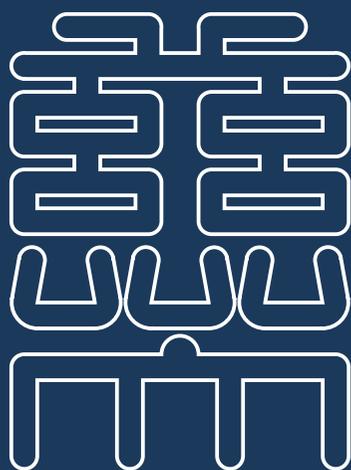


東京慈恵会医科大学

教育・研究年報



2014

東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

第 34 号

平成 26 年 4 月～平成 27 年 3 月
(2014 年 4 月～2015 年 3 月)

2 0 1 4

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 2014 年版（平成 26 年度版）』を刊行いたします。

平成 26 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・研究活動に取り組みました。

教育面では、「質の高い医学人の育成」を重点施策として掲げ、卒前・卒後教育の改善が進められました。卒前教育では、医学科では 6 月に国際基準に基づく医学教育分野別外部評価を受審して認証取得を目指すとともに、平成 27 年度からの新カリキュラム開始にも備えております。看護学科では e-ポートフォリオを導入して技術到達度の振り返りと目標設定に活用しましたが、e-ポートフォリオ導入効果については他大学からも関心が寄せられています。卒後教育の動きでは、総合診療医養成プログラムの一環として、臨床医・レジデント教育におけるへき地医療研修の充実や総合診療コース開始の準備が挙げられます。

研究面では、「医学・看護学研究の推進」を重点施策として掲げ、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進められました。組織的な変化として、先進的研究を推進するための先端医学推進拠点群の新設、研究推進を図るための総合医科学研究センターの研究部門、支援部門、研究所から成る構成への改編、臨床研究振興のための臨床研究支援センターの開始がありました。また、研究シーズの産出の促進に向け、「東京慈恵会医科大学萌芽的共同研究推進費」を拡大して基礎・臨床医学講座、総合医科学研究センターの研究者間の連携を推進しました。看護学専攻修士課程では看護学科、看護専門学校、看護部との協力により医療現場に関わる研究の振興を図っております。

本年報には平成 26 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とそれらへの評価が報告されています。教育・研究の取り組みの発展と学内連携が更に促進され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]	心臓外科学講座……………[心 外]
カリキュラムの変遷と現状……………[カリキュ]	産婦人科学講座……………[産 婦]
学術情報センター……………[学 情 セ]	泌尿器科学講座……………[泌]
生涯学習センター……………[生 涯 セ]	眼科学講座……………[眼]
教育センター……………[教 育 セ]	耳鼻咽喉科学講座……………[耳 鼻]
東京慈恵会医科大学雑誌……………[慈 医 誌]	麻酔科学講座……………[麻 酔]
Jikeikai Medical Journal……………[J M J]	リハビリテーション医学講座……………[リ ハ]
解剖学講座(肉眼・神経)……………[解・肉神]	救急医学講座……………[救 急]
解剖学講座(組織・発生)……………[解・組発]	臨床検査医学講座……………[臨 検 医]
分子生理学講座……………[分 生 理]	内視鏡科……………[内 視]
細胞生理学講座……………[細 生]	感染制御科……………[感 染]
生化学講座……………[生 化]	歯科……………[歯]
分子生物学講座……………[分 生 物]	輸血部……………[輸 血]
薬理学講座……………[薬 理]	体力医学研究室……………[体 力]
病理学講座……………[病 理]	宇宙航空医学研究室……………[宇 宙]
ウイルス学講座……………[ウイルス]	神経病理学研究室……………[神経病理]
細菌学講座……………[細 菌]	スポーツ医学研究室……………[ス ポ 医]
熱帯医学講座……………[熱 医]	アレルギー学研究講座……………[アレルギー]
環境保健医学講座……………[環 保 医]	慢性腎臓病病態治療学講座……………[慢腎病治]
法医学講座……………[法 医]	遺伝子治療研究部……………[遺伝子治]
内科学講座(消化器・肝臓内科)……………[消 内]	悪性腫瘍治療研究部……………[悪 腫 治]
内科学講座(神経内科)……………[神 内]	分子免疫学研究部……………[分 免]
内科学講座(腎臓・高血圧内科)……………[腎 内]	医用エンジニアリング研究部……………[M E]
内科学講座(リウマチ・膠原病内科)……………[リ 内]	神経科学研究部……………[神 科]
内科学講座(循環器内科)……………[循 内]	薬物治療学研究部……………[薬 治]
内科学講座(糖尿病・代謝・内分泌内科)……………[糖 内]	分子疫学研究部……………[分 疫]
内科学講座(腫瘍・血液内科)……………[腫 血 内]	臨床疫学研究部……………[臨 疫]
内科学講座(呼吸器内科)……………[呼 内]	再生医学研究部……………[再 生 医]
総合診療部……………[総 診]	基盤研究施設(分子遺伝学)……………[基 分 遺]
精神医学講座……………[精 神]	基盤研究施設(分子細胞生物学)……………[基分細生]
小児科学講座……………[小 児]	実験動物研究施設……………[実 動]
皮膚科学講座……………[皮]	アイソトープ実験研究施設……………[R I]
放射線医学講座……………[放]	GMP 対応細胞・ベクター産生施設……………[G M P]
外科学講座(消化器外科)……………[消 外]	高次元医用画像工学研究所……………[高 医 研]
外科学講座(呼吸器外科、乳腺・内分泌外科)……………[呼乳内外]	臨床医学研究所……………[臨床医研]
外科学講座(小児外科、血管外科)……………[小 血 外]	痛み脳科学センター……………[痛み脳セ]
整形外科学講座……………[整 形]	医学科国領校……………[医 国 領]
脳神経外科学講座……………[脳 外 科]	看護学科……………[看 護 学]
形成外科学講座……………[形 成]	総合健診・予防医学センター……………[総予防セ]
	臨床研究支援センター……………[臨検支セ]
	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	9
平成 26 年度カリキュラムの概要		11
看護学科	学科長 櫻 井 美代子	21
	教学委員長 茅 島 江 子	21
大学院医学研究科博士課程	研究科長 松 藤 千 弥	24
看護学専攻修士課程	専攻長 櫻 井 尚 子	31
学術情報センター	センター長 福 田 国 彦	34
生涯学習センター	センター長 常 岡 寛	37
教育センター	センター長 福 島 統	38
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	41
Jikeikai Medical Journal (JMJ)	編集委員長 木 村 直 史	42
講座，研究部および研究室の主要研究業績		43
〈医 学 科〉		
講座（特設診療科を含む）		
基礎医学		43
解剖学講座（肉眼・神経）	教授 河 合 良 訓	43
解剖学講座（組織・発生）	教授 岡 部 正 隆	45
分子生理学講座	教授 竹 森 重	48
細胞生理学講座	教授 南 沢 享	51
生化学講座	教授 吉 田 清 嗣	56
分子生物学講座	教授 松 藤 千 弥	59
薬理学講座	教授 初 山 俊 彦	62
病理学講座	教授 池 上 雅 博	65
ウイルス学講座	教授 近 藤 一 博	70
細菌学講座	教授 水 之 江 義 充	73
熱帯医学講座	教授 嘉 糠 洋 陸	76
環境保健医学講座	教授 柳 澤 裕 之	80
法医学講座	教授 岩 楯 公 晴	84
臨床医学		86
内科学講座（消化器・肝臓内科）	教授 田 尻 久 雄	86
内科学講座（神経内科）	教授 井 口 保 之	91
内科学講座（腎臓・高血圧内科）	教授 横 尾 隆	95
内科学講座（リウマチ・膠原病内科）	教授 黒 坂 大 太 郎	101
内科学講座（循環器内科）	教授 吉 村 道 博	103
内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科）	教授 宇 都 宮 一 典	108
内科学講座（腫瘍・血液内科）	教授 相 羽 惠 介	112
内科学講座（呼吸器内科）	教授 桑 野 和 善	116
内科学講座（総合診療部）	教授 大 野 岩 男	122
精神医学講座	教授 中 山 和 彦	125
小児科学講座	教授 井 田 博 幸	130
皮膚科学講座	教授 中 川 秀 己	135
放射線医学講座	教授 福 田 国 彦	141
外科学講座（消化器外科）	教授 矢 永 勝 彦	145
外科学講座（呼吸器外科，乳腺・内分泌外科）	教授 森 川 利 昭	153

外科学講座（小児外科，血管外科）	教授	大木隆生	158
整形外科科学講座	教授	丸毛啓史	163
脳神経外科学講座	教授	村山雄一	168
形成外科学講座	教授	内田満	175
心臓外科学講座	教授	橋本和弘	179
産婦人科学講座	教授	岡本愛光	184
泌尿器科学講座	教授	穎川晋	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	214
救急医学講座	教授	小川武希	219
臨床検査医学講座	教授	松浦知和	223
内視鏡科	教授	田尻久雄	229
感染制御科	教授	堀誠治	235
歯科	教授	林勝彦	240
輸血部	教授	田崎哲典	245
研究室			248
体力医学研究室	教授	竹森重	248
宇宙航空医学研究室	教授	南沢享	251
神経病理学研究室	教授	池上雅博	253
スポーツ医学研究室	教授	丸毛啓史	255
寄付講座			258
アレルギー学研究講座	教授	渡辺直熙	258
慢性腎臓病病態治療学講座	教授	細谷龍男	259
総合医科学研究センター	センター長	大橋十也	265
遺伝子治療研究部	教授	大橋十也	265
悪性腫瘍治療研究部	教授	本間定	269
分子免疫学研究部	准教授	斎藤三郎	273
医用エンジニアリング研究部	准教授	横山昌幸	275
神経科学研究部	教授	加藤直夫	278
薬物治療学研究部	教授	景山茂	282
分子疫学研究部	教授	浦島充佳	284
臨床疫学研究部	教授	松島雅人	285
再生医学研究部	教授	岡野ジェイムス洋尚	288
基盤研究施設（分子遺伝学）	教授	山田尚	291
基盤研究施設（分子細胞生物学）	教授	馬目佳信	294
実験動物研究施設	教授	嘉糠洋陸	300
アイソトープ実験研究施設	教授	福田国彦	302
GMP 対応細胞・ベクター産生施設	教授	本間定	304
高次元医用画像工学研究所	教授	鈴木直樹	305
臨床医学研究所	教授	大橋十也	307
先端医学推進拠点群			310
痛み脳科学センター	教授	加藤総夫	310
医学科国領校			312
〈看護学科〉			321
総合健診・予防医学センター	センター長	銭谷幹男	333
臨床研究支援センター	センター長	景山茂	338
倫理委員会の年間報告	委員長	堀誠治	341
		岩楯公晴	341
あとがき	編集委員長	福田国彦	343
索引			344

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。

本学は、平成26年6月2日～6日にかけて、平成24年度文部科学省の補助事業「国際基準に対応した医学教育認証制度の確立」の一環としての外部評価トライアルを受審しました。国際基準をもとに行われた外部評価の結果は、36領域の中で、基本的水準は22項目が適合、12項目が部分的適合、不適合0であり、質的向上のための水準は24項目が適合、10項目が部分的適合、不適合0と良好な評価を受けています。

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	

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、「内海智博」以下98名、うち男子67名、女子32名です。明治14年、本学創立以来の卒業生総数は13,257名となりました。

4. 教職員ならびに学生数

平成27年2月1日現在、医学科の教員数は2,363名で、その内訳は次の通りです。

名誉教授	31名
教授	131名
客員教授	135名
准教授	154名
講師	275名
助教	1,637名

一般職員数は3,889名です。

平成27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131名、医学科学生659名です。

5. 教授・准教授任命

平成26年度における教授、准教授の任命は次のとおりです。

特命教授

景山 茂	臨床研究支援センター長	平成26年4月1日付
	治験センター長	平成26年4月1日付
落合 和徳	病院長補佐(医療安全担当)	平成26年4月1日付

教授

卯津羅雅彦	救急医学	平成26年4月1日付
-------	------	------------

林 勝彦	歯科	平成26年4月1日付
三崎 和志	人間科学教室人文科学研究室	平成26年4月1日付
石地 尚興	皮膚科学	平成26年5月1日付
鴻 信義	耳鼻咽喉科学	平成26年6月1日付
森 豊	内科学	平成26年7月1日付
武山 浩	外科学	平成26年7月1日付
小林 一成	リハビリテーション医学	平成26年7月1日付
須江 洋成	臨床検査医学	平成26年8月1日付
相澤 良夫	内科学	平成26年11月1日付
貞岡 俊一	放射線医学	平成27年2月1日付
加藤 智弘	内視鏡科	平成27年2月1日付
客員教授		
恩田 威一	産婦人科学	平成26年4月1日付
大塚 正彦	外科学	平成26年7月1日付
杉山 肇	整形外科学	平成26年10月1日付
Ali Guerhazi	放射線医学	平成26年11月1日付
田村 展一	大学直属	平成27年1月1日付
相崎 英樹	臨床検査医学	平成27年1月1日付
特任教授		
清川 貴子	病理学	平成26年4月1日付
柳澤 隆昭	脳神経外科学	平成26年4月1日付
新美 茂樹	産婦人科学	平成26年6月1日付
准教授		
荒屋 潤	内科学	平成26年4月1日付
飯田 誠	耳鼻咽喉科学	平成26年4月1日付

小曾根基裕	精神医学	平成 26 年 5 月 1 日付
梅澤 慶紀	皮膚科学	平成 26 年 5 月 1 日付
小野 和哉	精神医学	平成 26 年 6 月 1 日付
坪川 恒久	麻酔科学	平成 26 年 7 月 1 日付
奥野 憲司	救急医学	平成 26 年 8 月 1 日付
朝比奈昭彦	皮膚科学	平成 26 年 10 月 1 日付
吉田 衛	整形外科学	平成 26 年 10 月 1 日付
小武海公明	内科学	平成 26 年 11 月 1 日付
石橋 由朗	外科学	平成 26 年 11 月 1 日付
木下 智樹	外科学	平成 26 年 12 月 1 日付
芝田 貴裕	内科学	平成 27 年 2 月 1 日付
特任准教授		
佐村 修	産婦人科学	平成 26 年 4 月 1 日付
齋藤 三郎	総合医科学研究センター 分子疫学研究部	平成 26 年 4 月 1 日付
西川 正子	大学直属	平成 26 年 7 月 1 日付
中田 浩二	外科学	平成 26 年 11 月 1 日付
齋藤 義弘	小児科学	平成 27 年 3 月 1 日付

なお、平成 26 年 3 月 31 日付で定年により退職された、高木一郎前教授、加藤孝邦前教授、杉崎正志前教授、本田まりこ前教授、上出良一前教授、原田潤太前教授、小山 勉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 71 名に授与され、本年度は「内海智博」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「近藤篤史」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「大庭梨菜」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 26 年 3 月～平成 27 年 2 月までの大学院修了者は 25 人で、大学院設置以来現在までの修了者は 985 人です。

8. 学位受領者

平成 26 年 3 月～平成 27 年 2 月までの学位受領者は大学院修了者を含め 52 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 6,782 人です。

9. 解剖体数

平成 26 年 10 月 28 日、第 110 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 62 体、司法解剖と行政解剖を合わせた法医解剖 559 体、学生教育の教材としての系統解剖 37 体、計 658 体です。現在までの本学取扱い解剖体数は 36,697 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：365 床、第三病院：581 床、柏病院：664 床、合計 2,685 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I期生が入学して以来、本年度は開設23年目となり、20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名に増員、さらに平成25年度から60名に増員致しました。

看護学科では、人間の尊厳に基づいた心豊かな人間性を形成し、専門的・社会的要請に応じられる看護の基礎的能力を養い、看護学の発展に貢献できる創造性豊かな資質の高い看護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。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、保健師の教育課程を選択履修制に変更しました。また看護学科の特徴でもある縦断的カリキュラムとしての看護総合演習では、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教育を導入しており、本年度は第11回日本e-Learning Awardでeポートフォリオ部門賞を受賞しました。

卒業する学生は、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単位以上を取得致しました。

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2代学科長	斎藤 禮子	平成9年4月就任
第3代学科長	栗原 敏	平成13年4月就任
第4代学科長	藤村 龍子	平成20年4月就任
第5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37名、男子2名、合計39名です。

平成4年の看護学科開設以来の卒業者総数は681名です。

4. 教員ならびに学生数

平成27年3月1日現在の教員数は37名で、その内訳は次のとおりです。

教授	12名
准教授	5名
講師	11名
助教	9名

平成27年3月1日現在の看護学科学生数は全学年で200名です。

5. 教授・准教授の委嘱

平成26年度における教授・准教授の委嘱は次のとおりです。

教授

佐藤 正美 成人看護学

平成27年1月1日付

准教授

瀬山 留加 成人看護学

平成26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「堀越さお織」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、「伊井亜里沙」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、「市塚莉菜」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15名の17名で構成し、毎月2回定例で開催した。委員の役割分担は以下のとおりである。

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）、池上雅博（コース臨床基礎医学責任者）、石橋由朗（5年次OSCE委員長）。

平成26年度は、教学委員会が中心となり、6月2日（月）～6日（金）に医学教育分野別評価基準日本版に基づく外部評価を受審した。本学が外部評価委員に提出した「大学医学部医学科自己点検評価報告書」、外部評価委員から通知された「外部評価報告書」の全文をホームページに公開し、今後、指摘事項に沿った、改善の取り組みを進める予定である。

平成27年度カリキュラム改定に関連し、全科臨床実習と集合教育の導入を柱とするコース「臨床医学Ⅱ（新）」の開講に向けた検討を行い、平成27年度より導入することとなった。

MD-PhDコースの開設に向けた検討を行い、平成27年度よりコース「医学研究Ⅰ～Ⅵ」が導入される。本コースは卒前教育と大学院からなる課程であり、卒前教育において一定の単位を取得した学生は、大学院の単位に互換できるなど優遇措置が講じられる。

平成27年3月16日（月）に東京医科歯科大学歯学融合教育センターの高田和生教授を招聘し、平

成26年度事業の「参加型臨床実習のための系統的教育の構築」について外部評価を受審した。

2. 平成26年度医学科の進級、卒業者

平成26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	114名	進級	112名	退学	2名		
2年	115名	〃	109名	留年	5名	退学	1名
3年	123名	〃	118名	〃	5名		
4年	101名	〃	100名	〃	1名		
5年	107名	〃	107名				
6年	99名	卒業	99名				
合計			659名				

3. カリキュラムの改訂と経過

平成26年度より、学生が卒業までに身につけておくべき具体的な知識・技術・資質を定めた「医学科達成指針」を示した。さらに、平成27年度以降における医学科4年生の臨床実習拡充に伴い、次の通り大幅なカリキュラム改訂を行った。

- ・臨床実習拡充に伴うカリキュラム改定により、コース「臨床医学Ⅱ（新）」39単位（講義・演習・実習・全科臨床実習）を新設（平成27年度4年生9月～平成28年度5年生7月）
- ・コース「医学総論Ⅴ」ユニット「医学総論Ⅴ演習」を新設（平成27年度4年生9月～平成28年度5年生7月）
- ・医学科4年生のコース「医学総論Ⅳ」ユニット「前臨床実習（病院業務実習）」を、医学科3年生のコース「医学総論Ⅲ」へ移行
- ・コース「医学総論Ⅲ」にユニット「前臨床実習Ⅲ（高齢者医療体験実習）」1単位を新設
- ・コース「臨床医学Ⅰ」ユニット「薬物治療学」、「腫瘍学Ⅱ」、「臨床検査医学」、「臨床医学演習」をコース「臨床医学Ⅱ（新）」に移行
- ・コース「臨床医学Ⅱ（新）」にユニット「症候から病態へ」1単位、「ケースカンファレンス」1単位を新設

- ・コース「社会医学Ⅱ」ユニット「疫学」と「保健統計」を統合し、ユニット「疫学・保健統計」に変更
- ・コース「社会医学Ⅱ」ユニット「地域保健」をユニット「地域保健・国際保健」へ変更
- ・コース「社会医学Ⅱ」ユニット「医療事故・突然死・死体検案」を、コース「社会医学Ⅰ」ユニット「法医学」に移行。但し、平成27年度はカリキュラム移行期のため、コース「社会医学Ⅱ」においても実施。
- ・コース「社会医学Ⅱ」ユニット「食品衛生」と「産業衛生」をコース「臨床医学Ⅱ（新）」へ移行
- ・ユニット「産業衛生」は「産業保健」へ名称を変更
- ・コース「社会医学Ⅱ」ユニット「環境保健医学実習」と「環境保健医学演習」をコース「臨床医学Ⅱ（新）」へ移行
- ・ユニット「環境保健医学実習」と「環境保健医学演習」は統合して、「予防医学」へ名称を変更。

4. 教学委員と学生会委員との懇談会

開催日：平成26年7月14日(月)、12月1日(月)
例年同様に年2回開催した。教学委員と学生会委員との間で授業および施設改善等について意見交換があった。

5. Faculty Development

平成26年度は以下のとおり開催した。

第70回 Faculty Development

日時：平成26年6月21日(土)

場所：西新橋校

テーマ：試験問題作成

実行委員(10名)：

木村直史、柳澤裕之、橋本尚詞、南沢 享、鷹橋浩幸、朝倉 正、中村真理子、柵山年和、西晴久、福田国彦

修了証受領者(42名)

矢野十織、與五沢里美、濱谷茂治、小比類巻生、寺田昌弘、青沼宏佳、樋口 孝、須江洋成、内匠正太、伊藤正紀、鎌田裕子、梶原幹生、木下晃吉、平井利明、吉田 健、丹野有道、齋藤 健、名越智古、植松海雲、平野大志、武山 浩、遠山洋一、坂本太郎、鈴木俊亮、宿澤孝太、薄葉輝之、川瀬和美、吉田 衛、荒井隆雄、小林一成、岸 慶太、井上天宏、梅澤慶紀、貞岡俊一、古田 昭、齋藤元章、中野 真、加畑好章、宇田川友克、加藤正之、奥野憲司、佐藤文哉

第71回 Faculty Development

日時：平成26年10月18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(13名)

川村哲也、岡崎史子、尾上尚志、古谷伸之、小野和哉、大谷 圭、秋山政晴、石橋由朗、保谷芳行、谷口由枝、藤本 啓、矢内原臨、関 正康

修了証受領者(44名)

佐藤憲一、平井利明、隅山昌洋、古谷和裕、石澤 将、林 毅、杉山勝紀、石川哲也、藤井さと子、小此木英男、數寄泰介、余郷麻希子、永野智久、花岡一成、大場理恵、松本 啓、三浦靖彦、川村 諭、小高文聰、平野大志、朝比奈昭彦、萩原 慎、柴崎隆正、北川和男、牛込琢郎、市原恒平、斎藤良太、西沢哲郎、牧野陽二郎、高尾洋之、篠原 玄、坂本 優、佐村 修、古田 昭、月花 環、飯村慈朗、坪川恒久、梗間 剛、土肥謙二、掛川大輔、赤司賢一、稲村佳亮、杉本健一、千葉伸太郎

第72回 Faculty Development

日時：平成26年12月6日(土)

場所：西新橋校

テーマ：OSCE 評価者トレーニング

実行委員(14名)

尾上尚志、本郷賢一、鴻 信義、柵山年和、横山啓太郎、荒屋 潤、古谷伸之、大谷 圭、石橋由朗、三木健太、岡崎史子、小池和彦、平井利明、及川沙耶佳

修了証受領者(47名)

野尻明由美、小池健太郎、光永真人、真鍋貴子、秋山政晴、渡辺 憲、小高文聰、泉 祐介、植松海雲、菅野直希、森本 智、小林俊樹、小森学、長岡真人、南 次郎、坂本吉正、金月 勇、宮永 哲、平本悠樹、豊泉博史、江藤誠一郎、伊藤周二、岩崎哲良、塩谷尚志、中村真理子、井口保之、河野 優、大本周作、西沢哲郎、池田 亮、飯田泰志、上出泰山、葛西 梢、小川智一郎、小出晴久、木村章嗣、赤崎安晴、朝比奈昭彦、牧野陽二郎、手塚雅博、三尾 寧、海渡信義、須永 宏、木田康太郎、森 力、内田豪気、阿部恭平、原興一郎

6. 医学教育セミナー

平成26年度は以下のとおり開催した。

第56回医学教育セミナー

日 時：平成 26 年 6 月 25 日（水）
場 所：大学 1 号館 6 階講堂
テーマ：「卒前から生涯学習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－」
演 者：吉村博邦先生（日本専門医機構組織委員
会総合診療専門医に関する委員長）

第 57 回医学教育セミナー

日 時：平成 27 年 1 月 16 日（金）
場 所：大学 1 号館 6 階講堂
テーマ：診療からの臨床研究，診療への臨床研究

第 58 回医学教育セミナー

日 時：平成 27 年 3 月 16 日（月）
場 所：大学 1 号館 5 階講堂
テーマ：クリニカルクラークシップの拡充に向け
て～東京医科歯科大学の臨床実習
演 者：高田和生教授（東京医科歯科大学歯学
融合教育センター長）

7. カリキュラム特別検討会

平成 26 年度は以下のとおり開催した。

第 40 回カリキュラム特別検討会

日 時：平成 26 年 12 月 10 日（水）
場 所：大学 1 号館講堂
テーマ：新臨床実習カリキュラム全容
司 会：柳澤裕之教授（カリキュラム委員長）
参 加：94 名

8. 医師国家試験

試験日（第 109 回）：平成 27 年 2 月 7 日（土）～
9 日（月）

合格者発表日：平成 27 年 3 月 18 日（水）

本学は受験者数 104 人，合格者 101 人，合格率
97.1%であった。全国平均合格率は 91.2%で本学の
成績は全国 9 位，私立 4 位であった。また新卒の受
験者は 99 人で合格者 98 人，合格率 99.0%（全国平
均 94.5%），既卒の受験者は 5 人で合格者 3 人，合
格率 60.0%（全国平均 57.0%）であった。

9. 退任記念講義・退任記念パーティー

退任記念講義・退任記念式典

開催日時：平成 27 年 1 月 31 日（土）午後 3 時

開催場所：大学 1 号館講堂

演者及び演題：

田尻久雄教授（内科学講座・消化器・肝臓内科）

演題：「消化器病学のパラダイムシフト～40 年を振
り返って，今後に期待すること」

内田 満教授（形成外科学講座） 演題：「昭和の
教育者達」

退任記念パーティー

開催日時：平成 27 年 1 月 31 日（土）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
田尻久雄教授（内科学講座・消化器・肝臓内科），
内田 満教授（形成外科学講座）の退任記念講義に
引き続き，退任記念式典では，司会の宇都宮一典教
学委員長から同じく退任される，兼平千裕教授（放
射線医学講座），銭谷幹男教授（総合健診・予防医
学センター），佐々木寛教授（産婦人科学講座），福
永眞治教授（病理学講座），関谷 透教授（放射線
医学講座）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，学生など大勢の参加があり，
盛大なうちに会は終了した。

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 26 年 8 月 15 日（金），8 月 16 日（土），
9 月 27 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，模擬講義，ポスター展示，ビ
デオ上映，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 1,750 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 26 年 10 月 11 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 27 年 1 月 10 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 27 年 1 月 30 日（金）に西新橋校大学 1 号館 4
階講堂で実施した。受験者数 101 名，CBT の追再
試験は 3 名であった。

4) 4 大学学生教育交流会

本学と昭和大学，東邦大学，東京医科大学の 4 校

で年2回開催している。カリキュラム全般および臨床実習、卒業試験、医師国家試験、共用試験等に関する話題を中心に意見交換している。平成26年度の開催日および当番校は以下であった。

第32回：平成26年5月30日（金）

昭和大学

第33回：平成26年11月21日（金）

東京慈恵会医科大学

医学科国領校

副教学委員長 岡野 孝

1. 教学

1) 6年一貫教育に基づく新カリキュラムが開始されてから13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、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（前期6名、後期履修者無し）を1年次「医療総論演習」に受け入れ、6名の単位（前期履修1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・西新橋校教員・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114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14日（月）に看護学科学生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。

2. 入学式およびオリエンテーション

1) 平成26年度入学式は4月10日（木）に挙行され、111名（東京都地域枠5名）の新入生を迎え1年生114名が在籍した。これらのうち112名の学生が進級した（2名は3月に退学）。1年生オリエンテーション（学内）を4月11日（金）、スタート

アップ宿泊研修を看護学科新入生と共に12日（土）・13日（日）の両日に1泊2日の日程で富士吉田市にて国領校・西新橋校・附属病院・看護学科所属の教員36名および学事課職員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15日（火）から17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）・交通安全教育（調布警察）の講演会を、今年度も開催した。

3) 平成22年度より実施の救急医学講座・救急部スタッフによる救急蘇生実習を昨年度同様に看護学科新入生と共修で実施した。

3. 教学関係委員会

教学委員会：岡野 孝（副委員長）・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・小原 平・木村直史

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）、加藤 順一郎（1年担当：内科）、館野 歩（1年担当：精神科）

図書館国領分館運営委員会：横井勝弥（分館長）、三崎和志、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、（古関美津子、河村稔明、興村慎也）
教授会議出席者：高田耕司（自然科学教室）、野呂幾久子（人間科学教室）、小原 平（外国語教室）

4. 教員の異動

新任：

三崎和志教授（人文科学研究室）（平成26年4月1日付）

長谷川泰子（数学研究室）（平成26年10月1日付）、
杉浦浩美、松田圭介、坂本文武、南 孝典、（総合

教育), 児島智子, 田村不二美, デイヴィット・ラヒースト, 柿崎有美, 泉 京鹿(外国語Ⅰ), コスタディン・L・カラギョゾフ(外国語Ⅲ)(平成26年4月1日付), 以上講師(非常勤)

佐藤 圭, 板木大知, 戸田絵梨香, 磯崎あゆ美, 関根雄大, 久住裕貴, 森 健汰(生命基礎科学実習), 以上助手(非常勤)(平成26年4月1日付)

退任:

橋元親夫准教授(化学研究室)(定年:平成27年3月31日付)

蓑輪明子(総合教育), 稲葉延子(外国語Ⅰ), 以上講師(非常勤)(平成27年3月31日付)

磯崎あゆ美, 伏屋健吾, 関根雄大, 久住裕貴(生命基礎科学実習), 以上助手(非常勤)(平成27年3月31日付)

5. Faculty Development

第72回 Faculty Development

日 時:平成26年12月6日(土)

場 所:国領校

テーマ:初年次教育におけるICT活用の可能性を探る

初年次教育に関するワークショップの4回目として、国領校教員・西新橋校教員・看護学科教員を対象にFD活動を行った。本学におけるeラーニングの現状とシステム概要の説明を受け、演習として実際のeラーニング教材の作製を行った。

国領校教員の内、修了証受領者5名(三崎和志, 平塚理恵, 橋元親夫, 鈴木克己, 長谷川泰子), 実行委員として教育業績認定証受領者7名(岡野 孝, 横井勝弥, 野呂幾久子, 小澤隆一, 植田 毅, 藤井哲郎, 加園克己)

6. その他

1) 行事として、父兄会春季総会(6月7日(土))が国領キャンパスで開催された。慈恵祭は、11月7日(金)~9日(日)に開催され、11月8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・非常用食料の追加購入, ならびに非常食用の食器(容器とスプーン)・サバイバルシート・非常用持ち出し袋を購入した。

平成 26 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・情報検索演習・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、プロクシオクシオ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(手洗い法と消毒薬の知識)、「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・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、学生間および学生・教員間のコミュニケーションを促進し、自己形成の一環として実施してきたが、その費用対効果と実施時期・方法について再評価を始めている。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」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11年間、改良を重ねて継続されており、学生からも高い評価を得ている。本プログラムは前期医学総論Ⅰ演習の中核であるが、新規演習項目が増える中で時間数の確保が課題となっている。グローバルヘルスの演習は、多くの学生の関心を集め、好評を得ている。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いう点で特色あるユニットである。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る質問法により、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、学生が自身の性格傾向を認識する自己形成の機会として好評を得ている。「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飲酒の危険性について理解を深める試みであり、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、病院業務実習、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、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、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、あけぼの会の支援を受けての病気の説明などをテーマにし、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。医学総論Ⅴ演習では、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、国家試験の説明会などで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たが、本年度（平成26年度）をもって終了することとなった。本年度はチーム医療構築ワークショップを8回開催した（附属病院3回、第三病院2回、柏病院2回、葛飾医療センター1回）。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。平成24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ている。患者参加、市民参加の教育プログラムは、1年次の市民参加の授業（あけぼの会）、視覚障害者、2年次の薬害肝炎（C型肝炎）患者、3年次の多発性硬化症患者、ハンセン病患者および病気の説明（あけぼの会）を今年度は組んだ。平成24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ているが、市民参加の授業も少しずつ増やすことができていく。学年オリエンテーションでは、2年次は医学生のマナーに関する Fitness to practise（前期）、グループ学習（後期）を、3年次では口頭試験の目的（前期）、医師としてのキャリアパス（後期）、4年次では学習スタイル（前期）について取り上げるとともに、各学年で医学科達成指針の確認を行った。医学総論では今後とも、患者参加の授業、市民参加の授業の拡充を図る必要がある。1年次から4年次までの臨床実習開始前までに医学生として整えておくべきレディネスを再検討して授業構成を絶えず見直していく必要がある。臨床実習開始後の医学総論演習についても臨床実習での学生の経験を活かしつつ、実習だけでは見落とす可能性のある内容を調査して授業構成を考えていく必要がある。学年のオリエンテーションでは、その時々医学医療の重要課題を提供することで、学生が医学生としての自覚を確認するように授業構成を検討していきたいと考えている。

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：

「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、社会政策学、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：平和学入門、位相幾何

学入門，生命科学シミュレーション入門，量子力学入門，有機合成化学入門，グローバル・ヘルス & リーダーシップ，宇宙航空医学入門，音楽と思想，海産生物の臨海実習

4. コースの教育活動の点検・評価：本来教育評価は教育内容に即して行われるべきところ，本コースおよびユニットは性格の異なる学問を基礎として構成されていること，またユニット人文科学および社会科学は多くの非常勤講師によって担わざるをえないことから，一律の点検・評価は困難である。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 TOEFL のリスニング音声を用いた統一リスニング定期テストを全員に受けさせ成績をコードネームと偏差値で掲示し，得点の低い学生には追試も実施した。その結果，大多数の学生の学年末 TOEFL のスコアが向上したのみならず，特に高得点取得者の人数が大きく増えた。しかし英語に取り組む姿勢や態度に問題のある学生も散見さ

れるため，これまで以上に「人の話をよく聞く習慣」を身につけさせる必要がある。「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といえる。近年初年時の文法項目を少なくする傾向にあるが，本ユニットではかつて2年間開設されていた時と同じ分量の文法項目を網羅するように努めた。基本的文法の習得は，独力での読解の道筋をつけるためには欠かせないと考えるからである。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，前期は，

医学英語入門となるような教材を用いて、診療英会話における基本的な表現と、医学専門用語を学習するための基本的な知識の習得をめざした。後期は、選択制にして、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。

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

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

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

自然科学入門演習は、自然科学3分野の中で、高等学校で選択履修してこなかった科目のためのリメディアル教育としての目的と、自然科学3分野での基礎学力の底上げを目指して開講している。生命の物理学・生体分子の化学・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。入試における物理選択者（自然科学入門演習生物分野受講者55名）と生物選択者（自然科学入門演習物理分野受講者58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、概略的で細分的な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。また、特に、実習における態度や報告作成に個別的に指導が必要な場合が増加している。

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ながら生命・生体の姿を縦に貫く原則を統合的にとらえ、続く基礎医学Ⅱにおける臓器別の教育に備えると同時に、症候が現れる過程を推論して理解する姿勢を培い、医学における科学的推論能力の基盤を形成する。1年次までの物理・化学と連携する自然と生命の理、化学・生物と連携する分子から生命へ、生物と連携する細胞から個体へ、生物と化学と連携する生体調節の仕組みの4つのユニットからなる。近年著しく低下している学習力が1年次までに十分に獲得されているとは言い難い状況の中で、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の各自の個性に合った医学の学び方を1日も早く見いだして習慣付けることを強く意識しながら学ぶことを求めている。

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初学者に培うためにオムニバス形式を極力避け、よく連携のとれた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、オムニバス形式が多くなりがちな臓器別の基礎医科学Ⅱにおいて、整理した知識の獲得ができるように働きかけている。しかし、それでも基礎医科学Ⅰの課程をも形式的な丸暗記と対策で乗り切ろうとする学生がいまだに後を絶たず、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ようである。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、評価方法に一層の工夫を凝らす必要がある。

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900点満点で採点し、MCQ問題が配点の50%、論述問題が配点の50%を占め、60%以上の得点で合

格とした。基礎医科学Ⅱ口頭試験では2つのステーションを設け、ステーション1では顕微鏡を用いた口頭試問と人体の構造と機能に関する口頭試問、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を行い、その後に関連する事項に関する口頭試験を行った。各ステーションで評価者が5段階で評価を行い、これを点数化し、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。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お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。総合試験に関しては毎年問題と解答および解説を公開している。昨年度に引き続き、総合試験の配点はMCQ問題50%、論述問題50%とし、4日に渡り論述問題を出題し、その後、2日にわたりMCQ問題を出題した。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、論述問題による試験を先に行うことで、学生の試験対策が表面的な知識の詰め込みではなく、各ユニットで学ぶべき問題の本質を捉える勉強に変わることを期待している。今年度は、総合試験に合格せず再試験を受けた学生と、口頭試験に合格せず再試験を受けた学生がほぼ一致していた。このことは、総合試験が学修上課題が残る学生をあぶり出すことに十分機能したことを示すが、総合試験と口頭試験をそれぞれ行う目的に関して見直しが今後必要になると考えられた。

1. コース名：臨床基礎医学

2. コース責任者：池上雅博

3. コースの教育活動の概要：臨床基礎医学は、昨年より臨床基礎医学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が認められない。

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、診断あるいは治療と関連して、放射線医学の基礎、薬物治療の基礎、和漢薬の基礎が講義された。病理学総論実習では、病変の基本的組織像、解剖例を使用して、臓器の肉眼像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。テュートリアル教育として長い間行われてきており、学生にもその目的はよく理解されてきている。

後期は、8のユニットから構成され、講義系が4、実習・演習系が4である。微生物学を中心とした講義科目と実習科目であり、講義系として細菌・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、実習・演習系として細菌学実習、ウイルス学実習、寄生虫学実習、感染・免疫テュートリアルからなる。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。この様な状況にあって、微生物学における教育では、単なる感染症の知識の詰め込みに留まらない高度な内容が求められる。

講義ユニットでは、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法を学ぶことで、検査の意義や限界を自ら考えることにも力を入れた。演習ユニットとしては、感染・免疫テュートリアルがあり、講義と連動して、学生が主体的に感染・免疫に関連した事項を学習できるように、症例、エポックメイキングな論文、微生物に関する最近の話題など、学生が考えるための資料を提示した。これらを通して、感染・免疫に関する考えを自らまとめ、微生物に関して深く考える機会を与えることを目的とした。

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。本コースでは、感染関連の知識・技能を集中的に学べることに限っては、概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考えている学生も一部におり、本年も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. コースの教育活動の概要：社会医学Ⅰは、社会医学のうち法医学に關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は、すべて4年生で学習する。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年生で学習していたが、平成27年度からは3年生で学習することになる。

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と思われる。

1. コース名：社会医学Ⅱ

2. コース責任者：柳澤裕之

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

4. コースの教育活動の点検・評価：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年度より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26年度も、EREとリンクして配属先を選択する学生もあり、約10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26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、MD、PhDコースとの関連もあり、さらに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。実習開始に先だって、3月28日、橋本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6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、上半期の臨床実習の体験から、感想や要望などにつき、グループワークを通して、意見交換を行った。また、5年次OSCE実施日・概要についての説明があった。学生からの意見としては『分院の実習先やローテーション組み合わせも一部偏りがあるように感じるため、学生の選択権を希望したい』と要望があった。これに対し教員側からは、『科によっては分院の相互交換が可能な場合もあるので希望があれば学生から申し出ること、また実習ではどの診療科でも必要とされる基本的診療能力（臨床推論・身体診察・プレゼンテーション・カルテ記載等）を学ぶようにし、6年次に希望科の実習を選択してもらいたい』という意見を挙げた。

本コースでは主治医と学生が密に接することも大きな特長であり、その一環として来年度よりPHS

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

川村臨床実習教育委員長より、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にとの報告があった。

1. コース名：選択実習

2. コース責任者：福田国彦

3. コースの教育活動の概要：学生の自主性を伸ばさせるとともに、医学教育における多様性を付与するために6年生を対象として、1 phase3～4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、将来欧米で医学に従事することを希望する学生を支援するため、自分の意志で自由に実習科目を選択できる phase 5がある。

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14名(13施設)、海外での実習者は9名(5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。診療科別にみると例年と同じく外科、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 茅島江子

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 茅島江子
委員 北 素子（学生部長，1学年担当）

嶋澤順子（2学年担当）

濱中喜代（3学年担当）

田中幸子（4学年担当）

学生委員会：委員長 北 素子（学生部長）
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 田中幸子

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 香月毅史

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26年度の入学式は、4月10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2名）が入学した。その後、国領キャンパスに移動して、新入生と保護者への学校紹介および校舎内見学、さらに学生食堂ベラにて新入生、保護者、教職員を交えた懇親会が行われた。

オリエンテーションは、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17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前田麻子氏（9期生：看護師）、松本真由美氏（5期生：看護師）、長岡愛氏（9期生：助産師）、藤原圭希氏（5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。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10日（木）、11日（金）、15日（火）～18日（金）であり、12日（土）、13日（日）は医学科生と合同で「スタートアップ宿泊研修」4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25年度の看護学科進級、卒業者

1年生：進級 60名

2年生：進級 41名

3年生：進級 39名

4年生：卒業 43名

以上の結果、平成26年度の学生数は、1年生60名、2年生62名、3年生42名、4年生39名の合計203名である。

4. 平成26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、4年生は「21年改正カリキュラム」を、1・2・3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（4年）

前期は、各領域実習と「看護総合演習Ⅲ」1単位を履修し、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単位以上履修した。またこの他に、通年で看護研究を2単位履修した。すべての学生が保健師の国家試験受験資格を得られる最後の学年であり、全員が卒業に必要な129単位以上を修得した。

2) 24年改正カリキュラムの概要(1・2・3年)

1年次は、必修科目である「医療基礎科目」4単位,「教養教育科目」から必修科目と選択必修科目の計12単位,「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単位を履修した。

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単位を履修した。看護専門基礎科目から18単位,看護専門科目から22単位を履修した。看護専門科目では、前期に「生活過程援助実習Ⅱ」2単位を履修した。

3年次は、看護師教育課程と保健師教育課程に分かれ、本年度は、看護師課程を22名,保健師課程を20名が履修した。看護師課程は、必修の看護専門科目の他,「感染看護論」,「国際看護実践」などの選択科目から3単位以上を履修した。また、保健師課程は、同じく必修の看護専門科目の他,「公衆衛生看護活動論」,「公衆衛生看護管理論」の4単位を履修するほか、看護の選択科目から1単位以上を履修した。

5. 看護への思いを新たにする式

パートⅠとして、内田美穂氏(本学14期生)による講演会「私の看護への思い-学生時代といま」が7月26日(土)に実施され、パートⅡで、8月30日(土)に本学関係者、ご父母をお招きし、式典が行われた。

パートⅡでは、式に先立ち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、続く式典で、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62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すべく翌週から始まる病棟実習に臨んだ。

6. 保護者会、学生・教学委員・カリキュラム委員合同会議、秋季講演会、講師会の開催

1) 保護者会は、8月30日(土)の午後12時~12時55分に臨床講堂において実施した。保護者会の開催は5回目であり、「看護への思いを新たにする式」に参加された2年生の保護者が対象で、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。学生の状況を知ってもらうのに有効であった。

2) 学生・教学委員・カリキュラム委員の合同会議
本年度より、看護学科カリキュラム改善に向けて、学生の声を聴き反映させる目的で、平成26年7月23日(水)に学生・教学委員・カリキュラム委員の合同会議を開催した。各学年から授業等の改善要望があり、改善可能な方法について検討した。特に、3年生からは、科目数が増え、前期は複数の課題が重複するなどの問題が浮き彫りになった。該当科目については、課題が重複しないように改善する方向で調整することとなった。

3) 秋季講演会は、10月30日(木)に大講堂で実施した。今回は、浅倉美津子氏による「薬害肝炎患者としての体験と看護学生へのメッセージ」を開催した。こうした薬害関連の講演は、隔年で実施している。

4) 講師会は、平成27年3月10日(火)に実施した。看護学科教員と兼任教員・非常勤講師専任教員50名が参加し、「教養教育科目、看護専門基礎科目、看護専門科目の連携を更に深めるために」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、教員同士の情報共有の場ともなり、有意義な時間となった。

7. Faculty Development

卒前教育の充実等を目指し、下記FD研修会を実施した。

1) シラバスに関するワークショップ「学習成果と授業設計をリンクするシラバスの改善」8月5日(火)9:30~14:30

2) 修士課程共催ワークショップ「ドラッガーとナイチンゲールに学ぶ『愛』と『希望』の『看護』」8月7日(木)10:00~14:00

3) 「初年次教育におけるICT活用の可能性を探

る」12月5日（土）13：00～17：30

4）カンファレンスに関するワークショップ「学生の主体性を高めるカンファレンスのすすめ方」12月25日（木）10：00～14：40

8. 保健師・看護師国家試験

第104回看護師国家試験は、平成27年2月22日（日）に、第101回保健師国家試験は、平成27年2月20日（金）に実施され、その結果が平成27年3月25日（水）に発表された。看護師国家試験は20期生39名が受験、38名が合格（97.4%）し、保健師は20期生39名と既卒1名の計40名が受験し、全員が合格した。

なお、全国の看護師国家試験合格率は90.0%、保健師国家試験合格率は99.4%であった。

9. その他

1）GP 事業への参画

文部科学省の課題解決型高度医療人材養成プログ

ラム「シームレスな地域医療連携システムにおける看護実践能力の開発－都市型地域医療連携を担う看護実践者の継続的養成プログラム－」の申請を行ったが、不採択であった。

2）看護学科オープンキャンパス

平成26年度オープンキャンパスは、7月19日（土）と20日（日）の2日間実施し、参加者数は881名（前年比+76名）であった。また、本年度は慈恵祭に合わせ、11月8日（土）にミニオープンキャンパスも開催し、参加者は238名（前年比+27名）であった。

3）4月5日（土）、学生が自身の知識獲得状況を確認し、今後の学習課題を明確にすることを目的に、2年、3年、4年生を対象にコンピュータ試験を実施した。

4）「看護学生の主体的学習力獲得を支援するelectronic-portfolioシステム」が、第11回日本e-Learning 大賞の部門賞を受賞した。

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

昭和31年、私立大学としては初の大学院医学研究科を設置して以来、医学に関する理論及び応用を教授研究し、その深奥を極めることによる文化の進展への寄与、また専攻分野の研究指導者の養成の中心的役割を担ってきた。平成19年4月より大学院の目的と理念を改め、臨床医学を中心に基礎医学および社会医学をも含めて優れた研究者養成を主眼とし、自立して研究活動を行うのに必要な高度の研究能力とそれに加えて医学教育に求められる多様な指導力を養い、その基礎となる豊かな学識を深めることを目的とし、「最適の医療を提供するための臨床医学を支える研究者の育成と将来を担う医師の育成に携わる優れた指導者の養成」を理念とした。

以下、大学院の現状について述べる。

1. 平成26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25年8月26日から9月25日

試験日：平成25年10月5日に小論文、外国語（英語）、面接が行われた。

応募者19名・受験者19名・合格者17名・入学者17名

第2次募集：

出願期間：平成25年12月16日から平成26年1月15日

試験日：平成26年1月25日に小論文、外国語（英語）、面接が行われた。

応募者17名・受験者17名・合格者17名・入学者16名（1名入学辞退）

2) 入学生および派遣科

平成26年度の入学者は合計33名となった。また、大学院生総数（1年～4年）は135名となった。平成26年度大学院1年生の氏名および派遣科、選択カリキュラムの再派遣科は表1の通りである。

3) 社会人の受け入れは平成20年度二次募集から行い、平成26年度は6名が入学した。

4) 平成25年度より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26年度は1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でより高度な教育研究を実施する。

2. 平成26年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成26年度大学院の入学式は4月3日（木）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、大学院特別講義）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、遺伝子操作研究法、免疫学的研究法、バイオインフォマティクス研究法、形態学的研究法、医療統計学、疫学・臨床研究）が実施された。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た。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
- ・医学研究法概論
- ・医の倫理
- ・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27年3月末日まで再派遣科および総合医科学研究センターの各研究部において実施された。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) 6月27日(金)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12回大学院生研究発表会が12月13日(土)の12時10分から大学1号館6階講堂にて開催された。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。

6) 共通カリキュラム「医学研究法概論」の中で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い、結果、DC1(平成27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3名、採用1名、DC2(平成27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8名、採用が2名あった。

7) 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」の授業の一部でのCITI Japanプロジェクトのe-learningを継続した。

8) 「医の倫理」での履修プログラムとしていた「チーム医療構築ワークショップ」が本年度で終了することにより、来年度より「チームSTEPS」に参加することが決定した。

9) 平成26年度のリサーチ・アシスタントは52名、ティーチング・アシスタント38名であった。

10) 平成26年にリサーチ・レジデントを申請した者は67名、うち44名が業務目的の診療を行うことに伴い、雇用契約を結んだ。

3. 平成26年度におけるその他の主な審議・報告事項

平成26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) 研究科教員の任用

(1) 佐々木敬教授：授業細目「糖尿病・内分泌内科学」であったが、授業細目「応用分子医学」を新設した(平成26年4月1日付)

(2) 本郷賢一教授：授業細目「循環器内科学」(平成26年8月1日付)

(3) 武山 浩教授：授業細目「呼吸器外科学、乳腺・内分泌外科学」(平成26年10月1日付)

2) ポスト・ドクトラルフェローの規程と取扱基準を改定した。区分3の大学雇用について、継続申請された2名を平成27年度からの雇用することを決定した。

3) 学位審査について、平成26年度における審査件数は大学院修了による学位申請22件、論文提出による学位申請27件であった。

4) 論文提出資格取得のための外国語試験を平成26年度に2回実施した。第1回(通算53回)は5月31日(土)に行われ、応募者19名、受験者18名、合格者15名(83.37%)であった。第2回(通算54回)は10月25日(土)に行われ、応募者28名、受験者28名、合格者24名(85.7%)であった。

5) 平成26年度の学外共同研究費補助について審議し、5件を採択した。(表3)

6) 同窓会振興基金による海外派遣助成に9名から申請があり、9名全員(大学院生9名)を推薦した。(表4)

7) 平成26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、27名に交付した。(表5)

8) 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26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)

9) 東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費に平成26年度は11件の応募があり、4件が採択された。(継続分含む)(表7)

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

開催日：平成26年6月17日(火)

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

11) 平成25年度に新設した「東京慈恵会医科大学萌芽の共同研究推進費」は平成26年度より拡大

し5件が採択された。応募件数は22件であった。(表8)

また、この研究費の目的である研究期間終了後の競争的資金獲得に至るまで、研究成果を追跡できる形での報告書を作成した。

12) 医学科教員、レジデントの医学研究科博士課程への出願は社会人選抜として認めていないが、看護学科教員の出願については社会人選抜として認めることとした。

13) 歯科医師が大学院入学後、リサーチ・レジデントとして診療することを認めることとした。

14) 学位審査の実質化と学位授与の取消条項(学位規則第16条)を改定した。

15) 東京慈恵会医科大学大学院研究助成の英文表記を見直し、規程を改定した。

16) 東京慈恵会医科大学共同研究費補助規程から学内共同研究費についての内容を削除し、東京慈恵会医科大学学外共同研究費補助規程として改定した。

17) 大学院私費留学生の授業料減免に関する規程を改定した。

18) 医学部医学科と同じ規程で定めていた入学試験に関する内容を「大学院入学試験施行細則」として新たに制定した。

19) 他大学等との協定

(1) 横浜市立大学大学院医学研究科：平成26年9月30日付

(2) 東邦大学大学院理学研究科：平成27年4月1日付(協定日：平成27年2月4日)。

(3) 総合診療GP事業「卒前から生涯学習にわたる総合診療能力開発」の共同実施に関する協定書

20) 研究者養成を目指す「MD. PhDコース」を医学科に新設するにあたり、大学院と医学科共同でMD. PhDコース設置検討ワーキンググループを立ち上げ、検討を行った。

表1 平成26年度 大学院1年生の氏名および派遣科、選択カリキュラムの再派遣科

	氏名	派遣科	再派遣科	コース
1	福田由美子	人体病理学・病理形態学		
2	高須翔志郎	法医学		
3	久我 和寛	循環生理学		社会人
4	島本 奈々	消化器内科学	内視鏡科	
5	荒川翔太郎	整形外科	東海大学農学部バイオサイエンス学科	
6	西條 琢真	薬理学		
7	佐藤 泰輔	産婦人科学	国立成育医療研究センター研究所	
8	加藤 慶三	肝病態制御学		社会人
9	堀内 堯	消化器外科学	遺伝子治療研究部	
10	藤本 義隆	小児科学		
11	玉井 将人	小児科学	ウイルス学講座	
12	溜 雅人	小児科学		
13	和田 美穂	小児科学	遺伝子治療研究部	
14	井内 裕之	糖尿病・内分泌内科学		
15	樺 俊介	消化器内科学	内視鏡科	
16	大藤 洋介	膠原病内科学		
17	金子 惇	地域プライマリケア医学		社会人
18	岡部陽菜子	整形外科	生化学講座	
19	栗原 涉	耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	再生医学研究部	
20	春原浩太郎	腎臓内科学		
21	山村佐保子	腎臓内科学	解剖学講座	
22	平野 和宏	筋生理学		社会人
23	安田 淳吾	消化器外科学	高次元医用画像工学研究所	
24	大熊 裕介	腫瘍免疫学	悪性腫瘍治療学－がん治療医療人養成コース	社会人

25	鈴木 雄太	脳神経外科学	基盤研究施設 (分子細胞生物学)	
26	田尻 進	腎臓内科学	再生医学	
27	岩淵 敬介	地域プライマリケア医学		社会人
28	伊藤真理子	麻酔科学・侵襲防御医学	神経科学研究部	
29	朴 鍾琳	臨床検査医学		
30	島田 淳一	消化器外科学		
31	吉田 昌弘	呼吸器内科学		
32	吉井 悠	呼吸器内科学		
33	吉田 拓磨	形成外科学	熱帯医学	

表2 平成26年度 共通カリキュラム特別講義

科目	月 日	時 間	場 所	講 師
特別講義Ⅰ	6月26日(木)	10時30分～12時	セミナーB B棟6階	池上 雅博 教授
特別講義Ⅱ	6月26日(木)	13時～14時30分	5階講堂 大学1号館	小島 博己 教授
特別講義Ⅲ	6月26日(木)	15時～16時30分	5階講堂 大学1号館	横尾 隆 教授
特別講義Ⅳ	6月27日(金)	10時30分～12時	セミナーB B棟6階	岡本 愛光 教授
特別講義Ⅴ	6月27日(金)	13時～14時30分	5階講堂 大学1号館	井口 保之 教授
特別講義Ⅵ	6月27日(金)	15時～16時30分	5階講堂 大学1号館	下山 直人 教授

表3 平成26年度 学外共同研究費補助金採択

	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)	40万円
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	40万円
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)	40万円
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	40万円
5	分子細胞生物学研究部	馬目 佳信 教授	国際密輸および違法飼育押収スローロリス属の識別法に関する会	40万円

表4 平成26年度 東京慈恵会医科大学同窓会基金による海外派遣助成推薦者

	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	片桐 聡	眼科	大学院2年	アメリカ	Association for Research in Vision and Ophthalmology 2014	卵黄様黄斑ジストロフィを発症した日本人患者におけるBEST1遺伝子検索
2	木村 正	整形外科	大学院2年	アメリカ	国際足の外科学会	外反母趾患者における母趾列の不安定性に関する画像解析研究
3	伊藤 晴康	リウマチ・膠原病内科	大学院2年	アメリカ	American College of Rheumatology Annual Meeting 2014	Bombina variegata peptide8/prodinectin 2: a novel arthritis-inducible chemokine
4	栗田 裕輔	呼吸器内科	大学院2年	ドイツ	ヨーロッパ呼吸器学会	COPD病態におけるTranscription factor EBの役割
5	佐藤 洋平	小児科	大学院3年	カナダ	第12回国際幹細胞学会	ポンベ病iPS細胞を用いた心筋合併症の疾患モデリング
6	小林 賢司	呼吸器内科	大学院3年	ドイツ	ヨーロッパ呼吸器学会	マイトファジーによるヒト肺線維芽細胞の筋線維芽細胞分化の制御

7	木曾 真弘	皮膚科	大学院 4年	デンマーク	ヨーロッパ皮膚科研究会	毛包再生における毛乳頭細胞の培養方法と移植術の確立
8	柏木 雄介	循環器内科	大学院 4年	アメリカ	アメリカ心臓病学会	ナトリウム/グルコース共輸送体 (SGLT1) の心臓における役割: 虚血再灌流障害におけるエネルギー代謝制御への寄与
9	梶村いちげ	細胞生理学	大学院 4年	アメリカ	Experimental Biology 2014	NFκB 抑制はラット動脈管閉鎖を促進する

表5 平成 26 年度 大学院研究助成金採択

	学年	氏名	派遣科	再派遣科	研究課題
1	2	小川 優樹	再生医学		遅発性小脳失調症モデルマウスを用いた軸索変性メカニズムの解明
2	2	山本 武徳	生化学・病態医化学		RAD54B の機能調節に関する研究
3	2	塩崎 正嗣	糖尿病・内分泌内科学		糖脂毒性における膵β細胞容積変化の分子学的機序の解明
4	2	伊藤 公博	消化器内科学		癌分子標的的特異的な光線免疫療法 (photoimmunotherapy: PIT) を応用した治療法の開発
5	2	三石 雄大	消化器内科学	病理学	十二指腸上皮性腫瘍に関する臨床病理学的検討
6	2	平崎 裕二	器官・組織発生学		トラザメ心臓発生における転写因子 Tbx5, Tbx20 の発現様式解析
7	2	片桐 聡	眼科学		次世代シーケンサーを用いた日本人における遺伝性網膜疾患の原因遺伝子検索
8	2	木村 正	整形外科学	高次元医用画像工学研究所	外反母趾患者における母趾列の不安定性に関する画像解析研究
9	2	本田真理子	泌尿・生殖器科学	生化学	細胞周期制御における Mps 1 と PHB (prohibitin) の相互作用とその役割
10	2	入井 俊昭	法医学		微量薬物混合血液における薬物と DNA 型の同時検出法の検討
11	2	白井 祥睦	消化器外科学	遺伝子治療研究部	膵臓癌に対する NF-κB 阻害剤併用放射線照射療法の抗腫瘍効果の検討
12	2	伊豆原るな	再生医学		間葉系幹細胞を用いた腎臓再生のヒト応用に向けた基盤研究
13	2	林 哲朗	地域医療プライマリケア医学		入院患者における院内心肺蘇生の無益性要件に関する実証研究
14	2	村山 慎一	地域医療プライマリケア医学		在宅往診患者の患者複雑性と介護負担度に関する研究
15	2	伊藤 大介	消化器外科学	生化学	大腸癌の進展・増殖に関する細胞内シグナル分子の発現解析
16	2	井廻 良美	呼吸器, 乳腺・内分泌外科学	生化学	乳癌幹細胞と抗癌剤治療耐性の克服ーリン酸化酵素による癌幹細胞制御の研究ー
17	2	山田 琢	腎臓内科学	解剖学	Gcm2 conditional knockout マウスを用いた副甲状腺機能における Gcm2 役割の解明
18	2	奥井 紀光	消化器外科学	悪性腫瘍治療研究部	切除可能膵臓癌患者における末梢血液循環腫瘍細胞測定 of 長期予後予測因子としての意義の検討
19	2	栗田 裕輔	呼吸器内科学		老化関連呼吸器疾患におけるオートファジー・ライソゾーム機能障害

20	2	坊野 恵子	神経内科学	再生医学研究部	iPS細胞を利用したパーキンソン病に関する病態研究
21	2	眞船 華	腎臓内科学	分子疫学研究部	消化器癌におけるビタミンDの癌再発予防効果をみる二重盲検ランダム化比較臨床試験
22	3	宮沢 祐太	細胞・統合神経科学		炎症性疼痛モデルにおける情動関連脳機能の可塑性と分子メカニズムの解明
23	3	堀谷まどか	産婦人科学	国立感染症研究所	狂犬病ウイルスLタンパク質の機能解析
24	3	野口 幸子	産婦人科学		婦人科疾患早期スクリーニングキットの開発
25	3	種田 雅仁	整形外科	大阪大学大学院	骨脆弱化におけるコラーゲンとヒドロキシアパタイト結晶配向性の変化
26	3	千葉 明生	感染・化学療法学	細菌学	迅速な非侵襲的細胞外マトリクス抽出法の開発
27	3	藤井 輝之	麻酔科学・侵襲防御医学	細胞生理学	心筋細胞におけるストレスファイバー形成に伴う動力学特性のナノ解析

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
堀口 浩史	眼科学	平成25年9月25日	Human trichromacy revisited.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America
永瀬 将志	細胞統合神経科学	平成26年3月26日	On-site energy supply at synapses through monocarboxylate transporters maintains excitatory synaptic transmission.	Journal of Neuroscience
高坂 直樹	呼吸器内科学	平成26年3月12日	Autophagy induction by SIRT6 through attenuation of insulin-like growth factor signaling is involved in the regulation of human bronchial epithelial cell senescence.	Journal of Immunology

表7 平成26年度 東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費採択者(新規申請)応募件数：10件

	申請者	授業細目名	研究課題	年次計画	26年度申請額/千円	26年度支給額/千円
1	嘉藤 洋陸	熱帯医学・医動物学	等温遺伝子増幅によるマダニからのSFTSウイルス等迅速簡便検出法の開発	1/1年	3,000	3,000
2	南沢 享	循環生理学	心機能調節ネットワーク形成の統合理解	1/2年	3,000	3,000
3	小島 博己	耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	耳鼻咽喉科領域における難治性疾患に対する移植用細胞シートの開発	1/2年	2,974	2,974

(継続申請)応募件数：1件

	申請者	授業細目名	研究課題	年次計画	26年度申請額/千円	26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ー染色体凝集機構の解明と癌治療への応用展開ー	2/2年	3,000	3,000

表8 平成26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			
藤岡 宏樹	基盤研究施設(分子細胞生物学)	内科学(消化器・肝臓内科)	潜在性肝性脳症に対する呼気診断法の新規開発	2,000
品川俊一郎	精神医学	ウイルス学	持続・潜伏感染するヘルペスウイルス・感染因子を指標としたアルツハイマー病の早期診断バイオマーカーの開発	2,000
浦島 崇	小児科学	細胞生理学 分子疫学研究部	発達期の心不全, 低酸素血症が脳ミトコンドリアに与える影響とその可塑性に関する研究	2,000
中田 典生	放射線医学	生化学 臨床検査医学	超音波分子イメージングのための基礎的検討-分子ターゲティング用ナノバブルの開発とその画像化-	2,000
櫻井 結華	耳鼻咽喉科学	再生医学研究部 解剖学	低コスト短期間で臓器特異的ノックアウトマウスを作製するためのシステム構築	2,000

応募件数: 22 件

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。

なお、平成26年度、設置の趣旨見直し検討会報告により、看護系学生の卒業直後の入学を認めることが理事会で承認された。これを受けて、看護教育を受けた者に、より高度の教育を受ける機会を提供し、高度な知識と技術をもつ専門職業人の育成と、研究的視点をもって、看護の質の向上に貢献できる人材の育成を目指している。

アドミッションポリシー（入学者に対する受入方針）は、下記の通りである。

- 1) 看護基礎教育を受け、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

カリキュラムポリシー（教育課程の編成・実施の方針）は、下記の通りである。

対象を全人的に捉えることのできる人間的に優れたよき医療人を育成することを基本方針とし、看護職者の知識、技術、看護実践の統合力の成長を目指している。

- 1) よき医療人のひとりとして看護学の立場から医療に貢献できる能力を養う。
- 2) 高度の看護を実践し指導者となることができる能力を養う。
- 3) 人々と協働して活動しマネジメントできる能力を養う。
- 4) 看護実践から生じた課題を研究することができる能力を養う。
- 5) 得られた知見を臨床や教育などの場で活用できる能力を養う。

これらのポリシーのもと、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。今年度の教育課程は、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。

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5名である。

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。

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。

1. 平成26年度入学生

平成26年度入学生は8名である。大学院（修士課程）の在籍者数は23名となった。

平成26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）	4名
母子健康看護学	1名
地域連携保健学	3名

2. 平成27年度入学選抜および入学生

入学試験出願期間：平成26年8月1日から8月30日

出願資格認定試験：平成26年9月9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 26 年 9 月 13 日午前に専門科目および外国語（英語），午後面接が行われた。

応募者 11 名・受験者 11 名・合格者 6 名

本入学試験実施の結果，学内受験生が 0 名である点と定員割れ状況の改善について理事会より指示があり，二次募集を行った。

入学試験出願期間：平成 26 年 10 月 30 日から 11 月 15 日

出願資格認定試験：平成 26 年 12 月 7 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 26 年 12 月 14 日午前に専門科目および外国語（英語），午後面接が行われた。

応募者 5 名・受験者 5 名・合格者 4 名

3. 講義について

1) 本年度は，院生に科目に捉われずに広く学修できる講義としての特別講義は行わなかった。

2) 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ていたが，今年度は設定ができなかった。

4. 平成 26 年度修了生

修士論文発表会が平成 27 年 2 月 21 日（土）9 時から大学管理棟カンファレンス A・B にて開催された。

大学院生 12 の研究発表があり，活発な質疑が行われた。修士論文提出が平成 27 年 3 月 8 日（日）におこなわれ，12 名が修士（看護学）を取得した。分野別修了者氏名および研究課題は，表 1 の通りで

表 1 平成 26 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
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プログラムにおけるノンテクニカルスキルの効果の検討
福井美和子	成人看護学	救命救急センター看護師の家族看護実践度と道徳的感性や倫理教育との関連
櫻井 祥子	成人看護学	来院時心肺停止の患者家族の急変時から看取りまでの体験と看護介入－家族介入プログラムによる関わり記録から－
本田 瞳	成人看護学	急性期一般病棟中堅看護師のがん患者看取り場面の体験

ある。

学位授与に関する方針は，ディプロマポリシーとして下記のように定めている。

- 1) よき医療人としての能力を培った者
- 2) 高度の知識と技術を備えた看護専門職者としての能力を培った者
- 3) 本課程に 2 年以上在学し，教育目的に沿って指定された 30 単位以上を取得している者
- 4) 修士論文の審査及び最終試験に合格した者

5. 平成 26 年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成 26 年度の大学院入学式は，4 月 3 日（木）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) 平成 26 年度 FD は，看護実践能力の重要な要素であるリーダーシップについて看護経営学の視点で考察し，自分自身のコンピテンシーを高めることを目的に，8 月 7 日（木）に開催した。

講師：松村啓史先生

テルモ株式会社取締役副社長

講演テーマ：ドラッガーとナイチンゲールに学ぶ愛と希望の看護

参加者：教員 28 名，院生 12 名

3) 平成 26 年度生の研究計画発表会が平成 27 年 1 月 24 日（土）9 時から大学管理棟カンファレンス B 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。

6. 平成 26 年度におけるその他の主な審議・報告事項

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 26 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）

小島 順子	がん看護学	がん性疼痛を抱える進行がん患者のストレスマネジメントに対するセルフモニタリング法を活用した看護介入の評価
野口 佳奈	がん看護学	食道狭窄により経腸栄養を必要とする食道がん患者の『身体の経験』
丸山 弘美	看護管理学	都市型大学病院 中堅移行期看護師のストレス状況と離職意向の関連
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役割ストレス、調整力習得状況との関連－皮膚・排泄ケア認定看護師の活動支援体制の検討－
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職務満足と職務継続意思に関連する要因
前田 雅美	看護管理学	都市部大学病院で勤務する看護師のワーク・ライフ・バランスに影響する労働環境と職業性ストレス
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『自宅での生活維持のために生活スタイルを変化させる努力のプロセス』
深井しのぶ	地域連携保健学	卵巣がん患者の治療に関する意思決定

表2 平成26年度 東京慈恵会医科医大学（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
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効果の検証
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
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
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
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
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
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
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
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

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
69,864	35,549	61,439	94,822	261,674	2,212	532
受入誌(冊子)数			電子ジャーナル提供数			
和		洋		和		洋
種		種		種		種
722		141		1,004		6,389

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
10,052,295	17,996,240	28,048,535	2,280,312	1,173

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
10,222	2,510	1,977	4,208	28,576	84,559

*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年生、2年生の「医学総論」の情報検索演習、医学科3年生、4年生の「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をもたせた内容としている。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)」への対応

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1,883人である(平成27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、文献複写サーのために図書館システム(リコー社リメディオ)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22日(木)「英語が苦手な人のための英語論文の書き方」近藤一博教授(ウイルス学講座)

- ・ 5月27日(火)「英文論文の勧め」矢永勝彦教授(外科学講座)
- ・ 5月29日(木)「Annoyingly Common Writing Errors」岡崎真雄教授(学術情報センター)
- ・ 6月3日(火)「Building confidence for public speaking」小原平教授, Mark Alder 講師(英語研究室)

以上の講習会は大学院共通カリキュラムの必須科目「医学研究概論」の授業を兼ねている。延べ240名の参加があった。

8)「教育・研究年報(2013)」 「英文研究年報(Research Activities 2013)」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27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43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作業を担当した。

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(2回計8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67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23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26年度は3回実施し、延べ22名の参加があった。

11) 「Jikeikai Medical Journal」と「東京慈恵会医科大学雑誌」の編集作業

両誌合同編集委員会にて剽窃チェックへの対応について審議し、編集業務でコピー・アンド・ペースト判定ソフトウェアの使用を開始した。

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
61,911	11,663	9,242	4,694	87,510	1,388	-87

受入誌(冊子)数

和	洋
種	種
306	50

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
5,446,594	6,183,406	11,630,000	719,280	373

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	件	件
8,551	754	99

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	1,885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	69セット
語学プログラム	206セット
その他	81セット

2. 主な事項

1) 総合展示

平成27年1月26日(月)～2月6日(金)に大

学1号館ロビー、高木会館ロビーにて開催した。
 「ここ10数年の放射線治療の進歩～頭頸部癌を中心に～」

兼平千裕教授（放射線医学講座）

「肝細胞障害機序を求めて」

銭谷幹男教授（総合健診・予防医学センター）

「絨毛性疾患診断での刷り込み遺伝子産物 TSSC3
 免疫染色の有用性について」

福永眞治教授（病理学講座）

「肺癌健診と見逃しやすい肺癌」

関谷 透教授（放射線医学講座）

2) 教育用標本整備

今後の標本館移転に備え、保管の必要な標本の選定を開始した。

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 568件 (11,754枚)
- 2) レントゲンフィルム複製 38件 (834枚)
- 3) ビデオ編集機の利用 50件 (134時間)
- 4) 35mm スライド画像入力サービス 18件 (2,067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（眼科学講座教授）
委員：西村 理明（内科学講座准教授）
鳥海弥寿雄（外科学講座准教授）
高木 敬三（専務理事）

1. 年間の利用者

1) 平成27年3月末現在登録者は208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142名，延べ利用者数7,219名である。

2) テレフォンサービスの利用は，63件，月平均は6件である。なお，発足以来の延べ利用件数は4,754件となっている。

2. 活動

1) 平成26年8月2日（土）午後4時より大学1号館講堂において第35回夏季セミナーが開催された。

メインテーマは「見逃せない！最新の薬物治療アップデート」であり，常岡 寛先生（眼科）の司会で行われ，参加者は113名であった。なお，各テーマと演者は次のとおりである。

- (1) ウイルス性肝炎
石川智久（消化器・肝臓内科）
- (2) 炎症性腸疾患の最新治療と展望～ここまで変わった治療目標～
猿田雅之（消化器・肝臓内科）
- (3) 糖尿病の経口血糖降下薬の今
西村理明（糖尿病・代謝・内分泌内科）
- (4) 関節リウマチにおける最新の薬物療法
黒坂大太郎（リウマチ・膠原病内科）
- (5) COPD・喘息に対する薬物療法
桑野和善（呼吸器内科）
- (6) 心房細動に対する抗凝固療法，いつやるか？
川井 真（循環器内科）

2) 月例セミナーは平成26年4・5・6・7・9・11月，平成27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。
(平成26年4月)

高齢者の眼瞼下垂の手術について
宮脇剛司（形成外科）

(5月)
慢性腎臓病（CKD）の診療について
横山啓太郎（腎臓・高血圧内科）

(6月)
末梢性めまい，中枢性めまいの診断と治療
近澤仁志（耳鼻咽喉科）

(7月)
癌放射線治療の最近の進歩（前立腺癌を中心に）
青木 学（放射線治療部）

(9月)
大腸がんの治療，最新の話について
衛藤 謙（消化管外科）

(11月)
脳梗塞の急性期治療と再発予防を一緒に考えましょう

井口保之（神経内科）
(平成27年2月)

過活動膀胱の最近治療について
古田 希（泌尿器科）

(3月)
緑内障の最近の知見について
高橋現一郎（眼科）

3) 「生涯学習センターニュース」を発行し，利用会員各位・月例セミナー出席者（非会員）に発送している。平成27年3月で281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：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程が改定され、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。岡崎講師と尾上教授は平成 27 年度から開始される臨床実習カリキュラムの準備に当たった。

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での質保証の活動を調査した。平成 25 年度から第三者評価のトライアルが開始された。平成 25 年度は福島センター長が 12 月の新潟大学医学部第三者評価の副査、1 月の東京医科歯科大学第三者評価の主査として参加した。平成 26 年度は中村准教授が 6 月の千葉大学医学部第三者評価に、福島センター長が 2 月の東京大学医学部第三者評価に外部評価者として参加した。本学も第三者評価を平成 26 年 6 月に受審した。本学での外部評価の経験を中村准教授が 2 月の本補助金の公開シンポジウムで発表した。教育の質保証に関しては中村准教授が成医会の宿題報告で「卒業生アンケートによる東京慈恵会医科大学の教育質保証についての考察」を発表し、東京慈恵会医科大学雑誌に掲載された。

3. 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。本取組の中で中村准教授は、5 月に英国キングス大学医学部を訪問し、GP への Teacher Training プログラムや、GP 実習を行っている医学生への聞き取り調査、さらには GP が参加する低学年でのコミュニケーション授業などに参加した。また同時期に行われていた卒業時 OSCE の視察も行った。卒業時 OSCE では大学教育だけでなく多くの GP が評価者として OSCE に参加していた。平成 27 年度から開始する 3 年次「高齢者医療体験実習」のための実習先として介護老人保健施設の確保を行った。

4. 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) エデュケーショナルナース研修、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。

5. 医学教育振興財団主催「医学教育指導者フォーラム」と文部科学省主催「医学・歯学教育指導者ワークショップ」を支援した。フォーラムでは、医学教育におけるパフォーマンス評価を主題とし、英国での卒前医学教育、卒後臨床研修におけるパフォーマンス評価と医学部卒業時での客観的臨床能力試験

(OSCE)の講演を組んだ。ワークショップでは、1) 臨床実習の改善・充実、2) 卒業時までの段階的な臨床能力の評価、3) 卒業時アウトカムの作成、4) 統合教育のあり方・実践、5) 分野別評価を通じたPDCAサイクルの確立をテーマに取り上げ、福島センター長がグループワークの趣旨説明を行った。

6. Medical regulationの国際会議に出席した。2年ごとに開催されるMedical regulationの国際会議が今年度は英国ロンドンで開催された(11th International Conference on Medical Regulation. 10 September 2014. London, U.K.)。福島センター長が出席し、Experiences in Japan: Workshop on experiences of Asia Pacific countries on the healthcare professional regulationと題し、日本でのMedical regulationについて発表した。

7. 文部科学省委託事業平成26年度「職業実践専門課程等を通じた専修学校の質保証・向上の推進」事業に福島センター長が参加した。医学教育の質保証の活動を、専門学校の質保証に活かす活動で、今年度はこの事業で事業実施委員会委員と第三者評価システム部会長として活動した。

8. 学外での医学教育関係講演：1) 奈良県立医大、2) 昭和大学、3) IMS 医療安全管理者講習会、4) 石川県看護教員現認研修会、5) 札幌医科大学、6) 兵庫医科大学、7) 川崎医科大学、8) 東京医科歯科大学、9) 兵庫医科大学病院、10) 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、11) 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、12) 豊島区医師会、13) 大東北文化学園大学、14) 都立南多摩看護専門学校、15) 兵庫医科大学、16) 東邦大学大学院医学研究科博士課程、17) 大東文化大学法科大学院(以上、福島センター長)、18) 福島県立医科大学、19) 昭和大学SD研修会(以上、中村准教授)。

「点検・評価」

教育センターでは、1) 医学教育・臨床研修支援、2) 看護キャリアサポートセンター業務、3) シミュレーション教育施設運営管理、4) e-Learningの設備管理と運営、5) 教育IR活動、そして、6) 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が拡大しつつある。昨年度発足した教育IR部門が継続的に活動するためには、データ収集などの実作業を担う事務職員が必要となっている。

教育センター業務は研究よりも教育実践と内部質保証に重きを置いている。これらの業務は教職協働で行うものであり、今後、教育センターの事務組織の実質化が求められる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 福島 統. 巻頭言：医学教育分野別質保証とは. 医学振興 2014 ; 79 : 2-5.
- 2) 福島 統. 【ファルマシア創刊50年記念】50年後の薬学 薬学教育の将来 医療者教育. ファルマシア 2014 ; 50(12) : 1234-6.

III. 学会発表

- 1) 奈良信雄, 吉岡俊正, 中村真理子. 医学教育質保証について. 平成26年度医学・歯学教育指導者のためのワークショップ. 東京, 7月.
- 2) 中村真理子. 東京慈恵会医科大学におけるIRの取り組みについて. 医療系学教職員のためのSD研修会. 東京, 12月.
- 3) 中村真理子. 東京慈恵会医科大学におけるトライアル認証評価の経験. 平成26年度文部科学省大学改革推進事業(基礎・臨床を両輪とした医学教育改革によるグローバルな医師養成)公開シンポジウム「国際基準に対応した医学教育認証制度の確立」-医学教育認証評価制度発足に向けて-. 東京, 2月.
- 4) 中村真理子. 医学教育アウトカムの構築について～慈恵医大での自己点検評価の経験から. 福島県立医科大学平成26年度医学教育ワークショップ. 福島, 9月.
- 5) 福島 統, 澤 智博(帝京大), 岡田美保子(川崎医療福祉大). (共同企画7) 医学教育と医療情報額について考える～医学教育の質保証と医療情報学専門医制度の紹介を通して～. 第34回医療情報学連合大会. 千葉, 11月.
- 6) Fukushima O. (Workshop : Experiences of Asia Pacific countries on the healthcare professional regulation) Experience in Japan. 11th International Conference on Medical Regulation. London, Sept.
- 7) Suzuki T (Niigata Univ), Kitamura K (Univ of Tokyo), Tanabe M (Chiba Univ), Yoshioka T (Tokyo Women's Medical Univ), Fukushima O, Nara N (Tokyo Medical and Dental Univ). First trial of accreditation for medical education using WFME global Standards 2012 in Japan. AMEE 2014. Milano, Sept.
- 8) 福島 統, 北村 聖(東京大). (シンポジウム1 : 分野別質保証, 新専門医制度を踏まえた医学教育の潮流) 座長. 第46回日本医学教育学会大会. 和歌山, 7月.

V. その他

- 1) 福島 統, 宇都宮一典, 柳澤裕之, 川村哲也, 中村真理子. 特集1: 座談会 平成26年度自己点検評価の外部評価を受けて-医学教育の国際基準に対する大学の対応-. THE JIKEI 2015; 24: 2-10.
- 2) 福島 統. 特集2: 医学教育の質保証の考え方. THE JIKEI 2015; 24: 11-4.
- 3) 福島 統. 「話題の医学」TV番組: 医学教育 最近の話題-医学教育の質保証- (MSD Connect). 2014.11.2.
- 4) 福島 統. 朝日新聞×河合塾 共同調査「ひらく日本の大学」第9回: 大学の国際化 大学の取り組み: 東京慈恵会医科大学 医学教育の国際基準に合わせ学内に内部質保証の仕組みを構築. Kawaijuku Guide-line 2014; 4・5月号: 42-3.
- 5) 福島 統. 書評「死なせてもらえない国・日本」. 医教育 2015; 46(1): 117.

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)

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)

松浦 知和 (臨床検査医学講座教授)

北 素子 (看護学科教授)

細坂 泰子 (看護学科教授)

(平成27年3月31日現在)

2. 編集および発行状況

第129巻2号から第130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23編、内訳は原著7編、成医会総会宿題報告3編、症例報告4編、総説2編、資料1編、第130回成医会総会学術講演要旨1編、愛宕臨床栄養研究会抄録3編、記事2編であった。

分野別では、原著はリハビリテーション医学3編、内科学2編、外科学、産婦人科学各1編、症例報告は形成外科学2編、内科学、リハビリテーション医学各1編、総説は内科学、整形外科学各1編、資料は看護学科より1編であった。

4. 編集委員の交代

濱中喜代教授(看護学科)が編集委員を退任し、後任に細坂泰子准教授(看護学科)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（臨床疫学研究部教授）
(平成27年3月31日現在)

2. 編集および発行状況

第61巻2号、3号、4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 2013）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8編、うち原著が5編、症例報告3編であった。分野別では、原著は内科学が3編、外科学、小児科学が1編であった。症例報告は外科学が3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. 剽窃チェックの導入

投稿論文の剽窃チェックシステムの導入についてJMJ・慈恵医大誌合同編集委員会で検討の結果、剽窃チェックソフトウェアの利用を開始した。

6. 医学論文書きかた講習会の開催

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

7. 投稿のよびかけの実施

JMJ61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。

	内 容	講 師	日 時	場 所	参加人数
第1回	英語が苦手な人のための英語論文の書き方	近藤一博教授 (ウイルス学講座)	5月22日(木) 18:00-19:30	大学1号館 6階講堂	59名
第2回	英文論文の勧め	矢永勝彦教授 (外科学講座)	5月27日(火) 18:00-19:30	大学1号館 6階講堂	76名
第3回	Annoyingly Common Writing Errors	岡崎真雄教授 (学術情報センター)	5月29日(木) 18:00-19:30	大学1号館 6階講堂	55名
第4回	Building confidence for public speaking	小原平教授, Mark Alder 講師 (英語研究室)	6月3日(火) 18:00-19:30	大学1号館 6階講堂	50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ング解析を行い、シナプス結合性との関連を相関解析している。これまでに以下のことを明らかにし、微小神経回路の構築原理と機能ダイナミクス、およびその相関性に関して継続発展的に研究を行っている。

1) 回路形成ニューロンの形態学的化学的特徴の定量定性化

神経突起の分岐や広がり、細胞サイズ、機能分子の発現プロフィールの分析結果から、孤束核を構成する神経細胞は、細胞体のサイズ（細胞体面積 $150 \mu\text{m}^2$ を境界に）によって小型と中～大型の少なくとも二つのグループから構成されることがわかった。細胞体のサイズの違いは、軸索側枝の広がりも反映していた。小型ニューロンの軸索側枝は孤束核内に広く分布し、他の孤束核ニューロンと広範にシナプスを形成することを示唆していた（平均軸索分岐数 31.5）。一方、中～大型ニューロンは、軸索側枝の発達が悪く（平均軸索分岐数 1.04）、主に孤束核外に投射する投射型グルタミン酸ニューロンであり、その細胞体は内側亜核に局在する。小型ニューロンは、さらに GABA 細胞とグルタミン酸細胞に

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

2) 興奮性・抑制性シナプス入力パターンの特徴とネットワーク構成

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

3) 局所回路の生後分化

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

プス活動のうちどちらか一方の際立った優位性が、ニューロントタイプの違いに応じて観察される。一方、生直後（生後1～3日）の孤束核ニューロンでは、ほとんど全ての単一細胞から、ニューロント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」、「生殖器系」講義および「形態系実習」、症候学演習の医学科カリキュラムを分担した。また、看護専門学校における「解剖生理学」の講義も担当している。解剖学実習では、実習時間の短縮に伴う実習指針の改定、手順の簡略化を検討し、その成果が得られつつある。

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

反省：Peer-reviewを経た、国際競争力のある原著論文・研究成果を継続的に発信する必要がある。

研究業績

III. 学会発表

1) 桂田功一、木下一雄、樋口謙次、深田実里、姉崎由佳、田中真希、保木本崇弘、山田健治、村松正文、竹川 徹、高木 聡、河合良訓、解剖学的知見とリハビリテーションについて—解剖学実習を通して得た小殿筋の新たな知見。第48回成医会柏支部例会、柏、2013年7月。

2) 根岸義勝、河合良訓。延髄孤束核における投射型ニューロンの特徴 (Features of projecting neurons of the nucleus of the tractus solitaries)。第120回日本解剖学会総会・全国学術集会／第92回日本生理学会大会合同集会。神戸、3月。

3) 平野和宏、木下一雄、河合良訓、安保雅博。解剖学的観察を用いた内転筋群における股関節回旋作用の検討。第49回日本理学療法学術大会。横浜、6月。

IV. 著 書

- 1) 荒川廣志, 河合良訓. 各論1: 嚥下機能内視鏡検査
1. 経鼻内視鏡検査に必要な解剖・生理. 鈴木博昭,
加藤孝邦, 椿原彰夫 (川崎医療福祉大), 藤島一郎 (浜
松市リハビリテーション病院), 東口高志 (藤田保健
衛生大), 上野文昭 (大船中央病院), 櫻井 薫 (東京
歯科大) 監修. 嚥下機能評価研修会テキスト. 東京:
NPO 法人 PEG ドクターズネットワーク, 2014. p.33-7.

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

昨年度, 運動失調マウスの発症の原因として IncRNA である Gm13912 の第 2 インترونにおける 7048bps の欠損が浮上してきたが, C57BL/6N に 7 回戻し交配を行った交雑系で phenotype と genotype の関係を調べたところ, Gm13912 における欠損が homo であるのに phenotype が正常な個体が見いだされた。この phenotype が正常で Gm13912 欠損 homo 個体は, これまで用いていた rs13476698 の SNP も発症型の homo であり, これらの遺伝子座が発症の原因ではないことが明らかになった。そこで, 遺伝子配列の解析結果を詳細に見直したところ, 発症個体に共通して遺伝子の insertion が起きている部位が 2 カ所見つかった。現在, これらの挿入部位を跨ぐ PCR の primer を設計し, 解析を進めている。

II. Wilms 腫瘍を合併する日本人型染色体不安定症候群の遺伝子解析

Mosaic Variegated Aneuploidy 症候群 (以下 MVA) はまれな劣性遺伝性疾患で, 体細胞の染色体数が不安定になり小頭症や成長障害等の症状を示す。日本人症例の表現型は特徴的で海外症例とは異なる。これまで海外症例で *BUB1B*, *CEP57* が責任遺伝子として同定されているが, 日本人症例では全例, 片アレルに *BUB1B* のコード領域に変異を認め, もう一方のアレルの変異は *BUB1B* 転写開始点から 44kb 上流にある非コード領域の SNV による hypomorphic 変異が報告されている。しかし, *BUB1B* hypomorphic 変異や *BUB1B* と協調して働く *BUB3* の hypomorphic 変異のマウス疾患モデルでは日本人症例に特徴的な Wilms 腫瘍, 非常に強い大脳皮質低形成, Danady-Walker 奇形などの症状が現れていない。

我々は上述した理由から日本人型 MVA の発症には別の遺伝子変異または多型が関与している (二遺伝子遺伝性の可能性) と考え, 自験例について両親

よりインフォームドコンセントを得たうえで全エクソソンのトリオ解析を行った。得られたバリエーションデータのアノテーションづけを行い、中心体、線毛、細胞極性に関する非同義多型を選別した結果、3つの疾患関連変異候補が得られた。このうちの1つは15番染色体長腕のBUB1B近傍にある日本人特異的SNV（アレル頻度2.8%）であった。

現在この日本人特異的非同義多型の機能解析を行っている。

Ⅲ. 原始的魚の特徴を示すポリプテルスの側線形成

Polypterus ポリプテルスは分子系統学上、最も根幹に属する現存の条鰭類（魚）であり、体表にエナメル質を含むガノイン鱗を持つ。これは絶滅した原始的条鰭類あるいは硬骨魚の*Psarolepis*や*Lophosteus*などを彷彿とさせ、これらの化石記録からは、鱗の表面には明らかな側線感丘のための孔は認められない。一方、現存の硬骨魚において側線は様々な形態を取ることが知られている。側線感丘とは、頭部神経の一部が顔面や体側へ伸びた感覚受容器である。また陸上へ進出した四肢動物のカエルにも側線は存在するが、退化しておりかつゲノム倍加していること、またほぼ全ての条鰭類もゲノム倍加していることから、原始的魚の特徴を示すポリプテルスを用いて側線の形態形成について調べた。

最初の側線感丘細胞は、神経胚期にプラコード原基と神経堤細胞として現れることが特異的分子マーカー発現によって確認されており、孵化後もなく表皮下層に明瞭なロゼット状構造となって認められた。その後、幼生期において側線感丘は、表皮上の孔から有毛細胞の毛を外へ突き出し、また表皮下ではその軸索を近傍の側線へ向かって伸ばした。幼魚における表皮下の側線鱗の石灰化は体軸の後方から前方へ向かって起こることが分かった。興味深いことに、各側線鱗の後端には石灰化の起こらない箇所が一過性に出現し、それはまるで感丘由来の神経の形成がカルシウム沈着を避けているかのように見えた。幼魚表面のSEM像を見てみると、1つの側線鱗につき数個の孔があり、それらは粘液性物質で塞がれ、かつ表皮細胞によって同心円状に取り巻かれていた。そして成体体側にある感丘には色素細胞が多く集っており、そこから伸びる軸索束は側線鱗内の血管腔を縫うように内側へ向かい、最終的には貫通して側線神経へ向かう様子が観察された。

以上のように、体側の側線感丘は神経胚期から成体に至るまで表層に存在し、石灰化後も明らかな管腔構造を形成しないことから、ポリプテルスの側線

感丘は表層型ピット器官であると結論づけた。なおこの側線感丘には色素細胞が入り込んでおり、肉眼的に色素の多い箇所感丘が存在すると考えられた。

Ⅳ. 横隔膜発生に関連した *Wt1* 陽性細胞の局在

横隔膜はその形成領域周囲の細胞群が集まって形成される組織であり、そのため横隔膜を構成する細胞系譜を理解する研究は発生を知るだけでなく、横隔膜の先天奇形などを理解する上で重要である。我々はマウス発生において横隔膜欠損を引き起こす遺伝子である *Wilms' tumor 1 (Wt1)* に注目し、その遺伝子が発現する細胞の分布を明らかにする解析を行ってきた。昨年、マウス成体において *Wt1* 陽性細胞が横隔膜の左後方に分布が多いことを発見したが、さらに発生を観察した結果、*Wt1* 陽性細胞は初期発生よりその分布領域が左右で異なっており、左側に多いことが明らかとなった。先天性横隔膜ヘルニアは左後方部欠損 (Bochdalek hernias) が最も多いことから、この *Wt1* 陽性細胞の分布と Bochdalek hernias 発症の間に何らかの関連性があることが強く示唆される結果を得た。今後はさらに詳細に解析して、*Wt1* が左側に分布するメカニズムを明らかにしたい。

Ⅴ. 脊椎動物における付属肢（四肢・鰭）の骨形成メカニズム

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、魚類の胸鰭は少数の軟骨内化骨を起点とした放射状の膜内化骨によって構成されている。種類の異なる骨の形成メカニズムを明らかにするため、本年度我々はモデル生物であるゼブラフィッシュを用いて、CRISPR-Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR associated proteins) システムの導入による標的遺伝子・ゲノムの編集実験系を構築した。現在までに gRNA (標的のゲノム配列に結合する塩基) の配列の軽微な違いによって予想した表現型が現れる・現れないの大きな違いが生じることが分かった。今後は gRNA のバリエーションを様々作成しながら F1 や F2 といった子孫世代まで系統維持・飼育を続け、表現型の解析を行う。

また本年度はゼブラフィッシュ胸鰭において膜内化骨形成領域を欠失する *boxer* 自然突然変異体を用いた解析を行った。この系統は胚性致死であるために成魚において膜内化骨が無いかどうかを検討することができない。そこで *boxer* 胚の予定胸鰭形成細

胞を野生型胚の予定胸鰭形成領域に細胞移植する実験系を構築した。油圧式三次元マニピュレーターを用いて精度高く移植された細胞は血管や体幹の骨格筋、尾部など様々な中胚葉性組織に分化したものの、胸鰭や心臓を形成する側板中胚葉に移植した細胞が分布する例は非常に低い頻度でしか現れてこなかった。今後は実験精度を高めながら、変異体の表現型を有した野生型成魚を飼育し骨格の検討を行う。

「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、教室員は例年と変わらず研究に従事していたが、残念ながら学内外の研究者との共同研究により2つの英文原著論文を発表するに留まった。原著論文発表数は外部競争的研究資金の獲得に少なからず影響するため、次年度以降活発に原著論文が発表できるように教室員一丸となって望まねばならない。今年度は、社会人大学院生1名、腎臓内科学より再派遣大学院生1名、計2名の大学院生を受け入れた。今後も、原著論文および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

4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7月12日(土)に南講堂で開催し、たいへん盛会であった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Izuhara L, Tatsumi N, Miyagawa S (Osaka Univ), Iwai S (Kitasato Univ), Watanabe M¹⁾, Yamanaka S, Katsuoka Y, Nagashima H¹⁾ (¹Meiji Univ), Okano HJ, Yokoo T. Generation of a felinized swine endothelial cell line by expression of feline decay-accelerating factor. PLoS One 2015; 10(2): e0117682.
- 2) Takeuchi-Igarashi H, Kubota S¹⁾, Tachibana T, Murakashi E²⁾, Takigawa M¹⁾ (¹Okayama Univ), Okabe M, Numabe Y²⁾ (²Nippon Dental Univ). Matrix remodeling response of human periodontal tissue cells toward fibrosis upon nicotine exposure. Odontology 2014 Oct 15. [Epub ahead of print].

III. 学会発表

- 1) Tatsumi N, Okabe M. Analysis of distribution of Wt1 expression cell in diaphragm development. 47th Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists. Nagoya, May.
- 2) Tatsumi N, Okabe M. Analysis of Wt1 positive cells in diaphragm development. 第37回日本分子生物学会年会. 横浜, 11月.
- 3) 岡部正隆. (特別講演2) 副甲状腺の起源. 第33回腎と骨代謝研究会学術集会. 東京, 10月.
- 4) Shigetani Y, Yano T, Okabe M. Morphogenesis of the lateral line scales in the primitive fish *Polypterus*. 第37回日本分子生物学会年会. 横浜, 11月.
- 5) Shigetani Y, Yano T, Okabe M. Morphogenesis of the lateral line neuromast in the primitive fish *Polypterus*. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会/第92回日本生理学会大会合同大会. 神戸, 3月.
- 6) 藤本 啓, 春山雄史, 佐々木敬, 中村明日香, 鈴木英明, 森 豊, 根本昌実, 横山淳一, 岡部正隆, 宇都宮一典. FBP1 遺伝子変異はFBP1タンパク分解亢進と多量体形成不全を誘導し糖新生を障害する. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5月.
- 7) 矢野十織, 岡部正隆, 田村宏治(東北大). ゼブラフィッシュ尾ビレの形態再生に必要な位置価シグナルの解析. 日本動物学会第85回仙台大会2014. 仙台, 9月.

IV. 著 書

- 1) Yano T, Matsubara H¹⁾, Egawa S¹⁾, Onodera K¹⁾²⁾ (²Kyoto Univ), Tamura K¹⁾ (¹Tohoku Univ). Chapter 22: Fins and limbs: Emergence of morphological differences. In: Kondoh H (Osaka Univ), Kuroiwa A (Nagoya Univ), eds. New Principles in Developmental Processes. Tokyo: Springer, 2014. p.291-302.

分子生理学講座

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

教育・研究概要

I. 骨格筋線維内機能水の相転移にもなう熱測定

骨格筋線維内には少なくとも5つの状態が異なる水があることが核磁気共鳴 (NMR) 法、核磁気共鳴画像 (MRI) 法を用いた研究により明らかになっている。この水の違い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はわかったが、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 (DSC) 法を用いて水集団の分子間相互作用を評価した。この DSC 法は温度変化に伴う比熱変化、つまり水が水に融けるような相転移の検出に優れており、その温度変化で形成/崩壊する分子間相互作用を熱エネルギーとして検出することができる。

昨年度の研究により骨格筋細胞では昇温時に -10°C 以下で融ける氷の融解ピークが少なくとも2種類あることがわかったが、それらがどの水集団の構造に起因するものかは不明だった。そこで今年度は骨格筋細胞内の太いフィラメントの有無により -10°C 以下で融ける水成分のピークが変化するかを調べた。

カエル骨格筋のスキンドファイバー (細胞膜除去筋線維) で太いフィラメントを除去すると -10°C 以下の融解ピークの2つのピークのうち、高温側のピークでは変化があったのに対して低温側のピークでは変化がほぼみられなかった。これにより低温側のピークは細いフィラメントに起因して水状態が形成されていることが推測される。平均比熱の変化として -80°C から 20°C まで昇温する際に必要だった熱エネルギーを見積もると太いフィラメントの有無では変化がなく、骨格筋細胞内の熱溜としての役割は細いフィラメントが関与していることが示唆された。

II. 骨格筋線維内機能水の粘弾性測定

これまでに、Initium 社と共同で QCM (水晶共振子マイクロバランス測定) 法を用いてミオシン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の量は硬直状態ではタンパク質自体の6倍近くにもものぼることを明らかにした。また、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 $\text{M} \cdot \text{ATP}$ 状態を反映する $\text{ATP}_{\gamma}\text{S}$ 結合状態ではミオシンによる水の束縛量はほとんど変化しないが、他の中間体である $\text{M} \cdot \text{ADP} \cdot \text{Pi}$ と $\text{M} \cdot \text{ADP}$ では、その束縛量は半分に減少することも明らかになった。そこで本年度は、ミオシンフィラメント溶液の NMR 緩和経過測定を行い、QCM 法による結果との比較を試みた。多くのミオシンが中間体 $\text{M} \cdot \text{ADP} \cdot \text{Pi}$ の状態であると思われる弛緩液中では、硬直液中と比べ、ミオシンフィラメントによる水の束縛の程度は減少し、またその束縛量は QCM の測定と同程度であることがわかった。

III. 除アクチンフィラメント中のミオシン構造変化

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 $\text{M} \cdot \text{ADP} \cdot \text{Pi}$ 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 BL6A にて取得し、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。核磁気共鳴法で調べた水プロトン横緩和経過から、ATP 結合・加水分解によりミオシン頭部の周りの強い束縛水が解放されることが示唆されていることとあわせて、ミオシンは ATP 加水分解による自由エネルギーをいったん頭部の大きな配置変化と水構造変化の中に堰き止めた後に収縮反応に利用するものと考えられる。

IV. 心室細胞のカルシウム応答に対する細胞増殖因子ポリアミンの効果

ポリアミンは全ての生物に必須な細胞増殖因子で、核酸等に作用して細胞増殖を促す一方、膜電気現象に関与する生理的に重要なイオンチャンネルに対する修飾作用を併せもつ。運動負荷に誘発されたラット肥大大心の心筋細胞でポリアミン濃度が上昇することが報告されているが、ポリアミン濃度の上昇が心筋細胞の興奮やカルシウム動態にどのように関与するかは解明されていない。そこで、ポリアミン濃度の上昇が心室細胞の興奮現象やカルシウム動態に与える影響をラット新生仔の心臓から調整した培養心室細胞および単離心室筋細胞で調べた。細胞内カルシウム濃度変化は心室細胞に蛍光カルシウム指示薬を導入し、顕微鏡で観察した。ポリアミンは培養心筋細胞の自発拍動に随伴するカルシウムトランジェントの頻度を濃度依存的に抑制した。また、スペルミンは非拍動性細胞のカルシウム振動を濃度依存性に誘発し、生体内でのポリアミン濃度の上昇が非拍動性細胞を活性化することにより心筋興奮に間接的に影響を与える可能性が示唆された。

V. コーヒーポリフェノールによる神経毒性に対する細胞保護作用の検証

脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血を合わせた脳卒中は罹患率、および死亡率が高い3大生活習慣病（悪性新生物、脳血管疾患、心疾患）の1つである。近年の疫学的研究により、習慣的コーヒー摂取には脳卒中中のリスクを低下させる効果があることが明らかにされた。しかしコーヒーにはカフェインやポリフェノール等多くの含有成分があり、どの成分が効果を示すのかについては言及されていない。ポリフェノールには、抗炎症、抗癌、抗酸化など様々な効果が報告され注目されている。脳虚血を起こしたマウスに赤ワインポリフェノール（レスベラトロール）を投与すると梗塞領域が縮小し神経症状が改善されるという報告があることからコーヒー摂取による脳卒中中のリスクの軽減はコーヒーに多く含まれているポリフェノールであるクロロゲン酸による効果ではないかと考え、この仮説を検証した。脳虚血では、(1)グルタミン酸放出→(2)グルタミン酸受容体を介したカルシウム流入→(3)一酸化窒素合成酵素(NOS)の活性化による一酸化窒素(NO)の産生→(4)NOシグナルの活性化、の経路で神経細胞死が誘発されることが知られている。そこでマウス胎児大脳皮質の初代培養神経細胞にグルタミン酸及びNOによる神経細胞死を誘発して、クロロゲン酸の

効果を調べた。クロロゲン酸はNOによる神経細胞死には効果がなかったが、グルタミン酸による神経細胞死を有意に抑制した。これより、クロロゲン酸は脳虚血による神経細胞死のNO産生より下流の過程ではなく、NOが産生されるまでの過程に作用することが示唆された。次に、グルタミン酸刺激による細胞内カルシウム濃度上昇にクロロゲン酸が作用するかを蛍光カルシウム指示薬を用いて測定した。神経細胞死を引き起こすグルタミン酸により細胞内カルシウム濃度上昇が認められ、クロロゲン酸処理により抑制された。これらの結果からクロロゲン酸の神経細胞死に対する保護作用はグルタミン酸受容体を介したカルシウム流入を抑制することにより引き起こされることが明らかとなった。

「点検・評価」

まず昨年度から継続して、骨格筋収縮と骨格筋細胞内機能水の状態水との関わりについて焦点を当てた研究を推進した。今年度はミオシンを選択的に除去した骨格筋標本でのDSC法による相転移現象の観察により、 -10°C 以下で融ける2つの氷の融解ピークの中で太いフィラメントの有無で変化するものと、変化しないものの2つがあることを明らかにできた。しかし、これらの実験で用いたサンプルを生物学研究室・平塚理恵准教授の技術協力のもとで電子顕微鏡で確認すると太いフィラメントがなくなっている様子が観察されたが、SDS-PAGEで確認するとまだミオシタンパクとしては残っていることが分かった。ミオシタンパクがほぼ残っていないような状態まで処理したサンプルでのDSC測定は今後の検討課題である。さらに細いフィラメントをなくしたサンプルでの測定も行い、それぞれの氷の状態がどこに起因するかを明らかにしていく。加えて上記以外の融解温度の異なる氷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。

また、アクトミオシンによるATP加水分解反応の素過程と水構造の変化の関連についての研究では、以前測定を行ったNMR（核磁気共鳴法）を用いた水プロトンの緩和経過測定では筋原線維懸濁液を用いていたため束縛している水の量についてQCMによる結果との直接の比較は難しかったが、本年度はミオシンフィラメント溶液を用いた測定を行ったことによりNMRとQCMの結果がよく整合することが明らかになった。今後は更に、ミオシンの他の中間体での水束縛量の測定を継続していくとともに、X線回折法によるミオシン頭部の構造変化と水構造変化の関係も追及していく。

一方、興奮性細胞に対する生理活性物質の効果を評価する研究では、神経細胞でクロロゲン酸がグルタミン酸によるカルシウム流入を抑制していることを明らかにできた。この効果は、近年承認されたアルツハイマー治療薬（商品名メマリー）と作用点と同じである可能性があるため、アルツハイマー型痴呆や脳血管性痴呆の治療薬への利用の可能性が期待できる。また、クロロゲン酸の抗酸化による神経保護作用も報告されている。脳梗塞では脳虚血が起こるとその中心部分の細胞死を起こす壊死巣部と、その辺縁部の機能不全であるが壊死に至っていない虚血部位（ペナンブラ）ができる。虚血が持続するとペナンブラは壊死巣へと移行する。ペナンブラの修復が脳梗塞治療のターゲットとして重要になるが、いまだペナンブラの病態は詳細に解明されていない。今後は、血栓塞栓モデルマウスを用いて、脳梗塞直後から梗塞壊死に移行するまでをMRIを用いて解析する。マウスにコーヒーポリフェノールであるクロロゲン酸を投与することにより、ペナンブラから壊死巣への移行を抑制できるかを動物個体レベルで検討したい。

分子細胞生物学講座との共同研究で行った細胞増殖必須因子ポリアミンの心筋細胞に対する効果の測定では、ポリアミンが心室細胞の性質に複数の影響を及ぼすことを明らかにできた。今後はポリアミンがこれらの現象を引き起こす機序と実際に個体レベルで心肥大を起こしたときに興奮収縮連関の異常が引き起こされる可能性について検討していきたい。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) 竹森 重. 上書きを繰り返す中枢神経系の構築. 2014年度人工知能学会全国大会（第28回）. 松山, 5月.
- 2) Takemori S. The world and the charm of skinned fibers. 第22回日本運動生理学会大会. 倉敷, 7月. [Adv Exerc Sports Physiol 2014; 20(4): 76]
- 3) 中原直哉, 竹森 重. グリコーゲンが筋収縮に及ぼす影響. 第161回日本体力医学会関東地方会. 坂戸, 7月. [体力科学 2014; 63(6): 741]
- 4) 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. 17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2014). Cape Town, July.
- 5) 大野哲生, 我妻美千留¹⁾, 市橋素子¹⁾, 伊藤 敦¹⁾ (¹アルバック). 金電極へのミオシン吸着過程の粘弾性解析. 第8回 QCM 研究会: QCM による分子間相互作用の測定. 東京, 8月.
- 6) 竹森 重. 体育授業に用いられるアナログンの加速度計を用いた動作解析. 日本武道学会第47回大会. 福山, 9月. [武道学研究 2014; 47(別冊): 92]
- 7) 中原直哉, 竹森 重. グリコーゲンは骨格筋収縮に有利か不利か. 第69回日本体力医学会大会. 長崎, 9月. [体力科学 2014; 63(6): 571]
- 8) 玉川奈津子 (ノイエス), 竹森 重. 姿勢が悪いと茶道のパフォーマンスが低下するのは何故か. 第69回日本体力医学会大会. 長崎, 9月. [体力科学 2014; 63(6): 695]
- 9) 渡邊由陽¹⁾, 田中陽子¹⁾ (¹成城大), 竹森 重, 中原直哉, 巽 申直²⁾, 上田純也²⁾ (²茨城大). 剣道の加速度計を用いた打撃インパクト後の動作解析. 第69回日本体力医学会大会. 長崎, 9月. [体力科学 2014; 63(6): 695]
- 10) 山口真紀, 山澤徳志子, 高木邦彰, 池田道明, 大城戸真喜子, 竹森 重. ポリアミン蓄積はスポーツ心臓の不整脈の誘因か? -培養細胞での検討. 第69回日本体力医学会大会. 長崎, 9月. [体力科学 2014; 63(6): 584]
- 11) Yamazawa T, Murayama T¹⁾, Oyamada H (Showa Univ), Suzuki J²⁾, Kurebayashi N¹⁾ (¹Juntendo Univ), Kanemura K²⁾, Yamaguchi M, Takemori S, Iino M²⁾ (²Univ of Tokyo). Functional mutations in N-terminal region of type 1 ryanodine receptor in malignant hyperthermia. 第52回日本生物物理学会年会 (BSJ2014). 札幌, 9月. [生物物理 2014; 54(Suppl.1-2): S245]
- 12) Ohno T, Yamaguchi M. Spin-spin relaxation of ¹H NMR signals from myosin filaments suspension with or without ATP. 第52回日本生物物理学会年会 (BSJ2014). 札幌, 9月. [生物物理 2014; 54(Suppl.1-2): S164]
- 13) 栗原 貴, 中原直哉, 山口真紀, 竹森 重. 固視微動をする外眼筋の超分子構造と収縮特性. 第131回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2014; 129(6): 200-1]
- 14) 山口真紀, 山澤徳志子, 大城戸真喜子, 池田道明, 山内秀樹, 高木邦彰, 吉岡 悠, 松藤千弥, 竹森 重. ポリアミン蓄積はスポーツ心臓の不整脈の誘因か? 培養細胞とアンチザイムノックアウトマウスでの検討. 第163回日本体力医学会関東地方会. 東京, 2月. [体力科学 2015; 64(3): 373-4]
- 15) Nakahara N, Kimura M (Kagawa Nutrition Univ),

Takemori S. Interaction between supramolecular organization of sarcomeric proteins and myowater revealed with heat denaturation. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会／第92回日本生理学会大会合同大会. 神戸, 3月. [J Physiol Sci 2015; 65(Suppl.1) : S189]

- 16) Yamaguchi M, Nakahara N, Kimura M (Kagawa Nutrition Univ), Ohno T, Yamauchi H, Suzuki T, Kurihara T, Takemori S. Structural change of myosin head in skeletal muscle fiber without thin filament. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会／第92回日本生理学会大会合同大会. 神戸, 3月. [J Physiol Sci 2015; 65(Suppl.1) : S133]
- 17) Yamazawa T. Nitric oxide-induced calcium release in central neurons. 第88回日本薬理学会年会. 名古屋, 3月. [J Pharmacol Sci 2015; 128(3 Suppl.): S58]
- 18) Ohno T, Yamazawa T. Spin-spin relaxation of ¹H NMR signals from myosin filaments suspension with or without ATP. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会／第92回日本生理学会大会合同大会. 神戸, 3月. [J Physiol Sci 2015; 65(Suppl.1) : S192]
- 19) Yamazawa T, Mikami Y (Univ of Tokyo). Coffee polyphenol chlorogenic acid protects neurons against glutamate neurotoxicity. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会／第92回日本生理学会大会合同大会. 神戸, 3月. [J Physiol Sci 2015; 65(Suppl.1) : S286]
- 20) Yamaguchi M, Nakahara N, Kimura M (Kagawa Nutrition Univ), Ohno T, Yamauchi H, Suzuki T, Kurihara T, Takemori S. Structural change of myosin head in skeletal muscle fiber without thin filament. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会／第92回日本生理学会大会合同大会. 神戸, 3月. [J Physiol Sci 2015; 65(Suppl.1) : S133]

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

2014年度に本講座は以下の課目を担当した。

医学科：基礎医学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、感染・免疫チュートリアル、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。プロスタグランジンEの特異的受容体のひとつEP4を介するシグナルが動脈管弾性線維低形成を起こし、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。そのシグナル経路は従来知られていたPKAを介するものではなく、PLCを介して lysyl oxidase (LOX) の蛋白分解を促進することを見出した。また、血管収縮因子 thromboxane A2は動脈管をより選択的に収縮させ、かつ血管リモデリングを促進することを明らかにした。さらに先天的に動脈管閉存症を生じる Brown-Norway ラットの新生児から動脈管組織を抽出し、対照ラット動脈管との網羅的遺伝子解析を行った。その結果、Brown-Norway ラット動脈管に特徴的な70以上の遺伝子を見出すことが出来た。

2) 大動脈弾性線維形成・維持の機序解明

大動脈は弾性を有することで、末梢組織まで一定量の血液を送ることが可能であり、弾性線維の劣化は動脈硬化や大動脈瘤などの疾病を生じる。我々は細胞積層化技術を使って、平滑筋細胞層を積層化し、3次元下で弾性線維形成を検討する実験系を確立し

た。この実験系を利用して、さらに大動脈での弾性線維形成・維持に関わる因子を探る予定である。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. 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+} AT-Pase (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。2014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 の過剰発現マウス（筋小胞体内カルシウム減少モデル）と SERCA2 過剰発現マウス（筋小胞体内カルシウム増加モデル）の2種類のマウスを使って、筋小胞体内カルシウム濃度が筋小胞体からのカルシウムリークに影響を及ぼすか否かを検討した。その結果、2種類のモデルマウスは共に筋小胞体からのカルシウムリークに変化がなく、筋小胞体内カルシウム濃度は筋小胞体からのカルシウムリークに影響を及ぼさないことを明らかにした。本研究は循環器内科、大阪大学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。心不全になると脂肪酸代謝が低下し、糖代謝が亢進することが知られている。しかし、心臓にストレスがかかり、どのタイミングでこうした代謝変化が生じるのか、そこに鍵となる代謝物質や酵素などが存在するのか、などに関しては詳しく調べられていなかった。そこで我々はモノクロータリン負荷による肺高血圧モデルラットを使い、経時的な心筋での代謝変化を capillary electrophoresis mass spectrometry (CE-MS) 法を用いて、網羅的に調べた。その結果、心肥大マーカーや心機能が変化する前から、既に代謝変化が生じていることが判明した。今後さらにエネルギー代謝の変化を起こす因子を詳細に解明する予定である。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。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にて、圧負荷の程度によって、心筋線維化の進展が非常に明瞭に分かれることが判明していた。そこで心筋線維化の有無で網羅的遺伝子

解析を行ったところ、FGF23という増殖因子が線維化群で非常に発現が亢進していることが判明した。今後、FGF23が線維化決定因子・バイオマーカーとなり得るのか、また線維化への役割に関して詳細に検討することを目指している。本研究は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) 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 (*a*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 ~2.00 μm であったが、ピークの収縮時には ~1.80 μm 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 ~ 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 ~ 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。本研究は早稲田大学石渡研究室との共同研究の成果である。

2) マウス心臓における単一サルコメアの in vivo 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

100nm 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、生体における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。本研究は早稲田大学石渡研究室との共同研究の成果である。

〔点検・評価〕

2014 年度は南沢が講座担当教授として 3 年目となり、教育・研究を安定して運営できる環境になったといえる。2013 年度における経営の「見える化」普及タスクフォースと呼ばれる自己点検の結果、「慈恵の生理学を JIKEI PHYSIOLOGY へ」という講座のスローガンを掲げ、それをスタートする年となった。

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、2013 年の方針を踏襲した。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さらに積極的に取り入れた。試験問題への英語の導入については導入 2 年目ということもあり、学生からの不平は聞かれなかった。また、やはり導入 2 年目である、クリッカーの使用は、学生との双方向的な講義において有意義であるが、講義資料の作成はやや労力を要するため、利用方法の改善を進めてゆくことが望まれる。さらに 2014 年度から e-learning を利用して、試験対策の練習問題を行った。

2013 年に 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生理学実習は、2014 年も同様に行った。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なかった点を改善した。実習書の作成は 2014 年度には間に合わなかったため、2015 年度に実行することにした。

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、12 名の学生を指導した。昨年度同様 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、12 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。

南沢、福田、草刈はイラストレイテッド生理学：リップスコットシリーズ (鯉淵典之・栗原 敏監訳、丸善出版) の第Ⅳ編：心血管系の翻訳を行った。この訳書を基礎医学Ⅱの参考書として使用することにした。

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。動脈管研究では本基礎研究成果を如何に臨床現場へ役立てるようになるかが課題になる。EP4 に関しては拮抗薬が存在するため、その薬剤の基礎研究の継続を継続しつつ、将来的な臨床応用を視野にいれてゆくことが必要である。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 2012 年に就任以来の課題であり、現時点で十分に解決していない。解決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」を開催を継続させている。2014 年度には目標としていた年 6 回 (2 カ月に 1 回) 開催を果たすことが出来た。さらに「JIKEI SYMPOSIUM for Frontier in Cardiovascular Regulation and Regeneration」と題する日米合同シンポジウムを循環器内科教授・吉村道博先生とともに開催をした。本シンポジウムにおいて、本学の研究者 2 名、学外国内研究者 5 名、米国からの招待講演者 8 名によって、心臓再生医療の実現にむけて、その基礎原理の解明と調節機序に関しての最先端研究の発表ならびに討議を行った。

2014 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、助成期限の切れる研究費への対応のため、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、2014 年は原著英文論文 13 編、原著和文論文 2 編、総説 2 編、学会報告 50 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：山田祐揮（現・医学部4年生）が研究室配属時に草刈の指導で行った研究が第131回成医学会・成医学会優秀ポスター賞を受賞した。南沢が第50回日本小児循環器学会学術集会において第4回高尾賞を受賞した。

学内活動：医学教育の啓蒙（アウトリーチ）活動においては、2014年に「働き者の心臓を見て、触って、聴いて、知りつくそう」というテーマで文部科学省の事業であるひらめき☆ときめきサイエンスを開催した。また、本学オープンキャンパスにおいて、本講座の教員・大学院生ボランティアがシミュレータや聴診法の体験実習に参加した。南沢は国際交流室の副室長として、海外からの選択実習生の受入に関する支援を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hsieh YT¹, Liu NM¹, Ohmori E¹, Yokota T¹, Kajimura I, Akaike T, Ohshima T¹, Goda N¹ (¹Waseda Univ), Minamisawa S. Transcription profiles of the ductus arteriosus in Brown-Norway rat with irregular elastic fiber formation. *Circ J* 2014; 78(5): 1224-33.
- 2) Okabe T¹, Miyajima T¹, Nakagawa K¹, Tsukamoto S, Fujiwara K¹, Ikeguchi M¹ (¹Soka Univ). Effect of non-native helix destabilization on the folding of equine beta-lactoglobulin. *J Biochem* 2014; 156(5): 291-7.
- 3) Okabe T¹, Tsukamoto S, Fujiwara K (Jchi Medical Univ), Shibayama N¹, Ikeguchi M¹ (¹Soka Univ). Delineation of solution burst-phase protein folding events by encapsulating the proteins in silica gels. *Biochemistry* 2014; 53(23): 3858-66.
- 4) Nakagawa K¹, Yamada Y (JASRI), Matsumura Y (Kansai Medical Univ), Tsukamoto S, Yamamoto-Ohtomo M¹, Ohtomo H¹, Okabe T¹, Fujiwara K¹, Ikeguchi M¹ (¹Soka Univ). Relationship between chain collapse and secondary structure formation in a partially folded protein. *Biopolymers* 2014; 101(6): 651-8.
- 5) Shintani SA¹, Oyama K¹, Kobirumaki-Shimozawa F, Ohki T¹, Ishiwata S¹ (¹Waseda Univ), Fukuda N. Sarcomere length nanometry in rat neonatal cardiomyocytes expressed with alpha-actinin-AcGFP in Z-discs. *J Gen Physiol* 2014; 143(4): 513-24.
- 6) Jiao Q¹, Sanbe A (Iwate Medical Univ), Zhang X¹, Liu JP¹ (¹Hangzhou Normal Univ), Minamisawa S. α B-Crystallin R120G variant causes cardiac arrhythmias and alterations in the expression of Ca²⁺-handling proteins and endoplasmic reticulum stress in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014; 41(8): 589-99.
- 7) Yokota T¹, Shiraishi R¹, Aida T¹, Iwai K¹, Liu ML¹ (¹Waseda Univ), Yokoyama U (Yokohama City Univ), Minamisawa S. Thromboxane A₂ receptor stimulation promotes closure of the rat ductus arteriosus through enhancing neointima formation. *PLoS ONE* 2014; 9(4): e94895.
- 8) Shintani SA¹, Oyama K¹, Fukuda N, Ishiwata S¹ (¹Waseda Univ). High-frequency sarcomeric auto-oscillations induced by heating in living neonatal cardiomyocytes of the rat. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 457(2): 165-70.
- 9) Katz MY¹, Kusakari Y², Aoyagi H¹, Higa JK¹, Xiao CY², Abdelkarim AZ¹, Marh K¹, Aoyagi T¹, Rosenzweig A², Lozanoff S¹, Matsui T^{1,2} (¹Univ of Hawaii, ²Harvard Medical School). Three-dimensional myocardial scarring along myofibers after coronary ischemia-reperfusion revealed by computerized images of histological assays. *Physiol Rep* 2014; 2(7): e12072.
- 10) Ishiwata R¹, Yokoyama U¹, Matsusaki M², Asano Y³, Kadowaki K², Ichikawa Y¹, Umemura M¹, Fujita T¹, Minamisawa S, Shimoda H³ (³Hirosaki Univ), Akashi M² (²Osaka Univ), Ishikawa Y¹ (¹Yokohama City Univ). Three-dimensional multilayers of smooth muscle cells as a new experimental model for vascular elastic fiber formation studies. *Atherosclerosis* 2014; 233(2): 590-600.
- 11) Aoki R¹, Yokoyama U¹, Ichikawa Y¹, Taguri M¹, Kumagaya S², Ishiwata R², Yanai C¹, Fujita S¹, Umemura M², Fujita T², Okumura S (Tsurumi Univ), Sato M (Aichi Medical Univ), Minamisawa S, Asou T (Kanagawa Children's Medical Center), Masuda M¹, Iwasaki S¹, Nishimaki S¹, Seki K¹, Yokota S¹, Ishikawa Y¹ (¹Yokohama City Univ). Decreased serum osmolality promotes ductus arteriosus constriction. *Cardiovasc Res* 2014; 104(2): 326-36.
- 12) Hsieh YT¹, Liu NM¹, Ohmori E¹, Yokota T¹, Kajimura I, Akaike T, Ohshima T¹, Goda N¹ (¹Waseda Univ), Minamisawa S. Transcription profiles of the ductus arteriosus in Brown-Norway rat with irregular elastic fiber formation. *Circ J* 2014; 78(5): 1224-33.

II. 総 説

- 1) Kobirumaki-Shimozawa F, Inoue T, Shintani SA¹⁾, Oyama K¹⁾, Terui T, Minamisawa S, Ishiwata S¹⁾ (¹Waseda Univ), Fukuda N. Cardiac thin filament regulation and the Frank-Starling mechanism. *J Physiol Sci* 2014; 64(4) : 221-32.

III. 学会発表

- 1) 山田祐揮, 草刈洋一郎, 池上 拓, 工藤由佳, 南沢 享. 活性型ビタミンB1投与による虚血再灌流時の心収縮保護効果. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集/第92回日本生理学会大会合同集会. 神戸, 3月. [*J Physiol Sci* 2015; 65(Suppl.1) : S166]
- 2) 藤井輝之, 新谷 A 正嶺 (早稲田大), 塚本精一, 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120回日本解剖学会総会・全国学術集/第92回日本生理学会大会合同集会. 神戸, 3月. [*J Physiol Sci* 2015; 65(Suppl.1) : S191]
- 3) 櫛田康晴, 広川恵里沙, 大山廣太郎¹⁾, 照井貴子, 小比類巻-下澤 生, 下澤東吾¹⁾, 石渡信一¹⁾ (¹早稲田大), 福田紀男. In vivo マウス心臓におけるリアルタイム細胞内カルシウムイメージング. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集/第92回日本生理学会大会合同集会. 神戸, 3月. [*J Physiol Sci* 2015; 65(Suppl.1) : S207]
- 4) 赤池 徹, 梶村いちげ, 南沢 享. シクロオキシゲナーゼの阻害は鳥類の動脈管を閉鎖する. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集/第92回日本生理学会大会合同集会. 神戸, 3月. [*J Physiol Sci* 2015; 65(Suppl.1) : S209]
- 5) 梶村いちげ, 赤池 徹, 南沢 享. 炎症によりラット動脈管は再開通される. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集/第92回日本生理学会大会合同集会. 神戸, 3月. [*J Physiol Sci* 2015; 65(Suppl.1) : S214]
- 6) 小比類巻-下澤 生, 福田紀男. マウス in vivo 心臓におけるサルコメア動態のイメージング. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集/第92回日本生理学会大会合同集会. 神戸, 3月. [*J Physiol Sci* 2015; 65(Suppl.1) : S90]
- 7) Hirasaki Y, Minamisawa S, Okabe M. The elasmobranch heart does not twist: a speckle-tracking echocardiography study. *American Physiological Society Intersociety Meeting: Comparative Approaches to Grand Challenges in Physiology*. San Diego, Oct.
- 8) 志村大輔¹⁾, 草刈洋一郎, 合田巨人¹⁾ (¹早稲田大), 南沢 享. 高濃度乳酸負荷が心房と心室の収縮性に及ぼす影響の違い. 心血管膜輸送研究会 2014. 岡崎, 9月.

- 9) 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」第9回(平成26年度第1回)領域全体会議・研究報告会. 秋田, 8月.
- 10) Minamisawa S, Akaike T, Kajimura I, Omori E (Waseda Univ). Endogenous prostaglandin E2 signaling plays a role in remodeling of extracellular matrix in the chicken ductus arteriosus. *Pharmacology & Physiology International Science Congress 2014*. Kuala Lumpur, Aug.
- 11) 赤池 徹, 大森衣里子¹⁾, 梶村いちげ, 宮川-富田幸子 (東京女子医科大), 合田巨人¹⁾ (¹早稲田大), 南沢 享. 鳥類の動脈管閉鎖時に弾性線維構造が断裂・減弱する. 第50回日本小児循環器学会総会・学術総会. 岡山, 7月.
- 12) 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. 新学術領域研究「ナノメディシン分子科学」第7回全体会議. 東京, 7月.
- 13) Shimura D¹⁾, Kusakari Y, Goda N¹⁾ (¹Waseda Univ), Minamisawa S. Different reaction to lactate between the atrial and the ventricular muscle in excitation-contraction coupling. *BCVS 2014 (Basic Cardiovascular Sciences Scientific Sessions 2014)*. Las Vegas, June.
- 14) 小比類巻生, 大山廣太郎, 下澤東吾, 照井貴子, 南沢 享, 石渡信一, 福田紀男. ナノスケール高速ライブイメージングによる in vivo サルコメア計測. ナノ学会第12回大会. 宇治, 5月.
- 15) 福田紀男. 高精度分子イメージングを用いた心臓拍動メカニズムの解析. 新学術領域ナノメディシン分子科学シンポジウム: 革新的分子イメージングで拓く医学新領域. 東京, 4月.
- 16) 櫛田康晴, 高橋正勝¹⁾, 菅井俊郎¹⁾, 中野賢太郎¹⁾, 沼田 治¹⁾ (¹筑波大). 共焦点レーザー顕微鏡を用いた繊毛虫の微小管細胞骨格のマイクロ構造解析. ナノ学会第12回大会. 宇治, 5月.
- 17) Omori E¹⁾, Akaike T, Kajimura I, Minamisawa S, Goda N¹⁾ (¹Waseda Univ). Less intimal thickening and impaired elastic fiber formation in the chicken ductus arteriosus. *EB (Experimental Biology) 2014*. San Diego, Apr.
- 18) Kajimura I, Yokoyama U¹⁾, Ishikawa Y¹⁾ (¹Yokohama City Univ), Akaike T, Minamisawa S. Nuclear factor kappa B inhibition promotes closure of the rat ductus arteriosus. *EB (Experimental Biology) 2014*. San Diego, Apr.

IV. 著 書

- 1) 草刈洋一郎訳. 第4編: 心血管系 20. 心血管系調

節, 21. 特殊循環系, 鯉淵典之 (群馬大), 栗原 敏監
訳, イラストレイテッド生理学: リッピンコットシ
リーズ, 東京: 丸善出版, 2014. p.275-306.

2) 南沢 享訳, 第IV編: 心血管系 19. 血液と血管系,
鯉淵典之 (群馬大), 栗原 敏監訳, イラストレイテ
ッド生理学: リッピンコットシリーズ, 東京: 丸善出版,
2014. p.255-74.

3) 福田紀男訳, 第IV編: 心血管系 17. 心臓の興奮,
18. 心臓力学, 鯉淵典之 (群馬大), 栗原 敏監訳, イ
ラストレイテッド生理学: リッピンコットシリーズ,
東京: 丸善出版, 2014. p.227-54.

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. 乳癌幹細胞の発生・維持に機能する新規制御因 子の探索

癌幹細胞は, 自身が持つ分化能・造腫瘍能, 薬剤耐性能により, しばしば癌の再発の原因となること
から, 癌の根治には, この癌幹細胞を根絶することが重要である。2003年に乳癌における癌幹細胞の
存在が明らかとなったが, この乳癌幹細胞が腫瘍内
でどのようにして発生・維持されているかについ
ては未だ解明には至っていない。

我々は, 乳癌の中でも従来の治療標的分子である
ホルモン受容体や HER2 を発現せず, 進行・転移
が早く予後不良とされるトリプルネガティブ乳癌に
着目した。本年は, 当該細胞株を用いて, 乳癌幹
細胞の発生・維持に機能する新規制御因子を探索す
ることを試みた。癌幹細胞と非癌幹細胞間の網羅的遺
伝子発現解析を行うため, まず初めに主要乳癌幹
細胞マーカー (CD44⁺/CD24⁻, ALDH 活性陽性) を
用いて, トリプルネガティブ乳癌細胞株6種にお
ける癌幹細胞の割合を調べた。その結果, 各細胞株
において CD44⁺/CD24⁻細胞集団と ALDH 活性陽性
の割合に著しく相違が見られ, マーカー間での相関
関係は全く認められなかった。そこで, 癌幹細胞を
培養・増殖できる *in vitro* スフェア培養条件下で6
種細胞株を培養し, スフェア (癌幹細胞集団) を作
製する。その後, 一定サイズ以上のスフェアのみを
単離した後, マイクロアレイにより網羅的遺伝子発
現解析を行う予定である。

加えて現在, DYRK2 が上皮間葉転換および乳癌
幹細胞の存在に影響を及ぼすという実験結果を元
に, DYRK2 による乳癌幹細胞の制御に焦点をあて,
癌幹細胞の発生の分子機構の解明に取り組んでい
る。DYRK2 低発現の乳癌細胞では転写因子 KLF4
の発現が上昇し CD44^{high}/CD24^{low} で標識される癌
幹細胞の割合が増加した。また DYRK2 の発現量に
依存してスフェア形成能・ヌードマウスにおける腫
瘍形成能がともに変化した。今後は臨床検体にお
けるこれらの相関性の検討を進めていく。

II. 乳癌幹細胞株 iCSC10A の転移機構の解析

iCSC10A 細胞は, 梁 明秀教授 (横浜市立大学)

によりリプログラミング因子 (OCT4, SOX2, Klf4, c-Myc) を乳腺上皮細胞株 MCF-10A に導入することによって樹立された人工乳癌幹細胞株である。本細胞株は、自己再生能や多分化能などの癌幹細胞の性質を保持し、免疫不全マウスに移植すると高率で腫瘍形成を認めるが、その転移能についてはわかっていない。

そこで我々は、親株 MCF10A 細胞と共に iCS-CL10A 細胞に赤色蛍光タンパク質 E2-rimson を発現させることにより蛍光ラベルし、それを免疫不全マウスに移植した後、in vivo 蛍光イメージングにより転移の有無を調べた。その結果、MCF10A 細胞を移植したコントロールマウスでは、移植 6 週間後において転移は認められなかったが、iCSCL10A 細胞を移植したマウスでは、移植 3 ~ 6 週間後に高率で腰椎や大腿骨・脛骨への転移を認めた。現在、転移巣から移植した iCSCL10A 細胞を単離し、転移機構の解析を行っている。

III. DYRK2 ノックアウトマウスの作製

我々は、これまでにリン酸化酵素 dual specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 2 (DYRK2) が、癌抑制遺伝子 p53 や細胞周期の主要転写因子 c-Jun や c-Myc のリン酸化を担う重要な分子であり、その発現低下は腫瘍形成能を亢進させることを見出してきている。しかしながら、DYRK2 の in vivo 解析の知見については未解明のままであった。

そこで本年は、畑田出穂教授 (群馬大学) との共同研究により、CRISPR/Cas9 ゲノム編集システムを用いて DYRK2 遺伝子改変マウスの作製を行った。CRISPR/Cas9 ゲノム編集システムとは、従来技術と比較して迅速かつ簡便に、遺伝子特異的なノックアウト・ノックインなどを行うことができる新しい遺伝子改変技術である。この技術を用いて、まず最初に DYRK2 遺伝子中の標的配列を含むガイド RNA と DNA 切断酵素 Cas9 の合成 RNA を作製し、マウス受精卵に注入した。その後、生存した受精卵のみを仮親マウスへ移植し、13匹の仔マウスを得た。これらマウスの遺伝子型を調べたところ、両側アレルで DYRK2 を欠損しているホモ個体は得られなかったが、片側アレルでのみ挿入欠失変異を起こし、フレームシフトによりナンセンス変異を起こしているヘテロ個体を得た。現在、DYRK2 ヘテロノックアウトマウス同士を交配し、ホモノックアウトマウスを作出中である。

IV. Dyrk2 遺伝子ターゲティング ES 細胞の作製

培養細胞株を用いた研究から、DYRK2 はがん抑制的な機能を有していることが明らかになっている。しかしながら、生物個体における DYRK2 の生理的意義やその機能欠損とがん発症との関連性などは明らかになっていない。そこで我々は Dyrk2 ノックアウトマウスの作製を目指し、Dyrk2 遺伝子ターゲティング ES 細胞を作製した。Dyrk2 遺伝子に対するターゲティングベクターは国際的なノックアウトマウス作製プロジェクトである KOMP から入手し、複数の制限酵素と PCR を用いてベクターの品質を確認した後、線状化したベクターを電気穿孔法で ES 細胞へ導入した。薬剤選択後に得られた ES 細胞クローンからゲノム DNA を抽出し、long-range PCR と Southern blotting を用いて正しく Dyrk2 遺伝子座にベクターが挿入されているクローンを選択した。得られたクローンは 6 種類であり、それらはいずれも knockout-first allele (tmla) である。このタイプの対立遺伝子を有する ES 細胞は Cre および Flp recombinases を介した組換え反応を利用して、全身性のノックアウトだけでなく、組織特異的なノックアウトマウスの作製に利用可能である。

V. DYRK2 低発現の乳癌に対する治療法の探索

これまでに我々は癌細胞におけるリン酸化酵素 DYRK2 の働きについて研究を進めてきた。DYRK2 は乳癌・卵巣癌において発現が減少しており、低発現の癌では抗癌剤耐性を獲得し予後不良である。そのような乳癌に対して特異的に作用する治療法の探索を現在行っている。DYRK2 を恒常的にノックダウンした細胞株において mTOR pathway が活性化していることが、マイクロアレイを用いた解析により明らかとなった。mTOR 阻害剤であるエベロリムスを添加すると DYRK2 低発現の乳癌細胞ではコントロールと比較し感受性が増加した。Xenograft model における検討では、DYRK2 ノックダウン細胞は細胞障害性抗癌剤よりもエベロリムスでの腫瘍増殖抑制効果が高かった。これらの結果より、DYRK2 の発現が低い乳癌ではエベロリムスが特異的に作用することが示唆された。

VI. Mps1 による分裂期染色体制御の分子機構

遺伝情報そのものである染色体の適切な制御はあらゆる生物の生存に必須である。染色体は分裂期に凝縮し、細胞分裂の際に 2 つの娘細胞へと均等に分配されていく。分裂期での染色体制御異常は、細胞

の染色体数の変化の直接的な原因と成り、癌をはじめとした多くの疾患と密接な関係があると考えられている。本研究では分裂期での染色体制御の詳細を明らかにすることを目的とし、Mps1というリン酸化酵素に注目した解析を行った。質量分析法によりMps1と会合する蛋白質の探索を行った結果、新規Mps1会合蛋白質としてcondensin IIを同定した。condensin IIはCAP-H2, CAP-G2, CAP-D3, SMC2, SMC4から成る蛋白質複合体であり、分裂期での染色体の凝縮とその構造維持に機能することが知られている。そこで、分裂期でのMps1によるcondensin IIの制御機構について解析を行った結果、Mps1は分裂期においてCAP-H2をリン酸化することを明らかとした。また、そのリン酸化部位としてSer492を同定した。更なる機能解析の結果、Mps1によるCAP-H2のリン酸化はcondensin IIが染色体上へ局在するために必須であることが確認された。また、細胞内のMps1の除去、或いはCAP-H2-Ser492のリン酸化の抑制は分裂期での染色体凝縮の異常につながる事が明らかとなった。以上の結果から、分裂期においてMps1はCAP-H2-Ser492のリン酸化を介してcondensin IIの染色体への局在を促し、染色体の凝縮制御に寄与していることが明らかとなった。

Ⅶ. 新規がん関連タンパク質 TRIP13

出芽酵母のpachytene checkpoint 2 (Pch2)は減数分裂時のシナプトネマ複合体の形成や組換え、DNA二本鎖切断修復などに関与すると考えられている。Tyroid hormone receptor interacting protein 13 (TRIP13)は哺乳類におけるPch2のオルソログであり、ヒトやマウスにおいて、精巣で高発現している一方で、様々ながん種における発現も報告されている。そこで我々は12種類のがん細胞株と2種類の不死化細胞株を用いて、TRIP13の発現レベルをウエスタンブロッティングで解析した。その結果、全ての細胞株でTRIP13が高いレベルで発現していることが明らかになった。興味深いことに、肺由来の線維芽細胞を不死化した細胞株(WI-38 VA13 subline 2RA)ではその親株である正常線維芽細胞(WI-38)と比較して、TRIP13の発現が亢進していた。また、ノコダゾールでM期に同調させたHeLa細胞においてTRIP13のリン酸化が観察され、リン酸化による何らかの制御を受けている可能性が示唆された。以上より、TRIP13は細胞増殖やがんの進展に寄与している可能性があると考えられる。

「点検・評価」

1. 研究

2012年度より講座担当教授として吉田清嗣が着任し、発癌機構の解明と癌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。2014年度生化学講座の研究活動において特記すべき事項としては、まずMps1による分裂期染色体制御の分子機構について、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かについて、その新規調節機構を解明した。さらに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。これから当講座の柱となると期待される新しい研究テーマである癌幹細胞の分離と機能解析にも着手した。

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) Dashzeveg N, Taira N, Lu ZG¹, Kimura J¹ (¹Tokyo Medical and Dental Univ), Yoshida K. Palmdelphin, a novel target of p53 with Ser46 phosphorylation, controls cell death in response to DNA damage. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1222.
- 2) Kagami Y, Nihira K (Tokyo Medical and Dental Univ), Wada S, Ono M (National Cancer Center Research Institute), Honda M, Yoshida K. Mps1 phosphorylation of condensin II controls chromosome condensation at the onset of mitosis. *J Cell Biol* 2014; 205(6): 781-90.
- 3) Nakazawa K, Dashzeveg N, Yoshida K. Tumor suppressor p53 induces miR-1915 processing to inhibit Bcl-2 in the apoptotic response to DNA damage. *FEBS J* 2014; 281(13): 2937-44.
- 4) Matsumoto M, Matsuura T, Aoki K, Maehashi H,

Iwamoto T, Ohkawa K, Yoshida K, Yanaga K, Takeda K. An efficient system for secretory production of fibrinogen using a hepatocellular carcinoma cell line. *Hepatol Res* 2015; 45(3): 315-25.

- 5) Asakura T, Yamaguchi N, Ohkawa K, Yoshida K. Proteasome inhibitor-resistant cells caused EMT-induction via suppression of E-cadherin by miR-200 and ZEB1. *Int J Oncol* 2015; 46(5): 2251-60. Epub 2015 Mar 4.

II. 総 説

- 1) Nihira NT, Yoshida K. Engagement of DYRK2 in proper control for cell division. *Cell Cycle* 2015; 14(6): 802-7.

III. 学会発表

- 1) Dashzeveg N, Taira N, Yoshida K. Tumor suppressor p53 with Ser46 phosphorylation controls cell death via palmdelphin in the apoptotic response to DNA damage. 4th International Conference on "Current advances in Microbiology and Immunology". Ulaanbaatar, June.
- 2) 朝倉 正, 山口乃里子, 青木勝彦, 吉田清嗣. プロテアソーム阻害剤体制がん細胞は CD44 高発現によりがん幹細胞化するとともに EMT を誘発する. 第 73 回日本癌学会学術総会. 横浜, 9 月.
- 3) 三本 麗, 井廻良美, 山口乃里子, 仁平直江, 武山浩, 吉田清嗣. RAD001 は化学療法体制 DYRK2 低発現乳癌において有効である. 第 73 回日本癌学会学術総会. 横浜, 9 月.
- 4) ダシゼウエゲヌルマ, 吉田清嗣. P53 は DNA 損傷に应答して miR-1915 の成熟に関わる事で Bcl-2 の発現を抑制しアポトーシスを誘導する. 第 73 回日本癌学会学術総会. 横浜, 9 月.
- 5) 加賀美裕也, 仁平啓史, 尾野雅哉, 吉田清嗣. Mps1/TK は condensin II のリン酸化を介して染色体凝集を制御する. 第 73 回日本癌学会学術総会. 横浜, 9 月.
- 6) 山口乃里子, 三本 麗, 上田 和, 仁平直江, 矢内原臨, 岡本愛光, 吉田清嗣. 卵巣漿液性腺癌における DYRK2 を介した転移・浸潤メカニズムの解明. 第 73 回日本癌学会学術総会. 横浜, 9 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

生理活性物質ポリアミン (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し, 主に核酸に結合して, 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は増加しているため, がんのバイオマーカーとしても有用である。動物細胞のポリアミン生合成は, オルニチン脱炭酸酵素 (ODC) の働きによりオルニチンを材料にプトレッシンが合成され, 次いでスペルミジン, スペルミンの順で合成される。ODC はアンチザイム (AZ) と結合することにより分解に導かれる。AZ の発現は翻訳フレームシフトで制御されており, その効率は細胞内のポリアミン濃度により規定されている。細胞内ポリアミン量は, この負のフィードバックシステムにより調節されている。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

昨年までに AZ2 が c-MYC と特異的に結合してその分解をユビキチン非依存的に促進することを発見し, AZ2 は c-MYC と核, 特に核小体に共局在することを明らかにした。引き続き c-MYC の核小体における分解に及ぼす AZ2 の影響について解析した。c-MYC の核小体局在には NPM1 という核小体タンパク質が重要であることがわかっており, NPM1 を過剰発現させると, c-MYC の核小体局在が増加するとともに分解が促進されることが報告されている。この条件下において, AZ2 のノックダウンおよび強制発現を行ったところ, 内在性 c-MYC の分解は, AZ2 のノックダウンでは抑制され, 過剰発現では促進された。また, ユビキチン化されない c-MYC の変異体 (T58A) は, NPM1 存在下で分解されるが, そこに AZ2 を強制発現させると c-MYC の分解がさらに促進された。以上の結果は, AZ2 が核小体で c-MYC をユビキチン非依存的に

分解促進する可能性を示唆する。

II. AZ と ATP クエン酸リアーゼの相互作用の解析

AZ2 に相互作用する分子としての1つとして、ATP クエン酸リアーゼ (ACLY) を同定し、in vitro および in vivo において ACLY が AZ2 だけでなく AZ1 にも結合すること、また AZ は in vitro において ACLY の活性を促進することを明らかにしてきた。今年度新たに、in vivo においてポリアミンで AZ の発現を誘導すると ACLY が活性化され、AZ をノックダウンすると ACLY 活性が抑制されることを見いだした。この際 ACLY の活性化に関与する Ser455 のリン酸化は、AZ の有無により変化しなかった。これらの結果は、AZ は細胞内において ACLY と相互作用し、既知の Ser455 のリン酸化以外の機序で ACLY 活性を促進することを示している。現在、安定同位体標識クエン酸を用いた細胞内同位体ラベルアセチル CoA の定量分析による ACLY 活性の評価方法の確立に向け、詳細な測定条件検討を行っている。

III. AZ1 ノックアウトマウスの造血幹細胞の特性

AZ1 のノックアウトマウスは、組織中のポリアミン濃度の高値と著しい貧血を呈し、ほとんどが胎生後期に死亡する。これまでに赤芽球系前駆細胞数、骨髓球マクロファージ系前駆細胞数および共通骨髓球系前駆細胞が低下しており、分化能が低下した造血幹細胞が増加している可能性を示してきた。全ての造血幹細胞の活性が一樣に低いのか、一部の造血幹細胞の活性が低いのか明らかにするために、限界希釈した胎仔肝を骨髓移植のドナー細胞として用い、造血幹細胞の長期構築能および多能性について解析を行った。移植後4ヶ月以降、生着した造血幹細胞に由来する造血細胞で構成されるレシピエントマウスの末梢血を解析した結果、野生型と同様の多能性を有する造血幹細胞の他に、骨髓球系への分化が抑制された造血幹細胞の存在を見だし、一部の造血幹細胞のみが傷害されているモデルが支持された。

IV. Azin1 の生理機能の解析

Azin1 の生理機能を解析する目的で、*Azin1* 変異型マウス胎児由来繊維芽細胞 (MEFs) を用いて ODC 活性を調べた。ほぼ均一な野生型 MEFs (MEFs^{+/+}) に対して、*Azin1* 変異型 MEF (MEFs^{-/-}) には多数 (全細胞の約 30%) の異常に小さい細胞が認められた。ノコダゾール処理により G2/M 期に同調

した MEFs^{-/-} の ODC 活性は、MEFs^{+/+} の 3.3% と著しく低かった。また、cell dilution による ODC 活性の誘導も MEFs^{-/-} では MEFs^{+/+} の 23% であった。これらの結果は Azin1 が細胞の正常な増殖に重要であることを示している。次に、MEFs^{+/+} と MEFs^{-/-} で発現に差のあるタンパク質を液体クロマトグラフィータンデム質量分析法で解析したところ、前述の ACLY など興味深いタンパク質が見出された。また、キャピラリー電気泳動-質量分析法により、ポリアミン代謝と葉酸代謝を中心にメタボローム解析を行なったところ、MEFs^{-/-} における著しい代謝障害が示された。現在解析をさらに進めている。

V. ヒト PURE システムを使った AZ 翻訳フレームシフトの解析

ヒト PURE システムは精製した因子で再構成した in vitro 翻訳系で、ポリアミンを含めた特定の因子を系に加えたり、除いたりすることが容易に行なえるという利点がある。AZ の翻訳フレームシフト機構の解析を行う目的で、ヒト PURE システムの系で AZ の翻訳フレームシフトが再現できるかを確認した。ヒト AZ1 遺伝子を翻訳させたところ、翻訳効率は低いながらも全長の AZ1 翻訳産物がポリアミン依存的に合成されてくることが確認できた。現在、この系を用いて、フレームシフトに関与するシス要素やトランス因子の解析を進めている。

VI. スペルミン結合アプタマーの相互作用様式の解明

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。昨年度から引き続き定温滴定型カロリメーター装置を用いてアプタマーとスペルミンの相互作用解析を行ない、解析精度の向上を図った。測定結果から、結合比はスペルミン:アプタマー = 1 : 0.85、解離定数は 27.2 μ M と算出された。また NMR 解析によって塩基対内のイミノプロトンとピリミジン残基の H5-H6 相関ピークを測定し、スペルミンの有無でのシグナルの変化を観察した。その結果、これら両者でスペルミン添加によるシグナルの変化が観察された。さらにシグナル変化が見られる塩基がアプタマーの広い範囲に及んでいたこ

とから、スベルミンがRNAの立体的な構造変化を誘導していることが示された。また熱安定性解析よりスベルミン結合アプタマーの融解温度を測定した結果、スベルミンと結合することでアプタマーの安定性が増していた。これらの結果より、スベルミンはRNAアプタマーと結合することでその構造変化を促し、より安定な形態へと遷移させることが示唆された。

「点検・評価」

1. 教育

主に2年生前期の基礎医科学Ⅰ「分子から生命へ（講義、演習、実習）」を生化学講座、総合医科学研究センターおよび生化学研究施設と共同で担当した。講義では記憶主体の学習でなく、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。また、演習と実習では少人数のグループで行い、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。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。実習は昨年度とは異なる内容で行ない、昨年度受講生からの情報の伝達を遮断し、学生が一から学習する状況を生じさせる工夫を行った。さらに、実習では口頭試験を行ない、内容を論理的に説明できることを中心に評価するようにした。全体的には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。

その他、所属教員は医学総論、基礎医科学Ⅱ、臨床基礎医学Ⅰ、医学英語文献抄読、研究室配属、選択実習の各カリキュラムを担当した。また大学院教育においても共通カリキュラムの講義を担当した。

2. 研究

これまでの研究を継続して進め、コンスタントに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複数控えている。また、今年度より開始された研究プロジェクトもあり、今後の研究成果が期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Matoba K, Kawanami D, Tsukamoto M, Kinoshita J, Ito T, Ishizawa S, Kanazawa Y, Yokota T, Murai N, Matsufuji S, Utsunomiya K. Rho-kinase regulation of

TNF- α -induced nuclear translocation of NF- κ B RelA/p65 and M-CSF expression via p38 MAPK in mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 307(5): F571-80.

- 2) Hirata Y, Murai N, Yanaihara N, Saito M, Saito M, Urashima M, Murakami Y, Matsufuji S, Okamoto A. MicroRNA-21 is a candidate driver gene for 17q23-25 amplification in ovarian clear cell carcinoma. *BMC Cancer* 2014; 14: 799.

II. 総説

- 1) Murai N. Chapter 7: Antizyme. In: Kusano T, Suzuki H, eds. Polyamines: a universal molecular nexus for growth, survival, and specialized metabolism. Tokyo: Springer, 2015. p.91-9.

III. 学会発表

- 1) 山口真紀, 山澤徳志子, 高木邦彰, 池田道明, 大城戸真喜子, 竹森 重. ポリアミン蓄積はスポーツ心臓の不整脈の誘因か? 培養細胞での検討. 第69回日本体力医学会大会. 長崎, 9月. [体力科学 2014; 63(6): 584]
- 2) 大城戸真喜子. (シンポジウム1: 医療: 次世代を育てる) 医学生・看護学生での試み 医学部1年生へのロービジョン教育. 第15回日本ロービジョン学会学術総会. さいたま, 11月.
- 3) 田島彩沙, 村井法之, 村上安子, 松藤千弥. がん細胞増殖におけるアンチザイムとATPクエン酸リアーゼの相互作用の意義. 日本ポリアミン学会第6回年会. 東京, 1月.
- 4) 小黒明広, 柳田明日美¹⁾, 天野 亮¹⁾, 坂本泰一¹⁾, 河合剛太¹⁾ (¹⁾千葉工業大), 松藤千弥. 等温滴定型カロリメーターを用いたRNAアプタマーとスベルミンの相互作用解析. 日本ポリアミン学会第6回年会. 東京, 1月.
- 5) 柳田明日美¹⁾, 藤枝裕大¹⁾, 小黒明広, 松藤千弥, 河合剛太¹⁾ (¹⁾千葉工業大). スベルミンに結合するRNAアプタマーの結合様式のNMR法による解析. 日本ポリアミン学会第6回年会. 東京, 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始核であり, 記憶, 学習, 注意等の生理的機能と密接に関係するとともに, その病的状態としてアルツハイマー病との関連が示唆されている。また, 線条体は運動制御を司る中枢として, パーキンソン病等大脳基底核関連疾患と関連している。これらの中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セロトニン受容体の機能を明らかにした。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。現在, 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, フェロモン受容に関与する新規チャネル結合型受容体の機能を解明すべく, 研究を進めている。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. 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, 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。一方, 鳥類のダチョウ目のあくびにおいては喉頭の開口を示す証拠を得た。今後は, 各々呼吸様式の異なるワニ目, 有鱗目(トカゲ・ヘビ類)の呼吸運動とあくびとの関連について検討したい。

III. エンドセピンに関する研究 (大野裕治)

エンドセ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セピンまたはその代謝産物が産生され, 作用していることを発見した。ウシ副腎皮質細胞よりこのタンパク質をクローニングし, 大腸菌に産生させたが, 機能が発揮できないことがわかり, 糖鎖結合等の翻訳後修飾が関与していることも考えられるので, ヒト胎児腎細胞由来のHEK293細胞等に発現させ, 精製後, 副腎 mitochondria における機能を用いて検討したい。

IV. ヒト由来肥満細胞のプリン受容体に関する研究 (西 晴久)

ヒト株化肥満細胞のLAD2を用い, 脱顆粒作用におけるプリン受容体の機能を検討した。本研究では, 同細胞に発現するP2Y₁₁受容体とP2Y₁₄受容体の特性に着目することで, 以下の知見を得た。

1. P2Y₁₁ 選択的アゴニストのATP_γSは, LAD2の細胞内Ca²⁺動員を起し, 細胞内リン酸化酵素のPI3KおよびAktをリン酸化した。また, ATP_γSは高親和性IgE受容体FcRIへの刺激を介したアレルギー惹起性脱顆粒を相乗的に増強した。

2. UDP-glucoseによるP2Y₁₄受容体を介した刺激は細胞内Ca²⁺動員とは連関せず, PI3K, Akt

いずれもリン酸化しなかったが、LAD2細胞の脱顆粒を(IgE刺激無くとも)単独で惹起した。

以上より、肥満細胞に発現するプリン受容体サブタイプには、異なる細胞内伝達経路を介して脱顆粒と連関するものがあることがわかった。本研究結果は、肥満細胞のプリン受容体を標的にしたアレルギー症状軽減法の実現性を示唆するものである。

本研究は第88回日本薬理学会年会(平成27年3月、名古屋)にて報告した。

V. 大脳小脳連関における小脳縦縞構造の意義(石川太郎・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わかっていない。さらに、小脳には解糖系酵素アルドラーゼCの発現により同定される複数の矢状方向の区画(いわゆる縦縞構造)が存在するが、その区画ごとの入力経路の違いは詳しくわかっていない。そこで、私たちはアルドラーゼC陽性細胞に蛍光タンパクVenusを発現するノックインマウス(東京医科歯科大学・杉原 泉教授より提供)を用いて、小脳の縦縞構造を可視化同定したうえで、麻酔下において小脳crus II領域の顆粒細胞層と大脳皮質体性感覚野から同時に電場電位記録を行った。その結果、小脳での応答には2相性のピークがあり、第1と第2のピークがそれぞれ末梢からの直接経路と大脳皮質を介した間接経路による応答であることが明らかになった。さらに、アルドラーゼ・バンド「5-」領域において直接経路の信号が最も強く、最も外側の「7+」領域においては逆に間接経路の割合が大きいたことが判明した。さらに、ホールセルパッチクランプ記録により、個々の顆粒細胞から興奮性シナプス後電流(EPSC)を記録したところ、直接経路と間接経路に対応する2相性のEPSCが記録された。このことから、2経路の苔状線維入力は同一の顆粒細胞に収束的に入力していることが初めて示された。これらの知見を元に、大脳小脳連関の機序を明らかにするための研究を継続している。

VI. ケトン食療法における抗けいれん作用の機序解明(川村将仁)

抗てんかん療法の1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。

「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II演習のユニット責任者、基礎医科学I・生体調節のしくみのユニット責任者等をつとめた。大野は症候学演習運営委員、西は医学卒業総括試験委員、基礎医科学II総合試験委員等をそれぞれつとめた。石川は基礎医科学II口頭試験委員をつとめ、川村は基礎医科学II口頭試験委員および症候学演習運営委員をつとめた。薬理学実習については、長年の積み重ねによりin vivo, in vitro共に充実した実習となっている。研究手法の進歩により、古典的薬理学解析手法に習熟した研究者、教員が全国的に減少しているが、実習を通じて古典的手法を継承し続けたいと考えている。

2. 研究

本講座では、中枢シナプス伝達に関する研究をはじめとする上記I~VI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) Nakamura T¹⁾, Sato A²⁾, Kitsukawa T¹⁾, Momiyama T, Yamamori T¹⁾ (¹National Institute for Basic Biology), Sasaoka T²⁾ (²Kitasato Univ). Distinct motor impairments of dopamine D1 and D2 receptor knockout mice revealed by three types of motor behavior. *Front Integr Neurosci* 2014; 8: 56.
- 2) Kawamura M Jr, Ruskin DN¹⁾, Geiger JD (Univ of North Dakota), Boison D (Legacy Research Institute), Masino SA¹⁾ (¹Trinity College). Ketogenic diet sensitizes glucose control of hippocampal excitability. *J Lipid Res* 2014; 55(11): 2254-60.

II. 総説

- 1) Masino SA¹⁾, Kawamura M Jr, Ruskin DN¹⁾ (¹Trinity College). Adenosine receptors and epilepsy: current evidence and future potential. *Int Rev Neurobiol* 2014; 119: 233-55.

III. 学会発表

- 1) Nishijo T, Momiyama T. Serotonin-induced inhibition of excitatory transmission onto cholinergic neurons in the rat basal forebrain. 9th FENS (Federation of European Neuroscience Research) Forum of Neuroscience. Milan, July.
- 2) 西條琢真, 初山俊彦. セロトニンによる前脳基底核コリン作動性ニューロンへの非NMDAグルタミン酸性シナプス伝達の抑制. 第37回日本神経科学大会. 横浜, 9月. [Neurosci Res]
- 3) Kawamura M Jr., Ruskin DN¹⁾, Masino SA¹⁾ (¹Trinity College). Adenosine-based anticonvulsant mechanisms underlying ketogenic diet. *Neuroscience* 2014 (44th Annual Meeting of the Society for Neuroscience). Washington, D.C., Nov.
- 4) 石川太郎. (包括脳支援シンポジウム: 分子と回路をつなぐ基盤的脳研究の新潮流) 小脳苔状線維入力系における大脳小脳連関. 生理学研究所研究会: シナプス・神経ネットワークの機能ダイナミクス. 岡崎, 12月.
- 5) 木村直史. あくびの系統発生的起源. 第42回自律神経生理研究会. 東京, 12月.
- 6) Nishijo T, Momiyama T. Serotonin inhibits non-NMDA glutamatergic transmission onto rat basal

forebrain cholinergic neurons via 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors (セロトニンは5-HT_{1A}と5-HT_{1B}受容体を介して前脳基底核アセチルコリン性ニューロンへの非NMDAグルタミン酸性シナプス伝達を抑制する). 第88回日本薬理学会年会. 名古屋, 3月. [J Pharmacol Sci 2015; 128(3 Suppl.): S111]

- 7) Nishi H, Niyonsaba F (Juntendo Univ). The effects of ATPgammaS on allergic activation in the human-derived mast cell line, LAD2 (ヒトマスト細胞株LAD2のアレルギー活性化におけるATP_γSの作用). 第88回日本薬理学会年会. 名古屋, 3月. [J Pharmacol Sci 2015; 128(3 Suppl.): S210]
- 8) Kawamura M. Adenosine-based mechanisms underlying anticonvulsant effects of ketogenic diet (ケトン食療法におけるアデノシンを介した抗けいれん作用の機序解明). 第88回日本薬理学会年会. 名古屋, 3月. [J Pharmacol Sci 2015; 128(3 Suppl.): S154]
- 9) 木村直史. (講演2) あくびの起源と呼吸運動. 第28回呼吸ディスカッションの会. 神戸, 3月.
- 10) 初山俊彦. (シンポジウム58: 伝達物質および受容体から見た大脳基底核神経回路機能) 線条体シナプス伝達におけるドーパミンおよびドーパミン受容体の生理的機能. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会/第92回日本生理学会大会合同大会. 神戸, 3月. [J Physiol Sci 2015; 65(Suppl.1): S92]
- 11) Shimuta M, Sugihara I (Tokyo Medical and Dental Univ), Ishikawa T. Convergence of multi-pathway signals in single cerebellar granules cells in vivo (In vivo 単一小脳顆粒細胞への複数経路信号の収束). 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会/第92回日本生理学会大会合同大会. 神戸, 3月. [J Physiol Sci 2015; 65(Suppl.1): S266]

IV. 著書

- 1) 初山俊彦訳. Part 3: シナプス伝達 第11章: シナプス伝達の調節: セカンドメッセンジャー. 金澤一郎 (国際医療福祉大), 宮下保司 (東京大) 監修. *カンデル神経科学*. 第5版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2014. p.232-57.
- 2) 木村直史. I. 呼吸って いろいろあるんですね Trivia 6. オピオイドペプチド-皮膚に強力なオピオイドペプチドを含んでいる動物は? IV. 大先輩, よろしく Trivia 14. 植物の根の呼吸-植物の根はどうやって呼吸をするのか? 塩谷隆信 (秋田大), 千原幸司 (静岡病院), 桑平一郎 (東海大), 小林弘祐 (北里大) 編. *呼吸のトリビア3: レスピ・サピエンス*. 東京: 中外医学社, 2014. p.18-21, 66-8.

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：福永 眞治 (病院病理部へ出向中)	人体病理学：軟部腫瘍，産婦人科の病理，診断病理
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
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：清川 貴子	人体病理学：特に産婦人科の病理
准教授：千葉 諭	人体病理学：特に肝，骨髄，循環，膝，胎生形態学の病理
准教授：鷹橋 浩幸 (病院病理部へ出向中)	人体病理学：特に泌尿生殖器の病理，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：遠藤 泰彦 (富士中央病院へ出向中)	人体病理学
講 師：原田 徹	人体病理学：特に呼吸器疾患，肝疾患
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：鹿 智恵	分子病理学：特に肝癌，肺癌
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) の症例を，新たに中沼分類を用いて分類し直し，生化学データと組織学的所見との比較検討を行った。組織学的に，肝炎・胆管炎，胆管消失，線維化のそれぞれの因子の変化は症例により様々で，各因子で減少・不変・進行例が何れも見出された。中沼分類では胆管消失と線維化が重要な組織学的因子であり，その中沼分類に沿って分類した病期についても軽快・不変・進行の種々の変化が認められた。また，炎症が軽快しても胆管消失が進行している症例も見られ，このような症例では，予後が悪化することが懸念された。臨

床所見の変化と病理所見の変化との不一致例が認められた。即ち，ALP やγGTP のデータが改善しているにもかかわらず，組織学的に炎症や慢性非化膿性破壊性胆肝炎 (CNSDC) が見出される症例があった。PBC 症例の経過観察には，血液生化学的な検索のみでなく，肝生検の施行が望ましいと考えられた。

2. 肝臓の経年変化

解剖例 45 例の肝臓の組織標本を用いて，画像解析を行った。肝細胞 1 個当たりの大きさと類洞，ディッセ腔の大きさを比較し，その経年の推移について検討した。加齢にしたがって肝細胞 1 個当たりの類洞・ディッセ腔は小さくなり，肝細胞が相対的に大きくなる傾向があった。加齢により類洞の縮小や間質が増加する可能性が考えられた。

3. 72 症例の生検肝を用い，自己免疫性肝炎における中心性壊死について検討した。小葉中心性壊死・炎症が 48 例，小葉中心性壊死が 33 例，中心性炎症が 45 例でみられた。中心性炎症例では，23 例でインターフェース肝炎の波及が，22 例で逆に小葉中心部からその周辺部肝実質への炎症の拡大が認められた。自己免疫性肝炎では小葉中心性壊死は稀ではなく，「逆インターフェース肝炎」とも呼ぶうる小葉中心部から遠心性に拡がる炎症の存在が注目された。

II. 消化管に関する研究

1. 大腸神経内分泌腫瘍の病理学的検討

大腸神経内分泌腫瘍は，2010 年に 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 Neuroendocrine tumor Grade1, Grade2, Neuroendocrine cell carcinoma と分類されるようになった。変更に伴い，当院で過去にカルチノイド腫瘍と診断された症例を再分類し，合わせて脈管侵襲との関係および予後の検索を行った。対象は，当院での外科的および内視鏡的切除された大腸カルチノイド腫瘍で，内視鏡切除例 98 例および外科的手術例 17 例，合計 115 例である。115 例中 G1 95 病変 82.6%，G2 20 病変 17.4%，であった。外科切除例 17 例では，G1 10 病変 58.8%，G2 7 病変 41.2% に認められた。転移性病変では，G1 中 2 例 (20%)，G2 中 5 例 (71.4%) と，G2 に転移性病変が多くみられた。また，転移例は全例脈管侵襲陽性であり，脈管侵襲が転移危険因子として重要である可能性が考えられた。

2. 大腸鋸歯状病変 (colorectal serrated lesion: CRS) を客観的な指標を作成し，それに従って分

類し、遺伝子変異率や諸形質発現率を比較することを目的とした。鋸歯状腺管の底部から表層部に向かい、上皮細胞の核サイズが減少傾向を示すか否か(細胞の成熟度の指標)および腺管分枝の有無(腺管構造の複雑性の指標)を検索した。客観的な2つの指標により、CRSLは5型に分類し得る事を、形態計測的に実証した。

3. 十二指腸上皮性腫瘍の臨床病理学的特徴

十二指腸上皮性腫瘍の組織分類は今だ整理されておらず、今回、十二指腸上皮性腫瘍についてその粘液形質を免疫組織学的手法により分類し、さらに臨床病理学的特徴について検索した。当院で外科および内視鏡的に切除された十二指腸上皮性腫瘍110病変を対象とし検討した。対象となった検体をHE染色に加え、各種免疫染色により、胃型、腸型に分類した。さらに組織学的形態から、腸型をTubular type (T)、Tubulovillous type (Tv)に、胃型をFoveolar type (F)とPyloric-gland type (PG)に分類した。この4つの分類について、臨床病理学的特徴を検索した。十二指腸上皮性腫瘍は高齢男性に多く、十二指腸口側に多く発生していた。大部分が腸型で、胃型は約10%程度に認められた。腸型腫瘍のうち、Tに相当する病変が最も多く、肉眼形態は平坦隆起型であった。その他、TvとF、PGは、いずれも大きく明瞭な隆起を形成する特徴を有していた。異型度は、胃型腫瘍で高い傾向を示した。胃型腫瘍の中でもPGは、高頻度に異所性胃低腺を含んでおり、胃底腺への分化が示唆される特殊な腫瘍であった。

III. 泌尿生殖器に関する研究

1. 前立腺癌の発生部位による臨床病理学的、および分子生物学的な差異を検討した。当院の前立腺癌で、前立腺全摘症例211症例を用いた。それらを前方/後方癌、移行領域/辺縁領域癌に分類し、針生検における癌の検出率、免疫染色におけるERGの発現率などを比較検討した。前方/移行領域癌では、後方/辺縁領域癌と比較して有意にERG発現率が低かった。

2. 転移性尿路上皮癌におけるHER2過剰発現についての検討

尿路上皮癌116症例におけるHER2過剰発現の有無について、免疫組織化学的に評価し検討を行った。結果は、16.4%がスコア3で、部位別にみると、スコア3は膀胱癌の17.9%、尿管癌の21.4%、腎盂癌の5.6%にみられた。尿路上皮癌におけるHER2過剰発現は特にリンパ節転移陽性例に多く見られる

ことが示された。また、原発巣と転移巣のスコアは概ね一致すると考えられた。

IV. 女性生殖器に関する研究

1. Twin with complete moleとその類似胎盤についての組織学的検討

多くの症例は部分奇胎と診断されていた。一部はモザイクを示す全奇胎であった。存続絨毛症を伴う症例は無かった。

2. 子宮内膜のatypical polypoid adenomyoma (APAM)

自験例と班会議症例71例を用いて臨床病理学的に検討した。APAMの内膜搔爬材料による病理診断は容易ではなくendometrioid adenocarcinomaとoverdiagnosisされる症例も少なくなかった。以前の報告以上に像が多彩で筋層内に進展する症例、腺筋症内の病変もみられた。15例でendometrioid adenocarcinomaの合併が見られたが、予後は良好で死亡例はなかった。再度の内膜搔爬、hormone療法症例で子宮摘出された症例では全例において病変の残存が見られた。治療は妊孕性を強く希望する症例以外は子宮摘出が適応とされる。

V. 呼吸器に関する研究

1. PROM1について

外科手術により切除された肺腺癌134症例と扁平上皮癌71症例において、PROM1タンパク質の発現の有無を明らかにし、その発現の意義を検討した。その結果、肺腺癌でPROM1の発現が認められたのは64例48%であり、肺腺癌の発生過程とPROM1は関連性が低いと推測された。一方、非癌部気管支粘膜上皮細胞においてPROM1タンパクが恒常的に発現していることが判明した。このことから、PROM1タンパクが正常気管支粘膜上皮細胞の構造または機能を維持するのに重要であると考えられた。しかし、扁平上皮癌でPROM1タンパクの発現が認められたものは僅か9例、13%であった。従って、PROM1扁平上皮癌の発生過程において、がん幹細胞の機能タンパクではないことが判明した。

2. マイクロサテライト解析を用いて、8番染色体短腕領域に存在する候補遺伝子MTUS1が新規のがん抑制遺伝子である可能性を検討した。早期段階の肝細胞癌34症例および遠隔転移を伴う進行型肝細胞癌22症例64病変(原発巣22病変、転移巣42病変)を対象とした。自ら作製した抗MTUS1タンパクの特異抗体を用い、肝細胞のがん化過程におけるMTUS1タンパク質の発現を検討した。75%の肝

癌症例において、がん化と共に MTUS1 タンパクの消失が確認された。

VI. 軟部腫瘍に関する研究

1. 複合性血管内皮腫 8 例について臨床病理学的に検索した。複合している成分として Retiform hemangioendothelioma と epithelioid hemangioendothelioma の組み合わせが最も多かった。一部に血管肉腫の像を伴っていたが、その予後は他の症例と同様、予後良好であった。

〔点検・評価〕

例年通り、病理学講座では主として卒前・卒後教育業務、病院病理部では病理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、本院においては、15,825 例の病理組織診断、15,209 例の細胞診断、33 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った。さらに講座・病理部出向教員が協同して、CPC、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、医療に貢献するとともに、レジデントをはじめとする卒後教育にも病理医としての役割を果たした。

本年度は、1 名の退局者と休職者があり、その一方で 2 名の新人医師が入局した。若手医師は順調に病理医として育成されてきたため、講座と病理部間、本院病理部と分院病理部間で積極的な異動を行った。講座に所属する若手医師にとっては、医学科学生に実習を通して病理学を教えることは、教員としてのスキルを身に着けるとともに、自身の知識を整理するための絶好の機会である。また分院の病理部に出向した若手医師にとっては、診療業務そのものが診断病理医としての「武者修行」の機会であるとともに、臨床医との対話を通して、病理のプロとしてのコミュニケーション技法を磨くための、またとない機会となる。

若手医師の成長が順調である一方で、指導者層、中間層の医師の実数が十分とはいえず、教育や指導については、各個人に対する負担は増加傾向にある。とくに卒後 10～15 年程度の中間層の医師が少ないことが、この点に拍車をかけている。とはいえ、この程度の年数の経験をもつ病理医を他機関からリクルートすることは容易ではない。したがって若手医師のうちレジデントを終了し、専門医の取得見込みの医師を、若き指導者として育成していくことが、

今後に向けての大きな使命となると思われる。

上記のように、基本的診療や卒前・卒後教育における病理の重要性は日ごとに増しており、日常業務の傍ら、研究を遂行していくことは必ずしも容易ではない。各人ともこういった状況下で、時間をうまくやりくりして研究を地道にすすめている。臓器別の研究班体制も一歩、一歩だが着実に進んでいる。班によっては、病理内部のみならず当該診療科と密接な関係を構築し、共同での研究体制を模索しているグループも出現している。われわれが日夜遂行している臨床病理学的研究においては、このような臨床と病理が一体となった体制は効率的で、同時に実りの多いものと思われる。研究を推し進めていく上で、病理医は自分が専門とする分野の臨床的事項をよく理解することは極めて重要であるし、逆に臨床医も、研究対象の病理学的事項を知ることは不可欠である。こういった体制を次年度以降も、整備・拡大していくとともに、病理医、臨床医が一丸となつてできるような研究を進めていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sato R¹⁾²⁾, Joh K (Tohoku Univ), Komatsuda A¹⁾, Ohtani H³⁾, Okuyama S¹⁾, Togashi M¹⁾, Omokawa A¹⁾, Nara M¹⁾, Nagata D³⁾ (³Akita Kumiai General Hosp), Kusano E²⁾⁴⁾ (²Jichi Medical Univ, ⁴Utsunomiya Social Insurance Hosp), Sawada K¹⁾, Wakui H¹⁾ (¹Akita Univ). Validation of the Japanese histologic classification 2013 of immunoglobulin a nephropathy for prediction of long-term prognosis in a Japanese single-center cohort. Clin Exp Nephrol 2015; 19(3): 411-8. Epub 2014 Jul 8.
- 2) Zlotta AR¹⁾²⁾, Egawa S, Pushkar D³⁾, Govorov A³⁾, Kimura T, Kido M, Takahashi H, Kuk C¹⁾²⁾ (¹Mount Sinai Hosp), Kovylyna M³⁾ (³Moscow State Univ), Aldaoud N²⁾⁴⁾ (⁴Jordan Univ), Fleshner N²⁾, Finelli A²⁾, Klotz L (Sunnybrook and Women's Health Science Centre), Lockwood G²⁾, Sykes J²⁾, Kwast Tv²⁾ (²Univ Health Network). Prevalence of inflammation and benign prostatic hyperplasia on autopsy in Asian and caucasian man. Eur Urol 2014; 66(4): 619-22.
- 3) Ikeda Y, Terasawa Y, Yamashita S, Kudo T, Aizawa M, Adachi H, Endo M, Joh K, Ioritani N, Orikasa S. Favorable prognosis in end-stage renal disease patients with renal cell carcinoma: a long-term follow-up study in a single institution. J Urol 2014; 191(4 Suppl.): e578.
- 4) Mitsuhashi A¹⁾, Kiyokawa T¹⁾, Sato Y¹⁾, Shozu

- M¹⁾ (¹Chiba Univ). Effects of metformin on endometrial cancer cell growth in vivo: a preoperative prospective trial. *Cancer* 2014; 120(19) : 2986-95.
- 5) Ito S, Araya J, Kurita Y, Kobayashi K, Takasaka N, Yoshida M, Hara H, Minagawa S, Wakui H, Fujii S, Kojima J, Shimizu K, Numata T, Kawaiishi M, Odaka M, Morikawa T, Harada T, Nishimura SL (Univ of California), Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. PARK2-mediated mitophagy is involved in regulation of HBEC senescence in COPD pathogenesis. *Autophagy* 2015; 11(3) : 547-59.
- 6) Misawa T, Shiba H, Fujiwara Y, Futagawa Y, Harada T, Ikegami M, Yanaga K. Massive splenomegaly caused by cavernous hemangiomas associated with Klippel-Trenaunay syndrome: report of case. *Surg Today* 2014; 44(1) : 197-200.
- 7) Koido S, Hommma S, Okamoto M (Kitasato Univ), Takakura K, Mori M¹⁾, Yoshizaki S¹⁾, Tsukinaga S, Odahara S, Koyama S, Imazu H, Uchiyama K, Kajihara M, Arakawa H, Misawa T, Toyama Y, Yanagisawa S, Ikegami M, Ken S, Hayashi K, Komita H, Kamata Y, Ito M, Ishidao T¹⁾, Yusa S¹⁾, Shimodaira S (Shinshu Univ), Gong J (Boston Univ), Sugiyama H (Osaka Univ), Ohkusa T, Tajiri H. Treatment with chemotherapy and dendritic cells pulsed with multiple Wilms' tumor 1 (WT1)-specific MHC class I/II-restricted epitopes for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20(16) : 4228-39.
- 8) Perry AS (Banner MD Anderson Cancer Center), Furusato B, Nagle RB¹⁾, Ghosh S¹⁾ (¹Univ of Arizona). Increased aPKC expression correlates with prostatic adenocarcinoma gleason score and tumor stage in the Japanese population. *Prostate Cancer* 2014; 2014: 481697.
- 9) Wakui S (Azabu Univ), Mutou T (Drug Safety Testing Center), Takahashi H, Ikegami M, Wanibuchi H (Osaka City Univ), Fukushima S (Japan Industrial Safety and Health Association). Vascular endothelial growth factor mRNA levels as a biomarker for short-term N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-induces rat bladder carcinogenesis bioassay. *J Appl Toxicol* 2015; 35(2) : 181-90.
- 10) Wakui S¹⁾, Shirai S¹⁾, Motohashi M¹⁾, Mutou T²⁾, Oyama N²⁾ (²Drug Safety Testing Center), Wempe MF (Univ of Colorado), Takahashi H, Inomata T¹⁾, Ikegami M, Endou H (J-Pharma), Asari M¹⁾ (¹Azabu Univ). Effects of in utero exposure to di (n-butyl) phthalate for estrogen receptors a,b , and androgen receptor of leydig cell on rats. *J Toxicol Pathol* 2014; 42(5) : 877-87.
- 11) 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 the TK cholangiocarcinoma cell line with three-dimensional vell culture. *Mol Med Rep* 2014; 9(4) : 1359-64.
- 12) Yamamoto E¹⁾, Niimi K¹⁾, Shinjo K¹⁾, Yamamoto T¹⁾, Fukunaga M, Kikkawa F¹⁾ (¹Nagoya Univ). Identification of causative pregnancy of gestational trophoblastic neoplasia diagnosed during pregnancy by short tandem repeat analysis. *Gynecol Oncol Case Rep* 2014; 9 : 3-6.
- 13) 井出大資, 齋藤彰一, 猪又寛子, 大屋友彦, 玉井尚人, 相原弘之, 加藤智弘, 田尻久雄, 池上雅博. 【大腸 LST の診断と意義 - 拡大内視鏡を中心に】 一部で SM 浸潤を来していた LST 顆粒型病変の 1 例 - SM 浸潤部の拡大内視鏡所見を中心に. *胃と腸* 2014; 49(12) : 1755-60.
- 14) 梅森宮加, 梅沢 敬, 高橋 潤, 堀口絢奈, 土屋幸子, 沢辺元司, 鷹橋浩幸, 池上雅博. BD シュアパス液状標本を用いたグロコット染色の検討 喀痰・気管支洗浄液. *医学検査* 2014; 63(6) : 758-61.
- 15) 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, 廣岡信一, 池上雅博, 田尻久雄. 【新しい画像強調内視鏡】 第二世代画像強調内視鏡の臨床的意義 第二世代 NBI 有用性と使用法のコツ 咽頭・食道観察. *消内視鏡* 2014; 26(5) : 666-72.
- 16) 土橋 昭, 郷田憲一, 廣岡信一, 池上雅博, 清野洋一, 加藤孝邦, 田尻久雄. 【消化管悪性リンパ腫 2014】 咽頭・喉頭のリンパ腫. *胃と腸* 2014; 49(5) : 816-7.
- 17) 堀口絢奈, 梅沢 敬, 芦川智美, 土屋幸子, 梅森宮加, 鷹橋浩幸, 池上雅博, 山田恭輔, 岡本愛光, 落合和徳. BD シュアパス液状処理細胞診システムにおける血液の影響に関する研究 標本不適正要因を除去する前処理工程の検討. *日臨細胞会誌* 2014; 53(4) : 286-91.
- 18) 遠藤かおり, 本多千鶴子, 榎 香苗, 佐藤真弓, 金井佐織, 梅沢 敬, 鷹橋浩幸, 池上雅博, 今津博雄, 加藤智弘, 田尻久雄. 当院での細胞診検体処理における液状化細胞診 (LBC) の有用性. *日消内視鏡技会報* 2014; 53 : 58-60.

II. 総 説

- 1) Joh K (Tohoku Univ). A case of a new disease entity: podocytic infolding glomerulopathy. *Pathology* 2014; 46(Suppl.2) : S41.

- 2) 濱谷茂治, 廣岡信一, 池上雅博. 【べからず集 2015】「病理検査」べからず 生検材料の取り扱い方 これをやってはいけない. 消内視鏡 2015; 27(2): 336-7.
- 3) 上野秀樹, 望月英隆, 落合淳志, 池上雅博, 山田一隆, 白水雄, 亀岡信悟, 九嶋亮治, 高橋慶一, 味岡洋一, 正木忠彦, 大倉康男, 長谷和生, 河内 洋, 岩屋啓一, 和田 了, 久須美貴哉, 中村好宏, 大腸癌研究会『リンパ節構造のない壁外非連続性癌進展病巣に関する研究』プロジェクト委員会. 画像診断との対比で学ぶ大腸疾患アトラス リンパ節構造のない壁外非連続性癌進展病巣 (EX) のアトラス. 大腸がん perspective 2015; 2(1): 4-10.
- 4) 福永眞治. 知っているのと役立つ泌尿器病理症例: 70代・女性. 臨泌 2014; 68(9): 633-6.
- 5) 福永眞治. 【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.
- 6) 芦川智美, 梅沢 敬, 三浦由記, 塩森由季子, 広井禎一, 福永眞治. 技術講座 術中迅速細胞診の基本技術. Med Technol 2015; 43(1): 48-53.
- 7) 城 謙輔¹⁾, 中村保宏¹⁾ (¹東北大). 【腎のたまり病】アミロイド以外の蛋白由来物質が蓄積する疾患 イムノタクトイド腎症と細線維性腎炎の診断と治療. 腎と透析 2014; 77(2): 185-91.

III. 学会発表

- 1) 千葉 諭, 遠藤泰彦, 柳沢春華, 中村麻子, 小池裕人, 原田 徹, 池上雅博, 鈴木正章, 羽野 寛. 解剖例による正常肝の光顕的組織計測 (第三報). 第103回日本病理学会総会. 広島, 4月. [日病理会誌 2014; 103(1): 303]
- 2) 清川貴子. (病理症例検討会1) ミニレクチャー: 卵巣の印環細胞腫瘍. 第56回日本婦人科腫瘍学術講演会. 宇都宮, 7月.
- 3) 牧島 玲, 野村浩一, 福永眞治, 会澤大介, 三石雄大, 岡安美央子, 古里文吾, 小峯多雅, 廣岡信一, 池上雅博, 鷹橋浩幸. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor の1例. 第103回日本病理学会総会. 広島, 4月. [日病理会誌 2014; 103(1): 378]
- 4) 鹿 智恵, 池上雅博, 羽野 寛. 肺腺癌の組織型型の多様性と PROM1 タンパク質の発現様式. 第60回日本病理学会秋期特別総会. 浦添, 11月. [日病理会誌 2014; 103(2): 44]
- 5) Kanetsuna Y. Acute kidney injury in a patient under Wrfarin therapy, a case report. 第3回日中腎病理カンファレンス. 東京, 10月.
- 6) 原田 徹, 柳沢春華, 中村麻子, 水上齊之助, 小池裕人, 鹿 智恵, 鷹橋浩幸, 千葉 諭, 鈴木正章, 池上雅博, 羽野 寛. 特発性上葉優位型肺線維症と考えられた若年男性の一例. 第103回日本病理学会総会. 広島, 4月. [日病理会誌 2014; 103(1): 339]
- 7) 清川貴子, 梅沢 敬, 新崎勤子, 大木昌二. (ワークショップ4: 体腔液細胞診の臓器別縦断鑑別法) 腹水細胞診における婦人科腫瘍. 第53回日本臨床細胞学会秋期大会. 下関, 11月. [日臨細胞会誌 2014; 53(Suppl.2): 516]
- 8) 酒田昭彦, 佐藤 峻. 非アルコール性脂肪性肝炎における蛋白質酸化および糖化ストレス. 第103回病理学会総会. 広島, 4月. [日病理会誌 2014; 103(1): 238]
- 9) Lu T, Ikegami M. Decreased MTUS1 protein expression is a frequent event in hepatocellular carcinoma. 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. Yokohama, Sept.
- 10) 鹿 智恵, 池上雅博, 原田 徹, 羽野 寛. 肺腺癌の新組織分類 (IASLC/ATS/ERS 分類) に基づく原発性肺腺癌の組織型型の再評価. 第131回成医会総会. 東京, 10月.
- 11) 古里文吾. The role of immunohistochemistry in the diagnosis of urinary tract neoplasms. 第103回日本病理学会総会. 広島, 4月. [日病理会誌 2014; 103(1): 412]
- 12) 鈴木正章, 千葉 諭, 原田 徹, 小池裕人, 池上雅博, 小峯多雅, 古里文吾, 廣岡信一, 鷹橋浩幸, 中野雅貴, 福永眞治, 羽野 寛, 加藤弘之, 遠藤泰彦, 河上牧夫. 病理診断の標準化に向けて アンケートによる病理医間の診断のばらつきを検討. 第103回日本病理学会総会. 広島, 4月. [日病理会誌 2014; 103(1): 204]
- 13) 鷹橋浩幸, 佐藤 峻. 精巣胚細胞性腫瘍の組織像と鑑別診断. 第103回日本病理学会総会. 広島, 4月. [日病理会誌 2014; 103(1): 191]
- 14) 中村麻子, 千葉 諭, 原田 徹, 鹿 智恵, 小池裕人, 柳沢春華, 鷹橋浩幸, 鈴木正章, 池上雅博. 大腸神経内分泌腫瘍の病理学的検討 特に特殊染色を用いた脈管侵襲について. 第103回日本病理学会総会. 広島, 4月. [日病理会誌 2014; 103(1): 312]
- 15) 片木宏昭, 金網友木子, 中野雅貴, 三石雄大, 廣岡信一, 会澤大介, 牧島 玲, 菅野 宏, 共田光裕, 秋葉直志, 鷹橋浩幸, 池上雅博. 小腸の腫瘍形成を伴わないびまん性に拡がる放射線照射後血管肉腫の一例. 第103回日本病理学会総会. 広島, 4月. [日病理会誌 2014; 103(1): 301]
- 16) 小山大河, 福永眞治. 扁平上皮の増殖が優位な境界悪性ミューラー型混合上皮性乳頭嚢胞腺腫の一例. 第103回日本病理学会総会. 広島, 4月. [日病理会誌 2014; 103(1): 345]

- 17) 芦川智美, 三浦由記, 塩森由季子, 小山大河, 福永眞治, 田中邦治, 磯西成治. 未分化癌を主体とした悪性卵巣甲状腺腫の一例. 第53回日本臨床細胞学会会秋期大会. 下関, 11月. [日臨細胞会誌 2014; 53(Suppl.2): 667]
- 18) 佐藤 峻, 古里文吾, 岡安美央子, 酒田昭彦, 池上雅博, 鷹橋浩幸. 日本人前立腺癌の腫瘍局在に関する臨床病理学的検討. 第103回日本病理学会総会. 広島, 4月. [日病理会誌 2014; 103(1): 320]

IV. 著 書

- 1) 福永眞治. 婦人科 (Q5), 骨軟部 (Q45~Q48). 清水道生 (埼玉医科大) 編. 読む・解く・学ぶ細胞診 Quiz 50: ベーシック篇. 東京: 診断と治療社, 2014. p.21-2, 101-8.
- 2) 福永眞治. 婦人科 (Q7~Q8), 骨軟部 (Q46~Q49). 清水道生 (埼玉医科大) 編. 読む・解く・学ぶ細胞診 Quiz 50: アドバンス篇. 東京: 診断と治療社, 2014. p.23-6, 101-8.
- 3) McCluggage WG, Kiyokawa T, Staats PN, Young RH. 1. Tumour of the ovary: Sex cord-stromal tumours: Pure stromal tumours. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014. p.44-9.
- 4) Hui P, Baergen R, Cheung ANY, Fukunaga M, Gersell D, Lage JM, Ronnett BM, Sebire NJ, Wells M. 6. Gestational trophoblastic disease. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington SM, Young RH, eds. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014. p.155-67.

V. その他

- 1) Uehara T¹⁾, Kiyokawa T¹⁾, Tate S¹⁾, Usui H¹⁾, Shozu M¹⁾ (¹Chiba Univ). Numerous psammoma bodies in cervical cytology of high-grade endocervical adenocarcinoma. *Cytopathology* 2014; 25(4): 274-5.
- 2) Ishikawa H¹⁾, Kiyokawa T¹⁾, Utsuno E¹⁾, Matsushita K¹⁾, Nomura F¹⁾, Shozu M¹⁾ (¹Chiba Univ). Serous tubal intraepithelial carcinoma in a Japanese woman with a deleterious BRCA1 mutation. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44(6): 597-601.
- 3) Seki T, Yanaihara N, Fukunaga M, Tanaka T, Okamoto A. Uterine endometrial carcinoma with trophoblastic differentiation: a case report with literature review. *Eur Gynecol Oncol* 2014; 35(4): 461-4.

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年次学生の「ウイルスと感染」の講義を16コマ担当し, ウイルス学の基礎とウイルスと関係する疾患の基礎的な理解のための講義を行なった。実習は, 5コマの実習を行なった。講義・実習ともに, ウイルス感染症の病態, 診断, 治療, 予防など, 将来, 医師としてウイルス感染症に対処できるための基礎を学習することを重視した。さらに, 最近の本学入学者の研究者指向に合わせるべく, 医学者として, 原因不明の疾患の研究, 新しい感染症の出現, ウイルスを利用した医療に対応できる基礎力をつけられる様に配慮した。また, 研究不正に関する内容も講義に盛り込んだ。「研究室配属」, 「感染免疫テュートリアル」, 「Early research exposure」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

我々が見出した疲労によるヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の再活性化という現象は, 疲労の原因となる因子の発見をもたらした。また, 我々が発見したHHV-6潜伏感染タンパクSITH-1が, SITH-1発現がうつ病の発症につながることをも判ってきた。特に今年度得られた成果としては, 疲労によって唾液中へ放出されるHHV-6が嗅覚系細胞でSITH-1を発現することで, ストレスを増幅し, うつ病の発症リスクを著しく増加させるという発見である。また, 疲労の分子機構に関する研究も, 疲労因子を手がかりに大きく進展し, 疲労の発生から回復に至るシグナル伝達経路の大筋を見いだすことができた。さらに, 唾液中HHV-6, HHV-7を利用した疲労測定法により, 科学的根拠をもった疲労回復法を開発することにも成功した。

1. 疲労によるうつ病の発症機構の解明

疲労が引き金になって発症すると考えられる疾患

は多いが、現在最も問題となっている疾患がうつ病である。我々は、一生ヒトに潜伏感染する神経向性ウイルスであるヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6)に着目した。HHV-6は疲労によって再活性化し、唾液中に大量に出現する。この唾液中のHHV-6は嗅上皮のアストロサイトに感染し、潜伏感染状態となる。我々は、HHV-6がアストロサイトでの潜伏感染時に特異的に産生する潜伏感染タンパク SITH-1を発見した。SITH-1の産生は、血中の抗SITH-1抗体の有無で検出することが可能で、抗SITH-1抗体陽性者は、うつ病患者に特異的に存在し、陽性率は63.5%であった、対症的に健常者での陽性率は1.8%であった。オッズ比は91.7となり、SITH-1が陽性であることにより、うつ病発症の危険性が約90倍上昇することが示唆された。HHV-6 SITH-1の嗅上皮での発現が、うつ病を誘導し得るかどうかを、動物実験によって確認した。ウイルスベクターをマウスの鼻腔に注入し、嗅上皮アストロサイトで、ヒトで想定される程度の量のSITH-1を発現させた。その結果、SITH-1によって嗅球細胞がアポトーシスを生じ、脳内での副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) 産生が異常に上昇した。また、このマウスは、ストレスに非常に弱くなり (ストレス脆弱性)、マイルドなストレスによって、うつ病様の行動を生じた。嗅球の細胞死とCRHの異常産生は、ヒトのうつ病患者でも良く知られている現象であり、この機構はヒトにおけるうつ病発症機構を良く再現していると考えられた。また、この結果は、嗅覚系や嗅球をターゲットとした、新規うつ病予防・治療薬の開発の可能性を示唆している。

2. 疲労の分子機構の解明

疲労は、痛みや発熱と並ぶ重要な生体アラームで、「休止」のシグナルを発することで生体を守る。疲労の分子機構は、筋肉疲労でその一部が示されている以外は、ほとんど不明である。我々は、これまでに疲労によって発現が増加する分子 (疲労因子) や、体内に潜伏感染しているヒトヘルペスウイルス (HHV-) 6とHHV-7が疲労によって再活性化することを見出していた。今回、これらのウイルスの疲労による再活性化機構を詳細に検討し疲労とのシグナル伝達の間を解明した。この結果、運動や不眠といった疲労負荷によって、疲労因子 (FF) が誘導され、FFによる炎症性サイトカイン産生の誘導を介して脳に疲労のシグナルが伝達されることが判明した。FFは、トランスアクティブーターとして働き、AP-1およびNF- κ Bを介してサイトカイン産生を促すとともに、HHV-6とHHV-7の再活

性化も促進することが判った。また、FFはアポトーシスを促進する作用もあり、疲労による疾患の増悪や過労死に関係する可能性が示唆される。

運動や不眠といった、疾患と関係のない原因で生じる疲労は生理的疲労と呼ばれ、その特徴として回復しやすいことが挙げられる。生理的疲労の原因となるFFは、疲労回復因子 (FR) によって速やかに回復する。FFは、疲労回復因子 (FR) によって抑制され、細胞内では、両者のバランスで疲労の発生と回復がバランスをとると考えられた。FFは類似の分子が2種類、FRは4種類同定することができ、それぞれの分子機能の異動については現在解析中である。

3. 慢性腎不全患者の疲労の発症機構と治療法

疲労は、運動や労働によって生じる生理的疲労と、うつ病や慢性疲労症候群 (CFS) などの慢性疾患によって生じる病的疲労に分類されることが多い。また同時に、前者を末梢由来疲労、後者を中枢由来疲労と分類する考え方もある。両者は本質的に異なった疲労と考えられ、その対処の仕方も異なるべきである。しかし、従来の分類法では、末梢組織由来の慢性疾患による疲労をどちらに分類して良いか判らず、この様な疾患による疲労に対する正しい対処法も不明であった。

そこで我々は、生理的疲労の客観的指標となる唾液中HHV-6、HHV-7による疲労測定法と、CFS患者で異常が見られることが多い自律神経機能異常とを、慢性腎不全患者に適用することにより、慢性腎不全による疲労が上記の生理的疲労と病的疲労のどちらに近いかを検討した。この結果、慢性腎不全の疲労は唾液中HHV-7と有意に相関し、唾液中HHV-6とも相関する傾向があることが判った。これに対し、自律神経機能異常は慢性腎不全の疲労とは全く関係せず、慢性腎不全の疲労は生理的疲労と同様の機構によって生じていることが示唆された。

さらに、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ナイアシン、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、葉酸、ビタミンC、L-カルニチン、コエンザイムQ10、ナイーブガラクトオリゴ糖、及び亜鉛を含む栄養剤によって慢性腎不全患者の治療を行ったところ、疲労の減少とともに、唾液中HHV-6、HHV-7による疲労指標が回復した。この検討によっても、自律神経機能異常に変化はなく、慢性腎不全の疲労が生理的疲労に近いことを示すと同時に、この様な栄養剤による治療が可能であることが示された。

我々は、昨年までの研究により、ガン患者の抗ガン剤による疲労も、唾液中HHV-6、HHV-7で定

量できることを示しており、この方法による疲労測定は、これまでの疲労の分類に関わらず、疲労の本態の把握と治療法の選定に有用であ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、出席さえすれば良いという習慣がいつまでも残っている学生も多く、自ら学ぶ力は明らかに低下している。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。昨年度の学生に比べれば、学習意欲のある学生の学習の邪魔をする学生は減ったが、学習したいと思う学生を守る工夫は継続的に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様な研究の過程を経て得られたのか、問題意識とともに伝える様に心がけた。

感染免疫テュートリアルは、学生が予習をした後に、講義によって考えをより深めるという、講義重視の方法をとることで、学生の学習意欲が向上したと考えられる。科目の特性を考慮したテュートリアルの工夫は、継続的に行なう必要があると考えられた。

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。うつ病の発症機構や、疲労のメカニズムに関する研究も進み、予防法や治療法の開発研究が可能な段階に入りつつあると考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fukuda S¹⁾²⁾³⁾ (¹Univ of Welfare Sciences),

Koyama H³⁾⁴⁾ (⁴Hyogo College of Medicine), Kondo K, Fujii H²⁾, Hirayama Y (Ritsumeikan Univ), Tabata T (Inoue Hosp), Okamura M (Ohono Memorial Hosp), Yamakawa T (Shirasagi Hosp), Okada S (Okada Clinic), Hirata S (Kumamoto Univ), Kiyama H (Nagoya Univ), Kajimoto O³⁾, Watanabe Y²⁾ (²RIKEN), Inaba M³⁾, Nishizawa Y³⁾ (³Osaka City Univ). Effects of nutritional supplementation on fatigue, and autonomic and immune dysfunction in patients with end-stage renal disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. PLoS One 2015; 10(3): e0119578.

- 2) Ito T¹⁾, Urushima H¹⁾, Sakaue M¹⁾, Yukawa S¹⁾, Honda H¹⁾, Hirai K¹⁾, Igura T¹⁾, Hayashi N¹⁾, Maeda K¹⁾, Kitagawa T¹⁾ (¹Osaka Univ), Kondo K. Reduction of adverse effects by a mushroom product, active hexose correlated compound (AHCC) in patients with advanced cancer during chemotherapy—the significance of the levels of HHV-6 DNA in saliva as a surrogate biomarker during chemotherapy. Nutr Cancer 2014; 66(3): 377-82.

- 3) Nagata T, Kobayashi N, Ishii J, Shinagawa S, Nakayama R, Shibata N¹⁾, Kuerban B¹⁾, Ohnuma T¹⁾, Kondo K, Arai H¹⁾ (¹Juntendo Univ), Yamada H, Nakayama K. Association between DNA methylation of the BDNF promoter region and clinical presentation in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord Extra 2015; 5(1): 64-73.

III. 学会発表

- 1) 嶋田和也, 小林伸行, 岡直美, 大澤正亨, 近藤一博. ヒトサイトメガロウイルスの潜伏感染タンパク質 ORF152 が潜伏感染・再活性化に与える影響. 第62回日本ウイルス学会学術集会. 横浜, 11月.
- 2) 嶋田和也, 小林伸行, 岡直美, 玉井将人, 近藤一博. HCMV 潜伏感染タンパク質 ORF152 が神経機能に与える影響. 第29回ヘルペスウイルス研究会. 長崎, 6月.
- 3) 小林伸行, 嶋田和也, 岡直美, 玉井将人, 近藤一博. 疲労・ストレスによるヒトヘルペスウイルス6の再活性化機構の検討. 第62回日本ウイルス学会. 横浜, 11月.
- 4) Oka N, Kobayashi N, Shimada K, Kondo K. Molecular mechanism of depressive disorder caused by HHV-6 latent infection. 39th Annual International Herpesvirus Workshop 2014. Kobe, July.
- 5) 岡直美, 小林伸行, 嶋田和也, 倉恒弘彦¹⁾²⁾ (²関西福祉科学大), 杉野友啓 (総合医科学研究所), 梶本修身¹⁾ (¹大阪市立大), 近藤一博. 疲労によるヒ

トヘルペスウイルス再活性化の分子メカニズムの解明.
第10回日本疲労学会総会・学術集会. 大阪, 5月.

- 6) 小林伸行, 岡直美, 嶋田和也, 鈴木豪¹⁾²⁾, 徳野慎一³⁾, 丹生谷正史³⁾, 三谷圭司³⁾, 小原健幸¹⁾, 山本哲生¹⁾, 向井保雄¹⁾ (1陸上自衛隊), 清水邦夫⁴⁾, 丸山徹²⁾ (2自衛隊中央病院), 立花正一⁴⁾ (4防衛医学研究センター), 妻島元太郎³⁾ (3防衛医科大), 倉恒弘彦⁵⁾⁶⁾ (6関西福祉科学大), 杉野友啓 (総合医科学研究所), 梶本修身⁵⁾ (5大阪市立大), 渡辺恭良 (理化学研究所), 近藤一博. 唾液中ヒトヘルペスウイルス量変化を利用した客観的疲労評価法による, 生理的疲労と慢性疲労症候群との鑑別. 第10回日本疲労学会. 大阪, 5月.
- 7) Kobayashi N, Oka N, Shimada K, Kondo K. Novel human herpesvirus 6 stress-related latent protein induces depression and suicide. 39th Annual International Herpesvirus Workshop 2014. Kobe, July.
- 8) Shimada K, Kobayashi N, Oka N, Osawa M, Kondo K. Human Cytomegalovirus (HCMV) Latency-associated protein ORF152 induces calcium signaling and promotes differentiation of myeloid progenitor cells. 39th Annual International Herpesvirus Workshop. Kobe, July.

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
講師: 奥田賢一 細菌学, 分子生物学

教育・研究概要

I. 分子シャペロンを標的にした新しいバイオフィルム阻害法の開発

大腸菌を用いた遺伝学的な解析から分子シャペロン DnaK がバイオフィルムの形成に必須であることを明らかにした。次に, DnaK の活性を抑える低分子化合物を用いて, バイオフィルム形成を抑制できるか検証したところ, 植物由来のフラボノールである Myricetin が, 大腸菌の増殖を阻害せず濃度依存的にバイオフィルム形成を抑制できることを明らかにした。Myricetin を添加した際には, バイオフィルムの形成に重要な curli の産生が抑制されていた。さらに Myricetin は, MRSA を含む黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成も抑制した。以上より, 分子シャペロン DnaK はバイオフィルム形成に重要で, DnaK がグラム陰性菌のみならずグラム陽性菌の抗バイオフィルム薬の標的となりうることを示された。本研究の一部は, 熊本大学発生医学研究所が推進する「発生医学の共同研究拠点」制度に基づく共同研究として行われた。

II. 蛍光プローブチオフラビン T による RNA 代謝の高感度モニター

アミロイド線維の検出試薬として汎用されているチオフラビン T (ThT) が RNA にも強く結合することを見出した。特に, プリン塩基 (アデニンとグアニン) を多く含む RNA に結合した。さらに, 大腸菌の細胞内 RNA の量的変動を ThT で可視化することができた。特に, 休眠状態にあって RNA 合成が低下している “persister” と呼ばれるごく少数の菌を識別するのに有効であった。さらに, 本手法は, 大腸菌のみならず, 黄色ブドウ球菌, 表皮ブドウ球菌, バチルス属細菌, コレラ菌, 緑膿菌など様々な細菌にも適用可能であった。以上より, ThT を用いることで, 遺伝子発現の揺らぎを 1 細胞レベルで観察でき, リアルタイムイメージングへ応用できる可能性を示した。

Ⅲ. バイオフィームライフサイクル（形成と崩壊）の解析

黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成と崩壊においてマトリクス中の eRNA が重要であることを見出した。黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成の経時変化をグルコース添加または非添加培地で調べたところ、どちらも 8 時間でバイオフィーム量がピークに達したが、24 時間後にグルコース非添加培地ではバイオフィームの崩壊が見られた。細胞外マトリクスの解析から、このバイオフィーム崩壊はマトリクス中の eDNA、eRNA の分解との関連が示唆された。バイオフィームを DNaseI 処理すると、マトリクス中の DNA 分解はおこるがバイオフィーム崩壊は見られなかった。RNaseA 処理ではバイオフィーム崩壊がみられ、また RNase はバイオフィーム形成も阻害したことからマトリクス中の eRNA がバイオフィーム構造に重要であると考えられた。黄色ブドウ球菌は耐熱性の nuclease (NucA; 16.8KDa, NucB; 18.8KDa) を産生することが知られている。崩壊したバイオフィーム上清中には、バイオフィーム破壊作用がみられ、50-10KDa 画分をイオン交換カラムで分画し DNA zymography、バイオフィームアッセイで解析したところ、DNA 分解活性のある画分にバイオフィーム破壊作用がみられた。以上より黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成において eRNA が重要な役割をもち、自身が産生する酵素で RNA 分解することによってバイオフィーム崩壊が起こることが示唆された。現在その機構についてさらに解析を進めている。

Ⅳ. ベースメーカーより分離された *Propionibacterium acnes* によるバイオフィーム形成

体内に長期間留置される医療用デバイスの 1 つであるベースメーカーをモデルとして、培養法によるバイオフィーム形成細菌の検出と分子系統解析、およびバイオフィームの性状解析を行った。感染の兆候がない患者から摘出されたベースメーカー-31 検体（ジェネレーター部分）をウサギ血液寒天培地にスタンプし、培養したところ、8 検体が培養陽性となった（陽性率：25.8%）。分離した株の 16S rDNA シーケンス解析を行い、*Propionibacterium acnes*（7 株）と *Staphylococcus hominis*（1 株）を同定した。*P. acnes* について Multilocus sequence typing (MLST) を行ったところ、ST2（2 株）、ST4（1 株）、ST53（1 株）、ST69（2 株）、新規 ST（1 株）と帰属された。いずれの株においても、バイオフィーム形成はグルコースによって促進された。ST2

に帰属された 2 株のバイオフィーム形成能は大きく異なっており、バイオフィーム形成能は MLST の結果と必ずしも相関しないことが示唆された。また、バイオフィームの各種酵素に対する感受性試験を行った結果、すべての株において細胞外 DNA はバイオフィーム形成に強く関与しており、タンパク質と多糖の関与は株によって差があ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。

Ⅴ. バイオフィーム阻害剤の大規模スクリーニング

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、バイオフィーム形成阻害活性を有する化合物のスクリーニングを行ってきた。これまでに、黄色ブドウ球菌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行い、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含むブドウ球菌属のバイオフィーム形成を強く阻害する 2 つの化合物、ABC-JK1 および ABC-JK2 の取得に成功した。作用機序解析の結果、2 つの化合物はともにブドウ球菌属の細胞外多糖の合成と細胞壁の形成に影響を与えることが明らかになった。現在、トランスクリプトーム解析、プロテオーム解析、メタボローム解析を統合させたマルチオミクス解析により分子レベルでの作用機序の解析が進行中である。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。

Ⅵ. 哺乳類腸内における窒素固定

窒素固定を行う細菌の中には、腸内細菌科に属し、哺乳類や昆虫の腸内に生息するものが存在する。近年の研究により、昆虫の腸内におけるこれらの細菌による窒素固定は確認されたが、哺乳類の腸内における窒素固定は未だその詳細が明らかではない。

本研究において、窒素固定細菌のみを有するマウスモデルを構築し、マウスの腸内で窒素固定が行われるかどうか、また固定された窒素がマウスの体組織に取り込まれるかどうかを検討した。

窒素固定細菌を有するマウスの腸内容物において、窒素固定のパラメータである窒素固定遺伝子 *nifH* の発現が確認された。また腸内容物に重窒素ガス ($^{15}\text{N}_2$) を暴露し、元素分析/同位体比質量分析計を用いて窒素同位体比 ($\delta^{15}\text{N}$) を分析してみた結果、窒素固定細菌を有するマウスの腸内容物においてのみ、 $\delta^{15}\text{N}$ が有意に上昇することが確認された。 $^{15}\text{N}_2$

存在下でマウスを飼育するため、 $^{15}\text{N}_2$ 暴露用の閉鎖型循環式特型インキュベータをメーカーとともに設計・開発を行った。本機を用いて窒素固定細菌を定着させたマウスを $^{15}\text{N}_2$ 存在下で飼育し、組織(体毛、肝臓、腸管、腸内容物)を回収し、 $\delta^{15}\text{N}$ について分析を行った。その結果、腸内容物、そして腸管と肝臓において $\delta^{15}\text{N}$ の有意な上昇が認められた。腸内容物の $\delta^{15}\text{N}$ が最も高く、次いで腸管、肝臓の順であった。体毛では有意な差は見られなかった。今後より詳細な検討を行う予定である。

Ⅶ. 新規感染症治療法の開発

近年、多剤耐性菌による難治性感染症が問題となっている。消化器・肝臓内科の光永眞人講師等によって開発された新規がん治療法-光線免疫療法-の難治性細菌感染症への応用について同講師等とともに共同で研究を行っている。本法は極めて効果的に多剤耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)を死滅させる。今後、マウス感染症モデルを用いてその効果を検討する予定である。

「点検・評価」

1. 教育について

教育に関しては、臨床基礎医学(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、123名を数班に分け、学生に密着して指導を行い、カリキュラムをよく理解させることができた。また、演習として感染・免疫テュートリアルを担当した。

3年次医学生の実験室配属では7名を、6年次医学生の実験実習では6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着実に成果を上げている。具体的な研究内容として、1) 分子シャペロンを標的にした新しいバイオフィーム阻害法の開発、2) 蛍光プローブチオフラビン T による RNA 代謝の高感度モニター法の開発、3) バイオフィームライフサイクル(形成と崩壊)の解析、4) ペースメーカーより分離された *Propionibacterium acnes* によるバイオフィーム形成能の解析、5) バ

イオフィーム阻害剤の大規模スクリーニング、6) 哺乳類腸内における窒素固定、7) 新規感染症治療法の開発などがあげられる。さらに、入院患者より回収された中心静脈カテーテルに付着しているバイオフィームの解析を開始した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kinoshita T¹⁾, Mori Y (National Institute of Infectious Diseases), Hirano K¹⁾, Sugimoto S, Okuda K, Matsumoto S²⁾, Namiki T³⁾, Ebihara T⁴⁾, Kawata M⁴⁾, Nishiyama H⁵⁾, Sato M⁴⁾, Suga M⁵⁾ (⁵JEOL), Higashiyama K³⁾ (³Suntory Global Innovation Center), Sonomoto K²⁾ (²Kyushu Univ), Mizunoe Y, Nishihara S¹⁾ (¹Soka Univ), Sato C⁴⁾ (⁴National Institute of Advanced Industrial Science and Technology). Immuno-electron microscopy of primary cell cultures from genetically modified animals in liquid by atmospheric scanning electron microscopy. *Microsc Microanal* 2014; 20(2): 470-84.
- 2) Arita-Morioka K¹⁾, Yamanaka K¹⁾, Mizunoe Y, Ogura T¹⁾ (¹Kumamoto Univ), Sugimoto S. Novel strategy for biofilm inhibition by using small molecules targeting molecular chaperone DnaK. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(1): 633-41.
- 3) 水之江義充. バイオフィーム 私たちをとりまく環境と健康との関わり-バイオフィーム感染症制圧の新たな試み. *BACTERIAL ADHEREN & BIOFILM* 2014; 27: 25-6.

II. 総説

- 1) 水之江義充, 杉本真也, 岩瀬忠行. 常在細菌による黄色ブドウ球菌排除メカニズム. *呼吸器内科* 2014; 26(1): 49-52.
- 2) 杉本真也. バイオミディア やられたらやりかえす 6型分泌装置を介した細菌同士の死闘. *生物工学会誌* 2014; 92(9): 513.

III. 学会発表

- 1) 杉本真也, 有田健一¹⁾, 山中邦俊¹⁾, 小椋光¹⁾ (¹熊本大), 水之江義充. DnaK/Hsp70 シャペロンシステムは8型分泌装置の発現と品質を制御する. 第88回日本細菌学会総会. 岐阜, 3月.
- 2) 千葉明生, 杉本真也, 水之江義充. Extracellular small RNA はバイオフィームの構造維持に重要である. 第88回日本細菌学会総会. 岐阜, 3月.
- 3) 水之江義充. バイオフィームを標的にした感染症治療薬の探索. 第88回日本細菌学会総会. 岐阜, 3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

- 4) 千葉明生, 杉本真也, 佐藤文哉, 堀 誠治, 水之江義充. 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37回日本分子生物学会年会, 横浜, 11月.
- 5) Okuda K, Sugimoto S, Iwase T, Tajima A, Yamada S, Mizunoe Y. Effects of bacteriocins on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm. 19th World Congress on Advances in Oncology and 17th International Symposium on Molecular Medicine. Athens, Oct.
- 6) 杉本真也, 有田(森岡)健一¹⁾, 山中邦俊¹⁾, 小椋光¹⁾ (¹⁾熊本大), 水之江義充. 分子シャペロン DnaK はタンパク質のフォールディングと局在化を介してバイオフィルム形成を制御する. 第37回日本分子生物学会年会. 横浜, 11月.
- 7) Sugimoto S, Okuda K, Sato M¹⁾, Sato C¹⁾ (¹National Institute of Advanced Industrial Science and Technology), Mizunoe Y. Fine structures of biofilms in solution visualized by atmospheric scanning electron microscopy. 19th World Congress on Advances in Oncology and 17th International Symposium on Molecular Medicine. Athens, Oct.
- 8) 水之江義充. (シンポジウム2: 感染症治療の問題点とその克服 ~基礎ならびに臨床から~) バイオフィルム形成による治療抵抗性を示す感染症 (Device-related infection) とその克服. 医療薬学フォーラム2014/第22回クリニカルファーマシーシンポジウム. 東京, 6月.
- 9) 有田(森岡)健一¹⁾, 山中邦俊¹⁾, 水之江義充, 小椋光¹⁾ (¹熊本大), 杉本真也. 分子シャペロン DnaK を標的とする低分子化合物を用いた新たなバイオフィルム阻害法の開発. 第37回日本分子生物学会年会. 横浜, 11月.
- 10) 岩瀬忠行. 哺乳類腸内における窒素固定. 文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「安定同位体医学応用研究基盤拠点 (SI 医学応用研究基盤拠点) の形成」第5回研究報告会. 東京, 3月.
- 11) 岩瀬忠行. 細菌学研究の流れ. 細菌学次世代構想研究会. 岐阜, 3月.

IV. 著書

- 1) 水之江義充. 3. 細菌学各論 3.1. グラム陰性細菌 3.1.4. グラム陰性球菌および球菌 a. ナイセリア属, b. モラクセラ属, c. アシネトバクテラ属. 荒川宜親(名古屋大), 神谷 茂(杏林大), 柳 雄介(九州大) 編. 病原微生物学: 基礎と臨床. 東京: 東京化学同人, 2014. p.96-7.

教育・研究概要

I. 消化管寄生線虫2種の混合感染による相互作用

ヒトの消化管寄生線虫は長期に渡って感染し、しばしば混合感染をしている。この寄生に対して宿主免疫は Th2 応答を発現し、腸管内環境をダイナミックに変化させるが、結果的には排虫に至らない。マウスの実験では、腸管からの排虫は IL-13/Stat6 を介したシグナルに大きく依存していることが明らかとなっている。*Nippostrongylus brasiliensis* (Nb) は経皮感染後3日で小腸に到達し、10日には IL-13/Stat6 依存性に排除される。一方、*Heligmosomoides polygyrus* (Hp) は経口感染後、一旦小腸の筋層内で発育して8日に管腔に戻り、Th2 応答を誘導するものの、2ヶ月は感染し続ける。今回、ヒトの感染モデルと考えられる Hp 感染に対して、急性に感染が終息する Nb を感染させた際の、両種の寄生動態について検討した。Hp 感染後10日に Nb を感染させて、Nb が Hp の感染に乗じて長期間定着するかどうか、逆に、Nb が排除される時期 (感染後10日) に Hp が筋層から管腔に戻るように Hp を後追い感染させて、Hp が Nb と共に排除されるかどうかなどを検討した。その結果、1) 先行感染した寄生虫は他種の後続感染によって寄生期間を延ばし、一方、2) 後続感染寄生虫は、先行感染寄生虫によって誘導された宿主免疫応答の影響を受けること、さらに、3) 虫卵形成は排除とは別に宿主免疫の影響を受けやすいことが示唆された。単独感染による排虫機構解析から「寄生虫種によって排除機序が異なる」という概念が提唱されてきているが、自然界での事象をより反映させた本実験系は「宿主免疫応答を介した寄生虫間相互作用」において新しい概念を提唱すると考える。

II. フィラリアの生活環における環境応答性トランジション

寄生性線虫であるフィラリアの生活環は、媒介昆虫(蚊)と哺乳動物宿主の2つの動物ステージを経て完結する。この際、蚊-宿主間の移行に伴う温度変化の乗り越え(適応)システムを解明するため、犬フィラリア (*Dirofilaria immitis*) の第3期幼虫 (L3) における脱皮機構をモデルとして解析した。

このL3は、吸血時に蚊から宿主へ移行する際に、急激な環境変化を経験する。フィラリアの脱皮を *in vitro* で再現し、温度 (37°C) と栄養環境の2つが蚊から宿主への移行時におけるフィラリア発育の重要な刺激因子であることを見出した。その際、自由生活線虫である *C. elegans* では、熱応答パラメータである *hsp70* の発現が持続的に維持されるのに対し、フィラリアではごく短時間にその応答が収束することが明らかになった。これらの環境刺激によって誘導されるL3内部の変化を明らかにするため、cDNA サブトラクション法を用いて温度変化前後での遺伝子発現を比較したところ、クチクラ関連因子 (*cut-1*) に加え、フォン・ヴェレブランド様因子 (*vWFA*) およびシステインプロテアーゼであるカテプシン-L が単離された。これらの遺伝子のノックダウンによりL3の脱皮が抑制されたことから、寄生性線虫であるフィラリアは、温度変化に対する適応機構とともに、それを刺激としてライフサイクルを促進する遺伝子制御メカニズムを有することが示された。フィラリアは、温度変化を利用して乗り越えのみならず発育の切り替え (トランジション) を行っていると考えられる。

Ⅲ. 微小プレートを用いた寄生虫の宿主細胞侵入過程の多角度共焦点観察

寄生虫の宿主細胞への侵入過程を観察する際、共焦点顕微鏡観察により細胞の三次元立体画像を再構築する技術が広く用いられている。しかし光学系の原理的な問題により、再構築画像のz軸方向における解像度は、x-y平面と比べて低く、寄生虫の侵入過程の高解像度観察が困難であった。従来、台座や対物レンズの傾斜化を行い顕微鏡上の光路を傾斜化することで、細胞断面を全てx-y平面で観察する試みがなされてきたが、傾斜角度の最適化が難しく、寄生虫の微小構造の観察が依然困難であった。そこで、宿主細胞を外部磁場下で操作する微小プレートについて検討した。任意の角度に細胞を傾斜化状態で共焦点観察を行い、細胞断面を全てx-y平面で観察することで高解像度な断面像の取得が可能となる。微小プレートを構成するパリレンの表面には、寄生虫の宿主細胞が培養されており、微小プレートの中には磁場応答性金属が内包されているため、細胞が培養された微小プレートは外部磁場により任意の方向に傾斜化されることを確認した。これにより配向状態を維持した状態で観察したい断面をx-y平面でスキャンすることで、取得された寄生虫感染細胞の断面の画像が高解像度で取得でき、寄生虫の

侵入時における細胞の内部構造の変化の詳細な理解が可能となった。トキソプラズマ原虫の宿主HFF細胞への侵入過程解析を試みたところ、トキソプラズマタキゾイト侵入時のアクチンや微小管の各繊維断面やその変形を観察することに成功し、宿主細胞と原虫の境界面での細胞骨格上の相互作用が示唆された。

Ⅳ. 熱帯熱マラリアにおける重症化と宿主血中アミノ酸群動態の相関

熱帯熱マラリア患者は、適切な処置が行われない場合、重症貧血や脳性マラリアなどの重篤な症状を呈する。マラリア原虫は、赤血球内にて分裂・増殖を繰り返す際、感染宿主から様々な栄養素を取り込む。マラリア原虫は大半のアミノ酸合成経路を欠いているため、アミノ酸源をヘモグロビンおよび血漿中の遊離アミノ酸に依存している。このことから、熱帯熱マラリア患者の病態と、アミノ酸群の血中動態との関連が予想された。そこで我々は、アミノ酸濃度とその変化をパラメータ化し、ヒトの臨床検体および齧歯類モデルを用いた解析を実施することにより、マラリア重症化とアミノ酸群の相互作用の検証を実施した。タイのマヒドン大学にて重症熱帯熱マラリアと診断された患者血清に関して、遊離アミノ酸およびその誘導体 (計35種類) について、網羅的な濃度パターン (アミノグラム) を測定した。その結果、患者血清アミノグラムは治療前後において顕著な差を有することが明らかとなった。同データをtwo-wayクラスター解析およびスピアマンの順位相関分析に供した結果、アミノグラムとマラリア重症化との間に相関関係が認められた。さらに、実験的脳性マラリアのモデルマウスを用いて、アミノグラムと脳性マラリアとの相互作用解析を行った。その結果、アミノグラムを変化させたマウスにおいては、原虫の増殖動態に変化は認められないままに生存率が上昇した。網羅的な宿主アミノ酸情報 (アミノ酸インフォマティクス) を解析パラメータとしたこれらの実験結果は、一部のアミノ酸群がマラリアの重症化に与する仕組みを示唆する。

Ⅴ. マラリア媒介蚊腸管における対病原体防御機構

病原体媒介節足動物 (ベクター) の腸管は、病原体に対するベクター側最大の物理的防御壁であるが、その構造と病原体に対する防御機構の全容は明らかになっていない。中でも、マラリア原虫が侵入し易いとされる中腸細胞の存在については、これまで長く議論の対象となってきた。微絨毛をもたない細胞

が中腸に存在し、原虫はその細胞に侵入するという説と、原虫が侵入することによって微絨毛が欠失するという説である。これを明らかにするため、齧歯類特異的のマラリア原虫 (*Plasmodium berghei*) 感染血液を吸血させたハマダラカ (*Anopheles stephensi*) の中腸を取り出し、各種染色法を用い、原虫侵入時の中腸構造を共焦点レーザー顕微鏡で詳細に観察した。その結果、感染中腸では一層の細胞列から突出している細胞が観察された。その体腔側では両側の細胞が隙間を埋めており、従って突出細胞が細胞列から押し出されている状態であった。さらに、これらの細胞では中腸内腔側表面の微絨毛が欠失していることを明らかにした。また多くの場合において、突出細胞の体腔側に原虫が観察された。つまり、このような突出細胞は、原虫が一度侵入し、次の細胞へと脱出したものであると考えられる。一方、非感染ハマダラカの中腸細胞層内腔側は均一であり、全ての細胞に微絨毛が存在することも示した。これらの結果は、ハマダラカにおいては後者の説を支持するものである。従って、ハマダラカの中腸は原虫が侵入した細胞を細胞ごと押し出すことにより排除を試み、他方原虫は中腸細胞にランダムに侵入し、ハマダラカの排除メカニズムを逃れるため次々と細胞を移動していることが示された。このような両者の闘ぎ合いにより、ハマダラカ体内のマラリア原虫数がコントロールされていると考えられる。

VI. 中間宿主甲虫の小形条虫に対する感染コンピテンシー

小形条虫や縮小条虫、瓜実条虫などの条虫は、その生活環に中間宿主として甲虫、ノミ、シラミ、アリなどの節足動物を必要とする。いずれの場合も、節足動物が虫卵を経口で取り込むことで、孵化した六鉤幼虫が体腔内で擬嚢尾虫となり、ヒトやイヌ、ネコなどの終宿主に中間宿主ごと捕食される機会を待つ。進化的な起源は同一と推測されるこの特殊な生活環と感染戦略は、節足動物と条虫の間の相互作用が織りなす、適切なバランスの上に成立している。これらの条虫では、昆虫の体内で六鉤幼虫が中腸壁を通過した後、擬嚢尾虫 (シスチセルコイド) に成長し終宿主への感染性を獲得する。擬嚢尾虫は、昆虫の体腔から排除されることなく、長期間にわたり寄生することが可能であるため、中間宿主と条虫の間の相互作用は皆無か、またはその貢献度は軽微であると考えられていた。

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、甲虫目昆虫コクヌストモド

キ (*Tribolium castaneum*) を中間宿主とした小形条虫 (*Hymenolepis nana*) 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。この昆虫はゲノム解読が終了していることに加え、RNA 干渉 (RNAi) が極めて鋭敏に作用する生物として知られている。小形条虫感染時に腸特異的に発現変動する遺伝子群を RNAseq により網羅的に解析したところ、抗菌ペプチド等の発現上昇が明らかになった。自然免疫経路および関連するシグナル伝達経路を構成する 98 個の遺伝子について、それぞれ二本鎖 RNA インジェクション法によってコクヌストモドキに RNAi を誘導し、小形条虫感染後の擬嚢尾虫数をもとに解析を実施した。その結果、自然免疫応答のコンポーネントである Toll 経路を阻害すると、擬嚢尾虫感染数の増加が認められた。これらの結果から、中間宿主の小形条虫感染に対するコンピテンシーとそれを制御するシグナル伝達経路の存在が示唆された。

VII. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスのマダニにおける垂直感染

吸血性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。マダニの病原体伝播メカニズムを解析するため、マダニ媒介性重症熱性血小板減少症候群ウイルス (SFTSV) を対象とし、野外棲息マダニにおける感染状況の把握と、SFTSV 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であり、SFTS 死亡患者発生地域である山林地帯 (20km 四方、九州南部) 15ヶ所に定点を設け、Flagging 法によるマダニ採取を 3 年間 (2013~2015 年、マダニの活動時期にあわせ、採取時期は 4 月および 10 月に限定) にわたり計 4 回実施した。採取したマダニ類は、16S-rRNA 遺伝子による種同定に加え、SFTSV および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*)、タカサゴチマダニ (*H. formosensis*)、ヤマアラシチマダニ (*H. hystricis*) の 4 種から SFTSV 遺伝子が検出された。本地域における SFTSV・日本紅斑熱リケッチア保有率は 9%~20% で推移し、全てのマダニ発育ステージ (幼ダニ・若ダニ・成ダニ) で検出された。SFTSV のマダニ感染経路として、レゼルボア野生動物が重要と考えられているが、孵化後の未吸血の幼ダニからも SFTSV 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。また, 野外採取した幼ダニを, ラットを宿主として1世代継代した後, 孵化した幼ダニを調べた結果, 約10%の幼ダニからSFTSV mRNAが検出された。これらの結果から, SFTSVはマダニの病原体排除機構を逃れ長期にわたり感染し, 親ダニから子ダニへの垂直感染経路を利用して自然界で維持される可能性が示唆された。

「点検・評価」

1. 研究について

講座が対象とする研究領域は, 原虫学, 蠕虫免疫学ならびに衛生動物学である。各種寄生虫種の生活環全体を俯瞰的に構築できることが大きな特色であり, それが講座独自の研究を支えている。新たに助教1名が加わり, 講座研究体制がより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。研究費では新たに文科省科研費3件(基盤研究(B)2件, 挑戦的萌芽研究1件)を獲得し, 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, 日本学術振興会研究拠点形成事業の支援を新規に得ることに成功し, ブルキナファソ(ワガドゥグ大学)およびナイジェリア(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さらに推進した。このような状況と成果のもと, 本講座が中心となり, 先端医学推進拠点群に衛生動物学研究センターを設置した。医科学分野における節足動物を研究する, 日本の国公立大学における初めての専門研究機関であり, 本講座との有機的連携をもとに, 研究の深化が期待される。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, 寄生虫症等感染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熱帯由来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。講義ではトコジラミやイエダニ等, 節足動物による咬刺症等を「衛生動物」として追加した。実習では, 学生数増への対応と教育効果上昇を狙い, グループ別のローテーション型実習を実施した。担当教員がそれぞれの項目に専従になるため, より練度の高い実習内容の提供が可能になった。加えて, 本講座が独自のフィールド展開支援の枠組みにより, 3年次の医学科学生1名をブルキナファソでの共同研究に帯同させた。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) Teshima T¹⁾, Onoe H¹⁾²⁾, Aonuma H, Kuribayashi-Shigetomi K¹⁾, Kamiya K (Kanagawa Academy of Science and Technology), Tonooka T¹⁾, Kanuka H, Takeuchi S¹⁾²⁾ (¹Univ of Tokyo, ²Japan Science and Technology). Magnetically responsive microflaps reveal cell membrane boundaries from multiple angles. *Adv Mater* 2014; 26(18): 2850-6.

II. 総説

1) 嘉糠洋陸. エボラ出血熱・SFTS・デング熱 感染症はどこから現れ, どこへ行くのか. *実験医* 2015; 33(1): 72-8.
2) 日向綾子, 横山卓也, 嘉糠洋陸. 中間宿主としての甲虫と糸虫の相互作用. *獣医寄生虫学会誌* 2014; 13(2): 86-90.

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、産業疲労とその機序

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

1. 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、カーボンナノチューブ、酸化亜鉛 (ZnO₂) ナノ粒子に引き続き、酸化亜鉛セリウム (CeO₂) 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* 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は認められなかった。現在、酸化アルミニウム (Al₂O₃) ナノ粒子について、分散方法などの実験条件を含めて検討中である。
2. 亜鉛欠乏及び亜鉛過剰モデルにおける脾臓マクロファージの炎症系サイトカイン／ケモカインの発現

日本人の亜鉛摂取不足が問題となっている。現在、亜鉛の摂取不足に対してサプリメント等による補充が行われている。一方で、亜鉛の適正な用量を守らずに過剰にサプリメントを摂取することが危惧されている。しかし、亜鉛過剰に関する研究報告は少なく、亜鉛欠乏から過剰までを網羅的に研究した報告はさらに少ない。そこで本研究では、亜鉛欠乏から亜鉛過剰摂取モデル動物を作製し、亜鉛モデルの脾臓マクロファージにおける炎症関連遺伝子 (IL-1 β , TNF- α , MCP-1, MIP-1 α) の発現を検討した。

3. フッ素による間質性腎症の進展機序とその解明

フッ素はう触予防効果が期待される一方、フッ素を高濃度に含んだ地下水の飲水による過剰摂取が問題となっている。体内に摂取されると主に腎臓(70%)から排出されるが、腎機能が低下している場合には排出が低下し毒性が強まる。糸球体腎炎マウスにフッ素を与えることで、腎臓の病変が悪化し糸球体硬化症へ発展することがわかっている。しかし、他

の腎障害や腎臓の部位別のフッ素毒性については検討されていない。そこで、我々が着目した腎障害モデル動物は、閉塞性腎症モデルである。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。この閉塞性腎症モデルラットを用い、フッ素を与えることで、間質性腎症を悪化させるのか検討し、腎臓に対するフッ素の毒性を検討した。

4. ヒ素による継世代影響

近年、東南アジアをはじめ世界各地で、無機ヒ素(ヒ素)を含んだ地下水の飲水を原因とする健康被害が報告されている。そこで本研究では、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、産まれた仔及びその孫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、遺伝子発現への継世代影響を検討した。その結果、細胞内コレステロールの排出に関与する Abca1 遺伝子の発現低下が肺と腎臓で認められた。

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細胞の増殖抑制効果及びその作用機序を解析している。ヒト大腸癌由来 HT-29 細胞を用い、大豆イソフラボンの腸内代謝産物エコールと、キャベツや白菜などに含まれるフィトアレキシンの一種ブラシニン併用することにより、細胞増殖抑制効果が増強することを見出した。フローサイトメトリーによる解析で細胞周期停止がおり、その後アポトーシスも誘導すると考えられた。現在分子メカニズムの解析を行っている。

6. 高気圧作業における減圧ストレスの研究

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

7. 磁界の健康影響の評価

これまでの結果から、静磁界 2 T 以上への長期間曝露による、染色体組み換えや同様の機構により生じると考えられるわずかな突然変異の増加が認められる以外は、国際ガイドラインの公衆曝露許容レベルの 100 倍以上であっても変異原性は認められな

かった。また、IHクッキングヒーターなどから生じる周波数帯の磁界曝露によるmES細胞の心筋分化への影響は認められなかった。今後、磁界の刺激作用の周波数依存性を明らかにしたい。

II. 疫学・EBM・調査・情報処理

1. ヘルスリテラシーと健康情報の入手，健康関連行動，健康状態の関係

関東北陸6都県で人間ドック受診者にアンケート調査を実施した。調査結果から、ヘルスリテラシー(14-item Health Literacy Scale; HLS-14)と健康情報の入手，健康関連行動，健康状態の関係を分析して報告した。

2. 健診結果票の理解度の評価

インターネット上で登録モニターにアンケート調査を実施した。調査結果から、健診結果票の理解度を評価し、ヘルスリテラシー(14-item Health Literacy Scale; HLS-14)との関係を分析して報告した。

3. 亜鉛L-カルノシン錯体(ポラプレジンク)による褥瘡の経口治療

慢性期褥瘡に対するポラプレジンク経口治療の効果と安全性を検証した。ポラプレジンクによる最長8週間の治療は、有効かつ良好な忍容性を示した。

4. 2型糖尿病患者における腎症および網膜症発症リスクと血圧-時間との関係

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、糖尿病腎症および網膜症発症に対する収縮期血圧と時間との関係を解析して報告した。両者とも直近の収縮期血圧がより大きく影響した。長期の効果は腎症で明らかであった。腎症予防には持続的な降圧が必要であるが、網膜症予防には過去5年間の血圧コントロールが重要である。

5. 2型糖尿病患者におけるHbA1cの変動と死亡リスク

2型糖尿病患者を対象とした長期間の後ろ向きコホート研究にて、HbA1cの変動と総死亡，癌死亡，非癌死亡(心血管疾患含む)との関係を解析した。HbA1cの変動は平均HbA1cと独立した総死亡，特に非癌死亡の予測因子であった。一方，癌死亡に対しては，HbA1cの変動ではなく，平均値が予測因子となり得た。

「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)，医療情

報・EBMⅢ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と亜鉛過剰症，ナノ物質の変異原性，ヒ素による継世代影響，食品成分による癌細胞の増殖抑制効果，高気圧作業における減圧ストレス，磁界の健康影響，環境汚染物質-フッ素の腎毒性に関する研究などが行われた。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，更年期障害の有病率調査，ヘルスリテラシー，糖尿病患者の疫学的研究，褥瘡，過食症，多飲水，異食症に対する亜鉛補充療法の効果，インフルエンザ感染症に対するフェイスマスクの効果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) Yanagisawa H, Miyazaki T¹⁾, Nodera M¹⁾, Miyajima Y¹⁾ (¹Saitama Medical Univ), Suzuki T, Kido T, Suka M. Zn-excess intake causes the deterioration of renal function accompanied by an elevation in systemic blood pressure primarily through superoxide radical-induced oxidative stress. *Int J Toxicol* 2014; 33(4): 288-96.
- 2) Takao T¹⁾, Matsuyama Y (Univ of Tokyo), Yanagisawa H, Kikuchi M¹⁾, Kawazu S¹⁾ (¹Asahi Life Foundation). Association between HbA1c variability and mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014; 28(4): 494-9.
- 3) Sakae K, Yanagisawa H. Oral treatment of pressure ulcers with polaprezinc (zinc L-carnosine complex): eight-week open-label trial. *Biol Trace Elem Res* 2014; 158(3): 280-8.
- 4) Takao T¹⁾, Matsuyama Y (Univ of Tokyo), Suka M, Yanagisawa H, Kikuchi M¹⁾, Kawazu S¹⁾ (¹Asahi Life Foundation). Time-to-effect relationships between systolic blood pressure and the risk of nephropathy and retinopathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014; 28(5): 674-8.
- 5) Kido T, Tsunoda M¹⁾, Kasai T²⁾, Sasaki T²⁾, Ume-

- da Y²⁾, Senoh H²⁾, Yanagisawa H, Asakura M²⁾, Aizawa Y¹⁾ (¹Kitasato Univ), Fukushima S²⁾ (²Japan Industrial Safety & Health Association). The increases in relative mRNA expressions of inflammatory cytokines and chemokines in splenic macrophages from rats exposed to multi-walled carbon nanotubes by whole-body inhalation for 13 weeks. *Inhal Toxicol* 2014; 26(12) : 750-8.
- 6) Sakae K, Yanagisawa H. Therapeutic effects of pol-aprezinc (zincL-carnosine complex) on pressure ulcers: a comparison with L-carnosine alone. *Biomed Res Trace Elements* 2014; 25(3) : 106-18.
- 7) Takahashi S (National Hosp Organization Disaster Medical Center), Suka M, Yanagisawa H. Antiviral face masks for the prevention of influenza infection: a meta-analysis. *General Med* 2014; 15(2) : 126-35.
- 8) Sun Q¹⁾, Yogosawa S, Iizumi Y¹⁾, Sakai T¹⁾, Sowa Y¹⁾ (¹Kyoto Prefectural Univ of Medicine). The alkaloid emetine sensitizes ovarian carcinoma cells to cisplatin through downregulation of bcl-xL. *Int J Oncol* 2015; 46(1) : 389-94.
- 9) Takumi S, Okamura K¹⁾, Yanagisawa H, Sano T¹⁾, Kobayashi Y¹⁾, Nohara K¹⁾ (¹National Institute for Environmental Studies). The effect of a methyl deficient diet on the global DNA methylation and the DNA methylation regulatory pathways. *J Appl Toxicol* 2015 Feb 17. [Epub ahead of print]
- 10) Han S¹⁾, Mizoi M¹⁾, Nakatani E¹⁾, Adachi S¹⁾ (¹Sagami Women's Univ), Miyakoshi Y, Yanagisawa H. Improvement of serum zinc levels in young Japanese women by provision of food information. *Biol Trace Elem Res* 2015; 164(2) : 169-77. Epub 2014 Dec 25.
- 11) Suka M, Odajima T (Japanese Red Cross Kanto-Koshinetsu Block Blood Center), Okamoto M¹⁾, Sumitani M¹⁾ (¹Univ of Tokyo), Nakayama T (Kyoto Univ), Sugimori H (Daito Bunka Univ). Reading comprehension of health checkup reports and health literacy in Japanese people. *Environ Health Prev Med* 2014; 19(4) : 295-306.
- 12) 内匠正太, 須賀万智, 柳澤裕之. 国内外の産業医学に関する文献紹介 酸化亜鉛ナノ粒子に関する最近の知見. *産業医ジャーナル* 2014; 37(3) : 73-7.
- 13) 宮嶋由香¹⁾, 野寺 誠¹⁾ (¹埼玉医科大), 柳澤裕之. 国内外の産業医学に関する文献紹介 働く女性の健康-新人看護師を対象としたストレス研究-. *産業医ジャーナル* 2015; 38(2) : 100-3.

Ⅲ. 学会発表

- 1) Kido T, Tsunoda M¹⁾, Sugaya C¹⁾ (¹Kitasato Univ), Yanagisawa H. The possible role of fluoride on aggravation of tubulointerstitial fibrosis caused by unilateral ureteral obstruction through TGF- β 1. 53rd Annual Meeting and ToxExpo. Phoenix, 2014 Mar. [The Toxicologist Supplement to Toxicological Sciences 2014; 540]
- 2) Yanagisawa H, Kido T. Zn-excess intake increases systemic blood pressure and deteriorates renal function through superoxide radical-induced oxidative stress. 53rd Annual Meeting and ToxExpo. Phoenix, 2014 Mar. [The Toxicologist Supplement to Toxicological Sciences 2014; 540]
- 3) 木戸尊将, 角田正史, 笠井辰也, 佐々木敏明, 梅田ゆみ, 妹尾秀樹, 柳澤裕之, 朝倉眞澄, 相澤好治, 福島照治. 多層カーボンナノチューブ13週間全身吸入曝露におけるラットの転写因子Foxp3に関する検討. 第87回日本産業衛生学会. 岡山, 5月. [産業衛誌 2014; 56(臨増) : 448]
- 4) 宮崎 孝, 大野洋一, 野寺 誠, 木戸尊将, 柳澤裕之, 竹中恒夫, 佐藤真紀子, 高橋幸子, 芝崎智美, 鈴木洋通. 亜鉛欠乏ラットにおける活動性の低下と海馬でのセロトニン合成酵素の遺伝子発現. 第87回日本産業衛生学会. 岡山, 5月. [産業衛誌 2014; 56(臨増) : 555]
- 5) 内匠正太, 岡村和幸¹⁾, 鈴木武博¹⁾, 羽野 寛, 野原恵子¹⁾ (¹国立環境研究所), 柳澤裕之. 胎児期ヒ素曝露が標的臓器に及ぼす影響. 第84回日本衛生学会学術総会. 岡山, 5月. [日衛誌 2014; 69(Suppl.) : S237]
- 6) 関 良子, 内匠正太, 柳澤裕之. 酸化亜鉛ナノ粒子の小核誘発頻度と染色体異常に関する研究. 第84回日本衛生学会学術総会. 岡山, 5月. [日衛誌 2014; 69(Suppl.) : S245]
- 7) 須賀万智, 三輪祐一, 吉原一秀, 柳澤裕之. 健康づくりに支援的な職場環境に関する調査研究 評価ツールの作成と試行. 第87回日本産業衛生学会. 岡山, 5月. [産業衛誌 2014; 56(臨増) : 349]
- 8) 内匠正太, 岡村和幸¹⁾, 鈴木武博¹⁾, 羽野 寛, 野原恵子¹⁾ (¹国立環境研究所), 柳澤裕之. C3Hマウス胎児期ヒ素曝露が次世代に及ぼす影響. 第25回日本微量元素学会学術集会. 岡山, 7月. [Biomed Res Trace Elements 2014; 25(2) : 67]
- 9) 柳澤裕之, 榮 兼作. 微量元素と疾病亜鉛製剤による褥瘡治療 亜鉛錯体ポラプレジンの効果. 第25回日本微量元素学会学術集会. 岡山, 7月. [Biomed Res Trace Elements 2014; 25(2) : 54]
- 10) Suka M, Odajima T (Japanese Red Cross Kanto-

- Koshinetsu Block Blood Center), Sugimori H (Daito Bunka Univ), Nakayama T (Kyoto Univ). Health literacy, health numeracy, and understanding health information in Japanese adults. 20th IEA (International Epidemiological Association) World Congress of Epidemiology (WCE2014). Anchorage, Aug.
- 11) Suka M, Yamauchi T¹⁾, Tchimori H¹⁾, Takeshima T¹⁾ (¹National Center of Neurology and Psychiatry). Contextual effects on male suicide mortality in Japan: changes over the past 20 years. 20th IEA (International Epidemiological Association) World Congress of Epidemiology (WCE2014). Anchorage, Aug.
- 12) Takao T¹⁾, Matsuyama Y (Univ of Tokyo), Kimura K¹⁾, Suka M, Yanagisawa H, Kikuchi M¹⁾, Kawazu S¹⁾ (¹Asahi Life Foundation). Relationships between the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes and both visit-to-visit variability and time-to-effect in blood pressure. 50th EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting. Vienna, Sept.
- 13) Suka M, Nakanishi M, Iwai A, Kubota T, Najima K. Enhancement of local suicide prevention measures in Japan: a national fund project. WPA (World Psychiatric Association) Section on Epidemiology and Public Health Meeting. Nara, Oct.
- 14) Suka M, Odajima T, Okamoto M, Sumitani M, Igarashi A, Ishikawa H, Kusama M, Yamamoto M, Sugimori H. Health literacy, accessible information sources, and health behavior, among Japanese health examinees. International Conference of Health Evaluation and Promotion. Taipei, Oct.
- 15) Suka M, Odajima T, Okamoto M, Sumitani M, Nakayama T, Sugimori H. Reading comprehension of health checkup reports and health literacy in Japanese people. International Conference of Health Evaluation and Promotion. Taipei, Oct.
- 16) 望月 徹 (埼玉医科大), 宮崎 隆, 池田知純, 柳澤裕之, 小林伸行, 近藤一博, 鈴木洋通. 減圧ストレスと疲労の関係. 第49回日本高気圧環境・潜水医学学会学術総会. 鹿児島, 11月.
- 17) Suka M, Yamauchi T, Sugimori H. Factors affecting informal and formal help-seeking for mental illness among Japanese adults. 第25回日本疫学会学術総会. 名古屋, 1月.
- 18) 与五沢真吾, 酒井敏行 (京都府立医科大), 柳澤裕之. エコールとブラシニンの併用によるヒト大腸癌由来 HT-29 細胞の増殖抑制効果の増強. 第85回日本衛生学会学術総会. 和歌山, 3月. [日衛誌 2015; 70(Suppl.): S177]
- 19) Kido T, Tsunoda M¹⁾, Sugaya C¹⁾ (¹Kitasato Univ), Hano H, Yanagisawa H. Potential mechanisms involved in the aggravation of renal tubulointerstitial fibrosis caused by fluoride exposure rats with unilateral ureteral obstruction. 54th Annual Meeting and ToxExpo. San Diego, Mar. [The Toxicologist Supplement to Toxicological Sciences 2014; 489-90]
- 20) Takumi S, Okamura K¹⁾, Suzuki T¹⁾, Hano H, Nohara K¹⁾ (¹National Institute for Environmental Studies), Yanagisawa H. Gestational arsenic exposure affects gene expression in the kidney and lung in F1 and F2 mice. 54th Annual Meeting and ToxExpo. San Diego, Mar. [The Toxicologist Supplement to Toxicological Sciences 2014; 422]

IV. 著 書

- 1) 清水英佑監修, 柳澤裕之, 佐藤富美子 (東北大), 福本正勝 (社会福祉法人長岡福祉協会) 編集協力, テコム編集委員会編. 看護国試シリーズ: みるみるナーシング 公衆衛生 2015. 東京: 医学評論社, 2014.
- 2) 柳澤裕之. 産業保健 産業保健総論. 医療情報科学研究所編. 公衆衛生がみえる. 東京: メディックメディア, 2014. p.338-9.

V. その他

- 1) 柳澤裕之. 病気にならない仕事 & 生活習慣. 日経ビジネスアソシエ 2014; 10月号: 86-9.

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. 法医病理学

1. 索溝の性状についての実験的研究

頸部圧迫による索溝形成に関係する因子として、圧迫力、圧迫時間、索状物の性状などがあげられるが、外力と時間のいずれの影響がどの程度大きいのか実験的に評価した報告は少ない。ラットの後肢に実験的に索溝を作成し、荷重量と時間の寄与度を比較し、索溝形成が生存時か死後かによる影響について、肉眼的・組織学的に検討した。荷重量と圧迫時間の両者が同程度に索溝形成に寄与しており、頸部圧迫時の生死は索溝の性状とは無関係であることが分かった。また、HE 染色や EMG 染色でも圧迫の所見は出現したが、生前死後の鑑別は困難だった。フィブロネクチン、 $\alpha 1$ -ACT、CD31 の免疫染色では、いずれも圧迫部・非圧迫部の別、生前・死後の別を区別する所見は得られなかった。

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を試料として、Short tandem repeat 分析やミトコンドリア DNA 分析に十分量の DNA を得るための抽出法を検討した。その際、特に外来 DNA や PCR 阻害物質などの汚染防止に着眼した。

III. 法医中毒学

1. 薬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・定量分析をガスクロマトグラフ (GC)、ガスクロマトグラフ質量分析装置 (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 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. その他、一般的な薬物以外に、危険ドラッグの MPH、エスシタロプラムなどが検出された。GC/MS を用いた分析方法を検討し、定量分析を行った。

IV. その他

1. 放射性炭素分析による年齢推定法の確立

歯牙に取り込まれた放射性炭素レベルからの生年推定法を検討した。一般に、エナメル質の形成時期は象牙質の形成時期より短いため、生年の決定にはエナメル質を試料とする方が精度の向上が望まれる。一方で Bomb curve の 1963 年のピークの前か後かの決定には、形成時期の長い象牙質を試料とする方が有利である。この様に、歯牙からの生年推定を行う場合、エナメル質試料と象牙質試料を組み合わせた分析を行う方法を検討した。

「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) Kanto-Nishimaki Y, Saito H, Watanabe-Aoyagi M, Toda R, Iwadate K. Investigation of oxyhemoglobin and carboxyhemoglobin ratios in right and left cardi-

ac blood for diagnosis of fatal hypothermia and death by fire. Leg Med (Tokyo) 2014; 16: 321-5.

III. 学会発表

- 1) 前橋恭子, 浅尾康隆, 立松依宙, 岩楯公晴. 尿からメコニンが検出された1剖検例. 第39回日本医用マスペクトル学会年会. 千葉, 10月. [JSBMS Letters 2014; 39(Suppl.): 99]
- 2) 前橋恭子, 安部寛子¹⁾, 船越丈司²⁾, 奥田勝博³⁾, 高倉彩華⁴⁾, 岩瀬博太郎¹⁾⁵⁾ (1千葉大, 5東京大), 上村公一²⁾ (2東京医科歯科大), 清水恵子³⁾ (3旭川医科大), 木下博之⁴⁾ (4香川大), 岩楯公晴. 法医解剖における中毒統計調査に向けた薬物スクリーニングメソッド構築の取組み. 第83回日本法医学会学術関東地方集会. 東京, 11月. [第83回日本法医学会学術関東地方集会講演要旨集 2014: 26]
- 3) 河村麻衣子¹⁾, 花尻(木倉)瑠理¹⁾, 前橋恭子, 枅本紗里, 岩楯公晴, 袴塚高志¹⁾ (1国立医薬品食品衛生研究所). LC-MS/MSを用いたヒト生体試料中危険ドラッグ成分のスクリーニングおよび定量分析. 日本薬学会第135年会. 神戸, 3月. [日薬学会年会要 2015: 135年会(3): 203]
- 4) Kikura-Hanajiri R, Kawamura M, Maebashi K, Matsumoto S, Iwadate K, Hakamatsuka T. Screening and quantitative analyses of newly-emerged psychoactive substances in 4 fatal cases using UPLC-MS/MS. TIAFAT 2014 (52nd Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists). Buenos Aires, Nov.
- 5) 前橋恭子, 浅尾康隆, 立松依宙, 岩楯公晴. 法医剖検試料におけるNAGINATA薬毒物スクリーニングの報告-フリー体とアセチル化体の比較検討-. 日本法中毒学会第33年会. 名古屋, 7月. [日本法中毒学会第33年会講演要旨集 2014: 63]
- 6) Irii T, Maebashi K, Fukui K, Sohma R, Iwadate K. A parallel test procedure for methamphetamine detection and DNA typing with a trace amount of stimulant-containing blood. 9th International Symposium on Advances in Legal Medicine (ISALM). Fukuoka, June. [日法医誌 2014; 68(1): 142]

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：大草 敏史	消化器病学(消化管)
教授：西野 博一	消化器病学(消化管・膵臓)
教授：相澤 良夫	消化器病学(肝臓)
准教授：小井戸薫雄	消化器病学(消化管)
准教授：穂苅 厚史	消化器病学(肝臓)
准教授：石川 智久	消化器病学(肝臓)
講師：木下 晃吉	消化器病学(肝臓)
講師：小池 一彦	消化器病学(肝臓)
講師：松岡 美佳	消化器病学(消化管)
講師：宮川 佳也	消化器病学(消化管)
講師：須藤 訓	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：有廣 誠二	消化器病学(消化管)
講師：内山 幹	消化器病学(消化管)
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のための新たなバイオマーカーの検討

尿中プロスタグランジン E₂ 主要代謝物 (PGE-MUM) が潰瘍性大腸炎の活動性評価に有用なバイオマーカーとなりうるかを検討した。臨床活動度、内視鏡活動度、病理組織学的活動度のすべてで、PGE-MUMの方が汎用マーカーであるC反応性タンパク (CRP) よりも大きい動作特性曲線-曲線下面積 (ROC-AUC) を示し、特に組織学的寛解の予測に優れると判定された。PGE-MUMはCRPよりも鋭敏に潰瘍性大腸炎の活動性を反映し、粘膜治療の評価のためのバイオマーカーとして有用であることが示された。

2. クローン病狭窄病変に対する内視鏡的バルーン拡張術と抗 TNF- α 抗体の併用効果の検討

クローン病の腸管狭窄病変に対する内視鏡的バルーン拡張術施行後に、抗 TNF- α 抗体インフリキシマブを使用した場合の効果を検討し、拡張術後の再狭窄を予防しうる可能性が示唆された。

3. 潰瘍性大腸炎患者の腫瘍性病変に対する5-アミノレブリン酸を用いた蛍光内視鏡検査の有用性に関する検討

動物モデルにおける前臨床研究の結果をふまえ、潰瘍性大腸炎に合併する腫瘍性病変 (colitis-associated cancer or dysplasia, CC/D) に対する5-アミノレブリン酸 (5-ALA) を用いた蛍光内視鏡検査の有用性を検討した。11名の潰瘍性大腸炎患者を対象とし、5-ALA内服後に自家蛍光内視鏡検査を施行し、特有の蛍光パターンを認めた21病変に対して生検を施行したところ、14病変が病理組織学的にCC/Dと診断された。本検査における陽性適中率、陰性的中率、感度、特異度はそれぞれ67%、89%、64%、90%であり、5-ALAを用いた蛍光内視鏡検査の有用性が示唆された。

4. 消化管癌に対する蛍光分子イメージングの応用開発

ヒト胃癌マウスモデルを用いて、癌治療用モノクローナル抗体と近赤外蛍光プローブによる分子標的の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。

5. 粘膜下層剥離術を施行した早期胃癌患者の臨床的特徴の検討

術前に早期胃癌と診断し、粘膜下層剥離術 (ESD) を施行した同時・異時多発症例の臨床的特徴について検討を行った。

6. 炎症性腸疾患に対する栄養療法の検討

n-3多価不飽和脂肪酸を積極的に摂取するn-3ダイエットの重要性を理解し実践することで、炎症性腸疾患の寛解維持を改善できることが示唆された。

7. 日本人炎症性腸疾患患者における薬剤性白血球減少症の発症因子の検討

日本人炎症性腸疾患患者の治療においてしばしば問題となるチオプリン製剤による白血球減少症に、イノシン3リン酸ピロホスファターゼ (ITPA) 遺伝子の94C>A変異が関与することが示唆された。

II. 肝臓に関する研究

1. 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。

2. 肝硬変における栄養学的不均衡

食物摂取頻度調査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。

3. 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し、新たな栄養介入の可能性を模索している。

4. 原発性胆汁性肝硬変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。組織学的病期と臨床病期との比較検討を積極的に検討している。

5. 肝細胞癌の予後予測

CRP などの炎症性変化と肝細胞癌の予後との関連について解析し、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. 抗ウイルス薬による B 型慢性肝炎の治療反応性の検討

B 型慢性肝炎の核酸アナログ製剤に対する治療反応性と、経時的な遺伝子解析による耐性株出現を解析し、新たな併用療法の可能性について検討している。また B 型肝炎ウイルス遺伝子型による臨床経過の相違について検討し、肝炎重症化と抗ウイルス治療の必要性が遺伝子型によって異なることを明らかにした。

7. 自己免疫性肝炎モデルマウスにおける免疫学的解析

NKT 細胞とサイトカイン動態を検討し、自己免疫性肝炎モデルマウスの免疫動態の変動について解析した。

8. C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の検討
ゲノタイプ 1b の C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は 2 剤併用療法から 3 剤併用療法に進化した。なお治療抵抗例が存在する。インターフェロン感受性低下例 (IL28B minor) に対する 3 剤併用療法の治療効果に影響を及ぼす因子について検討し、特に治療中の C 型肝炎ウイルス (HCV) の動態と血清 25 (OH) ビタミン D 濃度が治療効果の予測に有用であることを示した。さらに、2 剤併用無効例では 3 剤併用療法を 48 週間に延長することにより治療成績が改善した。

9. 慢性 HCV 感染における脂質代謝異常の検討
アポリポ蛋白 C II, C III は HCV ゲノタイプに関係なく HCV の持続感染により低下するが、アポ E, アポ A1 の動態は HCV ゲノタイプにより異なるこ

とを示した。

10. 非アルコール性の脂肪性肝疾患のバイオマーカーの検討

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の診断やその活動性の評価に、血清サイトケラチン 18 (CK-18) 断片の濃度測定が有用であることを示した。

11. 超高齢肝細胞癌患者の特徴

近年増加している超高齢肝細胞癌患者の臨床的特徴と内科的治療の有用性についての検討を行っている。

Ⅲ. 膵臓に関する研究

進行膵臓癌に対する免疫療法である WT1 ペプチドを用いた樹状細胞ワクチンの治療応用を進めている。WT1 特異的なメモリー T 細胞が増加している症例では、WT1 ペプチドパルス樹状細胞ワクチンとゲムシタビンの併用療法が有効である可能性が示唆された。

「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 26 年度は、原著論文計 23 編、総説 25 編、著書 12 冊、その他 15 編、学会発表は 87 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、画像カンファランス、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、若手医師にも積極的に学会や研究会に発表する機会を作っている。また、7 年前より実施している内視鏡部との人事相互交流が定着しており、若手医師にとって、知識と技術の修得目標が明確になっている。当科では常に卒前・卒後教育の充実にも力を入れており、学生ならびに研修医からの評価はきわめて高く、平成 23 年 13 名、平成 24 年 13 名、平成 25 年 18 名、平成 26 年 12 名、平成 27 年 10 名と過去 5 年連続して二桁の新入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、関連病院を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) Abe H, Tsubota A, Shimada N¹⁾, Atsukawa M²⁾, Kato K¹⁾ (¹Shinmatsudo Central General Hosp), Takaguchi K (Kagawa Prefectural Central Hosp), Asano T³⁾, Chuganji Y³⁾ (³Tokyo Metropolitan Bokutoh Hosp), Sakamoto C²⁾ (²Nippon Medical School), Toyoda H⁴⁾, Kumada T⁴⁾ (⁴Ogaki Municipal Hosp), Ide T⁵⁾, Sata M⁵⁾ (⁵Kurume Univ), Aizawa Y. Predictors of response to 24-week telaprevir-based triple therapy for treatment-naïve genotype 1b chronic hepatitis C patients. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014 : 549709.
- 2) Koido S, Homma S, Okamoto M (Kitasato Univ), Takakura K, Mori M¹⁾, Yoshizaki S¹⁾, Tsukinaga S, Odahara S, Koyama S, Imazu H, Uchiyama K, Kajihara M, Arakawa H, Misawa T, Toyama Y, Yanagisawa S, Ikegami M, Kan S, Hayashi K, Komita H, Kamata Y, Ito M, Ishidao T¹⁾, Yusa S¹⁾ (¹Tella), Shimodaira S (Shinshu Univ), Gong J (Boston Univ), Sugiyama H (Osaka Univ), Ohkusa T, Tajiri H. Treatment with chemotherapy and dendritic cells pulsed with multiple Wilms' tumor 1 (WT1)-specific MHC class I/II-restricted epitopes for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20(16) : 4228-39.
- 3) Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Matsushima M. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(3) : 803-10.
- 4) Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Matsushima M, Tajiri H. The addition of C-reactive protein to validated staging systems improves their prognostic ability in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2014; 86 (5-6) : 308-17.
- 5) Carpino G (Univ of Rome "Foro Italico"), Cardinale V¹⁾, Gentile R¹⁾, Onori P¹⁾²⁾ (²Univ of L'Aquila), Semeraro R¹⁾, Franchitto A¹⁾³⁾, Wang Y⁴⁾, Bosco D¹⁾, Iossa A¹⁾, Napoletano C¹⁾, Cantafora A¹⁾, D'Argenio G⁵⁾, Nuti M¹⁾, Caporaso N⁵⁾ (⁵Federico II Univ of Naples), Berloco P¹⁾, Venere R¹⁾, Oikawa T⁴⁾, Reid L⁴⁾ (⁴Univ of North Carolina), Alvaro D¹⁾³⁾ (³Eleonora Lorillard Spencer-Cenci Foundation), Gaudio E¹⁾ (¹Sapienza Univ of Rome). Evidence for multipotent endodermal stem/progenitor cell populations in human gallbladder. *J Hepatol* 2014; 60(6) : 1194-202.
- 6) Yamane D¹⁾, McGivern DR¹⁾, Wauthier E¹⁾, Yi M (Univ of Texas), Madden VJ¹⁾, Welsch C (Goethe Univ), Antes I (Technical Univ Munich), Wen Y²⁾, Chugh PE¹⁾, McGee CE¹⁾, Widman DG¹⁾, Misumi I¹⁾, Bandyopadhyay S³⁾, Kim S¹⁾⁴⁾ (⁴Yonsei Univ), Shimakami T¹⁾, Oikawa T¹⁾, Whitmire JK¹⁾, Heise MT¹⁾, Dittmer DP¹⁾, Kao CC²⁾ (²Indiana Univ), Pitson SM (Centre for Cancer Biology), Merrill AH Jr³⁾ (³Georgia Institute of Technology), Reid LM¹⁾, Lemon SM¹⁾ (¹Univ of North Carolina). Regulation of the hepatitis C virus RNA replicase by endogenous lipid peroxidation. *Nat Med* 2014; 20(8) : 927-35.
- 7) Kinoshita A, Onoda H, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Tajiri H. Staging systems for hepatocellular carcinoma : Current status and future perspectives. *World J Hepatol* 2015; 7(3) : 406-24.
- 8) Kato K (Nihon Univ), Ohkusa T. Commentary : Adjunct antibiotic combination therapy for ulcerative colitis--is it time to investigate *Fusobacterium varium*? Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39(11) : 1333-4.
- 9) Koido S, Enomoto Y (Mitsui Memorial Hosp), Apostolopoulos V (Victoria Univ), Gong J (Boston Univ). Tumor regression by CD4 T-cells primed with dendritic/tumor fusion cell vaccines. *Anticancer Res* 2014; 34(8) : 3917-24.
- 10) Kinoshita A, Onoda H, Ueda K, Imai N, Iwaku A, Tanaka K, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Tajiri H. Clinical characteristics and survival outcomes of super-elderly hepatocellular carcinoma patients not indicated for surgical resection. *Hepatol Res* 2015 Mar 9. [Epub ahead of print].
- 11) Takakura K, Koido S, Fujii M, Hashiguchi T, Shibazaki Y, Yoneyama H, Katagi H, Kajihara Mikio, Misawa T, Homma S, Ohkusa T, Tajiri H. Characterization of non-alcoholic steatohepatitis-derived hepatocellular carcinoma as a human stratification model in mice. *Anticancer Res* 2014; 34(9) : 4849-55.
- 12) Koido S, Ohkusa T, Nakae K¹⁾, 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. Factors associated with incomplete colonoscopy at a Japanese academic hospital. *World J Gastroenterol* 2014; 20(22) : 6961-7.
- 13) Kobayashi M, Sumiyama K, Ban Y, Dobashi A, Ohya T, Aizawa D, Hirooka S, Nakajima K (Osaka Univ), Tajiri H. Closure of iatrogenic large mucosal and full-thickness defects of the stomach with endo-

scopic interrupted sutures in in vivo porcine models: are they durable enough? *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 5.

- 14) Arai Y, Arihiro S, Matsuura T, Kato T, Matsuoka M, Saruta M, Mitsunaga M, Matsuura M (Japanese Foundation for Cancer Research), Fujiwara M (Japanese Red Cross Medical Center), Okayasu I (Kitasato Univ), Ito S (Univ of Tokyo), Tajiri H. Prostaglandin E-major urinary metabolite as a reliable surrogate marker for mucosal inflammation in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(7): 1208-16.
- 15) Nakagawa A¹⁾, Atsukawa M¹⁾, Tsubota A, Shimada N (Shinmatsudo Central General Hosp), Abe H, Kondo C¹⁾, Itokawa N¹⁾, Arai T¹⁾, Hashimoto S¹⁾, Matsushita Y¹⁾, Fukuda T¹⁾, Nakatsuka K¹⁾, Iwakiri K¹⁾, Kawamoto C¹⁾, Aizawa Y, Sakamoto C¹⁾ (¹Nippon Medical School). Relationship between HCV dynamics and sustained virological responses in chronic hepatitis C genotype 1b patients treated with telaprevir-based triple therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26(12): 1329-34.
- 16) Shimada N¹⁾, Tsubota A, Atsukawa M²⁾, Abe H, Ide T³⁾, Takaguchi K, Chuganji Y (Kagawa Prefectural Central Hosp), Toyoda H⁴⁾, Yoshizawa K (Machida Municipal Hosp), Ika M¹⁾, Sato Y¹⁾, Kato K¹⁾ (Shinmatsudo 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. *Hepatology* 2014; 44(14): E386-96.
- 17) Aida Y, Abe H, Tomita Y, Nagano T, Seki N, Sugita T, Itagaki M, Ishiguro H, Sutoh S, Aizawa Y. Serum immunoreactive collagen IV detected by monoclonal antibodies as a marker of severe fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2015; 24(1): 61-8.
- 18) Aida Y, Abe H, Tomita Y, Nagano T, Seki N, Sugita T, Itagaki M, Ishiguro H, Sutoh S, Aizawa Y. Serum cytokeratin 18 fragment level as a noninvasive biomarker for non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Exp Med* 2014; 15(11): 4191-8.

II. 総 説

- 1) Takakura K, Kajihara M, Ito Z, Ohkusa T, Gong J (Boston Univ), Koido S. Dendritic-tumor fusion cells

in cancer immunotherapy. *Discov Med* 2015; 19(104): 169-74.

- 2) Saruta M, Papadakis KA (Mayo Clinic). Lymphocyte homing antagonists in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43(3): 581-601.
- 3) Koido S, Homma S, Okamoto M (Kitasato Univ), Takakura K, Gong J (Boston Univ), Sugiyama H (Osaka Univ), Ohkusa T, Tajiri H. Chemoimmunotherapy targeting Wilms' tumor 1 (Wt1)-specific cytotoxic T lymphocyte and helper T cell responses for patients with pancreatic cancer. *Oncoimmunology* 2014; 3(10): e958950.
- 4) 大草敏史, 小井戸薫雄. 【腸内細菌と内科疾患: その最新情報】 fecal microbiota transplantationとその臨床応用. *日内会誌* 2015; 104(1): 42-7.
- 5) 佐伯千里, 銭谷幹男. 自己免疫性肝疾患編 II. 診断編 3. 自己免疫性肝疾患非定型例の診断. 大平弘正 (福島県立医科大), 坂井田功 (山口大), 竹原徹郎 (大阪大), 持田 智 (埼玉医科大). 難治性肝疾患の診療を極める: 基本から最前線まで (Hepatology Practice 4). 東京: 文光堂, p.70-7.
- 6) 木下晃吉, 小野田泰, 伏谷 直, 小池和彦, 西野博一, 田尻久雄. 【超高齢者の消化器疾患-その特徴と治療上の注意】 超高齢者における肝臓疾患の特徴と治療. *臨消内科* 2015; 30(4): 467-73.
- 7) 光永真人, 田尻久雄. 【新しい画像強調内視鏡】 次世代の画像強調内視鏡の今後 内視鏡分子イメージングの現状と今後の可能性. *消内視鏡* 2014; 26(5): 777-84.
- 8) 木下勇次, 木下晃吉, 田中 賢, 小野田泰, 今井那美, 岩久 章, 大石睦実, 小林 剛, 小林裕彦, 伏谷 直, 坂部俊一, 木島洋征, 宮川佳也, 小池和彦, 西野博一, 岡本友好, 田尻久雄. 膵頭十二指腸切除後に発症した二次性非アルコール性脂肪性肝炎の1例. *臨消内科* 2014; 29(8): 1173-9.

III. 学会発表

- 1) Takano K, Nakano M, Saeki C, Tajiri H, Zeniya M. Long-term prognosis and clinical features in patients with primary biliary cirrhosis. 24th Scientific Meeting of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). Istanbul, Mar.
- 2) Nakagawa R, Muroyama R, Takano K, Li W, Goto K, Nakano M, Saeki C, Matsubara Y, Kato N, Zeniya M. Prednisolone changes messengerRNA and long intergenic non-codingRNA profile in CD4⁺ T cells of autoimmune hepatitis type 1. 65th American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)

- Annual Meeting, Boston, Nov.
- 3) Ishikawa T, Mizuno Y, Ishida J, Konakahara Y, Kobayashi A, Hagiwara M, Gomi Y, Yokosaka J, Aizawa M, Saeki C, Kitahara T, Satoh K, Amano K, Hokari A, Hama H, Zeniya M, Tajiri H. The nutritional relationship between non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. 36th ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) Congress. Geneva, Sept.
 - 4) 中川 良, 加藤直也 (東京大), 錢谷幹男. (パネルディスカッション 4 : 自己免疫性肝胆疾患 : 病態解析と治療の工夫) 自己免疫性肝炎における CD4⁺T 細胞の mRNA と長鎖 non-codingRNA の発現の解析. JDDW 2014 (第 22 回日本消化器関連学会週間). 神戸, 10 月.
 - 5) 込田英夫, 小井戸薫雄, カン・シン, 伊藤正紀, 鎌田裕子, 佐川由紀子, 高橋直人, 坪井一人, 中田浩二, 三森教雄, 鈴木正章, 田尻久雄, 本間 定. 難治性消化管間葉系腫瘍に対する新規癌ワクチン療法の開発. 第 73 回日本癌学会学術総会. 横浜, 9 月.
 - 6) 菰池信彦, 加藤智弘, 林 依里, 澤田亮一, 岩崎哲良, 井出大資, 三戸部慈実, 光永真人, 猿田雅之, 有廣誠二, 松岡美佳, 田尻久雄. 当院における小腸内視鏡検査の実施と工夫. 第 98 回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京, 6 月.
 - 7) 高野啓子, 高橋宏樹, 中川 良, 中野真範, 佐伯千里, 鳥巢勇一, 小池和彦, 田尻久雄, 錢谷幹男. 原発性胆汁性肝硬変の治療前 ALT 値は ALP 値, 治療反応性とともに重要な予後規定因子である. 第 50 日本肝臓学会総会. 東京, 5 月.
 - 8) 石川智久, 石田仁也, 田尻久雄. NAFLD と糖尿病における栄養学的背景と病態との関連性. 第 50 回日本肝臓学会総会. 東京, 5 月.
 - 9) 關 伸嘉, 杉田知典, 会田雄太, 板垣宗徳, 石黒晴哉, 安部 宏, 須藤 訓, 相澤良夫. C 型慢性肝炎におけるアポリポ蛋白 A-I, A-II の動態. 第 50 回日本肝臓学会総会. 東京, 5 月.
 - 10) 杉田知典, 安部 宏, 島田紀朋, 關 伸嘉, 会田雄太, 井家麻紀子, 加藤慶三, 相澤良夫. B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ療法における Genotype 別の比較検討. 第 100 回日本消化器病学会総会. 東京, 4 月.
 - 11) 横須賀淳, 石川智久, 相澤摩周, 水野雄介, 石田仁也, 佐伯千里, 北原拓也, 佐藤憲一, 天野克之, 原田徹, 穂苅厚史, 錢谷幹男, 羽野 寛, 田尻久雄. B 型慢性肝炎における組織学的病勢期と臨床背景との乖離. 第 100 回日本消化器病学会総会. 東京, 4 月.
 - 12) 小井戸薫雄. (シンポジウム 1 : 癌免疫療法の現状と展望) WT1 ペプチドパルス DC. 第 27 回日本バイオセラピー学会学術集会総会. 大阪, 12 月.
 - 13) Takakura K, Fujii M¹⁾, Hashiguchi T¹⁾, Shibasaki Y¹⁾, Yoneyama H¹⁾ (¹Stelic Institute & Co.), Koido S, Homma S, Ohkusa T, Tajiri H. Clinicopathological characterization of non-alcoholic Steatohepatitis (NASH)-derived hepatocellular carcinoma (HCC) as a patient stratification model in mice. AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2014. San Diego, Apr.
 - 14) Koido S, Nishida S¹⁾, Homma S, Takeda Y¹⁾, Komita H, Morita S (Kyoto Univ), Ito T¹⁾, Morimoto S¹⁾, Oka Y¹⁾, Yanagisawa S, Toyama Y, Ikegami M, Nagano H¹⁾, Ohkusa T, Tajiri H, Sugiyama H¹⁾ (¹Osaka Univ). Wilms' tumor gene 1 (WT1) peptide-based cancer vaccine combined with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer. AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2014. San Diego, Apr.
 - 15) Ide D, Saito S, Inomata H, Ohya T, Tamai N, Kato T, Tajiri H. The utility of endoscopic submucosal dissection (ESD) for rectal neoplasms and the clinical short-term outcomes. DDW (Digestive Disease Week) 2014. Chicago, May.
 - 16) Iwasaki T, Komoike N, Kato T, Sawada R, Ide D, Mitsunaga M, Saruta M, Arihiro S, Matsuoka M, Tajiri H. Photodynamic diagnosis of endoscopically undetectable dysplasia in patients with ulcerative colitis by visualization following oral 5-aminolevulinic acid sensitization. DDW (Digestive Disease Week) 2014. Chicago, May.
 - 17) 猿田雅之, 菰池信彦, 井出大資, 光永真人, 有廣誠二, 松岡美佳, 加藤智弘, 田尻久雄. クロウン病狭窄病変の内視鏡的バルーン拡張術後のレミケード投与の検討. 第 98 回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京, 6 月.
 - 18) Sawada R, Kato T, Ide D, Hayashi E, Iwasaki T, Komoike N, Saruta M, Arihiro S, Tamai N, Matsuoka M, Saito S, Tajiri H. Usefulness of capsule endoscopy in the diagnosis of overt obscure gastrointestinal bleeding compared with balloon-assisted enteroscopy. 22nd UEG (United European Gastroenterology) Week. Vienna, Oct.
 - 19) Iwasaki T, Kato T, Komoike N, Sawada R, Ide D, Mitsunaga M, Saruta M, Arihiro S, Matsuoka M, Tajiri H. Photodynamic diagnosis of colitis-associated cancer/dysplasia by visualization following oral 5-aminolevulinic acid sensitization in patients with ulcerative colitis. 22nd UEG (United European Gastroenterology) Week. Vienna, Oct.
 - 20) Arihiro S, Arai Y, Matsuura T, Sawada R, Ide D,

Mitobe J, Mitsunaga M, Saruta M, Matsuoka M, Kato T, Fujiwara M, Okayasu I, Ito S, Matsuura M, Tajiri H. Prostaglandin E-major urinary metabolite as a reliable surrogate marker for mucosal inflammation in ulcerative colitis. 22nd UEG (United European Gastroenterology) Week, Vienna, Oct.

IV. 著 書

- 1) 大草敏史. Ⅲ章：消化管疾患 C.腸 1.腸管感染症. 菅野健太郎 (自治医科大), 上西紀夫 (昭和病院), 小池和彦 (東京大) 編. 消化器疾患最新の治療 2015-2016. 東京：南江堂, 2015. p.181-5.

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：鈴木 正彦	神経核医学
講 師：松井 和隆 (全日本空輪)	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 錬平 (東京都健康長寿医療センター)	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) 患者に対するビタミン D サプリメントとプラセボ薬投与による二重盲検ランダム化比較試験

対象は葛飾医療センターで診断された PD 患者 (45 歳～85 歳) で本試験参加への同意を得られた 137 例のうち脱落を除いた 114 例。方法はビタミン D サプリメント (1,200IU/d) もしくはプラセボ薬をランダムに割り付け、二重盲検下に 12ヶ月間の内服を行った。

2. PD の脳波

PD の脳波は健常者に比し徐波化するが、実際には速波の律動が混入することをしばしば経験する。PD で基底核から大脳皮質への抑制が障害されると、皮質が解放され、その過剰活動として脳波上速波として捉えられ得るといふ仮説が成り立つ。徐波と速波の局在、運動症状との相関などを検討するため、PD の脳波測定を実施した。

3. de novo PD 患者におけるアンケートを用いた自律神経症状の検討

de novo PD 患者 21 名 (年齢 74.0 ± 8.1 歳, 男性 5 名, 女性 16 名, 罹病期間 1.7 ± 1.7 年) を対象に、The Survey of Autonomic Symptoms (SAS), Sialorrhea Clinical Scale for PD (SCS-PD) をもとに作成したアンケートを行った。同時に Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) partIII, 起立性低血圧, [125 I] *meta*-iodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィを評価した。また起立性低血圧の有 (OH+) 無 (OH-) で 2 群に分けそれぞれの結果を比較した。

4. PD 関連疾患の診断におけるドパミントランスポーターイメージング (DAT SPECT) の

有用性の検討

PD 関連疾患ではしばしば診断に苦慮する症例が存在する。2014年にドパミントランスポーターイメージング (DAT SPECT) の使用が本邦で認可され、診断に際しての検査の選択肢が広がった。今回我々は DAT SPECT の有用性について検討した。

5. 携帯歩行計を用いた PD と特発性正常圧水頭症の定量的歩行比較

携帯歩行計 (portable gait rhythmogram: PGR) を用いて、特発性正常圧水頭症患者 (iNPH) と、正常コントロール (NC)、PD との歩行の違いを定量的に明らかにし、さらに iNPH におけるタップテスト (Tap) の効果を検出できるか検討した。

iNPH 7 名 (76.9 ± 2.6 歳, Tap 有効例 6 例, 無効例 1 例) ならびに NC 17 名 (64.6 ± 4.4 歳) 歩行可能な Hoehn Yahr stage III (I: 2 名, II: 2 名, III: 8 名) までの新規発症 PD 患者 12 名 (68.3 ± 4.5 歳) を対象とした。iNPH では Tap 前後, NC, PD では 1 回, PGR を装着し 24 時間の連続記録を行った。全ての動作で生じた加速度から 1 日運動量を求めた。また、歩行加速度の大きさと周期の関係から床反力の範囲を概算した。

6. 未治療 PD における臥位性高血圧の臨床的特徴の検討

PD の自律神経障害の 1 つである起立性低血圧は臥位性高血圧と密接な関連をもつことが報告されている。しかし、未治療 PD を対象とした臥位性高血圧の臨床的な特徴についての報告は皆無であり検討を行った。

7. 多系統萎縮症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

多系統萎縮症は進行期に声帯外転障害と嚥下障害を呈する。嚥下障害に対して胃瘻を作成することが多いが、声帯外転障害の存在は胃瘻作成時のリスクとなる。これらの症状の発症時期に関して喉頭内視鏡を用いて検討する。

8. MSA の嗅覚障害と MIBG 心筋シンチグラフィの検討

嗅覚障害や MIBG 心筋シンチグラフィでの脱神経所見の有無は PD と MSA の鑑別に有用である。当院における MSA の嗅覚障害の存在と MIBG 心筋シンチグラフィについて検討した。

9. de novo PD における日内血圧変動と臨床的諸病態の関連についての検討

PD 患者では血圧日内変動の異常がしばしば認められ、心血管系の自律神経機能障害との関連が指摘されている。今回我々は、PD 患者の血圧日内変動

と臨床的諸病態との関連を検討した。

II. 脳血管障害に関する研究

1. 超急性期脳梗塞に対する超音波血栓溶解療法

超急性期脳梗塞に対する根本的治療である血栓溶解療法の治療効果を加速させることを目的として、新たな超音波連続照射装置 (変調周波数探触子) を開発した。実験系における安全性と有効性を証明した。

2. 頸部血管における右左シャント検索

日本人高齢者では経頭蓋超音波による栓子検出は困難なことが多い。そこで我々は、頸部血管で栓子検出を行うための貼付型プローブ (PSUP) を開発した。このプローブを用いて右左シャント検索を行い、経食道心エコー (TEE) 所見と対比しその有用性を検証した。

3. 脳梗塞における椎骨脳底動脈拡張の臨床的特徴

椎骨脳底動脈拡張 (Vertebrobasilar Dolicoectasia: VBD) は椎骨脳底動脈が著明に拡張する稀な病態である。その有病率、臨床的意義や原因に関しては未だに明らかではない。今回、我々は脳梗塞患者における VBD の有病率とその臨床学的特徴に関する検討を行った。

4. 穿通枝梗塞と頭蓋内血管抵抗の関連についての検討

穿通枝梗塞では梗塞巣の拡大に伴い神経症候の悪化を認める。現在まで病巣拡大や神経症候悪化と関連する因子について様々な報告があるが、一定の見解がない。我々は穿通枝梗塞患者において最終梗塞巣の大小に関与する因子を経頭蓋超音波検査所見を含め検討した。

5. 心原性脳塞栓症の急性期再発に関する検討

非ビタミン K 阻害経口抗凝固薬の登場により、心原性脳塞栓症の二次予防は大きく変化してきている。しかし脳卒中急性期における投与開始時期は、従来の抗凝固薬 (AC) を含め不明な点が多く、施設ごとに異なる。今回我々は、当院における心原性脳塞栓症の臨床的特徴とその急性期再発について検討した。

6. Susceptibility-weighted Imaging (SWI) における cortical vessel signs (CVSs) の急性期脳梗塞患者の予後予測の検討

SWI は磁化率変化を強調した撮像法であり、脳出血の検出に優れている。脳梗塞急性期例の SWI で虚血巣の還流静脈内の低信号化が著明となる CVSs が出現し脳虚血を反映すると報告されている。

CVSsの程度と脳梗塞の予後の関連について確立した見解はなく検討した。

Ⅲ. 自己免疫性疾患に関する研究

HPV ワクチン後の神経障害は疼痛のみならず、過敏症状、自律神経障害、記憶障害など多彩であるが、これまでは心因反応とされてきた。我々はこの多彩な症状を呈する疾患群を HANS (HPV ワクチン神経免疫異常症候群) と名付け、他覚的に異常があるかを確認するために脳血流検査を行い評価した。同時に視床下部の評価としてホルモン負荷試験で評価した。

「点検・評価」

当科の大きな特色は、急性期の脳血管障害や主に PD を中心とした変性疾患に対して様々な臨床研究を行っている点である。

変性疾患においては PD 患者を対象とした研究を多数行っている。PD 患者に対するビタミン D の効果を二重盲検ランダム化試験で検討し、遺伝子多型の関連まで明確にすることで今後の治療の可能性について寄与した。また、PD の非運動症状に関する研究も継続されており、主に未治療患者での早期症状としての自律神経症状(起立性低血圧、便秘、頻尿、流涎など)を自覚症状、他覚症状の両面から検討している。特に血圧変動に関しては臥位性高血圧や日内変動の観察など、今まで検討の少ないテーマに関して詳細な報告を学会、論文で発表している。神経機能検査、画像検査にも注目しており、脳波、DAT SPECT を用いた検討も行い、今後の診断に新たな知見をもたらすことが期待される。その他にも自律神経障害が問題となる MSA の声帯外転障害に対する対応や、嗅覚障害、MIBG 心筋シンチグラフィとの関連、正常圧水頭症における歩行障害を FAB や MMSE との関連で評価するなど、新しい観点から疾患を評価している。以上、パーキンソン症候群に対する様々な角度からの臨床研究が進んでおり、今後も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、各診療科と連携した「脳卒中チーム診療」を遂行しており、当科独自のデータベースを作成し、各研究テーマにおいて豊富な症例数をもとに検討を行っている。診断としては、PSUP を用いたシャント検出率の検討、椎骨脳底動脈拡張、頭蓋内血管抵抗、CVSs などについて、また治療に関しては、超音波連続照射装置の安定性、定常性の確認を目的とした臨床装置開発を目指して

いる。いずれの研究成果も国際・国内学会で発表され、国際・国内一流雑誌に論文として刊行された。

自己免疫性疾患に関しては、HANS という未だ機序の解明されていない新たな疾患群に対して先進的な検討を行い、脳血流障害や脳機能障害との関連に関して最新の知見を発表している。

以上、現在も幅広い分野で多くの臨床研究が進行中であり、蓄積されたデータを世界へ向けて発信していく予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Mitsumura H, Sakuta K, Bono K, Yamazaki M, Sengoku R, Kono Y, Kamiyama T, Suzuki M, Furuhashi H, Iguchi Y. Stiffness parameter beta of cardioembolism measured by carotid ultrasound was lower than other stroke subtypes. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23(6): 1391-5.
- 2) Kono Y, Sasaki M, Sakamoto Y, Sakuta K, Mitsumura H, Iguchi Y. Dynamic change of corticospinal tract in a case of adult-onset X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurol Clin Neurosci* 2014; 3(1): 46-7.
- 3) Kono Y, Sengoku R, Mitsumura H, Bono K, Sakuta K, Yamasaki M, Mochio S, Iguchi Y. Clinical characteristics associated with corticospinal tract hyperintensity on magnetic resonance imaging in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2014; 127: 1-4.
- 4) Mitsumura H, Miyagawa S, Komatsu T, Sakamoto Y, Kono Y, Furuhashi H, Iguchi Y. Transcranial color flow imaging can evaluate the severity of periventricular hyperintensity. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24(1): 112-6.

II. 総説

- 1) 豊田千純子, 井口保之. 【ふるえブラッシュアップ—原因はさまざま! 知識を整理し誤診を防ぐ—】 ミオクローヌス 羽ばたき振戦 (アステリクシス). *治療* 2014; 96(11): 1608-10.
- 2) 小松鉄平, 井口保之. 【大事なことだけギュギュッと凝縮! 脳神経疾患 & 治療 まるわかり帳】 治療編 血栓溶解 (rt-PA) 療法. *Brain Nurs* 2014; 30(4): 390-2.
- 3) 豊田千純子, 井口保之. 【地域包括ケアと救急医療】 救急医に必要な高齢者医療の最新の知識 診かた, その対応 (精神神経面). *救急医* 2014; 38(9): 1019-23.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 豊田千純子, 猪川祐子, 梅原 淳, 岡 尚省, 井口保之. *de novo* パーキンソン病患者におけるアンケートを用いた自律神経症状の検討. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 5月. [臨神経 2014; 54(Suppl.): S237]
- 2) 森田昌代(富士市立中央病院), 河野 優, 井口保之. 小児期発症キャリアオーバーてんかん患者に対するレベチラセタムの使用経験. 第55回日本神経学会学術集会. 福岡, 5月. [臨神経 2014; 54(Suppl.): S162]
- 3) 三村秀毅, 池田雅子, 小松鉄平, 宮川晋治, 坂本悠記, 平井利明, 河野 優, 井口保之. 頸部血管超音波で頭蓋内椎骨動脈の再開通を捉えた1例. 第33回日本脳神経超音波学会. 盛岡, 6月.
- 4) 三村秀毅, 荒井あゆみ, 小松鉄平, 宮川晋治, 坂本悠記, 平井利明, 松島理士, 河野 優, 井口保之. Curved MPR法と頸部血管超音波による頸動脈狭窄評価の検討. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 5月. [臨神経 2014; 54(Suppl.): S178]
- 5) Mitsumura H, Nomura T, Shiba Y, Yoshimori Y, Kubota J, Hashimoto, Furuhashi H, Iguchi Y. A case of paradoxical embolism with pulmonary arteriovenous fistula detected by novel probe attached to the cervix (PSUP). 19th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Rome, May.
- 6) 三村秀毅, 宮川晋治, 小松鉄平, 坂本悠記, 平井利明, 河野 優, 井口保之. 抗血小板薬投与後数日で無症候性頸部頸動脈高度狭窄が完全閉塞となった一例. 第1回日本心血管脳卒中学会学術集会. さいたま, 6月.
- 7) 三村秀毅, 荒井あゆみ, 小松鉄平, 作田健一, 窪田純, 橋本正敏, 古幡 博, 井口保之. 頸部貼付型プローブ(PSUP)を用いた右左シャント検索一経食道心エコーとの対比. 第17回日本栓子検出と治療学会. 福岡, 10月.
- 8) Mitsumura H, Arai A, Komatsu T, Sakuta K, Terasawa Y, Kubota J, Hashimoto M, Iguchi Y. Diagnostic ability of a novel probe attached to the cervix for the detection of right-to-left shunt is similar to transesophageal echocardiography. International Stroke Conference 2015. Nashville, Feb.
- 9) 大本周作, 橋本昌也, 崎本芳大, 村上舞子, 川崎敬一, 井口保之, 鈴木正彦. 臨床的にPSP-Cと診断した3症例の臨床的, 画像的特徴. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 5月. [臨神経 2014; 54(Suppl.): S92]
- 10) 大本周作, 余郷麻希子, 川崎敬一, 鈴木正彦. 先行感染後に急性散在性脳脊髄炎様の経過で発症した視神経脊髄炎の71歳女性例. 第212回日本神経学会関東・甲信越地方会. 東京, 3月.
- 11) 谷口 洋, 須田真千子, 山崎幹大, 栗田 正, 平井利明, 井口保之. 覚醒時に仰臥位での expiratory flow limitation を呈した重症筋無力症の検討. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 5月. [臨神経 2014; 54(Suppl.): S108]
- 12) 河野 優, 小松鉄平, 作田健一, 三村秀毅, 若林太一, 小林正久, 衛藤義勝(脳神経疾患研究所), 大橋十也, 井田博幸, 井口保之. Fabry病における後方循環系梗塞の検討. 第40回日本脳卒中学会総会. 広島, 3月.
- 13) Komatsu T, Nakahara A, Miyagawa S, Sakamoto Y, Mitsumura H, Kono Y, Iguchi Y. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator injection should be prepared for in-hospital-onset stroke of transient ischemic attack patient. 23rd European Stroke Conference. Nice, May.
- 14) Komatsu T, Shimoyama T, Terasawa Y, Sakuta K, Mitsumura H, Iguchi Y. Grade of cortical vessel signs on susceptibility-weighted imaging can predict outcomes in acute ischemic stroke patients. International Stroke Conference 2015. Nashville, Feb.
- 15) 小松鉄平, 松島理士, 中原淳夫, 池田雅子, 宮川晋治, 坂本悠記, 平井利明, 仙石鍊平, 三村秀毅, 河野 優, 上山 勉, 井口保之. 脳底動脈における susceptibility vessel sign の臨床的特徴. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 5月. [臨神経 2014; 54(Suppl.): S18]
- 16) 小松鉄平, 金城よしの, 宮川晋治, 作田健一, 下山隆, 平井利明, 三村秀毅, 河野 優, 豊田千純子, 井口保之. 脳梗塞急性期例での prominent veins の臨床的特徴について. 第131回成会医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2014; 129(6): 217]
- 17) 小松鉄平, 作田健一, 寺澤由佳, 三村秀毅, 井口保之. Susceptibility-weighted Imagingにおける cortical vessel signs の急性期脳梗塞患者の予後予測. 第40回日本脳卒中学会総会. 広島, 3月.
- 18) 作田健一, 金城よしの, 小松鉄平, 寺澤由佳, 三村秀毅, 河野 優, 井口保之. 急性期脳梗塞におけるアルガトロバン併用療法の検討. 第40回日本脳卒中学会総会. 広島, 3月.
- 19) 松野博優, 仲 謙, 梅原 淳, 古田 希, 岡 尚省. 尿閉で発症し, IgM抗GM1抗体, IgM抗GM2抗体が陽性であった急性散在性脳脊髄炎の42歳男性例. 第210回日本神経学会関東・甲信越地方会. 東京, 9月.
- 20) 豊田千純子, 梅原 淳, 岡 尚省. *de novo* パーキンソン病(PD)患者におけるThe Survey of Autonomic Symptoms(SAS)を用いた自律神経症状の検討. 第67回日本自律神経学会総会. さいたま, 10月.

IV. 著 書

- 1) 谷口 洋, 藤島一郎. IV. 神経疾患のリハビリテーション 4. 摂食嚥下リハビリテーション. 小林祥泰¹⁾, 水澤英洋 (国立精神・神経医療研究センター病院), 山口修平¹⁾ (¹島根大). 神経疾患最新の治療: 2015-2017. 東京: 南江堂, 2015. p.283-5.
- 2) 三村秀毅, 井口保之. III. 脳梗塞・一過性脳虚血発作の治療 無症候性脳梗塞および無症候性頸部血管動脈狭窄・閉塞. 辻 省次 (東京大) 総編集, 鈴木則宏 (慶應義塾大) 責任編集. 脳血管障害の治療最前線: アクチュアル脳・神経疾患の臨床. 東京: 中山書店, 2014. p.270.

V. その他

- 1) 大本周作, 吉岡雅之, 崎元芳大, 吉川晃司, 橋本昌也, 鈴木正彦. 慢性結核性髄膜炎による再発性脳幹梗塞を発症した44歳女性例. 臨神経 2014; 54(3): 212-7.
- 2) 大本周作, 福田隆浩, 新井信隆, 鈴木正彦, 横地正之, 河村 満, 後藤 淳, 織茂智之, 藤ヶ崎純子, 星野晴彦. Neurological CPC 若年期からのてんかん加療中に認知障害と海馬硬化を呈した61歳男性例. Brain Nerve 2014; 66(9): 1109-18.
- 3) 谷口 洋, 山崎幹大, 栗田 正. 覚醒時の expiratory flow limitation に持続的陽圧換気療法が有効であった ALS の64歳男性例. 第210回日本神経学会関東・甲信越地方会. 東京, 9月.
- 4) 谷口 洋. 嚥下障害で発症した amyroid myopathy の1例. 第38回日本嚥下医学会総会ならびに学術講演会. 福島, 2月.

腎臓・高血圧内科

- 教授: 横尾 隆 腎臓病学一般・腎再生
教授: 大野 岩男 尿酸代謝・腎臓病学一般・
(総合診療部) 膠原病
教授: 川村 哲也 腎臓病学一般, 特に, 糸
(臨床研修センター) 球体腎炎の治療
特任教授: 加地 正伸 腎臓病学一般
(晴海トリートメントクリニック)
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 腎臓病学一般
(新宿健診プラザ)
准教授: 笠井 健司 腎臓病学一般
(富士市立中央病院)
准教授: 五味 秀穂 腎臓病学一般
(航空医学研究センター)
講師: 島田 敏樹 腎臓病学一般
(全日本空輸)
講師: 中野 広文 腎臓病学一般
(かしま病院)
講師: 雨宮 守正 腎臓病学一般
(さいたま赤十字病院)
講師: 花岡 一成 腎臓病学・多発性嚢胞腎
講師: 池田 雅人 腎臓病学・透析療法
講師: 長谷川俊男 腎不全・透析療法
(神奈川県立汐見台病院)
講師: 石川 匡洋 腎臓病学一般・高血圧
(川口市立医療センター)
講師: 小此木英男 腎臓病学一般・高血圧
(総合診療部)
講師: 岡田 秀雄 循環器病学・高血圧
(神奈川県立汐見台病院)
講師: 大塚 泰史 腎臓病学一般
(日本航空)
講師: 平野 景大 腎臓病学一般
(足利赤十字病院)
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
客員教授: 栗山 哲 高血圧
(国税局診療所)
客員教授: 徳留 悟朗 高血圧
(東急病院)
客員教授: 市田 公美 腎臓病学一般
(東京薬科大学)
客員教授: 山本 裕康 腎臓病学・腎不全・腎移
(厚木市立病院) 植

教育・研究概要

I. IgA 腎症についての臨床研究

IgA 腎症に対する扁桃摘出+ステロイドパルスとパルス単独を比較する他施設共同 RCT では、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を示した。(Kawamura T, et al. Nephrol Dial Transplant 2014)。また、ステロイドパルス後の再発に関与する因子についても検討し、論文作成中である (Hirano K, et al. 投稿中)。

II. 各種腎疾患における腎生検検査標本上の糸球体密度の臨床的意義に関する検討

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 Kidney J 2014, Kanzaki G, et al. Hypertens Res 2015)。また、日本医科大学病理、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の研究も進行中である。

III. 高血圧と関連する腎障害に関する臨床病理学的検討

高血圧と腎障害の間には密接な関係があるが、腎病理組織についての検討は少ない。我々は、ABPM と腎生検所見について検討し、CKD における血圧異常には尿細管・間質障害が寄与することを示した (Haruhara K, et al. Hypertens Res 2015)。また、高血圧性腎硬化症の腎生検例では糸球体密度が低値であることを報告した (Haruhara K, et al. Am J Hypertens 2015)。

IV. 腎内アンギオテンシン (ANGII) の由来についての検討

近年、腎内 ANGII は腎内アンギオテンシノーゲン (Atg) からではなく、肝臓で産生された Atg 由来であることが明らかにされた。我々は、肝臓由来の血液中の Atg が糸球体で濾過後に尿細管で再吸収され ANGII 産生に供すると仮説し、UUO モデルで研究した結果、腎内 ANGII 量は糸球体で濾過される Atg 量により規定されていることを示した。(Okabe M, et al. Am J Physiol 2015)

V. 糸球体上皮細胞で産生される BMP の近位尿細管に対する作用

糸球体上皮細胞は濾過障壁の形成に重要な役割を担う一方、増殖因子やサイトカインを産生しネフロ

ンにおけるクロストークに関与している。今回、Dox 投与により、Podocyte 特異的に BMP 阻害蛋白質である Noggin を発現するマウスモデルを作成し、検討した結果、Podocyte 障害は糸球体障害のみならず、BMP の発現低下を介して尿細管・間質障害の原因となりうる可能性を示した (Suyama M, et al. 投稿中)。

VI. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝に関する研究

基礎研究では、慢性腎臓病病態が副甲状腺発生に必須である転写因子 Gcm2 にどのような影響を及ぼすのか、あるいはエピジェネティクスな修飾をもたらすかを解析している。また Gcm2 のホモログである Gcm1 の機能解析を行っている。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 (Yokoyama K, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2014)。

VII. 腹膜透析に関する研究

我々は、PD+HD 併用療法を世界で初めて実施し、当治療法を推進している。106 例の多施設共同研究により、腹膜透過性高値の改善、sCr の低下、貧血の改善、体液過剰の是正効果があることを明らかにした (Maruyama Y, et al. Blood Purif 2014)。さらに PD+HD 併用療法により HD と遜色ない生命予後が得られることを明らかにした (Matsuo N, et al. Kidney Int 2015)。腹腔鏡検査を用いて腹膜透析液の中性化による腹膜傷害を評価している。

VIII. 腎移植に関する研究

腎移植病理研究から2つの知見を見出した。1. 慢性抗体関連型拒絶反応は傍尿細管毛細血管の Caveolin-1 染色性と強く関連し、50%以上陽性例における移植腎予後の増悪を確認した。2. 腎移植後3か月以内の Medullary ray injury のある症例は、ない症例に比べて3年後腎機能が悪化することを確認した。加えて、ABO 適合性と CMV について比較検討し、ABO 不適合移植では CMV 血症が多いが、CMV 感染症の頻度は両群で差がないことを確認した。

IX. 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 遺伝子異常により発症する遺伝性腎疾患である。我々はこれまでに PKD 遺伝子の機能解析、日本における

常染色体優性多発性嚢胞腎患者の遺伝子解析を行ってきた。さらに嚢胞形成・拡大機序など疾患の病態を解明し、世界で初めての治療薬開発の基礎研究に貢献してきた。現在、多発性嚢胞腎外来を開設し、患者の治療、情報提供を行うとともに、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。

X. 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

昨年に引き続き、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とその機序につき検討した。Nが増えたことにより、昨年報告した内容と一部異なる結果となっている。1日尿蛋白排泄量は、アジルサルタン投与にても改善を認めなかった。尿中ナトリウム排泄は、無治療群では有意に減少したが、アジルサルタン投与群では減少を認めなかった。24時間血圧は、両群ともベースの血圧が低値であり、アジルサルタン投与により有意にさらに降圧を示し、交感神経活性は亢進した。既報では、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）投与により尿中への塩分排泄を亢進し、交感神経活性を抑制すると報告されているが、本研究のような血圧上昇を認めない腎不全モデルでは、過降圧に伴い反射性の交感神経活性の亢進が起こり、本来備わっているARBの臓器保護効果が十分に発揮できない可能性が示唆された。今後高血圧をベースとする腎不全モデルでの研究を追加し、さらなる検討を重ねる。

XI. 高血圧症における中心血圧測定の有用性とアルドステロンとの関連（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アルドステロン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EH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。

XII. 高尿酸血症が高血圧および慢性腎臓病新規発症に与える影響

高尿酸血症は、高血圧や慢性腎臓病の進展因子ではあるが、新規発症因子となりうるかは賛否両論がある。本研究では縦断的コホート研究にて検討した。本学関連施設における10,000人余りの健診データから、高尿酸血症が高血圧および慢性腎臓病の新規発症に及ぼす影響につき、縦断的にコホート追跡した。高尿酸血症は高血圧および慢性腎臓病の新規発症のリスクになり得ることが認められた。

「点検・評価」

IgA腎症の臨床研究については、厚労省の進行性腎障害研究班を主導し、扁桃摘出+ステロイドパルスとパルス単独のRCTに関して貴重な成果を挙げている。また、ステロイドパルス後の再発に関与する因子についても、論文投稿中である。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、大変注目されている。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。高血圧と関連する腎障害に関する臨床病理学的検討については、ABPMと腎組織という新しい観点での研究を論文化し、注目されている。腎内ANGIIの由来についての検討においては、腎内ANGII量は、Atgからではなく、糸球体で濾過されるAtg量により規定されているという画期的なevidenceを示した。また、糸球体上皮細胞に関する研究では、特殊なラットモデルを使用し、Podocyte障害は糸球体障害のみならず、BMPの発現低下を介して尿細管・間質障害の原因となりうる新しい可能性を示している。

さらに我々は慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝の研究において、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。腹膜透析患者の併用療法、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は、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。高血圧におけるレニンアンジオテンシン系と塩分や交感神経との関連は、まだ不明な点も多い。現在の研究においても、実験モデルを変更することで異なる傾向が出る可能性があり、病態に迫るうえで大切と考えられる。高血圧症、ことに原発性アルドステロン症においては、アルドステロン産生腺腫と特発性アルドステロン症とで病態が異なる可能性も言われており、アルドステロンの病態の関与について解明するために、さらにn数を増やし検討を重ねることが必要と考える。また高尿酸血症が各疾患の発症因子となり得るかも未だ不明な点も多く、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) Maruyama Y, Yokoyama K, Nakayama M, Higuchi C¹⁾, Sanaka T¹⁾ (¹Tokyo Women's Medical Univ), Tanaka Y²⁾, Sakai K²⁾, Mizuiri S²⁾ (²Toho Univ), Otsuka Y, Kuriyama S, Maeba T (Asao Kidney Clinic), Iwasawa H³⁾, Nakao T³⁾ (³Tokyo Medical Univ), Hosoya T; EARTH (Evaluation of the Adequacy of Renal replacement THERapy) study group. Combined therapy with peritoneal dialysis and hemodialysis: a multicenter retrospective observational cohort study in Japan. *Blood Purif* 2014; 38(2): 149-53.
- 2) 横山啓太郎. 【CKD-MBD (慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常) の新たな展開】新しいリン吸着薬とその役割. *Clin Calcium* 2014; 24(12): 1815-23.
- 3) Okamoto H, Haruhara K, Kamejima S, Mafune H, Manabe M, Kanzaki G, Mashiko H (Mashiko Hosp), Yokoo T. Is granular formulation of lanthanum carbonate more effective than chewable tablets? *Ther Apher Dial* 2014; 18(1): 23-7.
- 4) Nakada Y, Yamamoto I, Kobayashi A, Mafune A, Yamakawa T, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Yamamoto H, Yokoyama K, Yokoo T. Acute vascular rejection during antituberculosis therapy in a kidney transplant patient. *Nephrology (Carlton)* 2014; 19(Suppl.3): 27-30.
- 5) Kobayashi A, Yamamoto I, Nakada Y, Kidoguchi S, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H (Atsugi City Hosp), Yokoyama K, Yokoo T. Successful treatment of BK virus nephropathy using therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid. *Nephrology (Carlton)* 2014; 19(Suppl.3): 37-41.
- 6) Okabe M, Miyazaki Y, Niimura F¹⁾, Pastan I (National Institutes of Health), Nishiyama A (Kagawa Univ), Yokoo T, Ichikawa I¹⁾²⁾ (²Vanderbilt Univ), Matsusaka T¹⁾ (¹Tokai Univ). Unilateral ureteral obstruction attenuates intrarenal angiotensin II generation induced by podocyte injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 308(8): F932-7. Epub 2015 Feb 11.
- 7) Kurashige M, Hanaoka K, Imamura M¹⁾, Udagawa T, Kawaguchi Y, Hasegawa T, 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* 2015; 87(3): 266-72.
- 8) Yamanaka S, Yokote S, Yamada A, Katsuoka Y, Izuohara L, Shimada Y, Omura N, Okano HJ, Ohki T, Yokoo T. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in long-term dialysis patients display downregulation of PCAF expression and poor angiogenesis activation. *PLoS One* 2014; 9(7): e102311.
- 9) Haruhara K, Tsuboi N, Koike K, Fukui A, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Renal histopathological findings in relation to ambulatory blood pressure in chronic kidney disease patients. *Hypertens Res* 2015; 38(2): 116-22.
- 10) Tanabe N, Takane K, Yokoyama K, Tanno Y, Yamamoto I, Ohkido I, Yokoo T. Dialysate temperature adjustment as an effective treatment for baroreflex failure syndrome in hemodialysis patient. *BMC Nephrol* 2014; 15: 151.
- 11) Furuya M, Yamamoto I, Kobayashi A, Nakada Y, Sugano N, Tanno Y, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H (Atsugi City Hosp), Yokoyama K, Yokoo T. Plasma cell-rich rejection accompanied by acute antibody-mediated rejection in a patient with ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2014; 19(Suppl.3): 31-4.
- 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). Long-term safety and efficacy of a novel iron-containing phosphate binder, JTT-751, in patients receiving hemodialysis. J

Ren Nutr 2014; 24(4) : 261-7.

- 13) 栗山 哲, 中野知子 (東京国税局診療所), 丸山之雄, 菅野直希, 高根紘希, 末次靖子, 高橋康人, 小林千紗, 西尾信一郎, 高橋大輔, 木戸口慧, 市田公美, 大野岩男, 細谷龍男, 横尾 隆. 血清尿酸値と筋力・筋肉量の関連性 大規模観察研究からの新たな知見. 日腎会誌 2014; 56(8) : 1260-9.
- 14) 栗山 哲, 中野知子¹⁾, 真家健一¹⁾, 真島香代子¹⁾, 田邊智子¹⁾, 横田真由美¹⁾, 岡本佳子¹⁾ (¹東京国税局診療所), 横尾 隆. 高尿酸血症治療薬 Febuxostat の臨床的有用性. Ther Res 2014; 35(7) : 677-86.
- 15) 池田雅人, 中尾正嗣, 横山啓太郎, 横尾 隆, 安藤亮一¹⁾, 稲熊大城¹⁾, 常喜信彦¹⁾, 小岩文彦¹⁾, 小松康宏¹⁾, 坂口俊文¹⁾, 篠田俊雄¹⁾, 山家敏彦¹⁾, 重松隆¹⁾ (¹日本透析導入研究会). RAA 系阻害薬は腎不全末期のうっ血性心不全発症リスク減少に関連する. 日腎会誌 2014; 56(3) : 92.
- 16) 丸山之雄, 横山啓太郎, 細谷龍男, 横尾 隆. 【腹膜透析 2014】腹膜透析と血液透析での血清ヘプシジン濃度の比較と寄与因子の検討. 腎と透析 2014; 77 (別冊腹膜透析 2014) : 173-4.
- 17) 西川 元, 山口雄一郎, 大野岩男, 細谷龍男, 横尾 隆. 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. 痛風と核酸代謝 2014; 38(2) : 109-16.
- 18) 西川 元, 市田公美, 大野岩男, 細谷龍男, 横尾 隆. 腹部超音波検査で診断された痛風腎症例の特徴と ABCG2 遺伝子変異. 痛風と核酸代謝 2014; 38(2) : 117-28.
- 19) 田熊亜希子, 深堀幸子, 飯久保素子, 丹野有道, 大城戸一郎, 横山啓太郎, 細谷龍男, 横尾 隆. 【腹膜透析 2014】iOS 端末 (iPhone/iPad) を用いた腹膜透析支援システム (iPD) の使用実態について. 腎と透析 2014; 77 (別冊腹膜透析 2014) : 343-4.

II. 総 説

- 1) Yokoo T. Kidney regeneration with stem cells: an overview. Nephron Exp Nephrol 2014; 126(2) : 54-8.
- 2) Tsuboi N, Kanzaki G, Koike K, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Clinicopathological assessment of the nephron number. Clin Kidney J 2014; 7(2) : 107-14.
- 3) 横尾 隆. 医学と医療の最前線 腎臓病と再生医学. 日内会誌 2015; 104(3) : 600-6.
- 4) 山中修一郎, 横尾 隆. 【AKI 診療の進歩】AKI における再生医療. 腎と透析 2014; 76(4) : 524-7.
- 5) 横山啓太郎. 【新たな腎臓病の知識・治療】CKD-MBD の最新の治療. 成人病と生活習慣病 2015; 45(1) : 115-22.
- 6) 横尾 隆, 山中修一郎. 腎臓再生医療の研究の現状.

日透析医学会誌 2014; 29(2) : 246-51.

- 7) 田尻 進, 山中修一郎, 横尾 隆. 【新たな腎臓病の知識・治療】腎臓再生医療の最新の知識. 成人病と生活習慣病 2015; 45(1) : 52-6.
- 8) 山中修一郎, 横尾 隆. 【腎臓再生医療 - 臨床応用に向けた新たな取り組み】多能性幹細胞から三次元臓器へ 体性幹細胞から腎臓再生. 腎と透析 2014; 77(6) : 952-6.
- 9) 山中修一郎, 岡野ジェイムス洋尚, 横尾 隆. 腎臓再生実現に向けた長期透析患者における脂肪由来間葉系幹細胞の解析. 慈恵医大誌 2014; 129(6) : 210-1.

III. 学会発表

- 1) Tanno Y, Ohkido I, Watanabe K, Yokoyama K, Yokoo T. Development of telemedical service using smartphones for PD patients. Kidney Week 2014 : American Society of Nephrology 47th Annual Meeting. Philadelphia, Nov.
- 2) Maruyama Y, Yokoyama K, Yokoo T, Shigematsu T¹⁾, Iseki K¹⁾, Tsubakihara Y¹⁾ (¹Committee of Renal Data Registry, Japanese Society for Dialysis Therapy). A higher serum ferritin is associated not only with all-cause mortality but also infection-related mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. Kidney Week 2014 : American Society of Nephrology 47th Annual Meeting. Philadelphia, Nov.
- 3) Koike K, Tsuboi N, Ikezumi Y¹⁾, Kanzaki G, Ogura M, Saitoh A¹⁾ (¹Niigata Univ), Yokoo T. Characteristics of renal biopsies in children of low birth weight. Kidney Week 2014 : American Society of Nephrology 47th Annual Meeting. Philadelphia, Nov.
- 4) Nakao M, Yamamoto I, Matsuo N, Maruyama Y, Tanno Y, Ohkido I, Ikeda M, Yokoyama K, Yokoo T. A retrospective observational study of peritoneal dialysis associated peritonitis and encapsulating peritoneal sclerosis during therapy with a twin-bag system and biocompatible peritoneal dialysis solutions. Kidney Week 2014 : American Society of Nephrology 47th Annual Meeting. Philadelphia, Nov.
- 5) Yokote Y, Yamanaka S, Katsuoka Y, Tajiri S, Ohkido I, Ogura M, Yokoo T. The effect of autologous adipose-derived mesenchymal stem cell transplantation on vascular calcification in rats with adenine-induced kidney disease. Kidney Week 2014 : American Society of Nephrology 47th Annual Meeting. Philadelphia, Nov.
- 6) Nakada Y, Yamamoto I, Tanno Y, Ohkido I, Yokoyama K, Yamamoto H, Yokoo T. The diagnostic and prognostic value of C aveolin-1 immunoreactivity

- in peritubular capillaries in patients with chronic antibody-mediated rejection. *Kidney Week 2014: American Society of Nephrology 47th Annual Meeting*. Philadelphia, Nov.
- 7) Okabe M, Motojima M¹⁾, Miyazaki Y, Yokoo T, Fukagawa M¹⁾, Ichikawa I¹⁾²⁾ (²Vanderbilt Univ), Matsusaka T¹⁾ (¹Tokai Univ). A new mosaic mouse model of segmental podocyte ablation. *Kidney Week 2014: American Society of Nephrology 47th Annual Meeting*. Philadelphia, Nov.
- 8) Kurashige M, Hanaoka K, Imamura M¹⁾, Udagawa T, Kawaguchi Y, Hasegawa T, Hosoya T, Maeda S¹⁾ (¹RIKEN), Yokoo T. Decreased Urine concentration ability precede renal function decline in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with PKD1 mutation. *Kidney Week 2014: American Society of Nephrology 47th Annual Meeting*. Philadelphia, Nov.
- 9) Yamanaka S, Yokote S, Katsuoka Y, Tajiri S, Okano HJ, Yokoo T. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in long-term dialysis patients display downregulation of PCAF expression and poor angiogenesis activation. *Kidney Week 2014: American Society of Nephrology 47th Annual Meeting*. Philadelphia, Nov.
- 10) Nakashima A, Ohkido I, Yokoyama K, Urashima M, Yokoo T. Bioavailable testosterone affects renal anemia in male hemodialysis patients. *Kidney Week 2014: American Society of Nephrology 47th Annual Meeting*. Philadelphia, Nov.
- 11) Morishita M, Nakao M, Matsuo N, Yamamoto I, Maruyama Y, Tanno Y, Ohkido I, Ikeda M, Yokoyama K, Yokoo T. The acid-base differences affect the calcium-PTH axis of dialysis patients: comparison between peritoneal dialysis and hemodialysis. *Kidney Week 2014: American Society of Nephrology 47th Annual Meeting*. Philadelphia, Nov.
- 12) Haruhara K, Tsuboi N, Koike K, Shimizu A, Suyama M, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Relationship between ambulatory blood pressure and renal histopathological findings of the Oxford classification in patients with IgA nephropathy. *Kidney Week 2014: American Society of Nephrology 47th Annual Meeting*. Philadelphia, Nov.
- 13) 横尾 隆. (ランチョンセミナー18) 腎臓再生研究の現状と未来. 第57回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 7月.
- 14) 横山啓太郎. (ランチョンセミナー21) 保存期高リン血症改善剤に新たな選択肢. 第57回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 7月.
- 15) 小林政司, 寺脇 博, 田尻 進, 松本 啓, 濱口明彦, 小倉 誠, 川村哲也, 横尾 隆. IgA腎症患者における尿蛋白排泄量の代替としての随時尿蛋白/Cr濃度比の妥当性の検討. 第57回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 7月. [日腎会誌 2014; 56(3): 356]
- 16) 小林賛光, 三留 淳, 山本 泉, 山川貴史, 眞船 華, 中田泰之, 丹野有道, 大城戸一郎, 坪井伸夫, 山本裕康, 横山啓太郎, 横尾 隆. 腎移植後の糸球体腫大とその臨床病理学的意義. 第57回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 7月. [日腎会誌 2014; 56(3): 327]
- 17) 小池健太郎, 坪井伸夫, 池住洋平(新潟大), 神崎 剛, 小倉 誠, 齋藤昭彦, 横尾 隆. 出生時低体重の小児における腎生検所見の検討. 第57回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 7月. [日腎会誌 2014; 56(3): 338]
- 18) 岡部匡裕, 宮崎陽一, 横尾 隆, 大塚正人¹⁾, 市川家國¹⁾, 深川雅史¹⁾, 松阪泰二¹⁾ (¹東海大). 一部のポドサイトのみに限局した傷害を誘導可能な新しいモデルマウス. 第57回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 7月. [日腎会誌 2014; 56(3): 315]
- 19) 内山威人, 辰巳徳史, 大城戸一郎, 横山啓太郎, 細谷龍男, 横尾 隆, 岡部正隆. 慢性腎不全は副甲状腺細胞の遺伝子カスケード及びエピジェネティック修飾に動的変化をもたらす. 第57回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 7月. [日腎会誌 2014; 56(3): 328]
- 20) 春原浩太郎, 坪井伸夫, 清水昭博, 小池健太郎, 宮崎陽一, 川村哲也, 小倉 誠, 横尾 隆. IgA腎症における病理組織所見と自由行動下血圧との関連. 第57回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 7月. [日腎会誌 2014; 56(3): 355]

IV. 著 書

- 1) 川村哲也, 宮崎陽一, 横尾 隆. II. Clinical nephrology A. 糸球体障害 1. IgA腎症における扁桃・ステロイドパルス療法のランダム化比較試験の結果. 富野康日己(順天堂大), 柏原直樹(川崎医科大学), 成田一衛(新潟大)編. *Annual Review 腎臓 2015*. 東京: 中外医学社, 2015. p.108-16.
- 2) 横尾 隆. 1章: 大麦ってスゴイ! その7: 高血圧の予防. 東京慈恵会医科大学附属病院栄養部監修. 慈恵大学病院のおいしい大麦レシピ: 病院がはじめて大麦の魅力を解説. 東京: 出版文化社, 2015. p.20-1.
- 3) 松本 啓, 横尾 隆. 第6章: 腎性貧血 1. 腎性貧血治療の進歩 成体幹細胞由来EPO産生細胞による貧血再生療法の開発. 平方秀樹(福岡赤十字病院)監修. 全人力・科学力・透析力: for the people: 透析医学. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2014. p.374-7.

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

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、慢性期にはパンヌ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ヌ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で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、関節炎炎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かどう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、RAの代表的ケモカイン Epithelial-derived neutrophil-activating peptide 78 (ENA-78/CXCL5), macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α /CCL3), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1/CCL2) がシトルリン化されているかどうかを明らかにするため、新規に開発したELISAによってシトルリン化ケモカインの測定を試みた。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。

PDUSは、様々なリウマチ性疾患の評価に適用されており、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) Yoshida K, Korchynskiy O²⁾, Tak PP²⁾, Isozaki T¹⁾, Ruth JH¹⁾, Campbell PL¹⁾, Baeten DL²⁾, Gerlag DM²⁾ (²Univ of Amsterdam), Amin MA¹⁾, Koch AE¹⁾ (¹Univ of Michigan). Citrullination of epithelial neutrophil-activating peptide 78/CXCL5 results in conversion from a non-monocyte-recruiting chemokine to a monocyte-recruiting chemokine. Arthritis Rheum 2014; 66(10): 2716-27.
- 2) Furuya K, Kaku Y, Yoshida K, Joh K (Sendai Shakai Hoken Hosp), Kurosaka D. Therapeutic effects of sunitinib, one of the anti-angiogenetic drugs, in a murine arthritis. Mod Rheumatol 2014; 24(3): 487-91.
- 3) 波多野敬介, 浮地太郎, 野田健太郎, 古谷和裕, 平井健一郎, 金月 勇, 黒坂大太郎. 膀胱内BCG注入療法後に発症した反応性関節炎の一例. 関東リウマチ 2014; 47: 143-50.

II. 総説

- 1) 黒坂大太郎. 【日常診療とワクチン】膠原病患者とワクチン. 成人病と生活習慣病 2014; 44(12): 1453-5.
- 2) 黒坂大太郎. 患者の言葉・身体所見を読み解く 診断における発疹の重要性. 日内会誌 2015; 104(2): 335-9.
- 3) 金月 勇. Sjögren 症候群 診療における考え方と対処法. 耳鼻展望 2015; 58(1): 43-9.
- 4) 平井健一郎, 黒坂大太郎, 西岡真樹子. 【放射線科医に必要な押さえておきたい超音波診断の基本と最新技術】関節リウマチ 骨軟骨破壊が起こる前に. 臨画像 2014; 30(4月増刊): 240-5.

III. 学会発表

- 1) 伊藤晴康, 平井健一郎, 金月 勇, 黒坂大太郎. アパ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58回日本リウマチ学会総会・学術集会.

東京, 4月.

- 2) 浮地太郎, 野田健太郎, 古谷和裕, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎. 難治性間質性肺炎に対し免疫グロブリン大量療法を施行した筋症状に乏しい皮膚筋炎6例の検討. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4月.
- 3) Ito H, Yoshida K, Kentaro N, Kurosaka D. Bombina Variegated peptide 8/Prokineticin 2: a novel arthritis-inducible chemokine. American College of Rheumatology 78th Annual Scientific Meeting. Boston, Dec.
- 4) Noda K, Yoshiga M, Otani K, Ito H, Hirai K, Furuya K. Clinical characteristics of muscular symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2014). Paris, June.
- 5) 大谷一博, 吉賀真之, 伊藤晴康, 平井健一郎, 古谷和裕, 野田健太郎, 浮地太郎, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎. 関節リウマチ患者のリンパ球テロメラーゼ活性に対する abatacept の検討. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4月.
- 6) 吉田 健, 西岡真樹子, 平井健一郎, 浮地太郎, 古谷和裕, 野田健太郎, 金月 勇, 黒坂大太郎. 超音波パワードップラー法による皮膚筋炎早期病変としての筋膜炎の検出. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4月.
- 7) 野田健太郎, 吉賀真之, 大谷一博, 伊藤晴康, 平井健一郎, 浮地太郎, 古谷和裕, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎. Tacrolimus 投与により心筋症をきたした皮膚筋炎の一例. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4月.
- 8) 古谷和裕, 吉賀真之, 大藤洋介, 浮地太郎, 平井健一郎, 野田健太郎, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎. Minocycline 誘発性と思われる皮膚中動脈血管炎の一例. 第25回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 横浜, 12月.
- 9) Yoshida K, Nishioka M, Matsushima S, Joh K (Tohoku Univ), Oto Y, Yoshiga M, Otani H, Ito H, Hirai K, Furuya K, Ukichi T, Noda K, Kingetsu I, Kurosaka D. Power Doppler ultrasonography for detection of abnormal fascial vascularity: a potential early diagnostic tool in fasciitis of dermatomyositis. American College of Rheumatology 78th Annual Scientific Meeting. Boston, Dec.

循環器内科

教授: 吉村 道博	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: 芝田 貴裕	循環器学
准教授: 川井 真	循環器学
准教授: 小武海公明	循環器学
講師: 小川 崇之	循環器学
講師: 石川 哲也	循環器学
講師: 南井 孝介	循環器学
講師: 名越 智古	循環器学

教育・研究概要

I. 研究概要

循環器内科では、臨床研究と基礎研究の両面に亘り、様々な研究を行っている。主に、虚血性心疾患、不整脈、心不全、画像、分子生物学、心筋生理学の分野を中心に研究をすすめている。Bench to Bedside および Bedside to Bench の双方向の理念を意識して研究を進めている。また、学内外との共同研究も積極的に行っている。

1. 虚血性心疾患研究班

カテーテル検査・治療に関して、そのデータの蓄積を継続的に行っている。冠動脈疾患の危険因子や病変の形態などを詳細にデータベースとして記録している。その中から複数の研究成果が得られているが、本年度の成果の例を以下に挙げる。

LDL-コレステロールは虚血性心疾患 (IHD) の大きな危険因子であるが、その中で酸化 LDL の意義はさらに大きいと言われている。一方で、酸化 LDL の増加に影響を与えている臨床的因子の検討はあまり行われておらず、今回その検討を行った。結果、喫煙が大きな要因であり、スタチンにてその悪影響が減衰できる可能性が示唆された。

また、IHD と B 型ナトリウム利尿ペプチド (BNP) に関して検討を行った。急性心筋梗塞では BNP 値は急激に上昇することが明らかになっているが、慢性の IHD においては寧ろ低い値を示すことを我々は見出した。BNP 低値が IHD 発症の原因になっている可能性があり、新しい概念形成につながると期待される。

さらには、n-3・n-6 polyunsaturated fatty acids に関して共同研究を行い、その成果を一部報告した。

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-LESSON, PROPEL）や抗血小板剤に関する臨床研究（NIPPON）にも積極的に参加している。

2. 不整脈研究班

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いる。中でも心房細動の根治術に力を注いでおり、手術から得られた知見を学会や論文の発表として国内外に発信している。

研究テーマとしては、アブレーション後の再発予測因子の解析、再発予防法の開発、慢性心房細動への最適アプローチ法の開発、睡眠時無呼吸とアブレーション成績との関連、麻酔深度とアブレーション成績との関連など多岐にわたっている。2014年には新しい心房細動カテーテルアブレーションであるクライオバルーン法をいち早く導入し良好な治療成績を上げている。また、合併症の予防策など新しい知見も発信している。

3. 心不全研究班

BNPに関する研究を継続的に行っている。IHDとの関係に関しては上述の通りであるが、別途、肥満とBNPの関連を検討している。従来からBNP値は肥満ではやや低値を示すことが知られているが、肥満の重症度との関係はあまり明らかではなかった。我々は今回、肥満が強ければ強い程、BNP値は低値を示すことを報告した。肥満とBNP低値はお互いが原因と結果の関係にある可能性があり、今後の研究の展開が注目される。本知見の機序に関しては基礎研究での解明も当科で目指している。

また、他施設との共同でアルドステロンに関して検討を進めた。ヒト副腎の組織において Ca^{2+} チャネルのサブタイプの検討を行い、L型・N型・T型の分布の違いを明らかにした。

4. 画像（イメージング）研究班

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、当科ではその誘発試験を必要と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される。つまり通常、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検討している。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今回初めて報告した。

また、各種の心筋症（特発性および二次性）における特徴的な画像所見を心エコーやMRIを用いて

探索している。他の検査との組み合わせにより侵襲性が少なく効率の良い手法を探索している。

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。本年度は、病的状態にある心臓への貴重なエネルギー基質供給路としてのナトリウム／糖共輸送体（SGLT）に注目し、その発現制御と病態生理学的機能を追究した。その過程で、Langendorff摘出心灌流装置をフル稼働し、glucose uptakeや組織glycogen含有量、さらには組織ATP量など、心筋内分泌代謝研究を主要テーマとしている研究室にとって欠かせない数々の方法論を新たに確立した。

当研究室では病理学講座や細胞生理学講座を中心に複数の研究室と共同研究を行い、幅広い視点から各projectにアプローチしている。加えて、心臓カテーテル検査からのデータベースを活かして、電解質・糖代謝制御機構の観点から解析し、bedsideとbenchの垣根を越えた当科独自のユニークな研究も行っている。

6. 心筋生理研究班

心収縮力調節の病態生理につき、細胞内カルシウム動態を中心に種々の方法を用いて検討を行っている。細胞生理学講座、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。

また、Thrombinの心臓局所における発現と線維化へのかかわりに関する研究も最近行っている。Thrombinは血液凝固カスケードにおける重要な蛋白質である。血液凝固に関わるのみならず、Protease Activated Receptor（PAR）を介して生理的作用を発揮する事が知られておりPAR-1, -2, -3, -4（PARs）の4種類存在する。そこで今回我々は、心房線維芽細胞培養実験により心房においてPAR-1, -2, -3, -4（PARs）のうちのどれが存在し、病的線維化に関与しているのかを検討した。結果、PARsのうち、心房線維芽細胞増殖作用を持つものはPAR-1のみである事が判明した。その後、DCM

モデルマウスを用いての研究も進めている。薬剤を用いてその抑制効果の検討も行っている。

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スを毎週実施し、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。

また、他大学の学生の見学も積極的に受け入れて交流を深めた。

「点検・評価」

研究面において、各研究班の研究成果は臨床・基礎の両面において着実に積み重ねられている。当科においては、それぞれの研究班が独自の研究テーマを設定しているが、さらには複数の研究班で協力して効率の良い研究が遂行されるように心掛けている。本院では 2 つの心臓カテーテル検査室がフル稼働しているが、全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ている。IHD ならびに不整脈に対する両カテーテル治療をほぼ完全にカバーした大きなデータベースを有し、日々更新されている。そしてそこから得られた新しい知見を積極的に国内外に発表している。さらには、心臓 CT、心臓 MRI、心エコーについても同様であり、各々のデータベースを構築し続けている。これらのデータベースから見出された新知見を各種学会・研究会で積極的に報告しており、本年度はその成果が確実に認められたように思う。また、当科では臨床研究のみならず基礎研究も積極的に推奨している。臨床で感じた疑問に対して基礎的にもアプローチする姿勢を育成している。特に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国内外で積極的に研究発表を行っている。我々の教室の主たる対象学会は、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。例えば、日本病態生理学学会、日本心血管内分泌代謝学会、日本心エコー図学会などである。上述の様に昨今、研究成果が着実に上がっており、それに伴い学位取得者数も増えている。ただし今後は、より質の高い研究論文を目指す必要があり、そのためにはスピード感を持って研究に取り組む必要がある。また、科研費を含めて積極的に競争的研究資金の獲得に力を注ぐべきである。

教育面においては、特に臨床の現場でポリクリの学生の教育に力を入れている。医局員がそれぞれ積極的に学生に話しかけ、担当症例の問題解決のためのディスカッションを随時行っている。レポートに関しても一辺倒な記載にならないように、個々の症例の特徴や治療経過など細かい指導を行っている。結果、よりレベルの高い臨床医学の学生教育になっているものと思われる。幸い学生からも毎年高い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、学ぶべき事項は極めて多い。急性心筋梗塞症例や重症不整脈の緊急心臓カテーテル検査なども出来る限り見学させ、緊急の現場を見ることで医師としてのモチベーションを上げる教育にも心掛けている。ただし、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生徒に示していきたいと考えている。特に 2015 年度より新しい教育システムが導入されることから、生徒への接し方もさらなる工夫が必要であろう。試行錯誤が必要と思われるが常に改善していきたい。一方で、生徒に過大な負担を増やすことのないようにも心掛けたい。そして将来、研究の道にも進めるように研究マインドの育成にも配慮したい。

研 究 業 績

I. 原著論文

- 1) Katoh D, Hongo K, Ito K, Yoshino T, Kayama Y, Kawai M, Date T, Yoshimura M. Corticosteroids increase intracellular free sodium ion concentration via glucocorticoid receptor pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Int J Cardiol Heart Vessels* 2014; 3: 49-56.
- 2) Uehara Y, Shimizu M, Yoshimura M. A novel technique for catheter engagement of protruding aorto-ostial stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 83(7) :

- 1093-6.
- 3) Yoshino T, Nagoshi T, Anzawa R, Kashiwagi Y, Ito K, Katoh D, Fujisaki M, Kayama Y, Date T, Hongo K, Yoshimura M. Preconditioning actions of aldosterone through p38 signaling modulation in isolated rat hearts. *J Endocrinol* 2014; 222(2) : 289-99.
 - 4) Arase S, Kawai M, Nakane T, Ito K, Ogawa K, Minai K, Komukai K, Ogawa T, Yoshimura M. The increasing impact of a higher body mass index on the decrease in plasma B-type natriuretic peptide levels. *IJC Metab Endocr* 2014; 4 : 39-46.
 - 5) Felizola SJ¹, Maekawa T¹, Nakamura Y¹, Satoh F), Ono Y¹, Kikuchi K¹, Aritomi S (Ajinomoto), Ikeda K, Yoshimura M, Tojo K, Sasano H¹ (¹Tohoku Univ). Voltage-gated calcium channels in the human adrenal and primary aldosteronism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 144(Pt B) : 410-6.
 - 6) Minai K, Ogawa T, Kawai M, Komukai K, Tanaka T, Ogawa K, Nagoshi T, Arase S, Morimoto S, Inoue Y, Sekiyama H, Urabe A, Matsuo S, Hongo K, Yoshimura M. The plasma B-type natriuretic peptide levels are low in males with stable ischemic heart disease (IHD) compared to those observed in patients with non-IHD: A retrospective study. *PLoS One* 2014; 9(10) : e108983.
 - 7) Anan I, Hongo K, Kawai M, Ogawa K, Sakuma T, Fukuda K, Taniguchi I, Yoshimura M. Fluctuant tonus of the coronary arteries possibly documented by repeated multidetector row computed tomography. *Research Reports in Clinical Cardiology* 2014; 5 : 327-37.
 - 8) Morita S¹, Mizuno Y¹, Harada E¹, Kashiwagi Y, Yoshimura M, Murohara T (Nagoya Univ), Yasue H¹ (¹Kumamoto Kinoh Hosp). Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor γ activator, suppresses coronary spasm. *Coron Artery Dis* 2014; 25(8) : 671-7.
 - 9) Inada K, Matsuo S, Tokutake K, Yokoyama K, Hioki M, Narui R, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Shibayama K, Miyanaga S, Sugimoto KI, Yoshimura M, Yamane T. Predictors of ectopic firing from the superior vena cava in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2015; 42(1) : 27-32.
 - 10) Ogawa K, Tanaka T, Nagoshi T, Sekiyama H, Arase S, Minai K, Ogawa T, Yoshimura M. Increase in the oxidised low-density lipoprotein level by smoking and the possible inhibitory effect of statin therapy in patients with cardiovascular disease: a retrospective study. *BMJ Open* 2015; 5(1) : e005455.
 - 11) Tsutsumi J¹, Ishikawa T¹, Nakano Y¹, Yoshimura M, Mutoh M¹ (¹Saitama Cardiovascular Respiratory Center). Long-term clinical and angiographic outcomes after sirolimus- and paclitaxel-eluting stent placement following rotablation for severely calcified lesions: a retrospective nonrandomized study. *Cardiovasc Interv Ther* 2015; 30(1) : 29-37.
 - 12) Suzuki H, Kayama Y, Sakamoto M, Iuchi H, Shimizu I¹, Yoshino T, Katoh D, Nagoshi T, Tojo K, Minamino T^{1,2}) (¹Niigata Univ, ²PRESTO), Yoshimura M, Utsunomiya K. Arachidonate 12/15-lipoxygenase-induced inflammation and oxidative stress are involved in the development of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes* 2015; 64(2) : 618-30.
 - 13) Ogawa T, Ogawa K, Nagoshi T, Minai K, Yoshimura M. A pilot study a bench test of the mechanical properties of the platforms for second-generation drug-eluting stents. *Jikeikai Med J* 2014; 61(2) : 29-34.
 - 14) Yagi H, Kawai M, Takizawa S, Inoue Y, Kudo T, Yumino K, Aizawa T, Yokoyama K, Tokutake K, Yoshii A, Yoshimura M. Clinical features of Japanese smokers with initially diagnosed coronary artery disease: Association of calcium-channel blocker use with onset of acute myocardial infarction. *Jikeikai Med J* 2014; 61(3) : 43-51.
 - 15) Morita S^{1,2}, Mizuno Y¹, Harada E¹, Nakagawa H³, Morikawa Y³, Saito Y³) (³Nara Medical Univ), Katoh D, Kashiwagi Y, Yoshimura M, Murohara T²) (²Nagoya Univ), Yasue H¹) (¹Kumamoto Kinoh Hosp). Differences and interactions between risk factors for coronary spasm and atherosclerosis--smoking, aging, inflammation, and blood pressure. *Intern Med* 2014; 53(23) : 2663-70.
 - 16) Nakata K, Ishikawa T, Nakano Y, Yoshimura M, Mutoh M. Long-term clinical angiographic outcomes after primary stenting for ST segment elevation myocardial infarction using a paclitaxel-eluting stent: propensity score-matched comparison with bare-metal stents. *Jikeikai Med J* 2014; 61(4) : 77-86.
 - 17) Ogawa T, Ogawa K, Arase S, Nagoshi T, Minai K, Yoshimura M. A pilot study for evaluating the longitudinal strength and flexibility of coronary stents: results of a bench test. *Jikeikai Med J* 2015; 62(1) : 9-13.
 - 18) Mori C, Hongo K, Sato N, Tsutsumi J, Shibata T, Yoshimura M. Impact of diabetes mellitus on myocardial perfusion in patients with ST-Segment eleva-

tion myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention using distal protection devices. *Jikeikai Med J* 2015; 62(1) : 21-32.

II. 総 説

- 1) 吉野拓哉, 名越智古, 吉村道博. 【減塩-温故知新】食塩と心不全. *臨栄養* 2014; 124(4) : 423-7.
- 2) 小武海公明, 吉村道博. 【最新肥満症学-基礎・臨床研究の最新線-】心不全患者における obesity paradox. *日臨* 2014; 72(増刊4最新肥満症学) : 688-91.
- 3) 筒井裕之(北海道大), 長谷部直幸(旭川医科大), 斎藤能彦(奈良県立医科大), 吉村道博. 【利尿薬とNa利尿ペプチド-基礎から臨床から-】高血圧・心不全治療における利尿薬を見直す. *Fluid Manag Renaiss* 2014; 4(3) : 215-22.
- 4) 名越智古, 吉村道博. 【見直される利尿薬】治すミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の使い方. *Heart View* 2014; 18(11) : 1148-53.
- 5) 名越智古, 吉村道博. 【高血圧治療の併用療法 23のクリニカルクエスチョン】治療抵抗性高血圧, 次の降圧薬選択は? 併用薬としてのミネラルコルチコイド拮抗薬の位置づけを教えてください. *Mod Physician* 2014; 34(12) : 1440-3.
- 6) 中田耕太郎, 小武海公明, 吉村道博. 【循環器薬 up to date 2015】循環器領域における主要薬剤の使い分けサイアザイド系利尿薬とミネラルコルチコイド受容体拮抗薬. *Medicina* 2015; 52(1) : 134-7.
- 7) 吉村道博. 【肥満と高血圧】冠動脈疾患と肥満合併高血圧. *血圧* 2015; 22(1) : 28-31.

III. 学会発表

- 1) 関山裕士, 磯谷亮太, 佐藤伸孝, 岩瀬秀大, 村嶋英達, 野田一臣, 小野田学, 森 力, 芝田貴裕, 谷口郁夫, 吉村道博. 胃全摘術後9年目に発症した脚気心の1例. 第232回日本循環器学会関東甲信越地方会. 東京, 6月.
- 2) 木村 悠, 山田崇之, 久保田健之, 宮永 哲, 小武海公明, 清水光行, 百川文健, 宿澤考太, 戸谷直樹, 吉村道博. 亜急性期にステントグラフト内挿術を行ったStanford B型大動脈解離の一例. 第232回日本循環器学会関東甲信越地方会. 東京, 6月.
- 3) 長谷川潤, 武藤エリ, 大木理次, 角田聖子, 武本知之, 香山洋介, 小山達也, 山崎弘二, 関 晋吾, 吉村道博. アレルギー性肉芽腫性血管炎の治療開始16ヵ月後に心筋梗塞と静脈血栓塞栓症を同時に認めた1例. 第232回日本循環器学会関東甲信越地方会. 東京, 6月.
- 4) 伊東哲史, 田中寿一, 吉田 律, 横山賢一, 井上康憲, 南井孝介, 小川崇之, 吉村道博. 左室内血栓の形態診断に苦慮し, 脳梗塞を合併した一例. 第232回日

本循環器学会関東甲信越地方会. 東京, 6月.

- 5) Tokuda M, Yamane T, Matsuo S, Tokutake S, Yokoyama K, Hioki M, Narui R, Tanigawa S, Yamashita S, Inada K, Yoshimura M. Does an earlier attempt of repeat catheter ablation of recurrent atrial fibrillation improve their outcome? 第29回日本不整脈学会学術大会/第31回日本心電学会学術集合同学術大会. 東京, 7月.
- 6) 吉田 律, 角田聖子, 長谷川潤, 大木理次, 武本知之, 小山達也, 山崎弘二, 関 晋吾, 吉村道博, 高木 明¹⁾, 小嶋哲人¹⁾ (1名古屋大). アンチトロンピン抵抗性の関与が疑われた家族性再発性肺血栓塞症の1例. 第233回日本循環器学会関東甲信越地方会. 東京, 9月.
- 7) 森 力, 芝田貴裕, 佐藤伸孝, 関山裕士, 村嶋英達, 野田一臣, 小野田学, 吉村道博. 経皮的冠動脈形成術後慢性期に腎機能障害をもたらす要因: Cystatin C-based GFRでの検討. 第62回日本心臓病学会学術集会. 仙台, 9月.
- 8) 相澤隆徳¹⁾, 八木秀憲¹⁾, 滝沢信一郎¹⁾ (1厚木市立病院), 吉村道博. 消化管穿孔とはほぼ同時刻に発症したと考えられる無症候性急性心筋梗塞の1症例. 第62回日本心臓病学会学術集会. 仙台, 9月.
- 9) 小菅玄晴, 小武海公明, 中田耕太郎, 久保田健之, 宮永 哲, 清水光行, 吉村道博. 心不全入院症例の基礎疾患に関する検討: 冠動脈疾患の予測因子. 第62回日本心臓病学会学術集会. 仙台, 9月.
- 10) 宮永 哲, 小菅玄晴, 久保田健之, 小武海公明, 清水光行, 山根禎一, 吉村道博. 新規抗凝固薬の処方容量と患者背景. 第62回日本心臓病学会学術集会. 仙台, 9月.
- 11) 中田耕太郎, 小武海公明, 小菅玄晴, 久保田健之, 宮永 哲, 清水光行, 吉村道博. 救急医療における心不全診断の際の血漿BNP濃度の参考値. 第62回日本心臓病学会. 仙台, 9月.
- 12) 徳竹賢一, 徳田道史, 横山賢一, 日置美香, 鳴井亮介, 谷川真一, 山下省吾, 稲田慶一, 松尾征一郎, 吉村道博, 山根禎一. 左肺静脈共通幹を有する三心房心に対して心房細動カテーテルアブレーションを施行した1例. 日本不整脈学会カテーテルアブレーション関連秋季大会2014. 新潟, 10月.
- 13) 吉野拓哉, 吉井 顕, 松坂 憲, 森本 智, 名越智古, 吉村道博. 急性心筋炎に冠攣縮に伴う心筋梗塞を合併し, Nitroglycerin投与で冠動脈攣縮の増悪を認めた一例. 第234回日本循環器学会関東甲信越地方会. 東京, 12月.
- 14) 前原智紀, 関山裕士, 姜 鍊偲, 佐藤伸孝, 村嶋英達, 堤 穰志, 稲田慶一, 野田一臣, 森 力, 芝田貴裕, 吉村道博. 無痛性の心筋梗塞後に心室中隔穿孔の診断が困難であった一例. 第234回日本循環器学会関

東甲信越地方会、東京、12月。

- 15) 中島大輔, 小菅玄晴, 木村 悠, 吉田 純, 山田崇之, 鈴木健一朗, 工藤敏和, 中田耕太郎, 久保田健之, 宮永 哲, 小武海公明, 吉村道博. 血小板減少が軽度になり、診断に苦慮したヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の1例. 第234回日本循環器学会関東甲信越地方会、東京、12月。
- 16) 長谷川潤, 大木理次, 吉田 律, 角田聖子, 武本知之, 小山達也, 山崎弘二, 関 晋吾, 吉村道博. 左室内血栓による心原性脳梗塞症に対して、tPA投与により神経症状が速やかに改善した心不全の1例. 第234回日本循環器学会関東甲信越地方会、東京、12月。
- 17) 吉田 純, 小武海公明, 木村 悠, 山田崇之, 鈴木健一朗, 工藤敏和, 小菅玄晴, 中田耕太郎, 久保田健之, 宮永 哲, 吉村道博. 産褥期に冠動脈解離による急性心筋梗塞を発症し心肺停止となるも救命しえた1例. 第235回日本循環器学会関東甲信越地方会、東京、2月。
- 18) 阿部 力¹⁾, 阿部麗子¹⁾, 岩上慎也¹⁾, 大塚由美¹⁾, 橋本浩一¹⁾, 小野寺達之¹⁾ (1西埼玉中央病院), 吉村道博, 相庭武司(国立循環器病研究センター). 統合失調症の悪化を契機に発症した遺伝子変異を伴ったQT延長症候群の一例. 第235回日本循環器学会関東甲信越地方会、東京、2月。
- 19) 大東周基, 吉田 律, 角田聖子, 長谷川潤, 大木理次, 武本知之, 小山達也, 山崎弘二, 関 晋吾, 吉村道博. 右心不全を伴う原因不明の若年男性の心嚢液貯留の1例. 第235回日本循環器学会関東甲信越地方会、東京、2月。
- 20) 湊聡一郎, 堤 穰志, 那須栄里子, 永井洋介, 関山裕士, 佐藤伸孝, 村嶋英達, 野田一臣, 稲田慶一, 森 裕, 芝田貴裕, 吉村道博. 収縮性心膜炎に伴う難治性胸水に対してトルバプタンが著効した1例. 第235回日本循環器学会関東甲信越地方会、東京、2月。

V. その他

- 1) 山田崇之, 小武海公明, 小菅玄晴, 宮永 哲, 久保田健之, 中田耕太郎, 久保田敏和, 鈴木健一朗, 吉田純, 木村 悠, 清水光行, 山城健二, 加納麻耶, 瀬尾千頭, 東條克能, 川田典靖, 長沼宏邦, 吉村道博. 糖尿病合併の重症3枝病変による心不全患者に対し厳重な血糖コントロールのもと冠動脈バイパス術を施行し救命した1症例. 慈恵医大誌 2014; 129(5): 191-7.
- 2) 宮永 哲, 宇野剛輝, 板倉良輔, 木村 悠, 山田崇之, 鈴木健一朗, 工藤敏和, 小菅玄晴, 中田耕太郎, 久保田健之, 小武海公明, 清水光行, 山根禎一, 吉村道博. 心室頻拍停止2日後にT波変化が最大となった心筋メモリー(cardiac memory)の1例. 心臓 2014; 46(Suppl.3): 139-43.

糖尿病・代謝・内分泌内科

教授: 宇都宮一典	糖尿病・代謝・内分泌内科
教授: 東條 克能	糖尿病・代謝・内分泌内科
教授: 横田 邦信	糖尿病・代謝・内分泌内科
教授: 森 豊	糖尿病・代謝・内分泌内科
准教授: 根本 昌実	糖尿病・代謝・内分泌内科
准教授: 横田 太持	糖尿病・代謝・内分泌内科
准教授: 西村 理明	糖尿病・代謝・内分泌内科
講師: 加藤 秀一	糖尿病・代謝・内分泌内科
講師: 佐野 浩斎	糖尿病・代謝・内分泌内科
(津南病院)	
講師: 海老澤高憲	糖尿病・代謝・内分泌内科
講師: 藤本 啓	糖尿病・代謝・内分泌内科
講師: 坂本 昌也	糖尿病・代謝・内分泌内科
講師: 川浪 大治	糖尿病・代謝・内分泌内科

教育・研究概要

糖尿病・代謝・内分泌内科では、糖尿病を中心とした代謝性疾患、および甲状腺、下垂体、副腎、性腺などの内分泌疾患を対象とした幅広い診療を行っており、継続的に診療している外来患者数は1ヶ月平均約1万人を数え、年々増加している。このような患者さんの増加を背景として、糖尿病・代謝・内分泌内科では、糖尿病学および内分泌学の進歩に寄与するのみならず、患者さんに対して最善最良の医療を提供するために、臨床に還元することが出来る質の高い基礎的・臨床的研究を行っている。

I. 糖尿病合併症に関する研究

1. 糖尿病細小血管症と Rho/Rho-kinase シグナル

低分子量G蛋白 Rho の標的分子である Rho-kinase は糖尿病状態で活性化され、血管合併症の病態形成に深く関与している。本来 Rho/Rho-kinase シグナルはアクチンストレスファイバーの脱重合やミオシン軽鎖のリン酸化による細胞形態・伸縮性の調節をはじめ、様々な細胞機能を制御している。しかし、糖尿病状態の網膜においては血管新生因子の発現を誘導し、腎臓では酸化ストレスの亢進や炎症性サイトカインの発現、低酸素応答を介した糸球体硬化、尿細管上皮細胞の形質転換を制御することが明らかになっている。さらに、末梢神経における Rho/Rho-kinase の過剰な活性化は、接着関連分子の局在を介した神経障害の進展に関与することが明らかになっている。

2. 糖尿病大血管症と Rho/Rho-kinase シグナル

Rho-kinaseは血管内皮での接着分子発現や炎症性サイトカインの発現をも制御しており、大血管症の進展過程においても重要な役割を担うと考えられる。これまでの検討結果から、糖尿病による血管合併症は臓器毎に進展するものではなく、Rho-kinaseの活性化を主体とした共通の病態が存在すると考えている。これは同時にRho-kinaseが有効な治療標的となる事を強く示唆するものであり、臨床に対する還元を強く意識して研究を進めている。

II. 疫学に関する研究

1. 持続血糖モニターを用いた糖尿病の病態把握・臨床研究

1型糖尿病、ならびに薬物を用いていない2型糖尿病患者における血糖変動パターンを把握し論文化してきた。今後さらなる解析を進め、糖尿病診療の礎となるデータを報告していく予定である。

2. 地域住民の生活習慣病ならびにインスリン抵抗性に関する研究

新潟県津南町（豪雪で有名かつ新潟県屈指の長寿町）において、住民健診のデータを解析して生活習慣病の特徴を明らかにしようとする試みである。また、中学生を対象に空腹時採血を行うことにより、インスリン抵抗性や食習慣の詳細について検討している。

III. 膵ランゲルハンス島の分子生物学的研究

糖尿病発症時はインスリン分泌能(膵β細胞機能)が約半分に減弱しており、インスリン分泌能は時間経過とともに低下する。近年インスリン分泌能低下は膵β細胞容積減少が糖尿病の発症と悪化の原因として知られてきた。そこで、膵細胞減少の分子生物学的機序の解明を目的とした研究を行っている。

1. 糖脂肪毒性によるPKCδ依存性膵β細胞容積変化の分子機序の解明

高血糖による膵β細胞生涯は糖毒性以外の要素が関連していることが示唆されている。糖尿病に合併する事が多い高脂血症による「脂肪毒性」である。さらに、糖毒性と脂肪毒性が合併した「糖脂肪毒性」により膵β細胞死がさらに増悪することが予想される。このことから、高脂肪食が多い現代糖尿病患者の食生活において、膵β細胞容積低下がより増悪する要因として、糖脂肪毒性の関与が考えられる。

細胞死や細胞増殖に関するプロテインキナーゼCのアイソフォームのひとつであるPKCδは、活性化にジアセルグリセロールを必要とする。ジアセルグリセロールは脂質の代謝産物のため、高脂肪食で

はPKCδが活性化される。そこで、当研究室ではPKCδに注目し、「糖脂肪毒性におけるPKCδを介した膵β細胞死の分子生物学的機序の解明」を目指している。共同研究先であるアメリカのワシントン大学より分与され、日本では我々のみが保有しているPKCδfloxマウスを用いた研究も併せて行っている。Cre/loxPシステムを用いてPKCδを膵β細胞特異的にノックアウトしたマウスを樹立し、糖尿病のモデルマウスにおける耐糖能や膵β細胞死の変化を検討している。

IV. 内分泌に関する研究

近年、内分泌疾患の臨床は、古典的なホルモン産生腫瘍に関する診療だけにとどまらず、生活習慣病の臨床との結びつきが強まっている。特に、アルドステロンやレプチンに関しては、具体的な生活習慣病との結びつきが解明されつつあり、単にホルモンの過剰・低下に対する治療だけでなく、生活習慣病の診療を行う上で、内分泌学的な視点を持つ事が大切である。

1. 基礎研究

- 1) 糖尿病におけるミネラルコルチコイド受容体に関する研究
- 2) AIMAHにおけるミッドカインに関する研究
- 3) Caチャネルサブクラスと降圧機序・硬化に与える影響の研究
- 4) 下垂体の発生に関する研究
- 5) 脂肪細胞のTRPチャネルに関する研究

2. 臨床研究

- 1) 内分泌疾患患者のデータベース
- 2) 副腎腫瘍に関する臨床研究
- 3) 稀少症例に関する症例報告

V. 高血圧に関する研究

糖尿病、高血圧症、脂質異常症の存在は心血管イベントリスクであり、これらの合併が心血管リスクを増大することも知られている。治療は血糖値、血圧値、コレステロール、中性脂肪値を低下させることであるが、近年これらのパラメータの「変動」が心血管イベントの発症や糖尿病合併症の増悪を引き起こす事が報告されてきており、これらのパラメータの「変動」に注目し、これらの発生や心血管イベントに結びつく機序の解明に取り組んでいる。具体的な研究テーマを以下に示す。

1. 糖尿病性心筋症と12-LOX
2. 血糖変動と血圧変動の共通メカニズムとしての圧・化学受容体の制御機構

3. グルコースモニタリングによる血糖変動の
マーカーとしての役割
4. 血糖変動, 血圧変動, 脂質変動に関わる因子
の解明
5. 血糖変動に各糖尿病薬が与える影響
6. 自宅モニタリングシステム開発

「点検・評価」

1. 長所

糖尿病・代謝・内分泌内科では、糖尿病を中心とした代謝性疾患、および甲状腺、下垂体、副腎、性腺などの内分泌疾患を対象とした幅広い診療を行っており、継続的に診療している外来患者数は1ヶ月平均約1万人を数え、年々増加している。特に2014年度はこれまでの最高患者数を記録し、他施設からの紹介患者も急激に増加していることから、糖尿病・内分泌領域において日本国内随一の臨床・研究施設となった。これまで、糖尿病・代謝・内分泌内科では、糖尿病学および内分泌学の進歩に寄与するのみならず、患者さんに対して最善最良の医療を提供するために、臨床に還元することが出来る質の高い基礎的・臨床的研究を行ってきた。近年の上記のような症例数の急激な増加を背景に、これまで以上に質の高い基礎的・臨床的研究が可能となり、これに伴い質の高い論文発表や学会発表が可能となっている。

2. 問題点

上記の通り、患者数が顕著に増加していることを背景に、医局員が臨床・研究・教育の全ての領域において、均等な時間配分をすることが困難になりつつある。医局員への調査によれば、特に若い医局員において研究・教育に費やす時間が減少し、特に研究に費やす時間を捻出することが出来ず、研究を開始する時期が遅くなるという現状がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamamoto M¹⁾, Iguchi G¹⁾, Bando H¹⁾, Fukuoka H¹⁾, Suda K¹⁾, Takahashi M¹⁾, Nishizawa H¹⁾, Matsumoto R¹⁾, Tojo K, Mokubo A (Mokubo Naika Clinic), Ogata T (Hamamatsu Univ School of Medicine), Takahashi Y¹⁾ (¹Kobe Univ). A missence single-nucleotide polymorphism in the sialic acid acetyltransferase (SIAE) gene is associated with anti-PIT-1 antibody syndrome. *Endocr J* 2014; 61(6): 641-4.
- 2) Ikeda K, Fujioka K, Tachibana T, Kim SU (Chung-Ang Univ), Tojo K, Manome Y. Secretion of urocortin in I by human glioblastoma cell lines, possibly via the constitutive pathway. *Peptides* 2015; 63: 63-70.
- 3) Suzuki H, Kayama Y, Sakamoto M, Iuchi H, Shimizu I¹⁾, Yoshino T, Katoh D, Nagoshi T, Tojo K, Minamoto T¹⁾²⁾ (¹Niigata Univ, ²Japan Science and Technology Agency), Yoshimura M, Utsunomiya K. Arachidonate 12/15-lipoxygenase-induced inflammation and oxidative stress are involved in the development of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes* 2015; 64(2): 618-30.
- 4) Felizola SJ¹⁾, Maekawa T¹⁾, Nakamura Y¹⁾, Satoh F¹⁾, Ono Y¹⁾, Kikuchi K¹⁾, Aritomi S (Ajinomoto), Ikeda K, Yoshimura M, Tojo K, Sasano H¹⁾ (¹Tohoku Univ). Voltage-gated calcium channels in the human adrenal and primary aldosteronism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 144(Pt.B): 410-6.
- 5) Katoh S, Peltonen M¹⁾, Wada T, Zeniya M, Sakamoto Y, Utsunomiya K, Tuomilehto J¹⁾²⁾³⁾⁴⁾ (¹National Institute for Health and Welfare, Finland, ²Instituto de Investigacion Sanitaria del Hospital Universitario LaPaz, ³Danube-Univ Krems, ⁴King Abdulaziz Univ). 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.
- 6) Bando H¹⁾, Iguchi G¹⁾, Fukuoka H¹⁾, Yamamoto M¹⁾, Hidaka-Takeno R¹⁾, Okimura Y (Kobe Woman's Univ), Matsumoto R¹⁾, Suda K¹⁾, Nishizawa H¹⁾, Takahashi M¹⁾, Tojo K, Takahashi Y¹⁾ (¹Kobe Univ). Involvement of PIT-1-reactive cytotoxic T lymphocytes in anti-PIT-1 antibody syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(9): E1744-9.
- 7) 池田恵一, 藤岡宏樹, 立花利公, 馬目佳信, 東條克能. ヒトグリーオーマ細胞におけるウロコルチン I の発現とその分泌経路についての検討. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2014; 25: 7-10.
- 8) 渡邊侑衣, 井坂 剛, 原興一郎, 的場圭一郎, 山崎博之, 東條克能, 宇都宮一典. 剖検で診断が確定した異所性 ACTH 産生カルチノイドの一例. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2014; 25: 87-90.
- 9) 鈴木里佳子, 都筑美紗, 浅野 裕, 林 毅, 的場圭一郎, 東條克能, 宇都宮一典. QT 延長を認めた ACTH 単独欠損症の 1 症例. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2014; 25: 96-8.

II. 総 説

- 1) 加藤秀一, 加地正伸, 阪本要一. CHUO Study とフィンランドから学んだ予防医学. *いなべ醫報* 2014; 57: 13-15.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 鈴木博史, 坂本昌也, 井内裕之, 大橋謙之助, 林 毅, 東條克能, 宇都宮一典. 心筋細胞における低血糖・高血糖変動による p53 の機能の解明. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5 月.
- 2) 坂本昌也, 鈴木博史, 井内裕之, 林 毅, 大橋謙之亮, 東條克能, 宇都宮一典. チアゾリジン内服 2 型糖尿病患者においてその増量または DPP-4 阻害薬追加投与時の血糖及び炎症系マーカーの変化に対する検討. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5 月.
- 3) 鈴木博史, 坂本昌也, 井内裕之, 東條克能, 宇都宮一典. 糖尿病性心筋症の発症におけるアラキドン酸 12/15-Lipoxygenase のシグナル伝達機構. 第 18 回日本適応医学学会学術集会. 東京, 6 月.
- 4) 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. 厳格な塩分制限は 24 時間血圧計の血圧短期変動を抑制しない～7-Days ABPM and CGM Study より～. 第 37 回日本高血圧学会総会. 横浜, 10 月.
- 5) 坂本昌也, 井内裕之, 鈴木博史, 大橋謙之亮, 林 毅, 東條克能, 宇都宮一典. 24 時間血圧測定による日内変動は再現性が少なく, 夜間血圧変動が大きい日は Riser, Extreme-dipper を呈する～7-Days ABPM and CGM Study より～. 第 37 回日本高血圧学会総会. 横浜, 10 月.
- 6) 井坂 剛, 三上二郎, 筒井健介, 久保恭仁, 海老澤高憲, 根本昌実, 東條克能, 宇都宮一典. 多彩な内分泌異常を認めた POEMS 症候群の 1 例. 第 24 回臨床内分泌代謝 Update. さいたま, 11 月.
- 7) 南雲左江, 瀬尾千顕, 東條克能, 宇都宮一典. 下垂体腫瘍摘出術後に劇的な耐糖能改善を認めた先端巨大症の 1 例. 第 607 回日本内科学会関東地方会. 東京, 7 月.
- 8) 山城健二, 星野 慈, 瀬尾千顕, 嘉納麻耶, 東條克能, 宇都宮一典. IGF-1 と糖尿病コントロールにオクトレチドとベグピソマント併用療法が奏功した先端巨大症の 1 例. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5 月.
- 9) 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. 2 型糖尿病患者において CGM 上の 24 時間血糖変動と SMBG の空腹時血糖日差変動は相関する～J-VACS 解析より～. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5 月.
- 10) 塩崎正嗣, 藤本 啓, 佐々木敬, 宇都宮一典. 糖脂毒性による膵β細胞死には PKCδ が関与する. 第 111 回日本内科学会年次講演会. 東京, 4 月. [日内会誌 2014; 103(Suppl.): 246]
- 11) 鈴木博史, 坂本昌也, 井内裕之, 大橋謙之亮, 林 毅, 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 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡, 4 月.
- 12) 井坂 剛, 大村有加, 藤原久美, 三上慈郎, 筒井健介, 海老澤高憲, 根本昌実, 東條克能, 宇都宮一典. 異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH を疑うも ADH の上昇を認めなかった 1 例. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡, 4 月.
- 13) 坂本敬子, 嘉納麻耶, 東條克能, 宇都宮一典. 激しい疼痛にもかかわらず, 甲状腺中毒症を認めなかった亜急性甲状腺炎の一例. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡, 4 月.
- 14) 林 毅, 鈴木里佳子, 浅野 裕, 森武美帆, 坂本昌也, 東條克能, 宇都宮一典. 通勤時の繰り返す意識障害の精査で見つかった下垂体腫瘍術後の下垂体前葉機能低下症の一例にみる脳外科医-内分泌医の連携の問題点. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡, 4 月.
- 15) 浅野 裕, 林 毅, 坂本昌也, 坂本敬子, 栗原 勲, 向井邦晃, 東條克能, 宇都宮一典. 原発性アルドステロン症に合併した subclinical cushing 症候群の局在を CYP11B1, B2 二重染色で検討した 1 例. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡, 4 月.
- 16) 渡邊侑衣, 森 豊, 原興一郎, 金澤 康, 伊藤洋太, 井坂 剛, 東條克能, 宇都宮一典. 24 時間持続血糖測定を行ったチアマゾールによるインスリン自己免疫症候群の低血糖の一例. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡, 4 月.
- 17) 嘉納麻耶, 星野 慈, 瀬尾千顕, 山城健二, 東條克能, 宇都宮一典, 片上秀喜. 経過中に組織像が変化した前立腺癌を原発巣とする異所性 ACTH 症候群の 1 例. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡, 4 月.
- 18) 池田恵一, 藤岡宏樹, 立花利公, 馬目佳信, 東條克能. ヒトグリオーマ細胞におけるウロコルチン I の発現動態とその分泌機序についての検討. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡, 4 月.
- 19) 藤本 啓, 春山雄史, 佐々木敬, 中村明日香, 鈴木英明, 森 豊, 根本昌実, 横山淳一, 岡部正隆, 宇都宮一典. FBP1 遺伝子変異は FBP1 タンパク分解亢進と多量体形成不全を誘導し糖新生を障害する. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5 月.
- 20) Katoh S, Kaji M, Zeniya M, Sakamoto Y, Utsunomiya K. Retrospective analysis of fatty liver markers for incident diabetes: comparison between people with lower alcohol intake and higher alcohol intake. 50th EASD (European Association for the study of diabetes) Annual Meeting. Vienna, Sept. [Diabetologia 2014; 57(Suppl.1): S131]

Ⅳ. 著 書

- 1) 東條克能. 第 12 章: 内分泌疾患 下垂体前葉機能

低下症. 山口 修 (虎の門病院), 北原光夫 (農林中央金庫) 監修. 今日の治療指針: わたしはこう治療している. 2015年版. 東京: 医学書院, 2015. p.739-41.

2) 東條克能. II. 疾患編 8. 内分泌疾患 異所性ホルモン産生腫瘍. 金澤一郎 (東京大), 永井良三 (自治医科大) 総編集. 今日の診断指針. 第7版. 東京: 医学書院, 2015. p.1224-6.

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, がん薬物療法
准教授: 島田 貴	血液内科学
准教授: 土橋 史明	血液腫瘍学, がん薬物療法
講師: 浅井 治	血液腫瘍学, 造血幹細胞移植学
講師: 増岡 秀一	血液内科学
講師: 西脇 嘉一	血液内科学, 造血幹細胞移植学
講師: 矢野 真吾	血液内科学, 造血幹細胞移植学
講師: 矢萩 裕一	血液腫瘍学
講師: 小笠原洋一	血液内科学
講師: 杉山 勝紀	血液腫瘍学
講師: 齋藤 健	血液内科学, 造血幹細胞移植学
講師: 塩田 祐子	血液腫瘍学, がん薬物療法

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。

2014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: 22例, 急性リンパ性白血病: 5例, 慢性骨髄性白血病: CML 8例, 非ホジキンリンパ腫: 88例, 多発性骨髄腫: MM 12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～)

AML209-GS (染色体・遺伝子変異が成人急性骨髄球形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。

初発フィラデルフィア染色体陽性成人急性リンパ性白血病を対象としたダサチニブ併用化学療法および同種造血幹細胞移植の臨床第Ⅱ相試験 JALSG Ph+ ALL213：1例。

イマチニブで分子遺伝学的完全寛解を2年間以上維持した慢性期の慢性骨髄性白血病症例に対する薬

剤中止試験 JALSG-STIM213 Study：0例。

(2) JCOG (2013年1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日登録開始, 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日登録開始。

JCOG0908 (高リスク DLBCL に対する導入化学療法 (bi-R-CHOP 療法または bi-R-CHOP/CHASER 療法) と大量化学療法 (LEED) の有用性に関するランダム化第Ⅱ相試験) 2010年6月1日登録開始。

(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癌薬 gemtuzumab ozogamicin (GO) も積極的に研究した。GO の分割投与方法など投与スケジュールの検討も行った。米国 FDA 勧告により GO は米国撤退を余儀なくされているが, 本邦症例には有用性が報告されている。B 細胞性リンパ腫に対しては, 標準的治療 CHOP 療法にキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体である rituximab を併用した R-CHOP 療法を, HL に対しては ABVd 療法を施行した。難治性 MM に対してはプロテアゾーム阻害薬である新規抗がん薬である bortezomib を upfront で試み, dexamethasone との併用療法を開始した。非腫瘍性血液疾患では重症再生不良性貧血に対しては抗胸腺線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、2014年は造血幹細胞移植総計34件、内訳は同種造血幹細胞移植28件、自家造血幹細胞移植6件であった。

3. 固形癌

関連各科とTumor boardを通し、協同して積極的に臨床研究を推進、展開している。

1) 乳癌

再発予防補助化学療法として、FEC100±TXT療法を、また術前化学療法としてFEC100療法→TXT100療法を、さらに再発進行癌には、AT療法→TXT+HER療法を行った。HER2のキメラ抗体であるtrastuzumabやEGFRのdual inhibitorであるlapatinibなどの適応病態が拡大し、regimenが多彩かつ強力となった。有用なサルベージ療法薬としてeribulinが導入された。新しい内分泌薬としてフェソロデックス(2011年)、抗体医薬ペルツマブ(2013年)、抗体薬物複合体カドサイラ(2014年)、小分子薬エベロリムス(2014年)などが導入されている。

2) 食道癌

消化管外科、放射線治療部と共同して、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、遺伝子発現も併せた研究である。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

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)を施行した。またnab-paclitaxelも使用可能となり、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二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行った。2014年1月のASCO-GI (ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium) 年次総会にて消化器癌における化学療法誘発嘔吐に関する成績を相羽が報告した。

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。当科では主に膵臓がん、胆管系のがんに対して検討できた。

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。

3. 多発性骨髄腫における微小残存病変の新しい検出法を検討している。

「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 プロトコール小委員会参画

(3) JALSG: 新規プロトコー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のプロトコー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、人間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、総合医科学研究センターなど基礎分野との協同の持続的活性化が必要である。

2. 基礎研究

基礎研究は総合医科学研究センター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

I. 原著論文

1) Suzuki K, Terui Y¹⁾, Nishimura N¹⁾, Ueda K¹⁾, Mishima Y¹⁾, Sakajiri S¹⁾, Yokoyama M¹⁾, Aiba K, Hatake K¹⁾ (¹Japanese Foundation for Cancer Research). Rapid progression of anemia related to tumor-lysis syndrome associated with bortezomib treatment in myeloma patients. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44(5): 435-41.

2) 永崎栄次郎, 柵山年和, 林 和美, 坂路ゆき恵, 青木雅子, 内藤安子, 荒川泰弘, 宇和川匡, 小林 直, 相羽恵介. 当科におけるがん患者の在宅緩和ケア導入の現状. *癌と化療* 2014; 41(Suppl.1): 63-5.

3) Yamakawa H, Yoshida M, Morikawa N, Fujimoto S, Ishikawa T, Sano K, Nishiwaki K, Takagi M, Hayashi M, Kuwano K, Aiba K. Pulmonary Nocardia nova infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Intern Med* 2014; 53(12): 1391-5.

II. 総説

1) 杉山勝紀, 相羽恵介. 造血器腫瘍の治療におけるベグフィルグラスチムの有用性. *血液内科* 2014; 69(4): 577-83.

2) 土橋史明, 相羽恵介. 【悪性リンパ腫の診断と治療】化学療法 ホジキンリンパ腫の化学療法. *臨放* 2014; 59(11): 1565-72.

IV. 著書

1) 相羽恵介. 第II章: 消化器癌化学療法の実際 消化器癌化学療法の副作用対策 5. アレルギー反応. 大村健二(上尾総合中央病院)編. 消化器癌化学療法: オンコロジークリニカルガイド. 改訂4版. 東京: 南山堂, 2014. p.354-62.

- 2) 相羽恵介. メモするだけでラクになる「がん手帳」
のつけ方. 東京: WAVE 出版, 2014.

V. その他

- 1) 相羽恵介. ガン手帳の勧め. 安心 2015; 1月号:
110-4.

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
准教授: 荒屋 潤	呼吸器病学
講 師: 高木 正道	呼吸器病学
講 師: 原 弘道	呼吸器病学

教育・研究概要

I. 教育

かつて結核蔓延の時代には、呼吸器内科医は肺結核への対処で忙殺されていたが、肺結核の治療が確立するとともに、近代の呼吸器病学は、肺生理学を基盤として、さまざまな呼吸器疾患の発見と病態解明への時代へと移行した。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。しかし多臓器の疾患に比較すると圧倒的に歴史の浅い呼吸器疾患は、有効な治療のない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。これらの疾患をはじめとして呼吸器疾患は加齢と関連する疾患が多く。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。

呼吸器疾患は疾患の種類が多岐であることが特徴の1つである。その多くが急増しているにもかかわらず、病態を解明し、治療を確立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、分子生物学、病理学、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臨床でも研究面でも魅力的である。それだけに、十分な実力を身に着けるには、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の資格を取得できる研修システムと指導体制とを確立している。呼吸器疾患は、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サブスペシャリストとなるために、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によって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、多くの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解決するために文献検索するなど、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。カンファレンスに引き続いて行う病棟回診は約2時間かけて、ベッドサイドでの診察や患者との直接のコミュニケーションを行う。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、画像の専門医、手術適応などよりハイレベルの知識の習得ができる機会である。著名な講演者を迎えての講演会は、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。分院からも出席できるように土曜日の夕方に行っている。年2回行う、呼吸器疾患臨床診断カンファレンスは、各分院と本院から症例を持ち寄り、画像を中心に、放射線科医の協力もあって、研修医やレジデントには大変人気のある研究会である。Up to Dateの抄読会では、最新の文献をもとに皆で質疑応答し、臨床や研究の良い研鑽の場となる。毎週行うリサーチカンファレンスは、大学院生の研究成果を発表し、研究結果の評価と解釈、これからの研究計画の立案など、研究のやり方をともに学び、さらに発展させるために協力する場である。

II. 研究

1. 基礎研究

呼吸器系の病態を掘り下げ、新たな仮説や概念を提言し、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、呼吸器疾患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 (Fuji 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 (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)。さらにマイトファジー実行に重要なPINK1, PARK2の発現を抑制すると、細胞老化は促進され、さらにこの機序について研究を進めている。

抗老化作用を持つ分子としてsirtuin familyがある。中でもSIRT1がCOPDの病態に関与することが知られている。我々は、SIRT6に注目し、気道上皮細胞を用いてその役割について検討した。SIRT6は発現を抑制すると細胞老化が促進され、強発現すると抑制される。老化シグナル因子としてIGF-Akt-mTORがあるが、SIRT6は、このシグナル伝達を抑制することで、mTORによるオートファジー抑制を阻害することによって、細胞老化を抑制することが明らかとなった (Takasaka N, et al. *J Immunol* 2014; 192(3): 958-68)。

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, et al. 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, et al. 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, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2013; 304: L56-69)。

2. 臨床研究

1) COPD および肺癌

国際臨床試験や、国内の他施設共同試験に参加している。COPD では、気管支拡張薬の急性増悪の抑制効果を検討する臨床試験に参加している。肺癌

の化学療法は半年で変化するほど急速に進歩している。肺癌に対する新たな化学療法のプロトコールが次々に行われており、今後はさらに多くの臨床試験に参加する予定である。

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の) 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。

「点検・評価」

1. 教育

卒前教育については、例年と同様に講義・実習・試験を行った。また、短縮された講義時間内に卒業や国家試験に必要な知識を提示することは不可能である。したがって、講義については、いかに内容を充実させ、リサーチマインドを持たせる興味ある講義を行うよう各教官に一任するが、試験に必要な知識は、シラバスに盛り込むように統一した。

学生、研修医、レジデント、スタッフ一体となった新入院・退院患者症例のカンファレンスでは、患者のプレゼンテーションを若手医師が行い、スタッフによる質問を重ねることによって実際の症例を用

いる教育を行った。回診、呼吸器内視鏡カンファレンス、放射線科、呼吸器外科合同のカンファレンスでも、実際の教育的症例を用いた検討を行っている。著名な講演者を迎えての講演会、Up to Dateの抄読会、リサーチカンファレンスなどによって、臨床、研究面での最先端の知識を学ぶように指導している。第三病院、柏病院、葛飾医療センターにおいても同様の目的で、回診、カンファレンス、抄読会を行っている。また、貴重な症例は、内科学会、呼吸器学会において症例発表や誌上発表を行っている。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、日本呼吸器学会、日本結核病学会、日本睡眠学会、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送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) Fujita Y, Yoshioka Y¹, Ito S, Araya J, Kuwano K, Ochiya T¹ (¹National Cancer Center Research Institute). Intercellular communication by extracellular vesicles and their microRNAs in asthma. *Clin Ther* 2014; 36(6) : 873-81.
- 2) Ito S, Araya J, Kurita Y, Kobayashi K, Takasaka N, Yoshida M, Hara H, Minagawa S, Wakui H, Fujii S, Kojima J, Shimizu K, Numata T, Kawaishi M, Odaka M, Morikawa T, Harada T, Nishimura SL (Univ of California), Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. PARK2-mediated mitophagy is involved in regulation of HBEC senescence in COPD pathogenesis. *Autophagy* 2015; 11(3) : 547-59.
- 3) Wakui H¹, Yamamoto N¹, Kitazono S¹, Mizugaki H¹, Nakamichi S¹, Fujiwara Y¹, Nokihara H¹, Yamada Y¹, Suzuki K², Kanda H², Akinaga S² (²Kyowa Hakko Kirin), Tamura T¹ (¹National Cancer Center Hosp). A phase 1 and dose-finding study of LY2523355 (litronesib), an Eg5 inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74(1) : 15-23.
- 4) Gemma A (Nippon Medical School), Kudoh S (Double-Barred Cross Hosp), Ando M (Nagoya Univ), Ohe Y¹, Nakagawa K (Kinki Univ), Johkoh T (Kinki Central Hosp), Yamazaki N¹ (¹National Cancer Center Hosp), Arakawa H (Dokkyo Medical Univ), Inoue Y (Kinki-Chuo Chest Medical Center), Ebina M (Tohoku Pharmaceutical Univ), Kusumoto M (National Cancer Center Hosp East), Kuwano K, Sakai F (Saitama Medical Univ), Taniguchi H (Tosei General Hosp), Fukuda Y (Itabashi Chuo Medical Center), Seki A², Ishii T² (²Chugai Pharmaceutical), Fukuoka M (Izumi Municipal Hosp). Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLAR-STAR surveillance study of 10 708 Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci* 2014; 105(12) : 1584-90.
- 5) Minagawa S¹, Lou J¹, Seed RI¹, Cormier A¹, Wu S¹, Cheng Y¹, Murray L², Tsui P², Connor J², Herbst R² (²MedImmune), Govaerts C (Univ of Brussels), Barker T¹, Cambier S¹, Yanagisawa H¹, Goodsell A¹, Hashimoto M¹, Brand OJ¹, Cheng R¹, Ma R¹, McKnelly KJ¹, Wen W¹, Hill A¹, Jablons D¹, Wolters P¹, Kitamura H¹, Araya J, Barczak AJ¹, Erle DJ¹, Reichardt LF¹, Marks JD¹, Baron JL¹, Nishimura SL¹ (¹Univ of California). Selective targeting of TGF- β activation to treat fibroinflammatory airway disease. *Sci Transl Med* 2014; 6(241) : 241ra79.
- 6) 細田千晶¹, 萩原恵里¹, 篠原 岳¹, 馬場智尚¹, 西平隆一¹, 小松 茂¹, 小倉高志¹ (¹神奈川県立循環器呼吸器病センター). 肺癌を合併した肺 Mycobacterium avium complex 症 13 例の臨床的検討. *結核* 2014; 89(8) : 691-5.
- 7) Fujita Y, Yagishita S (National Cancer Center Hosp), Takeshita F¹, Yamamoto Y¹, Kuwano K, Ochiya T¹ (¹National Cancer Center Research In-

stitute). Prognostic and therapeutic impact of RPN2-mediated tumor malignancy in non-small-cell lung cancer. *Oncotarget* 2015; 6(5): 3335-45.

- 8) Fujiwara T¹⁾²⁾³⁾, Kawai A²⁾ (²National Cancer Hosp), Nezu Y¹⁾, Fujita Y¹⁾, Kosaka N¹⁾, Ozaki T³⁾ (³Okayama Univ), Ochiya T (¹National Cancer Center Research Institute). Circulating microRNAs in sarcoma: potential biomarkers for diagnosis and targets for therapy. *Chemotherapy* 2014; 3(1): 123.

II. 総 説

- 1) Fujita Y, Kuwano K, Ochiya T¹⁾, Takeshita F¹⁾ (¹National Cancer Center Research Institute). The impact of extracellular vesicle-encapsulated circulating microRNAs in lung cancer research. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 486413.
- 2) 原 弘道, 荒屋潤, 桑野和善. 特発性肺線維症 (IPF) におけるオートファジー, マイトファジーの役割. 最新医 2014; 69(8) : 140-6.
- 3) 桑野和善, 荒屋潤, 原弘道. 基礎用語の最先端 (第5回) オートファジー (autophagy) と呼吸器疾患. *Respir Med Res* 2014; 2(4) : 56-8.
- 4) 小島 淳, 中山勝敏, 桑野和善. 【すぐ役に立つ呼吸器薬の標準的使い方】 COPD 【増悪期の治療】 増悪期の治療. *Medicina* 2014; 51(10) : 1854-7.
- 5) 桑野和善, 荒屋潤, 原弘道. 【炎症・凝固反応とオートファジー】 呼吸器疾患とオートファジー. *Thromb Med* 2014; 4(3) : 228-33.
- 6) 中山勝敏, 清水健一郎, 小島 淳, 桑野和善. 【COPDを改めて問う】 治療 気管支拡張薬の限界. *LUNG* 2014; 22(2) : 136-43.
- 7) 荒屋潤, 原弘道, 桑野和善. 研究手法入門 生化学的・免疫学的実験法 呼吸器病態における細胞死と細胞老化 (その評価方法も含めて). *呼吸* 2014; 33(7) : 683-90.
- 8) 桑野和善, 中山勝敏, 荒屋潤. 肺の気腫化と線維化. *呼吸* 2014; 33(4) : 346-7.
- 9) 藤田 雄, 落谷孝広 (国立がん研究センター研究所). MEDICAL TOPICS (第52回) エクソソームを介する microRNA の細胞間移動と癌悪性化制御. *LUNG* 2014; 22(4) : 428-33.
- 10) 細田千晶¹⁾, 千野 遥¹⁾, 加藤晃史¹⁾ (¹神奈川県立循環器呼吸器病センター). 【がんを診る】 一般内科医が知っておくべきがん薬物療法のマネジメント 間質性肺炎のマネジメント. *Medicina* 2015; 52(3) : 522-5.

III. 学会発表

- 1) 田村休応, 吉田昌弘, 金子有吾, 関 文, 石飛和歌子, 伊藤晶彦, 齋藤善也, 小田島丘人, 堀切つぐみ,

木下 陽, 竹田 宏, 齋藤桂介, 佐藤修二, 桑野和善. 局所麻酔下胸腔鏡検査にて診断した縦隔原発血管肉腫の1例. 第37回日本呼吸器内視鏡学会学術総会. 京都, 4月.

- 2) 戸根一哉¹⁾, 梅田宜子¹⁾, 榎村浩一¹⁾ (¹帝京大). The cross-reactivity in *Cryptococcus* antigen latex agglutination test in two commercial kits. 第88回日本細菌学会総会. 岐阜, 3月.
- 3) Hosoda C¹⁾, Baba T¹⁾, Kitamura H¹⁾, Hagiwara E¹⁾, Iwasawa T¹⁾, Yanagawa N (Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hosp), Sakai F (Saitama Medical Univ), Okudela K (Yokohama City Univ), Takemura T (Japan Red Cross Medical Center), Ogura T¹⁾ (¹Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center). Clinical features of usual interstitial pneumonia with anti-neutrophil cytoplasmic antibody in comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. ERS (European Respiratory Society) International Congress 2014. Munich, Sept.
- 4) 細田千晶¹⁾, 萩原恵里¹⁾, 伊藤博之¹⁾, 松尾規和¹⁾, 杉崎 緑¹⁾, 榎本泰典¹⁾, 馬場智尚¹⁾, 西平隆一¹⁾, 加藤晃史¹⁾, 小倉高志¹⁾ (¹神奈川県立循環器呼吸器病センター). (ミニシンポジウム: 非結核性抗酸菌症) 肺 Mycobacterium avium complex 症に肺癌を合併した13例の臨床的検討. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪, 4月.
- 5) 劉 楷¹⁾, 高柳 昇¹⁾, 石黒 卓¹⁾, 渡邊崇靖¹⁾, 桐生育実¹⁾, 山本 学¹⁾, 合地美奈¹⁾, 河手絵理子¹⁾, 太田池恵¹⁾, 田村仁樹¹⁾, 高久洋太郎¹⁾, 鍵山奈保¹⁾, 倉島一喜¹⁾, 柳澤 勉¹⁾, 杉田 裕¹⁾ (¹埼玉県立循環器・呼吸器病センター). (ポスター) 広範な分布を来す感染性細気管支炎の臨床的検討. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪, 4月.
- 6) 桐生育実¹⁾, 高柳 昇¹⁾, 渡邊崇靖¹⁾, 山本 学¹⁾, 劉 楷¹⁾, 合地美奈¹⁾, 河手絵理子¹⁾, 太田池恵¹⁾, 田村仁樹¹⁾, 石黒 卓¹⁾, 高久洋太郎¹⁾, 鍵山奈保¹⁾, 倉島一喜¹⁾, 柳澤 勉¹⁾, 杉田 裕¹⁾ (¹埼玉県立循環器・呼吸器病センター). (ポスター) 肺クリプトコッカス症45例の臨床的検討. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪, 4月.
- 7) Watanabe S¹⁾, Takeda Y¹⁾, Hirano S¹⁾, Katsuya Y¹⁾, Ishii S¹⁾, Naka G¹⁾, Sugiyama H¹⁾ (¹National Center for Global Health and Medicine). (Poster Discussion Session B103: Die Another Day: What We Are Learning about How to Treat and Beat Lung Cancer) Treatment for patients with non-smallcell lung cancer with acquired resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors. ATS 2014 (American Thoracic Society 2014 Interna-

- tional Conference). San Diego, May.
- 8) 木下 陽, 石飛和歌子, 伊藤昌彦, 田村休応, 石飛和歌子, 吉田昌弘, 小田島丘人, 齋藤善也, 堀切つぐみ, 金子有吾, 竹田宏, 齋藤桂介, 桑野和善. Nasal high flow の気管支鏡検査における使用経験. 第37回日本呼吸器内視鏡学会学術集会. 京都, 4月.
 - 9) 伊藤昌彦, 齋藤善也, 石飛和歌子, 田村休応, 吉田昌弘, 小田島丘人, 堀切つぐみ, 金子有吾, 木下 陽, 齋藤桂介, 竹田 宏, 桑野和善. 抗結核薬による劇症肝炎を発症した1症例. 第89回日本結核病学会総会. 岐阜, 5月.
 - 10) 金子有吾, 木下 陽, 竹田 宏, 伊藤昌彦, 田村休応, 石飛和歌子, 吉田昌弘, 小田島丘人, 齋藤善也, 堀切つぐみ, 齋藤桂介, 桑野和善. (ポスター) 肺癌診療でのDPCと出来高収支での入院日数に関するコスト分析. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪, 4月.
 - 11) 齋藤善也, 金子有吾, 伊藤昌彦, 田村休応, 石飛和歌子, 吉田昌弘, 小田島丘人, 堀切つぐみ, 木下 陽, 竹田 宏, 齋藤桂介, 桑野和善. (ポスター) 器質化肺炎の再発因子に関する検討. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪, 4月.
 - 12) 吉田昌弘, 金子有吾, 伊藤昌彦, 田村休応, 石飛和歌子, 小田島丘人, 齋藤善也, 堀切つぐみ, 関 文, 木下 陽, 竹田 宏, 齋藤桂介, 桑野和善. (ポスター) 局所麻酔下胸腔鏡検査による結核性胸膜炎診断例の臨床的検討. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪, 4月.
 - 13) 數寄泰介, 宮川英恵, 小松あきな, 市川晶博, 児島章, 桑野和善. (ポスター) 低分化非小細胞肺癌に対するバメトレキセドの臨床的検討. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪, 4月.
 - 14) Kobayashi K, Araya J, Hara H, Kurita Y, Ito S, Takasaka N, Fujii S, Minagawa S, Kojima J, Numata T, Shimizu K, Kawaishi M, Kaneko Y, Morikawa T, Nakayama K, Kuwano K. Mitophagic regulation of myofibroblast differentiation in lung fibroblasts. ERS (European Respiratory Society) International Congress 2014. Munich, Sept.
 - 15) Ito S, Araya J, Hara H, Kurita Y, Kobayashi K, Takasaka N, Wakui H, Yoshii Y, Minagawa S, Kojima J, Numata T, Shimizu K, Kawaishi M, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. PINK1-Parkin pathway-mediated mitophagy is involved in cigarette smoke extract (CSE)-induced cellular senescence in human bronchial epithelial cells (HBEC). ERS (European Respiratory Society) International Congress 2014. Munich, Sept.
 - 16) 伊藤三郎, 荒屋 潤, 栗田裕輔, 小林賢司, 高坂直樹, 皆川俊介, 小島 淳, 原 弘道, 沼田尊功, 清水健一郎, 河石 真, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. (ミニシンポジウム: COPDの病因・病態) Parkin誘導性マイトファジーによる喫煙刺激気道上皮細胞老化の制御. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪, 4月.
 - 17) Kadota T¹⁾, Matsui H¹⁾, Suzuki J¹⁾, Saito M¹⁾, Akaba T¹⁾, Kobayashi K¹⁾, Akashi S¹⁾, Hirose T¹⁾, Tamura A¹⁾, Nagai H¹⁾, Akagawa S¹⁾, Kobayashi N¹⁾, Ohta K¹⁾ (¹Tokyo National Hosp). (Poster Discussion Session C27: Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacteria Infections) Analysis of drug treatment outcome in clarithromycin-resistant mycobacterium avium complex lung disease. ATS 2014 (American Thoracic Society 2014 International Conference). San Diego, May.
 - 18) 皆川俊介, 北村英也, 荒屋 潤, 桑野和善. (ミニシンポジウム: 呼吸器疾患の細胞分子病態 新規アプローチによる最新知見) $\alpha\beta8$ インテグリンの構造的特徴をターゲットにした気道炎症線維化病態の治療. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪, 4月.
 - 19) Numata T, Hosaka Y, Wakui H, Yoshii Y, Takasaka N, Kojima J, Hara H, Shimizu K, Kawaishi M, Araya J, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. Seven cases of endobronchial tumor diagnosed with bronchoscopic examination. 18th World Congress for Bronchology and Interventional Pulmonology (WCBIP). Kyoto, Apr.
 - 20) 小島 淳, 栗田裕輔, 小林賢司, 伊藤三郎, 和久井大, 高坂直樹, 藤井さと子, 皆川俊介, 清水健一郎, 沼田尊功, 原 弘道, 河石 真, 荒屋 潤, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. (ポスター) IgG4関連疾患による続発性肺胞蛋白症の1例. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪, 4月.

IV. 著 書

- 1) 桑野和善. 7. 呼吸器系の疾患 7-7. 無気肺. 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.819-21.
- 2) 桑野和善. 5. 呼吸器疾患 びまん性汎細気管支炎. 山口 徹 (虎の門病院), 北原光夫 (農林中央金庫) 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.304-5.
- 3) 桑野和善. 5. 呼吸器疾患 放射線肺臓炎. 金澤一郎 (東京大), 永井良三 (自治医科大) 総編集. 今日の診断指針. 第7版. 東京: 医学書院, 2015. p.1016-7.
- 4) Fujita Y, Kuwano K, Ochiya T. Part II: Micro-RNAs and their clinical implications 17. Challenges and strategies for pulmonary delivery of microRNA-based therapeutics. Babashah S (Tarbiat Modares

Univ), ed. MicroRNAs : Key Regulators of Oncogenesis. Cham : Springer. 2014. p.413-28.

- 5) Fujita Y, Kuwano K, Ochiya T. 4. The potential role of MicroRNA-based therapy for lung cancer stem cells. Sarkar FH (Wayne State Univ), ed. MicroRNA Targeted Cancer Therapy. Cham : Springer. 2014. p.83-98.

V. その他

- 1) Yamakawa H, Yoshida M, Baba Y, Ishikawa T, Takagi M, Kuwano K. Reversible platypnea-orthodeoxia syndrome induced by rapidly progressive interstitial pneumonia in a patient with polymyositis. Respirol Case Rep 2014 ; 2(3) : 91-4.
- 2) Yamakawa H, Yoshida M, Katagi H, Hirooka S, Okuda K, Ishikawa T, Takagi M, Kuwano K. Pulmonary and retroperitoneal lesions induced by methotrexate-associated lymphoproliferative disorder in a patient with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2014 Apr 1. [Epub ahead of print]
- 3) Yoshii Y, Numata T, Ishitobi W, Takahashi N, Wakui H, Kojima J, Shimizu K, Hara H, Ishikawa T, Kawaishi M, Saito K, Araya J, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. Lung adenocarcinoma complicated by Trousseau's syndrome successfully treated by a combination of anticoagulant therapy and chemotherapy. Intern Med 2014 ; 53(16) : 1835-9.
- 4) Yamakawa H, Yoshida M, Katagi H, Kuwano K. Pulmonary Hodgkin's lymphoma presenting with a bulging fissure sign. Intern Med 2014 ; 53(17) : 2021-2.
- 5) Yamakawa H, Yoshida M, Takagi M, Kuwano K. Late-onset methotrexate-induced pneumonitis with neutrophilia in bronchoalveolar lavage fluid. BMJ Case Rep 2014 ; doi : 10.1136/bcr-2014-206123.

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

(臨床検査医学講座より 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，透析療法

講師： 小此木英男 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。

平成25年度に採択された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」事業に関して、当科本院診療部長を委員長として学内横断的な総診GP推進委員会を開催している。「総合診療専門医」は基本領域専門医の一つとなることが決定したことから、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作成した。

学内および地域医師を対象とした漢方セミナーを定期的に開催した。

【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、ベツトサイドの教育を2週間行った。実習終了時に症例をレポートにまとめ発表し評価した。また、5年生を対象としたクルズスを毎月開催した。研修医、後期レジデントについては、毎日の臨床研修の中で総ての診療を主治医として担当した。毎週、症例のプレゼンテーションを行い、症例のまとめ方や発表方法の指導をした。

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) プロカルシトニン (PCT) 値に影響を与える因子の検討

細菌性敗血症の炎症マーカーとしてPCTが使われているが、他のホルモンとの関連や起炎菌の違いによる影響を検討した。1年間に入院した発熱症例について調査した。検査項目は、血液培養から検出された細菌種、炎症反応 (PCT, CRP, WBC, 好中球%, リンパ球%), 甲状腺機能, 糖代謝 (随時血糖, HbA1c) である。PCT 値を 2.0 以上 (A 群: 敗血症を強く疑う群), 0.5~1.9 (B 群: 敗血症を疑う群), 0.5 未満 (C 群) に分けて統計解析 (*t* 検定) を行った。患者数は 169 人 (24~96 歳, M/F=90/79) で, A 群は 33 人で平均値 PCT 21.3ng/ml, B 群は 108 人で平均値 PCT 1.06ng/ml, C 群は 28 人で平均値 PCT 0.16ng/ml であった。PCT 高値であると CRP, 白血球数, 好中球%が増加し, リンパ球%は低下する傾向を認めた。PCT 値と甲状腺機能との相関はなく, 糖代謝については随時血糖と HbA1c との相関を認め, B 群は C 群と比較して有意に高値であった。血液培養については, A 群ではクレブシエラ菌, ブドウ球菌, 大腸菌, 溶連菌が 48.4%に認められた。B 群ではブドウ球菌に加えバシルス菌など弱毒菌が 13.3%に検出された。C 群ではコンタミネーションの可能性が高いが, キャンピロバクターやカンジダが検出された症例があった。

【第三病院】

1. リウマチ性多発筋痛症に関する検討

高齢化で増加するリウマチ性多発筋痛症について、欧米のガイドラインと当科での症例を比較し日本での傾向を検討した。

2. 高齢者の低ナトリウム血症に関する検討

高齢者の低ナトリウム血症について原因と治療について臨床面から検討した。

3. 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従来の白血球, CRP, プロカルシトニンに加え, プレセプシンの継時的推移について検討を開始した。

【柏病院】

1. 地域連携の強化

柏市医師会所属の医師との連携を深めるため、非常勤委員となってもらえるよう調整中である。

また、「慈恵医大柏病院総合診療セミナー」を開催し、地域医療に必要な情報を発信する機会を構築した。さらに、がん拠点病院事業、地域連携センター事業と協働して、臨床倫理に関するセミナーを開催し、連携強化、地域の臨床力の向上にも尽力している。平成 27 年度は、地域の家庭医と協働での学会発表を予定している。

2. 学生教育

古谷伸之准教授は学内カリキュラム委員会委員、臨床実習教育委員会委員として新橋校と柏病院の架け橋となり活躍している。三浦靖彦講師も、医学部 5 年生の柏内科実習の一部を担当している。この中で、本院・他の分院では経験できない、総合診療、医療のプロフェッショナルリズム、臨床倫理について学べるよう工夫している。また、他学学生の見学実習も積極的に受け入れている。

研修医教育に於けるポートフォリオおよび e-portfolio の構築と運用を行った。厚生労働省からの視察があり、高い評価を得た。

総合診療に於ける初期研修プログラムの開発。次年度に登録する事とした。

EBM に於ける患者中心性の教育について、5 年次学生に実施し、学会発表を行った。

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・ケアを担当するプライマリ・ケア医と、大学病院等、大病院における病院総合医は、求められるものが若干異なる。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・育成に生かしている。

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・多死社会を迎え、大学病院内においても、臨床倫理的な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が設立され、現在まで順調に運営しているところである。

【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。5年生の発表内容もレポートもおおむね完成されたものであった。また、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。プロカルシトニン値に影響を与える因子の検討に関しては、さらにインスリン抵抗性と炎症との関連について調査検討して上で報告したい。

【第三病院】

リウマチ性多発筋痛症に関する検討：症状としては、朝のこわばりは約30%にしか見られず、感度がよくないことが判明した。検査ではCRP陽性は全例陽性、MMP-3高値も80%以上に認められ、重要であった。治療ではプレドニゾロンは軽症例では、10mgからでも治療可能であることがわかった。治癒する例は約50%であり、半数は継続治療が必要であることが判明した。

高齢者の低ナトリウム血症に関する検討：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。

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、プレセプシンを新たなマーカーとして検討に加えた。

【柏病院】

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た。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、当該事業の一環としての「慈恵医大柏病院総合診療セミナー」も開設され、地域への発信力も高まっている。柏病院内に、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が設立され、徐々に成果が上がってきている。

研究業績

II. 総説

- 1) Ohno I (as work group member). Evidence-based clinical guideline for CKD 2013. Clin Exp Nephrol 2014; 18(3): 346-423.
- 2) 大野岩男. 【AKI診療の進歩】造影剤. 腎と透析 2014; 76(4): 566-9.
- 3) 大野岩男. 【内科疾患 最新の治療 明日への指針】(第3章) 腎臓造影剤腎症. 内科 2014; 113(6): 1181.

III. 学会発表

- 1) 大野岩男. (会長講演) 高尿酸血症とCKD・CVDとの関連. 第48回日本痛風・核酸代謝学会総会. 東京, 2月.
- 2) 大野岩男. (市民公開講座: 痛風と高尿酸血症) 2. 痛風・高尿酸血症のお薬について. 第48回日本痛風・核酸代謝学会総会, 東京, 2月.
- 3) 高柳久美子¹⁾, 斉藤俊之¹⁾, 奥田純平¹⁾, 辻 敦¹⁾, 伊東久美子¹⁾, 藤井和治¹⁾, 寺脇博之(福島県立医科大学), 伊藤宗成¹⁾, 三浦靖彦, 藤崎康人¹⁾ (総合医療センター成田病院). 血液透析患者に発症し週1回の terbinafine 投与により軽快した爪白癬の一例. 第59回日本透析医学会学術集会・総会. 神戸, 6月.
- 4) 大賀由花(赤磐医師会病院), 齋藤 凡¹⁾, 三浦靖彦, 守山敏樹(大阪大), 大脇浩香(岡山済世会総合病院), 石橋由孝(日本赤十字社医療センター), 会田薫子¹⁾,

清水哲郎¹⁾ (1東京大). 高齢 CKD 患者の治療選択に関する意思決定支援ツールの作成. 第 59 回日本透析医学会学術集会・総会. 神戸, 6 月.

5) 三浦靖彦. 日本版 POLST について (基本姿勢). 日本臨床倫理学第 3 回年次大会. 東京, 3 月.

IV. 著 書

1) 根本昌実, 佐々木敬. 第 6 章: 特別な配慮を必要とするケース D. 特殊な病態における糖尿病治療 1. 外科手術, ICU での管理. 永井良三 (自治医科医大) 総監修. 糖尿病研修ノート. 改訂第 2 版. 東京: 診断と治療社, 2014. p.502-6.

2) 三浦靖彦. 第 8 章: 医療倫理としての考え. 横浜市医師会編. 終末期の医療: 長高齢社会に向けての心構え (横浜市医師会医学シリーズ: 第 31 集). 横浜: 横浜市医師会, 2014. p.55-63.

V. その他

1) 大野岩男. (ランチョンセミナー13) 高尿酸血症と CKD・CVD との関連 UPDATE. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡, 4 月.

2) 大野岩男. (ランチョンセミナー28) 高尿酸血症と高血圧・CKD との関連. 第 57 回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 7 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
教授: 須江 洋成	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
准教授: 小曾根基裕	精神生理学, 睡眠学
准教授: 小野 和哉	精神病理学, 児童精神医学
講師: 塩路理恵子	精神病理学, 森田療法
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
講師: 古賀聖名子	精神薬理学, 質の心理学
講師: 川村 諭	精神薬理学

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。我々は精神科の入院治療における発達障害の治療システムを研究している。近年わが国での児童思春期精神障害症例に特化された専門治療施設は限られているのが現状である。しかし児童思春期の精神障害は一般の精神科外来で対応されることが常態化してきている。またこのような事例は一部入院症例として一般病棟でもある程度対応されていることと考えられる。そこでこのような児童症例の治療には症例に特化した治療技法が求められる。それゆえ我々は2000年から, 児童思春期精神障害事例の一般精神科病棟で治療的対応技法について156症例を集積して検討してきた。その結果, 一般病棟で児童思春期症例に対応するための新しい治療の方略が明らかになった。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進めている。この結果, 統合失調症に比して自閉症スペクトラムでは1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。精神療法分野では, 従来から研究している 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を進め

ている、また自閉症に関する構造化治療法であり患者の自己評価を維持し、認知機能を高める日記療法を開発した。

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森田療法の思春期例に対する応用について実践的研究を開始した。さらに今年度も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、森田療法の緩和医療への応用についての実践的研究を継続した。

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.統合失調症の回復期を予測する生育・心理・社会的因子に関する研究、2. positron emission tomographyを用いた、抗精神病薬のドパミントランスポーター密度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.抗精神病薬による脳内ドパミンD2/3受容体を介した顕現性回路の制御機構の解明に関する研究、4.統合失調症の服薬アドヒアランスに関する質的研究、5.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、6.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行っている。

IV. 精神生理学研究会

1.睡眠医療プラットフォームを用いて実施する臨床研究ネットワーク、運用システム、リソースの構築に関する研究、2.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、3.不眠症を対象とした認知行動療法による睡眠構造および自律神経活動に与える影響、4.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、

5.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。1つの研究ではアルツハイマー病(AD)の病識低下に注目し、神経変性に対する代償機構がどのようにADの病識に関与するかを検討した。結果としては、病識低下は右前頭葉の機能低下からくる遂行機能障害および、それを代償するための左頭頂後頭連合野の意味記憶システムの活性化と関連することが明らかとなった。また高齢の身体表現性障害の患者において、大脳白質病変(WMHs)が重度な患者は、疾患の重症度も高く、さらに遂行機能も低下していたことが明らかとなり、これは身体表現性障害の新たな病因と考えられ、予後および治療に関しても示唆的な所見であった。今後はさらに縦断的なフォローアップを行い、これらの症候の日常生活に与えるインパクトについての研究を行う予定である。

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

妊娠中のてんかん例における新規抗てんかん薬の血中濃度変化が検討され報告がなされた。今後もてんかん合併女性の妊娠に関する臨床的研究を広く進める予定である。また、臨床・脳波学的に興味深い

症例については随時報告を行ってきたが、本年度は反射性に発作が誘発され特異な臨床経過を示したてんかん症例について報告した。その他の進行中の研究として、精神症状を有するてんかんの薬物治療の安全性と有効性に関する研究、そしててんかんに合併した抑うつ発症の再発予防に関する研究がある。

Ⅷ. 臨床心理学研究会

2014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、黒川由紀子先生を招聘し、「高齢者の心理療法」についてのご講演を賜り、「高齢者の心理療法」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」

2014年度においても、8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制にあるといえる。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結果が期待される。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必要性を感じている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takano H¹⁾, Arakawa R¹⁾, Nogami T¹⁾, Suzuki M¹⁾, Nagashima T¹⁾, Fujiwara H¹⁾, Kimura Y¹⁾, Kodaka F¹⁾, Takahata K¹⁾, Shimada H¹⁾, Murakami

Y (Shiga Univ), Tateno A²⁾, Yamada M¹⁾, Ito H¹⁾, Kawamura K¹⁾, Zhang MR¹⁾, Takahashi H¹⁾, Kato M (Keio Univ), Okubo Y²⁾ (²Nippon Medical School), Suhara T¹⁾ (¹National Institute of Radiological Sciences). Norepinephrine transporter occupancy by nortriptyline in patients with depression: a positron emission tomography study with (S,S)-[¹⁸F] FMeNER-D₂. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17(4): 553-60.

- 2) Ito H¹⁾, Shinotoh H¹⁾, Shimada H¹⁾, Miyoshi M¹⁾, Yanai K²⁾, Okamura N²⁾ (²Tohoku Univ), Takano H¹⁾, Takahashi H¹⁾, Arakawa R¹⁾, Kodaka F¹⁾, Ono M¹⁾, Eguchi Y¹⁾, Higuchi M¹⁾, Fukumura T¹⁾, Suhara T¹⁾ (¹National Institute of Radiological Sciences). Imaging of amyloid deposition in human brain using positron emission tomography and [¹⁸F] F-18-FACT: comparison with [¹¹C] PIB. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(4): 745-54.

- 3) Ito H¹⁾, Shimada H¹⁾, Shinotoh H¹⁾, Takano H¹⁾, Sasaki T¹⁾, Nogami T¹⁾, Suzuki M¹⁾, Nagashima T¹⁾, Takahata K¹⁾, Seki C¹⁾, Kodaka F¹⁾, Eguchi Y¹⁾, Fujiwara H¹⁾, Kimura Y¹⁾, Hirano S¹⁾, Ikoma Y¹⁾, Higuchi M¹⁾, Kawamura K¹⁾, Fukumura T¹⁾, Bōō ÉL²⁾, Farde L²⁾ (²Karolinska Institutet), Suhara T¹⁾ (¹National Institute of Radiological Sciences). Quantitative analysis of amyloid deposition in Alzheimer disease using PET and the radiotracer ¹¹C-AZD2184. *J Nucl Med* 2014; 55(6): 932-8.

- 4) Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Nemoto K (Univ of Tsukuba), Inamura K, Tsuno N, Nakayama K. Correlation between both morphologic and functional changes and anxiety in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2014; 38(3-4): 153-60.

- 5) Inamura K, Shinagawa S, Nagata T, Tagai K, Nukariya K, Nakayama K. Cognitive dysfunctions in patients with late-life somatic symptom disorder: a comparison according to disease severity. *Psychosomatics* 2015; 56(5): 486-94. Epub 2014 Oct 8.

- 6) Shibata N, Nagata T, Tagai K, Shinagawa S, Ohnuma T, Kawai E, Kasanuki K, Shimazaki H, Toda A, Tagata Y, Nakada T, Nakayama K, Yamada H, Arai H. Association between the catechol-O-methyltransferase polymorphism Val158Met and Alzheimer's disease in a Japanese population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; 30(9): 927-33. Epub 2014 Dec 9.

- 7) Shinagawa S, Nakajima S¹⁾²⁾³⁾, Plitman E²⁾³⁾, Graff-Guerrero A²⁾³⁾ (²Centre for Addiction and Mental Health, ³Univ of Toronto), Mimura M¹⁾ (¹Keio Univ), Nakayama K, Miller BL (Univ of Cali-

- fornia). Non-pharmacological management for patients with frontotemporal dementia: a systematic review. *J Alzheimers Dis* 2015; 45(1): 283-93.
- 8) Shinagawa S, Naasan G¹⁾, Karydas AM¹⁾, Coppola G¹⁾, Pribadi M¹⁾, Seeley WW¹⁾, Trojanowski JQ (Univ of Pennsylvania), Miller BL¹⁾, Grinberg LT¹⁾ (¹Univ of California). Clinicopathological study of patients with C9ORF72-associated frontotemporal dementia presenting with delusions. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2015; 28(2): 99-107.
 - 9) Nagata T, Kobayashi N, Ishii J, Shinagawa S, Nakayama R, Shibata N¹⁾, Kuerban B¹⁾, Ohnuma T¹⁾, Kondo K, Arai H¹⁾ (¹Juntendo Univ), Yamada H, Nakayama K. Association between DNA methylation of the BDNF promoter region and clinical presentation in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2015; 5(1): 64-73.
 - 10) Inamura K, Tsuno N, Shinagawa S, Nagata T, Tagai K, Nakayama K. Correlation between cognition and symptomatic severity in patients with late-life somatoform disorders. *Aging and Mental Health* 2015; 19(2): 169-7.
 - 11) Shinagawa S. Neuropsychiatric management of young-onset dementias. *Psychiatr Clin North Am* 2015; 38(2): 323-31. Epub 2015 Feb 27.
 - 12) 小野和哉, 塩谷美紀, 中山和彦. 摂食障害の世代間の相違と摂食障害の精神病理. *心身医* 2014; 54(10): 916-21.
 - 13) 中村 敬. 精神療法にできないこと, できること. *臨精病理* 2014; 35(1): 39-46.
 - 14) 互 健二, 品川俊一郎, 加田博秀, 永田智行, 稲村圭亮, 角 徳文, 中山和彦. 病名告知によりうつ状態が悪化し, ガランタミンの投与がその改善に有効であったアルツハイマー病の1例. *老年精医誌* 2014; 25(11): 1254-59.
 - 15) 品川俊一郎, 矢田部裕介¹⁾, 繁信和恵 (浅香山病院), 福原竜治¹⁾, 橋本 衛¹⁾, 池田 学¹⁾ (¹熊本大), 中山和彦. 本邦におけるFTDに対するoff-label処方の実態について. *Dementia Jpn* 2015; 29(1): 78-85.
 - 16) 中村晃士, 沖野慎治, 小野和哉, 中山和彦. 発達障害患者における身体化の三重構造. *心身医* 2014; 54(12): 1105-10.
 - 17) 中山和彦. 座敷牢から生還した新吉, その眼光 中原中也の哀しみの詩が共鳴する. *日病跡誌* 2014; 88: 4-19.
 - 18) 中村 敬. 【うつ病治療における行動活性化-「休息と薬物療法」を超えていかに導入するか-】うつ病の森田療法 いつ, いかにして行動を促すか. *精神誌* 2015; 117(1): 34-41.
 - 19) 小崎香織 (総武病院), 小高文聰. 精神科長期入院患者のアセスメント (DRIの実践). *社精医研紀* 2015; 43(1): 10-4.
- ## II. 総 説
- 1) 山寺 亘. 【長距離移動の旅行医学】旅行と眠り時差対策. *日旅行医学会誌* 2014; 11(1): 30-3.
 - 2) 忽滑谷和孝. 生活習慣病とメンタルヘルス. *日職災医学会誌* 2014; 62(5): 316-21.
 - 3) 品川俊一郎, 繁田雅弘 (首都大学東京). 【アセチルコリンと神経疾患-100年目の現在地】アルツハイマー病の治療. *Brain Nerve* 2014; 66(5): 507-16.
 - 4) 中村 敬. 自殺予防につながるサイコセラピー-森田療法の視点から-. *日サイコセラピー会誌* 2014; 15(1): 79-83.
 - 5) 小高文聰, 須原哲也. 【職場のメンタルヘルス対策 Q&A】精神科診断 産業保健における画像診断の応用は? 産業精保健 2014; 22(特別): 29-31.
 - 6) 山寺 亘, 伊藤 洋. 睡眠障害の診断と治療. *東京病薬師雑誌* 2014; 63(6): 491-7.
 - 7) 中山和彦. 【女性のアンチエイジング】こころのアンチエイジング 女性がうつや不安にならないためには. *Mod Physician* 2014; 34(11): 1313-5.
 - 8) 川村 論, 中山和彦. 目で見えるエストロゲンの生殖器外作用 エストロゲンと脳機能. *HORM FRONT GYNECOL* 2014; 21(4): 256-7.
 - 9) 忽滑谷和孝. 【高齢者ケアの現状と将来】高齢者の社会保障・経済的資源の現状. *老年精医誌* 2015; 26(2): 138-45.
 - 10) 品川俊一郎. 【神経認知障害群 (NCD) の神経認知領域; その概念と評価をめぐる現状と課題】学習と記憶 その概念と評価法. *老年精医誌* 2015; 26(3): 257-63.
- ## III. 学会発表
- 1) Shinagawa S, Catinding JA, Block N, Miller B, Rankin K. When a little knowledge can be dangerous: false positive diagnosis of bvFTD among community clinicians. 9th International Conference on Frontotemporal Dementias. Vancouver, Oct.
 - 2) Yamadera W, Morita M, Osaku E, Kuroda A, Obuchi K, Itoh H, Nakayama K. Clinical study of escitalopram monotherapy for major depressive disorder with insomnia-A preliminary study-. 6th World Congress on Sleep Medicine. Seoul, Mar.
 - 3) 杉田ゆみ子, 青木啓仁, 塚原準二, 岩下正幸, 稲村圭亮, 小堀聡久, 永田智行, 落合結介, 小川佳那, 古川はるこ, 忽滑谷和孝, 中山和彦. 婦人科癌に罹患し精神科の受診に至った40歳代未妊女性の2例. 第

- 19 回千葉総合病院精神科研究会, 千葉, 4月.
- 4) 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に関する研究 (第2報). 第110回日本精神神経学会学術総会. 横浜, 6月.
- 5) 小豆島沙木子, 真鍋貴子, 平林万紀彦, 川村 諭, 忽滑谷和孝, 中山和彦. 難治性疼痛性障害に対して修正型電気けいれん療法 (m-ECT) が有効であった4症例. 第110回日本精神神経学術総会. 横浜, 6月.
- 6) 稲村圭介, 品川俊一郎, 角 徳文, 永田智行, 互健二, 忽滑谷和孝, 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29回日本老年精神医学会総会. 東京, 6月.
- 7) 齊藤健一郎, 浮地太郎, 高木明子, 伊藤達彦, 忽滑谷和孝, 中山和彦. SLEの治療中に多彩な精神症状を呈したステロイド精神病の一例. 第27回日本総合病院精神医学会総会. つくば, 11月.
- 8) 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. 重症交通外傷のリエゾン症例における精神療法. 第110回日本精神神経学会学術総会. 横浜, 6月.
- 9) 山寺 亘, 原田大輔. (シンポジウム7: 睡眠障害に対する非薬物療法の本質) 不眠症に対する認知行動療法における睡眠時間制限法. 日本睡眠学会第39回定期学術集会. 徳島, 7月.
- 10) 山寺 亘. 慢性不眠症に対する認知行動療法の効果—個人療法と集団療法の比較—. 第14回日本認知療法学会・第18回日本摂食障害学術集会合同学会. 大阪, 9月.
- 11) 中山和彦. キュプラー・ロスはモーツァルトのレクイエムを知っていたのか. 港区医師会精神科医会講演会. 東京, 4月.
- 12) 中山和彦. 女性とうつ. 第3回信州不安・抑うつ研究会. 長野, 4月.
- 13) 中村 敬. 創傷応激と森田療法. 第10回中国森田療法学術大会. 石家庄, 5月.
- 14) 互 健二, 品川俊一郎, 加田博秀. 病名告知によりうつ状態が悪化し, ガランタミンの投与が奏功したアルツハイマー病の1例. 第29回日本老年精神医学会総会. 東京, 6月.
- 15) 中山和彦. (会長講演) 座敷牢から生還した新吉, その眼光—中原中也の哀しみの詩が共鳴する. 第61回日本病跡学会総会. 東京, 7月.
- 16) 中村 敬. (シンポジウム8: うつ病の精神療法再考) 森田療法の立場から. 第11回日本うつ病学会総会. 広島, 7月.
- 17) 中村 敬. 森田療法—今日の実践状況と問題提起—. 第14回日本認知療法学会・第18回日本摂食障害学会学術集会合同学会. 大阪, 9月.
- 18) 川口拓之, 島田 斉, 小高文聰, 鈴木雅之, 篠遠 仁, 平野成樹, カーショウ・ジェフ, 須原哲也, 伊藤 浩. ドパミントランスポータPETとニューロメラニンMRIによる黒質のパーキンソン病態生理の複合解析. 第54回日本核医学会学術総会. 大阪, 11月.
- 19) 関 千江, 徳永正希, 小高文聰, 前田 純, 木村泰之, 田桑弘之, 生駒洋子, 須原哲也, 樋口真人, 伊藤浩. ハロペリドール急性投与によるラット線条体へのドーパミントランスポーターリガンド [¹⁸F] FEPE21の結合変化. 第54回日本核医学会学術総会. 大阪, 11月.
- 20) 中山和彦. (会長講演) まっすぐ・届く・森田療法—その軌跡をたどる. 第32回日本森田療法学会. 東京, 11月.

IV. 著 書

- 1) Shinagaawa S, Miller BL (Univ of California). Chapter 69: Frontotemporal dementia. In: Rosenberg RN, Pascual JP, eds. Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease. 5th edition. London: Academic Press, 2014. p.779-92.
- 2) 小高文聰, 中山和彦. Part 3: デュロキセチンの開発と臨床薬理 2. デュロキセチンの薬理学的プロファイルと作用機序—5-HT_{2A} トランスポーター占有率, 他のSNRIとの違い. 村崎光邦 (CNS薬理研究所, 北里大) 監修, 小山 司 (北海道大, 大谷地病院), 樋口輝彦 (国立精神・神経医療研究センター) 編. デュロキセチンのすべて. 東京: 先端医学社, 2014. p.85-9.
- 3) 中村 敬, 北西憲二 (森田療法研究所, 北西クリニック). 第13章: 外来森田療法のガイドライン. 北西憲二編著. 森田療法を学ぶ: 最新技法と治療の進め方. 東京: 金剛出版, 2014. p.175-88.
- 4) 中村 敬. I. 森田療法で読む「強迫性障害」 2. 強迫性障害の病理と治療選択. 北西憲二 (森田療法研究所, 北西クリニック), 久保田幹子 (法政大) 編. 森田療法で読む強迫性障害: その理解と治し方. 東京: 白揚社, 2015. p.32-56.
- 5) 品川俊一郎. I. 神経認知障害群 物質・医薬品誘発性認知症 (DSM-5) または物質・医薬品誘発性軽度認知障害 (DSM-5), HIV感染による認知症 (DSM-5) またはHIV感染による軽度認知障害 (DSM-5). 神庭重信 (九州大) 総編集, 池田 学 (熊本大) 編. DSM-5を読み解く: 伝統的精神病理, DSM-IV, ICD-10をふまえた新時代の精神科診断5: 神経認知障害群, パーソナリティ障害群, 性別違和, パラフィリア障害群, 性機能不全群. 東京: 中山書店, 2014. p.87-94.

V. その他

- 1) 中山和彦. 双極性障害の治療/まっすぐ・届く・森田療法. 第34回 TAKATSU PSYCHIATRISTS' MEETING (帝京大学医学部附属溝口病院). 川崎, 3月.
- 2) 中山和彦. 井上円了と森田正馬. ともしび 2014; 58(4): 2-11.
- 3) 中山和彦. 病跡学の有用性~精神病理学における意義~. CNS フロンティア 2014; 1-3.
- 4) 中山和彦. 対談によせて1: 座敷牢からの叫び-五億年たったら帰ってくる-. Magazine of Atypical Antipsychotic Revolution Therapeutic Aspects 2014; 11-7.
- 5) 中山和彦. 精神科薬物療法の適正化-新規抗うつ薬の動向を踏まえて-. DEPRESSION コンパクトガイド 2014; 3-5.

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 (遺伝子治療研究部に出向)
教授: 浦島 充佳	臨床疫学 (分子疫学研究部に出向)
准教授: 宮田 市郎	小児内分泌学
准教授: 和田 靖之	小児感染免疫学
准教授: 勝沼 俊雄	小児アレルギー学
准教授: 加藤 陽子	小児血液腫瘍学 (輸血部に出向)
准教授: 斎藤 義弘	小児感染免疫学
准教授: 小林 博司	先天代謝異常 (遺伝子治療研究部に出向)
講師: 藤原 優子	小児循環器学
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

本年度もライソゾーム蓄積症, 多発奇形, 精神発達遅滞に対する研究を行った。ムコ多糖症II型の骨髄移植においてモデルマウスを用いてドナーキメリズムと治療効果の関係を血液斑と共同で明らかにし, 更に抗c-Kit抗体の骨髄移植の前処置として有効性も明らかにした。ポンペ病モデルマウスにより酵素製剤の経口投与が酵素補充療法における免疫反応を抑制することを明らかにした。また本症のヒトiPS細胞より分化させた心筋細胞を用いて遺伝子治療の有用性を示すと共に, メタボローム解析を行いポンペ病iPS細胞由来心筋細胞では酸化グルタチオンが上昇しており, 酸化ストレスの存在を明らかにした。今回も基礎研究では一定の成果が出たが, 今後はこれらのシーズをいかに臨床応用するかトランスレーショナルな検討が必要と思われた。また多発奇形, 発達遅滞に関してマイクロアレイCGH, エクソーム解析を診断に応用した。

II. 神経研究班

本年度は臨床研究を中心に行った。6歳未満発症の低酸素性脳症後遺症の長期予後に関する検討では, 精神運動障害の重複合併が多く画像検査では広範な脳損傷を認めた。今後これらの障害にして適切な在宅医療および患者家族支援の在り方を確立していく。てんかん重積状態に対するfosphenytoinの有用性

の検討では、2歳未満を含めた小児で有効率は高く安全に使用でき、今後小児けいれん重積治療の確立を目指す。West 症候群に対する免疫グロブリン療法の有効性の検討では、有効率は高くはないものの副作用が少なく効果判定が短期間で行えるため、ACTH 療法が実施できない症例において代替治療になるかもしれない。脳血流 SPECT から見た小児脳の発達に関する検討では、乳児期には後頭葉や小脳の血流が多く、幼児期になり前頭葉の増加が増加してくることが明らかとなった。今後、年齢依存性てんかん発症や発達障害の発症との関連を検討していく。

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我々は、いくつかの大規模臨床研究を行ってきた。現在進行中の介入研究を以下に記す。1) ORIMA study (Effect of oral immunotherapy in preschool children with milk allergy)、2) DIFTO study (Daily versus intermittent inhaled fluticasone in toddlers with recurrent wheezing: A multicenter, double-blind, randomized controlled study)。2) は乳児喘息を対象に、ステロイド間欠吸入の効果を連日吸入を対照に実施する世界初の非劣性試験であり、AMED 委託研究である。

IV. 血液腫瘍研究班

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進めている。その他、以下の研究を行った。

慢性溶血性貧血の男児を経験し、ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症と診断し、新たな遺伝子変異を同定、PGK_{Aoto} と名付けた。

初発より 20 年以上経過した固形腫瘍経験成人例における晩期合併症の現状を調査し、腫瘍は寛解状態にあっても複数の晩期合併症 and/or chronic health condition を有し、その病態・医学的介入は多岐にわたることを報告した。また、小児 ALL 経験者の結婚、出産、妊娠の課題を検討した。

小児がん患児に対する疼痛管理に関して、検査・処置時の有効かつ安全な疼痛管理（鎮静・鎮痛）の

必要性と課題を論文化し、小児がん患児に対する緩和医療に関して学会等での啓発を行った。

V. 感染免疫研究班

国立成育医療研究センター研究所成育遺伝研究部において慢性肉芽腫症 (CGD) の病態と新たな治療法の開発研究を主に行い、2014 年 7 月に X 連鎖 CGD に対する造血幹細胞遺伝子治療を国内で初めて実施した。適当なドナーが見つからず骨髄移植を受けられない患者の造血幹細胞に murine retrovirus vector を用いて正常遺伝子を導入し、再び患者にもどす ex vivo 治療が行われた。本治療によって、正常な機能をもつ白血球が産生され治療前に存在した重篤な感染症も改善した。今回の遺伝子治療の成功は、わが国の遺伝子治療の発展を加速させるものとして注目されている。その他、ウイルス学講座との共同研究で、脳内でのヒトヘルペスウイルス 6 の再活性化メカニズムを astrocytoma cell line を用いて検討している。

VI. 循環器研究班

基礎研究として、右心不全と peroxisome proliferation activated receptor γ (PPAR γ) との検討、肺高血圧ラットでの肝線維化進展因子の検討、右心不全ラットでの脳ミトコンドリアの形態異常の検討、肺高血圧と肺動脈狭窄右心不全ラットの右室心筋線維化の検討、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、ムコ多糖症の呼吸器病変と神経学的予後の検討、川崎病成人遠隔期の評価研究、乳幼児期僧帽弁置換例・Fontan 術後の遠隔成績、Fontan 術後タンパク漏出性胃腸症と便中カルプロテクチンの関連の検討を行った。

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

臨床研究としては、埼玉県立小児医療センターを中心にネフローゼ症候群、慢性糸球体腎炎の治療法の検討など様々な疑問をリサーチクエストとして掲げて取り組んでいる。教育面では、2ヶ月に1度の定期勉強会の他、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。

基礎的研究では、早稲田大学先端生命医科学センター統合脳科学研究室との共同研究にて作成された gonadotropin inhibitor hormone (GnIH) ノックアウトマウスの解析を行っている。思春期発来が雄雌ともに wild type と比較して若干早い点、雄では思春期発来時点での体重が有意に軽い点などが認められた。

臨床的研究では、MCT (monocarboxylate transporter) 8 異常症 3 症例において *SLC16A2* 遺伝子の新規変異を同定し、臨床像との関連性を検討したところ、3 症例ともに内分泌学的な多様性が認められた。また、地域の学校健診・小児生活習慣病予防健診において PCAPS を導入することにより、小児内分泌疾患早期発見・早期治療のプロセスの構築を試みている。思春期早発症男児 28 例の臨床的検討により、器質的疾患に伴う発症が多く、若年齢では思春期が進行しやすい傾向が認められた。

〔点検・評価〕

小児科学講座の特色は、小児科のほぼ領域を網羅する専門性を兼ね揃えている点である。小児科学講座の研究疾患領域は、代謝（先天性代謝異常、奇形症候群）、神経、アレルギー、血液腫瘍、感染免疫、循環器、腎臓、内分泌、精神、新生児の10分野で構成される。小児の特性として、複数疾患を併せ持つ先天性疾患・難病が研究対象となるため、各研究班が横断的に協力し、研究をすすめている。

日常診療・学生教育と並行し、臨床研究・基礎研究を行っている。2014年度の評価として、各研究班の論文発表は前年と同様の発表業績であった。

また、教育面はレジデント教育・研修医教育・学生教育の積極的な取り組みも前年度より向上している。レジデントの NCPR（新生児蘇生）・PALS（小児版 ACLS）の取得もすすんでおり、基礎的臨床力の向上に取り組んでいる。

各研究班の点検評価は以下の通りである。代謝研究班は2013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。代謝研究班は毎年、大学院生も入り、ベテランのみではなく、若手の活躍が目立っている。科研費も複数獲得しており、今後のますますの躍進が期待できる。神経研究班では2013年度の外傷性てんかんの分析・抗てんかん薬使用の臨床研究に加え、低酸素脳症後遺症の検討、

てんかん重積状態における fosphenytoin の有効性の検討が行われた。ドラベ症候群の基礎的研究は国際的に評価され、英文論文・海外学会での発表がされており、その業績は高く評価される。アレルギー研究班は、ぜんそく・食物アレルギーの大規模研究に参加、その一部が論文化された。学会活動・若手育成にも積極的であり、業績が徐々に向上している。血液腫瘍研究班では、コンスタントに研究が進んでいる。今年度も英文・和文論文が発表され、継続性が評価される。循環器研究班は、若手の基礎研究が進んでいる。ラットを使用している研究手法が確立され、さらに低酸素により体肺側副血行の作成は今後の研究の広がりが期待できる状況になった。右心不全ラットの研究では、2014年ヨーロッパ小児心臓病学会の Young Investigator Award 受賞につながった。ただし、論文化という点ではまだ不十分である。腎臓研究班は若手が多く、研究の柔軟性があり、学会発表・英語・日本語論文も増加しつつあり、徐々に研究が進展している。内分泌研究班は最近代謝研究班より独立した。しかし、複数の国際学会の発表、英文論文発表があり、徐々に業績が上がっている。

以上を総括すると、2014年度は2013年度と同等以上の安定した業績であった。しかし、講座としては更なる躍進を目指すためには、各研究班がより高い impact factor の英文誌への掲載を増やすことを視野に、日々の研鑽を行っていくことが重要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kobayashi M, Ohashi T, Iizuka S, Kaneshiro E, Higuchi T, Eto Y (Institute of Neurological Disorders), Ida H. Frequency of de novo mutations in Japanese patients with Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2014; 1: 283-7.
- 2) Sato Y, Kobayashi H, Sato S, Shimada Y, Fukuda T, Eto Y, Ohashi T, Ida H. Systemic accumulation of undigested lysosomal metabolites in an autopsy case of mucopolipidosis type II; autophagic dysfunction in cardiomyocyte. *Mol Genet Metab* 2014; 112(3): 224-8.
- 3) Tamai M, Kawano T, Saito R, Sakurai K, Saito Y, Yamada H, Ida H, Akiyama M. Phosphoglycerate kinase deficiency due to a novel mutation (c. 1180A>G) manifesting as chronic hemolytic anemia in a Japanese boy. *Int J Hematol* 2014; 100(4): 393-7.
- 4) Kato Y, Maeda M¹⁾²⁾ (²Nippon Medical School), Aoki Y¹⁾³⁾ (³Tokyo Medical and Dental Univ), Ishii

- E¹⁾⁴⁾ (⁴Nagano Prefectural Suzaka Hosp), Ishida Y¹⁾⁵⁾ (⁵St. Luke's International Hosp), Kiyotani C¹⁾⁶⁾, Goto S¹⁾⁷⁾ (⁷Yokohama City Univ), Sakaguchi S¹⁾⁸⁾ (⁸Juntendo Univ), Sugita K¹⁾⁹⁾ (⁹Dokkyo Medical Univ), Tokuyama M¹⁾¹⁰⁾ (¹⁰Yachimata Hosp), Nakadate H¹⁾⁶⁾ (⁶National Center for Child Health and Development), Kikuchi A¹⁾¹¹⁾ (¹¹Teikyo Univ), Tsuchida M¹⁾¹²⁾ (¹²Ibaraki Children's Hosp), Ohara A¹⁾¹³⁾ (¹Tokyo Children's Cancer Study Group, ¹³Toho Univ). Pain management during bone marrow aspiration and biopsy in pediatric cancer patients. *Pediatr Int* 2014; 56(3) : 354-9.
- 5) Hirano D, Fujinaga S¹⁾, Shinozaki T (Univ of Tokyo), Endo A¹⁾, Watanabe T¹⁾, Murakami H¹⁾ (¹Saitama Children's Medical Center), Ida H. Optimal urinary protein-to-creatinine ratio as a renal biopsy criterion in children with asymptomatic proteinuria. *Clin Nephrol* 2014; 82(2) : 115-21.
- 6) 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.
- 7) Kawai T¹⁾, Watanabe N¹⁾, Yokoyama M¹⁾, Nakazawa Y¹⁾, Goto F¹⁾, Uchiyama T¹⁾, Higuchi M¹⁾, Maekawa T¹⁾, Tamura E, Nagasaka S²⁾, Hojo M²⁾ (²National Center for Global Health and Medicine Japan), Onodera M¹⁾ (¹National Center for Child Health and Development). Interstitial lung disease with multiple microgranulomas in chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol* 2014; 34(8) : 933-40.
- 8) Akagi K¹⁾, Kawai T¹⁾, Watanabe N¹⁾, Yokoyama M¹⁾, Arai K¹⁾, Harayama S, Oana S¹⁾, Onodera M¹⁾ (¹National Center for Child Health and Development). A case of macrophage activation syndrome developing in a patient with chronic granulomatous disease-associated colitis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36(3) : 169-72.
- 9) Maekawa T¹⁾, Oba MS (Yokohama City Univ), Katsunuma T, Ishiguro A¹⁾, Ohya Y¹⁾, Nakamura H¹⁾ (¹National Center for Child Health and Development). Modified pulmonary index score was sufficiently reliable to assess the severity of acute asthma exacerbations in children. *Allergol Int* 2014; 63(4) : 603-7.
- 10) Hamasaki Y¹⁾²⁾ (¹Saga Univ), Kohno Y²⁾⁴⁾ (⁴Chiba Univ), Ebisawa M²⁾⁵⁾ (⁵Sagamihara National Hosp), Kondo N²⁾³⁾ (³Gifu Univ), Nishima S²⁾, Nishimuta T²⁾, Morikawa A²⁾, Aihara Y²⁾, Akasawa A²⁾, Adachi Y²⁾, Arakawa H²⁾, Ikebe T²⁾, Ichikawa K²⁾, Inoue T²⁾, Iwata T²⁾, Urisu A²⁾, Ohya Y²⁾, Okada K²⁾, Odajima H²⁾, Katsunuma T²⁾, Kameda M²⁾, Kurihara K²⁾, Sakamoto T²⁾, Shimojo N²⁾, Suehiro Y²⁾, Tokuyama K²⁾, Nambu M²⁾, Fujisawa T²⁾, Matsui T²⁾, Matsubara T²⁾, Mayumi M²⁾, Mochizuki H²⁾, Yamaguchi K²⁾, Yoshihara S²⁾ (²Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology). Japanese pediatric guideline for the treatment and management of bronchial asthma 2012. *Pediatr Int* 2014; 56(4) : 441-50.
- 11) 栗原まな, 宍戸 淳, 吉橋 学, 藤田弘之, 小萩沢利孝, 井田博幸. 小児低酸素性脳症後遺症の長期予後. *脳と発達* 2014; 46(4) : 265-9.
- 12) 三浦 大¹⁾, 賀藤 均¹⁾, 土井庄三郎¹⁾, 朴 仁三¹⁾, 中川雅生¹⁾, 藤原優子¹⁾, 住友直方¹⁾, 深澤隆治¹⁾, 水上愛弓¹⁾, 松浦裕行¹⁾, 安河内聰¹⁾ (¹日本小児循環器学会), 清澤伸幸 (内科系学会社会保険連合). 日本小児循環器学会所属施設における心臓カテーテル検査・インターベンションの深鎮静に関する全国調査. *日小児循環器会誌* 2014; 30(5) : 580-7.

II. 総 説

- 1) Kawauchi K (Tokyo Woman's Medical Univ, Nishio Clinic), Akiyama M, Yamada O (Teikyo Heisei Univ). The mechanism of telomere and telomerase regulation in hematologic malignancies. *Frontiers in Clinical Drug Research: Anti-Cancer Agents* 2015; 1 : 115-83.
- 2) 井田博幸. 【神経症候群 (第2版) - その他の神経疾患を含めて -】 先天代謝異常 ライソゾーム病 スフィンゴリピドーシス ゴーシェ病. *日臨* 2014; 別冊神経症候群Ⅲ : 737-40.
- 3) 小林正久. 【小児の治療指針】 新生児 新生児期に緊急処置を要する先天代謝異常症. *小児診療* 2014; 77(増刊) : 964-8.
- 4) 和田靖之. 【小児の治療指針】 リウマチ・膠原病 Sjogren 症候群. *小児診療* 2014; 77(増刊) : 303-5.
- 5) 菊池健二郎, 浜野晋一郎. 【けいれん・意識障害】 ピンポイント小児医療 けいれん・意識障害への救急対応 フェニトイン, ホスフェニトインの使い方と注意点. *小児内科* 2014; 46(9) : 1172-6.
- 6) 栗原まな. シンポジウム1 : 重症心身障害児 (者) へのこれからのリハビリテーション. *日重症心身障害会誌* 2014; 39(1) : 29-31.
- 7) 加藤陽子. 【小児の治療指針】 血液・腫瘍 小児がん患児に対する緩和医療. *小児診療* 2014; 77(増刊) : 508-10.
- 8) 河合利尚 (国立成育医療研究センター). 慢性肉芽

腫症の病態と新たな治療法の開発. 日臨免疫会誌 2014 ; 37 (6) : 437-46.

- 9) 勝沼俊雄. 【気管支喘息-診断と治療の実際と課題】ピンポイント小児医療 トピックス 新たな抗喘息薬. 小児内科 2014 ; 46 (5) : 678-81.
- 10) 宮田市郎. 【日常診療における性分化の診かた】ピンポイント小児医療 性分化疾患 Klinefelter 症候群. 小児内科 2014 ; 46 (7) : 945-8.

III. 学会発表

- 1) Sato Y, Kobayashi H, Higuchi T, Ida H, Minamisawa S, Eto Y, Era T, Kimura S, Ohashi T. Disease modeling of late-onset Pompe disease-specific induced pluripotent stem cells. American Society of Gene & Cell therapy 17th Annual Meeting. Washington D.C., May.
- 2) Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Wakabayashi T, Shimada Y, Higuchi T, Iizuka S, Eto Y, Ohashi T. Gene therapy for Krabbe disease using the system of lentiviral vector and Zinc finger nuclease. 第20回日本遺伝子治療学会学術集会. 東京, 8月.
- 3) Wakabayashi T, Kobayashi H, Shimada Y, Higuchi T, Fukuda T, Ida H, Ohashi T. Lentiviral ex vivo gene therapy to the murine model mucopolysaccharidosis type 2. ESGCT (European Society of Gene and Cell Therapy) and NVGCT (Netherlands Society of Gene and Cell Therapy) Collaborative Congress. The Hague, Oct.
- 4) Higurashi N, Takahashi Y, Hirose S. High prevalence of autoantibodies to N-methyl-D-aspartate receptor and the efficacy of glucocorticoids in PCDH19-related female-limited epilepsy. 13th International Child Neurology Congress (ICNC2014). Iguazu Falls, May.
- 5) Higurashi N, Hirose S. Corticosteroids: A powerful treatment option for PCDH19-related epilepsy. PCDH19 Pediatric Epilepsy Professional and Family Symposium. San Francisco, Sept.
- 6) 加藤陽子. 小児の緩和医療. 日本麻酔科学会第61回学術集会. 横浜, 5月.
- 7) Akiyama M, Yamaoka M, Yoshizawa J, Ikegami M, Matsumoto K. Systemic symptoms of angiomatoid fibrous histiocytoma are caused by EWS-CREB1 fusion-induced excessive IL-6 production. 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology. Toronto, Oct.
- 8) 和田靖之, 生駒直寛, 南波広行, 久保政勝, 井田博幸. 小児期発症自己免疫疾患の Tacrolimus による治療の試み. 第117回日本小児科学会学術集会. 名古屋,

4月.

- 9) 南波広行, 石川尊士, 日馬由貴, 和田靖之, 齋藤義弘, 久保政勝. 慈恵医大における過去40年間の細菌性髄膜炎の変遷. 第46回日本小児感染症学会総会・学術集会. 東京, 10月.
- 10) Hirano D, Ito A, Yamada A, Kakegawa D, Miwa S, Ida H. Independent risk factor for acute kidney injury after surgery for congenital heart disease. 12th Asian Congress of Pediatric Nephrology. New Delhi, Dec.
- 11) 山田哲史, 藤永周一郎, 原 太一, 漆原康子, 大友義之. シクロスポリン投与前に高用量ミゾリピンを施行したステロイド依存性ネフローゼ症候群の長期的検討. 第49回日本小児腎臓病学会学術集会. 秋田, 6月.
- 12) Urashima T, Itohisa M, Mori T, Ito R, Kawachi S, Fujiwara M, Ida H. Telmisartan improves RV function and hypertrophy by modulating processes of fibrosis and autophagy in PA banded rat. Association of European Pediatric Cardiology Annual Meeting 2014. Helsinki, May.
- 13) Iijima M, Oishi K, Kobayashi H, Fujiwara M, Ida H. Assessment of contributions of neurocognitive function and upper airway obstruction to the occurrence of sleep apnea in patients with Hunter syndrome. Pediatric Academic Societies (PAS) and Asian Society for Pediatric Research (ASPR) Joint Meeting. Vancouver, May.
- 14) Ito R, Urashima T, Itohisa M, Oishi K, Fujiwara M, Ogawa K, Ida H. Assessment of circulating Urocortin-2 levels in children with congenital heart disease. Pediatric Academic Societies (PAS) and Asian Society for Pediatric Research (ASPR) Joint Meeting. Vancouver, May.
- 15) Ozawa A, Kawano T, Aizu K, Miyata I, Mochizuki H. Clinical aspects of 28 boys with precocious puberty at Saitama Children's Medical Center in Japan. ICE/ENDO 2014 (16th International Congress of Endocrinology & the Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo). Chicago, June.
- 16) 齋藤真希¹⁾, 川田祥子¹⁾, 鈴木貴之¹⁾, 奥山 舞¹⁾, 奥田達郎¹⁾, 斉藤千徳¹⁾, 伊藤 亮, 伊東 建¹⁾ (厚木市立病院), 宮田市郎. 厚木市での過去6年間における学校糖尿病検診の実態についての検討. 第48回日本小児内分泌学会. 浜松, 9月.

IV. 著 書

- 1) 栗原まな. 眼で見る小児のリハビリテーション. 改訂第3版. 東京: 診断と治療社, 2015.

V. その他

- 1) 山田哲史, 原 太一, 仲川真由, 漆原康子, 田川雅子, 村上仁彦, 藤永周一郎. アセトアミノフェンに対するDLST陽性が判明した難治性尿管間質性腎炎の14歳男児例. 日小児腎不全会誌 2014; 34: 125-7.
- 2) 藤本義隆, 小川 潔, 河内文江, 菅本健司¹⁾, 菱谷隆¹⁾, 星野健司, 村松宏一¹⁾, 篠原 玄¹⁾, 野村耕司¹⁾ (¹⁾埼玉県立小児医療センター), 井田博幸. 孤立性両側肺静脈狭窄の1乳児例. 日小児循環器会誌 2014; 30(3): 343-9.

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：石地 尚興 (定員外)	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：朝比奈照彦	乾癬, アトピー性皮膚炎
准教授：川瀬 正昭	ヒト乳頭腫ウイルス感染症
准教授：梅澤 慶紀	乾癬, 膿疱症
講師：伊藤 寿啓	乾癬, 光線療法
講師：延山 嘉眞	皮膚悪性腫瘍
講師：伊東 慶悟	皮膚病理
講師：築場 広一	膠原病, 乾癬
講師：伊藤 宗成	皮膚悪性腫瘍, 再生医学

教育・研究概要

I. 乾癬

乾癬は慢性に経過する炎症性角化症であり、本邦に30~40万人程度の患者が存在すると推定されている。中等症の患者においても、QOLが著しく障害される場合もあるため、皮疹とともに患者のQOLに配慮し治療を選択する必要がある。当院では、乾癬患者のQOLの評価のために、我々が作成した乾癬特異的QOL評価尺度であるPsoriasis Disability Index (PDI)の日本語版や、乾癬と労働生産性に関する調査(WPAI)などを活用し、皮疹だけでなくQOLの向上に役立てている。乾癬の治療法の種類は皮膚疾患の中では種類が多く、その選択は重症度、患者QOL、安全性などを考慮し選択される。当院では、一般的に行われる外用療法(ステロイド、活性型ビタミンD3)、内服療法(シクロスポリン、エトレチナート)を始め、全身照射型のnarrow-band UB、部分照射型の308nm excimer lampを設置している。また、生物学的製剤も抗TNF α 製剤(インフリキシマブ、アダリムマブ)、抗IL-12/23p40抗体(ウステクヌマブ)、抗IL-17抗体(セクキヌマブ)の治療も行っており、個々の患者に合わせた治療法を選択している。乾癬は、慢性扁桃炎、肥満、高脂血症などの合併症を併発することも多いため、皮疹だけでなく、これらの合併症に対する治療や生活指導も行っている。また、種々の乾癬治療の新薬の臨床試験も同時に行っている。

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票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 IL-31 をターゲットとした抗体治療の臨床試験を行った。現在アトピー性皮膚炎に対する入院治療プログラムを作成中である。

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り、陽性症例もあり有用性が示唆されている。皮膚悪性腫瘍はリンパ腫を除き手術治療が原則であるため、積極的に手術治療を行っている。進行期症例に対しては化学療法・放射線療法などは患者と家族に十分な説明を行い、インフォームドコンセントを取得したうえで施行している。当科では最新の免疫療法を手掛け、効果をあげている。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、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、日本皮膚外科学会の悪性黒色腫グループメンバーになっており、学会へ当科で経験した全症例を登録している。

IV. 神経線維腫症

神経線維腫症外来は本邦で最も患者が多い外来であり、全国より患者が紹介されるため診断のみでなく長期の観察に加え、患者の QOL 向上を目指して積極的に皮膚腫瘍の切除を外来、入院で行っている。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。性器ヘルペスはペーチェット病、その他の潰瘍、水疱を形成する病変との鑑別を要する。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。また、イムノクロマト法を用いた簡易キットにより、さらに迅速な単純ヘルペスの診断が可能になった。再発型性器ヘルペス患者や性器ヘルペス初感染の患者では、このような抗原検出の他に、単純性ヘルペス1型および2型糖タンパクGに対する血清抗体をELISA法で測定することでウイルスの型判定を行い（保険適応外）、その後の再発頻度などの説明に役立てている。この様に他の施設では施行が困難な迅速診断を行い、再発を繰り返す再発型性器ヘルペス患者にはバラシクロビルを用いた再発抑制療法を中心に行っている。他にも patient initiated therapy（患者が開始する治療）や、episodic therapy（発症時治療）など、患者のニーズにあわせた治療を行い、QOLを高めることを目標としている。

帯状疱疹に関しては、皮疹が出現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。急性期病、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、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疼痛を図る。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スイッチルビーレーザーによる治療では、太田母斑、老人性色素斑の成績が良く、老人性色素斑ではほとんど1回の照射で改善した。扁平母斑に対しては、再発する例や色調が改善されない例が多く、治療成績は良くなかった。パルス色素レーザーによる治療では、単純性血管腫や莓状血管腫、毛細血管拡張症などに照射し、有効であった。また、疣贅外来と連携して、難治の尋常性疣贅に対して色素レーザーを照射し、効果がみられたものもあった。ウルトラパルス炭酸ガスレーザーは短時間に表在性隆起性病変を均一な深さで蒸散でき、脂漏性角化症、汗管腫、眼瞼黄色腫などに対し高い治療効果が得られた。

IX. スキンケア外来

乾癬、白斑、皮膚T細胞性リンパ腫、痒疹等に対してナローバンドUVB照射装置、308nmエキシマライト照射装置を併用して治療を行い、高い治療効果を得ている。

最近では、様々な医薬部外品が巷にでまわり、そして、情報の氾濫により、結果誤ったスキンケアを行い、その結果、皮膚疾患が発生することも少なくない。また、あざ、湿疹、にきびといったスキントラブルのあり、QOLが低下し、治療の妨げになる例もみられる。そのような症例に対し、有名化粧品メーカーの専門美容技術指導員が個人指導する「セラピーメーカーキャップ」、「スキンケアレッスン」、「アクネケア」により、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う予定である。また、生物学的製剤の使用、臨床試験も積極的に取り組んでいる。また、乾癬の合併症として注目を浴びているメタボリック症候群の検索ならびに治療も積極的に行っている。

神経線維腫症に関しては当科における専門外来の存在が広く知られているためか、これまで以上に多くの患者が紹介受診し、遺伝相談も積極的に行っている。臨床・基礎研究ではびまん性神経線維腫から発症すると考えられる悪性末梢神経鞘腫瘍についての早期診断に加え、遺伝子異常の検索を続けている。また、患者 QOL 向上を目指して積極的に神経線維腫の手術にも取り組んでいる。

ヘルペスウイルスの基礎研究では高感度の迅速診断法の有用性を証明しえた。ヘルペスウイルス感染症の早期診断、型分類も行っている。また、性器ヘルペスの抑制療法、帯状疱疹後神経痛の治療に関しても積極的に取り組んでいる。

ヒト乳頭腫ウイルス感染症は紹介難治例も多く、通常の治療に加え、特殊療法も重症度に応じて、行っている。尖圭コンジローマの治療も積極的に行っている。

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

アトピー性皮膚炎の臨床面では EBM に基づく治療のみならず、患者の QOL の障害の程度を考慮した日常診療を行っている。中でもスキンケアの重要性を患者に自覚してもらうため、スキンケアの指導に努めている。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、手術症例は相変わらず多く、悪性黒色腫、乳房外 Paget 病について国内でも屈指の経験例を有する。センチネルリンパ節生検も積極的に行っている。進行例における支持療法も精力的に行っている。

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

膠原病は長期経過の中で様々な合併症を生じる疾患群であるため、今後も他科との連携を保ちつつ、継続して治療を行うことが重要であると考えられる。

全体として、様々な難治性皮膚疾患に関する広範な臨床研究に加え、臨床に還元できる基礎的研究が

進行していることが特徴である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Saeki H¹⁾, Ito T¹⁾, Hayashi M¹⁾, Fukuchi O¹⁾, Umezawa Y¹⁾, Nobeyama Y¹⁾ (¹National Center for Global Health and Medicine), Teruya K, Nakagawa H. Successful treatment of ustekinumab in a severe psoriasis patient with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(8) : 1653-5. Epub 2014 Apr 23.
- 2) Umezawa Y, Nobeyama Y, Hayashi M, Fukuchi O, Ito T, Saeki H, Nakagawa H. Drug survival rates in patients with psoriasis after treatment with biologics. *J Dermatol* 2013; 40(12) : 1008-13.
- 3) Omori Y, Tanito K, Ito K, Itoh M, Saeki H, Nakagawa H. A pediatric case of multiple palisaded encapsulated neuromas of the palms and soles. *Pediatr Dermatol* 2014; 31(4) : 107-9.
- 4) Omori Y, Saeki H, Ito K, Matsuzaki H, Tokita M, Itoh M, Tanito K, Ishiji T, Fukunaga M, Nakagawa H. Solitary fibrous tumour of the scalp. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39(4) : 539-41.
- 5) Umezawa Y, Fukuchi O, Ito T, Saeki H, Nakagawa H. Risk of herpes zoster in psoriatic patients undergoing biologic treatment. *J Dermatol* 2014; 41(2) : 168-70.
- 6) Umezawa Y, Saeki H, Nakagawa H. Some clinical factors affecting quality of the response to ustekinumab for psoriasis. *J Dermatol* 2014; 41(8) : 690-6.
- 7) Yanaba K, Umezawa Y, Ito T, Hayashi M, Kikuchi S, Fukuchi O, Saeki H (Nippon Medical School), Nakagawa H. Impact of obesity on the efficacy of ustekinumab in Japanese patients with psoriasis: a retrospective cohort study of 111 patients. *Arch Dermatol Res* 2014; 306(10) : 921-5.
- 8) Fukasawa M, Ishiui Y, Ito K, Nakagawa H. A female case of benign symmetric lipomatosis associated with alcoholism. *Eur J Dermatol* 2014; 24(2) : 258-9.
- 9) Hayashi M, Nakayama T, Hirota T¹⁾, Saeki H (Nippon Medical School), Nobeyama Y, Ito T, Umezawa Y, Fukuchi O, Yanaba K, Kikuchi S, Nakagawa H, Tsunemi Y (Tokyo Women's Medical Univ), Shibata S²⁾, Sato S²⁾ (²Univ of Tokyo), Tada Y (Teikyo Univ), Miyatake A (Miyatake Asthma Clinic), Fujieda S (Univ of Fukui), Tamari M¹⁾ (¹RIKEN). Novel IL36RN gene mutation revealed by analysis of 8 Japanese patients with generalized pustular psoriasis. *J*

- Dermatol Sci 2014; 76(3) : 267-9.
- 10) Nobeyama Y, Matsuzaki H, Nakagawa H. Annular erythema of Sjögren's syndrome treated successfully with low-dose cyclosporine. J Dermatol 2014; 41(5) : 463-4.
 - 11) Shirai A, Saeki H, Matsuzaki H, Ito K, Nakagawa H. Multiple clear cell acanthoma associated with multiple Bowen's disease. Int J Dermatol 2014; 53(8) : e386-8.
 - 12) Nobeyama Y, Nakagawa H. A case of Miescher's type of acral melanocytic nevus. J Dermatol 2014; 41(6) : 567-8.
 - 13) Ishiji T, Matsumoto K, Kawase M, Nakagawa H. Spontaneous regression of Merkel cell carcinoma developed in a patient with epidermodysplasia verruciformis. J Dermatol 2014; 41(8) : 759-60.
 - 14) Nobeyama Y, Nakagawa H. Case of leukemia cutis showing asymmetrical linear distribution suggestive of Koebner's phenomenon. J Dermatol 2014; 41(8) : 768-9.
 - 15) Tanito K, Ota A, Kamide R, Nakagawa H, Niimura M. Clinical features of 58 Japanese patients with mosaic neurofibromatosis 1. J Dermatol 2014; 41(8) : 724-8.
 - 16) Omori Y, Tanito K, Ito K, Ishiji T, Saeki H, Nakagawa H, Saeki Y (Sanno Hosp). Bowen's carcinoma of the penis with sebaceous differentiation associated with human papillomavirus type 16. Int J Dermatol 2014; 53(11) : e531-2.
 - 17) Nobeyama Y, Nakagawa H. Subcutaneous Sweet's syndrome and neutrophilic panniculitis. J Dermatol 2014; 41(9) : 861-2.
 - 18) Hayashi M, Hirota T¹⁾, Saeki H, Nakagawa H, Ishiujy Y, Matsuzaki H, Tsunemi Y (Tokyo Women's Medical Univ), Kato T²⁾, Shibata S²⁾, Sugaya M²⁾, Sato S²⁾ (²Univ of Tokyo), Tada Y (Teikyo Univ), Doi S (Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases), Miyatake A (Miyatake Asthma Clinic), Ebe K (Takao Hosp), Noguchi E (Univ of Tsukuba), Ebihara T³⁾, Amagai M³⁾ (³Keio Univ), Esaki H⁴⁾, Takeuchi S⁴⁾, Furue M⁴⁾ (⁴Kyushu Univ), Tamari M¹⁾ (¹RIKEN). Genetic polymorphism in the TRAF3IP2 gene is associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. J Dermatol Sci 2014; 73(3) : 264-5.
 - 19) Hayashi M, Umezawa Y, Fukuchi O, Ito T, Saeki H, Nakagawa H. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in elderly patients with psoriasis. J Dermatol 2014; 41(11) : 974-80.
 - 20) 東福有佳里, 延山嘉真, 福地 修, 中川秀己. 【小児の皮膚病・腫瘍, 母斑】臨床例 足底にも皮疹がみられた色素性蕁麻疹. 皮膚診療 2014; 36(11) : 1029-32.
 - 21) 大森康高, 延山嘉真, 松尾光馬, 伊東慶悟, 谷戸克己, 石地尚興, 太田有史, 中川秀己. NF1に伴う血管病変 動脈瘤を合併した4例. 日レックリングハウゼン病会誌 2014; 5(1) : 32-4.
 - 22) 佐藤純子, 渡邊淑識, 近藤佐知子, 木藤悠子, 泉祐子, 高木奈緒, 上出良一. 皮下深部解離性血腫の4例. 臨皮 2015; 69(2) : 149-54.
 - 23) 梅澤慶紀, 江藤隆史, 衛藤 光, 上出良一, 中川秀己, NPO 法人東京乾癬の会. 【最近のトピックス 2015 Clinical Dermatology 2015】皮膚科医のための臨床トピックス「東京乾癬の会」における乾癬患者アンケート結果にみる患者の思い. 臨皮 2015; 69(5) : 171-5.
 - 24) 木藤悠子, 近藤佐知子, 泉 祐子, 高木奈緒, 片山宏賢, 河野 緑, 上出良一. Pantone-Valentine leukocidin 産生黄色ブドウ球菌による皮膚感染症の5例. 臨皮 2014; 68(10) : 796-800.
 - 25) 吉方佑美恵, 石氏陽三, 松尾光馬, 穂苅厚史, 高木一郎, 銭谷幹男, 田尻久雄, 中川秀己. テラプレビル(テラビック)を併せた3剤併用療法によるC型肝炎治療での皮膚症状の発現について. 臨皮 2014; 68(7) : 550-4.
- ## II. 総 説
- 1) 梅澤慶紀, 中川秀己. 生物製剤に頼らない! 乾癬治療の職人技 シクロスポリン療法のポイント. 日皮会誌 2014; 124(13) : 2934-6.
 - 2) 尾上智彦, 本田まりこ. 【初歩から学べる皮膚科検査の実践】梅毒の検査. Derma. 2014; 216 : 95-102.
 - 3) 築場広一, 中川秀己. 【続 他科医に聞きたいちょっとしたこと】抗核抗体が高い乾癬患者にBio製剤を導入する際の留意点. クリニシアン 2014; 61(12) : 1193-5.
 - 4) 梅澤慶紀, 中川秀己. 小児の乾癬の治療. 日小児会誌 2014; 33(3) : 205-11.
 - 5) 梅澤慶紀, 中川秀己. 【最近のトピックス 2014 Clinical Dermatology 2014】皮膚疾患治療のポイント 高齢者での乾癬治療. 臨皮 2014; 68(5) : 99-103.
 - 6) 石氏陽三, 中川秀己. 消化器疾患に対する分子標的薬による皮膚障害とその対策法. 臨消内科 2014; 29(10) : 1415-8.
 - 7) 尾上智彦. 【よくわかる検査と診断】(第4章) 女性医学分野 梅毒. 産と婦 2015; 82(Suppl.) : 382-5.
- ## III. 学会発表
- 1) 渡邊淑識, 石氏陽三, 梅澤慶紀, 石地尚興, 中川秀

- 己. Painful bruising syndrome と考えられた 1 例. 第 78 回日本皮膚科学会東部支部学術大会. 青森, 10 月.
- 2) 松浦裕貴子, 伊東慶悟, 太田有史, 中川秀己, 新村眞人. 表皮母斑症候群 (phacomatosis pigmentokeratotic) の 1 例. 第 66 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 高松, 11 月.
- 3) 築場広一, 梅澤慶紀, 林 光葉, 菊池荘太, 福地 修, 伊藤寿啓, 佐伯秀久, 中川秀己. 当科乾癬患者 111 例に対するウステキスマブの治療経験 - 有効性と肥満との関連性 -. 第 29 回日本乾癬学会学術大会. 高知, 9 月.
- 4) 森下未奈子, 松崎大幸, 菊池荘太, 伊藤宗成, 谷戸克己, 中川秀己, 小島 淳, 河石 真, 桑野和善. Thymoma-associated cutaneous graft-versus-host like disease の 1 例. 第 78 回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 東京, 2 月.
- 5) 風間真理子, 榊原玲子, 楠原 優, 菊池荘太, 伊藤宗成, 伊東慶悟, 谷戸克己, 石地尚興, 中川秀己, 大場亮一郎. 嚢腫壁から生じた cystic squamous cell carcinoma の 1 例. 第 78 回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 東京, 2 月.
- 6) 東福有佳里, 伊東慶悟, 福地 修, 中川秀己. Blaschko 線に沿った Ashy dermatosis の 1 例. 第 113 回日本皮膚科学会総会. 京都, 5 月.
- 7) 村山 梓, 山口貴子, 清水 香, 牧 智子, 梶井崇行, 吉田寿斗志, 福地 修, 中川克己. 当施設で 10 年間に経験したメルケル細胞癌の 7 例. 第 65 回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 大阪, 10 月.
- 8) 高木奈緒, 大森康高, 佐藤純子, 泉 祐子, 上出良一, 山口祐子, 薄井紀子. 節外性 NK/T 細胞リンパ腫の 1 例. 第 113 回日本皮膚科学会総会. 京都, 5 月.
- 9) 松崎大幸, 佐伯秀久, 伊東慶悟, 延山嘉眞, 中川秀己. 色素性母斑との鑑別を要した pigmented clear cell acanthoma の 1 例. 第 113 回日本皮膚科学会総会. 京都, 5 月.
- 10) 牧 智子, 村山 梓, 森下未奈子, 東福有佳里, 梶井崇行, 吉田寿斗志, 福地 修, 木下智樹. 右腋窩に生じた副乳癌の 1 例. 第 113 回日本皮膚科学会総会. 京都, 5 月.
- 11) Itoh M, Kawagoe S, Nakagawa H. Generation of induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) from Lymphedema Distichiasis Syndrome (LDS) for establishment of human disease model. 44th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research. Copenhagen, Sept.
- 12) 泉 祐子, 高木奈緒, 上出良一, 伊藤宗成, 伊東慶悟, 延山嘉眞, 谷戸克己, 中川秀己. ボリノスタットを投与した mycosis fungoides large cell transformation の 1 例. 第 77 回日本皮膚科学会東京支部総会. 東京, 2 月. [日皮会誌 2014 ; 124(9) : 1778]
- 13) 井ノ口早苗, 石地尚興, 林 光葉, 中川秀己. 尖圭コンジローマとして治療されていた亀頭部の扁平上皮癌の 1 例. 第 78 回日本皮膚科学会東部支部学術大会. 青森, 10 月.
- 14) 宇野 優, 延山嘉眞, 中川秀己. 日本人における基底細胞癌のダーモスコピー所見の解析. 第 65 回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 大阪, 10 月.
- 15) 鈴木 皓, 榊原玲子, 森下未奈子, 楠原 優, 菊池荘太, 伊藤宗成, 延山嘉眞, 谷戸克己, 中川秀己. 左大腿に生じた多形型脂肪肉腫の 1 例. 第 65 回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 大阪, 10 月.
- 16) 榊原玲子, 伊藤宗成, 太田有史, 中川秀己. 男児に見られた色素失調症の 1 例. 第 65 回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 大阪, 10 月.
- 17) 中川秀己, Elewski BE (Univ of Alabama), Lebowohl M (Mount Sinai Hosp), Karpov A¹⁾, Papavassiliou C¹⁾ (¹Novartis Pharma AG). 尋常性乾癬におけるセクスマブの無作為化プラセボ対照多施設国際共同第Ⅲ相臨床試験 (ERASURE). 第 113 回日本皮膚科学会総会. 京都, 5 月.
- 18) 延山嘉眞, 松尾光馬, 中川秀己. 非対称性の分布を呈した stucco keratosis の 1 例. 第 113 回日本皮膚科学会総会. 京都, 5 月.
- 19) 梅澤慶紀, 林 光葉, 築場広一, 安部正敏, 福地 修, 伊藤寿啓, 佐伯秀久, 中川秀己. 乾癬の病型, 重症度, BMI に基づく生物学的製剤治療アルゴリズムの作成. 第 113 回日本皮膚科学会総会. 京都, 5 月.
- 20) 千葉美紀, 尾上智彦, 太田有史, 市川晶博, 中川秀己. 皮膚腺病の 1 例. 第 66 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 高松, 11 月.

放射線医学講座

教授：福田 国彦	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：關根 広	放射線治療学
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
准教授：中田 典生	超音波診断学
講師：砂川 好光	放射線治療学
講師：小林 雅夫	放射線治療学
講師：有泉 光子	放射線診断学
講師：佐久間 亨	放射線診断学

教育・研究概要

I. 画像診断部門

1. 頭頸部癌頸部リンパ節転移：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。主な評価項目である、大きさ、形状、節外進展、局所欠損による CT scoring system を設定、頸部郭清術施行例で病理結果と対比、有用性を検討している。

2. 好酸球性鼻副鼻腔炎 CT 診断の検討

難治性鼻副鼻腔炎として近年提唱された疾患概念である。CT 診断基準を作成、臨床的診断例を対象に有用性を検討している。

3. 卵巣粘液性嚢胞性腫瘍における MRI 診断と術中迅速診断の比較

卵巣粘液性腫瘍の悪性度における MRI 診断と術中迅速診断を後方視的に比較し、術前診断における MRI の役割を検討した。

4. 卵巣漿液性境界悪性腫瘍と明細胞腺癌の MRI 所見の比較

卵巣漿液性境界悪性腫瘍と明細胞腺癌の MRI 所見を後方視的に比較した。両者とも充実部あるいは乳頭状増殖を伴う嚢胞性腫瘍が主な画像所見であった。

5. 深部静脈血栓症発症に対する可能性予測分類システムによる評価

深部静脈血栓症 (DVT) の疑いで造影 CT (CECT) 検査が行われるが、有病率は高いとは言えない。

CECT の施行に際して、DVT の発症予測ができれば、不必要な検査は省略できる。2010 年 10 月から 2014 年 12 月までの産婦人科症例の臨床データをもとに、深部静脈血栓症の可能性を予測する分類システムを作成した。用いた方法はコンピュータによるニューラルネットワークを用いた機械学習である。血栓症の可能性予測を行い、実際の発症頻度と対比し、システムの有用性について検討している。産婦人科学講座との共同研究である。

6. MRI による乾癬性関節炎の治療効果判定の検討

皮膚科学講座との共同研究である。乾癬性関節炎に対する生物学的製剤の治療効果判定を造影 MRI でを行い、その有用性を検討している。

7. MRI による腸骨筋の腸骨窩付着部信号異常についての検討

骨盤部 MRI を施行した症例を後ろ向きに検討し、腸骨筋の腸骨窩付着部信号異常の出現頻度と病的意義について検討を行った。

II. 超音波診断部門

1. 関節リウマチ患者におけるカラードプラ検査の滑膜血流シグナルと血管新生関連因子の関連についての検討

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

2. 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、医用エンジニアリング研究部、東京理科大学との共同研究である。独自に作成したナノバブルを用いて、DDS およびがん治療への応用につき、引き続き in vivo にて検討した。

III. 核医学部門

1. 小児脳血流量の生理的発達の検討

小児の脳血流は特に 2 歳までにダイナミックな変化を見せる。新生児期には大脳小脳共に低血流を示し、その後一次運動野近傍、視覚皮質近傍からその周囲に血流上昇を獲得する。小児では正常者の検査例は皆無である。埼玉県立小児医療センターとの共同研究にて、痙攣など症状を認めたが、MRI にて異常所見がなく、後遺症を残さなかった症例を中心に小児脳血流量の生理的発達を検討した。

2. 甲状腺分化癌 I-131 内照射治療における副症

状に関する検討

I-131 内照射治療病棟が少ないために、当院には紹介患者が集中し、年間 140 例の治療を施行している。副症状に関しては、TSH 上昇させる目的でチラーヂン中止を転移治療では行う。これによる甲状腺機能低下症状に加え、放射線宿酔症状、放射性唾液腺炎はある程度の確率で発症する。さらに稀ではあるが、呼吸不全の発症を経験する。呼吸不全の発症率、背景、原因に関し検討した。

IV. インターベンショナルラジオロジー部門

1. 前置胎盤や癒着胎盤など出血リスクの高い帝王切開術時の内腸骨動脈および総腸骨動脈の一時的バルーン閉塞術の手技時間、出血量の比較検討

前置胎盤および癒着胎盤などの合併により大出血のリスクが高い帝王切開時に当院では胎児挙出後、両側内腸骨動脈を一時的にバルーンカテーテルにて閉塞し胎盤剥離を行って来た。しかし、側副血行路により出血コントロールは不十分であり、総腸骨動脈閉塞に変更し、それらの手技時間および出血量の比較検討を行っている。

2. T1b 腎癌に対する凍結治療の後方視的検討

2011 年 9 月から 2014 年 7 月に凍結治療を行った stage T1b (4 cm 以上, 7 cm 以下) の腎癌患者の予後、腎機能を後方視的に検討した。

3. 非切除を前提とした画像ガイド下による乳癌に対する凍結治療の検討

腫瘍径 1.5cm 以下、CNB にて subtype が luminal A like、画像上管内進展のない、センチネルリンパ節陰性の症例に対して経皮的凍結治療を行った際の局所制御、整容性について検討している。

4. 埋没型腎癌に対する凍結治療前の経カテーテルの動脈塞栓術 (TAE) の有用性の検討

埋没型腎癌に対して凍結治療前に TAE を施行した際の凍結治療中の視認性の向上、合併症、腎機能、局所制御について後方視的に検討している。

V. 放射線治療部門

1. 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用いた増感放射線療法である。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, および腫瘍に増感製剤を局注する KORTUC II を 17 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ている。

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ている。

〔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、臨床での実践の有用性が確認された。引き続き頸部郭清術施行例で病理結果と対比、有用性を検討中である。

- 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。今後も症例数を増やし、非典型例での検討を行う予定である。

- 3) 卵巣粘液性嚢胞性腫瘍における MRI 診断と術中迅速診断の比較

卵巣粘液性腫瘍は術中迅速診断では悪性度を過小評価される傾向にある。一方、MRI は境界悪性あるいは悪性卵巣粘液性嚢胞性腫瘍の可能性をあげることに優れていた。

- 4) 卵巣漿液性境界悪性腫瘍と明細胞腺癌の MRI 所見の比較

乳頭状増殖は漿液性境界悪性腫瘍でより高頻度に認められ、T2強調像にて分岐状構造を伴う乳頭状増殖は漿液性境界悪性腫瘍に特徴的であった。充実部あるいは乳頭増殖のADC値は明細胞腺癌でより低い傾向にあった。MRIは術前の漿液性境界悪性腫瘍と明細胞腺癌との鑑別に有用である。

5) 深部静脈血栓症発症に対する可能性予測分類システムによる評価

対象は74症例でDVTの有無は28対46であった。機械学習はMathematica ver.10.1.0のNeuralNetworkで行った。学習には年齢、BMI、PS、D-ダイマー、FDP、CRP、喫煙、高血圧、糖尿病、下腿浮腫、疼痛、呼吸苦の有無、良悪性の区別、病巣の有無の14因子を用いた。今後、最近傍の例を使って分類するNearestNeighborsや特徴の線形結合から確率を使って分類するLogisticRegressionも試す必要がある。

6) 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。共同研究を行っている皮膚科学講座医師が途中経過を論文にまとめ、Journal of Dermatologyに掲載された。更に症例を重ね、MRIによる定量的評価の有用性を確認して行く。

7) MRIによる腸骨筋の腸骨窩付着部信号異常についての検討

骨盤部MRIを施行した症例を後ろ向きに検討し、腸骨筋の腸骨窩付着部信号異常の出現頻度と病的意義について検討を行い、加齢と共にT2緩和の延長を認める頻度が増加すること、付着部炎とは関連がないことを明らかにし、Modern Rheumatologyに投稿中である。

2. 超音波診断部門

1) 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

本研究の結果は臨床的有用性に優れ、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。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し検討中である。

2) 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) 小児脳血流量の生理的発達の検討

小児脳血流の生理的変化において、新生児期は脳幹、小脳脚、大脳基底核は比較的高い血流を獲得し、皮質ではprimary myelogenetic areaで軽度高い血流が見られる。さらに成長に伴い、次第に皮質下白質の髄鞘形成が進行するとその領域に由来する皮質血流が上昇した。血流の定量評価を施行し、ほぼ正常血流分布を示すと考えられる症例の成長に伴う血流量変化を得た。小脳、後頭葉が早期に高血流を獲得し、次いで側頭葉、最後に前頭葉が獲得し、5才時以降では低下傾向を示した。

2) 甲状腺分化癌I-131内照射治療における副症状に関する検討

過去5年の内照射治療による副症状を検討した。550例の治療例の中で、3例の呼吸不全出現を認めた。1例は頸部リンパ節転移を伴い、治療2病日で喉頭浮腫が出現した。腫瘍崩壊に伴うアレルギー反応が考えられた。1例は転移が喉頭近傍に存在し、TSHドライブの結果腫瘍から喉頭に浮腫が出現した。1例は気管近傍の腫瘍が治療前に急速に腫大し、気管を圧排した。治療前に喉頭周囲に腫瘍浸潤がある症例は、治療適応を慎重に勘案する必要がある。食思不振は68%、放射線酔症症状は5%に認めた。

4. インターベンショナルラジオロジー部門

1) 前置胎盤や癒着胎盤など出血リスクの高い帝王切開術時の内腸骨動脈および総腸骨動脈の一時的バルーン閉塞術の手技時間、出血量の比較検討

出血量において有意差は認められなかったが症例数が少ないことやそれぞれの出血量にばらつきがあることなどが原因として推測された。

手技時間は有意に総腸骨動脈のほうが短く、解剖学的アプローチの難易度が起因していると考えられる。

いずれの手技においても合併症は認められておらず、総腸骨動脈閉塞は手技時間の低減により救急時においてより有用と考えられ、被ばく量や造影剤使用量も減少させられる可能性がある。

2) T1b腎癌に対する凍結治療の後方視的検討

対象は19例であり、最終的に18例(94.7%)に局所制御が得られた。転移は1例に見られた。経過観察期間中の死亡例はなかった。腎機能には有意な低下が見られたものの、透析を要する症例はなかった。International Journal of Urologyに投稿中である。

3) 非切除を前提とした画像ガイド下による乳癌

に対する凍結治療の検討
現在症例を蓄積中である。

4) 埋没型腎癌に対する凍結治療前の経カテーテルの動脈塞栓術 (TAE) の有用性の検討

予定症例数は 20 例で、大学倫理委員会に申請中である。

5. 放射線治療部門

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

臨床研究として 2013 年 1 月~2014 年 12 月間での間に 17 症例に対し本治療を施行した。照射終了時の局所効果は 17 症例のうち CR が 6 病変、PR が 6 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。

本増感製剤は安全であり、放射線抵抗性を示す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。

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) Aoki M, Miki K, Kido M, Sasaki H, Nakamura W, Kijima Y, Kobayashi M, Egawa S, Kanehira C. Analysis of prognostic factors in localized high-risk prostate cancer patients treated with HDR brachytherapy, hypofractionated 3D-CRT and neoadjuvant/adjuvant androgen deprivation therapy (trimodality therapy). J Radiat Res 2014; 55(3) : 527-32.
- 2) Yonenaga T, Saeki H (Nippon Medical School), Nakagawa H, Fukuchi O, Umezawa Y, Hayashi M, Ito T, Yanaba K, Tojyo S, Fukuda K. Four cases of Japanese patients with psoriatic arthritis in whom effec-

tive treatments by anti-tumor necrosis factor- α drugs were evaluated by magnetic resonance imaging together with improvement of skin lesions. J Dermatol 2015; 42(1) : 49-55.

- 3) Michimoto K, Shimizu K, Kemeoka Y, Kurata N, Tokashiki T, Sadaoka S, Fukuda K. A successful case of liver biopsy via the right femoral vein using the Quick-Core biopsy needle. Jpn J Radiol 2015; 33(5) : 295-7. Epub 2015 Mar 17.

III. 学会発表

- 1) 最上拓児. (座長) 口演プログラム 66 : IVR11 : 非血管系 (生検, アブレーション). 第 73 回日本医学放射線学会総会. 横浜, 4 月.
- 2) 最上拓児. MR ガイドによる経皮的凍結治療 : 腎腫瘍への適用経験と今後の展望. 第 102 回日本泌尿器学会総会. 神戸, 4 月.
- 3) 内山眞幸. (ランチョンセミナー 1 : 小児における脳循環代謝) 脳血流シンチグラフィ・¹²⁵I-iodimazenil ベンゾジアゼピン受容体シンチグラフィ・脳脊髄腔シンチグラフィを用いた小児発達の変化と興味ある症例. 第 42 回日本小児神経外科学会. 仙台, 5 月.
- 4) 渡辺 憲, 内山眞幸. (パネルディスカッション 7 : 臓器別骨関連事象の診断と治療) 有痛性骨転移に対するストロンチウム-89 (Sr-89) を用いた疼痛緩和療法. 第 39 回日本外科系連合学会学術集会. 東京, 6 月.
- 5) 貞岡俊一, 三間康之, 道本顕吉, 福田大記, 榎啓太郎, 高橋哲也. 当科における PICC の現状と IVR 医の関与. 第 43 回日本 IVR 学会総会. 奈良, 6 月.
- 6) 尾尻博也. (教育講演) 頭頸部悪性腫瘍のリンパ節転移および神経浸潤の画像診断. 第 55 回日本歯科放射線学会総会・学術大会. 東京, 6 月.
- 7) 關根 広. (セッション 1 : 要望演題 : 古くても新しい放射線生物学①分割照射と LQ モデル) 不均質な放射線感受性クローンをもつ腫瘍の線量・効果関係の解析. 日本放射線腫瘍学会第 43 回放射線による制癌シンポジウム・第 52 回生物部会学術大会. 京都, 7 月.
- 8) 辻本博瑛, 北井里実, 尾上 薫, 関谷 透, 福田国彦, 岡本愛光, 廣岡信一, 清川貴子. 微小乳頭状パターンを示す卵巣境界悪性漿液性腫瘍の 1 例. JSAWI2014 (Japanese Society for the Advancement of Women's Imaging 2014). 淡路, 9 月.
- 9) 北井里実. (JRS 教育講演) 泌尿器 2 : 泌尿生殖器・婦人科 - 卵巣腫瘍. 第 50 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 神戸, 9 月.
- 10) 尾尻博也. 気管食道科領域での Decision Making における画像診断 - 喉頭癌, 下咽頭癌, 頸部食道癌を中心に -. 第 66 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会. 高知, 11 月.

- 11) 松島理士. (生涯教育セミナー 1 : 中枢神経) case based review : 中枢神経-落とし穴になりうる症例と最近話題の疾患. 第 33 回日本画像医学会. 東京, 2 月.
- 12) Matsui Y, Mogami T, Shimizu K, Tokashiki T, Michimoto K, Kinoshita S, Kameoka Y, Harada J. Cryoablation for small breast cancer -what is appropriate adaptation? 11th Asia Pacific Society of Cardiovascular and Interventional Radiology (APSCVIR 2014). Singapore, May.
- 13) Baba A, Mogami T, Yamazoe S, Kobashi Y, Ogiwara S, Aoyagi Y, Harada H, Shoji T. A very rare case of Klippel-Trenaunay Syndrome presenting with disturbance of bilateral lower limbs. 11th Asia Pacific Society of Cardiovascular and Interventional Radiology (APSCVIR 2014). Singapore, May.
- 14) Uchiyama M. (SNMMI Continuing Education : Pediatric Nuclear Medicine : Clinical Advantage Versus Radiation Exposure) Clinical advantages of pediatric nuclear medicine studies. SNMMI (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging) Annual Meeting. St. Louis, June.
- 15) Yamazoe S¹⁾, Sekimoto Y¹⁾, Harada H¹⁾ (¹ Tokyo Dental College). A case of delayed graft leg proximal malmigration after endovascular repair for the aneurysms of abdominal aorta and bilateral common iliac arteries. 15th Congress of Asian Society for Vascular Surgery (ASVS 2014). Hong Kong, Sept.
- 16) Ojiri H. Radiology of Kimura's disease. ASHNR (American Society of Head and Neck Radiology) 48th Annual Meeting. Seattle, Sept.
- 17) Shimizu K, Mogami T, Michimoto K, Kameoka Y, Tokashiki T, Kurata N, Miki J, Kishimoto K, Sadaoka S. Usefulness of transcatheter arterial embolization before biopsy of small enhancing nodules suspected residual viability after cryoablation of renal cell carcinomas. 15th Asian Oceanian Congress of Radiology (AOCR 2014). Kobe, Sept.
- 18) Kitao S, Onoue K, Tsujimoto H, Fukuda T, Sekiya T, Fukuda K, Shirakawa T, Yamada K, Okamoto A. MR imaging of ovarian mucinous tumors : comparison of diagnostic accuracy with intraoperative frozen section. 15th Asian Oceanian Congress of Radiology (AOCR 2014). Kobe, Sept.

IV. 著 書

- 1) Ojiri H. 3. Diagnostic imaging of the esophageal cancer. In : Ando N (International Goodwill Hosp), ed. Esophageal squamous cell carcinoma : diagnosis and treatment. Tokyo : Springer Japan, 2014. p.33-61.

外 科 学 講 座 消 化 器 外 科

教授 :	矢永 勝彦	消化器外科
教授 :	吉田 和彦	消化管外科
客員教授 :	柏木 秀幸	消化管外科
客員教授 :	羽生 信義	消化管外科
客員教授 :	大塚 正彦	消化管外科
客員教授 :	池内 健二	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 :	石橋 由朗	消化管外科
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 :	中田 浩二	消化管外科
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 :	河野 修三	消化管外科
講 師 :	保谷 芳行	消化管外科
講 師 :	小川 匡市	消化管外科
講 師 :	高橋 直人	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 :	藤岡 秀一	肝胆膵外科
講 師 :	衛藤 謙	消化管外科
講 師 :	二川 康郎	肝胆膵外科
講 師 :	矢野 文章	消化管外科
講 師 :	諏訪 勝仁	肝胆膵外科
講 師 :	薄葉 輝之	肝胆膵外科
講 師 :	柴 浩明	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 検査を用いて、アカラシアや GERD などの食道運動機能疾患の詳細な病態を検討している。同疾患に対する腹腔鏡下手術件数も多く、近年より低侵襲手術として Reduced port surgery (RPS) や Needlescopic surgery を行っている。基礎研究としては、DNA chips を用いたマイクロアレー解析の結果から新しい癌分子マーカーの開発を行っている。食道癌におけるユビキチン結合酵素 (E2) について検討を行い、高発現群で脈

管侵襲やリンパ節転移が有意に多く予後不良であることを見出した。食道癌に関しては、昨年同様に食道癌手術における再建胃管の血流を術中にサーモグラフィを用いて評価し、至適胃管作製の指標や術後の合併症（狭窄、縫合不全）との関連性を引き続き検討している。また食道癌手術における術後の反回神経麻痺の予防ならびに術中予測についても術中反回神経モニタリングによってその有用性を検討している。

癌細胞が最初に転移すると考えられる 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。当科では、胃術後障害を軽減するために機能温存・再建手術や縮小手術を積極的に導入している。また胃切除後に種々の消化管機能検査を行い科学的に評価することで術式の改良や胃術後障害の治療に役立てている。「胃癌術後評価を考える」ワーキンググループの事務局を務め、胃術後障害に対するチーム医療の推進と診断・治療体系の確立に取り組んでいる。

2. 下部消化管外科

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くても術式を考案した。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。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, 脾, 肝臓癌)における新規癌関連タンパク質の同定

に関して、泌尿器科との共同研究として準備中である。癌部及び粘膜における組織を採取し、タンパク質の発現を網羅的に解析することで腫瘍マーカーや治療標的となるうるタンパク質を同定することを目標としている。直腸癌術後の縫合不全のメカニズムを解析するため、動物の腸管を用いて器械吻合を行い、耐圧強度や leak point の解析、device failure の頻度などについて検討する。これまでに保存してきた大腸癌凍結検体から DNA を抽出し、コピー数多型 (CNV: Copy Number Variation) と再発・予後との関係を解析する。従来のヒトゲノム研究では、“塩基配列”に焦点を当ててきたが、個人によってはゲノム上の遺伝子が1つのみ、もしくは3つ以上存在する例が多数見つかると、ある特定の遺伝子の数自体に個人差 (コピー数多型) があることが判明している。このコピー数多型の現象がみられる遺伝子では、細胞内の遺伝子発現量が大きく変化するため、遺伝子機能に影響すると考えられている。大腸癌手術検体から cDNA ライブラリーを作成し、生化学講座(吉田清嗣教授)との共同研究で大腸癌の進展・増殖に関与すると考えられる細胞内シグナル分子の発現解析を行う。その第一歩として細胞周期制御や c-jun/c-myc のリン酸化に関与している DYRK2 の解析を開始する。過去のデータベースと比較し、DYRK2 およびその関連遺伝子の発現と大腸癌の病期や悪性度、臨床症状との関連を評価する。また、大腸癌細胞株を用いて、マウス脾臓へ大腸癌細胞株を移入し、肝転移モデルマウスを作製する。移入前後の細胞を比較検討することにより、発生・維持および転移に関与する因子の探索と解析を行う予定である。また、直腸癌における化学放射線治療に関して、放射線により癌細胞周囲の微小環境の炎症が惹起され、上皮間葉転換 (Epithelial-Mesenchymal Transition: EMT) を引き起こすことがわかっている。EMT を起こした癌細胞は細胞接着能を失い、脈管侵襲を介し循環腫瘍細胞として血流に脱出し、転移臓器へと到達する。そのため癌転移のイニシエーターである EMT の抑制は、術後遠隔転移の抑制へとつながると考える。癌微小環境の炎症惹起を引き起こす STAT3 および NF- κ B に着目し再発・転移抑制効果を検討する。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
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 27 年 6 月に本学第 1 例目の ABO 血液型不適合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（合計では第 15 例目）。また、平成 27 年 7 月には第 16 例目の生体肝移植を非アルコール性脂肪肝炎（NASH）症例に対して施行した。16 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 7～26 日で退院し、全手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、急性肝不全症例への適応拡大、脳死移植施設認定を目指している。

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 76.7%と日本肝癌研究会の第 19 回全国調査の 5 年生存率 56.8%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く。

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 46 例、後者は 25 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、塩酸ゲムシタピン・シスプラチン・TS-1 療法（第 I 相試験）をおこない、推奨容量が決定した。12 例中 2 例において外科手術へのコンバージョンが可能となった。現在は同レジメンでの第 II 相試験が倫理委員会で承認され、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) 肝胆脾手術の低侵襲化と適応拡大

平成12年4月より腹腔鏡下肝切除術が保険診療として認可され、これまでに附属病院で33例、柏病院で46例、第三病院で25例、計104例を施行している。また低悪性度脾腫瘍に対する腹腔鏡下脾体尾部切除術も平成14年4月より保険診療となり、以降症例数が附属病院で25例、柏病院で12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) 肝胆脾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、肝胆脾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23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、これまで9例行った。さらなる発展をめざし研究を推進している。

7) 肝胆脾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い、サルコペニアに対する研究も行っていく。

8) 肝胆脾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

肝胆脾の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4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例登録し現在解析中である。

3. 教育の概要

現在2名の大学院生が総合医科学研究センターで、1名が病理学講座で、1名が高次元医用画像工学研究所で、さらに1名が社会人大学生として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脾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脾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фек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脾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。ユビキチン類似蛋白質であるSUMO-1の高発現群では脈管侵襲やリンパ節転移が有意に多く、悪性度の高い食道癌での発現が亢進していた。食道癌の新しい癌分子マーカーとして有望であることが示唆された。サーモグラフィー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 呼吸試験法による胃切除後消化管機能診断は対外的にも高く評価されている。文部科学省と共同の「安定同位体医学応用研究基盤拠点の形成プロジェクト」に参加している。術式と胃術後障害に関する全国規模の多施設共同研究を統括して完遂し、また胃術後障害対応システム構築プロジェクトを推進し患者に供与する資料を策定した。

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、英文論文に投稿中である。臍部回腸瘻は現在 47 症例と蓄積され、従来の右下腹部回腸瘻と比較して、初回手術での合併所の差はなく、回腸瘻閉鎖時の合併所は、従来の右下腹部回腸瘻よりも、合併症は少ないという結果だった。さらに症例の蓄積を進めている。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。また急性肝不全症例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 減少を目指しており、NST (Nutritional Support Team) や Infection Control Doctor と感染制御チームによるチーム医療による厳格な周術期管理により術後合併症予防に努めている。また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) Onda S, Okamoto T, Kanehira M, Suzuki F, Ito R, Fujioka S, Suzuki N, Hattori A, Yanaga K. Identification of inferior pancreaticoduodenal artery during pancreaticoduodenectomy using augmented reality-based navigation system. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21(4): 281-7.
- 2) Kida H¹⁾, Takano Y²⁾, Yamamoto K²⁾, Mori M (Osaka Univ), Yanaga K, Tanaka J¹⁾, Kudo S¹⁾ (¹Showa Univ), Mimori K²⁾ (²Kyushu Univ). A single nucleotide polymorphism in fibronectin I determines tumor shape in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2014; 32(2): 548-52.
- 3) Sasaki T, Ravindranath MH¹⁾, Terasaki PI¹⁾, Freitas MC¹⁾, Kawakita S¹⁾, Jacaud V¹⁾ (¹Terasaki Foundation Laboratory). Gastric cancer progression may involve a shift in HLA-E profile from an intact heterodimer to β 2-microglobulin-free monomer. *Int J Cancer* 2014; 134(7): 1558-70.
- 4) Ju HQ¹⁾²⁾, Gocho T, Aguilar M²⁾, Wu M²⁾, Zhuang ZN²⁾³⁾ (³Shandong Univ), Fu J²⁾, Yanaga K, Huang P¹⁾²⁾ (¹Sun Yat-sen Univ), Chiao PJ²⁾ (²Univ of Texas). Mechanisms of overcoming intrinsic resistance to gemcitabine in pancreatic ductal adenocarcinoma through the redox modulation. *Mol Cancer Ther* 2015; 14(3): 788-98.
- 5) Fujiwara Y, Shiba H, Shirai Y, Iwase R, Haruki K, Furukawa K, Futagawa Y, Misawa T, Yanaga K. Perioperative serum albumin correlates with postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Anticancer Res* 2015; 35(1): 499-503.
- 6) Uwagawa T, Sakamoto T, Abe K, Okui N, Hata D,

- Shiba H, Futagawa Y, Aiba K, Yanaga K. Phase I trial of S-1 every other day in combination with gemcitabine/cisplatin for inoperable biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 75(1) : 191-6.
- 7) Eto K, Omura N, Haruki K, Uno Y, Ohkuma M, Nakajima S, Anan T, Kosuge M, Fujita T, Yanaga K. A comparison of laparoscopic energy devices on charges in thermal power after application to porcine mesentery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015; 25(1) : e37-41.
- 8) Yajima H, Omura N, Takahashi N, Yoshida K, Yanaga K. Additional gastrectomy after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Int Surg* 2015; 100(1) : 169-72.
- 9) Matsumoto M, Matsuura T, Aoki K, Maehashi H, Iwamoto T, Ohkawa K, Yoshida K, Yanaga K, Takada K. An efficient system for secretory production of fibrinogen using a hepatocellular carcinoma cell line. *Hepatol Res* 2015; 45(3) : 315-25.
- 10) Suzuki F, Fujioka S, Kanehira M, Ito R, Okamoto T, Yanaga K. Trial of neoadjuvant chemoradiation therapy for borderline resectable pancreatic cancer. *Jikeikai Med J* 2015; 62(1) : 15-9.
- 11) Tsuboi K, Omura N, Yano F, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Kashiwagi H, Yanaga K. A novel laparoscopic approach for severe esophageal stenosis due to reflux esophagitis: how to do it. *Surg Today* 2015; 45(2) : 253-7.
- 12) Shiba H, Misawa T, Fujiwara Y, Futagawa Y, Furukawa K, Haruki K, Iwase R, Iida T, Yanaga K. Glasgow prognostic score predicts outcome after surgical resection of gallbladder cancer. *World J Surg* 2015; 39(3) : 753-8.
- 13) Tsuboi K, Omura N, Yano F, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Kashiwagi H, Yanaga K. Treatment results of laparoscopic surgery in Japanese patients with upside-down stomach. *Esophagus* 2014; 11(4) : 231-7.
- 14) Kawahara H, Watanabe K, Tomoda M, Enomoto H, Akiba T, Yanaga K. Single-incision clipless laparoscopic total colectomy. *Hepatogastroenterology* 2014; 61(130) : 453-5.
- 15) Shiba H, Haruki K, Futagawa Y, Iida T, Furukawa K, Fujiwara Y, Wakiyama S, Misawa T, Yanaga K. Central bisegmentectomy for malignant liver tumors: experience in 8 patients. *Int Surg* 2014; 99(5) : 612-5.
- 16) Ito R, Ishii Y, Wakiyama S, Shiba H, Fujioka S, Misawa T, Ishida Y, Hano H, Yanaga K. Prognostic significance of receptor for advanced glycation end products expression in hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Surg Res* 2014; 192(2) : 503-8.
- 17) Fujiwara Y, Misawa T, Shiba H, Shirai Y, Iwase R, Haruki K, Furukawa K, Futagawa Y, Yanaga K. Postoperative peripheral absolute blood lymphocyte-to-monocyte ratio predicts therapeutic outcome after pancreatic resection in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2014; 34(9) : 5163-8.
- 18) Kawamura M, Nakada K, Konishi H, Iwasaki T, Murakami K, Mitsumori N, Hanyu N, Omura N, Yanaga K. Assessment of motor function of the remnant stomach by ¹³C breath test with special reference to gastric local resection. *World J Surg* 2014; 38(11) : 2898-903.
- 19) Shinohara S, Hanyu N¹⁾, Kawano S¹⁾, Tanaka Y¹⁾, Murakami K¹⁾ (¹Machida Municipal Hosp), Watanabe A, Yanaga K. Clinical significance of medial approach for suprapancreatic lymph node dissection during laparoscopic gastric cancer surgery. *Surg Endosc* 2014; 28(5) : 1678-85.
- 20) Shida A, Fujioka S, Kawamura M, Takahashi N, Ishibashi Y, Nakada K, Mitsumori N, Omura N, Yanaga K. Prediction of lymph node metastasis in patients with submucosa-invading early gastric cancer. *Anticancer Res* 2014; 34(8) : 4471-4.
- 21) Shida A, Fujioka S, Kurihara H (Kanagawa Prefectural Shiomidai Hosp), Ishibashi Y, Mitsumori N, Omura N, Yanaga K. Prognostic significance of ZNF217 expression in gastric carcinoma. *Anticancer Res* 2014; 34(9) : 4813-7.
- 22) Ogawa M, Watanabe M, Mitsuyama Y, Anan T, Ohkuma M, Kobayashi T, Yanaga K. Thymidine phosphorylase mRNA expression may be a predictor of response to post-operative adjuvant chemotherapy with S-1 in patients with stage III colorectal cancer. *Oncol Lett* 2014; 8(6) : 2463-8.
- 23) Kawahara H, Watanabe K, Tomoda M, Enomoto H, Akiba T, Yanaga K. Umbilical single incisional approach plus one port for partial transverse colectomy: initial operative experience. *Hepatogastroenterology* 2014; 61(135) : 1954-6.
- 24) Watanabe K, Kawahara H, Tomoda M, Enomoto H, Akiba T, Yanaga K. A 10-year experience of laparoscopic colorectal cancer surgery: ensuring patient safety and acceptable outcomes. *Jikeikai Med J* 2014; 61(4) : 59-64.
- 25) 熊谷 祐, 石田祐一, 春木孝一郎, 岩瀬亮太, 奥井紀光, 伊藤隆介, 柴 浩明, 二川康郎, 矢永勝彦. 当科における肝胆膵外科領域手術での術中培養と手術部

位感染との関連に関する検討. 日外感染症会誌 2014; 11(6): 629-33.

26) 渡辺一裕, 河原秀次郎, 共田光裕, 榎本浩也, 菅野宏, 三澤健之, 秋葉直志, 矢永勝彦. 直腸前方切除術後縫合不全に対する至適ドレーン管理. 日腹部救急医学会誌 2014; 34(6): 1101-5.

II. 総 説

1) Mitsumori N, Nimura N, Takahashi N, Kawamura M, Aoki H, Shida A, Omura N, Yanaga K. Sentinel lymph node navigation surgery for early stage gastric cancer. World J Gastroenterol 2014; 20(19): 5685-93.

2) Fujita T. Surgical strategy for incidental gallbladder cancer. J Am Coll Surg 2015; 220(2): 254-6.

3) Uwagawa T, Yanaga K. Effect of NF- κ B inhibition on chemoresistance in biliary-pancreatic cancer. Surg Today 2015; 45(12): 1481-8.

4) 柴 浩明, 春木孝一郎, 矢永勝彦. 【最新肝臓学－基礎と臨床の最新研究動向－】臨床応用を目指した基礎研究 遺伝子治療 NF- κ B 阻害と TNF- α 遺伝子治療の抗腫瘍効果. 日臨 2015; 73(増刊 1 最新肝臓学): 408-12.

5) 中田浩二, 羽生信義, 小村伸朗, 矢永勝彦. 【PPI 抵抗性 GERD に対する診療の現状】PPI 抵抗性 GERD に使用される薬剤の特徴と使用上の注意 消化管運動機能改善薬. 医と薬学 2014; 71(4): 569-74.

6) 島田淳一, 二川康郎, 矢永勝彦. 【睪癌・胆道癌－基礎と臨床の最新研究動向－】胆道癌 特殊な組織型 (臨床病理学的特徴) 胆道希少腫瘍 扁平上皮癌. 日臨 2015; 73(増刊 3 睪癌・胆道癌): 763-7.

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. 【食道内視鏡外科手術－必修技術－】良性疾患の手術 食道アカラシアの手術. 手術 2014; 68(6): 765-70.

8) 保谷芳行, 矢部三男, 渡部篤史, 平林 剛, 佐藤修二, 岡本友好, 小村伸朗, 矢永勝彦. 食道癌切除後乳糜胸の診断と治療. 日外科系連会誌 2014; 39(4): 627-33.

9) 二川康郎, 矢永勝彦. 【消化器外科手術ピットフォールとリカバリーショット】胆道 単孔式腹腔鏡下胆摘術のピットフォールと対策. 外科 2014; 76(12): 1465-70.

10) 遠山洋一, 矢永勝彦. 【手術記録の書き方】胆道の手術 進行胆嚢癌 拡大肝右葉切除術. 消外 2014; 37(5): 839-43.

III. 学会発表

1) 高橋直人, 矢永勝彦, 藤崎宗春, 坪井一人, 三森教

雄, 二村浩史, 青木寛明, 佐々木敏行, 志田敦男, 矢野健太郎, 渡部篤史, 篠原寿彦, 秋葉直志, 小村伸朗, 大木隆生. (シンポジウム 9: 進行胃癌に対する集学的治療－外科治療の位置づけ－) 進行胃癌に対する術後化学療法の実状と切除不能癌に対する Conversion Surgery の適応と治療成績. 第 114 回日本外科学会定期学術集会. 京都, 4 月.

2) 三森教雄, 矢永勝彦, 西川勝則, 矢野文章, 衛藤 謙, 青木寛明, 志田敦男, 小村伸朗, 武山 浩, 森川利昭, 大木隆生. (パネルディスカッション 12: 外科医に求められる危機対応能力) ハイリスク症例に対する手術時の危機管理対策－本学における術前合同カンファレンスと再手術例検討の意義－. 第 114 回日本外科学会定期学術集会. 京都, 4 月.

3) 脇山茂樹, 島田淳一, 奥井紀光, 阿部恭平, 飯田智憲, 柴 浩明, 二川康郎, 遠山洋一, 石田祐一, 矢永勝彦. (シンポジウム 8: 手術成績向上に向けた周術期栄養療法) NBNC 型肝細胞癌に対する肝切除後の再発及び予後におけるサルコペニアの意義. 第 69 回日本消化器外科学会総会. 郡山, 7 月.

4) 小川匡市, 吉田和彦, 大熊誠尚, 溝口順子, 長谷川拓男, 矢永勝彦. (ワークショップ 3: 大腸癌肝転移に対する治療戦略) 当院における進行・再発大腸癌における 1 次治療としての mab 併用化学療法の検討. 第 69 回日本消化器外科学会総会. 郡山, 7 月.

5) 矢野文章, 小村伸朗, 矢永勝彦. (シンポジウム 3: 難治性 GERD の病態と治療) PPI 抵抗性 erosive GERD に対する外科的治療成績. 第 100 回日本消化器病学会総会. 東京, 4 月.

6) 小村伸朗, 矢野文章, 矢永勝彦. (ワークショップ 1: アカラシアの治療戦略, 治療の第一選択は) 食道アカラシアに対する腹腔鏡下 Heller-Dor 手術 (LHD) の治療成績. 第 100 回日本消化器病学会総会. 東京, 4 月.

7) 三澤健之, 宇和川匡, 藤原佑樹, 齊藤良太, 後町武志, 秋葉直志, 矢永勝彦. (シンポジウム 13: Reduced Port Surgery の意義) エリスロポエチン受容体作動薬単孔脾摘術による特発性血小板減少紫斑病に対する新たな治療戦略. 第 27 回日本内視鏡外科学会総会. 盛岡, 10 月.

8) 後町武志, 三澤健之, 春木孝一郎, 齊藤良太, 矢永勝彦. (パネルディスカッション 12: 肝, 膵, 脾領域の Reduced Port Surgery) 巨大肝嚢胞に対する Single-Incision Laparoscopic Surgery. 第 27 回日本内視鏡外科学会総会. 盛岡, 10 月.

9) 志田敦男, 川村雅彦, 岩崎泰三, 藤崎宗春, 村上慶四郎, 高橋直人, 石橋由朗, 中田浩二, 三森教雄, 小村伸朗, 矢永勝彦. (ワークショップ 35: 腹腔鏡下胃全摘術のブレイクスルーに向けての課題と展望) 腹腔鏡下胃全摘術と開腹胃全摘術の短期治療成績比較. 第

27 回日本内視鏡外科学会総会、盛岡、10 月。

- 10) Onda S, Yanaga K, Matsumoto M, Funamizu N, Ito R, Futagawa Y, Fujioka S, Suzuki N, Hattori A. Augmented-reality based navigation surgery for hepatobiliary diseases. Computer Assisted Radiology and Surgery 28th International Congress and Exhibition (CARS2014). Fukuoka, June.
- 11) Yanaga K, Ishida Y, Wakabayashi G (Iwate Univ), Kaneko H (Toho Univ). Current status of laparoscopic liver surgery: nationwide survey by the Japanese endoscopic liver surgery study group. 9th International Postgraduate Course of Laparoscopic Surgery. Seongnam, May.
- 12) Yano F, Omura N, Tsuboi K, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Masuda T, Nishikawa K, Kashiwagi H, Yanaga K. The outcomes of 400 laparoscopic Heller-Dor operations for esophageal achalasia. American College of Surgeons Clinical Congress 2014. San Francisco, Oct.
- 13) Shirai Y, Shiba H, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Inhibitor of nuclear factor κ B activation enhances the antitumor effect of radiation therapy for pancreatic cancer. American College of Surgeons Clinical Congress 2014. San Francisco, Oct.
- 14) Wakiyama S, Haruki K, Shimada J, Okui N, Abe K, Shiba H, Futagawa Y, Toyama Y, Ishida Y, Yanaga K. Impact of sarcopenia on the outcome after hepatectomy for non-hepatitis B virus (HBV) non-hepatitis C virus (HCV) hepatocellular carcinoma. American College of Surgeons Clinical Congress 2014. San Francisco, Oct.
- 15) Haruki K, Shiba H, Shirai Y, Iwase R, Fujiwara Y, Furukawa K, Iida T, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. New strategy for digestive cancer chemotherapy by inhibition of NF- κ B activation using nafamostat mesilate: our translational research. 24th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO 2014). Vienna, Dec.
- 16) Shida A, Fujioka S, Kawamura M, Takahashi N, Ishibashi Y, Nakada K, Omura N, Mitsumori N, Yanaga K. Prediction of lymph node metastasis in patients with submucosa-invading early gastric cancer. 24th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO 2014). Vienna, Dec.
- 17) Kawahara H, Watanabe K, Tomoda M, Enomoto H, Akiba T, Yanaga K. Functional assessment of defeca-

tion after intersphincteric resection. 24th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO 2014). Vienna, Dec.

- 18) Mitsumori N, Shida A, Sasaki T, Takahashi N, Kawamura M, Iwasaki T, Yano F, Nishikawa K, Nakada K, Omura N, Yanaga K. Recurrent patterns after laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. 24th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO 2014). Vienna, Dec.
- 19) Shiba H, Horiuchi T, Sakamoto T, Furukawa K, Iwase R, Shirai Y, Iida T, Fujiwara Y, Haruki K, Yanaga K. Glasgow prognostic score predicts therapeutic outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. 5th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreat-Biliary Association. Singapore, Mar.
- 20) Okui N, Shiba H, Shirai Y, Sakamoto T, Furukawa K, Iwase R, Horiuchi T, Fujiwara Y, Haruki K, Yanaga K. Preoperative serum total bilirubin level predicts therapeutic outcome after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. 5th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreat-Biliary Association. Singapore, Mar.

IV. 著 書

- 1) 二川康郎, 宇和川匡, 柴 浩明, 矢永勝彦. VI. Initially unresectable 膵癌の治療 5. 切除不能局所進行膵癌に対する治療: 当科における試みとしてのメシル酸ナファモスタット併用塩酸ゲムシタビン, TS-1 化学療法. 跡見 裕 (杏林大) 監修. 膵癌治療 up-to-date 2015. 東京: 医学図書出版, 2014. p.354-9.
- 2) 島田淳一, 矢永勝彦. III. 術式別の術前・術中・術後管理 7. その他 脾臓摘出術. ERAS 時代の周術期管理マニュアル (臨床外科 2014 年 10 月号 (増刊号) Vol.69 No.11). 東京: 医学書院, 2014. p.200-2.
- 3) 二川康郎, 矢永勝彦. II. 疾患 2. 肝 肝硬変以外の門脈圧亢進症. 日本消化器病学会監修. 消化器病診療. 第 2 版. 東京: 医学書院, 2014. p.209-12.

V. その他

- 1) Iida T, Nakabayashi Y¹⁾, Okui N, Shiba H, Otsuka M¹⁾ (¹Kawaguchi Municipal Medical Center), Yanaga K. Successful management of metachronous liver metastasis after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal carcinoma using hepatectomy and chemotherapy: a case report. Anticancer Res 2014; 34(5): 2417-20.

- 2) Matsumoto M, Wakiyama S, Shiba H, Gocho T, Misawa T, Ishida T, Itsubo M, Suzuki M, Yanaga K. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma producing parathyroid hormone-related protein: report of a case. *Surg Today* 2014; 44(8): 1577-83.
- 3) Suzuki T, Suwa K, Hanyu K, Okamoto T, Fujita T, Yanaga K. Large gastrointestinal stromal tumor and advanced adenocarcinoma in the rectum coexistent with an incidental prostate carcinoma: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2014; 5(9): 640-2.
- 4) Futagawa Y, Okui N, Shimada J, Shiba H, Kaito K, Yanaga K. Pancreaticoduodenectomy in a patient with protein C deficiency. *International Cancer Conference Journal* 2015; 4(4): 241-4. Epub 2015 Feb 5.
- 5) Haruki K, Shiba H, Futagawa Y, Wakiyama S, Misawa T, Yanaga K. Successfully-treated advanced bile duct cancer of donor origin after hematopoietic stem cell transplantation by pancreaticoduodenectomy: a case report. *Anticancer Res* 2014; 34(7): 3789-92.

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
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方法の改良

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

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

CTC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(Triple-negative breast cancer: TNBC)における抗癌剤治療の有用性に関する臨床研究

乳癌の悪性度の指標には、主に3つのマーカーを用いている。乳癌細胞の女性ホルモン受容体ER(Estrogen Receptor), PgR(Progesterone Receptor)と細胞増殖因子の一つであるHER-2(Human

Epidermal Growth Factor-2)因子である。

通常乳腺の正常細胞に多く存在しているER, PgRが残存している乳癌細胞は悪性度が低く、ホルモン治療にも感受性が高く治療成績はよい。

またHER-2が過剰発現している乳癌は悪性度が高いが、HER-2の細胞増殖効果を抑制するトラスツズマブが開発され良好な治療成績が得られている。

治療戦略のある上記の乳癌と比較してER, PgR, HER-2の3つのマーカーすべてが陰性のいわゆるTNBCは、細胞の悪性度が高く、治療抵抗性で、予後も悪いことが知られている。現在TNBCを更に細分化する試みも行われており、腫瘍・血液内科と共同でTNBCを対象とした、抗癌剤治療成績の向上のための臨床研究を施行している。

2. 新しい超音波造影剤(ソナゾイド)を用いた乳腺腫瘍の診断能の研究

超音波造影剤ソナゾイドを用いて、乳腺腫瘍の良悪の判別、乳癌の進展範囲の診断能について研究を行っている。本研究は、放射線科との共同研究で行っている。

3. CTCを用いた乳癌患者の骨髄中微小転移の研究

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。今後は化学療法、ホルモン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(Ductal carcinoma in situ: DCIS)の悪性度に関する研究

検診の普及によりDCIS乳癌の症例が増加しつつある。DCISから微小浸潤癌への移行部位を用いて、ER, PgR, HER2, HER1(Human Epidermal Growth Factor-1)等の免疫染色し、DCISが浸潤癌に進展する際に関与する因子を解析する。

5. 乳癌患者の精神状態に関する臨床研究

乳癌と診断されたのち、精神的に不安定になる頻度、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、病期、治療法や既往歴との関連など前向きな臨床研究として調査をしている。

同時に『運動療法は抑うつ状態を改善させる効力がある』と仮説を立て、前向きに精神状態と運動療法の関連を調査している。

6. オリゴメタスタシス(oligometastases: 限局性転移性乳癌)に対する治療戦略の構築

乳癌治療中、あるいは経過中に再発、転移することは稀ではない。多臓器に多発する症例が多いが、少数個の遠隔転移巣で比較的緩徐な経過をとるもの

もあり、これらの限局性転移に対して、化学療法以外に局所治療（手術、放射線療法など）を組み合わせることで、長期生存や、治療が得られる症例がある。腫瘍・血液内科と共同で、これらのオリゴメタスタシスに対する治療戦略を構築・計画を立てている。

7. 甲状腺癌における血清診断に関する研究

当科で作成し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。

8. 甲状腺癌転移に関する研究

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。『乳頭癌の遠隔転移には乳頭癌細胞とリンパ球との接着が関与している』という仮説を立て、前述の JT-95 を使用して、その関連を検討している。

〔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き目指している。

2. 乳腺・内分泌外科

1) TNBC は悪性度の高い乳癌であるが、その10~20%に化学療法が有用であることが判明している。現在どのような性質をもつサブグループに化学療法が有効であるのかを検討中である。

2) 超音波造影剤（ソナゾイド）を用いた乳腺腫瘍の診断能の研究では、MRI と同程度の診断能を有することが示されており、今後症例を増やし、検討を続ける予定である。

3) CTC を用いた乳癌患者の骨髄内微小転移の研究では、微小転移数と再発・転移の関連を検討したところ、正の相関が認められ、現在治療成績との相関を検討中である。

4) DCIS が浸潤癌に進展する因子に関する研究では、DCIS には luminal A が多く、triple-negative

が少ない。このことから luminal A 乳癌からその他の subtype に進展すると考え、他の遺伝子変異、p53 や HER2 発現との関連を検討している。

5) 周術期における抑うつとその遷延は過去のトラウマとの相関がみられ、その場合は早期に専門家の介入が必要となる。運動療法は抑うつの改善と関連することが少数の検討で解明でき、症例数を増やし、前向き調査を行っている。

6) オリゴメタスタシスに対する治療戦略の構築オリゴメタスタシスの定義、基本的治療戦略を立てるために、当院での過去の症例を元に腫瘍・血液内科と共同で計画中である。

7) 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引き続き研究中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nakada T, Akiba T, Inagaki T, Morikawa T, Ohki T. Simplified cavernostomy using wound protector for complex pulmonary aspergilloma. *Ann Thorac Surg* 2014; 98(1): 360-1.
- 2) Akiba T, Nakada T, Inagaki T. A three-dimensional mediastinal model created with rapid prototyping in a patient with ectopic thymoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 21(1): 87-9.
- 3) Akiba T, Nakada T, Inagaki T. Simulation of the fissureless technique for thoracoscopic segmentectomy using rapid prototyping. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 21(1): 84-6.
- 4) Nakada T, Akiba T, Inagaki T, Marushima H, Morikawa T, Ohki T. A case of a retroesophageal parathyroid adenoma with an aberrant right subclavian artery: a potential surgical pitfall. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 20(Suppl.): 786-9.
- 5) 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* 2014; 20(Suppl.): 617-21.
- 6) Akiba T, Morikawa T, Marushima H, Nakada T, Inagaki T, Ohki T. Computed tomography guided

- thoroscopic segmentectomy for lung cancer with variant bronchus. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 20(5) : 407-9.
- 7) Nakada T, Akiba T, Inagaki T, Morikawa T. Thoracoscopic anatomical subsegmentectomy of the right S2b + S3 using a 3D printing model with rapid prototyping. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 19(4) : 696-8.
 - 8) Akiba T, Inagaki T, Nakada T. Three-dimensional printing model of anomalous bronchi before surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 20(Suppl.) : 659-62.
 - 9) Akiba T, Nakada T, Inagaki T. Three-dimensional pulmonary model using rapid-prototyping in patient with lung cancer requiring segmentectomy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 20(Suppl.) : 490-2.
 - 10) Kinoshita S, Harada J, Kanetsuna Y, Fushimi A, Kyoda S, Hirano A, Akiba T, Ishii Y, Matsui Y, Shimizu K, Mogami T, Seki Y, Koido S, Uchida K, Takeyama H, Morikawa T. Initial experience of percutaneous cryoablation to treat small cancer of the breast. *低温医* 2014; 40(1) : 4-10.
 - 11) 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.
 - 12) 神尾麻紀子, 三本 麗, 加藤久美子, 野木裕子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 武山 浩. 乳癌患者の術前・術後における精神状態に対する軽度運動実践の効果 客観的尺度を用いた研究. *健康医科研助成論集* 2014; 29 : 12-9.
 - 13) 大橋仁志, 内田 賢, 野木裕子, 加藤久美子, 神尾麻紀子, 山下晃徳, 鳥海弥寿雄, 武山 浩. 乳癌術後10年以降の晩期再発の予後因子の検討. *乳癌の臨* 2014; 29(3) : 275-9.
 - 14) 北野正剛, 山下裕一, 白石憲男, 橋爪 誠, 板東登志雄, 矢永勝彦, 渡邊昌彦, 北川雄光, 瀧口修司, 遠藤俊輔, 森川利昭, 玉木康博, 松本純夫, 四津良平, 明楽重夫, 寺地敏郎, 長谷川徹, 大西 清, 日本内視鏡外科学会. 【内視鏡外科手術に関するアンケート調査 - 第12回集計結果報告 - 12th Nationwide Survey of Endoscopic Surgery in Japan】. *日内視鏡外会誌* 2014; 19(5) : 495-640.
- ### III. 学会発表
- 1) Hidaka S, Matsudaira H, Ishikawa A, Noda Y, Hirano J, Yoshida K, Morikawa T, Ohki T. Video-assisted thoracoscopic surgery for secondary pneumothorax : analysis of 17 cases. 31st Congress of the Pan-Pacific Surgical Association Japan Chapter (PPSA-JC). Taipei, Nov.
 - 2) Mimoto R, Tadashi K, Imawari Y, Kamio M, Kato K, Nogi H, Toriumi Y, Takeyama H. Clinical relevance and biological properties of oligometastatic breast cancer in lung ; prognostic impact of CD44⁺/CD24^{-low} cells. 37th San Antonio Breast Cancer Symposium. Texas, Dec.
 - 3) 武山 浩, 鳥海弥寿雄, 田部井功, 加藤久美子, 野木裕子, 神尾麻紀子, 井廻良美, 三本 麗, 木下智樹, 内田 賢, 森川利昭, 大木隆生. 濾胞性腫瘍の手術適応とその予後について. 第76回日本臨床外科学会総会. 郡山, 11月.
 - 4) 鳥海弥寿雄. (教育シンポジウム : 保険診療の問題点) 保険診療の問題点 (非消化器の立場から). 第39回日本外科系連合学会学術集会. 東京, 6月.
 - 5) 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, 廣岡真一, 小林 直, 内田 賢, 武山 浩. 乳癌肺転移切除例の予後予測因子の検討 Oligometastases と乳癌幹細胞. 第22回日本乳癌学会学術総会. 大阪, 7月.
 - 6) 加藤久美子, 三本 麗, 神尾麻紀子, 野木裕子, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 大木隆生. 乳癌手術の切除範囲決定に造影超音波検査は有用か? 第114回日本外科学会定期学術集会. 京都, 4月. [日外会誌 2014; 115(臨増2) : 858]
 - 7) 神尾麻紀子, 武山 浩, 緒方秀昭¹⁾, 岡本 康¹⁾ (¹⁾東邦大), 菊池 潔 (山王病院), 鈴木規之 (大森赤十字病院), 館花明彦 (関東中央病院), 馬場紀行 (東京共済病院), 針原 康 (NTT 東日本関東病院), 松井 哲 (東京医療センター), 中村清吾 (昭和大). 乳癌手術の周術期管理 現状と問題点 多施設アンケートより. 第2回日本乳房オンコプラステックサージャリー学会総会. 東京, 10月.
 - 8) 川瀬和美, 神尾麻紀子, 田部井功, 加藤久美子, 野木裕子, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 吉田和彦. 乳癌治療に伴う心と生活の質の変化 2年間の追跡調査. 第22回日本乳癌学会学術総会. 大阪, 7月.
 - 9) 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. 乳癌センチネルリンパ節生検陰性の潜在性転移症例の検討. 第114回日本外科学会定期学術集会. 京都, 4月. [日外会誌 2014; 115(臨増2) : 705]
 - 10) 野木裕子, 三本 麗, 井廻良美, 茂地智子, 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. (ワークショップ8 : 乳癌の Molecular Portraits と治療への応用) Claudin-3 および basal-marker は TNBC の術前化学療法における予測因子と

なる。第114回日本外科学会定期学術集会。京都，4月。[日外会誌2014；115(臨増2)：222]

- 11) 尾高 真, 宮澤知行, 浅野久敏, 丸島秀樹, 山下 誠, 神谷紀輝, 森川利昭, 大木隆生. 当科での肺癌に対する胸腔鏡手術の治療成績. 第39回日本外科系連合学会学術集会. 東京, 6月. [日外科系連会誌2014；39(3)：568]
- 12) 森 彰平, 中尾将之¹⁾, 後藤英典¹⁾, 岡崎敏昌¹⁾, 鮫島謙司¹⁾, 松浦陽介¹⁾, 上原浩文¹⁾, 文 敏景¹⁾, 中川 健¹⁾, 奥村 栄¹⁾ (¹⁾がん研有明病院). 当院における腎細胞癌肺転移症例の手術成績の検討. 第31回日本呼吸器外科学会総会. 東京, 5月.
- 13) 田部井功, 浮池 梓, 隈本智卓, 矢部三男, 岡本友好, 近江禎子, 肥田野求実, 久保田敬乃, 内海 功, 八反丸善康, 武山 浩, 森川利昭. 全身麻酔下乳腺外科手術における術前経口補水療法の無作為化群間比較試験. 第39回日本外科系連合学会. 東京, 6月. [日外科系連会誌2014；39(3)：571]
- 14) 木下智樹, 伏見 淳, 榎本浩也, 京田茂也, 平野明夫, 秋葉直志, 原田潤太, 金網友木子, 内田 賢, 武山 浩. 小径乳がんに対する凍結治療の有用性に関する臨床病理学的検討. 第22回日本乳癌学会学術総会. 大阪, 7月.
- 15) 木下智樹, 京田茂也, 平野明夫, 伏見 淳, 秋葉直志, 原田潤太, 金網友木子, 内田 賢, 武山 浩, 大木隆生. 小径乳がんに対する凍結治療の初期経験. 第114回日本外科学会定期学術集会. 京都, 4月. [日外会誌2014；115(臨増2)：337]
- 16) 川瀬和美, 萬谷京子¹⁾, 神林智寿子¹⁾, 明石定子¹⁾, 野村幸世¹⁾, 富澤康子¹⁾ (¹⁾日本女性外科医会). 女性外科医のキャリア形成に何が必要か 国内外4カ国の比較検討. 第114回日本外科学会定期学術集会. 京都, 4月. [日外会誌2014；115(臨増2)：371]
- 17) 尾高 真, 宮澤知行, 浅野久敏, 丸島秀樹, 山下 誠, 神谷紀輝, 森川利昭. 胸腔鏡手術の適応と限界. 第31回日本呼吸器外科学会総会. 東京, 5月.
- 18) 尾高 真, 宮澤知行, 浅野久敏, 丸島秀樹, 山下 誠, 神谷紀輝, 森川利昭, 大木隆生. 胸腔鏡手術が目指す方向 安全性の追求と精密な操作による治療成績向上. 第114回日本外科学会定期学術集会. 京都, 4月. [日外会誌2014；115(臨増2)：790]
- 19) 松平秀樹, 野田祐基, 増田隆洋, 加藤大喜, 溝口順子, 小山友己, 長谷川拓男, 平野 純, 小川匡一, 河野修三, 黒田 徹, 吉田和彦, 森川利昭. 胸腔鏡における視野展開：対面法と見上げ法の長所と短所, 対面法の立場から. 第27回日本内視鏡外科学会総会. 盛岡, 10月.
- 20) 加藤大喜, 松平秀樹, 石川あい, 竹下直宏, 塚本 遥, 野田祐基, 平野 純, 吉田和彦, 森川利昭. 急性膿胸

に対して胸腔鏡下手術を施行した18症例の検討. 第31回日本呼吸器外科学会総会. 東京, 5月.

IV. 著 書

- 1) 鳥海弥寿雄. 食道静脈瘤硬化療法セット, イレウス管など. 高山 誠 (杏林大), 医療材料実務研究会監修. 特材算定ハンドブック. 平成26年4月版. 東京：社会保険研究所, 2014.

V. その他

- 1) Funamizu N, Tabei I, Sekine C, Fuke A, Yabe M, Takeyama H, Okamoto T. Breast hemangioma with difficulty in preoperative diagnosis: a case report. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 313.
- 2) Kato K, Nogi H, Ohta T, Kamio M, Toriumi Y, Nakata N, Uchida K, Miyamoto Y, Takeyama H. Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography for intracystic breast tumors: a report of three cases. *J Med Ultrasonic* 2014; 41(3)：389-96.
- 3) 田部井功, 浮池 梓, 関根速子, 石垣貴之, 矢部三男, 加藤久美子, 川瀬和美, 岡本友好, 武山 浩, 森川利昭. 縦隔内異所性迷入性甲状腺腫の一例. 日内分泌・甲状腺外会誌2014；31(Suppl.2)：S255.
- 4) 秋葉直志. 桐谷美玲 my generation：「3D臓器」で変わる？ 医療の世界. NEWS ZERO (日本テレビ). 2014.9.16.
- 5) 森川利昭. 3Dプリンターで“命”を救え. ナビゲーション (NHK名古屋放送局). 2014.11.7.

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、University of California San Franciscoにおいて1か月の基礎医学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外科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茎形成術との併用療法に関する研究
- 3) 重度膀胱尿管逆流症に対する膀胱鏡下De-flux注入療法の適応拡大に関する研究
- 4) 中心静脈カテーテルに関する研究：細径イン

トロデューサーの開発

- 5) 重度心身障害児に対する腹腔鏡下噴門形成術に関する研究
- 6) 漏斗胸に対するNuss手術：複数本のベクタスパー挿入法の適応と臨床効果に関する研究
- 7) 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か、様子を見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たし得る。消化管術後で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手術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、学内倫理委員会、

医療安全委員会による審査が行われ、個人輸入ベースで医療器具（枝付きステントグラフト t-Branch）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胸腹部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収めている。

2. 弓部大動脈瘤に対する新しい低侵襲手術の開発（Retrograde in situ branch surgery：RIBS、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人工血管置換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術を行い、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、さらに日米独同時国際臨床試験も行った。臨床試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こり、下肢コンパートメント症候群、そして時に死に至る合併症を引き起こす。そのため我々は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様に、実際に極めて近い画面を見ながら実物のワイヤやカテーテルを使ってトレーニングを行えるようになっている。頸動脈・腎動脈・腸骨動脈・下肢動脈などの各種血管に対する血管内治療がプログラミングされており、さらに難易度も選択できる。このシミュレーターでステップを踏むことで、臨床へのスムーズな移行が可能となる。

6. ヘパリン-PF4 複合体抗体の臨床研究

ヘパリンは抗凝固剤として血管外科手術において一般的に使用されている。ヘパリンの使用により血小板減少（HIT）が誘発され、重篤な血栓症を発症することがあることが知られている。ヘパリンの使用量が少量であっても、ヘパリン血小板第 4 因子（PF4）複合体に対する特異的な抗体が産生され、HIT を惹起することがある。ヘパリン投与による抗体の産生はこれまで過小評価されていると思われる。我々は、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。依然として、看護学科においては、小児外科教育が行われていないことは今後、改善の必要があると考える。その他は、計画通りの教育をおこなうことができたと考える。

研究の成果は、日本小児外科学会・日本内視鏡外科学会などにおいて発表した。

2. 血管外科

現在、以下の臨床や基礎研究が進行中である。腹部および胸部大動脈瘤ステントグラフト手術においては日本屈指の治療件数を誇っている。また、米国から最先端の血管内治療用医療器具を輸入使用し、open surgeryが困難な患者の弓部大動脈瘤や胸腹部大動脈瘤の治療を行っている。これらの臨床データを解析し、その成績・治療法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) 弓部大動脈瘤に対する hybrid surgery の開発
- 3) 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)
- 4) 胸部大動脈瘤患者において鎖骨下動脈・椎骨動脈の側副血行に関する研究
- 5) 3次元画像ワークステーションを用いた胸腹部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフトの研究
- 6) 腹部大動脈ステントグラフト Zenith と Excluder のどちらが優れているかを検討する研究
- 7) 経皮的治療を可能にする Low Profile ステントグラフトの開発
- 8) 大動脈瘤、心不全用 wireless 圧センサーの応用に関する研究
- 9) Wireless 圧センサーを用いた大動脈瘤ステントグラフト治療の治療効果に関する研究
- 10) 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変化、治療効果の研究
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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

- 14) 未治療の胸部大動脈潰瘍性病変の予後に関する研究
- 15) 腹部大動脈瘤の診断契機に関する研究
- 16) 頸動脈プラークの安定化に及ぼすスタチンの研究
- 17) より低侵襲な頸動脈内膜剥離術の開発
- 18) 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
- 19) 閉塞性動脈硬化症の新しい血管内治療法の研究
- 20) 閉塞性動脈硬化症に対する Drug Delivery System の開発
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 浅大腿動脈プラークに対する各種薬物治療効果の研究
- 25) レーザー血流計を用いた血行再建と肢切断レベルの決定に関する研究
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 腎動脈狭窄症の治療適応を改善する研究
- 29) 内臓動脈瘤に対するカテーテル治療戦略に関する研究
- 30) 下肢静脈瘤に対する血管内治療に関する研究および臨床応用
- 31) 3次元カラードプラーを用いた血管病変の診断、術式に関する研究
- 32) 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
- 33) 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
- 34) 血管内治療用シミュレーターによる医師トレーニングの有用性
- 35) 本邦における血管病変の特殊性に関する研究

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kurobe M¹⁾, Baba Y¹⁾, Ashizuka S, Otsuka M¹⁾ (¹Kawaguchi Municipal Medical Center). Use of a SILS™ port in transanal endoscopic surgery for the

incomplete section after Duhamel-Martin procedure in a 10-year-old boy. *Journal of Pediatric Surgical Specialties* 2013; 7(4): 24-6.

- 2) Ohki T, Yokoi H (Fukuoka Sanno Hosp), Kichikawa K (Nara Medical Univ), Kimura T (Kyoto Univ), Snyder SA¹⁾, Ragheb AO¹⁾, O'Leary EE¹⁾ (¹MED Institute), Jaff MR (VasCore), Ansel GM (Riverside Methodist Hosp), Dake MD (Stanford Univ). Two-year analysis of the Japanese cohort from the Zilver PTX randomized controlled trial supports the validity of multinational clinical trials. *J Endovasc Ther* 2014; 21(5): 644-53.
- 3) Kurosawa K¹⁾, Matsumura JS¹⁾, Yamanouchi D¹⁾ (¹Univ of Wisconsin). Current status of medical treatment for abdominal aortic aneurysm. *Circ J* 2013; 77(12): 2860-6.

II. 総 説

- 1) 芦塚修一, 黒部 仁, 桑島成央, 田中圭一朗, 大橋伸介, 平松友雅, 馬場優治, 吉澤穰治, 大木隆生. 漏斗胸に対する Nuss 法の合併症 東京慈恵会医科大学外科学講座における現状と対策. *慈恵医大誌* 2014; 129(5): 167-72.
- 2) 金森大輔¹⁾, 篠原寿彦¹⁾, 藤田明彦¹⁾, 田中雄二郎¹⁾, 谷田部沙織¹⁾, 羽生信義¹⁾ (1町田市民病院). 腹臥位胸腔鏡下手術で修復した Bochdalek 孔ヘルニアの 1 例. *日臨外会誌* 2014; 75(11): 3006-9.
- 3) 吉澤穰治. 小児内視鏡外科手術の将来展望. *Med Photonics* 2014; 17: 9-15.
- 4) 大木隆生. Editorial 利益相反と学会の役割. *日本外科学会誌* 2014; 115(5): 243.
- 5) 金岡祐司, 大木隆生. 【ロボット手術とハイブリッド手術室】ハイブリッド手術室での取り組み 心臓血管外科領域から消化器外科への提言. *消外* 2014; 37(1): 73-84.
- 6) 金岡祐司. 大動脈ステントグラフト術における画像診断の活用. *全国循環器撮影研究会誌* 2014; 26: 5-15.
- 7) 金岡祐司. 【血管外科に関するターミノロジー (第 23 回)】Controversial な話題, 深く知りたい項目 Chimney technique. *血管外科* 2014; 33(1): 48-51.
- 8) 金岡祐司. 北條論文に対する Editorial Comment. *心臓* 2014; 46(12): 1600.
- 9) 長崎和仁 (東京大), 宮原拓也, 墨 誠. 【症例呈示 あなたならどうする?】. *血管外科* 2014; 33(1): 74-81.
- 10) 宿澤孝太, 金岡祐司, 大木隆生. 【医学・医療のいまがわかるキーワード 2014】外科・移植ステントグラフト. *医のあゆみ* 2014; 249(5): 470.

III. 学会発表

- 1) Ohashi S, Ashizuka S, Yoshizawa J, Kurobe M, Ohki T. (Oral) A new index for additional superior bar in precuts excavatum's Nuss procedure. 47th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons. Banff, May.
- 2) 芦塚修一, 梶沙友里, 内田豪気, 金森大輔, 馬場優治, 平松友雅, 大橋伸介, 田中圭一朗, 黒部 仁, 桑島成央, 吉澤穰治, 大木隆生. (ポスターセッション 148: 小児 先天性疾患・その他) 胎児診断された先天性嚢胞状腺腫様奇形 (CCAM) に対する外科的治療の検討. 第 114 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4 月.
- 3) 黒部 仁¹⁾, 馬場優治¹⁾, 大塚正彦¹⁾ (1川口市立医療センター). (ポスターセッション 72: 小児 悪性腫瘍・その他) 胃食道逆流症に対する噴門形成術は重症心身障がい児の QOL 改善に貢献するか? 第 114 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4 月.
- 4) 平松友雅, 芦塚修一, 梶沙友里, 内田豪気, 金森大輔, 馬場優治, 大橋伸介, 田中圭一朗, 黒部 仁, 桑島成央, 吉澤穰治, 大木隆生. (ポスターセッション 204: 食道 手術手技) 当院における小児胃食道逆流症に対する噴門形成術の術後成績および再発リスクの検討. 第 114 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4 月.
- 5) 大橋伸介, 芦塚修一, 吉澤穰治, 桑島成央, 黒部 仁, 田中圭一朗, 平松友雅, 馬場優治, 金森大輔, 内田豪気, 梶沙友里, 大木隆生. (一般演題 131: 小児 手術・その他) バクタスパーの至適挿入本数, 挿入位置の決定法 - 胸骨頭側方向への挿入を決める新たな index -. 第 114 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4 月.
- 6) 杉原哲郎, 芦塚修一, 平松友雅, 大橋伸介, 桑島成央, 吉澤穰治, 大木隆生. (研修医の発表セッション 8: 小児・小腸・その他) 出生後緊急肺葉切除を行った先天性嚢胞性腺腫様奇形の 2 例. 第 114 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4 月.
- 7) 原田 篤, 吉澤穰治, 芦塚修一, 桑島成央, 大橋伸介, 平松友雅, 大木隆生. (研修医の発表セッション 7: 大腸・肛門) 重症便秘に対する内肛門括約筋切除術. 第 114 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4 月.
- 8) 恒松 雅, 吉澤穰治, 芦塚修一, 桑島成央, 大橋伸介, 平松友雅, 大木隆生. (研修医の発表セッション 7: 大腸・肛門) 高位鎖肛術後の便失禁に対する有茎薄筋弁による肛門括約筋再建術. 第 114 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4 月.
- 9) 芦塚修一, 馬場優治, 平松友雅, 大橋伸介, 田中圭一朗, 黒部 仁, 桑島成央, 吉澤穰治, 大木隆生. (ビデオセッション 1) 腹腔鏡下噴門形成術 (Toupet と Nissen). 第 51 回日本小児外科学会学術集会. 大阪, 5 月.

- 10) 田中圭一郎, 吉澤穰治, 秋葉直志. (ポスターセッション 38: リンパ管腫など) OK-432 (ピシバニール) による硬化療法が著効した正中頸嚢胞の1例. 第51回日本小児外科学会学術集会. 大阪, 5月.
- 11) Ohki T. (Gore Dissection Forum) Endovascular repair of chronic dissection. ASVS 2014 (15th Congress of Asian Society for Vascular Surgery). Hong Kong, Sep.
- 12) Ohki T. (Session 1A: Aorta: Endovascular Stent Grafts) Endovascular repair of arch aneurysms. ASVS 2014 (15th Congress of Asian Society for Vascular Surgery). Hong Kong, Sep.
- 13) Ohki T. (Poster) Effectiveness of the Misago stent for the treatment of superficial femoral artery disease: 12-month Results of the First Japan and the United States Collaboration Trial (OSPREY). TCT (Transcatheter Cardiovascular Therapeutics) 2014. Washington D.C., Sep.
- 14) 金岡祐司, 手塚雅博, 馬場 健, 瀧澤玲央, 福島宗一郎, 萩原 慎, 宿澤孝太, 原正幸, 金子健二郎, 前田剛志, 墨 誠, 立原啓正, 戸谷直樹, 石田 厚, 大木隆生. (シンポジウム3: 弓部大動脈瘤に対する治療の選択) 弓部大動脈瘤に対するステントグラフト術の治療成績と今後の展望. 第44回日本心臓血管外科学会学術総会. 熊本, 2014年2月.
- 15) 石田 厚, 手塚雅博, 馬場 健, 瀧澤玲央, 福島宗一郎, 萩原 慎, 宿澤孝太, 原 正幸, 前田剛志, 立原啓正, 金岡祐司, 大木隆生. (シンポジウム6: 腹部大動脈瘤に対する治療の選択-開腹術とEVAR) 腹部ステントグラフト内挿術 (Zenith, Excluder) の中期成績 (6年以上) の検討. 第44回日本心臓血管外科学会学術総会. 熊本, 2014年2月.
- 16) 戸谷直樹, 宿澤孝太, 百川文健, 秋葉直志, 大木隆生. (一般口演: ステントグラフト3) 当科におけるEVARの初期成績: 解剖学的特徴によるEndurantとExcluderの選択と比較検討. 第44回日本心臓血管外科学会学術総会. 熊本, 2014年2月.
- 17) 前田剛志, 手塚雅博, 馬場 健, 瀧澤玲央, 福島宗一郎, 萩原 慎, 宿澤孝太, 原 正幸, 金子健二郎, 墨 誠, 立原啓正, 戸谷直樹, 石田 厚, 金岡祐司, 大木隆生. (ビデオシンポジウム3: 弓部大動脈瘤に対するハイブリッド治療) 弓部大動脈瘤に対する治療成績と今後の展望. 第44回日本心臓血管外科学会学術総会. 熊本, 2014年2月.
- 18) 大木隆生. (Satellite Symposium 「STENT SUMMIT 2014」 "Lesion specific SFA stent-この病変にはこのステント, このアプローチにはこのステント-") Covered Stent, VIABAHN. JET2014 (Japan Endovascular Treatment Conference 2014). 東京, 2014年2月.
- 19) 大木隆生. (タウンホールミーティング「完結版: CLIに対する臨床評価指標」) 国際共同試験の取り組み 国際共同治験の意義. JET2014 (Japan Endovascular Treatment Conference 2014). 東京, 2014年2月.
- 20) 金岡祐司. (コメンテーター) Video Live 3: Beyond EVAR-傍腎動脈腹部大動脈瘤から胸部大動脈瘤へ EVARの二次治療を含めて. JET2014 (Japan Endovascular Treatment Conference 2014). 東京, 2014年2月.

IV. 著 書

- 1) 大木隆生. Ⅲ. 血行再建の手技 2. 末梢動脈閉塞性疾患 H. Eversion TEA. 古森公浩 (名古屋大) 編. 血管外科基本手技アトラス, 第2版. 東京: 南山堂, 2014. p.192-8.
- 2) 金岡祐司, 大木隆生. Ⅲ. 循環器疾患 大動脈瘤・大動脈解離. 門脇 孝¹⁾, 小室一成¹⁾ (1東京大), 宮地良樹 (京都大) 監修. 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2014-2015. 東京: メディカルレビュー社, 2014. p.177-83.
- 3) 石田 厚. 末梢血管用ステントセット, PTAバルーンカテーテル, 下大静脈留置フィルターセット, 塞栓用バルーン, 塞栓用コイル, 静脈弁カッター, 下肢動脈狭窄部貫通用カテーテル, 血管塞栓用プラグ, 人工血管, 大動脈用ステントグラフト, 血管内塞栓材. 高山 誠 (杏林大), 医療材料実務研究会監修. 特材算定ハンドブック. 平成26年4月版. 東京: 社会保険研究所, 2014. p.197-200, 204-10, 212-5, 227-8, 260-1.

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
教授：杉山 肇	股関節外科 (神奈川県リハビリテーション病院)
准教授：曾雌 茂	脊椎外科，骨代謝
准教授：窪田 誠	足の外科
准教授：吉田 衛	肩関節外科，リウマチ (国立西埼玉中央病院)
准教授：斎藤 充	膝関節外科，骨代謝
講師：上野 豊	股関節外科
講師：藤井 英紀	股関節外科
准教授：舟崎 裕記 (兼)	肩関節外科，スポーツ傷害 (スポーツ医学研究室)

教育・研究概要

I. 中高年スポーツ愛好家の腱板全層断裂に対する保存的治療後のスポーツ活動評価

40歳以上のスポーツ愛好家における腱板全層断裂に対して保存的治療を行った結果，症状が改善した35例37肩のスポーツ評価法を含めた成績を検討した。断裂サイズは小8肩，中19肩，大6肩，広範囲4肩，スポーツ種目はゴルフ13例，テニス5例，水泳，ダンス系3例などで平均観察期間は28ヵ月であった。初診時JOAスコアは平均67点であり，いずれの症例もスポーツ活動を休止していた。最終観察時では平均91点となり，とくに疼痛の著明な改善が得られていた。全例が元の競技に復帰したが，JSS-SSSは平均84点で，大，広範囲断裂のもの，筋力低下が残存したもの，またテニスなどのオーバーヘッド競技者ではJSS-SSSは低かった。保存的治療により症状の改善が得られた症例のスポーツ能力には，断裂サイズ，筋力，競技種目が関与していた。

II. 手外科班の近況

手外科班における疾患は，外傷（骨折，腱断裂，神経血管損傷）から変性疾患および腫瘍まで多岐にわたっている。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。昨年は，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300件以上を施行し，術後において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

ピ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おり，さらに，神経鞘腫核出術後の術後合併症に関与する因子についても検討を進めている。

III. 新しいインプラントを使用した椎弓形成術への取り組み

片開き式椎弓形成術は1977年に本邦で開発された頸椎後方手術である。前方法に比べ重篤な合併症が起りづらく，比較的安安全な手術手技である。また，広範囲の除圧が可能で，長期成績も安定していることから，頸椎の標準的な手術となっている。一方，本術式の欠点としては術後の頸部痛（軸性疼痛）が前方法と比較すると多いことが挙げられる。軸性疼痛が生じる明らかな原因はまだ解明されていないが，術後早期に頸椎の可動域訓練を開始することで発生率が低下することが分かっている。最近，我々は高い初期固定性を得ることができるプレートと従来から使用している椎弓スペーサーを併用した椎弓形成術を行っている。この方法では，良好な初期固定性により早期に可動域訓練を開始可能である。また，スペーサーと比較してプレート自体の幅が狭いため，運動時に互いに干渉せず，頸椎の可動域の拡大が期待できると考えている。

IV. モジュラーステムとインターロッキングステムを用いた人工股関節再置換術における大腿骨再建の治療

我々は，revisionTHAにおけるセメントレス大腿骨再建では，モジュラーステムもしくはインターロッキングステムを用いた再建を行っており，その治療成績を調査した。対象は，大腿骨再建を行ったrevisionTHA 120股である。合併症はモジュラーステム群で高率に発生し，13股の大腿骨骨折も全て同群であった。Bone ingrowth率は，モジュラーステム群が100%，インターロッキングステム群が12%であり，モジュラーステム群で明らかに成績が良かった。モジュラーステムは，大腿骨骨折の合併症が高率に発生するが，生物学的固定が得られ，良好な長期成績が期待される。一方で，インターロッキングステムは，合併症発生率は少なく安全な再建が行え，短期成績は非常に良好であるが，生物学的固定を得ることは困難であり，長期的には慎重に経過を見ていく必要がある。

V. CT-based navigation を用いた人工膝関節置換術の精度評価

変形性膝関節症に対して、CT-based navigation を用いてTKAを行った197膝を対象として、術前後の単純X線像からFTA, HKA, コンポーネント設置角度を計測することによりTKAの精度と限界を評価した。その結果、術前HKAは平均 $192.2 \pm 7.7^\circ$ で、術後HKAは平均 $180.6 \pm 1.8^\circ$, frontal femoral component angle (FFC)は平均 $88.8 \pm 1.3^\circ$ で、 3° 以上のoutlierは10膝(7.7%)であった。outlierに限ると、術前HKAは平均 $199 \pm 3.1^\circ$, 術後HKAは平均 $184 \pm 0.7^\circ$, FFCは平均 $86.8 \pm 1.2^\circ$ であった。これらのことから、outlier症例は、術前HKAが 193° 以上の変形が強い症例で、大腿骨コンポーネントの内反設置が主な原因であった。関節症変化が強い症例では、術前に骨棘を評価するなど、慎重な術前計画が求められる。

VI. GC 全身投与によるアキレス腱の脆弱化のメカニズム

ステロイド(GC)全身投与によるアキレス腱の脆弱化のメカニズムを解明するために、マウスを用いてアキレス腱コラーゲンの量的・質的变化を検討した。GCの全身投与により、引っ張り強度、腱におけるコラーゲンの遺伝子発現量および蛋白量は対照群に比べ低下した。また、腱の強度を規定する架橋結合では、GCの投与はコラーゲンの脆弱化をもたらす老化架橋は変化させなかったが、強度を増す成熟架橋の形成を妨げ、幼弱な状態にとどめた。また、電子顕微鏡像では、GC投与によりコラーゲン線維径は細くなり、腱断面積に対するコラーゲン線維の占有率は低く、さらにコラーゲン線維径が小径化していた。これらの結果から、GCの全身投与によりアキレス腱の強度が低下するものと考えられた。

VII. 骨代謝班の近況

骨代謝外来では、骨密度、骨代謝マーカーおよび骨質マーカーの同時評価によるテーラーメイド治療を実践している。難治性の原発性骨粗鬆症、ステロイド骨粗鬆症、ホルモン異常に伴う続発性骨粗鬆症、妊娠出産に伴う骨粗鬆症、菜食主義者の骨粗鬆症、Paget病および骨軟化症などの治療を行っている。また、近年、生活習慣病に罹患する患者や高齢者の増加から、全身疾患に伴い硬組織で起きうる事象に着目して研究を行っており、COPD(慢性閉塞性肺疾患)やNASH(非アルコール性脂肪性肝炎)の

症例における骨質の解析が現在進行中である。さらに、共同研究として、小児科学講座とのムコ多糖症マウスの硬組織における解析、臨床検査医学講座との骨巨細胞腫のエピゲノム解析など、他科とのコラボレーションも積極的に行われている。

「点検・評価」

1. 基礎研究に関して

当講座での骨代謝や骨形成に関する研究は、国内外から高い評価を得ている。骨代謝では、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タイプに分類して検討を行っている。また、近年、生活習慣病に罹患する患者や高齢者の増加から、全身疾患に伴い硬組織で起きうる事象に着目して研究を進めている。さらに、小児科学講座と共同でのムコ多糖症マウスの硬組織の解析、臨床検査医学講座と共同での骨巨細胞腫のエピゲノム解析など、他科とのコラボレーションも積極的に行われている。

また、当講座が先駆的な役割を果たしている β -リン酸3カルシウム(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。

2. 臨床研究に関して

当講座では、多岐にわたる運動器疾患に対応するために、診療分野を肩関節、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、スポーツの10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、高い初期固定性が得られる椎弓プレートと従来から使用している椎弓HAスペーサーを併用した椎弓形成術を行っている。この方法では、良好な初期固定性により早期に可動域訓練を開始できる。また、スペーサーと比較してプレート自体の幅が狭いため、運動時に互いに干渉せず、頸椎の可動域の拡大が期待できると考えられる。現在、その治療成績について検討中である。

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 (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うえで、重要であり評価できる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Funasaki H, Kato S, Hayashi H, Marumo K. Arthroscopic excision of bone fragments in a neglected fracture of the lateral process of the talus in a junior soccer player. *Arthrosc Tech* 2014; 3(3) : e331-4.
- 2) Ikeda R, Gu JG (Univ of Cincinnati). Piezo2 channel conductance and localization domains in Merkel cells of rat whisker hair follicles. *Neurosci Lett* 2014; 583 : 210-5.
- 3) Yoshida M, Funasaki H, Kato S, Marumo K. Gene expression analysis by quantitative real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction of the glenohumeral joint synovium in primary frozen shoulders. *Adv Res* 2014; 2(11) : 635-44.
- 4) Shinohara A, Ueno Y, Marumo K. Weekly teriparatide therapy rapidly accelerates bone healing in pyogenic spondylitis with severe osteoporosis. *Asian Spine J* 2014; 8(4) : 498-501.
- 5) Chazono M, Tanaka T, Kumagai Y, Minagawa K, Marumo K. Contoured-rod rotating technique using percutaneous pedicle screws for the eighth thoracic vertebral body fracture : a technical case report. *J Spine Res* 2014; 5(9) : 1311-5.
- 6) Saito M, Grynblas MD (Mount Sinai Hosp), Burr DB¹⁾, Allen MR¹⁾ (¹Indiana Univ), Smith SY²⁾, Doyle N²⁾ (²Charles River Laboratories), Amizuka N³⁾, Hasegawa T³⁾ (³Hokkaido Univ), Kida Y, Marumo K, Saito H (Chugai Pharmaceutical). Treatment with eldcalcitol positively affects mineralization, microdamage, and collagen crosslinks in primate bone. *Bone* 2014; 73 : 8-15. Epub 2014 Dec 5.
- 7) 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* 2015; 23(5) : 1384-92. Epub 2013 Nov 13.
- 8) Funasaki H, Hayashi H, Sugiyama H, Marumo K. Arthroscopic reduction and internal fixation for fracture of the lateral process of the talus. *Arthrosc Tech* 2015; 4(1) : e81-6.
- 9) Tanaka T, Kumagai Y, Chazono M, Kitasato S, Kakuta A, Marumo K. A novel evaluation system to monitor bone formation and beta-tricalcium phosphate resorption in opening wedge high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015; 23(7) : 2007-11. Epub 2014 Feb 5.
- 10) Kato T, Otani T, Sugiyama H, Hayama T, Katsumata S, Marumo K. Cementless total hip arthroplasty in hip dysplasia with an extensively porous-coated cylindrical stem modified for Asians : a 12-year follow-up study. *J Arthroplasty* 2015; 30(6) : 1014-8. Epub 2015 Jan 23.
- 11) Yoshida M, Funasaki H, Kubota M, Marumo K. Therapeutic effects of high molecular weight hyaluronan injections for tendinopathy in a rat model. *J Orthop Sci* 2015; 20(1) : 186-95.
- 12) 田中孝昭, 熊谷吉夫, 丸毛啓史. 整形外科最新トピックス 人工骨を用いた高位脛骨骨切り術. *整外 Surg Tech* 2014; 4(5) : 620-5.
- 13) 曾雌 茂, 茶蘭昌明, 井上 雄, 木田吉城, 牛久智加良, 篠原 光, 橋本蔵人, 石塚怜王, 丸毛啓史. 高齢者脊柱変形に対する S2 Alar Iliac Screw (S2AI Screw) の有用性と安全に刺入するためのポイント. *J Spine Res* 2014; 5(10) : 1443-7.
- 14) 斎藤 充, 木田吉城, 荒川翔太郎, 丸毛啓史. 新たな骨質低下型骨粗鬆症モデルの確立 非アルコール性脂肪性肝炎 (Nonalcoholic Steatohepatitis : NASH). *Osteopor Jpn* 2014; 22(4) : 668-71.
- 15) 藤井英紀, 大谷卓也, 上野 豊, 川口泰彦, 加藤努, 羽山哲生, 村上宏史, 丸毛啓史. 当科における高位脱臼股に対する大腿骨短縮骨切り術を併用した人工股関節置換術. *日人工関節会誌* 2014; 44 : 37-8.
- 16) 茶蘭昌明, 田中孝昭, 熊谷吉夫, 丸毛啓史. 骨粗鬆症性椎体骨折後偽関節における Balloon kyphoplasty (BKP) の後湾矯正は Fulcrum-extension 撮影により予測できる. *J Spine Res* 2014; 5(10) : 1361-5.
- 17) 林 大輝, 舟崎裕記, 坂本佳那子, 敦賀 礼, 丸毛啓史. 膝前十字靭帯再建術後筋力の推移. *日整外スポーツ医会誌* 2014; 34(3) : 322-8.
- 18) 林 大輝, 黒坂大三郎, 斎藤 充, 鈴木秀彦, 北里精一郎, 劉 啓正, 丸毛啓史. BTB Tight Rope を用いた outside-in 法による前十字靭帯再建術の小経験. *関東膝を語る会誌* 2014; 30(1) : 25-9.
- 19) 齋藤 滋, 窪田 誠, 田口哲也, 田邊登崇, 服部英和, 皆川和彦, 木村正, 丸毛啓史. リスフラン靭帯損傷の病態について. *日足の外科会誌* 2014; 35(1) : 8-11.
- 20) 服部英和, 窪田 誠, 田口哲也, 田邊登崇, 木村 正, 皆川和彦, 坂本佳那子, 丸毛啓史. 足舟状骨骨折の治療経験. *日足の外科会誌* 2014; 35(1) : 105-8.
- 21) 皆川和彦, 窪田 誠, 田口哲也, 田邊登崇, 服部英和, 木村 正, 坂本佳那子, 丸毛啓史. 足関節に発生した巨細胞腫 (色素性絨毛結節性滑膜炎) の小経験. *日足の外科会誌* 2014; 35(1) : 119-23.
- 22) 平松智裕, 杉山 肇, 戸野塚久紘, 比江島欣愼, 羽山哲生, 斎藤 充, 丸毛啓史. JHEQ による人工股関

節全置換術, 股関節鏡手術の評価. Hip Joint 2014 ; 40 : 330-3.

- 23) 伊藤咲子, 舟崎裕記, 林 大輝, 川井謙太郎. 膝前十字靭帯再建術後における筋放電休止期の手術側と非手術側の比較. JOSKAS 2014 ; 39(3) : 821-5.
- 24) 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.
- 25) 加藤壮紀, 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤基樹. 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. JOSKAS 2014 ; 39(1) : 70-1.
- 26) 齋藤 滋, 窪田 誠, 田口哲也, 田邊登崇, 服部英和, 皆川和彦, 木村 正, 丸毛啓史. 両側母趾に著しい屈曲拘縮をきたした足底線維腫症の1例. 日足の外科会誌 2014 ; 35(1) : 246-8.
- 27) 中島由晴, 窪田 誠, 田口哲也, 田邊登崇, 服部英和, 皆川和彦, 木村 正, 坂本佳那子, 丸毛啓史. 第2趾末節骨に発生した類骨骨腫の1例. 関東整災外会誌 2014 ; 45(4) : 244-8.
- 28) 磯谷綾子, 窪田誠, 田口哲也, 田邊登崇, 服部英和, 皆川和彦, 木村 正, 坂本佳那子, 丸毛啓史. 母趾に発生したグロームス腫瘍の1例. 関東整災外会誌 2014 ; 45(4) : 249-53.
- 29) 茶藪昌明, 田中孝昭, 丸毛啓史. 臨床室環椎外側塊矢状面分割骨折に対する手術後にテリパラチドを用い骨癒合を得られた1例. 整形外科 2015 ; 66(1) : 19-22.

II. 総 説

- 1) Saito M, Kida Y, Kato S, Marumo K. Diabetes, collagen, and bone quality. Curr Osteoporos Rep 2014 ; 12(2) : 181-8.
- 2) Saito M, Marumo K. New treatment strategy against osteoporosis: Advanced glycation end products as a factor for poor bone quality. Glycative Stress Reseach 2015 ; 2(1) : 1-14.
- 3) Maeda K, Saito M, Marumo K. Wnt signals and bone metabolism. J Phys Fit Sports Med 2014 ; 3(3) : 341-5.
- 4) Udaka J, Fukuda N, Yamauchi H, Marumo K. Clinical definition and diagnostic criteria for sarcopenia. J Phys Fitness Sports Med 2014 ; 3(3) : 347-52.
- 5) 窪田 誠. 整形外科最新トピックス 3次元的矯正をめざした外反母趾手術 近位骨切り術専用プレートを使用して. 整外 Surg Tech 2014 ; 4(2) : 247-51.
- 6) 藤井英紀, 大谷卓也, 丸毛啓史. 【インピンジメント症候群-病態と治療-】FAIに対する観血的治療 Surgical dislocation 法と鏡視下法の比較. Orthopaedics 2014 ; 27(10) : 17-24.

- 7) 黒坂大三郎, 丸毛啓史. 整形外科最新トピックス Patient Matched Instrumentを用いた人工関節置換術. 整外 Surg Tech 2014 ; 4(6) : 741-5.
- 8) 篠原 光, 曾雌 茂. イラストレイテッド・サージェリー 手術編 経皮的椎弓根スクリューシステムを使用した最小侵襲後方多椎間固定 MIS-Long Fixation technique. 脊椎脊髄ジャーナル 2014 ; 27(2) : 81-9.
- 9) 前田和洋, 齋藤充, 丸毛啓史. 【骨カルシウム代謝調節最前線】Wntシグナルと sclerostin. 腎と骨代謝 2014 ; 27(3) : 247-53.
- 10) 宮坂輝幸. 【人工膝関節置換術】(Part3) 人工膝関節全置換術 ナビゲーションTKAは有用か? 従来法との比較から. Bone Joint Nerve 2015 ; 5(1) : 123-31.

III. 学会発表

- 1) 丸毛啓史. 人工膝関節置換術の機種と手術手技の選択: Patient matched instrumentは有用か. 第87回日本整形外科学会学術総会. 神戸, 5月.
- 2) Ushiku T, Soshi S, Inoue T, Kida Y, Shinohara A, Hashimoto K, Marumo K. Preoperative facet fluid correlates with cranial adjacent segment instability following posterior lumbar interbody fusion -A minimum 2-year follow up-. 41th International Society for the Study of the Lumbar Spine Annual Meeting. Seoul, June.
- 3) 齋藤 充, 丸毛啓史. 生活習慣病関連骨粗鬆症に対する薬物治療. 第32回日本骨代謝学会学術集会. 大阪, 7月.
- 4) 杉山 肇, 戸野塚久紘, 村山雄輔. 本邦における股関節鏡手術の課題. 第6回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 (JOSKAS). 広島, 7月.
- 5) 篠原 恵, 池田 亮, 高橋由香里, 栗原裕基 (東京大), 丸毛啓史, 加藤総夫. 炎症性疼痛誘発扁桃体シナプス増強におけるCGRPの役割. 第37回日本神経科学大会. 横浜, 9月.
- 6) Marumo K. (Korea-Japan Joint Symposium) The ligamentization process in human ACL successfully reconstructed with autogenous patellar or hamstring tendons: a biochemical study. 12th Korea-Japan Joint Meeting of Orthopedic Sports Medicine. Tokyo, Sept.
- 7) Kimura T, Kubota M, Minagawa, Hattori H, Tanabe N, Taguchi T, Hattori A, Suzuki N, Marumo K. Artificial reproduction of the weight-bearing state for foot and ankle using an original loading device for use in CT scans. 5th IFFAS (International Federation of Foot & Ankle Societies) Triennial Scientific Meeting. Chicago, Sept.

- 8) 曾雌 茂, 茶藪昌明, 井上 雄, 木田吉城, 篠原 光, 石塚怜王, 福宮杏里, 小林俊介, 丸毛啓史. (シンポジウム6: 透析脊椎症の手術戦略) 透析脊椎症の手術戦略: 当科における術後成績-生命予後と患者満足度-. 第63回東日本整形災害外科学会. 東京, 9月.
- 9) Omori T, Marumo K, Saito M, Suzuki H, Kurosaka D, Ozawa M, Ikeda R, Miyasaka T. Rotational alignment of the femoral component in total knee arthroplasty: quantitative evaluation using a navigation system. 27th Annual Congress of the International Society for Technology in Arthroplasty: ISTA 2014. Kyoto, Sept.
- 10) 木田吉城, 斎藤 充, 荒川翔太郎, 加藤壮紀, 岡部陽菜子, 丸毛啓史, 沢辺元司. 慢性閉塞性肺疾患 COPD 例では骨質劣化が生じる-糖尿病, 間質性肺炎および骨・動脈・肺での比較-. 第29回日本整形外科学会基礎学術集会. 鹿児島, 10月.
- 11) Saito M, Marumo K. Lifestyle-related disease and bone quality. 第16回日本骨粗鬆症学会. 東京, 10月.
- 12) 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久敏, 加藤壮紀, 加藤基樹, 丸毛啓史. 中高年のスポーツ愛好家の腱板全層断裂に対する保存的治療の有効性. 第41回日本肩関節学会. 佐賀, 10月.
- 13) 藤井英紀, 大谷卓也, 羽山哲生, 村上宏史, 阿部敏臣, 杉山 肇, 丸毛啓史. (パネルディスカッション6: 股関節鏡視下手術-FAIとDysplasia-) 股関節鏡視下関節唇縫合術の成績-FAIと臼蓋形成不全-. 第41回日本股関節学会学術集会. 東京, 11月.
- 14) 池田 亮, 斎藤 充, 鈴木秀彦, 黒坂大三郎, 林大輝, 丸毛啓史. 内側型変形性膝関節症に対する関節鏡視下デブリドマンの意義. 第42回日本関節病学会. 東京, 11月.
- 15) 田口哲也, 窪田 誠, 田邊登崇, 服部英和, 木村 正, 皆川和彦, 磯谷綾子, 坂本佳那子, 丸毛啓史. (パネルディスカッション2: 強剛母趾の診断と治療) 強剛母趾のCT評価. 第39回日本足の外科学会学術集会. 宮崎, 11月.
- 16) 篠原 光, 土田茂樹, 田中大輔, 湯川充人, 小林俊介, 高橋 基, 嶺 崇文, 有村大吾, 秋山昇士, 田中康太, 上野 豊, 丸毛啓史. (シンポジウム2: 低侵襲脊椎固定術のcutting edge) 脊椎腫瘍, 外傷, 感染に対するtemporary fixation~MiSt: 新しい創内固定としてのアプローチ-. 第20回日本最小侵襲整形外科学会. 宇都宮, 11月.
- 17) 川口泰彦, 大谷卓也, 藤井英紀, 上野 豊, 加藤 努, 羽山哲生, 阿部敏臣, 村上宏史, 中島由晴, 丸毛啓史. 安定型すべり症に対する転子部屈曲骨切り術の術後成績と問題点. 第25回日本小児整形外科学会学術集会. 浦安, 11月.
- 18) 大谷卓也, 藤井英紀, 上野 豊, 川口泰彦, 羽山哲生, 村上宏史, 阿部敏臣, 高橋 基, 丸毛啓史. (シンポジウム6: 人工股関節再置換術での私の得意な手術法(大腿側)) S-ROM-A ステムを用いた大腿骨側再置換術の利点と問題点. 第45回日本人工関節学会. 福岡, 2月.
- 19) 窪田 誠, 田口哲也, 田邊登崇, 服部英和, 木村 正, 皆川和彦, 磯谷綾子, 坂本佳那子, 丸毛啓史. 3次元矯正をめざした外反母趾手術-近位骨切り術専用プレートを使用して-. 第55回関東整形災害外科学会総会. 東京, 3月.
- 20) Kakuta A, Tanaka T, Chazono M, Komaki H, Kitasato S, Marumo K. Effects of microporosity and local rhBMP-2 administration on bioresorption of beta-tricalcium phosphate and new bone formation. 61st ORS (Orthopaedic Research Society) Annual Meeting. Las Vegas, Mar.

IV. 著 書

- 1) 大谷卓也. 第8章: 骨盤・股関節・大腿 8. 骨盤骨骨折【Pipkin分類】. 福田国彦, 丸毛啓史, 小川武希編. 救急・当直で必ず役立つ! 骨折の画像診断: 全身の骨折分類のシェーマと症例写真でわかる読影のポイント. 改訂版. 東京: 羊土社, 2014. p.181-3.
- 2) 斎藤 充. I. 骨粗鬆症患者における骨折の背景 2. 骨代謝の特徴. 酒井昭典(産業医科大)編. 骨粗鬆症患者の骨折治療. 東京: 真興交易医書出版部, 2014. p.17-24.
- 3) 林 大輝, 福田国彦, 丸毛啓史. 概論 2. 骨折の分類. 福田国彦, 丸毛啓史, 小川武希編. 救急・当直で必ず役立つ! 骨折の画像診断: 全身の骨折分類のシェーマと症例写真でわかる読影のポイント. 改訂版. 東京: 羊土社, 2014. p.21-31.
- 4) 北里精一郎. 第9章: 膝関節・下腿 2. 大腿骨遠位部骨折【AO分類】. 福田国彦, 丸毛啓史, 小川武希編. 福田国彦, 丸毛啓史, 小川武希編. 救急・当直で必ず役立つ! 骨折の画像診断: 全身の骨折分類のシェーマと症例写真でわかる読影のポイント. 改訂版. 東京: 羊土社, 2014. p.217-21.
- 5) 大森俊行. 第9章: 膝関節・下腿 4. 脛骨プラトー骨折【Schatzker分類】. 福田国彦, 丸毛啓史, 小川武希編. 救急・当直で必ず役立つ! 骨折の画像診断: 全身の骨折分類のシェーマと症例写真でわかる読影のポイント. 改訂版. 東京: 羊土社, 2014. p.226-9.

V. その他

- 1) Chazono M, Tanaka T, Marumo K, Kono K (Eiju General Hosp), Suzuki N (Medical Scanning Tokyo). Significance of peak height velocity as a predictive

factor for curve progression in patients with idiopathic scoliosis. Scoliosis 2015; 10(Suppl.2) : S5.

- 2) 舟崎裕記, 斎藤 充, 曾雌 茂. 神経線維腫症 I 型 (NF-1) 症例の骨質調査. 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 25 年度 総括・分担研究報告書 2014 : 81-3.
- 3) 丸毛啓史. 医療ルネサンス : 人工関節. 読売新聞 2014.8.19.
- 4) 前田和洋. 骨折後の死亡率と BMI の関係 - 40 歳以上の男女の地域住民を対象とした研究 -. Journal of Bone and Mineral Research 日本語版 2015 ; 1(4) : 6-7.
- 5) 前田和洋. 最大 5 年間のデノスマブ投与が骨の組織, 形態計測に及ぼす影響 - FREEDOM 延長試験 -. Journal of Bone and Mineral Research 日本語版 2015 ; 1(4) : 10-1.

脳神経外科学講座

教授：村山 雄一	血管内治療
教授：谷 諭	脊椎脊髄疾患, スポーツ外傷
教授：尾上 尚志	脳血管障害
教授：柳澤 隆昭	小児脳腫瘍
准教授：池内 聡	頭蓋底外科, 脊椎脊髄疾患
准教授：長谷川 譲	末梢神経障害
准教授：常喜 達裕	脳腫瘍
准教授：石橋 敏寛	血管内治療
講師：海渡 信義	てんかん外科
講師：長島 弘泰	脊椎脊髄疾患
講師：田中 俊英	脳腫瘍, 血管新生
講師：赤崎 安晴	脳腫瘍
講師：磯島 晃	脊椎脊髄疾患, 脊髄空洞症
講師：寺尾 亨	機能外科, 脊椎脊髄疾患
講師：結城 一郎	血管内治療
講師：荒井 隆雄	脳腫瘍
講師：荒川 秀樹	血管内治療
講師：野中雄一郎	小児脳神経外科

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。10 年間の前向き登録データを基にした自然歴に関する新たな知見を解析し論文化した。また今後, 未破裂脳動脈瘤の増大, 発生の予測および, 治療患者群との比較における, 総合的な治療効果の判定に関する解析を予定している。

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 Siemens 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。また、開頭クリッピング時に得られた臨床情報との対比により、脳動脈瘤の壁の薄さ、脳動脈瘤内の血流動態の相関を検討している。

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 4D DSA, Neuro PBV, Metal artifact 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。

4D DSA は 3D DSA を用いた立体的な動脈瘤解析に加え、経時的に立体的な血流の状態の評価を可能にした。脳動静脈奇形、硬膜動静脈瘻、脳動脈瘤の血流解析の一助として使用している。また、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。脳卒中疾患に応用されており、脳血管撮影装置のみで、治療前の脳血流評価、治療、および治療後の脳血流評価が可能である。従来の脳血流検査との比較により、その有用性を判定している。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

脳卒中診療は新たな時代に突入している。その1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。現在、このネットワークを活用し、脳卒中診療、患者紹介に役立てている。今後、世界各国の主要機関に本システムが導入される予定で、その有用性に関して国際共同研究が予定されている。

II. 脳腫瘍

1. 悪性神経膠腫に対する免疫療法

最も強力な専門的抗原提示細胞の1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、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。これは、腫瘍細胞を丸ごと樹状細胞に取り込ませた融合細胞を腫瘍ワクチンとして用いるものであり、既知のものはもちろんのこと、未知の腫瘍特異抗原に対応しても CTL や Th1 を誘導することが期待され、初発を含めた悪性神経膠腫症例に対して、temozolomide (TMZ) 化学療法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融合細胞活性化物質として用いることで、内因性 IL-12 の分泌促進を図っている。これは、毒性の強い recombinant IL-12 を使用せずに免疫療法の効果を高めることができる方法であり、その安全性と有効性が確認できたため、第73回日本脳神経外科学会学術集会および第32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ある。

2. 脳腫瘍バンクの設置

将来に渡って脳腫瘍における遺伝子変異の検索等の研究を可能にするために、手術で摘出した腫瘍組織を凍結した状態で保存する「脳腫瘍バンク」を設置した。凍結組織の蓄積を待って、DNA や RNA の塩基配列決定能力が飛躍的に向上した次世代シー

クエンサーを用いた遺伝子変異の検索等を行い、新規診断技術や新規治療の開発等に向けた研究を行う計画である。

3. C-arm CT 術中画像診断に関する研究

当院の中央棟手術部に設置されている、C-arm CT (Siemens 社製 Dyna CT System) および metal artifact 低減用画像解析ソフトを用いて、頭蓋内腫瘍摘出術の際に術中画像診断を行っている。このシステムと術中ナビゲーションシステムや5-ALA 光線力学的診断装置等も併用することにより、悪性神経膠腫等の摘出率が向上してきている。本研究において、脳腫瘍手術において安全性の高い手術手技の確立をめざす。

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1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続けている。

3. シミュレーションを用いた頭部外傷メカニズムの解析

頭部外傷メカニズムは不明な点が多いが、適切なシミュレーションモデルを作成することで、検討を加えることが出来た。これにより、メカニズムの解析のみならず、頭部外傷の際の脳損傷の予防手段の模索に役立つものと思われ、他大学と共同研究を続けている。

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1つである頸椎椎弓形成術に使用する新しいインプラントを開発し、大学の倫理委員会を通して手術で用い、良好な臨床成績を報告している。さらに本院中央棟手術室4室5室のsoft tissue visualization systemを用いた術中のDyna CTによる手術支援を利用することにより脊椎手術の精度の向上に努めている。現在ナビゲーションシステムとの併用が可能となり、世界的に見ても類を見ない手術支援システムが完成しつつある。

基礎研究としては脊髄損傷、脊髄再生医療などテーマで、学外研究で培った経験をもとに研究継続を計画している。

VI. 小児脳神経外科

小児脳神経外科部門は脊髄披裂や脊髄脂肪腫などの二分脊椎症、様々な病態に起因する水頭症、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い、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。

二分脊椎症では、神経モニタリング下での手術がどのような機能予後をもたらすかを調査中であり、水頭症では神経内視鏡を用いた手術手技の開発、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ている。

頭蓋顔面外科では、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)、日本小児脳神経外科学会(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。脊椎脊髄、脳血管内治療、神経内視鏡などの各学会認定の専門医を複数名擁し、本邦においてこれほどの高水準で脳神経外科のあらゆる分野を網羅出来ている講座は当大学において他にないと自負している。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) Hetts SW¹⁾, Turk A (Medical Univ of South Caro-

lina), English JD (California Pacific Medical Center), Dowd CF¹⁾, Mocco J (Vanderbilt Univ), Prestigiacomo C (Univ of Medicine and Dentistry of New Jersey), Nesbit G²⁾, Ge SG³⁾, Jin JN³⁾, Carroll K³⁾ (³Stryker Neurovascular), Murayama Y, Gholkar A (Newcastle Upon Tyne Hosp), Barnwell S²⁾ (²Oregon Health and Science Univ), Lopes D (Rush Univ), Johnston SC¹⁾ (¹Univ of California), McDougall C (Barrow Neurological Institute); Matrix and Platinum Science Trial Investigators. Stent-assisted coiling versus coiling alone in unruptured intracranial aneurysms in the matrix and platinum science trial: safety, efficacy, and mid-term outcomes. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35(4): 698-705.

2) Fukuoka K¹⁾, Yanagisawa T¹⁾, Suzuki T¹⁾, Shirahata M¹⁾, Adachi J¹⁾, Mishima K¹⁾, Fujimaki T¹⁾, Matsutani M¹⁾, Nishikawa R¹⁾ (¹Saitama Medical Univ). Malignant transformation of germinoma 14 years after onset: Favorable efficacy of oral etoposide. *Pediatr Int* 2015; 57(3): 483-6. Epub 2015 Feb 24.

3) Sato I¹⁾, Higuchi A¹⁾²⁾ (²Children's Cancer Association of Japan), Yanagisawa T³⁾, Murayama S¹⁾, Kumabe T (Tohoku Univ), Sugiyama K (Hiroshima Univ), Mukasa A¹⁾, Saito N¹⁾, Sawamura Y (Sawamura Neurosurgery Clinic), Terasaki M (Kurume Univ), Shibui S (National Cancer Center Hosp), Takahashi J (Tazuke Kofukai Medical Research Institute and Kitano Hosp), Nishikawa R³⁾ (³Saitama Medical Univ), Ishida Y (Ehime Prefectural Central Hosp), Kamibeppu K¹⁾ (¹Univ of Tokyo). Impact of late effects on health-related quality of life in survivors of pediatric brain tumors: motility disturbance of limb(s), seizure, ocular/visual impairment, endocrine abnormality, and higher brain dysfunction. *Cancer Nurs* 2014; 37(6): E1-14.

4) Fukuoka K¹⁾, Yanagisawa T¹⁾, Watanabe Y¹⁾, Suzuki T¹⁾, Shirahata M¹⁾, Adachi J¹⁾, Mishima K¹⁾, Fujimaki T¹⁾, Matsutani M¹⁾, Wada S¹⁾, Sasaki A¹⁾, Nishikawa R¹⁾ (¹Saitama Medical Univ). Brainstem oligodendroglial tumors in children: two case reports and review of literatures. *Childs Nerv Syst* 2015; 31(3): 449-55.

5) Fukuoka K¹⁾, Yanagisawa T¹⁾, Suzuki T¹⁾, Shirahata M¹⁾, Adachi J¹⁾, Mishima K¹⁾, Fujimaki T¹⁾, Matsutani M¹⁾, Nishikawa R¹⁾ (¹Saitama Medical Univ). Duration between onset and diagnosis in central nervous system tumors: Impact on prognosis and functional outcome. *Pediatr Int* 2014; 56(6): 829-33.

- 6) Fukushima S¹⁾, Otsuka A¹⁾, Suzuki T²⁾, Yanagisawa T²⁾, Mishima K²⁾, Mukasa A³⁾, Saito N³⁾ (³Univ of Tokyo), Kumabe T (Kitasato Univ), Kanamori M⁴⁾, Tominaga T⁴⁾ (⁴Tohoku Univ), Narita Y⁵⁾, Shibui S⁵⁾ (⁵National Cancer Center Hosp), Kato M¹⁾, Shibata T¹⁾, Matsutani M²⁾, Nishikawa R²⁾ (²Saitama Medical Univ), Ichimura K¹⁾ (¹National Cancer Center Research Institute). Mutually exclusive mutations of KIT and RAS are associated with KIT mRNA expression and chromosomal instability in primary intracranial pure germinomas. *Acta Neuropathol* 2014; 127(6) : 911-25.
- 7) Sato I¹⁾, Higuchi A¹⁾²⁾ (²Children's Cancer Association of Japan), Yanagisawa T³⁾, Mukasa A¹⁾, Ida K (Teikyo Univ), Sawamura Y (Sawamura Neurosurgery Clinic), Sugiyama K (Hiroshima Univ), Saito N¹⁾, Kumabe T (Tohoku Univ), Terasaki M (Kurume Univ), Nishikawa R³⁾ (³Saitam Medical Univ), Ishida Y (Ehime Prefectural Central Hosp), Kamibeppu K¹⁾ (¹Univ of Tokyo). Cancer-specific health-related quality of life in children with brain tumors. *Qual Life Res* 2014; 23(4) : 1059-68.
- 8) Sato K¹⁾, Tanaka T, Kato N¹⁾, Ishii T¹⁾, Terao T¹⁾ (¹Atsugi City Hosp), Murayama Y. Metastatic cerebellar gastrointestinal stromal tumor with obstructive hydrocephalus arising from the small intestine: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol Med* 2014; 2014 : 343178.
- 9) Tanaka T, Kato N, Hasegawa Y, Murayama Y. Unpredicted sudden death due to recurrent infratentorial hemangiopericytoma presenting as massive intratumoral hemorrhage: a case report and review of the literature. *Case Rep Neurol Med* 2014; 2014 : 230681.
- 10) Mori R, Cavavillo LM¹⁾, Guadagno E¹⁾, Imperato A¹⁾, Murayama Y, Cappabianca P¹⁾ (¹Università degli Studi di Napoli Federico II). Extracranial sphenoidal sinus meningioma: case report. *Truk Neurosurg* 2014; 24(5) : 788-92.
- 11) Yuki I, Spitzer D (Hudson Valley Neurosurgery), Guglielmi G¹⁾, Duckwiler G¹⁾, Fujimoto M¹⁾, Takao H¹⁾, Jahan R¹⁾, Tateshima S¹⁾, Murayama Y, Viñuela F¹⁾ (¹Univ of California). Immunohistochemical analysis of a ruptured basilar top aneurysm autopsied 22 years after embolization with Guglielmi detachable coils. *J Neurointerv Surg* 2015; 7(8) : e29. Epub 2014 Jul 25.
- 12) Fujimoto M¹⁾, Takao H, Suzuki T, Shobayashi Y¹⁾, Mayor F¹⁾, Tateshima S¹⁾, Yamamoto M (Tokyo Univ of Science), Murayama Y, Viñuela F¹⁾ (¹Univ of California). Temporal correlation between wall shear stress and in-stent stenosis after Wingspan stent in swine model. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35(5) : 994-8.
- 13) Kobayashi N, Murayama Y, Yuki I, Ishibashi T, Ebara M, Arakawa H, Irie K, Takao H, Kajiwara I, Nishimura K, Karagiozov K, Urashima M. Natural course of dissecting vertebrobasilar artery aneurysms without stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35(7) : 1371-5.
- 14) 荒井隆雄, 長谷川 譲, 田中俊英, 加藤直樹, 渡邊充祥, 中村 文, 村山雄一. 右後頭葉髄膜腫摘出後に一過性に出現した Charles Bonnet syndrome の 1 例. *Neurol Surg* 2014; 42(5) : 445-51.
- 15) 副島俊典 (兵庫県立がんセンター), 正木英一 (総合南東北病院), 原 純一¹⁾, 田口智章 (九州大), 上田孝文 (大阪医療センター), 堀部敬三 (名古屋医療センター), 柳澤隆昭 (埼玉医科大), 吉峰俊樹 (大阪大), 柴田亜希子 (国立がん研究センター), 小田 慈 (岡山大), 瀧本哲也 (国立成育医療研究センター), 多田羅竜平¹⁾ (¹大阪市総合医療センター). 小児がん診療に関する放射線治療の実態調査. *日小児血がん学会誌* 2014; 51(1) : 9-13.
- 16) 福岡講平¹⁾, 柳澤隆昭¹⁾, 鈴木智成¹⁾, 脇谷健司¹⁾, 安達淳一¹⁾, 三島一彦¹⁾, 藤巻高光¹⁾, 松谷雅生¹⁾, 西川 亮¹⁾ (¹埼玉医科大). 長期寛解後の再発 germinoma. *日本小児血液・がん学会雑誌* 2014; 51(2) : 140-4.
- 17) 入江晃明, 柳澤 毅, 長谷川譲, 武石英晃, 大橋 聡, 山本洋平, 栃木 悟, 田中俊英, 村山雄一. 脳室上衣下動脈の破裂脳動脈瘤に対し塞栓術を行ったもやもや病の 1 例. *JNET* 2014; 8(5) : 266-72.
- 18) 加藤直樹¹⁾, 波多野敬介¹⁾, 佐藤邦智¹⁾, 石井卓也¹⁾, 寺尾 亨¹⁾ (¹厚木市立病院), 村山雄一. CT, MRI, PET で診断に苦慮した triple-negative 乳癌の単発性後頭骨転移の 1 例. *脳外速報* 2014; 24(11) : 1244-8.
- 19) 村山雄一. 脳卒中に対する最新治療と医療連携 疲弊しない脳卒中診療. *山形対脳卒中治療研究会誌* 2014; 32 : 19-26.
- 20) 福岡講平¹⁾, 柳澤隆昭¹⁾ (¹埼玉医科大). 偶発的に見つかった小児頭蓋内病変の臨床経過. *日小児会誌* 2014; 118(11) : 1611-6.
- 21) 加藤直樹¹⁾, Radke J¹⁾, Vajkoczy P¹⁾, Schneider UC¹⁾ (¹シャリテーベルリン医科大). 小児におけるシルビウス裂内 dermoid cyst 症例報告と文献的考察. *Neurol Surg* 2014; 42(10) : 925-9.
- 22) 大橋洋輝, 谷 諭. 【髄膜の病態が重要な疾患】硬膜外くも膜嚢胞の診断と治療. *脊椎脊髄ジャーナル*

2014; 27(5): 530-4.

- 23) 村山雄一. 脳卒中の最新治療と将来展望. 成人病と生活習慣病 2014; 44(5): 562-6.
- 24) 荒井隆雄, 長谷川謙, 田中俊英, 加藤直樹, 渡邊充祥, 中村 文, 村山雄一. 右後頭葉髄膜腫摘出後に一過性に出現した Charles Bonnet syndrome の 1 例. Neurol Surg 2014; 42(5): 445-51.

II. 総 説

- 1) 柳澤隆昭 (埼玉医科大). 【悪性脳腫瘍治療の現状と展望】小児悪性腫瘍 sPNET と AT/RT. 脳 21 2014; 17(1): 65-9.
- 2) 日下康子. 【読む小児救急教育セミナー】小児における脳死判定の実際. 小児外科 2014; 46(4): 417-21.
- 3) 日下康子. 【内科外来で診るマイナーエマーゲンシー 一般実地医家の緊急対処実践ガイド】内科・小児科のマイナーエマーゲンシー 脳しんとう. Med Prac 2014; 31(臨増): 9-10.
- 4) 磯島 晃, 大橋洋輝, 川村大地, 谷 諭. イラストレイテッド・サージェリー 手術編 神経鞘腫 被膜内切除. 脊椎脊髄ジャーナル 2014; 27(10): 883-8.
- 5) 高尾洋之, 鈴木貴士¹⁾, 鈴木倫明, 渡邊充祥, 神林幸直, 門倉 翔¹⁾, 朝倉翔太¹⁾, 篠原孔一¹⁾, 高山翔¹⁾, 藤村宗一郎¹⁾, 増田俊輔, Dahmani C (シーメンス・ジャパン), 石橋敏寛, 元結昌廣¹⁾, 山本 誠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 (最終回) CFD の脳血管内治療への可能性 Potential of using CFD for the treatment of cerebrovascular disease. 脳外速報 2015; 25(3): 288-9.
- 6) 谷 諭. スポーツでの頭部外傷 脳震盪などの対処法やその後の注意点. 都薬雑誌 2015; 37(1): 8-11.
- 7) 柳澤隆昭. 小児脳腫瘍に対する化学療法 治療の進化. Neurol Surg 2015; 43(3): 183-98.
- 8) 郭 樟吾, 高尾洋之, 村山雄一. 【もっと使おう! スマホ & タブレット - 急速に導入されつつある医療現場での活用例 -】救急・病院 急性期救急病院における遠隔診断・治療補助システムの実践と医療関係者間コミュニケーションアプリの開発. 治療 2014; 96(9): 1366-9.
- 9) 渡邊充祥, 高尾洋之, 藤村宗一郎¹⁾, 鈴木貴士¹⁾, 高山 翔¹⁾, 篠原孔一¹⁾, 門倉 翔¹⁾, 増田俊輔, 神林幸直, 鈴木倫明, 石橋敏寛, 山本 誠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) の最前線脳動脈瘤奇形に対する CFD 解析の可能性と課題. 脳外速報 2014; 24(11): 1221-7.
- 10) 石橋敏寛. 【最新臨床脳卒中学 [下] - 最新の診断と

治療 -】くも膜下出血 脳動脈瘤に対する脳血管内治療. 日臨 2014; 72(増刊 7 最新臨床脳卒中学 (下)): 495-9.

III. 学会発表

- 1) 村山雄一. (スポンサーシンポジウム 2 「血管内治療: 近未来の「わざ」と「もの」) 基調講演: 日本発の医療機器開発の将来展望. 第 23 回脳神経外科手術と器械学会. 福岡, 4 月.
- 2) Murayama Y. Disseminating best practice through automated software with Brainlab Elements, maximizing the impact of embolization. 2nd World AVM Congress. Nancy, June.
- 3) Yanagisawa T. Pattern of relapse and outcome of CNS GCTs treated with current multimodal treatment. Asian CNS GCT Conference. Tokyo, Dec.
- 4) 西村健吾, 石橋敏寛, 渡邊充祥, 坂本広喜 (富士市立中央病院), 菅 一成, 森 良介, 梶原一輝, 高尾洋之, 郭 樟吾, 入江是明, 結城一郎, 村山雄一. 当施設における脳神経外科医が目指す血管内専門医取得のキャリアパス. 第 30 回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 横浜, 12 月.
- 5) 石橋敏寛, 梶原一輝, 結城一郎, 郭 樟吾, 森 良介, 西村健吾, 菅 一成, 坂本広喜 (富士市立中央病院), 渡邊充祥, 入江是明, 高尾洋之, 村山雄一. ステント併用脳動脈瘤塞栓術の功罪. 第 30 回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 横浜, 12 月.
- 6) 高尾洋之 (厚生労働省). (シンポジウム 5 : 薬事承認後の学会・行政・企業の役割: 実施基準・市販後調査・適応拡大について) 医療機器の保険収載申請について. 第 30 回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 横浜, 12 月.
- 7) 石橋敏寛, 入江是明, 村山雄一, 池内 聡, 結城一郎, 荏原正幸, 荒川秀樹, 加藤正高, 郭 樟吾, 高尾洋之, 梶原一輝, 西村健吾, 菅 一成, 渡邊充祥, 森良介, 坂本広喜 (富士市立病院). 破裂脳動脈瘤の治療後再発, 再治療の検討. 日本脳神経外科学会第 73 回学術総会. 東京, 10 月.
- 8) 大橋洋輝, 谷 諭, 高尾洋之, 弓削康平¹⁾, 和田有司¹⁾, 新川大貴¹⁾ (1成蹊大), 村山雄一. サッカーのヘディングにおける頭部衝撃のシミュレーション解析. 日本脳神経外科学会第 73 回学術総会. 東京, 10 月.
- 9) 郭 樟吾, 石橋敏寛, 池村絢子, 渡邊充祥, 坂本広喜, 菅 一成, 西村健吾, 森 良介, 梶原一輝, 高尾洋之, 結城一郎, 結城一郎, 村山雄一. 当院 Hybrid 手術室における術中画像支援の有用性と展望. 日本脳神経外科学会第 73 回学術総会. 東京, 10 月.
- 10) 磯島 晃, 阿部俊昭, 大橋洋輝, 河村大地, 長島弘泰, 谷 諭, 野中雄一郎, Karagiozov K, 村山雄一.

小児キアリ奇形に対する外科治療. 日本脳神経外科学会第73回学術総会. 東京, 10月.

- 11) 森 良介, 赤崎安晴, 渡邊信之, 常喜達裕, 村山雄一. 術中C-arm CTを用いた頭蓋内悪性腫瘍摘出術. 日本脳神経外科学会第73回学術総会. 東京, 10月.
- 12) Murayama Y. (Lunch Symposium) New frontiers and innovations in neuro guidewires -Asahi Chikai guidewires in present and future-. Society of Neuro-interventional Surgery (SNIS) 11th Annual Meeting. Colorado, July.
- 13) 谷 諭. (シンポジウム11: 脊椎・脊髄外科手術) 頸椎椎弓形成術用チタン製スパーサーの開発. 第23回脳神経外科手術と器械学会. 福岡, 4月.
- 14) Saguchi T, Kondo Y, Adachi S, Ichi S, Suzuki I. A spontaneous closure of a traumatic dural arteriovenous fistula detected by means of carotid Doppler ultrasonography. 19th Meeting of European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Roma, May.
- 15) Kambayashi Y, Takao H, Shinohara K, Suzuki K, Kadokura S, Masuda S, Suzuki T, Yamamoto M, Murayama Y. Computational fluid dynamics analysis of extracranial and intracranial carotid artery stenosis: a case of ischemic stroke due to low cerebral flow after carotid artery stenting. Interdisciplinary Cerebrovascular Symposium IntraCranial Stent Meeting. Zurich, June.
- 16) Watanabe M, Akasaki Y, Hasegawa Y, Watanabe N, Maruyama F, Arai T, Murayama Y. A case of deep-seated interhemispheric Spetzler-Martin grade III arteriovenous malformation successfully resected with a combination of intraoperative quantitative blood flow analysis which suggested safer drainer ligati on. 2nd World AVM Congress. Nancy, June.
- 17) 赤崎安晴, 菊池哲郎 (菊池脳神経外科), 本間 定, 田崎哲典, 山本洋平, 荒井隆雄, 田中俊英, 常喜達裕, 村山雄一. Temozolomide 耐性悪性神経膠腫に対する樹状細胞と Temozolomide を用いた免疫化学療法. 日本脳神経外科学会第73回学術総会. 東京, 10月.
- 18) Yuki I, Kanbayashi Y, Ikemura A, Kan I, Abe Y, Mohamed A, Dahmani C, Ishibashi T, Takao H, Kajiwara I, Nishimura K, Murayama Y. A novel metal artifact removal software for C-arm CT; a novel imaging modality to analyze aneurysms treated with stent assisted coil embolization. Society of Neuro-interventional Surgery (SNIS) 11th Annual Meeting. Colorado, July.
- 19) Yuki I, Ikemura A, Murayama Y. Syngo neuro PBV application for balloon test occlusions in large

aneurysms. 3rd Siemens Expert Meeting on Advanced Interventional Neuroradiology Imaging. Shanghai, Aug.

- 20) Murayama Y. Role of computational fluid dynamics in the management of cerebral aneurysms. 12th Korean and Japanese Friendship Conference on Surgery for Cerebral Stroke. Osaka, Sept.

IV. 著 書

- 1) 高尾洋之, 村山雄一. 巻頭トピックス 3. telemedicine system (遠隔医療システム)を用いた脳卒中医療. 小林祥泰¹⁾, 水澤英洋 (国立精神・神経医療研究センター), 山口修平¹⁾ (1島根大)編. 神経疾患最新の治療 2015-2017. 東京: 南江堂, 2015. p.7-9.
- 2) 谷 諭. 4. 薬物投与, 薬剤業務に関すること 2. 医師の立場から. 井須豊彦 (釧路労災病院), 金 景成 (日本医科大)編著. クリニカルスタッフのためのしびれ・痛み診療と薬物療法. 東京: 中外医学社, 2014. p.76-9.
- 3) 石橋敏寛, 村山雄一. 第6章: 脳血管内治療 1. 最新の脳血管撮影装置と画像解析. 橋本信夫, 寺本 明, 小川 彰, 嘉山孝正編集主幹. 先端医療シリーズ45: 臨床医のための最新脳神経外科. 東京: 寺田国際事務所/先端医療技術研究所, 2014. p.116-9.
- 4) 石橋敏寛. 3章: 中大脳動脈瘤に対するコイリング. 宝金清博 (北海道大) 監修. 中大脳動脈瘤 (MCA Aneurysm) のすべて: シミュレーションで経験する手術・IVR: 50本のWEB動画付き. 東京: メディカ出版, 2014. p.164-73.
- 5) 谷 諭. III. 神経外傷 6. スポーツによる神経外傷. 清水宏明 (秋田大)編. 脳神経外科診療プラクティス4: 神経救急診療の進め方. 東京: 文光堂, 2014. p.125-9.

V. その他

- 1) 寺尾 亨, 石井卓也, 加藤直樹, 波多野敬介, 谷 諭, 村山雄一. 腫瘍性病変との鑑別が困難であった posterior epidural migration of a lumbar disc fragment の1例. 第17回湘南脊椎脊髄外科フォーラム. 藤沢, 11月.
- 2) 池村 絢子. Ischemic Stroke 治療におけるC-armCTを用いた新たな画像評価. 第23回JKWフォーラム. 東京, 4月.
- 3) 梶原一輝. 頭蓋内ステント併用コイル塞栓術. 第23回JKWフォーラム. 東京, 4月.
- 4) 佐口隆之. (パネルディスカッション) 急性期の脳梗塞治療~脳卒中専門医の立場から. Jonan Stroke Forum 2014. 東京, 6月.
- 5) 柳澤隆昭. Everlasting Challenge? 胎児性脳腫瘍

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：松浦愼太郎	手外科, 手足先天異常
准教授：二ノ宮邦稔	顔面外傷, 口唇口蓋裂
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 (町田市民病院)	顔面外傷, 手外科, 下肢静脈瘤
講師：石田 勝大	頭頸部再建
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

耳鼻咽喉科との合同手術による OSRP (Open septorhinoplasty) の合同手術は 150 例を越え, 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, 日本形成外科学会, 日韓形成外科学会, 日本耳鼻咽喉科学会, 日本鼻科学会等で報告した。OSRP の国内ニーズの拡大に伴い耳鼻咽喉科の鼻手術研修会で昨年に引き続き講演を行った。Binder 症候群の前鼻棘を中心とした上顎低形成, 外鼻変形に対し, 歯槽骨 corticotomy, decortication, veneer graft による新しい治療術式を日本歯科大学矯正科との合同研究として日本形成外科学会, 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る, 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。

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, 日本骨延長・創外固定学会, アジア太平洋手外科学会において, 手外科領域の演題を報告した。JIKEI HAND FORUM 2014 は平成 26 年 6 月 7 日南講堂 (参加者 82 名) で開催され, 慈恵関連施設の手外科医・作業療法士が集まり活発な討論がなされた。関東上肢先天異常症例検討会は, 平成

26年7月2日(59名参加),平成27年1月21日(35名参加)に南講堂で開催され,関東の先天異常手を専門とする医師・作業療法士が集まり熱い討論がされた。学内ではリハビリテーション科作業療法士が主催する手外科勉強会が4回開催され我々も参加した。

III. アペールハンドの術後長期経過

当講座では創設以降継続的にアペール症候群の加療が行われており本邦有数の症例数を有する。アペールハンドの治療は多数の術式が報告されてきたが,術後のまとまった長期経過の報告は非常に限られている。今回,術後10年以上経過した6例を調査し,その結果を日本手外科学会とアジア太平洋手外科学会で報告した。今後は学会誌に報告するとともに,研究を継続して考察を深めていきたい。

IV. 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。シリコンインプラントが保険適応になり,本院,柏病院に次ぎ,第三病院でもシリコンインプラント実施施設,エキスパンダー実施施設となった。本院では森講師,富田医師の尽力により再建症例,特にインプラント症例が飛躍的に増加し,週1回の乳癌カンファレンスでチーム医療を継続,実践している。

インプラントによる再建では,これまで上胸部の陥凹や乳房下溝の再建が不十分であったが,関連病院では昨年より脂肪注入を導入し効果が得られるようになった。乳房下溝も新たな再建法により,胸壁に強く固定されない自然な形状を得ることが可能になった。自家組織による再建では,皮弁の配置と固定を工夫するとともに遊離脂肪移植も併用することで,乳房前面と側面のS状の曲面を再現している。

V. 口腔内再建

舌再建においては,再建舌や舌骨の動きに関して調査を行い,これらが嚥下機能に及ぼす影響を検討している。手技においては再建舌の動きを得るために,皮弁と残存筋との連結などの工夫を行っている。下顎再建においては,再建側の顎関節が下顎頭前方滑走を含む正常の機能なのか,回転運動にとどまるのか,脱臼しているのかを咀嚼筋の切除範囲から検討し,側頭筋の切除の有無が強く影響しているという考察に至った。今後の再建の概念に生かしたい。

VI. 頭頸部再建手術後の長期成績～嚥下,整容に関して～

我が国では上顎癌切除後に一次的骨再建を行っている施設は少ないが,当院では積極的に腭骨皮弁再建を行っている。未だに上顎骨再建後の長期成績は明らかになっていない。放射線治療が再建後の組織に骨吸収,瘢痕拘縮,脂肪萎縮をどの程度引き起こすか長期的に画像検査を行い観察し評価する。

80歳以上の頭頸部癌再建手術が近年行われるようになってきた。しかし骨再建を行うことによりどの程度ADLが変化するか明らかになっていない。当院では80歳以上の骨再建を積極に行っているの、嚥下,整容面がどの程度維持でき,皮弁採取部はADLにどのように影響を及ぼしたか調査している。

VII. 皮弁によるリンパ流の再建

四肢の再建では,切除により途絶したリンパ流を皮弁を介して再建する研究を行っている。皮弁と欠損部のリンパ流の方向をICG蛍光造影で調査し,両者のリンパ流の方向が合うように皮弁を移植することで,既存リンパ管の吻合,新生リンパ管の皮弁内の流入が生じていることが確認された。術後のリンパ浮腫の予防につながると期待できる。

VIII. シミュレーションソフトを用いた研究

SIMPLANT[®](マテリアライズデンタル社)を使用した,健常者CTデータの分析を行っている。骨折の術前後評価や頭蓋顔面領域での先天異常の数値的評価で,3次元CTデータの利用を標準化することを目標に,まず基準となる3次元での正中矢状平面を決定した。さらに,左右非対称の評価として,顔面骨上の選択した計測点からの正中矢状平面への距離と角度の計測を行い,健常者と比較を行った。この詳細は日本形成外科学会で発表した。並行して健常者のデータ収集を続けており,平均データの作成と,非対称の評価方法としての確立を目指して今後も研究を継続していく予定である。

IX. 頭頸部再建手術における周術期合併症予測法の検討

頭頸部再建手術は周術期合併症が他手術より多く,周術期合併症を術前に予測する評価法の確立は重要な課題の1つとなっている。消化器外科領域で報告されたりリスク評価法であるPOSSUMをもとに,頭頸部再建に見合った評価項目を用いた独自のPOSSUMを考案し報告した(第38回日本頭頸部癌

学会優秀論文賞受賞)。その後、POSSUMを用いて過去7年間に行った当院の頭頸部再建手術を解析し、他の評価法と比較したがPOSSUMが最も精度が高く有用な評価法であることが示された。さらに、POSSUMは頭頸部再建手術後の重度な嚥下障害の発生予測も可能であることもわかり、今後さらなる活用が期待される。

X. 乳酸・血糖測定器による遊離皮弁の血流評価

遊離皮弁移植術において最も重大な課題である皮弁血流評価法を確立するため、遊離皮弁移植による再建手術82症例を対象に本研究を実施した。組織は低酸素状態に陥ると解糖経路が働き、糖が消費され乳酸が産生される。この原理を踏まえ、皮弁内血液の乳酸・血糖値の推移を簡易測定器で調査した。うっ血を8例経験した。閉創時から乳酸は2.8mmol/lの上昇、血糖は3.5mmol/lの低下で有意なカットオフ値を算出した。さらに乳酸は血糖より早期に有意差を認めることが明らかになった。以上の結果から、簡易測定器は皮弁血流評価法の1つとなり得ることが示唆された。

XI. 刺青・アートメイクに対するMRI検査の影響

日本において乳癌は、女性の悪性新生物罹患率が最も高く、近年では乳房再建の需要も高まっている。乳輪乳頭への刺青・アートメイクは大きさ、形状、色調を自由に調整でき、またドナーを必要としない手法として乳輪乳頭再建へ応用され、その重要性は高いと考えられる。しかし色素に金属を含むことで、MRI検査時に発熱や熱傷、色調変化を来す可能性が危惧されている。施設によっては刺青・アートメイクを有する症例のMRI検査を認めていない。現在、動物実験と臨床研究を通じて、MRI検査における刺青・アートメイクの安全性や危険性に関する科学的データを検証している。

〔点検・評価〕

基礎研究、臨床研究ともに単年度の研究テーマではなく、継続的な研究を行っている、再現性のある研究方法を確立するとともに、臨床への応用を常に考慮して研究計画を作成すると同時に、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) 宮脇剛司, 藤本雅史, 高倉真由佳, 梅田 剛, 積山

真也, 内田 満. Open septorhinoplastyでの美容外科手技の応用 鼻の機能と整容の両立を目指して. 日美容外会報 2014; 36(3): 87-95.

2) 宮脇剛司. 【東洋人におけるRhinoplasty】斜鼻の治療. 形成外科 2015; 58(3): 245-55.

3) 松浦慎太郎, 内田 満. 【手指腱損傷の治療-必須事項と私の工夫-】手指腱損傷に対する治療の基本方針. 形成外科 2014; 57(7): 725-34.

4) 松浦慎太郎. 【形成外科医のための手外科の基本】その他の先天異常の治療. 形成外科 2014; 57(増刊): 124-32.

5) 寺尾保信¹⁾, 谷口浩一郎¹⁾, 森山 壮¹⁾ (¹⁾がん・感染症センター都立駒込病院), 塩崎正崇 (富士中央病院). 【乳房インプラント再建のコツ】コヒーシブシリコンインプラントによる乳房再建 長期経過から見た問題点と対策. 形成外科 2015; 58(2): 147-55.

6) 富田祥一, 寺尾保信 (がん・感染症センター都立駒込病院), 波田野智架. 舌垂全摘後の味覚機能. 頭頸部癌 2014; 40(3): 329-33.

7) 西村礼司, 寺尾保信 (がん・感染症センター都立駒込病院), 富田祥一. 皮弁を経由したリンパ管再生. 日マイクロ会誌 2014; 27(3): 97-103.

8) 余川陽子, 野嶋公博, 酒井新介 (東京新宿メディカルセンター), 富田祥一, 石田勝大, 内田 満. ビスホスホネート製剤による下顎骨骨髄炎とメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患を併発したりウマチ症例の治療経験. 日形会誌 2014; 34(8): 628-34.

III. 学会発表

1) 宮脇剛司, 藤本雅史, 鴻 信義, 大榎哲史, 内田 満. 美容外科手技を取り入れた機能的鼻形成術. 第57回日本形成外科学会総会・学術集会. 長崎, 4月.

2) 松浦慎太郎. 手指の拘縮について. 日本手外科学会第20回春期教育研修会. 宜野湾, 4月.

3) 松浦慎太郎. (テーマ1: 専門医認定審査受審者に向けて, 保険診療, 先天異常)四肢の先天異常. 2014年度日本形成外科学会春季学術講習会. 長崎, 4月.

4) 松浦慎太郎, 藤井美香子, 余川陽子, 西村礼司, 内田 満. (シンポジウム3: 手の先天異常治療)母指多指症の治療. 第57回日本手外科学会学術集会. 宜野湾, 4月.

5) 藤井美香子, 松浦慎太郎, 西村礼司, 余川陽子, 内田 満. 小児先天異常に対するIllizarov mini fixatorを用いた治療経験. 第57回日本手外科学会学術集会. 宜野湾, 4月.

6) 寺尾保信, 西村礼司, 塩崎正崇. 舌再建後の舌骨の運動軌跡の解析; 舌垂全摘, 全摘例の検討. 第57回日本形成外科学会総会・学術集会. 長崎, 4月.

7) 西村礼司, 松浦慎太郎, 宮脇剛司, 平川正彦, 内田

- 満. Apert hand 長期経過の検討. 第 57 回日本手外科学会学術集会. 宜野湾, 4 月.
- 8) 宮脇剛司. (パネルディスカッション: Rhinoplasty) The importance of correcting the caudal septal deviation in open septorhinoplasty. 第 12 回日韓形成外科学会. 仁川, 5 月.
- 9) 岸 慶太, 石田勝大, 牧野陽二郎. 簡易乳酸測定器を利用した新しい皮弁モニタリング-遊離空腸編-. 第 38 回日本頭頸部癌学会. 東京, 6 月.
- 10) 石田勝大. (各論 下咽頭) 再建. 日本頭頸部癌学会主催第 5 回教育セミナー. 東京, 6 月.
- 11) 牧野陽二郎, 石田勝大, 岸 慶太, 内田 満, 清野洋一, 原山幸久, 森下洋平, 加藤孝邦. 頭頸部再建手術における周術期合併症のリスク因子の検討. 第 38 回日本頭頸部癌学会. 東京, 6 月.
- 12) 野嶋公博, 木下智樹, 森 克哉, 谷口浩一郎, 富田祥一, 田中誠児, 武山 浩, 内田 満. (シンポジウム 5: わが国における遺伝性乳癌の頻度と予防切除の適応について) 乳癌予防切除に対する再建術式について. 第 39 回日本外科学系連合学会学術集会. 東京, 6 月.
- 13) Terao Y, Taniguchi K, Shiozaki M. Temporomandibular joint function after mandibular reconstruction. 22nd Congress of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery (EACMFS 2014). Prague, Sept.
- 14) 宮脇剛司, 大櫛哲史, 浅香大也, 鴻 信義, 藤本雅史. 内・外鼻弁狭窄に伴う鼻閉の治療. 第 53 回日本鼻科学会総会・学術集会. 大阪, 9 月.
- 15) 寺尾保信¹⁾, 谷口浩一郎¹⁾ (1)がん・感染症センター都立駒込病院). (教育講演 1: エキスパンダーおよびインプラントの正しい選択法) エキスパンダーおよびインプラントの正しい選択法. 第 2 回日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会. 東京, 10 月.
- 16) 富田祥一, 森 克哉, 内田 満. アートメイクの MRI 検査における安全性～第 1 報: アートメイク練習シートを用いた検証～. 第 23 回日本形成外科学会基礎学術集会. 松本, 10 月.
- 17) 梅田 剛, 宮脇剛司, 積山真也, 余川陽子, 富田祥一, 森 克哉, 内田 満. 小児の Hypertelorism に対して Facial bipartition を施行した 1 例. 第 32 回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会. 大阪, 11 月.
- 18) 寺尾保信, 谷口浩一郎. (パネルディスカッション 4: 乳房再建手術の最前線) 乳房インプラントによる乳房再建: 長期経過から見た再建と意義と問題点. 第 76 回日本臨床外科学会総会. 郡山, 11 月.
- 19) 石田勝大, 牧野陽二郎, 岸 慶太, 内田 満. (シンポジウム 2: 下顎骨切除後の適切な再建法とは一切除範囲と再建法の標準化-) 下顎再建標準化の問題点. 第 33 回日本口腔腫瘍学会総会・学術集会. 奈良, 1 月.
- 20) 宮脇剛司. (シンポジウム 1: 顔面骨骨折のピットフォール) 前頭蓋底から NOE の骨折手術におけるピットフォールと対応. 第 20 回日本形成外科手術手技学会. 鎌倉, 2 月.

IV. 著 書

- 1) 松浦慎太郎, 内田 満. V. 手指 2. 腱損傷の外科的治療-Zone I・II 屈指腱断裂を中心に-. 野崎幹弘 (東京女子医科大) 編. 形成外科エキスパートたちの基本手術: 合併症回避のコツ. 東京: 克誠堂出版, 2014. p.234-43.
- 2) 野嶋公博. IV. その他 A. 外陰癌・陰癌 Q3. 皮弁形成の必要性とその方法について, また術後 QOL 低下の頻度についても教えて下さい. 鈴木 直 (聖マリアンナ医科大), 岡本愛光, 井筈一彦 (和歌山県立医科大) 編著. 婦人科癌診療 Q&A: 一つ上を行く診療の実践. 東京: 中外医学社, 2014. p.279-81.

心臓外科学講座

教授：橋本 和弘	後天性心疾患の外科・虚血性心疾患、弁膜症の研究
教授：森田紀代造	先天性心疾患の外科・心筋保護・骨格筋の心筋への応用
客員教授：中村 讓 (出向)	先天性心疾患の外科
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
講師：松村 洋高	大動脈外科
講師：黄 義浩	先天性心疾患の外科

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に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的效果を示した。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術直後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IPOD 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. 位相差X線CTによる心臓刺激伝導系の3次元解析法の研究

近年物質解析の手段として様々な分野で利用されている放射光を光源とする位相差CTは密度分解能により吸収イメージングの約1,000倍の感度を有し, 従来のX線吸収CTでは低コントラストの軟組織に対しても密度差に由来する構造解析に有用とされる。われわれは大型放射光施設SPring8の医用ビームラインBL20B2(全長215m, 25keV輝度 1×10^{19} 光子/s/mm²以上)において正常剖検心4例を対象とし位相差CTにより心臓刺激伝導系の3次元構造を解析した。

方法はタルボ干渉計による位相差CTを構築し, 画像データをvolume renderingしてえた3次元立

体再構築イメージと病理組織所見を対比検討し刺激伝導系走行の立体的解析を行った。この結果, 心室中隔頂部に通常心筋組織に比し低密度で両心室に跨る逆Y型の分岐束類似構造を確認し, 同構造が亜連続切片標本における刺激伝導系各部の病理組織像と同一断面による対比が可能であり刺激伝導系に相違ないことが示された。今後病的先天性心における測定検討を行う方針である。

II. 成人心臓外科手術に関する研究

1. 大動脈弁位人工弁選択について

大動脈弁の人工弁選択基準は過去の生体弁使用成績に基づいて米国ガイドラインの年齢基準65歳が改訂され60~70歳はより流動的となった。狭小弁輪の多い日本は新世代の生体弁が利用可能となるまではpatient-prosthesis mismatch回避の観点から血行動態の優れた機械弁を年齢と関係なく選択する必要性があった。現状のガイドラインを重視しつつ実臨床判断に基づいた大動脈弁置換の遠隔成績を検証し, 今後の人工弁選択について考察した。近年の生体弁使用率は高齢化に伴い55%から71%に増加したが, 60~70歳では生体弁使用頻度は70%から64%に減少傾向にあった。遠隔成績は弁種によらず概ね良好で再手術は生体弁で多い傾向にあったが, 血行動態に優れた新世代の生体弁が利用可能となった現在では狭小弁輪の多い超高齢化社会の日本においても機械弁使用は減少し, さらに生体弁使用が増加するものと考えられた。

2. 僧帽弁形成術式は修練医育成において経験させるべき手術として標準化されたか?

僧帽弁閉鎖不全症に対する形成術は比較的高度な技術を必要とし, これまで上級医が執刀する手術とされてきた。修練医にとっては僧帽弁閉鎖不全症を経験対象から除外されると僧帽弁位の手術経験がきわめて困難となってしまう。上級医を除く修練医あるいは専門医(非更新者)が指導医のもとに執刀した手術とその遠隔成績から本術式の標準化の是非を検討した。再手術回避率は15年で $94\% \pm 2\%$ で前尖病変, 交連部病変でやや低い傾向にあったが有意差は認められず良好であった。後尖の単独病変(FED: Fibroelastic deficiency)では逸脱部位の三角切除で弁高が十分に低くなりリングを縫着する術式は標準化されていると考えられた。前尖病変を含む広範囲逸脱症例(Barlow病, 不完全型)では再手術がFEDに比べると多い傾向にあり標準化にはさらなる工夫が必要である。

3. Bad aortaに対する治療戦略

大動脈瘤に対するステント治療の発達に伴い、弓部大動脈瘤に対する治療戦略も多様化している。弓部大動脈置換術の治療成績は向上しているが周術期に発生する中枢神経合併症は重篤である。特に、壁在血栓・高度石灰化・高度粥腫病変を伴う bad aorta 症例では塞栓症を合併するリスクが高く、その傾向は予防法のないステント治療では特に高くなる。現在、ステント治療が不向きな bad aorta を伴う遠位弓部大動脈瘤に対し、上行から下行に至る置換術から置換範囲を抑えた弓部人工血管置換術+elephant trunk 後にステント治療を同時、又は staged で行う hybrid 手術を選択する方向にある。

Bad aorta に対する手術は中枢神経合併症発生が高率であるが置換範囲を最小限に抑えた弓部人工血管置換術に、残存する性状の悪い動脈瘤内に可視下に Elephant trunk を内挿し、術後にステント治療 (covered stent 留置) を併用する staged hybrid surgery は中枢神経合併症の発生が比較的少なく、有効な治療戦略であると考えられた。一方で一期的 hybrid surgery は中枢神経合併症発生が高く、いまのところ選択すべき方法ではないと考えられた。

「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、昨年より坂東 興特任教授を中心にクルズを担当するようになったことで、学生には充実感が深まったと考える。その成果か、選択実習に当科を希望する学生が増えた。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 教育を一昨年より開始したが、本年は学生4名の参加があった。来年度からは心臓血管外科領域に興味を示す学生を中心に海外での選択実習の斡旋を予定している。

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、全国的データベース活用の研究への参加、前向き研究としてのプロトコルの作成を行った。

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できる。また、左室補助プログラム導入への準備にも取りかかれた。

全体を通して、概ね計画通りに進んだ年度であった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fukui T¹⁾, Bando K¹⁾²⁾ (²International Univ of Health and Welfare), Tanaka S (Kyoto Univ), Uchimuro T¹⁾, Tabata M¹⁾, Takanashi S¹⁾ (¹Sakakibara Heart Institute). Early and mid-term outcomes of combined aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting in elderly patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45(2): 335-40.
- 2) Minakata K¹⁾, Bando K, Tanaka S¹⁾, Takanashi S (Sakakibara Heart Institute), Konishi H (Jichi Medical Univ), Miyamoto M (National Cerebral and Cardiovascular Center), Ueshima K¹⁾, Yasuno S¹⁾, Ueda Y (Nara Prefectural Hosp), Okita Y (Kobe Univ), Masuda I (Takeda Preventive Medicine and EBM Center), Okabayashi H (Iwate Medical Univ), Yaku H (Kyoto Prefectural Univ of Medicine), Okamura Y (Wakayama Medical Univ), Tanemoto K (Kawasaki Medical School), Arinaga K (Kurume Univ), Hisashi Y (Kagoshima Univ), Sakata R¹⁾ (¹Kyoto Univ). Perioperative chronic kidney disease as a strong predictor of postoperative infection and mortality after coronary artery bypass grafting. *Circ J* 2014; 78(9): 2225-31.
- 3) Kato Y¹⁾, Bando K¹⁾, Fukui T¹⁾, Mahara K¹⁾, Takanashi S¹⁾ (¹Sakakibara Heart Institute). Surgical treatment of functional mitral regurgitation involving the subvalvular apparatus. *J Card Surg* 2015; 30(1): 27-34.
- 4) Takazawa S¹⁾, Uchida H¹⁾, Kawashima H¹⁾, Tanaka Y¹⁾, Sato K¹⁾, Jimbo T¹⁾, Deie K¹⁾, Koiwai K¹⁾, Nomura K (Univ of Tokyo), Iwanaka T¹⁾ (¹Saitama Children's Medical Center). Massive hemorrhage after Kasai portoenterostomy in a patient with a congenital extrahepatic portosystemic shunt, malrotation and a double aortic arch: report of a case. *Surg Today* 2014; 44(8): 1561-4.
- 5) Bando K, Sato T (Kyoto Univ). Did you write a protocol before starting your project? *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 63(2): 71-7.

- 6) Inoue T, Hashimoto K, Sakamoto Y, Yoshitake M, Matsumura Y, Takagi T, Kinami H. Left ventricular pseudoaneurysm after reimplantation procedure. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2014 Jun 12. [Epub ahead of print]
- 7) Inoue T, Hashimoto K, Sakamoto Y, Nagahori R, Yoshitake M, Matsumura Y, Takagi T, Kinami H. Spontaneous closure of a large left ventricular pseudoaneurysm after mitral valve replacement. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2014 Sep 16. [Epub ahead of print]
- 8) 篠原 玄, 野村耕司(埼玉県立小児医療センター), 村松宏一. Amplatzer duct occluder の外科的回収術を施行した動脈管開存症の1例. 日心臓血管外会誌 2015; 44(1): 25-8.
- 9) 村松宏一, 長沼宏邦, 中村 賢, 川田典靖, 橋本和弘. 左胸開にて大伏在静脈グラフトを使用し再冠動脈バイパス術を施行した1例. 心臓 2014; 46(10): 1394-7.
- 10) 村松宏一¹⁾, 篠原 玄¹⁾, 野村耕司¹⁾ (1) 埼玉県立小児医療センター). 高度心機能低下を伴った胸部下行大動脈縮窄の1例. 胸部外科 2014; 67(9): 835-8.
- 11) 中尾充貴, 森田紀代造, 黄 義浩, 阿部貴行, 橋本和弘. 成人期に診断されたEbstein病に対するHetzner法による1手術例. 日心臓血管外会誌 2014; 43(4): 195-9.
- 12) 木南寛造, 森田紀代造, 黄 義浩, 篠原 玄, 橋本和弘. ファロー四徴症, 肺動脈弁欠損に対する新生児期姑息術の工夫. 日心臓血管外会誌 2015; 44(2): 97-102.
- 13) 藤本義隆, 小川 潔, 河内文江, 菅本健司¹⁾, 菱谷隆¹⁾, 星野健司, 村松宏一¹⁾, 篠原 玄¹⁾, 野村耕司¹⁾ (1) 埼玉県立小児医療センター), 井田博幸. 孤立性両側肺静脈狭窄の1乳児例. 日小児循環器会誌 2014; 30(3): 343-9.

II. 総 説

- 1) 橋本和弘. 巻頭言 新しい専門医制度. 日血管外会誌 2014; 25(1): i-ii.
- 2) 橋本和弘. 1枚のシェーマ 感染性心内膜炎として近親者に行うこととなった大動脈弁置換術. 胸部外科 2014; 67(13): 1150.
- 3) 坂東 興, 橋本和弘, 長沼宏邦, 竹村隆広(佐久総合病院). 若手外科医の育成 大学と関係病院の連携心臓血管外科修練医を対象とした手術手技評価システムの構築とその教育的効果. 日外会誌 2014; 115(臨増3): 30-2.
- 4) 坂本吉正, 橋本和弘. 【心臓弁膜症診療のニューパラダイム】人工弁の進歩, 成人病と生活習慣病

2014; 44(7): 859-64.

III. 学会発表

- 1) 橋本和弘, 坂本吉正, 坂東 興, 儀武路雄, 黄 義浩, 松村洋高, 井上天宏, 木南寛造, 高木智充. (ビデオワークショップ3: 房室弁形成術-新生児から高齢者まで-) 僧帽弁形成術-複雑病変, 病態に対する基本的手技の応用-. 第114回日本外科学会定期学術集会. 京都, 4月.
- 2) 坂東 興, 橋本和弘, 橋本和弘, 坂本吉正, 儀武路雄, 長堀隆一, 長沼宏邦, 竹村隆広(佐久総合病院). (特別企画5: 若手外科医の育成-大学と関係病院の連携) 心臓血管外科修練医を対象とした手術手技評価システムの構築とその教育的効果. 第114回日本外科学会定期学術集会. 京都, 4月.
- 3) 花井 信¹⁾, 蜂谷 貴¹⁾, 小野口勝久¹⁾, 田口真吾¹⁾, 山崎真敬¹⁾, 山城理仁¹⁾ (1) 埼玉県立循環器・呼吸器病センター). 当センターにおける腹部大動脈瘤ステントグラフト留置術後における脚閉塞の検討. 第42回日本血管外科学会学術総会. 青森, 5月.
- 4) 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, 橋本和弘. (シンポジウム8: 開心・開胸術における合併症患者のマネジメントと周術期チーム医療) 当院における充実したICU体制を中心としたHD冠動脈患者におけるチーム医療. 第39回日本外科系連合学会学術集会. 東京, 6月.
- 5) 森田紀代造, 黄 義浩, 阿部貴行, 中尾充貴, 篠原玄, 井上天宏, 橋本和弘. (シンポジウム4: 適応拡大の意義とFenestration, failed Fontan) Fontan適応拡大に向けた段階的戦略の至適介入時期と適応境界例の手術戦略の検討: Dropoutとfailing Fontanを回避するために. 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会. 岡山, 7月.
- 6) 黄 義浩, 森田紀代造, 阿部貴行, 中尾充貴, 橋本和弘. TOF Conotruncal repair 術後遠隔期における右心機能, 肺動脈弁逆流の評価. 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会. 岡山, 7月.
- 7) 阿部貴行, 森田紀代造, 黄 義浩, 中尾充貴. Terminal Hot shot 併用 Remote preconditioning の開心術後再灌流障害軽減効果に関する実験的研究. 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会. 岡山, 7月.
- 8) 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, 高木智充, 坂東 興, 橋本和弘. 狭小弁輪を有する高齢大動脈弁患者におけるPPM回避のための人工弁選択基準. 第67回日本胸部外科学会定期学術集会. 福岡, 9月.
- 9) 橋本和弘. (特別企画1: 専門医制度はどうあるべきか) 新専門医制度における心臓血管外科修練プログ

ラム整備基準. 第67回日本胸部外科学会定期学術集会. 福岡, 9月.

- 10) 篠原 玄, 森田紀代造, 黄 義浩, 木南寛造, 橋本和弘. (ワークシヨップ(先天性)) 修正大血管転位症の各心内病変における解剖学的右室機能の経年的変化. 第67回日本胸部外科学会定期学術集会. 福岡, 9月.
- 11) 阿部貴行, 森田紀代造, 黄 義浩, 井上天宏, 中尾充貴, 橋本和弘. Remote perconditioning の開心術後再灌流障害軽減効果に関する実験的研究: Hot Shot との相乗効果. 第67回日本胸部外科学会定期学術集会. 福岡, 9月.
- 12) 木南寛造, 橋本和弘, 坂本吉正, 坂東 興, 長堀隆一, 儀武路雄, 松村洋高, 井上天宏, 中村 賢, 高木智充. 狭小弁輪を有する大動脈弁膜症における生体弁, 機械弁の術後早期弁機能の比較検討. 第52回日本人工臓器学会大会. 札幌, 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, 中村 賢, 高木智充, 植田初江, 橋本和弘. 術後30年を経て再弁置換となった, Ionescu-Shiley 房室弁の2症例. 第52回日本人工臓器学会大会. 札幌, 10月.
- 14) 花井 信¹⁾, 山城理仁¹⁾, 墨 誠¹⁾, 田口真吾¹⁾, 小野口勝久¹⁾, 星 俊子¹⁾ (1 埼玉県立循環器・呼吸器病センター), 蜂谷 貴 (慶應義塾大). 感染性動脈瘤に対する外科治療の検討. 第55回日本脈管学会総会. 倉敷, 10月.
- 15) 川田典靖. (Meet the Expert 5: Heart Team で考える冠動脈治療の適応~FFR を用いた生理学的評価の意義~) Heart Team で考える冠動脈治療の適応ー心臓外科医の立場から. 第28回日本冠疾患学会学術集会. 東京, 12月.
- 16) 橋本和弘. (パネルディスカッション2: 新専門医制度: Up-to-date) 外科専門医研修プログラム整備基準と心臓血管外科修練プログラム整備基準 (概要). 第45回日本心臓血管外科学会学術総会. 京都, 2月.
- 17) 坂東 興. (特別企画2: 心臓血管外科領域の臨床研究 社会に受け入れられるエビデンスを構築するために) 共学術論文の著者に名前を連ねる責任とは? 第45回日本心臓血管外科学会総会. 京都, 2月.
- 18) 坂本吉正, 儀武路雄, 松村洋高, 井上天宏, 中村 賢, 高木智充, 坂東 興, 橋本和弘. 大動脈弁置換術 20年の遠隔成績と人工弁選択の過去と未来. 第45回日本心臓血管外科学会総会. 京都, 2月.
- 19) 坂本吉正, 儀武路雄, 松村洋高, 井上天宏, 中村 賢, 高木智充, 坂東 興, 橋本和弘. 修練医が経験すべき手術として僧帽弁形成術は標準化されたか? 第45回日本心臓血管外科学会総会. 京都, 2月.
- 20) 中尾充貴, 新津宏和, 川合俊輔, 豊田泰幸, 津田泰利, 白鳥一明, 竹村隆広. 単冠動脈症を伴う大動脈弁輪拡

張症に対して大動脈基部置換術を施行した1例. 第167回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 東京, 3月.

IV. 著 書

- 1) 森田紀代造. 弁・基部 IV-3. Ross手術と体外循環法: 東京慈恵会医科大学付属病院 Ross手術の実際. 許 俊鋭¹⁾, 山田芳嗣¹⁾ (1 東京大), 百瀬直樹 (自治医科大学) 監修. 心臓手術の実際: Part 3. 東京: 学研メディカル秀潤社, 2014. p.210-4.
- 2) 野村耕司 (埼玉県立小児医療センター). 血管 IV-7. 両大血管右室起始症修復術と体外循環法: 埼玉県立小児医療センター 両大血管右室起始症 (DORV) 修復術の実際. 許 俊鋭¹⁾, 山田芳嗣¹⁾ (1 東京大), 百瀬直樹 (自治医科大学) 監修. 心臓手術の実際: Part 3. 東京: 学研メディカル秀潤社, 2014. p.261-4.

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
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
特任准教授：	佐村 修	周産期医学，臨床遺伝学
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
講師：	斉藤 元章	婦人科腫瘍学

教育・研究概要

I. 婦人科腫瘍学

1. 卵巣明細胞腺癌 (CCC) に対する IL-6/IL-6R-Stat3 シグナルを標的とした分子標的治療法の確立

腫瘍局所免疫は癌の発生及び進展に関わる。我々は卵巣癌における免疫関連遺伝子の網羅的発現解析により、明細胞腺癌では炎症性サイトカインである IL-6 が高発現であることを確認した。そこで本研究では、明細胞腺癌における IL-6/IL-6R-Stat3 シグナルの臨床病理学的な関与及びその分子標的治療の可能性について検討した。Informed consent の得られた明細胞腺癌 84 例を対象として、手術検体よりホルマリン固定組織切片を作成し、IL-6 受容体 (IL-6R) 及びリン酸 Stat3 (pStat3) の発現を免疫組織染色法により検討した。その結果、IL-6R 高発現は単変量及び多変量解析のいずれにおいても予後不良因子となることが明らかとなった。一方、IL-6R 発現と年齢、臨床進行期、残存腫瘍径、pStat3 発現などの臨床病理学因子との相関関係は認めなかった。次に、明細胞腺癌細胞株を用いて、IL-6/IL-6R-Stat3 シグナル抑制効果を検討した。siRNA 法及び抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体 (トシリツマブ) によるシグナル抑制により、MMP-9

発現が制御され、細胞の浸潤能が低下した。また同様に Stat3 のリン酸化が抑制されることにより、細胞の抗癌剤 (シスプラチン) に対する感受性が亢進した。以上の結果は、IL-6/IL-6R-Stat3 シグナルが明細胞腺癌において高度に活性化されており、細胞の悪性化において重要な役割を担っていることを示している。一方、明細胞腺癌に対する IL-6/IL-6R-Stat3 シグナルをターゲットとする抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体 (トシリツマブ) を用いた分子標的治療の可能性が示唆された。

2. CCC の生物学的特徴を規定する体細胞性コピー数変化の検討

CCC の生物学的特徴 (日本人に高頻度、子宮内膜症合併、血栓症合併) に関する分子機構の解明は、他の組織型に比べ進行例で予後不良であるこの卵巣癌組織亜型の発生及び進展機序を明らかにする可能性がある。Informed consent が得られた CCC 144 症例 (日本人 120 例、韓国人 15 例、ドイツ人 9 例) を対象とし、手術検体より抽出した DNA をアレイ CGH マイクロアレイ解析に供した。検出された体細胞性コピー数変化と各種臨床病理学的因子との関連を統計学的に検討した。染色体増幅は 8q (>60%) において、染色体欠失は 9q 及び 13q (>40%) で最も高頻度であった。日本人において他人種に比し、統計学的有意に検出されたコピー数変化は、8q (全領域) ($q=0.0001$) と 20q13.2 (ZNF217 領域) ($q=0.0078$) であり、ZNF217 遺伝子増幅は定量 PCR 法により追認された。また ZNF217 mRNA 発現は定量 RT-PCR 法により日本人で有意に高発現であった ($p=0.027$)。子宮内膜症合併は、EGFR 遺伝子領域の増幅と有意な相関関係を認め ($p=0.0001$)、EGFR mRNA は子宮内膜症合併症例において有意に高発現であった ($p=0.037$)。患者予後及び血栓症と関連する体細胞性コピー数変化は検出されなかった。CCC が日本人に高頻度に発生する遺伝的背景として ZNF217 遺伝子の増幅が、さらに子宮内膜症からの発生には EGFR 遺伝子の増幅が関与していることが示唆され、これら遺伝子群をターゲットにした創薬アプローチは日本人の CCC 症例の precision medicine に寄与する可能性が見いだされた。

3. CCC における発癌関連遺伝子の分子生物学的解析

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. 卵巣漿液性腺癌におけDYRK2を介した転移メカニズムの解明

P53のSer46をリン酸化し、アポトーシスを促進するキナーゼとして注目されたDYRK2 (Dual specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 2) は転写因子Snailのエピキチン化を促進し、癌の転移及び浸潤の制御に関与している。我々はこれまでに卵巣漿液性腺癌(SA)の特性とDYRK2の関与について検討し、DYRK2がSAにおいて転写因子Snailのタンパク分解を促進し、上皮間葉転換を抑制すること、またその結果、転移浸潤能及び化学療法感受性を制御し、予後に関与していることを証明し発表した。今後はDYRK2が予後予測因子のみならず、治療薬として使用できるようアデノウイルスを用いた遺伝子治療を含めたin vivo実験を検討したいと考えている。

5. 腹腔鏡下子宮筋腫核出術のための子宮縫合モデルによるトレーニング法の構築

今日では婦人科手術領域における腹腔鏡手術は一般的な手技となったが、腹腔鏡下子宮筋腫核出術(Laparoscopic Myomectomy: LM)は体腔内縫合の習熟が必須の術式であり、その導入には十分なトレーニングを要する。今回我々は身近に市販されている物品で子宮縫合モデルを作成し、当院でのLMを導入したので報告する。子宮縫合モデルは、子宮に類似した形状のぬいぐるみに針金を長軸方向に貫通させ、作成する。針金の操作により子宮マニピュレーションを再現しながら実際に直面しうる様々な位置関係のもとで縫合トレーニングを行う。当院において平成26年7月~12月までLM4例を合併症なく施行した。従来のトレーニング器具と比べ、本

法はLMにおける複雑な立体的縫合操作を再現でき、現実に即した縫合トレーニングであることが示唆された。

6. I期CCCにおけるARID1A発現の臨床病理学的検討

CCCの発癌過程に寄与するARID1A遺伝子の発現変化と予後の関連には一定の見解がない。I期CCCは5年生存率約90%と比較的良好であるが、IA期と比較しIC2、3期は予後不良である。IA期の術後化学療法の必要性、IC2、3期の更なる予後改善といった課題を有する。本研究では、I期CCCにおけるARID1A発現消失の臨床病理学的意義を明らかにすることを目的とした。Informed consentの得られたI期CCC 188例から採取した手術検体を用いて、ARID1A発現について免疫組織染色法により解析し、予後を含めた臨床病理学的因子との相関を検討した。全188例 (IA 51例, IC1 82例, IC2 18例, IC3 37例)のうち89例(47%) (IA 21例:41%, IC1 33例:40%, IC2 9例:50%, IC3 26例:70%)にARID1Aの発現消失を認めた。発現消失は臨床進行期と逆相関し (IA, IC1 vs. IC2, 3: $p < 0.01$)、腹水細胞診陽性例では陰性例に比して有意に発現消失の増加を認めた ($p < 0.01$)。一方、年齢、内膜症性嚢胞合併の有無及び予後については明らかな相関関係を認めなかった。内膜症性嚢胞合併症例(105例)を対象としたサブセット解析においても、IC2、3期 ($p = 0.001$)及び腹水細胞診陽性 ($p < 0.001$)においてARID1A発現消失を高頻度に認めた。内膜症性嚢胞非合併症例(83例)においては、ARID1A発現消失と臨床進行期、腹水細胞診に相関を認めなかった。過去の報告と同様にCCCの約半数にARID1A発現消失を認めた。ARID1A機能喪失はCCCの初期発癌過程に関与するのみならず、内膜症性嚢胞由来のCCCにおける腫瘍の進展、特に腹水中への癌細胞出現にも関わる可能性が示唆された。

7. 局所再発卵巣がんに対する放射線治療の効果
複数回化学療法施行後の局所再発卵巣がんに対して放射線治療がなされた61例を対象にその治療効果を検討した。本研究では病勢の安定化以上の効果(CR, PR, MR, NC例)を有効例とし、化学療法、放射線療法のsynergism、両者の交叉耐性を考慮し前治療との間隔を基準に次の3群に分け効果を判定した。I群: < 1ヶ月, II群: 1~6ヶ月, III群: > 6ヶ月。全症例の生物学的有効線量の間値は60.0 (15.5~72.0) Gy, 照射部位はリンパ節36例, 腹腔内6例, 骨盤内5例であり、組織学的には漿液

性癌 23 例, 粘液性癌 4 例, 類内膜癌 3 例, 明細胞癌 6 例であった。再発後生存期間は放射線治療反応例で 16 ヶ月, 非反応群で 2 ヶ月 ($p=0.013$) であり, 放射線反応は前治療との間隔が短く, 前化学療法感受性症例で効率に認められた。

8. 産婦人科開腹手術閉創における J-VAC ドレーンの有用性についての検討

開腹手術での創部離開の頻度は約 4 ~ 29%, SSI は約 20% と報告されている。創部への浸出液の貯留は創傷治癒を阻害し離開や SSI の発生に関わっている。今回は創部出血・浸出液の排液法として術創皮下 J-VAC ドレーン (JVD) の有効性を検討した。対象は平成 21 年 10 月から平成 23 年 2 月に JVD を留置した開腹手術症例 192 例である。期間内は全例に筋膜前面皮下に JVD (10Fr) を留置した。術後 1 日目, 2 日目の排液量と年齢, BMI, 皮下脂肪厚, 皮膚切開法, 埋没縫合の有無, 創傷治癒危険因子の有無との関連, さらに創部合併症の頻度に関して検討した。平均年齢 40 歳, 平均 BMI は 23.9kg/m², 平均皮下脂肪厚は 2.49cm であった。皮膚切開法は縦切開 101 例, 下腹部横切開 91 例であった。皮下脂肪厚は 2 cm 以上の症例は 115 例であった。JVD 排液量は横切開や埋没縫合がない場合で多かったが, BMI, 皮下脂肪厚との相関はなかった。皮下血腫は 3 症例存在したが, 治療を有する離開は 2 例 (1%) のみであった。産婦人科領域の術創閉鎖において皮下 JVD はきわめて有用であり, 対象の制限は不要で埋没縫合は省略可能であることを初めて明らかにした。

9. 顆粒膜細胞腫 56 例の検討

顆粒膜細胞腫は境界悪性腫瘍に分類され比較的子後良好であるが, 長期間経過して再発することがある。今回我々は顆粒膜細胞腫の再発に関連した臨床病理学的因子を調査した。平成 2 年から平成 26 年までに関連施設で治療を行った顆粒膜細胞腫 56 例を対象とし, 後方視的に診療録を調査した。さらに初回手術検体のパラフィン包埋切片を使用し, ER α , PR, Ki67, FSH, GATA4, TGF- β , IGF-I, FOXL2 について免疫組織染色を行った。これらの臨床的因子と免疫組織染色におけるタンパク発現について, 再発との関連を調査した。初回治療時の平均年齢は 49.2 歳, 腫瘍径は平均 10.8cm, 術式は付属器摘出術のみの症例が 23 例, 付属器摘出術に加えて子宮全摘出を行った症例が 33 例であった。残存腫瘍を認めたのは 1 例のみであった。術後に化学療法を行ったのは 4 例であった。臨床進行期は I 期 52 例, II 期 1 例, III 期 3 例であった。平均観察期

間は 82.9 ヶ月, 再発例は 7 例 (12.5%) であった。再発までの平均期間は 106 ヶ月で, 10 年以降の再発が 3 例 (42.8%) 認められた。単変量および多変量解析において, 残存腫瘍のみが再発との関連を認めた。Mitotic index が 5/10HPF 以上の症例は 4 例 (7.5%) であった。免疫組織染色では ER α 強発現は 11 例 (20.7%), PR 強発現は 43 例 (79.2%), Ki67 強発現は 14 例 (24.5%), GATA4 強発現は 24 例 (44.4%), FOXL2 強発現は 35 例 (64.8%) であった。全ての症例で, FSH は陰性, かつ TGF- β および IGF-I 強陽性であった。いずれの因子も予後との関連は認められなかったが, 再発例全てで PR は強発現していた。顆粒膜細胞腫は 10 年以上経過して再発することがあり, 長期的な経過観察が必要であることが確認された。残存腫瘍は顆粒膜細胞腫の再発リスク因子であるため手術時に注意深く腹腔内を観察し, 完全摘出手術を行うことが重要である。

10. 卵巣漿液性境界悪性腫瘍に関する臨床病理学的検討

卵巣漿液性境界悪性腫瘍 (serous borderline tumor: SBT) の病理学的予後不良因子を後方視的に評価し, 低異型漿液性癌再発や LGCS 進展の予後不良因子を探る。さらに, SBT における KRAS/BRAF の蛋白発現変化を検証し, 臨床病理組織学的特徴, 病理学的予後因子との関連を検討する。平成 12 年~平成 25 年間に当院で初回手術を施行した SBT 43 例を対象とした。SBT における病理学的予後不良因子として挙げられる微小乳頭状パターン, 微小浸潤, 腹膜インプラント, リンパ節転移について統計学的検討を行った。加えて, KRAS/BRAF 発現を免疫組織学的に評価した。年齢中央値 40 歳 (23~84), 進行期は I 期 34 例 (79%), II 期 2 例 (5%), III 期 7 例 (16%) であった。両側性発生を 12 例 (28%), 外向性発育を 11 例 (26%), 子宮内膜症併発を 19 例 (44%) に認めた。微小乳頭状パターンを 5 例 (12%), 微小浸潤を 15 例 (35%), 腹膜インプラントを 8 例 (19%), リンパ節転移陽性を 2 例 (5%) に認めた。統計学的解析では, 腹膜インプラントと両側発生や外向性発育に有意な相関を認めた ($p=0.004, 0.002$)。免疫組織化学染色が可能であった 42 例のうち, KRAS は 7 例 (17%), BRAF は 14 例 (33%) で過剰発現を認めた。微小乳頭状パターンを伴う症例では, 有意に KRAS/BRAF 発現が亢進していた。両側発生, 外向性発育は, 腹膜インプラントと有意な相関を認め, SBT の予後因子として重要である可能性が示唆された。微小乳頭状パターンを伴う SBT では, KRAS/BRAF

BRAF protein kinase pathway の活性化が認められ、LGSC 進展に関与している可能性が考えられた。

11. 樋口式横切除法を応用した Reduced Port Surgery の導入

腹腔鏡手術は医療機器の進歩と共に大きく発展し、さらなる低侵襲手術の需要に対する Reduced Port Surgery の概念が普及している。当教室では良性腫瘍や帝王切開の際に、皮下組織を頭側へ剥離し、筋膜を T 字切開することで、膀胱の位置を確認しながら腹膜を縦切開する樋口式横切除法にて開腹している。今回良性卵巣腫瘍に対して同手技を応用した低位単孔式腹腔鏡下手術 (L-SILS) を導入し、その有用性や安全性について検討した。平成 26 年 3 月から 8 月に腹腔鏡手術を施行した良性卵巣腫瘍 51 例 (L-SILS 22 例, 多孔式手術 29 例) を対象とし、患者背景や手術成績, 周術期合併症, 術後疼痛について統計学的に検討した。L-SILS は樋口式横切除法を応用した恥骨上縁 2~3 cm の小切開によるアプローチとした。術後疼痛は安静時痛および体動時痛を視覚的評価スケール (VAS) にて評価した。年齢平均値 33.8 歳 (19~65), 診断は成熟嚢胞性奇形腫 25 例 (L-SILS 17 例), 子宮内膜症性嚢胞 20 例 (L-SILS 2 例), 粘液性腺腫 2 例 (L-SILS 1 例) であった。腫瘍径平均値は L-SILS 群 9.94cm (4.0~30.0) に対し多孔式群 7.06cm (4.2~10.0) と有意差を認めた ($p=0.018$)。手術時間平均値は L-SILS 群 112.9 分 (72~150), 多孔式群 136.6 分 (76~237) と前者で有意に短縮していた ($p=0.017$)。術後疼痛や出血量, 合併症, 入院期間に有意差は認めなかった。本術式は恥骨上縁の極小切開でありながらも膀胱損傷を確実にさける切開法で, 術創が陰毛に被覆されるため極めて整容性に優れる方法である。さらに従来法と同等以上の安全性を有すると共に, 巨大腫瘍に対する有用性が示唆された。子宮筋腫に対しても同様の試みを始めたので合わせて報告する。

II. 周産期母子医学

1. 妊娠中のストレスと産後うつ病の関連性についての検討

近年, 不妊治療後の高齢妊娠や仕事を継続しながらの妊娠が増加し, 妊娠中のストレスや疲労と産後の精神状態の悪化との関連が注目されている。産後うつ病は妊娠中のストレス及び疲労との関連が言われているが, 定量的に評価するバイオマーカーを用いた研究は未だ少ない。本学ウイルス学講座ではヘルペスウイルス (HHV-6, HHV-7) を利用し, 客観的に疲労・ストレスを評価する方法の開発を行っ

ている。そこで我々は妊娠中と産後の唾液と血液から HHV-6, 7 量と抗体価を測定し, 心理テストを併用してストレスと産後うつ病の関連についての研究を行っている。平成 26 年度 7 月より開始し 135 例の登録を終了し, 検体を集積しているところである。

2. 出生前診断における遺伝カウンセリングの重要性の検討

我々は, 適切な遺伝カウンセリングを行った上で, 高リスクの妊婦の胎児異数性の検査を行っている。これらの臨床データ, 検査結果, 妊娠転帰を集計している。日本での歴史的な出生前診断に対する姿勢に配慮しながら, 母体血漿を利用した非侵襲的な胎児異数性検出の検査を開始した。我々のデータは出生前遺伝学的検査に関する議論を起し, そして日本における遺伝カウンセリングの質の向上と周産期管理の改善につながることを期待されている。

3. 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 CLbeta2GP1 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。

4. 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化学的に検討した。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、合体細胞、梗塞巣周囲などに観察され、強度ともに NC 群と比較しやや増加している程度であった。一方、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、コントロール群と比べ有意差を認めた。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、また PIH 群とコントロール群とで明らかな差を認めたことから、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可能性があると考えられた。

Ⅲ. 生殖内分泌学

1. 当院におけるがん・生殖医療の動向 臨床導入における問題点を探る

がん治療と生殖医療双方の進歩により、がん患者の妊孕性温存が重要視され始めている。本研究では、当院の悪性腫瘍の患者で精子凍結または胚凍結を施行した患者を対象に各年次のがん・生殖患者数の推移とその内訳や傾向・問題点を分析した。結果は、化学療法後の依頼件数が減少、未婚者の精子凍結件数が増加しており、平成 24 年に日本・がん生殖医療研究会が設立されてから、がん・生殖医療の考えが社会に浸透してきている影響と考えられた。がん・生殖医療は原疾患の治療が最優先であり、妊孕性温存に関する検討を早急に行うためには、正確な情報提供・精神的サポートの重要性が高く、多職種によるサポートチームでの対応が必要と考えられる。今後は、施設間および職種間の十分な連携がとれたシステム構築が必要と考えられた。

2. 「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

「卵子の老化」という言葉が不妊患者に与えた影

響について、不妊カウンセリング外来の動向から検討した。不妊カウンセリングを行った 42 例（のべ 45 回）を対象とした。84 個のキーワードが得られ、治療終結、高齢不妊といった

「卵子の老化」に関連するものが 14 個ずつと最も多かった。この二つのキーワードで全体の 3 分の 1 を占めた。その後、排卵誘発 12 個、メンタルケア 12 個と続いた。平成 23 年以前は、「治療終結」、「高齢不妊」が占める割合は 15.9%であったが、平成 24 年以降は 39.3%と 2 倍以上に増え、「卵子の老化」に対する関心の高まりが影響を与えている可能性が示唆された。

「点検・評価」

産婦人科学の 3 本柱である、婦人科腫瘍学、周産期母子医学、そして生殖内分泌学の分野を主な研究対象としている。個々の内容をみると、婦人科腫瘍学の分野では卵巣癌を対象とした研究が幅広く行われている。以前より盛んに研究されている分子生物学的解析に加え、より実地臨床に主眼を置いた臨床研究も行われている。周産期母子医学では、周産期のストレスに関する研究をはじめ、周産期遺伝に関する研究、また引き続き抗リン脂質抗体が関わる病態を詳しく解析している。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関する研究を行っている。国際学会でも多くの発表がなされ、大学院生やレジデントの活躍も著しい。これからの進展が楽しみである。多忙な臨床医療の中、国内外で評価される研究を遂行している講座員の努力には敬意を表すが、さらに積極的な論文執筆への姿勢を求めたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Saitou M, Iida Y, Komazaki H, Narui C, Matsuno K, Kawabata A, Ueda K, Tanabe H, Takakura S, Isonishi S, Sasaki H, Okamoto A. Success rate and safety of tumor debulking with diaphragmatic surgery for advanced epithelial ovarian cancer and peritoneal cancer. Arch Gynecol Obstet 2015; 291(3): 641-6.
- 2) Hirata Y, Murai N, Yanaihara N, Saito M, Saito M, Urashima M, Murakami Y, Matsufuji S, Okamoto A. MicroRNA-21 is a candidate driver gene for 17q23-25 amplification in ovarian clear cell carcinoma. BMC Cancer 2014; 3: 799.
- 3) Okamoto A, Glasspool RM (Beatson West of Scotland Cancer Centre), Mabuchi S (Osaka Univ), Matsu-

- mura N²⁾, Nomura H¹⁾, Itamochi H (Tottori Univ), Takano M (National Defense Medical College), Takano T (Tohoku Univ), Susumu N¹⁾, Aoki D¹⁾ (¹Keio Univ), Konishi I²⁾ (²Kyoto Univ), Covens A (Sunnybrook Hosp), Ledermann J (UCL Cancer Institute), Mezzanica D (Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori), Steer C (Border Medical Oncology), Millan D (Glasgow Royal Infirmary), McNeish IA (Beatson Institute for Cancer Research), Pfisterer J (Gynecologic Oncology Center), Kang S (National Cancer Center, Korea), Gladieff L (Institut Claudius Regaud), Bryce J (National Cancer Institute, Italy), Oza A (Princess Margaret Hosp). Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24(9 Suppl.): S20-5.
- 4) Seki T, Yanaihara N, Hirata Y, Fukunaga M, Tanaka T, Okamoto A. Uterine endometrial carcinoma with trophoblastic differentiation: a case report with literature review. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014; 35(4): 461-4.
- 5) Yamaguchi N, Mimoto R, Yanaihara N, Imawari Y, Hirooka S, Okamoto A, Yoshida K. DYRK2 regulates epithelial-mesenchymal-transition and chemosensitivity through Snail degradation in ovarian serous adenocarcinoma. *Tumour Biol* 2015; 36(8): 5913-23. Epub 2015 Feb 25.
- 6) Suzuki K, Takakura S, Saito M, Morikawa A, Suzuki J, Takahashi K, Nagata C, Yanaihara N, Tanabe H, Okamoto A. Impact of Surgical Staging in Stage I Clear Cell Adenocarcinoma of the Ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24(7): 1181-9.
- 7) Saito M, Kanehira C, Isonishi S. Treatment-interval associated effect of irradiation on locoregionally-relapsed ovarian cancer. *Mol Clin Oncol* 2014; 2(5): 865-9.
- 8) Okamoto A, Sehouli J¹⁾, Yanaihara N, Hirata Y, Braicu I¹⁾ (¹Charité Univ), Kim BG (Sungkyunkwan Univ), Takakura S, Saito M, Yanagida S, Takenaka M, Yamaguchi N, Morikawa A, Tanabe H, Yamada K, Yoshihara K²⁾, Enomoto T²⁾ (²Niigata Univ), Itamochi H³⁾, Kigawa J³⁾ (³Tottori Univ), Matsumura N⁴⁾, Konishi I⁴⁾ (⁴Kyoto Univ), Aida S⁵⁾, Aoki Y⁶⁾, Ishii N⁶⁾ (⁶Chugai Pharmaceutical), Ochiai K, Akiyama T⁵⁾ (⁵Univ of Tokyo), Urashima M. Somatic copy number alterations associated with Japanese or endometriosis in ovarian clear cell adenocarcinoma. *PLoS One* 2015; 10(2): e0116977.
- 9) Kajiwarra K, Kimura E¹⁾, Nakano M¹⁾ (¹Kousei General Hosp), Takano H, Okamoto A. Clinical experience of J-VAC drain for skin closure in the laparotomy of obstetrics and gynecology. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40(4): 1089-97.
- 10) Samura O. A commentary on comparison of the performance of Ion Torrent chips in noninvasive prenatal trisomy detection. *J Hum Genet* 2014; 59(8): 421-2.
- 11) 廣瀬 宗, 上田 和, 駒崎裕美, 鳴井千景, 高橋一彰, 永田知映, 斎藤元章, 矢内原臨, 高倉 聡, 山田恭輔, 落合和徳, 岡本愛光. 免疫組織学的検査を試みた子宮頸部類内膜腺癌の2例. *関東連産婦会誌* 2014; 51(4): 583-91.
- 12) 關 壽之, 上田 和, 松井仁志, 中島恵子, 永吉陽子, 井上桃子, 川畑絢子, 鳴井千景, 嘉屋隆介, 飯田泰志, 高野浩邦, 岡本愛光. 探索に苦慮した術中器具紛失の一例. *日産婦内視鏡会誌* 2015; 30(2): 450-4.
- 13) 齊藤三和, 杉本公平, 大野田晋, 鴨下桂子, 山本瑠伊, 飯倉絵里, 拝野貴之, 岡本愛光. 当院におけるがん・生殖医療の動向 臨床導入における問題点を探る. *東京産婦会誌* 2014; 63(2): 218-22.
- 14) 上出泰山, 梅原永能, 左合治彦. 母体血中からの胎児有核赤血球の効率的回収に向けた新たな試み. *慈恵医大誌* 2015; 130(1): 11-7.
- 15) 田川尚美, 柳田 聡, 永吉陽子, 大野田晋, 青木ひとみ, 關 壽之, 森川あすか, 鈴木啓太郎, 磯西成治, 岡本愛光. AFPが異常高値を示した卵巣明細胞腺癌の1例. *関東連産婦会誌* 2014; 51(4): 503-8.
- 16) 上田 和, 鴨下桂子, 大野田晋, 笠井章代, 津田明奈, 廣瀬 宗, 中島恵子, 川畑絢子, 駒崎裕美, 松野香苗, 高橋一彰, 斎藤元章, 矢内原臨, 杉本公平, 岡本愛光. 婦人科腹腔鏡手術への3Dシステム導入に関する検討. *東京産婦会誌* 2014; 63(3): 407-11.
- 17) 齋藤良介, 青木宏明, 舟木 哲, 小西晶子, 吉居絵理, 田沼有希子, 梶原一紘, 土橋麻美子, 上出泰山, 種元智洋, 大浦訓章, 岡本愛光. 妊娠中期の不明熱により妊娠継続の判断に苦慮した1例. *東京産婦会誌* 2014; 63(4): 702-7.
- 18) 黒田高史, 小曾根浩一, 森本恵爾, 飯田泰志, 田部宏, 高野浩邦, 佐々木寛. 体重132kgの患者に皮下鋼線吊り上げ式腹腔鏡手術を施行した一例. *千葉産婦会誌* 2015; 8(2): 115-7.
- 19) 高倉 聡, 斎藤元章, 飯田泰志, 佐藤佳世, 關 壽之, 上田 和, 田部 宏, 高野浩邦, 佐々木寛, 岡本愛光. 婦人科腫瘍・類腫瘍手術の進歩/進行・再発卵巣がんの手術 進行卵巣癌のPDS・IDS. *産婦手術* 2014; 25: 9-16.
- 20) 上田 和, 大野田晋, 鴨下桂子, 井上桃子, 鳴井千景, 森川あすか, 高橋一彰, 關 壽之, 黒田 浩, 拝野貴之,

斉藤元章, 矢内原臨, 杉本公平, 岡本愛光. 腹腔鏡下手術施行後に診断された境界悪性卵巣腫瘍8例からの検討. 日産婦内視鏡会誌 2014; 29(2): 402-7.

21) 堀口絢奈, 梅澤 敬, 芦川智美, 土屋幸子, 梅森宮加, 鷹橋浩幸, 池上雅博, 山田恭輔, 岡本愛光, 落合和徳. BD シュアパス液状処理細胞診システムにおける血液の影響に関する研究 標本不適正要因を除去する前処理工程の検討. 日臨細胞会誌 2014; 53(4): 286-91.

II. 総 説

- 1) 高橋一彰, 岡本愛光. 【産婦人科処方すべてーすぐに使える実践ガイド】 婦人科編 腫瘍子宮筋腫. 臨産 2014; 68(4): 174-6.
- 2) 斎藤元章, 田部 宏, 岡本愛光. 子宮頸部扁平上皮癌に対する化療薬を用いた新たな治療戦略化療薬 現在の標準治療での位置づけと今後の展望 (子宮頸部扁平上皮癌に対して). 日婦腫瘍会誌 2014; 32(2): 154-62.
- 3) 高倉 聡, 斎藤元章, 飯田泰志, 佐藤佳世, 關 寿之, 上田 和, 田部 宏, 高野浩邦, 佐々木寛, 岡本愛光. 婦人科腫瘍・類腫瘍手術の進歩/進行・再発卵巣がんの手術 進行卵巣癌の PDS・IDS. 産婦手術 2014; 25: 9-16.
- 4) 杉本公平, 大野田晋, 鴨下桂子, 加藤淳子, 山本瑠伊, 川口里恵, 拝野貴之, 林 博 (恵愛病院), 岡本愛光. 【現代生殖医療のメインストリーム ART マスターたちの治療戦略】 不妊症の検査 超音波検査. 産婦の実際 2014; 63(11): 1590-8.
- 5) 鴨下桂子, 杉本公平, 岡本愛光, 鈴木 直 (聖マリアンナ医科大学). 【抗がん剤の副作用と支持療法ーより適切な抗がん剤の安全使用をめざしてー】 臓器別副作用と対策 その他 化学療法による性腺機能不全. 日臨 2015; 73(増刊 2 抗がん剤の副作用と支持療法): 507-13.
- 6) 青木宏明. 【妊婦の薬物治療管理 リスクと不安を最小にするための基礎と実践】 妊娠に合併する疾患の治療戦略 切迫早産. 薬局 2015; 66(1): 108-12.
- 7) 佐村 修. 【産婦人科医必読! 臨床遺伝学の最新知識】 周産期医療と遺伝 NIPT. 産婦の実際 2015; 64(3): 339-43.
- 8) 落合和彦. 【女性アスリートを診るー産婦人科的問題とその対策】 女性アスリートをどのようにサポートするか. 産と婦 2015; 82(3): 245-8.
- 9) 種元智洋, 佐村 修, 青木宏明, 大浦訓章, 岡本愛光. 【新生児室のルーチンとトピックス】 産科医が何をしているのか 出生前診断. 小児診療 2015; 78(1): 27-31.
- 10) 竹中将貴, 矢内原臨, 岡本愛光. 【卵巣がん治療の

個別化を目指す新たな局面】 High-grade 漿液性腺癌 (HGSOC) のゲノム多様性. 産婦の実際 2014; 63(7): 947-52.

III. 学会発表

- 1) 舟木 哲, 青木宏明, 田沼有希子, 鳥形晶子, 梶原一紘, 佐藤陽一, 土橋麻美子, 種元智洋, 大浦訓章, 恩田威一, 岡本愛光. 治療的頸管縫縮術の予後因子の検討. 第66回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4月. [日産婦会誌 2014; 66(2): 783]
- 2) 永吉陽子, 山田恭輔, 中島恵子, 駒崎裕美, 鈴木二郎, 田部 宏, 高倉 聡, 磯西成治, 落合和彦, 佐々木寛, 落合和徳, 岡本愛光. 子宮体癌リンパ節転移例の検討ー術式の適正化をめざしてー. 第66回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4月. [日産婦会誌 2014; 66(2): 635]
- 3) 竹中将貴, 河野隆志 (国立がん研究センター), 矢内原臨, 岡本愛光. (ミニワークショップ2: 卵巣癌・予後因子・治療法の探索) 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. 第66回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4月. [日産婦会誌 2014; 66(2): 432]
- 4) 伊藤由紀¹⁾, 前原佳代子¹⁾, 兼城英輔²⁾, 宮田知子²⁾, 増田彩子¹⁾, 右田王介¹⁾, 岡本愛光, 中村仁美³⁾, 木村 正³⁾ (³大阪大), 和氣徳夫²⁾ (²九州大), 谷口武 (谷口病院), 秦健一郎¹⁾ (¹国立成育医療研究センター). (ミニワークショップ4: 胎児発育と遺伝子異常) 正常二倍体だが反復する胎状奇胎に観察される母由来アレルのDNAメチル化異常とNLRP7遺伝子変異. 第66回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4月. [日産婦会誌 2014; 66(2): 436]
- 5) 中島恵子, 上田 和, 竹中将貴, 廣瀬 宗, 永吉陽子, 駒崎裕美, 川畑絢子, 松野香苗, 丸田剛徳, 鈴木二郎, 磯西成治, 岡本愛光. 卵巣癌進行期新分類 (FIGO2012改訂案) に関する検討. 第66回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4月. [日産婦会誌 2014; 66(2): 630]
- 6) 田沼有希子, 梶原一紘, 青木宏明, 舟木 哲, 佐藤陽一, 鳥形晶子, 土橋麻美子, 種元智洋, 川口里恵, 大浦訓章, 恩田威一, 岡本愛光. 前置癒着胎盤と羊水過多及び出生体重との関連. 第66回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4月. [日産婦会誌 2014; 66(2): 700]
- 7) 山口乃里子, 矢内原臨, 平田幸広, 斉藤美里, 吉田清嗣, 岡本愛光. 卵巣漿液性腺癌におけるDYRK2を介した転移・浸潤メカニズムの解明. 第66回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4月. [日産婦会誌 2014; 66(2): 742]
- 8) 大野田晋, 杉本公平, 鴨下桂子, 山本瑠伊, 飯倉絵

- 理, 拜野貴之, 岡本愛光. 子宮内膜症性嚢胞の外科的治療が, 一般不妊治療に及ぼす予後についての検討. 第66回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4月. [日産婦会誌 2014; 66(2): 837]
- 9) Okamoto A. Randomized phase III trial of paclitaxel/carboplatin (PC) versus cisplatin/irinotecan (CPT-P) as first-line chemotherapy in patients with clear cell carcinoma (CCC) of the ovary: A Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG)/GCIG study. 2014 ASCO (American Society Of Clinical Oncology) Annual Meeting, Chicago May.
- 10) Seki T, Ochiai K, Sasaki H, Isonishi S, Okamoto A. Systemic chemotherapy compared with radiation therapy as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk stage IB-IIIB cervical adenocarcinoma. 2014 ASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting, Chicago May.
- 11) 青木宏明. (パネルディスカッション3: 臓器移植患者の妊娠と出産) 妊娠中及び授乳中の免疫抑制剤使用の安全性. 第39回日本外科学会連合学会学術集会. 東京, 6月. [日外科学連合会誌 2014; 39(3): 490]
- 12) 山田恭輔. (教育講演 28: 婦人科・周産期 卵巣明細胞腺癌をめぐる最近の話題) 臨床. 第34回日本画像医学会. 東京, 2月.
- 13) 飯田泰志. (シンポジウム3: 培養細胞を用いた薬剤感受性・耐性機構の解明と再生医療への応用) 卵巣明細胞腺癌がん株 HAC 2 細胞の低酸素培養によるグリーコーゲンの蓄積とその機序の解明~抗癌剤耐性克服を目指して~. 第32回日本ヒト細胞学会学術集会. 東京, 8月.
- 14) Suzuki M, Tachimoto R, Nikaido T, Okamoto A. Immunohistological localization of bilirubin oxidation in human placenta. 2014 IFPA (International Federation of Placenta Associations) Meeting, Paris, Sept.
- 15) 小曾根浩一, 秋山由佳, 齊藤三和, 大和田彬子, 山下修位, 宇田川治彦, 駒崎裕美, 鈴木二郎, 鈴木美智, 江澤正浩, 飯田泰志, 田部 宏, 高野浩邦, 佐々木寛, 岡本愛光. 早期子宮体癌手術におけるパワーデバイスの検討. 第56回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 宇都宮, 7月. [日産婦会誌 2014; 32(3): 530]
- 16) 高野浩邦, 田畑潤哉, 大和田彬子, 山下修位, 黒田高史, 山村倫啓, 宇田川治彦, 小曾根浩一, 田部 宏, 佐々木寛. (ワークショップ1: 婦人科がん手術の工夫) 卵巣がん根治術のポイントと工夫. 第127回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会. 東京, 6月. [関東連産婦会誌 2014; 51(2): 212]
- 17) 杉本公平. がん・生殖医療における精神的サポート体制の構築. 日本がん・生殖医療研究会/日本生殖医療心理カウンセリング学会共同開催シンポジウム. 東京, 11月.
- 18) 永吉陽子, 山田恭輔, 中島恵子, 駒崎裕美, 鈴木二郎, 田部 宏, 高倉 聡, 磯西成治, 落合和彦, 佐々木寛, 落合和徳, 岡本愛光. 子宮体癌リンパ節転移例の検討-術式の適正化をめざして-. 第66回日本産科婦人科学会学術集会. 東京, 4月. [日産婦会誌 2014; 66(2): 635]
- 19) 鈴木二郎, 田部 宏, 高野浩邦, 中島恵子, 永吉陽子, 駒崎裕美, 飯田泰志, 齊藤元章, 磯西成治, 落合和彦, 佐々木寛, 岡本愛光. 卵巣癌における Trousseau 症候群 (脳梗塞) の後方視的検討. 第66回日本産科婦人科学会学術集会. 東京, 4月. [日産婦会誌 2014; 66(2): 654]
- 20) 駒崎裕美, 高倉 聡, 鈴木二郎, 中島恵子, 永吉陽子, 永田知映, 矢内原臨, 田部 宏, 磯西成治, 落合和彦, 佐々木寛, 岡本愛光. 臨床検査値からみた卵巣明細胞腺癌と漿液性腺癌の違い. 第66回日本産科婦人科学会学術集会. 東京, 4月. [日産婦会誌 2014; 66(2): 915]

IV. 著 書

- 1) 稲葉夕子, 北井里実, 福田国彦, 上田 和, 清川貴子. 第1章: 子宮 1. 双角子宮. 後閑武彦 (昭和大) 編. 圧倒的画像数で診る! 腹部疾患画像アトラス: 典型例から応用例まで, 2000 画像で極める読影力! 東京: 羊土社, 2014. p.303-6.
- 2) 関沢明彦 (昭和大), 佐村 修, 四元淳子 (お茶の水女子大) 編著. 周産期遺伝カウンセリングマニュアル. 東京: 中外医学社, 2014.

泌尿器科学講座

教授： 穎川 晋	前立腺癌, 泌尿器悪性腫瘍, 腹腔鏡手術
教授： 小野寺昭一	尿路性器感染症
教授： 岸本 幸一	尿路感染, 老人泌尿器科学
教授： 清田 浩	尿路感染症, 前立腺肥大症, エンドウロロジー
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	排尿機能障害, 女性骨盤底
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	神経泌尿器科, 女性骨盤底
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) 日本人前立腺癌より樹立した前立腺癌モデル JDCaP に関する研究 (木村高弘, 田代康次郎, 本田真理子, 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, その後に発育した腫瘍を継代し安定系を作成した。現在ホルモン抵抗性獲得機序の解明を引き続きおこなっている。

- 2) 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 らとの共同研究により, 世界5地域におけるラテント癌の調査を行い, その結果は J Natl Cancer Inst (2013年) に掲載された。さらに, 本学におけるラテント癌の解析を継続し, その結果を第102回日本泌尿器科学会総会(4月, 神戸)で発表した。

- 3) 前立腺血中循環腫瘍細胞 (CTC) に関する研究 (田代康次郎, 坂東重浩, 本田真理子, 木村高弘)

前立腺癌患者抹消血中存在する CTC は患者予後の予測因子であることが知られている。近年,

CTC の分子学的解析を行う事で, 患者の治療効果予測を行う可能性についても検討されている。われわれは, これまでの研究で発見した前立腺癌関連マーカーの発現を去勢抵抗性前立腺癌患者の CTC で解析し, 予後, 治療効果との相関について検討している。

- 4) TRPA1 を介する骨盤内臓器間感作による間質性膀胱炎モデルの確立 (古田 昭)

間質性膀胱炎とは膀胱に非特異的炎症を伴い, 頻尿や膀胱痛を呈する病態不明の疾患である。臨床的に間質性膀胱炎患者は過敏性腸症候群や子宮内膜症など膀胱外の骨盤内臓器の炎症性疾患を高率に合併することから, その病態のひとつに骨盤内臓器間感作の関与が示唆されている。本研究では大腸や子宮の TRPA1 を刺激すると間質性膀胱炎様症状を呈することを実験的に証明した。2013年度に米国泌尿器科学会総会(2013年5月, San Diego)にて発表し, Int Urogynecol J 2014; 25(11): 1575-81 に掲載された。

2. 臨床的研究

- 1) 泌尿器手術における深部静脈血栓症予防に関する研究 (畠 憲一, 木戸雅人)

泌尿器科手術周期における深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症に対する予防を, フォンダパリヌク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, データを解析した。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, フォンダパリヌクスナトリウム投与群には発症しなかった。しかしながら2群間に統計学的有意差はなかった。各合併症でも有意差はなかった。最終結果を現在論文投稿中である。

- 2) 前立腺生検時の麻酔に関する研究 (占部文彦, 下村達也)

前立腺癌の診断は経直腸的前立腺針生検術で行う。当施設では直腸粘膜浸潤麻酔下で行っているが, 近年仙骨硬膜外ブロックの有用性も報告されている。そこで, 当施設で経直腸的前立腺針生検術を施行する患者を対象に, 直腸粘膜浸潤麻酔法と仙骨硬膜外ブロック法の疼痛に関する効果を前向きに検討している。現在症例集積中である。

- 3) 前立腺癌におけるセンチネルリンパ節郭清術の検討 (三木 淳)

前立腺癌における拡大骨盤内リンパ節郭清の具体的な範囲, 手技は確立していない。我々は, ICG (イ

ンドシアニンググリーン) 蛍光法を用いて, 前立腺癌のセンチネルリンパ節を同定, 解剖学的理解に基づいたリンパ節郭清手技の定型化について検討している。これまでに 25 例で実施し, 90%以上の症例でセンチネルリンパ節を同定, 特徴的なリンパ流のパターンを同定した。これまでに, 第 28 回日本泌尿器内視鏡学会総会 (11 月, 福岡) で学会発表を行っている。

4) 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。2014 年度は第 27 回日本老年泌尿器科学会 (6 月, 山形), 第 21 回日本排尿機能学会 (9 月, 岡山), 国際禁制学会 (10 月, Rio de Janeiro), 第 14 回日本間質性膀胱炎研究会 (1 月, 東京) にて発表した。

「点検・評価」

2014 年度も日本泌尿器科学会総会, 欧州泌尿器科学会総会, 米国泌尿器科学会総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 AR¹⁾²⁾, Egawa S, Pushkar D³⁾, Govorov A³⁾, Kimura T, Kido M, Takahashi H, Kuk C¹⁾²⁾ (Mount Sinai Hosp), Kovylyna M³⁾ (Moscow State Univ), Aldaoud N²⁾⁴⁾ (Jordan Univ of Science and Technology), Fleshner N²⁾, Finelli A²⁾, Klotz L (Sunnybrook and Women's Health Science Centre), Lockwood G²⁾, Sykes J²⁾, Kwast Tv²⁾ (Univ Health Network). Prevalence of inflammation and benign prostatic hyperplasia on autopsy in Asian and Caucasian men. *Eur Urol* 2014; 66(4): 619-22.
- 2) Furuta A, Suzuki Y (Tokyo Rehabilitation Hosp), Naruoka T, Asano K, Egawa S, Yoshimura N (Univ of Pittsburgh). Cross-sensitization mechanisms between colon and bladder via transient receptor potential A1 stimulation in rats. *Urogynecol J* 2014; 25(11): 1575-81.
- 3) Kimura T, Kido M, Miki K, Yamamoto T, Sasaki H, Kuruma H, Hayashi N, Takahashi H, Aoki M and Egawa S. Mid-term outcome of permanent prostate iodine-125 brachytherapy in Japanese patients. *Int J Urol* 2014; 21(5): 473-8.
- 4) Hayashi N, Matsushima M, Kido M, Naruoka T, Furuta A, Furuta N, Takahashi H, Egawa S. BMI is associated with larger index tumors and worse outcome after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014; 17(3): 233-7.
- 5) Sasaki H, Kido M, Miki K, Kuruma H, Takahashi H, Aoki M and Egawa S. Salvage partial brachytherapy for prostate cancer recurrence after primary brachytherapy. *Int J Urol* 2014; 21(6): 572-7.
- 6) Kido M, Kuruma H, Sasaki H, Miki K, Aoki M, Kimura T, Takahashi H, Kanehira C, Egawa S. Pulmonary metastases after low-dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer. *Korean J Urol* 2014; 55(5): 309-14.
- 7) Aoki M, Miki K, Kido M, Sasaki H, Nakamura W, Kijima Y, Kobayashi M, Egawa S, Kanehira C. Analysis of prognostic factors in localized high-risk prostate cancer patients treated with HDR brachytherapy, hypofractionated 3D-CRT and neoadjuvant/adjuvant androgen deprivation therapy (trimodality therapy). *J Radiat Res* 2014; 55(3): 527-32.
- 8) Sugimoto M¹⁾, Hirama H¹⁾, Yamaguchi A²⁾, Koga H²⁾ (Harasanshin General Hosp), Hashine K³⁾, Ni-nomiya I³⁾ (National Hosp Organization Shikoku Cancer Center), Shinohara N⁴⁾, Maruyama S⁴⁾ (Hokkaido Univ), Egawa S, Sasaki H, Kakehi Y¹⁾ (Kagawa Univ); PRIAS-JAPAN study group. Should inclusion criteria for active surveillance for low-risk prostate cancer be more stringent? From an interim analysis of PRIAS-JAPAN. *World J Urol* 2015; 33(7): 981-7. *Epub* 2014 Nov 27.
- 9) Matsumoto H¹⁾²⁾ (Kawasaki Medical School), Haga K¹⁾, Ohno I¹⁾³⁾ (East Hosp of National Cancer Institute), Hiraoka K¹⁾⁴⁾ (Hokkaido Univ), Kimura T, Hermann K¹⁾, Kasahara N¹⁾, Anton P¹⁾ (Univ of California), McGowan I (Univ of Pittsburgh). Mucosal gene therapy using a pseudotyped lentivirus vector encoding murine interleukin-10

(mIL-10) suppresses the development and relapse of experimental murine colitis. BMC Gastroenterol 2014; 14: 68.

- 10) 鈴木 鑑, 小出晴久, 吉良慎一郎, 森武 潤, 平本有希子, 清田 浩, 穎川 晋, 清水嘉門 (清水クリニック), 有澤千鶴¹⁾, 飯村康正¹⁾, 川村尚子¹⁾ (1 東京都保険医療公社東部地域病院). 急性単純性膀胱炎に対する sitafloxacin 1 回 100mg, 1 日 2 回, 3 日間投与方法の有効性に関する多施設共同研究. 日化療会誌 2014; 62(4): 494-9.

II. 総 説

- 1) 清田 浩, 田中一志 (神戸大). 【感染症診療 update】(II 章) 主要な臓器感染症 尿路感染症急性精巣上体炎, 急性および慢性細菌性前立腺炎. 日医師会誌 2014; 143(特別 2): S222-6.
- 2) 鈴木康之. 【痛みへのマネジメント update 基礎知識から緩和ケアまで】 部位別にみた一般臨床医にできる疼痛コントロール 腹部痛 泌尿器・男性性器疾患による痛み. 日医師会誌 2014; 143(特別 1): S272-3.
- 3) Yoshimura N¹⁾, Ogawa T¹⁾, Miyazato M¹⁾, Kitta T¹⁾, Furuta A¹⁾, Chancellor MB (Oakland Univ), Tyagi P¹⁾ (1 Univ of Pittsburgh). Neural mechanisms underlying lower urinary tract dysfunction. Korean J Urol 2014; 55(2): 81-90.
- 4) 木村高弘. 【前立腺癌局所治療後再発の診断, 治療】前立腺癌局所治療後再発の治療 放射線治療後再発に対する救済手術療法の現状と課題. 泌外 2014; 27(2): 159-64.
- 5) 木村高弘. 【前立腺癌の診療ナビゲーションーわかりやすく丁寧に!】 前立腺癌の治療と問題点 《前立腺全摘除術》腹腔鏡下前立腺全摘除術の実際と問題点 腹腔鏡下前立腺全摘除術の適応と手術のポイント, 問題点について教えてください. 臨泌 2014; 68(4): 134-8.
- 6) 木村高弘. Sipuleucel-T (Provenge). 腫瘍内科 2013; 12(2): 191-5
- 7) 三木 淳, 穎川 晋. 【“長期成績”-X. 腹腔鏡下膀胱全摘除術-】 腹腔鏡下膀胱全摘術における代用膀胱造設術の現状. Jpn J Endourol 2014; 27(1): 100-5.
- 8) 古田 昭. 【明解!! 必携 泌尿器科診療の手引き】 下部尿路機能障害過活動膀胱. 泌外 2014; 27(特別号): 106-9.

III. 学会発表

- 1) 穎川 晋. 東京慈恵会医科大学における内視鏡外科手術トレーニングシステムおよび資格制度の導入. 第 102 回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4 月.
- 2) 清田 浩. (シンポジウム 11: 国内外のサーベイラ

ンスの動向と臨床への活用) 国内外のサーベイランスの動向と臨床への応用～感染症治療への応用～. 第 88 回日本感染症学会学術講演会・第 62 回日本化学療法学会総会合同学会. 福岡, 6 月. [日化療会誌 2014; 62(Suppl.A): 173]

- 3) 鈴木康之, 古田 昭, 鈴木英訓, 山田裕紀, 成岡健人, 木村章嗣, 善山徳俊, 田中晴郎, 島田隼人, 穎川 晋. 前立腺肥大症 BPH に伴う夜間頻尿に対する α 1 遮断薬の目覚めと気分の改善効果の検討-正常人との比較-. 第 27 回日本老年泌尿器科学会. 山形, 6 月.
- 4) 波多野孝史, 稲葉裕之, 内田善久, 五十嵐太郎, 森啓一郎, 石井 元, 坂東重浩, 岸本幸一, 穎川 晋. 進行性腎細胞癌に対するスニチニブ長期投与による前立腺の縮小. 第 52 回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 8 月.
- 5) 波多野孝史, 稲葉裕之, 遠藤勝久, 北條 智, 石井 元, 岸本幸一, 穎川 晋. 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対するエベロリムス投与が性腺に及ぼす影響. 第 79 回日本泌尿器科学会東部総会. 横浜, 10 月.
- 6) Furuta A, Kimura S, Honda M, Naruoka T, Furuta N, Suzuki Y, Yoshimura N, Egawa S. Role of α 2-adrenoceptors and imidazoline receptors in the control of voiding and continence reflexes in conscious rats. 109th American Urological Association Annual Meeting. Orlando, May.
- 7) 古田 昭, 鈴木康之, 穎川 晋. 高齢者に多い間質性膀胱炎の臨床的特徴. 第 27 回日本老年泌尿器科学会. 山形, 6 月.
- 8) 古田 昭, 木村章嗣, 穎川 晋, 鈴木康之, 吉村直樹. ハンナー病変を有する間質性膀胱炎患者におけるエストロゲン α 受容体の発現に関する検討. 第 21 回日本排尿機能学会. 岡山, 9 月.
- 9) 木村高弘, 古里文吾, 小出晴久, 善山徳俊, 西川英臣, Trapman J, Leenders G, Visakorpi T. 日本人転移性前立腺癌における ERG 発現の検討～局所癌, 潜在癌との比較～. 第 102 回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4 月.
- 10) Kimura T. (Panel Discussion) PSA screening Pros vs Cons. 29th Annual EAU (European Association of Urology) Congress. Stockholm, Apr.
- 11) 木村高弘. (シンポジウム 10: 限局性前立腺癌のアウトカムを予測する-尿禁制・性機能の点から) 腹腔鏡下前立腺全摘術における尿禁制アウトカムの予測. 第 79 回日本泌尿器科学会東部総会. 横浜, 10 月.
- 12) 木村高弘. (シンポジウム 7: 分子標的治療-最新の潮流-がん克服は見えてきたか-) 前立腺癌に対する新規治療: 去勢抵抗性前立腺癌に対するペプチドワクチン療法の現状と展望. 第 63 回日本感染症学会東日本地方会総会学術集会・第 61 回日本化学療法学会

東日本支部総会合同学会, 東京, 10月.

- 13) 三木 淳. PSA 監視療法: 実践上の問題点を PRIAS-JAPAN 登録症例から探る. 第 102 回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4月.
 - 14) 三木 淳, 都筑俊介, 柳澤孝文, 森啓一郎, 伊藤景紀, 大沼 源, 岸本幸一, 颯川 晋. 腹腔鏡下前立腺全摘における ICG 蛍光法による前立腺癌センチネルリンパ節同定法. 第 28 回日本泌尿器内視鏡学会総会. 福岡, 11月.
 - 15) 佐々木裕, 三木健太, 颯川 晋. 泌尿器科医からみたグリソンスコアの現状と問題点. 第 102 回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4月.
 - 16) 佐々木裕, 三木 淳, 颯川 晋. (シンポジウム 9: 腹腔鏡下/ロボット支援腹腔鏡下膀胱全摘除術の標準術式) 腹腔鏡下膀胱全摘術における神経温存手技と代用膀胱造設術について. 第 28 回日本泌尿器内視鏡学会総会. 福岡, 11月.
 - 17) 畠 憲一, 木戸雅人, 山本順啓, 佐々木裕, 三木 淳, 山田裕紀, 木村高弘, 三木健太, 颯川 晋. 泌尿器癌周術期症候性 VTE 予防フォンダパリヌクス, エノキサパリンの比較・検討. 第 39 回日本外科系連合学会学術集会. 東京, 6月.
 - 18) Bando S, Miki J, Miki K, Shimuzu K, Kishimoto K, Egawa S. Percutaneous Cryoablation of renal tumors: outcomes of treatment and evaluation of renal function. 7th International Symposium in Focal Therapy and Imaging in Prostate & Kidney Cancer. Pasadena, Aug.
 - 19) Kido M, Kuruma H, Kimura T, Sasaki H, Yamamoto T, Furusato B, Takahashi H, Egawa S. Current trend of incidence in latent prostate cancer in Japan. Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer. Amsterdam, Feb. 2014.
 - 20) Aikawa K, Hasegawa Y, Honda M, Naruoka T, Yamada H, Kimura T, Ueoka K (National Center for Child Health and Development), Egawa S. Fibroepithelial polyps causing ureteral obstruction diagnosed anatenately. 2nd Friends of Israel Urological Symposium. Tel Aviv, July.
- 2) 石井 元¹⁾, 波多野孝史¹⁾, 遠藤勝久¹⁾, 関 邦彦¹⁾ (¹JR 東京総合病院), 山田裕紀, 木村高弘, 颯川 晋. スニチニブ不応であった papillary type 2 の転移性腎癌に対し second line のアキシチニブ投与が奏功を認めした一例. 日泌会誌 2014; 105(3): 129-33.
 - 3) 石井 元¹⁾, 面野 寛¹⁾, 笠井奏子¹⁾, 畠 憲一¹⁾, 木村高弘, 鈴木正泰¹⁾ (¹厚木市立病院), 颯川 晋. 前立腺小細胞癌骨盤内転移に対してドセキタキセルが著効した 1 例. 泌紀 2014; 60(12): 641-4.
 - 4) 田代康次郎, 木村章嗣, 成岡健人, 古田 希, 颯川 晋. ゴセレリン酢酸塩デボ製剤皮下注射による巨大皮下血腫で出血性ショックが生じた前立腺癌の 1 例. 泌紀 2014; 60(9): 455-8.
 - 5) 大林広輝, 三木 淳, 笠井奏子, 田代康次郎, 都筑俊介, 坂東重浩, 石井 元 (JR 東京総合病院), 鈴木鑑, 木村高弘, 岸本幸一, 颯川 晋. 根治的膀胱全摘・回腸新膀胱造設術後の上部尿路 CIS に対し経皮的 BCG 灌流療法を施行した 1 例. 泌紀 2014; 60(9): 443-6.

IV. 著 書

- 1) 颯川 晋. 第 19 章: 泌尿器科疾患 膀胱炎. 山口修 (虎の門病院), 北原光夫 (農林中央金庫) 監修. 今日の治療指針: わたしはこう治療している. 2015 年版. 東京: 医学書院, 2015. p.1088-90.

V. その他

- 1) 成岡健人, 古田 希, 波多野孝史, 三木 淳, 村上雅哉, 颯川 晋. 腎集合管癌の 6 例. 泌紀 2014;

眼 科 学 講 座

教授：常岡 寛	白内障，眼病理
教授：敷島 敬悟	神経眼科，眼病理，眼腫瘍
教授：郡司 久人	硝子体，網膜剥離，分子生物学
准教授：高橋現一郎	緑内障，視野
准教授：仲泊 聡 (国立身体障害者リハビリテーションセンター)	神経眼科，視野，色覚
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. 白内障術式

現在約3mmの創口からの超音波乳化吸引術が主流である。しかし，我々は灌流系と吸引系を別々に分けることにより，1.5mm以下の創口（サイドポート）から，水晶体を乳化吸引する極小切開白内障手術を考案した。本術式は，単に小さい創口から白内障手術が可能というばかりでなく，従来の超音波乳化吸引装置を使用して行なえることが可能で，新た

に高価で特別な器具を購入する必要がないというメリットがある。残念ながら，現在は1.5mm以下の創口から水晶体摘出が可能であっても，眼内レンズを挿入するには，1.9～3.0mm程度に創口を拡大する必要がある。今後，極小切開白内障手術用に，1.5mm以下から眼内レンズを挿入可能になれば，本術式が中心となることが予想される。しかし，未だに完成された術式ではなく，今後も使用器具，および器械の改良をすすめ，より安全で，効率の良い極小切開白内障手術を目指す。

3. 眼内レンズと術後視機能

1) アクリル眼内レンズ

フォールダブル眼内レンズによる小切開白内障手術の増加にともない，高屈折でレンズが薄いか，後発白内障が少ないということで，シリコンレンズに比べアクリルレンズの需要が拡大した。そして現在，製法の異なるアクリルレンズが数社より発表されている。

(1) グリスニング

アクリルレンズには，術後レンズ内にグリスニング（小さな輝点）が生じるということが知られている。以前われわれは，アクリルレンズに熱を加えることにより，実験的にグリスニングを生じさせることが可能であることを報告した。そこで，各種アクリルレンズに様々な条件の熱を加え，グリスニング発生の比較検討を行なっている。また，臨床的にも，同一症例の両眼にそれぞれ種類の異なるアクリルレンズを挿入し，グリスニング発生および程度について比較検討している。

(2) 後発白内障

アクリルレンズが主流になっても，残念ながら後発白内障はなくなるらない。一方で，眼内レンズの光学部デザインにより，後発白内障の発生予防効果が期待されている。そこで，われわれは同一症例の両眼にレンズデザインの異なるアクリルレンズをそれぞれ挿入し，術後の後囊混濁の様子および中心固定等の眼内での安定性について比較検討している。

2) 着色眼内レンズ

以前，われわれは，独自に開発した色合わせ器械を用いて，着色眼内レンズが羞明感および色感覚の変化の予防に有効であることを報告した。しかし，当時PMMAレンズの着色レンズしかなく，フォールダブルレンズによる小切開白内障手術の波に追いやられた感があった。しかし，ようやくフォールダブル着色レンズが登場してきた。最近では，加齢性黄斑変性に対しても着色レンズが有効なのではという報告もあり，今後改めて，この新しいフォールダ

ブル着色レンズの有用性について検討を行なう。

3) 多焦点眼内レンズ

以前から屈折型の多焦点眼内レンズが存在していたが、コントラスト感度の低下やグレア・ハローといった術後視機能の低下が指摘されあまり普及しなかった。しかしながら、新世代の多焦点眼内レンズが開発され、屈折型と回折型の2つに大別される。以前の多焦点眼内レンズに比べ、コントラスト感度が改善され、またグレア・ハローも軽減し、良好な手術成績が報告されている。現在、数種類の多焦点眼内レンズが販売され、各レンズにおいて利点・欠点がある。当院でもそれら数種の多焦点眼内レンズを使用することが可能であり、それぞれのレンズの長所を最大限に引き出し、より良好な術後視機能を得られる使用法を検討する。

4) 乱視矯正眼内レンズ

乱視矯正眼内レンズは日頃より使用しているアクリルシングルピースレンズに柱面度数を追加したレンズである。近年の極小切開白内障手術の広がりにより、惹起乱視がほとんど発生しない精度の高い白内障手術が可能になってきたことで、術後視機能の向上に乱視矯正が大きな意味を持つことになった。このレンズ特性をきちんと把握した上で適切に使用し、最大限に術後視機能を向上させるべく、乱視矯正眼内レンズの有用性を検討する。

II. 神経眼科部門

1. 神経眼科に関する著書を編集し、緊急を要する乳頭浮腫、小児視神経炎、視神経網膜炎、うっ血乳頭の章を執筆した。

2. 脳脊髄液リンパ球増多症を伴う一過性頭痛と神経学的欠損症候群は一般的に遭遇する疾患ではないが、国際頭痛分類には記載されている。本症の全身臨床症状、検査所見、神経眼科的所見、診断、治療について概説した。

3. 分子標的治療薬、免疫抑制剤、生物学的製剤などの新規薬剤による薬剤性視神経症について総説を執筆した。

4. 抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎は近年報告された疾患で、難治性視神経炎のひとつである。本症の診療ガイドラインを作成した。

III. 眼腫瘍・病理・形態部門

1. 免疫グロブリンG4 (IgG4) 関連疾患は、IgG4陽性形質細胞の浸潤、血清IgG4上昇、涙腺・唾液腺・膵臓などの腫大を伴う新しい臨床疾患単位である。眼付属器でのリンパ増殖性疾患やMikulicz

病として以前は診断されていたものがIgG4関連疾患と同じであることが最近の研究で明らかになってきた。このような背景で、眼病変の臨床的、病理組織学的特徴から、IgG4関連眼疾患の診断基準が最近確立された。2012年に報告されたすべての全身疾患におけるIgG4関連疾患の包括的診断基準に関連して新しい診断基準を概説した。

2. 眼窩内腫瘍に対する外科的アプローチと視神経鞘膜腫に対する定位放射線治療について概説した。

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2~6mmHg高い。日中は座位眼圧、夜間は仰臥位眼圧をもちいて、日常生活姿勢での24時間眼圧を再構成すると、日中よりも夜間の方が高眼圧となる。近年、日内変動幅や仰臥位眼圧上昇幅が視野障害進行に相関があるとの報告もなされた。このことから眼圧下降治療の質の向上のためには、仰臥位眼圧上昇幅も可能な限り小さくすることが望まれる。

点眼治療、レーザー治療(ALT)には仰臥位眼圧上昇の抑制効果はない。最強の眼圧下降治療である線維柱帯切除術についてはParsleyらにより既に報告されているが、他の治療法と同様に仰臥位眼圧上昇は抑制されなかったと述べている。しかし、この報告では線維柱帯切除術施行時にMMCの併用はなく、手術群の術後眼圧は15.6~17.7mmHgと比較的高値であった。そこで原発開放隅角緑内障(広義)患者を対象として、MMC併用線維柱帯切除術後の眼圧が体位変換によりどの程度変化するかについて検討した。結果、座位眼圧と仰臥位眼圧上昇幅の間には有意な正の相関があり、術後座位眼圧が低い程、仰臥位眼圧上昇幅がより小さかったことを報告した。

V. 視覚脳機能画像部門

頭蓋内ミエリン含有は、おもに白質がメインであるものの、灰白質においても軸索の機能投射を反映したミエリン含有が観察される。特定の感覚、運動野や連合野においては隣接する領域よりも高いミエリン含有がみられる。皮質ミエリン含有は、MRIをもちいてT1強調像をT2強調像で除することでミエリンマッピングとして描出可能である。視放線障害のある半盲例において、1次視覚野への視放線の詳細な投射をミエリンマッピングで検討した。半盲症例では1次視覚野の後方で顕著な減少が見られたのに対し、前方では保たれており視野所見に一致し

た。本手技は、後天的な軸索変性にともなう皮質への詳細な投射評価に有用であることが示唆された。

VI. 弱視斜視部門

MRI拡散強調画像は、脳内の軸索を非侵襲的に評価可能である。斜視手術の既往のある斜視群と、健常群における脳内軸索構造変化を拡散強調画像により検討した。おもな連絡線維のなかで、両側後頭葉の連絡線維であるMajor Forcepsにおいて軸索構造の視標となるFractional Anisotropy (FA)値が、斜視群において有意に減少していた。斜視群におけるこのFA値の低下は、左右後頭葉の連絡における構造的変化を反映するものと推察された。

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。Ogawar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)」で開発した「視力」にはない「視野」特有の要素の一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』を用いて視野障害者のアクティブ視野を計測した。

IX. 網膜硝子体部門

硝子体手術システムとして、従来の20ゲージシステム以外に25, 23, 27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硝子体手術を目指して手術を行い良好な視力成績を取っている。白内障・硝子体同時手術においては光学部径が7mmの眼内レンズを使用し、手術中の視認性の向上やガス置換時の眼内レンズの安定性についての検討を行っている。

前眼部、角膜解析装置を用いた各システムによる硝子体手術後の角膜形状の変化を評価し強膜縫合を行う際の適切な方法について検討を行っている。

硝子体手術の侵襲を評価する方法として、角膜厚の変化について検討をおこなっている。

白内障手術中合併症である核落下の処理法として角膜創からの硝子体手術の有効性と安全性について検討している。

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桿体細胞を分離して記録している。多局所刺激では、中心約30度の範囲を61個の領域に分割(特に錐体細胞の機能を反映)して各部位の反応を記録することが可能である。さらに静的視野検査との対比をすることも可能であり、自覚的検査である視野検査と他覚的検査であるERGとを比較検討を行っている。カラー刺激では、赤緑錐体細胞と青錐体細胞を分離し、それぞれの反応を記録している。最近導入された黄斑局所ERGでは、中心5度、10度、15度領域の網膜応答を記録することができ、原因不明の視力障

害を起こすOccult macular dystrophyなどの検出に有効である。

今後、これらのERG装置から得られた波形をコンピュータプログラムを用いて処理し、1種類の網膜細胞からの波形を抽出することで、さらに詳細な網膜障害のレベルを発見することを検討している。

XI. 糖尿病部門

糖尿病網膜症による黄斑浮腫に対し、トリアムシノロンアセトニド(TA)のテノン嚢下注入を外来で施行している。注入後、光干渉断層計(OCT)において黄斑部網膜厚の減少を得ることができるが、注入後約3ヶ月で再発する症例もある。TAの効果のみられない症例に対しては、硝子体手術の適応となり、手術を施行している。硝子体手術では、23ゲージによる経結膜小切開硝子体手術を使用し行っている。23ゲージシステムは、経結膜的に強膜切開を作成し、無縫合で手術を終了することができる。切開創が小さいため、術後炎症や手術侵襲が少ないという利点がある。また、以前から糖尿病による網膜神経節細胞の脆弱性が糖尿病動物モデルや糖尿病患者で報告されている。我々は、検眼鏡的に網膜症のない糖尿病患者に対して網膜電図(ERG)を記録し、その網膜機能を評価している。錐体ERGで得られた波形のうちPhNRを計測し、糖尿病罹病期間との相関を検討した。

現在、網膜神経線維層の厚さを光干渉断層計を用いて計測し、PhNRとの関係を検討中である。

XII. ぶどう膜部門

1. 網膜中心動脈閉塞症と多巣性網膜炎がみられた極めて稀な眼トキソプラズマ症の1例を報告した。

2. Paracentral acute middle maculopathyは網膜毛細血管循環障害を伴うacute macular neuroretinopathyとして最近報告された新しい病型である。タイプ1は網膜内層異常を、タイプ2は網膜外層異常を主体とする。今回、網膜外層異常がみられたparacentral acute middle maculopathyの1例を報告した。

3. Focal choroidal excavation (FCE)は黄斑部に局所的に生じる脈絡膜陥凹であるが、その病態は不明である。最近、中心性漿液性脈絡網膜症や脈絡膜新生血管に合併することが相次いで報告され、脈絡膜循環障害との関連も指摘されている。今回、我々は局所網脈絡膜炎が疑われた症例にFCEを合併し

た2例を世界で初めて報告した。

4. 低用量ピル内服中に網膜血管炎に伴う傍中心窩黄斑虚血がみられたベーチェット病疑いの1例を報告した。

XIII. 黄斑部門

1. 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。時に漿液性網膜剥離 (SRD) を合併し、視力・視野障害がみられる。今回、DSM にSRD を合併し、その後SRD の自然寛解がみられたDSM の1例を経験し、報告した。

2. PCV に対して bevacizumab 硝子体内注射 (IVB) と PDT に triamcinolone acetonide テノン囊下注射 (STTA) を加えたトリプル治療と IVB + PDT のダブル治療の視力経過を3年間にわたりレトロスペクティブに比較検討した。PCV に対するトリプル治療は、ダブル治療と比較して、3年経過において、少ない再治療回数で、治療なしの期間が長く、良好な視力予後が得られた。PCV に対するトリプル治療は有効な治療法であることが示された。

3. プロテオミクス解析を用いて滲出型加齢黄斑変性の発症進展に関連する新たなバイオマーカーの探索を行った。Prostaglandin H2 D-isomerase がAMD眼の24眼中10眼にみられ、病態への関与が示唆された。

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くためではないかと推察している。今回、2種類の網膜変性モデルを用いて網膜変性機構について調べ、その共通要因について検討した。その結果、マイ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。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。

XVI. 角膜部門

角膜移植手術は従来より角膜全層を移植する全層角膜移植手術が一般的であった。現在においても有用な治療方法であることには変わりがないが、角膜の層の一部のみが傷害されている場合はその層のみを移植する部分移植手術がここ数年の主流になりつつある。当グループでも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) 仲泊 聡 (国立障害者リハビリテーションセンター病院). 視覚障害程度を推定する指標としての周辺視の再考. あたらしい眼科 2014; 31(6): 886-90.
- 2) Watanabe A, Gekka T, Tsuneoka H. Treatment of a dislocated lens by transcorneal vitrectomy and bimanual phacoemulsification. Clinical Ophthalmol 2014; 8: 1539-42.

- 3) Sakai T, Ohkuma Y, Kohno H, Hayashi T, Watanabe A, Tsuneoka H. Three-year visual outcome of photodynamic therapy plus intravitreal bevacizumab with or without subtenon triamcinolone acetonide injections for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2014; 98(12) : 1642-8.
- 4) Shiba T, Tsuneoka H. Prefilled syringes and usability of ophthalmic viscosurgical devices. *Clin Ophthalmol* 2014; 8 : 1697-702.
- 5) Goto H (Tokyo Medical Univ), Takahira M (Kanazawa Univ), Azumi A (Kobe Kaisei Hosp); Japanese Study Group for IgG4-related Ophthalmic Disease (Azumi A (Kobe Kaisei Hosp), Goto H (Tokyo Medical Univ), Kitagawa K (Kanazawa Medical Univ), Kubota T (Nagoya Medical Center), Ogawa Y (Keio Univ), Ohshima K (Okayama Medical Center), Oyama T (Niigata Univ), Shikishima K, Sogabe Y (Mitoyo General Hosp), Suzuki S (National Cancer Center Hosp), Takahira M (Kanazawa Univ), Tsuji H (The Cancer Institute Hospital of the Japanese Foundation of Cancer Research)). Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol* 2015; 59(1) : 1-7.
- 6) Ohkuma Y, Hayashi T, Yoshimine S, Tsuneoka H, Terao Y, Akiyama M, Ida H, Ohashi T, Okumura A¹⁾, Ebihara N¹⁾, Murakami A¹⁾ (¹Juntendo Univ), Shimozawa N (Gifu Univ). Retinal ganglion cell loss in X-linked adrenoleukodystrophy with an ABCD1 mutation (Gly266Arg). *Neuroophthalmology* 2014; 38(6) : 331-5.
- 7) Kohno H, Maeda T, Perusek L¹⁾, Pearlman E¹⁾ (¹Case Western Reserve Univ), Maeda A. CCL3 production by microglial cells modulates disease severity in murine models of retinal degeneration. *J Immunol* 2014; 192(8) : 3816-27.
- 8) 稲葉万弓, 酒井 勉, 高階博嗣, 伊藤正臣, 田中 聡, 西本文俊, 葛西 梢, 高木真由, 常岡 寛. カラー臨床報告シクロスポリン全身治療が奏効した春季カタルの1例. *臨眼* 2014; 68(10) : 1491-5.
- 9) Katagiri S, Gekka T, Hayashi T, Ida H, Ohashi T, Eto Y (Institute of Neurological Disorders), Tsuneoka H. OAT mutations and clinical features in two Japanese brothers with gyrate atrophy of the choroid and retina. *Doc Ophthalmol* 2014; 128(2) : 137-48.
- 10) Katagiri S, Akahori M¹⁾, Hayashi T, Yoshitake K²⁾, Gekka T, Ikeo K²⁾ (²National Institute of Genetics), Tsuneoka H, Iwata T¹⁾ (¹National Hosp Organization Tokyo Medical Center). Autosomal recessive cone-rod dystrophy associated with compound heterozygous mutations in the EYS gene. *Doc Ophthalmol* 2014; 128(3) : 211-7.
- 11) Katagiri S, Akahori M¹⁾, Sergeev Y (National Institutes of Health), Yoshitake K²⁾, Ikeo K²⁾ (²National Institute of Genetics), Furuno M (RIKEN), Hayashi T, Kondo M (Mie Univ), Ueno S (Nagoya Univ), Tsunoda K (National Institute of Sensory Organs), Shinoda K (Teikyo Univ), Kuniyoshi K (Kinki Univ), Tsurusaki Y³⁾, Matsumoto N³⁾ (³Yokohama City Univ), Tsuneoka H, Iwata T¹⁾ (¹National Hosp Organization Tokyo Medical Center). Whole exome analysis identifies frequent CNGA1 mutations in Japanese population with autosomal recessive retinitis pigmentosa. *PLoS One* 2014; 30; 9(9) : e108721.
- 12) Katagiri S, Hayashi T, Akahori M¹⁾, Itabashi T²⁾, Nishio J³⁾, Yoshitake K³⁾, Furuno M (RIKEN), Ikeo K³⁾ (³National Institute of Genetics), Okada T²⁾ (²Gakushuin Univ), Tsuneoka H, Iwata T¹⁾ (National Hosp Organization Tokyo Medical Center). RHO mutations (p. W126L and p. A346P) in two Japanese families with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *J Ophthalmol* 2014; 2014 : 210947.
- 13) Katagiri S, Ohkuma Y, Hayashi T, Gekka T, Tsuneoka H. Fundus autofluorescence findings of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy with chronic thyroiditis and splenectomy. *Clin Exp Optom* 2015; 98(2) : 186-9.
- 14) Arai H, Sakai T, Okano K, Aoyagi R, Imai A¹⁾, Takase H¹⁾, Mochizuki M¹⁾ (¹Tokyo Medical and Dental Univ), Tsuneoka H. Presumed toxoplasmic central retinal artery occlusion and multifocal retinitis with perivascular sheathing. *Clin Ophthalmol* 2014; 8 : 789-92.
- 15) Tamura N, Sakai T, Tsuneoka H. Spontaneous resolution of foveal detachment in dome-shaped macula observed by spectral domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol* 2014; 8 : 83-6.
- 16) 岩崎明子, 酒井 勉, 常岡 寛. スペクトラルドメインOCTによりステロイド治療前後の網脈絡膜形態的变化を評価した点状脈絡膜内層症の1例. *臨眼* 2014; 68(7) : 1003-8.
- 17) Ohki T, Sakai T, Tsuneoka H. Focal choroidal excavation associated with focal retinochoroiditis. *Optom Vis Sci* 2015; 92(1) : e12-20.
- 18) 高田有希子, 奥出祥代, 林 孝彰, 月花 環, 片桐聡, 北川貴明, 久保朗子, 小島博己, 常岡 寛. 一過性の聴力障害後に発症した心因性視覚障害の1例. *日視能訓練士協誌* 2014; 43 : 153-9.
- 19) Masaoka Y¹⁾²⁾, Harding IH²⁾, Koiwa N (Univ of

Human Arts and Sciences), Yoshida M, Harrison BJ², Lorenzetti V²⁾³⁾ (³Monash Univ), Ida M (Ebara Tokyo Hosp), Izumizaki M¹⁾ (¹Showa Univ), Pantelis C²⁾ (²Univ of Melbourne), Homma I (Tokyo Ariake Univ of Medical and Health Sciences). The neural cascade of olfactory processing: A combined fMRI-EEG study; *Respir Physiol Neurobiol* 2014; 204: 71-7.

20) Maeda A¹⁾, Palczewska G²⁾, Golczak M¹⁾, Kohno H¹⁾, Dong Z²⁾ (²Polgenix), Maeda T¹⁾, Palczewski K¹⁾ (¹Case Western Reserve Univ). Two-photon microscopy reveals early rod photoreceptor cell damage in light-exposed mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(14): E1428-37.

21) Sawada O¹⁾²⁾ (²Shiga Univ), Perusek L¹⁾, Kohno H, Howell SJ¹⁾, Maeda A¹⁾, Matsuyama S¹⁾, Maeda T¹⁾ (¹Case Western Reserve Univ). All-trans-retinal induces Bax activation via DNA damage to mediate retinal cell apoptosis. *Exp Eye Res* 2014; 123: 27-36.

22) Sundermeier TR¹⁾, Zhang N¹⁾, Vinberg F¹⁾, Mustafi D¹⁾, Kohno H¹⁾, Golczak M¹⁾, Bai X²⁾, Maeda A²⁾, Kefalov VJ¹⁾ (¹Washington Univ), Palczewski K²⁾ (²Case Western Reserve Univ). DICER1 is essential for survival of postmitotic rod photoreceptor cells in mice. *FASEB J* 2014; 28(8): 3780-91.

23) Takahashi H¹⁾, Hayashi T, Tsuneoka H, Nakano T, Yamada H, Katagiri S, Fujino Y (Tokyo Kosei Nenkin Hosp), Noda Y (Univ of Tokyo), Yoshimoto M (Tokyo Teisin Hosp), Kawashima H¹⁾ (¹Jichi Medical Univ). Occult macular dystrophy with bilateral chronic subfoveal serous retinal detachment associated with a novel RP1L1 mutation (p. S1199P). *Doc Ophthalmol* 2014; 129(1): 49-56.

24) Gocho K¹⁾, Kameya S¹⁾, Akeo K¹⁾, Kikuchi S¹⁾, Usui A²⁾, Yamaki K¹⁾, Hayashi T, Tsuneoka H, Mizota A²⁾³⁾ (²Juntendo Univ, ³Teikyo Univ), Takahashi H¹⁾ (¹Nippon Medical School). High-resolution imaging of patients with Bietti crystalline dystrophy with CYP4V2 mutation. *J Ophthalmol* 2014; 2014: 283603.

25) 松村 望¹⁾, 後藤 聡, 藤田剛史¹⁾, 平田菜穂子¹⁾, 大野智子¹⁾ (¹神奈川県立こども医療センター). 小児涙道疾患における鼻性鼻涙管狭窄の特徴. *あたらしい眼科* 2014; 31(7): 1033-6.

II. 総 説

1) 敷島敬悟. 眼窩内腫瘍に対する外科的アプローチ. *耳鼻展望* 2014; 57(5): 285-92.

2) 敷島敬悟. 【眼科診療のエッセンス Q&A】神経眼科疾患と全身疾患 (Q6) 視神経鞘髄膜腫の放射線治療について教えてください. *あたらしい眼科* 2014; 31(臨増): 140-1.

3) 敷島敬悟. 【神経症候群 (第2版) - その他の神経疾患を含めて -】内科疾患にみられる神経障害 (疾患) 血液疾患 白血球 (顆粒球) の異常 (悪性腫瘍を除く) 脳脊髄液リンパ球増多症を伴う一過性頭痛と神経学的欠損症候群 (HaNDL). *日臨* 2014; 別冊神経症候群 V: 449-52.

4) 敷島敬悟. 新規薬剤による視神経症. *眼科* 2015; 57(3): 255-62.

5) 三村 治, 不二門尚, 植木智志, 毛塚剛司, 敷島敬悟, 菅澤 淳, 中馬秀樹, 中尾雄三, 中村 誠, 山上明子, 抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎診療ガイドライン作成委員会. 抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎診療ガイドライン. *日眼会誌* 2014; 118(5): 446-60.

6) 吉田正樹 (東急病院). 眼球運動障害の評価法 複視への対応とその考え方. *耳鼻展望* 2014; 57(2): 94-100.

7) 吉田正樹 (東急病院), 井田正博 (荏原病院). 刺激を用いない resting state fMRI と脳のネットワーク. *神眼* 2014; 31(3): 341-3.

8) 柴 琢也. 【各分野における OVD の使い方】白内障手術における OVD の使用方法. *IOL & RS* 2014; 28(4): 349-53.

9) 柴 琢也. 手術器具 3ゾーン屈折型多焦点眼内レンズ AF-1 iSii (HOYA 社). *IOL & RS* 2014; 28(1): 92-4.

10) 柴 琢也. 第5章: 緑内障における白内障手術 2. 浅前房眼の白内障手術における注意点 B. 毛様小帯断裂と硝子体脱出のトラブルシューティング. 澤口昭一 (琉球大), 谷原秀信 (熊本大) 編. *All About 原発閉塞隅角緑内障*. 東京: 医学書院, 2014. p.255-64.

III. 学会発表

1) 常岡 寛. (特別講演 II) 患者さんから満足してもらえない眼内レンズ選択. 福井県眼科学術講演会. 福井, 6月.

2) 常岡 寛. 患者を満足させる眼内レンズ選択. 第67回浜松医科大学眼科学講座症例検討会. 浜松, 7月.

3) 坪田一男 (慶應義塾大), 常岡 寛. (シンポジウム 6: 着色眼内レンズを科学する) モデレーター. 第29回 JSCRS 学術総会. 福岡, 7月.

4) 常岡 寛. 白内障手術. 平成26年度東京都眼科医会卒後研修会. 東京, 7月.

5) 常岡 寛. CENTURION® のテクノロジー. 日本ア

- ルコン株式会社 CENTURION® Kick Off Seminar. 東京, 7月.
- 6) 常岡 寛. 気づきにくい目の病気～緑内障・白内障・加齢黄斑変性～. 日本医師会市民公開フォーラム. 東京, 10月.
- 7) 常岡 寛. (ランチョンセミナー6) 新たに開発された疎水性アクリル眼内レンズ「Vivonex」の検証. 第38回日本眼科手術学会学術総会. 京都, 1月.
- 8) 敷島敬悟. (サブスペシャリティースランダー: IV. 小児眼科・眼腫瘍・視機能 眼科疾患と視機能) 眼科疾患と視機能. 第118回日本眼科学会総会. 東京, 4月.
- 9) 敷島敬悟. (サブスペシャリティースランダー: II. 後眼部疾患 後眼部炎症疾患: 視神経炎症疾患アップデート) 視神経炎に出会ったら～典型的視神経炎と非典型的視神経炎の鑑別～. 第118回日本眼科学会総会. 東京, 2014年4月.
- 10) 敷島敬悟. 神経眼科: 眼球運動障害・瞳孔異常. 平成26年度東京都眼科医会卒後研修研究会. 東京, 4月.
- 11) 敷島敬悟. 視神経疾患の診断と治療. 第64回静岡県眼科医会集談会. 静岡, 2月.
- 12) 中野 匡. (サブスペシャリティースランダー: I. 緑内障・視神経症 緑内障検査アップデート) 視野検査アップデート. 第118回日本眼科学会総会. 東京, 4月.
- 13) 小川俊平. (シンポジウムII: 機能と構造の評価, その最前線) 網膜疾患による脳機能, 構造への影響: MRIを用いたアプローチ. 第3回日本視野学会学術集会. 東京, 6月.
- 14) 中野 匡. (教育講演: 感じとる緑内障～適切な初期治療導入のために～) 眼底, OCT所見から感じとる緑内障の早期診断. 第25回日本緑内障学会. 大阪, 9月.
- 15) 中野 匡. (モーニングセミナー3: 最新自動視野計 オクトパス600の魅力) オクトパス600 Pular 法 極早期緑内障検出の極意. 第25回日本緑内障学会. 大阪, 9月.
- 16) 中野 匡. (ランチョンセミナー7: 初期緑内障どうやって診るの!?) 「1剤」の是々非々. 第25回日本緑内障学会. 大阪, 9月.
- 17) 中野 匡. (ランチョンセミナー15: 視野検査導入により差をつける眼科健診) 人間ドックが担う眼科健診の重要性. 第55回日本人間ドック学会学術集会. 福岡, 9月.
- 18) 中野 匡. (インストラクションコース48: スタートアップ! 自動視野計で診る緑内障視野) 単一視野解析の診方. 第68回日本臨床眼科学会. 神戸, 11月.
- 19) 中野 匡. (ランチョンセミナー21: すべて教えます preperimetric glaucoma-概念・診断・そして治療-) PPGの早期診断-機能編-. 第68回日本臨床眼科学会. 神戸, 11月.
- 20) 中野 匡. (会長企画3: ORT プログラム 執刀医からのリクエスト「術前の検査はここが大事」) 緑内障. 第38回日本眼科手術学会総会. 京都, 2月.

IV. 著 書

- 敷島敬悟. I. 乳頭腫脹を診たら 緊急を要する乳頭腫脹-病歴と一般眼科検査から疑う. 敷島敬悟編. 神経眼科診断クローズアップ. 東京: メジカルビュー社, 2014. p.2-5.
- 敷島敬悟. I. 乳頭腫脹を診たら 小児視神経炎. 敷島敬悟編. 神経眼科診断クローズアップ. 東京: メジカルビュー社, 2014. p.16-9.
- 敷島敬悟. I. 乳頭腫脹を診たら 視神経網膜炎. 敷島敬悟編. 神経眼科診断クローズアップ. 東京: メジカルビュー社, 2014. p.23-7.
- 敷島敬悟. I. 乳頭腫脹を診たら うっ血乳頭. 敷島敬悟編. 神経眼科診断クローズアップ. 東京: メジカルビュー社, 2014. p.32-6.
- 仲泊 聡. 1. 眼科医療としてのロービジョンケア ロービジョンケアとは. 山本修一 (千葉大) 編. 専門医のための眼科診療クオリファイ 26: ロービジョンケアの実際. 東京: 中山書店: 2015; p.2-8.

V. その他

- 常岡 寛. ブックレビュー: 谷口重雄著「連続写真と動画で学ぶ白内障手術パーフェクトマスター-基本から難症例への対処法まで-」. あたらしい眼科 2014; 31(4): 560.
- 常岡 寛. 最先端医療: 遠近ともにピントが合う「多焦点レンズ」で白内障を治療. Newton 2014; 34(8): 126-7.
- 常岡 寛. なんでも健康相談: 白内障の手術について教えてください. きょうの健康 2014; 8月号: 125.
- 常岡 寛. 私と白内障手術-先輩からのメッセージ-. IOL & RS 2014; 28(4): 457-62.

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：鴻 信義	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術的治療
准教授：波多野 篤	頭頸部腫瘍の画像診断，手術療法
准教授：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：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：近澤 仁志	めまい・平衡障害の治療，中耳手術
講師：飯村 慈朗	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術的治療

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。特に細胞シート移植を用いた中耳粘膜再生治療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術式を開始され、5例の患者に細胞シート移植を行い良好な治療経過が得られている。また当院で行った真珠腫手術についてのデータはデータベースに記録され、手術例の病態分析、術式の検討、疫学調査、術後成績などの検討を行っている。難聴担当では代謝異常疾患の内耳生理について実験動物を用いた研究を行っており、難聴患者の遺伝子解析を信州大学との共同研究で行っている。

中耳手術は年間およそ200例が行われておる。人工内耳手術も各種デバイスの手術が行われ、特に炎症性疾患を合併した症例が多いのが特徴である。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15時に専門外来を設け、術後患者の診察、経過観察およびデータ管理を主に行っている。患者数も最近では毎週60人を越えている。滲出性中耳炎外来は毎週火曜日午後に行われ、個々の乳突蜂巣の発育程度に応じて治療法の選択を行っている。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粘結膜のガス交換に伴う中耳腔全圧の変化を測定し、個々の症例に応じたチューブ抜去時期の決定を行っている。

神経耳科領域では、前庭誘発筋電位（VEMP）を取り入れ、球形嚢の機能評価を前庭神経炎、メニエール病、原因不明の浮動性めまい症例等に行い、詳細な診断や治療に役立てている。また疾患別のVEMPによる球形嚢異常の割合やまたメニエール病の発作期と非発作期、病期に応じた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、神経耳科の精査を行い責任病巣について神経内科医とディスカッションし診断を行っている。

現在は神経内科、放射線医学講座とともに脳血流SPECTを用いたeZIS解析により前庭皮質の局在や前庭系からの大脳皮質への投射の研究をすすめている。

II. 鼻科学領域

鼻副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻内手術（ESS）の症例および術後経過に関する前向き研究を行っている。ESSは関連病院も併せ、年間1,500例あまりを越え、手術時合併症、術後難治化に関わる因子、嗅覚障害の予後、自覚症状およびQOLの改善度、好酸球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。

スキルスラボにて解剖実習を継続しており、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、2.RT(放射線治療)、3.CRT(放射線化学療法併用療法)である。治療の選択としては、それぞれ各癌の局在、進行度、社会的背景、年齢、

Performance Status等のこれらの要因を考慮した上、また頭頸部癌診療ガイドラインに沿った形で決定している。手術における特徴としては、通常の進行癌に対する根治手術(例えば下咽頭癌に対する咽頭喉頭全摘・遊離空腸再建術や喉頭癌に対する喉頭全摘術等)を施行しているが、機能温存治療として、可能な症例に対しては特に発生機能温存目的にして、積極的に喉頭温存手術(下咽頭部分切除術・遊離皮弁再建術や喉頭部分切除術)を行い、喉頭温存率、生存率の両面において両行な成績を得ている。保存的療法や進行癌に対する後治療として、RT治療やCDDP・5FU併用によるCRT治療を行い良好な成績を得ている。診断においては、NBI内視鏡を日常診療に用いて、中下咽頭表在癌の診断・治療を行い、早期癌の診断・治療に役立てている。

Ⅳ. 音声・嚥下機能領域

声帯ポリープ・ポリープ様声帯・声帯嚢胞に対し、全身麻酔下にマイクロフラップ法を用いたラリngoマイクロサージェリーを行っている。また、声帯ポリープ、声帯嚢胞などで、入院の上での全身麻酔下手術が困難な症例に対しては、可能な限り、フレキシブルファイバースコープ下での外来日帰り手術を行っている。

喉頭ファイバー及びストロボスコープ所見のみでなく、手術前後の音響分析・空気力学的検査・Voice Handicap Index(VHI)を用いた比較を行うことにより、手術適応及び術式決定ができるよう検討を行っている。

片側性声帯麻痺に対しては、長年アテロコラーゲンの声帯内注入術による外来日帰り手術を行ってきた。アテロコラーゲンの声帯内注入術の限界と考えられる症例に対しては、喉頭枠組み手術を積極的にやっている。

痙攣性発声障害に対し、ボツリヌス毒素注入術を2004年12月より大学倫理委員会の承認のもと行っている。症例は増加傾向にあり、診断・治療に関する臨床的検討を進めるとともに、ボツリヌス治療無効例に対する外科的治療も今後の課題である。

嚥下障害の診療は、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 10 課題 (基盤研究 5 課題, 若手研究 5 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、大阪大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科教室との第 2 回 OJENT を開催し、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トキシン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) Nakayama T, Otori N, Asaka D, Okushi T, Haruna S. Endoscopic modified medial maxillectomy for odontogenic cysts and tumors. *Rhinology* 2014; 52(4) : 316-21.
- 2) Nakayama T, Okushi T, Yamakawa S¹⁾, Kuboki A, Haruna S¹⁾ (¹Dokkyo Medical Univ). Endoscopic single-handed septoplasty with batten graft for caudal septum deviation. *Auris Nasus Larynx* 2014; 41(5) : 441-5.
- 3) Yamamoto K, Yaguchi Y, Kojima H. Clinical analysis of secondary acquired cholesteatoma. *Am J Otolaryngol* 2014; 35(5) : 589-93.
- 4) 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.
- 5) Hama T, Tokumaru Y¹⁾, Fujii M¹⁾ (¹National Tokyo Medical Center), Yane K (Kinki Univ), Okami K (Tokai Univ), Kato K (Tohoku Univ), Masuda M (National Kyushu Cancer Center), Mineta H (Hamamatsu Univ School of Medicine), Nakashima T (Kyushu Univ), Sugasawa M (Saitama Medical Univ), Sakihama N (Okinawa Prefectural Chubu Hosp), Yoshizaki T (Kanazawa Univ), Hanazawa T (Chiba Univ), Kato H (Fujita Health Univ School of Medicine), Hirano S (Kyoto Univ), Imanishi Y (Keio Univ), Kuratomi Y (Saga Univ), Otsuki N (Kobe Univ), Ota I (Nara Medical Univ), Sugimoto T (Tokyo Medical and Dental Univ), Suzuki S (Akita Univ). Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer: a multicenter study in Japan. *Oncology* 2014; 87(3) : 173-82.
- 6) Miyagawa M¹⁾, Nishio SY¹⁾, Sakurai Y, Hattori M¹⁾, Tsukada K¹⁾, Moteki H¹⁾, Kojima H, Usami S¹⁾ (¹Shinshu Univ). The patients associated with TM-PRSS3 mutations are good candidates for electric acoustic stimulation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2015; 124(Suppl.1) : 193S-204S. Epub 2015 Mar 13.
- 7) Nakatomi H¹⁾, Miyazaki H, Tanaka M¹⁾, Kin T¹⁾, Yoshino M¹⁾, Oyama H¹⁾, Usui M (Toranomon

- Hosp), Moriyama H, Kojima H, Kaga K (Tokyo Medical Center), Saito N¹⁾ (1Univ of Tokyo). Improved preservation of function during acoustic neuroma surgery. *J Neurosurg* 2014; 122(1): 24-33.
- 8) 柳 清 (聖路加国際病院). 【鼻副鼻腔内視鏡手術 Update】副鼻腔内視鏡手術合併症の回避法・対処法. *耳鼻・頭頸外科* 2014; 86(7): 561-6.
- 9) 波多野篤, 飯村慈朗, 重田泰史, 岡野 晋, 青木謙祐, 清野洋一, 齊藤孝夫 (同愛記念病院), 加藤孝邦. 鼻副鼻腔悪性腫瘍に対する内視鏡下腫瘍切除術の適応と限界 腫瘍の進展様式からみた術式に関して. *耳鼻展望* 2014; 57(4): 184-93.
- 10) 松脇由典, 鴻 信義, 満山知恵子, 森 恵莉, 宇野匡祐, 久保木章仁, 小島博己. 慢性鼻副鼻腔炎による嗅覚障害の予後不良因子. *耳鼻展望* 2014; 57(3): 124-32.
- 11) 内水浩貴¹⁾, 井坂奈史¹⁾, 小泉博美¹⁾, 三瓶紗弥香¹⁾, 柳 清¹⁾ (1聖路加国際病院). 耳下腺腫瘍の手術症例に対する臨床的検討. *耳鼻展望* 2014; 57(3): 183-45.
- 12) 力武正浩, 加我君孝 (東京医療センター). 青年・成人期をむかえた脳性麻痺症例の聴力像の検討. *耳鼻展望* 2014; 57(3): 133-7.
- 13) 山崎ももこ, 櫻井結華, 小宮 清 (東京医科歯科大), 小島博己, 宮本康裕¹⁾, 俵道 淳¹⁾, 肥塚 泉¹⁾ (1聖マリアンナ医科大), 森山 寛. 卒後教育における「技術の可視化」の試み 手術技術の要素化と定量化. *耳鼻展望* 2014; 57(5): 265-75.
- 14) 中山次久¹⁾, 山川秀致¹⁾, 常見泰弘¹⁾, 久保木章仁¹⁾, 後藤一貴¹⁾, 金谷洋明¹⁾, 春名真一¹⁾ (1獨協医科大). 術後性上顎嚢胞に対する Endoscopic modified medial maxillectomy の検討. *頭頸部外* 2014; 24(1): 45-9.
- 15) 小林俊樹, 平野 滋¹⁾, 楯谷一郎¹⁾, 水田匡信¹⁾, 伊藤壽一¹⁾ (1京都大). 声帯ポリープに対する局所麻酔下光凝固レーザー手術. *喉頭* 2014; 26(1): 18-21.
- 16) 岩崎聖子¹⁾, 宮下文織¹⁾, 荒井 聡¹⁾, 齊藤孝夫¹⁾ (1同愛記念病院). 咽後膿瘍との鑑別を要した石灰沈着性頸長筋腱炎の3例. *耳鼻展望* 2014; 57(4): 205-12.
- 17) 宇野匡祐, 森 恵莉, 松脇由典, 満山智恵子, 久保木章仁, 小島博己, 鴻 信義. 静脈性嗅覚検査に反応しない嗅覚障害例の予後についての検討. *耳鼻展望* 2014; 57(6): 316-21.
- 18) 平屋有紀子 (厚木市立病院), 宮下文織¹⁾, 荒井聡¹⁾, 齊藤孝夫¹⁾ (1同愛記念病院). 舌下型類皮嚢胞の1症例 外科的アプローチ法に関する考察. *同愛医誌* 2014; 28(1): 39-42.
- 19) 今川記恵, 宇田川友克, 小森 学, 力武正浩, 櫻井結華, 濱 孝憲, 鴻 信義, 小島博己. 中耳炎後遺症例の人工内耳装用下聴取能に関する検討. *耳鼻展望* 2014; 57(2): 67-72.
- 20) 松田圭二¹⁾, 東野哲也¹⁾, 後藤隆史¹⁾ (1東京大), 小島博己, 小森 学, 比野平泰之²⁾, 小林一女²⁾ (2昭和大), 山本 裕³⁾, 森田由香³⁾ (3新潟大), 阪上雅史⁴⁾, 三代康雄⁴⁾, 桂 弘和⁴⁾ (4兵庫医科大), 奥野妙子 (三井記念病院). 【中耳真珠腫進展度分類を用いた多施設共同研究】中耳真珠腫進展度分類 (2010) を用いた多施設共同研究中間報告. *Otol Jpn* 2014; 24(5): 822-7.

II. 総 説

- 1) 小島博己. 【中耳真珠腫進展度分類を用いた多施設共同研究】癒着性中耳炎の立場からみた進展度分類の問題点. *Otol Jpn* 2014; 24(5): 816-21.
- 2) 小島博己. 新規医療技術の保険診療化を目指して再生医療. *日耳鼻会報* 2014; 117(5): 717-20.
- 3) 鴻 信義. コンピュータ支援外科における最近の進歩 鼻科領域におけるナビゲーション手術の現状と今後の展望. *日耳鼻会報* 2014; 117(6): 775-81.
- 4) 鴻 信義. 鼻副鼻腔炎に対する内視鏡手術と術後治療の最前線. *都耳鼻会報*. 2014; 1114: 37-9.
- 5) 宮崎日出海. 【神経をどう扱うか】手術等での取り扱い 術中神経モニタリング. *JOHNS* 2014; 30(10): 1463-7.
- 6) 山本和央, 小島博己. 【特殊な外耳・中耳炎の治療】中耳結核. *耳鼻・頭頸外科* 2014; 86(8): 614-8.
- 7) 山本和央, 小島博己. 【こんなときどうする】耳科学・聴覚領域 高位頸静脈球からの出血が止まらない! *JOHNS* 2014; 30(9): 1135-7.
- 8) 山本和央, 小島博己. 【鼓膜形成術-私はこうしている-】特殊病因 (外傷, 火傷, チューブ脱落後等) の鼓膜形成術. *ENTONI* 2014; 171: 26-30.
- 9) 岡野 晋. 【大きく変わりつつある頭頸部癌化学療法】セツキシマブの有効な使い方. *JOHNS* 2014; 30(8): 991-4.
- 10) 中山次久. 【よくわかる鼻副鼻腔手術】手術に当たって 篩骨蜂巢の処理. *JOHNS* 2014; 31(2): 177-82.

III. 学会発表

- 1) Kojima H. Comparison between endoscopic and microscopic stapes surgery. 3rd International Symposium on Otosclerosis and Stapes Surgery. Siófok, Apr.
- 2) Kojima H. (Lecture) Endoscopic ear surgery for otosclerosis. 3rd EES Hands-on Seminae in Yamagata. Yamagata, Jun.
- 3) Kojima H. The new technology: canal wall up tympanoplasty with transplantation of tissue-engineered

- cell sheet. AAO-HNSF (American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery) Annual Meeting & OTO EXPO 2014. Orlando, Sept.
- 4) Kojima H. New technology for ear surgery : nasal mucosal cell sheet transplantation to the middle ear. 5th Meeting of Asian Cellular Therapy Organization. Osaka, Nov.
 - 5) Kojima H. Endoscope-assisted surgery via the middle cranial fossa approach for a petrous cholesteatoma. 21st Annual Meeting & General Assembly of Korean Skull Base Society. Seoul, Nov.
 - 6) Otori N. Endoscopic modified medial maxillectomy : approaching to the anterior, inferior and lateral wall of the maxillary sinus. 22nd Seoul National University Hospital International Course on ESS of the Nose and Paranasal Sinuses. Seoul, Apr.
 - 7) Otori N. (Round Table Discussion) Endoscopic surgery for juvenile nasopharyngeal angiofibroma. 6th World Congress for Endoscopic Surgery of the Brain, Skull Base and Spine and Second Global Update on FESS, the Sinuses and the Nose 2014 (ENDOMILANO 2014). Milan, Apr.
 - 8) Otori N. (Round Table Discussion) FESS vs ESS (indications and technical hints). Milan, Apr. 6th World Congress for Endoscopic Surgery of the Brain, Skull Base and Spine and Second Global Update on FESS, the Sinuses and the Nose 2014 (ENDOMILANO 2014). Milan, Apr.
 - 9) Otori N. (Interactive Round Table) The frontal sinus. ERS 2014 (25th Congress of the European Rhinologic Society (ERS) and the 32nd International Symposium of Infection and Allergy of the Nose (ISIAN)). Amsterdam, Jun.
 - 10) Otori N. (Interactive Round Table) Management of complications of acute rhinosinusitis. ERS 2014 (25th Congress of the European Rhinologic Society (ERS) and the 32nd International Symposium of Infection and Allergy of the Nose (ISIAN)). Amsterdam, Jun.
 - 11) Otori N. (Round Table : Navigations and modern imaging) Powered endoscopic sinus surgery (PESS) : how to use microdebrider safely & effectively? ISIAN-IRS-PARS 2014 (Joint Meeting of the ISIAN (International Society of Infection and Allergy of the Nose) and the IRS (International Rhinology Society) is supported by the PARS (Pan Arab Rhinology Society)). Dubai, Nov.
 - 12) Otori N. (Round Table : Sinonasal neoplasm) Endoscopic modified medial maxillectomy for the maxillary lesions. ISIAN-IRS-PARS 2014 (Joint Meeting of the ISIAN (International Society of Infection and Allergy of the Nose) and the IRS (International Rhinology Society) is supported by the PARS (Pan Arab Rhinology Society)). Dubai, Nov.
 - 13) Yanagi K. Proposal of the new surgical classification for opening the sphenoid sinus. ERS 2014 (25th Congress of the European Rhinologic Society (ERS) and the 32nd International Symposium of Infection and Allergy of the Nose (ISIAN)). Amsterdam, Jun.
 - 14) Miyazaki H. Intraoperative cochlear nerve monitoring and mapping technique. 11th European Skull Base Society Congress (ESBS 2014). Paris, Jun.
 - 15) Miyazaki H, Yanagihara N. New images of high resolution 3-D cone beam CT : a new development in imaging diagnosis in otology. 7th Instructional Workshop of European Academy of Otolology & Neurotology (EAONO 2014). Siena, Sept.
 - 16) Miyazaki H. Vestibular Schwannoma "Clinical breakthrough". Inner Ear Biology Workshop 2014 (IEB 2014). Kyoto, Nov.
 - 17) Yamamoto K, Kojima H, Yaguchi Y, Hama T. The effect of transplantation of tissue-engineered cell-sheets after middle ear surgery in a rabbit model. AAO-HNSF (American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery) Annual Meeting & OTO EXPO 2014. Orlando, Sept.
 - 18) Yamamoto K, Rikitake M, Yaguchi Y, Kojima H. Comparison of CT findings and the postoperative outcomes on Japanese otosclerosis patients. 3rd International Symposium on Otosclerosis and Stapes Surgery. Siófok, Apr.
 - 19) Nakayama T, Kanaya H, Yamakawa S, Kuboki A, Haruna S. Nasal fraction exhaled nitric oxide in chronic rhinosinusitis. ISIAN-IRS-PARS 2014 (Joint Meeting of the ISIAN (International Society of Infection and Allergy of the Nose) and the IRS (International Rhinology Society) is supported by the PARS (Pan Arab Rhinology Society)). Dubai, Nov.
 - 20) Kobayashi T, Hirano S, Mizuta M. Acute vocal fold scar restoration with injectable basic fibroblast growth factor hydrogel. COSM 2014. Las Vegas, May.

IV. 著 書

- 1) 小島博己. Ⅲ. 疾患－診断と治療 9. 中耳真珠腫. 小島博己, 森山 寛監修. ENT コンパス. 東京 : ライフ・サイエンス, 2014. p.151-5.
- 2) 中島庸也¹⁾, 岡本育代¹⁾, 古屋佳子¹⁾ (¹⁾東京歯科大). Title O : 耳鼻咽喉. 浅野嘉延 (西南女学院大), 吉山直樹 (熱海よしやまクリニック) 編. 看護のための臨

床病態学. 第2版. 東京: 南山堂, 2014. p.706-25.

- 3) 齊藤孝夫 (同愛記念病院). 軟部好酸球肉芽腫 (木村病). 今日の臨床サポート (<https://clinicalsup.jp/>). 2015.
- 4) 内水浩貴¹⁾. 第16章: 眼・耳鼻咽喉 61. 急性外耳炎患者における全身抗菌薬療法を施行しなかった割合. 福井次矢¹⁾ (¹聖路加国際病院) 監修. Quality Indicator 2014: [医療の質] を測り改善する: 聖路加国際病院の先端的試み. 東京: インターメディカ, 2014. p.220-1.
- 5) 岡野 晋. 第II部: 化学療法各論 2. 転移・再発頭頸部癌に対する治療法 1.5-FU+CDDP+セツキシマブ療法. 藤井正人(国立病院機構東京医療センター) 監修. 頭頸部がん化学療法ハンドブック. 東京: 中外医学社, 2014. p.58-61.

V. その他

- 1) 小島博己. シリウス再生医療/根治治療のプレイクスルー: 鼻腔粘膜上皮細胞シートを用いた治療法で欠損した中耳粘膜を早期に再生. Medical Tribune 2014.6.5.
- 2) 小島博己. 中耳真珠腫の病態と治療, 今後の展開. 栃耳鼻会報 2013.7.8.
- 3) 鴻 信義. 鼻水に潜む現代病 危険な鼻づまりの対処法. NHK ためしてガッテン 2015; 25: 89-94.
- 4) 鴻 信義. 後鼻漏. けんぽだより 2014; Spring: 10.
- 5) 柳 清. 長年濃い鼻汁が止まらず. 東京新聞 2014.11.11.

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) |
| 教 授: 木山 秀哉
(定員外) | 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 将典 | 安全管理, モニター, 集中治療 |
| 准教授: 坪川 恒久 | 成人心臓麻酔, 薬物動態, 脳機能 |
| 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: 谷口 由枝 | 周術期における体温管理, 周術期麻酔管理におけるアウトカムリサーチ |
| 講 師: 庄司 和広 | 術後疼痛管理 |
| 講 師: 鹿瀬 陽一 | 集中治療, エンドトキシン, 蘇生教育, シミュレーション医学教育 |
| 講 師: 肥田野求実 | 局所麻酔 |
| 講 師: 久保田敬乃 | 局所麻酔, 緩和医療 |
| 講 師: 須永 宏 | 筋弛緩薬 |

教育・研究概要

麻酔科学講座の研究は, 以下の4部門に分けられる。ここでは, 2014年3月の段階で倫理委員会または動物実験委員会にて承認を受けており, かつ, 麻酔科学講座に所属する者が研究代表者を務める研究課題について, 研究課題名, 研究代表者, 進捗状況を列挙する。論文として発表されたものに関しては, 研究業績を参照することにして, ここでは述べない。

I. 基礎部門

1. 中枢神経系に及ぼす筋弛緩薬の作用機序の解明 (上園晶一)：論文作成中
2. 肝・腎臓における虚血再灌流障害に対する周術期使用薬による保護効果の機序に関する研究 (三尾 寧)：データ収集中
3. 動物モデルを用いた化学療法惹起性神経障害性疼痛の機序解明と治療法の開発 (下山恵美)：データ収集中

II. 集中治療部門

1. 慈恵医大附属病院集中治療室における人工呼吸器関連事象の発生調査と予後の検討 (小林秀嗣)：論文作成中
2. 1泊予定退室患者の早期ICU再入室 (藤井智子)：論文投稿中
3. 急性腎傷害患者の尿中バイオマーカーの推移 (藤井智子)：研究資金調達中
4. 重症急性肺炎に対する局所腓動注療法についての多施設観察研究 (齋藤慎二郎)：データ解析中
5. 敗血症性DIC (播種性血管内凝固症候群)に対する治療効果に関する多施設共同後ろ向き観察研究 (齋藤慎二郎)：データ解析中
6. ICUにおけるショック時に続発する急性腎傷害 (Acute Kidney Injury: AKI) と血行動態パラメータの関連性を検討する後ろ向き観察研究 (齋藤慎二郎)：データ解析中
7. 急性腎傷害 (AKI) に対するカルペリチドの投与効果の検証 (後視方的検討) (齋藤敬太)：データ解析中
8. KDIGO 新分類により定義される, ICUにおける急性腎傷害の評価 (井澤純一)：論文投稿中
9. 専用透析液を使用したクエン酸による持続血液透析 (内野滋彦)：データ収集中
10. Hydroxyethyl starch と術後出血 (福島東浩)：論文投稿中
11. 集中治療専従医配置による患者入院期間への影響の検討 (岩井健一)：論文作成中

III. 疼痛治療部門

1. 慢性疼痛における神経障害性疼痛の正診率と至適治療率の検討 (北原雅樹)：データ解析中
2. 帯状疱疹後神経痛に対する薬物療法における安全性：ポリファーマシー患者の管理と課

(布間寛章)：データ収集中

3. 日本における乳房切除後疼痛症候群に対する治療法の確立 (小島圭子)：研究計画申請準備中 (研究資金獲得済み)
4. 機能障害からみた慢性痛病態像の解析 (北原雅樹)：データ収集中
5. オピオイド抵抗性の難治性がん性腹膜炎に対するリドカインの有効性に関する臨床研究 (下山直人)：データ収集中
6. 痛みの客観的評価方法の開発 (坪川恒久)：データ収集中
7. アセトアミノフェン静注薬投与におけるIVPCA モルヒネ使用量と副作用発現の後ろ向き調査 (近藤一郎)：データ解析中

IV. 手術麻酔部門

1. 全身麻酔導入時循環動態管理における術前体内水分量測定の有用性 (内海 功)：データ収集中
2. 視覚課題を用いたミラーニューロン機能評価による発達障害の早期診断方法の開発 (坪川恒久)：データ解析中
3. 乳房手術における単回傍脊神経ブロックの有用性に関する検討 (湯本正寿)：論文作成中
4. 婦人科悪性腫瘍における術後の持続腹直筋鞘ブロックと持続硬膜外ブロックの鎮痛効果の検討 (国吉英樹)：データ収集中
5. II型糖尿病を有する腹腔鏡下結腸切除術施行患者の術前炭水化物含有糖水摂取による周術期血糖推移の観察－ミネラルウォーター群との比較検討－ (木村昌平)：データ収集中
6. マッキントッシュ型ビデオ喉頭鏡を用いた気管挿管教育の有用性の検討 (山本 祐)：データ収集中
7. 遊離皮弁手術における周術期目標指向型輸液療法の前向き調査 (近藤一郎)：データ収集中
8. 小児におけるメインストリーム方式CO₂センサキット付酸素マスクを使用した呼気二酸化炭素濃度値と血中二酸化炭素濃度値との比較検討 (久米村正輝)：データ収集中
9. 小児ビデオ喉頭鏡の挿管器具選択に与える影響 (小林秀嗣)：論文作成中

V. 公的研究費

2014年度における公的研究費獲得の結果は以下

の通りである。

1. 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 中枢神経系に及ぼす筋弛緩薬の作用機序の解明 (上園晶一)
2. 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 肝・腎臓における虚血再灌流障害に対する麻酔薬による保護効果の機序に関する研究 (三尾 寧)
3. 科学研究費助成事業 挑戦的萌芽研究 機能障害からみた慢性痛の新たな病態像の提案と理学療法の効果検証 (北原雅樹)
4. 科学研究費助成事業 若手研究 (B) In vivo ナノイメージングによる心疾の病態解析 (照井貴子)
5. 科学研究費助成事業 若手研究 (B) 周術期テーラーメイド疼痛管理にむけた妊婦術後痛及び術後遷延痛に関連した因子の同定 (甫母章太郎)
6. 科学研究費助成事業 若手研究 (B) 慢性筋痛の病態解析と運動療法の効果検証 (森本(宮崎) 温子)
7. 厚生労働科学研究費補助金 慢性の痛み対策研究事業(慢性の痛み政策研究事業)(牛田班) 慢性の痛み診療の基盤となる情報の集約とより高度な診療の為の医療システム構築に関する研究 (北原雅樹)

〔点検・評価〕

2014年度は、臨床における8部門(本院における麻酔部、集中治療部、ペインクリニック、緩和ケア、術後疼痛管理部)の5部門、ならびに、第三病院麻酔部、葛飾医療センター麻酔部、柏病院麻酔部)が確立し、それぞれの部署において、臨床研究への取り組みがおおいに前進した。基礎研究部門も、米国からの帰国者を中心に活発化し、科研費の取得件数も増加した。2014年度だけで、科全体では10篇以上の英文論文を発表でき、過去10年間では、最も生産性の高い年となった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamakawa K¹, So EL¹, Rajendran PS¹, Hoang JD¹, Makkar N¹, Mahajan A¹, Shivkumar K¹, Vaseghi M¹ (¹UCLA). Electrophysiological effects of right and left vagal nerve stimulation on the ventricular myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 307(5) : H722-31.
- 2) Yamakawa K¹, Zhou W¹, Ko Y¹, Benharash P¹, Takemoto M¹, Mahajan A¹ (¹UCLA). Improved cardioprotection using a novel stepwise ischemic preconditioning protocol in rabbit heart. *J Surg Res* 2014; 188(2) : 381-6.
- 3) Arii T, Uchino S, Kubo Y, Kiyama S, Uezono S. Radiation exposure to anaesthetists during endovascular procedures. *Anaesthesia* 2015; 70(1) : 47-50.
- 4) Shimoyama N, Gomyo I (Saito Yukoukai Hosp), Katakami N (Institute of Biomedical Research and Innovation Hosp), Okada M (Shakaihoken Kobe Central Hosp), Yukitoshi N¹, Ohta E¹ (¹Kyowa Hakkō Kirin), Shimoyama M (Teikyo Univ). Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses determined by titration for the treatment of breakthrough pain in Japanese cancer patients: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase III trial. *Int J Clinical Oncol* 2015; 20(1) : 198-206.
- 5) Fujii T, Uchino S, Takinami M, Bellomo R (Austin Hosp). Validation of the kidney disease improving global outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(5) : 848-54.
- 6) Shimoyama N, Gomyo I (Saito Yukoukai Hosp), Teramoto O (Omigawa General Hosp), Kojima K (Kumamoto Univ), Higuchi H (Showa Univ), Yukitoshi N¹, Ohta E¹ (¹Kyowa Hakkō Kirin), Shimoyama M (Teikyo Univ). Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses determined from oral morphine rescue doses in the treatment of breakthrough cancer pain. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45(2) : 189-96.
- 7) Yagishita D¹, Chui RW¹, Yamakawa K¹, Rajendran PS¹, Ajijola OA¹, Nakamura K¹, So EL¹, Mahajan A¹, Shivkumar K¹, Vaseghi M¹ (¹UCLA). Sympathetic nerve stimulation, not circulating norepinephrine, modulates T-peak to T-end interval by increasing global dispersion of repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8(1) : 174-85.
- 8) Yasuda H (Japanese Red Cross Musashino Hosp), Uchino S, Uji M (Osaka Univ), Ohnuma T (Jichi Medical Univ), Namba Y (Showa Univ), Katayama S (Asahi Medical Hosp), Kawarazaki H (St. Marianna Univ), Toki N (Tokyo Metropolitan Tama Medical Center), Takeda K (Hyogo College of Medicine), Iizawa J, Tokuhira N (Kyoto Prefectural Univ of Medicine), Nagata I (Yokohama City Minato Red Cross Hosp); Japanese Society for Physicians and Trainees in Intensive Care Clinical Trial Group. The lower

limit of intensity to control uremia during continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2014; 18(5) : 539.

- 9) Kawano S, Uchino S, Endo A, Saito K, Iwai K, Kase Y, Takinami M. Impact of withdrawing antithrombin III administration from management of septic patients with or without disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25(8) : 795-800.
- 10) Arie T, Uchino S, Kubo Y, Kiyama S, Uezono S. Radiation exposure to anaesthetists during endovascular procedures. *Anaesthesia* 2015; 70(1) : 47-50.
- 11) Yokobe J, Kitahara M, Matsushima M, Uezono S. Preference for different anchor descriptors on visual analogue scales among Japanese patients with chronic pain. *PLoS One* 2014; 9(6) : e99891.
- 12) Kida K¹⁾, Shirozu K¹⁾, Yu B¹⁾, Mandeville JB¹⁾, Bloch KD¹⁾, Ichinose F¹⁾ (¹Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School). Beneficial effects of nitric oxide on outcomes after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in hypothermia-treated mice. *Anesthesiology* 2014; 120(4) : 880-9.
- 13) Fujii T, Uchino S, Takinami M, Bellomo R (Austin Hos). Validation of the kidney disease improving global outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(5) : 848-54.
- 14) 木山秀哉. Draeger SmartPilot View バランス麻酔のビジュアル化とその教育的価値. *日臨麻会誌* 2014; 34(5) : 796-806.

II. 総 説

- 1) Kobirumaki-Shimozawa F, Inoue T, Shintani SA¹⁾, Oyama K¹⁾, Terui T, Minamisawa S, Ishiwata S¹⁾²⁾ (¹Waseda Univ, ²Waseda Bioscience Research Institute in Singapore), Fukuda N. Cardiac thin filament regulation and the Frank-Starling mechanism. *J Physiol Sci* 2014; 64(4) : 221-32.
- 2) Mio Y, Uezono S, Kitahata H (Tokushima Univ). Anesthetic cardioprotection in relation to mitochondria: basic science. *Curr Pharm Des* 2014; 20(36) : 5673-80.
- 3) 下山直人, 久保田敬乃, 小池正嘉, 下山恵美. 【がん薬物療法の支持療法・副作用対策・リスク/コストベネフィット】神経症状. *腫瘍内科* 2014; 14(2) : 140-5.
- 4) 下山直人. 【オピオイド Up to date】Part.1 オピオイドの新常識: 治療の選択肢を広げる新薬・新剤形が発

売薬以外への使用を考慮した対応を. *日経ドラッグインフォメーション* 2014; 9 : 18-9.

- 5) 福島東浩, 内野滋彦. 【Severe Sepsis & Septic Shock】敗血症の疫学 死亡率は低下しているのか. *Intensivist* 2014; 6(3) : 355-64.
- 6) 福島東浩, 内野滋彦, 瀧浪将典. ヒドロキシエチルスターチの安全性と有効性. *日集中医誌* 2014; 21(3) : 235-42.
- 7) 小島圭子. 術後遷延痛 乳房切除後疼痛症候群. *Pract Pain Manag* 2014; 5(3) : 28-32.
- 8) 坪川恒久. プロポフォール静注症候群. *LiSA* 2014; 21(10) : 991-8.

III. 学会発表

- 1) Yamaguchi T, Abe M, Sasakura W (Hokubuchiku-Ishikai Hosp), Kumemura M, Kiyama S. Intraoperative tracheal haemorrhage successfully managed by occlusion with an inflated tracheal tube cuff during thoracic endovascular aortic repair. *Euroanaesthesia* 2014. Stockholm, May.
- 2) Kiyama S. (Luncheon Seminar 2) SmartPilot ViewTM - a navigation aid for safer balanced anaesthesia. 9th International Symposium on Memory and Awareness in Anaesthesia (MAA9). Tokyo, June.
- 3) 木山秀哉. (シンポジウム 6 : 麻酔深度について考える) 麻酔深度評価と脳波 - 信じる者は救われる? Assessment of depth of anaesthesia and EEG - Those who believe shall be saved? 日本臨床麻酔学会第34回大会. 東京, 11月. [日臨麻会誌 2014; 34(6) : S165]
- 4) Miyazaki Y, Mio Y, Sunaga H, Ohmi S, Uezono S. Survey of accidental dural puncture and postdural puncture headache with perioperative epidural anesthesia. *ANESTHESIOLOGY* 2014: Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists (ASA). New Orleans, Oct.
- 5) Hidano G, Ohashi Y, Utsumi I, Ohmi S. Perioperative management of antithrombotic drugs in a patient with recent drug-eluting stent insertion: a case report. *WCRAPT* 2014: 4th World Congress of Regional Anaesthesia & Pain Therapy. Cape Town, Nov.
- 6) Uezono S, Kobayashi H, Tomita M, Ito M, Kondo I. Impact of video laryngoscope in school-aged children with microtia. *ANESTHESIOLOGY* 2014: Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists (ASA). New Orleans, Oct.
- 7) Fujii T, Saito K, Uchino S, Takinami M. Factors associated with ICU admission after discharge from

- prolonged post-anesthesia care unit stay. ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) 27th Annual Congress, Barcelona, Oct.
- 8) Taniguchi Y, Utsumi I, Tanaka A, Comparison of aggressive-warming and conventional warming on post-induction core temperature and thermoregulatory response under general anesthesia. ANESTHESIOLOGY 2014: Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists (ASA). New Orleans, Oct.
- 9) Taniguchi Y, Sajima T (Nagoya Tokushukai General Hosp), Takinami M. Evaluation of relevance for perioperative risk or benefits and temperature management during cardiopulmonary bypass. IARS (International Anesthesia Research Society) 2015 Annual Meeting and International Science Symposium. Hawaii, Mar.
- 10) 木山秀哉. (シンポジウム 14: Supra Glottic Airway シンポジウム) 声門上器具:今のままでよいのか? Supraglottic airways in Japan - Are we happy with the present situation? 日本臨床麻酔学会第34回大会. 東京, 11月. [日臨麻会誌 2014; 34(6): S188]
- 11) 北原雅樹. (特別講演) 痛みの「モデル」と“難治性疼痛”. 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, 6月.
- 12) 小島圭子. (シンポジウム 3: 急性から亜急性期にかけての術後鎮痛: 術後痛をペインクリニックで診る) 乳がん術後の遷延する痛み. 日本ペインクリニック学会第48回大会. 東京, 7月.
- 13) 下山直人. (リフレッシャーコース 34: ベーシック) 今さら聞けない緩和医療の基礎: 鎮痛剤の使い方をこっそり教えます. 日本麻酔科学会第61回学術集会. 横浜, 5月.
- 14) 内野滋彦. (委員会報告 7: ICU 機能評価委員会報告) ICU 機能評価委員会報告 JIPAD update 2015. 第42回日本集中治療医学会学術集会. 東京, 2月.
- 15) 岩井健一. (共催カフェ・ブレイク 2) エビデンスに基づいた鎮静薬の比較 - 質の高い鎮静を行うために -. 第23回日本集中治療医学会関東甲信越地方会. 東京, 8月.
- 16) 田中厚子, 内海 功, 吉岡鉦平, 金子貴久, 久保友貴子, 尹 志先, 大橋祐子, 柴 綾子, 肥田野求実, 近江禎子. 婦人科手術において術後下肢神経障害をきたした一例. 日本臨床麻酔学会第34回大会. 東京, 11月. [日臨麻会誌 2014; 34(6): S280]
- 17) 大森百代, 木村昌平, 照井貴子, 鹿瀬陽一. 術前診察で第7因子活性低下 (不全型) と診断され手術時期を延長した一例. 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第54回合同学術集会. 東京, 8月.
- 18) 宮崎雄介, 三尾 寧, 近江禎子. 硬膜外麻酔施行時の偶発的硬膜穿刺と硬膜穿刺後頭痛の検討. 日本麻酔科学会第61回学術集会. 横浜, 5月.

IV. 著 書

- 1) 三尾 寧, 天木嘉清. II. 麻酔の種類 1. 全身麻酔 1. 全身麻酔の特徴, 2. 吸入麻酔, 3. 静脈麻酔, 4. TIVA (total intravenous anesthesia). 天木嘉清, 近藤一郎編. 見て考えて麻酔を学ぶ. 改訂第2版. 東京: 中山書店, 2014. p.44-56
- 2) 坪川恒久. III. 麻酔管理 1. 高齢医者の臨床薬理学. 澄川耕二 (長崎大, 済生会長崎病院) 編. 高齢者の周術期管理. 東京: 克誠堂, 2014. p.99-119.
- 3) 三尾 寧. 基礎編 5. 吸入麻酔薬の臓器保護作用と毒性 A. 心筋保護作用. 山蔭道明¹⁾, 平田直之¹⁾ (¹⁾札幌医科大学). 吸入麻酔. 東京: 克誠堂出版, 2014. p.148-62.

V. その他

- 1) Suga Y, Uchino S, Saito K, Iwai K, Kase Y, Sanui M, Takinami M. Arterio-vena caval fistula detected by monitoring of transpulmonary thermodilution curves. J Anesth 2014; 28(5): 794-5.
- 2) 桑原雄希, 國吉英樹, 鹿瀬陽一. 術後覚醒遅延を起こし, 翌日慢性硬膜下血腫が認められた一例. 日本臨床麻酔学会第34回大会. 東京, 11月. [日臨麻会誌 2014; 34(6): S291]

リハビリテーション

医学講座

- 教授：安保 雅博 中枢神経疾患のリハ・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
- 准教授：武原 格 脳卒中のリハ・嚥下障害・脳損傷者の自動車運転
(化学療法研究所附属病院)
- 准教授：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)
- 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：船越 政範 脳卒中のリハ・小児のリハ
(とちぎリハビリテーションセンター)
- 講師：佐々木信幸 脳卒中のリハ・脳画像解析
(国際医療福祉大学附属熱海病院)

教育・研究概要

I. 脳卒中に対する反復性経頭蓋磁気刺激に関する研究

反復性経頭蓋磁気刺激（以下、rTMS）による脳卒中後遺症に対する治療を2008年より開始し、引き続きその発展をめざして研究を進めている。すでに脳卒中後上肢麻痺に対する低頻度rTMSと集中的作業療法との併用療法（以下、“NEURO”）では、その安全性と有効性は確立されたものと考えられる。本年度は、他の治療方法との比較検討を行うとともに、その回復機序の解明、およびより効果的な刺激方法の確立に向けた研究を進めた。

脳卒中後の上肢麻痺に対する治療法として、既に有効性が証明されているCI療法（constraint-induced movement therapy）とNEUROとの無作

為対照研究を行った。CI療法群22名、NEURO群44名に対して15日間の入院治療を行い、両群ともFMA（Fugl-Meyer Assessment and Wolf Motor Function Test）、WMFT（Wolf Motor Function Test）、FAS（Functional Ability Score of Wolf Motor Function Test）で評価した治療前後の比較で有意な改善が認められた（ <0.05 ）。しかし、両群間のFMAとFASの改善率の比較では、CI療法群よりNEURO群のほうが有意に高い改善率が認められた。CI療法は、治療途中で脱落者が多いことが報告されている。今後NEUROが、脳卒中後の上肢麻痺に対する標準的な治療法となる可能性が示された。

NEURO治療前後のSPECTによる局所脳血流量の比較から、回復に関連する大脳皮質領域の検討を後方視的に行った。33名の脳卒中後上肢麻痺患者を対象として、治療前後で局所脳血流量の測定とFMAおよびWMFTによる機能評価を行った。左右大脳半球52領域の関心領域（ROI）の平均脳血流量値から、その左右の非対称性を示すAsymmetry Index（AI）を計算し、治療前後のAIの変化とFMAおよびWMFTの変化との相関を検討した。52領域のうち、上前頭回と中前頭回で、AIの変化とFMAの変化との間に負の相関が認められ（ <0.001 ）、上肢運動機能の改善は、同領域の局所脳血流量の左右非対称性が改善することに関連することが示唆された。

近年、新たなrTMS法として、シータバースト法が報告されており、シータバースト法と集中的作業療法の併用療法の効果について検討した。脳卒中後上肢麻痺患者10名に対してNEURO-15と同様に15日間の入院治療を行い、その前後でFMAおよびWMFTにて上肢機能評価を行った。結果は先行研究のNEUROと同様に、安全に有意な機能改善が認められ（ <0.001 ）、NEUROで用いられる低頻度rTMSと同等の効果があることが示された。

急性期脳卒中患者の上肢麻痺について、高頻度rTMSと低頻度rTMSを同時に行う両側性rTMSの効果について検討した。58名の急性期脳卒中患者を対象に、ランダムに高頻度rTMS群と両側rTMS群に分け、連続5日間経頭蓋磁気刺激を施行した。上肢・手指Brunnstromステージは、高頻度rTMS群に比し両側rTMS群で有意に改善し、急性期脳卒中片麻痺患者への新たな治療的介入として有用であると考えられた。

rTMSは麻痺肢の痙縮を軽減することが知られているが、NEURO施行前にA型ボツリヌス毒素（以

下, BoNT-A) の施注を行い, その有無がNEURO後の上肢機能改善に影響を与えるかについて検討した。対象は脳卒中後上肢麻痺患者 80 名であり, そのうち 42 名には NEURO 施行前に BoNT-A の施注を麻痺側上肢に行った。FMA および WMFT にて評価した上肢機能は, BoNT-A の施注の有無にかかわらず有意な改善を認めた (<0.001) が, その改善量は BoNT-A の施注を行った群で有意に大きかった (<0.05)。痙縮を認める一部の症例に対しては, NEURO 施行前に BoNT-A を施注することにより, より大きな治療効果が期待できることが示された。

II. 嚥下障害に関する研究

脳卒中後の嚥下障害に対して, パラボリックコイルを用いて嚥下関連筋群に磁気刺激を行い, 嚥下機能に与える影響について検討した。対象は 20 名の脳卒中後嚥下障害患者で, 無作為に実刺激群とシャム群に振り分け, 実刺激群に対しては舌骨上筋群へ 30Hz の磁気刺激を, またシャム群には同一部位へシャム刺激を 40 秒間行った。刺激前後で timed water swallow test を行い, 嚥下速度と 1 回嚥下飲水量を測定した。両群の比較から, 実刺激群にて嚥下速度と飲水量の有意な改善が見られた (<0.05)。以上より, パラボリックコイルを用いた舌骨上筋群への磁気刺激により, 脳卒中後嚥下障害が改善できる可能性が示唆された。

高齢誤嚥性肺炎患者に対する早期リハビリテーション (以下, 早期リハ) 介入の死亡率減少効果を, DPC データベースを用いた後ろ向きコホート研究にて検討した。データベースに登録されている 2010 年から 2012 年の間に日本の急性期病院から退院した高齢誤嚥性肺炎患者 68,584 名のうち, 16,835 名が早期リハを受けていた。早期リハ施行の有無により 2 群に分けて 30 日死亡の割合を多重ロジスティック解析で分析すると, 早期リハ施行群で有意に死亡率は低下していた (<0.001)。高齢誤嚥性肺炎患者に対する早期リハの必要性が示唆された。

III. 外傷性脳損傷者に関する研究

器質性精神障害である「高次脳機能障害」と, うつに代表される「非器質性精神障害 (精神疾患)」は時に臨床的な鑑別が困難であるが, 最新画像解析でそれぞれの画像上の特徴を検討した。対象は高次脳機能障害群 6 例, うつ群 6 例, そして健常対照群 6 例で, Tc-ECD SPECT と MRI 3D volumetry を施行し, 結果を統計画像解析した上で, 3 群間で

Statistical Parametric Mapping (SPM) を比較した。対照群と比較して, うつ群と高次脳機能障害群では, 前部帯状回などの内側前方領域に有意な Tc-ECD 低集積と灰白質容積減少を認めた。またこの所見は, うつ群より高次脳機能障害群で有意に強く, より深部の領域に広がっており, 形態および機能画像所見上の新たな特徴が示唆された。

なお, 脳損傷に対する認知リハビリテーションについては引き続き臨床研究を続けており, 脳損傷者の心理過程についての考察や, 地域連携の効果について総括した。

IV. 小児障がい児のリハビリテーションに関する研究

小児病院外来を受診した小児偏平足患者 132 名を対象に, 靴および足底装具の装着効果について検討した。それぞれの症例に対して, 1. 裸足, 2. 靴のみ装着, 3. 靴および足底装具装着の 3 条件でシート式下肢荷重計を用いて歩行分析を行った。裸足と靴のみ装着時を比較すると, 靴による効果として, 歩行速度と左右歩幅, 左右つま先角度の増加, 左遊脚期, 右歩行角度の減少を認めた。また裸足と靴および足底装具装着時の比較では, これらに加えて, 右遊脚期と左歩行角度が有意に減少していた (<0.002)。以上より, 靴が偏平足児の歩行速度と歩幅を即時的に増加させる効果が確認され, さらに足底装具を合わせて装着することにより歩行が安定することが示唆された。

障がい者スポーツの中でも障がい児を対象としたスポーツ実態調査は不明な点が多い。今回, アジアユースパラ競技大会マレーシア 2013 における医務活動を通してジュニアアスリートの実態を調査した。対象は, 日本代表選手 93 名で, 全体の 75% を先天性疾患が占め, 肢体不自由では, 脳性麻痺, 二分脊椎, 肢体欠損の順で多かった。競技歴の全体平均は 5.1 年で, 先天性疾患の方が競技開始年齢は早く, 競技歴が長い傾向にあった。障がい児のスポーツ導入・指導・継続には, 人的・物的サポートを含む環境因子が重要であり, 疾患別に検討していく必要があると思われる。

V. その他

後天性 hyperlexia について, 自験症例 2 例を通してその発生機序について文献的考察を行った。

男性脳卒中患者の血中テストステロン濃度と機能改善との関係を 111 例の患者を対象として検討した。退院時の ADL 評価である FIM (Functional Independen-

dence Measure)と有意な正の相関が認められ、その傾向は特に76歳未満の患者で強かった。今後男性ホルモンの機能改善効果について検討を要することが示唆された。

回復期リハビリで歩行支援ロボットの効果について検討した。脳卒中患者では、歩行速度が60m/分未満の群で歩行速度・歩行率・歩幅の改善を認めた。今後回復期リハビリへの導入を視野に入れた検証が必要である。

〔点検・評価〕

rTMSに関する研究は、引き続き当講座の主テーマであり、脳卒中後の機能改善効果について、集中的かつ精力的に検討を行っている。今回、CI療法とNEUROとの無作為対照研究を行い、NEURO群で有意に高い改善率が認められた意義は大きい。CI療法は、すでに脳卒中後上肢麻痺に対する治療として各国の脳卒中治療ガイドラインで推奨レベルAの評価が与えられているが、今後はNEUROの普及に弾みがつく可能性がある。NEUROはCI療法と異なり、脱落者が極めて少ない治療であり、この点も大きな強みと考える。これまでrTMSの刺激方法として片側の低頻度、高頻度を試み、今回新たにシータバースト法、両側刺激などを試みている。いずれの方法でも集中的リハビリ訓練との併用によりその有用性は確かめられているが、個々の症例ごとの最適な刺激方法については、暗中模索の域を脱してはいない。今後は刺激時期や刺激方法を含めた条件、BoNT-Aなどの他の治療法との併用治療など、機能回復に最適な治療方法の確立に向けて研究を進めていく。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と、パーキンソン病や高次脳機能障害、うつ病など、脳卒中後遺症以外の障害に対する治療効果についても引き続き検討していく。

嚥下障害については、今後も多面的に研究を進める。これまで嚥下障害に対しては、臨床的に有用な評価方法の開発やrTMSによる治療効果などを発表してきた。今回、直接嚥下関連筋群を磁気刺激することによる即時効果が確認され、これらを組み合わせることによって、より有用な嚥下障害治療方法の確立に向けた一歩が踏み出せたと考える。また今回、データベースに登録された大量データから、臨床的に有用な要素を抽出する研究を試み、高齢誤嚥性肺炎患者に対する早期リハビリの有用性が確かめられた。臨床研究の不確かさを、今後も同様の研究手法により埋められる可能性が示され、EBMが少ない

と言われるリハビリ医学発展のために研究を積み重ねていきたい。

近年の最新画像解析技術の発展により、これまで描出が困難であった脳内の機能的な異常や変化について解析が可能となってきた。これにより今まで精神疾患と見なされてきた症例の多くにも脳の異常が画像解析で示されるようになり、器質的変化を伴わない疾患や症状の診断、および脳の機能変化について解析が可能になりつつある。今年度はこの方法により、NEUROによる脳内の機能変化の解析と、頭部外傷後の高次脳機能障害と精神疾患との鑑別の可能性について検討した。今後も器質的変化を伴わない脳内の機能変化の画像化によって、臨床症状の変化をもたらす責任部位の検討を進めるとともに、高次脳機能障害診断等に利用できるように、その精度の向上を目指していく。

小児の各種障害に対するリハビリ研究は、今後発展が必要な分野である。扁平足に対する靴と足底装具の効果が、歩行分析により客観的に明らかにされたが、小児リハビリで行われている治療について、今後もひとつひとつ客観的な評価によりその有用性を明らかにしていきたい。また、これまで障がい者スポーツの中で、障がい児スポーツの実態については不明な点が多かったが、今回の調査によりその一端が明らかとなり、今後の障がい児全般のスポーツ環境整備を考える上で貴重な資料になると思われた。

脳損傷者およびそれに伴う高次脳機能障害のリハビリについての研究は、当講座のもう1つの大きな研究テーマである。今年度は原著の発表はなかったものの、都内でネットワークの構築を築きつつ、精力的に地域支援や生活支援を行っており、引き続き研究を継続していく。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Abo M, Kakuda W, Momosaki R, Harashima H¹⁾, Kojima M¹⁾, Watanabe S¹⁾, Sato T¹⁾, Yokoi A, Umemori T, Sasanuma J¹⁾ (¹Tokyo General Hosp). Randomized, multicenter, comparative study of NEURO versus CIMT in poststroke patients with upper limb hemiparesis: the NEURO-VERIFY Study. *Int J Stroke* 2014; 9(5): 607-12.
- 2) Takekawa T, Kakuda W, Uchiyama M, Ikegaya M, Abo M. Brain perfusion and upper limb motor function: a pilot study on the correlation between evolution of asymmetry in cerebral blood flow and improvement in Fugl-Meyer Assessment score after

- rTMS in chronic post-stroke patients. *J Neuroradiol* 2014; 41(3) : 177-83.
- 3) Yamada N, Kakuda W, Kondo T¹⁾, Shimizu M¹⁾, Sageshima M¹⁾, Mitani S¹⁾ (¹Shimizu Hosp), Abo M. Continuous theta-burst stimulation combined with occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke : a preliminary study. *Acta Neurol Belg* 2014; 114(4) : 279-84.
 - 4) Sasaki N (Tokyo Metropolitan Bokutoh Hosp), Kakuda W, Abo M. Bilateral high-and low-frequency rTMS in acute stroke patients with hemiparesis : a comparative study with unilateral high-frequency rTMS. *Brain Inj* 2014; 28(13-14) : 1682-6.
 - 5) Yamada N, Kakuda W, Kondo T¹⁾, Mitani S¹⁾, Shimizu M¹⁾ (¹Shimizu Hosp), Abo M. Local muscle injection of botulinum toxin type a synergistically improves the beneficial effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy in post-stroke patients with spastic upper limb hemiparesis. *Eur Neurol* 2014; 72(5-6) : 290-8.
 - 6) Kondo T¹⁾, Kakuda W, Yamada N, Shimizu M¹⁾ (¹Shimizu Hosp), Abo M. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy on motor neuron excitability in post-stroke hemiparetic patients : a neurophysiological investigation using F-wave parameters. *Int J Neurosci* 2015; 125(1) : 25-31.
 - 7) Momosaki R, Abo M, Watanabe S, Kakuda W, Yamada N, Mochio K. Functional magnetic stimulation using a parabolic coil for dysphagia after stroke. *Neuromodulation* 2014; 17(7) : 637-41.
 - 8) Momosaki R, Yasunaga H¹⁾, Matsui H¹⁾ (¹Univ of Tokyo), Horiguchi H (National Hosp Organization Headquarters), Fushimi K (Tokyo Medical and Dental Univ), Abo M. Effect of early rehabilitation by physical therapists on in-hospital mortality after aspiration pneumonia in the elderly. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96(2) : 205-9.
 - 9) Momosaki R, Abo M, Watanabe S, Kakuda W, Yamada N, Mochio K. Effects of testosterone levels on functional recovery with rehabilitation in stroke patients. *Neurol med-chir* 2014; 54(10) : 794-8.
 - 10) 梗間 剛, 上出杏里, 互 健二, 安保雅博. 「精神障害(うつ)」と「高次脳機能障害」の脳形態画像・機能画像所見を比較する試み MRI・SPECTを用いた頭部外傷後の症例における検討. *Jpn J Rehabil Med* 2014; 51(10) : 662-72.
 - 11) 橋本圭司¹⁾, 紙谷万里子¹⁾, 内藤真紀子¹⁾, 宮村紘平 (東京都立大塚病院), 上出杏里¹⁾, 本田真美¹⁾²⁾ (²ニコこどもクリニック), 山内裕子¹⁾, 上久保毅¹⁾ (¹国立成育医療研究センター), 安保雅博, 扁平足児における靴と足底装具の効果についての検討. *Jpn J Rehabil Med* 2014; 51(12) : 794-8.
 - 12) 上出杏里 (国立成育医療研究センター), 柳迫康夫 (東京農業大), 田村玉美 (人間総合科学大). アジアユースパラ競技大会マレーシア2013医務活動を通じた障がい児のスポーツ参加における一考察. *日障害者スポーツ会誌* 2015; 23 : 60-3.
 - 13) 岡本隆嗣¹⁾, 丸田佳克¹⁾, 有末伊織¹⁾, 藤井靖晃¹⁾, 田中直次郎¹⁾ (¹西広島リハビリテーション病院). 【歩行用ロボット】回復期リハビリテーション病棟における歩行支援ロボットの活用. *日義肢装具会誌* 2015; 31(2) : 91-6.
- ## II. 総 説
- 1) Okamoto T, Ando S (Nishi-Hiroshima Rehabilitation Hosp), Sonoda S (Nanakuri Sanatorium), Miyai I (Morinomiya Hosp), Ishikawa M (Hatsudai Rehabilitation Hosp), Annual Survey Committee, Kaifukuki Rehabilitation Ward Association. Subacute stroke rehabilitation system and outcome "Kaifukuki Rehabilitation Ward" in Japan. *Jpn J Rehabil Med* 2014; 51(10) : 629-33.
 - 2) 鈴木 禎, 武田克彦 (国際医療福祉大). 後天性 hyperlexia について. *神経内科* 2014; 80(5) : 607-12.
 - 3) 渡邊 修. 頭部外傷による高次脳機能障害. *Jpn J Rehabil Med* 2014; 51(12) : 790-3.
 - 4) 渡邊 修. 脳損傷者の心理に関する一考察 高次脳機能障害者の事例から. *心と社会* 2014; 45(1) : 100-6.
 - 5) 渡邊 修. 【高次脳機能障害に対する地域支援】急性期および回復期病院の高次脳機能障害者に対する地域連携の在り方. *J Clin Rehabil* 2014; 23(11) : 1036-41.
 - 6) 渡邊 修. 【脳卒中リハビリテーションのエビデンス】コミュニケーション. *総合リハ* 2015; 43(3) : 215-20.
 - 7) 安保雅博. 脳科学の進歩が生んだ脳卒中の最新リハビリ治療法 反復性経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS). *ダイヤモンドQ* 2015; 創刊準備3号 : 87.
 - 8) 角田 亘, 安保雅博. 【リハビリテーションに直結する先進医学】現状と課題. *総合リハ* 2014; 42(5) : 389-93.
 - 9) 佐々木信幸 (東京都立墨東病院). 【総合病院におけるリハビリテーション-急性期を中心に】急性期重症患者に対するリハビリテーションと連携. *総合リハ* 2014; 42(10) : 929-35.
 - 10) 上出杏里 (国立成育医療研究センター). 【がんのリ

ハビリテーション】小児がんへの取り組み. 総合リハ
2014 ; 42(12) : 1153-9.

III. 学会発表

- 1) Kakuda W. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke. International Symposium for 50th Anniversary of the JARM (Japanese Association of Rehabilitation Medicine). Tokyo, Apr.
- 2) Momosaki R. (Session 4) Transcranial and functional magnetic stimulation as a therapeutic tool for dysphagia. International Symposium for 50th Anniversary of the JARM (Japanese Association of Rehabilitation Medicine). Tokyo, Apr.
- 3) Momosaki R, Abo M, Watanabe S, Kakuda W, Yamada N. Functional magnetic stimulation over suprahyoid muscle can induce plastic change in swallowing motor cortex. American Congress of Rehabilitation Medicine 91st Annual Conference. Toronto, Oct.
- 4) 安保雅博. (ランチョンセミナー14) 脳卒中後遺症に対する戦略的治療－集中リハと磁気刺激－. 第51回日本リハビリテーション医学会学術集会. 名古屋, 6月.
- 5) 安保雅博. (基調講演1) 脳卒中後運動麻痺に対する反復性経頭蓋磁気刺激と集中的リハビリテーションの有効性. 第54回日本定位・機能神経外科学会. 東京, 1月.
- 6) 渡邊 修. (50周年記念シンポジウム:安全運転を支える工学技術と医療の発達) 外傷後のリハビリの発達(身体的および高次脳機能). 第50回日本交通科学学会総会・学術講演会. 東京, 6月.
- 7) 渡邊 修, 角田 亘, 百崎 良, 山田尚基, 持尾健二郎, 寶田深峰, 安保雅博. 重度脳外傷者の就労能力と神経心理学的検査. 第51回日本リハビリテーション医学会学術集会. 名古屋, 6月.
- 8) 角田 亘, 持尾健二郎, 百崎 良, 山田尚基, 渡邊修, 安保雅博. 当院における入院関連機能障害予防システム (HPS) の試験的導入～第1報:安全性と実現可能性について～. 第51回日本リハビリテーション医学会学術集会. 名古屋, 6月.
- 9) 持尾健二郎, 角田 亘, 百崎 良, 山田尚基, 渡邊修, 安保雅博. 当院における入院関連機能障害予防システム (HPS) の試験的導入～第2報:患者予後に及ぼす影響について～. 第51回日本リハビリテーション医学会学術集会. 名古屋, 6月.
- 10) 佐々木信幸, 安保雅博. 発症早期の脳卒中患者の下肢麻痺に対する高頻度 rTMS の効果. 第51回日本リ

ハビリテーション医学会学術集会. 名古屋, 6月.

- 11) 竹川 徹, 高木 聡, 持尾健二郎, 安保雅博. 脳卒中後上肢痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素投与後の WMFT 課題遂行時間の変化. 第51回日本リハビリテーション医学会学術集会. 名古屋, 6月.
- 12) 武原 格¹⁾, 林 泰史¹⁾ (¹東京都リハビリテーション病院), 安保雅博. 当院低栄養患者における筋肉量変化の検討. 第51回日本リハビリテーション医学会学術集会. 名古屋, 6月.
- 13) 船越政範¹⁾²⁾ (¹とちぎリハビリテーションセンター), 徳永能治²⁾, 井手 睦²⁾, 太田利夫²⁾, 橋本茂樹²⁾, 山鹿真紀夫²⁾ (²日本リハビリテーション病院・施設協会医療・介護リハビリテーション対策委員会). 一般病床における廃用症候群の現況について. 第51回日本リハビリテーション医学会学術集会. 名古屋, 6月.
- 14) 橋本圭司(国立成育医療研究センター). (パネルディスカッション7:小児リハビリテーションの展開) 小児専門病院における発達障害児に対する取り組み. 第51回日本リハビリテーション医学会学術集会. 名古屋, 6月.
- 15) 上出杏里¹⁾, 橋本圭司¹⁾, 深澤聡子¹⁾, 上原和美¹⁾, 河本嶺希¹⁾ (¹国立成育医療研究センター). 小児の摂食・嚥下機能における臨床初期評価スケールの妥当性, 信頼性の検討. 第68回国立病院総合医学会. 横浜, 11月.
- 16) 青木重陽¹⁾, 櫻間 剛, 日比洋子¹⁾ (¹神奈川リハビリテーション病院), 鄭 健錫, 安保雅博. 受傷後1年以上歩行できなかった脳外傷症例のその後の経過. 第51回日本リハビリテーション医学会学術集会. 名古屋, 6月.
- 17) 原 貴敏, 鈴木 聡¹⁾, 原 寛美¹⁾ (¹相澤病院). 脳卒中後上下肢麻痺患者の上肢に対するボツリヌス療法が歩行に与える影響について. 第51回日本リハビリテーション医学会学術集会. 名古屋, 6月.
- 18) 高木 聡, 竹川 徹, 安保雅博. 当院における救命救急センター移行に伴うリハビリテーションの現状. 第51回日本リハビリテーション医学会学術集会. 名古屋, 6月.
- 19) 山田尚基, 渡邊 修, 角田 亘, 百崎 良, 持尾健二郎, 橋本弦太郎, 安保雅博, 三谷菅雄¹⁾, 清水正人¹⁾ (¹清水病院). 脳卒中後上肢麻痺に対する rTMS 併用療法のボトックス先行投与の有無での治療効果比較. 第51回日本リハビリテーション医学会学術集会. 名古屋, 6月.

IV. 著 書

- 1) 上出杏里¹⁾, 橋本圭司¹⁾ (¹国立成育医療研究センター). 第V章:在宅・介護の側面から高齢者運動器

を理解する 6. 頭部外傷（高次脳機能障害含む）への対応. 中村耕三（国立障害者リハビリテーションセンター）編. ベッドサイドの高齢者運動器の診かた. 東京：南山堂, 2014. p.389-94.

2) 上出杏里（国立成育医療研究センター）, 梗間 剛, 安保雅博. I 章：リハビリテーション運営編 3. リハビリテーション患者さんの意欲が乏しい. 上月正博（東北大）編著. こんなときどうする？ リハビリテーション臨床現場のモヤモヤ解決！ 東京：医歯薬出版, 2014. p.12-9.

3) 武原 格. III. 研究および開発 3. 障害者自動車運転研究会. 蜂須賀研二（門司メディカルセンター・産業医科大）編著. 高次脳機能障害者の自動車運転再開とリハビリテーション1. 東京：金芳堂, 2014. p.93-5.

V. その他

1) 佐々木信幸, 角田 亘, 安保雅博. ベースメーカー埋め込み術に先行し反復性経頭蓋磁気刺激を施行した左房粘液腫由来の脳塞栓症患者. Jpn J Rehabil Med 2014; 51(6) : 378-82.

2) 新見昌央（総合東京病院）, 安保雅博, 宮野佐年. 回復期リハビリテーション病棟入院中に股関節の病変により膝痛を呈した2症例. Jpn J Rehabil Med 2015; 52(3) : 202-6.

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：卯津羅雅彦 脳代謝・頭部外傷

准教授：武田 聡 循環器疾患

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

准教授：奥野 憲司 脳代謝・頭部外傷

講師：行木 太郎 外傷外科

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26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1名、助教14名、非常勤7名、計30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)

eラーニングによる事前学習を平成25年から導入している。初日には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。初日にはシミュレーション教育を活用して、翌日からの臨床実習の予行い、実習がより参加型実習となる改善を行っている。また、実習最終日には総括として、症例発表を行っている。

5) 6学年：ユニット「選択実習」(1ヵ月を基本) 本院、柏病院でそれぞれ3名ずつ受入れている。

6) 国内・外からの学外学生に対する留学・見学実習を積極的に受け入れている。

2. 看護学生教育

1) 2学年：「疾病・治療学Ⅰ」(1コマ)

2) 3学年：「救急看護論」(7コマ)

3) 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

4) 慈恵看護専門学校3学年：「災害看護」

(1コマ)

5) 慈恵看護専門学校2学年：「麻酔と手術療法」

(2コマ)

6) 看護学専攻修士課程：「急性重症患者看護学」

(4コマ)

3. 他大学

1) 星薬科大学6学年：「救命救急学」(3コマ) および蘇生実習

2) 日本体育大学教育学部健康学科3学年：「外傷と応急処置 BLS」

3) 杏林大学集中ケア認定看護師教育課程

(4コマ)

4. 消防学校研修教育

1) 第43期救急救命士養成課程研修

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ヵ月に延長された。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。さらに平成26年度からは慈恵患者安全気道管理コースを企画開催して、病院内での気道管理トラブルのトレーニングを開始している。

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、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時間稼動する病院機能の基本的機能と考え、平成21年8月より運用を開始した「救急の東京ルール」にも参画している。また、各医療機関との地域連携を図っており、港区の大規模病院と合同で「救急診療を考える会」を設立、また「救急」は医師における生涯教育の臨床現場としても有用であると考え医師会を中心に啓発活動を行っている。院内においては救急体制（スタットコール体制）の整備を随時行ない、更には平成25年からRapid Response Systemの運用を開始して、院内での患者安全の体制整備を率先して推進している。

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93%まで増加させ、その結果を臨床救急医学会にて発表、年間7,322台の救急車と21,340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。平成27年10月にはコンセンサス2015が発表予定であり、これに準じたJRC蘇生ガイドライン2015の策定にも関わっている。

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）の常任理事として参加して、シミュレーション医学教育を積極的に推進している。さらに平成23年度から平成25年度の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) 出口 晃（小山田記念病院）、森山俊男（塩原温泉病院）、伊藤 恭（伊藤医院）、卯津羅雅彦、西川浩司（登別病院）、真塩 清（群馬リハビリテーション病院）、温泉療法専門医制度の現状、日温気候物理医会誌 2015；78(2)：147-51.

II. 総 説

- 1) 大谷 圭、亀岡佳彦、大瀧佑平、行木太郎、奥野憲司、土肥謙二、武田聡、平沼浩一、卯津羅雅彦、小川武希. 出血性消化性潰瘍に対するクリニカルパスの導入前後の変化について、日臨救急医会誌 2015；18(1)：49-55.

III. 学会発表

- 1) 徳中芳美、及川沙耶佳、武田 聡、小川武希. 当院における大動脈解離症例の検査データの比較検討. 第42回日本救急医学会総会・学術集会. 福岡, 10月.
- 2) 武田 聡. 救急シミュレーション塾：First 5 Minutes. 第17回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 下野, 6月.
- 3) 長谷川意純、近藤達弥、亀岡佳彦、大瀧佑平、平沼浩一、奥野憲司、卯津羅雅彦、小川武希. 重症頭部外傷患者の脳機能予後評価におけるMR spectroscopyの有用性についての検討. 第38回日本脳神経外傷学会. 徳島, 10月.
- 4) 奥野憲司、長谷川意純、近藤達弥、土肥謙二、卯津羅雅彦、小川武希. 当院における次期頭部外傷データバンク登録が期待される症例の検討. 第38回日本脳

神経外傷学会. 徳島, 3月.

- 5) 土肥謙二, バンクス・ウィリアムス(ワシントン大), 小川武希. 水素水の外傷前飲料が頭部外傷後におけるグリア活性化とサイトカイン誘導に与える効果について. 第38回日本脳神経外傷学会. 徳島, 3月.
- 6) 土肥謙二, 小川武希. (パネルディスカッション7: 新たな神経指向型集中治療) 神経機能予後改善を目的とした水素付加機能水の効果について. 第42回日本救急医学会総会・学術集会. 福岡, 10月.
- 7) 麻植一孝, 武田 聡, 高尾洋之, 有田浩之, 大島 巧, 桐山信章, 光永敏哉, 小川武希. 一般市民に対するスマートフォン用救命医療補助アプリ「MENU119」導入の試み. 第42回日本救急医学会総会・学術集会. 福岡, 10月.
- 8) 武田 聡, 奥野憲司, 大谷 圭, 土肥謙二, 及川さやか, 卯津羅雅彦, 小川武希. 経過観察ベットを活用した救急車搬送患者への積極的な対応. 第17回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 下野, 6月.
- 9) 卯津羅雅彦, 大瀧佑平, 行木太郎, 奥野憲司, 土肥謙二, 小川武希. びまん性脳損傷における現状 頭部外傷データバンク P2004 と P2009 の比較から. 第28回日本外傷学会総会・学術集会. 東京, 6月.
- 10) 土肥謙二, 宮本和幸(昭和大), 佐藤和恵, 小川武希. 神経機能予後改善を目的とした水素水の効果について. 第67回日本酸化ストレス学会学術集会. 京都, 9月.
- 11) 島崎博士, 北条文美, 下野僚子¹⁾, 藤原優子, 水流聡子¹⁾ (¹東京大), 三森教雄, 浅野晃司, 小川武希, 落合和徳. 患者背景および持参薬の確認業務の標準化—病棟薬剤師による入院時患者面接における情報収集・確認の実態調査—. 第52回日本医療・病院管理学会学術総会. 東京, 9月.
- 12) 下野僚子¹⁾, 水流聡子¹⁾ (¹東京大), 藤原優子, 島崎博士, 北条文美, 小川武希, 浅野晃司, 三森教雄, 落合和徳. 持参薬情報の管理業務の標準化—業務標準に影響する施設特性の考察—. 第52回日本医療・病院管理学会学術総会. 東京, 9月.
- 13) 光永敏哉, 武田 聡, 土肥謙二, 大谷 圭, 及川沙耶佳, 板井徹也, 桐山信章, 徳中芳美, 麻植一孝, 新田知子, 小川武希. ERにおける時間外選定療養費導入による Walk in 患者に対する受診抑制効果の検討. 第131回成医会総会. 東京, 10月.
- 14) Dohi K. Hydrogen in drinking water reduces brain edema after traumatic brain. SFRBM 2014 (Society for Redox Biology and Medicine's 21st Annual Meeting). Seattle, Nov.
- 15) 近藤達弥, 大瀧佑平, 三宅 亮, 平沼浩一, 奥野憲司, 大谷 圭, 土肥謙二, 武田 聡, 卯津羅雅彦, 小川武希. 当院家族支援チームと救命救急センターの児童虐待への取り組み. 第42回日本救急医学会総会・

学術集会. 福岡, 10月.

- 16) 土肥謙二, 佐藤和恵(昭和大), 小川武希. (パネルディスカッション3: 救急医療における鎮痛・鎮静を科学する) 救急集中治療で用いられる鎮静剤の活性酸素消去能について. 第42回日本救急医学会総会・学術集会. 福岡, 10月.
- 17) 卯津羅雅彦, 近藤達弥, 大瀧佑平, 平沼浩一, 奥野憲司, 小川武希. 自転車と歩行者での高齢者重症頭部外傷の比較: 頭部外傷データバンク P2009 から. 第42回日本救急医学会総会・学術集会. 福岡, 10月.
- 18) 光永敏哉, 大瀧佑平, 近藤達弥, 三宅 亮, 奥野憲司, 卯津羅雅彦, 小川武希. 工場爆発事故による爆傷の1例. 第42回日本救急医学会総会・学術集会. 福岡, 10月.
- 19) 長谷川意純, 武田 聡, 及川沙耶佳, 小川武希. First 5 Minutes トレーニングパッケージを使用した RRT トレーニングの有効性. 第42回日本救急医学会総会・学術集会. 福岡, 10月.
- 20) 武田 聡, 及川沙耶佳, 小川武希. ICLS コースにおける事前 e-ラーニング学習教材の有効性. 第42回日本救急医学会総会・学術集会. 福岡, 10月.

IV. 著 書

- 1) 行木太郎, 小川武希. 概論 1. 外傷の初期治療. 福田国彦, 丸毛啓史, 小川武希編. 救急・当直で必ず役立つ! 骨折の画像診断. 改定版. 東京: 羊土社, 2014. p.14-20.
- 2) 福田国彦, 丸毛啓史, 小川武希編. 救急・当直で必ず役立つ! 骨折の画像診断. 改定版. 東京: 羊土社, 2014.
- 3) 武田 聡. Part 1. シミュレーション教育の原理 2. シミュレーション教育を提供する環境. 志賀 隆(東京ベイ・浦安市川医療センター) 編. 実践シミュレーション教育: 医学教育における原理と応用. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2014. p.14-25.
- 4) 東京慈恵会医科大学附属病院看護部・医療安全管理部編著. ヒューマンエラー防止のための SBAR/TeamSTEPS®: チームで共有! 医療安全コミュニケーションツール. 東京: 日本看護協会出版会, 2014.

V. その他

- 1) 井口保之, 小川武希, 三村秀毅, 横山昌幸, 幸 敏志(田辺三菱製薬), 王 作軍. ヒト血栓の作り方及び超音波血栓溶解促進効果の定量評価研究. 厚生労働科学研究費補助金 医療機器開発推進研究事業 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 平成25年度総括・分担研

究報告書 2014 : 18-24.

- 2) 井口保之, 小川武希, 横山昌幸, 小松鉄平, 福田隆浩, 齋藤 理. 超音波駆動条件の最適化と頭蓋骨透過性の測定. 厚生労働科学研究費補助金 医療機器開発推進研究事業 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 平成25年度総括・分担研究報告書 2014 : 6-17.

臨床検査医学講座

教授	松浦 知和	臨床細胞生物学
教授	大西 明弘	臨床肝臓病学
教授	海渡 健	臨床血液学
教授	吉田 博 (総合診療部へ出向)	脂質代謝学, 循環器病学
教授	須江 洋成 (兼任)	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 摂子	病態検査学

教育・研究概要

I. 臨床微生物学に関する研究

1. 遺伝子解析及び質量分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依頼に応じて 16SrRNA 遺伝子の塩基配列解析により行っている。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) と POT (Phage Open Reading Frame Typing) 法による型別結果との関連を調べた。マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析 (MALDI-TOFMS) 法を用いて, 細菌の病原性を検出する方法について研究を行っている。(文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成事業 2014 年度)

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)

C 型肝炎ウイルス患者さんに対するインターフェロン治療効果の予測評価を先進医療の一環として IL28B の SNPs の測定 (遺伝子診療) により行った。2014 年度は 10 件の検査を行った。

3. B 型肝炎ウイルス感染機序の検討: ヒト肝癌細胞の HBV レセプター-NTCP 発現 (松浦知和)

抗 HBV 化合物 2 次スクリーニング系として, HBV の侵入, 複製, 増殖, 放出までを一貫して評価するための細胞培養系の開発をめざしている。HBV 感染機序としては, 肝細胞膜に発現する Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) がレセプターとして機能し, ウイルスのエントリーに寄与することが, 2012 年に示された。その後, NTCP 強制発現細胞を用いた感染実験が行われているが, 従来の肝癌細胞系での NTCP の発現や制御に関しての知見はない。

今回、教室で樹立したヒト肝癌細胞 FLC-4, FLC-5, FLC-7 および広く一般に用いられている Huh-7, HepG2 で、NTCP の発現について検討した。また、NTCP 発現に対するレチノイン酸の効果に関して検討した。リアルタイム PCR で NTCP mRNA 発現を比較したところ、FLC-4 細胞のみ有意に高い NTCP 発現を確認した。発現レベルは、ヒト肝細胞よりは高いが、分化誘導した HepaRG 細胞の 1/10 程度の発現であった。そこで、ATRA を添加したところ、濃度依存的に NTCP が誘導され、ほぼ分化誘導 HepaRG 細胞と同レベルの発現を示した。さらに RARagonist (Am555s) では強力に NTCP が誘導された。(厚生労働省・厚生科学研究費補助金・B 型肝炎創薬実用化等研究事業 2014 年度)

II. 臨床化学に関する研究

1. 蛋白尿を呈する患者における尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン ($\beta 2$ MG) の質量分析 (秋月摂子, 大西明弘)

尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン ($\beta 2$ MG) の質量の測定で、 $\beta 2$ MG がより有効な病態把握の指標となる可能性をふまえ、MALDI-TOF MS にて $\beta 2$ MG の質量分析を実施した。質量分析に先だって免疫沈降法 (IP) にて $\beta 2$ MG を粗精製した。質量分析の結果、文献通りの 11.8kDa 前後に $\beta 2$ MG の質量を示すシグナルを観察することができた。また高分子領域に於いても質量の異なるシグナルが同時に観察され、高蛋白尿ではその高分子領域のシグナルが多く観察された。また糖尿病内科の高蛋白尿で 11.8kDa のシグナルが二峰性を示す症例が一例認められた。これらのことより高蛋白尿中で $\beta 2$ MG の重合体の存在の可能性や $\beta 2$ MG の修飾の可能性が示唆された。(文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成事業 2014 年度)

2. HPLC リポ蛋白定量法の開発 (吉田 博)

我々が開発した HPLC リポ蛋白定量法の展望について、第 46 回日本動脈硬学会のシンポジウムの中で発表した。本 HPLC 法を改変して開発したリポ蛋白分画ビタミン E 定量法について方法論をまとめ、Sci Rep 2014 ; 4 : 4086 に論文発表した。本法の確立により、今後のビタミン E (α , γ トコフェロール) の代謝に関する研究の進展が期待される。血清脂質関連試薬の研究においては、各 HDL-C 直接法試薬の精度の検証 (Atherosclerosis 2014 ; 233 : 253-9) およびアポ蛋白 B48 測定 of 基準範囲の設定 (J Atheroscler Thromb 2014 ; 21 : 618-27) などについて共同で論文発表した。リポ蛋白検査については

量的評価のみならず質的評価が注目されており、とくに HDL のコレステロール引き抜き能の新規評価法の開発について、「安定同位体を用いた HDL 機能評価とハプトグロビン型別による動脈硬化リスクの探索」として文部科学賞科学研究費補助金基盤研究 (C) 26~28 年度に採択され、現在、基本的方法論の確立を進めている。スタチン治療における有害事象に関する共同研究がまとめられ、ピタバスタチンの糖代謝に対する有害性が少ないこと (Atherosclerosis 2015 ; 241 : 409-18)、一部のスタチンに腎機能悪化の傾向があること (PLoS One 2014 ; 9 : e96919) に共同で論文発表した。動脈硬化性疾患の新規の脂質関連バイオマーカーとして期待されている EPA/AA 比について動脈硬化症サロゲートマーカーである CAVI との関連性を検討し、潜在的な炎症状態が推察される AA 高値の場合に EPA/AA 比の低値は CAVI 値の高値に有意に関連することが明らかとなり、Int J Cardiol 2014 ; 177 : 517-9 に論文発表した。

3. 空腹時 ^{13}C -glucose 呼気試験による肝臓エネルギー代謝の検討 : ラットの雌雄差について (進藤大典, 松浦知和)

肝臓、非アルコール性脂肪性肝炎、糖尿病の発症に性差は重要な因子である。女性では、閉経後から耐糖能異常、糖尿病を発症しやすくなる。教室で開発した肝臓インスリン抵抗性を簡便かつ非侵襲的、高感度に診断する方法である空腹時 ^{13}C -glucose 呼気試験 (Fasting glucose breath test : FGBT) によって、ヒトでは、肝臓エネルギー代謝能は女性のほうが男性より高いことを定量的に測定することができた。肝臓エネルギー代謝の男女差 (雌雄差) の原因を明らかにするために、今回は、Wistar 系と Long-Evans 系ラットを用いて、FGBT を施行し、肝臓エネルギー代謝の比較と、雌雄差について検討した。

Wistar 雌ラットの ^{13}C 排出速度の動態曲線から得られる 6 時間の $\text{AUC}_{6\text{hr}}$ は、雄ラットに比較して有意な高値を示し、ヒトと同様の傾向を示した。一方、Long-Evans ラットでは Wistar ラットと異なり、雄の $\text{AUC}_{6\text{hr}}$ が高値傾向を示した。肝臓エネルギー代謝の雌雄差を明確にする上で、両系ラット雌雄の肝臓グルコース代謝の比較が有用と考える。(文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成事業 2014 年度)

III. 臨床病理学に関する研究

1. 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) 肝組織における CRBP-1, LRAT, TGF- β LAP-D

の免疫組織学的検討（松浦知和）

静止期肝星細胞は、cellular retinol binding protein (CRBP)-1 と lecithin: retinol acyltransferase (LRAT) を発現し、ビタミン A をエステルとして脂肪滴に蓄える能力を持っている。今回は、NASH の線維化過程における星細胞関与の有無を病理学的に明らかにするため、NASH 患者の生検組織標本を用いて、CRBP-1、LRAT をマーカーとして、星細胞の分布を検討した。また、線維化活性化部位の染色は、TGF- β latency associated protein (LAP-D)、myofibroblast は α -smooth muscle cell actin (α -SMA) を染色した。東京慈恵会医科大学倫理委員会の許諾のもと、診断のため施行した肝生検組織から、NASH 症例について本研究用に肝組織切片を作製した。Masson 染色および免疫組織染色を行い、光学顕微鏡で観察した。肝実質域の大脂肪滴を含有した肝細胞周囲では、小脂肪滴を含有する星細胞に CRBP-1 が強染した。一方、LRAT 陽性細胞も散在したが、CRBP のように強く染まることはなかった。 α -SMA は線維束部分には染まったが、実質部分の星細胞はほとんど染色されなかった。一方、線維束内にも CRBP-1 陽性細胞を認め、比較的数個ずつ集積していた。LAP-D は類洞内の Kupffer 細胞、myofibroblast あるいは線維化部分にも染色された。NASH において、CRBP-1 陽性の星細胞は実質部では明瞭に観察された。一方、線維化部分には、明らかな脂肪滴は認めないが、CRBP-1 陽性細胞の集簇部分を認め、星細胞が活性化、増殖し、線維化に寄与した可能性が示唆された。(文部科学省・戦略的研究基盤形成事業 2014 年度、厚生労働省・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 2014 年度)

IV. 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）

妊娠中のでんかん例における新規抗てんかん薬の血中濃度変化が検討され報告がなされた。今後もてんかん合併女性の妊娠に関する臨床的研究を広く進める予定である。また、臨床・脳波学的に興味深い症例については随時報告を行ってきたが、本年度は反射性に発作が誘発され特異な臨床経過を示したてんかん症例について報告した。その他の進行中の研究として、精神症状を有するてんかん例の薬物治療の安全性と有効性に関する研究、そしててんかんに合併した抑うつ発作の再発予防に関する研究がある。

V. その他

1. 検査情報伝達の確実性向上策について（海渡健）

検査部門は検査を行うだけでなく、結果を確実にクライアントである依頼医師に伝える必要がある。データ通信で行われる事が多いが、相手の受領は確認できておらず、また、紙報告書や口頭での連絡もあり、さらに伝達の不確実性を高めている。口頭伝達に際しては、適切なハンドオフとチェックバックが有効と考え、検査部ではチェックバックの励行と、相手の職種別実施率を調査している。検査の安全性を高めるため、測定と報告だけで満足せず、その後の受領、共有、活用状況を確認することも検査を行う部門としての重要課題と考えられた。

2. 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）

生化学検査領域では、腫瘍マーカー・ホルモン測定における自己抗体の影響、AIA-900 における SCC 測定法の検討、Human anti-mouse antibody による非特異反応に関する研究を学会および論文で発表し、AIA-900 による ANP 測定法の検討を学会発表した。微生物領域では、尿中分離菌の各種抗菌薬に対する感受性情報の経年的推移を学会および論文で発表した。生理検査領域では歩行分析計 MG-M1110-HW による 10m 定距離歩行分析の基礎的検討を発表し、検査室運営に関しては、検査所要時間の短縮と安全性向上に向けた取り組みに関し論文発表した。

「点検・評価」

1. 教育

1) 2 年次対象

講義（松浦知和：消化器系（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（松浦知和、河野 緑：細菌・真菌と感染（2 コマ）、吉田 博：栄養学（2 コマ））

(4) 研究室配属（今年度配属なし）

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、野尻由美）

(2) その他の講義（海渡 健：血液造血器（2 コマ）、大西明弘：薬物治療学（4 コマ）、杉本健一：循環器（1 コマ）、吉田 博：内分泌・代謝・栄養（1 コマ）、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 クール 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

韓国からの留学生・朴ジョンヒョク君が大学院生に入学し, 研究を開始。

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。今年も, 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。講座担当教授に松浦が就任して 1 年目であり, 研究体制の構築に時間を費やした。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tsubota A, Mogushi K¹⁾, Aizaki H (National Institute of Infectious Diseases), Miyaguchi K¹⁾, Nagatsuma K, Matsudaira H, Kushida T (Japan Science and Technology Agency), Furihata T (Chiba Univ), Tanaka H¹⁾, Matsuura T (¹Tokyo Medical and Dental Univ). Involvement of MAP3K8 and miR-17-5p in poor virologic response to interferon-based combination therapy for chronic hepatitis C. *PLoS One* 2014; 9(5): e97078.
- 2) Hara M¹⁾, Kirita A¹⁾, Kondo W¹⁾, Matsuura T, Nagatsuma K, Dohmae N¹⁾, Ogawa S (Pfizer Worldwide Research & Development) Imajoh-Ohmi S (Univ of Tokyo), Friedman SL (Icahn School of Medicine at Mount Sinai), Rifkin DB (New York Univ), Kojima S¹⁾ (¹RIKEN). LAP degradation

product reflects plasma kallikrein-dependent TGF- β activation in patients with hepatic fibrosis. *Springerplus* 2014; 3: 221.

- 3) Ooba N, Sato T (Tokyo Univ of Science), Wakana A (MSD), Orii T (NTT Medical Center Tokyo), Kitamura M, Kokan A (Eli Lilly Japan), Kurata H, Shimodozono Y (Kagoshima Univ), Matsui K (Showa Univ), Yoshida H, Yamaguchi T (Tohoku Univ), Kageyama S, Kubota K. A prospective stratified case-cohort study on statins and multiple adverse events in Japan. *PLoS One* 2014; 9(5): e96919.
- 4) Uranbileg B¹⁾, Enooku K¹⁾, Soroda Y¹⁾, Ohkawa R¹⁾, Kudo Yv¹⁾, Nakagawa H¹⁾, Tateishi R¹⁾, Yoshida H¹⁾, Shinzawa S¹⁾, Moriya K¹⁾, Ohtomo N¹⁾, Nishikawa T¹⁾, Inoue Y¹⁾, Tomiya T¹⁾, Kojima S (RIKEN), Matsuura T, Koike K¹⁾, Yatomi Y¹⁾, Ikeda H¹⁾ (¹Tokyo Univ). High ubiquitous mitochondrial creatine kinase expression in hepatocellular carcinoma denotes a poor prognosis with highly-malignant potential. *Int J Cancer* 2014; 134(9): 2189-98.
- 5) Arai Y, Arihiro S, Matsuura T, Kato T, Matsuoka M, Saruta M, Mitsunaga M, Matsuura M (Japanese Foundation for Cancer Research), Fujiwara M (Japanese Red Cross Medical Center), Okayasu I (Kitasato Univ), Ito S (Fujirebio), Tajiri H. Prostaglandin E-major urinary metabolite as a reliable surrogate marker for mucosal inflammation in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(7): 1208-16.
- 6) Yoshida H, Ito K, Sato R, Kurosawa H, Tomono Y, Hirowatari Y (TOSOH), Shimizu M, Tada N. Clinical relevance of decreased ratios of serum eicosapentaenoic acid/arachidonic acid (AA) and docosahexaenoic acid/AA to impaired arterial stiffness. *Int J Cardiol* 2014; 177(2): 517-9.
- 7) Inada K, Matsuo S, Tokutake K, Yokoyama K, Hioiki M, Narui R, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Shibayama K, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. Predictors of ectopic firing from the superior vena cava in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2015; 42(1): 27-32.
- 8) Matsumoto M, Matsuura T, Aoki K, Maehashi H, Iwamoto T, Ohkawa K, Yoshida K, Yanaga K, Takada K. An efficient system for secretory production of fibrinogen using a hepatocellular carcinoma cell line. *Hepato Res* 2015; 45(3): 315-25.
- 9) 佐藤 亮, 齊藤正二, 小池 優, 吉田 博. 培養血管内皮細胞の MMP-2 の制御における Angiotensin II の効果. *臨化* 2014; 43(3): 226-31.

- 10) 木藤悠子, 近藤佐知子, 泉 祐子, 高木奈緒, 片山宏賢, 河野 緑, 上出良一. Panton-Valentine leukocidin 産生黄色ブドウ球菌による皮膚感染症の5例. 臨床皮膚科 2014; 68(10): 796-800.
- 11) 八木道隆, 阿部正樹, 渡邊孝子, 鈴木晴美, 中村由佳, 高橋加奈, 杉本健一. AIA-900によるSCC抗原測定法の検討ならびに他法との反応性の比較について. 医学検査 2015; 64(1): 91-7.
- 12) 黒沢秀夫, 佐藤 亮, 阿部美佐子, 真仁田大輔¹⁾, 廣渡祐史¹⁾ (¹東ソー), 吉田 博. 慢性心不全患者のB-type natriuretic peptide (BNP) と脂質プロファイルの関連性. 医学検査 2015; 64(1): 27-33.
- 13) 阿部正樹, 鈴木晴美, 杉本健一. Human anti mouse antibody (HAMA) による非特異反応症例における血清希釈直線性に関する考察. 日臨検自動化会誌 2015; 40(1): 10-5.

II. 総 説

- 1) 吉田 博. 脂質異常症 教育セッション 栄養のエビデンスに根差した食事療法 高LDL-C血症の食事療法. New Diet Ther 2014; 30(1): 51-6.
- 2) 諏訪部章 (岩手医科大), 前川真人 (浜松医科大), 小柴賢洋 (兵庫医科大), 馬場尚志¹⁾, 飯沼由嗣¹⁾ (¹金沢医科大), 出原賢治 (佐賀大), 古川泰司 (帝京大), 田中靖人 (名古屋市立大), 古市健吾²⁾, 和田隆志²⁾ (²金沢大), 吉田 博, 張替秀郎 (東北大), 渡邊直樹 (札幌医科大), 北島 勲 (富山大). 臨床検査のガイドライン JSLM2012の活用 改訂のポイントを一刀両断. 臨病理 2014; 62(7): 702-9.
- 3) 吉田 博. 【脂質異常症の診断と治療の動向 - ACC/AHA ガイドラインを考慮して -】 フィブラートとその治療エビデンス. カレントセラピー 2014; 32(9): 903-7.
- 4) 吉田 博, 三井田孝 (順天堂大). 第60回学術集会シンポジウム11: 動脈硬化性疾患の予防および診療における脂質検査の現状と将来 (1) 座長の言葉. 臨病理 2014; 62(9): 876-7.
- 5) 吉田 博. 脂質異常症の診断と検査. 微研ジャーナル友 2014; 37(4): 3-7.
- 6) 吉田 博. 長期死亡率に対する空腹時と非空腹時の低密度リポタンパク質コレステロール濃度の予後予知能 National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III) Doran B, Guo Y, Xu J, Weintraub H, Mora S, Maron DJ, Bangalore S: Circulation, 130: 546-553, 2014. からの洞察 (Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: Insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III)). 臨化 2014; 43(4): 329.

- 7) 石田 博¹⁾, 中村準二¹⁾, 吉田 博, 小池 優, 井上裕二¹⁾ (¹山口大). 臨床検査における個人情報の管理について臨床検査領域における個人情報の管理の現状と課題. 臨病理 2014; 62(11): 1115-21.
- 8) 荒井秀典, 代田浩之, 吉田 博, 江草玄士. ACC/AHA ガイドラインを読み解く. 動脈硬化予防 2015; 13(4): 62-76.

III. 学会発表

- 1) 吉田 博. (ランチョンセミナー6) リポ蛋白コレステロールの臨床評価 up-to-date. 第63回日本医学検査学会. 新潟, 5月.
- 2) 吉田 博. (教育講演) 臨床検査データのみかた - 脂質異常症と糖尿病 -. 平成26年度東京都臨床検査技師会. 東京, 5月.
- 3) 青柳東代¹⁾, 相崎英樹¹⁾, 松本喜弘, 鈴木亮介¹⁾, 渡士幸一¹⁾, 市野瀬志津子 (東京医科歯科大), 松浦知和, 鈴木哲朗 (浜松医科大), 和氣健二郎 (ミノファージェン製薬), 脇田隆字¹⁾ (¹国立感染症研究所). グリチルリチンによる抗C型肝炎ウイルス作用 - Phospholipase A2 および Autophagy による HCV 分泌過程の制御 -. 第50回日本肝臓学会総会. 東京, 5月. [肝臓 2014; 55(Suppl.1): A241]
- 4) 松浦知和, 永妻啓介. 肝臓星細胞マーカーとしての lecithin: retinol acyltransferase (LRAT) を用いたウイルス性肝炎の病理学的検討. 日本ビタミン学会第66回大会. 姫路, 6月. [ビタミン 2014; 88(4): 212]
- 5) 吉田 博. EBMによるLDL-Cの臨床的有用性. 筑波臨床化学セミナー2014. つくば, 7月.
- 6) 吉田 博. (明日へのシンポジウム2: 脂質検査の現状及び将来展望) HPLC リポ蛋白定量法の開発と展望. 第46回日本動脈硬化学会. 東京, 7月.
- 7) 吉田 博, 廣渡祐史. 高速液体クロマトグラフィーを適用したリポ蛋白中ビタミンE濃度の自動測定法の確立. 第17回ビタミンEフォーラム. 東京, 8月.
- 8) 吉田 博, 廣渡祐史. (プロジェクト報告) 陰イオン交換 HPLC を用いたリポ蛋白定量法による HDL および HDL 亜分画を含むリポ蛋白プロファイルの評価. 第54回日本臨床化学会年次学術集会. 東京, 9月.
- 9) 吉田 博. (指定講演) 新しい食事摂取規準の活用. 2014年度日本臨床栄養学会認定臨床栄養医研修会. 千葉, 9月.
- 10) 荒井吉則, 有廣誠二, 松浦知和, 加藤智弘, 松岡美佳, 猿田雅之, 光永真人, 田尻久雄. 潰瘍性大腸炎の活動性評価における PGE-MUM の有用性の検討. 第56回日本消化器病学会大会. 神戸, 10月. [日消誌 2014; 111(臨増大会): A885]
- 11) Matsuura T, Kojima S¹⁾, Hara M¹⁾ (¹RIKEN). A

promising biomarker of fibrogenesis in the liver, TGF-beta LAP-D. 第 18 回日本肝臓学会大会. 神戸, 10 月. [肝臓 2014 ; 55(Suppl.2) : A508]

- 12) 会田雄太, 相澤良夫, 松浦知和, 關 伸嘉, 杉田知典, 安部 宏, 田中 賢. NAFLD の病態把握における血清学的糖代謝の評価と空腹時 13C-glucose 呼気試験の意義. 第 18 回日本肝臓学会大会. 神戸, 10 月. [肝臓 2014 ; 55(Suppl.2) : A624]
- 13) 山田実早希¹⁾, 山井優香¹⁾, 森田寛子¹⁾, 赤堀つぐみ¹⁾, 伊藤洋子¹⁾, 森田豊寿¹⁾, 藤原睦憲¹⁾, 荒井吉則, 有廣誠治, 松浦知和 (¹日本赤十字社医療センター). 尿中プロスタグランディン E 主要代謝産物 (PGE-MUM) の潰瘍性大腸炎粘膜炎症マーカーとしての有用性. 第 61 回日本臨床検査医学会学術集会. 福岡, 11 月. [臨病理 2014 ; 62(補冊) : 158]
- 14) 吉見珠美, 高松久美子, 田中祥子, 中村憲子, 湯川博士, 伊藤洋子, 鈴木恒夫, 小林 清, 池田勇一, 小笠原洋治, 松浦知和, 海渡 健. 中央検査部における TeamSTEPSS を参考にしたノンテクニカルスキル向上策. 第 61 回日本臨床検査医学会学術集会. 福岡, 11 月. [臨病理 2014 ; 62(補冊) : 256]
- 15) 河野 緑, 槌谷恵美, 石井健二, 大西明弘. 皮膚および軟部組織膿検体より分離された黄色ブドウ球菌の POT 法による疫学解析の検討. 第 61 回日本臨床検査医学会学術集会. 福岡, 11 月. [臨病理 2014 ; 62(補冊) : 229]
- 16) 山井優香¹⁾, 山田実早希¹⁾, 森田寛子¹⁾, 赤堀つぐみ¹⁾, 伊藤洋子¹⁾, 森田豊寿¹⁾, 藤原睦憲¹⁾ (¹日本赤十字社医療センター), 荒井吉則, 有廣誠治, 松浦知和. 尿中プロスタグランディン E 主要代謝産物の喫煙者における増加検診受診症例を用いた年齢, 性別による解析. 第 61 回日本臨床検査医学会学術集会. 福岡, 11 月. [臨病理 2014 ; 62(補冊) : 158]
- 17) 進藤大典, 朴ジョンヒョク, 鈴木政登, 松浦知和. 空腹時 ¹³C-glucose 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評価法の検討 - 雄雌差について -. 第 61 回日本臨床検査医学会学術集会. 福岡, 11 月. [臨病理 2014 ; 62(補冊) : 201]
- 18) 吉田 博. (ランチョンセミナー 1) アスタキサンチンの心血管病リスク低減への期待. 第 12 回日本機能性食品医学会総会. 京都, 12 月.
- 19) 吉田 博, 廣渡祐史. イオン交換クロマトグラフィーによるリポ蛋白ビタミン E 濃度の自動測定法の確立. 第 26 回ビタミン E 研究会. 東京, 1 月.

IV. 著 書

- 1) 吉田 博. 第 3 章 : 生化学的検査 I. 宮澤幸久, 米山彰子監修, 日本臨床検査医学会編集協力. 最新検査・画像診断事典. 2014-15 年版. 東京 : 医学通信社,

2014. p.48-79.

- 2) 吉田 博. 12. 糖代謝検査, 13. 脂質代謝検査. 櫻林郁之介監修, 矢富 裕, 廣畑俊成, 山田俊幸, 石黒厚至編. 今日の臨床検査 2015-2016. 東京 : 南江堂, 2015. p.140-69.
- 3) 中田浩二, 羽生信義, 松浦知和, 矢永勝彦. 第 4 章 : 新規呼気検査法の開発動向 8. 呼気による消化管機能評価. 槻木恵一 (神奈川歯科大) 監修. 非侵襲的検体検査の最前線 : 唾液検査・呼気検査を中心に. 東京 : シーエムシー出版, 2015. p.246-52.
- 4) 相澤 守¹⁾, 松浦知和, 本田みちよ¹⁾ (¹明治大). 硬組織のためのスキャンフォールド. 大政健史 (徳島大), 福田淳二 (横浜国立大) 監修. 三次元ティッシュエンジニアリング : 細胞の培養・操作・組織化から品質管理, 脱細胞化まで. 東京 : エヌ・ティーエス, 2015. p.103-12.

V. その他

- 1) Matsudaira H, Matsuura T, Ito S, Uetake S, Sasaki T, Yamamoto H (Atsugi City Hosp), Nakajima H Tajiri H. Two case reports of liver cirrhosis complicated by serious hemolytic streptococcal infection. Jikeikai Med J 2015 ; 62(1) : 33-9.

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
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：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：豊泉 博史	消化器内視鏡診断・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. 診断

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, 適切な治療を選択する上で重要である。我々は通常内視鏡診断に加え, 狭帯域フィルター内視鏡(Narrow band imaging: NBI)や自家蛍光内視鏡システム(Autofluorescence imaging: AFI)など画像強調技術を用い, 精度の高い内視鏡診断を目指した数多くの臨床研究を行い, 英語論文として報告してきた。

2) 細径内視鏡に関する研究

通常内視鏡の約半分の内視鏡径である極細径内視鏡は患者負担が少ない長所の反面, 画質が劣るといふ短所を有する。表在性胃腫瘍診断能に対する極細径内視鏡とハイビジョン内視鏡の前向き比較試験を行い, 極細径内視鏡は診断能が劣ることを明らかに

した。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 응용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。

3) 顕微内視鏡技術

生体内で一つ一つの細胞や核をも観察が可能な顕微内視鏡システムが開発された。まず, 光学的顕微内視鏡技術である endocytoscopy system (ECS) を導入し, 食道表在癌切除標本を用いた多施設検討を行い, その結果を英語論文として報告した。続いて, 食道表在癌を対象に, 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評価した臨床試験も終了した。また, 非乳頭部十二指腸表在性病変(腺腫・粘膜癌)を対象に, 染色液と腫瘍に特徴的な ECS 像について検討し, その成果を国内外の学会で発表してきた。また, 平成 24 年度から, フランス MaunaKea 社により開発された共焦点内視鏡を臨床導入した。これまでに国際多施設共同研究グループを組織化し, 診断法の国際標準化, また, 効率的トレーニングシステムの確立を目指し共同研究を行っている。

2. 治療

1) 内視鏡的治療の適応拡大と粘膜下層剥離術(ESD)

早期胃癌については, 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に対す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。食道癌についても, 患者背景によって粘膜筋板癌(m3)およびsm1に対する適応拡大が可能か検討している。

2) 新しい治療用内視鏡の開発

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, 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。また, 近年は, シンガポール大学や複数の医療機器メーカーと共同で, ロボティクスを応用した多自由度マニピュレータを持つ治療用内視鏡の開発にも取り組んでいる。更に, 全層切除術や NOTES (Natural orifice transluminal endoscopic surgery) など先進的内視鏡治療の開発においても世界的に先駆的役割を担っている。

3) Chemically assisted ESD

ESDにおいて, 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繊維を軟化させ切開を容易にする事を発見した。まず、胃 ESD を対象に動物実験、シングルアームの臨床試験、さらに従来法とのランダム化比較試験を行い、有用性を英語論文として報告してきた。また、食道においても、扁平上皮表在癌 40 例を対象にシングルアームの臨床試験を終了し、その結果を英語論文として報告した。

4) 中・下咽頭悪性疾患に対する研究

消化管と同様、頭頸部癌においても早期診断・早期治療が予後の改善には重要であるが、従来は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り、中・下咽頭癌の早期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研究と癌検出に関する多施設共同 RCT を行い、英語論文として報告した。

II. 上部消化管機能に関する研究

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語論文として報告した。

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、内視鏡治療後の再発に関与する因子を明らかにし、早期再発例の予測が可能であることを英語論文として報告した。この結果から、より安全で効果的な治療を目指し、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. 診断

1) 診断法に関する研究

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 850 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、シングル・ダブルバルーン式小腸内視鏡（BE）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増加傾向にある。

スクリーニング大腸内視鏡検査では、画像強調観察により診断精度の高い内視鏡検査に取り組んでいる。AFI については腫瘍／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。現場では治療選択の決定に難渋する病変に対して AFI 画像のリアルタイム解析を行い、内視鏡治療適応の是非の評価に用いている。また、視野角 230° および 330° の新型内視鏡を導入し、大腸ポリープの拾い上げに寄与するか検討を行い、その有用性について報告した。

2) CE

CE は上部・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）や小腸疾患が疑われる症例を対象に、消化器・肝臓内科と合同で施行している。これまでに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。さらに、大腸癌スクリーニング検査の目的で、国内他 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、平成 26 年 4 月より、通常大腸内視鏡検査で全大腸観察ができなかった症例を対象に保険収載されることとなった。

3) 治療に関する研究

上部消化管に引き続き、大腸に対しても腫瘍径が 2 cm を超える腫瘍に対する ESD が保険収載された。しかしながら、大腸粘膜は胃と比べ腸管壁も薄く、偶発症のリスクも高い。そこで、より安全な治療法を目指し、多角的な検討（手技・局注剤・治療道具）を行い、検討結果を随時、学会報告している。また、保険収載以前に実施した症例についても、継続的に予後調査を行い、日本消化器内視鏡学会に報告している。

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ており、我々は IEE を用いた腫瘍性変化の拾い上げと、免疫組織学染色を用いた組織学的悪性度の検討を行い、英語論文として報告している。

また、大腸がんについては 1,000 μ m 以深を示唆する特徴的内視鏡所見と、脈管侵襲を認めない腫瘍の粘膜下層浸潤距離とリンパ節転移の関係について検討している。さらに直腸で発生頻度が高い内分泌

細胞腫瘍 (neuroendocrine cell tumor: NET) に関し、病理学的に脈管侵襲がみられる病変のうち、遠隔臓器、リンパ節転移をきたしやすい腫瘍の特徴所見について検討中である。

5) 小腸内視鏡による診断・治療

小腸内視鏡やCE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つつある。当院では小腸内視鏡は850件を行った(平成27年6月現在)。また、クローン病では繰り返す潰瘍性病変のために、小腸に狭窄を来す症例が存在する。従来は外科切除が選択されていたが、小腸内視鏡を用いること内視鏡的拡張術を行うことができるようになり、その成果を報告してきた。平成24年7月より、パテンシーカプセルが保険適応となり臨床に導入された。これにより、狭窄を有する、或いは可能性のある疾患においても、CEによる検索が可能となり、CE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

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、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。また、超音波内視鏡下穿刺吸引(EUS-FNA)で採取した膵組織を分子生物学的に解析し、新しい膵癌の診断マーカーの開発や、EUSとマイクロバブルを用いた膵癌の分子イメージングの研究を行っている。

ERCP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、新しいカニューレやmultibending duodenoscopeの開発を行っている。

2. 治療

ブタ膵やマウスを用いてInterventional EUSの手技を応用した新しい膵癌治療やEUSとマイクロバブルによる新しい膵癌治療の開発を行っている。

VI. 緩和医療に関する研究

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。

VII. 医工・産学連携による新しい内視鏡診断・治療機器の開発

1. 共焦点内視鏡を用いた生体内消化管神経叢観察法の開発

共焦点内視鏡を応用し、神経叢の生体内組織解剖学的観察法を開発することで、神経叢の形態・機能異常、さらには病気の自然史をも継時的かつ俯瞰的に評価できる多元的病因解析体系の確立を目指している。

2. 粘膜下層内視鏡技術の開発

我々は、粘膜下層内部に人工空間を作成し、その内部に内視鏡や処置具を挿入することで内視鏡観察および処置のワーキングスペースとして活用する手技、submucosal endoscopy with mucosal flap safety valve technique (SEMF法)を開発し数多くの英語論文を報告してきた。このSEMF法は粘膜下腫瘍の切除やアカラシアの治療法として国際的に普及した。

3. 慈恵産学医工連携研究のためのエコシステムの構築

産学医工連携医療機器開発研究を行う際に、企業とのマッチングや市場調査、スタートアップ資金の獲得、知財取得、プロトタイピング、薬事承認、上市、製造販売などを一括して行うことができる、いわゆるエコシステムの構築を目指している。すでに、大阪商工会議所の支援の下、慈恵産学医工連携研究開発グループである、集学的先進内視鏡機器開発グループを立ち上げ、勉強会やプロトタイピングを重ね、公的研究資金および知財の獲得、さらには新技術の製品化を目指している。

「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ートメントクリニック、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、診療内容の充実と効率化を図っている。本院では検査数の増大に加え、診断、治療ともに診療内容の多様化が進んでいる。そのため、各専門別(上部・下部・小腸・胆膵)に責任者を置き、臨床診療で発生する諸問題に対して迅速に対応し、より円滑な内視鏡業務が行える様、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国際的にも評価の高い内視鏡教育システムに、疾病構造の

変化や研修者のニーズに即した改良を加えている。まず、各内視鏡領域における研修目標を立て、研修段階ごとに指導医による評価(実技、筆記試験)を行っている。臨床前トレーニングとしては、各種シミュレーターを活用しており、本年度より従来の上・下部消化管モデルに加え、内視鏡操作を要素化・単純化した part-task model を我が国で初めて導入し、基本技能の修練に加え、客観的技能評価の指標として使用している。臨床指導は、指導医の監督下で、当部署及び関連施設で一定の検査数を行った後、日本消化器内視鏡学会認定指導医数名(最低5名)による認定実技試験および筆記試験を行っている。この段階的教育プログラムにより、研修医・レジデントの技量を客観的に評価し、内視鏡教育期間中の医療の質の低下を回避できると考えている。

研究面では、日本消化器内視鏡学会をはじめ米国の Digestive Disease Week (DDW) や欧州の United European Gastroenterology Week (UEGW) など世界トップレベルの学会においても、演題採択は質・量ともにわが国のトップレベルにある。また、英文原著論文数も増加しつつあり、従来の研究テーマの深化に加え独創的な研究テーマに積極的に取り組み、より impact factor の高い英文誌に論文が掲載されるよう努力している。国内外からの見学者や学外研究者との共同研究も多く、学内においても他の診療部門や基礎医学講座との共同研究を推進している。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件に至り、内視鏡センターの規模としては世界的に見ても最大級となった。今後は本学の内視鏡診療情報をより有効に活用するために、4病院共通のデータベースを構築すること、また、診断から治療への診療の質の変換が必要と考えている。現在、人診療データの質の向上と有効活用をめざし、人や医療材料のトレーサビリティを徹底的に記録できる新しい内視鏡運用システムの開発に取り組んでいる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 安達 世, 荒川廣志, 小山誠太, 斉藤恵介, 伊藤善翔, 松本喜弘, 高倉一樹, 月永真太郎, 小田原俊一, 湯川豊一, 梶原幹生, 内山 幹, 小井戸薫雄, 大草敏史, 田尻久雄. Mayo score による潰瘍性大腸炎の mucosal healing と病理組織学的活動性との相関. *Prog Dig Endosc* 2014 ; 85(1) : 43-6.
- 2) Matsuda T (National Cancer Center Hosp), Kawano H (St Mary's Hosp), Hisabe T (Fukuoka Univ), Ikematsu H (National Cancer Center Hosp East), Kobayashi N (Tochigi Cancer Center), Mizuno K (Niigata Univ), Oka S (Hiroshima Univ), Takeuchi Y (Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases), Tamai N, Uraoka T (Keio Univ), Hewett D (Univ of Queensland), Chiu HM (National Taiwan Univ). Current Status and future perspectives of endoscopic diagnosis and treatment of diminutive colorectal polyps. *Dig Endosc* 2014 ; 26 (Suppl.2) : 104-8.
- 3) Tamai N, Saito S, Aihara H, Kato T, Tajiri H. Evaluation of the effectiveness of color intensity analysis using a second-generation autofluorescence imaging system for diminutive colorectal polyp differentiation. *Dig Endosc* 2014 ; 26(Suppl.2) : 68-72.
- 4) Yasuda K¹⁾, Kitano S¹⁾ (¹Oita Univ), Ikeda K, Sumiyama K, Tajiri H. Assessment of a manipulator device for NOTES with basic surgical skill tests : a bench study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014 ; 24(5) : e191-5.
- 5) Sumiyama K, Gostout CJ (Mayo Clinic), Tajiri H. Investigating deeper : muscularis propria to natural orifice transluminal endoscopic surgery. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2014 ; 24(2) : 265-72.
- 6) Goda K, Kato T, Tajiri H. Endoscopic diagnosis of early Barrett's neoplasia : perspectives for advanced endoscopic technology. *Dig Endosc* 2014 ; 26(3) : 311-21.
- 7) Sumiyama K, Toyozumi H, Ohya TR, Dobashi A, Hino S (Takamatsu Hosp), Kobayashi M, Goda K, Imazu H, Kawakita Y, Kato T, Tajiri H. A double-blind, block-randomized, placebo-controlled trial to identify the chemical assistance effect of mesna submucosal injection for gastric endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2014 ; 79(5) : 756-64.
- 8) Koido S, Homma S, Okamoto M (Kitasato Univ), Takakura K, Mori M¹⁾, Yoshizaki S¹⁾, Tsukinaga S, Odahara S, Koyama S, Imazu H, Uchiyama K, Kajihara M, Arakawa H, Misawa T, Toyama Y, Yanagisawa S, Ikegami M, Kan S, Hayashi K, Komita H, Kamata Y, Ito M, Ishidao T¹⁾, Yusa S¹⁾ (¹Tella), Shimodaira S (Shinshu Univ), Gong J (Boston Univ), Sugiyama H (Osaka Univ), Ohkusa T, Tajiri H. Treatment with chemotherapy and dendritic cells pulsed with multiple Wilms' tumor 1 (WT1)-specific MHC class I/II-restricted epitopes for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2014 ; 20(16) : 4228-39.
- 9) Kakutani H, Hino S (Takamatsu Hosp), Ikeda K, Koyama S, Mori N, Imazu H, Kawamura M, Tajiri H.

Risk factors of post-ERCP pancreatitis at a tertiary referral center in Japan. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014; 24(3) : 270-3.

- 10) Arai Y, Arihiro S, Matsuura T, Kato T, Matsuoka M, Saruta M, Mitsunaga M, Matsuura M (Japanese Foundation for Cancer Research), Fujiwara M (Japanese Red Cross Medical Center), Okayasu I (Kitasato Univ), Ito S (Fujirebio), Tajiri H. Prostaglandin E-major urinary metabolite as a reliable surrogate marker for mucosal inflammation in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20(7) : 1208-16.
- 11) Tamai N, Fukami N (Univ of Colorado). Endoscopic submucosal dissection for a flat colorectal neoplasia with severe fibrosis. *Gastrointest Endosc*. 2015; 81(3) : 759.
- 12) Imazu H, Mori N, Kanazawa K, Chiba M, Toyozumi H, Torisu Y, Koyama S, Hino S (Takamatsu Hosp), Ang TL (Changi General Hosp), Tajiri H. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of gallbladder wall thickening. *Dig Dis Sci* 2014; 59(8) : 1909-16.
- 13) Takakura K, Koido S, Takahara A, Odahara S, Mitobe J, Matsudaira H, Tsukinaga S, Yukawa T, Matsumoto K, Nagatsuma K, Uchiyama K, Kajihara M, Ohkusa T, Tajiri H. Long-term management of gemcitabine in a patient with advanced pancreatic cancer undergoing haemodialysis. *J Chemother*. 2014; 26(6) : 369-72.
- 14) Kobayashi M, Sumiyama K, Ban Y, Dobashi A, Ohya T, Aizawa D, Hirooka S, Nakajima K (Osaka Univ), Tajiri H. Closure of iatrogenic large mucosal and full-thickness defects of the stomach with endoscopic interrupted sutures in in vivo porcine models: are they durable enough? *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 5.
- 15) Denzer UW¹⁾, Rösch T¹⁾, Hoytat B²⁾, Abdel-Hamid M²⁾, Hebuterne X³⁾, Vanbiervliet G³⁾, Filippi J³⁾ (³Univ of Nice Sophia Antipolis), Ogata H⁴⁾, Hosoe N⁴⁾ (⁴Keio Univ), Ohtsuka K⁵⁾, Ogata N⁵⁾, Ikeda K, Aihara H, Kudo SE⁵⁾ (⁵Showa Univ), Tajiri H, Treszl A¹⁾, Wegscheider K¹⁾ (¹Univ Hosp Hamburg-Eppendorf), Greff M²⁾, Rey JF²⁾ (²Institut Arnault Tzanck). Magnetically guided capsule versus conventional gastroscopy for upper abdominal complaints: a prospective blinded study. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49(2) : 101-7.

II. 総 説

- 1) 郷田憲一, 田尻久雄. 【Barrett 食道の診断と治療

up-to-date】Barrett 食道の内視鏡診断 Barrett 食道・腺癌の国際内視鏡分類 プラハ分類・拡大内視鏡分類. *臨消内科* 2014; 29(6) : 683-8.

- 2) 土橋 昭, 郷田憲一, 廣岡信一, 池上雅博, 清野洋一, 加藤孝邦, 田尻久雄. 【消化管悪性リンパ腫 2014】咽頭・喉頭のリンパ腫. *胃と腸* 2014; 49(5) : 816-7.
- 3) 大谷友彦, 炭山和毅, 田尻久雄. 【医学・医療のいまがわかるキーワード 2014】消化器内科 ESD (内視鏡的粘膜下層剥離術). *医のあゆみ* 2014; 249(5) : 421.
- 4) 樺 俊介, 炭山和毅, 田尻久雄. 【消化管癌内視鏡治療の最前線】内視鏡治療の新しい風 治療内視鏡用 triangulation プラットフォームと内視鏡ロボット技術. *医のあゆみ* 2014; 250(10) : 891-5.
- 5) 小林雅邦, 炭山和毅, 田尻久雄. 【消化器疾患に対する内視鏡的アプローチの最新情報】共焦点内視鏡を用いた消化器画像診断. *映像情報 Med* 2014; 46(9) : 1407-9.
- 6) 炭山和毅, 田尻久雄. 【スキルアップ ESD】新たな局注剤開発の潮流. *消内視鏡* 2014; 26(9) : 1407-9.
- 7) 猪又寛子, 斎藤彰一, 田尻久雄. 消化器内科学 大腸カプセル内視鏡の有用性と今後の展望. *医のあゆみ* 2014; 251(8) : 641-2.
- 8) 土橋 昭, 郷田憲一, 田尻久雄. 文献紹介: NBI 拡大内視鏡を用いた小陥凹型早期胃癌に対する効率的な診断ストラテジー: 前向きランダム化比較試験の事後解析. *胃がん perspective* 2014; 7(4) : 48-50.
- 9) 柴崎奈々, 今津博雄, 豊泉博史, 森 直樹, 金澤慶典, 千葉允文, 田尻久雄. 【超高齢者の消化器疾患—その特徴と治療上の注意】超高齢者に対する膵胆道癌の治療. *臨消内科* 2015; 30(4) : 459-65.
- 10) 荒川廣志, 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. 【超高齢者の消化器疾患—その特徴と治療上の注意】超高齢者に対する内視鏡検査上の注意点. *臨消内科* 2015; 30(4) : 413-9.

III. 学会発表

- 1) 小山誠太, 今津博雄, 田尻久雄. (シンポジウム 9 : 膵胆道疾患における Interventional EUS の有用性と問題点) 膵腫瘍に対する EUS-FNA 穿刺針の前向き比較検討—flexible needle vs. side port needle—. 第 100 回日本消化器病学会総会. 東京, 4 月.
- 2) Sumiyama K. Confocal endomicroscopy for upper GI neoplasia. *Digestive Disease Week (DDW2014)*. Chicago, May.
- 3) Kamba S, Sumiyama K, Kobayashi M, Nakajima K,

- Tajiri H. Development of endoscopic full-thickness resection with the pulley assisted "Suture & Cut" technique. Digestive Disease Week (DDW2014). Chicago, May.
- 4) Kobayashi M, Sumiyama K, Matsui H, Kamba S, Tajiri H, Takahashi T, Nakajima K. Fluorescein assisted confocal laser microscopy imaging of the muscularis propria in porcine models. Digestive Disease Week (DDW2014). Chicago, May.
 - 5) Ide D, Saito S, Inomata H, Ohya T, Tamai N, Kato T, Tajiri H. The utility of Endoscopic Submucosal Dissection (ESD) for rectal neoplasms and the clinical short-term outcomes. Digestive Disease Week (DDW2014). Chicago, May.
 - 6) Goda K, Morita S, Kaneko K, Kaise M, Kato M, Inoue H, Kodashima S, Niwa Y, Miyahara R, Aida J, Nakanishi Y, Takubo K, Ohkura Y, Ikegami M, Ochi-ai A, Shimoda T, Yoshimura K, Muto M. In vivo endocytoscopy for superficial esophageal squamous cell carcinoma: a multicenter prospective. Digestive Disease Week (DDW2014). Chicago, May.
 - 7) Sumiyama K, Tajiri H. (国際シンポジウム 1 : JGES-ASGE Joint Symposium : Advanced therapeutic endoscopy) Endoscopic investigation of deeper layers. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会. 福岡, 5 月.
 - 8) Aihara H¹⁾, Jirapinyo P¹⁾, Kumar N¹⁾, Ou A¹⁾, Camacho A¹⁾, Abidi W¹⁾, Ryou M¹⁾, Ryan MB¹⁾, Thompson CC¹⁾ (¹Brigham and Women's Hosp). An endoscopic part-task training box for skill assessment and development. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会. 福岡, 5 月.
 - 9) Goda K, Dobashi A, Tajiri H. (国際シンポジウム 2 : JGES-ESGE Joint Symposium : Endoscopic management of upper GI neoplasia) Endoscopic aspect of superficial squamous carcinoma in the esophagus. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会. 福岡, 5 月.
 - 10) 安達 世, 荒川廣志, 小山誠太, 齊藤恵介, 高見信一郎, 小林寛子, 伊藤善翔, 松本善弘, 高倉一樹, 月永真太郎, 小田原俊一, 湯川豊一, 梶原幹生, 内山 幹, 小井戸薫雄, 大草敏史, 田尻久雄. (シンポジウム 2 : 炎症性腸疾患の mucosal healing) Mayo Score による潰瘍性大腸炎の mucosal healing と組織学的活動性との相関. 第 98 回日本消化器内視鏡学会関東支部例会. 東京, 6 月.
 - 11) Sumiyama K. (Symposium : Quality endoscopy : From East to West) Upper GI diagnosis. 22nd UEG (United European Gastroenterology) Week 2014. Vienna, Oct.
 - 12) Saito S, Tamai N, Ohya, RT, Aihara H, Kato T, Tajiri H, Ikegami M. The observation of second generation auto-fluorescence imaging (AFI) helps easily to detect of flat colon neoplasia for non-expert endoscopists. 22nd UEG (United European Gastroenterology) Week 2014. Vienna, Oct.
 - 13) Kato M. Assessment of the simplified narrow band imaging pattern classification in Barrett's oesophagus. 22nd UEG (United European Gastroenterology) Week 2014. Vienna, Oct.
 - 14) Chiba M, Imazu H, Shimamoto N, Kanazawa K, Mori N, Toyozumi H, Tajiri H. Impact of preoperative endoscopic biliary drainage on postoperative complications after pancreaticoduodenostomy for periampullary cancer. 22nd UEG (United European Gastroenterology) Week 2014. Vienna, Oct.
 - 15) Imazu H, Kato T, Chiba M, Ang TL, Tajiri H. Novel computer-aided quantitative analysis of the distribution of contrast in contrast-enhanced eus for differential diagnosis of pancreatic tumors. 22nd UEG (United European Gastroenterology) Week 2014. Vienna, Oct.
 - 16) Sumiyama K. (Symposium : East meets West : Early gastric cancer) Screening for gastric cancer. 22nd UEG (United European Gastroenterology) Week 2014. Vienna, Oct.
 - 17) Koyama S, Imazu H, Arakawa H, Koido S, Kanazawa K, Mori N, Chiba M, Toyozumi, H, Shimamoto N, Ang TL, Tajiri H. A prospective comparison of 22-gauge flexible needle and side port needle in EUS-FNA for pancreatic masses. 22nd UEG (United European Gastroenterology) Week 2014. Vienna, Oct.
 - 18) Sumiyama K, Neumann H, Kobayashi M, Abe S, Nakai Y, Vieth M, Nakajima K, Kieleslich R, Tajiri H. (Symposium : Endoscopy meets pathology : Early neoplasia in the upper GI tract) Influence of reviewers' clinical backgrounds over interpretation of confocal laser endomicroscopy for superficial gastric lesions. An international multi-centric study. 22nd UEG (United European Gastroenterology) Week 2014. Vienna, Oct.
 - 19) Kato M, Goda K, Shimizu Y, Dobashi A, Takahashi M, Kato M. Assessment of the simplified narrow band imaging pattern classification in Barrett's oesophagus. 22nd UEG (United European Gastroenterology) Week 2014. Vienna, Oct.
 - 20) 炭山和毅. (Ⅲ. In vivo イメージング) 5. 上部消化管がん内視鏡診断の最前線. 第 146 回日本医学会シンポジウム : がんの非侵襲的診断法の最前線. 東京, 12 月.

IV. 著 書

- 1) 郷田憲一, 土橋 昭, 田尻久雄. II. 研究会の主題から 1. 咽頭・食道 2. Barrett 食道・Barrett 食道腺癌 ① NBI 拡大内視鏡を用いた Barrett 食道腺癌の診断—超微小・扁平上皮下病変. 工藤進英 (昭和大), 吉田茂昭 (青森県立中央病院) 監修. 拡大内視鏡: 極限に挑む. 東京: 日本メディカルセンター, 2014. p.45-55.
- 2) 斎藤彰一, 田尻久雄, 池上雅博. 第3章: 術前内視鏡診断 2) 通常内視鏡診断 2. 腫瘍・非腫瘍の鑑別. 田中信治 (広島大) 編. 大腸腫瘍診断: 症例で身につける消化器内視鏡シリーズ. 改訂版. 東京: 羊土社, 2014. p.79-84.
- 3) 斎藤彰一, 田尻久雄, 池上雅博. 第5章: Case Study: Q & A 3. 癌の深さ診断 Case ②. 田中信治 (広島大) 編. 大腸腫瘍診断: 症例で身につける消化器内視鏡シリーズ. 改訂版. 東京: 羊土社, 2014. p.214-7.
- 4) 猪又寛子, 田尻久雄, 池上雅博. 第5章: Case Study: Q & A 5. NBI 拡大観察 Case ③. 田中信治 (広島大) 編. 大腸腫瘍診断: 症例で身につける消化器内視鏡シリーズ. 改訂版. 東京: 羊土社, 2014. p.250-3.
- 5) 斎藤彰一. 3. 消化器疾患 13. 大腸癌 (手術不能例・非治癒切除例). 富野康日己 (順天堂大) 監修. 内科外来処方 navi. 東京: 中外医学社, 2015. p.54-5.

V. その他

- 1) 原田 篤, 荒川廣志, 小山誠太, 安達 世, 伊藤善翔, 齋藤恵介, 松本喜弘, 高倉一樹, 月永真太郎, 小田原俊一, 湯川豊一, 梶原幹生, 内山 幹, 小井戸薫雄, 大草敏史, 田尻久雄. 同時性多発早期胃癌の2例. Prog Dig Endosc 2014; 84(1): 104-5.

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: 吉川 晃司 (葛飾医療センター)	HIV 感染症, 細菌感染症, 抗菌化学療法
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. Extended Spectrum β -Lactamase 産生大腸菌による菌血症症例の検討

基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (Extended Spectrum β -Lactamase: ESBL) は多くの抗菌薬に対して薬剤耐性を獲得し, 初期治療の有効性が低下することが懸念される耐性機序であり, 今回, ESBL 産生大腸菌による菌血症症例 19 例について検討した。年齢中央値は 61 歳で, 菌血症の発症は市中が 16 例 (84.2%) で, うち 15 例 (93.8%) は入院歴, 介護施設入所歴等を有する症例であった。感染巣は尿路・性器で最も多く 13 例 (68.4%), 次いで胆道系 2 例 (10.5%) で, 臓器障害や敗血症性ショックを併発した重症例は 6 例 (31.6%) であった。初期治療薬の有効率はカルバペネム (Meropenem, Doripenem) が 100% で最も高く, 次いで Tazobactam/Pipellacillin (TAZ/PIPC) 85.7%, Cefmetazole (CMZ) 75% であった。死亡例は 2 例 (11.1%) でいずれも ESBL 産生大腸菌に無効な抗菌薬が初期投与された重症例であった。そのため, ESBL 産生大腸菌による菌血症の初期治療はこれまでの推奨と同様にカルバペネムが第一選択薬であると考えられた。一方, TAZ/PIPC や CMZ は臓器障害や敗血症性ショックを伴わない菌血症に対して代替薬として使用できる可能性も考えられ, さらに多くの症例での検討が必要と考えられた。

II. ノンテクニカルスキルの感染対策への応用

2013 年度に引き続き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、アメリカで開発された TeamSTEPS の「クロスモニタリングとフィードバック」を病院スタッフに動画を用いて教育した。更に病棟毎に感染対策のコアチームを設立して、現場中心的な感染対策のメンタルモデルの確立を図るとともに、戦略の現場での理解と浸透を図った。2013 年度のアアルコール性手指消毒剤の消費量は 23ml/患者日だったが、2014 年度は更に増加し 32ml/患者日に増加した。入院患者における新規 MRSA 発生率は 0.21 から 0.12 に減少した。感染対策の理論の教育のみならず、TeamSTEPS は感染対策の向上に寄与することが示唆された。

III. HIV 感染症の診断の契機と CD4 数との関連について

HIV 感染症において早期診断は重要であり、当科に受診歴のある症例を対象に HIV 感染症と診断された契機と診断時の CD4 数との関連について調査した。対象となった 459 人のうち 437 人が男性で、年齢中央値は 36 歳であった。患者自身の意思で検査を受け診断された症例は 177 人 (38.6%) と最も多く、次いでエイズ指標疾患を発症した際に HIV 感染が判明した 84 人 (18.3%)、HIV 感染症以外の性感染症を発症した際に HIV 検査を受け診断された患者は 53 人 (11.5%) であった。一方、発熱や発疹などの非特異的な症状や、血小板減少などの非特異的な検査所見の精査目的で診断された症例は 95 症例 (20.7%) で、自発的に HIV 検査を受けた症例では診断時の CD4 数が有意に高く、高ガンマグロブリン血症や血小板減少などの非特異的な検査異常の精査目的で検査を受けた症例では診断時の CD4 数が有意に低いことが示された。自発的な HIV 検査を推奨することと非特異的な症状や検査所見がみられた場合、HIV 感染症も鑑別診断のひとつとして念頭に置く必要があると考えられた。

IV. グラム陰性桿菌菌血症に対する ICT ラウンドの有用性

グラム陰性桿菌 (Gram negative bacilli: GNB) 菌血症に対する Infection Control Team (ICT) ラウンド結果を解析した。調査した 3 か月間に GNB が血液から検出されたのは 36 例 (男性 23 例) で、年齢の中央値が 71.6 歳、そのうち 18 例が悪性腫瘍の患者であった。発症は市中 22 例、院内 14 例で、想定される侵入門戸は、胆道が 16 例 (44.4%)、消化管 11 例 (30.6%)、尿路 8 例 (22.2%) であった。2 菌種が同時に分離された 3 例を含む分離菌の内訳

は *Escherichia coli* が最も多く 19 例 (50%)、次いで *Klebsiella pneumoniae* 12 例 (32%) であった。初期抗菌薬は、Sulbactam/Cefoperazone が 12 例 (33.3%)、TAZ/PIPC が 6 例 (16.7%)、MEPM が 5 例 (13.9%) だった。感受性判明後に 15 例 (42%) では適切に抗菌薬が変更されたが、8 例 (22%) では適切な de-escalation を行えなかった。GNB 菌血症に対する ICT ラウンドにより、抗菌薬適正使用の推進が可能であると考えられ、より精度を高めた ICT の介入が今後の課題である。

V. HIV 感染症の薬剤耐性

HIV 感染症は日和見疾患を併発し死亡に至る致死的な疾患として考えられてきたが、現在では、コントロール可能な慢性感染症に位置づけられている。これには抗 HIV 薬の進歩が大きく関与しているが、最近では抗ウイルス作用の有効性だけにとどまらず、副作用の軽減、内服する錠数・服薬回数の減少、ウイルスの遺伝子変異による薬剤耐性獲得へのバリアの高さなど、さまざまな点で抗 HIV 薬の改良が施され、多くの症例で抗 HIV 療法が奏功するようになった。しかし、ときに薬剤耐性 HIV の出現が問題となることがあり、服薬アドヒアランスがその原因のひとつとして大きく関わっている。薬剤耐性 HIV 感染症患者の治療は、初回治療に比べて錠数や服薬回数が増加するなど、服薬を継続するための条件が悪化することが多く、遺伝子変異の有無や副作用、相互作用だけでなく、服薬アドヒアランスに注目して抗 HIV 薬の組み合わせを選択することが非常に重要である。当院での薬剤耐性変異株は M184 変異により核酸系逆転写酵素阻害剤である ラミブジンやエムトリシタビンに対して耐性を獲得した HIV だけでなく、非核酸系逆転写酵素阻害剤やインテグラーゼ阻害剤に対する薬剤耐性 HIV に感染した症例もみられた。これらの症例に対する薬剤の組み合わせに定型的なものは無く、今後も症例ごとに有効な検討していく必要がある。また、服薬アドヒアランスの向上のために医師だけではなく、看護師や薬剤師、メディカルソーシャルワーカーやカウンセラーなど、さまざまな職種 of 積極的な介入が重要であると考えられた。

VI. *Clostridium difficile* による腸管外感染症について

Clostridium difficile は一部の健常者の腸管内に定着し、抗菌薬などにより腸管内の常在細菌叢が攪乱されると腸炎を発症することが知られている。ま

た、院内感染の原因となる病原体であり、感染対策という点でも注目すべき細菌である。我々は左足アキレス腱断裂の縫合術後に *C. difficile* による創部感染を発症した症例を経験した。その症例は71歳女性でX年5月中旬に転倒後アキレス腱断裂を起こし、入院の上、アキレス腱縫合術を行なった。周術期は cefmetazole を4日間投与したが、手術2週間後創部離開を認め、創培養提出後 cefazolin 投与を開始。当初は創部培養陰性だったが、再度1週間毎に3回創部培養を提出したところ繰り返して *C. difficile* が分離された。経過中下痢症状は無く、便培養も陰性であり、病棟内にも *C. difficile* 関連腸炎患者は認めなかった。本症例は *C. difficile* に対する抗菌薬投与より改善したが、*C. difficile* が腸管外感染症を引き起こすことを示唆する非常に重要な症例である。今後も *C. difficile* による腸管外感染症について注目し、既に報告されている *C. difficile* による骨髄炎や菌血症の症例と合わせて、共通する患者背景や菌の病原性についてさらなる検討が必要である。

Ⅶ. 血液培養で分離されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の病原因子解析

黄色ブドウ球菌による血流感染症では、感染性心内膜炎や敗血症性肺塞栓症、腸腰筋膿瘍の形成など、重篤な播種性感染から致死的な病態に至る症例が少なくない。以前に我々はメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*: MSSA) 菌血症における播種性感染の予測因子を検討し、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 3mg/dL以上の3つが宿主側の独立予測因子であることを明らかにした。今回、MSSAと同様にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) の播種性感染の予測因子を解析するために、2013年度に血液培養から分離されたMRSA 10検体に対し、微量液体希釈法により最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration: MIC) を測定した。対象10検体において、vancomycin, teicoplanin, linezolid, daptomycin, arbekacin のMICは何れもClinical and Laboratory Standards Instituteのカテゴリー判定基準で感受性を示しており、実臨床でも適切な抗菌薬が選択されていたことを示唆していた。今後も薬剤感受性の動向に注目し、発症初期から有効な抗菌薬を投与できるよう研究を継続する必要があると考えられる。

「点検・評価」

感染症の予後を改善するためには、迅速に診断し、速やかに適切な治療を開始することが非常に重要である。HIV感染症では免疫能が低下する前に診断することが重要であるが、初期症状の発熱やリンパ節腫脹などは全例でみられるわけではなく、非特異的な症状でもあるため、急性期に診断に至らないことも少なくない。そのため、自発的な検査や非特異的な所見からHIV感染症を疑い検査することが重要である。当院で行われた研究は自発的な検査が免疫能低下前の診断に貢献することを示し、さらに高ガンマグロブリン血症や血小板減少の出現が免疫能低下を示唆することを示しており、HIV感染症の迅速な診断を促す重要な結果を提示している。また、抗HIV薬の進展によりHIV感染症の予後は飛躍的に改善したが、他の病原体と同様に薬剤耐性の問題が大きくなっている。当院でも遺伝子変異により耐性を獲得したHIVに感染した症例がみられ、個々の症例と遺伝子の変異部位を考慮した薬剤の組み合わせを検討する必要がある。また、服薬アドヒアランスの向上のために、当院でもさまざまな職種のさらなる積極的な介入が必要であることが示唆された。

グラム陰性菌の代表的な耐性機序であるESBL産生大腸菌による菌血症についてまとめた研究では、この薬剤耐性菌に菌血症が市中でも発症すること、さらに薬剤感受性試験の結果と臨床経過を比較検討し、カルバペネム系薬が第一選択薬として推奨されることを示した。しかし、近年、カルバペネム耐性腸内細菌科の出現が報告され、その拡大が懸念されており、研究者が述べているようにCMZやTAZ/PIPCなどのカルバペネム系薬以外の抗菌薬の有効性についての調査を引き続き行う必要があり、その研究結果が期待される。また、ICTの積極的な介入が、特に広域スペクトルをもつ抗菌薬の不必要な投与を抑制し、適正投与が遵守されることで耐性菌の出現を阻止することが期待され、GNB菌血症に限らず、他の感染症についても積極的な介入とその有用性についての検討が必要である。一方、グラム陽性菌の耐性菌では依然としてMRSAが問題となっており、MRSAに対するvancomycinの最小発育阻止濃度が上昇傾向にあるという、MIC creepとよばれる現象についての報告が散見される。本研究によって当院で分離されMRSAではMIC creepを示唆する結果はみられていないが、今後も継続して監視して行かなければならない。また、MRSA菌血症について宿主と病原体の両面から検討するこ

とによって、新たな知見が生まれることを期待したい。

C. difficile による腸炎は抗菌薬の投与に関連することが多く、難治性となることもある感染症であり、近年、この感染症に対するさまざまな治療方法が報告されている。一方、*C. difficile* による腸管外感染症は非常に稀な病態であり、既報告では菌血症や骨髄炎の報告はあるが、創部感染は今まで報告がない。*C. difficile* が院内感染という点でも注目されている病原体であることを考慮すると、本症例のような腸管感染症以外の病態に注意することは *C. difficile* の感染対策という点においても非常に重要なことである。

感染拡大を防御するためには効果が得られた対策を確実に継続しなければならない。そのためには職員全体にその必要性を理解してもらうこと、さらにその感染対策が臨床現場で適切に行われているかを確認することが必要である。「クロスモニタリングとフィードバック」を用いて教育し、病棟毎の感染対策コアチームによって、現場中心的な感染対策のメンタルモデルの確立、理解が進んだ結果が、アルコール性手指消毒剤の消費量の増加と新規 MRSA 発生率の低下につながったものと考えられ、感染対策を徹底する方法として有用であることが示されている。

2014年度の当科の研究は、今までの研究を継続し、さらに発展させたものが多かったように思われる。これらの研究を広い視野をもちつつ、より深く、さらに進展させることによって、医学・医療に貢献する結果が得られることが期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 堀 誠治, 内納和浩¹⁾, 松本卓之¹⁾, 山口広貴¹⁾, 高橋周美¹⁾, 濱島里子¹⁾, 温井香織¹⁾, 江田久乃¹⁾, 椎名晶子¹⁾, 瀧田 厚¹⁾, 山之内直樹¹⁾, 水野正巳¹⁾, 奥谷幸裕¹⁾ (第1-3共). 使用実態下における sitafloxacin 100mg 1日1回投与の安全性・有効性. *Jpn J Antibiot* 2014 ; 67(3) : 175-91.
- 2) 吉川晃司, 佐藤文哉, 竹田 宏, 吉田正樹, 児島 章, 堀 誠治. 潜在性結核感染症治療を行ったが TNF (tumor necrosis factor) 阻害薬投与中に活動性結核を発症した3例. *日治療会誌* 2014 ; 62(6) : 681-6.
- 3) Horino T, Sato F, Hosaka Y, Hoshina T, Tamura K, Nakaharai K, Kato T, Nakazawa Y, Yoshida M, Hori S. Predictive factors for metastatic infection in patients with bacteremia caused by methicillin-sensi-

tive *Staphylococcus aureus*. *Am J Med Sci* 2015 ; 349(1) : 24-8.

- 4) 沖野慎治, 中村見士, 小野和哉, 中山和彦, 堀野哲也, 吉田正樹, 堀 誠治. HIV 感染患者における精神症状と心理的ストレスに関する研究. *心身医* 2015 ; 55(2) : 156-62.
- 5) 木津純子¹⁾, 高木 奏¹⁾, 黒田裕子¹⁾, 前澤佳代子¹⁾, 松元一明¹⁾ (慶應義塾大), 堀 誠治. 複合型塩素系除菌・洗浄用製剤の安定性と色調の変化. *日環境感染学会誌* 2014 ; 29(6) : 411-6.
- 6) 前澤佳代子¹⁾, 寺島朝子¹⁾, 黒田裕子¹⁾, 堀 誠治, 木津純子¹⁾ (慶應義塾大). 診療報酬改定による医療施設の感染防止対策の変化. *日環境感染学会誌* 2014 ; 29(6) : 429-36.

II. 総 説

- 1) 堀 誠治, 内納和浩¹⁾, 山口広貴¹⁾, 横溝亜紀¹⁾, 高橋周美¹⁾, 濱島里子¹⁾, 温井香織¹⁾, 江田久乃¹⁾, 椎名晶子¹⁾, 小林史明¹⁾, 山之内直樹¹⁾, 水野正巳¹⁾, 奥谷幸裕¹⁾ (第1-3共). Levofloxacin 注射剤 500mg 1日1回投与の安全性・有効性. *日治療会誌* 2014 ; 62(6) : 687-702.

III. 学会発表

- 1) 堀 誠治. (シンポジウム 11 : 抗菌化学療法の変更の充実のために～薬剤師が今なすべきことは～) 感染症治療・感染対策において薬剤師に望むこと. 第63回日本感染症学会東日本地方会総会学術集会・第61回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10月.
- 2) 堀 誠治, 内納和浩¹⁾, 横溝亜紀¹⁾, 高橋周美¹⁾, 濱島里子¹⁾ (第1-3共). 感染症患者における炎症マーカーの年代間比較. 第63回日本感染症学会東日本地方会総会学術集会・第61回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10月.
- 3) 吉田正樹. (シンポジウム 3 : 感染対策：すべての道はサーベイランスに通ず) 療養型施設, 老健施設におけるサーベイランス. 第30回日本環境感染学会総会・学術集会. 神戸, 2月.
- 4) 吉田正樹. (ベーシックレクチャー 3) 性感染症の検査のタイミングと診断. 第26回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 東京, 1月.
- 5) 吉田正樹. (シンポジウム 7 : HIV 感染症/AIDS update) HIV 感染者の高齢化と長期治療の問題点. 第88回日本感染症学会学術講演会・第62回日本化学療法学会総会合同学会. 福岡, 6月.
- 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 ESBL 産生大腸菌の検出状況および薬剤感受性の検討 (第2報). 第

- 88 回日本感染症学会学術講演会・第 62 回日本化学療法学会総会合同学会。福岡。6 月。
- 7) 吉川晃司, 坂本和美, 永島敬子, 長谷部恵子, 清田浩. MDRP 感染症治療におけるブレイクポイント・チェッカーボード・プレート法の有用性. 第 30 回日本環境感染学会総会・学術集会. 神戸, 2 月。
- 8) 吉川晃司, 安藤 隆, 坂本和美, 吉良慎一郎, 小出晴久, 清田 浩. セフトリアキソン投与後も核酸増幅法検査が持続的に陽性を示した淋菌咽頭感染の症例. 日本性感染症学会第 27 回学術大会. 神戸, 12 月。
- 9) 吉川晃司. 小児ウイルス感染症の成人発症 (麻疹, 風疹, 流行性耳下腺炎, 水痘). 第 63 回日本感染症学会東日本地方会総会学術集会・第 61 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10 月。
- 10) 吉川晃司, 安藤 隆, 坂本和美, 出雲正治, 長谷部恵子, 山崎泰佑, 内田善久, 村上雅哉, 吉良慎一郎, 小出晴久, 清田 浩, 堀 誠治. 当院における ESBL 産生大腸菌による菌血症症例の検討. 第 63 回日本感染症学会東日本地方会総会学術集会・第 61 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10 月。
- 11) 中澤 靖. (国際委員会と APIC のジョイントプログラム: チームで行う感染対策強化のための戦略的ツール: 米国と日本の実践から学ぶこと) 感染対策における「Team STEPPS」の実践について. 第 30 回日本環境感染学会総会・学術集会. 神戸, 2 月。
- 12) 中澤 靖, 美澤さやか, 美島路恵, 北村好伸, 田村卓. 病棟主体的感染対策活動とクロスモニタリングによる感染対策向上の試み. 第 9 回医療の質・安全学会学術集会 & International Forum on Quality and Safety in Healthcare, Japan 2014. 千葉, 11 月。
- 13) 堀野哲也, 保科斉生, 田村久美, 清水昭宏, 保阪由美子, 佐藤文哉, 中澤 靖, 加藤哲朗, 吉川晃司, 吉田正樹, 堀 誠治. HIV 感染症と診断された契機について. 第 88 回日本感染症学会学術講演会・第 62 回日本化学療法学会総会合同学会. 福岡, 6 月。
- 14) 佐藤文哉. (シンポジウム 5: 特殊病態下の感染症) 肝硬変と感染症. 第 63 回日本感染症学会東日本地方会総会学術集会・第 61 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10 月。
- 15) 加藤哲朗. (シンポジウム 14: (臨床) 認定講習会 (医師): HIV 感染症の薬剤耐性～基礎と臨床のクロストーク～) HIV 感染症の薬剤耐性 - 症例提示 -. 第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会. 大阪, 12 月。
- 16) 保科斉生. (シンポジウム 1: HIV 感染者における日和見疾患の治療) トキソプラズマ症. 第 63 回日本感染症学会東日本地方会総会学術集会・第 61 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) 保科斉生, 田村久美, 清水昭宏, 保阪由美子, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 堀 誠治. 腹腔リンパ節生検で播種性 *Mycobacterium genavense* 症と診断した AIDS 患者の一例. 第 88 回日本感染症学会学術講演会・第 62 回日本化学療法学会総会合同学会. 福岡, 6 月。
- 18) 保科斉生, 田村久美, 保阪由美子, 清水昭宏, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 堀 誠治. 無料匿名検査に併せて施行したアンケート調査に見る受検者の背景と今後の課題第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会. 大阪, 12 月。
- 19) 李 広烈, 清水昭宏, 中拂一彦, 保科斉生, 河野真二, 保阪由美子, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 熊谷正広, 堀 誠治. 台湾での感染が疑われた輸入症例としてのアジア条虫症の 1 例. 第 63 回日本感染症学会東日本地方会総会学術集会・第 61 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10 月。

IV. 著 書

- 1) 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 (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⁾ (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, 吉田耕一郎 (埼玉医科大), 柳原克紀 (長崎大), 渡辺晋一 (帝京大), 大村雅之 (MSD), 竹村卓哉 (塩野義製薬), 齋藤京二郎 (ファイザー), 新井田昌志 (Meiji Seika ファルマ), 牧野直典 (サノフィ)). MRSA 感染症の治療ガイドライン. 2014 年改訂版. 東京: 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, 2014.

V. その他

- 1) 吉田正樹. 【もう迷わない, 困らない 外来診療の正しい抗菌薬の選び方】市中感染症の予防はどう考え, どのように取り組むべきか ワクチン接種を含めた, 市中感染症の最新予防対策. 感染と抗菌薬 2014; 17(2): 179-83.
- 2) 竹田 宏【あなたも名医! どうするの, 結核は!! 結核を見逃さないためにどうしても知っておいてほしいこと】(6 章) 結核の種類はいろいろ これだけは注意! 難しい高齢者の結核性肺炎. jmed mook 2015; 36: 106-11.
- 3) 堀野哲也. 【高齢者の感染症はこう診る - 外来・病棟から在宅まで】高齢者で頻度の高い感染症 診断と治療各論尿路感染症. 内科 2014; 114(5): 765-8.
- 4) 保阪由美子. 【総合診療医のための結核診療 Up-

date】結核へのアプローチがフキー陽性、その後、主治医はどのように行動すべきか？ JIM 2014；24(12)：1092-6.

- 5) 保科斉生, 田村久美, 河野真二, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉川晃司, 吉田正樹, 熊谷正広, 堀 誠治. オクタロニー法が診断に有用であったウェステルマン肺吸虫症の中国人家族内発症例. 感染症誌 2014；88(6)：866-70.

歯 科

教授：林 勝彦 口腔外科学, 口腔病理学
教授：伊介 昭弘 口腔外科学, 口腔解剖学
講師：鈴木 茂 口腔外科学
(さいたま北部医療センター)

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。特に顎関節症の背景因子や治療効果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パソコン時間と顎関節症患者背景因子の検討

我々は顎関節症スクリーニングテストを開発し、2011年に顎関節症発症とパソコン時間との関連性について報告した。今回、さらに新しいデータを追加し、パソコン時間と顎関節症発症の関連性について検討した。東京都歯科医師会との調査は2007年から2013年の7年間に計4回実施した。これは東京都8020運動推進特別事業（新しい成人歯科検診の検討）の一環で、A群256名（2007年180名、2009年76名）、B群382名（2012年69名および2013年313名）を対象とした。その結果、顎関節症有病者率はA群18.0%、B群19.4%で、平均年齢はそれぞれA群34.3歳、B群35.3歳、平均パソコン使用時間はA群4.2h、B群7.3hであった。A群と比較しB群でパソコン時間は増加していることから、顎関節症有病者率も増加すると考えられたが、その関連性は見られなかった。一方、睡眠時間や就寝までの時間にも有意差は見られず、通勤時間は延長していた。顎関節症の有病率とパソコン時間や睡眠時間の関連は見られなかったことは、VDT作業ガイドラインが遵守され、また睡眠状況も改善されてきているのではないかと想像された。今後はパソコン環境すなわちVDT作業環境や睡眠状況も含めて調査する必要があると考えられた。

2. 顎関節症患者における日常生活障害度質問票による治療効果の評価

有痛顎関節症患者に対して我々が作成した日常生活障害度質問票(LDF-TMDQ)は10項目の質問と、開口制限、日常生活制限および睡眠制限の3つの構成概念からなっており、これまでに各種妥当性等について報告してきた。今回我々は、顎関節症患者の治療前と治療後における疼痛に起因した日常生活障

害度を LDF-TMDQ を用いて評価することを目的に研究を行った。顎関節症治療として、顎運動訓練、カウンセリング、行動変容に関する説明を受けた顎関節症患者 90 名を対象とし、無痛開口距離、強制開口距離、VAS (visual analog scale) にて示された疼痛強度と咀嚼困難度、および LDF-TMDQ スコアを評価項目として、治療前と治療 4 週間後に各々を記録、paired t-test にて治療による変化を評価した。LDF-TMDQ スコアと他の評価項目の改善度の関連については、構造方程式モデリングにより解析した。その結果、顎関節症治療後において、無痛開口距離と強制開口距離は有意に増加し ($P < 0.001$)、疼痛強度と咀嚼困難度は有意に減少した ($P < 0.001$)。LDF-TMDQ スコアもまた、治療 4 週間後に有意に減少した ($P < 0.001$)。構造方程式モデリングによる解析によると、疼痛強度と咀嚼困難度両者の改善が、LDF-TMDQ スコアの改善に影響を与えていた。このことより、LDF-TMDQ は、顎関節症患者の治療効果判定に有用であることが明らかとなった。

3. 咬合違和感を訴える患者の実態に関する多施設実態調査

多施設にて咬合違和感を訴える患者に関するデータ収集を行い、その実態を調査することを目的とし、研究を行った。各施設を受診した咬合違和感を訴える患者 202 症例中、調査票で転帰が明らかな 180 症例を対象とした。患者調査票を作成し、受診までの項目 (性別、年齢、病悩期間、主訴の分類、咬合違和感を感じる歯、咬合違和感を感じる部位、咬合違和感を感じる歯の状態、前医でこれまでに受けた治療法) について分析した。その結果、性別では男性 37 名、女性 143 名で女性に多かった。年齢の中央値は 55.0 歳であった (18~86 歳)。また病悩期間の中央値は 5 か月で発症後 6 か月未満が著明に多かった (発症直後~360 か月)。主訴は「咬頭嵌合位の歯の接触状態に関する訴え」が最も多かった。咬合違和感を感じる歯は大臼歯が多かったが前歯にも認められ、部位では片側だけでなく、両側の場合などさまざまであったが、全体的に感じる患者も多かった。咬合違和感を感じる歯の状態は金属の補綴装置を装着されている場合が多かったが、天然歯の場合も多かった。前医で行われた治療は補綴歯科治療が多かった。性別、年齢などはいままでの報告と同様であったが、病悩期間はやや異なっていた。また患者は、さまざまな部位で治療後の歯だけでなく天然歯にも違和感を感じていた。

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、単孔類顎関節の組織学的、解剖学的研究を継続している。

1. 単孔類カモノハシとハリモグラ顎関節の形態学的研究

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が、1900 年、Parsons は肉眼解剖学的所見において、有胎盤類アルマジロ、有袋類タスマニアデビル、2 種類の単孔類カモノハシとハリモグラには関節円板が存在しないと報告した。最近、我々はタスマニアデビル成体および乳児顎関節における関節円板欠如を確認し、その形態学的特徴を含めて報告した。今回、単孔類カモノハシとハリモグラの顎関節の形態学的特徴を明らかにするため研究を行った。材料はタスマニア大学獣医学部より供与を受けた 2 匹のカモノハシと 1 匹のハリモグラ成体・新鮮冷凍死体、および 1 匹のハリモグラ乾燥頭蓋である。新鮮冷凍死体の右側顎関節部は速やかに解剖され、肉眼解剖所見を得た。また、左側顎関節部に対してマイクロ CT 撮影を行い、特に下顎頭部の骨梁形態を観察した。さらに、ハリモグラ乾燥頭蓋骨を骨学的に観察した。形態学的観察により、カモノハシとハリモグラ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。カモノハシでは発達した咀嚼筋を認め、マイクロ CT 所見として下顎頭の関節面における密な骨梁形態を認めた。対してハリモグラでは咀嚼筋のほとんどが退化的であり、マイクロ CT 所見では下顎頭は中空状であった。本研究で得られた形態学的特徴は、食餌行動におけるカモノハシの活発な下顎側方運動と、ハリモグラにおける舌の出し入れに付随した下顎骨の小開閉運動を反映していると考えられた。

III. 睡眠時無呼吸症候群に関する研究

睡眠時無呼吸症候群に関しては臨床、基礎両面による研究を継続している。臨床研究としては睡眠時無呼吸症候群患者の CT 画像を用い、舌筋分への脂肪沈着について、またセファロとの比較についての研究を行っている。

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

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は示唆されている。肥満ラットでの舌筋 (オトガイ舌筋、オトガイ舌骨筋) の脂肪化は報告されているが、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。そこで、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にした。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/m^2 ）、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Aze Win[®]（AZE社、東京）を用いて舌筋の筋腹に 30mm^2 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、両側後部部の計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。Amos（SPSS Ver.6、SPSS社、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。よって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. 睡眠時無呼吸症候群における顎顔面形態、軟組織評価についての検討

睡眠時無呼吸症候群（OSA）の評価には頭部X線規格写真（セファロ）分析がその評価に有効であるとされている。しかし、セファロ分析は軟組織の評価が不十分で、かつ立位での撮影である。仰臥位セファロの報告もあるが、一般的ではない。一方、CT撮影は仰臥位で撮影し、セファロとCTの比較を行った報告も散見されるが、検出力等の評価がなされていない。そこで、post hocでのサンプルサイズと検出力を確認し、OSAの評価測定値について、セファロとCTとで比較し、その違いを検討した。2009～2010年までに太田睡眠センターでOSAと診断された成人患者385名（男性310名、女性75名）を後向きで検討した。同時期に撮影されたセファロ及びCTの骨格形態解析と軟組織形態解析7項目（ANB、SNA、SNB、facial axis、PAS、MP-H、PNS-P）をパソコン上で行い、統計解析にはSPSS Ver.22（SPSS社、東京）を用いた。得られたデータは正規性があり、データの比較は対応のあるt-

testで行った。検出力はサンプルサイズ385で1.0であった（Gpower）。骨格形態測定値はセファロとCTで有意差を認めしたが、その差は全て1度以内であり、臨床には差がないと判断した。軟組織形態ではMP-H、PASおよびPNSPはCT測定値で有意に小さな値を示した。検出力で検証した症例数を用いて検討した結果、セファロとCTでの測定値は骨格形態では臨床的に差はなく、軟組織形態では臨床的重要な差を認めた。

IV. 周術期口腔機能管理に関する研究

2014年度の診療報酬改定で新設された「周術期口腔機能管理」に積極的に取り組んでいる。周術期口腔機能管理を開始して丸2年経ち、実施状況の把握、口腔機能管理の介入によるICU在室日数や術後在院日数に対する効果を検討した。

1. 周術期口腔機能管理の現状と今後

我々は周術期口腔機能管理を病院歯科の重要な存在意義と位置づけ、徹底した管理を実施すべく、その重要性の啓蒙、院内実施システムの構築、依頼患者の治療に奔走している。当病院にて実施した周術期口腔機能管理の現状を把握し、更なる課題を抽出することを目的に、後向きに調査した。全身麻酔下での頭頸部、呼吸器、消化器領域等の悪性腫瘍の手術、臓器移植、骨髄移植、心臓外科手術、化学療法、放射線治療を実施した患者に対し、連結不可能匿名化したデータベースを作成し、歯科治療内容、依頼科、当科初診から原疾患の治療開始までの猶予日数などについて調査を行い、周術期口腔機能管理導入初年度と次年度を比較、検討した。2013年4月から2014年3月までの1年間、492症例の依頼を受け、導入初年度の294症例を大きく上回った。歯科治療内容は、歯周病治療が最も多く90%以上の患者に対して行っていた。依頼科は耳鼻咽喉科、心臓外科、腫瘍血液内科が多く、全体の約80%を占めていた。しかしながら、原疾患治療開始前に42症例（8.5%）で感染源となり得る歯の処置が出来ず、原疾患治療開始時期が遅延されることとなった症例は12症例（2.4%）にもものぼった。前年度に引き続き、歯科受診時期の遅延が大きな課題であり、各診療科や看護部への啓蒙不足が明らかとなった。そこで我々は、啓蒙活動に重きを置き、NST介入、歯科衛生士主導の病棟看護師向けや各診療科外来看護師向けの勉強会に加えて、依頼に応じた歯科医師による講演活動にも力を入れている。周術期口腔機能管理は、医科歯科連携のチーム医療によって、はじめて有効に行われる。今後も、各診療科や看護部との更なる連

携により、患者の全身状態、精神的・社会的背景、治療内容、推測される予後などの情報を共有し、より一層の歯科受診率の向上と受診時期の早期化を図り、計画的かつ効率的に周術期口腔機能管理を行なっていく所存である。

2. 周術期口腔機能管理における当院心臓外科との連携

周術期口腔機能管理において、当院心臓外科とは、術前検査時に歯科受診を組み込んだ心臓外科独自の受診予定表や、歯科兼科依頼票、術前に歯科受診を促すパンフレット等を運用することで、医科歯科連携の円滑化を図っている。今回、心臓外科手術症例における周術期口腔機能管理の現状と、同口腔機能管理のICU在室日数や術後在院日数に対する効果を検討した。2013年4月から2014年3月までの1年間に心臓大血管手術を行った20歳以上の成人患者142名(男性105名,女性37名,平均年齢67.3歳)を対象とした。口腔機能管理が十分に施行できた口腔機能管理介入群(術前期間が7日以上ある患者群)と、非介入群(術前期間が充分にとれなかった7日未満の患者群を含む)における、ICU在室日数と術後在院日数について後ろ向き調査し検討した。歯科受診率は75.4%(107症例)、このうち歯科初診日から手術日までの期間が7日未満の症例は30.8%(33名)であった。手術内容は、冠動脈バイパス術施行例が48.6%(69例)、弁置換術が34.5%(49例)であった。心臓大血管手術における術前口腔管理の介入群と非介入群においてICU在室日数($P=0.174$)では有意な差があるとはいえなかったが、術後在院日数($P=0.036$)で有意な差を確認した。ICU在室日数で効果量 $d=0.344$ (小)であり、術後在院日数では効果量 $d=0.359$ (中)であった。近年、周術期口腔機能管理による術前からの包括的な歯科介入は、術後在院日数の短縮につながるものと考えられているが、当院でも同様な結果を得ることができた。今回の結果からも、術前口腔ケアを充分に行うために、さらに医科歯科連携の円滑化を図り、早期の歯科介入を促していく必要がある。また、今後、歯科介入の有効性を患者の合併症や手術内容などの詳細な背景因子を踏まえて、さらに調査、検討する必要があると考えられた。

〔点検・評価〕

顎関節に関する基礎的・臨床的研究は当診療部の主たる研究として継続している。我々は、顎関節症スクリーニングテストや有痛性顎関節症患者に対する日常生活障害度質問票(LDF-TMDQ)を作成し、

これらの各種妥当性を検討してきた。これまでの研究において、顎関節症スクリーニングテストによる東京都内一般歯科診療所受診者を対象とした検討の結果、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。今回の研究において、2007年と2009年、2012年と2013年の歯科診療所受診者を対象として比較検討したところ、後者ではパソコン使用時間が増加していたが、顎関節症有病率に有意差がなかった。この結果は、パソコン環境すなわちVDT作業ガイドラインが遵守されたことに起因する可能性が示唆されたことから、今後はVDT作業環境も含めて同様の調査する必要があると考えられた。また、顎関節症患者の治療前後における疼痛に起因した日常生活障害度をLDF-TMDQを用いて評価したところ、LDF-TMDQスコアは疼痛強度と咀嚼困難度の改善を良く反映していた。このことから、本質問票が顎関節治療効果判定に有用であることが明らかとなった。以上の結果は、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、我々は単孔類カモノハシとハリモグラにおいて、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形態学的に明らかにした。本研究で得られたそれぞれの顎関節の形態学的特徴は、これら動物の食餌形行動や顎運動によく適応していた。今後、さらに研究材料の数を増加させ、本研究結果の検証を行いたい。これらの基礎的研究を通して、顎関節・関節円板の機能推測が可能になると考えられる。

OSAの要因に肥満が挙げられる。今回、OSA患者のCT画像を用いた舌筋の脂肪化とAHIやTIASの関係を検討した研究結果より、肥満により舌筋への脂肪沈着あるいは脂肪変性が生じ、無呼吸・低呼吸指数に影響することが明らかとなった。また、一般的にOSAの評価には頭部X線規格写真分析が用いられるが、仰臥位で撮影されるCTの有用性も示唆されている。今回我々は、これら両モダリティによるOSAの評価測定値について、その検出力を検討したところ、軟組織形態の評価において臨床上重要な差を認め、CTによる評価の有用性が示唆された。今後、OSAの病態解明や診断に際して、さらなる研究の発展が望まれる。

周術期口腔機能管理が保険導入されて以来、我々は日常臨床の主軸として本口腔管理を実施しており、2013年度においては492症例の管理を行った。

今回我々は、口腔機能管理実施状況の把握、口腔管理の介入によるICU在室日数や術後在院日数に対する効果を検討した。結果、心臓大血管手術における術前口腔管理の介入群と非介入群において、術後在院日数で有意な差を確認し、本口腔管理の有用性が示された。日本屈指の超急性期病院である当院における周術期口腔機能管理の効果を示すことは、我々の責務であると考え。本臨床研究を、今後さらに発展させることが重要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nishiyama A¹⁾, Kuruma E, Hayashi K, Tsukagoshi K¹⁾, Kino K¹⁾ (1Tokyo Medical and Dental Univ), Sugisaki M. Evaluation of therapeutic effects using the limitation of daily functions questionnaire in patients with temporomandibular disorders. Oral Health Dent Manag 2014; 13(4): 982-6.
- 2) 澁谷智明¹⁾, 和気裕之¹⁾, 玉置勝司¹⁾, 島田 淳¹⁾ (1神奈川歯大), 古谷野潔 (九州大), 鱒見進一 (九州歯科大), 窪木拓男²⁾, 皆木省吾²⁾ (2岡山大), 貞森紳丞 (広島大), 矢谷博文 (大阪大), 藤澤政紀 (明海大), 林 勝彦, 玉井和樹, 成田紀之 (日本大), 原節宏 (日本歯科大), 馬場一美 (昭和大), 尾口仁志 (鶴見大), 金村清孝 (岩手医科大), 山口泰彦 (北海道大), 西川洋二 (西川歯科), 塚原宏泰 (塚原デンタルクリニック), 松香芳三³⁾, 葉山莉香³⁾ (3徳島大). 咬合違和感を訴える患者の実態に関する多施設実態調査. 日顎関節会誌 2014; 26(3): 196-203.
- 3) 杉崎正志. 顎関節症に対する薬物療法. 歯薬物療 2014; 33(3): 133-7.
- 4) 中村麻美, 林 勝彦, 桐原有里, 杉崎正志, 杉崎正志. 下顎管内神経系腫瘍を疑った歯根嚢胞の一例. 第197回日本口腔外科学会関東支部学術集会. 下野, 6月.
- 5) Hayashi K, Sugisaki M, Akiyama H, Nicol S¹⁾ (1Univ of Tasmanisa), Kawashima S²⁾, Amemiya T²⁾ (2Nihon Univ). Absence of the articular disk in the monotreme temporomandibular joint. 92nd General Session & Exhibition of the IADR (International Association for Dental Research). Cape Town, June.
- 6) 高倉育子, 千葉幸子¹⁾, 有坂岳大¹⁾, 千葉伸太郎¹⁾, 八木朝子¹⁾, 杉崎正志, 太田史一¹⁾ (1太田総合病院). 睡眠時無呼吸症候群におけるセファロおよびCTによる顎顔面形態、軟組織測定値の比較. 日本睡眠学会第39回定期学術集会. 徳島, 7月.
- 7) 加藤友莉奈, 志水俊介, 竹内理華, 米澤輝久, 高山岳志, 玉井和樹, 伊介昭弘. 当科における1泊入院下での治療について. 第115回成医会第三支部例会. 狛江, 7月.
- 8) 林 勝彦. 周術期口腔機能管理の実際～現状と課題～. 第50回成医会柏支部例会. 柏, 7月.
- 9) 玉井和樹, 杉崎正志 (鶴見大), 高野直久 (東京都歯科医師会), 来間恵里, 伊介昭弘, 林 勝彦, 高山岳志, 米澤輝久, 竹内理華, 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パソコン時間と顎関節症患者背景因子の検討. 第27回日本顎関節学会総会・学術大会. 福岡, 7月.
- 10) 押岡弘子, 桐原有里, 来間恵里, 高倉育子, 小泉桃子, 秋山浩之, 鶴澤 陸, 寺坂泰彰, 中村麻美, 臼井 緑, 楠本友里子, 島崎美奈子, 佐久間寿美代, 相原美香, 森田てるみ, 中澤小百合, 林 勝彦. 周術期口腔機能管理の現状と今後. 第131回成医会総会. 東京, 10月.

III. 学会発表

- 1) 桐原有里, 押岡弘子, 秋山浩之, 高倉育子, 小泉桃子, 鶴澤 陸, 竹内理華, 志水俊介, 臼井 緑, 楠本友里子, 島崎美奈子, 林 勝彦. 東京慈恵会医科大学附属病院歯科における周術期口腔機能管理の実施状況. 第24回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会. 旭川, 3月.
- 2) 押岡弘子, 桐原有里, 高倉育子, 小泉桃子, 秋山浩之, 鶴澤 陸, 竹内理華, 志水俊介, 臼井 緑, 楠本友里子, 島崎美奈子, 林 勝彦, 伊介昭弘. 周術期口腔管理における当院心臓外科との連携. 第24回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会. 旭川, 3月.
- 3) 加藤友莉奈, 竹内理華, 寺坂泰彰, 伊介昭弘, 玉井和樹, 高山岳志, 米澤輝久, 林 勝彦. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者の抜歯経験. 第24回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会. 旭川, 3月.

V. その他

- 1) 林 勝彦. 名医の相談室: 第214回 読者からの相談・回答. 週刊現代 2014; 6月21日号: 144.

輸 血 部

教授：田崎 哲典	輸血医学
教授：薄井 紀子 (第三病院)	血液腫瘍学, がん化学療法, 輸血医学
准教授：加藤 陽子 (小児科より出向)	輸血医学, 小児血液腫瘍学, 小児緩和医学
講師：増岡 秀一 (柏病院)	輸血医学, 血液内科学

教育・研究概要

I. 輸血部における教育

1. 医学英語専門文献抄読
3年生 (90分×18回)
2. 外科学入門講義 (外科と輸血)
4年生 (70分×3回)
3. 臨床系実習 (血液センター見学, 実技演習)
4年生 (180分×10回)
4. 選択実習
6年生 (4月～7月, 毎月各2名)
5. 初期研修 (輸血療法の基本, 準備と手技)
研修医 (14時間×7回)
6. 看護学科講義 (輸血療法)
2年生 (90分×2回)

輸血部が担当し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。担当は附属病院輸血部の医師、臨床検査技師を中心に、また選択実習の6年生については他に、柏病院や第三病院の輸血部教職員の協力を得ながら実施した。

II. 輸血部における研究

1. 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
「輸血療法における重篤な副作用である TRALI・TACO に対する早期診断・治療のためのガイドライン策定に関する研究 (H24-医薬一般-005)」

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、2年前に、研究班 (代表者：田崎) が立ち上がった。本年度は3年目 (最終年) で、策定したガイドライン (案) の有用性を検証すべく、これまで日赤に報告された症例に適用し、評価した。その結果、概ね日赤基準による評価と一致したが、日赤で TACO と判定された症例が、研究班ではそ

の他となった例があり、ガイドライン (案) を一部修正した。最終案は、日本輸血細胞治療学会誌などに掲載の予定で、今後、わが国の輸血副作用 (特に呼吸困難) に対しての標準的評価基準となり、適切な診断と治療に貢献することが期待される。

2. 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

当院の記録から輸血後の呼吸困難例は約3%であるが、原因は殆ど特定されていない。日赤の報告では TRALI 例の約30%強に抗白血球抗体が検出されたとしている。そこで、抗体陽性血が輸血された場合の発症率、抗体特異性と受血者の HLA 型との関連などを前向きに検討した。その結果、抗体と呼吸困難に明瞭な関係は見出せず、また抗体特異性と HLA 型を考慮しても、結果は同様であった。この結果は米国輸血学会でも発表され、予想とは異なる結果に反響があったが、血漿ドナーを男性に限定することで副作用が減少したことは証明されており、今後、症例を重ねて検討する必要がある。

3. 造血細胞移植における造血細胞輸注時有害事象の実態調査

造血細胞輸注時に、混入している保存液 (DMSO, HES など)、抗凝固剤 (heparin, ACD など) によって発生する有害事象 (種類、頻度、重症度など) を正確に把握し、安全な造血細胞移植に役立てることを目標に、福島医大を中心機関として、前向きの研究が開始された。これまでの当院での調査では、約半数に輸注時、何らかの副作用がみられたが、重篤な有害事象は無かった。今後、多施設による研究が進むにつれ全貌が明らかとなり、移植に有益な情報が提供されるものと思われる。

4. 輸血教育、啓蒙に関する事項

当院では、以前より初期臨床研修医 (7～8名/group) に対し、全日2日間ずつ、輸血部研修を義務づけている。輸血の知識は臨床に重要でありながら、学生時代に十分な教育時間が確保できないため、研修により明らかに知識が向上し、安全で適切な臨床輸血に寄与している (日本輸血細胞治療学会で発表)。また、研修の教育教材として日本輸血細胞治療学会作成の「輸血副作用対応ガイド」を使用しているが、この作成に当部が関与している。わが国の大学病院 (輸血部) の多くで教育資料として使用されており、国際輸血学会でも意義が報告された。

「点検・評価」

TRALI の診断基準はほぼ確立しているが、TACO は未だ世界的にコンセンサスの得られた基

準はない。わが国では TACO と判断された場合は不適切な輸血とされ、被害救済制度の適用から外れる可能性がある。従って、両者を鑑別する有用性の高いガイドラインが必要であり、研究班が組織されたところである。今般、策定されたガイドラインは研究班の総括であるが、研究過程で明瞭になったことは、循環過負荷は受血者の心機能から見た場合、相対的なものであり、ガイドラインできれいに区別できないケースも少なくないということである。例えば、通常の輸血でも TACO が生ずることがある。またガイドラインが機能するには正しい、十分な患者情報が必要である。その意味で、研究班のガイドラインは適切な輸血療法を啓蒙している、ともいえる。最も重要なことは、最終的な診断はやはり医師自身が、臨床と検査結果等から、ガイドラインの結果と矛盾しないこと確認した上で行うことが必要である。また、抗白血球抗体と呼吸障害の関係については、科学的証明と血液事業への影響から、症例を重ねる意義はあるが、相当数の検討が必要であり、経費もかかることから cost-benefit の観点からは難しい。

新しく始まった多施設共同研究（造血細胞移植における造血細胞輸注時有害事象の実態調査）は、これまで曖昧であった有害事象を明らかにし、対応策に繋げることを目的としており、移植時の安全性が更に高まると思われる。

さて、平成 25 年 4 月から笠間絹代医師が腫瘍・血液内科から輸血部に移られ、医師 3 名体制となり上記のような臨床との共同研究も進めやすくなった。輸血部は中央診療部門ではあるが、外科系、内科系を問わず、患者治療に深く関わっており、様々な研究が可能である。他施設との共同研究も積極的に進め、研究費を獲得して、患者治療に意義のある成果を出すべく、スタッフ一丸となって臨床と研究、教育に取り組みたいと考えている。

研究業績

II. 総説

- 1) 藤井康彦（山口大）、田崎哲典、ABO 不適合輸血。日本輸血・細胞治療学会輸血副作用対応ガイド改訂版作成タスクホース委員会編。輸血副反応ガイド。東京：日本輸血・細胞治療学会、2014；p.33-6.
- 2) 田崎哲典、藤井康彦（山口大）。輸血関連高カリウム血症。日本輸血・細胞治療学会輸血副作用対応ガイド改訂版作成タスクホース委員会編。輸血副反応ガイド。東京：日本輸血・細胞治療学会、2014；p.65-7.

III. 学会発表

- 1) Tasaki T, Nakajima F¹⁾, Hasegawa T, Satake M¹⁾ (¹Japanese Red Cross Society). The relationship between anti-leukocyte antibodies in donor blood and dyspnea in recipients. 67th AABB (American Association of Blood Banks) Annual Meeting. Philadelphia, Oct. [Transfusion 2014; 54(Suppl.S2): 144A]
- 2) Fujii Y (Yamaguchi Univ), Shimodaira S (Shinshu Univ), Matsuzaki K (Japanese Red Cross Society), Kitazawa J (Kuroishi Hosp), Tomiyama Y (Osaka Univ), Tasaki T, Handa M (Keio Univ). Practical guide for management of transfusion reactions. ISBT 2014 (33rd International Congress of International Society of Blood Transfusion). Seoul, May. [Vox Sang 2014; 107(Suppl.S1): 30-1]
- 3) 田崎哲典、長谷川智子、橋本志歩（日本赤十字社）。白血球抗体を含む血液製剤の輸血と受血者の呼吸障害の関連について。第 62 回日本輸血・細胞治療学会総会。奈良、5 月。[日輸血細胞治療会 2014；60(2)：328]
- 4) 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、平林有美子、早川修司、笠間絹代、加藤藤子、田崎哲典。当院における研修医の輸血教育について。第 62 回日本輸血・細胞治療学会総会。奈良、5 月。[日輸血細胞治療会 2014；60(2)：357]
- 5) 長谷川雄一（筑波大）、浅井隆善¹⁾、稲葉頌一¹⁾、岩尾憲明（山梨大）、大坂顕通（順天堂大）、奥山美樹（都立駒込病院）、岸野光司²⁾、下平滋隆（信州大）、高橋孝喜¹⁾、田崎哲典、中島一格¹⁾、半田 誠（慶應義塾大）、布施一郎¹⁾（¹日本赤十字社）、牧野茂義（虎の門病院）、室井一男²⁾（²自治医科大）。Rh 表記のリスク管理に関する関東甲信越支部アンケート調査。第 62 回日本輸血細胞治療学会総会。奈良、5 月。[日輸血細胞治療会 2014；60(2)：317]

IV. 著書

- 1) 田崎哲典。血液 62。血液製剤。Pocket Drugs 2014。東京：医学書院、2014。p.561-78.

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 平成 25 年度総括・分担研究報告書 2014；3-15.
- 2) 田崎哲典、岡崎 仁（東京大）、塩野則次¹⁾、中島

文明²⁾，佐竹正博²⁾（日本赤十字社），矢野真吾，相羽恵介，名取一彦¹⁾（¹東邦大），長谷川智子．Ⅱ．分担研究報告 1．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2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 平成25年度総括・分担研究報告書 2014：19-25．

- 3) 田崎哲典．5．輸血療法 Q&A (2) 輸血後の副作用監視について，どのように管理したらよいでしょうか？ 第13回東京都輸血療法研究会報告書 2014：36-47．

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. 高齢期における萎縮筋の再荷重による筋量回復の遅延

非荷重により萎縮した筋は再荷重で筋量や最大張力を回復するが、高齢期ではその回復が遅延する。この高齢期における回復遅延は非荷重による萎縮が単に激しいことだけで説明がつかぬのだろうか。そこで、骨格筋の非荷重萎縮に対する再荷重と抵抗運動の回復効果に年齢が与える影響とその理由とを調べた。若齢期と高齢期の F344 系雌ラットを再荷重前対照群、再荷重後対照群、非再荷重群、再荷重群、再荷重運動群に群分けした。非荷重とその後の再荷重期間はともに 3 週間とした。再荷重運動群は抵抗運動を 1 日 1 回 30 分間、週 6 日の頻度で負荷した。また、高齢期ラットには再荷重運動群に週 3 日負荷群も設定した。被検筋は速筋の足底筋とした。高齢期では若齢期に比べて、非荷重に伴う生理学的横断面積、最大筋力の低下は確かに顕著だった。これらの非荷重による低下は、若齢期では今回の再荷重で対照レベルまで回復したが、高齢期では対照レベルまでは回復しなかった。非荷重による Nedd4 と Beclin1 のタンパク質発現量増加が高齢期においてのみ観察されたが、再荷重後には対照レベルまで戻った。リン酸化 Akt 発現量は非荷重によって低下したが、高齢期では若齢期に比べて再荷重による発現量回復がよくなかった。高齢期での抵抗運動は運動実施頻度に関わらず、再荷重後の最大筋力の回復を促進したが、抵抗運動のリン酸化 Akt への影響は明らかでなかった。非荷重による萎縮からの回復が年齢によって遅延するのは、顕著さの違いよりも、Akt を介するシグナリングに関わる代謝の違いによるものであり、この代謝の違いは再荷重期間に抵抗運動を行ってもなお取り戻すことができないものようである。

II. 有酸素運動はまとめてやるよりこまめに分けた方が筋・骨格系に良い

忙しい現代人が限られた時間を割いて運動しようとするとき、どのようにしたらより効果的になるかには深い関心が集まっている。そこで、週あたり同じだけの運動をする場合、まとめて運動するのと小分けにして運動するのとは、骨格筋代謝能力や骨量に対してどちらがより良い効果を持つかを調べた。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一致するように制限給餌した。結果として、いずれの運動においても足底筋重量の増加、脂肪重量と血中総コレステロールの低下は同程度であったが、血中中性脂肪の低下はこまめな運動においてのみ低下した。足底筋のグルコーストランスポーター、チトクローム c オキシゲナーゼ IV、リン酸化 AMPK α 、PGC-1 α のタンパク質発現量はいずれもこまめな運動で増加が顕著であった。脛骨近位骨幹端部の海綿骨密度、骨梁体積比、最小断面二次モーメント、断面二次極モーメントの増加はいずれの運動でも同程度増加した。しかし、全骨密度はこまめな運動で増加が顕著であった。以上の結果から、週あたりの運動量が同じ場合、骨格筋代謝能力の改善や骨梁増加作用に対しては、こまめに運動を実施した方が効果的なものがあることが示された。この代謝能力の改善効果に AMPK-PGC 経路の活性化の違いが関与していると推察された。

III. 骨格筋損傷後のタンパク質分解系の変化に対する事前の単回温熱刺激の影響

温熱刺激は筋損傷後の再生を促進させることが知られているが、損傷後のタンパク質分解系への影響は知られていない。そこで温熱刺激と筋損傷後の早期におけるオートファジーやユビキチンリガーゼ系の変化を調べた。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、損傷群には両側の前脛骨筋に塩酸ブピバカインを注入し、筋損傷を誘発した。筋損傷 1, 3, 6 日後に両側の被検筋を摘出し、関連タンパク質の発現量をウェスタンブロットティングにより定量した。LC3-II は対照に比べて、筋損傷 1 日後

に低値傾向を示し、3、6日後で高値を示した。Nedd4は対照に比べて、筋損傷1日後に低値を示し、3日後に回復し、6日後に高値を示した。MAFbx, MuRF1は筋損傷1日後に低値を示し、その後、6日後にかけて対照レベルに戻った。これらの発現量変化に対する事前の温熱刺激の影響はみられなかった。以上の結果から、筋損傷後早期におけるオートファジーやユビキチンリガーゼ系の経日変化は異なること、また、事前の単回温熱刺激はこれらのタンパク質分解系には影響しないことが考えられた。

IV. 運動習慣と食餌制限が慢性膵炎肥満ラット (WBN/Kob Fatty rat) の膵内外分泌機能に及ぼす影響

膵炎の治療では運動は禁忌とされる。脂質代謝異常を伴う慢性膵炎の予防に対する運動療法の是非を解明するため、6週齢のWBN/Kob Fatty ratを飽食の肥満群、69%摂餌の食餌制限群、70%摂餌と平均1,700m/日の自発走の運動群と、飽食の同系非肥満ラットの統制群に4群別し、食餌制限と運動を6週間介入した。体重の増加は食餌制限、食餌制限下の運動群で同程度に抑制された。中性脂肪、遊離脂肪酸、アミラーゼ活性、血糖値の増加は食餌制限では抑制されなかった。食餌制限、食餌制限下の運動はともに膵重量、膵組織蛋白含量の低下を抑制し、また、肥満群で観察された内外分泌部が入り乱れた異常形態を改善した。さらに、とくに食餌制限下の運動では正常な球形のラ島が保たれており、B細胞内顆粒の蓄積、細胞小器官の構造、腺房細胞の粗面小胞体の密度や酵素原顆粒の蓄積が維持されていた。以上の結果より、肥満を伴う慢性膵炎では膵内外分泌機能が低下するが、運動習慣は糖・脂質代謝能力を高め、膵内外分泌細胞の構造を改善することから、膵炎の予防治療に運動が禁忌であることを見直せる可能性が示唆された。

V. 食餌制限下の習慣的運動による肝脂肪蓄積改善効果と脂肪組織との関連

運動や食餌制限により脂肪細胞の形態や機能は変化する。脂肪組織と肝臓の臓器間相互作用が肝脂肪蓄積の進行に影響することが報告されているが、その詳細は不明な点が多い。そこで肥満・肝脂肪蓄積の予防のために運動や食餌制限を実施した際の脂肪組織の形態的・機能的変化を調べた。6週齢の雄性Zucker lean ラットおよびZucker Fatty (ZF) ラットを用いた。ZF ラットは、自由摂取群、自由摂取群の摂餌量の30%減の制限給餌群、自発走運動を

実施させながら制限給餌群と体重が一致するように制限給餌した制限給餌運動群に分けた。6週間の介入後に血液、肝、脂肪組織を採取した。制限給餌と制限給餌下の運動により体重の増加が抑制された。制限給餌のみでは肝脂肪蓄積と脂肪細胞の肥大化が生じたが、制限給餌下の運動の介入では肝脂肪蓄積と脂肪細胞の肥大化が抑制された。血中のレプチンと遊離脂肪酸濃度、肝FAT/CD36と白色脂肪組織ATGLのタンパク質発現量は、自由摂取に比べて制限給餌で高値を示したが、制限給餌下の運動では逆に低値を示した。つまり、脂肪細胞の肥大化や肝脂肪蓄積を抑制する上で、食餌制限と運動を併用することの重要性が再確認された。また、脂肪組織の形態的・機能的変化と肝脂肪蓄積の改善は相互に関連してい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。研究成果は海外欧文誌原著論文1編、国内欧文誌総説1編、国内学会発表9演題、国際学会発表3演題であった。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ティングを主たる手法として、タンパク質発現量変化からその機序の解明に取り組んでいる。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そ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)、日本体力医学会将来構想検討委員(山内秀樹)としても学会に貢献した。

研究業績

I. 原著論文

1) Kimura M¹⁾²⁾ (²Univ of Queensland), Iida M¹⁾,

Yamauchi H, Suzuki M, Shibasaki T¹⁾, Saito Y¹⁾, Saito H¹⁾ (¹Keio Univ). Astaxanthin supplementation effects on adipocyte size and lipid profile in OLETF rats with hyperphagia and visceral fat accumulation. *J Funct Foods* 2014; 11: 114-20.

II. 総 説

- 1) Udaoka J, Fukuda N, Yamauchi H, Marumo K. Clinical definition and diagnostic criteria for sarcopenia. *J Phys Fit Sports Med* 2014; 3(3) : 347-52.

III. 学会発表

- 1) 山内秀樹, 安保雅博. 骨格筋損傷後のタンパク質分解系の変化に対する事前の単回温熱刺激の影響. 第51回日本リハビリテーション医学会学術集会. 名古屋, 6月. [*Jpn J Rehabil Med* 2014; 51(Suppl.) : S293]
- 2) Yamauchi H, Nakahara N, Takemori S. Unloading induces higher expression of ubiquitin ligase Nedd4 and autophagy-related proteins in plantaris muscle of aged rats independently of intermittent reloading. 19th Annual Congress of the European College of Sports Science. Amsterdam, July. [Book of Abstracts of the 19th Annual Congress of the European College of Sport Science in Amsterdam 2014; 645]
- 3) 山内秀樹, 竹森 重. 高齢期における萎縮筋の再荷重による筋力回復の遅延. 第69回日本体力医学会大会. 長崎, 9月. [*体力科学* 2014; 63(6) : 565]
- 4) 山内秀樹, 竹森 重. 有酸素運動はまとめてやるよりこまめに分けた方が筋・骨格系に良い. 第131回成医学会総会. 東京, 10月. [*慈恵医大誌* 2014; 129(6) : 205-6]
- 5) Yamauchi H, Minato K¹⁾ (¹Wayo Women's Univ), Takemori S. Site-specific differential effects of nutrition and exercise on rat musculoskeletal system. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会/第92回日本生理学会大会合同大会. 神戸, 3月. [*J Physiol Sci* 2015; 65(Suppl.1) : S234]
- 6) Shiroya Y¹⁾, Yamauchi H, Kurosaka Y¹⁾, Kitamura H (Univ Marketing Distribution Sciences), Minato K¹⁾ (¹Wayo Women's Univ). Influence of daily exercise and caloric restriction on the morphology of skeletal muscle in obese Zucker rats. 19th Annual Congress of the European College of Sports Science. Amsterdam, July. [Book of Abstracts of the 19th Annual Congress of the European College of Sport Science in Amsterdam 2014; 645]
- 7) Kurosaka Y¹⁾, Kitamura H (Univ Marketing Distribution Sciences), Yamauchi H, Shiroya Y¹⁾, Minato K¹⁾ (¹Wayo Women's Univ). Effects of habitual ex-

ercise and diet restriction on the expression of hepatic carnitine : palmitoyl-CoA transferase-1 in Zucker fatty rats. 19th Annual Congress of the European College of Sports Science. Amsterdam, July. [Book of Abstracts of the 19th Annual Congress of the European College of Sport Science in Amsterdam 2014; 645]

- 8) 黒坂裕香¹⁾, 山内秀樹, 代谷陽子¹⁾, 金子健彦¹⁾, 北村裕美 (流通科学大学), 難波秀行¹⁾, 湊久美子¹⁾ (¹和洋女子大学). 運動・食餌制限による肝脂肪蓄積改善効果と脂肪組織との関連. 第69回日本体力医学会大会. 長崎, 9月. [*体力科学* 2014; 63(6) : 597]
- 9) 湊久美子¹⁾, 代谷陽子¹⁾, 黒坂裕香¹⁾ (¹和洋女子大学), 山内秀樹. 運動習慣と食餌制限が慢性膝関節炎満ラット (WBN/Kob Fatty rat) の膝外分泌機能に及ぼす影響. 第69回日本体力医学会大会. 長崎, 9月. [*体力科学* 2014; 63(6) : 616]
- 10) 山口真紀, 山澤徳志子, 大城戸真喜子, 池田道明, 山内秀樹, 高木邦彰, 吉岡 忍, 竹森 重, 松藤千弥. ポリアミン蓄積はスポーツ心臓の不整脈の誘因か? -培養細胞とAZ1 ノックアウトマウスでの検討-. 第163回日本体力医学会関東地方会. 東京, 2月. [*体力科学* 2015; 64(3) : 373-4]
- 11) Yamaguchi M, Nakahara N, Kimura M (Kagawa Nutrition Univ), Ohno T, Yamauchi H, Suzuki T, Kurihara T, Takemori S. Structural change of myosin head in skeletal muscle fiber without thin filament. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会/第92回日本生理学会大会合同大会. 神戸, 3月. [*J Physiol Sci* 2015; 65(Suppl.) : S133]
- 12) 山口真紀, 中原直哉, 大野哲生, 木村雅子, 山内秀樹, 竹森 重. 除アクチン筋線維内でのATP加水分解サイクルに伴うミオシン構造変化. 第3回物構研サイエンスフェスタ 第6回MLFシンポジウム, 第32回PFシンポジウム. つくば, 3月.

宇宙航空医学研究室

教授：南沢 享 循環生理・病態学
教授：須藤 正道 宇宙・航空医学，重力生理学，情報科学

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。

II. 長期宇宙滞在飛行士の姿勢制御における帰還後再適応過程の解明

長期宇宙滞在からの帰還後の宇宙飛行士における下肢骨格筋ならびに体性感覚の適応過程を観察し、宇宙飛行士の帰還後のリハビリテーション法に貢献できるデータを取得した。

長期宇宙滞在宇宙飛行士を対象に、宇宙ステーション滞在前後で下記の項目を測定した。1. 下肢拮抗筋の筋活動パターンの比較，2. 下肢骨格筋の血流測定，3. 重心動揺バランス測定。

本実験は宇宙ステーション内での測定は行わず、宇宙ステーション滞在前後の測定を地上で行った。得られたデータを基に、模擬宇宙環境や長期宇宙飛行によって骨格筋ならびに体性感覚で生じる生理的な問題点を明らかにして、効果的なトレーニング法ならびにリハビリテーション法を検討した。

III. 長期宇宙滞在宇宙飛行士の毛髪分析による医学生物学的影響に関する研究

毛髪は、生体の一部であり、ヒトの外部環境応答や体内動態を知るためのよい材料である。毛根部は、ストレスなどの様々な外部要因に敏感に応答することから、そこから抽出される分子を分析することにより、生体影響を分子（遺伝子・タンパク質）レベルで解析することができる。毛幹部は、体内含有微量元素の短期および長期変動が毛幹に記録されているため、毛幹の特定位置における含有元素を解析することにより、ある特定時期の生体の状態を知ることができる。毛髪中の Na や K を調べることにより、

体内での水分バランスの評価が行える。宇宙環境では、様々な要因が身体的・心理的なストレス負荷となることが知られているが、その客観的な判定指標は、必ずしも確立されていない。そこで宇宙における医学生物学的影響を判定する手段として、簡便でサンプルも得やすい毛髪を用いた分析を行っている。

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宇宙航空研究開発機構（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。

VI. 教育に関して

1. 医学科1年生

医療情報・EBM I：コンピュータ、インターネットの仕組みを理解させ、学生が必要なレポート、発表原稿の作成技術、メールの送受信などの最低限必要なレベルの技術を習得させた。また、情報倫理、医療情報システム、病院情報システムについても講義し、理解させた。さらに最近 SNS の利用が多くなっているため IT 活用における留意点についても説明した。

2. 医学科2年生

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

研究室配属：長時間座位安静が下腿血液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液量に与える影響を検討した。

4. 看護学科

看護学科1年生に情報科学の講義・演習を行った。

5. 看護学専攻修士課程
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、2年生の学生生活アドバイザーとして学生と会食し、学校生活、学業などについて話し合いを行った。

「点検・評価」

1. 研究について

1) 航空機、ベッドレスト実験で得られたデータの解析と、空間認識測定装置開発などの研究を行ない、成果をあげている。また、宇宙医学に関するアウトリーチ活動を行い、多くの人に宇宙医学の情報提供している。

2) 長期宇宙滞在飛行士の姿勢制御における帰還後再適応過程の解明については模擬宇宙環境や長期宇宙滞在によって骨格筋ならびに体性感覚に生じる生理的な問題に対して効果的なトレーニング法ならびにリハビリテーション法について成果をあげた。成果に関しては、現在論文投稿中である。

3) 長期宇宙滞在宇宙飛行士の毛髪分析による医学生物学的影響に関する研究については簡便で採取できる毛髪を用いた分析を行い成果をあげた。

2. 教育について

教育面では、医学科、看護学科、看護学専攻修士課程、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方法を理解し、レポート、発表用原稿、メールのやり取りなど学生生活に必要な最低レベルの技術を習得させた。また、SNS利用の留意点、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) 生命の維持機能、生体の調節機能について講義し理解させた。

3) 医療統計学の基本的な講義を行い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講義し、コンピュータを使ってSPSSの使い方を習得し統計手法を習得させた。

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

I. 原著論文

1) Nagatomo F¹⁾, Terada M, Ishioka N (Japan Aerospace Exploration Agency), Ishihara A¹⁾ (¹Kyoto Univ). Effects of exposure to microgravity on neuromuscular systems: a review. International Journal of Microgravity Science and Application 2014; 31(2): 66-71.

III. 学会発表

1) 寺田昌弘, 須藤正道, 大平宇志, 関 真也¹⁾, 高橋理佳¹⁾, 東端 晃¹⁾ (¹エイ・イー・エス), 馬嶋秀行 (鹿児島大), 石岡憲昭²⁾, 向井千秋²⁾ (²宇宙航空研究開発機構). 長期宇宙滞在による毛髪での遺伝子変化. 第131回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2014; 129(6): 204]

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】プロサポシン欠損病 (PSAP) やムコ多糖症Ⅱ型 (MPSⅡ) の疾患モデルマウス中枢神経系 (CNS) の病態に細胞内小器官の変化に伴い, 神経細胞および軸索の変性を来とし, ユビキチンプロテアソーム系あるいはオートファジーリソソーム系が活性化されており, 神経細胞の変性を感度よく検出する鍍銀法である amino-cupric-silver 法が, subunit c of mitochondria ATP synthase (SCMAS) である可能性がある。今回, ヒトライソゾーム病における SCMAS を検索した。

【対象と方法】対象としてヒトの Niemann-Pick 病 c 型 (NPC), MPSⅡ, Neuronal ceroid lipofuscinoses (NCLs), Gaucher 病, Fabry 病, ムコリピドーシスⅡ型 (MLⅡ) とⅢ型 (MLⅢ) における CNS, 末梢神経系 (PNS) および皮膚を対象とした。SCMAS の抗体は, KLH 融合 DIDTAAKFI-GAGAATVGVAC にてウサギに免疫し, GST 融合 DIDTAAKFIGA 結合カラムにて affinity 精製した抗体を作成。各症例においてホルマリン固定パラフィン包埋標本を免疫組織化学的に検索した。

【結果】NPC, MPSⅡ, Fabry 病, MLⅡ, MLⅢの CNS および PNS では広範に, 神経細胞胞体内に SCMAS が蓄積。NCLs では皮膚腺細胞に SCMAS が蓄積していた。Gaucher 病では, あきら

かな SCMAS 蓄積を認めていなかった。

【考察】SCMAS は, NCL1 以外の NCLs において, 蓄積する物質として知られている。MPSⅡでの SCMAS 蓄積の報告はあるが, 今回新たに, NPC, Fabry 病, MLⅡ, MLⅢにおいて, SCMAS 蓄積があることを明らかにした。ATP synthase の構成蛋白である SCMAS の蓄積は, ライソゾーム病における神経細胞死の一因として, ATP 合成機能障害が関与していることを示唆している。

2. 16S-rRNA 塩基配列で細菌同定した脳膿瘍生検症例

【症例】72歳, 男性。農夫。生来健康であったが, Gerstmann 症候にて発症。画像にて左後頭葉, 頭頂葉に T1 iso, T2 high, Gd 造影にて周囲に著明な浮腫を伴う, ring enhanced lesions を認め, 脳腫瘍疑いで生検した。農業に従事し, ペットはいないが, 約半年前に狐咬傷あり。中耳炎や副鼻腔炎, 肺炎, 皮膚炎など感染巣はない。術中に脳膿瘍と診断され, 培養と生検組織を採取した。

【病理所見】脳実質内に, 中心部壊死・好中球浸潤巣が存在し, その周囲脳実質には反応性星状膠細胞・血管・線維芽細胞が増生し, マクロファージ・リンパ球・形質細胞が浸潤している。クモ膜下にもマクロファージ・リンパ球・形質細胞が浸潤し, 大脳皮質には反応性星状膠細胞増生を認める。Gram 弱陽性で luxol fast blue 陽性, Grocott 陽性, 抗酸菌染色弱陽性の不定形桿菌を多数観察した。菌体は, 幅 1.0 μ m 長さ 10-20 μ m の柵状, V 字, Y 字状に分枝した多型性棍棒状であった。

【細菌培養】コリネバクテリウム属菌

【16SrRNA 塩基解析】*Nocardia farcinica* (Pairwise Similarity 100%, 763 塩基)

【考察】嫌気性コリネバクテリウム属菌および偏性好気性ノカルジア属菌はグラム陽性で弱好酸性の不定形桿菌であり, 増殖は遅く培養による同定に時間を要する。いずれも健康人の皮膚や呼吸器などに常在する細菌で, 日和見感染症を起こす場合がある。グラム染色や抗酸菌染色では両者の形態は類似し, 組織標本での同定は難しい。また, ホルマリン固定パラフィン標本から抽出した核酸の細菌同定も, 核酸の断片化やクロスリンク架橋の存在から困難である。16SrRNA 塩基解析で細菌同定出来た貴重な症例と考えられる。

3. 外胚葉異形成症の一部検例

【症例】40歳1経産婦, 凍結胚移植にて妊娠成立し, 26週より羊水過多。臍帯動脈逆流と羊膜剥離を認め, 32週帝王切開にて1,089gで出生した男児。

出生後無呼吸を認め、人工呼吸管理行うも、徐々に呼吸は安定し、日齢10には呼吸安定。出生後より頭髪欠失、無汗症、アトピー性皮膚炎、体重増加不良、易感染性を認めた。日齢40に高ナトリウム低カリウム血症あり、原発性アルドステロン症と診断加療。日齢114のMRIにて水頭症と脳室周囲軟化が存在。日齢132に膿痂疹を認め、CRP 8.28にて抗生物質CFPN-PIを開始する。日齢135に嘔吐、日齢136に心肺停止し永眠。他に右鼠径ヘルニア、心室中隔欠損を認めた。

【病理所見】頭髪欠失、大泉門陥凹、全身の皮膚は菲薄化し皮下出血を認める。皮下脂肪なし。心室中隔欠損と右鼠径ヘルニアあり。ヘルニア内腸管120cmで変色し、口側の小腸は拡張。両腋窩リンパ節腫脹あり。

【神経病理所見】脳重量363g。水頭症あり。脳回・脳溝の形成は保持。皮質の層構造は保持され、異所性灰白質はなし。髄鞘形成は内包・大脳基底核・視床・脳幹・小脳・脊髄にて確認される。側脳室周囲白質は髄鞘・軸索脱落しマクロファージ浸潤し、一部空洞化を認める。同部には鈣質化も存在。

【考察】外胚葉異形成症は、皮膚、毛、爪、汗腺などの皮膚付属器や歯など、外胚葉由来組織の少なくとも2つに先天異常がある遺伝性疾患で、男女ともに発生する。中枢神経系の病変として、脳室周囲白質軟化が知られ、周産期低酸素虚血性脳症あるいは無汗症によるheat shockが病因と考えられている。日本に於ける外胚葉異形成症の剖検は少なく、貴重な症例と考えられる。

「点検・評価」

神経病理学研究室の業務は、研究、診断、教育である。

教育は基本的に昨年度と変わらない。3年生の「医学英語専門文献抄読」では英語文献を読む上で重要な点を解説し、週1回の抄読により、医学英語に馴染む訓練で成果を出している。「症候学演習」および「感染・免疫チュートリアル」では、チューターとして学生が症候を理解できるよう誘導・指導した。4年生では、臨床医学I「神経」にて4コマおよび「病理学各論実習」にて2コマ担当し、6年生選択実習とともに、神経系疾患における病理形態を学生が理解できるよう指導した。「臨床医学演習」では、チューターとして学生が症例を理解できるよう誘導・指導した。卒後教育として、CPCにおいて神経病理を担当した。また、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、貴重な症例の診断し、臨床研究に発展させている。共同研究として、パーキンソン病モデルマウスでの病態解明や頭部外傷におけるオートファジーライソゾーム系およびユビキチンプロテアソーム系の関与を検索し、神経細胞障害にこれらの系が関与していることを見いだしている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sengoku R, Matsushima S, Murakami Y (Saiseikai Kurihashi Hosp), Fukuda T, Tokumaru AM (Tokyo Metropolitan Medical Center of Gerontology), Hashimoto M, Suzuki M, Ishiwata K¹⁾, Ishii K¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology), Mochio S. ¹¹C-PiB PET imaging of encephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy. Intern Med 2014; 53(17):1997-2000.

III. 学会発表

- 1) 福田隆浩, 秋山暢丈, 斎藤三郎. イソクエン酸デヒドロゲナーゼ遺伝子点変異の検出法. 第55回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京, 6月. [NEUROPATHOLOGY 2014; 34(Suppl.):94]
- 2) 福田隆浩, 若林太一, 大橋十也, 佐藤栄人, 江崎淳二. ライソゾーム病中枢神経系におけるSCMAS蓄積. 第55回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京, 6月. [NEUROPATHOLOGY 2014; 34(Suppl.):115]
- 3) 佐藤栄人, 小池正人, 船山 学, 金井数明, 福田隆浩, 江崎淳二, 新井公人, 内山安男, 服部信孝. 遺伝性パーキンソン病PARK9の分子病態とリソソームの障害. 第55回日本神経病理学会総会・学術研究会. 東京, 6月. [NEUROPATHOLOGY 2014; 34(Suppl.):207]
- 4) 酒井健太郎, 福田隆浩, 岩橋公晴. 未診断の進行麻痺を背景とする飛び降り自殺例. 第55回日本神経病理学会総会・学術研究会. 東京, 6月. [NEUROPATHOLOGY 2014; 34(Suppl.):199]

V. その他

- 1) Sato Y, Kobayashi H, Sato S, Shimada Y, Fukuda T, Eto Y, Ohashi T, Ida H. Systemic accumulation of undigested lysosomal metabolites in an autopsy case of mucopolipidosis type II; autophagic dysfunction in cardiomyocyte. Mol Genet Metab 2014; 112(3) : 224-8

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. エリートバレエダンサーにおける足関節捻挫に関するアンケート調査

エリートバレエダンサー男 28 例, 女 105 例, 計 133 例を対象に捻挫に関するアンケート調査を行った。その結果, 全体の 56% に捻挫の既往があり, 競技開始後 3~4 年で初回受傷するものが多く, 年齢は 11~15 歳が約半数を占めていた。両側例は 49%, 片側例が 51% であった。複数回受傷したものは 47% であったが, トゥシューズ開始年齢が 10 歳以下のものは複数回の罹患率が高く, 自覚的な足部不安感も残存しているものが多かった。バレエダンサーにおいてはこれらの危険因子を考慮し, トゥシューズ開始時期などの年齢に準じた練習の調整や予防対策が必要と考えた。

II. 野球, サッカー選手におけるしゃがみ込み動作, 正座の可否と下肢障害発生との関連性

野球とサッカー選手において, しゃがみ込み動作, 正座の可否とその後 2 年間における下肢の障害発生との相関を検討し, さらに両群間で比較した。平均年齢 18 歳の野球, サッカー選手それぞれ 30 名を対象とした。しゃがみ込み動作の可否と障害発生との相関 (ϕ 係数) は, 野球: 0.94, サッカー: 0.78, 正座ではそれぞれ 0.48, 0.47 であった。サッカー選手は野球選手に比べて各動作が不可であった割合が多く, 下肢障害発生率も高かった。今回の研究から, とくに, しゃがみ込み動作の可否はその後の障害発生をある程度予想しうる現場でも応用可能な簡便で有用な評価法であることが示唆された。

III. 腱附着部症に対する高分子ヒアルロン酸の治療効果

腱附着部症の動物モデルを作製し, 高分子ヒアルロン酸 (HA) 投与による疼痛抑制効果について検証した。その結果, HA 群の自発運動量は, 治療開始から 5 回目注射後の 20 日間までは, 増加傾向がみられ, 走行負荷前の運動量とほぼ同等の値まで回復した。一方, 生食群と対照群の運動量は増加せず, HA 群の運動量は, これらの群の運動量と比較し有

意に大きかった。また、両側後足荷重量に対するHA注射側の荷重配分量は、4回目注射後の16日間まで有意に増加した。腱付着部症に対して、HAの注射は、疼痛抑制効果のあることが判明した。

IV. 両側で異なる病態を呈した中学野球選手の腸骨前面部痛の1例

右側はoveruse syndrome, 左側は腸骨筋血腫という異なる稀な病態を生じた14歳の野球選手を経験した。両側とも早期にMRIによる診断と適切な治療を行うことによって裂離骨折や大腿神経麻痺などの重篤化を防止できたものと推測した。

V. 鏡視下整復固定を行った距骨外側突起骨折の1例

22歳のスノーボーダーに生じたtype Iの距骨外側突起骨折に対して鏡視下整復固定術を行い、良好な成績を得た。本骨折に対する鏡視下手術の最初の報告である。

〔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、また、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、さらに、本年度は基礎的な研究も引き続き検討した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Funasaki H, Kato S, Hayashi H, Marumo K. Arthroscopic excision of bone fragments in a neglected fracture of the lateral process of the talus in a junior soccer player. *Arthrosc Tech* 2014 ; 3(3) : e331-4.
- 2) 林 大輝, 舟崎裕記, 坂本佳那子, 敦賀 礼, 丸毛啓史. 膝前十字靭帯再建術後筋力の推移. *日整外スポーツ医会誌* 2014 ; 34(3) : 322-8.
- 3) 伊藤咲子, 舟崎裕記, 林 大輝, 川井謙太郎. 膝前十字靭帯再建術後における筋放電休止期の手術側と非手術側の比較. *JOSKAS* 2014 ; 39(3) : 821-5.

II. 総 説

- 1) 杉山 肇, 金 誠熙. 【運動器疾患リハビリテーション実践マニュアル】リハビリテーション実践 部位別骨盤・股関節のスポーツ傷害. *MED REHABIL* 2014 ; 176 : 155-62.

III. 学会発表

- 1) 吉田 衛, 舟崎裕記, 窪田 誠, 丸毛啓史. 腱付着部症に対する高分子ヒアルロン酸の治療効果. 第87回日本整形外科学会学術総会. 神戸, 5月.
- 2) 加藤壮紀, 舟崎裕記, 加藤基樹, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 丸毛啓史. 肩鏡視下手術後に急速な関節症性変化を生じた1例. 第6回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 (JOSKAS). 広島, 7月.
- 3) 敦賀 礼, 舟崎裕記, 林 大輝, 坂本佳那子, 村山雄輔, 丸毛啓史. ジュニアサッカー選手に生じた陳旧性の距骨外側突起骨折に対する鏡視下骨片切除術. 第6回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 (JOSKAS). 広島, 7月.
- 4) 村山雄輔, 舟崎裕記, 林 大輝, 坂本佳那子, 敦賀礼, 丸毛啓史. 両側で異なる病態を呈した中学野球選手の腸骨前面部痛の1例. 第6回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 (JOSKAS). 広島, 7月.
- 5) 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6回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 (JOSKAS). 広島, 7月.
- 6) 林 大輝, 舟崎裕記, 坂本佳那子, 敦賀 礼, 村山雄輔, 山口雅人, 丸毛啓史. サッカー選手に生じた多裂筋損傷の1例. 第40回日本整形外科スポーツ医学学会学術集会. 東京, 9月.
- 7) 坂本佳那子, 舟崎裕記, 林 大輝, 敦賀 礼, 村山雄輔, 山口雅人, 丸毛啓史. 足のスポーツ傷害に対する関節鏡視下手術. 第131回成医会総会. 東京, 10月.
- 8) 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤壮紀, 加藤基樹, 丸毛啓史. 中高年のスポーツ愛好家の腱板全層断裂に対する保存的治療の有効性. 第41回日本肩関節学会. 佐賀, 10月.
- 9) 加藤基樹, 舟崎裕記, 加藤壮紀, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 丸毛啓史. 長期経過観察を行った新生児化膿性肩関節炎の1例. 第41回日本肩関節学会. 佐賀, 10月.
- 10) 坂本佳那子, 舟崎裕記, 林 大輝, 丸毛啓史. エリートバレエダンサーにおける足関節捻挫に関するアンケート調査. 第25回日本臨床スポーツ医学学術集会. 東京, 11月.
- 11) 川井謙太郎, 舟崎裕記, 林 大輝, 伊藤咲子, 相羽宏. 野球, サッカー選手におけるしゃがみ込み動作, 正座の可否と下肢障害発生との関連性. 第25回日本臨床スポーツ医学学術集会. 東京, 11月.
- 12) 伊藤咲子, 舟崎裕記, 林 大輝, 川井謙太郎. 膝前十字靭帯再建術後におけるパフォーマンステストの健患側比較と膝筋力との相関. 第25回日本臨床スポーツ医学学術集会. 東京, 11月.
- 13) 岡道 綾, 舟崎裕記, 林 大輝. 僧帽筋下部線維に

対するトレーニングとしての弓引き動作の有用性. 第
25 回日本臨床スポーツ医学学会. 東京, 11 月.

V. その他

- 1) 舟崎裕記, 斎藤 充, 曾雌 茂. 神経線維腫症I型(NF-1) 症例の骨質調査. 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 25 年度 総括・分担研究報告書 2014 : 81-3.

寄 付 講 座

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：斉藤 博久 アレルギーの機序
(兼任)

教育・研究概要

I. 小形条虫の再感染防御

小形条虫は人体寄生虫として知られるが、マウスにも感染する。小形条虫の虫卵を経口感染したマウスでは虫卵による再感染が起らない。虫卵再感染防御は1,000個の虫卵を再投与しても1隻の寄生も許さないほど強力である。この防御機構は初感染後2日以内に成立する自然免疫と、1週間以降に誘導される獲得免疫とに区別される。自然免疫による再感染防御を主導するのはCD4T細胞であることがわかっている。さらにCD4陽性の $\alpha\beta$ T細胞と $\gamma\delta$ T細胞の両者の共存が必要で、いずれか一方のみでは防御は発現しない。またCD4T細胞の活性化には補助分子ICOSLを介する刺激が要る。サイトカインとしては、IFN γ やIL-12は不要だが、IL-4とIL-13の関与が示唆される。自然免疫による防御がきわめて短期間で誘導されるにもかかわらず複雑な細胞と分子の相互作用を介することも特筆すべきである。一方、獲得免疫による虫卵再感染防御の解析にあたって新たな実験系を構築した。マウスは初感染4週後に虫卵再感染を行った。獲得免疫による再感染防御はCD4T細胞に依存し、 $\gamma\delta$ T細胞の関与はなく、 $\alpha\beta$ T細胞のみで誘導される。獲得免疫は免疫記憶を有する $\alpha\beta$ T細胞が中心となることはよく知られた現象である。マスト細胞やNKT細胞の関与もない。再感染時には補助分子であるICOSLやCD40Lも必要としない。サイトカインとして、IFN γ やIL-12は不要で、自然免疫による防御を担うIL-4とIL-13はともに関与しない。虫卵から孵化した幼虫の感染を排除する段階の機序が自然免疫と獲得免疫とで異なる可能性が考えられる。

II. 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」

本年度の研究は文部科学省科学研究費の助成を受けて小形条虫の消化管での防御機構の解析が中心となった。多くの研究者からの遺伝子組み換えマウスや特異抗体の分与を受けて研究を進めることができた。小形条虫の虫卵再感染防御について自然免疫と獲得免疫との比較ができた。とりわけ注目されるのは自然免疫による防御である。自然免疫応答は初感染に対して起るのが一般である。ところが、小形条虫の虫卵に対して初感染防御は起らないが、わずか2日間で再感染防御が誘導される。また短期間での防御は2種類のCD4T細胞の相互作用を介することからも自然免疫の新たな機序といえる。この機序は小形条虫の感染でのみ誘導されるとは考え難く、消化管での自然免疫の成分として新規に加えられよう。研究は普遍性の高い本質的な新たな概念を提唱することにある。このような考えのもとに設けられたアレルギー学研究講座は本年度をもって閉じることになる。これまでの研究の成果を以下にまとめた。

1. IgEと感染防御：さきに見出したIgE産生量規定遺伝子が旋毛虫に対する感染防御を支配する。IgE抗体と好塩基球がダニや消化管寄生線虫の再感染防御を主導する。
2. アトピー性皮膚炎とマスト細胞：マスト細胞特異的キマーゼに対する阻害剤がNC/Ngaマウスのアトピー性皮膚炎に治療効果を発揮する。
3. デングウイルス感染とマスト細胞：デングウイルスに感染した患者の重症化にマスト細胞が関与することを見出し、治療に新たな視点を提供した。
4. 自然免疫と寄生虫感染：CD4T細胞を介する自然免疫機構が消化管における小形条虫の虫卵再感染の防御に働く。自然免疫に関連する分子MD-1は寄生虫感染防御を負に制御する。

研 究 業 績

I. 原著論文

- 1) Velasquez CV¹, Roman AD¹, Lan NTP², Huy NT¹, Mercado ES³, Espino FE³ (³Research Institute for Tropical Medicine, Philippines), Perez MLM⁴, Huong VTQ² (²Pasteur Institute), Thuy TT (Hosp No. 2, Vietnam), Tham VD⁵, Nga CTP⁵ (⁵Center for Preventive Medicine, Vietnam), Ha TTN⁴, Bilar JM⁴, Bajaro JDP⁴, Baello BQ⁴ (⁴Philippine Children's Medical Center), Kikuchi M¹, Yasunami M¹, Morita K¹, Watanabe N, Karbwang

J¹⁾, Hirayama K¹⁾ (¹Nagasaki Univ). Alpha tryptase allele of *tryptase 1* (*TPSAB1*) gene associated with dengue hemorrhagic fever (DHF) and dengue shock syndrome (DSS) in Vietnam and Philippines. *Hum Immunol* 2015; 76(5) : 318-23. Epub 2015 Mar 20.

III. 学会発表

- 1) 渡邊直熙, 石渡賢治, 浅野和仁 (昭和大). 小形条虫の虫卵再感染における自然免疫による防御. 第25回日本生体防御学会学術総会. 仙台, 7月.
- 2) Ohta T¹⁾, Yoshikawa S¹⁾, Okayama N¹⁾, Ishiwata K, Yamaji K, Horiguchi K¹⁾, Li L¹⁾, Yamanishi Y¹⁾, Kanuka T, Watanabe N, Karasuyama H¹⁾ (¹Tokyo Medical and Dental Univ). IL-3 induces the expression of G-protein-coupled receptors on basophils, leading to their infiltration to tick-feeding site. 第43回日本免疫学会学術総会. 京都, 12月.
- 3) Watanabe N, Ishiwata K, Asano K (Showa Univ). Protection to reinfection with *Vampirelepis nana* eggs depending on innate immunity in mice. 第43回日本免疫学会総会. 京都, 12月.
- 4) 渡邊直熙, 石渡賢治, 浅野和仁 (昭和大). 自然免疫と獲得免疫による小形条虫の虫卵再感染防御. 第84回日本寄生虫学会大会. 東京, 3月.
- 5) 横山卓也, 日向綾子, 山地佳代子, 浅野和仁 (昭和大), 渡邊直熙, 友安慶典 (マイアミ大), 嘉糠洋陸. 中間宿主甲虫の小形条虫に対する感染コンピテンシー. 第84回日本寄生虫学会大会. 東京, 3月.

IV. 著 書

- 1) 渡邊直熙. 寄生虫症の基礎と臨床 (各論). 荒川宣親 (名古屋大), 神谷 茂 (杏林大), 柳 雄介 (九州大) 編. 病原微生物学: 基礎と臨床. 東京: 東京化学同人, 2014. p.215-20.

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: 栗山 哲 内科学, 腎臓病学, 高血圧 (腎臓・高血圧内科より出向)
- 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)
- 講 師: 丸山 之雄 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, 1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1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1つであるFebuxostatを用いて, CKDⅢb,

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CKDⅢa, b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基礎的に研究中等であるとともに、腎不全の原因疾患別の効果を確認中である。また糖尿病性腎症に対する蛋白減少効果を検討するためのRCTが進行中である。

II. CAPD 推進の試み

在宅透析の1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1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行っており、後ろ向き研究などはすでに終了し論文化し、さらに前向きな研究を進行させている。

「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2016年3月に調査を終え、論文化する予定である。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検証し、論文化した。また、そのメカニズムの解明には基礎的な研究も加えるべく実験を行っている。

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して行っているが、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) Takahara Y¹⁾, Matsuda Y¹⁾, Takahashi S¹⁾ (¹Bayer Yakuhin), Shigematsu T (Wakayama Medical Univ), Lanthanum Carbonate Study Group (Yokoyama K). Efficacy and safety of lanthanum carbonate in pre-dialysis CKD patients with hyperphosphatemia: a randomized trial. Clin Nephrol 2014; 82(3): 181-90.
- 2) Tanabe N, Takane K, Yokoyama K, Tanno Y, Yamamoto I, Ohkido I, Yokoo T. Dialysate temperature adjustment as an effective treatment for baroreflex failure syndrome in hemodialysis patient. BMC Nephrol 2014; 15: 151.
- 3) Kobayashi A, Yamamoto I, Nakada Y, Kidoguchi S, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H, Yokoyama K, Yokoo T. Successful treatment of BK virus nephropathy using therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid. Nephrology (Carlton) 2014; 19(Suppl.3): 37-41.
- 4) Nakada Y, Yamamoto I, Kobayashi A, Mafune A, Yamakawa T, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Yamamoto H (Atsugi City Hosp), Yokoyama K, Yokoo T. Acute vascular rejection during antituberculosis therapy in a kidney transplant patient. Nephrology (Carlton) 2014; 19(Suppl.3): 27-31.
- 5) 秋澤忠男 (昭和大学), 栗原 怜 (さいたまつきの森クリニック), 横山啓太郎, 奥村広之¹⁾, 中村一郎¹⁾, 宗政 博¹⁾ (¹アステラス製薬). 高リン血症を伴う血液透析中の慢性腎不全患者におけるピキサロマーの有効性および安全性の検討 ピキサロマー特定使用成績調査中間結果報告. Ther Res 2014; 35(5): 523-34.
- 6) Nakayama A¹⁾, Matsuo H¹⁾, Nakaoka H (National Institute of Genetics), Nakamura T¹⁾, Nakashima H¹⁾, Takada Y¹⁾, Oikawa Y (Toho Univ), Takada T²⁾, Sakiyama M¹⁾, Shimizu S¹⁾, Kawamura Y¹⁾, Chiba T¹⁾, Abe J¹⁾, Wakai K³⁾, Kawai S³⁾, Okada R³⁾, Tamura T³⁾ (³Nagoya Univ), Shichijo Y¹⁾, Akashi A¹⁾, Suzuki H²⁾ (²Univ of Tokyo), Hosoya T, Sakurai Y¹⁾, Ichida K, Shinomiya N¹⁾ (¹National Defense Medical College). Common dysfunctional variants of ABCG2 have stronger impact on hyperuricemia progression than typical environmental risk factors. Sci Rep 2014; 4: 5227.
- 7) Shibagaki Y¹⁾, Ohno I, Hosoya T, Kimura K¹⁾

- (¹St. Marianna Univ). Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res* 2014; 37(10) : 919-25.
- 8) Sakiyama M¹), Matsuo H¹), Shimizu S¹), Nakashima H¹), Nakayama A¹), Chiba T¹), Naito M²), Takada T³), Suzuki H³) (³Univ of Tokyo), Hamajima N²) (²Nagoya Univ), Ichida K, Shimizu T (Midorigaoka Hosp), Shinomiya N¹) (¹National Defense Medical College). A common variant of organic anion transporter 4 (OAT4/SLC22A11) gene is associated with renal underexcretion type gout. *Drug Metab Pharmacokinet* 2014; 29(2) : 208-10.
- 9) Sakiyama M¹), Matsuo H¹), Chiba T¹), Nakayama A¹), Nakamura T¹), Shimizu S¹), Morita E¹), Fukuda N¹), Nakashima H¹), Sakurai Y¹), Ichida K, Shimizu T (Midorigaoka Hospital), Shinomiya N¹) (¹National Defense Medical College). Common variants of cGKII/PRKG2 are not associated with gout susceptibility. *J Rheumatol* 2014; 41(7) : 1395-97.
- 10) 西川 元, 市田公美 (東京薬科大), 大野岩男, 細谷龍男, 横尾 隆. 腹部超音波検査で診断された痛風腎症例の特徴と ABCG2 遺伝子変異. 痛風と核酸代謝 2014; 38(2) : 117-28.
- 11) 栗山 哲, 中野知子 (東京国税局診療所), 丸山之雄, 菅野直希, 高根紘希, 末次靖子, 高橋康人, 小林千紗, 西尾信一郎, 高橋大輔, 木戸口慧, 市田公美 (東京薬科大), 大野岩男, 細谷龍男, 横尾 隆. 血清尿酸値と筋力・筋肉量の関連性 大規模観察研究からの新たな知見. *日腎会誌* 2014; 56(8) : 1260-9.
- 12) Uehara I¹), Kimura T¹), Tanigaki S¹), Fukutomi T¹), Sakai K¹), Shinohara Y²), Ichida K²) (²Tokyo Univ of Pharmacy and Life Sciences), Iwashita M¹), Sakurai H¹) (¹Kyorin Univ). Paracellular route is the major urate transport pathway across the blood-placental barrier. *Physiol Rep* 2014; 2(5) : e12013.
- 13) Nakamura M¹), Sasai N (Sasai Clinic), Hisatome I (Tottori Univ), Ichida K¹) (¹Tokyo Univ of Pharmacy and Life Sciences). Effects of irbesartan on serum uric acid levels in patients with hypertension and diabetes. *Clin Pharmacol* 2014; 6 : 79-86.
- 14) Chiba T¹), Matsuo H¹), Kawamura Y¹), Nagamori S²), Nishiyama T²), Ling Wei²), Nakayama A¹), Nakamura T¹), Sakiyama M¹), Takada T (Univ of Tokyo), Taketani Y (Univ of Tokushima), Suma S³), Naito M³) (³Nagoya Univ), Oda T¹), Kumagai H¹), Moriyama Y (Okayama Univ), Ichida K (Tokyo Univ of Pharmacy and Life Sciences), Shimizu T (Midorigaoka Hosp), Kanai Y²) (²Osaka Univ), Shinomiya N¹) (¹National Defense Medical College). NPT1/SLC17A1 is a renal urate exporter in humans and its common gain-of-function variant decreases the risk of renal underexcretion gout. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(1) : 281-7.
- 15) Chiba T¹), Matsuo H¹), Sakiyama M¹), Nakayama A¹), Shimizu S¹), Wakai K²), Suma S²) (²Nagoya Univ), Nakashima H¹), Sakurai Y¹), Shimizu T (Midorigaoka Hosp), Ichida K (Tokyo Univ of Pharmacy and Life Sciences), Shinomiya N¹) (¹National Defense Medical College). Common variant of ALPK1 is not associated with gout : a replication study. *Hum Cell* 2015; 28(1) : 1-4.
- 16) Hasegawa H¹), Shinohara Y¹), Nozaki S¹), Nakamura M¹), Oh K²), Namiki O²) (²Showa Univ), Suzuki K (Toyoashi Medical Center), Nakahara A (Univ of Miyazaki), Miyazawa M (Kochi Health Sciences Center), Ishikawa K (Iwate Medical Univ), Himeno T (Brain Attack Center Ota Memorial Hosp), Yoshida S (Nara Prefectural General Medical Center), Ueda T (Univ of Fukui), Yamada Y (Aichi Human Service Center), Ichida K¹) (¹Tokyo Univ of Pharmacy and Life Sciences). Hydrophilic-interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometric determination of erythrocyte 5-phosphoribosyl 1-pyrophosphate in patients with hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2015; 976-7 : 55-60.
- 17) 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). Long-term safety and efficacy of a novel iron-containing phosphate binder, JTT-751, in patients receiving hemodialysis. *J Ren Nutr* 2014; 24(4) : 261-7.
- 18) Maruyama Y, Yokoyama K, Nakayama M (Fukushima Medical Univ), Higuchi C¹), Sanaka T¹) (¹Tokyo Women's Medical Univ), Tanaka Y²), Sakai K²), Mizuiri S²) (²Toho Univ), Otsuka Y, Kuriyama S, Maeba T (Asao Kidney Clinic), Iwasawa H³), Nakao T³) (³Tokyo Medical Univ), Hosoya T; EARTH (Evaluation of the Adequacy of Renal replacement Therapy) study group. Combined therapy with peritoneal dialysis and hemodialysis : a multicenter retrospective observational cohort study in Japan. *Blood Purif* 2014; 38(2) : 149-53.
- 19) 横山啓太郎. 【CKD-MBD (慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常) の新たな展開】新しいリン吸着薬

とその役割. Clin Calcium 2014 ; 24(12) : 1815-23.

- 20) Akizawa T (Showa Univ), Akiba T (Tokyo Women's Medical Univ), Hirakata H (Japanese Red Cross, Fukuoka Hosp), Kinugasa E (Showa Univ), Tominaga Y (Nagoya Daini Red Cross Hosp), Fukagawa M (Tokai Univ), Yokoyama K, Zhang W¹⁾, Linde PG¹⁾ (¹AbbVie), Suzuki M (Shinrakuen Hosp). Comparison of paricalcitol with maxacalcitol injection in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Ther Apher Dial 2015; 19(3) : 225-34. Epub 2014 Nov 3.
- 21) Matsuo H¹⁾, Takada T (Univ of Tokyo), Nakayama A¹⁾, Shimizu T (Midorigaoka Hospital), Sakiyama M¹⁾, Shimizu S¹⁾, Chiba T¹⁾, Nakashima H¹⁾, Nakamura T¹⁾, Takada Y¹⁾, Sakurai Y¹⁾, Hosoya T, Shinomiya N¹⁾ (¹National Defense Medical College), Ichida K. ABCG2 dysfunction increases the risk of renal overload hyperuricemia. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2014; 33(4-6) : 266-74.
- 22) 横山啓太郎. 運動と内科系疾患 運動療法の有益性と不利益性の境界慢性腎臓病患者はリンを排泄できないために老化する. 体力科学 2014 ; 63(1) : 154.
- 23) 西川 元, 山口雄一郎, 大野岩男, 細谷龍男, 横尾隆. 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. 痛風と核酸代謝 2014 ; 38(2) : 109-16.
- 24) 池田雅人, 中尾正嗣, 横山啓太郎, 横尾 隆, 安藤亮一¹⁾, 稲熊大城¹⁾, 常喜信彦¹⁾, 小岩文彦¹⁾, 小松康宏¹⁾, 坂口俊文¹⁾, 篠田俊雄¹⁾, 山家敏彦¹⁾, 重松隆¹⁾ (¹日本透析導入研究会). AA 系阻害薬は腎不全末期のうっ血性心不全発症リスク減少に関連する. 日腎会誌 2014 ; 56(3) : 289.
- 25) 中山昌明¹⁾, 岡田一義¹⁾, 森石みさき¹⁾, 熊谷裕生¹⁾, 横山啓太郎¹⁾, 政金生人¹⁾, 安藤亮一¹⁾ (¹日本透析医学会). 透析専門医の勤務実態と診療実態に関するアンケート調査報告. 日透析医学会誌 2014 ; 47(9) : 521-7.
- 26) 城森孝仁 (三和化学研究所), 斎藤和宏 (富士薬品), 細谷龍男. トピロキソスタットの尿酸および尿中アルブミンに与える影響 痛風・高尿酸血症を合併したCKD3患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験の併用薬・CKD 原疾患別追加解析. 薬理と治療 2015 ; 43(1) : 39-50.

II. 総 説

- 1) 横山啓太郎. 【新たな腎臓病の知識・治療】CKD-MBDの最新の治療. 成人病と生活習慣病 2015 ; 45(1) : 115-22.
- 2) 田熊亜希子, 深堀幸子 (テルモ), 飯久保素子, 丹

野有道, 大城戸一郎, 横山啓太郎, 細谷龍男, 横尾 隆.

- 【腹膜透析 2014】iOS 端末 (iPhone/iPad) を用いた腹膜透析支援システム (iPD) の使用実態について. 腎と透析 2014 ; 77(別冊腹膜透析 2014) : 343-4.
- 3) 丸山之雄, 横山啓太郎, 細谷龍男, 横尾 隆. 【腹膜透析 2014】腹膜透析と血液透析での血清ヘプシン濃度の比較と寄与因子の検討. 腎と透析 2014 ; 77(別冊腹膜透析 2014) : 173-4.
- 4) 丸山之雄, 細谷龍男. 【くすりの副作用のすべて】病態からみたくすりの副作用 カルシウム・リン代謝異常をきたす薬剤. 医のあゆみ 2014 ; 251(9) : 870-5.
- 5) 細谷龍男. 【腎のたまり病】その他の物質が蓄積する疾患 痛風腎とその治療. 腎と透析 2014 ; 77(2) : 231-6.
- 6) 市田公美 (東京薬科大). 【腎のたまり病】その他の物質が蓄積する疾患 鉛腎症の診断と治療. 腎と透析 2014 ; 77(2) : 237-40.
- 7) 市田公美 (東京薬科大). 【高尿酸血症治療薬の新たな展開】新規薬剤の開発. 高尿酸血症と痛風 2014 ; 22(2) : 153-8.
- 8) 市田公美 (東京薬科大). 尿酸排泄トランスポーター ABCG2 研究の現況と展望. 日臨 2014 ; 72(4) : 757-65.
- 9) 横山啓太郎. 【CKD-MBD 臨床研究】各種のリン吸着薬の使い分け. 腎と骨代謝 2014 ; 27(4) : 315-24.

III. 学会発表

- 1) Nakashima A, Ohkido I, Yokoyama K, Urashima M, Yokoo T. Bioavailable testosterone affects renal anemia in male hemodialysis patients. Kidney Week 2014 : American Society of Nephrology 47th Annual Meeting, Nov.
- 2) Yamakawa T, Watanabe M, Matsuo N, Nakada Y, Yamamoto I, Tanno Y, Ohkido I, Yokoyama K, Yokoo T. Dialysate leakage from retroperitoneum in a long-term peritoneal dialysis (PD) patients. Kidney Week 2014 : American Society of Nephrology 47th Annual Meeting, Nov.
- 3) Fujimoto T, Yamamoto I, Nakao M, Tanno Y, Ohkido I, Yamamoto H, Yokoyama K, Yokoo T. A rare case of ocular toxoplasmosis that developed four years after kidney transplantation. Kidney Week 2014 : American Society of Nephrology 47th Annual Meeting, Nov.
- 4) Tanno Y, Ohkido I, Watanabe K, Yokoyama K, Yokoo T. Development of telemedical service using smartphones for PD patients. Kidney Week 2014 : American Society of Nephrology 47th Annual Meeting, Nov.

- 5) 大野岩男. (会長講演) 高尿酸血症とCKD・CVDとの関連. 第48回日本痛風・核酸代謝学会総会. 東京, 2月.
- 6) 市田公美 (東京薬科大). (ワークショップ) 尿酸異常症の病態. 第44回日本腎臓学会東部学術大会. 東京, 10月.
- 7) 市田公美 (東京薬科大). (シンポジウムⅡ: 腎臓と尿酸の研究最前線9) 腎性低尿酸血症. 第48回日本痛風・核酸代謝学会総会. 東京, 2月.
- 8) 横山啓太郎. (シンポジウム01: 今後のCKD-MBD療法を考える) 透析患者のリン(P)管理. 第59回日本透析医学会学術集会・総会. 神戸, 6月. [日透析医学会誌 2014; 47(Suppl.1): 370]
- 9) 田熊亜希子, 丹野有道, 澁江育子, 中田泰之, 山本泉, 松尾七重, 大城戸一郎, 横山啓太郎, 細谷龍男, 横尾 隆. 腹膜透析コーディネーターの家庭訪問からみえた在宅管理のピットフォール. 第20回日本腹膜透析医学会学術集会・総会. 山形, 9月.
- 10) Morishita M, Nakao M, Matsuo N, Yamamoto I, Maruyama Y, Tanno Y, Ohkido I, Ikeda M, Yokoyama K, Yokoo T. The acid-base differences affect the calcium-PTH axis of dialysis patients: comparison between peritoneal dialysis and hemodialysis. *Kidney Week 2014: American Society of Nephrology 47th Annual Meeting*, Nov.
- 11) Nakao M, Yamamoto I, Matsuo N, Maruyama Y, Tanno Y, Ohkido I, Ikeda M, Yokoyama K, Yokoo T. A retrospective observational study of peritoneal dialysis associated peritonitis and encapsulating peritoneal sclerosis during therapy with a twin-bag system and biocompatible peritoneal dialysis solutions. *Kidney Week 2014: American Society of Nephrology 47th Annual Meeting*, Nov.
- 12) Maruyama Y, Yokoyama K, Yokoo T, Shigematsu T¹⁾, Iseki K¹⁾, Tsubakihara Y¹⁾ (¹Committee of Renal Data Registry, Japanese Society for Dialysis Therapy). A higher serum ferritin is associated not only with all-cause mortality but also infection-related mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Kidney Week 2014: American Society of Nephrology 47th Annual Meeting*, Nov.
- 13) Tanno Y, Ohkido I, Watanabe K, Yokoyama K, Yokoo T. Development of Telemedical Service Using Smartphones for PD Patients. *Kidney Week 2014: American Society of Nephrology 47th Annual Meeting*, Nov.
- 14) 田熊亜希子, 丹野有道, 澁江育子, 横山啓太郎, 細谷龍男, 横尾 隆. 腹膜透析コーディネーターによる家庭訪問の有用性. 第59回日本透析医学会学術集会・総会. 神戸, 6月. [日透析医学会誌 2014; 47(Suppl.1): 662]
- 15) Ichida K (Tokyo Univ of Pharmacy and Life Sciences), Matsuo H¹⁾, Takada T (Univ of Tokyo), Nakayama A¹⁾ (¹National Defense Medical College), Hosoya T. Common dysfunctional variants of ABCG2 induce urate overload to the kidney. 5th FEBS Special Meeting on ATP-Binding Cassette (ABC) Proteins: From Multidrug Resistance to Genetic Diseases: ABC2014. Innsbruck, Mar.
- 16) Ichida K (Tokyo Univ of Pharmacy and Life Sciences). Gout and hyperuricemia in terms of urate transporter disease. Hyperuricemia and Cardio-Kidney Disease Forum 2015 in Okinawa. Ginowan, Feb.
- 17) Stiburkova¹⁾, Stekrova J¹⁾ (¹Charles Univ), Nakamura M²⁾, Ichida K²⁾ (²Tokyo Univ of Pharmacy and Life Sciences). Hereditary renal hypouricemia causing by defect in URAT1: a new insight into molecular pathology. European Society of Human Genetics Conference 2014. Milano, May.
- 18) Nakamura M¹⁾, Mitsuishi S¹⁾, Yamane C¹⁾, Ichida K¹⁾ (¹Tokyo Univ of Pharmacy and Life Sciences). Construction of fluorescent uricase fusion protein for characterization of urate transporters. 5th FIP (International Pharmaceutical Federation) Pharmaceutical Sciences World Congress. Melbourne, Apr.
- 19) Matsuo H¹⁾, Ichida K²⁾, Takada T (Univ of Tokyo), Nakayama A²⁾ (²Tokyo Univ of Pharmacy and Life Sciences), Nakashima H¹⁾, Nakamura T¹⁾, Takada Y¹⁾, Shimizu S¹⁾, Sakiyama M¹⁾, Chiba T¹⁾, Hamajima N (Nagoya Univ), Sakurai Y (Midorigaoka Hosp), Shinomiya N¹⁾ (¹National Defense Medical College). Dysfunctional ABCG2 by common variants is a major cause of early-onset gout. 5th FEBS Special Meeting on ATP-Binding Cassette (ABC) Proteins: From Multidrug Resistance to Genetic Diseases: ABC2014. Innsbruck, Mar.

IV. 著 書

- 1) 細谷龍男. VI. 内分泌・代謝系疾患 高尿酸血症・痛風. 門脇 孝 (東京大), 小室一成 (大阪大), 宮地良樹 (京都大) 監修. 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2014-2015. 大阪: メディカルレビュー社, 2014. p.365-71.
- 2) 横山啓太郎. 看護師・PDコーディネーター編 透析患者が高齢化するわが国では, 今後どのような治療体制が必要となりますか? 細谷龍男, 横尾 隆監修. 腹膜透析療法 Q&A. 東京: 東京医学社, 2014. p.156-60.

V. その他

- 1) 細谷龍男. 我が国が貢献した尿酸代謝と腎に関する知見. *Nephrol Fronti* 2014 ; 13(1) : 42-7.
- 2) 細谷龍男. トピロキソスタット開発の経緯と特徴. *Japan Medicine Monthly* 2014 ; 6月25日 : 44.
- 3) 横山啓太郎. (ワークショップ:CKD-MBD 管理～これまでに明らかにされたこと, これから明らかにしなければならないこと～) リン負荷の管理. 第26回日本腎性骨症研究会. 東京, 2月.
- 4) 細谷龍男. 高尿酸血症の新しい展開. 日本医師会生涯教育講座学術講演会. 長野, 9月.
- 5) 細谷龍男. 日本が貢献した痛風・核酸代謝に関する世界的知見. 日本内科学会関東地方会第600回記念誌 2014 ; 39-45.

総合医科学研究センター

センター長 大橋 十也

平成 26 年に総合医科学研究センター（センター）は本学の研究を推進するために大きく改組され、これで組織的にも、また場所的にも混在していた様々な機能が研究支援部門と研究部、研究所の 3 つに明確に分かれ、大学 1 号館にほぼ集約されました。研究支援部門は 5 つより成り、それらは基盤研究施設（分子細胞生物学）、基盤研究施設（分子遺伝学）、実験動物研究施設、アイソトープ実験研究施設そして GMP 対応細胞・ベクター産生施設であります。研究部門としては、遺伝子治療研究部、悪性腫瘍治療研究部、分子免疫学研究部、医用エンジニアリング研究部、神経科学研究部、薬物治療研究部、分子疫学研究部、臨床疫学研究部、再生医学研究部の 9 部門あり、それぞれ独自の研究を進めています。センター内には、高次元医用画像工学研究所と臨床医学研究所、2 つの研究があります。

それぞれの部門の教育、研究内容は以下に詳しく述べられていますが、これで学内の研究を下支えしかつ自らの研究を推進する体制が整ったといえます。

遺伝子治療研究部

教授：大橋 十也 遺伝子治療、先天代謝異常症、小児科学
准教授：小林 博司 遺伝子治療、先天代謝異常症、小児科学

教育・研究概要

I. はじめに

本年度もライソゾーム蓄積症（LSDs）、消化器癌を対象に研究を進めた。LSDs の研究では遺伝子治療法の開発、低分子薬の開発などの治療法の開発や、iPS を用いた病態解析、遺伝子診断法の開発などを行った。癌治療ではプロテアーゼ阻害剤を用いた治療法の開発を引き続き行った。

II. LSDs 酵素補充療法における抗体発生に関する研究

LSDs の一つであるポンベ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治療効果を阻害する。我々は以前、酵素を経口投与することにより抗体価の上昇が抑制されることをワイルドタイプのマウスを用いて明らかにした。今年度はワイルドタイプマウスではなくてポンベ病モデルマウスを用いて臨床に近いプロトコルで研究を行った。結果として、ポンベ病モデルマウスにおいても酵素に対する抗体価上昇の抑制ならびに致死的なアレルギー反応を抑制出来ることが判明した。

III. LSDs 骨髄移植におけるキメリズムの検討

LSDs の一つであるムコ多糖症（MPS）II 型は近年骨髄移植が有効であることが本邦より報告された。効果を表すためにどの程度のドナーキメリズムが必要かは不明である。そこで様々な比率でドナー細胞とレシビエント細胞が混在する MPS II 型モデルマウスを作成し、蓄積物質であるグリコサミノグリカン（GAG）を測定した。結果としてドナー細胞の比率が高まれば高まるほど GAG の減少が多かったが、低いキメリズムでも GAG の蓄積減少が認めら

れた。以上より MPS II 型の骨髄移植では、より高いキメラズムを目指すべきであることが判明した。ただ GAG の減少度合いと臨床症状の改善度合いがどれくらい関連しているかは今後の課題であった。

IV. 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 LSDs の遺伝子治療、MPS の骨代謝系解析

我々は従来より MPS VII 型およびクラッペ病の遺伝子治療に取り組んできた。MPS 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 GAG 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 GAG 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 (Wakabayashi T, et al. Hum Gene Ther 2015)。更に今年度から同じモデルマウスの骨系統代謝を調べるため、新生児および 8 週令のマウスの骨芽細胞培養、および骨代謝系シグナル伝達物質を調査し、有意差が出れば遺伝子治療で介入し解析する予定である。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。

V. MPS II 型に蓄積する疾患特異的グリコサミノグリカン測定法の開発

MPS II は、iduronate-2-sulfatase (IDS) の欠損により生じる X 連鎖性劣性遺伝病であり、本邦では最も発症頻度の高い MPS である。本疾患は、ヘパラン硫酸やデルマトン硫酸といったイブロン酸を含む GAG の蓄積を特徴とし、診断や治療効果を評価する際にバイオマーカーとしてその測定が行われている。しかし、現在主流の測定法は、多様な GAG の総量を評価する方法であり、疾患に伴う GAG の蓄積を正確に評価することが困難な場合が

ある。そこで我々は、IDS 欠損に伴い蓄積する GAG の非還元末端が硫酸化されたイブロン酸である点に着目し、同糖を指標とした疾患特異的 GAG の測定法の開発を行った。本研究では、野生型及び MPS II モデルマウスの各種臓器由来のホモジネートを材料とし、これらから精製した GAG を組換え IDS 及び iduronidase で消化し、産生されたイブロン酸を HPLC で分析した。その結果、野生型マウス由来の肝臓や大脳においてはイブロン酸が検出限界以下であった一方で、MPS II マウス由来の試料では顕著なイブロン酸の増加が認められた。この結果より、非還元末端由来の硫酸化イブロン酸の測定は、疾患特異的な GAG の評価として有用であると考えられる。

VI. ファブリー病の原因遺伝子 GLA の遺伝子変異解析とファブリー病モデルマウスの病態解析

ファブリー病は、細胞内ライソゾーム酵素の一つである「 α ガラクトシダーゼ A (GLA)」タンパク質の機能不全によって生じる X 染色体連鎖性の先天性スフィンゴ脂質代謝異常症である。GLA 酵素活性の低下によりその基質である「グロボトリアオシルスフィンゴシン (Gb3)」が細胞内に過剰蓄積することによって全身の細胞の機能を阻害し、体の様々な箇所に症状が出現する。

男性ファブリー病患者の場合、白血球中 GLA 酵素活性値の劇的な低下を示すことから、その確定診断は容易である。しかし女性ヘテロ・ファブリー病保因者の場合、白血球中 GLA 酵素活性値は健常人と同程度の値を示すケースがあることから、女性ヘテロ・ファブリー病保因者の確定診断は GLA 遺伝子の遺伝子変異解析が必須となる。我々は GLA 遺伝子変異が未同定であった患者らの遺伝子解析を詳細に行った所、GLA イントロン上に変異を持つ患者家系、複数の GLA エキソン領域を欠損した患者家系、GLA エキソン領域にレトロトランスポゾンの挿入がある患者の変異配列を明らかにした。

ファブリー病モデルマウスは GLA 遺伝子を欠損しており GLA 酵素活性を持たないマウスである。本マウスはヒト患者と同様に全身の細胞に Gb3 を過剰蓄積するが、全身症状は患者ほど強くなく寿命も正常マウスと同程度であるといわれている。我々は本マウスの行動解析や病理組織学的解析を行っている。

Ⅶ. 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癌性疼痛の改善に関する検討

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。我々は脾炎や 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脾癌、胃癌、胆嚢癌にて示してきた。臨床の現場に於いても、切除不能脾臓癌に対する FUT175 併用塩酸ゲムシタピン (GEM) の第 2 相臨床試験が終了し、良好な成績を得る事が出来た。現在は脾癌に対する放射線併用のメシル酸ナファモスタット投与の抗腫瘍効果の検討を行っており、良好な結果が得られている。現在の切除不能脾臓癌の標準治療は塩酸ゲムシタピン/S-1 療法または塩酸ゲムシタピン/Nab-Paclitaxel 療法であるため、両者との併用療法を検討している。さらに、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、脾癌に対するその抗腫瘍効果についても検討中である。また放射線療法により癌細胞の上皮間葉転換 (Epithelial-Mesenchymal Transition: EMT) が亢進することが報告されているため、直腸がん術前放射線化学療法における EMT の抑制法の検討している。EMT の促進因子には NF- κ B, STAT-3 が関与しているため両者をターゲットとした治療法を開発する。

癌性疼痛は癌患者の QOL を著名に低下させることがわかっているため、脾臓癌患者の痛みのメカニズム、そして治療法に関しての検討を行っている。癌細胞の神経浸潤の抑制や、神経伝達物質の分泌に関して遺伝子介入を行うことで癌性疼痛の改善法を開発している。

Ⅷ. ポンベ病 iPS 細胞に対する遺伝子導入およびメタボローム解析

遅発型ポンベ病における心合併症の病態メカニズムの解明を目指して研究を行った。心筋の分化誘導系を確立し、レンチウイルスを用いた遺伝子導入による表現型の改善およびメタボローム解析を用いた代謝動態の評価を行った。まず、欠損遺伝子を発現する第 3 世代レンチウイルスベクターをクローニングし、高力価ウイルスを作成した。ポンベ病 iPS 細胞に導入したところ、容量依存性に酵素活性の上昇、

グリコーゲンの低下が見られた。さらに、心筋細胞に分化誘導したところ治療効果の改善が維持されていることが示された。さらに、ポンベ病 iPS 細胞から分化誘導した心筋細胞の代謝産物を、“メタボローム解析”という手法を用いて網羅的に解析を行った。ポンベ病 iPS 細胞由来心筋細胞では酸化グルタチオンが上昇しており、酸化ストレスの存在が明らかになった。また、酸化ストレスが存在することをモデルマウスの心筋・骨格筋でも確認し、病態と関連していることが裏付けられた。今後、抗酸化剤などの酸化ストレスに対する治療法に可能かどうかを実証する予定となっている。

「点検・評価」

各研究において一定の成果が上がり、学会発表、論文発表が出来たことは評価できる。しかしながら、ヒトへの応用がまだ出来ていないことが問題点として挙げられる。ヒトへの応用のロードマップを明確に示せる研究を行う必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Katagiri S, Gekka T, Hayashi T, Ida H, Ohashi T, Eto Y (Institute of Neurological Disorders), Tsuneoka H. OAT mutations and clinical features in two Japanese brothers with gyrate atrophy of the choroid and retina. *Doc Ophthalmol* 2014; 128(2): 137-48.
- 2) Shimada Y, Nishimura E, Hoshina H, Kobayashi H, Higuchi T, Eto Y (Institute of Neurological Disorders), Ida H, Ohashi T. Proteasome inhibitor Bortezomib enhances the activity of multiple mutant forms of lysosomal α -glucosidase in Pompe disease. *JIMD Rep* 2015; 18: 33-9. Epub 2014 Sep 26.
- 3) Yamanaka S, Yokote S, Yamada A, Katsuoka Y, Izuohara L, Shimada Y, Omura N, Okano HJ, Ohki T, Yokoo T. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in long-term dialysis patients display downregulation of PCAF expression and poor angiogenesis activation. *PLoS One* 2014; 9(7): e102311.
- 4) Sato Y, Kobayashi H, Sato S, Shimada Y, Fukuda T, Eto Y, Ohashi T, Ida H. Systemic accumulation of undigested lysosomal metabolites in an autopsy case of mucopolipidosis type II; autophagic dysfunction in cardiomyocyte. *Mol Genet Metab* 2014; 112(3): 224-8.
- 5) Yokoi K, Akiyama K, Kaneshiro E, Higuchi T, Shimada Y, Kobayashi H, Akiyama M, Otsu M¹⁾, Nakauchi H¹⁾ (¹Univ of Tokyo), Ohashi T, Ida H. Effect of donor chimerism to reduce the level of

glycosaminoglycans following bone marrow transplantation in a murine model of mucopolysaccharidosis type II. *J Inherit Metab Dis* 2015 ; 38(2) : 333-40.

6) Kobayashi M, Ohashi T, Iizuka S, Kaneshiro E, Higuchi T, Eto Y, Ohashi T, Ida H. Frequency of de novo mutations in Japanese patients with Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2014 ; 1 : 283-7.

7) Higuchi T, Kawagoe S, Otsu M (Univ of Tokyo), Shimada Y, Kobayashi H, Hirayama R, Eto K (Kyoto Univ), Ida H, Ohashi T, Nakauchi H, Eto Y. The generation of induced pluripotent stem cells (iPSCs) from patients with infantile and late-onset types of Pompe disease and the effects of treatment with acid-alpha-glucosidase in Pompe's iPSCs. *Mol Genet Metab* 2014 ; 112(1) : 44-8.

8) 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.

II. 総 説

1) 大橋十也. 遺伝子の塩基配列. *医事新報* 2014 ; 4728 : 71.

2) 大橋十也. 【iPS細胞を用いた難病研究－臨床病態解明と創薬に向けた研究の最新知見】(第5章) 内分泌・代謝疾患 ムコ多糖症. *遺伝子医 MOOK* 2014 ; 27 : 186-9.

3) 佐藤洋平, 大橋十也. 【iPS細胞を用いた難病研究－臨床病態解明と創薬に向けた研究の最新知見】(第5章) 内分泌・代謝疾患 Pompe病. *遺伝子医 MOOK* 2014 ; 27 : 181-5.

4) 大橋十也. オーフアンドラッグの開発. *Pediatric Endocrinology Reviews*.抄訳シリーズ 2014 ; 42 : 6-7.

5) 大橋十也. 2015年1月21日放送 広がるライソゾーム病の酵素補充療法. *小児科診療 UP-to-DATE ラジオ NIKKEI 放送内容集* 2015 ; 11 : 38-41.

III. 学会発表

1) Shirai Y, Shiba H, Iwase R, Haryki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Inhibitor of nuclear factor NF- κ B activation enhances the antitumor effect of radiation therapy for pancreatic cancer. ACS 2014 (100th Annual American College of Surgeons Clinical Congress). San Francisco, Oct.

2) Wakabayashi T, Kobayashi H, Akiyama K, Higuchi T, Shimada Y, Izuka S, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Lenti-

viral ex vivo gene therapy to the murine model of Mucopolysaccharidosis type 2. 20th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy (JSGT 2014). Tokyo, Aug.

3) Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Wakabayashi T, Shimada Y, Higuchi T, Izuka S, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Gene therapy for Krabbe disease using the system of lentiviral vector and Zinc Finger nuclease. 20th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy (JSGT 2014). Tokyo, Aug.

4) 白井祥睦, 宇和川匡, 柴 浩明, 岩瀬亮太, 春木孝一郎, 藤原祐樹, 古川賢英, 飯田智則, 大橋十也, 矢永勝彦. 脾臓癌に対するNF- κ B活性抑制剤併用塩酸ゲムシタビン, S1療法の抗腫瘍効果の検討. 第69回日本消化器外科学会総会. 郡山, 7月.

5) Sato Y, Kobayashi H, Higuchi T, Ohashi T, Ida H, Eto Y. Disease modeling of late-onset Pompe disease-specific iPS cells. International Society for Stem Cell Research 12th Annual Meeting. Vancouver, June.

6) Sato Y, Kobayashi H, Higuchi T, Ohashi T, Ida H, Eto Y. Disease modeling of late-onset Pompe disease-specific iPS cells. 17th Annual Meeting of the American Society Gene & Cell Therapy. Washington D.C., May.

7) Wakabayashi T, Kobayashi H, Akiyama K, Higuchi T, Shimada Y, Izuka S, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Lentiviral ex vivo gene therapy to the murine model of mucopolysaccharidosis type II. ESGCT (European Society of Gene and Cell Therapy) and NVGCT (Netherlands Society of Gene and Cell Therapy) Collaborative Congress. The Hague, Oct.

8) 樋口 孝, 小林正久, 金城栄子, 嶋田洋太, 安藤理恵 (大分大), 小林博司, 大竹 明 (埼玉医科大), 黒柳秀人 (東京医科歯科大), 井田博幸, 大橋十也. フェブリー病患者 α ガラクトシダーゼA遺伝子の遺伝子変異解析. 第28回日本小児脂質研究会. 千葉, 11月.

9) 佐藤洋平, 小林博司, 樋口 孝, 衛藤義勝, 井田博幸, 江良拓実, 大橋十也. iPS細胞を用いた遅発型Pompe病における心合併症の疾患モデリング. 第56回日本先天代謝異常学会総会. 仙台, 11月.

10) 樋口 孝, 小林正久, 金城栄子, 嶋田洋太, 安藤理恵, 小林博司, 大竹 明, 黒柳秀人, 井田博幸, 大橋十也. MLPAならびにGLA cDNAを用いたAnderson-Fabry病の α -galactosidase A遺伝子の変異解析. 第56回日本先天代謝異常学会総会. 仙台, 11月.

11) 横井健太郎, 秋山和政, 金城栄子, 樋口 孝, 嶋田洋太, 小林博司, 大津 真, 中内啓光, 大橋十也, 井田博幸. MPS II型マウスの骨髄移植における, 必要最低骨髄細胞生着率の検討. 第56回日本先天代謝異常

学会総会. 仙台, 11月.

- 12) 若林太一, 小林博司, 嶋田洋太, 樋口 孝, 井田博幸, 大橋十也. Hunter 病モデルマウスに対するレンチウイルスを用いた ex vivo gene therapy. 第 56 回日本先天代謝異常学会総会. 仙台, 11月.
- 13) 大橋十也, 嶋田洋太, 樋口 孝, 飯塚佐代子, 井田博幸, 衛藤義勝, 小林博司. 免疫寛容導入による効果的ボンベ病酵素補充療法の開発. 第 56 回日本先天代謝異常学会総会. 仙台, 11月.
- 14) 嶋田洋太, 若林太一, 保科宙生, 樋口 孝, 小林博司, 衛藤義勝, 井田博幸, 大橋十也. ムコ多糖症 II 型における疾患特異的グリコサミノグリカン測定法の開発. 第 56 回日本先天代謝異常学会総会. 仙台, 11月.
- 15) Wakabayashi T, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T. Ex vivo gene therapy improves the accumulation of glycosaminoglycans in brain from murine model of mucopolysaccharidosis type II. Society for Glycobiology (SFG) & Japanese Society of Carbohydrate Research (JSCR) 2014 Joint Annual Meeting. Honolulu, Nov.
- 16) 白井祥睦, 矢永勝彦, 岩瀬亮太, 春木考一郎, 藤原佑樹, 古川賢英, 飯田智憲, 柴 浩明, 宇和川匡, 大橋十也, 大木隆生. 膵臓癌に対する NF- κ B 阻害剤併用放射線照射療法の抗腫瘍効果の検討. 第 114 回日本外科学会定期学術集会. 千葉, 4月.
- 17) Horiuchi T, Shiba H, Shirai Y, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Uwagawa T, Ohashi T, Yanaga K. Nafamostat mesilate suppresses NF- κ B activation and enhances antitumor effect of gemcitabine plus nab-paclitaxel therapy for pancreatic cancer. 10th Annual Academic Surgical Congress. Las Vegas, Feb.
- 18) Shimada Y, Wakabayashi T, Akiyama K, Hoshina H, Higuchi T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Non-reducing terminal 2-sulfiduronic acid of glycosaminoglycans is disease-specific biomarker in mucopolysaccharidosis type II. 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease. Taipei, Mar.
- 19) Ohashi T. (Japan-Taiwan Fabry Disease Exchange Workshop) Prospective of Fabry disease in Japan. 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease. Taipei, Mar.
- 20) Shimada Y, Wakabayashi T, Akiyama K, Higuchi T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Development of novel method for analysis of disease-specific glycosaminoglycans in mucopolysaccharidosis type II. Society for Glycobiology (SFG) & Japanese Society of Carbohydrate Research (JSCR) 2014 Joint Annual Meeting. Honolulu, 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: 赤崎 安晴 脳腫瘍の診断と治療
(脳神経外科学)
准教授: 小井戸薫雄 消化器病学
(消化器・肝臓内科)

教育・研究概要

I. セリンプロテアーゼ阻害剤によるがん細胞の 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 抗体の抗腫瘍効果が報告され注目された。がん細胞上の PD-L1 は多くが CTL から産生されるインターフェロングamma (IFN-gamma) 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 (NM) が IFN-gamma 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。

II. 悪性膠芽腫に対する樹状細胞ワクチン療法の臨床成績の解析

悪性膠芽腫 (グリオブラストーマ, 以下 GBM) に対する樹状細胞ワクチン療法の臨床試験の治療成績の評価を行った。Temozolomide (TMZ) 治療後再発 9 例と初発 20 例の GBM を対象として検討すると, いずれの群においても既存療法プラス樹状細胞ワクチン療法併用例の方が既存療法単独治療例に比較して無増悪生存期間, 全生存期間とも有意な延長が認められた。TMZ 治療後再発例においては腫瘍組織における chemoresistance-associated peptide (CAP; WT1, gp-100, MAGE) の発現増強が認められ再発への関与が示唆されたが, 樹状細胞ワクチン治療後はこれらの CAP に対する T 細胞免疫反応の誘導が tetramer 法により確認された。

III. 細胞性免疫を誘導する人工タンパク質抗原の作製

細胞性免疫を誘導するワクチンには、抗原由来エピトープペプチドとともにアジュバント（免疫賦活剤）を投与する事が必須である。現在使用されているアジュバントは、経験に基づいて使用が続けられているアルミニウム塩やオイルエマルジョンなどであり、新たなワクチンアジュバントの開発が期待されている。アジュバントは機能面から、抗原提示細胞への抗原の取込を促進する物理アジュバント機能と、抗原提示細胞の成熟化を誘導する信号アジュバント機能に大きく分ける事ができる。我々は、抗原タンパク質自身がアジュバント機能を有する人工タンパク質抗原の創製を目指している。モチーフプログラミングは、複数のペプチドモチーフを組合わせた結合する事により、様々な機能を有する人工タンパク質を創製する進化分子工学技術である。モデル抗原として Ovalbumin (OVA) を使い、MHC class I および class II エピトープモチーフ、 α ヘリックス 2 次構造モチーフなどを組合わせた結合した人工タンパク質ライブラリーを作製した。In vitro 抗原提示アッセイにより、OVA 特異的エピトープを抗原提示するタンパク質をスクリーニングした。その結果、天然タンパク質 OVA や、その他の人工タンパク質よりも強く抗原提示する人工タンパク質抗原 F37A が得られた。さらに、F37A を、信号アジュバントである MPL (モノフォスホリルリピッド A) とともにマウスに投与した結果、OVA 特異的 CTL (細胞障害性 T 細胞) が誘導され、OVA を発現する腫瘍細胞の増殖が抑制された。OVA エピトープペプチドと共に MPL を投与しても細胞性免疫誘導は認められず、エピトープペプチドによる細胞性免疫誘導には、物離アジュバント (鋳物オイル) と信号アジュバント (結核菌死菌体) の両方からなる完全フロイントアジュバント (CFA) が必要であった。F37A は、信号アジュバントである MPL を加えるだけで、抗原特異的細胞性免疫を誘導した事から、物離アジュバント機能が有している抗原である事が示唆された。本研究により開発された人工タンパク質抗原を創製する技術は、細胞性免疫誘導が必要なエイズ、マラリア、がんなどの疾患に対するワクチンの開発に繋がる可能性が示された。

IV. 癌細胞の全エクソン解析による遺伝子変異型タンパク質由来の HLA 結合ペプチドの探索

癌細胞には多くの遺伝子変異があることが知られ

ており、この結果様々な変異型タンパク質がつけられる。このような変異型タンパク質に由来するペプチドが、癌細胞特異的な抗原ペプチドとして腫瘍免疫で大きな役割を果たしていると考えられている。そこで、癌細胞の遺伝子変異を次世代シーケンサーを用いた全エクソン解析によって網羅的に解析し、得られた遺伝子変異から変異型タンパク質配列に HLA (human leukocyte antigen) と高い結合能が予測されるペプチドがあるかどうかについての研究を行っている。これまでの解析から前立腺癌細胞では、正常型タンパク質と比べ変異型タンパク質で HLA と高い結合能が予測されるペプチドが複数発見された。このような変異型ペプチドは正常型ペプチドと比べ癌特異性が高いと考えられ、新たな抗腫瘍免疫の標的分子となる可能性がある。また、このような探索手法により個々の癌に適した変異型ペプチドワクチンを提供できるようになると考えられる。

V. ゲムシタピンによる CD20 発現増強誘導と rituximab を用いた B 細胞リンパ腫に対する強化抗体療法の開発。

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、再発例などに対するより強力な治療法の開発が望まれる。われわれはゲムシタピン (GEM) がヒト DLBCL 細胞の CD20 の発現を増強させる効果を示すことを見いだした。この効果は蛋白レベルのみならず mRNA レベルで認められ、GEM の NF- κ B 活性化作用がこの現象に深く関与することが示された。GEM で前処理された DLBCL 細胞にはより多くの RTX の結合と、それによる補体依存性細胞傷害の増強が認められた。GEM と RTX の併用療法は DLBCL に対し有効な治療法となることが期待される。

VI. 血中可溶性 programmed cell death ligand-1 (sPD-L1) の抗腫瘍免疫抑制における意義

癌細胞上に発現する programmed cell death ligand-1 (PD-L1) はその受容体である programmed cell death-1 (PD-1) を発現するキラー T 細胞に細胞死を誘導し、抗腫瘍免疫反応抑制の重要な担い手となる分子である。近年、PD-L1 は癌患者血中に可溶性 PD-L1 として放出されることが知られるようになったが、われわれは進行癌患者血中に高濃度の sPD-L1 が存在することを見出した。この癌

患者血中 sPD-L1 濃度は腫瘍の進展状態とは無関係に化学療法の施行による血中リンパ球数の減少と並行して低下し、さらに、膀胱癌患者では血中 CD4⁺T 細胞の細胞表面には PD-L1 が高発現していることが明らかとなった。担癌生体においては CD4⁺T 細胞などの免疫担当細胞が sPD-L1 を産生・放出し、腫瘍微小環境下のみならず末梢血レベルにおいても抗腫瘍免疫を抑制している可能性がある。

「点検・評価」

免疫チェックポイント阻害剤を中心とした癌治療の大きな変革はますます強まり、ASCO 2015 においても話題を独占した。免疫チェックポイント阻害剤である抗 PD-1 抗体製剤は日本において世界に先駆けて悪性黒色腫に対する承認を獲得し、さらに腎臓癌や肺扁平上皮癌に対する承認も確実視されている。しかし、発展の目覚ましいこの分野も多く解決すべき問題点を残している。特に、高度進行例に対して腫瘍完全退縮をもたらすような劇的で持続的な効果を発揮する一方で、その効果は総体的に治療症例の約 2 割にとどまるため奏功バイオマーカーが必要であること、また、抗 PD-1 抗体などの抗体製剤が極めて高価であるため、1 症例につき数千万円の治療費を要するなどの点は大きな問題として残されている。

本研究室も免疫チェックポイント阻害療法の解決すべき問題点に焦点をあてて研究を行ってきた。高価な抗体製剤に頼らず癌細胞の PD-L1 発現を抑制する機能を示す nafamostat をどのように癌治療に組み込んでいくか、実際の治療技術を視野に入れた検討が今後の問題である。また、樹状細胞ワクチンの反応性が良好な GBM を対象として、次世代シーケンサー解析により抗腫瘍免疫の標的抗原となる neo-antigen の探索を進めており、このような抗原に対する免疫反応が免疫チェックポイントにより抑制される担癌生体の抗腫瘍免疫の標的抗原と考えられる。上記の研究に関して本研究室ではようやく発表可能な成績が得られつつあるが、本年度は本格的な論文発表には至っていない。急速に発展する免疫チェックポイント阻害療法の研究の中で、いかに独創的かつ魅力的な研究成果を公表できるかが今後の大きな目標であり、次年度における遅滞のない研究成果の発表が求められている。

研究室配属における学生教育においても癌治療の大きな変革を自覚させ、将来の癌治療を担う学生に最新の知見を提供するよう努めている。癌治療における分子メカニズム解明の魅力を伝えられるよう努

力する方針である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ito M, Hayashi K, Adachi E¹⁾, Minamisawa T¹⁾, Homma S, Koido S, Shiba K¹⁾ (¹Japanese Foundation for Cancer Research). Combinatorial contextualization of peptidic epitopes for enhanced cellular immunity. *PLoS One* 2014; 9(10): e110425.
- 2) Koido S, Homma S, Okamoto M (Kitasato Univ), Takakura K, Mori M¹⁾, Yoshizaki S¹⁾, Tsukinaga S, Odahara S, Koyama S, Imazu H, Uchiyama K, Kajihara Mikio, Arakawa H, Misawa T, Toyama Y, Yanagisawa S, Ikegami M, Kan S, Hayashi K, Komita H, Kamata Y, Ito M, Ishidao T¹⁾, Yusa S¹⁾ (¹Tella), Shimodaira S (Shinshu Univ), Gong J (Boston Univ), Sugiyama H (Osaka Univ), Ohkusa T, Tajiri H. Treatment with chemotherapy and dendritic cells pulsed with multiple Wilms' tumor 1 (WT1)-specific MHC class I/II-restricted epitopes for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20(16): 4228-39.
- 3) Koido S, Ohkusa T, Kan S, Takakura K, Saito K, Komita H, Ito Z, Kobayashi H, Takami S, Uchiyama K, Arakawa H, Ito M, Okamoto M, Kajihara M, Homma S, Tajiri H. Production of corticotropin-releasing factor and urocortin from human monocyte-derived dendritic cells is stimulated by commensal bacteria. *World J Gastroenterol* 2014; 20(39): 14420-9.
- 4) Koido S, Ito M, Sagawa Y, Okamoto M (Keio Univ), Hayashi K, Nagasaki E, Kan S, Komita H, Kamata Y, Homma S. Vaccination with vascular progenitor cells derived from induced pluripotent stem cells elicits antitumor immunity targeting vascular and tumor cells. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63(5): 459-68.
- 5) Koido S, Homma S, Kan S, Takakura K, Namiki Y, Kobayashi H, Ito Z, Uchiyama K, Kajihara M, Arihiro S, Arakawa H, Okamoto M (Keio Univ), Ohkusa T, Gong J (Boston Univ), Tajiri H. Induction of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes by fusion cells generated from allogeneic plasmacytoid dendritic and tumor cells. *Int J Oncol* 2014; 45(1): 470-8.
- 6) Koido S, Kan S, Yoshida K¹⁾, Yoshizaki S¹⁾, Takakura K, Namiki Y, Tsukinaga S, Odahara S, Kajihara M, Okamoto M (Kitasato Univ), Ito M, Yusa S¹⁾ (¹Tella), Gong J (Boston Univ), Sugiyama H (Osaka Univ), Ohkusa T, Homma S, Tajiri H. Immunogenic modulation of cholangiocarcinoma cells by

chemoimmunotherapy. *Anticancer Res* 2014; 34(11) : 6353-61.

- 7) Takakura K, Koido S, Fujii M¹⁾, Hashiguchi T¹⁾, Shibazaki Y¹⁾, Yoneyama H¹⁾ (¹Stellic Institute & Co.), Katagi H, Kajihara M, Misawa T, Homma S, Ohkusa T, Tajiri H. Characterization of non-alcoholic steatohepatitis-derived hepatocellular carcinoma as a human stratification model in mice. *Anticancer Res* 2014; 34(9) : 4849-55.
- 8) Fujita Y¹⁾, Okamoto M (Kitasato Univ), Goda H¹⁾, Tano T¹⁾, Nakashiro K¹⁾, Sugita A¹⁾, Fujita T²⁾, Koido S, Homma S, Kawakami Y²⁾ (²Keio Univ), Hamakawa H¹⁾ (¹Ehime Univ). Prognostic significance of interleukin-8 and CD163-positive cell-infiltration in tumor tissues in patients with oral squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2014; 9(12) : e110378.
- 9) Koido S, Kinoshita S, Mogami T, Kan S, Takakura K, Okaoto M (Kitasato Univ), Homma S, Ohkusa T, Tajiri H, Harada J. Immunological assessment of cryotherapy in breast cancer patients. *Anticancer Res* 2014; 34(9) : 4869-76.

II. 総 説

- 1) Koido S, Homma S, Okamoto M (Kitasato Univ), Takakura K, Gong J (Boston Univ), Sugiyama H (Osaka Univ), Ohkusa T, Tajiri H. Chemoimmunotherapy targeting Wilms' tumor 1 (WT1)-specific cytotoxic T lymphocyte and helper T cell responses for patients with pancreatic cancer. *Oncoimmunology* 2014; 3(10) : e958950.

III. 学会発表

- 1) Ito M, Hayashi K, Minamisawa T¹⁾, Koido S, Homma S, Shiba K¹⁾ (¹Japanese Foundation for Cancer Research). Combinatorial contextualization of peptidic epitopes for enhanced cellular immunity. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜, 9月.
- 2) Komita H, Koido S, Kan S, Ito M, Kamata Y, Hayashi K, Sagawa Y, Takahashi N, Tsuboi K, Nakata K, Mitsumori N, Tajiri H, Homma S. Gastrointestinal stromal tumors might be immunogenic to become a new target of cancer immunotherapy. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜, 9月.
- 3) Kan S, Koido S, Okamoto M (Kitasato Univ), Hayashi K, Ito M, Kamata Y, Komita H, Nagasaki E, Homma S. HER2 up-regulation by gemcitabine augments antitumor effect of trastuzumab emtansine against low HER2 breast cancer cell. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜, 9月.

- 4) カンシン, 小井戸薫雄, 岡本正人, 林 和美, 伊藤正紀, 鎌田裕子, 込田英夫, 永崎栄次郎, 本間 定. ゲムシタピンによるHER2発現増強効果を利用した膀胱癌に対する新たな分子標的療法. 第52回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 8月.
- 5) 小井戸薫雄, 本間 定, 田尻久雄. ウイルムス腫瘍遺伝子産物(WT1)由来のヘルパーとキラーペプチドをマルチプル・パルスした樹状細胞ワクチンと化学療法を併用した新規免疫化学療法. JDDW (Japan Digestive Disease Week) 2014. 神戸, 10月.
- 6) Sagawa Y, Hayashi K, Kamata Y, Kan S, Ito M, Komita H, Koido S, Uwagawa T, Yanaga K, Homma S. Nafamostat Mesylate suppresses GEM-induced PD-L1 up-regulation of pancreatic cancer cells. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜, 9月.
- 7) Hayashi K, Kamata Y, Nagasaki E, Kan S, Ito M, Koido S, Aiba K, Homma S. CD20 up-regulation in B cell lymphoma by some chemotherapeutic agents enhances antitumor activity of rituximab. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜, 9月.
- 8) 本間 定, 林 和美, 小井戸薫雄, 佐川由紀子, カンシン, 込田英夫, 伊藤正紀, 鎌田裕子, 宇和川匡, 矢永勝彦. Nafamostat Mesylate は Gemcitabine による膀胱癌細胞のPD-L1発現上昇を抑制する. 第18回日本がん免疫学会総会. 松山, 7月.
- 9) 伊藤正紀, 林 和美, 小井戸薫雄, 本間 定, 南澤宝美后¹⁾, 芝 清¹⁾ (¹がん研究会). 細胞性免疫を誘導する人工抗原の作用メカニズムの解析. 第18回日本がん免疫学会総会. 松山, 7月.
- 10) カンシン, 小井戸薫雄, 岡本正人 (北里大), 林 和美, 伊藤正紀, 鎌田裕子, 込田英夫, 永崎栄次郎, 本間 定. ゲムシタピンによるHER2発現増強効果を利用した膀胱癌に対する新たな分子標的療法. 第18回日本がん免疫学会総会. 松山, 7月.
- 11) 小井戸薫雄, 本間 定, 岡本正人 (慶應義塾大), 伊藤正紀, 杉山治夫 (大阪大), 大草敏史, 田尻久雄. Dendritic cells pulsed with WT1-specific MHC class I/II restricted epitopes for pancreatic cancer. 第18回日本がん免疫学会総会. 松山, 7月.
- 12) 西田純幸¹⁾, 小井戸薫雄, 本間 定, 武田 裕¹⁾, 石川 剛²⁾, 古倉 聡²⁾ (²京都府立医科大), 江川新一 (東北大), 森本創世子¹⁾, 江口英利¹⁾, 森田智視 (京都大), 岡 芳弘¹⁾, 杉山治夫¹⁾ (¹大阪大). WT1 peptide-based cancer vaccine in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer. 第18回日本がん免疫学会総会. 松山, 7月.
- 13) Nishida S, Egawa S, Kokura S, Ishikawa T, Koido S, Homma S, Morimoto S, Morita S, Oka Y, Sugiyama H. Gemcitabine pulse WT1 peptide-based cancer vac-

cine versus gemcitabine alone for advanced pancreatic cancer : randomized phase II clinical study in multi-center -Interim analysis-. 7th International Conference on WT1 in Human Neoplasia. Barcelona, Apr.

- 14) Kan S, Koido S, Okamoto M (Keio Univ), Hayashi K, Ito M, Kamata Y, Komita H, Nagasaki E, Homma S. HER2 upregulation induced by gemcitabine treatment augments antitumor effect of trastuzumab emtansine against pancreatic cancer. AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2014. San Diego, Apr.
- 15) Takakura K, Fujii M¹⁾, Hashiguchi T¹⁾, Shibazaki Y¹⁾, Yoneyama H¹⁾ (¹Stelic Institute & Co.), Koido S, Homma S, Ohkusa T, Tajiri H. Clinicopathological characterization of non-alcoholic Steatohepatitis (NASH)-derived hepatocellular carcinoma (HCC) as a patient stratification model in mice. AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2014. San Diego, Apr.
- 16) 伊藤正紀. 細胞性免疫を誘導する人工タンパク質ワクチンの開発. 第5回千葉癌免疫治療研究会. 千葉, 4月.
- 17) Koido S, Nishida S¹⁾, Homma S, Takeda Y¹⁾, Komita H, Morita S (Kyoto Univ), Ito T¹⁾, Morimoto S¹⁾, Oka Y¹⁾, Yanagisawa S, Toyama Y, Ikegami M, Nagano H¹⁾, Ohkusa T, Tajiri H, Sugiyama H¹⁾ (¹Osaka Univ). Wilms' tumor gene 1 (WT1) peptide-based cancer vaccine combined with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer. AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2014. San Diego, Apr.
- 18) Koido S, Homma H, Okamoto M (Keio Univ), Mori M¹⁾, Yoshizaki S¹⁾, Takakura K, Hayashi K, Kan S, Ishidao T¹⁾, Yusa S¹⁾ (¹Tella), Shimodaira S (Shinshu Univ), Uchiyama K, Kajihara M, Imazu H, Arakawa H, Ohkusa T, Tajiri H. Dendritic cells pulsed with Wilms' tumor gene 1 (WT1)-specific and MHC class I and II-restricted epitopes with gemcitabine induce antitumor immune responses in patients with advanced pancreatic cancer. AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2014. San Diego, Apr.

分子免疫学研究部

准教授：斎藤 三郎 免疫学, アレルギー学
講師：秋山 暢丈 免疫学, 分子生物学
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 (IL-31) の機能解析

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(AD)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として知られている。IL-31レセプターは、IL-31 receptor A (IL-31RA)とオンコスタチンMレセプター(OSMR)からなるヘテロダイマーで、後根神経節ばかりでなく表皮ケラチノサイト、気管支上皮細胞、活性化マクロファージや肥満細胞などに発現していることから、IL-31が多様な生理的機能を担っていると考えられる。IL-31の発現量はAD患者で高くTh2サイトカインと関連することが知られている。IL-31過剰発現マウスではADに似た症状が認められることから、IL-31がTh2免疫応答に関与することが示唆される。

一方、IL-31RAノックアウトマウス(KO)を用いた解析では野生マウスに比べて強い炎症反応やTh2サイトカイン発現が誘導されることから、IL-31のシグナルはTh2反応を促進するよりもむしろ抑制的に調節していると報告されている。これらのIL-31機能の矛盾した結果はIL-31RAKOマウスを用いた解析のために、他のレセプター(OSMR)の動態によると指摘されている。しかしながら、Th2免疫応答はIL-31の標的となるIL-31RA発現細胞によって正にも負にも調節されることが、当研究室で作成したIL-31RAKOマウスを用いたin vivo試験で明らかになった。

II. スギ花粉症緩和米を用いた第二相臨床研究

第二相臨床研究では、被験者をプラセボ米80g摂取群15名とスギ花粉症緩和米80g摂取群15名の2群に無作為に割付し、試験医薬品を5ヵ月間(20週間)経口摂取させて安全性と有効性を評価する比較試験を実施した。なお、経口摂取する米はパック型加工米として供給した。投与期間中にスギ花粉症緩和米の経口摂取に関わる重篤な有害事象は認められなかった。免疫学的評価では、末梢血単核球を用

いたスギ花粉アレルギー特異的 T 細胞の増殖反応はスギ花粉症緩和米投与群ではプラセボ投与群に比較して有意に抑制されることが明らかになった。スギ花粉症緩和米摂取の抑制効果は摂取後 4～8 週に認められ、花粉飛散時期にも持続することが判明した。一方、ツベルクリン反応に用いられる結核死菌から抽出した Purified Protein Derivatives (PPD) 特異的 T 細胞の増殖反応は、両群間で有意な差異は認められなかった。このことは、スギ花粉症緩和米の経口投与は非特異的に T 細胞の反応を抑制するのではなく、スギ花粉アレルギー特異的 T 細胞の増殖反応を抑制することを示唆している。また、有意差はないがスギ花粉症緩和米投与群で臨床的症状が軽減する傾向があった。今後、2年、3年と継続して摂取することにより症状が改善されるのか、さらには有効性が得られる摂取量について検討したいと考えている。

Ⅲ. 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 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。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ている。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。現在、CTL を強く誘導するメラノーマのがん抗原を解析している。

【点検・評価】

分子免疫学研究部は開かれた研究室を目指している。免疫学の基礎研究としては免疫応答の調節機構の解明を、応用研究としてはアレルギー疾患や自己免疫疾患の病態ならびに治療法の開発を進めている。

基礎研究では、アトピー性疾患に関与する 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ギーの精製法の確立、さらには 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米の経口投与による安全性と有効性の評価は、健康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た。この医師主導型臨床研究は、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は十分時間をかける必要があると思われた。

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、研究室および学外からの教員のご支援を受けている。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に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⁾, Miyagawa K¹⁾, Takeda H¹⁾ (¹International Univ of Health and Welfare), Akiyama N, Saito S. Increased itching sensation depends on an increase in the dorsal root ganglia IL-31 receptor A (IL-31RA) expression in mice with atopic-like dermatitis. *Itch & Pain* 2014; 1: e467.
- 2) Arai I, Tsuji M¹⁾, Miyagawa K¹⁾, Takeda H¹⁾ (¹International Univ of Health and Welfare), Akiyama N, Saito S. Repeated administration of IL-31 up-regulates IL-31 receptor A (IL-31RA) in dorsal root ganglia and causes severe itch-associated scratching behaviour in mice. *Exp Dermatol* 2015; 24(1): 75-8.
- 3) 斎藤三郎, 後藤慎吾, 油井直子, 野田寿恵. 山を想う心-槍ヶ岳でのアンケートから-. *日本山岳文化学会論集* 2014; 12: 125-7.

Ⅲ. 学会発表

- 1) Akiyama N, Saito S. Enhancement of CTL induction with cationic liposome by the modification of N-glycan structure. 第 43 回日本免疫学会学術集会. 京都, 12 月.
- 2) 後藤慎吾 (常葉大学), 斎藤三郎. 登山のリスクに関する意識調査-槍ヶ岳でのアンケート調査から. 第 12 回日本山岳文化学会大会. 東京, 11 月.

医用エンジニアリング研究部

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

脳梗塞急性期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向けた検討を行った。薬物超音波併用による脳梗塞急性期における血栓溶解加速のために、高磁場MRIを用いた脳梗塞モデルにおける急性期血管破綻の画像評価、血栓溶解に向けた経頭蓋的超音波の音場分布の骨透過性評価、及び超音波照射による血栓溶解の2D評価を実施した。

1. ラット急性脳梗塞モデルによる脳血管透過性評価

ラット中大脳動脈閉塞(MCAO)-再開通モデルを作製し、血栓溶解時の血流の再開通に伴う脳組織内梗塞領域、浮腫領域、血液脳関門(BBB)における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。昨年度までに、再開通1時間後に投与された20nmの高分子ミセルMRI造影剤粒子がBBBから劇的に漏出していることを確認し、一方で、マグネシ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とを報告した。2つの製剤の比較を行った実験から、再開通直後に起こる劇的な変化を追うために高分子ミセルMRI造影剤粒子の特長を活かし、MCAの閉塞を脳血流画像により確認した後に、高分子ミセルMRI造影剤を投与し、BBBの破綻がいつの時点で起こっているかを閉塞時間(1~3時間)の影響とともに検討した。高分子ミセルMRI造影剤の再開通前投与において、閉塞時間(1~3時間)に影響されずBBBの破綻は観測されなかった。同様に浮腫、出血の様子は認められなかった。一方、再開通直後~数分の後に閉塞2ないし3時間の場合に高分子ミセルMRI造影剤の劇的な漏出が、線条体、大脳皮質の広い領域に渡り認められた。閉塞1時間の場合には、再開通後約1時間後に高分子ミセルMRI造影剤の漏出が画像から検出されたが、その領域は閉塞2ないし3時間と比較して、少ない領域を示した。これらの結果は、脳血管閉塞-再開通後に起こるBBBの破綻は閉塞開始からの時間によってBBB破綻に伴う漏出量の程度が決定され、漏出した高分子ミセルMRI造影剤がさらに組織内に分布することが示された。

2. 経頭蓋超音波照射による骨透過率評価

ヒト頭蓋内部への経頭蓋的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し、音響強度が強めあう部位は脳出血の危険性が高く、音響強度が弱まる部位は血栓溶解効率が悪くなる。この音響強度の不均一性を改善し、均一化する方法について昨年度まで検討を行った。頭蓋骨密度と骨厚みにより、超音波振動子からの超音波の入射角が垂直よりわずかにずれることにより特定の骨の厚みでは透過率が著しく減少することを明らかにした。昨年度に確立した音響強度の均一化手法により、骨の厚みに依存しない平準化された超音波の透過率が得られた。

3. 超音波血栓溶解効果の2D評価法の開発

昨年度までに、経頭蓋的超音波血栓溶解促進療法の血栓溶解効果評価のためのシステムを樹立した。本年度はヒト血漿及び全血で作製した血栓に対して、tPA、及び超音波の周波数の影響による血栓溶解効果を評価した。超音波照射時の血栓各点の超音波強度と血栓溶解効率とをプロットすると超音波照射中心点の超音波強度(1.0, 1.4, 2.0W/cm²)から得られる各音場においての音響強度と血栓溶解増進効率の対応関係が一致することを明らかにした。ヒト全血を用いた血栓に対する中周波数超音波の溶解促進作用はヒト血しょうを用いたときと同様な効果であった。全血血栓溶解効果はバースト波より同強度の連続波超音波が最も強い血栓溶解促進作用を有することを示した。経頭蓋的超音波血栓溶解効果促進法においては、超音波変調により骨透過後の超音波強度の平準化により超音波強度が骨の厚みに対して変動してしまうことを抑え、その変調波超音波の臨床応用可能な想定安全強度に基づく血栓溶解効果が得られることが示された。

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. 薬物ターゲティングに用いる高分子ミセルの抗原性評価

昨年度までに生体親和性の高いポリエチレングリコール(PEG)に対する免疫応答はPEGによる特異性と免疫応答を誘導す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明らかとなった。また、最大抗体産生量が決定されていることにより、抗原としての薬物キャリア量(粒子数)が最も影響を及ぼす原因であることを明らかにした。一方、本年度

は、PEG-コンジュゲートの性質と投与量による抗体産生応答についてより詳細な検討を行った。同じPEG鎖長を有し、コンジュゲートの性質の変化と抗体産生応答の影響を検討した。コンジュゲートの親水性から疎水性への変化に伴い、抗体産生は高くなり、PEGの特異性とコンジュゲートによる抗体産生応答との関係を明らかにした。強く抗体産生を誘導するPEG-コンジュゲートを用いて投与量の変化による抗体産生応答を検討したところ、低い投与量(0.01 μ g/kg~0.01mg/kg)においては、抗体量は投与量に依存して増加したが、投与量が0.01mg/kg~0.1mg/kgでは抗体産生量が飽和し、さらに投与量が増え1~10mg/kg以上となると、抗体産生の応答は遅れて確認された。抗原量を増やすとIgM抗体産生が長期に渡り持続され、投与された抗原量との関与が示唆された。非常に低い投与量範囲(0.01 μ g/kg~1 μ g/kg)においては、2回の抗原曝露によってIgG産生が認められた。これらの結果は、PEGに関する抗体産生はコンジュゲートの性質によって抗体クラスが決定され、IgMを主とする抗体産生がなされているが、クラススイッチ刺激に必要なサイトカイン産生は誘導されていない。認められたIgG産生はクラススイッチに必要なサイトカイン産生の亢進無しに存在しているサイトカイン量のみ依存したIgG産生が認められたと考えられる。

2. 薬物キャリアとしての高分子ミセルの精密構造解析と血液内動態への影響

ナノサイズの粒子である高分子ミセルの詳細な構造解析を、放射光施設SPring-8における放射光散乱解析を含めて、多角的な解析法によって明らかにした。構造解析によって薬物キャリアの最外殻PEG密度が最も重要なパラメータであることを明らかにした。即ち、最外殻PEG密度が高い場合には、それが低い場合に比べて、*in vitro*においては腹腔マクロファージによる取込みが低く、*in vivo*においては細網内皮系による取込み、血しょうたんぱく質との相互作用が低く抑えられているために最も長い半減期を与えることが明らかとなった。最外殻PEG密度による血液内挙動への影響について、その相関性を初めて明らかにした。

【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、最終年度となる研究を実施した。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

る変調駆動法とともにヒト骨透過性についての検討を行った。変調駆動法による音響強度の均一性が頭蓋骨片によっても得られること、また、血栓溶解効果の2D評価法によって照射される超音波強度に依存せず、音響強度と血栓溶解増強効率との関係が明らかにされた。変調駆動法により経頭蓋超音波照射による血栓溶解促進効果を脳組織内に平準化された音響強度で与えることが可能になり、音響強度に対する血栓溶解効果が明らかとなったことで、必要な音響強度と少ない副作用が達成される環境が確立されたといえる。また、脳梗塞-再開通モデルにおける血管透過性のMRI評価は、tPA使用時に起こり得る血管透過性亢進部位を高分子ミセルMRI造影剤によって描出することが可能であった。この手法を用いることで、血管透過性亢進と閉塞時間との関係を明らかにすることができた。一方、この脳梗塞-再開通時に認められる血管透過性亢進部位とその後の出血との関係については、今後の検討課題である。

薬物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と生体の免疫応答との関係がPEGの抗原性を鍵として明らかにしている。抗体産生におけるコンジュゲートの必要性、コンジュゲートの性質によって抗体応答が劇的に変わることを明らかにした。薬物ターゲティングの概念から、投与された抗原量と抗体産生の関係を明らかにし、投与量依存的な応答と、過剰量の抗原投与が抗体産生の長期化につながることを明らかにした。T細胞非依存性抗原であるPEGが低い投与量において繰り返し投与を行うとIgG産生を促したことは、クラススイッチに必要なサイトカイン産生の亢進無しにIgG産生へとクラススイッチしたことを意味している。すなわち、常に存在するサイトカインのみでクラススイッチが誘導されたと考えられる。薬物キャリアにおける抗体産生の直接的な問題の解決はなされていない。より詳細に免疫抑制の検討などが必要であると考えられる。

これまで溶液中におけるナノメートルサイズの高分子ミセル構造と生体に投与された後の挙動との関係は明らかでなかった。本年度は、薬物キャリアの最外殻PEG密度が最も重要なパラメータであり、この密度が生体内における挙動を理解するのに役立つことを*in vitro*実験、及び*in vivo*実験によって初めて明らかにした。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yokoyama M. Polymeric micelles as drug carriers: their lights and shadows. *J Drug Target* 2014; 22(7): 576-83.
- 2) Saito O, Furuhashi H. Improving uniformity of intensity distribution of ultrasound passing through a human-skull fragment by random modulation. *International Journal of Clinical Neurosciences and Mental Health* 2014; 1(Suppl.1): S23.
- 3) 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.
- 4) Saito O, Wang Z, Mitsumura H, Ogawa T, Iguchi Y, Yokoyama M. Substantial fluctuation of acoustic intensity transmittance through a bone-phantom plate and its equalization by modulation of ultrasound frequency. *Ultrasonics* 2015; 59: 94-101. Epub 2015 Feb 7.
- 5) Shiraishi K, Sanada Y¹⁾, Mochizuki S¹⁾, Kawano K²⁾, Maitani Y²⁾ (²Hoshi Univ), Sakurai K¹⁾ (¹Univ of Kitakyushu), Yokoyama M. Determination of polymeric micelles' structural characteristics, and effect of the characteristics on pharmacokinetic behaviors. *J Control Release* 2015; 203: 77-84. Epub 2015 Feb 14.
- 6) Fujioka K, Hanada S¹⁾, Inoue Y²⁾ (²Toho Univ), Sato K³⁾⁴⁾ (⁴National Institute for Materials Science), Hirakuri K³⁾ (³Tokyo Denki Univ), Shiraishi K, Kanaya F¹⁾, Ikeda K, Usui R, Yamamoto K¹⁾ (¹National Center for Global Health and Medicine), Kim SU⁵⁾⁶⁾ (⁵Chung-Ang Univ, ⁶Univ of British Columbia), Manome Y. Effects of silica and titanium oxide particles on a human neural stem cell line: morphology, mitochondrial activity, and gene expression of differentiation markers. *Int J Mol Sci* 2014; 15(7): 11742-59.

II. 総説

- 1) 大矢裕一¹⁾ (¹関西大), 横山昌幸. ドラッグデリバリーシステム ドラッグデリバリーシステム (DDS) の基礎. *日防衛防衛会誌* 2014; 42(12): 697-700.

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製剤の免疫原性と回避. 日本分子イメージング学会第9回学会総会・学術集会.

豊中, 5月.

- 2) 白石貢一, 王 作軍, 青木伊知男¹⁾, 國領大介¹⁾ (¹放射線医学総合研究所), 横山昌幸. 急性脳梗塞 t-PA 治療における出血リスクの定量的評価. 日本分子イメージング学会第9回学会総会・学術集会. 豊中, 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. PEG に対する抗体産生による PEG ナノ粒子への結合性と影響. 第30回日本 DDS 学会学術集会. 東京, 7月.
- 4) 白石貢一, 王 作軍, 青木伊知男¹⁾, 國領大介¹⁾ (¹放射線医学総合研究所), 横山昌幸. 急性脳梗塞再開通後の MRI 造影剤を用いた血管透過性評価. 第30回日本 DDS 学会学術集会. 東京, 7月.
- 5) Yokoyama M, Shiraishi K. New challenges of targeting with macromolecular carriers. IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) World Polymer Congress: MACRO 2014. Chiang Mai, July.
- 6) Shiraishi K, Wang Z, Aoki I¹⁾, Kokuryo D¹⁾ (¹National Institute of Radiological Sciences), Yokoyama M. PEGylated nanoparticle contrast agents for in vivo imaging, immune response restricts use of the contrast agents. WMIC (World Molecular Imaging Congress) 2014. Seoul, Sept.
- 7) 横山昌幸, 白石貢一. (シンポジウム 2: DDS と MRI トレーサーの現状) 合成高分子をキャリアーとした MRI 造影剤とその応用. 第42回日本磁気共鳴医学会大会. 京都, 9月.
- 8) 王 作軍, 廣瀬秀夫, 齋藤 理, 三村秀毅, 井口保之, 小川武希, 横山昌幸. 正弦波及び変調波超音波血栓溶解促進作用の比較. 第17回日本栓子検出と治療学会. 福岡. 10月.
- 9) 王 作軍, 齋藤 理, 小川武希, 小松鉄平, 三村秀毅, 井口保之, 横山昌幸. 骨ファントムに対して超音波透過率の変動とその変調駆動による平準化. 第17回日本栓子検出と治療学会. 福岡. 10月.
- 10) Yokoyama M. Challenge of targeting technology to acute brain ischemia. PharmaTech 2014. Bangkok, Dec.
- 11) 白石貢一, 王 作軍, 青木伊知男¹⁾, 國領大介¹⁾ (¹放射線医学総合研究所), 横山昌幸. 急性脳梗塞の診断・治療に向けた DDS 製剤の開発. 日本薬学会第135年会. 神戸, 3月.
- 12) 王 作軍, 廣瀬秀夫, 齋藤 理, 小川武希, 小松鉄平, 三村秀毅, 井口保之, 横山昌幸. 超音波血栓溶解促進能の新規 in vitro 測定法. 第40回日本脳卒中学会総会. 広島. 3月.
- 13) 横山昌幸, 齋藤 理, 王 作軍, 小川武希, 小松鉄平, 三村秀毅, 井口保之. 超音波頭蓋骨透過率の大き

な変動と変調による平準化. 第40回日本脳卒中学会
総会. 広島. 3月.

IV. 著 書

- 1) 白石貢一. 第2章: マイクロ/ナノカプセルの評価・解析 14節: 薬物キャリアシステムとしての高分子ミセルの構造解析の意義. 田崎裕人企画編集. マイクロ/ナノカプセルの調整, 徐放性制御と応用. 東京: 技術情報協会, 2014. p.201-6.

神経科学研究部

教授: 加藤 総夫 神経科学・神経生理学
准教授: 渡部 文子 神経科学・神経生理学

総合医科学研究センター神経科学研究部神経生理学研究室は, 2013年4月1日に, 総合医科学研究センター神経科学研究部に改組・改称された。

教育・研究概要

1. 慢性痛における情動障害と, 炎症性疼痛における痛みの慢性化に関する脳機能に関する研究, 2. 恐怖情動の形成・消去に関わる神経可塑性機構に関する研究, 3. シナプスにおけるグリアーニューロン連関の細胞機構に関する研究, 4. 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, および, 5. 記憶痕跡の形成機構に関する研究を中心に進めるとともに, 学内外の他講座などとの共同研究を進め, 以下の成果を挙げた。

I. 慢性痛における情動障害と, 炎症性疼痛における痛みの慢性化に関する脳機能の解明

痛みの苦痛は進化的に早期に獲得された根源的生物機能である。痛みが臨床医学的に重要な問題であるのは, それが患者を苦しめるからにほかならない。痛み, 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答えるべく研究を進めた。

1. 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, および, この単シナプス興奮性シナプス伝達が炎症性疼痛モデルで増強する事実を証明した。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。

2. 慢性痛が成立する過程を司る脳内機構を解明するために, 炎症性疼痛モデルを作成し, 下記の解析を行い, 新事実を見出した。

1) カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) 欠損マウスにおいて, ホルマリン足底注射による炎症性疼痛が, 腕傍核-扁桃体シナプス伝達の増強を誘発しない事実を明らかにした。炎症性疼痛による

腕傍核－扁桃体シナプス伝達の増強に同投射線維終末から放出される CGRP が関与している可能性が考えられる。

2) 口唇顔面部の炎症性疼痛が、腕傍核－扁桃体シナプス伝達を増強する。しかも、この増強は、顔面の左右いずれに炎症が生じていても右側の扁桃体にのみ生じる。

3) 口唇顔面部炎症性疼痛による初期急性痛応答の消褪数時間後、両側の下肢に触覚性疼痛過敏が生じ、数日間持続する事実を見出した。同様の現象は、一側下肢に炎症を生じさせた標本でも対側下肢の触覚性疼痛過敏として観察された。この現象を「generalized sensitization」と名付け、その発現に関与する脳機構の解明を進めた。また、この現象を示す動物を用いて、自由行動下に異なる温度の領域を自由選択させる行動課題を開発し、口唇部の炎症が、四肢の触れる床面の温度嗜好性に影響を及ぼす事実を見出した。

4) 本学実験動物研究施設に設置されている 9.4T 小動物用 MRI 装置を用い、炎症性疼痛モデルにおいてマンガン造影 MRI 法を用いた自発痛関連脳活動の可視化を行った。右扁桃体に引き続き、左右扁桃体、海馬歯状回などの神経核の早期活性化が観察された（厚生労働科学研究費・慢性の痛み解明研究事業による補助）。

5) 扁桃体中心核シナプス伝達に及ぼすノルアドレナリンの影響をスライス・パッチクランプ法を用いて評価したところ、炎症性疼痛モデルで、抑制性シナプス伝達の著明な亢進が認められた（筑波大学麻酔科学との共同研究）。

3. 本研究部が中心となって推進している私立大学戦略的基盤形成支援事業・先端医学推進拠点「痛み脳科学センター」に登録されている学内研究者・研究チームとの共同研究を推進した（本年報・痛み脳科学センターの項に詳細）。

II. 恐怖情動の形成・消去に関わる神経可塑性機構の解明

心的外傷ストレス症候群の発症機構の解明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（恐怖・脅威）学習を成立させるうえで脊髄後角－腕傍核－扁桃体系の活動が必要にして十分である事実を下記の 2 つの実験成績によって証明した。1. 恐怖・脅威学習獲得時、両側腕傍核への GABA_A 受容体作動薬注入は連合学習を抑制する、2. 腕傍核－扁桃体路の光遺伝学による刺激と、聴性条件刺激の連合によって、音刺激誘

発すくみ行動が有意に延長する。本成果は、脊髄後角－腕傍核－扁桃体系を介した侵害受容情報が、視床経路を介さずに恐怖情動形成に関与する事実を初めて実証したきわめて重要な所見であり、国際的にも注目された。

III. その他の研究テーマ

1. シナプスにおけるグリア－ニューロン連関の細胞機構に関する研究

2013 年度に、延髄孤束核シナプスにおいてモノカルボン酸トランスポーターによるラクテート輸送がシナプス伝達維持に必須である事実を報告したが、これが脳内の他のシナプスにおいても成立する共通原理であることを、海馬、扁桃体、小脳のシナプスで証明した。

2. 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

妊娠期ベタメサゾン処置新生時 NMDA 処置によって生じる點頭てんかんモデル動物の成熟後シナプス伝達を海馬 CA1 で評価した。興奮性シナプス伝達の亢進が認められた。

3. 光遺伝学的手法を用いた記憶痕跡の人工的的形成に関する研究

場所記憶時に興奮する神経細胞と、恐怖記憶時に興奮する神経細胞において、興奮特異的にチャンネルロドプシンを発現するように操作したマウスを用い、これらの神経細胞の人工的な光刺激による同時活性化によって、人工的な記憶の連合が生じ、動物の行動を変化させることが示された。この光刺激の有効性・実効性を証明した（富山大学医学部との共同研究）。

「点検・評価」

本年度も高水準の国際的活動を続け、国際的に高い評価を受けた。ユニット中枢神経系における神経生理学の講義、研究室配属、選択実習ならびに輪読勉強会などを通じた学部学生への教育、および、派遣大学院生、臨床講座からの再派遣大学院生・専攻生の研究指導においても十分な成果を上げた。研究室配属で配属された学生はその後も高度な実験を放課後などに進め成果を上げた。名実ともに本学の神経科学研究および教育の中心として高水準の活動が続いている。

昨年度に引き続き、本学における神経機能研究の振興と学部・大学院学生への教育を目的として、「神経機能研究の最前線」セミナーを「医学研究の基礎を語り合う集い」として開催した（Min Zhuo 教授（ト

ロント大学, 9月6日), 池田 亮博士(整形外科, 9月8日), Suchinda Malaivijitnond 教授(チュロンコロン大学, 11月19日), Gerald W. Zamponi 教授(カルガリー大, 12月16日), 古賀浩平博士(トロント大, 2月3日))。

部長・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, 日本疼痛学会理事, 日本学術会議連携会員, 厚生労働省薬事審議会第1部会委員, Molecular Pain 誌編集長次席を務めた。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。

以上, 本研究部は学外の活動に貢献従事するとともに, 「痛み脳科学センター」の拠点としての活動を推進し, また, 多くの競争的研究費(文科省科研費・厚労科研費)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大いに貢献していると評価する。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sato M, Ito M, Nagase M, Sugimura YK, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F. The lateral parabrachial nucleus is actively involved in the acquisition of fear memory in mice. *Mol Brain* 2015; 8: 22.
- 2) 永瀬将志, 加藤総夫. ニューロサイエンスの最新情報 興奮性シナプス伝達のエネルギーはどのように供給されているか. *Clin Neurosci* 2014; 32(11): 1310-1.
- 3) 加藤総夫. 【扁桃体-up to date】扁桃体と感覚情報処理 痛みと扁桃体. *Clin Neurosci* 2014; 32(6): 637-8.

II. 総説

- 1) 永瀬将志, 加藤総夫. 【脳内環境-維持機構と破綻がもたらす疾患研究】(第2章) 神経・非神経細胞ネットワークと脳内環境 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. 遺伝子医MOOK 2014; 26: 163-5.
- 2) 加藤総夫. 【痛みのマネジメント update 基礎知識から緩和ケアまで】痛みの基礎知識 痛みの発生のメカニズム 非視床性疼痛機構. *日医師会誌* 2014; 143(特別1): S44-5.

III. 学会発表

- 1) 加藤総夫. (日本自律神経学会・日本生理学会共催シンポジウム: 新たな自律神経研究への生理学的アプローチ) 内臓情報を伝えるシナプス機構の分子生理学

的解析. 第67回日本自律神経学会総会. さいたま, 10月. [日自律神経学会プログラム・抄集 2014; 67回: 45]

- 2) 篠原 恵, 奥津裕也, 池田 亮, 高橋由香里, 栗原裕基, 加藤総夫, 丸毛啓史. 痛みの慢性化におけるCGRPの役割 遺伝子欠損マウスを用いた扁桃体興奮性シナプス伝達の解析. 第29回日本整形外科学会基礎学術集会. 鹿児島, 10月. [日整会誌 2014; 88(8): S1642]
- 3) 渡部文子. 侵害受容扁桃体による恐怖記憶制御の神経回路機構. 個体内記憶回路の同定とその機能解析による学習記憶制御基盤の統合的理解(記憶回路研究会). 岡崎, 10月.
- 4) 高橋由香里. 炎症性疼痛における扁桃体シナプス伝達可塑性機構. 感覚刺激・薬物による快・不快情動生成機構とその破綻. 岡崎, 10月.
- 5) Kato F. Synaptic potentiation in the nociceptive amygdala. 8th IGAKUKEN International Symposium on Pain Modulation and Opioid Functions. Tokyo, Sept.
- 6) Kato F. Parabrachial-amygdala projection in the inflammatory pain chronification. The First CiNet Conference: New Directions in Pain Neuroscience. Osaka, Dec.
- 7) 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56回日本小児神経学会学術集会. 浜松, 5月. [脳と発達 2014; 45(Suppl.): S378]
- 8) Yamamoto S, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F. Independent roles of distinct types of adrenoceptors in synaptic modulation of network activity in the central nucleus of amygdala. 9th FENS (Federation of European Neuroscience Society) Forum of Neuroscience. Milan, July.
- 9) Sugimura Y, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F. Optogenetic stimulation of parabrachio-amygdaloid pathway modulates excitability of the nociceptive amygdala. 9th FENS (Federation of European Neuroscience Society) Forum of Neuroscience. Milan, July.
- 10) Takahashi Y, Ochiai T, Asato M, Watabe AM, Oh-sawa M, Kamei J, Kato F. Insulin attenuates synaptic potentiation in the nociceptive amygdala in a rodent model of painful diabetic neuropathy. 9th FENS (Federation of European Neuroscience Society) Forum of Neuroscience. Milan, July.
- 11) 篠原 恵, 池田 亮, 高橋由香里, 栗原裕基, 丸毛啓史, 加藤総夫. 炎症性疼痛誘発扁桃体シナプス増強におけるCGRPの役割. 第37回日本神経科学大会. 横浜, 9月.
- 12) 釣木澤朋和, 北村明彦, 高橋由香里, 篠原 恵, 畝

- 山寿之（味の素），加藤総夫．セボフルラン麻酔によるラット一次体性感覚皮質のBOLD信号への影響．第37回日本神経科学大会．横浜，9月．
- 13) 山本純偉（筑波大），高橋由香里，渡部文子，加藤総夫．扁桃体中心核の神経伝達調節に2つの異なるタイプのアドレナリン受容体が関与している．第37回日本神経科学大会．横浜，9月．
- 14) Miyazawa Y, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F. Synaptic potentiation in the central amygdala in trigeminal inflammatory pain model of rats. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会／第92回日本生理学会大会合同大会．神戸，3月．
- 15) Sugimoto M, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F. Effects of neurotoxic destruction of noradrenergic fibers of the central nucleus of amygdala on rat inflammatory orofacial pain. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会／第92回日本生理学会大会合同大会．神戸，3月．
- 16) Tsuji M, Watabe M, Kato F. Cerebral developmental trace in a rat model of cryptogenic infantile spasms. 9th FENS (Federation of European Neuroscience Society) Forum of Neuroscience. Milan, July.
- 17) 加藤総夫．（教育講演）生物進化から考える慢性痛の新たな治療戦略：マトリクスを超えて．第36回日本疼痛学会．大阪，6月．
- 18) 加藤総夫．痛みの慢性化と扁桃体神経可塑性．第29回日本整形外科学会基礎学術集会．鹿児島，10月．[日整会誌 2014；88(8)：S1356]
- 19) Kato F. On-site regulation of synaptic function by lactate transporters. Scandinavian Physiological Society's Annual Meeting. Stockholm, Aug.
- 20) 加藤総夫．（シンポジウム S3-F-3：脳での痛みのメカニズム）痛み情動の慢性化における炎症情報の意義．第37回日本神経科学大会．横浜，9月．
- 26年度厚生労働科学特別研究事業進捗管理班（難治性疾患実用化研究・腎疾患実用化研究・慢性の痛み解明研究）成果報告会：難病制圧に向けて－アカデミアにおけるイノベーション創出の現状と展望－抄録集 2015；84-5.
- 3) 加藤総夫．キーパーソンインタビュー：慢性痛は脳が作り出す防御機構 気にならなくすることが治療のゴール．日経メディカル 2015；2月号：52-4.
- 4) 加藤総夫．「共感性」領域に期待すること．文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究（領域提案型）」共感性の進化・神経基盤ニューズレター 2014；1：10.

IV. 著 書

- 1) 加藤総夫．基礎編 D. 脳 11. 扁桃体，側坐核．川真田樹人（信州大）編．痛みの Science & Practice 5：痛み診療キーポイント．東京：文光堂，2014．p.70.

V. その他

- 1) 加藤総夫．げっ歯類慢性痛モデル動物の脳機能画像解析．厚生労働省科学研究委託費生活習慣病・難治性疾患克服実用化研究事業（慢性の痛み解明研究事業）診断・治療法の開発を目指した痛みの慢性化脳機能に関するトランスレーショナル研究平成26年度委託業務成果報告書 2015；4-6.
- 2) 加藤総夫．診断・治療法の開発を目指した痛みの慢性化脳機能に関するトランスレーショナル研究．平成

薬物治療学 研究部

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

当研究部は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和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。当研究部では、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、論文文化された。

II. 臨床試験セミナーの開催

総合医科学研究センター薬物治療学研究部は、学内の臨床研究に関するリテラシーを向上させるために2014年2月より「臨床試験セミナー」を開催している。4月以降は当研究部と臨床研究支援センターが協力して引き続き「臨床試験セミナー」を開催している。本年度は、4月に「生存時間解析」（国立保健医療科学院 西川正子）、7月「医学研究における利益相反」（弁護士・東京大学 児玉安司）、8月「臨床試験のmisconductを防ぐための方策」（シミック株式会社 鈴木徳昭）、2015年1月「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針～疫学研究・

臨床研究倫理指針の改正～」(厚生労働省 吉岡恭子)を開催した。

III. 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>）

IV. 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ー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病棟から外來棟（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

臨床研究に関するリテラシーの向上を図るために臨床試験セミナーを随時開催した。卒後教育についてはカリキュラムがないので、このような取り組みは今後とも継続していく必要がある。

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. 附属病院治験センターの運営

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。その後、大学に臨床研究支援センターが設置されたことに伴い、名称は治験センターとなった。

2014年度は臨床研究コーディネーター7名、治験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) Ooba N¹, Sato T (Tokyo Univ of Science), Wakana A (MSD), Orii T (NTT Medical Center Tokyo), Kitamura M, Kokan A (Eli Lilly Japan), Kurata H, Shimodozono Y (Kagoshima Univ), Matsui K (Showa Univ), Yoshida H, Yamaguchi T (Tohoku Univ), Kageyama S, Kubota K¹ (¹Univ of Tokyo). A prospective stratified case-cohort study on statins and multiple adverse events in Japan. PLoS One 2014; 9(5): e96919.
 - 2) Kadokura T¹, Akiyama N¹, Kashiwagi A (Shiga Univ of Medical Science), Utsuno A¹, Kazuta K¹, Yoshida S¹, Nagase I¹ (¹Astellas Pharma), Smulders R (Astellas Pharma Global Development Europe), Kageyama S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Res Clin Pract 2014; 106(1): p.50-6.
- ## II. 総説
- 1) 景山 茂. 【医師主導臨床試験への提言〜今、何が求められているのか〜】医師主導臨床試験の目的と信頼性確保のあり方. 医薬ジャーナル 2015; 51(1): 51-5.
- ## III. 学会発表
- 1) 長尾知美 (大日本住友製薬), 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), 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のDPP-4阻害薬併用における臨床試験成績. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5月. [糖尿病 2014; 57(Suppl.1): S-163]
- ## V. その他
- 1) 景山 茂. Keynote View 臨床試験の今後のあり方. 臨床研究適正評価教育機構編. 脳・心・腎血管疾患クリニック・トライアル Annual Overview 2014. 東京: ライフサイエンス出版, 2014. p. 6-8.
 - 2) 久保田潔 (元東京大, 現NPO 日本医薬品安全性研究ユニット), 青木事成 (中外製薬), 漆原尚巳¹, 鍵村達夫 (臨床研究情報センター), 景山 茂, 小出大介 (東京大), 古閑 晃 (日本イーライリリー), 佐藤嗣道 (東京理科大), 中村敏明 (福井大), 中島 研 (成育医療センター), 畑中直也 (メルクセローノ), 平河武 (日本ベーリンガーインゲルハイム), 宮川 功 (武田薬品工業), 望月真弓¹ (¹慶應義塾大). 「日本における適正な安全性監視計画作成のためのタスクフォース」報告書 よりよい医薬品安全性監視計画作成とチェックリスト. 薬剤疫 2014; 19(1): 57-72.
 - 3) 景山 茂. 【小児科領域の適応外使用 適切な薬物治療を行うためのポイント】知っておきたい適応外使用 Q&A (Q1) 医薬品の適応外使用って何? どのような適応外使用があるの? 薬局 2015; 66(2): 211-4.

分子疫学 研究部

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) 神経疾患のCGHアレイ
 - 3) 双胎児研究
 - 4) 癌のCGHチップ研究
3. グローバルヘルス
 - 1) 新興感染症(新型インフルエンザなど)の数理モデル

- 2) 災害後のメンタルヘルス

III. 教育活動

1. バイオセキュリティ2014開催
2. グローバルヘルス
 - 1) 教養ゼミ(1年生)
 - 2) 選択実習(6年生)
 - 3) 春休み海外研修(1年生～5年生)

「点検・評価」

平成26年度は分子疫学研究室が発足して6年目の年であった。平成27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) Mafune A, Hama T, Suda T, Suzuki Y (International Univ of Health and Welfare), Ikegami M, Sakanashi C, Imai S, Nakashima A, Yokoo T, Wada K, Kojima H, Urashima M. Homozygous deletions of UGT2B17 modifies effects of smoking on TP53-mutations and relapse of head and neck carcinoma. *BMC Cancer* 2015; 15: 205.
- 2) Takahashi GI, Otori Y (Osaka National Hosp), Urashima M, Kuwayama Y (Fukushima Eye Clinic); for Quality of Life Improvement Committee. Evaluation of quality of life in Japanese glaucoma patients and its relationship with visual function. *J Glaucoma* 2015 Mar 30. [Epub ahead of print]
- 3) Kobayashi N, Murayama Y, Yuki I, Ishibashi T, Ebara M, Arakawa H, Irie K, Takao H, Kajiwara I, Nishimura K, Karagiozov K, Urashima M. Natural course of dissecting vertebrobasilar artery aneurysms without stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35(7): 1371-5.
- 4) Okamoto A, Sehoul J¹⁾, Yanaihara N, Hirata Y, Braicu I¹⁾ (¹Charité Univ), Kim BG (Sungkyunkwan Univ), Takakura S, Saito M, Yanagida S, Takenaka M, Yamaguchi N, Morikawa A, Tanabe H, Yamada K, Yoshihara K²⁾, Enomoto T²⁾ (²Niigata Univ), Itamochi H³⁾, Kigawa J³⁾ (³Tottori Univ), Matsumura N⁴⁾, Konishi I⁴⁾ (⁴Kyoto Univ), Aida S⁵⁾, Aoki Y⁶⁾, Ishii N⁶⁾ (⁶ Chugai Pharmaceutical), Ochiai K, Akiyama T⁵⁾ (⁵Univ of Tokyo), Urashima M. Somatic copy number alterations associated with Japanese or

endometriosis in ovarian clear cell adenocarcinoma. PLoS One 2015; 10(2) : e0116977.

- 5) Hirata Y, Murai N, Yanaihara N, Saito M, Saito M, Urashima M, Murakami Y, Matsufuji S, Okamoto A. MicroRNA-21 is a candidate driver gene for 17q23-25 amplification in ovarian clear cell carcinoma. BMC Cancer 2014; 14: 799.
- 6) Urashima M, Mezawa H, Noya M, Camargo CA Jr (Harvard Medical School). Effects of vitamin D supplements on influenza A illness during the 2009 H1N1 pandemic: a randomized controlled trial. Food Funct 2014; 5(9) : 2365-70.

臨床疫学研究部

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

臨床疫学研究部は、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。また文部科学省にて採択された平成 19 年度医療人 GP「プライマリケア現場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」を設立した。さらに平成 25 年度に採択された文部科学省「未来医療研究人材養成拠点形成事業」の創案に携わり、その中で大学院授業細目として地域医療プライマリケア医学を開設し、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、プライマリケアを担う若手医師を clinician-researcher として育成するとともに、地域での医療問題をテーマにした研究活動を行っている。

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ACICの日本語訳を開発するとともに、それをを用いて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. 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。

4. 患者複雑性が医療に及ぼす影響に関するコホート研究

高齢者が増加するに伴い治療やケアの必要度が上がってきており、疾患の複雑性、社会心理学的な複雑性も増してきていると考えられる。様々な要因が入院との関連を指摘されているが、複雑性と入院に関する様々な事象との関連を指摘したわが国の論文は存在しない。米国で開発された複雑性を測定するPatient Centered Assessment Method (以下、PCAM) は、予防介入のスクリーニングツールとして信頼性・妥当性の検証が進行中であり、現場への適用は限定的で有用であるかは示されていない。また、複雑性の高い慢性疾患罹患患者は、複雑性の低い慢性疾患罹患患者と比較して疾病のコントロールが悪い可能性が考えられるが、検証されていない。上記の項目を明らかにするために、都市部近郊の一般病院急性期病棟への入院患者を対象に入院から退

院までの前向きコホート研究を開始した。

「点検・評価」

1. 教育

1) 卒前教育

コース医療情報・EBMⅣ Evidence-based clinical practice を担当

コース医療情報・EBMⅢ 医学統計学Ⅱ演習の一部を担当

2) 卒後教育

(1) 大学院共通カリキュラム「医療統計学」

12/6～3/14 全8回

①統計学の基礎(推定と検定, 変数の尺度, 平均と分散)

②確率変数と確率分布(2項分布, 正規分布)

③推定(中心極限定理, 信頼区間)検定, 検定の概念, 母平均の検定, 母比率の検定, 2群間の平均値の検定)

④比率の検定(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) プライマリケアのための臨床研究者育成プログラム

e-learning コース

①EBMから始まる臨床研究コース

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

①2014/4/19～20 平成24年度生第5回ワークショップ

②2014/7/5～6 平成26年度生第1回ワークショップ

③2014/9/20 平成25年度生第4回ワークショップ

④2014/10/18-19 平成26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)

- ⑤ 2015/2/7～8 平成 26 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。「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、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」、「プライマリ・ケア現場における患者複雑性が医療に及ぼす影響に関するコホート研究」は、データ収集を行っている。

3. 研究課題

- 1) 多施設共同・在宅高齢者コホート構築と在宅死に関する研究：EMPOWER-JAPAN study (Elderly Mortality Patients Observed Within the Existing Residence)
- 2) 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) 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
- 4) 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
- 5) がんと診断された犬・猫の飼い主の心理状態
- 6) プライマリ・ケア現場における患者複雑性が医療に及ぼす影響に関するコホート研究

研究業績

I. 原著論文

- 1) Wakabayashi H, Sashika H (Yokohama City Univ), Matsushima M. Head lifting strength is associated with dysphagia and malnutrition in frail older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15(4): 410-6. Epub 2014 Apr 1.
- 2) Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Matsushima M, Tajiri H. The addition of C-reactive protein to

validated staging systems improves their prognostic ability in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2014; 86(5-6): 308-17.

- 3) Yokobe J, Kitahara M, Matsushima M, Uezono S. Preference for different anchor descriptors on visual analogue scales among Japanese patients with chronic pain. *PLoS One* 2014; 9(6): e99891.
- 4) Yokobayashi K (Hiroshima Univ), Matsushima M, Watanabe T, Fujinuma Y (Centre for Family Medicine Development), Tazuma S (Hiroshima Univ). Prospective cohort study of fever incidence and risk in elderly persons living at home. *BMJ Open* 2014; 4(7): e004998.
- 5) 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), Mura 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); 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.
- 6) Dobashi A, Goda K, Sumiyama K, Kobayashi M, Ohya TR, Kato M, Toyozumi H, Kato T, Matsushima M, Tajiri H. A feasibility study of chemically assisted endoscopic submucosal mechanical dissection using mesna for superficial esophageal squamous cell carcinomas. *Surg Endosc* 2015; 29(11): 3373-81. Epub 2014 Dec 17.
- 7) Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Matsushima M. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(3): 803-10.

III. 学会発表

- 1) 渡邊隆将, 松島雅人, 藤沼康樹 (日生協医療部会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。研究中間報告：EMPOWER-Japan Study (Elderly Mortality Patients Observed Within the Existing Residence)。第5回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会。岡山、5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。また、核内に局在する Hu タンパク質は標的 RNA の選択的スプライシングを制御することが知られている (Hayashi S, et al. J Neurosci Res 2015)。

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。詳細な電子顕微鏡解析を行った結果、プルキンエ細胞の軸索膨大部に様々な細胞内小器官が蓄積し、細胞質の構成成分が軸索へと流出している所見が観察された。このことから、HuC KO マウスのプルキンエ細胞では軸索輸送の障害に加え、細胞体から軸索に細胞内小器官等の異常流出が生じている可能性が考えられた。通常、ニューロンでは細胞体と軸索の間に拡散障壁 (AIS) が形成されており、軸索へ移行できる細胞内小器官やタンパク質は制限されている。HuC KO マウス小脳では、AIS の最も重要な構成因子の1つである Ankyrin-G の発現量および選択的スプライシングのパターンが有意に変化していた。野生型に比べ HuC KO 小脳では exon 34 を有する Ankyrin-G のバリエントが増加しており、ZU5 ドメイン中に exon 34 が挿入されることにより Spectrin との結合親和性に変化が起きている可能性が考えられる。同バリエントは胎生期に多く発現するものの成体脳では極めて少ないため、HuC KO 小脳では異時性

に“胎仔型 Ankyrin-G”が出現していると言える。我々はこれまでに HITS-CLIP 法を用いた標的探索により Ankyrin-G が Hu による選択的スプライシング制御を受けることを明らかにしており (Ince-Dunn G, Okano HJ, et al. Neuron 2012), Hu タンパク質の欠失により AIS 機能の低下が起こっている可能性が強く示唆される

軸索が球状に肥大する病理所見は様々な神経変性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構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。

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。我々は内因性および変異型 TDP-43 の発現量と 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量的・質的变化を捉えるために探索を行った。2 種類の変異型 TDP-43 導入マウスのうち 1 つでは、野生型と比較して末梢血単核球における TDP-43 発現量が有意に高く、さらに Motor Neuron Disease に関連する遺伝子の選択的スプライシングに異常が検出された。これらの結果は、末

梢血の分析により ALS 発症の早期診断バイオマーカーを確立できる可能性を示唆している。

Hu タンパク質や TDP-43 などの RNA 結合タンパク質は、一般的に特異的な RNA 配列を認識して結合することが知られているが、RNA が形成する高次構造を認識するものもある。hnRNP K はなんらかの高次構造を認識することが予測されていたが、我々は構造計算により hnRNPK 結合エレメントが J-motif と命名した特殊な RNA 四重鎖構造を作ることを見いだした (Nakamura S, et al. J Biochem 2014)。さらに同構造をつくる RNA 配列をデータベース上で検索するソフトウェア「HIMAJA」を開発し公開した。

III. 非侵襲的生体イメージング技術の開発と応用

9.4T 高磁場動物用 MRI を用いた画像解析技術により成体マウスの脳イメージングを行った。拡散テンソル法により脳内の神経線維走行を網羅的に可視化するとともに、神経科学研究部と共同で痛み経路の描出を行った。また、血管外科と共同で非造影での MRA による下肢血流の評価系を確立し、さらに作成した急性動脈閉塞モデル動物において MR Spectroscopy で下腿筋の虚血性変化により ATP-クレアチンリン酸代謝系を可視化する方法を確立した。

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標に、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患者由来末梢血単核球に山中 4 因子を導入してヒト疾患 iPS 細胞を樹立した。本年度は家族性パーキンソン病患者の iPS 細胞 3 ラインの樹立に成功した (神経内科と共同)。また、iPS 細胞からドーパミンニューロンへの分化誘導プロトコルを確立し、患者 iPS 細胞由来ニューロンを用いた解析を行った。

V. ヒト疾患モデルマウスの開発と応用

実験動物中央研究所が小型霊長類コモン・マウス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。慶應義塾大学・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 α -synuclein 遺伝子を導入したマウスが作成され、行動解析による神経症状発症のモニタリングおよび組織学的解析を行った。

理化学研究所, 放射線医学総合研究所において経時的 PET 解析を実施しており, 遺伝性パーキンソン病モデル霊長類としてライン化が可能か検討している。

また, マーモセット運動疾患モデルにおける上下肢運動障害を評価するための画像解析システムを慶應義塾大学医学部・理工学部と共同で開発した。頸髄損傷モデルマーモセットのエサ取り動作を複数の高速度カメラにより撮影し, マーカーを付けた上肢の三次元的な動作を軌道解析し運動障害の程度を評価することに成功した (Takemi M, et al. Behav Brain Res 2014)。本システムはパーキンソン病モデルの運動障害の評価にも適用できる可能性が高い。

「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 9 名 (うち 6 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, 小児科からの再派遣, 1 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, 慶應義塾大学, 星薬科大学, 東京大学, 琉球大学, 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, 産業技術総合研究所, Mayo Clinic, Rockefeller 大学, Monash 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 (Zhou Z, et al. Mol Brain 2014, Kuwako K, et al. Cell Rep 2014, Yamada A, et al. Human Cell 2014)。また, 患者細胞の解析や iPS 細胞の作成を積極的に行っており, 臨床講座との活発な共同研究を行っている (Yamanaka S, et al. PLoS One 2014, Izuohara L, et al. PLoS One 2015)。今年度は本学が所有する 9.4T 高磁場 MRI を利用した画像研究を本格的に開始したのに加え, 新たに本学の導入された小型霊長類マーモセットにおける MRI イメージングの基礎実験を行った。再生医学は多くの臨床分野への応用が可能であるため, 本学における臨床・基礎橋渡し研究の発展に貢献していきたいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Zhou Z¹⁾, Kohda K¹⁾, Ibata K¹⁾, Kohyama J¹⁾, Akamatsu W¹⁾, Yuzaki M¹⁾, Okano HJ, Sasaki E¹⁾²⁾ (²Central Institute for Experimental Animals), Okano H¹⁾ (¹Keio Univ). Reprogramming non-human

primate somatic cells into functional neuronal cells by defined factors. Mol Brain 2014; 7: 24.

- 2) Yamada A, Yokoo T, Yokote S, Yamanaka S, Izuohara 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. Human Cell 2014; 27(2) : 59-67.
- 3) Nakamura S¹⁾, Igarashi M²⁾³⁾ (³Sophia Univ), Kinoshita M¹⁾ (¹Takeda Pharmaceutical), Okano HJ, Okano H²⁾ (²Keio Univ). Proposing a new RNA quadruplex structure: j-motif, with possible links to neural development. J Biochem 2014; 155(6) : 385-92.
- 4) Yamanaka S, Yokote S, Yamada A, Katsuoka Y, Izuohara L, Shimada Y, Omura N, Okano HJ, Ohki T, Yokoo T. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in long-term dialysis patients display downregulation of PCAF expression and poor angiogenesis activation. PLoS One 2014; 9(7) : e102311.
- 5) Takemi M¹⁾, Kondo T¹⁾, Yoshino-Saito K¹⁾, Sekiguchi T¹⁾, Kosugi A¹⁾, Kasuga S¹⁾, Okano HJ, Okano H¹⁾, Ushiba J¹⁾ (¹Keio Univ). Three-dimensional motion analysis of arm-reaching movements in healthy and hemispinalized common marmosets. Behav Brain Res 2014; 275 : 259-68.
- 6) Kuwako K¹⁾, Nishimoto Y¹⁾, Kawase S¹⁾, Okano HJ, Okano H¹⁾ (¹Keio Univ). Cadherin-7 regulates the circuit connectivity of the cerebellar mossy fiber. Cell Rep 2014; 9(1) : 311-23.
- 7) Hayashi S¹⁾²⁾ (²Takeda Pharmaceutical), Yano M¹⁾, Igarashi M¹⁾, Okano HJ, Okano H¹⁾ (¹Keio Univ). Alternative role of HuD splicing variants in neuronal differentiation. J Neurosci Res 2015; 93(3) : 399-409.
- 8) Izuohara L, Tatsumi N, Miyagawa S (Osaka Univ), Iwai S (Kitasato Univ), Watanabe M¹⁾, Yamanaka S, Katsuoka Y, Nagashima H¹⁾ (¹Meiji Univ), Okano HJ, Yokoo T. Generation of a felinized swine endothelial cell line by expression of feline decay-accelerating factor. PLoS One 2015; 10(2) : e0117682.

III. 学会発表

- 1) Hara-Miyauchi C, Daté Y¹⁾, Hasegawa M, Kobayashi R¹⁾, Fujigasaki J, Kogo N²⁾, Sano C²⁾, Kobayashi Y²⁾, Suzuki N¹⁾, Itohara S²⁾ (²RIKEN), Okano H¹⁾ (¹Keio Univ), Okano HJ. Multimodal and exclusive pathology between ALS and FTLT caused by TDP-43 mutations. Neuroscience 2014 (Society for Neuroscience 2014 Annual Meeting). Washington D.C., Nov.

2) Okano HJ. Impaired axonal transport in Purkinje cells of HuC knockout mice. Neuroscience 2014 (Society for Neuroscience 2014 Annual Meeting). Washington D.C., Nov.

IV. 著 書

1) 岡野ジェイムス洋尚. 第1章: 神経細胞内病態と脳内環境 5. 遅発性小脳失調症モデル動物にみられる軸索変性の病態. 高橋良輔¹⁾, 漆谷 真¹⁾ (1 京都大), 山中宏二 (名古屋大), 樋口真人 (放射線医学総合研究所) 編. 遺伝子医学 MOOK 26: 脳内環境-維持機構と破綻をもたらす疾患研究. 大阪: メディカルドゥ, 2014. p.48-52.

基盤研究施設 (分子遺伝学)

教 授: 山田 尚 分子腫瘍学・血液学

教育・研究概要

I. 発がんに関する分子腫瘍学的研究

1. 白血病の分子機構

骨髄増殖性腫瘍 (MPN) は慢性骨髄性白血病 (CML), 真性多血症 (PV), 骨髄線維症 (MF), 本態性血小板増多症 (ET) に代表される慢性の血球増殖をきたす疾患である。近年, 各病態に特徴的な遺伝子異常が報告されその発がん機構と共に, 分子治療薬の開発が成功している疾患群でもある。しかし, 各疾患間には相互のオーバーラップも知られ, 臨床病態の理解と治療の選択が難しい症例も存在する。この様な症例に対しても遺伝子検査が重要で, その結果は治療の選択や病態の理解に有用である。我々は JAK2V617F 変異を有する MF 症例に新たに BCR-ABL 変異を獲得した症例を経験した。本症例における変異クローンの出現過程および治療によるクローンの消失過程を検討し, MPN における疾患相互の関連および増殖性の特徴を明らかにした。

また, 我々は先天性疾患に合併した白血病に対して, 次世代シーケンサーを用いた腫瘍遺伝子の網羅的な変異解析を行っており, 診断の難しい疾患や病態の解析が難しい疾患に関して分子遺伝学的検討を加えている。

II. 抗腫瘍薬の分子薬理学的研究

1. エピジェネティック機構と抗腫瘍効果

我々は白血病や網膜芽細胞腫について, ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬 (HDACI) の単独および他の薬剤との併用における抗腫瘍作用を研究してきた。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発がんにおいて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働きを担っている遺伝子としてプロモドメインを有する遺伝子群がある。このうちでも悪性腫瘍の領域では BRD4 の働きが注目されている。BRD4 はアセチル化ヒストンと会合するがこ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1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。JAM911 は我々が樹立した MLL-AF9 の転座を有する白血病細胞株であ

り I-BET151 の暴露により G1 期停止を起し、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する。とりわけ、c-MYC の発現抑制は顕著であり、この変化が増殖抑制に重要な働きを担っていると考えられる。I-BET151 の抗腫瘍効果をさらに詳細に検討するため、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耐性株を作成した。現在、親株に対して 100 倍以上の耐性を示している。本耐性株細胞では I-BET151 の投与に伴い親株で認められる c-MYC や BCL2 の抑性は起こらない。また、この耐性に多剤耐性遺伝子の関与は考え難く、その耐性獲得の機序は現在のところ不明である。耐性機構の 1 つの可能性としては、増殖に関して耐性株細胞では親株とは異なる情報伝達系の関与があるものと想定している。

III. 分子神経学的研究

1. 脊髄性筋萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy: SMA) に関する研究

SMA は、Survival Motor Neuron 1 (SMN1) 遺伝子の欠損または変異により、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。ヒトには、SMN1 とほぼ相同な SMN2 遺伝子が存在するが、SMN2 遺伝子は第 7 エクソン上の一塩基の違いから全長のメッセンジャー RNA が少量しか作られず、機能的な SMN タンパク質が健康人の 20~30% しか作られない。このため、SMA の発症を防ぐことができない。これまでの研究成果より、異常 SMN2 mRNA 転写は、RNA 結合タンパク質である hnRNP A1/A2 に依存的なエクソン性のスプライシング・サイレンサー (ESS) の形成が主たる原因であった。しかし、RNAi を使って A1 そして A2 の発現量を著しく減少させると、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 タンパク質への翻訳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いた。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と、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粗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必要なことを示している。更に、A2 と SMN1/2 の mRNA は直接的に相互関係していることが解った。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も判明した。A2 と 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も判明した。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。

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。BDNF のプロモーター領域のメチル化を AD と正常コントロールとの間で検討すると、AD に於ける同部位のメチル化は正常群に比べ優位に高いことが判明した。さらに精神神経学的な検査結果との間には逆相関の関係があることが判明した。このことはメチル化に代表されるエピジェネティックな制御機構の破たんが AD の発症に関与することを示している。今後は他の精神的な検査マーカーとの関連に関して研究を進める予定である。

「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、の2つの柱を中心に研究を進めた。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。白血病について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行った。また、腫瘍細胞の薬剤抵抗性の獲得と最適化併用化学療法の開発を行った。

抗腫瘍薬の研究では、Bromodomain and Extra-terminal domain protein (BET) 阻害薬の研究が主である。こ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ている。本年度はBET阻害薬に対する耐性株の作成、並びに耐性機序の解析を行った。これらの研究成果は将来の白血病をはじめとする悪性腫瘍の治療に有用であろう。これらの結果は日本血液学会の総会で発表した。

SMA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。

AD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BDNF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。さらにADとBDNFプロモーター領域のメチル化との関連についても研究を進展させた。また、眼科との共同研究では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、個体識別検査も順調に推移している。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でき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、法医学講座、悪性腫瘍治療

研究部など学内グループの研究進展に寄与できていると考える。

3) 教育

学部教育では、教員各自が得意分野における実習、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（バイオインフォマティクス）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、論文数共に満足の数ではなかった。研究結果発表に対する積極性に問題があったと考える。広く内外の学会活動に参加して研究を進める必要があると考えている。また、研究費の獲得も十分ではなかった。成果を発表して多くの研究者と議論を深め、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。その第一歩として腫瘍・血液内科との間で組織バンクに関する試みをスタートさせている。

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* 2014; 121(4): 433-41.
- 2) Takahashi H¹⁾, Hayashi T, Tsuneoka H, Nakano T, Yamada H, Katagiri S, Fujino Y (Tokyo Kosei Nenk-in Hosp), Noda Y (Univ of Tokyo), Yoshimoto M (Tokyo Teishin Hosp), Kawashima H¹⁾ (¹Jichi Medical Univ). Occult macular dystrophy with bilateral chronic subfoveal serous retinal detachment associated with a novel RP1L1 mutation (p.S1199P). *Doc Ophthalmol* 2014; 129(1): 49-56.
- 3) Nagata T, Kobayashi N, Ishii J, Shinagawa S, Nakayama R, Shibata N¹⁾, Kuerban B¹⁾, Ohnuma T¹⁾, Kondo K, Arai H¹⁾ (¹Juntendo Univ), Yamada H, Nakayama K. Association between DNA methylation of the BDNF promoter region and clinical presentation in Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2015; 5(1): 64-73.
- 4) Yamada O¹⁾, Mahfoudhi E²⁾, Plo I²⁾, Ozaki K, Nakatake M¹⁾, Akiyama M, Yamada H, Kawachi K¹⁾ (¹Tokyo Women's Medical Univ), Vainchenker W²⁾

(²INSERM, UMR). Emergence of a BCR-ABL translocation in a patient with the JAK2V617F mutation: evidence for secondary acquisition of BCR-ABL in the JAK2V617F clone. J Clin Oncol 2014; 32(21): e76-9.

- 5) Tamai M, Kawano T, Saito R, Sakurai K, Saito Y, Yamada H, Ida H, Akiyama M. Phosphoglycerate kinase deficiency due to a novel mutation (c. 1180A>G) manifesting as chronic hemolytic anemia in a Japanese boy. Int J Hematol 2014; 100(4): 393-7.

III. 学会発表

- 1) Hishiki H, Agawa M, Arakawa Y, Ozeki K, Yamada J, Yamada H. Analysis of bromodomain inhibitor I-BET151 resistance U937 cells. 第76回日本血液学会学術集会. 大阪, 10月. [臨血 2014; 55(9): 1432]
- 2) Akiyama M, Yamaoka M, Terao Y, Ohyama W, Yokoi K, Yamada O, Takita J (Univ of Tokyo), Yamada H. Molecular characteristics of cup-like acute myeloid leukemia in a girl with Maffucci syndrome. 第76回日本血液学会学術集会. 大阪, 10月. [臨血 2014; 55(9): 1426]

基盤研究施設 (分子細胞生物学)

教授: 馬目 佳信	分子細胞生物学・脳神経科学
教授: 坪田 昭人	肝臓病学
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
講師: 池田 恵一	分子細胞生物学・内分泌学
講師: 藤岡 宏樹	分析化学

教育・研究概要

I. 脳腫瘍細胞へのドラッグデリバリー

昨年度まで超音波を用いた脳腫瘍細胞への核酸デリバリーを行う装置を開発してきた。本年度は別な機械的刺激による腫瘍細胞へのドラッグデリバリーについて検討した。細胞内に遺伝子やタンパクなどの高分子を導入することは分子細胞生物学上非常に重要な技術である。従来、遺伝子においてはウイルスベクターなど生物学的性質を利用した方法が用いられてきたが、安全性の問題や遺伝子操作に伴う問題等からタンパクやドラッグ等を直接導入する方法の開発も盛んになっている。これまでウイルスを用いない方法としてはマイクロバブルと併用した超音波や電気穿孔法を用いていたが、今回、細胞膜に増感剤を含んだナノ剣山を圧迫し、物理エネルギーを照射して穿孔する方法の導入効率、導入過程を微細学的に検討した。その結果、一過性の膜穿孔の過程が明らかとなった。

II. 胆管がん細胞の化学療法剤への挙動

胆管がんは、胆管上皮から発生する比較的まれな悪性腫瘍であるが2012年、20~30歳前後の印刷会社の元従業員に、胆管癌が多発して死亡していることが明らかになった。使用していた大量の洗浄剤に含まれる化学物質「ジクロロメタン」「1,2ジクロロプロパン」との関連が指摘されており対策が望まれている。このような疾患の発生原因や治療方法を調べるため分子細胞生物学的アプローチは有用であるが、胆管がんについては生化学的性質と微細形態が共に明らかにされている細胞株は少ないのが問題である。本年度、本学で樹立された細胞株について微細形態と化学療法剤ゲムシタピンの代謝に関する鍵エンザイムを測定した。

III. 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。

IV. 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直接作用型抗ウイルス剤 (Direct-acting Antiviral Agents: DAAs) とリバビリンがある。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 polymorphisms (SNPs) を研究し、治療効果との関連性を検証した。現在、DAAsに関連するトランスポーターの *in vitro* 解析、薬剤性肝障害を引き起こす SNPs や DAA 耐性ウイルスを解析している。

V. 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 HBV 感染ヒト化肝臓キメラマウスを用いて、HBV 感染直後の microRNA/mRNA 動態について解析している。

VI. 遺伝子・分子両親媒性ペプチドカプセル複合体の生物物理学的特性並びに感作効率

遺伝子を混ぜた分子両親媒性ペプチド・カプセル (BAPCs) は、細胞毒性を示さず発現するが、その効率は遺伝子治療に使えるほど高くはなかった。そこで DNA と BAPCs により複合体を形成するペプチド網の生物物理学的特性とトランスフェクション効率について検討を行った。二重鎖プラスミドを加えた場合、BAPCs を形成されず、2つの会合タイプが観察された。ペプチド/DNA 電荷比の低い場合、プラスミドはナノサイズのコンパクトな圧縮構造を取りヒラー細胞で非常に高い感作効率を示した。

DNA プラスミドを細胞に運ぶツールとして汎用されているリポフェクチンよりトランスフェクション効率並びに細胞毒性においても優れた。しかし副作用の心配が残るが高効率なウイルスベクターには及ばなかった。既存の物に代わるツールとしてプラスミド DNA・ペプチド複合体の調製法を確立した。

VII. 先天性運動失調マウスの電顕レベルでの解析

解剖学講座で飼育している先天性運動失調マウス (4 週齢) の脊髄神経節を電顕レベルで検索した。その結果、空胞変性を起こした神経節細胞の細胞体を観察すると、核や小胞体などはほとんど認められないが、ミトコンドリアや微小管、ニューロフィラメントなどは観察された。また、その空胞の周囲は衛星細胞 (外套細胞) が覆っていた。しかし正常の衛星細胞は細胞突起をたくさん出しており、それが幾重にも神経節細胞の周囲を覆っていたのに対して、運動失調マウスの衛星細胞は突起をほとんど出さず、薄い細胞層一層のみが空胞の周りを取り巻いていた。また空胞の細胞膜の一部は断裂していた。これらのことから、神経節細胞の空胞変性には神経節細胞を取り巻いている衛星細胞が関与している可能性が示唆された。このことを確認するためには、もう少し日齢の若いマウスについて電顕観察することや神経節細胞の変性を引き起こすたんぱく質の解析が必要である。

VIII. ウロコルチンのヒトグリオーマ細胞内での分泌動態の検討

ウロコルチンは末梢組織における corticotropin-releasing factor (CRF) のアナログであるが、心筋細胞をはじめとして体内のさまざまな組織に広汎に存在することが知られている。しかしながらその分泌動態の詳細は不明であった。ウロコルチン I およびその受容体である CRF 受容体が脳腫瘍細胞株・胃がん細胞株においても発現していること当施設にて明らかにしていた。この知見をもとにヒトグリオーマ細胞株である A172 ヒトグリオーマ細胞においてウロコルチン I の細胞内動態を検討することを計画した。まず、蛍光蛋白の融合蛋白を発現するプラスミドを作製して A172 ヒトグリオーマ細胞に遺伝子導入した。こうして作製したグリオーマ細胞を蛍光顕微鏡下において種々の薬物の存在下で観察を行い、蛍光蛋白の追跡を行うことによりウロコルチン I の細胞内動態の評価を行い、ウロコルチン I が構成性の分泌動態をとることを Peptides 誌に論文発表した。

IX. 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マテリアル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。特に食品や化粧品など人体に直接使用する分野でもナノマテリアル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。本研究ではナノマテリアル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開発している。神経幹細胞株を用いた毒性試験では、これまでに、シリカ粒子やチタン粒子において特に100nm未満の粒子で細胞内への取込みが多くみられることや、分化に関連する遺伝子発現に影響があることを示唆していた。本年は、これらの結果をまとめ、International Journal of Molecular Sciences誌に論文発表するとともに、血液脳関門細胞に対する毒性影響について調査を開始した。

【点検・評価】

1. 施設

総合医科学研究センターが改組され本年度より基盤研究施設（分子細胞生物学）がオープンした。これに伴い、旧共用研究施設が閉鎖された。本施設は登録により本学の教職員は自由に施設を利用することができる。また登録しなくても本施設では受託業務として電子顕微鏡撮影など微細形態学関連や質量分析など生化学関連の測定を行っている。

本年度の登録者は134人（うち医師・研究者108人）、受託件数は微細形態学研究関連237件、生化学関連26件であった。大学院の講義や学部実習で施設を使って実際に講義で演習を行っているため、施設の利用は大学院生、若い先生方が多い。利用されている機器を見ると顕微鏡用の試料作成や各種顕微鏡を使った観察、質量分析、細胞培養など多くの機器について偏りなく利用されているので、大学全体で幅広い研究が行われていることが分かる。精密な調整が必要な機器が多いが今年度は稼働を中止とした機器はなかった。今後とも登録研究員が安心して利用できる対応を続けていきたい。

2. 研究

基盤研究施設（分子細胞生物学）は基礎と臨床を橋渡す研究を念頭に置き、トランスレーショナルな研究も支援することを意識している。一方、スタッフはそれぞれ専門分野の研究成果を公開し、学内外に積極的に発信し続けている。他施設との共同

研究にも力を入れており、様々な分野の研究を本学に取り入れていく企画も行っている。本年度を総括すると細胞内にドラッグや遺伝子、タンパクなどの高分子を導入する方法の検討を行い、対象の疾患となる細胞株そのものの性質を調べるなどの研究を行った。個別적으로는分泌蛋白であるウロコルチンIの分泌動態や、神経幹細胞株に与えるナノ粒子の影響評価についてなどの成果を公開した。

またスローロリスのゲノム解析による種の鑑定や個体識別法の確立について、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と思われるため、タイでマヒドン大学と共に会議を開催するなど国際的な社会貢献活動を行った。今後とも社会貢献につながる成果は公開していく予定である。

3. 教育

本年度、教育に関して学部および大学院共に積極的に参加した。学部では基礎医科学Iユニット「細胞から個体へ」の講義および実習、並びに基礎医科学IIの各ユニットの講義、形態系実習（組織学実習）、臨床基礎医学の「免疫と生体防御」および「ウイルスと感染」の講義や免疫学実習を担当し、医学英語専門文献抄読、症候学演習のモデュレーション、チュートリアルや研究室配属などの双方向の教育に積極的に参加している。研究室配属では、食品の機能性をテーマにした研究を学生主体で展開し、その成果の一部は、2014年3月に行われた「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」において、学生自身によりポスター発表され、優秀賞を獲得した。

医学部医学科の大学院博士課程では微細形態学やバイオインフォマティクスなど共通カリキュラムの演習を担当するとともに選択カリキュラムで社会人枠の大学院生を指導している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 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.
- 2) Atsukawa M¹⁾, Tsubota A, Shimada N (Shinmatsudo Central General Hosp), Kondo C¹⁾, Itokawa N¹⁾, Nakagawa A¹⁾, Fukuda T¹⁾, Matsushita Y¹⁾, Naraha

- ra Y¹), Osada Y (Hakujikai Memorial Hosp), Yamaguchi H¹), Nakatsuka K¹), Iwakiri K¹), Kawamoto C¹), Sakamoto C¹) (¹Nippon Medical School). Effect of fluvastatin on 24-week telaprevir-based combination therapy for hepatitis C virus genotype 1b-infected chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26(7) : 781-7.
- 3) Kamada M, Akiyoshi K, Akiyama N, Funamizu N, Watanabe M (Institute of DNA Sciences), Fujioka K, Ikeda K, Manome Y. Cholangiocarcinoma cell line TK may be useful for the pharmacokinetic study of the chemotherapeutic agent gemcitabine. *Oncol Rep* 2014; 32(2) : 829-34.
- 4) Tsubota A, Mogushi K¹), Aizaki H (National Institute of Infectious Diseases), Miyaguchi K¹), Nagatsuma K, Matsudaira H, Kushida T (Japan Science and Technology Agency), Furihata T (Chiba Univ), Tanaka H¹) (¹Tokyo Medical and Dental Univ), Matsuura T. Involvement of MAP3K8 and miR-17-5p in poor virologic response to interferon-based combination therapy for chronic hepatitis C. *PLoS One* 2014; 9(5) : e97078.
- 5) Abe H, Tsubota A, Shimada N¹), Atsukawa M²), Kato K¹) (¹Shinmatsudo Central General Hosp), Takaguchi K (Kagawa Prefectural Central Hosp), Asano T³), Chuganji Y³) (³Tokyo Metropolitan Bokutoh Hosp), Sakamoto C²) (²Nippon Medical School), Toyoda H⁴), Kumada T⁴) (⁴Ogaki Municipal Hosp), Ide T⁵), Sata M⁵) (⁵Kurume Univ), Aizawa Y. Predictors of response to 24-week telaprevir-based triple therapy for treatment-naïve genotype 1b chronic hepatitis C patients. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014 : 549709.
- 6) Fujioka K, Hanada S¹), Inoue Y (Toho Univ), Sato K²), Hirakuri K²) (²Tokyo Denki Univ), Shiraishi K, Kanaya F¹), Ikeda K, Usui R, Yamamoto K¹) (¹National Center for Global Health and Medicine), Kim SU (Chung-Ang Univ), Manome Y. Effects of silica and titanium oxide particles on a human neural stem cell line : morphology, mitochondrial activity, and gene expression of differentiation markers. *Int J Mol Sci* 2014; 15(7) : 11742-59.
- 7) Atsukawa M¹), Tsubota A, Shimada N, Abe H (Shinmatsudo Central General Hosp), Kondo C¹), Itokawa N¹), Nakagawa A¹), Iwakiri K¹), Kawamoto C¹), Aizawa Y, Sakamoto C¹) (¹Nippon Medical School). Serum 25(OH)D₃ levels affect treatment outcomes for telaprevir/peg-interferon/ribavirin combination therapy in genotype 1b chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 2014; 46(8) : 738-43.
- 8) Furihata T¹), Matsumoto S¹), Fu Z¹), Tsubota A, Sun Y¹), Matsumoto S¹), Kobayashi K¹), Chiba K¹) (¹Chiba Univ). Different interaction profiles of direct-acting anti-hepatitis C virus agents with human organic anion transporting polypeptides. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(8) : 4555-64.
- 9) Ikeda K, Fujioka K, Tachibana T, Kim SU (Chung-Ang Univ, Univ of British Columbia), Tojo K, Manome Y. Secretion of urocortin I by human glioblastoma cell lines, possibly via the constitutive pathway. *Peptides* 2015; 63 : 63-70.
- 10) Sukthankar P¹), Avila LA¹), Whitaker SK¹), Iwamoto T, Morgenstern A²), Apostolidis C²) (²Institute for Transuranium Elements), Liu K³), Hanzlik RP³) (³Univ of Kansas), Dadachova E (Albert Einstein College of Medicine), Tomich JM¹) (¹Kansas State Univ). Branched amphiphilic peptide capsules : cellular uptake and retention of encapsulated solutes. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1838(9) : 2296-305.
- 11) Felizola SJ¹), Maekawa T¹), Nakamura Y¹), Satoh F¹), Ono Y¹), Kikuchi K¹), Aritomi S (Ajinomoto), Ikeda K, Yoshimura M, Tojo K, Sasano H¹) (¹Tohoku Univ). Voltage-gated calcium channels in the human adrenal and primary aldosteronism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 144(Pt B) : 410-6.
- 12) Seki N, Sugita T, Aida Y, Itagaki M, Ishiguro H, Sutoh S, Abe H, Tsubota A, Matsushima M, Aizawa Y. Assessment of the features of serum apolipoprotein profiles in chronic HCV infection : difference between HCV genotypes 1b and 2. *Hepatol Int* 2014; 8(4) : 550-9.
- 13) Masaki N¹), Sugiyama M¹), Shimada N (Shinmatsudo Central General Hosp), Tanaka Y (Nagoya City Univ), Nakamuta M (NHO Kyushu Medical Cente), Izumi N (Musashino Red Cross Hosp), Watanabe S (Juntendo Univ), Tsubota A, Komatsu M (Akita City Hosp), Masaki T (Kagawa Medical Univ), Enomoto N (Yamanashi Univ), Yoneda M²), Murata K¹), Ito K¹) (²Aichi Medical Univ), Koike K (Univ of Tokyo), Mizokami M¹) (¹National Center for Global Health and Medicine). Pretreatment prediction of the outcome of response-guided peginterferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29(12) : 1996-2005.
- 14) Nakagawa A¹), Atsukawa M¹), Tsubota A, Shimada N (Shinmatsudo Central General Hosp), Abe H, Kondo C¹), Itokawa N¹), Arai T¹), Hashimoto S¹), Matsushita Y¹), Fukuda T¹), Nakatsuka K¹), Iwakiri

- K¹, Kawamoto C¹, Aizawa Y, Sakamoto C¹ (¹Nippon Medical School). Relationship between HCV dynamics and sustained virological responses in chronic hepatitis C genotype 1b patients treated with telaprevir-based triple therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26(12) : 1329-34.
- 15) Fujioka K, Tomizawa Y (Tokyo Women's Medical Univ), Shimizu N (Institute of Statistical Mathematics), Ikeda K, Manome Y. Improving the performance of an electronic nose by wine aroma training to distinguish between drip coffee and canned coffee. *Sensors (Basel)* 2015; 15(1) : 1354-64.
- 16) Kondo C¹, Atsukawa M¹, Tsubota A, Shimada N (Shinmatsudo Central General Hosp), Abe H, Itokawa N¹, Nakagawa A¹, Fukuda T¹, Matsushita Y¹, Nakatsuka K¹, Kawamoto C¹, Iwakiri K¹, Aizawa Y, Sakamoto C¹ (¹Nippon Medical School). Safety and efficacy of partial splenic embolization in telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C. *Intern Med* 2015; 54(2) : 119-26.
- 17) Avila LA¹, Aps LR², Sukthankar P¹, Ploscaru N¹, Gudlur S¹, Šimo L¹, Szoszkiewicz R¹, Park Y¹, Lee SY¹, Iwamoto T, Ferreira LC² (²Univ of São Paulo), Tomich JM¹ (¹Kansas State Univ). Branched amphiphilic cationic oligopeptides from peptidexes with DNA: a study of their biophysical properties and transfection. *Mol Pharmaceutics* 2015; 12(3) : 706-15.
- 18) Matsumoto M, Matsuura T, Aoki K, Maehashi H, Iwamoto T, Ohkawa K, Yoshida K, Yanaga K, Takada K. An efficient system for secretory production of fibrinogen using a hepatocellular carcinoma cell line. *Hepatol Res* 2015; 12(3) : 315-25.
- 19) Sato K^{1,2}, 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 Proceeding* 2014; 1660.
- 20) Fujioka K, Tomizawa Y (Tokyo Women's Medical Univ), Shimizu N (Institute of Statistical Mathematics), Manome Y. Description of coffee aroma with the electronic nose which learned wine aromas, "Le Nez du Vin". *Proceedings of the 1st International Electronic Conference on Sensors and Applications*, 1-16 June 2014; Sciforum Electronic Conference Series 2014; 1 : g005.
- 21) 池田恵一, 藤岡宏樹, 立花利公, 馬目佳信, 東條克能. ヒトグリオーマ細胞におけるウロコリン I の発現とその分泌経路についての検討. *ACTH RELAT-*

ED PEPTIDES 2014; 25 : 7-10.

II. 総 説

- 1) Ikeda K, Akiyoshi K, Kamada M, Fujioka K, Tojo K, Manome Y. Expression of urocortin I in normal tissues and malignant tumors. *Cancer Cell & Microenvironment* 2014; 1(3) : 45-50.

III. 学会発表

- 1) 糸川典夫¹, 厚川正則¹, 島田則朋², 安部 宏, 近藤千紗¹, 中川 愛¹, 加藤慶三² (²新松戸中央総合病院), 福田 健¹, 松下洋子¹, 榎原義之¹, 中塚雄久¹, 岩切勝彦¹, 坪田昭人, 相澤良夫, 川本智章¹, 坂本長逸¹ (¹日本医科大). C型慢性肝炎 IL28B minor genotype に対する Alfacalcidol 併用 3 剤療法についての検討 Pilot Study. 第 100 回日本消化器病学会総会. 東京, 4 月. [日消誌 2014; 111(臨増総会) : A307]
- 2) 池田恵一, 藤岡宏樹, 岩本武夫, 馬目佳信, 東條克能, 立花利公. ヒトグリオーマ細胞におけるウロコリンの発現. 日本顕微鏡学会第 70 回記念学術講演会. 千葉, 5 月.
- 3) 呉 正平¹, 米原澄子¹, 安見秀明¹, 山岡龍平¹ (¹十一房印刷工業), 藤岡宏樹, 池田恵一, 岩本武夫, 齋藤英希, 馬目佳信, 立花利公. アナログ式印刷におけるミストの形態. 日本顕微鏡学会第 70 回記念学術講演会. 千葉, 5 月.
- 4) 馬目佳信, 花田三四郎¹, 井上由理子 (東邦大), 白石貢一, 池田恵一, 叶谷文秀¹ (¹国立国際医療研究センター), 藤岡宏樹. 細胞評価法を用いたシリカ粒子が与える中枢神経系への影響評価. 第 87 回日本産業衛生学会. 岡山, 5 月.
- 5) 呉 正平¹, 米原澄子¹, 安見秀明¹, 藤岡宏樹, 馬目佳信, 山岡龍平¹ (¹十一房印刷工業). アナログ式印刷におけるミスティングの性状とその対策. 第 87 回日本産業衛生学会. 岡山, 5 月.
- 6) 藤岡宏樹, 花田三四郎¹, 井上由理子 (東邦大), 白石貢一, 叶谷文秀¹ (¹国立国際医療研究センター), 馬目佳信. ナノが与える脳への影響を予測するボトムアップ評価法の開発. 第 84 回日本衛生学会学術総会. 岡山, 5 月.
- 7) 厚川正則 (日本医科大), 島田紀朋 (新松戸中央総合病院), 坪田昭人. C型慢性肝炎に対する IFN-base 治療における血清 25(OH)D₃ の重要性. 第 50 回日本肝臓学会総会. 東京, 5 月. [肝臓 2014; 55(Suppl.1) : A218]
- 8) Fujioka K, Tomizawa Y (Tokyo Women's Medical Univ), Shimizu N (Institute of Statistical Mathematics), Manome Y. Description of coffee aroma with the

- electronic nose which learned wine aromas, "Le Nez du Vin". 1st International Electronic Conference on Sensors and Applications. Web, June.
- 9) Fujioka K, Hanada S, Hirakueri K, Manome Y. Effects of silica particles on the central nervous system assayed by in vitro bottom-up brain model. 2014 YONSEI BK21 PLUS-IGAKUKEN Joint Symposium "Transnational Exchange of Science between Korea and Japan". Seoul, June.
- 10) 藤岡宏樹, 富澤康子 (東京女子医科大), 馬目佳信. ソムリエ表現を記憶した匂い分析装置による香りの評価. 第27回におい・かおり環境学会. 東京, 8月.
- 11) 藤岡宏樹, 清水信夫 (統計数理研究所), 馬目佳信, 富澤康子 (東京女子医科大). 香りセンサーは, キノコの種類を判別できるのか? 日本きのこ学会25周年記念大会. 京都, 9月.
- 12) Manome Y, Fujioka K, Tachibana T, Tojo K, Ikeda K. Production of urocortin in human malignant cell lines. 9th International Conference of Anticancer Research. Sithonia, Oct.
- 13) 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. 和菓子の餡に含まれるポリフェノール量と抗酸化作用. 第131回成医会総会. 東京, 10月.
- 14) 新井泰央¹⁾, 厚川正則¹⁾, 島田紀朋 (新松戸中央総合病院), 安部 宏, 大久保知美¹⁾, 中川 愛¹⁾, 糸川典夫¹⁾, 近藤千紗¹⁾, 坪田昭人, 相澤良夫, 川本智章¹⁾, 坂本長逸¹⁾ (¹⁾日本医科大). C型慢性肝炎における血清25(OH)D₃濃度の特徴についての検討. 第18回日本肝臓学会大会. 神戸, 10月. [肝臓2014; 55(Suppl.2): A655]
- 15) Manome Y. Nucleotide markers for DNA analysis. Joint Research Meeting for Worldwide Conservation of Slow Lorises. Canchanaburi, Nov.
- 16) 中川 愛¹⁾, 厚川正則¹⁾, 島田紀朋 (沖縄徳洲会千葉徳洲会病院), 阿部 宏, 吉澤 海 (町田市民病院), 浅野 徹²⁾, 大久保雄介 (済生会横浜市東部病院), 荒木真裕 (茨城県中央病院・茨城県地域がんセンター), 池上 正 (東京医科大), 糸川典夫¹⁾, 近藤千紗¹⁾, 中塚雄久¹⁾, 忠願寺義通²⁾ (²⁾東京都墨東病院), 坪田昭人, 相澤良夫, 坂本長逸¹⁾ (¹⁾日本医科大). 我が国におけるC型慢性肝炎患者の血清25(OH)D₃濃度の特徴. 第40回日本肝臓学会東部会. 東京, 11月. [肝臓2014; 55(Suppl.3): A829]
- 17) 馬目佳信. 超音波治療技術への期待. 第38回(平成26年度)東京電機大学ME講座: 先端技術がひらく医療と福祉の未来. 東京, 12月.
- 18) Fujioka K, Tomizawa Y (Tokyo Women's Medical Univ), Shimizu N (Institute of Statistical Mathematics), Manome Y. Learning wine aroma descriptions improved ability of expression in an electronic nose. 2nd Digital Olfaction Society World Congress 2014. Tokyo, Dec.
- 19) 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), 馬目佳信. 化学センサとワイン香料の組み合わせによる匂いの客観的評価法の構築. 電気化学会第82回大会. 横浜, 3月.
- 20) 藤岡宏樹, 花田三四郎¹⁾, 井上由理子 (東邦大), 白石貢一, 叶谷文秀¹⁾ (¹⁾国立国際医療研究センター), 馬目佳信. ボトムアップ脳モデルによるナノ粒子の血液脳関門透過性, 及び毒性の定量的評価. 日本薬学会第135年会. 神戸, 3月.

V. その他

- 1) 藤岡宏樹, 清水信夫 (統計数理研究所). 半導体センサーによる化学物質の分類と構造との関連性の検証. 共同利用実施報告書 (大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 統計数理研究所): 平成25(2013)年度2014: 261-2.
- 2) 藤岡宏樹. 大豆, 及び大豆製品由来のマイクロRNA配列とその機能解析. 年報 (飯島藤十郎記念食品科学振興財団) 2014; 29: 79-83.
- 3) 藤岡宏樹. 味噌マイクロRNAが与える免疫細胞活性化への影響. 研究の概要: 一般公募研究 (糧食研究会: 平成25年度) 2014; 43-8.

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、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。特にシグナル伝達に関与すると予想される分子や細胞表面に発現する分子の解析を進めている。

II. イヌにおける免疫学的便潜血検査と消化器疾患における便潜血傾向

代表的な伴侶動物であるイヌの寿命は獣医療の発展の伴い飛躍的に伸長している。しかしそれに伴い腫瘍を始めとした加齢性疾患も増加しており、高齢動物にとって負担の少ない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、獣医学領域での臨床的意義についての知見は殆どない。この原因として、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養環境に適していないことが挙げられる。そこで、抗イヌヘモグロビン抗体を用いたレーザー免疫比濁法による潜血評価を検討した。家庭内飼育犬から得られた糞便検体の評価において、本法においては化学触媒法で問題となる食餌内容による偽陽性および偽陰性が生じ

ないこと、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。今後は実際の消化管内腫瘍症例における便潜血の経時的動態を評価し、引き続き診断的価値についての検討を行う。

III. マラリア原虫感染時の宿主血中アミノ酸インフォマティクス

マラリアは寄生虫感染症の中で最も重要な疾病の1つであり、地球温暖化に伴う流行地域拡大の懸念や薬剤耐性株の出現などから、この疾病に対する予防・治療法の確立がより一層強く望まれている。マラリア原虫はアミノ酸生合成経路の大部分を欠損しているため、アミノ酸源の一部を宿主血漿中の遊離アミノ酸に依存している。そこで我々は、遊離アミノ酸を介した寄生虫-宿主間の相互作用を解明するために、宿主血漿に含まれる遊離アミノ酸濃度についての網羅的な解析(血漿アミノグラム解析)を実施している。これまでの解析から、齧歯類特異的なマラリア原虫 *Plasmodium berghei* 感染によって、宿主血漿アミノグラムが顕著に変化することに加え、アミノ酸配合率を調節した完全人工合成飼料の給餌に起因する宿主血漿アミノグラムの変化により、原虫の増殖が有意に抑制されることを明らかにしている。現在は、熱帯熱マラリア原虫 *P. falciparum* の培養系において、個別ヒト血清(日本赤十字社より、3,000人以上の血清を譲り受け済み)を用いて、熱帯熱マラリア原虫の増殖に対して抑制効果を有するアミノグラムの探索を試みている。

「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26年度の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570名であり、前年度と比べて100名以上増加した。これは本学で実施される医学科学研究において、実験動物研究施設の果たす役割と重要性が年々増していることを表していると考えられる。このような状況にあって、ユーザー対応の充実の一環として、新規施設利用者に対する施設利用説明会(平成21年度より開催)および動物実験初心者を対象とした基礎的な動物実験手技の技術講習会(平成22年度より開催)を平

成 26 年度も開催した。また、施設の高機能化を図るべく、嘉穂洋陸施設長の指示のもと、櫻井達也講師が中心となって、高性能小動物イメージング機器群の使用環境、細胞培養や分子生物学的な研究に対応した実験室およびコモンマームセット飼育・実験室の整備を進めた。

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。また、医学英語専門文献抄読でも2名の医学部生（3年生）を担当し、科学論文の読み方、特に構成や特有の英語表現等について解説した。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などから、今後も施設教員が医学科カリキュラムに積極的に参加し、持てる専門知識・能力を発揮することで、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前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、本学動物実験規程に基づいて行われる動物実験教育訓練講師を担当した他、随時、動物実験計画申請者に対するコンサルテーションに応じた。

3. 研究

研究概要に示したように、施設教職員が各々の専門領域の下で研究活動を展開した。また、施設利用者との共同研究も積極的に行い、論文公表等を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tamura Y¹⁾, Ohta H¹⁾, Kashiide T²⁾, Matsumoto J²⁾ (²Nihon Univ), Sakurai T, Yokoyama N¹⁾, Morishita K¹⁾, Nakamura K¹⁾, Yamasaki M¹⁾, Takiguchi M¹⁾ (¹Hokkaido Univ). Case report: protein-losing enteropathy caused by *Mesocestoides vogae* (syn. *M. cor-ti*) in a dog. *Vet Parasitol* 2014; 205(1-2): 412-5.
- 2) Nzelu CO¹⁾, Gomez EA (Ministerio de Salud Publica), Cáceres AG (Instituto Nacional de Salud), Sakurai T¹⁾, Martini-Robles L (Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical 'Leopoldo Izquieta Perez'), Uezato H (Univ of Ryukyus), Mimori T (Kuma-

moto Univ), Katakura K¹⁾, Hashiguchi Y (SENES-CYT), Kato H¹⁾ (¹Hokkaido Univ). Development of a loop-mediated isothermal amplification method for rapid mass-screening of sand flies for *Leishmania* infection. *Acta Trop* 2014; 132: 1-6.

- 3) Nzelu CO¹⁾, Kato H²⁾, Pupilampu N¹⁾, Desewu K (Ghana Health Service), Odoom S¹⁾, Wilson MD¹⁾, Sakurai T²⁾, Katakura K²⁾ (²Hokkaido Univ), Boakye DA¹⁾ (¹Univ of Ghana). First detection of *Leishmania tropica* DNA and *Trypanosoma* species in *Sergentomyia* sand flies (Diptera: Psychodidae) from an outbreak area of cutaneous leishmaniasis in Ghana. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(2): e2630.
- 4) Bawm S¹⁾²⁾, Shimizu K²⁾, Hirota J²⁾, Tosa Y²⁾, Htun LL¹⁾ (¹Univ of Veterinary Science), Maw NN³⁾, Thein M³⁾ (³Livestock Breeding and Veterinary Department), Kato H²⁾, Sakurai T²⁾, Katakura K²⁾ (²Hokkaido Univ). Molecular prevalence and genetic diversity of bovine *Theileria orientalis* in Myanmar. *Parasitol Int* 2014; 63(4): 640-5.

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 細菌遺伝学, 放射生物学,
放射化学

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

クマムシは、乾燥や電離放射線などの極限環境に耐性であることが知られている微小動物である。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おり、単独で緩歩動物門を成している。我々は、クマムシの電離放射線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450Gyのエックス線を照射し、DNAの損傷をコメットアッセイにて分析した。コメットアッセイは定法に従った。電気泳動装置として Comet Assay Tank CSL-COM20 (Cleaver) を用いて泳動後、SYBR Gold で染色した。染色したスライドガラスは、自動式細胞イメージアナライザー ArrayScan XTI (Thermo) で観察した。その結果、エックス線を照射していない対照群に比べ、エックス線照射群ではテールの長い細胞が多かった。しかし、きれいに単離された細胞数が少なかったため、観察結果を自動で数値化することは出来なかった。今後、セルストレイナーを用いて夾雑物を除去後、細胞を遠心濃縮することにより、改善を図っていきたい。

II. ラドンに関する研究

ラドンは、岩石・土壌中に含まれるウランの崩壊により生じる気体の放射性元素である。水に可溶性であるため、地下水・温泉に溶け込んで地上に達し、地表で空気中に逸散して呼吸として体内に取り込まれる。ラドンは生体への影響が大きいアルファ線を放出するため、喫煙と共に肺がんの主要原因となっている。空気中および地下水・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。ラドン濃度を地震予知に応用しようとする試みがあることから分かるように、地下構造は数々の要因に寄り変化する。そこで、ラドン濃度を繰り返し計測して状況を把握しておくことは有用である。我々は、ラドン泉として知られている鳥取県

東伯郡三朝町および山梨県北杜市において浴水中のラドン濃度の測定を行い、三朝温泉石湯において1,920Bq/L (昨年は1,470Bq/L)、増富温泉不老閣温泉において1,470Bq/L という高い値を得た。

III. 放射性降下物の環境中における追跡および測定法の開発

2011年3月に起き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。また事故による汚染水の海洋漏洩を受け、海水中の放射性ストロンチウムの安全かつ簡易・迅速な分析法を検討した。固体抽出分離剤を用いた Analig Sr-01 (IBC Advanced Technologies) カラムにより放射性ストロンチウムを分離し、液体シンチレーションカウンタにより測定した。使用したカラムは再利用できることが確認でき、従来の方法で化学分離操作に約2週間かかっていたところ、この方法では約2日間の操作で評価が可能となった。1Lの海水試料を分析した場合の検出下限値は約1Bq/Lとなり、この方法は海水のスクリーニング調査に利用できると考えられる。

「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を使用しない生化学実験・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。2014年度は、12講座・研究室の35名、2カリキュラムの13名の合計48名(うち女性17名)が実験・研究を行った。昨年度に比べ、1講座・研究室の増加で利用者数は51名から48名へと微減した。RI受入件数は11件で2件の増加、使用核種は ^{32}P , ^{51}Cr , ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I などであり、使用量合計は433MBqで昨年と同程度であった。RIの利用者数はここ数年同程度であり、RI実験を行いやすい環境を整える必要もあるが、コールド実験も推進して共同研究施設として保有する設備・機器を広く利用してもらえよう努めている。

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も引き続き注力している。事故による汚染水の海洋漏洩を受け、海水中の放射性ストロンチウムの安全かつ簡易・迅速な分析法を確立し、海水のスクリーニング調査に利用できる。

「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、エックス線照射群ではテールの長い細胞が多かったため、今後、セルストレイナーを用いて夾雑物を除去後、細胞を遠心濃縮することにより、改善を図っていきたい。

「ラドンに関する研究」は、今年度もラドン温泉に注力して行った。ラドン濃度を地震予知に応用しようとする試みがあることから分かるように、地下構造は数々の要因に寄り変化する。三朝温泉石湯において、1年間で1,470Bq/Lから1,920Bq/Lへの上昇を確認した。

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12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催で、第1回勉強会を6月8日に、第2回勉強会を3月8日に、公開パネル討論会「今やる、放射線教育」を11月10日にいずれも南講堂で開催した。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

I. 原著論文

- 1) Minowa H. Image analysis of radiocesium distribution in coniferous trees two years after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident. J Radioanal Nucl Chem 2015; 303(2): 1601-5.
- 2) 堀内公子, 箕輪はるか, 吉澤幸夫. 【放射能泉の科学】三朝温泉におけるラドン研究の100年. 温泉科学 2015; 64(4): 409-421.

III. 学会発表

- 1) 箕輪はるか, 加藤結花 (日立アロカメディカル), 緒方良至 (名古屋大). 固相抽出法を用いた水試料中の放射性ストロンチウムの簡易測定法 I. 2014 日本放射化学会年会・第58回放射化学討論会. 名古屋, 9月.
- 2) 箕輪はるか, 加藤結花 (日立アロカメディカル), 緒方良至 (名古屋大). 固相抽出法を用いた海水中の放射性ストロンチウム簡易分析法の検討. 第16回「環境放射能」研究会. つくば, 3月.

GMP 対応細胞・ベクター産生施設

教授：本間 定 腫瘍免疫学

教育・研究概要

I. 真珠腫術後難聴の予防のための鼻粘膜細胞シートを用いた再生医療

耳の炎症性腫瘍である真珠腫の術後は耳小骨の癒着による難聴の発生が危惧され、この予防法の確立が望まれている。耳鼻咽喉科学講座はこの問題を解決するために術前に患者の鼻粘膜を採取・培養して細胞シートを形成させ、真珠腫の手術時にこの細胞シートを耳小骨に貼り付けて癒着を防止し、術後難聴の発生を予防するための臨床試験を実施した。本年度は本施設を利用して鼻粘膜細胞シートの培養が問題なく行われることを確認し、数例の真珠腫手術症例に細胞シートの移植を施行した。術後の長期成績が期待される。

II. 悪性膠芽腫に対する樹状細胞ワクチン療法の臨床成績の解析

脳神経外科学講座は本施設を利用して悪性膠芽腫（グリオブラストーマ、以下 GBM）に対する樹状細胞ワクチン療法を継続して施行した。Temozolomide (TMZ) 治療後再発 9 例と初発 20 例の GBM を対象として検討すると、いずれの群においても既存療法プラス樹状細胞ワクチン療法併用例の方が既存療法単独治療例に比較して無増悪生存期間、全生存期間とも有意な延長が認められた。GBM は樹状細胞ワクチンの良い治療対象であると考えられる。

III. 進行膵癌に対する WT1 ペプチドパルス樹状細胞療法の臨床試験

柏病院消化器・肝臓内科により本施設を利用して進行膵癌に対する化学療法併用 WT1 ペプチドパルス樹状細胞療法の臨床試験が前年度に継続して行われた。良好な全身状態で生存期間が 2 年以上に及ぶ症例が存在するため、定期的にアフエーシスで採取した患者末梢血単核球から樹状細胞を誘導し、WT1 class I と class II peptide をパルスして投与を継続している。

〔点検・評価〕

本施設は細胞治療、再生医療などに特化して設置された施設であり、研究機関としての大学病院を特徴づけるものの 1 つである。毎年、多額の大学経費

を使用して運営が行われているが、本年度は新旧の研究が活発に行われ、従来からの生産室 1, 2 に加えて充てん室も生産室として使用され、創立以来、最多の使用頻度であったことから、充実した施設の活用が行われたといえる。しかし、来年度には継続を予定していないプロジェクトもあり、今後この施設の活用継続のためには学内におけるより多くの魅力的な研究シーズの開発が望まれる。自らの研究シーズを臨床試験の場に導入できる施設を有していることは、本学の大きなアドバンテージのひとつといえる。次年度以降は再生医療、細胞治療は新たに制定される再生医療等安全確保法に則り施行されるため、本施設もその規定に対応した施設、運営の改変を迎えることとなる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Koido S, Homma S, Okamoto M (Kitasato Univ), Takakura K, Mori M¹⁾, Yoshizaki S¹⁾, Tsukinaga S, Odahara S, Koyama S, Imazu H, Uchiyama K, Kajihara M, Arakawa H, Misawa T, Toyama Y, Yanagisawa S, Ikegami M, Kan S, Hayashi K, Komita H, Kamata Y, Ito M, Ishidao T¹⁾, Yusa S¹⁾ (¹Tella), Shimodaira S (Shinshu Univ), Gong J (Boston Univ), Sugiyama H (Osaka Univ), Ohkusa T, Tajiri H. Treatment with chemotherapy and dendritic cells pulsed with multiple Wilms' tumor 1 (WT1)-specific MHC class I/II-restricted epitopes for pancreatic cancer. Clin Cancer Res 2014; 20(16): 4228-39.

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。特に本年度は、全身運動における軟組織（皮膚、腹部臓器、骨格筋、血管系など）の変形が可能な四次元人体モデルの開発を開始した。また変化が著しい小児期の成長をX線CTデータを基に可視化するための表示システムの開発も行なっている。本研究は本学各講座ほか、大阪大学、九州大学、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プの駆動機構の改良を行なった。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。昨年度に引き続き手術ナビゲーションシステムとの融合を進め、術前のシミュレーションにより立案した手術計画を術中のナビゲーションに反映させる際、術者が把握しやすい情報呈示の手法の開発などを行なった。

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。特に腹腔鏡下手術でのナビゲーションで精度を向上させるための手法や、トロッカー設置位置のナビゲーション機能などの開発を行ない、臨床への適応を行なった。

V. 法医学における高次元医用画像解析技術の応用

これまでに開発を行なってきた高次元医用画像解析技術を応用し、将来の新しい犯罪捜査手法、新しい裁判資料の作成手法の確立を目的とした、事件被害者のX線CTデータセットの解析を行なっている。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。本研究は、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演習の講義を担当した。講義の最終日には本研究所の見学を実施しており、入学後の早い時期から学生と本学の研究施設との接点を作ることができる良い機会だと考えている。大学院教育では、外科学講座、および整形外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、本年度より開始し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多元化と高度知能化診断・治療への展開」（多元解剖学）研究プロジェクトにおいて、空間軸と時間軸の中で常に動的変化を持つヒトの四次元現象を解析するための手法の開発を開始した。対象は教育・研究概要Iで述べた全身運動時の内部構造の変化と小児期の成長であり、

これらを可視化することで、これまで計測することが難しかったヒトの四次元的な変化を解析するための手法の一つになりうると考えている。

学内共同研究については、昨年度に引き続き、外科学講座、および耳鼻咽喉科学講座と術中ナビゲーションシステムの開発を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て行なっている。本年度は新しい術式への対応の一つとして腹腔鏡下手術に適したナビゲーションシステムの構築を行ない、ナビゲーションを行なう上で腹腔鏡下手術に特有の問題点の克服を目指した。今後もより多くの講座との学内共同研究を進め、ナビゲーションだけでなく様々な領域での医工連携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) Okamoto T, Onda S, Yasuda J, Yanaga K, Suzuki N, Hattori A. Navigation surgery using an augmented reality for pancreatectomy. *Dig Surg* 2015; 32(2) : 117-23. Epub 2015 Mar 6.
- 2) Onda S, Okamoto T, Kanehira M, Suzuki F, Ito R, Fujioka S, Suzuki N, Hattori A, Yanaga K. Identification of inferior pancreaticoduodenal artery during pancreaticoduodenectomy using augmented reality-based navigation system. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21(4) : 281-7.

II. 総説

- 1) Okamoto T, Onda S, Yanaga K, Suzuki N, Hattori A. Clinical application of navigation surgery using augmented reality in the abdominal field. *Surg Today* 2014; 45(4) : 397-406.

III. 学会発表

- 1) Suzuki N. (Symposium 1: The role of forensic pathology in the investigation for the cause of death) Quantitative analysis of inside victim's body using 3D and 4D imaging. 9th International Symposium on Advances in Legal Medicine. Fukuoka, June.
- 2) 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. 肝胆膵領域の開腹下手術のためのナビゲーション手術システムの開発.

第53回日本生体医工学会大会. 仙台, 6月.

- 3) 木村 正, 窪田 誠, 田口哲也, 田邊登崇, 服部英和, 皆川和彦, 鈴木直樹, 服部麻木, 丸毛啓史. CT撮影における足部荷重装置の有用性. 第53回日本生体医工学会大会. 仙台, 6月.
- 4) 恩田真二, 安田淳吾, 鈴木文武, 船水尚武, 伊藤隆介, 藤岡秀一, 岡本友好, 鈴木直樹, 服部麻木. 胆膵疾患に対する Augmented reality 技術を用いた手術ナビゲーションシステムの有用性の検討. 第31回日本胆膵病態・生理研究会. 東京, 6月.
- 5) 恩田真二, 矢永勝彦, 安田淳吾, 兼平 卓, 鈴木文武, 松本倫典, 船水尚武, 伊藤隆介, 孫 敬洙, 二川康郎, 藤岡秀一, 岡本友好, 大木隆生, 鈴木直樹, 服部麻木. (パネルディスカッション 4-2: 各領域の外科手術における術前画像シミュレーション・術中ナビゲーション手術) Augmented reality 技術を用いた肝胆膵手術における術中ナビゲーションについて. 第39回日本外科系連合学会学術集会. 東京, 6月.
- 6) Hamada H¹⁾, Tamura S¹⁾, Masaki T¹⁾, Sugano N¹⁾ (¹Osaka Univ), Miki H (Osaka National Hosp), Hattori A, Suzuki N, Yonenobu K. The influence of femoral neck anteversion on foot progression angle. *CARS 2014 (Computer Assisted Radiology and Surgery 28th International Congress and Exhibition)*. Fukuoka, June.
- 7) Kawakami H (Sumitomo Hosp), Sugano N (Osaka Univ), Yonenobu K, Miki H (Osaka National Hosp), Hattori A, Suzuki N. Computer assisted 4-dimensional gait analysis system for assessment of the realignment operation of the knee. *CARS 2014 (Computer Assisted Radiology and Surgery 28th International Congress and Exhibition)*. Fukuoka, June.
- 8) Onda S, Yanaga K, Okamoto T, Yasuda J, Suzuki F, Matsumoto M, Funamizu N, Ito R, Futagawa Y, Fujioka S, Suzuki N, Hattori A. Augmented-reality based navigation surgery for hepatobiliary diseases. *CARS 2014 (Computer Assisted Radiology and Surgery 28th International Congress and Exhibition)*. Fukuoka, June.
- 9) 鈴木直樹, 服部麻木. 腹腔内手術において自由な視野と空間的情報を得るための多視点カメラシステムの開発. 第14回日本VR医学会学術大会. 東京, 9月.
- 10) Kimura T, Kubota M, Taguchi T, Tanabe N, Hattori H, Minagawa K, Suzuki N, Hattori A, Marumo K. Artificial reproduction of the weight-bearing state for foot and ankle using an original loading device for use in CT scans. 5th IFFAS (International Federation of Foot & Ankle Societies) Triennial Scientific Meeting, Chicago, Sept.

- 11) 恩田真二, 岡本友好, 藤岡秀一, 船水尚武, 鈴木文武, 安田淳吾, 矢永勝彦, 鈴木直樹, 服部麻木, 胆道外科における augmented reality を使用したナビゲーションシステムの有用性と課題. 第9回肝癌治療シミュレーション研究会. 大阪, 9月.
- 12) 服部麻木, 恩田真二, 安田淳吾, 岡本友好, 鈴木文武, 伊藤隆介, 藤岡秀一, 矢永勝彦, 鈴木直樹. 開腹下手術における AR 型イメージガイド下手術システムの開発. 第14回日本 VR 医学会学術大会. 東京, 9月.
- 13) 木村 正, 窪田 誠, 田口哲也, 田邊登崇, 服部英和, 皆川和彦, 鈴木直樹, 服部麻木, 斎藤 充, 丸毛啓史. CT 撮影用オリジナル足部, 足関節荷重装置の再現性評価. 第29回日本整形外科学会基礎学術集会. 鹿児島, 10月.
- 14) 服部麻木, 飯村慈朗, 鴻 信義, 恩田真二, 岡本友好, 矢永勝彦, 鈴木直樹. 術中ナビゲーションシステム開発の現状と今後. 第23回日本コンピュータ外科学会大会. 吹田, 11月.
- 15) 服部麻木, 安田淳吾, 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. 腹腔鏡下手術におけるポート位置決定のためのナビゲーション. 第23回日本コンピュータ外科学会大会. 吹田, 11月.
- 16) 花房昭彦¹⁾, 黄木剛正¹⁾ (¹芝浦工業大), 鈴木直樹, 服部麻木. 車いす着座時の脊椎形状推定システムの開発 - 前面マーカーによる脊椎形状推定の試み -. 第23回日本コンピュータ外科学会大会. 吹田, 11月.
- 17) 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. 膝矯正骨切り手術による歩容変化を予想する歩行解析システムの構築. 第23回日本コンピュータ外科学会大会. 吹田, 11月.
- 18) 鈴木直樹, 服部麻木, 橋爪 誠 (九州大). 動作に伴った皮膚変形が可能な四次元全身モデルの構築. 医用画像研究会. 石垣, 3月.
- 19) Okamoto T, Yasuda J, Suzuki F, Funamizu N, Fujioka S, Onda S, Yanaga K, Suzuki N, Hattori A. Clinical application of navigation surgery using augmented reality in hepato-biliary pancreatic surgery. 5th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association. Singapore, 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：佐々木 敬 糖尿病学, 分子遺伝学
(副所長)

教育・研究概要

平成26年度は、大橋十也所長(兼任)以外の専任教員(研究員)の再編成が大幅に行われた。一方、同施設内に併設されている研究技術員・事務員計3名(実験動物研究施設の研究技術員も含む)は昨年までと同様に運営された。そうした体制の中、当研究所独自の研究をスタートするとともに、柏病院診療部である消化器・肝臓内科, 脳神経外科, 臨床検査医学, 糖尿病・代謝・内分泌内科, 総合診療部, 産婦人科, 外科に所属する教員が一般研究員として活動できるように支援し、それぞれの研究テーマに進捗があった。

I. 極微量生体ガス成分を応用した糖・脂質代謝異常に関する研究

代謝異常状態においては呼気等の生体ガスに特徴があることが報告されている。中でも呼気分析は心臓移植後に起こる拒絶反応の非侵襲的な診断法として米国FDAから認可されたものも存在する。私たちは生体ガスのうち皮膚ガスに含まれる極微量な生体由来の揮発成分(生体ガス)を糖・脂質代謝異常ならびにメタボリック症候群の早期非侵襲的な診断法に応用する研究を行い、平成26年度は基礎的・臨床的研究を行った。ガス成分の分析は、皮膚ガスを専用のバッグに採取し熱脱着式捕集管に吸着させた。この揮発性物質の量的、質的变化をガスクロマトグラフィーにより分析した。その結果、健常者と比較してメタボリック症候群、2型糖尿病患者ではガスクロマトグラフィーでのシグナルの強いアセトンをはじめ、いくつかの物質に特徴があることが判明した。今後は新たな非侵襲的バイオマーカーの開発に発展させる計画である。本研究は糖尿病・代謝・内分泌内科, 基盤研究施設 岩本武夫准教授, ならびにキヤノン株式会社と共同して行われた。

II. 糖尿病における膵島の傷害機序と再生医学に関する研究

糖尿病の発症・進展には、膵内分泌における組織(膵島)における細胞の傷害が果たす役割が大きい。平成26年度は、膵島の外周全体を被覆している

Schwann 細胞による「膵島の自己組織化」, 「代謝ストレスからの細胞保護」という全く新しい概念に基づく研究を開始した。膵島 Schwann 細胞は脳 astrocytes と同種細胞で, グルタミン酸トランスポータを介して膵島の微小循環の調節, また Nrf2 経路を介して酸化ストレスによる細胞障害の保護を行っている」と推察される。本研究では申請者らが開発した高効率遺伝子導入法を駆使することで関連する遺伝子の siRNA を rAAV ベクターでこの Schwann 細胞に発現させ, この代謝経路を補強, 再生することが膵島障害からの回復, β 細胞機能低下の防止につながるかどうかにつき検討する計画である。本研究は佐々木敬が研究代表者を務める科学研究費: 基盤研究 (C) などにより行われた。

III. 東京理科大学トランスレーショナルリサーチセンターとの研究連携

東京理科大学と本学は, もともと大学間での教育・研究連携が締結されているところである。また東京理科大学薬学部のある野田キャンパスは臨床医学研究所にとっては地理的に共同研究に有利であり, 従来から個別の研究は少しずつ共同研究が進められて来ている。このような経緯から臨床医学研究所では佐々木敬が東京理科大学の客員教授となり研究者間の橋渡しをした。さらに本学柏キャンパスと東京理科大学野田キャンパスがお互いに得意な研究分野を知りさらに共同研究のチャンスを増やすために, 東京慈恵会医科大学臨床医学研究所 (ICMR) / 東京理科大学トランスレーショナルリサーチ (TR) センター第 1 回合同シンポジウムを平成 26 年度に初めて開催した。これは本学の松藤千弥学長, 東京理科大学森口泰孝副学長のご臨席のもと 7 演題が発表され, 参加者 45 名全員により共同研究の可能性も含めた討議がなされた。

「点検・評価」

一般研究員による臨床と基礎医学を結ぶ研究に対して研究所が支援を行い, 従来通り活発に研究活動が行われたことは評価に値する。一方, 研究所の人的構成が変化し, 今後は専任教員が主催する大学院医学研究科の細目にも大学院生が活躍する等により, 研究分野の拡大や進捗をはかる必要があると考えられる。

研究業績

I. 原著論文

1) Seino Y (Kansai Electric Power Hosp), Sasaki T,

Fukatsu A (Yachiyo Hosp), Sakai S¹⁾, Samukawa Y¹⁾ (¹Taisho Pharmaceutical). Efficacy and safety of luseogliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 12-week, randomized, placebo-controlled, phase II study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(7): 1219-30.

2) Seino Y (Kansai Electric Power Hosp), Sasaki T, Fukatsu A (Yachiyo Hosp), Sakai S¹⁾, Samukawa Y¹⁾ (¹Taisho Pharmaceutical). Efficacy and safety of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(7): 1245-55.

3) Seino Y (Kansai Electric Power Hosp), Sasaki T, Fukatsu A (Yachiyo Hosp), Ubukata M¹⁾, Sakai S¹⁾, Samukawa Y¹⁾ (¹Taisho Pharmaceutical). Dose-finding study of luseogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(7): 1231-44.

4) 荒木達夫, 下田妙子, 小林明美, 相木浩子, 小池 優, 近藤さよ美, 篠田美和, 山城健二, 比企能人, 佐々木敬, 宇都宮一典. 耐糖能異常者に対する高繊維食の血糖応答制御とセカンドミール効果. *日病態栄会誌* 2014; 17(2): 221-30.

II. 総 説

1) 佐々木敬, 寒川能成 (大正製薬). SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの特性. *別冊 Bio Clin* 2015; 4(1): 138-46.

III. 学会発表

1) 塩崎正嗣, 藤本 啓, 佐々木敬, 宇都宮一典. 糖脂毒性による膵 β 細胞死には PKC δ が関与する. 第 111 回日本内科学会講演会. 東京, 4 月. [日内会誌 2014; 103(Suppl.): 246]

2) 坂井荘一¹⁾, 寒川能成¹⁾ (¹大正製薬), 加来浩平 (川崎医療福祉大), 稲垣暢也 (京都大), 羽田勝計 (旭川医科大), 佐々木敬, 清野 裕 (関西電力病院). SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの第 III 相二重盲検比較試験および 52 週単剤長期投与試験における安全性および有効性の検討. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5 月.

3) 羽田勝計 (旭川医科大), 稲垣暢也 (京都大), 加来浩平 (川崎医療福祉大), 佐々木敬, 清野 裕 (関西電力病院), 坂井荘一¹⁾, 寒川能成¹⁾ (¹大正製薬). SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの既存経口血糖降下薬との長期併用時における安全性および有効性の検討. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5 月.

- 4) 藤本 啓, 春山雄史, 佐々木敬, 中村明日香, 鈴木英明, 森 豊, 根本昌実, 横山淳一, 岡部正隆, 宇都宮一典. FBP1 遺伝子変異は FBP1 タンパク分解亢進と多量体形成不全を誘導し糖新生を障害する. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5 月.
- 5) Haneda M (Asahikawa Medical Univ), Seino Y (Kansai Electric Power Hosp), Inagaki N (Kyoto Univ), Sasaki T, Fukatsu A (Yachiyo Hosp), Sato Y¹⁾, Sakai S¹⁾, Samukawa Y¹⁾ (¹Taisho Pharmaceutical). Efficacy and safety of luseogliflozin in various levels of renal function in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus : analysis of pooled data from long-term phase 3 trials. American Diabetes Association 74th Scientific Sessions. San Francisco, June. [Diabetes 2014; 63(Suppl.1) : A267]
- 6) Sasaki T, Seino Y (Kansai Electric Power Hosp), Haneda M (Asahikawa Medical Univ), Inagaki N (Kyoto Univ), Fukatsu A (Yachiyo Hosp), Ubukata M¹⁾, Sakai S¹⁾, Samukawa Y¹⁾ (¹Taisho Pharmaceutical). Long-term efficacy and safety of luseogliflozin, an SGLT2 inhibitor, in elderly patients with type 2 diabetes. American Diabetes Association 74th Scientific Sessions. San Francisco, June. [Diabetes 2014; 63(Suppl.1) : A275]

IV. 著 書

- 1) 根本昌実, 佐々木敬. 第 6 章 : 特別な配慮を必要とするケース D. 特殊な病態における糖尿病治療 1. 外科手術, ICU での管理. 永井良三 (自治医科大) 総監修. 糖尿病研修ノート. 改訂第 2 版. 東京 : 診断と治療社, 2014. p.502-6.

先端医学推進拠点

痛み脳科学センター

教授：加藤 総夫 神経生理学
(神経科学研究部)

教授：大橋 十也 遺伝子治療
(遺伝子治療研究部)

教授：上園 晶一 麻酔科学
(麻酔科学講座)

教授：安保 雅博
(リハビリテーション医学講座)

教授：井口 保之
(内科学講座(神経内科))

教授：宇都宮 一典
(内科学講座(糖尿病・代謝・内分泌内科))

教授：岡本 愛光
(産婦人科学講座)

教授：岡野ジェイムス洋尚
(再生医学研究部)

教授：下山 直人
(麻酔科学講座)

教授：嘉糠 洋陸
(実験動物研究施設)

教授：河合 良訓
(解剖学講座(肉眼・神経))

教授：丸毛 啓史
(整形外科科学講座)

教授：村山 雄一
(脳神経外科学講座)

教授：中川 秀己
(皮膚科学講座)

教授：初山 俊彦
(薬理学講座)

准教授：近藤 一郎
(麻酔科学講座)

准教授：横山 昌幸
(医用エンジニアリング研究部)

准教授：渡部 文子
(神経科学研究部)

准教授：北原 雅樹
(麻酔科学講座)

講師：池田 亮
(整形外科科学講座)

教育・研究概要

本学先端医学推進拠点の第1号である痛み脳科学センターは平成26年4月、文部科学省「痛みの苦痛緩和を目指した集学的脳医学研究拠点の形成」(S1311009：平成25～29年度)の支援の下に行われる研究を推進するために設立された。

痛みは、ほとんどすべての臨床領域において、患者の苦しみの最も主要な訴えである。傷害や炎症は強い急性痛を引き起こし、警告信号として機能する

が、慢性化した痛みは、警告信号としての役割を果たさないにもかかわらずその苦痛によって患者を苦しめ続ける。近年の研究から、この苦痛は、脳の神経回路のはたらきによって生み出されていることが明らかになっている。急性痛の記憶は、傷害を避ける行動を可能にする一方、外傷後ストレス障害など脳内の変化をもたらし、日常生活の障害を招く。また、本邦では国民の20%以上が何らかの慢性の痛みを訴えている。慢性痛は、痛みの苦痛がその本態で、警告信号としての意義に乏しく、治療にも難渋する。本センターは、このような痛みの苦しみを生み出す脳機構を解明し、臨床におけるその緩和方法の開発を目指している。さらに、そこで得られた痛み脳科学の研究成果を、本学教職員および拠点で研究を進める研究者で共有することにより、基礎から臨床に至るまで「痛みのわかる慈恵」を実現し、痛みで苦しむ患者さんに還元することを目指している。

I. 3つの研究コア

以下の3つの研究コアを設け、それらを中心に、痛みの苦しみの機構解明とその緩和を目指した医学研究推進を目指している。

1. 痛み脳機構研究コア (リーダー：加藤総夫)

慢性痛モデル動物を用い、慢性痛による脳内痛み関連領域の可塑的变化を生理学、形態学、薬理学、分子生物学・行動科学、および、光遺伝学/光薬理学などのアプローチを用いて解析し、痛みによる可塑的变化の脳機構を解明する。我が国でも数少ない9.4T小動物MRI装置を用い、疼痛モデル動物の脳内活動を可視化し、治療的介入の効果を評価しその機構を解析する。

2. 特定疾患疼痛研究コア (リーダー：大橋十也)

本学が豊富な症例を有する小児遺伝病、脊髄空洞症、卒中後疼痛、線維筋痛症、有痛性糖尿病性神経障害などの各疾患に固有の痛み、特に原因が不明の神経障害性疼痛や難治性疼痛に関する疫学的・分子生物学的解明を推進する。疾患モデル動物、培養細胞、iPS細胞を用いた細胞モデルなどの解析を進め、痛みの原因に迫り、治療法開発への扉を開く。近年明らかにされてきた痛みと痒みの脳内連関にも迫り、アトピー皮膚炎の掻痒の慢性化の機構にも迫る。

3. 臨床疼痛学研究コア (リーダー：上園晶一)

難治性の慢性痛を訴える症例を豊富に持つ本学麻酔科学, リハビリテーション医学, ペインクリニック学, 整形外科学, 神経内科学, 脳神経外科学を中心にした手術後疼痛・がん性疼痛・侵害受容性疼痛などの病態をさまざまなアプローチで解明する。さらに, その解析に基づいた痛み緩和療法の開発および応用・評価を推進する。

II. センター構成の概略

センター長：加藤総夫（「戦略的痛み研究拠点形成事業」代表, 神経科学研究部）

研究コア・リーダー：加藤総夫（神経科学研究部）・大橋十也（遺伝子治療研究部）・上園晶一（麻酔科学講座）

ステアリング・ボード：嘉糠洋陸（実験動物研究施設）・北原雅樹（麻酔科学講座）・下山直人（麻酔科学講座）・近藤一郎（麻酔科学講座）・安保雅博（リハビリテーション医学講座）・池田 亮（整形外科学講座）・岡野ジェイムス洋尚（再生医学研究部）

アドバイザー・ボード：初山俊彦（薬理学講座）・河合良訓（解剖学講座（肉眼・神経））・丸毛啓史（整形外科学講座）・宇都宮一典（内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌学））・井口保之（内科学講座（神経内科））・村山雄一（脳神経外科学講座）・中川秀己（皮膚科学講座）・岡本愛光（産婦人科学講座）

推進本部：渡部文子（神経科学研究部）・高橋由香里（神経科学研究部）

「点検・評価」

1. 平成 26 度には, 下記の活動を行った。

1) 第 1 回シンポジウム〈痛み脳科学の最前線〉（平成 26 年 12 月 6 日・大学 1 号館講堂）を開催した。演者：松藤学長, 加藤センター長, 大橋コア・リーダー, 下山直人（麻酔科学講座）, 下山恵美（帝京大学）, 高橋由香里（神経科学研究部）, 篠原 恵（神経科学研究部・整形外科学講座）, 小林健太郎（リハビリテーション医学講座）, 石氏陽三（皮膚科学講座）, 北原雅樹（麻酔科学講座・ペインクリニック）, 柴田政彦（大阪大学）, 寒 重之（情報通信研究機構）。

2) 本センターの学内一般研究計画を公募した。計画書に基づき, 審査を行い, 15 課題を採択した。平成 27 年度より研究費を配分し, 研究推進に貢献していただく計画である。

3) 医学研究の基礎を語り合う集いを共催し, 痛み脳科学の最先端に関するセミナーを 4 回行った。

4) センターの Newsletter No. 1 を発行し学内に広く配布した。

5) センターのホームページを開設した。

2. 本センターは, 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業の推進のために, 学内外の痛み脳科学研究の研究基盤として機能すべく設立されたものである。本事業で導入した大型研究設備（広範囲蛍光イメージングシステム, 高速神経活動イメージングシステム, インビボ光刺激行動解析システム, および, 動物用経頭蓋磁気刺激システム）などは高頻度に活用され, 成果を上げつつある。また, センターのメンバー以外に学内外の多くの研究者が本センターを中心とした共同研究活動を推進しており, 開設 2 年度目以降には多くの成果が上げられ, 研究拠点としての実績が積み重ねられるものと期待される。

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

腎近位尿管上皮 HK-2 細胞を用いて得た昨年度の実験結果を他のヒト由来株化細胞で検証するため、神経芽細胞腫由来 SH-SY5Y 細胞および肝細胞癌由来 FLC-4 細胞を用い、塩化カドミウムおよびメチル水銀曝露に伴うタンパク凝集体の量的・質的变化を分析した。その結果、両細胞においても HK-2 細胞の場合と同様に半致死濃度のカドミウム曝露が難溶性ポリユビキチン化タンパク質を増加させることを見出した。また、この過程でポリユビキチン鎖含有凝集体が細胞内に複数出現することを蛍光免疫細胞化学の手法で確認した。これらの結果から、有害重金属の毒性発現に関与するタンパク凝集体の研究において、カドミウム曝露実験系の有用性が再確認された。凝集体の性状解析においては、HK-2 細胞を材料として抽出条件の最適化を進め、複数の界面活性剤を用いた新たなプロトコルを確立した。凝集体成分の抗体アフィニティー分離に関しては、抗ポリユビキチン鎖 FK2 抗体が不足したため、同抗体を産生するハイブリドーマの培養上清から精製抗体の分画を進めた。

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

脱ユビキチン化酵素 Ubiquitin specific protease (USP)-46 を欠損したマウスや 92 番目のリジン残基が欠失した変異 ($\Delta K92$) 型の USP46 を有する CS マウスにおいて、尾懸垂試験での無動行動の時間短縮や営業行動の低下など様々な行動異常が観察される。中枢神経系における USP46 の機能については、GABA 作動性システムに対する調節的役割が指摘されているが、その作用機序は不明である。神経系細胞における USP46 の作用の一端を解明するため、我々は FLAG タグ標識野生型 USP46 (ま

たは $\Delta K92$ 型 USP46) 発現ベクターをヒト神経芽腫由来 SH-SY5Y 細胞およびマウス神経芽腫由来 Neuro2a 細胞に導入し、各融合タンパク質の安定発現株を構築した。これらの細胞から抽出液を調製して抗 FLAG 抗体アガロースに用いた免疫沈降に供し、各型 USP46 と相互作用する細胞内タンパク質を検索したところ、LC-MS/MS 法で同定されたタンパク質群の中に WD リピータンパク質である WDR48 と DMWD が見出された。WDR48 は USP46 の活性化因子として報告されているが、DMWD の作用は不明である。また、両タンパク質は野生型および $\Delta K92$ 型の USP46 と同等に結合することから、Lys92 の欠失変異は、USP46 と WD リピータンパク質の相互作用に影響を与えないことが明らかとなった。

III. 雄原細胞が花粉管細胞内細胞化する機構：加圧凍結固定法による観察

本研究の目的は被子植物の雄原細胞が花粉管細胞内に取り込まれる機構について明らかにすることである。これまで化学固定法による電顕観察を行ってきたが、微細な膜形態の変化や細胞内細胞化に関与すると考えられる細胞骨格の保存が不十分であるなどの問題点があった。そこで今回、加圧凍結固定法を用いた電顕観察を試みた。その結果、細胞膜および微小管の保存が改善され、1. 雄原細胞は分裂後、花粉壁から徐々に外れ、ドーム状から球状となって花粉管細胞内に突出する。2. 球状化しつつある雄原細胞内では、多数の微小管が核から細胞膜に向かって放射状に分布する。3. 花粉管細胞の細胞膜はドーム状の雄原細胞の底部を花粉内壁に沿って内側に陥入し、やがて雄原細胞を切り離すことが明らかになった。以上、微小管の放射状分布による球状化と膜の陥入により細胞内細胞化が可能になることが示された。固定状態が個々の花粉によって異なることや、アクチンフィラメントの保存等に問題は残るが、本研究において加圧凍結固定法は有効な方法である。

「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・化学受験者対象の「自然科学入門演習生物系」, 兼担として看護学科の教養教育科目「生物学」を担当した。今年度の講義では、予習を促すためのwork sheetと授業毎の理解度をはかるためのreaction paperを導入し、その結果、特に後者において意外な疑問点や要望を把握できるなど授業改善の手掛かりを得た。実習においては実習書の改訂を進めて学習効果の向上をはかるとともに、PCR法を用いた新規項目を構築し、遺伝子やゲノムに対する理解の深化を図った。実習室の施設面では音響映像設備を刷新し、どの座席でも指示説明が明確に視聴できる環境を整備した。また、実験動物を麻酔する際の安全確保のため、換気設備を更新した。選択科目である教養ゼミにおいては、能登半島の九十九湾にある金沢大学臨海実験施設(施設長 鈴木信雄教授)の協力を得て夏期集中(2泊3日)の「海産生物の臨海実習」を企画し、4名の参加者ととも海産生物の多様性とウニの発生について五感を通じて学んだ。時間外の活動では、研究体験を希望する学生に対して、細胞培養やRNA抽出などを体験する機会を設けた。また、看護学科の担当教員の要請に応じて4年生2名の卒業研究の実験を支援した。

2. 研究

研究基盤の整備として今年度は、利用頻度が低下していた暗室を全面的に改装し、実験動物の飼養保管施設として認可を受けた(承認番号S-B-050)。マウスやラットを用いた実験と実習の両面において積極的に活用している。暗室の機能に関しては、植田 毅教授の協力を得て物理学研究室の暗室に今後必要となる機器等に移設した。タンパク質や遺伝子の解析に必要な研究機器では、大学の一般研究設備として申請したマルチ検出モードプレートリーダー(M200Pro, Tecan)が採択され、分析機器室に設置した。各種プレートアッセイに利用している。昨年度に設置された透過型電子顕微鏡(JEM-1400, 日本電子)は、他の講座・研究室の複数の研究者が度々使用しており、共同利用が進められている。以上、研究のためのハードウェアは整いつつあるが、教員が研究に割ける時間は甚だ心許なく、各課題の進捗は常に厳しい。研究志向の学生とともに生命科学の研究拠点が構築できるか正念場である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Matsumoto M, Matsuura T, Aoki K, Maehashi H, Iwamoto T, Ohkawa K, Yoshida K, Yanaga K, Taka-

da K. An efficient system for secretory production of fibrinogen using a hepatocellular carcinoma cell line. *Hepatol Res* 2015; 45(3): 315-25.

- 2) 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.

III. 学会発表

- 1) 高田耕司, Chen W, 青木勝彦, 吉田清嗣, 谷谷正光¹⁾, 渡会敦子¹⁾, 加藤尚志¹⁾ (¹早稲田大), 海老原史樹文(名古屋大). 神経芽腫細胞の内在性WDリピートタンパク質とUSP46の相互作用. 第87回日本生化学会大会. 京都, 10月.
- 2) 平塚理恵, 寺坂 治. 雄原細胞が細胞内細胞化する機構-加圧凍結固定法による観察-. 日本植物学会第78回大会. 川崎, 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

物理学研究室では国内だけでなく、ドイツ等諸外国の医学教育における自然科学系科目の教育改革に先行して、専門教育と乖離した初年時教養教育から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える努力を行っている。先行して改革を行ってきた講義科目もさらに医療系との関連のある話題を取り入れ、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についての知識の定着をはかるため、さらに多くの医療関連実習テーマを増やしている。

II. 研究

1. フォノンニックメタマテリアル用いた最適化超音波脳刺激

脳梗塞の非侵襲的治療を目的として、生体もフォノンニック材料として組み入れ、頭部外側にマイクロチューブ内に液体金属を通したフォノンニック構造をリアルタイムで制御することにより、最適なフォノンニック構造を作り出し、超音波を閉塞部にフォーカスさせる理論解析を行っている。Texas A & M

University の亀岡准教授の研究グループと共同で、MEMS 技術を用いて試作する。

2. 格子振動するフォトニック結晶におけるフォトン・フォノン相互作用

金属フォトニック結晶に人工的に格子振動を導入することにより、入射光と格子振動の直接相互作用により、誘電体のフォトニック結晶よりも効率的に高調波の発生のみならず、入射光が増幅されること、入射波の無い場合に動的カシミア効果などを見出してきた。現在、それらの効果に対する金属の光吸収の影響を調べており、通常、散逸により出力が小さくなるにもかかわらず、入射光の増幅や高次励起状態の出力を増強する場合があることを見出し、その詳細を研究している。

3. フォトニック結晶による電磁波の制御と最適化構造設計

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。2011 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. 強磁性ポッツ模型のマルチグリッドモンテカルロシミュレーション

一次相転移点上の諸量の緩和時間をシミュレーションによって調べた。4 または 10 状態のポッツ模型を基底状態または無秩序状態におき、相転移温度に設定し、緩和させ、エネルギーと秩序変数を計算した。結果、単独クラスター法より緩和時間は数倍程度改善されるが、計算時間が 100 倍程度長いと分かった。

【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。また、講義の内容をより深く理解させることを目的に、生命基礎科学実習（物理）の実習テーマを講義内容に即した医療、生命科学に関連したものに変更する改革を行っている。その改革をさらに進めて、典型的な物理実験テーマ「弦の振動と音波」に替え、2015 年度より、「人体の力学実験」と題して、自分の腕の慣性モーメントを実測と振動周期を用いた 2 つの方法から求め比較する実験、最適歩行速度と最速歩行速度の体格依存性を調べる実験を導入することとした。それに伴い、腕の慣性モーメントを求める方法の解説、実体振子の解説および実験手引書を執筆した。

2014 年度より導入した講義と連携した実習テーマ「応力・ひずみの測定」、「表面張力の測定」では講義の内容がより深く理解できると好評を得た。また、2013 年度より導入している「コンピューターシミュレーション」では「薬の血中濃度」を課題の 1 つとしているが、2 年次の薬理学の試験の成績が上がったとのことで、科目間の連携の成果と評価されている。

ユニット生命の物理学では以前より、前期の前半 7 コマを物理受験者と非受験者のクラスに分け、きめ細かな指導を心がけている。続いて後期は、定期試験の他に、レポートの記述のしかたを含めて指導した。各自は、レポート 3 通について、平均 2 回程度の書き直しを行った。後期の実験実習においても、4 通のレポートを 4 人の教員で担当し、条件に満たない者には再提出を命じる指導を行っている。

2. 研究

1) 金属フォトニック結晶による動的カシミア効果の増強

格子振動する金属フォトニック結晶では動的カシミア効果がについて、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ていたが、本研究では金属板における光の吸収の効果を調べた。その結果、本来出力を弱めるはずの吸収が光の増幅さえし得ることを見出した。この成果は、日本物理学会 2014 年秋季大会および 8th International Congress Advanced Electromagnetic Materials in Microwaves and Optics-Metamaterials 2014, Copenhagen において発表された。

2) 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 2011 年度より、科研費基盤研究 (C) のプロジェクトとして、信州大学工学部藤井雅留太助教と共同研究を行っており、2014 年度には、山階鳥類研究所の森本元研究員との共同で、構造、サイズが特定されたルリビタキの反射スペクトルを誘電体（ケラチン）内に泡がランダムに存在するポーラス構造の板状モデルにより再現し、構造色を説明した。この成果は、META 2014 (5th International Conference on Metamaterials, Photonic Crystals and Plasmonics), Singapore において発表され、また、Europhysics Letters 誌に掲載され、Editor's Choice および 2014 年 Highlight 論文に選ばれた。さらに、羽枝の断面構造を完全に取り入れたモデルでの反射スペクトルの計算も行った。

3) 強磁性ポッツ模型のマルチグリッドモンテカル

ルロシミュレーション

単独クラスター法とマルチグリッド法の数値結果は、概要に示した違い以外に差は無い。よって今後はシミュレーションプログラムの高速化が重要である。より大きい系においては単独クラスター法よりマルチグリッド法の優位性が増すと考えられるからである。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ueta T, Fujii G (Shinshu Univ), Morimoto G (Rikkyo Univ), Miyamoto K¹⁾, Kosaku A¹⁾ (¹Dokkyo Medical Univ), Kuriyama T (Univ of Tokyo), Hariyama T (Hamamatsu Univ School of Medicine). Numerical study on the structural color of blue birds by a disordered porous photonic crystal model. *Europhys Lett* 2014; 107(3): 34004.
- 2) Ueta T. The dynamic Casimir effect within a vibrating metal photonic crystal. *Appl Phys A Mater Sci Process* 2014; 116(3): 863-71.
- 3) Fujii G¹⁾, Ueta T, Mizuno M¹⁾ (¹Shinshu Univ). Level-set-based topology optimization for anti-reection surface. *Appl Phys A Mater Sci Process* 2014; 116(3): 921-27.
- 4) Ueta T, Otani Y¹⁾, Nishimura N¹⁾ (¹Kyoto Univ). Photonic-crystal like approach to structural color of the earthworm epidermis. *Forma* 2014; 29(Special Issue): S23-8
- 5) Itoga H¹⁾, Morikawa R¹⁾, Miyakawa T¹⁾, Yamada H¹⁾ (¹Tokyo Univ of Pharmacy and Life Sciences), Natsume Y (Japan Women's Univ), Ueta T, Takasu M. Shape deformation of vesicles containing hard spheres. *JPS Conference Proceedings* 2015; 5: 011002.
- 6) 植田 毅. Krein 公式によるグリーン関数を用いた境界要素法-フラクタル配置点状散乱体への応用-. *計算数理工学論文集* 2014; 14: 101-6.

III. 学会発表

- 1) Ueta T. Dissipation-assisted enhancement of the dynamical Casimir effect within a metallic photonic crystal. 8th International Congress on Advanced Electromagnetic Materials in Microwaves and Optics-Metamaterials 2014. Copenhagen, Aug.
- 2) 植田 毅. 金属フォトニック結晶内の動的カシミア効果の散逸による増強. 日本物理学会 2014 年秋季大会. 春日井, 9月. [日本物理学会講演概要集 2014; 69(2-4): 504]

- 3) 植田 毅. 境界要素法による磁場中キャピティ内電子波の固有値解析. 第 19 回計算工学講演会. 広島, 6月.
- 4) 加園克己. マルチグリッド法による 1 次相転移点上の平衡状態探索時間 II. 日本物理学会第 70 回年次大会. 東京, 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 40 回. 東京: 丸善出版, 2014. p.61-2, 70-89.

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 (¹³C) 含有試料の合成

安定同位体, 特に ¹³C 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。自動合成装置を活用して, ¹³C 含有ガラクトース α -ベンジルグリコシドの合成と ¹³C 含有レチノールの合成, さらに, 新たに依頼された 1,4-¹³C₂-プトレッシン塩酸塩の合成を検討した。

α -¹³C-ベンジルアルコールからガラクトースのグリコシド化すると配糖体のアノマー効果から目的のガラクトース誘導体が合成できた。この脱アセチル化は, ナトリウムメトキシドで行うことが可能であった。

部分的に ¹³C を導入したレチノールの合成を計画して, 非 ¹³C 含有化合物を用いて合成経路の探索を行った。文献記載の方法ではうまくいかなかったが, クロロアセトンとアセトニトリルを C₅ ユニット原料として用いることで合成経路が確立した。

プトレッシン (1,4-ブタンジアミン) は生体に必須なポリアミン化合物で, 単純な構造なので, K¹³CN を用いて合成が可能であると考えられた。1,2-ジブromoエタンとの S_N2 反応による 1,4-¹³C₂-スクシノニトリルは比較的高収率で得られたが, このジニトリル還元反応条件は種々検討が必要で大過剰量のジボランによる還元が最も効果的であった。

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。

「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、立体的分子構造と分子の性質に関係する、立体配座があるが、初学者は分子の立体配座が、図だけでは容易に認識できない。分子模型を配布して理解を促している。

2. 研究

¹³C 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 (¹²C : 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。また、昨年度導入した自動合成装置も仕様外ということで使えない反応条件も多いことが明らかになりつつある。

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」『日本社会と市民法学：清水誠先生追悼論集』（日本評論社・2013年8月）として発表した。また、同委員会の提言「高レベル放射性廃棄物の処分に関する政策提言－国民的合意形成に向けた暫定保管」（2015年4月24日）の策定に参画した。

「点検・評価」

1. 教育

ユニット「社会科学」およびユニット「教養ゼミ」の責任者として、これらの授業を通じて医学科・看護学科1年次生の社会科学的素養および教養をもった医療者の育成に努めている。

2. 研究

上記テーマについて、研究業績欄記載の通りの研究成果を公表してきた。さらに研究を重ねて著書等にまとめていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 小沢隆一. 集団的自衛権行使の今日的意味. 法学館憲法研究所報 2014 ; 11 : 1-24.
- 2) 小沢隆一. 集団的自衛権の行使容認をめぐる最近の動向について：安政法制懇報告と政府「基本的方向性」を中心に. 別冊法学セミナー 2014 ; 231 : 96-119.
- 3) 小沢隆一. 「持続可能な社会」への転換と財政：「持続可能な財政」に向けた統治機構改革. 法の科学 2014 ; 45 : 78-83.
- 4) 小沢隆一. 歴史と比較から探る未来への視座 東アジアの平和をどう構想するか. 法律時報 2014 ; 増刊 (改憲を問う：民主主義法学からの視座) : 240-5.

IV. 著書

- 1) 小沢隆一. Ⅲ. 文化的暴力の克服 法による平和の探究とその現状. 木戸衛一 (大阪大) 編. 平和研究入門. 大阪：大阪大学出版会, 2014. p.207-19.
- 2) 小沢隆一. はしがき, 第1部：安倍改憲と統治構造の改編 第1章：安倍改憲と地方自治の改編 1. 安倍改憲の歴史的 position と全体像, 第2章：安倍改憲と統治機構「改革」. 小沢隆一, 榊原秀訓 (南山大) 編著. 安倍改憲と自治体：人権保障・民主主義縮減への対抗. 東京：自治体研究社, 2014. p.3-7, 19-26, 43-64.

人文科学

教授：三崎 和志 哲学・倫理

教育・研究概要

I. 自我の起源：主体に関する相互主観主義的アプローチ

デカルトの有名な《コギト（＝思考の主体としての自我）》，これは成熟した自我イメージとしていまだに暗黙の前提とされている。成熟した自我とは、自律的に思考し、その思考にもとづき行為する独立した存在であるとのイメージがである。

現代哲学において、自我のこのイメージは様々な立場から批判されてきた。そのひとつ、相互主観主義的アプローチはデカルトの説くような孤立した主体としてのコギトを批判し、自我が主体となり、エゴは相互主観的な関係性の中においてのみ主体でありうると説く。他者の承認をとおしてひとはじめて主体となり主体であり続けることができるのである。ドナルド・ウィニコットの諸研究は、自我の初発の段階において赤ん坊と母親の関係がいかに重要かを明らかにしている。またジョージ・ハーバート・ミードは自我の発達を「他者の理想的役割取得」と捉える。この発達のゴールが、デカルトのイメージしたような、普遍的立場から思考することのできる自我である。

II. アウシュヴィッツの経験に学ぶ

アウシュヴィッツ強制収容所の「非人間的」状況は、別の観点から「人間的」であるために必要とされる諸要素を示している。フランクルによるアウシュヴィッツの体験記から、日常生活においては無意識におかれながらやはり本質的な「人間の条件」について教えられる。

「点検・評価」

教育においては、デカルト的自我の発達過程をウィニコット、ミードにより考察したうえで、フランクル『夜と霧』から人間らしさをつくる諸要素について考察した。

研究においては、ホロコーストの哲学・倫理的意味について考察を進めるとともに、ドイツ福祉国家制度について福祉思想の観点から研究した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 三崎和志. 〈時間の核〉と〈もの語り〉-ベンヤミンの歴史／記憶論. 哲学と現代 2014: 29: 26-48.

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作るコミュニケーションの力」を身につけることを目標に、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意思決定方法である「共同意思決定」について、研究を行った。

III. 精神看護会話の構造化についての研究

精神看護面接における効果的な看護師の会話の構造を明らかにする研究を行った。

「点検・評価」

1. 教育

授業後の学生アンケート調査では、コミュニケーション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

がん患者の化学療法に関する意思決定の方法と満足度の関係についての調査結果を、論文として発表した。内容は、患者の満足度に影響を与えるのは、どのような方法（共同・患者主導・医師主導）で意思決定が行われたかではなく、患者が希望していた意思決定方法と一致した方法で決定が行われたかであり、希望と実際の方法が一致した場合に満足度が高まるというものであった。

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

熟練した精神看護師と統合失調症患者との面接を対象に、看護師の会話の意図、技法、発話機能の関係を分析・整理した。結果を研究会で発表した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 野呂幾久子, 石崎雅人¹⁾, 小林 怜¹⁾ (1東京大). 化学療法における患者の共同意思決定についての認識および満足度との関係. 東京大学大学院情報学環紀要情報学研究・調査研究編 2015; 31: 89-113.

III. 学会発表

- 1) 野呂幾久子. 精神看護面接における看護師の発話意図・技法・表現形式の関係. 第3回精神看護におけるディスコース分析研究会. 福井, 12月.

数 学

教授: 横井 勝弥 位相幾何学
講師: 長谷川泰子 整数論

教育・研究概要

I. 位相的及び代数的な次元に関する研究

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考察を行い, 良質空間における次元関数に関して基礎理論を構築中である。

II. 強鎖回帰性と Conley 指数理論についての研究

強鎖回帰性について考察をし, 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た。また, Conley 指数理論の LS-category への応用をはかり, 多様体上での評価公式を得た。現在はその発展的研究をしている。

III. 多変数保型形式の整数論への応用

変数正則保型形式における古典的な理論を一般化し, 多変数実解析的な保型形式の具体的な構成と保型 L-関数との対応を考察した。保型形式を半単純リー群上の関数としてみなすと, リー環の表現論の理論を具体化することが重要となる。そこで, 実 2 次シンプレクティック群における特殊な表現の構造を明らかにし, 保型形式の構成問題に取り組んだ。

「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工夫しながら行いたい。

2. 研究

I. II. 高次元空間への力学的応用や一般化, さらに良質空間での再評価を図る。III. 高次のシンプレクティック群においても同様に考察し, 保型形式の 1 つの例である, ラングランズ型アイゼンシュタイン級数のフーリエ展開の明示や, 極における留数のスペクトル解析を考えたい。

論文の査読, レビューや学術専門誌の編集委員を勤め, 数学学会への貢献を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 長谷川泰子. Fourier expansion of minimal parabolic Eisenstein series. 第 7 回数論女性の集まり報告集 2014; 85-91.

III. 学会発表

- 1) 長谷川泰子. Fourier expansion of minimal parabolic Eisenstein series. 第 7 回数論女性の集まり. 東京, 5月.

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」は英語 4 技能, 読解力, 聴解力, 発話力, 作文力の向上に授業時間を充てているが英語の音聞き分ける能力の習得には初年度の演習機会が特に貴重である。そのため授業時間外でも自ら求め自ら英語を聞く習慣を身につけさせるために, TOEFL (Test of English as a Foreign Language) のリスニング問題集から継続的に課題を与えて, それに準じた聴解力一斉テストを毎月作成して実施した。加えて TOEFL リーディングの小テストと読解文中の語彙を援用した英作文演習にも全クラスをあげて取り組んだ。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, コンピュータを使って組織的に 1 年生

全クラスで実施した。

「一般英語Ⅱ」においては、前期は、医学英語入門となるような教材を用いて、診療英会話における基本的な表現と、医学専門用語を学習するための基本的な知識の習得をめざした。後期は、選択制にして、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。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2015年の学会で発表する予定である。

基盤研究Cで「相互学習に基づいたSNSに展開する英語のコミュニティの構築と参加する学習者の評価」というタイトルの科研費を取り、3年間の予定で、8大学合同でTEDを教材に使った研究を開始した。

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。従来の指導要領によれば、英語教育カリキュラムの科目は、Reading, Writing, Oral Communication, 英語Ⅰ、英語Ⅱと枠組みがスキル別に決められて教えられてきた。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。また海外からのゲストをもてなす際に必要な英語表現、ダイアログ、語彙を調査し収集して自学自習用の会話テキストを執筆した。

「点検・評価」

1. 教育

「一般英語Ⅰ」の学年末の TOEFLITP 試験では大多数の学生のスコアが向上したが、特筆すべきは高得点の取得者の数が増えたことである。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タイプ打ちで書けるようになった。これらの点を考慮すると、TOEFLを基にした英語4技能、読解力、聴解力、発話力、作文力の演習には教育効果があったと評価できる。

「一般英語Ⅱ」では、臨床の場で必要となる英語の基礎的な表現を習得した。また医学専門用語を理解するための基礎的な知識を学んだ。

「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)

「日本大好き!」になってもらいたい心づくしの英会話」を2014年11月に出版した。

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2015年1月に受けた教科書「コミュニケーション英語Ⅲ」が2月に, そして教授用書が3月に出版された。

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) Ohara O. Relative clause starting with “which” in the Paston Letters. International Medieval Congress 2014. Leeds, July.

Ⅳ. 著書

1) 藤井哲郎. 「日本大好き!」になってもらいたい心づくしの英会話: 出会いから別れまで海外のゲストをもてなす英語表現 169. 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 TRECK English Communication III. 東京: 桐原書店, 2015.

3) 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 TRECK English Communication III: Teacher's Book. 東京: 桐原書店, 2015.

初修外国語

准教授: 鈴木 克己 ドイツ現代文学

教育・研究概要

Ⅰ. 初修外国語 (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, ドイツ語という言葉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。

またドイツ語学文学振興会にて, ドイツ語技能検定問題出題委員を務め, ドイツ語普及の一助をなした。

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み, 生誕230年にあわせて, エッセイを執筆した。

「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。自立した学習者とするべく配布している問題集が, 単なるドリルとならないように, 若干改善した。しかしまだ改善の余地はある。

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に手間取ってはいるが, 少しずつまとまりつつある。ブルクハルトに関するエッセイはその手始めである。

研究業績

V. その他

1) 鈴木克己. ブルクハルトあるいはシェイク・イブラヒム・イブン・アブドゥラ. 世界文学ニュース 2014: 108: 2-3.

〈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昨年度より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い、看護の技術習得のための授業、演習、実習の方法を工夫し、少人数での学習を継続している。また、臨地実習では実習病院を拡大し、2病院6病棟で実施するようにした。

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、看護技術習得のためのe-ラーニング導入における使用状況の調査を行った。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。さらに臨床とも協力し研究を継続している。看護援助についての研究では、排泄および安楽、ポジショニングの技術に焦点を当てた準実験的デザインの研究を行っている。また、療養介護病棟でのフィールドワークに基づく運動機能障害患者への援助行為についての記述的研究および新たな看護診断ラベルの同定に向けた看護診断に関する研究にも続けて取り組んでいる。

〔点検・評価〕

看護実践能力の育成に向けて精力的に教育方法の検討を行った。特に、フィジカルアセスメント教育については研究結果からも一定程度の効果が確認できている。今後更に、日常生活の援助に関連した技術の習得にむけて、リアリティのある教授方法の工夫やe-ラーニングを用いた学習支援などを工夫していきたい。

研究活動については、領域構成員がそれぞれに研究テーマをもって継続して研究を行っている。これ

までの研究成果は各学会で発表してきた。今後、これらを学術論文にまとめることが必要である。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) 菊池麻由美, 羽入千悦子, 佐竹澄子, 青木紀子. 早期体験実習で看護学生は臨床状況を如何に経験するのか 2名の看護学生の「慣れてきた」経験に着目して. 日本看護学教育学会第24回学術集会. 千葉, 8月. [日看教会誌 2014; 24(学術集会講演集): 173]
- 2) 荒谷美香, 加邊隆子, 務台理恵子, 神谷瑞恵, 加藤紀代美, 菊池麻由美, 羽入千悦子, 青木紀子, 渡邊奈穂. 看護学生の早期体験実習前後の「看護師」イメージ 2種の看護基礎教育機関での調査から. 日本看護学教育学会第24回学術集会. 千葉, 8月. [日看教会誌 2014; 24(学術集会講演集): 133]
- 3) Tanaka S, Ogawa K (Tokai Univ), Kawahara K (Japanese Red Cross College of Nursing), Yumoto A (Dokkyo Medical Univ), Yarimizo K (Council for Maternal and Child Health Promotion). The historical research of legislative process of the eugenic protection act and maternal and child health administration in Japan. 25th International Nursing Research Congress. Hong Kong, July.
- 4) 田中幸子. (基調講演) 今, 戦争体験の史実を看護師が明らかにする意味. 第19回看護経済・政策研究会研究会. 東京, 1月.
- 5) 菊池麻由美. 筋ジストロフィー患者のための療養介護病棟で働くという経験. 日本筋ジストロフィー看護研究会第2回学術集会. 東京, 10月.
- 6) 菊池麻由美, 濱中喜代, 藤野彰子, 高橋 衣, 村田洋章, 堀川英起. 臨床倫理を如何に教育するか 医療系学生が共修する試みの経験から. 日本看護学教育学会第24回学術集会. 千葉, 8月. [日看教会誌 2014; 24(学術集会講演集): 94]
- 7) 佐竹澄子, 羽入千悦子, 大久保暢子. 対象の反応を捉える指標としての「副交感神経活動」に関する文献検討. 日本看護技術学会第13回学術集会. 京都, 11月. [日看技会講抄 2014; 13回: 173]
- 8) 渡邊奈穂. オーストラリア ヴィクトリア州における人員配置の遵守と労働環境改善に向けた取り組み. 第18回日本看護管理学会学術集会. 松山, 8月.
- 9) 松川香織, 羽入千悦子, 小田部友美, 高塚綾子, 菊池麻由美, 高島尚美. キャリア初期看護師のフィジカ

ルアセスメント実践する力の成長 指導する看護師の視点から. 日本看護技術学会第13回学術集会. 京都, 11月. [日看技会講抄2014;13回:155]

10) 村田洋章, 菊池麻由美, 堀川英起, 藤野彰子, 濱中喜代. 看護学生と医学生が共修する臨床倫理に関する演習の試み. 日本看護学教育学会第24回学術集会. 千葉, 8月. [日看教会誌2014;24(学術集会講演集):136]

11) Kawahara Y (Japanese Red Cross College of Nursing), Yumoto A (Dokkyo Medical Univ), Yarimizo K (Council for Maternal and Child Health Promotion), Tanaka S, Ogawa K (Tokai Univ). The historical research of Japanese administrative policy and outcome of maternal and child health education. 25th International Nursing Research Congress. Hong Kong, July.

12) Yumoto A (Dokkyo Medical Univ), Yarimizo K (Council for Maternal and Child Health Promotion), Tanaka S, Ogawa K (Tokai Univ), Kawahara Y (Japanese Red Cross College of Nursing). Regional maternal and child health efforts by nurses, local residents, and civic organizations from 1936 in Japan. 25th International Nursing Research Congress. Hong Kong, July.

13) 西村ユミ, 村上優子, 菊池麻由美, 田代幸子. 看護実践の「質」と現象学的研究 看護師が「職場を変えること」に焦点を当てて. 保健医療社会学会. 仙台, 5月. [保健医療社論集2014;25(特別):92]

14) 孫 大輔 (東京大), 内海美保 (神戸学院大), 川村和美 (シップヘルスケアファーマシー東日本), 鈴木佳奈子 (家庭支援協会/4UrSMILE), 坪田康佑 (一般社団法人医療振興会), 中島美津子 (南東北グループ), 根岸哲史 (医療法人社団一心会), 渡邊奈穂, 池上敬一 (獨協医科大). (事例検討会2) インストラクショナルデザインを用いた多職種連携教育プログラムの開発. 第7回日本医療教授システム学会総会. 東京, 3月.

IV. 著 書

1) 田中幸子. 2章:看護師の生活と労働. 日本看護歴史学会編. 日本の看護のあゆみ:歴史をつくるあなたへ. 東京:日本看護協会出版会, 2014. p.27-42.

V. その他

1) 篠原國造(元ヘルスケア労協事務局長), 末安民生(天理大), 田中幸子, 野村陽子(京都橘大), 天田城介(立命館大). 巻頭特集:看護 座談会「看護論 この30年の看護をめぐる変容」. 生存学2015;8:8-51.

看護管理学

教授:永野みどり 看護管理学・褥瘡ケア・ストーマケア

教育・研究概要

I. 教育

学部の教育として, 前期の3年生の必修科目「看護マネジメント」と後期の2年生の必修科目「看護情報管理学」は, 専任教授の永野みどりが担当した。看護総合演習Ⅲは, 複数の担当教員の1人として担当した。総合実習において, 2名の4年生の「看護マネジメント」実習を担当した。4年生の必修科目「卒業研究」2名の研究指導を担当した。

II. 研究

1. ストーマ外来のケアニーズに関する研究

研究対象は, 1つの特定機能病院における週に2回実施しているストーマ外来の利用者である。診療記録より2008年1月から2014年7月までに直腸がんでストーマを造設しストーマ外来を利用したストーマ保有者の受診状況を調査した。調査内容は, 患者属性, 入院期間, 術式, ストーマ外来利用時期, 皮膚障害の有無, ストーマ装具の変更頻度等であり, ストーマ外来のニーズについて, 変数に応じて検定によって検討した

男性69名, 女性32名からなる合計101名のストーマ保有者の情報を得て, ストーマ外来の利用や, ストーマ皮膚障害の発生などの現状が明らかになった。次のような条件のストーマ保有者は, ストーマ外来の利用頻度や期間が長いことが分かった。1)在院日数が高い, 2)高齢者, 3)肥満者, 4)イレオストミー保有者, 5)糖尿病の罹患患者。長期にわたるセルフケア支援のニーズがあるストーマ保有者のセルフケア支援には, 訪問看護との連携の重要性が示唆された。

2. 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, かかわった。特に, 質問紙調査結果の「看護師長のストレスである困難感と内的動機づけであるやりがいの内容と看護師長の健康に及ぼす影響」について, 分析した。指標と

してK6を用い、看護師長の健康とマネジメントの困難感とやりがい感を検討した。看護師長のマネジメントの困難感とやりがい感との健康への関連、ならびに看護師長にとって看護部長との相談の重要性が明らかになった。

「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、主体的に学ぶ機会として、学生に専門用語や理論の解説のようなそれぞれ異なる課題を課し、プレゼンテーションして、相互の学習の機会とした。一部の学生は熱心に自己学習とプレゼンテーションをすることができ、関心を持つ機会にすることができた。看護情報管理論の演習では、グループワークではなく、個人作業の課題を主体とした。グループワークの貢献度の違いによるクレームはなくなったが、個々のフィードバックは昨年に引き続き困難であった。また、個人作業では、調査や分析の意義等を深めることが困難なので、グループワークと個人作業との使い分けが今後の教育方法の検討課題である。

研究においては、原著1つと学会発表が筆頭演者として3つ、共著者として5つの演題を発表できた。学会に発表した研究の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

I. 原著論文

- 1) 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), 皮膚・排泄ケア認定看護師の病院における褥瘡ケアの質に対する主観的影響力と褥瘡の発生率からみた効果的な褥瘡対策. 日創傷オストミー失禁管理会誌 2014; 18(3): 293-304.

III. 学会発表

- 1) Nagano M, Tokunaga K (Miyagi Univ), Tsukada K (Takaoka Ekinan Clinic), Andou Y¹⁾, Mamada E¹⁾ (¹Tokyo Medical Dental Univ). Requirements at a stoma clinic in a large-scale hospital in Japan. World Council of Enterostomal Therapists 20th Binnial Congress (WCET 2014). Gothenburg, June.
- 2) 永野みどり, 緒方泰子¹⁾, 徳永恵子(宮城大), 塚田邦夫(高岡駅南クリニック), 安藤禎子¹⁾, 俣田悦子¹⁾ (¹東京医科歯科大). 在宅療養指導料を算定できない受診間隔でのストーマ外来利用の実態. 第23回

日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会. さいたま, 5月. [日創傷オストミー失禁管理会誌 2014; 18(2): 218]

- 3) 永野みどり, 緒方泰子¹⁾, 勝山貴美子(横浜市立大), 田中幸子, 佐藤可奈¹⁾ (¹東京医科歯科大), 菅田勝也(藍野大). 病院の看護師長における健康障害と職務遂行に影響する環境-マネジメントの困難感とやりがい感に着目して-. 第52回日本医療・病院管理学会学術総会. 東京, 9月. [日医療病管理会誌 2014; 51(Suppl.): 188]
- 4) 勝山貴美子(横浜市立大), 緒方泰子¹⁾, 田中幸子, 佐藤可奈¹⁾ (¹東京医科歯科大), 菅田勝也(藍野大). 看護者が認識する組織文化, 心理学的エンパワーメントの特性と離職意向, キャリア継続意思の関連. 第52回日本医療・病院管理学会学術総会. 東京, 9月. [日医療病管理会誌 2014; 51(Suppl.): 198]
- 5) 緒方泰子¹⁾, 勝山貴美子(横浜市立大), 田中幸子, 永野みどり, 菅田勝也(藍野大), 佐藤可奈¹⁾, 安川文朗¹⁾ (¹横浜市立大), 橋本廸生(日本医療機能評価機構). マグネット病院特性からとらえた看護実践環境等と看護職の退職行動との関連. 第52回日本医療・病院管理学会学術総会. 東京, 9月. [日医療病管理会誌 2014; 51(Suppl.): 200]
- 6) 佐藤可奈¹⁾, 緒方泰子¹⁾ (¹東京医科歯科大), 勝山貴美子(横浜市立大), 田中幸子, 永野みどり, 菅田勝也(藍野大). 看護職が経験する職場におけるいじめと健康状態および看護の質との関連. 第52回日本医療・病院管理学会学術総会. 東京, 9月. [日医療病管理会誌 2014; 51(Suppl.): 199]

IV. 著書

- 1) 永野みどり. 第2部: 医療依存度の高い療養者と家族への援助 第8章: 褥瘡ケア. 渡辺裕子(元・家族ケア研究所)監修. 家族看護を基盤とした在宅看護論 II: 実践編. 第3版. 東京: 日本看護協会出版会, 2014. p.124-38.

成人看護学

教授：高島 尚美	周手術期看護学，クリティカルケア
教授：佐藤 正美	がん看護学，緩和ケア
講師：瀬山 留加	がん看護学，緩和ケア，家族看護
講師：村田 洋章	周手術期看護学，クリティカルケア
講師：中野真理子	周手術期看護学，国際看護学
講師：寺門 亜子	がん看護学，緩和ケア
講師：細川 舞	がん看護学，がん化学療法看護，緩和ケア

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教育を展開している。これまでの教育評価も踏まえて、平成24年度新カリキュラムから新設した、クリティカルシンキング能力育成を目的にした「成人看護実践論」の開講年度であった。科目内容と展開方法は、手術患者の看護の急性期から回復期までをグループ学習によるPBL要素や演習を取り入れながら看護過程の展開をした上で、演習での体験をするというアクティブラーニングとした。その結果、学生からの授業評価では、授業方法3.73、授業内容3.40、グループワーク3.75、自分の学習態度3.33といずれも学年平均値を上回る高い成果が得られた。慢性期看護学実習では、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り今後の継続的課題である。

実習環境・体制整備においては、臨床実習指導者

と振り返りを行うことで連携を強化した。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) 直腸がん前方切除術後患者の排便障害を軽減する看護支援に関する研究

前方切除術後に特徴的な排便障害を軽減する看護方法の開発を進めている。本年度は、その効果を検証する研究を分析し、一定の効果があつたことを確認した。効果が期待できる看護援助を、医師と協同して臨床の場で実践した。その活動を基にWOCナースとの連携も含め、医師との連携について考察し、学会発表した。今後は、一定の効果を検証した看護支援プログラムをさらにブラッシュアップし、臨床において実践可能性の高い方法を作成する予定である。

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。文献検討（一昨年度）や臨床家からのインタビュー（本年度）により、対象者の年齢や機能レベルを限定した集団に対し、介入を行う必要があることを明らかにした。その結果、今後は、第一段階として加齢による認知機能の低下を伴うがん患者とその家族を対象とした支援モデルの検証を行うこととなった。

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。一昨年度から開始したデータ収集を継続して行い、総施設の合計が310名となったために終了となった。今後は、尺度因子の決定に向けた統計処理を行う予定である。さらに、支援プログラムに関する検討も始める予定である。

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面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、96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、麻薬総使用量、等であった。今後は、ICU入室患者の症状や心理的、霊的苦痛を緩和するためのケアを検討したい。

2) 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が終了し論文執筆段階にある。本研究では、現在のところNPPVを受ける患者の体験が明らかになりつつあり、今後、論文投稿しつつ、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。

3) クリティカルケア領域におけるベテラン看護師の身体抑制に関する看護実践プロセス

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。

ベテラン看護師の看護の実践には、患者理解の深さと看護の方向性は常に抑制解除に向かっているという特徴があった。確固たる『命を守るというゆるぎない信念』に突き動かされ、<五分五分の安全と安楽の狭間で葛藤><インシデントに心を痛める>という『痛み・葛藤』を感じながら『ベテラン看護師としての責任を果たす』と同時に先輩、リーダーなどの『役割の使命を果たす』ことをしながら『深い患者の理解と抑制解除に向かう看護実践』を行っていた。

家族への看護の実践プロセスとして18の概念が生成され、6つのカテゴリーが抽出された。看護師はまず、『家族の思いを推測』し、『家族のショックを吸収する』ことを行い、『抑制について理解していただく』ことに重きを置いていた。次に『ケアへの巻き込み』を進め、家族が『“尻込み”から“前向き”になれるよう支援的に関わっていた。その実践プロセスに通底するものは、<「抜くと怖いから抑制しといてください」という家族の言葉に甘えない>という『貫く信念』があった。

「点検・評価」

教育においては、教育評価に基づき、問題解決能

力を高める科目を企画運営したことで、より効果的な内容・方法で教育を実施することができた。今後の取り組み事項として、科目運営では、さらに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がある。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。教員体制として、成人看護学慢性期領域教授と講師の新規着任が1月となり、成人看護学領域全体で協力して教育や組織運営を実施した。

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

II. 総説

- 1) 深井喜代子, 齋藤やよい, 田中裕二, 佐伯由香, 高島尚美, 吉田みつ子. 論文投稿のA to Z (その2) ケア技術を看護学発展の基礎となるもの. 日看技学会誌 2014; 13(1): 20-1.

III. 学会発表

- 1) 深井喜代子, 角濱春美, 田中裕二, 高島尚美, 前田ひとみ. (交流セッションIV) 論文投稿のA to Z (その3) 研究成果を公表することの義務と意義. 日本看護技術学会第13回学術集会. 京都, 11月.
- 2) 茂木宏二, 高島尚美, 村田洋章. 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. 日本看護研究学会第40回学術集会. 奈良, 8月.
- 3) 高島尚美. (看護部門 教育講演2) 看護研究—文献を臨床に活用するには—. 第42回日本集中治療医学会学術集会. 東京, 2月.
- 4) 川原千香子, 高島尚美. 植込み型除細動器装着患者家族の装着から3ヵ月までの経験. 第10回日本クリティカルケア看護学会. 名古屋, 5月.
- 5) 高島尚美. (看護部門 ワークショップ: 編集委員会企画) とにかく看護研究をやってみよう! 第42回日本集中治療医学会学術集会. 東京, 2月.
- 6) 松川香織, 羽入千悦子, 小田部友美, 高塚綾子, 菊池麻由美, 高島尚美. キャリア初期看護師のフィジカルアセスメント実践する力の成長 指導する看護師の視点から. 日本看護技術学会第13回学術集会. 京都, 11月.

- 7) 中野真理子, 西開地由美, 高島尚美, クリティカルケア領域における身体抑制に関わる学生の「看護」の学びのプロセス, 日本看護技術学会第13回学術集会, 京都, 11月.
- 8) 上田佳余子(筑波大), 佐藤正美. 一般病棟でがん看護に携わる経験の浅い看護師の困難, 日本看護学教育学会第24回学術集会, 千葉, 8月.
- 9) 秋元典子(岡山大), 森田敏子(徳島文理大), 大塚真理子(埼玉県立大), 佐藤正美, 泊 祐子(大阪医科大), 石井範子(秋田大), 岡山寧子(同志社女子大), 雄西智恵美(徳島大), 川原礼子(福島県立医科大), 水野照美(佐久大), 和住淑子(千葉大). 採択される論文を書くために 不採用理由の分析と看護学教育研究における倫理的配慮, 日本看護学教育学会第24回学術集会, 千葉, 8月.
- 10) 佐藤正美, 榎本剛史¹⁾, 谷澤伸次¹⁾, 田村孝史¹⁾, 荒井志保¹⁾, 村田聡一朗¹⁾, 小田竜也¹⁾, 大河内信弘¹⁾(¹筑波大). 排便ケア向上への提言術後排便障害に対する医師・看護師による連携診療の取り組み, 第69回日本大腸肛門病学会学術集会, 横浜, 11月.

IV. 著 書

- 1) 佐藤正美. パートII: 実技編 IV章: 術後合併症と予防のための看護技術 4. 術後感染, 5. 縫合不全. 雄西智恵美(徳島大), 秋元典子(岡山大)編. 成人看護学: 周手術期看護論, 第3版, 東京: ヌーヴェルヒロカワ, 2014. p.186-201.
- 2) 佐藤正美. 第1部: 健康危機状況 2. 健康危機状況における看護方法の検討 3. 生活行動の変更への支援. 吉田澄江(東京女子医科大), 鈴木純恵(獨協医科大), 安酸史子(防衛医科大学校)編. ナーシング・グラフィカ: 成人看護学②: 健康危機状況/セルフケアの再獲得, 大阪: メディカ出版, 2015. p.84-94.
- 3) 佐藤正美. 第2部: 周手術期看護 第四章: 事例で考える周手術期看護 6. 排泄機能の再確立①低位前方切除術. 林 直子(聖路加国際大), 佐藤まゆみ(千葉県立保健医療大)編. 看護学テキスト NiCE: 成人看護学 急性期看護 I: 概論・周手術期看護, 改訂第2版, 東京: 南江堂, 2015. p.229-48.

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

平成24年改正カリキュラムに伴い, 実習については3年次と4年次とで履修する内容を整理し, 老

年看護学実習Ⅰを医療機関で療養中の高齢者への家庭復帰に向けた支援, 老年看護学実習Ⅱを地域での高齢者の保健医療福祉における自立支援を学ぶ実習とした。本年度は老年看護学実習Ⅰを初めて実施した。学生は受け持ち患者の看護過程を展開し, 対象に必要なケアを実践する中で, 多職種との連携・協働や退院までの必要なプロセスについて学びを深めることができた。次年度開始する老年看護学実習Ⅱでの新たな実習施設の開拓を行い, 実習体制を整備した。

研究活動では領域として取り組んでいる研究は以下の2つである。

「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開発—下肢浮腫軽減への下肢三頭筋ストレッチの効果」の結果については, 第34回日本看護科学学会学術集会で発表した。さらに関連領域における知見の探求を継続し, 「高齢者の座位姿勢援助におけるクッションの選択による座位姿勢, 下肢浮腫, 血流への影響比較」の研究に取り組んでいる。

「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」の研究成果を日本看護研究学会第40回学術集会で発表した。

「点検・評価」

授業・演習では, 昨年度の評価を踏まえ, 内容を吟味して実施した。学生の授業内容の理解度や, 興味・関心, さらに改善すべき箇所を特定することができた。研究活動については, 領域構成員のそれぞれの研究テーマを遂行し, 学会発表, 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, 荒木美名子, 草地潤子, 櫻井美代子. 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開発 下肢浮腫軽減への下腿三頭筋ストレッチの効果, 第34回日本看護科学学会学術集会, 名古屋, 11月.
- 2) 草地潤子, 坂東美知代, 荒木美名子, 櫻井美代子. 「褥瘡予防と治癒を促進する技術」の看護基礎教育内容の検討, 日本看護研究学会第40回学術集会, 奈良, 8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りえ方、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。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クリティカルパスに沿って早期治療に挑む最新医療を体験する機会と退院後の生活に向けたリハビリテーション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。2014年度は、全国データを集計した。中間集計の結果は10月の第16回環太平洋精神医学会議（16th Pacific

Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting）で発表した。

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行っている。

「点検・評価」

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。

課題であった学外の研究費の獲得については、2014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。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) Katsuki T, Moriyama A (Saitama Prefectural Univ), Sato C (Ohtsuka Medical Clinic). Factors affecting mental wellness among public on the east Japan earthquake: a national survey 18 months later the event. PRCP 2014 (16th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting). Vancouver, Oct. [Asia Pac Psychiatry 2014; 7(SupplS1): 12]
- 2) Ishikawa J, Noro I, Oka M¹⁾, Motegi E¹⁾ (¹Gunma Univ). Practice of nursing counseling to a chronic schizophrenic person living in community in Japan: application of narrative approach. 7th International Conference of Health Behavioral Science (7ICHBS). London, Sept.
- 3) 石川純子, 川野雅資 (山陽学園大). 精神看護学におけるDVD教材活用の検討 (退院時家族編). 第34回日本看護科学学会学術集会. 名古屋, 10月. [日看科学会講集 2014; 34回: 643]

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

教育では学生数の増加に合わせて、演習、技術教育、看護過程の展開等の教育方法を見直し強化を

図った。また小児看護学実習や総合実習において、より小児看護の専門性が高まるように、臨床指導者の協力の基、さらに指導を丁寧に進め、効果的が得られている。

I. 看護師の倫理教育受講経験と子どもの権利擁護実践の現状

関東圏内の大学病院・小児専門病院・一般病院の計8施設の小児看護に携わる看護師295名を対象に、自記式質問紙を用いた調査により、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を明らかにした。倫理教育受講経験は7割であるが、学習内容が定着していない現状があった。「子どもの権利」擁護について、倫理教育受講経験者の4割が実践しており、6割が時々実践・努力傾向にあった。さらに、子どもの権利侵害場面への対処では、小児経験年数の浅い看護師が倫理的実践に至っていない傾向にあった。施設別では、大学病院・小児専門病院に比べ、一般病院が子どもの権利擁護が低い傾向にあった。また、質的分析も行った。これらのことから、小児経験年数の浅い看護師が倫理的実践に至っていない理由として、看護基礎教育と現任教育での倫理教育の問題、新人看護師の置かれている状況、小児病棟の特徴、日本の文化的影響が考えられた。

II. 看護基礎教育における「看護倫理」と「子どもの権利」擁護の教育の現状

全国の看護基礎教育機関214校の小児看護領域担当教員を対象として、自記式質問紙を用いた調査により、看護基礎教育における看護倫理と子どもの権利擁護の教育現状を明らかにした。看護倫理に関する教育は9割の学校が実施しており、看護学概論1～2コマの講義が48%と最も多く、単元として「看護倫理」の実施割合は12%であった。看護倫理に関する教育の現状認識は、十分にできている44%、十分とは思えない41%に認識が分かれていた。子どもの権利擁護に関する教育は、すべての学校で実施され、小児看護学概論・小児看護方法論（援助論）・小児看護学実習でそれぞれ展開されていたものの、いずれも知識に留まる傾向にあった。また、方法論・実習においては、子どもの権利擁護に関する教育内容は、小児看護学概論に比べ少ない傾向にあった。教育の現状認識では、教育の現状について大学短大では満足傾向にあり、専門では満足していない傾向にあった。今後、教育方法を検討していきたい。

III. 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プロセス

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プロセスを明らかにすることを目的とした質的帰納的研究である。対象は、関東圏にある大学附属病院3施設の小児看護経験5年以上の看護師14名である。結果、コアカテゴリー【子ども中心に考える力】の発展プロセスとして明らかになった。発展プロセスは、《指示のままに動き、自分で考えられない》《非言語化されたルールに従ってしまう》《子ども中心に考える力を形成し一歩踏み出す》《子どもの立場に立ち皆を巻き込んで実践する》の4段階で構成されていた。さらに、【子ども中心に考えられる力】の強まりに影響をもたらすのは、《子どもの力の確信》《子どもの力を伝える工夫力》《子どもに引き寄せられる思い》の3つの力であった。発展プロセスは、小児の臨床場面、看護基礎教育、現任教育、研究に適用し、看護師の子どもの権利擁護実践をより早く可能にできることが考察された。

IV. 軽度発達障害児の親が抱く入院での対応・環境・治療やケアに関するニーズと支援の在り方

過去に小児病棟に入院経験のある軽度発達障害児の親へのインタビュー調査から、軽度発達障害児の親が抱く入院での対応・環境・治療やケアに関するニーズを明らかにする目的の研究に着手した。

「点検・評価」

Iの研究については成果を学術雑誌に論文として掲載できたことにより、広く他大学の方がたと共有できたことは意義があった。IIの研究については分析結果をまとめ学術集会で発表することができ、参加者の方から活発な反応が得られ、研究に対する考察が深まった。IIIの研究については、明らかになったことを基に、さらに検証をすすめ発展プロセスを高めるための評価表作成につなげていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 高橋 衣, 濱中喜代. 看護師の倫理教育受講経験と子どもの権利擁護実践の現状. ヘルスサイエンス研 2014; 18(1): 21-31.

III. 学会発表

- 1) 高橋 衣, 濱中喜代. 看護基礎教育における「看護倫理」と「子どもの権利」擁護の教育の現状. 日本小

児看護学会第24回学術集会, 東京, 7月.

- 2) 石井まりえ, 濱中喜代, 高橋 衣. 小児看護学テキストにおける「子ども」の表現についての分析. 日本小児看護学会第24回学術集会, 東京, 7月.
- 3) 村田洋章, 菊池麻由美, 堀川英起, 藤野彰子, 濱中喜代. 看護学生と医学生が共修する臨床倫理に関する演習の試み. 第24回日本看護学教育学会学術集会, 千葉, 8月.
- 4) 嶋澤順子, 佐竹澄子, 久保善子, 高島尚美, 北 素子, 高橋 衣, 濱中喜代. 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24回日本看護学教育学会学術集会, 千葉, 8月.
- 5) 村田洋章, 嶋澤順子, 高橋 衣, 瀬山留加, 久保善子, 佐竹澄子, 石川純子, 北 素子. electronic-portfolio 活用を始めた学生の主体的学習能力とその影響因子の検討(第1報). 第34回日本看護科学学会学術集会, 名古屋, 11月.
- 6) 瀧田浩平, 濱中喜代. 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. 第34回日本看護科学学会学術集会, 名古屋, 11月.

V. その他

- 1) 久保善子, 嶋澤順子, 北 素子, 高島尚美, 高橋 衣, 佐竹澄子, 濱中喜代, 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. 慈恵医大誌 2014; 129(3): 119-27.

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ヶ月の女性の性交再開に関する要因の分析

本研究は産褥期における性機能の回復の実態および関連する要因を明らかにし, 産後の女性とそのパートナーが順調に性生活を送ることができるための具体策の提案ができ, 産後の性生活指導への示唆を得ることである。回収数は166名(回収率38.2%), 有効回答数は152名(有効回答率91.6%)であった。平均年齢は32.25±4.67歳で, 性交再開なしは70名(46.1%), あり82名(53.9%)であっ

た。性交再開している人において平均再開週数は10.26±5.09週であった。産後4～5ヶ月で性交を再開している人は, 年齢が若い人, 月経が再開している人, 妊娠前・妊娠中の性交回数多い人ほど多かった。

II. しつけと虐待の境界に対する記述的研究

本研究は, 学童前児童を養育する母親が子供へのどのような養育行動をしつけもしくは虐待と認知するのか, その境界を記述することで育児不安を起こす養育行動をあぶり出し広く周知することで母親を支援する示唆を得ることである。研究は2部構成となっており, 現在研究1の「学童前児童を養育する母親から語られる育児体験」について, 26名の母親に半構造化面接を行い, 3つの異なる視点からそれぞれ7, 12, 6のカテゴリーが抽出された。現在m-GTAで分析中である。

III. 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27名の新生児に対して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。データ上の沐浴群とドライテクニック群の属性に有意差はなく, 比較が可能と考えられた。正期産で低出生体重児を除いたランダム化比較試験による新生児の清潔ケアの結果から, 沐浴群, ドライテクニック群による新生児の体重, 体温, 黄疸値, 母乳回数, 皮膚水分量, 頭部の匂い値, 臍周囲の細菌数のいずれも有意な差は見られなかった。

IV. 母体搬送コーディネーターの助産師配置に関する課題と教育プログラムの開発

日本で母体搬送コーディネーターを設置しているのは14都道府県で, その地域のコーディネーター, 救急隊, 産科医師に質問紙調査を実施した結果, 妊産婦の救急搬送で最も重要視する情報において職種間で差がみられた。また, 周産期搬送に困難を要する要因や課題についてはすべての職種で未受診妊婦に関連した問題が示された。コーディネーターに求められる役割や能力として, 周産期に関連した医学的知識, 予測をふまえた判断力, 連携に必要なコミュニケーション能力, 交渉力があげられ, その内容を組み込んだ研修や学習機会が必要であることが示唆された。

「点検・評価」

産後4～5ヶ月の女性の性交再開には、年齢、月経の再開、妊娠前・妊娠中の性交回数に影響することが明らかになった。今後は、それらを考慮に入れ、性生活指導のあり方について検討していく予定である。

しつけと虐待の境界に対する記述的研究では、日々の養育に悩む母親の揺れる気持ちがあぶりだされた。他者との関わり、母親自身の内省、子どもとの関係性の3つの視点から、分析を進めていく予定である。

新生児清潔ケアは正期産であればどちらのケアでもバイタルサイン等の客観的指標および細菌学的評価で有意ではなかった。しかし今回のデータの対象人数が少ないことからデータが有意でなかった可能性もある。今後はより多くの症例で分析する必要がある。

周産期救急搬送におけるコーディネーター、救急隊、産科医師の実態を調査したことで、コーディネーターに求められている役割や能力を明らかにするための詳細なデータを得ることができた。今後、コーディネーター、救急隊、産科医師、それぞれの職種で詳細な分析を加える予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 細坂泰子. 妊婦・やせ妊婦の低出生体重児出産予防に向けた母体体重管理モデルの構築. 母性衛生 2014; 55(2): 360-8.

III. 学会発表

- 1) 茅島江子. 月経らくらく講座－月経と性の健康支援－. 第22回ちば思春期研究会. 千葉, 7月.

IV. 著書

- 1) 茅島江子. 第6章:ヘルスプロモーションと性の健康 3. 性成熟期 ④産後(産み上げ後)の性生活への支援. 公益財団法人性の健康医学財団編, 齋藤益子(東邦大)編集代表. 性の健康と相談のためのガイドブック. 東京:中央法規出版, 2014. p.152-3.

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、昨年度から取り組んでいる第三病院との共同研究「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」を継続実施し終了した。

「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。今後も、外部研究資金の活用および応募を積極的に行い、研究継続を推進する予定である。また、今年終了した第三病院との共同研究では、その調査結果をとりまとめ、病棟での看護支援の改善および大学病院と地域との医療連携のあり方を明らかにすることができた。この研究結果は、成医会第三支部例会にて発表し学内情報発信することができた。さらに東京慈恵会医科大学雑誌に論文投稿中であり、学外への情報発信を行う予定である。

平成27年度から開始となる保健師の教育課程選択学生が受講する公衆衛生看護学関連の科目・実習内容の検討を鋭意進めたが、授業実施後は教育評価研究につなげて行きたいと考える。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 久保善子, 嶋澤順子, 北 素子, 高島尚美, 高橋 衣, 佐竹澄子, 濱中喜代, 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の評価。慈恵医大誌 2014; 129(3): 19-127.

今後の発展に期待。労の科学 2014; 69(10): 46-8.

III. 学会発表

- 1) 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). 勤務時間に対する裁量権の変化に伴う疲労感と睡眠不全: 日勤群と交代勤務群との比較. 第87回日本産業衛生学会. 岡山, 5月.
- 2) 嶋澤順子, 佐竹澄子, 久保善子, 高島尚美, 北素子, 高橋衣, 濱中喜代, 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. 日本看護学教育学会第24回学術集会. 千葉, 8月.
- 3) 北素子, 嶋澤順子, 高橋衣, 村田洋章, 佐竹澄子, 瀬山留加, 石川純子, 久保善子, 櫻井美代子, 小松一祐, 塩原憲治. 交流セッション: 看護学生の主体的学習能力獲得を支援する electronic-portfolio システムの導入と評価. 日本看護学教育学会第24回学術集会. 千葉, 8月.
- 4) 久保智英¹⁾, 高橋正也¹⁾, 劉欣欣¹⁾, 東郷史治²⁾, 田中克俊 (北里大), 島津明人²⁾ (²東京大), 池田大樹¹⁾ (¹労働安全衛生総合研究所), 久保善子, 鎌田直樹 (神戸製鋼所), 上杉淳子 (理化学研究所). 労働者の Worktime control の変化が疲労と睡眠に及ぼす影響 - 客観指標を用いた 1年間の追跡調査. 第6回 ISMSJ (日本臨床睡眠医学会) 学術集会. 神戸, 8月.
- 5) Kubo Y, Kubo T, Hatono Y. Exploring career anchor among occupational health nurses: a qualitative interview study. 21st Asian Conference on Occupational Health. Fukuoka, Sept.
- 6) 久保善子, 久保智英 (労働安全衛生総合研究所), 嶋野洋子 (九州大). 産業看護職の職務キャリアに関する質的研究. 日本産業看護学会第3回学術集会. 北九州, 9月.
- 7) 村田洋章, 嶋澤順子, 高橋衣, 瀬山留加, 久保善子, 佐竹澄子, 石川純子, 北素子. electronic-portfolio 活用を始めた学生の主体的学習能力とその影響要因の検討 (第一報). 第34回日本看護科学学会学術集会. 名古屋, 11月.
- 8) 安元あかね, 関口智子, 須山悦代, 野村藍, 久保善子, 上田修代, 嶋澤順子. 服薬完遂につげるための院内DOTSにおける看護援助のあり方. 第116回成医会第三支部例会. 東京, 12月.

V. その他

- 1) 久保善子. 学会報告: 日本産業看護学会第3回学術集会「実践科学」の追究を目指して: 産業看護学会の

在宅看護学

教授: 北素子 在宅看護学
講師: 吉田令子 在宅看護学
講師: 遠山寛子 在宅看護学

教育・研究概要

在宅看護学では学部教育として、平成23年度より、在宅看護学概論から演習型授業での在宅看護援助論、在宅看護学実習という一連の学習過程において、在宅看護の特徴を踏まえた看護過程の展開能力修得に重点をおいている。本年度は、その教育評価研究を行った。また、各教員の関心テーマに沿った研究を進めた。

I. 在宅看護学領域における反転授業評価

在宅看護に特徴的なアセスメントの視点を教授するために、従来講義内で実施していた疾患や症状のメカニズムについて e-ラーニングを活用して事前学習を行い、講義の中でアセスメントのポイントを重点的に教授する反転授業を導入した。そこで、反転授業の効果を検証したところ、反転授業の評価として授業目標の1つであるアセスメントポイントの理解度と事前課題であるDVDの視聴の有無による違いは見られなかったため、効果があったかどうかを検証するにいたらなかった。しかし、講義の中における知識の定着としては、高い理解が得られていることから事前にDVDを視聴することで基礎知識を得ることができたと考える。さらに、DVD視聴ツールとしてスマートフォンの活用が増加していったことから、限られた自己学習時間の中で場所やPC環境を問わず視聴することができる有効な手段であると考えられる。

II. 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。本年度は研究調査を開始し、急性期病院の看護師へのインタビューを実施した。

Ⅲ. 訪問看護師が捉える家族介護者との情報共有の実態

在宅療養の現場では、訪問時に適切なケアを提供するためには家族との情報共有はきわめて重要である。訪問看護師が家族との連携において、必要としている療養者に関する情報の具体的な内容や共有方法の実態を明らかにする研究を実施した。看護師と家族間での情報共有は、双方方向というよりは看護師からの情報発信をしている傾向があるという現状が明らかになった。看護師にとっては、訪問していない間の療養者の状態を把握することは、訪問時に確実なアセスメントし、今後の状態の変化を予測するうえでもきわめて重要であることから、同居・非同居を問わず家族との情報共有できるシステムを構築する必要がある。

Ⅳ. うつ傾向のある高齢者にかかわる地域包括支援センター職員の学習ニーズ

地域包括支援センターが担う介護予防事業において、特に対応が遅れているうつ傾向のある高齢者にかかわる職員エンパワメントに必要な学習ニーズを先行研究から整理し、明らかにすることを目的とし文献検討を行った。今後は効果的な学習プログラムの開発のために、地域包括支援センター職員へのアンケートや聞き取り調査を実施していく予定である。

「点検・評価」

在宅看護学では、積極的にアクティブラーニングを取り入れており、その教育評価に継続的に取り組んでいる。今回は反転授業の有効性を検討した。その検討内容を参考に、今後さらなる授業改善を行っていく必要がある。また教育評価研究を継続し、より効果的な教育の実施を目指していく。

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

Ⅲ. 学会発表

- 1) 遠山寛子, 吉田令子, 北 素子. 在宅看護学領域における反転授業 (Flipped Classroom) 評価. 第34回日本看護科学学会学術集会. 名古屋, 11月. [日看科学学会講集 2014; 34回: 688]
- 2) グライナー智恵子 (神戸大), 北 素子, 大石朋子 (神奈川県立保健福祉大), 磯和勅子 (三重大). 急性期病院における認知症ケアの現状調査. 第34回日本看護科学学会学術集会. 名古屋, 11月. [日看科学学会講集 2014; 34回: 554]
- 3) 嶋澤順子, 佐竹澄子, 久保善子, 高島尚美, 北 素子, 高橋 衣, 濱中喜代. 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. 日本看護学教育学会第24回学術集会. 千葉, 8月. [日看教会誌 2014; 24(学術集会講演集): 208]
- 4) Kita M, Yoshida R, Toyama H. Trends and issues regarding research on support for families of persons with dementia in Japan. BIT's 2nd Annual World Congress of Geriatrics and Gerontology 2014 (WCGG 2014). Taiyuan, Oct. [BIT's 2nd Annual World Congress of Geriatrics and Gerontology Conference Abstract Book 2014; 120]
- 5) Yoshida R, Kita M, Toyama H. Basic research (Vol.2) on network development concerning the preventive long-term care support network. BIT's 2nd Annual World Congress of Geriatrics and Gerontology 2014 (WCGG 2014). Taiyuan, Oct. [BIT's 2nd Annual World Congress of Geriatrics and Gerontology Conference Abstract Book 2014; 129]
- 6) 村田洋章, 嶋澤順子, 高橋 衣, 瀬山留加, 久保善子, 佐竹澄子, 石川純子, 北 素子. electronic-portfolio 活用を始めた学生の主体的学習能力とその影響因子の検討 (第一報). 第34回日本看護科学学会学術集会. 名古屋, 11月. [日看科学講集 2014; 34回: 404]
- 7) 北 素子, 櫻井美代子, 嶋澤順子, 高橋 衣, 村田洋章, 佐竹澄子, 瀬山留加, 石川純子, 久保善子, 小松一祐. 看護学生の主体的学習力獲得を支援する electronic-portfolio システムの導入と評価. 日本看護学教育学会第24回学術集会. 千葉, 8月. [日看教会誌 2014; 24(学術集会講演集): 98]
- 8) Greiner C (Kobe Univ), Kita M, Ohoishi T (Kanagawa Univ of Human Services). Condition of care for patients with dementia at acute hospitals in Japan: comparison with care for elderly patients and analysis of the effect of dementia study experience. GSA 2014: 67th Annual Scientific Meeting of the Gerontological Society. Washington, D.C., Nov.
- 9) 吉田令子, 北 素子, 遠山寛子. 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. 日本看護研究学会第40回学術集会. 奈良, 8月. [日看研会誌 2014; 37(3): 161]
- 10) 北 素子. 「看護研究」の落とし穴質的研究の落とし穴 分析の精緻性と研究成果における理論的つながりについて. 日本看護研究学会第40回学術集会. 奈良, 8月. [日看研会誌 2014; 37(3): 84]

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, 先制医療
教授：加地 正伸 航空医学
(内科より出向)
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 乳腺外科学
(外科より出向)

教育・研究概要

I. 教育

教育面では医学科3年生のヒトの時間生物学のユニットで、成人の加齢変化について系統講義を行っている。また、看護学科1年生には、地域保健学のユニットで人間ドックの体験実習を行っている。看護学専攻修士課程では、がん治療の代替医療について講義を行っている。

II. 研究

1. 高尿酸血症の発症予防

総合健診・予防医学センターでは基本的な健康習慣のスローガンとして一無・二少・三多（無煙、少食、少酒、多動、多休、多接）を提唱してきた。この6つの習慣の実践数が多いほど、メタボリックシンドローム、高血圧、脂質異常など生活習慣病の発症予防に有用であることを発表してきた。基本的な生活習慣として、一無・二少・三多のほかに森本の8つの健康習慣、ブレスローの7つの習慣がある。これらの3種類の習慣の中でどれを実践することが高尿酸血症発症抑制にもっとも有効かを明らかにすることを目的とした研究を行った。2004年から2010年までに2回以上人間ドックを受診した8,989名のうち、データ欠損、降尿酸薬使用者、30歳未満ならびに60歳以上を除いた5,049名を対象にした。男性での高尿酸血症発症ハザード比は一無・二少・三多では0.604 [95%CI: 0.168-0.779] で森本、ブレスローはそれぞれ、0.682 [0.484-0.962], 0.696 [0.528-0.916]であった。女性の場合は、それぞれ0.534 [0.302-0.944], 0.660 [0.414-1.052], 0.765 [0.429-1.365]であった。一無・二少・三多の6つの健康習慣を実践することが、他の健康習慣を実践するこ

とよりも高尿酸血症発症抑制にもっとも有効であることが明らかにされた。

2. 特定保健指導

平成26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、和田高士が前年に引き続き、研究分担者として受け持った。テーマは「特定保健指導の指導者研修における職種別特徴」と「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。メタボリックシンドロームを改善するために特定保健指導が開始され7年が経過した。これまでの画一的な講演形式ではスキルアップの向上が見込めないといった問題があった。そこで、東京慈恵会医科大学と日本人間ドック学会がタイアップして、特定保健指導の実演ビデオを作成し、特定保健指導者育成の研修会に使用した。研修会後のアンケートで従来にない手法に、またその内容に対してきわめて高い評価を得ることができた。

3. サルコペニアの予防

平均寿命の延長すなわち高齢化社会を迎え、筋肉の衰えを主たる原因として発生するサルコペニアが注目されている。とくに下肢筋力の低下により転倒しやすくなり、その結果骨折から寝たきりになることは、介護が発生するといった家族をも巻き込む大きな問題である。近年、インピーダンス法を用いた身長・体重・体脂肪率の自動測定装置の飛躍的な向上により、下肢筋肉量の推定も可能となった。まず加齢による変化を人間ドック受診者（男性5,197名、52±11歳、女性2,237名、50±11歳）を対象に調査した。男性についての平均値は、20歳代は6.5±0.6 (kg/m²)であった。30歳代6.6±0.7, 40歳代6.5±0.7, 50歳代6.4±0.7, 60歳代6.2±0.7, 70歳代5.8±0.5, 80歳代は5.8±0.8であった。次に、危険域の設定を行った。日本人のサルコペニアの診断基準値は、18歳から40歳の健常な日本人男女529名の平均値の-2SDの値を算出されている。四肢筋量が男性で6.87 (kg/m²)以下、女性で5.46以下をサ

ルコペニアと診断している。本研究で用いた手法は下肢筋肉量であるため、上記の値とは異なっていたが、簡便にかつ多くの人数を計測でき有用性が高いため、同様に平均値と標準偏差から危険域を設定した。20～39歳の平均-1標準偏差値は5.8、平均-2標準偏差値は5.1であった。そこで、男性のボーダーライン域は5.1～5.8、危険域は5.1未満と設定した。一方、女性については、20歳代は 5.1 ± 0.5 (kg/m^2)であった。30歳代 5.1 ± 0.4 、40歳代 5.1 ± 0.4 、50歳代 5.1 ± 0.4 、60歳代 4.9 ± 0.4 、70歳代 4.9 ± 0.4 、80歳代 4.8 ± 0.5 であった。20～39歳の平均-1標準偏差は4.6、平均-2標準偏差は4.1であった。そこで、女性のボーダーライン域は4.1～4.6、危険域は4.1未満と設定した。男女とも、60歳以降でボーダーライン域に入るものが増加することが確認できた。以上のことから、50歳代から筋力トレーニングとくにスクワットなど手短かにできる運動を日常生活に取り入れ、筋肉量を維持することがサルコペニア発症予防に肝要であると推察された。

4. 肝線維化の予防

従来、脂肪肝は体重や飲酒量を減らすことで改善する良性疾患である、という見解でとくに注目はされてこなかった。しかし近年、非アルコール性脂肪肝炎 (NAFLD) は、放置により肝線維化から肝硬変に至る例が少なくないことが明らかにされてきた。肝線維化の確定診断は生検で確認することが必要であるが、NAFLD 全員に生検を施行することは不可能である。それは受検者にとっては侵襲的であり、施行者側については人件費、医療費の観点から問題があるからである。そこで、非侵襲的とくに血液検査から推定する指標がいくつか考案されてきた。その中でも、通常の間ドックで追加検査をすることなく算出できる FIB-4 index に注目した。これは年齢、血小板数、AST、ALT 値から算出するものである。この指標を用いて 9,255 名の間ドック受診者の事態を解明した。超音波検査により脂肪肝と診断された者は 2,750 名であった。アルコール摂取量が 1 週間で 150g 以上、HBs 抗原陽性、HCV 抗体陽性を除いた、1,745 名 (男性 1,441 名 50.7 歳、女性 304 名 53.9 歳) を対象とした。これまでの生検所見との対比研究から FIB-4 index 2.67 超が異常高値とされている。1,745 名中、2.67 超は 13 名 (0.9%) であった。2.67 以下群に比べ 2.67 超群では、算出式の因子である年齢、AST、ALT、血小板は有意に高値であった。しかし、腹囲、血圧、FPG、HDL コレステロール、中性脂肪などメタボリックシンドロームの構成因子には差異を認めなかった。

すなわち、脂肪肝と関連するメタボリックシンドロームの指標に注目しては、進行を見逃すことが判明した。そこで肝線維化の先制医療として、FIB-4 index 算出値を人間ドック検査結果画面に表示することにした。

5. 家族介護者の健康問題

新橋健診センターは、看護学科の地域保健学の学生実習の場となっている。介護は、高齢者の多くの家族のための実質的な負担やストレスの原因となっている。介護者の身体的健康に関する正確な情報は、客観的なデータに基づいて評価されてこなかった。そこで、客観的な指標との比較研究デザインを用いて、家族介護者の身体的健康の評価を行い、理解を向上させることを目的とした研究を行った。アンケート調査ならびに血圧測定、LDL コレステロール、HDL コレステロール、AST、ALT、 γ -GTP、尿酸、クレアチニンおよび HbA1c 値について、家族介護者群 149 名と非介護者群 149 名での年齢調整による比較検討を行った。関連社会人口と健康要因を調整した結果、女性の血圧が非介護群よりも介護群で有意に高値であった (調整 OR=2.16, 95%CI [1.14, 4.08])。また、女性の介護群は、非介護群に比べ eGFR が有意に低下していた (調整 OR=6.54, 95%CI [2.38, 17.91])。その他の検討因子には差異を認めなかった。すなわち、女性の家族介護者は非介護者よりも、脳・心血管また腎臓疾患のリスクが高いことを示唆するものである。深刻な病気に発展する前にこれらの危険因子の情報を提供する必要があると考えられた。

「点検・評価」

大学組織として、学内、学外、産学の共同研究、ならびに競争的資金による研究についてそれぞれ点検・評価する。

学内では、総合健診・予防医学センターが多種のコメディカルスタッフで構成されているため、これらの部門との共同研究を行ってきた。中央検査部とは「サルコペニア」との研究を、また看護部とは「特定保健指導の指導者育成」の研究を行った。その成果は前項で述べた。

学外では、東京医科歯科大学、東京大学と「家族介護者の健康問題」をテーマとした、これまでとは切り口を変えた共同研究を行い、BMJ に原著論文として発表した。

産学共同研究としては、日立製作所中央研究所と行ってきた。総合健診・予防医学センターの健康スローガンである「一無・二少・三多」(無煙、少食、

少酒、多動、多休、多接)の6つの健康習慣の有用性、そして先制医療について研究を行ってきた。今年度は高尿酸血症について後ろ向きコホート研究により検証した。これまでの研究と同様に、0~2種類の少実践群、3~4種類の中実践群、5~6種類の多実践群に分けて調査した結果、男女ともに多実践群では有意に高尿酸血症の発症が抑制されることが確認でき、原著論文で発表した。

競争的資金による研究では、平成26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関する研究」の研究分担を平成25年度に開始し、2年目を迎えた。今年度の専門的評価点数は6.8(平均6.5)、行政的評価は7.0(平均5.6)で33課題中3位であった。なお平成27年度の継続実施も認可された。

学会関係では、和田高士が日本肥満学会の「肥満症ガイドライン2015」分担執筆者となった。

総合健診・予防医学センターは「総合健診」という診療の場から、「予防医学」を研究する部門である。慢性疾患の予防の重要性は十分認識されているが、その実現は必ずしも容易ではない。その理由は、従来の「予防医学」は、主に疫学を基礎として発展してきたことにある。たとえば、心筋梗塞の危険因子は、喫煙、脂質異常、高血圧、糖尿病などが知られている。禁煙やこれらの病態を治療することで心筋梗塞を一定の程度、予防できるようになった。しかし、疫学の基盤を成すものは統計学であって、個々の症例にあてはまるものではない。すなわち、危険因子がなくても発症しうるし、多数あっても発症するのは一部にすぎない。言いかえれば従来の予防医学は「個の医学」ではなかった。これからの予防医学は、「個の医学」に根ざしたものでなければならない。平成27年4月の日本医学会総会のメインテーマの1つであった「先制医療」は、ゲノム研究やバイオマーカー(病気の進行の程度を示す指標)などの成果を生かして、種々の病気を発症前に診断し、介入治療することにより、発症を防止ないしは病状を軽減しようとする新しい医療のコンセプト、「個の視点からの予防医学」である。本学の建学の精神である「病気を診ずして病人を診よ」を実践していくには、先制医療を取り入れた「個の医学」を実践していくことが必須であると考えている。

近年注目されている、非アルコール性脂肪性肝炎の線維化予防に焦点を当てて研究を行った。肝硬変

の先制医療として、肝線維化指標であるFIB-4 indexを人間ドックの結果閲覧画面に表示するようにした。これにより脂肪性肝炎というきわめて慢性の経過をとる病態で、線維化進展例をピックアップしえることは先制医療の1つと言えよう。今年度より、2型糖尿病増悪例の先制医療を開始したので、その成果を公表できるようにしていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Torimoto-Sasai Y¹⁾²⁾ (¹The Dia Foundation for Research on Ageing Societies), Igarashi A³⁾, Wada T, Ogata Y²⁾ (²Tokyo Medical and Dental Univ), Yamamoto-Mitani N³⁾ (³Univ of Tokyo). Female family caregivers face a higher risk of hypertension and lowered estimated glomerular filtration rates: a cross-sectional, comparative study. BMC Public Health 2015; 15: 177.
- 2) Onji M¹⁾²⁾ (²Imabari Saiseikai Medical-Welfare Center), Zeniya M¹⁾, Yamamoto K¹⁾³⁾ (¹Autoimmune Hepatitis Study Group, ³Okayama Univ), Tsubouchi H (Kagoshima Univ). Autoimmune hepatitis: Diagnosis and treatment guide in Japan, 2013. Hepatol Res 2014; 44(4): 368-40.
- 3) Wada T, Hasegawa Y, Osaki T¹⁾, Ban H¹⁾ (¹Hitachi). Among three sets of recommended healthy lifestyle habits which one is most closely associated with prevention of hyperuricemia in Japanese? Ningen Dock Int 2015; 2(2): 76-83.
- 4) Wada T, Zeniya M. Background of the FIB-4 index in Japanese non-alcoholic fatty liver disease. Intern Med 2015; 54(2): 127-32.
- 5) Wada T, Kawasaki Y, Inaji J. Establishing borderline and at-risk regions for estimated skeletal muscle mass of legs determined with a body composition meter. Ningen Dock Int 2014; 2(1): 14-8.
- 6) Wada T, Nakano T. Verification of the effectiveness of visual field testing in general medical check-ups, particularly in comparison to non-contact intraocular pressure testing. 総合健診 2014; 41(4): 513-7.
- 7) Zeniya M, Wada T. The therapeutic effect of UDCA is a factor in determining the prognosis of primary biliary cirrhosis. J Gastroenterol 2014; 49(10): 1438-9.
- 8) 和田高士, 山門 實(三井記念病院), 秋元順子(こころとからだの元氣プラザ), 奥田友子(京都工場保健会), 佐藤さとみ, 石本裕美(日本赤十字社熊本健

健康管理センター), 山下眞理子 (同友会), 津下一代 (あいち健康の森健康科学総合センター). 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. 人間ドック 2014; 29(3): 509-14.

- 9) 松尾真稔¹⁾, 岩永正子 (帝京大), 対馬秀樹 (佐世保市立病院), 波多智子¹⁾, 近藤久義¹⁾, 宮崎泰司¹⁾ (長崎大). 長崎原爆被爆者に発生した骨髄異形成症候群の予後 予備的調査結果. 広島医 2014; 67(4): 401-3.
- 10) 松尾真稔¹⁾, 岩永正子, 波多智子¹⁾, 近藤久義¹⁾, 宮崎泰司¹⁾ (長崎大). 長崎原爆被爆者に発生した骨髄異形成症候群の追跡予後調査 中間解析結果. 長崎医会誌 2014; 89(特集): 281-3.
- 11) 吉方佑美恵, 石氏陽三, 松尾光馬, 穂苺厚史, 高木一郎, 銭谷幹男, 田尻久雄, 中川秀己. テラプレビル (テラビック) を併せた 3 剤併用療法による C 型肝炎治療での皮膚症状の発現について. 臨皮 2014; 68(7): 550-4.
- 12) 井上由紀子¹⁾, 守田麻衣子¹⁾, 後藤信代¹⁾, 相良康子¹⁾, 入田和男¹⁾, 矢持忠徳²⁾, 渡邊俊樹²⁾ (東京大), 岩永正子, 浜口 功 (国立感染症研究所), 清川博之¹⁾ (日本赤十字社九州ブロック血液センター). HTLV-1 感染に伴う産生される抗体と末梢血中のプロウイルス量の解析. 日輸血細胞治療会誌 2014; 60(6): 592-9.

II. 総 説

- 1) 和田高士. 高 LDL-C 血症, 低 HDL-C 血症, 高 HDL-C 血症の臨床疫学. 最新医 2015; 別冊(診断と治療の ABC 101: 高 LDL-C 血症・低 HDL-C 血症): 22-9.
- 2) 銭谷幹男. 【C 型肝炎治療 update】治療 特殊な病態における C 型肝炎治療 透析症例. 日臨 2015; 73(2): 304-11.
- 3) 銭谷幹男. 【最新のウイルス肝炎の実地日常診療 経口抗ウイルス薬をどう使っていくか】最新の実地診療のポイントの整理と活用 DAA 時代における HCV 感染腎機能低下患者の実地マネージメント. Med Prac 2015; 32(3): 469-73.
- 4) 中川 良, 銭谷幹男. 【肝臓病診療のアップデート】原発性胆汁性肝硬変. 診断と治療 2014; 102(11): 1707-13.
- 5) 阿部雅則 (愛媛大), 銭谷幹男, 大平弘正, 松崎靖司. 自己免疫性肝炎診療ガイドライン. たんじゅうさん 2014; 13(2): 3-14.

III. 学会発表

- 1) Wada T, Nakamura N, Hayashi K, Ichirizuka T. Changes with aging of % skeletal muscle mass rate of legs determined using a body composition meter

and correction with metabolic syndrome component. Biennial Conference of International Health Evaluation and Promotion 2014. Taipei, Oct.

- 2) 和田高士. 生活習慣病の予防と治療における生活習慣の意義生活習慣病予防のための基本的な生活習慣「一無・二少・三多」. 第 21 回日本未病システム学会. 豊中, 10 月. [日未病システム会抄集 2014; 21 回: 55]
- 3) 中村憲子, 銭谷幹男, 和田高士, 稲次潤子, 川崎優子, 一里塚敏子, 林 京子, 滝本千恵子. 脚性の性別による加齢変化. 第 55 回日本人間ドック学会学術大会. 福岡, 9 月. [人間ドック 2014; 29(2): 293]
- 4) 稲次潤子 (藤沢市保健医療センター), 和田高士, 中村憲子, 林 京子, 一里塚敏子. 体組成計から計測される推定脚部筋肉量の危険域, 注意域の設定. 第 55 回日本人間ドック学会学術大会. 福岡, 9 月. [人間ドック 2014; 29(2): 293]
- 5) 佐伯千里, 中川 良, 銭谷幹男. (ワークショップ 4: 自己免疫性肝障害の病態と治療をめぐる問題点) 肝内, 末梢血 CD4 細胞の網羅的 miRNA 発現プロファイル解析結果に基づく自己免疫性肝疾患の病態解析. 第 50 回日本肝臓学会総会. 東京, 4 月. [肝臓 2014; 55(Suppl.1): A89]
- 6) 中川 良, 加藤直也 (東京大), 銭谷幹男. (パネルディスカッション 4: 自己免疫性肝疾患: 病態解析と治療の工夫) 自己免疫性肝炎における CD4⁺T 細胞の mRNA と長鎖 non-codingRNA の発現の解析. 第 18 回日本肝臓病学会大会. 神戸, 10 月. [肝臓 2014; 55(Suppl.2): A537]
- 7) 中川 良, 高橋宏樹, 室山良介, 高野啓子, 後藤 覚, 中野真範, 佐伯千里, 松原康郎, 加藤直也, 銭谷幹男. 原発性胆汁性肝硬変の CD4⁺T 細胞における発現遺伝子の網羅的解析. 第 50 回日本肝臓病学会総会. 東京, 5 月. [肝臓 2014; 55(Suppl.1): A190]
- 8) 高橋宏樹, Assis D, 高野啓子, 中川 良, 小幡和彦, 石田仁也, 中野 真範, 佐伯千里, 国安祐史, Boyer J, 銭谷幹男. MIF-173 遺伝子多型は人種差を越えて自己免疫性肝炎の疾患活動性に関与する. 第 50 回日本肝臓病学会総会. 東京, 5 月. [肝臓 2014; 55(Suppl.1): A193]
- 9) 石川智久, 五味優子, 萩原雅子, 小幡和彦, 水野雄介, 石田仁也, 横須賀淳, 佐伯千里, 相澤摩周, 北原拓也, 佐藤憲一, 天野克之, 穂苺厚史, 銭谷幹男, 田尻久雄. インスリン抵抗性と肝疾患の囲い込みの可能性 企業集団健診における試み. 第 56 回日本消化器病学会大会. 神戸, 10 月. [日消誌 2014; 111(臨増大会): A913]
- 10) 石田仁也, 原田 徹, 石川智久, 穂苺厚史, 銭谷幹男, 二上敏樹, 竿代丈夫, 羽野 寛, 田尻久雄. 原発

性胆汁性肝硬変の診断時組織学的所見と治療反応性の検討. 第18回日本肝臓学会大会. 神戸, 10月. [肝臓 2014; 55(Suppl.2): A675]

- 11) 高野啓子, 高橋宏樹, 中川 良, 中野真範, 佐伯千里, 鳥巢勇一, 小池和彦, 田尻久雄, 銭谷幹男. 原発性胆汁性肝硬変に対する副腎皮質ステロイド治療の効果および適応症例の検討. 第50回日本肝臓病学会総会. 東京, 5月. [肝臓 2014; 55(Suppl.1): A192]
- 12) 高野啓子, 高橋宏樹, 中川 良, 中野真範, 佐伯千里, 鳥巢勇一, 小池和彦, 田尻久雄, 銭谷幹男. 原発性胆汁性肝硬変の治療前 ALT 値は ALP 値, 治療反応性ととも重要な予後規定因子である. 第50回日本肝臓病学会総会. 東京, 5月. [肝臓 2014; 55(Suppl.1): A192]
- 13) 横須賀淳, 石川智久, 相澤摩周, 水野雄介, 石田仁也, 佐伯千里, 北原拓也, 佐藤憲一, 天野克之, 原田徹, 穂苅厚史, 銭谷幹男, 羽野 寛, 田尻久雄. B型慢性肝炎における組織学的病勢病期と臨床背景との乖離. 第100回日本消化器病学会総会. 東京, 4月. [日消誌 2014; 111(臨増総会): A337]

V. その他

- 1) 和田高士. 日本人間ドック学会による報告①. 標準的な健診・保健指導プログラム(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方法と評価に関する研究:平成26年度総括・分担研究報告書 2015;117-21.
- 2) 和田高士. 日本人間ドック学会による報告②. 標準的な健診・保健指導プログラム(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方法と評価に関する研究:平成26年度総括・分担研究報告書 2015;122-3.

臨床研究支援センター

センター長 景山 茂

特命教授：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
特任准教授：西川 正子 医学生物統計学

教育・研究概要

当センターは、平成26年4月、本学における臨床研究の適切な実施と振興を図るために設置された。

臨床研究支援センターは、プロトコール作成支援部門、統計解析部門、モニタリング部門、実施支援部門、教育部門及び事務局の各機能を有する。

臨床研究支援に関する相談は平成26年9月より開始し、平成27年3月までに19課題であった。相談内容の内訳は、プロトコール作成及び統計解析方法（研究の目的とデザイン、試験の位置づけ、対照群の設定、割付けの方法、主要評価項目および設定根拠の書き方、バイアスが入らないような実施手順、評価条件や基準の明確化、データ収集方法、中止基準、統計解析方法、解析対象集団、欠測値の取り扱い方、目標被験者数、被験者数設定根拠の書き方、試験期間の見積もり方法、など）8課題、割付表作成1課題、統計解析実施10課題であった。

相談を依頼した学内の部署と課題数は、麻酔科5課題、糖尿病・代謝・内分泌内科2課題、脳神経外科、心臓外科、IT戦略室、肝胆膵外科、腫瘍・血液内科、内視鏡科、精神科は各1課題、及び看護修士学生5課題であった。

総合医科学研究センター薬物治療学研究部は、学内の臨床研究に関するリテラシーを向上させるために平成26年2月より「臨床試験セミナー」を開催している。4月以降は同研究部と当センターが協力して引き続き「臨床試験セミナー」を開催している。本年度は、4月に「生存時間解析」（国立保健医療科学院 西川正子）、7月に「医学研究における利益相反」（弁護士・東京大学 児玉安司）、8月に「臨床試験のmisconductを防ぐための方策」（シミック株式会社 鈴木徳昭）、平成27年1月に「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針～疫学研究・臨床研究倫理指針の改正～」(厚生労働省 吉岡恭子)

を開催した。

従来の「疫学研究に関する倫理指針」と「臨床研究に関する倫理指針」が統合され、平成27年4月より「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が施行され、ここでは侵襲を伴う介入研究に対してはモニタリングが義務付けられ、又、必要に応じて監査も行うよう指示されている。これに対応するために「臨床研究の信頼性確保のための講義」を4回シリーズとして企画し、講師をシミック株式会社の鈴木徳昭氏に依頼して、第1回（平成27年2月16日）「臨床研究における倫理と被験者保護」、第2回（平成27年3月30日）「臨床研究の信頼性と信頼性を確保するために必要な方法論」を開催した。

倫理委員会は平成26年4月より第1倫理委員会と第2倫理委員会に改組され、事務局は学事課から当センターに移管された。事務局の専門性を高めるために事務局機能の一部を外部委託した。又、平成26年11月に倫理委員会申請システムが導入された。当センターと従来から設置されている附属病院治験センターは一体化することが望ましいが、場所がそれぞれ大学2号館と外來棟に分かれているため、合同ミーティングを毎月開催して一体的運営に努めている。これに伴い治験センターの臨床研究コーディネーター（clinical research coordinator: CRC）は、当センターを平成27年2月より兼務している。

研究は、おもに生存時間解析の方法について行った。脳梗塞による死亡と脳出血による死亡など、複数のイベントタイプのうちいずれか先に起こる1つのイベントタイプしか観測できないような場合、統計的にはこれらを競合リスクと呼んでいる。競合リスクが存在するときの帰帰モデルとして、イベントタイプごとのCox比例ハザードモデルを対照とし、Lunn-McNeilの方法（ある仮定のもとで1つのモデルにより複数のイベントタイプでの各危険因子のハザード比のイベントタイプ間での差の推定・検定が可能）の性能についてシミュレーションにより性能を検討した。

生存時間解析において、癌領域の無増悪生存時間（PFS）のように、イベント発現時間が区間打ち切りデータ（例えば、増悪）と正確な時間（例えば、死

亡)が混在するデータ(部分的区間打ち切りデータ)として与えられる場合も多い。今回、臨床試験でよく見られるような状況を設定したシミュレーション(被験者数200例)により、部分的区間打ち切りデータに対する回帰モデル解析法として多く用いられている ad hoc な方法(観察打ち切り区間に対してある1つの時点(例えば、観察打ち切り区間の右端、中点など)をあたかもその時点にイベントが起こったかのように扱いCox比例ハザードモデルをあてはめる方法)を対照とし、Rのパッケージで最近利用可能になったIntCox(区間打ち切りデータ用の回帰モデル解析法)の性能を評価した。

「点検・評価」

1. 当センターは平成26年4月に設置されたばかりで、今後更にスタッフ及び支援内容を充実していく必要がある。

2. 臨床研究の支援組織は大学組織としての「臨床研究支援センター」と附属病院組織としての「治験センター」の両者が存在する。両者を一体化するに足る十分な場所が現在無いが、外来棟竣工の折には学内の適切な場所に両センターを1つの組織として設けることが望ましい。当面、両センターの運営は一体化して行う方針である。

3. プロトコル作成の段階から当センターで関与した臨床研究のいくつかは共同研究として進行予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ooba N¹⁾, Sato T (Tokyo Univ of Science), Wakana A (MSD), Orii T (NTT Medical Center Tokyo), Kitamura M, Kokan A (Eli Lilly Japan), Kurata H, Shimodozono Y (Kagoshima Univ), Matsui K (Showa Univ), Yoshida H, Yamaguchi T (Tohoku Univ), Kageyama S, Kubota K¹⁾ (¹Univ of Tokyo). A prospective stratified case-cohort study on statins and multiple adverse events in Japan. PLoS One 2014; 9(5): e96919.
- 2) Kadokura T¹⁾, Akiyama N¹⁾, Kashiwagi A (Shiga Univ of Medical Science), Utsuno A¹⁾, Kazuta K¹⁾, Yoshida S¹⁾, Nagase I¹⁾ (¹Astellas Pharma), Smulders R (Astellas Pharma Global Development Europe), Kageyama S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Res Clin

Pract 2014; 106(1): p.50-6.

II. 総説

- 1) 景山 茂. 【医師主導臨床試験への提言～今、何が求められているのか～】医師主導臨床試験の目的と信頼性確保のあり方. 医薬ジャーナル 2015; 51(1): 51-5.

III. 学会発表

- 1) 長尾知美(大日本住友製薬), 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), 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のDPP-4阻害薬併用における臨床試験成績. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5月. [糖尿病 2014; 57(Suppl.1): S-163]
- 2) Matsuba J (Teikyo Univ of Science), Nishikawa M, Yokoyama T (National Institute of Public Health). The analysis of multiple events in cohort study. 27th International Biometric Conference (IBC 2014). Florence, July.
- 3) Nishikawa M, Mizukami H (Sanofi), Morikawa T (Kurume Univ (formerly)), Yokoyama T (National Institute of Public Health). Remedy for 'IntCox' in partly interval-censored survival data. 35th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics (ISCB 2014). Vienna, Aug.
- 4) 西川正子. (パネルディスカッション: 社会を変革する数理工学) データサイエンティストの養成と医学統計解析の実際. 臨海副都心産官学連携シンポジウム: 2020年, そして未来へ-社会を変革する数理工学. 東京, 11月.
- 5) 西川正子, 森川敏彦(元久留米大), 水上英也(サノフィー), 横山徹爾(国立保健医療科学院). 部分区間打ち切りデータに対する 'IntCox' の適用の問題について. 日本計算機統計学会第28回シンポジウム. 恩納村, 11月.

V. その他

- 1) 筒井孝子(兵庫県立大), 東野定律(静岡県立大), 西川正子. 全国の入院医療患者における医療処置および療養上の世話の提供実態-入院基本料タイプ別, 入院日数別看護必要度の分析- 厚生労働科学研究費補助金(政策科学総合研究事業(政策科学推進研究事業)): 平成26年度総括・分担研究報告書: 入院患者の看護必要度と看護職員配置に関する研究 2015; 32-40.
- 2) 久保田潔(元東京大, 現NPO日本医薬品安全性研究ユニット), 青木事成(中外製薬), 漆原尚巳¹⁾, 鍵村達夫(臨床研究情報センター), 景山 茂, 小出大

介（東京大），古閑 晃（日本イーライリリー），佐藤 嗣道（東京理科大），中村敏明（福井大），中島 研（成育医療センター），畑中直也（メルクセローノ），平河 武（日本ベーリンガーインゲルハイム），宮川 功（武田薬品工業），望月真弓¹⁾（¹慶應義塾大）。「日本における適正な安全性監視計画作成のためのタスクフォース」報告書 よりよい医薬品安全性監視計画作成とチェックリスト. 薬剤疫 2014；19(1)：57-72.

3) 景山 茂. Keynote View 臨床試験の今後のあり方. 臨床研究適正評価教育機構編. 脳・心・腎血管疾患クリニック・トライアル Annual Overview 2014. 東京：ライフサイエンス出版, 2014. p.6-8.

4) 景山 茂. 【小児科領域の適応外使用 適切な薬物治療を行うためのポイント】知っておきたい適応外使用 Q&A (Q1) 医薬品の適応外使用って何？どのような適応外使用があるの？ 薬局 2015；66(2)：211-4.

倫理委員会の年間報告

第1 倫理委員長 堀 誠 治
第2 倫理委員長 岩 楯 公 晴

本学では人を対象とした医学系研究に伴う倫理的・社会的問題をチェックするため倫理委員会を設置している。平成26年4月から倫理審査委員は20名から38名に増員され、第1倫理委員会および第2倫理委員会に改組した。両委員会は、人を対象とした医学研究における介入と侵襲の有無に別けて審査することにし、第1倫理委員会は、主に侵襲を伴う介入研究について審査し、下部組織にヒトゲノム・遺伝子解析研究審査会を設置し、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の申請を審査している。第2倫理委員会は、それ以外の研究について審査している。

(委員会の審査件数)

平成26年度に第1倫理委員会ならびに第2倫理

委員会で審議した件数および承認された件数は以下のとおりである。

	新規審査件数	承認
第1倫理委員会	154件	106件
第2倫理委員会	228件	209件
合計	382件	315件

(教育研修の開催状況)

臨床研究に関する倫理や科学的知識を身につけるため、研究者等を対象に倫理委員会講習会を実施し、臨床試験セミナー、大学院公開講義等をも含め以下のとおり開催した。

	開催日	タイトル	主催
1	平成26年4月17日	生存時間解析	臨床試験セミナー
2	平成26年4月24日	臨床研究の進め方	大学院公開講義
3	平成26年6月12日	医学研究における利益相反	大学院公開講義
4	平成26年6月17日	臨床研究に関する倫理指針－臨床研究の計画策定上の注意事項－	大学院公開講義
5	平成26年6月19日	ヒトゲノム・遺伝子解析研究	大学院公開講義
6	平成26年6月26日	先端医療の倫理的問題	大学院公開講義
7	平成26年7月28日	医学研究における利益相反	臨床試験セミナー
8	平成26年8月25日	臨床試験の misconduct を防ぐための方策	臨床試験セミナー
9	平成26年10月23日	適切な倫理委員会への手続きについて	倫理委員会
10	平成26年11月18日	適切な倫理委員会への手続きについて (葛飾医療センター)	倫理委員会
11	平成26年11月19日	適切な倫理委員会への手続きについて (第三病院・国領校)	倫理委員会
12	平成26年11月20日	適切な倫理委員会への手続きについて (柏病院)	倫理委員会
13	平成27年1月16日	診療からの臨床研究, 診療への臨床研究	医学教育セミナー・臨床試験セミナー
14	平成27年1月28日	人を対象とする医学系研究に関する倫理指針	臨床試験セミナー
15	平成27年2月16日	臨床研究における倫理と被験者保護	臨床研究支援センター
16	平成27年3月25日	再生医療等の安全性の確保等に関する法律について	臨床研究支援センター
17	平成27年3月30日	臨床研究の信頼性と信頼性を確保するために必要な方法論	臨床研究支援センター

一方、新たな倫理委員の体制に伴い、倫理審査委員を対象に教育研修を以下のとおり開催した。

開催日：平成26年4月2日

説明者：第1倫理委員長 堀 誠治

(報告)

平成26年4月に大学の組織に臨床研究支援センターが設置された。従来、倫理委員会事務局は学事課で行っていたが、臨床研究支援センターに業務移

管した。

平成 26 年 11 月に倫理審査申請システムを導入した。Web による電子申請となっているため申請者は、いつでも申請することが可能となった。さらに倫理委員会で承認され既に実施している全ての臨床研究をシステム上で管理することができるようになった。

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が平成 26 年 11 月に発出され、平成 27 年 4 月から施行される。この指針に対応するため臨床研究支援センターとともに、書類等（倫理委員会規程、細則、倫理委員会手順書、倫理委員会申請書、計画書（雛

形）、説明文書・同意書（雛形）、イントラネットなど）を全面的に見直し、新たな指針に対応するため整備した。

平成 26 年 11 月に再生医療等の安全性確保等に関する法律が施行された。再生医療等の研究は、既に開始されている研究であっても、平成 27 年 11 月に同法が適用される。本学では、「認定再生医療等委員会準備委員会」を設置し、第三種再生医療等提供計画に基づく審査等業務を行うための委員会開催に向けて準備を行っている。

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2014年版(平成26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26年度は、教育面では医学科での平成27年度からの新カリキュラムの準備や看護学科でのe-ポートフォリオの活用などの動きがありました。研究面では各講座・研究室での活動、先端医学推進拠点群の新設、総合医科学研究センターの改編などが進められました。

さらに、平成26年度は西新橋建築準備委員会および西新橋再整備計画ワーキンググループが開始されるという新しい動きがあり、新大学2号館・新外来棟・新病院の建設、中央棟・E棟の改修が東京オリンピック・パラリンピック開催(2020年)までに完了する計画が具体的になってきております。教

育・研究活動も西新橋の再整備の動きへの対応が必要となってくると思われませんが、医学科にて平成26年6月に国際基準に基づく医学教育分野別外部評価を受審しましたように、教育・研究において国際化への対応が更に求められることが考えられます。

本年報には平成26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ます。本学における卒前卒後・大学院教育と研究への取り組みの点検・評価、また学内の相互理解と教育・研究活動の今後の充実のために本年報を活用していただくと幸いに存じます。

平成28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

1,4- ¹³ C ₂ -プトレッシン塩酸塩	[医 国 領]	312
1型糖尿病	[糖 内]	108
1回飲水量	[リ ハ]	214
12-LOX	[糖 内]	108
¹³ C含有ガラクトース α -ベンジルグリコシド	[医 国 領]	312
¹³ C含有レチノール	[医 国 領]	312
¹³ C呼吸試験法消化管機能検査	[消 外]	145
16SrRNA 遺伝子	[臨 検 医]	223
2型糖尿病	[糖 内]	108
3剤併用療法	[消 内]	86
5-アミノレプリン酸	[消 内]	86

記号

β -ヘルペスウイルス	[ウイルス]	70
β 細胞	[糖 内]	108

A

A型GABA受容体	[解・肉神]	43
A型ボツリヌス毒素	[リ ハ]	214
ABC現象	[M E]	275
ADP	[分 生 理]	48
AIMAH	[糖 内]	108
ALS	[再 生 医]	288
ARID1A	[産 婦]	184
ATP	[分 生 理]	48
ATPクエン酸リアーゼ	[分 生 物]	59
atypical polypoid adenomyoma (APAM)	[病 理]	65
アバタセプト	[リ 内]	101
亜鉛	[環 保 医]	80
アキレス腱	[整 形]	163
アクアポリン	[眼]	196
アクチン	[分 生 理]	48
アクネ菌	[細 菌]	73
悪性こう芽腫	[悪 腫 治]	269
悪性黒色腫	[皮]	135
悪性末梢神経鞘腫瘍	[皮]	135
悪性リンパ腫	[悪 腫 治]	269
アクティブラーニング	[看 護 学]	321
アミノグラム	[熱 医]	76
アミノキユブリックシルバー法	[実 動]	300
アミノ酸	[神 経 病 理]	253
アミノ酸のアルカリ土類金属塩	[熱 医]	76
アンチザイム	[医 国 領]	312
アンチザイムインヒビター	[分 生 物]	59
アンケート調査	[分 生 物]	59
安定同位体	[環 保 医]	80
	[分 生 物]	59
	[医 国 領]	312

アポリポ蛋白	[消 内]	86
アポトーシス	[呼 内]	116
アレルギー	[薬 理]	62
アレルギー性鼻炎	[耳 鼻]	204
アルブミン尿	[慢 腎 病 治]	259
アルドステロン	[循 内]	103
アルツハイマー病	[ウ イ ル ス]	70
	[精 神]	125
	[基 分 遺]	291
アルツハイマー病の病識低下	[精 神]	125
アセチルコリン	[薬 理]	62
アストロ細胞	[解・肉神]	43
アストロサイト	[神 科]	278
アテロコラーゲン	[耳 鼻]	204
アトピー	[分 疫]	284
アトピー性皮膚炎	[小 児]	130
	[皮]	135
	[細 生]	51
圧負荷	[解・肉神]	43
圧受容反射	[糖 内]	108
圧受容器	[宇 宙]	251
アウトリーチ		

B

B型慢性肝炎	[消 内]	86
Bリンパ球	[リ 内]	101
Bad aorta	[心 外]	179
Barlow病	[心 外]	179
Barrett食道	[内 視]	229
BCL2	[基 分 遺]	291
BCR-ABL	[基 分 遺]	291
BDNF	[基 分 遺]	291
BLS	[救 急]	219
BRD4	[基 分 遺]	291
バイオフィilm	[細 菌]	73
バイオマーカー	[消 内]	86
バイオピリン	[産 婦]	184
バレエダンサー	[ス ポ 医]	255
バルーン式小腸内視鏡	[内 視]	229
ベーチェット病	[眼]	196
ベクター	[熱 医]	76
	[実 動]	300
	[実 動]	300
便潜血	[精 神]	125
弁証法的行動療法	[形 成]	175
鼻中隔外鼻形成術	[麻 酔]	209
ビデオ喉頭鏡	[基 分 細 生]	294
微細形態研究	[医 国 領]	312
微小管	[熱 医]	76
微小プレート	[総 診]	122
ビタミンB ₁	[神 内]	91
ビタミンD	[分 疫]	284
傍脊椎神経ブロック	[麻 酔]	209

母体搬送	[看護学]	321	超音波内視鏡 (Endoscopic ultrasonography : EUS)	[内 視]	229
母体体重管理	[看護学]	321	超音波内視鏡下穿刺, 吸引法 : EUS-FNA	[内 視]	229
ボツリヌストキシン	[耳鼻]	204	超音波パワード Doppler 法	[リ 内]	101
分裂期	[生化]	56	超音波連続照射装置	[神 内]	91
分子疫学	[分 疫]	284	中・下咽頭悪性疾患	[内 視]	229
分子標的薬	[耳鼻]	204	中耳腔全圧	[耳 視]	204
分子イメージング	[放]	141	中腸	[熱 医]	76
分子メカニズム	[解・肉神]	43	注意障害	[精 神]	125
分子シャペロン	[細菌]	73	中耳粘膜再生	[耳 鼻]	204
ブルクハルト, ヨーハン ルードヴィッヒ	[医 国 領]	312	中間宿主	[熱 医]	76
ブトン	[解・肉神]	43	虫卵	[熱 医]	76
病理学的イズロン酸測定法	[遺伝子治]	265	虫卵形成	[熱 医]	76
病態生理学	[細菌]	51	中性脂肪	[糖 内]	108
C					
C 型慢性肝炎	[消 内]	86	中心窩投射領域	[眼]	196
c-MYC	[分 生 物]	59	中枢神経	[解・肉神]	43
Ca ²⁺ ポンプ	[細菌]	51	D		
Ca ²⁺ トランジェント	[細菌]	51	DAT SPECT	[神 内]	91
cancer panel	[小 児]	130	de novo	[神 内]	91
CAPD	[慢腎病治]	259	DMWD	[医 国 領]	312
CD20	[悪 腫 治]	269	DNA 損傷	[生 化]	56
CFD	[脳 外 科]	168	DNA 多型	[法 医]	84
CFS	[ウイルス]	70	DPC	[心 外]	179
CGH	[分 疫]	284	Dyna CT	[脳 外 科]	168
CGM	[糖 内]	108	DYRK2	[生 化]	56
Chronic care model	[臨 疫]	285	唾液	[産 婦]	184
CI 療法	[リ ハ]	214	大腸 ESD	[ウ イ ル ス]	70
clinician-researcher	[臨 疫]	285	大腸カプセル内視鏡	[内 視]	229
cortical vessel signs	[神 内]	91	大腸菌	[細 菌]	73
CT	[放]	141	大腸鋸歯状病変	[病 理]	65
CT-based navigation	[整 形]	163	大腸神経内分泌腫瘍	[病 理]	65
CXCR1	[リ 内]	101	大動脈弁	[心 外]	179
CXCR2	[リ 内]	101	大動脈弁置換術	[心 外]	179
チャンネルロドプシン	[神 科]	278	大動脈瘤	[細 生]	51
チェックバック	[臨 検 医]	223	ダイナミクス	[小 血 外]	158
地域包括ケアシステム	[総 診]	122	第二相臨床研究	[解・肉神]	43
地域看護学実習	[看護学]	321	大脳白質病変	[分 免]	273
治験	[薬 治]	282	大脳皮質	[精 神]	125
チオフラビン T	[細菌]	73	大脳基底核	[薬 理]	62
チオプリン製剤	[消 内]	86	大脳小脳連関	[薬 理]	62
チップ	[分 疫]	284	断面 2 次極モーメント	[体 力]	248
窒素固定	[細菌]	73	弾性線維	[細 生]	51
チトクローム C オキシダーゼ IV	[体 力]	248	脱ユビキチン化酵素	[医 国 領]	312
貼付型プローブ	[神 内]	91	デジタル中世学	[医 国 領]	312
腸型	[病 理]	65	電場電位	[薬 理]	62
腸管外感染症	[感 染]	235	電子顕微鏡	[解・肉神]	43
腸管寄生虫	[熱 医]	76	データバンク	[救 急]	219
長期宇宙滞在	[宇 宙]	251	データベース	[リ ハ]	214
超高齢肝細胞癌患者	[消 内]	86	動脈管	[細 生]	51
腸骨前面部痛	[ス ポ 医]	255	ドナーキメラズム	[小 児]	130
直接服薬確認	[看護学]	321	ドーパミン	[薬 理]	62
腸内細菌	[細菌]	73			
超音波	[M E]	275			
超音波血栓溶解療法	[神 内]	91			

ドパミン [精神] 125
 ドパミントランスポーター [精神] 125
 動的カシミア効果 [医国領] 312
 デュブイトラン拘縮 [整形] 163

E

e-Learning [教育セ] 38
 e-ラーニング [看護学] 321
 EARTH Study [慢腎病治] 259
 Electoretinogram [眼] 196
 en bloc biopsy [リ内] 101
 ENA-78/CXCL5 [リ内] 101
 Endocytoscopy [内視] 229
 EPA/AA 比 [臨検医] 223
 ERG [病理] 65
 eRNA [細菌] 73
 Evidence-based Medicine [臨疫] 285
 extra cardiac conduit [心外] 179
 英語学習教材 [医国領] 312
 英語コミュニケーション教育 [医国領] 312
 栄養・生理学 [細菌] 73
 栄養管理 [総診] 122
 疫学 [糖内] 108
 エクソーム [小児] 130
 エンドセリン-1 [眼] 196
 エンドゼピン [薬理] 62
 嚥下内視鏡検査 [耳鼻] 204
 嚥下障害 [神内] 91
 [リハ] 214
 [リハ] 214
 嚥下速度 [耳鼻] 204
 嚥下造影検査 [耳鼻] 204
 遠隔睡眠医療 [耳鼻] 204
 遠隔睡眠検査 [耳鼻] 204
 炎症関連遺伝子 [環保医] 80
 炎症性腸疾患 [消内] 86
 炎症性サイトカイン [呼内] 116
 炎症性疼痛 [神科] 278
 延髄 [解・肉神] 43
 [薬理] 62
 エピジェネティック [基分遺] 291
 エラスチン [細菌] 51

F

Fabry 病 [遺伝子治] 265
 FEATHER Study [慢腎病治] 259
 Febuxostat [慢腎病治] 259
 Fontan 手術 [心外] 179
 fosphenytoin [小児] 130
 Frank-Starling の心臓法則 [細菌] 51
 Frequency Doubling Technology [眼] 196
 functional Magnetic resonance imaging [眼] 196
 ファブリー病 [神経病理] 253
 フィジカルアセスメント [看護学] 321
 フィラリア [熱医] 76
 フォスホランパン [細菌] 51

腹外側延髄 [解・肉神] 43
 複合性血管内皮腫 [病理] 65
 副腎 [糖内] 108
 腹腔鏡下結腸直腸手術 [消外] 145
 腹腔鏡下手術 [産婦] 184
 腹膜機能 [慢腎病治] 259
 腹膜透析 [腎内] 96
 服薬アドヒアランス [精神] 125
 複雑性 [感染] 235
 不妊症カウンセリング [臨疫] 285
 フランクル, ヴィクトール・エミール [産婦] 184
 不整脈 [医国領] 312
 フッ素 [循内] 103
 [環保医] 80

G

GABA [解・肉神] 43
 GCP [薬治] 282
 gemcitabine [悪腫治] 269
 Glasgow 予後スコア [消内] 86
 Glenn 術 [心外] 179
 GnIH ノックアウトマウス [小児] 130
 外胚葉異形成症 [神経病治] 253
 外来看護 [看護学] 321
 臥位性高血圧 [神内] 91
 外傷後ストレス障害 [痛み脳セ] 310
 顎顔面形態 [歯] 240
 [耳鼻] 204
 [形成] 175
 [歯] 240
 顎発育 [悪腫治] 269
 顎関節症 [環保医] 80
 がん免疫療法 [眼] 196
 がん [看護学] 321
 眼悪性リンパ腫 [耳鼻] 204
 がん看護 [眼] 196
 眼窩底骨折 [悪腫治] 269
 眼窩転移性腫瘍 [分生物] 59
 がん抗治療法 [生化学] 56
 がんマーカー [麻酔] 209
 がん細胞 [産婦] 184
 がん性腹膜炎 [遺伝子治] 265
 がん生殖医療 [分生物] 59
 癌性疼痛 [耳鼻] 204
 がん診断 [呼乳内外] 153
 眼振検査 [環保医] 80
 癌凍結療法 [糖内] 108
 癌予防 [臨床医研] 307
 合併症 [M E] 275
 ガス・クロマトグラフィー [看護学] 321
 画像診断 [精神] 125
 月経 [腎内] 96
 月経関連症候群 [病理] 65
 月経関連症候群 [消内] 86
 原発性アルドステロン症 [消内] 86
 原発性胆汁性肝硬変 [環保医] 80
 ゲムシタビン
 減圧リスク

蛍光	[分生理]	48	基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ	[感 染]	235
蛍光分子イメージング	[消 内]	86	抗 CCP 抗体	[リ 内]	101
警告信号	[痛み脳セ]	310	抗 CLbeta2GP1 抗体	[産 婦]	184
蛍光プローブ	[細 菌]	73	抗 gp210 抗体	[消 内]	86
痙攣性発声障害	[耳 鼻]	204	抗 TNF- α 抗体	[消 内]	86
継世代影響	[環 保 医]	80	高分子ヒアルロン酸	[ス ポ 医]	255
痙縮	[リ ハ]	214	高分子ミセル	[M E]	275
計測	[解・肉神]	43	硬直	[分生理]	48
携帯歩行計	[神 内]	91	好中球	[リ 内]	101
経頭蓋超音波	[神 内]	91	コーディネーター	[看護学]	321
経頭蓋的	[M E]	275	行動科学	[臨 疫]	285
血管外科	[小血外]	158	子どもの権利擁護	[看護学]	321
血管内治療	[小血外]	158	抗フォスファチジルエタノールアミン抗体	[産 婦]	184
	[耳 鼻]	204		[解・肉神]	43
血管内皮障害	[産 婦]	184	興奮性シナプス	[薬 理]	62
血管内皮増殖因子	[眼]	196	興奮性シナプス電流	[細 生]	51
血管リモデリング	[細 生]	51	興奮収縮連関	[G M P]	304
血管新生	[リ 内]	101	膠芽腫	[アレルギー]	258
	[放]	141	小形条虫	[悪腫治]	269
血管新生関連因子	[リ 内]	101	抗原性ペプチド	[歯]	240
血管腫	[皮]	135	咬合違和感	[分生理]	48
腱板全層断裂	[整形]	163	コーヒー	[臨 疫]	285
ケモカイン	[リ 内]	101	コホート	[精神]	125
憲法	[医国領]	312	高次脳機能障害	[リ ハ]	214
顕現性回路	[精神]	125		[法 医]	84
健康習慣	[総予防セ]	333	個人識別	[解・肉神]	43
検査理由	[感 染]	235	孤児性	[放]	141
血栓溶解	[M E]	275	甲状腺癌	[消 外]	145
ケトン食療法	[薬 理]	62	高解像度内圧検査	[産 婦]	184
血圧	[薬 理]	62	抗カルジオリピン抗体	[精神]	125
	[慢腎病治]	259	抗渴望薬	[薬 理]	62
血圧変動	[糖 内]	108	抗痙攣作用	[糖 内]	108
血圧日内変動	[神 内]	91	高血圧	[腎 内]	96
血糖変動	[糖 内]	108	高血圧症	[麻 酔]	209
気道上皮細胞	[呼 内]	116	呼気二酸化炭素濃度	[臨 検 医]	223
機械弁	[心 外]	179	呼気試験	[分生理]	48
気管支鏡	[呼 内]	116	骨格筋	[看護学]	321
気管支喘息	[呼 内]	116	こころの健康	[呼 内]	116
気管挿管	[麻 酔]	209	呼吸器感染症	[薬 理]	62
筋膜炎	[リ 内]	101	呼吸リズム形成機構	[薬 理]	62
キナーゼ	[生 化]	56	呼吸性ニューロン	[薬 理]	62
筋原線維	[細 生]	51	呼吸促進反射	[再 生 医]	288
筋委縮性側索硬化症	[基 分 遺]	291	コモンマーモセット	[熱 医]	76
菌血症	[感 染]	235	コンピテンシー	[医 国 領]	312
機能異常所見	[リ ハ]	214	コミュニケーション	[看護学]	321
機能温存治療	[耳 鼻]	204	コンフォートケア	[腎 内]	96
機能性胃腸症 (Functional dyspepsia: FD)	[内 視]	229	高尿酸血症	[慢腎病治]	259
筋生理	[細 生]	51		[総予防セ]	333
筋弛緩薬	[麻 酔]	209	コピー数多型	[分 疫]	284
筋小胞体	[細 生]	51	コラーゲン誘導性関節炎	[リ 内]	101
筋損傷	[体 力]	248	高齢化社会	[呼乳内外]	153
金属フォトニック結晶	[医 国 領]	312	高齢者	[総 診]	122
起立性低血圧	[神 内]	91	高齢者の心理療法	[精神]	125
寄生虫	[実 動]	300	コレステロール	[糖 内]	108
器質性脳障害	[リ ハ]	214	抗リン脂質抗体 (aPLs)	[産 婦]	184

抗リン脂質抗体症候群 (APS)	[産 婦]	184
好酸球形鼻副鼻腔炎	[放]	141
好酸球形副鼻腔炎	[耳 鼻]	204
抗精神病薬	[精 神]	125
光線過敏症	[皮]	135
光線力学的療法	[眼]	196
光線療法	[消 内]	86
格子振動	[医 国 領]	312
酵素補充療法	[遺伝子治]	265
高速液体クロマトグラフィー	[基分細生]	294
孤立核	[解・肉神]	43
	[神 科]	278
後天性 hyperlexia	[リ ハ]	214
喉頭温存手術	[耳 鼻]	204
喉頭枠組み手術	[耳 鼻]	204
後頭葉	[眼]	196
骨梁	[体 力]	248
骨髓移植	[遺伝子治]	265
骨髓増殖性腫瘍	[基 分 遺]	291
構造色	[医 国 領]	312
クマムシ	[R I]	302
クリティカルケア	[看 護 学]	321
クローン病	[消 内]	86
クロロゲン酸	[分 生 理]	48
クロスブリッジ	[細 生]	51
クロストリジウムディフィシル	[感 染]	235
苦痛	[痛み脳セ]	310
客観的疲労評価測定	[精 神]	125
共同意思決定	[医 国 領]	312
恐怖条件付け	[神 科]	278
教育 IR	[教 育 セ]	38
虚血再灌流	[麻 酔]	209
虚血性心疾患	[循 内]	103
距骨外側突起骨折	[ス ポ 医]	255
胸腔鏡手術	[呼乳内外]	153
局所回路	[解・肉神]	43
局所脳血流	[リ ハ]	214
局所神経	[解・肉神]	43
胸腺腫	[呼乳内外]	153
鏡視下整復固定術	[ス ポ 医]	255
狭帯域フィルター内視鏡 (Narrow Band Imaging: NBI)	[内 視]	229
弓部大動脈瘤	[心 外]	179
嗅覚障害	[神 内]	91
急性肺損傷	[呼 内]	116
急性腎障害	[麻 酔]	209
急性呼吸窮迫症候群	[呼 内]	116
急性脳梗塞	[M E]	275
急性膀胱炎	[麻 酔]	209
急性痛	[痛み脳セ]	310
L		
LC/MS/MS	[悪 腫 治]	269
Le Fort 骨切り手術	[形 成]	175

M

M細胞	[眼]	196
MCT8 異常症	[小 児]	130
medical regulation	[教 育 セ]	38
MIBG 心筋シンチグラフィー	[神 内]	91
miR-21	[産 婦]	184
MLL-AF9	[基 分 遺]	291
MRI	[M E]	275
	[再 生 医]	288
	[M E]	275
MRI 造影剤	[病 理]	65
MTUS1	[基 分 遺]	291
MYC	[ウイルス]	70
myeloid 系細	[熱 医]	76
マダニ	[小 児]	130
マイクロアレイ	[耳 鼻]	204
マイクロフラップ法	[ウイルス]	70
マクロファージ	[熱 医]	76
慢性閉塞性肺疾患	[呼 内]	116
	[整 形]	163
	[病 理]	65
慢性非化膿性破壊性胆管炎	[ウイルス]	70
慢性疲労症候群	[分 疫]	284
慢性腎症	[腎 内]	96
慢性腎臓病	[慢腎病治]	259
	[痛み脳セ]	310
慢性化	[小 児]	130
慢性肉芽腫症	[小 児]	130
慢性糸球体腎炎	[体 力]	248
慢性膀胱肥満ラット	[麻 酔]	209
慢性疼痛	[麻 酔]	209
慢性痛	[痛み脳セ]	310
マラリア	[実 動]	300
マラリア原虫	[熱 医]	76
末梢肺腺癌	[呼乳内外]	153
マスト細胞	[アレルギー]	258
マトリックスコイル	[脳 外 科]	168
マトリクス	[細 菌]	73
マウス胎児由来繊維芽細胞	[分 生 物]	59
メチル化	[基 分 遺]	291
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌	[感 染]	235
免疫チェックポイント	[悪 腫 治]	269
免疫沈降法 (IP)	[臨 検 医]	223
免疫寛容	[遺伝子治]	265
免疫応答	[熱 医]	76
免疫療法	[脳 外 科]	168
免疫抑制	[眼]	196
メンタルヘルス	[看 護 学]	321
メンタルサポート	[精 神]	125
メラニン色素	[医 国 領]	312
メシル酸ナファモスタット	[遺伝子治]	265
メタボリックシンドローム	[総予防セ]	333
メタボリック症候群	[消 内]	86
メタボローム解析	[小 児]	130
	[遺伝子治]	265

SPring-8	[M E]	275	脊髄空洞症	[脳外科]	168
SWI	[神内]	91	脊髄性筋委縮症	[痛み脳セ]	310
サブユニット	[解・肉神]	43	脊髄損傷	[基分遺]	291
細胞培養	[GMP]	304	石灰化	[再生医]	288
細胞分化	[実動]	300	セメントレス大腿骨再建	[解・組発]	45
細胞分裂	[熱医]	76	潜伏感染	[整形]	163
細胞毒性	[医国領]	312	センチネルリンパ節	[ウイルス]	70
細胞内情報伝達	[細生]	51	センチネルリンパ節検索	[呼乳内外]	153
細胞接着	[実動]	300	線維筋痛症	[消外]	145
細胞性免疫	[悪腫治]	269	先制医療	[痛み脳セ]	310
細胞死	[分生理]	48	先端医学推進拠点	[総予防セ]	333
細胞シート	[GMP]	304	先天性横隔膜ヘルニア	[痛み脳セ]	310
細胞障害性T細胞	[分免]	273	先天性心疾患	[解・組発]	45
細胞周期	[生化]	56	穿通枝梗塞	[細生]	51
臍部減圧回腸瘻	[消外]	145	潜在性肝性脳症	[神内]	91
再閉塞	[ME]	275	社会技能訓練	[消内]	86
再荷重	[体力]	248	社会資源	[精神]	125
再活性化	[ウイルス]	70	社交不安障害	[看護学]	321
細菌性肺炎	[呼内]	116	シヤム刺激	[精神]	125
最高読書速度	[眼]	196	死亡	[リハ]	214
再生医学	[薬理]	62	脂肪毒性	[環保医]	80
	[臨床医研]	307	脂肪肝	[糖内]	108
再生医療	[GMP]	304	脂肪細胞サイズ	[体力]	248
最小断面2次モーメント	[体力]	248	脂肪酸代謝	[体力]	248
サイトケラチン18断片	[消内]	86	視物質	[循内]	103
産後	[看護学]	321	市中肺炎	[眼]	196
産後うつ病	[産婦]	184	視放線	[呼内]	116
産業看護職	[看護学]	321	視覚刺激	[眼]	196
酸化ストレス	[呼内]	116	視覚短期記憶	[宇宙]	251
	[産婦]	184	弛緩	[眼]	196
	[臨床医研]	307	色覚異常	[分生理]	48
サルカルメニン	[細生]	51	疾患モデリング	[眼]	196
サルコメア	[細生]	51	疾患モデル動物	[遺伝子治]	265
サルコペニア	[総予防セ]	333	子宮縫合モデル	[痛み脳セ]	310
サルコリピン	[細生]	51	子宮内膜	[産婦]	184
生物学的製剤	[放]	141	子宮内胎児発育遅延	[病理]	65
生物統計学	[臨疫]	285	糸球体上皮細胞	[産婦]	184
生後発達	[解・肉神]	43	糸球体密度	[腎内]	96
成人発症ステイル病	[リ内]	101	心房筋	[腎内]	96
成人看護学	[看護学]	321	心房細動	[細生]	51
生化学研究	[基分細生]	294	深部静脈血栓症	[循内]	103
生活環	[実動]	300	シミュレーション教育	[放]	141
生活習慣病	[糖内]	108	シナプス伝達	[泌]	192
性器ヘルペス	[皮]	135	シナプス除去	[教育セ]	38
性交再開	[看護学]	321	シナプス可塑性	[薬理]	62
精神保健及び福祉に関する法律	[看護学]	321	シナプス後電流	[神科]	278
精神看護	[看護学]	321	シナプス後膜	[解・肉神]	43
精神疾患	[ウイルス]	70	シナプス強化	[神科]	278
生体弁	[心外]	179	心エコー	[解・肉神]	43
声帯外転障害	[神内]	91	心不全	[解・肉神]	43
生体ガス	[臨床医研]	307	心肥大	[循内]	103
生体発光イメージング	[再生医]	288	真珠腫	[細生]	51
声帯内注入術	[耳鼻]	204		[GMP]	304
声帯ポリープ	[耳鼻]	204			
生存時間解析	[臨検支セ]	338			

神経	[分生理]	48	食道癌	[放]	141
神経回路	[解・肉神]	43		[内視]	229
神経幹細胞	[再生医]	288	食道再建時の胃管血流	[消外]	145
神経内視鏡	[脳外科]	168	食品成分	[環保医]	80
神経線維腫症	[皮]	135	食餌制限	[体力]	248
神経セロイドリポフスチノース	[神経病理]	253	食物アレルギー	[小児]	130
神経障害性疼痛	[麻酔]	209		[分疫]	284
	[神科]	278	食物摂取頻度調査	[消内]	86
神経鞘腫核出術	[整形]	163	食習慣	[糖内]	108
神経体液性因子	[循内]	103	小児偏平足	[リハ]	214
神経堤細胞	[解・組発]	45	小児遺伝病	[痛み脳セ]	310
心血管	[糖内]	108	小児科	[小血外]	158
新規感染症治療法	[細菌]	73	小児看護	[看護学]	321
新規抗てんかん薬	[精神]	125	小脳	[薬理]	62
心筋保護	[心外]	179	小脳変性症	[再生医]	288
心筋保護液	[心外]	179	小脳縦縞構造	[薬理]	62
心筋虚血	[循内]	103	小切開白内障手術	[眼]	196
心機能	[細生]	51	小切開硝子体手術	[眼]	196
心筋細胞	[細生]	51	小線源療法	[泌]	192
心筋細胞生理	[循内]	103	小葉中心性壊死	[病理]	65
心筋線維化	[細生]	51	集中的作業療法	[リハ]	214
心筋症	[糖内]	108	手術部位感染症	[消外]	145
心筋代謝	[細生]	51	周術期口腔機能管理	[歯]	240
進行腺癌	[GMP]	304	手術ロボット	[呼乳内外]	153
唇裂口蓋裂	[形成]	175	手術シミュレータ	[高医研]	305
新生児清潔ケア	[看護学]	321	習慣流産	[産婦]	184
心室	[分生理]	48	宿主	[実動]	300
滲出性中耳炎	[耳鼻]	204	宿主-細菌相互作用	[細菌]	73
身体表現性障害	[精神]	125	終末期医療	[精神]	125
新薬	[分疫]	284	修正型電気けいれん療法	[精神]	125
私立大学戦略的研究基盤形成支援事業	[痛み脳セ]	310	集積化	[解・肉神]	43
示差走査熱量測定法	[分生理]	48	周手術期看護学	[看護学]	321
視性自覚の垂直位	[宇宙]	251	収縮期血圧	[環保医]	80
姿勢制御	[宇宙]	251	出生前診断	[産婦]	184
視神経脊髄炎	[眼]	196	出土標本	[解・肉神]	43
脂質変動	[糖内]	108	質の管理	[看護学]	321
脂質異常症	[糖内]	108	僧帽弁	[心外]	179
視床下部	[解・肉神]	43	僧帽弁形成術	[心外]	179
シートバースト法	[リハ]	214	卒中後疼痛	[痛み脳セ]	310
シトルリン化	[リ内]	101	砕外固定器	[形成]	175
質量分析	[臨検医]	223	総合診療能力	[教育セ]	38
質量分析器	[基分細生]	294	総合診療専門医	[総診]	122
質指標	[看護学]	321	相関解析	[解・肉神]	43
質的研究	[精神]	125	早期胃癌	[内視]	229
	[臨疫]	285	早期リハビリテーション	[リハ]	214
視野	[眼]	196	足関節捻挫	[スポ医]	255
自然免疫	[アレルギー]	258	側線感丘	[解・組発]	45
小腸	[熱医]	76	足底装具	[リハ]	214
小動物 MRI	[痛み脳セ]	310	ソナゾイド	[呼乳内外]	153
障がい者スポーツ	[リハ]	214	損傷	[解・肉神]	43
消化管内腫瘍	[実動]	300	走査型電子顕微鏡	[基分細生]	294
消化管粘膜全層切除術	[内視]	229	相転移	[分生理]	48
消化器癌	[遺伝子治]	265	錐体部真珠腫	[耳鼻]	204
	[分疫]	284	スギ花粉アレルギー特異的 T 細胞	[分免]	273
職場	[看護学]	321	スギ花粉症緩和米	[分免]	273
			垂直感染	[熱医]	76

睪外分泌	[体 力]	248	タンパク質分解	[分 生 物]	59
睪がん	[悪 腫 治]	269	単純ヘルペスウイルス	[ウイ ル ス]	70
睡眠医療プラットフォーム	[精 神]	125	単球	[リ 内]	101
睡眠時無呼吸症候群	[呼 内]	116	多視	[眼]	196
	[耳 鼻]	204	多施設共同	[臨 疫]	285
	[歯]	240	多焦点眼内レンズ	[眼]	196
睪内分泌	[体 力]	248	多剤耐性菌	[細 菌]	73
	[臨床医研]	307	手足先天異常	[形 成]	175
水晶発振子マイクロバランス測定	[分 生 理]	48	手外科	[形 成]	175
錐体細胞	[薬 理]	62	低頻度 rTMS	[リ ハ]	214
睪臓癌	[消 内]	86	抵抗運動	[体 力]	248
スキンドファイバー	[分 生 理]	48	定距離歩行分析	[臨 検 医]	223
スキンケア外来	[皮]	135	低酸素	[神 科]	278
スキルスラボ	[耳 鼻]	204	低酸素脳症	[小 児]	130
スパイク	[解・肉神]	43	低侵襲手術	[呼乳内外]	153
スベルミジン	[分 生 物]	59		[小 血 外]	158
スベルミン	[分 生 理]	48		[産 婦]	184
	[分 生 物]	59	適応・進化	[細 菌]	73
スプライシング	[基 分 遺]	291	摘出脳幹	[薬 理]	62
スライス	[薬 理]	62	転移性尿路上皮癌	[病 理]	65
スタチン	[薬 治]	282	てんかん重積状態	[小 児]	130
ステント治療	[心 外]	179	てんかん薬	[臨 検 医]	223
ステントグラフト	[小 血 外]	158	テロメア	[リ 内]	101
ストーマケア	[看 護 学]	321	テロメラーゼ	[リ 内]	101
ストレス	[ウイ ル ス]	70	頭部外傷	[救 急]	219
	[熱 医]	76	糖毒性	[糖 内]	108
	[産 婦]	184	統合失調症	[精 神]	125
	[宇 宙]	251	透過型電子顕微鏡	[基分細生]	294
ストロンチウム	[R I]	302		[医 国 領]	312
			頭頸部癌	[放]	141
				[分 疫]	284
			頭頸部再建	[形 成]	175
			統計画像解析	[リ ハ]	214
			統計解析	[臨検支セ]	338
			凍結治療	[放]	141
			凍結療法	[泌]	192
			トキソプラズマ	[熱 医]	76
			特発性正常圧水頭症	[神 内]	91
			特定保健指導	[総予防セ]	333
			糖尿病	[糖 内]	108
				[分 疫]	284
				[臨床医研]	307
			糖尿病腎症	[環 保 医]	80
			糖尿病性神経障害	[神 科]	278
			トランスジェニックマウス	[循 内]	103
			トリパノソーマ	[実 動]	300
			トロロンピン	[循 内]	103
			トロポニン T	[細 生]	51
			トロヤノフ, イリヤ	[医 国 領]	312
			透析	[慢腎病治]	259
			糖脂肪毒性	[糖 内]	108
			糖代謝	[循 内]	103
			疼痛管理	[小 児]	130
			疼痛抑制効果	[ス ポ 医]	255
			ツェツェバエ	[実 動]	300
			椎骨脳底動脈拡張	[神 内]	91
T					
Tリンパ球	[リ 内]	101			
T細胞	[眼]	196			
	[アレルギー]	258			
TDP-43	[再 生 医]	288			
Th2免疫応答	[分 免]	273			
Topiroxostat	[慢腎病治]	259			
trastuzumab-emtansine	[悪 腫 治]	269			
Tri-modal endoscopy	[内 視]	229			
TRPチャネル	[糖 内]	108			
Twin with complete mole	[病 理]	65			
多元解剖学	[高 医 研]	305			
ターゲティング	[M E]	275			
多発性嚢胞腎	[腎 内]	96			
胎盤發育不全	[産 婦]	184			
タイチン	[細 生]	51			
帯状疱疹	[皮]	135			
帯状疱疹後神経痛	[麻 酔]	209			
苔状線維	[薬 理]	62			
体内水分量	[麻 酔]	209			
体温	[薬 理]	62			
体性感覚	[宇 宙]	251			
耐糖能	[糖 内]	108			
多重ロジスティック解析	[リ ハ]	214			
他覚的視野検査	[眼]	196			
多系統萎縮症	[神 内]	91			

椎弓形成術	[整形]	163	雄原細胞	[医国領]	312
椎弓スパーサー	[整形]	163	有限要素法	[医国領]	312
津南町	[糖内]	108	融合細胞	[悪腫治]	269
U					
UPDRS	[神内]	91	輸血	[輸血]	245
USP46	[医国領]	312	輸血副作用	[輸血]	245
宇宙飛行士	[宇宙]	251	輸血関連循環過負荷	[輸血]	245
宇宙ステーション	[宇宙]	251	輸血関連急性肺障害	[輸血]	245
ウイルス	[熱医]	76	輸血教育	[輸血]	245
ウイルスベクター	[ウイルス]	70	有酸素運動	[体力]	248
運動頻度	[体力]	248	有袋類	[菌]	240
ウロコルチン	[小児]	130	Z		
羽枝	[医国領]	312	ZNF217 遺伝子	[産婦]	184
右心不全ラット	[小児]	130	Zucker fatty rat	[体力]	248
後ろ向きコホート研究	[リハ]	214	財政	[医国領]	312
うつ病	[ウイルス]	70	在宅医療	[臨疫]	285
	[精神]	125	在宅看護学	[看護学]	321
うつ病の再発予防教育	[精神]	125	在宅精神障害者	[看護学]	321
V					
vasospasm	[眼]	196	在宅死	[臨疫]	285
VBM 解析	[再生医]	288	ゼブラフィッシュ	[解・組発]	45
VEGF	[リ内]	101	舌骨上筋	[菌]	240
VFQ-25	[眼]	196	舌骨上筋群	[リハ]	214
W					
WDR48	[医国領]	312	前脳基底核	[薬理]	62
Wilms' tumor 1	[悪腫治]	269	前立腺癌	[病理]	65
Wilms' tumor 1 (Wt1)	[解・組発]	45	Z		
WT1	[G M P]	304	全身性エリテマトーデス	[リ内]	101
WT1 ペプチド	[消内]	86	喘息	[小児]	130
ワクチン	[分免]	273	前庭誘発電位	[分疫]	284
腕傍核	[神科]	278	絶望行動	[耳鼻]	204
ウニコット, ドナルド・ウッズ	[医国領]	312	増感放射線治療	[医国領]	312
X					
X 線回折	[分生理]	48	[放]	141	
Y					
薬物治療学	[薬治]	282	[泌]	192	
薬物依存	[精神]	125	[リ内]	101	
薬物ターゲティング	[M E]	275	[小児]	130	
薬剤疫学	[薬治]	282	[分疫]	284	
薬剤感受性試験	[感染]	235	[耳鼻]	204	
薬剤性白血球減少症	[消内]	86	[医国領]	312	
薬剤耐性	[感染]	235	[放]	141	
薬剤溶出性ステント	[循内]	103	[輸血]	245	
薬剤溶出ステントグラフト	[小血外]	158	[ウイルス]	70	
四次元動作解析	[高医研]	305	[分生物]	59	
抑制性シナプス	[解・肉神]	43	[脳外科]	168	
ユビキチン	[生化]	56	[脳外科]	168	
	[分生物]	59	[耳鼻]	204	
	[医国領]	312			
ユビキチンリガーゼ	[体力]	248			

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第34号 (平成26年4月～平成27年3月)
(2014年4月～2015年3月)

〔非売品〕

平成28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)

