づく実践. 東京: 南江堂, 2013.

- 2) 山中修一郎, 横尾 隆. C. 分子生物学 6. 機能的腎臓再生法の開発の現況. 富野康日己 (順天堂大), 柏原直樹 (川崎医科大), 成田一衛 (新潟大) 編. Annual Review 腎臓 2014. 東京: 中外医学社, 2014. p.112-6.
- 3) 横山啓太郎. 第2章: CKD-MBDの診断と評価 1. CKDで起こりうる骨・ミネラル代謝異常 (総論). 深川雅史 (東海大) 編著. CKD-MBDハンドブック. 2nd Edition. 東京: 日本メディカルセンター, 2013. p.79-83.
- 4) 吉田 啓, 横山啓太郎. 第7章: 画像診断・腫瘍マーカー・感染症, その他 [画像診断] 4. 血管石灰化 (冠動脈を含む). 秋澤忠男 (昭和大) 監修, 深川雅史 (東海大) 編. 透析患者の検査値の読み方. 第3版. 東京: 日本メディカルセンター, 2013. p.341-5.
- 5) 横山啓太郎. VIII. CKD-MBD に対する薬物療法の実例 1. P 吸着薬. 深川雅史 (東海大), 横山啓太郎編. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常 (CKD-MBD). 改訂版. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2013. p.188-99.

V. その他

- 1) 川村哲也, 宇都宮保典, 宮崎陽一, 横尾 隆, 鈴木祐介¹⁾, 鈴木 仁¹⁾ (¹順天堂大), 城 謙輔 (仙台社会保険病院), 伊藤孝史 (島根大), 内田俊也 (帝京大), 遠藤正之 (東海大), 香美祥二 (徳島大), 片渕律子 (福岡東医療センター), 木村健二郎²⁾, 白井小百合²⁾, 安田 隆²⁾ (²聖マリアンナ医科大), 坂本なほ子 (国立成育医療センター), 柴田孝則 (昭和大), 清水 章 (日本医科大), 富野康日己³⁾, 堀越 哲³⁾ (³順天堂大), 橋口明典 (慶應義塾大), 幡谷浩史 (東京都小児総合医療センター), 服部元史 (東京女子医科大), 久野敏 (福岡大), 西野友哉 (長崎大), 松島雅人, 安田宜成 (名古屋大), 吉川徳茂 (和歌山県立医科大), 吉村光弘 (公立能登総合病院). II. 分担研究報告 1. IgA 腎症分科会. 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) 進行性腎障害に関する調査研究 平成24年度総括・分担研究報告書 2013: 11-7.
- 2) 松尾清一¹⁾, 川村哲也, 宮崎陽一, 横尾 隆, 鈴木祐介²⁾, 富野康日己²⁾, 堀越 哲²⁾, 鈴木 仁²⁾ (²順天堂大), 城 謙輔 (仙台社会保険病院), 西野友哉 (長崎大), 吉川徳茂 (和歌山県立医科大), 服部元史 (東京女子医大), 木村健二郎³⁾, 安田 隆³⁾, 白井小百合³⁾ (³聖マリアンナ医科大), 柴田孝則 (昭和大), 吉村光弘 (公立能登総合病院), 宇都宮保典, 遠藤正之 (東海大), 坂本なほ子 (国立成育医療センター), 松島雅人, 安田宜成¹⁾ (¹名古屋大学), 香美祥二 (徳島大), 幡谷浩史 (東京都小児総合医療センター), 松崎

慶一（京大）、内田俊也（帝京大）、伊藤孝史（島根大）、清水 章（日本医科大）、片渕律子（福岡東医療センター）、久野 敏（福岡大）、橋口明典（慶應義塾大）、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班報告 IgA 腎症分科会。IgA 腎症の寛解基準の提唱。日腎会誌 2013；55(7)：1249-54。

3) 菅野直希、栗山 哲、末次靖子、高根紘希、徳留悟朗、細谷龍男、横尾 隆。アルドステロンと中心血圧。第 23 回東京高血圧研究会。東京、9 月。

4) 平野景太、川村哲也、清水昭博、小池健太郎、坪井伸夫、池田雅人、花岡一成、宮崎嶋一、小倉 誠、横尾 隆。Pozzi 式ステロイドパルス療法後の IgA 腎症の再発と関連する臨床病理学的因子の解析。第 37 回 IgA 腎症研究会。東京、1 月。

リウマチ・膠原病内科

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

RA は、関節滑膜を病巣の首座とした全身性の慢性炎症性疾患である。RA では、発症早期から滑膜組織に血管新生や炎症細胞浸潤が認められ、慢性期にはパンススと呼ばれる炎症性滑膜肉芽組織が形成される。RA の骨関節破壊にはパンススが重要な役割を果たしており、その形成には新生血管からの栄養が必須である。そのため関節滑膜の血管新生のメカニズムを解明することは、RA の新しい治療戦略となりうる。

当科における臨床研究としては、関節超音波パワードップラー法 (power Doppler ultrasonography: PDUS) による滑膜血流レベルと血清中の血管新生関連因子や、その他種々の臨床データとの相関を調べている。我々は、VEGF をはじめとする血管新生関連因子と関節 PDUS によって測定される滑膜血流シグナルとの相関を明らかにした。当年度は T 細胞選択的共刺激調節剤であるアバタセプト投与前後の血管新生関連因子と臨床データとの関係について検討した。

また、基礎研究においては主に関節炎モデルマウスを用いて、滑膜組織における炎症と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検証を行ってきた。我々は、コラーゲン誘導性関節炎 (collagen-induced arthritis: CIA) マウスにおいて、新規ケモカインである Bombina variegata peptide 8 (Bv8)/prokineticin 2 が関節炎部において高発現していることを報告した。心臓、精巣、骨髄に高発現している Bv8 はケモカインとしての生理活性を有しており、血管新生、サーカディアンリズム、痛みの閾値低下などとも関連している。しかし、Bv8 が、関節炎発症にどのように関与しているかまだ十分に解明されていない。そこで、Bv8 が

in vitro の系で炎症細胞である好中球や単球を遊走させるかどうか、また、*in vivo* の系で滑膜炎を惹起させるのかどうかを検討している。さらには、Bv8 が滑膜組織に血管新生を誘導させるののかも検討する予定である。

II. 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

抗シトルリン化ペプチド・蛋白抗体 (anti-citrullinated peptide/protein antibodies: 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。この ACPAs は RA 発症 10 年前から血清中に検出され得ることが報告されており、RA の病態形成に非常に重要である。アミノ酸の一種であるシトルリンは、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。

当研究では、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) を新規に開発した ELISA によって検出することを可能とした。そして、それらの濃度は、RA 関節液において他のリウマチ性疾患に比し有意に高く、シトルリン化 ENA-78/CXCL5 については CRP や赤沈とも正の相関を示した。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 vitro/in vivo* において単球を遊走させた。さらに、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となった。今後、シトルリン化がサイトカインや成長因子の機能にどのように影響するか、そして RA の病態にどのように関連しているかを検討する予定である。

III. 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。

IV. 炎症性筋疾患の筋膜炎に関する研究

我々は、皮膚筋炎 (DM) の病変として筋膜炎が存在することを MRI と en bloc biopsy により明らかにした。そして、この筋膜炎はほとんどすべての DM に認められ頻度の高い病変であることを示し、筋症状出現早期より認められることを報告した (Arthritis Rheum 2010; 62: 3751-9)。さらには、筋膜付近小血管は筋内小血管と同様に炎症細胞浸潤の好発部位となることを組織学的に証明し、炎症の進展様式として筋膜から筋内へ進展する可能性を同一患者における経時的な MRI 所見によって示した。筋炎がないにもかかわらず筋症状がある症例は、筋膜炎が筋症状の原因になっている可能性があり、筋膜炎の検出は DM の診断に重要であると考えられる。

超音波パワードップラー法 (PDUS) は、様々なリウマチ性疾患の評価に応用されており、特に関節リウマチにおける滑膜炎の検出には確立された検査法である。PDUS は造影 MRI と比較して低侵襲であり、同時に多数の部位の評価を可能にする。近年、関節リウマチ以外の疾患である足底筋膜炎において、PDUS によって検出される充血所見は急性期の

足底筋膜炎を意味していることが示された。現在、我々はPDUSによってDMの筋膜炎が検出できるかどうかMRIと比較して検討している。また、免疫組織染色にて炎症細胞浸潤、新生血管、血管新生関連因子等の有無も検討する予定である。

「点検・評価」

当内科は、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。関節リウマチ患者に対する関節エコーと血清データの相関に関する研究やリンパ球テロメラーゼに関する研究、筋炎の研究に関しては、多くの患者さんの協力を得て展開中である。基礎研究においても関節炎モデルでの関節炎発症の機序や新たな治療法の開発に関する研究を行い、得られた成果の一部は学会や論文などで発表している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 金月 勇, 中原淳夫, 野田健太郎, 黒坂大太郎. Infliximab 単独投与中に発症した神経Behcet病の一例. 臨リウマチ 2014; 26(1): 57-62.

III. 学会発表

- 1) 大谷一博, 野田健太郎, 浮地太郎, 金月 勇, 黒坂大太郎, 今留謙一 (国立成育医療センター研究所). 難聴, 発熱で発症し膠原病様症状を呈した慢性活動性 Epstein-Barr virus 感染症 (CAEBV) の1例. 第41回日本臨床免疫学会総会. 下関, 11月.
- 2) 平井健一郎, 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トシリズマブ投与下の血管新生因子の動態. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都, 4月.
- 3) 野田健太郎, 浮地太郎, 平井健一郎, 古谷和裕, 金月 勇, 黒坂大太郎. SLE/NPSLE 筋症状を呈した全身性エリテマトーデスの検討. 第57回日本リウマチ学会総会. 京都, 4月.
- 4) Yoshida K, Koch AE, Ohara RA, Cambell PL, Amin MA, Fox DA. Citrullination of ENA-78/CXCL5 changes its receptor affinity from CXCR2 to CXCR1 and induces monocyte migration. American College of Rheumatology 77th Annual Scientific Meeting. San Diego, Oct.
- 5) 伊藤晴康, 野田健太郎, 浮地太郎, 金月 勇, 黒坂大太郎. HPV ワクチン接種後に自己免疫性疾患を発症した一例. 日本リウマチ学会第24回関東支部学術集会. 東京, 12月.
- 6) 伊藤晴康, 平井健一郎, 金月 勇, 黒坂大太郎. ア

バタセプトとトシリズマブでの血管新生関連因子発現の比較検討. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4月.

- 7) 古谷和裕, 浮地太郎, 野田健太郎, 吉田 健, 黒坂大太郎. (ポスター演題 12: 自己免疫と炎症のモデル) マウス関節炎モデルにおける受容体型チロシンキナーゼ阻害薬 Sunitinib の効果検討. 第34回日本炎症再生医学会. 京都, 7月.
- 8) 古谷和裕, 浮地太郎, 野田健太郎, 安田千穂, 吉田健, 黒坂大太郎. コラーゲン誘導性関節炎マウスに対する受容体型チロシンキナーゼ阻害薬 sunitinib の効果. 第130回成医会総会. 東京, 10月.
- 9) 吉賀真之, 野田健太郎, 浮地太郎, 金月 勇, 黒坂大太郎. (一般演題 29: 示唆に富む貴重症例) 肉芽腫性多発血管炎 (GPA) と IgG4 関連疾患の鑑別が困難であった一例. 第28回日本臨床リウマチ学会. 千葉, 12月.
- 10) 黒坂大太郎. (シンポジウム 8: 高齢者における心身医学的問題) 膠原病内科医からみた心身症. 第54回心身医学会総会ならびに学術講演会. 横浜, 6月.
- 11) 大谷一博, 野田健太郎, 平井健一郎, 浮地太郎, 金月 勇, 黒坂大太郎. 膠原病に対する免疫抑制療法中に発症したらせん菌感染症の4例. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都, 4月.
- 12) 古谷和裕, 浮地太郎, 野田健太郎, 安田千穂, 吉田健, 黒坂大太郎. マルチターゲット受容体型チロシンキナーゼ阻害薬 sunitinib の関節炎抑制効果. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都, 4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
教授：山根 禎一	循環器学
教授：本郷 賢一	循環器学
准教授：関 晋吾	循環器学
准教授：川井 真	循環器学
講師：芝田 貴裕	循環器学
講師：小武海公明	循環器学
講師：小川 崇之	循環器学
講師：伊達 太郎	循環器学
講師：南井 孝介	循環器学

教育・研究概要

I. 研究概要

循環器内科では広範な研究を行っているが、2013年度の研究は主に6つの研究班（虚血研究班、不整脈研究班、心不全研究班、画像研究班、分子生物研究班、生理学研究班）を中心に研究を進めてきた。それぞれの研究班が他の班とも共同して研究を進めている。Bench to Bedside および Bedside to Bench の理念を意識して研究を行っている。

1. 虚血性心疾患研究班

カテーテル検査・治療を積極的に施行しているが、平行してデータの着実な蓄積を行っている。リスクファクターや冠動脈の病変形態などを詳細にデータベース化し、さらにそのデータの精度を日々レベルアップさせている。これらのデータベースを利用することで臨床研究推進の基盤形成が出来ていくものと思われる。心筋虚血の評価に関しては、冠動脈造影、負荷心筋シンチ、センサー付き圧ワイヤーによる fractional flow reserve (FFR) の計測などにより総合的に行っている。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。特に n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids に関する共同研究で成果を挙げた。また、冠動脈インターベンション時の再狭窄予防に関する検討を継続して検討している。糖尿病内分泌代謝内科との合同で急性冠症候群 (ACS) 患者の 24 時間血糖測定の調査を行い、その傾向を模索する臨床研究を行っている。心筋虚血時における血清カリウム (K) 値に関して

不安定狭心症例を対象に検討した。その結果、発作時には K 値が有意に低下していることが判明した。この一過性の K 値の低下は血中の糖濃度と相関することが示された。心筋の虚血時には糖を効率よく利用する何らかの強い機構が心筋虚血時に一過性に働くことが示唆された。

2. 不整脈研究

当研究班ではカテーテルアブレーションによる不整脈根治治療を専門としており、中でも心房細動の根治術に力を注いでいる。心房細動という治療困難な疾患への挑戦を続ける中で得られた知見を学会や論文発表として発信し続けている。アブレーション後の再発予測因子の解析、再発抑制法の開発、慢性心房細動への至適アブレーション方法の開発、睡眠時無呼吸とアブレーション成績との関連など、その対象は多岐にわたっている。心房細動アブレーション中に発生する無症候性脳梗塞の発生と予測因子に関する研究も、近年の新規抗凝固薬の登場とともに新たな解析を行っている。治療現場では 3D マッピングシステム (CARTO および NAVX) やカテーテル先端部の contact force 測定システムなどの最新機器を駆使することによってより安全かつ有効な治療を確立している。

3. 心不全研究班

近年、B 型ナトリウム利尿ペプチド (BNP) は心不全に対するバイオマーカーとしてその重要性が認められ、人間ドックなどのスクリーニングも含めて一般的に検査が行われるようになった。しかしながら、血漿 BNP 濃度は症例によってやや異なる動態を示し、それに関して当科から複数の論文報告を行った。特に「血漿 BNP 濃度に対して BMI (body mass index) が与える影響の検討」や「心不全にて上昇した BNP が病態の改善と共に減少する際にその値に影響を及ぼす因子の検討」、さらには「正常値 18.4pg/mL の次なるカットオフ値 (臨床でより有用な値) を決定するための多施設共同研究・Japan Abnormal BNP Standard (J-ABS) 研究」を行った。特に J-ABS 研究に関しては、東京慈恵会医科大学附属病院と同柏病院、京都大学、藤田保健衛生大学、熊本機能病院の循環器外来患者 11,967 名のデータをもとに十分に吟味、検討し論文報告を行った。この結果から、心臓の異常を見つけ出すための血漿 BNP 濃度の目安は 40pg/mL であることが判明した。日本心不全学会が「血中 BNP や NT-proBNP 値を用いた心不全診療の留意点について」として実臨床における BNP の活用に関するステートメントが発表されたが、まさに本論文で示された

結果が参考にされた。現在、血漿BNP濃度と肥満や血糖値との関係について検討している。その他、糖尿病内分泌代謝内科との共同研究にてARBとビオグリタゾンを用いた臨床研究を行った。

4. 画像（イメージング）研究班

冠動脈造影CT検査は器質性冠動脈疾患のスクリーニングに非常に役に立つ。心筋症などに対して心筋性状を精査するためには心臓MRI検査が有用である。また、虚血や心筋性状を多面的に診断するために、核医学検査も行っている。

日本人の虚血性心疾患においては冠攣縮が極めて重要であり、その誘発試験は必要性があれば積極的に実施している。冠攣縮は冠動脈造影時にアセチルコリンを冠動脈内に投与することで誘発試験を行う。通常、冠攣縮は冠動脈造影以外では画像として捉えることは不可能である。我々は少なくとも冠動脈のトーンズ変化を他の方法でとらえることができないか模索を続けている。最近の我々の研究では、冠動脈造影CT検査によって冠攣縮を偶然に捕らえた世界初の論文報告を行っているが、2回以上冠動脈造影CT検査を行った症例に関して冠動脈血管径を比較することで冠動脈トーンズによる血管径変化を検出できることを現在検討中である。

実臨床において最もリアルタイムに心機能を評価することのできる方法は、心エコー図検査である。病態に応じて、冠動脈造影CTや心エコー図検査はその日のうちに行って診断することもある。心エコー図検査では、2Dや3Dのスペックルトラッキング法をもちいて、左室壁の心周期におけるストレイン値の変化を測定し、その値から心筋が厚くなる種々の疾患に対して特徴的な変化がないか、検討中である。特に左室肥大を呈する疾患では、高血圧性心肥大から肥大型心筋症、二次性心筋症など、多彩な病因が存在することもあり、無侵襲にて行える画像診断は非常に重要と考える。

5. 分子生物学研究班

重症心疾患の病態生理の根幹をなすものは心臓エネルギー代謝障害であるとも言える。病的状態にある心臓は脂肪酸代謝から、エネルギー産生効率の点で有利な糖代謝へのsubstrate switchingを試みる。しかしながら、重症の不全心はインスリン抵抗性となり、糖の利用障害が起こることで、「エネルギー飢餓状態」にあると考えられる。従って、心筋における糖取り込み能の最適化と糖利用効率の増加は虚血を含めた様々な心疾患の特に急性期治療において重要な鍵となってくる。我々は「心不全は代謝病である」という概念を念頭に、常に臨床的視点に立つ

ことにこだわり各々のprojectを進めている。

本年度も、不全心の病態に関わる種々の神経体液性因子の中で、特にコレステロールに着目し、心臓局所におけるその産生・分泌及び作用には糖代謝が深く関わっていることを報告した。また、仔ラット培養心筋細胞やiPS由来心臓細胞など各種細胞を用いた*in vitro*実験に加えて、Langendorff摘出心灌流装置を用いた*ex vivo*実験を稼働させ、「Aldosterone Preconditioning」というこれまでにない概念を樹立した。さらに、細胞生理学教室や病理学教室、小児科、糖尿病・代謝・内分泌内科など学内の様々な研究室ともcollaborationを行い、幅広い視点からアプローチしている。加えて、心カテーテル検査台帳など各種臨床データベースを電解質・糖代謝制御機構の観点から解析し、bedsideとbenchの垣根を越えたユニークな研究も行っている。

6. 心筋細胞生理に関する研究

心筋細胞生理グループでは、心収縮力調節の病態生理につき、細胞内Ca動態を中心に種々の方法を用いて検討を行ってきた。本学細胞生理、小児科との学内共同研究と共に、国内外での学外共同研究も行っている。交感神経 $\alpha 1$ 受容体と $\beta 1$ 受容体のクロストークに関して、 $\beta 1$ 受容体刺激による細胞内Ca動態亢進作用に対する $\alpha 1$ 受容体刺激による拮抗作用が、チロシキナーゼによる $\beta 1$ 受容体のリン酸化を介する新たなメカニズムにより発現していることを見だし、論文報告した。細胞内Ca動態調節に中心的な役割を果たしている筋小胞体機能について、筋小胞体Caポンプ(SERCA)機能とCa放出チャネルからのCaリークとの関連について、選択的にSERCA機能を調節したトランスジェニックマウスを用いて詳細に検討し、論文発表した。また、血液凝固機能と心疾患との関連を示唆する報告を行い、新たな治療戦略としての血液凝固系と拡張型心筋症の病態形成との関連につき、ヒト拡張型心筋症のモデルマウスを用いての検討を開始している。

II. 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, 心電図検討主体のチャートカンファレンス, 心臓外科と合同の心臓カテーテルカンファレンス, 病棟症例検討会, 論文抄読会等が開催されカリキュラムの一環として参加させている。

「点検・評価」

研究面において, 各研究班での研究成果は臨床・基礎の両面において着実に積み重ねられている。当研究室においては, それぞれの研究班が独自の研究テーマを設定し, 各研究班同志で協力して効率よく研究が遂行されている。

本院で 2010 年度より稼働した 2 室の心臓カテーテル検査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完全にカバーしている。そしてそこから得られた新しい知見の発表を積極的に行っている。心臓 CT, 心臓 MRI, 心エコーに関する研究についても各々のデータを集積してその研究成果を各学会で報告している。分子生物学研究班を中心とした心臓内分泌代謝研究に関しても国内外で積極的に研究発表を行っている。我々の教室全体の主たる学会としては, 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本心不全学会, 日本不整脈学会, CVIT, アメリカ心臓病学会, ヨーロッパ心臓病学会などであるが, それぞれの sub-specialty の学会・研究会にも積極的に参加している。

この様に研究成果は確実に上がっているが, 投稿予定の論文も数多く, 今後は投稿までのスピードアップを心掛ける必要がある。論文掲載までの時間を考えると各々がスピード感を持って研究に取り組む必要がある。

教育面においては, 特にポリクリの学生に積極的に話しかけ, 担当症例の問題解決のための議論を随時行っている。レポートにも深く指導しており, レベルの高い学生教育になっているものと思われる。幸い学生からは一定の評価が得られているものと思われる。一方で, 循環器内科はその守備範囲が広いこと, また, 緊急症例が多いことなどから, 学すべき事項は極めて多い。学生教育には時間の制限があり, さらに効率の良い教育方法を模索しながら循環器病学の魅力を学生に示していきたいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) O-Uchi J¹⁾, Komukai K, Kusakari Y, Morimoto S, Kawai M, Jhun BS¹⁾, Hurst S¹⁾, Hongo K, Sheu SS¹⁾ (¹Thomas Jefferson Univ), Kurihara S. Alpha1-adrenoceptor stimulation inhibits cardiac excitation-contraction coupling through tyrosine phosphorylation of beta1-adrenoceptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 433(2): 188-93.
- 2) Morikawa Y¹⁾²⁾ (²Nara City Hosp), Mizuno Y¹⁾, Harada E¹⁾, Katoh D, Kashiwagi Y, Morita S¹⁾, Yoshimura M, Uemura S³⁾, Saito Y³⁾ (³Nara Medical Univ), Yasue H¹⁾ (¹Kumamoto Kinoh Hosp). Aerobic interval exercise training in the afternoon reduces attacks of coronary spastic angina in conjunction with improvement in endothelial function, oxidative stress, and inflammation. *Coron Artery Dis* 2013; 24(3): 177-82.
- 3) Kashiwagi Y, Mizuno Y¹⁾, Harada E¹⁾, Shono M¹⁾, Morita S¹⁾, Yoshimura M, Yano M (Morinoki Clinic), Yasue H¹⁾ (¹Kumamoto Kinoh Hosp). Suppression of primary aldosteronism and resistant hypertension by the peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist pioglitazone. *Am J Med Sci* 2013; 345(6): 497-500.
- 4) Ito K, Date T, Ikegami M, Hongo K, Fujisaki M, Katoh D, Yoshino T, Anzawa R, Nagoshi T, Yamashita S, Inada K, Matsuo S, Yamane T, Yoshimura M. An immunohistochemical analysis of tissue thrombin expression in the human atria. *PLoS One* 2013; 8(6): e65817.
- 5) Inoue T, Kobirumaki-Shimozawa F, Kagemoto T, Fujii T, Terui T, Kusakari Y, Hongo K, Morimoto S (Kyushu Univ), Ohtsuki I, Hashimoto K, Fukuda N. Depressed Frank-Starling mechanism in the left ventricular muscle of the knock-in mouse model of dilated cardiomyopathy with troponin T deletion mutation $\Delta K210$. *J Mol Cell Cardiol* 2013; 63: 69-78.
- 6) Harada E¹⁾, Mizuno Y¹⁾, Katoh D, Kashiwagi Y, Morita S¹⁾, Nakayama Y¹⁾, Yoshimura M, Masuzaki H (Univ of Ryukyus), Saito Y (Nara Medical Univ), Yasue H¹⁾ (¹Kumamoto Kinoh Hosp). Increased urinary aldosterone excretion is associated with subcutaneous not visceral, adipose tissue area in obese individuals: a possible manifestation of dysfunctional subcutaneous adipose tissue. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79(4): 510-6.
- 7) Kawai M, Nakane T, Morimoto S, Ogawa T, Komukai K, Yagi H, Shibata T, Seki S, Hongo K, Yoshimura

M. The main advantage of antihypertensive therapy with telmisartan is its strong inhibition of plasma aldosterone concentration. *Exp Clin Cardiol* 2013; 1-5.

8) Fujisaki M, Nagoshi T, Nishikawa T (Yokohama Rosai Hosp), Date T, Yoshimura M. Rapid induction of aldosterone synthesis in cultured neonatal rat cardiomyocytes under high glucose conditions. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 161396.

9) Kashiwagi Y, Harada E¹⁾, Mizuno Y¹⁾, Morita S¹⁾, Shono M¹⁾, Murohara T (Nagoya Univ), Yoshimura M, Yasue H¹⁾ (¹Kumamoto Kinoh Hosp). Coronary spastic angina is associated with insulin resistance – possible involvement of endothelial dysfunction. *Coron Artery Dis* 2013; 24(7) : 559-65.

10) Katoh D, Hongo K, Ito K, Yoshino T, Kayama Y, Komukai K, Kawai M, Date T, Yoshimura M. A technique for quantifying intracellular free sodium ion using a microplate reader in combination with sodium-binding benzofuran isophthalate and probenecid in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *BMC Res Notes* 2013; 6 : 556.

11) Morimoto S, Hongo K, Kusakari Y, Komukai K, Kawai M, O-Uchi J (Thomas Jefferson Univ), Nakayama H (Osaka Univ), Asahi M (Osaka Medical College), Otsu K (King's College London), Yoshimura M, Kurihara S. Genetic modulation of the SERCA activity does not affect the Ca(2+) leak from the cardiac sarcoplasmic reticulum. *Cell Calcium* 2014; 55(1) : 17-23.

12) Inada K, Yamane T, Tokutake KI, Yokoyama KI, Mishima T, Hioki M, Narui R, Ito K, Tanigawa SI, Yamashita S, Tokuda M, Matsuo S, Shibayama K, Miyanaga S, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. The role of successful catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and prolonged sinus pauses : outcome during a 5-year follow-up. *Europace* 2014; 16(2) : 208-13.

13) Nishizaki Y¹⁾, Shimada K¹⁾, Tani S²⁾, Ogawa T, Ando J³⁾, Takahashi M³⁾, Yamamoto M (Sempo Takanaawa Hosp), Shinozaki T³⁾, Miyuchi K¹⁾, Nagao K²⁾, Hirayama A²⁾ (²Nihon Univ), Yoshimura M, Komuro I³⁾ (³Univ of Tokyo), Nagai R (Jichi Medical Univ), Daida H¹⁾ (¹Juntendo Univ). Significance of imbalance in the ratio of serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2014; 113(3) : 441-5.

14) 中山雅文 (中山内科), 吉村道博, 小川久雄 (熊本大). 心血管疾患患者の高カリウム血症に対するポリスチレンスルホン酸カルシウムの治療効果. *新薬と臨*

2013; 62(12) : 2289-96.

II. 総 説

- 1) 田中寿一, 川井 真, 吉村道博. 【循環器疾患の診断と治療 (III)】 心不全. *医と薬学* 2013; 69(6) : 891-8.
- 2) 名越智古, 吉村道博. 【脂質異常症 – 基礎 – 臨床研究の最新知見 –】 脂質異常症・動脈硬化症の治療 薬物治療の選択基準および使用上の留意点 その他脂質異常改善薬 ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬. *日臨* 2013; 71(増刊3 脂質異常症) : 594-7.
- 3) 名越智古, 吉村道博. 【循環器薬の使いかた 最新のエビデンスに基づく最適の実地薬物療法】 実地医家による循環器薬の使いかた Q&A ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の役割と使いかた. *Med Pract* 2013; 30(8) : 1381-5.
- 4) 吉村道博. 心不全の病態と内科的治療. *日内会誌* 2013; 102(9) : 2391-7.
- 5) 加藤大介, 名越智古, 吉村道博. 【循環器薬 使い方プラクティス】 疾患別循環器薬の使い方《心不全》アルドステロン受容体拮抗薬. *内科* 2013; 112(3) : 509-15.
- 6) 加藤大介, 名越智古, 吉村道博. 【心不全とレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系】 心不全治療における抗アルドステロン薬. *Fluid Manag Renaiss* 2013; 3(4) : 383-8.
- 7) 吉野拓哉, 吉村道博. 慢性腎臓病とアルドステロン. *循環器内科* 2013; 74(5) : 542-6.
- 8) 川井 真, 吉村道博. 心不全アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬の心不全治療効果. *Annu Rev 循環器* 2014; 2014 : 56-64.
- 9) 川井 真, 吉村道博. ACE 阻害薬と ARB の使い分け. *循環器内科* 2014; 75(2) : 200-10.
- 10) 森本 智, 吉村道博. 【利尿薬およびそれに関連する話題】 バソプレシン拮抗薬. *循環器内科* 2014; 75(3) : 268-73.

III. 学会発表

- 1) 吉村道博. 心不全の病態と内科的治療. 第110回日本内科学会講演会. 東京, 4月.
- 2) Yoshimura M. Non-genomic and genomic effects of aldosterone on cardiomyocytes. 30th Annual Meeting of the International Society for Heart Research (ISHR) Japanese Seciton. San Diego, June.
- 3) 伊藤敬一, 伊達太郎, 池上雅博, 本郷賢一, 藤崎雅実, 加藤大介, 吉野拓哉, 安澤龍宏, 名越智古, 山下省吾, 稲田慶一, 松尾征一郎, 山根禎一, 吉村道博. 組織トロロンピンによる心房線維化作用および直接的トロロンピン阻害薬ダビガトランによる心房線維化抑制の検討. 第17回日本適応医学学会学術集会. さいたま,

- 6月。[適応医 2013; 17(1): 19]
- 4) 佐藤伸孝, 銭谷 大, 村嶋英達, 岩淵秀大, 野田一臣, 小野田学, 森 力, 芝田貴裕, 谷口郁夫, 吉村道博. 左室中部に圧較差を認めたたこつぼ型心筋症の1例. 第113回成医会第三支部例会. 東京, 7月. [慈恵医大誌 2014; 129(1): 35-6]
- 5) 伊達太郎, 山根禎一, 日置美香, 鳴井亮介, 谷川真一, 徳田道史, 山下省吾, 稲田慶一, 松尾征一郎, 本郷賢一, 吉村道博. 臓器連関ナトリウム利尿ペプチドクリアランスに対する肥満の影響. 第23回日本病態生理学会大会. 東京, 8月. [日病態生理学会誌 2013; 22(2): 29]
- 6) 関 晋吾, 吉村道博. 未治療本態性高血圧症における左室肥大の臨床的意義. 第23回日本病態生理学会大会. 東京, 8月. [日病態生理学会誌 2013; 22(2): 53]
- 7) 吉村道博. (シンポジウム: 内分泌からノンシステムミックスステロイドへ) アルドステロンの合成と作用に関する一考察. 第86回日本生化学会大会. 横浜, 9月. [生化学 2013; 85(8): 70]
- 8) 宮永 哲, 柴山健理¹⁾, 石川哲也¹⁾, 武藤 誠¹⁾ (¹埼玉県立循環器・呼吸器病センター), 小武海公明, 清水光行, 松尾征一郎, 伊達太郎, 山根禎一, 吉村道博. (循環器3) 徐脈頻脈症候群が左側壁副伝導路アブレーションでコントロールできた1症例. 第599回日本内科学会関東地方会. 東京, 9月. [日内会関東会 2013; 599回: 64]
- 9) 佐藤伸孝, 村嶋英達, 野田一臣, 森 力, 芝田貴裕, 吉村道博. 降圧薬における抗動脈硬化作用の検討. 第61回日本心臓病学会学術集会. 熊本, 9月. [日心臓病学会誌 2013; 8(Suppl. I): 534]
- 10) 阿南郁子, 本郷賢一, 川井 真, 谷口郁夫, 吉村道博. 冠動脈CTによる冠動脈トーマス変化の検討. 第61回日本心臓病学会学術集会. 熊本, 9月. [日心臓病学会誌 2013; 8(Suppl. I): 528]
- 11) 柏木雄介, 原田栄作¹⁾, 水野雄二¹⁾, 森田純生¹⁾²⁾, 庄野 信¹⁾, 室原豊明²⁾ (²名古屋大), 吉村道博, 泰江弘文¹⁾ (¹熊本機能病院). Coronary spastic angina is associated with insulin resistance: possible involvement of endothelial dysfunction. 第61回日本心臓病学会学術集会. 熊本, 9月. [日心臓病学会誌 2013; 8(Suppl. I): 615]
- 12) 森 力, 銭谷 大, 佐藤伸孝, 岩淵秀大, 村嶋英達, 野田一臣, 小野田学, 芝田貴裕, 吉村道博. 慢性腎臓病は第2世代薬剤溶出性ステント後の再血行再建に影響するか? 第61回日本心臓病学会学術集会. 熊本, 9月. [日心臓病学会誌 2013; 8(Suppl. I): 640]
- 13) 木村 悠, 野尻明由美, 川井 真, 中根登喜子, 伊東哲史, 阿南郁子, 佐久間亨, 橋本和弘, 吉村道博. (シンポジウム(1): 成人先天性疾患を対象にCTやMRIで理解する超音波) 心エコーに加え心臓CTが診断に有用であった房室中隔欠損症の一例. 日本超音波医学会関東甲信越地方会第25回学術集会. 東京, 10月. [超音波医学 2013; 41(1): 61]
- 14) 角田聖子, 関 晋吾, 浦部晶博, 谷口郁夫, 吉村道博. (ポスター発表: 臨床 心臓-1) 未治療本態性高血圧における心電図QRS幅の臨床的意義. 第36回日本高血圧学会総会. 大阪, 10月. [日高血圧学会プログラム・抄集 2013; 36回: 358]
- 15) 稲田慶一, 山根禎一, 徳竹賢一, 横山賢一, 鳴井亮介, 日置美香, 谷川真一, 徳田道史, 松尾征一郎, 柴山健理, 宮永 哲, 杉本健一, 吉村道博. (主題6: 不整脈-病態生理学と治療の進歩) 徐脈頻脈症候群を伴う心房細動に対する肺静脈隔離術の長期成績と自律神経への影響. 第50回記念日本臨床生理学会総会. 東京, 11月. [日臨生理学会誌 2013; 43(5): 58]
- 16) 工藤敏和, 木村 悠, 中田耕太郎, 久保田健之, 宮永 哲, 小武海公明, 清水光行, 吉村道博. (循環器1) 月経中に発症した冠攣縮によって血栓閉塞性急性心筋梗塞を来した1例. 第601回日本内科学会関東地方会. 東京, 11月. [日内会関東会 2013; 601回: 38]
- 17) 阿部麗子 (西埼玉中央病院), 橋本浩一, 西林由美, 岩上慎也, 阿部 力, 松坂 憲, 小野寺達之, 吉村道博. (循環器2) 慢性心不全症例に対しASV導入により著明な心機能の改善を認めた1例. 第601回日本内科学会関東地方会. 東京, 11月. [日内会関東会 2013; 601回: 41]
- 18) 川井 真, 吉村道博. (イブニングセミナー: BNPの臨床応用の現状と最新知見) J-ABS研究によるBNP基準値について. 第17回日本心血管内分泌代謝学会学術総会. 豊中, 11月. [日内分泌学会誌 2013; 89(2): 729]
- 19) 吉村道博. RAAS研究のニューパラダイムアルドステロンの合成と作用に関する新しい知見. 第43回日本心脈管作動物質学会年会. 神戸, 2月. [血管 2014; 37(1): 23]
- 20) 吉村道博. (ファイアサイドセミナー31) 実証例から考える日本心不全学会BNPステートメントの解釈. 第78回日本循環器学会学術集会. 東京, 3月.

IV. 著 書

- 1) 福本梨沙, 吉村道博. IX. うっ血性心不全 1. 急性心不全. 堀 正二 (大阪府立成人病センター), 永井良三 (自治医科大) 編. 循環器疾患最新の治療 2014-2015. 東京: 南江堂, 2014. p.235-41.

V. その他

- 1) 小武海公明, 吉村道博. 臨床現場で生じた疑問 心

不全患者では太っているほうが予後良好なのか？
CORE J 循環器 2013；3：66-74.

2) 小川久雄 (熊本大), 吉村道博. Historical Overview JAMIS, JPAD, OSCAR…努力と熱意で取り組んだ臨床研究が, 国を動かし, 世界を驚かせた. CIRC Up-to-Date 2013；8(4)：368-78.

3) 百村伸一 (自治医科大), 吉村道博, 平田恭信 (東京通信病院), 薦本尚慶 (豊郷病院). 【心不全とレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系】心不全とレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 その重要性を再考する. Fluid Manag Renaiss 2013；3(4)：335-43.

糖尿病・代謝・内分泌内科

教授：宇都宮一典	糖尿病学, 血管生物学, 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

臨床研究については, 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。疫学的研究については, 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, 新潟県津南町における小児約300名を対象とした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, 同町における成人約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, 頻度は比較的低いながら, 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の活性化によって、腎組織でのケモカインの産生が亢進しマクロファージの浸潤が関与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るとの報告がなされているがその詳細は不明である。今回、糖尿病性心筋症モデルを用い、糖尿病性心筋症における12-LOの役割を検討した。

4. 原発性アルドステロン症患者におけるT型チャンネルブロッカー及びN型チャンネルブロッカー

の抗アルドステロン作用についての検討を行った。

5. 高血圧合併2型糖尿病患者における24時間連続血糖測定と連続血圧モニターを行いその関連性を検討した。

「点検・評価」

1. 疫学とEBMに関する研究

持続血糖モニターを用いた、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にて比較した研究、薬物をもちいていない2型糖尿病患者の血糖変動についての研究、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

隣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は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型チャンネルブロッカーは抗アルドステロン効果があることが解った。

5) 2型糖尿病合併高血圧患者の24時間血糖変動と血圧変動に正の相関が認められ、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) 塚本雅美, 三五一憲, 新見直子, 川野 仁, 渡部和彦, 宇都宮一典. GLP-1受容体作動薬Exendin-4による軸索伸長および髄鞘形成促進. 末梢神経 2013; 24(2): 355-6.

II. 総説

- 1) 宇都宮一典. 【食事運動療法の新しい動き】糖尿病の食事療法の現状と課題. 医と食 2013; 5(2): 73-5.
- 2) 宇都宮一典. 糖尿病における栄養素摂取比率の考え方. 医事新報 2013; 4673: 60-1.
- 3) 宇都宮一典. 【糖尿病治療の新しい方向性と課題】糖尿病の食事療法の現状と課題. 内分泌糖尿代謝内科 2013; 37(1): 19-25.
- 4) 宇都宮一典. 食事療法のエビデンスと課題. Diabetes J 2013; 41(3): 102-9.
- 5) 宇都宮一典. 糖尿病腎症の治療. 日内会誌 2013; 102(9): 2453-9.
- 6) 森 豊. 【～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】DPP-4阻害薬以外の経口薬による血糖変動への影響を探る CGMデータをいかに臨床に生かすか. Life Style Med 2013; 7(2): 110-7.
- 7) 森 豊. 持続血糖モニター (CGM) による血糖管理. 日透析医会誌 2013; 28(2): 252-60.
- 8) 森 豊. 【DPP-4阻害薬, 最近の話題】他剤との併用効果. 糖尿病 2013; 56(10): 733-6.
- 9) 加藤秀一, 加地正伸, 佐々木敬. 【2型糖尿病治療の新時代を迎えて】インクレチンと血糖管理 DPP-4阻害薬治療薬の位置づけ 単独, 他経口血糖降下薬と

の併用療法の意義. Diabetes Fronti 2013; 24(6): 681-7.

- 10) 西村理明. 【～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】DPP-4阻害薬による血糖変動への影響をCGMを用いて評価する. Life Style Med 2013; 7(2): 103-9.

III. 学会発表

- 1) Katoh S, Takahashi H, Kaji M, Zeniya M, Sakamoto Y, Utsunomiya K. Retrospective analysis of the Japanese diabetes risk score for incident diabetes and urinary albumin excretion in 2084 subjects and comparison with fatty liver markers. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Barcelona, Sept.
- 2) Mori Y, Taniguchi Y, Sezaki K, Miyazaki S, Utsunomiya K (General Poster Session 2) Relationships between nocturnal arterial oxygen saturation level, sympathetic activity, blood pressure variability, and glycemic variability in patients with sleep apnea syndrome (SAS). American Diabetes Association 73rd Scientific Sessions. Chicago, June.
- 3) Sakamoto M, Suzuki H, Iuchi H, Ohhashi K, Hayashi T, Nishimura R, Tojo K, Utsunomiya K. (Guided Audio Poster Tours) Relationship between glycemic variability and blood pressure variability in diabetic patients with hypertension: Jikei variability of ABPM and CGM study. American Diabetes Association 73rd Scientific Sessions. Chicago, June.
- 4) Kawanami D, Matoba K, Okada R, Tsukamoto M, Kinoshita J, Ishizawa S, Kanazawa Y, Yokota T, Utsunomiya K. (General Poster Session 3) Rho-kinase inhibition attenuates endothelial inflammation by modulating ER stress signaling. American Diabetes Association 73rd Scientific Sessions. Chicago, June.
- 5) Matoba K, Kawanami D, Okada R, Tsukamoto M, Kinoshita J, Ito T, Ishizawa S, Kanazawa Y, Yokota T, Utsunomiya K. (Oral Sessions) Rho-kinase activation promotes diabetic glomerulosclerosis via stabilization of hypoxia-inducible factor 1 α . American Diabetes Association 73rd Scientific Sessions. Chicago, June.
- 6) Seo C, Nishimura R, Onda Y, Tsujino D, Ando K, Utsunomiya K. (General Poster Session 1) Correlation between neuropathy and progression of other diabetic complications in type 1 diabetic patients aged 40 years of age or younger. American Diabetes Association 73rd Scientific Sessions. Chicago, June.

- 7) Onda Y, Morimoto A, Nishimura R, Sano H, Utsunomiya K, Tajima N. (General Poster Session 2) What are the factors determining the behavior of adult patients with childhood-onset type 1 diabetes still presenting to pediatricians? - Results from the DERI mortality study. American Diabetes Association 73rd Scientific Sessions. Chicago, June.
- 8) 森 豊, 三浦恭子, 北原吉郎, 横山淳一, 宇都宮一典. CGMによる自然発症糖尿病GKラットの食後血糖上昇に及ぼすナテグリニド, シタグリブチン並びにその併用効果. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本, 5月. [糖尿病 2013; 56(Suppl.1): S-146]
- 9) 横田太持, 渡邊 朗, 神前賢一, 小川俊平, 新井香太, 柳沼厚仁, 常岡 寛, 宇都宮一典. 糖尿病網膜症の発症進展における血中, 硝子体液中のァディポネクチンの検証. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本, 5月. [糖尿病 2013; 56(Suppl.1): S-206]
- 10) 加藤秀一, 銭谷幹男, 阪本要一, 宇都宮一典. Japanese Diabetes Risk Scoreにおける糖尿病発症予測, 尿中微量アルブミン値予測の検証および脂肪肝の指標との比較検討. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本, 5月. [糖尿病 2013; 56(Suppl.1): S-310]
- 11) 西村理明. 地域の学童検診におけるインスリン分泌能並びに関連する因子についての検討. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本, 5月. [糖尿病 2013; 56(Suppl.1): S-214]
- 12) 藤本 啓. 膵 β 細胞におけるアポトーシスとミトコンドリア依存性壊死の分子機序. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本, 5月. [糖尿病 2013; 56(Suppl.1): S-21]
- 13) 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, 石川真一郎, 田嶋尚子, 宇都宮一典. HbA1c 5%台の高齢者のインスリン分泌能に関する地域調査 - BMI高値症例の検討 - 新潟県津南町研究. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本, 5月. [糖尿病 2013; 56(Suppl.1): S-270]
- 14) 坂本昌也, 西村理明, 辻野大助, 安藤精貴, 井内裕之, 鈴木博史, 東條克能, 宇都宮一典. 夜間血糖変動安定性は食後高血糖を反映する - CGMを用いたDPP-4阻害薬比較検討試験: VICTORIA試験サブ解析より -. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本, 5月. [糖尿病 2013; 56(Suppl.1): S-267]
- 15) 川浪大治, 的場圭一郎, 岡田梨奈, 塚本雅美, 木下淳, 石澤 将, 金澤 康, 横田太持, 宇都宮一典. Rho-kinaseの活性化はER stressに伴う血管内皮機能障害に関与する. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本, 5月. [糖尿病 2013; 56(Suppl.1): S-377]
- 16) 鈴木博史, 坂本昌也, 香山洋介, 井内裕之, 東條克能, 宇都宮一典. 血糖変動は心筋細胞において炎症と酸化ストレス, アポトーシスを引き起こす. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本, 5月. [糖尿病 2013; 56(Suppl.1): S-231]
- 17) 坂本昌也, 西村理明, 辻野大助, 安藤精貴, 井内裕之, 鈴木博史, 東條克能, 宇都宮一典. (一般演題ポスター: 糖尿病・低血糖 11) CGMを用いたDPP-4阻害薬投与下のHbA1c別の血糖変動と低血糖発現頻度の検討 - J-VICTORIA試験サブ解析より -. 第86回日本内分泌学会学術総会. 仙台, 4月.
- 18) 井坂 剛, 海老澤高憲, 渡邊佑衣, 山城健二, 西村理明, 根本昌実, 東條克能, 宇都宮一典. (一般演題ポスター: 糖尿病・低血糖 14) 持続血糖モニター(CGM)を用い, 血糖変動を観察したインスリン自己免疫症候群の1例. 第86回日本内分泌学会学術総会. 仙台, 4月.
- 19) 井内裕之, 坂本昌也, 鈴木博史, 大橋謙之亮, 林 毅, 東條克能, 宇都宮一典. 高血圧合併2型糖尿病患者における血圧日内短期変動と血圧日差変動の関係 - JVACS-BP解析 -. 第36回日本高血圧学会総会. 大阪, 10月.

IV. 著 書

- 1) 西村理明. 新しいCGM機器: 医療従事者のためのiPro[®]2実践マニュアル - エンライトセンサ対応 -. 改訂版. 東京: 医薬ジャーナル社, 2013.
- 2) 東條克能. 12. 内分泌疾患 先端巨大症. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 山口 徹 (虎の門病院), 北原光夫 (農林中央金庫) 監修. 東京: 医学書院, 2014. p.724-5.

腫瘍・血液内科

教授：相羽 恵介	臨床腫瘍学, がん薬物療法
教授：薄井 紀子	血液腫瘍学
准教授：島田 貴	血液学一般
准教授：土橋 史明	血液腫瘍学
講師：増岡 秀一	血液学一般, 輸血療法
講師：西脇 嘉一	血液学一般, 造血幹細胞移植
講師：矢野 真吾	血液腫瘍学
講師：矢萩 裕一	血液腫瘍学
講師：武井 豊	血液腫瘍学
講師：小笠原洋治	血液学一般
講師：杉山 勝紀	血液腫瘍学
講師：塩田 祐子	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。

2013 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 23 例、急性リンパ性白血病：ALL 6 例、骨髄異形性症候群：MDS 13 例、慢性骨髄性白血病：CML 1 例、非ホジキンリンパ腫：NHL 77 例、ホジキンリンパ腫：HL 7 例、多発性骨髄腫：MM 10 例、慢性リンパ性白血病：CLL 2 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。

(1) JALSG (2013 年 1 月～2013 年 12 月)

AML209-GS (染色体・遺伝子変異が成人急性骨髄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：14 例。

JALSG CBF AML209-KIT Study (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：4 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 JALSG-ALL-CS-12：8 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-11：27 例。

FLT3/ITD 変異陽性成人急性白血病を対象とした同種造血幹細胞移植療法の有効性と安全性に関する臨床第Ⅱ相試験 JALSG AML209-FLT3-SCT Study：(AML209-FLT3-SCT) 0 例。

初発慢性期の成人慢性骨髄性白血病に対するニロチニブとダサチニブの分子遺伝学的完全寛解達成率の多施設共同前方視的ランダム化比較試験 JALSG CML212 Study：3 例。

急性前骨髄性白血病に対する亜ヒ酸, GO を用いた寛解後治療第Ⅱ相臨床試験 A Phase II JALSG APL212 study：1 例。

65 歳以上の急性前骨髄性白血病に対する亜ヒ酸による地固め療法第Ⅱ相臨床試験 JALSG APL212G：1 例。

高リスク成人骨髄異形成症候群を対象としたアザシチジン投与方法に関する臨床第Ⅲ相試験-検体集積事業に基づく遺伝子解析研究を含む-JALSG MDS212 study および厚生労働科学研究費補助金による検体集積事業との合同研究-JALSG MDS212 Study (MDS212)-：1 例。

成人フィラデルフィア染色体陰性 precursor B 細胞性急性リンパ性白血病に対する多剤併用化学療法による第Ⅱ相臨床試験 (JALSG Ph(-)B-ALL213)：0 例。

成人 Burkitt 白血病に対する多剤併用化学療法による第Ⅱ相臨床試験 (JALSG Burkitt-ALL213)：0 例。

成人 precursor T 細胞性急性リンパ性白血病に対する多剤併用化学療法による第Ⅱ相臨床試験 (JALSG T-ALL213-O)：0 例。

(2) JCOG (2013 年 1 月～2013 年 12 月)

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 12 月現在登録中で新規 1 例登録, 総計 4 例。

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。

(3) JIKEI

Aged Double-7（新規高齢者AML：phaseⅡ）、VEGA（新規MDS：phaseⅡ）、Bi-weekly R-EPOCH（再発・難治B細胞リンパ腫：phaseⅡ）、Thalidomide+Dexamethasone（難治MM：pilot study）

(4) Others

THP-COP（新規T細胞性リンパ腫：phaseⅡ）

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腫瘍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、(1)骨髄非破壊的前処置による臍帯血移植の研究、(2)ATGを用いた骨髄非破壊的前処置の研究、(3)非血縁者間骨髄移植におけるGVHD予防法の

比較試験、(4)臓器障害 (Comorbidity) の移植成績に及ぼす影響に関する研究、(5)GVHD発症に関わるTリンパ球の基礎的研究を行ってきた。

(1) 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。

(2) 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金がん臨床研究事業による多施設共同臨床試験である。

(3) 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。

(4) 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。

(5) 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、2013年は造血幹細胞移植総計28件、内訳は同種造血幹細胞移植18件、自家造血幹細胞移植10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)の臨床研究を終了し、第二世代のDOC+CDDP+5FU+RTの第Ⅱ相研究を開始した。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相ランダム化試験は終了した。胃癌におけるS-1+LV、L-OHPの有用性が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。HER2陽性胃癌に対しては、XP+HER(Xeloda+CDDP+Herceptin)を試行した。またnab-paclitaxelも使用可能となった。Paclitaxelを凌駕する治療係数の向上が期待されている。

4) 大腸癌

多施設共同研究として、オキサリプラチン、ペバシズマブ既治療進行再発大腸癌に対する2次治療ペバシズマブ併用FOLFIRI療法におけるペ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。2012年末で終了し、この中間成績は2013年6月の

MASCC (Multinational Association of Supportive Care of Cancer) 年次総会にて相羽が報告した。

6) TAS118 血中濃度動態研究は標準治療を終了した固形癌に対して施行された。当科では主に膀胱がん、胆管系のがんに対して検討が進んでいる。

Ⅱ. 基礎研究

1. ドナーT細胞に誘導されるGVHD発症機序の解明

同種造血幹細胞移植時GVHDの発症に、ドナー由来のT細胞がどのような役割を果たしているかを解明し、治療への応用を検討している。

2. プロテアソーム阻害剤により蓄積する新規標的蛋白質の同定

MMの有望な新規薬剤の作用機序の解明を分子レベルで検討している。

「点検・評価」

1. 臨床研究

1) 当教室は優先的に多施設共同研究に参加し、一部の結果は共同研究者として世界的に評価の高いjournalへ掲載された。

(1) JALSG: AML206治療研究

(2) JALSG: 新規Ph+ALLプロトコル小委員会企画

(3) JALSG: 新規プロトコルが数多く提出され、治療及び観察研究に広く参加している。

(4) JCOG(リンパ腫): 附属病院と第三病院が治療研究に参加し、JCOGのプロトコル作成にも関与できた。

2) 当教室独自の臨床研究

(1) 多くの学会発表を精力的に行ってきた。これは臨床医として非常に重要であることを自覚し、積極的に論文化する姿勢を今後も維持する必要がある。

(2) 問題解決志向の小規模パイロット研究を積極的に推し進めることも重要である。それらの研究に基づき、多施設共同研究での検討へとつなげることが重要と考える。

3) 固形腫瘍では関連各科と共同して臨床研究が推進されている。乳癌、食道癌、胃癌、大腸癌を中心に有機的展開が図られているものの、人員的要因から全病院的要求には応えられていない。主たる国内外での学会発表、論文発表はなされているが、さらに相互交流を進めるとともに、DNA研究所など基礎分野との協同の活性化が必要である。

2. 基礎研究における点検・評価

基礎研究はDNA 医学研究所など関連する講座との共同研究が推し進められている。研究結果の幾つかは論文化されている。海外の研究所には、留学の当教室員が骨髄腫や腫瘍免疫を中心として共同研究を遂行してきた。これらの研究成果の論文化を積極的に行う必要がある。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. がん化学療法の最近の進歩. 感染症誌 2014 ; 88(2) : 210.
- 2) 高原 忍, 矢萩裕一, 杉山勝紀, 齋藤 健, 横山洋紀, 神山祐太郎, 相羽恵介. 悪性リンパ腫に対する化学療法中に発症した表皮ブドウ球菌による化膿性脊椎炎に対してリネゾリドが奏功した1例. 日化療会誌 2014 ; 62(2) : 278
- 3) 相羽恵介. がん化学療法の最近の進歩. 日化療会誌 2014 ; 62(2) : 260.
- 4) 田村美宝, 永崎栄次郎, 荒川泰弘, 西川勝則, 小村伸朗, 柵山年和, 相羽恵介. 進行および再発食道癌に対する毎週ドセタキセル療法. 日内会誌 2014 ; 103 (Suppl.) : 249.
- 5) 田村美宝, 宇和川匡, 後町武志, 永崎栄次郎, 荒川泰弘, 矢永勝彦, 相羽恵介. 腓神経内分泌癌術後再発に対してS-1にて完全寛解が得られた一例. 日癌治療会誌 2013 ; 48(3) : 2825.
- 6) 永崎栄次郎, 柵山年和, 荒川泰弘, 宇和川匡, 宇野真二, 小林雅夫, 神尾麻紀子, 加藤久美子, 野木裕子, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 小林 直, 相羽恵介. 進行・再発乳がんに対するパクリタキセル+ベバシズマブ療法の検討. 日癌治療会誌 2013 ; 48(3) : 1789.
- 7) 鈴木一史, 矢野真吾, 島田 貴, 矢萩裕一, 小笠原洋治, 杉山勝紀, 高原 忍, 齋藤 健, 横山洋紀, 神山祐太郎, 町島智人, 乾由美子, 海渡 健, 相羽恵介. 血小板減少と高LDH血症による多発性骨髄腫の予後解析. 日癌治療会誌 2013 ; 48(3) : 1345.
- 8) 市田彰子, 西脇嘉一, 香取美津治, 佐野公司, 勝部敦史, 森川哲行, 郡司匡弘, 増岡秀一, 相羽恵介. IgG4 関連疾患による硬膜下髄外腫瘍が認められた無症候性多発性骨髄腫の1例. 臨血 2013 ; 54(9) : 1351.
- 9) 森川哲行, 西脇嘉一, 香取美津治, 佐野公司, 勝部敦史, 郡司匡弘, 市田彰子, 増岡秀一, 相羽恵介. 濾胞性リンパ腫による腫瘍随伴性天疱瘡に閉塞性細気管支炎を併発した症例に対してR-CHOP療法を行った1例. 臨血 2013 ; 54(9) : 1351.
- 10) 柵岡さやか, 南 次郎, 大場理恵, 山口祐子, 武井豊, 土橋史明, 薄井紀子, 相羽恵介. t (9 ; 22) (p24 ; q11.2) を有するびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と思われた1例. 臨血 2013 ; 54(11) : 2108.
- 11) 山内浩文, 齋藤 健, 島田 貴, 横山洋紀, 杉山勝紀, 矢野真吾, 相羽恵介, 芝 弘明, 宇和川匡, 三澤健之, 矢永勝彦. CLL/SLL に合併した二次性免疫性血小板減少症に対して腹腔鏡下脾臓摘出術が有効であった1例. 臨血 2013 ; 54(11) : 2100.
- 12) 相羽恵介. 外来化学療法のピットフォール. 都医雑誌 2013 ; 66(6) : 624-7.
- 13) 齋藤 健, 相羽恵介. 【発熱性好中球減少症の診療】発熱性好中球減少症の病態と診断. 癌と化療 2013 ; 40(6) : 684-7.
- 14) 真島清実, 横山洋紀, 矢野真吾, 島田 貴, 土橋史明, 矢萩裕一, 杉山勝紀, 小笠原洋治, 高原 忍, 齋藤 健, 笠間絹代, 神山祐太郎, 勝部敦史, 鈴木一史, 乾由美子, 薄井紀子, 相羽恵介. ATG療法後にEBV-B-LPD を発症し rituximab が奏効した再生不良性貧血の1例. 臨血 2013 ; 54(5) : 480.

呼 吸 器 内 科

教 授：桑野 和善 呼吸器病学
教 授：児島 章 呼吸器病学
准教授：中山 勝敏 呼吸器病学
講 師：荒屋 潤 呼吸器病学
講 師：高木 正道 呼吸器病学

教育・研究概要

I. 教 育

かつて結核蔓延の時代は、呼吸器内科医イコール肺結核医であったが、肺結核の減少とともに、近代の呼吸器病学は、肺生理学の全盛の時代へと変わった。その結果、主要な呼吸器疾患が、肺生理学、肺機能を主体に、疾患概念、病態、治療が理解され、解明されていた。その後、遺伝学、生化学、分子生物学の進歩によって、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における現在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疾患も多く残されている。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。

呼吸器疾患はその多彩であることが特徴の一つである。その多く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ためのマンパワーは、世界的にも国内でも不足している。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ために、魅力的であるが、マスターするためには、実力ある指導医が、若手を育てる意思を持って教育する必要がある。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、それぞれの分野の学会の専門医取得はもちろん、大学院、留学などによる研究を奨励している。当科の教育目標は、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実力ある内科医を育成することで社会に貢献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ことがよい修練となっている。日々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る講演会は、本院、分院含めて出席する年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である。

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し、新たな有効な治療法を開発するために、基礎的研究は欠くことのできない重要な領域である。当科における基礎研究のテーマは、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。その中でも、細胞老化とオートファジーを中心に研究を行っている。

1) COPDと細胞老化

加齢とCOPD発症は密接に関連している。COPD患者では、白血球のテロメア長が短縮し、肺上皮細胞、肺血管内皮細胞や線維芽細胞に細胞老化が認められ、再生や修復能が低下している。肺気腫の形成には肺上皮細胞のアポトーシスが関与するが、失われた上皮細胞の修復を細胞老化が妨げるために、肺気腫が進行する。細胞老化の制御機構は複雑であり、十分に解明されているとは言えないが、呼吸器疾患の危険因子である喫煙が、細胞老化を誘導しCOPD病態に関与する。ユビキチン化蛋白とp62が同時に蓄積することは、オートファジーによる分解が不十分である指標であるが、COPD患者の肺組織においては、p62、ubiquitinの発現が増加しており、低濃度CSEを気道上皮細胞に暴露すると、細胞内にp62、ubiquitinの蓄積と、細胞老化を認め、オートファジー機能を抑制すると細胞老化が亢進し、逆に誘導すると細胞老化が抑制されることを報告した(Fujii S. Oncoimmunology 2012; 1: 630-41)。喫煙によって、細胞内エネルギー代謝に働くクレアチンキナーゼBが低下し、気道上皮細胞の細胞老

化に関与することを報告した (Hara H, et al. Am J Respir Cell Mol Biol 2012; 46: 306-12)。

COPD 患者の気道上皮細胞のオートファジー機能は不十分であるが、特にミトコンドリア特異的なオートファジー (マイトファジー) 機能低下による傷害ミトコンドリアの蓄積は、過剰な活性酸素産生を誘導し、細胞老化や DNA 傷害を惹起する。マイトファジーの低下により気道上皮細胞の細胞老化を亢進させ、COPD 病態に関与する可能性が示唆された (Hara H, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2013; 305: L737-46)。

2) IPF と細胞老化

特発性肺線維症 (IPF) は加齢とともにその頻度が増加する。細胞老化の指標である SA- β gal 染色を用いて細胞老化を比較検討すると、正常肺、COPD 肺では陽性細胞を認めなかったのに対し、IPF 肺では、蜂巢肺の内腔を覆う上皮細胞 (bronchiolization を含む)、肺胞 II 型上皮細胞による cuboidal metaplasia, fibroblastic foci を覆う扁平な上皮細胞が染色陽性である。肺胞上皮細胞が ROS, TGF β , Fas などの pro-apoptotic な刺激により、アポトーシスに陥る一方で、アポトーシス抵抗性の上皮細胞が、増殖、遊走し、cuboidal metaplasia や bronchiolization など異常な再生上皮となり、細胞老化が誘導されながら、構造改変した気腔の内面を覆っていると考えられる (Minagawa S. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2011; 300: L391-401)。

TGF β は、IPF 患者の BALF 中で増加しており、上皮細胞に対してはアポトーシスだけでなく細胞老化も誘導する。TGF β は、気道上皮細胞に p21 の発現を増加させ、細胞老化を誘導する。TGF β による細胞老化に対して、DNA 障害の修復や老化の抑制機能を有する Sirtuin family の SIRT6 が抑制的に関与している。また、TGF β の作用により老化した気道上皮細胞が、代表的な炎症性サイトカインである IL-1 β をパラクラインファクターとして産生し、筋線維芽細胞を誘導し、線維化病態の促進に働いている可能性がある。老化細胞の細胞運命は明らかでなく、老化した上皮細胞が除去されず維持されており、サイトカインなどの産生により (SASP)、微小環境を変化させ、線維化病態に関与している可能性があることを報告した (Minagawa S. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2011; 300: L391-401)。

喫煙による細胞老化誘導も IPF の病態の一部を形成していると考えられる。CSE (Cigarette smoke extract) は、気道上皮細胞に老化を誘導す

るが、オートファジーはこの老化に対し抑制的に働いており、オートファジーの亢進が不十分であると、ユビキチン化蛋白など傷害蛋白が蓄積し、細胞が老化する。逆に、オートファジーを亢進させると老化は抑制される。また、IPF 肺では、線維化進展部位で、ユビキチン化蛋白をオートファジーの系で処理するためのアダプター蛋白である p62 の発現が増加しており、オートファジーによる分解処理が不十分で、傷害蛋白が蓄積し、細胞老化が亢進することで病態に関与することを報告した (Araya J. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2013; 304: L56-69)。

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・内分泌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。現在投稿中である。

2) 成人市中肺炎における網羅的リアルタイム PCR 法による原因微生物の検索

平成 23 年度の厚生労働省の人口統計によると、肺炎は日本人の死因の第 3 位であり、適切な治療薬が使用でき感染対策が浸透しつつある現代において

も、依然重要な疾患である。主な原因菌は、肺炎球菌、インフルエンザ菌、マイコプラズマである。近年培養検査に加え、マイコプラズマや肺炎球菌、レジオネラ菌に対する迅速診断検査が利用できるようになったが、にもかかわらず原因菌が判明するのは50%程度にとどまっている。これには臨床検査上の問題点が指摘されている。①(既に抗菌薬投与がなされている場合)細菌の分離培養の感度の低さ、②インフルエンザウイルスを除く呼吸器系ウイルスの検出が困難であること、③マイコプラズマなどの“異型”微生物は血清診断のみが保険適応となっているが、実際には偽陽性・偽陰性が問題となっていることなど、肺炎の原因菌の検索は実際には困難なことが多い。気道検体(鼻咽頭スワブ及び喀痰)を用いて、後述する18種の呼吸器系微生物(細菌6種、ウイルス12種)の網羅的遺伝子検出という新たな手法により、市中肺炎の原因菌呼吸器微生物を明らかにすることは、治療検討する上で重要であるといえる。上記①で検出を試みた微生物のうち、マイコプラズマに関して、近年マクロライド耐性が問題となっている。本研究ではマイコプラズマの分離培養も試みて、感受性検査も施行する。マイコプラズマ感染症の診断、マクロライド耐性の頻度と抗菌薬治療について臨床的な検討を加える。

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、化学療法も奏効率が30~40%と効果は不十分である。また治療薬剤も高価で個人、社会のレベルで経済的影響も大きい。したがって患者の薬剤感受性を弁別し投与する個別化医療の概念は極めて重要である。特に我々が治療効果予測の候補として注目しているものは、担癌状態での血管新生を評価する指標である。腫瘍血管新生は腫瘍増大に関与し、新しい抗癌剤のターゲットとしても重要である。肺癌、間質性肺炎、など各種呼吸器疾患患者の血清中 VEGF など血管ないしリンパ管の増殖因子を測定し、各病態と脈管新生との関連性を検討している。また、臨床研究として pemetrexed の高齢者に対する効果を4病院合同で検討中であるが、多くの臨床研究が同時進行しており、今後はその整理が必要となる。

【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、日本内科学会、呼吸器学会において症例発表や誌上発表を行っている。毎年徐々に学会発表や誌上発表数は増加傾向にある。

2. 研究

1) 臨床研究

「PCRを用いた呼吸器感染症診断」、「高齢者肺がん患者における化学療法」は進行中である。糖尿病・内分泌・代謝内科との共同研究「糖尿病・代謝・内分泌内科外来における COPD の合併頻度の研究」、循環器内科との共同研究「循環器内科外来における COPD の合併頻度の研究」はいずれもデータの集積は終了したため現在論文投稿中である。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。

2) 基礎研究

「細胞老化と肺線維症」、「気道上皮細胞の喫煙による老化」、「COPD 気道病変における老化の役割」、「肺癌における血管内皮前駆細胞」、「オートファジーと呼吸器疾患」といったプロジェクトが進行中である。すでに国際学会や国内の総会にて発表し、執筆中ないし投稿中である。学会においても発表は注目されており、海外の学会をはじめ、多くの学会において優秀な演題に贈られる賞を受賞している。今後は論文をもっと多くすることが必要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hara H, Araya J, Ito S, Kobayashi K, Takasaka N, Yoshii Y, Wakui H, Kojima J, Shimizu K, Numata T, Kawaiishi M, Kamiya N, Odaka M, Morikawa T, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. Mitochondrial fragmentation in cigarette smoke-induced bronchial epithelial cell senescence. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013; 305(10) : L737-46.
- 2) Fujita Y, Takeshita F¹⁾, Mizutani T²⁾, Ohgi T²⁾ (²BONAC), Kuwano K, Ochiya T¹⁾ (¹National Cancer Center Research Institute). A novel platform to enable inhaled naked RNAi medicine for lung cancer. *Sci Rep* 2013; 3 : 3325.
- 3) Horinouchi H¹⁾, Kubota K¹⁾, Itani H¹⁾, Taniyama TK¹⁾, Nakamichi S¹⁾, Wakui H¹⁾, Kanda S¹⁾, Noki-hara H¹⁾, Yamamoto N¹⁾, Sekine I¹⁾, Tamura T¹⁾ (¹National Cancer Center Hosp). Short hydration in chemotherapy containing cisplatin (≥ 75 mg/m²) for patients with lung cancer: a prospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43(11) : 1105-9.
- 4) Takasaka N, Araya J, Hara H, Ito S, Kobayashi K, Kurita Y, Wakui H, Yoshii Y, Yumino Y, Fujii S, Minagawa S, Tsurushige C, Kojima J, Numata T, Shimizu K, Kawaiishi M, Kaneko Y, Kamiya N, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nishimura SL (Univ of California), Nakayama K, Kuwano K. Autophagy induction by SIRT6 through attenuation of insulin-like growth factor signaling is involved in the regulation of human bronchial epithelial cell senescence. *J Immunol* 2014; 192(3) : 958-68.
- 5) Wakui H¹⁾, Yamamoto N¹⁾, Nakamichi S¹⁾, Tamura Y¹⁾, Noki-hara H¹⁾, Yamada Y¹⁾, Tamura T¹⁾ (¹National Cancer Center Hosp). Phase 1 and dose-finding study of patritumab (U3-1287), a human monoclonal antibody targeting HER3, in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73(3) : 511-6.
- 6) Saito K, Kimura S, Saga T, Misonoo Y, Yoshizawa S¹⁾, Akasaka Y¹⁾, Ishii T¹⁾, Kuwano K, Yamaguchi K, Tateda K¹⁾ (¹Toho Univ). Protective effect of pro-cysteine on *Acinetobacter pneumonia* in hyperoxic conditions. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(10) : 2305-10.
- 7) Tone K, Kiryu I, Yoshida M, Tsuboi K, Takagi M, Kuwano K. Morgagni hernia with respiratory failure aggravated by noninvasive positive pressure ventilation: a case report and overview of the literature. *Respi Investig* 2014; 52(3) : 203-8. Epub 2014 Jan 18.

II. 総説

- 1) Araya J, Hara H, Kuwano K. Autophagy in the pathogenesis of pulmonary disease. *Intern Med* 2013; 52(20) : 2295-303.
- 2) 桑野和善, 荒屋 潤, 原 弘道. 【特発性間質性肺炎-この10年の進歩と今後の展望-】特発性間質性肺炎の病態に関する知見 テロメア, 老化. *日胸臨* 2013; 72(増刊) : S176-81.
- 3) 原 弘道, 荒屋 潤, 桑野和善. 特発性肺線維症の分子メカニズム. *最新医* 2013; 68(4) : 874-81.
- 4) 桑野和善, 荒屋 潤, 原弘 道. 【呼吸器疾患の診断・治療 (I)】急性肺損傷/急性呼吸窮迫症候群. *医と薬学* 2013; 69(1) : 33-9.
- 5) 原 弘道, 荒屋 潤, 桑野和善. 呼吸器内科学 特発性肺線維症 (IPF) におけるオートファジーの役割. *医のあゆみ* 2013; 245(12) : 1031.
- 6) 中山勝敏, 荒屋 潤, 河石 真, 桑野和善. 【呼吸器疾患の増悪を考える】総論: 増悪時の呼吸病態 増悪時の呼吸機能変化. *LUNG* 2013; 21(3) : 229-36.

III. 学会発表

- 1) 桑野和善. (特別講演) 加齢と呼吸器疾患. 港区医師会内科医会学術講演会. 東京, 9月.
- 2) 戸根一哉, 藤崎竜一, 山崎 丘, 横村浩一. (一般演題 (P1)) *Aspergillus* 属特異的 LAMP プライマーの設計と臨床応用. 第 87 回日本細菌学会総会. 東京, 3月.
- 3) 戸根一哉, 藤崎竜一, 山崎 丘, 横村浩一. Loop mediated isothermal amplification (LAMP) 法を用いた *Aspergillus* 属の特異的検出法の検討. 第 57 回日本医真菌学会総会・学術集会. 東京, 9月.
- 4) 桑野和善. COPD 増悪における最新の知見. COPD WEB 講演会. 東京, 11月.
- 5) Kuwano K, Kudo S (Double-Barred Cross Hosp), Ando M (Nagoya Univ), Ohe Y (National Cancer Center Hosp East), Nakagawa K (Kinki Univ), Yamazaki N¹⁾, Arakawa H (Dokkyo Medical Univ), Inoue Y (Kinki-Chuo Chest Medical Center), Ebina M (Tohoku Pharmaceutical Univ), Kusumoto M¹⁾ (¹National Cancer Center Hosp), Gemma A (Nippon Medical School), Sakai F (Saitama Medical Univ), Johkoh T (Kinki Central Hosp), Taniguchi H (Tosei General Hosp), Fukuda Y (Itabashi Chuo Medical Center), Seki A (Chugai Pharmaceutical), Fukuoka M (Izumi Municipal Hosp). (Oral Abstract Session, [O03] NSCLC - Targeted Therapies I) Investigation of risk factors for developing interstitial lung disease (ILD) and poor prognostic factors for ILD death in Japanese patients with non-small-cell lung cancer

(NSCLC) : a final analysis of a large-scale erlotinib surveillance study (POLARSTAR). 15th World Congress of Lung Cancer 2013. Sydney, Oct.

- 6) 桑野和善. 加齢と呼吸器疾患. 第13回筑後呼吸器疾患研究会. 久留米, 9月.
- 7) 桑野和善. 加齢と呼吸器疾患. 第18回熊本呼吸器疾患ネット研究会. 熊本, 8月.

IV. 著 書

- 1) 桑野和善, 荒屋 潤. 第1章: 病態生理に関する最新の基礎的研究 16. オートファジーと呼吸器疾患. 別冊医学のあゆみ: 呼吸器疾患 state of atrs Ver. 6. 東京: 医歯薬出版, 2013. p.54-7.

V. その他

- 1) Yoshii Y, Kaneko Y, Gochi M, Saito Z, Samejima T, Seki A, Seki Y, Takeda H, Kinoshita A, Kuwano K. Medical thoracoscopy performed under local anesthesia is useful for diagnosing pleural metastasis of renal cell carcinoma. Intern Med. 2013; 52(11): 1203-5.
- 2) 齊藤那由多, 清水健一郎, 吉井 悠, 小島 淳, 石川威夫, 齊藤桂介, 桑野和善. 難治性癲癇患者に発症し, 診断と抗菌薬選択に苦慮した Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) 合併重症レジオネラ肺炎の1例. 感染症誌 2013; 87(3): 389-92.
- 3) 戸根一哉, 吉田和史, 小田島丘人, 高木正道, 桑野和善. 巨大卵巣腫瘍を契機に発見されCPAPにより呼吸状態の改善を認めた Excessive Dynamic Airway Collapse の1例. 気管支学 2013; 35(3): 259-64.

総 合 診 療 部

教授: 大野 岩男 内科学, 尿酸代謝, 腎臓病学, 膠原病
教授: 吉田 博史 総合診療, 脂質代謝学, 医学教育, 臨床栄養学, 臨床検査学

(臨床検査医学より出向)

准教授: 大槻 穰治 外傷外科, スポーツ救急
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
特任准教授: 平本 淳 内科学, 総合診療, 消化器病学

講 師: 海老澤高憲 総合内科学, 糖尿病学, 内分泌学
講 師: 三浦 靖彦 総合診療, プライマリ・ケア, 臨床倫理, 腎臓内科, 透析

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。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している。集められた情報の内, 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。

また本年度は, 平成25年度文部科学省未来医療研究人材養成拠点形成事業「リサーチマインドをもった総合診療医の養成」に本学の企画が採択されたことから, 当科本院診療部長を委員長として学内横断的な総診GP推進委員会を立ち上げた。厚生労働省による「専門医の在り方に関する検討会」では, 総合診療専門医を基本領域専門医の一つとすることが平成25年4月に最終報告されており, 総合診療専門医の修得を目指す後期研修プログラムを, 当診療科が中心となって立案している。

【葛飾医療センター】

1. 教育

5年生臨床実習と6年生選択実習を担当し、ベクトサイドの教育を2週間行った。実習終了時に症例をレポートにまとめ、フルプレゼンテーションを評価した。また、5年生を対象としたクルズス「リンパ節腫張の鑑別診断」を毎月開催した。研修医、後期レジデントに対しては、毎日の臨床研修の中で診断鑑別診断、検査計画、治療計画、患者への説明という診療の総てにおいて主治医として担当した。毎週、症例のショート及びロングプレゼンテーションを行い、症例のまとめや発表能力の指導をした。

2. 研究

外来患者、入院患者治療経験から得られた症例を中心とした検討を行った。

1) 下垂体疾患、副腎疾患、甲状腺疾患や電解質異常を示す内分泌疾患の症例を中心とした検討を詳細に行った。

2) ビタミンB₁代謝に関する研究を計画した。ビタミンB₁は水溶性ビタミンに分類され平成21年国民健康・栄養調査では70歳以上の高齢者では食事摂取基準量は男女ともに不足傾向にある。特に脾臓はビタミンB₁含有量が高く、欠乏によりインスリンの合成・分泌障害に影響を与えると考えられていることから、ビタミンB₁の糖代謝に及ぼす影響についての検討を計画した。

【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、水分量に関して臨床面から再検討している。

2. リウマチ性多発筋痛症に関する検討

当科で多く経験するリウマチ性多発筋痛症の治療について初期ステロイドの量、再発時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

高齢者に多い低ナトリウム血症の病態について臨床面から検討した。

4. 敗血症の診断に関する検討

敗血症の早期診断のマーカーとして白血球、CRP、プロカルシトニンの継時的推移について検討した。

【柏病院】

1. 地域医療における総合診療部のあり方に関する研究

柏市医師会との連携のもと県医師会主導の生涯教

育委員会、勤務医部会などを通じ地域医療を実践した。従来から継続している柏市保健衛生審議会委員としての立場から保健所との連携、柏市病院栄養士会、柏市行政、柏市医師会との連携を引き続き助力している、また、柏市における地域包括ケアシステムに、大学病院として参画できるよう努力しているところである。

2. 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。

3. 大学病院・病院総合医としての立場の確立

近年、総合医の必要性が脚光を浴びているが、僻地におけるプライマリ・ケアを担当する総合医と、大学病院における病院総合医は、求められるものが異なる。そこで、柏病院における総合診療部に求められているものを通じて、大学病院・総合病院において求められる病院総合医像を確立し、後進の指導・育成に生かしたい。

4. 病院臨床倫理委員会、臨床倫理コンサルテーションチームの確立

高齢化社会・多死時代を迎え、大学病院内においても、臨床倫理的問題を重要視すべき状況となっている。病院機能評価においても必須とされている、臨床倫理的問題を扱う部門として、柏病院内にも病院臨床倫理委員会および臨床倫理コンサルテーションチームを設立する必要がある、総合診療部が核となって、活動する準備をしている。

「点検・評価」

【本院】

教育に関しては、平成20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、クリニカルクラー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法について教育した。特に原因不明疾患の診断推論法について細かく指導した。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、内分泌症例を中心とした検討を行い関連学会に報告し、論文（学会抄録）として発表した。ビタミンB₁代謝に関する研究については、

高齢者において下腿浮腫や知覚障害を訴える患者にビタミンB₁欠乏症を多く認めており、インスリン分泌との関連等を現在データ集計している。

【第三病院】

1. 高齢者の栄養管理に関する検討

高齢患者には、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。また、栄養状態の保持には、投与される栄養より、炎症などによる異化を防止することがより重要なことが再認識された。

2. リウマチ性多発筋痛症に関する検討

初診時のCRP、MMP-3が高くない例では、従来よりも少ないステロイドでも効果があることが判明した。また、再発例でも前回と同様の治療で寛解にもって行ける例がある程度いることが判明した。

3. 高齢者の低ナトリウム血症に関する検討

炎症など軽度ストレスにより、非浸透圧性にADH分泌が増加し起こるSIADHが高齢者には多いことが判明した。

4. 敗血症の診断に関する検討

従来のマーカーの推移では早期診断には限界が存在することが判明し、新たなマーカーが必要と思われた。

【柏病院】

柏病院総合診療部は新設以来14年目を迎えた。診断困難事例に対応する総合診療医のメディアへの頻繁な登場、また、本学の建学の精神である「病気を診ずして病人を診よ」に現わされる診療態度の重要性に対する全国的な認知度も高まってきたためか、患者自らが総合診療部を受診希望する者が増加している。同時に、地域医療機関から総合診療部宛に紹介される患者も増加してきており、当地区における柏病院総合診療部の認知度は高まってきているようである。一方、東京慈恵会医科大学において未来医療研究人材養成拠点形成事業が採択されたことから、4病院総合診療部合同のカンファレンスも増え、倍旧の連携が推進され始めている。新年度に向けて、臨床倫理委員会及び臨床倫理コンサルテーションチームの立ち上げを目指しているところである。

研究業績

II. 総説

- 1) Ohno I, Hayashi H (Nippon Medical School), Anuma K¹⁾, Horio M²⁾, Kashiwara N (Kawasaki Medical School), Okada H (Saitama Medical Univ), Komatsu Y (St. Luke's International Hosp), Tamura S (Mi-

yazaki Medical College), Awai K (Hiroshima Univ), Yamashita Y (Kumamoto Univ), Kuwatsuru R³⁾, Hirayama A⁴⁾, Saito Y (Nara Medical Univ), Murooka T⁵⁾, Tamaki N (Hokkaido Univ), Sato A¹⁾ (¹Univ of Tsukuba), Takayama T⁴⁾ (⁴Nihon Univ), Imai E⁵⁾, Yasuda Y⁵⁾ (⁵Nagoya Univ), Koya D (Kanazawa Medical Univ), Tsubakihara Y²⁾ (²Osaka Univ), Horie S (Teikyo Univ), Korogi Y (Univ of Occupational and Environmental Health), Narumi Y (Osaka Medical College), Hayakawa K (Kyoto City Hosp), Daida H³⁾ (³Juntendo Univ), Node K (Saga Univ), Kubota I (Yamagata Univ); Japanese Society of Nephrology, Japan Radiological Society, and Japanese Circulation Society Science Advisory and Coordinating Committee. Guidelines on the use of iodinated contrast media in patients with kidney disease 2012: digest version: JSN, JRS, and JCS Joint Working Group. Clin Exp Nephrol 2013; 17(4): 441-79.

- 2) 大野岩男. 【痛風と高尿酸血症の最新治療】痛風の最新治療. 成人病と生活習慣病 2013; 43(8): 923-8.
- 3) 大野岩男. 医学と医療の最前線 尿酸代謝からみた心腎連関. 日内会誌 2013; 102(6): 1484-91.
- 4) 大野岩男. 【CKD ステージ G3 以降の診療と看護・生活支援】CKD 患者での造影剤使用法. 臨透析 2013; 29(6): 651-6.
- 5) 大野岩男. 薬物性腎障害. 都医雑誌 2013; 66(10): 1412-20.
- 6) 大野岩男. 危険因子 尿酸. 動脈硬化予防 2013; 12(3): 97-9.
- 7) 大野岩男. 【腎移植における新しい展開】【腎移植患者のフォローアップと合併症対策】高尿酸血症. 腎と透析 2013; 75(1): 80-4.
- 8) 大野岩男. 【造影剤腎症】造影剤腎症発症のリスク因子, 予後. Nephrol Fronti 2013; 12(3): 254-8.
- 9) 大野岩男. 高尿酸血症治療の発展 尿酸排泄促進薬からみた高尿酸血症治療 (第4回) 尿酸排泄促進薬と尿酸生成抑制薬の併用療法. 医薬の門 2013; 53(5): 320-4.

III. 学会発表

- 1) 大野岩男, 西川 元. (シンポジウム I: 生体内における尿酸の役割) 腎臓に対する尿酸の影響. 第47回日本痛風・核酸代謝学会総会. 神戸, 2月.
- 2) 大野岩男. (教育講演 3: AKI の診断と病期分類) 造影剤腎症. 第56回日本腎臓学会学術総会. 東京, 5月.

IV. 著書

- 1) 大野岩男. I. 巻頭トピックス 9. 「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] をめぐって、横野博史(岡山大)、秋澤忠男(昭和大)、山縣邦宏(筑波大)編。腎疾患・透析 最新の治療 2014-2016。東京：南江堂、2013。p.45-9。

2) 大野岩男。11.腎・尿路系の疾患 11-6.全身疾患と腎障害 2)痛風腎。矢崎義雄(国際医療福祉大)総編集。内科学。第10版。東京：朝倉書店、2013。p.1464-5。

V. その他

- 1) 大野岩男。(テーマ：薬物性臓器障害)薬物性腎障害。日本医師会生涯教育講座。東京、8月。
- 2) 大野岩男。(ランチョンセミナー)腎不全時の高尿酸血症治療。第43回日本腎臓学会東部学術大会。東京、10月。
- 3) 大野岩男。(ランチョンセミナーⅡ)尿酸代謝からみた心腎連関。第47回日本痛風・核酸代謝学会総会。神戸、2月。

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・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、統合失調症に比して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、いくつも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、また自閉症に関する構造化治療法である日記療法を開発中である。我々の社会精神医学的研究チームはホワイトカラーの就労者における「うつ」の要因について研究を施行している。この研究では、男性は、職場での過剰適応傾向がその完全主義的性格傾向を背景に強く、うつと結びつきやすいこと、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

若手精神科医に向けた基本的な面接技法の研修プログラム・教材を、他学派の精神療法家と共同で開発している。また森田療法と“第三世代”の認知行動療法との比較研究を推進している。森田療法の緩和医療への応用についても、実践的研究を開始した。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コミュニケーション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) 臨床評価を踏まえた睡眠障害の治療ガイドライン作成および難治性の睡眠障害の治療法開発に関する研究、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閉塞型睡眠時無呼吸症候群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

認知症患者や老年期の精神疾患患者に対して、脳画像検査と神経心理検査を行い、精神症状や社会認知障害の神経基盤を明らかにする一連の研究を行っ

ている。不安を伴うアルツハイマー病患者において、不安の強さは両側前部帯状回の血流低下および、右楔前部・下頭頂小葉の体積減少と関連することを明らかにした。また高齢の身体表現性障害の患者の症状は注意の障害や遂行機能障害・ワーキングメモリーの障害を有しており、遂行機能障害やワーキングメモリーの障害は症状の重症度と相関することを明らかにした。さらに、それらの精神症状や社会認知障害がどのような社会的インパクトを与え、生活上の不利をもたらすかについて検討を行う予定である。

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

臨床的に興味深い例については随時報告を行ってきたが、本年度は反射性にてんかん発作が誘発され特異な臨床経過を示したてんかん例について考察を行った。また、てんかん合併妊娠例の臨床的検討を行い報告がなされた。その他、進行中ないし計画中の研究として、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. 臨床心理学研究会

2013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、社会技

能訓練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、鈴木常元先生を招聘し、「自律訓練法の臨床における活用法」についてのご講演を賜り、「自律訓練法」の実際の臨床場面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」

2013年度においても、9部門の研究会からなる研究活動を行い、基礎的研究から臨床研究まで幅広い方法論で研究活動を行った。このことは、脳科学から精神療法まで幅広い知識が必要とされる精神科治療を実践するに際して望ましい研究体勢にあるといえる。本年度は、これに加えて、児童期から老年期まで幅広い疾患に対して、それぞれの研究会が専門外来を開設したり、異なった研究班が共同して研究活動や治療体制を設けるようになった。このことは、医学科における研究と臨床のあり方として望ましく、また、教育の観点からも良好な効果が期待される。研究活動においては、従来通り、それぞれの研究会が積極的に研究費を獲得して研究を行い、活発な学会発表がなされている。しかし、原著論文、特に、学術的に権威のある国際誌などへの投稿は多いとはいえ、今後、より厳密な研究計画に基づいた独創的な研究が求められる。さらに、各研究部門での独立した研究テーマにとどまらず、教室全体として大きな研究目標を設け、基礎と臨床のジョイントした研究を計画するの必要を感じている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Suzuki M¹⁾²⁾, Ito H¹⁾, Kodaka F¹⁾, Takano H¹⁾, Kimura Y¹⁾, Fujiwara H¹⁾, Sasaki T¹⁾, Takahata K¹⁾, Nogami T¹⁾, Nagashima T¹⁾, Nengaki N¹⁾, Kawamura K¹⁾, Zhang MR¹⁾, Varrone A³⁾, Halldin C³⁾ (³Karolinska Institutet), Okubo Y²⁾ (²Nippon Medical School), Suhara T¹⁾ (¹National Institute of Radiological Sciences). Reproducibility of PET measurement for presynaptic dopaminergic functions using L-[β -(11)C] DOPA and [(18)F] FE-PE2I in humans. *Nucl Med Commun* 2014; 35(3) : 231-7.
- 2) Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Tsuno N, Ozone M, Nakayama K. Mirtazapine improves visual hallucinations in Parkinson's disease : a case report. *Psychogeriatrics* 2013; 13(2) : 103-7.
- 3) Nakamura K, Seto H, Okino S, Ono K, Ogasawara M (Tokyo Dome), Shibamoto Y (Mitsubishi Motors) Agata T, Nakayama K. Which stress does influence returning to work in Japan, inside or outside the workplace? *Iran J Public Health* 2013; 42(11) : 1207-15.
- 4) Nagata T, Shibata N, Shinagawa S, Nakayama R, Kuerban B, Ohnuma T, Arai H, Nakayama K, Yamada H. Genetic association between neurotrophin-3 polymorphisms and Alzheimer's disease in Japanese patients. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2013; 3(1) : 272-80.
- 5) Nagata T, Shinagawa S, Tagai K, Nakayama K. A case in which mirtazapine reduced auditory hallucinations in a patient with Parkinson disease. *Int Psychogeriatr* 2013; 25(7) : 1199-201.
- 6) Yamadera W, Sato M, Harada D, Iwashita M, Aoki R, Obuchi K, Ozone M, Itoh H, Nakayama K. Comparisons of short term efficacy between individual and group cognitive-behavioral therapy for primary insomnia. *Sleep Biol Rhythms* 2013; 11(3) : 176-84.
- 7) Nagata T, Shinagawa S, Kuerban B¹⁾, Shibata N¹⁾, Ohnuma T¹⁾, Arai H¹⁾ (¹Juntendo Univ), 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; 3(1) : 66-73.
- 8) Adachi H¹⁾²⁾ (¹Osaka Univ), Shinagawa S, Komori K²⁾, Toyota Y²⁾, Mori T²⁾, Matsumoto T²⁾, Sonobe N²⁾, Kashibayashi T²⁾³⁾ (³Rehabilitation Nishi-Harima Hosp), Ishikawa T²⁾⁴⁾, Fukuhara R²⁾⁴⁾, Ikeda M²⁾⁴⁾ (²Ehime Univ, ⁴Kumamoto Univ). Comparison of the utility of the everyday memory test and the Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive part for evaluation of mild cognitive impairment and very mild Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 67(3) : 148-53.
- 9) Nagata T, Kobayashi N, Shinagawa S, Yamada H, Kondo K, Nakayama K. Plasma BDNF levels are correlated with aggressiveness in patients with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. *J Neural Transm* 2014; 121(4) : 1-9. Epub 2013 Nov 20.
- 10) Shinagawa S, Nakamura S, Iwamoto M, Tsuno N, Shigetani M (Tokyo Metropolitan Univ), Nakayama K. Longitudinal changes in the government-certified index stage and requisite costs for long-term care insurance system among the community-dwelling demented elderly in Japan. 2013; 2013 : 164919.

- 11) Shinagawa S, Tsuno N, Nakayama K. Managing abnormal eating behaviors in frontotemporal lobar degeneration patients with topiramate. *Psychogeriatrics* 2013; 13(1) : 58-61.
- 12) 石 岩¹⁾, 谷村厚子¹⁾, 品川俊一郎, 繁田雅弘¹⁾ (首都大学東京). 在宅高齢者の主観的健康感に関連する要因の文献的研究. *日保健科会誌* 2013; 16(2) : 82-9.
- 13) 繁田雅弘 (首都大学東京), 角 徳文, 品川俊一郎. ドネペジル, ガランタミン, リバスタグミンのアルツハイマー型認知症に対する有効性の比較検討 国内第3相試験を統合した有効性の間接比較. *Geriatr Med* 2013; 51(9) : 957-63.
- 14) 森 美加. 【“エビデンス”のある心理療法 (1) - 手ごたえと限界と展開 -】境界性パーソナリティ障害への弁証法的行動療法 (DBT) 個人サイコセラピーにおける試み. *保健の科学* 2014; 56(2) : 96-100.
- 15) 森 美加, 馬淵麻由子 (東京農工大), 酒井佳永 (跡見学園女子大), 鹿内裕恵¹⁾, 岩満優美¹⁾ (北里大), 飯嶋優子 (横須賀市立市民病院), 日高利彦 (善仁会市民の森病院), 亀田秀人 (慶應義塾大), 川人 豊 (京都府立医科大), 元永拓郎 (帝京大). 関節リウマチ患者の心理支援ニーズに関する研究 包括的プログラムの提案. *女性心身医* 2013; 18(1) : 132-45.
- 16) 森 美加. 【精神科臨床場面における認知行動療法のいま】Dialectical Behavior Therapy (DBT : 弁証法的行動療法) の個人サイコセラピーにおける試み. *外来精神療法* 2013; 13(2) : 15-8.
- 17) 湯澤美菜, 中村晃士, 中山和彦. やせ傾向からみる日本女性のアイデンティティ葛藤. *最新精神医* 2013; 18(5) : 519-26.
- 18) 中村 敬. 精神科医にとっての精神療法の意味 精神療法に対する精神科医の視座. *精神医* 2013; 55(9) : 836-9.
- 19) 中山和彦. WHITE PAPER 女性の健康をめぐる新たな潮流 不安とうつ これまでとこれから. *White* 2013; 1(1) : 44-7.
- 20) 中山和彦. 【非定型精神病の新しい診断基準】非定型精神病とカタトニア 女性・性が症候を規定する. *最新精神医* 2013; 18(4) : 335-46.
- 21) 堀江阿澄, 小高文聰. 構造化された心理教育により慢性的な水中毒の改善がみられた統合失調症の1例. *社精医研紀* 2014; 42(1) : 31-6.
- 22) 島田 斉¹⁾²⁾, 平野成樹¹⁾²⁾, 篠遠 仁¹⁾³⁾ (神経内科千葉), 古川彰吾¹⁾²⁾, 江口洋子¹⁾, 高畑圭輔¹⁾, 小高文聰¹⁾, 藤原広臨¹⁾, 木村泰之¹⁾, 山田真希子¹⁾, 高野晴成¹⁾, 伊藤 浩¹⁾, 樋口真人¹⁾, 桑原 聡²⁾ (千葉大), 須原哲也¹⁾ (放射線医学総合研究所). レヴィ小体病におけるアミロイド沈着はアルツハイマー病様脳萎縮と関連する. *臨神経* 2013; 53(12) : 1482.
- 23) 伊藤 浩¹⁾, 島田 斉¹⁾, 篠遠 仁¹⁾, 高野晴成¹⁾, 小高文聰¹⁾, 木村泰之¹⁾, 生駒洋子¹⁾, 関 千江¹⁾, 福村利光¹⁾, 須原哲也¹⁾ (放射線医学総合研究所). [C-11] AZD2184 による脳内アミロイド蓄積の定量測定. *核医* 2013; 50(3) : S180.
- 24) 生駒洋子¹⁾, 木村泰之¹⁾, 高野晴成¹⁾, 小高文聰¹⁾, 藤原広臨¹⁾, 山田真希子¹⁾, 須原哲也¹⁾, 伊藤 浩¹⁾ (放射線医学総合研究所). [11C] raclopride 連続ボラス投与法を用いたドーパミン放出量測定における安静時結合能の再現性の検討. *核医* 2013; 50(3) : S200.
- 25) 木村泰之¹⁾, 白石貴博¹⁾, 生駒洋子¹⁾, 高野晴成¹⁾, 高畑圭輔¹⁾, 小高文聰¹⁾, 藤原広臨¹⁾, 菅野 巖¹⁾, 須原哲也¹⁾, 伊藤 浩¹⁾ (放射線医学総合研究所). [C-11] FLB457 による結合能測定における3PET装置の機種間差. *核医* 2013; 50(3) : S201.

II. 総 説

- 1) Shinagawa S. Phenotypic variety in the presentation of frontotemporal lobar degeneration. *Int Rev Psychiatry* 2013; 25(2) : 138-44.
- 2) 宮田久嗣, 石井洵平, 小高文聰. 【デボ剤治療の新たな視点】発病早期の患者への持続性注射剤治療の意義. *臨精薬理* 2014; 17(3) : 313-22.
- 3) 小高文聰¹⁾, 須原哲也¹⁾ (放射線医学研究所). 【統合失調症-病態解明と治療最前線-】統合失調症の分子イメージング. *日臨* 2013; 71(4) : 572-5.
- 4) 谷井一夫, 中村 敬. 【精神障害のリハビリテーション】森田療法における神経症 (不安障害) の治療とリハビリテーション. *総合リハ* 2013; 41(7) : 637-2.
- 5) 中村 敬. 現代社会とうつ病 うつ病の森田療法. *最新医* 2013; 68(10) : 2394-7.
- 6) 山寺 亘. 【精神科臨床場面における認知行動療法のいま】不眠症に対する認知行動療法. *外来精神医療* 2013; 13(2) : 19-22.
- 7) 品川俊一郎, 繁田雅弘. 【認知症に対する薬物療法の課題】アルツハイマー型認知症の症状改善薬の開始時期について. *精神科治療* 2013; 28(12) : 1545-9.
- 8) 石井辰弥¹⁾, 小高文聰¹⁾, 須原哲也¹⁾ (放射線医学総合研究所). 【PETによる神経・精神疾患の分子イメージング】統合失調症. *PET Journal* 2013; 23 : 13-5.
- 9) 山寺 亘. 【最新臨床睡眠学-睡眠障害の基礎と臨床-】不眠症「不眠症の診断・治療・連携ガイドライン」の要点. *日臨* 2013; 71(増刊5 最新臨床睡眠学) : 292-6.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 沖野慎治, 中村晃士, 小野和哉, 杉原亮太, 鈴木優一, 山尾あゆみ, 瀬戸光, 栗田真理, 中山和彦. 統合失調症およびPDDの“注意機能”に関する比較研究CATを用いて. 第109回日本精神神経学会学術総会. 福岡, 5月.
- 2) 中村晃士, 沖野慎治, 小野和哉, 中山和彦. (口演6: 精神科疾患) 多くの身体科を併診する発達障害患者の諸特徴. 第54回日本心身医学会総会ならびに学術講演会. 横浜, 6月.
- 3) 関口友美(千葉家庭裁判所), 品川俊一郎, 中村晃士, 藤原優子, 中山和彦. (口演10: 心身症など) 成人先天性心疾患患者が抱える心理的問題と彼らが描く将来展望. 第54回日本心身医学会総会ならびに学術講演会. 横浜, 6月.
- 4) 山寺 亘, 江藤亜沙美, 千葉倫子, 尾作恵理, 伊藤洋, 中山和彦. (ポスター1: 疾患研究・コンサルテーション・リエゾン) てんかんとして治療されていたインスリノーマの一症例. 第54回日本心身医学会総会ならびに学術講演会. 横浜, 6月.
- 5) 山寺 亘. (シンポジウム16: 不眠症に対する非薬物療法-認知行動療法と森田療法-) 不眠症に対する森田療法の実践. 日本睡眠学会第38回定期学術集会. 秋田, 6月.
- 6) 落合結介, 小堀聡久, 忽滑谷和孝, 伊藤達彦, 高橋直人, 河原秀次郎, 柳澤 暁, 中山和彦. 消化器がん患者の術後せん妄に影響を及ぼす精神医学的因子の研究(第1報). 第109回日本精神神経学会学術総会. 福岡, 5月.
- 7) 湯澤美菜, 小川佳那, 塚原準二, 稲村圭亮, 小堀聡久, 落合結介, 古川はるこ, 森田道明, 忽滑谷和孝, 笠原洋勇, 中山和彦. 身体疾患や長期入院などのストレス因子の存在に加え, 個室管理による拘禁反応の合併が疑われた癌患者の一例. 第18回千葉総合病院精神科研究会. 旭, 4月.
- 8) 稲村圭亮, 湯澤美菜, 塚原準二, 小堀聡久, 永田智行, 落合結介, 森田道明, 古川はるこ, 忽滑谷和孝, 角 徳文, 小川佳那, 中山和彦. 老年期身体表現性障害における認知機能障害. 第48回成医会柏支部例会. 柏, 7月.
- 9) 高木明子, 森 美加, 岩崎 弘, 伊藤達彦, 忽滑谷和孝. 精神疾患を併存する患者の一般病棟入院加療への精神科リエゾンチーム介入. 第26回日本総合病院精神医学会総会. 京都, 11月.
- 10) 忽滑谷和孝, 岡部 究, 杉田ゆみ子, 小堀聡久, 落合結介, 古川はるこ, 真鍋貴子, 伊藤達彦, 田部 宏, 高野浩邦, 佐々木寛, 中山和彦. 出産を希望する精神障害者に対する無床総合病院精神科外来の現状と役割. 第26回日本総合病院精神医学会総会. 京都, 11月.

- 11) 古川はるこ, 小川佳那, 杉田ゆみ子, 稲村圭亮, 小堀聡久, 永田智行, 忽滑谷和孝, 長谷川譲, 栗田 正, 中山和彦. 脳ドッグにおける認知機能検査の役割-慈恵医大柏病院における3年間の実施状況から-. 第26回日本総合病院精神医学会総会. 京都, 11月.
- 12) 真鍋貴子, 伊藤達彦, 忽滑谷和孝, 中山和彦. プロナンセリンにより意欲が改善した統合失調症の5症例. 第26回日本総合病院精神医学会総会. 京都, 11月.
- 13) 平林万紀彦. (シンポジウム1: 心身医療における森田療法の実際) 疼痛性障害に対する森田療法. 第54回日本心身医学会総会ならびに学術講演会. 横浜, 6月.
- 14) 互 健二, 永田智行, 品川俊一郎, 角 徳文, 中山和彦. 脳血管性病変を伴う難治性うつ病に対してmir-tazapineが有効であった1例. 第28回日本老年精神医学会. 大阪, 6月.
- 15) 谷井一夫. 慢性うつ病の森田療法~入院治療を中心に-. 第31回日本森田療法学会. 徳島, 11月.
- 16) 中山和彦. (会長講演) 森田療法の成立に先立った「祈祷性精神病」の精神医学史的研究の意義. 第17回日本精神医学史学会学術講演会. 東京, 11月.
- 17) Nakamura K. Practice of Morita therapy. 8th International Congress of Morita Therapy. Moscow, Sept.
- 18) 中村 敬. 精神疾患と統合医療-うつ病をモデルとして-. 第17回日本統合医療学会. 東京, 12月.
- 19) 塩路理恵子, 中村 敬, 中山和彦. (セッションA: 森田療法の起源) 森田・丸井論争再考-臨床の視点から-. 第17回日本精神医学史学会学術講演会. 東京, 11月.
- 20) 塩路理恵子. (シンポジウム9: 精神障害と不安臨床) 森田療法から見る不安-社交不安障害(対人恐怖症)を中心に-. 第6回日本不安障害学会学術大会. 東京, 2月.

Ⅳ. 著 書

- 1) 山寺 亘, 伊藤 洋. 第2章: 主要な精神疾患 1. 眠れない(不眠と不眠症) 5. 原発性不眠症1: 説明と生活指導, 6. 原発性不眠症2: 睡眠薬を使うとき, 使い方とやめ方. 堀川直史(埼玉医科大)編. あらゆる診療科でよく出会う精神疾患を見極め, 対応する: 適切な診断・治療と患者への説明, 専門医との連携のために. 東京: 羊土社, 2013. p.34-9.
- 2) 稲村圭亮, 品川俊一郎. 第2章: 認知症の症候 認知症の症候について 1. 中核症状(認知機能障害) A. 記憶障害・見当識障害. 中島健二(鳥取大), 天野直二(信州大), 下濱 俊(札幌医科大), 冨本秀和(三重大), 三村 将(慶應義塾大)編. 認知症ハンドブック. 東京: 医学書院, 2013. p.28-35.
- 3) 稲村圭亮, 品川俊一郎. 第2章: 認知症の症候 認

知症の症候について 1. 中核症状 (認知機能障害)
C. 視空間認知障害. 中島健二 (鳥取大), 天野直二 (信州大), 下濱 俊 (札幌医科大), 富本秀和 (三重大), 三村 将 (慶應義塾大) 編. 認知症ハンドブック. 東京: 医学書院, 2013. p.40-6.

4) 中山和彦. 高齢者の靨心理学. 安藤一重¹⁾, 井上孝代 (明治学院大), 大西 守 (日本精神保健福祉連盟), 平野良子¹⁾ (¹日本産業カウンセラー協会) 編. 60歳からのルネッサンス: より輝きを求めて. 東京: 学芸社, 2013. p.49-57.

V. その他

1) 谷井一夫. 書評 山根 寛著『臨床 作業療法-作業を療法としてもちいるコツ』. 精神療法 2014: 40(1): 163.

2) 中山和彦, 川村 論. 【神経・精神疾患診療マニュアル】よくみられる精神疾患気分変調症. 日医師会誌 2013: 142(特別2): S289-90.

小児科学講座

教授: 井田 博幸 先天代謝異常

教授: 大橋 十也 先天代謝異常
(DNA 医学研究所に外向)

教授: 浦島 充佳 臨床疫学
(分子疫学研究室に外向)

准教授: 宮田 市郎 小児内分泌学

准教授: 勝沼 俊雄 小児アレルギー学

准教授: 和田 靖之 小児感染免疫学

准教授: 加藤 陽子 小児血液腫瘍学
(輸血部に外向)

准教授: 小林 博司 先天代謝異常
(DNA 医学研究所に外向)

准教授: 斎藤 和恵 小児臨床心理学

講師: 藤原 優子 小児循環器学

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 小児循環器学

教育・研究概要

I. 代謝研究班

本年度も引き続きライソゾーム蓄積症 (ムコ多糖症 II 型, ポンペ病, ファブリー病) ならびに多発奇形, 発達遅滞に関して研究を行い以下の成果を収めた。

1. ムコ多糖症 II 型に関して

モデルマウスの造血幹細胞を標的としたレンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療で中枢神経系への効果を確認するとともに本マウスで特異的に蓄積するグリコサミノグリカンの測定方法を開発した。

2. ポンペ病に関して

ヒトポンペ病の iPS 細胞を用いて心筋肥大のメカニズムを検討した。また抗ヒト CD3 抗体 (Otelixizumab) によりポンペ病の酵素補充療法における酵素製剤に対する免疫寛容導入が出来る事をマウスで明らかにした。

3. ファブリー病に関して

MLPA 法, cDNA 解析でエクソン上に変異のないファブリー病患者で新規遺伝子変異を明らかにした。

4. 多発奇形, 発達遅滞に関して

マイクロアレイ CGH およびエクソーム解析を診断に応用した。

II. 神経研究班

1. 急性脳症罹患後に生じた視覚認知障害の検討
16歳未満で急性脳症に罹患し当院でリハビリテーションを行った103例を対象とし、急性期と後遺症の状況を調査し、視覚認知障害がある群（①群43例）とない群（②群60例）に分類し比較検討した。その結果、頭部MRI異常、脳血流低下は①群で後頭部が、②群で前頭部が多かった。急性脳症後、40%に視覚認知障害が生じており、それが二次的な障害に波及していた。

2. 患者由来iPS細胞を用いたドラベ症候群の病態解明

乳幼児期に発症する難治てんかんでは、近年、責任遺伝子異常が次々と同定されてきており、我々はそれらの臨床的特徴や遺伝子異常、分子病態の解明、さらには将来的に根本的治療の開発、細胞治療の実現を目指し研究に取り組んでいる。現在は単一遺伝子異常に基づく2つの難治てんかん、ドラベ症候群と女性に発症するPCDH19関連てんかんを対象として、ドラベ症候群については、患者由来iPS細胞を用いてその疾患病態を再現することに世界に先駆けて2013年に成功しており、現在さらなる病態解明と細胞治療の実現化に向けた取り組みを行っている。

III. アレルギー研究班

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、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 immunotherapy in preschool children with milk allergy) 等である。この内、①、②については英文誌に受理された。

また2014年春には「乳幼児喘息に対するフルチ

カゾン間欠吸入と連日吸入の増悪抑制効果に関する多施設共同二重盲検ランダム化比較試験」が厚生労働科学研究費に採択された（H26-委託（免）一般-009）。

IV. 血液腫瘍研究班

血液腫瘍研究班では、先天奇形症候群に合併した悪性腫瘍の発生メカニズムを解明するために、次世代シーケンサーを用いたCancer Panelによる網羅的癌関連遺伝子の解析を進めている。さらに、全エクソーム解析による臨床診断困難な先天奇形症候群の責任遺伝子同定研究を解剖学教室と共同で進めている。

小児がん患者に対する緩和医療の提供に関して、小児血液腫瘍医の視点並びに院内緩和ケアチームの異なる視点より検討を加えた。その結果、小児血液腫瘍医は治療や帯状疱疹など合併症に対しオピオイドを用いた疼痛管理を施行していること、難治例が院内緩和ケアチーム（PCT）に依頼され、PCT介入による症状管理が有効であること、小児血液腫瘍医も疼痛管理の基本的知識や経験を身につける必要があること、WHO小児疼痛管理指針（改訂）の内容と現状やニーズには解離があり、課題が残ることを報告した。

V. 感染免疫研究班

感染免疫研究班では、臨床医学研究所と共同でマルチプレックスPCR法を用いた小児炎症性疾患や呼吸器感染症の病原体検索を継続的に行っている。また国立成育医療研究センター研究所成育遺伝研究部を中心に慢性肉芽腫症（CGD）に関する研究を行っている。CGD腸炎ではコントロール群に比べてBacteroidesやClostridiumが有意に低下しており、この腸内細菌叢の変化を捉えることによってCGD腸炎の早期診断に応用できることを学会で発表した。さらにサリドマイドにステロイドや抗TNF α 阻害剤にはない易感染性を悪化させずにCGDの肉芽腫性病変を改善させる効果があることを臨床的に証明し論文で発表した。同研究部では来年度にCGDの遺伝子治療を計画中である。最後に来年度からウイルス学講座に大学院生を派遣し、HHV-6の再活性化に関する研究を開始する予定である。

VI. 循環器研究班

循環器研究班では基礎研究として、PHラットでの利尿と血管拡張作用のあるcarteritideの効果、右心不全とPPAR γ との関与、圧負荷による右室肥

大と線維化の心機能に関する検討、肺動脈結紮ラットの低酸素による体肺側副血行の作成方法の確立の研究を行った。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の検討、川崎病成人遠隔期の評価の研究を行った。基礎研究の右心不全と PPAR γ との検討は、2014年ヨーロッパ小児心臓病学会(AEPC)で Young Investigator Awardを受賞した。

Ⅶ. 腎臓研究班

2013年度は若手であったグループメンバーそれぞれの臨床能力の向上により、埼玉県立小児医療センター腎臓科を始め、本院、葛飾医療センター、第三病院、厚木市立病院での腎臓外来を拡充することが出来た。また各分院にメンバーがいることにより腎臓病を、腎生検による診断から治療まで完結できるようになってきている。臨床研究としては、重症IgA腎症の長期予後、難治性ネフローゼ症候群の治療戦略、先天性心疾患術後の急性腎傷害の危険因子の検討などのテーマを題材に取り組んでいる。さらに、近年注目されている複数の尿中バイオマーカーを使用した小児腎疾患管理システムを確立することを目指し、秋から研究を開始予定である。また、Fabry病の腎臓合併症の成因についての基礎研究も開始している。教育面では、他大学との症例カンファレンスを定期的に開催し、また日本小児腎臓病学会開催の若手セミナーに出席している。

Ⅷ. 内分泌研究班

内分泌研究班は2013年より1研究班として独自に活動を開始し、基礎的研究ならびに臨床的研究を進めている。

1. 基礎的研究

外科的に左心負荷ラットを作成し、左心室収縮期圧の高い群・低い群・コントロール群の3群に分けて、それぞれのラットの脳内でのUrocortin 2, 3ならびに炎症性サイトカインの発現を免疫組織化学染色により比較検討した。さらに行動解析も3群において行い、結果をまとめているところである。また、早稲田大学先端生命医科学センターで作成されたGnIHノックアウトマウスを解析することにより、思春期開始のメカニズムの解明も進めている。

2. 臨床的研究

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。3症例ともに内分泌学的な多様性が認められた。ま

た、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。GH治療量は1年目を0.23mg/kg/weekで開始し、2年目からは Δ height SDSをモニターしながら個別に調整していく方法が望ましいと考えられた。

教育面に関しては、埼玉県立小児医療センター代謝内分泌科にレジデントを1名派遣して、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、小児科領域のほぼ全ての専門性を兼ね備えている。各研究班は日常の診療や研修医・学生教育に従事するだけでなく、臨床研究および基礎研究も進めている。本年度は、研究面において論文発表は昨年度と同程度であったが、学会発表が昨年度よりも明らかに増えており、業績は着実に向上していると考えられた。教育面では研修医教育や学生教育に対する積極的な取り組みが実を結び始めている。それは毎年10名を超える入局者数に反映されているだけでなく、研修医や学生によるアンケートでの評判の高さからも窺える。また、レジデントに対しても体系だった教育を継続しており、小児科専門医試験の合格率は高く、NCPR(新生児蘇生)やPSLS(小児版ACLS)の取得も進んでいる。

次に各研究班の点検・評価を述べていきたい。代謝研究班は2012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。大学院生が多いこともあり、若手の活躍が目立ち始めている。今年度は、井田講座担当教授が会頭として3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Disease (ACIMD)および55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Disease (JSIMD)の2つの学会を開催し、大きな成功を収めた。神経研究班では外傷性てんかんの分析や抗てんかん薬の有効性に関する臨床研究が進んでいる。また、ドラベ症候群における基礎的研究が英文誌に掲載され、国際的にも高い評価を受けている。アレルギー研究班は、国内での気管支喘息や食物アレルギーに対する大規模臨床研究を行い、その成果を英文誌に発表した。小児アレルギー学会での重鎮が多く、常に学会を牽引している。血液腫瘍班は日常のハードな臨床に加え、研究活動も精力的に取り組み、今年度も英文誌・和文誌に複数の論文発表を行った。研修医・レジデ

ントに対する教育にも非常に熱心である。研究・教育におけるモチベーションの継続性は高く評価される。感染免疫研究班は本年度も英文誌への論文発表を行った。国立成育医療研究センター研究所遺伝研究部を中心に慢性肉芽腫症 (CGD) に関する先端研究を進めている。循環器研究班は日々重症心疾患の治療に従事しながらも、若手による基礎および臨床研究が進んでいる。特に右心不全ラットに関する基礎的研究では、2013年度の日本小児循環器学会会長賞およびヨーロッパ小児心臓病学会の YIA (Young Investigator Award) を受賞した。また、臨床研究では心不全におけるウロコリン 2 の検討において興味ある結果が得られている。腎臓研究班は若手が多いが、学会発表や英文、和文での論文発表も着実に増えており、より一層の躍進が期待される。内分泌研究班は代謝研究班から独立して一年が経過し、学会発表は少しずつみられてはいるが、論文発表はまだまだである。今後の健闘が望まれる。

以上を総括すると、本年度は各研究班ともに昨年度より学会発表は着実に増加しているものの、論文発表は昨年度と同程度であった。業績としては向上していると評価できるが、学会発表の論文文化が引き続き大きな課題と言える。講座としてさらに飛躍するためには、各研究班がより高い Impact Factor の英文誌への掲載を増やしていく必要がある。また、教育面でも現状に甘んずることなく、内容の充実や質の向上を図っていくことが重要である。これらの取り組みが小児科学講座全体の活性化にも繋がっていくと考えられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Akiyama K, Shimada Y, Higuchi T, Ohtsu M¹, Nakauchi H¹ (¹Univ of Tokyo), Kobayashi H, Fukuda T, Ida H, Eto Y (Institute of Neurological Disorders), Crawford BE², Brown JR² (²BioMarin Pharmaceutical), Ohashi T. Enzyme augmentation therapy enhances the therapeutic efficacy of bone marrow transplantation in mucopolysaccharidosis type II mice. *Mol Genet Metab* 2014; 111(2) : 139-46.
- 2) Ishikawa A¹, Enomoto K¹, Tominaga M¹, Saito T¹, Nagai J¹, Furuya N¹, Ueno K¹, Ueda H¹, Masuno M (Kawasaki Univ of Medical Welfare), Kurosawa K¹ (¹Kanagawa Children's Medical Center). Pure duplication of 19p13.3. *Am J Med Genet A* 2013; 161A(9) : 2300-4.
- 3) Higurashi N, Nakamura M¹, Sugai M¹, Ohfu M¹ (¹Okinawa Prefectural Nanbu Medical Center & Children's Medical Center), Sakauchi M (Tokyo Women's Medical Univ), Sugawara Y (Tokyo Medical and Dental Univ), Nakamura K², Kato M² (²Yamagata Univ), Usui D³, Mogami Y³, Fujiwara Y³, Ito T³, Ikeda H³, Imai K³, Takahashi Y³ (³Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders), Nukui M⁴, Inoue T⁴, Okazaki S⁴ (⁴Osaka City General Hosp), Kirino T (Kagawa National Children's Hosp), Tomonoh Y^{5,6}, Inoue T^{5,6} (⁶Takagi Hosp), Takano K (Kanagawa Children's Medical Center), Shimakawa S (Osaka Medical College), Hirose S⁵ (⁵Fukuoka Univ). PCDH19-related female-limited epilepsy: Further details regarding early clinical features and therapeutic efficacy. *Epilepsy Res* 2013; 106 (1-2) : 191-9.
- 4) Higurashi N, Uchida T¹, Lossin C (Univ of California), Misumi Y¹, Okada Y², Akamatsu W², Imaizumi Y², Zhang B¹, Nabeshima K¹, Mori MX¹, Katsurabayashi S¹, Shirasaka Y (Shirasaka Clinic), Okano H² (²Keio Univ), Hirose S¹ (¹Fukuoka Univ). A human Dravet syndrome model from patient induced pluripotent stem cells. *Mol Brain* 2013; 6: 19.
- 5) Yamaoka M, Akiyama M, Yokokawa Y, Terao Y, Yokoi K, Kato T, Fukushima T¹, Sakurai H¹ (¹Univ of Tsukuba), Ida H. Multidisciplinary therapy including proton beam radiotherapy for an Ewing's sarcoma family tumor of maxillary sinus in a 4-year-old girl. *Head Neck* 2013; 35(12) : E386-90.
- 6) Akiyama M, Ozaki K, Kawano T, Yamada O¹, Kawauchi K¹ (¹Tokyo Women's Medical Univ), Ida H, Yamada H. Telomerase activation as a repair response to radiation-induced DNA damage in Y79 retinoblastoma cells. *Cancer Lett* 2013; 340(1) : 82-7.
- 7) Ogawa K¹, Hishitani T¹, Hoshino K¹ (¹Saitama Children's Medical Center). Absence of the coronary sinus with coronary venous drainage into the main pulmonary artery. *Cardiol Young* 2013; 23(5) : 759-62.
- 8) Fajardo G¹, Zhao M¹, Urashima T, Farahani S (Univ of North Carolina), Hu DQ¹, Reddy S¹, Bernstein D¹ (¹Stanford Univ). Deletion of the $\beta 2$ -adrenergic receptor prevents the development of cardiomyopathy in mice. *J Mol Cell Cardiol* 2013; 63: 155-64.
- 9) Kawai T¹, Watanabe N¹, Yokoyama M¹, Arai K¹, Oana S¹, Harayama S, Yasui K (Hiroshima City-Hosp), Ohishi T (Saitama Children's Medical Cen-

- ter), Onodera M¹⁾ (¹National Center for Child Health and Development). Thalidomide attenuates excessive inflammation without interrupting lipopolysaccharide-driven inflammatory cytokine production in chronic granulomatous disease. *Clin Immunol* 2013; 147(2) : 122-8.
- 10) Hirano D, Fujinaga S¹⁾, Nishizaki N¹⁾, Kanai H¹⁾ (¹Saitama Children's Medical Center), Ida H. Role of ultrasound in revealing complications following percutaneous renal biopsy in children. *Clin Nephrol* 2013; 80(6) : 426-32.
- 11) Hirano D, Fujinaga S¹⁾, Endo A¹⁾, Watanabe T¹⁾ (¹Saitama Children's Medical Center), Ida H. Does low-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy produce unacceptable adverse effects in children? *Open J Nephrol* 2013; 3(4) : 189-93.
- 12) Katsunuma T, Fujisawa T¹⁾, Nagao M¹⁾ (¹Mie Hosp), Akazawa A (National Center for Child Health and Development), Nomura I (Kanagawa Hosp), Yamaoka A (Saitama Medical Univ), Kondo H (Kondo Children's Hosp), Masuda K (International Univ of Health and Welfare), Yamaguchi K (Fraternity Memorial Hosp), Terada A (Daido Hosp), Ikeda M (Fukuyama Medical Center), Nishioka K (Nishioka Clinic), Adachi Y (Univ of Toyama), Kurihara K (Kanagawa Children's Medical Center). Effects of transdermal tulobuterol in pediatric asthma patients on long-term leukotriene receptor antagonist therapy: results of a randomized, open-label, multicenter clinical trial in Japanese children aged 4-12 years. *Allergol Int* 2013; 62(1) : 37-43.
- 13) To M¹⁾²⁾, Takagi D¹⁾, Akashi K¹⁾, Kano I²⁾, Haruki K²⁾ (²Dokkyo Medical Univ), Barnes PJ¹⁾, Ito K¹⁾ (¹Imperial College). Sputum plasminogen activator inhibitor-1 elevation by oxidative stress-dependent nuclear factor- κ B activation in COPD. *Chest* 2013; 144(2) : 515-21.
- 14) Higurashi N, Okano H (Keio Univ), Hirose S (Fukuoka Univ). The effect of SCN1A mutations on patient-derived GABAergic neurons: what are the implications for future Dravet syndrome therapeutics? *Future Neurol* 2013; 8(5) : 487-9.
- 15) 栗原まな, 小萩沢利孝, 吉橋 学¹⁾, 藤田弘之¹⁾ (¹神奈川県総合リハビリテーションセンター), 井田博幸. 急性脳症罹患後に生じた視覚認知障害の検討. *脳と発達* 2013; 45(4) : 299-303.
- 16) 伊藤怜司, 小川 潔, 森 琢磨, 菅本健司, 菱谷 隆, 星野健司, 野村耕司¹⁾, 関島俊雄¹⁾ (¹埼玉県立小児医療センター), 目澤秀俊, 井田博幸. 乳幼児フォロー
- 四徴症における β 遮断薬服用と低血糖発作の頻度およびその危険因子の検討. *日小児循環器会誌* 2013; 29(3) : 129-36.
- 17) 平野大志, 藤永周一郎, 仲川真由, 渡邊常樹, 伊藤亮, 井田博幸. 初回寛解導入時のステロイド投与量が特発性ネフローゼ症候群の予後に与える影響. *日小児会誌* 2013; 117(10) : 1595-601.
- 18) 山内裕子, 宮尾益知 (国立成育医療研究センター), 奥山真紀子, 井田博幸. 女兒 Asperger 障害の臨床的特徴. *脳と発達* 2013; 45(5) : 366-70.
- 19) 山内裕子, 藤原武男, 奥山真紀子, 井田博幸. Children's Global Assessment Scale を基に開発した生活困難度尺度の妥当性. *日小児会誌* 2013; 117(6) : 1002-7.
- 20) 山内裕子, 宮尾益知, 松井直子 (国立成育医療研究センター), 奥山真紀子, 井田博幸. 幼児 Asperger 障害 女兒例の特徴について. *小児診療* 2013; 76(12) : 1975-80.

II. 総 説

- 1) Higurashi N, Uchida T¹⁾, Hirose S¹⁾ (¹Fukuoka Univ), Okano H (Keio Univ). Current trends in Dravet syndrome Research. *J Neurol Neurophysiol* 2013; 4: 3.
- 2) 大橋十也. ラインゾーム病の治療法の問題点の克服細胞・遺伝子治療法の開発に向けて. *日産婦新生児血会誌* 2013; 22(2) : 55-62.
- 3) 菊池健二郎, 浜野晋一郎. 【徹底解説! 小児のてんかん-多様な事例からエキスパートの「観察眼」を身につける-】脳波所見の読み方, 考え方 脳波の改善と合併症状(高次機能を含む)の改善との関係. *小児科学レクチャー* 2013; 3(6) : 1388-93.
- 4) 小川 潔. 【わかる心電図-病態に迫る判読のコツ】先天性心疾患 心室中隔欠損, 動脈管開存. *小児診療* 2013; 76(11) : 1679-88.

III. 学会発表

- 1) Wakabayashi T, Sakuma M (Hyogo College of Medicine), Morita A, Ohashi T, Eto Y (Institute for Neurological Disorders), Ida H. The effect of switching treatment from agalsidase- β to agalsidase- α on renal function in 18 adults with Fabry disease. *ICIEM 2013 (12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism)*. Barcelona, Sept.
- 2) Kobayashi M, Ohashi T, Ida H. Natural history of Japanese patients with Fabry disease: the indication of enzyme replacement therapy for female patients. *ICIEM 2013 (12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism)*. Barcelona, Sept.

- 3) Sato Y, Kobayashi H, Higuchi T, Ohashi T, Minamisawa S, Ida H. Cardiomyocyte differentiation of Pompe disease-specific iPS cells following lentiviral gene therapy. 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Disease/55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Disease. Urayasu, Nov.
- 4) Kikuchi K, Hamano S, Sugaya K, Matsuura R, Shimizu M, Ida H. Clinical characteristics of epilepsy after neonatal arterial ischemic stroke. 15th Annual Meeting of the Infantile Seizure Society (ISS). Tokyo, Apr.
- 5) Kikuchi K, Hamano S, Mochizuki H, Ichida I, Ida H. Molybdenum cofactor deficiency mimics cerebral palsy: differentiating factors for diagnosis. 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Disease/55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Disease. Urayasu, Nov.
- 6) Higurashi N, Uchida T, Lossin C, Okano H, Hirose S. Modeling Dravet syndrome using induced pluripotent stem cells. PAS 2013 (Pediatric Academic Societies Annual Meeting). Washington, D.C., May.
- 7) Higurashi N, Hirose S (Fukuoka Univ). Early clinical features and treatment efficacy of antiepileptic drugs in Japanese patients with PCDH19-related epilepsy. World Conference on PCDH19. Rome, Oct.
- 8) Akiyama M, Ozaki K, Yamada O, Yamada H. Telomerase activation as a repair response to radiation-induced DNA damage in Y79 retinoblastoma cells. Telomere & Telomerase (Cold Spring Harbor Meeting). New York, Apr.
- 9) 加藤陽子, 山岡正慶, 寺尾陽子, 大山 亘, 横井健太郎, 秋山政晴, 井田博幸. (ポスター33: 緩和医療, 支援-1) オピオイド使用状況からみた小児血液腫瘍医が行う小児がん入院患者の疼痛管理の現状. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会. 福岡, 11月.
- 10) Urashima T, Itohisa M, Mori T, Iijima M, Ito R, Kawachi S, Fujiwara M, Ogawa K, Oishi K, Ida H. Bisoprolol improves RV function and hypertrophy via reducing fibrosis, and autophagy in PA banded rat. PAS 2013 (Pediatric Academic Societies Annual Meeting). Washington, D.C., May.
- 11) 浦島 崇, 糸久美紀, 小川 潔, 森 琢磨, 伊藤怜司, 河内貞貴, 藤原優子. Bisoprolol は肥大, 線維化, autophagy を介して右心不全を改善する. 第49回日本小児循環器学会総会・学術集会. 東京, 7月.
- 12) Iijima M, Kobayashi H, Fujiwara M, Oishi K, Ida H. Respiratory assessment using mallampati classification for patients with Hunter syndrome: predictors for difficult intubation. PAS 2013 (Pediatric Academic Societies Annual Meeting). Washington, D.C., May.
- 13) 河合利尚, 原山静子, 中澤裕美子, 横山みどり, 渡辺信之, 田村英一郎, 井田博幸, 小野寺雅史. X連鎖慢性肉芽腫症保因者における活性酸素産生能と臨床所見に関する検討. 第116回小児科学会学術集会. 広島, 4月.
- 14) 田村英一郎, 河合利尚, 中澤裕美子, 原山静子, 井田博幸, 小野寺雅史. 慢性肉芽腫症における便スクリーニング検査の有用性. 第116回日本小児科学会学術集会. 広島, 4月.
- 15) 河合利尚, 中澤裕美子, 田村英一郎, 清水泰岳, 伊藤玲子, 内山 徹. (一般演題: 免疫不全-1) 単球の活性酸素産生能低下による肉芽腫性腸炎. 第45回日本小児感染症学会総会・学術集会. 札幌, 10月.
- 16) Yamada A, Yokoo T, Yokote S, Yamanaka S, Izuhara L, Katsuoka Y, Shimada Y, Shukuya A, Okano HJ, Ohashi T, Ida H. Comparison of multipotency of MSCs between CKD and healthy rats. 第48回日本小児腎臓病学会学術集会. 徳島, 6月.
- 17) 掛川大輔, 宿谷明紀, 三輪沙織, 山田哲史, 伊藤 亮, 平野大志, 井田博幸. 三郷市における学校検尿潜血陽性者の判定基準に関する検討. 第116回日本小児科学会学術集会. 広島, 4月.
- 18) Motoki T, Itohisa M, Wake E, Urashima T, Miyata I, Yoshimura M, Tojo K, Ida H. Crosstalk of urocortin and inflammatory cytokines in the central nervous system of model rats with left ventricular heart strain. ENDO 2013 (Endocrine Society's 95th Annual Meeting & EXPO). San Francisco, June.

IV. 著 書

- 1) 井田博幸. 6章: ライソゾーム病 スフィンゴリピドーシス Gaucher 病. 遠藤文夫 (熊本大) 総編集, 山口清次 (島根大), 大浦敏博 (仙台市立病院), 奥山虎之 (国立成育医療研究センター) 専門編集. 先天代謝異常ハンドブック. 東京: 中山書店, 2013. p.224-5.
- 2) 栗原まな, 荒木 尚 (日本医科大) 編著. 小児頭部外傷: 急性期からリハビリテーションまで. 東京: 医歯薬出版, 2013.
- 3) 平野大志. 各論2 (病態別) 5. 血液腫瘍疾患. 伊藤秀一 (国立成育医療研究センター), 和田尚弘 (静岡県立こども病院) 監修. 小児急性血液浄化療法ハンドブック. 東京: 東京医学社, 2013. p.148-57.

皮膚科学講座

教授：中川 秀己	アトピー性皮膚炎, 乾癬, 色素異常症
教授：上出 良一 (定員外)	光線過敏症, アトピー性皮膚炎, 皮膚悪性腫瘍
教授：本田まりこ (定員外)	皮膚ウイルス感染症 (ヘルペスウイルス感染症, ヒト乳頭腫ウイルス), 性感染症
准教授：石地 尚興	皮膚リンパ腫, ヒト乳頭腫ウイルス感染症, 皮膚アレルギー学
准教授：太田 有史	神経線維腫症
准教授：佐伯 秀久	アトピー性皮膚炎, 乾癬
准教授：川瀬 正昭	ヒト乳頭腫ウイルス感染症
講師：伊藤 寿啓	乾癬, 光線療法
講師：梅澤 慶紀	乾癬
講師：松尾 光馬	ヘルペスウイルス感染症
講師：延山 嘉眞	皮膚悪性腫瘍
講師：伊東 慶悟	皮膚病理

教育・研究概要

I. 乾癬

乾癬において、ステロイドと活性型ビタミン D₃ 製剤を用いた外用療法は治療の基本となっている。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、難治性重症乾癬患者への使用が開始された。また、2011 年 3 月には新たな生物学的製剤であるヒト型の IL-12/23 p40 抗体のウスエキヌマブが認可され、難治性重症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、抗 IL-17 受容体抗体、や抗 IL-23 p19 抗体に加え、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紙法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、メンタルケアや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抗体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。また、乳房外パジェット病に関して、センチネルリンパ節生検における臨床的意義について世界に先駆けて検討中である。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を病院の緩和ケアチームの協力のもとに行っている。

当科は日本皮膚悪性腫瘍学会、日本皮膚外科学会 of 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。神経線維腫症1型（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。MPNSTの腫瘍株を

用いて、インターフェロン β がMPNSTに効果を示すことも報告した。

V. ヘルペスウイルス感染症

1. 帯状疱疹・PHN・ヘルペス外来

単純ヘルペスに関しては、性器ヘルペスおよび難治性口唇ヘルペス、顔面ヘルペス患者などの治療を行っている。性器ヘルペスはバーチエット病、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を行っている。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痙攣薬、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、一般的な液体窒素凍結療法、削り術に加え、難治例（紹介が多い）では活性型ビタミン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、液体窒素凍結療法、炭酸ガスレーザーなどに加え、発生場所によってはイミキモドクリームを用いている。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ハイリスクのヒト乳頭腫ウイルスをサーベイするために 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 スイッチルピーレーザーによる治療では、太田母斑、老人性色素斑の成績が良く、老人性色素斑ではほとんど1回の照射で改善した。扁平母斑に対しては、再発する例や色調が改善されない例が多く、治療成績は良くなかった。パルス色素レーザーによる治療では、単純性血管腫や莓状血管腫、毛細血管拡張症などに照射し、有効であった。また、疣贅外来と連携して、難治の尋常性疣贅に対して色素レーザーを照射し、効果がみられたものもあった。ウルトラパルス炭酸ガスレーザーは短時間に表在性隆起性病変を均一な深さで蒸散でき、脂漏性角化症、汗管腫、眼瞼黄色腫などに対し高い治療効果が得られた。

Ⅸ. スキンケア外来

乾癬、白斑、皮膚 T 細胞性リンパ腫、痒疹等に対して Narrow-band UVB, 308nm excimer lamp を併用して治療を行い、高い治療効果を得ている。

最近では、様々な医薬部外品が巷に出まわり、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があり、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、治療上の様々な問題点を見出し、改善することによって治療の助けになっている。

「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。また、東京の患者友の会と共同して乾癬患者を対象にした学習懇談会、市民公開講座を定期的に行っている。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、通常の治療法に加え、特殊療法も重症度に応じて、行っている。尖圭コンジローマの治療も積極的に行っている。

パッチテスト専門外来では食物によるアナフィラキシーの原因追及、接触皮膚炎、薬疹などの原因物質の同定を行っている。

アトピー性皮膚炎の臨床面では EBM に基づく治療のみならず、患者の QOL の障害の程度を考慮した日常診療を行っている。中でもスキンケアの重要性を患者に自覚してもらうため、スキンケア外来でのスキンケアレッスンの普及に努めている。心身医学的配慮が必要な患者にはメンタルケア外来を設けて対応している。本学独自の患者の会を中心に息の長い活動も行っている。

皮膚悪性腫瘍は、手術症例も相変わらず多く、悪性黒色腫、乳房外パジェット病について国内でも屈指の経験例を有する。センチネルリンパ節生検も積極的に行っている。悪性黒色腫のフェロン維持療法の研究組織は当科が中心となって行っている。

レーザー治療外来では、数種類のレーザー機器を用いて多数の症例を治療している。蓄積されたデータをもとに適切な時期に適切な機器で治療を行えるようになっていく。

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) 佐伯秀久. 総論 生物学的製剤による乾癬治療の現状と展望. *Visual Dermatol* 2014; 13(2): 227.
- 2) 大森康高, 佐伯秀久, 中川秀己. 【生物学的製剤による乾癬治療の工夫と注意点】(Part2) 生物学的製剤による乾癬治療の注意点 (case20) インフリキシマブ投与後に生じた薬疹. *Visual Dermatol* 2014; 13(2): 294-5.
- 3) 木藤悠子, 佐伯秀久, 上出良一, 中川秀己. 【生物学的製剤による乾癬治療の工夫と注意点】(Part2) 生物学的製剤による乾癬治療の注意点 (case22) インフリキシマブ使用中の関節症性乾癬患者に生じた leukocytoclastic vasculitis. *Visual Dermatol* 2014; 13(2): 298-300.
- 4) 玉置理恵, 延山嘉眞, 石地尚興, 中川秀己, 野田健太郎, 山田昭夫. 【膠原病】背部に多発潰瘍を呈した全身性エリテマトーデスの1例. *皮膚臨床* 2014; 56(2): 191-5.
- 5) 大森康高, 松尾光馬, 高見 洋, 中川秀己. ヒアルロン酸注入により良好な治療効果を得た剣創状強皮症の2例. *臨皮* 2014; 68(2): 180-4.
- 6) 高橋暁子, 木曾真弘, 馬場ひろみ, 吉田寿斗志, 福地 修, 竹内常道, 松浦英一. 精神神経学的症状を欠き顔面の血管線維腫より診断された結節性硬化症の1例. *臨皮* 2013; 67(11): 887-90.
- 7) 木藤悠子, 伊東慶悟, 松尾光馬, 中川秀己. 梅毒合併 HIV 感染者に生じた非定型的ヘルペスウイルス感染症の1例. *臨皮* 2014; 68(1): 65-9.
- 8) 忍田陽香, 伊藤寿啓, 伊東慶悟, 佐伯秀久, 中川秀己. インフリキシマブ治療に抵抗性を示し, VEGF 上昇に伴い水疱が出現した関節症性乾癬の1例. *臨皮* 2013; 67(13): 1047-52.
- 9) 高木奈緒, 福地 修, 松尾光馬, 伊藤寿啓, 中川秀己. 環状丘疹性梅毒の1例. *臨皮* 2013; 67(10): 817-21.
- 10) 佐藤純子, 深澤まみ, 松浦裕貴子, 鵠田真海, 吉田寿斗志, 福地 修, 木下智樹, 中川秀己. 男性乳癌の1例. *臨皮* 2013; 67(12): 981-5.
- 11) 梶井崇行, 谷戸克己, 太田有史, 中川秀己, 新村眞人, 高倉一樹, 梶原幹生, 田尻久雄, 衛藤 謙, 矢永勝彦. 神経線維腫症1に合併した GIST の3例. *日レツ*

クリングハウゼン病会誌 2013; 4(1): 62-6.

- 12) 高橋暁子, 伊東慶悟, 石氏陽三, 石地尚興, 中川秀己. 形質細胞への分化が顕著な皮膚原発濾胞辺縁帯 B 細胞リンパ腫の1例. *臨皮* 2013; 67(4): 357-61.

II. 総 説

- 1) 佐伯秀久. 【アレルギー疾患の実地診療 臨床研究の最前線とその日常一般実地診療への活用】難治性アレルギー疾患への実地医家の挑戦 アトピー性皮膚炎 最新の治療と実地診療の進めかた. *Med Pract* 2014; 31(2): 182-8.
- 2) 梅澤慶紀, 中川秀己. 乾癬における生物学的製剤の治療指針と安全対策マニュアル 生物学的製剤の使い分け. *日皮会誌* 2013; 123(13): 2855-8.
- 3) 延山嘉眞. 【骨髄-末梢血による炎症の制御と修飾】炎症の諸相 がんの進展における持続的炎症機転. 別冊 *Bio Clin* 2013; 2(2): 16-21.
- 4) 伊東慶悟, 木村鉄宜. 【皮膚悪性腫瘍-基礎と臨床の最新研究動向-】悪性黒色腫 悪性黒色腫の診断と治療 病理診断の変遷と展望 *Dysplastic nevus* (異形成母斑) とは? *日臨* 2013; 71(増刊4 皮膚悪性腫瘍): 49-56.
- 5) 福地 修. 【生物学的製剤による乾癬治療の工夫と注意点】(Part2) 生物学的製剤による乾癬治療の注意点 (case21) アダリムマブによる薬疹. *Visual Dermatol* 2014; 13(3): 296-7.
- 6) 伊藤寿啓. 光線療法の未来 ターゲット型照射装置の活用 乾癬治療を中心に. *日皮会誌* 2013; 123(13): 2781-3.
- 7) 上出良一. 光線過敏症 UPDATE 光線過敏症と鑑別が必要な疾患. *日皮会誌* 2013; 123(13): 2940-2.
- 8) 上出良一. 【見逃したくない皮膚症状~全身疾患を診断するための考え方】《医原性皮膚症状を知る》薬剤性光線過敏症. *Mod Physician* 2013; 33(8): 999-1003.
- 9) 本田まりこ. 関節リウマチ治療中に問題となる感染症 帯状疱疹. *化療の領域* 2013; 29(12): 2516-21.
- 10) 松尾光馬. かゆみと痛みのメカニズムと制御 帯状疱疹の疼痛対策. *日皮会誌* 2013; 123(13): 2803-5.

III. 学会発表

- 1) 佐伯秀久. (教育講演 23 アトピー性皮膚炎: バリア障害による表皮と免疫のクロストーク) アトピー性皮膚炎のガイドライン概説. 第112回日本皮膚科学会総会. 横浜, 6月.
- 2) Saeki H, Ito T, Fukuchi O, Umezawa Y, Katayama H, Tanito K, Igarashi A, Etoh T, Hasegawa T, Nakagawa H. Impact of disease severity on work productivity and activity impairment in Japanese patients

- with psoriasis. PSORIASIS 2013 (4th Congress of Psoriasis International Network). Paris, July.
- 3) Fukuchi O, Ito T, Umezawa Y, Saeki H, Nakagawa H. Increasing the injection intervals of adalimumab in psoriatic patients. PSORIASIS 2013 (4th Congress of Psoriasis International Network). Paris, July.
 - 4) Ito T, Saeki H, Fukuchi O, Umezawa Y, Hayashi M, Yamane R, Nakagawa H. Efficacy of biologics for the difficult to treat psoriatic lesions. PSORIASIS 2013 (4th Congress of Psoriasis International Network). Paris, July.
 - 5) Nobeyama Y, Nakagawa H. The analysis of the anti-tumor effect on melanoma by interferon-beta. International Investigative Dermatology 2013 (IID 2013). Edinburgh, May.
 - 6) Ito M, Saeki H, Fukuchi O, Umezawa Y, Hayashi M, Yamane R, Nakagawa H. A novel complex insertion-deletion mutation in the FOXC2 gene in a Japanese case with Lymphedema-Distichiasis Syndrome. International Investigative Dermatology 2013 (IID 2013). Edinburgh, May.
 - 7) 伊藤寿啓. 乾癬に対する生物学的製剤の病診連携と問題点について, 第29回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会. 名古屋, 4月.
 - 8) 清宮有希, 林 光葉, 東福有佳里, 馬場ひろみ, 伊藤宗成, 延山嘉眞, 谷戸克己, 石地尚興, 中川秀己. (ポスター45:細菌感染症)壊死性筋膜炎の2例-I型とII型の比較. 第112回日本皮膚科学会総会. 横浜, 6月.
 - 9) 泉 祐子, 近藤佐知子, 木藤悠子, 高木奈緒, 片山宏賢, 上出良一. (ポスター43:ウイルス感染症)バラシクロビル投与により急性腎障害と精神神経症状をきたし透析を要した1例. 第112回日本皮膚科学会総会. 横浜, 6月.
 - 10) 近藤佐知子, 木藤悠子, 泉 祐子, 高木奈緒, 片山宏賢, 上出良一. (ポスター52:その他I)若年性黄色肉芽腫に肥満細胞症を合併した1歳女児例. 第112回日本皮膚科学会総会. 横浜, 6月.
 - 11) 馬場ひろみ. 壊死性筋膜炎に対しデブリードマン後の皮膚欠損にshoelace techniqueを用いた1例. 第28回日本皮膚外科学会総会・学術集会. 大津, 7月.
 - 12) 延山嘉眞. 神経線維腫と悪性末梢神経鞘腫瘍のがん精巢抗原遺伝子のメチル化状態解析による鑑別. 第29回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 甲府, 8月.
 - 13) 小川智広. 拡大傾向のある爪甲色素線状の成人例. 第29回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 甲府, 8月.
 - 14) 中川秀己. 尋常性乾癬患者を対象とした抗IL-23p19ヒトモノクローナル抗体(MK-3222)の用量設定試験. 第28回日本乾癬学会学術大会. 東京, 9月.
 - 15) 菊池莊太. Contact hypersensitivityにおける脂肪由来幹細胞の免疫調整作用(第1報). 第28回日本乾癬学会学術大会. 東京, 9月.
 - 16) 松崎大幸. 抗HTLV-1抗体陽性尋常性乾癬患者に対しウステキスマブを投与した1例. 第28回日本乾癬学会学術大会. 東京, 9月.
 - 17) 林 光葉. 乾癬患者では重症なほど労働生産性や日常生活が低下する. 第28回日本乾癬学会学術大会. 東京, 9月.
 - 18) 東福有佳里. 尋常性乾癬に対するエトレチナート少量投与の効果. 第28回日本乾癬学会学術大会. 東京, 9月.
 - 19) 大森康高. 掌蹠に多発したpalisaded encapsulated neuromaの1例. 第77回日本皮膚科学会東部支部学術大会. さいたま, 9月.
 - 20) 梅澤慶紀. (一般演題3:炎症性角化症1)乾癬のダーモスコープ所見. 第77回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 東京, 2月.

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	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	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の慢性鼻副鼻腔炎よりも難治性で、治療法や予後が異なる。我々は好酸球性副鼻腔炎の 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. 卵巣漿液性境界悪性腫瘍：MRI 所見の検討

卵巣漿液性境界悪性腫瘍 9 例の MRI 所見について検討した。

4. 筋症状の乏しい皮膚筋炎にみられる急速進行性間質性肺炎の早期 CT の検討

筋症状の乏しい皮膚筋炎にみられる急速進行性間質性肺炎は、急速に呼吸不全に陥る予後不良な病態

である。早期の診断と治療が不可欠なため、当院の 5 症例における病初期の症状、CT 画像および治療後の経時的な画像変化を後方視的に検討し、早期診断に必要な所見を検討した。

5. IgG4 関連疾患における胸部 CT 画像の検討

IgG4 関連疾患における胸部病変の多くは、頭頸部から腹部に至る系統的な病変の一部分症としてみられることが多い。2011 年 4 月 1 日から 3 年間に診断された IgG4 関連疾患のうち、胸部所見を伴う 25 例の CT 画像を後方視的に検討し、特徴的な所見を明らかにした。

6. 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整形領域で期待されている。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。

7. 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。

8. 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 Doppler 検査の滑膜血流シグナルと血管新生関連因子の関連についての検討

リウマチ・膠原病内科との共同研究である。関節

リウマチの活動性を滑膜増殖部の血管新生の程度から評価できるか検討した。増殖滑膜の血流シグナルの程度をスコア化して評価したところ、スコア合計値と血清CRPや血清VEGFとの間に相関を認めた。

3. ナノバブルを用いた、分子イメージングの研究

生化学講座、中央検査部、ME研究室、東京理科大学との共同研究である。独自に作成したナノバブルを用いて、DDSおよびがん治療への応用につき、引き続き *in vivo* にて検討した。

III. 核医学部門

1. 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: KORTUC 療法 (Kochi Oxidol-Radiation Therapy for Unresectable Carcinomas)

腫瘍の持つ抗酸化酵素ペルオキシダーゼ/カタラーゼを失活させる過酸化水素を増感剤として用いた増感放射線療法である。局所進行悪性腫瘍は低酸素細胞や抗酸化酵素を含有し低LET放射線治療に抵抗性を示すことが知られている。これらの腫瘍に対しガーゼに含浸させた増感製剤で皮膚に露出した腫瘍を直接覆う KORTUC I, およびCTまたは超音波ガイド下に安定剤ヒアルロン酸を混合した増感製剤を投与する KORTUC II を10症例に対し施し有用性を検討した。

2. 放射線による前立腺癌の根治的治療について

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の、臨床での実践的有用性が確認された。今後は、新たな評価項目、原発部位による設定の変更の必要性などを検討する。

2) 好酸球性鼻副鼻腔炎の CT 診断の検討

好酸球性鼻副鼻腔炎が比較的特異的な画像所見を呈することがわかり、CT 診断基準の作成が臨床的に有用であることが確認された。今後は症例数を増やし、非典型例での検討を行う予定である。

3) 卵巣漿液性境界悪性腫瘍：MRI 所見の検討

卵巣漿液性境界悪性腫瘍は乳頭状増殖が特徴的である。これは T2 強調像で乳頭状の高信号を示す構造で、内部に分岐上の低信号域を伴い、嚢胞内にあるいは外向性に認められる。

4) 筋症状の乏しい皮膚筋炎にみられる急速進行性間質性肺炎の早期 CT の検討

来院時の CT では下葉優位の胸膜下のすりガラス影、散在するコンソリデーションが特徴的であり、早期には感冒様の症状と合わせて診断に有用と考えられた。今後は経時的な画像変化、不可逆性の線維化を呈する所見、病理所見との対比を検討している。

5) IgG4 関連疾患における胸部 CT 画像の検討

当院の単施設での症例検討では、リンパ節腫大、気管血管束に沿った病変の浸潤、胸膜病変が IgG4 に特徴的であり、既に報告されている他施設の所見と一致した。今後は症例数を増やした検討を行う予定である。

6) 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

骨盤骨の脆弱性骨折の診断においてトモシンセシスは一般撮影より骨折の描出能が良く、CT よりもはるかに被ばく線量が少なく、MRI よりも検査へのアクセスが良いことが判明している。症例を重ねて有用性を明らかにして行く。

7) MRI による乾癬性関節炎の治療効果判定の検討

MRI による定量的評価法を導入し、臨床評価との対比を行ったところ、良い相関性が得られた。途中経過を論文にまとめ投稿中である。今後は、更に症例を重ねる予定である。

8) 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

変形性膝関節症の重症度と嚢胞状構造の出現頻度

との間に相関性が認められた。論文にまとめ投稿中である。

2. 超音波診断部門

1) 乳腺腫瘍における造影超音波検査の有用性の検討

研究は極めてオリジナリティの高いものであり、結果は予想を超えるレベルのものであった。

2) 関節リウマチ患者におけるカラード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

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 2013 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) の臨床研究について

2013年1月～12月間での間に10症例に対し本治療を施行した。照射終了後の局所効果は10症例12病変のうちCRが5病変、PRが5病変であった。施行した症例において重篤な合併症は認めず、良好な腫瘍縮小効果を得た。本増感剤は安全かつ安価で、放射線抵抗性を示す表在に露出した腫瘍や様々なタイプの局所進行悪性腫瘍において増感作用を得ることができる有用性の高い治療法と考える。今後、症例数を増やし引き続き有用性について検討を行う。

- 2) 放射線治療による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 (7.25y-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) Shimizu K, Sunagawa Y, Ouchi K, Mogami T, Harada J, Fukuda K. External beam radiotherapy for angiographically diagnosed arteriovenous malformation involving the entire pancreas. Jpn J Radiol 2013; 31(11): 760-5.

II. 総説

- 1) 内山眞幸. 基礎の小児核医学検査 骨・腎シンチグラフィ. 日小児放射線誌 2013; 29(1): 32-8.

III. 学会発表

- 1) 福田国彦. デジタル画像が画像診断医に与えた影響について. 第32回日本医用画像工学会 (JAMIT). 東京, 7月.
- 2) 三間康之, 尾上 薫, 北井里実, 関谷 透, 福田国彦. 子宮漿膜下筋腫と腹腔内出血: 表在血管破綻が原因と考えられた1例. JASWI (Japanese Society for the Advancement of Women's Imaging) 第14回シンポジウム. 淡路. 9月.
- 3) Uchiyama M, Matsumoto M, Oguma E, Hamano S. Physiological change of accumulation in I-123 IMZ brain SPECT appeared during childhood. AOSPR 2013 (13th Asian & Oceanic Society for Paediatric Radiology). Hong Kong, Sep.
- 4) 北井里実. (ランチョンセミナー2: Women's Imaging "MRI 診断の最新情報") 卵巣がんの画像診断: 術前診断から術後経過観察まで. 第49回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 名古屋, 10月.
- 5) 岩下紗子, 北井里実, 倉田直樹, 尾上 薫, 関谷 透, 福田国彦. (一般演題: 女性骨盤) 卵巣腫瘍捻転の1例: MRI 所見の検討. 第49回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 名古屋, 10月.
- 6) 關根 広, 兼平千裕, 青木 学, 小林雅夫, 高木佐矢子. 乳房温存療法後の発汗障害は温熱負荷により顕在化する. 日本放射線腫瘍学会第26回学術大会. 青森, 10月.
- 7) 渡辺 憲, 三枝裕和, 稲葉夕子, 宗像浩司, 成尾孝一郎, 関根 広, 宮本幸夫. (一般演題: 泌尿器) 巨大な両側精液瘤の1例. 日本超音波医学会関東甲信越地方会第25回学術集会. 東京, 10月.
- 8) Matsui Y, Mogami T, Shimizu K, Tokashiki T, Harada J, Kinoshita S. (Oral Presentations 3) Cryoablation of invasive breast cancer: Five cases of early experiment. Cryomedicine 2013: 40th Annual Meeting of Japan Society for Low Temperature Medicine. Nagoya, Nov.
- 9) Mogami T. (Educational Lecture (Detailed Discussion 3)) Cryoablation for uterine fibroids. Cryomedicine 2013: 40th Annual Meeting of Japan Society for Low Temperature Medicine. Nagoya, Nov.
- 10) Harada J, Mogami T, Hatano T, Kishimoto K. (Educational Lecture (Detailed Discussion 1)) Image-guided percutaneous cryoablation of small renal tumors -Long term follow up. Cryomedicine 2013: 40th Annual Meeting of Japan Society for Low Temperature Medicine. Nagoya, Nov.
- 11) 榎啓太朗, 荻野展広, 尾尻博也, 福田国彦. (セッション5: 神経, その他) 顎下部腫脹として顕在化したMTX (メトトレキセート) 関連リンパ増殖疾患の1例.

第 444 回日本医学放射線学会関東地方会定期大会. 東京, 12 月.

- 12) Shimizu K, Mogami T, Matsui Y, Tokashiki T, Harada J, Hatano T, Kishimoto K. Mid-team follow-up of MRI-guided percutaneous cryoablation for renal cell carcinomas using 17-gauge thin needles. 17th World Congress of International Society of Cryosurgery (ISC). Bali, Dec.

IV. 著 書

- 1) 渡辺 憲, 宮本幸夫. 第三章: 超音波検査の従来法と新技術 F. 造影超音波検査 3. ソナゾイド造影の現状. 位藤俊一 (りんくう総合医療センター) 編. 乳房画像診断最前線: 超音波診断を中心に. 東京: 南江堂, 2013. p.75-7.

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
教 授:	又井 一雄	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:	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:	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. 上部消化管外科

High-resolution manometry (HRM) と食道内インピーダンス pH 検査を用いた食道機能検査を積極的に施行し, GERD やアカラシアの病態評価を詳細に検討している。同疾患に対する腹腔鏡下手術件数は多く, 食道裂孔ヘルニアに関しては再発予防目的で, メッシュによる食道裂孔の補強を行っている。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ーを用いて評価し, 至適胃管作製の指標や術後の合併症 (狭窄, 縫合不全) との関連性を引き続き検討している。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 SN 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、各種免疫染色および癌組織における mRNA 発現を行い転移に関するリスクファクターを探索している。胃切除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各術式の評価や胃切除後障害の病態解明に役立っている。「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、胃切除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

大腸癌に対する腹腔鏡手術が術者に及ぼすストレスを、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で、どのような要素が術者のストレスになるかを検討し、患者だけではなく、手術をする外科医のストレスを軽減する方法を解明していく。従来、直腸癌に対しての超低位前方切除術において、一般的に右下腹部に予防的回腸瘻を造設していた。しかし、腹腔鏡手術の進歩に伴い、臍部の小切開創のみで手術ができるようになった。我々はこの臍部小切開創に回腸瘻を造設することにより、回腸瘻閉鎖後には、腹部にほとんど切開創を残さないうすむ術式を考案した。現在症例集積し、長期観察を行っている。

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。

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り、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、本学学生化学教室（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と ERAS の導入
- 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) 進行肝細胞癌に対する分子標的治療
- 11) 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日で退院した。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70%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。一方近年増加傾向の非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病態が異なる可能性を考慮し、臨床病理的特徴などから両者間を比較検討することによって病態の解明を行っている。

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が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有するかにつき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るため、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。具体的には、切除可能大腸癌肝転移に対する術前化学療法あるいは術後補助化学療法の効果については未だ一定の結論が出ていない現状を踏まえ、当科では積極的な先行切除を行っている。一方、切除不能大腸癌肝転移に対しては、切除可能へのconversionを常に念頭に置き、個々の症例に最良の治療戦略を立てている。術前化学療法の効果が得られた場合、両葉多発病変であっても門脈塞栓などを併用し、極力切除の可能性を追求し、いわゆる二期肝切除(2回に分けた手術で転移巣を根絶する)も治療手段として検討している。切除に際しては術中Sonazoid造影超音波を駆使し、R0手術の達成を目指している。一方、非大腸癌肝転移に対する肝切除の意義については未だ不明な点が多く、患者benefitが合致した場合、積極的に肝切除を行い、新規evidenceの確立を目指していく。

5) 肝胆膵脾手術の低侵襲化と適応拡大

平成22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、これまでに柏病院で79例、附属病院で17例、第三病院で15例、計111例を施行している。また低悪性度膵腫瘍に対する腹腔鏡下膵体尾部切除術も平成24年4月より保険診療となり、以降症例数が附属病院で21例、柏病院で14例、第三病院で1例と着実に伸びてきている。一方脾腫を伴う門脈圧亢進症例や、インターフェロンの治療予定の脾機能亢進症例に、腹腔鏡下脾臓摘出術を施行し、良好な成績が得られており、今後の臨床研究に発展させる予定である。整容性の考慮が必要な場合には、単孔式腹腔鏡手術を導入している。

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、3次元画像解析ソフト(SYNAPSE VINCENT)を用いて、手術プランニング・シミュレーションを行っている。臨床データを蓄積し、肝臓外科手術の安全性および正確性の向上を目指す。第三病院では高次元医用画像工学研究所と共同で、肝胆膵領域の実用的な手術ナビゲーション装置を開発し、これまで開腹手術20例に臨床応用した。平成26年より鏡視下手術ナビゲーションの臨床応用を開始し、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と ERAS

PFMの一環として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。今後は術後早期の栄養開始によるERAS (Enhanced Recovery after Surgery) を実践していく。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している。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き、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の作成をはじめ手術中の胆汁・腹水や腸液を採取し細菌感染の有無を確認することにより、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をすることで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平成23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3例に施行し、世界に先駆けて報告した。

10) 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。

11) 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、倫理委員会で承認後、10例登録した。

3. 教育の概要

現在2名の大学院生がDNA医学研究所で、また1名が病理学講座で、さらに1名が高次元医用画像工学研究所で研究に従事している。癌治療に関する基礎研究を行っており、臨床面では、附属病院、柏病院、第三病院、川口医療センターが肝胆膵外科高

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 (TNT) 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を術前後に行い、食道運動機能疾患に対する手術効果も評価可能となった。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、特異度などを症例を増やして検討していく予定。

SN 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および癌組織における mRNA 発現と臨床病理学的因子や生命予後との関連性を検証している。最近の研究成果としては、RhoGDI2 (Rho GDI dissociation inhibitor 2) の mRNA 発現とリンパ節転移に負の相関性があることを確認した。また、核内転写調節因子である ZNF217 (zinc finger protein 217) を高発現している胃癌は多変量解析の結果、非発現群と比較して、無再発生存期間が有意に悪いことが判明した。

¹³C 呼気試験法による消化管機能検査法は非侵襲的で信頼性にすぐれ学外からも高く評価されている。現在、本学が推進している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」にも参加している。胃切除術式と胃切除後障害に関する全国規模の多施設共同研究を統括・完遂し、またチーム医療としての胃切除後障害対応システム構築プロジェクトを推進している。本プロジェクトで策定した患者支援ツールは全国紙でも紹介された。

Virtual reality surgical simulator を、結腸右半切

除術を必要とする患者 10 名に対して作成し、術前に simulator を使用後に手術を施行した。全例大きな合併症を認めず、また解剖についての把握も詳細に行え、virtual reality surgical simulator の効果はあったものと考えられた。ストレス解析は、現在 4 人のスタッフをモニタしデータ集積が終了し、現在解析中である。直腸肛門手術後の機能改善に継続して取り組んでいる。大腸癌凍結検体から DNA を抽出し、コピー数多型と再発・予後との関係の解析を継続しており、新しい予後予測因子の発見を目指している。

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。転移性肝癌に対しては、術前門脈塞栓、conversion therapy としての術前化学療法、術中造影超音波、二期肝切除を駆使した積極的肝切除を進める。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) Ogawa M, Watanabe M, Kobayashi T, Eto K, Oda A, Anan T, Hayashi T, Mitsuyama Y, Yanaga K. Feasibility study of S-1 adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2013; 18(4) : 678-83.
- 2) Yajima H, Omura N, Matai K, Mitsumori N, Yoshida K, Yanaga K. Clinicopathological features of CA19-9-producing gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2014; 61(129) : 221-5.
- 3) Onda S, Okamoto T, Kanehira M, Fujioka S, Suzuki N, Hattori A, Yanaga K. Short rigid scope and stereoscope designed specifically for open abdominal navigation surgery: clinical application for hepatobiliary and pancreatic surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20(4) : 448-53.
- 4) Neki K, Kawahara H, Watanabe K, Toyama Y, Akiba T, Yanaga K. Usefulness of circulating tumor cells after preliminary chemotherapy for predicting of response to further anticancer therapy in patients with unresectable metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res* 2013; 33(4) : 1769-72.
- 5) Haruki K, Shiba H, Fujiwara Y, Furukawa K, Wakiyama S, Ogawa M, Ishida Y, Misawa T, Yanaga K. Negative impact of surgical site infection on long-term outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Anticancer Res* 2013; 33(4) : 1697-703.
- 6) Shiba H, Wakiyama S, Futagawa Y, Gocho T, Ito R, Furukawa K, Ishida Y, Misawa T, Yanaga K. Switching from tacrolimus to cyclosporine A for primary biliary cirrhosis recurrence after living-donor liver transplantation. *Int Surg* 2013; 98(2) : 156-9.
- 7) Shida A, Fujioka S, Takahashi N, Aoki H, Okamoto T, Mitsumori N, Omura N, Yanaga K. Reduced expression of Rho GDP dissociation inhibitor 2 mRNA is associated with lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Oncol Lett* 2013; 6(2) : 463-7.
- 8) Kawahara H, Watanabe K, Enomoto H, Toyama Y, Akiba T, Yanaga K. Normalization of serum p53 antibody levels in patients after curative resection for colorectal cancer. *Anticancer Res* 2013; 33(5) : 2221-5.
- 9) Shiba H, Ishida Y, Haruki K, Furukawa K, Fujiwara Y, Iwase R, Ohkuma M, Ogawa M, Misawa T, Yanaga K. Negative impact of fresh-frozen plasma transfusion on prognosis after hepatic resection for liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res* 2013; 33(6) : 2723-8.
- 10) Shiba H, Misawa T, Fujiwara Y, Futagawa Y, Furukawa K, Haruki K, Iwase R, Wakiyama S, Ishida Y, Yanaga K. Glasgow prognostic score predicts therapeutic outcome after pancreaticoduodenectomy for carcinoma of the ampulla of Vater. *Anticancer Res* 2013; 33(6) : 2715-21.
- 11) Suwa K, Nakajima S, Hanyu K, Suzuki T, Okamoto T, Yanaga K. Modified Kugel herniorrhaphy using standardized dissection technique of the preperitoneal space: long-term operative outcome in consecutive 340 patients with inguinal hernia. *Hernia* 2013; 17(6) : 699-707.
- 12) Gocho T, Misawa T, Suzuki F, Ito R, Shiba H, Futagawa Y, Wakiyama S, Ishida Y, Yanaga K. Single-incision laparoscopic surgery for giant hepatic cyst.

- Asian J Endosc Surg 2013; 6(3) : 237-40.
- 13) Haruki K, Shiba H, Fujiwara Y, Furukawa K, Wakiyama S, Ogawa M, Ishida Y, Misawa T, Yanaga K. Postoperative peripheral blood monocyte count correlates with postoperative bile leakage in patients with colorectal liver metastases after hepatic resection. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398(6) : 851-5.
 - 14) Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Shiba H, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Combination chemotherapy of nafamostat mesylate with gemcitabine for gallbladder cancer targeting nuclear factor- κ B activation. *J Surg Res* 2013; 184(1) : 605-12.
 - 15) Iwase R, Shiba H, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Futagawa Y, Wakiyama S, Misawa T, Yanaga K. Postoperative lymphocyte count may predicts outcome of radical resection for gallbladder carcinoma. *Anticancer Res* 2013; 33(8) : 3439-44.
 - 16) Shiba H, Misawa T, Fujiwara Y, Futagawa Y, Furukawa K, Haruki K, Wakiyama S, Ishida Y, Yanaga K. Negative impact of fresh-frozen plasma transfusion on prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreatic resection. *Anticancer Res* 2013; 33(9) : 4041-7.
 - 17) Watanabe K, Kawahara H, Enomoto H, Toyama Y, Akiba T, Yanaga K. Feasibility study of oxaliplatin with oral S-1 or Capecitabine as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res* 2013; 33(9) : 4029-32.
 - 18) 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 tumor necrosis factor- α gene therapy for hepatocellular carcinoma in mice. *Surgery* 2013; 154(3) : 468-78.
 - 19) Fujioka S, Yoshida K, Okamoto T, Yanaga K. Stapleless laparoscopic splenectomy using harmonic scalpel by two-step sealing. *Int Surg* 2013; 98(4) : 385-7.
 - 20) Eto K, Omura N, Haruki K, Uno Y, Ohkuma M, Nakajima S, Anan T, Kosuge M, Fujita T, Ishida K, Yanaga K. Transumbilical defunctioning ileostomy : a new approach for patients at risks of anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection. *Anticancer Res* 2013; 33(11) : 5011-5.
 - 21) Fujiwara Y, Misawa T, Shiba H, Shirai Y, Iwase R, Haruki K, Furukawa K, Futagawa Y, Yanaga K. A novel postoperative inflammatory score predicts postoperative pancreatic fistula after pancreatic resection. *Anticancer Res* 2013; 33(11) : 5005-10.
 - 22) Haruki K, Shiba H, Fujiwara Y, Furukawa K, Wakiyama S, Ogawa M, Ishida Y, Misawa T, Yanaga K. Practice to extend indication of hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Hepatogastroenterology* 2013; 60(127) : 1633-8.
 - 23) Yajima H, Kanai H, Son K, Yoshida K, Yanaga K. Reasons and risk factors for intraoperative conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *Surg Today* 2014; 44(1) : 80-3.
 - 24) Matsumoto A, Ishibashi Y, Urashima M, Omura N, Nakada K, Nishikawa K, Shida A, Takada AK, Kashiwagi H, Yanaga K. High UBCH10 protein expression as a marker of poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2014; 34(2) : 955-62.
 - 25) Suzuki N, Hattori A, Iimura J, Otori N, Onda S, Okamoto T, Yanaga K. Development of AR surgical navigation systems for multiple surgical regions. *Stud Health Technol Inform* 2014; 196 : 404-8.
 - 26) Hironaka I, Iwase T, Sugimoto S, Okuda K, Tajima A, Yanaga K, Mizunoe Y. Glucose triggers ATP secretion from bacteria in a growth phase-dependent manner. *Appl Environ Microbiol* 2013; 79(7) : 2328-35.
 - 27) Shiba H, Ishida Y, Fujiwara Y, Wakiyama S, Gocho T, Ito R, Sakamoto T, Tsutsui N, Iida T, Matsumoto M, Furukawa K, Haruki K, Hirohara S, Misawa T, Yanaga K. Practice to minimize the use of blood products improve outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2013; 60(127) : 1681-3.
 - 28) Shiba H, Futagawa Y, Iida T, Haruki K, Iwase R, Shirai Y, Saito N, Misawa T, Yanaga K. Assessment of therapeutic outcome after curative resection of extremely elderly patients with hepatobiliary-pancreatic malignancy. *Jikeikai Med J* 2013; 60(4) : 65-8.
 - 29) Shiba H, Ishida Y, Fujiwara Y, Wakiyama S, Gocho T, Ito R, Iida T, Suzuki F, Furukawa K, Haruki K, Hirohara S, Misawa T, Yanaga K. Comparison of hepatocellular carcinoma with cirrhosis patients undergoing hepatic resection between hepatitis B and C infection. *Hepatogastroenterology* 2013; 60(127) : 1746-8.
 - 30) Suwa K, Hanyu K, Suzuki T, Nakajima S, Okamoto T, Omura N, Yanaga K. Recurrent inguinal hernia after tension-free repair. *Jikeikai Med J* 2014; 61(1) : 1-8.

II. 総 説

- 1) Fujita T. Subpopulations of circulating cancer stem

cell-like cells. *Ann Surg* 2014; 259(3) : e53.

- 2) 小村伸朗, 矢野文章, 坪井一人, 星野真人, 柏木秀幸, 矢永勝彦. 【消化管外科における再手術 - 適応と術式選択 -】 食道良性疾患 (GERD・食道アカラシア) に対する再手術. *手術* 2013; 67(12) : 1705-13.
- 3) 諏訪勝仁, 羽生 健, 鈴木俊亮, 岡本友好, 小村伸朗, 矢永勝彦. 手術手技メッシュ感染した腹壁癒痕ヘルニア症例に対する内視鏡下 Component separation 法. *日内視鏡外会誌* 2014; 19(1) : 97-101.
- 4) 石橋由朗, 三澤健之, 小村伸朗, 大熊誠尚, 芦塚修一, 尾高 真, 杉本公平, 山田祐紀, 柏木秀幸, 森川利昭, 矢永勝彦, 岡本愛光, 穎川 晋, 森山 寛. 【各科におけるトレーニングシステムの構築】 学内技術認定制度と連携した研修医からの内視鏡外科手術教育. *日外科系連会誌* 2013; 38(2) : 235-42.
- 5) 三澤健之, 矢永勝彦. 【脾切除をめぐる最近の話題】 腹腔鏡下脾体尾部切除の適応と実際. *外科* 2014; 76(2) : 151-61.
- 6) 大熊誠尚, 矢永勝彦. 【術前画像診断のポイントと術中解剖認識】 小腸・虫垂・大腸小腸腫瘍. *臨外* 2013; 68(11) : 108-13.
- 7) 小村伸朗, 矢野文章, 坪井一人, 星野真人, 柏木秀幸, 矢永勝彦. 【達人が教える内視鏡手術のKnack & Pitfall】 食道良性疾患手術のKnack & Pitfall GERDと食道アカラシアに対する腹腔鏡下手術. *手術* 2013; 67(8) : 1149-57.
- 8) 小村伸朗, 矢野文章, 柏木秀幸. 【術前画像診断のポイントと術中解剖認識】 食道アカラシア. *臨外* 2013; 68(11) : 46-51.
- 9) 西川勝則, 羽生信義, 矢永勝彦. 手術手技食道切除術後の胃管作製におけるサーモグラフィーの応用. *手術* 2014; 68(2) : 183-8.

III. 学会発表

- 1) 小川匡市, 吉田和彦, 大熊誠尚, 長谷川拓男, 安江英晴, 溝口順子, 矢永勝彦. (パネルディスカッション 07 : 化学療法の進歩 - Conversion therapy のコツとピットフォール (大腸)) 当院における EGFR 陽性, K-ras wild type 進行・再発大腸癌における 1 次治療としての cetuximab, panitumumab 療法の検討. 第 75 回日本臨床外科学会総会. 名古屋, 11 月.
- 2) Wakiyama S, Kumagai Y, Shimada J, Okui N, Tsutsui N, Shiba H, Futagawa Y, Misawa T, Ishida Y, Yanaga K. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a useful predictor for infections complications and prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. American College of Surgeons Clinical Congress 2013. Washington, D.C., Oct.
- 3) Nishikawa K, Omura N, Yuda M, Tanaka Y, Matsumoto A, Tanishima Y, Yano F, Ishibashi Y, Yanaga K. Feasibility of early postoperative endoscopy for the graft and anastomosis evaluation after esophagectomy. American College of Surgeons Clinical Congress 2013. Washington, D.C., Oct.
- 4) Iwase R, Shiba H, Shirai Y, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Iida T, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Combination treatment using adenovirus-mediated CD40 ligand gene delivery and NF-B inhibitor for pancreatic cancer. 9th Annual Academic Surgical Congress. San Diego, Feb.
- 5) Shirai Y, Shiba H, Uwagawa T, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Iida T, Futagawa Y, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Inhibitor of nuclear factor B activation enhances the antitumor effect of radiation therapy for pancreatic cancer. 9th Annual Academic Surgical Congress. San Diego, Feb.
- 6) 矢永勝彦. (教育セミナー 3 : Oncology emergency を学ぶ - 診断と治療のピットフォール) 肝胆膵悪性腫瘍関連の Oncology emergency. 第 50 回日本腹部救急医学会総会. 東京, 3 月.
- 7) 榎本浩也, 矢永勝彦, 河原秀次郎, 渡辺一裕, 共田光裕, 秋葉直志, 小村伸朗, 大木隆生. (ビデオシンポジウム 03 : 吻合, 再建の手術手技 (大腸)) Circular stapler を用いた腹腔鏡下結腸癌手術における機能的端々吻合術. 第 75 回日本臨床外科学会総会. 名古屋, 11 月.
- 8) 三澤健之, 二川康郎, 奥井紀光, 熊谷 祐, 筒井信浩, 柴 浩明, 脇山茂樹, 石田祐一, 矢永勝彦, 大木隆生. (ビデオシンポジウム 06 : 内視鏡下脾切除術の手術手技) 内視鏡下脾尾側切除 (脾温存/合併切除/Warshaw), 中央切除, Kocherization を伴う脾鉤部腫瘍核出術. 第 75 回日本臨床外科学会総会. 名古屋, 11 月.
- 9) Suzuki T, Ogawa M, Hanyu K, Mitsuyama Y, Anan T, Ohkuma M, Okamoto T, Yoshida K, Yanaga K. Initial report of phase II study with bi-weekly SOX + cetuximab for K-ras wild type advanced and recurrent colorectal cancer. 1st International Conference of Federation of Asian Clinical Oncology (FACO). Xiamen, Sept.
- 10) 三森教雄, 矢永勝彦, 青木寛明, 志田敦男, 高橋直人, 渡部篤史, 佐々木敏行, 川村雅彦, 矢野文章, 松本 晶, 西川勝則, 石橋由朗, 中田浩二, 小村伸朗, 大木隆生. (パネルディスカッション 26 : 内視鏡科手術後の再発 2) 腹腔鏡下胃癌手術後再発例の特徴. 第 75 回日本臨床外科学会総会. 名古屋, 11 月.
- 11) 矢永勝彦. (海外で活躍する外科医からの次世代へのメッセージ : 基調講演) 帰国した外科医から次世代

へのメッセージ：米国における外科レジデントと移植外科の臨床経験. 第113回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月.

- 12) 恩田真二, 矢永勝彦, 岡本友好, 兼平 卓, 伊藤隆介, 藤岡秀一, 大木隆生, 鈴木直樹, 服部麻木. (シンポジウム3: 外科領域におけるシミュレーション, ナビゲーションの将来展望) 当院での膝手術における手術ナビゲーションの臨床応用について. 第113回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月.
- 13) 諏訪勝仁, 矢永勝彦, 山形哲也, 羽生 健, 鈴木俊亮, 岡本友好, 大木隆生. (ビデオシンポジウム2: 鼠径ヘルニア修復術の最新線) 腹膜前腔の層構造を重視したダイレクトクエーグル鼠径部ヘルニア修復術. 第113回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月.
- 14) 小村伸朗, 矢永勝彦, 矢野文章, 坪井一人, 星野真人, 山本世恰, 石橋由朗, 中田浩二, 三森教雄, 柏木秀幸, 大木隆生. (ビデオシンポジウム17: Reduced port surgeryの適応拡大) 食道良性疾患に対する単孔式腹腔鏡下手術の手法と治療成績. 第113回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月.
- 15) 岩瀬良大, 矢永勝彦, 春木孝一郎, 藤原祐樹, 古川賢英, 飯田智恵, 柴 浩明, 宇和川匡, 三澤健之, 大橋十也, 大木隆生. (Young Researcher Award & Traveler's Grant 7: 外科腫瘍学・一般 肝胆膵-2) 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. 第113回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月.
- 16) 西川勝則, 湯田匡美, 田中雄二郎, 松本 晶, 谷島雄一郎, 矢野文章, 石橋由朗, 羽生信義, 矢永勝彦. (ワークショップ2: 次世代に向けた消化器外科におけるNavigation Surgery -細胞標識, 画像応用を含めて-) 胃管作成シミュレーションならびに胃管血流評価に対する食道切除再建術中Thermalimaging systemsの応用. 第68回日本消化器外科学会総会. 宮崎, 7月.
- 17) 中田浩二, 川島吉之, 木南伸一, 藪崎 裕, 瀬下明良, 比企直樹, 肥田圭介, 加納幹浩, 上之園芳一, 小寺泰弘. (ワークショップ4: 胃癌手術における切除・再建法の工夫-長期QOLからみたコンセンサスの構築-) 胃切除後の生活障害の実態と胃切除術式との関連性について. 多施設共同横断研究PGSASからの検証. 第68回日本消化器外科学会総会. 宮崎, 7月.
- 18) 遠山洋一, 吉田清哉, 藤原佑樹, 柳澤 暁, 矢永勝彦. (ワークショップ6: 肝切除術中・術後合併症の予防策) 当科での肝切除術中・術後合併症の予防策の検討. 第68回日本消化器外科学会総会. 宮崎, 7月.
- 19) 脇山茂樹, 島田淳一, 奥井紀光, 北村博顕, 筒井信浩, 柴 浩明, 二川康郎, 三澤健之, 石田祐一, 矢永勝彦. (ワークショップ6: 肝切除術中・術後合併症の予防策) 肝細胞癌に対する肝切除後の合併症及び予

後における抗炎症・栄養療法の適応に関する検討. 第68回日本消化器外科学会総会. 宮崎, 7月.

- 20) 湯田匡美, 西川勝則, 星野真人, 松本 晶, 青木寛明, 志田敦男, 矢野文章, 三森教雄, 小村伸朗, 矢永勝彦. (ワークショップ3: 食道癌術後合併症の予防法と対処法) 食道癌術中反回神経モニタリングによって術後反回神経麻痺を予測することができるか. 第68回日本消化器外科学会総会. 宮崎, 7月.

IV. 著 書

- 1) 矢永勝彦. 5. 外科領域における輸血療法. 学会認定輸血看護師制度カリキュラム委員会編. 看護師のための臨床輸血: 学会認定・輸血看護師テキスト. 看護師テキスト. 東京: 中外医学社, 2013. p.32-47.

V. その他

- 1) Suwa K, Nakajima S, Hanyu K, Suzuki T, Okamoto T, Yanaga K. Parastomal hernias successfully repaired using a modified components separation method: two case reports. J Med Case Rep 2013; 7: 180.
- 2) Uwagawa T, Misawa T, Fujiwara Y, Furukawa K, Tsutsui N, Kitamura H, Shiba H, Futagawa Y, Aiba K, Yanaga K. Erlotinib-induced thrombocytopenia in patients with recurrence of pancreatic cancer after distal pancreatectomy. Pancreas 2013; 42(7): 1196-7.
- 3) Shirai Y, Shiba H, Fujiwara Y, Eto K, Misawa T, Yanaga K. Hepatic inflammatory pseudotumor with elevated serum CA19-9 level mimicking liver metastasis from rectal cancer: report of a case. Int Surg 2013; 98(4): 324-9.
- 4) Suzuki T, Okamoto T, Hanyu K, Suwa K, Ashizuka S, Yanaga K. Repair of Bochdalek hernia in an adult complicated by abdominal compartment syndrome, gastropleural fistula and pleural empyema: report of a case. Int J Surg Case Rep 2014; 5(2): 82-5.
- 5) Shiba H, Misawa T, Ito R, Ohki K, Igarashi T, Yanaga K. Duplicated gallbladder. Int Surg 2014; 99(1): 77-8.

呼吸器外科, 乳腺・内分泌外科

教授：森川 利昭	呼吸器外科
教授：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：鳥海弥寿雄	乳腺・内分泌外科
准教授：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をめざしている。手術できる症例の適応を拡げていく基本方針に基づき、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

胸腔鏡手術は身体に対する侵襲が小さいことから、従来の開胸手術と比較して患者の回復、社会復帰が早く、術後のQOLが良好である。また高齢者や合併疾患を有する患者への手術も可能となり、手術できる患者の適応を従来よりも拡大することが期待できる。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モニター下での胸腔鏡手術の適応拡大を図っている。呼吸器疾患に対しする胸腔鏡手術の適応限界について、症例毎に慎重に検討し手術を続けている。

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

1) 3D-CTの胸腔鏡手術への利用

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。

2) 生体質感造形技術を応用し3Dプリンタで開発した新しい胸腔モデル

CT-DICOMデータから3Dプリンタ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。

3) 動画閲覧システムの開発

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. 肺癌における血液中腫瘍細胞(CTC: Circulating Tumor Cells)の検出と臨床への応用

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。

6. 次世代シーケンサーによる癌関連遺伝子の解析

肺癌は多様性に富む疾患であり治療法の選択は患者個人に適合した個別化治療が望まれる。患者個々の癌の生物学的特性は遺伝子変異によるところが大きい。当大学に導入された次世代シーケンサーを用いれば癌に関連した409遺伝子の約12,000領域を解析することが可能である。患者情報収集の重要な手段としてシーケンサーを活用し肺癌治療に遺伝子情報の解析、活用を加えた新しい治療体系を構築する。

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は乳腺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)を用いた乳癌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、乳癌腫瘍の良性、悪性の診断、乳癌の進展範囲の診断能について研究を行っている。

3. CTCを用いた乳癌患者の骨髄中の微小転移の研究

これまでの研究で骨髄中の微小転移が乳癌の予後因子になることを明らかにした、今後は化学、内分泌療法の治療予測マーカーとしての意義について研究を継続する。

4. 非浸潤性乳管癌(DCIS)の悪性度に関する研究

検診の普及により DCIS 乳癌が増加しつつある。微小浸潤 DCIS を用いた ER, PgR, HER2, HER1, その他の免疫染色から、DCIS が浸潤癌に進展する因子の解析を研究する。

5. 乳癌と診断されたのち、精神的に不安定になる女性が存在する。その頻度、周術期のどのタイミングで発生し、どのくらい遷延するのか、治療や既往歴との関連など前向き臨床研究として調査をしている。また運動療法が抑うつからの改善へ効果をもたらすことを仮説として、前向きに精神状態と運動療法の関連を調査している。

6. 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。

7. 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%を越え、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. 乳癌・内分泌外科

新しい超音波造影剤(ソナゾイド)を用いた乳癌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。現在どのような性格をもつ症例が有効であるのか研究中である。

非浸潤性乳管癌(DCIS)が浸潤癌に進展する因子に関する研究では、DCIS は luminal A が多く、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。P53 の変異と HER2 発現も関与している。

周術期における抑うつとその遷延は過去になんらかのトラウマを持つ場合に高頻度に認められ、早期に専門家の介入を検討する必要がある。運動療法は抑うつからの改善と関連することが少数の検討で解明でき、現在症例数を増やして調査中である。

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) Kawase K, Kwong A (Univ of Hong Kong), Yorozuya K (Teikyo Univ), Tomizawa Y (Tokyo Women's Medical Univ), Numann PJ (Upstate Medical Univ), Sanfey H (Southern Illinois Univ). The attitude and perceptions of work-life balance: a comparison among women surgeons in Japan, USA, and Hong Kong China. *World J Surg* 2013; 37(1): 2-11.
- 2) Odaka M, Akiba T, Mori S, Asano H, Marushima H, Yamashita M, Kamiya N, Morikawa T. Oncological outcomes of thoracoscopic thymectomy for the treatment of stages I-III thymomas. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 17(2): 285-90.
- 3) Takeyama H, Tabei I, Kato K, Kamio M, Nogi H, Toriumi Y, Kinoshita S, Akiba T, Uchida K, Morikawa T. Operative indications of follicular type tumors, based on Japanese clinical guidelines. *World Journal of Surgical Procedures* 2013; 3(3): 41-6.
- 4) Takeyama H, Manome Y, Fujioka K, Tabei I, Nogi H, Toriumi Y, Kato K, Kamio M, Imawari Y, Kinoshita S, Akiba N, Uchida K, Morikawa T. An extracellular matrix molecule, secreted by the epithelial-mesenchymal transition is associated with lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma. *Int J Endocrinol Metab* 2014; 12(1): e10748.
- 5) Takasaka N, Araya J, Hara H, Ito S, Kobayashi K, Kurita Y, Wakui H, Yoshii Y, Yumino Y, Fujii S, Minagawa S, Tsurushige C, Kojima J, Numata T, Shimizu K, Kawaishi M, Kaneko Y, Kamiya N, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nishimura SL (Univ of California), Nakayama K, Kuwano K. Autophagy induction by SIRT6 through attenuation of insulin-like growth factor signaling is involved in the regulation of human bronchial epithelial cell senescence. *J Immunol* 2014; 192(3): 958-68.
- 6) Akiba T, Morikawa T, Inagaki T, Nakada T, Ohki T. A new classification for right top pulmonary vein. *Ann Thorac Surg* 2013; 95(4): 1227-30.
- 7) Kojima J, Araya J, Hara H, Ito S, Takasaka N, Kobayashi K, Fujii S, Tsurushige C, Numata T, Ishikawa T, Shimizu K, Kawaishi M, Saito K, Kamiya N, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Hano H, Arai S¹⁾, Miyazaki T¹⁾ (¹Univ of Tokyo), Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) expression in alveolar macrophages in COPD. *Respir Res* 2013; 14: 30.
- 8) Mori S, Odaka M, Asano H, Marushima H, Yamashita M, Kamiya N, Morikawa T. Anomalous systemic arterial supply to the Basal segments of the lung: feasible thoracoscopic surgery. *Ann Thorac Surg* 2013; 96(3): 990-4.
- 9) Nakada T, Akiba T, Inagaki T, Morikawa T, Ohki T. A rare case of primary intercostal leiomyoma: complete resection followed by reconstruction using a Gore-Tex[®] dual mesh. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2013 Aug 30. [Epub ahead of print]
- 10) Kinoshita S, Kyoda S, Hirano A, Akiba T, Nojima K, Uchida K, Takeyama H, Morikawa T. Clinical comparison of four types of skin incisions for skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Surg Today* 2014; 44(8): 1470-5. Epub 2013 Sep 17.
- 11) Hara H, Araya J, Ito S, Kobayashi K, Takasaka N, Yoshii Y, Wakui H, Kojima J, Shimizu K, Numata T, Kawaishi M, Kamiya N, Odaka M, Morikawa T, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. Mitochondrial fragmentation in cigarette smoke-induced bronchial epithelial cell senescence. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013; 305(10): L737-46.
- 12) 内田 賢, 大橋仁志, 神尾麻紀子, 三本 麗, 野木裕子, 加藤久美子, 木下智樹, 武山 浩. 日本のすみずみまで乳癌検診を乳癌検診と日本の高齢化. *日乳癌検診会誌* 2013; 22(1): 76-80.
- 13) 田部井功, 望月弘彦 (クローバーホスピタル), Andre VG (Erasmus Hosp), Francisca J¹⁾, Michael S (Copenhagen Univ), Loris P (Univ of Bologna), Bernard M¹⁾ (¹Lariboisière Hosp). 【ESPEN-LLLに学ぶ(続編)】 Topic 19 在宅栄養サポート 成人患者における在宅経静脈栄養. *静脈経腸栄養* 2013; 28(3): 765-94.
- 14) 川瀬和美, 永田知映, 櫻井結華, 西岡真樹子, 本田真理子, 松尾七重, 笠間絹代, 伊藤直子, 鶴重千加子, 田嶋朝子, 後町法子, 林 淳也, 岡崎史子. 大学病院常勤女性医師のキャリアおよび女性医師支援に対する意識について 東京慈恵会医科大学常勤女性医師アンケート結果から. *慈恵医大誌* 2013; 128(4): 135-41.
- 15) 井廻良美, 木下智樹, 平野明夫, 京田茂也, 田部井功, 小林 進, 田村洋平, 武山 浩, 内田 賢. 乳癌術後経過観察中に傍腫瘍性小脳変性症を呈した1症例.

乳癌の臨 2013 ; 28(4) : 405-10.

II. 総 説

- 1) 石橋由朗, 三澤健之, 小村伸朗, 大熊誠尚, 芦塚修一, 尾高 真, 杉本公平, 山田祐紀, 柏木秀幸, 森川利昭, 矢永勝彦, 岡本愛光, 穎川 晋, 森山 寛. 【各科におけるトレーニングシステムの構築】学内技術認定制度と連携した研修医からの内視鏡外科手術教育. 日外科系連会誌 2013 ; 38(2) : 235-42.

III. 学会発表

- 1) 秋葉直志, 森川利昭, 稲垣卓也, 仲田健男, 大木隆生. 世界に先駆けた肺立体モデルによるシミュレーション手術への挑戦. 第113回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月. [日外会誌 2013 ; 114(臨増2) : 447]
- 2) 尾高 真, 森 彰平, 浅野久敏, 丸島秀樹, 山下 誠, 神谷紀輝, 森川利昭. 胸腺上皮性腫瘍の治療戦略胸腺腫に対する手術アプローチと術式の選択. 第54回日本肺癌学会総会. 東京, 11月. [肺癌 2013 ; 53(5) : 392]
- 3) 神谷紀輝, 宮澤知行, 浅野久敏, 丸島秀樹, 山下 誠, 尾高 真, 森川利昭. 若手外科医の胸腔鏡手術トレーニング. 第26回日本内視鏡外科学会総会. 福岡, 11月. [日内視鏡外会誌 2013 ; 18(7) : 456]
- 4) 山下 誠, 宮澤知行, 浅野久敏, 丸島秀樹, 神谷紀輝, 尾高 真, 森川利昭. 自動吻合器・縫合器の最良の使用法 EndoGIA トライステープラディアルリロードとリングス鉗子を使用した肺部分切除術の経験. 第26回日本内視鏡外科学会総会. 福岡, 11月. [日内視鏡外会誌 2013 ; 18(7) : 377]
- 5) 浅野久敏, 森 彰平, 丸島秀樹, 山下 誠, 神谷紀輝, 尾高 真, 森川利昭, 大木隆生. 胸腔鏡手術による複数回施行した転移性肺腫瘍の検討. 第113回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月. [日外会誌 2013 ; 114(臨増2) : 722]
- 6) 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. 肺底区動脈大動脈起始症に対する完全胸腔鏡下手術の検討. 第113回日本外科学会学術集会. 福岡, 4月. [日外会誌 2013 ; 114(臨増2) : 715]
- 7) 矢部三男, 宮澤知行, 鈴木俊亮, 佐藤修二, 岡本友好, 森川利昭. 縦隔リンパ節転移を伴った大腸癌肺転移の一例. 第54回日本肺癌学会総会. 東京, 11月. [肺癌 2013 ; 53(5) : 559]
- 8) 宮澤知行, 浅野久敏, 丸島秀樹, 山下 誠, 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取り組みと手術成績. 第130回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大

誌 2013 ; 128(6) : 227]

- 9) 柴崎隆正, 松平秀樹, 吉田和彦, 森川利昭. 炎症性肺疾患に対する胸腔鏡手術膿胸に対する胸腔鏡下手術の有用性の検討. 第26回日本内視鏡外科学会総会. 福岡, 11月. [日内視鏡外会誌 2013 ; 18(7) : 370]
- 10) 仲田健男, 秋葉直志, 稲垣卓也, 森川利昭, 大木隆生. Gore-Tex® dual mesh を用いて胸壁再建を行った胸壁平滑筋腫の1切除例. 第30回日本呼吸器外科学会総会. 名古屋, 5月.
- 11) 武山 浩, 鳥海弥寿雄, 野木裕子, 加藤久美子, 神尾麻紀子, 井廻良美, 三本 麗, 木下智樹, 内田 賢, 森川利昭. 乳癌原発部位と再発転移部位における乳癌幹細胞の発現数と臨床病期, サブタイプ分類との関連性. 第21回日本乳癌学会総会. 名古屋, 6月. [日乳癌会プログラム抄集 2013 ; 21回 : 487]
- 12) 石橋由朗, 柏木秀幸, 森川利昭, 矢永勝彦. 研修医の内視鏡外科教育としての学内技術認定制度. 第45回日本医学教育学会大会. 千葉, 7月. [医教育 2013 ; 44(Suppl.) : 124]
- 13) Nogi H, Kamio M, Kato K, Suzuki M, Uchida K, Takeyama H. Impact of claudin-3 and basal-markers expression on pathological complete response to neo-adjuvant chemotherapy and prognosis in triple negative breast cancer. 36th San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Dec. [Cancer Res 2013 ; 73 ; 24(Suppl.) : P1-08-17]
- 14) 野木裕子, 三本 麗, 井廻良美, 神尾麻紀子, 加藤久美子, 鳥海弥寿雄, 内田 賢, 武山 浩, 大木隆生. 術前化学療法前 N0 症例は SNB により腋窩リンパ節郭清が省略可能である. 第113回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月. [日外会誌 2013 ; 114(臨増2) : 902]
- 15) 川瀬和美, 萬谷京子, 神林智寿子, 明石定子, 野村幸世, 富澤康子. (総会特別企画 12 : 女性外科医のキャリア継続のために) 女性外科医のリーダーシップとは : 日米リーダーに問う女性外科医の問題点. 第75回日本臨床外科学会総会. 名古屋, 11月.
- 16) 加藤久美子, 神尾麻紀子, 井廻良美, 三本 麗, 野木裕子, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 大木隆生. 乳房腫瘍に対するソナゾイド造影超音波検査所見. 第113回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月. [日外会誌 2013 ; 114(臨増2) : 521]
- 17) 三本 麗, 井廻良美, 神尾麻紀子, 加藤久美子, 野木裕子, 鳥海弥寿雄, 内田 賢, 武山 浩, 大木隆生. DYRK2 は乳癌の浸潤・転移を制御する. 第113回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月. [日外会誌 2013 ; 114(臨増2) : 533]
- 18) 西川英臣, 山田裕紀, 穎川 晋, 池本 庸, 三木 誠, 森川利昭. 腎癌術後 26 年目に肺転移をきたした 1 例.

第 77 回日本泌尿器科学会東部総会, 東京, 10 月. [日
泌尿会誌 2013; 26(臨増): 745]

- 19) 井廻良美, 三本 麗, 神尾麻紀子, 加藤久美子, 野
木裕子, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 大木隆生. 術前
MRI が有用であった同時性両側乳癌の検討. 第 113
回日本外科学会定期学術集会, 福岡, 4 月. [日外会
誌 2013; 114(臨増 2): 520]
- 20) 浮池 梓, 田部井功, 矢部三男, 保谷芳行, 岡本友
好, 武山 浩. 乳癌の腹膜再発転移に内分泌療法が著
効した一例. 第 10 回日本乳癌学会関東地方会. さい
たま, 12 月.

IV. 著 書

- 1) 鳥海弥寿雄. 食道用ステント, 内視鏡的食道静脈結
紮セットなど. 林田康夫, 医療材料実務研究会監修.
特材算定ハンドブック. 平成 25 年 4 月版. 東京: 社
会保険研究所, 2013.

V. その他

- 1) 森川利昭. 胸腔鏡手術の最適化について. 第 130 回
成医会総会, 東京, 10 月.
- 2) 森川利昭. (シンポジウム 2) 胸腔鏡手術シュミレー
ションのための実体胸腔モデル. 第 12 回千葉大学医
工学シンポジウム, 千葉, 2 月.
- 3) 武山 浩. (ビデオフォーラム 64: 乳腺 温存手術
1) 座長. 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 福岡,
4 月.
- 4) 田部井功. 乳癌手術について. 大鵬薬品工業株式会
社社内勉強会. 東京, 11 月.
- 5) 田部井功. 周術期栄養. 東京慈恵会医科大学第三病
院 NST 専門療法士臨床実地修練. 東京, 10 月.

小児外科, 血管外科

教 授: 大木 隆生	血管外科
准教授: 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
講 師: 芦塚 修一	小児外科

教育・研究概要

I. 小児外科

1. 教育

4 年生を対象としたコアカリキュラム中で小児外
科の系統講義は 2 時間である。小児外科疾患数が多
く, 2 時間の講義では疾患の概要を解説するのみに
なるが, 豊富なスライドと国家試験でも活用できる
プリントを用いて効率のよい学習ができるように計
画した。不足分を補うために 5 年生では small
group teaching と手術に直接参加する機会を多くす
ることによって小児外科疾患の知識の固定化を図っ
ている。6 年生の選択実習においては, Stanford 大
学小児外科で 1 か月の実習ができるようにしている。
研修医に対しては, 小児の採血・点滴路の確保・皮
膚縫合などの手技をはじめ, 短期入院患児の術前・
術後管理や消化管造影検査・尿路造影検査などの介
助に参加させることで小児診療の特徴を感じても
らっている。外科レジデントには, 臍ヘルニア・鼠
径ヘルニア・虫垂炎手術・開腹噴門形成術・中心静
脈路の確保などの術者・助手をすることによって,
外科専門医修得のためにたる手術経験数の確保と手
術手技の基本教育をおこなっている。小児外科専門
医を目指す若手医師に対しては, 専門医資格修得条
件を満たすに足る症例を十分に経験できるようにし
ている。さらに指導医を目指す医師に対しては難易
度の高い手術の術者経験を重ねられるよう配慮して
いる。また, 小児内視鏡外科手術手技の修得のため,
若手医師には講習会への参加できるように配慮して
いる。

2. 臨床研究

- 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莖
形成術との併用療法に関する研究
- 3) 重度膀胱尿管逆流症に対する膀胱鏡下 De-
flux 注入療法の適応拡大に関する研究
- 4) 中心静脈カテーテルに関する研究: 細径イン

トロデューサーの開発

5) 重度心身障害児に対する腹腔鏡下噴門形成術に関する研究

6) 漏斗胸に対する Nuss 手術：複数本のペクタスパー挿入法の適応と臨床効果に関する研究

7) 小児救急ガイドの作製

こどもが急な発熱やけがで病院を受診した方かよいのか、様子をみていてよいものなのかを保護者が迷った時に、受診の緊急度を判定できるアプリケーション「小児救急ガイド」を NTT ドコモと共同開発した。

3. 基礎研究

1) 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

2) 運動負荷が小児消化管吻合部に与える影響に関する基礎的研究

運動時には、運動強度依存的に骨格筋への血流量が増加する一方で、消化管への血流量は減少する。この際の血流量減少は消化管へのダメージを与え、創傷治癒の遅延や消化管免疫の低下、消化管出血などの問題を来し得る。消化管術後の創傷治癒の遅延は、術後の縫合不全の誘発や食事の開始時期への影響が大きく、重要な問題である。特に小児における科学的根拠に基づいた適度な運動制限レベルは、解明されていない。そこで、幼若ラットを用いて、消化管術後の運動が消化管切除・吻合後の創傷治癒に与える影響について検討している。

3) 神経芽腫のバイオマーカーとしてのエクソソーム含有 microRNA の有用性

細胞から分泌される膜小胞である「エクソソーム」が新たな細胞間コミュニケーション方法として注目されている。最近、このエクソソームによる疾患発生メカニズムや悪性化機構が解明されつつある。そこで神経芽腫における血液のエクソソーム中 miRNA の測定が神経芽腫の新たな診断法として有用であるかをマウスを用いて検討している。

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はじめとした重篤な術後合併症を引き起こす治療が難しい疾患である。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医

療器具（枝付きステントグラフト）を入手し、血管内手術を行っている。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大動脈瘤を空置する治療を行い得るため、局所麻酔下でも手術可能な枝付きステントグラフト手術を行い良好な成績を取めている。

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, 枝付きステントグラフト A-branch)

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) 必要に応じて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挿入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。また、同様の審査を経て、欧州で使用されている企業製弓部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフト Branched Thoracic Arch Graft (A-branch) によるステントグラフト治療を開始している。

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

大動脈ステントグラフト治療を行う際に大腿動脈へ留置す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長く留置することによる末梢動脈

への血流障害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。そのため我々は動脈に大口径シースを長時間留置し下肢虚血を引き起こす可能性がある手術の場合には、大口径シースを留置した動脈の末梢側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、大口径シースの中枢から末梢の動脈へ血流を供給する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、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

ない状況が続いている。Stanford 大学小児外科における 6 年生の臨床実習には、6 名の学生の希望があったが、米国における海外の医学生の実習が法的に規制されたことから中止となった。来年度以降は、基礎研究分野での海外実習を計画する。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。

小児固形腫瘍に関する基礎・臨床業績が評価され、小児がんに関して高度な診療提供体制を有する医療機関として「東京都小児がん診療病院」に認定された。

研究の成果は、日本小児外科学会において発表した。

2. 血管外科

現在、以下の研究が進行中である。さらに、日本屈指の腹部および胸部大動脈瘤ステントグラフト手術件数をほこり、日本で唯一米国から最先端の血管内治療用医療器具を輸入し使用し、これらの臨床データを解析し、その成績を主要学会で報告している。

- 1) 弓部大動脈瘤に対する分枝付きステントグラフトの開発・臨床応用
- 2) 3次元画像ワークステーションを用いた胸部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフトの研究
- 3) 閉塞性動脈硬化症に対する Drug Delivery System の開発
- 4) 3次元画像ナビゲーションシステムを用いた血管内治療の開発
- 5) Simulator を用いた頸動脈ステント術の術後知的レベル改善に関する研究
- 6) 浅大腿動脈プラークに対する各種薬物治療効果の研究
- 7) 閉塞性動脈硬化症の新しい血管内治療法の研究
- 8) 閉塞性動脈硬化症に対する薬剤溶出ステントを用いた再狭窄予防効果に関する研究
- 9) 重症虚血肢に対する遺伝子導入細胞および幹細胞を利用した血管新生に関する研究
- 10) bFGF (basic fibroblast growth factor) 含有生体接着剤の血管吻合部治癒促進効果に関する研究
- 11) 経皮的治療を可能にする Low Profile なステントグラフトの開発
- 12) 動脈瘤、心不全用 wireless 圧センサーの応用に関する研究

- 13) Wireless 圧センサーを用いた動脈瘤ステントグラフト治療の治療効果に関する研究
- 14) 本邦における血管病変の特殊性に関する研究
- 15) 腎動脈狭窄に対するステント術の治療効果に関する研究
- 16) 下肢静脈瘤に対する非手術的治療法に関する研究および臨床応用
- 17) 3次元画像ワークステーションを用いた大動脈瘤の経時的変化, 治療効果の研究
- 18) 3次元カラー Doppler 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) レーザー血流量計を用いた血行再建と肢切断レベルの決定に関する研究
- 21) 頸動脈プラークの安定化に及ぼすスタチンの研究
- 22) 血管内治療用シミュレーターの医師トレーニングにおける有用性
- 23) 腎動脈狭窄症の治療適応を改善する研究
- 24) より低侵襲な頸動脈内膜剥離術の開発
- 25) 内腸骨動脈コイル塞栓術後の殿筋性跛行の予後決定因子を解明する研究
- 26) Zenith vs Excluder (腹部大動脈ステントグラフト): どちらが優れているかを検討する研究
- 27) MDCT を用いた下肢バイパス用大伏在静脈の質的評価に関する検討
- 28) 未治療の胸部大動脈潰瘍性病変の予後に関する研究
- 29) 腹部大動脈瘤の診断契機に関する研究
- 30) 内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, 枝付きステントグラフト A-branch)

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yoshizawa J, Ashizuka S, Kuwashima N, Kurobe M, Tanaka K, Ohashi S, Hiramatsu T, Baba Y, Kanamori D, Kaji S, Ohki T. Laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure for inguinal hernia: learning curve for attending surgeons and residents. *Pediatr Surg Int* 2013; 29(12): 128-5.
- 2) Kurobe M, Yoshida K, Asizuka S, Yoshizawa J, Ohki T. Laparoscopic nissen fundoplication in neurologically impaired children. *Jikeikai Med J* 2013; 60(3): 23-8.
- 3) Tanaka K, Nakada T, Inagaki T, Akiba T. Excision of esophageal duplication cyst in children. *Jikeikai Med J* 2013; 60(4): 73-6.
- 4) Ito K, Ashizuka S, Kurobe M, Ohashi S, Kuwashima N, Yoshizawa J, Ohki T. Delayed primary reconstruction of esophageal atresia and distal tracheoesophageal fistula in a 471-g infant. *Int J Surg Case Rep* 2013; 4(2): 167-9.
- 5) Toya N, Kanaoka Y, Ohki T. Secondary interventions following endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62(2): 87-94.
- 6) Toya N, Baba T, Kanaoka Y, Ohki T. Embolic complications after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Surg Today* 2014; 44(10): 1893-9. *Epub* 2013 Nov 26.
- 7) Sumi M, Tateishi N, Shibata H, Ohki T, Sata M. Quercetin glucosides promote ischemia-induced angiogenesis, but do not promote tumor growth. *Life Sci* 2013; 93(22): 814-9.

II. 総説

- 1) 大橋伸介, 朝倉潤, 水野良児, 羽生信義. 腹腔鏡下に診断し修復した大網裂孔ヘルニアの1例. *日外科学連会誌* 2013; 28(4): 920-6.
- 2) 青木崇一郎, 矢永勝彦, 鈴木俊亮, 宮澤知行, 兼平卓, 羽生健, 諏訪勝仁, 芦塚修一, 岡本愛光, 大木隆生. 絞扼性イレウスで発症した成人 Bochdalek 孔ヘルニア嵌頓の1例. *日外会誌* 2013; 114(臨増2): 1067.
- 3) 平松友雅, 吉澤穰治. 【この症状の診断と次の一手】乳児の吐血. *小児外科* 2013; 45(2): 155-7.
- 4) 伊藤栄作, 芦塚修一, 桑島成央, 吉澤穰治, 大木隆生. 特発性腹腔内出血を契機に発見された軽症血友病 A の1例. *日腹部救急医学会誌* 2013; 33(2): 403.
- 5) 梶沙友里, 平松友雅, 田中圭一郎, 桑島成央, 吉澤穰治, 大木隆生. Nuss 法術後の気胸に対する胸腔鏡

- 下手術 (VATS) 実施における問題点. 日小外会誌 2013; 49(1): 150.
- 6) 大木隆生. DES か BMS か? 浅大腿動脈ステントの国内市場調査からみえてくること. CORE J 循環器 2013; 3: 63.
- 7) 古森公浩 (名古屋大), 大木隆生. PAD を考える (第 5 回) PAD 治療の今後の展望. Int Rev Thromb 2013; 8(1): 82-7.
- 8) 大木隆生. 【外科ライブ手術の意義とあり方について】胸部・心臓血管外科ライブ手術ガイドラインの解説とその功罪. 日外会誌 2013; 114(3): 132-6.
- 9) 大木隆生. 第 4 章: 管理・治療 Endovascular aortic repair (EVAR) 2. 胸腹部大動脈瘤に対しての (枝付) ステント治療: その進歩と適応・成績. 最新医 2013; 別冊新しい診断と治療の ABC 42/循環器 6: 222-31.
- 10) 戸谷直樹. 【大動脈疾患治療をどう考える - ステントか外科治療か -】 治す ステントグラフト後の二次処置. Heart View 2013; 17(11): 1277-83.
- 7) 黒部 仁, 馬場優治, 大塚正彦. (ポスターセッション) 当院 NICU で気管切開を施行した超低出生体重児の検討. 第 50 回日本小児外科学会学術集会. 東京, 5 月.
- 8) 黒部 仁, 馬場優治, 大塚正彦. (ポスターセッション) 当院 NICU における気管切開症例の検討. 第 50 回日本小児外科学会学術集会. 東京, 6 月.
- 9) 黒部 仁, 馬場優治, 大塚正彦. (ポスターセッション) 先天性前胸部皮膚瘻の 4 例. 第 50 回日本小児外科学会学術集会. 東京, 5 月.
- 10) 田中圭一郎, 橋本尚詞, 大木隆生. (ポスターセッション) 絞扼性イレウスマウスモデルにおける乳酸測定の有用性. 第 50 回日本小児外科学会学術集会. 東京, 6 月.
- 11) Shukuzawa K, Takizawa R, Fukusima S, Uchida Y, Hagiwara S, Hara M, Maeda K, Kaneko K, Tachihara H, Kanaoka Y, Ishida A, Ohki T. (Poster) Operative strategy for arch aneurysms: Effectiveness of TEVAR with ascending aorta landing. ASCVT 2013 (21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery). Kobe, Apr.
- 12) Ohki T, Kanaoka Y, Maeda K, Kaneko K, Tachihara H. (R1: Rapid Paced Paper Session I) Chimney and retrograde *in-situ* branched stent-grafting for the treatment of arch aneurysms. 2013 Vascular Annual Meeting. San Francisco, June.
- 13) Maeda K, Kanaoka Y, Ohki T. (Oral) Our experience of branched thoracic endovascular aneurysm repair for arch aneurysm. 10th Shanghai-Tokyo Angiology Research Symposium (STARS). Shanghai, Dec
- 14) 金岡祐司, 瀧澤玲央, 福島宗一郎, 萩原 慎, 内田由寛, 宿澤孝太, 原 正幸, 金子健二郎, 前田剛志, 太田裕貴, 墨 誠, 黒澤弘二, 平山茂樹, 立原 啓正, 戸谷直樹, 石田 厚, 大木隆生. (シンポジウム 5: ステントグラフトは大動脈外科治療にパラダイムシフトをおこしたか) ステントグラフトは大動脈外科治療にパラダイムシフトをおこしたか. 第 43 回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京, 2013 年 2 月.
- 15) 前田剛志, 瀧澤玲央, 福島宗一郎, 萩原 慎, 内田由寛, 宿澤孝太, 原 正幸, 金子健二郎, 太田裕貴, 墨 誠, 黒澤弘二, 平山茂樹, 立原啓正, 戸谷直樹, 石田 厚, 金岡祐司, 大木隆生. (ワークショップ 3: 弓部大動脈瘤に対する Total debranch の臨床的意義と有用性を検証する) 当科における弓部大動脈瘤に対する治療の変遷. 第 43 回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京, 2013 年 2 月.
- 16) 金子健二郎, 瀧澤玲央, 萩原 慎, 内田由寛, 宿澤孝太, 原 正幸, 前田剛志, 太田裕貴, 墨 誠, 黒澤弘二, 平山茂樹, 立原啓正, 戸谷直樹, 金岡祐司, 石

III. 学会発表

- 1) 芦塚修一, 馬場優治, 平松友雅, 大橋伸介, 田中圭一郎, 桑島成央, 吉澤穰治, 大木隆生. (ポスターセッション 122: 小児 周手術期管理) 大学病院におけるハイリスクの超低出生体重児に対する NICU 内での手術の利点と問題点. 第 113 回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4 月.
- 2) 田中圭一郎, 橋本尚詞, 大木隆生. (ポスターセッション 371: 救急 イレウス) 絞扼性イレウスマウスモデルにおける乳酸測定の有用性. 第 113 回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4 月.
- 3) 大橋伸介, 水野良児, 羽生信義, 田中圭一郎. (ポスターセッション 124: 小児 消化管-2) 合併症ゼロの虫垂炎手術を目指して. 合併症ゼロの小児虫垂炎手術を目指して. 第 113 回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4 月.
- 4) 井上大介, 芦塚修一, 馬場優治, 平松友雅, 大橋伸介, 田中圭一郎, 桑島成央, 吉澤穰治, 大木隆生. (研修医の発表セッション 11: 研修医セッション 胸部) Nuss 法再手術例の検討. 第 113 回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4 月.
- 5) 齋藤聡子, 平松友雅, 芦塚修一, 桑島成央, 吉澤穰治, 大木隆生. (研修医の発表セッション 15: 研修医セッション 食道) Reversed gastric tube による食道再建術後の長期的問題点. 第 113 回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4 月.
- 6) 芦塚修一, 梶沙友里, 平松友雅, 桑島成央, 吉澤穰治, 大木隆生. (一般口演) Nuss 法再手術の有用性. 第 50 回日本小児外科学会学術集会. 東京, 5 月.

田 厚, 大木隆生. (ビデオシンポジウム3:私の“こだわりの”手術手技:弓部大動脈瘤に対する Total debranch) 弓部大動脈瘤 (Zone0~1) に対する新しい術式の検討. 第43回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京, 2013年2月.

- 17) 金岡祐司, 大木隆生. (ディベート7:傍腎動脈腹部大動脈瘤に対する治療〈切除再検 vs. ステントグラフト〉)〈ステントグラフト〉傍腎動脈腹部大動脈瘤こそステントグラフトである. 第113回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月.
- 18) 石田 厚, 伊藤栄作, 蝶野喜彦, 手塚雅博, 馬場 健, 瀧澤玲央, 福島宗一郎, 百川文健, 内田由寛, 萩原 慎, 宿澤孝太, 原 正幸, 前田剛志, 金子健二郎, 太田裕貴, 墨 誠, 黒澤弘二, 立原啓正, 金岡祐司, 大木隆生. (ポスターセッション283:血管 末梢血管-3)腎機能・低蛋白血症が重傷虚血肢患者の生命予後・救肢に及ぼす影響. 第113回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月.
- 19) 戸谷直樹, 伊藤栄作, 蝶野喜彦, 手塚雅博, 馬場 健, 瀧澤玲央, 福島宗一郎, 百川文健, 内田由寛, 萩原 慎, 宿澤孝太, 原 正幸, 金子健二郎, 前田剛志, 墨 誠, 黒澤弘二, 平山茂樹, 立原啓正, 金岡祐司, 石田 厚, 大木隆生. (ポスターセッション157:血管 腹部ステントグラフト-2)腹部ステントグラフトの長期成績:Zenith vs. Excluder. 第113回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月.
- 20) 立原啓正, 伊藤栄作, 蝶野喜彦, 手塚雅博, 馬場 健, 瀧澤玲央, 福島宗一郎, 百川文健, 内田由寛, 萩原 慎, 宿澤孝太, 原 正幸, 金子健二郎, 前田剛志, 墨 誠, 黒澤弘二, 平山茂樹, 戸谷直樹, 石田 厚, 金岡祐司, 大木隆生. (ビデオシンポジウム11:大動脈瘤手術におけるステントグラフト内挿術後遠隔成績向上のための工夫)大動脈瘤手術におけるステントグラフト内挿術後遠隔成績向上のための工夫:anatomical deployment, snorkel technique, liberal external iliac landing. 第113回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月.

IV. 著 書

- 1) 黒部 仁, 平松友雅訳. 第16章:新生児外科. Boxwell G (Plymouth Hospitals NHS Trust) 編, 沢田 健 (東邦大), エクランド源稚子 (Pediatrics Medical Group of Tennessee) 監訳. 新生児集中ケアハンドブック. 東京:医学書院, 2013. p.405-38.
- 2) 平松友雅, 黒部 仁, 大塚正彦. 第6章:消化管穿孔 2.超低出生体重児における消化管穿孔例. 窪田昭男 (大阪府立母子保健総合医療センター) 編著. 超低出生体重児の外科:超・極低出生体重児外科の治療成績向上を目指して. 東京:永井書店, 2013. p.108-13.
- 3) 戸谷直樹, 金岡祐司, 大木隆生. IV. 血管内治療の

適応拡大と遠隔成績 2) EVARでの遠隔期の問題と対策:II型エンドグリークの治療ほか. 宮田哲郎監修, 福田幾夫, 東 信良編. 標準血管外科学IV:日本血管外科学会教育セミナーテキスト. 東京:メディカルトリビューン, 2013. p.104-9.

- 4) 墨 誠, 前田剛志, 石田 厚, 大木隆生. III. 血管外科医が知っているべき腹部内臓血管疾患 4)腎動脈狭窄症. 宮田哲郎監修, 福田幾夫, 東 信良編. 標準血管外科学IV:日本血管外科学会教育セミナーテキスト. 東京:メディカルトリビューン, 2013. p.82-9.
- 5) 金岡祐司, 大木隆生. 4章:CEA手術の実際 3. 手術の実際と工夫 F. エバージョン法の使用. 遠藤敏郎 (富山大), 永田 泉 (長崎大) 編. 頸動脈内膜剥離術ブラクティス:CEAの根拠とスキルがわかる決定版. 大阪:メディカ出版, 2013. p.191-201.

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
教授：大谷 卓也 股関節外科
(第三病院)
准教授：杉山 肇 股関節外科
(神奈川リハビリテーション病院)
准教授：曾雌 茂 脊椎外科，骨代謝
准教授：斎藤 充 骨代謝
准教授：窪田 誠 足の外科
(葛飾医療センター)
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
(柏病院)
講師：藤井 英紀 股関節外科
准教授：舟崎 裕記 肩関節外科，スポーツ傷害
(兼) (スポーツ医学研究室)

教育・研究概要

I. 上腕骨近位端骨折に対する Multiaxial Fixator plate (MF-P) の術後成績

9例の上腕骨近位端骨折に対する Multiaxial Fixator plate (MF-P) を用いた手術成績を検討した。術後の経過観察期間は平均2年9か月であった。全例に骨癒合が得られ、骨頭の無腐性壊死の所見は認めなかった。最終診察時の可動域は、前方挙上が $115^{\circ}\sim 130^{\circ}$ (平均 123°)、外旋が $10^{\circ}\sim 65^{\circ}$ (平均 49°)であった。また、JOA scoreは73点~95点、平均86点であった。今回の検討結果から、本システムは2-partあるいは3-part骨折の転位の著しい症例あるいは、若年者の4-part骨折などに良い適応があると考えた。

II. 手外科班の近況

我々の班では、外傷（骨折、腱断裂、神経血管損傷）から変性疾患や腫瘍まで疾患が多岐にわたる。また、腱縫合や顕微鏡を用いた神経血管縫合などの特殊技術も必要としている。局所麻酔の外来手術、全身麻酔の手術および夜間緊急の手術など、この10年以上の間、年間約300~400件の手術を行っており、様々な手術に対応している。また、術後も機能回復のため作業療法士とともに日々外来にて親密に治療を行っている。臨床研究においてはデュブイトラン拘縮の病因解明を目的として、病的肥厚手掌腱膜のコラーゲン分析を行っている。また、切除不能な骨巨細胞腫の再発症例に対する、抗RANKL

抗体を用いた治療の検討が行われつつある。

III. 高齢者脊柱変形に対する治療

高齢者が自立した日常生活を営むためには、脊椎の良好な冠状面および矢状面バランスの維持が重要であることが指摘されている。一方、高齢者の脊柱の変形矯正は手術侵襲の大きさ、骨粗鬆症や内科的併存症の存在などといったことを考慮すると、難易度高いものとなっている。したがって、手術の低侵襲化や骨粗鬆症が存在する症例における確実な矯正・固定の獲得が必要である。低侵襲化の試みとして、腰椎に対するlateral access approach (mini openによる矯正)を導入し、応用している。また、固定に関しては、現在最も強力な固定最下端のアンカーと考えられているS2 alar iliac screwを用いた変形の矯正を行い、その治療成績について検討している。

IV. 人工関節感染に対しimplantの一部を残しarticulating cement spacerを応用する治療法

人工関節感染症例に二期的治療を行う場合、感染の鎮静化と関節機能の可及的維持を目的として、articulating cement spacer (ACS)を応用する方法が報告されている。今回、術後感染を合併した人工股関節(THA)の6症例を経験したので報告する。症例は、人工骨頭(BHP)の2症例、THAが2症例と再置換術が2症例である。本法を応用して、二期的再建術を施行したが、いずれも感染の再発はみられず良好な短期成績を得ている。骨に固着したインプラントの抜去には周囲の骨破壊を余儀なくされ、また、待機期間中の機能損失も大きい。今回用いた方法は、これらの問題点を克服しうるものである。適応については検討が必要と思われるが、インプラントの抜去が困難な感染例には考慮してよい方法と考える。

V. 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・適合性等に関して各PMI間の前向きと比較検討を行っている。

VI. CTで使用可能な荷重装置の作製と立位状態の再現性評価

扁平足や外反母趾などの足部の疾患では、荷重に伴い3次元的なアライメントが変化するため、その詳細な病態の把握には立位でのCT撮像が理想的である。我々は、現状のCT装置下で使用可能な荷重装置を作製し、立位状態の再現性を評価した。対象として、足部に疾患を有さない健常人5人10足を用いた。装置の上で仰臥位になり、足底に頭側方向に向かって体重と同等の軸圧を加えた。Rsscan社製 footscan を使用し、立位状態と荷重負荷状態での足底接地面積、圧分布ならびに圧中心を測定し、比較検討を行った結果、荷重装置の使用によって疼痛などはなく、足底接地面積、圧分布、圧中心は、いずれも立位と比較して有意の差を認めず、立位状態の再現性は高いと考えられた。本装置を用いたCT画像から足部疾患の病因、病態の解明につながる有用な情報が得られると考えられる。

VII. 酸化・糖化ストレスによる骨・血管へのかかわり

骨は材質的にミネラル成分とコラーゲン蛋白からなり、共有結合したコラーゲン架橋には骨をしなやかに強くする酵素依存性の架橋と骨を過剰に硬く脆くする終末糖化産物 (AGEs) の架橋があり、AGEs量と正の相関を持つ血・尿中ペントシジンの高値は骨折リスク因子となる。加齢や活性酸素、酸化・糖化ストレス、カルボニルストレスの増大により、酵素依存性架橋の低形成とAGEsの過剰形成が誘導され、血・尿中ペントシジンが増加し、高い骨密度でも骨強度が低下する。骨脆弱化のタイプを1)骨密度がYAM値<70%の低骨密度型骨粗鬆症、2)血中ホモシステインもしくは尿中ペントシジン高値の骨質低下型骨粗鬆症、3)低骨密度+骨質低下型骨粗鬆症に分けた場合、骨折リスクはYAM値 $\geq 70\%$ に比べ1) 3.6倍、2) 1.5倍、3) 7.2倍と上昇した。

〔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、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、低骨密度型骨粗鬆症、骨質低下型骨粗鬆症、低骨密度+骨質低下型骨粗鬆症の3つのタイプについて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、多岐にわたる運動機疾患に対応するために、診療分野を、肩関節、手外科、

脊椎、股関節、膝関節、足の外科、外傷、骨粗鬆症、リウマチの9つの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。脊椎領域では、高齢者の脊柱の変形矯正に対して低侵襲化の試みとして、腰椎に対するlateral access approach (mini openによる矯正)を導入し、現在最も強力な固定が可能な最下端のアンカーと考えられているS2 alar iliac screwを用いた変形の矯正を行い、その治療成績について検討している。膝関節領域では、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 (Computer Assisted Surgery, 以下CAS)をさらに一歩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) Tamegai H, Otani T, Fujii H, Kawaguchi Y, Hayama T, Marumo K. A modified S-ROM stem in primary total hip arthroplasty for developmental dysplasia of the hip. *J Arthroplasty* 2013; 28(10): 1741-5.
- 2) Tanaka T. Opening wedge high tibial osteotomy using a Puddu plate and β -tricalcium phosphate blocks. *Tech Orthop* 2013; 28(2): 185-90.
- 3) Hayashi H, Funasaki H, Kawai K, Ito S, Marumo K. Myasthenia gravis in a professional cyclist- A case report. *Open Journal of Therapy and Rehabilitation* 2013; 1(2): 5-9.
- 4) Kuroda T (Public Health Research Foundation), Tanaka S (Kyoto Univ), Saito M, Shiraki Y¹⁾, Shiraki M¹⁾ (¹Research Institute and Practice for Involu-

- tional Diseases). Plasma level of homocysteine associated with severity of vertebral fracture in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2013; 93(3) : 269-75.
- 5) 杉山 肇, 羽山哲生. 【股関節をめぐる最新の進歩】(Part3)股関節手術 最新の話 題 FAI の病態と治療. *Bone Joint Nerve* 2013; 3(3) : 467-74.
 - 6) 舟崎裕記, 林 大輝, 坂本佳那子, 敦賀 礼, 川井謙太郎, 伊藤咲子. 学生スポーツ選手の復帰度に関する医師と理学療法士間の認識の相違 独自に考案した復帰度スケールを用いて. *Bone Joint Nerve* 2013; 3(4) : 807-10.
 - 7) 斎藤 充, 木田吉城, 荒川翔太郎, 丸毛啓史, 沢辺元司 (東京都健康長寿医療センター). 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. *総合健診* 2013; 40(6) : 587-92.
 - 8) 杉山 肇, 羽山哲生, 戸野塚久紘. 【股関節鏡の功罪と未来】進行期・末期股関節症に対する鏡視下手術の成績と適応. *関節外科* 2014; 33(2) : 66-72.
 - 9) 舟崎裕記, 吉田 衛, 鈴木秀彦, 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. *肩関節* 2013; 37(2) : 505-8.
 - 10) 茶藪昌明, 田中孝昭, 丸毛啓史. 【腰椎疾患 up-to-date】骨粗鬆症性椎体骨折に対する診断・治療の進歩 治療 β -リン酸三カルシウム (β -TCP) 充填による椎体形成術を併用した後方固定術. *別冊整形外* 2013; 63 : 147-52.
 - 11) 戸野塚久紘, 杉山 肇, 羽山哲夫, 阿部敏臣, 高橋基. 当科の下肢人工関節置換術に対する SSI 対策. *日骨関節感染会誌* 2013; 27 : 77-82.
 - 12) 上野豊, 大谷卓也, 藤井英紀, 川口泰彦, 為貝秀明, 加藤 努, 稲垣直哉, 羽山哲生, 丸毛啓史. 当科の感染人工股関節手術治療例における抗菌薬の使用法. *Hip Joint* 2013; 39 : 95-7.
 - 13) 藤井英紀, 大谷卓也, 川口泰彦, 上野 豊, 加藤 努, 羽山哲生, 稲垣直哉, 丸毛啓史. 当科における FAI の治療経験 Surgical dislocation 法と鏡視下法の比較. *Hip Joint* 2013; 39 : 132-6.
 - 14) 茶藪昌明. 【脊柱変形 A to Z】思春期の脊柱変形思春期脊柱変形の自然経過. *整形外科* 2013; 64(8) : 790-5.
 - 15) 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 Multiaxial Fixator Plate の術後成績. *肩関節* 2013; 37(2) : 609-12.
 - 16) 茶藪昌明, 田中孝昭, 熊谷吉夫, 曾雌 茂, 丸毛啓史, 河野克己, 鈴木信正. 特発性側弯症に対する彎曲進行予測因子 身長発育最大速度. *J Spine Res* 2013; 4(11) : 1628-32.
 - 17) 平松智裕, 杉山 肇, 加藤 努, 戸野塚久紘, 羽山哲生, 勝又壮一, 比江島欣慎, 大谷卓也, 斎藤 充, 丸毛啓史. JOA hip score と JHEQ score の比較検討. *Hip Joint* 2013; 39 : 401-3.
 - 18) 小林俊介, 篠原 光, 石塚怜王, 篠原 恵, 藤井英紀, 丸毛啓史. 仙骨骨折に対する経皮的椎弓根スクリュー (PPS) system を用いた骨盤輪後方固定術. *東日整災外会誌* 2014; 26(1) : 1-5.
 - 19) 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生じた上前腸骨棘部痛 MRI における検討. *日整外スポーツ医学会誌* 2013; 33(3) : 267-71.
 - 20) 稲垣直哉, 大谷卓也, 加藤 努, 川口泰彦, 藤井英紀, 上野 豊, 羽山哲生, 丸毛啓史. 高度な弾発股と股関節の機能障害を呈する殿筋拘縮症の治療経験. *日関節病会誌* 2013; 32(1) : 47-51.
- ## II. 総 説
- 1) Saito M, Marumo K. Bone quality in. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4 : 72.
 - 2) Saito M, Kida Y, Kato S, Marumo K. Diabetes, collagen, and bone quality. *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12(2) : 181-8. Epub 2014 Mar 13.
 - 3) 大谷卓也, 藤井英紀, 川口泰彦, 上野 豊, 加藤 努, 羽山哲生, 稲垣直哉, 丸毛啓史. 慈恵医大式セメントレス大腿骨ステムの歴史と今日のセメントレス大腿骨再建の考え方. *東海関節* 2013; 5 : 1-9.
 - 4) 舟崎裕記, 加藤壮紀. 【肩周辺骨折の治療】鎖骨遠位端骨折・肩鎖関節脱臼の診断・分類・治療方針. *関節外科* 2013; 32(9) : 994-9.
 - 5) 曾雌 茂, 斎藤 充, 宇高 潤, 丸毛啓史. 【脊椎 脊椎の解剖と疾患】(第2章) 知っておくと役立つ特殊検査 DXA (dual energy X-ray absorptiometry, 二重エネルギーX線吸収法). *脊椎脊髄ジャーナル* 2013; 26(4) : 451-6.
 - 6) 窪田 誠. これは何でしょう? Q&A 足根骨癒合症 (舟状楔状骨癒合症). *Bone Joint Nerve* 2013; 3(3) : 569-72.
 - 7) 黒坂大三郎, 丸毛啓史. 【人工膝関節置換術 update】Patient Matched Instrument は有用か? 整・災外 2013; 56(9) : 1059-64.
 - 8) 木田吉城, 斎藤 充, 丸毛啓史. 骨質マーカーとしてのペントシジンの有用性. *Med Technol* 2013; 41(4) : 357-60.
 - 9) 篠原 光, 曾雌 茂. 整形外科手術・私のポイント MIS-long fixation technique 経皮的椎弓根スクリューによる多椎間固定術. *整・災外* 2013; 56(8) : 982-3.
 - 10) 前田和洋, 小林泰浩, 高橋直之, 丸毛啓史. 最新用語解説 臨床 (第43回) Wnt 非古典経路と骨疾患.

III. 学会発表

- 1) Inoue T, Soshi S, Chazono M, Nakamura Y, Kida Y, Ushiku T, Shinohara A, Hashimoto K, Marumo K. An investigation of axial symptoms and radiographic changes after cervical laminoplasty -A prospective analysis between the two groups with or without preservation of semispinalis cervicis muscle-. 4th Annual Meeting of Cervical Spine Research Society Asia Pacific Section (CSRS-AP 2013). Seoul, Apr.
- 2) 斎藤 充, 丸毛啓史. 骨質の制御と骨粗鬆症治療. 第57回日本リウマチ学会総会・学術総会. 京都, 4月.
- 3) 湯川充人, 千野博之, 三橋 真, 前田和洋, 丸毛啓史. (一般演題(口演): 腫瘍①) 手指に発生した腱鞘巨細胞腫19例の検討～術前MRI診断はどこまで可能か～. 第56回日本手外科学会学術集会. 神戸, 4月.
- 4) 曾雌 茂, 井上 雄, 木田吉城, 牛久智加良, 橋本蔵人, 篠原 恵, 丸毛啓史, 谷口由枝. (ポスター69: 側弯症(一般) 2) 小児側弯症手術における全静脈麻酔による wake up test - アンケート調査による精神的負担に関する検討 -. 第42回日本脊椎脊髄病学会. 宜野湾, 4月.
- 5) 斎藤 充, 丸毛啓史. (シンポジウム11: 骨・カルシウム代謝 Update) 骨質と骨代謝 update. 第86回日本内分泌学会学術総会. 仙台, 4月.
- 6) 杉山 肇, 羽山哲生, 戸野塚久紘. スポーツ傷害に対する関節鏡視下手術手技の実際 - 股関節鏡視下手術 -. 第86回日本整形外科学会学術総会. 広島, 5月.
- 7) 斎藤 充, 丸毛啓史. (サテライトシンポジウム1: 骨粗鬆症の新展開) 骨粗鬆症の病態からみた多様性 - 個別化治療の可能性 -. 第31回日本骨代謝学会. 神戸, 5月.
- 8) 黒坂大三郎, 丸毛啓史, 宮坂輝幸, 林 大輝, 劉啓正, 北里精一郎, 鈴木秀彦, 斎藤 充. (一般口演14: TKA/PSI 2) Patient-specific cutting blocks (VISIONAIRE™) を用いた人工膝関節置換術. 第5回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 (5th JOS-KAS 2013). 札幌, 6月.
- 9) Shinohara A, Ueno Y, Kobayashi S, Marumo K. (Poster Session P1-1: MIST2) Clinical result of surgical treatment for infectious spondylitis with minimally invasive spine stabilization. 13th Annual Meeting of Pacific and Asian Society of Minimally Invasive Spine Surgery (PASMIS). Miyazaki, Aug.
- 10) 林 大輝, 舟崎裕記, 坂本佳那子, 敦賀 礼, 川井謙太郎, 伊藤咲子, 丸毛啓史. (一般口演7: ACL: 術後評価1) 膝前十字靭帯再建術における筋力の術後推移. 第39回日本整形外科学会スポーツ医学学術集会. 名古屋, 9月.
- 11) Chazono M. (Electronic Poster) Peak height velocity as a new predictive factor for curve progression in patients with late-onset idiopathic scoliosis. 48th Annual Meeting of Scoliosis Research Society. Lyon, Sept.
- 12) 舟崎裕記, 林 大輝, 坂本佳那子, 敦賀 礼, 川井謙太郎, 伊藤咲子, 斎藤 充, 水村真由美. (シンポジウム8: バレエ・ダンスと整形外科障害) 女子バレエ, ダンス選手の手骨代謝動態と整形外科傷害. 第68回日本体力医学会大会. 東京, 9月.
- 13) 加藤壮紀, 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤基樹, 丸毛啓史. 肩関節に充満した滑膜性軟骨腫症に対する鏡視下手術の経験. 第40回日本肩関節学会. 京都, 9月.
- 14) 斎藤 充, 木田吉城, 加藤壮紀, 牛久智加良, 丸毛啓史. (シンポジウム1: 骨粗鬆症の病態) 骨代謝に関する新知見 - 骨粗鬆症における骨質の位置づけと骨質マーカーの現状 -. 第28回日本整形外科学会基礎学術集会. 千葉, 10月.
- 15) 田口哲也, 斎藤 充, 窪田 誠, 田邊登崇, 服部英和, 木村 正, 皆川和彦, 丸毛啓史. (一般演題: 基礎研究II) グルココルチコイド全身投与によるラット・アキレス腱コラーゲンの量的・質的变化. 第38回日本足の外科学会・学術集会. 仙台, 11月.
- 16) 川口泰彦, 大谷卓也, 藤井英紀, 上野 豊, 加藤 努, 羽山哲生, 村上宏史, 中島由晴, 稲垣直哉, 丸毛啓史. 不安定型大腿骨頭すべり症に対する徒手整復の意義と今後の課題. 第24回日本小児整形外科学会学術集会. 横浜, 11月.
- 17) Ikeda R, Cha M, Jia Z, Ling JX, Gu JG. Electrophysiological properties of intact Merkel cells in rat whisker hair follicles. Neuroscience 2013. San Diego, Nov.
- 18) 篠原 光, 曾雌 茂, 井上 雄, 木田吉城, 牛久智加良, 石塚怜王, 篠原恵, 小林俊介, 福宮杏里, 丸毛啓史. 転移性脊椎腫瘍に対するPPS systemを使用したMIS-long fixationの有効性. 第16回日本内視鏡低侵襲脊椎外科学会. 神戸, 11月.
- 19) 藤井英紀, 大谷卓也, 川口泰彦, 上野 豊, 加藤 努, 羽山哲生, 稲垣直哉, 丸毛啓史. 鏡視下手術およびsurgical dislocation法の治療経験からみたFAIの診断と治療. 第40回日本股関節学会学術集会. 広島, 11月.
- 20) Tanaka T, Kumagai Y, Chazono M, Kitasato S, Kakuta A, Marumo K. (Poster: PS2 Arthroplasty - Kinematics) *In vivo* kinematic analysis after the ADVANCE medial pivot TKA. ORS (Orthopaedic Research Society) 60th Annual Meeting. New Orleans, Mar.

IV. 著 書

- 1) 大谷卓也, 川口泰彦. 5. 小児期の股関節骨切り術 大腿骨頭すべり症に対する転子部骨切り術-新しい技術で計画する屈曲を主体とした3次元骨切り術-. 糸満盛重(九州労災病院)編. 股関節骨切り術のすべて. 東京: メジカルビュー社, 2013. p.263-75.
- 2) 杉山 肇, 久保俊一(京都府立医科大). III編: 治療学 4章: 手術療法 2. 股関節鏡手術. 久保俊一編. 股関節学. 京都: 金芳堂, 2014. p.395-401.
- 3) 斎藤 充. 8. 人工関節・周囲骨の評価方法 3. 骨質の評価法-コラーゲン架橋. 吉川秀樹¹⁾, 中野貴由¹⁾(¹大阪大), 松岡厚子(国立医薬品食品衛生研究所), 中島義雄(ナカシマメディカル)編. 未来型人工関節を目指して: その歴史から将来展望まで. 東京: 日本医学館, 2013. p.339-44.
- 4) 林 大輝, 丸毛啓史. 6. 膝関節 B) 膝関節の障害. 帖佐悦男(宮崎大)編. 必ず診療に役立つスポーツ傷害の画像診断. 東京: 羊土社, 2013. p.189-200.
- 5) 斎藤 充. Chapter 4: 骨粗鬆症とSERM 3. 骨材質特性に対する効果. 太田博明(国際医療福祉大, 山王メディカルセンター), 杉本利嗣(鳥根大), 田中栄(東京大)編. ファーマナビゲーター18: SERM編. 東京: メディカルレビュー社, 2013. p.192-203.

V. その他

- 1) 吉田 衛, 舟崎裕記, 加藤壮紀, 戸塚久紘, 加藤基樹, 丸毛啓史. 投球動作により肩甲下筋を損傷したプロ野球選手の1例. 東日整災外会誌 2014; 26(1): 52-4.
- 2) 田口哲也, 窪田 誠, 田邊登崇, 齋藤 滋, 服部英和, 木村 正, 丸毛啓史. 一方は完全断裂, 他方は部分断裂に至った両側アキレス腱症の1例. 日足外会誌 2013; 34(1): 219-23.
- 3) 林 大輝, 丸毛啓史, 鈴木秀彦, 黒坂大三郎, 北里精一郎, 劉 啓正. くる病による下肢アライメント不整に対して光硬化樹脂製PMIを用いて大腿矯正骨切り術を施行した1例. 整・災外 2014; 57(2): 223-8.
- 4) 坂本佳那子, 伊室 貴, 祭 友昭, 服部英和, 藤井英紀, 上原浩介, 丸毛啓史. 関節リウマチの治療中に発症した膝色素性絨毛結節性滑膜炎の1例. 関東整災外会誌 2013; 44(5): 294-5.
- 5) 舟崎裕記, 斎藤 充, 曾雌 茂. II. 分担研究報告 14. 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調査研究 平成24年度 総括・分担報告書 2014; 73-4.

脳神経外科学講座

主任教授: 村山 雄一	血管内治療
教授: 谷 論	脊椎脊髄疾患, スポーツ外傷
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・脳血管内手術

1. 未破裂脳動脈瘤の自然歴に関する疫学的研究
2003年以降当院に受診された未破裂脳動脈瘤は3,000を越え, 単一施設としては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。このビックデータを解析する事により, 未破裂脳動脈瘤の自然歴を明らかにし, 治療の妥当性と今後の治療指針の決定および破裂の危険予測の一助となることを目的としている。近日常に論文化するために解析を進行中である。

2. コンピューターシミュレーションを用いた脳動脈瘤血流動態の解析 CFD (Computational Fluid Dynamics)

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。

3. 新しい画像診断技術を用いた脳血管障害の統合的研究と開発 Neuro PBV, Metal arti-

fact removal, iFlow など

現在使用されている頭部 MRI や CT, 脳血管撮影装置の画像情報をより洗練し, 実臨床に貢献するように改良を行うことが本研究の目的である。Neuro PBV, iFlow は脳血管撮影装置を用いて脳血流評価を行うための技術である。Metal artifact removal は金属 artifact を減じることで, コイル塞栓術の術中, 術後評価の正確性を上げるための新しい技術である。これらの臨床研究を Siemens 社との共同研究として行っている。

4. 脳動脈瘤塞栓術支援のための新たな頭蓋内ステントの開発

脳動脈瘤塞栓術支援のための頭蓋内ステントを開発し動物実験での評価を行っている。

5. 新世代脳動脈瘤塞栓術用コイルの開発

米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) との共同研究体制により次世代の脳血管内治療を担う新しい治療器具であるマトリックスコイルの開発を行い, 臨床応用された。全世界でこれまで7万例以上の脳動脈瘤の治療に使用され, 良好な成績を取っている。これをさらに進化させた形の新しいコイルの開発と評価を行っている。

6. ICT を用いた医療連携ネットワークの構築

脳卒診療は新たな時代に突入している。その一つが脳卒中診療のための医療連携ネットワークである。当院では他病院との連携を強化するべく, cloud system を用いた新たな病院間連携ネットワークの構築を開始した。今後, このネットワークを活用し, 脳卒中診療, 患者紹介に役立てる予定である。

II. 脳腫瘍

悪性神経膠腫は, 成人脳腫瘍のなかで致死率・頻度共に最も高い悪性腫瘍である。中でも悪性度が最も高い膠芽腫においては, 5年生存率が10%, 生存期間中央値が約15か月と極めて予後不良である。標準的には, 手術・放射線治療・化学療法を組み合わせた集学的治療を行うが, ごく短期間のうちに再発する症例も少なくない。化学療法剤としてはアルキル化剤の temozolomide (TMZ) が一般的だが, TMZ 耐性症例や TMZ 治療後の再発症例に対する有効なセカンドライン治療が確立していないため, 新たな治療法の実用化が急務である。このような状況の中, 悪性神経膠腫に対する免疫療法の有効性は多数報告されており, 免疫治療に対する期待は世界的にも大きい。

最も強力な専門的抗原提示細胞の一つとして知られる樹状細胞は, 体外での効率的な誘導が可能に

なって以降, 悪性腫瘍に対するワクチン療法のマテリアルとして注目されている。抗原を取り込んだ成熟樹状細胞は, 主要組織適合抗原 MHC class I & II 上にその抗原情報を提示し, CD80 等の co-stimulatory molecule 刺激や IL-12 等のサイトカイン刺激とともに, それぞれ CD8+ T cell と CD4+ T cell に対して抗原提示を行い, 抗原特異的な cytotoxic T lymphocyte (CTL) や type I helper T cell (Th1) を誘導する。我々は本学倫理委員会承認のもと, 悪性神経膠腫症例に対して前述の樹状細胞と自家腫瘍細胞との融合細胞を用いた免疫療法の臨床研究を行っている。我々が用いる融合細胞は, 腫瘍細胞を丸ごと樹状細胞に取り込ませたものであり, 未知のものを含むあらゆる腫瘍特異抗原に対応する CTL や Th1 を誘導することが期待される腫瘍ワクチンであり, 臨床研究第1相試験にてその安全性を確認した。更に, 臨床研究第2相試験においては, 融合細胞と recombinant IL-12 (rIL-12) とを併用し, その有効性を論文報告した。また現在は, 初発を含めた悪性神経膠腫症例に対して, TMZ を基調とした標準治療と融合細胞療法との併用療法の臨床研究を行っている。この臨床研究では, Poly I : C/IL-10-siRNA 包埋カチオニックリポソームをアジュバントとして用いることで融合細胞自身からの内因性 IL-12 の分泌増強を図っている。これは, 毒性の強い rIL-12 を使用せずに免疫療法の有効性を高めることができる方法であり, その安全性と有効性をこの臨床研究で確認し, 第31回日本脳腫瘍学会学術集会にて報告した。今後は, 過去の知見を集約し, 樹状細胞と融合させる自家腫瘍細胞として腫瘍幹細胞を追加したり, 投与した融合細胞を活性化させる目的でイミキモド投与を併用したり等の改良を加えた臨床研究を計画中で, 本治療の先進医療取得を目指す。

III. 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こ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、他大学と共同研究を続けている。

IV. 脊髄空洞症

我々の施設では年間50件以上の脊髄空洞症の手術を行っている。キアリ奇形に関連した脊髄空洞症において、頭蓋頸椎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。

V. 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、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使い、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。

VI. 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現在診療部長・診療医員・レジデントの3人体制で、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上にも新たな手術手技を開発し、ナビゲーションシステムを併用した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、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形成外科と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。

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）、日本神経内視鏡学会（JNES）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2003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。さらに悪性神経膠腫の免疫療法は先進医療としての認可が期待されている。神経外傷、小児脳神経の研究・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。脊椎椎髄、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。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) Lee CJ¹⁾, Zhang Y¹⁾, Takao H, Murayama Y, Qian Y¹⁾ (¹Macquarie Univ). A fluid-structure interaction study using patient-specific ruptured and unruptured aneurysm: the effect of aneurysm morphology, hypertension and elasticity. *J Biomech* 2013; 46(14): 2402-10.
- 2) Murayama Y, Arakawa H, Ishibashi T, Kawamura D, Ebara M, Irie K, Takao H, Ikeuchi S, Ogawa T, Kato M, Kajiwara I, Nishimura S, Abe T. Combined Surgical and endovascular treatment of complex cerebrovascular diseases in the hybrid operating room. *J Neurointerv Surg* 2013; 5(5): 489-93.
- 3) Ishibashi T, Murayama Y, Saguchi T (Japanese Red Cross Medical Center), Ebara M, Arakawa H, Irie K, Takao H, Abe T. Justification of unruptured intracranial aneurysm repair: a single-center experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34(8): 1600-5.
- 4) Kato N, Schilt S¹⁾, Schneider H¹⁾, Frey D¹⁾, Kufeld M¹⁾, Picht T, Vajkoczy P¹⁾ (¹Charité- Universitätsmedizin Berlin). Functional brain mapping of patients with arteriovenous malformations using navigated transcranial magnetic stimulation: first experience in ten patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2014; 156(5):

885-95. Epub 2014 Mar 18.

- 5) Zhang Y¹⁾, Takao H, Murayama Y, Qian Y¹⁾ (¹Macquarie Univ). Propose a wall shear stress divergence to estimate the risks of intracranial aneurysm rupture. *Scientific World Journal* 2013; 2013: 508131.
- 6) Yuki I¹⁾, Kan I¹⁾, Golshan A¹⁾, Sohn J¹⁾, Murayama Y, Vinters HV¹⁾, Viñuela F¹⁾ (¹Univ of California). A swine model to analyze arterial structural changes induced by mechanical thrombectomy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34(8): 87-90.
- 7) Tanaka T, Kato N, Hasegawa Y, Nonaka Y, Abe T. Long-term survival following gross total resection of pediatric supratentorial ependymomas without adjuvant therapy. *Pediatr Neurosurg* 2012; 48(6): 379-84. Epub 2013 Aug 16.
- 8) Takao H, Ishibashi T, Saguchi T (Japanese Red Cross Medical Center), Arakawa H, Ebara M, Irie K, Murayama Y. Validation and initial application of a semiautomatic aneurysm measurement software: a tool for assessing volumetric packing attenuation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35(4): 721-6. Epub 2013 Nov 14.
- 9) Lee CJ¹⁾, Zhang Y¹⁾, Takao H, Murayama Y, Qian Y¹⁾ (¹Macquarie Univ). The influence of elastic upstream artery length on fluid-structure interaction modeling: a comparative study using patient-specific cerebral aneurysm. *Med Eng Phys* 2013; 35(9): 1377-84.
- 10) Dobashi H, Akasaki Y, Yuki I, Arai T, Ohashi H, Murayama Y, Takao H, Abe T. Thermoreversible gelation polymer as an embolic material for aneurysm treatment: a delivery device for dermal fibroblasts and basic fibroblast growing factor into experimental aneurysms in rats. *J Neurointerv Surg* 2013; 5(6): 586-90.
- 11) Kawamura D, Tanaka T, Fuga M, Yanagisawa T, Tochigi S, Irie K, Hasegawa Y, Abe T. Slow progression of calcified cerebellar metastasis from ovarian cancer: a case report and review of the literature. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2013; 53(10): 722-6.
- 12) Tanaka T, Kato N, Aoki K, Watanabe M, Arai T, Hasegawa Y, Abe T. Long-term follow-up of growth hormone-producing pituitary carcinoma with multiple spinal metastases following multiple surgeries: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2013; 53(10): 707-11.
- 13) Tanaka T, Kato N, Aoki K, Nakamura A, Watanabe M, Arai T, Hasegawa Y, Aoki K, Yamamoto K, Abe T.

Cerebellar hemorrhage secondary to cerebellopontine angle metastasis from thyroid papillary carcinoma. *Neuro Med Chir (Tokyo)* 2013; 53(4) : 233-6.

- 14) Tanaka T, Kato N, Itoh K (National Cancer Center Hospital East), Hasegawa Y. Long-term survival of diffuse large B cell lymphoma of the trigeminal region extending to the Meckel's cave treated by CHASER therapy : case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2014; 54(8) : 677-80. Epub 2013 Dec 5.
- 15) 永廣信治(徳島大), 谷 諭, 荻野雅宏(獨協医科大), 川又達郎¹⁾, 前田 剛¹⁾, 野地雅人(神奈川県立足柄上病院), 成相 直(東京医科歯科大), 中山晴雄(東邦大), 福田 修(齋藤記念病院), 阿部俊昭, 鈴木倫保(山口大), 山田和雄(名古屋市立大), 片山容一¹⁾(¹日本大), 日本脳神経外傷学会スポーツ頭部外傷検討委員会. スポーツ頭部外傷における脳神経外科医の対応 ガイドライン作成に向けた中間提言. *神経外傷* 2013; 36(2) : 119-28.
- 16) 谷 諭, 花北順哉, 持田讓治, 富永悌二, 米延策雄, 金 彪, 中村博亮, 高安正和, 高橋和久, 紺野慎一, 加藤真介, 飛騨一利, 波呂浩孝, 谷口 真, 中村雅也. 「脊椎脊髄外科専門医」制度策定に関わる作業部会. 脳神経外科医と整形外科医とのコラボレーション (No.8) 「脊椎脊髄外科専門医」制度策定に関わる作業部会からの報告. *脊椎脊髄ジャーナル* 2013; 26(9) : 921-3.
- 17) 武井 淳, 西村健吾, 石橋敏寛, 村山雄一, 結城一郎, 荒川秀樹, 加藤正高, 見崎孝一, 大橋洋輝, 常喜達裕, 阿部俊昭. 出血源として特定困難であった破裂末梢性解離性上小脳動脈瘤の1例. *JNET* 2013; 7(5) : 323-9.
- 18) 増田俊輔, 高尾洋之, 山本 誠¹⁾, 鈴木貴士, 門倉翔¹⁾(¹東京理科大), 村山雄一. 脳血管内治療における数値流体力学 CFD (Computational Fluid Dynamics) の最前線 脳動脈瘤の血流解析におけるCFDの解析手法とその原理. *脳外速報* 2013; 23(7) : 765-71.
- 19) 長島弘泰, 弓削康平¹⁾, 谷山竜介¹⁾(¹成蹊大), 高尾洋之, 大橋洋輝, 磯島 晃, 谷 諭, 阿部俊昭. 実験的片開き頸椎管拡大術における応力の分布と構造上の安定 有限要素解析法による検討. *脊髄外科* 2013; 27(2) : 139-44.

II. 総 説

- 1) 大橋洋輝. 【スポーツ現場での頭頸部外傷】現場でのケアのヒント・指針 頸椎損傷の画像診断 ピットフォール. *臨スポーツ医* 2014; 31(3) : 264-8.
- 2) 大橋洋輝, 谷 諭, 長島弘泰, 磯島 晃, 入江是明, 村山雄一. 【脊椎・脊髄外科における術中イメージン

グのupdate】*DynaCT*. *脊椎脊髄ジャーナル* 2013; 26(8) : 803-11.

- 3) 田中俊英. 【手術室で、今、有用な画像診断装置】臨床効果を具体的に示す 術中MRI併用開頭手術の有用性と課題. *新医療* 2013; 40(10) : 88-92.
- 4) 高尾洋之, 山本 誠¹⁾, 鈴木貴士, 増田俊輔, 門倉翔¹⁾(¹東京理科大), 村山雄一. 脳血管内治療における数値流体力学 CFD (Computational Fluid Dynamics) の最前線 流体力学の基本知識 CFDの結果を正しく理解するために. *脳外速報* 2013; 23(5) : 522-9.
- 5) 寺尾 亨, 石井卓也, 大橋 聡, 加藤直樹, 佐藤邦智, 川村大地, 阿部俊昭, 谷 諭, 村山雄一, 佐藤澄人. 高度の後側湾姿勢を呈する神経筋疾患患者の難治性腰部痛に対する脊髄刺激療法のpitfall. *機能脳神経外* 2013; 52 : 19-24.
- 6) 寺尾 亨, 斎藤江美子, 石井卓也, 大橋 聡, 加藤直樹, 佐藤邦智, 川村大地, 谷 諭, 阿部俊昭, 村山雄一, 高橋浩一. 内側前腕皮神経の電気生理学的評価は胸郭出口症候群の病態診断に有用であるか? *脊髄外科* 2013; 27(3) : 266-9.
- 7) 谷 諭. スポーツと脳震盪 国際ルールとわが国における現状スポーツでの脳震盪 世界的なスタンダードは. *日臨スポーツ医会誌* 2013; 21(2) : 352-4.
- 8) 村山雄一. 脳血管障害に対する外科的治療法 脳動脈瘤に対する脳血管内治療. *J Clin Rehabil* 2014; 23(2) : 164-7.
- 9) 見崎孝一, 高尾洋之, 鈴木貴士, 山本 誠, 村山雄一. 脳血管内治療における数値流体力学 CFD (Computational Fluid Dynamics) の最前線 脳動脈瘤におけるCFDのパラメーター. *脳外速報* 2013; 23(6) : 650-4.

III. 学会発表

- 1) 石橋敏寛, 村山雄一, 結城一郎, 荒川秀樹, 荏原正幸, 入江是明, 加藤正高, 高尾洋之, 郭 樟吾, 梶原一輝, 西村健吾, 菅 一成, 坂本広喜, 佐口隆之, 池内 聡. 未破裂脳動脈瘤塞栓術第一選択での10年間の治療成績. 日本脳神経外科学会第72回学術総会. 横浜, 10月.
- 2) 加藤直樹, Prinz V, Dengler J, Vajkoczy P, 佐藤邦智, 寺尾 亨, 石井卓也, 村山雄一. Indocyanine green (ICG) 蛍光血管撮影を用いた脳動脈奇形の血行動態の解析. 日本脳神経外科学会第72回学術総会. 横浜, 10月.
- 3) 栃木 悟, 川村大地, 大橋洋輝, 磯島 晃, 秋山雅彦, 長島弘泰, Ginsberg H, 谷 諭, 村山雄一, 阿部俊昭. 頭蓋頸椎移行部疾患に対する後方固定術の治療方針. 第28回日本脊髄外科学会. 名古屋, 6月.
- 4) Isoshima A, Abe T, Ohashi H, Nonaka Y, Karagio-

- zov K, Tani S, Mirayama Y. Surgical management of Chirai 1 malformation in pediatric population. 15th WFNS (World Federation of Neurosurgical Societies) World Congress of Neurosurgery. Seoul, Sept.
- 5) 川村大地, 栃木 悟, 福島結光, 上原和美, 府賀道康, 辰濃 尚, 長谷川譲, 谷 諭, 村山雄一, 阿部俊昭. Hand20 を用いた頸髄症における上肢機能評価. 第28回日本脊髄外科学会. 名古屋, 6月.
- 6) 荒川秀樹, 村山雄一, 石橋敏寛, 結城一郎, 入江是明, 郭 樟吾, 高尾洋之, 梶原一輝, 西村健吾, 菅一成. 当施設における脳血管内治療を主軸とした脳動静脈奇形に対する治療成績. 日本脳神経外科学会第72回学術総会. 横浜, 10月.
- 7) 増本 愛, 野中雄一郎, 村山雄一. 腰仙部皮膚陥凹と潜在性二分脊椎. 第23回日本外来小児科学会年次集会. 福岡, 8月.
- 8) 村山雄一. (特別企画:私の未知・未踏への挑戦2)本邦から世界標準となる脳神経外科医療機器の開発を目指して. 日本脳神経外科学会第72回学術総会. 横浜, 10月.
- 9) 野中雄一郎, 谷 諭, 大橋洋輝, 荒川秀樹. (シンポジウム11:成長期スポーツ外傷をいかに予防するか)成長期の脳震盪(頭部外傷)の問題点とその対応. 第24回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 熊本, 10月.
- 10) 大橋 聡, 一之瀬大輔, 武石英晃, 柳澤 毅, 栃木悟, 入江是明, 田中俊英, 長谷川譲. マルチモダリティを駆使した脊髄腹側腫瘍手術. 第48会成医会柏支部例会. 柏, 7月.
- 11) 谷 諭. (教育研修講演6)脳震盪の発症メカニズムとその診断・予防法について. 第24回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 熊本, 10月.
- 12) 西村健吾, 村山雄一, 石橋敏寛, 結城一郎, 荒川秀樹, 入江是明, 加藤正高, 郭 樟吾, 小林紀方, 高尾洋之, 梶原一輝, 菅一成, 山本洋平, 坂本広喜, 常喜達裕, 池内 聡. 塞栓術第一選択の施設における開頭クリッピング術の特徴. 日本脳神経外科学会第72回学術総会. 横浜, 10月.
- 13) 郭 樟吾, 村山雄一, 坂本広喜, 菅一成, 西村健吾, 梶原一輝, 荒川秀樹, 結城一郎, 石橋敏寛, 池内聡. (一般口演(卒外O-043):Hybrid治療)頭蓋底外科と血管内手術に挑むHybrid Neurosurgeonの果たすべき役割と課題. 第39回日本脳卒中学会総会. 大阪, 3月.
- 14) 柳澤 毅, 入江是明, 長谷川譲, 田中俊英, 栃木 悟, 川村大地, 大橋 聡, 府賀道康, 武石秀晃, 一ノ瀬大輔, 村山雄一. (一般口演1-11:Angio装置2)脳血管攣縮に対する局所動注療法前後における脳血流動態解析画像(iFlow)の有用性. 第29回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 新潟, 11月.
- 15) Ikemura A, Yuki I, Ishibashi T, Arakawa H, Irie K, Takao H, Kajiwara I, Nishimura K, Kan I, Murayama Y. Combination of contrast enhanced time-resolved 3D MRA and 3D neuroimaging software for the evaluation of brain aneurysms treated with coil embolization. SNIS (Society of NeuroInterventional Surgery) 10th Annual Meeting. Florida, July.
- 16) Yuki I, Arakawa H, Irie K, Takao H, Kajiwara I, Misaki K, Nishimura K, Ikemura A, Abe T, Murayama Y. Double catheter technique: a potential alternative for the stent assisted coil embolization for wide neck aneurysms. SNIS (Society of NeuroInterventional Surgery) 10th Annual Meeting. Florida, July.
- 17) Tanaka T, Ishii T, Kato N, Yamamoto Y, Arai T, Akasaki Y, Hasegawa Y, Koyama T, Harada J, Abe T, Murayama Y. Wax pile method for glioma surgery utilizing intraoperative magnetic resonance imaging. 15th WFNS (World Federation of Neurosurgical Societies) World Congress of Neurosurgery. Seoul, Sept.
- 18) Kusaka Y, Arakawa H, Ishibashi T, Murayama Y. Management and outcome of Moyamoya disease: A single consecutive institutional series of 82 patients. 41st Annual Meeting of the ISPN (International Society for Pediatric Neurosurgery). Mainz, Sept.
- 19) 結城一郎. (ランチョンセミナー)海外留学の意義と心得-留学で得られるもの, 留学までに身に付けておくべきもの-. 第33回日本脳神経外科コンgres総会. 大阪, 5月.
- 20) Takao H, Kadokura S, Suzuki T, Masuda S, Shinohara K, Mohamed A, Qian Y, Yamamoto M, Vinuela F, Murayama Y. Evaluation of some parameters differences between growing and non-growing aneurysm using CFD. 12th Congress of the WFITN (World Federation of International and Therapeutic Neuroradiology). Buenos Aires, Nov.

IV. 著 書

- 1) 谷 諭. 4. 脊椎脊髄外科診療に関する基礎知識とポイント ⑥外科的治療にはどのようなものがありますか? 井須豊彦(釧路労災病院), 金 景成(日本医科大)監修. 痛み, しびれが辛い患者さんへの看護: チームで取り組む脳神経外科, 整形外科の実践: ここ大事! 東京: 照林社, 2013. p.160-4.
- 2) 谷 諭. 3. 頭部外傷に関するガイドライン スポーツにおける頭の怪我~現場での10のヒント~. 福林徹編(早稲田大). 平成25年度 日本体育協会スポーツ医・科学研究報告 No. I ジュニア期におけるスポーツ外傷・障害予防への取り組み-第1報-. 東

京：日本体育協会，2014. p.55-7.

- 3) 磯島 晃. 第9章：痛み・しびれをきたす疾患とその治療法 B. 脊椎髄疾患によるもの 3. 脊椎空洞症. 山本隆充（日本大）編. 痛み・しびれ：その原因と対処法. 東京：真興交易，2013. p.115-21.
- 4) 磯島 晃. 各疾患の治療と看護 神経・筋疾患 脊椎空洞症，脊椎血管障害. 永井良三（自治医科大），大田 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. 改訂版第3版. 東京：南江堂，2013. p.776-8.
- 5) Kato N, Tanaka T, Hasegawa Y, Abe T. Advantage of surgical treatment for intracranial dural arteriovenous fistulas: clinical experience and review of literatures. In: Pavlovich D, Ivanovich S, eds. *Fistulas and Fissures: Types, Symptoms, Causes, and Treatment*. Nova Science Publishers. New York: Nova Science, 2013. p.129-40.

V. その他

- 1) 郭 樟吾. 血管内治療を併用し，入念な術前検討（術後戦略）が有用であった前頭蓋窩 DAVF の1例. 第7回新三水会. 東京，9月.
- 2) 川村大地，松本賢芳，安江正治. 5ALA と術中モニタリングを行い摘出した再発 low grade glioma の1例. 第8回大森神経疾患フォーラム. 東京，11月.
- 3) 寺尾 亨，石井卓也，加藤直樹，佐藤邦智，大橋 聡. 脊髄腹側の腫瘍摘出術の際に Adamkiewicz 動脈か栄養血管かの判断に苦慮した1例. 第19回神奈川脳神経外科手術手技研究会（CNTT）. 横浜，9月.
- 4) 石井卓也，寺尾 亨，石橋敏寛，佐藤邦智，加藤直樹，村山雄一. 診断に苦慮した突然の頭痛で発症した1例 ひだかクリニックからの紹介例. 第19回厚木脳外科カンファレンス. 厚木，4月.
- 5) 谷 論，大橋洋輝，高尾洋之. 4) スポーツ外傷. 第37回日本脳神経外傷学会脳神経外傷教育セミナー. 東京，3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：二ノ宮邦稔	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
准教授：野嶋 公博	乳房再建，マイクロサージャリー
講師：林 淳也	顔面外傷，手外科，下肢静脈瘤
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

眼窩内・下壁骨折の治療材料としてドナーの犠牲なく，腸骨以上に操作性が良いハイドロキシアパタイト入り吸収性プレート平成25年度11月より導入した。唇顎口蓋裂に対する顎裂早期骨移植後の5歳時の評価を行い，早期骨移植が顎発育に負の影響を与えないことが確認され，日本歯科大学矯正科との合同研究として日本口蓋裂学会や日本頭蓋顎顔面外科学会で報告した。Apert 症候群に対して Le Fort III 型骨切り延長術行ってきたが，本症候群は症例ごとに眼窩部と咬合部の前方移動量や方向を調整する必要があり，症例に合わせて Le Fort III と同時に Le Fort I や Le Fort II の骨切りを行い，中顔面をいくつかのパーツに分離して延長移動を行っている。Apert 症候群では眼窩間距離の拡大があるため今後は眼窩内側への移動術なども取り入れた中顔面骨延長法を検討する予定である。また，本年度は唇裂を合併した Hypertelorism 患者に対して，最近行う機会のなかった Facial bipartition を行った。耳鼻咽喉科との OSRP（Open septorhinoplasty）の合同手術は80例に上り，より高度の変形にも対応できるようになった。特に鼻中隔前弯の新しい術式 Correction of torsional septal deviation by caudal and dorsal septum release 法を開発し，日本美容外科学会のシンポジウムや日本頭蓋顎顔面外科学会で報告した。OSRP の国内ニーズの拡大に伴い耳鼻咽喉科の第22回鼻手術研修会で形成外科として初めて外鼻形成手術のデモンストレーションを行った。

II. 手外科

日本形成外科学会，日本手外科学会，東日本手外

科研究会、日本創外固定・骨延長学会において手外科領域の演題を報告した。JIKEI HAND FORUM 2013は、平成25年7月20日南講堂で開催され、形成外科、整形外科の手外科医や作業療法士から13の演題が集まり活発な討論がなされた。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は4回開催され参加した。関東上肢先天異常症例検討会は、平成25年7月17日(参加50名)、平成26年1月22日(49名)に南講堂において開催された。

Ⅲ. 乳房再建

乳房再建は、いずれの手術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25年度はシリコンインプラントが保険適応になり、本院、柏病院ともにシリコンインプラント実施施設(一次一期再建、一次二期再建、二次再建)、エキスパンダー実施施設(一次再建、二次再建)となった。乳癌学会、形成外科学会総会、オンコプラステックサージャリー学会、成医会、市民講座などで合計9演題の発表を行った。

Ⅳ. 喉頭温存下咽頭部分切除後の皮弁再建

下咽頭癌の治療は臓器温存を考慮した癌制御が必要で、現在は放射線化学療法もしくは咽喉頭全摘を中心とした治療となっている。我々は機能的臓器温存という観点より積極的に喉頭温存下咽頭部分切除、再建を行っているが、未だにどの範囲に切除が及んだ場合に誤嚥が発生するかなど不明な点が多い。喉頭温存下咽頭部分切除後皮弁再建に関して周術期合併症と術後機能に関し平成17年6月から平成24年5月まで手術を施行した54例を調査した。頸部食道入口部が半周以上切除されている場合に有意差を認めた。さらに機能面、合併症の面より、空腸再建した他文献よりも成績が同等もしくは良好である。結果を日本形成外科学会などで報告した。

Ⅴ. シミュレーションソフト

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。これまで骨切や骨折の術前後評価や頭蓋頸顔面領域での先天異常の数値的評価で、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、健常者および先天異常や非対称性疾患患者で比較を行った。現在症例蓄積とデータの処理を行っている。

Ⅵ. POSSUMを用いたリスク評価

形成再建外科領域で周術期合併症予測に対し広く一般的に使用されているリスク評価法は少ない。POSSUMは1990年代に消化器外科や乳腺外科、泌尿器科など他分野に対する手術リスク評価法として提唱された。術前状態や手術侵襲を総合的に評価し、さらに特別な検査は必要とせず、同一基準でどの施設でも同じ評価が行える客観的なリスク評価法である。当施設で行った頭頸部再建手術のリスク評価をPOSSUMを用いて行った結果、頭頸部再建手術にも有用なリスク評価法であることが判明した。結果を頭頸部癌学会などで報告した。今後、POSSUMを含め、ASA-PS、APACHE II、Charlson comorbidity indexなどの様々な評価法を比較し頭頸部再建手術に最適なリスク評価法の解明を行う。

Ⅶ. 乳酸・糖測定による遊離皮弁のモニタリング

皮弁血流障害に対する客観的評価を確立することを目的とする。がん切除後の再建術式として、遊離皮弁術の有用性は広く受け入れられ、標準術式の一つとなりつつある。遊離皮弁術後の皮弁血流障害は、患者QOLの著しい低下を招くこととなり、未だ大きな課題である。本研究では従来行われているpinprick法で認められる出血を採取し、乳酸値と血糖値を簡易測定器で測定する。この操作を定時的に繰り返し、数値の傾向を解析する。どの皮弁も血管吻合終了時や、肉眼的に明らかな血流障害が認められる場合に乳酸値の上昇と血糖値の下降を示す傾向にある。また、皮弁の種類別に基準値を設定する必要があると考える。本研究の目的を達成することで、医師の経験年数によらず、またコメディカルでも簡単に客観的な皮弁血流の情報入手が可能となり、早期判断による皮弁救済率の上昇が期待できる。

「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) Ishida K, Kato T, Seino Y, Uchida M. Free skin flap reconstruction after partial hypopharyngectomy with laryngeal preservation. J Plast Surg Hand Surg 2014;

- 48(5) : 291-6. Epub 2014 Jan 20.
- 2) 牧野陽二郎, 石田勝大, 濱 孝憲, 清野洋一, 内田満, 加藤孝邦. 頭頸部癌切除再建手術における POS-SUM を用いたリスク評価の検討. 頭頸部癌 2013 ; 39(1) : 99-103.
 - 3) 富田祥一, 寺尾保信, 波田野智架, 谷口浩一郎. 乳房再建における乳房インプラント選択に影響する要因. 形成外科 2013 ; 56(8) : 849-56.
 - 4) 石田勝大. 【マイクロサージャリーにおける合併症とその対策】基礎疾患を有する患者のマイクロサージャリー. PEPARS 2013 ; 80 : 54-61.
 - 5) 牧野陽二郎, 石田勝大. 【形成外科における手術スケジュール-エキスパートの周術期管理-】頭頸部再建 チーム医療としての再建外科医の役割. PEPARS 2013 ; 83 : 68-76.
 - 6) 宮脇剛司, 大櫛哲史, 浅香大也, 鴻 信義, 内田 満. Nasal valve obstruction (鼻弁狭窄) の治療経験. 耳鼻展望 2013 ; 56(6) : 363-71.
 - 7) 寺尾保信, 富田祥一, 波田野智架, 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). 嚥下造影による舌全摘・亜全摘症例の嚥下機能の検討. 頭頸部癌 2013 ; 39(1) : 1-8.
 - 8) 宮脇剛司, 松浦慎太郎, 木下洋行 (木下整形・形成外科), 宮脇晴夫 (天竜河畔医院), 岸 慶太, 内田 満. 手指に発生した脂肪腫の検討. 整・災外 2013 ; 56(10) : 1297-303.
 - 9) 石田勝大, 牧野陽二郎, 長岡真人, 清野洋一, 濱 孝憲, 青木謙祐, 内田 満, 加藤孝邦. 頭頸部癌における化学放射線療法, 放射線単独療法後の救済手術合併症の比較. 頭頸部癌 2013 ; 39(3) : 356-62.
 - 5) 宮脇剛司. (シンポジウム : 顎顔面骨折の治療の基本-部位別に-) NOE 骨折と眼窩の骨折. 第 15 回日本口腔顎顔面外傷学会総会・学術大会. 熊本, 7 月.
 - 6) 松浦慎太郎, 宋 有奈, 余川陽子, 牧野陽二郎, 森 克哉, 石田勝大, 内田 満, 松井瑞子. (ピアオシンポジウム 1 : 切断指 (肢) 再接着術の限界と機能的予後) 玉井分類 Zone2・3 における再接着術の限界と機能的予後について. 日本マイクロサージャリー学会 40 周年記念学術集会. 盛岡, 9 月.
 - 7) 寺尾保信, 富田祥一, 西村礼司. (パネルディスカッション 5 : 皮弁による乳房再建 -有茎 vs 遊離-) 腹部皮弁による乳房再建 有茎皮弁の意義. 日本マイクロサージャリー学会 40 周年記念学術集会. 盛岡, 9 月.
 - 8) 宮脇剛司. (シンポジウム 2 : 美容外科の再建領域への応用/再建外科と美容外科双方を行っている若き形成外科医に向けて) Open septorhinoplasty の美容外科手技の応用-鼻の機能と整容の改善を目指して-. 第 36 回日本美容外科学会総会. 東京, 10 月.
 - 9) 松浦慎太郎, 小俣美香子, 余川陽子, 西村礼司, 内田 満. (パネルディスカッション 2 : 手の上肢の骨延長) イリザロフミニ創外固定器を応用した治療法について. 第 27 回日本創外固定・骨延長学会. 大阪, 3 月.
 - 10) 森 克哉, 野嶋公博, 谷口浩一郎, 内田 満. (一般演題 (口演) : 乳房 7) 我々のティッシュエキスパンダー挿入方法の工夫-理想的な乳房下溝線を作成するために-. 第 56 回日本形成外科学会総会・学術集会. 東京, 4 月.
 - 11) 藤本雅史, 野嶋公博, 牧野陽二郎, 石田勝大, 松浦慎太郎, 内田 満. (一般演題 (口演) : 創傷治療・難治性潰瘍 2) 開胸術後に発生した胸骨骨髓炎 13 例の治療経験. 第 56 回日本形成外科学会総会・学術集会. 東京, 4 月.
 - 12) 富田祥一, 寺尾保信, 波田野智架. (一般演題 (口演) : 乳房 4) 新しい乳房下溝再建法. 第 56 回日本形成外科学会総会・学術集会. 東京, 4 月.
 - 13) 谷口浩一郎, 森 克哉, 野嶋公博, 寺尾保信, 内田満. (ポスターセッション 11) 乳房再建で super-charged TRAM flap を選択する理由と適応. 第 56 回日本形成外科学会総会・学術集会. 東京, 4 月.
 - 14) 小俣美香子, 松浦慎太郎, 宮脇剛司, 内田 満. (一般演題 (口演) : 皮膚・皮弁移植) 手指瘢痕拘縮に対する外科治療. 第 56 回日本手外科学会総会・学術集会. 神戸, 4 月.
 - 15) 牧野陽二郎, 石田勝大, 岸 慶太, 内田 満, 濱 孝憲, 清野洋一, 原山幸久, 加藤孝邦. 頭頸部癌再建手術後のドレーンの管理に関して-管理の標準化に向けて- (第 2 報). 第 37 回日本頭頸部癌学会. 東京, 6 月.

III. 学会発表

- 1) 関口順輔. (ミニシンポジウム 10 : 下腿再建後の長期成績) Keynote Speech 下腿足部再建後の諸問題について. 第 56 回日本形成外科学会総会・学術集会. 東京, 4 月.
- 2) 宮脇剛司, 藤本雅史, 加藤真由佳, 森 克哉, 林淳也, 鴻 信義, 大櫛哲史, 内田 満. (ミニシンポジウム 8 : Rhinoplasty) 外鼻変形に対する治療戦略-耳鼻咽喉科との合同手術で留意していること-. 第 56 回日本形成外科学会総会・学術集会. 東京, 4 月.
- 3) 寺尾保信, 富田祥一, 波田野智架. (シンポジウム 3 : 人工物を用いた乳房再建) インプラントによる乳房再建を行った症例の長期経過. 第 56 回日本形成外科学会総会・学術集会. 東京, 4 月.
- 4) 野嶋公博. (ガイドラインシンポジウム 2 : 殿部会陰部の皮膚欠損) 殿部・会陰部皮膚欠損の治療として陰圧吸引閉鎖療法は有効か. 第 56 回日本形成外科学会総会・学術集会. 東京, 4 月.

- 16) 岸 慶太, 石田勝大, 牧野陽二郎, 内田 満, 青木謙祐, 濱 孝憲, 清野洋一, 加藤孝邦. 舌半側切除後の再建方法－創部合併症の観点より－. 第37回日本頭頸部癌学会. 東京, 6月.
- 17) 西村礼司, 富田祥一, 寺尾保信. (一般演題: リンパ2) 皮弁移植後のリンパ流の修復. 日本マイクロサージャリー学会40周年記念学術集会. 盛岡, 9月.
- 18) Terao T, Tomita S. Functional results after subtotal or total glossectomy with preservation of the posterior belly of the digastric muscle and stylohyoid muscle. 21st International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery. Barcelona, Oct.
- 19) Tomita S, Terao Y, Hatano T, Nishimura R. Evaluation of taste sensation after subtotal glossectomy. 21st International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery. Barcelona, Oct.
- 20) 塩崎正崇, 宮脇剛司, 内田 満. 下顎骨遷延治癒骨折に対してSAFHSが奏功した1例. 第35回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会. 名古屋, 10月.

IV. 著 書

- 1) 石田勝大. 第3章: 代表的術式 64. 遊離前外側大腿皮弁. 平瀬雄一 (四谷メディカルキューブ), 矢島弘嗣 (市立奈良病院) 編. *Ortoplastic Surgery: 四肢再建手術の実際*. 東京: 克誠堂出版, 2013. p.255-8.
- 2) 松浦慎太郎. 第2章: 下肢 44. 外反母趾. 平瀬雄一 (四谷メディカルキューブ), 矢島弘嗣 (市立奈良病院) 編. *Ortoplastic Surgery: 四肢再建手術の実際*. 東京: 克誠堂出版, 2013. p.178-9.

心 臓 外 科 学 講 座

教 授:	橋本 和弘	後天性心疾患の外科・虚血性疾患, 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
特任教授:	坂東 興	後天性心疾患の外科・心不全の外科・弁膜症の外科
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:	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臨床研究

1. 小児開心術における術中心筋保護法の臨床的・基礎的研究

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-isoprostane 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) Remote Per/Post conditioning の有用性に関する実験的研究

ischemic postconditioning の概念を基に Schmidt MR らにより提唱された『remote preconditioning』

は標的臓器（心筋）の虚血中に遠隔臓器組織（心筋以外）の短時間の反復虚血再灌流刺激により心筋再灌流障害が軽減する現象であり、多くの冠動脈閉塞モデルで心筋梗塞縮小効果が明らかにされるとともに近年 Li Lらにより開心術における逸脱酵素軽減効果が報告されている。しかし本法の心機能改善に及ぼす効果については現在まで報告がない。われわれは各種 conditioning のなかでも臨床応用が比較的簡便である remote preconditioning の開心術後再灌流障害軽減・心機能改善効果を pig *in vivo* CPB model を用いて検討した。この結果 remote preconditioning 施行群では対象群に比して 120 分の心停止後の心筋障害を軽減するとともに有意に良好な左室機能回復を認めた。さらにその効果は臨床標準手技となっている Hotshot に相乗的である点などから臨床的に有用であると考えられた。

2. Fontan 型手術の適応と術式、成績に関する研究

1) Fontan 手術における積極的 fenestration の妥当性

当院では術後急性期 Fontan 循環への速やかな順応及び遠隔期 morbidity 軽減のため、近年 fenestrated Fontan の適応を拡大する方針としている。今回 2000 年以降の Fontan 症例 39 例（18 例に fenestration, 21 例 fenestration なし）を対象に Fontan 術後中遠隔期までの fenestration の変化及び血行動態への影響からその妥当性を検証した。この結果 Fontan 手術における fenestration は、術後速やかな Fontan 循環への順応と中長期に亘る安全弁の効果を示した。良好な Fontan 循環への順応が得られた症例は fenestration の自然閉鎖を認め、fenestration 開存例でも許容範囲の SatO₂ 下に中長期に亘る Fontan 循環が維持され、積極的 fenestration の妥当性が示唆された。

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 術後 PAP, Rp, PAI は薬剤使用群において PAP と Rp が 6m および 12m で、3m に比して有意な低下を認めたのに対して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) Fontan 術中肺血流量負荷試験による血流量依存性肺血管拡張能の術中評価と Fontan 適応条件の検討

われわれは BDG 後段階的 Fontan 症例において『術中肺血流量負荷試験』による Pulmonary Flow Reserve Capacity (PFRC) : 血流量依存性肺血管拡張能を評価するとともに Fontan 循環動態 simulation をおこない、これをもとにした Fontan 適応条件・手術方針決定 (Fenestration の要否) の妥当性を検討した。この結果、敗血流量負荷試験による PFRC, Fontan simulation における予測 CVP はいずれも術後急性期 1POD CVP と有意の相関 ($r = -0.62; +0.68; 0.78$) を認め、急性期 Fontan 循環推定が可能であった。さらにこれらの指標は術後遠隔期心カテ時 CVP と有意の相関 ($r = 0.70; 0.68$) を認めるとともに肝線維化マーカー (IV collagen) と密接な関連が示唆された。以上より術中血流量依存性肺血管拡張能の評価と Fontan 循環のシミュレーション試験は high risk candidates の急性期および遠隔期循環・予後判定に有用であり、治療戦略の選択に有用であることが示唆された。

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 を用いた 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、 $\text{Ln [TPVV]} = 2.7978 [\text{body length (m)}] + 1.2637$ ($r = 0.98$), 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 ± 62.6) および左右短絡疾患群 (LR 群) 5 例 (ASD4 例, 三心房心+単心房 1 例) (PAI 364.2 ± 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. 活動期感染性心内膜炎に対する僧帽弁手術の検討—形成術を主体とした治療戦略

感染性心内膜炎の活動期にも治癒率向上のため積極的に手術を施行し満足な形成術達成率を得ている。弁の破壊程度で分類し形成術式の限界について考察した。対象は 2004 年 1 月から 2012 年 8 月に僧帽弁活動期感染性心内膜炎に対し手術を行った 24 例で平均年齢は 60 ± 16 歳であった。疣贅・破壊程度など重症度で以下の 4 群に分類した。I 群：弁尖破壊が少なく疣贅摘出 rubbing のみで one size down の ring 使用 (3 例)。II 群：一箇所に限局した病変；resection & suture (9 例)。III 群：弁尖の破壊が 2 か所以上の病変；resection & suture あるいはパッチ補填を施行 (9 例)、弁置換 (2 例)。IV 群：弁輪破壊を伴う病変；心膜による弁輪再建 (3 例)、弁置換 (1 例)。再発症例や死亡例はなく弁形成達成率は 87% であった。術後残存逆流は IV 群の 1 例に III 度認められ弁置換を施行した。今回の検討で多くの症例で疣贅・感染部切除、心膜パッチ補填、人工腱索使用により修復可能と考えられた。

2. 65 歳以上に対する大動脈弁置換術の使用について

65 歳以上では大動脈弁置換術 (AVR) の人工弁選択は原則生体弁を第一選択とするが、近年の重症例や超高齢者では弁輪拡大を積極的に施行せず狭小

弁輪に対し小口径機械弁を選択してきた。機械弁を選択する 60 歳代の患者も増加傾向にある。本研究の目的は、現状をふまえ 65 歳以上の AVR における機械弁の手術成績やその妥当性について検討した。機械弁の選択理由は年齢を問わず多弁修復症例で長期にわたる心房細動歴のため術後ワーファリンを必要とする可能性が大きいと考えられる場合で年代別でみると 65~75 歳では全体の 32% で理由として平均寿命を考慮し患者が強く希望する、75 歳以上 (6 例中 4 例が女性) では 11% で狭小弁、上行大動脈の高度石灰化など侵襲と重症度を考慮し弁輪拡大を回避、その他生体弁 SVD の再弁置換術で機械弁を選択、などであった。今回の結果から、1) 高齢化社会における良好な平均寿命から、前期高齢者で機械弁選択は増加傾向、2) 多弁手術例で心房細動歴が長期でワーファリンを必要とする可能性が高い場合には機械弁を選択、3) 80 歳以上 (多くは女性) の狭小弁輪では弁輪拡大は積極的に施行せず小口径機械弁を選択、4) 経過中にワーファリンによる出血性合併症の頻度は少なく中期成績は良好と思われたが、その妥当性は今後も慎重に経過観察をおこない長期成績から判断する必要がある。

3. 理想的 ICU 体制の構築と周術期チーム医療について

冠動脈バイパスにおける慢性透析 (HD) 患者は、2009 年 21.1%, 2010 年 20.8%, 2011 年 14.0%, 2012 年 36.8% で冠動脈患者においても糖尿病、慢性腎不全を中心とした合併症をともなう症例が増加している。一般的に HD 患者の手術リスクが高いが、理想的な ICU 治療体制の構築、早期リハビリテーションの導入により手術成績の向上を目指してきた。具体的治療方針は術前の歯科チェック、早目の入院による HD 管理、基本術式は OPCAB、心房細動対策のアミオダロン術前投与、両側内胸動脈の使用の回避、周術期の徹底した血糖管理 (120 以下) など、更に術後 HD は医学的必要性で判断し再開、Continuous HD → Intermittent HD の移行を確認後一般病棟に移動するなどである。

ICU は 20 床に対し、医師団は 8 名の ICU 専属医、6 名の後期レジデント、1~2 名の前期レジデントで構成され、24 時間常駐する。さらに、専属臨床工学技師 2 名 (夜間は病院当直が兼務)、専属薬剤師 3 名、看護師 60 名、連日の感染制御部回診、理学療法士による術後早期からの理学療法、VAP 予防のため週 1 回の歯科医回診を行っている。人工呼吸管理、強力な昇圧剤投与症例は収容する方針で、ICU 退室後の一般病棟の負担が軽減されている。毎

朝全患者の治療方針を主科とICUチームとで検討し必要と思われる関連科も適宜参加して的確で迅速な判断を心がける。このような具体的な対策をとることで患者の重症・複雑化にも関わらず、当院の多種の専門医からなるICU体制は大きな効果をもたらしている。

4. 超高齢者弁膜症手術における医療経済学的なピットホール

超高齢者（80歳以上）に対する弁膜症手術数は増加している。これは超高齢者人口の増加や医療技術の進歩に起因していると考えられる。周術期合併症対策やリハビリテーションにおける負担も多く、学会を中心にして高齢者加算を求める動きがある。医療政策を論じるためにも現状の高齢者医療費の問題点把握が重要であると考え弁膜症高齢者・超高齢者を対象に医療経済学的検討を行った。一般成人に比較して、高齢者や超高齢者のDPC請求額は増加し術後入院期間は一般成人と比較して超高齢者では有意な延長が認められた。術中術後管理では超高齢者では人的医療資源がかかることが一般的であるが、今回の結果からは一般成人と比べ入院期間は延長していたものの70歳台高齢者と80歳以上のDPC収入に統計学的な差はなく実数は下回っていた。従って超高齢者医療への評価の溝を埋めるには何かしらの加算（術式への超高齢者加算など）が必要なのではないかと考えられた。

「点検・評価」

1. 教育

臨床実習はこれまで手術室での見学を中心に行ってきたが、本年より坂東 興特任教授が実習期間中にクルズスを担当するようになったことで、学生には充実感が与えられたと考える。評価はこれまで通り、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・クルズスでの知識からなされた。定期的に行っている医局内Wet Labに加えて、初期研修医、選択実習生とともに1泊2日にわたる実験施設でのWet Lab教育を昨年より開始したが、本年はその評判を聞きつけた研修生1名、学生4名の参加があった。今後続ける方針としている。

2. 研究

学位取得を目的に継続的に行われている大型動物を用いた心筋保護の研究は担当者が代わりながら、継続的に行われた。臨床研究は後ろ向き研究を中心になされたが、今後の方針として全国的データベース活用の研究への参加、前向き研究の立案がなされた。

3. 臨床

外科専門医・心臓血管外科専門医研修は予定通りのカリキュラムの達成がなされた。新たに循環器内科、血管外科、放射線科、麻酔科との連携でハートチームを立ち上げ、経カテーテル的大動脈弁置換術の導入に向けて動き出した。来年度にはスタートさせたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Inoue T, Kobirumaki-Shimozawa F, Kagemoto T, Fujii T, Terui T, Kusakari Y, Hongo K, Morimoto S (Kyushu Univ), Ohtsuki I, Hashimoto K, Fukuda N. Depressed Frank-Starling mechanism in the left ventricular muscle of the knock-in mouse model of dilated cardiomyopathy with troponin T deletion mutation Δ K210. *J Mol Cell Cardiol* 2013; 63: 69-78.
- 2) Inoue T, Morita K, Tanaka K, Yoshitake M, Naruse H, Nakao M, Hashimoto K. Distal aortic Arch Aneurysm associated with persistent fifth aortic arch. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2013 Jun 18. [Epub ahead of print]
- 3) Sakamoto Y, Hashimoto K. Update on aortic valve prosthesis-patient mismatch in Japan. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 61(12): 669-75.
- 4) 坂本吉正, 橋本和弘. 【胸部外科領域における再手術-最近の動向】心臓血管領域大動脈弁置換術後僧帽弁手術. *胸部外科* 2013; 66(8): 644-8.
- 5) 野村耕司. 小児医療センター心臓血管手術30年の歩み チアノーゼ疾患に対する手術成績と術式変遷. *埼玉小児医療センター医誌* 2013; 30(1): 74-8.
- 6) 井上天宏, 橋本和弘, 坂本吉正, 儀武路雄, 松村洋高, 中尾充貴. 術中の右大脳虚血に対し右腋窩動脈への簡易的バイパス術が有効であった大動脈解離の1例. *日血管外会誌* 2014; 23(1): 38-42.
- 7) 阿部貴行, 野村耕司, 木ノ内勝士, 黄 義浩. 5弁尖を有する総動脈幹遺残の弁形成術の経験. *日心臓血管外会誌* 2013; 42(3): 183-5.
- 8) 中尾充貴, 山城理仁, 松村洋高, 儀武路雄, 田中 圭, 坂本吉正, 橋本和弘. オープンステント併用上行弓部置換術後にステント屈曲による下半身虚血を呈したStanford B型慢性大動脈解離. *胸部外科* 2013; 66(9): 791-4.
- 9) 山本裕介, 保科俊之, 篠原 玄, 野村耕司, 藤本義隆, 齊藤千徳, 菅本健司, 菱谷 隆, 星野健司, 小川潔, 余川陽子, 渡辺あずさ, 渡辺彰二. カルボキシメチルセルロース銀 (アクアセル®Ag) 充填処置が奏効した開心術後MRSA縦隔洞炎の1乳児例. *日小児循*

環器会誌 2013 ; 29(4) : 200-3.

- 10) 小川 潔, 藤本義隆, 齊藤千徳, 森 琢磨, 菅本健司, 菱谷 隆, 星野健司, 保科俊之, 山本裕介, 篠原玄, 野村耕司. チアノーゼ型先天性心疾患における体肺短絡血管狭窄に対する経皮的バルーン拡張術についての検討. 埼玉小児医療センター医誌 2013 ; 30(1) : 37-42.

III. 学会発表

- 1) Hashimoto K. (Symposium 2: Surgical Postgraduate Education) Present and future of the Japanese board of cardiovascular surgery. 21st Annual Meeting of the Asian Society of Cardiovascular and Thoracic Surgery. Kobe, Apr.
- 2) 橋本和弘. NCDと日本心臓血管外科手術データベース (JCVSD) との連携構築がもたらす効果と影響. 第113回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月.
- 3) Sakamoto Y, Yoshitake M, Matsumura Y, Kinouchi K, Nakao M, Nagahori R, Hashimoto K. (Oral 39: Infective Endocarditis: Adult Cardiac) Mitral valve repair in active infective endocarditis. 21st Annual Meeting of the Asian Society of Cardiovascular and Thoracic Surgery. Kobe, Apr.
- 4) 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. 活動期感染性心内膜炎に対する僧帽弁手術についての検討 - 形成術を主体とした治療戦略. 第113回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月.
- 5) 花井 信, 蜂谷 貴, 小野口勝久, 田口真吾, 山崎真敬, 山城理仁. (一般口演 9 : EVAR(1)) 腹部大動脈瘤に対するステントグラフト留置術中における直腸粘膜血流. 第41回日本血管外科学会学術総会. 大阪, 5月.
- 6) 野村耕司. 先天性心疾患の外科治療. 第21回埼玉臨床画像研究会. さいたま, 7月.
- 7) 橋本和弘. (特別企画(指定)) NCDと心臓血管外科手術データベース (JCVSD) の統合. 第66回日本胸部外科学会定期学術集会. 仙台, 10月.
- 8) 坂東 興. (ランチョンセミナー14) 弁膜症介入後のアウトカム指標, 治療効果と医療統計. 第66回日本胸部外科学会定期学術集会. 仙台, 10月.
- 9) 坂本吉正, 儀武路雄, 松村洋高, 井上天宏, 中村 賢, 中尾充貴, 木南寛造, 花井 信, 橋本和弘. (ポスター: 成人心臓 1 : 心膜炎 1) 活動期感染性心内膜炎の治療戦略について. 第66回日本胸部外科学会定期学術集会. 仙台, 10月.
- 10) 松村洋高, 儀武路雄, 井上天宏, 中村 賢, 坂本吉正, 橋本和弘. (大動脈 6 : 弓部置換術ほか) 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66回日本胸部外科学会定期学術集会. 仙台, 10月.
- 11) 黄 義浩, 森田紀代造, 阿部貴行, 高木智充, 橋本和弘. (ワークショップ(先天性): 遠隔成績からみたFontan型手術の適応とその至適時期) Fontan手術におけるfenestration適応拡大方針の妥当性. 第66回日本胸部外科学会定期学術集会. 仙台, 10月.
- 12) 木南寛造, 坂本吉正, 長堀隆一, 儀武路雄, 松村洋高, 井上天宏, 中村 賢, 中尾充貴, 橋本和弘. (ポスター: 成人心臓 13 : 弁膜症 2) 65歳以上に対する大動脈弁機械弁使用についての検討. 第66回日本胸部外科学会定期学術集会. 仙台, 10月.
- 13) 儀武路雄, 坂東 興, 坂本吉正, 長堀隆一, 松村洋高, 井上天宏, 高木智充, 木南寛造. (一般演題 13 : CABG周術期問題) 理想的ICU体制の構築と早期リハビリテーションの導入によるHD冠動脈患者における周術期チーム医療. 第27回日本冠疾患学会学術集会. 和歌山, 12月.
- 14) 成瀬 瞳, 川合雄二郎, 新津宏和, 濱 元拓, 豊田泰幸, 津田泰利, 白鳥一明, 竹村隆広. (大血管 2) 急性大動脈解離手術8ヶ月後に仮性動脈瘤を生じた1例. 第163回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 東京, 11月.
- 15) 橋本和弘. (特別企画 2 : 心臓血管外科手術データベース) 心臓血管外科専門医制度と心臓血管外科手術データベース (JCVSD). 第44回日本心臓血管外科学会学術総会. 熊本, 2月.
- 16) 森田紀代造, 黄 義浩, 阿部貴行, 中尾充貴, 橋本和弘. (シンポジウム 4 : フォンタン手術の現状と課題) 流量依存肺血管拡張能の術中評価によるFontan手術の予後判定と手術方針決定. 第44回日本心臓血管外科学会学術総会. 熊本, 2月.
- 17) 長堀隆一, 坂本吉正, 儀武路雄, 松村洋高, 井上天宏, 中村 賢, 中尾充貴, 高木智充, 木南寛造, 橋本和弘. (会長要望演題: 医療経済から見た心臓大血管手術) 超高齢者弁膜症手術における医療経済学的なビットホール. 第44回日本心臓血管外科学会学術総会. 熊本, 2月.
- 18) 儀武路雄, 坂東 興, 坂本吉正, 長堀隆一, 松村洋高, 井上天宏, 木南寛造, 高木智充, 橋本和弘. (一般口演: 術後合併症 1) 当院における周術期感染対策と縦隔炎における新たな問題点. 第44回日本心臓血管外科学会学術総会. 熊本, 2月.
- 19) 黄 義浩, 森田紀代造, 阿部貴行, 中尾充貴, 橋本和弘. (ポスターセッション 1-2 : 先天性 2) EPT-FE sutureによる両側肺動脈絞扼術を先行した複雑心奇形根治症例の検討. 第44回日本心臓血管外科学会学術総会. 熊本, 2月.
- 20) 中尾充貴, 橋本和弘, 森田紀代造, 黄 義浩, 阿部貴行. (一般口演: 補助循環) 先天性心疾患に対する

開心術周術期における PCPS 使用に対する検討. 第 44 回日本心臓血管外科学会学術総会. 熊本, 2月.

IV. 著 書

- 1) 森田紀代造. VII. 大動脈外科手術における臓器保護の Knack and Pitfalls 1. 心筋保護. 高本真一(三井記念病院)編. 大動脈外科の要点と盲点: 心臓外科 Knack & Pitfalls. 第2版. 東京: 文光堂, 2013. p.146-52.

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・老年女性医学, 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. 次世代シーケンサーを用いた日本人卵巣がん治療関連遺伝子異常プロファイリング

日本人卵巣がんが生じている治療関連遺伝子異常プロファイルを明らかにし, 既存の分子標的治療薬に反応し得る日本人卵巣がんの割合を明らかにすることを目的とした。また同定された遺伝子異常と臨床病理学的特徴との関連について検討した。インフォームド・コンセントを得た日本人卵巣がん患者から, 初回手術により採取された72例の腫瘍組織と, 14種類の卵巣がん細胞株を対象とした。Ion Ampliseq Cancer panel キット及びカスタムプライマーを用いてがん関連46遺伝子の740ホットスポットを増幅し, Ion Proton/PGM シーケンサー及びCisMutonを用いて変異を検出した。検出された変異は全て Sanger シーケンス法で確認した。72例の腫瘍組織のうち51例(71%)に変異を認め, TP53, PIK3CA の変異が, 28例(39%), 18例(25%)と高頻度であった。また, KRAS (14%), FGFR2

(3%), NRAS (1%), CTNNB1 (%), AKT1 (%), MET (1%) の変異も認められ、これらの変異は相互排他的に生じていた。さらに1例の明細胞腺癌では、AKT1の活性化変異であるE17Kが認められた。変異と組織型との関連解析では、TP53変異は漿液性腺癌で ($p=0.0298$), PIK3CA/KRAS変異は明細胞腺癌で ($p=0.0004/0.0221$) 高頻度に生じていた。31例(43%)の日本人卵巣がんで、既存の分子標的治療薬に反応し得る遺伝子変異が同定された。また今回同定されたAKT1遺伝子活性化変異(E17K)は、日本人明細胞腺癌における有用な治療標的になりうると考えられた。

2. 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。

3. 卵巣明細胞腺癌における発癌関連遺伝子の分子生物学的解析

卵巣明細胞腺癌(CCC)では17q23-25領域における新たなドライバー遺伝子の存在が示唆されている。CCCにおいて、17q23-25増幅はmiR-21高発現を介してPTENの発現低下を来し癌化に寄与することが想定される。Informed consentの得られた28例のCCC手術検体及び5種のCCC細胞株を対象とし、CGH法による染色体ゲノムコピー数解析、real time RT-PCRを用いたmiR-21発現解析、免疫組織染色法及びwestern blotting法によるPTENタンパク発現解析を行った。また、CCC細胞株を用いてmiR-21の発現抑制による解析を行った。17q23-25領域の増幅を認めた9例中4例でmiR-21高発現と同時にPTENタンパク質発現低下を認めた。17q23-25増幅は有意に予後不良因子であった。Mir-21高発現と子宮内膜症の有無において有意な相関を認めた。RMG2におけるsiRNA法によりmiR-21発現抑制はPTENタンパク質の発現誘導を来した。CCCでは17q23-25増幅によるmiR-21高発現が、PTEN癌抑制遺伝子を介した癌化に関与している可能性が示唆された。

4. 上皮性卵巣癌に対するDocetaxel長期維持療法の見直し

上皮性卵巣癌stageIc~4, 初回標準治療終了後の症例を対象とし、Docetaxel 70mg/m²による維持化学療法6~10サイクルを基本とし効果安全性

を検討する。初回標準治療paclitaxel+carboplatinによりCRあるいはPRが得られた卵巣癌患者20例を対象とした。年齢中央値は66歳で、3期以上の進行卵巣癌は18例であった。12例がプロトコル完遂、5例が増悪再発のため、3例がG4毒性のため6サイクル未満で中止となった。全体の生存期間中央値は39か月、1年生存率は100%であった。Docetaxel長期維持療法はpaclitaxel+carboplatin奏効例で薬剤感受性が保たれば維持療法の候補となりうるが、長期予後への貢献度についてはさらなる検討を要する。

5. 腹腔鏡下手術施行後に診断された境界悪性卵巣腫瘍の検討

境界悪性卵巣腫瘍(以下BOTs)は、本邦では90%以上がI期であり比較的予後良好であること、また約30%が40歳未満であり、卵巣がんに比べ若年発症が多いことなどが特徴である。良性卵巣腫瘍の診断にて腹腔鏡下手術を施行した症例を含むBOTs症例を後方視的に検討し、腹腔鏡下手術を含む妊孕性温存療法の許容性について検討した。2005年1月から2012年12月に手術療法を施行したBOTs 119例中、良性腫瘍の術前診断にて腹腔鏡下手術を施行し、術後病理組織学的検査にてBOTsの診断に至った8例を対象とした。対象症例の患者背景や術前検査所見、施行術式、病理学的因子、予後などに関し後方視的に検討した。年齢中央値は37歳(25~43歳)、腫瘍径中央値は6.5cm(5~11cm)、術前腫瘍マーカーは3例においてCA19-9の上昇を認めた。全ての症例が片側性であり、術前MRI検査にて良性腫瘍との診断であった。臨床進行期はIa期1例、Ic(b)期7例であり、組織型は粘液性腫瘍5例、漿液性腫瘍1例、類内膜腫瘍1例、混合型腫瘍1例であった。施行術式は腹腔鏡下腫瘍摘出術7例、腹腔鏡下付属器摘出術1例であり、8例中7例に追加手術を施行し、3例の摘出検体に残存病変を確認した。いずれの症例にも再発は認めていない。今回の検討では、腹腔鏡下手術を施行した8例中6例にrestaging手術として開腹手術を追加しているため、BOTsに対する腹腔鏡下手術の許容性を直接的に明らかにすることはできなかった。しかしながら術前検査でBOTsが疑われる場合、長期的予後に影響がないと考えられるものの、特に妊孕性温存を要する症例においては、restaging手術や再発を回避するためにも積極的な術中迅速診断の適応や付属器摘出術の選択、腹腔内の十分な検索が必要と考えられた。このような慎重かつ適切な患者選択に加え、up-stageやunder-diagnosisのrisk

についてインフォームド・コンセントを得ることで、BOTsに対する腹腔鏡下手術が許容される可能性が示唆された。

6. 婦人科がん術後下肢リンパ浮腫予防手術の開発

婦人科がん術後に発生する下肢リンパ浮腫は、患者数の増加の一途であり、厚生労働行政の一環としてのストック補助金の増加を減少させることができない状況にある。このため、子宮頸癌・体癌に対する下肢リンパ浮腫予防手術の開発を目的として、リンパ節郭清後の後腹膜開放 VS 閉鎖の無作為化試験を実施した。登録症例数は200例、主エンドポイントの下肢リンパ浮腫予防効果には有意差はなかった。しかし、副エンドポイントのリンパ嚢胞発生については、後腹膜開放の相対的危険度は0.67であった。無作為化試験の結果より、後腹膜開放は下肢リンパ浮腫の発生を予防できないが、リンパ嚢胞の発生を減少する。

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 X II 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. 妊娠高血圧症 (PIH) における胎盤内ビリルビン関連酸化ストレスマーカーの免疫組織学的検討

PIH 症例において酸化ストレスが関与していることが知られている。今回我々は、酸化ストレス関連のマーカーであるバイオピリン (BPn) に注目した。BPn はビリルビンの酸化代謝産物で、その生成過程に HO-1 が関与し、胎盤内血管内皮傷害の影響を示唆する報告がある。そこで、抗ビリルビン抗体と抗 HO-1 抗体を用いて PIH 症例胎盤における酸化ストレス反応の局在と胎盤内血管への影響を免疫組織学的に検討した。当施設での PIH 10 例と、コントロールの胎盤を対象とした。材料はすべてホルマリン固定パラフィン包埋切片を用い、免疫組織染色は抗 HO-1 抗体 (EP1391Y) と抗ビリルビン抗体 (24G7) を用いて ABC 法に準じた。PIH 群において抗 HO-1 抗体陽性細胞は、らせん動脈周囲、樹状細胞、合体体結節、梗塞巣周囲などに観察され、数、強度ともに NC 群と比較し増加していた。抗ビリルビン抗体の染色強度は抗 HO-1 抗体より弱発現の傾向であったが、その陽性細胞は抗 HO-1 抗体陽性細胞と同部位で確認され、特に decidual vasculopathy の部位では梗塞巣周囲に集簇性にみられた。

酸化ストレス反応で生成されたビリルビン代謝産物の胎盤内での存在が確認された。主に血管内皮傷

害に關与する部位や細胞に発現していたことから、今後、尿中 BpN 値が PIH 発症の予知や重症度を表すバイオマーカーになり得るか臨床的検討を行う予定である。

III. 生殖内分泌学

生殖医療部門の 2013 年度の研究では不妊症カウンセリング、内視鏡手術、がん生殖医療、女性スポーツ医学に関するものであった。

不妊治療における情報提供についても検討では、治療終結に関する情報を持たない患者はカウンセリングを受ける希望が低く、情報収集に消極的な患者はカウンセリングを受けることに消極的である可能性が示唆された。不妊カウンセリング外来からの集計では、治療終結、高齢不妊といった「卵子の老化」に關連する項目への関心が高まっていた。内視鏡手術については卵管間質部妊娠症例への鏡視下手術適応の再検討を行った。子宮内膜症早期発見のために BMI との關連を検討した。がん生殖医療については、当院におけるニーズの高まりに關して検討した。女性スポーツ医学において月経困難症に対する積極的 OC 服用の必要性を検討した。不育症の臨床試験への症例の積み重ねも続いている。

「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が關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、がん生殖医療や、不妊患者への心理的援助に關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。これからの進歩が楽しみである。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) Sasaki T¹⁾, Nishi H¹⁾, Nagata C, Nagai T¹⁾, Nagao T¹⁾, Terauchi F¹⁾, Isaka K¹⁾ (¹Tokyo Medical

Univ). A retrospective study of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) as a prognostic factor in cancer of the uterine cervix. *Int J Clin Oncol* 2014 Jan 30. [Epub ahead of print]

2) Ideo H¹⁾²⁾ (¹Noguchi Institute), Hoshi I²⁾³⁾, Yamashita K²⁾³⁾ (²Sasaki Institute, ³Yokohama City Univ), Sakamoto M. Phosphorylation and externalization of galectin-4 is controlled by Src family kinases. *Glycobiology* 2013; 23(12) : 1452-62.

3) Mikami M (Tokai Univ), Aoki Y (Univ of Ryukyus), Sakamoto M (Kyoundo Hosp), Shimada M (Tottori Univ), Takeshima N¹⁾, Fujiwara H (Hiroshima Univ), Matsumoto T (Shikoku Cancer Center), Kita T (Nara Prefectural Hospital), Takizawa K¹⁾ (¹Cancer Institute Hosp); Disease Committee of Uterine Cervical and Vulvar Cancer, Japanese Gynecologic Oncology Group. Current surgical principle for uterine cervical cancer of stages Ia2, Ib1, and IIa1 in Japan: a survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23(9) : 1655-60.

4) Katsumata N (Nippon Medical School), Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F¹⁾, Michimae H¹⁾ (¹Kitasato Univ), Kimura E (Kousei General Hosp), Aoki D (Keio Univ), Jobo T (Social Insurance Sagami Hosp), Kodama S (Niigata Cancer Center Hosp), Terauchi F (Tokyo Medical Univ), Sugiyama T (Iwate Medical Univ), Ochiai K; Japanese Gynecologic Oncology Group. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(10) : 1020-6.

5) Isonishi S, Suzuki M (San-Ikukai Hosp), Nagano H¹⁾, Takagi K¹⁾ (¹Tokyo Women's Medical Univ), Shimauchi M²⁾, Kawabata M²⁾ (²Fraternity Memorial Hosp), Ochiai K. A feasibility study on maintenance of docetaxel after paclitaxel-carboplatin chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2013; 24(2) : 154-9.

6) 芦川智美, 梅澤 敬, 野村浩一, 恩田威一, 神谷直樹, 山田恭輔, 岡本愛光, 落合和徳, 池上雅博. サerbeックスブラシを用いた split-sample による BD シュアパス液状化細胞診と直接塗抹法における標本適否の比較. *日臨細胞会誌* 2014; 53(2) : 89-93.

7) 土屋幸子, 梅澤 敬, 芦川智美, 福村絢奈, 梅森宮加, 野村浩一, 池上雅博, 山田恭輔, 岡本愛光, 落合和徳. BD シュアパス液状処理細胞診システムへの粘

- 液添加実験 標本不適正要因を除去する前処理工程の検討. 日臨細胞会誌 2013 ; 52(6) : 502-6.
- 8) 佐藤安南¹⁾, 梅原永能, 廣瀬 宗¹⁾, 山村倫啓¹⁾, 上出泰山¹⁾, 和田誠司, 渡辺典芳¹⁾, 塚原優己¹⁾, 久保隆彦¹⁾, 北川道弘¹⁾, 左合治彦¹⁾ (¹国立成育医療研究センター), 岡本愛光. 帝王切開瘢痕部妊娠において異なる転帰をたどった2例. 東京産婦会誌 2013 ; 62(2) : 309-13.
- 9) 舟木 哲, 梶原一紘, 大浦訓章, 佐藤泰輔, 野口幸子, 佐藤陽一, 堀谷まどか, 土橋麻美子, 田中邦治, 川口里恵, 種元智洋, 恩田威一, 岡本愛光. 頸管妊娠に対し子宮動脈塞栓術施行後次回妊娠で分娩後大量出血をきたし再度子宮動脈塞栓術を施行した1例. 東京産婦会誌 2013 ; 62(3) : 450-5.
- 10) 梶原一紘, 和田誠司, 堀谷まどか, 土橋麻美子, 田中邦治, 種元智洋, 大浦訓章, 岡本愛光. 胎児死亡となった先天性QT延長症候群の1例. 日周産期・新生児会誌 2013 ; 49(3) : 1115-20.
- 11) 三宅清彦¹⁾, 嘉屋隆介, 茂木 真, 田中忠夫¹⁾ (¹佐々木研究所), 坂本 優, 岡本愛光. 子宮体癌術後に発症した原発性腹膜癌の1例. 日婦腫瘍会誌 2013 ; 31(4) : 1055-61.
- 12) 駒崎裕美, 上田 和, 廣瀬 宗, 鳴井千景, 高橋一彰, 永田知映, 齊藤元章, 矢内原臨, 高倉 聡, 山田恭輔, 落合和徳, 岡本愛光. 術前診断し得た後腹膜神経鞘腫の1例. 東京産婦会誌 2013 ; 62(4) : 658-62.
- 13) 林 千景, 永田知映, 井上桃子, 高橋一彰, 山本瑠伊, 堀谷まどか, 国東志郎, 上田 和, 齊藤元章, 矢内原臨, 高倉 聡, 鷹橋浩幸, 山田恭輔, 落合和徳, 岡本愛光. 若年に発症し予後不良であった卵巣癌 Mucinous adenocarcinoma with mural nodule (anaplastic carcinoma) の1例. 関東連産婦会誌 2013 ; 50(4) : 613-8.
- 14) 田沼有希子, 宮田あかね¹⁾, 久田裕恵, 松野香苗¹⁾, 高野浩邦, 中野 真¹⁾, 岡本愛光, 木村英三¹⁾ (¹立正佼成会附属佼成病院). 当院で出生した正常新生児のMRSA培養検査と児の検討. 関東連産婦会誌 2013 ; 50(4) : 533-8.
- 15) 宮田あかね¹⁾²⁾ (²東京歯科大), 木村英三¹⁾, 中野真¹⁾ (¹立正佼成会附属佼成病院), 高野浩邦, 岡本愛光. 卵管原発悪性胚細胞腫瘍の1例. 日婦腫瘍会誌 2014 ; 32(1) : 60-6.
- 16) 杉本公平, 竹川悠起子, 大野田晋, 鴨下桂子, 山本瑠伊, 川口里恵, 拝野貴之, 林 博 (患愛病院), 岡本愛光. 「卵子の老化」という言葉が不妊患者に与えた影響 不妊カウンセリング外来の動向からの考察. 日受精着床会誌 2014 ; 31(1) : 51-5.
- 17) 鴨下桂子, 杉本公平, 野口幸子, 大野田晋, 山本瑠伊, 拝野貴之, 林 博 (患愛病院), 岡本愛光. 不妊治療終結に対する医師の係わり方の検討 当院不妊学級での取り組み. 日受精着床会誌 2014 ; 31(1) : 87-90.
- 18) 久田裕恵, 高野浩邦, 飯田泰志, 高橋一彰, 小曾根浩一, 江澤正浩, 田部 宏, 佐々木寛, 岡本愛光. 当院における卵黄嚢腫瘍6例の検討. 関東連産婦会誌 2014 ; 51(1) : 5-11.
- 19) 白石絵莉子, 三沢明彦, 野口大斗, 小西晶子, 石井晶子, 鈴木二郎, 鈴木美智子, 新美茂樹, 落合和彦. 高齢者に発症した卵黄嚢腫瘍の1例. 東京産婦会誌 2013 ; 62(3) : 503-6.
- 20) 野口大斗, 三沢明彦, 白石絵莉子, 佐藤泰輔, 永吉陽子, 丸田剛徳, 江澤正浩, 新美茂樹, 落合和彦. 当院における子宮肉腫・癌肉腫の後方視的検討. 東京産婦会誌 2013 ; 62(4) : 568-73.
- 21) 新井富生 (東京都健康長寿医療センター), 落合和彦, 三栗谷久敏¹⁾, 大石向江¹⁾, 佐々木由紀子¹⁾, 草野友子¹⁾, 小林千種¹⁾, 佐藤かな子¹⁾, 住友真佐美¹⁾ (¹東京都健康安全研究センター), 高木 康 (昭和大). 【病理組織・細胞診検査の精度管理】東京都衛生検査所における外部精度管理の現状と課題. 臨検 2013 ; 57(13) : 1567-74.
- 22) 松野香苗¹⁾, 高野浩邦, 中野 真¹⁾, 木村英三¹⁾ (¹立正佼成会附属佼成病院). 二回の手術, 化学療法, ホルモン療法の集学的治療を施行した進行子宮内膜間質肉腫 (低悪性度) の1例. 東京産婦会誌 2013 ; 62(2) : 236-41.
- 23) 高野浩邦, 飯田泰志, 黒田高史, 村嶋麻帆, 山村倫啓, 松井仁志, 鈴木二郎, 森本恵爾, 鈴木美智子, 小曾根浩一, 田部 宏, 吉田 純, 清水勲一朗, 金網友木子, 佐々木寛. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathyにより急死した腹膜癌の一例. 関東連産婦会誌 2014 ; 51(1) : 151-60.
- 24) 川瀬和美, 永田知映, 櫻井結華, 西岡真樹子, 本田真理子, 松尾七重, 笠間絹代, 伊藤直子, 鶴重千加子, 田嶋朝子, 後町法子, 林 淳也, 岡崎史子, 東京慈恵会医科大学女性医師キャリア支援室. 大学病院常勤女性医師のキャリアおよび女性医師支援に対する意識について 東京慈恵会医科大学常勤女性医師アンケート結果から. 慈恵医大誌 2013 ; 128(4) : 135-41.
- 25) 梅澤 敬, 芦川智美, 堀口絢奈, 土屋幸子, 野村浩一, 山田恭輔, 岡本愛光, 落合和徳, 沢辺元司 (東京医科歯科大), 池上雅博. LSILにASC-Hが混在する評価困難症例に関する検討. 日臨細胞会誌 2014 ; 53(2) : 99-103.
- 26) 岩尾亜希子, 藤原喜美子, 長谷川志保子 (日本大), 上野京子 (帝京大), 太田久子¹⁾, 長谷川幸子¹⁾ (¹日本医科大), 櫻井順子²⁾, 會田秀子²⁾ (²順天堂大), 中澤恵子 (東邦大), 小市佳代子 (昭和大), 古畑裕枝³⁾,

- 中野八重美³⁾ (³東京医科大), 金子恵美子 (東京女子医科大), 稲垣一美 (慶應義塾大), 柳 努⁴⁾, 北原り子⁴⁾, 山下小百合⁴⁾ (⁴杏林大), 落合和徳, 都内私立大学病院本院の職員が患者・患者家族などから受ける院内暴力の実態 (私大病院医療安全推進連絡会議共同研究). 日医療病管理会誌 2013; 50(3): 219-27.
- 27) 岩尾亜希子, 藤原喜美子, 海渡 健, 佐藤信一, 小曾根基裕, 安保雅博, 落合和徳. 当院における転倒・転落の発生状況と医療安全推進室の積極的介入による骨折・手術を伴う転倒頻度の減少. 医療の質・安全学会誌 2013; 8(3): 181-7.
- 28) 山下修位, 柳田 聡, 永吉陽子, 中島恵子, 伊藤ひとみ, 大野田晋, 関 寿之, 森川あすか, 鈴木啓太郎, 磯西成治. 脳梗塞を契機に卵巣癌の診断に至った Trousseau 症候群の 1 例. 東京産婦会誌 2013; 62(3): 456-60.
- 29) 久田裕恵, 高野浩邦, 飯田泰志, 高橋一彰, 小曾根浩一, 江澤正浩, 田部 宏, 佐々木寛, 岡本愛光. 当院における卵黄囊腫瘍 6 例の検討. 関東連産婦会誌 2014; 51(1): 5-11.
- 30) 佐藤佳世, 高野浩邦, 田部 宏, 矢内原臨, 高倉 聡, 山田恭輔, 佐々木寛, 池上雅博, 岡本愛光. 卵管原発明細胞腺癌の一例. 関東連産婦会誌 2013; 50(1): 105-11.

II. 総 説

- 1) Yanaihara N, Harris CC (National Institutes of Health). MicroRNA involvement in human cancers. Clin Chem 2013; 59(12): 1811-2.
- 2) 落合和徳. 婦人科がんの予防戦略と早期診断【卵巣がん】リスク因子を考慮した卵巣がん予防. 臨婦産 2013; 67(8): 825-31.
- 3) 落合和徳, 竹島信宏 (がん研有明病院), 竹原和宏 (四国がんセンター). 【進行癌 (III/IV 期) の初回治療】卵巣癌化学療法の現状と課題, そして分子標的治療薬への期待. Prog Ovarian Cancer Manag 2013; 1(1): 22-32.
- 4) 大浦訓章. 【胎児救命】分娩時の胎児救命 クリステレル圧出法 (子宮底圧迫法). 産婦の実際 2013; 62(10): 1375-80.
- 5) 小曾根浩一, 佐々木寛. 【細胞診の基本から実践へ】(第 1 部) 細胞診の基本 細胞診断の基本 検診の現状 (婦人科, 呼吸器). 病理と臨 2013; 31(臨増): 87-92.
- 6) 竹中将貴, 高倉 聡, 矢内原臨, 高野浩邦, 河野隆志¹⁾, 横田 淳¹⁾ (¹国立がん研究センター研究所), 岡本愛光. 産婦人科研究 異種分野との共存 がんの発生・進展に関与する遺伝子. 産婦の実際 2014; 63(3): 470-1.

- 7) 田部 宏, 岡本愛光. 【産婦人科手術 Up to Date】(第 2 章) 婦人科 卵巣癌 卵巣癌における後腹膜リンパ節郭清の意義. 産と婦 2014; 81(Suppl.): 192-5.
- 8) 竹中将貴, 矢内原臨, 岡本愛光. 【プロメテウス 婦人科がん最新医療】卵巣がんの発がん機構. 産婦の実際 2013; 62(12): 1848-54.
- 9) 高野浩邦, 佐々木寛. 【プロメテウス 婦人科がん最新医療】ロボット支援手術. 産婦の実際 2013; 62(12): 2071-6.

III. 学会発表

- 1) 川畑絢子, 永田知映, 駒崎裕美, 松野香苗, 高橋一彰, 上田 和, 斎藤元章, 矢内原臨, 高倉 聡, 山田恭輔, 落合和徳, 岡本愛光. (一般演題: 子宮体癌) 子宮体癌におけるシスプラチン併用化学療法と腎機能障害の検討. 第 126 回関東連産科婦人科学会総会・学術集会. 浜松, 10 月.
- 2) 拝野貴之, 大野田晋, 鴨下桂子, 横須賀治子, 飯倉絵理, 川口里恵, 橋本朋子 (松本レディースクリニック), 林 博 (恵愛病院), 杉本公平, 岡本愛光. (一般演題 Group73: 生殖補助医療 3) 当院における ART 症例転帰と卵巣予備能指標との相関. 第 65 回日本産科婦人科学会学術講演会. 札幌, 5 月.
- 3) Aoki H, Arata N¹⁾, Sakamoto N¹⁾, Okamoto A, Sago H¹⁾, Murashima A¹⁾ (¹National Center for Child Health and Development). Woman in delivered with low birth weight have a risk of pregnancy-induced hypertension especially gestational hypertension in pregnancy of herself. 8th World Congress on Developmental Origins of Health and Disease (DO-HaD 2013). Singapore, Nov.
- 4) 伊藤由紀¹⁾, 高田史男 (北里大), 左合治彦¹⁾, 岡本愛光, 秦健一郎¹⁾ (¹国立成育医療研究センター). (高得点演題プログラム 高得点演題 3: 周産期医学 1) 原因不明胎児発育不全を呈した Prader-Willi syndrome 類似症例の網羅的ゲノム・エピゲノム解析による確定診断. 第 65 回日本産科婦人科学会学術講演会. 札幌, 5 月.
- 5) 高橋一彰, 田部 宏, 上田 和, 森川あすか, 永田知映, 三沢昭彦, 柳田 聡, 高野浩邦, 山田恭輔, 新美茂樹, 落合和徳, 岡本愛光. (一般演題 Group16: 子宮体部腫瘍・治療 2) 子宮体癌術後再発リスク分類 Low-intermediate risk 群に対する補助療法の必要性. 第 65 回日本産科婦人科学会学術講演会. 札幌, 5 月.
- 6) 佐藤佳世, 高倉 聡, 矢内原臨, 田部 宏, 森川あすか, 鈴木二郎, 永田知映, 斎藤元章, 磯西成治, 落合和彦, 佐々木寛, 岡本愛光. (高得点演題プログラム 高得点演題 9: 婦人科腫瘍学 3) Surgical staging の完遂度と I 期卵巣明細胞腺癌の予後. 第 65 回日本

産科婦人科学会学術講演会. 札幌, 5月.

- 7) 柳田 聡, 秋山 徹, 岡本愛光. (ワークショップ4: 婦人科がんにおける non-coding RNAs) 卵巣明細胞腺癌の造腫瘍能に関する新規 non-coding RNA の同定と機能解析. 第65回日本産科婦人科学会学術講演会. 札幌, 5月.
- 8) 斎藤元章, 飯田泰志, 駒崎裕美, 上田 和, 矢内原臨, 田部 宏, 高倉 聡, 高野浩邦, 山田恭輔, 佐々木寛, 落合和徳, 岡本愛光. (一般演題 Group114: 卵巣腫瘍・手術1) 進行上皮性卵巣癌・腹膜癌に対する横隔膜ストリッピング術を含む腫瘍減量術の安全性と完遂度. 第65回日本産科婦人科学会学術講演会. 札幌, 5月.
- 9) 森川あすか, 上田 和, 高倉 聡, 佐藤佳世, 林千景, 鈴木二郎, 高橋一彰, 落合和彦, 磯西成治, 佐々木寛, 落合和徳, 岡本愛光. (一般演題 Group 16: 子宮体部腫瘍・治療2) 子後不良組織型子宮体癌の取扱い方法の確立-漿液性腺癌・明細胞腺癌と低分化型類内膜腺癌の比較から-. 第65回日本産科婦人科学会講演会. 札幌, 5月.
- 10) 關 壽之, 田部 寛, 鈴木二郎, 堀谷まどか, 山本瑠伊, 永田知映, 高倉 聡, 磯西成治, 落合和彦, 佐々木寛, 落合和徳, 岡本愛光. (一般演題 Group59: 子宮頸部腫瘍・治療2) 子宮頸部腺癌に対する術後補助療法法の検討. 第65回日本産科婦人科学会学術講演会. 札幌, 5月.
- 11) 久田裕恵, 青木宏明, 村嶋麻帆, 黒田高史, 田沼有希子, 佐藤佳世, 森本恵爾, 小曾根浩一, 飯田泰志, 田部 宏, 高野浩邦, 佐々木寛, 岡本愛光. (一般演題: 産科4 産科出血, 塞栓術) 当院で1年間に産科危機的出血に対して経カテーテル的動脈塞栓術を施行した6例の検討. 第125回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会. 東京, 6月.
- 12) 森本恵爾, 佐々木寛, 黒田高史, 松井 仁, 宇田川治彦, 鈴木二郎, 小曾根浩一, 田部 宏, 高野浩邦, 岡本愛光, 金網友木子, 中野雅貴, 森本 紀, 久保田浩一. スポンジを用いた妊娠中LBCの精度と採取時出血率の検討. 第52回日本臨床細胞学会秋期大会. 大阪, 11月.
- 13) 田沼有希子, 種元智洋, 中島有紀, 田畑潤哉, 秋山由佳, 舟木 哲, 梶原一紘, 佐藤陽一, 島形晶子, 土橋麻美子, 青木宏明, 川口里恵, 大浦訓章, 恩田威一, 岡本愛光. 当院で経験した間葉性異形成胎盤の3例. 第21回日本胎盤学会学術集会. 名古屋, 10月.
- 14) 山本瑠伊, 杉本公平, 田畑潤哉, 大野田晋, 鴨下桂子, 川口里恵, 岡本愛光. (ワークショップ2: 女性のライフスタイルと栄養・代謝研究(2)) 排卵障害症例に対する不妊治療の現状~多嚢胞性卵巣症候群および中枢性排卵障害例についての検討~. 第37回日本

産科婦人科栄養・代謝研究会, さいたま, 8月.

- 15) 鴨下桂子, 杉本公平, 大野田晋, 山本瑠伊, 飯倉絵理, 川口里恵, 拝野貴之, 林 博 (恵愛病院), 遠藤尚江 (五の橋レディースクリニック), 岡本愛光. (一般演題(口演)) 日本社会の妊孕能に対する認識と今後の課題. 第58回日本生殖医学会学術講演会・総会. 神戸, 11月.
- 16) 鴨下桂子, 杉本公平, 野口幸子, 大野田晋, 横須賀治子, 川口里恵, 拝野貴之, 林 博 (恵愛病院), 遠藤尚江 (五の橋レディースクリニック), 岡本愛光. (一般演題 Group 73: 生殖補助医療3) 不妊患者の妊孕能に対する認識の現状. 第65回日本産科婦人科学会学術講演会. 札幌, 5月.
- 17) 佐藤陽一, 種元智洋, 竹川悠起子, 山下修位, 佐藤泰輔, 松岡知奈, 梶原一紘, 土橋麻美子, 田中邦治, 川口里恵, 大浦訓章, 岡本愛光. (一般演題 Group123: 早産2) 当院における呼吸障害からみたLate Preterm 症例の至適分娩時期の検討. 第65回日本産科婦人科学会学術講演会. 札幌, 5月.
- 18) 梶原一紘, 種元智洋, 山下修位, 竹川悠起子, 佐藤泰輔, 松岡知奈, 佐藤陽一, 土橋麻美子, 田中邦治, 川口里恵, 大浦訓章, 岡本愛光. (一般演題 Group97: 産科手術1) 帝王切開術後のDダイマー値の推移と影響を与える因子の検討. 第65回日本産科婦人科学会学術講演会. 札幌, 5月.
- 19) 梅澤 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 (東京医科歯科大). (一般演題(口演): 子宮頸部5) Split sampleによるBDシユアパスでHSILと評価した250例の診断精度の分析. 第54回日本臨床細胞学会総会 [春期大会]. 東京, 5月.

IV. 著 書

- 1) 川畑絢子, 上田 和, 田部 宏, 新美茂樹, 岡本愛光. 癌化学療法と制吐薬使用マニュアル. 大阪: メディカルレビュー社, 2013.
- 2) 杉本公平. 第3章: 卵巣組織凍結・移植に関する諸問題 14. 凍結切片の“大きさ”に関して. 鈴木 直(聖マリアンナ医科大) 編. 卵巣組織凍結・移植: 新しい妊孕性温存療法の実践. 東京: 医歯薬出版, 2013. p.114-9.
- 3) 拝野貴之, 杉本公平, 岡本愛光, 鈴木 直 (聖マリアンナ医科大). 序章: ガイドラインの現況 1. 妊孕性温存のガイドライン-卵巣組織凍結・移植の位置づけ. 鈴木 直編. 卵巣組織凍結・移植新しい妊孕性温存療法の実践. 東京: 医歯薬出, 2013. p.2-4.
- 4) 井篁一彦 (和歌山県立大), 川村直樹 (大阪市立総合医療センター), 竹内 聡 (岩手医科大), 松井英雄 (東京女子医科大), 矢内原臨, 山澤功二 (国立国際医

療研究センター病院), 山本英子 (名古屋大), 大竹秀幸 (人吉総合病院). 第7章: 癌肉腫・肉腫の治療, 第8章: 絨毛性疾患の治療. 日本婦人科腫瘍学会編. 子宮体癌治療ガイドライン. 2013年版(第3版). 東京: 金原出版, 2013. p.160-200.

5) 岡本愛光企画. プロメテウス 婦人科がん最新医療 (産婦人科の実際2013年11月臨時増刊号(62巻12号)). 東京: 金原出版, 2013.

V. その他

- 1) 高野浩邦, 飯田泰志, 黒田高史, 村嶋麻帆, 山村倫啓, 松井仁志, 森本恵爾, 鈴木美智子, 小曾根浩一, 田部 宏, 佐々木寛. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathyにより急死した腹膜癌の一例. 関東連産婦会誌 2014; 51(1): 151-60.
- 2) 佐々木寛. 婦人科がん術後下肢リンパ浮腫の予防手術. 新・リンパ浮腫研修 2014; 9-27.
- 3) 落合和徳. 治験薬 テムシロリムス. 治験の実施に関する研究 [テムシロリムス] (課題番号 CCT-C-2315). 厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究 治験推進研究事業 平成24年度総括研究報告書集 2013; 136-7.
- 4) 高野浩邦, 佐々木寛. 子宮広汎全摘の手術について. 第1回東葛婦人科腫瘍カンファレンス. 東京, 7月.
- 5) 佐々木寛. 若い女性の命を守れ! 子宮頸がん「検診」と「予防ワクチン」の話. 柏市市民公開講座. 柏, 7月.

泌尿器科学講座

教授: 颯川 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, 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 Pathol Int (2012年) に掲載され、さらに症例数、対象患者を増やして第78回日本泌尿器科学会東部総会 (2013年) で発表した。

- 2) 日本人由来新規前立腺癌細胞株 (木村高弘, 田代康次郎, 坂東重浩, 佐々木裕)

当科にて日本人前立腺癌患者手術検体より樹立した新規前立腺癌細胞株 JDCaP のホルモン抵抗株を作成した。JDCaP 皮下移植マウスを去勢し、その後発育した腫瘍を継代し安定系を作成した。現在ホルモン抵抗性獲得機序の解明を引き続きおこなっている。

- 3) 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。2013 年度には米国泌尿器科学会総会（5 月, San Diego）にて発表した。

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 PSA 40.2ng/mL）。平均観察期間は 46 ヶ月であった。放射線治療前後にそれぞれ 6 ヶ月間, 24 ヶ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。

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) 泌尿器手術における深部血栓症予防に関する研究（畠 憲一, 木戸雅人）

泌尿器科手術周術期における深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症に対する予防を, フォンダパリマ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 例に静脈血栓塞栓症が発症し, フォンダパリマ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総会（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, さらには論文文化の予定である。

4) 剖検におけるラテント前立腺癌の研究（稲葉裕之, 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) に掲載された。

5) 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（坂東重浩, 三木 淳）

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。

6) 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。2013 年度は International Consultation on Interstitial Cystitis (3 月, 京都), 日本泌尿器科学会総会 (4 月, 札幌), 国際禁制学会 (8 月, Barcelona) にて発表した。

「点検・評価」

2013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われわれの研究成果を発表することが出来た。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Zlotta AR^{1,2)}, Egawa S, Pushkar D, Govorov A³⁾, Kimura T, Kido M, Takahashi H, Kuk C^{1,2)} (Mount Sinai Hosp), Kovylyna M³⁾ (Univ of Moscow), Al-doud N²⁾, Fleschner N²⁾, Finelli A²⁾, Klotz L (Sunnybrook and Women's Health Science Centre), Sykes J²⁾, Lockwood G²⁾, van der Kwast TH²⁾ (Univ Health Network). Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. J Natl Cancer Inst 2013; 105(14): 1050-8.
- 2) 望月康平¹⁾, 田畑健一¹⁾, 佐藤威文¹⁾, 黒坂眞二¹⁾, 石井大輔¹⁾, 西盛宏¹⁾, 前山良太¹⁾, 小林健太郎¹⁾, 颯川晋, 馬場志郎¹⁾, 岩村正嗣¹⁾ (北里大). 腹腔鏡下前立腺全摘除術 10年間の治療成績. Jpn J Endourol 2013; 26(1): 104-9.
- 3) 石橋由朗, 三澤健之, 小村伸朗, 大熊誠尚, 芦塚修一, 尾高真, 杉本公平, 山田裕紀, 柏木秀幸, 森川利昭, 矢永勝彦, 岡本愛光, 颯川晋, 森山寛. 【各科におけるトレーニングシステムの構築】学内技術認定制度と連携した研修医からの内視鏡外科手術教育. 日外科系連会誌 2013; 38(2): 235-42.
- 4) Hamasuna R, Yasuda M, Ishikawa K, Uehara S, Takahashi S, Hayami H, Yamamoto S, Matsumoto T, Minamitani S, Watanabe A, Iwamoto A, Totsuka K, Kadota J, Sunakawa K, Sato J, Hanaki H, Tsukamoto T, Kiyota H, Egawa S, Tanaka K, Arakawa S, Fujisawa M, Kumon H, Kobayashi K, Matsubara A, Naito S, Tatsugami K, Ito S, Narita H, Kanokogi M, Sumii T, Ito K, Hosobe T, Kawai S, Kawano H, Takayama K, Yamaguchi T, Endo K, Yamauchi T, Maeda S, Yoh M, Horie M, Ito M, Chokyu H, Ihara H, Akiyama K, Uno S, Monden K, Kaji S, Nishimura H, Kawahara M, Sato T, Konishi T, Nishi S, Ishihara S, Yoshioka M. the Japanese Society for Clinical Microbiology (JSCM) Nationwide surveillance of the antimicrobial susceptibility of *Nesseria gonorrhoeae* from male urethritis in Japan. J Infect Chemother 2013; 19(4): 571-8.
- 5) 和田耕一郎, 上原慎也, 吉良慎一郎, 松本正広, 庄武彦, 栗村雄一郎, 橋本次朗, 上原央久, 山根隆史, 金丸聡淳, 東郷容和, 田岡利直也, 高橋彰, 山田祐介, 横溝晃, 安田満, 田中一志, 濱砂良一, 高橋聡, 速見浩士, 渡邊豊彦, 門田晃一, 清田浩, 出口隆, 内藤誠二, 塚本泰司, 荒川創一, 藤澤正人, 山本新吾, 公文裕巳, 松本哲朗, UTI共同研究会. 「泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン」に関する多施設共同研究. 日泌会誌 2013; 104(3): 505-12.
- 6) 古田希, 坂東重浩, 山本順啓, 成岡健人, 山田裕紀, 林典宏, 木村高弘, 浅野晃司, 颯川晋. 原発性アルドステロン症術後の高血圧予後に関する検討. 泌紀 2013; 59(4): 225-9.
- 7) Hatano T¹⁾, Ishii G¹⁾, Endo K¹⁾ (JR Tokyo General Hosp), Kishimoto K, Egawa S. Shrinkage of prostate volume in sunitinib-treated patients with renal cell carcinoma. Jpn J Clin Oncol 2013; 43(12): 1282-5.
- 8) 波多野孝史. 【次世代につなげる画像誘導治療】小径腎癌に対するMR透視ガイド下経皮的凍結治療. Jpn J Endourol 2013; 26(2): 163-9.
- 9) 三木健太. 【“長期成績”-IX.Brachytherapy-】治療による有害事象 早期, 晩期に発生する尿路と直腸での有害事象の種類とその発生率. また, その予防と治療法. Jpn J Endourol 2013; 26(2): 182-3.
- 10) Kuruma H¹⁾, Matsumoto H¹⁾, Shiota M¹⁾, Bishop J¹⁾, Lamoureux F¹⁾, Thomas C¹⁾, Briere D²⁾, Los G²⁾, Gleave M¹⁾, Fanjul A²⁾ (Pfizer Oncology Research Unit), Zoubeidi A¹⁾ (Vancouver Prostate Centre). A novel antiandrogen, Compound 30, suppresses castration-resistant and MDV3100-resistant prostate cancer growth *in vitro* and *in vivo*. Mol Cancer Ther 2013; 12(5): 567-76.
- 11) Kuruma H, Egawa S. Words of Wisdom: re: international variation in prostate cancer incidence and mortality rates. Eur Urol 2013; 63(3): 583-4.
- 12) Shiota M, Yokomizo A, Fujimoto N, Kuruma H, Naito S. Castration-resistant prostate cancer: novel therapeutics pre- or post- taxane administration. Curr Cancer Drug Targets 2013; 13(4): 444-59.
- 13) Leinonen KA¹⁾, Saramaki OR¹⁾, Furusato B, Kimura T, Takahashi H, Egawa S, Suzuki H (Toho Univ), Keiger K²⁾, Hahm SH²⁾ (Johns Hopkins Univ), Isaacs WB²⁾, Tolonen TT¹⁾, Stenman UH (Helsinki Univ), Tmmela TL¹⁾, Nykter M¹⁾, Bova GS¹⁾, Visakorpi T¹⁾ (Tampere Univ). Loss of PTEN is associated with aggressive behavior in ERG positive prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013; 105(14): 1050-8.
- 14) Kamata Y, Kuhara A, Iwamoto T, Hayashi K, Koide S, Kimura T, Egawa S and Homma S. Identification of HLA class I-binding peptides derived from

unique cancer-associated proteins by mass spectrometric analysis. *Anticancer Res* 2013; 33(5) : 1853-9.

II. 総 説

- 1) 清田 浩. 【感染症症候群 (第2版) [下] - 症候群から感染性単一疾患までを含めて -】尿路感染症, 男性性器感染症 腎盂腎炎. 日臨 2013; 別冊感染症症候群 (下) : 363-8.
- 2) 鈴木康之 (東京都リハビリテーション病院), 古田昭. 治療効果を発揮する排尿日誌. 日排尿機能会誌 2013; 24(2) : 314-8.
- 3) 古田 昭, 小池祐介, 鈴木康之 (東京都リハビリテーション病院), 颯川 晋. 間質性膀胱炎 (IC/BPS) 間質性膀胱炎 (IC/BPS) の病態. 泌外 2013; 26(臨増) : 663-6.
- 4) 石井 元, 颯川 晋. 【前立腺癌診療ガイドライン・2012年版 - 変更のポイントと欧米ガイドラインとの違いについて, 治療を中心に -】放射線療法の変遷について. 泌外 2013; 26(5) : 789-91.

III. 学会発表

- 1) 鈴木康之, 古田 昭, 木村高弘, 山田裕紀, 山本順啓, 畠 憲一, 成岡健人, 石井 元, 本田真理子, 中野紀夫, 浅野晃司, 善山徳俊, 颯川 晋. 騎乗型揺動訓練機 JOBA による前立腺全摘後尿失禁改善効果の検討. 第101回日本泌尿器科学会総会. 札幌, 4月.
- 2) 古田 希, 成岡健人, 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資格制度の導入. 第101回日本泌尿器科学会総会. 札幌, 4月.
- 3) Hatano T, Ishii G, Endo K, Magami T, Shimizu K, Harada J, Kishimoto K, Egawa S. Blood pressure elevation during percutaneous cryoablation for small renal cancer. *Cryomedicine* 2013. Nagoya. Nov.
- 4) 波多野孝史, 石井 元, 遠藤勝久, 笠井奏子, 大林広輝, 田代康次郎, 坂東重浩, 岸本幸一, 善山徳俊, 稲葉裕之, 都筑俊介, 颯川 晋. 結節性硬化症に合併した腎血管筋脂肪腫の臨床的検討. 第101回日本泌尿器科学会総会. 札幌, 4月.
- 5) 三木健太, 木戸雅人, 佐々木裕, 青木 学, 兼平千裕, 颯川 晋. 中間リスク前立腺癌に対するヨウ素125密封小線源永久挿入治療の成績. 第101回日本泌尿器科学会総会. 札幌, 4月.
- 6) 車 英俊, 松本洋明, 林 典宏, クリーブ・マーチン, 颯川 晋. 前立腺癌 CAB 療法における抗アンドロゲン薬導入のタイミングの違いによる腫瘍抑制効果の検討. 第101回日本泌尿器科学会総会. 札幌, 4月.
- 7) Furuta A, Koike Y, Naruoka T, Suzuki Y, Egawa S, Yoshimura N. Decreased expression of stem cell

marker CD44v9 in the basal cells of bladder epithelium in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. 3rd International Consultation on Interstitial Cystitis. Kyoto, 2013 Mar.

- 8) Furuta A, Koike Y, Naruoka T, Furuta N, Suzuki Y, Egawa S, Yoshimura N. Analysis of the mechanism of cross-sensitization between the colon and bladder via TRPA1 receptor stimulation in the colon or bladder in rats. 108th American Urological Association (AUA) Annual Meeting. San Diego, May.
- 9) Furuta A, Suzuki Y, Koike Y, Yoshimura N. Reduced expression of stem cell Marker CD44y9 in urothelial basal cells in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. 43rd Annual Meeting of the ICS (International Continence Society). Barcelona, Aug.
- 10) 古田 昭, 小池祐介, 柳澤孝文, 本田真理子, 成岡健人, 颯川 晋, 鈴木康之, 吉村直樹. 間質性膀胱炎患者における CD44v9 免疫染色の意義. 第101回日本泌尿器科学会総会. 札幌, 4月.
- 11) 木村高弘, 古里文吾, 小出晴久, 木戸雅人, 山本順啓, 鷹橋浩幸, Trapman J, van Leenders GJ, Visakorpi T, 颯川 晋. (一般ポスター9 : 前立腺癌基礎) ラテント前立腺癌における ERG 発現の検討. 第78回日本泌尿器科学会東部総会. 新潟, 10月.
- 12) 木村高弘. (シンポジウム17 : 前立腺癌に対する腹腔鏡手術のエビデンスを問う) 「性機能」. 第26回日本内視鏡外科学会総会. 福岡, 11月.
- 13) 三木 淳, 石井 元, 山本順啓, 佐々木 裕, 木村高弘, 颯川 晋. 腹腔鏡下前立腺全摘術における切除断端陽性部位の三次元画像構築. 第101回日本泌尿器科学会総会. 札幌, 4月.
- 14) Sasaki H, Egawa S. (Video case discussion 2) How to maximize the benefit of laparoscopic radical prostatectomy? Techniques for better preservation of functional and oncological outcome. 8th AUA/JUA (American Urological Association/Japanese Urological Association) Joint Meeting. San Diego, May.
- 15) Sasaki H, Kido M, Miki K, Aoki M, Egawa S. (Poster Session II : Prostate Treatment) Salvage regional low-dose-rate brachytherapy for local recurrence of Prostate cancer after definitive radiotherapy. 6th International Symposium on Focal Therapy and Imaging in Prostate & Kidney Cancer. Amsterdam, May.
- 16) 佐々木裕. 腹腔鏡下前立腺全摘除術における神経温存手技 Intra-fascial nerve sparing. 第27回日本泌尿器内視鏡学会総会. 名古屋, 11月.
- 17) 小出晴久, 吉良慎一郎, 鈴木 鑑, 森武 潤, 平本有希子, 清田 浩, 颯川 晋. (一般演題 : 尿路感染

症1) セフメタゾールによる根治的膀胱摘出術の手術部位感染症予防効果. 第62回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第60回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 11月. [日治療誌 2013; 62(2): 277]

18) 坂東重浩. 放射線治療後, HIFU 治療後の局所再発性前立腺癌に対する, Salvage laparoscopic radical prostatectomy (Salvage LRP). 第101回日本泌尿器科学会総会. 札幌, 4月.

19) 石井 元, 三木 淳, 山本順啓, 山田裕紀, 木村高弘, 鷹橋浩幸, 遠藤勝久, 大堀 理, 颯川 晋. 術式決定におけるEPE nomogramの可能性について. 第101回日本泌尿器科学会総会. 札幌, 4月.

20) 本田真理子, 車 英俊, 都筑俊介, 善山徳俊, 山本順啓, 颯川 晋. 精巣胚細胞腫の組織型と腫瘍マーカーとの関連性の検討. 第101回日本泌尿器科学会総会. 札幌, 4月.

IV. 著 書

1) 古田 希, 颯川 晋. VII. 泌尿器科検査と処置 前立腺癌に対するブラキセラピー. 荒井陽一 (東北大), 松田公志 (関西医科大), 高橋 悟 (日本大) 編. 泌尿器科 周術期管理のすべて. 東京: メジカルビュー社, 2013. p.470-5.

V. その他

1) 畠 憲一, 宇野忠志, 都筑俊介, 小池祐介, 波多野孝史, 岸本幸一, 三宅 亮, 大谷 圭, 颯川 晋. 腎外傷 20例における臨床的検討. 泌外 2013; 26(6): 989-93.

眼 科 学 講 座

教授: 常岡 寛	白内障, 緑内障, 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
<small>(国立身体障害者リハビリテーションセンターに出自)</small>	
准教授: 戸田 和重	白内障, 硝子体, 視覚電気生理
准教授: 吉田 正樹	神経眼科, 眼球運動, 視機能, 斜視
准教授: 中野 匡	緑内障, 視野
准教授: 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, ぶどう膜, 神経眼科
講 師: 林 孝彰	遺伝性網膜疾患, 黄斑変性, 色覚, 臨床遺伝学
講 師: 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
講 師: 加畑 好章	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. 眼内レンズと術後視機能

1) 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。

2) 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. 非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) とエンドセリン機能に影響する酵素の遺伝性多型の関連性を検証した。エンドセリン 1 (ET-1) 遺伝子の G/T (Lys198Asn) の多型変異は NAION 患者で有意であった。Lys198Asn 多型の TT 遺伝子型を有する患者は GG 遺伝子型のものと比較して、NAION を発症しやすかった。われわれは NAION 患者で ET-1 遺伝子の G/T 多型において有病率の増加を見つけた。今回のわれわれの結果はこの多型が日本人における NAION 発症の危険因子となる可能性を示唆している。

2. 滑車神経核病変を有する視神経脊髄炎 (NMO) 限局型のまれな合併例を報告した。脊髄炎患者での抗アクアポリン 4 抗体の検出が視神経炎のない NMO 限局型の診断となった。NMO における脳病変は第Ⅲ、第Ⅳ脳室周囲の視床下部、脳幹に生じやすい。NMO で眼筋運動障害はまれであるが、脳幹での核病変による眼球運動神経麻痺は NMO で発症してもよい。

3. 日本人における抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体陽性視神経脊髄炎 (NMO) の罹患性と AQP4 遺伝子変異との関連を明らかにするため研究を行った。AQP4 プロモーター領域での多型 rs2075575 が日本人の抗 AQP4 抗体陽性 NMO のリスクの増加に有意に関連していた。われわれの結果は AQP4 多型が NMO 発症の重要な危険因子となりうることを

を示唆している。

4. 正常脳脊髄圧の片側性うっ血乳頭の症例、うっ血乳頭が先行した急性散在性脳脊髄炎による視神経炎の症例を報告した。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。

5. 虚血性視神経症の治療、外傷性視神経症、神経眼科における免疫学的進歩について総説を執筆した。神経眼科疾患の診断と加療について講演を行った。

III. 眼腫瘍・病理・形態部門

1. 免疫グロブリン (Ig) G4 関連眼疾患は、眼窩腫瘍や類似病変で最多である眼附属器リンパ増殖性疾患に属する。わが国の 18 施設からの眼窩リンパ増殖性疾患のうち、IgG4 関連疾患の患者数、性差、年齢を調査した。リンパ増殖性疾患 1,014 人が組み入れられ、全例眼附属器からの手術標本において病理学的に診断された。眼窩リンパ増殖性疾患のうち、404 人 (39.8%) が節外性 MALT リンパ腫で、156 人 (15.4%) が他の悪性リンパ腫、191 人 (18.8%) が非 IgG4 眼窩炎症、219 人 (21.6%) が IgG4 関連眼窩炎症で、44 人 (4.3%) が IgG4 陽性 MALT リンパ腫であった。IgG4 関連眼窩炎症の年齢中央値は 62 歳で、MALT リンパ腫 (中央値 66 歳) よりも有意に低く、非 IgG4 眼窩炎症 (中央値 57 歳) よりも高かった。男/女比は IgG4 関連眼窩炎症で 105/114 であった。日本での眼窩リンパ増殖性疾患の 1/4 近くが IgG4 関連であった。

2. 日本における眼窩腫瘍の統計と調査における限界について執筆した。

IV. 緑内障部門

1. マルコフモデルを用いた緑内障検診プログラムの効用分析。緑内障は本邦の主要な視覚障害の原因疾患で、不可逆性の視野障害を生じ進行期まで自覚症状が乏しいため、早期発見・治療が重要とされる。現在、成人眼検診において緑内障をスクリーニングした際に、マルコフモデルを用いた効用分析を行っている。現在までの検討では、緑内障における早期発見・早期治療が医療経済学的に有用である事を確認している。

2. 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。現在我々は OPD scan 等を用いて前向きに検討を行っている。

3. 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。

4. 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15.6~17.7 mmHg 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

MRI 拡散強調画像は、脳内の軸索走行を非侵襲的に評価可能である。一方で拡散強調画像では蝶形骨洞に接する視交差はアーチファクトにより描出が不可能であった。視交差線維を拡散強調画像で描出するため、2種類のあたらしい手技を用いた。ひとつは、ローデータの採取をリードアウト方向にセグメントすることでアーチファクトの軽減をもたらす RESOLVE (Readout Segmentation of Long Variable Echo-trains) 法である。もうひとつは既知の複数のローデータのスキャン採取から想定される歪みを計算し、後処理で歪みを補正する Topup 法である。両手技ともに視交差における交差線維と非交差線維の描出が可能であった。

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 (fMRI: functional Magnetic Resonance Imaging) 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. 視覚神経生理部門

1. 網膜変性・視神経変性患者における視覚野および視路の可塑性・安定性

網膜変性患者と視神経変性患者における視覚野・視路がどの程度の可塑性を持つのか、あるいは安定性を保っているのかを評価した。以前より用いている機能的磁気共鳴画像法 (fMRI: functional magnetic resonance imaging) に加えて、拡散強調画像法 (diffusion MRI) を用いることで水分子の自由運動から白質線維の定量化が可能となった。Ogawa らは北米神経科学学会で dMRI を用いて、視野欠損の形状としては類似しているが、障害部位が異なる2つの疾患群間での視索・視放線の白質線維の変化を解析してそれを報告した。

2. 視覚的気づきに関する脳領域の同定

ヒト脳の側頭葉と頭頂葉の中間地点、側頭頭頂接合部 (TPJ: temporo-parietal junction) は非常に大きな脳領域でありながら、様々な刺激に対して反応するため、その脳地図は未だに不明瞭のままである。視覚・聴覚の同時刺激を用いたときの脳活動を fMRI で撮像して、右半球にのみ一致して、視覚刺激に対して優位に反応する脳領域を同定した (vTPJ: predominantly visual subdivision of the temporo-parietal junction)。先行研究および本研究から、vTPJ は視覚的気づきに関与している可能性が高いと考えられた。

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)」で行った視覚障害者を対象としたアンケート調査に基づいて開発した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』と『ナレッジバンク』をインターネット上で公開した。また、同研究より明らかになった「視力」にはない「視野」特有の要素の 1 つである視覚探索機能を調べることができる『アクティブ視野計』を開発した (平成 25 年～26 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)) 「次世代視覚障害者支援システムの実践的検証 (H25-感覚一般-005)」)。

Ⅸ. 網膜硝子体部門

硝子体手術システムとして、従来の 20 ゲージシステム以外に 25 ゲージシステム、23 ゲージシステムが開発され、硝子体手術の低侵襲化に貢献している。我々はこれらの各システムを導入しており、25 ゲージ、23 ゲージシステムを用いて黄斑円孔、網膜前膜、黄斑浮腫などの黄斑疾患や網膜剥離に低侵襲手術を行っている。症例により各システムを使い分けて低侵襲な硝子体手術を目指して手術を行い良好な視力成績を収めている。白内障・硝子体同時手術においては光学部径が 7 mm の眼内レンズを使用し、手術中の視認性の向上やガス置換時の眼内レンズの安定性についての検討を行っている。

前眼部、角膜解析装置を用いた各システムによる硝子体手術後の角膜形状の変化を評価し強膜縫合を行う際の適切な方法について検討を行っている。

硝子体手術の侵襲を評価する方法として、角膜厚の変化について検討を行っている。

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ープログラムを用いて処理し、1 種類の網膜細胞からの波形を抽出することで、さらに詳細な網膜障害のレベルを発見することを検討している。

XI. 糖尿病部門

糖尿病網膜症による黄斑浮腫に対し、トリアムシノロンアセトニド (TA) のテノン嚢下注入を外来で施行している。注入後、光干渉断層計 (OCT) において黄斑部網膜厚の減少を得ることができ、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. ベーチェット病による網膜ぶどう膜炎に対する治療薬として本邦で承認されている TNF α 阻害薬インフリキシマブが、眼炎症発作を顕著に抑制し、QOV を高め、視覚機能に関連するその日常生活の営みや精神的健康を改善することを報告した。インフリキシマブ治療は、眼外症状も抑制することから、相乗的に QOL を改善することができる。

2. 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、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、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。

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. ベーチェット病ぶどう膜炎の疾患活動性バイオマーカーとしていくつかのサイトカイン・ケモカインの関与が考えられている。今回、ベーチェット病ぶどう膜炎患者の活動性群と非活動性群における血中 IL-6 測定を行い、疾患活動性との関連について調べた。その結果、血中 IL-6 値は、ベーチェット病ぶどう膜炎の有用な疾患活動性バイオマーカーである可能性が示唆された。また、IFX 治療中のベーチェット病ぶどう膜炎における血中 IL-6 値の上昇は眼炎症活動性との関連が示唆された。

XIII. 黄斑部門

1. フェムトセカンドレーザーを目視したことにより黄斑円孔が生じた 1 例を報告した。

2. 中心性漿液性脈絡網膜症に対する低照射エネルギー光線力学的療法の 1 年経過を報告した。

3. 急性視細胞障害の 4 症例を世界で初めて報告した。

4. Dome-shaped macula (DSM) 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、DSM の自然寛解がみられた dome-shaped macula の 1 例を経験し、報告した。

5. 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。サブグループ解析で、血清中 TNF- α および MCP-1 濃度の上昇は PCV の臨床重症度に関連する可能性が示唆された。

6. 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の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. 遺伝性疾患である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。

XVII. 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) Japanese study group of IgG4-related ophthalmic disease (Aihara Y (Univ of Tokyo), Azumi A (Kobe Kisei Hosp), Furuta M¹⁾, Goto H²⁾, Hamaoka S³⁾, Hayashi N (Susaki Kuroshio Hosp), Kase S (Hokkaido Univ), Kashima T (Gunma Univ), Katori N (Seirei Hamamatsu General Hosp), Konno K (Kyorin Univ), Kubota T (National Hosp Organization Nagoya Medical Center), Obata H (Jichi Medical Univ), Oguchi Y¹⁾ (¹Fukushima Medical Univ), Ohshima K (National Hospital Organization Okayama Medical Center), Oyama T (Niigata Univ), Shikishima K, Sogabe Y (Mitoyo General Hosp), Sugiyama K³⁾, Takahira M³⁾ (³Kanazawa Univ), Tsuji H (Cancer Institute Hosp of JFCR), Ueda S²⁾ (²Tokyo Medical Univ), Yoshikawa H (Kyushu Univ)). A prevalence study of IgG4-related ophthalmic disease in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 2013; 57(6) : 573-9.
- 2) 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.
- 3) Ogasawara M, Sakai T, Kono Y, Shikishima K, Tsuneoka H. A limited form of neuromyelitis optica with a lesion of the fourth nerve nucleus. *J Neuroophthalmol* 2013; 33(4) : 414-6.
- 4) Ogasawara M, Sakai T, Meguro A, Shikishima K. Genetic analysis of the aquaporin-4 (AQP4) gene for anti-AQP4 antibody-positive neuromyelitis optica in a Japanese population. *Neuroophthalmology* 2013; 37 (S1) : 48.
- 5) 窪田匡臣, 林 孝彰, 森田昌代, 敷島敬悟, 正常脳脊髄圧を呈した左右差が著明なうっ血乳頭の1例. *神経眼科* 2013 ; 30(3) : 294-8.
- 6) 伊藤直子, 丹治麻子, 敷島敬悟, 井田博幸, 折津友隆, 松島理士. うっ血乳頭が先行した急性散在性脳脊髄炎による視神経炎の1例. *神経眼科* 2014 ; 31(1) : 39-44.
- 7) 仲泊 聡, 西田朋美, 飛松好子, 小林 章, 吉野由美子, 小田浩一, 神成淳司. 総合的視覚リハビリテーションシステムプログラム「ファーストステップ」. *視覚リハ研* 2013 ; 3(1) : 8-22.
- 8) 稲葉純子 (いなば眼科クリニック), 野崎正和 (京都ライトハウス鳥居寮), 武澤信夫 (京都府立医科大), 仲泊 聡. 【ロービジョンケア】高次脳機能障害者のロービジョンケア 眼科臨床での注意点とケアの1例. *あたらしい眼科* 2013 ; 30(4) : 479-86.
- 9) 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. 中間型アウトリーチ支援の実践可能性. *視覚リハビリテーション研究* 2013 ; 3(1) : 60-5.
- 10) 青柳蘭子, 酒井 勉, 常岡 寛. Vogt-小柳-原田病に対するステロイド治療中に中心性漿液性脈絡網膜症を合併した症例の蛍光眼底造影所見と光干渉断層計所見. *眼臨紀* 2013 ; 6(6) : 451-6.
- 11) Aoyagi R, Sakai T, Kono Y, Iguchi Y, Tsuneoka H. A case of Behçet's disease with development of MS-like lesions in the CNS and spinal cord. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(3 Suppl.77) : 154.
- 12) Cho A, Sakai T, Akiyama G, Tsuneoka H. Femtosecond laser-induced macular hole followed by spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013; 41(8) : 812-5.
- 13) Ohkuma Y, Hayashi T, Sakai T, Watanabe A, Tsuneoka H. One-year results of reduced fluence photodynamic therapy for central serous chorioretinopa-

- thy : the outer nuclear layer thickness is associated with visual prognosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013 ; 251 (8) : 1909-17.
- 14) Sakai T, Inaba M, Kohzaki K, Tsuneoka H. lution of acute photoreceptor damage as revealed by serial SD-OCT. *Optom Vis Sci* 2013 ; 90(5) : e142-6.
- 15) Sakai T, Tsuneoka H, Lewis GP¹⁾, Fisher SK¹⁾ (¹Univ of California). Remodelling of retinal on- and off-bipolar cells following experimental retinal detachment. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014 ; 42(5) : 480-5. Epub 2013 Nov 21.
- 16) Kohno H, Chen Y¹⁾, Kevany BM¹⁾, Pearlman E¹⁾, Miyagi M¹⁾, Maeda T¹⁾, Palczewski K¹⁾, Maeda A¹⁾ (¹Case Western Reserve Univ). Photoreceptor proteins initiate microglial activation via Toll-like receptor 4 in retinal degeneration mediated by all-trans-retinal. *J Biol Chem* 2013 ; 288(21) : 15326-41.
- 17) Ohkuma Y, Hayashi T, Sakai T, Watanabe A, Tsuneoka H. One year results of reduced fluence photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy : the outer nuclear layer thickness is associated with visual prognosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013 ; 251 (8) : 1909-17.
- 18) Katagiri S, Hayashi T, Takashina H, Mitooka K, Tsuneoka H. Choroidal neovascularization in angioid streaks following microincision vitrectomy surgery : a case report. *BMC Ophthalmol* 2013 ; 13(1) : 29.
- 19) Aoyagi R, Hayashi T, Gekka T, Kozaki K, Tsuneoka H. Multifocal electroretinographic evaluation of macular function in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Doc Ophthalmol* 2013 ; 126(3) : 253-8.
- 20) Okuno T, Hayashi T, Sugasawa J, Oku H, Yamada H, Tsuneoka H, Ikeda T. : Elderly case of pseudo-unilateral occult macular dystrophy with Arg45Trp mutation in RP1L1 gene. *Doc Ophthalmol* 2013 ; 127(2) : 141-6.
- 21) Kubota M, Hayashi T, Arai K, Tsuneoka H. Choroidal neovascularization after blunt ocular trauma in angioid streaks. *Clin Ophthalmol* 2013 ; 7 : 1347-51.
- 22) Shibata A, Ohkuma Y, Hayashi T, Tsuneoka H. Efficacy of reduced-fluence photodynamic therapy for serous retinal pigment epithelial detachment with choroidal hyperpermeability. *Clin Ophthalmol* 2013 ; 7 : 2123-6.
- 23) Katagiri S, Yoshitake K, Akahori M, Hayashi T, Furuno M, Nishino J, Ikeo K, Tsuneoka H, Iwata T. Whole-exome sequencing identifies a novel ALMS1 mutation (Q2051X) in two Japanese brothers with Alström syndrome. *Mol Vis* 2013 ; 19 : 2393-406.
- 24) Ogasawara M, Matsumoto Y¹⁾, Hayashi T, Ohno K, Yamada H, Kawakita T¹⁾, Dogru M¹⁾, Shimazaki J (Tokyo Dental College), Tsubota K¹⁾ (¹Keio Univ), Tsuneoka H. KRT12 mutations and in vivo confocal microscopy in two Japanese families with Meesmann corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 2014 ; 157(1) : 93-102.e1.
- 25) Ohkuma Y, Hayashi T, Sakai T, Watanabe A, Yamada H, Akahori M¹⁾, Itabashi T¹⁾, Iwata T¹⁾ (¹National Institute of Sensory Organs), Noda T (National Hospital Organization Tokyo Medical Center), Tsuneoka H. Retinal angiomatous proliferation associated with risk alleles of ARMS2/HTRA1 gene polymorphisms in Japanese patients. *Clin Ophthalmol* 2014 ; 8 : 143-8.
- 26) 高田有希子, 奥出祥代, 林 孝彰, 原 涼子, 月花環, 北川貴明, 久保朗子, 常岡 寛. 心因性が疑われた片眼性青黄色覚異常の1例. *日視能訓練士協誌* 2013 ; 42 : 147-53.
- 27) Watanabe A, Okano K, Tsuneoka H. Examination of capsular bag-implanted intraocular lenses using an indirect contact lens during vitreous surgery. *J Cataract Refract Surg* 2013 ; 39(12) : 1929-30.
- 28) Mizoue S (Ehime Univ), Nakano T, Fuse N (Tohoku Medical Megabank Organization), Iwase A (Tajimi Iwase Eye Clinic), Matsumoto S (Tokyo Teishin Hosp), Yoshikawa K (Yoshikawa Eye Clinic). Travoprost with sofZia[®] preservative system lowered intraocular pressure of Japanese normal tension glaucoma with minimal side effects. *Clin Ophthalmol* 2014 ; 8 : 347-54.

II. 総 説

- 1) 常岡 寛. 【眼科診療指針のパラダイムシフト 角結膜/緑内障/屈折矯正・白内障手術 [編]】屈折矯正・白内障手術 極小切開白内障手術の手術装置と手技. *眼科* 2013 ; 55(11) : 1426-34.
- 2) 敷島敬悟. 【神経眼科における免疫学的進歩】序論. *神眼* 2014 ; 31(1) : 3-4.
- 3) 仲泊 聡. わかりやすい臨床講座 日本のロービジョンケアの現状と展望. *日の眼科* 2013 ; 84(6) : 740-4.
- 4) 仲泊 聡. 【ロービジョンケアの基本をマスターしよう】障害告知の方法とタイミング. *臨眼* 2014 ; 68(2) : 142-7.
- 5) 仲泊 聡. 視覚の話 12 : 近未来の眼科治療. *弱視教育* 2013 ; 51(1) : 44-51.
- 6) 仲泊 聡. ロービジョンケアの最前線第 8 回 : ロー

ビジョンケアの保険点数化の現状と課題. 視覚障害 2013; 306: 42-9.

- 7) 仲泊 聡. ロービジョンケアの最前線第9回: これからの視覚リハの相談支援体制について. 視覚障害 2013; 307: 43-50.
- 8) 吉田正樹, 井田正博, 敷島敬悟. 【眼科CT・MRI診断実践マニュアル】CTとMRI検査の目的と正しいオーダー法. OCULISTA 2013; 1: 1-5.

III. 学会発表

- 1) 常岡 寛. (モーニングセミナー) IOLマスターが選ばれる理由. 第117回日本眼科学会総会. 東京, 4月.
- 2) 常岡 寛. (モーニングセミナー2: 白内障手術, 冷静な判断と戦略) 座長. 第28回JSCRS学術総会. 浦安, 6月.
- 3) 常岡 寛. (ランチョンセミナー) オキュラーサーフェス診療における最新情報の提供. 第28回JSCRS学術総会. 浦安, 6月.
- 4) 常岡 寛. 白内障手術. 東京都眼科医会平成25年度卒後研修会. 東京, 7月.
- 5) 常岡 寛. (ランチョンセミナー) 必聴! 難易度の高い白内障手術攻略法~エキスパートが語る手術最前線~. 第67回日本臨床眼科学会. 横浜, 11月.
- 6) 常岡 寛. (ランチョンセミナー3) 白内障手術, よくばり講座. 第37回日本眼科手術学会学術総会. 京都, 1月.
- 7) 敷島敬悟. 視神経疾患のみかた. 日本眼科医会第65回生涯教育講座: 神経眼科のすべて~つけよう! 神経眼科診断力. 名古屋, 4月.
- 8) 敷島敬悟. 眼球運動障害と瞳孔異常. 東京都眼科医会平成25年度卒後研修研究会. 東京, 4月.
- 9) 敷島敬悟. 視能障害学<視神経疾患の病態と治療法>. 日本視能訓練士協会基礎プログラムII. 東京, 7月.
- 10) 敷島敬悟. 視神経疾患のみかた~トピックスも交えて~. 第23回東邦大学医療センター大橋病院と渋谷区・世田谷区・目黒区眼科医会合同勉強会. 東京, 10月.
- 11) 敷島敬悟. 視神経疾患~stereotypeに流していませんか?~. 第60回山梨県眼科集談会. 甲府, 10月.
- 12) 敷島敬悟. 視神経疾患のみかた. 日本眼科医会第65回生涯教育講座: 神経眼科のすべて~つけよう! 神経眼科診断力. 札幌, 11月.
- 13) 敷島敬悟. (ランチョンセミナー) 難治性視神経症へのアプローチ. 第51回日本神経眼科学会総会. 秋田, 11月.
- 14) 敷島敬悟. (特別講演) 視神経炎の診断と加療, そして, 難治性視神経症へのアプローチ. 第13回広島

神経眼科セミナー. 広島, 1月.

- 15) 敷島敬悟. 視神経疾患の診断と治療~最近の話題も交えて~. 埼玉県眼科教育講演会. さいたま, 2月.
- 16) 敷島敬悟. 眼は全身の窓・頭蓋内疾患を見逃すな!~神経眼科における簡単なチェックポイント~. 第26回城東地区眼科医・コメディカルセミナー. 東京, 2月.
- 17) 中野 匡. (シンポジウム15: 眼科医療における費用対効果) 緑内障検診の意義と課題. 第117回日本眼科学会総会. 東京, 4月.
- 18) 中野 匡. (ランチョンセミナー) 職域における視野検査の重要性-IT時代, 沈黙の緑内障から眼を守る-. 第86回日本産業衛生学会. 松山, 5月.
- 19) Nakano T, Mizoue S, Fuse N, Iwase A, Matsumoto S, Yoshikawa K, Kato M. Intraocular pressure reduction after switching from prostaglandin analogue to travoprost/timolol eye drops. 5th World Glaucoma Congress 2013. Vancouver, July.
- 20) 中野 匡, 溝上志朗, 布施昇男, 岩瀬愛子, 松元 俊, 吉川啓司, ICHANGE study group. (日本緑内障学会・日本眼薬理学会合同一般演題2: 緑内障2) プロスタグランジン関連薬からトラボプロスト/チモロール配合点眼液への切り替え後の眼圧下降効果: 最終報告. 第24回日本緑内障学会. 東京, 9月.

IV. 著 書

- 1) 常岡 寛. 3. 各社眼内レンズと挿入法 エタニティ® (参天製薬). 大鹿哲郎 (筑波大) 編. 専門医のための眼科診療クオリファイ20: 眼内レンズの使いかた. 東京: 中山書店, 2014. p.91-7.
- 2) 敷島敬悟. 第1部: 総論 VI. 眼窩腫瘍摘出術 眼窩腫瘍の統計. 大鹿哲郎 (筑波大), 後藤 浩 (東京医科大) 編. 眼手術学1: 総論・眼窩. 東京: 文光堂, 2014. p.295-7.
- 3) 敷島敬悟. 24. 眼科疾患 虚血性視神経症. 山口徹 (虎の門病院), 北原光夫 (農林中央金庫) 総監修. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 2014年版. 東京: 医学書院, 2014. p.1334-5.
- 4) 中野 匡. 第3章: 開放隅角緑内障の診断 III. 視野の評価と進行判定. 山本哲也 (岐阜大), 谷原秀信 (熊本大) 編. All About 開放隅角緑内障: 眼科臨床エキスパート. 東京: 医学書院, 2013. p.216-28.

V. その他

- 1) 常岡 寛. 印象記 第28回JSCRS学術総会を終えて. IOL & RS 2013; 27(4): 521-4.
- 2) 常岡 寛. 患者の気持ち. 眼科手術 2013; 26(4): 601-2.

耳鼻咽喉科学講座

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
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：鴻 信義	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術的治療
講師：飯田 誠	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術的治療、アレルギー疾患の基礎的研究
講師：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：清野 洋一	頭頸部腫瘍、頭頸部再建外科
講師：森脇 宏人	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：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
講師：近澤 仁志	めまい・平衡障害の治療、中耳手術

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。特に中耳粘膜再生技術の臨床応用が認可され、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開始した。また当院で行った真珠腫手術についてのデータはデータベースに記録され、手術例の病態分析、術式の検討、疫学調査、術後成績などの検討を行っている。難聴担当では代謝異常疾患の内耳生理について実験動物を用いた研究を

行っており、難聴患者の遺伝子解析を信州大との共同研究で行っている。

中耳手術は年間およそ 200 例が行われている。人工内耳手術も各種デバイスが手術が行われ、特に炎症性疾患を合併した症例が多いのが特徴である。また、埋込型骨導補聴器の手術も開始した。錐体部真珠腫などの病変に対しての頭蓋底手術は脳神経外科との協力のもとに行っており、聴力および顔面神経機能を保存できる症例が近年非常に増加している。

中耳炎および難聴外来では現在 8 人の参加のもと、毎週月曜日午後専門外来を設け、術後患者の診察、経過観察およびデータの管理を主に行っている。患者数も最近は毎週 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。小児難聴患者も診療体制が整ったことで患者数が増加している。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、球形囊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 による球形囊異常の割合やまたメニエール病の発作期と非発作期、病期に応じた 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

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、好酸球性副鼻腔炎また真菌性副鼻腔炎の有病率、などを中心に、詳細な検討を行い国内外の学会、論文に報告している。

頭蓋底疾患（下垂体腺腫、ラトケ嚢胞、頭蓋咽頭腫、鼻性髄液漏、錐体尖部コレステリン肉芽腫症）に対するナビゲーション支援内視鏡下鼻内手術を脳神経外科との協力のもと行っており、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リハビリテーションは本邦で初めて試みられている治験であり、その効果が期待されている。

新鮮凍結死体標本を用いた解剖実習をスキルラボにて継続しており、頭蓋底手術および通常の内視鏡下手術トレーニングを行った。その結果を内視鏡下頭蓋底手術や副鼻腔腫瘍摘出術における手技の改良に反映させた。ネット回線を利用した遠隔医療・遠隔トレーニングシステムの構築を開始した。

好酸球性鼻副鼻腔炎、アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎の病態解明を行う目的で、環境微生物（真菌、黄色ブドウ球菌、ダニ、ゴキブリ）による気道呼吸上皮、ヒト分離好酸球の活性化とそのメカニズムについて基礎的研究を行っている。

スギ花粉による季節性アレルギー性鼻炎、ダニアレルゲンによる通年性アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の効果について検討している。

III. 頭頸部外科学領域

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良好な成績を得ている。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、ボツリヌストキシン注入術を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。

嚥下障害の診療は、神経内科、リハビリテーショ

ン科などの診療科、および看護師をはじめとするコメディカルと連携し、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っている。

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、合計 12 課題 (基盤研究 6 課題, 若手研究 6 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多くの研究業績を残すことができた。また、2014 年 2 月に大阪大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科教室とともに、OJENT 研究会を立ち上げ、第 1 回をホテルメトロポリタン・エドモントで開催した。この研究会では各専門班の臨床・研究状況を発表し、活発な議論が行われ今後も学術的な交流を続けていくことを確認できた。

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) Kojima H, Komori M, Chikazawa H, Yaguchi U, Yamamoto K, Chujo K, Moriyama H. Comparison between endoscopic and microscopic stapes surgery. *Laryngoscope* 2014; 124(1): 266-71.
- 2) Yoshikawa M (Toho Univ), Kojima H, Yaguchi Y, Okada N¹, Saito H¹ (¹National Research Institute for Child Health and Development), Moriyama H. Cholestertoma fibroblasts promote epithelial cell proliferation through overexpression of epi-regulin. *PLoS One* 2013; 8(6): e66725.
- 3) Yaguchi Y, Murakami D¹, Yamato M¹, Hama T, Yamamoto K, Kojima H, Moriyma H, Okano T¹ (¹Tokyo Women's Medical Univ). Middle ear mucosal regeneration with three-dimensionally tissue-engineered autologous middle ear cell sheets in rabbit model. *J Tissue Eng Regen Med* 2013 Jul 28. [Epub ahead of print]
- 4) Mori E, Matuwaki Y, Mitsuyama C, Okushi T, Nakajima T (Tokyo Dental College), Moriyama H. Risk factors for olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Auris Nasas Larynx* 2013; 40(5): 465-9.
- 5) Ando Y, Iimura J, Arai S, Arai C, Komori M, Tsuyumu M, Hama T, Shigeta Y, Hatano A, Moriyama H. Risk factors for recurrent epistaxis: importance of initial treatment. *Auris Nasas Larynx* 2014; 41(1): 41-5.
- 6) Komori M, Sakurai Y, Kojima H, Ohashi T, Moriyama H. Long-term effect of enzyme replacement therapy with fabry disease. *Int J Otolaryngol.* 2013; 2013: 282487.
- 7) Naito T¹, Nishio SY¹, Iwasa Y¹, Yano T¹, Ku-

- makawa K²⁾, Abe S²⁾ (²Toranomon Hosp), Ishikawa K (Jichi Medical Univ), Kojima H, Namba A (Hirotsuki Univ), Oshikawa C (Kyushu Univ), Usami S¹⁾ (¹Shinshu Univ). Comprehensive genetic screening of KCNQ4 in a large autosomal dominant nonsyndromic hearing loss cohort: genotype-phenotype correlations and a founder mutation. *PLoS One* 2013; 8(5): e63231.
- 8) Komiya K¹⁾, Saito M, Sakurai Y, Kojima H, Takase K¹⁾ (¹Tokyo Medical and Dental Univ). Effectiveness of setting numerical targets in the surgical training of residents: A trial to achieve an optimal balance. *J Med Dent Sci* 2014; 60(4): 93-101.
- 9) Urashima M, Hama T, Suda T, Suzuki Y (International Univ of Health and Welfare), Ikegami M, Sakamashi C, Akutsu T, Amagaya S, Horiuchi K, Imai Y, Mezawa H, Noya M, Nakashima A, Mafune A, Kato T, Kojima H. Distinct effects of alcohol consumption and smoking on genetic alterations in head and neck carcinoma. *PLoS One* 2013; 8(11): e80828.
- 10) 鴻 信義. 鼻副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻内手術より安全で有効な術式と考え方. *耳鼻展望* 2013; 56(3): 96-103.
- 11) 松脇由典, 小川晴彦, 岩崎聖子, 宇野匡祐, 若林真理子, 坂本和美, 大橋哲史, 鴻 信義, 森山 寛, 小島博己. 環境真正担子菌スエヒロタケ (*Schizophyllum commune*) によるアレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎の検討. *耳鼻展望* 2013; 56(6): 352-62.
- 12) 谷口雄一郎, 小森 学, 茂木雅臣, 山本和央, 中条恭子, 鴻 信義, 小島博己. 緊張部型真珠腫における進展度分類と術式選択に関する検討. *耳鼻展望* 2014; 57(1): 8-14.
- 13) 櫻井結華, 山崎ももこ, 小宮 清, 鴻 信義, 小島博己. 耳鼻咽喉科学の卒業手術教育に関する「技術の可視化」の研究. *耳鼻展望* 2013; 56(5): 245-52.
- 14) 力武正浩, 小島博己, 山本和央, 田中康広, 森山 寛. 耳硬化症におけるCT所見と術後成績の検討 CT所見と術後成績の予測. *Otol Jpn* 2013; 23(2): 125-30.
- 15) 山本和央, 宇田川友克, 谷口雄一郎, 鴻 信義, 小島博己. 耳硬化症に対する再手術例の検討. *耳鼻展望* 2013; 56(5): 238-44.
- 16) 露無松里, 小林俊樹, 太田史一, 部坂弘彦, 加藤孝邦. 喉頭アミロイドーシス5症例の検討. *耳鼻展望* 2013; 56(6): 372-8.
- 17) 森 恵莉. 食道亜全摘・胃管再建術後の咽喉頭異常感症に六君子湯が著効した1例. *漢方と診療* 2013; 4(1): 38.
- 18) 小森 学, 力武正浩, 宇田川友克, 櫻井結華, 小島博己, 森山 寛. 当院における突発性難聴に対する鼓室内ステロイド投与の治療成績. *耳鼻展望* 2013; 56(2): 71-4.
- 19) 志村英二, 杉谷 巖, 戸田和寿, 井下尚子, 佐藤由紀子, 元井紀子. 頸部顆粒細胞腫の1症例. *日本内分泌・甲状腺外会誌* 2013; 30(2): 152-5.
- 20) 森野常太郎¹⁾, 杉本直基¹⁾, 山本和央, 森脇宏人¹⁾ (¹総合病院国保旭中央病院), 鴻 信義, 小島博己. 硬膜下膿瘍をきたした急性副鼻腔炎の1例. *耳鼻展望* 2013; 56(3): 111-9.
- 21) 吉越 彬, 黒田和宏, 茂木雅臣, 青木謙祐. 経鼻的に摘出できた眼窩から副鼻腔に及んだ木片異物の1例. *耳鼻展望* 2013; 56(3): 120-4.
- 22) 恩田信人, 大前祥子, 吉田隆一, 中島庸也. 当院いびき無呼吸専門外来におけるレム睡眠行動異常症の対応について. *耳鼻展望* 2013; 56(2): 65-70.
- 23) 井坂奈央, 増田文子, 満山知恵子, 齋藤ももこ, 志和成紀. ラリンゴマイクروسージェリー後に舌下神経麻痺をきたした1症例. *耳鼻展望* 2013; 56(2): 75-8.
- 24) 宇野匡祐, 小松クラリサルミ, 大橋哲史, 鴻信義, 松脇由典. 鼻副鼻腔炎における真菌抗原, 黄色ブドウ球菌スーパー抗原による好酸球ならびに好中球炎症の検討. *日鼻科会誌* 2013; 52(1): 56-7.
- 25) 栗原 渉, 近澤仁志, 谷口雄一郎, 鴻 信義, 小島博己. 外耳道腫脹を契機に発見された成人 Langerhans cell histiocytosis の1例. *耳鼻展望* 2013; 56(3): 104-10.
- 26) 栗原 渉, 近澤仁志, 谷口雄一郎, 鴻 信義, 小島博己. 睡眠時無呼吸を呈した小児上咽頭側壁囊胞の1症例. *耳鼻展望* 2013; 56(6): 379-85.
- 27) 武田桃子, 小森 学, 山本和央, 宇田川友克, 谷口雄一郎, 鴻 信義, 小島博己. 先天性真珠腫に弛緩部型真珠腫を合併した1症例. *耳鼻展望* 2013; 56(6): 386-90.
- 28) 内尾紀彦, 小森 学, 山本和央, 近澤仁志, 谷口雄一郎, 鴻 信義, 小島博己. 後頭部皮下への進展を認めた巨大先天性真珠腫の1症例. *耳鼻展望* 2014; 57(1): 34-9.

II. 総 説

- 1) 小島博己. 【ここまでできた！内視鏡を用いた中耳・耳管疾患の診断と治療】内視鏡下アブミ骨手術. *Otol Jpn* 2013; 23(5): 898-902.
- 2) 小島博己. 悪性外耳道炎の取り扱い. *日耳鼻会報* 2013; 116(7): 832-3.
- 3) 小島博己. フォン・ヒッペル・リンドウ病に伴う内リンパ嚢腫瘍. *耳鼻臨床* 2013; 106(11): 976-7.
- 4) 鴻 信義. 【プロに学ぶ手術所見の記載法】副鼻腔手術. *JOHNS* 2013; 29(4): 710-4.
- 5) 鴻 信義. 【急患・急変対応マニュアル-そのとき必

- 要な処置と処方】 夜間・救急外来での疾患鑑別法視力障害/複視. 耳鼻・頭頸外科 2013 ; 85(5) : 80-4.
- 6) 鴻 信義. 【痛みの性状からわかる耳鼻咽喉科疾患】 総論 鼻・副鼻腔・顔面の痛み. ENTONI 2013 ; 153 : 12-8.
- 7) 山本和央, 小島博己. 【よくわかる鼓室形成術】 手術手技とコツ 自家材料による伝音連鎖再建. JOHNS 2013 ; 29(2) : 177-80.
- 8) 山本和央, 小島博己. 医療の現場が求めているバイオマテリアル 難聴疾患における再生医療と将来展望. バイオマテリアル 2013 ; 31(2) : 116-8.
- 9) 中山次久, 春名眞一. 【篩骨蜂巢-その不思議なもの】 篩骨蜂巢へのアプローチ法. JOHNS 2013 ; 29(8) : 1326-32.
- 10) 森 恵莉, 松脇由典. 【外来処置の秘訣】 副鼻腔術後の処置. JOHNS 2013 ; 30(3) : 315-7.

III. 学会発表

- 1) Kojima H. Endoscope-assisted middle cranial fossa approach. 2nd Meeting of European Academy of ORL-HNS and CE ORL-HNS. Nice, Apr.
- 2) Kojima H. (Lecture) Endoscopic ear surgery for otosclerosis. 2nd EES Hands on-Seminar in Yamagata. Yamagata, Jun.
- 3) Otori N. (Instruction Course) Endoscopic frontal sinus surgery -key points for safe and proper operation-. 2nd Meeting of European Academy of ORL-HNS and CE ORL-HNS. Nice, Apr.
- 4) Otori N. (Round Table Discussion) Evaluation of symptoms and QOL with calcium alginate versus chitin-coated gauze for middle meatus packing after endoscopic sinus surgery. 20th IFOS (International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies) World Congress. Seoul, June.
- 5) Otori N. (Round Table Discussion) Pearls of revision ESS. 20th IFOS (International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies) World Congress. Seoul, June.
- 6) Otori N. (Panel Discussion) Orbital wall fractures and their treatment. 3rd South Pacific ORL Forum. Maui, Jul.
- 7) Otori N. (Panel Discussion) Endoscopic frontal sinus surgery -"area management for safe and proper operation"- . International Rhinology Innovative Symposium 2013. Kuala Lumpur, Aug.
- 8) Otori N. (Instructional Course) Concept and basic technique of endoscopic frontal sinus surgery. 16th Asian Research Symposium in Rhinology. Tokyo, Aug.
- 9) Otori N. (Seminar) Endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis -current concept and technique for safe and effective operation-. 7th International Symposium on Recent Advances in Rhinosinistis and Nasal Polyposis. Matsue, Oct.
- 10) Otori N. (Lecture) Endoscopic modified medial maxillectomy for maxillary lesions. 17th Advanced FESS Course. Adelaide, Nov.
- 11) Miyazaki H. Cranial nerve monitoring. 2nd Meeting of European Academy of ORL-HNS and CE ORL-HNS. Nice, Apr.
- 12) Miyazaki H, Nomura Y. Vestibular neurotomy using Cochlear nerve mapping the safe and complete release of vertigo fear. 2nd Meeting of European Academy of ORL-HNS and CE ORL-HNS. Nice, Apr.
- 13) Miyazaki H, Thomassen PC. Improving hearing preservation under DNAP monitoring with recuperation treatment. 20th IFOS (International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies) World Congress. Seoul, June.
- 14) Miyazaki H. New frontiers in Cranial nerves monitoring for CPA surgery. 2nd International Symposium Around the Labyrinth: Audiological and Vestibular Rehabilitation. Perugia, Oct.
- 15) Miyazaki H. (Ask to the experts: 4) Intraoperative monitoring. 29th Politzer Society Meeting. Antalya, Nov.
- 16) Miyazaki H. Neuromonitoring in surgery of Cerebellopontine angle. 5th International Combined Conference of Delta Society Of Otorhinolaryngology (DSORL) and Alexandria Society Of Rhinology (ASR). Alexandria, Jan.
- 17) Nakayama T. Endoscopic Modified Medial Maxillectomy for Odontogenic Cysts and Tumors. 20th IFOS (International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies) World Congress. Seoul, June.
- 18) Mori E. Clinical Study of the patients with the lateralized difference in olfactory function. 16th Asian Research Symposium in Rhinology. Tokyo, Aug.
- 19) Ando E. The difference in factors for sleep impairment by the severity of chronic rhinosinusitis. 2nd EAORL-HNS & CEORL. Nice, Apr.
- 20) Nakagami K. (Symposium 3: Multidisciplinary approach on OSAS II) Correlation between tongue fat, severity of OSA and metabolic syndrome. 9th Sleep Respiration Forum. Jeju, Nov.

IV. 著 書

- 1) 小島博己. 耳鼻科と再生医療-難治性中耳疾患. 先

進医療フォーラム編. 先進医療 NAVIGATOR II : 再生医療・がん領域の実用化への TOPICS. 東京: 日本医学出版, 2013. p.125-7.

- 2) 鴻 信義. 25.耳鼻咽喉科疾患 鼻副鼻腔炎, 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. 2013 年版. 東京: 医学書院, 2013. p.1297-8.
- 3) 鴻 信義. 1.鼻領域 Q23.18 歳の男性が, 野球のボールが当たった後に複視を訴えて救急で受診しました. 眼窩底骨折の診断ですが, 手術適応と手術時期について教えてください. 岡本美孝 (千葉大) 編著. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 Q&A : 日常診療の疑問を解決. 東京: 中外医学社, 2013. p.67-9.
- 4) 松脇由典, 小島博己. 3.鼻 [治療] 錐体尖部コレステリン肉芽腫症に対する経蝶形洞手術の適応と実際. 本庄 巖 (京都大) 編. 耳鼻咽喉科でこずった症例のブレイクスルー. 東京: 中山書店, 2013. p.142-3.
- 5) 近澤仁志, 小島博己. 1.耳 [治療] 非結核性抗酸菌性中耳炎. 本庄 巖 (京都大) 編. 耳鼻咽喉科でこずった症例のブレイクスルー. 東京: 中山書店 2013. p.34-5.

V. その他

- 1) 小島博己. 医療ジャーナリスト伊藤隼也が行く! ニッポンの医療現場: 第 39 回: 現代人を襲う突発性難聴. 月刊宝島 2013; 3月号: 146-7.
- 2) 小島博己. 名医の相談室. 週刊現代 2013; 5月 25 日号: 154.
- 3) 鴻 信義. ズズッ! あなたの鼻水に潜む まさかの現代病. NHK ためしてガッテン. 2013.11.6.
- 4) 鴻 信義. 増えてきた慢性副鼻腔炎の新タイプ. NHK E テレ きょうの健康. 2014.1.16.
- 5) 鴻 信義. 慢性副鼻腔炎の治療. NHK E テレ きょうの健康. 2014.1.17.

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
(定員外) | 区域麻酔 |
| 教 授: 下山 直人
(定員外) | 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
(派遣) | 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 |
| 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: 肥田野求实 | 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. 基礎部門

1. *In vivo* 心筋ナノイメージングを用いた心筋収縮・弛緩の分子メカニズム解析

本研究の目的は, 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, 心筋の収縮・弛緩の分子メカニズムの解明をねらうことである。

これまでに, 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

ム観察する測定系を構築した。さらに *in vivo* イメージングの詳細な解析を行うため、小動物摘出心を選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。この *ex vivo* イメージング装置に酸塩基平衡や電解質の持続測定システムを導入し、より生体に近い条件下での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予定である。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。

2. モルヒネの腫瘍増殖作用

モルヒネは癌の発生を促進させることが多く報告されている。我々は乳腺腫瘍細胞をラット脛骨骨髓内に注入後作成した担癌モデルを用いて動物用 CT にて骨の破壊程度や腫瘍の発育度を測定してモルヒネ投与 2 週間後にモルヒネ容量依存性に腫瘍が発育しているかを調べたが、腫瘍増殖はモルヒネ量依存的ではないことがわかった。今後はモルヒネ投与経路による癌増殖の違いを検討する。

3. ギャバペンチノイド及びバルプロ酸の術後痛増強効果

本研究の目的は、両剤の周術期併用投与による術後早期の疼痛軽減に対する有効性とそのメカニズムに関して基礎及び臨床両側面から解明することである。動物実験では行動試験を行い、予防的投与による術後痛の軽減を確認した。そのメカニズムの一部は脊髄グルタミン酸トランスポーターを介している事を明らかにした。予備的に行った臨床研究ではギャバペンチノイドとバルプロ酸を併用し、約 30 症例において重大な副作用を認めなかった。この結果は今後の前向き無作為臨床研究につながると考える。

4. 麻酔薬による腎臓保護作用

腎臓ミトコンドリア複合体に対する作用を観察することにより、揮発性吸入麻酔薬の腎保護効果のメカニズムの検討を行った。揮発性吸入麻酔薬によるミトコンドリア電子伝達系複合体 I の抑制が、腎保護効果の発現に何らかの関与をしていることが推測できた。また、麻酔薬以外の臓器保護作用をもつとされる周術期使用薬の腎保護効果について検討した。造影剤を多用する血管内治療の普及により、造影剤腎症の予防が大きな課題になっている。造影剤腎症の予防に有効とされるニコランジルの腎臓ミトコンドリア機能に対する保護効果について検討した。しかしながら、全腎から分離したミトコンドリアの造

影剤による機能低下に対するニコランジルの保護効果は観察されなかった。

II. 集中治療部門

1. Hydroxyethyl starch (HES) 70/0.5 と術後出血の関連性

近年、集中治療の分野においては HES による補液は急性腎傷害 (AKI) や出血の原因となるばかりでなく、敗血症の死亡率を上げるとする報告が相次ぎ、ほとんど使用されなくなってきている。しかし、HES は麻酔科領域においては現在も使用されており、その有益性/有害性は議論の分かれるところとなっている。さらに、日本で使用される HES 70/0.5 は海外のものに比べ低分子量であり、諸外国の製品に比べ副作用が少ない可能性が考えられるが、HES 70/0.5 についての研究は非常に少ない。そこで、術後に ICU 入室となった約 1,000 症例を対象に、術中の HES 70/0.5 の投与が術後早期の出血/再手術の原因になるかについて検討した。その結果、propensity matching による比較においてわずかではあるが有意に HES 投与群において術後出血が増大した。

2. 術後モニタリング目的で ICU 入室となった症例の再入室症例の検討

手術後のモニタリングを目的として ICU を使用する症例が当施設では多いが、一部の症例は病棟へ退室した後に ICU に再入室もしくは早期死亡する。そこで、2010 年から 2012 年の間に当 ICU に一泊入室した術後患者 3,093 例を対象とし、その後 7 日以内の再入室/早期死亡に関連する因子について後ろ向きに検討した。その結果、40 例 (1.3%) に再入室/早期死亡が起り、多変量解析において、補液過多 (3,000–5,000mL : OR 5.2, $p=0.007$; > 5,000mL : OR 5.2, $p=0.03$) と人工呼吸器の使用 (OR 4.2, $p<0.001$) が予後に悪影響を与える有意な因子として認められた。

3. Ventilator-Associated Events (VAEs)

人工呼吸関連肺炎 (Ventilator-Associated Pneumonia : VAP) は患者予後に悪影響を与える事から予防・早期治療が重要とされているが、その定義は 2008 年に CDC により行われているものの、主観的でありサーベイランスには向かず、各施設のパフォーマンス評価や予防/治療方法の検討が困難となっている。そのため、より客観的な基準として、2013 年に CDC からサーベイランスを目的とした新しい定義が発表された。それが人工呼吸関連イベント (VAE) である。この定義は多施設観察研究の

結果に基づいて作成され、VAPを凌ぐものとして発表されたが、その後の追試研究において、VAPとVAEの関連の低さ、およびVAEと患者予後との関連性の薄さが指摘されるようになった。この矛盾は、研究対象や施設間のプラクティスの差によるものが示唆されるため、当施設におけるVAPとVAEの発生頻度および予後との関連を調べる事は有意義であると考えられた。そこで、2010年から2013年の間に48時間以上の人工呼吸患者を対象とした後ろ向き研究を行うこととした。VAEは58例に発生しており、現在、VAPとの関連や予後について検討中である。

Ⅲ. 疼痛管理・ペインクリニック領域

本学ペインクリニックは、2011年度から全国19施設よりなる厚生労働省「痛みセンター事業」研究班に指定され、日本における集学的痛みセンター(Multidisciplinary Pain Center: MPC)の中核施設の一つとなった。さらに、厚労省政務官の視察を受けるなど、医療政策に直接関係する機会が多くなっている。厚労省研究班としての活動を中心に以下のような研究テーマを実施した。

1. 痛みセンター事業について

2013年度は本邦におけるMPCの定義づけを行い、19施設において運動器の診療の専門家、神経機能管理の専門家、精神・心理専門家が連携して診療に当たるチームを構成し、複雑な病態の慢性疼痛患者の診断・治療を実施した。さらに、痛みや活動、各種心理学的指標を用いて介入後3か月後の変化を調査したところ、MPCアプローチによってこれらの指標の改善傾向が認められた。今後は19施設の参加する多施設研究としてランダム化比較試験を設定し、MPCアプローチの有効性を検証していく予定である。さらに、慢性痛に関する疫学的研究を進め、運動および生活習慣、生育歴、環境(地域における痛み予防啓蒙活動など)と慢性痛保有率との関連を調査していく。

2. 乳房切除後疼痛症候群などの神経障害性疼痛

乳がんによる乳房切除後疼痛症候群は高率に発症する難治性の神経障害性疼痛として知られるが、未だ系統立った治療方針は確立されていない。昨年度開始した臨床研究では、対象者の長期フォローアップ(電話での問診および質問票送付)を行い、薬物療法の効果について検討した。

3. 日本人における痛みの計測について

痛みは主観的なものであるため、痛みを正確に評価することは困難だが、測定者間および被測定者間

でできるだけ誤差なく痛みを測定することは、最適な治療を行うためにもっとも必要とされる条件である。これまで、質問紙や問診での痛みの問い方によって患者の痛みの訴えの度合いが異なることが我々の調査により示唆され、英語論文として結果を発表した。

4. 慢性的な筋痛の病態解析

筋骨格系の痛みは、常時、国民の症状別有訴者数の上位を占めている。特に慢性筋痛は、姿勢異常や不活動などをよってあらゆる痛みと併発し、痛みを遷延化させる要因となる。しかしながら、臨床における筋痛は、画像診断などの系統立った評価法が確立されていないことから見逃されることが多い。本調査では、脊椎病変やその他の器質的異常を認めない“非特異的慢性腰痛患者”を対象に、理学的検査(筋収縮時痛、伸張痛、トリガーポイントの有無、筋発揮力の確認)、MRI評価、筋血流評価、筋硬度・筋圧痛評価から筋痛の病態解析を試みており、今後も継続していく。

Ⅳ. 麻酔・周術期管理領域

1. 術前経口補水液の違いによる胃液への効果

術前の絶飲食時間を短くする事は患者満足度とともに術後回復を早くすると近年考えられている。全身麻酔においては胃内容物による誤嚥リスクが上昇するため、胃停滞時間の短い経口補水液を術前に使用するようになってきている。経口補水液には飲料水タイプとゼリータイプがあるがゼリータイプ使用の報告はない。したがって、術前にゼリータイプ使用による胃液量とpH、循環動態の変化を使用していない群との前向き研究を行っている。

2. 術前の体内水分率と麻酔導入時の循環動態

近年、体成分分析装置(BIA法: Bioelectrical Impedance Analysis法, InBody720: バイオスペース社)により、非侵襲的に、安定した体水分率、細胞内水分率、細胞外水分率、体脂肪率、筋肉率が測定できるようになった。今回、全身麻酔導入前にこの非侵襲的な体成分分析測定を行い、測定できるパラメーターの中で麻酔導入時循環動態の変動と体成分との関連性があるものを探してみた。麻酔導入時循環動態の変動は、体内水分率が低く、体脂肪率が高いことが関連していることが分かった。問題点として、女性は男性より体内水分率が低く、体脂肪率が高いため、循環動態の変動との関連性が、性別によるものなのか、体内成分によるものなのか今回の研究では判断できないことが挙げられる。

3. 術後急性腎障害の危険因子の解析

術後急性腎障害は、入院日数、死亡率および合併症を増加させる。非心臓手術後の急性腎障害発生率は約1%から7.5%と報告されている。多くの研究が術中尿量は術後腎機能と関連なく、術後急性腎障害の予測因子とならないと結論づけているが、何れも数十年前に行われた古いものであり、論文ごとの腎障害の定義が一定ではなかった。近年、麻酔薬やモニタリングは画的に進化し、また急性腎障害の基準も確立された。そこで今回、術中尿量や乏尿時間を含めた周術期因子と急性腎障害の関連について検討した。以上の結果を第60回日本麻酔科学会総会、第10回欧州麻酔学会にて発表した。

4. 小児用ビデオ喉頭鏡の有用性の検証

挿管困難に遭遇する頻度が高い小児の小耳症患者を対象に、ビデオ補助型喉頭鏡の一つである小児用エアウェースコープの導入により挿管困難補助器具の使用、挿管困難率がどのように変化したかを調査した。従来型喉頭鏡の使用は81.0%から54.4%へと減少、小児用エアウェースコープの使用は増加し、気管支鏡の使用は有意に減少した。挿管困難率は、小児用エアウェースコープ使用例では有意に減少した。小児小耳症患者において、小児用エアウェースコープのルーチン使用により挿管困難を減らせる可能性があると考えられる。

5. 術中低体温と術後シバリングとの関連

術中低体温はシバリング発生、周術期出血量の増加、創感染の発症率を上昇させる。前年度から遂行中である“周術期の体温変動からシバリング予防に必要な術中体温管理に関する後方視的研究”では術式、手術時間、麻酔薬、抜管時の中枢温との関連性が示唆された。今年度も後方視的研究を継続し、術中低体温時間と麻酔薬、術式等との関連性や、さらなる危険因子の検討とこれらの結果から、より良い体温管理とアウトカムを目的としたさらなる前向き介入研究を行う予定である。

6. 手術前ハイリスクカンファレンスの患者予後に対する予後

難易度の高い場合や、重篤な合併疾患を持つ症例の安全な手術実施を目的に開催されている術前ハイリスク症例カンファレンスについて、開催目的、検討結果、予後について後ろ向きに調査した。カンファレンスの結果、約10%は手術中止と決定された。中止症例に手術対象疾患による死亡例は認められず、併存疾患による死亡例が認められた。約90%の症例は手術が施行され、おおむね順調な経過をたどった。関係部署が術前に問題点を共有し、決定された

方針のもと手術に参加できることを実感できており、このカンファレンスはハイリスク手術症例の安全な施行に寄与していると考えられた。

「点検・評価」

麻酔科学講座は、臨床の科としてこれまで臨床に重点をおいてきたが、2013年度は研究面において大きな変化があった年度であった。集中治療部門やペインクリニックはもともと研究のアクティビティが高かったが、手術麻酔・周術期管理部門での研究が増え、医局員が研究に従事する機会が多くなった。まだ結果がでていない物が多いため、論文にまとめるところまでは到達していないが、近い将来、それは達成できるであろう。上記にあげた研究のうち、ギャバペンチンによる術後疼痛管理の増強作用は、基礎の結果をそのまま臨床へとつなげようという意欲的な研究であり、臨床の科としての特色を十分に活かせることのできる研究として結果を見守りたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Uchino S, Toki N (Tokyo Metropolitan Tama Medical Center), Takeda K (Hyogo College of Medicine), Ohnuma T (Jichi Medical Univ), Namba Y (Showa Univ), Katayama S (Asahi General Hosp), Kawarazaki H (St. Marianna Univ), Yasuda H (Japanese Red Cross Musashino Hosp), Izawa J, Uji M (Osaka Univ), Tokuhira N (Kyoto Prefectural Univ of Medicine), Nagata I (Kanto Rosai Hosp); Japanese Society for Physicians and Trainees in Intensive Care (JSEPTIC) Clinical Trial Group. Validity of low-intensity continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2013; 41 (11) : 2584-91.
- 2) Kawarazaki H (St. Marianna Univ), Uchino S, Tokuhira N (Kyoto Prefectural Univ of Medicine), Ohnuma T (Jichi Med Univ), Namba Y (Showa Univ), Katayama S (Asahi General Hosp), Toki N (Tokyo Metropolitan Tama Medical Center), Takeda K (Hyogo College of Medicine), Yasuda H (Japanese Red Cross Musashino Hosp), Izawa J, Uji M (Osaka Univ), Nagata I (Kanto Rosai Hosp); JSEPTIC (Japanese Society for Physicians Trainees in Intensive Care) Clinical Trial Group. Who may not benefit from continuous renal replacement therapy in acute kidney injury? *Hemodial Int* 2013; 17(4) : 624-32.
- 3) Bagshaw SM¹⁾²⁾, Uchino S, Kellum JA (Univ of Pittsburgh), Morimatsu H (Okayama Univ), Morg-

- era S (Univ Hosp Charité), Schetz M (Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg), Tan I (Pamela Youde Nethersole Eastern Hosp), Bouman C (Academic Medical Center), Macedo E (Univ of São Paulo), Gibney N²) (²Univ of Alberta), Tolwani A (Univ of Alabama), Oudemans-van Straaten HM (VU Univ), Ronco C (St. Bortolo Hosp), Bellomo R¹) (¹Austin & Repatriation Medical Centre); Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. Association between renal replacement therapy in critically ill patients with severe acute kidney injury and mortality. *J Crit Care* 2013; 28(6) : 1011-8.
- 4) Toyama S¹, Shimoyama N, Ishida Y¹, Koyasu T¹, Szeto HH (Weill Cornell Medical College), Shimoyama M¹) (¹Teikyo Univ). Characterization of acute and chronic neuropathies induced by oxaliplatin in mice and differential effects of a novel mitochondria-targeted antioxidant on the neuropathies. *Anesthesiology* 2014; 120(2) : 459-73.
- 5) Kushimoto S¹, Endo T, Yamanouchi S¹) (¹Tohoku Univ), Sakamoto T (Kurume Univ), Ishikura H (Fukuoka Univ), Kitazawa Y (Kansai Medical Univ), Taira Y (St. Marianna Univ), Okuchi K (Nara Medical Univ), Tagami T²), Watanabe A²), Yamaguchi J (Nihon Univ), Yoshikawa K (Tokyo Medical and Dental Univ), Sugita M (Juntendo Univ), Kase Y, Kanemura T (National Hosp Organization Disaster Medical Center), Takahashi H (Saiseikai Yokohama Tobu Hosp), Kuroki Y (Social Insurance Chukyo Hosp), Izumino H (Kansai Medical Univ), Rinka H (Osaka City General Hosp), Seo R (Kobe City Medical Center General Hosp), Takatori M (Hiroshima City Hosp), Kaneko T (Yamaguchi Univ), Nakamura T (Nagasaki Univ), Irahara T²), Saito N²) (²Nippon Medical School); the PiCCO Pulmonary Edema Study Group. Relationship between extravascular lung water and severity categories of acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition. *Crit Care* 2013; 17(4) : R132.
- 6) Inoue T, Kobirumaki-Shimozawa F, Kagemoto T, Fujii T, Terui T, Kusakari Y, Hongo K, Morimoto S (Kyushu Univ), Ohtsuki I, Hashimoto K, Fukuda N. Depressed Frank-Starling mechanism in the left ventricular muscle of the knock-in mouse model of dilated cardiomyopathy with troponin T deletion mutation Δ K210. *J Mol Cell Cardiol.* 2013; 63: 69-78.
- 7) Yumoto M, Watanabe M (Tokyo Medical Univ, Tokyo Metropolitan Univ). Blebbistatin, a myosin II inhibitor, suppresses Ca²⁺-induced and “sensitized”-contraction of skinned tracheal muscles from guinea pig. *J. Smooth Muscle Res* 2013; 49: 89-98.
- 8) Yagishita D¹), Ajijola OA¹), Vaseghi M¹), Nsair A (Eli and Edythe Broad Center), Zhou W²), Yamakawa K²), Tung R¹), Mahajan A¹2) (²Univ of California), Shivkumar K¹) (¹UCLA). Electrical homogenization of ventricular scar by application of collagenase: a novel strategy for arrhythmia therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6(4) : 776-83.
- 9) Ajijola OA¹), Yagishita D¹), Patel KJ¹), Vaseghi M¹), Zhou W¹), Yamakawa K¹), So E¹), Lux RL (Univ of Utah), Mahajan A¹), Shivkumar K¹) (¹UCLA). Focal myocardial infarction induces global remodeling of cardiac sympathetic innervation: neural remodeling in a spatial context. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 305(7) : H1031-40.
- 10) Vaseghi M¹), Yamakawa K¹), Sinha A¹), So EL¹), Zhou W¹), Ajijola OA¹), Lux RL (Univ of Utah), Laks M¹), Shivkumar K¹), Mahajan A¹) (¹UCLA). Modulation of regional dispersion of repolarization and T-peak to T-end interval by the right and left stellate ganglia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 305(7) : H1020-30.
- 11) Turan A¹), Yang D¹), Bonilla A (Northside Medical Center), Shiba A, Sessler DI¹), Saager L¹), Kurz A¹) (¹Cleveland Clinic). Morbidity and mortality after massive transfusion in patients undergoing non-cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2013; 60(8) : 761-70.
- 12) Fujii T, Uchino S, Takinami M, Bellomo R (Austin Hosp). Subacute kidney injury in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(3) : 457-61.
- 13) 原田 大, 内野滋彦, 瀧浪将典. ICUへの薬剤師常駐による効果. *日集中医誌* 2014; 21(2) : 147-54.
- 14) 奥田晃久, 内野滋彦, 柴崎多恵子, 岩谷理恵子, 平塚明倫, 齋藤敬太, 瀧浪将典. クエン酸による持続血液透析の施行経験. *日集中医誌* 2013; 20(4) : 653-4.
- 15) 齋藤敬太, 安井 豊, 内野滋彦, 遠藤新大, 岩井健一, 鹿瀬陽一, 讚井将満, 瀧浪将典. 当院ICUにおける集中治療専従医配置による患者予後への影響. *日集中医誌* 2014; 21(2) : 195-8.
- 16) 萬羽礼実, 小島圭子, 横部句哉, 北村俊平, 北原雅樹, 篠原 仁, 松野史孝. 遷延性術後痛に対するトラマドールの効果と副作用に関する検討. *日ペインクリニック会誌* 2013; 20(3) : 380.
- 17) Yamaguchi S¹), Kitamura J¹) (¹Tokatsu Hosp), Omi S. Incidence of transient neurologic symptoms after spinal anesthesia: a comparative study between 0.24% Dibucaine/0.12% T-caine compound and 0.5%

Bupivacaine. 日臨麻会誌 2013; 33(3) : 421-7.

II. 総 説

- 1) 木山秀哉. 【デスフルラン 1】 デスフルランの物理化学 瓶の形状や気化器の構造が他の揮発性麻酔薬と異なるのはなぜか? LiSA 2013; 20(1) : 22-8.
- 2) 木山秀哉. 【デスフルラン】デスフルランの物理化学. 臨麻 2013; 37(3) : 460-8.
- 3) 下山直人, 下山恵美 (帝京大), 田村美宝, 齊藤優子. 【がん疼痛に対する鎮痛薬の進歩】 WHO 方式 3rd step のあらたな潮流 メサドンの適正使用に向けて. 医のあゆみ 2014; 248(6) : 459-63.
- 4) 下山直人, 下山恵美 (帝京大). 【痛みの臨床 心身医療からのアプローチ】 がん性疼痛マネジメント. Mod Physician 2014; 34(1) : 69-72.
- 5) 篠原 仁, 北原雅樹. 症例から学ぶ慢性疼痛. 臨整外 2013; 48(11) : 1101-6.
- 6) 北原雅樹. 【“がん” および “非がん” 慢性 [疼] 痛治療におけるオピオイド鎮痛薬の乱用・依存の諸問題】 非がん慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬使用の問題点. ペインクリニック 2014; 35(1) : 21-8.
- 7) 谷口由枝. 【小児麻酔: 最近の考え方】 小児の輸液, 輸血, 麻酔. 2013; 62(9) : 1069-79.
- 8) 内野滋彦. 二つの before-after 研究. 日集中医誌 2013; 20(3) : 429-30.
- 9) 久米村正輝, 木山秀哉, 上園晶一. 【小児麻酔: 最近の基本的考え方】 気道確保. 麻酔 2013; 62(9) : 1060-8.

III. 学会発表

- 1) Uchino S. The meaning of baseline creatinine - Results from a large Japanese database-. 31st International Vicenza Course on Critical Care Nephrology. Vicenza, June.
- 2) Kondo I, Takamiya T, Suzuki N. Influence of peripheral perfusion index on accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring (SpHb). Euroanaesthesia 2013. Barcelona, June.
- 3) Utsumi I, Taniguchi Y, Tomasz H. Relationship between body composition and hypotension caused by induction of anesthesia. Euroanaesthesia 2013. Barcelona, June.
- 4) Kubo Y, Kiyama S, Kuniyoshi H, Kimura S, Hidano G. General anaesthesia for caesarean section in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Euroanaesthesia 2013. Barcelona, June.
- 5) Sunaga H, McGilvra J, Belmont MR, Murrell MT, Heerdt PM, Savarese JJ. CW1759-50: A new ultra-short acting nondepolarizer: Spontaneous recovery

versus antagonism by L-cysteine. ASA (American Society of Anesthesiologists) 2013. San Francisco, Oct.

- 6) Sato M, Watanabe F, Kato F. Lateral parabrachial nucleus is involved in the acquisition of fear memory in mice. Neuroscience 2013. San Diego, Nov.
- 7) 岩井健一, 飯田瑠梨, 遠藤新大, 湯本正寿, 廣嶋奈津子, 庄司和広. 術後患者に対する Goal-directed therapy の有効性の後方視的検討. 日本麻酔科学会第 60 回学術集会. 札幌, 5 月.
- 8) 大橋祐子, ハシチウオヴィッチ・トマシュ, 村上裕一, 廣嶋奈津子, 庄司和広. 気管支ファイバースコープを用いた経口の・経鼻的気管挿管の技術の比較および習得についての検討. 日本麻酔科学会第 60 回学術集会. 札幌, 5 月.
- 9) 鈴木 薫, 湯本正寿, 湯本充規子, 大橋祐子, 村上裕一, 庄司和広. ASA PS 分類についての我々の見解. 日本麻酔科学会第 60 回学術集会. 札幌, 5 月.
- 10) Sunaga H, Belmont MR, Peter M, Jeannotte SE, Savarese JJ. 新しいイソキノリン系筋弛緩薬 CW002 の持続投与後の回復速度は, 注入時間に関係せず一定であり, システイン投与によって促進される. 日本麻酔科学会第 60 回学術集会. 札幌, 5 月.
- 11) 高野光司, 内海 功, 須賀芳文, 尹 志先. 経食道心エコープローベ挿入による気管内チューブのカフ圧への影響. 日本麻酔科学会第 60 回学術集会. 札幌, 5 月.
- 12) 外園英彬, 肥田野求実, 篠原 仁, 甫母章太郎. D-ダイマー値のレベルは婦人科悪性疾患における肺血栓塞栓症の有無の判断の一助になりうる. 日本麻酔科学会第 60 回学術集会札幌, 5 月.
- 13) 伊藤健作, 甫母章太郎, 肥田野求実. 手術室内における大量出血症例に対する赤血球濃厚液と新鮮凍結血漿の投与比率と術後の生命予後の関連性についての検討. 日本麻酔科学会第 60 回学術集会. 札幌, 5 月.
- 14) 小島圭子. (e-poster EP-0-11: QOL) 化学療法剤誘発性末梢神経障害による痛みやしびれに対する薬物療法, 併用の有効性. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. 浜松, 6 月.
- 15) 北原雅樹. (シンポジウム ザ・討論 7: 慢性痛に対するオピオイド療法) 慢性痛治療にオピオイド鎮痛薬なんて要らない?! 日本ペインクリニック学会第 47 回大会. さいたま, 7 月.
- 16) 伊藤健作, 久米村正輝, 照井貴子, 國吉英樹, 肥田野求実. 喉頭全摘術後に中心生脊髄損傷を来した 1 例. 日本臨床麻酔学会第 33 回大会. 金沢, 11 月.
- 17) 尹 志先, 田川 学, 高澤百代, 齋藤千恵. 重複大動脈弓に対し, 全身麻酔下で大動脈弓離断術を行った 1 症例. 日本臨床麻酔学会第 33 回大会. 金沢, 11 月.

- 18) 阿部建彦, 山本 祐, 肥田野求実. 総頸動脈瘤に対する人工血管置換術の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会第33回大会. 金沢, 11月.
- 19) 藤井智子, 内野滋彦, 齋藤敬太, 福島東浩, 井澤純一, 河野真二, 有井貴子, 小林秀嗣, 齋藤慎二郎, 瀧浪将典. (一般演題 ポスター:166 重症度・予後評価④) ICU再入室の要因分析と再入室患者の特徴. 第41回日本集中治療医学会学術集会. 京都, 3月.

IV. 著 書

- 1) Kida K, Ichinose F. Preventing ischemic brain injury after sudden cardiac arrest using NO inhalation. In: Vincent JL, ed. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2014. Springer: Heidelberg, 2014. p.449-59.
- 2) 三尾 寧, 上園晶一. 3章:合併する心疾患のリスク評価と術前準備 3-1. 虚血性心疾患. 横山正尚(高知大) 専門編集. 麻酔科医のための循環管理の実際:新戦略に基づく麻酔・周術期医学. 東京:中山書店, 2013. p.38-44.
- 3) 齋藤敬太. M&M ケースカンファレンス~重大事例から学ぶ 感染 Case 9. 開腹人工血管置換術後の肺炎・敗血症性ショック. 讚井将満編. M&M で改善する! ICUの重症患者管理:何が起きたか?なぜ起きたか?今後どうすべきか?同じエラーをくり返さないために. 東京:羊土社, 2013. p.116-24.
- 4) 齋藤慎二郎, 内野滋彦. 第6章:急性腎障害と腎代替療法. 武居哲洋(横浜市立みなと赤十字病院) 監修. 集中治療医学文献レビュー2014~2015:総括・文献紹介・展望と課題. 東京:秀潤社, 2014. p.106-23.
- 5) 小林秀嗣, 内野滋彦. 第5章:意見の分かれる治療 6. 敗血症でCRRTは必要か? 真弓俊彦(産業医科大) 編. 敗血症治療:一刻を争う現場での疑問に答える: Surviving ICU シリーズ. 羊土社, 2014. p.204-8.

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: 竹川 徹	運動器のリハ・痙縮の治療
講師: 鄭 健錫	脳外傷のリハ・脊髄損傷・義肢装具 (神奈川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 (都立墨東病院)	脳卒中のリハ・脳画像解析
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(以下, "NEURO")の安全性, 有効性, 普遍性はほぼ確立されたものとする。本年度は, その回復機序の解明を進めると共に, さらなる応用範囲の拡大を目指した研究を進めた。

機能的磁気共鳴画像 (fMRI) を用いて, その回復メカニズムを調べた。脳梗塞後上肢片麻痺患者を

対象に、“NEURO” 施行前後の運動負荷時 fMRI を行い、ブロードマン 4 野と 6 野の活性化ボクセル数により、側性指数を算出した。入院時 fMRI 所見で両大脳半球の活性化を示した患者群では、治療介入後に側性指数の有意な増加を示し ($P < 0.05$)、病側大脳半球に活性が移動していることが示唆された。また、入院時に片側のみの大脳半球の活性化を示した患者群では、病側大脳半球の活性が有意に増加した ($P < 0.05$)。以上より、“NEURO” が機能的な大脳皮質機能の再構築を誘導し、特に病側大脳半球の活性化が機能回復に重要な役割を果たす可能性が示唆された。

一般に、高頻度刺激は脳に対して興奮性に働くため、これまでの健側低頻度刺激に加えて病側高頻度刺激 rTMS と集中的作業療法との併用療法を行い、その安全性、妥当性と有効性について検討した。慢性期脳卒中後上肢片麻痺患者の両側大脳半球へ rTMS (1Hz と 10Hz の刺激を用い、各半球に 2,000 発の刺激) と集中的作業療法を施行した。介入前後で麻痺側上肢の運動機能は有意に改善し ($P < 0.05$)、また、痙縮の指標である modified Ashworth Scale (MAS) の有意な減少を認めた ($P < 0.05$)。

ダブルコーンコイルは大脳深部組織の刺激に適しており、これまで刺激することが困難であった大脳深部の運動野下肢領域の刺激に適している。そこでダブルコーンコイルを用いて脳卒中後片麻痺患者の歩行機能に与える影響について検討した。歩行障害を呈する脳卒中後片麻痺患者に対し、10Hz 高頻度刺激と sham 刺激とのクロスオーバー試験を行った。歩行速度では刺激後 20 分間は 10Hz 刺激群で有意に速くなっていた。physiological cost index (PCI) は、刺激直後は 10Hz 刺激群で有意に小さくなっていた。以上より、ダブルコーンコイルを用いた両側運動野下肢領域への高頻度 rTMS が、歩行機能を改善する可能性が示唆された。そこで歩行障害を有する脳卒中患者に対して、高頻度 rTMS とトレッドミル上歩行訓練の治療効果をみる pilot study を試みた。治療プロトコールは、10Hz 高頻度 rTMS 20 分間 + トレッドミル上歩行訓練を 1 セッションとして計 20 セッションの介入を行った。介入前後で歩行速度、PCI、Up & Go Test で評価した歩行機能は有意に改善した ($P < 0.05$)。

脳卒中後嚥下障害に対する両側 rTMS と集中的嚥下訓練の併用療法の治療効果をみるために pilot study を試みた。対象は嚥下訓練の施行によってもなお嚥下障害を呈していた慢性期脳卒中患者で、両側大脳の運動野咽頭領域に対し 8 の字コイルを用い

た 3Hz の rTMS と、それに引き続く言語聴覚士による集中的嚥下訓練を行った。施行前後の嚥下造影検査により嚥下反応速度の改善が認められ、脳卒中後嚥下障害者に対し有用なアプローチになりうると思われた。

II. 脳卒中後の痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素に関する研究

脳卒中後の慢性期上肢痙性片麻痺に対する A 型ボツリヌス毒素 (BoNT-A) 効果を検討した。慢性期片麻痺患者に対して、BoNT-A 注射と作業療法による自主トレーニング指導を行い、その影響について検討した。Fugl-Meyer Assessment (FMA) の上肢総計、下位項目 A と B は、1、3、6 ヶ月後で、下位項目 D は 3、6 ヶ月後で有意に改善した。肘関節の関節可動域は 1、3、6 ヶ月後で、手関節の関節可動域は 1 ヶ月後のみで有意な改善を認めた。したがって本併用療法が、痙縮の軽減と手指運動機能の改善につながることを示唆された。また、BoNT-A を 3 ヶ月月以上空けて 2 回投与した場合の効果についても検討した。慢性期脳卒中患者に対して、BoNT-A 注射後自主トレーニングを指導し、1 回目および 2 回目の BoNT-A 投与前、投与 1 および 3 ヶ月後に上肢機能を評価した。初回投与後と 2 回目投与後との比較で有意な改善を認めた ($p < 0.05$)。下位項目 D は 2 回目投与前後で有意に改善した ($p < 0.05$)。したがって、1 回より 2 回の BoNT-A 注射により、痙縮の軽減のみならず、上肢運動機能で更なる改善を認め、投与を繰り返すことの有用性が示唆された。

III. 乳幼児発達スケール (KIDS) に関する研究

乳幼児発達スケール Kinder Infant Development Scale (KIDS) は簡便で有用なスケールであるが、それを家族が評価した場合の妥当性について検証した。対象は 317 名の子ども (151 名の健常児と 166 名の障害児) で、妊娠期間、出生体重、診断名、年齢、家族が評価した Ages & Stages Questionnaires, Third Edition (ASQ-3)、Ability for Basic Movement Scale for Children (ABMS-C)、Ability for Basic Movement Scale for Children type T (ABMS-CT)、スタッフが評価した Function Independence Measure for Children (Wee FIM) を記録した。家族が評価した KIDS 9 項目による発達年齢と発達指数は内的整合性を認めた (Cronbach's $\alpha = 0.969, 0.942$)。KIDS による発達年齢は、対象者の年齢、ABMS-C 総点、ABMS-CT

総点、Wee FIM 運動項目合計点と認知項目合計点と、それぞれ有意に相関を認めた ($p < 0.01$)。また KIDS による総合発達指数は、妊娠期間と出生体重と有意に相関したが低い相関係数であった ($p < 0.01$)。以上より、家族による KIDS 評価は、乳幼児の発達年齢の評価に有用であることが証明された。

IV. 嚥下障害に関する研究

ペースト食誤嚥を検出するための「二段階トロミ水テスト」の脳卒中後嚥下障害患者に対する有用性を検証した。咽頭期嚥下障害が疑われた脳卒中後嚥下障害患者 110 人に対して、身体所見観察によるプレテストを実施した後、トロミ水を用いたトロミ水飲みテストを行う二段階で実施した。その後、ペースト食を用いた嚥下内視鏡検査を実施し検査の有用性を検証した。ペースト食誤嚥に対する検査の感度は 93%、特異度は 88% であった。一方、対照として実施した水飲みテストでは特異度が 78.5% に低下した。したがって、ペースト食誤嚥に対するトロミ水を用いた「二段階トロミ水テスト」は、水を用いた場合に比べ感度に遜色はなく特異度は改善され、有用性が確認された。

V. 入院関連機能障害予防システムに関する研究

入院関連機能障害 (Hospitalization-Associated Disability: HAD) 発症予防の取り組みを HPS (HAD Prevention System) と名付けて試行的に導入し、その有用性について検討した。入院時に我々が作成した HAD リスク評価シートが提出された人は 426 人で、このうち「HAD 発症の危険性が高い」と判定され、リハの早期介入が実施されたのは 116 人だった。リハ介入した患者の 79% で機能障害の発生はなく、自宅への退院率は 77% であった。低リスクと判定された患者では HAD は発症しなかった。HPS が HAD の発症予防に有用である可能性が示唆された。

VI. 外傷性脳損傷者に関する研究

脳外傷者 300 名 (82.8% が重症例) に対して職業リハビリテーションを実施した。個人およびグループ対応の包括的・全人的リハビリテーションを施行した結果、退院時に 46.4% の人が就労もしくは復学することができた。したがって、たとえ重症例であっても、時間をかけた環境調整を含む職業リハビリテーションの実施によって、就労できる対象は多くなるものと思われた。

VII. 脳損傷者の自動車運転に関する研究

近赤外脳機能計測法 (fNIRS) を用いて、自動車運転中のダイナミックな脳神経活動を観察し、特に右前頭葉、右頭頂葉、左側頭頂葉の役割が重要であると思われた。

また、自動車運転再開評価プログラムを施行し、退院後 1 年以上を経過した 54 名の脳損傷者の自動車運転再開状況について、アンケートによる実態調査を施行し、運転再開者と非再開者で比較検討した。高次脳機能評価では両群間に差は認められず、身体障害については再開群が非再開群に比し有意に軽度であった。身体的機能障害の軽重が運転再開を決定する 1 つの要因である可能性が示唆された。

「点検・評価」

rTMS に関する研究は、当科の研究の大きな柱であり、脳卒中後の機能改善について、集中的かつ精神的に検討を行っている。脳卒中後の慢性期のみならず、急性期にも安全に施行できる可能性が明らかとなり、また低頻度 rTMS のみならず高頻度 rTMS の有用性が示唆されており、刺激時期や刺激条件など、機能回復に最適な条件を見つけるための研究を引き続き行っていく。今回示唆された歩行障害や嚥下障害などへの治療の可能性については、今後症例数を増やして早急に確立していきたい。またこれらの治療の基となる rTMS による機能回復メカニズムの解明を、基礎的な研究を通して進めたい。rTMS は、失語症や高次脳機能障害、うつ病、パーキンソン病など、今後さらに多くの障害や疾患に利用できる可能性があり、積極的に取り組んでいきたい。

痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素 (BoNT-A) の投与について、今後も機能訓練と組み合わせる形で、最も治療効果があげられる方法を確立するために、投与条件や訓練内容の検討を行っていく。

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、これに応えるべく新しい小児のための評価ツールを開発し、その妥当性と信頼性を検討している。小児基本動作評価スケール (Ability for Basic Movement Scale for Children: ABMS-C) に始まり、一昨年は乳幼児発達スケール (KIDS) を開発し、昨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、そして本年度は KIDS の妥当性を検討した。KIDS は簡便で有用なスケールで

あるが、評価のばらつきが大きく、その点を差し引いて使用する必要がある。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する予定である。

入院関連機能障害 (HAD) は、超高齢社会を迎えた我が国の病院が世界に先駆けてその対応方法を確立しなければならない問題であり、今回試行的に導入した HPS は、その 1 つの回答となる可能性がある。また、高齢患者を対象とした“積極的な HAD 対策”は、“病院全体の医療の質”も高めるものと期待される。

我が国の脳外傷者の長期アウトカムについて、これまでまとまった発表は少ない。特に対応可能な施設も少ないことから、包括的リハビリテーションを施行した脳外傷者のアウトカムについて、我が国のデータを海外に発表できたことの意義は大きい。今後、さらに例数を重ね、我が国の職業リハビリテーションの成果を報告したい。

脳卒中後の自動車運転再開については、引き続き我が国の基準を作るべく、基本情報の収集と現状把握に務めるとともに、適切な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が、今回、6 輪モーションベースを装備した円筒型のワイドスクリーンによるドライビングシミュレーターを使用し、実車さながらの臨場感の高い運転場面における脳神経活動を計測したことの意義は大きい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Watanabe S. Vocational rehabilitation for clients with cognitive and behavioral disorders associated with traumatic brain injury. *Work* 2013; 45(2) : 273-7.
- 2) Sasaki N¹⁾, Mizutani S¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Bokutoh Hosp), Kakuda W, Abo M. Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22(4) : 413-8.
- 3) Kakuda W, Abo M, Nakayama Y, Kiyama A, Yoshida H. High-frequency rTMS using a double cone coil for gait disturbance. *Acta Neurol Scand* 2013; 128(2) : 100-6.
- 4) Yamada N, Kakuda W, Senoo A (Tokyo Metropoli-

tan Univ), Kondo T¹⁾, Mitani S¹⁾, Shimizu M¹⁾ (¹Shimizu Hosp), Abo M. Functional cortical reorganization after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation plus intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis: evaluation by functional magnetic resonance imaging in poststroke patients. *Int J Stroke* 2013; 8(6) : 422-9.

- 5) Momoski R, Abo M, Kakuda W, Kobayashi K. Applicability of the two-step thickened water test in patients with poststroke dysphagia: a novel assessment tool for paste food aspiration. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22(6) : 817-21.
- 6) Takekawa T, Abo M, Ebihara K, Taguchi K, Sase Y, Kakuda W. Long-term effects of injection of botulinum toxin type A combined with home-based functional training for post-stroke patients with spastic upper limb hemiparesis. *Acta Neurol Belg* 2013; 113(4) : 469-75.
- 7) Yamada N, Kakuda W, Kondo T¹⁾, Shimizu M¹⁾, Mitani S¹⁾ (¹Shimizu Hosp), Abo M. Bihemispheric repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke: a preliminary study. *Int J Rehabil Res* 2013; 36(4) : 323-9.
- 8) Kakuda W, Abo M, Watanabe S, Momosaki R, Hashimoto G, Nakayama Y, Kiyama A, Yoshida H. High-frequency rTMS applied over bilateral leg motor areas combined with mobility training for gait disturbance after stroke: a preliminary study. *Brain Inj* 2013; 27(9) : 1080-6.
- 9) Sakamoto K, Nakamura T, Uenishi H, Umemoto Y, Arakawa H, Abo M, Saura R, Fujiwara H, Kudo T, Tajima F. Immediate effects of unaffected arm exercise in poststroke patients with spastic upper limb hemiparesis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 37(2) : 123-7.
- 10) Momosaki R, Abo M, Kakuda W. Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive swallowing rehabilitation for chronic stroke Dysphagia: a case series study. *Case Rep Neurol* 2014; 6(1) : 60-7.
- 11) Hashimoto K¹⁾, Sakamoto N¹⁾, Takekoh M¹⁾, Ikeda N¹⁾, Kato K¹⁾, Honda M¹⁾²⁾ (²Nico Children's Clinic), Tamai S¹⁾, Miyamura K¹⁾, Horikawa R¹⁾, Ohya Y¹⁾ (¹National Center for Child Health and Development). Validity of the family-rated Kinder Infant Development scale (KIDS) for children. *Pediatrics & Therapeutics* 2013; 3(2) : 1000153.
- 12) 角田 亘, 安保雅博, 清水正人 (清水病院), 笹沼

仁一(総合東京病院), 岡本隆嗣, 原 寛美(相澤病院), 木村知行(木村病院), 武井光雄(諏訪の杜病院). 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. 1,000人超の患者に対する治療経験. 脳卒中 2013; 35(4): 274-80.

- 13) 竹川 徹, 原 貴敏, 角田 亘, 小林一成, 佐瀬洋輔, 安保雅博. 脳卒中後の上肢痙縮への2度のA型ボツリヌス毒素投与が上肢運動機能へ与える効果. Jpn J Rehabil Med 2014; 51(1): 38-46.
- 14) 角田 亘, 古田 希, 芝田貴裕, 猪俣英子, 中山恭秀, 中村智恵子, 吉田啓晃, 持尾健二郎, 渡邊 修, 安保雅博. 入院関連機能障害予防システム(HPS)の先駆的導入. 病院全体の医療の質を高めることを目指した本邦初の取り組み. 慈恵医大誌 2014; 129(2): 59-70.
- 15) 安保雅博, 竹川 徹. 脳卒中後のボツリヌス毒素を用いた上肢機能のリハビリテーション. Jpn J Rehabil Med 2014; 51(3): 179-82.
- 16) 武原 格, 一杉正仁(獨協大), 渡邊 修, 林 泰史(東京都リハビリテーション病院), 米本恭三, 安保雅博. 自動車運転再開支援を行った脳損傷者の特徴と事故について. Jpn J Rehabil Med 2014; 51(2): 138-43.

II. 総 説

- 1) 安保雅博. 脳卒中のリハビリ 回復期6ヵ月の壁をこわす新しい治療戦略 rTMS治療とリハビリテーション. 臨神経 2013; 53(11): 1264-6.
- 2) 佐々木信幸, 安保雅博. 【脳卒中超早期リハビリテーション戦略】脳卒中リハビリテーションにおける経頭蓋磁気刺激(TMS)の到達点と展望. MED REHABIL 2013; 161: 53-8.
- 3) 武原 格. 【注意・遂行機能障害のリハビリテーション】脳損傷者に対する自動車運転能力評価. MED REHABIL 2013; 153: 59-64.
- 4) 角田 亘, 安保雅博. 機能回復治療の最前線反復性経頭蓋磁気刺激を用いた脳卒中後上肢麻痺に対するIntensive neurorehabilitation. Jpn J Rehabil Med 2013; 50(4): 271-6.
- 5) 角田 亘, 安保雅博. 【OTの臨床実践に役立つ理論と技術-概念から各種応用まで】(第2章) 中枢神経系に関するもの反復性経頭蓋磁気刺激. 作療ジャーナル 2013; 47(7): 645-52.
- 6) 角田 亘, 安保雅博. 脳可塑性がもたらすリハビリテーション医学へのインパクト脳卒中後遺症に対する治療的反復性経頭蓋磁気刺激(rTMS)リハビリテーションとの併用療法. Jpn J Rehabil Med 2013; 50(9): 732-7.
- 7) 安保雅博. 脳卒中後遺症に対する経頭蓋磁気刺激療

法. 医事新報 2013; 4630: 52-3.

- 8) 原 貴敏, 小林一成, 安保雅博. 【周術期リハビリテーション】術後リハビリテーションの実際. 一般病棟. 総合リハ 2013; 41(5): 439-44.
- 9) 山田尚基, 角田 亘, 安保雅博. 電気生理検査による機能障害の評価. 失語と反復性経頭蓋磁気刺激 言語野マッピングへの応用. J Clin Rehabil 2013; 22(9): 924-7.
- 10) 橋本圭司. 小児発達検査(第1回)小児発達検査で何を見るか. 総合リハ 2014; 42(1): 51-4.

III. 学会発表

- 1) Okamoto T, Sonoda S (Nanakuri Sanatorium), Miyai I (Morinomiya Hosp), Ishikawa M (Hatsudai Rehabilitation Hosp). (International Symposium 1: Subacute stroke rehabilitation system and outcome) "Kaifukuki Rehabilitation Ward" in Japan. 第50回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2013; 50(Suppl.): S100-1]
- 2) Momosaki R, Abo M, Watanabe S, Kakuda W, Yamada N, Mochio K. (Poster Presentations) Functional magnetic stimulation for post-stroke dysphagia. 3rd Congress and Precongress of the European Society for Swallowing Disorders. Malmö, Sept.
- 3) Watanabe S, Takehara I, Hitosugi M, Hayashi Y, Yonemoto K, Abo M, Momosaki R, Kakuda W, Mochio T, Matsuda T. (Topic 10: Neurorehabilitation) Assessment of cerebral activation patterns while operating a driving simulator with TBI survivors: a functional near-infrared spectroscopy study. World Congress of Neurology. Vienna, Sept.
- 4) Abo M, Sase Y, Watanabe S, Kakuda W, Taguchi K, Takehara T. (Topic 10: Neurorehabilitation) Four periodical botulinum toxin type A injections, followed by home-based functional training in post-stroke patients with severe upper limb hemiparesis. World Congress of Neurology. Vienna, Sept.
- 5) Kakuda W, Abo M, Shimizu M, Sasanuma J, Okamoto T, Hara H, Kimura T, Takei M. (Abstract Presentations 5E: Neuromodulation after Brain Injury: Emerging Applications) Combination treatment of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke: clinical results in more than a thousand patients. 10th World Congress on Brain Injury. San Francisco, Mar.
- 6) Momosaki R, Abo M, Watanabe S, Kakuda W, Yamada N, Mochio K. (Poster Session 5) Influence of functional magnetic stimulation on swallowing func-

tion. 10th World Congress on Brain Injury. San Francisco, Mar.

- 7) 渡邊 修, 角田 亘, 百崎 良, 橋本弦太郎, 持尾健二郎, 新見昌央. 一般就労を達成しえた重度脳外傷者の調査. 第50回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2013; 50(Suppl.): S184]
- 8) 橋本弦太郎, 安保雅博, 渡邊 修, 小林一成, 角田 亘, 百崎 良, 持尾健二郎. C3頸髄損傷後不全四肢麻痺を有した臨床研修医に対する包括的就労支援の試み. 第50回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2013; 50(Suppl.): S196]
- 9) 百崎 良, 安保雅博, 渡邊 修, 角田 亘, 新見昌央, 橋本弦太郎, 持尾健二郎. 慢性期脳卒中後嚥下障害に対する両側反復性経頭蓋磁気刺激と集中的嚥下訓練の併用療法. 第50回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2013; 50(Suppl.): S264]
- 10) 持尾健二郎, 安保雅博, 渡邊 修, 角田 亘, 百崎 良, 橋本弦太郎. リハビリテーション科入院患者の転倒が在院日数に与える影響. 第50回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2013; 50(Suppl.): S304]
- 11) 安保雅博. (パネルディスカッション1: リハビリテーション外来のあるべき姿) 脳卒中後のボツリヌス毒素を用いた上肢麻痺のリハビリテーション. 第50回日本リハビリテーション医学科学術集会. 東京, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2013; 50(Suppl.): S127]
- 12) 殷 祥洙, 安保雅博. ドライビングシミュレーターを用いた障害者の自動車運転支援. 第50回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2013; 50(Suppl.): S179]
- 13) 榎間 剛, 橋本圭司, 上出杏里, 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, 互健二, 安保雅博. MRI/SPECT 統計画像解析を用いた脳卒傷後高次脳機能障害とうつ病の鑑別. 第50回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2013; 50(Suppl.): S216]
- 14) 佐々木信幸, 安保雅博. 発症早期脳卒中上肢麻痺に対する患側高頻度rTMSと両側(患側高頻度+健側低頻度)rTMSの効果の比較(第二報). 第50回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2013; 50(Suppl.): S265]
- 15) 竹川 徹, 原 貴敏, 又吉由紀子, 小林健太郎, 小林一成, 海老原一彰, 木村郁夫, 安保雅博. 脳卒中慢性期上肢痙縮に対する2度目のA型ボツリヌス毒素投与効果. 第50回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2013; 50

(Suppl.): S269]

- 16) 青木重陽, 榎間 剛, 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. 心肺停止による低酸素脳症例の臨床経過. 第50回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2013; 50(Suppl.): S313]
- 17) 角田 亘, 佐々木信幸, 安保雅博. (一般口演(卒中O-079): リハビリ(理学療法2)) 脳卒中後歩行障害に対する, 高頻度反復性経頭蓋磁気刺激と歩行訓練の併用療法. STROKE2014. 大阪, 3月.
- 18) 佐々木信幸, 角田 亘, 安保雅博. (一般口演(卒中O-079): リハビリ(理学療法2)) 慢性期脳卒中の下肢運動野に対する高頻度rTMSによる麻痺側上肢への影響. STROKE2014. 大阪, 3月.
- 19) 上出杏里, 柳迫康夫, 田村玉美, 疋田美智子. アジアユースパラ競技大会マレーシア2013 医務班報告. 第23回日本障害者スポーツ大会. 久留米, 3月.
- 20) 武原 格. 自動車運転再開支援を行った脳損傷者の特徴と事故について. 第10回交通科学シンポジウム. 東京, 2月.

IV. 著 書

- 1) 角田 亘, 安保雅博編著. 脳卒中後遺症に対するrTMS治療とリハビリテーション. 東京: 金原出版, 2013.
- 2) 原 貴敏, 安保雅博. II. 脳卒中の病態と治療 脳卒中の反復性経頭蓋磁気刺激治療rTMSとボツリヌス治療. 原 寛美(相澤病院), 吉尾雅晴(千里リハビリテーション病院)編. 脳卒中理学療法の理論と技術. 東京: メジカルビュー社, 2013. p.152-63.
- 3) 小林一成. 5. 骨・関節障害 全身性エリテマトーデス. 伊藤利之(横浜市総合リハビリテーションセンター), 江藤文夫(国立障害者リハビリテーションセンター), 木村彰男(慶應義塾大)編. 今日のリハビリテーション指針. 東京: 医学書院, 2013. p.179-81.
- 4) 武原 格. 第15章: 運転可否に関する臨床医の判断. 林 泰史(東京都リハビリテーション病院), 米本恭三編. 脳卒中・脳外傷者のための自動車運転. 東京: 三輪書店, 2013. p.116-22.
- 5) 百崎 良. III編: 高齢者の状態の把握 1章: 高齢者の生活機能の評価. 全国歯科衛生士教育協議会監修. 高齢者歯科: 最新歯科衛生士教本. 第2版. 東京: 医歯薬出版, 2013. p.74-9.

V. その他

- 1) 小林健太郎, 安保雅博. 尺骨神経麻痺を合併した対麻痺症例に対する間欠式バルーンカテーテル自助具の工夫. Jpn J Rehabil Med 2013; 50(5): 334-8.

- 2) 山田尚基, 角田 亘, 安保雅博. 電気生理検査による機能障害の評価 失語と反復性経頭蓋磁気刺激 言語野マッピングへの応用. J Clin Rehabil 2013; 22(9): 924-7.
- 3) 新見昌央, 渡邊 修, 小林一成, 橋本弦太郎, 原貴敏, 百崎 良, 角田 亘, 梅森拓磨, 川幡麻美, 安保雅博. 蛋白同化ステロイドと疼痛に対する薬物療法が有効であった廃用症候群の1例. J Clin Rehabil 2013; 22(6): 628-32.
- 4) 原 貴敏, 垣田清人¹⁾, 児玉万実¹⁾, 土井孝明¹⁾ (¹京都大原記念病院), 安保雅博. 脳卒中後 Alien hand syndrome に対する低頻度反復性磁気刺激療法と集中的作業療法. Jpn J Rehabil Med 2014; 51(3): 228-33.
- 5) 菅原英和, 八幡徹太郎 (金沢大), 岡崎英人 (藤田保健衛生大), 越智光宏 (産業医科大), 原田雄大 (藤元上町病院), 嘉村雄飛 (広島市立リハビリテーション病院). 全国回復期リハビリテーション病棟におけるメーカー別電子カルテ機能の実態調査. 総合リハ 2014.42(2): 155-9.

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：武田 聡	循環器疾患
准教授：卯津羅雅彦	脳代謝・頭部外傷
准教授：大谷 圭	消化器疾患
准教授：土肥 謙二	脳代謝・頭部外傷
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25年には新たにレジデント2名を迎え、教授2名、准教授4名、講師2名、助教13名、非常勤5名、計26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は、経過観察床点滴スペース6床。一般病棟は、1Aの4床と初療用ベッド4床に加え、walk-in診療スペース6部屋を用い活動している。

II. 教 育

1. 医学生教育

- 1) 1学年：ユニット「救急蘇生実習(医学科、看護学科合同)」
- 2) 3学年：ユニット「創傷学」(2コマ)
- 3) 4学年：ユニット「救急医学」(9コマ)
ユニット「診断系・治療系・検査系実習」CPR実習10コマ(麻酔科と担当)

- 4) 5 学年：ユニット「臨床実習 救急医学」(2 週間)

初日にオリエンテーションを行い、前半を本院、後半を柏病院で、日勤・夜勤をマンツーマン方式で教育を行っている。また、実習最終日には総括として、症例発表を行っている。

- 5) 6 学年：ユニット「選択実習」(1 ヶ月を基本) 本院、柏病院でそれぞれ 3 名ずつ受入れている。

6) 国内・外からの学外学生に対する留学・見学実習を積極的に受け入れている。

2. 看護学生教育

- 1) 2 学年：「疾病・治療学 I」(1 コマ)

- 2) 4 学年：「専門職シャドー体験実習」
2 名/1 日の学生を 3 日間

- 3) 慈恵看護専門学校 2 学年：「麻酔と手術療法」
(2 コマ)

- 4) 看護学専攻修士課程：「急性重症患者看護学」
(3 コマ)

3. 薬学生教育

- 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 42 期救急救命士養成課程研修
- 2) 第 8 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ト方式を採用していたため、平成 16 年度からの新初期臨床研修制度の施行後も本質的に指導方式は変わらない。平成 22 年度より救急部研修期間は 3 カ月に延長された。救急部研修は全診療科の全面的なバックアップの元に専属医と研修医の OJT (on the job training) と屋根瓦方式によるマンツーマン方式で行なわれている。臨床実習では、医療情報の伝達能力、トリアージ、心肺脳蘇生法、チーム医療の教授に重点を置いている。また、定期的に症例検討会を開催し、各研修医がより深い理解を得られるよう、専属医が指導を行っている。

1) 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。

2) 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時間稼働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79.8%まで増加させ、その結果を臨床救急医学会にて発表、年間7,334台の救急車と25,706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ミュレーターを用いた教育の

有用性と遠隔教育の可能性」研究班に班員として参加しており、「日本における救急蘇生法教育の調査とアメリカのシミュレーションラボセンターとの指導者研修の協同開催の有用性」として業績をまとめている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 卯津羅雅彦. 【神経集中治療】全身管理 栄養管理. 救急医 2013; 37(12): 1613-6.
- 2) 大藤洋介, 大谷 圭, 桐山信章, 光永敏哉, 板井徹也, 及川沙耶佳, 大瀧佑平, 奥野憲司, 武田 聡, 大槻稜治, 小川武希. 非閉塞性腸管虚血 (NOMI) と腸管気腫症を発症し緊急手術となった腹膜透析 (PD) 患者の1例. 日救急医学会誌 2013; 34(2): 356-7.

II. 総説

- 1) 齋藤 理, 清水 純, 古賀政利, 三村秀毅, 横山昌幸, 井口保之, 小川武希, 古幡 博. 系頭蓋超音波照射時の定在抑制には雑音変調が有用である. Neurosonology 2013; 26(Suppl.): 117.
- 2) 小川武希, 小野純一. 頭部外傷データバンク検討委員会 (日本神経外傷学会). 【頭部外傷データバンク [プロジェクト2009]】総論 頭部外傷データバンク【プロジェクト2009】の概略. 神経外傷 2013; 36(10): 1-9.

III. 学会発表

- 1) 奥野憲司, 足立晴美, 挾間しのぶ, 武田 聡, 大谷 圭, 大瀧佑平, 板井徹也, 小川武希. 当院 ER における看護師に求めたい知識と看護スキル～ER リーダー医師の立場より～. 第16回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 東京, 7月.
- 2) 小川武希. (パネルディスカッション(1): 外傷データバンクが交通事故の被害軽減に果たす役割) 頭部外傷データバンク「プロジェクト2009」の概要について. 第49回日本交通科学学会総会・学術講演会. 東京, 6月.
- 3) 武田 聡, 及川沙耶佳, 大瀧佑平, 松本孝嗣, 足立晴美, 挾間しのぶ, 小川武希. First 5 Minutes トレーニングパッケージを使用したRRTトレーニングの有用性. 第16回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 東京, 7月.
- 4) 平沼浩一, 大橋一善, 三宅 亮, 亀岡佳彦, 黒澤 明, 坂本早紀, 小山 勉, 小川武希, 平井利明. 意識障害を主訴に救急搬送されたレビー小体型認知症とALSの合併症が考えられた1症例. 第16回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 東京, 7月.
- 5) 島崎博士, 北條文美, 藤原優子, 下野僚子¹⁾, 水流

- 聡子¹⁾ (1東京大), 藤原喜美子, 浅野晃司, 小川武希, 東京慈恵会医科大学セーフティマネジメント委員会. 持参薬鑑定業務における実態調査に基づく問題の特定. 第51回日本医療・病院管理学会学術総会. 京都, 9月.
- 6) 下野僚子¹⁾, 水流聡子¹⁾, 飯塚悦功¹⁾ (1東京大), 藤原優子, 島崎博士, 北條文美, 浅野晃司, 小川武希, 東京慈恵会医科大学セーフティマネジメント委員会. 持参薬管理を含む内服プロセスの構造的可視化. 第51回日本医療・病院管理学会学術総会. 京都, 9月.
- 7) 水流聡子¹⁾, 下野僚子¹⁾ (1東京大), 黒田 徹, 伊藤 洋, 吉田和彦, 児島 章, 小川武希, 浅野晃司, 藤原優子, 落合和徳. 病院業務標準構築のための組織化と標準構築プロセスの設計. 第51回日本医療・病院管理学会学術総会. 京都, 9月.
- 8) 武田 聡, 奥野憲司, 挾間しのぶ, 足立晴美, 原田大, 近藤達弥, 徳中芳美, 光永敏哉, 坂本早紀, 杉浦真理子, 及川沙耶佳, 大谷 圭, 卯津羅雅彦, 小川武希. 日本DMAT隊員養成研修を終えて. 第130回成成会総会. 東京, 10月.
- 9) 齋藤 理, 井口保之, 小川武希, 横山昌幸. 超音波のヒト頭蓋骨片透過における直進性検証. 第130回成成会総会. 東京, 10月.
- 10) 小川武希, 小野純一, 奥野憲司. 頭部外傷データベース「プロジェクト2009」の概要. 日本脳神経外科学会第72回学術総会. 横浜, 10月.
- 11) 卯津羅雅彦, 奥野憲司, 小川武希. びまん性脳損傷における現状: 頭部外傷データベースP2004とP2009の比較から. 日本脳神経外科学会第72回学術総会. 横浜, 10月.
- 12) 小野純一, 小川武希, 鈴木倫保, 奥野憲司, 藤川 厚. わが国における頭部外傷の最近の動向: 頭部外傷データベースOne Week Study2005と2012の比較から. 日本脳神経外科学会第72回学術総会. 横浜, 10月.
- 13) 奥野憲司, 卯津羅雅彦, 小川武希. 頭部外傷データベース全国頭部外傷実態調査「One Week Study2012」の概要. 日本脳神経外科学会第72回学術総会. 横浜, 10月.
- 14) 大谷直樹, 小川武希, 鈴木倫保, 井田正博, 中川原譲二, 中村 弘, 益澤秀明. 外傷に伴う高次脳機能障害-重症頭部外傷・治療のガイドライン(第3版)の改定にあたって. 日本脳神経外科学会第72回学術総会. 横浜, 10月.
- 15) 大瀧佑平, 桐山信明, 板井徹也, 亀岡佳彦, 三宅 亮, 大橋一善, 平沼浩一, 小山 勉. 敗血症性ショックに対してCTガイド下肝膿瘍ドレナージを試みるも合併症により死亡した1例. 第9回千葉重症感染症研究会. 千葉, 6月.
- 16) 挾間しのぶ, 足立晴美, 武田 聡, 及川沙耶佳. 当施設における迅速対応チーム教育コースはRapid Response system 導入に役立つか. 第16回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 東京, 7月.
- 17) 武田 聡. (日本心臓病学会・日本集中治療医学会ジョイントシンポジウム) 心原性心停止後のケア. 第61回日本心臓病学会学術集会. 熊本, 9月.
- 18) 奥野憲司. (シンポジウム: 脳卒中の最前線) 脳卒中に対する救急医療: どうあるべきか. 第130回成成会総会. 東京, 10月.
- 19) 土肥謙二, 宮本和幸, 有賀 徹, Banks WA. マウス頭部外傷モデルにおける水素水の脳浮腫抑制機構. 日本脳神経外科学会第72回学術総会. 横浜, 10月.
- 20) 武田 聡, 太田修司, 奥野憲司, 及川沙耶佳, 大谷圭, 大瀧佑平, 松本孝嗣, 足立晴美, 挾間しのぶ, 小川武希. 一般市民および教育関係者へのCPR・AEDおよびエビベン講習の有用性. 第16回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 東京, 7月.

V. その他

- 1) 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平成24年度総括・分担研究報告書2013:1-5.

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、 小腸疾患の診断・治療、 Peyer's patch, 特にM細胞を中心とした消化管免疫機構
准教授：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：荒川 廣志	消化器内視鏡のための臨床解剖学, 意識下鎮静法とモニタリング
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：斎藤 彰一	消化器内視鏡診断・治療、 消化管病変の臨床病理診断と免疫組織染色
講 師：池田 圭一	消化器内視鏡診断・治療全般、 特に胆膵内視鏡の診断・治療・超音波内視鏡、 低侵襲内視鏡手術（全層切除など）の開発
講 師：郷田 憲一	上部消化管内視鏡診断・治療
講 師：炭山 和毅	消化器内視鏡診断・治療

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. 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に診断することは, 適切な治療を選択し実行する上で重要である。我々は従来の内視鏡診断に加え, 画像強調技術を用い, 精度の高い内視鏡診断を目指し, その臨床的意義を明らかにするために, 前向き比較試験を行ってきた。

1) 狭帯域フィルター内視鏡 (Narrow Band Imaging: NBI) システムを併用した拡大内視鏡観察 (NBI 拡大内視鏡)

90 倍の拡大観察に特殊な光源システムを併用したもので, 粘膜表層の微細模様や毛細血管を観察できる。咽頭・食道表在癌の検出・深達度診断, 早期

胃癌の組織型, 粘膜面における表在癌範囲の診断, Barrett 食道・表在性 Barrett 腺癌などに関して検討し, 成果はすでに国内外の学会, 論文により報告してきた。さらに, NBI 拡大内視鏡による癌診断 criteria の作成およびその範囲診断能について前向き試験を行い, その結果も論文にして報告した。また, 早期食道癌発見に不可欠とされてきたヨード色素内視鏡検査と NBI 拡大内視鏡検査との高異型度上皮内腫瘍・食道表在癌に対する検出率・診断能のランダム化前向き試験も行った。最近, 次世代内視鏡システムおよび次世代 (新規) NBI 拡大内視鏡スコープが開発された。従来型のスコープに比し, 手技が簡便で検査時間の短縮も見込めることから, NBI 拡大内視鏡が一般に広く普及し, より多くの消化管がん患者が早期発見されることが期待されている。当科では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を示した。これら新規拡大内視鏡スコープに関する試験結果は国内外の学会で発表され, 現在, 論文作成中である。

2) 自家蛍光内視鏡システム (Autofluorescence Imaging: AFI)

励起光の照射により消化管粘膜から発生する自家蛍光を内視鏡画像化する AFI を用いて, 表在性消化管腫瘍の拾い上げ診断の意義を検討している。偽陽性が多いという欠点があり, 未だ発展途上の modality である。しかし, 通常光観察・AFI・NBI の 3modality の組み合わせによる Tri-modal endoscopy として臨床的意義があると予測し, AFI については前向き試験を行った。その結果, NBI との併用により, 偽陽性率が低下し全体の診断精度が改善することが明らかとなり, 国内外の学会・論文として発表してきた。

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, 鎮静剤が不要で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い、その結果は海外医学雑誌に掲載された。

4) 最近、生体内での生きた細胞のみならず、核の観察までもが可能な超拡大内視鏡システム Endocytoscopy System (ECS) が開発・臨床応用された。将来的には超拡大画像を用いて、生検組織を採取することなく、その場で内視鏡医または病理医が直接的に組織学的な診断が行える可能性がある。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。また、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も終了し、現在、論文作成中である。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てきた。今後、英語論文として海外医学誌に投稿していく予定である。

5) 超音波内視鏡 (Endoscopic ultrasonography : EUS) 下穿刺, 吸引法

食道、胃の粘膜下腫瘍、縦隔や腹部の腫大リンパ節など、通常内視鏡では直視下に観察が不可能な病変が対象である。EUS で病変を確認しながら針を穿刺し細胞を直接採取 (超音波内視鏡下穿刺, 吸引法 : EUS-FNA), 病変の組織診断を行い、安全性ならびに有用性を評価している。

2. 食道胃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、いわゆる適応拡大について、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) までが EMR/ESD の適応であるが、粘膜筋板癌 (m3) および sm1 に対する適応についても検討している。

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、その意義について国内外で学会・論文として報告してきた。更に、消化管粘膜全層切除術や NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) などの先進的内視鏡治療を目指し、臨床研究を推進している。

3) Mesna を用いた chemically assisted ESD

ESD 手技での、菲薄な消化管粘膜下層を高周波ナイフにより切開し病変粘膜を筋層から剥離する行程は手技的難易度が高く、穿孔や出血などの偶発症のリスクを伴う。我々は mesna という物質が結合組織内のタンパク立体構想を変性させ、粘膜下層切開を容易にする事を発見し報告した。この事実を利用し、胃腫瘍 30 例を対象とした phage1 の臨床研究を行った。特記すべき副作用もなく、従来法に比して ESD の簡便化、迅速化につながる可能性を見だし、その後、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い、いずれの結果も英語論文として報告した。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) を行った。その結果は現在、英語論文を投稿中である。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。

3. 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、通常の食道癌とは異なり、全身麻酔下でない限り、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・下咽頭表在癌に特徴的な 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。

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い英論文として報告した。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

カラードプラー超音波内視鏡（CD-EUS）を用いて食道静脈瘤治療前に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となった。この結果から、CD-EUSを用いて、より安全で効果的な治療を目指して、ハイリスク食道静脈瘤の治療法として内視鏡的食道静脈瘤結紮術（EVL）と内視鏡的食道静脈瘤硬化療法（EIS）の使い分けを行っている。また、胃静脈瘤において胃腎短絡路の存在を高い精度で診断でき、IVR適応症例の決定とその効果予測にCD-EUSを用いている。この結果は国内において発表予定である。

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

当院では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450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。

スクリーニング大腸内視鏡検査では、新規内視鏡システムおよびスコープ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。

AFI観察では腫瘍/非腫瘍の鑑別の有用性を論文として報告し、現在は非腫瘍性病変とされる過形成性病変に関して詳細な検討を行っている。また大腸腫瘍の新たな診断としてNBI併用拡大内視鏡観察を用いた、全国5施設の共同研究として新たに進めているところである。

一方、大腸ポリープの拾い上げに寄与するために、広角内視鏡の臨床研究も他4施設と共同して検討中である。従来の内視鏡の視野角が170°に対して、開発中の新規内視鏡の視野角は230°まで広げられている。目標数総数300件の症例に対して、有用性を検討中である。

2. カプセル内視鏡（capsule endoscope：CE）

CEは本邦では2007年4月に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・肝臓内科と合同で積極的にカプセル内視鏡検査を施行している。2004年4月までの臨床研究対象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明らかに向上させることを示し、この結果を学会や雑誌に報告した。今後、CEがOGIBの診断の中心的な診断手段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。

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導入されている。当科でも現在、その有用性につき検討し、学術集会で報告予定である（後述）。

一方で、大腸癌スクリーニングの目的で、すでに欧州では汎用されている大腸カプセル内視鏡の保険収載に向けて、他2施設と大腸ポリープの拾い上げについて臨床研究を行った。その結果、感度は94.0%と高成績であり、現在、保険収載に向けてPMDに申請中である。また保険収載後を考慮し、検査用の前処置および腸管洗浄剤の適切な服用量に関する臨床研究を行う予定である。

3. 手技・治療に関する研究

大腸腫瘍において2012年4月よりESDの保険収載が決定された。そのため当科でも内視鏡治療件数が急増している。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）について、検討している。これらの検討結果は随時、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あり、その有用性につき全国調査の管理をしている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

元々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ではなかった。しかし、腫瘍径が大きな過形成性ポリープでは病理組織学的に腫瘍性変化を伴うことが確認され報告もされている。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ており、内外の学術集会および学術誌に報告している。

一方、粘膜下層浸潤癌では、浸潤距離1,000 μ mまでは内視鏡治療の適応とガイドライン上で規定されている。これは所属リンパ節への転移との関係が理由である。しかしながら、当科を含めた各施設からの発表では浸潤距離に関係なく、リンパ節転移をきたしている事例が報告されている。現在、内視鏡観察での1,000 μ m以深を示唆する特徴所見の検討と脈管侵襲を認めない場合での浸潤距離とリンパ節転移の関係についても検討中である。

5. 小腸内視鏡による診断・治療

小腸内視鏡やカプセル内視鏡の発達により、病態の解明が困難であった小腸疾患に関して多くの知見が得られてきつつある。当院では小腸内視鏡は535件が行われてきた(2014年8月現在)。小腸病変の診断だけでなく、治療に関しても幾つかの進歩があった。例えば、炎症性腸疾患のうち、クローン病は慢性の炎症を繰り返す疾患であるが、特に小腸病変では繰り返す潰瘍性病変のために、著明な狭窄を来す症例が存在する。従来は外科的治療による対応のみであったが、小腸内視鏡を用いることで狭窄病変の確認、並びに内視鏡的拡張術を行うことで、手術を回避できる様になった。当院でも積極的に行っており、その成果を学会で報告してきた。また生物学製剤をはじめとする各種治療により寛解を得られる症例が多くなってきたが、小腸内視鏡による完全寛解、すなわちmucosal healing (deep remission) についての確認が可能となり、その後の治療指針に関与する情報を提供している。また、Crohn病を代表とする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、2012年7月より、パテンシーカプセルが保険適応となり臨床に導入された。これにより、狭窄を有する、或いは可能性のある疾患においても、カプセル内視鏡による検索が

可能となり、カプセル内視鏡の応用範囲がさらに広がった。

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。

E RCPはすでに確立された診断・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multi-bending duodenoscopeの開発を行っている。

2. 治療に関する研究

従来より、慢性膵炎の疼痛コントロールのために超音波内視鏡下腹腔神経叢ブロック(EUS-CPB)が行われてきたが、その効果の持続期間が短いという問題点があった。この問題点を解決するために少量のエタノールを用いてEUS-CPNを行い、その有用性を検討している。

さらに、ブタ膵を用いてInterventional EUSの手技を応用した新しい膵癌治療や胆嚢腫瘍の診断法の開発を行っている。

VI. 緩和医療に関する研究

近年、社会的に緩和医療への関心が高まり、緩和医療に貢献する手技も多く開発されている。特に消化管における緩和的治療は内視鏡を使用したものが主役となっている。当科では、従来から経口摂取不能の患者に対してPEG(Percutaneous Endoscopic Gastrostomy)を施行してきた。また新しい感染防止造設キットの開発にも取り組んでおり、創部合併症の軽減などの成果を上げた。また、術前にCTや内視鏡検査を行うことで出血や穿孔の合併症のrisk軽減を図っている。

消化管癌や胆管癌による狭窄病変に対しては、バルーンなどによる狭窄解除術を行っている。さらにメタリックステント留置術を施行し良好な成績を得ている。また慢性膵炎や手術不能膵癌患者の疼痛コントロール目的で経胃的に腹腔神経叢ブロックを行い、治療成績を検討している。これらの手技は根治術が望めない患者や癌術後患者のQOL改善に大きく寄与している。医療経済効果の観点からもその有用性を検討している。

「点検・評価」

診療面では、西新橋本院、柏病院、第三病院、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ンクリニック、総合健診・予防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。本院では検査数の増大とともに、低侵襲治療を含めた診療内容の多様性のため、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、臨床診療で発生する諸問題に対して迅速な対応が可能となり、円滑な内視鏡業務が行える様に体制を整えている。

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、ステップ毎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3年前に故障し早急な対応が必要であるが、高額な修理費のために、現在は上部・下部用簡易モデルを使用している。指導医の下で、当部署及び関連施設で一定の検査数を行った後に、内視鏡技能に関する評価を行っている。実際に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し、該当医師に対して評価を行っている。

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への演題、特に主題への採択数は質・量において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) などの世界トップレベルの学会への採択演題数もわが国のトップレベルである。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過程が求められる。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今以上に投稿し、医学の発表に寄与することが今後の課題である。

附属4病院および関連の晴海トリトンクリニックでの内視鏡検査件数は、年間35,000~40,000件に及び、その検査・治療内容も多岐にわたり国内外でも有数となった。国内外からの見学者や共同研究者との meeting や共同研究も多い。また学内的にも検

査・治療内容によっては、消化器・肝臓内科や外科と幾つかの共同研究も行われている。これらの情報は臨床面で活用し、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（オリンパスメディカルシステムズ：Solemio™）され、学内オーダリングとのデータ相互交換は可能であったが、内視鏡診断に不可欠な病理部や放射線診断部とのデータ交換が今年より可能となった。内視鏡画像診断にとどまらず、病理・放射線関連のデータも含めた総合的な診断治療が今後、一層進むことが期待される。

研究業績

II. 総説

- 1) 荒川廣志, 伊藤善翔, 小山誠太, 安達 世, 月永真太郎, 梶原幹生, 内山 幹, 小井戸薫雄, 大草敏史, 田尻久雄, 鈴木博昭. 【“鎮静”をマスターする】特定状況下での鎮静 高齢者および超高齢者における意識下鎮静法. 消内視鏡 2013; 25(4): 597-601.
- 2) 郷田憲一, 土橋 昭, 田尻久雄. 【ひとりでも迷わない 上部消化管治療内視鏡の極意 - さあ, 自信をもって始めてみましょう! -】バレット食道癌に対する内視鏡治療の位置づけと実際. 消化器内視鏡レクチャー 2013; 1(4): 770-5.
- 3) 斎藤彰一, 猪又寛子, 井出大資, 玉井尚人, 大谷友彦, 二上敏樹, 加藤智弘, 田尻久雄, 池上雅博. 【ここまで来た IEE-NBI/BLI の意義と位置づけ】大腸病変に対する NBI 分類とその診断における有用性 自施設分類から見た分類統一への考え方 東京慈恵会医科大学. Intestine 2013; 17(3): 247-54.
- 4) 土橋 昭, 郷田憲一, 小林寛子, 小林雅邦, 加藤正之, 炭山和毅, 豊泉博史, 加藤智弘, 廣岡信一, 池上雅博, 田尻久雄. 【日本食道学会拡大内視鏡分類】日本食道学会拡大内視鏡分類と深達度 鑑別・深達度診断における B1 血管の意義. 胃と腸 2014; 49(2): 153-63.
- 5) 加藤智弘. 【小腸疾患の臨床 - 最近の進歩】小腸疾患の症候学. 臨消内科 2013; 28(7): 811-20.
- 6) 今津博雄, 田尻久雄. 【消化器疾患における超音波内視鏡検査 - 現況と将来展望 -】EUS の現況と新展開 超音波内視鏡の新展開 造影 EUS. 最新医 2013; 68(8): 1713-9.
- 7) 相原弘之, 斎藤彰一, 田尻久雄. 【治療に直結する大腸腫瘍診断のストラテジー】スクリーニングとしての大腸カプセル内視鏡 Pitfall と今後の展望. 消内視鏡 2013; 25(8): 1097-105.
- 8) 炭山和毅, 田尻久雄. 【NOTES の現状と今後の展望】内視鏡からみた NOTES 関連手技の現状と今後の展望.

日外会誌 2013 ; 114(6) : 317-20.

- 9) 森 直樹, 今津博雄, 田尻久雄. 【Diagnostic and Interventional EUS-現状と将来展望】消化管病変に対する EUS-FNA. 臨消内科 2013 ; 28(13) : 1703-10.
- 10) 川原洋輔, 松田浩二, 永野智久, 岩崎哲良, 關 伸嘉, 会田雄太, 田尻久雄. 【乳頭を攻略するーカニューレションの基本と困難例への対処】ERCPにおけるスコープ挿入操作の基本と困難例への対処法. 消内視鏡 2014 ; 26(2) : 174-81.

Ⅲ. 学会発表

- 1) Sumiya K. A double blinded randomized placebo controlled trial for the chemically assisted gastric ESD with mesna submucosal injection. Digestive Disease Week (DDW 2013). Orlando, May.
- 2) Inomata H, Tamai N, Aihara H, Sumiyama K, Saito S, Kato T, Tajiri H. Usefulness of a novel auto-fluorescence imaging system with computer-assisted color analysis for colorectal lesions. Digestive Disease Week (DDW 2013). Orlando, May.
- 3) Dobashi A, Goda K, Sumiyama K, Toyozumi H, Kato T, Matsushima M, Tajiri H. A simplified criteria of NBI magnified endoscopy findings for diagnosing superficial oesophageal squamous cell carcinoma. 21st UEG (United European Gastroenterology) Week 2013. Berlin, Oct.
- 4) Imazu H, Kato T, Tamai N, Ang TL (Changi General Hosp), Tajiri H. Novel computer-aided quantitative analysis of contrast-enhanced harmonic EUS in the differentiation between pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. 21st UEG (United European Gastroenterology) Week 2013. Berlin, Oct.
- 5) Sumiyama K, Kobayashi M, Ogawa M, Matsui H, Kanba S, Mizuno Y, Tamai N, Ohya T, Toyozumi H, Tajiri H. Comparison of superficial gastric neoplasia diagnosis with a probe based confocal laser endomicroscopy (CLE) between gastroenterology fellows and expert endoscopists without any clinical experience of CLE after a brief WEB-based training. 21st UEG (United European Gastroenterology) Week 2013. Berlin, Oct.
- 6) Tamai N, Inomata H, Ide D, Ohya T, Aihara H, Sumiyama K, Saito S, Imazu H, Tajiri H. Efficacy of color intensity analysis using a novel auto-fluorescence imaging system for predicting depth of invasion in colorectal neoplasia. 21st UEG (United European Gastroenterology) Week 2013. Berlin, Oct.
- 7) Ohya T, Sumiyama K, Komabayashi M, Tkahashi-Fujigasaki J, Dobashi A, Tajiri H. *Ex vivo* pilot

study for confocal endomicroscopic imaging gastrointestinal stromal tumors. 21st UEG (United European Gastroenterology) Week 2013. Berlin, Oct.

- 8) Dobashi A, Goda K, Kobayashi M, Sumiyama K, Toyozumi H, Tajiri H. The feasibility study of chemically assisted endoscopic submucosal dissection using MESNA for superficial oesophageal squamous neoplasms. 21st UEG (United European Gastroenterology) Week 2013. Berlin, Oct.
- 9) Chiba M, Imazu H, Kanazawa K, Mori N, Toyozumi H, Tajiri H. The utility of second-generation multibending backward-oblique viewing duodenoscope in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. 21st UEG (United European Gastroenterology) Week 2013. Berlin, Oct.
- 10) Kobayashi M, Sumiyama K, Ban Y, Dobashi A, Ohya T, Nakajima K (Osaka Univ), Tajiri H. Durability comparison of mucosal appositions and inverted serosa to serosa closures for repairing large GI wall defects using an endoscopic suturing device. 21st UEG (United European Gastroenterology) Week 2013. Berlin, Oct.
- 11) 千葉允文, 今津博雄, 金澤慶典, 森 直樹, 池田圭一, 田尻久雄. (プレナリーセッション2: ERCP・DPE) ERCP 関連手技における第2世代マルチベンディング後方斜視十二指腸スコープ (M-D スコープ) の有用性に関する検討. 第85回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 5月.
- 12) 金澤慶典, 今津博雄, 森 直樹, 千葉允文, 池田圭一, 田尻久雄. (プレナリーセッション14: 膵 IPMN) 膵 IPMN に対する診断と治療の現況. 第85回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 5月.
- 13) 郷田憲一, 小田一郎, 大前雅実. (シンポジウム6: バレット食道腺癌のスクリーニングをどのようにするか) Barrett 食道表在癌の内視鏡診断-多施設アンケート調査-. 第85回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 5月.
- 14) 荒川廣志, 田尻久雄, 藤宮峯子. (シンポジウム3: 咽頭・喉頭領域の内視鏡) 内視鏡診療のための下咽頭の臨床解剖学. 第85回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 5月.
- 15) 斎藤彰一, 池上雅博, 田尻久雄. (ワークショップ1: 大腸 SM 癌の取り扱い) 浸潤距離からみた大腸 SM 癌の治療方針の検討. 第85回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 5月.
- 16) 川原洋輔, 松田浩二, 堀内洋志, 会田雄太, 關 伸嘉, 永野智久, 田尻久雄. (一般演題 ポスター76: 胆道 ERCP 5) 当院における ERCP 後膵炎の危険因子の検討. 第85回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 5月.

- 17) 小林雅邦, 炭山和毅, 番 大和, 井出大資, 猪又寛子, 土橋 昭, 玉井尚人, 大谷友彦, 加藤智弘, 田尻久雄. (一般演題 ポスター64: ESD 4) 内視鏡用に新しく開発された小型消化管縫合器 (Overstitch) を用いた ESD 後潰瘍の閉鎖に関する研究. 第 85 回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 5 月.
- 18) 原 裕子, 斎藤彰一, 井出大資, 河村 篤, 五味優子, 西村 尚, 萩原雅子, 玉井尚人, 大谷友彦, 加藤智弘, 田尻久雄, 池上雅博. (一般演題 ポスター58: 大腸腫瘍 5・その他) Non-expert と expert による新規光源システムを用いた大腸腫瘍性病変の視認性の検討. 第 85 回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 5 月.
- 19) 豊泉博史, 今津博雄, 田尻久雄. (ワークショップ 1: ERCP 後膵炎ゼロ%に挑む) 当院における ERCP 後膵炎予防の試み. 第 49 回日本胆道学会学術集会. 浦安, 9 月.
- 20) Goda K, Oda I, Omae M. The current status of endoscopic diagnosis and treatment for superficial Barrett's adenocarcinoma in Japan. 第 86 回日本内視鏡学会総会. 東京, 10 月.

IV. 著 書

- 1) 森 直樹. 1 章: 検査と治療手技 消化管検査 大腸内視鏡検査. 田尻久雄監修, 東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科, 内視鏡科編. レジデントのための消化器内科ハンドブック. 東京: ナツメ社, 2013. p.40-3.
- 2) 仲吉 隆. 3 章: 消化管疾患の診断と治療 胃・十二指腸疾患 胃腺腫. 田尻久雄監修, 東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科, 内視鏡科編. レジデントのための消化器内科ハンドブック. 東京: ナツメ社, 2013. p.264-7.
- 3) 豊泉博史. 3 章: 消化管疾患の診断と治療 胃・十二指腸疾患 進行胃癌. 田尻久雄監修, 東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科, 内視鏡科編. レジデントのための消化器内科ハンドブック. 東京: ナツメ社, 2013. p.272-7.
- 4) 土橋 昭, 郷田憲一, 田尻久雄. 胃・十二指腸 症例アトラス [十二指腸] Case45 NBI 十二指腸癌. 田尻久雄監修, 加藤元嗣 (北海道大), 田中信治 (広島大), 斎藤 豊 (国立がん研究センター), 武藤 学 (京都大) 編. NBI/BLI カラーアトラス: 新しい画像強調内視鏡システム. 東京: 日本メディカルセンター, 2013. p.148-9.
- 5) 加藤智弘, 田尻久雄. 6 章: 内視鏡検査 4. 画像強調内視鏡. 浅香正博 (北海道大), 菅野健太郎 (自治医科大学), 千葉 勉 (京都大) 編. 消化器病学: 基礎と臨床. カラー版. 東京: 西村書店, 2013. p.334-41.

V. その他

- 1) 島本奈々, 今津博雄, 金澤慶典, 千葉允文, 森 直樹, 加藤智弘, 矢永勝彦, 田尻久雄. 超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診 (EUS-FNA) にて術前診断可能であった非露出型乳頭部癌の 3 例. Prog Dig Endosc 2013; 83(Suppl.): 124.

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 (柏病院)	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. 尿路由来基質特異性拡張型βラクタマーゼ産生大腸菌の検出状況および薬剤感受性の検討

近年，尿路感染症において高い頻度で基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase: ESBL) 産生大腸菌が検出され，治療への影響が懸念されている。尿路由来 ESBL 産生大腸菌の検出状況を調べ，薬剤感受性を検討した。対象は 2010 年 3 月から 2012 年 6 月に当院で尿路から検出された ESBL 産生大腸菌で，ESBL 産生大腸菌検出例 41 例の患者背景を検討し，ESBL 産生大腸菌 41 株の ESBL 遺伝子型，抗菌薬 17 薬剤に対する MIC 値を測定した。ESBL 産生大腸菌検出例は中央値 76 歳で，市中感染・院内感染の別は 46.3% が市中感染であった。基礎疾患は糖尿病が市中感染例の 21.1%，院内感染例の 31.8% にみられた。市中感染例のなかで 90 日以内の入院歴が 42.1%，介護施設入所歴が 21.1%，維持血液透析が 10.5%，尿路カテーテル使用が 31.6% に認められた。ESBL 遺伝子型は全例が CTX-M 型で，CTX-M-9 グループ産生株が 31 株 (75.6%) と最も多く，うち 14 株が市中感染であった。CTX-M-1 グループ産生株は 6 株中 2 株が，CTX-M-2 グループ産生株は 4 株中 3 株が市中感染であった。ESBL 産生大腸菌の市中での蔓延を裏付ける結果であり，継続的な調査による監視が必要と考えられる。薬剤感受性成績は，尿路感染症に高頻度で 사용되는 levofloxacin, ciprofloxacin の耐性率が 73.2%，78.0% であった。それに対し meropenem, doripenem の MIC 値はすべての株で $\leq 0.06\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し，検討薬剤のなかで最も低く，感性率 100% であった。βラクタマーゼ阻害薬配合薬のなかでは tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) が MIC50, MIC90 とともに最も低く，カルバペネム

系薬同様に感性率 100% であった。Latamoxef, flomoxef, cefmetazole, faropenem および amikacin は MIC50 0.12~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，MIC90 0.25~4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，感性率 100% で，TAZ/PIPC とほぼ同等か，それ以上の成績であった。Sifafloxacin の抗菌活性は強く，MIC50 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，MIC90 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり LVFX より 16 および 8 倍強かったが，感性率は 73.2% であった。カルバペネム系薬や本検討で高い感性率を示した抗菌薬の薬剤感受性成績の動向に今後も注意を払う必要があると考える。

II. ノンテクニカルスキルによる感染対策の向上

医療施設における手指衛生の遵守率の向上を図るため，ノンテクニカルスキルを応用した。具体的には慈恵医大附属病院において手指衛生の遵守率を高めるためアメリカ国防総省で開発された TeamSTEPPS を病院スタッフに教育した。特にその中のチームワークスキルである「クロスモニタリングとフィードバック」を院内の感染対策講習会で動画を用いて現場スタッフに教育した。更に病棟毎に感染対策のコアチームを設立して，現場中心な感染対策のメンタルモデルの確立を図るとともに，「クロスモニタリングとフィードバック」の現場での理解と浸透を図った。スタッフのアンケートからクロスモニタリングを受けた事のある病棟スタッフは教育開始前に比べ 10% 増加した。また 2013 年の病棟全体での手指衛生剤の消費量は前年度に比べ 29.6% 増加した。感染対策の理論の教育のみならず，TeamSTEPPS 中のチームワークツールの教育が感染対策の遵守率を高めることが示唆された。

III. メチシリン感受性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

感染性心内膜炎や腸腰筋膿瘍などの metastatic infection は黄色ブドウ球菌菌血症の重大な合併症であり，metastatic infection を診断することができなければ，菌血症の再燃や予後不良の原因となる。そこで，メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*: MSSA) 菌血症における metastatic infection の予測因子について検討した。2008 年 1 月から 2012 年 12 月までに東京慈恵会医科大学附属病院で MSSA 菌血症を発症した患者を対象として，年齢や基礎疾患，侵入門戸などについて調査した。調査対象となったのは 73 症例で，metastatic infection は 14 症例 (19.2%) で認められ，感染性心内膜炎 (3)，敗血症性肺塞栓症 (3)，化膿性脊椎炎 (4)，腸腰筋膿瘍 (4)，硬膜

外膿瘍 (3)、化膿性関節炎 (1) で、6 症例で複数の metastatic infection が認められた。多変量解析によって適切な抗菌薬投与の 48 時間以上の遅れ、72 時間以上の発熱の持続、抗菌薬投与開始 2 週間での CRP 3 mg/dL 以上の 3 つが metastatic infection の独立予測因子として示された。metastatic infection の独立予測因子のいずれかを満たす症例では、積極的な精査が必要であると考えられた。

IV. 臨床分離ブドウ球菌属の形成するバイオフィルムの構成成分に関する研究

ブドウ球菌の形成するバイオフィルムの構成成分には、多糖体、たんぱく質、細胞外 DNA などがある。これらの構成成分が単独、もしくは複合してバイオフィルムを形成していると考えられる。バイオフィルム形成試験において、BHI 培地に 4% NaCl を添加するとブドウ球菌は多糖体を多く含むバイオフィルムを形成する。これは培地の高い浸透圧によると推察されている。1% glucose を添加すると培地の pH が低下し、バイオフィルムの構成成分としてタンパク質が多く含まれる。この現象を用いて、臨床分離ブドウ球菌はバイオフィルム非形成株、多糖体性バイオフィルム形成株、タンパク性バイオフィルム形成株に分類される。

バイオフィルム破壊試験では、ブドウ球菌のバイオフィルムに様々な酵素を作用させた。dispersin B は多糖体性バイオフィルムを、proteinase K はタンパク性バイオフィルムを分解した。一方、DNase の感受性は臨床分離株によって様々であった。

V. エイズと悪性腫瘍に関する研究

近年の治療薬の進歩に伴って、今や HIV 感染症はコントロール可能な「慢性疾患」となった一方、HIV 感染者において非エイズ合併症として心血管疾患や認知症、悪性腫瘍の併発が問題となってきている。中でも悪性腫瘍は生命予後に関わる重要な疾患である。

HIV 感染者に発症する悪性腫瘍は、エイズ指標悪性腫瘍と、非エイズ指標悪性腫瘍に分けられる。最近では非エイズ指標悪性腫瘍の頻度がエイズ指標悪性腫瘍を上回るという報告もあり、HIV 診療の場で問題となっている。特に頻度の高い腫瘍としては、ホジキンリンパ腫、肺癌、子宮頸癌・肛門癌、肝細胞癌などがある。

一般的に HIV 感染者に発症する悪性腫瘍は進行が早く、治療が困難なことも多い。しかし、早期の段階で発見され、根治的な治療が行われれば予後は

良好である。従って治療に関するマネジメントだけでなく、一次予防及び二次予防が重要である。具体的な一次予防策としては、各種発癌ウイルスの共感染の予防と治療、環境発癌因子などへの暴露回避が挙げられる。二次予防に関しては定まっていないが、少なくとも非 HIV 感染者と同程度のチェック、すなわち企業や自治体の健康診断などを積極的に受診することが望ましい。

当院でも陰茎癌や胸腺腫を併発した AIDS 患者の症例があったが、手術可能であった症例は現時点で再発なく経過しており、早期発見・治療の重要性が示唆された。

VI. 血液培養から連鎖球菌が検出された 171 症例についての検討

連鎖球菌は通性嫌気性かつカタラーゼ陰性のグラム陽性球菌であり、口腔内や咽頭、鼻咽頭、気道、消化管、皮膚に常在し、皮膚軟部組織感染症、感染性心内膜炎、髄膜炎、膿瘍、菌血症、肺炎等を引き起こすが、しばしば重篤化し菌血症から感染が判明する事も少なくない。今回我々は血液培養から連鎖球菌が検出された症例について検討を行った。2008 年 1 月から 2012 年 12 月までに東京慈恵会医科大学において血液培養から連鎖球菌が検出された 171 症例、182 検体について後方視的検討を行った。性別は男性が 104 人、女性が 67 人で、年齢の中央値は 66 歳であった。171 症例中 10 症例が複数回菌血症を起こしており、全 182 検体における分離菌の内訳は *S.agalactiae* が最も多く 38 検体、*S.mitis* species group が 30 検体、*S.pneumoniae* が 20 検体となり、複数菌が分離されたものが 2 検体となった。複数回菌血症を起こした 10 症例の患者背景の内訳は血液悪性腫瘍、感染性心内膜炎に対する人口弁置換術後、子宮癌術後リンパ浮腫、悪性腫瘍、褥瘡感染であったが、1 例以外は予後良好であった。今回の検討において菌血症から分離される連鎖球菌としては *S.agalactiae* が最も多かった。連鎖球菌に伴う菌血症は時に繰り返す可能性がある為、複数回の血液培養採取が有用と考えられた。

「点検・評価」

感染症は宿主と病原体との組み合わせによりさまざまな病態を呈し、また臨床経過は宿主、病原体の関係に加え、診断および治療の適切さや迅速さに大きく影響される。感染症の診断には感染巣を特定することと病原体を同定し、その感染巣に対して有効な抗微生物薬を選択することが重要であり、また、

再燃することのないように適切な期間、投与を継続することが必要である。しかし、感染症を発症した時点で病原体やその薬剤感受性が判明していることはなく、初期治療は患者背景や臨床所見などから病原体や薬剤感受性を推測せざるを得ない。2013年に当科で行われたレンサ球菌について調査では、レンサ球菌による菌血症がさまざま侵入門戸から発症すること、さらに基礎疾患のある患者では菌血症を繰り返す可能性があることを示し、複数回血液培養を施行することを推奨している。また、尿路由来の基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (extended-spectrum β -lactamase: ESBL) 産生大腸菌の検出状況と薬剤感受性の検討では院内に限らず市中感染症であっても耐性菌による感染症を否定できないことを示しており、これらの研究結果は感染症発症初期の診断および治療薬の選択という重要な場面に非常に大きなインパクトを与えている。また、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus*: MSSA) による metastatic infection の予測因子を検討した研究では、48時間以上の適切な抗菌薬投与の遅れ、72時間以上の発熱の持続、抗菌薬投与2週間でのCRP 3 mg/dL以上という3つの転移感染巣の独立予測因子を示すことにより、metastatic infection について積極的な検査を施行し、十分な抗菌薬投与をすべき症例をあげることができる。さらにブドウ球菌属の形成するバイオフィルムの構成成分とその破壊効果について行われた基礎研究では、dispersin Bが多糖体性バイオフィルムを、proteinase Kはタンパク性バイオフィルムを分解することを示しており、難治性となることの多いブドウ球菌属による感染症に対して抗菌薬だけではない新たな治療戦略の開発に貢献することが期待される。

HIV感染症はさまざまな抗HIV薬の開発により重篤な日和見疾患によって死に至る感染症から薬剤によってコントロール可能な慢性感染症のひとつになっている。しかし、HIV感染症と悪性腫瘍はエイズ指標疾患のひとつである非ホジキンリンパ腫やカポジ肉腫だけでなく、肺癌などの非エイズ指標悪性腫瘍も大きな問題となっており、ヒトパピローマウイルスやHCVなどの発癌に関連するウイルスとの共感染も少なくないことから、HIV感染者本人と診療する医療従事者に悪性疾患の早期診断・治療に注意することが非常に重要であることを推奨している。

感染症は患者本人の治療だけでなく、その病原体の伝播を遮断することが非常に重要である。そのた

めには感染予防策を遵守することが必要であるが、感染対策の重要性を紙面で示していても遵守されなければ感染の拡大を阻止することはできない。今回の研究ではノンテクニカルスキルのひとつであるクロスモニタリングによって感染対策の遵守率が改善されたことを示しており、今後、感染対策を浸透させて行く上でTeamSTEPSの重要性や現場中心的な感染対策のメンタルモデルの確立が非常に重要であることを示す重要な研究である。

今後は病原体や治療薬についての基礎研究、また、一施設に留まらない多施設共同研究にこれらの研究をさらに発展させていくことが期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 砂川慶介 (北里大), 堀 誠治. 健康成人男性におけるアルベカシン硫酸塩 400mg 又は 600mg 投与時の安全性及び薬物動態. *Jpn J Antibiot* 2013; 66(2): 97-109.
- 2) 堀 誠治, 山川佳洋¹⁾, 前澤佳代子¹⁾, 寺島朝子¹⁾, 吉田正樹, 木津純子¹⁾ (¹慶應義塾大). 製薬会社を対象とした抗菌薬皮内反応に関する実態調査. *日治療誌* 2013; 61(3): 297-300.
- 3) Kohno S¹⁾, Niki Y (Showa Univ), Kadota J (Oita Univ), Yanagihara K,¹⁾ (¹Nagasaki Univ), Kaku M²⁾, Watanabe A²⁾ (²Tohoku Univ), Aoki N (Shinrakuen Hosp), Hori S, Fujita J (Univ of Ryukyus), Tanigawara Y (Keio Univ). Clinical dose findings of sitafloxacin treatment: pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of two clinical trial results for community-acquired respiratory tract infections. *J Infect Chemother* 2013; 19(3): 486-94.
- 4) Maezawa K¹⁾, Yajima R¹⁾, Terajima T¹⁾, Kizu J¹⁾ (¹Keio Univ), Hori S. Dissolution profile of 24 levofloxacin (100 mg) tablets. *J Infect Chemother* 2013; 19(5): 996-8.
- 5) Fujita J¹⁾, Niki Y (Showa Univ), Kadota J (Oita Univ), Yanagihara K²⁾, Kaku M³⁾, Watanabe A³⁾ (³Tohoku Univ), Aoki N (Shinrakuen Hosp), Hori S, Tanigawara Y (Keio Univ), Cash HL¹⁾ (¹Univ of Ryukyus), Kohno S²⁾ (²Nagasaki Univ). Clinical and bacteriological efficacies of sitafloxacin against community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*: nested cohort within a multicenter clinical trial. *J Infect Chemother* 2013; 19(3): 472-9.
- 6) 吉川晃司, 森武 潤, 鈴木 鑑, 吉良慎一郎, 小出 晴久, 清田 浩, 堀 誠治. 尿路由来基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌の検出状況および薬剤感

受性の検討. 日化療会誌 2014 ; 62(2) : 198-203.

- 7) 安藤 隆, 河野 緑, 佐々木十能, 永野裕子, 兼本園美, 平田龍三, 杉本健一, 長谷部恵子, 吉川晃司, 清田 浩. 整形外科患者を中心にアウトブレイクを認めた toxin A 陰性 toxin B 陽性 Clostridium difficile 株の分子疫学的解析. 日臨微生物誌 2013 ; 23(3) : 186-93.

II. 総 説

- 1) 二木芳人 (昭和大), 青木信樹 (信楽園病院), 岩田敏 (慶應義塾大), 岸田修二 (初石病院), 小林昌宏¹⁾, 佐藤淳子 (医薬品医療機器総合機構), 砂川慶介¹⁾, 高橋 聡 (札幌医科大), 竹末芳生 (兵庫医科大), 朝野和典 (大阪大), 花木秀明¹⁾ (北里大), 堀 誠治, 松下和彦 (川崎市立多摩病院), 松本哲哉 (東京医科大), 三鴨廣繁 (愛知医科大), 光武耕太郎 (埼玉医科大), 吉田耕一郎 (近畿大), 柳原克紀 (長崎大), 渡辺晋一 (帝京大), 大村雅之 (MSD), 肥沼三雄 (塩野義製薬), 齊藤京二郎²⁾, 柴崎嘉之²⁾ (2ファイザー), 高石修司 (Meiji Seika ファルマ), 佃 聡史 (アステラス製薬), 牧野直典 (サノフィ), 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会 MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会. MRSA 感染症の治療ガイドライン 追補「抗 MRSA 薬の術後感染予防, 経験的治療」(a) 術後感染予防投与 (b) 経験的治療. 感染症誌 2013 ; 87(6) : 714-20.
- 2) 二木芳人 (昭和大), 青木信樹 (信楽園病院), 岩田敏 (慶應義塾大), 岸田修二 (初石病院), 小林昌宏¹⁾, 佐藤淳子 (医薬品医療機器総合機構), 砂川慶介¹⁾, 高橋 聡 (札幌医科大), 竹末芳生 (兵庫医科大), 朝野和典 (大阪大), 花木秀明¹⁾ (北里大), 堀 誠治, 松下和彦 (川崎市立多摩病院), 松本哲哉 (東京医科大), 三鴨廣繁 (愛知医科大), 光武耕太郎 (埼玉医科大), 吉田耕一郎 (近畿大), 柳原克紀 (長崎大), 渡辺晋一 (帝京大), 大村雅之 (MSD), 肥沼三雄 (塩野義製薬), 齊藤京二郎²⁾, 柴崎嘉之²⁾ (2ファイザー), 高石修司 (Meiji Seika ファルマ), 佃 聡史 (アステラス製薬), 牧野直典 (サノフィ), MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会, 公益社団法人日本化学療法学会一般社団法人日本感染症学会. MRSA 感染症の治療ガイドライン追補「抗 MRSA 薬の術後感染予防, 経験的治療」(a) 術後感染予防投与, b. 経験的治療. 日化療会誌 2013 ; 61(6) : 472-8.
- 3) 吉田正樹. 【感染症の診断と治療, 予防-最近の進歩-】話題の感染症への対処法 ノロウイルス感染症. 日内会誌 2013 ; 102(11) : 2801-7.
- 4) 吉田正樹. 院内感染とは その基本概念と対策. 耳鼻展望 2013 ; 56(1) : 38-43.

III. 学会発表

- 1) Yoshikawa K, Moritake J, Suzuki K, Kira S, Kiode H, Kiyota H. Drug-susceptibilities of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* strains isolated from urine. 28th International Congress of Chemotherapy and Infection. Yokohama, June.
- 2) 堀 誠治, 内納和浩¹⁾, 畔柳肇子¹⁾, 山口広貴¹⁾, 温井香織¹⁾, 江田久乃¹⁾, 塩澤友男¹⁾ (1第一三共). (一般演題 (口演) : 抗菌薬の適正治療 (1)) 注射用キノロン系抗菌薬レボフロキサシンの安全性・有効性 (使用成績調査 : 中間成績). 第 87 回日本感染症学会学術講演会・第 61 回日本化学療法学会総会合同学会. 横浜, 6 月.
- 3) 吉田正樹, 堀野哲也, 佐藤文哉, 保阪由美子, 河野真二, 保科斉生, 田村久美, 中澤 靖, 加藤哲朗, 吉川晃司, 竹田 宏, 小野寺昭一 (富士市立中央病院), 堀 誠治. (一般演題 (口演) : マイコプラズマ・クラミジア・リケッチア (1)) HIV 感染者における無症候性クラミジア, 淋菌感染. 第 87 回日本感染症学会学術講演会・第 61 回日本化学療法学会総会合同学会. 横浜, 6 月.
- 4) 吉川晃司, 森武 潤, 鈴木 鑑, 吉良慎一郎, 小出晴久, 清田 浩. (一般演題 (ポスター) : 尿路感染症) 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. 第 87 回日本感染症学会学術講演会・第 61 回日本化学療法学会総会合同学会. 横浜, 6 月.
- 5) 中澤 靖. (シンポジウム 25 : 国大協・私大協・菌科大協の活動を通して我が国の感染対策を考える) 私立医科大学感染対策協議会・推進会議の設立と活動. 第 29 回日本環境感染症学会総会・学術集会. 東京, 2 月.
- 6) 中澤 靖, 美澤さやか, 斉藤彩子, 美島路恵, 北村好申, 田村 卓, 近藤和典. (一般口演 25 : 針刺し・感染対策) チームワークで高める感染対策, ユニットベースプログラムとクロスモニタリングの試み. 第 8 回医療の質・安全学会学術集会. 東京, 11 月.
- 7) 堀野哲也. (実践の生涯教育プログラム 9 : 抗菌薬を使いこなそう【企画 1】経口抗菌薬を使いこなそう) 経口抗ウイルス薬や抗真菌薬を使いこなそう. 第 110 回日本内科学会総会・講演会. 東京, 4 月.
- 8) 佐藤文哉, 中拂一彦, 田村久美, 保科斉生, 保阪由美子, 加藤哲朗, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉田正樹, 堀 誠治. (一般演題 (口演) : HIV 感染症) HIV リンパ節炎 6 例の病理学的検討. 第 87 回日本感染症学会学術講演会・第 61 回日本化学療法学会総会合同学会. 横浜, 6 月.
- 9) 加藤哲朗, 保科斉生, 田村久美, 保阪由美子, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉田正樹, 堀 誠治. (一般演題 (口演) 2-3-2 : 臨床 : 悪性腫瘍-3) 陰茎癌を併発した HIV 感染症患者の 1 例. 第 27 回日本エイ

ズ学会学術集会・総会, 熊本, 11月.

- 10) 加藤哲朗. (公開シンポジウム1: エイズと悪性腫瘍) エイズと悪性腫瘍 “今後の展望”. 第27回日本エイズ学会学術集会・総会, 熊本, 11月.
- 11) 加藤哲朗. (シンポジウム16: 症例から考える HIV 感染症/AIDS 診療) 日常臨床で HIV 感染者を発見するために. 第87回日本感染症学会学術講演会・第61回日本化学療法学会総会合同学会, 横浜, 6月.
- 12) 保阪由美子, 中拂一彦, 田村久美, 保科斉生, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉田正樹, 堀 誠治. (一般演題 (ポスター): グラム陽性菌感染症) 血液培養から連鎖球菌が検出された171症例についての検討. 第87回日本感染症学会学術講演会・第61回日本化学療法学会総会合同学会, 横浜, 6月.
- 13) 保科斉生, 中拂一彦, 田村久美, 保阪由美子, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉田正樹, 堀 誠治. (一般演題 (ポスター): 臨床: 日和見感染症) 色素試験が活動性の評価に有用であった重症トキソプラズマ脳炎の一例. 第27回日本エイズ学会学術集会・総会, 熊本, 11月.
- 14) 田村久美, 保科斉生, 保阪由美子, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 吉田正樹, 堀 誠治. (一般演題 (口演) 1-5-2: 臨床: HAND-2) CPEの高いARTレジメンにより著明に症状が改善したHANDの一例. 第27回日本エイズ学会学術集会・総会, 熊本, 11月.
- 15) 吉川晃司, 森武 潤, 鈴木 鑑, 吉良慎一郎, 小出晴久, 清田 浩, 堀 誠治. (セッション: 菌血症1) 当院における *E.coli* 菌血症及び *K.pneumoniae* 菌血症に関する検討. 第62回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第60回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 東京, 10月.
- 16) 堀野哲也. (シンポジウム7: 抗菌薬高用量投与の是非) 尿路感染症における至適抗菌薬投与量. 第62回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第60回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 東京, 10月.
- 17) 加藤哲朗, 水野泰孝. (シンポジウム11: これからの輸入感染症治療戦略-新薬と承認薬をいかに選択するか-) アトバコン・プログアニル合剤-熱帯熱マラリア-. 第62回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第60回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 東京, 10月.
- 18) 田村久美. 皮膚病変から HIV 感染症が判明した一例. 平成25年度第2回 HIV/AIDS 症例懇話会, 東京, 7月.
- 19) 保科斉生. インフルエンザ様症状と皮疹を主訴に受診した HIV 急性感染の一例. 平成25年度第2回 HIV/AIDS 症例懇話会, 東京, 7月.
- 20) 加藤哲朗. 当院における急性 HIV 感染症の臨床的検討. 平成25年度第2回 HIV/AIDS 症例懇話会, 東京, 7月.

IV. 著 書

- 1) 堀野哲也. 96A-56, 105D47, 107A52. 『国試カンファランスあなむね』編集委員会編. 国試カンファランスあなむね: 龍の巻. 東京: 医学評論社, 2013. p.42-4, 140-1, 154-5.
- 2) 堀野哲也. 第5章: 敗血症における薬剤開発・臨床試験の実践~有効性・安全性の示し方~ 第1節: 治療薬開発における投与方法・用法用量の設定 2. 用法用量の設定例. 敗血症の診断/治療の実状と病態・メカニズムをふまえた開発戦略. 東京: 技術情報協会, 2013. p.302-5.
- 3) 堀野哲也. A-34, A-52, D-42, D-57. 医師国家試験問題解説書編集委員会編. 国試107: 第107回医師国家試験問題解説書. 東京: 医学評論社, 2013. p.41-3, 66-7, 222-3, 243-4.

V. その他

- 1) 堀 誠治. 【実践! 感染症の治療と制御】抗菌薬の副作用と対策. 医薬ジャーナル 2013; 49(7): 1689-98.
- 2) 堀 誠治. 【ジェネリック医薬品の現状と課題】臨床医からみたジェネリック医薬品 感染症治療薬 抗菌薬を中心に. Prog Med 2013; 33(5): 1099-106.
- 3) 堀 誠治. 各種抗真菌薬の種類と特徴 PK-PDを含めて. 感染症道場 2013; 2(2): 50-2.
- 4) 中澤 靖. 【病院で“あればこそ”感染症を見逃さない-教科書にはない, 現場に必要な視点から-】咳から考える感染症とその対策 INFECTION CONTROL 2013; 22(7): 663-7.
- 5) 堀野哲也. 【MRSA 感染症を取り巻く話題】MIC creep が臨床面に与える影響. 感染症内科 2013; 1(3): 236-44.

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

(大宮総合病院に外向)

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、顎関節症患者の背景因子や疫学的特徴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. 東京都内一般歯科診療所受診者における顎関節症患者背景因子の年次推移

【緒言】私たちは顎関節症スクリーニングテストを開発し、その一部は厚労省歯科疾患実態調査に用いられ、同時に東京都歯科医師会と共同で東京都内就労者の成人歯科検診事業に応用されてきた。そして就業内容、特にパソコン業務と顎関節症との関連性を2011年と2012年に報告した。現在までに、東京都歯科医師会との調査は2007年から2012年の6年間に3回実施した。【目的】この6年間における3回の資料を基に顎関節症スクリーニングテストに影響があると考えられたパソコン時間の年次推移を検討した。【対象および方法】東京都歯科医師会がそれぞれの年度に実施したデータを連結不可能匿名化したものを受け取り、解析した。2007年180名(男性101名，女性79名)，2009年76名(男性54名，女性22名)，2012年69名(男性13名，女性56名)を対象とし、統計学的検討をおこなった。【結果】年齢に有意差を認めたが、その差は臨床上一問題とはならないと考えられた。Kruskal-Wallis検定にて年ごとにパソコン使用時間は有意に増加していた。従属変数をスクリーニング合計値とした回帰分析にてパソコン使用時間は $p=0.043$ で有意であった。なお、パソコン時間と帰宅後就寝までの時間は逆相関($p=0.000$)が見られた。【考察】顎関節症患者背景因子として重要と考えられるパソコン使用時間は年々増加しており、それに伴い帰宅後就寝までの時間が短縮されていることから、今後も更なる調査が必要と思われた。

2. 日本における顎関節症の疫学的特徴

【緒言】2007年、杉崎らは顎関節症スクリーニングのための質問項目を開発し、抽出された4質問の

妥当性(感度0.746，特異度0.811)を報告した。さらに同年、4質問のなかで「口を大きく開け閉めしたとき、あごの痛みがありますか」の「はい」、「いいえ」の2値評価1質問の妥当性(感度0.701，特異度0.871)を報告した。【目的】上記スクリーニングテストを用い、日本における顎関節症の疫学的特徴を把握することである。【対象および方法】2005、2012年度厚労省歯科疾患実態調査および2007年度全国成人歯科保健調査の全国調査と東京都歯科医師会の協力の下、2005・2006年に東京都において実施された就労者1,071名での顎関節症スクリーニング質問調査、および2007年に西山らにより実施された同一会社における就労者1,969名での顎関節症スクリーニング調査報告を比較検討した。なお、上記「口を大きく開け閉めしたとき、あごの痛みがありますか」は2005年度より厚労省歯科疾患実態調査に追加された。【結果】2005年度歯科疾患実態調査において、疼痛を自覚する人は3.4%であった。2012年度では、3.3%であった。また、2007年全国成人歯科保健調査では3.5%であった。一方、2005および2006年に実施した東京都内就労者における顎関節症スクリーニング陽性者は17.9%であり、上記1質問で疼痛を自覚する人は20.0%であった(2006年のみ)。また、同一会社での調査では22.6%であり、全国調査とはかけ離れた結果であった。【結論】東京都就労者では顎関節症有病率が一般国民や一般歯科患者より高値を示し、全国調査とはかけ離れた結果であった。

II. 哺乳類顎関節の基礎的研究

顎関節の基礎的研究として、哺乳類顎関節の組織学的、解剖学的研究を継続している。

1. 有袋類・タスマニアデビル顎関節における関節円板の欠落

【緒言】一般的に、哺乳類の顎関節には関節円板が存在すると考えられている。しかし、1900年、Parsonsは、肉眼解剖顎の所見において、アルマジロ、2種類の単孔類(カモノハシとハリモグラ)、そしてタスマニアデビルには関節円板が存在しなかったと報告している。本研究の目的は、解剖学的、ならびに組織学検索により、タスマニアデビル成体の顎関節に関節円板が存在するか否かを明らかにすることである。【材料と方法】材料はタスマニア大学獣医学部より供与を受けた6匹のタスマニアデビル成体・新鮮冷凍死体と1匹の乾燥頭蓋である。新鮮冷凍死体の顎関節部は速やかに解剖され、肉眼解剖所見を得た後に、通法に従ってホルマリン固定

パラフィン包埋、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し、組織学的に観察された。また、マイクロCTにて、乾燥頭蓋骨下顎頭部の皮質骨や骨梁形態を観察した。【結果および結論】形態学的観察により、タスマニアデビル成体全ての個体の顎関節において関節円板が存在しないことが確認された。組織学的に、下顎頭と下顎窩の表層は、肥厚した線維性結合組織により被覆されていた。また、マイクロCT所見として、下顎頭の骨梁形態は極めて細く密であった。タスマニアデビルは他の哺乳類と比べてより強い咬合力を有することが知られているが、本研究で得られた形態学的特徴は、タスマニアデビル顎関節に対する強い負荷を緩衝する作用と関連することが推測された。

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、睡眠時無呼吸低呼吸症候群患者における舌筋群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. 体格指数と舌筋の脂肪化が無呼吸・低呼吸指数に及ぼす影響

【目的】閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) の病因に肥満や筋機能の変化が関連していることが示唆されている。我々は、肥満ラットでの舌筋 (オトガイ舌筋、オトガイ舌骨筋) の脂肪化を報告した (Arch Oral Biol (2010; 55(10): 803-8))。しかし、ヒトにおける肥満と舌筋の脂肪化 (脂肪沈着または脂肪変性) の関連については不明である。本研究は、OSA の疑いでCT撮影をおこなった患者の画像を用い、舌筋の脂肪化とそのOSAへの影響を明らかにすることを目的とした。【対象および方法】対象は、2007年11月から2011年10月に鶴見大学歯学部附属病院 (いびき外来) でOSAを疑い、画像診断部でCT撮影 (RADIX-PRIMA[®], 日立メディコ社)、管電圧120kV、管電流50mA、テーブルピッチ1mm、スライス厚1mm) した患者群から、研究内容に同意が得られ、データのそろった62名 (男性: 47, 女性: 15) を対象とした。観察項目には、性別、年齢 (歳)、体格指数 (BMI (kg/m²)), AHI (無呼吸・低呼吸指数) を記録し、TIAS (total value of length and width of inferior airway space: 下気道の長径幅径距離の合計) および、舌筋のCT値 (Hounsfield Unit: HU) による脂肪化程度を評価した。脂肪化評価には画像解析ソフトAzeWin[®] (AZE社, 東京) を用いて舌筋の筋腹に30mm²の円形の

関心領域 (ROI: Region of Interest) を設定した。オトガイ舌筋では両側中央部、両側後方部の計4か所のROIを、オトガイ舌骨筋では両側中央部の計2か所のROIをCT値で計測し、定量化し、統計学的に検討した。【結果】対象患者における年齢、BMI、AHI、オトガイ舌筋 (CT値)、オトガイ舌骨筋 (CT値)、およびTIASの中央値 (25%四分位偏差; 75%四分位偏差) は、それぞれ51.50歳 (42.75; 62.25), 24.00 (22.00; 26.00), 24.35 (11.40; 36.10), 123.05 (92.95; 135.70), 111.20 (104.80; 116.30), および34.65 (25.97; 40.62) であった。また、Amos (Ver.6, SPSS Japan, 東京) を用いた重回帰モデルの解析結果では、BMIに対する標準化推定値はオトガイ舌筋 -0.50 (p=0.000)、オトガイ舌骨筋 -0.42 (p=0.000) であった。TIASに対する標準化推定値はBMI -0.55 (p=0.000) で、AHIに対する標準化推定値はTIAS -0.48 (p=0.000) と共に有意な値を示した。【結論】ヒトにおいても、肥満により舌筋で脂肪化が確認でき、TIAS、AHIに影響すると考えた。

2. 重度無呼吸・低呼吸指数患者における体格指数と舌筋の脂肪化の関係

【背景および目的】近年、筋機能の変化が閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) の病因に関連していることが示唆されている。我々は、OSA疑いの患者において舌筋へ脂肪化が生じる事を第17回日本歯科放射線学会画像大会にて報告した。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 (30以上) 患者のCT画像を用い、舌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附属病院いびき外来でOSAを疑い、かつ画像診断部においてCT撮影をおこない、研究内容に同意が得られた66例 (男性: 51, 女性: 15) の中から、AHIが重度の患者計26例を対象とした。評価項目は、性別、年齢、BMI、AHIおよびCT値を用いて舌筋の脂肪化程度を評価した。脂肪化は画像解析ソフト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、オトガイ舌筋では両側中央部、両側後方部の計4か所のROIを、オトガイ舌骨筋では両側中央部の計2か所のROIをCT値で計測し、定量化し、統計学的に検討した。その合計値を用いて、BMIと脂肪化との関係を検討した。【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58.00歳 (48.75;

70.00), 25.00kg/m² (23.00 : 28.00), 111.05HU (82.97 : 134.60), 106.05HU (96.47 : 116.10)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(Ver.6, SPSS Japan, 東京)で解析した結果、標準化推定値はオトガイ舌筋-0.43(p=0.006)、オトガイ舌骨筋-0.55(p=0.000)と、共に有意な値を示した。【結論】睡眠時無呼吸において、舌筋への脂肪化が無呼吸・低呼吸指数(AHI)の重症化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、我々が作成した顎関節症スクリーニングテストの、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、東京都内一般歯科診療所受診者を対象として本スクリーニングテストを用いて検討した結果、顎関節症患者背景因子として重要と考えられるパソコン使用時間が年々増加しており、それに伴い帰宅後就寝までの時間が短縮されていることが示された。さらに、東京都就労者では顎関節症有病率が一般国民や一般歯科診療所受診患者より高値を示し、全国調査とはかけ離れた結果であった。これらの結果は、今後の顎関節症の予防と治療に有益な情報となり得ると考えられた。顎関節の基礎的研究としては、タスマニア大学獣医学部との共同研究を継続して行なっている。今回、我々は有袋類タスマニアデビルにおいて、哺乳類の特徴である顎関節・関節円板が欠落していることを解剖学的、組織学的に明らかにした。その密な下顎頭骨梁形態や下顎頭表面の厚い線維組織による被覆が関節円板の役割を代替していると推測された。1900年に関節円板が欠落していると報告されている単孔類を含む他3種の哺乳類の研究が待たれ、これらの研究を通して、顎関節・関節円板の機能推測が可能となると考えられる。

睡眠時無呼吸症候群の要因に肥満が挙げられる。今回、無呼吸・低呼吸指数が重度の患者のCT画像を用い、舌筋の脂肪化と体格指数の関係を検討した研究結果より、舌筋への脂肪沈着あるいは脂肪変性が体格指数に影響することが強く示唆された。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。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hayashi K, Sugisaki M, Kino K¹⁾ (¹Tokyo Medical and Dental Univ), Sugisaki M²⁾, Abe S²⁾ (²Tokyo Dental College). Absence of the articular disc in the tasmanian devil temporomandibular joint. *Anat Histol Embryol* 2013; 42(6) : 415-9.
- 2) Yuasa H (Tooyohasi Medical Center), Kino K¹⁾, Kubota E (Kanagawa Dental College), Kakudo K (Osaka Dental Univ), Sugisaki M, Nishiyama A¹⁾ (¹Tokyo Medical and Dental Univ), Matsuka Y (Univ of Tokushima), Ogi N (Aich Gakuin Univ), the Evidence-based Clinical Practice Guidelines Task Force, the Japanese Society for the temporomandibular joint. Primary treatment of temporomandibular disorders: The Japanese Society for the temporomandibular joint evidence-based clinical practice guidelines 2nd edition. *Jpn Dent Sci Rev* 2013; 49(3-4) : 89-98.

III. 学会発表

- 1) 来間恵里, 杉崎正志, 高野直久(東京都歯科医師会), 林 勝彦, 竹内理華, 玉井和樹(町田市民病院), 木野孔司¹⁾, 西山 暁¹⁾ (¹東京医科歯科大). 東京都内一般歯科診療所受診者における顎関節症患者背景因子の年次推移. 第26回日本顎関節学会総会・学術大会. 東京, 7月.
- 2) 鶴澤 陸, 伊介昭弘, 秋山浩之, 高山岳志, 加藤友莉奈, 入江 功, 竹内理華, 杉崎正志. Noonan症候群患者の歯科治療経験. 第23回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会. 福岡, 3月.
- 3) 竹内理華, 高山岳志, 秋山浩之, 加藤友莉奈, 入江 功, 鶴澤 陸, 伊介昭弘, 杉崎正志. DiGeorge症候群の抜歯経験. 第23回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会. 福岡, 3月.
- 4) 秋山浩之, 竹内理華, 鶴澤 陸, 高山岳志, 入江 功, 伊介昭弘. 抗てんかん薬による歯肉増殖症の1例. 第114回成医会第三支部例会. 狛江, 12月.
- 5) 竹市有里, 林 勝彦, 来間恵里, 高倉育子, 小泉桃子, 押岡弘子, 米澤輝久, 寺坂泰彰, 加藤友莉奈, 佐久間寿美代, 相原美香, 森田てるみ, 中尾 恵, 小笠原将士, 志水俊介, 中村麻美, 杉崎正志. 東京慈恵会医科大学歯科における周術期口腔機能管理の現状と課題. 第130回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2013; 128(6) : 219]
- 6) 小泉桃子, 鶴澤 陸, 加藤友莉奈, 林 勝彦, 杉崎正志. 馬に蹴られて生じた顔面外傷の1例. 第58回日本口腔外科学会総会・学術大会. 福岡, 10月. [日本口腔外会誌 2013; 59(総会特別号) : 179]

- 7) 米澤輝久, 竹市有里, 林 勝彦, 小泉桃子, 来間恵里, 高倉育子, 鶴澤 陸, 伊介昭弘, 杉崎正志, くる病にみられた多発性顎囊胞の2例. 第67回日本口腔科学会学術集会. 宇都宮, 5月.
- 8) 鶴澤 陸, 竹内理華, 秋山浩之, 高山岳志, 入江 功, 伊介昭弘, 上顎洞内にみられた埋伏智歯の2例. 第113回成医会第三支部例会. 伯江, 7月.
- 9) 加藤友莉奈, 林 勝彦, 高倉育子, 米澤輝久, 杉崎正志. 高安動脈炎患者における抜歯経験. 第195回日本口腔外科学会関東支部学術集会. 千葉, 6月.
- 10) Takayama T, Sugisaki M, Kuruma E, Ikai A, Hayashi K, Tamai K, Terasaka Y, Kino K¹⁾, Nishiyama A¹⁾ (¹Tokyo Medical and Dental Univ). Epidemiological characteristics of patients with temporomandibular disorders in Japan. 3rd Asian Academic Congress for Temporomandibular Joint. Beijing, June.
- 11) Tamai K (Machida Municipal Hosp), Kobayashi K¹⁾, Igarashi Chinami¹⁾, Osano T¹⁾ (¹Tsurumi Univ), Sugisaki M. Temporomandibular joint and sleep apnea syndrome. 3rd Asina Academic Congress for Temporomandibular Joint. Beijing, June.
- 12) 玉井和樹 (町田市市民病院), 杉崎正志, 高倉育子. 重度無呼吸・低呼吸指数患者における体格指数と舌筋の脂肪化の関係. 日本睡眠学会第38回定期学術集会. 秋田, 6月.
- 13) Hayashi K, Næsse EP¹⁾, Schreurs O¹⁾, Messelt E¹⁾, Schenck K¹⁾ (¹Univ of Oslo). Distribution of NGF and its receptors in human salivary glands. 35th Asian Pacific Dental Congress. Kuala Lumpur, May.

IV. 著 書

- 1) 杉崎正志. I. 顎関節症の疾患概念 1-3. 顎関節症の疫学的特徴 1) 患者数, 2) 年齢分布, 3) 性差. 新編顎関節症. 一般社団法人日本顎関節学会編. 東京: 永末書店, 2013. p.13-4
- 2) 杉崎正志. I. 顎関節症の疾患概念 1-4. 顎関節症の発生メカニズムと症候, 継発する病態 3) 顎関節症のメカニズム, 4) 咀嚼筋痛, 5) 顎関節痛, 6) 関節 (雑) 音. 新編顎関節症. 一般社団法人日本顎関節学会編. 東京: 永末書店, 2013. p.18-20

V. その他

- 1) Sugisaki M. Guideline of primary treatment of temporomandibular disorders using GRADE approach. Jpn Den Sci Rev 2013; 49(3): 99.
- 2) Sugisaki M. The dawn of modern dentistry in Japan. Jpn Den Sci Rev 2013; 49(2): 57.

輸 血 部

- 教授: 田崎 哲典 輸血医学
 教授: 薄井 紀子 血液腫瘍学, がん化学療法, 輸血医学
(第三病院)
 准教授: 加藤 陽子 輸血医学, 小児血液腫瘍学, 小児緩和医学
(小児科より出向)
 講師: 増岡 秀一 輸血医学, 血液内科学
(柏病院)

教育・研究概要

I. 輸血部における教育

1. 医学英語専門文献抄読 (90分×18回) 3年生
 2. 外科学入門講義
外科と輸血 (70分×3回) 4年生
 3. 臨床系実習
血液センター見学 (180分×10回) 4年生
実技演習 (180分×10回) 4年生
 4. 選択実習 (4月~7月, 毎月各2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臨床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。担当は本学附属病院輸血部の医師, 臨床検査技師, 及び選択実習の6年生については, 柏病院や第三病院の輸血部教職員と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)」
 輸血関連急性肺障害 (TRALI) と輸血関連循環過負荷 (TACO) の鑑別を容易にするガイドライン策定を目指し, 昨年, 研究班 (代表者: 田崎) が立ち上がった。本年度は2年目で, ほぼガイドライン (案) が完成した。パブリックコメントを求め, 同時にこれまでの症例を対象にガイドラインが鑑別に有用かを検証しながら, 修正すべきところは修正し, 最終的なガイドラインとしたい。なお, 本年度は①女性供血者における白血球抗体の保有率が11.7%で

あることは判明したが、抗体陽性製剤の輸血と副作用とは必ずしも関連せず、今後、供-受血者のHLAのmatching度、抗体の特異性などからのアプローチが必要であること、②学会のアンケートでは予想外に未報告TACOは少なかったこと、③家畜ブタを用いた実験では、心機能が正常の場合、過剰輸血でも簡単には心不全を惹起できないことも判明した。従って、今後は事前に拡張障害型心不全のような病態の把握も必要と思われるが、先ずは④TACOの予防が重要であり、7項目が提示され、⑤高リスク因子の確認（高齢者、低アルブミン患者など）と早期診断法（パルスオキシメータの使用など）が提案された。なお、⑥啓蒙用としてポスターが作成された。

2. 学会報告など

日本輸血細胞治療学会での報告は4件であった。

1) 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年間のまとめでは、少子高齢社会による需要の増加と供血者の減少、期限切れ廃棄血の現状、安全性の向上、諸外国の実績、汚染（リスク）頻度、そしてコストなど総合的に考え、再延長は十分に検討に値するとした。

2) 緊急大量輸血への対応を、分娩出血の例を基にまとめた。産科の特徴がDICと隣りあわせで最初から血漿製剤を使用するケースが少なくなく、輸血部での患者・手術情報的確な把握と適切な製剤の遅滞なき出庫の重要性が再認識された。

3) 輸血の安全性を確保した不規則抗体検査の見直しについては、抗体スクリーニング検査で酵素法を廃止しても、安全性に支障は無く、検査のスリム化、コスト削減の点で良好であることが示された。

4) ヘパリン起因性血小板減少症の症例を経験し、血小板減少の低下～不応が通常の消費性減少やHLA抗体以外にもありうることを認識し、原因究明と適切輸血につなげるべきであることを示した。

〔点検・評価〕

TRALIは現在、最も重要な輸血副作用の一つであり、既に世界的にもコンセンサスの得られたガイドラインが策定されている。問題は過誤輸血に近いTACOとの鑑別であり、なかなか意見の一致をみたガイドラインが提示されていない。診断治療上の問題だけでなく、赤十字血液センターでの予防法の確立にも影響が大きい。即ち、ドナーの白血球抗体が一因とされているため、そのスクリーニング法と対象をどうすべきか、コストや血液事業を考慮しな

がら、決めていかねばならないためである。しかし、白血球抗体が受血者に入ると、どのくらいの頻度で呼吸障害が生ずるのか、また、その量、特異性、受血者HLAとのmatchingの程度など、発症との関係が不明瞭である。そこで、ガイドラインの策定と並行して、実際にドナーの白血球抗体のスクリーニングと同定、及びその製剤受血者のHLA typingを行い、臨床との関連を明らかにすべく、当院の腫瘍血液内科とともに研究を進めている。ドナーの白血球抗体の臨床的意義が明確になれば、血液事業においても輸血副作用軽減策が定まるため、重要な情報となり得る。

輸血の安全性の確保に、正しい検査が重要であることは言わずもがなである。しかし、どのような方法がベストであるかは、コストや検査時間、臨床的意義などから、簡単に決められないというのが現状で、各施設、試行錯誤のところが、今でも全世界で統一されているわけではない。酵素法もその一つであり、昨年の抗Kp^cによる輸血副作用を経験し、抗グロブリン法への移行を決定したわけであるが、今後、評価の継続が必要である。

輸血療法の問題の一つに急速・大量出血への対応がある。徒に新鮮凍結血漿を輸血しても止血は困難であり、現在、多くの施設で希釈性凝固障害に対するクリオの作成と臨床応用を試みており、既に有効性を示唆する報告もある。当院でも、臨床科と連携し、臨床的有用性のエビデンスを築きたい。

その他、血管新生療法や樹状細胞療法への適切な細胞の提供、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、関節リウマチや潰瘍性大腸炎に対する顆粒球アフェレーシスの有効性の検討など、臨床支援に向けた多くの検討課題と向き合っているところである。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Odaka C¹⁾, Kato H²⁾, Otsubo H¹⁾, Takamoto S²⁾ (²Aichi Medical Univ), Okada Y¹⁾, Taneichi M¹⁾, Okuma K¹⁾, Sagawa K (Kurume Univ), Hoshi Y, Tazaki T, Fujii Y (Yamaguchi Univ), Yonemura Y (Kumamoto Univ), Iwao N (Univ of Yamanashi), Tanaka A (Tokyo Medical Univ), Okazaki H³⁾, Momose S³⁾ (³Japanese Red Cross Society), Kitazawa J (Kuroishi General Hosp), Mori H (Minami Tama Hosp), Matsushita A (Shibetsu City Hosp), Nomura H (Sanraku Hosp), Yasoshima H (Yao General

Hosp), Ohkusa Y¹⁾, Yamaguchi K¹⁾, Hamaguchi I¹⁾ (¹National Institute of Infectious Disease). Online reporting system for transfusion-related adverse events to enhance recipient haemovigilance in Japan: A pilot study. *Transfus Apher Sci* 2013; 48(1): 95-102.

II. 総 説

- 1) 田崎哲典. 【輸血関連副作用】 輸血関連副作用の最近の考え方. *臨検* 2013; 57(8): 870-5.

III. 学会発表

- 1) Tasaki T, Okubo M (Saitama Medical Center), Kajiwara M (Tokyo Medical and Dental Univ), Makino S (Toranomon Hosp), Mizuta S (Fujita Health Univ), Ohto H (Fukushima Medical Univ). Establishment of the college of transfusion nurses in Japan. 24th Regional Congress of the ISBT (International Society of Blood Transfusion). Kuala Lumpur, Dec. [*Vox Sang* 2013; 105(Suppl.2): 48]
- 2) Fujii Y (Yamaguchi Univ), Shimodaira S (Shinshu Univ), Tasaki T, Asai T (Chiba Red Cross Blood Center), Inaba S (Kanagawa Red Cross Blood Center). Practical guide for safe hospital blood transfusion. 66th AABB (American Association of Blood Banks) Annual Meeting. Denver, Oct. [*Transfusion* 2013; 53(S2): 246A]
- 3) 田崎哲典, 長谷川智子, 市井直美, 芳村浩明, 伊藤幸子, 石橋美由紀, 石井謙一郎, 石村香奈子, 岡田亜由美, 飛内英里, 早川修司, 平林有美子, 加藤陽子. (シンポジウム 2: 産科出血への対応) 分娩出血に対する安全な輸血体制. 第61回日本輸血・細胞治療学会総会. 横浜, 5月. [*日輸血細胞治療会誌* 2013; 59(2): 207]
- 4) 田崎哲典, 長谷川智子. (一般演題 (ポスター): 輸血後感染症 3) 赤血球製剤の有効期間を6週間に戻す条件は? 第61回日本輸血・細胞治療学会総会. 横浜, 5月. [*日輸血細胞治療会誌* 2013; 59(2): 321]
- 5) 石村香奈子, 長谷川智子, 市井直美, 芳村浩明, 伊藤幸子, 石橋美由紀, 石井謙一郎, 岡田亜由美, 飛内英里, 早川修司, 平林有美子, 加藤陽子, 田崎哲典. (一般演題 (ポスター): 輸血臨床 (2) 止血) ヘパリン起因性血小板減少症の一症例. 第61回日本輸血細胞治療学会総会. 横浜, 5月. [*日輸血細胞治療会誌* 2013; 59(2): 309]
- 6) 平林有美子, 長谷川智子, 市井直美, 芳村浩明, 伊藤幸子, 石橋美由紀, 石井謙一郎, 石村香奈子, 岡田亜由美, 飛内英里, 早川修司, 加藤陽子, 田崎哲典. (一般演題 (ポスター): 輸血業務 (2): 管理業務 (2)) 当

院における不規則抗体検査の取り組み (第2報). 第61回日本輸血細胞治療学会総会. 横浜, 5月. [*日輸血細胞治療会誌* 2013; 59(2): 377]

- 7) 大久保光夫 (埼玉医科大), 牧野茂義 (虎の門病院), 田崎哲典, 大戸 齊 (福島県立医科大). (シンポジウム 8: 学会認定輸血看護師の活動状況と課題) 学会認定・臨床輸血看護師制度のアンケート調査現状と評価. 第61回日本輸血細胞治療学会総会. 横浜, 5月. [*日輸血細胞治療会誌* 2013; 59(2): 221]

V. その他

- 1) 田崎哲典. I. 総括研究報告 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. 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) 平成 24 年度総括・分担研究報告書 2013: 3-27.
- 2) 田崎哲典, 長谷川智子. II. 分担研究報告 輸血後の急性呼吸障害とドナー血清中の抗白血球抗体の関連について (第1報). 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) 平成 24 年度総括・分担研究報告書 2013: 31-40.

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 遺伝子治療, 先天代謝異常,
小児科学
准教授：小林 博司 遺伝子治療, 先天代謝異常,
小児科学

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 細胞を用いた病態解析, 患者さんの遺伝子解析を行った。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開発を行った。

II. 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, 抗 CD3 抗体を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 Ther 2012)。これはモデルマウスに抗マウス CD3 抗体を投与したものであり, 本抗体はヒトの CD3 は認識しない。ヒトへの応用を考慮し抗ヒト CD3 抗体 (Otelixizumab) によりポンペ病の酵素補充療法で酵素製剤に対する免疫寛容導入が出来るか否かを, ヒト CD3 発現マウスを用いて検討した。結果として抗マウス CD3 抗体を用いた場合と同様のプロトコルで免疫寛容が導入出来る事が明らかとなった。

III. LSDs における骨髄移植と酵素補充療法併用の効果に関する研究

ムコ多糖症 II 型モデルマウスを用いて, 骨髄移植療法, 酵素補充療法, 両者の併用を行いその治療効果を臓器におけるグリコサミノグリカンの減少度を指標に比較検討した。結果として骨髄移植より酵素補充療法の方が各臓器のグリコサミノグリカンをより減少させた。また骨髄移植に酵素補充療法を併用する事により, 骨髄移植単独に比べ, よりグリコサミノグリカンが減少する事が明らかとなった。以上より, 既に骨髄移植を受けているムコ多糖症 II 型の患者さんにも酵素補充療法を追加する事は, より治療効果を上げる可能性がある事が示唆された。ただ, どの治療群でも中枢神経系に対する効果は認められなかった。

IV. ポンペ病 iPS を用いた疾患モデリング

ポンペ病では乳児型で心肥大などの特徴的な心合併症が見られるが, 遅発型でも軽度の心肥大や不整脈などの心合併症がみられることが近年報告されている。しかしながら, そのメカニズムに関してはほとんど明らかになっていない。そこで, 遅発型ポンペ病における心合併症のメカニズム解明のため, iPS 細胞を用いて *in vitro* で心合併症の疾患モデリングを行った。結果として遅発型ポンペ病 iPS 細胞から分化誘導した心筋細胞でも, 高度のライソゾームの腫大とグリコーゲンの蓄積が見られた。

V. 酵素安定化に着目したポンペ病の新規治療法開発

現在, ポンペ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きており, 新たな観点からの治療法開発が求められている。昨年度我々は, プロテアソーム阻害剤が一部のポンペ病患者の変異 GAA 機能を改善することを明らかにし, 現在臨床で用いられている同薬剤であるボルテゾミブがポンペ病の治療薬とな

り得る可能性を見出した。そこで今年度は、ボルテゾミブの新規治療薬としての可能性をさらに検討するために、同薬剤が有効性を示す GAA の遺伝子変異を探索した。各種 GAA 変異を有する患者細胞にボルテゾミブを投与したところ、M519V 変異および C647W 変異を有する患者細胞で GAA 活性の改善が認められ、投与後 24 時間で 1.3 倍および 1.9 倍に増加した。また、これらの細胞では、ボルテゾミブの投与により酵素タンパク質の安定化が認められ、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も確認された。さらに、これらの変異を導入した GAA を発現する HEK293T 細胞にボルテゾミブを投与した結果、患者細胞と同じく酵素活性の改善が認められた (M519V 約 1.3 倍, C647W 5.9 倍)。以上の結果より、M519V や C647W はボルテゾミブ応答性変異であることが明らかとなった。

VI. ファブリー病の責任遺伝子 α -galactosidase A 遺伝子の遺伝子変異解析

ファブリー病は α -galactosidase A (GLA) の遺伝的機能不全に起因するライソゾーム病である。今回 exon 領域に遺伝子変異を認めない遺伝子変異不明ファブリー病患者 (5 家系) 検体を用いて、MLPA 法並びに GLA cDNA 解析法を用いて詳細な GLA 遺伝子解析を行なった。【結果】GLA cDNA 解析を行った所 1) intron3 の一部が^a exon3-4 間に挿入 (1 家系), 2) intron4 の一部が^a exon4-5 間に挿入 (2 家系), 3) exon4 の exon-skipping (1 家系), 4) exon2~5 領域の exon-skipping (1 家系) を同定した。DNA 解析を行った所 1) intron3 に点変異 (IVS3+395 (G>C)), 2) intron4 に挿入変異 (IVS4+330 (113b)), 3) exon4 (#745) に L1 配列の挿入変異, 4) intron1~exon5 の欠失変異 (Del5.5kb (Int1-Ex5)) を同定した。【考察】1) IVS3+395 (G>C) 変異により選択的 splicing が誘発されたと考えられる。2) 113bp の挿入配列は splicing enhancer としての機能を持つと推測された。3) exon4 の 3' 末近傍には L1 endonuclease 認識配列が存在していた。L1 が exon-skipping を誘発しハンター病などの遺伝病を発症させるという報告が複数存在する。4) 欠失 DNA 領域両端の直ぐ内側には逆向き反復配列が存在しており、この配列の存在が欠失変異に関与しているのかもしれない。MPLA 法ならびに cDNA 解析を用いることによって、大きな欠失変異ならびに intron 上に存在する機能的遺伝子変異を解析・同定できる可能性がある。

VII. レンチウイルスベクターもしくはジンクフィンガーを用いた相同組換えによるライソゾーム病の遺伝子治療

我々は従来よりムコ多糖症 VII 型およびクラッペ病の遺伝子治療に取り組んできた。ムコ多糖症 VII 型に関してはモデルマウス新生児期に静脈注射し、脳や心臓などの重要臓器での酵素発現および蓄積するグリコサミノグリカンの減少、中枢でのオートファジービルドアップの改善、更に 30 週令の長期間にわたるベクターコピーの脳組織での確認が得られた。更に MPS II 型のモデルマウスに対し、8 週令で骨髄を採取し欠損酵素を組込んだ組換えレンチウイルスを感染させて遺伝子導入し、ドナーモデルに投与 (造血幹細胞移植) し、末梢血中の酵素発現、中枢系での酵素発現、蓄積するグリコサミノグリカンの有意な減少が病理学的イブロン酸測定法によって見られた。更に免疫染色で海馬付近で骨髄由来のミクログリアが証明されている。またクラッペ病でも同様に新生児遺伝子治療を施し、脳や肝臓での酵素活性の亢進、蓄積するサイコシンの減少、病理学的改善、および発症延長、寿命の改善が得られた。更にジンクフィンガーを用いた方法でマウス由来の細胞株で部位特異的な相同組換え、および酵素活性の改善に成功した。これらの結果からレンチウイルスを用いた遺伝子治療、ジンクフィンガーを用いた部位特異的な相同組換え法は中枢症状を伴うライソゾーム病の治療に有効である可能性が示唆された。

VIII. 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、抗癌剤耐性に NF- κ B の活性化が関与している事が報告されている。我々は膵炎や 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、単剤または抗癌剤との併用にて抗腫瘍効果をもたらす事を膵臓癌、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メシル酸ナファモスタット併用塩酸ゲムシタピン療法の第 2 相臨床試験が終了し、良好な成績を得る事が出来た。今後の切除不能膵臓癌に対する標準治療法は塩酸ゲムシタピン/Nab-Paclitaxel 療法となることが予想されるため、現在では塩酸ゲムシタピン/Nab-Paclitaxel にフサンを併用した 3 剤併用療法も検討を行っている。また、切除

不能臓器癌に対するメシル酸ナファモスタット併用放射線療法の抗腫瘍効果の検討を行っており、メシル酸ナファモスタットが放射線療法によるアポトーシス誘導を増強することに加え、細胞周期停止効果を誘導することも解明した。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着目し臓器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臓器癌、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 *in vivo*, *in vitro*にて検討中であり、良好な結果が得られている。

「点検・評価」

本年度も主に動物を用いた前臨床試験が行われた。いくつかのものはヒトへの応用が可能と思われた。特に造血幹細胞を標的としたムコ多糖症II型の遺伝子治療で、骨髄移植では認められなかった中枢神経系における蓄積物質の減少が認められた事は大きな発見であった。現在、臨床応用に向けて基礎データを蓄積させるとともに、臨床用ベクターの作成を開始した。5年以内に臨床試験を開始する事を目指して研究を継続している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Furujo M¹⁾, Kubo T¹⁾ (¹Okayama Medical Center), Kobayashi M, Ohashi T. Enzyme replacement therapy in two Japanese siblings with Fabry disease, and its effectiveness on angiokeratoma and neuropathic pain. *Mol Genet Metab* 2013; 110(3) : 405-10.
- 2) Kawagoe S, Higuchi T, Otaka M¹⁾, Shimada Y, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Okano H, Nakanishi M¹⁾ (¹National Institute of Advanced Industrial Science and Technology), Eto Y. Morphological features of iPS cells generated from Fabry disease skin fibroblasts using Sendai virus vector (SeVdp). *Mol Genet Metab* 2013; 109(4) : 386-9.
- 3) Sato T¹⁾²⁾ (²CREST), Ikeda M¹⁾, Yotsumoto S¹⁾ (¹Tokyo Medical and Dental Univ), Shimada Y, Hi-

guchi T, Kobayashi H, Fukuda T, Ohashi T, Suda T (Keio Univ), Ohteki T. Novel interferon-based pre-transplantation conditioning in the treatment of a congenital metabolic disorder. *Blood* 2013; 121(16) : 3267-73.

- 4) 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 tumor necrosis factor- α gene therapy for hepatocellular carcinoma in mice. *Surgery* 2013; 154(3) : 468-78.
- 5) Akiyama K, Shimada Y¹⁾, Higuchi T¹⁾ (¹Kitasato Univ), Ohtsu M, Nakauchi H, Kobayashi H, Fukuda T, Ida H, Eto Y, Crawford BE²⁾, Brown JR²⁾ (²BioMarin Pharmaceutical), Ohashi T. Enzyme augmentation therapy enhances the therapeutic efficacy of bone marrow transplantation in mucopolysaccharidosis type II mice. *Mol Genet Metab* 2014; 111(2) : 139-46.
- 6) Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Shiba H, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Combination chemotherapy of nafamostat mesylate with gemcitabine for gallbladder cancer targeting nuclear factor- κ B activation. *J Surg Res* 2013; 184(1) : 605-12.

II. 総 説

- 1) 大橋十也. ライソゾーム蓄積症への酵素補充療法. *Pediatric Endocrinology Reviews 抄訳シリーズ* 2013; 37 : 2-3.
- 2) 大橋十也. ライソゾーム病の治療法の問題点の克服細胞・遺伝子治療法の開発に向けて. *日産婦新生児血会誌* 2013; 22(2) : 55-62.
- 3) 大橋十也. 【遺伝子検査による早期診断】疾患 尿素サイクル酵素異常症. *周産期医* 2014; 44(2) : 229-31.
- 4) 大橋十也. 【クローズアップ“目・耳・鼻・口”の診かたと初期対応-臨床決断の醍醐味】口 舌が大きい. *小児内科* 2013; 45(10) : 1843-4.

III. 学会発表

- 1) Higuchi T, Kawagoe S, Otsu M¹⁾, Shimada Y, Kobayashi H, Hirayama R, Eto K (Kyoto Univ), Ida H, Ohashi T, Nakauchi H¹⁾ (¹Univ of Tokyo), Eto Y. Pathological features of induced pluripotent stem cells (iPSCs) generated from skin fibroblasts of various lysosomal storage disease. *ICIEM 2013 (12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism)*. Barcelona, Sept.
- 2) Wakabayashi T, Sakuma M (Hyogo College of

- Medicine), Morita A, Ohashi T, Eto Y, Ida H. The effect of switching treatment from agalsidase- β to agalsidase- α on renal function in 18 adults with Fabry disease. ICIEM 2013 (12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism). Barcelona, Sept.
- 3) Sato Y, Kobayashi H, Higuchi T, Ohashi T, Minamisawa S, Ida H. Cardiomyocyte differentiation of Pompe disease-specific iPSCs following lentiviral gene therapy. 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Disease/55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Disease. Urayasu, Nov.
 - 4) Shimada Y, Nishida H, Kobayashi H, Higuchi T, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Bortezomib enhances the activity and lysosomal trafficking of multiple mutant alpha-glucosidase identified in Pompe disease. 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Disease/55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Disease. Urayasu, Nov.
 - 5) Higuchi T, Kaneshiro E, Kobayashi M, Shimada Y, Akiyama K, Wakabayashi T, Sato Y, Kobayashi H, Ohashi T, Ida H. MLPA method is useful tool for genetic diagnosis of female Fabry disease with deletion mutation. 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Disease/55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Disease. Urayasu, Nov.
 - 6) Kobayashi H, Shimada Y, Iwamoto T, Fukuda T, Ariga M, Sato Y, Wakabayashi T, Iizuka S, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Gene therapy for Krabbe disease. 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Disease/55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Disease. Urayasu, Nov.
 - 7) Iwase R, Shiba H, Shirai Y, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Iida T, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Combination treatment using adenovirus-mediated CD40 ligand gene delivery and NF- κ B inhibitor for pancreatic cancer. 9th Annual Academic Surgical Congress. San Diego, Feb.
 - 8) Shirai Y, Shiba H, Uwagawa T, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Iida T, Futagawa Y, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Inhibitor of nuclear factor κ B activation enhances the antitumor effect of radiation therapy for pancreatic cancer. 9th Annual Academic Surgical Congress. San Diego, Feb.
 - 9) Shirai Y, Uwagawa T, Shiba H, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Futagawa Y, Ohashi T, Yanaga K. Inhibition of nuclear factor kappa-B enhances the antitumor effect of combination treatment with gemcitabine and S1 for pancreatic cancer cells. 11th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Seoul, Mar.
 - 10) Nishida H, Shimada Y, Kobayashi H, Higuchi T, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Proteasome inhibitor improves the function of mutant beta-glucuronidase in fibroblasts from Mucopolysaccharidosis type VII patient. ICIEM 2013 (12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism). Barcelona, Sept.
 - 11) Shimada Y, Nishida H, Kobayashi H, Higuchi T, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Proteasome inhibitor improves the function and subcellular localization of mutant lysosomal alpha-glucosidase in fibroblasts from patients with Pompe disease. ICIEM 2013 (12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism). Barcelona, Sept.
 - 12) Yokoi T, Higuchi T, Shimada Y, Kobayashi H, Eto Y, Otsu M, Nakauchi H, Nishikawa S, Ida H, Ohashi T. (Poster Session 11 : Genetic Disease II & Basic Science III) Non-myeloablative preconditioning with ACK2 for cell therapy for Hunter disease. 19th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy. Okayama, July.
 - 13) Akiyama K, Shimada Y, Higuchi T, Iizuka S, Otsu M, Nakauchi H, Brown JR, Crawford BE, Fukuda T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. (Oral Session 1 : Genetic Diseases I) Enzyme replacement therapy enhanced a therapeutic efficacy of bone marrow transplantation in MPS II mouse. 19th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy. Okayama, July.
 - 14) Akiyama K, Shimada Y, Higuchi T, Iizuka S, Otsu M, Nakauchi H, Brown JR, Crawford BE, Fukuda T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Enzyme replacement therapy enhanced a therapeutic efficacy of bone marrow transplantation in MPS II mouse. American Society of Gene & Cell Therapy 16th Annual Meeting. Salt Lake City, May.
 - 15) Kobayashi H, Ariga M, Fukuda T, Iwamoto T, Iizuka S, Shimada Y, Eto Y, Ohashi T. Gene therapy for mouse model of Krabbe disease. American Society of Gene & Cell Therapy 16th Annual Meeting. Salt Lake City, May.
 - 16) 大橋十也. (ランチョンセミナー2) ライソゾーム病の治療について. 日本人類遺伝学会第58回大会. 仙台, 11月.
 - 17) 大橋十也. ファブリー病の診断と治療. 第65回日本皮膚科学会西部支部学術集会. 鹿児島, 11月.
 - 18) Ohashi T. Challenges dealing with atypical Fabry patients (Japan). Fabry Disease Expert Committee Japan-Asia Pacific. Tokyo, July.

- 19) 大橋十也. ファブリー病の診断と治療. 第54回日本神経学会学術大会. 東京, 5月.
- 20) Ohashi T. Gene therapy for lysosomal storage disease. 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Disease/55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Disease. Urayasu, Nov.

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
(消化器・肝臓内科)
准教授：小井戸薫雄 消化器病学
(消化器・肝臓内科)
講師：赤崎 安晴 脳腫瘍の診断と治療
(脳神経外科学)

教育・研究概要

I. 進行膵がんに対する WT1 class I/II ペプチドパルス樹状細胞療法の第1相臨床試験

Wilms' Tumor 1 (WT1) 蛋白は悪性腫瘍に広範に発現するがん遺伝子産物であり、強い抗原性を示すことから抗腫瘍免疫の標的抗原として研究が進められてきた。本研究は膵がんを発現する WT1 に対する免疫反応を誘導・活性化して治療効果を上げる試みであり、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が認識する WT1 class I ペプチドに加えて、WT1 特異的ヘルパー T 細胞も活性化する WT1 class II ペプチドを併用使用する新規性がある。アフエレーシスにより樹状細胞前駆細胞を採取し、大学1号館 GMP 対応細胞産生施設において樹状細胞を大量培養後凍結保存、2週に1回の頻度で WT1 class I/II ペプチドをパルスした樹状細胞を患者に皮内接種した。この方法に加えて定法に則ったゲムシタビン (GEM) 治療を併用した。2012年から2013年度にかけて、3例の患者に WT1 class I ペプチドパルス樹状細胞投与、1例の患者に WT1 class II ペプチドパルス樹状細胞投与を行い、安全性を確認後、WT1 class I/II の両方のペプチドをパルスした樹状細胞の投与を開始した。2013年度末までに治療クライテリアを満たす7例の進行膵がん症例が登録され治療を受けた。35才、男性例は治療開始後約3か月目に間質性肺炎を発症し、効果安全委員会により本治療との関連性 (GEM による間質性肺炎発症が知られている) ありと判断されたため、本症例は臨床試験を中止、ステロイドパルス療法により軽快した。また、49才、女性例は治療開始後約3か月目に脳梗塞を発症して死亡したが、効果安全委員会の審査では治療関連性はなしと判定された。残りの5例は治療関連有害事象を認めず、良好な状態で外来治療を継続した。5例中4例は WT1 に対する皮膚皮内反応 (DTH) が経過中に陽性化し、それぞれの2013年度末までの生存期間は18か月 (死亡)、19か月 (生存中)、16か月 (生存中)、10か月 (死亡)、であった。

II. 悪性膠芽腫に対する樹状細胞療法

患者由来の腫瘍細胞と樹状細胞を用いて作成する樹状細胞ワクチンは大学1号館のGMP対応細胞生産施設を利用して作製されている。樹状細胞療法と化学療法剤テモゾラミドとの併用治療は5年生存例も経験され、良好な治療成績が示されている。本年度は凍結保存された患者末梢血単核球を用いて、個々の症例において免疫原として使用した患者由来膠芽腫細胞の発現する代表的な腫瘍抗原 (WT1, GP-100, MAGE-A3) に対する免疫反応の誘導の有無をテトラマー法を用いて検討した。その結果、6例中3例に上記抗原に対する細胞傷害性T細胞(CTL)の誘導が認められ、CTL反応の認められた症例中には経過良好で長期生存を示す例があった。本治療法は現在、厚労省、PMDAなどの指導を受けつつ先進医療の獲得に向けて準備中である。

III. 蛋白工学技術を用いた人口蛋白がんワクチンの開発

モルクラフト技術により作り出される人口蛋白質から新規がんワクチンの作製を試みている。OVAなどの可溶性蛋白質は生体に投与されると免疫反応は抗体産生の方向に傾く。がん細胞を傷害するためには細胞性免疫の誘導が必要であり、この目的のためにOVAの抗原性ペプチドの数と配置の改変を試みた。OVAのMHC class I結合抗原性ペプチド、class II結合抗原性ペプチド、OVA蛋白を構成する介在配列ペプチドなどを種々の数と順番で組み合わせさせて結合した人口蛋白ライブラリーを作成し、その中から強く細胞性免疫を誘導しうる構造を有する蛋白を見出すことができた。この人口蛋白が細胞性免疫を誘導する機序のひとつとして、スカベンジャー受容体による抗原提示細胞への取り込みが関与していることも明らかとなった。細胞性免疫を誘導する特性を示す人口蛋白の抗原性ペプチド配列パターンには一定の法則性が存在することが示唆され、現在、このような法則性に則った抗原ペプチドの配列を示す人口蛋白をヒトがん抗原WT1をモデルとして作成中である。

IV. がん細胞の産生する変異蛋白の内因性抗腫瘍免疫の標的抗原としての意義

がん細胞は種々のゲノム変異を有しており、変異遺伝子から生み出された数多くの変異蛋白の中には強い抗原性を示すものもあるはずである。このような抗原蛋白は当然生体の免疫系から認識され、免疫学的な腫瘍排除における標的抗原分子となりうる。

がん細胞は強力な免疫抑制機構を有しているが、近年、がん細胞の免疫抑制機構の分子メカニズムの解明が進み、免疫抑制を担う免疫チェックポイント分子に対する抗体療法が試みられた。その結果、抑制されていたがんに対する内因性の免疫反応は再活性化し、黒色腫、腎臓がん、肺がんなどで確実な治療効果が報告されるようになった。このような、内因性の抗腫瘍免疫反応のT細胞認識抗原はゲノム変異により生み出された変異抗原蛋白と想定されるが、その具体的な実証はなされていない。代表的なヒト前立腺がんと膀胱がんの細胞株を対象として次世代シーケンサーを用いてゲノム解析を行い、多種の変異蛋白質の構造を決定した。同時に、酸抽出法により同細胞のMHC class I分子上に提示されているT細胞反応性抗原ペプチドの構造をLC/MS/MSを用いて網羅的に解析し、変異蛋白質由来の抗原性ペプチドの存在の有無を探索している。どのような変異蛋白質からどのような抗原性ペプチドが生み出され、内因性の抗腫瘍免疫の標的抗原となっているのかを解明することを目指す。

V. 標的分子発現増強誘導と抗体製剤を用いた強化抗体療法の開発。

ゲムシタピン(GEM)は膀胱がん細胞や乳がん細胞のHER2の発現を増強させる効果があることを明らかにしてきた。GEMを投与してこの作用を利用すると、元来HER2発現量が低くHER2抗体製剤が有効でなかったがんにも、trastuzumab(T)のようなHER2抗体製剤の抗腫瘍効果が得られる可能性がある。特にTに中間径フィラメント合成阻害剤emtansineを結合させたtrastuzumab-emtansine(T-DM1)はT抵抗性乳がんに対しても高い有効性が示されている。元来HER2発現が低い膀胱がんや一部の乳がんもGEMで前処置されるとHER2発現量の増加が得られ、さらにT-DM1を追加処理すると、がん細胞に対する抗体結合量が増加することにより強い殺腫瘍細胞効果が得られることが*in vitro*の実験系で明らかとなった。今後、HER2低発現の膀胱がんや乳がんに対する新規治療法となる可能性がある。

同様にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)の細胞表面に発現するCD20を標的分子とした抗体製剤rituximab(RTX)は同疾患治療に高く貢献しているものの、難治例、再発例などにたいするより強力な治療法の開発が望まれる。われわれはGEMやプロテアソーム阻害剤のボルテゾミブがヒトDLBCL細胞のCD20の発現を増強させることを見

いでした。これらの薬剤で前処理された DLBCL 細胞にはより多くの RTX の結合と補体依存性細胞傷害の増強が認められた。これらの薬剤を用いた併用療法による治療効果の増強が期待される。

VI. がん細胞の免疫抑制分子 programmed cell death ligand-1 の発現制御と治療への応用

がん細胞上に発現する programmed cell death ligand-1 (PD-L1) 分子は代表的ながん細胞の免疫チェックポイント分子であり、がん細胞を攻撃する細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 上に発現する programmed cell death-1 (PD-1) と結合することにより CTL のアポトーシスを誘導する。その結果、がん細胞は免疫から逃れて増殖するが、近年、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体の確実な抗腫瘍効果が報告され注目された。がん細胞上の PD-L1 はそのほとんどが CTL から産生されるインターフェロン- γ (IFN- γ) により誘導されたものであり、この反応を抑制できればがん細胞の免疫逃避機構を抑制することが可能となるかもしれない。われわれは、合成セリンプロテアーゼ阻害剤である nafamostat mesylate が IFN- γ によるがん細胞の PD-L1 発現誘導を強く抑制することを発見した。NM は抗 PD-L1 抗体との併用によりがんの免疫チェックポイント抑制療法に寄与する可能性がある。

「点検・評価」

がん治療は大きな変革期を迎えている。その代表的なものが近年明らかにされつつある免疫チェックポイント機構の解明とがん治療への導入であろう。これまでがん細胞が免疫系に反応しうる抗原性を有していることは多くの研究者により示されてきたが、その標的抗原に対する免疫反応を人為的に誘導・活性化することががん治療に寄与すると考えられてきた。しかし、同分野の急速な研究の進歩により、がん細胞の抗原性はすでに自然発生的に強く免疫系に認識されており、それゆえに抗腫瘍免疫活性は生体の恒常性を保つため抑制されていることが示された。すなわち、アクセルとブレーキが両方踏み込まれ、一見何もなかったように停止しているように見えたが、実はがんに対する免疫は強く活性化され、それ故に強く抑制されていたといえる。そのメカニズムを支える免疫抑制分子として CTLA-4, PD-1, PD-L1, Tim-3, Galectin-9 などが次々に同定された。このような標的分子に対する抗体療法は、同時に踏まれていたアクセルとブレーキからブレーキだけを緩めてやるという簡明な法則に従って難治性のがん

に驚異的な治療効果を発揮し、悪性黒色腫に対する PD-1 抗体製剤は異例な速さで本邦でも 9 月より承認を獲得した。研究の進歩の速さ、臨床への導入の迅速さばかりではなく、あらたに実証された概念が過去のそれを払しょくし、新たな進歩をもたらしたわけである。ショッキングであり、しかし、嬉しい進歩ともいえる。このような急速な学術面の進歩にしっかりとキャッチアップできているか、過去の実績にとらわれて時代遅れとなりつつあるのではないかという反省と独自のヴァージョンアップが常に求められている。

われわれの研究は上記のような新知見の奔流の中で、過去の研究実績を活かした独自の originality を発揮しなければならない。われわれは昨年度から免疫チェックポイント機構の制御を目指した独自の研究を開始したが、徒に最新の外来知識に盲従するだけでは、研究施設としての存在意義は少ない。当該分野の大きな変革期のなかで、当研究施設がどれだけそれに対応し、受け入れると同時に批判し、自己の研究の素材とするためにどれだけ消化・吸収できたかは現時点で不明である。しかし、次年度以降にその努力の有無の結果が大きく問われてくることは明確である。吸収し、考え、悩み、新たな視点を見出し、さらに発展的な方向へと導くという努力の継続が求められる。

一方、がんの抗体療法に新知見を提供できたことは有意義であった。標的分子の発現を人為的に増強させ、その結果、抗体製剤の反応性を増強させる試みは他に殆ど類を見ない方法といえる。臨床に導入され、患者治療に貢献することが期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nishida S¹⁾, Koido S, Takeda Y¹⁾, Homma S, Komita H, Takahara A, Morita S (Yokohama City Univ), Ito T¹⁾, Morimoto S¹⁾, Hara K¹⁾, Tsuboi A¹⁾, Oka Y¹⁾, Yanagisawa S, Toyama Y, Ikegami M, Kitagawa T¹⁾, Eguchi H¹⁾, Wada H¹⁾, Nagano H¹⁾, Nakata J¹⁾, Nakae Y¹⁾, Hosen N¹⁾, Oji Y¹⁾, Tanaka T¹⁾, Kawase I¹⁾, Kumanogoh A¹⁾, Sakamoto J (Nagoya Univ), Doki Y¹⁾, Mori M¹⁾, Ohkusa T, Tajiri H, Sugiyama H¹⁾ (¹Osaka Univ). Wilms tumor gene (WT1) peptide-based cancer vaccine combined with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer. *J Immunother* 2014; 37(2) : 105-14.
- 2) Komoike N, Kato T, Saijo H, Arihiro S, Hashimoto H, Okabe M, Ito M, Koido S, Homma S, Tajiri H. Photo-

dynamic diagnosis of colitis-associated dysplasia in a mouse model after oral administration of 5-aminolevulinic acid. *In Vivo* 2013; 27(6) : 747-53.

- 3) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), Namiki Y, Takakura K, Uchiyama K, Kajihara M, Arihiro S, Imazu H, Arakawa H, Kan S, Komita H, Ito M, Ohkusa T, Gong J (Boston Univ School of Medicine), Tajiri H. Fusions between dendritic cells and whole tumor cells as anticancer vaccines. *Oncoimmunology* 2013; 2(5) : e24437.
- 4) Kamata Y, Kuhara A, Iwamoto T, Hayashi K, Koido S, Kimura T, Egawa S, Homma S. Identification of HLA class I-binding peptides derived from unique cancer-associated proteins by mass spectrometric analysis. *Anticancer Res* 2013; 33(5) : 1853-9.
- 5) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), Namiki Y, Takakura K, Takahara A, Odahara S, Tsukinaga S, Yukawa T, Mitobe J, Matsudaira H, Nagatsuma K, Kajihara M, Uchiyama K, Arihiro S, Imazu H, Arakawa H, Kan S, Hayashi K, Komita H, Kamata Y, Ito M, Hara E (Saitama Cancer Center Research), Ohkusa T, Gong J (Boston Univ School of Medicine), Tajiri H. Augmentation of antitumor immunity by fusions of ethanol-treated tumor cells and dendritic cells stimulated via dual TLRs through TGF- β 1 blockade and IL-12p70 production. *PLoS One*. 2013; 8(5) : e63498.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 本間 定, 佐川由紀子, 伊藤正紀, 永崎栄次郎, 高原映崇, 込田英夫, 小井戸薫雄. iPS 細胞から腫瘍血管を標的としたがんワクチンの作製. 第23回日本樹状細胞研究会. 京都, 5月.
- 2) 伊藤正紀, 林 和美, 本間 定, 小井戸薫雄, 芝清隆. Optimization of mpeular context of antigenic peptides in artificial protein for enhanced cellular immunogenicity. 第17回日本がん免疫学会総会. 宇部, 7月.
- 3) Kamata Y, Kuhara A, Iwamoto T, Kimura T, Hayashi K, Koido S, Egawa S, Homma S. Proteomic analysis of HLA Class I binding peptides from prostate cancer cell lines to seek for novel cancer vaccine and cancer biomarker. HUPO (Human Proteome Organization) 12th Annual World Congress. Yokohama, Sept.
- 4) 伊藤正紀, 林 和美, 本間 定, 小井戸薫雄, 芝清隆 (がん研究会). (Japanese Oral Sessions J12-1 : 腫瘍抗原と特異的 T 細胞誘導) 外来抗原エピトープの分子コンテクストを最適化した人工タンパク質は細

胞性免疫を誘導する. 第72回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月.

- 5) カンシン, 小井戸薫雄, 岡本正人 (慶應義塾大), 林 和美, 伊藤正紀, 鎌田裕子, 込田英夫, 永崎栄次郎, 本間 定. (Poster Sessions P12-1 : 抗体療法 (1)) 新規分子標的治療薬 Trastuzumab-Emtansine のヒト膀胱がん細胞に対する抗腫瘍効果. 第72回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月.
- 6) 鎌田裕子, 久原映子, 岩本武雄, 木村高弘, 林 和美, 小井戸重雄, 颯川 晋, 本間 定. (Poster Sessions P14-46 : 泌尿器がんの実験的治療) 前立腺癌細胞における HLA クラス I 分子結合ペプチドの探索. 第72回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月.
- 7) 小井戸薫雄, 西田純幸, 本間 定, 込田英夫, 高原映崇, 高倉一樹, 内山 幹, 今津博雄, 荒川廣志, 大草敏史, 田尻久雄. 進行膀胱癌に対する WT1 ペプチドワクチンとゲムシタピンによる集学的治療法の選択基準. 第55回日本消化器病学会大会. 東京, 10月.
- 8) 本間 定. がんワクチンの挑戦. 第10回がんワクチン療法研究会学術集会. 東京, 11月.

分子遺伝学 研究部

教授：山田 尚 分子腫瘍学, 血液学

教育・研究概要

I. 発がん性に関する分子腫瘍学的研究

1. 増殖環境と可塑性の平衡

急性骨髄性白血病 (AML) は正常造血幹細胞や前駆細胞に様々な遺伝子異常が生じ発症する。その臨床病態は両者の性質によって規定される。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。JAS-R における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 の代表的な表面マーカーである CD235a および CD61 を使い細胞を 4 分画 (JAS-REN: CD235a+CD61-/CD235a-CD61-) (JAS-RAD: CD235a+CD61+/CD235a-CD61+) に分離し、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 解析して環境に伴う各細胞群の運命を検討した。1%酸素下, ファイブロネクチンディッシュで培養した場合に CD235a-CD61+ 陽性細胞群が最も多くなり、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。これらの結果を白血病の増殖母体である骨髄と比較すると興味深い結果である。造血幹細胞ニッチは白血病細胞にとっても重要な環境であることが推察され、このニッチに対する修飾も治療上考慮しなくてはいけない点と考える。

II. 抗腫瘍薬の分子薬理学的研究

1. エピジェネティック機構と抗腫瘍効果

我々は白血病や網膜芽細胞腫について、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬 (HDACI) の単独および他の薬剤との併用における抗腫瘍作用を研究してきた。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報告されている。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。急性単球性白血病細胞株 (JAM911) は予後不良な MLL-AF9 の遺伝子変異を有する細胞株である。JAM911 は I-BET151 の暴露により G1 期停止をを起こし、更にアポトーシスに陥る。この効果は時間依存性であった。I-BET151 で処理された細胞においては様々な遺伝子の発現が変化し、とりわけ、c-MYC の発現抑制が顕著であった。更に、抗腫瘍効果の分子機構を検討するために、単球性白血病細胞株 U937 を用いて I-BET151 に対する耐性株の作成を行った。低濃度の I-BET151 からスタートし、薬剤濃度を徐々に上げて作成した。現在までに親株に対して 100 倍以上の耐性を示している。

2. DNA トポイソメラーゼ I 阻害薬耐性機構の検討

DNA トポイソメラーゼ I を標的にした抗腫瘍薬としてカンプトテシンやインドカルバゾール系薬剤がある。我々は今までにカンプトテシン抵抗性大腸がん細胞 DLDSNR6 を作成し Gly365Ser 変異の存在を報告してきた。今回、この細胞の薬剤耐性を更に高め、その分子生物学的な変化を検討した。この細胞は 30 μ M のカンプトテシン存在下で増殖が可能であるが、その増殖速度は極めて遅延したものであった。また、従来の変異に加えて、Gly717Arg 変位を有し、さらに一部の細胞では Gln421Arg が認められた。全ての変異を有する細胞では DNA トポイソメラーゼ I の活性は最大で 1/8 まで低下していた。これらの 3 か所の変異を有する細胞はインドカルバゾール系薬剤に対しても最も強い抵抗性を示した。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

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てきた。DNA 損傷に対し修復関連因子がアクセスするためにはクロマチンの構造変換が必要であり、この変化は DNA 損傷応答の開始と修復機転に極めて重要なステップであろう。クロマチン構成タンパクの 1 つであるヒストン H2AX は、放射線により損傷を受けるとリン酸化されるだけでなく、アセチル化も誘導される。ヒストン H2AX のアセチル化はプロモドメインによって認識され、BET を介したクロマチン構造変換関連因子の誘導によりクロマチンの構造変換が生じる。そこで、I-BET151 が照射線照射の効果をもどのように修飾するかを検討している。

Ⅲ. 分子神経学的研究

1. 脊髄性筋萎縮症に関する研究

脊髄性筋萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy: SMA) は, Survival Motor Neuron 1 (SMN1) 遺伝子の欠損または変異によって起こり, 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。

いままでの研究で, スプライシング因子である hnRNP A2 は SMN2 の第 7 エクソンの制御に hnRNP A1 と共に関わっているだけでなく, 単独で SMN1 及び SMN2 の SMN タンパク質への転写効率の制御に関与していることが示唆された。線維芽細胞に於いて, RNAi による A2 の特異的ノックダウンは SMN の発現量の著しい減少を招く。RT-PCR アッセイ法やウリジンのアナログによるパルスラベル法による解析の結果, 転写活性のレベルでは, SMN と GAPDH (コントロール) 遺伝子間に差は見られなかったが, メチオニンのアナログによるパルスラベル法による解析では, SMN のタンパク質産生量はコントロールに比べて明らかに減少している事が解った。更に, リボゾームと SMN2 の mRNA との相互関係を調べるため, 細胞質抽出液をショ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為には, 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。また, hnRNP A2 は RNA 結合タンパク質であるため, タグを付加した A2 タンパク質を強制発現し, そのタグを基に A2 に関わる RNA-タンパク質の複合体を分離精製し, RT-PCR 法で SMN1/2 の mRNA との関連を調べた。その結果, A2 と SMN1/2 の mRNA は直接相互関係していることが解った。更に, この複合体を MALDI-TOF 質量分析器で解析した結果, A2 は他の RNA 結合タンパク質 hnRNP C1/2 や hnRNP M と相互関係していることが解った。更に詳しく調べてみると, A2 と C1/2 や M とのかかわりは RNA 依存性の相互関係であることが解った。A2 が SMN1/2 の mRNA との結合部位を RNA プルダウン法で解析してみると, mRNA も 3'-非翻訳領域に存在する A2 の結合コンセンサス配列にきわめて近い UUUAGG (A) に結合していることが解った。この配列を含まない 3' 非翻訳領域はルシフェラーゼアッセイ法では, 転写効率が減少することが解り,

A2 の結合配列は SMN 遺伝子上だけでなく他の遺伝子上でも翻訳活性を促進する働きがあることが解った。これらの結果から, SMN (1/2) 遺伝子の発現に於いて, 効果的な SMN のタンパク質産生には hnRNP A2 そして hnRNP C1/2 は必要不可欠であることが示唆された。また, SMN の mRNA の 3'-非翻訳領域にある A2 の結合配列は翻訳上の促進配列 (Translation Enhancer Sequence, TES) として働いていることが解った。

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。最近, hnRNP A2 の突然変異による家族性の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) が同定され, 我々の上記の結果から, A2 の減少と運動神経細胞の変性への SMN の関わりが今後議論されるであろう。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た。

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。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 の相違を検討してきたが, さらにこれらの遺伝子のエピジェネティックな状態と疾病との関連を検討している。

「点検・評価」

1. 点検

1) 研究

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, が研究の中心である。腫瘍に関しては造血管腫瘍, 網膜芽細胞腫について, その分子病態の解明を遺伝情報の解析から取り組んでいる。本年度は次世代シーケンサーを用いた腫瘍遺伝子の網羅的解析を白血病を中心に解析した。また, 腫瘍細胞の薬剤抵抗性の獲得と腫瘍細胞の可塑性との関連についてセルソーターを用いて分離した細胞を様々な環境条件で培養することにより可塑性の仕組みを解明しようと試みた。

抗腫瘍薬の研究では, Bromodomain 阻害薬の研究を行っている。これらの低分子化合物は一部の造血管腫瘍に対して, 極めて低濃度で増殖を抑制する。その機序を網羅的遺伝子発現の解析から検討している。また, 他の薬剤との併用効果に関しても検討を

加えることができた。

これらの研究の成果は将来の当該疾患の治療に有用であろう。

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。その分子機構についても詳細な研究を進めることができた。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た。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。また、眼科との共同研究で網膜疾患や角膜疾患に関連した遺伝学的な研究を加えることができた。

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。この方法は研究に使用する培養細胞の正統性を担保する最も信頼性のある方法で学内研究の信頼性確保に貢献しているものと考えている。次世代シーケンサーは本格的な運用が開始され、解剖学講座、小児科学講座など学内グループとの共同研究を進めた。

3) 教育

学部教育では、教員各自が実習、演習、チュートリアルおよび講義を担当して教育に参加した。大学院教育では共通カリキュラムの一部を担当し、また、大学院生の研究指導を行っている。

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。研究結果の発表に問題があったと考える。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と考えている。また、基礎講座とは異なる立場なので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) Arakawa Y, Ozaki K, Okawa Y, Yamada H. Three

missense mutations of DNA topoisomerase I in highly camptothecin-resistant colon cancer cell sublines. *Oncol Rep* 2013; 30(3): 1053-8.

- 2) Nagata T, Shibata N¹⁾, Shinagawa S, Nakayama R, Kuerban B¹⁾, Ohnuma T¹⁾, Arai H¹⁾ (¹Juntendo Univ), Nakayama K, Yamada H. Genetic association between Neurotrophin-3 polymorphisms and Alzheimer disease in Japanese patients. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2013; 3(1): 272-80.

- 3) Akiyama M, Ozaki K, Kawano T, Yamada O¹⁾, Kawauchi K¹⁾ (¹Tokyo Women's Medical Univ), Ida H, Yamada H. Telomerase activation as a repair response to radiation-induced DNA damage in Y79 retinoblastoma cells. *Cancer Lett* 2013; 340(1): 82-7.

- 4) Shibata N¹⁾, Nagata T, Shinagawa S, Ohnuma T¹⁾, Shimazaki H¹⁾, Komatsu M¹⁾, Kuerban B¹⁾, Tomson K¹⁾, Nakayama K, Yamada H, Arai H¹⁾ (¹Juntendo Univ). Genetic association between APOA1 and APOD polymorphisms and Alzheimer's disease in a Japanese population. *J Neural Transm* 2013; 120(11): 1599-603.

- 5) Ohkuma Y, Hayashi T, Sakai T, Watanabe A, Yamada H, Akahori M¹⁾, Itabashi T¹⁾, Iwata T¹⁾ (¹National Institute of Sensory Organs), Noda T (National Hosp Organization Tokyo Medical Center), Tsuneoka H. Retinal angiomatous proliferation associated with risk alleles of ARMS2/HTRA1 gene polymorphisms in Japanese patients. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 143-8.

- 6) Ogasawara M, Matsumoto Y¹⁾, Hayashi T, Ohno K, Yamada H, Kawakita T¹⁾, Dogru M¹⁾, Shimazaki J (Tokyo Dental College), Tsubota K¹⁾ (¹Keio Univ), Tsuneoka H. KRT12 mutations and in vivo confocal microscopy in two Japanese families with Meesmann corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 2014; 157(1): 93-102.

III. 学会発表

- 1) Yamada H, Agawa M, Arakawa Y, Ozaki K, Kawano T, Yamada J. The bromodomain inhibitor I-BET151 blocks growth of MLL-AF9 harboring JAM911 cells. 第75回日本血液学会学術集会. 札幌, 10月. [臨血 2013; 54(9): 1139]

分子免疫学研究所

准教授：斎藤 三郎 免疫学, アレルギー学
講師：秋山 暢丈 免疫学, 分子生物学
准教授：黒坂大太郎 臨床免疫学
(兼任)
講師：大野 裕治 免疫薬理学
(兼任)

教育・研究概要

I. インターロイキン 31 の機能解析

インターロイキン 31 (IL-31) は、T 細胞から産生され、かゆみや脱毛を誘発し、アトピー性皮膚炎や気管支炎などのアレルギー疾患に関与するサイトカインである。IL-31 単回投与の掻痒行動に及ぼす影響を自然にできた皮膚障害あるいはセロトニン誘導による掻痒行動と比較した。IL-31 の皮下投与は 1.5 秒以上の長持続掻痒行動が投与後 3 時間くらい徐々に増加し 24 時間過ぎまで徐々に減弱した。IL-31 の皮下投与は 24 時間あたりの長持続掻痒行動回数を増加させるが、0.3 から 1.5 秒の短持続掻痒行動回数には影響なかった。皮膚障害のある NC/Nga マウスでは長持続掻痒行動でなく短持続掻痒行動回数が皮膚障害のないマウスと比較して有意に高かった。セロトニン誘導による掻痒行動回数は、BALB/c マウスにおいて投与後すぐに伴う IL-31 の長持続掻痒行動でなく短持続掻痒行動回数が増強し 20 分で基に戻った。これらの結果は、アトピー性皮膚炎のモデルマウスである皮膚炎症を伴った NC/Nga マウスでは IL-31 がかゆみの感覚器に関与し掻痒行動を促進していると示唆している。

II. ヒノキ花粉アレルゲン Cha o 2 の精製の試み

ヒノキ花粉の主要なアレルゲンとして Cha o 1 と Cha o 2 (*Chamaecyparis obtuse japonica* 1, 2) が同定されている。しかしながら、ヒノキ花粉アレルゲンは市販されていないので自ら精製する必要がある。そこで、スギ花粉アレルゲンとヒノキ花粉アレルゲンはアミノ酸配列が類似しており、それぞれを認識する抗体が交叉反応することを利用して Cha o 2 の精製を試みた。最初に、ウサギに繰り返し免疫し Cry j 2 に対するポリクローナル抗体を得た。この抗体を用いて抗 Cry j 2 アフィニティカラムを作成しヒノキ花粉抽出液から結合するアレルゲンの精製を試みた。その結果、ヒノキ花粉抽出液から分子量が約 44kDa に位置する Cha o 2 と予想される単一なバンドが溶出された。ポリクローナル抗体の

交叉反応を利用したカラムでは回収量が少ないので、精製した Cha o 2 をマウスに免疫して親和性の高い Cha o 2 特異的なモノクローナル抗体 (mAb) を 7 種類樹立した。その中にはスギ花粉アレルゲン Cry j 2 を交叉認識する mAb も含まれており、Cha o 2 ばかりでなく Cry j 2 の精製にも有用となることが示唆された。

III. スギ花粉症緩和米を用いた第二相臨床研究

第一相臨床試験でスギ花粉症緩和米経口摂取の安全性を確認できたので、スギ花粉症患者を対象とした第二相臨床研究「スギ花粉症緩和米の安全性と有効性の評価」を開始した。この臨床研究は Step1, Step2 と 2 段階にわけて安全性および有効性を評価している。

Step1 では、3 人の被験者に対して 2 泊 3 日の入院とその後の経過観察を行なった。被験者にスギ花粉症緩和米 80g を摂取させ、48 時間の監視を入院中に実施した。有害事象などの出現を認めなかったので退院とし、引き続きスギ花粉症緩和米 80g を 4 週間摂取させた。Step1 のスギ花粉症緩和米摂取 4 週間で報告された有害事象について安全性が評価できたので Step2 の比較試験を開始した。

Step2 の比較試験では、被験者をプラセボ米 80g 摂取群 15 名、スギ花粉症緩和米 80g 摂取群 15 名の 2 群に無作為に割付し、試験医薬品を 5 ヶ月間 (20 週間) 経口摂取させてスギ花粉症緩和米を経口摂取した際の安全性およびスギ花粉症症状の発現抑制についての有効性のプロファイルを検討している。

IV. リポソームベースの細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 誘導ワクチン

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用いると、抗原特異的 CTL が誘導されることが判明している。そこで、メラノーマを移植したマウスにメラノーマ細胞抽出液を抗原としてこのアジュバントの抗腫瘍効果を調べた。その結果、メラノーマの肺転移数が有意に抑制されることが判明した。

「点検・評価」

分子免疫学研究所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、経口免疫寛容のメカニズム、多核巨細胞形成のメカニズム、スギおよびヒノキ花粉アレルゲンの精製法の確立、さらには細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を誘導する新しい抗癌戦略の構築などについて検討を進めている。それぞれについて結果は得られてはいるが、どこまでを出口とするのか考える時期にあると思われる。

応用研究においては、学内外の多くの研究者との共同研究により、花粉症、関節リウマチ、SLE や葡萄膜炎などの病態および発症機構の解明などの研究を進展させている。特にスギ花粉症緩和剤の経口投与による安全性と有効性の評価は、健常人を対象とした第一相試験に引き続いてスギ花粉症患者を対象とした第二相臨床試験を実施している。この医師主導型臨床研究は、大学外の機関ばかりでなく、大学および病院の各部署からたくさんのご支援を受けており、円滑に実施するための体制作りに十分時間をかける必要があると思われる。

教育では 3 年生の「免疫と生体防御」のユニットを主に担当している。免疫と生体防御の講義および実習は、他の講座や研究室および学外の多くの教員のご支援を受けて行っている。特に実習では、教員 1 人あたり約 10 人 (2 班) の学生を受け持って実施するため、前もって実施している予備実習は教員の理解を深めるために不可欠と思われた。さらに、教員 2 名で研究室配属や選択実習等も担当しているので教育と研究をいかに両立させながら成果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) Arai I, Tsuji M¹⁾, Takeda H¹⁾ (¹International Univ of Health and Welfare), Akiyama N, Saito S. A single dose of interleukin-31 (IL-31) causes continuous itch-associated scratching behaviour in mice. *Exp Dermatol* 2013; 22(10): 669-71.
- 2) 斎藤三郎, 油井直子, 青木菊麿, 夏山と紫外線. 日本山岳文化学会論集 2013; 11: 47-52.

III. 学会発表

- 1) Akiyama N, Saito S. CTL induction with liposome based adjuvants. 第 42 回日本免疫学会学術集会. 千葉, 12 月.
- 2) 村山大輔, 澤木賢司, 松下嵩之, 斎藤三郎. (口演 1: 花粉症 1) 大量花粉飛散によるスギ花粉アレルゲン特異的 IgE 抗体価の推移. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 11 月.
- 3) 名竹洋子, 秋山暢丈, 斎藤三郎. (口演 21: 花粉症 3) ヒノキ花粉アレルゲン Cha o 2 精製の試み. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 11 月.
- 4) 斎藤三郎. (シンポジウム: 山での体と心) 山を想う心 - 檜ヶ岳でのアンケートから -. 第 11 回日本山岳文化学会大会. 東京, 11 月.

分子細胞生物学研究部

教授：馬目 佳信 分子細胞生物学・神経科学

教育・研究概要

I. 超音波医療のための脳腫瘍への核酸デリバリーシステムの完成

神経膠芽腫は中枢神経系に発生する予後不良の悪性腫瘍である。この腫瘍は浸潤性に増殖するため、手術を行っても局所再発を繰り返す。中枢神経系では大人では神経細胞の分裂は稀なので、成人の頭蓋内で積極的に分裂している細胞は現実的に悪性腫瘍細胞と見なして治療の対象になり、さらにこの腫瘍は中枢神経系以外の組織への遠隔転移は非常に稀であるため効率的な腫瘍局所治療を開発することにより患者の長期生存が期待できる。これまで本研究部では超音波を用いた音響エネルギーにより限られた局所で腫瘍細胞を殺傷する音響化学療法を開発を進めてきた。現在この治療法を進展させ、効果を増強させるため、超音波を用いて核酸、特に干渉 RNA を脳腫瘍組織内に導入して治療する方法との併用療法を提案してきた。超音波は音の波動エネルギーを体の深部まで到達させることができる空気や骨以外の軟部組織では伝搬性に優れたツールであり、独自設計の 200~500kHz の超音波を頭蓋内に照射できるトランスデューサーを作製して核酸、特に RNA 干渉などを脳腫瘍の細胞内に導入する研究を進めている。本年度、脳腫瘍で遺伝子の転写が亢進している増殖シグナル、特に Rho-MAPK 経路および上皮増殖因子受容体 (EGFR) などを対象にした核酸デリバリーシステムを完成させた。その結局、最も効果が強く認められたものは Rho キナーゼアイソフォーム 1 (ROCK1) の RNA 干渉による変調であり、この核酸の導入により腫瘍細胞の増殖の抑制に加えて化学療法剤テモゾロミドとの併用効果を高め細胞周期を有意に変化させることができた。

II. 心筋細胞におけるストレス応答性ペプチドの役割

従来、心臓はポンプとしての役割が特に強調されてきたが、近年、心房性/脳性ナトリウム利尿ペプチド (ANP/BNP) などのペプチドが同定され、心臓が分泌能も持つことが明らかにされてきた。ウロコルチン (urocortin [Ucn]) は 1995 年に同定された、視床下部・下垂体・副腎系の cortico-tropin-releasing factor (CRF) と相同性を持つホルモンで、

CRH 受容体を介して対象となる器官に作用を及ぼすことが知られている。心筋細胞にも CRH 受容体が発現していることが報告されて以来、本研究部では CRH や Ucn が心筋細胞へ与える作用を検討している。このうち Ucn I および Ucn II は心筋細胞で産生されていることから、心筋細胞では受容体とリガンドの両方の発現が心筋の生理機能に関係していると考えられている。CRF はストレスを軽減するなどストレス反応に強く関わっていることから Ucn もストレス反応に関与すると思われる、薬剤、特にニコチンなど酸化ストレスを強く細胞に与える薬剤を用いて反応性を調べた。その結果、心筋は Ucn を産生し、心臓が受ける酸化ストレスを軽減していることが示された。この作用は CRF 受容体の中でも 2 型の受容体を介することも示唆された。心筋以外の細胞を用いて再現性を確かめながら作用の普遍性を明らかにしていく予定である。

III. 胃がん細胞での CRF 受容体および CRF 類似ペプチドの発現の検討

脳腫瘍が転写している産物の網羅的な解析を行なった結果、脳腫瘍、特に神経膠芽腫細胞で corticotropin-releasing factor (CRF) の受容体等が発現していることが判明した。この事実から昨年度、脳腫瘍での CRF 受容体、およびリガンドとなる CRF 類似ペプチドの役割を調べてきたが、中枢神経系以外の細胞でも同様なペプチドの発現が観察されることが分かってきた。そこで中枢神経系とは無関係な上皮性の悪性腫瘍である胃がん細胞についても、腫瘍細胞での Ucn や受容体の役目を調べるため Ucn ファミリーの転写量を逆転写核酸増幅法 (RT-PCR) により測定した。ヒトおよびラットの神経膠細胞株の多くで Ucn I, II, III や CRF の 1 型受容体 (CRFR1), 2 型受容体 (CRFR2) の RNA が転写されているのと同様に、胃がん細胞 STKM-1 でも Ucn I, II, CRFR2 の発現が認められた。しかし脳腫瘍細胞と異なり、Ucn III や CRFR1 の転写は認められなかった。また転写は、血清添加による細胞増殖や抗がん剤による細胞障害の影響を受けず細胞内の発現量にもほとんど変化が認められないことが観察された。

IV. ヒト神経膠芽腫細胞を使用した CRF 類似ペプチド分泌機構の検討

Ucn I は、これまで生体のストレス応答機構において重要な役割を担っていることが報告されているが、その分泌機構については、報告がない。今回、

上記のように神経膠芽腫細胞においてCRF類似ペプチドのUcnが発現していることが同定されたため、神経膠芽腫細胞を用いて、その発現機構の検討を行った。まず、培養ヒト神経膠芽腫細胞(A172およびU138-MG細胞)においてUcn I, CRFR1およびCRFR2の免疫染色を行い、その発現を検討した。その結果、A172細胞においては、そのすべての発現を認めたが、U138-MGにおいては、CRFR1の発現が弱く、細胞による相違があることが明らかとなった。さらにUcn Iの分泌機構を検討するためにUcn I-蛍光タンパク融合タンパク発現プラスミドを構築してA172ヒト神経膠芽腫細胞に遺伝子導入した後、蛍光顕微鏡にてその追跡を行った。その結果、Ucn Iは、構成性の分泌経路により細胞外に分泌が行われ、刺激により、ゲノム領域へ直接の分泌刺激により合成されたUcn I mRNAの量が分泌量にそのまま反映されることが示唆された。

V. 中枢神経系に及ぼすナノ化学物質の影響を調べるための試験法の開発

ナノテクノロジーの進歩とともにナノ材料は日常のあらゆる分野で利用されてきている。しかし毒性に関しては研究の速度が追いついておらず、依然として解明されていない点も多い。特に化粧品など人体に直接使用する分野でもナノ材料は活用されているため、有害性が認められた場合は社会問題となる可能性がある。本研究部ではナノ材料の基本となるナノ粒子について中枢神経系への影響を明らかにする方法を新たに開発した。この方法はナノ粒子を投与して脳血液関門による*ex vivo*による評価により細胞に影響が及ぶナノ粒子の大きさ効果を調べ、ナノ粒子を直接投与して神経系となる細胞への影響を評価する方法である。我々はこの方法による結果を動物試験と比較することによって簡便かつ高精度に個体での毒性学的影響を予測することができる。神経幹細胞株を用いた毒性試験では、シリカ粒子やチタン粒子において特に50nmより小さい粒子において細胞内への取込みが多数認められ、ミトコンドリア活性への影響が高いことがわかり神経系への分化に影響を与えることが示唆されている結果を得た。また脳血液関門についてもこれ以下のサイズでナノ粒子が通過することが示されており、今後、粒子が中枢神経系に到達する経路や影響について遺伝子の発現を含めて検討を行う予定である。

「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、細胞での遺伝子の転写や発現調節、高分子核酸やタンパク測定、可視化などの研究を進めている。本年度も昨年度に引き続き次世代シーケンサーやマイクロアレイなどの比較的新しい研究手法を用いながら脳腫瘍やペプチドの解析を行った。しかし網羅的な解析に頼るばかりではなく、情報をどのように具体的に処理していくかについて日頃から気をつけるよう努力している。網羅的解析を行っている学外のグループや情報系の大学との共同研究が進んでいることが評価でき、学内の他部門での研究にも役立てることができると考えている。

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。学部では主に2年生、3年生を中心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も携わっている。特に研究室配属などでは配属された学生に学外での発表の機会を与え優秀賞を獲得するなど満足のいく成果が出せたと自負している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hoshino A, Hanada S¹, Yamada H², Mii S³, Takahashi M³ (³Nagoya Univ), Mitarai S² (²Japan Anti-Tuberculosis Association), Yamamoto K¹ (¹National Center for Global Health and Medicine), Manome Y. Mycobacterium tuberculosis escapes from the phagosomes of infected human osteoclasts, and reprograms osteoclast development via dysregulation of cytokines and chemokines. *Pathog Dis* 2013; 70(1): 28-39.
- 2) Fujioka K, Shimizu N (Institute of Statistical Mathematics), Manome Y, Ikeda K, Yamamoto K (National Center for Global Health and Medicine), Tomizawa Y (Tokyo Women's Medical Univ). Discrimination method of the volatiles from fresh mushrooms by an electronic nose using a trapping system and statistical standardization to reduce sensor value variation. *Sensors (Basel)* 2013; 13(11): 15532-48.
- 3) Akiyoshi K, Kamada M, Fujioka K, Ikeda K, Manome Y. Expression of mRNAs of Urocortin in the STKM-1 gastric cancer cell line. *Anticancer Res* 2013; 33(12): 5289-94.

- 4) Fujioka K, Oikawa T, Takeyama H, Usui R, Nomura M, Tomaru K, Ikeda K, Manome Y. Investigation of the biotinylation method for detecting thyroid carcinoma-specific IgM antibodies and the detectability of carcinoma cells. *Bioimages* 2013; 21 : 1-5.
- 5) Ishizawa S, Fujigasaki J, Kanazawa Y, Matoba K, Kawanami D, Yokota T, Iwamoto T, Tajima N, Manome Y, Utsunomiya K. Sphingosine-1-phosphate induces differentiation of cultured renal tubular epithelial cells under Rho kinase activation via S1P2 receptor. *Clin Exp Nephrol* 2014 Jan 25. [Epub ahead of print]
- 6) Hanada S¹⁾, Fujioka K, Inoue Y (Toho Univ), Kanaya F, Manome Y, Yamamoto K¹⁾ (¹National Center for Global Health and Medicine). Cell-based *in vitro* blood-brain-barrier model can rapidly evaluate nanoparticles' brain permeability in association with particle size and surface modification. *Int J Mol Sci* 2014; 15(2) : 1812-25.
- 7) Akiyoshi K, Kamada M, Akiyama N, Suzuki M, Watanabe M (Institute of DNA Sciences), Fujioka K, Ikeda K, Mizuno S (Harvard Medical School), Manome Y. Morphological study of cholangiocarcinoma cell line, TK with three-dimensional cell culture. *Mol Med Rep* 2014; 9(4) : 1359-64. Epub 2014 Feb 7.
- 8) 藤岡宏樹, 富澤康子 (東京女子医科大), 清水信夫 (統計数理研究所), 鎌田美乃里, 池田恵一, 山岡龍平 (十一房印刷工業), 山本健二 (国立国際医療研究センター), 馬目佳信. ワインの香りサンプルを学習させた人工鼻によるコーヒーの香り分析. *日味と匂会誌* 2013; 20(3) : 407-10.
- 9) 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. ナノマテリアルが与える脳への影響を評価するボトムアップモデルの開発. *ナノ学会会報* 2014; 12(2) : 57-61.
- 10) Hanada S¹⁾, Fujoka K, Inoue Y (Toho Univ), Kanaya F¹⁾, Manome Y, Yamamoto K¹⁾ (¹National Centre for Global Health and Medicine). Application of *in vitro* BBB model to measure permeability of nanoparticles. *J Phys Conf Ser* 2013; 429 : 012028.
- 11) 池田恵一, 藤岡宏樹, 馬目佳信, 東條克能. ニコチンの酸化作用に対する Urocortin I の心筋細胞における抗酸化作用. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2013; 24 : 2-4.
- 12) Sato K¹⁾²⁾, Hirakuri K¹⁾ (¹Tokyo Denki Univ), Fujioka K, Manome Y, Sukegawa H²⁾, Iwai H²⁾, Fukata N²⁾ (²National Institute for Materials Science). Size-tunable magnetofluorescent nanoparticles as *in vivo* imaging. *MRS Proceedings* 2013; 1660.

III. 学会発表

- 1) 池田恵一, 藤岡宏樹, 馬目佳信, 東條克能. (一般演題 ポスター: 脂質代謝・心血管内分泌 2) ニコチンの心筋細胞への酸化ストレスに対するウロコルチン I の作用. 第 86 回日本内分泌学会学術総会. 仙台, 4 月.
- 2) Maekawa T¹⁾, Aritomi S (Ajinomoto), Nakamura Y¹⁾, Ikeda K, Yoshimura M, Tojo K, Sasano H¹⁾ (¹Tohoku Univ). The expression of calcium channel subtypes in human normaladrenal and aldosterone-producing tumor. ISARSH (International Symposium of Aldosterone and Related Substances in Hypertension) 2013. Sendai, Apr.
- 3) 秋吉宏平, 鎌田美乃里, 渡邊美智子 (ディー・エヌ・エー研究所), 藤岡宏樹, 池田恵一, 馬目佳信. (細胞の電顕観察)胆管がん細胞株 TK の 3 次元培養の形態. 日本顕微鏡学会第 69 回学術講演会. 吹田, 5 月.
- 4) Ikeda K, Fujioka K, Manome Y, Claycomb WC (Louisiana State Univ), Tojo K. Possible involvement of urocortin I on adaptation to nicotine-induced oxidative stress to HL-1 cardiomyocytes. ENDO 2013 (Endocrine Society's 95th Annual Meeting & Expo). San Francisco, June.
- 5) 藤岡宏樹, 栗山千秋, 鎌田美乃里, 池田恵一, 清水信夫, 山岡龍平, 山本健二, 富澤康子, 馬目佳信. 10 種類のセンサで多種類の匂いを表現することを目的としたソムリエ表現メソッドの開発. 12th Conference for BioSignal and Medicine (CBSM). 笛吹, 7 月.
- 6) 藤岡宏樹, 池田恵一, 鎌田美乃里, 秋吉宏平, 馬目佳信. 膀胱癌と正常膀胱上皮の代謝物を標的とした半導体センシングとメタボローム解析. 12th Conference for BioSignal and Medicine (CBSM). 笛吹, 7 月.
- 7) 藤岡宏樹, 富澤康子 (東京女子医科大), 清水信夫 (統計数理研究所), 鎌田美乃里, 池田恵一, 山本健二 (国立国際医療研究センター), 馬目佳信. (一般講演: 食品機能 (ゲノム・栄養・官能検査・抗菌)) 匂い分析装置によるコーヒープロファイリングと香料への類似度表現解析. 第 60 回記念大会日本食品科学工学会. 日野, 8 月.
- 8) 藤岡宏樹, 馬目佳信, 池田恵一, 武山 浩. (ポスター: 乳頭癌・基礎病理) レクチンを使った甲状腺癌細胞株の糖鎖解析. 第 46 回日本甲状腺外科学会学術集会. 名古屋, 9 月.
- 9) 藤岡宏樹, 富澤康子, 清水信夫, 栗山千秋, 鎌田美乃里, 池田恵一, 山岡龍平, 山本健二, 馬目佳信. ソムリエ表現法を使った匂いセンサーによるプロファイリング. 日本味と匂い学会第 47 回大会. 仙台, 9 月.
- 10) 鈴木涼子¹⁾, 佐藤慶介¹⁾, 平栗健二¹⁾ (¹東京電機大), 藤岡宏樹, 馬目佳信, 深田直樹 (物質・材料研究機構),

花田三四郎 (国立国際医療研究センター). (ポスター
ショートプレゼンテーション: 光源・回路・放電現象,
照明理論, 光関連材料デバイス) アルキル基修飾した
発光性シリコンナノ粒子の特性. 平成 25 年度 (第 46 回)
照明学会全国大会. 名古屋, 9 月.

- 11) 馬目佳信, 藤岡宏樹, 池田恵一, 武山 浩. (ポスター: 乳頭癌・基礎病理) 甲状腺乳頭癌に関連する糖鎖修飾型抗原の細胞内局在の検討. 第 46 回日本甲状腺外科学会学術集会. 名古屋, 9 月.
- 12) 藤岡宏樹, 清水信夫, 馬目佳信, 山本健二, 池田恵一, 鎌田美乃里, 富澤康子. 人工鼻による類似臭判別アルゴリズムの検討. 第 51 回日本人口臓器学会大会 (JSAO2013). 横浜, 9 月.
- 13) Fujioka K, Hanada S¹⁾, Inoue Y (Toho Univ), Shiraishi K, Manome Y, Kanaya F¹⁾ (¹National Center for Global Health and Medicine). (Health Effects and Toxicity-*In Vivo*) Bottom-up evaluation model for central nerve nanotoxicology. 6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health. Nagoya, Oct.
- 14) 秋吉宏平, 鎌田美乃里, 藤岡宏樹, 池田恵一, 渡邊美智子, 馬目佳信. 胆管細胞癌細胞株の 3 次元培養. 第 130 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 15) Fujioka K, Hanada S, Inoue Y, Kanaya F, Shiraishi K, Yamamoto K, Manome Y. Bottom-up brain model for nano-brain toxicology assay. 7th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2013). Kitakyushu, Nov.
- 16) 藤岡宏樹, 池田恵一, 武山 浩, 馬目佳信. 甲状腺癌細胞株の糖鎖構造と浸潤能の比較. 第 56 回日本甲状腺学会学術集会. 和歌山, 11 月.
- 17) 池田恵一, 馬目佳信, 東條克能. (ポスター 5: 生理活性ペプチド) ニコチンによる酸化ストレス負荷条件下におけるウロコルチン I の病態生理的役割; HL-1 心筋細胞培養系による検討. 第 17 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会. 大阪, 11 月. [日内分泌会誌 2013; 89(2): 749]
- 18) 神谷 育, 門沙央理, 三浦茉莉子, 鎌田美乃里, 池田恵一, 馬目佳信, 藤岡宏樹. (ポスター発表プログラム) 菓子由来の餡に含まれるポリフェノール量と抗酸化作用の検討. 平成 26 年度日本食品科学工学会関東支部大会・第 93 回日本栄養・食糧学会関東支部大会合同シンポジウム. 東京, 3 月.

V. その他

- 1) 藤岡宏樹, 清水信夫. 匂い分析装置の感知精度, 及び表現力向上のためのアルゴリズムの開発. 統計数理研究所・共同研究リポート 2014; 318: 1-30.

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

現在爆発的に増加を続ける腎不全は, 長期透析患者に対する著しい QOL 制限のみでなく, 1.4 兆円を超える透析医療費や, 透析患者の高齢化にともなう介護福祉の負担拡大が大きな社会問題となっている。現在透析患者は 30 万人を超えているが, その数は今後も爆発的に増加することが予想され近い将来透析に対する保健医療は破綻することが容易に想像されている。しかし現在腎機能を回復させる画期的かつ根本的な治療法はいまだ存在しない。当研究室はこの危機的状況を打開すべく, これまで不可能とされていた抜本的な腎不全治療開発研究の新世代を切り開くことを最終的な目的とする。我々はこれまで透析患者自身の細胞を利用して, 機能腎臓を患者体内に樹立するという独創的な観点に立って腎臓再生研究に取り組んできた。これまでの研究では, ラット胎仔の腎臓発生部位にヒト間葉系幹細胞を注入し, 胎仔体内で腎臓系譜に分化させることで腎臓原器を樹立することに成功した。この原器をさらに体網内に移植することにより血管系を獲得した成熟腎臓となり, 尿生成能を獲得するだけでなく, エリスロポエチンやレニン分泌といった腎臓内分泌機能も獲得させることに成功している。さらには, ヒトサイズの腎臓再生に挑戦するためブタ胎仔の子宮内操作により, 約 30 グラムの腎臓の再生に成功した。しかし現行のシステムでは, プログラムを用いる異種胎仔の腎臓が混入したヒト-異種動物のキメラ腎臓になってしまう。我々はこの問題に対し, アポトーシスを薬剤存在下で誘導する遺伝子を搭載したトランスジェニックマウス及びブタを作成したが, アポトーシスにより異種部分を排除するタイミングが非常に難しく, 腎機能の獲得に悪影響を及ぼすことが確認されている。そこでヒト臨床に応用するためには純粋ヒト腎臓の作成システムが必要となる。本年度は, 医工学技術, ブタの発生工学技術を統合し, 我々が独自に提唱する腎臓再生誘導法を実現化するための研究開発を開始した。

具体的には, 腎臓のみが欠損した遺伝子改変動物 (マウス, ブタ) の胎仔を作成し, 本来腎臓が出来るはずであった部分, つまり大きく開いた developmental niche に, 腎不全患者由来間葉系幹細胞, ま

たは iPS 細胞由来腎臓幹細胞を注入し純粋な患者由来腎臓原器を樹立し、これを体網内で成熟系とすることにチャレンジしている。すでに、透析患者由来間葉系幹細胞および iPS 細胞の樹立は成功している。またこれまで iPS 細胞から腎臓幹細胞への分化誘導法が多く報告されているが、我々の研究室でもその誘導に成功しておりこれを用いてもっとも効率が良い細胞を選出することを予定している。現在まで① Six2Cre マウスと R26Notch2 マウス（当研究室でコロニーを樹立済）をかけ合わせることで腎臓欠損マウスを樹立することが可能で、生直後まで生存可能であることを確認、② ExUtero 法により E13.5 胎仔を経子宮壁に細胞を注入し妊娠を継続させて E19 で帝王切開し生児を得ることに成功、③ Sall1 KO ブタの作成に成功し腎臓が発生していないことを確認済みである。今後これらを用いて、下記を順次開始して行く。

1. 腎臓欠損マウスを用いた ExUtero 細胞注入による純粋注入細胞由来腎臓の樹立

DsRed TG マウス(当研究室でコロニー樹立済み)の胎仔 (E9.11.5-13.5) から後腎組織を採取し、single cell suspension にした後、妊娠させた腎臓欠損マウスの胎仔に ExUtero 法で細胞を注入し、その後妊娠を継続させ、すべての細胞が DsRed で赤く蛍光発色する腎臓の樹立を行う。その際に、もっとも発育が良好な胎仔の週齢を特定するとともに、子宮内胎仔の腎臓発生部位（尿管芽発芽部位）に的確に細胞が注入できるデバイスの開発を行う。既にプロトタイプ開発は開始しており、一定深度まで到達した後一定細胞数を注入する電子制御機能を搭載に成功しており、子宮壁貫通を容易にするバイブレーション機能、及び手ふれ防止機能を付加する予定である。安定して腎臓発生が出来るようになった後に、最適な注入細胞の選定の為に次の細胞群を比較する。

2. 腎臓欠損ブタを用いたエコー下細胞注入による純粋注入細胞由来腎臓の樹立

マウスを用いて選定した腎臓再生に最適な患者由来の腎臓幹細胞を用いて、腎臓欠損 Sall1KO ブタを用いたスケールアップシステムの開発を行う。現在 E40 の妊娠ブタに経皮的エコーガイド下に正常胎仔の腎臓部位に細胞注入することは成功している。しかし E40 では発生がかなり進んでおり腎臓再生 niche としては十分機能しないことが予想される。腎臓欠損ブタであるので、niche が空いている time window は広いことが予想されるが、エコーガイド下に上記で開発したデバイスを用いて細胞注入する

ことにより、より腎臓発生初期 (E30) に近い胎仔に注入を試みる。これにより透析患者由来腎臓原器の樹立が可能となると予想される。既に腎臓欠損ブタ (Sall1 ノックアウトブタ) の作成は終了している。

「点検・評価」

本研究は異種の臓器発生プログラムを一時的に借用し、自己の細胞から自己の腎臓を自己体内で作成するというこれまでの再生研究と別次元の独創性をもち、その成功により移植医療が直面していた拒絶反応やドナー不足という大きな壁を乗り越えることが可能となる。この成功を魁として、ヒト臨床において肝、膵臓など他臓器に応用が可能であり、その医療貢献度、経済効果は計り知れない。

従来から異種移植医療の臓器ドナーとしてのブタの利用が提唱されてきた。しかし、従来型の異種移植、すなわちブタからヒトへの臓器移植には、拒絶反応の克服という技術的問題のみならず、ブタ組織が体内に存在する精神的嫌悪感などが、異種移植を一般の治療法として定着させるための大きな障害となっている。本研究は、従来型の異種移植とは異なり、ブタの胎仔臓器を一時的に利用して、患者の自己腎臓 (self-kidney) を再生させるという、全く新しい着想に基づくものである。自己の細胞由来の腎臓であれば拒絶反応が生じず、異種組織と共存する必要がなくなり精神的負担が軽減される。それによって、期待されながらも進んでいない、ブタの移植医療応用を妨げていた技術的課題を解決する。同時に本研究には、医工学の大市場への進出を促進する効果が期待出来る。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamada A, Yokoo T, Yokote S, Yamanaka S, Izuhara L, Katsuoka Y, Shimada Y, Shukuya A, Okano HJ, Ohashi T, Ida H. Comparison of multipotency and molecular profile of MSCs between CKD and healthy rats. *Hum Cell* 2014; 27(2): 59-67. Epub 2014 Feb 5.
- 2) Hara S¹⁾, Umeyama K²⁾, Yokoo T, Nagashima H²⁾ (²Meiji Univ), Nagata M¹⁾ (¹Univ of Tsukuba). Diffuse glomerular nodular lesion in diabetic pigs carrying a dominant-negative mutant hepatocyte nuclear factor 1-alpha, an inheritant diabetic gene in humans. *PLoS One* 2014; 9(3): e92219.
- 3) 原 怜史¹⁾, 横尾 隆, 梅山 一²⁾, 長嶋比呂志²⁾ (²明治大), 長田道夫¹⁾ (¹筑波大). Dominant-negative 変異型 hepatocyte nuclear factor 1 α (HNF1 α)

導入糖尿病ブタにおける糸球体結節性病変の解析. 日腎会誌 2013 ; 55(3) : 378.

II. 総 説

- 1) Yokote S, Yokoo T. Organogenesis for kidney regeneration. *Curr Opin Organ Transplant* 2013 ; 18(2) : 186-90.
- 2) 横手伸也, 宮崎陽一, 横尾 隆. 【腎臓病の up to date - 病態に基づいた治療の最前線 -】 代替療法 腎臓の発生と再生医療. *カレントセラピー* 2013 ; 31(6) : 625-9.
- 3) 横尾 隆. 循環器疾患における再生医療の展望 腎不全に対する幹細胞由来の腎臓再生. *循環 plus* 2013 ; 14(3) : 10-2.
- 4) 横尾 隆. 臨床応用に向けた腎臓再生研究 第58回日本透析医学会教育講演より. *日透析医学会誌* 2013 ; 46(11) : 1055-60.
- 5) 横尾 隆. 腎性貧血を標的とした新しい創薬に向けて 成体幹細胞由来EPO産生細胞による貧血再生療法の開発. *日透析医学会誌* 2013 ; 46(Suppl.1) : 368.
- 6) 山中修一郎, 横尾 隆. 【再生医療の最新の進歩(前篇) 次世代再生医療に向けた基盤研究】 3次元組織・臓器を創る 生体足場を用いた機能的臓器再生. *最新医* 2014 ; 69(3月増刊) : 671-6.
- 7) 松本 啓, 横尾 隆. 【再生医療と腎】 腎臓の幹細胞を用いた三次元的再生. *腎と透析* 2013 ; 75(6) : 839-43.

III. 学会発表

- 1) Yamanaka S, Yokote S, Izuhara L, Katsuoka Y, Yamada A, Matsumoto K, Fukui A, Ogura M, Yokoo T. Evaluation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for regeneration in long-term dialysis patients. *ISN (International Society of Nephrology) Forefronts Symposium 2013*. Florence, Sept.
- 2) Fukui A, Matsumoto K, Yokoo T. Differentiation of human mesenchymal stem cells into the ureteric bud in chicken embryos. *ISN (International Society of Nephrology) Forefronts Symposium 2013*. Florence, Sept.
- 3) Yokote S, Yamada A, Yamanaka S, Izuhara L, Katsuoka Y, Matsumoto K, Yokoo T. Comparison of multipotency for differentiation of MSCs from CKD rats. *ISN (International Society of Nephrology) Forefronts Symposium 2013*. Florence, Sept.
- 4) Yamanaka S, Yokote S, Izuhara L, Katsuoka Y, Yamada A, Matsumoto K, Fukui A, Ogura M, Yokoo T. Evaluation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for regeneration in long-term dialysis pa-

tients. 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology. Atlanta, Nov.

- 5) 横尾 隆. (教育講演 EL-9) 臨床応用に向けた腎臓再生研究. 第58回日本透析医学会学術集会・総会. 福岡, 6月.
- 6) 横尾 隆. (シンポジウム SY-10: 腎性貧血を標的とした新しい創薬に向けて) 成体幹細胞由来EPO産生細胞による貧血再生療法の開発. 第58回日本透析医学会学術集会・総会. 福岡, 6月.

IV. 著 書

- 1) 山中修一郎, 横尾 隆. C. 分子生物学 6. 機能的腎臓再生法の開発の現況. 富野康日己(順天堂大), 柏原直樹(川崎医科大), 成田一衛(新潟大)編. *Annual Review 腎臓* 2014. 東京: 中外医学社, 2014. p.112-6.

V. その他

- 1) 横尾 隆. 臓器再生医療の実現化に向けて~iPS細胞の光と影~. 第48回 NEPHRON FORUM. 岡山, 9月.
- 2) 横尾 隆. 臓器再生研究の最前線~iPS細胞の光と影~. 第9回東京CKDフォーラム. 東京, 9月.
- 3) 横尾 隆. 胎生組織ニッチ法による自己骨髄細胞由来エリスロポエチン誘導法の開発. 第6回慢性腎臓病CKD病態研究会. 東京, 7月.
- 4) 横尾 隆. 間葉系幹細胞を用いた腎臓再生法の開発研究. *FRONT-J* 第4回学術集会. 東京, 8月.
- 5) 横尾 隆. 成体幹細胞由来臓器再生法の開発「再生: いかにあるべき心臓再生を実現するか」. 第4回 Molecular Cardiovascular Conference II. 小樽, 9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
准教授：渡部 文子 神経生理学

教育・研究概要

1) 侵害受容などの有害性情報による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, 2) グリア-ニューロン連関の細胞機構に関する研究, および, 3) 年齢依存性てんかん症候群の成熟後高次脳機能に及ぼす影響に関する研究を中心に進めるとともに, 学内外の他講座などとの共同研究を進め, 以下の成果を挙げた。

I. 慢性痛における情動障害の脳機能の解明

痛みの苦痛は進化的に早期に獲得された根源的生物機能である。痛みが臨床医学的に重要な問題であるのは,それが患者を苦しめるからにはほかならない。痛み,特に慢性痛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べく研究を進めた。

1. 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て扁桃体シナプス伝達を評価した。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を明らかにした(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ている事実,そして,近年,有痛性糖尿病性神経障害に対する第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・トランスポーターを機能阻害することによってノルアドレナリン濃度制御破綻を改善し除痛をもたらす可能性を証明し論文報告した。また,三叉神経由来侵害受容入力による扁桃体神経回路可塑性を検討するため,口唇部炎症モデルを開発し,扁桃体シナプス増強および自発的行動の変化を評価した(科学研究費基盤研究B(研究代表者:加藤)の補助を受けて糖尿病・代謝・内分泌内科学との共同研究として推進した)。

2. 光遺伝学的手法による機能的コネクティクスの一環として,起始核へのチャン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。同技術を応用し腕傍核-扁桃体中心核間に単シナプス興奮性結合に加えて極めて強い複シナプス性フィードフォワード抑制結合がある事実を証明した。これらは,従来までの電気刺激法では解明不可能であった事実であり,本神経結合の生理学的意義の再考を迫る重要な所見である(科学研究費基盤研究B(研究代表者:加藤),若手研究B(研究代表者:高橋)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。情動学習における脊髄後角-腕傍核-扁桃体系の意義を同定するため,恐怖学習の獲得時における腕傍核GABA_A受容体活性化(興奮性の抑制)の影響を検討した。両側腕傍核にGABA_A受容体作動薬を注入したときのみ,恐怖学習の指標である音刺激誘発すくみ行動の有意な抑制が生じる事実を突き止めた。脊髄後角-腕傍核-扁桃体系を介した侵害受容情報が恐怖情動形成に関与する事実を初めて実証した重要な所見である(科学研究費基盤研究C(研究代表者:渡部)の補助を受けて推進した)。

III. シナプス伝達維持におけるグリア細胞からのモノカルボン酸輸送の意義の解明

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。モノカルボン酸トランスポーターによって輸送されるラクテートが,シナプス前小胞内グルタミン酸含有量の維持,ならびに,シナプス後応答の維持に主要な役割を担うことによって興奮性シナプス伝達を維持する事実を明らかにし,高インパクト誌に公表した(科学研究費新学術領域(研究代表者:加藤)の補助を受けて推進した)。

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における成長期の学習・行動異常の神経機構を解明することを目的として,近年開発された同症候群モデル動物を用い,幼弱時に発作を示した個体は成熟後海馬シナプス伝達長期増強の異常を示す事実を明らかにした。

「点検・評価」

本年度も高水準の国際的活動を続け、国際的に高い評価を受けた。ユニット中枢神経系における神経生理学の講義、研究室配属、選択実習ならびに輪読勉強会などを通じた学部学生への教育、および、派遣大学院生、臨床講座からの再派遣大学院生・専攻生の研究指導においても十分な成果を上げた。研究室配属で配属された学生はその後高度な実験を放課後などに進め成果を上げた。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（小山隆太（東京大学薬学系研究科）（5月22日）、ミニ国際シンポジウム「情動脳科学の最前線」- 演者：野村 洋（東京大学薬学系研究科）、渡部文子（当研究室）、Andreas Lüthi 教授（バーゼル大学）（7月8日）、Swen Hülsmann 教授（ゲッティンゲン大学）（7月18日）、Angela Roberts 教授（ケンブリッジ大学）（10月2日）、Denis Le Bihan 博士（フランス原子力庁 NeuroSpin）（11月20日））。

学内選考を経て申請した文部科学省私立大学戦略的基盤形成支援事業「痛みの苦痛緩和を目指した集学的脳医科学研究拠点の形成」（平成25～29年度）が採択された。痛み脳科学研究の研究基盤を本学に設けることによって患者の病苦からの解放を目指す本学ならではの基礎・臨床融合型の痛み研究を開始した。大学のご支援を感謝したい。

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）、日本自律神経学会理事を務めた。今年度も厚生労働省薬事審議会第一部会委員を務めた。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。Molecular Pain 誌編集長次席に就任した。講師・渡部は8月から准教授に昇格した。12年間のUCLA、11年間の東京大学での経験を基盤に本研究室の研究・教育推進にさらに貢献することが期待される。加藤が担当する大学院細目・細胞統合神経科学から3名が学位を取得した。

以上、本研究室は学外の活動に貢献するとともに、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た。本学の神経科学の推進にさらに貢献することが期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Chin Y¹⁾, Kishi M¹⁾, Sekino M¹⁾, Nakajo F¹⁾, Abe Y¹⁾, Terazono Y¹⁾, Hiroyuki O¹⁾, Kato F, Koizumi S (Univ of Yamanashi), Gachet C (Université de Strasbourg), Hisatsune T¹⁾ (¹Univ of Tokyo). Involvement of glial P2Y1 receptors in cognitive deficit after focal cerebral stroke in a rodent model. *J Neuroinflammation* 2013; 10: 95.
- 2) Kinoshita J, Takahashi Y, Watabe AM, Utsunomiya K, Kato F. Impaired noradrenaline homeostasis in rats with painful diabetic neuropathy as a target of duloxetine analgesia. *Mol Pain* 2013; 9: 59.
- 3) Nagase M, Takahashi Y, Watabe AM, Kubo Y (National Institute for Physiological Sciences), Kato F. On-site energy supply at synapses through monocarboxylate transporters maintains excitatory synaptic transmission. *J Neurosci* 2014; 34(7): 2605-17.

II. 総説

- 1) 加藤総夫. 【痛みと脳-慢性疼痛の解明に向けて-】痛みと負情動 痛みの苦痛と優先的「割り込み」仮説. *ペインクリニック* 2013; 34(8): 1059-67.

III. 学会発表

- 1) 宮沢祐太, 杉本真理子, 高橋由香里, 加藤総夫. ホルマリン誘発炎症痛モデルにおける疼痛行動と侵害受容扁桃体シナプス増強の時間的乖離 (Mechanism underlying synaptic potentiation of nociceptive amygdala in formalin-induced inflammatory pain model of rats). *Neuro2013*. 京都, 6月.
- 2) Takahashi Y, Ochiai T, Watabe AM, Kato F. Synaptic plasticity in the central amygdala of streptozotocin-induced diabetic neuropathic pain model. *Neural Circuits underlying Nociception and Pain and their Plasticity*. Heidelberg, Oct.
- 3) 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). *Neuro2013*. 京都, 6月.
- 4) 山本純偉, 高橋由香里, 渡部文子, 田中 誠 (筑波大), 加藤総夫. (ポスター発表: 情報伝達とその調節) ノルアドレナリンは β 受容体を介して扁桃体中心核内側亜核への抑制性入力を増強させる (Noradrenaline dramatically increases GABAergic inputs through beta adrenoceptor activation in medial division of the central nucleus of amygdala). *Neuro2013*. 京都, 6月.

- 5) 永瀬将志, 渡部文子, 加藤総夫. 神経活動維持のモノカルボン酸トランスポーター依存性の部位差 (Regional difference in dependence of neuronal and synaptic activities on monocarboxylate transporters). Neuro2013. 京都, 6月.
- 6) Nagase M, Noguchi J, Watabe AM, Kato F. Functional roles of monocarboxylate transporters in maintenance of neuronal functions in the cerebellum. Neuroscience 2013. San Diego, Nov.
- 7) 永瀬将志, 渡部文子, 加藤総夫. (シンポジウム 53: 脳はどのように内臓の状態を知るのか-「心身相関」研究最前線) 内臓情報伝達シナプスの energetics (Energetics of the synaptic transmission in the nucleus of the solitary tract). 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月.
- 8) 渡部文子, 加藤総夫. (シンポジウム: 空間・恐怖記憶回路の生物学的基盤) 恐怖記憶形成により誘導される扁桃体中心核シナプス増強 (Synaptic potentiation in the nociceptive amygdala following fear learning in mice). Neuro2013. 京都, 6月.
- 9) Watabe AM. (Hot Topic) Involvement of nociceptive amygdala in fear learning. Gordon Research Conference: Amygdala in Health & Disease. Boston, July.
- 10) 渡部文子. (シンポジウム 5: シナプトロジストは神経回路機能をどこまで解明できるか?) 恐怖記憶形成における扁桃体神経回路制御 (Nociceptive amygdala is actively involved in fear learning). 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月.
- 11) 杉本真理子, 宮沢祐太, 高橋由香里, 加藤総夫. 温度嗜好性自由行動試験を用いた自発性疼痛の評価 (Thermal preference test in rat orofacial formalin model). 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月.
- 12) 辻 恵, 加藤総夫. 点頭てんかん動物モデルにおける成熟後海馬可塑性. 第55回日本小児神経学会学術集会. 大分, 5月.
- 13) Tsuji M, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F. Hippocampal synaptic plasticity after development in a rat model of cryptogenic infantile spasms. Neuroscience 2013. San Diego, Nov.
- 14) 加藤総夫. (特別講演) 痛みの苦痛の生物学的意義-侵害受容扁桃体と慢性痛におけるその可塑性. 第44回日本ペインクリニック学会関西支部学術集会. 大阪, 5月.
- 15) Kato F. The central amygdala - where pain meets fear. 8th International Conference for Neurons and Brain Diseases. Singapore, July.
- 16) Kato F. Synaptic potentiation in the central amygdala of painful diabetic neuropathy model. Gordon Research Conference: Amygdala in Health & Disease. Boston, July.
- 17) 加藤総夫. (シンポジウム II: 痛みの脳内メカニズム) 脳はどのように痛みの慢性化を知るのか? 第6回日本運動器疼痛学会. 神戸, 12月.
- 18) 加藤総夫. シナプス伝達維持におけるアストロサイト・ニューロン間エネルギー共生機構の解明. 文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「脳内環境」平成25年度冬の班会議. 東京, 1月.
- 19) Sugimura YK, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F. Optogenetic activation of parabrachio-amygdaloid pathway. Neural Circuits underlying Nociception and Pain and their Plasticity. Heidelberg, July.
- 20) 加藤総夫. (シンポジウム 36: 感覚と自律機能の調節機構: 橋結合腕傍核の機能と役割) 侵害受容情報と痛み情動記憶を結ぶ腕傍核 (The parabrachial nucleus as a bridge linking nociception and emotional memory). 第91回生理学会大会. 鹿児島, 3月.

高次元医用画像工学研究所

教授：鈴木 直樹 医用生体工学，医用画像工学，医用高次元画像，医用バーチャルリアリティ，生物工学，生物学

准教授：服部 麻木 医用生体工学，医用画像工学，医用高次元画像，医用バーチャルリアリティ

教育・研究概要

I. リアルタイムイメージングによる高次元医用画像の臨床応用

X線CTやMRI等の画像診断装置から得られる，生体の機能，および形態データを用いた高次元医用画像技術の開発と臨床応用に関する研究を行っている。本研究では，X線CTデータセットから再構築した骨格および骨格筋モデルをモーションキャプチャによって得られた動作データにより駆動する，ヒトの運動時の上肢，および下肢の四次元動作解析システムの開発等を行なっている。本年度は膝の内外反に伴う膝関節内反モーメントの変化を推定するシステムの開発を行ない，変形性膝関節症患者の術前後の歩行データを用いた検証などを行なった。本研究は本学各講座ほか，大阪大学，北米メイヨークリニックなどとの共同研究として進められている。

II. 内視鏡型手術ロボットシステムの開発

経口的に腹腔内に到達し，腹腔内臓器に対して手術手技を実施するNatural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES)や，腹壁に小さな貫通孔を設けて腹腔内での手術手技を行なうSingle Port Surgery (SPS)が可能な内視鏡型手術ロボットシステムの開発を行っている。本年度は，ロボットが腹腔内において姿勢を保持するための屈曲機構を持ったオーバーチューブの開発を行なった。また鏡視下手術やロボット手術に適した多視点カメラシステムの開発も継続して行なっている。

III. 様々な手術手技に対応した手術シミュレータの開発

術前の患者のX線CTデータを用い，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。特に本年度は後述のナビゲーションシステムとの融合を試み，術前の手術シミュレーションによる手術計画を術中のナビ

ゲーションに反映させることで，手術スタッフ等が共有しにくかった手術計画のイメージを術中に共有可能なシステムの開発を行なった。

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。本年度も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，および耳鼻咽喉科学講座と共同でナビゲーション手術を半ルーチンワークとして実施した。そして各手術に適したポインティングデバイスや，より高精度なレジストレーションを行なう手法を開発し，臨床への適応をおこなった。また新しい術式への対応としては，腹腔鏡下手術に適したナビゲーションシステムの開発も開始した。

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。本年度も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。またX線CTのデータがフィルムでしか残されていない事件や，法医解剖時の写真しか残っていない事件における被害者の創傷の状況を三次元的に示す手法を開発し，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」

教育については，1年生の医学総論I演習と3年生の医学統計学の講義を担当した。また3年生の研究室配属において2名を受け入れ，高次元医用画像の基礎と応用「モーションキャプチャを用いた立ち上がり動作の解析」という研究テーマで，実際に研究で使用されている諸施設を用いた実習を行なった。大学院教育では，外科学講座，および整形外科科学講座から再派遣の大学院生が在籍し，臨床に近い研究テーマでの医工連携による研究を進めており，十分な成果を挙げている。

研究については，最終年度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」研究プロジェクトにおいて、計算解剖学の臨床応用として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の開発を行ない、最終成果報告において良い評価を得た。本プロジェクトは次年度より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多元化と高度知能化診断・治療への展開」研究プロジェクトに引き継がれ、当プロジェクトにおいても研究成果の臨床応用を目指した研究開発を継続していく予定である。

学内共同研究については、第三病院手術棟内のハイテクナビゲーション手術室を活用し、外科学講座、および耳鼻咽喉科学講座と手術ナビゲーションシステムの開発を行なっている。本年度は様々な術式に対応するための新しいデバイスや精度向上のための手法の開発を行ない、多くの成果を挙げることができた。今後もさらに共同研究を進め、他大学ではなかなか実現できていない本学の特色ともなりうる、より密な医工連携による研究開発体制の構築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

- 1) Suzuki N, Hattori A. A concept for overlaid-type surgical navigation system with organ modification functions using non-contact type surface measurement. *Stud Health Technol Inform* 2014; 196: 409-15.
- 2) Suzuki N, Hattori A, Iimura J, Otori N, Onda S, Okamoto T, Yanaga K. Development of AR surgical navigation systems for multiple surgical regions. *Stud Health Technol Inform* 2014; 196: 404-8.
- 3) Onda S, Okamoto T, Kanehira M, Fujioka S, Suzuki N, Hattori A, Yanaga K. Short rigid scope and stereoscope designed specifically for open abdominal navigation surgery: clinical application for hepatobiliary and pancreatic surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20(4): 448-53.

III. 学会発表

- 1) Suzuki N, Hattori A, Ishibasi Y. Construction of new navigation surgery function for laparoscopic and robotic surgery using multi-view camera. *CARS*

(Computer Assisted Radiology and Surgery) 2013. Heidelberg, June.

- 2) 鈴木直樹, 服部麻木, 石橋由朗. 腹腔鏡下手術, SPSにおいて多視点からの術野画像を得るためのビデオカメラシステムの開発. 第32回日本医用画像工学会大会. 東京, 8月.
- 3) 服部麻木, 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. 肝胆膵開腹下手術における術中ナビゲーションシステムの開発. 第32回日本医用画像工学会大会. 東京, 8月.
- 4) 鈴木直樹, 服部麻木. 多視点カメラの構造を活用した腹腔内手術用ナビゲーション機能の開発. 第22回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 9月.
- 5) 鈴木直樹, 服部麻木. 臓器表面マーカーを使わずに臓器変形に対応できるナビゲーション手術システムのための手法の基礎的検討. 第22回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 9月.
- 6) 服部麻木, 恩田真二, 岡本友好, 鈴木文武, 伊藤隆介, 藤岡秀一, 矢永勝彦, 鈴木直樹. AR技術を用いた肝胆膵領域開腹下手術のためのイメージガイド手術システムの開発. 第22回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 9月.
- 7) 恩田真二, 岡本友好, 兼平 卓, 鈴木文武, 伊藤隆介, 藤岡秀一, 矢永勝彦, 鈴木直樹, 服部麻木. 臍頭十二指腸切除における手術ナビゲーションを用いた下臍十二指腸動脈先行処理の臨床成績について. 第22回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 9月.
- 8) 花房昭彦¹⁾, 黄木剛正¹⁾ (¹芝浦工業大), 池田純純 (職業能力開発総合大学校), 鈴木直樹, 服部麻木. 梁要素を用いた有限要素法による脊椎形状推定手法の評価. 第22回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 9月.
- 9) 川上秀夫 (住友病院), 菅野伸彦 (大阪大), 三木秀宣 (大阪医療センター), 米延策雄 (滋慶医療科学大学院大), 服部麻木, 鈴木直樹. 膝の内外反に伴う歩容変化を評価する歩行解析システムの構築. 第22回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 9月.
- 10) 濱田英敏¹⁾, 田村 理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 (滋慶医療科学大学院大), 菅野伸彦 (¹大阪大). 大腿骨前捻が下肢の回旋に与える影響. 第22回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 9月.
- 11) 田村 理¹⁾, 三木秀宣 (大阪医療センター), 濱田英敏¹⁾, 高尾正樹¹⁾, 服部麻木, 鈴木直樹, 米延策雄 (滋慶医療科学大学院大), 菅野伸彦 (¹大阪大). 脱臼股に対する人工股関節全置換術が歩行中膝関節動態に与える影響. 第22回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 9月.
- 12) Onda S, Okamoto T, Kanehira M, Suzuki F, Ito R,

Fujioka S, Yanaga K, Suzuki N, Hattori A. (Session 8: Medical Image Computing, Visualization and Navigation IV) Augmented reality-based navigation surgery for hepatectomy and pancreatectomy. 9th Asian Conference on Computer Aided Surgery (ACCAS 2013). Tokyo, Sept

13) Suzuki N. (VTR 2013: Visual tracking and 3D reconstruction for computer assisted interventions: state-of-the-art and challenges) Utility of multi-view camera system for navigation surgery. 16th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI 2013). Nagoya, Sept.

14) 佐伯晋一郎¹⁾, 花房昭彦¹⁾ (芝浦工業大), 鈴木直樹, 服部麻木. 低侵襲手術用内視鏡のオーバーチュープの開発に関する研究～空気圧による屈曲機構の開発～. 第29回ライフサポート学会大会. 甲府, 9月.

15) 花房昭彦¹⁾, 黄木剛正¹⁾, 西田 健¹⁾ (芝浦工大), 服部麻木, 鈴木直樹. 車いす着座時の脊椎形状推定システム. 第34回バイオメカニズム学術講演会 (SO-BIM2013 in Tokorozawa). 所沢, 11月.

16) Saeki S¹⁾, Hanafusa A¹⁾ (Shibaura Institute of Technology), Suzuki N, Hattori A. Development of a fluid drive system for the endoscopic surgery robot. 8th SEATUC (South East Asian Technical University Consortium) Symposium. Johor Bahru, Mar.

17) Ouki K¹⁾, Nishida K¹⁾, Hanafusa A¹⁾ (Shibaura Institute of Technology), Suzuki N, Hattori A. Development of a 3D spinal model superimposed display system based on seating posture in a wheelchair. 8th SEATUC (South East Asian Technical Univ Consortium) Symposium. Johor Bahru, Mar.

臨床医学研究所

教授: 大橋 十也 小児科学, 遺伝子治療, 先天代謝異常
(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薬の柱にリバビリンがある。リバビリンが併用される治療の効果に影響する因子として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た。また, 新たな抗HCV剤である direct-acting antivirals (DAAs) に関連するトランスポーターも *in vitro* での解析を行っている。

III. C型慢性肝炎の肝組織内 microRNA/mRNA の網羅的解析

実際に治療を受けたC型慢性肝炎患者の肝組織内 microRNA/mRNA を網羅的に解析した。その結果, 興味深い特徴的な microRNA/mRNA と相互的な関連性が明らかになった。HCV増殖とその microRNA/mRNA の相互作用に関する機序を明らかにした。更に今後主流となる DAAs における microRNA/mRNA について検討を行っている。

IV. 次世代ナノ診断・治療を実現する「有機・無機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』を創生し、薬剤の集積・放出・効力を遠隔制御できる革新的ナノ医療の実現を目的に実験を重ねている。今まで「診断が難しかった病気」や「治せなかった病気」に対して「高感度迅速診断」や「からだに優しく良く効く治療」が可能となり、高齢者など弱者に優しい医療の実現は健康長寿・医療費削減・医療産業振興に貢献できると確信するからである。また、この技術をもって、創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. 樹状細胞と隣癌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
15. MHC class I と II 拘束性のマルチプル WT1 ペプチドパルス樹状細胞療法 (企業・他大学共同)
16. WT1 ペプチドワクチン療法 (他大学共同)

「点検・評価」

平成 25 年度は, 総合医科学研究センター・センター長である大橋十也教授が臨床医学研究所・所長

を兼任し、さらに専任教員（専任研究員）として常勤2名、技術職員・事務員計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、産婦人科、心臓外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、2名の大学院生、1名の訪問研究員の研修の場ともなっている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kanda T¹⁾, Kato K (Narita Red Cross Hosp), Tsubota A, Takada N (Toho Univ), Nishino T (Tokyo Women's Medical Univ), Mikami S (Kikkoman Hosp), Miyamura T¹⁾, Maruoka D¹⁾, Wu S¹⁾, Nakamoto S¹⁾, Arai M¹⁾, Fujiwara K¹⁾, Imazeki F¹⁾, Yokosuka O¹⁾ (¹Chiba Univ). Platelet count and sustained virological response in hepatitis C treatment. *World J Hepatol* 2013; 5(4) : 182-8.
- 2) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), Namiki Y, Takakura 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. Fusions between dendritic cells and whole tumor cells as anticancer vaccines. *Oncoimmunology* 2013; 2(5) : e24437.
- 3) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), 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 (Boston Univ), Tajiri H. Combined TLR2/4-activated dendritic/tumor cell fusions induce augmented cytotoxic T lymphocytes. *PLoS One* 2013; 8(3) : e59280.
- 4) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), Namiki Y, Takakura K, Takahara A, Odahara S, Tsukinaga S, Yukawa T, Mitobe J, Matsudaira H, Nagatsuma K, Kajihara M, Uchiyama K, Arihiro S, Imazu H, Arakawa H, Kan S, Hayashi K, Komita H, Kamata Y, Ito M, Hara E (Saitama Cancer Center Research), Ohkusa T, Gong J (Boston Univ), Tajiri H. Augmentation of antitumor immunity by fusions of ethanol-treated tumor cells and dendritic cells stimulated via dual TLRs through TGF- β 1 blockade and IL-12p70 production. *PLoS One* 2013; 8(5) : e63498.
- 5) Aizawa Y, Shimada N¹⁾, Abe H, Seki N, Aida Y, Ishiguro H, Ika M¹⁾ (¹Shinmatsudo Chuo General Hosp), Kato K, Tsubota A. Serum lipoprotein profiles and response to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy in patients with chronic HCV genotype 1b infection. *Hepat Mon* 2013; 13(5) : e8988.
- 6) Yoshizawa K, Abe H, Aida Y, Ishiguro H, Ika M¹⁾, Shimada N¹⁾ (¹Shinmatsudo Central General Hosp), Tsubota A, Aizawa Y. Serum apolipoprotein B-100 concentration predicts the virological response to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol* 2013; 85(7) : 1180-90.
- 7) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), Namiki Y, Takakura K, Uchiyama K, Kajihara M, Ohkusa T, Gong J (Boston Univ), Tajiri H. The combination of TLR2 and TLR4 agonists promotes the immunogenicity of dendritic cell/cancer cell fusions. *Oncoimmunology* 2013; 2(7) : e24660.
- 8) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), Namiki Y, Kan S, Takakura K, Kajihara M, Uchiyama K, Hara E, Ohkusa T, Gong J (Boston Univ), Tajiri H. Improved immunogenicity of fusions between ethanol-treated cancer cells and dendritic cells exposed to dual TLR stimulation. *Oncoimmunology* 2013; 2(8) : e25375.
- 9) Abe H, Aida Y, Ishiguro H, Yoshizawa K, Seki N, Miyazaki T, Itagaki M, Sutoh S, Ika M¹⁾, Kato K¹⁾, Shimada N¹⁾ (¹Shinmatsudo Central General Hosp), Tsubota A, Aizawa Y. New proposal for response-guided peg-interferon-plus-ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus genotype 2 infection. *J Med Virol* 2013; 85(9) : 1523-33.
- 10) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), Namiki Y, Takakura K, Uchiyama K, Kajihara M, Arihiro S, Imazu H, Arakawa H, Kan S, Komita H, Kamata Y, Ito M, Ohkusa T, Gong J (Boston Univ), Tajiri H. Strategies to improve the immunogenicity of anticancer vaccines based on dendritic cell/malignant cell fusions. *Oncoimmunology* 2013; 2(9) : e25994.
- 11) Koido S, Ohkusa T, Homma S, Namiki Y, Takakura K, Saito K, Ito Z, Kobayashi H, Kajihara M, Uchiyama K, Arihiro S, Arakawa H, Okamoto M (Keio Univ), Gong J (Boston Univ), Tajiri H. Immunotherapy for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19(46) : 8531-42.
- 12) Atsukawa M¹⁾, Tsubota A, Shimada N (Shinmatsudo Central General Hosp), Kondo C¹⁾, Itokawa N¹⁾, Nakagawa A¹⁾, Hashimoto S¹⁾, Fukuda T¹⁾, Matsu-

- shita Y¹), Kidokoro H¹), Narahara Y¹), Nakatsuka K¹), Iwakiri K¹), Kawamoto C¹), Sakamoto C¹) (¹Nippon Medical School). Efficacy of alfacalcidol on PEG-IFN/ribavirin combination therapy for elderly patients with chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepat Mon* 2013; 13(12) : e14872.
- 13) Tsubota A, Shimada N¹), Atsukawa M (Nippon Medical School), Abe H, Kato K¹), Ika M¹) (¹Shinmatsudo Central General Hosp), Matsudaira H, Nagatsuma K, Matsuura T, Aizawa Y. Impact of IL28B polymorphisms on 24-week telaprevir-based combination therapy for Asian chronic hepatitis C patients with hepatitis C virus genotype 1b. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29(1) : 144-50.
- 14) Ito K^{1,2}), Yotsuyanagi H (Univ of Tokyo), Yatsuhashi H (NHO Nagasaki Medical Center), Karino Y (Sapporo Kosei General Hosp), Takikawa Y (Iwate Medical Univ), Saito T (Yamagata Univ), Arase Y (Toranomon Hosp), Imazeki F (Chiba Univ), Kurosaki M (Musashino Red Cross Hosp), Umemura T (Shinshu Univ), Ichida T (Juntendo Univ), Toyoda H (Ogaki Municipal Hosp), Yoneda M (Aichi Medical Univ), Mita E²) (²Osaka National Hosp), Yamamoto K (Okayama Univ), Michitaka K (Ehime Univ), Maeshiro T (Univ of Ryukyus), Tanuma J¹), Tanaka Y (Nagoya City Univ), Sugiyama M¹), Murata K¹), Masaki N¹), Mizokami M¹) (¹National Center for Global Health and Medicine); Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology* 2014; 59(1) : 89-97.
- 15) Nagatsuma K, Hano H, Murakami K (Tohoku Welfare Pension Hosp), Shindo D, Matsumoto Y, Mitobe J, Tanaka K, Saito M (Kaijo Building Clinic), Maehashi H, Owada M, Ikegami M, Tsubota A, Ohkusa T, Aizawa Y, Takagi I, Tajiri H, Matsuura T. Hepatic stellate cells that coexpress LRAT and CRBP-1 partially contribute to portal fibrogenesis in patients with human viral hepatitis. *Liver Int* 2014; 34(2) : 243-52.
- 16) Shimada N), Tsubota A, Atsukawa M¹), Abe H, Ika M²), Kato K²), Sato Y²) (²Shinmatsudo Central General Hosp), Kondo C²), Sakamoto C²) (²Nippon Medical School), Tanaka Y (Nagoya City Univ), Aizawa Y. α -Fetoprotein is a surrogate marker for predicting treatment failure in telaprevir-based triple combination therapy for genotype 1b chronic hepatitis C Japanese patients with the IL28B minor genotype. *J Med Virol* 2014; 86(3) : 461-72.
- 17) Ryotokuji K¹), Ishimaru K¹), Kihara K¹), Namiki Y¹), Hozumi N¹) (¹Ryotokuji Univ). Effect of pinpoint plantar long-wavelength infrared light irradiation on subcutaneous temperature and stress markers. *Laser Ther* 2013; 22(2) : 93-102.
- 18) Ryotokuji K¹), Ishimaru K¹), Kihara K¹), Namiki Y¹), Hozumi N¹) (¹Ryotokuji Univ). Preliminary results of pinpoint plantar long-wavelength infrared light irradiation on blood glucose, insulin and stress hormones in patients with type 2 diabetes mellitus. *Laser Ther* 2013; 22(3) : 209-14.
- 19) Shimada N¹), Toyoda H²), Tsubota A, Ide T³), Takaguchi K (Kagawa Prefectural Central Hosp), Kato K¹) (¹Shinmatsudo Central General Hosp), Kondoh M⁴), Matsuyama K⁴) (⁴Roche Diagnostics), Kumada T²) (²Ogaki Municipal Hosp), Sata M³) (³Kurume Univ). Baseline factors and very early viral response (week 1) for predicting sustained virological response in telaprevir-based triple combination therapy for Japanese genotype 1b chronic hepatitis C patients: a multicenter study. *J Gastroenterol* 2013 Nov 28. [Epub ahead of print]
- 20) Atsukawa M¹), Tsubota A, Shimada N (Shinmatsudo Central General Hosp), Kondo C¹), Itokawa N¹), Nakagawa A¹), Hashimoto S¹), Fukuda T¹), Matsu-shita Y¹), Narahara Y¹), Iwakiri K¹), Nakatsuka K¹), Kawamoto C¹), Sakamoto C¹) (¹Nippon Medical School). Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels affect treatment outcome in pegylated interferon/ribavirin combination therapy for compensated cirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 1b and high viral load. *Hepatol Res* 2014 Jan 14. [Epub ahead of print]
- 21) Shimada N¹), Tsubota A, Atsukawa M²), Abe H, Ide T³), Takaguchi K (Kagawa Prefectural Central Hosp), Chuganji Y (Tokyo Metropolitan Bokutoh Hosp), Toyoda H⁴), Yoshizawa K (Machida Municipal Hosp), Ika M¹), Sato Y¹), Kato K¹) (¹Shinmatsudo Central General Hosp), Kumada T⁴) (⁴Ogaki Municipal Hosp), Sakamoto C²) (²Nippon Medical School), Aizawa Y, Sata M³) (³Kurume Univ). A 48-week telaprevir-based triple combination therapy improves sustained virological response rate in previous non-responders to peginterferon and ribavirin with genotype 1b chronic hepatitis C: A multicenter study. *Hepatol Res* 2014 Mar 10. [Epub ahead of print]
- 22) Ryotokuji K¹), Ishimaru K¹), Kihara K¹), Namiki

Y¹⁾, Nakashima T¹⁾, Otani S¹⁾ (¹Ryotokuji Univ). Effect of Stress-free therapy on cerebral blood flow: comparisons among patients with metabolic cardiovascular disease, healthy subjects and placebo-treated subjects. *Laser Ther* 2014; 23(1): 9-12.

II. 総説

- 1) Tsubota A, Furihata T¹⁾, Matsumoto Y, Chiba K¹⁾ (¹Chiba Univ). Sustained and rapid virological responses in hepatitis C clinical trials. *Clin Investig* 2013; 3(11): 1083-93.

III. 学会発表

- 1) Takaguchi K¹⁾, Toyota H²⁾, Seno T¹⁾, Baba N¹⁾, Nagano T¹⁾ (¹Kagawa Prefectural Central Hosp), Kumada T²⁾ (²Ogaki Municipal Hosp), Kato K³⁾, Shimada N³⁾ (³Shinmatsudo Central General Hosp), Ide T (Kurume Univ), Sata M (KU Leuven), Tsubota A, Izumi N (Musashino Red Cross Hosp). (Posters: 499) Very-early viral response (week-1) to triple therapy with telaprevir, peg-interferon and ribavirin predicts extended-RVR and treatment outcomes in patients with HCV genotype 1. The International Liver Congress 2013, 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Amsterdam, Apr.
- 2) Ide T, Sata M, Takaguchi K, Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Kato K, Tsubota A, Izumi N. (Poster Sessions: 1968) IL28B gene and very early viral kinetics (Week-1) predict sustained virological response to triple therapy in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and high viral load. The Liver Meeting, 64th Annual Meeting of the AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) 2013. Washington, D.C., Nov.
- 3) 島田紀朋, 厚川正則, 相澤良夫, 坪田昭人. (一般演題口演 セッション 29: C 型肝炎・TVR 1 (O-162)) TVR3 剤併用療法の治療成績～更なる SVR 率の向上を目指して～. 第 49 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月.
- 4) 安部 宏, 島田紀朋, 厚川正則, 坪田昭人, 関 伸嘉, 会田雄太, 石黒晴哉, 井家麻紀子, 加藤慶三, 相澤良夫. (一般演題口演 セッション 29: C 型肝炎・TVR 1 (O-165)) IL28B ゲノタイプおよび HCV G1b コア 70 番アミノ酸置換から見たテラプレビル, リバビリン, ペグインターフェロン 3 剤併用療法の治療効果の検討. 第 49 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月.
- 5) 島田紀朋, 厚川正則, 坪田昭人, 安部 宏, 加藤慶三, 井家麻紀子, 佐藤祥之, 立花浩幸, 米澤 健, 戸

田剛太郎, 相澤良夫. (一般演題口演 セッション 30: C 型肝炎・TVR 2 (O-173)) TVR3 剤併用療法のウイルス陰性化時期別の治療成績の検討. 第 49 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月.

- 6) 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 セッション 30: C 型肝炎・TVR 2 (O-174)) C 型肝炎に対する 3 剤併用療法の治療効果に寄与する因子～スタチン併用も含め～. 第 49 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月.
- 7) 近藤千紗, 厚川正則, 島田紀朋, 坪田昭人, 糸川典夫, 中川 愛, 橋本知実, 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 セッション 32: C 型肝炎・TVR 4 (O-188)) 血小板数低値の C 型肝炎に対する PSE 先行 3 剤併用療法について. 第 49 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月.
- 8) 石黒晴哉, 関 伸嘉, 会田雄太, 安部 宏, 井家麻紀子, 加藤慶三, 島田紀朋, 坪田昭人, 相澤良夫. (ポスターセッション 39: C 型肝炎・IFN 1 (P-221)) C 型肝炎 Genotype2 に対する治療効果と IL28B 遺伝子多型との関連性. 第 49 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月.
- 9) 神田達郎, 厚川正則, 島田紀朋, 篠崎正美, 三上 繁, 星野容子, 加藤慶三, 中本晋吾, 千葉哲博, 新井誠人, 今関文夫, 坪田昭人. (ポスターセッション 51: B 型肝炎・臨床 1 (P-287)) 横須賀収. B 型肝炎に対する Peginterferon alpha-2a 単独および Sequential Therapy 施行時の HBs 抗原量の推移に関する検討～多施設共同研究～. 第 49 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月.
- 10) 中川 愛, 厚川正則, 島田紀朋, 坪田昭人, 糸川典夫, 近藤千紗, 福田 健, 松下洋子, 榎原義之, 中塚雄久, 長田祐二, 岩切勝彦, 坂本長逸. (ポスター: 肝 P-51) C 型肝炎に対する Telaprevir を含む 3 剤併用療法における治療成績. 第 17 回日本肝臓学会大会. 東京, 10 月.
- 11) 加藤慶三, 島田紀朋, 豊田秀徳, 井出達也, 坪田昭人, 高口浩一, 佐田通夫, 泉 並木, 熊田 卓. (ポスター: 肝 P-60) 早期ウイルス動態からの Telaprevir 3 剤併用療法の治療効果予測の検討. 第 17 回日本肝臓学会大会. 東京, 10 月.
- 12) 厚川正則, 島田紀朋, 坪田昭人, 近藤千紗, 糸川典夫, 中川 愛, 福田 健, 榎原義之, 安部 宏, 相澤良夫, 岩切勝彦, 坂本長逸. (ポスター: 肝 P-97) 脾腫を伴う血小板低値の C 型肝炎に対する PSE 先行 3 剤併用療法の検討. 第 17 回日本肝臓学会大会. 東京, 10 月.

- 13) 坪田昭人. (自由討論会: ラクトフェリンのこれから) Bovine lactoferrin の酸化ストレス状態における効果と作用機序. 第4回臨床ラクトフェリンシンポジウム. 東京, 3月.

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, 9月.
- 2) 坪田昭人. 今後の肝臓病学における臨床研究を考える. 東葛・城東地区肝臓病研究会. 東京, 10月.
- 3) 坪田昭人. B型・C型肝炎の今後. 中外製薬社員研修会. 松戸, 11月.
- 4) 坪田昭人. C型肝炎治療の現状について. プリストル・マイヤーズ研修会. 柏, 2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, 神経変性疾患等の難治性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基礎研究を行っている。

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 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。軸索変性の分子メカニズムを解明するためには, 小脳において Hu タンパク質が結合する標的 RNA を同定する必要がある。我々は RIP-CHIP 法により成体小脳組織を用いて HuC の標的スクリーニングを行った。RIP-CHIP 法は免疫沈降法の応用技術であり, HuC が複合体を形成する RNA を検出することができる。その結果, Kinesin (キネシンスーパーファミリー, KIF) 含む多くの HuC 標的候補遺伝子が同定された。これまでの解析により複数の KIF タンパク質の mRNA が HuC による翻訳調節を受け, HuC KO マウスのプルキンエ細胞において発現レベルが低下していることがわかった。これらの結果は, 軸索輸送機構の障害が起こって軸索変性・シナプス脱落に至るという病態モデルを示唆している。

軸索が球状に肥大する変性所見は様々な神経疾患で観察されるが, 神経症状発症との関連性については不明な点が多い。球状変性が出現する分子機序も詳細はわかっていない。さらに, なぜ多くの神経変性疾患が加齢に伴って発症するのかという大きな疑問も残されている。ヒトの神経変性疾患と同様に高年齢になってから発症する HuC KO マウスは, ヒ

トの疾患の病態を研究する上で極めてユニークかつ有用な小脳変性症モデル動物であり、HuC KO マウスを用いた研究により加齢に伴う軸索の変性に関する多くの分子生物学的知見が得られる可能性がある。また、プルキンエ細胞が細胞死に至らないという観察結果は、軸索の変性・消失のメカニズムが単に「神経細胞死を引き起こす病態の一過程」に過ぎないのではなく、軸索の恒常性維持システムに特異的に起こる障害である可能性を強く示唆しており、このモデル動物の解析により神経変性疾患の病態の新たな側面が明らかになると期待される。

II. ALS の病態研究

ALS は、50~60 代を中心に発症し、上位・下位運動ニューロンの特異的な障害により成人の呼吸機能を含む運動機能を全廃に至らしめる最も悲惨な神経疾患の一つである。近年、ALS 患者の運動ニューロンにおいて、RNA 結合タンパク質である TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) の異常な蓄積が見られることが報告され、滞りかけていた ALS 研究の大きなブレイクスルーとなった。さらに複数のグループから TDP-43 が家族性 ALS および前頭側頭葉変性症 (FTLD-U) の原因遺伝子の一つであることが報告された。我々は慶應義塾大学と共同で変異塩基の異なる 2 種類の変異型 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。このマウスは生後 7 ヶ月までは正常に発育するが、その後体重増加不全に伴う運動機能障害を発症して死に至る。脊髄前角運動ニューロンの細胞質には変異型 TDP-43 を含む封入体が見られ、神経細胞数の減少が観察された。また、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。ALS の細胞内異常封入体の原因タンパク質には TDP-43 に加え、FUS が含まれることが示されているが、どちらも RNA 結合タンパク質であるという機能および構造上の共通点がある。最近の研究で、神経変性疾患の原因に RNA 結合タンパク質をコードする遺伝子の変異や RNA プロセッシング異常が関与する可能性が強く示唆されていることから、RNA 代謝調節を担う TDP-43 の解析が極めて重要であることは論を待たない。我々は TDP-43 の標的 RNA に注目し、ALS 発症の早期バイオマーカーとなりうる標的

RNA の量的・質的变化を捉えるために探索を行っている。

III. 非侵襲的生体イメージング技術の開発と応用

高磁場動物用 MRI を用いた画像解析技術により小型霊長類マーマーモセットの胎仔における発達中の脳を経時的にイメージングし、脳発達に伴う脳回・脳溝の発生過程を解析した。研究結果は *Neuroscience* 誌に公表した (Sawada K, et al. *Neuroscience* 2014)。また同 MRI を用いて、慶應義塾大、実験動物中央研究所と共同でハダカデバネズミの脳構造を詳細に解析し、研究成果を発表した (Seki F, et al. *Front Neuroanat* 2013)。

IV. ヒト疾患 iPS 細胞の作成と解析

難治性疾患の病態解析および再生医療への応用を目指し、我々は患者由来細胞を用いて iPS 細胞の作成を行っている。エピソーマル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末梢血単核球に山中 4 因子を導入し、ヒト疾患 iPS 細胞を樹立した。本年度はパーキンソン病患者の iPS 細胞 (神経内科と共同) および異染性白質ジストロフィー患者の iPS 細胞の作成を行った。また、iPS 細胞から神経細胞への分化誘導プロトコルを確立し、患者由来 iPS 細胞の解析準備を行った。

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、変異型 TDP-43 遺伝子を導入したマーマーモセットが作成され、行動解析により神経症状発症のモニタリングを行っている。導入した TDP-43 遺伝子の変異は ALS モデルマウスの変異と同一であるため、マウスモデルで観察される形質とマーマーモセットモデルを比較しながら解析することが可能となった。

「点検・評価」

再生医学研究部の構成員は教授 1 名、助教 1 名、大学院生 11 名 (うち 5 名は、血管外科、神経内科、腎臓・高血圧内科、耳鼻咽喉科・頭頸部外科からの再派遣、2 名は他学大学院生の再派遣)、研究補助員 3 名である。皮膚科、内科、外科、小児科、耳鼻咽喉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, 東京大, 琉球大, 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 大学等の研究機関と積極的に共同研究を行っており, 専門科を越えた多角的研究の展開を目指している。特に本年度は, 疾患 iPS 細胞の作成および解析を本格的に開始し, 臨床各講座との活発な共同研究を行った (Kawagoe S, et al. Mol Genet Metab 2013)。また, 本学が所有する 9.4T 高磁場 MRI を用いた実験の基盤整備が完了し, イメージング研究にも力を注いでいく計画である。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) Kawagoe S, Higuchi T, Otaka M¹⁾, Shimada Y, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Okano HJ, Nakanishi M¹⁾ (¹AIST), Eto Y. Morphological features of iPS cells generated from Fabry disease skin fibroblasts using Sendai virus vector (SeVdp). Mol Genet Metab 2013; 109(4): 386-9.
- 2) Nishimoto Y¹⁾, Nakagawa S (RIKEN), Hirose T (AIST), Okano HJ, Takao M²⁾³⁾ (²Mihara Memorial Hosp), Shibata S¹⁾, Suyama S¹⁾, Kuwako K¹⁾, Imai T¹⁾, Murayama S³⁾ (³Tokyo Metropolitan Geriatric Hosp & Institute of Gerontology), Suzuki N¹⁾, Okano H¹⁾ (¹Keio Univ). The long non-coding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1_2 induces paraspeckle formation in the motor neuron during the early phase of amyotrophic lateral sclerosis. Mol Brain 2013; 6: 31.
- 3) Seki F¹⁾²⁾ (²Central Institute for Experimental Animals), Hikishima K¹⁾, Nambu S³⁾, Okanoya K (Univ of Tokyo), Okano HJ, Sasaki E¹⁾, Miura K¹⁾, Okano H¹⁾³⁾ (¹Keio Univ, ³RIKEN). Multidimensional MRI-CT atlas of the naked mole-rat brain. Front Neuroanat 2013; 7: 45.
- 4) Sawada K (Tsukuba International Univ), Hikishima K¹⁾²⁾, Murayama AY¹⁾³⁾, Okano HJ, Sasaki E²⁾ (²Central Institute for Experimental Animals), Okano H¹⁾³⁾ (¹Keio Univ, ³RIKEN Keio Univ Joint Research Laboratory). Fetal sulcation and gyrification in common marmosets (*Callithrix jacchus*) obtained by *ex vivo* magnetic resonance imaging. Neuroscience 2014; 257: 158-74.
- 5) Fujioka M¹⁾, Okamoto Y²⁾³⁾ (²Inagi Municipal Hosp), Shinden S (Saiseikai Utsunomiya Hosp), Okano HJ, Okano H¹⁾, Ogawa K¹⁾ (¹Keio Univ), Matsunaga T³⁾ (³National Tokyo Medical Center). Pharmacological inhibition of cochlear mitochondrial respiratory chain induces secondary inflammation in the lateral wall: a potential therapeutic target for sensorineural hearing loss. PLoS One 2014; 9(3): e90089.

医用エンジニアリング研究室

准教授：横山 昌幸 DDS, バイオマテリアル
講師：白石 貢一 DDS, バイオマテリアル

教育・研究概要

I. 超音波の医療応用

急性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の実施に関して、本学の内科学神経内科との共同研究開発を実施した。超音波照射による血栓溶解加速のための手法の開発として高磁場 MRI による急性脳梗塞モデルにおける画像診断、経頭蓋的な超音波の音場分布の理論解析、及び超音波振動子の不均一性を均一化する変調駆動法の開発を実施した。

1. ラット急性脳梗塞モデルによる脳血管透過性評価

急性中大脳動脈閉塞 (MCAO) - 再開通モデルを作製し、再開通後の脳内の梗塞領域、浮腫領域、血管透過性の亢進について高磁場 MRI による定量的な評価を行った。再開通後に大きさ 20nm の造影剤粒子を用い、再開通 30 分後からの MRI による画像解析によって 20nm の造影剤粒子が劇的に漏出している明瞭な画像を得た。また、MRI の定量的な測定法により 20nm 粒子の漏出量を定量的に明らかにした。一方、マグネビストを用いた撮像では、明瞭な画像取得には至らなかった。この結果は脳梗塞—再開通モデル作製後に生じる血管透過性の亢進によって、20nm の粒子が即時に漏れ出していることを示唆する。また、その領域が意味することは、最も顕著に血管に負荷がかかり血管構築が破綻している領域を示している。このような画像を臨床的に考えれば、本造影剤により得られた画像は血栓溶解剤の使用に伴い誘導される出血が最も生じやすい部位を示していると考えられる。

2. 変調駆動による頭蓋内音場分布の均一化

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、頭蓋骨の厚みによる反射に伴い、頭蓋内部において音響強度分布に不均一さを誘起する。この場合、音響強度が強まる部位は脳出血の危険性が高くなり、一方、音響強度が弱まる部位に血栓が存在すると溶解効率が低くなることを示唆している。この音響強度の不均一性を 500kHz の波を 50~200kHz の雑音をランダムに導入することで位相反転を誘導する変調駆動法により改善した。変調駆動法の導入により頭蓋骨透過後の超音波強度

分布の不均一性は解消され、経頭蓋超音波照射において頭蓋内音響強度が均一になることが示唆された。また、頭蓋骨密度により透過率が異なり、骨密度が低い場合には超音波の透過率が減少することが理論計算より明らかとなった。

3. 超音波血栓溶解効果の 2D 評価法の開発

超音波照射における血栓溶解促進法は効果的に血栓を溶解させる方法であるが、そのための精密評価システムを樹立することが重要であり、昨年度にその点を検討した。ヒト血漿より作製した血栓に対して、tPA、及び超音波との併用効果による血栓溶解効果を評価した。超音波の音場分布と一致して、tPA による血栓溶解効率が上昇することが明らかとなった。すなわち、超音波強度依存的な血栓溶解促進効果が得られた。一方、超音波周波数に対する血栓溶解促進効果への影響は 400~600kHz の間ではそれほど顕著な差は認められず、また、その間における変調駆動法においても顕著な差は認められなかった。

4. 微小栓子検出向上を目指した頸部超音波栓子検出装置の開発

これまでの側頭部からの超音波診断では頭蓋骨の厚みの違いにより検出が困難であった脳梗塞の原因となる微小栓子を検出するためには新たな装置が必要とされている。そこで、皮膚への貼付型の超音波プローブを開発し、連続検査が可能な検出装置の開発を実施した。

5. 放射線治療を促進する超音波照射 NO 産生と抗腫瘍効果に対する研究

放射線治療は腫瘍内虚血部位では放射線感受性が低く、その放射線治療効果が低減されることが問題となっている。そこで放射線感受性物質である一酸化窒素 (NO) を腫瘍組織への超音波照射により産生させ、放射線治療の飛躍的な治療効果の向上を目指して X 線 - 超音波 NO 産生併用実験を実施した。前年度までに超音波照射に伴い、腫瘍組織内で NO 産生がされることを確認している。グリオーマ 9L 細胞を移植したラット腫瘍組織への超音波照射とそこへの X 線照射による抗腫瘍効果の評価を実施した。

II. 高分子ミセルキャリアシステム

薬物、及び造影剤のためのキャリアシステムを開発。

1. ドラッグキャリアとしての高分子ミセルの抗原性評価

昨年度までにドラッグキャリアに用いる生体親和

性の高いポリエチレングリコール (PEG) に対する免疫応答における抗体産生が、PEG 認識を有する抗体を産生するが、PEG 自身には結合性を示さないことを示してきた。すなわち、従来、考えられてきた PEG に対する抗体は PEG そのものの自身から由来する抗原性ではなく、PEG に結合しているコンジュゲートの性質によって決定されていることが示唆されていた。さらなる検討を行い、産生される抗体数が限定的であることを明らかにした。産生された抗体とキャリアとの結合状態についての検討を行い、産生される抗体数と生体中に投与されるキャリアとの関係を明らかにし、生体における免疫応答の変化を定量的に評価した。すなわち、高分子ミセルを用いた検討の結果、産生される抗体量と投与されるキャリア数との間に大きな差があり、見かけ上、高分子ミセルは抗体の影響を受けていないように見えることが明らかとなった。その一方で、同様のナノサイズのキャリアであるリポソームは抗体量とキャリア数との関係が高分子ミセル程大きくなく、その結果、大きな影響を受けていることが明らかとなった。

2. ドラッグキャリアとしての高分子ミセルの精密構造解析と生体への影響

ナノサイズの粒子である PEG-P (Asp-Bzl) ブロックコポリマーからなる高分子ミセルの内核構造に関する情報を放射光施設 SPring-8 における散乱測定により明らかにした。この測定により 25~56nm の直径を有する高分子ミセルに対して、それぞれの有する内核サイズを明らかにした。この構造解析に基づき、内核のサイズ、内核上に存在する PEG 鎖の表面密度、PEG 鎖の形状を明らかにした。粒子径の大きな高分子ミセルにおいては、PEG 鎖が伸長した状態をとり、非常に濃密なブラシ構造となっていることが示唆された。これらの測定から得られた PEG 鎖の状態と生体内の血しょうたんぱく質や細胞との相互作用の抑制効果が一致することを明らかにした。すなわち、この PEG 鎖の状態によって生体内に投与された高分子ミセルの挙動が決定されていることが示唆された。

〔点検・評価〕

厚生労働省科学研究費の急性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に対して、研究を実施した。これまでの超音波照射における血栓溶解加速装置の原理的な問題点を解決するために導入検討を行っている変調駆動法により、均一な音響強度の提供が可能になっている。

また、ヒト頭蓋骨片を用いた超音波透過性の評価により、骨密度、骨厚みの影響による超音波透過性の問題が提議され、この点も、同様の雑音変調駆動法により均一化され、改善されている。超音波血栓溶解効果の 2D 評価法においては、tPA と超音波の併用による血栓溶解促進効果は超音波強度依存性であることが明らかとなった。血栓溶解促進効果の周波数依存性、及び変調駆動法との関係についての検討が必要とされる。超音波照射による血栓溶解促進効果を変調駆動法により、脳内における超音波強度を均一化することで、より副作用の少ない手法の確立を目指していくことになる。また、脳梗塞-再開通モデルにおける、血管透過性の高磁場 MRI により評価によって、tPA 使用時の出血が起こり得る部位を、作製した MRI 造影剤によって描出することが可能になった。脳梗塞-再開通時に出血部位のリスク評価のために、この MRI 造影剤の最適化を検討することが今後求められる。

経済産業省課題解決型医療機器等開発事業における塞栓症の原因となる微小栓子の検出力を向上した頸部超音波栓子検出装置の開発においては、微小栓子検出のための貼付型プローブのプロトタイプが開発が順調に進められている。

科学技術振興機構研究成果最適展開支援プログラムにおける癌根治療法を目的とした放射線-超音波併用療法 (X-US Fusion 療法) の開発においては、超音波照射による腫瘍組織内の NO 産生に基づく X 線の感受性増高効果により抗腫瘍効果が明らかとなり始めている。より超音波と NO 産生に関する基礎的な検討を行うことで、その効果を劇的に向上させる手法の開発が必要とされる。

高分子ミセルキャリアシステムに対する免疫現象について、高分子ミセルキャリアが生体内に投与された際の抗原性となりうる性質が明らかになりつつあり、また、新たな提案として抗体とドラッグキャリアとの結合に関する新たな知見、産生される抗体量の制限について明らかにし、ドラッグキャリアが誘導する免疫現象について明らかにしつつある。

溶液中における高分子ミセル内核の精密測定は、その大きさから測定困難であり、その影響がどのように生体中の挙動に影響するかは明らかではなかった。本手法に基づき、生体中の挙動を決定する高分子ミセル構造上最も重要な要因を明らかにした。

研究業績

I. 原著論文

1) Sanada Y¹⁾, Akiba I¹⁾, Sakurai K¹⁾ (¹Kitakyushu

Univ), Shiraishi K, Yokoyama M, Mylonas E²⁾, Ohta N²⁾, Yagi N²⁾ (²JASRI), Shinohara Y³⁾, Amemiya Y³⁾ (³Univ of Tokyo). Hydrophobic molecules infiltrating into the PEG domain of the core/shell interface of a polymeric micelle: evidence obtained with anomalous small-angle X-ray scattering. *J Am Chem Soc* 2013; 135(7): 2574-82.

- 2) Nakamura T¹⁾, Kawano K¹⁾, Shiraishi K, Yokoyama M, Maitani Y¹⁾ (¹Hoshi Univ). Folate-targeted gadolinium-lipid-based nanoparticles as a bimodal contrast agent for tumor fluorescent and magnetic resonance imaging. *Biol Pharm Bull* 2014; 37(4): 521-7.
- 3) Furuhashi H, Saito O. Comparative study of standing wave reduction methods using random modulation for transcranial ultrasonication. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39(8): 1440-50.
- 4) Shiraishi K, Yokoyama M. Polymeric micelles possessing polyethyleneglycol as outer shell and their unique behaviors in accelerated blood clearance phenomenon. *Biol Pharm Bull* 2013; 36(6): 878-82.

II. 総 説

- 1) 白石貢一. ナノテクノロジーを駆使した革新的診断・治療システムの構築に向けて Drug Delivery System (DDS) 型 Magnetic Resonance Imaging (MRI) 造影剤でみる診断と治療システムの構築. *薬誌* 2013; 133(12): 1277-85.

III. 学会発表

- 1) 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医薬基盤研究所), 横山昌幸. 分子プローブ開発におけるナノ粒子の免疫現象. 日本分子イメージング学会第8回学会総会・学術集会. 横浜, 5月.
- 2) 白石貢一, 川野久美¹⁾, 米谷芳枝¹⁾, (¹星薬科大), 横山昌幸. (English Session: BIOPOLYMERS) Mechanistic study on antibody recognition to PEG conjugates. 第62回高分子学会年次大会. 京都, 5月.
- 3) 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医薬基盤研究所), 横山昌幸. (一般演題(口演): ターゲティングII) PEGを認識する抗体の界面認識領域に関する検証. 第29回日本DDS学会学術集会. 京都, 7月.
- 4) Shiraishi K, Kawano K¹⁾, Maitani Y¹⁾ (¹Hoshi Univ), Aoshi T²⁾, Ishii K²⁾ (²NIBIO), Yokoyama M. (Poster Sessions: Micro- and Nanoparticle Design) Importance of an interface between PEG and hydrophobic blocks, mechanistic study of PEG-related IgM response. 40th Annual Meeting & Exposition of the

Controlled Release Society. Hawaii, July.

- 5) Shiraishi K, Kawano K¹⁾, Maitani Y¹⁾ (¹Hoshi Univ), Aoshi T²⁾, Ishii K²⁾ (²NIBIO), Yokoyama M. (Poster Session 3) Immune response of PEGylated nanoparticles potential use as diagnostic agent. World Molecular Imaging Congress 2013. Savannah, Sept.
- 6) 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医薬基盤研究所), 横山昌幸. (未来型医療を創出する高分子) DDSキャリアによるPEGに関連したIgM抗体産生と体内動態への影響. 第62回高分子分子討論会. 金沢, 9月.
- 7) 芝 浩史, 古幡 博. (一般口演1: 頸動脈診断と治療) 頸部血管系におけるHITS検出の為の貼付型ソフト超音波振動子の開発-送信感度-. 第16回日本栓子検出と治療学会. 名古屋, 10月.
- 8) 王 作軍, 古幡 博. (一般口演4: 測定法など) 超音波溶解促進作用の新しい測定法: 様々な種類の血栓の測定を可能にする改良. 第16回日本栓子検出と治療学会. 名古屋, 10月.
- 9) 齋藤 理, 古幡 博. (一般口演4: 測定法など) 超音波のヒト頭蓋骨片透過における直進性検証. 第16回日本栓子検出と治療学会. 名古屋, 10月.
- 10) 野村卓史, 古幡 博. (一般口演4: 測定法など) 安定した微小栓子検出環境を実現する標準的循環モデルの構築. 第16回日本栓子検出と治療学会. 名古屋, 10月.

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，論文を投稿した。

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/SSMIX20121116up.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文化した。その後，スタチン類に関する研究を行い，論文を投稿した。

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。

2013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) Kurihara C (National Institute of Radiological Sciences), Kusuoka H¹⁾, Ono S (Univ of Tokyo), Kakee N²⁾, Saito K³⁾, Takehara K²⁾ (2National Center for Child Health and Development), Tsujide K⁴⁾, Nabeoka Y (Chugai Pharmaceutical), Sakuhiro T (Mitsubishi Tanabe Pharm), Aoki H⁴⁾ (4Japan Pharmaceutical Manufacturers Association), Morishita N¹⁾ (1Osaka National Hosp), Suzuki C⁵⁾, Kachi S⁵⁾, Kondo E³⁾, Komori Y³⁾ (3Pharmaceuticals and Medical Devices Agency), Isobe T (Keio Univ), Kageyama S, Watanabe H⁵⁾ (5Hamamatsu Univ). High rate of awarding compensation for claims of injuries related to clinical trials by pharmaceutical companies in Japan: a questionnaire survey. *PLoS One* 2014; 9(1): e84998.
- 2) Kawamori R (Juntendo Univ), Kaku K (Kawasaki Medical School), Hanafusa T (Osaka Medical College), Oikawa T (Dainippon Sumitomo Pharma), Kageyama S, Hotta N (Chubu Rosai Hosp). Effect of combination therapy with repaglinide and metformin hydrochloride on glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2014; 5(1): 72-9.
- 3) 河盛隆造 (順天堂大), 加来浩平 (川崎医科大学), 花房俊昭 (大阪医科大学), 及川達也 (大日本住友製薬), 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薬レバグリニド (シュアポスト®) の単剤による2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験. *臨医薬* 2014; 30(2): 129-40.
- 4) 河盛隆造 (順天堂大), 加来浩平 (川崎医科大学), 花房俊昭 (大阪医科大学), 及川達也 (大日本住友製薬), 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薬レバグリニド (シュアポスト®) の2型糖尿病患者を対象とした用量反応検討試験 後期第2相ランダム化二重盲検比較試験. *臨医薬* 2014; 30(2): 113-27.
- 5) 河盛隆造 (順天堂大), 加来浩平 (川崎医科大学), 花

房俊昭 (大阪医科大学), 及川達也 (大日本住友製薬), 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薬レバグリニド (シュアポスト®) の α -グルコシダーゼ阻害薬服用中の2型糖尿病患者を対象とした用量反応検討試験 後期第2相ランダム化二重盲検比較試験. *臨医薬* 2014; 30(2): 141-55.

- 6) 河盛隆造 (順天堂大), 加来浩平 (川崎医科大学), 花房俊昭 (大阪医科大学), 田頭大志 (大日本住友製薬), 景山 茂, 堀田 饒 (中部ろうさい病院). ピオグリタゾン塩酸塩単剤療法で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者に対するレバグリニド (シュアポスト®) とピオグリタゾン塩酸塩併用の有効性および安全性の評価 多施設共同二重盲検ランダム化並行群間比較試験および非盲検長期投与試験. *臨医薬* 2014; 30(2): 171-96.
- 7) 河盛隆造 (順天堂大), 加来浩平 (川崎医科大学), 花房俊昭 (大阪医科大学), 及川達也 (大日本住友製薬), 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薬レバグリニド (シュアポスト®) の α -グルコシダーゼ阻害薬服用中の2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験 後期第2相試験からの継続試験. *臨医薬* 2014; 30(2): 157-69.

II. 総 説

- 1) 植田真一郎 (琉球大), 景山 茂. SS-MIX を基盤とする大規模データベースを用いた医薬品等の安全性調査・研究 臨床試験, 観察研究におけるデータストレージシステムの活用. *薬剤疫* 2013; 18(1): 31-4.
- 2) 景山 茂. 【日本版 RMP (医薬品リスク管理計画) の展望】 病院の立場から 医師から見た RMP とその意義. *医薬ジャーナル* 2013; 49(11): 2589-92.

III. 学会発表

- 1) 河野佳子¹⁾, 交川佳克¹⁾, 大島裕之¹⁾, 仲條郁美¹⁾, 伊藤雅典¹⁾, 宇津野睦¹⁾, 上山英二¹⁾ (1アステラス製薬), 景山 茂. 2型糖尿病患者における新規 α -アミラーゼ阻害薬 ASP5034 の薬力学, 安全性及び薬物動態の検討. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本, 5月. [糖尿病 2013; 56(Suppl.1): S-163]
- 2) 大島裕之¹⁾, 交川佳克¹⁾, 河野佳子¹⁾, 仲條郁美¹⁾, 伊藤雅典¹⁾, 宇津野睦¹⁾, 上山英二¹⁾ (1アステラス製薬), 景山 茂. 新規 α -アミラーゼ阻害薬 ASP5034 の健康成人における薬力学, 安全性および薬物動態の検討. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本, 5月. [糖尿病 2013; 56(Suppl.1): S-163]
- 3) 景山 茂. Kanehiro Takaki's experimental voyage and the eradication of beriberi. 第13回日伊科学技術宮崎国際会議 2013. 宮崎, 10月.
- 4) 景山 茂. (会長特別企画: 公正な臨床研究の進め

- 方) Regulations on investigator-initiated clinical research. 第78回日本循環器学会学術集会. 東京, 3月.
- 5) 景山 茂. (緊急シンポジウム: 降圧薬臨床試験の Misconduct と今後の医師主導臨床試験のあり方-Do not throw the baby out with the bathwater-) 医師主導型臨床試験におけるスタディ・デザインと規制のあり方. 第34回日本臨床薬理学会学術総会. 東京, 12月. [臨床薬理 2013; 44(Suppl): S170]
- 6) 若林紘平¹⁾, 久保田潔 (東京大), 景山 茂, 木村通男¹⁾ (¹浜松医科大). 臨床情報データベース検索システムを用いた, インクレチン関連薬の低血糖, 膵炎, 及び心筋梗塞に関する有害事象に関する研究. 第33回医療情報学連合大会. 神戸, 11月. [医療情報連大会論集 2013; 33回: 824-5]
- 7) 佐藤嗣道 (東京理科大), 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⁾ (¹東京大), 古閑 晃 (日本イーライリリー), 下堂蘭権洋 (鹿児島大), 松井研一 (シミック), 山口拓洋 (東北大). 新規薬剤使用者の病院での特定におけるカルテ確認の必要性 スタチン系薬剤に関する薬剤疫学研究 (JSS) の経験から. 日本薬剤疫学会第19回学術総会. 東京, 11月. [日薬剤疫会抄集 2013; 19回: 48-9]
- 8) 景山 茂. (高木兼寛顕彰記念市民フォーラム: 「宮崎の偉人 高木兼寛に学ぶ」 or 「21世紀の高木兼寛を育てる」) 高木兼寛の実験航海と脚気の撲滅. 第13回日伊科学技術宮崎国際会議 2013. 宮崎, 10月.
- 3) 景山 茂. 臨床研究のための生物統計の基礎 (第3回). 日臨内科医会誌 2013; 28(2): 260-3.
- 4) 景山 茂. 臨床研究のための生物統計の基礎 (第2回). 日臨内科医会誌 2013; 28(1): 135-7.
- 5) 景山 茂. 【臨床研究の信頼性を考える】降圧薬臨床試験の misconduct と市販後の医師主導臨床試験のあり方. 臨評価 2014; 41(4): 715-22.

IV. 著 書

- 1) 景山 茂. A. 総論 3. 臨床試験の歴史. 日本臨床薬理学会編. CRC テキストブック. 第3版. 東京: 医学書院, 2013. p.20-5.
- 2) 景山 茂. B. 医薬品の開発と臨床試験 7. 臨床試験の考えかたと分類. 日本臨床薬理学会編. CRC テキストブック. 第3版. 東京: 医学書院, 2013. p.81-8.

V. その他

- 1) 景山 茂. 臨床研究のための生物統計の基礎 (第4回) (最終回). 日臨内科医会誌 2013; 28(4): 591-5.
- 2) 久保田潔¹⁾, 小出大介¹⁾, 古閑 晃¹⁾ (¹日本薬剤疫学会), 景山 茂²⁾, 植田真一郎²⁾ (²日本臨床薬理学会), 木村通男³⁾, 豊田 建³⁾ (³日本医療情報学会), 大橋靖雄⁴⁾, 大津 洋⁴⁾ (⁴日本臨床試験研究会), 青木事成⁵⁾, 小宮山靖⁵⁾ (⁵日本製薬団体連合会), 庄本幸司 (米国研究製薬工業協会), 平河 威 (欧州製薬団体連合会), 篠田英範 (保健医療福祉情報システム工業会), 佐藤嗣道 (日本医薬品安全性研究ユニット). SS-MIX 標準ストレージを活用した製造販売後の調査・臨床研究推進に関する提言. 薬剤疫 2013; 18(1): 65-71.

分子疫学研究室

教授：浦島 充佳 疫学，統計学，国際保健

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
 - 1) 食物アレルギー予防のためのランダム化臨床試験
 - 2) 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）
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

III. 教育活動

1. 平成25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2013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25年度は分子疫学研究室が発足して5年目の年であった。平成26年度の目標は、1. ビタミンDの臨床試験を推進する、2. コピー数多型をゲノム網羅的に探索し、疾病との関係を分子疫学的手法をもってあきらかにする、3. 食物アレルギー予防試験を推進する。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Matsumoto A, Ishibashi Y, Urashima M, Omura N, Nakada K, Nishikawa K, Shida A, Takada K, Kashiwagi H, Yanaga K. High UBCH10 protein expression as a marker of poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2014; 34(2): 955-61.
- 2) Norioze C, Akiyama N, Segawa T, Tachimoto H, Mezawa H, Ida H, Urashima M. Increased food allergy and vitamin D: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Int* 2014; 56(1): 6-12.
- 3) Mitobe J, Ikegami M, Urashima M, Takahashi H, Goda K, Tajiri H. Clinicopathological investigation of lymph node metastasis predictors in superficial esophageal squamous cell carcinoma with a focus on evaluation of lympho-vascular invasion. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48(10): 1173-82.
- 4) Urashima M, Hama T, Suda T, Suzuki Y (International Univ of Health and Welfare, Virginia Commonwealth Univ), Ikegami M, Sakanashi C, Akutsu T, Amagaya S, Horiuchi K, Imai Y, Mezawa H, Noya M, Nakashima A, Mafune A, Kato T, Kojima H. Distinct effects of alcohol consumption and smoking on genetic alterations in head and neck carcinoma. *PLoS One* 2013; 8(11): e80828.

II. 総 説

- 1) 野口 宏, 浦島 充佳, 横田 裕行, 松本 尚, 郡山一明, 田邊晴山, 堂園俊彦, 中川 隆, 厚生労働科学研究研究班. 救急救命士の処置範囲拡大にかかわる実証研究について これまでの経緯と中間解析の結果. プレホスピタル・ケア 2013; 26(2): 62-73.
- 2) 浦島充佳. 【共に学ぼう! 診療録記載・プレゼンテーションのすすめ】学会発表 国際学会と英語による発表. 小児診療 2013; 76(4): 639-42.
- 3) 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(9): 2313-8.
- 4) 浦島充佳. 【救急現場における感染管理】疫学的視点からの感染管理. プレホスピタル・ケア 2013; 26(6): 22-7.

臨床疫学研究室

室長・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。

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検討した。

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な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検討した。

【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 4/27～7/6

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

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

① EBM から始まる臨床研究コース

② 疫学・臨床研究コース

③ 生物統計学コース

④ 家庭医療学コース

⑤ 質的研究コース

⑥ 研究倫理コース

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

① 2013/6/22-23 平成25年度生第1回ワークショップ

② 2013/9/21-22 平成24年度生第4回ワークショップ

③ 2013/10/12-13 平成25年度生第2回ワークショップ(リサーチクエスチョン発表とアンケート作成セミナー)

④ 2014/2/8-9 平成25年度生第3回ワークショップ(研究プロトコル発表と質的研究セミナー)

2. 研究

「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」, 「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、研究実施中である。「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」(Recognition and intention of gastrostomy and ventilator in the care of older patients with advanced dementia) は2014年3月に論文化された。

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
- 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) Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M,

Tanaka K, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Matsushima M, Tajiri H. Elevated plasma fibrinogen levels are associated with a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2013; 85(5): 269-77.

- 2) Iwaku A, Kinoshita A, Onoda H, Fushiya N, Nishino H, Matsushima M, Tajiri H. The Glasgow Prognostic Score accurately predicts survival in patients with biliary tract cancer not indicated for surgical resection. *Med Oncol* 2014; 31(1): 787.

- 3) Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K (Sendai Shakaihoken Hosp), Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Ogura M, Matsushima M, Yoshimura M (Kanazawa Medical Center), Horikoshi S¹, Suzuki Y¹, Furusu A (Nagasaki Univ), Yasuda T², Shirai S², Shibata T (Showa Univ), Endoh M (Tokai Univ), Hattori M³, Akioka Y³ (³Tokyo Women's Medical Univ), Katafuti R (National Fukuoka-Higashi Medical Center), Hashiguchi A (Keio Univ), Kimura K² (²St. Marianna Univ), Matsuo S (Univ of Nagoya), Tomino Y¹ (¹Juntendo Univ). Overestimation of the risk of progression to end-stage renal disease in the poor prognosis' group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18(3): 475-80.

- 4) Tani Y¹, Nakayama M¹, Tanaka K¹, Hayashi Y¹, Asahi K¹, Kamata T (Fukushima Minami Junkankika Hosp), Ogihara M (Ogihara Clinic), Sato K (Fujita General Hosp), Matsushima M, Watanabe T¹ (¹Fukushima Medical Univ). Blood pressure elevation in hemodialysis patients after the Great East Japan Earthquake. *Hypertens Res* 2014; 37(2): 139-44.

- 5) Kawasaki A, Matsushima M, Miura Y¹, Watanabe T, Tominaga T, Nagata T, Hirayama Y, Moriya A, Nomura K¹ (¹Nomura Hosp). Recognition of and intent to use gastrostomy or ventilator treatments in older patients with advanced dementia: Differences between laypeople and healthcare professionals in Japan. *Geriatr Gerontol Int* 2014 Mar 20. [Epub ahead of print]

II. 総説

- 1) 松島雅人. 【情報リテラシーエビデンスを「使う」技術】臨床研究の読み方・使い方 観察研究. *薬局* 2013; 64(8): 2019-25.

III. 学会発表

- 1) 松島雅人, 横林賢一 (広島大), 孫大輔 (東京大), 藤沼康樹 (家庭医療学開発センター), (一般口演

18：疫学）未来予想図 2025－プライマリ・ケア医、総合医は何人必要？－。第 4 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会。仙台、5 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)。(一般口演 10:ターミナルケア)認知症終末期医療における胃ろうと人工呼吸器の意向調査第二報 事前指示の有無で代理決定に変化がみられるか。第 4 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会。仙台、5 月。
- 3) 守屋章成, 松島雅人, 林大地, 平山陽子, 川崎彩子。(一般口演 4:医療者－患者関係)患者医師関係の深度を測定する評価尺度(英国原版)の日本語版の作成。第 4 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会。仙台、5 月。
- 4) 永田拓也, 松島雅人, 藤沼康樹(家庭医療学開発センター)。(一般口演 3-1:予防医療・健康増進)プライマリ・ケア外来での喫煙状況調査－喫煙関連慢性疾患を有する患者医師間のギャップに関する断面調査－。第 4 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会。仙台、5 月。
- 5) 菅野哲也(荒川生協診療所), 松島雅人, 藤沼康樹(家庭医療学開発センター), 渡邊隆将, 青木拓哉(北足立生協診療所)。(一般口演 1:地域包括ケア・地域保健)家庭医が共有する「気になる患者」に対するの複雑性評価の調査。第 4 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会。仙台、5 月。
- 6) 渡邊隆将, 松島雅人, 藤沼康樹(家庭医療学開発センター), 阿部佳子(生協浮間診療所), 稲田美紀(橋場診療所), 菅野哲也(荒川生協診療所), 喜瀬守人(久地診療所), 今藤誠俊(根津診療所), 高橋慶(赤羽東診療所), 西村真紀(あさお診療所), 平山陽子(王子生協病院), 村山慎一(汐入診療所), 安来志保(上井草診療所), 青木拓哉(北足立医療生協診療所), 富永智一, 永田拓哉。(一般口演 18:疫学)研究プロトコル:EMPOWER-Japan Study (Elderly Mortality Patients Observed Within the Existing Residence)。第 4 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会。仙台、5 月。

実験動物研究施設

教授:嘉糠 洋陸 寄生虫感染と衛生動物学
講師:櫻井 達也 分子寄生虫学

教育・研究概要

I. アフリカトリパノソーマと宿主およびベクターとの相互作用に関する研究

アフリカトリパノソーマ症は人と家畜の致死性の原虫感染症であり、ツェツェバエ (*Glossina spp.*) によって媒介される。哺乳類と昆虫の体内という全く異なる環境に適応するために、アフリカトリパノソーマは細胞分化を伴う複雑な生活環を有している。家畜のアフリカトリパノソーマ症の主要な病原体である *Trypanosoma congolense* には、試験管内で全ての発育ステージの培養と発育ステージ間の細胞分化が再現可能という、研究遂行上の大きな利点がある。我々はアフリカトリパノソーマ症の新規制御法を開発するために、この培養系を用いて原虫が伝播されるうえでの弱点を探索している。現在は、これまでに実施した全発育ステージのプロテオーム解析により得られた情報等を活用しながら、特に原虫のツェツェバエや宿主の組織への細胞接着や、発育ステージ間の細胞分化といった、原虫が伝播されるうえで必須の生物現象の分子メカニズムの解明に取り組んでいる。

II. イヌにおける免疫学的便潜血検査と消化管内寄生虫感染における便潜血傾向

獣医療の進歩により、イヌやネコといった伴侶動物の寿命が延びている一方で、腫瘍性疾患も増加しており、スクリーニング法の開発が急務となっている。便潜血検査は、医学領域において大腸がんのスクリーニングとして広く普及している。しかしながら、獣医学領域における利用は未だ少なく、その臨床的意義についての知見も殆どない。これはヘモグロビンのペルオキシダーゼ活性に基づいた従来の化学触媒法が、現代における動物の多様な飼育環境に適していないことに起因する。そこでイヌを対象とした免疫学的便潜血検査系を確立し、家庭飼育犬から得た検体を用いてその性能と適用の評価を行った。本法においては、化学触媒法で認められる他種動物の血肉やアスコルビン酸(ビタミンC)といった食餌内容による偽陽性および偽陰性は生じないこと、便性状に関わらず特定の寄生虫種の感染によって有意に便潜血値が上昇すること、並びに駆虫によって

便潜血値が低下することを確認している。これら寄生虫種の大半は開発途上国で問題となっている人獣共通感染症でもある為、当該地域においてはヒトおよび動物の感染症スクリーニング法として有用であるかもしれない。現在、消化管内腫瘍症例における診断的価値について検討を行っている。

「点検・評価」

1. 施設

実験動物研究施設では、*in vivo* 研究に不可欠な実験動物の飼育管理だけにとどまらず、洗練された動物実験環境の提供を研究者に行い、またさらに動物実験の立案や手技などに関するコンサルテーションに応じている。平成 25 年度からは動物実験計画書の承認期間をもってパス権が発行される方式となり、実験動物研究施設利用登録者は、臨床系および基礎系それぞれ 20 以上の講座と、その他部門からあわせて約 450 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 25 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。平成 25 年 9 月には櫻井達也が講師として着任し、嘉穂洋陸施設長の指示のもと、高性能小動物イメージング機器の使用環境整備を進めるとともに、細胞培養や分子生物学的な研究が実施できる実験室の整備に着手した。

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、コース研究室配属で 2 名の医学部生（3 年生）が配属となり、6 週間にわたり実験を実施した。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、今後さらに施設教員が何らかの形で医学科カリキュラムに参加し、学部教育に貢献していただくことが望まれる。

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ていた。

3. 研究

研究概要に示したように、施設教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、論文公表等を行った。

研究業績

I. 原著論文

1) Alam MZ¹⁾²⁾ (²Bangladesh Agricultural Univ), Nakao R¹⁾, Sakurai T¹⁾, Kato H¹⁾, Qu JQ (National Institute of Parasitic Diseases, Center for Diseases Control and Prevention), Chai JJ (Center for Diseases Control and Prevention, Uygur Autonomous Region), Chang KP (Chicago Medical School/RFUMS), Schönián G (Charité Universitätsmedizin Berlin), Katakura K¹⁾ (¹Hokkaido Univ). Genetic diversity of *Leishmania donovani/infantum* complex in China through microsatellite analysis. Infect Genet Evol 2014; 22: 112-9.

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：吉澤 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

緩歩動物門に属するクマムシは、乾燥や高線量率の電離放射線などに耐性であることが知られている。体長 150~700 μm の微小な動物で、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。比較的低温での生育に適応しており、南極大陸やヒマラヤの山中からも発見されているが、街中のコケにも生息している。我々は、クマムシの極限環境への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、ゲスイクマムシを回収して性状を調べて来た。近年の次世代 DNA シーケンシング解析技術の発展により、クマムシの全ゲノム DNA 塩基配列決定やトランスクリプトーム解析を行う条件が整いつつあるため、ゲスイクマムシより核酸を調製し、予備的な実験を行った。その結果、活性汚泥に起因すると思われる真核微生物の核酸が多数混入しており、解析は困難であることが判明した。そこで、ゲスイクマムシを材料とすることを諦め、コケからオニクマムシを回収して、DNA を調製することとした。オニクマムシはゲスイクマムシに比べ、得られる数が格段に少ないため whole genome amplification 法により DNA を増幅することを試みた。2匹のクマムシから別々に DNA を調製して、multiple annealing and looping-based amplification cycles (MAL-BAC) 法により増幅・精製したところ、合計で 0.3 μg の DNA が得られた。DNA サイズも 1~1.5kb であり、次世代シーケンサーによる解析が可能であった。

II. ラドンに関する研究

空気中ラドンは、喫煙に次ぐ肺がんの主要原因とされている。一方、日本においては、ラドン温泉が放射線ホルミシスをもたらすとして人気を博している。ラドンはガス成分であるため、浴水より空気中に逸散して呼気として体内に取り込まれる。空気中および温泉中ラドン濃度は、地下の岩石・土壌中のウラン濃度と地下構造を反映している。温泉の成分

は数々の要因に寄り変化することがあるため、繰り返し計測して状況を把握しておく必要がある。我々は、ラドン泉として知られている鹿児島県垂水市の猿ヶ城温泉および鳥取県東伯郡三朝町の三朝温泉において、浴水中のラドン濃度の測定を行い、それぞれ 1,070Bq/L, 1,470Bq/L の値が得られた。

III. 放射性降下物の環境中における挙動

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について調査を行なった。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月に福島県川俣町山木屋地区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。竹林内における放射性セシウム循環を調べるため同一竹林におけるタケノコの調査を3年間継続して行なった。 ^{137}Cs 濃度は2011年に2,600Bq/kg、2012年には600~900Bq/kg、2013年には190Bq/kgと年々減少しており、放射性セシウムの新たな取り込みは限定的であることがわかった。福島沿岸で海水を採取し、放射性セシウムの定量を行なった。2013年11月に福島第一原子力発電所沖約1.5km地点で採取した表面海水より、AMP法を用いて放射性セシウムを濃縮し、Ge半導体検出装置を用いてガンマ線スペクトロメトリーを行なった。 ^{137}Cs 濃度は0.02~0.08Bq/L、 ^{134}Cs 濃度は0.01~0.04Bq/Lであった。事故前の ^{137}Cs 濃度0.001Bq/Lの水準に復帰しているとは言えないが、事故直後の ^{137}Cs 濃度数千Bq/L以上の状態からかなり低下してきており、現在は海水から海産生物への移行の危険性を考えなくても良いレベルであると言える。

「点検・評価」

1. 施設

アイソトープ実験研究施設は、本学における放射性同位元素(RI)を用いた基礎医学・生化学研究の実施と支援を行っている。また、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。2013年度は、11講座・研究室の33名、2カリキュラムの18名の合計51名(うち女性14名)が実験・研究を行った。昨年度に比べ、1講座・研究室の減少で利用者数は48名から51名へと微増した。RI受入件数は9件で2件の減少、使用核種は ^{32}P 、 ^{51}Cr 、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I などであり、使用量合計は

1,263MBqで480MBqの増加であった。RIは利用者数が減少傾向にあり、RI実験を行いやすい環境を整えようと共に、保有する設備・機器を広く利用してもらえよう努める必要がある。

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。

「放射性降下物の環境中における挙動」については、一般市民の関心が依然として高く、関連研究会での発表のみならず、一般向けの講演会・測定会等も継続して行っている。

「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。次世代DNAシーケンサーを用いた全ゲノムDNA塩基配列の決定やトランスクリプトーム解析を試みている。

「ラドンに関する研究」は、今年度はラドン温泉に注力して行った。ラドン濃度を測定した結果、法令で定められた放射能泉の定義111Bq/Lを大幅に超える値であった。

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10名が受講した。研究室配属学生講座8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。NPO法人放射線教育フォーラムとの協働で、第1回勉強会を6月8日に南講堂で、公開パネル討論会「今やる、放射線教育」を11月10日に南講堂で、第2回勉強会を3月8日に5階講堂で開催した。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) Minowa H. (Poster Session) Image analysis for the study of radiocaesium distribution in coniferous trees: two years after the Fukushima Dai-ichi Nuclear Power Plant accident. APSORC 13 (5th Asia-Pa-

cific Symposium on Radiochemistry). Kanazawa, Sept.

- 2) 箕輪はるか, 吉澤幸夫, 倉林二郎. 緩歩動物クマムシの放射線耐性に関する研究. 第130回成医学会. 東京, 10月.
- 3) 箕輪はるか, 吉澤幸夫. 極限耐性生物クマムシにおける放射線照射によるDNA損傷・修復過程の解明. 第8回先進原子力科学技術に関する連携重点研究討論会. 日立, 8月.
- 4) 堀内公子, 箕輪はるか, 吉澤幸夫. トリウム鉱石を用いた人工温泉水に含まれる放射能の分析. 日本温泉科学会第66回大会. 二本松, 9月.

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：岩本 武夫 生化学・分子生物物理
准教授：立花 利公 微細形態学

教育・研究概要

I. 甲状腺がん特異抗体を用いたがん抗原の検出

東京慈恵会医科大学外科学講座武山 浩らが作成したモノクローナル抗体はヒト甲状腺乳頭がんを特異的に認識し、組織染色において乳頭がんの部位の同定に役立つことが知られている。また血液などにも抗原が存在するため、サンドイッチ酵素抗体法によって甲状腺疾患にかかった患者からの抗原の定量が可能である。現在、倫理委員会の認可を得て患者検体が集められており血漿中での抗原の定量を行っている。実際には腫瘍が小さいと血漿中の抗原量も少なくなることが予測されるため、測定の高感度化が抗体の活用の鍵となる。これまで以上の手法の簡便化、高感度化を目指して、磁気ビーズを使った方法や免疫クロマト法のアッセイ系を計画している。

II. スローロリス属のミトコンドリアゲノム解析

東南アジアに生息するスローロリス属 (*Nycticebus*) はペットなどの目的で国際間取引が盛んにおこなわれていたが、希少動物のため2007年6月にCITES I 類に指定され商業ベースでの国際取引が全面的に禁止となった。しかし違法取引は現在も続けられているのが現状であり、成田空港などで違法個体が押収されている。スローロリス属には5種が存在するが、種間で外見上の特徴が類似している個体も多く、本研究部では環境庁および警視庁の要請を受け国内で飼育中の個体について遺伝子解析を行って種の同定法の確立を行ってきた。これまでにミトコンドリア DNA の3つの領域について各種の特徴を明らかにし、依頼を受けて日本動物園水族館協会に加盟している施設全てのスローロリスの個体について種の調査を行ってきた。本年度は別途、ベンガルスローロリスのミトコンドリアの全遺伝子配列を決定した。この結果、従来の押収個体の種の鑑別を行ってきた領域以外のミトコンドリアの遺伝子領域も比較のために利用できるようになった。

III. 種類の異なる経過をたどったヒト甲状腺乳頭癌から得られた細胞株の機能的解析

甲状腺乳頭癌は最も頻繁に生じる腫瘍で、これら

の腫瘍の遺伝子発現や細胞分裂、細胞分化などを研究するためには、それらの細胞株が必要である。今回異なる経過をたどった3人の患者さんから3種類の甲状腺乳頭癌の細胞株が得られた。

第一の細胞株は38歳の女性からのもので、この細胞株は lysosome をあまり持たない上皮細胞で、敷石上に細胞が配列する type のものである。この細胞株は TSH や GH あるいは IGF-I の刺激によってフリー-thyroxine (fT4) と thyroglobulin (Tg) の分泌が促進された。

第二の細胞株は22歳の女性からのもので、甲状腺乳頭癌の転移が認められたものである。この細胞株は小型の上皮細胞からなり、lysosome がよく観察されている。この細胞株は TSH や GH あるいは IGF-I の刺激によって fT4 と Tg の分泌が若干促進された。

第三の細胞株は85歳男性からのもので、先端肥大症を伴う甲状腺乳頭癌で、リンパ節への転移が認められている。この細胞株は小型の上皮細胞で lysosome をたくさん観察された。この細胞株は GH あるいは IGF-I の刺激によって fT4 と Tg の分泌が明らかに促進された。

これらの3種類の甲状腺乳頭癌から得られた細胞株は今後の甲状腺癌の *in vitro* での研究に有意義な細胞株だと思われる。

IV. 分枝構造を持つ両親媒性ペプチド・カプセルの生物物理学的な特徴

分枝構造の両親媒性のペプチド・カプセル (BAPCs) は2つの分枝構造を持つペプチド配列 (FLIVI)₂-K-KKKK と (FLIVIGSII)₂-K-KKKK の等モルで形成されるナノサイズのペプチド・球体で、水溶液中では二分子層を自己組織化し溶質を取り込むことができるポリカチオン・カプセルである。これを4℃で保管すると自己会合により特定のナノサイズカプセルが維持されることを見出した。さらにこのシステムにおいても同様にリン脂質膜の押し出し形成でみられる会合、融合、溶質の取り込みやサイズ変更が可能かどうかのそれらの特性を検証した。検証の結果、多くの特性は脂質ベシクルのものと同様であったが、ペプチド・カプセルはより強靱であることが判明した。次に BAPCs の安定性、封入サイズの限界、細胞に加えた時のローカライゼーション、維持力について検討を行った。BAPCs はエンドサイトーシスによる輸送によらず、確実に培養上皮細胞に取り込まれ、核周囲領域に溜まり、見かけ上分解することなく残存していることを見出した。

次に放射性核種を発するアルファ粒子を BAPCs で封入し、これらのカプセルからの粒子の漏れについて検証を行った。その結果、粒子の漏れは確認されず、また細胞に取り込まれから長期間細胞内で保持されることも確認した。現在この BAPCs の臨床応用への可能性を探索中である。

「点検・評価」

1. 全体点検・評価

本年度の登録者は108人(うち医師・研究者83人)、受託件数は微細形態学関連139件、生化学関連22件であった。施設の登録者の数は本年度も増加し、これまでの最高を記録した。大学院の講義や実習で、施設を利用して演習を行っ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続けている。次世代シークエンサーや各種顕微鏡、質量分析装置など多くの大型機器について、偏りなく幅広く利用されているので、特定の研究ではなく大学全体で研究が推進されていることがうかがわれる。機器は精密な機能を持つ者も多いため、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、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。またスローロリスのゲノム解析は東南アジアでの絶滅危惧種の違法取引を抑制させる効果があるため、今後とも社会貢献の一環として本研究施設で進めていく予定である。

3種類の甲状腺乳頭癌から得られた細胞株は今後の甲状腺癌の *in vitro* での研究に有意義な細胞株だと思われる。

細胞内への薬物導入剤として開発したペプチドでできたナノカプセルは、エンドサイトーシスによらず取り込まれるユニークなものである。従来のリポソームよりも安定性が高くこれらの利点を生かせるような BAPCs の臨床応用への可能性を探索する予定である。

研究業績

I. 原著論文

1) Sugimoto S, Iwamoto T, Takada K, Okuda K, Tajima A, Iwase T, Mizunoe Y. *Staphylococcus epidermidis* Esp degrades specific proteins associated with *Staphylococcus aureus* biofilm formation and host-pathogen interaction. *J Bacteriol* 2013; 195(8): 1645-55.

2) Hanada S¹, Fujoka K, Inoue Y (Toho Univ), Kanaya F¹, Manome Y, Yamamoto K¹ (¹National Centre for Global Health and Medicine). Application of *in vitro* BBB model to measure permeability of nanoparticles. *J Phys Conf Ser* 2013; 429: 012028.

3) Kamata Y, Kuhara A, Iwamoto T, Hayashi K, Koido S, Kimura T, Egawa S, Homma S. Identification of HLA class I-binding peptides derived from unique cancer-associated proteins by mass spectrometric analysis. *Anticancer Res* 2013; 33(5): 1853-9.

4) Hoshino A, Hanada S¹, Yamada H², Mii S³, Takahashi M³ (³Nagoya Univ), Mitarai S² (²Japan Anti-Tuberculosis Association), Yamamoto K¹ (¹National Center for Global Health and Medicine), Manome Y. Mycobacterium tuberculosis escapes from the phagosomes of infected human osteoclasts, and reprograms osteoclast development via dysregulation of cytokines and chemokines. *Pathog Dis* 2014; 70(1): 28-39.

5) Fujioka K, Oikawa T, Takeyama H, Usui R, Nomura M, Tomaru K, Ikeda K, Manome Y. Investigation of the biotinylation method for detecting thyroid carcinoma-specific IgM antibodies and the detectability of carcinoma cells. *bioimages* 2013; 21: 1-5.

6) Sukthankar P¹, Gudlur S¹, Avila LA¹, Whitaker SK¹, Katz BB¹, Hiromasa Y¹, Gao J¹, Thapa P², Moore D² (²Kansas Univ), Iwamoto T, Chen J¹, Tomich JM¹ (¹Kansas State Univ). Branched oligopeptides form nanocapsules with lipid vesicle characteristics. *Langmuir* 2013; 29 (47): 14648-54.

7) Fujioka K, Shimizu N (Institute of Statistical Mathematics), Manome Y, Ikeda K, Yamamoto K (National Center for Global Health and Medicine), Tomizawa Y (Tokyo Women's Medical Univ). Discrimination method of the volatiles from fresh mushrooms by an electronic nose using a trapping system and statistical standardization to reduce sensor value variation. *Sensors (Basel)* 2013; 13(11): 15532-48.

8) Dairaku T¹, Iwamoto T, Nishimura M¹, Endo M¹, Ohashi T, Eto Y¹ (¹Southern TOHOKU Research Institute for Neuroscience). A practical fluorometric assay method to measure lysosomal acid lipase activity in dried blood spots for the screening of cholesteryl ester storage disease and Wolman disease. *Mol Genet Metab* 2013; 111(2): 193-6.

9) Akiyoshi K, Kamada M, Fujioka K, Ikeda K, Manome Y. Expression of mRNAs of Urocortin in the STKM-1 gastric cancer cell line. *Anticancer Res* 2013; 33(12): 5289-94.

- 10) Ishizawa S, Takahashi-Fujigasaki J, Kanazawa Y, Matoba K, Kawanami D, Yokota T, Iwamoto T, Tajima N, Manome Y, Utsunomiya K. Sphingosine-1-phosphate induces differentiation of cultured renal tubular epithelial cells under Rho kinase activation via S1P2 receptor. *Clinical and Experimental Nephrology* 2014 Jan 25. [Epub ahead of print]
- 11) Hanada S¹⁾, Fujioka K, Inoue Y (Toho Univ), Kanaya F¹⁾, Manome Y, Yamamoto K¹⁾ (¹National Center for Global Health and Medicine). Cell-based in vitro blood-brain-barrier model can rapidly evaluate nanoparticles' brain permeability in association with particle size and surface modification. *Int J Mol Sci* 2014; 15(2) : 1812-25.
- 12) Akiyoshi K, Kamada M, Akiyama N, Suzuki M, Watanabe M (Institute of DNA Sciences), Fujioka K, Ikeda K, Mizuno S (Harvard Medical School), Manome Y. Morphological study of cholangiocarcinoma cell line, TK with three-dimensional cell culture. *Mol Med Rep* 2014; 9(4) : 1359-64. Epub 2014 Feb 7.
- 13) 藤岡宏樹, 富澤康子 (東京女子医科大), 清水信夫 (統計数理研究所), 鎌田美乃里, 池田恵一, 山岡龍平 (十一房印刷工業), 山本健二 (国立国際医療研究センター), 馬目佳信. ワインの香りサンプルを学習させた人工鼻によるコーヒーの香り分析. *日本味と匂学会誌* 2013; 20(3) : 407-10.
- 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. ナノマテリアルが与える脳への影響を評価するボトムアップモデルの開発. *ナノ学会会報* 2014; 12(2) : 57-61.
- ### III. 学会発表
- 1) 池田恵一, 藤岡宏樹, 馬目佳信, 東條克能. ニコチンの心筋細胞への酸化ストレスに対するウロコルチン I の作用. 第 86 回日本内分泌学会学術総会. 仙台, 4 月.
- 2) 秋吉宏平, 鎌田美乃里, 渡邊美智子 (ディー・エヌ・エー研究所), 藤岡宏樹, 池田恵一, 馬目佳信. (学術講演会発表: 細胞の電顕観察) 胆管がん細胞株 TK の 3 次元培養の形態. 日本顕微鏡学会第 69 回学術講演会. 吹田, 5 月.
- 3) Ikeda K, Tojo K, Fujioka K, Manome Y, Claycomb WC (Louisiana State Univ). Possible involvement of urocortin I on adaptation of the nicotine-induced oxidative stress to HL-1 cardiomyocytes. ENDO 2013 (The Endocrine Society's 95th Annual Meeting & Expo). San Francisco, June.
- 4) 藤岡宏樹, 栗山千秋, 鎌田美乃里, 池田恵一, 清水信夫, 山岡龍平, 山本健二, 富澤康子, 馬目佳信. 10 種類のセンサで多種類の匂いを表現することを目的としたソムリエ表現メソッドの開発. CBSM 2013 (12th Conference for BioSignal and Medicine). 笛吹, 7 月.
- 5) 藤岡宏樹, 池田恵一, 鎌田美乃里, 秋吉宏平, 馬目佳信. 膀胱癌と正常膀胱上皮の代謝物を標的とした半導体センシングとメタボローム解析. CBSM 2013 (12th Conference for BioSignal and Medicine). 笛吹, 7 月.
- 6) 藤岡宏樹, 富澤康子 (東京女子医科大), 清水信夫 (統計数理研究所), 栗山千秋, 鎌田美乃里, 池田恵一, 山岡龍平 (十一房印刷工業), 山本健二 (国立国際医療研究センター), 馬目佳信. 匂い分析装置によるコーヒーのプロファイリングと類似度解析. 日本食品科学工学会第 60 回記念大会. 日野, 8 月.
- 7) 藤岡宏樹, 富澤康子, 清水信夫, 栗山千秋, 鎌田美乃里, 池田恵一, 山岡龍平, 山本健二, 馬目佳信. ソムリエ表現法を使った匂いセンサーによるプロファイリング. 日本味と匂学会第 47 回大会. 仙台, 9 月.
- 8) 鈴木涼子¹⁾, 佐藤慶介¹⁾, 平栗健二¹⁾ (¹東京電気大), 藤岡宏樹, 馬目佳信, 深田直樹 (物質・材料研究機構), 花田三四郎 (国立国際医療研究センター). (ポスターショートプレゼンテーション: 光源・回路・放電現象, 照明理論, 光関連材料デバイス) アルキル基修飾した発光性シリコンナノ粒子の特性. 平成 25 年度 (第 46 回) 照明学会全国大会. 名古屋, 9 月.
- 9) 馬目佳信, 藤岡宏樹, 池田恵一, 武山 浩. (一般ポスター: 乳頭癌・基礎病理) 甲状腺乳頭癌に関連する糖鎖修飾型抗原の細胞内局在の検討. 第 46 回日本甲状腺外科学会学術集会. 名古屋, 9 月.
- 10) 藤岡宏樹, 池田恵一, 馬目佳信, 武山 浩. (一般ポスター: 乳頭癌・基礎病理) レクチンを使った甲状腺株の糖鎖解析. 第 46 回日本甲状腺外科学会学術集会. 名古屋, 9 月.
- 11) 藤岡宏樹, 清水信夫, 馬目佳信, 山本健二, 池田恵一, 鎌田美乃里, 富澤康子. 人工鼻による類似臭判別アルゴリズムの検討. 日本人工臓器学会第 51 回大会. 横浜, 9 月.
- 12) 秋吉宏平, 鎌田美乃里, 藤岡宏樹, 池田恵一, 渡邊美智子, 馬目佳信. 胆管細胞癌細胞株の 3 次元培養. 第 130 回成医学会総会. 東京, 10 月.
- 13) 櫻井 進 (河野臨床医学研究所), 岩本武夫. (セッション 5 : 細菌毒素) 生体分子相互作用解析法 (SPR 法) を用いた黄色ブドウ球菌性表皮剥脱素と受容体ゲングリオシドの結合解析. 第 96 回日本細菌学会関東支部総会. 東京, 10 月.
- 14) 藤岡宏樹, 池田恵一, 武山浩, 馬目佳信. 甲状腺癌細胞株の糖鎖構造と浸潤能の比較. 第 56 回日本甲状腺学会学術集会. 和歌山, 11 月.
- 15) Nakagomi M¹⁾, Shudo K¹⁾, Sakamoto S¹⁾, Handa

H¹), Iwamoto T, Matsuura T¹) (¹Research Foundation Itsuu Laboratory). Novel aromatic carboxylic acid inhibits luciferase enzymatic activity in mammalian cells by acylation of an active regulatory lysine residue. 58th Annual Meeting of the Biophysical Society. San Francisco, Feb.

- 16) 神谷 育, 門沙央理, 三浦茉莉子, 鎌田美乃里, 池田恵一, 馬目佳信, 藤岡宏樹. (ポスター) 菓子由来の餡に含まれるポリフェノール量と抗酸化作用の検証. 日本栄養・食糧学会関東支部第93回シンポジウム・日本食品科学工学会平成26年度関東支部大会. 東京, 3月.

V. その他

- 1) 馬目佳信. 准看護師試験全科総まとめカード UP-DATED 2013: 感染と予防 01-08. 看学生 2013: 61(9): 15-16.

アレルギー学研究講座

教授: 渡邊 直熙 寄生虫感染防御とアレルギーの機序

教授: 斎藤 博久 (兼任) アレルギーの機序

教育・研究概要

I. 小形条虫の再感染防御

小形条虫は世界で多くの感染者をみる人体寄生虫として知られるが, マウスにも感染する。小形条虫の虫卵をマウスに経口感染させると, 短期間に虫卵再感染防御が成立し, さらに数ヶ月後の再感染も完全に防御される。前者は自然免疫により, 後者は獲得免疫による防御と考えられる。とりわけ注目されるのは自然免疫による虫卵再感染防御で, 初感染24時間後には防御が誘導され, 36時間後には1隻の寄生も許さない強い防御となる。この知見をもとに自然免疫に限定した解析を可能とする実験系を確立した。虫卵の初感染を皮下または腹腔にした場合は経口による再感染への防御が起らないことから, 消化管での免疫誘導が必須である。防御の特異性を調べるため, 3種の消化管寄生線虫のいずれかを感染させたマウスに小形条虫の虫卵を経口感染させた。各線虫感染は小形条虫の虫卵感染を部分的にしか防御できず, 小形条虫の虫卵で誘導される防御とは異なる機序と考えられる。防御を担う細胞として, NK細胞, NKT細胞, 好塩基球, CD8⁺細胞は否定されたが, CD4⁺T細胞の関与が示唆された。T細胞の活性化には抗原刺激に加えて補助分子からの刺激が求められる。虫卵再感染防御発現には主要な補助分子であるCD80とCD86からの刺激は不要だが, ICOSLからの刺激が必要である。これらの結果から消化管で惹起される虫卵再感染防御を主導する新たな自然免疫系の細胞の存在が示唆されるが, その詳細を解明するためのさらなる解析が求められる。

II. IgE産生量規定遺伝子と感染防御

IgE産生量規定遺伝子のもとでマウスはIgE高応答性と低応答性に分けられる。このIgE産生能と旋毛虫感染防御との関係を検討した。旋毛虫感染マウスではIgE依存性の防御が知られている。旋毛虫を感染させたIgE高応答性マウスのIgE抗体の作用を人為的に阻害すると防御能が低下した。一方, IgE低応答性マウスで同様の実験を行っても防御能は低下しなかった。この結果はIgE産生量規定遺伝子が旋毛虫の感染防御をも支配していることを示

唆している。

III. 教育

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。

「点検・評価」

アレルギー学研究講座は開設3年目を迎えた。これまでと同様多くの研究者の協力を得て研究を進めることができた。今年度は文部科学省科学研究費の採択を受けて新規の研究課題に着手した。小形条虫の感染防御に関する研究である。小形条虫の防御には、虫卵に対する再感染防御と成虫の排虫がある。成虫の排虫はIgEとマスト細胞が関与することをすでに報告した。虫卵の再感染防御は1940年代から知られる現象であるが、その機序解析において自然免疫と獲得免疫の区別が明確でなかったことから、自然免疫に焦点をあてた実験を行った。自然免疫による虫卵再感染防御ではきわめて短期間に強力な防御を発現する特徴がある。この現象は小形条虫の虫卵感染によって具現化される消化管での特異な自然免疫機構と考えられる。自然免疫と消化管を含む粘膜免疫とは最近とくに注目される研究分野である。現在、小形条虫を研究目的で維持している研究者は世界で我々以外になく、この現象を知る者も少ない。それゆえ、この研究によって防御にかかわる細胞と分子の同定と相互作用を明らかにすることは、生体に備わる自然免疫機構の理解に新たな概念を提供し、その意義は大きい。IgEはアレルギーの原因として注目されているが、我々はIgEの生体における本来の役割を問うてきた。我々がさきに見出したIgE産生量規定遺伝子が旋毛虫感染防御に関与することが示唆された。この結果は、IgEが寄生虫感染防御を担うとする考えを支持している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Watanabe N. Impaired protection against *Trichinella spiralis* in mice with high levels of IgE. *Parasitol Int* 2013; 63(2): 332-6. Epub 2013 Dec 15.
- 2) Obata-Ninomiya K¹⁾, Ishiwata K, Tsutsui H¹⁾, Nei Y¹⁾, Yoshioka S¹⁾, Kawano Y¹⁾, Minegishi Y¹⁾, Ohta N¹⁾, Watanabe N, Kanuka H, Karasuyama H¹⁾ (¹Tokyo Medical and Dental Univ). The skin is an important bulwark of acquired immunity against intestinal helminths. *J Exp Med* 2013; 210(12): 2583-95.

III. 学会発表

- 1) Watanabe N, Hirayama K (Nagasaki Univ), Furuta T (Tokyo Univ). Mast cell-derived VEGF and proteases in Dengue shock syndrome. JSICR-MMCB 2013 Joint Symposium in Tokyo (78th Japanese Society for Interferon and Cytokine Research · 21st International Symposium of Macrophage Molecular and Cellular Biology). Tokyo, May.
- 2) 渡邊直熙, 石渡賢治, Shin T (Univ Texas). B7-DCによる寄生虫感染Th2応答の抑制. 第24回日本生体防御学会学術総会. 熊本, 7月.
- 3) Obata-Ninomiya K¹⁾, Tsustui H¹⁾, Ishiwata K, Watanabe N, Kanuka H, Karasuyama H¹⁾ (¹Tokyo Medical and Dental Univ). Basophils contribute to the Th2-type protective immunity against re-infection with intestinal helminths. 15th International Congress of Immunology. Milano, Aug.
- 4) 二宮(小畑)一茂¹⁾, 石渡賢治, 筒井英充¹⁾, 渡邊直熙, 太田伸生¹⁾, 嘉糠洋陸, 鳥山 一¹⁾ (¹東京医科大学歯科大). 消化管寄生線虫 *Nippostrongylus brasiliensis* の再感染防御における皮膚の役割. 第73回日本寄生虫学会東日本支部大会. 東京, 10月.
- 5) Watanabe N, Ishiwata K, Asano K (Showa Univ). Rapid induction of protection to reinfection with *Vampirolepis nana* eggs in mice. 第42回日本免疫学会学術集会. 千葉, 12月.
- 6) Obata-Ninomiya K¹⁾, Tsustui H¹⁾, Ishiwata K, Kanuka H, Watanabe N, Karasuyama H¹⁾ (¹Tokyo Medical and Dental Univ). Basophil-elicited arginase-1+M2-type macrophages play a pivotal role in acquired protection against helminthic infection. 第42回日本免疫学会学術集会. 千葉, 12月.
- 7) Ohta T¹⁾, Yoshikawa S¹⁾, Ishiwata K, Horiguchi K¹⁾, Li L¹⁾, Kawano Y¹⁾, Kanuka H, Watanabe N, Karasuyama H¹⁾ (¹Tokyo Medical and Dental Univ). CD4+T cell-derived IL-3 is essential for basophil recruitment to tick-feeding sites during tick re-infestation. 第42回日本免疫学会学術集会. 千葉, 12月.
- 8) 渡邊直熙, 石渡賢治, 浅野和仁(昭和大). 小形条虫の虫卵による再感染の防御機構. 第83回日本寄生虫学会大会. 松山, 3月.
- 9) 二宮(小畑)一茂¹⁾, 石渡賢治, 筒井英充¹⁾, 渡邊直熙, 太田伸生¹⁾, 嘉糠洋陸, 鳥山 一¹⁾ (¹東京医科大学歯科大). 好塩基球によって誘導されるM2型マクロファージによる消化管寄生線虫 *Nippostrongylus brasiliensis* 感染防御応答. 第83回日本寄生虫学会大会. 松山, 3月.
- 10) 太田卓哉¹⁾, 吉川宗一郎¹⁾, 石渡賢治, 堀口華代¹⁾, 李麗華¹⁾, 嘉糠洋陸, 渡邊直熙, 河野洋平¹⁾, 鳥山

一¹⁾ (1東京医科歯科大). Mechanisms underlying basophil infiltration to tick-feeding sites for protective immunity to tick-reinfestation. 第83回日本寄生虫学会大会, 松山, 3月.

IV. 著 書

- 1) 横山卓也, 嘉糠洋陸, 渡邊直熙, 浅野和仁, 小形条虫の継代法と中間宿主昆虫への感染実験法. 浅川満彦(酪農学園大)編. 寄生虫学研究: 材料と方法. 2013年版. 名古屋: 三恵社, 2013. p.61-5.

慢性腎臓病病態治療学講座

教 授: 細谷 龍男 内科学, 腎臓病学, 痛風・核酸代謝

教 授: 大野 岩男 内科学, 腎臓病学, 痛風・核酸代謝
(総合診療部より出向)

教 授: 市田 公美 内科学, 痛風・核酸代謝, 臨床薬理
(東京薬科大学薬学部病態生理学教授)

准教授: 横山啓太郎 内科学, 腎臓病学, 透析療法
(腎臓・高血圧内科より出向)

教育・研究概要

本講座は慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease: CKD)の発症・進展の防止, すなわち腎不全患者の増加の抑制を目的として, 教育・研究を行う講座である。また本邦における腎不全による透析患者の増加は著しく, かつ高齢化が進み, 医療経済的にも社会的にも大きな課題となっている。この問題を解決するためには, 一つはCKDの発症・進展を抑制し, 透析に至る患者数を減らすことである。もう一つはすでに透析に至っている患者のQOLを改善し, 社会的還元を計るとともに, 在宅透析である家庭血液透析(home hemodialysis: HHD)やCAPDを推進していくことであると考え。とくに在宅透析やCAPDは高齢や障害などのため通院困難となった透析患者において, 大きな利益をもたらすと考えている。さらにCAPDは災害時にも耐え得る治療法であることが, 先の東日本大震災でも立証されている。

I. CKDの予防・進展の予防

高尿酸血症はCKDの発症・進展の危険因子ではないかと以前よりいわれていたが, 十分なエビデンスに乏しかった。その理由はCKDのような腎機能低下例に対して, 有効かつ安全に使用できる尿酸降下薬がなかったためである。この3年間の間に日本から腎機能低下例にも有効かつ安全に使用できると考えられる新規薬剤が2剤開発された。

その一つであるFebuxostatを用いて, CKD III b, IVの症例に対する有効性・安全性を確認し, 学会発表・論文化を行った。さらに高尿酸血症を伴うCKD III abの症例400例以上に対してプラセボを用いた二重盲検, 多施設共同, 前向き臨床研究を立ち上げ(FEATHER Study), 現在進行中である。

もう一方の新規尿酸降下薬であるTopiroxostat

を用いて、高尿酸血症を伴うCKDⅢの患者を対象として、その有用性・安全性を確認するとともに、腎機能、血圧、アルブミン尿などに対する影響を調べた。その結果 Topiroxostat 投与群ではアルブミン尿の有意な減少が認められ、論文化した。現在そのアルブミン減少効果の機序を現在研究中である。

II. CAPD 推進の試み

在宅透析の一つであるCAPDの推進を図るため、講座ではPDコーディネーターをおき、CAPD患者の家庭訪問をし、また患者および家族から提出される問題点の解決を図っている。その中で患者へのCAPDに対するアンケート調査を行い、その集計結果を学会発表してきた。またCAPDの在宅透析療法推進のためには、介護施設、老健施設などの協力なくしては成り立たないと考え、柏病院を中心に地域のこのような施設の方々とCAPDの勉強会を定期的に開催している。

また腹膜機能が低下してきたり、除水が不十分なCAPD患者に対して、週一回血液透析を交える併用療法を試みている。この併用療法の臨床的位置付けを明確にするための後ろ向きあるいは前向きの研究(EARTH Study)を立ち上げ、多施設共同研究として進行中である。

「点検・評価」

高尿酸血症とCKDの発症・進展に関しては比較的順調に研究が進行中であり、FEATHER Studyは2年後に調査を終え、論文化するべく準備中である。Topiroxostatのアルブミン尿減少効果に関しては、各種腎疾患に対して同様の効果が認められるか、否かを検証しなくてはならないとともに、そのメカニズムの解明には基礎的な研究も加えて行かなくてはならないと考えている。

CAPD推進に関しては、現在本学腎臓・高血圧内科の腎不全患者を対象に行っているが、今後他の施設にも参加いただいた上、PDコーディネーターの地位を確立していきたい。またそのためにも医療保険、介護保険などのCAPD患者に対する制度の充実のための提言を行っていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kuriyama S, Sugano N, Takane K, Kobayashi A, Otsuka Y, Hosoya T. Intensive antihypertensive treatment with angiotensin receptor blocker combined with hydrochlorothiazide reduces urinary an-

giotensinogen in patients with type 2 diabetes mellitus. *Scientific Research* 2013; 3(2): 89-96.

- 2) Matsuo H¹⁾, Ichida K, Takada T³⁾, Nakayama A¹⁾, Nakashima H¹⁾, Nakamura T¹⁾, Kawamura Y¹⁾, Takada Y¹⁾, Yamamoto K (Kyushu Univ), Inoue H¹⁾, Oikawa Y²⁾, Naito M³⁾, Hishida A³⁾, Wakai K³⁾, Okada C¹⁾, Shimizu S¹⁾, Sakiyama M¹⁾, Chiba T¹⁾, Ogata H¹⁾, Niwa K²⁾ (²Toho Univ), Hosoyamada M (Teikyo Univ), Mori A (Seirei Preventive Health Care Center), Hamajima N³⁾ (³Nagoya Univ), Suzuki H (Univ of Tokyo), Kanai Y (Osaka Univ), Sakurai Y¹⁾, Hosoya T, Shimizu T (Midorigaoka Hosp), Shinomiya N¹⁾ (¹National Defense Medical College). Common dysfunctional variants in ABCG2 are a major cause of early-onset gout. *Sci Rep* 2013; 3: 2014.
- 3) Yokoyama K, Taniguchi M (Kyushu Univ), Fukagawa M (Tokai Univ). A Japanese approach for CKD-MBD. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013; 3(5): 451-6.
- 4) Maruyama Y, Taniguchi M¹⁾, Kazama J¹⁾, Yokoyama K, Hosoya T, Yokoo T, Shigematsu T (Wakayama Medical Univ), Iseki K¹⁾, Tsubakihara Y¹⁾ (¹Japanese Society for Dialysis Therapy). A higher serum alkaline phosphatase is associated with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(8): 1532-8. Epub 2014 Mar 18.
- 5) Watanabe K, Yokoyama K, Yoshida H, Tanno Y, Ohkido I, Yokoo T. Chest X-ray may serve as a screening examination for coronary artery calcification in dialysis patients. *Kidney Int* 2013; 85 (3): 710.
- 6) Sugano N, Yokoyama K, Kato N (Shinagawa Jin Clinic), Hara Y, Endo S, Mitome J, Kin T (Kawagoe Ekimae Clinic), Tokudome G (Tokyu Hosp), Kuriyama S, Hosoya T, Yokoo T. Monitoring of body water composition by the simultaneous use of bioelectrical impedance analysis and Crit-Line[®] during hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2014 Feb 12. [Epub ahead of print]
- 7) Yokoyama K, Hirakata H (Japanese Red Cross Fukuoka Hosp), Akiba T (Tokyo Women's Medical Univ), Fukagawa M (Tokai Univ), Nakayama M (Fukushima Medical Univ), Sawada K (Akita Univ), Kumagai Y (Kitasato Univ), Block GA (Denver Nephrologists). Ferric citrate hydrate for the treatment of hyperphosphatemia in nondialysis-dependent CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(3): 543-52.
- 8) Kobayashi S, Ogura M, Hosoya T. Acute neutropenia associated with initiation of febuxostat therapy

- for hyperuricaemia in patients with chronic kidney disease. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38(3) : 258-61.
- 9) Tsuboi N, Utsunomiya Y, Hosoya T. Obesity-related glomerulopathy and the nephron complement. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(Suppl.4) : iv108-13.
- 10) Terawaki H¹, Yamagishi S (Kurume Univ), Funakoshi Y (Funakoshi Clinic), Matsuyama Y², Terada T², Nakayama K³, Ogura M, Hosoya T, Ito S³ (³Tohoku Univ), Era S² (²Gifu Univ), Nakayama M¹ (¹Fukushima Medical Univ). Pigment epithelium-derived factor as a new predictor of mortality among chronic kidney disease patients treated with hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2013; 17(6) : 625-30.
- 11) Miyazaki Y, Shimizu A, Ichikawa I¹, Hosoya T, Pastan I (National Cancer Institute), Matsusaka T¹ (¹Tokai Univ). Mice are unable to endogenously regenerate podocytes during the repair of immunotoxin-induced glomerular injury. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 29(5) : 1005-12. Epub 2013 Dec 8.
- 12) Stiburkova B¹, Sebesta I¹, Ichida K, Nakamura M (Tokyo Univ of Pharmacy and Life Sciences), Hulkova H¹, Krylov V¹, Kryspinova L¹, Jahnova H¹ (¹Charles Univ). Novel allelic variants and evidence for a prevalent mutation in URAT1 causing renal hypouricemia : biochemical, genetics and functional analysis. *Eur J Hum Genet* 2013; 21(10) : 1067-73.
- 13) Zeniya M, Nakano M, Saeki C, Yokoyama K, Ishikawa T (Saiseikai Niigata Daini Hosp), Takaguchi K (Kagawa Prefectural Central Hosp), Takahashi H. Usefulness of combined application of double-filtration plasmapheresis and twice-daily injections of interferon-beta in hemodialysis patients with hepatitis C virus genotype 1b infection and a high viral load. *Hepatol Res* Epub 2014; 44(10) : E257-60. Epub 2013 Sep 17.
- 14) Kuriyama S, Yokoyama K, Hara Y, Sugano N, Yokoo T, Hosoya T. Effect of aliskiren in chronic kidney disease patients with refractory hypertension undergoing hemodialysis : a randomized controlled multicenter study. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18(5) : 821-30. Epub 2013 Nov 20.
- 15) Ito I¹, Waku T², Aoki M¹, Abe R³, Nagai Y³, Watanabe T¹, Nakajima Y¹, Ohkido I, Yokoyama K, Miyachi H (Okayama Univ), Shimizu T² (²Univ of Tokyo), Murayama A¹, Kishimoto H¹, Nagasawa K³ (³Tokyo Univ of Agriculture and Technology), Yanagisawa J¹ (¹Univ of Tsukuba). A nonclassical vitamin D receptor pathway suppresses renal fibrosis. *J Clin Invest* 2013; 123(11) : 4579-94.
- 16) Matsuo H¹, Nakayama A¹, Sakiyama M¹, Chiba T¹, Shimizu S¹, Kawamura Y¹, Nakashima H¹, Nakamura T^{1,2} (²RIKEN), Takada Y¹, Oikawa Y³, Takada T⁴, Nakaoka H (National Institute of Genetics), Abe J¹, Inoue H¹, Wakai K⁵, Kawai S⁵, Guang Y^{5,7} (⁷Seinan Jo Gakuin Univ), Nakagawa H⁵ (⁵Nagoya Univ), Ito T¹, Niwa K³ (³Toho Univ), Yamamoto K (Kyushu Univ), Sakurai Y¹, Suzuki H⁴ (⁴Univ of Tokyo), Hosoya T, Ichida K, Shimizu T (Midorigaoka Hosp), Shinomiya N¹ (¹National Defense Medical College). ABCG2 dysfunction causes hyperuricemia due to both renal urate underexcretion and renal urate overload. *Sci Rep* 2014; 4 : 3755.
- 17) Hosoya T, Ohno I, Nomura S (Suzuka Kaisei Hosp), Hisatome I (Tottori Univ), Uchida S¹, Fujimori S¹ (¹Teikyo Univ), Yamamoto T (Hyogo College of Medicine), Hara S (Toranomon Hosp). Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 chronic kidney disease patients with or without gout. *Clin Exp Nephrol* 2014 Jan 22. [Epub ahead of print]
- 18) Nakao M, Yokoyama K, Yamamoto I, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Hayakawa H, Ikeda M, Yamamoto H, Hosoya T. Risk factors for encapsulating peritoneal sclerosis in long-term peritoneal dialysis : a retrospective observational study. *Ther Apher Dial* 2014 Feb;18(1) : 68-73
- 19) Hosoya T, Kimura K¹, Itoh S (Tohoku Univ), Inaba M (Osaka City Univ), Uchida S (Teikyo Univ), Tomino Y (Juntendo Univ), Makino H (Okayama Univ), Matsuo S (Nagoya Univ), Yamamoto T (Hyogo College of Medicine), Ohno I, Shibagaki Y¹, Iimuro S (Univ of Tokyo), Imai N¹ (¹St. Marianna Univ), Kuwabara M (Toranomon Hosp), Hayakawa H. The effect of febuxostat to prevent a further reduction in renal function of patients with hyperuricemia who have never had gout and are complicated by chronic kidney disease stage 3 : study protocol for a multicenter randomized controlled study. *Trials* 2014; 15 : 26.
- 20) Miyazaki Y, Shimizu A¹, Pastan I (NIH), Taguchi K², Naganuma E², Suzuki T², Hosoya T, Yokoo T, Saito A (Niigata Univ), Miyata T², Yamamoto M² (²Tohoku Univ), Matsusaka T¹ (¹Tokai Univ). Keap1 inhibition attenuates glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(4) : 783-91. Epub 2014 Feb 11.
- 21) Kurashige M¹, Hanaoka K, Imamura M¹, Udaga-

- wa T, Kawaguchi Y²⁾, Hasegawa T²⁾ (²Kanagawa Prefectural Shiomidai Hosp), Hosoya T, Yokoo T, Maeda S¹⁾ (¹RIKEN). A comprehensive search for mutations in the PKD1 and PKD2 in Japanese subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Genet* 2014 Mar 10. [Epub ahead of print]
- 22) Yokoyama K, Akiba T (Tokyo Women's Medical Univ), Fukagawa M (Tokai Univ), Nakayama M (Fukushima Medical Univ), Sawada K (Akita Univ), Kumagai Y (Kitasato Univ), Chertow GM (Stanford Univ), Hirakata H (Japanese Red Cross Fukuoka Hosp). A randomized trial of JTT-751 versus sevelamer hydrochloride in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(5) : 1053-60. Epub 2013 Dec 26.
- 23) Nakayama A¹⁾, Matsuo H¹⁾, Shimizu T²⁾, Ogata H¹⁾, Takada Y¹⁾, Nakashima H¹⁾, Nakamura T¹⁾, Shimizu S¹⁾, Chiba T¹⁾, Sakiyama M¹⁾, Ushiyama C (Toho Univ), Takada T (Univ of Tokyo), Inoue K (Tokyo Univ of Pharmacy and Life Sciences), Kawai S³⁾, Hishida A³⁾, Wakai K³⁾, Hamajima N³⁾ (³Nagoya Univ), Ichida K, Sakurai Y¹⁾, Kato Y²⁾ (²Kanazawa Univ), Shimizu T (Midorigaoka Hosp), Shinomiya N¹⁾ (¹National Defense Medical College). A common missense variant of monocarboxylate transporter 9 (MCT9/SLC16A9) gene is associated with renal overload gout, but not with all gout susceptibility. *Hum Cell* 2013; 26(4) : 133-6.
- 24) Sakiyama M¹⁾, Matsuo H¹⁾, Shimizu S¹⁾, Chiba T¹⁾, Nakayama A¹⁾, Takada Y¹⁾, Nakamura T¹⁾, Takada T²⁾, Morita E³⁾, Naito M³⁾, Wakai K³⁾, Inoue H¹⁾, Tatsukawa S¹⁾, Sato J¹⁾, Shimono K (Toho Univ), Makino T (Nagoya City Univ), Satoh J¹⁾, Suzuki H²⁾ (²Univ of Tokyo), Kanai Y (Osaka Univ), Hamajima N³⁾ (³Nagoya Univ), Sakurai Y¹⁾, Ichida K, Shimizu T (Midorigaoka Hosp), Shinomiya N¹⁾ (¹National Defense Medical College). A common variant of leucine-rich repeat-containing 16A (LRRC16A) gene is associated with gout susceptibility. *Hum Cell*. 2013; 27(1) : 1-4.
- 25) Iida R, Yokoyama K, Ohkido I, Tabei I, Takeyama H, Suzuki A¹⁾, Shibasaki T¹⁾ (¹Keio Univ), Matsuba D, Suda N, Hosoya T. Detection of dihydropyridine- and voltage-sensitive intracellular Ca²⁺ signals in normal human parathyroid cells. *J Physiol Sci* 2013; 63(4) : 235-40.
- 26) Tomioka NH¹⁾, Nakamura M (Tokyo Univ of Pharmacy and Life Sciences), Doshi M¹⁾, Deguchi Y¹⁾, Ichida K, Morisaki T (National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute), Hosoyama M¹⁾ (¹Teikyo Univ). Ependymal cells of the mouse brain express urate transporter 1 (URAT1). *Fluids Barriers CNS* 2013; 10(1) : 31.
- 27) Ohno I, Hayashi H (Nippon Medical School), Aonuma K¹⁾, Horio M²⁾, Kashihara N (Kawasaki Medical School), Okada H (Saitama Medical Univ), Komatsu Y (St. Luke's International Hosp), Tamura S (Miyazaki Medical College), Awai K (Hiroshima Univ), Yamashita Y (Kumamoto Univ), Kuwatsuru R³⁾, Hirayama A⁴⁾, Saito Y (Nara Medical Univ), Murooka T⁵⁾, Tamaki N (Hokkaido Univ), Sato A¹⁾ (¹Univ of Tsukuba), Takayama T⁴⁾ (⁴Nihon Univ), Imai E⁵⁾, Yasuda Y⁵⁾ (⁵Nagoya Univ), Koya D (Kanazawa Medical Univ), Tsubakihara Y²⁾ (²Osaka Univ), Horie S (Teikyo Univ), Korogi Y (Univ of Occupational and Environmental Health), Narumi Y (Osaka Medical College), Hayakawa K (Kyoto City Hospital), Daida H³⁾ (³Juntendo Univ), Node K (Saga Univ), Kubota I (Yamagata Univ); Japanese Society of Nephrology, Japan Radiological Society, and Japanese Circulation Society Science Advisory and Coordinating Committee. Guidelines on the use of iodinated contrast media in patients with kidney disease 2012: digest version: JSN, JRS, and JCS Joint Working Group. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17(4) : 441-79.
- 28) 中村真希子 (東京薬科大), 細山田真 (帝京大), 市田公美. ウリカーゼ融合タンパク質を用いた細胞内尿酸検出法の開発. *痛風と核酸代謝* 2013; 37(2) : 93-101.

II. 総 説

- 1) 細谷龍男. 【糖尿病と関連する内科疾患：診断と治療の進歩】病態解明・診断・治療 無症候性高尿酸血症. *日内会誌* 2013; 102(4) : 882-9.
- 2) 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(9) : 2145-51.
- 3) 細谷龍男. 誌上ディベート 尿酸値にこだわる？こだわらない？尿酸値にこだわるとの立場から. *アンチ・エイジ医* 2013; 9(4) : 574-80.
- 4) 大野岩男. 医学と医療の最前線 尿酸代謝からみた心腎連関. *日内会誌* 2013; 102(6) : 1484-91.
- 5) 横山啓太郎. 【透析療法 up-date】慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常診療ガイドライン. *腎と透析* 2013; 74(5) : 920-6.
- 6) 中山昌喜¹⁾, 松尾洋孝¹⁾, 高田龍平 (東京大), 市田公美, 四ノ宮成祥¹⁾ (¹防衛医科大). 【日本が貢献した世界的新知見】ABCG2と高尿酸血症. *高尿酸血*

症と痛風 2013 ; 21(1) : 43-8.

- 7) 市田公美. 【トランスポーター異常による腎疾患】トランスポーター異常症としての高尿酸血症と低尿酸血症. *Nephrol Fronti* 2013 ; 12(2) : 174-8.
- 8) 横山啓太郎. 慢性腎臓病にともなう骨ミネラル代謝異常診療ガイドライン. *日透析医学会誌* 2013 ; 28(1) : 17-21.
- 9) 丸山之雄, 横山啓太郎. 【腎性貧血 - 概念の進歩と治療への期待】【ESA 製剤の特徴と使い分け】 CAPD における ESA 使用法. *腎と透析* 2013 ; 75(3) : 377-80.
- 10) 西川 元, 大野岩男, 細谷龍男. 【腎疾患治療薬マニュアル 2013-14】腎疾患に対する薬剤の使用法 *痛風腎. 腎と透析* 2013 ; 74(増刊) : 228-31.

III. 学会発表

- 1) 丸山之雄, 横山啓太郎, 重松 隆¹⁾ (¹和歌山県立医科大), 谷口正智 (九州大), 風間順一郎 (新潟大), 細谷龍男, 横尾 隆. (口演 : CKD-MBD/研究-1) 慢性血液透析患者における血中 ALP 値と生命予後の検討. 第 58 回日本透析医学会学術集会・総会. 福岡, 6 月.
- 2) 市田公美, 松尾洋孝¹⁾, 高田龍平²⁾, 中山昌喜¹⁾, 四ノ宮成祥¹⁾ (¹防衛医科大), 鈴木洋史²⁾ (²東京大), 細谷龍男. 高尿酸血症の主要な新規機序の発見 - 腎外排泄低下型高尿酸血症. 第 110 回日本内科学会総会・講演会. 東京, 4 月.
- 3) 中村真希子 (東京薬科大), 松尾洋孝¹⁾, 高田龍平²⁾, 中山昌喜¹⁾, 清水 徹 (みどりヶ丘病院), 細山田真 (帝京大), 四ノ宮成祥¹⁾ (¹防衛医科大), 鈴木洋史²⁾ (²東京大), 細谷龍男, 市田公美. 腸管尿酸排泄低下に起因する新たな「腎負荷型」高尿酸血症の解明. 第 56 回日本腎臓学会学術総会. 東京, 5 月.
- 4) 中村真希子 (東京薬科大), 松尾洋孝¹⁾, 高田龍平²⁾, 中山昌喜¹⁾, 清水 徹 (みどりヶ丘病院), 細山田真 (帝京大), 四ノ宮成祥¹⁾ (¹防衛医科大), 鈴木洋史²⁾ (²東京大), 細谷龍男, 市田公美. 腸管における尿酸排泄低下に起因する新たな高尿酸血症の解明. 第 56 回日本腎臓学会学術総会. 東京, 5 月.
- 5) 澁江育子. (ワークショップ : 患者の生活スタイルに合わせた PD 療法) 元気が出る PD ~ 導入前から在宅療養までの継続したサポート. 第 19 回日本腹膜透析医学会学術集会・総会. 大阪, 9 月.
- 6) Nakayama A¹⁾, Matsuo H¹⁾, Hosoya T, Shinomiya N¹⁾ (¹National Defense Medical College), Ichida K. A common mechanism of gout/hyperuricemia with decreased urate excretion from intestine. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 22 回国際リウマチシンポジウム. 京都, 4 月.

- 7) Ichida K, Matsuo H¹⁾, Takada T²⁾, Nakayama A¹⁾, Shimizu T¹⁾, Kasuga H²⁾, Nakashima H¹⁾, Nakamura T¹⁾, Takada Y¹⁾, Kawamura Y¹⁾, Utsumi Y (Okayama Univ), Ogata H¹⁾, Nakamura M (Nagasaki Univ), Sakurai Y¹⁾, Shinomiya N¹⁾ (¹National Defense Medical College), Suzuki H²⁾ (²Univ of Tokyo), Hosoya T. Common dysfunctional variants of ABCG2 decrease extra-renal urate excretion and cause hyperuricemia. 2nd International Congress on Personalized Medicine : Up Close and Personalized. Paris, July.
- 8) Ichida K, Matsuo H¹⁾, Takada T²⁾, Nakayama A¹⁾, Shimizu T¹⁾, Nakashima H¹⁾, Nakamura T¹⁾, Takada Y¹⁾, Kawamura Y¹⁾, Sakurai Y¹⁾, Shinomiya N¹⁾ (¹National Defense Medical College), Suzuki H²⁾ (²Univ of Tokyo), Hosoya T. Common dysfunctional variants of ABCG2 decrease extra-renal urate excretion and cause hyperuricemia. 2nd International Congress on Personalized Medicine : Up Close and Personalized. Paris, July.
- 9) Matsuo H¹⁾, Takada T²⁾ (²Univ of Tokyo), Nakayama A¹⁾, Shimizu T (Midorigaoka Hosp), Nakashima H¹⁾, Nakamura T¹⁾, Takada Y¹⁾, Hosoya T, Shinomiya N¹⁾ (¹National Defense Medical College), Ichida K. Common dysfunctional variants of ABCG2 cause renal overload hyperuricemia. 2nd Symposium of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology. Bali, Aug.
- 10) Kurashige Y¹⁾, Takayanagi M¹⁾, Muta K¹⁾, Omata T¹⁾ (¹Chiba Children's Hosp), Ichida K. First case of isolated sulfite oxidase deficiency in Japan. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIM 2013). Barcelona, Sept.
- 11) Ichida K, Matsuo H, Takada T (Univ of Tokyo), Nakayama A¹⁾, Hosoyamada M (Teikyo Univ), Shinomiya N¹⁾ (¹National Defense Medical College), Hosoya T. Mechanism of hyperuricemia induced by ABCG2 dysfunction. Molecular Basis of Uric Acid Transport and Gout. Prague, Oct.
- 12) Nakamura M¹⁾, Hosoyamada M (Teikyo Univ), Takada T (Univ of Tokyo), Matsuo H¹⁾ (¹National Defense Medical College), Hosoya T, Ichida K. Construction of fluorescent uricase fusion protein for characterization of urate transporters. Molecular Basis of Uric Acid Transport and Gout. Prague, Oct.
- 13) Matsuo H¹⁾, Ichida K, Takada T (Univ of Tokyo), Nakayama A¹⁾, Nakashima H¹⁾, Nakamura T¹⁾, Kawamura Y¹⁾, Takada Y¹⁾, Yamamoto K (Kyushu Univ), Shimizu T (Midorigaoka Hosp), Sakiyama M¹⁾,

Chiba T¹⁾, Hamajima N (Nagoya Univ), Sakurai Y¹⁾, Shinomiya N¹⁾ (¹National Defense Medical College). (Poster Sessions) Common dysfunctional variants of urate exporter gene ABCG2/BCRP are a major cause of early-onset gout. American Society of Human Genetics 63rd Annual Meeting, Boston, Oct.

- 14) Shibagaki Y¹⁾, Ohno I, Hosoya T, Kimura K¹⁾ (¹St. Marianna Univ). Safety, tolerability and efficacy of febuxostat in patients with hyperuricemia and moderate to severe renal impairment: a 24-week prospective, open-label, non-controlled study. Kidney Week 2013. Atlanta, Nov.
- 15) Shibagaki Y¹⁾, Ohno I, Hosoya T, Kimura K¹⁾ (¹St. Marianna Univ). (Poster) Short-term prognosis of chronic kidney disease with hyperuricemia treated by febuxostat: a subanalysis from a prospective non-controlled safety/tolerability study. Kidney Week 2013. Atlanta, Nov.
- 16) Yokoyama K, Hirakata H (Japanese Red Cross Fukuoka Hospital), Akiba T (Tokyo Women's Medical Univ), Fukagawa M (Tokai Univ), Nakayama M (Fukushima Medical Univ), Sawada K¹⁾, Kumagai Y¹⁾, Block GA¹⁾ (¹Akita Univ). (Poster) The effect of JTT-751 (Ferric citrate hydrate) on phosphorus and FGF-23 in chronic kidney disease. Kidney Week 2013. Atlanta, Nov.
- 17) Maruyama Y, Yokoyama K, Shigematsu T (Wakayama Medical Univ), Taniguchi M (Kyushu Univ), Kazama J (Niigata Univ), Hosoya T, Yokoo T. (Poster) Higher serum alkaline phosphatase is associated not only with mortality but also the incidence of hip fracture among patients receiving hemodialysis in Japan. Kidney Week 2013. Atlanta, Nov.
- 18) 西川 元, 春原浩太郎, 勝保陽貴, 山口雄一郎, 坪井伸夫, 宮崎陽一, 大野岩男, 細谷龍男. 腎における尿酸動態と腎組織所見についての検討. 第56回日本腎臓学会学術総会. 東京, 6月.

IV. 著 書

- 1) 大野岩男, 細谷龍男. IX. 代謝内科. 富野康日己(順天堂大)編. 内科医のための薬の禁忌100. 第2版. 東京:医学書院, 2013. p.220-40.
- 2) 横山啓太郎. I章:腎疾患治療薬の基本的知識 11. 高リン血症治療薬. 丹羽利充(名古屋大). 腎臓病薬物療法実践ガイド. 東京:中山書店, 2013. p.110-8.
- 3) 横山啓太郎. VIII. CKD-MBD に対する薬物療法の実際 2. P吸着薬, XI. 次のガイドラインに求められるもの. 深川雅史(東海大), 横山啓太郎編. ガイドラインサポートハンドブック:慢性腎臓病に伴う骨・ミ

ネラル代謝異常(CKD-MBD). 改訂版. 大阪:医薬ジャーナル社, 2013. p.188-99, 320-6.

- 4) 大野岩男. 11. 腎・尿路系の疾患 11-6. 全身疾患と腎障害 2) 痛風腎. 矢崎義雄(国際医療福祉大)総編集. 内科学. 第10版. 東京:朝倉書店, 2013. p.1464-5.
- 5) 細谷龍男. 腎・尿路疾患 全身性疾患による腎障害 痛風腎. 小川 聡(国際医療福祉大)総編集. 内科学書. 改訂第8版. 東京:中山書店, 2013. p.490-1.

V. その他

- 1) 松澤佑次(住友病院), 細谷龍男. 対談:高尿酸血症は腎細小血管の動脈硬化を介してCKD(慢性腎臓病)を進展させる. Clinic Magazine 2013;10(6):16-21.
- 2) 細谷龍男. 名医16人が教える病気を防ぐ食事法:痛風・高尿酸血症. 文藝春秋SPECIAL 2013;季刊秋号:176-7.
- 3) 吉川隆一(滋賀医科大), 井関邦敏(琉球大), 細谷龍男, 小木美穂子(透析ソーシャルワーク研究会), 高橋公太(新潟大), 浅野 泰(日本腎臓財団). 座談会:腎臓の研究. 腎臓 2013;35(3):232-45.
- 4) 細谷龍男. CKDにおける高尿酸血症のマネジメント. ラジオ NIKKEI 医学講座. 2013.5.28.

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 体力医学

教育・研究概要

I. 骨格筋代謝能力の改善に対する運動頻度の影響

小児肥満の70%は成人肥満になるとされ、学齢期からの肥満予防はメタボリックシンドロームの予防に必要である。運動習慣は骨格筋代謝の亢進、脂肪量の低下、筋量増加に伴う基礎代謝の上昇などにより肥満予防法として有用である。ここでどのように運動したらより効果的かを検討するために、週あたりの運動量を同じにして運動頻度だけを変えたときの、骨格筋代謝能力の改善に与える影響を検討した。

生後6週齢のF344系雄ラット20匹を対照(C)群、週3日運動(T3)群、週6日運動(T6)群に分けた。運動は傾斜0度、分速30mの強制走行運動とし、1回の運動時間と運動頻度はT3群60分、週3日、T6群は30分、週6日で6週間継続した。C群は両運動群の体重と等しくなるように制限給餌した。結果として、T3群とT6群ではC群に比べて足底筋重量の高値、脂肪重量(辜丸周囲、腸間膜、皮下)と血中総コレステロールの低値がみられた。血中中性脂肪はT6群のみC群に比べて低値を示した。運動による足底筋のグルコーストランスポーター発現量増加はT3群に比べてT6群で顕著であった。また、ミトコンドリアバイオマーカーのチトクロームcオキシダーゼIVの発現量増加も同様の傾向を示した。リン酸化AMPK α 発現量はC群に比べてT6群で高値を示したが、C群とT3群間に有意差はみられなかった。また、PGC-1 α 発現量はいずれの群間においても有意差がみられ、C群<T3群<T6群の関係であった。以上の結果から、週あたりの運動量が同じ場合、運動頻度は骨格筋肥大率には顕著な影響を持たないが、代謝能力の改善にはこまめに運動した方が効果的なものもあることが示され、この代謝能力の改善効果にはAMPK-PGC経路の活性化の違いが関与していると推察された。

II. 温熱刺激と筋損傷後のカルシニューリン調節タンパク質 DSCR1 の発現変化

温熱ストレスは筋損傷後の再生を促進するが、その機序にはカルシニューリンが関与しているとされている。しかし、カルシニューリンのフォスファターゼ活性を調節するDSCR1の発現変化に関する報告がない。そこで、温熱刺激後の筋損傷早期におけるDSCR1の発現変化を調べた。

成熟雌ラットを対照群と損傷群に分け、一側後肢に温熱刺激(42度の温浴30分間)を与えた。翌日、損傷群の両側の前脛骨筋に塩酸プロピカインを注入し、筋損傷を誘発した。筋損傷後1, 3, 6日目に両側の被検筋を摘出し、分析した。結果として、筋損傷1日目にDSCR1の発現量が著しく低下したが、筋損傷後3, 6日目にかけて発現量の回復が観察された。対照群では温熱刺激によるDSCR1の発現変化はみられなかったが、損傷群において、DSCR1の発現量低下がみられた。カルシニューリンの抑制因子であるDSCR1の発現量が筋損傷後に低下したことは筋損傷後早期におけるカルシニューリンシグナルを正に作用させる機構かもしれないが、温熱刺激そのものにはDSCR1の発現を調節する効果はないらしい。温熱刺激が筋損傷に伴うDSCR1の発現抑制を助長する効果を持つかどうかを、温熱刺激なしで筋損傷させた場合との比較で検討する必要がある。

III. PGC-1 α による骨格筋代謝調節に対するミオスタチンの関与

TGF- β スーパーファミリーのミオスタチンは骨格筋の筋量だけでなく、代謝能力の調節にも関与することが、最近のKOマウスを用いた研究で示された。このKOマウスで得られたミオスタチンの作用を、荷重条件を変化させた実験モデルで検証した。

実験1: 17週齢のF344系雌ラットを対照群、非荷重群、非荷重+間欠的再荷重群に分け、非荷重は3週間の尾部懸垂とした。間欠的再荷重は10分間の荷重運動を4時間ごとに1日3回実施した。被検筋は内側腓腹筋とした。実験2: 6週齢のF344系雌ラットを対照群と運動群に分け、運動群には回転車輪による自発走運動を8週間行わせた。被検筋は足底筋とした。両実験でクエン酸シタターゼ(CS)と β ヒドロキシアシルCoAデヒドロゲナーゼ(β -HAD)の活性、ミオシン重鎖(MHC)分子種組成、

ミオスタチンと PGC-1 α のタンパク発現量を測定した。実験 1 の結果として、非荷重により筋重量、CS、 β -HAD 活性の低下、MHC Iib 比率の増加と MHC Iia 比率の減少がみられた。また、ミオスタチンは増加し、PGC-1 α は減少した。間欠的再荷重は非荷重による筋量や代謝能力の低下、さらにミオスタチンと PGC-1 α の発現量変化を抑制した。実験 2 の結果として、自発走運動により筋重量、CS、 β -HAD 活性の増加、MHC Iib 比率の減少と MHC Iia 比率の増加がみられた。また、ミオスタチンは減少し、PGC-1 α は増加した。つまり、ミオスタチンは PGC-1 α の発現を介して筋量だけでなく、代謝能力をも調節している可能性が生理学的実験モデルにおいて確認された。

IV. 高齢期の廃用性筋萎縮と運動によるその進行阻止

ベッドレストなど骨格筋への機械的刺激の低減は短期間で著明な筋萎縮を引き起こす。この廃用性筋萎縮は、とくに速筋において加齢とともに顕著になる。廃用性要因に加えて、加齢性要因の影響が大きくなるためである。そこで我々は、高齢期での顕著な廃用性筋萎縮の機序と間欠的荷重負荷の筋萎縮進行阻止効果を検討した。足底筋最大張力は 4 ヶ月齢に比べて 10 ヶ月齢で高く、20 ヶ月齢では、10 ヶ月齢に比べて低値を示し、20 ヶ月齢はサルコペニアが発症している加齢段階にあることが確認された。3 週間の後肢非荷重状態による最大張力の低下率は加齢とともに増大したが、筋特異的ユビキチンリガーゼ MAFbx と MuRF1 の発現量はいずれの月齢においても変化はみられなかった。別のユビキチンリガーゼ Nedd4 の発現量が 20 ヶ月齢においてのみ、後肢非荷重で発現増加していた。一方、間欠的再荷重 (30 分/日) はいずれの月齢でも同程度、最大張力の低下を軽減したが、Nedd4 発現量には影響しなかった。以上の結果から、Nedd4 が高齢期での廃用に伴う顕著な萎縮に関係している可能性が示唆された。間欠的再荷重による筋萎縮軽減効果には筋タンパク質分解系の抑制よりも合成系の亢進が関係しているものと推察された。

V. Zucker 肥満ラットの肝脂肪蓄積の抑制に対する運動習慣と食餌制限の効果

Zucker 肥満ラット (ZF ラット) を用いて、食餌制限と運動実施が肝脂肪蓄積に及ぼす影響について検討した。その結果、ZF ラットの肝脂肪蓄積および脂質代謝関連指標は、食餌制限単独では抑制効果

を認めなかったが、食餌制限と運動の併用により有意に改善した。また、ZF ラットにおける肥満の進行に伴う糖代謝異常については、食餌制限単独および食餌制限と運動の併用のいずれの条件下でもインスリン抵抗性が改善し、特に食餌制限と運動の併用でより高い改善効果が示された。この運動効果は運動を中止して 2 週間後には消失した。適度な食餌制限下の運動の継続が健康の維持に重要である。

VI. 脂肪摂取量の違いが肝脂肪蓄積と肝ミトコンドリアの形態に及ぼす影響

高脂肪食の摂取は過剰なエネルギー摂取をもたらす。脂肪肝を誘導することはよく知られている。しかし、総エネルギー摂取量に差がない場合に食餌の脂肪含有量の違いが肝脂肪蓄積に及ぼす影響はあまり検討されていない。そこで、標準食または高脂肪食を等しいエネルギー量で摂取した場合の肝脂肪蓄積を検討した。

4 週齢雄性 SD ラットを標準食群 (P:F:C=20:10:70kcal%) と高脂肪食群 (P:F:C=20:60:20kcal%) に群分けし、各条件にて 8 週間飼育した。高脂肪食群は少ない摂餌量で、総エネルギー摂取量は標準食群と同等だった。副睾丸周囲脂肪の湿重量、血中レプチン濃度は高脂肪食群で高値を示したが、血中中性脂肪、遊離脂肪酸濃度は高脂肪食群が低値を示した。肝中の中性脂肪蓄積量は高脂肪食で高値を示し、光学顕微鏡、電子顕微鏡で観察された肝実質細胞の細胞内脂肪滴も同様の傾向を認めた。また、高脂肪食群では肝実質細胞のミトコンドリア密度の低下やミトコンドリアの形態的乱れも観察された。高脂肪食の摂取は、摂取エネルギー量や体重に差を認めなくても、肝中性脂肪の過剰蓄積や肝ミトコンドリアの異常を引き起こし、肝代謝異常を生じる一因となる可能性が示唆された。

「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。研究成果は国内欧文誌総説 1 編、国内和文誌原著論文 1 編、国内学会発表 6 演題、国際学会発表 2 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、ウェスタンブロットリ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。発育期の習慣的運動の効果と同時に、高齢期での廃用性筋萎縮と運動の進行抑制効果に関する検討も行った。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。第68回日本体力医学会大会「健やかに生きる～康寧を求めて～」を本学理事長の栗原 敏会長の下、日本教育会館、学術総合センター、共立講堂にて開催した（竹森 重、実行委員長・事務局長）。当学会時にシンポジウム「健やかに生きるための骨格筋の役割～活力ある高齢者であるために～」をオーガナイズした（山内秀樹）。第160回日本体力医学会関東地方会を国領キャンパス看護学科大講堂で開催した（当番幹事、山内秀樹）。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 黒坂裕香¹⁾, 北村裕美 (流通科学大), 山内秀樹, 代谷陽子¹⁾, 湊久美子¹⁾ (¹和洋女子大). Zucker 肥満ラットの肝脂肪蓄積の抑制に対する運動習慣と食餌制限の効果. 体力科学 2014; 63(1): 223-9.

II. 総説

- 1) Yamauchi H, Takeda Y, Tsuruoka S, Takemori S. Effects of aging on unloading-induced atrophy and subsequent recovery in rats. J Phys Fit Sports Med 2013; 2(4): 417-22.

III. 学会発表

- 1) 山内秀樹, 安保雅博. 温熱刺激と筋損傷後のカルシニューリン調節タンパク質 DSCR1 の発現変化. 第50回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2013; 50(Suppl.): S407.]
- 2) 山内秀樹, 安保雅博. PGC-1 α による骨格筋代謝調節にミオスタチンが関与する. 第50回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2013; 50(Suppl.): S232]
- 3) 山内秀樹, 竹森 重. 持久的運動による骨格筋代謝

能力の改善に対する運動頻度の影響. 第68回日本体力医学会大会. 東京, 9月. [体力科学 2013; 62(6): 482.]

- 4) Yamauchi H, Takemori S. Ubiquitin ligase Nedd4 expression and atrophy in unloaded rat plantaris muscle. 91st Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. Kagoshima, Mar. [J Physiol Sci 2014; 64: S266]
- 5) 黒坂裕香¹⁾, 北村裕美 (流通科学大), 山内秀樹, 代谷陽子¹⁾, 湊久美子¹⁾ (¹和洋女子大). (シンポジウム: 脂肪蓄積と代謝異常に対する運動の効果-動物実験で得られた知見のヒトへの応用-) Zucker Fatty Rat の脂肪肝と運動. 第160回日本体力医学会関東地方会. 東京, 3月. [体力科学 2014; 63(3): 365]
- 6) 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). 脂肪摂取量の違いが肝脂肪蓄積と肝ミトコンドリアの形態に及ぼす影響. 第67回日本栄養・食糧学会大会. 名古屋, 4月. [日栄養学会講要 2013; 67回: 211]
- 7) Shiroya Y¹⁾, Kurosaka Y¹⁾, Kitamura H¹⁾, Minato K¹⁾ (¹Wayo Women's Univ), Yamauchi H. Effects of exercise training and detraining on fatty liver in Zucker fatty rats. 20th International Congress of Nutrition. Granada, Sept. [Ann Nutr Metab 2013; 63 (Suppl.1): 893]
- 8) Kurosaka Y¹⁾, Kitamura H¹⁾, Yamauchi H, Shiroya Y¹⁾, Minato K¹⁾ (¹Wayo Women's Univ). Effects of exercise and diet restriction on the expression of hepatic FAT/CD36 in Zucker fatty rats. 20th International Congress of Nutrition. Granada, Sept. [Ann Nutr Metab 2013; 63(Suppl.1): 893]

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は、視覚、前庭器からの平衡感覚、筋・腱・関節からの深部感覚や触覚などの体性感覚として脳に伝えられる。

宇宙空間では重力がないため、前庭及び深部感覚情報が少なくなり視覚情報が主になる。そこで視覚情報を刺激したときに姿勢制御がどのように変化するかを研究している。今年度は8台のモニターを円形に配置し、ストライプ映像を縦方向および横方向に流した時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。

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。

III. 環境・ストレスへの生理学的研究

多数の健康人を対象に生理学的指標を測定し、社会医学的結論を導き出す研究を行っている。本年は、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ている。

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JAXAの特別公開で使用した。

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

1) 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。

2) 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。

3) 教養ゼミ

宇宙航空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

1) 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。

2) 循環ユニット：心電図基礎論

心電図の記録原理、心電図の読み方、臨床応用入門について講義を行った。

3) 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。

3. 医学科 3 年生

1) 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。

2) 研究室配属

(1) 視覚刺激が姿勢維持にどのように影響するかを体験するため見学実習を行った。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。

(2) 長時間座位安静が下腿血流量に与える影響について研究を行った。エコノミークラス症候群の危険因子として地面に足がつかない状態で長時間椅子に座ること考えられる。今回は座り方が下腿血流量に与える影響を検討した。

(3) 心拍変動周波数解析を用いて、音楽演奏の生体影響、ジェットコースターの生体に及ぼす影響、シフト勤務と睡眠に関する研究を行った。

この成果を学生が成医会総会において発表し優秀ポスター賞を受賞した。

4. 医学科 6 年生

1) 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・演習を行った。

看護学専攻修士課程 1 年生に対し、医療統計学の講義・演習を行った。

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 年生の講義を担当し、生理学、情報科学の講義・演習を行った。

7. 学生生活アドバイザー

医学科 1 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。

2. 教育について

教育面では、医学科、看護学科、看護修士課程、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で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、学会運営に貢献した。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) 財津 崇¹⁾, 太田敏子¹⁾, 須藤正道, 緒方克彦¹⁾, 松本暁子¹⁾, 三木猛生¹⁾, 大島 博¹⁾, 向井千秋¹⁾ (¹宇宙航空研究開発機構). (一般演題) 宇宙歯科における今後の運用と研究について. 第59回日本宇宙航空環境医学会大会. 倉敷, 11月. [宇宙航空環境医 2013; 50(4): 56]
- 2) 鈴木政登, 須藤正道. (一般演題) ラットエネルギー代謝に及ぼす平常給餌および絶食時コーヒー飲用の影響. 第59回日本宇宙航空環境医学会大会. 倉敷, 11月. [宇宙航空環境医 2013; 50(4): 66]
- 3) 阿部高志¹⁾, 水野 康¹⁾, 三島和夫 (国立精神・神経医療研究センター), 井上雄一 (東京医科大), 太田敏子¹⁾, 須藤正道, 緒方克彦¹⁾, 大島 博¹⁾, 向井千秋¹⁾ (¹宇宙航空研究開発機構). (一般演題) 宇宙飛行士における覚醒度モニター法の必要性和研究の現状. 第59回日本宇宙航空環境医学会大会. 倉敷, 11月. [宇宙航空環境医 2013; 50(4): 74]
- 4) 豊島裕子. (特別講演) メンタルストレスと血小板凝集能. 第13回日本AS学会・第7回日本血流血管学会合同学術集会. 東京, 11月.
- 5) 豊島裕子. ヒトにおけるモーツァルト効果. 第41回自律神経生理研究会. 東京, 12月.
- 6) Nakajo K, Matsumoto N, Minamisawa S, Toshima H. (Poster Presentations: Autonomic Nervous System 1) Aging and plasma total homo-cysteine enhance the response of sympathetic nerve function to cold loading. 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月.
- 7) Ichiha K, Matsumoto N, Tomita I, Minamisawa S, Toshima H. (Poster Presentations: Autonomic Nervous System 1) The effect of playing a stringed-instrument ensemble on autonomic nerve function. 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月.

神経病理学研究室

教授: 池上 雅博

(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。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。

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】プロサボシン欠損病 (PSAP) 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、ペ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・リポゾームの著明な減少) があり、神経細胞軸索変性の存在を amino-cupric-silver 法にて明らかにしている。今回、amino-cupric-silver 法で検出される蓄積物質を検討した。

【対象と方法】対象として PSAP 疾患モデルマウスを対象とした。中枢神経系 (CNS) を生化学的に2次元電気泳動法にて蓄積蛋白質の同定を試みた。また、神経セロイドリポフスチン症で蓄積する subunit c of mitochondria ATP synthase (SCMAS) などライソゾーム病で蓄積する物質の分布を検討した。

【結果】PSAP モデルマウス CNS では、経時的に SCMAS 陽性の神経細胞胞体および neuropils が増加した。MPS II モデルマウスでは、大脳皮質および視床・脳幹神経核の神経細胞に SCMAS 陽性細胞を認めた。SCMAS 陽性細胞は、amino-cupric-silver 法で鍍銀される細胞の出現とよく相関していた。

【考察】 amino-cupric-silver 法で検出される蓄積物質の候補として、SCMASの可能性がある。今後、生化学的に蓄積物質を検索する。

2. イソクエン酸デヒドロゲナーゼ遺伝子点変異の検出法

【目的】 イソクエン酸デヒドロゲナーゼ遺伝子 (IDH) の点変異は、グリア系脳腫瘍や白血病など腫瘍に認められる。検出法としては、免疫組織化学法やDNA シークエンス、高解像能融解曲線分析法、リアルタイム PCR システムでの SNP タイピングがある。今回、RNA と DNA からなるキメラプローブと RNase H の組み合わせによる cycleave PCR SNP 検出法を IDH 遺伝子断片を組み込んだプラスミドベクターにおいて検討した。

【対象と方法】 ヒト IDH1 の野生型と点変異 R132H, R132S, R132C, R132G, R132L, R132V, R132P, および、IDH2 の野生型と点変異 R172G, R172K, R172K を検出するキメラプローブ、および、この部位を含む 250bp 前後の遺伝子断片を増幅するプライマーを設計した。陽性対照として、各遺伝子断片を含むプラスミドベクターをクローニング・精製し、DNS シークエンスで確認。陽性対照および陰性対照を対象として、各キメラプローブの特異性を検討した。また、生検組織内に含まれる腫瘍成分の含有量を 100%, 50%, 20%, 10%, 4%, 2%, 0.4%, 0.2%, 0% となるよう、IDH 遺伝子の野生型と点変異を含むプラスミドベクターを調整し、キメラプローブの検出感度を検討した。さらに、点変異が 2 種存在する腫瘍を仮定し、腫瘍内における 1 種の点変異が 50%, 20%, 10%, 4%, 2%, 0.4%, 0.2%, 0% で含まれる場合の検出感度を検討した。

【結果と考察】 IDH 遺伝子の野生型および点変異を含むプラスミドベクターにおいて、各プローブは特異性 100% で検出した。腫瘍成分が 0.4% 含まれていれば、点変異を検出可能であった。2 種の点変異の存在下では、1 種の点変異が 2% 含まれていれば、検出可能であった。IDH2 R172M のキメラプローブはパンドロームを含みサイクリングプローブ法には適さなかった。

3. 脊髄小脳失調症 7 型の網膜視細胞での核内ドメインの変化

【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。異常に伸張したポリグルタミン鎖を持つ変異 ataxin-7 は核内に蓄積して凝集し、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するが、SCA7 の網膜組織での核内ドメインの変化については報告がない。近年、神経変性疾患に関与する核内ドメインとして、spliceosome, Cajal 小体の関与が注目されている。SCA7 ノックインマウス (SCA7 マウス) を用いてこれらの分布を検討した。

【方法】 SCA7 マウス (15 週齢: Q266), 正常対照マウスの網膜組織を用いた。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製し、抗 ataxin-7 抗体, 抗 sm (spliceosome) 抗体, 抗 coilin (Cajal 小体) 抗体を用いた免疫染色を行った。

【結果】 既報の如く、SCA7 マウスでは視細胞層は高度に萎縮し、ataxin-7 の核内凝集体は神経節細胞層, 内顆粒層, 外顆粒層, 色素上皮細胞層に認められた。正常対照マウスの網膜では、抗 sm 抗体, 抗 coilin 抗体陽性の核内構造物は神経節細胞層, 内顆粒層では認められるが、外顆粒層では同定され難かった。SCA7 マウスでは、外顆粒層の視細胞層側の細胞核に抗 sm 抗体陽性の核内構造物が観察されたが、抗 coilin 抗体陽性の構造物の変化は認められなかった。

【考察】 spliceosome は RNA 代謝に関わる核内機能ドメインである。網膜視細胞は特異な形態を呈する細胞で、外顆粒層に位置する核のクロマチンは濃染し、核内構造の観察は難しい。今回の検討で SCA7 の視細胞で spliceosome の構造に変化が生じることが明らかになった。

「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。卒業教育として、CPC において神経病理を担当した。また、病院病理部の研修医・学生を対象に、神経病理肉眼所見あるいは組織所見の理解を深める機会を提供している。

神経病理診断業務および病理解剖では、本院およ

び分院の病院病理部に積極的に協力し、確実かつ迅速に神経系の病理診断業務を行い、臨床の要求に添えている。経験のない希少な疾患であっても、形態学のみならず、分子生物学的方法あるいは生化学的方法を駆使し正確な診断を行っており、診断能力に関しては評価されて良い。

研究に関しては、人体病理を中心に研究活動を行っており、ライソゾーム病の病態に関し新しい知見を見いだしている。また、グリア系腫瘍の遺伝子変異として重要な位置づけにあるイソクエン酸デヒドロゲナーゼ遺伝子を、感度・特異度ともに良好な検査法を確立した。今後の分子病理学的検査を容易にし、グリア系腫瘍の治療に貢献できるものである。さらに、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) Sakai K, Fukuda T, Iwadate K. Is the denervation or hyperinnervation of the cardiac sympathetic nerve in the subepicardium related to unexpected cardiac death? *Cardiovasc Pathol* 2014; 23(4) : 211-6. Epub 2014 Mar 27.
- 2) Akiyama K, Shimada Y, Higuchi T, Ohtsu M, Nakauchi H (Univ of Tokyo), Kobayashi H, Fukuda T, Ida H, Eto Y (Institute of Neurological Disorders), Crawford BE¹), Brown JR¹) (¹BioMarin Pharmaceutical), Ohashi T. Enzyme augmentation therapy enhances the therapeutic efficacy of bone marrow transplantation in mucopolysaccharidosis type II mice. *Mol Genet Metab* 2014; 111(2) : 139-46.
- 3) Sakai K, Fukuda T, Iwadate K. Immunohistochemical analysis of the ubiquitin proteasome system and autophagy lysosome system induced after traumatic intracranial injury : association with time between the injury and death. *Am J Forensic Med Pathol* 2014; 35(1) : 38-44.
- 4) Sato T¹⁾²⁾, Ikeda M¹⁾, Yotsumoto S¹⁾, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Fukuda T, Ohashi T, Suda T (Keio Univ), Ohteki T¹⁾²⁾ (¹Tokyo Medical and Dental Univ, ²CREST). Novel interferon-based pre-transplantation conditioning in the treatment of a congenital metabolic disorder. *Blood* 2013; 121(16) : 3267-73.
- 5) Kato M, Hano H, Nagatsuma K, Komine K, Inagaki T, Fukuda T. Histological and immunohistochemical study on the origin of proliferating ductules in extrahepatic cholestasis. *Jikeikai Med J* 2013; 59(3&4) : 29-36.

II. 総説

- 1) 福田隆浩. 臨床医のための神経病理 Chagas 病. *Clin Neurosci* 2014 ; 32(3) : 248-9.

III. 学会発表

- 1) 坊野恵子, 仙石鍊平, 松野博優, 高木 聡, 森田昌代, 福田隆浩, 藤ヶ崎純子, 森 良介, 常喜達裕, 井口保之. (炎症・免疫・脱髄) 多発する脳血管病変と腫瘍性病変を認めたシェーグレン症候群の 71 歳女性例. 第 54 回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京, 4 月. [NEUROPATHOLOGY 2013 ; 33(Suppl.) : 167]
- 2) 福田隆浩, 小野内健司. (変性 (ALS)) FTLDMND (PLS type) の 1 剖検例. 第 54 回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京, 4 月. [NEUROPATHOLOGY 2013 ; 33(Suppl.) : 159]
- 3) 福田隆浩, 千葉 諭, 塩崎正嗣. (炎症・免疫・脱髄) Chagas 病の 1 剖検例. 第 54 回日本神経病理学会総会・学術研究会. 東京, 4 月. [NEUROPATHOLOGY 2013 ; 33(Suppl.) : 166]
- 4) 福田隆浩, 高田耕治. (代謝・中毒) 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. 第 54 回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京, 4 月. [NEUROPATHOLOGY 2013 ; 33(Suppl.) : 81]

V. その他

- 1) Sakai K, Fukuda T, Iwadate K, Maruyama-Maebashi K, Asakura K, Ozawa M, Matsumoto S. A fatal fall associated with undiagnosed parenchymatous neurosyphilis. *Am J Forensic Med Pathol* 2014 ; 35(1) : 4-7.
- 2) 小野内健司 (会田記念リハビリテーション病院), 福田隆浩, 秋山治彦 (東京都医学総合研究所), 鈴木正彦, 横地正之 (東京保健医療公社荏原病院), 河村満 (昭和大), 後藤 淳 (済生会横浜市東部病院), 織茂智之 (関東中央病院), 藤ヶ崎純子, 星野晴彦 (東京都済生会中央病院). Neurological CPC 進行性構音障害を呈した 71 歳男性例. *Brain Nerve* 2013 ; 65(6) : 699-709.

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. 女子バレー選手の骨代謝動態

女性バレー選手 13 名 (平均年齢 22 歳) に対して、骨質マーカー、骨代謝マーカー、骨密度を測定し、月経や栄養バランス、疲労骨折の既往などとの相関を検討した。骨密度が低いものはなかったが、ペントシジンの高値を 2 名に認めた。これらは、無月経の既往のある 3 名中の 2 名であり、エストロゲン低下による酸化ストレスの増大が骨質に強く影響したものと推測した。女子アスリートでは骨密度が正常であっても潜在性の骨質低下例が存在することが示唆され、女子アスリートの三徴においても骨質は重要な評価項目になるものと考えた。

II. 膝前十字靭帯断裂の保存的治療例における筋放電休止期

ACL 損傷後に保存的治療を行った 7 例に対して、受傷後平均 6 か月において、筋電図を用いた反応時間 (以下 PMT)、ならびに筋放電休止期 (以下 SP) を測定した。その結果、PMT は、健、患側間で有意差は認めなかった。動作前 SP (PMSP)、動作時 SP (SSP) は患側が健側に比べて延長はしていたが、有意差はなかった。一方、手術後平均 13 か月における同様の検討では、患側が健側に比べて SP が有意に延長していた。このことから、ACL 損傷に対する保存的治療群では手術群に比べて神経-筋協調性の正常化が早期に得られるものと推測した。

III. 膝前十字靭帯再建術における筋力の術後推移

膝前十字靭帯再建術後 4 か月と 8 か月における等速性膝屈伸筋力を測定した 60 例に対し、術後筋力回復の推移とそれに影響を与える因子について検討した。その結果、術後 4 か月から 8 か月では、ほぼ一定の HQ (膝屈筋力/伸展筋力) 比で患側の膝筋力は有意に増大した。また、患健側比や単位体重筋力の増大率は、性別、年代、受傷から手術までの期間による差は認めなかった。しかし、術後 4 か月時の患健側比が著明に低下した症例は、術後 8 か月時の筋力回復も不十分であった。これらのことから、術後早期に著明な筋力低下をきたした症例では、リ

ハビリテーションを強化することやスポーツ復帰時期を遅らせるなどの必要があると考えた。

IV. 上腕骨頭後捻角度を考慮した投球障害肩症例の肩回旋可動域

投球側の肩関節では、外転 90 度 (以下 2nd) での内外旋可動域の変化が注目されている。今回、27 例の投球障害肩症例に対して超音波画像診断装置を用いて、上腕骨頭後捻角度の影響を除いた 2nd 回旋可動域を計測した。その結果、補正外旋可動域は有意に増大し、補正内旋可動域は有意に減少し、合計回旋可動域も減少していた。この 2nd 可動域の変化は、後捻角の影響に加えて、肩前方軟部組織の伸張性増大や肩後方軟部組織のタイトネスの増大などの軟部組織由来の因子が関与している可能性が示唆された。

V. ジュニアサッカー選手に生じた陳旧性距骨外側突起骨折に対する鏡視下骨片切除術

距骨外側突起骨折は成人のスノーボーダーに多く若年での発症は稀であり、また、本症に対する鏡視下手術の報告はない。今回、11 歳のサッカー選手に生じた陳旧性の距骨外側突起骨折を経験し、鏡視下骨片切除術を行った。距骨下関節の 2 ポータルを用いて偽関節部の骨片と遊離体を切除し、術後 5 週でサッカーに完全復帰した。本骨折に対する鏡視下手術の有用性が示唆された。

VI. 神経線維腫症 (NF) I 型患者の骨質調査

NF-1 患者 17 例の骨密度、骨質を調査した。その結果、骨粗鬆症は 3/13 例に認め、また、骨質劣化マーカーの指標である血中ペントシジンは 4/17 例が正常値を越えていた。しかし、骨病変と骨密度、骨質との相関は見いだせなかったことから、脊柱変形を主とする骨病変は全身性の骨代謝が関与している可能性は低いものと考えた。また、骨密度と相関なく骨質異常を認めた症例が存在したことから、NF-1 が骨質に影響を与えるか、さらに、NF-1 における骨折リスクに関する骨質を含めた縦断的な研究が今後も必要であると考えた。

「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た。さらに、2013 年は基礎的な研究も継続した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hayashi H, Funasaki H, Kawai K, Ito S, Marumo K. Myasthenia gravis in a professional cyclist - A case report. Open journal of Therapy and Rehabilitation 2013; 1(2) : 5-9.
- 2) Kato S, Saito M, Funasaki H, Marumo K. Distinctive collagen maturation process in fibroblasts derived from rabbit anterior cruciate ligament, medial collateral ligament, and patellar tendon *in vitro*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2013 Nov 13. [Epub ahead of print]
- 3) 舟崎裕記, 吉田 衛, 鈴木秀彦, 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. 肩関節 2013 ; 37(2) : 505-8.
- 4) 舟崎裕記, 林 大輝, 坂本佳那子, 敦賀 礼, 川井謙太郎, 伊藤咲子. 学生スポーツ選手の復帰度に関する医師と理学療法士間の認識の相違 独自に考案した復帰度スケールを用いて. Bone Joint Nerve 2013 ; 3(4) : 807-10.
- 5) 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 Multi-axial Fixator Plate の術後成績. 肩関節 2013 ; 37(2) : 609-12.
- 6) 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生じた上前腸骨棘部痛 MRI における検討. 日整外スポーツ医会誌 2013 ; 33(3) : 267-71.
- 7) 吉田 衛, 舟崎裕記, 加藤壮紀, 戸野塚久紘, 加藤基樹, 丸毛啓史. 投球動作により肩甲下筋を損傷したプロ野球選手の1例. 東日整災外会誌 2014 ; 26(1) : 52-4.
- 4) 舟崎裕記, 斎藤 充, 曾雌 茂, 太田有史. 神経線維腫症 I 型患者の骨質調査 - 第 2 報 -. 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.
- 5) 加藤壮紀, 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤基樹, 丸毛啓史. 肩関節に充満した滑膜性軟骨腫症に対する鏡視下手術の経験. 第 40 回日本肩関節学会. 京都, 9 月.
- 6) 林 大輝, 舟崎裕記, 坂本佳那子, 敦賀 礼, 川井謙太郎, 伊藤咲子, 丸毛啓史. (一般口演 7 ACL : 術後評価 1) 膝前十字靭帯再建術における筋力の術後推移. 第 39 回日本整形外科学会スポーツ医学学会学術集会. 名古屋, 9 月.
- 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. 第 86 回日本整形外科学会学術総会. 広島, 5 月.
- 8) 松本圭祐¹⁾, 中 政孝¹⁾, 加藤晴康¹⁾ (1 立教大), 林 大輝, 舟崎裕記. (一般演題 : 足・足関節 足関節捻挫) 学童期における足関節内がえし損傷は, 後に影響を及ぼすか. 第 24 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 熊本, 10 月.
- 9) 吉田 衛, 舟崎裕記, 加藤壮紀, 戸野塚久紘, 加藤基樹, 丸毛啓史. 肩甲下筋損傷を生じたプロ野球選手の 2 例. 第 62 回東日本整形災害外科学会. 軽井沢, 9 月.
- 10) 加藤壮紀, 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤基樹, 丸毛啓史. (一般口演 119 : 肩/症例 1) 鏡視下デブリドマン術後に骨頭が消失した Charcot 肩関節の 1 例. 第 5 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 (5th JOSKAS). 札幌, 6 月.
- 11) 加藤基樹, 舟崎裕記, 加藤壮紀, 斎藤 充, 丸毛啓史. インフルエンザワクチン接種後に肩挙上困難を生じた 1 例. 第 670 回関東整形災害外科学会月例会. 東京, 11 月.

II. 総 説

- 1) 舟崎裕記, 加藤壮紀. 【肩周辺骨折の治療】鎖骨遠位端骨折・肩鎖関節脱臼の診断・分類・治療方針. 関節外科 2013 ; 32(9) : 994-9.

III. 学会発表

- 1) 舟崎裕記, 林 大輝, 坂本佳那子, 敦賀 礼, 川井謙太郎, 伊藤咲子, 斎藤充, 水村真由美. (シンポジウム 8 : バレエ・ダンスと整形外科障害) 女子バレエ, ダンス選手の骨代謝動態と整形外科傷害. 第 68 回日本体力医学会学術集会. 東京, 9 月.
- 2) 舟崎裕記. 運動器疾患の運動処方 - 四肢のスポーツ傷害を中心に -. 第 24 回日本体力医学会スポーツ医学研修会. 東京, 8 月.
- 3) 舟崎裕記. 成長期スポーツ傷害に対する治療戦略. 第 68 回日本体力医学会学術集会. 東京, 9 月.
- 12) 川井謙太郎, 舟崎裕記, 林 大輝, 伊藤咲子. (一般演題 : 肩 投球障害) 上腕骨頭後捻角度を考慮した投球障害肩症例の肩回旋可動域について - 超音波画像診断装置を用いて -. 第 24 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 熊本, 10 月.
- 13) 伊藤咲子, 舟崎裕記, 林 大輝, 川井謙太郎. (一般口演 16 : ACL/リハビリ 3) 膝前十字靭帯断裂の保存的治療例における筋放電休止期 - 健・患側間ならびに手術群との比較 -. 第 5 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 (5th JOSKAS). 札幌, 6 月.
- 14) 伊藤咲子, 舟崎裕記, 林 大輝, 川井謙太郎. 膝前十字靭帯断裂の保存的治療例における筋放電休止期 : 健・患側間ならびに手術群との比較. 第 130 回成医学会. 東京, 10 月.

V. 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. 厚生労働省神経皮膚症候群調査研究班平成 24 年度研究報告書 2014 : 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：和田 高士	予防医学
教授：恩田 威一 (産婦人科より 出向)	周産期医学
教授：加地 正伸 (内科より 出向)	航空医学
講師：高橋 宏樹	肝臓病学
講師：岩永 正子	血液病学
講師：野木 裕子 (外科より 出向)	乳腺外科学
講師：國安 祐史	肝臓病学

教育・研究概要

I. 教育

教育面では、3年生のヒトの時間生物学を担当している。主に成人期での加齢変化を教育している。

II. 研究

1. 人間ドックにおける視野検査の意義

平成24年度の日本総合健診医学会からの研究奨励事業として、和田高士らによる「総合健診における視野検査の有用性の検証、とくに眼圧との比較」がその対象となった。今年度はその研究のとりまとめを行った。その結果、緑内障の中で、無症状で経過する原発開放隅角緑内障は健診の対象となり、その92%が正常眼圧緑内障である。緑内障の病態である視野異常の有無から拾い上げることが必須であると考え、平成13年より総合健診の基本検査項目に視野検査装置を導入した。総合健診における視野検査の有用性を、眼圧検査と比較から検証した。平成22年4月から平成23年3月総合健診を受診し、眼圧検査、視野検査を行なった者は6,453名であった。眼圧からのアプローチでは22mmHg以上を示した者は34名(0.5%)であった。既に緑内障の診断を受けていた者は7名(0.1%)であった。未診断者27名(0.4%)のうち、その後新たに緑内障と診断された者は2名(0.03%)であった。視野異常のあった者は683名。その中ですでに緑内障と診断されていた者は309名(全体の4.8%)であった。残る未診断374名について、平成24年3月まで調査を実施した。視野異常によって眼科受診し、新規に緑内

障診断が下された者は66名(全受診者の1.0%)で総計5.8%となった。白内障などの眼科疾患は63名であった。異常なしは48名(眼科受診者の27%)であった。眼圧異常からアプローチすると0.03%が、視野異常からアプローチすると1.0%が新規に緑内障診断された。総合健診の基本検査項目に視野検査を導入することがきわめて有用であることが明らかにされた。

2. 特定保健指導

平成25年度厚生労働科学研究補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業に対して、「標準的な健診・保指導プログラム(改訂版)及び健康づくりのための身体活動基準2013に基づく保健事業の研修手法と評価に関する研究」の研究分担として、和田高士が研究分担者として受け持った。テーマは2つあり、1つは「特定保健指導の指導者研修における職種別特徴」である。医師、保健師、看護師、管理栄養士、栄養士、健康運動士、その他の職種により、特定保健指導の研修会に対する態度をアンケート調査を行った。その結果、管理栄養士は医師($p < 0.001$)、保健師($p = 0.005$)に比べて有意に自信をもって行っていた。施設内で知識収録型の勉強会は医師が管理栄養士に比べ有意に実施していた。一方、施設内でケースカンファレンス型の勉強会は、保健師は管理栄養士に比べ有意に行っていた。これらから医師の知識学習型、保健師の実践的学習型が特徴づけられると考えられた。過去1年間に外部の特定保健指導の研修会に参加では保健師は医師に比べ有意に研修会に参加していると回答した。研修会の時間数は適切かについては、医師は保健師に比べ有意に時間数が多すぎると感じており、1回の研修会の時間(3時間半)について「も医師は他職種に比べ有意に短くしてほしいと回答していることから、医師の外部研修会参加への時間的余裕がないことがうかがえた。

もう1つのテーマは「特定保健指導の指導者・施設の課題、指導者教育訓練手法の分析」である。指導者としての立場・経験の差異による課題の違いを洗い出した。指導の自信については、指導・教育的立場にある人と強い関係があり、指導経験年数、保

健指導担当人数が関係していた。施設のレベルアップについては、指導スタッフの人数、特定保健指導を受ける人数、特定保健指導担当人数など規模の大きさのみならず機能評価施設といった質が関係していた。また指導・教育立場にあること、常勤であることなどの関わり方の強さ関係していた。研修会の好評度は保健指導担当人数の多さが関係、時間数の過不足は指導・教育立場が低い、スタッフ人数が少ないと、時間数が多すぎると感じていた。難易度では経験年数が高い、担当人数が多い、指導・教育立場が高いほど易しいと評価している。演習は、保健指導担当人数の多さ、常勤であることが役に立つと評価していた。保健指導担当人数が多いほど研修を多く受けたいと感じていた。そして、保健指導担当人数が多いほどその後の指導に役立っている、という結果が得られた。

3. 肝臓線維化指標 Fib-4 index の有用性

人間ドック受診者での非アルコール性脂肪肝における肝線維化の指標である FIB-4 index の分布を検討した。平成 22 年 4 月から平成 23 年 3 月までの期間に東京慈恵会医科大学附属病院新橋健診センターにて人間ドックを受診した 9,255 名のうち、腹部超音波検査で脂肪肝と診断された 2,750 名のうち、週当たりのアルコール 150g 以上 818 名、データ不十分な 3 名、HBs 抗原あるいは HCV 抗体のいずれかが陽性の 184 例を除外した男性 1,441 名（年齢 50.7 ± 10.2 歳）、女性 304 名（年齢 53.9 ± 10.3 歳）を対象（全受診者の 19%、脂肪肝例の 63%）とした。FIB4 index = $AST \times \text{年齢} / (\text{血小板} \times \sqrt{ALT})$ を算出し、Shah らが提唱する low cut-off index (COI) (< 1.30)、high COI (> 2.67) を適用し 3 群に分類した。

1,745 名全体の FIB-4 は 1.04 ± 0.49 であった。1,370 例 (78.3%) が low COI, 18 例 (1.0%) が high COI, 残りの 357 例 (20.5%) が indeterminate であった。この結果は角田らは（肝臓 2011; 52(6): 390-2）らの報告とほぼ一致していた。男性 FIB-4 値は 1.04 ± 0.49 であり、女性の 1.05 ± 0.50 と性差なかった。low COI 群を基準に high COI 群とのデータを分析した結果、男女ともに有意差を認めた項目は年齢、血小板、AST の 3 項目のみ、女性では空腹時血糖が有意に高値であった。超音波診断下での軽度脂肪肝群と脂肪肝群の Fib4 index は、年齢補正にて有意差を認めなかった。

「点検・評価」

研究面で特筆すべきことは、和田高士が「Of the

three classifications of healthy lifestyle habits, which one is the most closely associated with the prevention of high blood pressure?」(総合健診 2013; 40(4): 457-63) という論文に対して日本総合健診医学会平成 25 年度優秀論文賞を受賞したことである。論文の概要は、基本的な健康習慣として 1) プレスローの 7 つの健康習慣、2) 森本の 8 つの健康習慣、3) 池田の 6 つの健康習慣が代表的である。この 3 つのタイプの健康習慣を多く実践すると高血圧予防に効果が強いだろうが、3 つの中ではどれがもっとも有効的かは不明であった。そこで 5,884 名について 9 年間のコホート研究を行い、その証明を行った。その結果、池田の 6 つの健康習慣（無煙、少食、少酒、多動、多休、多接）をより多く実践することが、他の 2 つのタイプの健康習慣を実践することより、高血圧予防には有益であることが明らかにされた。これまで、健康習慣を比較した論文がなく、とりわけ日本人の主要な死因である高血圧予防に有効な健康習慣が見いだせたことに、受賞の選定に値したものと思われた。受賞式は 1 月 31 日に行われ、日野原重明理事長より賞状を拝受した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 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.
- 2) Harada K¹⁾, Hsu M¹⁾, Ikeda H¹⁾, Zeniya M, Nakanuma Y¹⁾ (¹Kanazawa Univ). Application and validation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(2): 174-81.
- 3) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), 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 (Boston Univ), Tajiri H. Combined TLR2/4-activated dendritic/tumor cell fusions induce augmented cytotoxic T lymphocytes. *PLoS One* 2013; 8(3): e59280.
- 4) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), Namiki Y, Takakura K, Takahara A, Tsukinaga S, Yukawa T, Mitobe J, Matsudaira H, Nagatsuma K, Kajihara M, Kamata Y, Ito M, Hara E (Saitama Cancer

- Center Research), Ohkusa T, Gong J (Boston Univ), Tajiri H. Augmentation of antitumor immunity by fusions of ethanol-treated tumor cells and dendritic cells stimulated via dualTLRs through TGF- β 1 blockade and IL-12p70 production. *PLoS One* 2013; 8(5) : e63498.
- 5) Katoh S, Peltonen M¹⁾, Wada T, Zeniya M, Sakamoto Y, Utsunomiya K, Tuomilehto J¹⁾ (¹National Institute for Health and Welfare). Fatty liver and serum cholinesterase are independently correlated with HbA1c levels: cross-sectional analysis of 5384 people. *J Int Med Res* 2014; 42(2) : 542-53. Epub 2014 Mar 4.
- 6) Harada K¹⁾, Hsu M¹⁾, Ikeda H¹⁾, Zeniya M, Nakanuma Y¹⁾ (¹Kanazawa Univ). Application and validation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(2) : 174-81.
- 7) Nishida S¹⁾, Koido S, Takeda Y¹⁾, Homma S, Komita H, Takahara A, Morita S (Yokohama City Univ), Ito T¹⁾, Morimoto S¹⁾, Hara K¹⁾, Tsuboi A¹⁾, Oka Y¹⁾, Yanagisawa S, Toyama Y, Ikegami M, Kitagawa T¹⁾, Eguchi H¹⁾, Wada H¹⁾, Nagano H¹⁾, Nakata J¹⁾, Nakae Y¹⁾, Hosen N¹⁾, Oji Y¹⁾, Tanaka T¹⁾, Kawase I¹⁾, Kumanogoh A¹⁾, Sakamoto J (Nagoya Univ), Doki Y¹⁾, Mori M¹⁾, Ohkusa T, Tajiri H, Sugiyama H¹⁾ (¹Osaka Univ). Wilm's tumor gene (WT1) peptide-based cancer vaccine combined with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer. *J Immunother* 2014; 37(2) : 105-14.
- 8) Yamamoto K¹⁾, Miyake Y¹⁾ (¹Okayama Univ), Ohira H (Fukushima Medical Univ), Suzuki Y (Toranomon Hosp), Zeniya M, Onji M (Ehime Univ), Tsubouchi H (Kagoshima Univ); Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan. Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. *Hepato Res* 2013; 43(6) : 630-8.
- 9) Oikawa T, Kamiya A¹⁾, Zeniya M, Chikada H¹⁾ (¹Tokai Univ), Hyuck AD²⁾, Yamazaki Y²⁾, Wauthier E³⁾, Tajiri H, Miller LD (Wake Forest School of Medicine), Wang XW (National Cancer Institute), Reid LM³⁾ (³Univ of North Carolina), Nakauchi H²⁾ (²Univ of Tokyo). Sal-like protein 4 (SALL4), a stem cell biomarker in liver cancers. *Hepatology* 2013; 57(4) : 1469-83.
- 10) Koido S, Homma S, Okamoto M (Keio Univ), Namiki Y, Takakura 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. Fusions between dendritic cells and whole tumor cells as anticancer vaccines. *Oncoimmunology* 2013; 2(5) : e24437.
- 11) Ohira H¹⁾, Abe K¹⁾, Takahashi A¹⁾ (¹Fukushima Medical Univ), Zeniya M, Ichida T (Juntendo Univ). Clinical features of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2013; 48(1) : 109-14.
- 12) Zeniya M, Nakano M, Saeki C, Yokoyama K, Ishikawa T (Saiseikai Niigata Daini Hosp), Takaguchi K (Kagawa Prefectural Central Hosp), Takahashi H. Usefulness of combined application of double-filtration plasmapheresis and twice-daily injections of interferon- β in hemodialysis patients with hepatitis C virus genotype 1b infection and a high viral load. *Hepato Res* 2014; 44(10) : E257-60. Epub 2013 Sep 17.
- 13) Takahashi E¹⁾²⁾, Moriyama K²⁾ (²Tokai Univ), Yamakado M¹⁾³⁾ (¹Japan Society of Ningen Dock, Academic Committee, Mitsui Memorial Hosp), the Ningen Dock Database Group. Lifestyle and blood pressure control in Japanese adults receiving hypertension treatment: an analysis of the 2009 Japan Society of Ningen Dock Database. *Ningen Dock Int* 2014; 1(1) : 70-7.
- 14) Wada T, Hasegawa Y¹⁾, Osaki T¹⁾, Ban H¹⁾ (¹Hitachi). Of the three classifications of healthy lifestyle habits, which one is the most closely associated with the prevention of high blood pressure? *総合健診* 2013; 40(4) : 457-63.
- 15) 恩地森一¹⁾²⁾ (²済生会今治医療福祉センター), 銭谷幹男¹⁾, 山本和秀¹⁾³⁾ (¹厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班自己免疫性肝炎分科会, ³岡山大), 坪内博仁 (鹿児島大), 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班自己免疫性肝炎分科会. 自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針(2013年). *肝臓* 2013; 54(10) : 723-5.

II. 総 説

- 1) 銭谷幹男. 【C型肝炎治療2014: 経口抗ウイルス薬時代の到来】DAAによる治療困難例への挑戦 透析患者のHCV治療 現況とDAA後の展望. *肝・胆・膵* 2013; 67(6) : 1029-34.
- 2) 銭谷幹男. 【ウイルス肝炎-治療の最前線-】《治療のコツとピットホール》透析患者におけるC型肝炎の治療. *Mod Physician* 2013; 33(4) : 459-62.

III. 学会発表

- 1) 市原清志¹⁾, 川野伶緒¹⁾ (¹山口大), 和田高士. (シンポジウムⅢ: 健診と人間ドックにおける臨床検査の課題と展望) 健診における有意な検査値の変化幅. 日

本臨床検査自動化学会第45回大会. 横浜, 10月. [日臨検自動化学会誌 2013; 38(4): 390]

- 2) 和田高士, 中野 匡. (一般口演 30: 感覚器・生理機能) 総合健診における視野検査の有用性の検証とくに眼圧検査との比較. 日本総合健診医学会第42回大会. 東京, 1月. [総合健診 2014; 41(1): 246]
- 3) Takakura K, Koido S, Homma S, Takahara A, Odahara S, Tsukinaga S, Mitobe J, Yukawa T, Matsudaira H, Nagatsuma K, Komita H, Uchiyama K, Kajihara M, Imazu H, Arakawa H, Ohkusa T, Tajiri H. Fusions cells generated with combined TLR2/4-activated dendritic cells and tumor cells induce efficient antigen-specific cytotoxic T lymphocytes through IL-12p70 production. DDW (Digestive Disease Week) 2013. Orland, May.
- 4) 和田高士, 銭谷幹男, 國安祐史, 伊藤恭子, 込田英夫, 久保恭仁, 真島香代子, 前田俊彦, 常喜真理. (口頭発表: 肝, 胆, 膵, 脾1) 人間ドック受診者の非アルコール性脂肪肝における肝線維化指標 FIB-4 index の分布. 第54回日本人間ドック学会学術大会. 浜松, 8月. [人間ドック 2013; 28(2): 284]
- 5) 込田英夫, 伊藤恭子, 國安祐二, 久保恭仁, 小田 彩, 中崎 薫, 真島香代子, 常喜真理, 銭谷幹男, 和田高士. (ポスター発表: がん, 腫瘍) 腹部超音波検査で肝血管腫所見を経過観察中肝細胞癌と診断, 切除に至った一例. 浜松, 8月. [人間ドック 2013; 28(2): 435]

IV. 著 書

- 1) 和田高士. ちょっと心配な健康診断の数値がすぐにわかる本. 東京: 学研パブリッシング, 2014.

医 学 科 国 領 校

生 物 学

教授：高田 耕司 分子細胞生物学, 病態生化学
准教授：平塚 理恵 細胞生物学

教育・研究概要

I. 有害重金属の毒性発現に関与する細胞内タンパク凝集体の研究

メチル水銀等の曝露によって真核細胞の内部には、難溶性ユビキチン化タンパク質を含有する「タンパク凝集体」が増加・蓄積する。こうした有害重金属の細胞毒性を新たな視点で解明するため、我々はタンパク凝集体の解析を進めている。本年度は新たな研究環境の検証を兼ねて有害重金属による細胞内タンパク凝集体の形成に適する条件を再検証した。有害重金属としてカドミウムを選択し、ヒト腎由来 HK-2 細胞に対するその細胞毒性を評価するため、12, 24, 48 時間の曝露条件での半致死濃度 (EC_{50}) を求めたところ、その値は順に 200, 85, 70 μ M と見積もられた。一方、飽和密度を超えた HK-2 細胞に対する長期間 (1 週間以上) 曝露での EC_{50} は 70 μ M に収束した。カドミウム曝露で形成される凝集体はポリユビキチン化タンパク質を含有するため、ELISA を用いたポリユビキチン鎖の定量によって曝露時間と凝集体量の関係を分析した。その結果、細胞増殖に影響を与えない 40 μ M 以下では 48 時間を超える曝露でも凝集体は形成されなかったが、先の検討で曝露時間に依存した毒性が観察された 70~200 μ M のカドミウムでは、曝露 6 時間から形成が認められた。また、85 μ M 以上の濃度では細胞死の進行に伴い、曝露 24 時間までに凝集体量は減少に転じたが、70 μ M ではその後も高レベルを維持した。これらの結果から、半致死な曝露条件が凝集体形成の遷延化に有効であることが確認された。

II. 絶望行動を制御する脱ユビキチン化酵素 USP46 に関する研究

USP46 は特定の基質タンパク-ユビキチン間またはユビキチン-ユビキチン間の共有結合を切断する特異的プロテアーゼである。マウスの USP46 の変異や欠損は絶望行動の喪失等の様々な行動異常を引き起こすため、我々は中枢神経系での USP46 の

機能解析に取り組んでいる。これまでの経緯をまとめると、基質分子 (標的タンパク) の検索に適う細胞培養系を構築するため、エピソーム発現ベクターにヒト野生型 USP46 または変異型 USP46 (Δ K92) の各遺伝子を組み込み、続いてそれらの上流に FLAG 遺伝子を挿入した。各 FLAG-USP46 遺伝子発現ベクターは、非リポソーム型のトランスフェクション試薬を用いてヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞に導入した。その後、ハイグロマイシン B での選択培養を継続したところ、FLAG ペプチドと融合した野生型または Δ K92 型 USP46 を安定的に発現する 2 種類の細胞株が得られた。対数増殖期のこれら培養細胞を回収して抽出液を調製後、抗 FLAG 抗体結合アガロースを用いた免疫沈降に供した。沈降産物を LC-MS/MS で解析したところ、両細胞株から USP46 自身と USP46 の相互作用分子として既に知られている WDR48 と DMWD が同定された。また、これら以外に複数種類の細胞内タンパク質が見出され、標的分子の候補として分析を進めている。

III. 雄性不稔スギ (新大 8 号) の花粉形成過程の形態的解析

日本では人口の 20% 以上がスギ花粉の主要アレルゲン Cry j 1 および Cry j 2 が原因のスギ花粉症といわれている。本研究では、スギの雄性不稔が起こるメカニズムについて解析するため、雄性不稔スギ (新大 8 号) の花粉形成過程を光学顕微鏡、蛍光顕微鏡および電子顕微鏡を用いて観察した。その結果、本種は 10 月下旬には正常な小胞子を形成し、Cry j 1 と Cry j 2 は小胞子内に分布していた。11 月中旬に小胞子は正常に分裂し、小型の生殖細胞と大型の管細胞からなる花粉を形成した。しかしその後、液胞の大型化、細胞小器官の退化、花粉壁の構造異常をともなう細胞死が進行し、Cry j 1 と Cry j 2 は花粉内から消失した。通常の花散時期には新大 8 号の花粉は崩壊し、その内容物は細胞外に放出され細胞死を遂げるのが明らかとなった。今後は他の雄性不稔系統についても解析を行う予定である。

「点検・評価」

1. 教育

生物学研究室の教員2名は、医学科1年生対象の必修科目「細胞の生物学」と「生命基礎科学実習生物系」および、同1年生の物理・化学受験者を対象にした「自然科学入門演習生物系」の授業・実習・演習を担当した。また、看護学科においては、1年生対象の教養教育科目「生物学」と2年生対象の専門基礎科目「生化学」を担った。講義科目の教育では、コア知識習得の目標達成のため、授業内容と教科書の関係を明確化し、西新橋校での基礎医学教育との関連を意識して授業を進めた。医学科の実習においては、新年度の初頭からの開始のため、従来の項目を踏襲したが、実習書を改訂するとともに、映像音響設備の老朽化や実習準備室の換気不全等の問題点を抽出し、次年度に向けた改善計画を策定した。一方、看護学科の実習では、時間的猶予を活用し、遺伝子解析の理解を深めるためPCR法を導入した。この他、次年度の実習系教育の充実を図るため、金沢大学の施設を利用した臨海実習の計画に着手した。時間外においては学生の能動的活動を尊重し、頻回に訪れる複数の学生の質問に対してその都度丁寧な説明を心掛けた。追加実習や研究体験を希望したのべ10名ほどの学生には希望に沿った短期間の臨時教育を実施した。その際、準備室(118室)を改装して少人数のセミナーや自主学習の場として提供すると共に後述の研究関連の施設・設備も活用した。以上、新任教授の参画のもと、医学準備教育と科学リテラシー教育の両立に加え、研究心の涵養を指向したが、教育効果に関しては西新橋校からの率直な意見・感想を待ちたい。

2. 研究

本年度より新任教授として高田耕司が着任したため、研究継続を目的とした基盤整備を行った。すなわち、実験室C(112室)は一般実験室と細胞培養室、実験室B(121室)は分析機器室として再整備し、必要な設備・機器類を用意した。また、実験室A~Cの気密性等を見直した上、遺伝子組換え実験室P1として申請し認可された。これらの措置により、年度後半には、最大5名の研究者が同時に培養細胞由来の遺伝子やタンパク質を解析できる環境が整った。そこで夏期2ヶ月は名古屋大学の大学院生、その後は研究費で雇用した臨時研究職員の協力を得て実験を再開した。また、これまで植物の花粉形成の研究に用いられてきた既設の透過型電子顕微鏡が老朽化により使用不能に至ったため、年度末に日本電子社製JEM-1400に更新した。これら研究リソースの導入には、関係各所からの支援を頂き、国領・第三病院地区で研究に従事する方々の利用にも配慮

している。今後の研究活動の推進においては、人材の確保と育成が緊要の課題である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sugimoto S, Iwamoto T, Takada K, Okuda K, Tajima A, Iwase T, Mizunoe Y. *Staphylococcus epidermidis* Esp degrades specific proteins associated with *Staphylococcus aureus* biofilm formation and host-pathogen interaction. *J Bacteriol* 2013; 195(8): 1645-55.
- 2) Iwase T, Tajima A, Sugimoto S, Okuda K, Hironaka I, Kamata Y, Takada K, Mizunoe Y. A simple assay for measuring catalase activity: a visual approach. *Sci Rep* 2013; 3: 3081.
- 3) 平塚理恵, 寺坂 治. 裸子植物花粉粒における前葉体細胞のプログラム細胞死 II. 原形質連絡の不形成と細胞壁肥厚の関与. *日花粉会誌* 2013; 59(1): 3-10.

III. 学会発表

- 1) 高田耕司. メラトニンによる細胞保護機構の再考: ラジカルスカベンジャー以外の視点から. 第3回宇宙メラトニン研究会. 能登, 8月.
- 2) 松本倫典, 松浦知和, 前橋はるか, 青木勝彦, 矢永勝彦, 大川 清, 岩本武夫, 吉田清嗣, 高田耕司. (ポスター: 新領域・新技術/創薬・生理活性物質・食品科学) ラジアルフロー形バイオリアクターを用いたFLC-7細胞培養系でのフィブリノゲン産生. 第86回日本生化学会大会. 横浜, 9月.
- 3) 平塚理恵, 寺坂 治 (実践女子大). (ポスター発表: 形態・構造) 雄原細胞が花粉管細胞内細胞化する機構. 日本植物学会第77回大会. 札幌, 9月.

物 理 学

教授: 植田 毅 物性理論
講師: 加園 克己 統計物理学

教育・研究概要

I. 教育

物理学研究室では本邦のみならず、ドイツの医学教育における自然科学系科目の教育改革の潮流を先取りし、専門教育から乖離した初年時教養教育から脱却し、高校物理から専門教育において必要とされる物理学の基礎知識を与える教育へ変貌させようとしている。講義科目は先行して改革されてきているが、平成24年より実習においても、講義で取り扱った医学と関連した物理現象を実験テーマに採用し、

知識の定着をはかっている。

II. 研究

1. 2次元ナノ電子系における電磁波照射下磁場中量子伝導

成蹊大学理工学部富谷教授のグループと共同で、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様磁場を印加した系にマイクロ波を照射した場合の電子と電磁波の相互作用の基本的なモデルを構築し、磁気抵抗のディップの成因を解明しようとしている。

2. 格子振動するフォトリ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、フォトリ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リック結晶が有利であることを見出し、入射光の増幅特性および入射波の無い動的カシミア効果の増強特性を調べている。

3. フォトリック結晶による電磁波の制御と最適化構造設計

カワセミ等の鳥の羽枝の色はスポンジ状の内部構造による光散乱に依る。平成23年度より科研費の補助のもとスポンジ構造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、鳥の構造色を調べている。

4. 癌細胞の移動性転移の基礎研究

Texas A & M Universityの亀岡准教授の研究グループと共同で、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。

5. 一次相転移点上の秩序変数の飛びの普遍性

一次相転移点上の諸秩序変数の飛び m をクラスタ型モンテカルロシミュレーションによって調べた。正方格子に市松状に横相互作用を加えた四角格子、4-8格子、カゴメ格子の10状態強磁性ポッツ模型において m を計算し、これらの格子間に m の普遍性は存在しないという結果を得た。

「点検・評価」

1. 教育

医学科学生の自然科学基礎教育として、より2年次以降の教育内容と関連性のある内容を目指すということを目的に、生命基礎科学実習(物理)ではこれまでの一般的な大学教養科目としての物理実験で行われている典型的な実験テーマ「振り子を用いた重力加速度の測定実験」に替え、平成26年度より、骨を構成するスポンジ構造の応力-ひずみ特性および骨折の原因となる降伏現象を理解するための実験、液体の表面張力の大きさの測定およびそれにより引き起こされる現象の理解のための実験を導入することとした。それに伴い、応力-ひずみ応答に関連する解説、実験手引書、実験器具を手作りした。液体の表面張力の測定の実験についても新たに解説、実験手引書を編纂した。生命基礎科学実習(物理)の実習テーマの一つ、コンピュータシミュレーションでは薬理学との関連で連続投薬の場合の体内の薬の体内濃度のシミュレーションを行っているが、平成26年度より、飲み忘れがあった場合の対処として最適なものをシミュレーションさせるよう変更した。

自然科学入門演習(物理)では、大学の講義になれていない学生の要望により平成25年度よりパワーポイントに依る講義から板書による講義に変更した。また、より普遍的で基礎的な内容に絞り、例題の演習に時間を割くように変更し、各単元ごとにレポート課題を課した。レポートの問題、例題などは勉強の指針となり好評であった。平成26年度においても同じ方針とし、講義、例題、レポート課題の内容を精査していく。

ユニット生命の物理学の前期は、前半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。続いて後期は、レポートの記述のしかたを含めて指導している。全員に対しては約半年に渡り、レポート3通の個別指導を行った。各自平均2回程度の書き直しを行う。後期の実験実習においても、4通のレポート指導を4人の教員で行った。再提出の回数は0または1回である。

2. 研究

1) 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

本研究では、半導体内2次元電子系に形成される量子ドットに一様磁場がかかっている場合の電子の波動関数の固有値問題にこれまで適用されたことのなかった境界要素法を、通常の計算法では見かけの解は含まれる困難を行列式の位相シフトを用いることにより解決できることを示した。この成果は計算数理工学シンポジウム2013において発表された。

2) 金属フォトニック結晶による動的カシミア効果の増強

これまでの研究で入射した光を増幅することを明らかにしている格子振動するフォトニック結晶では動的カシミア効果が増強されることが期待できる。本研究では金属フォトニック結晶の金属板間に定在する基底固有モードを与え、放射される光のスペクトル特性、層数依存性、格子振動の波数依存性を明らかにした。この成果は、2013 SPIE Optics + Optoelectronics, Prague, 17 April 2013 および 7th IC-MAT, Suntec City, 30 June - 5 July 2013 において発表された。

3) ランダム・ポーラスフォトニック結晶の構造色解析

カワセミの構造色について平成 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おり、平成 25 年度には、獨協医科大学の宮本潔講師のグループとの共同研究によりカワセミの発光構造を特定した。現在、構造のスケールの測定中である。他方、山階鳥類研究所の森本元研究員との共同で、既に構造、スケール、反射スペクトルが特定されているルリビタキの構造色を誘電体 (ケラチン) 内に泡がランダムに存在するポーラス構造をモデルとして構造色を説明した。この成果は日本物理学会第 69 回年次大会 (2014 年 3 月 30 日)、第 76 回形の科学シンポジウム (2013 年 11 月 17 日) および METAMATERIALS 2013, Bordeaux, September 2013 において発表された。

4) 光学クロッキングデバイスのトポロジー最適化
本研究では円柱形金属物体の周りに配置した誘電体の構造をレベルセット法に基づくトポロジー最適化手法を用いて、散乱波をなくし、金属円柱をほぼ完全に (電磁波の入射方向からは) 見えなくする構造を提案した。本研究成果は Appl Phys Lett 誌に掲載され (2013; 102: 251106), その後すぐに引用され、中国、シンガポールの研究チームにより実験的に検証された。

5) 一次相転移点上の秩序変数の飛びの普遍性

正方格子、三角格子、蜂の巣格子間の普遍性に着目し、普遍性の範囲と種類の拡張をねらったものである。過去より、カゴメ、ダイス、4-8 格子、一般化した四角格子まで計算の範囲を広げてみたが、新たな結果は見いだせなかった。別の物理量にも普遍性が存在する可能性は十分に考えられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fujii G¹⁾, Watanabe H (Nagoya Univ), Yamada T (Kyoto Univ), Ueta T, Mizuno M¹⁾ (¹Akita Pref Univ). Level set based topology optimization for optical cloaks. Appl Phys Lett 2013; 102 (25): 251106.
- 2) Ueta T. Enhancement of the dynamic Casimir effect within a metal photonic crystal. Proceedings of SPIE 2013; 8771: 17-8.
- 3) Fujii G¹⁾, Watanabe H (Nagoya Univ), Yamada T (Kyoto Univ), Ueta T, Mizuno M (¹Akita Pref Univ). Level set based topology optimization for optical cloaks containing a large scattering object. Proceedings of 10th WCSMO (World Congress on Structural and Multidisciplinary Optimization) 2013; 5283.
- 4) Fujii G¹⁾, Ueta T, Mizuno M¹⁾ (¹Akita Univ). Finite element analysis for laser action in porous random media. Proceedings of Metamaterials 2013; 334-6.
- 5) 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. 計算数理工学論文集 2013; 13: 1-6.
- 6) 奥野智貴, 植田 毅, 西村直志. 周期高速多重極法を用いたモルフォチョウの翅の構造色シミュレーション. 計算工学講演会論文集 2013; 17: OS24-F-7-5.

II. 総説

- 1) 植田 毅. 微小散乱体による波動散乱の近似境界要素解析 - 磁場中の電子波, 磁性散乱体について -. 計算数理工学レビュー 2013; 2013(2): 45-63.

III. 学会発表

- 1) 植田 毅. ランダムポーラスフォトニック結晶の構造色解析. 第 76 回形の科学シンポジウム. 東京, 11 月.
- 2) 加園克己. 一次相転移における飛び不連続量の普遍性の検証 II. 日本物理学会年会第 69 回年次大会. 平塚, 3 月.

IV. 著書

- 1) 加園克己. 環境計量士国家試験問題の正解と解説. 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 39 回. 東京: 丸善出版, 2013. p.76-7, 82-102.

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. 安定同位体 (^{13}C) 含有試料の合成

安定同位体, 特に ^{13}C 炭素原子を含む化合物は, 混合物のままでも他成分分子の影響を受けにくい質量分析や赤外分光法を検出プローブとすることができるので, 注目する生体分子の代謝過程や診断薬の研究に直接用いることができる。2013年度新たに導入した自動合成装置を活用して, ^{13}C 含有ガラクトース α -ベンジルグリコシドの合成と ^{13}C 含有レチノールの合成を検討した。

α - ^{13}C -ベンジルアルコールを合成し, ガラクトースのペンタアセチル体とルイス酸触媒でグルコシド化すると配糖体の α 効果から目的のガラクトース誘導体が合成できた。

全炭素 ^{13}C 化したレチノールの合成はすでに報告されているが, 報告の通りの実験条件では再現性が見られなかったため, 部分 ^{13}C 化レチノールの合成を考えて最も一般的な ^{13}C 含有原料である酢酸ナトリウム (1 - ^{13}C , 2 - ^{13}C) を用いた新規合成ルートの探索を行った。

II. アミノ酸のアルカリ土類金属塩を利用した

N-保護ペプチド酸の合成

カルボキシル基の保護基として金属イオンの利用は, 保護基の導入・除去に要する時間を短縮できるだけでなく, エステルで保護した場合に起こる副反応も抑制できると考えられる。また, カルボキシル基のアルカリ土類金属イオンでの保護はアルカリ金属イオンでの保護に比べて有機溶媒中でのカップリングが進行しやすいのではないかと推測される。そこで, 種々の有機溶媒中, アミノ酸のアルカリ土類金属塩類と Boc-アミノ酸の活性エステルとのカップリングによる N-保護ペプチド酸の合成について調べた。その結果, アルカリ土類金属イオンとしてはカルシウムイオンが, 有機溶媒としては DMF や 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, 特に重要な項目として, 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り, 高校の化学教育でも正確に教えられない分野であるが, 核酸やタンパク質あるいは脂質や糖質を含めた生体分子全てが示す機能性のもとになる原理でもある。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

^{13}C を含む有機化合物は製造にコストがかかるため非常に高価なものが多く, 合成経路の探索には通常原子量組成 (^{12}C : 99%) の原料を用いつつ反応の最適条件を探しながら逐次合成を進めていかなければならない。したがって, 1工程ごとに手間がかかり計画よりも研究進行が遅れがちになることが課題である。

研究業績

I. 原著論文

1) Hashimoto C, Sugimoto K¹⁾, Takahashi Y¹⁾, Kodomari M¹⁾ (¹Shibaura Inst Technol). An efficient method for the synthesis of phenacyl ester-protected dipeptides using neutral alumina-supported sodium carbonate $[\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{n-Al}_2\text{O}_3]$. J Pept Sci 2013; 19(10): 659-62.

II. 総 説

1) Okano T. Heterocyclic synthesis via Catalysis of *N*-heterocyclic carbenes: very classical and very modern chemical species. Heterocycl Commun 2013; 19(5): 311-26.

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. 高レベル放射性廃棄物の処分問題の研究

日本学術会議の高レベル放射性廃棄物の処分に関する検討委員会への参画を通じて、この問題について法的側面から検討した。その成果を、「高レベル放射性廃棄物の処分をめぐる法と民主主義」『清水誠先生追悼論集 日本社会と市民法学』（日本評論社・2013年8月）として発表した。

「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

IV. 著書

- 1) 小沢隆一. 憲法を学び、活かし、守る：学習の友ブックレット24. 東京：学習の友社, 2013.
- 2) 小沢隆一. 第1章：戦後日本における政治と選挙のあゆみ, 第2章：憲法から遠く離れた選挙制度－問題点と改革のゆくえ, 補論：地方議会と首長の選挙－「自治体ポピュリズム」の温床とその改革. 小沢隆一, 田中 隆, 山口真美編著. 市民に選挙をとりもどせ！ 東京：大月書店, 2013. p.1-35, 62-70, 79-89.
- 3) 小沢隆一. 2. 公害・原発事故・消費者法 高レベル放射性廃棄物の処分をめぐる法と民主主義. 広渡清吾（専修大）, 朝倉むつ子（早稲田大）, 今村与一（横浜国立大）編. 日本社会と市民法学：清水誠先生追悼論集. 東京：日本評論社, 2013. p.211-28.

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。私は自己を超え出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出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。

「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・バナーや村上康彦の看護論と関係させながら議論をすることができた。ピーチャム、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、「論理的なコミュニケーションの力」、および「他者の尊厳を大切にすることを目標に、授業を行った。

II. 患者の意思決定に関する研究

前年度に続き、現在医療で推奨されている決定方法である「共同意思決定」について、患者の認識についての調査結果を分析した。

III. 精神看護会話への量的分析方法 RIAS 応用の可能性についての研究

精神科患者と看護師の会話は、これまで主に質的に研究が行われてきた。医療コミュニケーションの量的研究方法である Roter Interaction Analysis System (RIAS) の応用可能性について、実際の会話例に基づき検討した。

「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への関心の高まりと、自己理解の深まりが見られた。

2. 患者の意思決定に関する研究

分析の結果、患者が「共同意思決定」と認識する決定方法のプロセスと、「医師主導」と認識する決定方法のプロセスの間に、いくつかの差異が見られた。しかし、「共同意思決定」と「医師主導」の間に、患者の満足度の差は見られなかった。一方、患者の希望した決定方法が実際の決定方法と一致した群は、不一致の群より、有意に満足度が高かった。この結果について、学会発表2)、3)を行った。

3. 精神看護会話への量的分析方法 RIAS 応用の可能性についての研究

うつ病患者と看護師、統合失調症患者と看護師の

会話3例を RIAS で分析したところ、患者と看護師の発話量がほぼ等しい、看護師の発話には「質問」などの働きかけの発話が少なく「同意」などの受けのための発話が多い、などの傾向を明らかにすることができた。精神看護の会話分析においても、RIAS は有効であることが示唆された。結果について、学会発表1)を行い、原著論文1)を発表した。

研究業績

I. 原著論文

1) 野呂幾久子, 川野雅資. うつ病および統合失調症患者と看護師の会話の RIAS による分析. 精神看護におけるディスコース分析研究会誌 2014 ; 2 : 15-21.

II. 学会発表

- 1) 野呂幾久子. うつ病および統合失調症患者と看護師との会話の RIAS による分析. 第二回精神看護におけるディスコース分析研究会. 岡山, 9月.
- 2) Noro I, Ishizaki M, Kobayashi R. Shared decision making for cancer patients. International Conference on Communication in Healthcare. Montreal, Oct.
- 3) 野呂幾久子, 石崎雅人, 小林 怜. 抗がん剤治療に関する意思決定とその実際. 第33回医療情報学連合大会(第14回日本医療情報学会学術大会). 神戸, 11月.

III. 著書

- 1) 野呂幾久子. スタディスキル編 第1章: 正しい日本語を使う-正確で豊かに表現する, 第2章: 敬語を使う-相手を尊重する気持ちを伝える, 第4章: 説明する・発表する-相手がわかる説明をする, 第8章: レポートを書く(1)内容編-レポートに何を書くのか, 第9章: レポートを書く(2)表現編-レポートをどう書くのか. 野呂幾久子, 渡辺弥生(法政大), 味木由佳(東京女子医科大) 編著. 看護系学生のための日本語表現トレーニング. 東京: 三省堂, 2013. p.4-12, 18-21, 34-42.
- 2) 野呂幾久子. スタディスキル編 第1章: 正しい日本語-正確に伝えよう, 第2章: 敬語-相手を尊重する気持ちを表そう. 渡辺弥生(法政大), 平山祐一郎(東京家政大), 藤枝静暁(川口短期大) 編著. 保育系学生のための日本語表現トレーニング. 東京: 三省堂, 2013. p.4-11.
- 3) 野呂幾久子. III. 医療コミュニケーション研究 第2章: 医療における患者への説明: インフォームド・コンセントのための説明文書. 石崎雅人(東京大), 野呂幾久子監修. これからの医療コミュニケーションへ向けて. 東京: 篠原出版新社, 2013. p.117-24.

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

非自励離散力学系において、特に連続関数列が一樣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、Lyapunov写像の存在性や力学的な解析についての諸結果、典型例などを得ながら理論構築し、現在投稿中である。

III. 最適ポル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ルトフォリオの推定量を提案した。特に、連続時間モデルにおける最適ポル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、資産数が多い場合の高次元ポルトフォリオ選択問題について最適ポルトフォリオの推定量とその漸近的性質を調べた。

「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。2年次の学生に対し、検定などの統計学に関する理論的考え方について講義を行った。またExcelを用いて、基本的な統計処理の演習を行った。3年次のEBMⅡおよび4年次のEBMⅢの統計的部分の根底となる概念を習得できるよう心

掛けた。

2. 研究

I. II. 高次元空間への力学的応用や一般化を図る。III. 今年度は、連続時間モデルにおけるポルトフォリオ推定問題および高次元ポルトフォリオ選択問題についての基礎研究を行った。今後は、仮定しているモデルをより一般化して、より現実的な条件下での推定理論を構築したい。

文部科学省科学研究費や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) Yokoi K. Recurrence properties of a class of nonautonomous discrete systems. Bulletin of the Belgian Mathematical Society - Simon Stevin 2013; 20(4): 689-705.

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

I. 教育

「一般英語Ⅰ」の授業では、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。そのためTOEFL (Test of English as a Foreign Language)の読解問題と速読演習、それに準じた「書いて覚える」語彙タスクを作成し毎週実施した。加えてIELTS (International English Language Testing System) のリスニング演習も実施した。さらに後期にはアウトプット、つまり話す/書く試験、具体的にはIELTS式のスピーキングテスト及び、TOEFL式のライティング統一試験を作成、組織して1年生全員に実施した。

「一般英語Ⅱ」においては、引き続き英語の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。

「医学実用英語Ⅰ」においては、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た。

「医学英語専門文献抄読演習」では、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た。各教員あたりの学生数は 2～4 名で、密度の高い演習が行えるようになっている。最近では、臨床の教員が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「医学実用英語Ⅱ」では、半期の専門用語習得のための演習を実施した。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。

II. 研究

1. 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。この成果を Paston 家の書簡集に応用する研究を始めており、その成果は 2014 年の学会で発表する予定である。

2. 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）

文部科学省より戦後 8 度目となる新学習指導要領の改訂が 2011 年に発表された。

従来 of 指導要領によれば、英語教育カリキュラムの科目は、Reading, Writing, Oral Communication, 英語Ⅰ、英語Ⅱと決められてスキル別に教えられてきた。しかしながら、この度の指導要領の改訂に伴い、言語 4 技能 (Reading, Writing, Speaking, Listening) がより統合的に習得できるよう教科が再構築された。従って、教科の名称は「コミュニ

ケーション英語Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ」にまとめられ、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、指導教材が必要となった。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、Ⅱ、Ⅲは、それぞれ高等学校の 1、2、3 学年に向けて別々に編集されている）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。

「点検・評価」

1. 教育

「一般英語Ⅰ」の学年末の TOEFL ITP 試験では大多数の学生のスコアが向上した。また TOEFL 式のライティング考査でも 4 月に比べて学生は多くの英文をパラグラフで書けるようになったため、TOEFL を基にした数々の演習には効果があったと評価できる。

「一般英語Ⅱ」では、学生が苦手なエッセイライティング、特にグラフや表の内容をまとめるという点を重点的に指導が行われ、また医学専門用語の知識も増加した。

「医学実用英語Ⅰ」は、選択制をとっているため、学生が特に興味を持った分野、例えば英語でのプレゼンテーションのコツや、英語リスニング力の向上など学生のニーズに沿った指導が行われた。また「英語専門文献抄読演習」では、基礎や臨床の教員から英語の指導を受けることで、学生の専門的な内容を英語で読む力が増加し、どちらも英語学習の意欲の向上に貢献した。

最後に「医学実用英語Ⅱ」では、5 年次以降の臨床実習でどうしても必要となる専門用語の習得にむけて、毎回のクイズと期末のテストを実施した結果、学習の必要性に関する学生の認識が増加し、語彙力が増加した。

2. 研究

1) 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）

昨年度に引き続き、本年度は文部科学省による検定の認可を 2014 年 1 月に受けた教科書「コミュニケーション英語Ⅱ」が 2 月に、そして教授用書が 3 月に出版された。また、第 9 回の日英言語文化学会の年次大会においては、従来の日英比較対照研究を英語指導の観点から見直し、2 言語の差違よりも、むしろ共通点を介して教える指導法の意義と有用性についての調査結果を発表した。

2) デジタル中世学, 医学英語 (小原)
英国のリーズで7月に行われた「国際中世英語学会」において, その成果を発表した。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) 藤井哲郎, 日本語と英語の共通点を探る. 日英言語文化学会第9回年次大会, 東京, 6月.
- 2) Osamu O. Comment clauses in the *Stonor Letters*. International Medieval Congress 2013. Leeds, July.

Ⅳ. 著書

- 1) 望月正道 (麗澤大), 相澤一美 (東京電機大), Al-lum P (立教大), 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). WORLD TREK English Communication II. 東京: 桐原書店, 2014.
- 2) 望月正道 (麗澤大), 相澤一美 (東京電機大), Al-lum P (立教大), 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). WORLD TREK English Communication II : Teacher's book. 東京: 桐原書店, 2014.

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。さらに欧米人によるイスラム世界紹介の先駆けの一人であるスイスのヨーハン・ルードヴィヒ・ブルクハルトの著作もあわせて読んでいる。

「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いう傾向にあり, 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

教授：田中 幸子	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
講師：青木 紀子	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、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

I. 原著論文

- 1) 馬場 薫 (関東学院大), 齋藤深雪 (山形大), 田中幸子, 丸山幸恵 (神奈川保健医療大). 病院に勤務する専門看護師の職場環境の実態と職務満足との関連. 日看研会誌 2013; 36(2): 95-104.
- 2) 青木紀子. 便器を挿入し上半身拳上角度を変化させたときの自覚的な腹圧のかけやすさと腹圧のかかり方. 日看技会誌 2014; 12(3): 50-7.

III. 学会発表

- 1) 菊池麻由美, 羽入千恵子, 佐竹澄子, 青木紀子. (示説: 学生の認識・学びV) 早期体験実習を行う看護学生の臨床のみえ方 早期体験実習とはいかなる経験なのか. 日本看護学教育学会第23回学術集会. 仙台, 8月. [日看教会誌 2013; 23(学術集会講演集): 249]
- 2) 田中幸子. 中高年看護職者のセカンドキャリア. 第4回看護経済・政策研究学会学術集会. 東京, 10月. [第4回看護経済・政策研究学会学術集会プログラム集 2013; 2-5]
- 3) 田中幸子. (シンポジウム: 看護職の Healthy Work Environment の探求) 看護職が語る就業継続のために求める Healthy Work Environment. 第4回日本看護評価学会学術集会. 東京, 3月.
- 4) 川原由佳里 (日本赤十字看護大), 湯本敦子 (獨協医科大), 鏈溝和子 (母子保健推進会議), 田中幸子, 小川景子 (東海大学医療技術短期大). (一般演題 (示説): 5群 看護理論・歴史) 日本の母子保健行政の歴史 (第一報) - 妊産婦及び乳幼児の保健指導の変遷に焦点を当てて -. 第33回日本看護科学学会学術集会. 大阪, 11月. [日看科学会講集 2013; 33回: 495]
- 5) 伊藤厚子 (山形済生病院), 田中幸子. (一般演題・示説: 看護管理) 急性期病院で看護職が受ける職員間暴力と抑うつ現状. 日本看護研究学会第39回学術集会. 秋田, 8月. [日看研会誌 2013; 36(3): 313]
- 6) 追木さやか¹⁾, 田中幸子, 香取洋子¹⁾ (山形大). (一般演題・口演: 第22群 看護教育4) 看護系大学教員の就労状況と職業性ストレスとの関連. 第39回日本看護研究学会学術集会. 秋田, 8月. [日看研会誌 2013; 36(3): 185]
- 7) 湯本敦子 (獨協医科大), 鏈溝和子 (母子保健推進会議), 田中幸子, 小川景子 (東海大学医療技術短期大), 川原由佳里 (日本赤十字看護大). (一般演題 (示説): 5群 看護理論・歴史) 日本の母子保健行政の歴史 (第

二報) - 戦後, A 県の保健婦による母子保健活動および母子衛生研究会の活動 - 第 33 回日本看護科学学会学術集会. 大阪, 12 月. [日看科学会講集 2013 ; 33 回 : 495]

8) 鑓溝和子 (母子保健推進会議), 田中幸子, 小川景子 (東海大学医療技術短期大), 川原由佳里 (日本赤十字看護大), 湯本敦子 (獨協医科大). (一般演題 (示説) : 5 群 看護理論・歴史) 日本の母子保健行政の歴史 (第三報) - 地域組織活動の変遷に焦点を当てて - 第 33 回日本看護科学学会学術集会. 大阪, 12 月. [日看科学会講集 2013 ; 33 回 : 496]

9) 小川景子 (東海大学医療技術短期大), 川原由佳里 (日本赤十字看護大), 湯本敦子 (獨協医科大), 鑓溝和子 (母子保健推進会議), 田中幸子. (一般演題 (示説) : 5 群 看護理論・歴史) 日本の母子保健行政の歴史 (第五報) - 家族計画運動を促進させた取り組みに焦点をあてて - 第 33 回日本看護科学学会学術集会. 大阪, 12 月. [日看科学会講集 2013 ; 33 回 : 497]

10) 田中幸子, 小川景子 (東海大学医療技術短期大), 川原由佳里 (日本赤十字看護大), 湯本敦子 (獨協医科大), 鑓溝和子 (母子保健推進会議). (一般演題 (示説) : 5 群 看護理論・歴史) 日本の母子保健行政の歴史 (第四報) - 優生保護法の立法過程に焦点を当てて - 第 33 回日本看護科学学会学術集会. 大阪, 12 月. [日看科学会講集 2013 ; 33 回 : 496]

11) 菊池麻由美. (一般演題/口演 1 群 : コミュニケーション) 筋ジストロフィー病棟看護師の患者の意を汲み取って働きかける実践. 日本看護技術学会第 12 回学術集会. 浜松, 9 月.

12) 佐竹澄子. (一般演題/示説 6 群 : 安楽) 健常者における音刺激の自律神経活動への影響. 日本看護技術学会第 12 回学術集会. 浜松, 9 月.

13) 青木紀子. (一般演題/示説 3 群 : 看護技術教育 1) 排泄援助の文献検討. 日本看護技術学会第 12 回学術集会. 浜松, 9 月.

14) 高塚綾子, 加藤章子 (東京医療保健大), 徳永瑞子 (上智大). (ポスター発表 : Po-Africal-Francophone Africa) ART 治療後の自己認識の変化と病気との和解 - 中央アフリカ共和国の調査から - 第 28 回日本国際保健医療学会学術集会. 名護, 11 月.

15) 加藤章子 (東京医療保健大), 高塚綾子, 徳永瑞子 (上智大). (ポスター発表 : Po-Africal-Francophone Africa) 中央アフリカ共和国の 10 代女性の妊娠・出産に関する意識と意味. 第 28 回日本国際保健医療学会学術集会. 名護, 11 月.

16) 渡邊奈穂. (一般演題研究報告・実践報告 (口演) : 第 21 群 交代制勤務) 看護師の「勤務表文化」の実態に関する調査研究. 第 17 回日本看護管理学会学術集会. 東京, 8 月.

IV. 著 書

1) 渡邊奈穂. 第 2 章 : 事例から看護管理と倫理を考える 2. 看護師自身の権利を守る 事例 15. 独身ばかりに偏った土日勤務, 事例 17. 常態化した未払い残業, 事例 21. 患者のクレーム対応. 鶴若麻里¹⁾, 倉岡有美子¹⁾ (聖路加看護大) 編. 看護管理と倫理の考えかた : 臨床のジレンマ 30 事例を解決に導く. 東京 : 学研メディカル秀潤社, 2014. p.99-102, 108-12, 130-4.

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「看護マネージメント」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Ⅲは, 複数の担当教員の一人として担当した。2 名の 4 年生の必修科目「卒業研究」の研究指導を担当した。

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について, 第 22 回日本創傷・オストミー・失禁ケア研究会において, シンポジストとして, 「看護管理者の認定看護師への支援 - 褥瘡対策体制における認定看護師のやりがいに関する質問紙調査 -」を発表した。また, 同学会にて「病院の褥瘡対策体制における看護部門ならびに多職種の役割機能」というテーマで口演にて発表し, 会長賞を授与された。その他に, 共同研究者の岸田風が第 4 回日本看護評価学会学術集会で口演発表した「皮膚・排泄ケア認定看護師 (WOCN) の職場への満足度と褥瘡対策活動への看護管理者との認識の相違」の研究に共同研究者として助言した。

2. ストーマ外来のケアニーズに関する研究

1996 年から 2012 年にストーマ外来を利用者の保有するストーマと受診日についてストーマ外来の独自の記録と電子カルテから調査した。また, 2009 年~2012 年の利用者の年齢について, 電子カルテから調査した。その成果を第 31 回日本ストーマ・排泄リハビリテーション学会総会で「ストーマ外来

を利用するオストメイトのケアニーズ」について示説で発表した。

3. 看護実践環境に関する研究

平成 26 年度科学研究費助成事業（研究種目）基盤研究（B）による補助金の交付を受けて研究分担者として研究を実施する（課題番号）24390476（研究課題名）看護職の Healthy Work Environment 特性の解明と管理者支援に係る分担金の分担金 260,000 円を得て、共同研究者として、質問紙調査の作成等や成果発表にかかわった。

「点検・評価」

学部教育において、前年度の経験を生かして、授業などを工夫して更新した。看護マネジメントは、関心を持たない学生が多いので、広い看護管理の領域から学生が興味を持ち臨床でも重要な内容を厳選し、興味に結びつけることが課題である。看護情報管理論のグループワークによる演習では、個人の評価が困難でまじめに取り組んでいる学生への良いフィードバックが十分にできなかった。グループワークの方法や課題提出の方法など、適切な評価につながるように、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、学会発表が筆頭演者として2つの演題を発表できた。ひきつづき、原著の作成が課題である。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

II. 総説

- 1) 永野みどり. 褥瘡対策担当 WOCN への看護管理者の支援. 日創傷オストミー失禁管理学会誌 2014; 17(4): 281-5.

III. 学会発表

- 1) 永野みどり. (認定看護師委員会企画パネルディスカッション: 認定看護師活動を推進するために～活動の実際と期待されること～) 看護管理者の認定看護師への支援-褥瘡対策体制における認定看護師のやりがいに関する質問紙調査-. 第 22 回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会. 静岡, 5月. [日創傷オストミー失禁管理学会誌 2013; 17(2): 100]
- 2) 永野みどり, 緒方泰子 (東京医科歯科大), 徳永恵子 (宮城大), 石久保雪江 (浜松医科大), 石田陽子 (山形大). 病院の褥瘡対策体制における看護部門ならびに多職種の役割機能. 第 22 回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会. 静岡, 5月. [日創傷オストミー失禁管理学会誌 2013; 17(2): 108]

- 3) 岸田 風¹⁾, 永野みどり, 緒方泰子¹⁾ (¹⁾東京医科歯科大). (一般演題 (口演): 第 1 群 教育・キャリア開発) 皮膚・排泄ケア認定看護師 (WOCN) の職場への満足度と褥瘡対策活動への看護管理者との認識の相違. 第 4 回日本看護評価学会学術集会. 東京, 3月. [日看評価会講抄集 2014; 4 回: 34]

- 4) 緒方泰子¹⁾, 勝山貴美子²⁾, 田中幸子, 菅田勝也 (藍野大), 永野みどり, 佐藤可奈¹⁾, 湯本淑江¹⁾ (¹⁾東京医科歯科大, 安川文明²⁾ (²⁾横浜市立大), 橋本由生 (日本医療評価機構). 看護職にとつての働きやすさと職場環境: A グループ病院の看護職への質問紙調査より. 第 51 回日本医療・病院管理学会学術総会. 京都, 9月. [日医療病管理学会誌 2013; 50(Suppl.): 190]

- 5) 勝山貴美子 (横浜市立大), 緒方泰子 (東京医科歯科大), 田中幸子, 永野みどり, 加藤 憲 (愛知県医師会総合政策研究機構), 菅田勝也 (藍野大). 北米の看護管理者が考える Healthy Work Environment 特性およびその創出にかかわる看護管理者の能力に関する調査. 第 51 回日本医療・病院管理学会学術総会. 京都, 9月. [日医療病管理学会誌 2013; 50(Suppl.): 192]

- 6) 三谷佳子¹⁾, 永野みどり, 緒方泰子¹⁾, 五十嵐歩¹⁾, 岡本有子¹⁾ (¹⁾東京医科歯科大). 介護老人福祉施設における褥瘡対策に関する職員教育の実態とその関連要因. 第 51 回日本医療・病院管理学会学術総会. 京都, 9月. [日医療病管理学会誌 2013; 50(Suppl.): 163]

- 7) 永野みどり, 俣田悦子¹⁾, 安藤禎子¹⁾ (¹⁾東京医科歯科大). 徳永恵子. ストーマ外来を利用するオストメイトのケアニーズ. 第 31 回日本ストーマ・排泄リハビリテーション学会総会. 仙台, 2月. [日ストーマ・排泄会誌; 2014; 30(1): 177]

- 8) 緒方泰子¹⁾, 勝山貴美子 (横浜市立大), 田中幸子, 菅田勝也 (藍野大), 佐藤可奈¹⁾ (¹⁾東京医科歯科大), 永野みどり. 看護実践環境と看護職の健康・職務満足との関連: A グループ病院看護職への質問紙調査. 第 17 回日本看護管理学会学術集会. 東京, 8月. [第 17 回日本看護管理学会学術集会抄録集 2013; 210]

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ikalケア
講師: 村田 洋章	周手術期看護学, クリテikalケア
講師: 瀬山 留加	がん看護学, 家族看護
講師: 寺門 亜子	がん看護学, 緩和ケア
講師: 中野真理子	周手術期看護学, クリテikalケア

教育・研究概要

学部教育としては、概論および健康レベルに応じた4つの臨床看護学（慢性期・周手術期・がん・急性期）を学内授業で学び、慢性期および周手術期看護学実習で看護実践能力として習得するプロセスを重視し、教育評価を実施した。研究においては、各教員が、がん看護学分野および急性・重症患者看護学分野におけるテーマを追究した。

I. 教育

成人看護学においては、対象理解に基づいた問題解決的思考を育成するために看護過程の展開を重視した看護学実習を展開している。前年度の実習評価を踏まえて、学内授業および実習教育の改善を図っている。慢性期看護学実習では、シャドウ実習や血液浄化部での実習を調整し患者との関わりの時間を長くした結果、関わりや看護過程の展開に善い影響がみられた。また、最終日に全体カンファレンスを実施したことでの学びの共有効果が得られた。成人看護学実習全体として、看護過程の展開における情報収集を含めたアセスメントや看護計画を活用した実践に対する学生評価は概ね肯定的であったが、教員評価としては部分的に低い傾向があった。そのため学内でも paper patient や video patient を活用し、アセスメントや介入に必要な看護技術としてストマや点滴の管理、救急蘇生、心電図診断等を体験型教育として実施した。また、各科目では個人へのフィードバックも丁寧を実施した上で実習教育をした。

また実習環境・体制整備においては、臨床実習指導者と振り返りをすることで連携を強化した。特に手術室実習では学生レポートへの担当看護師からのコメントがあり、可視化できない実践者の思考や使命感が記載されていた。学生もコメントによって「仕事の姿勢が学べる」「大切にされた感じがある」と肯定的に反応していた。看護実践能力を獲得するためには、実習経験を学生自身が意味づけ、主体的に学習することが重要である。学生は、教員が臨床の場に居て適時振り返りをする、記録を基に看護過程展開に対するヒントを出す、ともに実践する、安全を確保する、などの教育的介入に対して概ね肯定的に評価をしていた。これらは継続したい点であり、今後も関係者と役割分担を調整し、適切な相互作用をしながらの実習指導が期待される。

II. 研究

1. がん患者の看護に関する研究

1) 認知症がん患者の看護支援プログラムの開発

認知症がん患者を支援する看護師は、コミュニケーションや苦痛症状のアセスメント、介入後の評価等に際して、患者の中核症状や周辺症状の影響から困難感を抱えやすい。そこで、認知症がん患者の看護支援プログラムの開発を行うこととした。本年度は、実際にケアを行っている看護師24名を対象として、質的研究手法による因子探索研究を行い認知症がん患者の生活調整を支える看護師の実践プロセスを明らかにした。結果として、認知症がん患者の生活調整を支える看護師は、中核症状や周辺症状を抱える患者を受け持ち時から目標や具体策を導くための【その人らしさを模索しながらの看護展開】を行っていた。しかしながら、【拭い去れない懸念】として、がん治療や苦痛症状に伴う『患者の命の安全と自律の狭間で生じる揺れ』や『実態の掴みきれない患者の苦痛症状との対峙』と常に向き合いながら支援していることが明らかになった。また、それらの懸念の解決に影響する因子も明らかにすることができた。今後は、認知症がん患者のアセスメントや生活調整に有効な援助を明らかにし、評価研究を進める予定である。

2) 外来放射線療法を受けるがん患者と家族員への支援に関する研究

外来放射線療法を受ける患者と家族員の心理・社会的苦痛に対する支援モデルの開発を進めている。昨年度、文献検索を行い、治療終了後にグループ療法を行うことで一定の効果が得られるという仮説が導き出された。本年度は、それらの導入にあたり臨床家との実現可能性の検証や調整を行った。その結果として、テーマ性のある教育的介入であれば、検証可能となった。今後はプログラムの中身について検討し、具体的な介入モデルを開発する予定である。

3) がん化学療法に伴う末梢神経障害に関する研究

多施設との共同研究として、がん化学療法に伴う末梢神経障害の尺度開発を進めている。本年度は、新規尺度の信頼性と妥当性を検証するための臨床家との調整、倫理審査を受け、調査を開始した。今後は、結果を分析し、新規尺度を活用した介入研究を行う予定である。

2. 急性・重症患者の看護に関する研究

1) ICU入室患者のストレス経験の分析

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に関する研究を継続している。1施設のGICUに入室し12時間以上人工呼吸器管理を受けた認知障害のない成人患者を対象に、ICU Stressful Experiences 質問紙を用い構造的な

接法で聴取し関連要因を診療録から収集し分析した。その結果、95名のデータが得られた。強いストレス経験項目は、「のどの渇き」「会話のしづらさ」「気管チューブの不快」等で、関連要因は、緊急入室、挿管時間、既往の無さ、鎮静度の浅さ、等であった。今後は、ICU入室患者のComfort Careのための看護支援プログラムを提案する予定である。

2) 胃がん周術期患者の回復状況と関連因子

胃癌胃切除周術期の身体活動量の実態と、生活・心理的状态や健康関連HR-QOLなどの関連因子を明らかにすることを目的に、胃癌胃切除術後患者の、入院前から術後2ヵ月まで身体活動量と関連因子を調査をし、論文化した。調査対象は14名で、入院中～術後2ヵ月までの身体活動量の関連因子は、術前活動量、運動習慣、痛み、食事摂取量、併存疾患、Alb値、活動意欲、活動の自信、HR-QOLの活力や身体サマリスコアであった。

また事例研究として、幽門側胃切除Roux-en-Y(以下R-Y)再建術後早期に、器質的および形態学的異常がないにもかかわらず、残胃排出障害と残胃拡張をきたした症例報告を行った。本症の発生には、基礎疾患、食習慣や心理的要因など、さまざまな因子が複合的に関与したものと推察された。

胃がん術後患者の看護については、術後早期の外來を、「体力回復」と「食事のリハビリ」の時期としてとらえた、継続的なフォローアップを今後検討する予定である。

3) 人工呼吸器装着患者への看護支援プログラム開発

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。本研究では、現在のところNPPVを受ける患者の体験と対処が明らかになりつつある。その中では、「時間経過で変化する治療体験」や「自ら試行錯誤しながらの対処」が特徴的であった。また、気管挿管下で人工呼吸管理された患者の体験と大きく異なっている点は、NPPV施行中の患者は「生活と調和できる」点を、NPPV継続意欲の維持へと活用していたことであった。今後とも、データ収集を継続し、プログラム開発並びに介入効果検証を行って行く予定である。

4) クリティカルケア領域における看護師の身体抑制に埋め込まれた臨床の「知」の解明

看護師の身体抑制という看護実践の中に埋め込まれている看護師の臨床の「知」を形式知として可視化することを目的に、看護学生・新人看護師・ベテラン看護師の臨床の「知」の発達の構造を探求中で

ある。まず、看護学生の身体抑制に関わる看護の学びのプロセスを質的に分析した。その結果、学生は豊かな感性で患者、家族の気持ちを汲み取り、高い倫理的感受性で葛藤しながら、自ら折り合いをつけるという学び方をしており、そして、看護師となり組織人としての役割、責任も意識しつつ、クリティカルケア領域ではセーフティマネジメントの視点から一時的な抑制は必要であるという信念が形成されつつ、提供したいケアが育ち始めていることが明らかとなった。今後は、学生時代に形成されつつあった臨床の「知」のその後の発達とその要因を検討する予定である。

「点検・評価」

教育においては、教育評価に基づいた改善をしたことで、より効果的な内容・方法で実施できた。今後の取り組み事項として、学生の問題解決能力を高めるための批判的思考や人間関係能力育成の必要性を確認した。そのため、教員間でカリキュラムの重要概念である批判的思考や症状マネジメントやセルフマネジメントの共通理解を図りながら、実践能力育成のための新たな統合的科目として成人看護実践論(30時間)を設置することとした。授業設計としてグループ学習を軸としたアクティブラーニングを計画した。学習内容が抱負になりすぎる傾向も予測されるため、授業評価による改善を継続する必要がある。実習教育においては、学生数増を視野に入れ実習フィールドを開拓したため、環境調整を行い充実した教育を継続したい。大学院教育を含めた教員配置として、新たに講師2名が配属となり教育体制が強化された。その結果、従来実習と並行するため人員配置が乏しくなっていた学内演習科目の指導の充実等が図られた。

研究においては、教員の7割近くが外部資金を獲得し、それぞれが積極的に取り組んでいる。今後も研究内容を教育に還元すべく、学会発表のみならず論文化することが課題である。そのために、学内・学外研究者とも協力し、時間や環境のマネジメントをしながら取り組んでいきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 高島尚美, 中田浩二, 渡邊知映, 村田洋章, 河合麻衣子, 小曾根基裕, 三森教雄, 小林一成, 小村伸朗, 柏木秀幸. 胃癌胃切除周術期2ヵ月までの患者の身体活動量と関連因子. 慈恵医大誌 2014; 129(1): 1-9.
- 2) 河合麻衣子, 中田浩二, 川村雅彦, 矢野文章, 志田

敦男, 三森教雄, 小村伸朗, 高島尚美, 矢永勝彦. 胃切除後早期の食事への適応障害により残胃拡張をきたした1例. 慈恵医大誌 2013; 128(6): 229-34.

- 3) 瀬山留加, 武居明美¹⁾, 神田清子¹⁾ (群馬大). 進行がん患者の家族が抱える苦しみの検討. 日看研会誌 2013; 36(2): 79-86.
- 4) 渡部節子(横浜市立大), 武田宜子(国際医療福祉大), 高島尚美. 我が国における人工股関節全置換の術前皮膚処置方法の根拠と感染管理システムとの関連. 日運動器看会誌 2013; 8: 48-56.

II. 総 説

- 1) 飯田英男(奥野法律事務), 嶋森好子(東京都看護協会), 高島尚美. 医療と法律の関係から医療安全とチーム医療を読み解く. 看管理 2013; 23(5): 329-35.
- 2) 高島尚美. 【クリティカルシンキングは終わらない】現在の教育状況のなかにクリティカルシンキングをどのように取り入れてゆけばよいか. 看教 2013; 54(6): 469-75.
- 3) 深井喜代子(岡山大), 齋藤やよい(東京医科歯科大), 田中裕二(千葉大), 佐伯由香(愛媛大), 高島尚美, 吉田みづ子(日本赤十字看護大), 日本看護技術学会編集委員会. 論文投稿のA to Z 看護学発展の基礎となるもの. 日看技会誌 2013; 12(1): 35-6.

III. 学会発表

- 1) 瀬山留加, 藤本麗子, 小澤おかり. (口演 第57群: 高齢者のがん2) 認知症がん患者の生活調整を支える看護師の看護実践プロセス. 第28回日本がん看護学会学術集会. 新潟, 2月.
- 2) 西開地由美, 村田洋章, 高島尚美. (一般演題(口演) 第3群: 家族看護) 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スのコミュニケーションプロセス. 第9回日本クリティカルケア看護学会学術集会. 神戸, 5月. [日クリティカルケア看学誌 2013; 9(2): 110]
- 3) 久保善子, 嶋澤順子, 高島尚美, 北 素子, 高橋 衣, 佐竹澄子, 櫻井美代子. ポートフォリオを用いた主体的学習態度獲得を支援するための教育評価(第2報) 学習による主体性の変化. 日本看護研究学会第39回学術集会. 秋田, 7月. [日看研会誌 2013; 36(3): 218]
- 4) 嶋澤順子, 久保善子, 高島尚美, 北 素子, 高橋 衣, 佐竹澄子, 櫻井美代子. ポートフォリオを用いた主体的学習態度獲得を支援するための教育評価(第1報) 独自性欲求の学年比較. 日本看護研究学会第39回学術集会. 秋田, 7月. [日看研会誌 2013; 36(3): 218]

5) 今井 望, 古沢身佳子, 白崎和美, 大槻穰治, 近江禎子, 高島尚美. (一般演題 ポスター4:呼吸④) 外傷歴がなく自然気胸を発症した一例. 第41回日本集中治療医学会学術集会. 京都, 2月.

6) 村田洋章, 米澤裕子, 讀井將満, 山口庸子, 土屋留美¹⁾, 八木橋智子¹⁾ (自治医科大), 中山和弘(聖路加看護大), 高橋 理(聖ルカ・ライフサイエンス研究所), 瀧浪将典, 高島尚美. (一般演題 ポスター31:鎮痛・鎮静・せん妄⑤) 心臓血管手術患者における術前の心理状態やストレス対処力と術後せん妄との関連分析. 第41回日本集中治療医学会学術集会. 京都, 2月.

7) 高島尚美, 久保沙織, 米澤裕子, 坂木 孝, 山口庸子, 村田洋章, 卯野木健(筑波大), 米倉佑貴(東京大), 瀧浪将典. (一般演題 ポスター38:その他①) 12時間以上の人工呼吸器装着患者のICU Stressful Experiences. 第41回日本集中治療医学会学術集会. 京都, 2月.

8) 挾間しのぶ, 高島尚美. (一般演題(口演) 第8群: 看護教育1) 急変対応におけるシミュレーション教育の効果の検討 教育方法による比較. 第9回日本クリティカルケア看護学会学術集会. 神戸, 5月. [日クリティカルケア看学誌 2013; 9(2): 130]

9) 芦田 薫, 高島尚美. 心臓外科で開胸術を受けた患者の創部管理に対する効果的な看護支援の検討. 第9回日本クリティカルケア看護学会学術集会. 神戸, 5月. [日クリティカルケア看学誌 2013; 9(2): 177]

10) 南部真琴, 高島尚美. (一般演題(示説)) 開心術を受けた女性の術後の手段的日常生活活動状況と気持ち. 第9回日本クリティカルケア看護学会学術集会. 神戸, 5月. [日クリティカルケア看学誌 2013; 9(2): 178]

11) 高島尚美, 村田洋章, 河合麻衣子, 渡邊知映, 小曾根基裕, 中田浩二, 三森教雄, 小村伸朗, 柏木秀幸. (ワークショップ3: 胃術後障害に対するチーム医療) 胃癌胃切除術期の身体活動状況の変動と心理状態・QOLの関連. 第38回日本外科系連合学会学術集会. 東京, 5月. [日外科系連会誌 2013; 38(3): 609]

12) 山口庸子, 村田洋章, 讀井將満, 伊藤達彦, 中山和弘(聖路加看護大), 古賀雄二(山口大), 八木橋智子, 山中原治(東京女子医科大), 安井大輔, 米澤裕子, 高島尚美. (一般演題(口演) 第5群:せん妄1) 統一したせん妄評価の為のCAM-ICU導入に向けた取り組み. 第9回日本クリティカルケア看護学会学術集会. 神戸, 5月. [日クリティカルケア看学誌 2013; 9(2): 119]

IV. 著 書

- 1) 村田洋章. 【最も新しいクリティカルケアの根拠】

せん妄 せん妄アセスメントツールに焦点を当てて。
INR：Intensive Care Nursing Review：1号。東京：
学研メディカル秀潤社，2014。p.33-41。

2) 高島尚美。CHAPTER 4：血圧。田中裕二（千葉大）
編。わかって身につくバイタルサイン。東京：学研メ
ディカル秀潤社，2013。p.66-91。

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

老年看護学の講義や演習では、特に嚥下障害患者と褥瘡患者への看護援助に関する知識や技術の修得について、学生の主体的学習や興味関心を惹起させる教育方法を検討している。また平成24年改正カリキュラムに伴う老年看護学実習の内容変更に向けて、新たに実習病院・施設の開拓を行うとともに、実習内容を検討している。

研究活動では領域として取り組んでいる研究は以下の二つである。

1. 「車いすを使用する高齢者の下肢浮腫の実態調査」の結果については、第33回日本看護科学学会学術集会で発表した。さらに「下肢浮腫軽減のための運動プログラムの開発」に取り組んでいる。

2. 「褥瘡予防と治癒を促進する技術」の看護基礎教育内容についての検討

実習が修了した学生を対象に、褥瘡予防の知識と技術の到達度について調査を実施し、データを分析している。

〔点検・評価〕

認定看護師および理学療法士・作業療法士による授業（演習）は、昨年度の評価を踏まえて本年度はさらに内容を吟味して実施したことにより、学生の看護実践への興味や関心を高めることができた。

老年看護学実習の時間数が多いため本年度は助教を1名増員したが、実習指導だけではなく領域内の研究や教育活動が活発になったことは良かった。今後は研究内容を継続発展させ、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課題である。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

1) 坂東美知代，草地潤子，櫻井美代子。（一般示説6群：高齢者看護）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－車いすを利用する高齢者の下肢浮腫の実態－。第33回日本看護科学学会学術集会。大阪，12月。

精神看護学

教授：香月 毅史 精神看護学
講師：石川 純子 精神看護学

教育・研究概要

教育では、概論、対象論、方法論の流れを踏まえ、社会的視点、生物学的視点、心理学的視点からポイントを整理して理解できる講義を考案した。1年生の精神看護学概論では、近年のセルフヘルプ、ピアサポートの活動例を紹介し、メンタルヘルスが学生の身近な問題として再認識できる機会を多く設けた。講義では、基本的学習内容を網羅し、その上で学生自身が興味を抱く内容についてさらに詳しく学ぶ機会として、DVD ビジュアル教材を使用し、さらに海外の精神医療事情を紹介することで日本の精神医療を客観視する視点を育てることを目標とした。また、精神保健の対象を患者に限定せず、学生自身が自分もまた対象の一人であることを意識できる講義を心がけた。2年生の精神看護対象論では、精神医学研究の医師が代表的な精神疾患の原因、症状、薬効、副作用を専門家の視点から解説した。その後、看護師の視点、当事者の視点から疾患を抱えた生活を捉え直し具体的な看護問題を考察する授業を行った。また、精神科医療の特徴的な視点を重視し、看護師自身のメンタルケア、家族ケア、地域での生活援助等、他の領域との連携について考察する機会を多く設けた。また、精神看護方法論では、精神保健福祉法を基本法として行われる現在の日本の精神医療・精神看護について、対象者の行動制限のとらえ方、支援の在り方についてクリティカルな視点で考察する能力を育てることを目標とした。期末試験は、SP（模擬患者）への対応を評価する実技試験を行い、コミュニケーション技術、姿勢を評価した。臨地実習では、精神科の臨床現場で、実際の患者と接することで実際の患者の思いを受け止め、共に考えることを学ぶ。患者－看護師関係が支援される側と支援する側の関係だけでなく、看護師が患者と共に生活し、病棟の環境を「耕す」という精神科特有のダイ

ナミズムも学習目標であった。4年次の総合実習では、目的目標を再度検討し、精神科スーパー救急病棟で早期治療に挑む最新医療を体験する機会を設定した。

研究活動は、東日本大震災後の一般市民の精神的影響について継続的に調査を行っている。2013年度は、全国データを中間集計し、分析を終えた。結果は6月の第14回国際精神疫学学会（14th International Congress of the IFPE ドイツ：ライプチヒ）で発表された。また、ヒューマンケアリングアプローチとディスコース分析の研究も継続的にやっている。

「点検・評価」

領域責任者が代わって1年目であった。2012年のシラバスを継承して講義内容を構築したため、シラバスの目標の達成度は評価しにくい。学生からのフィードバックは、毎回授業後のリアクションペーパーの内容から把握し、それに対する教員からのフィードバックを学生に返すことができるように工夫した。学外の当事者によるピアサポートグループを招いて直接語り合う機会を設定した。当事者の主体的活動の一環に触れる機会を設定することで、学生の患者・当事者に対するイメージが多様化した。座学では難しいことも、実体験で容易に獲得できる好例であった。

2012年度の課題であった学外の研究費の獲得については、2013年度は科学研究費補助金による研究を継続するという形で達成された。また、科研費による研究課題に関連した論文「東日本大震災後に一般市民が抱える精神的影響としての不眠」が2013年11月不眠研究会大熊賞を受賞した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 香月毅史, 塩田久美子¹⁾, 三井督子¹⁾ (¹淑徳大). 東日本大震災後に一般市民が抱える精神的影響としての不眠. 不眠研究 2013; 15-22.

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. 外来における子どものヘルスプロモーション促進に向けた看護プログラムに参画した学生の学び

2年前に行った外来における子どものヘルスプロモーション促進のために作成された看護プログラムの実践に参画した学生がどのような学びを得たのかを明らかにする研究についてまとめ、学会誌に報告した。看護系大学の学生20名を対象にレポートの内容を質的に分析した結果【対象である子どもの理解】【プログラムの実践における関わり方】等8カテゴリーが抽出され、学生への学習効果と外来看護の発展性が示唆された。

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

昨年度に引き続き、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の調査研究の結果を質的に分析した。小慢に対する満足度はとても満足・満足で3割あり、【感謝の思い】【安心】がある一方であまり・全く満足していないも2.5割あり、【年齢制限の不安】【将来への不安】【地域格差の問題】があがっていた。全体に切実な思いや関連しあう連鎖的な問題、個性を含めた多様な内容が明らかになり、早急な対応や支援の必要性が示唆された。これらのことを量的結果も含めて関連学会で報告した。

III. 小児看護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—印象に残っている内容・事例についての自由記載から—

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。量的結果はすでに関連学会に報告しているが、印象に残っている内容・事例についての自由記載に関する結果を質的に分析した。結果、看護基礎教育では幅広い学びをしていたが、その内容は、学んだ項目や科目名の記

載にとどまる傾向にあった。現任教育では、子ども特有の倫理についての学びが多く記載されていた。一方、看護基礎教育・現任教育ともに、倫理教育受講した内容について約半数が「忘れた」と回答していた。教育方法の工夫が課題である。これらのことを日本小児看護学会第23回学術集会上に報告した。

IV. 小児看護に携わる看護師の子どもの権利擁護実践に至る内的要因の形成過程

小児看護に携わる看護師を対象として、グラウンデッド・セオリー法を用いた質的帰納的研究を行った。結果、小児看護に携わる看護師の子どもの権利擁護実践に至る内的要因の形成過程は、【子どもが見えるようになる】プロセスとして明らかになった。論文として作成予定である。

「点検・評価」

Iの研究については成果を学術雑誌に掲載できたことにより、他大学の方々と共有できたことは意義があった。IIの研究は分析結果をまとめ発表することができ、親の会の活動や社会制度の変革に繋がった点で評価できた。IIIの研究は、今後の看護基礎教育・現任教育における看護倫理教育・子どもの権利擁護に関する教育の示唆が得られ意義があった。IVの研究では、小児看護実践・小児看護教育に適応し検証を進めることによって、小児看護に携わる看護師の子どもの権利擁護実践を高めることにつながると評価できた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 石井まりえ, 濱中喜代, 及川郁子 (聖路加看護大), 川口千鶴 (順天堂大), 長谷川桂子 (岐阜県立看護大), 山本美佐子 (四日市看護医療大), 朝野春美¹⁾, 築瀬順子¹⁾ (自治医科大). 外来における子どものヘルスプロモーション促進に向けた看護プログラムに参画した学生の学び. 日小児看護学会誌 2013; 22(2): 9-16.
- 2) 大見サキエ (天理医療大), 坪見利香 (浜松医療大), 岡田周一 (元浜松医療大), 本郷輝明 (磐田市立総合病院), 河合洋子 (宝塚大), 金城やす子 (名桜大), 宮城島恭子 (浜松医科大), 鈴木恵理子 (淑徳大), 濱中喜代. 全国調査にみるがんの子どもの教育支援に関する医師の取り組みの現状 家族・看護師・学校教員との連携を中心に. 日小児血がん会誌 2013; 50(4): 598-606.

III. 学会発表

- 1) 濱中喜代, 高橋 衣, 石井まりえ. 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. 日本小児看護学会第23回学術集会. 高知, 7月.
- 2) 濱中喜代, 高橋 衣, 石井まりえ. 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等に対する思い. 第60回日本小児保健協会学術集会. 東京, 9月.
- 3) 高橋 衣, 濱中喜代. 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-印象に残っている内容・事例についての自由記載から-. 日本小児看護学会第23回学術集会. 高知, 7月.
- 4) 嶋澤順子, 久保善子, 高島尚美, 北 素子, 高橋 衣, 佐竹澄子, 櫻井美代子. ポートフォリオを用いた主体的学習態度獲得を支援するための教育評価 第1報-独自性欲求の学年比較-. 日本看護研究学第39回学術集会. 秋田, 8月.
- 5) 久保善子, 嶋澤順子, 高島尚美, 北 素子, 高橋 衣, 佐竹澄子, 櫻井美代子. ポートフォリオを用いた主体的学習態度獲得を支援するための教育評価 第2報-学習による主体性の変化-. 日本看護研究学第39回学術集会. 秋田, 8月.
- 6) 瀧田浩平, 西澤瑞恵, 前田梨恵, 鶴谷恵奈, 高橋萌子, 濱中喜代, 高橋 衣. 点滴トラブルにより抜針となった小児および点滴管理の状況の実態調査. 第10回慈恵看護研究会. 東京, 3月.

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 周産期ケア, 新生児清潔ケア, 育児

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. 産後4～5ヶ月の女性の性機能と影響要因

本研究は, 産褥期における性機能の回復の実態および性機能に影響する要因の追求を目的とし, 2010年6～8月に乳児健診(4ヶ月健診)のために保健センターを来所した女性を対象に自記式質問紙調査を行った。平均年齢は32.3 ± 4.6歳, 平均産後週数は18.6 ± 1.9週で, 初産婦52名(44.8%), 経産婦64名(55.2%)であった。性交再開者は82名(53.9%)で, 平均再開時期は10.0 ± 4.7週であった。女性の

性機能に関する指標（FSFI）の平均総合得点は21.77 ± 5.83点で、【性欲】と【性的興奮】のドメイン得点は他のドメイン得点よりも低かった。FSFI 総合得点は、月経が再開し、育児協力があり、身体の調子が良好で、性交再開への心配がなく、育児不安が低い女性の方が有意に高く、性機能が良好であった。

II. 新生児清潔ケアの構築—新生児の匂いと細菌学的調査から—

本研究ではランダム化比較試験を用い、新生児の体温変化、細菌数変化、匂い指数、体重変化の客観的指標を比較検討し、最適な新生児清潔ケアを構築することを目的とした。現在までに対象者24名からデータを得ており、現在も調査中である。

III. 混合研究法を用いた理想的な新生児清潔ケアの探索

全国産科施設における属性と新生児清潔ケア選択傾向の同定、および助産師の新生児清潔ケアに対する思いとケア実施の際の背景状況の質的データから、ケア選択に影響する要因を混合研究法により明らかにして理想的な新生児清潔ケアを探索することを目的に調査を行った。出産当日はドライテクニック（65.2%）が、生後1日目以降は沐浴（74.9%）がもっとも多かった。清潔ケアの選択は職員数、特に助産師数が多いほど有意にドライテクニックを選択していたが、分娩件数や助産師の業務量は寄与しなかった。

現在の清潔ケアは施設によって沐浴かドライテクニックかが規定されているが、新生児の状態によって臨機応変に使い分け、かつ十分な情報を提供したうえで母親の希望も加味したケア選択が理想である。

IV. 日本における母体搬送コーディネーターの機能と役割に関する検討

母体搬送コーディネーターに関する実態調査を47都道府県に実施した結果、コーディネーターを設置しているのは14都道府県であった。設置場所は医療機関が多く、職種は医師、助産師が多かった。業務内容は転院搬送のみ調整する群と転院搬送・119番通報ともに調整する群に分かれた。地域別にみると比較的大都市に設置の傾向がみられた。

「点検・評価」

産後4～5ヶ月の女性の性機能は、性欲と性的興

奮が低下し、月経再開、育児協力の程度、身体の調子、不安などが影響することが明らかになった。今後は、女性の性的健康を高めるための支援について検討していく予定である。

新生児清潔ケアの構築研究は現在も調査が続けられている。データを分析し、今後はデータを速やかに公表していく予定である。混合研究法を用いた理想的な新生児清潔ケアの探索研究では、現在の清潔ケアの実態やケア選択に寄与する因子が明らかになった。混合研究法の結果から新生児のアセスメントや負担を最優先することを前提にして、新生児の清潔保持よりも負担が優先される場合はドライテクニックを、新生児の状態が安定しており産科病棟の職員に余裕がある場合は従来の沐浴を推奨したい。

母体搬送コーディネーターの機能と役割に関する検討においては、得られたデータを分析し、今後発表していく予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hososaka Y, Nukita H, Ishii Y, Onishi A, Isonishi S, Ito F. Bacteriological safety of human milk storage. *Jikeikai Med J* 2013; 60(3) : 17-22.
- 2) 今村久美子, 茅島江子. 産後4～5ヶ月の女性の性機能と影響要因. *日性科会誌* 2013; 31(1) : 15-26.

III. 学会発表

- 1) 茅島江子. (保健・看護分科会：大学生への性の健康支援) 月経と看護. 第51回全国大学健康管理協会 関東甲信越地方部会研究集会. 水戸, 8月. [第51回全国大学健康管理協会 関東甲信越地方部会研究集会プログラム・抄録集 2013; 50-3]
- 2) 細坂泰子, 抜田博子, 茅島江子. (一般口演 O23 群：母性看護・助産2) Mixed Methodを用いた新生児清潔ケアの実態調査. 第33回日本看護科学学会学術集会. 大阪, 12月.

地域看護学

教授：嶋澤 順子 地域看護学
講師：久保 善子 地域看護学
講師：上田 修代 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、独立型訪問看護ステーション看護師による在宅精神障害者地域生

活支援モデル開発に関する研究である。在宅精神障害者の地域生活支援においてますます重視される訪問看護の機能を明らかにすることを目指し、多様な地域にある独立型訪問看護ステーションでの調査を進めている。2つ目は、産業看護職のキャリアに関する研究を行っており、本年度は特にキャリアアンカーに関する研究を行っている。3つ目は、保健師のリフレクションに関する研究を行っており、本年度は新任期保健師のリフレクションスキルの獲得内容とリフレクション過程に関する研究を主にしている。

また、昨年に引き続き、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り、どちらの研究結果も本学の雑誌に投稿し、すでに発刊されている。

さらに、今年度から附属第三病院との共同研究として、地域生活で服薬継続につながるための院内DOTSにおける看護援助をテーマに、大学病院と地域との医療連携のあり方も視野に入れながら取り組んでいる。

「点検・評価」

各研究については、整理した調査データを調査対象者にフィードバックし、さらに各学会でその成果を発表した。

新カリキュラムの進行に即して、講義内容を新しく設定し、開講している。平成23年度から3年次に新たに開講した実習と4年次に開講している総合実習では、その内容の充実に向けて、実習場所の開拓を進めている。各々の実習終了後には、学生の習得状況を分析し、実習内容の充実へ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制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

I. 原著論文

- 1) 久保善子, 嶋澤順子, 高橋郁子, 笹井靖子. 行政・産業・学校保健実習での学生の学びの特徴. 慈恵医大誌 2013; 128(3): 109-19.
- 2) 高橋郁子, 嶋澤順子, 久保善子, 笹井靖子. 看護系

大学における保健師教育に対する学生の認識 A 大学の保健師教育課程選択制に関わる現状と課題. 慈恵医大誌 2013; 128(3): 99-107.

- 3) 高橋郁子, 嶋澤順子, 久保善子, 笹井靖子. 高齢者施設における介護職員の手洗いに関する意識調査 感染予防のための手洗いの促進にむけて. 訪問看護 2013; 18(4): 320-4.
- 4) 久保智英¹⁾, 高橋正也¹⁾, 劉 欣欣¹⁾ (¹労働安全衛生総合研究所), 東郷史治²⁾, 田中克俊 (北里大), 島津明人²⁾ (²東京大), 久保善子, 鎌田直樹 (神戸製鋼所), 上杉淳子 (理化学研究所). 勤務時間に対する裁量権の1年後の変化からみた労働者の疲労と睡眠の客観評価. 労安全衛特別研報 2013; 43: 137-41.
- 5) 高橋正也¹⁾, 久保智英¹⁾, 劉 欣欣¹⁾ (¹労働安全衛生総合研究所), 東郷史治²⁾, 田中克俊 (北里大), 島津明人²⁾ (²東京大), 久保善子, 内山鉄朗 (神戸製鋼所). 勤務時間の裁量権と健康および労働関連指標に関する追跡調査. 労安全衛特別研報 2013; 43: 127-36.
- 6) 久保智英¹⁾, 高橋正也¹⁾ (¹労働安全衛生総合研究所), ミカエル・サリーネン (フィンランド国立労働衛生研究所), 久保善子, 鈴木初子 (愛知医科大). 生活活動と交代勤務スケジュールからみた交代勤務看護師の疲労回復. 産業衛誌 2013; 55(3): 90-102.

III. 学会発表

- 1) 久保善子, 嶋澤順子, 高島尚美, 北 素子, 高橋 衣, 佐竹澄子, 櫻井美代子. ポートフォリオを用いた主体的学習態度獲得を支援するための教育評価 (第2報) 学習による主体性の変化. 日本看護研究学会第39回学術集会. 秋田, 7月. [日看研会誌 2013; 36(3): 218]
- 2) 嶋澤順子, 久保善子, 高島尚美, 北 素子, 高橋 衣, 佐竹澄子, 櫻井美代子. ポートフォリオを用いた主体的学習態度獲得を支援するための教育評価 (第1報) 独自性欲求の学年比較. 日本看護研究学会第39回学術集会. 秋田, 7月. [日看研会誌 2013; 36(3): 218]
- 3) 久保智英¹⁾, 高橋正也¹⁾ (¹労働安全衛生総合研究所), ミカエル・サリーネン (フィンランド国立労働衛生研究所), 久保善子, 鈴木初子 (愛知医科大). 交代勤務看護師における個人としての生活活動時間の長さとは疲労回復. 第86回日本産業衛生学会. 松山, 5月.

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、2年次後期の在宅看護学概論から3年前期の在宅看護学援助論、3年後期から4年前期にかけての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おり、継続的にその教育評価研究を行っている。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数と教材の妥当性、学生の学習への取り組み、在宅療養者の理解、計画立案、ロールプレイング、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。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、国内の認知症者の家族への支援に関する研究の動向と課題について文献検討を行った。また、急性期病院に勤務する看護専門職にインタビューによる調査を開始した。

IV. 在宅で最期を看取る家族の予期悲嘆へのナラティブアプローチによる介入効果

在宅で最期を看取る家族の予期悲嘆に対してナラティブアプローチにより予期悲嘆がどのように変化をしていくのか介入効果を検討するために、余命6カ月以内と診断された療養者の家族へナラティブアプローチを実施し研究を継続し進めた。

V. 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 II

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。その為の基盤研究の第2段階として、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、地域包括支援センター看護職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) Kita M, Ito K (Tokyo Women's Medical Univ).
The caregiving process of the family unit caring for a frail older family member at home: a grounded theory study. Int J Older People Nurs 2013; 8(2): 149-58.

III. 学会発表

- 1) 北 素子. 要介護高齢者を在宅で介護している家族の生活安定状況とその関連要因. 日本看護研究学会第39回学術集会. 秋田, 8月. [日看研会誌 2013; 36(3): 330]
- 2) 遠山寛子, 北 素子, 吉田令子. 看護過程に重点をおいた演習型授業評価 在宅看護学実習の目標到達度への影響. 第39回日本看護研究学会学術集会. 秋田, 8月. [日看研会誌 2013; 36(3): 332]
- 3) 吉田令子, 北 素子, 遠山寛子. 在宅における看護過程に重点を置いた演習授業の評価 学生の授業評価から. 日本看護研究学会第39回学術集会. 秋田, 8月. [日看研会誌 2013; 36(3): 330]
- 4) 嶋澤順子, 久保善子, 高島尚美, 北 素子, 高橋 衣, 佐竹澄子, 櫻井美代子. ポートフォリオを用いた主体的学習態度獲得を支援するための教育評価 第1報- 独自性欲求の学年比較-. 日本看護研究学会第39回学術集会. 秋田, 8月. [日看研会誌 2013; 36(3): 330]
- 5) 久保善子, 嶋澤順子, 高島尚美, 北 素子, 高橋 衣, 佐竹澄子, 櫻井美代子. ポートフォリオを用いた主体的学習態度獲得を支援するための教育評価 第2報- 学習による主体性の変化-. 日本看護研究学会第39回学術集会. 秋田, 8月. [日看研会誌 2013; 36(3): 330]

IV. 著 書

- 1) Woods B, Keady J, Seddon D 著, 北 素子監訳, グライナー智恵子 (日本赤十字看護大), 遠山寛子, 吉田令子訳. ケアホームにおける家族参加: 認知症ケアにおける関係性中心のアプローチ. 東京: 風間書房, 2013.

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，新規申請1件を承認した。

平成25年度に倫理委員会で審査した件数は，新規審査件数357件，うち承認305件，再審査後承認22件，修正を要する28件，申請を要しない（付議不要）2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70件前後の申請を処理している。

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教育訓練を5回実施した。

（教育訓練実施状況）

- | | |
|-----|---|
| 1回目 | 日 時：平成25年6月6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25年6月20日 |
| | 講 師：腫瘍・血液内科 薄井紀子教授 |
| 3回目 | 日 時：平成25年11月18日 |
| | 講 師：東京大学医科学研究所公共政策研究分野 武藤香織教授 |
| 4回目 | 日 時：平成26年2月10日（臨床試験セミナー主催） |
| | 講 師：千葉大学医学部附属病院 佐藤泰憲先生 |
| 5回目 | 日 時：平成26年2月26日（臨床試験セミナー主催） |
| | 講 師：株式会社エルデータサイエンス 渡邊裕之先生 |

次年度より本学の倫理審査の体制を強化するため，倫理委員を増員し，従来の倫理委員会を第1倫理委員会と第2倫理委員会に別け，各々専門性を以って審議することとした。

平成25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	223	16	21	0	2	262
疫学研究	23	2	2	0	0	27
ヒトゲノム・遺伝子解析研究	12	1	2	0	0	15
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に準ずる研究	10	3	3	0	0	16
ヒト幹細胞，ES細胞，ヒト特定胚研究	1	0	0	0	0	1
生殖医療・性医療	0	0	0	0	1	0
新しい手技	4	0	0	0	0	4
未承認治療法・適応外使用	4	0	0	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	28	0	0	0	0	28
総計	305	22	28	0	2	357

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 2013 年版 (平成 25 年度版)』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お礼申し上げます。

平成 25 年度は、教育面では、医学科での参加型臨床実習の実践に向けた新カリキュラムの準備や看護学科での主体的学習を目的とする e-ポートフォリオの運用などの改革が進められました。研究面では各講座・研究室での活動に加え、基礎・臨床系の共同研究をさらに促進するための萌芽的共同研究推進費の創設や、看護学関係の関係部門の協力による研究などの動きがありました。これら教育・研究活動での連携を推進させるためには、教育関係部門、

講座、研究室の間での更なる相互理解が求められます。

本年報には平成 25 年度における学事関係の動きや各講座・研究施設の教育・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。本年報を学内の相互理解と教育・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。

平成 27 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 型糖尿病	[糖 内]	114
12-HETE	[糖 内]	114
12-lipoxygenase	[糖 内]	114
¹³ C 含有ガラクトース α -ベンジルグリコシド	[医 国 領]	315
¹³ C 含有レチノール	[医 国 領]	315
¹³ C グルコース呼気	[消 内]	90
¹³ C 呼気試験法消化管機能検査	[消 外]	149
20mm 以下の進行癌	[病 理]	62
5-アミノレブリン酸	[消 内]	90

記号

α フェトプロテイン	[消 内]	90
β -ヘルペスウイルス	[ウイルス]	69
β ヒドロキシアシル CoA デヒドロゲナーゼ	[体 力]	300

A

A 型 GABA 受容体	[解・肉神]	41
A 型ボツリヌス毒素	[リ ハ]	215
ABC 現象	[M E]	275
Actigraph	[神 内]	96
AKT1 遺伝子活性化変異	[産 婦]	185
ALK	[病 理]	62
ALS	[再 生 医]	272
Alzheimer 病	[神 内]	96
Amastigotes	[病 理]	62
Articulating cement spacer	[整 形]	167
ATP	[分 生 理]	46
ATP クエン酸リアーゼ	[分 生 物]	57
アバタセプト	[リ 内]	106
アダフォビル	[消 内]	90
アデノ随伴ウイルスベクター	[糖 内]	114
亜鉛	[環 保 医]	74
アクアポリン	[眼]	196
アクチン	[分 生 理]	46
アクネ菌	[細 菌]	71
悪性こう芽腫	[D N A]	243
悪性黒色腫	[皮]	140
悪性末梢神経鞘腫瘍	[皮]	140
悪性リンパ腫	[腫 血 内]	118
	[D N A]	243
悪性腫瘍	[感 染]	232
アミノキユブリックシルバー法	[神経病理]	305
アミノ酸のアルカリ土類金属塩	[医 国 領]	315
アンチザイム	[分 生 物]	57
アンチザイムインヒビター	[分 生 物]	57
アンケート調査	[環 保 医]	74
安定同位体	[分 生 物]	57
	[医 国 領]	315

アポ B-100 蛋白	[消 内]	90
アポトーシス	[呼 内]	122
アラキドン酸カスケード	[糖 内]	114
アレルギー性鼻炎	[耳 鼻]	204
アルブミン尿	[慢腎病治]	294
アルツハイマー	[分 生 理]	46
アルツハイマー病	[ウイルス]	69
	[D N A]	243
アルツハイマー型認知症	[精 神]	129
アセチルコリン	[薬 理]	59
アスペルガー障害	[精 神]	129
アストロ細胞	[解・肉神]	41
アストロサイト	[神経生理]	262
アタキシン7	[神経病理]	305
アテロコラーゲン	[耳 鼻]	204
アトピー	[分 疫]	281
アトピー性皮膚炎	[皮]	140
圧負荷	[細 生]	50
圧受容反射	[解・肉神]	41
アウトリーチ	[宇 宙]	303

B

B 型慢性肝炎	[消 内]	90
B リンパ球	[リ 内]	106
Barrett 食道	[内 視]	225
BDNF	[D N A]	243
BLS	[救 急]	221
BNP	[循 内]	109
BRD4	[D N A]	243
Brodman 領域	[リ ハ]	215
バイオフィルム	[細 菌]	71
	[感 染]	232
バイオピリン	[産 婦]	185
バルーン式小腸内視鏡	[内 視]	225
ベーチェット病	[眼]	196
ベッドレスト	[宇 宙]	303
ベクター	[熱 医]	80
	[実 動]	285
便潜血	[実 動]	285
ベンゾジアゼピン受容体シンチグラフィ	[放]	145
	[麻 酔]	209
ビデオ喉頭鏡	[共 用 研]	289
微細形態研究	[総 診]	126
ビタミン B1	[神 内]	96
ビタミン D	[分 疫]	281
	[D N A]	243
ボルテゾミブ	[看 護 学]	325
母性看護	[糖 内]	114
傍睥島細胞	[看 護 学]	325
母体搬送	[耳 鼻]	204
ボツリヌストキシン		

眼振検査	[耳 鼻]	204	発生	[解・組発]	43
癌凍結療法	[呼乳内外]	157	発生率	[細 生]	50
癌予防	[環 保 医]	74	発症予防	[臨 疫]	282
画像診断	[M E]	275	発現	[リ ハ]	215
原発性アルドステロン症	[腎 内]	100	発現解析	[解・肉神]	41
原発性胆汁性肝硬変	[病 理]	62	発達	[臨床医研]	267
	[消 内]	90	発達年齢	[細 生]	50
ゲムシタピン	[消 内]	90	閉塞型睡眠時無呼吸症候群	[リ ハ]	215
減圧症リスク	[環 保 医]	74	閉塞性腎症	[精 神]	129
原虫	[実 動]	285	閉塞性腎症	[環 保 医]	74
ゲノム	[分 疫]	281	平和主義	[医 国 領]	315
ゲノム変異	[D N A]	243	ヘモビジランス	[輸 血]	240
幻視	[神 内]	96	変異	[解・肉神]	41
ゲルブリン	[分 生 理]	46	変形性膝関節症	[放]	145
議会議制	[医 国 領]	315	変性	[解・肉神]	41
擬嚢尾虫	[熱 医]	80		[分 生 理]	46
極細径内視鏡	[内 視]	225	扁桃体	[神経生理]	262
グリア	[解・肉神]	41	ヘルペス	[皮]	140
	[神経生理]	262	ヘルペスウイルス	[ウイルス]	69
グリオーマ	[D N A]	243	ヘルスプロモーション	[看 護 学]	325
	[神経病理]	305	ヘルスリテラシー	[環 保 医]	74
グローバル・ヘルス	[分 疫]	281	非アルコール性脂肪肝疾患	[消 内]	90
グルコシルコライド	[薬 理]	59	非アルコール性脂肪性肝炎	[病 理]	62
グルコーストランスポーター	[体 力]	300	非びらん性胃食道逆流症 = NERD	[内 視]	225
グルタミン酸	[解・肉神]	41	皮膚筋炎	[リ 内]	106
	[麻 酔]	209	日帰り手術	[耳 鼻]	204
凝集体	[医 国 領]	315	東日本大震災	[救 急]	221
			光遺伝学	[神経生理]	262
			光吸収	[医 国 領]	315
			光の増幅	[医 国 領]	315
			光と格子振動の相互作用	[医 国 領]	315
			肥満	[歯]	237
			ヒノキ花粉アレルゲン	[D N A]	243
			被嚢性腹膜硬化症	[腎 内]	100
			鰭	[解・組発]	43
			疲労	[分 生 理]	46
				[ウイルス]	69
			疲労のメカニズム	[ウイルス]	69
			疲労の測定	[ウイルス]	69
			非浸潤癌	[呼乳内外]	157
			ヒ素	[環 保 医]	74
			ヒストン脱アセチル化酵素	[D N A]	243
			非定型抗精神病薬	[精 神]	129
			ヒトヘルペスウイルス 6	[ウイルス]	69
			ヒト乳頭腫ウイルス	[皮]	140
				[耳 鼻]	204
			ヒトサイトメガロウイルス	[ウイルス]	69
			膝前十字靭帯断裂	[スポ医研]	308
			膝前十字靭帯再建術	[スポ医研]	308
			法中毒	[法 医]	78
			法医病理	[法 医]	78
			補助分子	[アレルギ]	292
			保健師	[看 護 学]	325
			歩行機能	[リ ハ]	215
			訪問看護	[看 護 学]	325
			翻訳フレームシフト	[分 生 物]	57

H

HCMV	[ウイルス]	69			
Head up tilt 検査	[神 内]	96			
<i>Heligmosomoides polygyrus</i>	[熱 医]	80			
HER 2	[D N A]	243			
HES	[麻 酔]	209			
HHV-6	[ウイルス]	69			
HHV-7	[ウイルス]	69			
hnRNP A1/A2	[D N A]	243			
HPLC リポ蛋白定量法	[臨 検 医]	84			
HuC	[再 生 医]	272			
肺動脈絞扼術	[細 生]	50			
肺癌	[呼 内]	122			
	[放]	145			
	[呼乳内外]	157			
	[分 疫]	281			
	[歯]	237			
背景因子	[薬 理]	59			
肺呼吸	[麻 酔]	209			
ハイリスクカンファレンス	[呼乳内外]	157			
ハイリスク症例	[呼乳内外]	157			
ハイスルーブットスクリーニング	[細 菌]	71			
ハイテクナビゲーション手術	[耳 鼻]	204			
ハイテクナビゲーション手術室	[高 医 研]	265			
ハマダラカ	[熱 医]	80			
反復性経頭蓋磁気刺激	[リ ハ]	215			
反回神経モニタリング	[消 外]	149			
半規管結石症	[耳 鼻]	204			
半盲	[眼]	196			

ホルタ心電図	[宇宙]	303	インスリン抵抗性	[臨検医]	84
放射性降下物	[R I]	287		[循内]	109
放射性セシウムの磁気分離	[臨床医研]	267		[体力]	300
放射線	[DNA]	243	インターフェロンγ	[臨検医]	84
	[R I]	287	インターロイキン-31	[DNA]	243
放射線化学療法併用療法	[耳鼻]	204	咽頭期嚥下障害	[リハ]	215
放射線耐性	[R I]	287	イヌ	[実動]	285
放射線増感剤	[放]	145	一般研究員	[共用研]	289
表在癌	[耳鼻]	204	胃ろう	[臨疫]	282
			医療人 GP	[臨疫]	282
			医療情報	[環保医]	74
			医療コミュニケーション	[臨疫]	282
			医療の質評価	[臨疫]	282
			異染性白質ジストロフィー	[再生医]	272
			イソクエン酸デヒドロゲナーゼ	[神経病理]	305
			一酸化窒素	[M E]	275
			遺体	[解・肉神]	41
			痛みセンター	[麻酔]	209
			医用画像解析	[高医研]	265

I

I-131	[放]	145
I-BET151	[DNA]	243
ICLS	[救急]	221
ICT	[脳外科]	171
IgA 腎症	[病理]	62
	[腎内]	100
	[小児]	134
IgE	[アレルギー]	292
IgG4 関連疾患	[放]	145
IL-31	[薬理]	59
IL28B ゲノタイプ	[消内]	90
IL-6 受容体	[産婦]	185
IL-6 シグナル伝達経路	[産婦]	185
Inflammatory myofibroblastic tumor	[病理]	62
interferon-gamma	[DNA]	243
Interventional EUS	[内視]	225
iPS 細胞	[小児]	134
	[DNA]	243
	[再生医]	272
ischemic post conditioning	[心外]	180
ITC	[分生物]	57
ITP に対するエルトロンボパゲ	[消外]	149
一塩基多型	[DNA]	243
一次相転移	[医国領]	315
遺伝子	[眼]	196
遺伝子治療	[ウイルス]	69
	[小児]	134
	[耳鼻]	204
遺伝子発現	[ウイルス]	69
遺伝子変異	[小児]	134
遺伝子研究	[精神]	129
遺伝子組換え	[細生]	50
遺伝子多型	[臨検医]	84
	[泌]	192
遺伝子多型解析	[分疫]	281
医学英語	[医国領]	315
医学教育	[教育セ]	37
医学教育認証制度	[教育セ]	37
胃静脈瘤	[内視]	225
胃管血流	[消外]	149
育児不安	[看護学]	325
イメージング	[R I]	287
胃内 pH monitoring	[内視]	225
インフルエンザ	[臨床医研]	267

J

JAM911	[DNA]	243
JAS-R	[DNA]	243
JATEC	[救急]	221
ジチロシン	[病理]	62
児童精神医学	[精神]	129
自動車運転	[リハ]	215
次元	[医国領]	315
自家蛍光内視鏡システム (Autofluorescence Imagn):		
AFI)	[内視]	225
磁気	[臨床医研]	267
自己血	[輸血]	240
自己免疫性肝炎	[消内]	90
軸索	[解・肉神]	41
軸索輸送	[再生医]	272
腎不全	[慢腎病治]	294
腎癌	[泌]	192
腎保護効果	[麻酔]	209
尋常性疣贅	[皮]	140
腎機能	[慢腎病治]	294
人工弁	[心外]	180
人工眼研究	[眼]	196
人工関節感染症例	[整形]	167
人工腱索	[心外]	180
人工膝関節置換術	[整形]	167
人工蛋白質	[DNA]	243
ジンクフィンガー	[DNA]	243
自律神経	[解・肉神]	41
自律神経機能	[宇宙]	303
自律神経障害	[神内]	96
自殺死亡	[環保医]	74
次世代シーケンサ	[R I]	287
次世代シークエンサー	[DNA]	243
磁性除染剤	[臨床医研]	267
自主トレーニング	[リハ]	215
自走式内視鏡	[内視]	225

家庭血液透析	[慢腎病治]	294	機能性胃腸症 (Functional dyspepsia: FD)	[内 視]	225
カテーテルアブレーション	[循 内]	109	機能的 MRI	[精 神]	129
活動期感染性心内膜炎	[心 外]	180	筋生理	[リ ハ]	215
家族看護	[看護学]	325	近赤外蛍光プローブ	[消 内]	90
血中脂質	[体 力]	300	近赤外脳機能計測法	[リ ハ]	215
経鼻内視鏡	[内 視]	225	筋小胞体	[細 生]	50
経鼻の持続陽圧呼吸	[精 神]	129	菌種同定	[臨 検 医]	84
軽度認知障害	[精 神]	129	筋損傷	[体 力]	300
経皮的門脈塞栓術 (PTPE)	[放]	145	金属フォトニック結晶	[医 国 領]	315
形状最適化	[医 国 領]	315	起立性低血圧	[神 内]	96
蛍光分子イメージング	[消 内]	90	寄生虫	[実 動]	285
経口テガフル / ウラシル	[臨 検 医]	84	寄生胞膜	[熱 医]	80
痙攣性発声障害	[耳 鼻]	204	基質特異性拡張型βラクタマーゼ産生大腸菌	[感 染]	232
計算解剖学	[高 医 研]	265	抗 CCP 抗体	[リ 内]	106
痙縮	[リ ハ]	215	抗 CD3 抗体	[D N A]	243
計測	[解・肉神]	41	抗 CLbeta2GP1 抗体	[産 婦]	185
経頭蓋超音波	[神 内]	96	抗 gp210 抗体	[病 理]	62
経頭蓋的	[M E]	275	抗 RANKL 抗体治療	[整 形]	167
血管外科	[小 血 外]	161	抗 TNF-α抗体	[消 内]	90
血管内治療	[小 血 外]	161	降圧薬	[薬 治]	278
	[耳 鼻]	204	高分解能	[細 菌]	71
血管内皮平滑筋細胞	[糖 内]	114	高分子ミセル	[M E]	275
血管内皮障害	[産 婦]	185	硬直	[分 生 理]	46
血管内皮増殖因子	[眼]	196	好中球	[リ 内]	106
血管リモデリング	[細 生]	50	行動科学	[臨 疫]	282
血管性認知症	[精 神]	129	子どもの権利擁護	[看護学]	325
血管新生	[リ 内]	106	抗フォスファチジルエタノールアミン抗体	[産 婦]	185
	[放]	145	興奮性シナプス	[解・肉神]	41
血管新生関連因子	[リ 内]	106	興奮性シナプス電流	[薬 理]	59
血管腫	[皮]	140	興奮収縮連関	[細 生]	50
ケモカイン	[リ 内]	106	小型大腸癌	[病 理]	62
憲法	[医 国 領]	315	小形条虫	[アレルギー]	292
健康習慣	[総予防セ]	311	抗原性ペプチド	[D N A]	243
健診結果票	[環 保 医]	74	広汎性発達障害	[精 神]	129
血栓溶解	[M E]	275	高頻度 rTMS	[リ ハ]	215
血小板活性化	[環 保 医]	74	コホート	[臨 疫]	282
ケトン食療法	[薬 理]	59	コイリン	[神経病理]	305
血圧	[薬 理]	59	高次脳機能障害	[リ ハ]	215
	[慢腎病治]	294	個人識別	[法 医]	78
血液培養複数採取	[臨 検 医]	84	孤児性	[解・肉神]	41
気道上皮細胞	[呼 内]	122	甲状腺癌	[放]	145
機械弁	[心 外]	180	高感度 endotoxin 測定	[内 視]	225
気管支鏡	[呼 内]	122	高感度迅速診断	[臨床医研]	267
気管支喘息	[呼 内]	122	交感神経α1 受容体	[循 内]	109
筋膜炎	[リ 内]	106	交感神経β1 受容体	[循 内]	109
キナーゼ	[生 化]	54	抗カルジオリピン抗体	[産 婦]	185
筋原線維	[分 生 理]	46	固形癌	[腫 血 内]	118
	[細 生]	50	抗痙攣作用	[薬 理]	59
筋肥大	[分 生 理]	46	高血圧	[糖 内]	114
筋放電休止期	[スポ医研]	308		[薬 治]	278
筋萎縮性側索硬化症	[神 内]	96	骨格筋	[総予防セ]	311
菌血症	[感 染]	232		[分 生 理]	46
機能回復	[リ ハ]	215			
機能温存治療	[耳 鼻]	204			
機能性 RNA	[分 生 物]	57			

慢性膀胱炎	[内 視]	225	NKT 細胞	[消 内]	90
マラリア原虫	[熱 医]	80	NMD	[分 生 物]	57
マルチプレックス PCR 法	[小 児]	134	NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery)	[内 視]	225
マルチレベル分析	[環 保 医]	74	ナビゲーションシステム	[整 形]	167
末梢肺腺癌	[呼 乳 内 外]	157	ナビゲーション手術	[高 医 研]	265
マトリックスコイル	[脳 外 科]	171	ナチュラルキラー細胞	[ウ イ ル ス]	69
マウス胎児由来繊維芽細胞	[分 生 物]	57	内分泌治療	[呼 乳 内 外]	157
メダカ	[宇 宙]	303	内視鏡型手術ロボット	[高 医 研]	265
メモリーT細胞	[消 内]	90	内視鏡下鼻内手術	[耳 鼻]	204
免疫チェックポイント	[D N A]	243	内視鏡的バルーン拡張術	[消 内]	90
免疫関連遺伝子	[産 婦]	185	内的整合性	[リ ハ]	215
免疫応答	[熱 医]	80	内臓知覚	[解 ・ 肉 神]	41
免疫療法	[脳 外 科]	171	難病の子どもの親の会	[看 護 学]	325
免疫抑制	[眼]	196	難治性ネフローゼ症候群	[小 児]	134
メンタルヘルス	[環 保 医]	74	ナノバブル	[放]	145
	[看 護 学]	325	ナノ医学	[臨 床 医 研]	267
メラニン色素	[医 国 領]	315	ナノイメージング	[麻 酔]	209
メシル酸ナファモスタット	[D N A]	243	ナノメディシン	[細 生]	50
メタボリックシンドローム	[糖 内]	114	ナノステロイド	[眼]	196
メタボリック症候群	[消 内]	90	ナラティブアプローチ	[看 護 学]	325
メタリックステント留置術	[内 視]	225	粘膜下層剥離術 (ESD)	[内 視]	225
未破裂脳動脈瘤	[脳 外 科]	171	粘膜免疫	[ア レ ル ギ ー]	292
未熟児	[細 生]	50	粘性	[分 生 理]	46
民主主義	[医 国 領]	315	二分脊椎	[脳 外 科]	171
ミオシン	[分 生 理]	46	ニッチ	[D N A]	243
ミオシン重鎖	[体 力]	300	二段階トロミ水テスト	[リ ハ]	215
ミオスタチン	[体 力]	300	日本語	[医 国 領]	315
ミセル内核	[M E]	275	日本紅斑熱	[熱 医]	80
ミトコンドリア ATP 合成酵素サブユニット C	[神 經 病 理]	305	二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験	[分 疫]	281
	[分 生 理]	46		[麻 酔]	209
水	[D N A]	243	ニコランジル	[精 神]	129
網膜芽細胞腫	[病 理]	62	認知行動療法	[総 予 防 セ]	311
門脈末梢枝	[麻 酔]	209	人間ドック	[産 婦]	185
モニタリング	[神 經 生 理]	262	妊娠高血圧症候群 (PIH)	[看 護 学]	325
モノカルボン酸トランスポーター	[臨 床 医 研]	267	認定看護師	[解 ・ 組 発]	43
網羅的・包括的遺伝子	[小 児]	134	ニワトリ神経胚	[神 内]	96
網羅的癌関連遺伝子	[精 神]	129	脳 SPECT	[臨 検 医]	84
森田療法	[麻 酔]	209	脳波	[精 神]	129
モルヒネ	[高 医 研]	265		[薬 理]	59
モーションキャプチャ	[D N A]	243	脳幹	[リ ハ]	215
ムコ多糖症	[小 児]	134	脳血流 SPECT	[薬 理]	59
ムコ多糖症 II 型	[病 理]	62	脳虚血	[精 神]	129
脈管侵襲	[眼]	196	脳内受容体	[精 神]	129
脈絡膜新生血管			脳内透析法	[感 染]	232
			ノンテクニカルスキル	[熱 医]	80
			嚢子	[脳 外 科]	171
N			脳振盪	[リ ハ]	215
N-保護ペプチド酸	[医 国 領]	315	脳卒中	[リ ハ]	215
nafamostat mesylate	[D N A]	243	脳卒中後上肢麻痺	[神 經 生 理]	262
Nakanuma 分類	[病 理]	62	脳スライス	[消 内]	90
NBI 慈恵医大分類	[内 視]	225	尿中プロスタグランジン E	[泌]	192
NBI 内視鏡	[耳 鼻]	204	尿路上皮癌	[感 染]	232
Nc/Nga マウス	[D N A]	243	尿路感染症	[慢 腎 病 治]	294
Neurotrophin 3	[D N A]	243	尿酸降下薬	[呼 乳 内 外]	157
NF- κ B	[D N A]	243	乳房温存		
NF κ B 抑制と化学療法	[消 外]	149			
<i>Nippostrongylus brasiliensis</i>	[熱 医]	80			

リンパ浮腫	[産 婦]	185	細胞周期調節遺伝子	[糖 内]	114
リンパ浮腫予防手術	[産 婦]	185	細胞増殖	[分 生 理]	46
リンパ嚢胞	[産 婦]	185	臍部減圧回腸瘻	[消 外]	149
リンパ節腫脹	[総 診]	126	再閉塞	[M E]	275
リンパ節転移	[放]	145	再活性化	[ウイルス]	69
臨界期	[解・肉神]	41	細菌-細菌間相互作用	[細 菌]	71
リン酸化	[分 生 理]	46	細菌性肺炎	[呼 内]	122
臨床疫学	[生 化]	54	最高読書速度	[眼]	196
臨床研究	[臨 疫]	282	サイクリープ PCR 法	[神経病理]	305
臨床研究コーディネーター	[臨 疫]	282	再生	[解・組発]	43
臨床倫理	[薬 治]	278	再生不良性貧血	[臨 検 医]	84
臨床試験	[総 診]	126	再生医学	[薬 理]	59
	[薬 治]	278	再生医療	[D N A]	243
	[分 疫]	281	最先端・次世代研究開発支援プログラム		
臨床試験支援センター	[薬 治]	278		[臨床医研]	267
臨床心理学	[精 神]	129	最適ポートフォリオ	[医 国 領]	315
臨床的意志決定	[看 護 学]	325	産業看護職	[看 護 学]	325
臨床薬理学	[薬 治]	278	産業精神医学	[精 神]	129
リボソーム	[D N A]	243	産褥期	[看 護 学]	325
リボ蛋白	[臨床医研]	267	酸化リボ蛋白	[臨 検 医]	84
リボ蛋白分画	[消 内]	90	酸化ストレス	[呼 内]	122
リサーチネットワーク	[臨 疫]	282		[整 形]	167
リスクマネジメント	[看 護 学]	325		[臨床医研]	267
立位状態の再現性	[整 形]	167	産科ストレス	[産 婦]	185
リウマチ性多発筋痛症	[総 診]	126	三叉神経核	[薬 理]	59
労働環境	[看 護 学]	325	酸素分圧	[D N A]	243
老人性色素斑	[皮]	140	サルカルメニン	[細 生]	50
老化	[呼 内]	122	サルコメア	[細 生]	50
老年看護学	[看 護 学]	325	サルコリピン	[細 生]	50
ループスアンチコアグラント	[産 婦]	185	左室肥大	[循 内]	109
ルリビタキ	[医 国 領]	315	作用分子機序	[環 保 医]	74
緑内障	[眼]	196	生物学的製剤	[放]	145
緑膿菌	[細 菌]	71	生物統計学	[臨 疫]	282
緑色蛍光タンパク質	[薬 理]	59	生後発達	[解・肉神]	41
両生類	[薬 理]	59	成人発症ステイル病	[リ 内]	106
			成人看護学	[看 護 学]	325
			生化学研究	[共 用 研]	289
			性格傾向	[環 保 医]	74
			生活環	[実 動]	285
			性器ヘルペス	[皮]	140
			性教育	[看 護 学]	325
			生理学的不眠症	[精 神]	129
			精神分析的精神療法	[精 神]	129
			精神保健及び福祉に関する法律	[看 護 学]	325
			精神看護	[看 護 学]	325
			精神療法	[精 神]	129
			精神疾患	[ウイルス]	69
			精神症状	[臨 検 医]	84
			精神腫瘍学	[精 神]	129
			生体弁	[心 外]	180
			生体発光イメージング	[再 生 医]	272
			声帯内注入術	[耳 鼻]	204
			声帯ポリープ	[耳 鼻]	204
			赤道反射	[分 生 理]	46
			責任	[医 国 領]	315
			赤痢アメーバ	[熱 医]	80

S

S2 alar iliac screw	[整 形]	167			
SGA 性低身長症	[小 児]	134			
sham 刺激	[リ ハ]	215			
SM 癌	[病 理]	62			
SMN1	[D N A]	243			
SNP	[臨床医研]	267			
SPECT	[放]	145			
SPring-8	[M E]	275			
サブユニット	[解・肉神]	41			
細胞分化	[実 動]	285			
細胞分裂	[熱 医]	80			
細胞治療	[ウイルス]	69			
細胞毒性	[医 国 領]	315			
細胞外マトリクス	[細 菌]	71			
細胞内情報伝達	[細 生]	50			
細胞接着	[実 動]	285			
細胞性免疫	[D N A]	243			
細胞障害性 T 細胞	[D N A]	243			
細胞周期	[生 化]	54			

脊髄空洞症	[脳外科]	171	神経障害性疼痛	[神経生理]	262
脊髄性筋萎縮症	[DNA]	243	神経体液性因子	[循環]	109
脊髄小脳変性症7型	[神経病理]	305	神経堤	[解・組発]	43
脊髄損傷	[再生医]	272	心筋保護	[心外]	180
セクシュアリティ	[看護学]	325	心筋保護液	[心外]	180
旋毛虫	[アレルギー]	292	心筋虚血	[循環]	109
潜伏感染	[ウイルス]	69	心機能	[細生]	50
センチネルリンパ節	[呼乳内外]	157	心筋細胞	[細生]	50
センチネルリンパ節検索	[消外]	149	心筋細胞生理	[循環]	109
染色体異常試験	[環保医]	74	心筋線維化	[細生]	50
選択的スプライシング	[分生物]	57	心筋代謝	[細生]	50
先天性心疾患	[細生]	50	進行性核上性麻痺	[神内]	96
潜在性肝性脳症	[消内]	90	唇裂口蓋裂	[形成]	177
セシウム	[RI]	287	心理教育	[精神]	129
社会不安障害	[精神]	129	心理的介入	[精神]	129
社会資源	[看護学]	325	心理テスト	[精神]	129
肢	[解・組発]	43	震災時のこころの支援	[精神]	129
脂肪酸代謝	[循環]	109	新生児清潔ケア	[看護学]	325
脂肪組織	[体力]	300	滲出性中耳炎	[耳鼻]	204
視物質	[眼]	196	身体機能障害	[リハ]	215
市中肺炎	[呼内]	122	新薬	[分疫]	281
シフト勤務者	[宇宙]	303	示差走査熱量測定	[分生理]	46
視放線	[眼]	196	姿勢	[宇宙]	303
視覚性事象関連電位	[神内]	96	視性自覚的垂直位	[宇宙]	303
視覚刺激	[宇宙]	303	視神経脊髄炎	[眼]	196
視覚短期記憶	[眼]	196	視床下部	[解・肉神]	41
色覚異常	[眼]	196	思春期	[看護学]	325
疾患モデリング	[DNA]	243	シトルリン化	[リ内]	106
糸球体上皮細胞	[腎内]	100	質の管理	[看護学]	325
糸球体密度	[腎内]	100	質量分析器	[共用研]	289
心房細動	[循環]	109	質指標	[看護学]	325
シミュレーション教育	[教育セ]	37	質的研究	[臨疫]	282
シミュレーションソフト	[形成]	177	視野	[眼]	196
シナプス伝達	[薬理]	59	視野検査	[総予防セ]	311
	[神経生理]	262	自然免疫	[アレルギー]	292
シナプス除去	[解・肉神]	41	自然起源放射性物質	[RI]	287
シナプス可塑性	[神経生理]	262	生涯学習	[教育セ]	37
シナプス後電流	[解・肉神]	41	消化管機能内視鏡	[内視]	225
シナプス後膜	[解・肉神]	41	消化管寄生	[アレルギー]	292
シナプス強化	[解・肉神]	41	消化管内腫瘍	[実動]	285
心房筋	[細生]	50	消化管粘膜全層切除術	[内視]	225
心房細動	[心外]	180	消化器癌	[分疫]	281
深部血栓症	[泌]	192	小核試験	[環保医]	74
心エコー	[循環]	109	職場	[看護学]	325
心不全	[細生]	50	食道癌	[放]	145
	[循環]	109		[内視]	225
心肥大	[細生]	50	食道表在癌	[消内]	90
神経板培養	[解・組発]	43	食道運動機能検査	[消外]	149
神経伝導検査	[神内]	96	職業リハビリテーション	[リハ]	215
神経変性疾患	[精神]	129	食品成分	[環保医]	74
神経回路	[解・肉神]	41	食餌制限	[体力]	300
神経幹細胞	[再生医]	272	食物アレルギー	[分疫]	281
神経内視鏡	[脳外科]	171	食物摂取頻度	[消内]	90
神経線維腫症	[皮]	140	小児肥満	[糖内]	114
神経線維腫症I型	[スポ医研]	308	小児科	[小血外]	161
神経症	[精神]	129	小児看護	[看護学]	325

小児慢性特定疾患治療研究事業	[看護学]	325	スパイク	[解・肉神]	41
小脳	[薬理]	59	スベルミジン	[分生理]	46
小脳変性症	[再生医]	272		[分生物]	57
小切開白内障手術	[眼]	196	スベルミン	[分生理]	46
小切開硝子体手術	[眼]	196		[分生物]	57
小線源永久挿入療法	[泌]	192	スブライスソーム	[神経病理]	305
集中的嚥下訓練	[リハ]	215	スライス	[薬理]	59
集中的作業療法	[リハ]	215	スタチン	[薬治]	278
手術部位感染症	[消外]	149	ステントグラフト	[小血外]	161
周術期チーム医療	[心外]	180	ストーマケア	[看護学]	325
手術ロボット	[呼乳内外]	157	ストレス	[ウイルス]	69
手術シミュレータ	[高医研]	265	ストレス応答	[DNA]	243
習慣流産	[産婦]	185			
宿主	[実動]	285			
宿主間相互作用	[細菌]	71	Tリンパ球	[リ内]	106
集積化	[解・肉神]	41	T細胞	[眼]	196
周手術期看護学	[看護学]	325	TDP-43	[再生医]	272
収縮	[分生理]	46	TeamSTEPP	[感染]	232
収縮期血圧変動	[環保医]	74	Topiroxostat	[慢腎病治]	294
出土標本	[解・肉神]	41	TP53	[産婦]	185
心電図	[宇宙]	303	Training	[体力]	300
僧帽弁	[心外]	180	trastuzumab-emtansine	[DNA]	243
創外固定器	[形成]	177	Tri-modal endoscopy	[内視]	225
総合病院精神医学	[精神]	129	タッチング	[看護学]	325
総合診療能力	[教育セ]	37	ターゲティング	[ME]	275
総合診療専門医	[総診]	126	多発性骨髄腫	[腫血内]	118
相関解析	[解・肉神]	41	胎盤発育不全	[産婦]	185
早期胃癌	[内視]	225	胎盤血管腫	[病理]	62
早期介入	[リハ]	215	タイチン	[細生]	50
早期診断	[臨床医研]	267	胎児発育遅延 (FGR)	[産婦]	185
速筋	[分生理]	46	帯状疱疹	[皮]	140
側性指数	[リハ]	215	体格指数	[歯]	237
足底筋	[体力]	300	大気圧走査電子顕微鏡	[細菌]	71
ソナゾイド	[呼乳内外]	157	体内水分率	[麻酔]	209
損傷	[解・肉神]	41	体温	[薬理]	59
走査型電子顕微鏡	[共用研]	289	体組成	[宇宙]	303
蘇生	[細菌]	71	他覚的視野検査	[眼]	196
組織プラスミノゲンアクチベーター	[神内]	96	多系統萎縮症	[神内]	96
相転移	[分生理]	46	タンパク質分解	[分生物]	57
搔痒行動	[DNA]	243	単純ヘルペスウイルス	[ウイルス]	69
スギ	[医国領]	315	単球	[リ内]	106
スギ花粉症緩和米	[DNA]	243	他者	[医国領]	315
垂直感染	[熱医]	80	多視	[眼]	196
睪がん	[DNA]	243	多施設共同	[臨疫]	282
睡眠時無呼吸症候群	[呼内]	122	多焦点眼内レンズ	[眼]	196
	[耳鼻]	204	手足先天異常	[形成]	177
	[歯]	237	手外科	[形成]	177
水晶発振子マイクロバランス	[分生理]	46	低分子G蛋白Rho	[糖内]	114
錐体部真珠腫	[耳鼻]	204	低頻度 rTMS	[リハ]	215
錐体細胞	[薬理]	59	定位照射	[放]	145
推定量	[医国領]	315	低酸素	[神経生理]	262
膵臓癌	[消内]	90	低侵襲手術	[呼乳内外]	157
スキンドファイバー	[分生理]	46		[小血外]	161
スキンケア外来	[皮]	140	摘出脳幹	[薬理]	59
スキルスラボ	[耳鼻]	204	てんかん	[臨検医]	84
スクリーニングテスト	[歯]	237		[精神]	129

T

前脳基底核	[薬 理]	59
前立腺癌	[放 射]	145
	[泌 尿]	192
前立腺癌症例	[病 理]	62
全身性エリテマトーデス	[リ 内]	106
喘息	[分 疫]	281
前庭誘発電位	[耳 鼻]	204
前頭側頭型認知症	[精 神]	129
絶望行動	[医 国 領]	315
絶飲食時間	[麻 酔]	209
絶対的受動性	[医 国 領]	315
増感放射線治療	[放 射]	145
造血幹細胞移植	[腫 血 内]	118
造血幹細胞ニッチ	[D N A]	243
増殖環境	[D N A]	243
増殖感染	[ウイルス]	69
増殖シグナル	[D N A]	243
頭蓋顔面外科	[脳 外 科]	171
頭蓋内ステント	[脳 外 科]	171
頭蓋底手術	[耳 鼻]	204

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第33号 (平成25年4月～平成26年3月)
(2013年4月～2014年3月)

〔非売品〕

平成27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)

