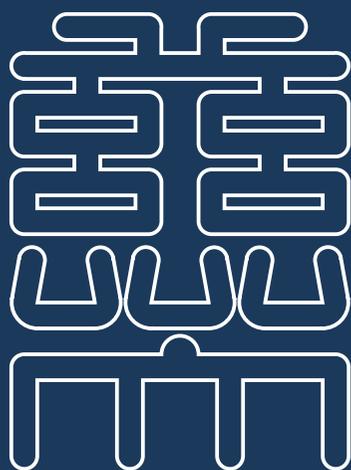


東京慈恵会医科大学

教育・研究年報



2015

東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

第 35 号

平成 27 年 4 月～平成 28 年 3 月
(2015 年 4 月～2016 年 3 月)

2 0 1 5

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 2015 年版（平成 27 年度版）』を刊行いたします。

平成 27 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、「質の高い医学・看護学教育」と「本学の特色ある研究と臨床に還元できる研究」の推進に取り組みました。

教育面では、医学科に新しい臨床カリキュラムが導入されました。新カリキュラムでは診療参加型臨床実習の拡充を目的として、従来 5 年次 4 月に開始していた臨床実習を 6 か月早い 4 年次 9 月から開始します。看護学科では、e-ポートフォリオの活用を進めるとともに、課題解決能力や地域医療連携能力の育成を強化した新カリキュラムの策定を進めました。

研究面では、総合医科学研究センターにおける先進的研究と研究支援機能を強化しました。また学内研究の連携のために、先端医学推進拠点群に前年度からの痛み脳科学センターに加え、衛生動物学研究センター、疲労医科学研究センター、安定同位体医学応用研究センター、バイオフィーム研究センターを設置しました。研究倫理と法令遵守に関する課題に取り組むために、研究倫理推進センターと研究適正化特別委員会の活動も開始しました。

教育、研究のグローバル化に向けて、国際交流室の機能を発展させた国際交流センターを学術情報センター内に設置しております。

本年報には平成 27 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・研究の充実、発展の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]	泌尿器科学講座……………[泌]
カリキュラムの変遷と現状……………[カリキュ]	眼科学講座……………[眼]
学術情報センター……………[学 情 セ]	耳鼻咽喉科学講座……………[耳 鼻]
生涯学習センター……………[生 涯 セ]	麻酔科学講座……………[麻 酔]
教育センター……………[教 育 セ]	リハビリテーション医学講座……………[リ ハ]
東京慈恵会医科大学雑誌……………[慈 医 誌]	救急医学講座……………[救 急]
Jikeikai Medical Journal……………[J M J]	臨床検査医学講座……………[臨 検 医]
解剖学講座 (肉眼・神経)……………[解・肉神]	内視鏡科……………[内 視]
解剖学講座 (組織・発生)……………[解・組発]	感染制御科……………[感 染]
分子生理学講座……………[分 生 理]	歯科……………[歯]
細胞生理学講座……………[細 生]	輸血部……………[輸 血]
生化学講座……………[生 化]	体力医学研究室……………[体 力]
分子生物学講座……………[分 生 物]	宇宙航空医学研究室……………[宇 宙]
薬理学講座……………[薬 理]	神経病理学研究室……………[神経病理]
病理学講座……………[病 理]	スポーツ医学研究室……………[ス ポ 医]
ウイルス学講座……………[ウイルス]	慢性腎臓病病態治療学講座……………[慢腎病治]
細菌学講座……………[細 菌]	先進内視鏡治療研究講座……………[先内視治]
熱帯医学講座……………[熱 帯 医]	先端医療情報技術研究講座……………[先医技研]
環境保健医学講座……………[環 保 医]	遺伝子治療研究部……………[遺伝子治]
法医学講座……………[法 医]	悪性腫瘍治療研究部……………[悪 腫 治]
内科学講座 (消化器・肝臓内科)……………[消 内]	分子免疫学研究部……………[分 免]
内科学講座 (神経内科)……………[神 内]	医用エンジニアリング研究部……………[M E]
内科学講座 (腎臓・高血圧内科)……………[腎 内]	超音波応用開発研究部……………[超 音 波]
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]
内科学講座 (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・バクテリア産生施設……………[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 セ]
整形外科学講座……………[整 形]	衛生動物学研究センター……………[衛 動 セ]
脳神経外科学講座……………[脳 外 科]	疲労医学研究センター……………[疲 労 セ]
形成外科学講座……………[形 成]	安定同位体医学応用研究センター……………[安 同 セ]
心臓外科学講座……………[心 外]	バイオフィルム研究センター……………[バイフセ]
産婦人科学講座……………[産 婦]	臨床研究支援センター……………[臨検支セ]
	医学科国領校……………[医 国 領]
	看護学科……………[看 護 学]
	倫理委員会……………[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	北 素 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 27 年度カリキュラムの概要			11
看護学科	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	33
生涯学習センター	センター長	常 岡 寛	36
教育センター	センター長	福 島 統	37
東京慈恵会医科大学雑誌	編集委員長	安 保 雅 博	40
Jikeikai Medical Journal	編集委員長	木 村 直 史	41
講座, 研究施設の主要研究業績			42
〈医 学 科〉			
講座 (特設診療科を含む)			
基礎医学			42
解剖学講座 (肉眼・神経)	教授	河 合 良 訓	42
解剖学講座 (組織・発生)	教授	岡 部 正 隆	44
分子生理学講座	教授	竹 森 重	47
細胞生理学講座	教授	南 沢 享	51
生化学講座	教授	吉 田 清 嗣	55
分子生物学講座	教授	松 藤 千 弥	58
薬理学講座	教授	初 山 俊 彦	61
病理学講座	教授	池 上 雅 博	63
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	松 藤 千 弥	86
内科学講座 (神経内科)	教授	井 口 保 之	92
内科学講座 (腎臓・高血圧内科)	教授	横 尾 隆	97
内科学講座 (リウマチ・膠原病内科)	教授	黒 坂 大 太 郎	103
内科学講座 (循環器内科)	教授	吉 村 道 博	106
内科学講座 (糖尿病・代謝・内分泌内科)	教授	宇都宮 一 典	112
内科学講座 (腫瘍・血液内科)	教授	相 羽 惠 介	116
内科学講座 (呼吸器内科)	教授	桑 野 和 善	121
内科学講座 (総合診療部)	教授	大 野 岩 男	128
精神医学講座	教授	中 山 和 彦	131
小児科学講座	教授	井 田 博 幸	136
皮膚科学講座	教授	中 川 秀 己	142
放射線医学講座	教授	福 田 国 彦	148
外科学講座 (消化器外科)	教授	矢 永 勝 彦	153
外科学講座 (呼吸器外科, 乳腺・内分泌外科)	教授	森 川 利 昭	160
外科学講座 (小児外科, 血管外科)	教授	大 木 隆 生	164
整形外科講座	教授	丸 毛 啓 史	170
脳神経外科学講座	教授	村 山 雄 一	175

形成外科学講座	教授	宮 脇 剛 司	182
心臓外科学講座	教授	橋 本 和 弘	186
産婦人科学講座	教授	岡 本 本 愛 光	191
泌尿器科学講座	教授	穎 川 晋	197
眼科学講座	教授	常 岡 寛	200
耳鼻咽喉科学講座	教授	小 島 博 己	208
麻酔科学講座	教授	上 安 保 晶 雅 博	213
リハビリテーション医学講座	教授	安 保 保 晶 雅 博	219
救急医学講座	教授	小 川 武 希	225
臨床検査医学講座	教授	松 浦 知 和	229
内視鏡科	教授	炭 山 和 毅	234
感染制御科	教授	堀 誠 治	240
歯科	教授	林 勝 彦	244
輸血部	教授	田 崎 哲 典	247
研究室			251
体力医学研究室	教授	竹 森 重	251
宇宙航空医学研究室	教授	南 沢 享	254
神経病理学研究室	教授	池 上 雅 博	256
スポーツ医学研究室	教授	丸 毛 啓 史	258
寄付講座			261
慢性腎臓病病態治療学講座	教授	細 谷 龍 男	261
先進内視鏡治療研究講座	教授	田 尻 久 雄	266
先端医療情報技術研究講座	准教授	高 尾 洋 之	270
総合医科学研究センター	センター長	大 橋 十 也	273
遺伝子治療研究部	教授	大 橋 十 也	273
悪性腫瘍治療研究部	教授	本 間 定	277
分子免疫学研究部	准教授	斎 藤 三 郎	280
医用エンジニアリング研究部	教授	横 山 昌 幸	282
超音波応用開発研究部	准教授	中 田 典 生	285
神経科学研究部	教授	加 藤 総 夫	286
薬物治療学研究部	教授	景 山 茂	288
分子疫学研究部	教授	浦 島 充 佳	290
臨床疫学研究部	教授	松 島 雅 人	292
再生医学研究部	教授	岡野ジェイムス洋尚	294
基盤研究施設 (分子遺伝学)	教授	山 田 尚	297
基盤研究施設 (分子細胞生物学)	教授	馬 目 佳 信	300
実験動物研究施設	教授	嘉 糠 洋 陸	305
アイソトープ実験研究施設	教授	福 田 国 彦	307
GMP 対応細胞・ベクター産生施設	教授	本 間 定	309
高次元医用画像工学研究所	教授	鈴 木 直 樹	310
臨床医学研究所	教授	大 橋 十 也	312
先端医学推進拠点群			316
痛み脳科学センター	センター長	加 藤 総 夫	316
衛生動物学研究センター	センター長	嘉 糠 洋 陸	318
疲労医学研究センター	センター長	柳 澤 裕 之	320
安定同位体医学応用研究センター	センター長	松 浦 知 和	322
バイオフィルム研究センター	センター長	水 之 江 義 充	324
臨床研究支援センター	センター長	景 山 茂	329
医学科国領校			332
〈看護学科〉			342
倫理委員会	委員長	堀 誠 治	358
あとがき	編集委員長	岩 楯 公 晴	358
		南 沢 享	360
索引			361

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月より新製の東京慈恵会医科大学となりました。

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

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

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

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

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

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

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

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

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良好な評価を受けています。

今年度は、平成8年度以来の大幅なカリキュラム改革が行われ、新臨床実習プログラムが編成され、前臨床体験実習・見学型全科臨床実習・参加型臨床実習で6年間での実習時間は75週間に及ぶものとなり医学教育の国際認証基準にマッチする教育プログラムとなっています。

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」、さらに、8)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、「宮川牧子」以下106名、うち男子70名、女子37名です。明治14年、本学創立以来の卒業生総数は13,364名となりました。

4. 教職員ならびに学生数

平成28年2月1日現在、医学科の教員数は2,329名で、その内訳は次の通りです。

名誉教授	33名
教授	135名
客員教授	137名
准教授	151名
講師	291名
助教	1,582名

一般職員数は3,986名です。

平成28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129名、医学科学生668名です。

5. 教授・准教授任命

平成27年度における教授、准教授の任命は次のとおりです。

講座担当教授		
宮脇 剛司	形成外科学	平成27年4月1日付
寄付講座教授		
田尻 久雄	先進内視鏡治療研究講座	平成27年4月1日付

教授		
炭山 和毅	内視鏡科	平成27年4月1日付
坂東 興	心臓外科学	平成27年4月1日付
坪川 恒久	麻酔科学	平成27年4月1日付
横山 昌幸	総合医科学研究センター 医用エンジニアリング研究部	平成27年6月1日付
岩本 武夫	総合医学研究センター 基盤研究施設分子細胞生物学	平成27年6月1日付
和田 靖之	小児科学	平成27年8月1日付
古田 希	泌尿器科学	平成27年8月1日付
郡司 久人	眼科学	平成27年8月1日付
加地 正伸	大学直属	平成27年10月1日付
岡本 友好	外科学	平成27年10月1日付
朝倉 正	総合医科学研究センター アイソトープ実験施設	平成28年1月1日付
立花 利公	総合医科学研究センター 基盤研究施設分子細胞生物	平成28年2月1日付
中村真理子	教育センター	平成28年2月1日付
客員教授		
Marc Fisher	脳神経外科学	平成27年10月1日付
上村 伯人	大学直属	平成27年11月1日付
小嶋 聡一	臨床検査医学	平成27年12月1日付
阪本 要一	大学直属	平成28年2月1日付
特任教授		
三森 教雄	外科学	平成27年6月1日付
西川 正子	大学直属	平成27年7月1日付

准教授

小宮 成義	自然科学教室化学教室	平成 27 年 4 月 1 日付
藤本 啓	内科学	平成 27 年 4 月 1 日付
鐘ヶ江裕美	総合医科学研究センター 基盤研究施設分子遺伝学	平成 27 年 4 月 1 日付
長谷川 譲	脳神経外科学	平成 27 年 4 月 1 日付
下山 恵美	麻酔科学	平成 27 年 4 月 1 日付
金岡 祐司	外科学	平成 27 年 6 月 1 日付
小川 崇之	内科学	平成 27 年 7 月 1 日付
尾高 真	外科学	平成 27 年 10 月 1 日付
山本 裕	耳鼻咽喉科学	平成 27 年 11 月 1 日付
鈴木 茂	歯科	平成 27 年 11 月 1 日付
鈴木 昭広	麻酔科学	平成 28 年 1 月 1 日付
川瀬 和美	外科学	平成 28 年 2 月 1 日付
酒井 勉	眼科学	平成 28 年 3 月 1 日付
林 孝彰	眼科学	平成 28 年 3 月 1 日付

特任准教授

千葉 諭	病理学	平成 27 年 4 月 1 日付
芦田 ルリ	学術情報センター	平成 27 年 4 月 1 日付
豊田千純子	内科学	平成 27 年 11 月 1 日付
谷口 洋	内科学	平成 27 年 11 月 1 日付

なお、平成 27 年 3 月 31 日付で定年により退職された、兼平千裕前教授、関谷 透前教授、福永真治前教授、佐々木寛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 72 名に授与され、本年度は「宮川牧子」に授与されました。

同窓会賞は成績優秀者に授与される賞で「広川恵里沙」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「海老原史」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 27 年 3 月～平成 28 年 2 月の大学院修了者は 18 人で、大学院設置以来現在までの修了者は 1,003 人です。

8. 学位受領者

平成 27 年 3 月～平成 28 年 2 月の学位受領者は大学院修了者を含め 49 人で、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 6,832 人です。

9. 解剖体数

平成 27 年 10 月 28 日、第 111 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 76 体、司法解剖と行政解剖を合わせた法医解剖 640 体、学生教育の教材としての系統解剖 38 体、計 754 体です。現在までの本学取扱い解剖体数は 37,451 体です。

10. 附属病院

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

附属病院の病床数は、本院：1,075 床、葛飾医療センター：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 北 素子

1. 本学科の沿革

明治18年より続く慈恵における看護教育の流れの中、平成3年12月20日に医学部看護学科として設置が認可されました。平成4年4月に1期生が入学して以来、本年度は開設24年目となり、21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e-ポートフォリオを用いた教育を平成25年度から導入しました。平成27年度卒業生は、保健師・看護師統合カリキュラムを学び、卒業に必要な所定の130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
第6代学科長	北 素子	平成27年4月就任

3. 卒業者

卒業に必要な単位を修得し、平成28年3月4日「卒業証書・学位記」を授与された者は、女子38名、男子2名、合計40名です。

平成4年の看護学科開設以来の卒業生総数は721名です。

4. 教員ならびに学生数

平成28年3月1日現在の教員数は39名で、その内訳は次のとおりです。

教授	13名
准教授	5名
講師	12名
助教	9名

平成28年3月1日現在の看護学科学生数は全学年で221名です。

5. 教授の委嘱

平成27年度における教授の委嘱は次のとおりです。

教授

梶井 文子 老年看護学

平成27年4月1日付

内田 満 健康科学（外科学）

平成27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「新井萌子」に授与されました。

同窓会賞は成績優秀学生に授与される賞で、「指宿智美」に授与されました。

また日本私立看護系大学協会会長表彰は、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、「泉詩央理」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（4学年担当）、尾上尚志（医学総括試験委員長、臨床医学Ⅱ総合試験委員長、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27年度カリキュラム改定に関連し、医学科4年生に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）」を開講した。

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「医学総論Ⅰ～Ⅵ」にユニット「医学研究Ⅰ～Ⅵ」を導入した。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28年3月31日（木）に東京女子医科大学の吉岡俊正理事長を招聘し、平成27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。

GPA（Grade Point Average）評価を整備し、平成28年度より教務内規へ盛り込む予定である。

平成28年9月から開始されるコース「臨床医学Ⅲ」（診療参加型臨床実習）を見据え、運用等に係る整備を行うためクリニカルクラークシップ検討ワーキンググループを設置した。また、クリニカルクラークシップのコンピテンシーを作成した。

成績不良者への支援を目的に、各学年試験結果の早期フィードバック体制を構築した。

2. 平成27年度医学科の進級、卒業者

平成27年度各学年の学生数および進級、卒業は以下のとおりである。

1年	：112名	進級	109名	留年	2名	退学	1名
2年	：117名	〃	108名	〃	8名	休学	1名
3年	：114名	〃	112名	〃	1名	〃	1名
4年	：119名	〃	118名	〃	1名	退学	1名
5年	：100名	〃	98名	〃	2名		
6年	：107名	卒業	107名				
合計			669名				

3. カリキュラムの改訂と経過

平成27年度より、臨床実習拡充を目的に4年次のカリキュラムが大幅に改訂され、従来5年次から開始していた臨床実習を6か月前倒しで平成27年9月より開始した。9月からは全科臨床実習とキャンパスでの集合教育との組み合わせで、診療の現場で求められる知識・技能・態度を「文脈の中での学修」として修得する。

集合教育は、臨床現場を経験することによって効果的に学修が可能となる診療科の講義、ならびに臨床実習を一層充実させるために演習形式で行われる臨床医学演習（テュートリアル）、症候から病態へ、ケースカンファレンスなどのユニットからなる。

4. 教学委員と学生会委員との懇談会

開催日：平成27年6月23日（火）、12月3日（木）
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27年度は以下のとおり開催した。

第74回 Faculty Development

日 時：平成27年4月11日（土）、12日（日）

場 所：ホテルエバグリーン富士

テーマ：スタートアップ宿泊研修

実行委員（7名）

岡野 孝，小澤隆一，横井勝弥，野呂幾久子，
田中幸子，細坂泰子，竹森 重，

修了証受領者（34名）

植田 毅，三崎和志，藤井哲郎，加園克己，茅
島江子，香月毅史，濱中喜代，高島尚美，永野
みどり，草地潤子，瀬山留加，上田修代，羽入
千悦子，吉田令子，宇都宮一典，福田国彦，木
村直史，尾上尚志，須藤正道，松浦知和，岩本
武夫，横山昌幸，大谷圭，櫻井達也，山口真紀，
村井法之，大城戸真喜子，進藤大典，矢野十織，
赤池 徹，木田康太郎，箕輪はるか，本木隆規，
風間高志

第75回 Faculty Development

日 時：平成27年4月25日（土）

場 所：西新橋校

テーマ：双方向性授業のためのスキルアップ

実行委員（6名）

宇都宮一典，岡崎史子，川村哲也，中村真理子，
関 正康，柳澤裕之

修了証受領者（43名）

辻野大助，中山勝敏，土肥謙二，佐村 修，常
喜達裕，近澤仁志，木村高弘，加藤哲朗，小笠
原洋治，平井利明，清水昭博，西村理明，萩原
慎，伊藤怜司，青木宏明，須賀万智，天野克之，
寺澤由佳，川浪大治，小林俊樹，池田 亮，青
木 学，玉井尚人，目崎喜弘，平本 淳，牛込
琢郎，根岸義勝，草刈洋一郎，大野哲生，大城
戸真喜子，与五沢真吾，青沼宏佳，鐘ヶ江裕美，
森 彰平，坪川恒久，久保田敬乃，島田 貴，
豊田千純子，小野和哉，鈴木正章，菰池信彦，
岩本武夫，小高文聰

第76回 Faculty Development

日 時：平成27年5月16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，福田国彦，岩楯公晴，橋本尚詞，尾
上尚志，中村真理子，朝倉 正，西 晴久，鈴
木英明，大城戸真喜子

修了証受領者（33名）

鐘ヶ江裕美，池田恵一，佐久間知佐子，大平宇
志，鈴木江津子，加賀美裕也，中村麻子，有廣
誠二，岩久 章，大本周作，坪井伸夫，坂本昌
也，藤本 啓，菊池健二郎，松本 晶，田中圭

一朗，大橋伸介，牛込琢郎，前田和洋，柳澤隆
昭，西村礼司，小出晴久，矢内原臨，濱 孝憲，
坂東 興，中田典生，原 貴敏，森 直樹，加
藤哲朗，和久井大，平井健一郎，百崎 良，後
藤 聡

第77回 Faculty Development

日 時：平成27年6月13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（11名）

尾上尚志，本郷賢一，鴻 信義，卯津羅雅彦，
横山啓太郎，荒屋 潤，石橋由朗，三木健太，
岡崎史子，小池和彦，大本周作

修了証受領者（45名）

真鍋貴子，野尻明由美，泉 祐介，小池健太郎，
松尾七重，川上 剛，小高文聰，柴山健理，有
廣誠二，山城健二，飯村慈朗，原興一郎，濱
孝憲，須田稔士，横山洋紀，肥田野求実，渡邊
知子，久米村正輝，常喜達裕，井上恒佳，吉野
拓哉，高野啓子，矢野文章，水野雄介，岩崎泰
三，西村 尚，松本 晶，森 彰平，吉田 健，
金子由美，坂東 興，柏木雄介，井口保之，河
野 優，石塚怜王，加藤基樹，都筑俊介，青木
宏明，嘉屋隆介，長島弘泰，高木真由，石氏陽
三，築場広一，中村 賢，西村礼司

第78回 Faculty Development

日 時：平成27年10月17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，石
橋由朗，小野和哉，常喜達裕，秋山政晴，関
正康，大村和弘，櫻井 謙，上田 和，仲吉朋
子

修了証受領者（38名）

及川恒一，池田雅子，勝間 愛，平井健一郎，
原興一郎，小山達也，橋本典生，横田健晴，中
原淳夫，浅野 裕，白井 泉，沖野慎治，山寺
亘，鈴木優一，梅田千里，鈴木貴之，岩橋めぐみ，
相良長俊，小竹沙織，後町武志，坂本太郎，加
藤大喜，船水尚武，瀧 徹哉，北條誠至，矢部
三男，拝野貴之，駒崎裕美，郭 樟吾，森 良
介，大林広輝，小島圭子，照井貴子，長谷川意純，
加地正伸，池田圭一，砂川好光，櫻井結華

第79回 Faculty Development

日 時：平成27年11月21日（土）

場 所：国領校

テーマ：初年時教育に関するワークショップ
実行委員（10名）

宇都宮一典，柳澤裕之，岡野 孝，高島尚美，
小澤隆一，横井勝弥，野呂幾久子，藤井哲郎，
高田耕司，梶井文子

修了証受領者（37名）

木村直史，小原 平，植田 毅，三崎和志，平塚理恵，鈴木克己，小宮成義，加園克己，長谷川泰子，竹森 重，南沢 享，芦田ルリ，石渡賢治，小黒明広，松尾征一郎，中野雅貴，鎌田美乃里，北素子，茅島江子，濱中喜代，伊藤文之，内田 満，田中幸子，香月毅夫，永野みどり，嶋澤順子，細坂泰子，菊池麻由美，石川純子，上田修代，細川 舞，中川ひろみ，瀧田浩平，西開地由美，務墓理恵子，杉山友理，堀川英起

6. 医学教育セミナー

平成 27 年度は以下のとおり開催した。

第 58 回医学教育セミナー，臨床試験セミナー

日 時：平成 27 年 11 月 9 日（月）

場 所：高木 2 号館南講堂

テーマ：GRADE system でわが国の診療ガイド
ラインの質を上げる

演 者：南郷栄秀先生（東京北医療センター・総合診療科医長）

参 加：28 名

第 59 回医学教育セミナー

日 時：平成 28 年 3 月 31 日（月）

場 所：大学 1 号館 6 階講堂

テーマ：医学教育質保証制度への期待

演 者：吉岡俊正先生（東京女子医科大学理事長）

参 加：41 名

7. カリキュラム特別検討会

平成 27 年度は以下のとおり開催した。

第 41 回カリキュラム特別検討会

日 時：平成 28 年 1 月 22 日（金）

場 所：大学 1 号館 3 階講堂

テーマ：臨床実習拡充プログラムにおけるクリニ
カルクラクシップと卒業時 OSCE

司 会：柳澤裕之教授（カリキュラム委員長）

参 加：36 名

8. 医師国家試験

試験日（第 110 回）：平成 28 年 2 月 6 日（土）～
8 日（月）

合格者発表日：平成 28 年 3 月 18 日（金）

本学は受験者数 110 人，合格者 108 人，合格率 98.2% であった。全国平均合格率は 91.5% で本学の成績は全国 4 位，私立 3 位であった。また新卒の受験者は 107 人で合格者 107 人，合格率 100.0%（全国平均 94.3%），既卒の受験者は 3 人で合格者 1 人，合格率 33.3%（全国平均 60.1%）であった。

9. 退任記念講義・退任記念パーティー

1) 退任記念講義・退任記念式典

開催日時：平成 28 年 1 月 30 日（土）午後 3 時

開催場所：大学 1 号館講堂 3 階

演者及び演題：小川武希 教授（救急医学講座）
「慈しみの時」

2) 退任記念パーティー

小川武希教授（救急医学講座）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定年退任される 2 名の相澤良夫教授（内科学講座（消化器・肝臓）），西野博一教授（内科学講座（消化器・肝臓））の略歴が紹介され，松藤千弥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 27 年 8 月 14 日（金），8 月 15 日（土），
9 月 26 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・パネル展示，ビデオ上映，英語による医療面接見学，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 2,000 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 27 年 10 月 10 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7月18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7月24日(金)に西新橋校4階講堂で実施した。受験者数119名、CBTの追再試験は4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、各種試験対策、学生マナー、学生支援(メンタルヘルスケア)等に関する話題を中心に意見交換している。平成27年度の開催日および当番校は以下であった。

第34回：平成27年5月15日(金)

東京医科大学

第35回：平成27年11月27日(金)

東邦大学

医学科国領校

副教学委員長 岡野 孝

1. 教学

1) 6年一貫教育に基づく新カリキュラムが開始されてから14年目を迎え、国領校での1年間の教育体制は定着している。

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

2) 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。

3) 学生の健康管理として、1年生112名を対象に、学生健康診断(受診率100%)・T-spot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。

4) 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13日(月)に看護学科学生会委員会と合同で開催した。後期は医学科1年学生会委員のみで1月15日(金)に開催した。

5) 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27年度入学式は4月9日(木)に挙行され、112名(東京都地域枠5名)の新入生を迎え1年生112名が在籍した。これらのうち109名の学生が進級した(2名は留年、1名は3月に退学)。1年生オリエンテーション(学内)を4月10日(金)、スタートアップ宿泊研修を看護学科新入生と共に11日(土)・12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42名および学事課職員2名が参加

し実施した。本年度の学生会クラブ紹介は、4月14日(火)から18日(金)の4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(渉外室)・交通安全教育(調布警察)の講演を、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：木村直史・岡野 孝・野呂幾久子・横井勝弥・小原 平

学生担当委員会：小澤隆一(副委員長)

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)

学生相談室委員会：小澤隆一

教育施設委員会：植田 毅

教育研究助成委員会：高田耕司

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

国領キャンパス防火防災委員：植田 毅・木村直史・小宮成義・河村稔明・興村慎也

教授会議出席者：植田 毅(自然科学教室)・横井勝弥(人間科学教室)、小原 平(外国語教室)

4. 教員の異動

新任：

小宮成義 准教授(化学研究室)(平成27年4月1日付)

中野 裕二、クランシ・グレン、栗田智子、穴沢良子、以上講師(非常勤：総合教育、外国語)(平成27年4月1日付)

ローラ・ジェーン・クーパー、以上講師(非常勤：外国語)(平成27年10月1日付)

中本昇吾、小山星次、色部 潤、有海祐何、以上助手(非常勤：生命基礎科学実習)(平成27年4月

1日付)

退任:

クランシ・グレン, 以上講師(非常勤: 外国語)(平成27年7月31日付)

中川 浩, 石井一成, ディヴィット・ラヒースト, 齋藤公一, 穴沢良子, 以上講師(非常勤: 総合教育, 外国語)(平成28年3月31日付)

古田未有, 中本昇吾, 戸田絵梨香, 佐藤 圭, 森健汰, 以上助手(非常勤: 生命基礎科学実習)(平成28年3月31日付)

5. Faculty Development

第79回 Faculty Development

日 時: 平成27年11月21日(土)

場 所: 国領校

テーマ: 国領校における初年次教育の再構築に向けて

10年後の国領キャンパス再整備計画策定に向けて、今後、国領校での初年次教育をどう改革していくか、さらに、急速に変化しつつある入学生の学力や勉学意欲の問題に対する、新たな初年次教育・教

養教育の対応について検討することを目的にワークショップを開催した。先ごろ、大幅なカリキュラム改革を行った東京医科歯科大学教養部から講師として服部淳彦教授を招くとともに、話題提供として、現英語研究室の藤井哲郎准教授から、英語教育での現状について話を聞いた。また、ワークショップには医学科・看護学科の学生代表も参加して、現状の国領での教育の問題点や改良のアイデア等を話しあった。

6. その他

1) 行事として、父兄会春季総会(6月6日(土))が国領キャンパスで開催された。慈恵祭は、11月6日(金)～8日(日)の日程で開催され、11月7日(土)は国領キャンパスにおいて看護学科のミニオープンキャンパスと同時開催した。

2) 災害時には、教職員による防災組織に加えて、医学科・看護学科学学生による学生ボランティア隊も組織することを決め、災害避難訓練時にその編成訓練も実施した。また、ボランティア学生用のヘルメット・差替えベスト・生理用品の購入をおこなった。

平成 27 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、プロフェッショナルリズムを涵養するために、前期に情報検索演習、医師としてのマナー教育、「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」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をふまえて、2年次の前臨床実習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・方法について再検討を行っている。ECE-Ⅰは、1年次の演習・実習ユニット中、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12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

おり、薬物体内動態の学習と共に飲酒可能な人における危険性について理解を深めさせている。

1. コース名：医学総論Ⅲ～Ⅵ

2. コース責任者：福島 統

3. コースの教育活動の概要：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、高齢者医療体験実習、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た。学年を超えてCPCが3年次から6年次に選択必修として、1年次から6年次でプライマリアケア・選択学外臨床実習、産業医実習および医学研究が自由選択ユニットとして開講した。1年次の医療総論は看護学科との共習ユニット、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、あけほ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、接遇など臨床実習に進む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、さらに、白衣授与式も行った。医学総論Ⅴ演習では、看護学科との共習演習が必修ユニットとして実施された。選択ユニットとして、プライマリアケア・選択学外臨床実習、産業医実習、医学研究を開講した。プライマリアケア・学外臨床実習は様々な医療ニーズを学生が体験できるようにするために、学生が希望する臨床現場に1日単位で学修できるユニットである。年々受講者が増えている。また、学生が希望する派遣先も多様になっており、海外での臨床体験を行うものも出てきている。産業医実習も参加者が増加傾向にあり、正規のカリキュラムではカバーしきれない臨床体験を得る場になっている。平成27年度から新設ユニット医学研究をもうけた。これは学生時代に論文発表や学会発表を行った場合、それを成果主義に基づき単位化し、学生が本学の基礎系大学院に進学する時、単位互換可能な学修として規定している。

4. コースの教育活動の点検・評価：平成27年度の4年生から臨床系の新カリキュラムがスタートしたため、医学総論Ⅳ、Ⅴ、Ⅵを学年進行に沿って変更しつつある。平成27年度は、3年次に学外実習「高齢者医療体験実習」を新設した。3月に実施した。初めての实習であったが、無事終了できた。この実習は実習先確保に、厚生労働省医政局医事課長及び老健局老人保健課介護保険データ分析室長

(ともに医系技官)の協力を得た。行政との連携によるカリキュラム実施となったことは、今後のカリキュラム改善の一つの手法を提供したものとして自己評価している。

あけほの会の支援を受けて「市民参加の授業」を少しずつ拡大している。また、患者参加の授業も視覚障害者、薬害肝炎患者、多発性硬化症患者の支援のもと続けている。「市民参加の医学教育」という概念での授業設計は重要なカリキュラムの視点であり、今後、どのように拡充していくかコース内での検討を行っている。

学年オリエンテーションでは、前期には「他大学医学部で起こった共用試験OSCEでの不正行為」を取り上げ、後期には「群馬大学医学部附属病院腹腔鏡下肝切除術事故調査報告書」を読ませ、医学生への医師になるものとしての適格性教育の必要性を強調した。学年オリエンテーションはその時の重要な話題を取り上げ、学生に医学生としての責任を考えさせる場となっている。平成27年度から4年生後期オリエンテーションがなくなったため、このような情報を4年生に伝える機会が減ったことは、何らかの補充作を考えていく必要がある。

医学総論は6年間にわたってカリキュラムが組まれているので、各学年での他の開講ユニットとの水平的連携、さらに学年を超えた垂直的連携をさらに進めていくことが望まれる。本学が決めている「医学科達成指針」ならびにデュプロマポリシーに沿った評価方法についてもさらなる検討が必要である。

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的価値に基づく判断・評価を可能とする実質合理性の涵養にある。総合教育は「数学」、「日本語表現法」、「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，生命を観ること探ること

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き，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」は，英語コミュニケーション4技能の総合的な向上を目指しているが，特に早い時期にヒアリング能力の土台を築き，教室外でも英語を聞く習慣を身につけさせるために，TOEFLのリスニング問題集より毎月，定期試験を作成して実施した。さらにTOEFLリーディングの小テストと，TOEFL語彙を援用した英作文演習にも全てのクラスで取り組んだ。また英語への学習意欲向上の試みとして，医療従事者のための英語を扱った教科書を用いた。これらの結果として「一般英語Ⅰ」の学年末のTOEFL

ITP試験では大多数の学生のスコアが向上した。また4月に比べてTOEFL式のライティング考査でも学生は多くの英文をタイプ打ちで書けるようになった。さらにIELTS式のスピーキング考査でも，より多くの語数を英語で話せるようになった。これらの点を考慮すると，TOEFL・IELTS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。「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い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，独力で読解の道筋をつけるためには欠かせないと考えられるからである。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。

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

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

1. コース名：生命基礎科学
2. コース責任者：岡野 孝

3. コースの教育活動の概要：本コースは物理学・化学・生物学の基礎自然科学3分野を統合したコースであり、1年次に履修する。本コースの目的は、生命現象の理解に必要な自然科学的教養の基盤を構築し、医学学習のための準備教育としての役割

を果たすことである。自然科学入門演習（物理系・化学系・生物系のうち1単位）、生命の物理学（2単位）、生体分子の化学（2単位）、細胞の生物学（2単位）、生命基礎科学実習（物理系・化学系・生物系、合計5単位）の5ユニットから構成されており、全12単位を一括して単位認定する。

自然科学入門演習は、自然科学3分野の中で、高等学校で選択履修してこなかった科目のためのリメディアル教育としての目的と、自然科学3分野での基礎学力の底上げを目指して開講している。生命の物理学・生体物質の化学・細胞の生物学では、それぞれの分野での専門的基礎知識を体系的に学び、基礎医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。自然科学入門演習では入試における非選択分野を履修することとし、生物分野受講者76名（物理・化学選択者）、物理分野受講者35名（生物・化学選択者）、化学分野受講者1名（物理・生物選択者）であった。前年度、増加した生物・化学選択者が減少し例年のような比率となった。高等学校の学習指導要領が改定された最初の学年の入学者であり、少なくとも、物理・生物・化学の各基礎教科を履修してきている入学生であったが、前年度以前の高卒生も多数含まれていたため、基礎学力の向上があったか否かはまだ不明である。高等学校の新学習指導要領では探求的に学習できるように指導の方向性が示されているが、依然として、受験勉強の暗記中心の学習態度から抜け切れず、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になじめない学生も多い。今後、アクティブラーニング導入を含めて研究・検討していかなければならない。

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: EBM）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2年生の間に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年生では、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) 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. コースの教育活動の点検・評価：1年生でWindowsの基本操作と、Word, Excel, PowerPointの使い方、メールの送受信を全ての学生がマスターした。EBMの実践には統計学の基本的知識が不可欠である。学生は年々インターネット上のスーパーコースを一つ選択して自ら問題解決を試みる演習に馴染んできているが、英文の情報を集めることが不十分であった。学生の英語力や医学英語の実力の向上は必須である。インターネット、プレゼンテーションなどに関する学生の学習態度は、前年度に引き続いて良好であった。

1. コース名：基礎医科学Ⅰ

2. コース責任者：竹森 重

3. コースの教育活動の概要：高等学校までの理系の教育内容を補完・発展させる国領校1年次の生命基礎科学や総合教育の教育成果を活かしながら、本格的な基礎医学教育となる基礎医科学Ⅱへと接続するコースである。

生命基礎科学コースが、主体的な理解をもとに自

ら体系化する学びを強調して、高等学校までの、特に大学受験に向けた方略的な学習からの転換を求めているが、減少する受験生人口を奪い合う受験産業が提供する方略的学習システムに乗って、学問としての高い視点に触れる経験がますます少なくなっている近年の学生の学習力の低下は著しく、講義を聴きながら、理解して、まとめてノートするという基本的な学習能力すら満足に身につけていない学生が少なくない。こうした中で、基礎医科学Ⅰのコースは、これに続く高密度カリキュラムに耐えうる学習能力を形成することを大きな目標の一つに加えて取り組んでいる。また、レポートの提出期限を守ることなどに現れる生活能力の低下も著しく、生活指導の観点からも各種の期限を多めに設定して、期限を守れない学生に対する指導の機会を増やすように努めている。

こうした学習能力、生活能力を身に着けるための演習・実習での指導も行いながら、内容的には基礎・臨床医学を通じて、事象・症候を記憶に頼るのではなく、論理的な枠組みの中でとらえて理解する基本姿勢を培うことを目指している。細胞から個体へのユニットでは、生体の構造のもとに繰り返される機能動態を見る視点を培い、分子から生命へのユニットでは、生体の機能動態の主体をなす生化学反応から全体をくみ上げる視点を学び、自然と生命の理のユニットでは、物理化学の視点から生体の機能動態を統べる仕組みを学ぶ。さらに生体の調節機能は生体の機能動態を調節する生体機能を学び、基礎医科学Ⅱでの学習に備えさせている。

4. コースの教育活動の点検・評価：国領校における1年次の生命基礎科学や総合教育のコースにおける教育努力の甲斐あって、大半の学生はある程度の学習能力と生活能力は身に着けており、基礎医科学Ⅰの課程進行に従って学習内容も消化できるようになっている。しかし、一部の学生に学習能力と生活能力の深刻な欠如が認められ、これらの学生の多くは基礎医科学Ⅰの学習内容を消化することにも困難をきたしている。学習内容を基礎医科学Ⅱ以降に求められる内容にこれまで以上に絞り込むことで消化を助けているが、学習内容の割愛が今後にもたらす影響について慎重な検討が必要である。特に、能力と意欲に余裕がある学生の科学的な好奇心を十分に満たすためには、通常の講義・演習・実習以外の魅力ある学習機会をコース内で提供することもやがて必要となる。

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修することが教育目標となっている。評価は基礎医科学Ⅱ総合試験、基礎医科学Ⅱ口頭試験および実習演習評価として行われた。現行カリキュラムではこの基礎医科学Ⅱの評価から総合試験制度を利用する。基礎医科学Ⅱ総合試験は900点満点で採点し、MCQ問題が配点の50%、論述問題が配点の50%を占め、60%以上の得点で合格とした。基礎医科学Ⅱ口頭試験では2つのステーションを設け、ステーション1では顕微鏡を用いた口頭試問、ステーション2では事前に与えられた課題に関する口頭発表の後に口頭試験を行い、60%以上の得点で合格とした。実習演習評価は形態系実習、機能系実習のそれぞれの得点が配点の40%以上で、かつ、形態系実習、機能系実習の合計の点数が実習演習評価の合計の60%以上であることを必要とした。

4. コースの教育活動の点検・評価：基礎医科学Ⅱのシラバスを作成し、学生と担当教員に配布した。総合試験に関しては毎年問題と解答および解説を公開している。平成27度の総合試験の配点はMCQ問題50%、論述問題50%とした。口頭試験では、例年と同様に総合試験に対応した断片的な知識を身につけ本質的な論理を十分に理解していない学生が多く見受けられた。学修方法に関する指導をより一層強化し、特にコース基礎医科学Ⅰにおける学修内容との関連を意識させることにより一層の努力が必要である。今年度も講義担当教員に対してテイクホームクエッションを各講義の後に出题してもらう

よう各教員に要請し、各講義の科学的背景の理解と学生の論理的思考を養うことに努めた。

1. コース名：臨床基礎医学

2. コース責任者：池上雅博

3. コースの教育活動の概要：臨床基礎医学は、臨床基礎医学Ⅰと臨床基礎医学Ⅱをあわせて通年単位とすることになっている。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は認められない。

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、ヒトと時間生物学、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、病理学総論実習、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、大きな変化はない。具体的には病変または疾病の原因、発生機序、組織・臓器の形態的変化および機能的障害、疾病の固体に与える影響、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「ヒトと時間生物学」、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や組織像を基礎とした病態について学んだ。免疫学実習では、免疫にかか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、学生にもその目的などはかなり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とど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。

実習では、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、行動が出来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。この様な状態に対して、厳しく対処できる枠組みを作ることはもとより、一つ一つの講義・実習を確実にこなし蓄積させていくことが、将来真摯

な態度で患者を診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と考える学生も一部にあり、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年生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：岩桶公晴

3. コースの教育活動の概要：社会医学 I は、社会医学のうち法医学に関係する領域からなっており、法医学演習、実習を含む。実習としては、東京都監察医務院見学と血液型についてのテーブル実習を行い、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4年生で学習する。

4. コースの教育活動の点検・評価：社会医学 I はユニット「法医学」のみの小さなコースであり、死体現象や焼死、溺死、窒息等、他のコース、ユニットに含めるのが難しい法医学独特の内容からなる。本学の統合型カリキュラムの中ではやや異質かもしれないが、学生にとっては、コンパクトにまとまったコースとして学習しやすいのではないと思われる。ただし、これまで4年生で学習していた医療事故・突然死・死体検案のユニットの内容を、本年度より3年生で学習することになったため、多少の戸惑いはあったかもしれない。

1. コース名：社会医学 II

2. コース責任者：柳澤裕之

3. コースの教育活動概要：オリエンテーションと講義7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) 医療法規(3)、4) 環境衛生(4)、5) 地域保健(2)、6) 保健統計(4)、7) 疫学(7)である。

4. コースの教育活動の点検・評価：毎回出席を

取り、モニタリングしている。講義では、毎回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10%以下であった。評価はCBTで行った。

社会医学は環境や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年度より、配属先の配属を研究テーマごととした。また、課外に研究を行っている学生への優遇措置も引き続き実施した。

平成27年度より、MD.PhDコースが開始され、研究室配属もMD.PhDコースの研究期間として利用することが可能となった。

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27年度も、EREとリンクして配属先を選択する学生もおり、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。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。平成27年度より、MD.PhDコースが開始され、研究室配属もMD.PhDコースの研究期間として利用することが可能となった。MD.PhDコースの一環として研究を行う可能性のある学生もいると思われるが、実際にこの様な利用をしたかどうかは、学生の卒後の進路を見ないと判定できないので、この部分に関する評価には時間を要すると考える。

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：臨床医学 I は、

‘Introduction to Clinical Medicine (ICM)’と位置付けられる。これまでに学修した基礎医学に立脚して、医師として必要な臨床医学の知識と基本的臨床技能を身につけて4年生の後期から始まるStudent Doctorとしての臨床実習が円滑かつ有意義に行えるように設定されたコースである。主に疾病に関する系統的な講義が行われ、各ユニットは単一の科に留まらず関連する複数の科で総合的に構成されている。さらに病理学各論実習にて病態の理解を深めることを目指した。また、実習・演習、病理学各論実習、基本的臨床技能実習を通して、臨床を実践する力やコミュニケーション技能を養い、社会における医学の位置づけや患者中心の職業的倫理観についても学んだ。到達目標として、1)各ユニットを通じて臨床医学の全体像を把握する、2)各ユニット間の関連(各臓器や疾患の関連)について理解する、3)実習・演習、病理学各論実習、基本的臨床技能実習は目前に迫った臨床実習で直面する内容が多く含まれており、理解を深めて実践できるようにすることであった。学習上の注意点として、ICMの期間が短いことから、その内容は学修に必須の項目が中心となる。積極的に全ての講義に出席すること。自らの理解度に合わせて参考書などを用いて学習することであった。実際の講義は、「オリエンテーション」、「外科学入門」、「形成再建医学」、「救急医学」、「皮膚」、「眼」、「耳鼻咽喉・口腔」、「運動器」、「精神医学」、「麻酔蘇生医学」、「循環器 (ICM)」、「呼吸器 (ICM)」、「消化管 (ICM)」、「肝・胆・膵 (ICM)」、「腎・泌尿器 (ICM)」、「生殖・産婦人科 (ICM)」、「血液・造血器 (ICM)」、「内分泌・代謝・栄養 (ICM)」、「リウマチ・膠原病 (ICM)」、「神経 (ICM)」、「小児医学 (ICM)」、「画像診断学 (ICM)」の各ユニットより構成され、滞りなく講義が実施された。実習とし

て「基本的臨床技能実習」、「病理学各論実習」が行われた。本コースの評価は、教養試験 OSCE、共用試験 CBT、基本的臨床技能実習、病理学各論実習にて評価された。

4. コースの教育活動の点検・評価：本コースは、本学の教育改革一環として今年から新しく設けられた。臨床医学に関する講義が従来の約1年間から一気に約3カ月間に短くなった。4年生の後期から臨床実習が開始されるということで講義時間が短くなり、それに従って教える内容もコンパクトにまとまりを持たせる必要性があった。それぞれの教員は工夫を凝らして効率のよい講義ができるように試行錯誤していたようだ。しかしながら、7月にCBTが実施されることから、講義内容をどこまでそれに合わせるのか、一方で従来通りに臨床実習前にどうしても教えておきたい内容もあり、両者の取捨選択に苦労した教員が多かったように見受けられる。学生側としては、CBTに通らないと臨床実習に進めないという不安があったようで、講義の出席率は芳しくなかった。臨床実習前の講義をどのように行うのか、今後も試行錯誤は続くと思われるが、各分野の先生方や学生の意見を集約していく必要がある。具体的には、CBTに向けての試験対策的な講義を中心とするのか、しかしそうなると講義そのものの必要性の議論さえも沸き起こるだろう。一方で、教員の人柄を含めて学生に多彩な講義を行うことは深い意味があるに違いない。さらには、大学という高等教育の立場からCBTとは独立した専門性の高い講義を望む声も皆無ではないだろう。臨床実習を早い段階から行うことは医学教育改革として望ましい一つの形態と思われ、全国に先駆けたチャレンジ的な試みであると高く評価されているが、それに至る直前の教育、つまり臨床医学Iをどのような位置付けにして実施していくのか、医学教育の本質的な議論にも関わるかもしれない。また、4年生から6年生までのカリキュラム全体から考えるべきであろうし、さらには1年生から3年生の低学年教育にも関わってくる課題かもしれない。そして、講義の出席を取るか否かという議論も含めて様々な意見を交わす必要がある。

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も外来実習も含まれている。実習開始に先だって、3月27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5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、後期家庭実習の注意点についての説明があり、その後グループディスカッションを実施した。

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

1. コース名：選択実習

2. コース責任者：福田国彦

3. コースの教育活動の概要：学生の自主性を伸長させるとともに、医学教育における多様性を付与するために6年生を対象として、1 phase 3～4週とする「選択実習」を4月～7月間に4 phase (phase 1～3が4週, phase 4のみ3週, 合計15週)実施するコースとして実施された。ほかに、将来海外で医療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、国外においては本学の提携校ないしその他の大学附属病院などの教育機能を持つ病院としている。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。学外の提携校で希望する学生については国際交流センター運営委員会が選抜を行う。その他の海外施設については、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。海外で実習を行う学生の英語能力については、TOEFL 80 ないし IELTS 6.0 以上を条件としている。国内外の選択実習にあたっては安全を重視した指導を行っている。

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ことも指導している。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5名（5施設）で年々減少傾向にある、一方、海外での実習者は22名（10施設）と増加している。海外の提携校が1校から7校に増えたことが影響していると思われる。また、ネイティブ模擬患者参加型英語OSCEの開催が英語能力の底上げにつながったと考えられる。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本人のキャリアアップに繋がるとともに本学のグローバル化に向けた取り組みにも合致することからより多くの学生が選択することを希望する。

看護学科

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 田中幸子（1学年担当）
嶋澤順子（2学年担当）
佐藤正美（3学年担当）
濱中喜代（4学年担当）

学生委員会：委員長 高橋衣（副学生部長）
委員 伊藤文之（学生保健指導担当）
望月留加（1学年担当）
草地潤子（2学年担当）
佐藤正美（3学年担当）
細坂泰子（4学年担当）

図書委員会：委員長 持尾聰一郎

臨地実習委員会：委員長 佐藤正美

カリキュラム委員会：委員長 田中幸子
：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 細坂泰子

教室費・実習費（実習室含む）等運用委員会
：委員長 菊池麻由美

FD委員会：委員長 高島尚美

入試検討委員会：委員長 嶋澤順子

就職・進路指導委員会：委員長 草地潤子

2. 入学式およびオリエンテーション

平成27年度の入学式は、4月9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、さらに学生食堂バラにて新入生、保護者、教職員を交えた懇親会が行われた。

オリエンテーションは、昨年度に続いて全学年でのオリエンテーションとして、4月16日（木）午

前に卒業生の太田あゆみ氏（15期生：保健師）、坂木孝輔氏（13期生：看護師）、佐竹澄子氏（2期生：看護学科教員）の3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。シンポジウムに引き続き、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。4年生は臨地実習中であったため、一部の学生が参加した。

1年生へのオリエンテーションは、4月9日（木）、10日（金）、14日（火）～17日（金）であり、11日（土）、12日（日）は医学科生と合同で「スタートアップ宿泊研修」5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26年度の看護学科進級、卒業者

1年生：進級 60名
2年生：進級 60名
3年生：進級 60名
4年生：卒業 41名

以上の結果、平成27年度の学生数は、1年生60名、2年生60名、3年生60名、4年生41名の合計221名である。

4. 平成27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が、本年度から1年生から4年生まで全学年が「24年改正カリキュラム」で履修を行っている。

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19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。4年次は、前期は、各領域実習を履修し、後期は「看護総合演習Ⅳ」1単位と必修科目の「総合実習」のほか、「クリティカルケア論」、「緩和ケア論」、「創傷ケア論」、「看護教育論」の看護専門科目の選択科目から2単位以上を履修した。この他に、通年で看護研究を2単位履修した。本年度から保健師の国家試験受験資格を得られるのは19名となり、看護師教育課程は130単位以上、保健師教育課程は136単位以上、卒業に必要な単位を修得した。

5. 看護への思いを新たにする式

1) パートⅠとして、三浦 萌氏(本学15期生)による講演会「私の看護実践と大切にしていること」が7月26日(土)に実施され、パートⅡで、8月29日(土)に本学関係者、ご父母をお招きし、式典が行われた。

2) 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、北学科長から「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60名が自分たちの思いを「誓いの言葉」として全員で述べた。高橋附属病院看護部長と先輩の4年生から励ましの言葉をいただき、3年生の学生会長から「ともし火」が継承された。パートⅠ・パートⅡを通して看護学科2年生は、看護への思いを新たにしてお別れから始まる病棟実習に臨んだ。

6. 学生に関する情報交換会、学生・教学委員・カリキュラム委員合同会議、冬季講演会、講師会の開催

1) 学生に関する情報交換会は、全学年の保護者を対象に6月13日(土)の13:00~15:30に実施

した。学科長から大学の現況報告、教学委員長および各学年の教学委員から各学年のカリキュラムの説明、副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、学年別に分かれて、各学年の教学委員、学生委員が司会・進行し、保護者から大学に対する質問や意見等の時間を設け、保護者同士の交流を行い、15:30に終了した。保護者からは、日頃の学修の状態や生活面の状況などを理解できたと高い評価を受け、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 昨年度に続き、本年度も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、7月22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。教学関連では、教科書のない授業ではレジュメが必要、課題が重なる場合の締切日の調整、保健師教育課程選択者への配慮など、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。全体的に、学生からは受け身の姿勢が感じられ、学修に関する要望等は、その都度、担当教員に自ら申し出る積極的な姿勢も大切である旨を確認した。

3) 冬季講演会は、平成28年2月18日(木)に大講堂で実施した。この講演会は、隔年で薬害関連の講演者と薬害と関連のない患者・当事者の方の講演を行っており、今回は佐々木公一氏(ALS患者)による「やさしさの連鎖-難病ALSと生きる」をテーマに講演会を開催した。来年度は薬害関連の講演となる。

4) 講師会は、平成28年3月2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が参加し、平成29年度新カリキュラムに関して田中カリキュラム委員長から進捗状況の報告があり、ディプロマポリシーと各科目との関連など、意見交換を行った。例年同様、順調に企画・運営し、国領校教員、医学科教員との連携を図ることができた。

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) コミュニケーションに関するワークショップ
8月5日(水) 9:30~14:30
- 2) カリキュラムに関するワークショップ
12月24日(木) 10:00~15:30
- 3) 初年次教育に関する研修(国領校と共催)
11月21日(土) 13:00~17:30

- 4) 修士課程共催ワークショップ「混合研究法」
8月7日(木) 10:00~14:00

8. 保健師・看護師国家試験

第105回看護師国家試験は、平成28年2月14日(日)に、第102回保健師国家試験は、平成28年2月16日(火)に実施され、その結果が3月25日(金)に発表された。看護師国家試験は21期生40名、20期生1名が受験、41名全員が合格(100.0%)し、保健師は21期生20名が受験し、全員が合格した(100.0%)。なお、全国の看護師国家試験合格率は89.4%、保健師国家試験合格率は89.8%であった。

9. その他

1) 科目横断総合試験

4月11日(土)に、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。

2) 看護学科オープンキャンパス

平成27年度オープンキャンパスは、7月18日(土)と19日(日)の2日間実施した。参加者数は1,119名(前年比+238名)であった。また、本年度は慈恵祭に合わせ、11月7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-44名)であった。

大 学 院

大学院医学研究科長 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、それに加えて医学の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27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26年8月25日（月）から9月24日（水）

試験日：平成26年10月4日（土）に小論文、外国語（英語）、面接が行われた。

応募者19名・受験者18名・合格者16名・入学者15名（1名入学辞退）

第2次募集：

出願期間：平成26年12月15日（月）から平成27年1月14日（水）

試験日：平成27年1月24日（土）に小論文、外国語（英語）、面接が行われた。

応募者15名・受験者15名・合格者13名・入学者13名

2) 入学生および派遣科

平成27年度の入学者は合計28名となった。また、大学院生総数（1年～4年）は130名となった。平成27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一覧の通りである。（表1）

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27年度は5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ている。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ことを目的としており、平成27年度は入学者がいなかったが、ワークショップと公開講義を行った。

2. 平成27年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成27年度大学院の入学式は4月2日（木）に行われ、その後約3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（動物実験、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。そのうち、社会人入学生に配慮し、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のは以下の授業である。

- ・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28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。

3) 7月16日(木)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13回大学院生研究発表会が12月5日(土)の12時から南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。来年度からは研究発表会を2回開催することが検討され、決定した。

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っている。本年度申請し、来年度の採用が決定したのはDC2(平成28年4月1日現在、大学院博士課程3年次に在学する者)1名であった。

本年度より、特別研究員に採用された大学院生に対する処遇を定め、入学式の際に表彰を行うこととした。具体的な処遇は授業料免除、大学院助成金未採用の場合には助成金相当額、リサーチ・アシスタントの年間支給額の半額分を報奨金とした。

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、昨年度までの「チーム医療構築ワークショップ」に代え、本年度は「チームSTEPPS」に参加した。しかし、医師ではない大学院生には内容が沿わない点もあることから、来年度は「チームSTEPPS」へは参加しないことが決定した。その代替として、これまで任意の受講としていたCITI Japanプロジェクトのe-learning受講を義務付けることとした。

3. 平成27年度におけるその他の主な審議・報告事項

1) 平成27年度のリサーチ・アシスタントは51

名、ティーチング・アシスタント31名であった。

2) 平成27年度にリサーチ・レジデントを申請したのは65名、うち45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) 研究科教員の任用

(1) 加藤智弘教授：授業細目「消化器内科学」(4月1日付)、(2) 炭山和毅教授：授業細目「消化器内視鏡診断治療学(新設)」(5月1日付)、(3) 坂東 興教授：授業細目「循環器外科学」(6月1日付)、(4) 大草敏史教授：授業細目「消化器内科学」(7月1日付)、(5) 岩本武夫教授：授業細目「分子診断・治療学」(8月1日付)

4) 私立大学等経常費補助金のポスト・ドクター及び研究支援者の要件が緩和され、採用初年度4月1日現在で満35歳未満という条件が廃止されることを受け、本学のポスト・ドクトラル・フェローの年齢制限についても廃止し、規程の改定を行った。また、平成28年度のポスト・ドクトラル・フェローに新規申請3名の応募があり、2名の採択を決定した。

5) 平成27年度における学位取得者は大学院修了による27名、論文提出による28名であった。また、大学院修了27名のうち4名が優れた研究業績をあげた者については必要な修業年限を3年間とすることがあるに該当し、早期修了となった。

6) 論文提出資格取得のための外国語試験を平成27年度に2回実施した。第1回(通算55回)は5月30日(土)に行われ、応募者27名、受験者25名、合格者22名であった。第2回(通算56回)は10月24日(土)に行われ、応募者34名、受験者34名、合格者28名であった。

7) 平成27年度の学外共同研究費補助4件を採択した。(表3)

8) 同窓会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7名、助教2名)を同窓会に推薦した。(表4)なお、同窓会からの要望にて本年度より助成対象期間を1月~12月に変更した。

9) 平成27年度大学院研究助成金(大学院2・3年生対象)を15名に交付した。(表5)

10) 東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費は平成27年度は継続申請2件と新規申請に応募のあった4件のうち2件を採択した。(表6)

11) 東京慈恵会医科大学萌芽の共同研究推進費は平成27年度は応募件数17件のうち5件を採択した。(表7)

12) 東京慈恵会医科大学伊達会賞が創設された。

伊達会は附属青戸病院（現葛飾医療センター）における永野内科（主任教授：永野 允）の同門会である。その伊達会より、東京慈恵会医科大学若手研究者に対する学術賞の創設について大学に申し出があり、500万円が寄付された。「伊達会賞」は毎年、前年度に学位を取得した者より3名を選出し、10万円ずつ授与する。第1回伊達会賞は平成26年度に大学院を修了した者、論文提出による学位取得者から3名を選出し、11月11日（水）拡大教授会議の冒頭で表彰した。（表8）

13) 学内奨学金返還免除候補者選考について、「特に優れた業績をあげた者への奨学金返還免除」候補者の推薦者を承認した。

14) 学位申請において主論文を学位申請論文に、Thesisを学位審査用論文に変更することを決定し、2月申請受付分より移行期間として周知した。また、主論文を学術リポジトリに掲載するための「転載許諾」を新たに学位申請書類に加えた。

15) 学位申請論文とする主論文の年限制限を5年以内と定め、平成28年9月より運用を開始することが決まった。

16) 大学院の修業年限である4年間で単位を取得したが、学位を取得していない者を「単位取得者」として、研究状況を把握することとした。本年度より単位取得者に対して「研究進捗状況」、指導教授に対して「研究指導報告」の提出を求め、全体を把

握するため来年度以降も継続することとした。また、単位取得者に関する内規を定めた。

17) 大学院ガイド2016作成にあたり、総合医学科学研究センターの授業細目と研究部が重複する場合の記載内容について検討した。

18) 東京慈恵会医科大学大学院学則の一部を改定し、文部科学省への届出を行った。

19) 大学院関係の刊行物（ガイド、シラバス等）、書類の年号表記が和暦と西暦が混同していることから、西暦（和暦）の表記に統一することとした。

20) 共通カリキュラム、選択カリキュラムのシラバスに「準備学習時間」と「オフィスアワー」を明記した。

21) 授業料の減免額の決定基準を明確化することを目的とし、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。

22) 連携大学院：慈恵大学と国立がん研究センターが包括協定を締結し、連携大学院制度を新設することとなった。平成28年3月に「東京慈恵会医科大学大学院医学研究科と国立研究開発法人国立がん研究センターとの教育研究に関わる連携協力に関する協定書」を締結した。

23) 英語の外部試験結果で基準点を上回っている場合、入学試験の英語試験及び論文提出資格取得のための外国語試験を免除することを決定した。

表1 1年生再派遣科

番号	氏名	派遣科	再派遣科	
1	深澤 寧	法医学		
2	齋藤那由多	呼吸器内科学		
3	木村 悠	循環器内科学	-	
4	大橋謙之亮	糖尿病・内分泌内科学	-	
5	務基理恵子	地域医療プライマリケア医学	-	社会人
6	河内 文江	小児科学	-	
7	吉井 顕	循環器内科学	-	
8	横山 寛	消化器内科学	臨床検査医学講座	
9	米本 圭吾	整形外科学	細菌学講座	
10	渡邊 淑識	皮膚科学		
11	五十嵐 元	分子疫学		社会人
12	三石 純江	糖尿病・内分泌内科学	-	
13	門田 宰	呼吸器内科学		
14	小竹 沙織	小児科学	遺伝子治療研究部	
15	田原 麻由	小児科学		
16	加藤百合子	細胞・統合神経科学		
17	會澤 大介	人体病理学・病理形態学	-	

18	清宮 有希	皮膚科学		
19	柴田 夕夏	皮膚科学		
20	吉年 俊文	地域医療プライマリケア医学	-	社会人
21	田島 実紅	膠原病内科学	-	
22	堀口 涼子	眼科学	臨床疫学研究部	社会人
23	佐竹 澄子	地域医療プライマリケア医学	薬理学講座	社会人
24	菅野 宏	消化器外科学	遺伝子治療研究部	
25	岡林 佑典	腎臓内科学	日本医科大学解析人体病理学分野	
26	増田 隆洋	消化器外科学	-	
27	勝俣 陽貴	腎臓内科学	東京女子医科大学泌尿器科	
28	斉藤 庸博	消化器外科学	遺伝子治療研究部	

表2 共通カリキュラム特別講義

科目	日付	時間	場所	講師
特別講義Ⅰ	7月16日	10時～11時30分	高木2号館 南講堂	相澤 良夫 教授
特別講義Ⅱ	7月16日	12時30分～14時	高木2号館 南講堂	浦島 充佳 教授
特別講義Ⅲ	7月16日	14時10分～15時40分	高木2号館 南講堂	松浦 知和 教授
特別講義Ⅳ	7月16日	15時50分～17時20分	高木2号館 南講堂	武山 浩 教授

表3 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5回)	50万円
2	分子生理学講座	竹森 重 教授	分子レベルに深化する諸分野の筋肉研究を個体・組織・細胞レベルへの機能的統合で推進する	50万円
3	分子生物学講座	松藤 千弥 教授	ポリアミンと核酸の共進化 (第14回)	50万円
4	ウイルス学講座	近藤 一博 教授	疲労、慢性疲労、うつ病の機構解明と検査法および予防法の確立	50万円

表4 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	三石 純江	糖尿病・内分泌内科学	大学院1年	アメリカ	第75回アメリカ糖尿病学会	1型糖尿病患者の夜間低血糖の存在は、朝食前後の血糖変動から予測可能か？
2	佐藤 泰輔	産婦人科学	大学院2年	アメリカ	19th International Conference of Prenatal Diagnosis and Therapy	Prenatal diagnosis of irregular cupped limb metaphyses and midshaft spurs of limbs in hypophosphatasia using three-dimensional helical computed tomography
3	春原浩太郎	腎臓内科学	大学院2年	アメリカ	ASN Kidney Week 2015, AHA Scientific Session 2015	IgA腎症患者における尿細管間質障害および自由行動下血圧との関連
4	塩崎 正嗣	糖尿病・内分泌内科学	大学院3年	スウェーデン	ヨーロッパ糖尿病学会	PKCdelta is a key regulator of palmitate-induced beta cell death

5	大谷 一博	膠原病内科学	大学院3年	アメリカ	American College of Rheumatology Annual Meeting 2015	Effect of Abatacept on Telomerase Activity of Lymphocytes of Patients with Rheumatoid Arthritis
6	伊藤 公博	消化器内科学	大学院3年	アメリカ	国際分子イメージング学会 2015	HER2の異なるエピトープを認識する2種類の抗HER2-モノクローナル抗体を用いた光線免疫療法(Photimmunotherapy)の治療効果の検討
7	千葉 明生	細菌学	大学院4年	スペイン	MICROBITAL STRESS: from Molecules to Systems	迅速な非侵襲的細胞外マトリクス抽出法の開発
8	高橋 紘	糖尿病・代謝・内分泌内科	助教	スウェーデン	EASD(欧州糖尿病学会)	Comparison of glycaemic variations in Japanese patients with type 1 diabetes receiving insulin detemir vs insulin degludec as assessed by continuous glucose monitoring (CGM)
9	鈴木 博史	糖尿病・代謝・内分泌内科	助教	アメリカ	米国糖尿病学会	糖尿病性心筋症における12-リポキシゲナーゼのシグナル伝達機構

表5 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	玉井 将人	小児科学	ウイルス学講座	神経発達障害の環境要因としてのヒトヘルペスウイルス(HHV-6)潜伏感染遺伝子タンパクの検討
2	2	金子 惇	地域医療プライマリケア医学	-	To refer or not to refer. That is the question. The ecology of medical care on Japanese isolated islands: Prospective cohort study of primary care physician as a gatekeeper in super-aging society.
3	2	春原浩太郎	腎臓内科学	横浜市立大学病態制御内科学	糖尿病腎症における1型アンジオテンシンII受容体関連蛋白の意義に関する検討
4	2	亀島佐保子	腎臓内科学	解剖学講座	Glial cells missing1 (Gcm1) conditional knockoutマウスを用いた腎臓におけるGcm1の機能解析
5	2	安田 淳吾	消化器外科学	高次元医用画像工学研究所	肝胆膵外科領域におけるナビゲーション手術に関する研究
6	2	吉田 昌弘	呼吸器内科学		慢性閉塞性肺疾患の病態進展におけるネクロトーシスの関与
7	2	吉井 悠	呼吸器内科学	細菌学講座	黄色ブドウ球菌によるバイオフィーム形成を阻害する化合物の探索とその作用機序の解明
8	2	吉田 拓磨	形成外科学	熱帯医学講座	遺伝子改変による高効率化マゴットセラピーの開発
9	3	杉本真理子	細胞・統合神経科学	-	痛み情動関連行動制御機構に関する神経生理学的研究
10	3	篠原 恵	整形外科	神経科学研究部	小動物用MR機器を使用した慢性痛の脳内機構解明
11	3	吉田 秀平	地域医療プライマリケア医学	-	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

12	3	市川 欧子	地域医療プライマリケア医学	-	潰瘍性大腸炎患者の就労に関する質的研究および検証
13	3	若林 秀隆	地域医療プライマリケア医学	-	嚥下障害の在宅高齢者に対する嚥下筋のレジスタンストレーニング・クラスターランダム化比較試験
14	3	菱木光太郎	分子腫瘍学	-	プロモドメイン阻害薬 I=BET151 に対する耐性 U937 株の解析
15	3	保科 宙生	小児科学	遺伝子治療研究部	ムコ多糖症 II 型 (MPS II) に対する低分子化合物を用いた新規治療法の開発

表 6 東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費採択者

(新規申請)

	申請者	細目名	研究課題	年次計画	申請額/ 千円	採択額/ 千円
1	本間 定	腫瘍免疫学	治療ワクチン開発を目指した次世代シークエンサーによるヒト膠芽腫の免疫原性遺伝子変異の探索	1 / 2 年	3,000	3,000
2	横尾 隆	腎臓内科学	糖尿病腎症における 1 型アンジオテンシン II 受容体関連蛋白の病態生理学的意義に関する検討	1 / 2 年	3,000	3,000

(継続申請)

	申請者	細目名	研究課題	年次計画	申請額/ 千円	採択額/ 千円
1	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	2 / 2 年	3,000	3,000
2	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	2 / 2 年	3,000	3,000

表 7 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			
岡野ジェイムス洋尚	再生医学研究部	内科学講座 (神経内科)	家族性パーキンソン病由来 iPS 細胞を用いた創薬シーズの探索	2,000 千円
鐘ヶ江裕美	基盤研究施設 (分子遺伝学)	小児科学講座	高効率 CRISPR/Cas 9 による遺伝子治療に向けた萌芽的研究	2,000 千円
白石 貢一	医用エンジニアリング研究部	皮膚科学講座	アトピー性皮膚炎のかゆみ悪循環改善に指向した NK-1 受容体阻害剤の開発	2,000 千円
内山 威人	内科学講座 (腎臓・高血圧内科)	解剖学講座	胎生期のミネラル環境が副甲状腺及び腎臓におけるエピジェネティック転写制御機構に与える影響の検討	2,000 千円
矢永 勝彦	外科学講座	遺伝子治療研究部 内科学講座 (腫瘍・血液内科)	消化器癌におけるライソゾームの機能解析と新規治療法の開発	2,000 千円

表8 東京慈恵会医科大学伊達会賞

氏名	学位番号	学位取得日	論文名	ジャーナル
井上 天宏	甲 968 号	平成 26 年 4 月 9 日	Depressed Frank-Starling mechanism in the left ventricular muscle of the knock-in mouse model of dilated cardiomyopathy with troponin T deletion mutation Δ K210. (変異トロポニン T による拡張型心筋症モデルマウスの Frank-Starling 機構減弱の分子メカニズム)	Journal of Molecular and Cellular Cardiology
荒井 吉則	乙 3100 号	平成 26 年 11 月 26 日	Prostaglandin E-major urinary metabolite as a reliable surrogate marker for mucosal inflammation in ulcerative colitis. (潰瘍性大腸炎の粘膜炎症評価におけるプロスタグランジン E 尿中主要代謝物の有用性)	Inflammatory Bowel Diseases
伊藤 秀之	甲 982 号	平成 27 年 2 月 12 日	PGD2-CRTH2 pathway promotes tubulointerstitial fibrosis. (PGD2-CRTH2 受容体シグナルは腎尿細管間質の線維化を促進する)	Journal of American Society of Nephrology

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が育成しようとする人材は、高度看護実践指導者、医療・看護の連携とマネジメント能力の高い看護実践指導者である。教育課程は、看護実践の知識と技術を大学院教育に活かすことを前提として編成している。修業年限は「大学院設置基準」第15条（大学設置基準第30条の2を準用）を用いて、2年（最長4年）とし、半期ごとに単位認定を行う。なお、3年を限度とする長期履修制度を利用しての学修者は1名であった。共通科目を必修6単位、選択6単位以上とし、専門科目12単位以上、研究6単位、計30単位以上取得することとしている。学修日程は、1年次前半は共通科目と専門科目を開講し、共通科目に重点をおく。1年次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後半より、共通・専門・研究の科目が概ね等分で行われる。2年次は、共通・専門・研究科目を開講し、専門科目と研究重視で学修が進められている。また、急性重症患者看護学実習、がん看護学実習は1～2年次を通して、大学院生と実習フィールドとの調整を行い実施している。

1) 平成26年度の「設置の趣旨見直し検討会」報告に基づき、本学部在籍生に対する本課程入学案内として5月8日（金）に看護学科4年生に向けての説明会を大学院ガイド・受験インフォメーションを用いて実施した（参加者数35名）。また、大学院進学意識の継続を促すために、看護学科受付窓口にて大学院ガイドの設置を依頼した。さらに、6月13日（土）開催の「学生に関する情報交換会（父母会）」にて大学ガイド・受験インフォメーションを配布し、学科学生に対しては新たな進路紹介を行った。加えて、入試応募の際の対応基準（成績・推薦状を求め等）を設定した。

平成27年度入学者は10名である。大学院（修士課程）の在籍者数は21名となった。

2) 科目履修生規定に基づき、書類審査、口頭試問等の選考試験を10月に実施し、平成27年度の成人看護学分野専攻の科目履修生として2名が合格した。2名については、専門看護師教育課程の実習を選択し、平成27年度内に実習を実施し、成績判定

の結果、合格となった。また、12月には、がん看護学分野において科目履修生が選考試験の結果、合格となり、平成28年5・6月に科目履修を行うことになった。

3) 特別講義（看護研究方法の補講として）を実施した。

講師：久田 満教授（上智大学 総合人間科学部 心理学科）

講演テーマ：看護に活かす心理尺度：その選び方・使い方

日時：7月2日（木）18:00～21:00

参加者：看護研究方法受講生10名、大学院2年生4名、看護学科を含む教員15名

4) 公開講義（学外講師による修士課程講義のうち、附属病院看護部等の本学関係者への公開が望ましい講義）を実施した。

講師：笛木俊介（富士通株式会社 フィールド・イノベーション本部 フィールド・イノベーションシニアマネージャー 医療情報技師）

講演テーマ：よりよい看護を継続的に提供するための業務量測定と、患者満足度測定・職務満足度測定

内容：病院看護師の業務量測定、病院業務量測定講義

日時：12月4日（金）、12月12日（土）、12月26日（土）、患者満足度測定講義：平成28年1月9日（土）、職務満足度測定講義：平成28年1月16日（土）

5) FD活動として、看護学のみならず医療、心理、教育など多方面で活用されつつある研究方法である混合研究法を理解する目的で開催した。

講師：亀井智子教授（聖路加国際大学 大学院看護学研究科老年看護学）

講演テーマ：看護研究における混合研究法の活用例－複雑な事象を理解するための研究方法として－

日時：9月26日（土）14:00～17:00

参加者：教員36名、院生16名

5) 修士論文発表会を平成28年2月20日(土)9時から大学管理棟カンファレンス ABにて開催した。8名の研究発表があり、活発な質疑が行われた。修士論文提出が平成28年3月5日(土)に行われ、8名が修士(看護学)を取得した。分野別修了者氏名および研究課題は、表1の通りである。

6) 平成27年度生の研究計画発表会が平成28年1月23日(土)9時から大学管理棟カンファレン

スBにて開催した。大学院生11名の研究発表があり、活発な質疑が行われた。

7) 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27年度公募をおこない応募者について審議し、10名に交付を決定した。(表2)

表1 修士(看護学)学位取得者一覧

氏名	専攻分野	研究テーマ
石塚かつ子	成人看護学	ICU 看護師の重度意識障害がある患者との相互作用の構造
大友千夏子	成人看護学	胸部大動脈瘤で手術を受けた患者の手術前から退院後までの体験
坂木 孝輔	成人看護学	ICUにおける看護師および家族にとってのベッドサイドの写真の意味
森 みさ子	成人看護学	ICUにおける栄養サポートチーム看護師の看護実践の評価
瀬戸 弘美	がん看護学	緩和ケア外来通院患者の口腔トラブルの認知と対処および評価
美濃真由美	母子健康看護学	育児期女性のアイデンティティ様態と育児ネットワークとの関連
萩原加奈子	地域連携保健学	都市部在住の乳幼児をもつ母親の笑顔と育児への肯定感に関する研究
横内 砂織	地域連携保健学	高齢糖尿病患者の家族がインスリン療法を代行する過程

表2 研究助成採択者一覧

氏名	専攻分野	研究テーマ
加瀬 美郷	成人看護学	ICUに入院した患者の、身体拘束の意味
川端 千壽	成人看護学	三次救急外来における患者の死を体験した看護師の患者家族支援認知と体験の意味づけの関連
近藤 直子	成人看護学	心臓手術後患者の睡眠の実態と活動の関連
山本加奈子	成人看護学	ICUにおける多職種協働の実態とその関連要因
高橋めぐみ	がん看護学	外来化学療法を受けながら就労するがん患者が抱く心のよりどころについての研究
常田あづさ	がん看護学	同種造血幹移植を受けた患者の生着後における心理的サポートに焦点を当てた看護師のケアの変化に関するアクションリサーチ
谷口 陽子	看護管理学	看護師長の職務ストレスとコーピング行動、ソーシャル・サポートの関連
間仲 聡子	地域連携保健学	高齢者の健康づくり活動と地域に対する愛着との関連に関する研究
田村 宏美	地域連携保健学	入院前看護面談における看護の視点とコンピテンシーに関する研究
中林 由江	地域連携保健学	慢性心不全患者の家族の体験に関する研究

学術情報センター

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
71,119	35,631	62,221	95,151	264,122	2,707	259
受入誌(冊子)数			電子ジャーナル提供数			
和		洋		和		洋
種		種		種		種
624		113		1,094		6,321

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
8,367,145	19,286,149	27,653,294	2,140,992	870

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
10,652	2,207	1,801	3,578	13,682	86,524

*セルフサービス件数を除く

2. 主な事項

1) 医学部学生及び大学院生の演習の担当

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、大学院医学研究科看護学専攻修士課程1年生の図書館案内及び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。

2) 教職員等を対象とした情報検索演習

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。

3) 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。

4) 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。

5) 「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2,172人である(平成28年3月31日)。

6) 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、文献複写サービス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。

7) 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。

8) 「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)。

- ・「英語が苦手な人のための英語論文の書き方」(5月22日)近藤一博教授(ウイルス学講座)(参加59名)
- ・「英文論文の勧め」(5月27日)矢永勝彦教授(外科学講座)(参加76名)
- ・「Annoyingly Common Writing Errors」(5月29日)岡崎真雄教授(学術情報センター)(参加55名)
- ・「Building confidence for public speaking」(6月3日)小原平教授, Mark Alder 講師(英語研究室)(参加50名)

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。

9) 「教育・研究年報(2014)」 「英文研究年報(Research Activities 2014)」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28年3月に発行された。

「教育・研究年報」に掲載する業績一覧は、本学の教員評価システムに各教員により登録されたデータを抽出する方法で作成した。なお、教員評価システムへの業績データ入力説明会を開催した(2回計38名)ほか、入力方法の問合せに対応した。

10) 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(「東京慈恵会医科大学雑誌」, 「Jikeikai Medical Journal」, 「教育・研究年報」, 「Research Activities」)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。また、学事課との協力により学位論文要旨の学術リポジトリによるインターネット公開を実施している。

11) 図書館移転計画の作成

再整備統括会議にて図書館は大学管理棟に移転することとなったため、西新橋再整備計画「図書・講堂スモールワーキンググループ(SWG)」に参加し、図書館移転計画の作成に着手した。図書、雑誌、標本資料の保管場所が未決定なので具体的な計画作成は次年度以降の課題となった。

図書館国領分館

分館長 横井勝弥

1. 年間実績

1) 蔵書冊数

単行書		雑誌		年度末 総数	年間増減	
和	洋	和	洋		和	洋
冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊
63,465	11,742	9,496	4,760	89,345	1,808	145

受入誌(冊子)数

和	洋
種	種
301	56

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
5,967,090	5,322,910	11,290,000	614,304	320

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
10,515	654	67

標本館

1. 標本・視聴覚資料

1) 標本数

マクロ標本	1,615点
顕微鏡標本	2,549点

2) 視聴覚資料

ビデオ・プログラム	1,864セット
スライド・プログラム	601セット
16mm フィルム	37セット
コンピュータ・ソフトウェア	64セット
語学プログラム	205セット
その他	79セット

2. 主な事項

1) 総合展示

1月25日(月)～2月5日(金)に大学1号館ロ

ビー、高木会館ロビーにて開催した。

「肝疾患研究：最近の成果から－自己免疫性肝炎（AIH）の多様性およびC型肝炎ウイルス（HCV）感染におけるリポ蛋白代謝異常について－」

相澤良夫教授（内科学講座（消化器・肝臓内科）・葛飾医療センター）

2) 教育用標本整備

標本館の移転への対応として、所蔵標本を1点1点確認し、標本の補修やケースの入れ替えを進めた。

史 料 室

1. 年間実績

1) 利用状況

	利用者数（件）		合計（件）
	学内	学外	
見学・資料閲覧	37	137	174
	学内	学外	
資料提供・貸出	46	19	65
	学内	学外	
調査	69	37	106
	学内	学外	

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 615件（11,853枚）
- 2) レントゲンフィルム複製 14件（94枚）
- 3) ビデオ編集機の利用 84件（568時間）
- 4) 35mmスライド画像入力サービス 5件（356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。

学術情報センター全般

1. 国際交流センターの開始

平成27年4月1日付で学術情報センター内に国際交流センターが設置された。国際交流センターの主な業務は、「本学学生の海外選択実習、本学の留学に関すること」、「海外からの選択実習生受入れに関すること」、「医療英語に関すること」である。

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）

2土曜日の午後4時から次のように開催した。
（平成27年4月）

実地医家のための慢性腎臓病マネジメント
横尾 隆（腎臓・高血圧内科）

（5月）

難聴について－手術で治る難聴，治らない難聴－
小島博己（耳鼻咽喉科）

（6月）

高血圧治療－高血圧ガイドラインを中心に－
本郷賢一（循環器内科）

（7月）

最近の“依存”をめぐる話題と対応～アルコール，
脱法（危険）ドラッグからギャンブル，インター
ネット依存まで～
宮田久嗣（精神神経科）

（9月）

正しくスポーツと向き合う為に－子供からロコモ
まで－
舟崎裕記（スポーツ・ウェルネスクリニック）

（11月）

加齢黄斑変性治療の最前線
林 孝彰（眼科）

（平成28年2月）

災害医療とプライマリケア～いかに備え，いかに
行動するか～
土肥謙二（救急部）

（3月）

HIV感染症の現状
堀野哲也（感染制御部）

3)「生涯学習センターニュース」を発行し，利
用会員各位・月例セミナー出席者（非会員）に発送
している。平成28年3月で289号となっている。

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

1. 年間の利用者

1)平成28年3月末現在登録者は200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8名である。

年間の利用者は134名，延べ利用者数7,353名で
ある。

2)テレフォンプサービスの利用は，57件，月平
均は5件である。なお，発足以来の延べ利用件数は
4,811件となっている。

2. 活動

1)平成27年8月1日（土）午後4時より大学
1号館講堂において第36回夏季セミナーが開催さ
れた。

メインテーマは「実地医家のための認知症入門－
早期発見，診断から包括的治療まで－」であり，相
澤良夫先生（消化器・肝臓内科）の司会で行われ，
参加者は133名であった。なお，各テーマと演者は
次のとおりである。

- 1) 認知症の症状と早期発見
忽滑谷和孝（精神神経科）
- 2) 認知症のMRIによる画像診断
松島理士（画像診断部）
- 3) 認知症の治療－病態別の対応－
品川俊一郎（精神神経科）
- 4) いま求められている認知症ケア
朝倉真奈美（看護部）

2)月例セミナーは平成27年4・5・6・7・
9・11月，平成28年2・3月の計8回，各月の第

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
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 27 年 8 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）、アドミッション部門（部門長：木村直史）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及び実施に当たった。

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、中村教授が英国キングス大学医学部での調査を行った。この調査では、入学試験での質保証の取り組みの調査も行い、キングス大学医学部で実施されている Multiple Mini-Interview (MMI) の現場視察も行った。平成 25 年度から第三者評価のトライアルが開始されている。福島センター長と中村教授が第三者評価トライアルに参加している。平成 27 年度は、福島センター長は、筑波大学医学専門学群と奈良県立医科大学の第三者評価の主査、岐阜大学医学部で副査、横浜市立大学医学部では外部評価者を務めた。中村教授は評価者として、横浜市立大学医学部、富山大学医学部、岐阜大学医学部でのトライアルに外部評価者として参加した。中村教授は本学の教育 IR 部門の部門長として活動し、医学部における IR 活動の調査研究を行った。

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。本取組の一つとして、3 年次「高齢者医療体験実習」が 3 月に実施された。この新設学外実習での実習先確保に当たっては、厚生労働省医政局医事課長と老健局老人保険課介護データ分析室長からの支援を受けた。国が求める医学教育へのニーズをカリキュラムに生かす方策として、行政との協働というカリキュラム開発の方法論を確立した。

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、卒後臨床研修を主題とし、英国での卒後臨床研修 (Foundation Programme) の実際と、卒前教育と卒後研修との接続性についての講演を組んだ。英国での基礎研究者養成の取り組みとしての卒後臨床研修プロ

グラム, Academic Foundation Programme についても紹介した。文部科学省主催のワークショップでは、1) 医師・歯科医師として求められる基本的資質, 2) 卒地域包括ケアシステム, 3) モデル・コア・カリキュラムをもとにした具体的な教育の方法, 4) 卒後の多様な医療ニーズ・多様なキャリアパスを見据えた教育の在り方, 5) 教養教育や準備教育の在り方, 6) 今日の社会状況を踏まえてモデル・コア・カリキュラムに新たに盛り込むべき事項, 7) 臨床実習の実習に関する諸課題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. 平成 27 年度文部科学省「大学における医療人の在り方に関する調査研究委託事業」に福島センター長が調査研究協力者として参加した。

7. 福島センター長は、文部科学省モデル・コア・カリキュラム改訂に関する専門委員会の委員としてモデル・コア・カリキュラムの改定作業の準備に加わった。

8. 平成 27 年度文部科学省委託事業「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」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モデル事業委員会委員長として活動した。

9. 福島センター長は東京都地域医療対策協議会の委員として、東京都福祉保健局の活動に参加した。

10. 学外での医学教育関係講演：1) 岐阜大学, 2) 東京医科歯科大学, 3) IMS 医療安全管理者講習会, 4) 東洋医療専門学校, 5) 大阪医科大学, 6) 岩手医科大学, 7) 九州歯科大学, 8) 兵庫医科大学, 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) YMCA 米子医療福祉専門学校, 13) 大東北文化学園大学, 14) 都立南多摩看護専門学校, 15) 東邦大学大学院医学研究科博士課程, 16) 駿台予備校, 17) 大東文化大学法科大学院(以上、福島センター長), 18) 札幌医科大学, 19) 北海道薬科大学, 20) 熊本大学医学部(以上、中村教授)。

〔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。

教育センターの活動は学内のものと学外のものに区分される。学内の活動は教学委員会及びその下部組織の委員会の支援活動で、教学委員会の依頼のもので行われている。今年度は臨床実習改善の準備とその実施が主なものであった。一方、学外の活動は広がってきており、文部科学省、厚生労働省、東京都の行政からのものと、全国医学部長病院長会議、医学教育振興財団、医学教育評価機構、医学教育学会などの学協会のものである。学外活動は本学が今まで行ってきたカリキュラム改革の実績を評価されたものと理解している。今後も、学内だけでなく、学外の活動にも力を注いで行く必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Murakami M¹⁾, Fukuma S¹⁾, Ikezoe M (Saku Ctr Hosp), Nakamura M, Yamamoto Y¹⁾, Yamazaki S¹⁾ (¹Kyoto Univ), Fukuhara S (Fukushima Med Univ). Effect of an educational program on attitudes towards deceased organ donation. Ann Transplantat 2015; 20: 269-78.

III. 学会発表

- 1) 福島 統. (教育特別講演) これからの医療者教育の方向性. 歯科基礎医学会第 1 回定期特別講演会. 東京, 4 月.
- 2) 福島 統. (シンポジウム 8: コミュニケーション教育担当者の育成に向けて) 卒前医学教育におけるコミュニケーション教育での垂直的連携. 第 47 回日本医学教育学会大会. 新潟, 7 月.
- 3) 福島 統. (シンポジウム 9: 日本医学教育学会による卒前教育・卒後研修 8 年間の基本的医学教育コンピテンスの提案) 基本的臨床能力養成期間での Learning Outcomes. 第 47 回日本医学教育学会大会. 新潟, 7 月.
- 4) 福島 統. (シンポジウム 10: 行動科学) 慈恵医大での「行動科学」プログラム-医療に関する自然科

学以外の知識と経験を「行動科学」とすべき？ - 第47回日本医学教育学会大会. 新潟, 7月.

5) 福島 統. (シンポジウム11: 初年次教育を考える) 医学部での初年次教育: オープニング・リマークス. 第47回日本医学教育学会大会. 新潟, 7月.

6) 中村真理子. IR (Institutional Research) その役割や必要性 - 大学の運営に必要な情報の管理, 提供 -. 札幌医科大学FD教育セミナー. 札幌, 10月.

7) 福島 統. (共同企画5: AI時代に向けて - これからの医師の役割 (Doctor's role in the future)) AI時代に向けて - これからの医師の役割. 第35回医療情報学連合大会. 宜野湾, 11月.

8) Nara N, Fukushima O, Kitamura K, Tanabe M, Yoshioka T. Quality assurance and improvement in medical education by Japan Accreditation Council for Medical Education (JACME). ANZAHPE-OTTAWA 2016 Joint Conference (ANZAHPE 2016 Conference and 17th Ottawa Conference). Perth, Mar.

V. その他

1) 尾上尚志, 内頸動脈海綿静脈洞瘻. 岡庭 豊 (医療情報科学研究所), 荒瀬康司 (虎の門病院), 三角和雄 (千葉印西総合病院) 編. イヤーノート・アトラス. 第6版 (イヤーノート2017: 内科・外科編. 第26版. 付録). 東京: メディックメディア, 2015. p.J-23.

2) 尾上尚志. うっ血乳頭. 医療情報科学研究所編. フィジカルアセスメントがみえる. 東京: メディックメディア, 2015. p.229.

東京慈恵会医科大学雑誌

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)

武山 浩 (外科学講座教授)

宮脇 剛司 (形成外科学講座教授)

松浦 知和 (臨床検査医学講座教授)

細坂 泰子 (看護学科准教授)

瀬山 留加 (看護学科准教授)

(平成 28 年 3 月 31 日現在)

2. 編集および発行状況

第 130 巻 2 号から 6 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 20 編、内訳は原著 3 編、退任記念講義 2 編、成医会総会宿題報告 1 編、症例報告 2 編、総説 1 編、資料 2 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 2 編、記事 6 編であった。

分野別では、原著は病理学、形成外科学、泌尿器科科学各 1 編、症例報告は外科学 2 編、総説は脳神経外科 1 編、資料は松田 誠名誉教授よりの歴史的な内容の 1 編と看護学科より 1 編であった。

4. 編集委員の交代

小村伸朗准教授(外科学講座)の異動、内田 満教授(形成外科学講座)の定年退任、北 素子教授(看護学科)の退任に伴い、後任に武山 浩教授(外科学講座)、宮脇剛司教授(形成外科学講座)、瀬山留加准教授(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

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）
宮田久嗣（精神医学講座教授）
井田博幸（小児科学講座教授）
矢永勝彦（外科学講座教授）
松島雅人（臨床疫学研究部教授）
(平成28年3月31日現在)

2. 編集および発行状況

第62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 2014）も編集・刊行、発行部数は400部であった。

3. 投稿状況

当該年度の掲載論文は9編、うち原著が4編、症例報告5編であった。分野別では、原著は外科学が3編、内科学が1編であった。症例報告は外科学が3編、内科学、精神医学が各1編であった。

4. 国内・外への送付状況

国内および海外の大学・研究所等の医療機関への送付数は163通であった。

5. 編集委員の交代

上園晶一教授（麻醉科学講座）が退任し後任として宮田久嗣教授（精神医学講座）を迎えた。

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

JMJ62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	英語論文を書く際に英語力は必要ない！	坪田昭人教授（総合医科学研究センター基盤研究施設（分子細胞生物学））	5月14日（木） 18：00-19：30	大学1号館 6階講堂	82名
第2回	Anatomy of a Medical Research Article: Analysis of the structure and style elements of a typical article in a medical journal	小原平教授（英語研究室）、Dennis Riches 講師（成城大学教授）	5月26日（火） 18：00-19：30	大学1号館 6階講堂	66名
第3回	英語論文の基本－論理展開と表現	小原平教授（英語研究室）、穴沢良子講師（東京大学特任研究員）	5月28日（木） 18：00-19：30	大学1号館 6階講堂	63名
第4回	自分を育てる医学・看護学英語論文作成技法	藤田哲二准教授（外科学講座）	6月2日（火） 18：00-19：30	大学1号館 6階講堂	60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動原理を解明することが重要であるという観点に立って研究を推進している。

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

1. 回路形成ニューロンの形態学的化学的特徴の定量定性化

神経突起の分岐や広がり、細胞サイズ、機能分子の発現プロフィールの分析結果から、孤束核を構成する神経細胞は、細胞体のサイズ（細胞体面積 $150 \mu\text{m}^2$ を境界に）によって小型と中殻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な tonic な抑制性バックグラウンドシナプス活動を有し、圧受容・化学受容反射等の末梢知覚入力を核外（腹外側延髄や視床下部等）に統合中継し、反射回路の一部を構成していることがわかった。このように、成獣の孤束核では興奮性および抑制性の局所神経回路が極めて分化した形で機能していることがわかった。

3. 局所回路の生後分化

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

プス活動のうちどちらか一方の際立った優位性が、ニューロンタイプの違いに応じて観察される。一方、生直後（生後1～3日）の孤束核ニューロンでは、ほとんど全ての単一細胞から、ニューロンタイプの違いに関係なく、興奮性シナプス後電流と抑制性シナプス後電流の双方がほぼ一定の比率（興奮性比率：68～75%）で観察されることが確認された。すなわち、生直後の孤束核ニューロンは、その細胞の形態と関係なくシナプス結合を形成していること（未分化な局所ネットワークの存在）が示唆された。また、このような胎生型から成熟型への神経ネットワークの移行が生後6～7日に急速に起こることもわかった。この時期は、圧受容反射や化学受容反射が機能し始める時期と一致し、自律神経機能に関する反射機能の発現には、局所神経ネットワークの成熟がともなうことを示唆している。われわれは、この時期を内臓知覚系における臨界期と見なし、臨界期前後に起こる回路構成変化の様々な局面の解析を進めている。

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

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

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

れる。

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

II. 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。

また、他講座や他学の研究者や医療従事者のために、ご遺体や標本を積極的に活用いただき、研究や手技向上のために役立つように心がけている。最近では海外の研究者からの人骨標本計測依頼が多くなっている。具体的には、最近では、ご遺体を使用した耳鼻咽喉科頭部解剖、リハビリテーション科全身解剖、内視鏡科頸部解剖、泌尿器科骨盤解剖、放射線科四肢解剖、再生医学研究部頭部解剖などの共同研究が行われ、保管人体標本を使用して、医用エンジニアリング研究部の他、東京歯科大学解剖学講座、ハワイ大学マノア校、テネシー大学との共同研究も行われた。

「点検・評価」

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

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

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

研究業績

III. 学会発表

1) Negishi Y, Kawai Y. (Poster sessions: Viscerosensory system) Topographic organization of projection

neurons in the nucleus of the tractus solitaries. 第38回日本神経科学大会. 神戸, 7月.

2) Negishi Y, Kawai Y. (一般演題 (ポスター): 神経系3) Morphological features among axon varicosities from different origins in the caudal nucleus of the tractus solitaries. 第121回日本解剖学会総会・全国学術集会. 福島, 3月.

解剖学講座 組織・発生

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

教育・研究概要

I. 先天性運動失調マウスの解析

先天性運動失調マウスでは筋の固有知覚を伝えている知覚神経に変性像が見られることが分かっているが、脊髓前角の運動ニューロンは詳細に調べられていなかった。そこで、本年は脊髓前角の運動ニューロンの異常の有無を検討した。脊髓前角運動ニューロンは数が多いとは言えず、通常の3~5 μm のパラフィンあるいは樹脂切片では数個しか認められず、詳細に検討するには数十枚の連続切片を作製して観察する必要がある。そこで、厚切り切片を作製し、Cresyl Violetで染色して蛍光を共焦点レーザー顕微鏡 (LSM) で観察することにした。切片の厚さは150 μm までは均等に染色され、LSMで全厚の蛍光を捉えることができたが、200 μm になると中心部は染色が弱く、蛍光が十分に検出できなくなった。そこで切片の厚さを150 μm とし、4週、10週、20週の発症個体と見かけ正常個体のL4~L5の脊椎分節を取り出し、150 μm の連続切片を10~12枚作製し、蛍光染色して脊髓前角の運動ニューロン全体を観察した。その結果、運動ニューロンの数に大きな変化は見られず、変性像も観察できなかったことから、脊髓前角の運動ニューロンには変化は生じていないことが明らかになった。

II. 日本人型 Mosaic Variegated Aneuploidy 症候群 (MVA) の遺伝子解析

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。

昨年度, 両親のインフォームドコンセントを得て全エクソンのトリオ解析を施行した。その結果, 中心体, 線毛, 細胞極性に関与する3つの疾患関連変異候補が得られた。本年度はこのうち, 変異を導入した *PARD3* (細胞極性タンパク), *CEP164* (中心体タンパク) を 293 細胞を過剰発現させ表現型を開発した。その結果, 患者細胞の表現型から予想された中心体の複製異常や細胞極性異常, Plk1 局在異常は認められなかった。

現在, 残る 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%) について機能解析を行っている。

III. 原始的条鰭類ポリプテルスの躯幹部の側線感丘は表在型である

条鰭類の根幹に位置するポリプテルス *Polypterus senegalus* は, 体表にエナメル質を含むガノイン鱗を持つことから, 絶滅した原始的条鰭類や硬骨魚を彷彿とさせる。これら絶滅種の化石記録には, 鱗の表面に側線のための孔は存在しない。側線感丘は, 器械感覚あるいは電気感覚受容器として頭部や体幹の側部に分布しており, ヒトでは内耳や味蕾と相同であると言われている。現存の硬骨魚の側線は形態的な多様性を極め, 一方で四足動物では退化する傾向を示し且つ3回の全ゲノム重複を起こしていることから, 原始的条鰭類の特徴を示す現存のポリプテルスの側線形成過程を, 組織形態学ならびに分子生物学的に観察した。

最初の側線感丘細胞は, 神経胚期に脳神経ブラコードや神経堤細胞集団の一部として *Sfrp1* や *Snail2* などの特異的分子マーカー発現によって確認されており, 受精後5日目の幼生において表皮上を尾先へ向かって移動する様子が観察された。やがてそれは表皮下層に明瞭なロゼット状構造を示す感丘原基として認められた。その後, 側線感丘内に有毛細胞が形成され, 表皮上に開いた小孔から外へ突き出る様子が観察された。一方で感丘より伸長される軸索束は近傍の側線神経へと赴いた。なお小孔から突き出た感丘は, 最終的に成体になると表皮内に埋没することは昨年報告した通りである。

従って, ポリプテルス躯幹部の側線感丘は神経胚期から成体に至るまで表皮に存在し, 一切管状構造を形成しないことから, 表在型であると結論づけた。またこの側線感丘の形成過程は既報で知られるゼブ

ラフィッシュのものと同様に似ていることが分かった。

IV. 発生中横隔膜の部位別トランスクリプトーム解析

先天性横隔膜ヘルニアは横隔膜の形成不全を引き起こす指定難病だが, その発症機序はほとんど明らかではない。横隔膜はそれが形成される位置の周囲の異なった細胞群が集まることにより形成されるが, どのような細胞がどの領域を形成するののかの詳細は実は明らかになっていない。横隔膜発生の理解は先天性横隔膜ヘルニアの発症機序を理解する上で非常に重要であり, そのためどのような細胞群から横隔膜が形成されるかを特定することは必要不可欠である。我々はこの横隔膜発生に関連した様々な解析を行う中で, 左右非対称に分布する細胞群の存在を明らかにした。この結果から, 先天性横隔膜ヘルニアと左右非対称な細胞分布には何らかの関連性があると考え, 今回横隔膜を6つの領域に分けてトランスクリプトーム解析を行った。その結果, トランスクリプトームの結果でも領域別に発現遺伝子の違いが見られ, また, 先天性横隔膜ヘルニアに関連するとされる遺伝子にも左右差が存在することが明らかとなった。この結果から, 妊娠中の何らかの因子が胎児に影響を及ぼし, その感受性が高い領域が先天性横隔膜ヘルニアを発症する領域である可能性が考えられた。今後, さらに検証実験を重ね左右非対称発現遺伝子と先天性横隔膜ヘルニアの関連性を明らかにしていきたい。

V. ゼブラフィッシュの付属肢(胸鰭)の発生における領域特異的な糖鎖修飾

プロテオグリカンはコアタンパク質に直鎖の糖が付加された物質であり, 細胞外マトリックスとしてシグナル伝達の仲介や組織の機械的保持に働く。プロテオグリカンの1つであるヘパラン硫酸プロテオグリカン(HSPG)の場合, 糖転移(糖付加)反応経路の初期に関わる酵素は *Exostosin (Ext)* 遺伝子群にコードされており, このうち *Extl3* 遺伝子はゼブラフィッシュ胚において全身で遺伝子発現が確認される。我々は *Extl3* 遺伝子の突然変異体では胸鰭の軟骨内化骨形成領域が正常発生をする一方で, 膜内化骨形成領域が欠損することを昨年度までに見出した。本年度はゼブラフィッシュ胚の胸ビレ発生における他 *Ext* 遺伝子 (*Ext1b*, *Ext1c*) の影響について, CRISPR/Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR associ-

ated proteins) 法による遺伝子ノックアウト解析を行った。*Ext1b* や *Ext1c* の単独ノックアウト実験では正常な胸鰭発生が観察されたが、ダブルノックアウト実験では軟骨内化骨形成領域の矮小化と、膜内化骨形成領域の欠失が認められた。*Ext1b* と *Ext1c* の mRNA の局在について whole mount in situ hybridization 法により解析すると、*Ext1b* は胸鰭全体で、*Ext1c* は膜内化骨形成領域のみに遺伝子発現が観察された。糖転移反応では Ext13 酵素による N-アセチルグルコサミン付加のちに Ext1 酵素による糖重合がおこなうことから、胸鰭の膜内化骨形成領域の発生には Ext13-Ext1 酵素による糖転移が必要であり、コンドロイチン硫酸プロテオグリカンなどの他プロテオグリカンで機能補償されない可能性が示唆された。ヒトを含む四肢動物ではこの膜内化骨形成領域は存在せず、代わりに指が形成されるため、現在マウスを用いた *Ext* 遺伝子の機能解析により鰭・四肢の形態差を生みだす発生メカニズムを探索中である。

〔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、コース外国語Ⅲユニット医学英語専門論文抄読を担当した。さらに看護学科においては、看護専門基礎科目解剖生理学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

解剖学講座(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。今年度は英文原著論文4報を発表した。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

今年も Tokyo Vertebrate Morphology Meeting が8月11日(火)に本学南講堂で終日開催された。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、今年で5回目となる。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、今年は約60名の研究者が集い、丸一日のシンポジウムとポスター発表、交流会を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Moriyama Y¹⁾, Ito F²⁾³⁾ (²Natl Inst Genetics, ³SOKENDAI), Takeda H¹⁾, Yano T, Okabe M, Kuraku S (RIKEN), Keeley FW (Univ Toronto), Koshiba-Takeuchi K¹⁾ (¹Univ Tokyo). Evolution of the fish heart by sub/neofunctionalization of an elastin gene. *Nat Commun* 2016; 7: 10397.
- 2) Saijo H, Tatsumi N, Arihiro S, Kato T, Okabe M, Tajiri H, Hashimoto H. Microangiopathy triggers, and inducible nitric oxide synthase exacerbates dextran sulfate sodium-induced colitis. *Lab Invest* 2015; 95(7): 728-48.
- 3) Hayashi S¹⁾, Kobayashi T¹⁾, Yano T, Kamiyama N¹⁾, Egawa S¹⁾, Seki R¹⁾²⁾ (²Natl Inst Genetics), Takizawa K¹⁾, Okabe M, Yokoyama H¹⁾³⁾ (³Hiroasaki Univ), Tamura K¹⁾ (¹Tohoku Univ). Evidence for an amphibian sixth digit. *Zoological Lett* 2015; 1: 17.
- 4) Akiyama M, Yamaoka M, Mikami-Terao Y, Ohyama W, Yokoi K, Arakawa Y, Takita J (Univ Tokyo), Suzuki H, Yamada H. Somatic mosaic mutations of IDH1 and NPM1 associated with cup-like acute myeloid leukemia in a patient with Maffucci syndrome. *Int J Hematol* 2015; 102(6): 723-8.

II. 総説

- 1) 辰巳徳史, 岡部正隆. 【進化と発生からみた生命科学】呼吸器系の進化. *生体の科学* 2015; 66(3): 208-11.

III. 学会発表

- 1) 岡部正隆. (シンポジウム: 会頭企画シンポジウムかたち作りの進化) 脊椎動物の形態進化研究における古代魚ポリプテルスへの期待. 第121回日本解剖学会総会・全国学術集会. 郡山, 3月.
- 2) 辰巳徳史, 岡部正隆. (一般口演: 発生学-29) Wt1 陽性細胞は横隔膜発生において左右非対称に分布する. 第121回日本解剖学会総会・全国学術集会. 郡山, 3月.
- 3) 矢野十織, 田村宏治, 岡部正隆. (ポスター: 発生・再生・幹細胞・組織形成1) HSPGの糖鎖修飾がゼブラフィッシュ骨発生様式の選択に関与する. 第121回日本解剖学会総会・全国学術集会. 郡山, 3月.

- 4) 平崎裕二, 南沢 享, 岡部正隆. (一般口演: 肉眼解剖学 2-1) 三次元心エコーを用いた軟骨魚類心臓の形態解析. 第 121 回日本解剖学会総会・全国学術集会. 郡山, 3 月.
- 5) 岡部正隆. (教育講演 1) 脊椎動物の上陸と呼吸器の進化. 第 39 回日本嚥下医学会ならびに学術講演会. 大阪, 2 月.
- 6) Shigetani Y, Yano T, Okabe M. Morphogenesis of the lateral line neuromast in the primitive fish *Polypterus*. BMB2015 (第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会). 神戸, 12 月.
- 7) 岡部正隆. (ワークショップ: デジタル画像の処理・解析・保存) 色覚の多様性に配慮したバリアフリーなプレゼンテーション. 第 56 回日本組織細胞化学会総会・学術集会. 枚方, 10 月.
- 8) 宇野好宣¹⁾, 西田千鶴子 (北海道大), 豊田 敦²⁾, 藤山秋佐夫²⁾ (²国立遺伝学研究所), 岡部正隆, 松田洋一¹⁾ (¹名古屋大). (一般講演: 3D 染色体の構造と動態・ゲノム構造・機能解析・遺伝統計) 古代魚の比較染色体マッピングによる脊椎動物のマイクロ染色体の進化過程の解析. 日本遺伝学会第 87 回大会. 仙台, 9 月.
- 9) 辰巳徳史, 岡部正隆. 横隔膜発生における Wt1 陽性細胞の分布解析. 第 5 回 Tokyo Vertebrate Morphology Meeting. 東京, 8 月.
- 10) 平崎裕二, 南沢 享, 岡部正隆. 超音波画像診断法 (心エコー) を用いた軟骨魚類心臓の形態・運動特性解析. 第 5 回 Tokyo Vertebrate Morphology Meeting. 東京, 8 月.

分子生理学講座

教授: 竹森 重 筋生理学・体力医学
 准教授: 山口 真紀 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. 水の相転移からみた骨格筋線維内の水状態

骨格筋線維内には少なくとも状態が異なる 5 つの水があることが核磁気共鳴 (NMR) 法, 核磁気共鳴画像 (MRI) 法を用いた研究で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が分かったが, 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見知と直接結びつけることを許さないことによる。この難点を補うために, 示差走査熱量測定法 (DSC 法) を用いて骨格筋細胞内の各水分画の分子間相互作用の強さを推定した。DSC 法は温度変化に伴う比熱変化, つまり氷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。

一昨年度, 昨年度の研究により, 骨格筋線維では昇温時に -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, および太いフィラメントの除去により融解熱が変わりうることまではわかっていた。さらに実験を進めて今年度はゲルゾリンタンパクによる細いフィラメントの除去でこれらが変化するかどうかを調べた。

カエル骨格筋をゲルゾリンタンパクにより処理することで細いフィラメントをなくした。SDS-PAGE によりそれぞれのタンパク質を定量したところ, アクチン／ミオシンの割合として未処理のものに比べて 3 割程度まで減少した。DSC でみた -10°C 以下の 2 つの融解ピークのうち, 高温側は細いフィラメントを除去することで減少したのに対して, 低温側は細いフィラメントを除去することで増加した。また, 平均比熱として -80°C から $+20^{\circ}\text{C}$ 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かったが, 細いフィラメントを除去することで減少した。つまり,

骨格筋細胞内の熱溜めとして細いフィラメントが強く関与していると考えられる。

II. 核磁気共鳴法と水晶発振子マイクロバランス (QCM) 法による水性状測定

NMR 法, QCM 法などを用いているいろいろな角度から筋タンパク質周囲に存在する水構造の測定を試みるとともに, アクトミオシンによる ATP 加水分解反応の素過程でこの水構造がどのように変化するかを測定し, 筋収縮と水構造の変化との関わりについて研究の焦点を当てている。これまでに Initium 社と共同で, QCM 装置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 倍近い量であることが分かった。ミオシンによる ATP 加水分解反応の反応中間体の一つである $M \cdot ATP$ 状態を反映する $ATP \rightarrow S$ の添加による測定では水の束縛量はほとんど変化しなかったが, 他の中間体である $M \cdot ADP \cdot Pi$ 状態と $M \cdot ADP$ 状態では, その束縛量は半分に減少した。この結果を踏まえて, 今年度はミオシンフィラメント懸濁液の NMR 緩和経過を測定した。それぞれの中間体での状態ごとに測定を行った。QCM 法で得られた結果と同様に, 硬直液中と $M \cdot ATP$ 状態では多くの水を束縛し, 他の中間体 $M \cdot ADP \cdot Pi$ 状態と $M \cdot ADP$ 状態では, その束縛量は半分に減少した。また, その束縛量は QCM 法での測定と同程度であった。今後は, より生体に近い構造を保っている筋原線維標本を用いて硬直以外の中間体での束縛量の測定を行っていくことを考えている。

III. X 線回折法による外眼筋の微細構造解析

眼球運動を司る外眼筋は短縮速度が身体中の骨格筋の中で最速であり, また胎児型から外眼筋特有型までのありとあらゆるミオシンアイソフォームを発現していることが知られている。これらの特徴は眼球の素早い運動から対象物に視点をあわせる固視に至るまでの幅広い機能を担うために獲得した結果と考えられる。そこでこの外眼筋のユニークな機能の基盤となる構造的特徴を, X 線回折法を用いて探求した。外眼筋の X 線回折像は四肢筋 (腸腰筋) のものと比べて筋フィラメントのつくる格子の間隔やミオシン分子の周期性においてはほぼ一致していたが, ミオシン頭部とアクチンの相互作用の強さをあらかず赤道反射強度比に違いが見られた。外眼筋ミオシンとアクチンとの相互作用様式が異なることが特徴的な機能を実現する構造的基盤の一つであるこ

とが示唆された。

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, 膜興奮現象に関与する生理的に重要なイオンチャネルを修飾する作用を併せもつ。運動負荷に誘発されたラット肥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に与える影響をラット新生仔から調整した自発拍動性心室細胞および成熟ラットから調整した固有心室筋細胞で蛍光カルシウム指示薬を利用して調べた。

ポリアミンは自発拍動性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抑制した。また, 成熟ラットから単離した固有心室筋細胞では細胞内カルシウム濃度を増加させた。このとき一過性の電位変化は観察されたが細胞内カルシウム濃度に同期する膜電位変化は見られなかった。これらよりポリアミンは, 自動能を有する自発拍動性心筋細胞の興奮頻度に対しては抑制的に働き, 自動能を有さない固有心筋細胞には細胞内カルシウム濃度を上げて張力増強の方向へ向ける作用を持つ可能性が示唆された。

V. 大気圧電子顕微鏡による唾液分泌組織の観察

唾液腺の腺房細胞の萎縮等による分泌機能障害は口腔乾燥症 (ドライマウス) と呼ばれる病態を引き起こす。ドライマウスでは唾液の量が減少することで, 「口の渇き」だけでなく, 重症化すると, 嚥下や発声, 睡眠にも影響を与え, 直接的に生命予後には影響を与えないものの生活の質 (QOL) を著しく低下させる。ドライマウスを生じる代表的な疾患にはシェーグレン症候群があるが, この疾患に罹患する患者数が多いことも要因となり, ドライマウスに対する社会的な関心が近年高まっている。本研究では, ドライマウスモデル動物を用いて, 唾液腺組織の MRI を用いた組織形態の非侵襲的観察と障害部位の微細構造を光学・電子相関顕微鏡 (大気圧電子顕微鏡) により評価することで, 唾液腺組織の萎縮・損傷のパターンを形態学的側面から階層横断的に検出することを目的とした。高磁場 (9.4T) MRI 装置にクライオプローブを装着して約 2 倍相当の S/N 比にすることで, 100 μ m 以下の解像度で唾液

腺組織の損傷の程度を評価できる。この方法により野生型のマウスの顎下腺と舌下腺をMRI像で捉えることに成功した。続いて、唾液腺組織の形態を指標として評価するため、大気圧電子顕微鏡 (ASEM) の測定系の確立を試みた。これまでの電子顕微鏡は真空中で試料を観察するため、湿った試料や溶液中の試料を観察することはできなかった。これに対して大気圧電子顕微鏡は細胞・組織を乾燥させることなく大気圧下で直接観察できるという卓越した長所を持つ電子顕微鏡である。この利点により、同一視野の光学顕微鏡観察と、電子顕微鏡観察を交互に行うことができる。化学固定したマウス唾液腺組織をリンタンングステン酸で染色し、窒化シリコン (SiN) 薄膜越しに、水環境中での観察を実現した。シェーグレン症候群のモデルマウスの唾液腺組織中の分泌顆粒の微細形態は、野生型マウス唾液腺分泌顆粒の形態とは異なることが明らかになった。大気圧電子顕微鏡は、分泌顆粒の異常を検出する新たな方法になる可能性が示唆された。

「点検・評価」

1. 骨格筋細胞内機能水に焦点を当てた研究では、まず昨年度行った骨格筋内の太いフィラメントを除去した標本での測定に続いて、細いフィラメントを除去した標本でのDSC測定を行った。それぞれの結果から各フィラメントの有無によりDSCで観察される -10°C 以下の氷の融解ピークが変わることが明らかとなった。しかしながら今回の実験で用いた処理条件はウサギではゲルゾリンによる細いフィラメントを1割程度まで除去できるのに対して、カエルでは3割程度とフィラメントの除去が不十分であった。骨格筋内の選択的フィラメント除去をさらに高効率に行うとともに、除去の程度を段階的に変えることで融解ピークの変化がフィラメント量依存的に変化するかを検討することは今後の課題である。

2. ドライマウスの原因究明を目的とした唾液腺組織研究においては、今年度は野生型マウスの顎下腺と舌下腺をMRI像で捉えることに成功したので、次年度はこの方法を更に改良し、シェーグレン症候群モデルマウスでは、唾液腺のうち、どこに障害が発生しやすいかを明らかにする。唾液分泌には、腺房細胞内カルシウム濃度上昇が引金になることが報告されている。マウスの口腔開口部から逆行して蛍光カルシウム指示薬を導入し、カルシウム動態を解析、及びアミラーゼ分泌を定量することで分泌機能を評価する。これまで、口腔乾燥症病態研究におい

て、細胞内小器官から個体レベルまでを、時空間画像情報により階層横断的に解析する研究はほとんど行われていない。超高齢化社会の時代に突入した我が国においては、ドライマウスのしくみを解明することは、生きる悦びの大きな部分を占める食事の質を高め、QOLを向上するために重要である。本研究のアプローチは、近年大きく技術発展を遂げた先端的な形態観察技術を利用することで、ドライマウス病態研究の新たな進展に資するものとする。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Mikami T (Univ Tokyo), Yamazawa T. Chlorogenic acid, polyphenol in coffee, protects neurons against glutamate neurotoxicity. *Life Sci* 2015; 139(1): 69-74.
- 2) Murayama T¹⁾, Kurebayashi N¹⁾, Yamazawa T, Oyamada H²⁾, Suzuki J³⁾, Kanemaru K³⁾ (³Univ Tokyo), Oguchi K²⁾ (²Showa Univ), Iino M³⁾, Sakurai T¹⁾ (¹Juntendo Univ). Divergent activity profiles of type1 ryanodine receptor channels carrying malignant hyperthermia and central core disease mutations in the amino-terminal region. *PLoS One* 2015; 10(6): e0130606.
- 3) Yamaguchi M, Kimura M, Li ZB (Johns Hopkins Univ), Ohno T, Takemori S, Hoh JFY (Univ Sydney), Yagi N (JASRI). X-ray diffraction analysis of the effects of myosin regulatory light chain phosphorylation and butanedione monoxime on skinned skeletal muscle fibers. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016; 310(1): C692-C700. Epub 2016 Feb 24.

II. 総説

- 1) Yamaguchi M, Takemori S, Kimura M (Kagawa Nutrition Univ), Nakahara N, Ohno T, Yamazawa T, Yokomizo S (Tokai Univ), Akiyama N, Yagi N (JASRI). Approaches to physical fitness and sports medicine through X-ray diffraction analysis of striated muscle. *J Phys Fitness Sports Med* 2016; 5(1): 47-55.

III. 学会発表

- 1) Yamazawa T, Murayama T¹⁾, Oyamada H (Showa Univ), Suzuki J²⁾, Kurebayashi N¹⁾ (¹Juntendo Univ), Kanemaru K²⁾, Yamaguchi M, Takemori S, Iino M²⁾ (²Univ Tokyo). Functional analysis of type1 ryanodine receptor carrying disease associated mutations. Gordon Research Conference. Sunday Riv-

- er, May.
- 2) 竹森 重. 神経・筋の運動器生理とトレーニング効果. 日整会第42回スポーツ医学研修会. 東京, 7月.
 - 3) 山澤徳志子, 大野哲生, 村山 尚¹⁾, 大城戸真喜子, 櫻井 隆¹⁾ (¹順天堂大), 山口真紀. 骨格筋の増殖・分化に及ぼすポリアミンの作用. 第1回日本筋学会学術集会. 小平, 8月.
 - 4) 村山 尚¹⁾, 呉林なごみ¹⁾, 山澤徳志子, 小山田英人²⁾, 鈴木純二³⁾, 金丸和典³⁾, 小口勝司²⁾ (²昭和大), 飯野正光³⁾ (³東京大), 櫻井 隆 (¹順天堂大). 1型リアノジン受容体における悪性高熱変異の遺伝型-表現型相関解析. 第1回日本筋学会学術集会. 小平, 8月.
 - 5) 坂本麻衣¹⁾, 渡辺 賢¹⁾ (¹首都大学東京), 中原直哉. X線連続照射による平滑筋収縮フィラメント構造の攪乱. 第57回日本平滑筋学会総会. 山口, 8月.
 - 6) 村山 尚¹⁾, 呉林なごみ¹⁾ (¹順天堂大), 山澤徳志子, 渡辺 賢 (首都大学東京). 組換えバキュロウイルスを用いた遺伝子導入法の筋組織への適用. 第57回日本平滑筋学会総会. 山口, 8月.
 - 7) Ohno T, Yamazawa T. Spin-spin relaxation of ¹H NMR signals from myosin filaments suspension with or without ADP. 第53回日本生物物理学会年会. 金沢, 9月. [生物物理 2015; 55(Suppl.1-2): S278]
 - 8) Yamazawa T, Murayama T¹⁾, Oyamada H²⁾, Suzuki J³⁾, Kurebayashi N¹⁾, Kanemaru K³⁾, Yamaguchi M, Takemori S, Oguchi K²⁾ (²Showa Univ), Sakurai T¹⁾ (¹Juntendo Univ), Iino M³⁾ (³Univ Tokyo). Correlation of molecular dynamics analysis and calcium signaling in mutant ryanodine receptors. 第53回日本生物物理学会年会. 金沢, 9月. [生物物理 2015; 55(Suppl.1-2): S323]
 - 9) 山口真紀, 山澤徳志子, 大城戸真喜子, 池田道明, 山内秀樹, 竹森 重. 心筋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. 第70回日本体力医学会大会. 和歌山, 9月. [体力科学 2015; 64(6): 582]
 - 10) 中原直哉, 福田倫子, 山内秀樹, 竹森 重. 神経性筋萎縮にともなう骨強度の変化. 第70回日本体力医学会大会. 和歌山, 9月. [体力科学 2015; 64(6): 571]
 - 11) 平野和宏, 中原直哉, 平塚理恵, 山内秀樹, 竹森 重. 遠心性収縮による微細筋損傷モデルの作製. 第70回日本体力医学会大会. 和歌山, 9月. [体力科学 2015; 64(6): 558]
 - 12) 玉川奈津子 (インテリム), 中原直哉, 竹森 重. 靴のヒールの高さで路面条件を変えた時の動作分析. 第70回日本体力医学会大会. 和歌山, 9月. [体力科学 2015; 64(6): 715]
 - 13) Yamazawa T, Murayama T¹⁾, Oyamada H (Showa Univ), Suzuki J²⁾, Kurebayashi N¹⁾ (¹Juntendo Univ), Kanemaru K²⁾ (²Univ Tokyo), Yamaguchi M, Takemori S, Sato C (AIST). Correlation of molecular dynamics analysis and calcium signaling in mutant ryanodine receptors. 60th Annual Meeting Biophysical Society. Los Angeles, Feb.
 - 14) 山澤徳志子, 中村直俊 (理化学研究所), 佐藤真理¹⁾, 佐藤主税¹⁾ (¹産業技術総合研究所). 大気圧電子顕微鏡による唾液腺組織の水中観察. 第89回日本薬理学会年会. 横浜, 3月.
 - 15) 中原直哉, 平野和宏, 山内秀樹, 平塚理恵, 竹森 重. 骨格筋を強くする遠心性収縮負荷の筋節内検知センサー. 2015年度量子ビームサイエンスフェスタ・第7回 MLF シンポジウム・第33回 PF シンポジウム. つくば, 3月.
 - 16) 栗原 貫, 中原直哉, 大野哲生, 山澤徳志子, 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. 2015年度量子ビームサイエンスフェスタ・第7回 MLF シンポジウム・第33回 PF シンポジウム. つくば, 3月.
 - 17) Nakahara N, Ohno T, Kimura M (Kagawa Nutrition Univ), Takemori S. Interaction between water and myoproteins revealed by calorimetry. 第93回日本生理学会大会. 札幌, 3月. [J Physiol Sci 2016; 66(Suppl.1): S112]
 - 18) Ohno T, Yamazawa T, Suzuki T. Spin-spin relaxation of ¹H NMR signals from myosin filaments suspension with or without ADP. 第93回日本生理学会大会. 札幌, 3月. [J Physiol Sci 2016; 66(Suppl.1): S113]
 - 19) Yamazawa T, Nakamura N (RIKEN), Sato M¹⁾, Sato C¹⁾ (¹AIST). Observation of exocrine organs in open aqueous solution by atmospheric scanning electron microscopy. 第93回日本生理学会大会. 札幌, 3月. [J Physiol Sci 2016; 66(Suppl.1): S146]

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

2015年度に本講座は以下の課目を担当した。

医学科：基礎医科学Ⅱ（循環器ユニット・泌尿器ユニット）、機能系実習（生理学実習）、症候学演習、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、肺動脈と大動脈を連結し、血液をバイパスする胎生期特有の大血管であり、生後に閉鎖する。我々は、動脈管が生後に閉鎖する分子機序、特に血管の構造変化により生じる閉鎖機序を、ラット胎仔、ニワトリ胚、そしてヒト標本を用いて検討した。

感染が動脈管の閉鎖を遅延する分子機序に、iNOSが関与していることをラット胎仔動脈管を使って解明した。鳥類の動脈管の血管構造は、哺乳類と異なる。また、鳥類では、左右に2本の動脈管が存在する。現在、哺乳類と異なる形態を持つ鳥類動脈管の閉鎖に関わる因子を検討中である。

2) 大動脈縮窄症の発症機序の解明

大動脈縮窄症は、動脈管が連結する下行大動脈付近に狭窄をきたす疾患である。狭窄した大動脈を切除し、断端を吻合した後、再び吻合部が狭窄しうる。再狭窄の原因として、連結している動脈管組織の関与が示唆されていた。我々は、動脈管細胞が、狭窄した大動脈部分に迷入していることを明らかにした。今後、動脈管細胞の迷入により大動脈が狭窄していく分子機序を検討中である。本研究は、兵庫県立こども病院心臓血管外科、本学心臓外科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

Ca²⁺調節は中心的な役割を担う。我々は心筋筋小胞体 Ca²⁺再取り込みを制御する筋小胞体 Ca²⁺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。2015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 ノックアウトマウスを使って、心機能に及ぼす影響を検討した。その結果、sarcolipin のひとつのアレルだけが欠損したヘテロ欠損マウスでは心機能に影響を及ぼさないことを明らかにした。本研究は早稲田大学合田研究室との共同研究の成果である。

3. 心筋代謝制御機構の解明

心筋はエネルギー代謝の盛んな臓器のひとつであり、他の臓器と異なり70~90%のエネルギー代謝は脂肪酸に依存している。心不全になると脂肪酸代謝が低下し、糖代謝が亢進する機序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タリン負荷による肺高血圧モデルラットを使い、心磁図変化、心電図変化、心エコー所見を経時的に調べた。その結果、心肥大マーカーや心機能が変化する前から、既に心磁図に変化が生じていることが判明した。本研究は早稲田大学石山研究室との共同研究の成果である。一方で代謝改善ついでの実験も行った。本学の学祖・高木兼寛はビタミンB₁を添加した海軍兵食改善により脚氣を根絶したことで知られている。我々は心臓の虚血再灌流障害時におけるビタミンB₁の効果を検討した。ビタミンB₁ (thiamine pyrophosphate: TPP) を前投与した心臓では、虚血再灌流後の心収縮力が有意に高かった。このことはビタミンB₁は虚血再灌流時における心筋保護効果を持つことを示唆する。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。

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。成獣心臓から得た心筋細胞と線維芽細胞を培養した実験で、FGF23は心筋細胞に有意に存在していることが判明した。線維芽細胞にFGF23を添加してもαSMAのmRNAレベルは増加しなかったが、

TGF- β とFGF23を同時投与するとTGF- β 単独投与よりも α SMAのmRNAレベルが増大した。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。本研究は本学小児科循環器グループとの共同研究の成果である。

5. サルコメア収縮機構の解明

1) 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認することは非常に重要である。本研究において我々は、ラットの幼若心筋細胞のZ線(α アクチニン)にAcGFPを発現させ、興奮収縮連関におけるサルコメアの運動をnmの精度で計測することのできる実験系を構築した。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。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」

1. 教育

医学科・基礎医学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、2014年の方針を踏襲した。基礎医学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3年目で定着したと考えられた。また、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ことやPCのOSが限定されるため、利用方法の改善を進めてゆくことが望まれる。2015年度もe-learningを利用して、試験対策の練習問題を行い、学生からは一定の評価を得た。

2015年は実習書を作成し、学生への利便性を増した。また、心電図実習において、演習問題を多く取り入れた形式に変更し、学生からは好評であった。

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、7名の学生を指導した。昨年度同様に6週間で個々の学生に研究テーマを持たせて取り組ませるとともに、7名全員の学生に対し、配属開始と終了時に研究プレゼンテーションを行わせた。

2. 研究

上述した研究テーマは、各教員が自ら発案し、小規模な研究グループを形成して、独自性を保ちつつ、研究を推進している。動脈管研究では臨床現場との共同研究に発展してきている。

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。そのためのひとつの方策として、学外研究機関との共同研究を活性化させるため、本講座主催の「心血管研究の最前線セミナー」を継続しており、2015年度には3回開催を果たすことが出来た。

2015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、さらなる研究発展のため、大型研究費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、2015年は原著英文論文3編、著書2編、学会報告約25編を発信することが出来た。しかし、原著英文論文数が2014年に比べ激減したこと、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、教員・大学院生のより一層の奮起が必要である。

3. その他の学内活動

医学教育の啓蒙（アウトリーチ）活動においては、2014年に引き続き「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事業「ひらめき☆ときめきサイエンス」を開催した。細胞生理・第二生理学教室創設から70周年を迎え、記念講演会と祝賀会を開催した。多数のOBの先生に参集して頂き、80周年に向けて教室員一同決意を新たにできる機会となった。南沢は市民公開シンポジウム「医師と共に考える「いのちの授業」」を主催し、青少年に対する「いのち」に関わる啓蒙活動について、学内外の識者と共に考える場を提供した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kawakami S (Waseda Univ), Minamisawa S. Oxygenation decreases elastin secretion from rat ductus arteriosus smooth muscle cells. *Pediatr Int* 2015; 57(4): 541-5.
- 2) Yasuda S¹⁾, Higano S¹⁾, Ishiyama A¹⁾ (Waseda Univ), Ono Y (Meiji Univ), Kajimura I, Minamisawa S. Magnetocardiograms early detection of pulmonary arterial hypertension using inverse problem analysis in rat model. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2015; 2015; 4475-8.
- 3) Kajimura I, Akaike T, Minamisawa S. Lipopolysaccharide delays closure of the rat ductus arteriosus by induction of inducible nitric oxide synthase but not prostaglandin E₂. *Circ J* 2016; 80(3): 703-11.
- 4) Kobirumaki-Shimozawa F, Oyama K, Shimozawa T¹⁾, Mizuno A¹⁾, Ohki T¹⁾, Terui T, Minamisawa S, Ishiwata S¹⁾ (Waseda Univ), Fukuda N. Nano-imaging of the beating mouse heart in vivo: importance of sarcomere dynamics, as opposed to sarcomere length per se, in the regulation of cardiac function. *J Gen Physiol* 2016; 147(1): 53-62.
- 5) Fujimoto Y, Urashima T, Shimura D¹⁾, Ito R, Kawachi S²⁾, Kajimura I, Akaike T, Kusakari Y, Fujiwara M, Ogawa K²⁾ (Saitama Children's Med Ctr), Goda N¹⁾ (Waseda Univ), Ida H, Minamisawa S. Low cardiac output leads hepatic fibrosis in right heart failure model rats. *PLoS One* 2016; 11(2): e0148666.
- 6) Shimura D¹⁾, Kusakari Y, Sasano T (Tokyo Med Dent Univ), Nakashima Y (Kyoto Univ), Nakai G¹⁾, Jiao Q (Hangzhou Normal Univ), Jin M²⁾, Yokota T³⁾, Ishikawa Y²⁾ (Yokohama City Univ), Nakano A³⁾ (UCLA), Goda N¹⁾ (Waseda Univ), Minamisawa S. Heterozygous deletion of sarcolipin maintains normal cardiac function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310(1): H92-103.

II. 総説

- 1) 南沢 享. 動脈管閉鎖の分子機序解明にむけて. *小児循環器会誌* 2015; 32(1): 2-8.
- 2) Shimura D (Waseda Univ), Nakano A (UCLA), Minamisawa S. Sarcolipin in atrium-specific gene targeting. *Cardiovasc Regen Med* 2016; 3: e1297.

III. 学会発表

- 1) 櫛田康晴, 塚本精一, 藤井輝之, 大山廣太郎, 小比類巻-下澤 生, 福田紀男. (一般演題 (ポスター): 心臓・循環 (3)) マウス心臓上移植ラット幼若心筋のサルコメア動態の定量的解析. 第93回日本生理学会大会. 札幌, 3月.
- 2) 山田祐揮, 赤岡宗紀, 渡邊政人, 笠井裕平, 草刈洋一郎, 南沢 享. (一般演題 (学生ポスター賞応募演題)) ビタミン B₁ 虚血前投与による再灌流時の心保護効果. 第93回日本生理学会大会. 札幌, 3月.
- 3) 赤池 徹, 梶村いちげ, 南沢 享. (一般演題 (ポスター): 心臓・循環 (1)) 鳥類の動脈管閉鎖におけるプロスタグランジン E₂ の役割. 第93回日本生理学会大会. 札幌, 3月.
- 4) 大山廣太郎, 小比類巻生, 下澤東吾 (早稲田大), 福田紀男. (入澤宏・彩記念若手研究奨励賞: 心臓・循環部門) In vivo ナノイメージングによる心筋収縮の可視化と熱による制御. 第93回日本生理学会大会. 札幌, 3月.
- 5) 塚本精一, 大山廣太郎, 藤井輝之, 小比類巻生, 石渡信一 (早稲田大), 福田紀男. (一般演題 (ポスター): 心臓・循環 (3)) Yellow Cameleon-Nano 140 を用いたラット幼若心筋細胞のサルコメア長と細胞内カルシウムの同時観測系の開発. 第93回日本生理学会大会. 札幌, 3月.
- 6) 田代倫子¹⁾, 小比類巻-下澤 生, 井上 華¹⁾, 田井 忍¹⁾, 福田紀男, 小林 了¹⁾, 小西真人¹⁾ (東京医科大). (一般演題 (ポスター): 心細胞・分子生理 (1)) 成獣ラット心室筋初代培養細胞の Mg²⁺ 恒常性. 第93回日本生理学会大会. 札幌, 3月.
- 7) 藤本義隆, 浦島 崇, 伊藤怜司, 梶村いちげ, 赤池 徹, 草刈洋一郎, 合田亘人 (早稲田大), 南沢 享. (一般演題 (ポスター): 心臓・循環 (3)) 右心不全モデルラットにおける肝線維化因子の検討. 第93回日本生理学会大会. 札幌, 3月.
- 8) 藤本義隆, 浦島 崇, 糸久美紀, 伊藤怜司, 河内貞貴¹⁾, 梶村いちげ, 赤池 徹, 草刈洋一郎, 藤原優子, 小川 潔¹⁾ (埼玉小児医療センター), 井田博之, 南

- 沢 享. (Poster presentation 4 : Heart failure/hypertrophy) Low cardiac output induces hepatic fibrosis in right failure model rat. 第 32 回国際心臓研究学会日本部会 (ISHR2015). 神戸, 12 月.
- 9) 安田昌太郎¹⁾, 日向野将¹⁾, 小野弓絵 (明治大), 梶村いちげ, 南沢 享, 石山敦士¹⁾ (¹早稲田大). (ポスターセッション I) QUID によるラット心磁図への逆問題解析を用いた肺動脈性肺高血圧症検出法. 第 92 回秋季低温工学・超電導学会. 姫路, 12 月.
- 10) 笠井裕平, 山田祐揮, 赤岡宗紀, 渡邊政人, 草刈洋一郎, 南沢 享. ビタミン B₁ の虚血再灌流における心保護メカニズム. 第 132 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 11) 志村大輔¹⁾, 草刈洋一郎, 笹野哲郎 (東京医科歯科大), 中島康弘 (京都大), 中井 岳¹⁾, 焦其 彬 (Hangzhou Normal Univ), 金 美花²⁾, 横田知大³⁾, 石川義弘²⁾ (²横浜市立大), 中野 敦³⁾ (³Univ California), 合田巨人¹⁾ (¹早稲田大), 南沢 享. Sarcoplipin ヘテロ欠損マウスにおける心房機能解析. 第 246 回生理学東京談話会. 東京, 9 月.
- 12) 平崎裕二, 南沢 享, 岡部正隆. 超音波画像診断法 (心エコー) を用いた軟骨魚類心臓の形態・運動特性解析. 第 5 回 Tokyo Vertebrate Morphology Meeting. 東京, 8 月.
- 13) 安田昌太郎¹⁾, 日向野将¹⁾, 小野弓絵 (明治大), 梶村いちげ, 南沢 享, 石山敦士¹⁾ (¹早稲田大). (一般・U35 ポスター 5 : 心磁図・脊髄・磁気刺激) ラット心磁図の逆問題解析を用いた肺動脈性肺高血圧症の早期検出. 第 30 回日本生体磁気学会大会. 旭川, 6 月.
- 14) 藤本義隆, 森 琢磨, 伊藤怜治, 河内貞貴 (埼玉小児医療センター), 浦島 崇, 藤原優子, 井田博之. (一般演題 ポスター : 循環器 5 (先天性疾患 3)) 右鎖骨下動脈起始異常が生理的バイパスとなり診断に時間を要した大動脈縮窄の 2 例. 第 118 回日本小児科学会学術集会. 大阪, 4 月.
- 15) Yasuda S¹⁾, Higano S¹⁾, Ono Y (Meiji Univ), Kajimura I, Minamisawa S, Ishiyama A¹⁾ (¹Waseda Univ). (Poster session 5.14) Cardiac electrophysiology II) Magnetocardiograms early detection of pulmonary arterial hypertension using inverse problem analysis in rat model. 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Milano, Aug.
- 16) Yokota T¹⁾, Ren V¹⁾, Minamisawa S, Wang Y¹⁾ (¹UCLA). (Poster session 1) Chamber specific function of p38 MAP kinase during early postnatal development. 35th International Society for Heart Research North American Section Meeting. Seattle, Jun.
- 17) Kasai Y, Yamada Y, Ikegami T, Kudo Y, Kusakari Y, Matsui T, Minamisawa S. Vitamin B₁ preserves

cardiac function against ischemia-reperfusion injury. Biomedical Sciences and Health Disparities Symposium. Honolulu, Apr.

IV. 著 書

- 1) 加藤尚志 (早稲田大), 南沢 享監修. いちばんやさしい生理学. 東京 : 成美堂出版, 2015.

生 化 学 講 座

教 授：吉田 清嗣 分子腫瘍学，病態医化学

教育・研究概要

I. 乳癌幹細胞株 iCSCL10A の転移機構の解析

がんの浸潤・転移パターンを反映した転移モデルの作製は，病因の解明や治療法開発を目指す上で重要である。私たちは，近赤外蛍光タンパク質 iRFP を用いて乳癌幹細胞の骨転移モデルを作製した。乳癌幹細胞株 iCSCL-10A は，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，生体透過性の高い近赤外蛍光タンパク質 iRFP を iCSCL-10A 細胞に安定発現させ，それを免疫不全マウスに心腔内投与し，in vivo 蛍光イメージングにより経時的に転移の有無を観察した。その結果，親株 MCF-10A 細胞を移植したマウスでは全く転移は認められなかったが，iCSCL-10A 細胞を移植したマウスでは，移植 4 週間後から高率に大腿骨・脛骨転移を認めた。従って，近赤外蛍光タンパク質 iRFP を用いることで，生体にストレスをかけずに経時的にがん転移のイメージングが可能であり，iRFP 標識乳癌幹細胞は高率に骨転移することがわかった。次に，骨転移を認めたマウスの両足から骨髓細胞を採集し，セルソーターを用いて iRFP 陽性細胞の割合を調べたところ，全体の 3～6%であった。この細胞を単離し，マイクロアレイにより網羅的遺伝子発現解析を行い，骨転移に関与する因子を探索中である。

II. 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 DYRK2 が，乳癌細胞において癌抑制遺伝子 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，その発現低下は造腫瘍能を亢進，上皮間葉転換 (EMT) の亢進，浸潤・転移の促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，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。本年は，得られた F0 世代マウスから欠

失パターンの異なるマウス 3 匹を選び，野生型マウスとの交配により 3 種の F1 世代ヘテロ個体を得た。また F0 マウスの脳抽出液を用いて DYRK2 タンパク質の発現量を調べたところ，野生型と比べ F0 マウスでは，DYRK2 発現減少が認められ，DYRK2 遺伝子のゲノム編集を確認できた。現在，F1 ヘテロ個体同士を交配させ，ホモ個体を出し，表現型の異常を経時的に解析中である。

III. 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。

平成 27 年度は新たに DYRK2 と mTOR の直接的な制御メカニズムについて明らかにした。DYRK2 が mTOR の 631 番目をリン酸化することで引き続いて FBW7 を介したユビキチン・プロテアソーム系による分解が生じた。また，臨床検体を用いた研究では DYRK2 低発現の再発乳癌において，エベロリムスが有意に予後を改善することを示した。

IV. 乳癌幹細胞の発生機構の解明

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。本年度は，新たに臨床検体を用いた解析を行った。DYRK2 低発現の肺転移では顕著に CD44⁺/CD24⁻ 細胞と ALDH1 陽性細胞が増加しており，乳癌幹細胞の増加が示唆された。また，

DYRK2 と KLF4 をつなぐ因子として転写因子である Androgen Receptor が同定された。今後はこの DYRK2/AR/KLF4 を介した乳癌幹細胞制御をターゲットとした治療について検討していく。

V. がん細胞における TRIP13 の病態生理的意義の解明

新規ながん関連タンパク質である TRIP13 は、ヒトの正常組織では発現が低く（精巣等を除く）、がん細胞で高発現している。これまでに複数のがん細胞株に対して TRIP13 に対する shRNA を安定発現させたところ、がん細胞の増殖抑制と細胞死が誘導されることが明らかになった。この現象が TRIP13 の機能欠損によるものであることを示すため、siRNA を用いて内在性の TRIP13 の発現を抑制した細胞と、そこに外来性の TRIP13 (siRNA 抵抗性) 導入した細胞を比較したところ、TRIP13 の機能を相補することで細胞増殖が回復することが示された。したがって、がん細胞の増殖において TRIP13 は重要な機能を有していることが明らかになった。がん細胞における TRIP13 の機能を解明するために、TRIP13 の発現抑制に対して明確な表現型を示すがん細胞株を検索したところ、乳癌細胞部 MCF7 では siRNA の導入後 10 日ほど培養することで、細胞の増殖停止、細胞の伸展、核の巨大化、多核化などが観察されることが明らかになった。これらの細胞形態の変化は細胞老化と酷似している。実際に siRNA 導入後 10 日の細胞を回収し、ウエスタンブロッティング法を用いてタンパク質の発現を解析したところ、細胞老化マーカーであるがん抑制遺伝子産物 p21 の発現が亢進していた。また、細胞内の低エネルギー状態を感知するキナーゼである AMPK のリン酸化も亢進していた。一方、p53 の安定化やリン酸化の亢進は観察されなかったことから、p21 の発現は AMPK 経路を通して亢進していると考えられるが、今後のさらなる研究が必要である。さらに TRIP13 の遺伝子発現制御に関しても研究を行った。TRIP13 遺伝子のプロモーター領域（開始コドン上流 2720 塩基）をクローニングし、レポーターアッセイを行ったところ、開始コドンから上流 369 塩基で活性が最大となった。この領域に存在する転写因子認識配列を検索したところ、GABPA の結合配列が 2 箇所存在することが示唆された。そこで siRNA を用いて内在性の GABPA をノックダウンし、レポーター活性を解析したところ、確かに TRIP13 のレポーター活性が抑制されたが、同時に内部標準として使用した SV40 やチミジンキナーゼ

プロモーターの活性も抑制されてしまった。タンパク質の解析においても TRIP13 の発現の低下と共に様々な種類のタンパク質の発現が低下しており、GABPA は細胞内の広範囲な遺伝子発現を制御していることが示唆された。TRIP13 遺伝子の発現制御に関しては、今後はエピジェネティックな制御も考慮に入れて研究を進めていく予定である。

VI. Plk1 による分裂期染色体制御機構の解析

癌細胞はゲノム不安定性という特徴をもち、染色体の本数が増加した異数性であることが知られている。分裂期における染色体制御の異常は異数性の原因となり、細胞の癌化とその悪性化を促進すると考えられている。本研究では、癌での発現亢進が報告されている Plk1 というリン酸化酵素に注目した解析を通じて、異数性癌細胞における染色体制御機構を明らかにすることを目的とした。癌細胞株に Plk1 阻害剤を添加する実験を行った結果、Plk1 の活性阻害は分裂期において CAP-H2 蛋白質の発現低下を引き起こすことを見出した。CAP-H2 は condensin II と呼ばれる蛋白質複体のサブユニットの一つであり、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。Plk1 による CAP-H2 発現制御について解析を進めた結果、CAP-H2 の発現低下はユビキチンリガーゼである APC/Cdc20 を介した分解によることを明らかにした。また、Plk1 が CAP-H2 を直接リン酸化することを明らかとし、そのリン酸化部位として Ser288 を同定した。更なる機能解析の結果、Plk1 による CAP-H2 のリン酸化は分裂期における CAP-H2 の発現上昇と condensin II の活性化に必要であることを明らかにした。以上の結果から、分裂期において Plk1 は CAP-H2 の発現量と condensin II の機能を制御し、染色体構築に寄与していることが明らかとなった。

「点検・評価」

1. 研究

平成 24 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、ようやくその研究成果を少しずつ発信できるようになってきている。平成 27 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 DYRK2 による乳癌幹細胞の制御について、その詳細な分子機構の一端を明らかにした。また DYRK2 は様々な癌において発現が減少しており、低発現の癌では予後不

良であることを明らかにしている。またそのような癌において mTOR pathway の活性化を見出している。癌幹細胞化と合わせて、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。

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, Yogosawa S, Yoshida K. Transcriptional induction of protein kinase C delta by p53 tumor suppressor in the apoptotic response to DNA damage. *Cancer Lett* 2016; 374(1) : 167-74. Epub 2016 Feb 13.

II. 総説

- 1) Dashzeveg N, Yoshida K. Cell death decision by p53 via control of the mitochondrial membrane. *Cancer Lett* 2015; 367(2) : 108-12.

III. 学会発表

- 1) 奥五沢里美, 伊藤大介, 吉田清嗣. 大腸癌肝転移における DYRK2 の機能解析. 平成 27 年度個体レベルでのがん研究支援活動ワークショップ: 動物モデル研究の新たな可能性-がん研究をこえて-. 大津, 2 月.
- 2) Dashzeveg N, Yoshida K. The phosphorylation of p53 at ser46 is essential to induce cell death through palmdelphin in response to DNA damage. AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2015. Philadelphia, Aug.
- 3) Shiozaki M, Fujimoto K, Sadaki T, Yoshida K, Utsunomiya K. PKCdelta is a key regulator of palmitate-induced beta cell death. 51st EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting. Stockholm, Sep.
- 4) Imawari Y, Mimoto RK, Yamaguchi N, Yoshida K. (Poster session C : Stemness and metastasis) DYRK2 contributes to the generation of breast can-

cer stem cells through KLF4. 10th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association. Maui, Feb.

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，スベルミジン，スベルミン）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、次いでスベルミジン，スベ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. 神経芽細胞腫における MYCN と AZ2 の相互作用

昨年より c-MYC と AZ2 の相互作用の解析を行い、AZ2 が c-MYC と核や核小体に共局在すること、c-MYC をユビキチン非依存的に分解促進することを見出した。本年度は、MYC のファミリーである MYCN について AZ2 との相互作用の解析を行った。MYCN は神経芽細胞腫患者の細胞において高発現しているタンパク質であるが、AZ2 の発現が高いほど患者の予後が良いという正の相関があることが報告されている。我々は c-MYC の解析結果を踏まえ AZ2 が MYCN とともに相互作用しユビキチン非依存的にその分解を促進している可能性を考えた。HA タグを付加した AZ2 (HA-AZ2) や MYCN (HA-MYCN) を神経芽細胞腫細胞 SH-SY-5Y に発現させ、MYCN 抗体や HA 抗体を用いプルダウンアッセイを行った。その結果 AZ2 は MYCN と結合することがわかった。コントロールとして用いた

ODC は MYCN には全く結合しなかった。また 293-F および SH-SY-5Y 細胞に発現させた HA-MYCN が AZ2 の有無によって分解が促進されるか解析すると、AZ2 が存在すると HA-MYCN の分解が促進された。これらのことから、AZ2 は細胞内で c-MYC ばかりでなく MYCN もユビキチン非依存的に分解促進することが示唆された。

II. AZ と ATP クエン酸リアーゼの相互作用の解析

AZ 結合タンパク質の探索から新たに ATP クエン酸リアーゼ (ACLY) を同定し解析を進めてきた。ACLY はアセチル CoA 生成を触媒する酵素で、脂質代謝と細胞内成分のアセチル化に関与している。これまでに、AZ1 と AZ2 は ACLY と結合し、両者の細胞質での共局在を確認した。予想に反し、AZ1 や AZ2 は ACLY の分解を促進しなかったが、精製 AZ1 は精製 ACLY の活性を *in vitro* で濃度依存的に増加させたことから、AZ が分子間相互作用を介して ACLY 活性を調節していると考えられた。一方、ポリアミンは ACLY に対して直接影響を与えなかった。今年度新たに、ヒトがん細胞において AZ1 や AZ2 をノックダウンすると ACLY 活性が有意に減少して、アセチル CoA とコレステロールの両者の生成量が減少することを明らかにした。現在、アセチル CoA とポリアミン代謝とのクロストークに関してさらに解析を行っている。

III. AZ1 ノックアウトマウスにおける造血幹細胞の不均質性

昨年度に引き続き AZ1 ノックアウト ($AZ1^{-/-}$) マウスの研究を行った。 $AZ1^{-/-}$ マウスの重要な特徴は、組織プトレッシン濃度の増加、および著しい貧血を伴った部分胎生致死である。昨年報告で、胎仔肝に存在する長期構築能を有する造血幹細胞 (HSCs) は不均質であることを示した。胎生後期に胎仔肝から骨髄に移行した HSCs の不均質性は出生後も続くのかを調べるために、出生後 6 ヶ月の $AZ1^{-/-}$ マウスから骨髄を採取し、レシピエントマウスに移植し、HSCs の再構築能を定量した。その結果、骨髄から採取した $AZ1^{-/-}$ HSCs は胎仔肝から採取した $AZ1^{-/-}$ HSCs と同様の不均質性を示した。

IV. Azin1 の生理機能の解析

Azin1 の生理機能を解析する目的で、自然発症的に不死化した Azin1 正常型マウス胎児由来繊維芽細胞 (MEFs^{+/+}) と、同様に不死化した Azin1 変

異型 MEF (MEFs^{-/-}) で、キャピラリー電気泳動-質量分析法により、メタボローム解析を行った。Azin1 変異型 MEF ではプトレッシンは検出されず、スベルミジン、*N*-アセチルスベルミジン、*N*-アセチルスベルミンは何れも著しく減少するなど、ポリアミン代謝の障害、5-メチルテトラヒドロ葉酸の著しい減少など葉酸代謝の障害、およびホスホリボシルピロリン酸の著しい減少とグルタミンの著しい増加など核酸代謝の障害が示唆された。また、Propidium iodide を用いてフローサイトメトリーにより細胞周期を解析したところ、Azin1 変異型 MEF では G2M 期の比率の増加が認められた。また、アポトーシスに特異的とみなされている sub-G1 (hypodiploid) ピークの出現が認められた。

V. ヒト由来無細胞翻訳系を使った AZ 翻訳フレームシフトの解析

AZ の +1 翻訳フレームシフト機構の分子メカニズムの解析を行う目的で、ヒト由来無細胞翻訳系を用いて解析を進めている。無細胞翻訳系ではポリアミン存在下でフレームシフトだけでなく、終止コドンにおける読み飛ばし (リードスルー) が誘導されるため、複数の合成産物が混在してしまう。そこで、これらが単一産物として検出されるレポーターを構築した。リードスルー産物については、途中で出てくる終止コドンをアラニンのコドンに置換し、また、フレームシフト産物との分子量差を大きくする目的で下流に緑色蛍光タンパク質 (GFP) が融合した形で合成されるように改変した。さらにそれぞれの翻訳終結反応を終止コドンではなくウイルス由来のリリース配列に依存させ、終止コドンでのリードスルーは考慮しなくて良いようにした。このように作製したレポーターを HeLa cell 抽出液およびヒト再構成系で発現させ、SDS-PAGE 上でそれぞれの合成産物が単一バンドとして検出できることを確認した。現在、これを用いて、AZ のフレームシフトの分子機構の解明を進めている。

VI. スベ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、標的の結合配列/モチーフの解析に用いられる。我々はこれまでにスベルミンに結合するアプタマー (SL₂) を取得している。これまでの解析より、SL₂ の末端側とループ側の 2 つのステム構造と、それには含まれた内部ループ構造がスベルミンとの結合に重要であることが明らか

になっている。内部ループに面している末端側ステムの A-U 塩基対を G-C 塩基対に置換 (SL₂ GC) するとスベルミンへの結合活性は低下した。NMR 解析より、SL₂ の末端側ステムのシグナルは SL₂ GC のものと比べて拡幅していることが分かった。この結果は、SL₂ の末端側ステムが緩い構造を取っていることを示し、この緩いステム構造が RNA に可塑性を与え、スベルミンの結合部位が形成されると考えられた。

「点検・評価」

1. 教育

主に 2 年生前期の基礎医科学 I 「分子から生命へ (講義, 演習, 実習)」を生化学講座, 総合医科学センターと共同で担当した。講義では暗記に頼る学習でなく、学生がより論理的に考えられるように、自己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。演習や実習のレポート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。実習は昨年度と同様の内容で行ない、その前段階の演習において実習内容との関連づけをより明確に行ない、効果的に学生に理解してもらえるように工夫した。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。

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、学術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、昨年度より開始された研究プロジェクトも順調に軌道に乗っており、これから重要な解析結果が得られてくると期待が持てる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tajima A, Murai N, Murakami Y, Iwamoto T, Migita T (Japanese Foundation Cancer Res), Matsufuji S. Polyamine regulating protein antizyme binds to ATP

citrate lyase to accelerate acetyl-CoA production in cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 471(4): 646-51.

II. 総 説

- 1) 大城戸真喜子. 「次世代を育てる」医学生・看護学生への試み ロービジョン者の抱える問題に気づき、想像し、解決する方法を考える機会としてのロービジョン教育. *眼臨紀* 2016; 9(2): 113-9.

III. 学会発表

- 1) Tajima A, Murai N, Murakami Y, Matsufuji S. Interaction between antizyme and ATP citrate lyase in cancer cells. *Gordon Research Conference on Polyamines*. Waterville Valley. June.
- 2) Murai N, Murakami Y, Matsufuji S. Interaction between c-MYC and antizyme 2 in the nucleolus. *Gordon Research Conferences on Polyamines*. Waterville Valley, June.
- 3) Oguro A, Yanagida A¹⁾, Amano R¹⁾, Sakamoto T¹⁾, Kawai G¹⁾ (¹Chiba Inst Technol), Matsufuji S. Quantitative analysis of the interaction between spermine and RNA aptamer. *Gordon Research Conferences on Polyamines*. Waterville Valley, June.
- 4) Okido M, Matsufuji S. Heterogeneity of hematopoietic stem cells in antizyme 1 knockout mouse. *Gordon Research Conferences on Polyamines*. Waterville Valley, June.
- 5) 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. (ポスターセッション) ITCによるポリアミンとRNA アプタマーの結合様式の解析. 第17回日本RNA学会年会. 札幌, 7月.
- 6) 田島彩沙, 村井法之, 村上安子, 松藤千弥. (ポスター) アンチザイムとATPクエン酸リアーゼの相互作用の解析. 第3回がんと代謝研究会. 金沢, 7月.
- 7) 山口真紀, 山澤徳志子, 大城戸真喜子, 池田道明, 山内秀樹, 竹森 重. 心筋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. 第70回日本体力医学会大会. 和歌山, 9月.
- 8) 松藤千弥. (特別講演3) 医科大学教育での臨床栄養学. 第37回日本臨床栄養学会総会・第36回日本臨床栄養協会総会第13回大連合大会. 東京, 10月.
- 9) 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. (一般ポスター発表) NMR法を用いたスベルミンとRNAアプタマーの相互作用解析. 第54回NMR討論会. 習志野, 11月.
- 10) 村井法之. (ワークショップ1W8-p: 生理活性物質ポリアミンから疾病と健康を考える) Introduction.

BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会, 第88回日本生化学会大会合同大会). 神戸, 12月.

- 11) 村井法之, 村上安子, 松藤千弥. (ワークショップ1W8-p: 生理活性物質ポリアミンから疾病と健康を考える) アンチザイム2とc-MYCの核小体局在とユビキチン非依存的分解. BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会, 第88回日本生化学会大会合同大会). 神戸, 12月.
- 12) 田島彩沙, 村井法之, 村上安子, 松藤千弥. (ポスター発表: 疾患生物学-1) がん) がん細胞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解析. BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会, 第88回日本生化学会大会合同大会). 神戸, 12月.

薬理学講座

教授： 靨山 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 (靨山俊彦)

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, 線条体は運動制御の中核として, パーキンソン病等大脳基底核関連疾患と関連している。前脳基底核抑制性シナプス伝達機構および修飾機構に関する電気生理学的解析によって, 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, 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。

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)

鳥類や出生後の哺乳類のあくびとは異なり, 水生のカメ目, 両生綱, 空気呼吸魚のあくびは喉頭口の開口を伴わない。肺も喉頭口も欠く軟骨魚類にもあくび様行動が見られる。したがって, あくびの中核パターン形成機構は肺呼吸のそれよりも系統発生的に古いと推定される。肺呼吸のあくび運動へのカップリング, すなわち喉頭口を開口するあくびは, 空気の吸引呼吸への切り替えと共に進化したのかも

知れない。

III. 副腎皮質と末梢型ベンゾジアゼピン受容体 (大野裕治)

PBRはミトコンドリア外膜に存在し, 生理的条件下でのコレステロール輸送に関与するだけでなく, ガン, 炎症および神経疾患のような病的状態にも関与することが注目されている。PBRのligandであるendozepineおよびその代謝産物がこれら病的状態にも関与するか検討したい。

IV. マスト細胞のアレルギー反応に関する研究 (西晴久)

マスト細胞のアレルギー惹起性ヒスタミン放出(HR)では細胞内Ca²⁺濃度上昇が重要とされている。しかしながら, 細胞内Ca²⁺濃度上昇経路の違いによるHRを含めた細胞活性化の差異については明らかではない。今回, ヒト由来マスト細胞株のLAD2を用い, 種々の刺激にて活性化した同細胞内のCa²⁺濃度上昇経路の違いと連関するHRについて検討した。その結果, 同細胞のHRには, 細胞内Ca²⁺貯蔵庫からのCa²⁺放出よりも細胞外からのCa²⁺流入が重要であることが明らかとなった。これより, マスト細胞内Ca²⁺上昇機構の調節は, 同細胞に起因するアレルギー症状の緩和に有用であると考えられた。本研究結果は第89回日本薬理学会年会(横浜)にて報告した。

V. 光遺伝学的手法を用いた大脳小脳連関の解析 (石川太郎・志牟田美佐)

大脳と小脳を相互に連絡する回路は, 運動の制御のみならず, 感覚情報処理などの広範な脳機能に関与していると考えられている。我々は, 単純な大脳小脳連関のモデル系として, マウスの口唇部の触覚感覚神経信号が, 大脳皮質と小脳皮質において, どのような回路機序に基づいて信号処理されるかを研究している。GABA性抑制性細胞にチャネルロドプシン2を発現している遺伝子改変マウスを用いて, 光照射により時限的かつ限局的に大脳皮質体性感覚野を抑制したところ, 小脳皮質果粒細胞に到達する感覚信号のうち, 比較的潜時の長い信号のみが抑制された。この信号が大脳を経由する信号であることが示唆された。一方で, 潜時の短い, 三叉神経小脳路に由来すると推定される信号は抑制されなかった。この結果から, 直接的に三叉神経核から起こる信号と間接的に大脳皮質から起こる信号は, 小脳果粒細胞において統合されることが示唆された。

VI. ケトン食療法における抗けいれん作用の機序解明 (川村将仁)

抗てんかん療法の一つであるケトン食療法は、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。高ケトン食施行ラットより急性海馬スライス標本を作成し、bicuculline-induced bursting に対する両者の作用を比較・検討したところケトン食施行スライス標本では bursting が有意に抑制された。このケトン食施行による抑制作用はアデノシン A₁ 受容体の活性化を介していると考えられた。抗てんかん療法であるケトン食療法は脳内代謝変化を経て、アデノシン受容体を活性化することにより神経活動を修飾することが示された。

VII. シナプス前終末 Ca チャネルとシナプス小胞の結合距離 (中村行宏)

シナプス前終末の開口放出部位における電位依存性 Ca チャネルとシナプス小胞の結合距離は、神経伝達物質の放出の確率やタイミングを決定する。両者の結合距離は、Ca キレート EGTA のシナプス電流抑制作用から推定できる。脳幹のヘルド萼状シナプス前終末は、軸索につながる幹から複数の指状の突起が分枝し、幹と突起の両方が台形体核神経細胞にシナプスを形成している。このシナプスにおける放出確率と EGTA の作用を電気生理学的に測定しその結果を数理解析したところ、結合距離は幹よりも突起において長いことが明らかとなった。Ca チャネル-小胞の結合距離は、同一シナプス内でも開口放出部位ごとに異なり、神経伝達物質の放出の多様性を担う因子となる可能性が示された。

VIII. 中枢神経系におけるアセチルコリンの修飾作用の検討 (鈴木江津子)

アセチルコリンは学習・記憶との関連が強く示唆される神経伝達物質であり、中枢神経系において興奮性・抑制性シナプス伝達や神経細胞の発火パターンなどを修飾する。このアセチルコリンの修飾作用について、線条体および海馬において電気生理学的手法を用いて検討した。線条体では、アセチルコリンを放出するコリン性介在ニューロンへの GABA 性の抑制性神経伝達がムスカリン受容体の活性化を介して抑制されることが示された。また、海馬では学習時などにリズムカルなオシレーション活動が観察されるが、このオシレーション活動に対するアセチルコリンの修飾作用を検討するための予備実験を

行った。

「点検・評価」

1. 教育

教職員は全員、講義・薬理学実習および症候学演習に参加している。初山は教学委員、基礎医科学Ⅱコースのユニット生体と薬物、機能系実習および臨床基礎医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、医学総論ⅠおよびⅡのコース責任者、医学総論Ⅰ演習および同Ⅱ演習のユニット責任者、基礎医科学Ⅰ・生体調節のしくみのユニット責任者等をつとめた。大野は症候学演習運営委員、西は医学卒業総括試験委員、臨床基礎医学(前期)口頭試験委員、基礎医科学Ⅱ総合試験委員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～Ⅷ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、初山は教育研究助成委員、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。西はアイソトープ研究運営委員、実験廃棄物処理委員をつとめた。

研究業績

I. 原著論文

1) Ishikawa T, Shimuta M, Häusser M (Univ Coll London). Multimodal sensory integration in single cerebellar granule cells in vivo. *Elife* 2015; 4: e12916.

III. 学会発表

1) Nishijo T, Momiyama T. (Poster sessions: Synapse) P/Q-type calcium channels are involved in serotonin-induced inhibition of non-NMDA glutamatergic transmission in the rat basal forebrain cholinergic

neurons. 第38回日本神経科学大会. 神戸, 7月.

- 2) Kawamura M. (Poster sessions: Mood disorders · Stress · Epilepsy) The basic mechanisms underlying ketogenic diet: a neuronal autocrine regulation through adenosine receptor. 第58回日本神経化学学会大会. さいたま, 9月.
- 3) Harada H¹⁾, Beppu K²⁾, Matsui K²⁾ (²Tohoku Univ), Nakamura Y, Watanabe M (Hokkaido Univ), Sakamoto H³⁾, Namiki S³⁾, Hirose K³⁾ (³Univ Tokyo), Shigemoto R¹⁾ (¹IST Austria). High resolution analyses of presynaptic protein localizations in the stimulated parallel fiber-Purkinje cell synapses. Neuroscience 2015 (Society for Neuroscience 45th Annual Meeting). Chicago, Oct.
- 4) 西條琢磨, 初山俊彦. (一般演題(口頭): 中枢⑦神経伝達物質・シナプス2) カリウムチャネルを介したセロトニンによるラット前脳基底核アセチルコリン性ニューロンへのGABA遊離の抑制. 第89回日本薬理学会年会. 横浜, 3月.
- 5) 西 晴久, ニヨンサバ・フランソワ(順天堂大). (一般演題(ポスター): 細胞内・細胞間情報伝達②) マスト細胞のヒスタミン放出におけるCa²⁺流入とブリン受容体活性化の重要性. 第89回日本薬理学会年会. 横浜, 3月.
- 6) 鈴木江津子, 初山俊彦. (一般演題(ポスター): ニューロン・シナプス(1)) 線条体アセチルコリン性ニューロンへのGABA性シナプス伝達に対するムスカリン受容体を介する抑制. 日本生理学会第93回大会. 札幌, 3月.
- 7) 志牟田美佐, 杉原 泉(東京医科歯科大), 石川太郎. (一般演題(ポスター): ニューロン・シナプス(2)) In vivo 単一小脳顆粒細胞における複数信号の光遺伝学的解析. 日本生理学会第93回大会. 札幌, 3月.

病 理 学 講 座

教授: 池上 雅博	人体病理学: 消化管病理
教授: 酒田 昭彦 (病院病理部に出向中)	人体病理学: 肝とリンパ網内系の病理
教授: 鈴木 正章 (病院病理部に出向中)	人体病理学: 泌尿生殖器, 乳腺の病理
教授: 清川 貴子 (病院病理部に出向中)	人体病理学: 産婦人科の病理
准教授: 千葉 諭	人体病理学: 肝, 骨髄, 循環, 膝, 胎生形態学の病理
准教授: 鷹橋 浩幸 (病院病理部に出向中)	人体病理学: 泌尿生殖器の病理, 分子病理学, 診断病理
准教授: 野村 浩一 (病院病理部に出向中)	人体病理学: 産婦人科の病理
講師: 金網友木子 (病院病理部に出向中)	人体病理学: 腎臓の病理
講師: 遠藤 泰彦 (富士市立中央病院に出向中)	人体病理学
講師: 原田 徹	人体病理学: 呼吸器疾患, 肝疾患
講師: 濱谷 茂治 (病院病理部に出向中)	人体病理学: 消化管病理
講師: 小峯 多雅 (厚木市立病院に出向中)	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. 消化管に関する研究

1. 大腸粘膜下層(SM)浸潤癌のリンパ節転移(N)危険因子として簇出(B), リンパ管侵襲(Ly)および静脈侵襲(V)が知られている。内視鏡的に切除された大腸SM癌のうち, Nの有無が判明している22病変(葛飾医療センター, 2012年1月~2015年10月)を対象に, B, Ly, Vの組み合わせとNの有無の関係を検索した。N+は2/22病変に認められ, N+の組み合わせは, B+LyおよびB+Ly+Vであった。

2. 大腸神経内分泌腫瘍は, 2010年WHO消化器腫瘍分類において腫瘍の核分裂数とKi67指数との組み合わせによりNeuroendocrine tumor Grade1, Grade2, Neuroendocrine cell carcinomaと分類されるようになった。これに伴い, 当院で過去にカルチノイド腫瘍と診断されたものを現行の診断基準に当てはめ, 再分類を行った。また, 新分類におけるGrade分類と脈管侵襲の関係および転移との関係について検索した。当院でのカルチノイド

腫瘍は、内視鏡例 134 例および手術例 17 例、合計 151 例あり、これらについて HE 染色に加え、特に脈管侵襲を正しく評価するために EVG 染色および免疫染色 (CD31, D2-40, Factor VIII, MIB-1 抗体) を行い、腫瘍径や深達度, SM 浸潤距離, 核分裂数, Ki67 指数などの因子と共に、転移との関係について検討する。

3. 絨毛腺腫の病理組織学的特徴を検索する目的で、葛飾医療センターで保管されている大腸上皮性腫瘍 (2009~2016 年) を検索し、腺腫の一部に絨毛構造 (VC) を有する 74 病変を抽出した。いずれにも管状構造 (TC) が混在していた。VC を有する 1 病変を用いて、VC 領域, TC 領域, 正常腺管領域のそれぞれから、用手的に標本切離を行い、GNAS 遺伝子の変異の有無を検索し比較した。結果として、VC 領域に GNAS 遺伝子変異の可能性があり、一方、TC 領域には変異を認めなかった。

II. 女性生殖器に関する研究

1. 卵巣明細胞癌のうち内膜症を背景に有する例では、*ARID1* 異常は発癌のみならず、腫瘍の進展にも関与している可能性を明らかにした。IL6 は *ARID1* の制御シグナルであるが、卵巣明細胞癌では *ARID1* 異常と IL6 の発現には相関を認めなかった。

2. 従来卵巣や腹膜原発とされてきた高異型漿液性腺癌 (HGSC) の中には、卵管癌の卵巣や腹膜への転移例が含まれていること、最大の腫瘍を形成する臓器が必ずしも原発巣とは限らないことが近年指摘されている。臨床的に両側卵巣癌と診断され、手術検体で卵管采を詳細に検索することにより、卵管采に HGSC およびそれと連続する上皮内漿液性腺癌を認め、卵管采原発と特定した。HGSC では、卵管特に卵管采の詳細な観察と検索により原発巣が特定できることがある。

III. 泌尿生殖器に関する研究

1. 尿路上皮癌の原発巣および転移巣について免疫染色 (HER2, p53, Ki-67) を施行し、HER2 については ASCO/CAP ガイドラインに準じて免疫組織化学 (IHC) 法を用いて評価した。2+ のものについては FISH 法を施行して遺伝子増幅の検討を行った。結果は、約 17% の症例が IHC3+ であった。IHC2+ の症例のうち FISH 法にて 6 症例に遺伝子増幅が認められた。転移陽性例と陰性例における HER2 陽性例の割合には有意な差はみられなかった。

2. 前年度に引き続き、前立腺前方・移行領域癌

と後方・辺縁領域癌の臨床病理学的検討を行った。PTEN と SPINK1 の免疫染色を行い、領域ごとの発現の違いを比較検討した。また、ERG 陽性癌と陰性癌における SPINK1 の発現を比較検討した。前方・移行領域癌においては、後方・辺縁領域癌と比較して有意に PTEN loss の頻度が低かった。SPINK1 の発現については、有意差は認められなかった。一方、ERG の発現と SPINK1 の発現は排他的であった。

IV. 肝臓に関する研究

1. 自己免疫性肝炎における小葉中心性壊死について検討した。72 症例の生検肝のうち、典型的な小葉中心性壊死を有する例を用いて、リンパ球系マーカー、マクロファージ系マーカー、HLA-DR マーカーについて免疫染色を施行した。いずれのマーカーにおいても、中心性壊死部 > インターフェース肝炎部 > 背景間質で陽性細胞が認められた。中心性壊死部では、リンパ球系細胞の分布は、T 細胞 > B 細胞・形質細胞で、しかも CD8 陽性 T 細胞 > CD4 陽性 T 細胞であった。マクロファージ系陽性細胞は貪食マクロファージに一致した。HLA-DR はこれらの炎症性細胞で強陽性を示した。

2. 複数回生検を行っている原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の症例で、中沼分類を用いて組織学的な変化を検索し、生化学データ上の変化と相関性があるか否かを検討した。臨床所見 (生化学データの変化) と病理所見の相関性は、病理所見の変化と臨床データとの不一致例が多く観察された。ALP や γ GTP のデータが改善しているにも関わらず、組織学的に炎症や慢性非化膿性破壊性胆管炎 (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はなく、状況が許す限り肝生検の施行が望ましいと考えられた。

V. 乳腺に関する研究

1. 乳癌の MIB1 陽性細胞の核の大きさとその頻度について MIB1 陽性細胞の評価を - : 陰性, + : 陽性, ++ : 強陽性として乳癌の組織型による陽性細胞の相違について検索した。硬癌 : 小型の - 細胞が多く, +, ++ 細胞が少ない。非硬癌 (充実性腺管癌, 乳頭腺管癌, 粘液癌) : 腫瘍中心部では +, ++ 細胞がかなり多かった。辺縁部は硬癌に類似し, - 細胞が多く, 核の大きさは腫瘍の中心部に比べて小さいが, 硬癌よりはやや大きかった。浸潤性乳管癌のうち非浸潤部の腺管では, +, ++ の核は硬癌より多いが非硬癌より少なかった。浸潤性小葉癌で

は、小型の一細胞が多く、+、++細胞が少なかった。

2. 良悪境界病変を約300例集め、電算化した。ある病変では病理医により、導管内病変部で、良性(過形成)～悪性(非浸潤性乳管癌)まで診断にばらつきがある症例がみられた。アクチン、p63、CD10の免疫染色で検討したところ、管内の増生部位にまで陽性所見がある(二相性が明瞭である)場合、乳頭腫であり、良性である。ところが、管の周囲のみの陽性所見がある(筋上皮がある)場合、良悪の判定にばらつきが出ていた。

VI. 分子病理学的研究

原発性肺がんの発生・進展に関連する新規責任遺伝子の検索を行った。肺癌の発生と関連する責任遺伝子の局在を突き止める目的で肺腺がん、扁平上皮がんおよび神経内分泌性腫瘍合計306例を対象とし、8pにある19のDNAマーカーを用いPCR法によりマイクロサテライト不安定性MSI解析を行った。その結果、8p23.2、8p23.1、8p22および8p21におけるMSI頻度は、それぞれ20%、51%、24%と15%であり、8p23.1におけるMSI頻度は他の領域より有意に高いことが判明した。特にDNAマーカーである*D8SI819*におけるMSIは何れの組織型においても高頻度であったことから、肺がんの発生と関連する責任遺伝子が8p23.1に存在している可能性が示唆された。

「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、15,870例の病理組織診断、15,190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。とはいえ、これらの業務を完全に専業で行ったわけではなく、例年通りに教育業務と診断業務をお互いに協同し遂行した。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、初期研修医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名の新人(大学院生)の入局および1名の中途入局者があった。若手医師は順調に病理医として育成され、久方ぶりに2名の病理専門医合格者が誕生した。次世代に向けて、若き指導者とし

ての期待がかけられている。また、近年では継続的に入局者がある。本学卒業者のみならず、他大学出身者や他施設で研修した病理医の入局もみられる。これには、数年前に開設した「病理学講座・病院病理部ホームページ」が一役買っているように思われる。このホームページおよび口コミを通して「慈恵医大病理は伝統ある診断病理学の教室である」という認知度が高まった結果とも考えられる。この状況を反映してか、近年の入局者においては、診断病理学について深く研鑽したい、という者が目立つ。これは実際の診断業務や学生教育においては大変喜ばしいことであるが一方で、研究に対するモチベーションを高めていくことが困難な面もあることは否めない。この点は、次年度以降の課題と思われる。

多忙なデューティーワークをこなしつつ、研究に割く時間をどうやって捻出するかについては、各人が奮闘努力していることが、個人の自己評価からも伺える。これに対処するため、若手の分院勤務医師に週1回の本院での研究日を設置したり、講座所属医師の協力の元、病院病理部では3週間に1回の土曜日を研究日に充てたりということを行っているが、なかなか研究の活性化につながらないという実情がある。これを打開するための1つの策としては、臓器別研究グループのさらなる整備が必要と考えられる。現在は、消化管、肝、婦人科、泌尿生殖器、神経などのグループが存在するが、活動が円滑に行われているグループでは、人員も確保され、まずまずの成果が上がってきている。実績の上がっているグループでは病理と当該臨床科との連携が構築されていることが特徴であり、この点からも臨床病理学的研究には、臨床医とのコミュニケーションが不可欠であることが伺える。この点からも各グループにおいて、さらに密に当該臨床科との連携を強固にし、診断から研究へと展開していくことが重要であると思われる。各々のグループに適切な若手医師を配置させ、さらなる研究の活性化を図っていくとともに、さらに臓器系の拡充に努めることも必要であろう。

個々の医師がこなしているデューティーワークには大差ないはずであるが、空いた時間を有効に活用し、コツコツと成果を積み重ねる者もいれば、なかなか成果を出せない者もある。後者においては、成果を出している者のやり方を学び、個々の観点からも仕事の効率化を模索する、ということも重要であると思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nishikimi K¹⁾, Kiyokawa T¹⁾, Tate S¹⁾, Iwamoto M¹⁾, Shozu M¹⁾ (¹Chiba Univ). ARID1A expression in ovarian clear cell carcinoma with an adenofibromatous component. *Histopathology* 2015; 67(6) : 866-71.
- 2) Lim D (Natl Univ Health System), Ip PP¹⁾, Cheung AN¹⁾ (¹Univ Hong Kong), Kiyokawa T, Oliva E (Massachusetts General Hosp). Immunohistochemical comparison of ovarian and uterine endometrioid carcinoma, endometrioid carcinoma with clear cell change, and clear cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015; 39(8) : 1061-9.
- 3) Karamurzin YS (North Western State Med Univ), Kiyokawa T, Parkash V (Yale Sch Med), Jotwani AR¹⁾, Patel P¹⁾, Pike MC¹⁾, Soslow RA¹⁾²⁾ (²Weill Cornell Med Coll), Park KJ¹⁾ (¹Memorial Sloan Kettering Cancer Ctr). Gastric-type endocervical adenocarcinoma: an aggressive tumor with unusual metastatic patterns and poor prognosis. *Am J Surg Pathol* 2015; 39(11) : 1449-57.
- 4) Iwamoto M¹⁾, Nakatani Y¹⁾, Fugo K¹⁾, Kishimoto T¹⁾ (¹Chiba Univ), Kiyokawa T. Napsin A is frequently expressed in clear cell carcinoma of the ovary and endometrium. *Hum Pathol* 2015; 46(7) : 957-62.
- 5) Gao Z¹⁾, Hiroshima K²⁾, Wu X¹⁾, Zhang J¹⁾, Shao D (Yuyao Ctr Disease Control Prevention), Shao H¹⁾, Yang H¹⁾ (¹Yuyao People's Hosp), Yusa T (Chiba Rosai Hosp), Kiyokawa T, Kobayashi M²⁾ (²Tokyo Women's Med Univ), Shinohara Y (Natl Inst Occupational Safety Health), Roe O (NTNU, Nord-Trøndelag Hosp Trust, Aalborg Univ Hosp), Zhang X (Zhejiang Academy Med Sci), Morinaga K (Environmental Restoration and Conservation Agency of Japan). Asbestos textile production linked to malignant peritoneal and pleural mesothelioma in women: analysis of 28 cases in Southeast China. *Am J Ind Med* 2015; 58(10) : 1040-9.
- 6) Kato K¹⁾²⁾ (²Cancer Inst Hosp), Nishikimi K¹⁾, Tate S¹⁾, Kiyokawa T¹⁾, Shozu M¹⁾ (¹Chiba Univ). Histopathologic tumor spreading in primary ovarian cancer with modified posterior exenteration. *World J Surg Oncol* 2015; 13 : 230.
- 7) 堀口絢奈, 梅澤 敬, 梅森宮加, 土屋幸子, 石橋智美, 副島友莉恵¹⁾, 沢辺元司¹⁾ (¹東京医科歯科大), 清川貴子, 池上雅博, 鷹橋浩幸. 内視鏡的逆行性胆管膵管造影下ブラシ細胞診における BD シュアパス液状化細胞診の診断精度と標本適否の検討. *日臨細胞誌* 2015; 54(4) : 238-43.
- 8) Motohashi M¹⁾, Wempe MF (Univ Colorado), Mutou T (SRICC), Takahashi H, Kansaku N¹⁾, Ikegami M, Inomata T¹⁾, Asari M¹⁾, Wakui S¹⁾ (¹Azabu Univ). Male rats exposed in utero to di (n-butyl) phthalate: Age-related changes in Leydig cell smooth endoplasmic reticulum and testicular testosterone-biosynthesis enzymes/proteins. *Reprod Toxicol* 2016; 59 : 139-46.
- 9) Saito S, Tajiri H, Ikegami M. Endoscopic features of submucosal deeply invasive colorectal cancer with NBI characteristics : S Saito et al. Endoscopic images of early colorectal cancer. *Clin J Gastroenterol* 2015 ; 8(6) : 353-9.
- 10) Saito S, Tajiri H, Ikegami M. Serrated polyps of the colon and rectum : Endoscopic features including image enhanced endoscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2015 ; 7(9) : 860-71.
- 11) Goda K, Dobashi A, Yoshimura N, Kato M, Aihara H, Sumiyama K, Toyozumi H, Kato T, Ikegami M, Tajiri H. Narrow-band imaging magnifying endoscopy versus lugol chromoendoscopy with pink-color sign assessment in the diagnosis of superficial esophageal squamous neoplasms : a randomised noninferiority trial. *Gastroenterol Res Pract* 2015 ; 2015 : 639462.
- 12) Akiyama M, Yamaoka M, Mikami-Terao Y, Yokoi K, Inoue T, Hiramatsu T, Ashizuka S, Yoshizawa J, Katagi H, Ikegami M, Ida H, Nakazawa A (Natl Ctr Child Health Development), Okita H¹⁾, Matsumoto K¹⁾ (¹Natl Res Inst Child Health Development). Paraneoplastic syndrome of angiomatoid fibrous histiocytoma may be caused by EWSR1-CREB1 fusion-induced excessive interleukin-6 production. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37(7) : 554-9.
- 13) Kashiwagi Y, Nagoshi T, Yoshino T, Tanaka TD, Ito K, Harada T, Takahashi H, Ikegami M, Anzawa R, Yoshimura M. Expression of SGLT1 in human hearts and impairment of cardiac glucose uptake by phlorizin during ischemia-reperfusion injury in mice. *PLoS One* 2015; 10(6) : e0130605.
- 14) Umezawa T¹⁾, Umemori M¹⁾, Horiguchi A¹⁾, Nomura K, Takahashi H, Yamada K, Ochiai K, Okamoto A, Ikegami M, Sawabe M¹⁾ (¹Tokyo Med Dent Univ). Cytological variations and typical diagnostic features of endocervical adenocarcinoma in situ : a retrospective study of 74 cases. *Cytojournal* 2015; 12 : 8.
- 15) Suzuki T, Suwa K, Ogawa M, Eto K, Kawahara H,

- Fujita T, Ikegami M, Yanaga K. Adjuvant chemotherapy for the perineural invasion of colorectal cancer. *J Surg Res* 2015; 199(1) : 84-9.
- 16) Mafune A, Hama T, Suda T, Suzuki Y (Int Univ Health 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.
- 17) Wakui S¹⁾, Motohashi M¹⁾, Inomata T¹⁾, Ichihara N¹⁾, Mutou T (SRICC), Takahashi H, Ikegami M, Asari M¹⁾ (¹Azabu Univ). Three-dimensional reconstruction of deferent ducts papillae in urogenital duct system of the male rat. *Prostate* 2015; 75(6) : 646-52.
- 18) Motohashi M¹⁾, Wakui S¹⁾, Takahashi H, Yoshida A¹⁾, Mutou T (Drug Safety Testing Ctr), Ikegami M, Asari M¹⁾, Inomata T¹⁾ (¹Azabu Univ). Adenocarcinoma of the ampullary glands of the ductus deferens in a Sprague-Dawley rat. *Toxicol Pathol* 2015; 43(4) : 593-9.
- 19) Kawaguchi K¹⁾, Kawanishi K¹⁾, Itabashi M¹⁾, Fujii A¹⁾, Kanetsuna Y, Huchinoue S¹⁾, Ohashi R (Nippon Med Sch), Koike J (Kawasaki Municipal Tama Hosp), Honda K¹⁾, Nagashima Y¹⁾, Nitta K¹⁾ (¹Tokyo Women's Med Univ). Atypical hemolytic uremic syndrome diagnosed four years after ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20(Suppl.2) : 61-5.
- 20) Hojo S, Kawahara H, Watanabe K, Tomoda M, Akiba T, Kanetsuna Y, Yanaga K. Usefulness of laparoscopic surgery for acute abdomen resulting from non-occlusive mesenteric ischemia. *Jikeikai Med J* 2015; 62(2) : 59-61.
- 21) Numata T, Araya J, Mikami J, Hara H, Harada T, Takahashi H, Nakayama K, Kuwano K. A case of pulmonary lymphangioliomyomatosis complicated with uterine and retroperitoneal tumors. *Respir Med Case Rep* 2015; 15 : 71-6.
- 22) Tomoda M, Kawahara H, Watanabe K, Akiba T, Kanetsuna Y, Yanaga K. An unusual cause of colonic perforation in ulcerative colitis accompanying with fissuring ulcer. *Jikeikai Med J* 2015; 62(4) : 95-8.
- 23) Hano H, Takasaki S, Endo Y¹⁾, Harada T, Komine K, Koike Y¹⁾²⁾ (¹Fuji City General Hosp, ²Itabashi Chuo Med Ctr). Histological reassessment of the role of bridging fibrosis in the angioarchitectural features associated with lobular distortion of the liver in chronic viral hepatitis. *Hepatol Res* 2016; 46(3) : E70-8.
- 24) Komita H, Koido S, hayashi K, Kan S, Ito M, Kamata Y, Suzuki M, Homma S. Expression of immune checkpoint molecules of T cell immunoglobulin and mucin protein 3/galectin-9 for NK cell suppression in human gastrointestinal stromal tumors. *Oncol Rep* 2015; 34(4) : 2099-105.
- 25) 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. *Tumor Bio* 2015; 36(8) : 5913-23.
- 26) Kobayashi M, Sumiyama K, Ban Y, Dobashi A, Ohya TR, 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.
- 27) Yamakawa H, Yoshida M, Yamada M, Ishikawa T, Takagi M, Katagi H, Yoshida J, Kosuga T, Kuwano K. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy associated with urothelial carcinoma of the urinary bladder: antemortem diagnosis by pulmonary microvascular cytology. *Clin Case Rep* 2015; 3(9) : 735-9.
- 28) Yamakawa H, Yoshida M, Yabe M, Baba E, Ishikawa T, Takagi M, Katagi H, Kuwano K. Useful strategy of pulmonary microvascular cytology in the early diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma in a patient with hypoxemia: a case report and literature review. *Intern Med* 2015; 54(11) : 1403-6.
- 29) 佐藤 峻, 鷹橋浩幸. 【副腎と腎臓の腫瘍性病変－画像・臨床・病理の triangle－】腎細胞癌と鑑別を要する腫瘍の病理. *日泌尿会誌* 2015; 31(6) : 702-16.
- 30) Sasaki H, Kido M, Miki K, Aoki M, Takahashi H, Dokiya T (Saitama Med Univ), Yamanaka H (Kurosawa Hosp), Fukushima M (Translational Res Informatics Ctr), Egawa S. Results of central pathology review of prostatic biopsies in a contemporary series from a phase III, multicenter, randomized controlled trial (SHIP0804). *Pathol Int* 2015; 65(4) : 177-82.

II. 総 説

- 1) 清川貴子. 婦人科がんの形態と機能の架け橋子宮平滑筋肉腫の病理像. *日婦腫瘍会誌* 2015; 33(2) : 153-60.
- 2) 清川貴子. 【卵巣腫瘍 I－病理の新しい考えかた－】性索間質性腫瘍. *病理と臨* 2015; 33(9) : 970-6.
- 3) 清川貴子. 改訂された WHO 組織分類 (2014) にお

ける子宮体部腫瘍と子宮内膜未分化癌。病理と臨
2015 ; 33(9) : 1024-5.

- 4) 濱谷茂治, 池上雅博, 廣岡信一, 会澤大介, 三石雄大, 斎藤彰一. 【大腸 ESD/EMR ガイドラインの正しい運用のために】 使用する側からみた運用上のポイント 病理診断. 臨消内科 2016 ; 31(1) : 69-76.
- 5) 井出大資, 斎藤彰一, 猪又寛子, 玉井尚人, 相原弘之, 池上雅博. 【カプセル内視鏡の現況と最新動向】 大腸カプセル内視鏡 腫瘍性病変の診断とその有用性. 臨消内科 2015 ; 30(13) : 1655-64.
- 6) 斎藤彰一, 池上雅博. 【解説】よくわかる大腸 ESD/EMR ガイドライン】 根治性判定. Intestine 2015 ; 19(5) : 475-80.
- 7) 金網友木子¹⁾²⁾ (¹KYK 病理組織研究所), 本田一穂²⁾³⁾ (²東京女子医科大, ³昭和). 【移植医学の進歩と病理の役割】 移植病理各論 腎臓移植 拒絶反応以外の合併症. 病理と臨 2016 ; 34(2) : 158-68.
- 8) 高崎 健, 羽野 寛, 小峯多雅. ヒト正常肝末梢域における動脈枝の緩衝作用と関連したリンパ系の形態学的研究. 慈恵医大誌 2015 ; 130(4) : 83-93.
- 9) 鷹橋浩幸. 前立腺癌のリスク分類 その成り立ちと意義前立腺癌の新しいグレードグループ分類 New grading system for prostate cancer. Jpn J Diag Imaging 2016 ; 34(1) : 58.
- 10) 鷹橋浩幸, 佐藤 峻, 萬 昂士. 【前立腺がんのスクリーニングと診断】 前立腺がん病理診断の最新情報 前立腺癌の新しいグレード分類 Gleason 分類からの旅立ち. Prostate J 2015 ; 2(2) : 205-9.

III. 学会発表

- 1) 清川貴子. (シンポジウム 1 : 婦人科境界悪性腫瘍の統一見解と長期予後) 卵巣粘液性境界悪性腫瘍 : 病理像と予後. 第 104 回日本病理学会総会. 名古屋, 4 月. [日病理会誌 2015 ; 104(1) : 186]
- 2) 木村寛子, 清川貴子, 保坂倫子, 池上雅博, 鷹橋浩幸. (ポスター発表 (一般) 87 : 人体病理 (女性生殖器 4)) 卵管采の詳細な検索により原発巣を特定しえた高異型漿液性腺癌 (HGSC) の一例. 第 104 回日本病理学会総会. 名古屋, 4 月. [日病理会誌 2015 ; 104(1) : 433]
- 3) 牧島 玲, 清川貴子, 岡安美央子, 鷹橋浩幸, 池上雅博. (ポスター発表 (一般) 28 : 人体病理 (女性生殖器 2)) 腺筋症から発生した低悪性度子宮内膜間質肉腫 (ESS) の 1 例. 第 104 回日本病理学会総会. 名古屋, 4 月. [日病理会誌 2015 ; 104(1) : 362]
- 4) 梅澤 敬, 清川貴子, 池上雅博, 鷹橋浩幸. (細胞検査士会要望教育シンポジウム : 癌取扱い規約にそった組織像と細胞像) 子宮頸癌取扱い規約に沿った組織像と細胞像 - 細胞学的立場から -. 第 56 回日本臨床

細胞学会総会春期大会. 松江, 6 月. [日臨細胞会誌 2015 ; 54(Suppl.1) : 141]

- 5) 梅森宮加, 梅澤 敬, 堀口純奈, 土屋幸子, 春間節子, 清川貴子, 池上雅博, 鷹橋浩幸. (一般演題 (口演) : 口腔) Orcellex-ブラシと BD シュアパスTM 法による口腔擦過細胞診. 第 56 回日本臨床細胞学会総会春期大会. 松江, 6 月. [日臨細胞会誌 2015 ; 54(Suppl.1) : 190]
- 6) 梅澤 敬, 本澤恵璃, 柴田瑠子, 梅森宮加, 田所嗣美, 堀口純奈, 石橋智美, 土屋幸子, 春間節子, 根本淳, 高橋 潤, 河西美智子, 深澤 寧, 福田由美子, 保坂倫子, 木村寛子, 三石雄大, 萬 昂士, 会澤大介, 廣岡信一, 清川貴子, 池上雅博, 鷹橋浩幸. Multi-tissue control block を用いた免疫組織化学のマネジメント : 外部コントロール切片による品質管理. 第 132 回成医会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 130(6) : 172]
- 7) 林 勇介, 鈴木正章, 櫻井和也, 中島 研, 須藤明美, 大和田麻美子, 牧島 玲, 片木宏昭, 中村麻子, 鹿 智恵, 原田 徹, 千葉 論, 池上雅博. 組織検体における好酸球染色の検討 : ハンセル染色の変法の開発. 第 132 回成医会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 130(6) : 173-4]
- 8) 野崎良子, 佐藤 峻, 萬 昂士, 池上雅博, 鷹橋浩幸. (ポスター発表 (学部学生) 12 : 学部学生 (泌尿器 + 男性生殖器) 腎細胞癌の pT 分類に関する臨床病理学的検討. 第 104 回日本病理学会総会. 名古屋, 4 月. [日病理会誌 2015 ; 104(1) : 520]
- 9) 会澤大介, 藤ヶ崎純子, 池内 聡, 松島理士, 池上雅博, 鷹橋浩幸. (ポスター発表 (一般) 135 : 人体病理 (中枢神経系 5)) 小脳背側に発生した Neurenteric cyst の一例 第 104 回日本病理学会総会. 名古屋, 4 月. [日病理会誌 2015 ; 104(1) : 490]
- 10) 千葉 論, 三石雄大, 牧島 玲, 片木宏昭, 中村麻子, 鹿 智恵, 原田 徹, 遠藤泰彦, 鈴木正章, 池上雅博. (ポスター発表 (一般) 113 : 人体病理 (臓器・分野横断的 5)) MIB1 (Ki67) 陽性細胞は核が大きいのか? 第 104 回日本病理学会総会. 名古屋, 4 月. [日病理会誌 2015 ; 104(1) : 466]
- 11) 萬 昂士, 佐藤 峻, 池上雅博, 鷹橋浩幸. (ポスター発表 (一般) 84 : 人体病理 (腎・泌尿器系 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. 第 104 回日本病理学会総会. 名古屋, 4 月. [日病理会誌 2015 ; 104(1) : 429]
- 12) 原田 徹, 小峯多雅, 柳沢春華, 石川智久, 羽野 寛, 牧島 玲, 片木宏明, 中村麻子, 鈴木正章, 池上雅博. (ポスター発表 (一般) 73 : 人体病理 (肝臓 3)) 複数回生検にて評価し得た PBC における病理学的病勢と臨床経過との比較検討. 第 104 回日本病理学会総会.

名古屋, 4月. [日病理会誌 2015; 104(1): 415]

- 13) 中村麻子, 浜谷茂治, 会澤大介, 廣岡信一, 池上雅博. (ポスター発表(一般) 15: 人体病理(下部消化管2)) 大腸神経内分泌腫瘍の病理学的検討 特に関リンパ節転移について. 第104回日本病理学会総会. 名古屋, 4月. [日病理会誌 2015; 104(1): 346]
- 14) 鹿 智恵, 大和田麻美子, 須藤明美, 原田 徹, 牧島 玲, 鷹橋浩幸, 千葉 諭, 池上雅博, 羽野 寛. (ポスター発表(一般) 1: 人体病理(臓器・分野横断的1)) ヒト胎児組織におけるp40の発現と意義. 第104回日本病理学会総会. 名古屋, 4月. [日病理会誌 2015; 104(1): 330]
- 15) 三石雄大, 廣岡信一, 濱谷茂治, 会澤大介, 鷹橋浩幸, 池上雅博. (一般口演19: 人体病理 上部消化管1) 十二指腸の胃型粘膜内腫瘍の臨床病理学的特徴. 第104回日本病理学会総会. 名古屋, 4月. [日病理会誌 2015; 104(1): 305]
- 16) 鹿 智恵, 原田 徹, 鷹橋浩幸, 池上雅博, 羽野 寛. (一般口演16: 人体病理 呼吸器 腫瘍2) 肺腺癌と扁平上皮癌におけるTTF-1タンパクの発現と意義. 第104回日本病理学会総会. 名古屋, 4月. [日病理会誌 2015; 104(1): 294]
- 17) 佐藤 峻, 萬 昂士, 木村高弘, 金網友木子, 中野雅貴, 池上雅博, 鷹橋浩幸. (一般口演9: 人体病理 泌尿器2) 前立腺前方/移行領域癌の臨床病理学および分子遺伝学的特徴. 第104回日本病理学会総会. 名古屋, 4月. [日病理会誌 2015; 104(1): 275]
- 18) 酒田昭彦, 小峯多雅, 柳澤春華. (一般口演34: 人体病理 肝・胆道2) 自己免疫性肝炎におけるパラメータとしての小葉中心性壊死と炎症. 第104回日本病理学会総会. 名古屋, 4月. [日病理会誌 2015; 104(1): 325]
- 19) 金網友木子, 中野雅貴, 佐藤 峻. (ポスター発表(一般) 83: 人体病理(腎・泌尿器系1)) 腎管状嚢胞癌の1例. 第104回日本病理学会総会. 名古屋, 4月. [日病理会誌 2015; 104(1): 428]
- 20) 鷹橋浩幸. (コンパニオンミーティング3: 泌尿器病理研究会(Japanese Society of Urological Pathology) Gleason scoreの新たな展開) 前立腺癌 Epstein/ISUP 分類の概要 - Gleason 分類からの旅立ち -. 第104回日本病理学会総会. 名古屋, 4月. [日病理会誌 2015; 104(1): 535]

IV. 著 書

- 1) 清川貴子. 外陰・陰・子宮頸部. 日本臨床細胞学会編. 細胞診ガイドライン1: 婦人科・泌尿器科. 2015年版. 東京: 金原出版, 2015. p.18-50.
- 2) 清川貴子. 3章: 子宮腫瘍の概要と鑑別診断 子宮内膜癌と関連病変. 青笹克之(大阪大) 総編集, 本山

悌一(がん研究会がん研究所) 専門編集. 癌診療指針のための病理診断プラクティス: 婦人科腫瘍. 東京: 中山書店, 2015. p.118-34.

- 3) 清川貴子訳. 第30章: 細胞病理学. ルーピン E (ジェファーソン医科大), ライスナー HM (ノースカロライナ大) 編, 河原 栄(金沢大), 中谷行雄(千葉大) 監訳. ルーピンカラー基本病理学. 第5版. 東京: 西村書店, 2015. p.717-21.

V. その他

- 1) 櫻村弘隆¹⁾, 櫻村好夫¹⁾ (¹⁾櫻村胃腸科外科), 下田忠和²⁾, 佐々木恵子²⁾, 鷹尾俊達(神戸大), 角嶋直美²⁾, 小野裕之²⁾ (²⁾静岡県立静岡がんセンター), 金本秀行(静岡県立総合病院), 池上雅博. 早期胃癌研究会症例異所性胃粘膜由来の十二指腸球部早期癌の1例. 胃と腸 2016; 51(3): 382-91.
- 2) 成廣哲史, 中島紳太郎, 満山喜宣, 衛藤 謙, 小村伸朗, 池上雅博, 矢永勝彦. 上行結腸孤立性転移を契機に発見された原発性小腸癌の1例. 日消外会誌 2015; 48(5): 442-8.
- 3) 森澤紀彦, 山本 泉, 川邊万佑子, 岡林佑典, 吉岡友基, 中村真未, 萬 昂士, 勝俣陽貴, 勝馬 愛, 高橋康人, 中田泰之, 丹野有道, 大城戸一郎, 坪井伸夫, 横尾 隆. 血圧低下を契機に非閉塞性腸管虚血症を発症した血液透析患者の2例. 日透析医会誌 2015; 48(11): 669-75.
- 4) 占部文彦, 田代康次郎, 木村章嗣, 木村高弘, 三木健太, 鷹橋浩幸, 颯川 晋. 緩徐な発育を示した精巣上体悪性リンパ腫の1例. 泌紀 2015; 61(12): 519-23.
- 5) Suzuki Y, Takahashi-Fujigasaki J (Tokyo Metropolitan Inst Gerontology), Akasaki Y, Matsushima S, Mori R, Karagiozov K, Joki T, Ikeuchi S, Ikegami M, Manome Y, Murayama Y. BRAF V600E-mutated diffuse glioma in an adult patient: a case report and review. Brain Tumor Pathol 2016; 33(1): 40-9.

ウイルス学講座

教授：近藤 一博 ウイルス学, 分子生物学
講師：小林 伸行 ウイルス学, 精神医学

教育・研究概要

I. 教育概要

1. 医学科講義・実習

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

疲労や疲勞によってもたらされるうつ病などの疾患は社会的に大きな問題となっている。本研究部では、これらの問題に対し、ヘルペスウイルスの研究を通して解決することを目的としている。ウイルスは、寄生する宿主に完全に依存しているため、他の微生物よりも宿主との相互作用が強く、これまでにガン研究や遺伝子研究に多くの知見をもたらした。我々も、この様なウイルスの性質を利用して、メカニズムが殆ど解明されていない疲労や疲勞による疾患にアプローチを図っている。

特に我々が研究対象としているのは、ほとんどのヒトに潜伏感染するヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) である。特に、我々が見出したHHV-6潜伏感染タンパク SITH-1は、うつ病の大きな危険因子となっていることに加え、脳のストレス応答に強い影響を及ぼすことが判って来た。このため、その解析

によってうつ病などのストレス関連疾患の発症機構や予防法が見いだされることが期待される。

また、疲労によるHHV-6とHHV-6の近縁のウイルスであるHHV-7の再活性化は、疲労に関する多くの情報をもたらす。これらを利用した研究により、疲労の発生する機構の多くを明らかにするとともに、客観的な疲労の測定法を開発することができた。さらに、これらの成果を利用して、各種の疲労を生理的な疲労現象（生理的疲労）と病的な疲労感の亢進（病的疲労）とに区別することが可能であることを示し、疲労の予防法・治療法に新たな局面を開くことに成功した。個々の研究の具体的内容を以下に示す。

1. うつ病の発症の素因となる因子の解明

うつ病は疲労やストレスが引き金となって発症するが、うつ病になりやすいかそうでないかの素因には個人差がある。通常、疾患のなりやすさに関する素因には染色体DNA配列に起因する遺伝因子が大きいとされる。しかし、うつ病は遺伝的要因が非常に小さい疾患であることが知られており、うつ病の素因がどの様にもたらされるかは謎であった。この様な素因を解明するために、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あった。抗SITH-1抗体陽性者は、うつ病患者に特異的に存在し、陽性率は約60であった、対象的に健常者での陽性率は25%であり、オッズ比は50以上であった。このことは、SITH-1が陽性であることにより、うつ病発症の危険性が約50倍上昇することを意味している。この素因のメカニズムを解明するために、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

ストレス応答機構としては、視床下部-脳下垂体-副腎軸 (HPA axis) が良く知られており、通常の場合、ストレス応答というと HPA axis の反応による副腎皮質ホルモンやアドレナリンなどの放出を指す場合が多い。この反応は、生体の過剰な炎症を抑えるとともに、脳に「ストレスに対抗して頑張れ」という意識を生じさせる。これに対し疲労は、生体の炎症反応である炎症性サイトカインの産生を促し、脳に「ストレスが蓄積したので休め」という感覚を生じさせる。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、疲労による HHV-6 の再活性化機構を詳細に検討し疲労とサイトカイン産生の関係を検討した。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、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. 唾液中 HHV-6, HHV-7 による疲労測定法を利用した生理的疲労と病的疲労の鑑別

疲労は、運動や労働によって生じる生理的疲労と、特に疲労の原因となる負荷がないにも関わらず脳が疲労を感じてしまう病的疲労とに大別される。生理的疲労が休息によって容易に改善されるのに対し、病的疲労は長期化、慢性化することが多く、治療に長時間を要する。うつ病や慢性疲労症候群 (CFS) などの脳の慢性疾患によって生じる疲労が病的疲労

の代表である。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、従来の疲労測定は、個人が疲労をどの程度感じているかによって疲労を測定することによっており、生理的疲労と病的疲労とを区別することができなかった。

そこで、唾液中 HHV-6, HHV-7 を利用した疲労測定法によって客観的疲労測定を行った。残業や運動による生理的疲労では、唾液中 HHV-6, HHV-7 の有意な増加が観察された。これに対し、CFS 患者やうつ病患者では、自覚的な疲労感が強いにも関わらず、唾液中 HHV-6, HHV-7 の増加は見られず、HHV-7 はむしろ低下傾向にあった。これにより、自覚的疲労感が強いにも関わらず唾液中 HHV-6, HHV-7 が増加していない人では、病的疲労である可能性が高いことが判った。また、病的疲労はうつ症状の一つと考えられるため、この判定法は、うつ病の早期発見にも貢献できるものと考えられた。

これまで、末梢臓器の慢性疾患による疲労は、特に根拠なく病的疲労ととらえられており、このような疾患による疲労に対する正しい対処法は確立されていなかった。そこで我々は、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、多種のビタミンやミネラル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ともに、このような栄養剤による治療が可能であることが示された。このことから、唾液中 HHV-6, HHV-7 による疲労測定法を利用した生理的疲労と病的疲労の鑑別は、疲労の分類を再構成し、治療法の選定に大きな影響を与えるものであることが示唆された。

「点検・評価」

1. 教育

本年度のウイルス学の講義は非常に出席率が良く、

学生から受ける質問も質、量ともに向上していた。学年によってばらつきがあるため、一概に言うことはできないが、3年生の教育の質の向上に、多くの先生方が協力して取り組んでいる成果が出ているのではないかと感じている。また、Early research exposureの影響もあって、研究に興味をもって講義を聴く学生が増えてきたことも良い影響を与えていると考えられる。

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、例年よりは数は減っているものの、出席さえすれば良いという習慣がついてしま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。

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) Suzuki A¹⁾, Shibata N¹⁾, Kasanuki K¹⁾, Nagata T, Shinagawa S, Kobayashi N, Ohnuma T¹⁾, Takeshita Y¹⁾, Kawai E¹⁾, Takayama T¹⁾, Nishioka K¹⁾, Motoi Y¹⁾, Hattori N¹⁾, Nakayama K, Yamada H, Arai H¹⁾ (¹Juntendo Univ). Genetic association between presenilin 2 polymorphisms and Alzheimer's disease and dementia of Lewy body type in a Japanese population. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2016; 6(1): 90-7.
- 2) Kobayashi N, Shinagawa S, Nagata T, Shimada K, Shibata N¹⁾, Ohnuma T¹⁾, Kasanuki K¹⁾, Arai H¹⁾ (¹Juntendo Univ), Yamada H, Nakayama K, Kondo

K. Development of biomarkers based on DNA methylation in the NCAPH2/LMF2 promoter region for diagnosis of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *PLoS One* 2016; 11(1): e0146449.

II. 総説

- 1) 小林伸行, 近藤一博. 【透析患者の疲労感】疲労研究の最前線 疲労の尺度と疾病. *臨透析* 2015; 31(12): 1447-52.
- 2) 永田智行, 品川俊一郎, 小林伸行, 中山和彦. 【精神神経疾患のゲノム研究: 失われた遺伝率の謎を求めて】アルツハイマー病におけるゲノミクスでわかったこと. *臨精医* 2015; 44(10): 1385-92.

III. 学会発表

- 1) 嶋田和也, 小林伸行, 岡直美, 玉井将人, 近藤一博. HCMV 潜伏タンパク質 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.
- 2) Kobayashi N, Aoki R, Sshimada K, Tamai M, Yamadera W, Iwashita M, Ito Y, Nakayama K, Kondo K. (Poster) Investigation of mechanism for human herpesvirus (HHV-) 6 and HHV-7 reactivation in sleep apnea syndrome (睡眠時無呼吸症候群を対象とした, HHV-6, HHV-7 の再活性化メカニズムの検討). 第63回日本ウイルス学会学術集会. 福岡, 11月.
- 3) Shimada K, Kobayashi N, Oka N, Tamai M, Takahashi M, Kondo K. (Workshop: DNA viruses: Pathogenesis) Human cytomegalovirus (HCMV) latency-associated protein ORF152 induces calcium influx and inhibits gene expression in central nervous system (ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) 潜伏感染タンパク質 ORF152 が神経機能に与える影響). 第63回日本ウイルス学会学術集会. 福岡, 11月.

細菌学講座

教授：水之江義充	細菌学, 分子生物学
講師：田畠亜紀子	細菌学, 分子生物学
講師：岩瀬 忠行	細菌学, 分子生物学
講師：杉本 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. 生きているが培養できない (VBNC: Viable but nonculturable) 細菌の解析

大腸菌を含め多くの細菌が、VBNC 状態になることが知られている。主に、食中毒において、感染源を特定する上で大きな問題となっている。今回、腸管出血性大腸菌の臨床分離株から、低温・低栄養ストレスによって VBNC になるサブセットを見出した。その表現型は一遺伝子の変異に起因しており、ストレス暴露によって外膜の透過性が亢進し、ペリプラズム領域の抗酸化物質が減少し、その結果、酸素呼吸によって生じたヒドロキシラジカルが内膜およびゲノム DNA の損傷 (細胞死) を惹起することが明らかになった。抗酸化物質含有培地で VBNC 腸管出血性大腸菌を培養したところ、分離培養することが可能であった。

II. シグマ因子変異臨床分離株の解析

腸管出血性大腸菌のストレス応答を検討する中で、ストレス応答を制御するシグマ因子に、新規の single point mutation が生じた株を見出した。本変異の解析により、当該部位の疎水性アミノ酸を親水性アミノ酸へと置換することで、シグマ因子に機能不全を引き起こすことが確認された。さらに、レポーターアッセイによって、本変異を持ったシグマ因子は、その支配下にあるストレス耐性に寄与する遺伝子群の発現誘導を行えないことが明らかになった。本研究はシグマ因子の機能部位の特定に寄与するものと考えられる。本研究は AMED 研究班の支援を一部受けて行われている。

III. シグマ因子活性測定法の開発

ストレス応答を制御するシグマ因子の活性は、病原細菌のストレス抵抗性を検討するうえで極めて重要な指標となる。しかしながら、その活性を直接的に測定することは難しい。そこで本検討において、シグマ因子によって正に制御される細菌のグリコーゲン合成に着目し、細菌のグリコーゲン量を簡便か

つ鋭敏に定量することでシグマ因子の活性を間接的に測定する方法を開発した。本法は 3 mg/ml までグリコーゲンを直線的に検出可能であり ($R^2 = 0.994$)、シグマ因子の活性の測定に応用することができた。本研究は AMED 研究班の支援を一部受けて行われている。

IV. 哺乳類腸内における窒素固定

窒素固定 (NF) 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ある。近年の研究により、昆虫の腸内における NF は実験的に確認されたが、哺乳類の腸内における NF の詳細はまだまだ明らかではない。

本検討において、窒素固定細菌 (NFB) のみを有するマウスを開発し、その腸内において、NF 遺伝子が発現していることを RT-PCR により確認した。また腸内容物に重窒素ガス ($15N_2$) 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 ($\delta 15N$) を分析したところ、NFB を有するマウスにおいてのみ、 $\delta 15N$ が有意に上昇することを確認した。また、機器メーカーとともに開発を行った $15N_2$ 暴露用の閉鎖型循環式インキュベータを用いて NFB を有するマウスを飼育し、その体組織の $\delta 15N$ について分析したところ、体毛では有意な差は見られなかったが、腸内容物、腸管、そして肝臓において $\delta 15N$ の有意な上昇が認められた。現在、より詳細な検討を行っている。

V. 8 型分泌装置の作動機構の解明

8 型分泌装置はタンパク質の分泌と curli 線毛と呼ばれる菌体外アミロイド線維の形成が共役したユニークなタンパク質分泌装置である。Curli は、主要成分 CsgA と補助成分 CsgB によって構成され、外膜にアンカーした CsgF を介して菌の表面に結合する。これらは、リボソームで合成されたあと、内膜に存在する Sec トランスロコンを通してペリプラズムへ輸送され、最終的に外膜に埋め込まれた CsgG のチャネルを通して菌体外へ分泌される。本研究では、分子シャペロン DnaK が curli の産生に依存したバイオフィルムの形成に必須であることを見出し、curli 産生を正に制御する複数のタンパク質のフォールディングに重要であることを明らかにした。

VI. 植物由来ポリフェノールの新規生理機能の開拓

食品に含まれる機能性成分の潜在的能力の開拓は食品の付加価値を高めるとともに、食による疾病予

防への応用展開が期待される。本研究では、食品成分を用いて慢性的な細菌感染症との関連が強いバイオフィルムの形成を阻害できるかを検討した。その結果、植物由来ポリフェノールである 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。さらに Myricetin は、メチシリン耐性株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。現在、Myricetin 類縁体の中で約 10 倍活性の高い化合物の作用機序の解明を進めている。

Ⅶ. バイオフィルム崩壊メカニズムの解析

黄色ブドウ球菌のバイオフィルムは 8 時間で形成されるが 24 時間後には崩壊した。細胞外マトリックス解析から、この崩壊はマトリクス中の核酸の分解との関連が示唆された。バイオフィルム上清中に、バイオフィルム破壊作用がみられ、イオン交換カラムで分画した活性画分には DNA zymography 解析においてヌクレアーゼ (nuc) 活性がみられた。黄色ブドウ球菌は nuc の産生が知られており、nuc 変異株ではバイオフィルムの崩壊が抑制されたことから、nuc 分泌によりバイオフィルム崩壊が起こることが示唆された。

Ⅷ. 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・肝臓内科の光永真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。現在、マウス感染症モデルを用いてその効果を検証している。

Ⅸ. 薬剤耐性菌の迅速検出方法の開発

感染症起炎菌の薬剤感受性を速やかに確認することは、治療方針を決定する上で極めて重要である。即日の同定／確認を目指し、現在、基盤研究部門ならびに国内メーカーとともに新規薬剤耐性菌の迅速検出方法の開発を行っている。

【点検・評価】

1. 教育について

教育に関しては、臨床基礎医学 (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、114 名を数班に分け、学生に密着して指導を行い、カリキュラムをよく理解させることができた。また、

演習として感染・免疫テュートリアルを担当した。

3 年次医学生の研究室配属では 5 名を、6 年次医学生の実習では 5 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細菌のバイオフィルム形成機構の解明および細菌のストレス応答に関する研究が大きく前進した。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) VBNC 細菌の解析、2) シグマ因子変異臨床分離株の解析、3) シグマ因子活性測定法の開発、4) 哺乳類腸内における NF、5) 8 型分泌装置の作動機構の解明、6) 植物由来ポリフェノールの新規生理機能の開拓、7) バイオフィルム崩壊メカニズムの解析、8) 新規感染症治療法の開発、9) 薬剤耐性菌の迅速検出方法の開発などがあげられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Chiba A, Sugimoto S, Sato F, Hori S, Mizunoe Y. A refined technique for extraction of extracellular matrices from bacterial biofilms and its applicability. *Microb Biotechnol* 2015; 8(3) : 392-403.
- 2) Koyama R¹⁾, Okuda K, Matsushita K (Kawasaki Municipal Tama Hosp), Beppu M¹⁾ (St. Marianna Univ), Mizunoe Y. Antimicrobial and antibiofilm effects of ozonated water for prevention and treatment of bone and joint infections. *J St Marianna Univ* 2015; 6(1) : 1-7.
- 3) Sugimoto S, Arita-Morioka K¹⁾, Mizunoe Y, Yamanaka K¹⁾, Ogura T¹⁾ (Kumamoto Univ). Thioflavin T as a fluorescence probe for monitoring RNA metabolism at molecular and cellular levels. *Nucleic Acids Res* 2015; 43(14) : e92.

II. 総説

- 1) 水之江義充, 千葉明生, 岩瀬忠行, 杉本真也. 【バイオフィルム研究の最前線】医歯薬学 バイオフィルム細胞外マトリックスの分離解析. *化療の領域* 2015; 31(11) : 2158-65.

III. 学会発表

- 1) 有田健一¹⁾, 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 をターゲットにした小分子化合物を用いた新規バイオフィルム阻害法の開発. 第 12 回 21 世紀大腸菌研究会. 大津, 6 月.
- 2) 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 VIII 型分泌装置の発現と品質を制御する. 第 12 回 21 世紀大腸菌研究会. 大津, 6 月.
- 3) 千葉明生, 杉本真也, 水之江義充. (一般演題 IV) Extracellular RNA はバイオフィルムの構造維持に重要である. 第 29 回日本バイオフィルム学会学術集会. 蒲郡, 7 月.
- 4) 杉本真也, 有田(森岡)健一¹⁾, 水之江義充, 山中邦俊¹⁾, 小椋 光¹⁾ (¹熊本大). (一般演題 IV) 蛍光プローブチオフラビン T による分子レベル・細胞レベルの RNA 代謝の高感度モニター. 第 29 回日本バイオフィルム学会学術集会. 蒲郡, 7 月.
- 5) 奥田賢一, 杉本真也, 岩瀬忠行, 山田聡美, 水之江義充. (一般演題 I) ベースメーカーより分離された *Propionibacterium acnes* によるバイオフィルム形成. 第 29 回日本バイオフィルム学会学術集会. 蒲郡, 7 月.
- 6) 杉本真也, 千葉明生, 米本圭吾, 水之江義充. バイオフィルムマトリクスに含まれる細胞外核酸の実態解明. 文部科学省研究費新学術領域研究「ゲノム支援」拡大班会議. 京都, 8 月.
- 7) 水之江義充, 千葉明生, 岩瀬忠行, 杉本真也. (エレクトロニクスソサイエティ 依頼シンポジウムセッション CI-3: 界面ナノバイオテクノロジー) 細菌のバイオフィルムマトリクスの解析. 電子情報通信学会 2015 年ソサイエティ大会. 仙台, 9 月.
- 8) 千葉明生, 杉本真也, 佐藤文哉, 堀 誠治, 水之江義充. (セッション 7: バイオフィルム) 迅速な非侵襲的バイオフィルム ECM 抽出法の開発. 第 98 回日本細菌学会関東支部総会. 東京, 10 月.
- 9) 杉本真也. (シンポジウム: 若手中心による先端研究 運動・分泌マシナリーから見えるバクテリアの新しい世界) 8 型分泌装置の発動における細胞質分子シャペロンの機能. 第 98 回日本細菌学会関東支部総会. 東京, 10 月.
- 10) 千葉明生, 杉本真也, 水之江義充. RNA の新機能の発見: Extracellular RNA はバイオフィルムの構造維持に重要である. 第 132 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 11) Chiba A, Sugimoto S, Sato F, Hori S, Mizunoe Y. (Microbial stress networks and cross talk with higher organisms) A refined technique for extraction of extracellular matrices from bacterial biofilms and its applicability. Microbial Stress: from Molecules to Systems. Sitges, Nov.
- 12) Arita-Morioka K¹⁾, Yamanaka K¹⁾, Mizunoe Y, Ogura T¹⁾ (¹Kumamoto Univ), Sugimoto S. (Microbial stress in industrial production processes) Inhibition of bacterial biofilms by small compounds targeting molecular chaperone DnaK. Microbial Stress: from Molecules to Systems. Sitges, Nov.
- 13) 千葉明生, 杉本真也, 水之江義充. Extracellular RNA はバイオフィルムの構造維持に重要である. 第 9 回日本細菌学会若手コロッセウム. 鹿児島, 11 月.
- 14) 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. (ポスター発表: タンパク質-2) フォールディングと品質管理) 細胞外アミロイド産生におけるコシャペロン非依存的な分子シャペロン DnaK の機能. BMB2015 (第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会). 神戸, 12 月.
- 15) 水之江義充. バイオフィルム感染症の予防・治療法の開発. バイオテクノロジー&エレクトロニクス研究討論会. 東京, 12 月.
- 16) 杉本真也, 奥田賢一, 宮川玲奈, 佐藤真理¹⁾, 千葉明生, 水之江義充, 佐藤主税¹⁾ (¹産業技術総合研究所). (招待講演) 大気圧走査電子顕微鏡によるバイオフィルムの液中高分解能観察. 第 49 回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会. 仙台, 1 月.
- 17) 杉本真也, 奥田賢一, 宮川玲奈, 佐藤真理¹⁾, 千葉明生, 佐藤主税¹⁾ (¹産業技術総合研究所), 水之江義充. (ワークショップ 12: 細菌由来メンブランヴェシクル研究, 基礎と応用) 高分解能液中電顕観察から見えてきたバイオフィルム内部におけるメンブランベシクルの産生と多彩な機能. 第 89 回日本細菌学会総会. 大阪, 3 月.
- 18) 吉井 悠, 奥田賢一, 山田聡美, 永倉茉莉, 杉本真也, 長野哲雄¹⁾, 岡部隆義¹⁾, 小島宏建¹⁾ (¹東京大), 水之江義充. (一般演題) 黄色ブドウ球菌のバイオフィルムの形成を阻害する低分子化合物の作用機序解析. 第 89 回日本細菌学会総会. 大阪, 3 月.
- 19) 岩瀬忠行, 田嶋亜紀子, 水之江義充. 腸管出血性大腸菌 O157 の臨床分離株で見出された一塩基変異による RpoS の機能不全. 第 89 回日本細菌学会総会. 大阪, 3 月.
- 20) 奥田賢一, 山田聡美, 杉本真也, 岩瀬忠行, 佐藤真理¹⁾, 佐藤主税¹⁾ (¹産業技術総合研究所), 水之江義充. (一般演題) ベースメーカーより分離された *Propionibacterium acnes* の分子系統解析とバイオフィルム形成. 第 89 回日本細菌学会総会. 大阪, 3 月.

熱帯医学講座

教授：嘉糠 洋陸 衛生動物学・寄生虫学
准教授：石渡 賢治 寄生虫感染と粘膜免疫

教育・研究概要

I. マダニ咬症による赤身肉アレルギーの可能性

米国東海岸で赤身肉アレルギーを起こした患者の9割にマダニに対するIgE抗体が検出され、本アレルギーとマダニ咬症の関係が指摘されている。IgEはgalactose-alpha-1,3-galactose (alpha-Gal)に対するものであるが、これは牛肉や豚肉などの赤身肉とともにマダニにも存在する。ダニ媒介性日本紅斑熱の症例が多い島根県で赤身肉アレルギーの患者も多いことから、島根大学医学部皮膚科学教室とこの関係について検討した。抗alpha-Gal抗体を用いたイムノブロットで、30年以上実験室で継代しているフタトゲチマダニの唾液腺抽出タンパクにalpha-Galを検出した。反応した唾液タンパクは50kDa前後、対照とした牛肉抽出タンパクでは約250kDaおよび>250kDaであった。30例中24例の患者血清中に、フタトゲチマダニ唾液腺抽出タンパクの50kDa前後に結合するIgEを認めた。牛肉抽出タンパクに対しては、上記分子量以外にも多数のバンドに結合を認めた。転写した膜を過ヨウ素酸ナトリウム処理することで結合が認められなくなったことから、これらIgEは糖タンパクを認識していることが示唆された。患者の多くはダニに噛まれたという記憶がなかったが、犬を屋外で飼育している。これらの結果は本邦においてもマダニ咬症が赤身肉アレルギーに関与している可能性を示唆している。すなわちマダニ咬症は、病原体の伝播のみならず、吸血の際に宿主体内に放出されるマダニの唾液腺成分に含まれるalpha-Galによって感作されることで赤身肉アレルギーを誘引する可能性を有することが示された。

II. 遺伝子改変ヒロズキンバエを用いる新規マゴットセラピー (Maggot Debridement Therapy: MDT) 法の開発

MDTとは、ヒロズキンバエ幼虫が患者の壊死組織だけを摂食する性質を利用し、人体の難治性創傷を治療する方法である。そのメカニズムの詳細は未解明であるが、これまでに多くの症例で効果を上げてきた。一方で、患部感染により十分な効果が得られない例や、慎重使用例も存在する。そこで本研究

では、適用範囲が広く短期間で高い効果を上げるMDT開発に向けた基盤として、ヒロズキンバエ幼虫(マゴット)の摂食量および摂食対象を改良した遺伝子改変マゴットの作出を試みる。まず、ヒロズキンバエの嗅覚と摂食行動の相関に着目し、解析を実施した。様々な腐肉を摂食対象としていると推測される野外採集系統ヒロズキンバエと、実験室内において牛肉豚肉飼料で継続的に飼育している実験室系統ヒロズキンバエについて、その嗅覚の違いに注目した。飼料に対する順化は様々な動物で知られているが、これには嗅覚の変化が関わると推測される。野外から採集したヒロズキンバエを、それぞれの採集群ごとに交配して系統化をおこなった。ヒロズキンバエの種同定は、形態学的分類法および各種遺伝子の配列を基におこなった。これにより野外採集ヒロズキンバエ3系統の確立に成功した。これらの野外系統と、実験室維持系統1系統を用い、嗅覚関連遺伝子の比較を実施した。特に、全ての嗅覚受容細胞で発現する嗅覚受容体遺伝子に注目し、その遺伝子配列を比較した。その結果、アミノ酸配列は全ての系統で保存されていた。つまり、嗅覚受容体遺伝子は高く保存されており、摂食対象の違いによる多様性はみられなかった。今回得られた嗅覚受容体遺伝子配列を基に、今後遺伝子改変ヒロズキンバエの作出へと応用する。

III. マダニによる宿主認識と行動メカニズムの解析

マダニや蚊のような吸血性節足動物は、宿主となる動物から吸血するために温度、二酸化炭素、匂いなどの外部環境を認識している。蚊では、熱・二酸化炭素・匂いなど宿主由来の様々な要素の認識に触角や小顎髭、口吻などの付属肢が重要な役割を果たしており、熱センシングに重要なTransient Receptor Potential (TRP) チャンネルが局在していることが知られている。マダニは形態学的研究から、第一脚にあるハラー氏器官に「温度・湿度感覚を受容する感覚子」が局在すると推測されているが、宿主探知行動を支える分子基盤については明らかになっていない。そこでわれわれはマダニの宿主探知行動を明らかにすることを目的とし、日本優占種であるフタトゲチマダニ(*Haemaphysalis longicornis*)より熱センサー分子の候補であるTRPA1のホモログ(HITRPA1)を同定した。これによりRT-PCR解析を行うことで、中腸と第一脚を含めた複数の組織でHITRPA1遺伝子が発現していることが示唆された。マダニは各発育ステージ(幼ダニ、若ダニ、成ダニ)および種によって活動時期が異なることから、

外部温度等の刺激により宿主探索行動を変化させていると推測される。そこで現在、温度変化に対するマダニの宿主探知行動を解析するため、マダニの行動が24時間追跡可能なビデオ行動解析システム(エソビジョンXT, ソフィア・サイエンティフィック)を用いて、温度変化に対する個体の行動距離(mm/10min)を測定している。さらに、マダニの宿主認識における誘引要素の候補である二酸化炭素、匂いに対する感受性を明らかにするため、各種誘引要素に対する個体の運動量、速度、蛇行性、温度選択制、宿主捕捉体勢回数など、様々なパラメータによる行動解析を実施している。今後、宿主探索行動へのHITRPA1分子の関与を行動解析システムにより検証する。

IV. ヤブカにおける吸血行動制御機構

病原体媒介節足動物(ベクター)による寄生虫やウイルス、細菌の伝播の根源はベクターの吸血行動である。そのため、吸血行動を司る機構を理解し制御することが望まれる。吸血は「吸血標的への誘引→吸血開始→吸血飽和状態→吸血停止→逃避」という連続的な過程の遂行により達成される。最初のステップである吸血標的への誘引機構の研究は蚊の嗅覚を中心に盛んであり、吸血標的が発する熱・二酸化炭素・匂いが大きな役割を果たすことやDEET等の忌避誘導の仕組みが明らかになっている。しかし、これらの要素は相乗的に作用しているため、嗅覚機能を失った蚊や二酸化炭素の認識が不可能な蚊も、標的を認識できることが報告されている。そこで標的への誘引に引き続く、吸血飽和状態の感知・吸血停止の機構に焦点を当てる。蚊がATPを添加した緩衝液を疑似吸血し血液と同様に中腸へと送り込むことが知られていたため、ATPが蚊にどのように認識されるかを解明することは吸血行動の理解に繋がると考えられる。ネッタイシマカに様々なヌクレオチドを疑似吸血させたところ、ネッタイシマカが1. ATP, AMP, dATPを疑似吸血する一方で、アデノシンを疑似吸血しないこと、2. ATPと同じプリン塩基であるGTPを疑似吸血しないことを見出した。以上より、ATP, AMP類を認識する受容体の存在が示唆された。加えて、ネッタイシマカの中腸を用い、吸血前後およびATP疑似吸血前後で発現変動のある分子の網羅的探索(RNA-seq)を行った。中腸は疑似吸血したATPや血液を送り込む組織であり、蚊が満腹状態になり吸血を停止するために鍵となる分子を発現すると考えられる。この結果、ATPと血液の両者に対して吸血後に共通

して発現上昇/減少する分子が多数得られた。以上よりATP認識機構の解明は吸血行動の理解に重要であることが示唆された。

V. 活動性トキソプラズマ症診断に向けたダイテスト(色素試験)改良の試み

トキソプラズマ症は、健常人において自然軽快する疾患である。トキソプラズマに感染すると、体内でタキゾイトが増殖し活動期感染となる。やがて宿主の免疫構築に伴い、分裂が乏しいブラディゾイトを形成し、中枢神経や筋肉に潜み、宿主の生涯にわたり、慢性感染が成立すると考えられている。AIDS患者や免疫抑制患者では、過去に感染したトキソプラズマの再燃により、脳炎や肺炎を引き起こし、ときに致死性である。また、先天性トキソプラズマ症は母体が妊娠中に初感染することが契機となる。このような再燃病態の評価や、感染時期を推測する検査法として、一般的な保険診療では抗体検査が行われるが、不十分な評価となることが多い。活動性トキソプラズマ症の診断に有用であるダイテストは、1948年に開発され世界各地で行われてきた血清学的検査法であり、活性タキゾイトを直接用いる方法である。通常、タキゾイトはメチレンブルーで青染されるが、抗体を有する患者血清に反応させると、メチレンブルー不染となる。抗原として用いた虫体の50%以上が不染を示す(LD50とする)、最高の被検血清希釈倍をもって抗体価とする。LD50が16倍希釈以上となる場合、活動期感染と判定する。ダイテストの判定は評価者のスキルに依存しているところが大きく、検査の客観性を保つには工夫が必要である。我々はこの問題に対して、GFP発現タキゾイト(RH株)を用いたダイテストの有効性を見出した。感染急性期血液と未感染者血液を比較した改良型ダイテスト(Toxoplasma Killing Observation法:TOKIO法)では、急性期血液で有意にGFP蛍光の消失が見られ、メチレンブルー染色による不染率と相関関係を認め、そのLD50判定は一致した。GFP蛍光陽性虫体を画像情報化し自動計数を行うことにより、評価方法の飛躍的な簡易化が実現した。

「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。近年は、病原体として細菌およびウイルスを積極的に導入し、病原体媒介節足動物をコアとした研究に移行しつつある。各

種病原体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2名が加わり、教員が6名の陣容となった。うち助教1名は感染制御部からの期限付き出向であり、感染症臨床家の参画は、教育と研究双方のさらなる充実をもたらした。新しい研究課題が立ち上がると同時に、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。特筆すべきは、ネットイシマカ実験室システムを導入し、ウイルス媒介蚊の研究システムが立ち上がったことである。ゲノム情報が完備され、ゲノム編集も容易なヤブカの導入により、既存のハマダラカ等を用いた研究との相乗効果が期待される。研究費では、日本医療研究開発機構 (AMED) の大型研究費 (5年間) の獲得に成功し、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、この大型研究費の支援の下に、ブルキナファソ国ワガドゥグ大学との Dengue ウイルス媒介蚊の国際共同研究を新たに開始した。ワガドゥグ大学および本学それぞれにおいて、国際ワークショップおよびシンポジウムを開催し、最先端研究を実施している衛生動物学者と有機的連携を構築することに成功した。熱帯医学は寄生虫学・医動物学を内包し、その研究対象も多岐に渡る。当講座は、伝統的に講座構成員が個別の課題に取り組む姿勢を堅持している。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、講義内容および学習順序等の再検討と、実習内容 (特に食品由来寄生虫感染症) の追加拡充を実施した。実習では、学生数増への対応と教育効果上昇を指向したグループ別のローテーション型実習

に改良を加え、本年度も実施した。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。本講座独自のフィールド展開支援の枠組みにより、昨年度に引き続き、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。また、ブルキナファソの若手研究者2名を対象に、蚊媒介性感染症の分子遺伝学解析についての短期研修 (2週間) を本講座にて実施した。新しい試みとして、目黒寄生虫館における蚊・マダニ媒介性感染症の一般向け講演会と、小学生向けの親子教室を複数回開催した。アウトリーチ活動の需要と要請は年々増しており、本講座は今後も積極的に関与する。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Badolo A¹⁾²⁾³⁾ (³Université de Ouagadougou), Bando H¹⁾, Traoré A²⁾, Ko-Ketsu M¹⁾, Guelbeogo WM²⁾, Kanuka H, Ranson H (Liverpool Sch Tropical Med), Sagnon N²⁾ (²CNFRFP), Fukumoto S¹⁾ (¹Obihiro Univ Agriculture Veterinary Med). Detection of G119S ace-1 (R) mutation in field-collected *Anopheles gambiae* mosquitoes using allele-specific loop-mediated isothermal amplification (AS-LAMP) method. *Malaria J* 2015; 14: 477.
- 2) Sakuma C¹⁾, Okumura M¹⁾, Umehara T¹⁾, Miura M¹⁾, Chihara T¹⁾²⁾ (¹Univ Tokyo, ²AMED-CREST). A STRIPAK component Strip regulates neuronal morphogenesis by affecting microtubule stability. *Sci Rep* 2015; 5: 17769.
- 3) Matsubara R¹⁾²⁾, Aonuma H, Kojima M³⁾, Tahara M¹⁾, Andrabi SB¹⁾, Sakakibara H³⁾ (³RIKEN), Nagamune K¹⁾²⁾ (¹Natl Inst Infectious Diseases, ²Univ Tsukuba). Plant hormone salicylic acid produced by a malaria parasite controls host immunity and cerebral malaria outcome. *PLoS One* 2015; 10(10): e0140559.
- 4) Tsubokawa D¹⁾, Ishiwata K, Goso Y¹⁾, Yokoyama T¹⁾, Kanuka H, Ishihara K¹⁾, Nakamura T¹⁾, Tsuji N¹⁾ (¹Kitasato Univ). Induction of Sd³-sialomucin and sulfated H-sulfomucin in mouse small intestine mucosa by infection with parasitic helminth. *Exp Parasitol* 2015; 153: 165-73.

III. 学会発表

- 1) 山地佳代子, 下島昌幸¹⁾, 西條政幸¹⁾ (¹国立感染症研究所), 青沼宏佳, 嘉糠洋陸. (ポスター: 疾患生物学-3) 感染症) 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)

ウイルスのマグニにおける垂直感染. BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会, 第88回日本生化学会大会). 神戸, 12月.

- 2) 吉田拓磨, 青沼宏佳, 岡戸 清, 宮脇剛司, 内田 満, 嘉糠洋陸. (一般演題: 下肢: 感染創) 創傷治療における医療用ウジの改良に向けた試み. 第7回日本創傷外科学会総会・学術集会. 東京, 7月.
- 3) 吉田拓磨, 青沼宏佳, 宮脇剛司, 嘉糠洋陸. マゴットセラピーの国外事情. 第3回マゴットセラピー症例検討会. 岡山, 10月.
- 4) Yoshida T, Aonuma H, Miyawaki T, Kanuka H. Artificial control of development of *Lucilia sericata* larvae in maggot debridement therapy. International Wound & Biotherapy Conference 2015. Petaling Jaya, Oct.
- 5) Ishiwata K. Suppression of fecundity induced by mixed infection with gastrointestinal nematodes in mice. 第84回日本寄生虫学会総会. 東京, 2015年3月.
- 6) Ishiwata K. Immune Responses to protozoa, helminths and Fungi Host immune response-mediated effects of precedent parasite infection on prosperity of the consecutively infected parasite. 第44回日本免疫学会学術集会. 札幌, 11月. [日免疫学会学術記録 2015: 44(Proceedings): 55]
- 7) 保科斉生, 李 広烈, 中拂一彦, 河野真二, 清水昭宏, 保阪由美子, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 熊谷正広, 山崎 浩 (国立感染症研究所), 嘉糠洋陸, 堀 誠治. (セッション8) 台湾で感染が疑われたアジア条虫症の1例. 第26回日本臨床寄生虫学会大会. 宇都宮, 6月.

IV. 著 書

- 1) 山地佳代子, 青沼宏佳, 佐久間知佐子, 保科斉生, 嘉糠洋陸. 第1章: 感染症 Hot Topics~新興再興感染症を中心に. 8. 節足動物によって運ばれる感染症. 嘉糠洋陸, 忽那賢志 (国際医療研究センター) 編. 感染症 いま何が起きているのか: 基礎研究, 臨床から国際支援まで (実験医学増刊 (2015年33巻17号)). 東京: 羊土社, 2015. p.57-63.

V. その他

- 1) 保科斉生, 李 広烈, 中拂一彦, 河野真二, 清水昭宏, 保阪由美子, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 熊谷正広, 山崎 浩 (国立感染症研究所), 嘉糠洋陸, 堀 誠治. 台湾での感染が疑われたアジア条虫症の1例. Clin Parasitol 2015: 26(1): 117-20.
- 2) 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

たウエ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.

環境保健医学講座

教授：柳澤 裕之	生体における必須微量元素の役割、産業および環境化学物質の毒性（特に中毒性腎症）／変異原性／発癌性、職場のメンタルヘルス
准教授：須賀 万智	疫学、予防医学
講師：与五沢真吾	癌予防医学、細胞生物学、分子生物学
講師：吉岡 亘	毒性学、分子生物学

教育・研究概要

I. 実験医学

1. ナノ物質のCHL/IU細胞を用いたin vitro染色体異常試験および小核試験

ナノ物質の安全性を評価する為に、酸化亜鉛(ZnO₂)ナノ粒子に引き続き、酸化アルミニウム(Al₂O₃)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、短時間処理法の代謝活性化系において溶媒対照と比較して小核の誘発が有意に認められた。

2. 亜鉛欠乏状態における抗炎症M2マクロファージ減少の原因とIL-4とIL-13の関与

日本人の食生活の変化・偏りに伴う必須微量元素「亜鉛」の欠乏が問題となっている。亜鉛欠乏ラットでは抗炎症性のM2マクロファージ数が減少すること、脾臓リンパ球から産生されるIL-4、IL-13mRNA発現が有意に低値を示すことが見出された。M2マクロファージはIL-4、IL-13によって分化誘導されることが知られている。IL-4陽性細胞数も有意に減少していたことから、亜鉛欠乏によるM2マクロファージ数減少の原因は、IL-4、IL-13減少による分化抑制ではないかと考えられた。

3. 環境汚染物質：フッ素における間質性腎症の進展機序とその解明

フッ素は普遍的な元素であり、う触予防効果が期待される一方、地下水の汚染が問題となっている。フッ素は体内に摂取されると腎臓から排出(80%)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増強する。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、他の腎障害及び腎臓の部位別のフッ素毒性の検討はされていない。そこで我々は、腎障害モデル動物として、閉塞

性腎症モデルに着目した。このモデルは、間質性腎症のメカニズムの解明に良く用いられるモデルである。この尿管閉塞ラットを用い、フッ素曝露により、間質性腎症が悪化するのかがどうか検討し、腎臓に対するフッ素毒性を評価した。

4. ダイオキシシン曝露がマウスに引き起こす水腎症の発症時期特異性の解明

ダイオキシシン曝露による腎奇形とされる水腎症は、齧歯類において生後数日までの曝露により生じ、以降の曝露では生じない原因は不明であった。水腎症の原因である受容体AhRの活性化とPGE₂合成系亢進についてマウス成体を用いて検討したところ、AhR活性化は生じるがPGE₂合成系亢進は生じなかった。この結果から、ダイオキシシン曝露が発達時期特異的に毒性現象を示す一因がPGE₂合成系の異常亢進であることを明らかにした。

5. 食品成分による癌細胞の増殖抑制効果についての研究

発癌は食生活と深い関わりがあると考えられており、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、PI3K-Akt経路を阻害するキャベツや白菜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、p21の発現上昇を伴う細胞周期停止と、ミトコンドリアの膜電位低下を伴うカスパーゼ依存的なアポトーシスの誘導により細胞増殖抑制効果が増強することを見出した。

6. ヒ素がコレステロール代謝に及ぼす影響

近年、無機ヒ素(ヒ素)による地下水汚染地域において、アテローム性動脈硬化症などのリスクが増大することが報告されている。そこで本研究では、HDL産生の主要な臓器である肝臓におけるコレステロール代謝へのヒ素の影響を、マウス肝がん由来細胞株であるHepalclc7細胞を用い検討した。その結果、細胞内コレステロールの排出に関与するAbcalの発現抑制と共に、コレステロールの細胞内蓄積が認められた。

7. 高気圧作業における減圧ストレスの研究

潜水や圧気潜函作業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発症する場合がある。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、様々な圧暴露作業のデータを収集し、HHV-6による減

圧ストレス評価方法を確立していく予定である。

II. 疫学・EBM・調査・情報処理

1. 一般女性の更年期リテラシーの評価

日本女性医学学会の2014年メノポーズ週間活動の一環として、インターネット上で30~59歳女性にアンケート調査を実施した。調査結果から、更年期障害を認識できた者は85%、対処法として婦人科受診を選択する者は60%に留まることを報告した。

2. メンタル不調に対する援助要請意図に関わる要因

インターネット上で20~59歳男女にアンケート調査を実施した。調査結果から、メンタル不調を生じた時に身近な者に相談する者は76%、専門家に相談する者は65%であり、近隣のつながりが援助要請意図に関係することを報告した。

3. 2型糖尿病患者の心血管リスク：血圧の受診間変動と経時的効果の解析

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、心血管疾患発症に対する収縮期血圧の受診間変動と経時的効果を解析して報告した。受診間血圧変動は平均血圧と独立した心血管疾患発症の予測因子であった。時間との関係では、過去3~5年間の収縮期血圧が有意な心血管疾患発症リスクとなった。

4. 2型糖尿病患者におけるHbA1cおよび血圧の受診間変動の複合効果

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、HbA1cおよび収縮期血圧の受診間変動と心血管疾患の関係解析して報告した。HbA1cおよび収縮期血圧の受診間変動は、それらの平均値と独立して相加的に作用し、心血管疾患発症リスクとなった。さらに、HbA1cの受診間変動と平均収縮期血圧は心血管疾患発症に対し相乗的に作用した。

5. 異食症および多飲水に対するポラプレジンクの効果

異食症に対するポラプレジンクの効果を検証した。また、異食症にはしばしば多飲水を併発することから多飲水に対する効果を合わせて評価した。また、ポラプレジンク治療前後での血清BDNF (brain-derived neurotrophic factor) 濃度の変化を調べた。現在臨床試験を継続中である。

6. 過食症に対するポラプレジンクの効果

神経性過食症または過食性障害に対するポラプレジンクの効果を検証した。主要評価項目として過食エピソードの頻度、副次評価項目としてEDE-Q

(Eating Disorder Examination Questionnaire), QIDS-SR16 (Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-report), 体重, 血液生化学, 血漿BDNF濃度を設定した。現在臨床試験を継続中である。

「点検・評価」

1. 教育について

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

2. 研究について

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

実験的研究としては、酸化亜鉛や酸化アルミニウムなどのナノ物質の変異原性, 必須微量元素である亜鉛欠乏が引き起こす炎症惹起機構, フッ素による間質性腎症の進展機構, ダイオキシン曝露による水腎症の発症機構, 食品成分による癌細胞の増殖抑制効果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、更年期リテラシー評価, 糖尿病患者の疫学的研究, 異食症や過食症に対する亜鉛製剤の効果に関する研究など幅広い研究が行われた。これらは学会発表や論文として公表され、一部は現在も臨床試験が継続されている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sakae K, Yanagisawa H. Continuous follow-up with polaprezinc (zinc-L-carnosine complex) after oral treatment with L-carnosine for pressure ulcers. *Biomed Res Trace Elements* 2015; 26(4): 174-80.
- 2) Yanagisawa H, Kido T, Yogosawa S, Satoh O, Sakae K, Suka M. Inadequate intake of zinc exacerbates blood pressure and renal function via superoxide radical-induced oxidative stress. *Biomed Res Trace Elements* 2015; 26(3): 117-23.
- 3) Yanagisawa H. Role of Zn in blood pressure and renal function. *亜鉛栄養治療* 2015; 6(1): 12-7.
- 4) 須賀万智. 定期健康診断の実施成績. *東京都予防医協会年報* 2016; 45: 66-74.
- 5) Suka M, Yamauchi T (Natl Ctr Neurology Psychiatry), Sugimori H (Daito Bunka Univ). Relationship

between individual characteristics, neighborhood contexts, and help-seeking intentions for mental illness. *BMJ Open* 2015; 5(8) : e008261.

- 6) Takao T¹⁾, Matsuyama Y (Univ Tokyo), Suka M, Yanagisawa H, Kikuchi M¹⁾, Kawazu S¹⁾ (¹Asahi Life Foundation). The combined effect of visit-to-visit variability in HbA1c and systolic blood pressure on the incidence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015; 3(1) : e000129.
- 7) Takao T¹⁾, Matsuyama Y (Univ Tokyo), Suka M, Yanagisawa H, Kikuchi M¹⁾, Kawazu S¹⁾ (¹Asahi Life Foundation). Relationships between the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes patients and both visit-to-visit variability and time-to-effect in blood pressure. *J Diabetes Complications* 2015; 29(5) : 699-706.
- 8) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Effects of diabetes definition on global surveillance of diabetes prevalence and diagnosis: a pooled analysis of 96 population-based studies with 331,288 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(8) : 624-37.
- 9) Suka M, Odajima T (Japanese Red Cross Kanto-Koshinetsu Block Blood Ctr), Okamoto M¹⁾, Sumitani M¹⁾ (¹Univ Tokyo), Igarashi A, Ishikawa H, Kusama M, Yamamoto M, Nakayama T, Sugimori H (Daito Bunka Univ). Relationship between health literacy, health information access, health behavior, and health status in Japanese people. *Patient Educ Couns* 2015; 98(5) : 660-8.
- 10) Yamamoto M¹⁾, Kubota K (Univ Tokyo), Okazaki M²⁾, Dobashi A²⁾ (²Tokyo Univ Pharmacy Life Sci), Hashiguchi M³⁾, Doi H¹⁾ (¹Showa Univ), Suka M, Mochizuki M³⁾ (³Keio Univ). Patients views and experiences in online reporting adverse drug reactions: findings of a national pilot study in Japan. *Patient Prefer Adherence* 2015; 9 : 173-84.
- 11) Maeda E¹⁾, Sugimori H (Daito Bunka Univ), Nakamura F¹⁾, Kobayashi Y¹⁾, Green J¹⁾, Suka M, Okamoto M¹⁾ (¹Univ Tokyo), Boivin J (Cardiff Univ), Saito H (National Ctr Child Health Development). A cross sectional study on fertility knowledge in Japan, measured with the Japanese version of Cardiff Fertility Knowledge Scale (CFKS-J). *Reproductive Health* 2015; 12 : 10
- 12) Benner S¹⁾, Kekeyama M¹⁾²⁾ (²Nagasaki Univ), Endo T¹⁾, Yoshioka W¹⁾³⁾ (³Tokyo Univ Pharmacy Life Sci), Tohyama C¹⁾⁴⁾ (¹Univ Tokyo, ⁴Univ Tsu-

kuba). Application of NeuroTrace staining in the fresh frozen brain samples to laser microdissection combined with quantitative RT-PCR analysis. *BMC Res Notes* 2015; 8 : 252

- 13) Miyajima E¹⁾²⁾ (²Sagamino Hosp), Tsunoda M¹⁾, Sugiura Y¹⁾, Hoshi K¹⁾, Kido T, Sakamoto Y¹⁾, Sakabe K¹⁾³⁾ (³Tokai Univ) and Aizawa Y¹⁾ (¹Kitasato Univ). The diagnosis of sick house syndrome: the contribution of diagnostic criteria and determination of chemicals in an indoor environment. *Tokai J Exp Clin Med* 2015; (40) : 69-75

II. 総 説

- 1) 与五沢真吾, 柳澤裕之. 文献紹介 交代勤務制(シフトワーク)によるがんリスク上昇. *産業医ジャーナル* 2016; 39(2) : 85-8.

III. 学会発表

- 1) 角田正史¹⁾, 長谷川卓弥, 菅谷ちえ美¹⁾ (¹北里大), 杉浦由美子, 堀口兵剛, 木戸尊将, 柳澤裕之, 遠藤整²⁾, 渡辺 哲²⁾ (²東海大). (一般口演5: 毒性・モニタリング1) 塩化トリブチルスズに胎児期~発達期に曝露されたメスの Tokai High Avoider ラットにおける記憶学習能力の抑制: シドマン電撃回避試験による検討. 第26回日本微量元素学会学術集会. 札幌, 7月.
- 2) 榮 兼作, 木戸尊将, 須賀万智, 柳澤裕之. (シンポジウム4: 微量金属が関与する病態と治療) 異食症および多飲水に対する亜鉛カルノシン錯体ポラプレジンの効果. 第26回日本微量元素学会学術集会. 札幌, 7月.
- 3) 吉岡早戸, 諸原基貴, 前橋恭子, 小原佐衣子, 霧生信明, 岩橋公晴, 柳澤裕之, 加藤 宏. (一般演題6: 医薬品(1)) メジコン錠を大量服用し意識障害を来した1例. 第37回日本中毒学会総会・学術集会. 和歌山, 7月.
- 4) 須賀万智, 加藤京子, 三輪祐一, 吉原一秀, 柳澤裕之. データに基づいた各事業所に最適な健康づくり対策の立案~職場環境の評価ツールの活用. 第88回日本産業衛生学会. 大阪, 5月.
- 5) 内匠正太(鹿児島女子短期大), 木戸尊将, 関 良子, 与五沢真吾, 須賀万智, 柳澤裕之. 亜鉛欠乏及び過剰食が長寿遺伝子 Sirt1 の発現に及ぼす影響. 第88回日本産業衛生学会. 大阪, 5月.
- 6) 木戸尊将, 内匠正太(鹿児島女子短期大), 関 良子, 与五沢真吾, 須賀万智, 柳澤裕之. 亜鉛欠乏と亜鉛過剰摂取における精巢マクロファージの炎症反応の検討. 第88回日本産業衛生学会. 大阪, 5月.
- 7) 西山寿子, 小林伸行, 近藤一博, 須賀万智, 柳澤裕

- 之。企業健診における唾液中ヘルペスウイルスを用いた客観的疲労評価の検討。第88回日本産業衛生学会。大阪。5月。
- 8) 高尾淑子¹⁾、松山 裕 (東京大)、木村久美子¹⁾、須賀万智、柳澤裕之、菊池方利¹⁾、河津捷二¹⁾ (¹朝日生命成人病研究所)。(口演：2型糖尿病5) 2型糖尿病患者におけるHbA1cの変動と死亡リスク。第58回日本糖尿病学会年次学術集会。下関。5月。
- 9) Kido T, Tsunoda M¹⁾, Sugaya C¹⁾ (¹Kitasato Univ), Hano H, Yanagisawa H. (Poster) M2 macrophages may be involved in the aggravation of renal tubulointerstitial fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction caused by fluoride exposure. 55th Annual Meeting and ToxExpo. New Orleans, Mar.
- 10) Takao T¹⁾, Matsuyama Y (Univ Tokyo), Kimura K¹⁾, Suka M, Yanagisawa H, Kikuchi M¹⁾ (¹Asahi Life Foundation). The combined effect of visit-to-visit variability in HbA1c and systolic blood pressure on the incidence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. American Diabetes Association 75th Anniversary Scientific Sessions. Boston, June.
- 11) Takao T¹⁾, Matsuyama Y (Univ Tokyo), Kimura K¹⁾, Suka M, Yanagisawa H, Kikuchi M¹⁾, Kawazu S¹⁾ (¹Asahi Life Foundation). Association between HbA1c variability and mortality in patients with type 2 diabetes. 2nd Japan-Korea Diabetes Forum in conjunction with the 58th Japan Diabetes Society Annual Scientific Meeting. Shimonoseki, May.
- 12) 穴原静絵 (東京都予防医学協会)、加藤京子、石林陽子、佐藤義久、三輪祐一、小野良樹、須賀万智。健診当日の全員保健相談の取り組み。第88回日本産業衛生学会 大阪。5月。
- 13) Suka M, Yamauchi T (Natl Ctr Neurology Psychiatry), Sugimori H (Daito Bunka Univ). Structural equation modeling on help-seeking for mental illness among Japanese adults. 28th World Congress of the International Association for Suicide Prevention. Montreal, June.
- 14) 木戸尊将、内匠正太、関 良子、与五沢真吾、須賀万智、柳澤裕之。(一般演題) 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ケモカイン/サイトカインの発現。第22回日本免疫毒性学会学術年会。京都。9月。
- 15) 柳澤裕之。生活習慣病促進要因としての亜鉛欠乏症。第38回日本産業衛生学会関東産業衛生技術部会研修会。新座。10月。
- 16) 与五沢真吾。食品成分によるがん予防の可能性。第38回日本産業衛生学会関東産業衛生技術部会研修会。新座。10月。
- 17) 柳澤裕之。(教育講演8) 異食症に対する亜鉛カルノシン錯体ポラブレジング (プロマック) の効果。第37回日本臨床栄養学会総会/第33回日本臨床栄養協会総会第13回大連合大会。東京。10月。
- 18) 飯田健介、木戸尊将、小林伸之、菅谷ちえ美¹⁾、角田正史¹⁾ (¹北里大)、近藤一博、柳澤裕之。オープンフィールド試験による亜鉛欠乏ラットの活動性評価。第132回成医学会総会。東京。10月。
- 19) 須賀万智、五十嵐豪、谷内麻子、石塚文平。(一般演題口演3：基礎研究・疫学) 一般女性の更年期リテラシーと更年期ケアの課題～メノポーズ週間アンケート調査より。第30回日本女性医学学会学術集会。名古屋。11月。
- 20) 須賀万智、山内貴史、杉森裕樹 (大東文化大)、柳澤裕之。(一般演題 示説) 自殺予防に必要な援助要請を促進する要因に関する検討～近隣のつながりに注目して。第74回日本公衆衛生学会総会。長崎。11月。

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 健康支援と社会保障制度 2016。東京：医学評論社、2015。
- 2) 柳澤裕之訳。33部：環境健康被害。衛藤義勝監修。ネルソン小児科学。原著第19版。東京：エルゼビア・ジャパン、2015。p.2832-52。
- 3) 柳澤裕之。産業保健。医療情報科学研究所編。公衆衛生がみえる 2016-2017。東京：メディックメディア、2016。p.340-97。
- 4) 須賀万智。第3章：産業医学における疫学の実践。日本産業衛生学会関東産業医部会編。産業医ガイド：基本管理業務からメンタルヘルスまで。第2版。東京：日本医事新報社、2016。p.249-63。

法 医 学 講 座

教 授：岩 橋 公 晴 法 医 病 理 学

准 教 授：酒 井 健 太 郎 法 医 病 理 学

(国立研究開発法人日本医療研究開発機構(出向中))

講 師：福 井 謙 二 DNA 分 析

講 師：前 橋 恭 子 法 中 毒 学

教育・研究概要

I. 法医病理学

1. 危険ドラッグと冠動脈狭窄の関係性

近年、危険ドラッグと呼ばれる覚醒剤などの化学構造の一部を改変させた薬物の乱用が問題となっているが、その効果や致死量などは未だ特定されておらず、また長期的な作用についても知られていない。当講座剖検例のうち、死亡直前の危険ドラッグ使用が疑われる症例について、冠動脈病変の検討を行った。4症例中、アテローム形成などの何らかの冠動脈病変を有する症例を3例認め、なかでも2例は20歳代と若年者であり、危険ドラッグの作用により、冠動脈病変を生じる可能性が示唆された。

II. DNA 分析

1. DNA 分析による戦没者遺骨の身元特定

厚生労働省の戦没者遺骨返還事業として、主に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. チューインガムの噛みかすからのDNA抽出

チューインガムの噛みかすを試料として、外来DNAや夾雑物の少ないDNA抽出法を検討した。また、ガムの咀嚼時間とDNA抽出量の間には、相関が無いことを明らかにした。

3. X染色体Short tandem repeat (X-STR)の検出と解析

親族鑑定に有用とされるX-STRを用いたDNA型鑑定のLocus選択性を拡大させるため、新たな4塩基X-STRの検出を行った。検出されたX-STRの配列構造を解析し、個体群でのAllele(対立遺伝子)の出現頻度を調査することで、個人識別に適応可能であるかを統計学的数値から検討した。検出したX-STR locusをINSD(the International Nucleotide Sequence Databases: 国際塩基配列データベース)へ登録し、報告を行った。今後は近接した領域内においてのX-STR locusを検出する

とともに、その連鎖した関係性を調査することを検討している。

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・定量分析を分析機器(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. 薬物中毒が疑われた剖検例について、薬物分析を実施したところ、タダラフィル、デキストロメトルファンが検出された。GC/MSを用いた分析方法を検討し、定量分析を行った。

3. 液体クロマトグラフィー質量分析法(LC/MS/MS)を用いた薬物スクリーニングのメソッドを構築した。対象薬物は約270種類である。現在、対象薬物の追加を検討中である。

4. 死因が硫化水素中毒によらない場合でも、腐敗等により硫化水素、あるいはその代謝物が検出できるという報告がある。そこで、法医学解剖で採取した硫化物中毒が死因ではない遺体からの試料、健康人から採取した試料について、血液および尿中の硫化物イオン、チオ硫酸イオンの分析を行い、硫化物イオン、チオ硫酸イオンの有無、経時変化について調べた。

健康人の血液、尿には一般的には硫化物イオン、チオ硫酸イオンはほとんど検出されないが、今回の分析ではわずかに硫化物イオン、チオ硫酸イオンが検出された。長期保存サンプルは特に血液中に硫化物イオンが多かった。これは腐敗によるタンパク質の分解によって、産生されたものと考えられる。血液中硫化物イオン濃度の比較については、長期保存サンプルがほかに比べて濃度が高い傾向が見えた。しかし尿中硫化物イオン濃度についてはむしろ長期保存サンプルがほかに比べ濃度が低いという結果となり、尿については血液と異なる傾向があった。チオ硫酸イオンについては血液、尿ともに明らかな傾向はみられなかった。

IV. 放射性炭素分析

1. 生年推定法の確立

歯牙の放射性炭素(^{14}C)レベルの分析から、生年を推定する方法を検討した。本法を法医学実務に応用するため、分析に必要なエナメル質量を検討し

た結果、約 60mg が下限量であると推測された。

〔点検・評価〕

1. 教育について

社会医学 I の講義、演習、臨床基礎医学（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

第三病院の解剖室が新築され新たな体制となった。法医解剖件数も今まで以上に高水準となっている。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

Ⅲ. 学会発表

- 1) 前橋恭子, 浅尾康隆, 立松依宙, 岩楯公晴. (ポスターセッション) 東京慈恵会医科大学法医学講座における法医剖検例の LC/MS/MS による薬物スクリーニング - GC/MS との比較 -. 日本法中毒学会第 34 年会. 福岡, 6 月. [日本法中毒学会第 34 年会講演要旨集 2015 : 71]
- 2) 吉岡早戸, 諸原基貴, 前橋恭子, 小原佐衣子, 霧生信明, 岩楯公晴, 柳澤裕之, 加藤 宏. (一般演題 6 : 医薬品 (1)) メジコン錠を大量服用し意識障害を来した 1 例. 第 37 回日本中毒学会総会・学術集会. 和歌山, 7 月. [中毒研究 2015 ; 28(2) : 201]
- 3) 福井謙二, 近藤美穂子, 松浦秀治, 近藤 恵, 岩楯公晴. 歯牙の放射性炭素分析による法医学的生年推定法 : 必要最小エナメル質量の検討. 第 99 次日本法医学会学術全国集会. 高知, 6 月. [日法医誌 2015 ; 69(1) : 62]
- 4) 安部寛子, 前橋恭子, 船越丈司, 佐々木千寿子, 奈良明奈, 奥田勝博, 高倉彩華, 田中直子, 岩楯公晴, 上村公一, 栗原克由, 清水恵子, 木下博之, 岩瀬博太郎. 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 (3). 第 84 回日本法医学会学術関東地方集会. 東京, 10 月. [第 84 回日本法医学会学術関東地方集会講演要旨集 2015 : 53]
- 5) 杉本紗里, 高須翔志郎, 河村麻衣子, 花尻 (木倉) 瑠理, 前橋恭子, 岩楯公晴. 血液中から危険ドラッグ成分が検出され, 高度冠動脈狭窄を認めた若年男性 2 症例. 第 84 回日本法医学会学術関東地方集会. 東京, 10 月. [第 84 回日本法医学会学術関東地方集会講演

要旨集 2015 : 34]

- 6) 小林謙介, 入井俊昭, 佐藤耕一, 岩楯公晴, 吉井富夫. 精子蛍光標識を用いた法科学的精液検査法の有用性の検討. 第 84 回日本法医学会学術関東地方集会. 東京, 10 月. [第 84 回日本法医学会学術関東地方集会講演要旨集 2015 : 19]

V. その他

- 1) Sakai K, Iwadate K, Maebashi K, Matsumoto S, Takasu S. Infant death associated with maternal methamphetamine use during pregnancy and delivery : a case report. Leg Med (Tokyo) 2015 ; 17(5) : 409-14.

臨床医学

内科学講座

消化器・肝臓内科

教授：松藤 千弥	
教授：相澤 良夫	消化器病学（肝臓）
教授：西野 博一	消化器病学（消化管・膵臓）
教授：大草 敏史	消化器病学（消化管）
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：猿田 雅之	消化器病学（消化管）
講師：有廣 誠二	消化器病学（消化管）
講師：松岡 美佳	消化器病学（消化管）
講師：上竹慎一郎	消化器病学（肝臓）
講師：安部 宏	消化器病学（肝臓）
講師：須藤 訓	消化器病学（消化管）
講師：小池 和彦	消化器病学（肝臓）
講師：小野田 泰	消化器病学（肝臓）
講師：光永 真人	消化器病学（消化管）
講師：木下 晃吉	消化器病学（肝臓）
講師：内山 幹	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. 炎症性腸疾患の活動性評価のための新たなバイオマーカーの検討

1) 潰瘍性大腸炎（UC）の活動性評価における尿中プロスタグランジン E2 主要代謝物（PGE-MUM）の有用性の検討

PGE-MUM 濃度が UC の活動性評価に有用なバイオマーカーとなりうるか検討した。臨床活動度、内視鏡活動度、病理組織学的活動度のすべてにおいて PGE-MUM の方が CRP よりも高い血中濃度-時間曲線下面積（AUC）を示した。特に PGE-MUM は組織学的寛解の予測にも有用であることが示された。また粘膜治癒が得た潰瘍性大腸炎患者では、正常コントロール群に比較して、PGE-MUM は、より低値であった。PGE-MUM は CRP よりも鋭敏に UC の活動性を反映し、特に組織学的寛解の評価にも優れており UC の粘膜治癒の評価に有用であることが示された。

2) 炎症性腸疾患の活動度と重症度評価における血中プロカルシトニンの有用性の検討

血中プロカルシトニン濃度（PCT）は、全身の炎症反応や敗血症に関連する免疫反応に相関し、慢性炎症やウェジナー肉芽腫症のような自己免疫性疾患の活動性にも関連性を示すことが知られている。UC、クローン病（CD）、腸管パーチエット病患者（IntBD）において、PCT が活動性評価となりうるか検討し、PCT は CD と IntBD の活動度に相関したが、UC には相関しなかった。PCT 値は CRP と同様、重症～劇症の CD と、軽症～中等症の CD の鑑別に有用であった。

2. がんの分子イメージングとイメージングをガイドとした治療法の開発

我々は胃がんや乳がんが発現する HER2 分子を標的とした蛍光分子イメージングとイメージングをガイドとした近赤外光線治療法による治療効果を増強させる方法につき開発した。

3. 日本人炎症性腸疾患患者におけるチオプリン製剤の副作用の検討

日本人炎症性腸疾患患者におけるチオプリン製剤による白血球減少症発症に inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPA) 遺伝子の変異である 94C>A の関与が示唆された。

4. 炎症性腸疾患に対する栄養療法の検討

n-3 PUFA を積極的に摂取する n-3 diet の重要性を理解し実践することで、IBD の寛解維持を達成することができた。

5. 粘膜下層剥離術を施行した早期大腸癌患者の臨床的特徴の検討

術前に早期大腸癌と診断し、粘膜下層剥離術（ESD）を施行した症例の臨床的特徴について検討を行った。

II. 肝臓に関する研究

1. 肝癌幹細胞を標的とした治療開発

原発性肝癌の根治的治療としては外科的切除であり、遠隔転移、胆管・血管内浸潤を呈するようになると予後不良である。癌の根治を目指すためには化学療法や放射線治療に抵抗性を持つ癌幹細胞のみを選択的に傷害するような治療標的分子の同定による新規治療法の開発が急務であると考えられる。我々はこれまでに幹細胞マーカー SALL4 に注目し、SALL4 が、正常肝幹細胞で肝発生における分化制御を担うこと、肝癌幹細胞の増殖及び未分化性の維持を制御すること、高 SALL4 肝細胞癌症例が予後

不良と相関することを見出し、SALL4の機能阻害が非癌幹細胞へ分化を誘導することで、肝癌幹細胞を標的とした新規治療アプローチとなり得る可能性を報告してきた。さらに肝癌幹細胞を標的とした治療開発を行うべく研究を進めている。

2. C型慢性肝炎におけるリポ蛋白プロファイルとcholesteryl ester transfer protein (CETP)との関連

CETP濃度は、C型慢性肝炎において有意に高く、重回帰分析においてHCV感染が独立因子として抽出された。また、リポ蛋白、アポリポ蛋白と肝線維化、HCVゲノタイプ、性別、BMI等との関連を検討したところ、肝線維化においてLDL-C、apoC-II低値、HCVゲノタイプにおいてapoE高値が関連づけられた。

3. 自己免疫性肝炎の臨床背景の検討

自己免疫性肝炎の臨床像について、2006年以前の78例と2006年以降の59例について患者背景、診断時検査データ、治療内容、治療反応性について比較検討した。両者において、臨床像や治療効果に大きな差は認められなかった。

4. 超高齢化社会における肝胆道疾患の傾向

超高齢化社会を迎えた現在、当院では80歳以上の超高齢の消化器病患者を診療する機会が爆発的に増加している。そこで、80歳以上の肝細胞癌患者、膵癌患者、慢性C型肝炎患者、急性胆嚢炎患者の臨床的特徴と転帰について、検討を行った。

5. 高齢者消化器病患者のFrailty indexの検討

高齢者の脆弱性の指標である簡易版Frailty indexが、高齢消化器病患者の生命予後や合併症と相関するか、検討を行った。

6. 難治性肝性腹水に対するTolvaptanの有効性の検討

肝性浮腫、腹水に対する新しい利尿剤であるTolvaptanが2013年9月に保険収載された。当院では、難治性肝性腹水に対して同剤を投薬した患者を対象として、効果予測因子や副作用などについて、検討を行った。

Ⅲ. 膵臓に関する研究

1. 進行膵臓癌に対するWT1ペプチドを用いた樹状細胞ワクチンの検討

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。進行膵臓癌に対して、WT1ペプチドパルス樹状細胞ワクチンとゲムシタピンの併用療法が有効である症例は血漿中のIL-6/IL-8が長期に及び低レベ

ルを維持していた。

「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。2015年度は、原著論文計26編、総説16編、著書4冊、学会発表は国際学会17件、国内学会49件と研究業績は昨年と同じく堅調であり、臨床研究の成果が論文として刊行されている。国内外の研究施設ならびに学内の基礎医学講座とのtranslational researchに継続的に取り組んでいる。消化器・肝臓内科の外来・病棟における診療実績数は病院内で常に上位であり、日常診療がきわめて多忙ななか、スタッフ全員が教育・指導に力を入れている。大学病院に勤務する医師にとって、とくに診療、教育、研究のバランスをとることが重要な課題であり、個々のモチベーションの向上にも直結する。毎週火曜日に行う症例検討会、画像カンファレンス、診療部長総回診のほか、毎週各種カンファレンスが行われている。例えば、看護師、栄養士、薬剤師とともに行う炎症性腸疾患カンファレンスや、肝細胞癌カンファレンス、がんカンファレンスを毎週開催し、その他にも研究グループごとの研究発表会、抄読会を定期的に実施するとともに、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、8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、2011年13名、2012年13名、2013年18名、2014年12名、2015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) Oikawa T¹, Wauthier E¹, Dinh TA¹, Selitsky SR¹, Reyna-Neyra A², Carpino G (Univ Rome 'Foro Italico'), Levine R², Cardinale V³, Klimstra D (Memorial Sloan Kettering Cancer Ctr), Gaudio E (Sapienza Univ Rome), Alvaro D³ (³Viale dell'Università), Carrasco N² (²Yale Univ), Sethupathy P¹, Reid LM¹ (¹Univ North Carolina). Model of fibrolamellar hepatocellular carcinomas reveals striking enrichment in cancer stem cells. Nat Commun 2015; 6: 8070.

- 2) Odahara S, Uchiyama K, Kubota T (Niigata Univ), Ito Z, Takami S, Kobayashi H, Saito K, Koido S, Ohkusa T. A prospective study evaluating metabolic capacity of thiopurine and associated adverse reactions in Japanese patients with inflammatory bowel disease (IBD). *PLoS One* 2015; 10(9) : e0137798.
- 3) 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* 2015; 46(6) : 2679.
- 4) Ito K, Mitsunaga M, Arihiro S, Saruta M, Matsuoka M, Kobayashi H (Natl Cancer Inst), Tajiri H. Molecular targeted photoimmunotherapy for HER2-positive human gastric cancer in combination with chemotherapy results in improved treatment outcomes through different cytotoxic mechanisms. *BMC Cancer* 2016; 16 : 37.
- 5) Yamaguchi S¹⁾, Takeuchi Y¹⁾, Arai K¹⁾, Fukuda K (St Luke's Int Hosp), Kuroki Y¹⁾, Asonuma K¹⁾, Takahashi H¹⁾, Saruta M, Yoshida H¹⁾ (¹Showa Univ). Fecal calprotectin is a clinically relevant biomarker of mucosal healing in patients with quiescent ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31(1) : 93-8.
- 6) Arai Y, Matsuura T, Matsuura M (Teikyo Univ), Fujiwara M (Japanese Red Cross Med Ctr), Okayasu I (Kitasato Univ), Ito S (IDAC Theranostics), Arihiro S. Prostaglandin E-major urinary metabolite as a biomarker for inflammation in ulcerative colitis: prostaglandins revisited. *Digestion* 2016; 93(1) : 32-9.
- 7) Saijo H, Tatsumi N, Arihiro S, Kato T, Okabe M, Tajiri H, Hashimoto H. Microangiopathy triggers, and inducible nitric oxide synthase exacerbates dextran sulfate sodium-induced colitis. *Lab Invest* 2015; 95(7) : 728-48.
- 8) Ito K, Mitsunaga M, Nishimura T, Kobayashi H (Natl Cancer Inst), Tajiri H. Combination photoimmunotherapy with monoclonal antibodies recognizing different epitopes of human epidermal growth factor receptor 2: an assessment of phototherapeutic effect based on fluorescence molecular imaging. *Oncotarget*. 2016; 7(12) : 14143-52.
- 9) 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 Med Sch), Toyoda H⁴⁾, Kumada T⁴⁾ (⁴Ogaki Municipal Hosp), Ide T⁵⁾, Sata M⁵⁾ (⁵Kurume Univ), Aizawa Y. Factors associated with sustained virological response in 24-week telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C genotype 1b patients with the IL28B minor genotype. *Hepatology* 2015; 45(4) : 387-96.
- 10) Ishiguro H, Abe H, Seki N, Sugita T, Aida Y, Itagaki M, Sutoh S, Shimada N, Furihata T, Tsubota A, Aizawa Y. Interferon- λ 3 polymorphisms in pegylated-interferon- α plus ribavirin therapy for genotype-2 chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2015; 21(13) : 3904-11.
- 11) Nagano T, Seki N, Tomita Y, Sugita T, Aida Y, Itagaki M, Sutoh S, Abe H, Tsubota A, Aizawa Y. Impact of chronic hepatitis C virus genotype 1b infection on triglyceride concentration in serum lipoprotein fractions. *Int J Mol Sci* 2015; 16(9) : 20576-94.
- 12) Takakura K, Ito Z, Suka M, Kanai T, Matsumoto Y, Odahara S, Matsudaira H, Haruki K, Fujiwara Y, Saito R, Gocho T, Nakashiro K¹⁾, Hamakawa H¹⁾ (¹Ehime Univ), Okamoto M (Kitasato Univ), Kajihara M, Misawa T, Ohkusa T, Koido S. Comprehensive assessment of the prognosis of pancreatic cancer: peripheral blood neutrophil-lymphocyte ratio and immunohistochemical analyses of the tumour site. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51(5) : 610-7. Epub 2015 Dec 17.
- 13) Takakura K, Shibazaki Y¹⁾, Yoneyama H¹⁾, Fujii M¹⁾, Hashiguchi T¹⁾ (¹Stelc Institute & Co.), Ito Z, Kajihara M, Misawa T, Homma S, Ohkusa T, Koido S. Inhibition of cell proliferation and growth of pancreatic cancer by silencing of carbohydrate sulfotransferase 15 in vitro and in a xenograft model. *PLoS One* 2015; 10(12) : e0142981.
- 14) Tsukinaga S, Kajihara M, Takakura K, Ito Z, Kanai T, Saito K, Takami S, Kobayashi H, Matsumoto Y, Odahara S, Uchiyama K, Arakawa H, Okamoto M, Sugiyama H, Sumiyama K, Ohkusa T, Koido S. Prognostic significance of plasma interleukin-6/-8 in pancreatic cancer patients receiving chemoimmunotherapy. *World J Gastroenterol* 2015; 21(39) : 11168-78.
- 15) Komita H, Koido S, Hayashi K, Kan S, Ito M, Kamata Y, Suzuki M, Homma S. Expression of immune checkpoint molecules of T cell immunoglobulin and mucin protein 3/galectin-9 for NK cell suppression in human gastrointestinal stromal tumors. *Oncol Rep* 2015; 34(4) : 2099-105.

- 16) Arai T, Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Shimada N (Chiba Tokushukai Hosp), Abe H, Itokawa N, Nakagawa A, Okubo T, Aizawa Y, Iwakiri K. Vitamin D-related gene polymorphisms do not influence the outcome and serum vitamin D level in pegylated interferon/ribavirin therapy combined with protease inhibitor for patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2015; 87(11) : 1904-12.
- 17) Suzuki Y (Toho Univ), Uchiyama K, Kato M (Tsubanuma Central General Hosp), Matsuo K (Tokatsu-Tsujinaka Hosp), Nakagawa T (Chiba Univ), Kishikawa H (Tokyo Dental Coll), Kimura N (Secomedic Hosp), Kasanuki J (Social Insurance Funabashi Central Hosp), Ino S (Narita Red Cross Hosp). Potential utility of a new ulcerative colitis segmental endoscopic index combining disease severity and the extent of inflammation. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49(5) : 401-6.
- 18) Kan S, Koido S, Okamoto M (Kitasato Univ), Hayashi K, Ito M, Kamata Y, Komita H, Nagasaki E, Homma S. Up-regulation of HER2 by gemcitabine enhances the antitumor effect of combined gemcitabine and trastuzumab emtansine treatment on pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *BMC Cancer* 2015; 15: 726.
- 19) Kan S, Koido S, Okamoto M (Kitasato Univ), Hayashi K, Ito M, Kamata Y, Komita H, Ishidao T (Tella), Nagasaki E, Homma S. Gemcitabine treatment enhances HER2 expression in low HER2-expressing breast cancer cells and enhances the antitumor effects of trastuzumab emtansine. *Oncol Rep* 2015; 34(1) : 504-10.
- 20) Atsukawa M¹⁾, Tsubota A, Shimada N (Chiba Tokushukai Hosp), Yoshizawa K (Machida Municipal Hosp), Abe H, Asano T²⁾, Ohkubo Y (Saiseikai Yokohamashi Tobu Hosp), Araki M (Ibaraki Central Hosp), Ikegami T³⁾, Kondo C¹⁾, Itokawa N¹⁾, Nakagawa A¹⁾, Arai T¹⁾, Matsushita Y¹⁾, Nakatsuka K¹⁾, Furihata T (Chiba Univ), Chuganji Y²⁾ (²Tokyo Metropolitan Bokutoh Hosp), Matsuzaki Y³⁾ (³Tokyo Med Univ), Aizawa Y, Iwakiri K¹⁾ (¹Nippon Med Sch). Influencing factors on serum 25-hydroxyvitamin D3 levels in Japanese chronic hepatitis C patients. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 344.
- 21) Atsukawa M¹⁾, Tsubota A, Shimada N (Chiba Tokushukai Hosp), Yoshizawa K (Machida Municipal Hosp), Abe H, Asano T²⁾, Ohkubo Y (Saiseikai Yokohamashi Tobu Hosp), Araki M (Ibaraki Central Hosp), Ikegami T³⁾, Okubo T¹⁾, Kondo C¹⁾, Osada Y (Hakujikai Memorial Hosp), Nakatsuka K¹⁾, Chuganji Y²⁾ (²Tokyo Metropolitan Bokutoh Hosp), Matsuzaki Y³⁾ (³Tokyo Med Univ), Iwakiri K¹⁾ (¹Nippon Med Univ), Aizawa Y. Effect of native vitamin D3 supplementation on refractory chronic hepatitis C patients in simeprevir with pegylated interferon/ribavirin. *Hepato Res* 2016; 46(5) : 450-8.
- 22) Furumoto Y¹⁾, Asano T¹⁾, Sugita T, Abe H, Chuganji Y¹⁾, Fujiki K¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Bokutoh Hosp), Sakata A, Aizawa Y. Evaluation of the role of HLA-DR antigens in Japanese type 1 autoimmune hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2015 Oct; 15: 144.
- 23) 大山 亘, 山岡正慶, 横井健太郎, 岩橋めぐみ, 稲毛由佳, 有廣誠二, 小金井一隆¹⁾, 杉田 昭¹⁾ (¹横浜市市民病院), 井田博幸, 秋山政晴. 母親のクローン病に関連した乳児ビタミンB12欠乏性巨赤芽球性貧血. *臨血* 2016; 57(1) : 15-9.
- 24) Saruta M, Komoike N, Arai Y, Ide D, Iwasaki T, Sawada R, Mitsunaga M, Arihiro S, Matsuoka M, Kato T, Tajiri H. Endoscopic findings during the early induction phase of infliximab therapy may predict its efficacy for refractory ulcerative colitis. *J Gastrointest Dig Syst* 2015; 5(4) : 1000324.

II. 総 説

- 1) Aizawa Y, Seki N, Nagano T, Abe H. Chronic hepatitis C virus infection and lipoprotein metabolism. *World J Gastroenterol* 2015; 21(36) : 10299-313.
- 2) Okamoto M (Kitasato Univ), Kobayashi M (Seren Clin Nagoya), Yonemitsu Y (Kyushu Univ), Koido S, Homma S. Dendritic cell-based vaccine for pancreatic cancer in Japan. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7(1) : 133-8.
- 3) Takakura K, Koido S. Direct therapeutic intervention for advanced pancreatic cancer. *World J Clin Oncol* 2015; 6(6) : 216-9.
- 4) Kajihara M, Takakura K, Ohkusa T, Koido S. The impact of dendritic cell-tumor fusion cells on cancer vaccines—past progress and future strategies. *Immunotherapy* 2015; 7(10) : 1111-22.
- 5) Koido S, Gong J. Cell fusion between dendritic cells and whole tumor cells. *Methods Mol Biol* 2015; 1313: 185-91.
- 6) Ohkusa T, Koido S. Intestinal microbiota and ulcerative colitis. *J Infect Chemother* 2015; 21(11) : 761-8.
- 7) 猿田雅之. 【炎症性腸疾患—ファーストタッチから長期マネジメントまで】 炎症性腸疾患治療の実際 Crohn 病の治療 腸管合併症のない Crohn 病の治療.

内科 2015 ; 116(4) : 591-5.

- 8) 注目の新薬 テノゼット (テノホビルジソプロキシ
ルフマル酸塩). 診断と治療 2015 ; 103(9) : 1241-4.
- 9) 小田原俊一, 大草敏史, 吉田 博, 富永健司.
【Clostridium difficile - 病態・診断・治療における新
たな展開】治療 治療の現状 (抗菌薬の中止, vanco-
mycin, metronidazole). 臨と微生物 2015 ; 42(5) :
45-50.

III. 学会発表

- 1) Iwasaki T, Kato T, Komoike N, Sawada R, Ide D, Mitsunaga M, Saruta M, Arihiro S, Matsuoka M, Tajiri H. (Oral presentation) Visualization of endoscopically undetectable dysplasia in patients with ulcerative colitis following sensitization with oral 5-aminolevulinic acid. Digestive Disease Week (DDW) 2015. Washington, D.C., May.
- 2) Ogawa M, Saruta M, Arihiro S, Matsuoka M, Mitsunaga M, Ide, D, Iwasaki T, Hayashi E, Sawada R, Nagata Y, Kato T, Tajiri H. (Poster presentation) The utility and benefit of procalcitonin to assess disease activity and severity in Crohn's disease and intestinal Bechet disease. 11th Congress of ECCO (European Crohn's and Colitis Organization). Amsterdam, Mar.
- 3) Saruta M, Hibi T, Watanabe M, Kanai, T, Katsuno T, Ishiguro Y, Kunisaki R, Kudo T, Park D, Kim Y, Yang S, Jang B, Cheon J, Song G, Im J, Nagaoka M, Miyoshi S, Li Y, Ahmad A, Banerjee A, Cataldi F. (Poster oral presentation) Pharmacokinetics of Anti-MAdCAM-1 Antibody (PF-00547659) in Crohn's Disease (CD) subjects in the OPERA Study: Comparison between Asian and Non-Asian populations. AOCC2015: 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and Colitis. Beijing, June.
- 4) Iwasaki T, Kato T, Komoike N, Sawada R, Ide D, Mitsunaga M, Saruta M, Arihiro S, Matsuoka M, Tajiri H. (Poster session) Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation for gastrointestinal strictures in patients with inflammatory bowel disease: A single center, retrospective study. Digestive Disease Week (DDW) 2015. Washington, D.C., May.
- 5) Ito K, Mitsunaga M, Arihiro S, Saruta M, Matsuoka M, Tajiri H. (Poster session) Molecular targeted theranostic photoimmunotherapy for HER2-positive human gastric cancer in mice. Digestive Disease Week (DDW) 2015. Washington, D.C., May.
- 6) Sawada R, Kato T, Nishimura T, Tsutsui K, Ide D, Iwasaki T, Komoike N, Mitobe J, Mitsunaga M, Saruta M, Arihiro S, Matsuoka M, Saito S, Sumiyaka K. (Poster session) Comparison between capsule endoscopy and balloon-assisted enteroscopy for the diagnosis of overt obscure gastrointestinal bleeding. 23rd UEG (United European Gastroenterology) Week. Barcelona, Oct.
- 7) Mizuno Y, Ishikawa T, Ishida J, Kobayashi A, Konakahara Y, Yokosuka J, Oikawa T, Saeki C, Kitahara T, Sato K, Amano K, Hama H, Hokari A. The relationship between nutritional condition and neuropsychological test results in liver cirrhosis patients. 37th ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) Congress. Lisbon, Sept.
- 8) Nakano M, Torisu Y (Fuji City General Hosp), Nakagawa R, Saeki C, Oikawa T, Zeniya M (Int Univ Health Welfare). (Session 4: ePoster presentations) The association and relapse in the initial therapy with predonisorone of the autoimmune hepatitis. EASL (European Association for the Study of the Liver) Monothematic Conference, Autoimmune Hepatitis. London. Sept.
- 9) Komita H, Koido S, Tajiri H, Suzuki M, Homma S. (Poster session: Tumor immunology) Tim-3/galectin-9 interaction might be associated with the immunosuppression of gastrointestinal stromal tumor (GIST). AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting. Philadelphia, Apr.
- 10) Ito Z, Uchiyama K, Takami S, Odahara S, Koido S, Kubota T, Ohkusa T. Utility of fatty acid profile of erythrocyte membrane in identifying diagnostic markers of Crohn's disease. ACG 2015: American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting. Honolulu, Oct.
- 11) Kobayashi H, Tsukinaga S, Kanai T, Takami S, Saito K, Ito Z, Takakura K, Matsumoto Y, Yukawa T, Odahara S, Uchiyama K, Kajihara M, Arakawa H, Koido S, Ohkusa T. Effectiveness of antibiotic combination therapy targeting intestinal bacteria for ulcerative colitis. ACG 2015: American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting. Honolulu, Oct.
- 12) Saito K, Kobayashi H, Kanai T, Takami S, Ito Z, Tsukinaga S, Takakura K, Matsumoto Y, Yukawa T, Adachi S, Odahara S, Uchiyama K, Kajihara M, Arakawa H, Koido S, Ohkusa T. Fusobacteria detected in colonoscopy aspirates of colon cancer and adenoma. ACG 2015: American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting. Honolulu, Oct.
- 13) Nagano T, Aizawa Y. (Poster session: Epidemiology and HCV genotypes 3) Impact of Chronic HCV

G1b infection on TG concentration in serum lipoprotein fractions. APASL (Asian Pacific Association for the Study of the Liver) 2016. Tokyo, Feb.

- 14) 梶原幹生, 小井戸薫雄, 大草敏史. (ワークショップ3: 腸内細菌を標的とした消化器疾患の治療戦略) 肝硬変患者における血中細菌の検討. 第101回日本消化器病学会総会. 仙台, 4月.
- 15) 猿田雅之. (ランチョンセミナー40: クロウン病患者のさらに長期の寛解維持のために-理論と実践-) Biologics時代におけるクロウン病のTreat to Target~最適な倍量投与方法とは~. JDDW 2015 TOKYO. 東京, 10月.
- 16) 相澤良夫, 關 伸嘉, 杉田知典, 安部 宏, 古本洋平, 淺野 徹, 忠願寺義通. (一般演題口演: セッション22 自己免疫性肝炎) 小葉中心帯帯状壊死は典型的自己免疫性肝炎(AIH)とは異なるAIHサブタイプの組織学的指標である. 第51回日本肝臓学会総会. 熊本, 5月.
- 17) 杉田知典, 安部 宏, 富田陽一, 永野智久, 關伸嘉, 会田雄太, 板垣宗徳, 須藤 訓, 坪田昭人, 相澤良夫. (一般演題(口演): C型肝炎4 臨床) Genotype 1bC型慢性肝炎に対するSimeprevir+Peginterferon+Ribavirin 3剤療法の早期治療効果. 第101回日本消化器病学会総会. 仙台, 4月.
- 18) 安部 宏, 富田陽一, 永野智久, 關 伸嘉, 杉田知典, 会田雄太, 板垣宗徳, 須藤 訓, 相澤良夫. (一般演題口演: セッション28 アルコール性肝疾患(3)) アルコール関連肝細胞癌における臨床的特徴とアルコール代謝関連遺伝子多型の検討. 第51回日本肝臓学会総会. 熊本, 5月.
- 19) 伏谷 直, 上田 薫, 今井那美, 岩久 章, 小池和彦, 西野博一. (口演34: 急性胆嚢炎(5)) 当院における急性胆嚢炎に対する経皮経肝的胆嚢ドレナージ術(PTGBD)と経皮経肝的胆嚢吸引穿刺術(PTGBA)との比較検討. 第51回日本肝臓学会総会. 熊本, 5月.
- 20) 梶原幹生, 松本喜弘, 高倉一樹, 湯川豊一, 小田原俊一, 内山 幹, 小井戸薫雄, 大草敏史. (一般演題口演: セッション81 肝硬変3) 肝硬変症患者における血中細菌プロファイルの検討. 第51回日本胆道学会学術集会. 宇都宮, 5月.

IV. 著 書

- 1) 筒井佳苗, 猿田雅之. 第2章: 治療薬の使い方 コツと落とし穴 1. 薬物治療 3. 副腎皮質ステロイド(経口・経静脈). 日比紀文(北里大)監修. チェックリストでわかる! IBD治療薬の選び方・使い方. 東京: 羊土社, 2015. p.59-65.
- 2) 猿田雅之. 第5章: 内視鏡によるIBDモニタリング 【各論】潰瘍性大腸炎 2. 外来でのモニタリング

3. 薬剤減量や中止のタイミングをどのように決めるか? 日比紀文(北里大), 山本博徳(自治医科大)監修. 実臨床に役立つIBD内視鏡: 診断・モニタリング・サーベイランス. 東京: 日本メディカルセンター, 2015. p.131-8.

- 3) 荒川廣志, 小井戸薫雄, 大草敏史. 第2章: 除菌治療の効果 8. 除菌治療で治る胃ポリープ-除菌治療で治るのは胃過形成性ポリープ. 榊 信廣(公益財団法人早期胃癌検診協会)編著. ピロリ除菌治療パーフェクトガイド. 東京: 日本医事新報社, 2015. p.77-82.

V. その他

- 1) 岩崎哲良, 加藤智弘, 菰池信彦, 井出大資, 三戸部慈実, 光永真人, 猿田雅之, 松岡美佳, 有廣誠二, 田尻久雄. 潰瘍性大腸炎関連腫瘍の検出に対する, 腫瘍親和性物質を用いた光線力学的診断. Prog Dig Endosc 2015; 86(1): 83-6.
- 2) 荒川廣志, 湯川豊一, 内山 幹, 梶原幹生, 小井戸薫雄, 大草敏史. Helicobacter pylori感染胃炎総除菌時代に向けて早期胃癌のESD前範囲診断にH.pylori除菌療法が有用であった3例. 日臨腸内微生物学会誌 2015; 17(1): 48-51.
- 3) 小山能徹, 木下晃吉, 田中 賢, 小池和彦, 西野博一. Gemcitabine, TS-1併用化学療法が奏効した腺癌および大腸癌の重複癌の1例. 癌と化療 2016; 43(3): 369-71.
- 4) 猿田雅之. Probiotics(プロバイオティクス)とPrebiotics(プレバイオティクス). IBDニュース 2015; 56.

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
准教授：谷口 洋	嚥下障害
准教授：豊田千純子	変性疾患
講師：松井 和隆	末梢神経病理
<small>(全日本空輪に outward)</small>	
講師：河野 優	変性疾患
<small>(富士中央病院に outward)</small>	
講師：三村 秀毅	脳血管障害
講師：仙石 鎌平	神経病理
<small>(東京都健康長寿医療センターに outward)</small>	
講師：大本 周作	変性疾患
講師：平井 利明	神経免疫
講師：寺澤 由佳	神経超音波

教育・研究概要

I. 脳血管障害に関する研究

1. 胸部大動脈解離に合併する急性期脳梗塞に関する研究

胸部大動脈解離に合併する発症3時間以内の急性期脳梗塞の頻度は約1%である。この群にrt-PA静注療法を実施した場合に致死率は極めて高い。従って胸部大動脈解離の合併する脳梗塞例を救急室で適切に鑑別することが重要である。判別に重要な因子は、血圧の左右差、意識の変容、左片麻痺である。胸痛の有無は、脳梗塞発症時に意識障害を合併する例が多いため評価は困難であり、客観的なスコアの作成を目的とした。

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経頭蓋超音波(TCD)と同時に右左シャント検索を行いその有用性を検証した。

3. ラクナ梗塞の急性期治療における脳微小出血(CMB)数の変化の検討

発症7日以内に当科に入院し、脳MRI susceptibility weighted imaging (SWI)を入院時と1週間後に撮影した急性期ラクナ梗塞、および同様に穿通枝梗塞を来すbranch atheromatous disease (BAD)症例のCMB数を調査した。

4. 急性期脳梗塞に対する新規抗凝固薬使用の検討 心原性脳塞栓症に対する新規抗凝固薬(NOAC/

DOAC)の開始時期に関する高度のエビデンスはまだない。NOACの開始時期と臨床情報、合併症(NOAC開始後1週間以内の頭部合併症)の有無を検討した。

5. 未破裂脳動脈瘤のコイル塞栓術における塞栓性合併症の検討

当院では未破裂脳動脈瘤の術前3から7日前よりアスピリン、クロピドグレルの二剤併用療法(DAPT)を行い、術当日に血小板凝集能を測定している。今回、血小板凝集能を用いたDAPTの評価と術後の塞栓性合併症について検討した。

6. 脳梗塞患者における中大脳動脈と椎骨動脈での卵円孔開存検出の感度特異度の比較

卵円孔開存(PFO)検索のため経頭蓋カラードップラー断層法(TC-CFI)を行うが、中大脳動脈水平部(MCA)の評価は日本人では困難なことが多い。TC-CFIによるPFO検出に対して、椎骨動脈(VA)評価がMCAの代用となるかを検討した。

II. 変性疾患に関する研究

1. パーキンソン病(PD)関連疾患における研究

PDおよびその関連疾患における自律神経機能障害について、心臓交感神経機能を反映する¹²³I-MIBG心筋シンチ、血行力学的自律神経機能検査法であるValsalva試験、24時間血圧測定を用いて研究を行った。また、嗅覚検査法(OSIT-J)・Gastrointestinal Symptom Rating Scale(GSRS)を用いて評価し、これらと心血管系自律神経機能障害との関連について検討した。さらに、心血管系自律神経障害に対するdopamine agonistの影響についても評価をおこなった。

2. 携帯歩行計(portable gait rhythmogram: PGR)によるPD歩行障害評価に関する研究

新規PD患者12名の腰部にPGRを装着し24時間動作を記録し健常者17名と比較検討した。PD運動障害スコアパートⅢと神経所見を比較検討した。歩行周期、歩行加速度、床反力について検証した。

3. de novo PD患者における大脳白質病変と臨床的諸病態

de novo PD患者36例を対象に、UPDRS part Ⅲ, mini-mental state examination (MMSE), frontal assessment battery (FAB), OSIT-Jによる評価を行った。深部皮質下白質病変(DSWMH)の評価は日本脳ドック学会の基準を用いてgrade 0~4に分類しgrade 0 + 1 (DSWMH-), grade 2 + 3 + 4 (DSWMH+)の2群に分け、臨床的諸病態の関連

を多変量回帰分析を行い検討した。

4. PDにおけるprodromal期の非運動症状アンケート調査結果

PDの市民講座で207名を対象に病型区分、嗅覚障害、便秘、立ちくらみ、RBD、RLS、幻視、うつ／不安、物忘れの出現時期のアンケートを行い、prodromal期の非運動症状を明らかにすることを目的とした。

5. PGRを用いたPDと特発性正常圧水頭症の定量的歩行比較

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。

6. PD患者における甲状腺機能と運動症状の関連
de novo PD患者75名と20名の健常者を対象とし、血清TSH・fT3・fT4値を調べ、各々の値と心筋MIBGシンチグラフィーにおける心臓交感神経障害と運動症状との関連性を調べた。

7. PD患者における臥位性高血圧の臨床的特徴
72名のde novo PD患者を対象に20分間の安静臥位後の血圧と血清ノルエピネフリン値を調べた。また起立負荷試験における血圧変動も評価した。

8. 早期PD患者における体重と自律神経障害の関連性

de novo PD患者90名対象とし、body mass index（BMI）と交感神経障害および副交感神経障害との関連性を評価した。交感神経障害は起立性低血圧の重症度および心筋MIBGシンチグラフィーにおける洗い出し率の亢進にて評価し、副交感神経障害は便秘の有病率および心拍変動係数（CVR-R）にて評価を行った。

9. 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した。

10. PDおよびレビー小体型認知症（DLB）における嚥下障害の検討

PDやDLBなどのレビー小体病（LBD）における最大の死因は、嚥下障害による誤嚥性肺炎である。PDやDLBにおける嚥下障害について、発症からの罹病期間や重症度との関連を明らかにする。

Ⅲ. 自己免疫性疾患に関する研究

1. HPVワクチン神経免疫異常症候群に関する検討

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。

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。また救急隊や病院前脳卒中救護の一環へ寄与する救急現場における診断ツールの開発も行っており、社会啓蒙活動にも力を入れている。診断としては、PSUPを用いたシャント検出率の検討、TC-CFIの椎骨動脈でのPFO検出の有効性の検討など、非侵襲的な診断方法の確立を行っている。また治療に関しては、NOAC治療や未破裂脳動脈瘤治療を安全に行うための検討を通じて、新規治療介入を安全かつ有効に行うための研究を行っている。いずれの研究成果も国際・国内学会で発表されており、今後もさらに症例が蓄積され新たな知見が得られることが期待されている。

変性疾患においてはPD患者を対象とした臨床研究を多数行っている。PDの非運動症状に関する研究が数多く継続されており、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、臥位性高血圧、消化器症状など）に加えて嗅覚障害やうつ・不安症状、認知機能障害に関しても、自覚症状、他覚症状の両面から検討している。自律神経機能に関しては¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィーやValsalva試験、特に血圧変動に関しては24時間血圧測定による臥位性高血圧や日内変動の観察など詳細な自律神経機能評価を行っている。また甲状腺機能、体重変化と自律神経機能の関連、嗅覚障害と大脳白質病変の関連など、今まで検討の少ないテーマに関しても詳細な報告を学会、論文で発表している。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、進行期パーキンソン症候群

の嚙下障害に関する検討など、実臨床に重要な役割を果たす研究テーマも多数行われている。またPDや正常圧水頭症における歩行障害の定量的評価の検討は今後の診療での応用が期待されている。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。

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、同世代と比べて帯状回の相対的脳血流低下が重要であること、また視床下部の機能障害が示唆されることを発見し最新の知見として発表した。

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) Toyoda C, Umehara T, Oka H. A case of Hashimoto's encephalopathy preceded by recurrent episodes of neurological disturbances. *Dementia Jpn* 2016; 30(1): 112-5.
- 2) Kono Y, Wakabayashi T, Kobayashi M, Ohashi T, Eto T (Inst Neurological Disorders), Ida H, Iguchi Y. Characteristics of cerebral microbleeds in patients with Fabry disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25(6): 1320-5. Epub 2016 Mar 14.
- 3) Kono Y, Hülsmann S (Univ Med Ctr, Göttingen, CNMPB). Presynaptic facilitation of glycinergic mIPSC is reduced in mice lacking $\alpha 3$ glycine receptor subunits. *Neuroscience* 2016; 320: 1-7. Epub 2016 Feb 3.
- 4) Mitsumura H, Miyagawa S, Komatsu T, Hirai T, Kono Y, Iguchi Y. Clinical characteristics of intracranial reversed vertebral artery flow evaluated by transcranial color flow imaging. *J Stroke Cerebrovascular Dis* 2015; 24(8): 1775-80.
- 5) Mitsumura H, Miyagawa S, Komatsu T, Hirai T, Kono Y, Iguchi Y. Relationship between vertebral artery hypoplasia and posterior circulation ischemia. *J Stroke Cerebrovascular Dis* 2016; 25(2): 266-9.
- 6) Sengoku R, Matushima S, Bono K, Sakuta K, Yamazaki M, Miyagawa S, Komatsu T, Mitsumura H, Kono Y, Kamiyama T, Ito K (Tokyo Metropolitan Geriatric Hosp), Mochio S, Iguchi Y. Olfactory function combined with morphology distinguishes Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21(7): 771-7.
- 7) Hirai T, Kuroiwa Y (Teikyo Univ), Hayashi T, Uchiyama M, Nakamura I¹⁾, Yokota S¹⁾²⁾ (²Yokohama City Univ), Nakajima T³⁾, Nishioka K¹⁾³⁾ (¹Japan Med Res Foundation, ³Tokyo Med Univ), Iguchi Y. Adverse effects of human papilloma virus vaccination on central nervous system: neuro-endocrinological disorders of hypothalamo-pituitary axis. *自律神経* 2016; 53(1): 49-64.
- 8) Umehara T, Matsuno H, Toyoda C, Oka H. Thyroid hormone level is associated with motor symptoms in de novo Parkinson's disease. *J Neurol* 2015; 262(7): 1762-8.
- 9) Umehara T, Matsuno H, Toyoda C, Oka H. Clinical characteristics of supine hypertension in de novo Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 2016; 26(1): 15-21.
- 10) Sakuta K, Saji N¹⁾²⁾ (²Natl Ctr Geriatrics Gerontology), Aoki J³⁾, Sakamoto Y³⁾, Shibasaki K¹⁾ (¹Kawasaki Med Sch), Iguchi Y, Kimura K³⁾ (³Nippon Med Sch). Decrease of hyperintense vessels on fluid-attenuated inversion recovery predicts good outcome in t-PA patients. *Cerebrovasc Dis* 2016; 41(3-4): 211-8. Epub 2016 Jan 21.
- 11) Komatsu T, Onda A, Iguchi Y, Hirai T, Mitsumura H, Kono Y. Improvement in generalized myasthenia gravis after continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea: a case report. *Neurol Clin Neurosci* 2015; 3(5): 203-4.
- 12) Asahara Y, Yamadera W, Tsutsui K, Omoto S, Iida M, and Itoh H. Periodic limb movement disorder caused by a pontine infarction. *Jikeikai Med J* 2015; 62(2): 53-7.
- 13) Orimo S (Kanto Central Hosp), Yogo M, Nakamura T¹⁾, Suzuki M, Watanabe H¹⁾ (¹Nagoya Univ). 123I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) cardiac scintigraphy in α -synucleinopathies. *Ageing Res Rev* 2016 Feb 2. [Epub ahead of print]
- 14) Sakamoto Y, Mitsumura H, Nakata M, Arai A, Iguchi Y. A case of Trousseau's syndrome and pulmonary arteriovenous fistula: a malignant combination for ischemic stroke. *Neurol Sci* 2015; 36(6): 1035-6.
- 15) 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.
- 16) Yamada, S, Oikawa S, Komatsu T, Hirai T, Dohi K, Ogawa T. Early initiation of steroid pulse therapy for neuromyelitis optica in an emergency room setting:

a case report. *Acute Medicine & Surgery* 2016 ; 3(2) : 171-3. Epub 2015 Aug 27.

- 17) 鈴木正彦, 中島一郎 (東北大), 中村治雅 (国立精神・神経医療研究センター), 日本神経治療学会医療ニーズ調査運営委員会. 神経疾患に関する医療ニーズ調査. *神経治療* 2014 ; 31(6) : 723-66.
- 18) 三村秀毅, 池田雅子, 小松鉄平, 宮川晋治, 平井利明, 河野 優, 井口保之. 頸部血管超音波で神経症状改善を伴う頭蓋内椎骨動脈の再開通を捉えた 1 例. *Neurosonology* 2015 ; 28(1) : 21-4.
- 19) 三村秀毅. 第 20 回 ESNCH 学会印象記. *Neurosonology* 2015 ; 28(2) : 99-100.
- 20) 大本周作, 松野博優, 池田雅子, 松島理士, 井口保之. 3D 造影 MRI による髄膜の多発粒状病変が診断に有用であった神経サルコイドーシスの 1 例. *神経内科* 2016 ; 84(2) : 197-9.
- 21) 坂井健一郎¹⁾, 木村和美¹⁾ (川崎医科大学), 井口保之, 吉岡明彦 (倉敷市保健所), 守安文明 (倉敷市連合医師会). 心房細動を有する市民の 5 年後の死亡率ならびに死亡原因についての検討. *臨神経* 2015 ; 55(3) : 178-81.
- 22) 宮川晋治, 荒井あゆみ, 三村秀毅, 井口保之. ワルファリン内服中にハムストリング内に血腫を発生し, 超音波検査による病態評価が有用であった 1 例. *臨神経* 2015 ; 55(5) : 353-5.
- 23) 小松鉄平, 池田雅子, 園生雅弘 (帝京大), 平井利明, 三村秀毅, 井口保之. 子宮頸癌放射線治療 17 年後に発症した強い灼熱痛を伴った radiation-induced lumbosacral plexopathy の 1 例. *臨神経* 2015 ; 55(9) : 654-6.
- 24) 佐藤健朗, 松野博優, 大本周作, 作田健一, 寺澤由佳, 井口保之. 反復性の一過性視覚障害で発症した脳硬膜動静脈瘻を伴う脳静脈洞血栓症の 1 例. *臨神経* 2016 ; 56(4) : 281-4. Epub 2016 Mar 24.

II. 総 説

- 1) 谷口 洋, 藤島一郎. 1 枚の写真 舌の診察が診断につながった嚥下障害の一例 舌を叩打した際の所見と診断名は何でしょうか? *嚥下医学* 2015 ; 4(2) : 189-90.
- 2) 谷口 洋, 宮川晋治, 巨島文子, 辻有希子, 倉智雅子, 中平真矢, 兵頭政光. 症例 私の治療方針(series09) 羞明, 眼瞼下垂および球症状を呈した 75 歳女性例. *嚥下医学* 2016 ; 5(1) : 14-9.
- 3) 平井利明. 線維筋痛症および神経障害性疼痛について. *難病と在宅ケア* 2015 ; 20 : 25-7.
- 4) 寺澤由佳, 井口保之. 【虚血性脳卒中 急性期血行再開通療法のエビデンス確立を受けて】原因不明の脳梗塞患者における長時間心電図モニターの有用性につ

いて. *Med Pract* 2016 ; 33(3) : 413-5.

- 5) 寺澤由佳, 井口保之. 【尿酸の功罪】神経系 脳血管障害. *高尿酸血症と痛風* 2015 ; 23(2) : 137-40.
- 6) 作田健一, 井口保之. 【脳卒中はこう診る - 新ガイドラインで何が変わったか】脳卒中の診断画像練習問題 - ASPECTS による脳梗塞評価. *Medicina* 2016 ; 53(2) : 255-60.
- 7) 小松鉄平, 井口保之. 【心原性脳塞栓症の二次予防】心房細動が関与する脳梗塞/TIA 長期の二次予防について. *Cardio-Coagul* 2015 ; 2(1) : 41-8.

III. 学会発表

- 1) Toyoda C, Umehara T, Matsuno H, Oka H. (Poster session 1) Non motor symptoms impact quality of life (QOL) in de novo Parkinson's disease. 21st World Congress on Parkinson's disease and Related Disorders. Milan, Dec.
- 2) Kono Y, Wakabayashi T, Kobayashi M, Ohashi T, Eto Y, Ida H, Iguchi Y. Clinical characteristics of posterior circulation stroke in Fabry disease. 24th Europe Stroke Conference. Vienna, May.
- 3) Mitsumura H, Arai A, Komatsu T, Sakuta K, Terasawa Y, Kubota J, Hashimoto M, Iguchi Y. Diagnostic power of a novel probe attached to the cervix for the detection of right-to-left shunt. 20th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Zadar, May.
- 4) Hirai T, Iguchi Y, Uchiyama M, Kuroiwa Y, Nakamura I (Japan Med Res Foundation), Yokota S (Yokohama City Univ), Nishioka K (Tokyo Med Univ). Single photon emission computed tomography findings after human papillomavirus (HPV) vaccination in Japan. 9th Meeting of the International Society for Autonomic Neuroscience (ISAN 2015). Stresa, Sept.
- 5) Terasawa Y, Komatsu T, Sakuta K, Mitsumura K, Kono Y, Iguchi Y. The relationship between small vessel disease and intracranial vessel resistance. 20th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, Zadar, May.
- 6) Yogo M, Omoto S, Kawasaki K, Ariizumi M, Suzuki M. Diagnostic flowchart using FP-CIT and MIBG scintigraphy in differentiating Parkinsonian syndromes in Japan. 19th International congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. San Diego, May.
- 7) 井口保之. (シンポジウム II : 脳塞栓症の塞栓源検索における超音波検査の有用性と限界) 超音波を用いた栓子検出の臨床応用. 第 34 回日本脳神経超音波学会総会. 京都, 6 月.

- 8) 井口保之。(シンポジウム2:臓器を含むシステムと適応)脳神経超音波の臨床応用診断から治療まで。第19回日本適応医学学会学術集会。東京, 9月。
- 9) 森田昌代, 河野 優。(ポスター(日本語):視神経脊髄炎 血液浄化療法)視神経脊髄炎および多発性硬化症に対する血漿浄化療法の有効性についての検討。第56回日本神経学会学術大会。新潟, 5月。
- 10) 森田昌代, 余郷麻希子, 大本周作, 橋本昌也, 吉岡雅之, 川崎敬一, 稲葉 敏, 浅野次義, 鈴木正彦。(医師ポスター:アルツハイマー型認知症)葛飾区における認知症診療ネットワーク。第33回日本神経治療学会総会。名古屋, 11月。
- 11) 鈴木正彦。(トピックス1)認知症とパーキンソン症候群の鑑別診断におけるDAT SPECTの役割。第68回日本自律神経学会総会。名古屋, 10月。
- 12) 鈴木正彦。(シンポジウム6:ドパミントランスポートイメージング)認知症とパーキンソン症候群におけるDAT SPECT実践応用。第55回日本核医学学会学術総会。東京, 11月。
- 13) 谷口 洋, 若井真紀子, 藤島一郎。(口演8:神経・筋疾患2)巨舌を伴わずに嚥下障害を呈したamyloid myopathyの2例。第21回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会。京都, 9月。
- 14) 豊田千純子, 梅原 淳, 岡 尚省。(ポスター(日本語):パーキンソン病 臨床白質病変など)de novoパーキンソン病患者における大脳白質病変と臨床的諸病態。第56回日本神経学会学術大会。新潟, 5月。
- 15) 河野 優。(ランチョンセミナー22:神経内科で遭遇する希少疾病“ファブリー病”早期診断の重要性)Fabry病における脳梗塞の臨床的特徴。第56回日本神経学会学術大会。新潟, 5月。
- 16) 三村秀毅, 荒井あゆみ, 小松鉄平, 作田健一, 寺澤由佳, 井口保之。(セッションVI:TCD・TC-CFI)頭蓋内椎骨動脈逆流の経時的変化を超音波で評価し得た椎骨動脈解離の1例。第34回日本脳神経超音波学会総会。京都, 6月。
- 17) 平井利明。線維筋痛症と類似した症例について:神経内科医の立場から。第7回日本線維筋痛症学会学術集会。東京, 10月。
- 18) 大本周作, 余郷麻希子, 川崎敬一, 鈴木正彦。(ポスター(日本語):パーキンソン病診断 DAT-SCAN5)DAT SPECTにより臨床診断を再考した24症例の検討。第56回日本神経学会学術大会。新潟, 5月。
- 19) 寺澤由佳, 佐々木正之, 小松鉄平, 宮川晋治, 作田健一, 三村秀毅, 平井利明, 河野 優, 豊田千純子, 井口保之。(ポスター(日本語):脳血管障害 画像2)穿通枝梗塞と頭蓋内血管抵抗の関連についての検討。第56回日本神経学会学術大会。新潟, 5月。
- 20) 梅原 淳, 中原淳夫, 岡 尚省。(一般演題プログラム:変性1)de novoパーキンソン病における体重と交感神経活動の関連性。第68回日本自律神経学会総会。名古屋, 10月。

IV. 著 書

- 1) 井口保之。Ⅲ.無症候性脳血管障害のイメージング-症候化のメカニズムを解く- 11.経頭蓋ドブラ。橋本信夫(国立循環器病研究センター)監修, 飯原弘二(九州大)編。脳神経外科診療プラクティス5:無症候性脳血管障害を解く。東京:文光堂, 2015. p.76-80.
- 2) 岡 尚省。第Ⅱ部:臓器別の病気と治療 第18章:精神・神経系の疾患(18・9・7を除く)。新スタンダード栄養・食物シリーズ4:疾病の成り立ち。飯田薫子¹⁾, 近藤和雄¹⁾, 脊山洋右¹⁾²⁾³⁾(¹⁾お茶の水女子大, ²⁾東京医療保健大, ³⁾東京大)編。東京:東京化学同人, 2015. p.220-34.
- 3) 岡 尚省。第Ⅱ部:器官の構造と機能 第8章:神経系。新スタンダード栄養・食物シリーズ3:解剖・生理学:人体の構造と機能。飯田薫子¹⁾, 石川朋子¹⁾, 近藤和雄¹⁾²⁾(²⁾東洋大), 脊山洋右¹⁾³⁾⁴⁾(¹⁾お茶の水女子大, ³⁾東京医療保健大, ⁴⁾東京大)編。東京:東京化学同人:2016. p.107-19.
- 4) 松井和隆。Ⅰ.症候とその治療 1.痛み。市田公美(東京薬科大), 細山田真(帝京大)編。薬学生のための新臨床医学:症候および疾患とその治療。第2版。東京:廣川書店, 2015. p.2-5.
- 5) 谷口 洋。第1章:摂食嚥下の基礎知識 1.咀嚼と嚥下の仕組み。藤島一郎(浜松市リハビリテーション病院), 栢下 淳(県立広島大)監修, 経口摂取アプローチハンドブック。東京:日本医療企画, 2015. p.20-5.

V. その他

- 1) 井口保之。地域で取り組む急性期脳卒中診療。脳卒中連携セミナーin調布。東京, 9月。
- 2) 岡 尚省。臨床における自律神経機能障害-心血管系を中心に-。第7回神経内科疾患勉強会。久喜, 7月。
- 3) Kono Y. Stroke as Fabry disease clinical manifestation. Hong Kong Stroke Meeting. Hong Kong, Apr.
- 4) 三村秀毅。脳卒中の神経超音波~研究から臨床~。神経内科専門医セミナー。宇都宮, 6月。
- 5) 平井利明。HPVワクチン関連神経免疫異常(HANS)症候群。第3回港区地区懇談会。東京, 11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・
膠原病
(総合診療部に出向中)
- 教授：川村 哲也 腎臓病学一般、糸球体腎炎
(臨床研修センターに出向中)
- 特任教授：加地 正伸 腎臓病学一般
(晴海トリトンクリニックに出向中)
- 准教授：横山啓太郎 腎臓病学一般・透析療法・
副甲状腺疾患
- 准教授：小倉 誠 腎臓病学一般・透析療法
准教授：宮崎 陽一 腎臓病学一般・腎発生学・
ネフローゼ
- 准教授：三枝 昭裕 腎臓病学一般
(新宿健診プラザに出向中)
- 准教授：笠井 健司 腎臓病学一般
(富士市立中央病院に出向中)
- 准教授：五味 秀穂 腎臓病学一般
(航空医学研究センターに出向中)
- 講師：島田 敏樹 腎臓病学一般
(全日本空輸に出向中)
- 講師：中野 広文 腎臓病学一般
(かしま病院に出向中)
- 講師：雨宮 守正 腎臓病学一般
(さいたま赤十字病院に出向中)
- 講師：花岡 一成 腎臓病学一般・多発性嚢胞
腎
- 講師：池田 雅人 腎臓病学一般・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に出向中)
- 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に出向中)
- 講師：小此木英男 腎臓病学一般・高血圧
(総合診療部に出向中)
- 講師：岡田 秀雄 循環器病学・高血圧
(神奈川県立汐見台病院に出向中)
- 講師：大塚 泰史 腎臓病学一般
(日本航空に出向中)
- 講師：平野 景太 腎臓病学一般
(足利赤十字病院に出向中)
- 講師：坪井 伸夫 腎臓病学一般・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・
電解質異常
- 講師：丸山 之雄 腎臓病学一般・透析療法・
貧血
- 客員教授：栗山 哲 高血圧
(東京国税局診療所に出向中)
- 客員教授：徳留 悟朗 高血圧
(東急病院に出向中)
- 客員教授：市田 公美 腎臓病学一般
(東京薬科大学に出向中)

客員教授：山本 裕康 腎臓病学一般・腎不全・腎
移植
(厚木市立病院に出向中)

教育・研究概要

I. IgA 腎症についての臨床研究

ステロイドパルス療法にて寛解した IgA 腎症の再発について検討し、扁桃腺摘出や組織グレードが重要であることを報告した。(Hirano K, et al. Clin Exp Nephrol 2016) また、厚労省「IgA 腎症後方視的多施設共同研究」の二次研究を行い、腎能低下例での治療法別腎予後・治療介入後 1 年時における尿蛋白と腎予後の関連につき論文作成中である。その他、長期安定 IgA 腎症・増悪例の検討 (Tanaka M, et al. Clin Exp Nephrol 2016) や高齢 IgA 腎症の検討 (Okabayashi Y, et al. Clin Exp Nephrol 2016) を論文化した。

II. 各種腎疾患における糸球体密度の臨床的意義

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」について検証を進めている。(Kanzaki G, et al. Hypertens Res 2015) また、日本医科大・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. 二次的 podocyte 障害とそれに関与する因子

これまでに immunotoxin 投与にてその受容体 (hCD25) を発現する podocyte 特異的障害マウスを作成、今回更に hCD25 陽性と陰性 podocyte が混在するモザイクマウスモデルの作成に成功した。このモザイクマウスに immunotoxin を投与すると、時間経過とともに hCD25 陰性 podocyte にも障害が波及することが確認され、その重症度はオスで強かった。現在、機序解明のため研究遂行中である。

IV. 腎の再生に関する基礎的検討

今まで開発していた再生腎は尿路排泄系をもたないため、短期間で水腎となり廃絶してしまう問題があった。これを解決するためにラットモデルにおいて後腎と膀胱を含む総排泄腔 (クロアカ) ごと移植し、ホストの尿路系と吻合する stepwise peristaltic ureter (SWPU) system を開発した。SWPU システムによって尿管管腔の開大や間質の線維化を減少させることができ、またクローンブタを用いて同様の検討を行うことによりこの SWPU システムが幹

細胞由来の新規発生腎を発達継続させる有効な手段であることを報告した。(Yokote S, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2015)。

V. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝に関する研究

慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常 (CKD-MBD) における副甲状腺のエピジェネティクスな修飾を解析し、DNA メチル化パターンが変化している事を報告している。また副甲状腺発生に必須な転写因子 Gcm2, そしてそのオルソログである Gcm1 の腎臓における機能解析をしている。また、近年透析患者において Mg 濃度が予後に関与する因子として注目を浴びている。我々は Mg 濃度にプロトンポンプ阻害剤が関与することを、血液透析患者を対象としたコホート研究により明らかにした (PLoS One 2015)。現在、Mg が透析患者の予後にどのように影響するか、FGF-23 との関係性を含めて解析を行っている。また、クエン酸第二鉄は血清フェリチンを上昇させるため、日本透析学会統計調査を用いた公募研究により、透析患者において、血清フェリチン・ヘモグロビン・鉄飽和度と生命予後との間には関連性を検討した。

VI. 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。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 (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。AMED 研究として極細内視鏡の開発を東北大学との共同研究を行っている。

VII. 腎移植に関する研究

我々は、Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK) に参加し、腎移植患者における多施設共同研究を行った。アルポート症候群では、再発は認めず、移植腎予後及び患者予後は他疾患と同等であることを明らかとした。また、HSPN (IgA vasculitis) では、再発率が 28.6% と高率だが、再発による移植腎喪失は認めず、この原因として、扁桃摘出術とステロイドパルス療法が奏功した可能性が考慮された。また、当院の腎移植レシピエントの GLCII 遺伝子の一塩基多型が移植後の高血圧に関連する可能性を示した。

VIII. 慢性腎不全モデルラットに対する T 型 Ca チャネル抑制薬の脳を介した腎保護効果

TCC 抑制薬は血圧に非依存的に様々な機序で腎保護効果を示すことを以前証明した。このたび血液脳関門の通過性に違いがある新規 TCC 抑制薬として NIP-301 と NIP-302 が開発され、高血圧腎不全モデルラットにおける腎障害に対する効果、および血圧に対する影響につき、今後検討する。

IX. 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

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 (Azi) 投与により有意な降圧と血清クレアチニン値の低下、尿蛋白量の減少、尿ナトリウム排泄の亢進、交感神経活性の有意な抑制を示した。腎の間質障害度については有意差を認めなかった。比較的血圧上昇の乏しい腎不全の状況下でも Azi は、Na 利尿や交感神経活性抑制によって多面的に腎保護効果を示すことが示唆された。今後はそのメカニズムを ACE2 発現の違いなどを中心に検討し、また高血圧をベースとする腎不全モデルでの研究を追加し、更に検討を重ねる。

X. 血液透析患者における血清尿酸値が全死亡および心血管事故による死亡に与える影響

高尿酸血症は、高血圧や慢性腎臓病の進展因子のみならず生命予後にも影響するとされるが、末期腎不全の患者における血清尿酸値の影響は一定の見解がない。本研究では日本透析医学会のレジストリから血液透析患者を抽出し、血清尿酸値の死亡率への影響を検討した。全死亡率および心血管イベントでの死亡率は短変量解析および多変量ロジスティック回帰分析でも、低尿酸群では全死亡のリスクおよび心血管イベントでの死亡リスクが高かった。また高尿酸血症に対する治療介入は予後を改善させる可能性が考えられた。

「点検・評価」

1. 腎病理班

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、今年度は「後方視的多施設共同研究」のデータベースを用いた質の高い二次研究を行っている。独自の研究としては、ステロイド治療で寛解後の再発、安定した経過の後の再燃、高齢者の特徴に関する研究を論文文化している。各種腎疾患における糸球体密度に関する検討は当研究室独自のユニークな研究であり、腎障害進行の新たな論

理として大変注目されている。この理論を支えるための、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。また、二次的ポドサイト障害の研究では、障害されたポドサイトが障害されていないポドサイトに影響し、連鎖的に腎障害に寄与するとの論点が非常に新しく、意義がある。

2. 腎生理・代謝班

私たちの研究は、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いる。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、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。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。

3. 高血圧班

高血圧症による腎臓をはじめとした臓器障害を検討する上で、血圧変動、臓器障害の結果としての臓器の線維化、心血管系合併症、認知機能障害などとの関連が盛んに研究されており、特に血圧に依存しない機序によるものや、RASとこれらの障害との関連が近年注目されている。高血圧におけるRASと塩分、交感神経との関連は、未だに不明な点も多く、molecularレベルでの検討や実験モデルを変更しての検討、さらには中枢神経系を介した臓器保護との関連を検討し、単一臓器のみならず、一生体の反応としての病態に迫ることが大切と考えられる。また、血清尿酸値は、腎機能が正常であれば、高尿酸血症が各疾患の発症因子のみならず、全死亡率、心血管事故による死亡率の上昇につながるとされるが、透析患者においては一定の見解が今までなく、今回の結果と今後の検討を踏まえ、透析患者における高尿酸血症の治療の意義につき解明できる可能性があり、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) Yokote S, Matsunari H¹⁾, Iwai S (Kitasato Univ), Yamanaka S, Uchikura A¹⁾, Fujimoto E (St. Marianna Univ), Matsumoto K, Nagashima H¹⁾ (¹Meiji Univ), Kobayashi E (Keio Univ), Yokoo T. Urine ex-

cretion strategy for stem cell-generated embryonic kidneys. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(42): 12980-5.

2) Matsuo N, Yokoyama K, Yamamoto I, Tanno Y, Yokoo T. Combined therapy using peritoneal dialysis and hemodialysis may increase the indications for peritoneal dialysis in the United State. *Kidney Int* 2015; 87(6): 1259-60.

3) Haruhara K, Tsuboi N, Kanzaki G, Koike K, Suyama M, Shimizu A, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Glomerular density in biopsy-proven hypertensive nephrosclerosis. *Am J Hypertens* 2015; 28(9): 1164-71.

4) Maruyama Y, Yokoyama K, Yokoo T, Shigematsu T¹⁾, Iseki K¹⁾, Tsubakihara Y¹⁾ (¹Japanese Soc Dialysis Therapy). The different association between serum ferritin and mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients using Japanese nationwide dialysis registry. *PLoS One* 2015; 10(11): e0143430.

5) Nakashima A, Ohkido I, Yokoyama K, Mafune A, Urashima M, Yokoo T. Proton pump inhibitor use and magnesium concentrations in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *PLoS One* 2015; 10(11): e0143656.

6) Yokoyama K, Kurita N¹⁾²⁾, Fukuma S²⁾³⁾, Akizawa T (Showa Univ), Fukagawa M (Tokai Univ), Onishi Y²⁾ (²Inst Health Outcomes Process Evaluation Res), Kurokawa K (Natl Graduate Inst Policy Studies), Fukuhara S¹⁾³⁾ (¹Fukushima Med Univ, ³Kyoto Univ). Frequent monitoring of mineral metabolism in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: associations with achievement of treatment goals and with adjustments in therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2016; Mar 3. [Epub ahead of print]

7) Kanzaki G, Nagasaka S¹⁾, Higo S¹⁾, Kajimoto Y¹⁾, Kanemitsu T¹⁾, Aoki M¹⁾, Nagahama K¹⁾, Natori Y (Iwate Med Univ), Tsuboi N, Yokoo T, Shimizu A¹⁾ (¹Nippon Med Sch). Impact of anti-glomerular basement membrane antibodies and glomerular neutrophil activation on glomerulonephritis in experimental myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(4): 574-85. Epub 2015 Nov 17.

8) Ikeda M, Nakao M, Hirano K, Yokoyama K, Yokoo T, Joki N (Toho Univ.), Ando R (Musashino Red Cross Hosp), Shinoda T (Kawakita General Hosp), Inaguma D (Nagoya Daini Red Cross Hosp), Yamaka T (Tokyo Yamate Med Ctr), Komatsu Y (St.

- Luke's Int Hosp), Koiwa F (Showa Univ), Sakaguchi T¹⁾, Negi S¹⁾, Shigematsu T¹⁾ (¹Wakayama Med Univ). Possible prevention of dialysis-requiring congestive heart failure by angiotensin-II receptor blockers in non-dialysis Japanese patients with Stage 5 chronic kidney disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015; 16(4) : 1175-84.
- 9) Kobayashi A, Yamamoto I, Katsumata H, Yamakawa T, Mafune A, Nakada Y, Koike K, Mitome J, Miki J, Yamada H, Tanno Y, Ohkido I, Tsuboi N, Yokoyama K, Yamamoto H, Yokoo T. Change in glomerular volume and its clinicopathological impact after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20(Suppl.2) : 31-5.
- 10) Yamakawa T, Kobayashi A, Yamamoto I, Nakada Y, Mafune A, Katsumata H, Furuya M, Koike K, Miki J, Yamada H, Tanno Y, Ohkido I, Tsuboi N, Yokoyama K, Yamamoto H, Yokoo T. Clinical and pathological features of donor/recipient body weight mismatch after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20(Suppl.2) : 36-9.
- 11) Takamura T, Yamamoto I, Nakada Y, Katsumata H, Yamakawa T, Furuya M, Mafune A, Kobayashi A, Tanno Y, Miki J, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H, Yokoo T. Acute T cell-mediated rejection accompanied by C4d-negative acute antibody-mediated rejection and cell debris in tubulus: a case report. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20(Suppl.2) : 70-4.
- 12) Fujimoto T, Nakada Y, Yamamoto I, Kobayashi A, Tanno Y, Yamada H, Miki J, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H, Yokoo T. A refractory case of subclinical antibody-mediated rejection due to anti-HLA-DQ antibody in a kidney transplant patient. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20(Suppl.2) : 81-5.
- 13) Kuriyama S, Maruyama Y, Nishio S, Takahashi Y, Kidoguchi S, Kobayashi C, Takahashi D, Sugano N, Hosoya T, Yokoo T. Serum uric acid and the incidence of CKD and hypertension. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19(6) : 1127-34.
- 14) Hirano K, Amano H, Kawamura T, Watanabe K, Koike K, Shimizu A, Endo S, Tsuboi N, Okonogi H, Miyazaki Y, Ikeda M, Hanaoka K, Ogura M, Komatsumoto S (Ashikaga Red Cross Hosp), Yokoo T. Tonsillectomy reduces recurrence of IgA nephropathy in mesangial hypercellularity type categorized by the Oxford classification. *Clin Exp Nephrol* 2015; 20(3) : 425-32.
- 15) Tanaka M, Miyazaki Y, Koike K, Ueda H, Tsuboi N, Hirano K, Okonogi H, Ogura M, Kawamura T, Yokoo T. Clinicopathological characteristics of patients with immunoglobulin A nephropathy showing acute exacerbations after favorable long-term clinical courses. *Clin Exp Nephrol* 2016; 20(2) : 226-34. Epub 2015 Aug 20.
- 16) Mafune A, Iwamoto T, Tsutsumi Y (Jichi Med Univ), Nakashima A, Yamamoto I, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M. Associations among serum trimethylamine-N-oxide (TMAO) levels, kidney function and infarcted coronary artery number in patients undergoing cardiovascular surgery: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol* 2015; Dec 16. [Epub ahead of print]
- 17) Okabayashi Y, Tsuboi N, Haruhara K, Kanzaki G, Koike K, Shimizu A, Miyazaki Y, Ohno I, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Reduction of proteinuria by therapeutic intervention improves the renal outcome of elderly patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2016; Feb 1. [Epub ahead of print]
- 18) Nakao M, Yamamoto I, Maruyama Y, Nakashima A, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Ikeda M, Yamamoto H, Yokoyama K, Yokoo T. 33 years of peritoneal dialysis-associated peritonitis: a single-center study in Japan. *Ther Apher Dial* 2016; 20(1) : 60-5.
- 19) Kuriyama S, Nishio S, Kidoguchi S, Honda K, Takahashi Y, Sugano N, Maruyama Y, Hosoya T, Nakano T¹⁾, Tanabe T¹⁾ (¹Health Management Ctr & Tokyo Regional Taxation Bureau Clin), Stim E (Emergency Assistance Japan), Yokoo T. A greater association of hyperuricemia than of metabolic syndrome with the new incidence of chronic kidney disease. *Open J Nephrol* 2016; 6(1) : 17-27.
- 20) Haruhara K, Tsuboi N, Koike K, Kanzaki G, Okabayashi Y, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Ambulatory blood pressure and tubulointerstitial injury in patients with IgA nephropathy. *Clin Kidney J* 2015; 8(6) : 716-21.
- 21) 松尾七重, 丸山之雄, 中尾正嗣, 中田泰之, 山本 泉, 丹野有道, 大城戸一郎, 横山啓太郎, 横尾 隆. 透析導入時に心血管疾患既往のある患者の透析 modality と予後の検討. *腎と透析* 2015; 79(別冊腹膜透析 2015) : 48-9.
- 22) 川名真未, 丸山之雄, 木本江美, 小倉 誠, 松尾七重, 丹野有道, 横山啓太郎, 横尾 隆. 残存腎機能と腹膜透析導入時の HDL-C 値の検討. *腎と透析* 2015; 79(別冊腹膜透析 2015) : 69-70.
- 23) 吉岡友基, 松尾七重, 中田泰之, 中尾正嗣, 山本 泉, 丸山之雄, 丹野有道, 大城戸一郎, 横山啓太郎, 横尾隆. 腹膜透析導入前の食事摂取状況が腹膜透過性及

ほす影響。腎と透析 2015 ; 79(別冊腹膜透析 2015) : 302-3.

- 24) 中島章雄, 横尾 隆, 浦島充佳. 透析患者における遺伝子のコピー数多型と悪性腫瘍発症との関連調査. 日透析医学会誌 2015 ; 30(3) : 536-7.

II. 総 説

- 1) Yamanaka S, Yokoo T. Current bioengineering methods for whole kidney regeneration. *Stem Cells Int* 2015 ; 2015 : 724047.
- 2) Fukui A, Yokoo T. Kidney regeneration using developing xenoembryo. *rr Opin Organ Transplant* 2015 ; 20(2) : 160-4.
- 3) Kanzaki G, Tsuboi N, Haruhara K, Koike K, Ogura M, Shimizu A (Nippon Med Sch), Yokoo T. Factors associated with a vicious cycle involving a low nephron number, hypertension and chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2015 ; 38(10) : 633-41.
- 4) Kanzaki G, Shimizu A (Nippon Med Sch). Currently available useful immunohistochemical markers of renal pathology for the diagnosis of renal allograft rejection. *Nephrology (Carlton)* 2015 ; 20(Suppl.2) : 9-15.
- 5) Niikura T, Yamamoto I, Nakada Y, Kamejima S, Katsumata H, Yamakawa T, Furuya M, Mafune A, Kobayashi A, Tanno Y, Miki J, Yamada H, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H, Yokoo T. Probable C4d-negative accelerated acute antibody-mediated rejection due to non-HLA antibodies. *Nephrology (Carlton)* 2015 ; 20(Suppl.2) : 75-8.
- 6) 横山啓太郎. 【血管石灰化の基礎と臨床】血管石灰化 (CKD-MBD) とシナカルゼト. *Clin Calcium* 2015 ; 25(5) : 729-36.
- 7) Nakashima A, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M. Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World J Diabetes* 2016 ; 7(5) : 89-100.
- 8) Maruyama Y, Yokoyama K. Clinical efficacy of combined therapy with peritoneal dialysis and hemodialysis. *Renal Replacement Therapy* 2016 ; 2 : 11.

III. 学会発表

- 1) Matsuo N, Nakao M, Kimoto E, Nakamura M, Morishita M, Nakashima A, Nakada Y, Yamamoto I, Maruyama Y, Tanno Y, Ohkido I, Yamamoto H, Yokoyama Y, Yokoo T. Improvement in patient survival of peritoneal dialysis in single center. 7th Asia Pacific Chapter Meeting of International Society for Peritoneal Dialysis. Daegu, Sept.
- 2) Kimoto E, Matsuo N, Maruyama Y, Nakamura M,

Nakada Y, Nakao M, Tanno Y, Ohkido I, Hayakawa H, Ikeda M, Yamamoto H, Yokoyama K, Yokoo T. The changes in bicarbonate level and ionized Ca/corrected Ca ratio of patients receiving peritoneal dialysis using bicarbonate/lactate-buffered solution. 7th Asia Pacific Chapter Meeting of International Society for Peritoneal Dialysis. Daegu, Sept.

- 3) Honda Y, Matsuo N, Tanno Y, Yaginuma T, Nakada Y, Uchiyama T, Yamamoto I, Ohkido I, Yokoyama K, Takahashi H, Ishibashi Y, Yokoo T. A case of peritoneal dialysis patient with unknown membrane-like structure covering intestinal tract. 7th Asia Pacific Chapter Meeting of International Society for Peritoneal Dialysis. Daegu, Sept.
- 4) Yokoyama K, Akiba T (Tokyo Women's Med Univ), Fukagawa M (Tokai Univ), Nakayama M (Fukushima Med Univ), Hirakata HN (Fukuoka Hosp). Decreasing ESA dosage can be a factor of the increase in ferritin under the administration of ferric citrate with improving ESA resistance index. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 5) Okonogi H, Kawamura T, Fukui A, Yokote S, Tsuboi N, Miyazaki Y, Ogura M, Yokoo T. Difference of impact on cardio-ankle vascular index among various blood pressure indexes in patients with non-diabetic chronic kidney disease. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 6) Tanno Y, Matsuo N, Yamamoto I, Nakada Y, Ohkido I, Yokoyama K, Yokoo T. Laparoscopic findings of visceral peritoneal injury in patients treated with neutral pH peritoneal dialysis solution. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 7) Ueda H, Ueda Y, Moldoveanu Z¹⁾, Hall SD¹⁾, Kiryluk K²⁾, Gharavi AG²⁾ (²Columbia Univ), Rizk D¹⁾, Julian BA¹⁾, Novak J¹⁾ (¹Univ Alabama). Longitudinal study of a kindred with familial IgA nephropathy reveals stable serum levels of galactose-deficient IgA1. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 8) Uchiyama T, Tatsumi N, Ohkido I, Yokoo T, Okabe M. Chronic kidney disease caused hypermethylations of CaSR and VDR genes in parathyroid glands. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 9) Nakada Y, Yamamoto I, Kobayashi A, Tanno Y, Yamamoto H, Okumi M¹⁾, Ishida H¹⁾, Yokoo T,

- Tanabe K¹⁾ (¹Tokyo Women's Med Univ). Histopathological changes and graft survival of long-term kidney allograft in alport syndrome: a single-center experience in Japan. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 10) Okabe M, Miyazaki Y, Yokoo T, Fukagawa M¹⁾, Matsusaka T¹⁾ (¹Tokai Univ). Comprehensive poly-some analysis in injured podocytes. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 11) Nakashima A, Ohkido I, Yokoyama K, Urashima M, Yokoo T. Proton pump inhibitors and CYP2C19 are associated with iron-deficiency anemia in hemodialysis patients: a cross-sectional study. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 12) Nishio S, Kuriyama S, Sugano N, Yokoo T. Hyperuricemia can be a risk factor for the development of hypertension and CKD-An8-Year follow-up study. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 13) Watanabe K, Koike K, Shimizu A, Tsuboi N, Hirano K, Ogura M, Shirai S (St. Marianna Univ), Yasuda Y¹⁾, Yasuda T (Kichijooji Asahi Hosp), Maruyama S¹⁾, Kawamura T, Matsuo S¹⁾ (¹Nagoya Univ), Yokoo T. Evaluation of KDIGO clinical practice guidelines for IgA nephropathy by Japanese multicenter large cohort study. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 14) Okabayashi Y, Kanzaki G, Tsuboi N, Haruhara K, Koike K, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Factors related to the glomerular volume in different cortical zones of the human kidney. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 15) Niikura T, Kobayashi A, Nakada Y, Yamamoto I, Tanno Y, Ohkido I, Okumi M¹⁾, Ishida H¹⁾, Tanabe K¹⁾ (¹Tokyo Women's Med Univ), Yamamoto H, Yokoo T. The clinicopathological impact of medullary ray injury on early stage renal allografts. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 16) Morisawa N, Yamamoto I, Nakada Y, Okabayashi Y, Tanno Y, Ohkido I, Yokoo T. Two cases of nonocclusive mesenteric ischemia triggered by intradialytic hypotension in patients on maintenance hemodialysis. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 17) Honda Y, Matsuo N, Tanno Y, Nakada Y, Uchiyama T, Yamamoto I, Ohkido I, Yokoyama K, Yokoo T. A case of peritoneal dialysis patient with unknown membrane-like structure covering intestinal tract. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 18) Komatsuzaki Y, Yamamoto I, Nakada Y, Okabayashi Y, Yamakawa T, Kobayashi A, Niikura T, Tanno Y, Ohkido I, Yamamoto H, Yokoyama K, Yokoo T. A rare case of nephrocalcinosis caused by hereditary renal hypouricemia three month after kidney transplantation. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 19) Matsuo N, Honda Y, Kimoto E, Nakamura M, Morishita M, Nakao M, Maruyama Y, Tanno Y, Ohkido I, Yokoyama K, Yokoo T. Cross-sectional areas of skeletal muscle at the level of the third lumbar vertebra correlates with handgrip strength in peritoneal dialysis patients. 16th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD). Melbourne, Feb.
- 20) Honda Y, Matsuo N, Tanno Y, Nakada Y, Uchiyama T, Yamamoto I, Ohkido I, Yokoyama K, Takahashi H, Ishibashi Y, Yokoo T. Two cases of peritoneal dialysis patient with unknown membrane-like structure covering intestinal tract. 16th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD). Melbourne, Feb.

IV. 著 書

- 1) 大城戸一郎. II. 高齢血液透析患者の EBM と ADL による管理目標と注意点 3. リン・カルシウム・副甲状腺ホルモン. 岡田一義 (日本大), 内田明子 (聖隷横浜病院) 編. 高齢血液透析患者の治療とケアのガイドブック. 東京: 東京医学社, 2015. p.29-35.
- 2) 横手伸也, 笠井健司. I. 症候とその治療 9. 浮腫. 市田公美 (東京薬科大), 細山田真 (帝京大) 編. 薬学生のための新臨床医学: 症候および疾患とその治療. 第2版. 東京: 廣川書店, 2015. p.22-4.
- 3) 岡部匡裕, 笠井健司. I. 症候とその治療 11. 口渴. 市田公美 (東京薬科大), 細山田真 (帝京大) 編. 薬学生のための新臨床医学: 症候および疾患とその治療. 第2版. 東京: 廣川書店, 2015. p.27-8.
- 4) Watanabe K, Hirano K. Part II: Treatment Chapter 17. What is the goal for proteinuria in IgA nephropathy? Tomino Y (Juntendo Univ) ed. Pathogenesis and Treatment in IgA nephropathy. Tokyo: Springer Japan, 2016. p.303-9.
- 5) 浅利佳奈, 平林千尋, 小林賛光, 山本裕康. VI: 透析合併症 Q4. ESA 製剤治療の適応, 薬剤の特徴とその使い分けについて教えてください. 加藤明彦 (浜松

リウマチ・膠原病内科

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

教育・研究概要

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

I. 関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) における Bombina variegata peptide 8 (Bv8)

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

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, 血管新生関連物質である Bv8/prokineticin 2 が関節炎において高発現していることを報告した。Bv8 は心臓, 精巣, 骨髄に高発現しており, 血管新生作用の他, ケモカイン, サークアディアンリズム, 痛みの閾値低下などとも関連している。Bv8 のレセプターは PKR1, PKR2 の 2 種類が存在し, 特に PKR2 の発現が CIA マウスの関節炎において亢進していた。そこで, Bv8 のレセプターアンタゴニストである PKRA7 を CIA マウスに投与し関節炎にどのように関与しているか検討した。その結果, PKRA7 は CIA マウスにおける関節炎を有意に抑制した。今後, PKRA7 の関節炎の抑制機序の解明を行う予定である。

II. RA における蛋白のシトルリン化とその機能に関する研究

アミノ酸の翻訳後修飾であるシトルリン化は, Peptidylarginine Deiminase (PAD) によって蛋白質中のプラス電荷を持つアルギニン残基が中性電荷のシトルリン残基に変換される反応であり, カルシウムによって触媒される。抗シトルリン化蛋白抗体

(anti-citrullinated protein antibody: ACPA)はPADによってシトルリン化された蛋白に対する自己抗体であり、RAに極めて特異性が高い。ACPAは、RA発症10年以上前から検出されることが報告されている。また、ACPA陽性者は5年以内にRAを発症することが多く、ACPAの陽転化はRA発症に関与する重要な現象の一つである。しかしその一方で、ACPA陰性のRA患者においても*PADI4*遺伝子のRA感受性ハプロタイプが独立した骨関節破壊の危険因子であることが報告されており、PADのACPA誘導以外の役割もRAの病態形成に関与していると考えられている。シトルリン化は蛋白質の折りたたみ構造の展開、蛋白質分解や分子内相互作用の喪失などに関与することが知られており、この反応により蛋白質の機能が変化することは容易に予想できる。近年、RAの病態に関与するいくつかのケモカインが*in vitro*でPADによってシトルリン化されること、また、その反応によりケモカイン本来の機能が減弱する可能性が報告された。しかし、生体内におけるシトルリン化したケモカインの存在や機能については知られていない。

当研究では、シトルリン化されたRAの代表的ケモカインEpithelial-derived neutrophil-activating peptide 78 (ENA-78/CXCL5)、macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α /CCL3)、monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1/CCL2)を新規に開発したELISAによって検出することを可能とした。そして、それらの濃度は、RA関節液において他のリウマチ性疾患に比し有意に高く、シトルリン化ENA-78/CXCL5についてはCRPや赤沈とも正の相関を示した。ENA-78/CXCL5は本来好中球の遊走因子であるが、シトルリン化ENA-78/CXCL5は、*in vitro/in vivo*において単球を遊走させた。さらに、シトルリン化ENA-78/CXCL5は、ENA-78/CXCL5のレセプターであるCXCR2のみでなくENA-78/CXCL5のレセプターでないCXCR1にも結合し、単球を遊走させた。現在、ケモカイン以外のタンパクにおいてシトルリン化が蛋白の機能をどのように変化させるか、そしてRAの病態にどのように関連しているかを検討している。

III. RA患者における慢性疼痛の研究

RAは、滑膜を炎症の首座とする関節痛を伴う慢性炎症性疾患である。滑膜炎による痛みは炎症による疼痛、つまりは侵害受容性疼痛が主な病態であると考えられてきた。実際、臨床では炎症をコントロールすることで疼痛がコントロールされる場合が多い。

しかし、炎症がコントロールされていても疼痛が持続し、治療に難渋する症例も経験する。近年このような疼痛の原因は神経の損傷により生じる神経障害性疼痛や器質的異常がなくても中枢で疼痛閾値が低下している中枢機能障害性疼痛であると報告されている。最近、RAでは約10~30%に神経障害性疼痛を認められADL低下の原因になるという報告がある。又、RAを含めた運動器疾患の疼痛の増悪や遷延化には心理、社会的側面が関与し、慢性疼痛患者の精神面の評価が重要であることが認知されてきている。我々はこのような観点からRA患者で生じる慢性疼痛の機序に寄与する因子に関する研究を行っている。

IV. 炎症性筋疾患の筋膜炎に関する研究

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

超音波パワードップラー法(PDUS)は、様々なリウマチ性疾患の評価に応用されており、特にRA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と比較して侵襲がなく、同時に多数の部位の評価を可能にする。我々はPDUSによってDMの筋膜炎が検出可能であることを確認した。現在、免疫組織染色で筋膜炎における新生血管、血管新生関連因子、炎症性サイトカインの発現も検討している。

「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。RA患者に対するBv8に関する研究、筋膜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) 大藤洋介, 浮地太郎, 古谷和裕, 野田健太郎, 吉田健, 金月 勇, 黒坂大太郎. アダリムマブで化膿性汗腺炎および多発関節炎が改善したSAPHO症候群の一例. 関東リウマチ 2016; 49: 22-31.

II. 総説

- 1) 浮地太郎. 血管炎症候群 多発血管炎性肉芽腫症 (Wegener 肉芽腫症). 耳鼻展望 2015; 58(2): 106-19.
- 2) 野田健太郎. 血管炎症候群 ANCA 関連血管炎性中耳炎, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症, 巨細胞性動脈炎. 耳鼻展望 2015; 58(3): 169-79.
- 3) 吉田 健. IgG4 関連疾患. 耳鼻展望 2015; 58(4): 217-25.
- 4) 古谷和裕. Behcet 病, サルコイドーシス, 再発性多発軟骨炎 診断と鑑別を中心に. 耳鼻展望 2015; 58(5): 260-70.
- 5) 黒坂大太郎. 膠原病における耳鼻咽喉科領域の実際. 耳鼻展望 2015; 58(6): 304-8.
- 6) 吉田 健. 【骨格筋症候群 (第2版) - その他の神経筋疾患を含めて - 下】 その他の筋疾患, ミオパチー・筋症 虚血性ミオパチー. 日臨 2015; 別冊骨格筋症候群(下): 484-8.
- 7) 吉田 健. 【免疫症候群 (第2版) - その他の免疫疾患を含めて -】 全身性自己免疫疾患 クリオフィブリノーゲン血症. 日臨 2015; 別冊免疫症候群 I: 729-33.

III. 学会発表

- 1) 伊藤晴康, 吉田 健, 野田健太郎, 黒坂大太郎. 関節炎における Bombina variegata peptide8/Prokineticin2 の働き. 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋, 4月.
- 2) 野田健太郎, 大藤洋介, 大谷一博, 吉賀真之, 伊藤晴康, 平井健一郎, 古谷和裕, 浮地太郎, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎. 自己免疫疾患に合併した筋膜炎の臨床的検討. 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋, 4月.
- 3) 古谷和裕, 吉賀真之, 野田健太郎, 浮地太郎, 吉田健, 金月勇, 黒坂大太郎. 多発性筋炎・皮膚筋炎肝生検を施行した特発性炎症性筋疾患13例の検討. 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋, 4月.
- 4) Yoshida K. (Symposium 11: Citrullination and rheumatoid arthritis) Citrullination of chemokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. 第59回日本

リウマチ学会総・学術集会. 名古屋, 4月.

- 5) 大谷一博, 大藤洋介, 吉賀真之, 伊藤晴康, 平井健一郎, 野田健太郎, 浮地太郎, 古谷和裕, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎. 関節リウマチ患者末梢血リンパ球 telomerase に対する Abatacept の影響. 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋, 4月.
- 6) 大藤洋介, 浮地太郎, 古谷和裕, 野田健太郎, 吉田健, 金月 勇, 黒坂大太郎. アダリムマブで化膿性汗腺炎および多発関節炎が改善したSAPHO症候群の一例. 第56回関東リウマチ研究会. 東京, 6月.
- 7) 野田健太郎, 吉田 健, 浮地太郎, 金月 勇, 黒坂大太郎. 筋膜は自己免疫疾患における標的臓器である. 第131回成医会総会. 東京, 10月.
- 8) Yoshida K, Noda K, Ukichi T, Hirai K, Furuya K, Kingetsu I, Kurosaka D. (Muscle biology, myositis and myopathies poster) Angiogenesis in fasciitis associated with dermatomyositis. American College of Rheumatology 79th Annual Scientific Meeting. San Francisco, Nov.
- 9) Noda K, Yoshida K, Ukichi T, Furuya K, Hirai K, Kingetsu I, Kurosaka D. (Muscle biology, myositis and myopathies poster) The fascia is a target organ of inflammation in autoimmune diseases. American College of Rheumatology 79th Annual Scientific Meeting. San Francisco, Nov.
- 10) Otani K, Ito H, Hirai K, Noda K, Yoshida K, Kingetsu I, Kurosaka D. (Rheumatoid arthritis - small molecules, biologics and gene therapy poster III) Effect of abatacept on telomerase activity of lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology 79th Annual Scientific Meeting. San Francisco, Nov.
- 11) 田島実紅, 浮地太郎, 大谷一博, 金月 勇, 古谷和裕, 吉賀真之, 吉田 健, 黒坂大太郎. IgG4 関連疾患に尿崩症を伴う下垂体炎を合併した一例. 第26回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 宇都宮, 12月.

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
准教授：小川 崇之	循環器学
講師：石川 哲也	循環器学
講師：森 力	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、臨床で得られた疑問に対して、それを少しでも解決するというスタンスで研究活動を続けている。症例のデータベースを用いた臨床研究と、それをさらに深く掘り進める目的で基礎研究を行っている。つまり、Bedside to Bench, Bench to Bedside の精神で研究を進めている。研究班は主に、虚血性心疾患、不整脈、心不全、画像、分子生物学、心筋生理学に分けているが、常に相互の協力のもと研究は遂行されている。また、学内外との共同研究も積極的にを行っている。

1. 虚血性心疾患研究班

カテーテル検査・治療に関して、そのデータ収集を積極的に行っている。経皮的冠動脈インターベンション (OCI) は本院を主体として関連施設と共同してそのデータを蓄積しており、デバイスの短期および長期成績などを集計している。また、データベースを活用して、数々の临床上の疑問に対してアプローチを行っている。具体例として、動脈硬化の危険因子は数多く挙げられているが、それらの冠動脈硬化 (器質的狭窄) と急性冠症候群に与える影響の違いについて検討を行っている。また、危険因子の解析として我々は最近、肥満に注目している。肥満が動脈硬化に如何なる悪影響を与えているのかを詳細に検討している。肥満そのものが動脈硬化に影響をおよぼすのか、また、肥満が様々な因子 (高血圧など) を引き起こし、それが虚血性心疾患に悪影響を及ぼしているか不明であり、データベースを用いて構造方程式を駆使して解析を試みている。

他にも、圧ワイヤを使用した Fractional Flow Reserve (FFR) の計測による虚血評価のデータを蓄積している。

2. 不整脈研究班

当研究班では、不整脈に対するカテーテルアブレーション治療を基にした臨床研究を行っている。中でも心房細動の根治的治療を専門としており、その手術から得られる知見を国内外に発信している。

現在の研究テーマとしては、異なるアブレーション手技 (高周波アブレーションおよびクライオバルーンアブレーション) の効果および安全性の比較、バルーンアブレーション後の肺静脈狭窄発症頻度とその予測因子の解析、慢性心房細動への至適アブレーション法の開発、睡眠時無呼吸とアブレーション成績との関連、カテーテルアブレーション手術法と無症候性脳梗塞発生の関連など多岐にわたっている。

3. 心不全研究班

心臓カテーテル検査や治療の目的で入院した患者約 3,000 症例の、臨床データに関するデータベースが構築され、標準的な多変量解析だけでは煩雑で解析が難しい各因子間の関係性を、AMOS (Analysis of MOment Structures) により解析している。AMOS は構造方程式モデル (SEM: Structural Equation Modeling) のためのソフトウェアであり、共分散構造分析 (Covariance Structure Analysis) ともいう。パス図をもちいることで、各因子間の関係性が視覚的にも理解しやすく、因子を使った重回帰分析や確証的因子分析が簡単にできる。現在 AMOS をもちいて、血漿 BNP をはじめとする臨床データに関する統計解析研究を継続的に行っている。先に発表した肥満と BNP の関係において、さらに詳しく治療前後の BNP 濃度変化と体重変化の関係性や、左室内腔のリモデリング変化に伴う BNP 濃度への影響力の強さ、慢性腎臓病における貧血を伴う心不全において、左室機能 (左室駆出率) とうっ血 (BNP 濃度) への影響力の関係性、各種弁膜症と心房細動との関係性など、多岐に渡る解析結果が得られ始め論文発表を推進している。今後新たな視点からの、臨床研究の展開が注目される。また、これらの知見の機序に関して、基礎研究での解明も継続して行っている。

4. 画像 (イメージング) 研究班

昨年は日本人の虚血性心疾患に多い冠攣縮を背景に、通常の冠動脈造影ではなく冠動脈 CT 検査により、冠動脈のトーンス変化を画像診断学的に捉え論文発表した。一般的となった冠動脈 CT 検査に加え

て、新たに開始された経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVR: transcatheter aortic valve replacement) における、大動脈弁評価の術前検査としても心臓 CT 検査は、ますます重要性を増してきている。現在、これらの貴重な症例情報から、臨床研究課題を模索中である。その他の Imaging modality である心エコー図検査や心臓 MRI 検査、心筋アイソトープ検査では、引き続き心筋症や不整脈などを対象に臨床研究課題を模索し解析中である。

5. 分子生物学研究班

Insulin 抵抗性を主体とする心筋代謝制御異常は重症心疾患の病態生理の根幹であり、病的状態で主要なエネルギー基質となる糖の心筋への取り込み能と利用効率の最適化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である。我々は、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。マウス Langendorff 摘出灌流心を用い、phlorizin による短期的な心臓 SGLT 阻害は虚血再灌流障害を助長し、心機能回復が低下することを示した。虚血再灌流中の SGLT 阻害が心筋細胞内への糖取り込みと解糖系活性を抑制し、ATP 供給を低下させることを証明した。一方、自施設の database を用い、急性冠症候群 (ACS) の虚血発作極期に血糖値と反比例して血清 K 値が一過性に低下する現象を報告した。SGLT1 活性は、虚血や高糖濃度環境で亢進すること、Na/K-ATPase 活性化 (=K の細胞内への取り込み亢進) が駆動力であること、を考慮すると、ACS 急性期病態に SGLT-Na/K-ATPase 連関が深く関与していることが示唆された。

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。

最近、我々は心臓において血液凝固カスケードの最終産物であるトロンビンが存在する事をヒトの剖検心を用いて免疫組織学的に証明している。一方、拡張型心筋症患者の血液では血液中のトロンビンが亢進している事が報告されている。心臓組織にもトロンビンが存在していることを考えると、拡張型心筋症ではこの組織トロンビンが亢進している可能性がある。そこで、我々は拡張型心筋症モデルマウス ($\Delta K210$ knock-in mice (B6; 129-*Tnnt2*^{tm2Mmto})) を用いて組織トロンビンが拡張型心筋症の病態に関与しているかどうかを検討した。拡張型心筋症モデルマウス (DCM マウス) では wild type と比較し

て心筋免疫染色にて組織トロンビンの亢進が認められた。また、DCM マウスに対して、直接的トロンビン阻害薬であるダビガトランを投与した結果、心機能および生存率の改善が見られた。結論として、組織の thrombin は拡張型心筋症病態に関与し、マウスにおいては、thrombin を阻害する事で拡張型心筋症病態の改善が認められた。

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継続的に積み重ねられている。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。虚心性心疾患ならびに不整脈に対する両カテーテル成績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。本年度はそのデータベースがさらに拡大され、その精度においても相当に高いものになった。本作業には医局の多くのスタッフが協力体制を作り、献身的に行った。そのデータベースを用いて複数の研究が進行していることは、高く評価できる点である。

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。臨床で得た疑問に対して基礎的にアプローチする姿勢を常に育成している。特に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, 日本病態生理学会, 日本心血管内分泌代謝学会, 日本心エコー学会などである。

以上の様に, 今季も研究成果が着実に上がっており, それに伴い学位論文も複数完成している。ただし, 研究費の獲得に関しては, さらに積極的な姿勢が必要と思われる。科研費を含めて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, 担当症例について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。その結果, レベルの高い臨床医学の学生教育になっているものと自負している。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。それを如何に効率的に行うか, さらなる創意工夫が必要であろう。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ことが出来るであろう。

2015年度より新しい教育システムが導入された。4年生の後半から病棟実習が開始され, 学生および教員の方にもやや戸惑いがあったかもしれないが, 概ね良好に推移したと思われる。試行錯誤がしばらくは続くと思われるが, 見学型臨床実習の充実をより図っていきたい。また, 2016年度から実施される5年生の分院を用いた参加型臨床実習の教育的効果に高い期待が寄せられている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Inada K, Matsuo S, Tokutake K, Yokoyama K, Hio-ki M, Narui R, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Shibayama K, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. Influence of the concomitant use of heparin on the effects of warfarin during catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2016; 31(3): 397-401.
- 2) Inoue Y, Kawai M, Minai K, Ogawa K, Nagoshi T, Ogawa T, Yoshimura M. The impact of an inverse correlation between plasma B-type natriuretic peptide levels and insulin resistance on the diabetic condition in patients with heart failure. *Metabolism* 2016; 65(3): 38-47.
- 3) Ishikawa T, Mutoh M. Late reperfusion with sirolimus-eluting for ST-segment elevated myocardial infarction. *Jikeikai Med J* 2015; 62(2): 45-52.
- 4) Ishikawa T, Ayaori M¹⁾, Uto-Kondo H¹⁾, Nakajima T (Saitama Cardiovas Respir Ctr), Mutoh M, Ikewaki K¹⁾. High-density lipoprotein cholesterol efflux capacity as a relevant predictor of atherosclerotic coronary disease. *Atherosclerosis* 2015; 242(1): 318-22.
- 5) Iuchi H, Sakamoto M, Suzuki H, Kayama Y, Ohashi K, Hayashi T, Ishizawa S, Yokota T, Tojo K, Yoshimura M, Utsunomiya K. Effect of one-week salt restriction on blood pressure variability in hypertensive patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2016; 11(1): e0144921.
- 6) Kashiwagi Y, Nagoshi T, Yoshino T, Tanaka TD, Ito K, Harada T, Takahashi H, Ikegami M, Anzawa R, Yoshimura M. Expression of SGLT1 in human hearts and impairment of cardiac glucose uptake by phlorizin during ischemia-reperfusion injury in mice. *PLoS One* 2015; 10(6): e0130605.
- 7) Mizuno Y¹⁾, Harada E¹⁾, Morita S²⁾, Kinoshita K³⁾, Hayashida M³⁾ (³Mukogawa Women's Univ), Shono M¹⁾, Morikawa Y (Nara City Hosp), Murohara T²⁾ (²Nagoya Univ), Nakayama M (Nakayama Cardiovascular Clin), Yoshimura M, Yasue H¹⁾ (¹Kumamoto Kinoh Hosp). East asian variant of aldehyde dehydrogenase 2 is associated with coronary spastic angina: possible roles of reactive aldehydes and implications of alcohol flushing syndrome. *Circulation* 2015; 131(19): 1665-73.
- 8) Natsuaki M (Saiseikai Fukuoka General Hosp), Kozuma K (Teikyo Univ), Morimoto T (Hyogo Coll Med), Kadota K (Kurashiki Central Hosp), Muramatsu T (Saiseikai Yokohama City Eastern Hosp), Nakagawa Y (Tenri Hosp), Akasaka T (Wakayama Med Univ), Igarashi K (Japan Community Health Care Org Hokkaido Social Hosp), Tanabe K (Mitsui Memorial Hosp), Morino Y (Iwate Med Univ), Ishikawa T (Saitama Cardiovascular Respiratory Ctr), Nishikawa H (Mie Heart Ctr), Awata M (Kansai Rosai Hosp Cardiovascular Ctr), Abe M (Natl Hosp Org Kyoto Med Ctr), Okada H (Seirei Hamamatsu General Hosp), Takatsu Y (Hyogo Prefectural Amagasaki Hosp), Ogata N (Jichi Med Univ), Kimura K (Yokomaha City Univ), Urasawa K (Cares Sapporo Tokeidai Memorial Hosp), Tarutani Y (Oka-

- mura Memorial Hosp), Shiode N (Tsuchiya General Hosp), Kimura T (Kyoto Univ). Final three-year outcome of a randomized trial comparing second generation drug-eluting stents using either biodegradable polymer or durable polymer : NOBORI biolimus-eluting versus XIENCE/PROMUS everolimus-eluting stent trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2015 ; 8(10) : e002817.
- 9) Nakata K, Ishikawa T, Nakano Y, Yoshimura M, Mutoh M. Midterm outcomes of bare-metal stenting after primary stenting for ST-segment elevated myocardial infarctions in the drug-eluting stent era : a propensity score-matched comparison with sirolimus-eluting stent. *Cardiovasc Intervent Ther* 2015 ; 30(3) : 234-43.
- 10) Nakata K, Komukai K, Yoshii Y, Miyana S, Kubota T, Kosuga T, Suzuki K, Yamada T, Yoshida J, Kimura H, Takagi M, Shimizu M, Yoshimura M. The optimal cut-off value of plasma BNP to differentiate heart failure in the emergency department in Japanese patients with dyspnea. *Intern Med* 2015 ; 54(23) : 2975-80.
- 11) Saito Y¹⁾, Watanabe M¹⁾, Aonuma K²⁾, Hirayama A³⁾, Tamaki N⁴⁾, Tsutsui H⁴⁾, Murohara T⁵⁾, Ogawa H (Kumamoto Univ), Akasaka T (Wakayama Med Univ), Yoshimura M, Sato A²⁾ (Tsukuba Univ), Takayama T³⁾ (Nihon Univ), Sakakibara M⁴⁾ (Hokkaido Univ), Suzuki S⁵⁾ (Nagoya Univ), Ishigami K (Saiseikai-Suita Hosp), Onoue K¹⁾ (Nara Med Univ) ; CINC-J study investigators. Proteinuria and reduced estimated glomerular filtration rate are independent risk factors for contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization. *Circ J* 2015 ; 79(7) : 1624-30.
- 12) Shibata T, Tsutsumi J, Hasegawa J, Sato N, Murashima E, Mori C, Hongo K, Yoshimura M. Effects of add-on therapy consisting of a selective mineralocorticoid receptor blocker on arterial stiffness in patients with uncontrolled hypertension. *Intern Med* 2015 ; 54(13) : 1583-9.
- 13) Tokuda M, Yamane T, Matsuo S, Tokutake K, Yokoyama K, Hioki M, Narui R, Tanigawa S, Yamashita S, Inada K, Yoshimura M. Paradoxical responses to pacing maneuvers differentiating atrioventricular node reentrant tachycardia and junctional tachycardia. *Heart Vessels* 2016 ; 31(2) : 256-60.
- 14) Tokuda M, Yamane T, Tokutake K, Yokoyama K, Hioki M, Narui R, Tanigawa SI, Yamashita S, Inada K, Matsuo S, Yoshimura M. Catheter ablation of persistent atrial fibrillation in a patient with cor triatriatum sinister demonstrating a total common trunk of the pulmonary vein. *Heart Vessels* 2016 ; 31(2) : 261-4.
- 15) Tokuda M, Kojodjojo P¹⁾, Tung S¹⁾, Inada K, Matsuo S, Yamane T, Yoshimura M, Tedrow UB¹⁾, Stevenson WG¹⁾ (Harvard Med Sch). Characteristics of clinical and induced ventricular tachycardia throughout multiple ablation procedures. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016 ; 27(1) : 88-94.
- 16) Yamane T, Matsuo S, Tokuda M, Yoshimura M. Conjunction of three pulmonary veins in patients with atrial fibrillation : images of two cases. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015 ; 26(12) : 1381-2.
- 17) Yamane T. Silent cerebral embolism after catheter ablation for atrial fibrillation - unresolved issue or too much concern? *Circ J* 2016 ; 80(4) : 814-5. Epub 2016 Mar 7.

II. 総 説

- 1) 川井 真, 吉村道博. 【尿酸の功罪】心血管系 心不全. *高尿酸血症と痛風* 2015 ; 23(2) : 147-53.
- 2) 小武海公明, 吉村道博. 【性ホルモンと腎】レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系の性差. *腎臓内科・泌尿器科* 2015 ; 1(5) : 429-34.
- 3) 谷川真一. 【Electrocardiography A to Z 心電図のリズムと波を見極める】(V章) 心電図に関連する臨床的知識モニター心電図のみかた. *日医師会誌* 2015 ; 144(特別2) : S286-9.
- 4) 徳田道史. 【Electrocardiography A to Z 心電図のリズムと波を見極める】(V章) 心電図に関連する臨床的知識 Holter 心電図. *日医師会誌* 2015 ; 144(特別2) : S256-9.
- 5) 名越智古. 【新しい循環器病のバイオマーカー-臨床的意義を理解する-】循環器疾患における各種バイオマーカーの意義 アルドステロン. *Heart View* 2015 ; 19(12) : 213-8.
- 6) 松尾征一郎. 【Electrocardiography A to Z 心電図のリズムと波を見極める】(V章) 心電図に関連する臨床的知識心腔内心電図. *日医師会誌* 2015 ; 144(特別2) : S278-81.
- 7) 山下省 吾, Haiessaguerre M (Hôpital Haut-Lévêque). 【不整脈アブレーションの現状を識る】治す 心房細動 ローター (ドライバー) アブレーション. *Heart View* 2015 ; 19(11) : 1257-65.
- 8) 山根禎一. 【Electrocardiography A to Z 心電図のリズムと波を見極める】(V章) 心電図に関連する臨床的知識心電図自動診断. *日医師会誌* 2015 ; 144(特別2) : S290-3.
- 9) 吉村道博. 【心不全クロニクル-患者の人生に寄り

添いながら診る】入院管理 速やかに血行動態を改善する 移行期：体液過剰を整える体液過剰発症の機序 RAA系などの体液性因子の亢進. *Medicina* 2015 ; 52(7) : 1072-4.

- 10) 吉村道博. 【新しい代謝系・循環器系関連薬とRAS】ナトリウム利尿ペプチドの可能性を探究. *Angiotensin Res* 2015 ; 12(3) : 158-61.

III. 学会発表

- 1) Ishikawa T, Nakano Y (Saitama Cardiovascular Respiratory Ctr), Mutoh M. (Moderated poster abstract competition : P-2. Acute myocardial infarction) Very long-term outcomes after stenting using sirolimus- and paclitaxel-eluting stents for patients with First STEMI : a propensity-score matched analysis. TCTAP (Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Asia Pacific) 2015. Seoul, Apr.
- 2) Kashiwagi Y, Nagoshi T, Yoshino T, Tanaka TD, Ito K, Harada T, Takahashi H, Ikegami M, Anzawa R, Yoshimura M. (Best posters session 3 : Best posters in myocardial ischaemia) Expression of SGLT1 in human hearts and impairment of cardiac energy metabolism by phlorizin during ischemia-reperfusion injury in mice. ERC (European Society of Cardiology) Congress 2015. London, Aug.
- 3) Ito K, Hongo K, Date T, Kashiwagi Y, Yoshino T, Nagoshi T, Minamisawa D, Yoshimura M. Thrombin is a novel target of the treatment of dilated cardiomyopathy. American Heart Association Scientific Session 2015. Orland, Nov.
- 4) 山根禎一. クライオバルーンアブレーションの日本におけるPMS調査結果. APHRS 2015 (8th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Sessions). Melbourne, Nov.
- 5) Nagoshi T, Yoshimura M. (Symposium 8) Impact of glucose and electrolytes metabolism regulation on ischemia-reperfusion injury in the heart. 第32回国際心臓研究会日本部会総会 (ISHR 2015), 神戸, 12月.
- 6) Anan I, Hongo K, Ogawa K, Ogawa T, Kawai M, Sakuma T, Taniguchi I, Fukuda K, Yoshimura M. The relationship between coronary artery stenosis using non-invasive computed tomography coronary angiography and invasive fractional flow reserve in patients with ischemic heart disease. ECR (European Society of Radiology) 2016. Vienna, Mar.
- 7) 八木秀憲, 滝沢信一郎, 弓野邦彦, 相澤隆徳, 大井悠平, 佐々木智也, 山本裕康, 吉村道博. 喫煙者の多くは若年にして急性心筋梗塞を発症する. 第112回日本内科学会講演会. 京都, 4月.
- 8) 川井 真. (特別プログラム : パネルディスカッション 循環器 3 : 全身性疾患診療における心・血管エコーの役割) 2次元スペクトルトラッキング心エコー図法によるファブリー病の鑑別診断について. 日本超音波医学会第88回学術集会. 東京, 5月.
- 9) Matsuo S, Yamane T, Tokutake K, Yokoyama K, Hioki M, Narui R, Tanigawa S, Tokuda M, Yamashita S, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M. (Panel discussion 4 : Total management of catheter ablation for persistent atrial fibrillation) Left atrial linear ablation in patients with persistent atrial fibrillation. 第30回日本不整脈学会学術大会 / 第32回日本心電学会学術集会合同学術大会. 京都, 7月.
- 10) Yokoyama K, Inada K, Tokutake K, Ito K, Hioki M, Narui R, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Matsuo S, Sugimoto S, Yoshimura M, Yamane T. (Oral presentation 36 : AF clinical study 2) Pre-procedural heart rhythm predicts recurrence of atrial fibrillation in patients undergoing pulmonary vein isolation. 第30回日本不整脈学会学術大会・第32回日本心電学会学術集会合同学術大会. 京都, 7月.
- 11) 鈴木健一朗, 石川哲也, 武藤 誠, 阪本宏志, 小川崇之, 森 力, 橋本浩一, 久保田健之, 吉村道博, 中田耕太郎, 小菅玄晴, 山田崇之, 吉田 純, 木村 悠, 姜 鍊愷, 小武海公明. 第一世代Cypherステントと第二世代limus系ステントの慢性期造影所見比較 - 慈恵医大関連6施設データベース解析結果から - . 第24回日本心臓血管インターベンション治療学会 (CIV-IT2015). 福岡, 8月.
- 12) 小山達也, 関 晋吾, 吉村道博. 心房細動患者の抗凝固療法におけるD-dimerとPT-INRの関係について. 第63回日本心臓病学会学術集会. 横浜, 9月.
- 13) 森 力, 堤 穰志, 関山裕士, 佐藤伸孝, 村嶋英達, 野田一臣, 稲田慶一, 芝田貴裕, 吉村道博. 急性心筋梗塞患者における来院時高血糖と炎症反応の関係. 第63回日本心臓病学会学術集会. 横浜, 9月.
- 14) Hongo K, Ito K, Anan I, Inoue Y, Tokuda M, Morimoto S, Tanaka T, Ogawa K, Minai K, Kawai M, Yoshimura M. (Oral presentation (English) 43 (HF) : Hypertrophic cardiomyopathy) Cardiac manifestation of Fabry disease in Jikei registry. 第80回日本循環器学会学術集会. 仙台, 3月.
- 15) Ito K, Kawai M, Date T (Date Naika Clin), Nojiri A, Ueda I, Anan I, Kimura H, Morimoto S, Tanaka T, Tokutake K, Tanigawa S, Tokuda M, Yamashita S, Matsuo S, Yamane T, Hongo K, Yoshimura M. (Featured research session 11 (IM) : Heart failure, cardiomyopathy/valvular disease) Characteristic of excita-

- tion-contraction coupling in right atria in Fabry disease. 第80回日本循環器学会学術集会. 仙台, 3月.
- 16) Narui R, Tokuda M, Uno G, Tokutake K, Yokoyama K, Hioki M, Tanigawa S, Yamashita S, Inada K, Shibayama K, Matsuo S, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. (一般演題口述 (日本語) 38 (A) : Atrial/supraventricular arrhythmia, clinical/treatment 3) Predictor of pulmonary vein reconnection after cryoballoon ablation for atrial fibrillation. 第80回日本循環器学会学術集会. 仙台, 3月.
- 17) Tokuda M, Yamane T, Matsuo S, Tokutake K, Yokoyama K, Narui R, Hioki M, Tanigawa S, Yamashita S, Inada K, Yoshimura M. (Poster session (English) 89 (A) : Atrial/supraventricular arrhythmia, clinical/treatment 10) Novel anatomical predictor of failed pulmonary vein isolation by cryoballoon. 第80回日本循環器学会学術集会. 仙台, 3月.
- 18) Tokutake K, Tokuda M, Uno G, Yokoyama K, Hioki M, Narui R, Tanigawa S, Yamashita S, Inada K, Shibayama K, Matsuo S, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. (Poster session (English) 67 (A) : Atrial/supraventricular arrhythmia, clinical/treatment 9) Lower success rate of cryoablation for cavotricuspid isthmus block in comparison with radiofrequency ablation. 第80回日本循環器学会学術集会. 仙台, 3月.
- 19) Uno G, Yamashita S, Matsuo S, Tokutake K, Yokoyama K, Narui R, Hioki M, Tanigawa S, Tokuda M, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Yoshimura M, Yamane T. (Oral presentation (English) 30 (A) : Atrial/supraventricular arrhythmia, clinical/treatment 4) Predictors of non-pulmonary vein foci in patients with paroxysmal atrial fibrillation. 第80回日本循環器学会学術集会. 仙台, 3月.
- 20) Yokoyama K, Tokuda M, Tokutake K, Narui R, Hioki M, Tanigawa S, Yamashita S, Inada K, Shibayama K, Matsuo S, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. (Poster session (English) 89 (A) : Atrial/supraventricular arrhythmia, clinical/treatment 10) Pulmonary vein antral re-mapping after cryoballoon ablation for atrial fibrillation. 第80回日本循環器学会学術集会. 仙台, 3月.

IV. 著 書

- 1) 吉村道博編著. ACE阻害薬を使う深い理由: なぜそこでその薬剤なのか? 腕利き臨床家の治療戦略がみえる9症例: CIRCULATION Up-to-Date Books 09. 大阪: メディカ出版, 2015.
- 2) 徳田道史. Ⅲ. カテーテルアブレーション 心房細

- 動 2. 肺静脈隔離術 ①リング状カテーテルの留置方法と電位の解釈. 大塚崇之 (心臓血管研究所) 編. これから始めるカテーテルアブレーション: 手技がわかる, 流れがつかめる. 東京: メジカルビュー社, 2016. p.143-9.
- 3) 藤井真也, 中島崇智 (埼玉県立循環器・呼吸器病センター). 1章: 心臓 その他の心筋疾患 好酸球性心筋炎. 宇都宮大輔 (熊本大) 編著. これだけは知っておきたい心臓・血管疾患の画像診断: 画像診断別冊 KEYBOOK シリーズ. 東京: 学研メディカル秀潤社, 2016. p.138-9.
- 4) 松尾征一郎. Ⅲ. カテーテルアブレーション 心房細動 4. 肺静脈隔離術 ③カテーテル操作の注意点とエンドポイント. 大塚崇之 (心臓血管研究所) 編. これから始めるカテーテルアブレーション: 手技がわかる, 流れがつかめる. 東京: メジカルビュー社, 2016. p.159-66.

V. その他

- 1) 福島啓介, 山田崇之, 吉田 純, 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, 小武海公明, 清水光行, 吉村道博. 多発性骨髄腫合併AL型心アミロイドーシスと診断後化学療法が奏功し長期間生存中の1例. 心臓 2015; 47(5): 595-600.
- 2) 中島大輔, 小菅玄晴, 木村 悠, 吉田 純, 工藤敏和, 鈴木健一朗, 山田崇之, 中田耕太郎, 久保田健之, 宮永 哲, 小武海公明, 吉村道博. 血小板減少が軽微で診断に苦慮したヘパリン起因性血小板減少症の1例. 心臓 2015; 47(10): 1219-24.
- 3) 工藤敏和, 吉田 純, 鈴木健一郎, 山田崇之, 小菅玄晴, 中田耕太郎, 久保田健之, 宮永 哲, 小武海公明, 吉田 博. 心不全入院を契機に在宅診療へ移行した高齢認知症女性の1例. 日老医誌 2015; 52(4): 434.
- 4) 武藤エリ, 小山達也, 山崎弘二, 香山洋介, 武本知之, 角田聖子, 大木理次, 長谷川潤, 関 晋吾. 東京慈恵会医科大学葛飾医療センターの心房細動の現状及び塞栓症予防に関する検討. 慈恵医大誌 2015; 130(5): 134-5.
- 5) 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. アンチトロンビン抵抗性の関与が疑われた家族性再発性肺血栓塞栓症の1例. 慈恵医大誌 2015; 130(5): 148.

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 (津南病院に outward)	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（1型、2型）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1.2万人を数え、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。また学生教育においては当学学生のみならず、国内外から広く受け入れている。卒後研修医・レジデントに対しても積極的な学会発表を指導している。

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2型糖尿病患者における血糖変動パターンを評価し論文化してきた。薬物を用いた臨床研究や、低血糖の予測因子にも取り組んでいる。今後、Flash Monitoring Glucose を用いた臨床研究にも取り組む予定である。

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・インスリン分泌能や脂肪酸分画の詳細について検討している。

3. 病院データベースについての検討

東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科の4附属病院外来に通院中のデータベースを作成中である。外来患者の血糖コントロールの状況、処方状況ならびにこれらの動向を評価し、我が国屈指のデータベースとして活用できるように検討して行く。

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与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PKC δ は、活性化にジアセリグリセロールを必要とする。ジアセリグリセロールは脂質の代謝産物のため、高脂肪食ではPKC δ が活性化される。そこで、当研究室ではPKC δ に注目し、「糖脂肪毒性におけるPKC δ 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PKC δ flox 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PKC δ 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) 糖尿病腎症におけるミネラルコルチコイド受容体の作用に関する研究
- 2) 糖尿病黄斑浮腫におけるミネラルコルチコイド受容体の作用に関する研究

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（無機能腺腫・原発性アルドステロン症）に関する臨床研究
- 3) 稀少症例に関する症例報告
- 4) GH 分泌不全症の臨床像に関する研究

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1.2万人を数え、年々増加機構。特に2015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。また上級医に関しては、今日の情報の発展や外来指導の充実から病棟業務形態から外来業務へ移行しており、負担が多くなっていることである。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sasaki T, Seino Y (Kansai Electric Power Hosp), Fukatsu A (Yachiyo Hosp), Ubukata M¹⁾, Sakai S¹⁾, Samukawa Y¹⁾ (¹Taisho Pharmaceutical). Absence of drug-drug interactions between luseogliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, and various oral antidiabetic drugs in healthy Japanese males. *Adv Ther* 2015; 32(5) : 404-17.
- 2) Nemoto M, Sasaki T. High-throughput screening of small interfering ribonucleic acid identifies important modulators in islet dysfunction and apoptosis. *J Diabetes Investig* 2015; 6(4) : 390-2.
- 3) Nishimura R, Osonoi T (Naka Kinen Clin), Kanada S (OCROM Clin), Jinnouchi H (Jinnouchi Hosp), Sugio K¹⁾, Omiya H¹⁾, Ubukata M¹⁾, Sakai S¹⁾, Samukawa Y¹⁾ (¹Taisho Pharmaceutical). Effects of luseogliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, on 24-h glucose variability assessed by continuous glucose monitoring in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(8) : 800-4.
- 4) Tsukamoto M, Sango K¹⁾, Niimi N¹⁾, Yanagisawa H¹⁾, Watabe K¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Inst Med Sci), Utsunomiya K. Upregulation of Galectin-3 in immortalized Schwann cells IFRS1 under diabetic conditions. *Neurosci Res* 2015; 92 : 80-5.
- 5) Tsukamoto M, Niimi N¹⁾, Sango K¹⁾, Takaku S¹⁾, Kanazawa Y¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Inst Med Sci), Utsunomiya K. Neurotropic and neuroprotective properties of exendin-4 in adult rat dorsal root ganglions: involvement of insulin and RhoA. *Histochem Cell Biol* 2015; 144(3) : 249-59.
- 6) Onda Y, Nishimura R, Morimoto A (Morimoto Hosp), Sano H, Utsunomiya K, Tajima N; Diabetes Epidemiology Research International (DERI) Mortality Study Group. Causes of death in patients with childhood-onset type 1 diabetes receiving dialysis in Japan: Diabetes Epidemiology Research International (DERI) Mortality Study. *J Diabetes Complications* 2015; 29(7) : 903-7.
- 7) Mitsuishi S, Nishimura R, Ando K, Tsujino D, Utsunomiya K. Can fasting glucose levels or post-breakfast glucose fluctuations predict the occurrence of nocturnal asymptomatic hypoglycemia in type 1 diabetic patients receiving basal-bolus insulin therapy with long-acting insulin? *PLoS One* 2015; 10(12) : e0144041.
- 8) 宇都宮一典, 大杉 満 (東芝病院), 柴 輝雄 (東

邦大), 林 道夫 (NTT 東日本関東病院), 平野 勉 (昭和 大), 森 保道 (虎の門病院). 2 型糖尿病患者におけるシタグリブチンの血糖コントロール目標達成率についての検討. *Prog Med* 2015; 35(3) : 563-9.

- 9) 横田太持, 宇都宮一典. 日本における Impaired awareness of hypoglycemia の調査. *糖尿病* 2015; 58(7) : 446-52.
- 10) 西村理明, 泉 和生 (日本医療研究開発機構), 林野泰明 (天理よろづ相談所病院), 折笠秀樹 (富山大), 野田光彦 (国立国際医療研究センター), 植木浩二郎 (東京大), 田嶋尚子, 日本糖尿病学会糖尿病データベース構築委員会. 糖尿病合併症の実態とその抑制に関する大規模観察研究 1 型糖尿病のベースラインデータ JDCP study(2). *糖尿病* 2015; 58(6) : 426-36.

II. 総 説

- 1) 宇都宮一典. 【糖尿病のすべて】治療法の考え方と位置づけ 2 型糖尿病における食事療法. *医のあゆみ* 2015; 252(5) : 561-5.
- 2) 西村理明. Sensor Augmented Pump (SAP: インスリンポンプ+リアルタイム CGM). *内分泌糖尿病代謝内科* 2015; 40(2) : 145-9.
- 3) 川浪大治, 宇都宮一典. 【糖尿病治療薬 update - 適正な血糖管理を目指して -】糖尿病治療薬の変遷と今後の展望. *日臨* 2015; 73(3) : 375-8.
- 4) 鈴木博史, 坂本昌也, 宇都宮一典, 香山洋介, 吉村道博. 【新しい循環器病のバイオマーカー - 臨床的意義を理解する -】循環器疾患における各種バイオマーカーの意義 循環器疾患および糖尿病にかかわるアラキドン酸 12/15-リポキシゲナーゼの役割について疾患バイオマーカーとしての可能性. *Heart View* 2015; 19(12) : 147-53.

III. 学会発表

- 1) 林 毅, 牧野輝美, 鈴木里佳子, 藤原久美, 高橋 紘, 原興一郎, 辻野大介, 川浪大治, 坂本昌也, 東條克能, 宇都宮一典. (ポスター22: 高血圧・副腎4) 長期リチウム内服が原因と考えられた続発性アルドステロン症の一例. 第 88 回日本内分泌学会学術総会. 東京, 4 月.
- 2) 藤原久美, 浅野 裕, 瀬尾千顕, 山城健二, 坂本敬子, 東條克能, 宇都宮一典. (ポスター40: 甲状腺7) 亜急性甲状腺炎を合併した糖尿病透析患者の一例. 第 88 回日本内分泌学会学術総会. 東京, 4 月.
- 3) 鈴木里佳子, 林 毅, 牧野輝美, 大瀧雄一朗, 赤嶺友代, 藤原久美, 坂本昌也, 東條克能, 宇都宮一典. (ポスター51: 骨代謝・副甲状腺6) 高コルチゾール血症を来した特発性副甲状腺機能低下症の 1 例. 第 88 回日本内分泌学会学術総会. 東京, 4 月.

- 4) 森 豊. (シンポジウム 14: 日本高血圧学会と日本糖尿病学会の合同シンポジウム「低血糖-ここまで分かった脳心血管リスク」糖尿病患者における夜間深夜帯の血糖変動, 交感神経活動, 血圧変動の関係~CGM, ホルター-ECG, ABPM 同時装着による検討~. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 5 月, 下関.
- 5) 西村理明, 田中優子, 小岩井和樹, 井上耕平, Afshin S, Broedl UC, Lund SS. (口演: 薬物療法 (SGLT-2 阻害薬 9)) 日本人 2 型糖尿病患者におけるエンバグリフロジン (EMPA) 投与時のケトン体の日内変動の検討. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 5 月, 下関.
- 6) 坂本昌也. (口演: 薬物療法 (GLP-1 受容体作動薬 1)) GLP-1 受容体作動薬短時間作用型製剤および長時間作用型製剤投与時の血糖変動の検討 - CGM を用いたパイロット研究 -. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 5 月, 下関.
- 7) 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. (口演: 動脈硬化症 1) 糖尿病性心筋症の発症における 12-Lipoxygenase のシグナル伝達機構. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 5 月, 下関.
- 8) 恩田美湖, 西村理明, 高橋 紘, 辻野大助, 安藤精貴, 宇都宮一典. (口演: 1 型糖尿病 7) 持続血糖モニター (CGM) を用いた 1 型糖尿病における持効型溶解インスリン グルガリン及びインスリン デグludec 使用時の血糖変動の比較検討. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 5 月, 下関.
- 9) 塩崎正嗣, 藤本 啓, 宇都宮一典. (口演: ラ氏島の生物学 4) 脂肪毒性は PKC δ を介して膵 β 細胞死を誘導する. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 5 月, 下関.
- 10) 三石純江, 西村理明, 辻野大助, 安藤精貴, 宇都宮一典. (口演: 1 型糖尿病 5) 1 型糖尿病患者の夜間低血糖の存在は, 朝食前後の血糖変動から予測可能か? 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 5 月, 下関.
- 11) Funakoshi S, Hashiguchi J, Etoh R, Ikeda K, Harada T, Utsunomiya K, Mori Y. (Orals) Superior effects with combination of insulin degludec (IDeg) and liraglutide (Lira) (IDeg+Lira) compared with basal-bolus insulin therapy (BB) in hemodialysis (HD) patients with poorly controlled type 2 diabetes (T2D): an assessment by continuous glucose monitoring (CGM). American Diabetes Association (ADA) 75th Scientific Sessions. Boston, June.
- 12) Mitsuishi S, Nishimura R, Tsujino D, Ando K, Utsunomiya K. (Posters: Acute and chronic complications) Is the presence of night time hypoglycemia predictable in type 1 diabetic patients from their glycemic fluctuations at breakfast time? American Diabetes Association (ADA) 75th Scientific Sessions. Boston, June.
- 13) Kiatagawa N, Mori Y, Taniguchi Y, Watanabe Y, Suzuki H, Utsunomiya K. (Posters: Clinical diabetes/therapeutics) Effects of once-daily morning dosing of lixisenatide on glucose excursion after dinner and usefulness of its divides dosing. American Diabetes Association (ADA) 75th Scientific Sessions. Boston, June.
- 14) Hashiguchi J, Ikeda K, Etoh R, Funakoshi S, Harada T, Mori Y, Utsunomiya K. (Posters: Clinical diabetes/therapeutics) Hemodialysis modalities may affect glycemic indicator in patients with type 2 diabetes: underestimation of glycoated albumin in on-line-hemodiafiltration. American Diabetes Association (ADA) 75th Scientific Sessions. Boston, June.
- 15) Shiozaki M, Fujimoto K, Sasaki T, Yoshida K, Utsunomiya K. (Poster 027: Beta cell injury: lipotoxicity) PKCdelta is a key regulator of palmitate-induced beta cell death. 51th EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting. Stockholm, Sept.
- 16) Takahashi H, Nishimura R, Onda Y, Tsujino D, Ando K, Utsunomiya K. (Poster 092: Basal insulin analogue: effects on hypoglycaemia) Comparison of glycaemic variations in Japanese patients with type 1 diabetes receiving insulin detemir vs insulin degludec as assessed by Continuous Glucose Monitoring (CGM). 51th EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting. Stockholm, Sept.
- 17) 坂本昌也, 井内裕之, 松谷大輔, 鈴木博史, 原興一郎, 大橋謙之亮, 林 毅, 東條克能, 宇都宮一典. 2 型糖尿病合併高血圧患者における 24 時間連続血圧・血糖変動・BRS 測定からみる動脈硬化の進展. 第 38 回日本高血圧学会総会. 松山, 10 月.
- 18) Hayashi T, Sakamoto M, Watanabe Y, Iuchi H, Ohashi K, Hara K, Yamato A, Suzuki H, Yamashiro K, Asano H, Tojo K, Utsunomiya K. Salt reduction therapy does not have effect on patients with both primary aldosteronism and type 2 diabetes mellitus. 第 38 回日本高血圧学会総会. 松山, 10 月.
- 19) 原興一郎, 坂本昌也, 井内裕之, 大橋謙之亮, 林 毅, 渡邊侑衣, 鈴木博史, 東條克能, 宇都宮一典. 2 型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬の投与による血圧・血糖値の変化を確認した研究. 第 38 回日本高血圧学会総会. 松山, 10 月.
- 20) 松谷大輔, 井内裕之, 坂本昌也, 内海智博, 原興一

郎, 大橋謙之亮, 鈴木博史, 林 毅, 東條克能, 宇都宮一典. 2型糖尿病ではHbA1cと圧受容器反射感受性が逆相関し, 圧受容器反射感受性の低下は血圧短期変動増大に繋がる. 第38回日本高血圧学会総会, 松山, 10月.

IV. 著 書

1) 宇都宮一典編. SGLT2 阻害薬入門. 東京: 診断と治療社, 2014.

V. その他

- 1) 田嶋尚子, 石原寿光, 西村理明, 野見山崇. 2型糖尿病における最適な血糖降下薬の選択とは? *Pharma Med* 2015; 33(7): 67-72.
- 2) 西村理明. 糖尿病 臨床分野での進歩糖尿病治療におけるCGMの有効性と今後の展望. *Annu Rev 糖尿病・代謝・内分泌* 2015; 45-51.
- 3) 宇都宮一典. 【糖尿病と腎疾患 2015】糖尿病の食事療法・経口薬治療 糖尿病における食事療法の在り方. *腎と透析* 2015; 78(増刊): 176-9.
- 4) 宇都宮一典. 【糖尿病の食事療法 up to date】低炭水化物食と糖尿病およびその合併症. *月刊糖尿病* 2015; 7(9): 34-40.
- 5) 東條克能, 坂本昌也. II. 疾患と薬物 第9章: 内分泌疾患 4. カルシウム代謝異常. 市田公美¹⁾ (¹東京薬科大), 細山田真 (帝京大) 編. 薬学生のための新臨床医学: 症候および疾患とその治療. 第2版. 東京: 廣川書店, 2015. p.541-4.

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画するとともに, 近年有用な新規薬物が臨床導入されたことより当科独自の臨床研究も計画し実施している. 高齢者急性骨髄性白血病, 骨髄異形成症候群, 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.

2015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: 26例, 急性リンパ性白血病: 9例, 慢性骨髄性白血病: CML 6例, 非ホジキンリンパ腫: 81例, ホジキンリンパ腫: 4例, 多発性骨髄腫: MM 11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: 累積症例数

AML209-GS (染色体・遺伝子変異が成人急性骨

髓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: 21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。

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, 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: 80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: 13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: 11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: 3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): 5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): 3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): 2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。

再発および難治の成人急性リンパ芽球形白血病に対するクロファラビン, エトポシド, シクロホスファミド併用化学療法 (CLEC 療法) の第I/II相試験 (JALSG PR-ALL214): 0例。

(2) JCOG

JCOG1105 高齢者または移植拒否若年者の未治療症候性骨髄腫患者に対する melphalan + prednisolon + bortezomib (MPB) 導入療法のランダム化第II相臨床試験。

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) 多施設共同研究

重症再生不良性貧血患者に対するウサギ抗胸腺細胞グロブリンの前方視的ランダム化用量比較多施設共同試験 (APBMT AAWG-01)。

未治療進行期 MALT リンパ腫および Nodal marginal zone B-cell lymphoma (NMZL) に対する抗 CD20 抗体 (Rituximab) と cladribine 併用療法 (R-2CdA) 臨床第II相試験。

同種造血幹細胞移植における移植後鉄キレート療法: デフィラシロックスの安全性の検討多施設共同臨床試験。

アジアにおけるくすぶり型骨髄腫患者の臨床経過に関する後方視的研究。

難治性濾胞性リンパ腫に対する bendamustine を併用した前処置による同種造血幹細胞移植療法の安全性と有効性の検討 (第I/II相試験)。

再生不良性貧血に対する低用量抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) を用いた同種造血幹細胞移植療法の有効性と安全性の検討。

GVHD 予防法に抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンを用いた graft-versus-host 方向 HLA 一抗原不適

合血縁者からの造血幹細胞移植療法の多施設共同第Ⅱ相試験。

難治性造血器悪性腫瘍に対する HLA 二抗原以上不適合血縁者間移植の検討。

(4) JIKEI

血液腫瘍性疾患における網羅的遺伝子及びタンパク質解析のための検体保存。再発・難治性 B 細胞リンパ腫に対する GDP 療法の有用性に関する臨床第Ⅱ相試験。成人未治療多発性骨髄腫に対する Cyclophosphamide + Bortezomib + Dexamethasone 併用療法 (CVD 療法) の有効性と安全性の検討、第Ⅱ相臨床試験。

再発性・治療抵抗性多発性骨髄腫に対する Cyclophosphamide + Lenalidomide + Dexamethasone 併用療法 (CRD 療法) の有効性の検討。

Aged Double-7 (新規高齢者 AML : phase II)。

VEGA (新規 MDS : phase II)。

多発性骨髄腫における症例特異的免疫グロブリン超可変領域を標的とした新規微小残存病変検出の有効性の検討。

遺伝子解析による食道癌化学療法の有効性および副作用予測に関する臨床研究。再発・難治性悪性リンパ腫に対してシスプラチンを含む化学療法を施行した際の有害事象予測因子としての L-FABP 測定の有効性の検討。

シスプラチンを含む化学療法の有害事象予測因子としての尿中 L 型脂肪酸結合蛋白質測定の有効性の検討。

Myeloma Cast Nephropathy に対する単純血漿交換療法に関する前向き介入研究。顆粒の有する骨髄腫細胞の臨床的意義に関する検討 (後方視的研究)。

多発性骨髄腫における化学療法の有害事象である疲労と HHV-6 再活性化の関連性の検討。

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) 骨髄非破壊の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の前処置の研究、(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) 骨髄非破壊の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の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の前処置の研究

低用量の ATG による骨髄非破壊の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) Comorbidity の移植成績に及ぼす影響に関する研究

Comorbidity 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、2015年は造血幹細胞移植総計54件、その内ハプロ移植は12例にのぼった。

3. 固形癌

関連各科とCancer 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

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)、抗体医薬ペルツズマブ(2013年)、抗体薬物複合体カドサイラ(2014年)、小分子薬エペロリムス(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。また副作用としてCDDPの腎障害をL-FABP測定による有用性の検討を開始した。

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も臨床導入され、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、ベバシズマブ既治療進行再発大腸癌に対する2次治療ベバシズマブ併用FOLFIRI療法におけるベバシズマブ至適投与量の第III相ランダム化比較試験を2010年9月から、また当院外科との共同研究であるEGFR陽性、K-ras wild type 進行・再発大腸癌症例に対する一次治療としてのSOX-cetuximab併用療法の検討(臨床第II相試験)を2010年10月から開始している。サルベージ療法として、レゴラフェニブ、TAS102が臨床導入され、予後の改善が期待

された。

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。悪心の経時的解析を通し、レジメン、抗がん薬によって特徴的なパターンが認められた。

6) TAS-118 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。現在結果解析中である。

II. 基礎研究

1. 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。

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. がん性疲労とHHV-6再活性化の関連性を、ウイルス学教室と共同で進めている。

4. 遺伝子解析による食道癌化学療法の有効性および副作用予測を検討している。

「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プロトコル小委員会参画。

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

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

2) 当教室独自の臨床研究

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

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

(3) 教室独自の研究プロトコルが年々増加し、

若手研究者の活性化が顕著である。

(4) 学会発表は盛んであるが、論文執筆が不十分である。若手医師の症例報告論文化を礎に推進する。

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、人力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、基礎分野との協同の持続的活性化が必要である。

2. 基礎研究における点検・評価

基礎研究は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た。海外留学から帰局した教室員らが骨髄腫や腫瘍免疫を中心として共同研究を遂行している。これらの研究成果の論文化を積極的に行う必要がある。また留学生が帰国後も継続研究可能な新たな研究基盤拡張も課題である。

研究業績

- 1) 相羽恵介, 名取一彦 (東邦大). 【Second-Line Therapy の進歩】大腸癌の Second-Line Therapy の進歩. 癌と化療 2015; 42(4) : 394-7.
- 2) Arakawa Y, Tamura M, Sakuyama T, Aiba K, Eto S, Yuda M, Tanaka Y, Matsumoto A, Nishikawa K. Early measurement of urinary N-acetyl- β -glucosaminidase helps predict severe hyponatremia associated with cisplatin-containing chemotherapy. J Infect Chemother 2015; 21(7) : 502-6.
- 3) 相羽恵介, 名取一彦 (東邦大). 【抗がん剤の副作用と支持療法—より適切な抗がん剤の安全使用をめざして—】臓器別副作用と対策 消化器系 悪心・嘔吐, 下痢. 日臨 2015; 73(増刊2 抗がん剤の副作用と支持療法) : 355-9.
- 4) 佐伯俊昭¹⁾, 田村和夫 (福岡大), 相羽恵介, 青儀健二郎 (四国がんセンター), 飯野京子 (国立看護大学校), 今村知世²⁾, 江口研二 (帝京大), 沖田憲司³⁾, 加賀美芳和 (昭和大), 田中竜平¹⁾ (¹埼玉医科大), 中川和彦⁴⁾, 藤井博文 (自治医科大), 朴 成和 (国立がん研究センター中央病院), 松浦一生 (広島県立病院), 和田 信 (大阪府立成人病センター), 明智龍男 (名古屋市立大), 角道祐一 (近藤病院), 金 容彦 (聖隷浜松病院), 佐々木秀法 (関門医療センター), 志真泰夫 (筑波メディカルセンター), 武田真幸⁴⁾ (⁴近畿大), 永崎栄次郎, 西館敏彦³⁾, 齊藤光江 (順天堂大), 足利幸乃 (日本看護協会), 谷川原祐介²⁾ (²慶應義塾大), 平田公一³⁾ (³札幌医科大), 石岡千加史 (東北大), 西山正彦 (群馬大), 制吐薬適正使用ガイドライン改訂ワーキンググループ. 制吐薬適正使用ガイドラインに関するアンケート調査. 癌と化療 2015; 42(3) : 305-11.
- 5) Inui Y¹⁾, Matsuoka H¹⁾, Yakushijin K¹⁾, Okamura A¹⁾, Shimada T, Yano S, Takeuchi M¹⁾, Ito M¹⁾, Murayama T¹⁾²⁾ (²Hyogo Cancer Ctr), Yamamoto K¹⁾, Itoh T¹⁾, Aiba K, Minami H¹⁾ (¹Kobe Univ). Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders: management by watchful waiting and observation of early lymphocyte recovery after methotrexate withdrawal. Leuk Lymphoma 2015; 56(11) : 3045-51.
- 6) Tamura K (Fukuoka Univ), Aiba K, Saeki T (Saitama Med Univ), Nakanishi Y¹⁾, Kamura T (Kurume Univ), Baba H (Kumamoto Univ), Yoshida K (Gifu Univ), Yamamoto N (Shizuoka Cancer Ctr), Kitagawa Y (Keio Univ), Maehara Y¹⁾ (¹Kyushu Univ), Shimokawa M (Kyushu Cancer Ctr), Hirata K (Sapporo Med Univ), Kitajima M (Int Univ Health Welfare); CINV Study Group of Japan. Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan. Int J Clin Oncol 2015; 20(5) : 855-65.
- 7) 小笠原洋治, 町島智人, 島田 貴, 鷹橋浩幸, 福永真治, 溝呂木ふみ, 土橋史明, 薄井紀子, 相羽恵介. t (8; 14) (q24; q32) を認めた HHV-8 陰性 primary effusion lymphoma-like lymphoma. 臨血 2015; 56(8) : 1082-8.
- 8) 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.

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：沼田 尊功	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は、肺結核の減少とともに、肺生理学の全盛の時代へと変わり、主要な呼吸器疾患が、肺生理学を基盤として、疾患の病態が解明されてきた。その後、感染症、肺癌、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、間質性肺炎といった様々な主要な呼吸器疾患の病態解明が、遺伝学、生化学、分子生物学の進歩によって、飛躍的に進歩した。高齢化社会の到来に伴い、加齢がその病態に深く関与する呼吸器疾患は、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。実際に、WHOの報告によれば、2030年には、これらの疾患のうち、COPD、肺炎、肺癌が、全世界における死亡原因のトップ5に入ることが予測されている。

呼吸器疾患は多彩であり、その多くが高齢化とともに急増しているため、その病態解明と根治的な治療を確立するためには、これまで以上のマンパワーが必要である。呼吸器疾患の病態を理解するには、腫瘍学、感染症学、免疫学、分子生物学など基礎医学の面からみても広い知識と理解力が必要である。さらに、最終的な目的である画期的な治療法の開発のためには、病態と臨床をよく理解した上で、新たなアイデアを持った研究が必要である。若手の医師が将来の呼吸器病学を担うことができるように成長するには、実力ある指導医が、若手を育てる意思を持って教育する必要がある。

当科のカリキュラムは、内科認定医の取得に始まり、呼吸器専門医から呼吸器指導医資格取得できる指導体制と研修システムを確立している。呼吸器疾患は、直接生死に関わる領域であり、気管支鏡、胸腔ドレナージ、人工呼吸器など体得すべき専門的技術も多い。また、腫瘍学、免疫学、生理学、生化学、分子生物学など基礎知識の習得と、肺癌、アレルギー疾患、COPD、間質性肺炎、感染症などの専門各分野のいずれかのエキスパートとなるために、それぞ

れの分野の学会の専門医取得はもちろん、大学院、留学などによる研究を奨励している。当科の教育目標は、臨床と研究を通じて、幅広く内科学を習得し、呼吸器内科学を専門とする実力ある内科医を育成することで社会に貢献することを目標としている。

学生、研修医、レジデント、スタッフ一体となった新入院・退院患者症例のカンファレンスは、毎週2～3時間をかけて行い、症例プレゼンテーションは、主に学生と研修医が行い、容赦のない質問が指導医よりなされることがよい修練となっている。日々臨床より得た疑問を自分で解決するだけの時間があればもっと自己研鑽による成長が期待できる。回診、呼吸器内視鏡カンファレンス、放射線科、呼吸器外科共同のカンファレンスは、実際の症例をもとに、専門的思考と診断力を磨くチャンスである。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り、その他にも、新薬や新たな医学の話題に沿ってのUp to Dateの研究会を頻回に開催しており、最新の臨床及び研究を学ぶことができる。

II. 研究

1. 基礎研究

呼吸器疾患の病態を解明し、新たな治療法を開発するために、基礎研究は欠くことのできない重要な領域である。当科における基礎研究のテーマは、呼吸器系における恒常性の維持機構と病態の解明である。その中でも、加齢に関連する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、COPDの危険因子である喫煙が、細胞老化を誘導しCOPD病態に関与する。ユビキチン化蛋白とp62が同時に蓄積することは、オートファジーによる分解が不十分である指標であるが、COPD患者の肺組織においては、p62、ubiquitinの発現が増加しており、低濃度CSEを気道上皮細胞に暴露すると、細胞内にp62、ubiquitinの蓄積と、細胞老化を認め、オートファジー機能を抑制すると細胞老化が亢進し、逆に誘導すると細胞老化が抑制されることを報告し

た (Fujii S, et al. Oncoimmunology 2012 ; 1(5) : 630-41)。喫煙によって、細胞内エネルギー代謝に働くクレアチンキナーゼ B が低下し、気道上皮細胞の細胞老化に関与することを報告した (Hara H, et al. Am J Respir Cell Mol Biol 2012 ; 46(3) : 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(10) : L737-46)。

また、細胞間情報伝達のツールとして最近注目されているのが extracellular vesicles である。その中に含まれる microRNA は、エピゲノムの一つとしてさまざまな病態に関与している。我々は、がん研究センターとの共同研究において、COPD 気道の線維化機序として、mir210 が線維芽細胞におけるオートファジーを抑制することによって線維化に関与することを発表した (Fujita Y, et al. J Extracell Vesicles 2015 ; 4 : 28388)。

2) 特発性肺線維症 (IPF) と細胞老化

IPF は加齢とともにその頻度が増加する。細胞老化の指標である SA- β gal 染色を用いて細胞老化を比較検討すると、正常肺、COPD 肺では陽性細胞を認めなかったのに対し、IPF 肺では、蜂巢肺の内腔を覆う上皮細胞 (bronchiolization を含む)、肺胞 II 型上皮細胞による cuboidal metaplasia, fibroblastic foci を覆う扁平な上皮細胞が染色陽性である。肺胞上皮細胞が ROS, TGF β , Fas などの pro-apoptotic な刺激により、アポトーシスに陥る一方で、アポトーシス抵抗性の上皮細胞が、増殖、遊走し、cuboidal metaplasia や、bronchiolization など異常な再生上皮となり、細胞老化が誘導されながら、構造改変した気腔の内面を覆っていると考えられる (Minagawa S, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2011 ; 300(3) : 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、IL-1 β を含むサイトカイン産生により (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 (Minagawa S, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2011 ; 300(3) : 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している (Araya J, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2013 ; 304(1) : L56-69)。

2. 臨床研究

臨床医学の重要な使命の一つは、病態の解明を通じて多くの人を病から解放することである。人口増加と高齢化の進行により、近い将来全世界において COPD、肺炎、肺癌が、死亡原因の上位を占めることが予想されている。臨床研究としては、この COPD、呼吸器感染症、肺癌に対し新しい診断と治療の確立を目指す。

1) 全身疾患としての COPD に関する研究

COPD は、喫煙を主因とし末梢気道炎症から airflow 制限を呈する病態である。近年 COPD は呼吸器のみの疾患ではなく、心疾患、糖尿病、骨粗鬆症などと関連する全身性の炎症性疾患である事が明らかとなってきている。本研究では、COPD 患者に関して、依存症の病態や栄養状態・各種バイオマーカー等を評価し、COPD の重症度/予後との関連を明らかにする。これにより COPD が全身性炎症疾患となってゆくメカニズムや治療介入の可能性を検討する。当院循環器内科、糖尿病代謝内科と共同研究によって、糖尿病あるいは心不全、冠動脈疾患と COPD の合併頻度を調査した。その結果、糖尿病あるいは心不全、冠動脈疾患と COPD の合併頻度は、コントロールと比較して高率であった。また、スタチンの投与によって血清中の CRP や TNF と

いった炎症性サイトカインは低下していた。また、酸化ストレスのマーカーである尿中8-OHdGは、COPDにおいて高値であった。現在投稿中である。

2) 成人市中肺炎における網羅的リアルタイムPCR法による原因微生物の検索

高齢化社会とともに、肺炎は増加傾向にあり、適切な治療薬が使用可能であり、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、原因菌が判明するのは50%程度にとどまっている。これには臨床検査上の問題点が指摘されている。(1) (既に抗菌薬投与がなされている場合) 細菌の分離培養の感度の低さ、(2) インフルエンザウイルスを除く呼吸器系ウイルスの検出が困難であること、(3) マイコプラズマなどの“異型”微生物は血清診断のみが保険適応となっているが、実際には偽陽性・偽陰性が問題となっていることなど、肺炎の原因菌の検索は困難なことが多い。我々は、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を試みた。その中で、COPDの急性増悪時の原因菌検索について誌上発表した(Shimizu K, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015; 10: 2009-16)。

3) 肺癌化学療法における遺伝子変異の高感度診断法

進行非小細胞肺癌は予後が極めて悪く、化学療法も奏効率が30~40%と効果は不十分である。また治療薬剤も高価で個人、社会のレベルで経済的影響も大きい。したがって患者の薬剤感受性を弁別し投与する個別化医療の概念は極めて重要である。近年、EGFR-TKIによる治療が進む中で、EGFR変異を正確にしかも繰り返し診断できる方法が求められている。我々は、がん研究センターとの共同研究によって、血漿中DNAにおける遺伝子変異を高感度に診断できる方法を確立した(Seki Y, et al. Oncologist 2016; 21(2): 156-64)。

「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かは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、スタッフによる質疑を重ねることによって臨床力の研鑽に努めている。回診、呼吸器内視鏡カンファレンス、放射線科、呼吸器外科合同のカンファレンスでも、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外科来におけるCOPDの合併頻度の研究」、循環器内科との共同研究「循環器内外科来におけるCOPDの合併頻度の研究」はいずれもデータの集積は終了したため現在論文投稿中である。第三病院呼吸器内科は、結核や非結核性抗酸菌症の学会発表や誌上発表を行っている。柏病院、葛飾医療センターもそれぞれの地域特殊性を生かした臨床研究や基礎研究を計画中である。日本内科学会、呼吸器学会、結核病学会、睡眠学会、などにおいて発表を行っている。

2) 基礎研究

「細胞老化と肺線維症」、「気道上皮細胞の喫煙による老化」、「COPD気道病変における老化の役割」、「オートファジーと呼吸器疾患」、「細胞間情報伝達としてのエクソソーム」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演題に贈られる賞を受賞している。今後は論文をもっと多くすることが必要である。

研究業績

I. 原著論文

1) Hashimoto M¹⁾, Yanagisawa H¹⁾, Minagawa S¹⁾,

- Sen D¹⁾, Goodsell A¹⁾, Ma R¹⁾, Moermans C¹⁾, McKnelly KJ¹⁾, Baron JL¹⁾, Krummel MF¹⁾, Nishimura SL¹⁾ (¹Univ California). A critical role for dendritic cells in the evolution of IL-1 β -mediated murine airway disease. *J Immunol* 2015; 194(8) : 3962-9.
- 2) Fujita Y, Yagishita S¹⁾, Hagiwara K²⁾, Yoshioka Y²⁾, Kosaka N²⁾, Takeshita F²⁾, Fujiwara T²⁾, Tsuta K¹⁾, Nokihara H¹⁾, Tamura T¹⁾, Asamura H¹⁾ (¹Natl Cancer Ctr Hosp), Kawaiishi M, Kuwano K, Ochiya T²⁾ (²Natl Cancer Ctr Res Inst). The clinical relevance of the miR-197/CKS1B/STAT3-mediated PD-L1 network in chemoresistant non-small-cell lung cancer. *Mol Ther* 2015; 23(4) : 717-27.
- 3) Utsumi H¹⁾, Honma Y¹⁾, Nagashima K (Chiba Univ), Iwasa S¹⁾, Takashima A¹⁾, Kato K¹⁾, Hama-guchi T¹⁾, Yamada Y¹⁾, Shimada Y¹⁾, Kishi Y¹⁾, Nara S¹⁾, Esaki M¹⁾, Shimada K¹⁾ (¹Natl Cancer Ctr Hosp). Bevacizumab and postoperative wound complications in patients with liver metastases of colorectal cancer. *Anticancer Res* 2015; 35(4) : 2255-62.
- 4) Katsuya Y¹⁾, Fujita Y¹⁾, Horinouchi H¹⁾, Ohe Y¹⁾, Watanabe S¹⁾, Koji T¹⁾ (¹Natl Cancer Ctr Hosp). Immunohistochemical status of PD-L1 in thymoma and thymic carcinoma. *Lung Cancer* 2015; 88(2) : 154-9.
- 5) Brand OJ¹⁾, Somanath S¹⁾, Moermans C¹⁾, Yanagisawa H¹⁾, Hashimoto M¹⁾, Cambier S¹⁾, Markovics J¹⁾, Bondesson AJ¹⁾, Hill A¹⁾, Jablons D¹⁾, Wolters P¹⁾, Lou J¹⁾, Marks JD¹⁾, Baron JL¹⁾, Nishimura SL¹⁾ (¹Univ California). Transforming growth factor- β and interleukin-1 β signaling pathways converge on the chemokine CCL20 promoter. *J Biol Chem* 2015; 290(23) : 14717-28.
- 6) Yagishita S¹⁾²⁾, Fujita Y, Kitazono S¹⁾, Ko R²⁾, Nakadate Y¹⁾, Sawada T¹⁾, Kitamura Y¹⁾, Shimoyama T³⁾, Maeda Y³⁾, Takahashi F²⁾, Takahashi K²⁾ (²Juntendo Univ), Tamura T¹⁾, Koizumi F¹⁾³⁾ (¹Natl Cancer Res Hosp, ³Komagome Hosp). Chemotherapy regulated microRNA-125/HER2 pathway as a novel therapeutic target for trastuzumab-mediated cellular cytotoxicity in small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2015; 14(6) : 1414-23.
- 7) Katsuya Y¹⁾, Fujiwara Y¹⁾, Sunami K¹⁾, Utsumi H¹⁾, Goto Y¹⁾, Kanda S¹⁾, Horinouchi H¹⁾, Nokihara H¹⁾, Yamamoto N¹⁾, Takashima Y²⁾, Osawa S²⁾, Ohe Y¹⁾, Tamura T¹⁾, Hamada A¹⁾²⁾ (¹Natl Cancer Ctr Hosp, ²Natl Cancer Ctr Res Inst). Comparison of the pharmacokinetics of erlotinib administered in complete fasting and 2 h after a meal in patients with lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76(1) : 125-32.
- 8) Hashimoto M¹⁾, Yanagisawa H¹⁾, Minagawa S¹⁾, Sen D¹⁾, Ma R¹⁾, Murray LA²⁾, Tsui P²⁾ (²MedImmune), Lou J¹⁾, Marks JD¹⁾, Baron JL¹⁾, Krummel MF¹⁾, Nishimura SL¹⁾ (¹Univ California). TGF- β -dependent dendritic cell chemokinesis in murine models of airway disease. *J Immunol* 2015; 195(3) : 1182-90.
- 9) Kitazono S¹⁾²⁾ (²Japanese Foundation Cancer Res), Fujiwara Y¹⁾, Tsuta K¹⁾, Utsumi H¹⁾, Kanda S¹⁾, Horinouchi H¹⁾, Nokihara H¹⁾, Yamamoto N¹⁾, Sasada S¹⁾, Watanabe S¹⁾, Asamura H¹⁾, Tamura T¹⁾, Ohe Y¹⁾ (¹Natl Cancer Ctr Hosp). Reliability of small biopsy samples compared with resected specimens for the determination of programmed death-ligand 1 expression in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2015; 16(5) : 385-90.
- 10) Shimizu K, Yoshii Y, Morozumi M¹⁾, Chiba N¹⁾, Ubukata K¹⁾ (¹Keio Univ), Uruga H, Hanada S, Saito N, Kadota T, Ito S, Wakui H, Takasaka N, Minagawa S, Kojima J, Hara H, Numata T, Kawaiishi M, Saito K, Araya J, Kaneko Y, Nakayama K, Kishi K, Kuwano K. Pathogens in COPD exacerbations identified by comprehensive real-time PCR plus older methods. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10 : 2009-16.
- 11) Seki Y, Mizukami T, Kohno T. Molecular process producing oncogene fusion in lung cancer cells by illegitimate repair of DNA double-strand breaks. *Biomolecules* 2015; 5(4) : 2464-76.
- 12) Numata T, Araya J, Yoshii Y, Shimizu K, Hara H, Nakayama K, Kuwano K. Clinical efficacy of anti-glycopeptidolipid-core IgA test for diagnosing mycobacterium avium complex infection in lung. *Respirology* 2015; 20(8) : 1277-81.
- 13) Fujita Y, Araya J, Ito S, Kobayashi K, Kosaka N¹⁾, Yoshioka Y, Kadota T, Hara H, Kuwano K, Ochiya T¹⁾ (¹Natl Cancer Res Inst). Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis. *J Extracell Vesicles* 2015; 4 : 28388.
- 14) Fujiwara Y¹⁾, Nokihara H¹⁾, Yamada Y¹⁾, Yamamoto N¹⁾, Sunami K, Utsumi H, Asou H²⁾, Takahashi O²⁾, Ogasawara K²⁾ (²Eli Lilly Japan), Gueorguieva I (Lilly Res Laboratories), Tamura T¹⁾³⁾ (¹Natl Cancer Ctr Hosp, ³St. Luke's Int Hosp). Phase 1 study of galunisertib, a TGF- β receptor I kinase inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tu-

mors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76(6) : 1143-52.

- 15) Yamakawa H, Yoshida M, Yabe M, Baba E, Okuda K, Fujimoto S, Katagi H, Ishikawa T, Takagi M, Kuwano K. Correlation between clinical characteristics and chest computed tomography findings of pulmonary cryptococcosis. *Pulm Med* 2015; 2015 : 703407.
- 16) Seki Y, Fujiwara Y¹⁾, Kohno T²⁾, Takai E²⁾, Sunami K¹⁾, Goto Y¹⁾, Horinouchi H¹⁾, Kanda S¹⁾, Nohhara H¹⁾, Watanabe S¹⁾, Ichikawa H²⁾ (²Natl Cancer Ctr Res Inst), Yamamoto N¹⁾, Kuwano K, Ohe Y¹⁾ (¹Natl Cancer Ctr Hosp). Picoliter-droplet digital polymerase chain reaction-based analysis of cell-free plasma DNA to assess EGFR mutations in lung adenocarcinoma that confer resistance to tyrosine-kinase inhibitors. *oncologist* 2016; 21(2) : 156-64.

II. 総説

- 1) 桑野和善, 荒屋 潤, 原 弘道. 【呼吸器疾患とオートファジー】呼吸器疾患とオートファジー (レビュー). *LUNG* 2015; 23(2) : 137-141.
- 2) 藤田 雄, 荒屋 潤, 桑野和善. 【エクソソームが映し出す血管病の新たな側面】エクソソームと心肺血管疾患. *血管医* 2015; 16(2) : 141-7.
- 3) Fujita Y, Araya J, Ochiya T. Extracellular vesicle in smoking-related lung diseases. *Oncotarget* 2015; 6(41) : 43144-5.
- 4) 関 好孝¹⁾, 河野隆志¹⁾ (¹国立がん研究センター研究所). 【固形がんの分子標的薬 - 基礎研究から創薬・開発・臨床まで -】疾患・臓器からみた固形がん分子標的治療 遺伝子情報に基づいた肺がん個別化医療拡大の試み. *日臨* 2015; 73(8) : 1373-7.
- 5) 藤田 雄, 吉岡祐亮¹⁾, 荒屋 潤, 桑野和善, 落谷孝広¹⁾ (¹国立がん研究センター研究所). COPDにおける細胞外小胞顆粒・エクソソームによる病態制御. *呼吸* 2015; 34(9) : 863-8.
- 6) Fujita Y, Kosaka N¹⁾²⁾ (²Univ Oxford), Araya J, Kuwano K, Ochiya T¹⁾ (¹Natl Cancer Ctr Res Inst). Extracellular vesicles in lung microenvironment and pathogenesis. *Trends Mol Med* 2015; 21(9) : 533-42.
- 7) 桑野和善, 荒屋 潤, 落谷孝広, 藤田 雄. 【喘息の最新検査とバイオマーカー】気管支喘息における extracellular vesicles (EVs) を介する細胞間シグナル伝達. *アレルギーの臨* 2015; 35(13) : 1246-50.
- 8) 高坂直樹, 荒屋 潤, 栗田裕輔, 小林賢司, 伊藤三郎, 小島 淳, 原 弘道, 清水健一郎, 沼田尊功, 河石 真, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. SIRT6によるオートファジー制御と気道上皮細胞老化. *分子呼吸器病* 2015; 19(1) : 112-4.
- 9) 荒屋 潤, 桑野和善. 【SASP : 古くて新しい細胞老化随伴分泌現象】呼吸器疾患における SASP の役割. *細胞工学* 2015; 34(12) : 1146-51.
- 10) 伊藤三郎, 荒屋 潤, 栗田裕輔, 小林賢司, 高坂直樹, 吉田昌弘, 原 弘道, 皆川俊介, 和久井大, 藤井さと子, 小島 淳, 清水健一郎, 沼田尊功, 河石 真, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. PINK1-PARK2 誘導性ミトファジーによる喫煙刺激気道上皮細胞老化の制御. *分子呼吸器病* 2016; 20(1) : 107-10.

III. 学会発表

- 1) 小島 淳, 渡部淳子, 藤井さと子, 高坂直樹, 沼田尊功, 河石 真, 荒屋 潤, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. 当院で経験した DPP-4 阻害剤による薬剤性肺障害の臨床的検討. 第 112 回日本内科学会総会. 京都, 4 月.
- 2) 小林賢司, 荒屋 潤, 原 弘道, 皆川俊介, 佐藤奈穂子, 吉田昌弘, 栗田裕輔, 伊藤三郎, 高坂直樹, 藤井さと子, 小島 淳, 清水健一郎, 沼田尊功, 河石 真, 金子由美, 尾高 真, 森川利昭, 中山勝敏, 桑野和善. (ポスター: 線維化モデル・病態) ミトファジーによる筋線維芽細胞分化の制御. 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 3) 数寄泰介, 宮川友美恵, 小松あきな, 市川晶博, 児島 章, 桑野和善. (ポスター: 非小細胞肺癌 EGFR-TKI3) 癌性胸膜炎合併非小細胞肺癌に対するペバシズマブ併用療法の臨床的検討. 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 4) 小松あきな, 宮川友美恵, 市川晶博, 数寄泰介, 児島 章. (ポスター: 症例 分子標的) 白血球増多と急速な腫瘍増大を示した G-CSF 産生肺癌の 2 例. 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 5) 沼田尊功, 藤井さと子, 渡部淳子, 上井寛康, 門田宰, 稲木俊介, 和久井大, 高坂直樹, 皆川俊介, 小島 淳, 清水健一郎, 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: 術後合併症・インターベンション) 当院における術後肺合併症管理. 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 6) 吉田昌弘, 荒屋 潤, 皆川俊介, 原 弘道, 佐藤奈穂子, 栗田裕輔, 伊藤三郎, 和久井大, 高坂直樹, 藤井さと子, 小島 淳, 清水健一郎, 沼田尊功, 河石 真, 金子由美, 尾高 真, 森川利昭, 中山勝敏, 桑野和善. (ポスター: COPD 病態) タバコ煙抽出液によるネクロトーシスの誘導. 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 7) 齊藤那由多, 金子有吾, 佐藤研人, 川本浩徳, 馬場優里, 劉 楷, 藤崎育美, 渡辺 翔, 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: 結核 3) 当院における透析結核患者治療の有

- 害事象, 治療効果の検討. 第55回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 4月.
- 8) 市川晶博, 宮川友美絵, 小松あきな, 数寄泰介, 児島章, 桑野和善. (ポスター: 肺癌 高齢者・予後因子) 終末期まで追跡しえた肺癌患者の臨床的検討. 第55回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 4月.
- 9) 宮川友美絵, 数寄泰介, 小松あきな, 市川晶博, 児島章, 桑野和善. (ポスター: 皮脂筋炎・血管炎) 抗CADM-140抗体を測定した間質性肺炎合併CADMの臨床的特徴. 第55回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 4月.
- 10) 伊藤三郎, 荒屋潤, 吉田昌弘, 門田宰, 稲木俊介, 佐藤奈穂子, 栗田裕輔, 小林賢司, 和久井大, 高坂直樹, 藤井さと子, 皆川俊介, 小島淳, 清水健一郎, 沼田尊功, 原弘道, 河石真, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. (学術講演会演題賞(学術部会賞)選考講演会) COPD病態におけるLamin B1の役割. 第55回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 4月.
- 11) Seki Y¹⁾, Fujiwara Y²⁾, Kohno T¹⁾, Takai E¹⁾ (¹Natl Cancer Ctr Res Inst), Sunami K²⁾, Horinouchi H²⁾, Kanda S²⁾, Nokihara H²⁾, Watanabe S²⁾, Yamamoto N²⁾, Watanabe S²⁾, Kuwano K, Ohe Y²⁾ (²Natl Cancer Ctr Hosp). (Poster session: Circulating free DNA 2) Predominance of EGFR mutations responsible for resistance to tyrosine kinase inhibitors among tumor DNAs assessed by picoliter droplet digital PCR analysis of cell-free plasma DNAs. AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2015. Philadelphia, Apr.
- 12) Ito S, Araya J, Yoshida M, Sato N, Kurita Y, Kobayashi K, Takasaka N, Minagawa S, Hara H, Inaki S, Kadota T, Wakui H, Fujii S, Kojima J, Shimizu K, Numata T, Kawaiishi M, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. (Poster discussion session C108: Aging: the common denominator) Involvement of lamin B1 in COPD pathogenesis. ATS 2015 (American Thoracic Society 2015 International Conference). Denver, May.
- 13) Kobayashi K, Araya J, Hara H, Minagawa S, Sato N, Yoshida M, Kurita Y, Ito S, Takasaka N, Fujii S, Kojima J, Shimizu K, Numata T, Kawaiishi M, Kaneko Y, Morikawa T, Nakayama K, Kuwano K. (Poster discussion session A107: The conflict kitchen: fibroblast phenotypes) Involvement of platelet-derived growth factor signaling in mitophagic regulation of myofibroblast differentiation. ATS 2015 (American Thoracic Society 2015 International Conference). Denver, May.
- 14) Yoshida M, Araya J, Takasaka N, Minagawa S, Sato N, Kurita Y, Kobayashi K, Ito S, Wakui H, Fujii S, Kojima J, Hara H, Shimizu K, Numata T, Kawaiishi M, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. (Thematic poster session C64: Having a blast with fibroblasts) Metformin suppresses lung fibrosis development by modulating TGF- β -induced myofibroblast differentiation. ATS 2015 (American Thoracic Society 2015 International Conference). Denver, May.
- 15) Saito N, Kaneko Y, Sato A, Baba Y, Kawamoto H, Fujisaki I, Ryu K, Watanabe S, Horikiri T, Seki A, Kinoshita A, Takeda H, Saito K, Kuwano K. (Thematic poster session B50: Diagnosis and treatment of active tuberculosis disease) The effects and the side effects of anti-tuberculosis treatment in patients with chronic kidney disease: a 10-year retrospective analysis. ATS 2015 (American Thoracic Society 2015 International Conference). Denver, May.
- 16) Saito N, Kaneko Y, Baba Y, Kawamoto H, Fujisaki I, Ryu K, Watanabe S, Horikiri T, Seki A, Kinoshita A, Takeda H, Saito K, Kuwano K. (Thematic poster: Treatment of TB (MDR-TB): co-morbidities, adverse effects and outcomes) The side effects, the outcome and the mortality of anti-tuberculosis treatment in dialyzed patients: a 10-year retrospective analysis. ERS 2015 (European Respiratory Society International Congress 2015). Amsterdam, Sept.
- 17) 佐藤研人, 内海裕文, 橋本典生, 和久井大, 皆川俊介, 小島淳, 沼田尊功, 河石真, 荒屋潤, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. (一般演題(ポスター)123: 化学療法2) カルボプラチン+ベメトレキセド+ペバシズマブが著効した浸潤性粘液産生性腺がんの1例. 第56回日本肺癌学会学術集会. 横浜, 11月.
- 18) Araya J. Autophagy in IPF pathogenesis. 120th Annual Meeting of Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Seoul, Nov.
- 19) Kazuyori T, Fujimoto S, Yamanaka Y, Shinohara W, Komatsu A, Ichikawa A, Kojima A, Kuwano K. Prognosis of patients with non-small cell lung cancer received carboplatin, paclitaxel and bevacizumab (CPB). 20th Congress of the ASPR (Asian Pacific Society of Respiriology). Kuala Lumpur, Dec.
- 20) Watanabe S, Goto Y, Shiraishi H, Tsuruoka K, Yoshida K, Itahashi K, Asao T, Kitahara S, Horinouchi H, Kanda S, Fujiwara Y, Nokihara H, Yamamoto N, Ohe Y. (Poster session) Efficacy of platinum-doublet chemotherapy for patients with lung cancer with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutation after the failure of EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) treatment. ESMO (European Society for Medical Oncology) Asia 2015 Con-

gress. Singapore, Dec.

IV. 著 書

- 1) 桑野和善, 荒屋 潤, 原 弘道. I. 呼吸器系の生物学 1. 呼吸器疾患におけるオートファジー. 永井厚志 (東京女子医科大), 巽 浩一 (千葉大), 桑野和善編. Annual Review 呼吸器 2015. 東京: 中外医学社, 2015. p.1-8.
- 2) 桑野和善, 荒屋 潤. 第2章: 呼吸器系の分子生物学 2. 呼吸器疾患と細胞老化. 杉山幸比古 (自治医科大), 近藤 丘 (東北大), 中西洋一 (九州大), 奥村明之 (大阪大) 編集主幹. 進呼吸器疾患診療の最先端: 先端医療シリーズ 46. 東京: 寺田国際事務所/先端医療技術研究所, 2015. p.49-52.
- 3) 桑野和善, 荒屋 潤, 原 弘道. コラム: 細胞老化とオートファジー. 吾妻安良太 (日本医科大) 企画. 特発性肺線維症とその周辺疾患: 最新医学別冊: 診断と治療のABC: 108. 大阪: 最新医学社, 2015. p.240-1.
- 4) 内海裕文 (国立がん研究センター中央病院), 勝俣範之 (日本医科大). Part 4. 縦隔腫瘍: 弦間昭彦 (日本医科大) 編著. 肺癌化学療法レジメン: 実践と工夫. 第2版. 東京: 中外医学社, 2015. p.122-32.

V. その他

- 1) Numata T, Araya J, Mikami J, Hara H, Harada T, Takahashi H, Nakayama K, Kuwano K. A case of pulmonary lymphangioleiomyomatosis complicated with uterine and retroperitoneal tumors. Respir Med Case Rep 2015; 15: 71-6.
- 2) Yoshida M, Yamakawa H, Yabe M, Ishikawa T, Takagi M, Kuwano K. Diffuse alveolar hemorrhage in a patient with acute poststreptococcal glomerulonephritis caused by impetigo. Intern Med 2015; 54(8): 961-4.
- 3) Yoshii Y, Kawabata Y¹⁾, Takayanagi N¹⁾, Araya J, Kuwano K, Sugita Y¹⁾ (¹⁾Saitama Cardiovascular Respiratory Ctr). Progressive diffuse pulmonary interstitial opacities due to complications of pulmonary tumor emboli: an autopsy case report. Intern Med 2015; 54(8): 955-60.
- 4) Yamakawa H, Hayashi M (Gifu Univ), Tanaka K, Kuwano K. Empyema due to *Gemella morbillorum* is diagnosed by 16S ribosomal RNA gene sequencing and a phylogenetic tree analysis: a case report and literature review. Intern Med 2015; 54(17): 2231-4.
- 5) Yamakawa H, Yoshida M, Yabe M, Baba E, Ishikawa T, Takagi M, Katagi H, Kuwano K. Useful strategy of pulmonary microvascular cytology in the early

diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma in a patient with hypoxemia: a case report and literature review. Intern Med 2015; 54(11): 1403-6.

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 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中)
- 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： 三浦 靖彦 総合診療，プライマリ・ケア，臨床倫理，腎臓内科学，透析療法
- 講師： 小此木英男 内科学，腎臓病学，透析療法
(内科学講座(腎臓・高血圧内科)より出向中)

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。基本領域専門医の一つである「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、ベクトサイドでの教育を2週間行った。実習終了時に症例をレポートにまとめて口頭で発表し評価した。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、総ての入院患者の主治医として担当させた。毎週、受け持ち症例を検討した。プレゼンテーションさせて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) 感染症（ Dengue熱, HIV）症例を中心とした検討を詳細に行った。

2) チアミン代謝異常が糖尿病に与える影響に関する検討。当院外来を受診した、もしくは入院した糖尿病患者を対象とした。糖尿病罹病期間、治療法、血糖コントロール状態を調査集計し、血中インスリン濃度、血中チアミン濃度を測定した。血中インスリン濃度とチアミン濃度との関連性を検討する。

【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. 敗血症の診断に関する検討

敗血症の早期診断のマーカーとして白血球、CRP、プロカルシトニンには限界があり、プレセプシンの継時的推移について検討を開始した。

3. 心肺蘇生不要支持（DNAR）に関する検討

大学病院におけるDNARとPhysician Order for Life-sustaining Treatment（POLS）について、医師、看護師を中心として理解度と経験について検討した。

【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、非常勤医員となってもらえるよう調整中であり、現在1名が書類を準備しているところであり、さらに2～3名からの援助が受けられる予定である。また、社会人大学院生がリサーチレジデントとして外来診療の援助を申し出てくれている。

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

してきたが、毎回、多くの院外の医療・介護従事者が参加している。

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内の学生・研修医教育を先頭に立ってけん引している。三浦靖彦講師も、医学部5年生の柏内科実習の一部の担当している。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の構築と運用を継続して行っている。厚生労働省からの視察があり、高い評価を得た。

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。その成果は、まず、成医会で報告予定である。

5. DNAR, POLST についての研究

全国的に見ても DNAR の概念は、まだ誤解された運用がされていたり、近年米国では主流になっている POLST に関しては、まったく普及していないのが現状である。第三病院総合診療部の山田高広医師と共同で、日本臨床倫理学会の発行した日本版 POLST を題材にして、全国の病院を対象に、普及活動を行うとともに、DNAR, POLST の認知状況を調査している。

【点検・評価】

【本院】

教育に関しては、平成27年度から4年次後半より臨床実習が開始する新カリキュラムとなった。定期的に少人数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年生の発表やレポートは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、不明熱）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、 Deng 熱症例の検討は成医会葛飾支部にて報告した。チアミン代謝異常が糖尿病に与える影響についての検討に関しては、現在、症例を集めており、症例数多く集まり次第、調査検討した上で報告したい。

【第三病院】

リウマチ性多発筋痛症に関する検討：検査では MMP-3 高値が80%以上に認められ、診断に重要であった。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。最終的に治癒する例は50%以下であり、半数以上は継続治療が必要であることが判明した。難治例には MTX の併用が多く行われているが、効果が不十分であることがわかった。

敗血症の検討：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は限界があり、プレセプシンの測定を開始した。

DNAR に関する検討：DNAR について理解しているものの、実際の場で混乱した経験が多いことが判明した。POLST についてはほとんど知られていなかった。

【柏病院】

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、平成27年度は「離島医療の現状について」（白石吉彦隠岐島前診療所所長）、「ユマニチュードについて」（本田美和子東京医療センター医長）に講演をいただいた。多数の聴衆が集まった。

柏病院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には、年間10件以上の依頼があり、その都度、アドバイスを与えているが、現在それを学会発表用にとまとめているところである。

DNAR, POLST に関する現況調査に関しては、アンケート内容を固め、研究倫理審査へ向けて調整

中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nemoto M, Sasaki T. High-throughput screening of small interfering ribonucleic acid identifies important modulators in islet dysfunction and apoptosis. *J Diabetes Investig* 2015, 6(4) : 390-2.
- 2) Kawasaki A, Matsushima M, Miura Y¹⁾, Watanabe T, Tominaga T, Nagata T, Hirayama Y, Moriya A, Nomura K¹⁾ (¹Nomura Hosp). Recognition of and intent to use gastrostomy or ventilator treatments in older patients with advanced dementia: differences between laypeople and healthcare professionals in Japan. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15(3) : 318-25.
- 3) Seki M, Otaki J¹⁾²⁾ (²Hokkaido Univ), Breugelmans R¹⁾, Komoda T¹⁾, Nagata-Kobayashi S¹⁾, Akaishi Y¹⁾, Hiramoto J, Ohno I, Harada Y¹⁾, Hirayama Y¹⁾, Izumi M¹⁾ (¹Tokyo Med Univ). How do case presentation teaching methods affect learning outcomes? -SNAPPS and the One-Minute preceptor. *BMC Med Edu* 2016; 16: 12.

II. 総説

- 1) 大野岩男. 疾患を理解しよう！産業保健活動に生かす疾患の知識（第35回）血液中の尿酸が正常値を超えて高くなる「高尿酸血症」。産業保険と看護 2015; 7(3) : 232-5.
- 2) 大野岩男. 【腎臓病と代謝障害－内科医に求められる基礎と応用－】尿酸代謝異常（高尿酸血症とCKD・CVDとの関連）尿酸代謝異常（高尿酸血症とCKD・CVDとの関連）。日内会誌 2015; 104(5) : 931-7.
- 3) 大野岩男. 【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】（第10章）代謝・内分泌痛風・高尿酸血症。内科 2015; 115(6) : 1333-5.
- 4) 大野岩男. 高尿酸血症と心血管障害（第4回）高尿酸血症と心腎連関。高尿酸血症と痛風 2015; 23(2) : 189-95.
- 5) 大野岩男. 血液透析の尿酸値急低下で痛風発作は起こる？ 医事新報 2015; 4777 : 61.
- 6) 大野岩男. 【いま知っておきたい！内科最新トピックス】（第10章）代謝・栄養痛風予防だけではなく！高尿酸血症の治療。内科 2015; 116(6) : 1203-6.
- 7) 大野岩男. 【高尿酸血症ガイドラインの今後の動向】無症候性高尿酸血症の治療 高血圧の合併について。高尿酸血症と痛風 2016; 24(1) : 50-5.
- 8) 根本昌実. 第3章：臨床現場が感じる薬剤の費用対効果の問題点 7節：糖尿病の臨床現場が感じる薬剤

の費用対効果の問題と薬剤選択. 佐藤章弘企画編集. 世界の薬価・医療制度 早引き書. 2015年度刷新版. 東京：技術情報協会, 2015. p.164-8.

- 9) 平本 淳. I. 症候編 1. 全身にみられる症候 微熱. 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.8-11
- 10) 三浦靖彦, 松島雅人, 古谷伸之, 大野岩男. 【日本の総合医療はどうあるべきか－新たな総合診療専門医制度の発足を迎えて】大学病院における総合診療専門医の育成. カレントセラピー 2015; 33(7) : 693-7.

III. 学会発表

- 1) 村瀬樹太郎¹⁾, 宮森 正¹⁾, 小柳純子¹⁾, 中村暢宏¹⁾, 濱田なみ子¹⁾, 荒川健一¹⁾, 西 智弘¹⁾, 山岸 正¹⁾, 石黒浩史¹⁾ (¹川崎市立井田病院). (一般演題ポスター：非がん患者の緩和ケア（腎疾患, その他）1）透析非導入となった末期腎不全患者が在宅緩和ケアに移行し, 医療者の予後予測以上に安定した3例. 第20回緩和医療学会学術大会. 横浜, 6月.
- 2) 石川幹子, 田部井功, 相木浩子, 吉田和代, 栗原香織, 山田高広, 小沼宗大, 平本 淳. (一般演題（ポスター）42：栄養評価）呼吸器装着した低酸素脳症患者の栄養管理の視点から見た回復経過. 第31回日本静脈経腸栄養学会学術集会. 福岡, 2月.
- 3) 相木浩子, 田部井功, 友野義晴, 吉田和代, 石川幹子, 栗原香織, 山田高広, 小沼宗大, 平本 淳. (一般演題（ポスター）41：NST）電子カルテ導入がNSTに与えた影響. 日本静脈経腸栄養学会, 福岡, 2月.
- 4) 里見真帆子, 高木奈緒, 松崎大幸, 伊藤寿啓, 平本淳, 梅原 淳. アダリムマブ長期投与中に多発性筋炎を発症した尋常性乾癬の1例. 第114回日本皮膚科学会総会, 横浜, 5月.
- 5) 岡村直美, 荒井貴枝, 藤田吉彦, 月永真太郎, 小林寛子, 濱口明彦, 三浦靖彦, 忽滑谷和孝, 小川佳那, 石井和也, 織田暁寿（ホームクリニック柏）. (一般演題ポスター：職種協働・チーム医療1）数十年ぶりの再会を果たし温かな最期の時間を過ごせた末期肝臓がんの一例. 第22回日本緩和医療学会学術大会. 横浜, 6月.

IV. 著書

- 1) 大野岩男. 第2章：病因と病態生理 痛風の合併症の臨床像と病態（痛風結節・慢性腎臓病・尿路結石）. 寺井千尋（自治医科大）編. 最新医学別冊：診断と治療のABC 105：高尿酸血症・痛風. 大阪：最新医学社, 2015. p.74-81.
- 2) 大野岩男, 細谷龍男. 高尿酸血症, 痛風. 鈴木 博¹⁾, 中村丁次¹⁾ (¹神奈川県立保健福祉大) 編著. 臨床栄

養学Ⅱ：管理栄養士講座。三訂。東京：建帛社，p.29-30.

- 3) 大野岩男。Ⅱ. 疾患と薬物 第11章：腎臓・泌尿生殖器疾患 4. ネフローゼ症候群。市田公美（東京薬科大），細山田真（帝京大）編。薬学生のための新臨床医学。第2版。東京：廣川書店，2015。p.624-9.
- 4) 大野岩男。第3章：疾患 代謝・栄養 76. 痛風・高尿酸血症。日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会編。臨床検査のガイドライン：JSLM2015。東京：日本臨床検査医学会，2015。p.382-6.
- 5) 三浦靖彦。第24章：医療現場でのプラセボ使用で患者を欺くことは、場合によっては許されるのか？浅井 篤¹⁾，大北全俊¹⁾（¹東北大）編。少子高齢化社会の「幸福」と「正義」：倫理的に考える「医療の論点」。東京：日本看護協会出版会，2016。p.203-8.

V. その他

- 1) 大野岩男。（ファイアサイドセミナー15）尿酸代謝からみた心腎連関。第79回日本循環器学会学術集会。大阪，4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：古賀聖名子	精神薬理学，質の心理学
講師：伊藤 達彦	総合病院精神医学，精神腫瘍学
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、一方、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的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一つのことに集中を維持する機能は保たれるものの、いくつものタスクが加わると、注意・集中の維持が困難になる傾向があることが明らかになってきた。精神療法分野では、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。また知的障害の無い自閉症の機能水準は、多様であり、外来で簡易に運用可能な精神療法的接近が求められている。そこで我々は、知的

障害の無い自閉症に対する慈大式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。強迫性障害に自閉スペクトラム障害が合併する症例に対する森田療法の実践的研究に着手した。思春期例、「ひきこもり」に対する応用について実践的研究を開始した。さらに2015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. 統合失調症患者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ーパミントランスポーター結合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. D2/3受容体を介した抗精神病薬による顕現性回路の調整メカニズムに関する研究、4. 統合失調症患者におけるアドヒアランスの質的研究、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目指している。

IV. 精神生理学研究会

1. 睡眠医療及び睡眠研究用プラットフォーム構築に関する研究、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. 慢性不眠症およびうつ病の不眠症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、脳画像検査や神経心理検査および遺伝子検索を行い、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。一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。また別の研究ではADの病態におけるDNAメチル化の関与について調査し、NCAPH2/LMF2プロモーター領域のDNAメチル化がADおよび軽度認知障害のバイオマーカーとなり、それは海馬萎縮と関連していることが明らかとなった。今後はこれらの病態が日常生活や介護などに及ぼす影響についての更なる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

2015年度はてんかんに関連して幻覚・妄想等の精神症状を認めた症例について、ネオジャクソニズム（エー・H）をもとに症状の発現につき解釈をこころみた。また、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新たな報告がなされた。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効果に

ついでの研究, そしててんかん例の抑うつ再発予防に関する研究がある。今後さらにてんかん合併女性の妊娠に関する臨床的研究を進める予定である。

VIII. 臨床心理学研究会

2015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、吉村 聡先生を招聘し、「発達障がいと精神病を理解する－ロールシャッハからのアプローチ－」についてのご講演を賜り、実際の臨床場面における発達障がいのアセスメントについてより深く学ぶことができた。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」

2015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。2015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) Tateno A, Yano K, Kawakami M, Imamura Y, Nakamura K. Obsessive-compulsive disorder cases with a good prognosis which underwent CBT and Morita therapy. *Fam Med Med Sci Res* 2015; 4(3) : 172.

2) Shinagawa S, Honda K (Kumamoto Univ), Kashi-bayashi T¹⁾, Shigenobu K (Asakayama General Hosp), Nakayama K, Ikeda M¹⁾ (¹Rehabilitation Nishi-Harima Hosp). Classifying eating-related problems among institutionalized people with dementia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2016; 70(4) : 175-81. Epub 2015 Dec 22.

3) Shinagawa S, Catindig JA¹⁾, Block NR¹⁾, Miller BL¹⁾, Rankin KP¹⁾ (¹Univ California). When a little knowledge can be dangerous: False positive diagnosis of bvFTD among community clinicians. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2016; 41(1-2) : 99-108. Epub 2016 Jan 8.

4) Shinagawa S, Babu A¹⁾, Sturm V¹⁾, Shany-Ur T¹⁾, Toofanian Ross P¹⁾, Zackey D¹⁾, Poorzand P¹⁾, Grossman S¹⁾, Miller BL¹⁾, Rankin KP¹⁾ (¹Univ California). Neural characterization of motivational approach and withdrawal behaviors in neurodegenerative disease. *Brain Behav* 2015; 5(9) : e00350.

5) Harada D, Yamadera W, Sato M (Shinbashi Sleep Mental Clin), Iwashita M, Aoki R, Obuchi K (Tokiwa-dai Hosp), Ozono M, Itoh H, Nakayama K. Effects of two-session group cognitive behavioral therapy for psychophysiological insomnia: a preliminary study. *Sleep Biol Rhythms* 2015; 13(4) : 348-56.

6) Nagata T, Shinagawa S, Nakajima S¹⁾²⁾³⁾, Plitman E²⁾³⁾ (³Univ Toronto), Mihashi Y²⁾ (²Ctr Addiction Mental Health), Hayashi S (Tokyo Med Univ), Mimura M¹⁾ (¹Keio Univ), Nakayama K. Classification of neuropsychiatric symptoms requiring antipsychotic treatment in patients with Alzheimer disease: analysis of CATIE-AD study. *J Alzheimers Dis* 2015; 50(3) : 839-45.

7) Inamura K, Shinagawa S, Nagata T, Tagai K, Nukariya K, Nakayama K. White matter hyperintensities are associated with the severity of late-life somatoform disorders and executive functions. *Nord J Psychiatry* 2015 Jun 24; 1-8. [Epub ahead of print]

8) Inamura K, Shinagawa S, Nagata T, Tagai K, Nukariya K, Nakayama K. Executive dysfunction correlated with 2-year treatment response in patients with late-life undifferentiated somatoform disorders. *Psychosomatics* 2016; 57(4) : 378-89. Epub 2016 Feb 24.

9) Asahara Y, Yamadera W, Tsutsui K, Omoto S, Iida M, Itoh H. Periodic limb movement disorder caused by a pontine infarction. *Jikeikai Med J* 2015; 62(2) : 53-7.

10) Kobayashi N, Shinagawa S, Nagata T, Shimada K,

- Shibata N¹⁾, Ohnuma T¹⁾, Kasanuki K¹⁾, Arai H¹⁾ (¹Juntendo Univ), Yamada H, Nakayama K, Kondo K. Development of biomarkers based on DNA methylation in the NCAPH2/LMF2 promotor region for diagnosis of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *PLoS One* 2016; 11(1) : e0146449.
- 11) Kawaguchi H¹⁾²⁾ (²Natl Inst Advanced Industrial Sci Technol), Shimada H¹⁾, Kodaka F, Suzuki M¹⁾, Shinotoh H¹⁾, Hirano S¹⁾, Kershaw J¹⁾, Inoue Y³⁾, Nakamura M³⁾, Sasai T³⁾, Kobayashi M³⁾ (³Neuropsychiatric Res Inst), Suhara T¹⁾, Ito H¹⁾⁴⁾ (¹Natl Inst Radiological Sci, ⁴Fukushima Med Univ). Principal component analysis of multimodal neuromelanin MRI and dopamine transporter PET data provides a specific metric for the nigral dopaminergic neuronal density. *PLoS One* 2016; 11(3) : e0151191.
- 12) Kawai E, Shibata N, Nagata T, Shinagawa S, Tagai K, Ohnuma T, Shimazaki H, Toda A, Kasanuki K, Takayama T, Suzuki A, Nakayama K, Yamada H, Arai H. Genetic association between KIBRA polymorphism and Alzheimer's disease with in a Japanese population. *Neuromolecular Med* 2015; 17(2) : 170-7.
- 13) Suzuki A¹⁾, Shibata N¹⁾, Kasanuki K¹⁾, Nagata T, Shinagawa S, Kobayashi N, Ohnuma T¹⁾, Takeshita Y¹⁾, Kawai E¹⁾, Takayama T¹⁾, Nishioka K¹⁾, Motoi Y¹⁾, Hattori N¹⁾, Nakayama K, Yamada H, Arai H¹⁾ (¹Juntendo Univ). Genetic association between presenilin2 polymorphisms and Alzheimer's disease and dementia of Lewy body type in a Japanese population. *Demnt Geriatr Cogn Disord extra* 2016; 6(1) : 90-7.
- 14) Hashimoto M¹⁾, Yatabe Y¹⁾, Ishikawa T¹⁾, Fukuhara R¹⁾, Kaneda K¹⁾, Honda K¹⁾, Yuki S¹⁾, Ogawa Y¹⁾, Imamura T (Niigata Univ), Kazui H (Osaka Univ), Kamimura N (Kochi Med Sch), Shinagawa S, Mizukami K (Univ Tsukuba), Mori E (Tohoku Univ), Ikeda M¹⁾ (¹Kumamoto Univ). Relationship between dementia severity and behavioral and psychological symptoms of dementia in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease patients. *Demnt Geriatr Cogn Disord Extra* 2015; 5(2) : 244-52.
- 15) 小野和哉, 沖野慎治, 中村晃士, 中山和彦. 一般精神科病棟における児童思春期治療に関する後方視的検討. *児童青年精医と近接領域* 2015; 56(3) : 409-22.
- 16) 小野和哉, 小豆島沙木子, 杉原亮太, 鈴木優一, 瀬戸 光, 沖野慎治, 中村晃士, 中山和彦. 児童思春期における幻覚の持つ意味 幻覚症状の表出の仕方の相違に基づく児童思春期症例の病態水準推定の試み. *最新精神医* 2015; 20(3) : 245-53.

II. 総 説

- 1) 中山和彦. まっすぐ・心に届く・森田療法 その軌跡をたどる. *日森田療法誌* 2015; 26(1) : 1-9.
- 2) 中村 敬, 館野 歩. 糖尿病をめぐる診療科リレー 精神科 糖尿病に併存するうつ病 どう診断し治療するか. *DM Ensemble* 2015; 4(1) : 34-7.
- 3) 館野 歩. 【強迫とその周辺】強迫スペクトラム障害に対する森田療法. *臨精医* 2015; 44(11) : 1521-6.
- 4) 小野和哉, 中山和彦. 【宗教と臨床精神医学】精神療法の宗教的治療の構造. *最新精神医* 2016; 21(1) : 21-8.
- 5) 宮田久嗣, 石井洵平, 小高文聰. 【持効性注射製剤の意義再考】デボ剤を急性期に用いる意義と問題点. *精神科治療* 2015; 30(7) : 923-9.
- 6) 宮田久嗣, 石井洵平. 【DSM-5の新機軸と課題(2) - 今後の研究対象とされた病態 -】カフェイン使用障害. *臨精医* 2016; 45(3) : 293-9.
- 7) 品川俊一郎. 【前頭側頭葉変性症】FTD の非薬物療法. *Dementia Jpn* 2015; 29(2) : 148-55.
- 8) 稲村圭亮, 品川俊一郎. 【強迫とその周辺】前頭側頭型認知症の繰り返し行動. *臨精医* 2015; 44(11) : 1491-6.
- 9) 山寺 亘. 【不眠治療の現状と対策】頑固な不眠を訴える不安障害患者への対応. *臨精薬理* 2016; 19(1) : 21-7.
- 10) 原田大輔, 小曾根基裕. 【ICSD-3 と日本の睡眠医療】不眠症. *睡眠医療* 2015; 9(2) : 129-37.

III. 学会発表

- 1) 中村 敬. (ワークショップ3 : 日常臨床で森田療法を活かすコツー変化を引き起こすための介入方法) 診立てと治療導入のポイント 外来森田療法のガイドラインを参照して. 第111回日本精神神経学会学術総会. 大阪, 6月.
- 2) 塩路理恵子. (シンポジウム2 : 対人関係の病と文化) 対人恐怖症(社交不安症)の加害的不安について 「迷惑を掛けるのではないか」という不安と対人関係の文化. 第22回多文化間精神医学会学術総会. 調布, 10月.
- 3) 館野 歩, 太田大介, 石山菜奈子, 赤川直子, 中村敬, 中山和彦. 入院森田療法を施行された強迫性障害に自閉スペクトラム障害が併存した一症例. 第33回日本森田療法学会. 倉敷, 10月.
- 4) Miyata H, Murota N (Ina-Research), Sawa K (Senshu Univ), Hironaka N (Mitsubishi Chemical Medicine), Nakayama K. (Oral communications 18: Must act, little forethought: impulsivity) Nicotine shows a therapeutic effect on impulsivity through a different mechanism from that of paroxetine. *College on Problems of Drug Dependence 77th Annual Scientific*

Meeting. Phoenix, June.

- 5) Miyata H. (Symposium : Relaxation-inducing methods-gearing towards harm reduction) Proper use of alcohol : can alcohol become a relaxation-promoting item? 4th Asian Pacific Society for Alcohol and Addiction Research & 5th International Drug Abuse Research Society Conference. Sydney, Aug.
- 6) 古賀聖名子, 小高文聰, 樋口英二郎¹⁾, 大滝紀宏²⁾, 長谷川典子, 菊池賢一²⁾ (²⁾湘南病院), 塩路理恵子, 石山菜奈子, 下條千恵, 小林伸行, 石井洵平, 宮田久嗣, 佐藤譲二¹⁾ (¹⁾総武病院), 中山和彦. (一般演題(ポスター) 10: 統合失調症 3) 統合失調症者の治療アドヒアランス フォーカスグループディスカッションの質的研究について. 第111回日本精神神経学会学術総会. 大阪, 6月.
- 7) 小野和哉, 小豆島沙木子, 鈴木優一, 杉原亮太, 山尾あゆみ, 瀬戸 光, 沖野慎治, 中村晃士, 市川宏伸(都立小児総合医療センター), 中山和彦. (一般演題(ポスター) 15: 児童・思春期精神障害 2 / 診断学 / バイオマーカー) 精神科一般診療施設における12歳以上の発達障害への対応の実態調査. 第111回日本精神神経学会学術総会. 大阪, 6月.
- 8) Inamura K, Shinagawa S, Nagata T, Tagai K, Nukariya K, Nakayama K. (Poster 19: Sleep disorders / Mental disorders in old age) Correlation between cognition and symptomatic severity in patients with late-life somatization. WPA (World Psychiatric Association) Regional Congress Osaka Japan 2015. Osaka, Jun.
- 9) 品川俊一郎. (シンポジウム1: 治療とマネジメントに生かす認知症症候学) 食行動異常の症候学からマネジメントへ. 第30回日本老年精神医学会. 横浜, 6月.
- 10) 互 健二, 加田博秀, 品川俊一郎, 稲村圭亮, 永田智行, 中山和彦. (ポスター発表: 症候学①) アルツハイマー病における病識低下とその代償機構について脳血流SPECTを用いた検討. 第30回日本老年精神医学会. 横浜, 6月.
- 11) 小曽根基裕. (シンポジウム22: 睡眠中の異常行動) 異常行動の分類. 日本睡眠学会第40回定期学術集会. 宇都宮, 7月.
- 12) 原田大輔. (シンポジウム24: 不眠障害に関する診断と治療-今とこれから-) 慢性不眠症に対する集団認知行動療法の実践-治療転帰に着目して-. 日本睡眠学会第40回定期学術集会. 宇都宮, 7月.
- 13) 鈴木貴子, 山寺 亘. (ワークショップ5: こんなときどうする?) 難治性不眠症へのCBT-I-高齢慢性不眠症の治療経験から-. 日本睡眠学会第40回定期学術集会. 宇都宮, 7月.
- 14) 伊藤達彦. (教育講演) 困っていませんか がん患者の精神・心理的アセスメントと記録の仕方. 第28回日本サイコオンコロジー学会総会. 広島, 9月.
- 15) 忽滑谷和孝, 齊藤健一郎, 杉田ゆみ子, 小堀聡久, 落合結介, 真鍋貴子, 伊藤達彦, 小川佳奈, 古川はるこ, 中山和彦. 慢性副鼻腔炎の外科的治療によって, 持続性気分障害から回復した一例. 第28回日本総合病院精神医学会総会. 徳島, 11月.
- 16) 真鍋貴子, 忽滑谷和孝, 須江洋成, 岩崎 弘, 中山和彦. 反復性うつ病性障害の経過中に症候性部分発作から二次性全般化した一例. 第28回日本総合病院精神医学会総会. 徳島, 11月.
- 17) 岩崎 弘, 須江洋成, 岡部 究, 青木宏明, 中山和彦. てんかんの重症度が分娩転帰に及ぼす影響について. 第49回日本てんかん学会学術集会. 長崎, 10月.
- 18) 菊池健二郎, 須江洋成, 海渡信義, 岩崎 弘, 日暮憲通, 田原麻由, 久保田淳, 田中淳子, 吉見珠美, 前田妃佳里, 中山和彦. 大学附属病院にてんかんおけるセンター化構想を目指して. 2016全国てんかんセンター協議会総会. 仙台, 2月.
- 19) 片倉勲人, 岡部 究, 岩下正幸, 杉田ゆみ子, 稲村圭亮, 小堀聡久, 落合結介, 小川佳那, 古川はるこ, 忽滑谷和孝, 谷口 洋. 身体表現性障害で当科加療中に, レビー小体型認知症の診断に至った一例. 第53回成医会柏支部会. 柏, 12月.
- 20) 中山和彦. (第23回森田正馬賞受賞記念講演) まっすぐ・届く・森田療法-その軌跡をたどる-. 第33回日本森田療法学会. 倉敷, 10月.

IV. 著 書

- 1) Tateno A. Morita therapy for obsessive-compulsive disorder : different approach from "Cognitive Behavioral Therapy" and "Acceptance and Commitment Therapy". Saarbrücken : Lap Lambert Academic Publishing, 2016.
- 2) 宮田 久嗣. 第1部: 依頼患者の診方と対応 第9章: アルコールや薬物依存症. 中村 純(産業医科大)編. 他科からの依頼患者の診方と対応: 精神科臨床エキスパート. 東京: 医学書院, 2015. p.120-32.
- 3) 小曽根基裕. 第16章: 精神疾患 睡眠障害(不眠). 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. 2016年版. 東京: 医学書院, 2016. p.1053-5.
- 4) 品川俊一郎, 繁田雅弘. 第3章: 障害の病態生理と評価・治療 13. 高次脳機能障害 4) 認知症. 安保雅博, 上月正博(東北大), 芳賀信彦(東京大)編. 最新リハビリテーション医学. 第3版. 東京: 医歯薬出版, 2016. p.182-7.
- 5) 岩崎 弘. 第12章: てんかん患者. 吉村玲児(産

業医科大) 編. 精神科薬物治療: こんなときどうするべきか: 精神科臨床エキスパート. 東京: 医学書院, 2015. p.215-26.

V. その他

- 1) 小野和哉, 小豆島沙木子, 青木啓仁, 江藤亜沙美, 湯澤美菜, 杉原亮太, 鈴木優一, 山尾あゆみ, 尾作恵理, 瀬戸 光, 沖野慎治, 中村晃士, 中山和彦. Aripiprazole が有効であった小児期崩壊性障害 (ICD-10) の1症例. 精神医 2015; 57(3): 211-8.
- 2) 西村 浩(厚木市立病院), 川上正憲(那須高原病院). Mirtazapine と warfarin との併用により PT-INR が著明に延長した1例. 精神誌 2015; 117(10): 820-5.
- 3) 川上正憲(那須高原病院), 中村 敬, 中山和彦. アトピー性皮膚炎に身体醜形障害を併存する1例をめぐる考察. 皮膚症状への“とらわれ”に対する外来森田療法. 心身医 2015; 55(4): 359-66.
- 4) 川上正憲(那須高原病院), 中村 敬, 中山和彦. ある統合失調症女性患者との精神療法の臨床経験. 森田療法の基底にある人間観を視座として. 精神科治療 2015; 30(5): 707-12.
- 5) 品川俊一郎, 中山和彦. 音楽嗜好症 (musicophilia) を呈した右側優位側頭葉萎縮の1例. Brain Nerve 2015; 67(11): 1443-8.

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中)
教授: 浦島 充佳	臨床疫学 (分子疫学研究部に出向中)
教授: 和田 靖之	小児感染免疫学
准教授: 宮田 市郎	小児内分泌学
准教授: 勝沼 俊雄	小児アレルギー学
准教授: 加藤 陽子	小児血液腫瘍学
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中)
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

ムコ多糖症Ⅱ型 (MPS Ⅱ) では酵素補充療法, 造血幹細胞移植では骨に対する効果は少ない。造血幹細胞を標的とした遺伝子治療は血清中での酵素活性が著明に上昇するため, 骨にも効果があるのではとの仮説を立て研究を開始した。まず本症の骨病変の評価法を検討した。骨吸収, 骨形成のバイオマーカーを検討したが, 有意なものはなく, 定量的な組織学的評価, 放射線学的評価が有用である事が明らかとなった。また MPS Ⅱのある種の遺伝子変異には2糖よりなる化合物がシャペロン効果を認めることを明らかにした。また, 他部署との共同研究で MPS Ⅱの遺伝子編集による遺伝子治療の研究も開始した。さらに, ファブリー病の痛みに対する AAV ベクターを用いた遺伝子治療の研究を開始し治療用 AAV ベクターの作成を終了した。今年特記すべきは, 海外企業と契約の上, ファブリー病ならびにムコ多糖症Ⅱ型の遺伝子治療の治験に向けての討議に入ったことである。

II. 神経研究班

基礎研究では, 小児難治てんかんのドラベ症候群と PCDH19 関連てんかんに関し, 分子病態解明と細胞治療を含む新たな治療の開発を目指し, 患者 iPS 細胞, モデルラットを用いた研究を再生医学研究部と共同で行っている。前者については高品質な

神経細胞の誘導方法を検討し、後者については、てんかん原性獲得過程のさらなる解明を目指し、小動物 MRI を用いた研究を開始した。臨床研究では、埼玉地区のてんかん発作重積小児例の救急搬送時間を検討し、受診まで平均 40 分要することがわかり、救急医療体制の問題点を指摘した。また、本邦 PCDH19 関連てんかん患者でステロイド治療効果を検討し、その有効性を明らかにした。さらに、小児の脳出血、脳梗塞の長期予後について調査し、その現状を明らかにした。

Ⅲ. アレルギー研究班

主な研究対象は、1. 基礎分野（マスト細胞、好酸球、気道上皮細胞）、2. 喘息、3. 食物アレルギー、4. アトピー性皮膚炎、5. アレルギー治療である。喘息、食物アレルギー治療に関して、いくつかの大規模臨床研究を行った。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、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。また世界に類を見ないユニークな研究として、鼻炎を有する児の嗅覚について調査中である。

Ⅳ. 血液腫瘍研究班

小児悪性腫瘍に対する新規治療や診断技術開発を目指し、日本小児腫瘍研究グループ (JCCG)、東京小児がん研究グループ (TCCSG) の多施設共同臨床研究に参加している。この中で、小児がん経験者の晩期合併症の調査、小児緩和ケアの調査を行った。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。特に、Gorlin 症候群に発症した髄芽腫や Phacomatosis pigmentokeratocica に合併した Wilms 腫瘍の遺伝子解析を行った。網膜芽細胞腫の長期フォローにおける尿ポリアミン解析の腫瘍マーカーとしての有用性では、再発症例では尿中ポリアミンの上昇を認めることを報告した。

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、2014 年 7 月国内で初めて慢性肉芽腫症

(CGD) に対する遺伝子治療を実施したが、その経過について評価、検討を加え報告した。また、CGD 腸炎に対するサリドマイドの有効性、安全性の研究や新生児免疫不全症のマスクリーニングの確立なども行った。さらに、ウイルス学講座において、突発性発疹の原因ウイルスで、熱性けいれんや脳炎を引き起こすヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) の脳内での増殖に、IL-1 β と basic fibroblast growth factor (bFGF) が関与していることを astrocytoma cell line を用いて明らかにした。HHV-6 脳炎の患者髄液中の IL-1 β と bFGF の上昇も認められ、両因子が HHV-6 脳炎の経過に重要な役割を果たしていることが示唆された。

Ⅵ. 循環器研究班

基礎的研究として肺動脈絞扼術による右室圧負荷モデルラットによる右室リモデリングの検討、体肺側副血行発現モデルラットによる新生血管発生機序の検討、左心疾患による肺高血圧動物モデルの作成を行った。臨床研究として Fontan 術後の心機能評価、Fontan 術後の肝繊維化マーカーの検討、先天性心疾患術後の蛋白漏出性胃腸症における便中 calprotectin の検討、感染性心内膜炎の臨床経過の検討、イオンチャンネル病の遺伝子検査の臨床的有用性、PICU における小児循環器疾患患者の医療安全の検討などを行った。

Ⅶ. 腎臓研究班

本年度は主に臨床研究を行った。まず、日本小児腎臓病学会が主体で行っている小児慢性腎臓病 (CKD) の疫学調査と日本の人口動態統計調査、さらに OECD の health data を使用し、小児期発症の CKD が出生体重や出生週数と関連があるかどうかを検討した。その結果、低出生体重で生まれることに加えて早産で生まれることが小児期発症の CKD と強い関連があることが認められた。また、ステロイド依存性/ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SDNS/SRNS) における不可逆性シクロスポリン腎症 (CsAN) の危険因子の検討も行った。その結果、以前より指摘されている CsA の血中濃度や投与期間を遵守したとしても、SRNS 児では他児と比較して高率に CsAN を認めることが判明した。従って、SRNS 症例は SDNS 症例よりもより短期の CsA 投与を行うことが望ましいと考えられた。

Ⅷ. 内分泌研究班

基礎的研究では、大学院生が派遣先の早稲田大学

先端生命医科学センター統合脳科学研究室において GnIH (gonadotropin-inhibitory hormone) と甲状腺ホルモンとの間における制御機構について検討を行い、甲状腺ホルモンが GnIH の発現を抑制することを明らかにした。臨床的研究では、MCT8 (Monocarboxylate transporter 8) 異常症の3症例において *SLC16A2* 遺伝子の新規変異を同定するとともに、いずれの症例にも内分泌学的な多様性が認められ、その結果を英文論文で報告した。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を構築した。さらに、厚木市における小・中学生の学校糖尿病検診の7年間の結果をまとめたところ尿糖陽性者の精検率は7年間で100%を維持し、1型および2型糖尿病の発症率は、10万人年あたりそれぞれ1.58, 2.28であり、全国平均とはほぼ同等であった。

〔点検・評価〕

小児科診療の特性には、「成長・発達」以外に、各小児科医が個別の専門性をもちながらも幅広い疾患領域に対応できる「Pediatric generalist」としての技能が求められることが挙げられる。一方、現在の情報化社会において高品質な小児科診療を提供し続けるためには、各領域の専門性の高さと同時に、異なる専門領域間の医師がシームレスに連携・協力し、集学的医療を提供できる体制を維持することが重要である。このような特性について、本講座は講座内のみならず、小児外科、脳神経外科、心臓外科など他科とも良好な連携を保ち、単一領域の専門性を要する疾患のみならず、多領域にわたる知識・技能を要する複合的疾患の症例を積極的に受け入れ、2014年度以上に診療体制の強化が図れている。さらに、2015年度の小児科学講座への入局者数は18名に上り、良好な人間関係と職場環境の形成、仕事内容の充実化、魅力的な教育体制の構築を目指した対策の結果であると考えている。このように良質な診療レベルの保持と豊富な人材確保を達成しつつある状況下で、研究の質も着実に向上しつつある。

本講座の研究領域は、代謝（先天代謝異常、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分野から構成され、各研究班とも2015年度の業績は前年と同程度以上で、全体として英文論文数は増加した。本講座で年2回開催する小児医学研究会では、基礎研究・臨床研究ともに深く検討された若手の演題が増加した。また、日本小児科学会専門医試験の受験

資格に来年度から筆頭論文が必要条件となることを契機に現在、早期からの論文教育を推進しており、今後の研究活動のさらなる活性化につながるも期待される。2015年度の各研究班の点検・評価は以下の通りである。

代謝研究班はこれまで通り、大学院生の受け入れ、海外派遣、国内外での学会・論文報告を継続している。さらに、ウイルスベクターによる代謝異常症の遺伝子治療の実現化に向けて着実に歩を進めており、さらなる躍進が期待される。神経研究班は、2013年度に開始した基礎研究を軌道に乗せ、2015年度に1名大学院へ進学した。今後は基礎研究人員を増やし、さらに発展させる必要がある。また、複数の臨床研究を推進しており、2016年度には論文業績に結びつけたい。アレルギー研究班は、複数の高品質な臨床研究を推進し、若手の研究指導も精力的に行っている点で高く評価される。2015年度はこれらの活動が着実に実りつつあり、2016年度は複数の論文業績に結実することが期待される。血液腫瘍研究班はこれまでに引き続き、種々の症例について次世代シーケンシングによる遺伝子解析を軸とした病態研究を着実に継続し、安定した成果と論文業績を出しており高く評価される。循環器研究班は、心疾患モデルラットの作成と病態研究を継続し、2015年度は大学院生1名が研究を開始した。現在、成果も得られつつあり、来年度は論文化させることが求められる。腎臓研究班は、小児腎臓病学会との共同で全国規模の臨床研究にも積極的に参加し、成果が得られつつある。また、若手の班員増加、研究マインドの育成に伴い、論文数は増加し、2015年度に1名大学院へ進学した。堅実に発展を維持している。内分泌研究班はこれまで同様、国内外の学会発表、複数の論文報告を行った。他施設へ派遣した大学院生の基礎研究成果も得られつつあり、安定した業績を維持している。

以上を総括して、2015年度の研究業績は全体として改善傾向と考える。今後さらに業績、特に英文論文数を増やす必要があるが、診療体制の向上、教育体制の充実とともに、若手の研究意欲・活動は着実に活性化していること、また、基礎研究を推進する研究班が増えていることから、2016年度以降、研究業績の数・質の向上が期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Wakabayashi T, Shimada Y, Akiyama K (Kitasato Univ), Higuchi T, Fukuda T, Kobayashi H, Eto Y

- (Inst Neurological Disorders), Ida H, Ohashi T. Hematopoietic stem cell gene therapy corrects neuropathic phenotype in murine model of mucopolysaccharidosis type II. *Hum Gene Ther* 2015; 26(6) : 357-66.
- 2) Sato Y, Kobayashi H, Higuchi T, Shimada Y, Era T¹⁾, Kimura S¹⁾ (¹Kumamoto Univ), Eto Y (Inst Neurological Disorders), Ida H, Ohashi T. Disease modeling and lentiviral gene transfer in patient-specific induced pluripotent stem cells from late-onset Pompe disease patient. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2015; 2 : 15023.
 - 3) Higurashi N, Takahashi Y (Natl Epilepsy Ctr), Kashimada A¹⁾, Sugawara Y¹⁾ (¹Tokyo Med Dent Univ), Sakuma H (Tokyo Metropolitan Inst Med Sci), Tomonoh Y²⁾, Inoue T²⁾, Hoshina M (Ohara General Hosp), Satomi R (JA Toride Med Ctr), Ohfu M (Okinawa Prefectural Southern Med Ctr & Children's Med Ctr), Itomi K (Aichi Children's Health Med Ctr), Takano K (Shinshu Univ), Kirino T (Shikoku Med Ctr Children Adults), Hirose S²⁾ (²Fukuoka Univ). Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in *PCDH19* female epilepsy. *Seizure* 2015; 27 : 1-5.
 - 4) Kikuchi K, Hamano S¹⁾, Higurashi N, Matsuura R, Suzuki K, Tanaka M¹⁾, Minamitani M¹⁾ (¹Saitama Children's Med Ctr). Difficulty of early diagnosis and requirement of long-term follow-up in benign infantile seizures. *Pediatr Neurol* 2015; 53(2) : 157-62.
 - 5) Iwasawa S¹⁾, Nakano M¹⁾, Tsuboi T¹⁾, Kochi T¹⁾, Tanaka S (Jumonji Univ), Katsunuma T, Morikawa A (Gunma Univ), Omae K T¹⁾ (¹Keio Univ). Effects of sulfur dioxide on the respiratory system of Miyakejima child residents 6 years after returning to the island. *Int Arch Occup Environ Health* 2015; 88(8) : 1111-8.
 - 6) Koga T¹⁾, Tokuyama K¹⁾, Itano A¹⁾, Morita E¹⁾, Ueda Y¹⁾ (¹Saitama Med Univ), Katsunuma T. Usefulness of modified Pulmonary Index Score (mPIS) as a quantitative tool for the evaluation of severe acute exacerbation in asthmatic children. *Allergol Int* 2015; 64(2) : 39-44.
 - 7) Odajima H¹⁾, Ebisawa M (Sagamihara Natl Hosp), Nagakura T (Yoga Allergy Clin), Fujisawa T (Mie Natl Hosp), Akasawa A (Tokyo Metropolitan Children's Med Ctr), Ito K (Aichi Children's Health Med Ctr), Yamaguchi K (Fraternity Memorial Hosp), Katsunuma T, Kurihara K (Kanagawa Children's Med Ctr), Kondo N (Gifu Univ), Sugai K (Fukuyama Med Ctr), Nambu M (Tenri Hosp), Hoshioka A (Chiba Children's Hosp), Yoshihara S (Dokkyo Med Univ) Sato N²⁾, Seko N²⁾ (²Novartis Pharma), Nishima S¹⁾ (¹Fukuoka Natl Hosp). Omalizumab in Japanese children with severe allergic asthma uncontrolled with standard therapy. *Allergol Int* 2015; 64(4) : 64-70.
 - 8) Akiyama M, Yamaoka M, Terao MY Yoko, Yokoi K, Inoue T, Hiramatsu T, Ashizuka S, Yoshizawa J, Katagi H, Ikegami M, Ida H, Nakazawa A (Natl Ctr Child Health Development), Okita H¹⁾, Matsumoto K¹⁾ (¹Natl Res Inst Child Health Development). Paraneoplastic syndrome of angiomatoid fibrous histiocytoma may be caused by *EWSRI-CREBI* fusion-induced excessive interleukin 6 production. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37(7) : 554-9.
 - 9) Yokokawa Y, Taki T¹⁾, Akiyama M, Kobayashi S¹⁾, Nagoshi H¹⁾, Chinen Y¹⁾, Morimoto A (Jichi Med Univ), Ida H, Taniwaki M¹⁾ (¹Kyoto Prefectural Univ). Unique clonal relationship between T-cell acute lymphoblastic leukemia and subsequent Langerhans cell histiocytosis with *TCR* rearrangement and *NOTCH1* mutation. *Genes Chromosomes Cancer* 2015; 54(7) : 409-17.
 - 10) Fujimoto Y, Urashima T, Shimura D, Ito R, Kawachi S¹⁾, Kajimura I, Akaike T, Kusakari Y, Fujiwara M, Ogawa K¹⁾ (¹Saitama Children's Med Ctr), Goda N (Waseda Univ), Ida H, Minamisawa S. Low cardiac output leads hepatic fibrosis in right heart failure model rats. *PLoS One* 2016; 11(2) : e0148666.
 - 11) Kawai T¹⁾, Arai K¹⁾, Harayama S, Nakazawa Y¹⁾, Goto F¹⁾, Maekawa T¹⁾, Tamura E, Uchiyama T¹⁾, Onodera M¹⁾ (¹Natl Ctr Child Health Development). Severe and rapid progression in very early-onset chronic granulomatous disease-associated colitis. *J Clin Immunol* 2015; 35(6) : 583-8.
 - 12) Sato N¹⁾²⁾, Hasegawa T³⁾⁴⁾ (⁴Keio Univ), Hasegawa Y¹⁾⁵⁾ (⁵Tokyo Metropolitan Children's Med Ctr), Arisaka O³⁾⁶⁾ (⁶Dokkyo Med Univ), Ozono K³⁾⁷⁾ (⁷Osaka Univ), Amemiya S³⁾⁸⁾ (⁸Saitama Med Univ), Kikuchi T³⁾⁹⁾ (⁹Niigata Univ), Tanaka H¹⁾³⁾, Harada S³⁾¹⁰⁾ (¹⁰Natl Inst Child Health Development), Miyata I, Tanaka T¹⁾²⁾³⁾ (¹Study Group of Treatment for MHH, ²Tanaka Growth Clin, ³Pharmaceutical Affairs Committee, Japanese Soc Pediatric Endocrinology). Treatment situation of male hypogonadotropic hypogonadism in pediatrics and proposal of testosterone and gonadotropins replacement therapy protocols. *Clin Pediatr Endocrinol*

2015; 24(2) : 37-49.

- 13) 平田佑子¹⁾, 浜野晋一郎¹⁾, 松浦隆樹¹⁾, 南谷幹之¹⁾, 田中 学¹⁾ (¹埼玉県立小児医療センター), 菊池健二郎, 井田博幸. 小児期発症のてんかんにおけるレベチラセタムの使用経験. 日小児会誌 2015; 119(6) : 964-9.
- 14) 菊池健二郎, 浜野晋一郎¹⁾, 樋渡えりか¹⁾, 平田佑子¹⁾, 大場温子, 熊谷勇治¹⁾, 小一原玲子, 田中学, 南谷幹之¹⁾ (¹埼玉県立小児医療センター), 井田博幸. 小児てんかん重積状態からみる小児救急医療体制の現状と問題点. 日小児会誌 2015; 119(8) : 1226-32.
- 15) 和田靖之, 南波広行, 久保政勝, 北島晴夫, 齋藤義弘, 井田博幸. 若年性特発性関節炎における赤血球動態の検討. 小児診療 2015; 78(6) : 835-9.
- 16) 山田哲史, 藤永周一郎¹⁾, 原 太一¹⁾, 漆原康子¹⁾ (¹埼玉県立小児医療センター), 平野大志, 大友義之(順天堂大), 井田博幸. シクロスポリン投与前に高用量ミゾリピン療法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. 日小児腎臓病学会誌 2015; 28(2) : 140-4.

II. 総 説

- 1) 井田博幸. 小児科専門医制度の現状と今後. 日小児科医学会報 2015; 50 : 34-7.
- 2) 大橋十也. 【遺伝子治療の臨床展開】 遺伝性白質ジストロフィーに対する造血幹細胞遺伝子治療. 血液フロンティア 2015; 25(5) : 613-23.
- 3) 浜野晋一郎. 【小児核医学検査 - こんな時にこんな検査を】 小児脳神経核医学検査. 日小児放線会誌 2015; 31(2) : 123-31.
- 4) 赤司賢一, 勝沼俊雄. 【実地臨床に役立つ食物アレルギーの最新情報】 対応 集団生活でのアナフィラキシー対応. 小児診療 2015; 78(9) : 1201-4.
- 5) 加藤陽子. 小児がんの子どもと家族を支える (第14回) 小児がん患者, 家族のための end-of-life (EOL) ケアとは. 保健の科学 2015; 57(10) : 693-9.
- 6) 宮田市郎. 【私の処方 2015】 内分泌・代謝疾患の処方 甲状腺機能低下症・亢進症. 小児臨 2015; 68(4) : 859-64.
- 7) 宮田市郎. 【疾患からみる画像診断の進め方・読み方】 内分泌疾患 思春期早発症. 小児診療 2015; 78(増刊) : 63-8.

III. 学会発表

- 1) Hoshina H, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Sulfated disaccharide from heparin are chaperone candidate for treatment of mucopolysaccharidosis type II. SSIEM (Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism) Annual Sym-

posium 2015. Lyon, Sept.

- 2) Matsuoka R, Kubota M, Mochizuki H, Kagimoto S, Ida H. Differential diagnoses of hypergalactosemia by newborn screening : value of the Gal-1-P/Gal ratio and the serum total bile acid concentration in detecting congenital portosystemic shunts. SSIEM (Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism) Annual Symposium 2015. Lyon, Sept.
- 3) Higurashi N. (Symposium 5: Update on childhood epilepsy research : bedside to the bench) New technologies in epilepsy research. ASPR 2015 (11th Congress of Asian Society for Pediatric Research). Osaka, Apr.
- 4) Higurashi N, Hirose S (Fukuoka Univ). (APPA Symposium 1) *PCDH19* female epilepsy. 53rd Annual Conference of Indian Academy of Pediatrics (PEDI-CON), 15th Asia Pacific Congress of Pediatrics (APCP), 5th Asia Pacific Congress of Pediatric Nursing (APCN). Hyderabad, Jan.
- 5) Kikuchi K. (Session 3) Treatment for benign convulsions with mild gastroenteritis. 17th Annual Meeting of the Infantile Seizure Society. Tokyo, Sept.
- 6) Inoue T, Akashi K, Watanabe M, Ikeda Y, Ashizuka S, Motoki T, Suzuki R, Sagara N, Yanagida N, Sato S, Ebisawa E, Ohta S, Ono J, Izuhara K, Katunuma T. (Poster discussion : Paediatric asthma and allergy : lung function and biomarkers) Usefulness of periostin as a biomarker of pediatric asthma. ERS (European Respiratory Society) International Congress 2015. Amsterdam, Sept.
- 7) Inoue T¹⁾, Ogura K¹⁾, Yanagida N¹⁾, Ogawa A¹⁾, Nagakura K¹⁾, Asaumi T¹⁾, Ogura K¹⁾, Manabe T¹⁾, Sato S¹⁾, Ebisawa M¹⁾ (¹Sagamihara Natl Hosp). (Poster sessions 2-3: Food allergy) Analysis of 71 cashew nut oral challenge tests. WAC 2015 (24th World Allergy Congress). Seoul, Oct.
- 8) Urashima T, Itohisa M, Fujimoto Y, Ito R, Kawachi S, Fujiwara M, Minamisawa S, Ida H. (Poster session I : Cardiology 1507 : cardiovascular sciences-basic and translational studies) Reverse remodeling of right ventricle heart failure in PA debanded model rat. PAS 2015 (Pediatric Academy Societies Annual Meeting). San Diego, Apr.
- 9) Ito R, Urashima T, Itohisa M, Baba S, Fujimoto Y, Iijima M, Kawachi S, Fujiwara M, Ogawa K (Saitama Children's Medical Center), Minamisawa S. (Featured research session 9 : Congenital heart disease/Kawasaki's disease 1) Assessment of biological characteristics for angiogenesis in aorto-pulmonary col-

lateral artery model rat with left pulmonary artery ligation under hypoxia environment. 第80回日本循環器学会学術集会. 仙台, 3月.

- 10) 横井健太郎, 山岡正慶, 湯坐有希, 野中雄一郎, 秋山政晴, 柳澤隆昭, 井田博幸. (一般演題 ポスター: 血液・腫瘍1 (中央神経系腫瘍)) 当院における頭蓋内純胚細胞腫14例の後方視的検討. 第118回日本小児科学会学術集会. 大阪, 4月.
- 11) 山岡正慶, 佐藤洋平, 大山 亘, 寺尾陽子, 横井健太郎, 秋山政晴, 小林博司, 大橋十也, 井田博幸. (口演12: 患者の実態調査) 先天代謝異常症に対する造血幹細胞移植12例の後方視的解析. 第57回日本先天代謝異常学会総会. 大阪, 11月.
- 12) 和田靖之, 平田佑子, 木村絢子, 小野英利奈, 西山由梨佳, 南波広行, 久保政勝, 井田博幸. (一般演題ポスター: 免疫・膠原病7 (炎症性疾患・その他)) 長期にわたり経過観察しえた無菌性慢性骨髓炎6例の臨床像の検討. 第118回日本小児科学会学術集会. 大阪, 4月.
- 13) 岡井真史, 石川尊士, 南波広行, 高島典子, 和田靖之, 齋藤義弘, 久保政勝, 河合利尚, 大石 勉. (一般演題 (口演): EBVとCMZ) Human Parvovirus B19感染症により顕在化した慢性活動性EBウイルス感染症の1例. 第47回日本小児感染症学会総会・学術集会. 福島, 10月.
- 14) 日馬由貴, 武政洋一, 角皆季樹, 久保田淳, 相良長俊, 山田浩介, 秋山直枝, 齋藤義弘, 井田博幸. (一般演題 (口演): 感染対策) 市中病院で血液培養手技を標準化すると検査感度は上昇するか? 第47回日本小児感染症学会総会・学術集会. 福島, 10月.
- 15) 日馬由貴, 齋藤義弘, 井田博幸, 水野泰孝. (ポスター: その他の感染症: マイコプラズマ, 結核, マラリア, カリニ) 著明な血小板減少を呈した三日熱マラリアの家族内発症例. 第47回日本小児感染症学会総会・学術集会. 福島, 10月.
- 16) 平野大志, 石倉健司, 上村 治, 濱崎祐子, 中井秀郎, 伊藤秀一, 原田涼子, 服部元史, 大橋靖雄, 田中亮二郎, 中西浩一, 金子徹治, 飯島一誠, 本田雅敬. (一般演題 (口演): CKD・移植) 本人における早産低出生体重児と小児期発症慢性腎臓病の関連. 日本小児腎臓病学会学術集会第50回記念大会. 神戸, 6月.
- 17) 山田哲史, 西野智彦, 小澤香菜子, 櫻谷浩志, 平野大志, 藤永周一郎. (一般演題 (口演): ネフローゼ) ステロイド依存性/ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群における不可逆性シクロスポリン腎症の危険因子の検討. 日本小児腎臓病学会学術集会第50回記念大会. 神戸, 6月.
- 18) 小野英利奈, 大島早希子, 有賀賢典, 今井祐之, 藤原 誠, 櫻井舞子, 難波範行, 大園恵一, 宮田市長. (ポ

スター6: 甲状腺2) *SLC16A2* 遺伝子の exon3 内に5塩基挿入の新規変異が同定された MCT8 異常症の1例. 第88回日本内分泌学会学術総会. 東京, 4月.

- 19) 小澤綾子, 本木隆規, 齋藤義弘, 宮田市長, 望月 弘, 依藤 亨, 井田博幸. (一般演題 口演: その他の糖尿病2) 肺炎罹患時の高血糖を契機に診断された MODY2 の一卵性双胎例-OGTT での評価の重要性について-. 第58回日本糖尿病学会年次学術集会. 下関, 5月.

IV. 著 書

- 1) 井田博幸. 第6章: 先天代謝異常 Fabry 病. 水口雅 (東京大), 市橋 光 (自治医科大), 崎山 弘 (崎山小児科) 総編集. 今日の小児治療指針. 第16版. 東京: 金原出版, 2015. p.220.
- 2) 日暮憲道, 廣瀬伸一 (福岡大). 第11章: てんかんおよびてんかん類似症候群 9. *PCDH19* 関連てんかん. 兼本浩祐 (愛知医科大), 丸 栄一 (前日本医科大), 小国弘量 (東京女子医科大), 池田昭夫 (京大), 川合謙介 (NTT 東日本関東病院) 編. 臨床てんかん学. 東京: 医学書院, 2015. p.447-8.

V. その他

- 1) Sato Y, Fujiwara M, Kobayashi H, Yoshitake M, Hashimoto K, Oto Y (Dokkyo Med Univ), Ida H. Residual glycosaminoglycan accumulation in mitral and aortic valves of patient with attenuated MPS I (Scheie syndrome) after 6 years of enzyme replacement therapy: implications for early diagnosis and therapy. *Mol Genet Metab Rep* 2015; 5: 94-7.
- 2) Akiyama M, Yamaoka M, Terao MY, Ohyama W, Yokoi K, Arakawa Y, Takita J (Univ Tokyo), Suzuki H, Yamada H. Somatic mosaic mutations of *IDH1* and *NPM1* are associated with cup-like acute myeloid leukemia in a patient with Maffucci syndrome. *Int J Hematol* 2015; 102(6): 723-8.
- 3) 日馬由貴¹⁾, 相良長俊, 宇野匡裕¹⁾, 渡辺真理子¹⁾, 武政洋一, 角皆季樹, 久保田淳, 山田浩介, 秋山直枝¹⁾, 後藤隆廣¹⁾, 渡辺 修¹⁾ (¹⁾富士市立中央病院, 齋藤義弘. 血液培養から non typeable *Haemophilus influenzae* が分離された小児細菌性副鼻腔炎. *日臨微生物誌* 2015; 26(1): 41-6.
- 4) 森 琢磨, 河内文江, 細谷通靖¹⁾, 菅本健司¹⁾, 菱谷 隆¹⁾, 星野健司¹⁾, 小川 潔¹⁾ (¹⁾埼玉県立小児医療センター), 井田博幸. 乳児期に診断し長期経過観察している Uhl 病の一例. *日小児循環器会誌* 2016; 32(1): 56-61.

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 (東京通信病院に出向中) ヒト乳頭腫ウイルス感染症
- 准教授：梅澤 慶紀 乾癬
- 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
- 講師：石氏 陽三 アトピー性皮膚炎，レーザー治療

教育・研究概要

I. 乾癬

乾癬において，ステロイドと活性型ビタミンD₃製剤を用いた外用療法は治療の基本となっている。内服療法としてシクロスポリンMEPC，エトレチネートがあり，さらにスキンケア外来では全身照射型のNarrow-band UVB，308nm excimer lampを設置し，現在，積極的に光線療法を行っている。また，治療の選択肢は増えてきており，2010年1月から生物学的製剤であるヒト型およびキメラ型のTNF- α 抗体のアダリムマブ，インフリキシマブが認可され，難治性重症乾癬患者への使用が開始された。また，2011年3月には新たな生物製剤であるヒト型のIL-12/23 p40抗体のウスチキヌマブが，2015年4月からヒト型のIL-17A抗体であるセクキヌマブが使用可能となり，難治性重症乾癬患者の治療の選択肢がさらに増えた。治療法の選択には疾患の重症度に加え，患者のQOLの障害度，治療満足度を考慮することが重要である。そのために我々が作成した乾癬特異的QOLの評価尺度であるPsoriasis Disability Indexの日本語版を応用し，患者QOLの向上に役立っている。また，乾癬患者に多いとされるメタボリック症候群に対しても精査を行い，高血圧，高脂血症の治療も合わせて行っている。さらに乾癬の重症度と労働生産性に関する疫学調査も行っている。また，効果の高いと考えられる

生物学的製剤である抗IL-23 p19抗体（複数）や新規外用薬の臨床試験を実施している。

II. アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎の発症にはバリア機能異常の側面，アレルギー・免疫異常の側面，心理社会的側面など複数の要因が関与している。当科ではバリア機能異常に対する対応として保湿剤の使用を勧めている。また，アレルギー的側面については，血液検査を中心にアレルゲンの同定を行っている。更にTh2に偏りがちなアレルギー炎症の状態を評価するためにTARCやIL-31などのケモカイン，サイトカインの測定を行い，病勢の把握につとめている。心理社会的側面については，アトピー性皮膚炎患者のQOLは種々の程度に障害されていることが明らかになっている。本年度は睡眠障害のレベルとアトピー性皮膚炎の重症度と間に相関があることを質問紙法を用いて明らかにしたうえで，モデルマウスを用いて痒みを引き起こす神経生理学的なメカニズムを探っている。治療についてはEBMに則った外用・内服療法といった標準的治療を基本に，重症患者にはシクロスポリンMEPC内服療法などを行っている。精神的ストレスなどの心理社会的側面が強い場合は個別に対応し，漢方療法を希望する患者には，メンタルケアや漢方療法に精通した医師が対応している。また，新しい治療法として最近開発された，ホスホジエステラーゼ4阻害外用薬やIL-31をターゲットとした抗体治療の臨床試験を実施した。

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，乳房外バジェット病，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、免疫療法・分子標的療法・化学療法・放射線療法などを、インフォームドコンセントを取得したうえで施行している。また病状進行や転移などの告知に伴う、がん患者の精神的なケアについて配慮し、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と協力して行っている。

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、天然型インターフェロン 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・帯状疱疹後神経痛（PHN）・ヘルペス外来

単純ヘルペスに関しては、性器ヘルペスおよび難治性口唇ヘルペス、顔面ヘルペス患者などの治療を行っている。性器ヘルペスはバーチエット病、その他の潰瘍、水疱を形成する病変との鑑別を要する。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PHNを発症した患者を含め総括的に治療を行っている。急性期痛、PHNを伴う患者ではステロイド、三環系抗うつ薬、オピオイド、プレガバリンを含めた抗癲癇薬、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っている。さらに、疼痛の評価に関して従来用いられてきたVAS（visual analogue scale）のみでなく、知覚・痛覚定量分析装置（Pain Vision PS-2100™）を用いて客観的な評価を行い、薬剤変更、投与の目安とすることを試みている。

VI. ヒト乳頭腫ウイルス感染症

尋常性疣贅では、一般的な液体窒素凍結療法、削り術に加え、難治例（紹介が多い）では活性型ビタミンD₃軟膏密封療法、50%サリチル酸絆創膏貼付療法、グルタルアルデヒド塗布療法、モノクロー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、炭酸ガスレーザー治療などに加

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「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MPNST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、PHNの治療に関しても積極的に取り組んでいる。

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

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

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

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

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

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) 宇野 優, 東福有佳里, 延山嘉真, 中川秀己. 頭皮に生じた低色素性基底細胞癌の日本人例. 臨皮 2016; 70(2): 149-52.
- 2) 白井暁子, 伊東慶悟, 松尾光馬, 石地尚興, 中川秀己. Palisading cutaneous fibrous histiocytoma の 1 例. 臨皮 2016; 70(2): 128-32.
- 3) 東福有佳里, 延山嘉真, 中川秀己. 【膠原病】タクロリムス外用が奏効した Blaschko 線に沿った線状の形態を呈した Lupus Erythematosus の小児例. 皮膚臨床 2016; 58(2): 213-8.
- 4) 井ノ口早苗, 築場広一, 中川秀己. 【膠原病】シルデナフィルクエン酸塩が著効した全身性強皮症に伴う難治性指尖潰瘍の 1 例. 皮膚臨床 2016; 58(2): 169-72.
- 5) 佐藤 雄, 築場広一, 中川秀己, 室 慶直 (名古屋大). 直抗トポイソメラーゼ I 抗体価および血清インターロイキン 6 値が皮膚硬化の病勢を反映した全身性強皮症の 1 例. 日皮会誌 2016; 126(1): 1-6.
- 6) 平川彩子, 築場広一, 小林 光, 上出良一, 中川秀己. 新生児中毒性紅斑の 1 例. 臨皮 2016; 70(3): 255-8.
- 7) 百瀬まみ, 梅澤慶紀, 中川秀己. 口唇以外に生じた静脈湖の 2 例. 皮膚臨床 2015; 57(12): 1923-6.
- 8) 松浦裕貴子, 築場広一, 延山嘉真, 松尾光馬, 中川秀己. HIV 感染症に伴った肉芽腫性変化を認めた第 2 期梅毒の 1 例. 皮膚臨床 2015; 57(11): 1769-72.
- 9) 小川智広, 石氏陽三, 伊東慶悟, 伊藤宗成, 中川秀己. 【手指の皮膚病】臨床例 成人女性の手指に生じた acral pseudolymphomatous angiokeratoma of children (APACHE). 皮膚診療 2015; 37(10): 997-1000.
- 10) 清水 香, 川瀬正昭, 石地尚興, 中川秀己. 外陰部と肛門部にポーエン病, 肛門部に尖圭コンジローマと anal intraepithelial neoplasia を認めた 1 例. 日性感染症会誌 2015; 26(1): 145-8.
- 11) 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, 中川秀己. 【悪性上皮系腫瘍】右腋窩に生じた副乳癌の 1 例. 皮膚臨床 2015; 57(7): 1147-51.
- 12) 中川秀己, 河井雅彦¹⁾, 伊藤嘉奈子¹⁾ (¹⁾マルホ). 尋常性乾癬患者を対象としたマキサカルシトールおよびベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用配合薬の第 III 相臨床試験. 西日皮 2015; 77(4): 390-8.
- 13) 白井暁子, 関口暁子, 伊東慶悟, 石地尚興, 中川秀己. Papillary tubular adenoma の 2 例. 臨皮 2015; 69(9): 671-6.
- 14) 東福有佳里, 延山嘉真, 伊藤義彦, 中川秀己. Bowen 病の若年成人例. 臨皮 2015; 69(7): 505-8.
- 15) 井ノ口早苗, 谷戸克己, 太田有史, 中川秀己, 新村真人, 木村高弘, 三森教雄. 神経線維腫症 1 患者の消化管や後腹膜腔に生じるまれな腫瘍 3 症例報告. 日レックリングハウゼン病会誌 2015; 6(1): 50-2.
- 16) Nobeyama Y, Nakagawa H. Aberrant demethylation and expression of MAGEB2 in a subset of malignant peripheral nerve sheath tumors from neurofibromatosis type 1. J Dermatol Sci 2016; 81(2): 118-23.
- 17) Hayashi M, Yanaba K, Umezawa Y, Yoshihara Y, Kikuchi S, Ishiuiji Y, Saeki H (Nippon Med Sch), Nakagawa H. IL-10-producing regulatory B cells are decreased in patients with psoriasis. J Dermatol Sci 2016; 81(2): 93-100.
- 18) Yanaba K, Kajii T, Matsuzaki H, Umezawa Y, Nakagawa H. Cutaneous plasmacytosis successfully treated with narrowband ultraviolet B irradiation therapy. J Dermatol 2016; 43(2): 229-30.
- 19) Umezawa Y, Nakagawa H, Tamaki K (Univ Tokyo). Phase III clinical study of maxacalcitol ointment in patients with palmoplantar pustulosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Dermatol 2016; 43(3): 288-93.
- 20) Nobeyama Y, Ishiuiji Y, Nakagawa H. Retiform hemangioendothelioma treated with conservative therapy: report of a case and review of the literature. Int J Dermatol 2016; 55(2): 238-43.
- 21) Yanaba K, Tanito K, Hamaguchi Y (Kanazawa Univ), Nakagawa H. Anti-transcription intermediary factor-1 γ / α / β antibody-positive dermatomyositis associated with multiple panniculitis lesions. Int J Rheum Dis 2015 Aug 10. [Epub ahead of print]
- 22) Asahina A, Ohtsuki M, Etoh T (Tokyo Teishin Postal Services Agency Hosp), Gu Y¹⁾, Okun MM¹⁾, Teixeira HD¹⁾, Yamaguchi Y¹⁾ (¹⁾AbbVie), Nakagawa H. Adalimumab treatment optimization for psoriasis: Results of a long-term phase 2/3 Japanese study. J Dermatol 2015; 42(11): 1042-52.
- 23) Kobayashi H, Nobeyama Y, Nakagawa H. Tumor-suppressive effects of natural-type interferon- β through CXCL10 in melanoma. Biochem Biophys Res Commun 2015; 464(2): 416-21.
- 24) Ito K, Nakagawa H. Diagnostically challenging case

- of low-fat spindle cell lipoma. *J Dermatol* 2015; 42(9): 921-3.
- 25) Tofuku Y, Nobeyama Y, Kamide R (Hihuno Clin Ningyocho), Moriwaki S (Osaka Med Coll), Nakagawa H. Xeroderma pigmentosum complementation group F: report of a case and review of Japanese patients. *J Dermatol* 2015; 42(9): 897-9.
- 26) Kiso M, Hamazaki TS¹⁾, Itoh M, Kikuchi S, Nakagawa H, Okochi H¹⁾ (¹Natl Ctr Global Health Med). Synergistic effect of PDGF and FGF2 for cell proliferation and hair inductive activity in murine vibrissal dermal papilla in vitro. *J Dermatol Sci* 2015; 79(2): 110-8.
- 27) Umezawa Y, Hayashi M, Kikuchi S, Fukuchi O, Yanaba K, Ito T, Asahina A, Saeki H (Nippon Med Sch), Nakagawa H. Ustekinumab treatment in patients with psoriasis undergoing hemodialysis. *J Dermatol* 2015; 42(7): 731-4.
- 28) Tofuku Y, Nobeyama Y, Nakagawa H. Case of collagenous fibroma (desmoplastic fibroblastoma) with vascular hyperplasia in the boundary area detected by Doppler sonography and histopathological examination. *J Dermatol* 2015; 42(8): 831-2.
- 29) Yanaba K, Umezawa Y, Nakagawa H. A case of radiation-induced generalized morphea with prominent mucin deposition and tenderness. *Am J Case Rep* 2015; 16: 279-82.
- 30) Yano C, Saeki H (Nippon Med Sch), Komine M¹⁾, Kagami S (Kanto Central Hosp), Tsunemi Y (Tokyo Women's Med Univ), Ohtsuki M¹⁾ (¹Jichi Med Univ), Nakagawa H. Mechanism of macrophage-derived chemokine/CCL22 production by HaCaT keratinocytes. *Ann Dermatol* 2015; 27(2): 152-6.

II. 総 説

- 1) 石氏陽三, 中川秀己. 【免疫症候群 (第2版) - その他の免疫疾患を含めて -】アレルギー性疾患 蕁麻疹 その他の蕁麻疹, 蕁麻疹類似疾患 色素性蕁麻疹. *日臨* 2016; 別冊免疫症候群II: 88-92.
- 2) 梅澤慶紀, 中川秀己. 【免疫疾患 Update】皮膚関連疾患 乾癬性関節炎指定難病に向けた取り組み. *クリニシアン* 2016; 63(2): 240-6.
- 3) 中川秀己. 【臨床医として皮膚病変をこう診る】蕁麻疹. *成人病と生活習慣病* 2016; 46(1): 65-70.
- 4) 清水 香, 梅澤慶紀, 大野 優, 伊東慶悟, 中川秀己. 【Nippleに注目! -乳頭・乳輪の皮膚疾患を診るときの注意点】(Part3.) 母斑・腫瘍性疾患 (case13) 乳暈に生じた皮膚平滑筋腫. *Visual Dermatol* 2015; 14(12): 1370-1.
- 5) 梅澤慶紀, 中川秀己. 【免疫症候群 (第2版) - その他の免疫疾患を含めて -】臓器特異的自己免疫疾患 自己免疫性皮膚疾患 尋常性乾癬 (含む膿疱性乾癬). *日臨* 2015; 別冊免疫症候群I: 506-11.
- 6) 本田ひろみ, 梅澤慶紀, 中川秀己. 中等症~重症の乾癬に対する生物学的製剤治療の実践. *新薬と臨* 2015; 64(12): 1508-13.
- 7) 江畑俊哉, 石氏陽三, 佐伯秀久 (日本医科大), 中川秀己. 5D itch scale日本語版の作成. *日皮会誌* 2015; 125(5): 1035-40.
- 8) 梅澤慶紀, 江藤隆史 (関東通信病院), 衛藤 光 (聖路加国際病院), 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.
- 9) 朝比奈昭彦. 危険因子 乾癬. *動脈硬化予防* 2015; 14(1): 106-7.
- 10) 朝比奈昭彦. 【リウマチ診療における薬の副作用とその対策】サラゾルスファピリジンによる重症薬疹. *リウマチ科* 2015; 54(4): 373-9.

III. 学会発表

- 1) 林 光葉, 築場広一, 梅澤慶紀, 佐藤玲子, 千葉美紀, 伊藤寿啓, 菊池莊太, 福地 修, 朝比奈昭彦, 佐伯秀久, 中川秀己. 乾癬患者における生物製剤投与による血清中KL-6値の上昇について. 第30回日本乾癬学会学術大会, 名古屋, 9月.
- 2) 本田ひろみ, 梅澤慶紀, 築場広一, 朝比奈昭彦, 中川秀己. 当科におけるバイオスイッチ症例の理由と効果の検討. 第30回日本乾癬学会学術大会, 名古屋, 9月.
- 3) 朝比奈昭彦, 梅澤慶紀, 築場広一, 中川秀己. 当科で生物学的製剤により加療した乾癬患者における血清CRP値とその推移の検討. 第30回日本乾癬学会学術大会, 名古屋, 9月.
- 4) 林 玲華, 築場広一, 梅澤慶紀, 菊池莊太, 伊藤寿啓, 貞岡亜加里, 福田国彦, 佐伯秀久, 中川秀己. 関節症性乾癬に対するアグリムマブの有効性の評価. MRIスコアリングを用いた検討. 第30回日本乾癬学会学術大会, 名古屋, 9月.
- 5) 延山嘉真, 梅澤慶紀, 中川秀己. 乾癬鱗屑におけるDNAメチル化解析. 第30回日本乾癬学会学術大会, 名古屋, 9月.
- 6) 朝比奈昭彦, 永岡 真, 柴崎嘉之, 五十川直樹, 大槻マミ太郎. 中等症から重症の尋常性乾癬患者および関節症性乾癬患者を対象としたトファシチニブの国内第3相試験. 第30回日本乾癬学会学術大会, 名古屋, 9月.

- 7) 伊藤寿啓, 安部正敏, 島田辰彦, 菅井順一, 東山真里, 根本 治 尋常性乾癬治療に対する患者自覚症状・外用療法治療実態調査 (最終報告). 第30回日本乾癬学会学術大会, 名古屋, 9月.
- 8) 菊池荘太, 林 光葉, 福地 修, 伊藤寿啓, 梅澤慶紀, 朝比奈昭彦, 佐伯秀久, 中川秀己. ウステキスマブ投与中に間質性肺炎を生じた尋常性乾癬の2例. 第30回日本乾癬学会学術大会, 名古屋, 9月.
- 9) 風間真理子, 伊藤寿啓, 松崎大幸, 林 光葉, 菊池荘太, 築場広一, 福地 修, 梅澤慶紀, 朝比奈昭彦, 中川秀己, 小笠原洋治. 抗HTLV-1抗体陽性の尋常性乾癬患者にウステキスマブ長期治療の一例. 第30回日本乾癬学会学術大会, 名古屋, 9月.
- 10) 中川秀己, 新納宏昭, 大瀧顕司. 中等症~重症の乾癬患者を対象としたBrodalumabの無作為化プラセボ対象二重盲検比較試験 (4827-002 試験). 第30回日本乾癬学会学術大会, 名古屋, 9月.
- 11) 梅澤慶紀, 新納宏昭, 大瀧顕司. Brodalumab中等症~重症の乾癬患者を対象とした非盲検長期投与試験 (4827-003 試験). 第30回日本乾癬学会学術大会, 名古屋, 9月.
- 12) 山口貴子, 千葉美紀, 村山 梓, 大森康高, 伊藤宗成, 梅澤慶紀, 谷戸克己, 朝比奈昭彦, 石地尚興, 中川秀己, 矢野真吾, 花房秀次. アダリムマブによる関節症性乾癬加療中に発症した後天性血友病Aの1例. 第30回日本乾癬学会学術大会, 名古屋, 9月.
- 13) 千葉美紀, 梅澤慶紀, 築場広一, 朝比奈昭彦, 中川秀己, 福田国彦. 爪症状から診断し得た乾癬性関節炎の1例. 第30回日本乾癬学会学術大会, 名古屋, 9月.
- 14) 早川令奈, 築場広一, 朝比奈昭彦, 梅澤慶紀, 中川秀己. 乾癬患者に生じた関節リウマチの1例. 第30回日本乾癬学会学術大会, 名古屋, 9月.
- 15) 清水 香, 小林真麻, 西村みずき, 松崎大幸, 上嶋祐太, 川瀬正昭, 江藤隆史. アダリムマブ治療中に潜在性結核感染症を認めた尋常性乾癬の1例. 第30回日本乾癬学会学術大会, 名古屋, 9月.
- 16) 延山嘉眞, 中川秀己. 神経線維腫症I型患者における悪性末梢神経鞘腫瘍におけるMAGEA1遺伝子の脱メチル化. 第31回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 大阪, 7月.
- 17) 小林 光, 延山嘉眞, 中川秀己. CXCL10を介したINF- β の悪性黒色腫に対する抗腫瘍効果第31回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 大阪, 7月.
- 18) 九穂尚子, 木曾真弘, 相澤紀江, 鈴木 皓, 福田浩孝, 三宅小百合, 菊池荘太, 吉田寿斗志, 福地 修. (一般演題: 脈管・膠原病) 無汗症を契機に診断に至ったシェーグレン症候群の1例. 第67回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 長崎, 10月.
- 19) 佐藤玲子, 鈴木 皓, 楠原 優, 関口暁子, 菊池荘太, 伊藤宗成, 谷戸克己, 中川秀己, 保科斉生. (一般演題: 薬疹・中毒疹) 腋窩リンパ節生検で血管免疫芽球型T細胞性リンパ腫に類似した所見を認めた薬剤性過敏症候群 (DIHS) の1例. 第67回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 長崎, 10月.
- 20) 中山未奈子¹⁾, 津村協子¹⁾, 善家由香理¹⁾, 百瀬菓子¹⁾, 衛藤 光¹⁾, 新井 達¹⁾ (¹⁾聖路加国際病院). (一般演題: 薬疹・中毒疹) TEN型皮疹を伴った末梢血幹細胞移植による急性GVHDの1例. 第67回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 長崎, 10月.

IV. 著 書

- 1) 朝比奈昭彦. 第2部: 各論 4. 炎症・免疫学的検査 C. 自己抗体 抗アスモグレイン抗体. 三橋和明 (埼玉医科大), Medical Practice 編集委員会編. 臨床検査ガイド. 2015年改訂版. 東京: 文光堂, 2015. p.720-2.
- 2) 朝比奈昭彦. 第2部: 各論 4. 炎症・免疫学的検査 C. 自己抗体 抗BP180抗体. 三橋和明 (埼玉医科大), Medical Practice 編集委員会編. 臨床検査ガイド. 2015年改訂版. 東京: 文光堂, 2015. p.736-7.
- 3) 朝比奈昭彦. III. 治療 5. 生物学的製剤~各薬剤の簡単な特徴と選択基準 2) ヒュミラ®. 中川秀己編. インフォームドコンセントのための図説シリーズ: 乾癬. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2015. p.64-7.
- 4) 福地 修. 尋常性膿瘡, DLQI, 伝染性膿痂疹, 禿髪性毛包炎, 膿皮症, 毛瘡. 南山堂医学大辞典. 第20版. 東京: 南山堂, 2015. p.1235, 1666, 1714, 1766, 1905, 2436.
- 5) 福地 修. II. 総論 4. 生活の質 (QOL) に与える影響. 中川秀己編. インフォームドコンセントのための図説シリーズ: 乾癬. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2015. p.27-8.

V. その他

- 1) 朝比奈昭彦. IV. 治療の際に伝えるべきこと 3. 内服療法. 中川秀己編. インフォームドコンセントのための図説シリーズ: 乾癬. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2015. p.83-6.
- 2) 朝比奈昭彦. III. 注射薬 生物学的製剤の使い分けは? 宮地良樹 (滋賀県立成人病センター, 京都市大)編. 皮膚科頻用薬のコツと落とし穴. 東京: 文光堂, 2016. p.274-7.

放射線医学講座

教授：福田 国彦	放射線診断学
教授：関根 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、近年提示された JESREC study での診断基準と対比し、臨床例での CT の有用性を検討している。

3. 鼓索神経の正常 CT 解剖の検討

顔面神経窩アプローチによる側頭骨手術で術中の鼓索神経同定は必須であるが、微小な構造であり容易ではない。術前の走行の把握はより安全性の高い手術に寄与するものと推定され、CT での描出率、顔面神経管からの分岐方向・角度を検討している。

4. 磁化率強調画像における静脈描出の生理的な左右差についての検討

磁化率強調画像において静脈を評価する際、両側大脳半球での左右差は異常の有無を判断する際の重要な指標の1つとなるが、脳血管や脳実質に明らかな異常のない症例においても静脈の描出に左右差が認められることがしばしばあり、その所見の病的意義についての判断に迷うことがある。そこで磁化率強調画像における静脈描出の生理的左右差の有無につき検討する。

5. 胸部単純X線写真における apical cap の頻度、進行の評価

apical cap は肺尖部胸膜肥厚、結核瘢痕などとして病的意義がないものと考えられていたが、肺尖部優位に進行性の間質性肺炎 (pleuroparenchymal fibroelastosis) が存在することが認識されつつあり、病理学的には同様とされている。apical cap の頻度、進行度合いを健診で撮影された胸部単純 X 線写真を retrospective に評価した

6. 自然退縮する肺悪性腫瘍の画像的特徴の評価
経時的な結節の増大傾向は悪性を示す重要な判断材料である。稀に未治療で縮小（自然退縮）する肺悪性腫瘍がある。経過中に自然退縮がみられた肺腫瘍の画像および病理学的特徴を評価した。

7. 冠静脈洞の形態異常における CT 診断の検討
中心静脈カテーテルやペーシングリードの挿入などの手技において、冠静脈洞の形態異常の評価は、リスクマネジメントの観点からも重要であり、その診断、評価における心電図同期 MDCT の有用性を心臓超音波検査法との比較を含め検討している。

8. 乳腺の粘液癌と線維腺腫の判別に有用な MRI 所見の検討

純型の粘液癌とこれに類似する混合型の粘液癌は線維腺腫と同様のマンモグラフィ・超音波検査所見を呈し、T2 強調像でともに高信号を呈することが多いため、しばしば判別が困難となる。我々は BI-RADS-MRI 用語とこれ以外の所見を用いて両者の判別に有用な MRI 所見を検討した。

9. 胆嚢癌に対する MRI 診断の有用性

胆嚢癌は転移や播種を伴う病変を除いては、黄色肉芽腫性胆嚢炎をはじめとする他の胆嚢疾患との鑑別が困難であることが多い。胆嚢腫瘍にて手術が施行された症例に対して、MRI での胆嚢癌の鑑別点を検討している。

10. 卵管癌 MRI 所見の検討

11 例の原発性卵管癌の MRI 所見を後方視的に検討した。

11. ヨードマップを用いた Dual-Energy CT による手の乾癬性関節炎 (PsA) の新たな画像診断法

PsA の診断においては、空間分解能の点で MRI は手指など末梢の詳細な評価にまだ欠点があった。今回、ヨードマップを用いた Dual-Energy CT (DE-CT) を撮像することにより、より高い空間分解能を有する CT による手の PsA 診断の有用性を検討した。DE-CT は手の PsA 評価のための新しいモダリティとして有用であることが明らかとなり、小関

節の炎症病変においてはMRIより高い検出能を持ちうる事が分かった。

12. トモシンセシスによる骨盤領域の脆弱性骨折の診断能の検討

トモシンセシスはX線CTの再構成とデジタル画像処理を融合させた新しいX線技術である。従来の断層写真と異なり、一回の撮影で任意の断層面を再構成することが可能であり、骨軟部領域での診断にも期待されている。骨盤領域、股関節領域の脆弱性骨折におけるトモシンセシスの診断能を単純X線写真、CT、MRIとの比較において検討した。

II. 超音波診断部門

1. 定量解析を用いた乳腺腫瘍造影超音波検査の良悪性鑑別の研究を行った。造影超音波の血行動態分析は、乳腺腫瘍の良悪性鑑別に有用であった。この研究は、Journal of Ultrasound in Medicineに掲載された。

2. 濃度ヒストグラムを用いたマンモグラフィ良悪性病変の定量的鑑別の研究を行った。マンモグラフィでは濃度ヒストグラムの標準偏差を用いることにより限局性腫瘍を正確に診断することが可能であった。乳癌の標準偏差は臨床的良性病変より大きくなり、ほぼ診断可能であった。この研究は、Japanese Journal of Radiologyに掲載された。

III. 核医学部門

1. ACTH治療後の脳血流低下とベンゾジアゼピン受容体イメージに関する検討

ACTHはInfantile spasmsの治療薬として用いられ、発作を抑制し、脳波所見の改善がみられる。ACTH治療後の副作用として、脳萎縮が知られているが、同時に脳血流シンチグラフィを施行すると治療前より大脳皮質の全般的な血流低下を経験する。脳血流及びベンゾジアゼピン受容体イメージにおける治療前後の変化を比較検討する。

2. 甲状腺分化癌I-131 ablation治療成功の因子に関する検討

I-131 ablationが外来にて1.11GBq使用可能となった。治療成功の基準を治療6ヶ月後にTSHを上昇させて、I-131撮像で甲状腺床集積消失、サイログロブリン1ng/mL未満とし、成功完遂の因子解析を行う。因子として、I-131投与量、TSH上昇にチラーゼン中止にての施行か、遺伝子組み換えTSHの使用か、手術時病理所見、断端陽性の有無などを検討する。

IV. インターベンショナルラジオロジー部門

1. 肝両葉多発Hepatocellular carcinoma (HCC)に対するアイエコー含浸ヘパスフィア及びアイエコー動注後エンボスフィアによるTransarterial chemoembolization (TACE)の比較

肝両葉に5個以上の多発HCCを有しChild-Pugh分類A/B症例に対するアイエコー含浸ヘパスフィア(ヘパスフィア群)TACEとアイエコー全肝動注後エンボスフィア(エンボスフィア群)にて塞栓による治療効果を比較。

2. 腎癌に対する経皮的凍結治療の治療成績とR.E.N.A.L nephrectomy scoreの相関性の検討

R.E.N.A.L nephrectomy scoreは腎部分切除術の際に腎癌の局在・大きさ等の因子より測定され、手術成績や合併症発生率と関連する事が知られているが、このスコアリングシステムと経皮的凍結治療の局所制御率や腎機能の推移、合併症発生率などの関連性について後方視的に検討した。

V. 放射線治療部門

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

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、および腫瘍に増感剤を局注するKORTUC IIの有用性を検討する研究である。

2. 癌放射線治療の線量時間効果関係を表す時間組込一般直線2次モデルの確立と応用(科学研究費補助金基盤研究(C)最終年度No.23500369)

LQモデルは癌細胞の放射線治療に対する致死効果の定量的評価法として用いられてきたが、正常組織の放射線による生物反応に対しても用いられている。しかしいずれの場合でも時間因子が欠落しているのが欠点であった。そこで時間組込一般二次モデルを用いることで、乳癌の全乳房照射における急性反応である皮膚紅斑の推移を明示的に再現できるか検討した。

3. 放射線治療に伴う皮膚症状の定量的評価に関する研究(日本医療開発機構AMED)

放射線治療の進行に伴う皮膚症状の多角的変化を定量的に測定し、線量との関係を見出すことである。

その際、従来の定性的なグレード評価や QOL 指標による測定も行い、指標の有用性を検証する。本研究は附属病院、国立がん研究センター中央病院、東北大学病院、三重大学病院の多施設共同研究で、慈恵医大がチームリーダーとして行った。

4. 前立腺癌に対する VMAT を応用した術後照射
前立腺癌の術後照射においてはこれまで3次元原体照射が施行されていたが、十分な線量が投与困難であった。我々は3年前から前立腺床に対して十分な線量を投与しつつ、かつ膀胱～小腸線量を最小限とするために、IMRT を応用した VMAT を用いて治療を行ってきた。

5. 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、臨床での実践的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) 鼓索神経の正常 CT 解剖の検討

正常側頭骨高分解能 CT において、鼓索神経小管は全例で同定可能であり、いずれも顔面神経管下行部 (乳突部) より外側前方に分岐することが示された。ただし、どのレベル (茎乳突孔からの距離) は様々であり、矢状断での分岐部同定の重要性が示さ

れた。今後は術前評価での有用性を検討する予定である。

4) 磁化率強調画像における静脈描出の生理的な左右差についての検討

両側大脳半球での磁化率強調画像における静脈描出には正常と考えられる症例においてもある程度の左右差が認められ、左大脳半球で明らかに優位であった。両側大脳半球の磁化率強調画像での静脈描出は生理的に左側優位になる傾向が示唆された。

5) 胸部単純 X 線写真における apical cap の頻度、進行の評価

健診撮影の胸部単純 X 線写真 1,533 例中、片側に apical cap が観察されたのは 25 例、両側は 55 例 (3.5%) と過去の報告と大きな差異はみられなかった。また、これらのうち 10 例 (12.5%) では明らかに進行性であり、pleuroparenchymal fibroelastosis と明瞭な鑑別をすることはできなかった。以上から、病的意義がないとされていた apical cap の中には進行性の稀な IP である pleuroparenchymal fibroelastosis が存在している可能性が示唆された。

6) 自然退縮する肺悪性腫瘍の画像的特徴の評価
評価期間中、肺腫瘍の自然退縮は 6 症例で観察され、原発性肺癌として 2 例は扁平上皮癌、大細胞癌および小細胞癌が 1 例ずつ、転移性肺腫瘍として膀胱癌、肝細胞癌の転移が 1 例ずつであった。退縮が観察されたのは最短で 1 週間、最長で 12 ヶ月であった。原発性肺癌のうち、大細胞癌、小細胞癌は 1 度縮小後に再増大し、1 例の扁平上皮癌はほぼ完全に消退したのち再増大した。組織学的に腫瘍内のリンパ球浸潤などの自己免疫を示唆する所見は観察されなかった。以上から、画像上の病変縮小による良悪性の鑑別は不完全である可能性が示唆された。

7) 冠静脈洞の形態異常における CT 診断の検討
心電図同期 MDCT は客観性に優れ、心臓超音波検査に比較し詳細な評価が可能であった。また評価に際しては再構成横断像だけではなく、MPR 画像が有効であった。詳細は医学放射線学会誌に掲載が予定されている。

8) 乳腺の粘液癌と線維腺腫の判別に関する有用な MRI 所見の検討

乳腺の粘液癌と線維腺腫の判別において、病変辺縁の性状が不整と dynamic MRI 後期相での内部の不均一な増強効果の両方の組み合わせ、あるいは両者のどちらかが最も感度と正確率が高く、病変内部の増強効果を示す隔壁構造が最も特異度の高い所見であった。同結果を論文にまとめ、European Journal of Radiology に掲載された。

9) 胆嚢癌に対する MRI 診断の有用性
粘膜下進展型の病変やポリープ状の小病変を除く腫瘍性病変に関しては有用であるが、さらなる症例の蓄積が必要である。

10) 卵管癌 MRI 所見の検討

原発性卵管癌は典型的にはソーセージ状の充実性腫瘍で、拡散低下と rim 状の造影効果がみられた。

11) ヨードマップを用いた Dual-Energy CT による手の PsA の新たな画像診断法

DE-CT は手の PsA 評価のための新しいモダリティとして有用であることが明らかとなり、小関節の炎症病変においては MRI より高い検出能を持ちうるということが分かった。

12) トモシンセシスによる骨盤領域の脆弱性骨折の診断能の検討

骨盤領域の脆弱性骨折の診断において、トモシンセシスは単純 X 線写真と比べて遥かに優れ、CT と比べても診断能が高かった。

2. インターベンショナルラジオロジー部門

1) 肝両葉多発 HCC に対するアイエーコール含浸へバスフィア及びアイエーコール動注後エンボスフィアによる TACE の比較

肝両葉多発 HCC に対する IA コール動注後エンボスフィアによる塞栓術は効果的であり、有害事象は認められたものの比較的安全と考えられた。

3. 放射線治療部門

1) KORTUC 療法

2015 年 4 月～2016 年 3 月の間に KORTUC I が 3 例、KORTUC II が 2 例登録された。照射終了後の局所効果は CR が 2 症例、PR が 1 例、NC が 1 例、評価不能が 1 例であった。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示す症例が認められた。

本増感剤は安全であり、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) 癌放射線治療の線量時間効果関係を表す時間組込一般直線 2 次モデルの確立と応用 (科研費基盤研究 (C) 最終年度)

分光測色計を用いて皮膚色の変化を経時的に測定し、その結果をから、GLQ モデルのパラメーターを算出した。得られた結果をもとに、コンピュータ上に描出した人体モデル上で再現することで、皮膚紅斑の推移を表せることを証明した。

3) 放射線治療に伴う皮膚症状の定量的評価に関する研究 (日本医療開発機構 AMED)

全施設での登録は 40 例であり、このうち慈恵医

大は 7 例の登録できた。10Gy 程度照射されると、照射野の皮膚温の上昇と紅斑量の増加を認めた。30Gy 程度で角質水分量の低下と経表皮水分蒸散量 (TEWL) の低下を認めた。メラニン量は 50Gy 照射が終了してから増加を認めた。角質水分量の低下と TEWL は半年程度で改善した。本方法を用いることで、放射線治療による皮膚症状の変化を定量できることがわかった。予防や治療方法の有用性を評価する指標となり得る。

4) 前立腺癌に対する VMAT を応用した術後照射

現在、前立腺癌に対する術後照射は前立腺床に対して 72Gy、骨盤リンパ節領域に対して 60Gy 施行している。3 年間における直腸出血など消化器有害事象および膀胱出血などの尿路系有害事象はいずれも Grade1～2 であり、Grade3 以上の高度な有害事象は認められなかった。治療効果について今後検討を加える予定である。

5) 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) Ohta T, Nishioka M, Nakata N, Miyamoto Y, Fukuda K. The role of ultrasonography in cases of acute abdominal pain in MDCT era based on a survey of current trends in imaging examinations for patients in an academic hospital. *Jpn J Diag Imaging* 2015; 33(2): 133-40.
- 2) Ohta T, Nakata N, Nishioka M, Igarashi T, Fukuda K. Quantitative differentiation of benign and malignant mammographic circumscribed masses using intensity histograms. *Jpn J Radiol* 2015; 33(9): 559-65.

III. 学会発表

- 1) Kitai S. Diagnostic imaging in the female pelvis. 第 74 回日本医学放射線学会学術集会. 横浜, 4 月. [日医放線会抄集 2015; 74 回: S102-3]
- 2) Ojiri H. (Symposium 9: Where are you from?) Head and neck. 第 74 回日本医学放射線学会学術集会. 横浜, 4 月. [日医放線会抄集 2015; 74 回: S98]
- 3) Yononega T, Sadaoka A, Kawakami R, Fukuda T, Tojo S, Fukuda K. MR Imaging of the iliotibial tract and anterior oblique band of the fibular collateral ligament. 第 74 回日本医学放射線学会学術集会. 横浜, 4 月. [日医放線会抄集 2015; 74 回: S216]

- 4) Nozawa Y, Yamazoe S¹⁾, Mogami T¹⁾, Baba A¹⁾, Kobashi Y¹⁾, Aoyagi Y¹⁾ (¹Tokyo Dent Coll). Two cases of venous sac embolization of pulmonary arteriovenous malformations. JSIR/ISIR/APCIO 2015. Miyazaki, May.
- 5) Michimoto K, Shimizu K, Kameoka Y, Mogami T (Tokyo Dent Coll), Miki J, Kishimoto K. Mid-term outcome after repeat percutaneous cryoablation for an incomplete ablation or local recurrence of renal cell carcinomas. JSIR/ISIR/APCIO 2015. Miyazaki, May.
- 6) Shimizu K, Michimoto K, Kameoka Y, Mogami T (Tokyo Dent Coll), Miki J, Kishimoto K. Correlation between R.E.N.A. Lnephrectomy score and clinical outcome following percutaneous cryoablation for renal cell carcinomas. JSIR/ISIR/APCIO 2015. Miyazaki, May.
- 7) Michimoto K, Shimizu K, Kameoka Y, Kurata N, Tokashiki T, Sadaoka S, Miki J, Kishimoto K. A rare case of renal cell carcinoma supplied by the ileocecal artery. JSIR/ISIR/APCIO 2015. Miyazaki, May.
- 8) Uchiyama M, Matsumoto M, Tsujimura A, Kinbara K, Oguma E, Hamano S. Cerebral perfusion scintigraphy, 123I-iodazenil scintigraphy and RI cisternography: basic mechanism and normal development in children. AOSPR 2015 (51st Annual Meeting of Japanese Society of Pediatric Radiology (JSPR) · 15th Asian & Oceanic Society for Pediatric Radiology (AOSPR)). Tokyo, June.
- 9) Uchiyama M, Matsumoto M, Tsujimura A, Kinbara K, Oguma E, Hamano S. Cerebral perfusion scintigraphy, 123I-iodazenil scintigraphy and RI cisternography: basic mechanism and normal development in children. AOSPR 2015 (51st Annual Meeting of Japanese Society of Pediatric Radiology (JSPR) · 15th Asian & Oceanic Society for Pediatric Radiology (AOSPR)). Tokyo, June.
- 10) Michimoto K, Shimizu K, Kameoka Y, Mogami T (Tokyo Dent Coll), Sadaoka S, Miki J, Kishimoto K. (Posters) Usefulness of transcatheter arterial embolization using a mixture of absolute ethanol and iodized oil prior to percutaneous cryoablation for intraparenchymal renal cell carcinomas. CIRSE (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe) 2015. Lisbon, Sep.
- 11) Shimizu K, Michimoto K, Kameoka Y, Mogami T (Tokyo Dent Coll), Sadaoka S, Miki J, Kishimoto K. (Posters) Correlation between RENAL nephrectomy score and clinical outcome following percutaneous cryoablation for 99 renal cell carcinomas. CIRSE 2015. Lisbon, Sep.
- 12) Fukuda T. (リフレッシャーコース5: 関節炎画像診断のABC-approach to arthritis: basics) Basics to arthritis (1) bone erosion. 第51回日本医学放射線学会秋季大会. 盛岡, 10月. [日医放線会秋季臨床抄集 2015: 51回: S455]
- 13) Tojo S. (リフレッシャーコース5: 関節炎画像診断のABC-approach to arthritis: basics) Basics to arthritis (2) osteophyte. 第51回日本医学放射線学会秋季大会. 盛岡, 10月. [日医放線会秋季臨床抄集 2015: 51回: S455]
- 14) Yonenaga T. (リフレッシャーコース5: 関節炎画像診断のABC-approach to arthritis: basics) Basics to arthritis (3) Enthesopathy. 第51回日本医学放射線学会秋季大会. 盛岡, 10月. [日医放線会秋季臨床抄集 2015: 51回: S456]
- 15) Sakuma T. Embryological approach for understanding pulmonary venous developmental anomalies. RSNA 2015 (101st Scientific Assembly and Annual Meeting Radiological Society of North America). Chicago, Dec.
- 16) Fukuda K. How should medical imaging be introduced in the curriculum? -How should the idea of medical imaging research be introduced? RSNA 2015 (101st Scientific Assembly and Annual Meeting Radiological Society of North America). Chicago, Dec.
- 17) Fukuda K. Imaging of reactive neuroma. 3rd joint Meeting AMS (18th Asian Musculoskeletal Society Meeting) & AGSSR (8th Meeting of Arabian Gulf Society of Skeletal Radiology). Kuwait, Jan.
- 18) Fukuda K. Undergraduate radiology education in Japan. East Anglian Radiological Society (EARS) Annual Meeting 2016. Cambridge, Mar.

外 科 学 講 座 消 化 器 外 科

教授：	矢永 勝彦	消化器外科
教授：	吉田 和彦	消化管外科
教授：	三森 教雄	消化管外科
教授：	岡本 友好	肝胆膵外科
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	肝胆膵外科
講 師：	志田 敦男	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。われわれはこの先進的な治療法を世界に先駆けて開発し、これまでに 300 症例上の手術を行ってきた。現在は高度先進医療として提供している。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っている。「胃癌術後評価を考える」ワーキンググループの事務局を務め、胃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

直腸癌に対する低位前方切除術、超低位前方切除術において、一般的に右下腹部に予防的回腸瘻を造設していた。しかし、腹腔鏡手術の進歩に伴い、臍部の小切開創のみで手術ができるようになった。我々はこの臍部小切開創に回腸瘻を造設することにより、回腸瘻閉鎖後には、腹部にほとんど切開創を残さないですむ術式を考案した。現在症例集積し、長期観察を行っている。

本年度より、われわれは消化器内科と合同のカンファレンスを定期的に開催している。大腸癌化学療法に関して共同でデータベースの作成、登録を開始しており今後、化学療法のみならず大腸がんに対する集学的治療に関して検討していく予定である。また、引き続き多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。

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。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（吉田清剛教授）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、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、腫瘍細胞の増殖、浸潤、血管新生に関与する転写因子 NF- κ B の活性化や細胞外基質分解酵素である MMP (Matrix Metalloproteinase) の分泌が促進されることが判明している。また NF- κ B は直接的に MMP を誘引することが報告されている。MMP により基底膜が分解され、脈管侵襲を介し循環腫瘍細胞として血流に逸脱し、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 MMP の抑制は、術後遠隔転移の抑制へとつながる。癌微小環境の炎症惹起を引き起こす 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 11 月には第 18 例目となる生体肝移植を、本学 2 例目の ABO 不適合移植かつリンパ球クロスマッチ強陽性例として PBC 症例に対して施行した。18 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、全員術前状態に復しており、レシピエントも入院死亡例なく、術後日 15~70 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 75%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る。

3) 膵臓・胆道癌に対する新規化学療法の開発

当科で行ってきた切除不能膵臓癌に対するメシル酸ナファモスタット持続動注併用塩酸ゲムシタピン療法（第 II 相試験）が終了し、生存期間・clinical benefit いずれにおいても良好な結果が得られた。一方で、この 1 年の間に他施設から新たなレジメンが報告された。これらの報告を踏まえて切除不能膵臓癌に対しては、メシル酸ナファモスタット持続動注併用塩酸ゲムシタピン・S-1 療法（第 II 相試験）を 51 例登録し、うち 2 例で外科手術へのコンバージョンが可能となった。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、現在までに 32 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・S-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）も治療手段として開始した。切除に際しては術中Sonazoid造影超音波を駆使し、R0手術の達成を目指している。一方、非大腸癌肝転移に対する肝切除の意義については未だ不明な点が多く、患者benefitが合致した場合、積極的に肝切除を行い、新規evidenceの確立を目指していく。

5) 肝胆膵脾手術の低侵襲化と適応拡大

平成22年4月より腹腔鏡下肝切除術が保険診療として認可され、これまでに附属病院で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。また低悪性度膵腫瘍に対する腹腔鏡下膵体尾部切除術も平成24年4月より保険診療となり、以降症例数が附属病院で25例、葛飾医療センターで4例、第三病院で1例、柏病院で12例と着実に伸びてきている。平成28年度年度診療報酬改定で腹腔鏡下肝切除については肝部分切除術、外側区域切除術以外の術式が保険収載される予定であり、当科でも積極的に導入していく方針である。また腹腔鏡下膵切除については腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術が保険収載され、腹腔鏡下膵体尾部切除術も悪性疾患への治療も含め、施設基準を設けた上で適応拡大となる予定であり、今後随時導入を検討していく。一方脾腫を伴う門脈圧亢進症例や、インターフェ

ロンの治療予定の脾機能亢進症例に、腹腔鏡下脾臓摘出術を施行し、良好な成績が得られており、今後の臨床研究に発展させる予定である。整容性の考慮が必要な場合には、単孔式腹腔鏡手術を導入している。

6) 肝胆膵外科手術における画像ナビゲーション

附属病院では解剖学的及び機能的評価が難しい生体肝移植手術をはじめとする肝臓外科手術において、3次元画像解析ソフト（SYNAPSE VINCENT）を用いて、手術プランニング・シミュレーションを行っている。臨床データを蓄積し、肝臓外科手術の安全性および正確性の向上を目指す。第三病院では高次元医用画像工学研究所と共同で、肝胆膵領域の実用的な手術ナビゲーション装置を開発し、これまで開腹手術38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) 肝胆膵外科周術期および担癌症例における栄養療法とERAS（Enhanced Recovery after Surgery）

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) 肝胆膵外科周術期における外科手術部位感染症のコントロール

肝胆膵のmajor surgeryにおける周術期の対策を重視し、良好な結果を得ている。サーベイランスを基にデータベースの作成をはじめ手術中の胆汁・腹水や腸液を採取し細菌感染の有無を確認することにより、周術期感染症のリスク因子を解明し、それに基づいた介入をすることで成績向上に努めている。

9) ITPに対する脾臓摘出術の術前処置としてのエルトロンボパグ療法

ステロイド抵抗性のITPに対する脾臓摘出を行う際には、術前処置としてガンマグロブリン大量投与あるいは血小板輸血が行われている。いずれの処置も血液製剤であり、高額な医療コストなどデメリットが多い。経口トロンボポエチン受容体作動薬であるエルトロンボパグが平成23年10月に本邦で承認された。医療コストも血液製剤と比べて大幅に安く、脾臓摘出後にdrug-freeとなればITP患者にとって非常に有益である。倫理委員会での承認を

受け、現在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、平成27年6月に本学としては初めて3名が肝胆膵外科高度技能専門医に認定された。さらに、すでに肝胆膵外科高度技能専門医修練施設に認定されていた附属病院、柏病院、第三病院、川口医療センターに続き、平成28年6月に葛飾医療センターが修練施設に認定される予定であり、消化器外科専門医取得後の肝胆膵外科高度技能専門医と高度技能指導医の取得を円滑に行なえるよう体制整備が進んでいる。また内視鏡外科の技術認定医、インフュクションコントロールドクター (ICD)、外科栄養 (TNT) などの資格認定の支援にも努めている。一方、臨床医として重要な他科との連携、プレゼンテーション・コミュニケーション能力、感染症対策、輸液栄養管理、抗癌剤投与、疼痛管理、緩和医療、診療録記載などに関しても、個別指導を行なっている。以上のような指導のもと、術前・術後管理能力、ならびに高度な肝胆膵外科手術手技を習得し、それらのデータを解析して、全国学会での発表および英文論文作成ができるよう指導している。

「点検・評価」

HRMとインピーダンス法を術前後に行い、食道運動機能疾患に対する手術効果も評価可能となった。ユビキチン類似蛋白質であるSUMO-1の高発現群では脈管侵襲やリンパ節転移が有意に多く、悪性度の高い食道癌での発現が亢進していた。食道癌の新しい癌分子マーカーとして有望であることが示唆された。サーモグラフィによる再建胃管の評価によって、適切な吻合部位を同定することができ術後の縫合不全を低減できる可能性がある。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、特異度などを検証する予定である。

センチネルノードナビゲーション手術を胃癌に対して高度先進医療として実施し、症例を積み重ねている。センチネルノードナビゲーション手術の研究

成果として、平成28年の第18回センチネルノード手術研究会では2つのシンポジウム発表を控えている。また、センチネルノード手術関連の英文原著・総説は平成15年以降、これまでに9編論文化されている。分子生物学領域に関しては、進行胃癌の治療成績向上を目指し悪性度、抗癌剤感受性などの特性を解明するために組織の各種免疫染色および癌組織におけるmRNA発現と臨床病理学的因子や生命予後との関連性を検証している。最近の研究成果としては、RhoGDI2 (Rho GDI dissociation inhibitor 2) のmRNA発現とリンパ節転移に負の相関性があることを確認した。また、核内転写調節因子であるZNF217 (zinc finger protein 217) を高発現している胃癌は多変量解析の結果、非発現群と比較して、無再発生存期間が有意に悪いことが判明した。¹³C呼気試験法による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、英文誌に投稿中である。

臍部回腸瘻は現在約80症例が蓄積された。74例集積時に解析を行い、従来の右下腹部回腸瘻と比較して、初回手術での合併症の差はなく、回腸瘻閉鎖時の合併症は、従来の右下腹部回腸瘻よりも少ないという結果を論文化しacceptされている。今後さらに症例の蓄積を進めていく。

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型肝炎に対する病態解明を進める。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 ICD 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) Matsumoto A¹⁾, Watanabe M¹⁾, Shigaki H¹⁾, Nishida K¹⁾, Mine S¹⁾, Sano T¹⁾ (¹Cancer Inst Hosp Japanese Foundation Cancer Res), Yanaga K. Efficacy of staged treatment strategy for patients with synchronous double cancers of the esophagus and head and neck: a retrospective study. *World J Surg* 2016; 40(2): 388-94.
- 2) Yamamoto SR, Yano F, Omura N, Tsuboi K, Hoshino M, Kashiwagi H, Yanaga K. Efficacy of laparoscopic Toupet fundoplication for non-erosive reflux disease assessed by combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring. *Esophagus* 2015; 12(3): 219-24.
- 3) Fujisaki M, Takahashi N, Yanaga K. Analysis of epidermal growth factor receptor expression and KRAS mutations in gastric cancer: a single-institution retrospective analysis. *Jikeikai Med J* 2015; 62(4): 79-87.
- 4) Tsuboi K, Omura N, Yano F, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Masuda T, Kashiwagi H, Yanaga K. Identification of risk factors for mucosal injury during laparoscopic Heller myotomy for achalasia. *Surg Endosc* 2016; 30(2): 706-14.
- 5) Kawahara H, Watanabe K, Enomoto H, Tomoda M, Akiba T, Yanaga K. Sentinel node navigation surgery for lower rectal cancer. *Anticancer Res* 2015; 35(6): 3489-93.
- 6) Kawahara H, Misawa T, Wanatabe K, Hojo S, Ishida K, Akiba T, Yanaga K. Feasibility of single-incision laparoscopic surgery plus one assist port for anterior resection. *Anticancer Res* 2016; 36(1): 467-70.
- 7) Ogawa M, Ichiba N, Watanabe M, Yanaga K. The usefulness of diffusion MRI in detection of lymph node metastases of colorectal cancer. *Anticancer Res* 2016; 36(2): 815-9.
- 8) Suzuki T, Suwa K, Ogawa M, Eto K, Kawahara H, Fujita T, Ikegami M, Yanaga K. Adjuvant chemotherapy for the perineural invasion of colorectal cancer. *J Surg Res* 2015; 199(1): 84-9.
- 9) Nakamura M¹⁾²⁾, Wakabayashi G³⁾, Miyasaka Y²⁾, Tanaka M²⁾ (²Kyushu Univ), Morikawa T⁴⁾, Unno M⁴⁾ (⁴Tohoku Univ), Tajima H⁵⁾, Kumamoto Y⁵⁾ (⁵Kitasato Univ), Sato S⁶⁾, Kwon M⁶⁾ (⁶Kansai Med Univ), Toyama H⁷⁾, Ku Y⁷⁾ (⁷Kobe Univ), Yoshitomi H⁸⁾ (⁸Chiba Univ), Nara S⁹⁾, Shimada K⁹⁾ (⁹Natl Cancer Ctr Hosp), Yokoyama T¹⁰⁾, Miyagawa S¹⁰⁾ (¹⁰Shinshu Univ), Toyama Y, Yanaga K, Fujii T¹¹⁾, Kodera Y¹¹⁾ (¹¹Nagoya Univ), Study Group of JHBPS, JSEPS, Tomiyama Y¹⁾ (¹Kawasaki Med Sch), Miyata H (Univ Tokyo), Takahara T³⁾ (³Iwate Med Sch), Beppu T (Kumamoto Univ), Yamaue H (Wakayama Med Univ), Miyazaki M⁸⁾ (⁸Chiba Univ), Takada T (Teikyo Univ). Multicenter comparative study of laparoscopic and open distal pancreatectomy using propensity score-matching. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22(10): 731-6.
- 10) Toyama Y, Yoshida S, Saito R, Iwase R, Haruki K, Okui N, Shimada J, Kitamura H, Matsumoto M, Yanaga K. Efficacy of a half-grip technique using a fine tip LigaSureTM, Dolphin Tip Sealer/Divider, on liver dissection in swine model. *BMC Res Notes* 2015; 8: 362.
- 11) Shiba H, Wakiyama S, Futagawa Y, Iida T, Matsumoto M, Haruki K, Ishida Y, Misawa T, Yanaga K. Assessment of graft selection criteria in living-donor liver transplantation: the Jikei experience. *Int Surg* 2015; 100(7-8): 1229-32.
- 12) Funamizu N, Lacy CR (Howard Univ), Kamada M, Yanaga K, Manome Y. MicroRNA-203 induces apoptosis by upregulating Puma expression in colon and lung cancer cells. *Int J Oncol* 2015; 47(5): 1981-8.
- 13) Furukawa K, Shiba H, Shirai Y, Horiuchi T, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Misawa T, Yanaga K. Negative impact of preoperative endoscopic biliary drainage on prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma afterpancreaticoduodenectomy. *Anticancer Res* 2015; 35(9): 5079-83.
- 14) Haruki K, Shiba H, Horiuchi T, Shirai Y, Iwase R, Fujiwara Y, Furukawa K, Misawa T, Yanaga K. Preoperative change in peripheral blood monocyte count

may predict long-term outcomes after pancreaticoduodenectomy for bile duct cancer. *Anticancer Res* 2015; 35(9) : 4961-6.

- 15) Haruki K, Shiba H, Horiuchi T, Shirai Y, Iwase R, Fujiwara Y, Furukawa K, Misawa T, Yanaga K. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts therapeutic outcome after pancreaticoduodenectomy for carcinoma of the ampulla of Vater. *Anticancer Res* 2016; 36(1) : 403-8.
- 16) Shirai Y, Shiba H, Sakamoto T, Horiuchi T, Haruki K, Fujiwara Y, Futagawa Y, Ohashi T, Yanaga K. Preoperative platelet to lymphocyte ratio predicts outcome of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreatic resection. *Surgery* 2015; 158(2) : 360-5.
- 17) Shirai Y, Shiba H, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Kenei F, Uwagawa T, Ohashi T, Yanaga K. Dual inhibition of nuclear factor Kappa-B and Mdm2 enhance the antitumor effect of radiation therapy for pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2016; 370(2) : 177-84.
- 18) Shiba H¹⁾, Hashimoto K¹⁾, Kelly D¹⁾, Fujiki M¹⁾, Quintini C¹⁾, Aucejo F¹⁾, Uso TD¹⁾, Yerian L¹⁾, Yanaga K¹⁾, Matsushima M, Egtesad B¹⁾, Fung J¹⁾, Miller C¹⁾ (¹Cleveland Clin). Risk stratification of allograft failure secondary to hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2016; 46(11) : 1099-106. Epub 2016 Mar 6.
- 19) 衛藤 謙, 矢永勝彦, 小村伸朗, 森川利昭, 大木隆生. 周術期管理チームの新たなステップ 術後痛と闘うために必要なチームとは? 外科医および外科病棟看護師からみた術後鎮痛 外科医および看護師アンケート調査結果より. *日臨麻会誌* 2015; 35(3) : 374-81.
- 20) 河原秀次郎, 菅野みゆき, 矢永勝彦. 【創閉鎖法の進歩】真皮縫合を含めた重点8項目のSSI対策の有用性. *日外感染症会誌* 2015; 12(3) : 191-6.

II. 総 説

- 1) Okamoto T, Onda S, Yanaga K, Suzuki N, Hattori A. Navigation surgery using augmented reality for pancreatotomy. *Dig Surg* 2015; 32(2) : 117-23.
- 2) Okamoto T, Onda S, Yanaga K, Suzuki N, Hattori A. Clinical application of navigation surgery using augmented reality in the abdominal field. *Surg Today* 2015; 45(4) : 397-406.
- 3) Tsuboi K, Omura N, Yano F, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Masuda T, Kashiwagi H, Yanaga K. Data analyses and perspectives on laparoscopic surgery for esophageal achalasia. *World J Gastroenterol*

2015; 21(38) : 10830-9.

- 4) Uwagawa T, Yanaga K. Effect of NF- κ B inhibition on chemoresistance in biliary-pancreatic cancer. *Surg Today* 2015; 45(12) : 1481-8.
- 5) 河原秀次郎, 矢永勝彦. 【大腸癌腹腔鏡手術の新展開-Reduced port surgery からロボット手術まで】直腸癌に対する完全腹腔鏡下腹部操作によるISR. *臨外* 2015; 70(8) : 964-7.
- 6) 諏訪勝仁, 岡本友好, 矢永勝彦. 【最新 腹腔鏡下ヘルニア修復術-エキスパートのコツと工夫】腹壁瘢痕ヘルニア 腹腔鏡下腹壁瘢痕ヘルニア修復術 ヘルニア閉鎖時の工夫. *手術* 2015; 69(11) : 1575-9.
- 7) 河原秀次郎, 矢永勝彦. 【Reduced port surgeryの最新手技】腹腔鏡下前方切除術におけるReduced port surgery. *手術* 2015; 69(12) : 1679-82.
- 8) 小菅 誠, 衛藤 謙, 矢永勝彦. 【大腸癌イレウスの治療と問題点】左側大腸癌イレウスに対する一期的手術 術中洗腸法による減圧による一期的切除吻合. *外科* 2015; 77(13) : 1527-32.
- 9) 矢野文章, 小村伸朗, 坪井一人, 三森教雄, 柏木幸, 矢永勝彦. 【腹部良性疾患に対する外科治療の最前線】食道裂孔ヘルニア. *外科* 2016; 78(1) : 1-8.
- 10) 矢永勝彦, 後町武志, 柴 浩明. 【最新 肝胆膵高難度外科手術アトラス】高難度外科手術手技 肝臓肝中央2区域切除術. *手術* 2016; 70(4) : 399-403.

III. 学会発表

- 1) Yanaga K. (SIG luncheon workshops : liver surgery and transplantation.) Controversies in hepatic resection for hepatocellular carcinoma. 9th International Liver Cancer Association (ILCA) Annual Conference. Paris, Sept.
- 2) Yanaga K. (Law-Lui lecture) Training of HPB surgeons for the future. 20th Asian Congress of Surgery. Hong Kong, Sept.
- 3) Kawahara H, Watanabe K, Tomoda M, Hojo S, Akiba T, Yanaga K. (Oral presentation 2 : GI) Clipless laparoscopic total proctocolectomy. IASGO (International Association of Surgical Gastroenterologists and Oncology) Continuing Medical Education : Advanced Post-Graduate Course in Tokyo 2015. Tokyo, Jun.
- 4) Kawahara H, Watanabe K, Tomoda M, Hojo S, Misawa T, Akiba T, Yanaga K. Prognostic impact of laparoscopic resection of primary tumor with D3 lymph node dissection for stage IV colorectal cancer. 46th World Congress of Surgery (WCS 2015). Bangkok, Aug.
- 5) Nishikawa K, Kurokochi T, Yuda M, Tanaka Y, Yamamoto SR, Matsumoto A, Tanishima Y, Yano F,

- Mitsumori N, Yanaga K. Anastomotic evaluation by hemodynamics and mucosal degeneration of gastric tube after esophagectomy reconstruction. American College of Surgeons Clinical Congress 2015. Chicago, Dec.
- 6) Akimoto S, Yamamoto SR, Kapoor H, Lee TH, Mittal SK. Adjunctive multiple rapid swallows increases sensitivity of high resolution manometry in patients with dysphagia. Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT) 56th Annual Meeting, Washington, D.C, May.
- 7) 小村伸朗, 矢永勝彦, 矢野文章, 坪井一人, 星野真人, 山本世怜, 秋元俊亮, 石橋由朗, 三森教雄, 柏木秀幸, 大木隆生. (シンポジウム 18: 食道良性疾患の外科治療) GERD 関連疾患に対する腹腔鏡下噴門形成術の治療成績. 第 115 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4 月.
- 8) 坪井一人, 矢永勝彦, 矢野文章, 星野真人, 山本世怜, 秋元俊亮, 増田隆洋, 村上慶四郎, 高橋直人, 小村伸朗, 柏木秀幸, 大木隆生. (シンポジウム 18: 食道良性疾患の外科治療) 食道アカラシアに対する腹腔鏡下手術の現状と今後の展望. 第 115 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4 月.
- 9) 西川勝則, 江藤誠一郎, 湯田匡美, 山本世怜, 田中雄二郎, 松本 晶, 谷島雄一郎, 矢野文章, 三森教雄, 矢永勝彦. (パネルディスカッション 2: 食道癌術後合併症を減らす術式の工夫) 術中サーモグラフィの胃管作成シミュレーションと血流評価に対する有用性に関する検討. 第 70 回日本消化器外科学会総会. 浜松, 7 月.
- 10) 河原秀次郎, 渡辺一裕, 共田光裕, 榎本浩也, 三澤健之, 秋葉直志, 矢永勝彦. (パネルディスカッション 3: 下部直腸癌に対する側方郭清の意義-JCOG0212 の結果から得たもの-) 進行下部直腸癌に対する Sentinel Node Navigation の有用性について. 第 70 回日本消化器外科学会総会. 浜松, 7 月.
- 11) 志田敦男, 三森教雄, 川村雅彦, 岩崎泰三, 藤崎宗春, 村上慶四郎, 高橋直人, 中田浩二, 小村伸朗, 矢永勝彦. (シンポジウム 2: Stomach surgery, expanding into the world (世界へ発信する胃外科医療)) Sentinel Node Navigation Surgery; analysis of factors which affect direction of lymphatic flow. 第 70 回日本消化器外科学会総会. 浜松, 7 月.
- 12) 宇和川匡, 坂本太郎, 阿部恭平, 古川賢英, 恩田真二, 兼平 卓, 柴 浩明, 二川康郎, 荒川泰弘, 相羽恵介, 矢永勝彦. (ワークショップ 11: 肝臓 5 胆嚢・胆管癌治療の進歩) 切除不能胆道癌に対する Gemcitabine・Cisplatin・S-1 療法 (第 I 相試験). 第 53 回日本癌治療学会学術集会. 京都, 10 月.
- 13) 市原恒平, 小川匡市, 春木孝一郎, 満山喜宣, 柴浩明, 長谷川拓男, 吉田和彦, 矢永勝彦. (パネルディスカッション 28: 更なる治療成績の向上を目指した大腸癌治療) 大腸癌肝転移に対する肝切除例の検討. 第 77 回日本臨床外科学会総会. 福岡, 11 月.
- 14) 高橋直人, 矢永勝彦, 村上慶四郎, 坪井一人, 矢島浩, 三森教雄, 三澤健之, 秋葉直志, 大木隆生. (ワークショップ 2: 3D プリンターの医学への応用) 食道癌鏡視下手術における 3D プリンターを用いた術前シミュレーション-low volume 施設における安全性と教育における有効性. 第 77 回日本臨床外科学会総会. 福岡, 11 月.
- 15) 西川勝則, 湯田匡美, 山本世怜, 田中雄二郎, 松本晶, 矢野文章, 三森教雄, 矢永勝彦. (ワークショップ 3: 縫合・吻合不全の予防と治療) 食道切除術再建, 吻合における当院の工夫. 第 77 回日本臨床外科学会総会. 福岡, 11 月.
- 16) 諏訪勝仁, 牛込琢郎, 鈴木俊亮, 弘中一平, 佐々木茂真, 岡本友好, 矢永勝彦. (ワークショップ 12: 腹壁瘻痕ヘルニア修復術の展開) 腹腔鏡下腹壁瘻痕ヘルニア修復術におけるヘルニア閉鎖の意義. 第 77 回日本臨床外科学会総会. 福岡, 11 月.
- 17) 後町武志, 三澤健之, 春木孝一郎, 中瀬古裕一, 斉藤良太, 奥井紀光, 島田淳一, 古川賢英, 兼平 卓, 恩田真二, 坂本太郎, 柴 浩明, 二川康郎, 石田祐一, 矢永勝彦. (パネルディスカッション 4: 急性胆嚢炎の腹腔鏡下胆嚢摘出術) PTGBD 後の腹腔鏡下胆嚢摘出術至適手術時期についての検討. 第 28 回日本内視鏡外科学会総会. 大阪, 12 月.
- 18) 矢野文章, 小村伸朗, 坪井一人, 星野真人, 山本世怜, 秋元俊亮, 増田隆洋, 田中雄二郎, 松本 晶, 西川勝則, 石橋由朗, 中田浩二, 三森教雄, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (ワークショップ 29: 食道良性疾患に対する内視鏡外科手術の手法と治療成績) 腹腔鏡下食道裂孔ヘルニア修復術 (LARS) における左側アプローチ法の有用性. 第 28 回日本内視鏡外科学会総会. 大阪, 12 月.
- 19) 小村伸朗, 矢野文章, 坪井一人, 星野真人, 山本世怜, 秋元俊亮, 松本 晶, 西川勝則, 石橋由朗, 三森教雄, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (ワークショップ 29: 食道良性疾患に対する内視鏡外科手術の手法と治療成績) 食道アカラシアに対する reduced port surgery の治療成績. 第 28 回日本内視鏡外科学会総会. 大阪, 12 月.
- 20) 三澤健之, 春木孝一郎, 斉藤良太, 後町武志, 秋葉直志, 矢永勝彦. (シンポジウム 27: 腹腔鏡下瘻切除術安全な術式の定型化を目指して) 10 年の personal experience に基づく腹腔鏡下瘻切除術のコツと定型化. 第 28 回日本内視鏡外科学会総会. 大阪, 12 月.

IV. 著 書

- 1) 恩田真二, 矢永勝彦. I 章 7. TOPICS 5. 肝胆膵脾の内視鏡手術. 渡邊昌彦 (北里大), 國土典宏 (東京大), 土岐祐一郎 (大阪大) 監修. 消化器外科レビュー 2015-'16: 最新主要文献と解説. 東京: 総合医学社, 2015. p.174-8.

V. その他

- 1) Furukawa K, Uwagawa T, Sakamoto T, Shiba H, Tsutsumi J, Yanaga K. Curative resection after gemcitabine, cisplatin and S-1 chemotherapy for initially unresectable biliary duct cancer: a case report. *Anti-cancer Res* 2015; 35(7): 4203-6.
- 2) Shirai Y, Okamoto T, Kanehira M, Onda S, Suzuki F, Ito R, Fujioka S, Yanaga K. Pancreatic follicular lymphoma presenting as acute pancreatitis: report of a case. *Int Surg* 2015; 100(6): 1078-83.
- 3) Funamizu N, Kumamoto T, Watanabe A, Okamoto T, Yanaga K. Intestinal obstruction caused by per-simmon bezoar: a case report. *Int Surg* 2015; 100(7-8): 1194-8.
- 4) 江藤誠一郎, 西川勝則, 湯田匡美, 松本 晶, 小村伸朗, 矢永勝彦. 食道癌術後に門脈内ガス血症を呈した再建胃管の気腫性胃炎の1例. *日臨外会誌* 2015; 76(7): 1667-72.
- 5) 齊藤庸博, 柴 浩明, 藤原祐樹, 二川康郎, 脇山茂樹, 矢永勝彦. 90歳に発症した巨大肝細胞癌(最大径12cm)の1例. *日臨外会誌* 2015; 76(7): 1761-5.

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
准教授: 尾高 真	呼吸器外科
准教授: 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: 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。手術可能症例を適応拡大する基本方針に基づき、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。人口の高齢化を背景に、高齢者や合併疾患を有する患者への手術も可能となった。さらに手術可能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。我々は基礎的検討に基づき、胸腔鏡手術を応用することにより、最も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、全体の解剖の理解を補強する。個別の解剖の変異の把握により、手術の安全に寄与することができる。

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。これをさらに発展させ、工業的技法を加えた実体解剖模型を開発し、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. 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て癌に関連した409遺伝子の約12,000領域を解析することにより、個別の遺伝子変異の解析を目指す。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は、現在3つのマーカーで評価している。女性ホルモンの受容体ER (Estrogen Receptor) とPgR (Progesterone Receptor), および細胞増殖因子の1つであるHER-2 (Human Epidermal Growth Factor-2) 因子である。

正常乳腺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。

細胞増殖因子HER-2が過剰発現している乳癌は悪性度は高いが、HER-2の細胞増殖効果の特異的に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。TNBCを更に細分化し、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. Circulating Tumor Cells (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CTCが乳癌の予後因子になることを明らかにした。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

乳癌と診断された患者は、精神的に不安定になる事は容易に想像できるが、その頻度、術後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を前向き臨床研究として調査をする。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: 少数転移性乳癌) に対する治療戦略の構築

乳癌は治療中、あるいは経過中に、転移・再発する例がある。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・少数転移に対して、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、治療が得られる場合がある。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。

9. 分化型甲状腺癌を対象としたレンパチニブの治療効果探索のためのコホート研究

乳頭癌などの分化型甲状腺癌は予後良好なことが多いが、リンパ節転移や血行性転移により根治切除不能な症例もあり、新たな治療法が必要とされている。新規分子標的薬レンパチニブが分化型甲状腺癌に使用できるようになり、当科ではレンパチニブの安全性、治療効果、予後に関して、多施設共同研究として検討する計画を立てている。

〔点検・評価〕

1. 呼吸器外科

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

2. 乳腺・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。

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では、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、現在キット化を進めている。

8) 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を添加すると癌細胞とリンパ球の接着が阻害されることが明らかになった。現在そのメカニズムを引き続き研究中である。

9) 分化型甲状腺癌を対象としたレンパチニブの治療効果探索のためのコホート研究では、根治切除不能あるいは放射性ヨウ素治療抵抗性で進行性の分化型甲状腺乳頭癌患者に投与し、安全性、治療効果、予後に関して多施設共同研究に参加出来るように大学の倫理委員会へ治験審査申請の準備を行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Odaka M, Shibasaki T, Asano H, Marushima H, Yamashita M, Morikawa T. Feasibility of thoracoscopic thymectomy for treatment of early-stage thymoma. *J Endosc Surg.* 2015; 8(4): 439-44.
- 2) Nogi H, Uchida K, Kamio M, Kato K, Toriumi Y, Akiba T, Morikawa T, Suzuki M, Kobayashi T, Takeyama H. Triple-negative breast cancer exhibits a favorable response to neoadjuvant chemotherapy independent of the expression of topoisomerase II α . *Mol Clin Oncol* 2016; 4(3): 383-9.
- 3) Nakano S¹⁾, Otsuka M¹⁾, Mibu A¹⁾, Oinuma T¹⁾ (¹Kawaguchi Municipal Med Ctr). Significance of fine needle aspiration cytology and vacuum-assisted core needle biopsy for small breast lesions. *Clin Breast Cancer* 2015; 15(1): e23-6.

- 4) Nakada T, Akiba T, Inagaki T, Morikawa T, Ohki T. Thymic cavernous hemangioma with a left innominate vein aneurysm. *Ann Thorac Surg* 2015; 100(1): 320-2.
- 5) 秋葉直志, 仲田健男, 矢部三男. 3Dプリンターで作成した臨床教育用肺縦隔モデル. *日呼外会誌* 2016; 30(1): 123-6.

III. 学会発表

- 1) 尾高 真, 柴崎隆正, 浅野久敏, 丸島秀樹, 山下 誠, 森川利昭, 大木隆生. (一般演題 21: 肺 その他) 生体質感造形技術を応用した胸郭臓器一体モデル作成と新しい手術手技, 器具の開発. 第 115 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4月.
- 2) 山下 誠, 柴崎隆正, 浅野久敏, 丸島秀樹, 尾高 真, 森川利昭, 大木隆生. (プレナリーセッション 7: 呼吸器) 3D プリンターで作成した実体サイズ胸郭臓器一体モデルによる胸腔鏡手術トレーニングの教育効果. 第 115 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4月.
- 3) 田部井功, 土田 茂¹⁾, 北川一彦¹⁾ (¹土田病院), 明石哲郎 (済生会福岡総合病院), 大窪勝一郎 (牛久愛和総合病院), 細田 悟 (大田病院), 古川良幸 (川崎南部病院), 田辺義明, 田村佳子 (キュービー), 石川幹子, 種村陽子, 平田公一 (札幌医科大), 大木隆生. (一般演題 246: 周術期管理 代謝栄養) 経腸栄養療法導入管理時の粘度調整食品が便形状におよぼす多施設共同無作為比較試験. 第 115 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4月.
- 4) 武山 浩, 鳥海弥寿雄, 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. (一般演題 226: 乳腺 転移-1) 乳癌における CTC, DTC-BM などの Liquid biopsy の治療効果因子, 予後因子に対する有用性の比較検討. 第 115 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4月.
- 5) 野木裕子, 神尾麻紀子, 加藤久美子, 塩谷尚志, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 大木隆生. (一般演題 114: 乳腺 高齢者) 高齢者乳癌への挑戦-65-79 歳の FEC/DOC は安全である-. 第 115 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4月.
- 6) 木下智樹, 石垣貴之, 三宅 亮, 平野明夫, 秋葉直志, 野嶋公博, 内田 賢, 武山 浩, 森川利昭, 大木隆生. (一般演題 224: 乳腺 手術手技-1) 一期再建を前提とした ASM (areola sparing mastectomy). 第 115 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4月.
- 7) 森川利昭, 柴崎隆正, 森 彰平, 浅野久敏, 山下 誠, 尾高 真. (シンポジウム 22: 内視鏡手術のシミュレーショントレーニング: 最近の展開とその効用) 質感を備えた実体胸腔モデルの作成と, 手術に同期したシミュレーションによる新しいトレーニング法の開発.
- 第 28 回日本内視鏡外科学会総会. 大阪, 12月.
- 8) 秋葉直志. (パネルディスカッション 21: 実体臓器モデルの内視鏡手術への活用) 3D プリンターで作成した臨床教育用肺縦隔モデル. 第 28 回日本内視鏡外科学会総会. 大阪, 12月.
- 9) 仲田健男, 矢部三男, 秋葉直志. (一般演題 142: 呼吸器 良性 2) 難治性右肺化膿症に対し胸腔鏡下右肺上中葉切除を施行した 1 例. 第 28 回日本内視鏡外科学会総会. 大阪, 12月.
- 10) 浅野久敏, 柴崎隆正, 丸島秀樹, 山下 誠, 尾高 真, 森川利昭. (一般ポスター 32: 転移性肺腫瘍 2) 腺癌術後の孤立性肺転移の 2 切除例. 第 32 回日本呼吸器外科学会総会. 高松, 5月.
- 11) 矢部三男, 仲田健男, 稲垣卓也, 秋葉直志, 森川利昭. (一般ポスター 35: 中皮腫・胸膜疾患 2) 臓側胸膜に子宮内膜組織を確認できた月経随伴性気胸の 2 例. 第 32 回日本呼吸器外科学会総会. 高松, 5月.
- 12) 野田祐基, 松平秀樹, 日高 卓, 雨宮えりか, 吉田和彦, 森川利昭. (一般口演 54: 画像診断 3) 肺癌術前に行った FDG-PET/CT75 例における副病変検出に関する検討. 第 32 回日本呼吸器外科学会総会. 高松, 5月.
- 13) 柴崎隆正, 森 彰平, 浅野久敏, 山下 誠, 尾高 真, 森川利昭. (一般演題 (ポスター) 74: COPD 合併肺癌 2) COPD 合併肺癌に対する胸腔鏡手術の治療成績. 第 56 回日本肺癌学会学術集会. 横浜, 11月.
- 14) 稲垣卓也, 佐藤修二, 金子有吾, 木下 陽, 齋藤圭介, 宮沢知行, 矢部三男. (Poster セッション 20: 縦隔鏡) 局所麻酔下胸腔鏡の安全性と有用性に関する検討. 第 38 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会. 東京, 6月.
- 15) 森 彰平¹⁾, 元井紀子¹⁾, 松浦陽介¹⁾, 二宮浩範¹⁾, 石川雄一¹⁾, 高松 学¹⁾, 杉浦善弥¹⁾, 遠藤太嘉志¹⁾, 奥村 栄¹⁾, 西尾誠人¹⁾ (¹がん研究会). (ポスター発表 (一般) 7: 人体病理 (呼吸器 2)) 非小細胞肺癌切除例における PD-L1 陽性肺がんの臨床病理学的特徴. 第 104 回日本病理学会総会. 名古屋, 4月.
- 16) 関根速子, 田部井功, 風間高志, 船水尚武, 牛込琢郎, 岡本友好, 武山 浩, 内田 賢, 森川利昭. (ポスター掲示: 外科治療①) 当科におけるセンチネルリンパ節同定困難症例の検討. 第 23 回日本乳癌学会学術集会. 東京, 7月.
- 17) 風間高志, 船水尚武, 関根速子, 田部井功, 岡本友好, 武山 浩. (e-Poster: 症例報告 外科治療①) 当院で経験した男性乳癌下膿瘍の 2 例. 第 23 回日本乳癌学会学術集会. 東京, 7月.
- 18) 中野聡子¹⁾, 大塚正彦¹⁾, 加藤俊介 (順天堂大), 山口茂夫¹⁾, 壬生明美¹⁾, 生沼利倫¹⁾ (¹川口市立医療センター). (ポスター討議 64: 薬物療法 トリプ

ルネガティブ②) 術前化学療法 (NAC) 中に Progressive disease (PD) となった 22 症例の臨床的特徴と経過について. 第 23 回日本乳癌学会学術総会. 東京, 7 月.

- 19) 石垣貴之, 都島由希子, 神尾麻紀子, 三宅 亮, 加藤久美子, 野木裕子, 塩谷尚志, 田部井功, 鳥海弥寿雄, 木下智樹, 武山 浩. (一般演題 (口演): 腫瘍性疾患の診断) 濾胞性腫瘍の手術適応の検討. 第 48 回日本甲状腺外科学会学術集会. 東京, 10 月.
- 20) 佐藤修二, 内海 功, 成岡健人, 谷島雄一郎, 藤岡秀一, 平井泉美, 関久美子, 柏崎賢一. 当院における効率的な手術室運用を目指した取り組み. 第 117 回成医会第三支部例会. 狛江, 7 月.

IV. 著 書

- 1) 尾高 真, 森川利昭. 全国主要呼吸器診療施設一覧. 杉山幸比古, 近藤 丘, 中西洋一, 奥村明之進編集主幹. 先端医療シリーズ 46: 呼吸器疾患診療の最先端. 東京: 寺田国際事務所/先端医療技術研究所, 2015. p.311-2.

V. その他

- 1) 森川利昭. 【シリーズ 新潮流 Vol.4--The Next Step of Imaging Technology 3D プリンタの医療応用最前線 利活用法から作製法まで】 Clinical Application 目的別 3D プリンタの利活用法 胸部領域 呼吸器. INNERVISION 2015; 30(7): 50-1.

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
准教授: 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 Deflux 注入療法の適応拡大に関する研究
- 4) 中心静脈カテーテルに関する研究: 細径イン

トロデューサーの開発

- 5) 重度心身障害児に対する腹腔鏡下噴門形成術に関する研究
- 6) 漏斗胸に対する Nuss 手術：複数本のペクタスパー挿入法の適応と臨床効果に関する研究
- 7) 小児救急ガイドの作製

こどもが急な発熱やけがで病院を受診した方かよいのか、様子をみていてよいものなのかを保護者が迷った時に、受診の緊急度を判定できるアプリケーション「小児救急ガイド」を NTT ドコモと共同開発した。

3. 基礎研究

1) 悪性腫瘍に対する分子標的療法：血管新生に関与する抑制因子を発現する遺伝子を多種類導入することによって、腫瘍の増殖・転移抑制効果に関する研究

2) 運動負荷が小児消化管吻合部に与える影響に関する基礎的研究

運動時には、運動強度依存的に骨格筋への血流量が増加する一方で、消化管への血流量は減少する。この際の血流量減少は消化管へのダメージを与え、創傷治癒の遅延や消化管免疫の低下、消化管出血などの問題を来たし得る。消化管術後の創傷治癒の遅延は、術後の縫合不全の誘発や食事の開始時期への影響が大きく、重要な問題である。特に小児における科学的根拠に基づいた適度な運動制限レベルは、解明されていない。そこで、幼若ラットを用いて、消化管術後の運動が消化管切除・吻合後の創傷治癒に与える影響について検討している。

3) 神経芽腫のバイオマーカーとしてのエクソソーム含有 microRNA の有用性

細胞から分泌される膜小胞である「エクソソーム」が新たな細胞間コミュニケーション方法として注目されている。最近、このエクソソームによる疾患発生メカニズムや悪性化機構が解明されつつある。そこで神経芽腫における血液のエクソソーム中 miRNA の測定が神経芽腫の新たな診断法として有用であるかをマウスを用いて検討している。

II. 血管外科

1. 胸腹部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフトの臨床応用

胸腹部大動脈は破裂してしまうと極めて救命が困難であり、また待機手術においても未だ高い死亡率と対麻痺をはじめとした重篤な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 Branched Thoracic Arch Graft (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内挿したステントグラフト内に針で穴を開け、4) カバードステントをステントグラフト内に留置することで脳循環をわずかな虚血時間のみで血行再建することができる術式 RIBS を開発した。in vitro 下の基礎実験を繰り返した後に、学内倫理委員会、医療安全委員会による審査が行われ、臨床応用の承諾を得て、弓部大動脈人工血管置換術が困難と判断された弓部大動脈瘤患者に対して、本術式 RIBS による低侵襲手術を行っている。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 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り、下肢コンパートメント症候群、そして時に死に至る合併症を引き起こす。そのため我々は動脈に大口径シースを長時間留置し下肢虚血を引き起こす可能性がある手術の場合には、大口径シースを留置した動脈の末梢側に小口径のシースを留置し、シースのコネクターを連結することで、大口径シースの中枢から末梢の動脈へ血流を供給するシステムによる下肢虚血の予防効果を研究している。

5. 血管内治療用シミュレーターを用いたトレーニングシステムの導入

血管内治療は特有の技能を必要とする分野であり、ある一定の learning curve が存在する。われわれは血管内治療用のシミュレーターを導入したトレーニングシステムを構築している。これは、パイロットのフライトシミュレーターのように、実際に極めて近い画面を見ながら実物のワイヤやカテーテルを使ってトレーニングを行えるようになっている。頸動脈・腎動脈・腸骨動脈・下肢動脈などの各種血管に対する血管内治療がプログラミングされており、さらに難易度も選択できる。このシミュレーターでステップを踏むことで、臨床へのスムーズな移行が可能となる。

6. ヘパリン血小板第4因子 (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-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 (RIBS, 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

- 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剝離術の開発
 - 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) レーザー血流量计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) 田中圭一朗, 吉澤穰治, 秋葉直志. 【エンジョイ! 症例報告: 手術・治療の工夫 (II)】小児の正中頸囊胞に対する OK-432 (ビシバニール) による硬化療法. 小児外科 2015; 47(12): 1229-31.

- 2) 黒部 仁¹⁾, 大塚正彦¹⁾ (1川口市立医療センター). 幼児陰嚢内脂肪腫の1例. 日小泌尿会誌 2015; 24(1): 40-4.
- 3) 金岡祐司. 【血管エコー診断に必要な血行再建術の知識】腹部大動脈瘤の治療. 心エコー 2015; 16: 1070-8.
- 4) 金岡祐司, 大木隆生. 【大動脈ステントグラフト】ハイブリッド治療か, 分枝・閉塞ステントグラフト治療か. 心臓 2015; 47(6): 672-8.
- 5) 瀧澤玲央, 金岡祐司, 大木隆生. Juxtarenal AAA に対するステントグラフト. 腎臓内科・泌尿器科 2015; 1(4): 406-14.
- 6) 馬場 健, 金岡祐司, 大木隆生. 人工臓器 最近の進歩 人工血管の現状と最近の進歩. 人工臓器 2015; 44(3): 146-51.
- 7) 手塚雅博, 金岡祐司, 大木隆生. 【下肢静脈疾患治療における地殻変動】レーザー焼灼術. 日外会誌 2015; 116(3): 155-60.
- 8) 手塚雅博, 金岡祐司, 大木隆生. 【type II エンドリーク】EVAR 術後 Type II エンドリークに対する術前・後の対処法. 血管外科 2015; 34(1): 33-9.
- 9) 伊藤栄作¹⁾, 中林幸夫¹⁾, 原 圭吾¹⁾ (1川口市医療センター). 高齢女性の初発鼠径ヘルニアには大腿輪被覆が必要である. 日ヘルニア会誌 2015; 2(1): 2-5.
- 10) 平松友雅, 芦塚修一, 吉澤穰治. 【エンジョイ! 症例報告: 手術・治療の工夫 (I)】噴門形成術後再発例に対する ePTFE シートをプレジェットに用いた食道裂孔縫縮術. 小児外科 2015; 47(1): 28-32.

II. 総 説

- 1) 金森大輔, 吉澤穰治. 【消化器疾患の治療とケア】十二指腸潰瘍. こどもケア 2015; 10(5): 16-9.
- 2) 内田豪気, 吉澤穰治. 【知っておきたい脾臓の話題】脾臓の外科解剖. 小児外科 2015; 47(3): 231-4.
- 3) 大木隆生. 【下肢静脈疾患治療における地殻変動】下肢静脈瘤治療の地殻変動が外科医リクルートと育成に及ぼす影響と対策. 日外会誌 2015; 116(3): 171-4.
- 4) 金岡祐司, 大木隆生. 【大動脈疾患へのステントグラフト治療はどこまで進歩したか】Complex case への対応 TAA Arch TAA に対する Chimney technique. Coronary Intervent 2015; 11(3): 67-73.
- 5) 原 正幸, 金岡祐司, 大木隆生. I. 虚血性心疾患 I C. 大動脈疾患 28. 血管内治療を選択すべき胸部大動脈瘤, 胸腹部大動脈瘤はどのようなものか? 小室一成 (東京大) 監修. EBM 循環器疾患の治療 2015-2016. 東京: 中外医学社, 2015. p.140-4.
- 6) 孟 真 (横浜南共済病院), 石田 厚, 尾原秀明, 渋谷慎太郎. 最適な末梢動脈疾患 (PAD) の治療を考える 間歇性跛行 PAD 患者の治療方針. Cardio-

Vascular Contemp 2015 ; 4(1) : 99-105.

7) 星 俊子(埼玉慈恵病院), 墨 誠(埼玉県立循環器・呼吸器病センター). 【知っておきたい循環器疾患のCT・MRI(2)-胸部・腹部・末梢血管疾患 Case Review-】四肢末梢 深部静脈血栓症. 画像診断 2015 ; 35(9) : 1134-5.

III. 学会発表

- 1) 芦塚修一, 内田豪気, 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. (一般演題 257 : 小児 その他 1) 出生直後に緊急手術を必要とした CCAM (先天性嚢胞性腺腫様奇形) 症例の検討. 第 115 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4 月.
- 2) 西田ひかる, 平松友雅, 内田豪気, 大橋伸介, 桑島成央, 芦塚修一, 吉澤穰治, 大木隆生. (研修医・医学生ポスターセッション : 小児) 小児における単孔式経膈腹腔鏡補助下手術. 第 115 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4 月.
- 3) 芦塚修一, 内田豪気, 平松友雅, 桑島成央, 吉澤穰治, 大木隆生. (一般口演) Nuss 手術による治療終了後の再陥凹により再手術を施行した症例の検討. 第 52 回日本小児外科学会学術集会. 神戸, 5 月.
- 4) 金森大輔¹⁾, 芦塚修一, 内田豪気, 馬場優治, 織田豊¹⁾ (賛育会病院). (ポスターセッション) 小児腹腔鏡下単径ヘルニア修復術および停留精巣に対する若手医師の育成. 第 52 回日本小児外科学会学術集会. 神戸, 5 月.
- 5) 大橋伸介, 芦塚修一, 黄 義浩, 黒部 仁, 平松友雅, 桑島成央, 田中圭一朗, 馬場優治, 内田豪気, 金森大輔, 梶沙友里, 吉澤穰治, 大木隆生. (ポスターセッション) 胸骨正中切開で切除した縦隔巨大リンパ管腫の 1 例. 第 52 回日本小児外科学会学術集会. 神戸, 5 月.
- 6) 原田 篤¹⁾, 黒部 仁¹⁾, 大塚正彦¹⁾ (川口市立医療センター). (ポスターセッション) 磁気治療器誤飲により腸閉塞を来した 1 例. 第 52 回日本小児外科学会学術集会. 神戸, 5 月.
- 7) 内田豪気, 平松友雅, 桑島成央, 芦塚修一, 吉澤穰治, 大木隆生, 田中圭一郎, 黒部 仁¹⁾, 原田 篤¹⁾ (川口市立医療センター), 梶沙友里 (町田市民病院), 金森大輔 (賛育会病院), 大橋伸介, 杉原哲郎, 馬場優治 (東京都立小児医療センター). (ポスターセッション) FibroScan[®] を用いた胆道閉鎖症術後患児と健常児の肝線維化の比較. 第 52 回日本小児外科学会学術集会. 神戸, 5 月.
- 8) 平松友雅, 芦塚修一, 山田真里江, 杉原哲郎, 内田豪気, 桑島成央, 吉澤穰治, 大木隆生. (ポスターセッション) 超低出生体重児に対する NICU 内での手術に

関する検討. 第 52 回日本小児外科学会学術集会. 神戸, 5 月.

- 9) 谷島 和, 芦塚修一, 内田豪気, 平松友雅, 桑島成央, 吉澤穰治, 大木隆生. (ポスターセッション) Nuss 法パー留置期間中に合併した自然気胸の検討. 第 52 回日本小児外科学会学術集会. 神戸, 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) 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 3 例. 第 52 回日本小児外科学会学術集会. 神戸, 5 月.
- 11) 大木隆生. (Debate “JET2015 八番勝負”) EVT は循環器内科医の仕事である. JET2015 (Japan Endovascular Treatment Conference). 大阪, 2015 年 2 月.
- 12) 大木隆生. (私のインターベンション道) 大木隆生の道～末梢血管治療や動脈瘤治療をする循環器内科医に言いたいこと. JET2015 (Japan Endovascular Treatment Conference). 大阪, 2015 年 2 月.
- 13) 前田剛志, 金岡祐司, 大木隆生. EVT 時代におけるバイパス術の治療成績とその役割. JET2015 (Japan Endovascular Treatment Conference). 大阪, 2015 年 2 月.
- 14) 荻野秀光 (湘南鎌倉総合病院), 金岡祐司. (血管外科ライブ) Video Live : 大動脈瘤血管内治療の術中合併症と対策 (Bail out). JET2015 (Japan Endovascular Treatment Conference). 大阪, 2015 年 2 月.
- 15) 石田 厚, 手塚雅博, 馬場 健, 瀧澤玲央, 百川文健, 萩原 慎, 原 正幸, 前田剛志, 立原啓正, 金岡祐司, 大木隆生. 腹部大動脈瘤に対するステントグラフト治療の現状と近未来. 日本医工学治療学会第 31 回学術大会. 広島. 2015 年 3 月
- 16) 大木隆生, 東 信良 (旭川医科大), 駒井宏好 (関西医科大), 石田 厚, 重松邦広 (東京大), 尾原秀明 (慶應義塾大), 工藤敏文 (東京医科歯科大), 田中克典 (防衛医科大), 鬼塚誠二 (久留米大), 宮田哲郎 (国際医療福祉大). (シンポジウム 19 : 間欠性跛行に対する診断と治療) 間欠性跛行患者に対する侵襲的治療後に発生した重篤合併症 : 日本血管外科学会「患者本位ではない PAD 治療の全国実態調査」のサブ解析. 第 115 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4 月.
- 17) 金岡祐司, 小澤博嗣, 大森禎子, 手塚雅博, 瀧澤玲央, 馬場 健, 福島宗一郎, 百川文健, 萩原 慎, 宿澤孝太, 原 正幸, 金子健二郎, 前田剛志, 太田裕貴, 墨 誠, 黒澤弘二, 立原啓正, 戸谷直樹, 佐久田斉, 石田 厚, 大木隆生. (シンポジウム 4 : B 型大動脈解離に対する治療戦略-遠隔成績と問題点-(Video)) 慢性解離性大動脈瘤に対する血管内治療の治療戦略と初期・中期成績. 第 115 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4 月.
- 18) 佐久田斉. (一般演題 13 : 末梢血管 1) 大伏在静脈

弁不全に対する血管内レーザー焼灼術：大伏在静脈起始部における遺残分枝に関する前向き研究. 第115回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4月.

- 19) 前田剛志, 金岡祐司, 小澤博嗣, 大森慎子, 手塚雅博, 馬場 健, 百川文健, 福島宗一郎, 瀧澤玲央, 萩原 慎, 宿澤孝太, 原 正幸, 金子健二郎, 太田裕貴, 墨 誠, 黒澤弘二, 立原啓正, 戸谷直樹, 佐久田斉, 石田 厚, 大木隆生. (パネルディスカッション 22: Pararenal AAA に対する治療戦略-EVAR vs. Open-(Video)) 当科における傍腎動脈腹部大動脈瘤に対する治療成績. 第115回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4月.
- 20) 原 正幸, 小澤博嗣, 大森慎子, 手塚雅博, 馬場 健, 百川文健, 福島宗一郎, 瀧澤玲央, 萩原 慎, 宿澤孝太, 金子健二郎, 前田剛志, 太田裕貴, 墨 誠, 黒澤弘二, 立原啓正, 戸谷直樹, 佐久田斉, 石田 厚, 金岡祐司, 大木隆生. (一般演題 235: 大血管 ステンントグラフト 1) TEVAR時のアクセストラブルの検討. 第115回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4月.

IV. 著 書

- 1) 吉澤穰治. Ⅲ. 疾患紹介 5. 腹部腫瘍の初発症状. 東京都小児がん診療連携協議会編. 小児がん診断ハンドブック. 改訂第2版. 東京: 東京都小児がん診療連携協議会編, 2016. p.24-5.
- 2) 大木隆生. Ⅱ部 Chapter1. アメリカのアカデミアを勝ち抜く $10+\alpha$ の方法-海外留学のススメ(1)-. 日米医学医療交流財団編. 心臓外科診療にみる医学留学へのパスポート: シリーズ日米医学交流 No.15. 東京: はる書房, p.249-60.
- 3) 大木隆生. 医療再生: 日本とアメリカの現場から. 集英社. 2016.
- 4) 金岡祐司, 石田 厚, 大木隆生. 第I章: 腹部大動脈近位部の要因 B. Short neck (ショートネック) 1. Snorkel EVAR. 宮本伸二¹⁾, 本郷哲央¹⁾ (1大分大) 編. イラストでわかる実施困難症例の大動脈ステントグラフト. 東京: 南江堂, 2015. p.28-38
- 5) 金岡祐司, 石田厚, 大木隆生. 第II章: 腹部大動脈遠位部の要因 B. Tortuous iliac artery 1. INCRAFT AAA Stent-Graft System. 宮本伸二¹⁾, 本郷哲央¹⁾ (1大分大) 編. イラストでわかる実施困難症例の大動脈ステントグラフト. 東京: 南江堂, 2015. p.78-83.

V. その他

- 1) 宿澤孝太, 戸谷直樹, 百川文健, 福島宗一郎, 秋葉直志, 大木隆生. 破裂性胸部大動脈瘤に対して chimney technique を用いた胸部ステントグラフト内挿術と二次的コイル塞栓術で救命し得た1例. 日心臓血管外会誌; 2015; 44(4): 228-31.

2) 伊藤栄作, 中林幸夫, 馬場優治, 伊藤恵理子, 原圭吾, 野秋朗多, 黒部 仁, 栗原和直, 大塚正彦. 小腸間膜裂孔ヘルニア陥頓による絞扼性イレウスの1例. 埼玉医会誌 2015; 49(2): 414-8.

3) 伊藤栄作¹⁾, 大平寛典¹⁾, 吉田 昌¹⁾, 柳澤 暁¹⁾, 山内栄五郎¹⁾, 鈴木 裕¹⁾ (1国際医療福祉大). 磁石誤飲と磁石肛門内挿入による小腸直腸瘻の1例. 日臨外会誌 2015; 76(2): 332-7.

4) 伊藤栄作¹⁾, 大平寛典¹⁾, 斉藤庸博¹⁾, 柳 舜仁¹⁾, 鈴木範彦¹⁾, 筒井信浩¹⁾, 吉田 昌¹⁾, 柳澤 暁¹⁾, 山内栄五郎¹⁾, 鈴木 裕¹⁾ (1国際医療福祉大). 下部食道・噴門狭窄に対する経皮経食道胃管留置術 (PTEG). Prog Dig Endosc 2015; 86(1): 108-12.

5) 伊藤栄作¹⁾, 大平寛典¹⁾, 斉藤庸博¹⁾, 柳 舜仁¹⁾, 鈴木範彦¹⁾, 筒井信浩¹⁾, 吉田 昌¹⁾, 柳澤 暁¹⁾, 鈴木 裕¹⁾ (1国際医療福祉大). 結腸人工肛門経路の創傷により小腸脱出をきたした1例. 日本外科系連会誌 2015; 40(5): 880-4.

整形外科学講座

- 教授：丸毛 啓史 膝関節外科，骨・靭帯の生化学
- 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に外向中)
- 教授：田中 孝昭 膝関節外科
(国立病院機構宇都宮病院に外向中)
- 准教授：曾雌 茂 脊椎外科，骨代謝
- 准教授：舟崎 裕記 肩関節外科，スポーツ傷害
(兼・スポーツ医学研究室)
- 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
(国立病院機構西埼玉中央病院に外向中)
- 准教授：斎藤 充 膝関節外科，骨代謝
- 講師：藤井 英紀 股関節外科
- 講師：池田 亮 膝関節外科
- 講師：加藤 壮紀 肩関節外科

教育・研究概要

I. 反復性肩関節脱臼に対する鏡視下 Bankart 修復術の術後成績

反復性肩関節脱臼の男性 74 例，女性 26 例（平均年齢：30 歳）の計 100 例，103 肩（追跡率 72%）に対して行った鏡視下 Bankart 修復術の術後 2 年以上（平均経過観察期間：4 年 10 か月）の成績を調査した。術後の再発率は 13.6% で，10 代の再発率が最も高く，24% であった。再発にはスポーツ活動が最も関連しており，また，大きな関節窩骨欠損と Hill-Sachs lesion を有する 2 例中 2 例が再発した。当科での鏡視下バンカート修復術は過去の報告と比べてほぼ同様の再発率となっており，比較的安定した中期成績が得られていた。しかし，10 代のコンタクトスポーツ選手や大きな関節窩骨欠損や Hill-Sachs lesion を有する症例に対する追加術式の検討が必要と考えた。

II. 手外科班の近況

Dupuytren 拘縮に対する治療として，昨年より，コラーゲン分解酵素の注射製剤であるザイアフレックスが日本でも導入され，本学でも使用可能となった。それに伴い，一昨年度と比較して，Dupuytren 拘縮に対する病的腱膜切除術の手術件数は減少した。しかし，患者にとっては注射製剤の方が，従来の観血的治療と比べ，肉体的および時間的負担が軽減することから好評のようである。Dupuytren 拘縮の

みならず，手外科医が扱う領域は外傷（骨折，腱断裂，神経血管損傷）から変性疾患や腫瘍まで疾患が多岐にわたる。さらに，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。このため，全体の手術件数は一昨年より増加している。また，手術症例のみならず保存症例においても，作業療法士とともに機能回復のため，日々外来にて親密に治療を進めている。

III. Monoaxial PPS（経皮的椎弓根スクリュー）システムを使用した脊椎破裂骨折の治療

脊椎破裂骨折は不安定な骨折であるため，脊椎の安定性を獲得する必要がある。従来の前方支柱の再建 + 固定術では良好な成績が得られるが，高齢者では手術侵襲が高く，躊躇することもある。近年，本疾患に対する PPS による instrumentation without fusion で良好な成績が報告され，後方からのより低侵襲な手術が可能となり，高齢者に対する適応も広がった。PPS without fusion の問題点は術後の矯正損失（後弯変形の残存）であり，当初は multiaxial スクリューを用いていたため，従来法より高頻度に矯正損失を認めた。我々は，これらの欠点を解決するために，monoaxial PPS システムを使用した方法で施行している。それにより，従来の脊椎再建術と比較しても遜色ない矯正の獲得・保持が見込まれ，さらに，手術の低侵襲化により早期離床が可能となり，有用な治療と考える。

IV. セメントレスカップの短期 X 線学的成績：新世代コーティングと従来型プラズマプレーの比較検討

Highly porous metal と呼ばれる新世代コーティングは，高い摩擦係数および海綿骨と類似した 3 次元構造を有し，従来型のコーティングに比べ，優れた骨との生物学的固定が期待されている。我々の研究の目的は，この新世代コーティングを有するカップ（REG: Biomet）103 股の短期 X 線成績を従来型（PPS: Biomet）103 股と比較検討することである。その結果，RBG の成績は不良であり，術後には RBG で 10 股，PPS で 4 股の initial gap を認め，経過中に RBG で 8 股，PPS では 4 股に gap の消失が観察された。術後平均 20 か月の最終観察時には，より効率にカップ周囲の reactive line が観察された。不良な X 線成績が特定の手術手技と関連したものかなど，さらなる検討が必要である。

V. Patient-matched instruments (PMI) を用いた人工膝関節置換術 (TKA) の有効性および TKA 術後せん妄発症に関与する危険因子の検討
人工膝関節の長期安定性には、術前計画にのっとった正確な骨切りによる至的位置へのインプラント設置が重要になる。PMI は、術前の画像情報をもとに個々の患者に適合して作製した膝関節鋳型であり、コンピューター支援による新たな医療技術の一つになる。我々は、この PMI を用いて施行した TKA 症例の術後単純 X 線像評価によって、従来法に比較しより高い精度でコンポーネントを設置することが可能であることを示した。また、TKA 術後成績に影響を与える術後せん妄に注目し、その頻度と危険因子を検討した結果、術前 Hb 値および睡眠薬服用歴がせん妄発症リスクを高めることが明らかになった。いずれの結果も、TKA の長期成績を向上する上で有効な手技と予防に繋がることが期待される。

VI. 荷重位 CT と 3 次元解析システムを用いた外反母趾患者における母趾列の可動性評価

外反母趾では、母趾列の第 1 TMT 関節を中心とする hypermobility が存在し、荷重により 3 次元的なアライメント変化が起り、変形が増悪する。今回我々は、オリジナル荷重装置を用いて足部 CT を撮影し、母趾列の各関節の可動性を 3 次元的に解析し、外反母趾群と正常群で比較検討した。外反母趾群が、荷重負荷により健全群に比べて有意に大きく変化したのは、舟状骨の距骨に対する背屈、内側楔状骨の舟状骨に対する外返しおよび外転、さらに、第 1 中足骨の内側楔状骨に対する背屈、内返し、内転であった。外反母趾では第 1 TMT 関節の hypermobility が主な変形要因として注目されてきたが、本検討では母趾列を構成する第 1 TMT 関節以外の関節でも変位がみられ、hypermobility は、母趾列全体に及ぶことが示唆された。

VII. 生活習慣病における骨折リスク上昇の機序の解明

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) 例では、骨折リスクが高まることが知られている。しかし、COPD 症例において骨強度が低下するメカニズムは明らかではない。骨強度は骨密度と骨質によって規定されるが、COPD 症例では骨密度の低下による骨強度の低下が、骨折リスクを高めていると考えられてきた。しかし、最近の研究から、COPD での骨折リスクの上昇は骨密度の低下のみでは説明できないことが明らかになっ

た。COPD 例の骨分析により、骨コラーゲンに悪玉架橋である終末糖化産物 (Advanced glycation end products: AGEs) の過形成が生じていることがわかった。

「点検・評価」

1. 基礎研究に関して

当講座での骨代謝や骨形成に関する研究は、国内外から高い評価を得ている。骨代謝における研究では、どのような疾患で、どのようにして骨脆弱化が引き起こされるのかについて、低骨密度型骨粗鬆症、骨質低下型骨粗鬆症、低骨密度+骨質低下型骨粗鬆症の 3 つのタイプに分け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ともに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。

β -リン酸 3 カルシウム (β -TCP) に関する研究では、当講座が先駆的な役割を果たしている。 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 つの班にわけて診療を行っている。どの分野も、専門性が高く、活発な学術活動が行われている。

肩関節領域では、反復性肩関節脱臼に対する鏡視下 Bankart 修復術の術後成績を調査した。当科での鏡視下 Bankart 修復術は過去の報告と比べてほぼ同様の再発率となっており、比較的安定した中期成績が得られていた。しかし、10 代のコンタクトスポーツ選手や大きな関節窩骨欠損や Hill-Sachs lesion を有する症例に対する追加術式の検討が必要と報告している。

膝関節領域では、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, Hayashi H, Sakamoto K, Tsuruga R, Marumo K. Arthroscopic release of flexor hallucis longus tendon sheath in female ballet dancers: dynamic pathology, surgical technique and return to dancing performance. *Arthrosc Tec* 2015; 4(6) : 769-74.
- 2) Saito M, Grynepas MD (Mount Sinai Hosp), Burr DB¹⁾, Allen MR¹⁾ (¹Indiana Univ), Smith SY²⁾, Doyle N²⁾ (²Charles River Laboratories Preclinical Services Montreal), 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* 2015; 73 : 8-15.
- 3) Saito M, Kida Y, Nisizawa T, Arakawa S, Okabe H, Seki A (HAMRI), Marumo K. Effects of 18-month treatment with bazedoxifene on enzymatic immature and mature cross-links and non-enzymatic advanced glycation end products, mineralization, and trabecular microarchitecture of vertebra in ovariectomized monkeys. *Bone* 2015; 81 : 573-80.
- 4) Ikeda R, Ling J¹⁾, Cha M¹⁾, Gu JG¹⁾ (¹Univ Alabama at Birmingham). In situ patch-clamp recordings from Merkel cells in rat whisker hair follicles, an experimental protocol for studying tactile transduction in tactile-end organs. *Mol Pain* 2015; 11 : 23.
- 5) Kimura T, Kubota M, Taguchi T, Suzuki N, Hattori A, Marumo K. Ability of a novel foot and ankle loading device to reproduce loading conditions in the standing position during computed tomography. *J Med Device* 2015; 9(4) : 044506
- 6) Arakawa S, Saito M, Kubota M, Marumo K. Applying low-intensity pulsed ultrasounds (LIPUS) to a zoledronate-associated atypical femoral shaft fracture without cessation of zoledronate therapy for 3 years follow up : a case report. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015; 12(3) : 269-72.
- 7) Amano K (Saitama Med Univ), Matsubara T (Matsubara Mayflower Hosp), Tanaka T (Utsunomiya Natl Hosp), Inoue H (Inoue Hosp), Iwahashi M (Higashi Hiroshima Memorial Hosp), Kanamono T (Nagano Red Cross Hosp), Nakano T (St. Mary's Hosp), Uchimura S (Kanzaki Municipal General Hosp), Izumihara T (Izumihara Rheumatoid Arthritis and Internal Med Clin), Yamazaki A (Bristol-Myers), Karyekar CS (Bristol-Myers Squibb), Takeuchi T (Keio Univ) : Japan Abatacept Study Group. Long-term safety and efficacy of treatment with subcutaneous abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis who are methotrexate inadequate responders. *Mod Rheumatol* 2015; 25(5) : 665-71.
- 8) Imoto Y¹⁾, Tsubota R¹⁾, Kawabe M¹⁾, Saito M, Marumo K, Matsukawa M¹⁾ (¹Doshisha Univ). Effects of abnormal crosslinks on hypersonic longitudinal wave velocity in bovine cortical bone. *Glycative Stress Res* 2015; 2(4) : 101-7.
- 9) Abd-Elsayed AA¹⁾²⁾ (²Univ Wisconsin), Ikeda R, Jia Z¹⁾³⁾ (³Hebei Med Univ), Ling J¹⁾⁴⁾, Zuo X¹⁾, Li M⁵⁾⁶⁾ (⁵Johns Hopkins Univ, ⁶ GlaxoSmithKline), Gu JG¹⁾⁴⁾ (¹Univ Cincinnati, ⁴Univ Alabama at Birmingham). KCNQ channels in nociceptive cold-sensing trigeminal ganglion neurons as therapeutic targets for treating orofacial cold hyperalgesia. *Mol Pain* 2015; 11 : 45.
- 10) Taguchi T, Kubota M, Saito M, Hattori H, Kimura T, Marumo K. Quantitative and qualitative change of collagen of achilles tendons in rats with systemic administration of glucocorticoids. *Foot Ankle Int* 2016; 37(3) : 327-33.
- 11) Kayama T, Mori M¹⁾²⁾, Ito Y¹⁾, Matsushima T¹⁾, Nakamichi R¹⁾, Suzuki H¹⁾, Ichinose S¹⁾, Saito M, Marumo K, Asahara H¹⁾²⁾³⁾ (¹Tokyo Med Dent Univ, ²Natl Inst Child Health Development, ³Scripps Res Inst). Gtf2ird1-dependent Mohawk expression regulates mechanosensing properties of the tendon. *Mol Cell Biol* 2016; 36(8) : 1297-309.
- 12) Shinno Y¹⁾, Ishimoto T¹⁾, Saito M, Uemura R¹⁾, Arino M¹⁾, Marumo K, Nakano T¹⁾, Hayashi M¹⁾ (¹Osaka Univ). Comprehensive analyses of how tubule occlusion and advanced glycation end-products diminish strength of aged dentin. *Sci Rep* 2016; 6 : 19849.
- 13) Jia Z¹⁾²⁾ (² Hebei Med Univ), Ikeda R, Ling J¹⁾³⁾, Viatchenko-Karpinski V³⁾, Gu JG¹⁾³⁾ (¹Univ Cincinnati, ³Univ Alabama at Birmingham). Regulation of Piezo2 mechanotransduction by static plasma membrane tension in primary afferent neurons. *J Biol Chem* 2016; 291(17) : 9087-104. Epub 2016 Feb 29.
- 14) 大谷卓也, 川口泰彦, 藤井英紀, 上野 豊, 羽山哲生, 阿部敏臣, 村上宏史, 丸毛啓史. 不安定型大腿骨頭すべり症治療における骨頭壊死の予防 閉鎖的徒手整復から関節切開法へ. *日小児整外会誌* 2015; 24(1) : 23-8.
- 15) 曾雌 茂, 井上 雄, 木田吉城, 篠原 光, 石塚怜

王, 丸毛啓史. 当科における透析脊椎症の術後成績 生命予後と患者満足度. 東日整災外会誌 2015; 27(2): 136-9.

- 16) 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤壮紀, 加藤基樹, 丸毛啓史. 中高年スポーツ愛好家の腱板全層断裂に対する保存的治療有効例のスポーツ活動評価. 肩関節 2015; 39(2): 459-62.
- 17) 茶藪昌明, 山元 駿, 田中孝昭, 丸毛啓史. 経筋膜椎弓根スクリュー刺入による後方腰椎椎体間固定術の低侵襲性の検討. J Spine Res 2015; 6(8): 1273-7.
- 18) 茶藪昌明, 田中孝昭. 特発性脊柱側弯症に対する身長発育最大速度と弯曲進行最大速度の関連性. J Spine Res 2015; 6(11): 1599-602.
- 19) 戸野塚久紘, 杉山 肇, 羽山哲生, 村山雄輔, 丸毛啓史. 股関節鏡視下手術後における血清CK値の上昇. 股関節鏡手術後における血清CK値の上昇. Hip Joint 2015; 41: 237-41.
- 20) 西沢哲郎, 吉田 衛, 北里精一朗, 丸毛啓史. 人工膝関節置換術後の静脈血栓塞栓症予防における低用量フォンダパリヌクスとエンドキサパン, エノキサパリンの比較. 日人工関節会誌 2015; 45: 659-60.
- 21) 平松智裕, 杉山 肇, 戸野塚久紘, 比江島欣慎, 羽山哲生, 斎藤 充, 丸毛啓史. JHEQによる股関節鏡手術の評価. Hip Joint 2015; 41: 12-7.
- 22) 山元 駿, 茶藪昌明, 熊谷吉夫, 田中孝昭, 丸毛啓史. 胸椎・腰椎疾患に対する経筋膜的椎弓根スクリューの刺入精度の検討. J Spine Res 2015; 6(8): 1287-90.
- 23) 天神彩乃, 藤井英紀, 川口泰彦, 上野 豊, 羽山哲生, 阿部敏臣, 村上宏史, 高橋 基, 大谷卓也, 丸毛啓史. 人工股関節全置換術後における静脈血栓症予防低用量ワルファリンとエンドキサパンの比較. 日人工関節会誌 2015; 45: 41-2.

II. 総 説

- 1) 杉山 肇. 【人工股関節置換術】(Part1) Primary THA セメントレスTHA (理論と歴史的変遷). Bone Joint Nerve 2015; 5(4): 687-93.
- 2) 舟崎裕記. 【実地内科医を訪れる他科の疾患の日常診療と対処法—その1 (小児科・精神科・皮膚科・整形外科) して良いことと, してはいけないこと】実地内科医の診療と専門医との連携の実際と留意点. 整形外科疾患 五十肩. Med Pract 2015; 32(8): 1355-7.
- 3) Saito M, Marumo K. Effects of collagen crosslinking on bone material properties in health and disease. Calcif Tissue Int 2015; 97(3): 242-61.
- 4) 藤井英紀, 大谷卓也, 丸毛啓史. 【人工股関節置換術】(Part1) Primary THA 後方進入における後方軟部組織修復 (前方法との比較を含めて). Bone Joint

Nerve 2015; 5(4): 719-24.

- 5) 池田 亮. 触覚検出の細胞分子機構. PAIN RES 2015; 30(4): 208-15.
- 6) 篠原 光, 小林俊介, 中島由晴, 篠原 恵, 石塚怜王, 曾雌 茂. 【最小侵襲脊椎安定術 (MISt) の実際】脊椎・骨盤外傷に対するMIStの最新知見. 脊椎脊髄ジャーナル 2015; 28(5): 467-74.
- 7) 林 大輝, 黒坂大三郎, 丸毛啓史. 整形外科最新トピックス 長方形引き型ダイレーターを用いたBTB法による膝前十字靭帯再建術の工夫. 整外 Surg Tech 2015; 5(6): 107-12.
- 8) 嘉山智大, 斎藤 充, 丸毛啓史. 【運動器系の制御機構と疾患】細胞外マトリックスからみた運動器の生理と疾患. Clin Calcium 2015; 25(8): 1155-61.
- 9) 平松智裕, 杉山 肇, 斎藤 充, 丸毛啓史. 【人工股関節置換術】評価JOA hip scoreとJHEQ score. Bone Joint Nerve 2015; 5(4): 677-86.

III. 学会発表

- 1) 前田和洋, 千野博之, 奥津裕也, 湯川充人, 三橋 真, 丸毛啓史. (一般演題 25: 腫瘍) 四肢に発生した神経鞘腫の治療成績. 第58回日本手外科学会学術集会. 東京, 4月.
- 2) 伊室 貴, 曾雌 茂, 丸毛啓史. 腰椎疾患の周術期における静脈血栓塞栓症の効率的な検索方法. 第44回日本脊椎脊髄病学会学術集会. 福岡, 4月.
- 3) 木村 正, 窪田 誠, 田口哲也, 服部英和, 皆川和彦, 磯谷綾子, 坂本佳那子, 鈴木直樹, 服部麻木, 丸毛啓史. 荷重位CTを用いた外反母趾患者における母趾列の不安定性評価. 第54回日本生体医工学会大会. 名古屋, 5月.
- 4) 杉山 肇, 戸野塚久紘, 勝又壮一, 羽山哲生, 藤井英紀, 丸毛啓史. (シンポジウム 5: 初期変形性股関節症に対する関節温存手術の現状と展望) 股関節鏡視下手術の現状と展望. 第88回日本整形外科学会学術総会. 神戸, 5月.
- 5) 斎藤 充, 丸毛啓史. (シンポジウム 17: 非定型骨折の実態と対策) 非定型骨折をおこす骨の骨質. 第88回日本整形外科学会学術総会. 神戸, 5月.
- 6) 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤壮紀, 加藤基樹, 丸毛啓史. (一般演題口演: 腱板・評価) 腱板全層断裂の保存的治療におけるMRIの経時的変化: 疼痛と高輝度変化の相関. 第88回日本整形外科学会学術総会. 神戸, 5月.
- 7) 大森俊行, 丸毛啓史, 斎藤 充, 黒坂大三郎, 小澤美貴, 池田 亮, 宮坂輝幸. (一般口演 9: TKAI) Measured resection techniqueを用いたTKAにおける大腿骨側回旋設置至適角度について: Navigation systemを用いた定量的評価. 第7回日本関節鏡・膝・

- スポーツ整形外科学会. 札幌. 6月.
- 8) 曾雌 茂, 舟崎裕記, 丸毛啓史. (シンポジウム9: 神経線維腫症1型の診断と治療) 神経線維症(1)の診断と治療/整形外科の立場から. 第31回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会. 網走, 5月.
 - 9) 篠原 恵, 高橋由香里, 池田 亮, 鈴木澤朋和, 丸毛啓史, 加藤総夫. (シンポジウム: 脳の統合的理解を目指した小動物用高磁場MRIの活用) マンガン造影MRIを用いた炎症性疼痛モデルの脳機能画像解析. 第38回日本神経科学大会. 神戸, 7月.
 - 10) Arakawa S, Maruyama Y, Kuramoto A, Shirakawa J, Saito M, Marumo K, Nagai R. Establishment of method for the determination of Advanced Glycation End-products (AGEs) in human bone and cartilage using liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). 12th International Symposium on the Maillard Reaction. Tokyo, Sept.
 - 11) 斎藤 充, 丸毛啓史. (シンポジウム5: 骨代謝研究と骨粗鬆症治療) 骨粗鬆症治療における骨質評価の重要性. 第30回日本整形外科学会基礎学術集会. 富山, 10月.
 - 12) 窪田 誠, 田口哲也, 服部英和, 木村 正, 皆川和彦, 磯谷綾子, 坂本佳那子, 丸毛啓史. (一般: 画像3) 腓骨筋腱障害の病態に関する検討. 第40回日本足の外科学会・学術集会. 浦安, 10月.
 - 13) 平松智裕, 杉山 肇, 戸野塚久紘, 比江島欣慎, 羽山哲生, 丸毛啓史. (パネルディスカッション6: 股関節疾患のQOL評価の活用) 日本整形外科学会股関節疾患評価質問票 (JHEQ) による股関節鏡手術の評価. 第42回日本股関節学会学術集会. 大阪, 10月.
 - 14) 斎藤 充, 丸毛啓史. (シンポジウム: 骨粗鬆症における薬剤療法の進歩-私の薦める薬剤: その適応と注意点-) エストロゲン受容体モジュレーター (SERM). 第43回日本関節病学会. 札幌, 11月.
 - 15) 大谷卓也, 藤井英紀, 川口泰彦, 羽山哲生, 村上宏史, 阿部敏臣, 高橋 基, 河本豊広, 丸毛啓史. (シンポジウム4: 人工股関節置換術における最小侵襲の再考) 整形外科と人工股関節置換術における低侵襲を再考する. 第21回日本最小侵襲整形外科学会. 東京, 11月.
 - 16) Arakawa S, Maruyama Y¹⁾, Shirakawa J¹⁾, Saito M, Marumo K, Nagai R¹⁾ (¹⁾Tokai Univ). (Poster presentations) Determination of N ϵ - (carboxymethyl) lysine (CML) in bones of streptozotocin-induced diabetic rats using LC-MS/MS and its comparison with bone strength. 7th AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metabolism and Reproduction. Nov, Hong Kong.
 - 17) 斎藤 充, 丸毛啓史. (シンポジウム1: 総合健診とロコモティブシンドローム: 総合健診における高齢者健診の実施に向けて) 生活習慣病と運動器疾患 (特に骨と生活習慣病). 日本総合健診医学会第44回大会. 東京, 1月.
 - 18) 篠原 光, 中島由晴, 小林俊介. (シンポジウム: MISt 骨粗鬆症への挑戦) 骨粗鬆症性椎体骨折に対するXLIF corpectomy. 第7回日本MISt研究会. 仙台, 2月.
 - 19) 藤井英紀, 羽山哲生, 阿部敏臣, 村上宏史, 高橋 基, 川口泰彦, 大谷卓也, 杉山 肇, 丸毛啓史. (パネルディスカッション10: 【現状と課題】THAアプローチの選択) Antero-lateral supineアプローチの実際と有用性. 第46回日本人工関節学会. 大阪, 2月.
 - 20) Kayama T, Mori M, Ito Y, Nakamichi R, Matsushima T, Ichinose S, Saito M, Marumo K, Asahara H. (NIRA presentation session 24: Tendon and intervertebral disc) Elucidating the transcriptional network of mechanosensitive tendon master gene Mohawk (Mkx). ORS (Orthopaedic Research Society) 2016 Annual Meeting. Orland, Mar.
- #### IV. 著 書
- 1) 杉山 肇. 第3章: 股関節・骨盤部の臨床診断各論 思春期・青年期 (スポーツ障害・外傷含む) 3. FAI (femoroacetabular impingement). 吉矢晋一 (兵庫医科大学), 帖佐悦男 (宮崎大), 田中康仁 (奈良県立医科大) 編. 下肢臨床症候の診かた・考え方. 東京: 南山堂, 2015. p.57-9.
 - 2) Saito M, Marumo K. Part I: Basic research and assessments 3. Collagen cross-links as a determinant of bone quality. In: Shimada Y¹⁾, Miyakoshi N¹⁾ (¹⁾Akita Univ), eds. Osteoporosis in orthopaedics: assessment and therapeutic options. Tokyo: Springer Japan, 2015. p.35-54.
 - 3) 篠原 光, 曾雌 茂. II. Instrumentation B. 後方6. 腰椎 4) 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. 戸山芳昭 (慶應義塾大), 花北順哉 (平成会藤枝平成記念病院) 編. 脊椎脊髄の手術: 第II巻. 東京: 三輪書店, 2015: p.351-9.
 - 4) 前田和洋, 斎藤 充, 丸毛啓史. Chapter 7: Question & Answer 5. 酸化ストレスが骨質を劣化するメカニズムについて教えてください. 松本俊夫 (徳島大), 杉本利嗣 (島根大) 編. 糖尿病と骨代謝: ファーマナビゲーター. 大阪: メディカルレビュー社, 2015. p.290-5.

V. その他

- 1) 舟崎裕記, 斎藤 充, 曾雌 茂, 太田有史. II. 分担研究報告 7. 神経線維腫症 I 型 (NF-1) 患者の骨代謝に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立 平成 26 年度総括・分担研究報告書 2015; 73-4.
- 2) 藤井英紀. X 線診断 Q&A: 股関節に発生した滑膜性骨軟骨腫症. 整形外科 2015; 66(5): 463-4.
- 3) 篠原 光. 最小侵襲脊椎外科領域 (MISt) における最新知見: MIS-long fixation から XLIF corpectomy まで. GE today: in Technology 2015; 47: 30-2.

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
准教授: 高尾 洋之	先端医療情報技術
講師: 海渡 信義	てんかん
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
講師: 大橋 洋輝	脊椎脊髄疾患, スポーツ外傷
講師: 郭 樟吾	頭蓋底外科, 脊椎脊髄疾患 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、CFD 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と、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。その一つが脳卒中診療のための医療連携ネットワークである。当院では他病院との連携を強化するべく、cloud system を用いた新たな病院間連携ネットワークの構築を開始した。現在、このネットワークを活用し、脳卒中診療、患者紹介に役立っている。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一つとして知られる樹状細胞は、体外での効率的な誘導が可能になって以降、悪性腫瘍に対するワクチン療法のマテリアルとして注目されている。抗原を取り込んだ成熟樹状細胞は、主要組織適合抗原 MHC class I & II 上にその抗原情報を提示し、CD80 等の co-stimulatory molecule 刺激や IL-12 等のサイトカイン刺激とともに、それぞれ CD8⁺T cell と CD4⁺T cell に対して抗原提示を行い、抗原特異的な cytotoxic T lymphocyte (CTL) や type I helper T cell (Th1) を誘導する。我々は、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 包埋カチオン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ケ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、悪性神経腫等々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、本講座の特色の一つでもある。本講座では、主に3つの事柄を行っており、継続されている。

1. スポーツにおける頭部外傷の現状調査

個々のスポーツ団体での現場の把握が十分でない場合が多く、多方面からの調査が必要であり、日本臨床スポーツ医学会、日本脳神経外傷学会と共同で調査を行っている。その結果からは、ウィンタースポーツでの重症頭部外傷の多さが浮き彫りにされた。

2. 脳振盪の重要性に関する啓発活動

脳振盪は直後には致命的合併症を起し得ることの重要性と脳振盪の繰り返しにより、認知機能障害などの慢性脳損傷が多く見られることを、各種スポーツ関連事業、書籍などを通して啓発活動を続けている。

3. シミュレーションを用いた頭部外傷メカニズムの解析

頭部外傷メカニズムは不明な点が多いが、適切なシミュレーションモデルを作成することで、検討を加えることが出来た。これにより、メカニズムの解析のみならず、頭部外傷の際の脳損傷の予防手段の模索に役立つものと思われ、他大学と共同研究を続けている。

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路の狭窄を来しているのは下垂した小脳扁桃と歯突起などによる腹側よりの圧迫である。術前の MRI よりこれらの程度が、大孔減圧術による空洞縮小効果に影響があるかを検討している。

V. 脊椎脊髄疾患

臨床活動においては、日本で最多の手術件数である脊髄空洞症をはじめ、各種脊椎変性疾患、脊髄腫瘍、血管内治療とリンクした脊髄血管障害など、多岐にわたり都内でも有数の症例を扱っている。また、整形外科との共同での手術も頻回に行われるようになり、脊椎脊髄外来を両科合同で発足した。

臨床研究としては、変形性頸椎症に対する手術療法の一つである頸椎椎弓形成術に使用する新しいインプラントを開発し、大学の倫理委員会を通して手術で用い、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) Sano H¹⁾, Satoh A¹⁾, Murayama Y¹⁾, Kato Y¹⁾ (¹WFNS Cerebrovascular Diseases and Therapy Committee), Origasa H (Univ Toyama), Inamasu J (Fujita Health Univ), Nouri M (Teherun Univ), Cherian L (COMS Bharatpur), Saito N (Japan Neurosurgical Soc), members of the 38 registered institutions and WFNS Cerebrovascular Disease & Treatment Committee. Modified World Federation of Neurosurgical Societies subarachnoid hemorrhage grading system. *World Neurosurg* 2015; 83(5): 801-7.
- 2) Etminan N¹⁾, Brown RD Jr²⁾, Beseoglu K¹⁾, Juvela S (Univ Helsinki), Raymond J (Notre-Dame Hosp), Morita A (Nippon Med Sch), Torner JC³⁾, Derdeyn CP⁴⁾, Raabe A (Inselpital), Mocco J (Vanderbilt Univ), Korja M⁵⁾, Abdulazim A¹⁾, Amin-Hanjani S (Univ Illinois), Al-Shahi Salman R (Univ Edinburgh), Barrow DL (Emory Univ), Bederson J (Mount Sinai Health System), Bonafe A (CHU Montpellier), Dumont AS (Tulane Univ), Fiorella DJ (Stony Brook Univ), Gruber A (Med Univ Vienna), Hankey GJ⁶⁾⁷⁾ (⁷Univ Western Australia), Hasan DM³⁾ (³Iowa Univ), Hoh BL (Univ Florida), Jabbour P⁸⁾, Kasuya H (Tokyo Women's Univ), Kelly ME (Univ Saskatchewan), Kirkpatrick PJ (Univ Cambridge), Knuckey N⁶⁾ (⁶Sir Charles Gairdner Hosp), Koivisto T (Univ Eastern Finland), Krings T⁹⁾, Lawton MT (Univ California), Marotta TR¹⁰⁾, Mayer SA (Ican Sch Med Mount Sinai), Mee E (Auckland City Hosp), Pereira VM⁹⁾ (⁹Univ Health Network), Molyneux A (Univ Oxford), Morgan MK (Macquaire Univ), Mori K (Natl Defense Med Coll), Murayama Y, Nagahiro S (Univ Tokushima), Nakayama N (Hokkaido Univ), Niemelä M⁵⁾ (⁵Helsinki Univ), Ogilvy CS (Harvard Med Sch), Pierot L (Univ Hosp Reims), Rabinstein AA²⁾, Roos YB¹¹⁾, Rinne J¹¹⁾ (¹¹Turku Univ), Rosenwasser RH⁸⁾ (⁸Thomas Jefferson Univ), Ronkainen A (Tampere Univ), Schaller K (Geneva Univ), Seifert V¹²⁾, Solomon RA¹³⁾, Spears J¹⁰⁾, Steiger HJ¹⁾, Vergouwen MD¹⁴⁾, Wanke I¹⁵⁾, Wermer MJ (Leiden Univ), Wong GK (Chinese Univ Hong Kong), Wong JH (Univ Calgary), Zipfel GJ⁴⁾ (Washington Univ), Connolly ES Jr¹³⁾ (¹³Columbia Univ), Steinmetz H¹²⁾ (¹²Goethe Univ), Lanzino G²⁾ (²Mayo Clin), Pasqualin A (Verona Univ & City Hosp), Rüfenacht D¹⁵⁾ (¹⁵Univ Hosp Essen), Vajkoczy P (Charité Univ),

- McDougall C (St. Joseps Hosp Med Ctr), Hånggi D¹⁾ (¹Heinrich-Heine Univ), LeRoux P (Lankenau Med Ctr), Rinkel GJ¹⁴⁾ (¹⁴Univ Med Ctr Utrecht), Macdonald RL¹⁰⁾ (¹⁰Univ Toronto). The unruptured intracranial aneurysm treatment score: A multidisciplinary consensus. *Neurology* 2015; 85(10): 881-9.
- 3) Tominari S¹⁾, Morita A²⁾³⁾ (³Nippon Med Sch), Ishibashi T, Yamazaki T⁴⁾, Takao H, Murayama Y, Sonobe M⁴⁾ (⁴Mito Med Ctr), Yonekura M (Nagasaki Med Ctr), Saito N²⁾ (²Univ Tokyo), Shiokawa Y (Kyorin Univ), Date I (Okayama Univ), Tominaga T (Tohoku Univ), Nozaki K (Shiga Univ), Houkin K (Hokkaido Univ), Miyamoto S¹⁾ (¹Kyoto Univ), Kirino T¹⁾, Hashi K (Shinsapporo Neurosurgical Hosp), Nakayama T¹⁾ (¹Kyoto Univ): Unruptured Cerebral Aneurysm Study Japan Investigators. Prediction model for 3-year rupture risk of unruptured cerebral aneurysms in Japanese patients. *Ann Neurol* 2015; 77(6): 1050-9.
- 4) Dengler J¹⁾, Maldaner N¹⁾, Bijlenga P (Universitaire de Genève), Burkhardt JK (Univ Hosp Zurich), Graewe A (Unfallkrankenhaus Berlin), Guhl S (Univ Greifswald), Nakamura M (Hannover Med Sch), Hohaus C (BG Hosp Bergmannstrost), Kursumovic A (Donauislar-Klinikum Deggendorf), Schmidt NO (Univ Med Ctr, Hamburg Eppendorf), Schebesch KM (Univ Regensburg), Wostrack M (Univ Munich), Vajkoczy P¹⁾ (¹Charité-Universitaetsmedizin Berlin), Mielke D (Univ Goettingen); Giant Intracranial Aneurysm Study Group. Quantifying unruptured giant intracranial aneurysms by measuring diameter and volume—a comparative analysis of 69 cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015; 157(3): 361-8.
- 5) Fukuoka K¹⁾, Yanagisawa T¹⁾, Watanabe Y¹⁾, Suzuki T¹⁾, Matsutani M¹⁾, Kuji I, Nishikawa R¹⁾ (¹Saitama Med Univ). Clinical interpretation of residual uptake in 11C-methionine positron emission tomography after treatment of basal ganglia germ cell tumors: report of 3 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2015; 16(4): 367-71.
- 6) Takami H¹⁾²⁾ (²Univ Tokyo), Fukushima S¹⁾, Fukuoka K¹⁾³⁾, Suzuki T³⁾, Yanagisawa T³⁾, Matsushita Y¹⁾⁴⁾, Nakamura T¹⁾⁵⁾ (⁵Yokohama City Univ), Arita H¹⁾⁶⁾ (⁶Osaka Univ), Mukasa A²⁾, Saito N²⁾, Kanamori M⁷⁾, Kumabe T⁷⁾⁸⁾ (⁸Kitasato Univ), Tominaga T (⁷Tohoku Univ), Kobayashi K⁹⁾, Nagane M⁹⁾ (⁹Kyorin Univ), Iuchi T (Chiba Caner Ctr), Tamura K¹⁰⁾, Maehara T¹⁰⁾ (¹⁰Tokyo Med Dent Univ), Sugiyama K (Hiroshima Univ), Nakada M (Kanazawa Univ), Kanemura Y¹¹⁾, Nonaka M¹¹⁾ (¹¹Osaka Natl Hosp), Yokogami K¹²⁾, Takeshima H¹²⁾ (¹²Univ Miyazaki), Narita Y⁴⁾, Shibui S⁴⁾ (⁴Natl Cancer Ctr Hosp), Nakazato Y (Hidaka Hosp), Nishikawa R³⁾, Ichimura K¹⁾ (¹Natl Cancer Ctr Res Inst), Matsutani M³⁾ (³Saitama Med Sch). Human chorionic gonadotropin is expressed virtually in all intracranial germ cell tumors. *J Neurooncol* 2015; 124(1): 23-32.
- 7) Watanabe N, Akasaki Y, Fujigasaki J, Mori R, Aizawa D, Ikeuchi S, Murayama Y. Imaging alterations due to squamous metaplasia in intracranial neurenteric cysts: a report of two cases. *Neuroradiol J* 2016; 29(3): 187-92. Epub 2016 Mar 23.
- 8) Fuga M, Tanaka T, Yamamoto Y, Hasegawa Y, Murayama Y, Takahashi-Fujigasaki J. Lipoma in the corpus callosum presenting with epileptic seizure associated with expanding perifocal edema: a case report and review of the literature review. *Case Rep Neurol Med* 2015; 2015: 520208.
- 9) 寺尾 亨¹⁾, 石井卓也¹⁾, 加藤直樹¹⁾, 斎藤江美子¹⁾ (¹厚木市立病院), 川村大地, 大橋洋輝, 谷 論, 村山雄一. 【各種疼痛に対する脊髄刺激療法】脊髄手術後症候群 (FBSS) に対する脊髄刺激療法および高周波熱凝固術. *ペインクリニック* 2015; 36(9): 1173-85.
- 10) 郭 樟吾. Hybrid Neurosurgeonの果たすべき役割と課題. *脳卒中の外* 2015; 43(5): 338-41.
- 11) 谷 論, 水野順一, 末綱 太, 内角久明, 平野仁崇. 頸椎椎弓形成術用チタン製スパーサーの開発. *J Spine Res* 2015; 6(7): 1161-4.
- 12) Wostrack M (Univ Munich), Mielke D (Georg-August-Univ), Kato N, Guhl S (Univ Greifswald), Schmidt NO (Univ Med Ctr, Hamburg Eppendorf), Maldaner N¹⁾, Vajkoczy P¹⁾, Dengler J¹⁾ (¹Charité Univ); Giant Intracranial Aneurysm Study Group. Interobserver variability in the characterization of giant intracranial aneurysms with special emphasis on aneurysm diameter and shape. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015; 157(11): 1859-65.
- 13) Familiari P¹⁾, Maldaner N²⁾, Kursumovic A³⁾, Rath SA³⁾ (³Donauislar-Klinikum Deggendorf), Vajkoczy P²⁾, Raco A¹⁾ (¹Sapienza Univ Rome), Dengler J²⁾ (²Charité Univ); Giant Intracranial Aneurysm Study Group. Cost comparison of surgical and endovascular treatment of unruptured giant intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2015; 77(5): 733-41.
- 14) Dengler J¹⁾, Maldaner N¹⁾, Bijlenga P (Universitaire de Genève), Burkhardt JK (Univ Hosp Zurich),

Graewe A (Unfallkrankenhaus Berlin), Guhl S (Univ Greifswald), Hong B (Hannover Med Sch), Hohaus C (BG Hosp Bergmannstrost), Kursumovic A (Klinikum Deggendorf), Mielke D (Georg-August-Univ), Schebesch KM (Univ Regensburg), Wostrack M (Technical Univ Munich), Rufenacht D, Vajkoczy P¹⁾ (¹Charité Univ), Schmidt NO (Univ Med Ctr, Hamburg Eppendorf) : Giant Intracranial Aneurysm Study Group. Perianeurysmal edema in giant intracranial aneurysms in relation to aneurysm location, size, and partial thrombosis. *J Neurosurg* 2015; Aug; 123(2) : 446-52.

- 15) Suzuki Y, Takahashi-Fujigasaki J (Tokyo Metropolitan Inst Gerontology), Akasaki Y, Matsushima S, Mori R, karagiozov K, Joki T, Ikeuchi S, Ikegami M, Manome Y, Murayama Y. BRAF V600E-mutated diffuse glioma in an adult patient: a case report and review. *Brain Tumor Pathol* 2016; 33(1) : 40-9.
- 16) Takei J, Tanaka T, Yamamoto Y, Teshigawara A, Tochigi S, Hasegawa Y, Murayama Y. Chronic encapsulated expanding thalamic hematoma associated with obstructive hydrocephalus following radiosurgery for a cerebral arterious malformation: a case report and literature review. *Case Rep Neurol Med* 2016; 2016; 5130820.
- 17) Suzuki Y, Watanabe M, Murayama Y, Karagiozov K, Manome Y, Ohashi H. Usefulness of the behavior of fibroblast attachment to coils in thermoreversible gelation polymer for aneurysmal coil treatment. *Transl Med (Sunnyvale)* 2016; 6(2) : 1000167.
- 18) Takahashi K¹⁾, Mima T¹⁾ (¹ Sanno Hosp), Akiba Y (Akiba Hosp). Chronic subdural hematoma associated with spontaneous intracranial hypotension: therapeutic strategies and outcomes of 55 cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2016; 56(2) : 69-76.

II. 総 説

- 1) 山本洋平, 田中俊英, 栃木 悟, 大村和弘, 勅使川原明彦, 丸山史晃, 長谷川譲, 畠 正真, 村山雄一. 術中 MRI 併用手術 10 年を振り返る グリオーマに対する開頭手術と下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻的経蝶形骨洞手術への応用と工夫. *慈恵医大誌* 2015; 130(3) : 53-60.
- 2) 石橋敏寛. 【未破裂脳動脈瘤の考え方-経過例から手術適応を考える】脳動脈瘤の治療適応に関して. *医事新報* 2015; 4774 : 18-22.
- 3) 鈴木倫明. 【未破裂脳動脈瘤の考え方-経過例から手術適応を考える】脳動脈瘤の基本的治療方法 クリップング術とコイル塞栓術. *医事新報* 2015;

4774 : 23-8.

- 4) 結城一郎. 【未破裂脳動脈瘤の考え方-経過例から手術適応を考える】脳動脈瘤の最新治療 ステント併用コイル塞栓術, フローダイバーターなど. *医事新報* 2015; 4774 : 29-35.
- 5) 谷 諭. スポーツでの頭部外傷. 最近の話題. 埼玉アスレチック・リハビリテーション研究会誌 2015; 6 : 16-20.
- 6) 磯島 晃 (大森赤十字病院), 阿部俊昭. 【脳脊髄液-どこからどこへ】髄液循環からみた脊髄空洞症. *脊椎脊髄ジャーナル* 2015; 28(8) : 725-30.
- 7) 谷 諭. 指導医を招いて 脊髄は脊椎の中でどう動くだろう? *脊髄外科* 2015; 29(3) : 252-8.

III. 学会発表

- 1) Yanagisawa T, Fukuoka K, Suzuki T, Watanabe Y, Uchida E, Wakiya K, Adachi J, Mishima K, Fujimaki T, Matsutani M, Nishikawa R. (Session 6 : Treatment) The relapse pattern and outcome of recurrent central nervous system germ cell tumours after modern multimodal treatment. 4th International CNS Germ Cell Tumor Symposium. Tokyo, Apr.
- 2) Saguchi T¹⁾, Kakizaki S¹⁾, Hodono A¹⁾, Tabei Y¹⁾, Adachi S¹⁾, Ichi S¹⁾, Suzuki I¹⁾ (¹Japanese Red Cross Med Ctr). (Poster session II-2 : Case reports and pitfalls II) Change of pulsatility indices of a superficial temporal artery after treatment of temporal arteritis. 20th Meeting of European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Zadar, May.
- 3) Murayama Y. QDSA in neurointerventional application. Forum of Quantitative Digital Substraction Angiography 2015. Taipei, June.
- 4) Akiyama M, Wataya T. (Posters) Preoperative planning using full-scale spine models by a home use 3D printer. ASIA SPINE 2015 : 14th Annual Meeting of Taiwan Neurosurgical Spine Society. Taipei, June.
- 5) Watanabe M, Takao H, Takayama S, Suzuki T, Yamamoto M, Murayama Y. (Posters) CFD analysis for STA-MCA anastomosis. 4th International Moyamoya Meeting. Berlin, July.
- 6) Kato N, Hatano K, Kakizaki S, Nakamura A, Ishii T, Terao T, Dahmani C, Murayama Y. (Posters) Semi-quantitative parameters of analytical digital subtraction angiography before and after STA-MCA bypass. 4th International Moyamoya Meeting, Berlin, July.
- 7) Ishibashi T, Murayama Y, Yuki I, Ebara M, Arakawa H, Irie K, Takao H, Kaku S, Kan I, Nishimura K, Suzuki T, Watanabe M, Sakamoto H. Comparison of the clinical outcomes among 3 coiling generations in

- unruptured intracranial aneurysms. Society of Neuro-Interventional Surgery 12th Annual Meeting. San Francisco, July.
- 8) 村山雄一. (特別企画: 脳外科の近未来 I: データと発見 ロボティクス: 外科領域の医工連携の現状と未来) 脳神経外科における産学医工連携の将来展望. 日本脳神経外科学会第 74 回学術総会. 札幌, 10 月.
- 9) 谷 諭, 野中雄一郎, 大橋洋輝, 高尾洋之, 川村大地, 村山雄一. (シンポジウム 1: 神経外傷における最新の知見) スポーツ頭部外傷. 日本脳神経外科学会第 74 回学術総会. 札幌, 10 月.
- 10) 西村健吾, 石橋敏寛, 佐々木雄一, 渡邊充祥, 菅一成, 森 良介, 高尾洋之, 郭 樟吾, 加藤正高, 入江是明, 荒川秀樹, 荏原正幸, 結城一郎, 佐口隆之, 池内 聡, 村山雄一. (口演 困難な脳動脈瘤: 治療戦略) 症候性内頸動脈海綿静脈洞部脳動脈瘤の検討. 日本脳神経外科学会第 74 回学術総会. 札幌, 10 月.
- 11) 大橋洋輝, 谷 諭, 大橋 聡, 川村大地, 栃木 悟, 磯島 晃, 長島弘泰, 村山雄一. (ポスター 頸椎: 手術の工夫他) Laminoplasty Basket による方開き式椎弓形成術の骨癒合に関する検討. 日本脳神経外科学会第 74 回学術総会. 札幌, 10 月.
- 12) 結城一郎, 鈴木倫明, 荒川秀樹, 石橋敏寛, 郭 樟吾, 菅 一成, 西村健吾, 池村絢子, 神林幸直, 村山雄一. (シンポジウム 8: AVM における治療適応判断とその戦略) 脳動脈瘤奇形患者に対する multimodality treatment: 脳血管内治療の有用性と治療に伴うリスクの検討. 日本脳神経外科学会第 74 回学術総会. 札幌, 10 月.
- 13) 森 良介, 常喜達裕, 浅香大地, 飯村慈朗, 鴻 信義, 村山雄一. (口演 間脳・下垂体腫瘍: 外科治療の工夫) 頭蓋底腫瘍に対する術中画像支援内視鏡手術の現状と限界. 日本脳神経外科学会第 74 回学術総会. 札幌, 10 月.
- 14) 高尾洋之, 石橋敏寛, 結城一郎, 郭 樟吾, 菅 一成, 西村健吾, 渡邊充祥, 鈴木倫明, 入江是明, 村山雄一. (シンポジウム 14: 未破裂脳動脈瘤治療におけるデータの活用と現実) ビックデータベースからみた未破裂脳動脈瘤の増大率. 日本脳神経外科学会第 74 回学術総会. 札幌, 10 月.
- 15) 寺尾 亨, 石井卓也, 加藤直樹, 中村 文, 嶋崎昭太, 波多野敬介, 村山雄一. (口演 頭痛・疼痛: 脊髄刺激療法) 神経障害性疼痛を呈する脊椎疾患に対する脊椎開創手術と脊髄刺激療法の一期的手術. 日本脳神経外科学会第 74 回学術総会. 札幌, 10 月.
- 16) Ishibashi T. Estimating the factors for recanalization of cerebral aneurysm using computational flow dynamics: a multicenter registry in Japan. 13th Congress of the World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology (WFITN 2015). Gold Coast, Nov.
- 17) Suzuki T. Predicting thin-walled regions in unruptured cerebral aneurysms using computational fluid dynamics modeling. 13th Congress of the World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology (WFITN 2015). Gold Coast, Nov.
- 18) Murayama Y. Current status and future direction of image guided neurosurgery in the hybrid OR. 2015 Annual Meeting of Taiwan Neurosurgical Society. Taipei, Dec.
- 19) Yuki I, Hataoka S, Ishibashi T, Dahmani C, Abe Y, Ikemura A, Kambayashi Y, Kan I, Kan I, Kaku S, Nishimura K, Murayama Y. (Poster session) 4d digital subtraction angiography (4d-dsa) for pre-treatment evaluation of cerebrovascular diseases. International Stroke Conference 2016. Los Angeles, Feb.
- 20) Kan I, Murayama Y, Ishibashi T, Yuki I, Takao H, Kaku S, Nishimura K. (Poster session) Long term outcome of unruptured large and giant aneurysms; a 12 years, single center experience in consecutive 160 aneurysms. International Stroke Conference 2016. Los Angeles, Feb.

IV. 著 書

- 1) 村山雄一. V. 神経科学と新たな治療の接点 9. 脳動脈瘤に対する血管内治療の最先端. 三国信啓 (札幌医科大学), 深谷 親 (日本大) 編. 脳神経外科プラクティス 6: 脳神経外科医が知っておくべきニューロサイエンスの知識. 東京: 文光堂, 2015. p.199-200.
- 2) 石橋敏寛, 村山雄一. 15. 未破裂脳動脈瘤の画像フォローと評価. 井川房夫 (鳥根県立中央病院), 森田明夫 (日本医科大) 編著. 未破裂脳動脈瘤 Japan standard. 東京: 中外医学社, 2015. p.120-4.
- 3) 結城一郎, 村山雄一. III. 各種疾患 2. 脳血管障害 3) 頭蓋内ステントを利用した脳動脈瘤の治療. 鈴木則宏 (慶應義塾大), 祖父江元 (名古屋大), 荒木信夫 (埼玉医科大), 宇川義一 (福島県立医科大), 川原信隆 (横浜市立大) 編. Annual Review 神経 2016. 東京: 中外医学社, 2016. p.134-40.
- 4) Tani S. Chapter 7: Concussion and severe head-neck injury: an approach for their prevention in Rugby and Judo. In: Kanosue K¹⁾, Ogawa T¹⁾, Fukano M¹⁾, Fukabayashi T¹⁾ (Waseda Univ), eds. Sports Injuries and Prevention. Springer: Tokyo, 2015. p.87-94.

形成外科学講座

教授：宮脇 剛司	頭蓋顎顔面外科
准教授：松浦慎太郎	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：石田 勝大	頭頸部再建

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鼻中隔外鼻形成術(OSRP)は200例近くになり、他院でのOSRP後の鼻閉治療へと治療対象を広げている。形成外科と耳鼻咽喉科医の有志(聖路加国際病院形成外科 大竹尚之先生，耳鼻咽喉科 飯村慈郎先生他)によりRhinoplasty study groupが発足され、80名近くの参加者を得て11月22日に第1回Rhinoplasty seminarを講堂で開催した。われわれの開発した術式による鼻閉治療の効果については日本美容外科学会、日本耳鼻咽喉科学会、日本鼻科学会や東京都耳鼻咽喉科医師会などで講演し治療法の普及に努めている。外鼻に関する基礎研究としては、高次元医用画像工学研究所との合同研究として梅田がCT画像での外鼻軟骨描出に関する研究を開始している。また、術前後の鼻柱唇角の変化を来さない術式の工夫や、鼻中隔尾側端のANSへの固定法について積山が研究し今後報告する予定である。また眼窩底骨折に対するスーパーフィクソープやラクトソープなどの吸収性プレートの安全性と危険性について梅田、積山らが検討し、日本形成外科学会や国際頭蓋顎顔面外科学会などで報告した。Apert症候群に対する頭蓋形成術の手術時期と発達予後の関係について臨床研究として富田が検討を行い、国際頭蓋顎顔面外科学会で発表した。

II. 手外科・四肢先天異常

日本形成外科学会、日本手外科学会、日本骨延長・創外固定学会、東日本手外科研究会、国際先天異常学会手外科・超微小血管外科研究会において演題を報告した。JKEI HAND FORUM 2015は7月4日南講堂で開催され、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、7月15日と2016年1月20日に南講堂で開催され、先天異常手に興味を覚える医師が集まり熱い討論がなされた。学内では作業療法士が主催する

手外科勉強会が4回開催され、手外科領域の見識を深めた。

III. 乳房再建

乳房再建は、シリコンインプラントが保険適応になり全国的に主流となる術式となってきた。当科でもインプラント症例が飛躍的に増加し、保険治療範囲内での整容性の獲得が望まれる。乳腺外科とMastectomy皮切を見直し、乳輪乳頭頭側変位の修正法、乳房頭側の陥凹や腋窩郭清部への脂肪移植等の修正法の臨床研究を行った。富田によるエキスパンダーの至適な挿入法、MRIが刺青・アートメイクへ及ぶ影響が基礎実験で確かめられ、臨床へ応用された。日本形成外科学会、日本乳房オンコプラステックサージャリー学会等で野嶋、森、富田、吉田、佐々木、菊地が合計9演題の発表を行った。

IV. 糖尿病性足病変の診断と治療

糖尿病性足病変について成医会総会(宿題報告)で、診断方法、治療法を中心に報告した。2010年の国民健康・栄養調査では、糖尿病患者は950万人と推測されている。1990年の葛谷の報告では糖尿病患者の2%が足病変に罹患し、0.6%が下肢切断に至るとしている。このことを考えると、約10.2万人が何らかの足病変に罹患していると考えられる。また、アメリカNational Health and Nutrition Examination(2011-2012)の統計では、米国民の50%が糖尿病か境界型糖尿病とも報告しており、糖尿病の治療だけでなく足病変に対する認識が重要と考える。糖尿病性足病変の創傷を構成する要因は、1. 虚血性潰瘍、2. 神経障害性潰瘍、3. 1・2の混合型でその比率は6:3:1と報告されている。さらに感染が加わると重篤な症状を呈する。そのため適切な診断のもと適切な治療を行う必要がある。過去20年間(1995年1月から2015年8月)で附属病院と第三病院で加療した糖尿病性足病変の患者は男116例、女54例であった。手術回数や手術法などを検討した。基本的には、救肢を目的に様々な治療を行っている。

V. 頭頸部再建手術後の長期成績

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、当院では積極的に骨再建を行っている。再建するbutressにより整容面に及ぼす影響や長期的な瘢痕拘縮、脂肪萎縮などは明らかになっていない。これらを画像検査で明らかにするには長期の経過観察が必要であり、現在調査を

行っている。

咽頭喉頭全摘術は遊離空腸移植が我が国では主流であるが、近年前外側大腿皮弁で再建する方法がドナー合併症の観点から着目されている。当院でも現在は前外側大腿皮弁で再建を行っている。今後、どちらの再建方法が優れているかは機能的で長期的な観察を評価する必要がある。現在この手術法を導入してから約3年経過しており、ボイスプロテーゼの挿入も行っている。音声と嚥下の面より両術式の検討を行う。

VI. 頭頸部再建手術における周術期合併症予測法の検討

頭頸部再建手術は術式の改善、術後管理の見直しで周術期合併症は徐々に減少しているが、他分野手術と比較すると未だに合併症率は高い。周術期合併症を術前に予測することが可能であれば、侵襲の低い術式への変更や周術期管理の工夫などで重篤な合併症を未然に防ぐことができ理想的である。消化器外科領域で報告されたリスク評価法であるPOSSUMを改良し、再建の程度や手術侵襲のランク付けをした頭頸部再建用POSSUMを設定した。また、リスク評価法としての精度を評価する目的で過去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は最も精度が高く、頭頸部再建に適した評価法であることが示された。さらに、POSSUMは頭頸部再建後の重度な嚥下障害の発生も反映しており、今後さらなる活用が期待される。

VII. 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。今後、動物実験（平成27年度科研費・若手研究B）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く。

VIII. 巨大色素性母斑に対する集学的治療法の確立

巨大色素性母斑は2万人に1人に発生すると報告

されている比較的稀な疾患だが、当院で治療を開始する患者数は年々増加してきている。現在の治療方針はできるだけ早期に分割切除を開始し、残存した部位に対してエキスパンダーを使用した皮膚拡張後の追加切除やレーザー治療を考慮している。レーザーに関しては最新のピコ秒パルス幅レーザーを用いた臨床研究を行っている。

しかし発生部位は全身に及ぶため治療に難渋する場合もある。今後、母斑の部位や大きさによる治療方法（分割切除やエキスパンダーの使用、レーザー治療との組み合わせなど）や、母斑の評価方法を整理していきたい。また母斑部位での悪性黒色腫の発生や、神経皮膚黒色症のフォローの問題もあるため、小児神経科や脳神経外科とも連携をしてMRIの評価時期、フォロー体制の確立を目指す。

IX. 創傷治療：マゴットセラピー（Maggot Debridement Therapy: MDT）の改良

大学院で熱帯医学講座と共同でMDTに用いるヒロズキンバエ改良を行っている。近年、下腿壊疽は糖尿病患者増加に伴い患者数が増加し、生命予後が悪いため問題となっている。MDTはヒロズキンバエ幼虫を利用した難治性創傷の治療法で、1. 壊死組織除去、2. 抗菌、3. 肉芽形成促進の3つの作用で救急治療に効果をあげる。MDTは幼虫が創部から脱走すると蠅になる問題があり、また系統間比較が行なわれていないため治療効果に改善の余地がある。1. ヒロズキンバエの孵化阻止、2. 治療効果の高い系統作出を2つの柱とし、簡便で強力なMDTの開発を目指している。

「点検・評価」

基礎研究、臨床研究ともに単年度の研究テーマではなく、継続的な研究を行っている。再現性のある研究方法を確立するとともに、臨床への応用を常に考慮して研究計画を作成する。関連するさまざまな学術集会に発表すると同時に、学術雑誌への論文投稿を行い、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) 石田勝大, 清野洋一, 内田 満, 加藤孝邦, 頭頸部癌における機能再建 徹底討論 どうすれば良好な術後機能を維持できるか舌半切除後再建の術後機能成績と今後の問題点, 頭頸部癌 2015; 41(1): 7-12.
- 2) 富田祥一, 寺尾保信, 森 克哉, 谷口浩一郎(がん・感染症センター都立駒込病院), 内田 満, 乳輪乳頭

- 部へのアートメイクのMRI検査における安全性(第1報) retrospective な検討. 形成外科 2015; 58(5): 549-54.
- 3) 松浦慎太郎. 【手足の先天異常はこう治療する】母指多指症 二分併合手術について. PEPARS 2015; 103: 14-23.
- 4) 宮脇剛司, 松浦慎太郎. 【手足の先天異常はこう治療する】骨延長器を用いた手足先天異常の治療. PEPARS 2015; 103: 86-94.
- 5) 藤本雅史, 宮脇剛司, 内田 満. X線CT3次元データ解析: 頭蓋顔面非対称性疾患の新しい評価法. 慈恵医大誌 2015; 130(5): 103-9.
- 6) 石田勝大. 下顎骨切除後の適切な再建法とは 切除範囲と再建法の標準化下顎再建標準化に向けて 手術での問題点. 日口腔腫瘍会誌 2015; 27(3): 35-40.
- 7) 宮脇剛司. 【形成外科NEXT-次世代の本音-】形成外科のこれから. 形成外科 2015; 58(11): 1250-1.
- 8) 寺尾保信, 大山定男(がん・感染症センター都立駒込病院), 逢坂竜太(東海大). 舌癌切除後の再建法を再考する 切除範囲に応じた機能回復をどう考えるか 舌全摘・亜全摘後の再建舌の運動と嚥下機能の検討. 日口腔腫瘍会誌 2015; 27(4): 113-8.
- 9) 藤本雅史, 宮脇剛司, 牧 昌利, 余川陽子. 自転車事故による顔面骨折手術症例の検討. 日頭頸顔会誌 2015; 31(4): 257-60.
- 10) 松浦慎太郎. 【手の骨折に対する最小侵襲手術-適応とコツ-】手外科領域における変形矯正骨切りと仮骨延長について. 整外最小侵襲術誌 2016; 78: 62-70.
- 4) 石田勝大. (ランチョンセミナー5) 3D化で切り開く次世代Microsurgery. 第42回日本マイクロサージャリー学会学術集会. さいたま, 11月.
- 5) 谷口浩一郎, 坂東正士, 寺尾保信, 森山 壮. (シンポジウム2: インプラントによる乳房再建後の経過と工夫) 乳房インプラントによる乳房再建症例の長期経過後の変化と修正術. 第58回日本形成外科学会総会・学術集会. 京都, 4月.
- 6) 宮脇剛司, 梅田 剛, 積山真也, 酒井新介, ニノ宮邦稔. (シンポジウム: 外鼻形成手術1-低侵襲治療から手術治療(鼻尖形成と鼻中隔延長術)) 軟骨性斜鼻の修正術. 第38回日本美容外科学会総会. 横浜, 9月.
- 7) 寺尾保信, 谷口浩一郎, 森山 壮, 藤井海和子¹⁾, 江草 豪¹⁾ (¹⁾がん・感染症センター都立駒込病院). (Advance Stage 14: TE to SBI replacement surgeryの要点) TE to SBI replacement surgery. 第3回日本乳房オンコプラステックサージャリー学会総会. 札幌, 9月.
- 8) Yoshida T, Aonuma H, Miyawaki T, Kanuka H. (Symposium) Artificial control of development of *Lucilia sericata* larvae in maggot debridement therapy. International Wound & Biotherapy Conference 2015. Kuala Lumpur, Oct.
- 9) 松浦慎太郎, 兒玉浩希, 藤井美香子, 宮脇剛司. (シンポジウム) Modified Bilhaut procedure (Baek法)を用いた母指多指症の治療. 第3回手外科・超微小血管外科研究会. 東京, 11月.
- 10) 牧野陽二郎, 石田勝大, 岸 慶太, 菊地波音, 赤石渉, 兒玉浩希, 宮脇剛司. (パネルディスカッション1: 術後血栓に対する救済手術の実際) 遊離皮弁血流障害に関する救済因子の検討. 第42回日本マイクロサージャリー学会学術集会. さいたま, 11月.
- 11) Yoshida T. (Symposium) Enhanced maggot debridement therapy by artificial control of development of *Lucilia sericata* larvae. 2nd Tokyo Vector Encounter: International Symposium on Frontier Science of Pathogen-transmitting Vectors. Tokyo, Mar.
- 12) 藤井美香子, 松浦慎太郎, 西村礼司, 木下行洋(木下整形・形成外科). (一般演題(口演): 手(外傷, その他) 1) 手根管症候群に対する手術治療. 第58回日本形成外科学会総会・学術集会. 京都, 4月.
- 13) 森山 壮, 寺尾保信, 谷口浩一郎. (一般演題(口演): 乳房6) 乳房再建におけるエキスパンダー, インプラントの抜去症例の検討. 第58回日本形成外科学会総会・学術集会. 京都, 4月.
- 14) 岸 慶太, 石田勝大, 牧野陽二郎, 余川陽子, 高倉真由佳. (一般演題(ポスター): 軀幹・外陰部1) 臍部人工肛門に対する臍形成術. 第58回日本形成外科

II. 総 説

- 1) 余川陽子, 渡邊彰二(埼玉県立小児医療センター). 小児科領域における血管系腫瘍. 埼玉小児医療センター医誌 2016; 32(1): 3-12.

III. 学会発表

- 1) 宮脇剛司. (特別講演) 形成外科の側面から見た耳鼻咽喉科との合同手術. 第469回慈大耳鼻咽喉科学会・学術集会. 東京, 4月.
- 2) 関堂 充(筑波大), 寺尾保信. (イブニングセミナー1) 症例から学ぶ整容性の高いインプラント再建-明日から役立つテクニク- アンサーパッドを用いた全員参加型セミナー. 第58回日本形成外科学会総会・学術集会. 京都, 4月.
- 3) 寺尾保信, 谷口浩一郎, 森山 壮, 藤井海和子¹⁾, 江草 豪¹⁾ (¹⁾がん・感染症センター都立駒込病院). (Educative Stage 10: IMF の作成/repositioning) IMF 形成, repositioning. 第3回日本乳房オンコプラステックサージャリー学会総会. 札幌, 9月.

学会総会・学術集会. 京都, 4月.

- 15) Nishimura R, Matsuura S, Fujii M, Miyawaki T. A long-term follow-up study of Apert hand. 10th World Symposium on Congenital Malformations of the Hand and Upper Limb. Rotterdam, May.
- 16) Miyawaki T, Umeda G, Tomita S, Nishimura R, Sakai S, Ninomiya K. (Concurrent session 4 : Hyper-telorism rare cleft trauma tumor 1) u-HA/PLLA composite sheet in orbital wall reconstruction. 16th Congress of International Society of Craniofacial Surgery. Urayasu, Sept.
- 17) Tomita S, Miyawaki T, Nonaka Y, Sakai S, Nishimura R, Umeda G. (Poster session 1) The treatment strategy for Apert's syndrome. 16th Congress of International Society of Craniofacial Surgery. Urayasu, Sept.
- 18) Sakai S, Miyawaki T. (Poster session 1) Surgical treatment of zygomatic fracture by using biodegradable plate system (Superfixorb MX[®]) on 33 cases. 16th Congress of International Society of Craniofacial Surgery. Urayasu, Sept.
- 19) Shouka A, Sakai S, Miyawaki T. (Poster session 1) Closed reduction of nasal fracture using ultrasonography. 16th Congress of International Society of Craniofacial Surgery. Urayasu, Sept.
- 20) 野嶋公博, 木下智樹, 森 克哉, 富田祥一, 吉田拓磨, 田中誠児, 宮脇剛司. (一般口演 : 自家組織移植 1) 広背筋皮弁 + インプラントによる乳房一次一期再建. 第3回日本乳房オンコプラステックサージャリー学会総会. 札幌, 9月.

IV. 著 書

- 1) 木股敬裕 (岡山大), 石田勝大, 中川雅裕 (静岡がんセンター), 力丸英明 (久留米大). 第I編 : 頭頸部再建診療ガイドライン 1章 : 口腔再建. 日本形成外科学会, 日本創傷外科学会, 日本頭蓋顎顔面外科学会編. 形成外科診療ガイドライン6 : 頭頸部・顔面疾患. 東京 : 金原出版, 2015. p.5-12.
- 2) 石田勝大. 第2章 : 実践編 術式別の術中看護マニュアル 17. 頭頸部再建手術. 小島博己編. 耳鼻咽喉科の手術看護パーフェクトマニュアル. 大阪 : メディカ出版, 2015. p.205-11.
- 3) 澤泉雅之 (がん研究会有明病院), 根本 充 (北里大), 東盛貴光 (東京女子医科大), 松浦愼太郎. 第VI編 : 四肢再建診療ガイドライン 3章 : 足部の再建. 日本形成外科学会, 日本創傷外科学会, 日本頭蓋顎顔面外科学会編. 形成外科診療ガイドライン7 : 体幹・四肢疾患. 東京 : 金原出版, 2015. p.132-5.
- 4) 楠本健司 (関西医科大), 菅又 章 (東京医科大),

江口智明 (虎の門病院), 小山明彦 (北海道大), 宮脇剛司, 小坂正明 (国際医療福祉大), 門松香一 (昭和大). 第I編 : 顔面外傷診療ガイドライン 1章 : 上顎骨折. 日本形成外科学会, 日本創傷外科学会, 日本頭蓋顎顔面外科学会編. 形成外科診療ガイドライン5 : 頭蓋顎顔面疾患 (主に後天性). 東京 : 金原出版, 2015. p.5-20.

- 5) ニノ宮邦稔, 安藤和正 (聖マリアンナ医科大), 松尾伸二 (四国こどもとおとなの医療センター), 村上正洋 (日本医科大), 諸富公昭 (近畿大), 副島一孝 (日本大). 第I編 : 顔面外傷診療ガイドライン 2章 : 下顎骨折. 形成外科診療ガイドライン5 : 頭蓋顎顔面疾患 (主に後天性). 東京 : 金原出版, 2015. p.22-42.

心臓外科学講座

- 教授：橋本 和弘 後天性心疾患の外科・虚血心疾患、弁膜症の研究
- 教授：森田紀代造 先天性心疾患の外科・心筋保護・骨格筋の心筋への応用
- 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
- 客員教授：中村 譲 先天性心疾患の外科
- 准教授：坂本 吉正 後天性心疾患の外科・弁膜症の研究
- 准教授：長堀 隆一 後天性心疾患の外科・心疾患の基礎的研究
(日本医療研究開発機構へ出向中)
- 講師：野村 耕司 先天性心疾患の外科
(埼玉県立小児医療センターへ出向中)
- 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
(埼玉県立小児医療センターへ出向中)

教育・研究概要

I. 小児心臓外科に関する臨床研究

1. 完全房室中隔欠損症術後の左側房室弁におけるcoaptation geometryの検討

これまで房室中隔欠損症 (AVSD) における術後房室弁の弁尖の geometry に関する詳細な検討は少ない。そこで当院で 2001~2015 年に心内修復術を行った complete AVSD 14 例 (AVSD 群：7.4±6.0 歳) を対象に心エコー画像を retrospective に解析し AVSD 術後の左側房室弁接合形態に関する以下のパラメーターを正常群と比較検討した。Geometric parameter：左側房室弁 (いわゆる僧帽弁) 弁輪径、前尖および後尖の開角度と閉鎖角、tenting height (h)、前尖後尖長比、Displacement length (ΔD ：房室弁中隔側付着部の偏位度) を計測した。この結果、AVSD では coaptation 様式が正常心と異なり前後の弁尖の中央で接合するものの接合長はほぼ良好に維持され高度の僧帽弁閉鎖不全 (MR) を認めなかった。また AVSD 術後の MR の程度と ΔD は有意の正の相関を認め高度の房室弁中隔側付着部の偏位は MR の増強を来すことが示唆された。

2. MDCT を用いた肺血管床の新しい定量的評価法：Total pulmonary vascular volume の開発と妥当性の検討

先天性心疾患の手術治療において、Nakata index は肺血管の発育状況を推察する簡便で有用な方法である。しかし、Nakata index が小さな症例でも良好な Fontan が可能である例もしばしば経験し、この方法が必ずしも肺血管全体の大きさを反映していないことも推測される。

我々は MDCT を用いた Total pulmonary vascular volume (TPVV) を考案しその臨床的意義を検討した。今までの検討では TPVV は身長に良く相関し、 $\text{Ln [TPVV]} = 2.7978 [\text{body length (m)}] + 1.2637$ ($r=0.98$)、と標準化が可能な事を示した。さらに正常群の TPVV を TLV で除し、%TPVV を求める方法による肺血管床の定量的測定方法の再検討を行った。さらに、この方法の妥当性を評価する為に左右短絡疾患症例の Qp/Qs との相関を検討した。

正常群 17 例 (平均 BSA $1.18 \pm 0.53\text{m}^2$) (PAI 319 ± 62.6) および左右短絡疾患群 (LR 群) 5 例 (ASD 4 例、三心房心 + 単心房 1 例) (PAI 364.2 ± 182.0) について %TPVV を求め、Qp/Qs と %TPVV、従来の TPVV の Z score との相関を検討した。正常群の %TPVV は $11.9 \pm 2.7\%$ であった。また、身長、体表面積と %TPVV の相関はなく ($R=0.21, 0.15$)、%TPVV は体格に関係なく用いる事が出来る指標である事が示された。一方、LR 群の %TPVV とカテーテル検査上 Qp/Qs は $\%TPVV = 7.5754 [\text{Qp/Qs}] + 0.0728$ ($R=0.98$) の強い相関があり、肺血流が多いほど肺全体に占める肺血管の割合が高いことが示された。

この結果、肺血管床の大きさは、%TPVV は体格によらず、%TPVV で標準化が可能であった。また、LR 群において、肺血流が多いほど %TPVV は高値となる事が示された。この方法は従来の方法と同様に正確な方法であると考えられた。

3. 臨床的心筋保護法における心筋障害の定量的評価

開心術中心筋障害の定量的評価を目的に、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、および大動脈遮断解除後における心筋逸脱バイオマーカー (Troponine T, FABP および活性酸素マーカー I-isoprostone) の動静脈較差を後方視的に検討し、小児開心術における血液心筋保護 (Blood Cardioplegia: BCP) の

Crystalloid Cardioplegia に対する優位性を明らかにした。さらに間欠的心筋保護液投与が 25~30 分以内で行われた標準的 BCP protocol 群と投与間隔が 30 分以上の延長群で比較検討を行った。この結果、心停止中の BCP の至適投与間隔は 20~25 分とされているが、手術手技上偶発的に投与間隔が延長した例においても、30~40 分の条件下においては心筋障害の増悪は明らかでないことが示された。BCP の至適投与間隔、最大許容間隔にはさらなる検討が必要であるが、BCP は従来必須とされた投与間隔を超えても大動脈遮断時間に依存しない高い心筋保護効果が期待されることが示唆された。

II. 小児開心術における術中心筋保護法の基礎的研究

1. Remote Per 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上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。

III. 放射光を用いた位相差 X 線 CT による whole heart 標本におけるヒト心臓刺激伝導系の 3 次元的可視化

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である。今回我々は正常 whole heart 標本を対象に大型放射光施設 SPring8 における位相差 CT を用いた心臓刺激伝導系の非破壊的 3 次元的可視化の可能性を検討した。対象は正常剖検心 4 例（日齢 0~152 日）。SPring8 の医用ビームラインにおいてタルボ干渉計

による位相差 CT を撮影した。画像データ（10~20 μm /ピクセル）の解析に Image J, Amira J を使い、CT 撮影後に連続切片標本を作成し CT 画像と対比した。この結果、位相差 CT 画像において全例で房室接合部から心室中隔頂上部に至る領域に Aschoff らの刺激伝導系の病理組織学的定義と合致する、周囲の固有筋と high density sheath により隔絶された連続する low density area が描出され、連続切片による組織学的検討から房室結節、貫通束、分枝束、左右脚と確認された。また心全体に投影される刺激伝導系の 3D 再構築像においては自由な角度から精細な局所解剖を把握可能であり心内立体構築との関係性や各疾患の術式における刺激伝導路の局在の意義を明確に認識する有用な情報を得た。位相差 CT はこれまで連続切片でしか同定され得なかったヒト刺激伝導系の可視化、形態解析に理想的なツールである。3D の心臓への鮮明な刺激伝導系再構築像は未だ刺激伝導系走行が解明されていない多くの先天性心疾患に対する手術を含めた治療アプローチに強い示唆をもたらすものと期待される。

IV. 成人心臓外科手術に関する研究

1. 大動脈弁位における新世代生体弁の遠隔成績と人工弁機能からみた高齢者大動脈弁疾患の治療戦略について

高齢化社会を迎えているにも関わらず、欧米ではガイドラインが見直され 60~70 歳での人工（機械、生体）弁選択が流動的になった。生体弁については第三世代生体弁が登場して年齢設定は若年化の傾向がみられる。そこでこれら新世代の人工弁機能、遠隔成績を検討して長寿国である日本、経皮的動脈弁置換（TAVI）時代に現行ガイドラインで高齢者大動脈弁疾患の治療戦略が妥当なのかを検証する。1995 年 4 月~2015 年 12 月に生体弁で大動脈弁置換術を施行した成人 201 例（他弁疾患合併を除外、追跡率 92%）。当科では原則としてガイドラインに準じ 65 歳以上で生体弁を選択する方針である。年齢 73 ± 7 歳。生体弁は CEP75, Magna30, Magna EASE29, Mosaic15, Ultra23, Trifecta27, SJM Epic2。弁疾患は大動脈弁狭窄症（AS）：90 例、大動脈弁閉鎖不全症（AR）：44 例、大動脈弁狭窄兼閉鎖不全症（ASR）：67 例。これらの症例において手術成績および生存率、再手術回避率、血栓塞栓症回避率を解析し、人工弁機能を心臓超音波検査で評価した。手術成績は、手術死亡 9 例（4.1%）、心不全 3 例、脳梗塞 1 例、人工弁感染 3 例、消化管出血 1 例、肺膿瘍 1 例。遠隔成績は、遠隔死亡は 29 例

(13.2%), 心臓・弁関連死亡 13, 癌死 11, 突然死 6, 心不全 3, 脳梗塞 2, 脳出血 2, 肺炎 2。生存率は 5 年 $85 \pm 3\%$, 10 年 $53 \pm 6\%$, 15 年 $42 \pm 7\%$ 。再手術は 5 例 (2.3%) で機能的人工弁劣化 (SVD) 4 例, 人工弁感染 (PVE) 1 例 (手術死亡無)。SVD で再弁置換した 4 例の平均年齢は 68 歳で再手術までの期間は平均 8 年, 狭窄増強 3 例, 逆流増加 1 例。再手術回避率は 5 年 $99 \pm 1\%$, 10 年 $97 \pm 2\%$, 15 年 $87 \pm 7\%$ 。年齢別の 15 年再手術回避率, 60 歳~70 歳 (67 歳: $n=68$) で $80 \pm 11\%$, 71 歳以上で (77 歳: $n=125$) で $87 \pm 7\%$ 。ワーファリン内服は 19 例 (9.5%) で 15 年の脳梗塞回避率は $91 \pm 6\%$, 出血性合併症回避率は $98 \pm 2\%$ 。サイズは, 19mm: 40%, 21mm: 34% で狭小弁が 70% 以上。人工弁機能は, 術後平均 9 年の心エコー検査では有効弁口指数 (EOAi: cm^2/m^2) は 0.84, 最大/平均圧較差 (mmHg) は 40/21。左室心筋重量指数 (LVMI: g/m^2) は 224 から 125 に改善していたが術後 7 年前後から圧較差は増加傾向を示した。65 歳以上で生体弁を選択する方針での遠隔成績は良好で SVD による再手術も問題無かった。しかし, Valve-in-valve に不適当とされる 21mm 以下の狭小弁が 70% 以上を占めており超高齢期での再手術を考慮すると 65 歳以下での生体弁使用, 特に狭小弁は慎重であるべきである。

2. Trifecta 及び Magna Ease 使用による患者: 人工弁不均衡 (PPM) 発生頻度の変化と両弁の術後早期血行動態の比較

従来, 生体弁として Carpentier Edwards Perimount (CEP) 弁を主に使用してきた。弁輪拡大をせずにジャストサイズの CEP 弁を使用した場合, 遠隔予後には影響ないものの術直後には約 36% に PPM の発生が見られていた。今回, 有効弁口面積が大きく, 低い圧較差の期待できる Trifecta (TR) と Magna Ease (ME) を用いた大動脈弁置換術 (AVR) の PPM 発生頻度の変化を確認し, 両者の術後早期人工弁機能について比較した。対象は当科で施行した AVR (他の人工弁置換を併施した症例は除外) のうち, CEP173 例 (男 122 例, 女 51 例), TR52 例 (男 29 例, 女 23 例), ME41 例 (男 24 例, 女 17 例)。術後 10~30 日目に経胸壁心エコー検査にて弁機能を評価し比較した。CEP, TR, ME の年齢: 69 ± 6 , 76 ± 5 , 74 ± 6 , 体表面積 (m^2): 1.56 ± 0.16 , 1.54 ± 0.18 , 1.60 ± 0.15 , EF (%): 60 ± 13 , 57 ± 16 , 59 ± 12 , 人工弁サイズ (mm): 22 ± 2 , 20 ± 1 , 20 ± 2 でそれぞれ有意差は認められず。CEP, TR, ME の 19mm 弁口面積 (AVA) (cm^2):

1.21 ± 0.31 , 1.56 ± 0.48 , 1.27 ± 0.20 ($p=0.018$), 21mm: 1.58 ± 0.50 , 1.65 ± 0.34 , 1.85 ± 0.25 ($p=0.49$)。最大圧較差 (mmHg) は 19mm: 34.4 ± 13.9 , 25.2 ± 8.5 , 31.5 ± 8.8 ($p=0.013$), 21mm: 26.0 ± 10.1 , 19.5 ± 7.0 , 29.0 ± 20.3 ($p=0.151$)。平均圧較差 (mmHg) は 19mm: 20.1 ± 7.2 , 12.6 ± 5.0 , 16.6 ± 5.2 ($p=0.012$), 21mm: 15.4 ± 5.4 , 10.4 ± 3.5 , 14.7 ± 10.4 ($p=0.217$)。有効弁口面積指数 (EOAI) (cm^2/m^2) は CEP, TR, ME: 1.02 ± 0.35 , 1.06 ± 0.28 , 0.93 ± 0.24 ($p=0.07$) で有意差はなかった。PPM は, CEP で 46.4% (moderate: 25.0%, severe: 21.4%), TR は 19mm20.8% (moderate: 12.5%, severe: 8.3%) に, ME は 19mm44.4% (moderate: 38.8%, severe: 5.6%) に認められた。新しい生体弁により PPM 発生は減少した。術後急性期における人工弁機能は TR が ME に比較し圧較差は低く EOAI もやや大きい傾向にあり PPM の発生頻度は少ない傾向が示唆された。

3. jBlade study: 心臓血管外科領域における選考委の Surgical Performance に関する多施設共同前向き Registry 研究

我が国の心臓血管外科専攻医の手術手技を客観的に評価するための評価方法を確立することを目的とした多施設共同前向き試験を当科が研究代表施設として開始した。新専門医制度開始に向けていかに効率よく, プログラム期間内に専攻医を育てるかが求められており, そのための客観的評価, フィードバック (指導医, 専攻医双方向) 法を構築する。

4. BMI が高齢者心臓外科手術患者の予後に及ぼす影響に関する Registry 研究: 冠動脈バイパス編

近年, 高齢者を対象とした心臓外科手術は増加の一途をたどっているが, BMI を指標とした, るい瘦が術直後の結果にどのような影響を及ぼしているかについての検討は行われていない。本試験の目的は, 我が国における冠動脈バイパス術において術前の BMI を指標とした栄養状態が, 術直後の Mortality と Morbidity に及ぼす影響を検証することである。対象は, 本邦において 2008 年 1 月 1 日~2012 年 12 月 31 日までに, 冠動脈バイパス術 (緊急手術を含む, off pump, on pump を問わない) を施行され, JACVSD データベースに登録された, 60 歳以上の患者, 全 35,674 症例とする。WHO 基準に従い, BMI を各群 (1 群: <18.5 , 2 群: $18.50 \sim 24.99$, 3 群: $25.0 \sim 29.99$, 4 群: ≥ 30) に分ける。まずは, BMI を含めたロジスティック回帰モデルを作成し, 次に各評価項目についての 4 つ

の群間比較を行う。主要評価項目である早期死亡(術後30日以内もしくは、初回入院中の全死亡)や、副次評価項目である術後合併症(脳梗塞/一過性脳虚血発作の有無、新規透析導入の有無、縦隔炎の有無、人工呼吸管理24時間以上の有無)に及ぼす影響を検証する。さらに、交絡因子を調整した多変量解析により、各群において術前の各危険因子の中で、Low BMI (<18.5kg/m²)が死亡率を予測する危険因子として、どれくらいのリスクであるかをOdds ratioを求めることにより検証する。

「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、一昨年より坂東 興教授を中心にクルズス、(時にWet Lab開催)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・クルズスでの知識からなされた。定期的に行っている医局内Wet Labに加えて、初期研修医、選択実習生とともに一日間実習施設を利用したWet Lab教育も開始しているが本年は循環器内科との共同開催する機会もあった。海外での心臓血管外科選択実習を斡旋し7名の学生が渡米した。シアトルで開かれた我々の学会に合わせて全員集合し、学会参加により学術への興味も引き出した。

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。加えて大学院生による全国的データベース活用の研究開始、外科専攻医の技術評価に向けての前向き多施設共同研究を当教室が責任施設として開始した。

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、経カテーテルの大動脈弁置換術を開始、順調に進んでいる。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。新専門医制度開始に向けて研修プログラムを大幅に変更し、来年より試行する。

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) Bando K, Hashimoto K. Closure of the left atrial appendage during cardiac surgery—why, when and how?—Circ J 2015; 79(12): 2541-3.
- 2) Bando K, Schaff HV (Mayo Clinic), Sato T (Kyoto Univ), Hashimoto K, Cameron DE (Johns Hopkins Med Inst). A multidisciplinary approach to ensure scientific integrity in clinical research. Ann Thorac Surg 2015; 100(5): 1534-40.
- 3) 野村耕司¹⁾, 阿部貴行¹⁾, 成瀬 瞳¹⁾, 河内文江¹⁾, 森 琢磨¹⁾, 細谷通靖¹⁾, 菅本健司¹⁾, 菱谷 隆¹⁾, 小川 潔¹⁾, 星野健司¹⁾ (¹⁾埼玉県立小児医療センター). 特異な左室内隔壁を伴う左室二腔症2歳児に対する手術経験. 日小児循環器会誌 2016; 32(1): 38-42.
- 4) Ko Y, Morita K, Abe T, Nakao M, Hashimoto K. Variability of pulmonary regurgitation in proportion to pulmonary vascular resistance in a porcine model of total resection of the pulmonary valve: implications for early- and long-term postoperative management of right ventricular outflow tract reconstruction with resulting pulmonary valve incompetence. World J Pediatr Congenit Heart Surg 2015; 6(4): 502-10.
- 5) Inoue T, Hashimoto K, Bando K, Yoshitake M. Left ventricular pseudo-false aneurysm perforating into the right ventricle. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2015; 21(1): 137-9.
- 6) 中村 賢¹⁾, 野村耕司¹⁾, 篠原 玄¹⁾, 中村 謙¹⁾ (¹⁾埼玉県立小児医療センター). 生後5ヵ月にてショックを呈した三心房心の一例. 埼玉小児医療センター医誌 2016; 32(1): 24-9.
- 7) 保科俊之¹⁾, 野村耕司¹⁾, 黄 義浩, 篠原 玄¹⁾, 阿部貴行, 山本裕介¹⁾ (¹⁾埼玉県立小児医療センター). 食道大動脈瘤により出血性ショックとなった重複大動脈弓の1例. 胸部外科 2015; 68(13): 1085-8.
- 8) 成瀬 瞳, 坂本吉正, 長堀隆一, 儀武路雄, 松村洋高, 井上天宏, 中尾充貴, 橋本和弘. 手術適応となった先天性冠動静脈瘻単独3例に対する, MDCTの有用性に関する検討. 日冠疾会誌 2015; 21(3): 218-22.

II. 総 説

- 1) 橋本和弘. まい・てくにつく 成人における大動脈弁輪拡大. 胸部外科 2016; 69(2): 106.
- 2) 坂東 興. 学術論文の著者に名前を連ねる責任とは. 日心臓血管外会誌 2015; 44(6): 299-300.

III. 学会発表

- 1) Ko Y, Morita K, Shinohara G, Kinami H, Takagi T,

- Hashimoto K. Impact of pulmonary vasodilators on the pulmonary circulation in patients waiting for Fontan procedure following Glenn operation. 23rd Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS 2015). Hong Kong. May.
- 2) Nakamura K, Hashimoto K. The fundamental operative techniques for active IE. 23rd Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS 2015). Hong Kong. May.
- 3) 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, 橋本和弘. (Video session : 虚血性心疾患に対する手術手技) 右室穿孔を伴う下壁・中隔偽性仮性心室瘤の手術報告. 第20回日本冠動脈外科学会学術大会. 京都. 7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, 中村 賢, 高木智充, 橋本和弘. (一般演題口演16 : その他) OPCAB 習得において On pump beating CABG 経験, 内シャントチューブ使用は必要なのか. 第20回日本冠動脈外科学会学術大会. 京都. 7月.
- 5) 高木智充, 坂東 興, 坂本吉正, 長堀隆一, 儀武路雄, 松村洋高, 井上天宏, 中村 賢, 橋本和弘. (一般演題口演3 : 慢性腎不全) HD 冠動脈疾患患者に対する周術期チーム医療体制の整備と成果. 第20回日本冠動脈外科学会学術大会. 京都. 7月.
- 6) 黄 義浩, 森田紀代造, 篠原 玄, 木南寛造, 橋本和弘, 小林正久. (ポスター : 周産期②) 1000g 未満の超低出生体重児 (ELBWI) に対する未熟児動脈管開存症の治療成績と方針. 第51回日本小児循環器学会総会・学術集会. 東京. 7月.
- 7) 木南寛造, 森田紀代造, 篠原 玄, 黄 義浩. (一般口演 : 房室弁の外科治療) 完全房室中隔欠損症術後の左側房室弁における coaptation geometry の検討. 第51回日本小児循環器学会総会・学術集会. 東京. 7月.
- 8) 橋本和弘. (シンポジウム4 : 新専門医制度) 新専門医制度開始に向けて - 修練基幹施設としてのプログラムの作成と提出 -. 第68回日本胸部外科学会定期学術集会. 神戸. 10月.
- 9) 坂東 興. (シンポジウム5 : 胸部心臓血管外科領域における臨床研究 : 現状と将来展望) 胸部心臓外科分野における多施設共同大規模臨床研究を成功に導くために : jSTREAM 研究と jBLADE 研究の経験から学んだこと. 第68回日本胸部外科学会定期学術集会. 神戸. 10月.
- 10) 坂本吉正. (Debate (成人心臓17) : 狭小弁輪を伴う大動脈弁狭窄症の治療) 弁輪拡大. 第68回日本胸部外科学会定期学術集会. 神戸. 10月.
- 11) 川田典靖, 長沼宏邦, 保科俊之, 村松宏一, 植田初江 (国立循環器病研究センター), 坂東 興, 橋本和弘. (Debate (成人心臓19) : Ring 別三尖弁輪形成術の成績) 機能的三尖弁逆流における弁輪拡大のメカニズム - 病理学的検討. 第68回日本胸部外科学会定期学術集会. 神戸. 10月.
- 12) 井上天宏, 橋本和弘, 坂東 興, 坂本吉正, 長堀隆一, 儀武路雄, 松村洋高, 中村 賢, 高木智充. (ポスター (成人心臓26) : 弁膜症9) 脳合併症を伴った活動期感染性心内膜炎の至適手術時期の検討. 第68回日本胸部外科学会定期学術集会. 神戸. 10月.
- 13) 篠原 玄, 森田紀代造, 築部卓郎, 大嶋義博, 金子幸裕, 高橋 昌, 黄 義浩, 松久弘典, 岩城隆馬, 森下寛之, 橋本和弘. (一般口演 (成人心臓9) : 実験2) 位相差 X 線 CT による心臓刺激伝導系の三次元的顕微法による可視化. 第68回日本胸部外科学会定期学術集会. 神戸. 10月.
- 14) 篠原 玄, 森田紀代造, 黄 義浩, 成瀬 瞳, 木南寛造, 野村耕司, 橋本和弘. (ポスター (成人心臓1) : 弁膜症1) 修正大血管転位症に対する三尖弁置換術後右室機能不全の予測指標としての RVEF, RVESV の有用性. 第68回日本胸部外科学会定期学術集会. 神戸. 10月.
- 15) 中村 賢, 坂東 興, 坂本吉正, 儀武路雄, 松村洋高, 井上天宏, 高木智充, 橋本和弘. (Debate (成人心臓5) : 活動期感染性心内膜炎に対する僧帽弁術式) 位感染性心内膜炎 - 第一選択術式としての弁形成術の早・中期遠隔成績 -. 第68回日本胸部外科学会定期学術集会. 神戸. 10月.
- 16) 村松宏一, 長沼宏邦, 保科俊之, 川田典靖. (Debate (成人心臓39) : 急性 A 型大動脈解離時の送血法 腋窩送血 or 上行送血) 急性 A 型大動脈解離の上行および部分弓部置換術における, rSO₂ data (AUC) は術後神経学的アウトカムの予測因子となり得るか. 第68回日本胸部外科学会定期学術集会. 神戸. 10月.
- 17) 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. (パネルディスカッション1 : 人工弁の遠隔成績からみた選択) 大動脈弁置換術の遠隔成績からみた人工弁選択について. 第53回日本人工臓器学会総会. 東京. 11月.
- 18) Shinohara G, Morita K, Ko Y, Tsukube T (Japanese Red Cross Kobe Hosp), Oshima Y (Hyogo Prefectural Kobe Children's Hosp), Kaneko Y¹⁾, Morishita H¹⁾ (¹⁾Natl Ctr for Child Health and Development), Takahashi M (Niigata Univ). (Oral presentation 8) 3D visualization of the cardiac conduction system in human heart specimens by the high-resolution phase contrast CT imaging. World Society for Pediatric and Congenital Heart Surgery Regional Meeting Kyoto

Symposium. Kyoto. Nov.

- 19) 高木智充, 坂本吉正, 儀武路雄, 松村洋高, 井上天宏, 中村 賢, 坂東 興, 橋本和弘. (一般演題 (口演) 28: 人工弁 (弁機能)) 狭小弁輪を伴う高齢者大動脈弁狭窄症における人工弁選択. 第 53 回日本人工臓器学会総会. 東京. 11 月.
- 20) 儀武路雄, 坂東 興, 坂本吉正, 松村洋高, 井上天宏, 木ノ内勝士, 中村 賢, 高木智充, 橋本和弘. (ポスターセッション: 弁膜症 11) 弁周囲逆流のため再手術が必要となった症例とその術式の検討. 第 46 回日本心臓血管外科学会学術総会. 名古屋. 2 月

IV. 著 書

- 1) 野村耕司. 第 1 章: 心臓のはたらき. 橋本和弘編. 心臓血管外科手術器械出し・外回り完全マニュアル (オペナーシング 2016 年春季増刊). 大阪: メディカ出版, 2016. p.10-5.
- 2) 田口真吾. 第 3 章: 弁膜疾患への手術 A. 僧帽弁形成術, B. 僧帽弁置換術, C. 大動脈弁置換術. 橋本和弘編. 心臓血管外科手術器械出し・外回り完全マニュアル (オペナーシング 2016 年春季増刊). 大阪: メディカ出版, 2016. p.60-87.
- 3) 川田典靖. 第 3 章: 弁膜疾患への手術 D. メイズ手術, E. 三尖弁形成術. 橋本和弘編. 心臓血管外科手術器械出し・外回り完全マニュアル (オペナーシング 2016 年春季増刊). 大阪: メディカ出版, 2016. p.88-101.
- 4) 長沼宏邦. 第 5 章: 大動脈疾患への手術 A. 大動脈基部再建術, B. 上行大動脈置換術, C. 弓部大動脈置換術. 橋本和弘編. 心臓血管外科手術器械出し・外回り完全マニュアル (オペナーシング 2016 年春季増刊). 大阪: メディカ出版, 2016. p.132-58.
- 5) 黄 義浩. 第 6 章: 先天性心疾患への手術 D. 房室中隔欠損症への手術, E. ファロー四徴症への手術, F. 体肺動脈短絡術. 橋本和弘編. 心臓血管外科手術器械出し・外回り完全マニュアル (オペナーシング 2016 年春季増刊). 大阪: メディカ出版, 2016. p.223-49.

産婦人科学講座

教 授: 岡本 愛光	婦人科腫瘍学
教 授: 落合 和彦	婦人科腫瘍学
教 授: 磯西 成治	婦人科腫瘍学
教 授: 新美 茂樹 (特任)	婦人科腫瘍学
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
准教授: 佐村 修	周産期学・遺伝学
講 師: 杉本 公平	生殖内分泌
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: 斎藤 元章	婦人科腫瘍学
講 師: 上田 和	婦人科腫瘍学

教育・研究概要

I. 婦人科腫瘍学

1. ARID1A 変異がん特異的に有効な阻害剤の探索

近年の次世代シーケンサーを用いたゲノム網羅的解析で、卵巣がんなど多くのがんで、ARID1A, BRG1, ARID2 などの SWI/SNF クロマチン制御遺伝子の失活変異が高頻度に生じていることが明らかとなった。SWI/SNF 複合体は、転写・DNA 複製・DNA 修復の調節をするクロマチン制御関連遺伝子であり、その不活性化はがん化の原因と考えられている。ARID1A は、SWI/SNF クロマチン制御遺伝子のサブユニットのひとつで、多くのがん種で高頻度に変異を認めている。そこで、本研究では、ARID1A 変異がんの治療標的の探索を目指し解析を行った。ARID1A 遺伝子人工ノックアウト細胞と親細胞に対して、標的分子が解明している化合物ライブラリーを用いて網羅的なスクリーニングを行った。その結果、ARID1A 遺伝子人工ノックアウト細胞に特異的に有効な阻害剤を同定した。この候補薬剤は、ARID1A 変異がんの治療候補として期待でき、今後更なる解析を行う予定である。

2. 卵巣がんにおける新規非侵襲診断法の確立

卵巣明細胞腺癌 (CCC) 患者の ctDNA および子宮頸部・内膜細胞診 (pap smear) を用い、遺伝子の増幅や、変異といった質的变化を調べることによる非侵襲性診断法の確立を試みた。本研究ではの ctDNA 及び pap smear を使用し、デジタル PCR (ddPCR) で遺伝子の増幅及び変異を検索した。ctDNA 及び pap smear から遺伝子異常の簡便な検

出方法を確立することで、CCCの早期発見、悪性度もしくは予後の予測が期待されるだけでなく、他の組織型や癌種の非侵襲診断への応用が可能であることが示唆された。

3. I期卵巣明細胞癌における予後因子の探索：

IL-6, ARID1A 発現の臨床病理学的検討

IC2, IC3期の更なる予後改善を目指して、CCCの発癌過程に寄与するIL-6, ARID1A発現の臨床病理学的検討を中心に、I期CCCにおける予後因子を明らかにすることを目的とした。I期CCC 192例を対象に、年齢、CA125, CRP, 腹水細胞診、被膜破綻、臨床進行期、IL-6, ARID1A, 子宮内膜症の有無、CCCの細胞形態及び組織構築などの臨床病理学的因子から予後因子を抽出した。IL-6, ARID1Aの発現変化は手術検体を用いて免疫組織染色法により解析した。I期CCC 192例において、CA125高値、自然被膜破綻、IC2/IC3期、IL-6高発現(27%) (Overall survival, $p=0.043$; Progression-free survival, $p=0.02$)は予後不良因子であった。104例(54%)でARID1Aの発現が消失し、予後との相関を認めなかったが、自然被膜破綻、IC2/IC3期、腹水細胞診陽性例で有意に発現消失が増加した($p=0.027, 0.001, 0.016$)。IL-6高発現とARID1A発現消失には相関を認めなかった。IL-6はI期CCCの予後予測に有用で、分子標的治療のターゲットとなり得ることが示唆された。ARID1Aの機能喪失はCCCの初期発癌過程並びに腫瘍の進展に関与する可能性が考えられる。

4. 卵巣顆粒膜細胞腫におけるFOXL2変異の機能探索

卵巣顆粒膜細胞腫は精索間質性境界悪性腫瘍に分類され、悪性卵巣腫瘍の約2~5%を占める。病理組織学的には95%の成人型(aGCTs)と5%の若年型に分類され、臨床的に90%の症例がstage I~IIで診断され95%の5年生存率を示す一方で、III~IV期の5年生存率は59%である。また約30%の症例において初回手術の4~7年後に再発し、再発に対する手術以外の有効な治療法は確立されていない。2009年にaGCTsの90%以上でFOXL2遺伝子の片側アレルの402番塩基にC→Gの体細胞性変異を認める事が報告され、有望なdriver mutationとして注目されているが、その機能は明らかでない。我々はこの変異特異的に増殖抑制を示す薬剤を同定するために変異または野生型FOXL2遺伝子を導入可能な顆粒膜細胞株を用いた薬剤screeningを行い、腫瘍増殖におけるTGF- β 経路の関与を同定した。また、再発におけるFOXL2変異の機能を同定する

ため同一患者の初発と再発腫瘍のDNAを比較し、再発までの期間が短い症例においてFOXL2遺伝子のcopy numberが変化している事を見出した。

5. 卵巣癌の早期診断・予後予測・分子治療を目指した包括的癌関連microRNA解析

卵巣の漿液性癌及び明細胞癌を対象とした癌関連miRNAの網羅的発現解析を基盤として、卵巣癌の早期診断・予後予測・分子治療を目指すことを目的とした。先行研究である網羅的発現解析により、卵巣癌の組織型を特徴づける発現プロファイルを見いだした。特に、2つの組織型において有意に発現の異なる5つのmiRNAを同定した。なかでもmiR-9は卵巣明細胞癌において有意に高発現であった。細胞株を用いたmiR-9の発現抑制による検討から、miR-9はE-cadherinをターゲットとし上皮間葉転換に関与している可能性が示唆された。以上のことからmiR-9が卵巣明細胞癌における新たな治療戦略となりうる可能性が示唆された。

II. 周産期母子医学

1. 正常二倍体だが反復する胞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

反復胞状奇胎は maternally methylated DMRsのみDNAメチル化異常を有し、領域特異的DNAメチル化制御機構の解明の端緒となりうる。本研究では、本邦ではじめて日本人孤発性RHMのゲノム・エピゲノム解析を行い、その特徴を明らかにした。

2. Villitis of unknown etiology (VUE)におけるperforin/granzyme pathway・C5b-9を介した絨毛障害機序

VUEは既知の感染症を認めず、絨毛にリンパ球浸潤を認める病態である。VUEは胎児・胎盤発育不全の誘引となる重要な病態だが、VUE胎盤における絨毛細胞障害機序は不明な点が多い。免疫組織学的検討により、VUE胎盤における絨毛内細胞アポトーシス機序を明らかにするとともに、VUE胎盤における絨毛内マクロファージの役割を明らかにした。

3. 自己羊水由来iPS細胞を用いた脊髄髄膜瘤の胎児細胞治療法の開発

脊髄髄膜瘤は神経管の閉鎖障害に起因する先天奇形であり、脊髄が羊水中に暴露され不可逆的神経障害が生じる。神経欠損部に対するより低侵襲な治療の開発が望まれている中、我々は羊水からiPS細胞を樹立し、皮膚系列への分化誘導を行うことで、低侵襲に移植できるbiomaterialを作製し、その有効

性を検討している。

現在、ダウン症候群と双胎間輸血症候群のいずれの羊水からも初代培養が可能であり、効率的にiPS細胞を樹立できた。このiPS細胞は未分化マーカーを発現し、in vitro と in vivo で分化多能性を有していた。羊水由来iPS細胞は我々の開発した分化誘導法によって、従来の方法と比較してより効率的かつ早期にケラチノサイトへ分化誘導された。三次元培養によって積層化したケラチノサイトはKRT14やP63等の表皮マーカーを発現していた。三次元培養を行った表皮を移植した脊髄髄膜瘤ラット胎仔では、皮膚欠損部の大きさは治療しない群と比較して有意差を認めなかったが、移植した培養表皮は生後も残存し、欠損部を覆っていた。

4. 網羅的一塩基多型解析による日本人原因不明流産の遺伝学的解析

これまで原因不明とされた日本人集団の反復流産症例に対してより微細な遺伝学的背景の検討を行い、その原因となりうるような未知の遺伝学的素因の有無を検証する。

5. 妊娠女性末梢血中 cell free DNA を用いた性別およびRh血液型の出生前診断手法の確立
妊娠女性末梢血の血清中に存在する胎児由来の cell free DNA から、胎児の性別、Rh血液型の診断手法の開発及びその臨床応用の可能性を見出すとともに、他疾患の出生前診断への応用を目的とする。

III. 生殖内分泌学

1. マウス卵巣組織の保存時間が妊孕能に与える影響の検証：臨床応用に向けた卵巣組織輸送の基礎的実験

欧州では卵巣組織凍結の際、摘出卵巣は氷上で一晩かけて凍結可能な施設へ輸送されることが多いが、卵巣の保存条件を妊孕能で評価した基礎実験の報告はない。本研究ではマウス卵巣を用いて保存時間が妊孕能に与える影響を検証した。マウス卵巣を摘出後、4時間、8時間、24時間と保存をしたのち同所移植を行い、体外受精-胚移植法にて評価検討した。その結果、マウスにおいて卵巣組織の保存時間の延長は妊孕能を低下させることが証明され、卵巣組織凍結の際は卵巣摘出直後に同じ施設で凍結するか、あるいは卵巣の輸送時間を極力短時間とすることが望ましい事実が明らかとなった。

2. 日本のがん・生殖医療における心理社会的支援体制の構築

若年がん患者の妊孕性温存を目指すがん・生殖医療での意思決定を支えるための心理社会的支援体

制の構築が求められている。Northwestern 大学で医療職へのインタビュー調査を行った。Patient Navigator (PN) はがん治療医から患者の紹介先として明確にされており、がん・生殖医療の初期説明を患者に行う。妊孕性温存療法を受ける患者は心理士のカウンセリングを受ける。PN は患者とコンタクトをとり、心理士と患者の情報を共有する。必要に応じて心理士はカウンセリングを行う。日本の体制構築にとっては日本生殖心理学会が養成している心理職などが重要であると再認識された。

がん・生殖医療の意思決定ツールとして活用されている Decision-Trees の日本での有用性を当院のデータをもとに検討した結果、卵子などの donation, 特別養子縁組の普及などの社会的整備が必要であることが明らかになった。

「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、iPS細胞を用いた治療法の開発研究をはじめ、周産期遺伝に関する研究、また習慣性流産に関する病態を詳しく解析している。

生殖内分泌学の分野では、がん生殖医療における卵巣凍結に関する基礎研究や、心理社会的支援体制の構築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) Takenaka M, Saito M¹, Iwakawa R¹, Yanaihara N, Saito M, Kato M¹, Ichikawa H¹, Shibata T¹, Yokota J¹, Okamoto A, Kohno T¹ (¹Natl Cancer Ctr Res Inst). Profiling of actionable gene alterations in ovarian cancer by targeted deep sequencing. *Int J Oncol* 2015; 46(6) : 2389-98.
- 2) Kamoshita K, Okamoto N¹, Nakajima M¹, Haino T, Sugimoto K, Okamoto A, Sugishita Y¹, Suzuki N¹ (¹St. Marianna Univ). Investigation of in vitro

- parameters and fertility of mouse ovary after storage at an optimal temperature and duration for transportation. *Hum Reprod* 2016; 31(4) : 774-81. Epub 2016 Feb 22.
- 3) Ito Y, Maehara K¹⁾, Kaneki E²⁾, Matsuoka K (Natl Ctr Child Health Development), Sugahara N¹⁾, Miyata T¹⁾, Kamura H¹⁾, Yamaguchi Y¹⁾, Kono A¹⁾, Nakabayashi K¹⁾, Migita O¹⁾, Higashimoto K³⁾, Soejima H³⁾ (³Saga Univ), Okamoto A, Nakamura H⁴⁾, Kimura T⁴⁾ (⁴Osaka Univ), Wake N²⁾ (²Kyushu Univ), Taniguchi T (Taniguchi Hosp), Hata K¹⁾ (¹Natl Res Inst Child Health Development). Novel nonsense mutation in the NLRP7 gene associated with recurrent hydatidiform mole. *Gynecol Obstet Invest* 2015; 81(4) : 353-8. Epub 2015 Nov 26.
 - 4) Ito Y, Matsuoka K¹⁾, Uesato T¹⁾²⁾ (²St. Marianna Univ), Sago H¹⁾, Okamoto A, Nakazawa A¹⁾ (¹Natl Ctr Child Health Development), Hata K (Natl Res Inst Child Health Development). Increased expression of perforin, granzyme B, and C5b-9 in villitis of unknown etiology. *Placenta* 2015; 36(5) : 531-7.
 - 5) Nagata C, Tanabe H, Takakura S, Narui C, Saito M, Yanaihara N, Okamoto A. Randomized controlled trial of enoxaparin versus intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prevention in Japanese surgical patients with gynecologic malignancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41(9) : 1440-8.
 - 6) Sugimoto K, Nagata C, Hayashi H, Yanagida S, Okamoto A. Use of dienogest over 53 weeks for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41(12) : 1921-6.
 - 7) Isonishi S, Noguchi D, Inoue M, Takenaka M, Iikura E, Tanaka K. Ovarian clear cell carcinoma comprising dual components of differential alpha-fetoprotein productivity and drug sensitivity. *International Cancer Conference Journal* 2015; 4(4) : 225-8.
 - 8) Tanuma A, Tachimoto-Kawaguchi R, Yanagisawa H, Tanaka T, Yanaihara N, Okamoto A. Prenatal imaging and pathology of placental mesenchymal dysplasia: a report of three cases. *Case report in perinatal medicine* 2016; 5(1) : 9-14.
 - 9) Umezawa T, Umemori M, Horiguchi A, Nomura K, Takahashi H, Yamada K, Ochiai K, Okamoto A, Ikegami M, Sawabe M (Tokyo Med Dent Univ). Cytological variations and typical diagnostic features of endocervical adenocarcinoma in situ: a retrospective study of 74 cases. *CytoJournal* 2015; 12 : 8.
 - 10) 大和田彬子, 高野浩邦, 小田嶋俊, 田中昌哉, 秋山由佳, 齊藤三和, 山下修位, 宇田川治彦, 駒崎裕美, 鈴木二郎, 鈴木美智子, 江澤正浩, 小曾根浩一, 田部宏, 佐々木寛, 金網友木子, 岡本愛光. 子宮原発 Perivascular epithelioid cell tumor の一例. *関東連産婦会誌* 2015; 52(4) : 727-31.
 - 11) 大野田章代, 川畑絢子, 津田明奈, 廣瀬 宗, 中島恵子, 松野香苗, 高橋一彰, 永田知映, 上田 和, 斎藤元章, 矢内原臨, 山田恭輔, 清川貴子, 岡本愛光. 卵巢原発腹膜偽粘液腫の2例. *関東連産婦会誌* 2016; 53(1) : 59-67.
 - 12) 笠原佑太, 飯田泰志, 永吉陽子, 中島恵子, 鈴木佳世, 川畑絢子, 上田 和, 斎藤元章, 矢内原臨, 山田恭輔, 岡本愛光. 胚細胞腫瘍を合併した46,XY Disorders of Sex Development の2例. *関東連産婦会誌* 2015; 52(4) : 655-61.
 - 13) 田畑潤哉, 上田 和, 永吉陽子, 黒田高史, 松野香苗, 川畑絢子, 嘉屋隆介, 飯田泰志, 齊藤元章, 矢内原臨, 山田恭輔, 岡本愛光. 胸腹腔鏡同時手術により診断・治療しえた横隔膜交通症. *東京産婦会誌* 2016; 65(1) : 82-8.
 - 14) 黒田 浩, 磯西成治, 丹羽悠梨子, 山村菜実, 大和田彬子, 白石絵莉子, 野口大斗, 井上桃子, 竹中将貴, 飯倉絵理, 田中邦治. 子宮縫合モデルによるトレーニング下で施行する腹腔鏡下子宮筋腫核出術の4例. *東京産婦会誌* 2015; 64(2) : 260-264.
 - 15) 小田嶋俊, 種元智洋, 小西晶子, 鈴木瑛太郎, 笠井章代, 吉居絵理, 田沼有希子, 嘉屋隆介, 上出泰山, 青木宏明, 佐村 修, 大浦訓章, 岡本愛光. 出生前に診断した胎児頭蓋内出血の1例. *東京産婦会誌* 2015; 64(3) : 526-531.
 - 16) 片倉和香子, 拝野貴之, 大野田晋, 鴨下桂子, 山本瑠伊, 加藤淳子, 杉本公平, 岡本愛光. 乳癌に対する化学療法および片側付属器切除術後の早発卵巣不全に対しホルモン療法を施行し生児を得た1例. *東京産婦会誌* 2015; 64(4) : 612-6.
 - 17) 黒田 浩, 磯西成治, 武藤美紀, 田中昌哉, 後藤ちひろ, 佐藤琢磨, 大和田彬子, 野口大斗, 鳴井千景, 田中邦治. 腹腔鏡下卵巣嚢腫摘出術において偶発的に診断した右卵巣・卵管欠損の1例. *東京産婦会誌* 2016; 65(1) : 113-7.
 - 18) 村嶋麻帆, 飯田泰志, 大和田彬子, 田畑潤哉, 黒田高史, 山村倫啓, 宇田川治彦, 松井仁志, 鈴木二郎, 鈴木美智子, 森本恵爾, 小曾根浩一, 田部 宏, 高野浩邦, 佐々木寛, 岡本愛光. 妊娠後期に発症した劇症1型糖尿病の1例. *千葉産婦会誌* 2015; 9(1) : 11-4.
 - 19) 飯田泰志, 上田 和, 田畑潤哉, 黒田高史, 永吉陽子, 鳴井千景, 丸田剛徳, 川畑絢子, 嘉屋隆介, 關壽之, 矢内原臨, 岡本愛光. 腹腔鏡下子宮体癌根治術後の病理組織検査で卵巣癌が発見された重複癌の1例.

日産婦内視鏡会誌 2016 ; 31(2) : 455-9.

- 20) 佐藤琢磨, 拝野貴之, 稲川早苗, 笠原佑太, 齊藤三和, 大野田晋, 鴨下桂子, 山本瑠伊, 加藤淳子, 川口里恵, 杉本公平, 岡本愛光. 当院生殖外来への乳がん患者診察依頼状況についての検討. 日受精着床会誌 2015 ; 32(2) : 253-6.
- 21) 坂本 優, 菊地 盤, 森本恵爾, 山口乃里子, 三宅清彦, 上田 和, 田中忠夫, 岡本愛光. 全腹腔鏡下子宮全摘術(TLH)における子宮マニピュレーターータルの使用経験. 日内視鏡外会誌 2015 ; 20(7) : OS285-1.
- 22) 杉本公平, 稲川早苗, 鴨下桂子, 拝野貴之, 岡本愛光. 「がんと生殖」の連携と協働を考えるがん・生殖医療における精神的サポート体制構築の取り組み. 日不妊カウンセリング会誌 2015 ; 14(2) : 139-42.
- 23) 稲川早苗, 杉本公平, 大野田晋, 拝野貴之, 岡本愛光. がん・生殖医療の精神的サポートにおける医師・看護師の連携体制について. 日不妊カウンセリング会誌 2015 ; 14(2) : 173-7.
- 24) 遠藤浅香¹⁾, 能代 究¹⁾, 井平 圭¹⁾, 宇田智浩¹⁾, 中谷真紀子¹⁾, 工藤正尊¹⁾, 櫻木範明¹⁾ (¹⁾北海道大). 子宮内膜骨化生 (EOM; endometrial osseous metaplasia) により続発性不妊症を来した1例. 北海道産婦会誌 2015 ; 59(1) : 108-13.

II. 総 説

- 1) 杉本公平, 稲川早苗, 鴨下桂子, 拝野貴之, 岡本愛光. 【がん・生殖医療の連携体制構築へ向けて-いま, 私たちにできること-】がん・生殖医療における精神的サポートでの連携. 産婦の実際 2015 ; 64(8) : 1047-51.
- 2) 杉本公平, 岡本愛光. シリーズで学ぶ最新知識 産婦人科における心理的ケア 生殖医療での精神的サポート. 産婦の実際 2015 ; 64(8) : 1063-8.
- 3) 佐村 修. 検査 UPDATE 非侵襲的出生前遺伝学的検査 NIPT. SRL 宝函 2015 ; 36(3) : 4-10.
- 4) 佐村 修. 次世代シーケンシング技術の臨床応用例. アニムス 2016 ; 21(1) : 41-3.
- 5) 江川真希子 (東京医科歯科大), 佐村 修. 出生前診断の現状 母体の血液による診断法と最近の進歩. 東京小児医会報 2015 ; 34(2) : 81-4.

III. 学会発表

- 1) 森川あすか, 斎藤美里, 秋山 徹, 岡本愛光. (ミニワークショップ3 : 卵巣がん3 明細胞腺癌) 卵巣がんにおける新規非侵襲診断法の確立. 第67回日本産科婦人科学会学術講演会. 横浜, 4月.
- 2) 矢内原臨, 岡本愛光. (臓器別シンポジウム10 : 卵巣がん治療のゲノム個別化を展望する) 卵巣明細胞腺

癌におけるゲノムコピー数・遺伝子発現解析による分子生物学的機構の解明. 第53回日本癌治療学会学術集会. 京都, 10月.

- 3) 鈴木佳世, 齊藤元章, 川畑純子, 鈴木二郎, 飯田泰志, 上田 和, 矢内原臨, 田部 宏, 高野浩邦, 山田恭輔, 磯西成治, 落合和彦, 佐々木寛, 高倉 聡, 岡本愛光. (ミニワークショップ4 : 臨床研究・試験2) staging laparotomy で FIGO I 期とした卵巣癌の術後化学療法の意味. 第57回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 盛岡, 8月.
- 4) 田部 宏. (シンポジウム2 : part 2 ランチョン招請講演 (共催) 8 : Clear cell carcinoma of the ovary~the present and the future) 卵巣明細胞腺癌への治療戦略 (JGOG3017 結果をふまえて). 第57回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 盛岡, 8月.
- 5) 黒田 浩. (腹腔鏡ハンズオンレクチャー : ドライブボックスと手技別モデルを用いた効果的な縫合トレーニング) 腹腔鏡下子宮筋腫核出術のための子宮縫合モデルの考案. 第55回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会. 横浜, 9月.
- 6) 山田恭輔. (シンポジウム4 : 婦人科 子宮内膜癌肉腫 : 術前診断はどこまで可能か) 臨床. 第35回日本画像医学会. 東京, 2月.
- 7) Okamoto A, Iida Y, Yanaihara N, Tanabe H. (Symposia14: DNA repair mechanisms as potential targets for cancer therapy and diagnosis) Updates on ovarian cancer treatment -Impact of PARP inhibitors-. 第74回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月.
- 8) Aoki H, Samura O, Tsuda A, Kamide T, Tanemoto T, Ooura K, Ashiduka S, Okamoto A. Congenital diaphragmatic hernia complicated with strangulated and disconnected of duodenum from stomach, which showed characteristic prenatal ultrasound findings: a case report. 25th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Montreal, Oct.
- 9) Noguchi D, Inoue M, Fukunaga M, Isonisi S. Effect of repeated therapy on long-term survival in malignant peritoneal mesothelioma. ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) 2015. Nice, Oct.
- 10) Yanagida S, Anglesio M, Wang Y, Salamanca C, Maines-Bandiera S, Trigo-Gonzalez G, Underhill TM, Morin G, Huntsman DG. High-throughput drug screening of adult-type granulosa cell tumor of the ovary targeting FOXL2 C134W mutation and granulosa cell. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) World Congress 2015. Vancouver, Oct.
- 11) Kawabata A, Kiyokawa T, Yanaihara N, Okamoto A. Loss of BAF250a (ARID1A) expression is associ-

- ated with progression of endometriosis-related stage I ovarian clear cell carcinoma. USCAP (United States and Canadian Academy of Pathology) 2016 Annual Meeting. Seattle, Mar.
- 12) Samura O, Sago H (Natl Ctr for Child Health and Development), Sekizawa A (Niigata Univ), Japan NIPT consortium. Nationwide project using next-generation sequencing of cell-free DNA in maternal plasma in Japan: one and a half years of experience. ISPD 2015 (19th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy). Washington D.C., July.
- 13) Sato T, Matsuoka K, Ito Y, Umehara N, Okamoto A, Sago H. Pathogenesis of twin reversed arterial perfusion sequence is different from that of twin-to-twin transfusion syndrome: clinicopathological assessment of 32 cases of multiple pregnancies with acardia. IFPA (International Federation of Placenta Associations) 2015. Brisbane, Sept.
- 14) Narui C, Tanabe H, Takakura S, Nagayoshi Y, Komasaki H, Maruta T, Inosue M, Takano H, Isonishi S, Ochiai K, Sasaki H, Okamoto A. Platinum re-administration in ovarian cancer patients with carboplatin-associated hypersensitivity reactions. ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) 2015. Nice, Oct.
- 15) Suzuki J, Tanabe H, Takano H, Nakashima K, Nagayoshi Y, Komawaki H, Isonishi S, Ochiai K, Sasaki H, Ochiai K, Okamoto A. Retrospective study of Trousseau syndrome in ovarian cancer. ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) 2015. Nice, Oct.
- 16) 田川尚美¹⁾, 上出泰山¹⁾, 梅原永能¹⁾, 左合治彦¹⁾ (¹国立成育医療研究センター)。 (一般演題 Group 164: 多胎) 双胎間輸血症候群 (TTTS) の胎児鏡下吻合血管レーザー焼灼術 (FLP) 後における胎盤病理の検討。第 67 回日本産科婦人科学会学術講演会。横浜, 4 月。
- 17) 永吉陽子, 上田 和, 川畑絢子, 笠原佑太, 斎藤良介, 中島恵子, 鈴木佳世, 大野田晋, 拝野貴之, 矢内原臨, 杉本公平, 岡本愛光。 (一般演題 Group 124: 腹腔鏡下手術 6) 樋口式横切割法を応用した Reduced Port Surgery の導入。第 67 回日本産科婦人科学会学術講演会。横浜, 4 月。
- 18) 井上桃子, 飯田泰志, 久田裕恵, 松岡知奈, 平田幸広, 關 壽之, 矢内原臨, 山田恭輔, 磯西成治, 落合和彦, 佐々木寛, 岡本愛光。 (一般演題 Group 59: 卵巣腫瘍症例検討 1) 顆粒膜細胞腫 56 例の検討。第 67 回日本産科婦人科学会学術集会。横浜, 4 月。
- 19) 嘉屋隆介, 上田 和, 矢内原臨, 中島恵子, 井上桃

子, 丸田剛徳, 鈴木二郎, 斎藤元章, 田部 宏, 山田恭輔, 清川貴子, 岡本愛光。 (一般演題 Group 60: 卵巣腫瘍症例検討 2) 卵巣漿液性境界悪性腫瘍に関する臨床病理学的検討。第 67 回日本産科婦人科学会学術講演会。横浜, 4 月。

- 20) 拝野貴之, 樽見 航, 河村和弘, 杉本公平, 岡本愛光, 鈴木 直。 (一般演題 Group 79: 生殖医学 1 内分泌) 正常卵巣予備能 (乳癌) 患者と早発卵巣不全患者の卵巣における卵胞局在の相違。第 67 回日本産科婦人科学会学術講演会。横浜, 4 月。

IV. 著 書

- 1) 岡本愛光監修, 佐村 修, 種元智洋監訳, 東京慈恵会医科大学産婦人科学講座「Williams OBSTETRICS」翻訳委員会訳。ウィリアムス産科学。原著 24 版。東京: 南山堂, 2015。

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 尿路性感感染症
- 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： 古田 希 副腎腫瘍, 尿路結石
- 教授： 浅野 晃司 尿路上皮腫瘍, 分子腫瘍学
- 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, 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。2015年日本泌尿器科学会にて発表した。

- 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, その結果が2014年日本泌尿器科学会総会で発表した。

- 3) 前立腺血中循環腫瘍細胞(CTC)に関する研究(田代康次郎, 本田真理子, 木村高弘)

前立腺癌患者抹消血に存在する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) 間質性膀胱炎, 低活動膀胱に対する脂肪幹細胞治療の有用性(古田 昭)

間質性膀胱炎や低活動膀胱は未だに病因は不明であり, 確立した治療法も存在していない。そこで, 各疾患に類似した動物モデルも用いて, 同種の脂肪幹細胞を用いた膀胱壁内注入療法の有用性を現在検討している。

2. 臨床的研究

- 1) 前立腺生検時の麻酔に関する研究(古部文彦, 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。

- 2) 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を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(2014年11月, 福岡), 第103回日本泌尿器科学会総会(2015年4月, 金沢)で学会発表を行っている。

- 3) 間質性膀胱炎の尿中バイオマーカーの検討(古田 昭)

下部尿路症状を呈する疾患として, 過活動膀胱, 間質性膀胱炎, 慢性細菌性膀胱炎などが挙げられるが, 各疾患の鑑別は臨床症状だけでは困難である。そこで, 炎症に関与する尿中のサイトカイン, ケモカイン, 成長因子を網羅的に解析することにより, 各疾患に特徴的な尿中タンパクを同定する。このことは, 間質性膀胱炎の病態解明にも繋がると考えられる。第103回日本泌尿器科学会総会(2015年4月, 金沢)で発表した。

〔点検・評価〕

2015年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) 古田 希, 成岡健人, 五十嵐太郎, 坂東重浩, 山田裕紀, 木村高弘, 穎川 晋. サブクリニカルクッシング症候群を合併した原発性アルドステロン症の臨床的検討. 泌紀 2015 ; 61(5) : 185-90.
- 2) 角田 亘, 持尾健二郎, 百崎 良, 山田尚基, 中山恭秀, 古田 希, 芝田貴裕, 渡邊 修, 安保雅博. 当院における, 電子カルテを用いた入院関連機能障害予防システム (HPS) の先駆的導入 “忘れられている” 院内合併症に対する組織的な取り組み. 医療の質・安全会誌 2015 ; 10(4) : 409-17.
- 3) Furuta A, Suzuki Y (Tokyo Rehabilitation Hosp), Kimura S, Asano K, Egawa S, Yoshimura N (Pit-tsburgh Univ). Noradrenergic mechanisms controlling urethra smooth and striated muscle function in urethral continence reflex in rats. *Low Urin Tract Symptoms* 2015 ; 7(3) : 155-61.
- 4) Kamei J, Furuta A, Akiyama Y, Niimi A, Ichihara K, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Homma Y, Igawa Y. Video-urodynamic effects of mirabegron, a β 3-adrenoceptor agonist, in patients with low-compliance bladder. *Int J Urol* 2015 ; 22(10) : 956-61.
- 5) Nozawa M (Kinki Univ), Mukai H (Natl Cancer Ctr Hosp East), Takahashi S (Cancer Inst Hosp JFCR), Uemura H (Yokohama City Univ), Kosaka T (Keio Univ), Onozawa Y (Shizuoka Cancer Ctr), Miyazaki J (Univ Tsukuba), Suzuki K (Gunma Univ), Okihara K (Kyoto Prefectural Univ Med), Arai Y (Tohoku Univ), Kamba T (Kyoto Univ), Kato M (Nagoya Univ), Nakai Y^{1,2)} (¹Osaka Univ, ²Osaka Med Ctr Cancer Cardiovascular Diseases), Furuse H (Hamamatsu Univ Sch Med), Kume H, Ide H (Teikyo Univ), Kitamura H (Sapporo Med Univ), Yokomizo A (Kyushu Univ), Kimura T, Tomita Y^{3,4)} (³Yamagata Univ, ⁴Niigata Univ), Ohno K (Sanofi), Kakehi Y (Kagawa Univ). Japanese phase I study of cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Int J Clin Oncol* 2015 ; 20(5) : 1026-34.
- 6) Sasaki H¹⁾, Klotz LH¹⁾, Sugar LM¹⁾, Kiss A¹⁾, Venkateswaran V¹⁾ (¹Sunnybrook Health Sci Ctr). A combination of desmopressin and docetaxel inhibit cell proliferation and invasion mediated by urokinase-

type plasminogen activator (uPA) in human prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2015 ; 464(3) : 848-54.

- 7) Ishii G¹⁾, Naruoka T, Kasai K¹⁾, Hata K¹⁾, Omono H¹⁾, Suzuki M¹⁾ (¹Atsugi City Hosp), Kimura T, Egawa S. High pressure balloon dilation for vesicourethral anastomotic strictures after radical prostatectomy. *BMC Urol* 2015 ; 15 ; 62.
- 8) 都筑俊介, 三木 淳, 森武 潤, 木村章嗣, 下村達也, 木村高弘, 岸本幸一, 穎川 晋. T1 high grade 膀胱癌の臨床的検討. 日泌会誌 2015 ; 106(2) : 71-8.
- 9) Sasaki H, Kido M, Miki K, Aoki M, Takahashi H, Dokiya T (Saitama Med Univ), Yamanaka H (Kurosawa Hosp), Fukushima M (Translational Res Informatics Ctr), Egawa S. Results of central pathology review of prostatic biopsies in a contemporary series from a phase III, multicenter, randomized controlled trial (SHIP0804). *Pathol Int* 2015 ; 65(4) : 177-8.
- 10) 波多野孝史, 稲葉裕之, 遠藤勝久, 大平洋一, 富田宗貴, 白川崇子, 穎川 晋. レ線陰影結石に対する低線量CTの有用性. 日尿路結石症会誌 2015 ; 14(2) : 115-7.
- 11) 木村章嗣, 三木 淳, 相川浩一, 西川英臣 (富士市立病院), 石井 元¹⁾, 畠 憲一¹⁾ (¹厚木市立病院), 面野 寛 (東急病院), 佐々木裕, 下村達也, 山田裕紀, 木村高弘, 古田 昭, 三木健太, 穎川 晋. 上部尿路上皮癌術後の膀胱内再発に関する検討. 日泌会誌 2015 ; 106(4) : 231-7.
- 12) 善山徳俊, 木村高弘, 田代康次郎, 坂東重浩, 田畑龍治, 佐々木裕, 三木 淳, 山田裕紀, 古田 昭, 三木健太, 穎川 晋. 腹腔鏡下前立腺摘除術の下部尿路症状に与える影響. *Jpn J Endourol* 2015 ; 28(2) : 263-9.

II. 総 説

- 1) 清田 浩. 【多剤耐性菌の検査と感染制御】日常検査で報告すべき耐性菌の概要と検査法 薬剤耐性細菌. 臨と微生物 2015 ; 42(増刊) : 102-7.
- 2) 波多野孝史. 【ドライバ変異陽性がんを含む希少がんに対する分子標的治療の開発戦略】血管筋脂肪腫に対する分子標的治療薬の開発. 腫瘍内科 2015 ; 15(4) : 363-8.
- 3) Kimura T, Sasaki H, Akazawa K (Niigata Univ), Egawa S. Gonadotropin-releasing hormone antagonist: a real advantage? *Urol Oncol* 2015 ; 33(7) : 322-8.
- 4) 三木 淳, 穎川 晋. 泌尿器科領域におけるトラブルシューティング (第63回) 腹腔鏡下手術における閉鎖神経損傷の修復. 泌外 2015 ; 28(11) : 1791-3.

Ⅲ. 学会発表

- 1) Egawa S. (UAA Symposium) The current status and role of lymph node dissection in localized prostate cancer. 13th UAA (Urological Association of Asia) Congress. Shanghai, Sept.
- 2) 清田 浩. (特別企画 I : 泌尿器科ガイドライン update I) 尿路感染症診療ガイドライン. 第 80 回日本泌尿器科学会東部総会. 東京, 9 月.
- 3) 古田 希, 五十嵐太郎, 坂東重浩, 成岡健人, 山田裕紀, 木村高弘, 颯川 晋. サブクリニカルクッシング症候群を合併した原発性アルドステロン症の臨床的検討. 第 103 回日本泌尿器科学会総会. 金沢, 4 月.
- 4) 鈴木康之, 古田 昭, 鈴木英訓, 木村高弘, 山田裕紀, 成岡健人, 本田真理子, 木村章嗣, 善山徳俊, 田中晴郎, 島田隼人, 五十嵐太郎, 颯川 晋. ED 治療目的の PDE 5 阻害剤による LUTS 改善効果の検討. 第 103 回日本泌尿器科学会総会. 金沢, 4 月.
- 5) 波多野孝史, 稲葉裕之, 遠藤勝久, 颯川 晋. 小児 TSC-AML に対するエベロリムスの有用性 成人例との比較検討. 第 24 回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会. 東京, 7 月.
- 6) 波多野孝史, 稲葉裕之, 遠藤勝久, 大平洋一, 富田宗貴, 白川崇子, 石井 元, 颯川 晋. (一般口演 12: 腎腫瘍/診断・マーカー・症例) 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の経過観察における低線量 CT の有用性. 第 80 回日本泌尿器科学会東部総会. 東京, 9 月.
- 7) 三木健太, 木戸雅人, 佐々木裕, 青木 学, 鷹橋浩幸, 颯川 晋. 中間リスク群前立腺癌に対するヨウ素 125 密封小線源治療後 36ヶ月時のプロトコル生検. 第 103 回日本泌尿器科学会総会. 金沢, 4 月.
- 8) 古田 昭, 鈴木康之, 木村章嗣, 本田真理子, 小池祐介, 成岡健人, 浅野晃司, 吉村直樹, 颯川 晋. ハンナー病変を有する間質性膀胱炎とハンナー病変を有さない間質性膀胱炎の免疫組織学的検討. 第 103 回日本泌尿器科学会総会. 金沢, 4 月.
- 9) 古田 昭, 鈴木康之 (東京都リハビリテーション病院), 木村章嗣, 小池祐介, 颯川 晋, 吉村直樹 (ピッツバーグ大). (一般演題 (口演): 基礎 6 (その他 2)) オキシトレモン誘発過活動膀胱ラットを用いたミラベグロンと抗コリン薬の併用療法に関する検討. 第 22 回日本排尿機能学会. 札幌, 9 月.
- 10) Kimura T. (Prostate cancer -paradigm shift in the treatment of castration resistant prostate cancer) Immunotherapy of castrate-resistant prostate cancer: progress and new paradigms. AUA (American Urological Association)/JUA (Japanese Urological Association) International Affiliate Society Meeting 2015. New Orleans, May.
- 11) 木村高弘, 田代康次郎, 坂東重浩, 本田真理子, 佐々木裕, 三木 淳, 清田 浩, 颯川 晋. 去勢抵抗性前立腺癌モデル JDCaP-HR の樹立とアンドロゲン受容体スプライスバリエーションの検討. 第 103 回日本泌尿器科学会総会. 金沢, 4 月.
- 12) Shimomura T, Miki K, Aoki M, Kido M, Sasaki H, Kimura T, Egawa S. Low dose rate brachytherapy (LDR) mono therapy against intermediate risk prostate adenocarcinoma at single institution. 35th SIU (Societe Internationale d'Urologie) Congress. Melbourne, Oct.
- 13) 成岡健人, 古田 希, 佐々木裕, 三木 淳, 山田裕紀, 木村高弘, 颯川 晋. (一般演題ポスター 18: 腹腔鏡 手術統計 その他) 東京慈恵会医科大学における内視鏡外科手術資格制度の導入. 第 29 回日本泌尿器内視鏡学会総会. 東京, 11 月.
- 14) 長谷川雄一, 武長真保, 五十嵐太郎, 森啓一郎, 相野谷慶子, 中村 繁, 松野大輔, 松井善一, 金 宇鎮, 濱野 敦, 渡邊仁人, 松井 太, 中川賀清, 鈴木万里, 上岡克彦. 総排泄腔外反症における多施設調査. 第 24 回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会. 東京, 7 月.
- 15) 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 蛍光法を用いた前立腺癌センチネルリンパ節の検討. 第 103 回日本泌尿器科学会総会. 金沢, 4 月.
- 16) 三木 淳. (シンポジウム 1 : 尿路上皮癌に対するリンパ節郭清の外科的手技と成績) 膀胱癌に対する ICG 蛍光法併用による腹腔鏡下骨盤内リンパ節郭清. 第 29 回日本泌尿器内視鏡学会総会. 東京, 11 月.
- 17) 佐々木裕, 島田隼人, 木村章嗣, 田代康次郎, 石田勝大, 颯川 晋. 腹腔鏡下尿管摘出術と真皮再生シートを用いた新しい膣再建方法. 第 103 回日本泌尿器科学会総会. 金沢, 4 月.
- 18) 田畑龍治, 木村高弘, 佐々木裕, 木戸雅人, 車 英俊, 三木健太, 颯川 晋. 中間リスク前立腺癌に対する永久挿入密封小線源療法 of 長期成績. 第 103 回日本泌尿器科学会総会. 金沢, 4 月.
- 19) 稲葉裕之, 鷹橋浩幸, 佐藤 峻, 萬 昂士, 木戸雅人, 木村高弘, 颯川 晋. 日本人前立腺ラテント癌の最近の動向. 第 103 回日本泌尿器科学会総会. 金沢, 4 月.
- 20) Onuma H, Tashiro K, Yoshiyama Y, Kido M, Yamamoto T, Sasaki H, Miki J, Shimomura T, Kimura T, Miki K, Aoki M, Egawa S. Outcome of radical prostatectomy, low-dose-rate or high-dose-rate brachytherapy for high risk prostate cancer. 第 103 回日本泌尿器科学会総会. 金沢, 4 月.

IV. 著 書

- 1) 清田 浩. VII. 感染症 C. 精巣上体炎と前立腺炎
3. 慢性前立腺炎に有効な薬物療法は何か? 後藤百万(名古屋大), 小川 修(京都大), 笈 善行(香川大), 出口 隆(岐阜大), 宮澤克人(金沢医科大)編. EBM泌尿器疾患の治療2015-2016. 東京: 中外医学社, 2015. p.539-45.
- 2) 鈴木康之. VI. 下部尿路機能障害 19. 間質性膀胱炎に対する膀胱内注入治療は推奨されるか? 後藤百万(名古屋大), 小川 修(京都大), 笈 善行(香川大), 出口 隆(岐阜大), 宮澤克人(金沢医科大)編. EBM泌尿器疾患の治療2015-2016. 東京: 中外医学社, 2015. p.389-94.
- 3) 田代康次郎, 颯川 晋. I. 前立腺癌 1. 前立腺癌ラテント癌の頻度と悪性ポテンシャルは? 後藤百万(名古屋大), 小川 修(京都大), 笈 善行(香川大), 出口 隆(岐阜大), 宮澤克人(金沢医科大)編. EBM泌尿器疾患の治療2015-2016. 東京: 中外医学社, 2015. p.2-6.

V. その他

- 1) 木村章嗣, 吉良慎一郎, 小出晴久, 森武 潤, 平本有希子, 富田雅之, 清田 浩, 颯川 晋, 石山 守, 吉田和彦, 酒田昭彦. 虫垂癌による膀胱虫垂瘻の1例. 泌紀 2015; 61(3): 95-8.
- 2) 占部文彦, 田代康次郎, 木村章嗣, 木村高弘, 三木健太, 鷹橋浩幸, 颯川 晋. 緩徐な発育を示した精巣上体悪性リンパ腫の1例. 泌紀 2015; 61(12): 519-23.

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	ロービジョン, 神経眼科, 視野, 色覚
(理化学研究所に外向中)	
准教授: 吉田 正樹	神経眼科, 眼球運動, 視機能, 斜視
(東急病院に外向中)	
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
准教授: 酒井 勉	黄斑変性, ぶどう膜, 神経眼科
准教授: 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	ロービジョン, 緑内障
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
講師: 後藤 聡	涙器
講師: 大熊 康弘	斜視弱視, 小児
講師: 月花 環	糖尿病, 網膜硝子体, 電気生理
講師: 小川智一郎	白内障, 角膜

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。以前我々は、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、我々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、我々は、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. 3回目の測定で抗アクアポリン（AQP4）抗体陽性所見が得られた再発性難治性両視神経炎を経験した。52歳の女性。両眼視神経炎に対しステロイドパルス療法を施行されたが、再発を認め、紹介受診された。抗AQP4抗体（CBA法）含め自己抗体は陰性であった。再発性視神経炎の診断でステロイドパルス療法を施行し、その後も両眼の視神経炎の再発を認めた。この時点でも抗AQP4抗体は陰性であったが、5回目の再発時において抗AQP4抗体が陽性を認めた。視神経脊髄炎（NMO）のspectrum disordersでは抗AQP4抗体の陽転化を認める症例があり、再発を繰り返す難治症例では複数回の測定が望ましい。

2. NMOは視神経と脊髄を一般に障害する炎症性脱髄性疾患である。その原因は未だ不明であるが、

AQP4に対する自己抗体がNMOに特異的で病因である。我々は日本人での抗AQP4抗体陽性のNMOに対して感受性を示すAQP4遺伝子変異の寄与を検索した。AQP4抗体陽性NMO患者16人（孤発例13人，2家系からの家族内発症例3人），255人の健康対照者が対象である。コードするエクソン領域では既知や新規の変異はなかった。AQP4抗体陽性NMO患者でプロモーター領域の多型のTアレル（-810 bp (C/T) : rs2075575）頻度が対照者に比較して有意に高かった。この所見はAQP4抗体陽性NMOにおいてrs2075575のTアレルが危険因子であることを示唆している。

3. 相対性求心路瞳孔異常（RAPD）の見方と計測装置について概説した。

4. 国際頭痛分類における眼科関連疾患について紹介した。

Ⅲ. 眼腫瘍・病理・形態部門

1. 視神経鞘髄膜腫はまれな腫瘍で，中年女性に好発する。視力低下は無痛性に緩徐に進行する。特徴的な視神経乳頭所見であるoptociliary shunt vesselや造影CTやMRIによる特徴的なtram-track signで診断される。治療としては，近年，定位放射線療法が推奨されている。視神経鞘髄膜腫の疫学，頻度，臨床所見の特徴，画像診断，治療について概説した。

2. 眼窩横紋筋肉腫は小児に発生する悪性腫瘍である。胎児型が最も多く，予後は比較的良好である。治療は国際横紋筋肉腫研究グループによるプロトコル従った化学療法や放射線治療が主体であるが，手術は生検目的の小さな部分切除に留めず，可及的に全摘出を目指すのが好ましいと言われている。小児眼窩横紋筋肉腫の疫学，頻度，臨床的特徴，病理組織所見，治療方針について概説した。

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2～6 mmHg高い。日中は座位眼圧，夜間は仰臥位眼圧をもちいて，日常生活姿勢での24時間眼圧を再構成すると，日中よりも夜間の方が高眼圧となる。近年，日内変動幅や仰臥位眼圧上昇幅が視野障害進行に相関があるとの報告もなされた。このことから眼圧下降治療の質の向上のためには，仰臥位眼圧上昇幅も可能な限り小さくすることが望まれる。

点眼治療，レーザー治療（ALT）には仰臥位眼圧上昇の抑制効果はない。最強の眼圧下降治療である線維柱帯切除術についてはParsleyらにより既に

報告されているが、他の治療法と同様に仰臥位眼圧上昇は抑制されなかったと述べている。しかし、この報告では線維柱帯切除術施行時にMMCの併用はなく、手術群の術後眼圧は15.6~17.7mmHgと比較的高値であった。そこで原発開放隅角緑内障（広義）患者を対象として、MMC併用線維柱帯切除術後の眼圧が体位変換によりどの程度変化するかについて検討した。結果、座位眼圧と仰臥位眼圧上昇幅の間には有意な正の相関があり、術後座位眼圧が低い程、仰臥位眼圧上昇幅がより小さかったことを報告した。

V. 視覚脳機能画像部門

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

眼疾患により視覚野および視路に変化がもたらされることは機能的磁気共鳴画像法 (fMRI: functional MRI) や、拡散強調画像法 (dMRI: diffusion MRI) により明らかになってきている。非侵襲的にヒトの脳構造変化を知るための新たな手法として、近年 quantitative MRI (qMRI) が開発され、我々はその安定した撮像と患者への応用を試みている。qMRIでは従来のMRIの撮像方法で直接計測する

ことができなかったT1値を計測することが可能である。得られたT1値から脳画像で得ることの出来る単位（ボクセル）辺りの細胞組成を推定することが可能である。

VIII. ロービジョン部門

平成26年度AMED長寿・障害総合研究事業障害者対策総合研究開発事業「次世代視覚障害者支援システムの実践的検証」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、視野狭窄患者の視覚探索訓練の効果判定を行った。また、計28の情報提供施設（点字図書館）に対し、リハへの参加に関するヒアリング調査を行った。

IX. 網膜硝子体部門

硝子体手術システムとして、従来の20ゲージシステム以外に25、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な硝子体手術を目指して手術を行い良好な視力成績を収めている。白内障・硝子体同時手術においては光学部径が7mmの眼内レンズを使用し、手術中の視認性の向上やガス置換時の眼内レンズの安定性についての検討を行っている。さらに6mm光学部径眼内レンズにおける硝子体術後の前房深度の変化についても検討を行い、硝子体手術に適した眼内レンズについて検討を行っている。

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ープログラムを用いて処理し、1種類の網膜細胞からの波形を抽出することで、さらに詳細な網膜障害のレベルを発見することを検討している。

XI. 糖尿病部門

糖尿病網膜症による黄斑浮腫に対し、トリアムシノロンアセトニド（TA）のテノン嚢下注入を外来で施行している。注入後、光干渉断層計（OCT）において黄斑部網膜厚の減少を得ることができるが、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. 原発性眼内悪性リンパ腫の初期病変として卵

黄様黄斑症を認めた1例を報告した。

2. 眼トキソプラズマ症に伴う網膜血管炎をswept-source OCT（SS-OCT）と超広角眼底カメラにより評価し、報告した。

3. AZOOR complexは網膜外層の機能的・形態的障害がみられる原因不明の疾患群であり、OCTでは、視野障害部位に一致したellipsoid zone（EZ）、interdigitation zone（IDZ）の破綻が認められる。我々は、AZOOR complexのC scan像を調べるために、SS-OCTによるen face view解析を行い、報告した。

4. 抗 α -enolase抗体が認められた非腫瘍性自己免疫網膜症（npAIR）の1例を報告した。抗 α -enolase抗体は典型的には錐体細胞障害に関与することが知られており、今回のnpAIRの原因として抗 α -enolase抗体の関与が考えられた。

5. Relentless Placoid Chorioretinitis（RPC）は急性後極部多発性斑状網膜色素上皮症（APMPPE）や地図状脈絡膜症に類似した臨床的特徴をもつが、長期にわたり進行し、より広範囲の病変を呈する疾患であり、本邦では稀である。我々はRPCの一例を経験し、SD-OCTと超広角走査型レーザー検眼鏡による自発蛍光を用いて病態評価を行い報告した。

XIII. 黄斑部門

1. アフリベルセプト硝子体内投与（IVA）反応不良であった滲出型加齢黄斑変性（AMD）に対するトリプル療法（トリアムシノロンアセトニド後部テノン嚢下投与（STTA）+ IVA併用光線力学的療法（PDT））の短期成績を報告した。IVA反応不良例であったAMDに対するトリプル療法は短期的に有効な治療であることが示された。

2. 滲出型AMDに対するafibercept硝子体内注射（IVA）による6ヵ月後の最高矯正視力、コントラスト感度、網膜感度を前向きに検討した。滲出型AMDに対するIVAは、6ヵ月の時点で、視力、コントラスト感度、網膜感度は有意に改善し、有用な治療であることが示された。

3. 黄斑色素スクリーナーはフリッカー光への反応を測定することで、黄斑色素量を測定できる。AMDでは黄斑色素量の低下が発症リスクの1つであると考えられており、黄斑色素スクリーナーはAMDの早期発見に有用であることが提唱されている。我々は、黄斑色素スクリーナーMPS2（エレクトロン社）を用いて、中心性漿液性脈絡網膜症（CSC）における黄斑色素量を測定し、患眼（CSC眼）と

健常成人（対照眼）、傍眼、光線力学的療法後（PDT眼）の3群との間で比較検討した。その結果、CSCでは黄斑色素量が低下することが示された。また、PDT後、黄斑色素量に有意な変化はみられなかった。

XV. 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

日常診療でよく遭遇する角膜疾患（ドライアイ、角膜感染症、円錐角膜、翼状片等）から難治性角膜

疾患まで角膜全般を診療している。

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。多くの場合は、角膜の一部が障害されることで視力が低下しているため、最近では深層表層角膜移植、角膜内皮移植などの移植が行われるようになった。

円錐角膜は、角膜が円錐形に突出する先天性の病気である。思春期から青年期に発症することが多く、最初は普通の近視・乱視のような症状を示すが、重症になると眼鏡やコンタクトレンズでは視力の矯正ができなくなる。

重症の円錐角膜に対する治療は、従来角膜移植しかないと言われていたが、近年になり、さまざまな新しい治療が開発されてきている。円錐角膜外来では、一人一人の患者さまの病状や年齢を考慮して、もっとも適した治療を提案している。

「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) 山田明子¹⁾²⁾, 新井田孝裕²⁾, 朝負正雄²⁾ (²国際医療福祉大), 仲泊 聡¹⁾ (¹国立障害者リハビリテーションセンター), 網膜色素変性症の羞明生起における特異的波長. あたらしい眼科 2015; 32(9): 1349-54.
- 2) Nakano T, Mizoue S (Ehime Univ), Fuse N (Tohoku Med Megabank Org), Iwase A (Tajimi Iwase Eye Clin), Matsumoto S (Tokyo Teishin Hosp), Yoshikawa K (Yoshikawa Eye Clin). Fixed combination of travoprost and timolol maleate reduces intraocular pressure in Japanese patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a prospective multicenter open-label study. Adv Ther 2015; 32(9): 823-37.
- 3) Kawashima M¹⁾, Hiratsuka Y²⁾³⁾ (²Natl Inst Public Health), Nakano T, Tamura H (Kyoto Univ), Ono

- K³⁾, Murakami A³⁾ (³Juntendo Univ), Inoue S¹⁾, Tsubota K¹⁾ (¹Keio Univ), Yamada M⁴⁾⁵⁾ (⁴Natl Hosp Org Tokyo Med Ctr, ⁵Kyorin Univ). The association between legal Japanese visual impairment grades and vision related quality of life. *Jpn J Ophthalmol* 2016; 60(3) : 219-25. Epub 2016 Mar 14.
- 4) Watanabe A, Tsuzuki A, Arai K, Gekka T, Kouzaki K, Tsuneoka H. Efficacy of intravitreal triamcinolone acetate for diabetic macular edema after vitrectomy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2016; 32(1) : 38-43.
- 5) Watanabe A, Shibata T, Takashina H, Tsuneoka H. Changes in corneal thickness following combined cataract and vitreous surgery. *BMC Res Notes* 2015; 8 : 674.
- 6) Watanabe A, Tsuzuki A, Arai K, Gekka T, Tsuneoka H. Treatment of dropped nucleus with a 27-gauge twin duty cycle vitreous cutter. *Case Rep Ophthalmol* 2016; 7(1) : 44-8.
- 7) Sakai T, Gekka T, Kohzaki K, Horiguchi H, Shikishima K, Tsuneoka H. Improved photoreceptor function in male acute zonal occult outer retinopathy. *Optom Vis Sci* 2015; 92(10) : e371-9.
- 8) Orban T¹⁾, Johnson WM¹⁾, Dong Z (Polgenix), Maeda T¹⁾, Maeda A¹⁾, Sakai T, Tsuneoka H, Mieval JJ¹⁾²⁾ (²Louis Stokes Veterans Affairs Med Res Ctr), Palczewski K¹⁾ (¹Case Western Reserve Univ). Serum levels of lipid metabolites in age-related macular degeneration. *FASEB J* 2015; 29(11) : 4579-88.
- 9) Hayashi T, Gekka T, Tsuneoka H. Spontaneous resolution of large macular retinoschisis in enhanced S-cone syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016; 47(2) : 187-90.
- 10) Shiba T, Tsuneoka H. Influence of regular astigmatism on the human visual cortex. A functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Ophthalmic Science* 2015; 1(3) : 28-38.
- 11) Ogawa T, Shiba T, Tsuneoka H. Usefulness of implantation of diffractive multifocal intraocular lens in eyes with long axial lengths. *J Ophthalmol* 2015; 2015 : 956046.
- 12) Ogawa T, Shiba T, Tsuneoka H. Usefulness of surgical media center as a cataract surgery educational tool. *J Ophthalmol* 2016; 2016 : 8435086.
- 13) Noro T, Namekata K¹⁾, Azuchi Y¹⁾, Kimura A¹⁾, Guo X¹⁾, Harada C¹⁾, Nakano T, Tsuneoka H, Harada T¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Inst Med Sci). Spermidine ameliorates neurodegeneration in a mouse model of normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(8) : 5012-9.
- 14) Noro T, Namekata K¹⁾, Kimura A¹⁾, Guo X¹⁾, Azuchi Y¹⁾, Harada C¹⁾, Nakano T, Tsuneoka H, Harada T¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Inst Med Sci). Spermidine promotes retinal ganglion cell survival and optic nerve regeneration in adult mice following optic nerve injury. *Cell Death Dis* 2015; 6 : e1720.
- 15) Ogasawara M, Meguro A¹⁾, Sakai T, Mizuki N¹⁾ (¹Yokohama City Univ), Takahashi T²⁾³⁾ (³Yonezawa Natl Hosp), Fujihara K²⁾ (²Tohoku Uni), Tsuneoka H, Shikishima K. Genetic analysis of the aquaporin-4 gene for anti-AQP4 antibody-positive neuromyelitis optica in a Japanese population. *Jpn J Ophthalmol* 2016; 60(3) : 198-205. Epub 2016 Mar 25.
- 16) Gekka T, Ogawa T, Ohkuma Y, Katagiri S, Shiba T, Tsuneoka H. Trisection technique for the extraction of dislocated intraocular lenses through a small surgical incision. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41(10) : 2040-2.
- 17) Kohno H, Koso H¹⁾, Okano K, Sundermeier TR (Case Western Reserve Univ), Saito S, Watanabe S¹⁾ (¹Univ Tokyo), Tsuneoka H, Sakai T. Expression pattern of Ccr2 and Cx3cr1 in inherited retinal degeneration. *J Neuroinflammation* 2015; 12 : 188.
- 18) Horiguchi H, Wandell BA (Stanford Univ), Winawer J (New York Univ). A predominantly visual subdivision of the right temporo-parietal junction (vTPJ). *Cereb Cortex* 2016; 26 : 639-46.
- 19) Kuroyanagi K, Sakai T, Kohno H, Okano K, Akiyama G, Aoyagi R, Inaba M, Tsuneoka H. Association of the major histocompatibility complex with clinical response to infliximab therapy in patients with Behçet uveitis. *Jpn J Ophthalmol* 2015; 59(6) : 401-8.
- 20) Aoyagi R, Hayashi T, Tsuneoka H. Choroidal thickening and macular serous retinal detachment in pregnancy-induced hypertension. *Int Med Case Rep J* 2015; 8 : 291-4.
- 21) Katagiri S, Hayashi T, Yoshitake K¹⁾, Sergeev Y (Natl Inst Health), Akahori M²⁾, Furuno M (RIKEN), Nishino J¹⁾, Ikeo K¹⁾ (¹Natl Inst Genetics), Tsunoda K²⁾, Tsuneoka H, Iwata T²⁾ (²Natl Hosp Org Tokyo Med Ctr). Congenital achromatopsia and macular atrophy caused by a novel homozygous PDE6C mutation (p.E591K). *Ophthalmic Genet* 2015; 36(2) : 137-44.
- 22) Katagiri S, Hayash T, Takeuchi T, Yamada H, Gekka T, Kawabe K (Toho Univ), Kurita A, Tsuneoka H. Somatic instability of expanded CAG repeats of ATXN7 in Japanese patients with spinocerebellar

- ataxia type 7. *Doc Ophthalmol* 2015; 130(3) : 189-95.
- 23) Katagiri S, Hayashi T, Ohkuma Y, Sekiryu T (Fukushima Med Univ), Takeuchi T, Gekka T, Kondo M (Mie Univ), Iwata T (Natl Hosp Org Tokyo Med Ctr), Tsuneoka H. Mutation analysis of BEST1 in Japanese patients with Best's vitelliform macular dystrophy. *Br J Ophthalmol* 2015; 99(11) : 1577-82.
- 24) Katagiri S, Hayashi T, Yoshitake K¹⁾, Akahori M²⁾, Ikeo K¹⁾ (¹Natl Inst Genetics), Gekka T, Tsuneoka H, Iwata T²⁾ (²Natl Hosp Org Tokyo Med Ctr). Novel *C8orf37* mutations in patients with early-onset retinal dystrophy, macular atrophy, cataracts, and high myopia. *Ophthalmic Genet* 2016; 37(1) : 68-75.
- 25) Ito N, Kameya S¹⁾, Gocho K¹⁾, Hayashi T, Kikuchi S¹⁾, Katagiri S, Gekka T, Yamaki K¹⁾, Takahashi H¹⁾ (¹Nippon Med Sch), Tsuneoka H. Multimodal imaging of a case of peripheral cone dystrophy. *Doc Ophthalmol* 2015; 130(3) : 241-51.

II. 総 説

- 1) 敷島敬悟. 眼科医の手引き RAPDの見方と計測装置. *日の眼科* 2015; 86(7) : 890-1.
- 2) 敷島敬悟. 【神経眼科における頭痛】国際頭痛分類における眼科関連疾患. *日の眼科* 2015; 86(11) : 1559-63.
- 3) 仲泊 聡(国立障害者リハビリテーションセンター). 神経眼科のロービジョンケア. *神経眼科* 2015; 32(1) : 52-4.
- 4) 仲泊 聡(国立障害者リハビリテーションセンター). 【スポーツ視覚研究の最前線】視覚情報処理の3大経路. *臨スポーツ医* 2015; 32(12) : 1140-4.
- 5) 柴 琢也. 【眼内レンズアップデート】多焦点眼内レンズ. *臨眼* 2016; 70(1) : 24-30.
- 6) 柴 琢也. 【眼内レンズ検証と近未来】トーリック眼内レンズ. *IOL & RS* 2016; 29(4) : 465-75.
- 7) 小川智一郎. 【屈折矯正的な水晶体手術の今】アクティブフルイデイクス. *あたらしい眼科* 2015; 32(9) : 1245-9.
- 8) 小川智一郎. 【乱視の診療 update】手術と惹起乱視白内障手術と惹起乱視. *OCULISTA* 2015; 29 : 33-40.
- 9) 小川智一郎, 柴 琢也. 多焦点トーリック(アルコン). *眼科手術* 2015; 28(3) : 375-9.
- 10) 堀口浩史. 視色素と眼内レンズ. *IOL&RS* 2015; 29 : 7-12.
- 2) 敷島敬悟. 視神経疾患の診断と治療-最近の話題も交えて-. とやま眼科学術セミナー. 富山, 8月.
- 3) 敷島敬悟. 緑内障と間違いやすい神経眼科疾患. 第15回近畿眼科オープンフォーラム. 大阪, 8月.
- 4) 敷島敬悟. 視神経疾患の診断と治療. 滋賀県眼科医学会学術講演会. 大津, 12月.
- 5) 中野 匡. (教育セミナー9: 緑内障濾過手術) トラベクトミーの基本. 第38回日本眼科手術学会学術総会. 京都, 2015年2月.
- 6) 中野 匡. (SSS (Subspecialty & staff) プログラム 1: スクリーニング) 緑内障検診の展望. 第26回日本緑内障学会. 名古屋, 9月.
- 7) 吉田正樹, 井田正博, 政岡ゆり, 小岩信義, 敷島敬悟, 大熊康弘. 斜視症例における頭蓋内構造的接続性の検討. 第53回日本神経眼科学会総会. さいたま, 11月.
- 8) 吉田正樹(東急病院). (サブスペシャリティーサウンダー6: 視神経疾患・現在と近未来) 視神経・視覚路: MRIによる病態評価-その現状と近未来-. 第119回日本眼科学会総会. 札幌, 4月.
- 9) 仲泊 聡. 見えない・見えにくい人に役立つロービジョン. JRPS 鹿児島講習会. 鹿児島, 8月.
- 10) 仲泊 聡(国立障害者リハビリテーションセンター). ロービジョンケア. 第33回道北眼科集談会. 旭川, 8月.
- 11) 仲泊 聡(国立障害者リハビリテーションセンター). 障害年金の概要と国リハでの研修(インストラクションコース25: 眼科臨床におけるロービジョンへの取り組み~知っておきたいロービジョンケアの知識~). 第69回日本臨床眼科学会. 名古屋, 10月.
- 12) 仲泊 聡. (特別講演) ロービジョンケア. 第89回中央眼科集談会. 東京, 11月.
- 13) Sakai T, Tsuneoka H. Blood serotonin levels in central serous chorioretinopathy. *American Academy of Ophthalmology Annual Meeting (AAO 2015)*. Las Vegas, Nov.
- 14) 酒井 勉, 奥出祥代, 馬場昭典, 都築 茜, 加藤昌寛, 常岡 寛. (学術展示1: 加齢黄斑変性) 加齢黄斑変性に対する affibercept 硝子体内注射のコントラスト感度および網膜感度変化. 第69回日本臨床眼科学会. 名古屋, 10月.
- 15) 柴 琢也. (シンポジウム4: ハイリスク眼への白内障手術) 角膜混濁眼の白内障手術. 第30回 JSCRS 学術総会. 東京, 6月.
- 16) 柴 琢也. (シンポジウム) トーリック眼内レンズ. 第39回日本眼科手術学会学術総会. 福岡, 1月.
- 17) 増田洋一郎. RPの疑問を解消! RP研究のエビデンスから. JRPS ユースの会講演会. 東京, 1月.
- 18) 後藤 聡, 新井香太, 高橋寧子, 西尾佳晃, 常岡 寛.

III. 学会発表

- 1) 敷島敬悟. 神経眼科: 眼球運動障害・瞳孔異常. 東京都眼科医会卒後研修研究会. 東京, 4月.

ラクリファースト EX の使用経験. 第 39 回日本眼科手術学会学術総会. 福岡, 1 月.

- 19) Ogawa T, Shiba T, Tsuneoka H. (ASCRS Posters) Early outcomes with 3-piece 3-zone refractive multifocal IOL. 2015 ASCRS (American Society of Cataract and Refractive Surgery) · ASOA (American Society of Ophthalmic Administrators) Symposium & Congress. San Diego, Apr.
- 20) 堀口浩史. まぶしさの再考察. 第 7 回県央眼科研究会. 相模原, 4 月.

IV. 著 書

- 1) 敷島敬悟. 第 3 章: 各論 III. 眼窩腫瘍 D. 視神経鞘膜腫. 大島浩一 (国立病院機構岡山医療センター), 後藤 浩 (東京医科大) 編. 知っておきたい眼腫瘍診療: 眼科臨床エキスパート. 東京: 医学書院, 2015: p.298-302.
- 2) 敷島敬悟. 第 3 章: 各論 V. 小児から若年者に発症しやすい疾患 D. 眼窩横紋筋肉腫. 大島浩一 (国立病院機構岡山医療センター), 後藤 浩 (東京医科大) 編. 知っておきたい眼腫瘍診療: 眼科臨床エキスパート. 東京: 医学書院, 2015: p.438-42.
- 3) 敷島敬悟. I. 症候とその治療 41. 視力障害. 市田公美¹⁾ (東京薬科大), 細山田真 (帝京大) 編. 薬学生のための新臨床医学: 症候および疾患とその治療. 第 2 版. 東京: 廣川書店, 2015. p.100-1.
- 4) 敷島敬悟. II. 疾患と薬物 第 13 章: 眼疾患 1. 眼疾患へのアプローチ. 市田公美¹⁾ (東京薬科大), 細山田真 (帝京大) 編. 薬学生のための新臨床医学: 症候および疾患とその治療. 第 2 版. 東京: 廣川書店, 2015. p.683-9.
- 5) 仲泊 聡. 7. 医療保障制度 視覚障害の認定と身体障害者福祉法. 鳥山佑一¹⁾, 村田敏規¹⁾ (信州大) 編. 専門医のための眼科診療タオリファイ 23: 眼科診療と関連法規. 東京: 中山書店, 2015. p.206-12.

V. その他

- 1) 常岡 寛. Q. 結膜炎 (ウイルス性結膜炎). けんぼだより 2015; 夏: 10.
- 2) 常岡 寛. 白内障手術はいつする? 増える 40 代自己判断は禁物 目安は「生活に困り始めたら」. 日本経済新聞 2015 年 8 月 22 日朝刊 S7 面
- 3) 常岡 寛. 「慈眼会」について. 眼臨紀 2015; 8(10): 782-3.
- 4) 常岡 寛. 写真でみるあの医師の Home と Away. 眼科グラフィック 2015; 4(6): 621-3.
- 5) 常岡 寛. パネリスト. 教育的遠隔医療 3D ウェブライブ手術検討会. 東京, 11 月.

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: 山本 裕 側頭骨外科, 中耳疾患の病態生理
- 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
- 講師: 福田 智美 中耳疾患 (真珠腫性中耳炎) 病態解明の基礎的研究
- 講師: 濱 孝憲 頭頸部腫瘍, 頭頸部再建外科

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研究, 真珠腫遺残上皮を標的とした遺伝子治療の開発などを研究テーマの中心としている。細胞シート移植を用いた中耳粘膜再生治療の臨床応用をすでに開始しているが, 現在までに 4 例の真珠腫性中耳炎および癒着性中耳炎患者に細胞シート移植を施行, 現在その効果を評価中である。また当院で多数行っている真珠腫手術の検体をもとに遺伝子学および免疫組織学的な基礎研究を多角的にすすめている。

中耳・側頭骨手術は年間およそ 250 例が行われている。慢性中耳炎, 癒着性中耳炎, 中耳真珠腫に対する豊富な手術件数と良好な治療成績は国内有数の

ものだが、それらの手術データベースの充実をはかり、特に真珠腫手術症例の病態、術式の検討、疫学調査、術後成績などを詳細に分析し、基礎的研究と有機的に結合できるようにしている。加えて新しいデバイスを用いた人工内耳手術の他、錐体部真珠腫、錐体部コレステリン肉芽腫、聴神経腫瘍などの側頭頭蓋底病変に対する頭蓋底手術にも積極的に対応しており、手術件数の増加は著しい。

中耳炎および難聴外来診療では現在8人の専門医のもと、毎週月曜日午後専門外来を設け、術後患者の診察、経過観察およびデーターの管理を主に行っている。滲出性中耳炎外来は毎週火曜日午後に行われ、個々の患者の中耳換気能の評価を行い、それぞれの病状に見合った最適な治療法の選択を行っている。

神経耳科領域では、前庭誘発筋電位(c-VEMP, o-VEMP)による球形囊や卵形囊の耳石器の機能評価を行い、VEMPの有用性につき検討を行っている。特に原因不明の浮動性めまい症例や慢性めまい症例の病態把握、治療方針の決定への本検査の有用性を検討している。また、VEMPによる疾患別の耳石器の機能障害の割合やメニエール病の発作期と間欠期、病期に応じたVEMP異常の出現率なども検証している。

本年は、睡眠導入剤による転倒傾向を研究する目的で睡眠導入剤内服後の平衡機能や脳波、眠気の経過の実験を行い、現在データーの解析を行っている。また、多施設共同研究として新規発症のBPPVにおける持続性知覚性姿勢誘発ふらつき発症予測因子の解明(前向きコホート研究)の検討に参加している。

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。また鼻副鼻腔悪性腫瘍に対する低侵襲手術として経鼻内視鏡的アプローチによる腫瘍摘出術を、適応を厳密に評価したうえで施行し、良好な治療成績を報告している。

ESSの拡大適応と安全性の向上を目指し、立体内視鏡画像とステレオナビゲーションとを重畳表示させるハイテクナビゲーション手術を施行し、問題点・改良点を抽出した。現在、前方斜視鏡下に重畳表示ができるシステムを開発中である。

種々の嗅覚障害患者に対する病態究明と治療方法の開発を行なっている。とくに嗅覚障害者に対するアロマセラピーを用いたりナビゲ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。また嗅上皮再生におけるインスリンシグナルの制御機構についてマウスを用いて解析している。

内視鏡下鼻副鼻腔手術のトレーニングプログラムを作成し、レジデントに実施して手技の向上に反映させた。さらに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を構築し、関連病院の教室員に対する画像読影、手術教育を行っている。

好酸球性鼻副鼻腔炎における疾患特異的遺伝子、創薬標的遺伝子の同定を目的として鼻粘膜や鼻ポリープのオミックス解析(ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム解析)を行っている。

スギ花粉症に対する新しい免疫療法の開発と臨床応用に取り組んでいる。特にスギ抗原に対する主要なT細胞エピトープを連結させたペプチドを米に発現させた花粉症緩和米のヒトに対する初めての臨床研究を行い、その有用性を報告している。またスギ花粉抗原をシャッフリング、分断化した花粉症治療米の免疫抑制誘導機構の解明について動物モデルを用いて解析している。

III. 頭頸部外科学領域

当院における頭頸部癌治療は、1. 手術、2. RT(放射線治療)、3. CRT(放射線化学療法併用療法)を中心としている。その選択は、癌の局在、進行度、社会的背景、年齢、Performance Statusを考慮した上、頭頸部癌診療ガイドラインに沿った形で決定している。年間手術件数は悪性腫瘍約200件、良性腫瘍約120件にのぼる。そのうち嚙下、構音、形態等の機能保持を目的とした遊離皮弁移植を用いた再建術も70件ほどになる。また悪性腫瘍に

に対する放射線治療も年間 200 件ほど行っている。頭頸部腫瘍にたずさわる関係各科との定期的なカンファレンスを通じて安全かつ確実な医療の提供を念頭に置き診療している。鼻腔悪性腫瘍に対する経鼻内視鏡技術の応用、内視鏡科との合同での早期咽頭癌に対する経口的アプローチによる切除術、喉頭摘出後のプロテアーゼ挿入など先進的な医療も積極的に行っている。また、日本臨床腫瘍研究グループ(頭頸部がんグループ)の主要参加施設として放射線・抗がん剤併用療法の治療開発に関わる臨床試験に積極的に参加している。基礎研究に関しては総合医科学研究センター内の分子疫学研究部と協力して 10 年程前からティッシュバンクを作り、臨床検体を保存している。組織から得られる遺伝子レベルの情報と疫学データを使い、頭頸部扁平上皮癌に関する研究を行っている。具体的には発癌に関わるタンパク質のリン酸化解析、遺伝子変異やコピーナンバーならびにメチル化解析を行っている。現在はヒトパピローマウイルスの感染と中咽頭癌の発生機序に関する研究に特に力を入れている。

IV. 音声・嚥下機能領域

声帯ポリープ・ポリープ様声帯・声帯嚢胞に対し、全身麻酔下にマイクロフラップ法を用いたラリngo マイクロサージェリーを行っている。また、声帯ポリープ、声帯嚢胞などで、入院の上での全身麻酔下手術が困難な症例に対しては、可能な限り、フレキシブルファイバースコープ下での外来日帰り手術を行っている。

喉頭ファイバー及びストロボスコープ所見のみでなく、手術前後の音響分析・空気力学的検査・Voice Handicap Index (VHI) を用いた比較を行うことにより、手術適応及び術式決定ができるよう検討を行っている。

片側性声帯麻痺に対しては、長年アテロコラーゲンの声帯内注入術による外来日帰り手術を行ってきた。アテロコラーゲンの声帯内注入術の限界と考えられる症例に対しては、喉頭枠組み手術を積極的に行っている。

痙攣性発声障害に対し、ボツリヌス毒素注入術を 2004 年 12 月より大学倫理委員会の承認のもと行っている。症例は増加傾向にあり、診断・治療に関する臨床的検討を進めるとともに、ボツリヌス治療無効例に対する外科的治療も今後の課題である。

嚥下障害の診療は、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

本邦では系統だった睡眠医療教育がシステム化されていないため、睡眠外来には多様な視点での診療、あるいは様々な診療科の知識・技術が必要とされる。慈恵医大では、精神神経科、呼吸器内科と連携し睡眠外来を開設し、睡眠時無呼吸症だけではなくすべての睡眠障害患者に対応している。睡眠障害の中でも睡眠時無呼吸症の診療は、現在、世界的に変革の時期を迎え、いまだ多くの未治療の患者が効率よく医療機関にアクセスし・簡便かつ正確な診断が行われ、患者一人一人の病態を考慮した適切な治療が望まれている。しかしながら、本邦では診療をすすめるにあたってはまだ課題が多く、診断法、治療法とも本邦患者への妥当性の検証をし、診療システムの構築を構築していく必要がある。現在、我々は標準検査法である州やポリグラフ検査に対する携帯装置による診断法の精度検証を、成人・小児に対しおこない、在宅検査による診断法確立を目指している。また治療法では第一選択とされる nCPAP の適応基準のため、上気道所見を含めた nCPAP 継続率検討のコホート調査を行っている。さらに、代替え治療とされる外科治療では、phase1 とされる、鼻、咽頭の軟組織手術、phase2 に位置する顎顔面手術について、低侵襲の新しい手術法の開発、さらに解剖学的視点と呼吸調節の視点から病態を考慮した手術適応基準の作成を太田睡眠科学センターと共同で試みている。また、鼻呼吸の睡眠調節への関連について明らかにするため、睡眠中の Nasal cycle について生理学的実験を、さらにアレルギー炎症の睡眠覚醒調節について基礎実験をスタンフォード大学と共同で研究している。

また、次世代の医療改革の一部として注目されている遠隔睡眠医療について、遠隔睡眠検査、多くの診療科が同時に診療に参加する遠隔診療、診療共有データベース構築、遠隔睡眠医療ネットワーク構築を太田睡眠科学センターと共同で行っている。

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 6 課題、若手研究 4 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 toxin 注射も良好な症状改善が認められている。睡眠時無呼吸においては、精神神経科、呼吸器内科、歯科などと総合的な診断と治療を行うため、専門外来と PSG のための専用ベッド (2床) が稼働している。現在は、特に顎顔面形態について画像処理を行い、軟組織と骨組織の点から分析や、鼻閉が睡眠時の無呼吸に及ぼす影響の検討を行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 杉野貴明¹⁾, 久保木章仁, 中山次久, 大村和弘, 浅香大也, 山口智子, 小島博己, 鴻信義, 中村亮一¹⁾ (1千葉大). ナビゲーション情報を利用した内視鏡下副鼻腔手術における内視鏡操作の定量分析. 日コンピュータ外会誌 2016; 17(4): 333-42.
- 2) 三瓶紗弥香, 小島博己. 症例をどうみるか 鼓室硬化症よりも耳硬化症の合併が疑われた慢性中耳炎の1例. JOHNS 2015; 31(11): 1691-3.
- 3) 谷口雄一郎 (聖マリアンナ医科大), 和田弘太 (東邦大), 小森学, 茂木雅臣, 山本和央, 櫻井結華, 鴻信義, 小島博己. 先天性真珠腫に対する進展度分類の検討. 耳鼻展望 2015; 58(3): 145-52.
- 4) 松田圭二¹⁾, 東野哲也¹⁾ (1宮崎大), 小島博己, 小森学, 山本裕²⁾, 森田由香²⁾ (2新潟大), 大田隆之 (聖隷横浜病院), 長谷川賢作 (日本医科大, 鳥取大). 【中耳真珠腫進展度分類の活用法】中耳真珠腫進展度分類 (2010) の実用性評価 施設間比較. Otol Jpn 2015; 25(2): 174-8.
- 5) 吉田由記¹⁾, 大前祥子¹⁾, 志和成紀¹⁾, 秋田英貴¹⁾, 鄭子文¹⁾ (1豊島病院). 甲状舌管嚢胞に合併した乳頭癌の1例. 耳鼻展望 2015; 58(3): 164-8.
- 6) 近藤由以子, 今川記恵, 櫻井結華, 宇田川友克, 力武正浩, 小森学, 谷口雄一郎, 鴻信義, 小島博己. 両側中等度伝音難聴を伴う構音障害の治療経験. 耳鼻展望 2015; 58(4): 210-6.
- 7) 小泉博美¹⁾, 内水浩貴¹⁾, 井坂奈央¹⁾, 柳清¹⁾ (1聖路加国際病院). 側頭骨骨折の臨床的検討. Otol Jpn 2015; 25(5): 812-8.

II. 総説

- 1) 小島博己, 小森学. 【中耳真珠腫進展度分類の活用法】真珠腫進展度分類の活用法 将来展望. Otol Jpn 2015; 25(2): 179-82.
- 2) 小島博己. 中耳の Revision Surgery 安全かつ確実な手術のポイント術後乳突腔障害. 頭頸部外 2015; 25(2): 109-13.
- 3) 山本裕 (新潟大). 【中耳真珠腫進展度分類の活用法】真珠腫進展度分類の活用法 活用の現況. Otol Jpn 2015; 25(2): 160-3.
- 4) 近澤仁志, 小島博己. 【今また結核を見直す】中耳結核. 耳鼻・頭頸部外 2015; 87(9): 724-8.
- 5) 山本和央, 小島博己. 【細胞シート再生医療】鼻腔粘膜上皮細胞シート移植による中耳粘膜再生医療. 細胞 2015; 47(8): 390-3.
- 6) 鴻信義. 内視鏡下鼻内手術におけるマイクロデブリッターの適切な使い方. 日耳鼻会報 2015; 118(12): 1466-9.
- 7) 鴻信義. ESS における副損傷とその対応 眼窩損傷を中心に. 頭頸部外 2016; 25(3): 293-6.
- 8) 中島庸也 (東京歯科大). 【上気道疾患と COPD (慢性閉塞性肺疾患)】OSAS と COPD 診断から治療まで 耳鼻咽喉科の立場から. ENTONI 2015; 184: 9-18.
- 9) 山本裕 (新潟大). 【こんなときの対応法がわかる耳鼻咽喉科手術ガイド】耳の手術耳硬化症に対する手術. 耳鼻・頭頸部外 2015; 87(5): 42-5.
- 10) 中山次久, 広田朝光¹⁾, 玉利真由美¹⁾ (1理化学研究所). 【アレルギー疾患のフェノタイプとエンドタイプ】遺伝子解析からみたアレルギー疾患のフェノタイプ. アレルギー免疫 2015; 22(6): 794-800.

III. 学会発表

- 1) Kojima H. Surgical approach to petrous part of temporal bone using endoscope. 1st World Congress on Endoscopic Ear Surgery. Dubai, Apr.
- 2) Kojima H. (Instruction course 7: Middle ear regeneration) The new technology: canal wall up tympanoplasty with transplantation of tissueengineered

- cell sheets. 30th Politzer Society Meeting. Niigata, June.
- 3) Kojima H. Endoscopic ear surgery for otosclerosis. 4th EES hands on-Seminae in Yamagata. Yamagata, June.
 - 4) Kojima H. (Symposium 7: Middle ear and facial nerve) The new technology: canal up tympanoplasty with transplantation of tissue-engineered cell sheets. 13th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Tokyo, Dec.
 - 5) 小島博己. (シンポジウム 14: 神経・感覚器・上皮の再生医療) 難治性中耳疾患に対する再生医療 (ヒト鼻腔粘膜上皮細胞シート移植を併用した鼓室形成術). 第 15 回日本再生医療学会総会. 大阪, 3 月.
 - 6) Otori N. (Instructional course) Endoscopic repair for the orbital wall fractures. 17th Asian Research Symposium in Rhinology. Beijing, Apr.
 - 7) Otori N. (Instructional course) Endoscopic modified medial maxillectomy for maxillary sinus lesions. SGH ENT Instructional Course Fortnight 2015. Singapore, Nov.
 - 8) Otori N. (Instructional course) Complications of FESS. 18th Advanced Sinus Surgery Course 2015. Adelaide, Nov.
 - 9) Otori N. (Special lecture) Image guided sinus surgery and the future. HANA ENT Hospital 20th Anniversary International Symposium. Seoul, Apr.
 - 10) 鴻 信義. (教育セミナー). ESS: 基本手技とその適応, 副損傷の対処法. 第 54 回日本鼻科学会総会・学術講演会. 広島, 10 月.
 - 11) 中島庸也 (東京歯科大). (ワークショップ 1: 睡眠時無呼吸症候群に対する顎矯正手術の適応を考える) 睡眠外科手術の歴史と変遷. 第 69 回日本口腔科学会学術集会. 大阪, 5 月.
 - 12) 飯村慈朗, 高石慎也, 久保木章仁, 大櫛哲史, 浅香大也, 松脇由典, 宮脇剛司, 小島博己, 鴻 信義. 鼻中隔彎曲症における前弯に対する手術. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 東京, 5 月.
 - 13) 力武正浩, 三瓶紗弥香, 小森 学, 櫻井結華, 坂田英明, 小島博己. (一般演題 口演: 第 12 群 (聴覚検査)) 骨導 VRA での難聴児の骨導聴力評価. 第 25 回日本耳科学会総会学術講演会. 長崎, 10 月.
 - 14) 露無松里, 吉田知彦, 山田裕子, 中島庸也, 鴻 信義, 小島博己. (一般演題 (口演): 第 4 群 咽頭) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対する CPAP 療法の長期継続率に関する検討. 第 67 回日本気管食道外科学会総会ならびに学術講演会. 福島, 11 月.
 - 15) Nakayama T, Kanaya H, Asaka D, Yamakawa S, Kojima H, Otori N, Haruna S. Prognostic factors for recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. ARS (American Rhinologic Society) 61st Annual Meeting. Dallas, Sept.
 - 16) 小森 学. (シンポジウム 5: ANCA 関連血管炎と難治性中耳炎) ANCA 関連血管炎性中耳炎の臨床像. 第 64 回日本アレルギー学会学術大会. 東京, 5 月.
 - 17) Shimura E, Hama T, Okano S, Suda T, Nagaoka M, Harayama Y, Wada K, Otori N, Kojima H. (Free paper (Oral English) 14: Nasopharynx/Oropharynx) Detection of human papilloma virus infection in neck lymph node metastasis of OPSCC. Joint Meeting of 4th Congress of Asian Society of Head and Neck Oncology & 39th Annual Meeting of Japan Society for Head and Neck Cancer. Kobe, June.
 - 18) Morino T, Yamamoto K, Asaka D, Kojima H. (Paper 3: Otolaryngology 2) Management of intractable petrous apex cholesteatoma combined trans labyrinthine-sphenoidal approach. 13th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Tokyo, Dec.
 - 19) Isaka N, Chiba S, Watanabe S, Moriwaki H, Onda N. Nasal cycle during sleep. SLEEP 2015 (29th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies). Seattle, June.
 - 20) Uno K, Matsuwaki Y, Omura K, Hayashi E, Kita H (Mayo Clin), Otori N, Kojima H. The roles of type 2 innate lymphoid cells (ILC2) in chronic rhinosinusitis (CRS). WAC 2015 (24th World Allergy Congress). Seoul, Oct.

IV. 著 書

- 1) 小島博己, 森野常太郎. 第 2 章: 実践編 術式別の術中看護マニュアル (2) 鼓室形成術. 小島博己編. 耳鼻咽喉科の手術看護パーフェクトマニュアル (オペナーシング 2015 年臨時増刊). 大阪: メディカ出版, 2015. p.77-86.
- 2) 鴻 信義. 4 章: 耳鼻咽喉科の救急医療と看護 1. 外傷・出血 2) 鼻・副鼻腔の外傷・出血. 森山 寛, 小島博己編. 耳鼻咽喉科エキスパートナーシング. 改訂第 2 版. 東京: 南江堂, 2015. p.264-7.
- 3) 志和成紀. 第 2 章: 実践編 術式別の術中看護マニュアル (8) 口蓋扁桃摘出術, アデノイド切除術. 小島博己編. 耳鼻咽喉科の手術看護パーフェクトマニュアル (オペナーシング 2015 年臨時増刊). 大阪: メディカ出版, 2015. p.129-38.
- 4) 飯村慈朗. 第 1 章: 鼻腔・鼻翼の手術 5. 蝶口蓋孔へのアプローチ. 森山 寛, 春名眞一, 鴻 信義編. 内視鏡下鼻内副鼻腔手術: 副鼻腔疾患から頭蓋底疾患

まで。東京：医学書院，2015。p.86-90。

- 5) 小森 学，小島博己。I. 耳領域 C. 慢性中耳炎 3. 真珠腫性中耳炎に対する鼓室形成術のエビデンスとは？池田勝久（順天堂大），武田憲昭（徳島大），香取幸夫（東北大），原渕保明（旭川医科大），丹生健一（神戸大）編。EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療 2015-2016。東京：中外医学社，2015。p.51-3。

V. その他

- 1) 小島博己。（招待講演）鼻粘膜上皮細胞シートを用いた難治性中耳炎に対する手術。文部科学省イノベーションシステム整備事業 先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム「再生医療本格化のための最先端技術融合拠点」第8回シンポジウム「細胞シート 2015 CSTE10年の拠点形成と技術革新の歩み」。東京，11月。
- 2) 鴻 信義。（実技講習9）内視鏡下鼻副鼻腔手術の基本手技。第29回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会。札幌，12月。

麻 醉 科 学 講 座

教 授：上園 晶一	小児麻酔，心臓血管外科麻酔，肺高血圧の診断と治療
教 授：近江 禎子	区域麻酔
教 授：下山 直人	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	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
教 授：坪川 恒久	成人心臓麻酔，薬物動態，脳機能
准教授：下山 恵美	緩和医療学
准教授：瀧浪 将典	安全管理，モニター，集中治療
准教授：北原 雅樹	疼痛管理
准教授：藤原千江子 <small>（厚木市立病院に outwarding）</small>	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：鈴木 昭広	気道管理，ポイントオブケア超音波，医療安全
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：小島 圭子	ペインクリニック，疼痛治療全般，特に慢性疼痛・がん性疼痛，がん治療に関連する痛みの治療
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
講 師：照井 貴子	循環生理
講 師：木田康太郎	蘇生後脳障害に対する治療法の開発，吸入ガス，虚血再灌流障害

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、2016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):動物実験委員会への申請を準備中
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):データ解析中
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):データ取集中
4. 二酸化炭素吸入を用いた蘇生後の新たな治療戦略(木田康太郎):動物実験委員会申請準備中
5. 心肺蘇生後脳症に対する鎮静剤による脳保護戦略(上園晶一):データ取集中
6. ラット摘出灌流心臓における新筋収縮動態の高速高精度解析(照井貴子):データ取集中

II. 集中治療部門

1. 日本集中治療医学会主催のICU入室患者登録システム(鹿瀬陽一):データ取集中
2. 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
3. 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):論文投稿中
4. 重症患者における急性腎障害に関する多施設レジストリ(金子貴久):データ取集中
5. Post-anesthesia care unitにおける高乳酸血症の頻度と予後(阿部建彦):論文作成中
6. Hydroxyethyl starchと術後出血(福島東浩):論文投稿中
7. 重症患者に新規発症した心房細動の予後に与える影響(吉田拓生):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. 機能障害からみた慢性痛病態像の解析(北原雅樹):データ取集中
3. 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):データ取集中
4. 痛みの客観的評価方法の開発(坪川恒久):データ取集中
5. 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):論文作成中

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)論文作成中
2. 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):データ取集中
3. 日本人における適正な気管挿管チューブ固定位置、および算出法の検討(高野光司)論文作成中
4. スガマデックスによる過敏反応の発生状況および背景の検討(須永 宏):論文作成中
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):データ取集中
6. 胸筋神経ブロックが乳房切除・乳房部分切除に与える効果の検討(木村昌平):データ取集中
7. 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(國吉英樹):データ取集中
8. 内視鏡下鼻内手術を受けた睡眠時無呼吸症候群患者における術後呼吸器合併症の検討(栗原雄希):論文作成中
9. 麻酔科医のMRSA鼻腔内保菌率(田川 学):パイロット研究中
10. 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):データ取集中
11. 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
12. 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) : データ取集中

13. 深い筋弛緩維持のためのロクロニウム持続投与量の検討 (須永 宏) : データ取集中
14. 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

2015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) 蘇生後脳症における脳保護戦略 (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 基盤研究 (C) オキサリプラチンにおける難治性神経障害性疼痛の機序解明および治療法の開発 (下山恵美)
4. 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)
5. 科学研究費助成事業 若手研究 (B) 周術期テ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)
8. AMED 研究費 慢性の痛み解明研究事業 慢性痛に対する認知講堂療法資材作成とセミナー開催 (北原雅樹)

【点検・評価】

2015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。2015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) Kida K¹, Marutani E¹, Nguyen RK¹, Ichinose F¹ (¹Harvard Med Sch). Inhaled hydrogen sulfide prevents neuropathic pain after peripheral nerve injury in mice. *Nitric Oxide* 2015; 46: 87-92.
- 2) Yamakawa K¹, Rajendran PS¹, Takamiya T¹, Yagishita D¹, So EL¹, Mahajan A¹, Shivkumar K¹, Vaseghi M¹ (¹UCLA). Vagal nerve stimulation activates vagal afferent fibers that reduce cardiac efferent parasympathetic effects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 309(9): H1579-90.
- 3) Yamakawa K¹, Howard-Quijano K¹, Zhou W¹, Rajendran PS¹, Yagishita D¹, Vaseghi M¹, Ajjola OA¹, Armour JA¹, Shivkumar K¹, Ardell J¹, Mahajan A¹ (¹UCLA). Central vs peripheral neuraxial sympathetic control of porcine ventricular electrophysiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016; 310(5): R414-21.
- 4) Yoshida T, Fujii T, Uchino S, Takinami M. Epidemiology, prevention, and treatment of new-onset atrial fibrillation in critically ill: a systematic review. *J Intensive Care*. 2015; 3(1): 19.
- 5) Fujii T, Uchino S, Takinami M. Life-threatening complications after postoperative intermediate care unit discharge: a retrospective, observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33(1): 22-7.
- 6) Saito S, Uchino S, Takinami M, Uezono S, Bellomo R (Austin Hosp). Postoperative blood pressure deficit and acute kidney injury progression in vasopressor-dependent cardiovascular surgery patients. *Crit Care*. 2016; 20: 74.
- 7) Ikeda K¹, Marutani E¹, Hirai S¹, Wood ME², Whiteman M² (²Univ Exter), Ichinose F¹ (¹Harvard Med Sch). Mitochondria-targeted hydrogen sulfide donor AP39 improves neurological outcomes after cardiac arrest in mice. *Nitric Oxide* 2015; 49: 90-6.
- 8) Irie T¹, Sips PY^{1,2} (²Brigham and Women's Hosp), Kai S¹, Kida K¹, Ikeda K¹, Hirai S¹, Moazzami K¹, Jiramongkolchai P¹, Bloch DB¹, Doulias PT³, Armoundas AA¹, Kaneki M^{1,4}, Ischiropoulos H³ (³Univ Pennsylvania), Kranias E⁴ (⁴Univ Cincinnati), Bloch KD¹, Stamler JS (Harrington Discovery Inst), Ichinose F¹ (¹Harvard Med Sch). S-nitrosylation of calcium-handling proteins in cardiac adrenergic signaling and hypertrophy. *Circ Res* 2015;

- 117(9) : 793-803.
- 9) Toyama S (Tokyo Med Dent Univ), Matsuoka K¹⁾, Tagaito Y¹⁾ (¹Teikyo Univ), Shimoyama M. Retrospective evaluation of the effect of carotid artery stenosis on cerebral oxygen saturation during off-pump coronary artery bypasses grafting in adult patients. *BMC Anesthesiol* 2015; 15(1) : 180.
- 10) Nagata I (Kanto Rosai Hosp), Uchino S, Tokuhira N (Kyoto Prefectural Univ Med), Ohnuma T (Jichi Med Univ), Namba Y (Showa Univ), Katayama S (Asahi General Hosp), Kawarazaki H (St. Marianna Univ), Toki N (Tokyo Metropolitan Tama Med Ctr), Takeda K (Hyogo Coll Med), Yasuda H (Japanese Red Cross Musashino Hosp), Izawa J, Uji M (Osaka Univ) : JSEPTIC (Japanese Society for Physicians Trainees in Intensive Care) Clinical Trial Group. Sepsis may not be a risk factor for mortality in patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy. *J Crit Care* 2015; 30(5) : 998-1002.
- 11) Ohnuma T (Jichi Med Univ), Uchino S, Toki N (Tokyo Metropolitan Tama Med Ctr), Takeda K (Tokyo Metropolitan Tama Med Ctr), Namba Y (Showa Univ), Katayama S (Asahi General Hosp), Kawarazaki H (St. Marianna Univ), Yasuda H (Japanese Red Cross Musashino Hosp), Izawa J, Uji M (Osaka Univ), Tokuhira N (Kyoto Prefectural Univ Med), Nagata I (Kanto Rosai Hosp) : JSEPTIC (Japanese Society for Physicians and Trainees in Intensive Care) Clinical Trial Group. External validation for acute kidney injury severity scores : a multicenter retrospective study in 14 Japanese ICUs. *Am J Nephrol* 2015; 42(1) : 57-64.
- 12) Marutani E¹⁾, Yamada M¹⁾, Ida T²⁾, Tokuda K¹⁾, Ikeda K¹⁾, Kai S¹⁾, Shirozu K¹⁾, Hayashida K¹⁾, Kosugi S¹⁾, Hanaoka K (Univ Tokyo), Kaneki M¹⁾, Akaike T²⁾ (²Tohoku Univ), Ichinose F¹⁾ (¹Harvard Med Sch). Thiosulfate mediates cytoprotective effects of hydrogen sulfide against neuronal ischemia. *J Am Heart Assoc* 2015; 11(4) : e002125.
- 13) Buckley U¹⁾, Yamakawa K, Takamiya T, Armour JA¹⁾, Shivkumar K¹⁾, Ardell JL¹⁾ (¹UCLA). Targeted stellate decentralization : Implications for sympathetic control of ventricular electrophysiology. *Heart Rhythm* 2016; 13(1) : 282-8.
- 14) Ajijola OA¹⁾, Yahishita D, Reddy NK¹⁾, Yamakawa K, Vaseghi M¹⁾, Downs AM²⁾, Hoover DB²⁾ (²East Tennessee State Univ), Ardell JL¹⁾, Shivkumar K¹⁾ (¹UCLA). Remodeling of stellate ganglion neurons after spatially targeted myocardial infarction : neuropeptide and morphologic changes. *Heart Rhythm* 2015; 12(5) : 1027-35.
- 15) Lipcsey M (Uppsala Univ), McNicol L¹⁾, Parker F¹⁾, Poustie S¹⁾, Liu G¹⁾, Uchino S, Kattula A (Alfred Health), Bellomo R¹⁾ (¹Austin Hosp). Effect of perfusion pressure on the splanchnic circulation after CPB : a pilot study. *Minerva Anesthesiol* 2015; 81(7) : 752-64.
- 16) Hoste EA¹⁾²⁾³⁾ (²Res Foundation-Flanders), Bagshaw SM (Univ Alberta), Bellomo R (Austin Hosp), Cely CM (Univ Miami Miller), Colman R¹⁾ (¹Ghent Univ), Cruz DN⁴⁾, Edipidis K (Hygeia Med Ctr), Forni LG (Univ Surrey), Gomersall CD (Chinese Univ Hong Kong), Govil D (Medanta-The Medicity), Honoré PM (VUB Univ), Joannes-Boyau O (CHU de Bordeaux), Joannidis M (Med Univ Innsbruck), Korhonen AM (Meilahti Univ), Lavrentieva A (Papanikolaou General Hosp), Mehta RL⁴⁾ (⁴Univ California), Palevsky P³⁾⁵⁾ (³VA Pittsburgh Healthcare System), Roessler E (Pontificia Universidad Catolica de Chile), Ronco C (San Bortolo Hosp), Uchino S, Vazquez JA (Clinica Modelo de Lanus), Vidal Andrade E (Hosp Angeles Lomas), Webb S (Univ Western Australia), Kellum JA³⁾ (³Univ Pittsburgh). Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients : the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015; 41(8) : 1411-23.
- 17) 木山秀哉. 麻酔深度評価と脳波 2015. 日臨麻会誌 2015; 35(4) : 492-8.
- 18) 北原雅樹. 痛みの Clinical Neuroscience 生物心理社会モデルから見た慢性痛への対応 諸外国の状況も含めて. 最新医 2015; 70(9) : 1852-5.
- 19) 藤井 怜, 坪川恒久. 大動脈弁置換術中に生じた手術室火災の一例. *Cardiovasc Anesth* 2015; 19(1) : 43-8.

II. 総 説

- 1) Heerdt PM¹⁾, Sunaga H, Savarese JJ¹⁾ (¹Cornell Univ). Novel neuromuscular blocking drugs and antagonists. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015; 28(4) : 403-10.
- 2) 吉田拓生. ABCD sonography Circulation 心エコー. *LiSA* 2015; 22(8) : 806-12.
- 3) 小島圭子. 【術後疼痛管理 : 急性期から亜急性期の術後鎮痛を考える】 亜急性期痛の実際 乳がん 乳がん術後亜急性期の痛み. *ペインクリニック*. 2015; 36(12) : 1611-8.
- 4) 坪川恒久. 【術中覚醒】 吸入麻酔薬と術中覚醒記憶.

臨麻 2015 ; 39(3) : 479-486.

- 5) 坪川恒久. 【麻酔薬の薬物動態・薬力学と年齢】高齢者における吸入麻酔薬の薬物動態・薬力学. 臨麻 2015 ; 39(9) : 1239-46.
- 6) 下山直人, 下山恵美, 久保田敬乃, 加藤陽子. 【痛み治療に関わるドラッグデリバリーシステム】粘膜からの吸収剤 坐剤, 口腔粘膜, 鼻粘膜からの吸収剤. 麻酔 2015 ; 64(11) : 1160-5.
- 7) 久保田敬乃, 大枝萌子, 粕谷容子, 布間寛章, 加藤陽子, 下山恵美, 下山直人. 【緩和ケアチームが切り拓くがん疼痛治療の新たな地平】緩和ケアチームからできる治療抵抗性疼痛の治療 有痛性骨転移に対する集学的治療. がん患者と対療 2015 ; 26(1) : 49-54.
- 8) 久保田敬乃, 大枝萌子, 加藤陽子, 下山恵美, 下山直人. 【慢性疼痛の制御】オピオイド(非麻薬性・麻薬性)の適応と問題点. 炎症と免疫 2016 ; 24(2) : 135-8.
- 9) 久保田敬乃, 下山直人. 【産婦人科処方実践マニュアル】(第2章) 婦人科腫瘍分野 癌診療における支持療法 疼痛対策. 産と婦 2016 ; 83(Suppl.) : 205-10.

III. 学会発表

- 1) Shimoyama M, Toyama S, Shimoyama N. Comparison of the effects of tramadol, duloxetine and morphine in a murine model of chemotherapy-induced neuropathic pain. NeuPSIG 2015 : 5th International Congress on Neuropathic Pain. Nice, May.
- 2) Abe T, Uchino S, Takinami M. The incidence and outcome of hyperlactatemia in the post anaesthesia care unit. 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels, Mar.
- 3) Izawa J, Iwami T, Uchino S, Takinami M, Kitamura T, Kawamura T. Time length below blood pressure thresholds and progression of acute kidney injury in critically ill patients with or without sepsis : a retrospective, exploratory cohort study. 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels, Mar.
- 4) Ohashi Y, Hobo S, Hasclowicz T, Kondo I. Effect of intravenous acetaminophen on postoperative nausea and vomiting in pediatric patients. ASA 2015 : American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, San Diego, Oct.
- 5) Miyazaki Y, Sunaga H, Hobo S, Miyano K, Uezono S. Microinjection of pancuronium into the lateral ventricle enhances depth of anesthesia with isoflurane in rats. ASA 2015 : American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, San Diego, Oct.
- 6) Hajime Y, Satoru F, Tsunehisa T. A case of pulmonary embolism intraoperatively diagnosed by Vscan®. ASA 2015 : American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, San Diego, Oct.
- 7) Saito S, Uchino S, Takinami M. Postoperative blood pressure deficit and acute kidney injury progression in vasopressor-dependent cardiovascular surgery patients. 12th Congress of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Seoul, Oct.
- 8) Shimoyama M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. 6th Asian Pain Symposium (APS2015). Suzhou, Nov.
- 9) 肥田野求実, 内海 功, 八反丸善康, 近江禎子. (一般演題 403-IV : 末梢神経ブロック(上肢・腹壁)) 抗血栓薬内服継続下に腹横筋膜面ブロックを施行したソケイヘルニア修復術 3 症例. 日本区域麻酔学会第 2 回学術集会. 高崎, 4 月.
- 10) 八反丸善康. (一般演題 803-III : ペインクリニック・神経ブロック) 神経ブロック治療中に悪性腫瘍を確認した 2 症例. 日本区域麻酔学会第 2 回学術集会. 高崎, 4 月.
- 11) 木山秀哉. (シンポジウム : 術前気道評価マスク換気困難) 声門上器具研修の現状と問題点. 日本麻酔科学会第 62 回学術集会. 神戸, 5 月.
- 12) 近藤一郎. (PBLD) 術中に発症したアナフィラキシーショック. 日本麻酔科学会第 62 回学術集会. 神戸, 5 月.
- 13) 久保田敬乃, 大枝萌子, 布間寛章, 伊藤健作, 下山恵美, 下山直人. 転棟に伴いオピオイドが中断され退薬症状を呈した 2 症例. 日本麻酔科学会第 62 回学術集会. 神戸, 5 月.
- 14) 大枝萌子, 村上裕一, 篠原 仁, 久保田敬乃, 下山恵美, 下山直人. メサドン 60mg/日を自己断薬した 2 症例. 日本麻酔科学会第 62 回学術集会. 神戸, 5 月.
- 15) 長尾 瞳, 照井貴子, 山本 祐, 肥田野求実, 鹿瀬陽一. 超緊急帝王切開術に対する当施設の取り組みー院内緊急コールを含めた検討ー. 日本麻酔科学会第 62 回学術集会. 神戸, 5 月.
- 16) 布間寛章, 小島圭子, 北原雅樹. 带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題. 日本麻酔科学会第 62 回学術集会. 神戸, 5 月.
- 17) 北原雅樹. (リフレッシャーコース : Advanced) 北欧から学ぶ実際の痛み治療システム. 日本ペインクリニック学会第 49 回大会. 大阪, 7 月.
- 18) 田中厚子, 谷口由枝, 平崎貴則, 宮崎雄介, 布間寛章, 湯本正寿, 庄司和広. 小児気道管理における 3 種ビデオ喉頭鏡比較. 日本小児麻酔学会第 21 回大会.

東京, 8月.

- 19) 三尾 寧. (シンポジウムS02:明日の麻酔のために) 専攻医教育 東京慈恵会医科大学麻酔科レジデントプログラム, 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第55回合同学術集会. 横浜, 9月.
- 20) 木田康太郎. (シンポジウム:PCAS (post cardiac arrest syndrome)における低体温療法と吸入ガス(H₂, NO, Xe)の現状と可能性) 心肺蘇生後におけるNO吸入療法の可能性. 第19回日本医療ガス学会学術大会・総会. 奈良, 11月.

IV. 著 書

- 1) Kida K, Ichinose F. Part IV : Inflammation and inflammatory disease hydrogen sulfide and neuroinflammation. In : Moore PK, Whiteman MM, eds. Chemistry, biochemistry and pharmacology of hydrogen sulfide : Handbook of experimental pharmacology : Volume 230. Cham : Springer International Publishing, 2015. p.181-9.
- 2) 坪川恒久. 臨床 2. 大量出血と止血機能. 武田純三(国立病院機構東京医療センター)編. 麻酔科医・集中治療医に必要な血液凝固, 抗凝固, 線溶系がわかる本. 改訂第2版. 東京:真興交易医書出版部, 2015. p.155-67.
- 3) 下山恵美. 第4章:部位別の痛みの最新治療・薬物選択・治療へのニーズ 第14節:がん関連 1.菅原隆企画編集. がん性疼痛. 痛みのメカニズムとこれからの治療薬・治療法の開発. 東京:技術情報協会, 2015. p.425-31.
- 4) 遠藤新大, 内野滋彦. 第15章:集中治療. 河合真一(東邦大)編. ステロイドのエビデンス:ステロイドの使い方の答えはここにある. 東京:羊土社, 2015. p.326-341.
- 5) 内野滋彦. X:泌尿器・生殖器系疾患の診断・治療・ケア 107. acute kidney injuryの診断・治療指針. 岡元和文(元信州大)編. 救急・集中治療最新ガイドライン2016-17. 東京:総合医学社, 2016. p.357-9.

V. その他

- 1) 三尾 寧. 麻酔科における診療の質向上の試み より一層の患者安全を目指して. 耳鼻展望 2016; 59(1):37-44.
- 2) 近藤一郎. 差分解説 術後疼痛管理 早期離床・早期退院を目的とした組織的なAPSやPOPSの取り組みを. 医事新報 2015; 4780:56.
- 3) 木山秀哉. 巻頭言:Welcome to Risky Business. 麻酔 2015; 64(9):899.
- 4) 須永 宏. 差分解説 新しい筋弛緩薬とその拮抗薬システインで速やかに拮抗される新規筋弛緩薬

CW002の臨床導入に期待. 医事新報 2015; 4783:52.

- 5) 宮崎雄介, 坪川恒久. 【Pressure】体圧(体位)による障害 どこに何が起きやすいか. LiSA 2015; 22(8):776-80.

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
- 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に outward 中)
- 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に outward 中)
- 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に outward 中)
- 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に outward 中)
- 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に outward 中)
- 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に outward 中)

教育・研究概要

I. 反復性経頭蓋磁気刺激による脳損傷治療に関する研究

昨年までの研究により、反復性経頭蓋磁気刺激(rTMS)と集中的リハビリテーションにより、脳卒中後の片麻痺や失語症が改善することは明らかになったが、その回復機序についてはまだ不明な点が多い。本年度はそのメカニズム解明に向けて研究を進めた。

95名の被験者を、rTMSとリハビリテーション(リハ)の併用療法を行う群とリハのみを行う群に分け、治療前後で血中脳由来神経栄養因子(血中BDNF)、proBDNF、matrix metalloproteinase-9(MMP-9)濃度を測定し、上肢機能変化との関係について検討した。併用療法群では、血清BDNFとMMP-9濃度が増加し、介入前のproBDNF濃度が上肢機能改善度と負の相関を示した。この結果から、

rTMSとの併用療法は生体内におけるBDNF関連物質に働きかけて、上肢機能を改善する可能性が示唆された。

50名の左半球損傷による脳卒中後失語症者に対して、fMRIに基づき同定された言語賦活領域に応じて、左もしくは右大脳半球に低頻度rTMSと集中的言語療法の併用療法を実施し、単一光子放射線断層撮影を用いて介入前後の局所脳血流を測定し、言語機能変化との関連を検討した。右半球刺激群では、標準失語症検査総合点とブロードマン領域(BA)44の血流変化が、また標準失語症検査下位項目の検討では、「話す」とBA11、BA20、BA21が、「書く」とBA6、BA39との関連が認められた。一方、左半球刺激群では、「話す」とBA10が、「読む」とBA13、BA20、BA22、BA44で有意な関連が認められ、局所脳血流変化と言語機能変化との関連が注目された。

また、rTMSと集中的作業療法の併用療法中の患者3名に、脳可塑性を促進すると報告されているアトモキセチンを投与して、その併用効果を検討した。すべての患者で副作用は認められず、治療直後および治療後4週間において運動機能改善を認めた。

II. 嚥下障害に関する研究

嚥下障害は、今日のリハビリテーション医療の中で常に対応を求められる重要な障害である。本年度は小児の摂食・嚥下機能評価表の開発、新たな嚥下障害スクリーニング検査の検証、間欠的経管栄養法の検証、新たな試みである末梢磁気刺激による嚥下障害治療の研究、誤嚥性肺炎患者に対する嚥下リハビリテーションの効果について検討を行った。

Ability for Basic Swallowing and Feeding Scale for Children (ABFS-C)は、小児の摂食・嚥下機能に関わる基本5項目(覚醒、姿勢、感覚過敏、舌口唇運動、分泌物処理)を4段階で評価する評価法で、簡便かつ総合的に評価できることが特徴である。今回その妥当性と信頼性について、54名の乳幼児小児を対象に検討した。ABFS-C合計点と藤島のグレードおよびWeeFIMとは有意な相関関係が認められ、妥当性が確認されるとともに、小児の摂食・嚥下機能には、個別の摂食・嚥下機能だけでなく、意識レベルや感覚障害、粗大運動などを含めたより総合的な評価が必要であることが示唆された。

51名の咽頭感覚障害を併発している嚥下障害患者に、クエン酸溶液飲みテスト(CST)と改訂版水飲みテスト(MWST)を施行し、その有用性を比較した。CSTはMWSTと比較して、誤嚥および嚥

下障害の検出についての陽性尤度比、陰性尤度比がともに高く、スクリーニング検査としての有用性が示された。

脳血管障害後嚥下障害患者を、経鼻胃管栄養法が施行された398例と間欠的経管栄養法が施行された114例の2群に分け、摂食嚥下機能のアウトカムを比較した。間欠的経管栄養法群の方が、退院時に3食経口摂取のみで栄養摂取可能となる割合と入棟から経口摂取開始までの平均日数のいずれもが有意に改善しており、アウトカムに好影響を与える可能性が示唆された。

8例の両側大脳梗塞による嚥下障害患者を対象に、嚥下リハビリ訓練の新たな試みとして、反復性末梢磁気刺激と集中的嚥下訓練の併用療法を試みた。本介入により経口摂取状況は有意には向上しなかったが、喉頭挙上遅延時間、喉頭侵入誤嚥スケール、嚥下関連QOLは有意に改善し、安全に施行可能な新たな嚥下機能改善療法としての可能性が示唆された。

Ⅲ. データベース解析を基にした研究

日本のDPCデータベースを用いて、誤嚥性肺炎後の嚥下訓練の有用性、遺伝子組み換え組織プラスミノゲンクチベータ(rTPA)投後の早期リハビリの有用性を検討し、さらに日本リハビリテーションデータベースを用いて、脳卒中患者の下肢装具療法の有用性、脳卒中早期リハビリにおけるリハビリ専門医関与の有用性について検討した。

データベースから抽出された誤嚥性肺炎により入院した98,374例の解析を行い、嚥下訓練の有無が退院時の経口摂取自立に影響したか否かを検討した。多重ロジスティック回帰分析では、嚥下訓練を受けると退院時経口摂取自立率の有意の上昇が明らかになった(オッズ比:1.3倍, $P<0.001$)。特に軽症肺炎患者においてはオッズ比が大きかった(オッズ比:2.3倍, $P<0.001$)。

データベースから抽出された発症当日にrTPAを投与された6,153例の解析を行い、入院3日以内にリハビリが開始された4,266例の超早期リハビリ群とそれ以外とを比較し、超早期リハビリの有用性について検討した。多変量解析の結果、超早期リハビリ群では退院時の機能的自立の割合が有意に多かったが、死亡率や脳出血発生率が増えることはなかった。rTPA投与後に早期にリハビリを開始することは、安全にかつより機能的自立を達成できる可能性が示唆された。

データベースから抽出された1,862例の入院脳卒中患者を解析し、脳卒中患者に対する下肢装具療法の身体機能改善効果を検討した。対象者のうち

30.7%が入院中に下肢装具が処方されていたが、下肢装具処方群は非処方群に比べ、退院時FIM、FIM利得、FIM効率有意に高く、下肢装具療法には脳卒中患者の身体機能を改善させる効果があると考えられた。

データベースから抽出された3,838例の急性期病院に入院した脳卒中患者を解析し、リハビリ専門医が早期リハビリに関与することの機能予後に与える影響について検討した。リハビリ専門医が担当した患者では、自主訓練を含めた訓練量および定期的なカンファレンスの実施回数が有意に多く、多重ロジスティック回帰分析では、自宅退院とリハビリ専門医の関与に有意な関連を認めた。リハビリ専門医が関与することで、リハビリの質と量が向上し、脳卒中患者の機能予後が改善することが示唆された。

Ⅳ. 脳画像分析による研究

びまん性軸索損傷(DAI)後の局所脳白質容量減少の評価に、voxel-based stereotactic extraction estimation(vbSEE)を用いた新しい簡便な評価方法を開発した。29名の中等度認知障害を有するDAI患者を対象に、MRI 3D volumetryを施行し、結果を統計画像解析した上で、vbSEEにて関心領域の脳白質容量の減少量を算出し、ウェクスラー成人知能検査Ⅲの結果と比較検討した。脳梁を含むいくつかの関心領域で脳白質容量の減少が認められ、脳梁膨大部の容量減少は動作性IQおよび処理速度と有意な相関が認められた。今回示した方法は、日常臨床でDAIの診断に使用できる可能性が示唆された。

脳卒中後の脳白質の構造変化を、総合異方性比率を用いて検討した。72名の脳卒中後上肢麻痺患者の脳白質構造を拡散テンソル画像で視覚化し、脳白質内の運動に関連する部位を総合異方性比率にて検出した。損傷側大脳半球の平均総合異方性比率は非損傷側に比べ有意に低下していた。そしてこの違いに関連したのは、脳損傷部位と脳卒中発症年齢および麻痺側が利き手であるか否かであった。

Ⅴ. その他

入院中の安静臥床を原因として発生する機能障害は、入院関連機能障害(HAD)と称されるが、電子カルテを用いたHADに対する対策を、HAD予防システム(HPS)と名付けて導入し、その有用性について検討した。HAD高リスクと判定された388人に対し早期リハビリが開始されたが、これによりHADの発生が予防され、在院日数が短縮する可能

性が示された。

脳損傷者の自動車運転再開に必要な高次脳機能の基準値の妥当性を検証するために、実態調査を施行した。平成20年11月からの3年間に東京都リハ病院に入院し運転を再開した脳損傷者29人を基準値群、平成23年12月からの1年間に同院に入院し運転を再開した脳損傷者13人を検証群とし、検証群の高次脳機能検査結果を基準値群と比較し、その妥当性を検討した。検証群のうち高次脳機能検査結果が全て基準値内である脳損傷者は9人(69.2%)で、基準値群の机上検査結果は運転再開可否の絶対的基準とはならず、症例ごとに検討する必要があると思われる。

【点検・評価】

rTMSに関する研究は、引き続き当講座の主研究テーマであり、脳卒中後の上肢機能障害や失語症の改善効果について明らかにしてきたが、その回復メカニズムについて解明することがこれからの課題である。今回、rTMSと集中的作業療法の併用により機能改善がみられる対象において、血清BDNFとMMP-9濃度が増加し、介入前のproBDNF濃度が上肢機能改善度と負の相関を示したことから、これらを脳卒中後の運動機能回復を評価・予測するためのバイオマーカーとして利用できる可能性が見いだされた。今後は神経可塑性との関連をさらに検討していきたい。また、慢性期脳卒中後失語症に対するrTMSと集中的言語療法の併用療法の場合、事前にfMRIを用いて賦活部位を同定した上で磁気刺激部位を決めることの妥当性が初めて証明された。この結果は、今後失語症を含む種々の高次脳機能障害へrTMS治療を検討する際に、方法や刺激部位について多くの示唆をあたえることになると思われる。さらに今後は、刺激条件や他の治療法との組み合わせなどを検討し、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、パーキンソン病や失語症以外の高次脳機能障害、うつ病など、脳卒中後遺症以外の障害に対しての治療効果について引き続き検討していく。

嚥下障害についての研究は、当講座のもう1つの大きな研究テーマであり、今後も多面的に研究を進める。これまで小児の嚥下機能評価には、摂食・嚥下機能の特徴全般を網羅し、多職種間で使用可能な簡易的評価尺度がなかったが、ABFS-Cの妥当性が検証され、今後広く利用される可能性がある。これは異なる原因および摂食・嚥下過程(先行期・準備期・口腔期・咽頭期・食道期)の問題点を嚥下造

影検査や嚥下内視鏡検査による補助的検査なしに簡易的、総合的に評価できる点が有用で、今後各下位項目の信頼性をあげるためには、感覚過敏の評価手順の見直しや成長発達過程の反映について検討していく必要がある。高齢者では、咽頭感覚が低下して嚥下障害を生じることがしばしば認められるが、CSTにより誤嚥検出の感度が高まることが証明され、高齢化社会を迎えたこれからの日本で、広く利用されることが期待される。

昨年度に引き続き、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さらに進めた。その結果、誤嚥性肺炎後の嚥下訓練の有用性、rTPA投与後の早期リハの有用性、脳卒中患者の下肢装具療法の有用性、脳卒中早期リハにおけるリハ科専門医関与の有用性が明らかとなり、これまで臨床的には妥当と考えられていたが不確かな事象を、科学的に証明することができたと考える。今後も同様の研究手法を用いて、リハ医学におけるEBMを積み上げていきたい。

最新の画像解析技術は、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の解析を可能とした。この技術を用いて、頭部外傷後に認められるびまん性軸索損傷の診断を、脳白質容量の減少から診断できる可能性を示すことができた。今後は症例を重ねることによって、臨床症状の変化をもたらし責任部位の検討を進めるとともに、診断精度の向上を目指していく。また、脳白質内の構造変化をとらえることで、脳可塑性について一歩進んだ検討を行っていく。

入院関連機能障害は、特に日本型の療養環境から発生しやすい問題で、入院により安静臥床を強いられることから生じる。これに対して近年普及が進む電子カルテを用いた予防システムを導入することにより、その発生が予防できることを証明した。今後さらに入院患者の高齢化が進むと考えられる日本においては、このようなシステムを組み込むことによって、不必要な入院関連機能障害を自動的に防ぐことが可能で、今後の普及が望まれる。

脳損傷者の自動車運転再開にあたって、その評価基準の設定は、高齢者の自動車運転継続許可基準の問題と併せて緊急の課題である。今後さらに症例を重ねて、高次脳機能を含む妥当な評価基準の設定を行っていく。

研究業績

I. 原著論文

1) Sugawara H¹⁾, Ishikawa M¹⁾ (1)Hatsudai Rehabili-

- tation Hosp), Takayama M (Kumamoto Kinoh Hosp), Okamoto T (Nishi-Hiroshima Rehabilitation Hosp), Sonoda S (Fujita Health Univ), Miyai I (Morinomiya Hosp), Fujitani J (Natl Ctr Global Health Med), Tsubahara A (Kawasaki Med Univ). Effect of tube feeding method on establishment of oral intake in stroke patients with dysphagia: comparison of intermittent tube feeding and nasogastric tube feeding. *Jpn J Compr Rehabil Sci* 2015; 6: 1-5.
- 2) Momosaki R, Abo M, Watanabe S, Kakuda W, Yamada N, Kinoshita S. Effects of ankle-foot orthoses on functional recovery after stroke: A propensity score analysis based on Japan Rehabilitation Database. *PLoS One* 2015; 10(4): e0122688.
 - 3) Kamide A¹⁾, Hashimoto K¹⁾, Miyamura K (Tokyo Metropolitan Ohtsuka Hosp), Honda M¹⁾ (Natl Ctr Child Health Development). Assessment of feeding and swallowing in children: Validity and reliability of the Ability for Basic Feeding and Swallowing Scale for Children (ABFS-C). *Brain Dev* 2015; 37(5): 508-14.
 - 4) Kinoshita S, Kakuda W, Momosaki R, Yamada N, Sugawara H (Hatsudai Rehabilitation Hosp), Watanabe S, Abo M. Clinical management provided by board-certificated physiatrists in early rehabilitation is a significant determinant of functional improvement in acute stroke patients: a retrospective analysis of Japan Rehabilitation Database. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24(5): 1019-24.
 - 5) Momosaki R, Yasunaga H¹⁾, Matsui H¹⁾ (Univ Tokyo), Horiguchi H (Natl Hosp Organization Headquarters), Fushimi K (Tokyo Med Dent Univ), Abo M. Effect of dysphagia rehabilitation on oral intake in elderly patients with aspiration pneumonia. *Geriatr Gerontol Int*. 2015; 15(6): 694-9.
 - 6) Uruma G, Hashimoto K, Abo M. Evaluation of regional white matter volume reduction after diffuse axonal injury using voxel-based morphometry. *Magn Reson Med Sci* 2015; 14(3): 183-92.
 - 7) Hara T, Abo M, Kobayashi K, Watanabe M, Kakuda W, Senoo A (Tokyo Metropolitan Univ). Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive speech therapy on cerebral blood flow in post-stroke aphasia. *Transl Stroke Res* 2015; 6(5): 365-74.
 - 8) Momosaki R, Abo M, Watanabe S, Kakuda W, Yamada N, Kinoshita S. Repetitive peripheral magnetic stimulation with intensive swallowing rehabilitation for poststroke dysphagia: an open-label case series. *Neuromodulation* 2015; 18(7): 630-4.
 - 9) Kobayashi K, Kobayashi M, Abo M. A citric-acid-resolution swallowing test is useful as a screening test for aspiration at bedside and for the early detection of swallowing dysfunction. *J Clin Trials* 2015; 5: 245.
 - 10) Momosaki R, Yasunaga H¹⁾, Kakuda W, Matsui H¹⁾ (Univ Tokyo), Fushimi K (Tokyo Med Dent Univ), Abo M. Very early versus delayed rehabilitation for acute ischemic stroke patients with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a nationwide retrospective cohort study. *Cerebrovasc Dis* 2016; 42(1-2): 41-8. Epub 2016 Mar 18.
 - 11) Kinoshita S, Kakuda W, Yamada N, Momosaki R, Okuma R, Watanabe S, Abo M. Therapeutic administration of atomoxetine combined with rTMS and occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke: a case series study of three patients. *Acta Neurol Belg* 2016; 116(1): 31-7.
 - 12) Niimi M, Hashimoto K¹⁾, Kakuda W, Miyano S (Tokyo General Hosp), Momosaki R, Ishima T¹⁾ (Chiba Univ), Abo M. Role of brain-derived neurotrophic factor in beneficial effects of repetitive transcranial magnetic stimulation for upper limb hemiparesis after stroke. *PLoS One* 2016; 11(3): e0152241.
 - 13) Ueda R¹⁾, Yamada N, Kakuda W, Abo M, Senoo A¹⁾ (Tokyo Metropolitan Univ). White matter structure and clinical characteristics of stroke patients: A diffusion tensor MRI study. *Brain Res* 2016; 1635: 61-70.
 - 14) 武原 格 (化学療法研究所附属病院). 脳梗塞発症後の職業運転手の運転再開判断基準と注意点. *医事新報* 2015; 4755: 61-2.
 - 15) 佐々木信幸¹⁾, 宮嶋友也¹⁾ (都立墨東病院). 病院内チーム医療と診療情報管理活用〜リハビリテーションの立場から〜. *日 POS 医療会誌* 2015; 19(1): 85-8.
 - 16) 木下翔司¹⁾, 岡本隆嗣¹⁾ (西広島リハビリテーション病院), 安保雅博. 【リハビリテーション科専門医のロールモデルとリハビリテーションのエビデンス】脳卒中急性期におけるリハビリテーション科専門医の関与と機能改善の関連 日本リハビリテーションデータベースを用いた後ろ向き研究. *Jpn J Rehabil Med* 2016; 53(3): 197-201.
 - 17) 百崎 良. 【リハビリテーション科専門医のロールモデルとリハビリテーションのエビデンス】大腿骨近位部骨折におけるリハビリテーション科専門医の関与と機能改善. *Jpn J Rehabil Med* 2016; 53(3): 202-6.
 - 18) 武原 格 (化学療法研究所附属病院), 一杉正仁 (近畿大), 渡邊 修, 林 泰史, 米本恭三, 安保雅博. 脳損傷者の自動車運転再開に必要な高次脳機能評価値の検討. *Jpn J Rehabil Med* 2016; 53(3): 247-52.

II. 総 説

- 1) 山田尚基, 角田 亘, 安保雅博. 【痙縮治療の実際－評価・手技・リハビリテーション－】痙縮治療の考え方 何を選択しどう組み合わせるか. MED REHABIL 2015 ; 180 : 9-14.
- 2) 武原 格 (化学療法研究所附属病院). 【症候性てんかんと自動車運転－最新の道路交通法改正も踏まえて－】リハビリテーション医療の現場での自動車運転許可の現状. MED REHABIL 2015 ; 184 : 20-6.
- 3) 角田 亘, 安保雅博. 実践 NEURO 脳卒中集中リハ・レポート! (REPORT 1) NEURO の考え方 TMS とリハとの併用療法. Mod Physician 2015 ; 35(6) : 803-7.
- 4) 小林健太郎, 安保雅博. 【リハビリテーション科における長期的サポート】長期サポート患者の痙縮に対する対応. MED REHABIL 2015 ; 185 : 21-6.
- 5) 渡邊 修. 【ここを知りたい! 頭部外傷初期対応・慢性期ケア】頭部外傷の慢性期ケアに必要な知識びまん性軸索損傷. 総合診療 2015 ; 25(7) : 656-9.
- 6) 佐々木信幸 (国際医療福祉大). 【リハビリ機器の新たな展開】脳卒中麻痺治療の最前線 急性期脳卒中上肢麻痺・下肢麻痺に対する反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS). 医工治療 2015 ; 27(2) : 108-12.
- 7) 新見昌央 (都立墨東病院), 安保雅博. 【痙縮の神経学】痙縮に対するボツリヌス療法. 神経内科 2015 ; 83(5) : 402-7.
- 8) 角田 亘, 安保雅博. 入門講座 最近の臨床神経生理学中枢神経における治療への応用. 総合リハ 2015 ; 43(8) : 735-41.
- 9) 百崎 良. 他科で役立つこんな時のリハ処方 内科低栄養とリハビリテーションのかかわり. J Clin Rehabil 2015 ; 24(9) : 899-902.
- 10) 安保雅博, 渡辺 基, 角田 亘. 実践 NEURO 脳卒中集中リハ・レポート! (REPORT 8) 失語症に対する rTMS. Mod Physician 2016 ; 36(1) : 88-93.

III. 学会発表

- 1) Abo M. (E-Poster : A.2. Musculoskeletal conditions) How many times should we have BoNT-A treatments to improve the severe upper limb paralysis due to the stroke? ISPRM 2015 (9th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine). Berlin, June.
- 2) Watanabe S, Takehara I (Chemotherapy Res Inst, Kaken Hosp), Hitosugi M (Shiga Univ Med Sci), Kinoshita S, Yamada N, Takagi S, Momosaki R, Kakuda W, Abo M. (E-Poster : A.3. Neurological and mental health conditions) Brain activity in patients with acquired brain injury operating a driving simu-

lator : a functional near-infrared spectroscopy study. ISPRM 2015 (9th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine). Berlin, June.

- 3) Kakuda W, Abo M, Watanabe S, Momosaki R, Yamada N. (E-Poster : D.1. Rehabilitation systems and Services research) Systemic introduction of hospitalization-associated disability prevention system (HPS) for improving " quality of medical care" in hospitalized patients. ISPRM 2015 (9th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine). Berlin, June.
- 4) Niimi M (Tokyo Metropolitan Bokutoh Hosp), Abo M. (E-Poster : A.3.1. Stroke) An adverse prognostic factor for acute stroke patients. ISPRM 2015 (9th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine). Berlin, June.
- 5) Momosaki R, Kinoshita S, Yamada N, Kakuda W, Watanabe S, Abo M. (E-Poster : D.3. Education and training in rehabilitation) Does the involvement of board-certificated physiatrists in rehabilitative management influence clinical outcomes after stroke at a convalescent rehabilitation ward? : analysis based on Japan Rehabilitation Database. ISPRM 2015 (9th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine). Berlin, June.
- 6) Abo M. (Invited speaker : Parallel session 9 : Neuromodulation) Relations with the beneficial effects of rTMS and intensive occupational therapy in post-stroke patients with spastic upper limb hemiparesis and the neuromodulation. AOCNR 2015 (1st Asia-Oceanian Congress for Neuro Rehabilitation). Seoul, Sept.
- 7) Kakuda W, Abo M, Okamoto T, Shimizu M, Sasanuma J, Kimura C, Kakita K. Novel combination protocol featuring botulinum toxin injection, rTMS application and intensive OT for spastic upper limb hemiparesis after stroke : a multi-center study. AOCNR 2015 (1st Asia-Oceanian Congress for Neuro Rehabilitation). Seoul, Sept.
- 8) Sasaki N, Kakuda W, Abo M, High-frequency rTMS on leg motor area for acute stroke patients. AOCNR 2015 (1st Asia-Oceanian Congress for Neuro Rehabilitation). Seoul, Sept.
- 9) Sasaki N. Clinical practice of therapeutic rTMS for post-stroke patients : Our proposed protocol and its clinical results. AOCNR 2015 (1st Asia-Oceanian Congress for Neuro Rehabilitation). Seoul, Sept.
- 10) Yamada N, Kakuda W, Kondo T, Mitani S, Shimizu

M, Abo M. Local muscle injection of botulinum toxin type A synergistically improves the beneficial effects of rTMS and intensive occupational therapy in post-stroke patients with spastic upper limb hemiparesis. AOCNR 2015 (1st Asia-Oceania Congress for Neuro Rehabilitation). Seoul, Sept.

- 11) Abo M. (Invited speaker : Symposium 6 : Novel strategy on stroke outcome). How useful is imaging in predicting outcomes in rehabilitation of post-stroke aphasia? 7th Japanese-Korean Joint Stroke Conference (JKJSC). Busan, Oct.
- 12) Abo M, Hara T. (Orals : Free paper presentation 1) The combination of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and speech therapy for chronic aphasia. AOCPRM 2016 (5th Asia-Oceania Conference of Physical & Rehabilitation Medicine). Cebu, Feb.
- 13) Momosaki R, Yasunaga H¹⁾, Matsui H¹⁾ (¹ Univ Tokyo), Fushimi K (Tokyo Med Dent Univ), Abo M. (Posters : Adult & child dysphagia) Real world effectiveness of dysphagia rehabilitation on oral intake after aspiration pneumonia in the elderly : a retrospective study using a national administrative database in Japan. AOCPRM 2016 (5th Asia-Oceania Conference of Physical & Rehabilitation Medicine). Cebu, Feb.
- 14) Hara T, Abo M. (Posters : Cerebrovascular diseases) Effect of low-frequency rTMS combined with intensive speech therapy on cerebral blood flow in post-stroke aphasia : a single photon emission computed tomography study. AOCPRM 2016 (5th Asia-Oceania Conference of Physical & Rehabilitation Medicine). Cebu, Feb.
- 15) 安保雅博. (シンポジウム7 : 神経科学とりハビリテーション) 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52回日本リハビリテーション医学会学術集会. 新潟, 5月.
- 16) 渡邊 修, 角田 亘, 百崎 良, 山田尚基, 木下翔司, 高木 聡, 安保雅博. (口演 : 脳卒中 高次脳機能障害10) くも膜下出血患者の就労能力における神経心理学的検査の意義. 第52回日本リハビリテーション医学会学術集会. 新潟, 5月.
- 17) 竹川 徹, 持尾健二郎, 安保雅博. (口演 : 脳卒中 痙縮) 脳卒中患者の長母趾屈筋や長趾屈筋への痙縮治療の検討. 第52回日本リハビリテーション医学会学術集会. 新潟, 5月.
- 18) 船越政範¹⁾, 鈴木 尚¹⁾ (¹とちぎリハビリテーションセンター), 安保雅博. (ポスター : 脳卒中 回復期1)

当院回復期リハビリテーション病棟における超高齢脳血管患者の現況について. 第52回日本リハビリテーション医学会学術集会. 新潟, 5月.

- 19) 菅原英和¹⁾, 牛込伸行¹⁾, 石川 誠¹⁾ (¹初台リハビリテーション病院). (ポスター : 疫学・調査 回復期2) 回復期リハ病棟における定期カンファレンス画面のテンプレート化による電子カルテ機能強化の試み. 第52回日本リハビリテーション医学会学術集会. 新潟, 5月.
- 20) 上出杏里¹⁾, 竹厚和美¹⁾, 中井昭夫¹⁾, 橋本圭司¹⁾ (¹国立成育医療研究センター). 新体力テストに見られる学童期発達障害児の協調運動障害の特性. 第70回日本体力医学会大会. 和歌山, 9月.

IV. 著 書

- 1) 武原 格 (化学療法研究所附属病院) 編著. ケアプランに活かす嚥下障害イラストブック. 東京 : 三輪書店, 2015.
- 2) 武原 格 (化学療法研究所附属病院). 10. 嚥下造影30. 概要・必要物品・造影剤. 日本摂食嚥下リハビリテーション学会編. 第3分野 摂食嚥下障害の評価 Ver.2. 東京 : 医歯薬出版, 2016. p.60-6.
- 3) 小林一成. 第2章 : リハビリテーション診療 7. 障害者心理と障害受容. 安保雅博, 上月正博 (東北大), 芳賀信彦 (東京大) 編. 最新リハビリテーション医学. 第3版. 東京 : 医歯薬出版, 2016. p.79-82.
- 4) 角田 亘. 第3章 : 障害の病態生理と評価・治療 2. 運動障害. 安保雅博, 上月正博 (東北大), 芳賀信彦 (東京大) 編. 最新リハビリテーション医学. 第3版. 東京 : 医歯薬出版, 2016. p.94-102.
- 5) 渡邊 修. 第4章 : 疾患とりハビリテーション 4. 頭部外傷・低酸素脳症. 安保雅博, 上月正博 (東北大), 芳賀信彦 (東京大) 編. 最新リハビリテーション医学. 第3版. 東京 : 医歯薬出版, 2016. p.243-52.

V. その他

- 1) 新見昌央¹⁾, 安保雅博, 宮野佐年¹⁾ (¹東京総合病院). 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.
- 2) 原 貴敏, 安保雅博, 垣田清人¹⁾, 北川知安紀¹⁾ (¹京都大原記念病院). 脳卒中後両下肢の内反・尖足に対してボツリヌス療法を実施しADLの拡大が図れた1例. J Clin Rehabil 2016 ; 25(1) : 90-4.
- 3) 渡邊 修. 高次脳機能障害に対する認知リハビリテーションの技術 (第1回) 長期的な医療と地域の連携により復職を達成し得た重度出血性梗塞例. Jpn J Rehabil Med 2016 ; 53(1) : 69-72.

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 (英国日本クラブ診療所に向向中)
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27年には新たにレジデント1名を迎え、教授2名、准教授4名、講師1名、助教7名、レジデント5名、非常勤6名、計25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2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、診療室2部屋、初療室4床、一般病棟20床、HCU4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)」
ユニット「Early Clinical Exposure II」
- 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)

ユニット「臨床実習 救急医学(新)」(1週間)

- 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。

- 6) 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。

7) 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) 1学年：「生活家庭援助実習I：シャドローイング実習」
- 2) 2学年：「疾病・治療学I」(1コマ)
- 3) 3学年：「救急看護論」(6コマ)
- 4) 4学年：「専門職シャドロー体験実習」2名/1日の学生を3日間
- 5) 慈恵看護専門学校2学年：「麻酔と手術療法」(2コマ)
- 6) 慈恵看護専門学校3学年：「災害看護」(2コマ)
- 7) 看護学専攻修士課程：「急性重症患者看護学」(4コマ)

3. その他

- 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) 第44期救急救命士養成課程研修(4コマ)
- 4) 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。

5. 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。

6. 医師への啓蒙活動

日本救急医学会主催のICLSコースや日本外傷治療機構主催の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。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。これらの指導者を育成するためのインストラクターコースも定期的に開催している。これにより対象を、学内、医師に限らず、地域の医療従事者全般への指導的な役割を果たしている。

Ⅲ. 研究

1. 臨床例に基づく研究発表

全国規模の頭部外傷データベース委員会（日本脳神経外傷学会）の主管幹事を担当しており、全国規模の重症頭部外傷の疫学的調査を継続して行っている。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。また、「低髄液圧作業部会」での検討を進め、低髄液圧症候群の病態について、より一層の理解を深めることにより、診断方法の確立を目指している。

厚労科研究費研究事業である「脳血管障害の診断解析治療統合システムの開発（いわゆる「スーパー特区」）」分担研究者を担当。班会議への出席や学内外での発表に参加している。

自動車技術会会員として、より安全な自動車技術

開発について交通事故症例を元に検討する、インパクトバイオメカニクス部門委員会に出席している。

2. 救急医療のあり方に関する学際的な研究

本院は首都圏の中心に位置するため、救急医療においても地政学的な展開をする運営形態を模索している。大都市災害、スポーツ大会などのマスイベント、航空事故における災害対応への研究を行なっている。

また、日本ボクシングコミッション（JBC）より委託され、後方支援病院として脳神経外科医師と共にコミッションドクターを担当しており、プロボクサーの試合に関わる健康管理を行っている。

平成23年3月11日に発生した東日本大震災においては、各科の支援のもと主要的な役割を担い40日間に及ぶ福島県への災害支援チームを派遣しその成果を救急医学会などに発表した。

3. 医療連携における救急医療のあり方に関する検討

救急部門は24時間稼動する病院機能の基本的機能と考え、平成21年8月より運用を開始した「救急の東京ルール」にも参画している。また、各医療機関との地域連携を図っており、港区の大規模病院と合同で「救急診療を考える会」を設立、また「救急」は医師における生涯教育の臨床現場としても有用であると考え医師会を中心に啓発活動を行っている。院内においては救急体制（スタットコール体制）の整備を随時行ない、更には平成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86%まで増加させ、その結果を臨床救急医学会にて発表、年間7,268台の救急車と20,692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 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) 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.
- 2) Mitsumura H (Tachikawa Hosp), Iwami T (Kyoto Univ), Mitani Y (Mie Univ), Takeda S, Takatsuki S (Keio Univ). Aiming for zero deaths: prevention of sudden cardiac death in schools—statement from the AED committee of the Japanese Circulation Society. *Circ J* 2015; 79(7): 1398-401.
- 3) Yamada S, Oikawa S, Komatsu T, Hirai T, Dohi K, Ogawa T. Early initiation of steroid pulse therapy for neuromyelitis optica in an emergency room setting. *Acute Medicine & Surgery* 2016; 3(2): 171-3. Epub 2015 Aug 27.

II. 総説

- 1) 島崎博士, 下野僚子, 藤原優子, 水流聡子, 北条文美, 大黒博之, 藤原喜美子, 川久保孝, 浅野晃司, 小川武希. 持参薬鑑定関連業務における業務手順の詳細把握と実態調査に基づく問題の導出. *医療の質・安全会誌* 2016; 11(1): 30-8.

III. 学会発表

- 1) 武田 聡, 及川沙耶佳, 大谷 圭, 土肥謙二, 桐山

- 信章, 光永敏哉, 大瀧佑平, 奥野憲司, 卯津羅雅彦, 小川武希. (シンポジウム 7: 救急医学にはシミュレーション教育は必要か) 救急医学における Mastery learning のためのシミュレーション教育の重要性. 第 18 回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 富山, 6 月.
- 2) 武田 聡, 高尾洋之, 大島 巧, 有田浩之, 脇田佳典, 松本孝嗣, 大瀧佑平, 小川武希. (一般演題 口演 39: ICT の活用) Bystander をサポートするための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導入の試み. 第 18 回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 富山, 6 月.
- 3) 土肥謙二, 武田 聡, 大谷 圭, 大瀧佑平, 光永敏哉, 桐山信章, 大木芳美, 奥野憲司, 卯津羅雅彦, 小川武希. (シンポジウム 10: 2020 年度東京オリンピック開催を控えた集団災害等への対応について) 当院における災害に強い都心型救命救急センターを目指した取り組み～東京オリンピックを見据えて～. 第 18 回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 富山, 6 月.
- 4) 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. (一般演題 口演 13: 外傷・多発外傷 (1)) MR spectroscopy を用いた重症頭部外傷患者の脳機能予後評価についての検討. 第 18 回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 富山, 6 月.
- 5) 大瀧佑平. (ポスター討論) 救急集中治療領域で使用する鎮静剤の直接的活性酸素消去能について. 第 68 回日本酸化ストレス学会学術集会. 鹿児島, 6 月.
- 6) 麻植一孝, 平沼浩一, 奥野憲司, 大谷 圭, 三宅 亮, 長谷川意純, 近藤達弥. 臀部褥瘡から生じた化膿性股関節炎, ガス壊疽による敗血腫の 1 例. 第 11 回千葉重症感染症研究会. 千葉, 6 月.
- 7) 武田 聡. (口頭発表 1: 救急領域におけるシミュレーション教育の実践) 事前 e-ラーニングとシミュレーショントレーニングを活用した医学科救急部臨床実習の改善. 第 3 回日本シミュレーション医療教育学会学術大会. 下野, 6 月.
- 8) 北村拓也, 光永敏哉, 麻植一孝, 大瀧佑平, 行木太郎, 行木太郎, 卯津羅雅彦, 小川武希. 本学の外傷診療に対する貢献度上昇のための新たな一歩—本学初の JATEC コース主催. 第 132 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 9) Mitsunaga T. A study of the introduction of off-hours medical expenses in our emergency department. TORINO EuSEM 2015 (9th European Congress of Emergency Medicine). Torino, Oct.
- 10) Mitsunaga T. Retrospective analysis of Incidental Findings in patients who visited the emergency department: is the image reading system really useful? TORINO EuSEM 2015 (9th European Congress of Emergency Medicine). Torino, Oct.

- 11) 武田 聡. (パネルディスカッション3:院内急変対応システムの確立に向けて) ピッツバーグ大学メディカルセンターでの現状と東京慈恵会医科大学での導入録から. 第12回日本循環器看護学会学術集会. 東京, 10月.
- 12) 亀岡佳彦, 土肥謙二, 大瀧佑平, 奥野憲司, 卯津羅雅彦, 小川武希. (一般演題(口演)32:頭部外傷1) 頭部外傷データバンク【Project2004】【Project2009】における自転車事故に関連した重症頭部外傷例の検討. 第43回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月.
- 13) 土肥謙二, 小川武希, バンクス・ウィリアムス(ワシントン大学). (シンポジウム3:重症外傷診療のイノベーションを目指して) 脳外傷の重症化予防を目的とした機能水として水素水飲水の効果について. 第43回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月.
- 14) 光永敏哉, 土肥謙二, 武田 聡, 大瀧佑平, 桐山信章, 渡邊知子, 小川武希. (一般演題(口演)95:外因性疾患) 急性アルコール中毒患者における1%ブドウ糖加Mg加酢酸リンゲル液の大量投与による低血糖予防効果の検討. 第43回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月.
- 15) 大瀧佑平, 土肥謙二, 佐藤和恵(昭和大), 小川武希. (一般演題(口演)99:鎮痛・鎮静管理) 救急集中治療領域で使用する鎮静剤の直接的活性酸素消去能について. 第43回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月.
- 16) 卯津羅雅彦, 奥野憲司, 平沼浩一, 長谷川意純, 近藤達弥, 麻植一孝, 大谷 圭, 三宅 亮, 小川武希. (パネルディスカッション2:これからの救命救急センターのあり方) 大学病院分院における救命救急センターのあり方. 第43回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月.
- 17) Takeda S. Luncheon meeting. ACTEP2015: 4th Annual Conference for Thai Emergency Physicians. Cha-Am, Nov.
- 18) 渡邊知子, 大瀧佑平. (一般演題:中枢神経(虚血)) 頭痛を主訴に来院し, ERで意識障害が進行した1例. 第66回日本救急医学会関東地方会学術集会. 東京, 2月.
- 19) 行木太郎, 大谷 圭, 武田 聡, 奥野憲司, 平沼浩一, 卯津羅雅彦, 小川武希. (一般演題:医療体制(災害対策)) 非東京DMATである東京にあるDMATのあり方について. 第66回日本救急医学会関東地方会学術集会. 東京, 2月.
- 20) Kameoka Y, Dohi K, Ohtaki Y, Okuno K, Uzura M, Ogawa T. Bicycle-related severe head injury in Japan. 11th World Congress on Brain Injury. Hague, Mar.

IV. 著 書

- 1) 武田 聡. 概説 アルゴリズム, シミュレーショントレーニング. 日本蘇生協議会編. 心拍再開後ケアと低体温療法トレーニング・マニュアル. 東京:学樹書院, 2015. p.19-20.
- 2) 長谷川意純, 土肥謙二. 第3章:早期リハビリテーションの実際 6.脳卒中・頭部外傷に対する早期リハビリテーション. 中村俊介(昭和大)編. ICUから始める早期リハビリテーション:病態にあわせて安全に進めるための考え方と現場のコツ. 東京:羊土社, 2016. p.121-9.

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 (総合診療部に出席中)	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
講師：目崎 喜弘	臨床分子生物学

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 16SrRNA 遺伝子の塩基配列解析により行った。マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計 (MALDI TOF MS) を用いて MRSA 菌株の型別の可能性について検討を行った。その結果、マススペクトルのピークパターンの違いにより既存の型別方法と同等な型別結果が得られることが分かった。また、得られたマススペクトルを主成分分析にかけたところ、市中感染型 MRSA と院内感染型 MRSA (NewYork/Japan 株) に分類することができた。(文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成事業 2015 年度)

2. 新規抗 HBV 化合物の in vitro 評価系の開発 (松浦知和)

新規抗 HBV 化合物の抗ウイルス作用評価のため、HBV を episomal に発現する細胞系を開発した。(AMED・B 型肝炎創薬実用化等研究事業 2015 年度)

3. その他 (杉本健一)

Staphylococcus epidermidis のバイオフィルム形成能、尿中分離菌の各種抗菌薬に対する感受性の経年的推移等に関する研究を行った。

II. 臨床化学に関する研究

1. 高 GA 値を示す各種疾患合併糖尿病患者における GA 糖化部位, アルブミン AGE 蛍光強度, ペントシジン濃度および内因性分泌型 AGE 受容体 esRAGE) 濃度 (秋月摂子, 大西明弘) 肝硬変, 肝癌を合併する糖尿病患者, 透析治療中

の GA 高値糖尿病患者において、血糖正常化治療が GA 糖化部位, アルブミン AGE 蛍光強度, ペントシジン濃度および内因性分泌型 AGE 受容体 (esRAGE) 濃度に及ぼす影響を検討した。GA 異常高値を示す糖尿病患者の血糖低下治療において、治療前, 治療開始後の約 4 ヶ月間の 5 ポイントの採血を実施し, HbA1c, GA, アルブミン AGE 蛍光, ペントシジン濃度, esRAGE 濃度を測定した。血糖低下治療により, GA は低下, 糖化部位が減少し, AGE は低下したが基準値以上であり, esRAGE は変化せず低値であった。これらのことから, 糖化反応の初期段階で生じる糖化アルブミンを用いて血糖コントロールすることは, AGE の形成を防ぎ, 糖尿病合併症の発症や進展を抑制する可能性があると考えられた。

2. 脂質代謝異常に関する研究 (吉田 博)

1) リポ蛋白分画 (HPLC 法)

我々が開発し 2013 年に保険収載された HPLC 法の最新バージョンの性能等について論文発表した (Ann Clin Biochem 2015; 52(Pt.6): 638-46, 臨病理 2015; 63(9): 1023-8)。また本 HPLC 法によって測定できる IDL-C がフラミンガムリスクスコアのみならず日本の吹田スコアや JALS スコアとも有意に関連することを第 80 回日本循環器学会学術集会にて発表した。

2) 安定同位体を用いた HDL 機能評価

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, 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」として文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (C) 26~28 年度に採択されたが, 基本的方法論が概ね確立の段階に進捗した。(文部科学省・科学研究費補助金・基盤 C)

3) スタチン治療における有害事象に関する共同研究

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について, メタ解析の成績として論文発表した (Atherosclerosis 2015; 241(2): 409-18)。キサントフィル類の代表例の一つであるアスタキサチンにおいて, 心血管病リスクに関連する糖・脂質代謝異常や高血圧に対する予防作用等について論文発表した (Mar Drugs 2016; 14(2): E35)。

2. 空腹時¹³C-オクタン酸呼吸試験 (Fasting ¹³C-octanate breath test: FOABT) の開発 (松浦知和)

肝臓のβ酸化を非侵襲的に評価する検査法として、FOABTを開発した。¹³C-オクタン酸は空腸から吸収され直接門脈から肝臓に到達する。肝臓では、カルニチンの関与なしにミトコンドリア外膜を通過し、β酸化を受けてATPが産生される。この際に、¹³CO₂が産生され、呼気中に排出されるため、呼気中の¹³CO₂と¹²CO₂を測定すれば、肝臓のβ酸化を評価できる。(文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成事業 2015年度)

Ⅲ. 臨床腫瘍・血液学に関する研究

1. Ruxisotinibによる変異*JAK2* (V617F) 遺伝子量の変化に関する検討 (海渡 健)

JAK1/JAK2 チロシンキナーゼ阻害剤であるruxolitinib投与後の*JAK2* (V617F) 変異遺伝子量 (allele burden) の変化をi-densy IS-5320 (アークレイ) で院内測定した。その結果、ruxolitinibを継続投与できた患者ではallele burdenが72.4→59.2→53.7→52.9 (%)と経時的に低下してきたのに対し、継続投与できなかった患者では92.1→92.1→91.9 (%)と変化がみられなかった。このようにruxolitinibにより変異*JAK2* (V617F) t allele burdenが明らかに減少する分子遺伝学的効果ももたらされることが確認できた。

Ⅳ. 臨床精神医学に関する研究 (須江洋成)

本年度はてんかんに関連して幻覚・妄想等の精神症状を認めた症例について、ネオジャクソニズム (エー・H) をもとに症状の発現につき解釈をこころみた。また、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新たな報告がなされた。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効果についての研究、そしててんかん例の抑うつ再発予防に関する研究がある。今後てんかん合併女性の妊娠に関する臨床的研究をさらに進める予定である。

Ⅴ. 臨床生理学に関する研究 (杉本健一)

生理検査部門では、歩行分析計による10m定距離歩行分析法の基礎的検討を報告し、同学院や臨床生理学会で心電図不整脈診断に関する教育講演を行った。

Ⅵ. 臨床免疫学に関する研究 (杉本健一)

免疫検査における非特異反応を主研究テーマとし、本年度は、SCC、梅毒TP抗体測定における非特異反応などに関する学会発表や論文執筆を行った。

Ⅶ. 臨床病理学・細胞生物学に関する研究

1. 肝臓星細胞のビタミンA貯蔵と活性化に関する研究 (目崎喜弘)

肝星細胞(HSC)はビタミンAをレチニルエステル(RE)の形で脂質滴に貯蔵している。活性化HSCでレチノイン酸受容体(RARα)遺伝子が転写後レベルで発現することを明らかにした。活性化HSCで失われるビタミンAの一部はレチノイン酸となってRARαに結合し、標的遺伝子である細胞内レチノール結合タンパク質(CRBP)の発現が上昇する。CRBPはレチノールと結合してビタミンAエステル化酵素であるLRATに提示し、生成したREはHSCへ貯蔵される。すなわち活性化HSCでビタミンA貯蔵のフィードバックループが機能していることが示唆された。(文部科学省・科学研究費補助金・基盤C)

2. NASH/NAFLDにおける臨床病理学的検討 (松浦知和)

ヒト肝生検標本を用いて、NASH/NAFLDにおいて線維新生マーカーであるTGF-β LAP-Dの染色性を検討した。(AMED・B型肝炎創薬実用化等研究事業 2015年度)

「点検・評価」

1. 教育

- 1) 2年次対象

講義 (消化器系: 松浦知和: 1コマ)

- 2) 3年次対象

(1) 症候学演習 (松浦知和: 1回, 河野 緑: 1回)

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

- (3) 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 (海渡 健, 松浦知和, 目崎喜弘)

(2) その他の講義 (血液造血器: 海渡 健: 1コマ, 薬物治療学: 大西明弘: 5コマ, 内分泌・代謝・栄養: 吉田 博: 1コマ, 精神医学: 須江洋成: 1コマ)

- (3) 臨床医学演習 (海渡 健: 1回)

- (4) 医学総論IV演習: ロールプレイ 3, 標準模擬

患者演習 (海渡 健: 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) 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, RCMP 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

1年目, 横山 寛君 (消化器・肝臓内科) が肝臓疾患の臨床病理学的研究を開始。2年目, 朴ジョンヒョク君が「肝性脳症惹起物質の同定と発症機序に関する研究」を遂行。

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。

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。目崎喜弘講師が赴任し, 臨床検査医学講座研究室の整備を行い, 研究体制が構築された。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Mezaki Y, Fujimi TJ (Bunkyo Univ), Senoo H (Akita Univ), Matsuura T. The coordinatrd action of lecithin: retinol acyltransferase and cellular retinol-binding proteins for regulation of vitamin A esterification. *Med Hypotheses* 2016; 88: 60-2.
- 2) Shrestha R¹⁾²⁾, Tatsukawa H³⁾, Shrestha R¹⁾⁴⁾, Ishibashi N (KOWA), Matsuura T, Kagechika H²⁾, Kose S¹⁾, Hitomi K³⁾ (³Nagoya Univ), Imamoto N¹⁾, Kojima S¹⁾²⁾⁴⁾ (¹RIKEN, ²Tokyo Med Dent Univ, ⁴Tokyo Inst Technol). Molecular mechanism by which acyclic retinoid induces nuclear localization of transglutaminase 2 in human hepatocellular carcinoma cells. *Cell Death Dis* 2015; 6: e2002.
- 3) Hara M¹⁾, Inoue I¹⁾, Yamazaki Y¹⁾, Kirita A¹⁾, Matsuura T, Friedman SL (Icahn Sch Med Mount Sainai), Rifkin DB (New York Univ Sch Med), Kojima S¹⁾ (¹RIKEN). L(59) TGF- β LAP degradation products serve as a promising blood biomarker for liver fibrogenesis in mice. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2015; 8: 17.
- 4) Abe H, Aida Y, Seki, N, Sugita T, Tomita Y, Nagano T, Itagaki M, Sutoh S, Nagatsuma K, Itoh K, Matsuura T, Aizawa Y. Aldehyde dehydrogenase 2 polymorphism for development to hepatocellular carcinoma in East Asian alcoholic liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30(9): 1376-83.
- 5) Sato M¹⁾, Hikita H¹⁾, Hagiwara S¹⁾, Sato M¹⁾, Soroida Y¹⁾, Suzuki A¹⁾, Gotoh H¹⁾, Iwai T¹⁾, Kojima S (RIKEN), Matsuura T, Yotsuyanagi H¹⁾, Koike K¹⁾, Yatomi Y¹⁾, Ikeda H¹⁾ (¹Univ Tokyo). Potential associations between perihepatic lymph node enlargement and liver fibrosis, hepatocellular injury or hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2015; 45(4): 397-404.
- 6) Sugita T, Amano K, Nakano M, Masubuchi N¹⁾, Sugihara M¹⁾ (¹Daiichi Sankyo), Matsuura T. Analysis of the serum bile Acid composition for differential diagnosis in patients with liver disease. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 717431.
- 7) 小笠原洋治, 勝部敦史, 徳重真菜, 比佐華菜子, 神田 俊, 湯本春野, 吉田美雪, 保延美紀子, 小林 清, 相羽恵介, 海渡 健. エクリズマブ併用免疫抑制療法を施行した骨髄不全型発作性夜間血色素尿症 補体価やPNH赤血球比率の変動を含めて. *日検血会誌* 2015; 16(2): 177-83.
- 8) Manita D, Hirowatari Y, Yoshida H. A rapid anion-exchange chromatography for measurement of cholesterol concentrations in five lipoprotein classes and estimation of lipoprotein profiles in male volunteers without overt diseases. *Ann Clin Biochem* 2015; 52 (Pt.6): 638-46.
- 9) 佐藤 亮, 阿部美佐子, 齋藤正二, 小池 優, 真仁田大輔 (東ソー), 廣渡祐史 (埼玉県立大), 吉田 博. イオン交換クロマトグラフィーによるリポ蛋白分析システムの基礎的評価および臨床的有用性. *臨病理* 2015; 63(9): 1023-8.
- 10) 堀口久孝, 河合昭人, 横山雄介, 平田龍三, 阿部正樹, 杉本健一. 検査所要時間の短縮と安全性向上に向けた取り組み. *医学検査* 2015; 64(1): 110-6.
- 11) 安藤 隆, 吉川晃司, 出雲正治, 中村 平, 矢ヶ部美也子, 坂本和美, 阿部正樹, 清田 浩, 杉本健一. 尿中分離菌の各種抗菌薬に対する感受性の経年的推移. *日臨微生物誌* 2015; 25(4): 290-6.
- 12) 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. Influence of the concomitant use of heparin on the effects of warfarin during

catheter ablation for atrial fibrillation. Heart Vessels 2016; 31(3): 397-401.

- 13) 目崎喜弘. 肝星細胞によるビタミン A の恒常性維持機構. ビタミン 2015; 89(10): 471-8.

II. 総説

- 1) Arai Y, Matsuura T, Matsuura M (Teikyo Univ), Fujiwara M (Japanese Red Cross Med Ctr), Okayasu I (Kitasato Univ), Ito S (IDAC Theranostics), Arihiro S. Prostaglandin E-major urinary metabolite as a biomarker for inflammation in ulcerative colitis: prostaglandins revisited. Digestion 2016; 93(1): 32-9.
- 2) 海渡 健. 臨床検査におけるチーム医療の実践と果たす役割患者安全を高めるチーム医療, Team-STEPPS を活用したノンテクニカルスキル向上策 HRO (High Reliability Organization: 高信頼性組織) になるための取り組み. 臨病理 2015; 63(7): 855-63.
- 3) Kishimoto Y¹⁾, Yoshida H, Kondo K¹⁾²⁾ (¹Ochanomizu Univ, ²Toyo Univ). Potential anti-atherosclerotic properties of astaxanthin. Mar Drugs 2016; 14(2): 35.
- 4) 吉田 博. 【原発性脂質異常症: 疾患概念の整理と最近の進歩】 原発性高脂血症 原発性高トリグリセリド血症の最近の考え方. Pharm Med 2015; 33(8): 35-9.
- 5) 吉田 博. 古くて新しい動脈硬化リスク因子 Lp(a). 臨化 2015; 44(2): 152-3.
- 6) 杉本健一, 河合昭人. 【ひとりでも困らない! 検査当直エラーページ】 (III 章) 報告前に必要なチェック 心電図検査頻脈性不整脈. 臨検査 2015; 59(11): 1302-6.
- 7) 杉本健一. 【日常検査からみえる病態-心電図検査編】 徐脈性不整脈. 臨検査 2016; 60(3): 278-86.
- 8) 目崎喜弘. レチノール結合タンパク質群によるビタミン A の輸送, 貯蔵, 代謝の調節とその意義. ビタミン 2015; 89(5-6): 271-7.

III. 学会発表

- 1) 松浦知和, 松本喜弘, 永森収志¹⁾, 渡士幸一²⁾, 金井好克¹⁾ (¹大阪大), 小嶋聡一 (理化学研究所), 脇田隆字²⁾, 相崎英樹²⁾ (²国立感染症研究所). (一般演題口演 セッション 61: B 型肝炎・基礎 2) ヒト肝癌細胞 FLC-4 における B 型肝炎ウイルスレセプター-NTCP の発現と誘導に関する検討. 第 51 回日本肝臓学会総会. 熊本, 5 月. [肝臓 2015; 56(Suppl.1): A402]
- 2) 原 詳子¹⁾, 井上育代¹⁾, 松浦知和, 小嶋聡一¹⁾ (理化学研究所). 肝 Fibrogenesis 血中バイオマーカー

候補 TGF- β L59 LAP-DP の半減期検討. 第 47 回日本結合組織学会学術大会. 東京, 5 月.

- 3) 松浦知和, 白井美佐子, 永妻啓介, 横山 寛, 鷹橋浩幸, 池上雅博, 古庄 律 (東京農業大), 小嶋聡一 (理化学研究所). (一般演題プログラム: 疾患・予防・薬理作用) 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. 日本ビタミン学会第 67 回大会. 奈良, 6 月. [ビタミン 2015; 89(4): 242]
- 4) 松浦知和. (ランチョンセミナー 6) 肝線維化関連マーカーを利用した慢性 C 型肝炎治療戦略について. 日本臨床検査自動化学会第 47 回大会. 横浜, 10 月. [日臨検自動化学会誌 2015; 40(4): 350]
- 5) 会田雄太, 富田陽一, 永野智久, 關 伸嘉, 杉田知典, 板垣宗徳, 安部 宏, 須藤 訓, 相澤良夫, 松浦知和. (デジタルポスターセッション: NASH・NAFLD 5) NAFLD における組織学的検査及び血清学的糖代謝の評価と空腹時 ¹³C glucosa 呼吸試験の検討. 第 19 回日本肝臓学会大会. 東京, 10 月. [肝臓 2015; 56(Suppl.2): A757]
- 6) Mezaki Y, Park JH, Shindo D, Senoo H, Matsuura T. Feedback mechanism toward storage of vitamin A-containing lipid droplets in activated hepatic stellate cells. 18th International Symposium on Cells of Hepatic Sinusoid. Asilomar, Nov.
- 7) 進藤大典, 朴ジョンヒョク, 目崎喜弘, 松浦知和. (一般演題 (口演): 糖尿病 2) 安定同位体呼吸試験による肝臓エネルギー代謝評価法の開発-OLETF ラットを用いた肝臓 β 酸化評価法の検討-. 第 62 回日本臨床検査医学会学術集会. 岐阜, 11 月. [臨病理 2015; 63(補冊): 177]
- 8) 朴ジョンヒョク, 目崎喜弘, 前橋はるか, 松浦知和. (一般演題 (口演): 蛋白分析 1) 急性肝不全モデルを用いた肝性脳症惹起物質の検討. 第 62 回日本臨床検査医学会学術集会. 岐阜, 11 月. [臨病理 2015; 63(補冊): 197]
- 9) 内山千鶴, 町田規子, 野尻明由美, 川井 真, 田中寿一, 榎本由美, 鈴木水緒, 河合昭人, 鈴木恒夫, 池田 勇一, 海渡 健, 松浦知和. (一般演題 (口演): 心エコー) エポプレステノール持続静注療法の経時的観察に心臓超音波検査が有用であった特発性肺動脈性高血圧症の一例. 第 62 回日本臨床検査医学会学術集会. 岐阜, 11 月. [臨病理 2015; 63(補冊): 161]
- 10) 森田寛子¹⁾, 赤堀つぐみ¹⁾, 山田実早希¹⁾, 山井優香¹⁾, 伊藤洋子¹⁾, 森田豊寿¹⁾, 藤原陸憲¹⁾ (¹日本赤十字社医療センター), 荒井吉則, 有廣誠二, 松浦知和. 尿中プロスタグランディン E 主要代謝産物 (PGE-MUM) のクローン病における臨床的意義についての検討. 第 62 回日本臨床検査医学会学術集会. 岐阜,

11月. [臨病理 2015; 63(補冊): 200]

- 11) 市村奈津子, 後藤萌子, 富永健司, 小池 優, 吉田博. (一般演題 29 (ポスター): その他 1) 血液培養における複数菌検出状況. 第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 仙台, 1月. [日臨微生物誌 2015; 26(Suppl.): 427]
- 12) 富永健司, 後藤萌子, 市村奈津子, 小池 優, 吉田博. (一般演題 21 (ポスター): 疫学統計・調査 1) 当院検査部過去 12 年の薬剤感受性率の動向. 第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 仙台, 1月. [日臨微生物誌 2015; 26(Suppl.): 397]
- 13) 廣渡祐史 (埼玉県立大), 真仁田大輔 (東ソー), 綾織誠人¹⁾²⁾ (¹所沢ハートセンター), 池脇克則²⁾ (²防衛医科大学校), 吉田 博. (一般演題: 脂質 2) アトルバスタチン投与患者における陰イオン交換クロマトグラフィによるリポ蛋白プロファイルの解析. 第 55 回日本臨床化学会年次学術集会. 大阪, 10月.
- 14) 吉田 博, 三井田孝 (順天堂大). (プロジェクト報告 3: リポ蛋白検査専門委員会) Lp(a) の臨床的有用性と課題. 第 55 回日本臨床化学会年次学術集会. 大阪, 10月.
- 15) 伊藤公美恵 (八重洲さくら通りクリニック), 吉田博, 柳内秀勝 (国立国際医療研究センター), 黒沢秀夫 (印西総合病院), 佐藤 亮, 多田紀夫. (ポスター発表 (一般演題): 健診・人間ドック) 健康診断を受診した日本人男性におけるフラミンガムリスクスコア (FRS) とリポ蛋白プロファイルの関連性. 第 22 回日本末病システム学会学術総会. 札幌, 10月.
- 16) 吉田 博. (全国検査部長・技師長会議 認定資格制度における協調) 全人材育成と臨床検査専門医取得状況 ~私立大学検査部長会アンケート集計結果から~. 第 62 回日本臨床検査医学会学術集会. 岐阜, 11月.
- 17) 鈴木亮平, 佐藤 亮, 齋藤正二, 小池 優, 吉田 博. (一般演題 (口演): ウイルス感染症検査 2) HBs 抗体および HCV 抗体検査の比較検討. 第 62 回日本臨床検査医学会学術集会. 岐阜, 11月. [臨病理 2015; 63(補冊): 111]
- 18) 杉本健一. (シンポジウム 5: プライマリ・ケアで役立つ生理機能検査~心電図・超音波検査~) 再確認! 期外収縮の落とし穴. 第 52 回臨床生理学会総会. さいたま, 10月.
- 19) 河野 緑, 安藤 隆, 岩本武夫, 松浦知和. (一般演題 23 (口演): MALDI) MALDI-TOF MS を用いた MRSA 型別の試み. 第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 仙台, 1月. [日臨微生物誌 2015; 26(Suppl.): 314]
- 20) 安藤 隆, 小林寛伊, 遠藤博久, 菅原えりさ, 梶浦工, 三澤慶樹, 龍野桂太, 森屋恭爾, 坂本和美, 阿部正樹, 河野 緑, 岩本武夫, 松浦知和, 杉本健一. (一

般演題 23 (口演): MALDI) MALDI-TOF MS マスペクトルパターン解析による *Staphylococcus epidermidis* のバイオフィーム形性能の評価. 第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 仙台, 1月. [日臨微生物誌 2015; 26(Suppl.): 313]

IV. 著 書

- 1) 吉田 博. 第 7 章: 病状と病態の診断. 新スタンダード栄養・食物シリーズ 4: 疾病の成り立ち. 飯田薫子¹⁾, 近藤和雄¹⁾, 春山洋右¹⁾²⁾³⁾ (¹お茶の水女子大, ²東京医療保健大, ³東京大) 編. 東京: 東京化学同人, 2015. p.30-6.
- 2) 吉田 博. 第 3 章: 疾患 代謝・栄養 74. 脂質異常症. 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会編. 臨床検査のガイドライン JSLM2015. 東京: 宇宙堂八木書店, 2015. p.370-4.
- 3) 吉田 博. II. 代謝 B. 臨床分野での進歩 2. リポタンパク関連臨床指標の進歩と課題. 寺内康夫 (横浜市立大), 伊藤 裕 (慶應義塾大), 石橋 俊 (自治医科大) 編. Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2016. 東京: 中外医学社, 2016. p.126-35.

内 視 鏡 科

教授：炭山 和毅	消化器内視鏡診断・治療
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

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) 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) や拳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。また，治療においても耳鼻咽喉科と協力し，合同治療を導入し，治療成績の検討を行っ

ている。

II. 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。

III. 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 (capsule endoscope: 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

小腸内視鏡やカプセル内視鏡の発達により、病態の解明が困難であった小腸疾患に関して多くの知見が得られつつある。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、カプセル内視鏡による検索が可能となり、カプセル内視鏡の応用範囲がさらに広がった。

IV. 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。

V. 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続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48,000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) Toyozumi H, Imazu H, Ikeda K, Mori N, Kanazawa K, Chiba M, Ang TL (Changi General Hosp), Tajiri H. A novel second-generation multibending backward-oblique viewing duodenoscope in ERCP. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2015; 24(2): 101-7.
- 2) Tamai N, Takeuchi Y (Osaka Med Ctr Cancer Cardiovascular Diseases), Tajiri H. S Second-generation autofluorescence imaging for colorectal neoplasia. *Dig Endosc* 2015; 27(Suppl.1): 46.
- 3) Kato M, Kawahara Y, Matsuda K (St. Marianna Univ), Tajiri H. Gossypiboma diagnosed by a forward-view endoscopic ultrasound fine-needle aspiration out of the sigmoid colon. *Endosc Ultrasound* 2015; 4(2): 149-51.
- 4) Oka S (Hiroshima Univ), Tamai N, Ikematsu H (Natl Cancer Ctr Hosp East), Kawamura T (Kyoto Second Red Cross Hosp), Sawaya M (Hirosaki Univ), Takeuchi Y (Osaka Med Ctr Cancer Cardiovascular Diseases), Uraoka T (Natl Hosp Organization Tokyo Med Ctr), Moriyama T (Kyushu Univ), Kawano H (St Mary's Hosp), Matsuda T (Natl Cancer Ctr Hosp). Improved visibility of colorectal flat tumors using image-enhanced endoscopy. *Dig Endosc* 2015; 27(Suppl.1): 35-9.
- 5) Tanaka S¹⁾²⁾, Kashida H¹⁾, Saito Y¹⁾, Yahagi N¹⁾, Yamano H¹⁾, Saito S¹⁾, Hisabe T¹⁾, Yao T²⁾, Watanabe M²⁾³⁾, Yoshida M²⁾, Kudo S¹⁾, Tsuruta O¹⁾, Sugihara K²⁾, Watanabe T²⁾, Saitoh Y¹⁾, Igarashi M¹⁾, Toyonaga T¹⁾, Ajioka Y²⁾, Ichinose M¹⁾, Matsui T¹⁾³⁾, Sugita A³⁾ (³Japanese Soc Coloproctology), Sugano K²⁾ (²Japanese Soc Cancer Colon Rectum), Fujimoto K¹⁾, Tajiri H¹⁾ (¹Japan Gastroenterological Endoscopy Soc). JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc* 2015; 27(4): 417-34.
- 6) Saito S, Tajiri H, Ikegami M. Serrated polyps of the colon and rectum: endoscopic features including image enhanced endoscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7(9): 860-71.
- 7) Goda K, Dobashi A, Yoshimura N, Kato M, Aihara H, Sumiyama K, Toyozumi H, Kato T, Ikegami M, Tajiri H. Narrow-band imaging magnifying endoscopy versus lugol chromoendoscopy with pink-color sign assessment in the diagnosis of superficial esophageal squamous neoplasms: a randomised noninferiority trial. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 639462.
- 8) Yamada T¹⁾, Hirota M¹⁾, Tsutsui S (Itami City Hosp), Kato M¹⁾, Takahashi T¹⁾, Yasuda K (Tenshindo Hetsugi Hosp), Sumiyama K, Tsujii M¹⁾, Takehara T¹⁾, Mori M¹⁾, Doki Y¹⁾, Nakajima K¹⁾ (¹Osaka Univ). Gastric endoscopic submucosal dissection under steady pressure automatically controlled endoscopy (SPACE): a multicenter randomized pre-clinical trial. *Surg Endosc* 2015; 29(9): 2748-55.
- 9) Tsukinaga S, Kajihara M, Takakura K, Ito Z, Kanai T, Saito K, Takami S, Kobayashi H, Matsumoto Y, Odahara S, Uchiyama K, Arakawa H, Okamoto M, Sugiyama H, Sumiyama K, Ohkusa T, Koido S. Prognostic significance of plasma interleukin-6/-8 in pancreatic cancer patients receiving chemoimmunotherapy. *World J Gastroenterol* 2015; 21(39): 11168-78.
- 10) Chiu PW¹⁾, Phee SJ (Nanyang Tech Univ), Bhandari P (Queen Alexandra Hosp), Sumiyama K, Ohya T, Wong J²⁾, Poon CC¹⁾ (¹Chinese Univ Hong Kong), Tajiri H, Nakajima K (Osaka Univ), Ho KY²⁾³⁾ (²Natl Univ Singapore, ³Natl Univ Health System). Enhancing proficiency in performing endoscopic submucosal dissection (ESD) by using a prototype robotic endoscope. *Endosc Int Open* 2015; 3(5): E439-42.
- 11) 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.
- 12) Kawahara Y, Sumiyama K, Tajiri H. Chemically as-

sisted peroral endoscopic myotomy with submucosal mesna injection in a porcine model. Minim Invasive Ther Allied Technol 2015; 24(6): 334-9.

- 13) Sorita A¹⁾, Ziemer R¹⁾, Hoshino Y, Sumiyama K, Newman JS¹⁾ (1Mayo Clinic). Baron Takaki and the Mayo family: the long-lasting bond between Japan and Mayo Clinic. Mayo Clin Proc 2016; 91(1): e13-6.
- 14) Abe T, Kato M, Itagaki M, Hamatani S, Kawahara Y, Ito S, Aizawa Y, Matsuda K, Sumiyama K. Endoscopic submucosal dissection for an atypical small verrucous carcinoma: a case report. J Med Case Rep 2016; 10: 74.
- 15) Tanaka S¹⁾²⁾, Kashida H¹⁾, Saito Y¹⁾, Yahagi N¹⁾, Yamano H¹⁾, Saito S¹⁾, Hisabe T¹⁾, Yao T²⁾, Watanabe M¹⁾³⁾, Yoshida M⁴⁾, Kudo S¹⁾, Tsuruta O¹⁾, Sugihara K²⁾, Watanabe T²⁾, Saitoh Y¹⁾, Igarashi M¹⁾, Toyonaga T¹⁾, Ajioka Y²⁾ (2Japanese Soc Cancer Colon Rectum), Ichinose M¹⁾, Matsui T¹⁾³⁾, Sugita A³⁾ (3Japanese Soc Coloproctology), Sugano K⁴⁾ (4Japanese Soc Gastroenterology), Fujimoto K¹⁾, Tajiri H¹⁾ (1Japan Gastroenterological Endoscopy Soc). JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. Dig Endosc 2015; 27(4): 417-34.

II. 総 説

- 1) 炭山和毅, 玉井尚人, 田尻久雄. 消化器内視鏡の教育・トレーニング 教育材料を用いた内視鏡医の養成. 消内視鏡 2015; 27(4): 721-3.
- 2) 番 大和, 樺 俊介, 炭山和毅, 田尻久雄. 【胃癌の診療】胃癌の診断 胃癌の内視鏡診断 拾い上げ診断から質的診断まで. 臨消内科 2015; 30(7): 820-8.
- 3) 今津博雄, 田尻久雄. 手技の解説 膵胆道系疾患における造影超音波内視鏡検査 CE-EUS. Gastroenterol Endosc 2015; 57(6): 1398-410.
- 4) 炭山和毅, 田尻久雄. 【消化器内視鏡治療・腹腔鏡下手術をめぐって】早期胃がんのESD. 日医師会誌 2015; 144(4): 707-10.
- 5) 郷田憲一, 土橋 昭, 田尻久雄. 【十二指腸腫瘍をどうする】表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍の内視鏡診断・内視鏡治療に関する国内多施設アンケート. 消内視鏡 2015; 27(7): 1173-5.
- 6) 樺 俊介, 炭山和毅. 【内視鏡治療-内科と外科のコラボレーション】消化管腫瘍に対する内視鏡治療の最新情報. 消内視鏡 2015; 27(9): 1580-6.
- 7) 郷田憲一. 手技の解説 十二指腸病変の拡大内視鏡診断. Gastroenterol Endosc 2015; 57(10): 2478-88.
- 8) 今津博雄, 池田圭一. 【ERCP マスターへのロードマップ】基本編 EPBD (+ EST) + 胆管結石除去.

胆と膵 2015; 36(臨増特大): 935-9.

- 9) 荒川廣志, 小山誠太, 月永真太郎, 安達 世, 炭山和毅, 田尻久雄, 河合良則, 藤宮峰子. 【下咽頭・頸部食道表在癌の内視鏡診断と治療】下咽頭・頸部食道の解剖学 下咽頭と食道の境界はどこか. 消内視鏡 2016; 28(1): 19-26.
- 10) 樺 俊介, 炭山和毅. 胃粘膜下腫瘍における GIST の見きわめどころは? 中心に壊死を伴う深い潰瘍が生じるのが特徴的. 医事新報 2016; 4789: 65-6.

III. 学会発表

- 1) Saito S, Ikegami M, Inomata H, Ide D, Tamai N, Kato T, Tajiri H. The endoscopic differentiation features of sessile serrated adenoma/polyps with cytological dysplasia by NBI observation. DDW (Digestive Disease Week) 2015. Washington, D.C., May.
- 2) Dobashi A, Goda K, Yoshimura N, Mitobe J, Hara Y, Sumiyama K, Toyozumi H, Kato T, Tajiri H, Hirooka S, Hamatani S, Ikegami M. Endocytoscopy for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors: a feasibility study. DDW (Digestive Disease Week) 2015. Washington, D.C., May.
- 3) 中尾 裕, 斎藤彰一, 池上雅博. (ワークショップ 12: 大腸鋸歯状病変の内視鏡診断と取扱い) 大腸鋸歯状病変の画像強調観察における特徴所見とその取扱い. 第 89 回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋, 5 月. [Gastroenterol Endosc 2015; 57(Suppl.1): 695]
- 4) 千葉允文, 今津博雄, 梅澤 敬. (ビデオワークショップ 3: 胆道・水疾患の内視鏡診断・治療における進歩) 内視鏡的逆行性胆管造影 (ERC) 下胆管ブラシ細胞診における液状化細胞診の有用性. 第 89 回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋, 5 月. [Gastroenterol Endosc 2015; 57(Suppl.1): 726]
- 5) Tamai N, Sumiyama K, Tajiri H. (4th JGES-ASGE Joint symposium: Training system for gastrointestinal endoscopist) Differences in the endoscopic training programs between the US and Japan. 第 89 回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋, 5 月. [Gastroenterol Endosc 2015; 57(Suppl.1): 528]
- 6) 斎藤彰一, 井出大資, 池上雅博. (JGES Core session 2: パネルディスカッション) AFI 観察における Non-expert と Expert 観察者間における評価の妥当性と解析ソフトを用いた客観性の評価. 第 89 回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋, 5 月. [Gastroenterol Endosc 2015; 57(Suppl.1): 556]
- 7) 小林雅邦, 炭山和毅, 田尻久雄. (ワークショップ 2: 臨床応用に向けた次世代消化器内視鏡とその周辺機器開発の現況) 内視鏡用新型縫合器を用いた内視鏡治療後欠損部閉鎖術の検討. 第 89 回日本消化器内視鏡学

- 会総会. 名古屋, 5月. [Gastroenterol Endosc 2015 ; 57(Suppl.1) : 641]
- 8) 今津博雄, 加藤智弘, 田尻久雄. (ワークショップ 13 : 膵胆道疾患における超音波内視鏡診断の新展開) 新しい造影超音波定量解析ソフトウェアの開発 - 膵癌と慢性膵炎の鑑別 -. 第89回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋, 5月. [Gastroenterol Endosc 2015 ; 57(Suppl.1) : 699]
- 9) Sumiyama K. ESD risk management. DEST 2015. Taipei, Aug.
- 10) Kamba S, Sumiyama K, Tajiri H. Pulley assisted "Suture & Cut" EFTR with off-the-shelf devices. International Digestive Endoscopy Network 2015 (IDEN 2015). Seoul, Sept.
- 11) 斎藤彰一, 濱谷茂治, 池上雅博. (パネルディスカッション 17 : SSA/Pにおける諸問題) 大腸锯齿状病変および癌化併存病変における臨床病理学的特徴所見の検討. 第90回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 10月. [Gastroenterol Endosc 2015 ; 57(Suppl.2) : 1992]
- 12) 小林雅邦, 炭山和毅, 下高直樹 (都立小児総合医療センター). (ワークショップ 6 : (JGES Core Session) 下部消化管における advanced diagnostic endoscopy (AED) エビデンスと新たな展開) プロブ型共焦点内視鏡を用いた消化管神経叢の観察. 第90回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 10月. [Gastroenterol Endosc 2015 ; 57(Suppl.2) : 2019]
- 13) Marsk RE¹⁾, Pekkari K¹⁾, Ohya R¹⁾ (¹Karolinska Inst). (パネルディスカッション 19 : 大腸 ESD・ポリペクトミーの新たな展開) Colorectal ESD is safe as an outpatient procedure. 第90回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 10月. [Gastroenterol Endosc 2015 ; 57(Suppl.2) : 1994]
- 14) Goda K. (International session (Panel discussion) 1) Endoscopic aspects of early Barrett cancer -Japanese and western perspectives-. 第90回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 10月. [Gastroenterol Endosc 2015 ; 57(Suppl.2) : 1936]
- 15) 炭山和毅. (特別企画 : 内視鏡可視化最前線) 消化器内視鏡領域の進歩. 第22回日本神経内視鏡学会. 松島. 11月.
- 16) Hayashi E, Kato M, Hino S, Inagaki Y, Abe T, Kawahara Y, Kato T, Tajiri H, Sumiyama K. Risk factors for metachronous early gastric cancer development after endoscopic resection of early gastric cancer -10 years follow-up data. APDW (Asia Pacific Digestive Week) 2015. Taipei. Dec.
- 17) Sumiyama K. Next generation endoluminal interventions (ESD, submucosal endoscopy, and full thickness resection). SIES 2016 (9th International Endoscopy Symposium. Sydney, Feb.
- 18) Sumiyama K, Kobayashi M. Enteric nervous system visualization with cresyl violet-assisted confocal laser endomicroscopy. 2nd International Symposium on Multidisciplinary Computational Anatomy. Nagoya, Feb.
- 19) Sumiyama K. (Plenary session 3 : Endoscopy & image diagnosis of gastric cancer : Global standard and Asian cutting-edge) Past and current trends of endoscopic diagnosis for early stage gastric cancer in Japan. 第88回日本胃癌学会総会. 別府, 3月.

IV. 著 書

- 1) 原 裕子, 土橋 昭, 郷田憲一. 第5章 : Case study : Q & A D. 十二指腸 3. 深達度診断. 田尻久雄, 小山恒男 (佐久医療センター) 編. 食道・胃・腫瘍診断 : 確実な鑑別・深達度診断のためのコツと Case Study : 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, 2015. p.336-9.
- 2) 荒川廣志, 小井戸薫雄, 大草敏史. 第2章 : 除菌治療の効果 8. 除菌治療で治る胃ポリープ - 除菌治療で治るのは胃過形成性ポリープ. 榊 信廣 (早期胃癌検診協会) 編著. ビロリ菌除菌治療パーフェクトガイド. 東京 : 日本医事新報社, 2015. p.77-82.
- 3) 斎藤彰一, 池上雅博. 第2章 : 大腸ポリープの発見と鑑別診断 2. 腫瘍・非腫瘍の鑑別 ①通常・拡大内視鏡. 松田尚久, 堀田欣一編. 内視鏡医のための大腸ポリープマネージメント : 発見・診断・治療からサーベイランスまで. 東京 : 日本メディカルセンター, 2015. p.60-4.

感 染 制 御 科

教 授：堀 誠治	感染症，感染化学療法，薬物の安全性
准教授：吉田 正樹	HIV 感染症，細菌感染症，抗菌化学療法
講 師：竹田 宏	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	感染症診療，病院感染対策
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. 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珍しくない。その傾向はメチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）のみならず，MRSA 菌血症でより顕著である。MRSA 菌血症において，播種性感染に至る予測因子を明らかにすることは患者予後改善に直結するものと考えられる。以前に我々は MSSA 菌血症における播種性感染の予測因子を検討し，抗菌薬投与の 48 時間以上の遅れ，72 時間以上の発熱の持続，抗菌薬投与開始 2 週間での CRP 3 mg/dL 以上の 3 つが宿主側の独立予測因子であることを明らかにした。

MSSA と同様に 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 23 検体に対し，微量液体希釈法で細菌薬剤感受性検査（最少発育阻止濃度：MIC）を実施した。対象 23 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。現在播種性感染に至った宿主側の予測因子及び，MRSA の病原因子解析を実施中である。

II. 多剤耐性緑膿菌に対するブレイクポイント・チェッカーボード・プレート法による抗菌薬併用療法の検討

緑膿菌は生活環境中に広く分布する弱毒細菌であり，感染防御能力の低下した患者の日和見感染症の原因菌として重要である。近年，緑膿菌に効果が期待されているカルバペネム系薬やフルオロキノロン系薬，さらにアミノ配糖体系薬などに幅広く耐性を示す多剤耐性緑膿菌の増加が懸念されている。多剤耐性緑膿菌による感染症を引き起こすと，治療に難渋することが多い。多剤耐性緑膿菌 33 株を対象に，ブレイクポイント・チェッカーボード・プレート法を用いて薬剤感受性試験を行い，各種抗菌薬の併用効果を調べた。コリスチン+アズトレオナムの組み合わせが最も優れ，コリスチンを含まない組み合わせではアミカシン+アズトレオナムが最も良好な併用効果を示した。次に多剤耐性緑膿菌による尿路性敗血症を呈した 2 例に対し，アミカシン+アズトレオナムの併用療法を行った。アミカシンは高用量投与とし，Therapeutic drug monitoring にて投与量を調整した。併用療法開始後 4～5 日目に解熱がみられ，血液培養，尿培養の陰性化が認められた。

III. SGLT (sodium dependent glucose co-transporter) 2 阻害薬と尿路感染症の有病率との関連について

糖尿病治療薬の一つである SGLT2 阻害薬と尿路感染症の有病率について検討されている報告を抽出し，尿路感染症の発症率の上昇の有無について検討した。PubMed で検索された SGLT2 阻害薬と尿路感染症の報告のうち，SGLT2 阻害薬の投与量や投与量による比較が記載されていない報告，健康人を対象とした報告を除外した。また同じ患者を対象としたと考えられる論文は，追跡期間がより長期の論文のみを採用した。27 報告が対象となった。このうちの 9 報告では SGLT2 阻害薬投与群の方が対照群と比較して尿路感染症の頻度の増加がみられたが，13 報告では両群で同等であった。また，腎盂腎炎や urosepsis などの重症尿路感染症の発症頻度が SGLT2 阻害薬投与群で明らかに増大したという報告はなかった。SGLT2 阻害薬が尿路感染症の危険因子であるかを判定するためには，尿路感染症の 1. 診断基準，2. 分類，3. 危険因子を厳密に定義したさらなる検討が必要である。

IV. 活動性トキソプラズマ症診断に向けたダイテスト（色素試験）改良の試み

一般的に、健常人においてトキソプラズマ症は自然軽快する疾患である。トキソプラズマに感染すると、体内でタキゾイトが増殖し活動期感染となる。やがて宿主の免疫構築に伴い、分裂が乏しいブラディゾイトを形成し、中枢神経や筋肉に潜み、宿主の生涯にわたり、慢性感染が成立すると考えられている。AIDS患者や免疫抑制患者では、過去に感染したトキソプラズマの再燃により、脳炎や肺炎を引き起こし、ときに致死的である。また、先天性トキソプラズマ症は母体が妊娠中に初感染することが契機となる。このような再燃病態の評価や、感染時期を推測する検査法として、一般的な保険診療では抗体検査が行われるが、不十分な評価となることが多い。

活動性トキソプラズマ症の診断に有用であるダイテストは、1948年に開発され世界各地で行われてきた血清学的検査法であり、活性タキゾイトを直接用いる方法である。通常、タキゾイトはメチレンブルーで青染されるが、抗体を有する患者血清に反応させると、メチレンブルー不染となる。抗原として用いた虫体の50%以上が不染を示す、最高の被検血清希釈倍率をもって抗体価とする(LD50とする)。LD50が16倍希釈以上となる場合、活動期感染と判定する。

ダイテストの判定は評価者のスキルに依存しているところが大きく、検査の客観性を保つには工夫が必要である。我々はこの問題に対して、GFP発現タキゾイト(RH株)を用いたダイテストの有効性を見出した。感染急性期血液と未感染者血液を比較した改良型ダイテスト(Toxoplasma Killing Observation法:TOKIO法)では、急性期血液で有意にGFP蛍光の消失が見られ、メチレンブルー染色による不染率と相関関係を認め、そのLD50判定は一致した。GFP蛍光陽性虫体を画像情報化し自動計数を行うことにより、評価方法の飛躍的な簡易化が実現した。

V. 柏病院におけるグラム陰性桿菌(GNR)菌血症に対するICTラウンドの効果

柏病院では、ICTが血液培養陽性患者に対してラウンドを行い、抗菌薬適正使用推進を目的とした介入をしている。院内感染において重要であるGNRを対象に菌血症症例に対するICTラウンドの効果について調査を行った。2015年3月1日から8月31日までの6ヵ月間に血液培養からGNRが

検出された症例を対象に年齢、性別、投与日数、市中/院内発症、血液培養検出菌、介入前後の使用抗菌薬、介入時の提案内容、介入による抗菌薬変更、血液培養陰性化確認について調査を行った。GNR菌血症の約半数は感受性判明後にde-escalationを主とした抗菌薬変更が可能であり、ICTラウンドによって適正使用の推進が図れた。介入後、無効な抗菌薬の使用はなかったが、血液培養陰性化の未確認が40%に上ること、主治医と治療の情報共有も必要である。介入の提案受け入れまでの時間としては2日以内が多数だが、ESBL産生菌などの耐性菌を考慮すると迅速な介入および対応が望まれる。より精度を高めたICTの介入、主治医との強固な連携が課題である。

VI. 我が国の感染対策の状況

我が国の感染対策の現状を調査するため、2014年7月に全国の750の研修指定病院の感染対策担当者を対象に無記名のアンケートを実施し369の施設から回答を得た(回答率49.2%)。

結果を集計したところ、多くの施設で加算1が取得され、専従感染担当看護師が配置されていた。MRSA分離率について286施設が回答しその平均は46.8%と高値であった。2013年度の手術室を除いた病棟全体のアルコール性手指消毒剤消費量は248施設が回答しその中央値は6.0ml/患者日であった。我が国の多くの病院ではMRSA保菌者の全例ではなく一部を隔離している施設が多く、それらに加え部分的におそらくはハイリスクの患者群に対して、MRSAの積極的監視培養を実施し除菌も試みられていることが明らかになった。

しかし未だに各施設のMRSA分離率は45%程度と欧州の多くの国に比べて高い傾向であり、その原因として、今回の調査からは手指衛生等の基本的感染対策の不足が示唆された。

「点検・評価」

1. 血液培養で分離されたMRSAの病原因子解析
MSSA菌血症における播種性感染の予測因子が、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ったのに対して、MRSA菌血症における播種性感染の予測因子及び、MRSAの病原因子解析を実施することにより、MSSA菌血症とMRSA菌血症の病態、予後の違いを明らかにできることが期待される。

2. 多剤耐性緑膿菌に対するブレイクポイント・

チェッカーボード・プレート法による抗菌薬併用療法の検討

多剤耐性緑膿菌検出例の多くは保菌例であるが、発症した場合は治療に難渋し、抗菌薬併用療法が行われる。今回の検討で、アミカシン+アズトレオナムが良好な併用効果を示し、実際の多剤耐性緑膿菌による敗血症例の治療に有用であった。緑膿菌の薬剤感受性は医療機関により異なり、local factorを考慮した治療の重要性が指摘されている。更に症例数を増やして検討するとともに、各施設での検討が必要と思われる。

3. SGLT2 阻害薬と尿路感染症の有病率との関連について

糖尿病は尿路感染症の危険因子であることが知られ、1) 尿路上皮への細菌の接着増加、2) 好中球機能の低下、3) 神経因性膀胱、4) 尿糖の存在などがその理由として成書に記載されている。メタ解析によって SGLT2 阻害薬投与群で尿路感染症の増加が示されているが、尿路感染症の1) 診断基準、2) 分類、3) 危険因子の少なくとも3点において定義が曖昧であるという問題があり、論文で報告される結果の解釈にも注意を向ける重要な研究である。

4. 活動性トキソプラズマ症診断に向けたダイテスト改良の試み

活動期トキソプラズマ症の血清学的診断法であるダイテストを立ち上げ、さらに検査法の改良を行った。検査に用いるトキソプラズマ虫体の安定した培養法を習得し、さらに検査に試料として必要なアクセサリーファクター（健康人血清）について日本赤十字社からの購入を実施した。さらに GFP 発現トキソプラズマを用いた改良ダイテストを開発し、臨床検体、野生動物検体の疫学的調査を行った。これらの報告は現在執筆中である。

5. 柏病院における GNR 菌血症に対する ICT ラウンドの効果

ICTが血液培養陽性患者に対してラウンドを行い、抗菌薬適正使用推進を目的とした介入の重要性が示され、血液培養陰性化の未確認などの問題点を抽出できた。耐性菌を考慮した迅速な介入および対応が望まれるとともに、ICTと主治医との連携が課題である。

6. 我が国の感染対策の状況

本学において手指衛生を強化した結果 MRSA の検出が減少した結果をうけて、全国の研修指定病院において感染対策の実施状況を調査したが、まだまだ感染対策が不十分な施設が多いことが明らかになった。このことは我が国における感染対策の向上

には病院間の連携が更に必要であることを示している。この結果は既に本学と関連施設における連携カンファレンスの実施に使われ、感染対策の向上に役立っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yanagihara K^{1,2)}, Kadota J^{1,3)}, Aoki N^{1,4)}, Matsumoto T¹⁾, Yoshida M¹⁾, Yagisawa M¹⁾, Oguri T¹⁾, Sato J¹⁾, Ogasawara K¹⁾, Wakamura T¹⁾, Sunakawa K¹⁾, Watanabe A¹⁾, Iwata S¹⁾, Kaku M¹⁾ (¹The Surveillance Committee of Japanese Society of Chemotherapy (JSC), Japanese Association for Infectious Diseases (JAID) and Japanese Society for Clinical Microbiology (JSCM)), Hanaki H (Kitasato Inst), Ohsaki Y⁵⁾, Watari T⁵⁾, Toyoshima E⁵⁾ (⁵Asahikawa Med Univ), Takeuchi K⁶⁾, Shiokoshi M⁶⁾ (⁶Iwate Prefectural Central Hosp), Takeda H (Saiseikai Yamagata Saisei Hosp), Miki M⁷⁾, Kumagai T⁷⁾, Nakanowatari S⁷⁾ (⁷Japanese Red Cross Sendai Hosp), Takahashi H⁸⁾, Utagawa M⁸⁾ (⁸Saka General Hosp), Nishiya H⁹⁾, Kawakami S⁹⁾ (⁹Teikyo Univ), Kobayashi N¹⁰⁾, Takasaki J¹⁰⁾, Mezaki K¹⁰⁾, Konosaki H¹⁰⁾ (¹⁰Natl Ctr Global Health Med), Aoki Y¹¹⁾, Yamamoto Y¹¹⁾, Shoji M¹¹⁾ (¹¹Natl Hosp Org Tokyo Med Ctr), Goto H¹²⁾, Saraya T¹²⁾, Kurai D¹²⁾, Okazaki M¹²⁾ (¹²Kyorin Univ), Niki Y¹³⁾, Yoshida K¹³⁾ (¹³Showa Univ), Kawana A¹⁴⁾, Saionji K¹⁴⁾, Fujikura Y¹⁴⁾ (¹⁴Natl Defence Med Ctr), Miyazawa N¹⁵⁾, Kudo M¹⁵⁾, Sato Y¹⁵⁾, Yamamoto M¹⁵⁾ (¹⁵Yokohama City Univ), Yoshida T¹⁶⁾, Nakamura M¹⁶⁾ (¹⁶Toyama Prefectural Central Hosp), Tsukada H¹⁷⁾, Imai Y¹⁷⁾, Tsukada A¹⁷⁾ (¹⁷Niigata City General Hosp), Kawasaki S⁴⁾, Honma Y⁴⁾ (⁴Shinrakuen Hosp), Yamamoto T¹⁸⁾, Ban N¹⁸⁾ (¹⁸Kasugai Municipal Hosp), Mikamo H¹⁹⁾, Sawamura H¹⁹⁾ (¹⁹Aich Med Univ), Miyara T²⁰⁾, Toda H²⁰⁾, Sato K²⁰⁾ (²⁰Kinki Univ), Nakamura T²¹⁾, Fujikawa Y²¹⁾, Mitsuno N²¹⁾ (²¹Osaka City General Hosp), Mikasa K²²⁾, Kasahara K²²⁾, Sano R²²⁾ (²²Nara Med Univ), Sugimoto K (Kobe Red Cross Hosp), Asari S²³⁾, Nishi I²³⁾, Toyokawa M²³⁾ (²³Osaka Univ), Miyashita N²⁴⁾, Koguchi Y²⁴⁾ (²⁴Kawasaki Med Sch), Kusano N²⁵⁾, Mihara E²⁵⁾ (²⁵Okayama Univ), Kuwabara M²⁶⁾, Watanabe Y²⁶⁾ (²⁶Hiroshima Prefectural Hosp), Kawasaki Y²⁷⁾, Takeda K²⁷⁾, Tokuyasu H²⁷⁾, Masui K²⁷⁾ (²⁷Matsue Red Cross Hosp), Negayama K (Kagawa Univ), Hiramatsu K³⁾ (³Oita Univ), Aoki Y²⁸⁾, Fukuoka M²⁸⁾, Magarifuchi H²⁸⁾, Nagasawa Z²⁸⁾ (²⁸Saga Univ), Suga M²⁹⁾, Muranaka H²⁹⁾ (²⁹Saiseikai Kumamo-

to Hosp), Morinaga Y²⁾ (²Nagasaki Univ), Honda J (St. Mary's Hosp), Fujita M (Fukuika Univ). Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2010: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother* 2015; 21(6): 410-20.

- 2) Matsumoto K¹⁾, Kitaoka M¹⁾, Kuroda Y¹⁾, Ikawa K²⁾, Morikawa N²⁾ (²Hiroshima Univ), Sasaki J¹⁾, Iketani O¹⁾, Iwata S¹⁾, Horino T, Hori S, Kizu J¹⁾ (¹Keio Univ). Pharmacokinetics and skin-tissue penetration of daptomycin in rats. *Clin Pharmacol* 2015; 7: 79-82.
- 3) Horino T, Sato F, Kato T, Hosaka Y, Shimizu A, Kawano S, Hoshina T, Nakaharai K, Nakazawa Y, Yoshikawa K, Yoshida M, Hori S. Associations of HIV testing and late diagnosis at a Japanese university hospital. *Clinics (Sao Paulo)* 2016; 71(2): 73-7.
- 4) Kawano S, Matsumoto K¹⁾, Hara R¹⁾, Kuroda Y¹⁾, Ikawa K²⁾, Morikawa N²⁾ (²Hiroshima Univ), Horino T, Hori S, Kizu J¹⁾ (¹Keio Univ). Pharmacokinetics and dosing estimation of meropenem in Japanese patients receiving continuous venovenous hemodialysis. *J Infect Chemother* 2015; 21(6): 476-83.

II. 総 説

- 1) 堀野哲也. 【臨床で注意すべき感染症治療薬の相互作用とメカニズム】系統別に見た感染症治療薬の相互作用 キノロン系抗菌薬における相互作用. *化療の領域* 2015; 31(10): 2011-9.

III. 学会発表

- 1) 吉田正樹. (シンポジウム: 特殊病態下における抗菌薬の用量設定) 肝機能障害時の抗菌薬投与. 第64回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第62回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 札幌, 10月.
- 2) 堀野哲也. (シンポジウム: 糖尿病と尿路感染症) SGLT2 阻害薬における尿路感染症-overview-. 第64回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第62回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 札幌, 10月.
- 3) 吉川晃司, 斎藤義弘, 児島 章, 清田 浩, 堀 誠治. (ポスター: ウイルス感染症4) 小児ウイルス感染症(麻疹, 風疹, 流行性耳下腺炎, 水痘)成人例に関する検討. 第89回日本感染症学会学術講演会. 京都, 4月.
- 4) 吉川晃司, 安 藤隆, 坂本和美, 清田 浩, 堀 誠治. 当院で検出された多剤耐性緑膿菌に対するプレイ

クポイント・チェッカーボード・プレート法による抗菌薬の併用効果の検討. 第63回日本化学療法学会総会. 東京, 6月.

- 5) 千葉明生, 杉本真也, 佐藤文哉, 堀 誠治, 水之江義充. (セッション7: バイオフィルム) 迅速な非侵襲的バイオフィルム ECM 抽出法の開発. 第98回日本細菌学会関東支部総会. 東京, 10月.
- 6) Chiba A, Sugimoto S, Sato F, Hori S, Mizunoe Y. (Microbial stress networks and cross talk with higher organisms) A refined technique for extraction of extracellular matrices from bacterial biofilms and its applicability. *Microbial Stress: from Molecules to Systems*. Sitges, Nov.

IV. 著 書

- 1) 吉田正樹. 抗菌薬, 抗結核・ハンセン病治療薬, 抗真菌薬, 抗寄生虫薬. 星 恵子(聖マリアンナ医科大, 昭和薬科大)責任編集. ポケット版臨床医薬品集 2015. 東京: 薬事日報社, 2015. p.57-142, 169-91.

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

准教授：鈴木 茂 口腔外科学

(さいたま北部医療センターに出向中)

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使用時間と顎関節症患者背景因子の影響

我々は顎関節症スクリーニングテストを開発し、東京都歯科医師会の協力を得て 2011 年に女性被験者における顎関節症発症とパソコン使用時間との関連性について報告した。その後、東京都歯科医師会で歯科検診をおこなっているメンバーに VDT (visual display terminals) ガイドラインを提示し、歯科検診に参加した被験者に対し、VDT ガイドラインの指導を開始した。本研究の目的は、東京都歯科医師会会員の歯科検診参加者に対する VDT 作業ガイドライン指導が顎関節症有病率に与える影響を調べることである。2つの共同研究は、2007 年以後に東京都歯科医師会とともに実施された。我々は、2つのグループ (A グループ (計 79 例 (2007 年)), B グループ (計 245 例 (2012 年: 56 例, 2013 年: 167 例))) に被験者を分類し、2つのグループ間で顎関節症発症に対するパソコン使用時間の影響を調査した。結果として、A, B グループ各々の患者の平均年齢の中央値 (25%, 75% 四分位偏差) は、39.0 歳 (27.0, 48.0), 38.0 歳 (31.0, 45.0)、顎関節症有病率は A グループ (22.8%), B グループ (24.7%) であり有意差を認めなかった。A, B グループ各々の患者のパソコン使用時間の中央値 (25%, 75% 四分位偏差) は、2.0h (0.0, 5.0) と 8.0h (6.0, 8.0) であり有意差を認めた。A グループでは顎関節症有病率とパソコン使用時間に関連性を認めたが、A, B グループ間での関連性は認めなかった。顎関節症有病率は、A グループ (22.8%) と B グループ (24.7%) の間に有意差は認めなかった。A グループには顎関節症有病率とパソコン使用時間との間の相関関係を認めたが、B グループには認めなかった。パソコン使用時間は、B グループでより高かったが、2つ

のグループ間の顎関節症有病率に有意差は認めなかった。この結果から、VDT ガイドライン指導が顎関節症発症リスクの減少に有用である可能性が示唆された。

2. 小児の顎関節脱臼に関する検討

顎関節脱臼は、種々の誘因で下顎頭に生理学的関節可動域を越える運動が惹起され、下顎頭が正常な相対的位置関係を失い転位した状態である。高齢者に発生することが多く、小児に発生することは比較的稀である。今回小児顎関節脱臼 2 例を経験し、その病態・経過を考察した。小児の顎関節脱臼は転倒などの外傷によって発生することが多く、不完全脱臼である場合は号泣による大開口に伴い自然に整復されることが多いと推測される。そのため徒手の整復以外にも、意図的に号泣をさせて自然に整復させることも治療法の一つとして考えられる。また、小児に開口制限を遵守させることは困難であり、固定器具の装着も顎発育に影響を及ぼすため、長期にわたり下顎頭の発育、形態を含め、経過観察していくことが重要である。

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、有胎盤類、有袋類、単孔類の組織学的、解剖学的研究を継続している。

1. 育児嚢内タスマニアデビル乳児の顎関節に関する形態学的研究

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、我々はタスマニアデビル成体顎関節において関節円板が欠如していることを報告した。しかし、この関節円板欠如が先天的な所見であるか否かは不明である。本研究の目的は、育児嚢内タスマニアデビル乳児顎関節の形態学的特徴を、関節円板の有無を含めて明らかにすることである。材料はタスマニア大学獣医学部より供与を受けたタスマニアデビル成体の育児嚢内で発見された頭腎長 43mm、生後 65 日程の乳児 1 匹である。頭部のマイクロ CT 撮影を行い、下顎頭部の骨梁形態を中心に観察した。さらに両側顎関節部矢状断パラフィン切片を作成し、組織学的観察を行った。結果、形態学的検討より、乳児顎関節でも成体と同様に顎関節関節円板は認められず、下顎頭と下顎窩関節面表層には肥厚した線維性結合組織の被覆を認めた。さらに、これらの形態学的特徴は後天的な変化ではないと考えられた。

III. 周術期口腔機能管理に関する臨床研究

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（以下、周術期管理）は、病院歯科において重要な責務となっており、積極的に取り組んでいる。その目的は、周術期における口腔内細菌由来する全身合併症の予防であり、当科は過去にさかのぼった検討結果から、歯科受診率の向上と受診時期の早期化に対策を講じてきた。結果、年々受診件数が増加し、歯科介入の重要性が広く周知されてきた。しかし、周術期管理の合併症予防効果については不明確であった。そのため、周術期管理を施行した患者で、当科介入による周術期合併症の予防効果を検討し明らかにすることを目標とした。

1. 当科における周術期管理の介入効果

2014年4月から2015年3月までの1年間に、全身麻酔下で頭頸部、呼吸器、消化器領域などの悪性腫瘍の手術、心臓外科手術、臓器移植、骨髄移植、化学療法および放射線療法を施行した患者で、このうち周術期管理目的に本院歯科を紹介受診した605名を対象とした。依頼科、原疾患とその治療内容、当科初診から原疾患治療までの期間を今年度までのデータと比較検討し、口腔内感染症と血行感染での有害事象に対し統計的に検討した。受診患者数は年々増加傾向で、初年度と比較し311例増加した。依頼科は耳鼻咽喉科、腫瘍・血液内科、心臓外科が全体の約70%（431/605）を占めた。有害事象は、化学療法患者や免疫機能低下患者に多く認められた。また、原疾患の治療前に周術期管理を施行できなかった患者（治療前非介入群）における有害事象発生率は26.4%（28/106例）であったが、治療前に周術期管理を施行した患者（治療前介入群）は7.2%（36/499例）で統計的に有意に低かった（ $p < 0.01$ ）。周術期管理の対象患者、とくに免疫機能低下が危惧される患者では術前の歯科介入が合併症予防に有効であることが示唆され、今後化学療法やステロイド療法などの予定患者は、導入前の歯科介入を積極的に図ることが重要であると考えられた。

2. 周術期管理の取り組みの現状

これまでの第三病院歯科における周術期管理の取り組みについて後向き調査をした。対象は、2012年1月から2015年5月までの3年5ヵ月間に周術期管理依頼のあった悪性腫瘍に対する全身麻酔下の手術、化学療法・放射線療法を今後受ける、あるいは現在受けている患者と、骨髄移植および心臓外科手術前後の患者とし、集計を行った。結果、調査期間を通して周術期管理依頼の患者数は増加傾向にあり、化学療法・放射線治療に際する依頼が最も多かった。問題点として、主科から歯科へのコンサルテーションが遅くなる傾向にあり、原疾患治療まで

の猶予期間が短く、感染源に対する歯科医療の介入が満足に行えない症例も存在した。患者に合わせた周術期管理実施により在院日数やICU在室日数の短縮、術後の誤嚥性肺炎の予防、人工呼吸器関連肺炎の予防を達成するため、今後は診療各科、患者、コメディカルに向け、周術期管理の重要性についての啓蒙活動を積極的に行い、周術期管理の効果について継続的に評価して行くべきであると考えた。

「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。我々は歯科診療所受診者を対象とした臨床研究より、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いることと、それに伴い顎関節症有病率は有意に増加しなかったことを報告した。この結果は、パソコン作業環境すなわち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、今回はVDT作業環境が顎関節症有病率に及ぼす影響を調査した。VDT作業ガイドライン指導を受けた被検者群において、パソコン使用時間と顎関節症有病率に相関関係を認めなかったことから、VDT作業ガイドラインが遵守されることにより顎関節症発症リスクが減少したことが示唆された。我々は稀な疾患とされている小児の顎関節脱臼2例を経験したことから、その病態と治療法について考察した。小児顎関節脱臼は外傷に関連して発症することが多く、号泣に伴う大開口によって自然整復することが多いと推測された。さらに定期的な画像診断による顎発育の経過観察が必要である。以上の臨床研究は、今後の顎関節疾患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、既報の有袋類タスマニアデビル成体顎関節に加えて、育児嚢内乳児顎関節においても哺乳類の特徴である顎関節・関節円板が欠落しており、この形態的特質が先天性であることを明らかとした。今後、さらなる哺乳類顎関節の比較解剖学を通して、顎関節・関節円板の機能推測を行いたい。

周術期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、その重要性の院内周知も推し進められてきた。2014年度605例の口腔管理症例を対象として調査したところ、原疾患治療前から口腔管理を介入した群では、原疾患治療後介入群と比べ口腔内感染症と血行感染に係る有害事象発生率が有為に低かった。この結果より、

化学療法や手術などの治療前からの徹底した口腔管理実施が重要であることが明らかとなった。日本屈指の超急性期病院である当院における周術期管理の効果を示し続けることが、我々の責務である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hayashi K, Sugisaki M, Kino K¹⁾, Ishikawa T¹⁾ (¹Tokyo Med Dent Univ), Kawashima S²⁾, Amemiya T²⁾ (²Nihon Univ). Morphological characteristics of the temporomandibular joint in the pouch young of the Tasmanian devil. *Anat Histol Embryol* 2015; 44(2): 157-60.
- 2) 澁谷智明¹⁾, 和気裕幸¹⁾, 玉置勝司¹⁾, 島田 淳¹⁾ (¹神奈川歯科大), 藤澤政紀 (明海大), 林 勝彦, 玉井和樹, 原 節宏 (日本歯科大), 尾口仁志 (鶴見大), 山口泰彦 (北海道大). 咬合違和感患者の多施設実態調査. *日歯心身医学会誌* 2015; 30(1): 15-21.
- 3) 林 勝彦. 食餌行動から観察した哺乳類顎関節の構造 関節円板のない哺乳類を中心に. *日歯医師会誌* 2015; 68(8): 19-27.
- 4) 桐原有里, 玉井和樹, 伊介昭弘, 高山岳志, 秋山浩之, 高倉育子, 林 勝彦. 先天性第V因子欠乏症患者に対し抜歯を行った1例. *有病者歯医療* 2015; 24(1): 21-4.
- 5) 秋山浩之, 林 勝彦, 伊介昭弘, 高山岳志, 友安弓子¹⁾, 宮脇卓也¹⁾ (¹岡山大). 沖縄県重度心身障害者全身麻酔下歯科治療事業においてみられた抗てんかん薬による歯肉増殖症の1例. *有病者歯医療* 2015; 24(3): 150-4.
- 6) 玉井和樹, 杉崎正志, 伊介昭弘, 高山岳志, 来間恵里, 林 勝彦. 鼓室骨裂孔の1例. *日顎関節会誌* 2015; 27(3): 207-11.
- 7) 高山岳志, 伊介昭弘, 秋山浩之, 米澤輝久, 玉井和樹, 林 勝彦. 脳腫瘍に起因した三叉神経運動麻痺による開閉障害. *日口腔外会誌* 2015; 61(12): 678-81.
- 8) Ikai A, Suzuki S, Hayashi K. A case of ameloblastoma with extensive pulmonary metastasis survived for 14 years without treatment of the lung. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 2016; 28(2): 138-42.

III. 学会発表

- 1) 島崎美奈子, 加藤友莉奈, 寺坂泰彰, 米澤輝久, 桐原有里, 玉井和樹, 伊介昭弘. 当科における手術期口腔機能管理の取り組み. 第117回成医会第三支部例会. 狛江, 7月.
- 2) 竹内理華, 押岡弘子, 高山岳志, 秋山浩之, 小泉桃子, 高倉育子, 志水俊介, 白井 緑, 土屋絵美, 桑田

翔子, 佐久間寿美代, 相原美香, 森田てるみ, 中澤小百合, 林 勝彦. 当科における周術期口腔機能管理の介入効果. 第132回成医会総会. 東京.

- 3) 玉井和樹, 伊介昭弘, 米澤輝久, 林 勝彦. (口演: 良性腫瘍2) 下顎骨下縁部に発生した周辺性骨腫の1例. 第60回日本口腔外科学会総会・学術大会. 名古屋, 10月.
- 4) 桐原有里, 林 勝彦, 伊介昭弘. (ポスター発表: 良性腫瘍1) 内視鏡下鼻内手術による開窓療法を施行した小児の角化嚢胞性歯原性腫瘍の1例. 第60回日本口腔外科学会総会・学術大会. 名古屋, 10月.
- 5) 高山岳志, 伊介昭弘, 林 勝彦, 玉井和樹, 桐原有里, 加藤友莉奈. (口演: 唾液腺疾患2) 切除標本により確定診断に至った口蓋多形腺腫由来癌の1例. 第60回日本口腔外科学会総会・学術大会. 名古屋, 10月.
- 6) Akiyama H, Hayashi K, Ikai A. Glandular odontogenic cyst: a case report and immunohistochemical study. 22nd International Conference of Oral and Maxillofacial Surgery 2015 (ICOMS 2015). Melbourne, Oct.
- 7) 秋山浩之, 林 勝彦, 伊介昭弘, 桐原有里. (一般口演2) プレドニゾロンによる薬剤性知覚過敏症. 第29回日本口腔リハビリテーション学会学術大会. 徳島, 11月. [日口腔リハ会誌 2015; 28(1): 61-2]
- 8) Tamai K, Sugisaki M, Takano N (Tokyo Dent Association), Kuruma E, Ikai A, Hayashi K, Yonezawa T, Kino K¹⁾, Nishiyama A¹⁾ (¹Tokyo Med Dent Univ). Effects of personal computer operating guideline on prevalence of temporomandibular disorders at general offices in Metropolitan Tokyo. 4th Asian Academic Congress for Temporomandibular Joint. Manila, Nov.
- 9) 米澤輝久, 玉井和樹, 桐原有里, 寺坂泰彰, 白井 緑, 伊介昭弘. 幼児にみられた顎関節脱臼の2例. 第118回成医会第三支部例会. 狛江, 12月.
- 10) 杉崎正志. (教育講演) 顎関節脱臼 ヒポクラテス法の不思議. 日本歯科放射線学会第222回関東地方会. 横浜, 1月.
- 11) 寺坂泰彰, 伊介昭弘, 玉井和樹, 高山岳志, 桐原有里, 米澤輝久, 加藤友莉奈, 林 勝彦. (一般セッション: 1-C-1) 特発性血小板減少性紫斑病患者の術後出血に対し, γ -グロブリンの投与を主体とした補充療法が有用だった1例. 第25回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会. 東京, 3月.

V. その他

- 1) 杉崎正志, 林 勝彦, 木野孔司 (木野顎関節研究所). 顎関節 動物による多様性から関節円板転位を考える 関節円板は転位してもいいのではないかとスルミア

輸 血 部

教授：田崎 哲典 輸血医学
教授：薄井 紀子 血液腫瘍学, がん化学療法,
輸血医学
講師：増岡 秀一 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×20回)
2. 外科学入門講義 (外科と輸血)
4年生 (30分×1回)
3. 臨床系実習 (血液センター見学, 実技演習)
4年生 (180分×2/班×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×1回)

輸血部が担当した教育は昨年同様, 本学の医学生, 研修医, 看護学生を主な対象としたものであったが, 学外の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ても積極的に行った。担当は本学附属病院輸血部の医師, 臨床検査技師を中心に, 選択実習や血液センター実習では, 柏病院や第三病院の輸血部教職員の協力も得ながら行った。

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の策定を目指した研究班 (代表者: 田崎) の総括を行った。結果は報告書や日本輸血細胞治療学会誌に掲載したが, TACO は未だ世界共通の基準がないことから, 研究班のガイドラインが適切な診断と治療に大きく貢献することが期待される。

また並行して行った前向き研究「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」に関しては, 血液製剤中の白血球抗体が有意に輸血副作

用に関与するとの確証は得られなかった。ただ TRALI 自体が低頻度であり、発症には抗体の関与だけではないことから、前向きに因果関係を証明することより、輸血後GVHDの場合と同様の考え方で、治療に向けた対応を優先させることが重要といえる。即ち、輸血後GVHD 予防に放射線照射が奏功したと同じように、TRALI についても白血球抗体の移入を回避するような対策をたてることが重要である。

2. 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

造血細胞輸注時には、保存液・凍害防止剤・抗凝固剤に由来する有害事象（嘔吐、発熱、血圧低下、不整脈、出血傾向、呼吸困難など）が発生することがある。その頻度と重症度を正確に把握し、対策に役立てることは、安全な移植には不可欠と考えられ、前年より多施設共同研究（主幹：福島県立医科大学）がスタートした。現時点で、約40%の頻度で、何らかの副作用が発生していることが判明したが、今後、全体で1,000例（当院50例）を目標に、症例を収集し、更に詳細な解析が行われる予定である。

3. その他の多施設共同研究への協力、及び当院からの報告など

輸血領域においても、研究は多施設、共同で行うことが多くなっている。今年度は「固定血球を用いたCD34陽性細胞数測定的外部評価に関する全国多施設共同研究（代表：奥山美樹 都立駒込病院）」、「ICTを活用した血液の需要や適正使用の向上に関する研究（代表：大坂顯通 順天堂大学）」など、いくつかの研究に参画したが、今後とも、積極的に多施設共同研究に協力していきたい。

当部からは、血縁者間末梢血幹細胞採取と、血液製剤の分割の意義についての報告を日本輸血細胞治療学会総会で行ったが、更なる情報を発信すべく、輸血医学・臨床における諸問題について多角的に検討を継続したい。

「点検・評価」

国際的にも TRALI が現在、最も重要な輸血副作用の1つと位置づけられ、様々な予防策が試みられている。他方、過剰負荷による副作用は、TACO との名称の起源は不確かであるものの、以前から指摘されてきたものであり、特段、目新しい副作用ではない。しかし、TRALI との比較でデータが収集されるようになり、図らずも TACO の重要性が再認識されるようになってきた。そして、TRALI より寧ろ TACO が日常の輸血では多く起こっている

可能性も示唆されている。その意味で、研究班のガイドラインは輸血での呼吸障害の鑑別に有用だけでなく、輸血の基本的事項を遵守すれば、TACO は十分に予防できる副作用であることを啓蒙しているともいえる。我々の活動が、少しでも安全な輸血に貢献していることは嬉しいことであり、これからの研究にも励みとなる。

現在、輸血医学においても、研究は多施設共同でという形が増えてきた。「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」、「固定血球を用いたCD34陽性細胞数測定的外部評価に関する全国多施設共同研究」、「ICTを活用した血液の需要や適正使用の向上に関する研究」は何れもその様な形態であるが、特に平成25年に再生医療等の安全性の確保等に関する法律が制定されて以降、輸血部の関与が目に見えるようになった。これに伴い、研究への参画、そして情報の提供には相当の条件が求められるようになった。日本輸血細胞治療学会は日本造血細胞移植学会とともに、細胞治療認定管理師制度を立ち上げ（平成27年5月）、この領域の発展に寄与する体制を整えている。慈恵4病院は、輸血部の医師、臨床検査技師において、条件を満たす者は本資格を取得したが、今後はより質の高い細胞の提供はもとより、輸血・細胞治療学と臨床に貢献する研究を目指す必要がある。

平成27年2月21日、第139回日本輸血・細胞治療学会関東甲信越支部例会を主催した。一般演題、及び研究班のテーマである TRALI と TACO に関するシンポジウムが行われ、215名の参加者に輸血副作用鑑別の重要性が示された。

輸血部は臨床に携わる医療スタッフの教育は勿論、学会活動、多施設共同研究にも積極的に参加し、細胞治療の将来を見据えた研究を、強く推進していきたい。

研究業績

II. 総説

- 1) 田崎哲典, 【TRALI と TACO - 重篤輸血副作用とその関連病態】 TRALI・TACO の早期診断と治療ガイドライン. 医のあゆみ 2015; 253(8): 619-25.
- 2) 田崎哲典, 岡崎 仁(東京大), 稲田英一(順天堂大), 桑野和善, 荒屋 潤, 塩野則次¹⁾, 藤井康彦(山口大), 浜口 功(国立感染症研究所), 星 順隆, 飯島毅彦(昭和大), 名取一彦¹⁾ (東邦大), 相羽恵介, 矢野真吾, 長谷川智子, 中島文明²⁾, 梶本昌子²⁾, 佐竹正博²⁾ (日本赤十字社). TRALI, TACO 鑑別診断のためのガイドライン. 日輸血細胞治療会誌 2015; 61(4):

474-9.

- 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 (平成 26 年度) 東京都輸血療法研究会報告書 2015 : 36-47.
- 4) 長谷川雄一 (筑波大), 浅井隆善¹⁾, 稲葉頌一¹⁾, 岩尾憲明²⁾, 大坂顕通²⁾ (順天堂大), 奥山美樹 (都立駒込病院), 岸野光司³⁾, 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⁾ (日本赤十字社), 牧野茂義 (虎の門病院), 室井一男²⁾ (自治医科大). Rh 血液型表記に関する問題 本学会関東甲信越支部アンケート調査結果より. 日輸血細胞治療会誌 2015 ; 61 (3) : 427-32.

III. 学会発表

- 1) 田崎哲典, 岡崎 仁 (東京大), 稲田英一 (順天堂大), 桑野和善, 荒屋 潤, 塩野則次¹⁾, 名取一彦¹⁾ (東邦大), 藤井康彦 (山口大), 浜口 功 (国立感染症研), 星 順隆, 飯島毅彦 (昭和), 相羽恵介, 矢野真吾, 佐竹正博²⁾, 中島文明²⁾, 梶本昌子²⁾ (日本赤十字社), 長谷川智子. (シンポジウム : TRALI/TACO の現状, 最近の知見, 診断基準の提案 - 厚生省研究班報告 -) 研究班作成の診断基準とアルゴリズム. 第 139 回日本輸血・細胞治療学会関東甲信越支部例会. 東京, 2015 年 2 月. [日輸血細胞治療会誌 2015 ; 61 (3) : 459]
- 2) 田崎哲典, 岡崎 仁 (東京大), 稲田英一 (順天堂大), 桑野和善, 荒屋 潤, 塩野則次¹⁾, 藤井康彦 (山口大), 浜口 功 (国立感染症研究所), 星 順隆, 飯島毅彦 (昭和), 名取一彦¹⁾ (東邦大), 相羽恵介, 矢野真吾, 佐竹正博²⁾, 中島文明²⁾, 梶本昌子²⁾ (日本赤十字社), 長谷川智子. (シンポジウム 2 : TACO/TRALI の診断基準とリスク因子) TRALI/TACO の診断基準とアルゴリズム. 第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会. 東京, 5 月. [日輸血細胞治療会誌 2015 ; 61 (2) : 189]
- 3) 田崎哲典. (特別講演) TRALI と TACO の鑑別診断と治療を目的としたガイドライン-輸血副作用の予防, 早期発見, 治療において看護師に期待するもの-. 第 60 回日本輸血・細胞治療学会中国四国支部例会. 高知, 9 月. [日輸血細胞治療会誌 2015 ; 61 (6) : 588-9]
- 4) 鎌田裕美¹⁾, 中島文明¹⁾, 田崎哲典, 佐竹正博¹⁾, 田所憲治¹⁾ (日本赤十字社). 輸血副作用報告されていない献血ドナーの白血球抗体保有率の調査. 第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会. 東京, 5 月. [日輸血細胞治療会誌 2015 ; 61 (2) : 242]
- 5) 大戸 齊¹⁾, 池田和彦¹⁾ (福島県立医科大), 田野崎隆二 (国立がん研究センター), 室井一男²⁾, 藤原実名美 (東北大), 金森平和 (神奈川県立がんセンター), 藤井伸治 (岡山大), 奥山美樹 (都立駒込病院), 芦田

隆司 (近畿大), 謙田淳也²⁾ (自治医科大), 長村一井上登紀子 (東京大), 竹下明裕 (浜松医科大), 田崎哲典, 笠間絹代. 造血細胞輸注時の有害事象観察 : 多施設共同前向き研究 (第 2 報). 第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会. 東京, 5 月. [日輸血細胞治療会誌 2015 ; 61 (2) : 246]

- 6) 飛内英里, 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, 山下香奈子, 岡田亜由美, 平林有美子, 早川修司, 笠間絹代, 加藤陽子, 田崎哲典. 当院における輸血用血液製剤の分割について. 第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会. 東京, 5 月. [日輸血細胞治療会誌 2015 ; 61 (2) : 254]
- 7) 笠間絹代, 飛内英里, 平林有美子, 早川修司, 岡田亜由美, 山下香奈子, 石井謙一郎, 石橋美由紀, 伊藤幸子, 芳村浩明, 市井直美, 長谷川智子, 加藤陽子, 田崎哲典. 当院における血縁者間末梢血幹細胞採取の現状. 第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会. 東京, 5 月. [日輸血細胞治療会誌 2015 ; 61 (2) : 330]

IV. 著 書

- 1) 田崎哲典. 血液 62. 血液製剤. 小林康宏, 渡辺裕司編. Pocket Drugs 2015. 東京 : 医学書院, 2015. p.506-21.

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 (H24-医薬一般-005) 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 26 年度総括・分担報告書 2015 ; 3-13.
- 2) 田崎哲典, 岡崎 仁 (東京大), 塩野則次¹⁾, 名取一彦¹⁾ (東邦大), 中島文明²⁾, 佐竹正博²⁾ (日本赤十字社), 矢野真吾, 相羽恵介, 長谷川智子. II. 研究分担報告 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 3 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 (H24-医薬一般-005) 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 26 年度総括・分担報告書 2015 ; 17-23.
- 3) 田崎哲典. I. 総合研究報告 (平成 24~26 年度) 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
(H24-医薬-一般-005) 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 24～
26 年度総合研究報告書 2015：3-13.

- 4) 大戸 齊¹⁾, 室井一男²⁾, 池田和彦¹⁾ (¹福島県立
医科大), 藤原慎一郎²⁾, 金森平和 (神奈川県立がん
センター), 藤原実名美 (東北大), 藤井伸治 (岡山大),
奥山美樹 (都立駒込病院), 芦田隆司 (近畿大), 諫田
淳也²⁾ (²自治医科大), 長村登紀子 (東京大), 竹下
明裕 (浜松医科大), 田崎哲典. II. 分担研究報告 5. 造
血幹細胞移植における造血幹細胞輸注時有害事象の実
態調査. 厚生労働科学研究委託費 難治性疾患等実用
化研究事業 造血幹細胞移植に用いる細胞の安全な処
理・保存・品質管理体制の確立に関する研究 平成
26 年度委託業務成果報告 2015：43-4.
- 5) 田崎哲典. TRALI/TACO. 日本輸血細胞治療学会
e-News 2015：6：3.

研 究 室

体 力 医 学 研 究 室

教 授：竹森 重 筋生理学, 体力医学
講 師：山内 秀樹 体力医学

教育・研究概要

I. ギプス固定による骨格筋萎縮

筋萎縮は筋タンパク質代謝のバランスが分解系に傾くことで起きるが、合成系と分解系は多様な関連性を持ちながら変化するため、いうほど単純ではない。そこで、萎縮過程における筋タンパク質代謝に関連する分子群の変化動態を調べた。生後15週齢のF344系雌性ラットの両側の足関節と膝関節を包帯ギプスで中間位に固定し、1, 3週間後にヒラメ筋の特徴を調べた。固定1週間後には筋重量は低下しなかったが、3週間後では有意に低下した。速筋型ミオシン重鎖を発現する筋線維の割合は固定1週間後から増加傾向を示し、3週間後ではさらに増加した。タンパク質代謝関連分子の変化では、固定1週間後からユビキチンリガーゼNEDD4とMAFbx, オートファジー関連タンパク質LC3-IIの増加がみられた。また、ユビキチン化タンパク質と酸化ストレスマーカー4HNEの増加もみられた。一方、ストレスタンパク質(HSP25, HSP72), リン酸化p70S6K, PGC-1 α の発現低下がみられた。固定3週間後ではLC3-IIとユビキチン化タンパク質の増加とストレスタンパク質とPGC1 α の低下が維持されていただけであった。結論として、萎縮が生じる前から筋タンパク質代謝関連分子の発現変化が生じることから、萎縮開始前からの早期予防実施の重要性が強く示唆された。

II. 遠心性収縮による骨格筋損傷

遠心性収縮による効果的なトレーニング方法を検証するためや、微細損傷のメカニズムを知るために必要な、再現性の高い微細筋損傷条件を確立するために、ラット骨格筋遠心性収縮負荷後の張力と微細構造の変化を調べた。条件は50Hz, 75Hz, 100Hz刺激での遠心性収縮を300ms, 3秒毎に10回連続負荷した。遠心性収縮は-10%至適長から至適長への10%至適長分の伸張で33%/秒とした。遠心性収縮時の張力は、75Hz, 100Hzにて負荷前最大等尺性張力を超えた。負荷後60分の最大張力の低下

率は100Hzで $-12.6 \pm 6.9\%$, 75Hzで $-8.3 \pm 2.2\%$, 50Hzで $-0.4 \pm 2.6\%$ と頻度依存的に大きかった。負荷後60分の張力立ち上がり速度は100Hzのみ低下していた。横紋構造の形態観察では75Hzで歪みが、100Hzで崩壊が認められた。結論として、100Hzでは筋線維の損傷、75Hzでは筋原線維の損傷、50Hzでは光学顕微鏡レベルでの筋損傷が起こらなかったことから遠心性収縮トレーニングの効果的な条件は至適長を超えない範囲での伸張にて75Hzまでの刺激条件が適していると考えられた。

III. 心筋細胞に対する細胞増殖因子ポリアミンの効果

運動負荷に誘発されたラット肥大心臓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に与える影響をラット新生仔から調整した培養心室細胞で調べた。興奮現象は心室細胞に蛍光カルシウム指示薬を導入し、顕微鏡で観察することにより評価した。ポリアミンは心筋細胞の自発拍動に伴伴するカルシウムトランジェントの頻度を抑制した。抑制効果はポリアミンの陽電荷数が多い程強いことと効果が数秒で発現することから、ポリアミンの細胞膜の負電荷成分との相互作用による興奮安定化作用による可能性が示唆された。また、スペルミンは非拍動性心室細胞の細胞内カルシウム振動を誘発した。振動が起こる直前に一過性の細胞内カルシウム濃度減少が見られたことから、この効果にはポリアミンの細胞膜カルシウムチャネルや筋小胞体カルシウムチャネルの抑制をきっかけとする可能性が考えられた。結論として、ポリアミンは拍動性心筋細胞に興奮性の低下をもたらす一方で、非拍動性心室細胞に細胞内カルシウム濃度振動を惹き起こすことが示唆された。

IV. 神経性筋萎縮にともなう骨強度の変化

安静臥床時には力学的負荷や抗重力負荷がなくなるため骨強度が低下する。安静臥床時にも健側の足などへの運動による力学的負荷は可能であるから、力学的負荷の意義を吟味する上で不活動の影響を検討する価値は高い。そこで、除神経処置による不活動が骨にどのような変化をもたらすのかを検討した。8週齢のWistar系雌性ラットの片側の坐骨神経を

大腿部で部分切除し、他側は坐骨神経の剖出までを行いSham側とした。Aloka社製実験動物用X線CT装置LCT-200を用いて下腿を撮影範囲とし、CT画像解析ソフトLathetaを用いて筋横断面積、骨密度、曲げ強度（最小断面二次モーメント）とねじれ強度（断面二次極モーメント）を評価した。除神経後8週目において、Sham側に比べて除神経側では筋横断面積が平均59%まで低下した。骨密度は骨幹端部が最初に、遅れて骨端部、骨幹部と低下した。特に骨幹部の低下は軽度であった。一方で曲げ強度やねじれ強度はどの部位でも同様に低下した。しかし、骨幹部を長軸に沿って12等分すると骨密度、骨強度変化の部位差が認められた。骨密度では遠位側に、曲げ強度とねじれ強度ではほぼ中央近くに変化が生じづらい部位が存在した。以上の結果から、不活動は骨密度や骨強度の低下を招くこと、曲げ強度もねじれ強度も同様に低下すること、不活動では打撲による骨折もラセン骨折もどちらのリスクも高まることが示唆された。

V. 高脂肪食誘導型脂肪肝に対する自発走運動の効果

肥満や脂肪肝研究において広く用いられている60%脂肪含有餌を用いて、高脂肪食誘導型脂肪肝モデルを作成し、自発走運動による影響を検討した。4週齢SD系雄性ラットを標準食+安静群、標準食+運動群、高脂肪食+安静群、高脂肪食+運動群の4群に分けた。餌の組成は標準食P:F:C=20:10:70kcal%、高脂肪食P:F:C=20:60:20kcal%で、実験期間は8週間とした。実験期間中の摂餌量は標準食よりも高脂肪食で減少し、餌の条件にかかわらず運動の実施により増加した。最終体重は運動実施に関わらず、高脂肪食摂取により増加した。肝トリグリセライド含有量ならびに脂肪滴は高脂肪食によって増加したが、運動の影響はみられなかった。さらに、肝組織の分子機構の検討において、高脂肪食の摂取により内因性脂肪合成経路であるFAS、ATP-CLのタンパク質発現の低下が確認された。運動の脂肪肝予防機序の一つとして内因性脂肪酸合成経路の抑制の報告があるが、高脂肪食誘導型脂肪肝ではこの経路が運動に関係なく抑制されていた。以上の結果から脂肪肝の成因によって運動の効果が異なる可能性が示唆された。

VI. 慢性膵炎に対する自発走運動の効果

慢性膵炎では外分泌や内分泌の機能障害が生じる。運動は禁忌とされるが、果たして本当であるのか、レプチン受容体欠損WBN/Kob-Fatty雄性ラット

を用いて検証した。6週齢時に肥満群、肥満・食餌制限群、肥満・食餌制限+運動群に分けた。対照には非肥満WBN/Kobラットを用いた。食餌制限は肥満群の約30%とし、介入期間は6週間とした。食餌制限単独、食餌制限と運動の併用は体重増加を抑制し、血糖値、血中アミラーゼ活性、血中中性脂肪濃度の上昇を抑制した。食餌制限と運動の併用は膵の湿重量とタンパク質含量の低下を抑制し、インスリン抵抗性を改善したが、食餌制限単独ではその効果はみられなかった。肥満群では膵内分泌部の形態異常や炎症が電顕で観察されたが、運動の併用では明らかな抑制が観察された。結論として、食餌制限単独では運動との併用に比べて効果が少なかったことから、適切な運動の実施は慢性膵炎・糖尿病の発症予防に必須であると考えられた。

「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、第三看護専門学校体育実技（教育キャンプを含む）、医学科3年生研究室配属を担当した。研究成果は海外欧文誌原著論文1編、国内学会発表8演題、国際学会発表2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、ウェスタンブロッティングを主たる手法として、タンパク質発現量変化からその機序の解明に取り組んでいる。今年度はギプス固定後の萎縮筋での変化や遠心性収縮による筋機能変化の特徴に関する検討を行った。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、山内）として学会運営に貢献し、日本体力医学会編集委員（竹森、山内）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）、研修会講師（竹森、山内）、日本体力医学会将来構想検討委員（山内）、日本体力医学会渉外委員（山内）としても学会に貢献した。

研究業績

I. 原著論文

1) Kurosaka Y¹⁾, Shiroya Y¹⁾, Yamauchi H, Kaneko

T¹), Okubo Y²), Shibuya K²) (²Toho Univ), Minato K¹) (¹Wayo Women's Univ). Effects of habitual exercise and dietary restriction on intrahepatic and periepididymal fat accumulation in Zucker fatty rats. BMC Res Notes 2015; 8: 121.

10) 黒坂裕香, 北村裕美, 山内秀樹, 代谷陽子, 湊久美子. 高脂肪食誘導型脂肪肝に対する自発走運動の影響. 第23回日本健康体力栄養学会大会. 神戸, 3月.

III. 学会発表

- 1) 山内秀樹, 中村 嵩, 末永大希, 鈴木英樹, 竹森 重. 筋タンパク質代謝関連分子の発現変化は筋萎縮開始前から生じる. 第70回日本体力医学会大会. 和歌山, 9月. [体力科学 2015; 64(6): 551]
- 2) 山内秀樹, 中村 嵩, 末永大希, 竹森重. 不動化に伴う骨格筋の代謝特性と細胞内情報伝達タンパク質の変化. 第132回成医学会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2015; 130(6): 165]
- 3) 山内秀樹, 代谷陽子(和洋女子大), 竹森 重. マウス骨格筋における伸張性収縮後の機能低下と微細損傷 (Functional and structural damages after eccentric contraction in mouse skeletal muscle). 第93回日本生理学会大会. 札幌. 3月. [J Physiol Sci 2016; 66(Suppl.1): S185]
- 4) 平野和宏, 中原直哉, 平塚理恵, 山内秀樹, 竹森 重. 遠心性収縮による微細筋損傷モデルの作製. 第70回日本体力医学会大会. 和歌山, 9月. [体力科学 2015; 64(6): 558]
- 5) 山口真紀, 山澤徳志子, 大城戸真喜子, 池田道明, 山内秀樹, 竹森 重. 心筋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. 第70回日本体力医学会大会. 和歌山, 9月. [体力科学 2015; 64(6): 582]
- 6) 中原直哉, 福田倫子, 山内秀樹, 竹森 重. 神経性筋萎縮にともなう骨強度の変化. 第70回日本体力医学会大会. 和歌山, 9月. [体力科学 2015; 64(6): 571]
- 7) 中原直哉, 平野和宏, 山内秀樹, 平塚理恵, 竹森 重. 骨格筋を強くする遠心性収縮負荷の筋節内検知センサ. 2015年度量子ビームサイエンスフェスタ・第7回MLFシンポジウム・第33回PFシンポジウム. つくば, 3月.
- 8) Minato K¹), Shiroya Y¹), Kurosaka Y¹) (¹Wayo Women's Univ), Yamauchi H. Effects of chronic exercise on the exocrine and endocrine pancreas in WBN/Kob-Fatty rats. ACN2015 (12th Asian Congress of Nutrition). Yokohama, May.
- 9) Kurosaka Y, Yamauchi H, Shiroya Y (Wayo Women's Univ), Minato K. Differential effects of diet restriction and exercise on lipolysis capacity in white adipose tissue. ACN2015 (12th Asian Congress of Nutrition). Yokohama, May.

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，情報科学

教育・研究概要

I. 教育概要

2015年度に本研究室は以下の課目を担当した。

医学科：医療情報・EBM I，機能系実習（生理学実習），症候学演習，研究室配属

看護学科：情報科学（講義・演習）

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）：解剖生理学，情報科学（講義・演習）

看護学専攻修士課程：医療統計学（講義・演習）

II. 研究概要

1. 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ている。この研究は，宇宙航空研究開発機構（JAXA）との共同研究として行われており，長期間国際宇宙ステーションに滞在した宇宙飛行士を対象に，宇宙滞在前後で1）下肢拮抗筋の筋活動パターンの比較，2）下肢骨格筋の血流量変化，3）重心動揺バランス変化，を観察している。すでに3名の飛行士から全データを取得し，解析中である。それらのデータから，歩行動作には帰還直後でも顕著な違いは認められないが，重心動揺バランス時に用いる骨格筋の組み合わせは帰還後数ヶ月経過してもコントロールレベルと異なることが判明している。

2. 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。特に毛根部は，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。また，毛幹部では体内含有微量元素の短期および長期変動が記録されていくため，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。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。長期宇宙滞在宇宙飛行士の毛根を解析した結果，毛髪成長に関連する遺伝子が宇宙滞在中に増加していた。この結果は，PLoS One に発表をした。

3. 温熱刺激が骨格筋に及ぼす影響の検討

長期宇宙滞在に伴い骨格筋（特に遅筋の性質を有する抗重力筋）の量および発揮張力は減少する。骨格筋の微小重力環境への適応は，宇宙飛行士が再び重力環境に暴露されることを想定すると好ましいものではない。したがって，国際宇宙ステーション（ISS）に滞在する飛行士は，1日約25時間，週に6～7日の運動を実施することにより骨格筋の特性維持に努めている。しかし，これまでの運動機器の改良等により，この運動の効果は高まってきているものの，骨格筋の変化を完全に抑えるまでには至っていない。現在のISSミッションでは，筋機能が低下した飛行士も地上へ帰還した後に専門家のサポートの下で身体機能を回復させることができるが，今後の月・火星探査ミッションでは，飛行士は自力で重力環境に再適応しなければならぬため，宇宙滞在中に生じる骨格筋の特性変化を可能な限り抑えることが重要である。そのためには，宇宙滞在中でも骨格筋を効率的に刺激できる新たな手法・装置の開発が必要となると考え，生体外からの温熱刺激に着目し，その有効性を検証することを目的に研究を行っている。

「点検・評価」

1. 教育

全ての担当科目において，2014年の方針を踏襲した。研究室配属は細胞生理学講座との合同指導を取り入れ，7名の学生を指導した。その際，これまでのヒトを対象にした実験研究以外に，動物実験も取り入れて，多様な学生の興味に応えた。昨年度同様に6週間で個々の学生に研究テーマを持たせて取り組ませるとともに，7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。また，2016年度に予定されている米国NASAへの学生派遣（選抜された学生数名をNASAで施設見学と共に実験補助を体験させる）に向けた準備教育を行った。

2. 研究

上述した研究テーマは，2名の助教が自ら発案し，JAXA，NASAなどとの共同研究を通じて，研究を

推進している。2014年に比して、教室としてよりレベルの高い研究を行う体制が整いつつある。寺田助教はNASAに留学中で、国外研究機関との共同研究を積極的に推進している。2015年度は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。研究活動の成果として、2015年は原著英文論文4編、学会報告7編を発信することが出来た。

3. その他の学外活動

社会的活動としては、引き続き、本研究室に日本宇宙航空環境医学会事務局が設置され、須藤が事務局長として学会運営に貢献した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Islamov RR¹⁾, Gusev OA (Kazan (Volga Region) Federal Univ), Tanabe A (Subio), Terada M, Tyapkina OV²⁾, Petrov KA²⁾, Rizvanov AA²⁾ (²Kazan Inst of Biochemistry and Biophysics of Russian Academy Sci), Kozlovskaya IB³⁾, Nikolskiy EE¹⁾ (¹Kazan State Med Univ), Grigorjev AI³⁾ (³Inst Biomedical Problems Russian Academy Sci). Full-genome study of gene expression in lumbar spinal cord of mice after 30-days space flight on Bion-M1 biosatellite. *Acta Astronaut* 2016; 122: 231-6. Epub 2016 Feb 15.
 - 2) Indo HP¹⁾, Tomiyoshi T¹⁾, Suenaga S¹⁾, Tomita K¹⁾, Suzuki H¹⁾, Masuda D¹⁾, Terada M, Ishioka N¹⁾, Gusev O¹⁾, Cornette R¹⁾, Okuda T (Nat'l Inst Agrobiological Sci), Mukai C (JAXA), Majima HJ¹⁾ (¹Kagoshima Univ). MnSOD downregulation induced by extremely low 0.1 mGy single and fractionated X-rays and microgravity treatment in human neuroblastoma cell line, NB-1. *J Clin Biochem Nutr* 2015; 57(2): 98-104.
 - 3) Ishihara A¹⁾, Nagatomo F¹⁾ (¹Kyoto Univ), Terada M, Fujino H (Kobe Univ), Kondo H (Nagoya Women's Univ), Ishioka N (JAXA). Effects of microgravity on the mouse triceps brachii muscle. *Muscle Nerve* 2015; 52(1): 63-8.
 - 4) Terada M, Seki M¹⁾, Takahashi R¹⁾ (¹Advanced Engineering Services), Yamada S²⁾, Higashibata A³⁾, Majima HJ³⁾, Sudoh M, Mukai C²⁾ (²JAXA), Ishioka N³⁾ (³Kagoshima Univ). Effects of a Closed Space Environment on Gene Expression in Hair Follicles of Astronauts in the International Space Station. *PLoS One* 2016; 11(3): e0150801.
- ### III. 学会発表
- 1) 大平宇志, 須藤正道, 草刈洋一郎, 南沢 享. (公募シンポジウム 39: 重力変化に対する生体適応) 温熱刺激が骨格筋特性に及ぼす影響. 第93回日本生理学会大会. 札幌, 3月.
 - 2) 大平宇志, 須藤正道, 草刈洋一郎, 南沢 享. 長期宇宙滞在に伴う宇宙飛行士の骨格筋機能低下に対する予防策として温熱刺激の有効性の検討. 筋生理の集い. 東京, 12月.
 - 3) 大平宇志, 寺田昌弘, 須藤正道, 草刈洋一郎, 福田紀男, 南沢 享. 温熱刺激に対するラットヒラメ筋の応答. 第132回成医会総会. 東京, 10月.
 - 4) 大平宇志, 寺田昌弘, 須藤正道, 草刈洋一郎, 福田紀男, 南沢 享. 温熱刺激が骨格筋量に及ぼす影響. 第246回生理学東京談話会. 東京, 9月.
 - 5) Terada M, Schreurs AS¹⁾, Shirazi Y¹⁾, Alwood J¹⁾, Tahimic C¹⁾ Globus R¹⁾ (¹NASA Ames Res Ctr). The effects on gene expressions of mice skin and bone by hindlimb unloading and ionizing radiation. 2016 NASA Human Research Program (HRP) Investigators' Workshop. Galveston, Feb.
 - 6) Terada M, Tahimic C¹⁾, Schreurs AS¹⁾, Shirazi Y¹⁾, Globus RK¹⁾ (¹NASA Ames Res Ctr). Skin and bone share similar molecular responses to simulated microgravity and radiation. American Society for Cell Biology (ASCB) 51st Annual Meeting. San Diego, Dec.
 - 7) Ohira T. (Symposium IX: Body stresses and adaptations) Responses of skeletal muscle to heat stress. 11th World Congress of the International Society for Adaptive Medicine (ISAM). Yonago, May.

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

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」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。

II. 研究概要

1. HIV 関連疾患の神経病理

【目的】 Human Immunodeficiency Virus (HIV) 関連疾患に対して多剤併用療法 (cART) が開発されて以来、HIV 感染者の生命予後は飛躍的に延びている。しかし、cART の中断や薬剤耐性などにより治療に失敗する症例も存在する。それに伴い、HIV 関連疾患の神経病理も多様な所見を呈することが知られる。当施設で経験した HIV 関連疾患の臨床神経病理所見をまとめた。

【対象と方法】 対象は HIV 関連疾患 8 症例 (29~70 歳, 平均 47.9 歳, 男性 7 例, 女性 1 例)。各症例の中枢神経系 (CNS) のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックより作製した標本において、HE 染色, KB 染色, Bodian 染色, 抗酸菌染色, グラム染色, PAS 染色, グロコット染色と免疫組織化学 (GFAP, neurofilaments, MBP, amyloid precursor protein: APP, CD68, Iba1, CD3, CD4, CD8, CD20, CD80, CD163, CD204, p24, JC virus VP1, JC virus agnoprotein, CMV, toxoplasma, HSV1, HSV2, VZV, HHV6, measles, EBV, histoplasma) を検索した。

【結果】 6 例に HIV encephalitis が², 3 例に HIV leukoencephalopathy が³, 1 例に vacuolar myelopathy が存在した。何れの症例も中枢神経系の神経細胞脱落は目立たなかった。ミクログリアの活性化と APP 陽性軸索損傷は 6 例に認められた。臨床的に immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) が確認され cART を中断せざる終えなかった症例において CD8 陽性細胞の浸潤は明らかでは

なかった。HIV 関連感染として、PML, CMV, クリプトコッカス, 結核を認めた。42 歳男性において、血管壁鉍質化が存在した。

【考察】 HIV による CNS 病変は、抗体陽転時、抗体陽転後の治療の有無、治療後に生ずる IRIS, そして、合併する感染症や血管障害により多彩な病理像を呈する。経過中、ADEM や PRES が出現することもあり、今後、HIV 症例の複雑な病態生理を解明するために、詳細な臨床的、画像的、病理学的検討を行う必要がある。

2. 本邦初の酵素補充療法を施行したムコ多糖症Ⅰ型の一部検例

【緒言】 ムコ多糖症Ⅰ型 (Mucopolysaccharidosis type I: MPS I) はリソソーム酵素である α -L-iduronidase の欠損により、デルマトン硫酸及びヘパラン硫酸が全身のリソソームに蓄積する疾患であり、有効な治療法として組換えヒト型 α -L-iduronidase による酵素補充療法が行われている。今回、本邦初の酵素補充療法を施行した MPS I (Hurler-Scheie syndrome: H/S) の一部検例を報告する。

【症例】 42 歳 7 ヶ月, 女性。2 歳時 MPS I (H/S) と診断される。17 歳時僧房弁閉鎖不全にに対し僧房弁置換術, 19 歳時角膜混濁にに対し右角膜移植施行。20 歳時クローヌスの憎悪により全介助となり, 26 歳時骨変形による頸髄損傷に伴う呼吸不全にに対し人工呼吸器管理開始。30 歳時より大動脈弁狭窄進行阻止を目的に週 1 回の酵素補充療法を開始。以降同治療を死亡直前まで継続しており、症候群完成後ではあったが関節可動域の改善や左心室心筋重量維持等の効果が得られていた。42 歳時心機能低下及び消化管出血により死亡。経過中認知機能低下は認めなかった。

【病理所見】 軽度ガルゴイリズム, 心肥大, 気管軟骨の硬化を認めるも、肝腫大は目立たなかった。脳重量は 875g で脳回萎縮・脳溝拡大を認めた。第 4 頸髄より第 10 胸髄の破壊・萎縮と同部硬膜肥厚が存在し、胸髄以下の皮質脊髓路及び頸髄より吻側の後索・脊髓視床路に二次変性を認めた。中枢神経系及び末梢神経系の神経細胞胞体は Alcian blue 弱陽性で腫大し、subunit c of mitochondria ATP synthase (SCMAS) が蓄積。電顕では Zebra bodies が確認された。SCMAS 蓄積及び Zebra bodies は末梢神経よりも中枢神経に多く存在し、他臓器では、肝細胞、血管内皮細胞、軟骨細胞等に蓄積していた。大脳辺縁系及び中脳橋中心灰白質にリン酸化タウ陽性の pretangles と neuropil threads を認めた。

【考察】本症例では酵素補充療法は症候群完成後から施行されたが、臨床的には病状の進行が抑制されていた。しかしながら、病理学的には中枢神経系を始め全身諸臓器へのムコ多糖類の沈着を認め、治療の効果は限定的なものであると考えられた。

3. 家族性 SCA と診断されていた 64 歳男性の行政解剖例

【症例】死亡時 64 歳男性。

【現病歴】56 歳の時、構音障害、嚥下障害、体幹失調が出現し、脊髄小脳変性症と診断された。当初は伝い歩きであったが体幹の小脳性失調が悪化し、ほぼ寝たきりの状態となった。自律神経障害やパーキンソニズムは認めなかった。単身居住で介護士が訪問し、ベッド上で死亡しているのを発見した。

【家族歴】父：30 歳頃からめまい、40 歳で歩行障害、構音障害、巧緻運動障害が出現。後に脊髄小脳変性症と診断される。嚥下障害が進行し、誤嚥性肺炎で死亡。弟、伯母も脊髄小脳変性症と診断されているらしい。

【神経病理所見】脳重量 1,470g。肉眼的に小脳の萎縮は目立たない。組織学的には小脳虫部吻側を中心にプルキンエ細胞の脱落と empty baskets を認める。残存プルキンエ細胞の周囲には amorphous material, ユビキチン陽性顆粒が散在する。他の小脳半球でのプルキンエ細胞脱落・変性所見は軽い。polyglutamin および ataxin 3 の細胞内蓄積を確認出来ない。脳幹・間脳・大脳基底核・大脳皮質に、目立った神経細胞脱落・グリオシスを認めない。Braak & Braak: Senile plaque stage B, NFTs stage I/VI, Pretangles と neuropil threads を海馬・海馬傍回に散見, Synucleinopathy (-), TDP43 proteinopathy (-)。

【考察】家族性の SCA と診断されていたが、遺伝子検査は父、死亡者とも行われていなかった。今回、神経病理学的所見から SCA31 が最も考えられた。SCA31 は純粋小脳型の SCA とされているが、小脳症状が中心の臨床像とも矛盾しない。

「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」では、チューターとして学生が症候を理解できるよう指導した。4 年生では、臨床医学 I 「神経」にて 1 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候を理解できるよう誘導・指導した。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、臨床の要求に応じている。経験のない希少な疾患であっても、形態学のみならず、分子生物学的方法あるいは生化学的方法を駆使し正確な診断を行っており、診断能力に関しては評価されて良い。

研究に関しては、人体病理を中心に研究活動を行っており、ライソゾーム病の病態に関し新しい知見を見いだしている。また、貴重な症例を診断し、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) Wakabayashi T, Shimada Y, Akiyama K (Kitasato Univ), Higuchi T, Fukuda T, Kobayashi H, Eto Y (Inst Neurological Disorders), Ida H, Ohashi T. Hematopoietic stem cell gene therapy corrects neuropathic phenotype in murine model of Mucopolysaccharidosis type II. Hum Gene Ther 2015; 26(6): 357-66.
- 2) Hirono S¹⁾, Lee EY¹⁾, Kuribayashi S¹⁾, Fukuda T, Saeki N¹⁾, Minokoshi Y (Natl Inst Physiological Sci), Iwanaga T (Hokkaido Univ), Miki T¹⁾ (¹Chiba Univ). Importance of adult Dmbx1 in long-lasting orexigenic effect of agouti-related peptide. Endocrinology 2016; 157(1): 245-57.

II. 総説

- 1) 福田隆浩. 脱髄・髄鞘障害性疾患. 第 11 回神経病理コアカリキュラム教育セミナー 2015; 81-90.

III. 学会発表

- 1) 福田隆浩. 脱髄・髄鞘障害性疾患. 第 11 回神経病理コアカリキュラム教育セミナー. 福岡, 6 月.
- 2) 福田隆浩, 秋山暢丈, 齊藤三郎, 大橋十也. (一般

演題 口演：代謝・中毒）ライソゾーム病における SCMAS 蓄積. 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会. 福岡, 6 月.

- 3) 福田隆浩, 山田清文, 佐々木雄一, 中原成浩. (一般演題 展示：感染) 16S-rRNA 塩基配列で細菌同定した脳膿瘍. 生検症例第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会. 福岡, 6 月
- 4) 福田隆浩, 片木宏昭, 池上雅博, 林 至恩, 井田博幸. (一般演題 展示：発達障害) 外胚葉異形成症の一部検例. 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会. 福岡, 6 月

スポーツ医学研究室

教授：丸毛 啓史 膝関節外科
(兼・整形外科)

准教授：舟崎 裕記 肩関節外科, スポーツ傷害
(兼・整形外科)

教育・研究概要

I. 足関節後方インピンジメント症候群に対する関節鏡視下手術

足関節後方インピンジメント症候群 (PAIS) 9 例, 10 足に対する鏡視下手術の成績を調査し, 競技による病態の特徴などを検討した。手術時年齢は平均 19 歳で, 競技はバレエが 6 例, サッカー, 野球, 潜水がそれぞれ 1 例であった。女性バレエ選手では術前に全例が足関節底屈位で母趾を動かすと雑音が観察され, 手術時に長母趾屈筋腱鞘の肥厚が著明であった。競技復帰はいずれも 2 か月以内であったが, 女性バレエ選手ではポワントが可能になるまで平均 5 か月を要した。PAIS に対する鏡視下手術は動的要素も含めた詳細な病態の観察とそれに準じた処置が可能であったが, 女性バレエ選手では特徴的な病態を有していた。

II. 年代別にみた投球障害肩の MRI 所見の特徴と復帰期間との関連

投球障害肩の男性 58 例の MRI 所見を調査し, 年代による特徴や身体所見, 復帰期間との関連性について検討した。MRI 所見で正常は 28% であったが, 骨病変は 23 例, 関節唇病変が 20 例, 腱病変が 12 例, 肩峰下滑液包病変を 5 例に認めた。年代別では, 骨端線病変は中学生, slant appearance は中, 高校生のみに観察されたが, 他に年代における特徴はなかった。MRI 所見と身体的所見との明らかな関連性はなく, また, MRI 病変と復帰期間には明らかな関連性はなかった。以上から, 投球障害肩における MRI 所見は必ずしも身体所見や復帰時期を鋭敏に反映するものではなかった。

III. 投球障害肩における肩 2nd 内旋制限に対するセルフストレッチ法の比較

投球障害肩 48 名を対象とし, 肩関節 2nd 内旋制限に対する 3 種類のセルフストレッチ法 (1. 四つ這い位でのストレッチ (APS 法), 2. Cross-body stretch (CB 法), 3. Sleeper stretch (IRS 法)) の有効性を比較した。ストレッチ不可率は, APS 法 4%, CB 法 23%, IRS 法 42% であり, 全ての方

法間で有意差を認めた。補正内旋角度は、ストレッチ施行前は有意差がなかったが、施行後は全ての方法で有意に増大し、さらに、APS法とCB法がIRS法に比べて有意に増大していた。以上のことから、APS法は、疼痛を伴わないこと、可動域改善率の点から投球障害肩に対する最も有効なセルフストレッチ法と考えた。

IV. 筋疲労が神経・筋協調性に及ぼす影響：silent period を用いた検討

健康成人12例を対象とし、筋疲労が神経・筋協調性に及ぼす影響をsilent period (SP)を用いて検討した。CYBEX770-NORM (60deg/sec)を用いた負荷前と直後に、光反応による片脚ジャンプ動作を両側で行い、内側広筋と大腿二頭筋の筋反応潜時(PMT)、切り換え動作SP (SSP)を測定した。その結果、PMTは負荷側・非負荷側間、さらに負荷前・直後の比較においても有意差はなかった。一方、SSPは負荷前、後ともに左右差はなかったが、いずれの側も負荷直後は負荷前に比べて有意に延長した。今回の研究では、筋疲労は反応潜時に影響を及ぼさなかったが、負荷側とともに非負荷側の神経・筋協調性を低下させる可能性が示唆された。

V. 受傷機転による膝前十字靭帯再建術前後における膝筋力の推移の比較

接触型(C群：14名)と非接触型(NC群：13名)の受傷機転をもつ膝前十字靭帯(以下ACL)損傷患者の術前、術後4か月、6か月、8か月、10か月における大腿四頭筋(Quad)とハムストリングス(Ham)の患健側比、Ham/Quadトルク比(H/Q比)、Weight Bearing Index (WBI)を算出し、2群間で比較した。その結果、患健側比はQuad、Hamともにすべての時期において2群間で有意差はなかった。H/Q比は術前の患側においてNC群がC群に比べて有意に低値であった。WBIは、健患側ともに術前、術後6か月、8か月、10か月において有意にNC群が低値を示した。以上から、NC群に対しては術前からリハビリを強化する必要があると考えた。

VI. サッカーの試合中に受傷した距骨頸部脱臼骨折の1例

スポーツで生じた距骨脱臼骨折の報告は皆無であるが、サッカーの試合中に本症を受傷した18歳の高校サッカー選手の1例を経験した。単純X線像、CT所見からHawkins分類Ⅱ型と診断した。徒手

整復後、下腿足尖ギブス固定による保存的治療を行ったところ、受傷後8週で良好な骨癒合が得られた。受傷後1年6か月の現在、大学サッカーに完全復帰し、骨壊死や変形性関節症などの続発症は生じていない。

VII. 女性マラソンランナーに生じた小殿筋損傷の1例

39歳の女性マラソンランナーに生じたまれな小殿筋損傷を経験した。国際大会のレース中に右殿部痛が出現した。MRIのSTIR像で、右小殿筋の全層、ならびに中殿筋の一部に高信号域を認めた。本症例における小殿筋損傷は、長距離のランニング動作の負荷や小殿筋の機能、解剖学的特徴からoveruse syndromeによって生じたものと考えた。

「点検・評価」

プロフェッショナルを含む競技選手、日常生活に積極的にスポーツを取り入れているスポーツ愛好家、さらに学校の部活動やスポーツクラブに従事する成長期の選手を中心に研究を継続した。さらに、本年度は基礎的な研究も継続した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Funasaki H, Hayashi H, Sugiyama H, Marumo K. Arthroscopic reduction and internal fixation for fracture of the lateral process of the talus. *Arthrosc Tec* 2015; 4(1): e81-6.
- 2) Funasaki H, Hayashi H, Sakamoto K, Tsuruga R, Marumo K. Arthroscopic release of flexor hallucis longus tendon sheath in female ballet dancers: dynamic pathology, surgical technique and return to dancing performance. *Arthrosc Tec* 2015; 4(6): 769-74.
- 3) 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.
- 4) 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤壮紀, 加藤基樹, 丸毛啓史. 中高年スポーツ愛好家の腱板全層断裂に対する保存的治療有効例のスポーツ活動評価. *肩関節* 2015; 39(2): 459-62.
- 5) 川井謙太郎, 舟崎裕記, 林 大輝, 伊藤咲子. 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について 前向き研究. *理療科* 2015; 30(5): 783-6.

II. 総 説

1) 舟崎裕記. 【実地内科医を訪れる他科の疾患の日常診療と対処法－その1 (小児科・精神科・皮膚科・整形外科) して良いことと、してはいけないこと】実地内科医の診療と専門医との連携の実際と留意点 整形外科疾患 五十肩. Med Pract 2015 ; 32(8) : 1355-7.

III. 学会発表

- 1) 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤壮紀, 加藤基樹, 丸毛啓史. (一般演題口演: 腱板: 評価) 腱板全層断裂の保存的治療における MRI の経時的変化: 疼痛と高輝度変化の相関. 第 88 回日本整形外科学会学術総会. 神戸, 5 月.
- 2) 吉田 衛, 舟崎裕記, 窪田 誠, 丸毛啓史. (一般演題ポスター: 肩: 基礎) 腱付着部症に対する高分子ヒアルロン酸の治療効果. 第 88 回日本整形外科学会学術総会. 神戸, 5 月.
- 3) 加藤壮紀, 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤基樹, 丸毛啓史. (一般演題ポスター: 肩: 不安定症) 当科における鏡視下 Bankart 修復術の術後成績. 第 88 回日本整形外科学会学術総会. 神戸, 5 月.
- 4) 坂本佳那子, 舟崎裕記, 林 大輝, 敦賀 礼, 村山雄輔, 田中康太, 山口雅人, 丸毛啓史. (一般口演 114: 足 1) 足関節後方インピンジメント症候群に対する関節鏡視下手術. 第 7 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会. 札幌, 6 月.
- 5) 村山雄輔, 舟崎裕記, 林 大輝, 坂本佳那子, 敦賀礼, 山口雅人, 田中康太, 丸毛啓史. (ポスター 48: 足・症例 2) 距骨外側突起骨折に対して鏡視下整復固定術を施行した 1 例. 第 7 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会. 札幌, 6 月.
- 6) 田中康太, 舟崎裕記, 林 大輝, 坂本佳那子, 敦賀礼, 村山雄輔, 山口雅人, 永井聡子, 丸毛啓史. (ポスター 4: 足 1) サッカーの試合中に受傷した距骨頸部脱臼骨折の 1 例. 第 41 回日本整形外科スポーツ医学会学術集会. 京都, 9 月.
- 7) 山口雅人, 舟崎裕記, 林 大輝, 坂本佳那子, 敦賀礼, 村山雄輔, 田中康太, 永井聡子, 丸毛啓史. (ポスター 9: 筋腱断裂) 女性マラソンランナーに生じた小殿筋損傷とその付着部腸骨の疲労骨折の 1 例. 第 41 回日本整形外科スポーツ医学会学術集会. 京都, 9 月.
- 8) 村山雄輔, 舟崎裕記, 林 大輝, 坂本佳那子, 敦賀礼, 山口雅人, 田中康太, 丸毛啓史. 距骨外側突起骨折に対して鏡視下整復固定術を施行した 1 例. 第 132 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 9) 吉田 衛, 舟崎裕記, 加藤壮紀, 加藤基樹, 戸野塚久紘, 丸毛啓史. (一般ポスター 25: 腱板断裂 8) 腱板全層断裂を伴わない肩甲下筋腱筋内腱部分断裂の 2

例. 第 42 回日本肩関節学会. 仙台, 10 月.

- 10) 敦賀 礼, 舟崎裕記, 林 大輝, 坂本佳那子, 村山雄輔, 田中康太, 山口雅人, 永井聡子, 丸毛啓史. (一般演題 (口演) 29: 肩 1) 年代別にみた投球障害肩の MRI 所見の特徴と復帰期間との関連. 第 26 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 神戸, 11 月.
- 11) 川井謙太郎, 舟崎裕記, 林 大輝, 伊藤咲子, 相羽宏. (一般演題 (口演) 29: 肩 1) 投球障害肩における肩 2nd 内旋制限に対するセルフストレッチ法の比較. 第 26 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 神戸, 11 月.
- 12) 伊藤咲子, 舟崎裕記, 林 大輝, 川井謙太郎, 相羽宏. (一般演題 (口演) 2: コンディショニング 1) 筋疲労が神経・筋協調性に及ぼす影響－silent period を用いて－. 第 26 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 神戸, 11 月.
- 13) 相羽 宏, 舟崎裕記, 林 大輝, 川井謙太郎. (一般演題 (口演) 17: ACL 3) 受傷機転による膝前十字靭帯再建術前後における膝筋力の推移の比較. 第 26 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 神戸, 11 月.
- 14) 岡道 綾, 川井謙太郎, 舟崎裕記, 林 大輝. (一般演題 (ポスター) 12: トレーニング 1) 僧帽筋下部線維に対する有効なトレーニング肢位の検討. 第 26 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 神戸, 11 月.

V. その他

- 1) 吉田 衛, 丸毛啓史. 部分断裂を伴う腱症に対し自己多血小板血漿治療した 4 例. 日整外スポーツ医会誌 2016 ; 36(1) : 91-5.
- 2) 林 大輝, 舟崎裕記, 坂本佳那子, 敦賀 礼, 村山雄輔. サッカー選手に生じた多裂筋損傷の 1 例. 日整外スポーツ医会誌 2016 ; 36(1) : 64-8.
- 3) 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. JOSKAS 2015 ; 40(3) : 893-7.

寄 付 講 座

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中)
- 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中)
- 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)
- 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中)

教育・研究概要

本講座は慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) の発症・進展の防止，すなわち腎不全患者の増加の抑制を目的として，教育・研究を行う講座である。また本邦における腎不全による透析患者の増加は著しく，かつ高齢化が進み，医療経済的にも社会的にも大きな課題となっている。この問題を解決するためには，一つはCKDの発症・進展を抑制し，透析に至る患者数を減らすことである。もう一つはすでに透析に至っている患者のQOLを改善し，社会的還元を計るとともに，在宅透析である家庭血液透析 (home hemodialysis: HHD) やCAPDを推進していくことであると考え。とくに在宅透析やCAPDは高齢や障害などのため通院困難となった透析患者において，大きな利益をもたらすと考えている。さらにCAPDは災害時にも耐え得る治療法であることが，先の東日本大震災でも立証されている。

I. CKDの発症・進展の予防

高尿酸血症はCKDの発症・進展の危険因子ではないかと以前よりいわれていたが，十分なエビデンスに乏しかった。その理由はCKDのような腎機能低下例に対して，有効かつ安全に使用できる尿酸降下薬がなかったためである。この3年間の間に日本から腎機能低下例にも有効かつ安全に使用できると考えられる新規薬剤が2剤開発された。

その一つであるFebuxostatを用いて，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CKDⅢab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)，現在進行中であり，2016年3月をもって調査を終了し，現在データ解析に着手している。

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基礎的に研究中であるとともに，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も進行中である。

II. CAPD推進の試み

在宅透析の一つであるCAPDの推進を図るため，講座ではPDコーディネーターをおき，CAPD患者の家庭訪問をし，また患者および家族から提出される問題点の解決を図っている。その中で患者へのCAPDに対するアンケート調査を行い，その集計結果を学会発表してきた。またCAPDの在宅透析療法推進のためには，介護施設，老健施設などの協力なくしては成り立たないと考え，柏病院を中心に地域のこのような施設の方々とCAPDの勉強会を定期的に開催している。

また腹膜機能が低下してきたり，除水が不十分なCAPD患者に対して，週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も2016年をもって登録を終了し，論文化する予定である。

「点検・評価」

高尿酸血症とCKDの発症・進展に関しては比較的順調に研究が進行中であり，FEATHER Studyは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行っているが、今後他の施設にも参加いただいた上、PD、HD の臨床的有用性を確立していきたい。またそのためにも医療保険、介護保険などの CAPD 患者に対する制度の充実のための提言を行っていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kuriyama S, Maruyama Y, Nishio S, Takahashi Y, Kidoguchi S, Kobayashi C, Takahashi D, Sugano N, Hosoya T, Yokoo T. Serum uric acid and the incidence of CKD and hypertension. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19(6) : 1127-34.
- 2) Mitarai T¹⁾, Iwano M (Univ Fukui), Shiiki H (Uda City Hosp), Muso E (Kitano Hosp), Yumura W (Int Univ Health Welfare Hosp), Kimura K (St. Marianna Univ), Kawamura T, Hosoya T, Utsunomiya Y (Hoya Hosp), Yorioka N (Hiroshima Kidney Organization), Furusu A (Wajinkai Hosp), Miyazaki M (Miyazaki Med Clin), Tomino Y (Juntendo Univ), Hiki Y (Fujita Health Univ), Matsumura O¹⁾ (¹Saitama Med Univ), Ando T (Japan Clin Res Support Unit). Prospective randomized trial of treatment for adult patients with intermediate-severity IgA nephropathy using multiple-drug combined therapy with or without mizoribine (MZB). *新薬と臨* 2015; 64(1) : 3-15.
- 3) Yamamoto T¹⁾, Hidaka Y (Asakusa Central Clin), Inaba M²⁾, Ishimura E²⁾ (²Osaka City Univ), Ooyama H (Ryogoku East Gate Clin), Kakuta H (Kakuda Clin), Moriwaki Y¹⁾ (¹Hyogo Univ), Higami K (Higami Hosp), Ohtawara A (Sanin Rosai Hosp), Hosoya T, Nishikawa H, Taniguchi A³⁾, Ueda T⁴⁾, Yamauchi T⁴⁾ (⁴Univ Fukui), Fujimori S (Teikyo Univ), Mineo I (Toyonaka City Hosp), Yamanaka H³⁾ (³Tokyo Women's Med Univ). Effects of febuxostat on serum urate level in Japanese hyperuricemia patients. *Mod Rheumatol* 2015; 25(5) : 779-83.
- 4) Matsuo N, Yokoyama K, Tanno Y, Yamamoto I, Yokoo T. Combined therapy using peritoneal dialysis and hemodialysis may increase the indications for peritoneal dialysis in the United States. *Kidney Int* 2015; 87(6) : 1259-60.
- 5) Fujimoto T, Nakada Y, Yamamoto I, Kobayashi A, Tanno Y, Yamada H, Miki J, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H, Yokoo T. A refractory case of subclinical antibody-mediated rejection due to anti-HLA-DQ antibody in a kidney transplant patient. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20(Suppl. 2) : 81-5.
- 6) Takamura T, Yamamoto I, Nakada Y, Katsumata H, Yamakawa T, Furuya M, Mafune A, Kobayashi A, Tanno Y, Miki J, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H, Yokoo T. Acute T cell-mediated rejection accompanied by C4d-negative acute antibody-mediated rejection and cell debris in tubulus: a case report. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20(Suppl.2) : 70-4.
- 7) Yamakawa T, Kobayashi A, Yamamoto I, Nakada Y, Mafune A, Katsumata H, Furuya M, Koike K, Miki J, Yamada H, Tanno Y, Ohkido I, Tsuboi N, Yokoyama K, Yamamoto H, Yokoo T. Clinical and pathological features of donor/recipient body weight mismatch after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20(Suppl.2) : 36-9.
- 8) Kobayashi A, Yamamoto I, Katsumata H, Yamakawa T, Mafune A, Nakada Y, Koike K, Mitome J, Miki J, Yamada H, Tanno Y, Ohkido I, Tsuboi N, Yokoyama K, Yamamoto H, Yokoo T. Change in glomerular volume and its clinicopathological impact after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20(Suppl.2) : 31-5.
- 9) Yokoyama K, Nakashima A, Maruyama Y, Ohkido I, Yokoo T. Does bone structure accurately reflect serum FGF23 levels in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int* 2015; 88(3) : 640.
- 10) Nakashima A, Ohkido I, Yokoyama K, Mafune A, Urashima M, Yokoo T. Proton pump inhibitor use and magnesium concentrations in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *PLoS One* 2015; 10(11) : e0143656.
- 11) Maruyama Y, Yokoyama K, Yokoo T, Shigematsu T¹⁾, Iseki K¹⁾, Tsubakihara Y¹⁾ (¹Japanese Soc Dialysis Therapy). The different association between serum ferritin and mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients using Japanese nationwide dialysis registry. *PLoS One* 2015; 10(11) : e0143430.
- 12) Mafune A, Iwamoto T, Tsutsumi Y (Jichi Med Univ), Nakashima A, Yamamoto I, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M. Associations among serum trimethylamine-N-oxide (TMAO) levels, kidney function and infarcted coronary artery number in patients undergoing cardiovascular surgery: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol* 2015; Dec 16. [Epub ahead of print]
- 13) Ikeda M, Nakao M, Hirano K, Yokoyama K, Yokoo T, Joki N (Toho Univ), Ando R (Musashino Red

- Cross Hosp), Shinoda T (Kawakita General Hosp), Inaguma D (Nagoya Daini Red Cross Hosp), Yamaka T (Tokyo Yamate Med Ctr), Komatsu Y (St. Luke's Int Hosp), Koiwa F (Showa Univ), Sakaguchi T¹⁾, Negi S¹⁾, Shigematsu T¹⁾ (¹Wakayama Med Univ). Possible prevention of dialysis-requiring congestive heart failure by angiotensin-II receptor blockers in non-dialysis Japanese patients with Stage 5 chronic kidney disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015; 16(4) : 1175-84.
- 14) Utami SB¹⁾²⁾, Mahati E¹⁾, Li P¹⁾, Maharani N¹⁾, Ikeda N¹⁾, Bahrudin U²⁾ (²Diponegoro Univ), Munemura C¹⁾, Hosoyamada M (Teikyo Univ), Yamamoto Y¹⁾, Yoshida A¹⁾, Nakayama Y¹⁾, Higaki K¹⁾, Nanba E¹⁾, Ninomiya H¹⁾, Shirayoshi Y¹⁾, Ichida K (Tokyo Univ Pharmacy Life Sci), Yamamoto K¹⁾, Hosoya T, Hisatome I¹⁾ (¹Tottori Univ). Apoptosis induced by an uromodulin mutant C112Y and its suppression by topiroxostat. *Clin exp nephrol* 2015; 19(4) : 576-84.
- 15) Kuriyama S, Nishio S, Kidoguchi S, Honda K, Takahashi Y, Sugano N, Maruyama Y, Hosoya T, Nakano T¹⁾, Tanabe T¹⁾ (¹Health Management Ctr & Tokyo Regional Taxation Bureau Clin), Stim E (Emergency Assistance Japan), Yokoo T. A greater association of hyperuricemia than of metabolic syndrome with the new incidence of chronic kidney disease. *Open J Nephrol* 2016; 6(1) : 17-27.
- 16) Nakao M, Yamamoto I, Maruyama Y, Nakashima A, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Ikeda M, Yamamoto H, Yokoyama K, Yokoo T. 33 years of peritoneal dialysis-associated peritonitis: a single-center study in Japan. *Ther Apher Dial* 2016; 20(1) : 60-5.
- 17) Yokoyama K, Kurita N¹⁾²⁾, Fukuma S²⁾³⁾, Akizawa T (Showa Univ), Fukagawa M (Tokai Univ), Onishi Y²⁾ (²Inst Health Outcomes Process Evaluation Res), Kurokawa K (Natl Graduate Inst Policy Studies), Fukuhara S¹⁾³⁾ (¹Fukushima Med Univ, ³Kyoto Univ). Frequent monitoring of mineral metabolism in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: associations with achievement of treatment goals and with adjustments in therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2016; Mar 3. [Epub ahead of print]
- 18) 森澤紀彦, 山本 泉, 川邊万佑子, 岡林佑典, 吉岡友基, 中村真未, 萬 昂士, 勝俣陽貴, 勝馬 愛, 高橋康人, 中田泰之, 丹野有道, 大城戸一郎, 坪井伸夫, 横尾 隆. 血圧低下を契機に非閉塞性腸管虚血症を発症した血液透析患者の2例. *日透析医学会誌* 2015; 48(11) : 669-75.
- ## II. 総 説
- 1) Nakashima A, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M. Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World J Diabetes* 2016; 7(5) : 89-100.
- 2) Maruyama Y, Yokoyama K. Clinical efficacy of combined therapy with peritoneal dialysis and hemodialysis. *Renal Replacement Therapy* 2016; 2: 11.
- 3) 横山啓太郎. 【リン代謝異常症】リン代謝と鉄代謝. *Clin Calcium* 2016; 26(2) : 241-9.
- 4) Hosoya T, Nishino S. Asymptomatic Hyperuricemia. *J Gen Fam Med* 2016; 17(1) : 71-6.
- 5) 細谷龍男, 西尾信一郎. 第2章: 病因と病態生理 高尿酸血症・痛風の原因 1. 産生過剰型. 最新医 2015; 別冊(診断と治療のABC 105: 高尿酸血症・痛風) : 26-36.
- 6) 細谷龍男. 【腎臓病診療の歴史と未来】(Part 2) 現編集委員・歴代編集委員からの特別寄稿 腎と尿酸. 腎と透析 2015; 79(2) : 357-60.
- 7) 市田公美 (東京薬科大). 【尿酸の功罪】腎尿路系腎性低尿酸血症. 高尿酸血症と痛風 2015; 23(2) : 173-8.
- 8) 市田公美 (東京薬科大). 【高尿酸血症・痛風のすべて】尿酸値低下 尿酸値はどこまで下げべきか. *メディカル朝日* 2015; 44(12) : 20-1.
- 9) 大野岩男. 【腎臓病と代謝障害-内科医に求められる基礎と応用-】尿酸代謝異常(高尿酸血症とCKD・CVDとの関連)尿酸代謝異常(高尿酸血症とCKD・CVDとの関連). *日内会誌* 2015; 104(5) : 931-7.
- 10) 細谷龍男, 西尾信一郎. 【高尿酸血症ガイドラインの今後の動向】無症候性高尿酸血症の治療 CKDの合併について. 高尿酸血症と痛風 2016; 24(1) : 44-9.
- ## III. 学会発表
- 1) Hara S (Toranomon Hosp), Ohno I, Nomura S (Suzuka Kaisei Hosp), Hisatome I (Tottori Univ), Uchida S¹⁾, Fujimori S¹⁾ (¹Teikyo Univ), Yamamoto Y (Hyogo Coll Med), Hosoya T. (Posters: Chronic kidney disease. Pathophysiology, progression & risk factors 1) Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 CKD patients with or without gout. ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) 52nd Congress 2015. London, May.
- 2) Ichida K (Tokyo Univ Pharmacy Life Sci). Mechanism of hyperuricemia and gout as caused by ABCG2 dysfunction. 16th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man. New York, June.
- 3) Takada T¹⁾, Nakayama A²⁾, Matsuo H²⁾, Nakaoka

- H (Natl Inst Genetics), Sakiyama M²⁾, Hamajima N²⁾, Suzuki H¹⁾ (¹Univ Tokyo), Hosoya T, Ichida K (Tokyo Univ Pharmacy Life Sci), Shinomiya N²⁾ (²Natl Defense Med Coll). Comparison for the effects on hyperuricemia progression between genetic and environmental factors. 16th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man. New York, June.
- 4) Matsuo H¹⁾, Yamamoto K (Kurume Univ), Nakaoaka H (Natl Inst Genetics), Nakayama A¹⁾, Sakiyama M¹⁾, Hosoya T, Hamajima N¹⁾, Kubo M (RIKEN), Ichida K (Tokyo Univ Pharmacy Life Sci), Ooyama H (Ryogoku East Gate Clin), Shimizu T (Midorigaoka Hosp), Shinomiya N¹⁾ (¹Natl Defense Med Coll). GWAS of clinically-ascertained gout identifies multiple risk loci associated with metabolic pathways. 16th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man. New York, June.
 - 5) Ichida K (Tokyo Univ Pharmacy Life Sci), Matsuo H¹⁾, Nakayama A¹⁾, Sakiyama M¹⁾, Chiba T¹⁾, Shimizu S²⁾, Nakashima H¹⁾, Nakamura T¹⁾, Takada Y¹⁾, Takada T³⁾, Nakaoka H (Natl Inst Genetics), Wakai K (Nagoya Univ), Sakurai Y¹⁾, Shimizu T²⁾ (²Midorigaoka Hosp), Suzuki H³⁾ (³Univ Tokyo), Shinomiya N¹⁾ (¹Natl Defense Med Coll). (Scientific poster session 3: Bone diseases other than osteoporosis, metabolic diseases and crystal diseases) ABCG2 dysfunction leads to renal urate underexcretion type hyperuricemia in addition to extra-renal urate underexcretion type hyperuricemia. EULAR (European League Against Rheumatism) 2015. Roma, June.
 - 6) Kimoto E, Matsuo N, Maruyama Y, Nakamura M, Nakada Y, Nakao M, Tanno Y, Ohkido I, Hayakawa H, Ikeda M, Yamamoto H, Yokoyama K, Yokoo T. The changes in bicarbonate level and ionized Ca/corrected Ca ratio of patients receiving peritoneal dialysis using bicarbonate/lactate-buffered solution. 7th Asia Pacific Chapter Meeting of International Society for Peritoneal Dialysis. Daegu, Sept.
 - 7) Tanno Y, Matsuo N, Yamamoto I, Nakada Y, Ohkido I, Yokoyama K, Yokoo T. Laparoscopic findings of visceral peritoneal injury in patients treated with neutral pH peritoneal dialysis solution. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
 - 8) Sugano N, Maruyama Y, Yokoyama K, Takane K, Takahashi Y, Kobayashi C, Nishio S, Takahashi D, Kidoguchi S, Honda K, Morisawa N, Tokudome G, Ohno I, Hosoya T, Yokoo T. A lower serum uric acid is associated not only with all-cause mortality but also cardiovascular mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
 - 9) 中山昌喜¹⁾, 松尾洋孝¹⁾, 細谷龍男, 市田公美 (東京薬科大), 四ノ宮成祥¹⁾ (¹防衛医科大学校). Genetic effect of ABCG2 is stronger than environmental effects for hyperuricemia progression 2015. 第59回日本リウマチ学会総会・学術総会. 名古屋, 4月.
 - 10) 大野岩男. (特別企画2:よくわかるシリーズ4) CKDと高尿酸血症. 第58回日本腎臓学会学術総会. 名古屋, 6月.
 - 11) 丸山之雄. (ワークショップ12:腎性貧血治療における鉄を考える) 追加発言 血液透析および腹膜透析症例における血清フェリチンと生命予後の関係. 第60回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
 - 12) 田熊亜希子, 丹野有道, 中田泰之, 山本 泉, 松尾七重, 大城戸一郎, 横山啓太郎, 横尾 隆, 細谷龍男. (ポスター:PD 2/その他) 当院における腹膜透析患者の満足度調査. 第60回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
 - 13) 田熊亜希子, 丹野有道, 横山啓太郎, 横尾 隆. (ワークショップ5:腹膜透析患者の看護と介護-在宅診療と医療連携-) 在宅診療における腹膜透析コーディネーターの役割~家庭訪問の有用性~. 第60回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
 - 14) 栗山 哲, 中野知子¹⁾, 真家健一¹⁾, 真島香代子¹⁾ (¹東京国税局), 西尾信一郎, 森澤紀彦, 木戸口慧, 高橋康人, 本田康介, 菅野直希, 細谷龍男, 横尾 隆. CKDとMets発症におけるリスクとしての高尿酸血症. 第38回日本高血圧学会総会. 松山, 10月.
 - 15) 西尾信一郎, 木戸口慧, 高橋大輔, 小林千紗, 高橋康人, 高根絃希, 前田靖子, 本田康介, 森澤紀彦, 菅野直希, 栗山 哲, 細谷龍男, 横尾 隆. 高尿酸血症はCKD発症の初期のリスク因子である-8年間のコホート観察から-. 第38回日本高血圧学会総会. 松山, 10月.
 - 16) 丸山之雄. (シンポジウム2:PD+HD併用療法の科学と実践) PD+HD併用療法の有効性の検討 (EARTH研究結果より). 第21回日本腹膜透析医学会学術集会・総会. 仙台, 11月.
 - 17) 田熊亜希子, 丹野有道, 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. (一般演題 ポスター20:患者教育2) 当院における腹膜透析患者の満足度調査からみえた現状と今後の課題. 第21回日本腹膜透析医学会学術集会・総会. 仙台, 11月.
 - 18) 松尾洋孝¹⁾, 中山昌喜¹⁾, 崎山真幸¹⁾, 千葉俊周¹⁾, 清水聖子¹⁾, 河村優輔¹⁾, 徳増淳美²⁾, 高田龍平 (東

京大), 細谷龍男, 市田公美 (東京薬科大), 大山博司²⁾ (2 両国東口クリニック), 清水 徹 (みどりヶ丘病院), 四ノ宮成祥¹⁾ (1 防衛医科大学校). (セッション 1 : ゲノム・遺伝子) 痛風のゲノムワイド関連解析による新規関連遺伝子座の同定: 病型との関連とコンパニオン診断への展望. 第 49 回日本痛風・核酸代謝学会総会. 大阪, 2 月.

19) 市田公美. (シンポジウム II : 高尿酸血症と臓器障害: 診断と治療 2016) 尿酸トランスポーターと腎障害. 第 49 回日本痛風・核酸代謝学会総会. 大阪, 2 月.

20) 中山昌喜¹⁾, 松尾洋孝¹⁾, 太田原顕 (山陰労災病院), 荻野和秀²⁾, 箱田雅之 (安田女子大), 浜田紀宏²⁾, 細山田真 (帝京大), 山口 聡 (北彩都病院), 久留一郎²⁾ (2 鳥取大), 市田公美 (東京薬科大), 四ノ宮成祥¹⁾ (1 防衛医科大学校). (セッション 9 : 臨床: 腎・低尿酸) 腎性低尿酸血症診療ガイドラインの策定について (第 2 報). 第 49 回日本痛風・核酸代謝学会総会. 大阪, 2 月.

IV. 著 書

- 1) 細谷龍男. II. 疾患編 第 9 章: 代謝性疾患 痛風. 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.1250-3.
- 2) 細谷龍男, 西尾信一郎. 第 9 章: 各疾患への治療の現状と治療薬・治療法ニーズ 第 7 節: 全身性疾患 [1] 痛風. 菅原 隆企画編集. 骨・関節・軟骨治療のための新製品開発と臨床ニーズ: 治療薬, 診断薬, 診断装置, 健康食品. 東京: 技術情報協会, 2015. p.329-32.
- 3) 大野岩男, 細谷龍男. 第 2 章: 代謝疾患 高尿酸血症, 痛風. 鈴木 博, 中村丁次編. 管理栄養士講座 臨床栄養学 II. 三訂. 東京: 建帛社, 2015. p.29-30.
- 4) 大野岩男. 第 3 章: 疾患 代謝・栄養 76. 痛風・高尿酸血症. 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会編. 臨床検査のガイドライン: JSLM2015. 東京: 宇宙堂八木書店, 2015. p.382-6.
- 5) 市田公美¹⁾. II. 疾患と薬物 第 10 章: 代謝疾患 3. 高尿酸血症・痛風. 市田公美¹⁾ (1 東京薬科大), 細山田真 (帝京大) 編. 薬学生のための新臨床医学: 症候および疾患とその治療. 第 2 版. 東京: 廣川書店, 2015. p.577-80.

V. その他

- 1) 細谷龍男. 【XO 阻害薬の新しい位置付け】序. 尿酸と血糖 2015; 1(1): 8-9.
- 2) 田熊亜希子, 丹野有道, 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. 当院における腹膜透析患者の満足度調査からみえた現

状と今後の課題. 第 132 回成医会総会. 東京, 10 月.

3) 丸山之雄. EARTH 前向き研究進捗状況 腹膜透析・血液透析併用療法の有効性の検討. 第 7 回 EARTH 研究会. 東京, 2 月.

4) 岡林佑典, 山本 泉, 丹野有道, 大城戸一郎, 坪井伸夫, 山本裕康 (厚木市立病院), 横尾 隆. (腎移植) 移植後低尿酸血症における URAT1 遺伝子解析. 第 45 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京, 10 月.

先進内視鏡治療研究講座

教授：田尻 久雄 消化器病学, 消化器内視鏡
診断・治療

講師：光永 真人 消化器病学, 分子イメージ
ング
(兼任)

本講座は、平成27年4月に新しい内視鏡診断・治療の方法論とそのための機器開発を目指すとともに国内外の施設における内視鏡診断・治療の標準化が行われるような環境整備を支援・指導することを目的に開設された。日本の消化器内視鏡領域は、内科と外科の架け橋としての役割を担い、すでに新しい融合的医学領域として臨床的に独立しつつある。わが国の胃癌、大腸癌検診の受診率は30%前後であるが、内視鏡検診の有効性が認められ、今後、内視鏡検査数は飛躍的に増加していくと推測される。また、早期の食道がん、胃がんに加えて、平成24年4月より、大腸腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)も保険収載され、わが国で開発されたESDは、安全・迅速・確実に施行するための様々な工夫・改良が続いている。ESDに続いて、内視鏡的全層切除術、Robotic technologyを応用した内視鏡治療などの新しい内視鏡的低侵襲治療法が次々と開発されてきている。高齢化社会を迎えていく日本では、患者に負担の少ない内視鏡的低侵襲治療法の貢献するところは大きく、内視鏡医療に対する社会的ニーズが高まる現況のなか、新たな内視鏡治療の方法論とそのための機器開発を推進することの意義は大きい。本研究講座では、先述した研究内容に加えて、国内はもとより、アジア、ロシア、中近東諸国の医師へ内視鏡を教育指導する体制作りの支援を行うこと、また産学官共同研究を推進する役割を担っている。

教育・研究概要

I. ESD支援デバイスの開発と臨床的評価

近年、手術は開腹から鏡視下手術へと低侵襲な術式へとシフトしており、患者負担の軽減、QOL向上が図られている。さらに、早期消化管がんに対しては、軟性内視鏡による経口・経肛門の手術が普及しつつある。この術式はESDと呼ばれ、体表など病変までのアプローチ経路に切開を加えない、それゆえ入院日数が極端に短く早く社会復帰ができ、臓器を失うことがなく、全身麻酔が不要のため手術室を必要とせず、医療経済的にも大きなメリットがある。軟性内視鏡による経口・経肛門の手術の問題は

手術器具の動作に制限があり、熟練した医師でないと安全な手術ができないことである。既存の手術器具は、軟性内視鏡を貫通する直径2.8mm程度の鉗子口に通して使用する電気メスであり、前後運動しにくい。これだけのデバイスで軟性内視鏡を緻密に操作しながら、患部を持ち上げて内部を切開する必要があるため、極めて難しい。自由に動く左右2本の手で手術できるシステムが長く望まれており、屈曲する軟性鉗子が世界中で研究・開発されてきたが、現在のところ直径4mmが世界最小径であり、これでは既存の軟性内視鏡の鉗子チャンネル(2.8mm)に挿入できず、コストの高い軟性内視鏡を特注することになるため実用的でない。軟性鏡は高価であるため、いつも使っている軟性鏡をそのまま使用できることが、医療経済的に成り立つ条件であった。市販の軟性鏡の鉗子口は直径3mm程度であるため、ここに挿入するためには直径2.6mm程度の屈曲鉗子が必要であった。九州大学の橋爪らは、これまでにこの細径化に取り組み、世界で初めて直径2.6mmの軟性屈曲鉗子の試作に成功した(Nakadate R, Hashizume M, et al. Endoscopy 2015)。これにより、医療経済的に成り立つ可能性のある実用的なデバイスが登場することとなった。さらに、実用性と経済性に配慮し、安定して操作できるよう軟性鏡と2つの操縦桿を固定ベースに装着、医師1人で手技を完結できるよう、軟性鏡のグリップと操作卓両方に手が届く配置、軟性鏡は必要な時にいつでも取り外してマニュアル操作が可能、さらにロボットのデバイスであってモータを用いない工夫がなされており、最も実用化に近いサイズである。平成27年度より、われわれは、「ESD支援デバイス研究会」を組織して、in vivo, ex vivoの動物試験を繰り返し、本デバイスを用いた胃・食道・大腸ESDがストレスなくできるような技術開発に取り組んでいる。

II. レーザー光を用いた分子イメージングに関する研究

モノクローナル抗体などの分子標的薬を用いたがん治療法は近年広く普及するようになり、がん患者の予後改善に寄与している。一般に、がん患者における分子標的薬の適応は、治療対象となる腫瘍細胞における標的分子の発現によるため、適応となるがん症例を特定するためのコンパニオン診断が医薬品と同時に開発される必要がある。組織学的検査や遺伝子検査などによる発現の確認が必要となるが、結果判明には時間を要することが問題となっている。

これまでに蛍光プローブとがん治療用モノクローナル抗体を用いて、分子標的的特異的な蛍光イメージングによる新しいがんの分子診断法を開発して報告してきたが、本研究では、分子標的的特異的な蛍光プローブと蛍光プローブを励起可能な波長を照射可能なレーザー内視鏡 (LASEREO) によって、がんの分子診断をリアルタイムに行い、分子標的薬のコンパニオン診断に供する方法を確立することを目的としている。蛍光シグナルを LASEREO システムによって検出可能であるかについて、はじめに蛍光プローブ原液をファントムとした検討を行った。ハーセプチンに蛍光プローブ AlexaFluor488 (Thermo Fisher Scientific Abs/Em: 496/519nm) を結合させた化合物、フルオレセイン注射液 (日本アルコン Abs/Em: 494/512nm)、クレシルバイオレット液 (Abs/Em: 601/632nm) を蛍光プローブとして用いた。LASEREO システム (富士フィルムメディカル) の持つ 410nm および 450nm の 2 種類のレーザー出力比をデフォルト状態から様々な状態へ調整しサンプルへ照射した。肉眼およびスコープから得られたモニター画像において蛍光シグナルの認識が可能であるかについて評価した。ハーセプチン結合 AlexaFluor488 およびフルオレセイン注射液ではスコープからのレーザー照射にて、肉眼では蛍光シグナルを認識可能であったが、モニター画像において蛍光シグナルを発していると認識することは困難であった。クレシルバイオレット液においては肉眼およびモニター画像において蛍光シグナルの検出は困難であった。今回用いた蛍光プローブはいずれも LASEREO システムの持つ 410nm, 450nm の波長に吸収のピークは存在しないが吸収スペクトルの範囲にあり、肉眼で蛍光シグナルを認識することが可能なプローブがあった。モニター上で蛍光をシグナルとして認識するためには画像処理の最適化が必要と思われた。

III. 教育活動

中国では、平成 26 年度からすでに一般社団法人日本消化器内視鏡学会が主導して、ハンズオンコースを行っているが、平成 27 年度は、湖北省人民医院 (武漢)、河南省人民医院 (鄭州) に訪問して、講義、ブタの胃モデルによる治療操作、実際のハンズオンを行ってきた。それぞれ 7~10 名の育成対象医師は早期癌発見に著しい進歩を見せた。ベトナムでも同様の活動を展開している。日本国内では、すでに各地域でハンズオンコースが行われてきているが、講師として積極的に直接指導に行き、特に地

域医療を担う施設に対して内視鏡診断と治療の標準化が行えるような環境を整備する支援活動を継続的に行っている。

「点検・評価」

LASEREO によって、がんの分子診断をリアルタイムに行い、分子標的薬のコンパニオン診断に供する方法に関する研究は、順調に研究が進んでいる。今後の臨床導入にあたり、人体へ安全で、腫瘍特異性の高い蛍光プローブとレーザー内視鏡の組み合わせなどの検討がさらに必要である。ESD 支援デバイスの動物実験による機器の評価を通じて、市場導入に向けての課題を抽出している。多関節軟性手術支援ロボテックスシステムに関して、医療機器メーカーと共同研究を進行中であり、次世代内視鏡治療機器の開発を通じて、日本の内視鏡医療のイノベーションに貢献していく予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Toyozumi H, Imazu H, Ikeda K, Mori N, Kanazawa K, Chiba M, Ang TL (Changi General Hosp), Tajiri H. A novel second-generation multibending backward-oblique viewing duodenoscope in ERCP. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2015; 24(2): 101-7.
- 2) Saijo H, Tatsumi N, Arihiro S, Kato T, Okabe M, Tajiri H, Hashimoto H. Microangiopathy triggers, and inducible nitric oxide synthase exacerbates dextran sulfate sodium-induced colitis. *Lab Invest* 2015; 95(7): 728-48.
- 3) Horimatsu T¹⁾, Sano Y²⁾, Tanaka S³⁾, Kawamura T⁴⁾, Saito S, Iwatate M²⁾ (²Sano Hosp), Oka S³⁾ (³Hiroshima Univ), Uno K⁴⁾ (⁴Kyoto Second Red Cross Hosp), Yoshimura K (Kobe Univ), Ishikawa H (Kyoto Prefectural Univ Med), Muto M¹⁾ (¹Kyoto Univ), Tajiri H. Next-generation narrow band imaging system for colonic polyp detection: a prospective multicenter randomized trial. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30(7): 947-54.
- 4) Goda K, Dobashi A, Yoshimura N, Kato M, Aihara H, Sumiyama K, Toyozumi H, Kato T, Ikegami M, Tajiri H. Narrow-band imaging magnifying endoscopy versus Lugol chromoendoscopy with pink-color sign assessment in the diagnosis of superficial esophageal squamous neoplasms: a randomised noninferiority trial. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 639462.
- 5) Saito Y¹⁾, Saito S, Oka S²⁾, Kakugawa Y¹⁾, Matsu-

moto M¹⁾ (¹Natl Cancer Ctr Hosp), Aihara H, Watari I²⁾, Aoyama T²⁾, Nouda S³⁾, Kuramoto T³⁾, Watanabe K⁴⁾, Ohmiya N⁵⁾, Higuchi K³⁾ (³Osaka Med Coll), Goto H⁵⁾ (⁵Nagoya Univ), Arakawa T⁴⁾ (⁴Osaka City Univ), Tanaka S²⁾ (²Hiroshima Univ), Tajiri H. Evaluation of the clinical efficacy of colon capsule endoscopy in the detection of lesions of the colon: prospective, multicenter, open study. *Gastrointest Endosc* 2015; 82(5): 861-9.

- 6) Ito K, Mitsunaga M, Arihiro S, Saruta M, Matsuoka M, Kobayashi H (Natl Cancer Inst), Tajiri H. Molecular targeted photoimmunotherapy for HER2-positive human gastric cancer in combination with chemotherapy results in improved treatment outcomes through different cytotoxic mechanisms. *BMC Cancer* 2016; 16: 37.
- 7) Ito K, Mitsunaga M, Nishimura T, Kobayashi H (Natl Cancer Inst), Tajiri H. Combination photoimmunotherapy with monoclonal antibodies recognizing different epitopes of human epidermal growth factor receptor 2: an assessment of phototherapeutic effect based on fluorescence molecular imaging. *Oncotarget* 2016; 7(12): 14143-52.

II. 総 説

- 1) 炭山和毅, 玉井尚人, 田尻久雄. 消化器内視鏡の教育・トレーニング 教育材料を用いた内視鏡医の養成. *消内視鏡* 2015; 27(4): 721-3.
- 2) Tamai N, Takeuchi Y (Osaka Med Ctr Cancer Cardiovascular Diseases), Tajiri H. Second-generation autofluorescence imaging for colorectal neoplasia. *Dig Endosc* 2015; 27(Suppl.1): 46.
- 3) 炭山和毅, 田尻久雄. 【消化器内視鏡治療・腹腔鏡下手術をめぐる】早期胃がんのESD. *日医師会誌* 2015; 144(4): 707-10.
- 4) 藤城光弘¹⁾, 田中信治¹⁾, 斎藤 豊¹⁾, 新保卓郎¹⁾, 石川秀樹¹⁾, 上村直実¹⁾, 飯石浩康¹⁾, 芳野純治¹⁾, 小原勝敏¹⁾, 上西紀夫¹⁾ (¹日本消化器内視鏡学会大腸ESDデータ検討委員会), 田尻久雄. 大腸ESDデータ検討委員会中間報告 先進医療として施行された大腸ESDの有効性と安全性に関する多施設共同研究(前向きコホート研究). *Gastroenterol Endosc* 2015; 57(6): 1411-26.
- 5) 郷田憲一, 土橋 昭, 田尻久雄. 【十二指腸腫瘍をどうする】表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍の内視鏡診断・内視鏡治療に関する国内多施設アンケート. *消内視鏡* 2015; 27(7): 1173-5.
- 6) 荒川廣志, 小山誠太, 月永真太郎, 安達 世, 炭山和毅, 田尻久雄, 河合良訓, 藤宮峰子 (札幌医科大).

【下咽頭・頸部食道表在癌の内視鏡診断と治療】下咽頭・頸部食道の解剖学 下咽頭と食道の境界はどこか. *消内視鏡* 2016; 28(1): 19-26.

- 7) Tanaka S¹⁾²⁾, Kashida H¹⁾, Saito Y¹⁾, Yahagi N¹⁾, Yamano H¹⁾, Saito S¹⁾, Hisabe T¹⁾, Yao T²⁾, Watanabe M¹⁾³⁾, Yoshida M⁴⁾, Kudo S¹⁾, Tsuruta O¹⁾, Sugihara K²⁾, Watanabe T²⁾, Saitoh Y¹⁾, Igarashi M¹⁾, Toyonaga T¹⁾, Ajioka Y²⁾ (²Japanese Soc Cancer Colon Rectum), Ichinose M¹⁾, Matsui T¹⁾³⁾, Sugita A³⁾ (³Japanese Soc Coloproctology), Sugano K⁴⁾ (⁴Japanese Soc Gastroenterology), Fujimoto K¹⁾, Tajiri H¹⁾ (¹Japan Gastroenterological Endoscopy Soc). JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc* 2015; 27(4): 417-34.
- 8) 郷田憲一, 土橋 昭, 原 裕子, 番 大和, 島本奈々, 樺 俊介, 小林雅邦, 千葉允文, 炭山和毅, 田尻久雄, 廣岡信一, 池上雅博. 【内視鏡観察-今と近未来】Barrett 食道表在癌の診断 IEE 拡大観察を含めた内視鏡診断. *消内視鏡* 2016; 28(3): 381-7.
- 9) 光永真人, 田尻久雄. 【内視鏡観察-今と近未来】近未来内視鏡 分子イメージング内視鏡の現状と展望. *消内視鏡* 2016; 28(3): 488-93.

III. 学会発表

- 1) 田尻久雄. (理事長講演) 日本消化器内視鏡学会の課題と今後求められる方向性. 第89回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋, 5月. [*Gastroenterol Endosc* 2015; 57(Suppl. 1): 496]
- 2) Tamai N, Sumiyama K, Tajiri H. (4th JGES-ASGE Joint symposium: Training system for gastrointestinal endoscopist) Differences in the endoscopic training programs between the US and Japan. 第89回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋, 5月. [*Gastroenterol Endosc* 2015; 57(Suppl. 1): 528]
- 3) Tajiri H. (Lecture) New technologies for the detection and characterization of early GI neoplasia. *Endolive Roma*. Rome, May.
- 4) Iwasaki T, Kato O, Komoike N, Sawada R, Ide D, Mitsunaga M, Saruta M, Arihiro S, Matsuoka M, Tajiri H. Visualization of endoscopically undetectable dysplasia in patients with ulcerative colitis following sensitization with oral 5-aminolevulinic acid. *DDW (Digestive Disease Week) 2015*. Washington, D.C., May.
- 5) Matsuda K, Suenaga D (St. Marianna Univ), Hayashi E, Abe T, Kawahara Y, Kato M, Tajiri H. How many cases would be required for a surgical resident to learn colonoscopy? -Analysis of 90% com-

- petency in colonoscopy for seventeen surgical residents supervised by expert endoscopists (gastroenterologists) in the high-volume endoscopy center. DDW (Digestive Disease Week) 2015. Washington, D.C., May.
- 6) 光永真人, 伊藤公博, 西村 尚, 田尻久雄. (シンポジウム 2 : がん根治を目指した内視鏡治療-限界と挑戦-) 蛍光分子イメージングをガイドとした光線治療法の開発. 第 100 回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京, 6 月. [Prog Dig Endosc 2015 ; 87(Suppl.) : 78]
 - 7) 角川康夫¹⁾²⁾, 斎藤 豊¹⁾²⁾, 斎藤彰一¹⁾, 岡 志郎¹⁾, 松本美野里¹⁾²⁾ (²国立がん研究センター中央病院), 相原弘之¹⁾, 亘 育江¹⁾³⁾, 青山大輝¹⁾³⁾, 能田貞治¹⁾⁴⁾, 倉本貴典¹⁾⁴⁾, 渡辺憲治¹⁾⁵⁾, 大宮直木¹⁾⁶⁾, 樋口和秀¹⁾⁴⁾ (⁴大阪医科大), 後藤秀実¹⁾⁶⁾ (⁶名古屋大), 荒川哲男¹⁾⁵⁾ (⁵大阪市立大), 田中信治¹⁾³⁾ (³広島大), 田尻久雄¹⁾ (¹大腸カプセル内視鏡治療スタディグループ). (シンポジウム 3 : あらたな内視鏡診断 modality - 現状と展望-) 大腸カプセル内視鏡の Per polyp sensitivity の検討 - 本邦における治療の後解析データを用いて -. 第 100 回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京, 6 月. [Prog Dig Endosc 2015 ; 87 (Suppl.) : 80]
 - 8) 光永真人, 炭山和毅, 小林正邦, 伊藤公博, 西村 尚, 岩崎哲良, 菰池信彦, 井出大資, 猿田雅之, 有廣誠二, 松岡美佳, 加藤智弘, 田尻久雄. (シンポジウム 3 : あらたな内視鏡診断 modality - 現状と展望-) 蛍光ブロープを用いた内視鏡分子イメージングの現状と今後の可能性. 第 100 回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京, 6 月. [Prog Dig Endosc 2015 ; 87(Suppl.) : 81]
 - 9) 伊藤善翔, 荒川廣志, 高見信一郎, 小林寛子, 斉藤恵介, 松本喜弘, 高倉一樹, 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, 小山誠太, 月永真太郎, 安達 世, 田尻久雄. (ワークショップ 2 : 内視鏡を活用したあらたな診療展開-十二指腸, 小腸-) Overt-ongoing OGIB 症例に対する緊急カプセル小腸内視鏡検査の有用性. 第 100 回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京, 6 月. [Prog Dig Endosc 2015 ; 87(Suppl.) : 93]
 - 10) 田尻久雄. (日本消化器内視鏡学会甲信越支部 50 周年記念講演会) 日本消化器内視鏡学会の現状と今後の進むべき道. 第 78 回日本消化器内視鏡学会甲信越支部例会. 松本, 6 月.
 - 11) Tajiri H. (特別講演) Endoscopic training system and JGES activities towards globalization. DEST 2015. Taipei, Aug.
 - 12) Tajiri H. Endoscopic Submucosal Dissection (ESD) in the treatment of early gastric cancer. 1st Annual East Meets West : a Gastrointestinal Medical and Surgical Symposium. Orlando, Sept.
 - 13) 田尻久雄. これからの内視鏡医療~内視鏡はどこまで進化しているのか. 学士会午餐会. 東京, 10 月. [学士会会報 2016 ; 917 ; 63-72]
 - 14) Kakugawa Y, Oka S, Saito S, Nouda S, Watanabe K, Ohmiya N, Aihara H, Matsumoto M, Watari I, Aoyama T, Kuramoto T, Hiiguchi K, Goto H, Arakawa T, Tanaka S, Saito Y, Tajiri H. Per polyp sensitivity of colon capsule endoscopy according to pathological diagnosis. UEG (United European Gastroenterology) Week 2015. Barcelona, Oct.
 - 15) 田尻久雄. (シンポジウム 4 : 気管食道科から次世代リーダーを育成する) 次世代リーダーの育成-日本消化器内視鏡学会における取り組み. 第 67 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会. 福島, 11 月.
 - 16) 田尻久雄. (特別講演) 日本消化器内視鏡学会の現状と今後の課題. 第 100 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会. 福岡, 12 月.
 - 17) Tajiri H. Innovation of therapeutic endoscopy- What will robotic technology bring in the future of endoscopy? APDW 2015. Taipei, Dec.
 - 18) Tajiri H. Robotic endoscopy-fact or fiction. Endoscopy Summit. Hyderabad, Feb.
 - 19) 松本美野里, 角川康夫, 斎藤 豊, 斎藤彰一, 岡志郎, 相原弘之, 亘 育江, 青山大輝, 能田貞治, 倉本貴典, 渡辺憲治, 大宮直木, 樋口和秀, 後藤秀実, 荒川哲男, 田中信治, 田尻久雄. (ワークショップ 9 : 大腸カプセル内視鏡の実地臨床) 大腸カプセル内視鏡における Per polyp sensitivity の検討 - 本邦における治療の後解析データを用いて -. 第 12 回日本消化器学会総会学術集会. 東京, 2 月.
 - 20) Tajiri H. New technologies for the detection and characterization of early GI neoplasia. 11th Curso Internacional de Endoscopia Digestiva. Bogota, Mar.

IV. 著 書

- 1) 吉田幸永, 荒川廣志, 田尻久雄. 第 1 章 : 解剖と内視鏡挿入法 A. 上部消化管内視鏡 2. スコープ挿入法 (前処置, sedation を含む). 田尻久雄, 小山恒男 (佐久医療センター) 編. 食道・胃・腫瘍診断 : 確実な鑑別・深達度診断のためのコツと Case Study : 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, 2015. p.16-9.
- 2) 望月恵子, 田尻久雄. 第 6 章 : 良性診断 6. 胃ポリープ. 田尻久雄, 小山恒男 (佐久医療センター) 編. 食道・胃・腫瘍診断 : 確実な鑑別・深達度診断のためのコツと Case Study : 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, 2015. p.379-81.

- 3) Muto M¹⁾, Hayashi T¹⁾ (¹Kyoto Univ), Goda K, Tajiri H, Inoue H (Showa Univ), Arima M (Saitama Cancer Ctr), Arima H (Arima Surgical-Gastrointestinal Clin), Tada M (Sainokuni Higashinomiya Med Ctr). Part II : Atlas of NBI : pharynx to esophagus 3. Overview. In : Muto M (Kyoto Univ), Yao K (Fukuoka Univ), Sano Y (Sano Hosp), eds. Atlas of endoscopy with narrow band imaging. Tokyo : Springer Japan, 2015. p.33-48.
- 4) Ezoe Y (Kyoto Univ), Muto M, Goda K, Ikegami M, Tajiri H. Part II : Atlas of NBI : pharynx to esophagus 5. Atlas of nonneoplastic lesions. In : Muto M (Kyoto Univ), Yao K (Fukuoka Univ), Sano Y (Sano Hosp), eds. Atlas of endoscopy with narrow band imaging. Tokyo : Springer Japan, 2015. p.53-77.
- 5) Muto M (Kyoto Univ), Inoue H (Showa Univ), Morita S (Kobe City Med Ctr General Hosp), Monma K¹⁾, Yano T (Natl Cancer Ctr Hosp East), Kataada C (Kitasatao Univ), Goda K, Tajiri H, Fujiwara J¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Komagome Hosp). Part II : Atlas of NBI : pharynx to esophagus 6. Atlas of neoplastic lesions. In : Muto M (Kyoto Univ), Yao K (Fukuoka Univ), Sano Y (Sano Hosp), eds. Atlas of endoscopy with narrow band imaging. Tokyo : Springer Japan, 2015. p.79-129.

先端医療情報技術研究講座

准教授 : 高尾 洋之 ICT 医療と脳神経外科
(脳神経外科より出向中)

教育・研究概要

近年, その発展がめざましい, ICT (Information and Communication Technology : 情報通信技術) を医療に用いることを目的に, 技術開発の基礎研究から臨床応用まで幅広く取り扱う講座である。

情報通信と接続するウェアラブルデバイスや AI (Artificial Intelligence) などの開発研究を行っている。健康管理から, 救急現場, 病院間ネットワーク, 慢性期医療としてのリハビリテーションと介護までの幅広い分野での ICT 医療を実践するための研究開発を行っている。

I. 研究詳細

1. 医療関係者間コミュニケーションアプリケーション研究開発

日本で初めてソフトとして保険収載された「Join」というソフトの研究開発を行っている。特に診断・治療までの時間が重要な脳卒中分野に関してコミュニケーションによる費用対効果などの検討を研究として実施しています。

2. 健常サポートアプリケーションの研究開発

「MySOS」というソフトの研究開発を行っている。緊急時に, 周りの人に助けを求めたり, 成人・子供緊急マニュアルを見て病院にいくかの判断のサポートとして用いられる。今後, 病院との連携を目指した開発を行っている。

3. IoT 開発 (スマートフォンで血圧計等)

ビックデータの収集として, IoT でのウェアラブルデバイスの開発を進めている。腕時計型血圧計やバンド型脳波計の開発で, スマートフォンからクラウドに沢山の個人の医療情報を蓄え, 病気を防ぐという観点での開発を進めている。

4. 携帯電波影響

医療機器へのスマートフォンの影響に関して研究を行っている。医療現場でスマートフォンを使用することで, 本当に問題がないかを確認する研究で, 論文発表を行っている。

5. 医療機器開発 (頭蓋内ステント等)

医療機器の開発の相談や実際に頭蓋内ステントの開発などを行っている。現在, 日本の医療機器産業は, 輸入に多く依存している。そこで, 日本の医療

産業が自給自足で行えるように、様々なサポートから、実際の医師主導治療まで行うことにより、国内の医療産業の発展に寄与することを最終目的としている。

6. ICT 医療導入

ICTの医療導入に関する様々な研究を行っている。看護業務、介護業務の様々な観点でICTを用いれば業務効率が改善されるといわれており、実際に使用されている。

7. ロボットを用いた医学的影響

Pepperを用いて、ロボットと人との対話に関する研究も行っている。ロボットをみて、触れて何が医療現場で変わるかの研究を行っている。

「点検・評価」

ICTを大学において推進することを目的に本講座で研究を実施している。本年度はPHSから携帯（スマートフォン）に変更を含めたICT医療の推進を実施するためにICT推進会議が発足し、無事に11月に導入を実施し、現在も様々な問題を解決しながら、大学の運営をサポートしている。

また、携帯電話の医療機器に対する影響に関しても研究を実施し、論文にまとめているところである。さらに、大学の理事会で承認を受けているICTロードマップに従い看護部におけるスマートフォン医療活用研究や、病院におけるICTの導入実施のための機器の構成や費用対効果の研究、ICTを用いた栄養学、ICTを用いたウェアラブルの開発、脳卒中・救急医療現場におけるICTの導入の予後や費用対効果等を講座発足の初年度活動として取り組みを始めた。

来年度は、ICT医療の研究評価を始め、病院への効率のいいICTの導入やウェアラブルの開発を現実化、看護業務の効率化実施、脳卒中・救急医療現場のICT医療の研究実施等の構想フェーズから実施フェーズに移しながら研究の推進を実施していくことを目標としている。さらに、日本の国策からも、ICT医療が進んでいくことが予想されて、様々な研究課題を実施することが必要と考え、ひとつひとつを検討し日本でのICT医療の拠点になれるように進めていきたい。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

1) 高尾洋之, 郭 樟吾, 石橋敏寛, 結城一郎, 入江是明, 森 良介, 菅 一成, 西村健吾, 渡邊充祥, 神林幸直, 大橋洋輝, 村山雄一。(特別企画「スポンサー

ズシンポジウム 人づくり:手術安全管理」) ICTを用いた脳卒中治療の地域連携医療. 第24回脳神経外科手術と機器学会(CNTT2015). 大阪, 4月.

2) Takao H, Suzuki T, Masuda S, Kadokura S, Shinohara K, Yamamoto M, Nohamed A, Dahmani C, Tateshim S, Vinuela F, Murayama Y. Current topics for CFD. SIEMENS. Taipei, June.

3) Takao H. Empowering the information flow for next level healthcare. eHealth2015. Castres, July.

4) Takao H, Ishibashi T, Yuki I, Kaku S, Kan I, Nishimura K, Mori R, Watanabe M, Kanbayashi Y, Yeh Y, Irie K, Sakano T, Arita H, Oobatake T, Murayama Y. The new app to support decision making during stroke emergencies. SNIS (Society of Neuro-Interventional Surgery) 12th Annual Meeting. San Francisco, July.

5) 高尾洋之, 竹下康平, 石橋敏寛, 村山雄一。(シンポジウム I : 救急搬送と初期対応「少しでも早く再開通するための努力, もっとできるはず」) Telemedicineの現状と日本におけるICT医療. 第34回 The Mt.Fuji Workshop on CVD. 神戸, 8月.

6) 高尾洋之, 石橋敏寛, 結城一郎, 郭 樟吾, 菅 一成, 西村健吾, 渡辺充祥, 鈴木倫明, 入江是明, 村山雄一。(シンポジウム 14 : 未破裂脳動脈瘤治療におけるデータの活用と現実) ビックデータベースからみた未破裂脳動脈瘤の増大率. 日本脳神経外科学会第74回学術総会. 札幌, 10月.

7) Suzuki T, Takao H, Suzuki T, Kan I, Nishimura K, Kaku S, Ikeuchi S, Dahmani C, Fujii Y, Murayama Y. Predicting thin-walled regions in unruptured cerebral aneurysms using computational fluid dynamics modeling. WFITN 2015 (World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology 13th Congress). Gold Coast, Nov.

8) 高尾洋之。(モーニングセミナー 2 : スマートフォンを用いたICT医療) ICT医療最前線~iPhoneを使って~. 第31回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 岡山, 11月.

9) 高尾洋之。スマートフォンから変わる医療. 第61回日本宇宙航空環境医学会大会. 東京, 11月.

10) Takao H. Bringing mobile clouds in medical ICT & healthcare. 3rd Annual Global Health Conference. Kaohsiung, Nov.

11) 高尾洋之, 橋本雄幸, 安岡博之。(地域医療セッション~医療介護連携(SNS等)は如何にすべきか~) スマートフォンと医療~SNSを使った取り組み~. 平成27年度日本医師会医療情報システム協議会. 東京, 2月.

12) 藤村宗一郎¹⁾, 高尾洋之, 渡邊充祥, 鈴木貴士¹⁾,

篠原孔一¹⁾, 高山 翔¹⁾, 鈴木倫明, ダフマニシヘブ, 石橋敏寛, 守 裕也¹⁾, 村山雄一, 山本 誠¹⁾ (¹東京理科大). コイル塞栓治療された脳動脈瘤に対する ANSYS を使用した血流解析. ANSYS Convergence-2015 Japan Conference-. 東京, 9 月.

- 13) Fujimura S¹⁾, Takao H, Watanabe M, Dahmani C, Mamori H¹⁾, Murayama Y, Yamamoto M¹⁾ (¹Tokyo Univ Sci). (CARD2: Computational cardiovascular modelling and blood flow) Investigation on risk factors for Investigation on risk factors for cerebral aneurysm recanalization after coil embolization using CFD. ICCB 2015 (6th International Conference on Computational Bioengineering). Barcelona, Sept.
- 14) 藤村宗一郎¹⁾, 高尾洋之, 渡邊充祥, 守 裕也¹⁾, 山本 誠¹⁾ (¹東京理科大), 村山雄一. 塞栓後脳動脈瘤の再開通発生に関する CFD 解析による研究. 日本機械学会第 93 期流体工学部門講演会. 東京, 11 月.
- 15) 藤村宗一郎¹⁾, 高尾洋之, 渡邊充祥, 鈴木貴士¹⁾, 篠原孔一¹⁾, 高山 翔¹⁾, 鈴木倫明, ダフマニシヘブ, 守 裕也¹⁾, 石橋敏寛, 山本 誠¹⁾ (¹東京理科大), 村山雄一. (ポスター (発表なし)) 再開通症例に対する CFD 解析と治療方針への活用. 第 31 回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 岡山, 11 月.
- 16) Fujimura S¹⁾, Takao H, Watanabe M, Suzuki T¹⁾, Shinohara K¹⁾, Takayama S¹⁾, Suzuki T, Dahmani C, Mamori H¹⁾, Ishibashi T, Yamamoto M¹⁾ (¹Tokyo Univ Sci), Murayama Y. Estimation of recanalization for cerebral aneurysms after coil embolization by computational fluid dynamics analysis. 12th Interdisciplinary Cerebrovascular Symposium, Intracranial Stent Meeting (ICS) 2015. Gold Coast, Nov.

総合医科学研究センター

センター長 大橋 十也

遺伝子治療研究部

教授：大橋 十也 小児科学, 遺伝子治療, 先天代謝異常症
准教授：小林 博司 小児科学, 遺伝子治療, 先天代謝異常症

教育・研究概要

I. 始めに

当研究部は例年通り、ライソゾーム蓄積症(LSD)、難治性癌など、治療法がない、もしくはあっても著しく、その効果が不十分である疾患の新規治療法の開発などを行なった。当研究部のミッションとしては動物などを用いた新規シーズの開発ならびに、その臨床応用である。

II. LSDの酵素補充療法(ERT)における免疫寛容導入

我々は以前よりLSDの中のファブリー病、ポンペ病を中心にERT中に生じる酵素製剤に対する免疫応答が治療効果を減弱すること、そしてその免疫応答を減弱させる免疫寛容導入方法を研究開発してきた。免疫寛容導入では、抗CD3抗体や酵素の経口投与が有用であることを既に報告した。今回は既に米国などで承認されているB細胞に対する抗体である、抗BLyS(B cell activating factor)抗体を投与することによりファブリー病ERTにおいて酵素製剤に対する免疫応答が抑制されることを明らかにした。

III. レンチウイルスベクターシステムなどを用いたLSDの遺伝子治療

我々はライソゾーム病の中でもムコ多糖症(MPS)とクラッペ病を中心に遺伝子治療研究に取り組んでいる。

ムコ多糖症II型(MSP II)に関しては、昨年度自己由来の造血幹細胞に欠損酵素iduronate-2-sulfatase(IDS)を発現するレンチウイルスベクターを感染させて自己に戻すex-vivo gene therapyの

モデルとして8週齢のモデルマウスから抽出した造血幹細胞にIDS発現遺伝子を組込んだ組換えレンチウイルスを感染させ、放射線照射したレシピエントマウスに静脈注射し遺伝子導入する方法で、末梢血において長期に正常の10~15倍に昇る酵素発現を実現し、中枢での酵素発現、蓄積基質の減少、行動の正常化が見られたことを報告した(Wakabayashi T, et al. Hum Gen Ther 2015; 26(6): 357-66)。また整形外科との共同研究として、8週齢のMSP II型モデルマウスの骨系統を正常群と比較解析し、病理学的に単位骨量、骨梁数の増加、間隙の減少、幅の不変が見られ、また骨強度試験では破断エネルギー、最大荷重ともに正常を上回っており、骨密度の増加も見られた。つまり正常よりも骨内部が緻密でかつ強度が高いことが示唆され、遺伝子治療介入を行うことで、これらがどう変化するかを追跡調査している。

MPS VII型に対しては新生児モデルマウスの顔静脈に組換えレンチウイルスを静脈注射することで、中枢、心、肝、脾、腎といった重要臓器での酵素発現、オートファジービルドアップの改善、中枢神経系で30週という長期にわたるレンチウイルスベクターコピーの発現が確認され、現在論文化している。

クラッペ病に対しても同様に組換えレンチウイルス新生児モデルマウス注射により発症時期を遅らせ、生命予後の改善、中枢の基質の減少も実現している。またモデルマウス由来の神経系細胞株を用いてZinc Finger Nuclease systemによる遺伝子編集を試み、in vitro levelでの酵素活性上昇、基質蓄積の低下を確認している。これを応用しモデルマウス由来iPS細胞で遺伝子編集を試み、神経系細胞に分化させる方向で実験を進めている。

IV. ヒト造血幹細胞が移植可能なMSP IIマウスの作成

我々はMSP IIの造血幹細胞を標的とした遺伝子治療法の開発を行なっている。現在のマウスでの結果をヒトへトランスレーションすべくヒト造血幹細胞が移植出来るヒト化MSP IIマウスの作成を行なった。NOGマウスは、以前よりヒト造血細胞移

植に使われていた NOD/SCID マウスと IL-2 レセプター γ 鎖ノックアウトマウスを掛け合わせるにより実験動物中央研究所で開発されたよりヒト造血幹細胞が移植可能なマウスである。我々は遺伝子編集技術 (CRISPR/Cas9) を用いて NOG マウス受精卵の IDS 遺伝子をノックアウトした。現在、出生したマウスの解析を行っている。

V. プロテアソーム阻害剤を用いたポンペ病の新規治療法開発

これまで我々は、ポンペ病に対する新規治療薬としてプロテアソーム阻害剤の可能性を見出し、臨床で使用可能な同薬剤であるボルテゾミブを用いてその有効性の検討を行ってきた。従来の検討は、主として培養細胞を対象に行ってきたが、生体への有効性を解析するため、本年度はミスセンス変異型の新規ポンペ病モデルマウスの作成を行い、同マウスに対するボルテゾミブの有効性について検討した。新規モデルマウスについては、M519V 変異を導入したヒトの酸性 α グルコシダーゼ (GAA) 遺伝子を発現するトランスジェニックマウスを作成し、GAA 欠損マウスと交配することで作成した。作成したポンペ病モデルマウスにボルテゾミブを投与した結果、今回検討した濃度域では心臓において有意な GAA 活性の上昇が認められた一方で、骨格筋では有意な変化は認められなかった。以上の結果より、ボルテゾミブは生体においても GAA の安定化作用を有することが明らかとなり、心筋は骨格筋よりもボルテゾミブに対する感受性が高いことが示唆された。

VI. MSP II に治療効果を有する低分子化合物の探索

近年、複数のライソゾーム病において低分子化合物を用いたケミカルシャペロン療法の開発が進められている。しかし、本邦で最も患者数の多い MSP II に対しては、未だシャペロン作用を有する化合物が見出されていない状態である。そこで我々は、MSP II の原因遺伝子である IDS の基質の一つであるヘパリンの分解産物に着目し、同糖のシャペロン作用について解析を行った。その結果、ヘパリン由来二糖は濃度依存的に組換え IDS の熱変性を抑制することが明らかとなり、患者由来細胞に投与すると IDS 活性を改善することが判明した。以上より、ヘパリン由来二糖は IDS に対するシャペロン候補物質として機能する可能性が考えられた。

VII. ファブリー病末梢神経症状の病態メカニズムの解明と遺伝子治療法の開発

ファブリー病は 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遺伝病である。GLA 酵素活性の低下によりその基質である Gb3 が細胞に蓄積し体の様々な箇所に症状が出現する。小児～青年期のファブリー病患者は末梢神経症状 (灼熱痛や感覚鈍麻症状) を発症する 경우가多く同モデルマウスも末梢神経症状を示す。ファブリー病末梢神経障害は小径神経の脱落によって発症すると考えられているがその脱落メカニズムは不明であり、GLA の ERT を行ってもこの症状への効果は限定的である。我々は hGLA 遺伝子搭載アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを開発した。ファブリー病末梢神経症状に対する遺伝子治療法の開発を目指し AAV ベクターを用いたファブリー病モデルマウスの治療を試みた。方法：マウスにウイルスを $5 \times 10 \sim 11$ vgc/Kg 静注した。投与後 3 週間飼育した後マウスの行動学的解析や各組織の酵素活性の変化を解析した。結果：大脳と小脳では AAV9 治療群は殆ど GLA 酵素活性値の上昇を示さず、AAVrh10 治療群では僅かに上昇した。DRG では AAV9, AAVrh10 治療群ともに僅かに GLA 酵素活性値が上昇した。von-Frey 試験では治療群と無治療群に大きな差はなかった。考察：AAV の静注では頭部へのウイルス感染が難しかった。AAV の静注により DRG ではモデルマウスの GLA 酵素活性値の上昇がみられたが行動学的には無処理群と変化がなかったため、行動の改善には更なる酵素活性の上昇が必要と思われる。神経系へのウイルス感染を高めるために投与ウイルスの増量や極早期にウイルス投与をする必要があるかもしれない。

VIII. 難治性消化器癌に対する NF- κ B 阻害剤を用いた抗腫瘍効果の検討及び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。現在は膵癌に対する放射線併用のメシル酸ナファモスタット投与の抗腫瘍効果の検討を行っており、良好な結果が得られている。現在の切除不能膵臓癌の標準治療はGEM/S-1療法またはGEM/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やリコンビナントトロポモジュリンに着目し、膵癌に対するその抗腫瘍効果についても検討中である。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、膵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。

「点検・評価」

新規治療法の開発のための基礎シーズの検索は一部を除き大半の研究で順調に進んだ。今後はこれらのシーズをどう臨床応用して行くかが重要な課題である。レンチウイルスを静脈内投与しLSDを治療する研究は、かなり長い間行われており、そろそろ論文文化が必要であろう。また新生児時期にレンチウイルスを静脈内投与するという臨床的妥当性の検証をするべきである。疾患iPSを遺伝子編集の技術で治療することは有益な研究であるが最終的なアウトプットを明確にする必要がある。MSP IIの造血幹細胞を標的とした、遺伝子治療法の研究に関しては現在、臨床研究を行うべく準備を進めている。その一環としてヒト造血幹細胞が移植可能なMSP IIマウスの作成を行ったのは評価できる。ただ非臨床試験だけでも数億円の費用がかかるため、このあたりの資金を同捻出するのが今後の問題である。公的研究費の獲得を目指しているが獲得が出来なかった場合も製薬会社が興味を示してくれ最終的な治験への契約が開始されている。ポンベ病のボルテゾミドに治療は、癌に使用される薬であり副作用の問題が、そして注射薬であることを踏まえると酵素補充療法に対する優位性を明らかにする必要があるであ

ろう。MSP IIの低分子化合物の開発はまだ培養細胞レベルでの検討であり、今後は動物での実験が必要になる。またファブリー病の痛みに対する遺伝子治療は非常に魅力的な課題であるが、有意な結果が得られていない。益々の研究努力が必要であろう。難治性消化器癌に対する基礎研究は臨床研究も同時に進んでおり順調に経緯している。今後は承認を目指して行く戦略を立てるべきであろう。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kato S¹), Yabe H¹), Takakura H¹) (¹Tokai Univ), Mugishima H²), Ishige M²) (²Nihon Univ), Tanaka A (Osaka City Univ), Kato K³), Yoshida N³) (³Japanese Red Cross Nagoya Hosp), Adachi S (Kyoto Univ), Sakai N⁴), Hashii Y⁴) (⁴Osaka Univ), Ohashi T, Sasahara Y (Tohoku Univ), Suzuki Y (Gifu Univ), Tabuchi K (Komagome Hosp). Hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of metabolism: a report from the Research Committee on Transplantation for Inborn Errors of Metabolism of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare and the Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Pediatr Transplant* 2016; 20(2): 203-14.
- 2) Shimada Y, Wakabayashi T, Akiyama K, Hoshina H, Higuchi T, Kobayashi H, Eto Y (Inst Neurological Disorders), Ida H, Ohashi T. A method for measuring disease-specific iduronic acid from the non-reducing end of glycosaminoglycan in mucopolysaccharidosis type II mice. *Mol Genet Metab* 2016; 117(2): 140-3.
- 3) Shirai Y, Shiba H, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Uwagawa T, Ohashi T, Yanaga K. Dual inhibition of nuclear factor kappa-B and Mdm2 enhance the antitumor effect of radiation therapy for pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2016; 370(2): 177-84.
- 4) Wakabayashi T, Shimada Y, Akiyama K (Kitasato Univ), Higuchi T, Fukuda T, Kobayashi H, Eto Y (Inst Neurological Disorders), Ida H, Ohashi T. Hematopoietic stem cell gene therapy corrects neuropathic phenotype in murine model of Mucopolysaccharidosis type II. *Hum Gene Ther* 2015; 26(6): 357-66.
- 5) Sato Y, Kobayashi H, Higuchi T, Shimada Y, Era T¹), Kimura S¹) (¹Kumamoto Univ), Eto Y (Inst Neurological Disorders), Ida H, Ohashi T. Disease modeling and lentiviral gene transfer in patient-spe-

cific induced pluripotent stem cells from late-onset Pompe disease patient. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2015; 2: 150-23.

6) Shirai Y, Shiba H, Sakamoto T, Horiuchi T, Haruki K, Fujiwara Y, Futagawa Y, Ohashi T, Yanaga K. Preoperative platelet to lymphocyte ratio predicts outcome of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreatic resection. *Surgery* 2015; 158(2): 360-5.

II. 総説

1) 大橋十也. 【遺伝子治療の臨床展開】 遺伝性白質ジストロフィーに対する造血幹細胞遺伝子治療. *血液フロンティア* 2015; 25(5): 613-23.

2) 大橋十也. 第6章: 先天代謝異常症 Pompe 病. 水口 雅 (東京大), 市橋 光 (自治医科大), 崎山 弘 (崎山小児科) 総編集. 今日の小児治療指針. 第16版. 東京: 医学書院, 2015. p.221.

3) 大橋十也, 埜中征哉 (国立精神・神経医療研究センター病院), 神田 隆 (山口大). 【酵素補充療法】よくわかる酵素補充療法. *Brain Nerve* 2015; 67(9): 1081-9.

III. 学会発表

1) 大橋十也. (教育講演 12: 代謝性神経疾患の病態解明と Disease Modifying Therapy の開発) ファブリー病に対する酵素補充療法の現状と今後の展望. 第56回日本神経学会学術大会. 新潟, 5月.

2) 大橋十也. ファブリー病診断治療ハンドブック 2015 の概要. 第11回日本ファブリー病フォーラム. 東京, 7月.

3) 大橋十也. ファブリー病の診断と治療. 第581回八戸胸部疾患懇話会. 八戸, 10月.

4) 大橋十也. ファブリー病の診断と治療. 北河内遺伝性疾患セミナー. 大阪, 10月.

5) 大橋十也. (講演 2) いま世界で臨床応用が行われている遺伝子治療について. 第4回先天代謝異常症患者会フォーラム. 東京, 11月.

6) 大橋十也. 第2部: AADC 欠損症に対する遺伝子治療 代謝・神経疾患に対する遺伝子治療の現状と将来. 小児難治性疾患に対する遺伝子治療シンポジウム. 東京, 1月.

7) 大橋十也. ライソゾーム病遺伝子治療. 2016 若手医師育成セミナー. 東京, 1月.

8) 大橋十也. ライソゾーム病の新しい治療法. 第10回埼玉酵素補充療法研究会. 大宮, 3月.

9) Kobayashi H. Medical care and gene therapy for genetic disease, its present and future: Lysosomal Storage Disorders (LSDs). 第21回日本遺伝子治療

学会学術集会. 大阪, 7月.

10) 小林博司. (シンポジウム 1: 脳を標的とした先天代謝異常症の治療戦略) ウイルスベクターを用いた先天性代謝異常症の遺伝子治療. 第57回日本先天代謝異常学会総会. 大阪, 11月.

11) Sato Y, Kobayashi H, Shimada Y, Ida H, Eto Y, Ohashi T. Direct reprogramming of fibroblast allows live-cell imaging of autophagic buildup in Pompe disease skeletal myoblast. ASGCT (American Society Gene & Cell Therapy) 18th Annual Meeting. New Orleans. May.

12) Sato Y, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Eto Y. Metabolomic profile of Pompe disease iPSC derived cardiomyocyte reveals oxidative stress and mitochondrial dysfunction are associated with cardiac and skeletal pathology of Pompe disease. ISSCR (International Society for Stem Cell Research) 2015 Annual Meeting. Stockholm. Jun.

13) Shirai Y, Shiba H, Uwagawa T, Saito N, Sugano H, Horiuchi, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Ohashi T, Yanaga K. (Poster) Inhibition of nuclear factor Kappa-B enhances the antitumor effect of combination treatment with gemcitabine and Nab-Paclitaxel for pancreatic cancer cells. ISAGO (International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists) Continuing Medical Education: Advanced Post-Graduate Course in Tokyo 2015. Tokyo. Jun.

14) Sato Y, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. High efficiency lentiviral gene transfer to pluripotent stem cell allows disease modeling and phenotypic correction of late-onset Pompe disease iPSC. 第21回日本遺伝子治療学会学術集会. 大阪, 7月.

15) Shirai Y, Uwagawa T, Shiba H, Horiuchi T, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Ohashi T, Yanaga K. Inhibition of nuclear factor Kappa-B enhances the antitumor effect of combination treatment with gemcitabine and Nab-Paclitaxel for pancreatic cancer cells. 46th World Congress of Surgery. Bangkok, Aug.

16) Hoshina H, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Sulfated disaccharide from heprin are chaperone candidate for treatment of mucopolysaccharidosis type II. SSIM (Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism) 2015. Lyon. Sept.

17) Shimada Y, Fukuda T, Nishimura E, Hoshina H, Kobayashi H, Higuchi T, Ida H, Ohashi T. Development of missense murine model of Pompe disease.

SSIM (Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism) 2015. Lyon. Sept.

- 18) Akiyama K, Shimada Y, Higuchi T, Yokoi T, Yokoi K, Kobayashi H, Ida H, Ishii M, Ohashi T. The therapeutic efficacy of bone marrow transplantation from heterozygous donor in mucopolysaccharidosis type II mice. SSIM (Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism) 2015. Lyon. Sept.
- 19) Shirai Y, Shiba H, Uwagawa T, Saito N, Sugano H, Horiuchi T, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Ohashi T, Yanaga K. (Integrated oral presentations session I) Recombinant thrombomodulin suppresses tumor growth of pancreatic cancer in mice by inhibition of NF- κ B. 11th Annual Academic Surgical Congress. Jacksonville, Feb.
- 20) Horiuchi T, Shiba H, Saito N, Shirai Y, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Uwagawa T, Ohashi T, Yanaga K. (Integrated oral presentations session II) Nafamostat mesilate suppresses NF- κ B activation and enhances antitumor effect of gemcitabine plus nab-paclitaxel therapy for pancreatic cancer. 11th Annual Academic Surgical Congress. Jacksonville, Feb.

V. その他

- 1) 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究班編. 診断の手引きに準拠したムコ多糖症診療マニュアル. 東京：診断と治療社，2016.
- 2) 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業ライソゾーム病に関する調査研究班編. ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病診断の手引き. 東京：診断と治療社，2015.

悪性腫瘍治療研究部

教授：本間 定 腫瘍免疫学
准教授：小井戸薫雄 消化器病学
(内科学講座(消化器・肝臓内科)より出向中)
講師：伊藤 正紀 分子生物学
講師：赤崎 安晴 中枢神経悪性腫瘍
(脳神経外科学講座より出向中)

教育・研究概要

I. 膠芽腫における免疫原性変異抗原の探索

悪性腫瘍治療研究部は脳神経外科と共同で膠芽腫に対する樹状細胞/腫瘍細胞ワクチン療法を行ってきた。この治療法により生存期間の延長を認めたが、この治療法の効果を事前に予測するような因子はない。近年、腫瘍免疫療法の抗腫瘍効果には、腫瘍細胞の遺伝子変異に由来する腫瘍変異抗原が関与することがわかってきた。そこで、樹状細胞/腫瘍細胞ワクチン療法を行った患者を対象に腫瘍変異抗原の探索や遺伝子発現解析を行い、治療法の効果に関連する因子を解析した。腫瘍変異抗原の探索は、次世代シーケンサーを用いた全エクソン解析と全トランスクリプトーム解析で行った。発現している遺伝子の変異情報から変異型タンパク質配列を取得し、HLA との結合の強い変異型ペプチドを予測し、これを腫瘍変異抗原候補とした。腫瘍変異抗原候補は治療効果に関わらずどの症例でも40程度検出された。また、全例に共通な腫瘍変異抗原候補も複数見つかったが、治療効果が認められた群だけに共通の腫瘍変異抗原は見つからなかった。遺伝子発現解析の結果から、治療効果が認められた群ではMHCクラスII分子の発現が高いことが分かった。これらのことから、樹状細胞/腫瘍細胞ワクチン療法の効果には、コンピュータ解析で予測した腫瘍変異抗原候補の数や特定の腫瘍変異抗原の有無よりもMHCクラスII分子の発現が関与している可能性が考えられた。今後、腫瘍変異抗原候補の抗腫瘍効果の確認や樹状細胞/腫瘍細胞ワクチン療法でのMHCクラスII分子の機能などの解析を行っていく予定である。

II. Nafamostat の腫瘍細胞におけるインターフェロン- γ (IFN- γ) 誘導性 programmed cell death ligand-1 (PD-L1) の発現抑制効果の研究

腫瘍細胞に発現するPD-L1は活性化リンパ球上に発現するprogrammed death-1 (PD-1) と結合するとTリンパ球を不活化し、腫瘍細胞の免疫逃

避に重要な役割を果たす。殺腫瘍細胞活性を示す活性化Tリンパ球は腫瘍細胞を攻撃する際、IFN- γ を産生するが、このIFN- γ により腫瘍細胞にはPD-L1の発現が強く誘導される。従って、IFN- γ 誘導性PD-L1の発現抑制は腫瘍細胞の免疫逃避を妨げ、生体の免疫反応による腫瘍排除を促進する可能性がある。われわれは、前年度 serine protease inhibitor の一種である nafamostat mesilate (NM) がIFN- γ 誘導性PD-L1の発現を強力に抑制することを見出した。T細胞免疫反応に必須のHLA class I分子もPD-L1と同様にIFN- γ により強い発現増強が誘導されるが、NMはIFN- γ によるHLA class Iの発現誘導を抑制せず、それを裏付けるようにNMはIFN- γ によるSTAT1、IRF1の活性化に全く影響を及ぼさないことが判明した。今後は、NMのPD-L1発現抑制効果のユニークな作用機序の解明と臨床応用に向けた動物実験を行う予定である。

Ⅲ. 抗原提示細胞成熟化を促進するTLR4活性化モチーフの導入人工抗原作成の研究

強力な免疫を誘導するワクチンにはアジュバントが必須である。アジュバントは抗原提示細胞への抗原取込を促進する物離アジュバントと、抗原提示細胞を成熟化させる信号アジュバントに機能面から分ける事ができる。我々はアジュバントを使用しないワクチンを作成するために、TLR4を活性化する機能を持つペプチドモチーフを結合した人工抗原を作成した。抗原のC末端に3つのTLR4活性化モチーフを組み込んだ人工抗原は、抗原提示細胞のTLR4を介してNF- κ Bシグナルを活性化した。また、人工抗原は炎症性サイトカインTNF- α の産生と副刺激分子CD40の発現を誘導する事から、抗原提示細胞を成熟化する能力がある事が示唆された。

Ⅳ. 進行膵癌患者血中可溶性PD-L1と血中免疫細胞に発現するPD-L1の意義に関する研究

前年度の研究により進行膵癌患者血中には健常人に比較して有意に高値の可溶性PD-L1 (sPD-L1)が存在することを明らかにした。さらに、Flow cytometry解析により同じ進行膵癌患者血中の免疫担当細胞にも高いPD-L1の発現が認められ、特に進行膵癌患者のCD4⁺T細胞の約25%には高いPD-L1の発現が見られた。PD-L1の発現はCD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞、NK細胞の順に高い発現が認められたが、B細胞、単球にはPD-L1の発現は殆ど認められなかった。患者と健常者のCD4⁺T細胞を単離して短期培養すると、その培養上清にはsPD-L1の

存在が認められた。このことから、患者血中のCD4⁺T細胞などの免疫細胞がsPD-L1の産生細胞となっている可能性が示唆された。sPD-L1が進行膵癌の病態形成にどのように関与しているかを明らかにしていく。

Ⅴ. 進行肺癌患者血中の可溶性PD-L1の測定とその臨床的意義の研究

都立駒込病院呼吸内科との共同研究で進行肺癌患者の血中sPD-L1の測定をELISAを用いて行った。対象は肺腺癌73例、扁平上皮癌7例、大細胞癌1例、小細胞癌15例の計96例である。測定の結果、sPD-L1高値群は低値群に比較して有意に生存期間が短いことが明らかとなり、血中sPD-L1は進行肺癌の予後予測因子となりうる可能性が示された。血中sPD-L1の肺癌患者に対する免疫抑制などの機能的意義を明らかにしていく。

「点検・評価」

腫瘍免疫学は免疫チェックポイント阻害療法やCART療法が発表された2013年を区切りに大きな変貌を遂げた。すなわち、遺伝子変異により生じたネオアンチゲンなど抗原性の強い腫瘍抗原を発現する腫瘍に対しては生体の免疫系は自然発生的に強い免疫反応を示しており、生体恒常性を保つ意味からもこの抗腫瘍免疫活性は免疫チェックポイント機構により抑制されている。従って、抗腫瘍免疫のブレーキとなる免疫チェックポイント機構の遮断が各種悪性腫瘍に対して予想をはるかに超えた高い治療効果を示す事例が数多く示され、免疫チェックポイント阻害療法は急速に現代医療界に進展していった。かつて治療上重要視された腫瘍抗原に対する免疫反応の活性化の促進は再検討を強いられ、腫瘍免疫学には大きなパラダイムシフトが訪れたといえる。一方、免疫チェックポイント阻害療法には重篤な副作用を生ずるリスクがあり、自己免疫機構の活性化がその根底にある可能性が示されている。このような腫瘍免疫学に関する激しい潮流の変化や、あふれ出る新知見にキャッチアップした研究を行っていくことは容易ではない。なにより、この大きなパラダイムシフトの中で、どのような独自性、新規性を打ち出していけるかは大きな課題である。当研究室は旧来の癌免疫療法の研究から得られた多くの知見の中から将来に結び付くものを選択し、独自の研究として発展させていく必要性に迫られているといえる。このような意味からは、本年度は新しい研究の方向へスタートを切った時期といえる。さらなる研究の発展

と迅速な社会への報告が必須といえる。また、免疫チェックポイント療法の奏功バイオマーカーの探索研究が臨床科との共同研究で開始された点は貴重なことであり、根気強い継続と思いついた発想の転換を要すると考えられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takakura K, Koido S, Kan S, Yoshida K, Mori M, Hirano Y, Ito Z, Kobayashi H, Takami S, Matsumoto Y, Kajihara M, Misawa T, Okamoto M (Kitasato Univ), Sugiyama H (Osaka Univ), Homma S, Ohkusa T, Tajiri H. Prognostic markers for patient outcome following vaccination with multiple MHC class I/II-restricted WT1 peptide-pulsed dendritic cells plus chemotherapy for pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2015; 35(1) : 555-62.
- 2) Komita H, Koido S, Hayashi K, Kan S, Ito M, Kamata Y, Suzuki M, Homma S. Expression of immune checkpoint molecules of T cell immunoglobulin and mucin protein 3/galectin-9 for NK cell suppression in human gastrointestinal stromal tumors. *Oncol Rep* 2015; 34(4) : 2099-105.
- 3) Kan S, Koido S, Okamoto M (Kitasato Univ), Hayashi K, Ito M, Kamata Y, Komita H, Ishidao T (Tella), Nagasaki E, Homma S. Gemcitabine treatment enhances HER2 expression in low HER2-expressing breast cancer cells and enhances the antitumor effects of trastuzumab emtansine. *Oncol Rep* 2015; 34(1) : 504-10.
- 4) Takakura K, Shibasaki Y¹⁾, Yoneyama H¹⁾, Fujii M¹⁾, Hashiguchi T¹⁾ (¹Stelic Institute & Co.), Ito Z, Kajihara M, Misawa T, Homma S, Ohkusa T, Koido S. Inhibition of cell proliferation and growth of pancreatic cancer by silencing of carbohydrate sulfotransferase 15 in vitro and in a xenograft model. *PLoS One* 2015; 10(12) : e0142981.
- 5) Kan S, Koido S, Okamoto M (Kitasato Univ), Hayashi K, Ito M, Kamata Y, Komita H, Nagasaki E, Homma S. Up-regulation of HER2 by gemcitabine enhances the antitumor effect of combined gemcitabine and trastuzumab emtansine treatment on pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *BMC Cancer* 2015; 15: 726.

II. 総説

- 1) 本間 定. 【がんと闘う体の免疫】. 予医ジャーナル 2015; 480 : 12-9.

III. 学会発表

- 1) 本間 定. 樹状細胞を用いた癌治療の新展開. 日本輸血・細胞治療学会関東甲信越支部第139回支部例会. 東京, 2015年2月.
- 2) Komita H, Koido S, Tajiri H, Suzuki M, Homma S. (Poster session: Tumor immunology) Tim-3/galectin-9 interaction might be associated with immunosuppression of gastrointestinal stromal tumor (GIST). AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2015. Philadelphia, Apr.
- 3) Homma S, Koido S, Sagawa Y, Hayashi K, Komita H, Kamata Y, Ito M. (Poster) Soluble PD-L1 in blood of the advanced pancreatic cancer patients. International Conference of Cancer Immunotherapy and Macrophages 2015. Tokyo, July.
- 4) Ito M, Hayashi K, Homma S, Koido S, Minamisawa T, Shiba K. (Poster) Antigen-presenting cells recognize the molecular contexts of artificial protein antigen. International Conference of Cancer Immunotherapy and Macrophages 2015. Tokyo, July.
- 5) 伊藤正紀, 林 和美, 小井戸薫雄, 本間 定, 南澤宝美后, 芝 清隆. (ポスター: がん免疫 (1)) Toll様受容体 4アゴニスト・リガンド・モチーフの埋め込みにより人工蛋白質抗原の細胞性免疫誘導能力を増強する. 第74回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月.
- 6) 鎌田裕子, 久原映子, 林 和美, 永崎栄次郎, 本間 定. (ポスター: がん免疫 (2)) 遺伝子変異による変異型ペプチドは強いHLA結合能力を持つ. 第74回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月.
- 7) 込田英夫, 小井戸薫雄, 林 和美, 伊藤正紀, 鎌田裕子, 田尻久雄, 鈴木正章, 本間 定. (ポスター: がん免疫 (3)) GISTにおける免疫チェックポイント関連分子 Tim-3/galectin-9 の発現. 第74回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月.
- 8) 佐川由紀子, 林 和美, 小井戸薫雄, カンシン, 込田英夫, 鎌田裕子, 伊藤正紀, 本間 定. (口演: 免疫チェックポイント阻害薬とデリバリーシステム) セリンプロテアーゼ阻害剤はがん細胞のIFN- γ 誘導性PD-L1の発現上昇を抑制する. 第74回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月.
- 9) 本間 定, 小井戸薫雄, 佐川由紀子, 林 和美, 込田英夫, 鎌田裕子, 伊藤正紀. (口演: 免疫チェックポイント阻害薬とデリバリーシステム) 進行膵癌患者血中の可溶性PD-L1. 第74回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月.
- 10) 林 和美, 永崎栄次郎, 鎌田裕子, 伊藤正紀, 小井戸薫雄, 相羽恵介, 本間 定. (ポスター: 臓器がんの基礎・診断・治療 (37)) ゲムシタピンによるB細胞リンパ腫細胞のCD20発現増強はNF- κ Bの活性化

による。第74回日本癌学会学術総会。名古屋。10月。
11) 永崎栄次郎, 林 和美, 鎌田裕子, 本間 定。(ポ
スター:薬理効果の評価と予測(6)) エリブリン耐性
乳癌細胞株の樹立と耐性機序の検討。第74回日本癌
学会学術総会。名古屋。10月。

分子免疫学研究所

准教授:斎藤 三郎 免疫学, アレルギー学
講 師:秋山 暢丈 免疫学, 分子生物学
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(KO)マウスを用いた解析では野生マウスに比べてより強い炎症反応や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。当研究室で作成したIL31RAKOマウスを用いた解析では、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明らかになった。このことは、Th2免疫応答に関与するIL-31シグナルはIL-31レセプターを発現している細胞によって異なることを意味している。

II. スギ花粉症緩和米を用いた第二相臨床研究

前回の臨床研究では、被験者をプラセボ米80g経口摂取群15名とスギ花粉症緩和米80g経口摂取群15名の2群に無作為に割付し、試験食品を5ヵ月間(20週間)経口摂取させた。その結果、スギ花粉症緩和米80g経口摂取安全性と免疫学的有効性が明らかになった。そこで、今回少量のスギ花粉症

緩取摂取においても免疫学的有効性が認められるのか、被験者 21 名を、プラセボ群、5g 摂取群、20g 摂取群の 3 群に無作為に割付し、試験食品を 8 週間経口摂取させて用量検定の臨床試験を実施した。花粉アレルギー特異的 T 細胞の増殖反応は、20g 摂取群ばかりでなく 5g 摂取群においてもプラセボ米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。この結果は、より少ない量で臨床学的有効性が期待できることを示唆している。

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。これまでに抗原と投与する前に単に混合するだけでリポソームに吸着される、新しいリポソームベースのアジュバントを開発した。開発されたアジュバントは、ある種の構造を持つ抗原と共に免疫すると、クロスプライミングによって CTL が誘導できる事が見出された。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みた。その結果、メラノーマの肺転移数と増殖が有意に抑制されることが判明した。現在、他の癌細胞を用いて、CTL を誘導する投与方法の開発を進めている。

「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は、スギ花粉症患者を対象とした用量検定の第二相臨床試験で評価した。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いるが、円滑に実施するための体制作りに十分時間をかける必要があると思われた。

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、前もっての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おり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⁾ (¹Int Univ Health Welfare), Akiyama N, Saito S. Prostaglandin D₂ improves IL-31-induced alopecia: itch-stimulation becomes pain-stimulation in mouse skin. *Itch & Pain* 2016; 3: e1138.
- 2) Miyaji K¹⁾, Okamoto N¹⁾, Saito A²⁾, Yasueda H²⁾, Takase Y¹⁾, Shimakura H¹⁾, Saito S, Sakaguchi M¹⁾ (¹Azabu Univ). Cross-reactivity between major IgE core epitopes on Cry j 2 allergen of Japanese cedar pollen and relevant sequences on Cha o 2 allergen of Japanese cypress pollen. *Allergol Int* 2016; 65(3): 286-92. Epub 2016 Feb 23.
- 3) Kohno H, Koso H (Univ Tokyo), Okano K, Sundermeier TR (Case Western Reserve Univ), Saito S, Watanabe S, Tsuneoka H, Sakai T. Expression pattern of Ccr2 and Cx3cr1 in inherited retinal degeneration. *J Neuroinflammation* 2015; 12: 188.

II. 総説

- 1) 斎藤三郎. 食べる免疫療法 スギ花粉症遺伝子組換え米. *新薬と臨* 2016; 65(2): 216-21.

III. 学会発表

- 1) 浅香大也, 遠藤朝則, 中上桂吾, 小島博己, 室井祐介, 水野秀則, 高木秀典, 若佐雄也, 小沢憲二郎, 高野 誠, 高岩文雄, 斎藤三郎. スギ花粉症緩和米の安全性と有効性の評価. 第 64 回日本アレルギー学会学術大会. 東京, 5 月.
- 2) Saito S, Akiyama N, Asaka D, Endo T, Takaiwa F. Evaluation of allergen-specific immune responses in-

duced by oral immunotherapy with transgenic rice containing major T-cell epitopes of Japanese cedar pollen allergens in cedar pollinosis patients. 第 44 回 日本免疫学会学術集会. 札幌, 11 月.

医用エンジニアリング研究部

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. 急性期脳梗塞診断及び治療のための高分子キャリア開発

脳梗塞発症急性期（発症後 4.5 時間以内）に使用される血栓溶解剤（rt-PA）の問題は使用後に起こる脳出血である。この脳出血は血栓溶解後の再灌流障害を経て誘起される血液-脳関門の破綻が起因となり、rt-PA の使用が脳出血リスクをさらに高める。血栓溶解治療の際に、血液-脳関門の病態を診断し、脳出血リスクの有無を事前に診断することが効果的な脳梗塞急性期における血栓溶解治療へと結びつくと考えられる。前年度まで、高分子ミセル MRI 造影剤を用いたラット中大動脈虚血-再灌流モデルにおいて、大きさ 20nm のナノ粒子である高分子ミセル MRI 造影剤が血液-脳関門の透過性亢進を描出し、脳組織内に分布することを高磁場 MRI によって明らかにしてきた。本年度は、ラット中大動脈虚血-再灌流モデルにおける虚血-再灌流後の血液-脳関門の透過性亢進の時間の影響を評価した。また、血液-脳関門の透過性亢進における分子の大きさ、すなわち分子量 67k の rt-PA の血液-脳関門透過性について評価するために新たな高分子 MRI 造影剤を設計し、その作製と血液-脳関門の透過性評価を実施した。

1. 虚血-再灌流後の血液-脳関門（BBB）透過性亢進の時間の影響

1) 虚血-再灌流後の BBB 透過性の時間の影響

昨年度まで行っていたナイロン糸を挿入し、血管閉塞を作製するラット中大動脈閉塞（MCAO）モデルにおいて、再開通した後の BBB 透過性の時間変化を高分子ミセル MRI 造影剤を用いて評価した。血管造影による MCAO モデル作製完了後に高分子ミセル MRI 造影剤（0.033mmol Gd/kg）を投与した後、2 時間後にナイロン糸を抜去することで再開通を行った。再開通 1 時間後、24 時間後、及び 72 時間後に MRI 測定を行い、BBB の透過性を高分子ミセル MRI 造影剤の漏出によって評価した。再開通 1 時間後に閉塞された半球内に T_2 強調画像、及び拡散強調画像により浮腫の形成を確認した。一方、 T_1 強調画像は高分子ミセル MRI 造影剤の血管外漏出を示した。再開通 24 時間後の T_1 強調画像は、

再開通1時間後と比較して、同じ領域内に高分子ミセルMRI造影剤のさらなる集積を示さなかった。このことは、同領域のBBB透過性亢進は一過性であり、24時間までにBBB透過性亢進が少なくとも同程度ではないことを示している。一方、再開通24~72時間後の間にT₁強調画像は高分子ミセルMRI造影剤の漏出によって、新たにBBB透過性亢進領域を示した。また、一部に出血が起こった領域が認められた。これらの結果は、BBB血管透過性が亢進する領域は再開通後の時間によって変化するというを示している。透過性亢進した領域と出血した領域の詳細な関係は今後の課題である。

2. 生体適合性高分子を基盤とする高分子MRI造影剤による血液-脳関門透過性評価

1) 生体適合性高分子を基盤とする高分子MRI造影剤の作製

BBB透過性亢進状態は時間によって大きく異なる。昨年度まで用いていた高分子ミセルMRI造影剤は平均粒子径が20nmの粒子であり、生体中に存在するたんぱく分子やrt-PAよりも大きい。BBB透過性亢進をより最適化された条件で詳細に評価するため、大きさの異なる新しい高分子MRI造影剤を設計し、その作製を行った。分子量80k、30kの大きさのポリグルタミン酸を基本骨格に用い、MRI造影剤のガドリニウムイオンを配位するキレート基であるDOTA基を、エチレンジアミン基を介して結合させた。ガドリニウムイオンはDOTA基に配位させ、過剰のガドリニウムイオンはEDTA-2Naを用いて除去し、目的のポリグルタミン酸ベースの高分子MRI造影剤を作製した。

2) ポリグルタミン酸を基盤とする高分子MRI造影剤のマウス体内分布測定

作製したポリグルタミン酸を基本骨格とするポリグルタミン酸系MRI造影剤をマウス尾静脈より投与(0.033mmol Gd/kg)した後、各時間に採血し、含まれるガドリニウム濃度から血液中濃度を評価した。その結果、分子量の大きさに依存して血中半減期が変化し、より大きな分子量のポリグルタミン酸系MRI造影剤は血中半減期の延長が認められた。一方、主要臓器への分布解析において、多くは腎臓から検出され、脾・肝臓からはほとんど検出されなかった。このことは、作製したポリグルタミン酸系MRI造影剤が肝臓への細網内皮系に捉えられることがほとんどなかったことを示している。

3) MCAO-再開通モデルにおける高分子MRI造影剤の血液-脳関門透過性評価

MCAOモデルを作製し、血流再開に伴うBBB透

過性亢進領域、脳組織内梗塞領域、浮腫領域について高磁場MRIによる定量的な評価を行った。昨年度までと同様に、血管造影によるMCAOモデル作製完了後、分子量80kの高分子MRI造影剤を0.033mmol Gd/kgにて投与した。3時間閉塞した後、挿入したナイロン糸を抜去し、再開通を起こし、その後のMRI観測を行った。しかしながら、T₁強調画像はMRI造影剤によって増強される顕著な画像変化を示さなかった。一方で再開通後のT₂強調画像、拡散強調画像から閉塞領域内に浮腫が形成されていた。この結果は、ナイロン糸抜去後に虚血-再灌流モデル作製は成功しているものの、MRIにおける画像強度を向上させるために必要なMRI造影剤濃度に達していなかったことが原因と考えられる。一方、元の分子量の大きさ(分子量=80k)から考えると、速やかに血液中から消失した原因はポリグルタミン酸系MRI造影剤にある可能性が示唆された。この点の解明とMRI評価を行うための、適切な分子量を有する高分子MRI造影剤の作製が今後の課題である。

II. 薬物、及び造影剤のための高分子ミセルキャリアシステムの開発

高分子ミセルは内核と外殻という異なる2層構造を有し、薬物、及び造影剤を封入することが可能、かつ薬物動態を適切に制御することができる薬物キャリアシステムである。高分子ミセル形成をするブロックコポリマー自身は生体親和性に優れ、無毒であることが望ましい。現在、多くの医薬品・食品に用いられている生体親和性高分子であるポリエチレングリコール(PEG)は親水性、非常に低い抗原性という性質から高分子ミセルキャリアシステムを始めとする薬物キャリアに用いられている。しかしながら、近年、PEGに関する免疫原性がPEG化たんぱく製剤を用いる際に問題となっている。即ち、PEGを有する薬物キャリアの初回投与がPEGに対する抗体産生を誘導し、PEGを異物として認識する。そのため、適切に制御された薬物キャリアの薬物動態が得られなくなり、薬物の治療効果が期待できなくなるばかりか、副作用の影響も懸念される。昨年度まで、PEGに対する免疫原性はPEGの存在によって誘導されるが、PEGの存在が抗体産生応答を担うわけではないということを報告した。即ち、PEGに対する抗体産生応答はPEGに結合するコンジュゲートによって依存し、IgM抗体だけでなくIgG抗体産生をすることを明らかにしてきた。

1. 高分子ミセルの抗原性に対するアジュバントによる影響

PEGはPEG分子による特異性と免疫応答を担うコンジュゲートの性質によって決定されていることを明らかとした。一方、抗体クラスは主としてIgM抗体産生が行われるが、投与条件によってIgM抗体産生細胞からIgG抗体産生細胞へのクラススイッチが誘導され、繰り返し投与によりPEG特異的なIgG抗体(anti-PEG IgG抗体)産生も行われることを明らかにした。そこで、anti-PEG IgG抗体産生をより高めることを目的にモノフォスフォリピッドA(MPLA)をアジュバントとするanti-PEG IgG抗体産生への影響を評価した。PEG-PBLAミセルを初回投与に用い(0.001mg/kg)、MPLA投与量を変化させてanti-PEG IgG抗体産生を検討したところ、有意な差は示さなかったもののMPLAを使用することによってanti-PEG IgG抗体産生の増加が認められた。この結果は、PEG-PBLAブロックコポリマー自身にアジュバント効果がないが、MPLA投与によってanti-PEG IgM抗体産生細胞からanti-PEG IgG抗体産生細胞へのクラススイッチに必要なサイトカイン産生が誘導されたため、anti-PEG IgG抗体産生量が増加されたと考えられる。一方、初回投与量のIgG抗体産生への影響についての詳細は明らかでなく、今後の検討課題である。

【点検・評価】

1. 急性期脳梗塞診断及び治療のための高分子キャリア開発

急性期脳梗塞におけるBBB血管透過性の評価はrt-PA使用時に起こるBBB透過性亢進部位を発端とする出血リスクの有無を診断するために非常に重要な手法となり得る。ここでまで使用してきた高分子ミセルMRI造影剤は、BBB血管透過性亢進領域を描出することが可能であった。この再開通直後のBBB血管透過性亢進領域とその後に起こり得る出血との関連性を見極めることは非常に重要である。本年度、閉塞時間を従来の3時間から2時間に短縮し、再開通72時間後までの様子をMRIにて観測した。MRIにおけるT₁強調画像は再灌流直後のBBB血管透過性亢進性が時間に応じて低下することを高分子ミセルMRI造影剤を用いることで明らかにした。さらに、T₁強調画像は再開通24~72時間後に新たに現れるBBB透過性亢進領域を高分子ミセルMRI造影剤によって示した。このBBB透過性亢進の時間変化と出血との関係を、画像評価を基に、明

らかにしていくことが今後の課題である。また、分子の大きさとBBB透過性亢進の評価を行うためにポリグルタミン酸系MRI造影剤の開発を新たに開始した。現在のところ、MRI造影剤作製過程における最適条件の検討が必要であるが、BBB透過性亢進と分子の大きさととの関係はrt-PAによる出血リスクとの関係において重要な課題である。

薬物キャリアシステムで用いるPEGの抗原性とその影響について明らかになりつつある。PEGにおける抗原性と、その影響について、PEGを使用しているアカデミア・企業の関心は非常に高い。PEGにおける免疫応答について、我々のグループは抗体産生における特異性と応答性領域の働きについて、世界に先駆けて初めて明らかにした。また、T細胞非依存性抗原とされるPEG分子を有するPEG-PBLA投与条件によって、繰り返し投与がanti-PEG IgG抗体産生をすることを明らかにした。また、アジュバント効果によりクラススイッチ量が高まりIgG抗体産生が高まることを示した。なぜ、投与量によってIgG抗体クラスへのスイッチが変わるのかについてはまだ明らかではない。PEGを用いる免疫原性についての検討は引き続き行う必要がある。

研究業績

II. 総説

- 1) 白石貢一, ドラッグデリバリーシステム DDSとイメージング. 日防衛防衛会誌 2015; 43(6): 305-9.
- 2) 白石貢一, 横山昌幸. 【虚血性疾患をターゲットにするDDSの新展開】急性期脳梗塞部位へのターゲティングと物質移動病態生理学. Drug Delivery Syst 2015; 30(4): 317-26.

III. 学会発表

- 1) 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. (ポスターセッション) 高分子MRI造影剤を用いた急性期脳虚血の漏出性評価. 日本分子イメージング学会第10回学会総会・学術集会. 東京, 5月.
- 2) 白石貢一. (招待講演) 高分子と生体系とのつながり. 九州地区高分子若手研究会・夏の講演会. 北九州, 6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・健康・栄養研究所), 横山昌幸. コンジュゲートに依存したPEGのIgM抗体産生. 第31回日本DDS学会学術集会. 東京, 7月.
- 4) 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・健康・栄養研

究所), 横山昌幸. PEG-コンジュゲートの投与量に対する抗体産生への影響. 第31回日本DDS学会学術集会. 東京, 7月.

- 5) Yokoyama M, Shiraishi K, Wang Z, Aoki I (NIRS). (一般演題(口演) / 英語: 動物モデル(腹部)) A polymeric micelle MRI contrast agent detects enhanced BBB permeability in rat transient MCAO model (ラット中大同脳脈閉塞-再開通モデルにおける高分子ミセルMRI造影剤を用いたBBB透過性亢進評価). 第43回日本磁気共鳴医学会大会. 東京, 7月.
- 6) 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・健康・栄養研究所), 横山昌幸. (一般演題ポスター: 基盤技術) Anti-PEG抗体の結合及びanti-PEG抗体産生に関する研究. 第37回日本バイオマテリアル学会. 京都, 11月.
- 7) Shiraishi K, Wang Z, Yokoyama M. BBB permeability imaging in ischemic stroke reperfusion injury by the use of polymeric micelle MRI contrast agent. European Molecular Imaging Meeting (EMIM 2016). Utrecht, Mar.

超音波応用開発研究部

准教授: 中田 典生 超音波診断学

教育・研究概要

I. 超音波とマイクロバブル相互関係の理論研究

マイクロバブルは超音波造影剤及び増強剤として、ますます重要な役割になると考えている。それらをもっと効率的、合理的に利用するため、FEM(有限要素法)及びメッシュフリー法(Meshfree method)を利用して、各種の超音波音場中のマイクロバブルの挙動及びその作用のシミュレーション(可視化)の実現を研究している。

II. MRI装置を利用した生体内超音波音場の可視化研究

今の約1/10程度の安いMRI装置はキヤノンと京都大が開発中で、5年内で実現する可能性がある。このような安いMRI装置を利用した人体内応用する超音波の伝搬状況のモニターの実現を目指したい。実現すれば、超音波がもっと有力且つ安全な治療手段となり得ると考えており研究をすすめている。

III. 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, 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。

IV. 機械学習による乳腺超音波診断の研究

対象は病理診断結果がある乳腺超音波画像であり、コンピュータによる機械学習のための教師画像(答えのある画像)として超音波応用開発研究部に設置したコンピュータに入力される。この研究のために開発された機械学習プログラムに収集した画像データを入力して解析をすることにより、乳腺超音波画像の良悪性判定のアルゴリズムが作成できるかどうかを試行することが本研究の目的である。

本研究で乳腺超音波画像の良悪性判定のアルゴリズムが作成できれば、この研究の次に実際の乳腺超音波画像を用いてテストを予定(この前向き研究は、今回の研究には含まれない)しており、超音波画像診断医の診断効率の向上が期待される研究である。

「点検・評価」

上記, 各研究項目について以下に挙げる研究発表

および学術論文を発表した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 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.
- 2) Nakata N, Ohta T, Nishioka M, Takeyama H, Toriumi Y, Kato K, Nogi H, Kamio M, Fukuda K. Optimization of region of interest drawing for quantitative analysis differentiation between benign and malignant breast lesions on contrast-enhanced sonography. *J Ultrasound Med* 2015; 34(11): 1969-76.
- 3) Ohta T, Nakata N, Nishioka M, Igarashi T, Kuni-hiko H. Quantitative differentiation of benign and malignant mammographic circumscribed masses using intensity histograms. *Jpn J Radiol* 2015; 33(9): 559-65.

III. 学会発表

- 1) 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. STROKE2015 (第40回日本脳卒中学会総会・第44回脳卒中の外科学会学術集会・第31回スパズム・シンポジウム). 広島, 2015年3月.
- 2) 王 作軍, 齋藤 理, 三村秀毅, 小松鉄平, 井口保之, 小川武希, 横山昌幸. (一般口演) 工学基礎: 治療・生体作用) 経頭蓋超音波透過率の平準化-安全で有効な超音波血栓溶解促進療法を目指して. 日本超音波医学会第88回学術集会. 東京, 5月.
- 3) 王 作軍, 中田典生, 横山昌幸. (一般口演) マイクロバブル併用中周波数超音波血栓溶解増強効果の定量的 in vitro 研究. 第14回日本超音波治療研究会 (JSTU2015)・第3回超音波分子診断治療研究会. 高知, 11月.
- 4) 澤口能一 (日本薬科大), 王 作軍, 中田典生. (一般演題⑥: 基礎) 超音波による血管再開塞二次予防法の開発. 第18回日本栓子検出と治療学会学術集会. 宇都宮, 9月.
- 5) 中田典生. (教育講演) 画像診断医にとっての2045年問題: Deep Learningを用いた画像診断についての検討. 第34回日本医用画像工学会大会. 金沢, 7月.

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

教育・研究概要

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に関する研究, II. 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, III. 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, IV. 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, V. 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はかならない。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昨年度開発した。今年度は, 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, 論文公表した。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) 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。

2) 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。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、この現象の発現に扁桃体中心核の活動が関与している事実を見出した。

3) 光遺伝学を用いて、扁桃体中心核抑制ニューロンから中脳水道周囲灰白質への抑制性単シナプス伝達が生じる事実を証明した。

4) 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い、右扁桃体、左右扁桃体、海馬歯状回などの神経核の早期活性化を証明した(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-扁桃体経路の活性化が必要にして十分である事実を下記の二つの実験成績によって証明し、論文公表した。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

平成25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点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。長期増強の亢進を認め、論文公表した。

3. 光遺伝学的手法を用いた記憶痕跡の人工的生成に関する研究

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・実効性を証明し論文公表した(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、留学生の研究指導においても十分な成果を上げた。研究室配属で配属された学生はその後高度な実験を放課後などに進め成果を上げた。名実ともに本学の神経科学研究および教育の中心として高水準の活動が続いている。

昨年度に引き続き、本学における神経機能研究の振興と学部・大学院学生への教育を目的として、「神経機能研究の最前線」セミナーを「医学研究の基礎を語り合う集い」として開催した(Hu Hailan 博士(中国科学院神経科学研究所)5月13日、林田健一郎博士(Wake Forest University School of Medicine)6月29日(痛み脳科学センター・教育セミナーを兼ねる)、井ノ口馨教授(富山大学)8月28日、Mumeko Tsuda 博士(NIMH)1月6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、日本学術会議特任連携会員、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) Nagano Y¹⁾, Kaneda K¹⁾, Maruyama C¹⁾, Ide S¹⁾, Kato F, Minami M¹⁾ (¹Hokkaido Univ). Corticotropin-releasing factor enhances inhibitory synaptic transmission to type III neurons in the bed nucleus of the stria terminalis. *Neurosci Lett* 2015; 600: 56-61.
- 2) Ohkawa N¹⁾, Saitoh N¹⁾, Suzuki A¹⁾, Tsujimura S¹⁾, Murayama E¹⁾, Kosugi S¹⁾, Nishizono H¹⁾, Matsuo M¹⁾, Takahashi Y, Nagase M, Sugimura YK, Watabe AM, Kato F, Inokuchi K¹⁾ (¹Univ Toyama). Artificial association of pre-stored information to generate a qualitatively new memory. *Cell Rep* 2015; 11(2): 261-9.
- 3) 加藤総夫. 痛みを生みだす脳機構 痛みの進化生理学試験. *理学療法学* 2015; 42(8): 665-6
- 4) 加藤総夫. 痛みと扁桃体. *日ペインクリニック会誌* 2015; 22(3): 252-3.
- 5) 加藤総夫. 痛みの慢性化 基礎医学的視点. *Pract Pain Manag* 2015; 6(3): 144-7.

III. 学会発表

- 1) 加藤総夫. (特別講演) 痛みの慢性化と扁桃体神経可塑性. 平成 27 年度生理学研究所研究会「痛みの理解を目指した先端的アプローチ」. 岡崎, 12 月.
- 2) Kato F. Roles of parabrachial-amygdala projection in inflammatory pain chronification. 6th Asian Pain Symposium (APS 2015). Suzhou. Nov.
- 3) 加藤総夫. (シンポジウム II: リアルタイム分子生理学-病態を探る-) 痛みのネットワークを探る-光遺伝学から超高磁場 MRI 画像解析まで-. 第 246 回生理学東京談話会「リアルタイムの分子生理学-基礎から臨床への架け橋-」. 東京, 9 月.
- 4) 加藤総夫. (招請講演) 痛みと扁桃体. 日本ペインクリニック学会第 49 回大会. 大阪, 7 月.

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
- 教授: 大西 明弘 臨床薬理学, 消化器・肝臓病学, 臨床検査医学

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と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。

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、論文発表した。

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、10 月に「優越性試験と非劣性試験」(臨床研究支援センター 西川正子), 11 月「同等性試験」(臨床検査医学講座 大西明弘, 臨床研究支援センター 西川正子), 2016 年 1 月

「IRBの成り立ちから見る臨床試験の光と影」(慶應義塾大学薬学部教授、元厚生労働省大臣官房審議官(医薬担当) 黒川達夫)、2月「医学系研究倫理指針の補償措置に対応する臨床研究保険について」(保険代理店株式会社カイトー取締役臨床研究保険営業部長 金子知之)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/SSMIX-20121116up.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10名の臨床研究コーディネーターが活動している。このうち2名はモニタリング業務を主に行っている。臨床研究コーディネーターは当初治験コーディネーターといわれていたが, 現在は治験に留まらず臨床研究全般を扱うように努めている。また, 本学の治験実施体制が新GCPに適合するよう各種の整備を行い, 2003年以来, 新規依頼の治験のすべてに治験コーディネーターを導入することができた。

厚生労働省は2007年度に「新たな治験活性化5カ年計画」を策定し, 治験環境の整備・充実を図り, 国際競争力のある研究開発環境を整備することを目的として, 治験拠点病院活性化事業を行った。このプログラムにより, CRCを増員強化し, 従来設けていなかった職種であるデータマネジャーを新たに雇用した。また, 治験の手続きのIT化を行っている。

「点検・評価」

1. 研究

F3病棟にclinical laboratoryがあり, ここで患者あるいは健常者を対象に高血圧の治療薬に関する人体薬理学的研究を行っていた。2003年4月に当研究室はF3病棟から外来棟(6A)に移転したため, 従来のようなヒトを対象とした研究の継続は困難となった。このような状況を踏まえ, 研究活動の中心を降圧薬に関する臨床試験へと変更した。その後,

研究対象に薬剤疫学研究を加えた。

薬剤疫学研究である「糖尿病を伴った高血圧における降圧薬の使用実態」に関する研究は終了し, 論文文化した。その後, スタチン類に関する研究を行い, 論文を投稿した。

臨床試験, 薬剤疫学研究, いずれも多くの施設の参加と長い期間を要する研究である。

2. 教育

臨床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が, 2015年度より1コマ減り, 7コマとなった。薬物療法抜きでの現代医療は考えられない中では, 臨床薬理学は卒前教育では必須と思われる。

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。

2015年度は臨床研究コーディネーター10名, 治験センター専属の事務員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。

2015年度に公表された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に対応するため, 増員された臨床研究コーディネーターのうち2名は主にモニタリング業務に従事している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kawamori R (Juntendo Univ), Kaku K (Kawasaki Med Sch), Hanafusa T (Osaka Med Coll), Ioriya K (Sumitomo Dainippon Pharma), Kageyama S, Hotta N (Chubu Rosai Hosp). Clinical study of repaglinide efficacy and safety in type 2 diabetes mellitus patients with blood glucose levels inadequately con-

trolled by sitagliptin. J Diabetes Investig 2016; 7(2): 253-9.

III. 学会発表

- 1) 景山 茂. (特別企画 5: 臨床研究のあり方: 原点に戻る) 臨床研究に関する規制 (Regulations on Clinical Research). 第 63 回日本心臓病学会学術集会. 横浜, 9 月. [日心臓病会抄 2015: 63 回: 445]
- 2) 景山 茂. (シンポジウム 13: 市販後の高血圧臨床研究のスタディーデザイン) 高血圧臨床試験の歴史的経緯とデザインの変遷. 第 38 回日本高血圧学会総会. 松山, 10 月. [日高血圧会プログラム・抄集 2015: 38 回: 253]

V. その他

- 1) 景山 茂. トランスレーショナルリサーチ 我が国のトランスレーショナルリサーチの成果と支援組織の現状. あいみつく 2015; 36 (2): 26-30.

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. グローバルヘルス & リーダーシップ
- 1) 教養ゼミ (1年生)
- 2) 春休み海外研修 (1年生～5年生)

〔点検・評価〕

平成27年度は分子疫学研究室が発足して7年目の年であった。平成28年度の目標は、1. ビタミンDの臨床試験を推進する。登録を終了した。あと1～2年経過観察する。2. 食物アレルギー予防試験を推進する。登録を終了した。あと2年経過観察する。3. ビタミンDの国際共同研究。メタ解析を推進する。一部論文文化できた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yuki I, Kambayashi Y, Ikemura A, Abe Y, Kan I, Mohamed A, Dahmani C, Suzuki T, Ishibashi T, Takao H, Urashima M, Murayama Y. High-resolution C-arm CT and metal artifact reduction software: a novel imaging modality for analyzing aneurysms treated with stent-assisted coil embolization. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 37(2): 317-23.
- 2) Mafune A, Iwamoto T, Tsutsumi Y, Nakashima A, Yamamoto I, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M. Associations among serum trimethylamine-N-oxide (TMAO) levels, kidney function and infarcted coronary artery number in patients undergoing cardiovascular surgery: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol* 2016; 20(5): 731-9. Epub 2015 Dec 16.
- 3) Nakashima A, Ohkido I, Yokoyama K, Mafune A, Urashima M, Yokoo T. Proton pump inhibitor use and magnesium concentrations in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *PLoS One* 2015; 10(11): e0143656.
- 4) Tokunaga T¹⁾, Sakashita M¹⁾, Haruna T²⁾, Asaka D, Takeno S³⁾, Ikeda H (Wakayama Med Ctr), Nakayama T⁴⁾, Seki N⁵⁾, Ito S⁶⁾, Murata J⁶⁾, Sakuma Y⁷⁾, Yoshida N⁸⁾, Terada T⁹⁾, Morikura I¹⁰⁾, Sakaida H¹¹⁾, Kondo K¹²⁾, Teraguchi K¹³⁾, Okano M²⁾ (²Okayama Univ), Otori N, Yoshikawa M (Toho Univ), Hirakawa K³⁾ (³Hiroshima Univ), Haruna S⁴⁾ (⁴Dokkyo Med Univ), Himi T⁵⁾ (⁵Sapporo Med Univ), Ikeda K⁶⁾ (⁶Juntendo Univ), Ishitoya J⁷⁾ (⁷Yokohama City Med Ctr), Iino Y⁸⁾ (⁸Jichi Med Univ), Kawata R⁹⁾ (⁹Osaka Med Coll), Kawauchi H¹⁰⁾ (¹⁰Shimane Univ), Kobayashi M¹¹⁾ (¹¹Mie Univ), Yamasoba T¹²⁾ (¹²Tokyo Univ), Miwa T¹³⁾ (¹³Kanazawa Med Univ), Urashima M, Tamari M (RIKEN), Noguchi E¹⁴⁾, Ni-nomiya T¹⁾¹⁴⁾ (¹⁴Tsukuba Univ), Imoto Y¹⁾, Morikawa T¹⁾, Tomita K¹⁾, Takabayashi T¹⁾, Fujieda S¹⁾ (¹Fukui Univ). Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. *Allergy* 2015; 70(8): 995-1003.
- 5) Ebisawa M¹⁾, Terada A (Daido Hosp), Sato K (Natl Shimoshizu Hosp), Kurosaka F (Kurosaka Pediatrics Allergy Clin), Kondo N (Gifu Univ), Sugizaki C¹⁾ (¹Sagamihara Natl Hosp), Morikawa A (Gunma Univ, Kitakanto Allergy Inst), Nishima S (Fukuoka Natl Hosp), Urashima M. Intermittent and episode-driven use of pranlukast to reduce the frequency of wheezing in atopic children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *World Allergy Organ J* 2015; 8(1): 11.

臨床疫学研究部

教授：松島 雅人 疫学，臨床疫学，内科学，
糖尿病学，プライマリケア
医学

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。

I. 研究

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。

II. 教育

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。また採択された文部科学省・平成 19 年度地域医療等社会的ニーズに対応した質の高い医療人養成推進プログラム「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、名称を変更した「プライマリケアのための臨床研究者育成プログラム」の運営を行っている。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、その事業で開設された大学院授業細目として地域医療プライマリケア医学にて、地域医療を担っている医療人を主な対象として社会人大学院生を積極的に受け入れている。そこでは主に、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。

III. 研究課題

主な研究課題について記載する。

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とは言い難い。そこで本研究は、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主目的とし、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ことである。

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高齢者に対する治療やケアの必要度が上がり、疾患の複雑性、心理・社会的な複雑性も増してきていると考えられる。米国で開発された複雑性を測定する Patient Centred Assessment Method は、予防介入のスクリーニングツールとして開発されたが、現場への適用は限定的である。本研究は、複雑性と入院期間との関連を検討することを目的とした前向きコホート研究である。

「点検・評価」

1. 教育

- 1) 卒前教育
 - (1) コース医療情報・EBMⅣ Evidence-based clinical practice を担当
 - (2) 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」12/5～2/6 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, サンプルサイズ
 - ⑧重回帰分析とロジスティック回帰分析
- (2) プライマリケアのための臨床研究者育成プログラム

e-learning コース

- ① EBM から始まる臨床研究コース
- ②疫学・臨床研究コース
- ③生物統計学コース
- ④家庭医療学コース
- ⑤質的研究コース
- ⑥研究倫理コース
- ⑦臨床研究実践コース（各自の研究テーマについての指導）

ワークショップ

- ① 2015/4/25 平成 25 年度生第 5 回ワークショップ
- ② 2015/6/27～28 平成 27 年度生第 1 回ワークショップ
- ③ 2015/9/26 平成 26 年度生第 4 回ワークショップ
- ④ 2015/10/10～11 平成 27 年度生第 2 回ワークショップ（リサーチエッセイ発表とアンケート作成セミナー）
- ⑤ 2016/2/27～28 平成 27 年度生第 3 回ワークショップ（研究プロトコー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」は、学内倫理委員会の承認を得て、平成 25 年 2 月よりコホートの新規登録が開始された。「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」は論文化された。「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」, 「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」, 「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、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」は、データ取集中である。

3. 研究課題

- 1) 多施設共同・在宅高齢者コホート構築と在宅死に関する研究：EMPOWER-JAPAN study
- 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) 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) Tominaga T (Musashi-Koganei Clin), Matsushima M, Nagata T, Moriya A, Watanabe T (Kita-Adachi Seikyo Clin), Nakano Y (Japan Small Animal Cancer Ctr), Hirayama Y (Oji Seikyo Hosp), Fujinuma Y (Ctr Family Med Development). Psychological impact of lifestyle-related disease disclosure at general checkup: a prospective cohort study. BMC Fam Pract 2015; 16: 60.
- 2) Yamamoto T¹⁾, Nakayama M¹⁾²⁾ (²Fukushima Med Univ), Miyazaki M¹⁾, Matsushima M, Sato T³⁾, Taguma Y¹⁾³⁾ (³Sendai Hosp), Sato H¹⁾, Ito S¹⁾ (¹Tohoku Univ). Relationship between low blood pressure and renal/cardiovascular outcomes in Japanese patients with chronic kidney disease under

nephrologist care: the Gonryo study. Clin Exp Nephrol 2015; 19(5): 878-86.

- 3) Wakabayashi H¹⁾, Matsushima M, Uwano R¹⁾, Watanabe N¹⁾, Oritsu H¹⁾, Shimizu Y¹⁾ (¹Yokohama City Univ). Skeletal muscle mass is associated with severe dysphagia in cancer patients. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2015; 6(4): 351-7.
- 4) Wakabayashi H (Yokohama City Univ), Matsushima M. Neck circumference is not associated with dysphagia but with undernutrition in elderly individuals requiring long-term care. J Nutr Health Aging 2016; 20(3): 355-60.
- 5) Wakabayashi H (Yokohama City Univ), Matsushima M. Dysphagia assessed by the 10-item Eating Assessment Tool is associated with nutritional status and activities of daily living in elderly individuals requiring long-term care. J Nutr Health Aging 2016; 20(1): 22-7.

III. 学会発表

- 1) 金子 惇 (むさし小金井診療所), 松島雅人. 高次医療機関へのアクセスが制限され高齢化率が高い地域における ICPC-2 を用いた年齢別の受診理由及び診断の分析. 第6回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. つくば, 6月.
- 2) 金子 惇 (むさし小金井診療所), 松島雅人. 高次医療機関へのアクセスが制限され高齢化率の高い地域における受療行動の把握. 第6回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. つくば, 6月.
- 3) 金子 惇 (むさし小金井診療所), 松島雅人. 高次医療機関へのアクセスが制限された地域における ICPC-2 を用いた小児の受診理由, 診断及び紹介の分析. 第6回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. つくば, 6月.
- 4) 渡邊隆将, 松島雅人, 藤沼康樹¹⁾, 阿部佳子¹⁾, 稲田美紀¹⁾, 菅野哲也¹⁾, 喜瀬守人¹⁾, 今藤誠俊¹⁾, 高橋 慶¹⁾, 富永智一¹⁾, 西村真紀¹⁾, 平山陽子¹⁾, 増山由紀子¹⁾, 村山慎一¹⁾, 安来志保¹⁾ (¹医療福祉生協連家庭医療学開発センター). 研究中間報告第2報: EMPOWER-Japan Study (Elderly Mortality Patients Observed Within the Existing Residence). 第6回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. つくば, 6月.

V. その他

- 1) 松島雅人. Editorial: 学術大学, 学会誌, そしてプライマリ・ケアにおける研究. 日プライマリケア連合誌 2015; 38(3): 208.

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, 霊長類疾患モデル, 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, 核内においては標的 RNA のイントロンに結合し選択的スプライシングを制御することが知られている (Ince-Dunn G, et al. Neuron 2012)。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。順天堂大学内山教授らと詳細な電子顕微鏡解析を行った結果, 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。AIS はナトリウムチャネル, Ankyrin-G, 4 型スペクトリン, TRIM46 などにより構成され, サイズフィルターを形成する。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, 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考えられた。HuC KO マウス小脳を解析したところ,

ALS 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 のバリエーションが増加しており、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こっていることが示された (Ogawa Y, 10th Brain Research Conference にて発表)。同バリエーション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。胎仔型 Ankyrin-G の細胞内局在を調べるため、exon 34 に対する特異的抗体を作製し、免疫組織染色による解析を開始した。

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。近年、複数のグループから TDP-43 が家族性 ALS の原因遺伝子の一つであることが示され、さらに孤発性 ALS においても変異がある症例が報告された。

我々は慶應義塾大学、新潟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することがわかった。脊髄前角運動ニューロンの細胞質には変異型 TDP-43 を含む封入体が見られ、神経細胞数の減少が観察された。また、これまで報告された ALS モデル動物では全く観察されることがなかったシスタチン C 陽性のプイナ小体が、TDP-43 遺伝子ノックインマウスの運動ニューロンにおいて発見されたことから、極めてヒトの病態をよく反映した ALS モデルであることが示された (Okano HJ, 10th Brain Research Conference にて発表)。

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モデルの脳イメージングを行った。薬剤誘発性パーキンソン病モデルマウスの脳

に対して、拡散テンソル法により脳内の神経線維走行を可視化するとともに、VBM 法により神経核の容積比較解析を行った。その結果、パーキンソン病モデルマウスでは中脳黒質から線状体に投射する神経線維の密度が低下することが明らかになった (Hikishima K, et al. Radiology 2015)。同時に中脳黒質の容積が低下し、萎縮が起きていることが示された (Hikishima K, et al. Neuroscience 2015)。また、ヒト解剖学頭頸部のイメージングを行った。拡散テンソル法により生体内の線維走行を可視化することが可能である。耳鼻咽喉科、慶應義塾大学と共同で、クライオプローブを用いてヒト内耳の蝸牛の構造解析を行い、蝸牛内外の神経線維走行の詳細な 3D 解剖マップを作製した。

再生医学研究部の原央子助教が開発した fLuc は極めて高い発光を誘発することから動物の組織深部の発光イメージングへの利用に適している。この技術を応用し内耳への drug delivery の可視化に成功した (Kanzaki S, et al. Hearing Res 2015)。

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。我々は米国 Mayo Clinic の Bu 教授らと共同で、Pallido-ponto-nigral degeneration (PPND) 患者由来 iPS 細胞を樹立し、細胞生物学的解析を行った。PPND は前頭側頭葉変性症 (FTLD-17) の主要なサブタイプで、MAPT (Tau タンパク質遺伝子) に N279K 変異の入った本疾患の患者から採取した皮膚線維芽細胞にエピソーマルベクターを用いて山中 4 因子を導入し iPS 細胞を樹立した。N279K 変異は MAPT 遺伝子のエクソン 10 の選択的スプライシングに影響を与え、Tau タンパク質の microtubule 結合ドメインの構造に変化をもたらすことが知られている。iPS 細胞から誘導した神経幹細胞を解析したところ、4-repeat Tau の発現が増加し、細胞内には stress granules が蓄積していることが観察された。さらに細胞内エンドソーム、エクソソームが増加し、逆にリソソームが減少していたことからエンドサイトーシス不全が起こっていることが示された。しかしこれらの細胞内小胞輸送障害は同患者の皮膚線維芽細胞においては観察されなかったことから、神経系細胞特異的な障害である可能性が強く示唆された。これらの知見は Mol Neurodegener に原著論文として発表された (Wren MC, et al. 2015)。

〔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）、留学生1名、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、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共同研究の展開を目指している（Kondo T, et al. *Neurosci Res* 2015, Nishikawa R, et al. *Cytotechnology* 2015, Kanzaki S, et al. *Hearing Res* 2015）。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、学内の臨床講座や海外の大学とも活発な共同研究を遂行し、原著論文として発表した（Wren MC, et al. *Mol Neurodegener* 2015）。さらに今年度は、琉球大学と共同で遺伝的背景が極めて強い精神疾患の患者のiPS細胞を作製し、誘導した神経系細胞を用いた細胞生物学的解析を開始した。

また今年度は、本学に導入された小型霊長類マウモセットにおけるMRIイメージングの基礎実験をすすめるとともに、実験動物中央研究所と共同で疾患モデルマウモセットのMRI解析を行った（Hikishima K, et al. *Neuroscience* 2015, Hikishima K, et al. *Radiology* 2015）。再生医学研究部における研究プロジェクトはおおむね計画通りに進行している。

再生医学は多くの臨床分野への応用が可能であるため、本学における臨床・基礎橋渡し研究の発展に貢献していきたいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nishikawa R¹⁾²⁾ (²Kurume Univ), Hotta R¹⁾³⁾ (³Massachusetts General Hosp and Harvard Med Sch), Shimojima N¹⁾⁴⁾ (⁴Tokyo Metropolitan Children's Med Ctr), Shibata S¹⁾, Nagoshi N¹⁾, Nakamura M¹⁾, Matsuzaki Y¹⁾, Okano HJ, Kuroda T¹⁾, Okano H¹⁾, Morikawa Y¹⁾⁵⁾ (¹Keio Univ, ⁵Int Univ Health Welfare) Migration and differentiation of transplanted enteric neural crest-derived cells in murine model of Hirschsprung's disease. *Cytotechnology* 2015: 67(4): 661-70.
- 2) Hikishima K¹⁾²⁾, Ando K²⁾, Yano R¹⁾²⁾, Kawai K²⁾, Komaki Y¹⁾²⁾, Inoue T²⁾, Itoh T²⁾ (²Central Inst

Experimental Animals), Yamada M (Fujita Health Univ), Momoshima S¹⁾, Okano HJ, Okano H¹⁾³⁾ (¹Keio Univ, ³RIKEN). Parkinson disease: diffusion MR imaging to detect nigrostriatal pathway loss in a marmoset model treated with 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Radiology* 2015: 275(2): 430-7.

- 3) Hikishima K¹⁾²⁾, Ando K²⁾, Komaki Y¹⁾²⁾, Kawai K²⁾, Yano R¹⁾, Inoue T²⁾, Itoh T²⁾ (²Central Inst Experimental Animals), Yamada M (Fujita Health Univ), Momoshima S¹⁾, Okano HJ, Okano H¹⁾ (¹Keio Univ). Voxel-based morphometry of the marmoset brain: in vivo detection of volume loss in the substantia nigra of the MPTP-treated Parkinson's disease model. *Neuroscience* 2015: 300: 585-92.
 - 4) Kondo T¹⁾, Yoshihara Y¹⁾, Yoshino-Saito K¹⁾²⁾ (²Japan Soc Promotion Sci), Sekiguchi T¹⁾, Kosugi A¹⁾, Miyazaki Y¹⁾, Nishimura Y³⁾, Okano HJ, Nakamura M¹⁾, Okano H¹⁾, Isa T³⁾ (³Natl Inst Physiological Sci), Ushiba J¹⁾ (¹Keio Univ). Histological and electrophysiological analysis of corticospinal pathway to forelimb motoneurons in common marmosets. *Neurosci Res* 2015: 98: 35-44.
 - 5) Wren MC¹⁾, Zhao J¹⁾, Liu C-C¹⁾, Murray ME¹⁾, Atagi Y¹⁾, Davis MD¹⁾, Fu Y¹⁾, Okano HJ, Ogaki K¹⁾, Strongosky AJ¹⁾, Tacik P¹⁾, Rademakers R¹⁾, Ross OA¹⁾, Dickson DW¹⁾, Wszolek ZK¹⁾, Kanekiyo T¹⁾, Bu G¹⁾ (¹Mayo Clin). Frontotemporal dementia-associated N279K tau mutant disrupts subcellular vesicle trafficking and induces cellular stress in iPSC-derived neural stem cells. *Mol Neurodegener* 2015: 10: 46.
 - 6) Kanzaki S¹⁾, Watanabe K¹⁾, Fujioka M¹⁾, Shibata S¹⁾, Nakamura M¹⁾, Okano HJ, Okano H¹⁾, Ogawa K¹⁾ (¹Keio Univ). Novel in vivo imaging analysis of an inner ear drug delivery system: drug availability in inner ear following systemic drug injections is dose dependent. *Hearing Res* 2015: 330(Pt.A): 142-6.
- ### III. 学会発表
- 1) Okano HJ, Hara-Miyauchi C, Hasegawa M, Takahashi-Fujigasaki J, Sakimura K (Niigata Univ), Itohara S (RIKEN), Okano H (Keio Univ). ALS/FTLD model of mutant TDP-43 knock-in mice. 10th Brain Research Conference: RNA Metabolism in Neurological Disease. Chicago, Oct.
 - 2) Ogawa Y, Darnell RB (Rockefeller Univ), Okano H (Keio Univ), Okano HJ. Analysis of axonal degeneration in HuC KO mice. 10th Brain Research Confer-

ence: RNA Metabolism in Neurological Disease. Chicago, Oct.

- 3) 岡野ジェイムス洋尚. (シンポジウム 30: 幹細胞技術を応用した分子・病態解析) 霊長類疾患モデルの作製と解析, 治療戦略の開発. 第 89 回日本薬理学会年会. 横浜, 3 月.

IV. 著 書

- 1) 岡野ジェイムス洋尚. 1 章: 神経科学の基礎 3. 学習と再学習に関わる領域 ②可塑性の実態 神経再生に関わる可塑性の分子基盤. 里宇明元¹⁾, 牛場潤一¹⁾ (¹⁾ 慶應義塾大) 監修. 神経科学の最前線とリハビリテーション: 脳の可塑性と運動. 東京: 医歯薬出版, 2015. p.40-4.

基盤研究施設 (分子遺伝学)

教授: 山田 尚 分子腫瘍学・血液学
准教授: 鐘ヶ江裕美 分子ウイルス学・遺伝子治療

教育・研究概要

I. 抗腫瘍薬の分子薬理学的研究

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。

我々はその一つである、Bromodomain and Extra-terminal domain protein (BET) 阻害薬の I-BET151 について白血病、多発性骨髄腫、さらに乳癌に対する増殖抑制効果を検討している。I-BET で処理された細胞においてはさまざま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。我々は、単球系白血病細胞株 U937 細胞を用いて I-BET151 に対する耐性株 (U-937R 細胞) の作製に成功した。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 の抑制は起こらない。ChIP 解析の結果よりこの耐性化の機構には、細胞増殖に関与する MAPK, PI3K 及び NF κ B が関与している可能性が示唆された。そこで、インヒビターを用いた薬剤感受性を評価した結果、特に NF κ B への依存性が強く認められた。また、U937R 細胞では BRD4 蛋白質が高度に発現していたことも明らかになり、I-BET151 に対する耐性能獲得にはプロモドメイン蛋白質が関与していた可能性も強く示唆された。

II. 発がんに関する分子腫瘍学的研究

我々は、先天奇形症候群に合併した悪性腫瘍の発生メカニズムを解明するために、次世代シーケンサーを用いた Cancer Panel による網羅的癌関連遺伝子の解析を進めている。特に、Maffucci 症候群

に合併した急性骨髄性白血病, Gorlin 症候群に発症した髄芽腫, Phacomatosis pigmentokeratocica に合併した Wilms 腫瘍などの遺伝子解析を行った。

Ⅲ. アデノウイルスベクターを用いた発現制御システムの開発

アデノウイルスベクターは多くの細胞に効率的に遺伝子導入が可能であり, 遺伝子治療を始め基礎研究においても有用性が高いベクターである。我々は, アデノウイルスベクターを用いた発現制御システムの開発を進めており, 特に iPS 細胞からの神経細胞分化誘導効率化と B 型肝炎ウイルス (HBV) に対する治療法の開発を行っている。細胞分化誘導においては, 多くの分化誘導遺伝子の発現は誘導時のスイッチとして働く時のみ必要であり, 短期間に高度に発現することが誘導効率の上昇と癌化リスクの低下の観点から重要である。また, iPS 細胞からの誘導においては目的の神経細胞に分化誘導された細胞の濃縮も必須であり, 未熟な細胞を排除するための発現制御システムの開発も進めている。

HBV による B 型肝炎は, 肝細胞癌への移行が高いリスクであり, HBV の完全排除が望ましいが, 環状 2 本鎖 DNA (cccDNA) として核内にウイルスゲノムが安定に保持されており, この cccDNA の排除が必須である。本研究では, HBV ゲノム複製を高効率に検出するシステムの開発とゲノム編集技術を応用した cccDNA の完全排除及び抗 HBV 薬のスクリーニングを進めている。

「点検・評価」

1. 研究

本年度は, 悪性腫瘍の診断および抗腫瘍薬と神経疾患の分子遺伝学的な解析を中心に研究を進めた。腫瘍に関しては造血器腫瘍, 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。

抗腫瘍薬の研究では, 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器腫瘍に対して, 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おり, 耐性細胞への感受性を示す薬剤も複数同定した。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ると考えており, これらの結果は日本血液学会の総会で発表した。

またアデノウイルスベクターの研究については, アデノウイルスベクターを用いた場合に運動ニュー

ロンへの誘導効率が通常法と比べて7倍上昇することを示した。B型肝炎治療法の開発については, cccDNA を90%以上排除可能な CRISPR/Cas9 システムの確立に成功するとともに, HBV の逆転写阻害薬についても候補の同定に成功した。これらの結果は, 第63回日本ウイルス学会学術集会, BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会, 第88回日本生化学会大会合同大会) 及び2015 International Meeting Molecular Biology of Hepatitis B Viruses で発表した。

2. 学内への貢献

本施設では, DNA シークエンス及び個体識別検査の受託とともに, 次世代シーケンサー, セルソーター及び X 線照射装置の管理・運営を業務として行っている。DNA シーケンシングの依頼件数は順調に増加しており, 今年度は8,000件以上の解析を問題なく終了し提供した。また, 固体識別検査も200件以上の依頼があり, 順調に推移している。次世代シーケンサーは本格的な運用が開始され, 70件以上の解析を行い, セルソーターについても順調に利用が増えている。これらの共通機器の管理・運営は今年度おおむね順調に推移し, 学内の研究の進展に寄与できたと考えている。

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。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Akiyama M, Yamaoka M, Terao MY, Ohya Y, Yokoi K, Arakawa Y, Takita J (Univ Tokyo), Suzuki H, Yamada H. Somatic mosaic mutations of *IDH1* and *NPM1* are associated with cup-like acute myeloid leukemia in a patient with Maffucci syndrome. *Int J Hematol* 2015; 102(6): 723-8.
- 2) Akiyama M, Yamaoka M, Terao MY, Yokoi K, Inoue T, Hiramatsu T, Ashizuka S, Yoshizawa J, Katagi H, Ikegami M, Ida H, Nakazawa A¹⁾, Okita H¹⁾, Matsumoto K¹⁾ (¹Natl Ctr Child Health Development). Paraneoplastic syndrome of angiomatoid fibrous histiocytoma may be caused by *EWSR1-CREB1* fusion-induced excessive interleukin 6 production. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37(7): 554-9.

- 3) Suzuki T¹, Kikuguchi C¹, Sharma S¹, Sasaki T¹, Tokumasu M¹, Adachi S², Natsume T² (²Natl Inst Advanced Industrial Sci Tech), Kanegae Y, Yamamoto T¹ (¹Okinawa Inst Sci Tech). CNOT3 suppression promotes necroptosis by stabilizing mRNAs for cell death-inducing proteins. *Sci Rep* 2015; 5: 14779.
- 4) Suzuki M¹, Kondo S¹, Pei Z¹, Maekawa A¹, Saito I¹ (¹Univ Tokyo), Kanegae Y. Preferable sites and orientations of transgene inserted in the adenovirus vector genome: The E3 site may be unfavorable for transgene position. *Gene Ther* 2015; 22(5): 421-9.
- 5) Ichise H¹, Hori A¹, Shiozawa S¹, Kondo S¹, Kanegae Y, Saito I¹, Ichise T¹, Yoshida N¹ (¹Univ Tokyo). Establishment of a tamoxifen-inducible Cre-driver mouse strain for widespread and temporal genetic modification in adult mice. *Exp Anim* 2016; 65(3): 231-44. Epub 2016 Feb 29.
- 6) Suzuki R¹, Saito K¹, Matsuda M¹, Sato M (Natl Inst Agrobiological Sci), Kanegae Y, Shi G², Watashi K¹, Aizaki H¹, Chiba J¹, Saito I (Univ Tokyo), Wakita T¹ (¹Tokyo Univ Sci), Suzuki T² (²Hama-matsu Univ Sch Med). Single-domain intrabodies against hepatitis C virus core inhibit viral propagation and core-induced NFκB activation. *J Gen Virol* 2016; 97(4): 887-892. Epub 2016 Feb 9.
- viridae) アデノウイルスベクターを基盤としたウイルスゲノム複製評価系による抗HBV剤の探索. 第63回日本ウイルス学会学術集会. 福岡, 11月.
- 5) 近藤小貴¹, 鈴木まりこ¹, 山崎 学², 柴崎正勝² (²微生物化学研究所), 斎藤 泉¹ (¹東京大), 鐘ヶ江裕美. (Poster: Hepadnaviridae) AdVを用いた効率的HBV複製ゲノム検出法の開発. 第63回日本ウイルス学会学術集会. 福岡, 11月
- 6) 前川 文¹, 近藤小貴¹, 鈴木まりこ¹, 斎藤 泉¹ (¹東京大), 鐘ヶ江裕美. (ポスター発表: バイオテクノロジー, 新領域, 進化-5) 遺伝子工学, 核酸工学, ゲノム編集) Cas9高発現アデノウイルスベクター及び多数 guide RNA同時発現によるゲノム編集効率の至適化とその応用. BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会, 第88回日本生化学会大会合同大会). 神戸, 12月.
- 7) 鈴木まりこ¹, 近藤小貴¹, 斎藤 泉¹ (¹東京大), 鐘ヶ江裕美. (ポスター発表: 疾患生物学-3) 感染症) HBV-AdV システムを用いた効率的なHBVゲノム複製. BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会, 第88回日本生化学会大会合同大会). 神戸, 12月.

III. 学会発表

- 1) 菱木光太郎, 阿川美幸, 荒川泰弘, 尾崎幸次, 植谷恵美, 山田順子, 山田 尚. (ポスター47: AML (基礎)) Characterization of bromodomain inhibitor I-BET151 resistant U937 cells (プロモドメイン阻害薬 I-BET151 に対する耐性 U937 株の特徴). 第77回日本血液学会学術集会. 金沢, 10月.
- 2) Suzuki M¹, Kondo S¹, Yamasaki M², Saito I¹ (¹Univ Tokyo), Shibasaki M² (²Inst Microbial Chemistry), Kanegae Y. (Poster) Efficient production of the replicating HBV genome using "HBV-AdV system". 2015 International Meeting Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Bad Nauheim, Oct.
- 3) Maekawa A¹, Kondo S¹, Suzuki M¹, Saito I¹ (¹Univ Tokyo), Kanegae Y. (Poster) Multiplex guide RNAs targeting HBV genome expressed using adenovirus vector improve the efficiency of CRISPR/Cas9 system. 2015 International Meeting Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Bad Nauheim, Oct.
- 4) 山崎 学¹, 松田法恵¹, 近藤小貴², 鈴木まりこ², 鐘ヶ江裕美, 斎藤 泉² (²東京大), 野本明男¹, 柴崎正勝¹ (¹微生物化学研究所). (Poster: Hepadna-

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・脳神経外科学
教授：坪田 昭人	肝臓病学
教授：岩本 武夫	生化学・分子生物生理
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

細胞へ高分子を導入する技術は分子細胞生物学的な研究を進めて行く上で汎用性が高いものである。本年度、昨年から行ってきた光増感効果による細胞膜穿孔で高分子を細胞内に導入できることを明らかにした。細胞膜に増感剤を含んだナノ剣山を接触させ、細胞に圧をかけながら物理エネルギーを照射して膜に孔を開けることによりデリバリーが可能となる。この方法で有用なのは多くの細胞に同時に高分子を一斉に導入できる点である。幅広い剣山を用いることでディッシュなどの狙った特定の場所の細胞だけにデリバリーできる可能性があるため研究などでも応用が広がる可能性がある。

II. マイクロ RNA (miR)-203 の大腸がん和肺がんにおける効果

大腸がん和肺がんで p53 の活性化と miR-203, Puma の発現について調べた。その結果、p53 の活性化が miR-203 と Puma の発現を上昇させることが分かり、miR-203 が過剰発現していると p53 の活性が低下しても Puma の発現は高いままでいることなどが判明した。これらから p53 が Puma の発現を直接上昇させるだけでなく miR-203 を介して Puma に作用している可能性が示される。miR-203 の過剰発現は機能的に癌細胞にアポトーシスや浸潤性の低下をもたらすことも観察された。

III. ヒト化肝臓キメラマウスと肝炎ウイルス感染モデルの作製

超免疫不全マウスの肝臓を人為的に破壊後、移植ヒト肝細胞により置換した動物モデルを用いて、肝炎ウイルス感染モデルを作製してきた。この感染モデルを用いて新規薬物の抗ウイルス効果、抗ウイルス剤によるウイルス排除後の肝細胞内小器官の微細構造の検討など、種々の研究を進めている。

IV. 肝細胞内における ATP7B の局在

Wilson 病を引き起こす原因である ATP7B の肝細胞内蛋白局在は、長い間議論されており、未だ確定した結論に至っていない。本研究は、スペイン・バルセロナ大学との共同で、数年来にわたり本学が補佐してきた独自性の高いものである。

V. 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ける酸化ストレス誘導性肝腫瘍原性遺伝子を網羅的・包括的遺伝子発現解析により明らかにしてきた。その遺伝子の機能解析を行っている。

VI. C 型慢性肝炎の治療における single nucleotide polymorphisms (SNPs) と耐性ウイルス

C 型慢性肝炎の直接作用型抗ウイルス剤 (Direct-acting Antiviral Agents: DAAs) における血中薬物濃度と SNPs の関連性と薬剤性肝障害・治療効果を検討している。また DAA 耐性ウイルスの解析も行っている。

VII. 肝癌治療に影響を及ぼす血中 microRNA

実際の肝癌治療例の血中 microRNA と治療効果・予後の検討を行っている。

VIII. 分枝両親媒性ペプチド・カプセルと結合したプラスミド DNA の発現効率と免疫調節系への作用

我々は、最近インヴェイトロで二重鎖 DNA と結合して真核生物細胞へのトランスフェクションを促進する新しい種類の分枝両親媒性ペプチドを報告した。現在、2 種類の分枝両親媒性ペプチドを自己会合させ表面に陽イオン電荷を持ったサイズ 20~30nm のカプセルを作成し、これにプラスミド DNA を相互作用させる従来とは異なる調整法を検討した。これらの条件下で負に荷電した DNA は分枝両親媒性のペプチド・カプセル (BAPCs) の表面にある陽イオンと静電的相互作用し被覆され、サイズ 50~250nm のペプチド-DNA 複合体を形成した。この BAPCs-DNA ナノ粒子は培養細胞に様々なサイズのプラスミド DNA を運ぶことが可能であった。また高いトランスフェクション効率を示す一方、細胞障害性はほとんど認められなかった。さらに免疫反応を活性化し人乳頭腫ウイルスで誘発される腫瘍を制御できるようにデザインした DNA ワクチンの BAPCs による生体内デリバリーを検討した。

BAPCs-DNA ナノ粒子として運ばれたワクチンは誘発され抗腫瘍保護作用を高め有意な毒性もなくネズミの樹枝細胞活性を効果的に促進させた。これらの結果は、分枝両親媒性オリゴペプチド・ナノ粒子を用いた非ウイルス DNA/遺伝子等の新しい有望なデリバリー法で有り DNA ワクチンの免疫調節特性に貢献できることを示している。

IX. ニコチン曝露時の線維症に対するヒトの歯周組織細胞のマトリックス再構築応答

喫煙者の歯肉に線維症が頻繁に観察されることは広く知られている。しかし喫煙の結果が歯周組織に及ぼす病理学的変化が生じる機構はまだよくわかっていない。我々は以前 I 型コラーゲンの合成が、ヒト歯周組織細胞に CCN ファミリータンパク質 2 を介してニコチンによって促進されたことを示した。今回は、細胞外マトリックス (ECM) 再構築の観点から、ニコチン機能の他の側面を評価した。ヒト歯肉の線維芽細胞 (n = 4) と歯根膜細胞 (n = 3) を単離した。細胞を 12~48 時間、様々な濃度のニコチンで処理した。マトリックス再構築のモジュレーターは、酵素結合免疫吸着アッセイを用いて測定した。細胞遊走及び形態も評価した。その結果、1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のニコチンで処理したものは、細胞溶解物および上清両方の組織メタロプロテイナーゼ 1 阻害物質と transforming growth factor $\beta 1$ 産生、ならびに細胞溶解物のマトリックスメタロプロテイナーゼ-1 産生が著しく増加した。コントロールと比較して、細胞遊走は時間依存的にニコチンによって著しく阻害された。電顕検索でニコチン処理の細胞にはたくさんの空胞が認められた。これらの結果はニコチンが線維芽細胞の運動性を損ない、細胞変性を誘導するだけでなく、歯周細胞の ECM リモデリングシステムの変化をも誘導していることを示している。I 型コラーゲンの蓄積とともにマトリックス再構築分子の誘導が、ニコチンによって誘発される歯周組織の線維症の分子メカニズムを説明することができる。

X. Urcortin (Ucn) III による高血糖下の膵 β 細胞からのインスリン分泌の制御

MIN6 マウス膵 β 細胞株を使用して Ucn III の高血糖下でのインスリン分泌に対する作用の検討を行った。MIN6 細胞を glucose 100mg/dl, 225mg/dl, 450mg/dl, 900mg/dl の群に分けて Ucn III 10⁻⁷mol/L で刺激し、インスリン分泌の変化を検討した。結果は、中等度高血糖に相当すると思われる glucose

225mg/dl~450mg/dl においては Ucn III によるインスリン分泌の増加がみられた。今後、この結果をもとにより詳細なインスリン分泌機構と Ucn III の関係について検討を加えていく予定である。

XI. 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。本年は、ナノ粒子の血液脳関門透過機構を検討するため、血液脳関門モデルで透過性が確認された 30nm のシリカ粒子を用いて、粒子添加時におけるラット脳毛細血管内皮細胞の観察、及び培養プレートに結合した内皮細胞の電気抵抗値 (Cell index) の測定を行なった。顕微鏡による細胞の観察像からは粒子添加による大きな変化は観察できなかったが、培養プレートへの細胞の結合性を示す Cell index は粒子添加により大きく減少し、約 1 時間で細胞が附着していない状態と同程度にまで低下した。このことから、ナノ粒子が添加された際、見かけ上、細胞は定着しているものの、内皮細胞のバリア機能が低下してしまうことを示唆しており、粒子透過のメカニズムに内皮細胞の結合性の低下が寄与している可能性が考えられた。今後、定量的に解析を進め、Cell index を使ったナノ粒子透過性予測法の開発につなげたい。

「点検・評価」

1. 施設

総合医科学研究センター基盤研究施設 (分子細胞生物学) がオープンして 2 年目になる。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受託で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 156 人 (うち医師・研究者 129 人)、受託件数は微細形態学研究関連 227 件、生化学関連 6 件であった。学生や大学院の講義などで施設を使って実際に演習等を行っているため、施設は大学院生、若い先生方にも広く利用されている。調整が必要な機器が多いが今年度も稼働を中止とした

機械はなかった。今後とも登録研究員が便利に利用できる対応を続けていきたい。

2. 研究

分子細胞生物学は、細胞を用いて遺伝子の転写や発現調節を行ったり、高分子核酸やタンパク測定や可視化技術を利用したりして生体で起きている事象を解明する学問である。本年度、細胞内にドラッグや遺伝子などの高分子を導入する方法の研究を行った。またこの手法を用いてmiR-203の役割を調べた。記載以外にも、スローロリスのゲノム解析は種や個体識別を確実に行うことができ東南アジアでの絶滅危惧種の違法取引を抑制させる効果があるため研究を続けている。また肝臓関係では、主に網羅的遺伝子発現解析を中心に病態解明を行おうとしている。特に基礎における病態解明と臨床における治療および治療戦略の構築を橋渡しする translational research を念頭に置き、基礎・臨床を通じた研究全体を支援・包括する“Middle Man”に徹することを意識している。研究成果は学会・論文発表を通じて積極的に対外へ発信するように心掛けている。また、他施設との共同研究を通じて若手医師・研究者の育成に努めており、他施設では有望な若手が育っている。

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。学部では免疫学、ウイルス学を始めとした講義や実習を担当し、医学英語専門文献抄読、症候学演習のモデレーション、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。医学部医学科の大学院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) Suzuki Y, Takahashi-Fujigasaki J (Tokyo Metropolitan Inst Gerontology), Akasaki Y, Matsushima S, Mori R, Karaglozov K, Joki T, Ikeuchi S, Ikegami M, Manome Y, Murayama Y. BRAF V600E-mutated diffuse glioma in an adult patient: a case report and review. *Brain Tumor Pathol* 2016; 33(1): 40-9.
- 2) Suzuki Y, Watanabe M, Murayama Y, Karaglozov K, Manome Y, Ohashi H. Usefulness of the behavior of fibroblast attachment to coils in thermoreversible gelation polymer for aneurysmal coil. *Transl Med (Sunnyvale)* 2016; 6: 2.

- 3) Ikeda K, Tachibana T, Suzuki Y, Fujioka K, Takeyama H, Manome Y. Abnormal number cell division of human thyroid anaplastic carcinoma cell line, SW 1736. *Data Brief* 2015; 5: 396-8.
- 4) Tachibana T, Suzuki Y, Fujioka K, Ikeda K, Inoue Y (Showa Univ), Tada Y (Tohoku Chemical), Saito TK (Akita Prefectural Univ), Manome Y. Cell membrane perforation with photosensitizer and a brush-shaped soft-polymer sheet using a malignant glioma cell line. *Anticancer Res* 2015; 35(11): 6069-74.
- 5) Funamizu N, Lacy CR (Howard Univ), Kamada M, Yanaga K, Manome Y. MicroRNA-203 induces apoptosis by upregulating Puma expression in colon and lung cancer cells. *Int J Oncol* 2015; 47(5): 1981-8.
- 6) 神谷 育, 藤岡宏樹, 鎌田美乃里, 池田恵一, 馬目佳信. 小豆餡のポリフェノール量, SOD 様活性および培養細胞における活性酸素の産生抑制. *日本食品科学工学会誌* 2015; 62(7): 349-53.
- 7) Kondo C (Nippon Med Sch), Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N (Chiba Tokushukai Hosp), Abe H, Aizawa Y. Evaluation of factors associated with relapse in telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C. *J Postgrad Med* 2016; 62(1): 20-5.
- 8) Nagano T, Seki N, Tomita Y, Sugita T, Aida Y, Itagaki M, Sutoh S, Abe H, Tsubota A, Aizawa Y. Impact of chronic hepatitis C virus genotype 1b infection on triglyceride concentration in serum lipoprotein fractions. *Int J Mol Sci* 2015; 16(9): 20576-94.
- 9) Atsukawa M¹⁾, Tsubota A, Shimada N (Chiba Tokushukai Hosp), Yoshizawa K (Machida Municipal Hosp), Abe H, Asano T²⁾, Ohkubo Y (Saiseikai Yokohamashi Tobu Hosp), Araki M (Ibaraki Central Hosp), Ikegami T³⁾, Okubo T¹⁾, Kondo C¹⁾, Osada Y (Hakujikai Memorial Hosp), Nakatsuka K¹⁾, Chuganji Y²⁾ (²Tokyo Metropolitan Bokutoh Hosp), Matsuzaki Y³⁾ (³Tokyo Med Univ), Iwakiri K¹⁾ (¹Nippon Med Sch), Aizawa Y. Effect of native vitamin D₃ supplementation on refractory chronic hepatitis C patients in simeprevir with pegylated interferon/ribavirin. *Hepatol Res* 2016; 46(5): 450-8.
- 10) Atsukawa M¹⁾, Tsubota A, Shimada N (Chiba Tokushukai Hosp), Yoshizawa K (Machida Municipal Hosp), Abe H, Asano T²⁾, Ohkubo Y (Saiseikai Yokohamashi Tobu Hosp), Araki M (Ibaraki Central Hosp), Ikegami T³⁾, Kondo C¹⁾, Itokawa N¹⁾, Nakagawa A¹⁾, Arai T, Matsushita Y¹⁾, Nakatsuka K¹⁾, Furihata T (Chiba Univ), Chuganji Y²⁾ (²Tokyo Metropolitan Bokutoh Hosp), Matsuzaki Y³⁾ (³Tokyo Med Univ), Aizawa Y, Iwakiri K¹⁾ (¹Nippon

- Med Sch). Influencing factors on serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels in Japanese chronic hepatitis C patients. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 344.
- 11) Furihata T¹, Fu Z¹, Suzuki Y¹, Matsumoto S¹, Morio H¹, Tsubota A, Matsumoto S¹, Chiba K¹ (¹Chiba Univ). Differential inhibition features of direct-acting anti-hepatitis C virus agents against human organic anion transporting polypeptide 2B1. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46(4) : 381-8.
- 12) Arai T¹, Atsukawa M¹, Tsubota A, Kondo C¹, Shimada N (Chiba Tokushukai Hosp), Abe H, Itokawa N¹, Nakagawa A¹, Okubo T¹, Aizawa Y, Iwakiri K¹ (¹Nippon Med Sch). Vitamin D-related gene polymorphisms do not influence the outcome and serum vitamin D level in pegylated interferon/ribavirin therapy combined with protease inhibitor for patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2015; 87(11) : 1904-12.
- 13) Ishiguro H, Abe H, Seki N, Sugita T, Aida Y, Itagaki M, Sutoh S, Shimada N, Furihata T, Tsubota A, Aizawa Y. Interferon- λ 3 polymorphisms in pegylated-interferon- α plus ribavirin therapy for genotype-2 chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2015; 21(13) : 3904-11.
- 14) 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 Med Sch), Toyoda H⁴, Kumada T⁴ (⁴Ogaki Municipal Hosp), Ide T⁵, Sata M⁵ (⁵Kurume Univ), Aizawa Y. Factors associated with sustained virological response in 24-week telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C genotype 1b patients with the *IL28B* minor genotype. *Hepatol Res* 2015; 45(4) : 387-96.
- 15) Mafune A, Iwamoto T, Tsutsumi Y, Nakashima A, Yamamoto I, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M. Associations among serum trimethylamine-N-oxide (TMAO) levels, kidney function and infarcted coronary artery number in patients undergoing cardiovascular surgery: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol* 2015 Dec 16. [Epub ahead of print]
- 16) Nagayoshi Y¹, Kumagae K¹, Mori K¹, Tashiro K¹, Nakamura A¹, Fujino Y¹, Hiromasa Y¹, Iwamoto T, Kuhara S¹, Ohshima T (Osaka Inst Tech), Doi K¹ (¹Kyushu Univ). Physiological properties and genome structure of the hyperthermophilic filamentous phage ϕ OH3 which infects thermophilus HB8. *Front Microbiol* 2016; 7: 50.
- 17) Tajima A, Murai N, Murakami Y, Iwamoto T, Migitsu T (Japanese Foundation for Cancer Res), Matsufuji S. Polyamine regulating protein antizyme binds to ATP citrate lyase to accelerate acetyl-CoA production in cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 471(4) : 646-51.
- 18) Ohyama A¹, Nikaido T², Tachibana T, Tominaga N¹, Toyomura J¹, Kimura E² (²Kaisei Hosp), Nakahara T¹, Yasuda M, Ishikawa H¹ (¹Nippon Dent Univ). Establishment and characterization of a cell line designated Nur-1 derived from human endometrioid adenocarcinoma of uterine corpus. *Hum Cell* 2015; 28(2) : 100-7.
- 19) Takeuchi-Igarashi H¹, Kubota S², Tachibana T, Murakashi E¹, Takigawa M² (²Okayama Univ), Okabe M, Numabe Y¹ (¹Nippon Dent Univ). Matrix remodeling response of human periodontal tissue cells toward fibrosis upon micotone exposure. *Odontology* 2016; 104(1) : 35-43.

II. 総 説

- 1) 藤岡宏樹. 香りセンサーは、きのこを判別できるのか? きのこと研だより 2015; 38 : 19-26.
- 2) 藤岡宏樹. 匂いセンサ装置による応用研究: 微生物・花の香り・コーヒーの判別. *Chemical sensors* 2015; 31(3) : 104-8.

III. 学会発表

- 1) 島田紀朋(千葉徳洲会病院), 厚川正則(日本医科大), 坪田昭人.(パネルディスカッション6 : C型肝炎ウイルス治療の進化と残された課題~C型肝炎撲滅を目指して~) IFN反応性とウイルス変異から見た治療戦略. 第101回日本消化器病学会総会. 仙台, 4月.
- 2) 厚川正則(日本医科大), 島田紀朋(千葉徳洲会病院), 坪田昭人.(パネルディスカッション6 : C型肝炎ウイルス治療の進化と残された課題~C型肝炎撲滅を目指して~) C型肝炎慢性肝炎治療における vitamin D の影響~RCT から得られた知見~. 第101回日本消化器病学会総会. 仙台, 4月.
- 3) 加藤慶三(新神戸中央総合病院), 島田紀朋(千葉徳洲会病院), 坪田昭人.(シンポジウム3 : 門脈圧亢進症の診断と治療: 残された課題と対策) 静脈瘤治療に対する抗ウイルス治療の影響. 第101回日本消化器病学会総会. 仙台, 4月.
- 4) 杉田知典, 安部 宏, 富田陽一, 永野智久, 関 伸嘉, 会田雄太, 板垣宗徳, 須藤 訓, 坪田昭人, 相澤良夫.(一般演題 口演 : C型肝炎4 臨床) Genotype 1b C型肝炎に対する Simeprevir + Peginter-

- feron + Ribavirin3 剤療法の早期治療効果. 第 101 回日本消化器病学会総会. 仙台, 4 月.
- 5) Mizuno SA (Harvard Med Sch), Manome Y, Tsuchiya A (Funabashi Orthopaedic Sports Med). A novel fluorescent indicator for evaluating cartilage surface damage. ICERS 2015: 12th World Congress of the International Cartilage Repair Society. Chicago, May.
- 6) 島田紀朋(千葉徳洲会病院), 厚川正則(日本医科大), 坪田昭人, 吉澤 海(町田市民病院), 安部 宏, 加藤慶三(新松戸中央病院), 大久保雄介(済生会横浜市東部病院), 平岡 淳(愛媛県立中央病院), 高口浩一(香川県立中央病院), 石川 達(済生会新潟第二病院), 辻 邦彦(手稲溪仁会病院), 豊田秀徳¹⁾, 熊田 卓¹⁾(¹大垣市民病院), 田中靖人(名古屋市立大), 相澤良夫.(一般演題口演 セッション3 : C 型肝炎・臨床3) SMV3 剤併用療法の成績から見た難治要因の検討. 第 51 回日本肝臓学会総会. 熊本, 5 月.
- 7) Manome Y, Takeyama H, Fujioka K, Ikeda K, Kobayashi Y (Adtec). Development of immune-chromatographic kit for blood screening of thyroid papillary carcinoma. Conference for Biosignal and Medicine (CBSM2015). Nishishirakawa, July.
- 8) Ikeda K, Fujioka K, Tachibana K, Tojo K, Manome Y, Kim SU (Univ British Columbia). Expression profile and secretory pathway of urocortin 1 in human glioblastoma cells. Conference for Biosignal and Medicine (CBSM2015). Nishishirakawa, July.
- 9) 立花利公, 斉藤英希, 菊地恵美, 竹村友希. 固定・脱水・包埋の基礎 一般的な動物試料の固定・脱水・包埋. 第 26 回電顕サマースクール 2015. 東京, 7 月.
- 10) Manome Y, Fujioka K, Watanabe M (Inst DNA Science), Takeyama H. Utilization of antibody conjugated thermoresponsive magnetic nanoparticles with lower critical solution temperature (LCST) in aqueous solution for detection of thyroid papillary carcinoma antigen. European Cancer Congress 2015 (ECC 2015). Vienna, Sep.
- 11) 鈴木雄太, 赤崎安晴, 村山雄一, 藤ヶ崎純子(東京都健康長寿医療センター研究所), 馬目佳信. 脳腫瘍における分子診断の有用性. 第 132 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 12) 島田紀朋(おたかの森病院), 厚川正則(日本医科大), 田中靖人(名古屋市立大), 坪田昭人.(デジタルポスターセッション : C 型肝炎 - 治療 7) SMV3 剤併用療法の難治要因の検討. 第 19 回日本肝臓学会大会. 東京, 10 月.
- 13) 島田紀朋(おたかの森病院), 厚川正則(日本医科大), 安部 宏, 吉澤 海(町田市民病院), 田中靖人(名古屋市立大), 坪田昭人, 相澤良夫.(デジタルポスターセッション : C 型肝炎 - 治療 9) DCV + ASV 併用療法の薬剤耐性変異別の治療効果及び AFP の推移. 第 19 回日本肝臓学会大会. 東京, 10 月.
- 14) 島田紀朋(おたかの森病院), 安部 宏, 吉澤海(町田市民病院), 高口浩一(香川県立中央病院), 石川 達(済生会新潟第二病院), 辻 邦彦(手稲溪仁会病院), 熊田 卓(大垣市民病院), 飯尾悦子(愛媛県立中央病院), 田中靖人(名古屋市立大), 平岡淳(愛媛県立中央病院), 坪田昭人, 相澤良夫.(デジタルポスターセッション : C 型肝炎 - 治療 10) 治療開始 4 週後の HCV RNA 量から見た SMV3 剤併用療法の治療効果予測. 第 19 回日本肝臓学会大会. 東京, 10 月.
- 15) 厚川正則¹⁾, 島田紀朋(千葉徳洲会病院), 吉澤海(町田市民病院), 安部 宏, 大久保友美¹⁾, 新井泰央¹⁾, 中川 愛¹⁾, 糸川典夫¹⁾, 近藤千紗¹⁾, 坪田昭人, 相澤良夫, 岩切勝彦¹⁾(¹日本医科大学). (デジタルポスターセッション : C 型肝炎 - 治療 16) C 型慢性肝炎に対する DCV/ASV 療法の成績に与える因子の解析. 第 19 回日本肝臓学会大会. 東京, 10 月.
- 16) 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.(ポスター発表) 香り表現を学習させることで違いのわかるセンサーになるのか? 日本官能評価学会 2015 年度大会. 東京, 11 月.
- 17) 藤岡宏樹, 神谷 育, 鎌田美乃里, 池田恵一, 馬目佳信.(一般演題 ポスター) 小豆餡がもつ内因性活性酸素の抑制効果. 第 13 回日本機能性食品医用学会学術総会. 福岡, 12 月.
- 18) 安藤 隆, 小林寛伊¹⁾, 遠藤博久¹⁾, 菅原えりさ¹⁾, 梶浦 工¹⁾(¹東京医療保健大), 三澤慶樹²⁾, 龍野桂太²⁾, 森屋恭爾²⁾(²東京大), 坂本和美, 阿部正樹, 河野 緑, 岩本武夫, 松浦知和, 杉本健一.(一般演題 23 (口演) : MALDI) MALDI-TOF MS マススペクトルパターン解析による *Staphylococcus epidermidis* のバイオフィルム形性能の評価. 第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 仙台, 1 月.
- 19) 河野 緑, 安藤 隆, 岩本武夫, 松浦知和.(一般演題 23 (口演) : MALDI) MALDI-TOF MS を用いた MRSA 型別の試み. 第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 仙台, 1 月.
- 20) 池田恵一, 馬目佳信, 東條克能. ニコチンの心筋細胞に対する Urocortin I の抗酸化作用の検討. 第 27 回間脳・下垂体・副腎系研究会. 東京, 3 月.

実験動物研究施設

教授：嘉糠 洋陸 寄生虫感染と衛生動物学
講師：櫻井 達也 分子寄生虫学

教育・研究概要

I. アフリカトリパノソーマと宿主およびベクターとの相互作用に関する研究

アフリカトリパノソーマ症は人と家畜の致死性の原虫感染症であり、ツェツェバエ (*Glossina* spp.) によって媒介される。哺乳類と昆虫という全く異なる寄生環境に適応するために、アフリカトリパノソーマ原虫は複雑な生活環を有しており、宿主血液中では血流型 (BSF)、ベクター体内では、中腸内でプロサイクリック型 (PCF)、唾液腺または口吻内でエピマスティゴート型 (EMF) 次いでメタサイクリック型 (MCF) となる。この各発育ステージ間の細胞分化は、アフリカトリパノソーマ症の新規制御法を開発する上での有望な標的として注目されているが、その分子メカニズムは未解明である。トリパノソーマ属原虫の発育ステージの細胞分化の制御にかかわるタンパク質として Protein tyrosine phosphatase 1 (PTP1) が、近年注目されている。PTP1 は *Trypanosoma brucei* では BSF から PCF への分化を、*T. cruzi* では EMF から MCF への分化をそれぞれ抑制的に制御していることが報告されている。我々は *T. brucei* の近縁種である *T. congolense* の PTP1 に着目した。これは、*T. congolense* は各発育ステージの in vitro 培養が可能のため、全ライフサイクルを通じての PTP1 が担う機能の解明が可能と考えたためである。これまでに *T. congolense* の PTP1 オルソログをクローニングし、その発現パターンや、組換え *T. congolense* PTP1 がフォスファターゼ活性を有していることなどを明らかにした。現在、その生物機能を、特に細胞分化の制御に着目して解析している。

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に伴い飛躍的に伸長している。しかしその一方で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法として広く普及している。しかし、獣医学領域での知見は少なく、現

在臨床現場で適用されることは殆ど無い。この原因として、ヘモグロビンのペルオキシダーゼ活性の検出を原理とする従来の化学触媒法では定性的な評価しかできず、食餌や飼育環境などの様々な要因で非特異的な反応を起こしてしまうことが挙げられる。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ろ法による特異的定量的便潜血評価法について検討をおこなった。家庭内飼育犬から得られた糞便検体の評価において、本法で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、便性状に依らず特定の消化管内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。現在は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っている。

III. アミノ酸摂取量の調整によるマラリア制御の可能性

マラリアは最も重要な寄生虫感染症の1つであり、薬剤耐性株の出現などから、その予防・治療法の確立が強く望まれている。マラリア原虫は多くのアミノ酸生合成経路を欠いており、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。我々はこの点に着目し、宿主血漿中遊離アミノ酸の網羅的な組成 (血漿アミノグラム) を主なパラメータとして、寄生虫-宿主間の相互作用解析を実施しながら、栄養学的知見に基づくマラリア制御の可能性を検討している。これまでの解析から、齧歯類特異的マラリア原虫 *Plasmodium berghei* の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よる血漿アミノグラムの変化が、原虫の増殖を有意に抑制することを見出している。さらに、マラリアの治療において第一選択薬とされているアーテスネートとの併用試験から、同飼料が減薬効果を有することを明らかにした。現在は、マラリアの重症症状の1つである脳性マラリアについて、マウスモデルを用いて宿主血漿アミノグラムとの関連の有無を検討している。

「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 27 年度の実験動物研究施設利用登録者は、臨床系 18 講座、基礎系 12 講座、総合医科学研究センター 15 部門等からあわせて 657 名（平成 28 年 3 月 31 日時点）であり、前年度と比べて約 80 名増加した。この傾向は数年来続いており、本学で実施される医科学研究において、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。当施設では、本学の研究者が動物実験を行うためのコアファシリティとして、多様化する in vivo 研究技術や実験動物種に対応すると同時に、3Rs の精神に則って、少ない動物数で低侵襲的に高機能解析を実施可能な環境の整備を推し進めている。施設の高機能化を図るべく、嘉糠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 in vivo イメージング機器群の使用環境の整備、細胞培養や分子生物学的な研究に対応した実験室の開設、およびコモンマームセット飼育・実験室の設備の拡充を推し進めた。また、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）および動物実験に不慣れな研究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 27 年度も年 3 回程度開催した。

2. 教育

大学院医学研究科では、共通カリキュラムにおいて実験動物学の講義および動物実験実習を担当したほか、大学院生の要望に応じ各自の研究課題の中で必要な動物実験の計画立案や手技の指導を随時行った。学部教育について、コース研究室配属で 2 名の医学部生（3 年生）が配属となり、6 週間にわたり実験を実施した。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・能力を發揮することで、引き続き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、獣医学の専門知識を有する委員として本学動物実験委員会の運営に参画し、動物実験委員長の下統轄下に、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および動物実験計画書審査の講師・審査員を担当した他、随時、動物実験計画申請者からの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) Nguyen TT¹⁾, Ruttayaporn N¹⁾, Goto Y (Tokyo Univ), Kawazu S¹⁾, Sakurai T, Inoue N¹⁾ (¹Obihiro Univ Agriculture Veterinary Med). A TeGM6-4r antigen-based immunochromatographic test (ICT) for animal trypanosomosis. *Parasitol Res* 2015; 114(11): 4319-25.
- 2) Bawm S¹⁾, Htun LL¹⁾, Maw NN (Livestock Breeding and Veterinary Department), Ngwe T¹⁾ (¹Univ Veterinary Sci), Tosa Y²⁾, Kon T²⁾, Kaneko C²⁾, Nakao R²⁾, Sakurai T, Kato H²⁾, Katakura K²⁾ (²Hokkaido Univ). Molecular survey of Babesia infections in cattle from different areas of Myanmar. *Ticks Tick Borne Dis* 2016; 7(1): 204-7.

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)
教授：朝倉 正 がんの生化学
講師：箕輪はるか 放射線化学・生物

教育・研究概要

I. プロテアソーム阻害剤耐性細胞の上皮間葉転換 (EMT) 誘発機構の解明

新規化学療法剤として用いられるようになったプロテアソーム阻害剤に対して耐性を獲得した細胞を樹立した。子宮内膜がん細胞 Ishikawa (Ish) を Epoxomicin (EXM) で処理することにより得られた EXM 耐性細胞 Ish/EXM は、感受性細胞 Ish の EXM に対する IC50 が 20nM であるのに比べ 400nM であった。EXM 以外のプロテアソーム阻害剤に対しても耐性を獲得していた。既存の抗がん剤であるドキソルビシン (DXR) に対しては耐性を示さなかった。また、Ish/EXM は E-cadherin 発現消失を伴う EMT を誘発した。この E-cadherin 発現調節に関与する転写抑制因子として Ish/EXM では ZEB1, ZEB2, Twist, Snail, Slug の発現亢進が認められ、特に ZEB1 の mRNA レベル・タンパク質レベルで顕著に発現亢進していた。

また、Ish および Ish/EXM における E-cadherin のプロモーター領域はいずれもメチル化されてなく、耐性獲得におけるプロモーター領域のメチル化の関与はなかった。

耐性獲得に伴い E-cadherin 発現が消失したことから、典型的な EMT を誘発していることが示唆される。そこで、細胞の浸潤能を調べたところ、Ish に対して Ish/EXM は 5.7 倍増加していた。

転写因子による E-cadherin の発現抑制を明らかにするために、各転写因子に対する siRNA を Ish/EXM に導入してそれぞれの転写因子の発現を抑制したところ、ZEB1 の発現抑制により E-cadherin の発現回復が認められ、ZEB2 の発現抑制によっても E-cadherin の発現に一部回復が認められた。しかし、Twist, Snail, Slug の発現抑制によっても E-cadherin の発現に回復が認められなかった。このことから、Ish における E-cadherin の発現は ZEB1 により抑制され、ZEB2 は間接的に調節していることを明らかにした。

II. 放射線耐性生物における耐性機構の解析

クマムシは 0.1mm 程度の大きさの微小動物であり、乾燥や電離放射線などの極限環境に耐性を持つことが知られている。8本の足を持ち、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。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、クマムシに 50~300Gy の X 線を照射し、DNA の損傷を comet assay により分析した。試料として西新橋校周辺の苔からオニクマムシ (Milnesium Tardigradum) を採取し、また東京都下水道局三河島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 (Isohypsibius myrops) を採取した。comet assay は Comet Assay Kit ESII (Trevigen) を使い、Comet Assay Tank CSL-COM20 (Cleaver Scientific) にて電気泳動後 SYBR Gold で染色した。染色した細胞を自動細胞イメージアナライザ ArrayScan XTI (Thermo Fisher Scientific) で観察した。その結果、対照群に比べ X 線照射群ではテールの長い細胞が多かった。しかし、単離でき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、実験操作に改良を加え、定量的な考察をしていく。

III. ラドンに関する研究

ラドンは、岩石・土壌に含まれるウランの崩壊により生じる気体の放射性同位元素である。生体への影響が大きいアルファ線を放出するため、呼吸により体内に取り込まれた場合、喫煙と共に肺がんの主要原因ともなる。ラドンは水に可溶性であり、地下の岩石から地下水・温泉に溶け込んで地表に湧出する。地下水・温泉水中のラドン濃度は、地下の地質構造や岩石中のウラン濃度を反映していると考えられる。我々は東京都環境局により名湧水 57 選として指定されている湧水中のラドン濃度を測定した結果から、ラドン濃度と湧水の集水域の地形的特徴として、東京の複雑な特徴ある地形を反映した地質学的特徴を示していることを示した。

IV. 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、放射性セシウム等、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。陽イオン交換樹脂 (Dowex 50W-X8) を充填したカラムにより Ca, Mg 等と分離し、放射性ストロンチウムを炭酸塩沈殿として捕集し、液体シンチレーションカウンタにて測定した。従来の方法では化学分離操作に約 2 週間かかり、また改良型の固体抽出分離剤 Analig Sr-01 カラムを用いた方法で 2 日間であったのが、この方法では約 24 時間での操作で評価が可能となった。さらに、1L の海水試料を分析した場合の検出下限値も 1Bq/L から約 0.1Bq/L に下げることができ、この方法が海水のスクリーニング調査に一層有効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。2015 年度は、10 講座・研究室の 36 名、2 カリキュラムの 16 名の合計 52 名 (うち女性 17 名) が実験・研究を行った。昨年度に比べ、2 講座・研究室の減少があったが利用者数は 50 名から 52 名へと増加した。RI 受入件数は 22 件と増加し、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 888 MBq 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ために、棚の設置・実験台の配置の検討を行い、当施設所有のピペットマン・試薬等を共有して利用できるようにし、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。

一方、施設内で使用できる密封されていない放射性同位元素の種類の見直しを行い、現在使用許可を受けている核種は ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{45}Ca , ^{51}Cr , ^{54}Mn , ^{59}Fe , ^{60}Co , ^{75}Se , ^{85}Sr , ^{89}Sr , ^{90}Sr , ^{109}Cd , ^{125}I , ^{131}I , ^{134}Cs , ^{137}Cs , ^{152}Eu である。

2. 研究

2015 年 4 月より朝倉 正 (准教授) が生化学講座より移動し、2016 年 1 月より教授として当施設を主宰するようになった。前講座時代からの研究テーマである「薬剤耐性細胞の EMT 誘発機構の解明」について継続して展開しており、EMT 誘発に直接関わる転写抑制因子を同定した。

2011 年 3 月 11 日の東日本大震災による福島第一

原子力発電所事故での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ことを示した。

「ラドンに関する研究」では、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より変化する。東京都環境局により名湧水 57 選として指定されている湧水中のラドン濃度を測定した結果から、東京の複雑な、特徴ある地形を反映した地質学的特徴が示された。

3. 教育

医学科 2 年生、3 年生の教育に携わり、多くの講義・演習・研究室配属を分担している。特に、「研究室配属」では 4 名が 6 週間の実習を行った。また「分子から生命へ」では講義・演習・実習を担当しており、「血液・造血器系」・「代謝障害学」・「ヒトの時間生物学」の各講義を担当している。また、大学院共通カリキュラムにおいては、RI 基礎技術の修得を目的とした 4 日間の実習を行い、6 名が受講した。

一方、教職員が施設を有効に利用できるよう、放射線障害防止法に基づく教育訓練を年 7 回実施し 75 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 20 名が受講した。

社会貢献活動の一環として、一般向けの放射線教育を行っている。NPO 法人放射線教育フォーラムとの協働で、第 1 回勉強会を 6 月 21 日に、第 2 回勉強会を 2 月 28 日に、公開パネル討論会「今やる、放射線教育」を 11 月 23 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。また、「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。

放射線ばかりでなく、実験廃棄物や医療廃棄物の問題に関しても積極的に取り組んでおり、有害・医療廃棄物研究会では理事として、研究講演会を 7 月 22 日と 3 月 2 日に南講堂で開催した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 朝倉 正. 抗がん剤耐性がん細胞に対する耐性克服薬の開発と標的療法. 慈恵医大誌 2016; 131(1): 1-18.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 朝倉 正. (宿題報告) 抗がん剤耐性がん細胞に対する耐性克服薬の開発とターゲティング療法. 第132回成医会総会. 東京, 10月.
- 2) 堀内公子, 箕輪はるか, 吉澤幸夫. 東京都の湧水中のラドン濃度 (東京の名湧水 57 選). 日本温泉科学会第 68 回大会. 天童, 9月.

GMP 対応細胞・ベクター産生施設

教授：本間 定 腫瘍免疫学
講師：大前トモ子 培養施設管理

教育・研究概要

これまで本施設を利用して多形性膠芽腫, 進行膀胱癌, その他の悪性腫瘍に対して樹状細胞ワクチン療法が施行され, 多くの知見が得られてきた。また, 本邦初の耳鼻科領域の再生医療として鼻粘膜シートを用いた真珠腫術後鼓室再建のための再生医療も行われた。今後も本施設を利用して同様の, また新たな細胞治療・再生医療が予定されている。一方, 細胞治療, 再生医療を施行するにあたり, 「再生医療等安全性確保法」が平成 25 年 11 月 27 日に公布され, 平成 26 年 11 月 25 日より施行されたため, 本施設もこの規制下に今後の活動を行うこととなる。従って, 本学においても本法律の中で指定する第 2 種, 第 3 種再生医療を施行していくための体制づくりが必要となった。このため, 認定再生医療等委員会を設置し, あわせて本 GMP 対応細胞産生施設の PMDA による査察, 厚生労働省による施設承認を獲得する必要がある。本年度は委員会設置のためのワーキンググループの発足と会合を開催, 施設承認のための各種機材の適格性などにつき検討を行った。

「点検・評価」

ワーキンググループの活動で認定再生医療等委員会の人員もほぼ決定し, 細胞治療・再生医療の学内における承認のプロセスの検討が進んでいる。また, PMDA の査察に備えて, 従来型のクリーンベンチからすべて安全キャビネットへの交換の必要があると考えられる。さらに査察に対応できる施設面の点検を進めていく。

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っている。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において，MRIを用いた骨格筋モデルの変形の評価を開始した。本評価では歩行時と同様の負荷がかかった環境下で動的なMRI計測を行う手法を開発し，下肢の骨格筋の歩行中の四次元的な変形を計測して骨格筋モデルの変形との比較を行っている。また，過去に計測された複数のX線CTデータを用い，小児の将来の成長を予測して可視化するシステムの開発も行っている。本研究は各講座ほか，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。昨年度に引き続き，ロボットが腹腔内において姿勢を保持するための屈曲機構を持ったオーバーチューブの駆動機構の改良を行なうとともに，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っている。本年度は，これまでに行なってきた手術ナビゲーションシステムとの融合をさらに進めるために，術者が直感的に生体構造を把握できる，実空間への四次元画像表示システムの開発を開始した。

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。特に本年度は，術者へのナビゲーション情報の新しい呈示手法としてタブレットPCを用いたシステムの開発を行ない，臨床への適応を行った。

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った。

「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，講義だけでは理解しづらい本研究所の研究内容を実感できる，よい機会になっていると考える。また大学院教育では，外科学講座，および整形外科講座から再派遣の大学院生が在籍し，医工連携による多くの研究成果を挙げる事ができた。

研究については，昨年度より始まった文部科学省科学研究費・新学術領域研究（研究領域提案型）の「医用画像に基づく計算解剖学の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，教育・研究概要Iで述べた歩行動作などの短い時間での変化から，小児の成長といった長い時間間隔で生じる四次元現象の解析を行っている。ヒトの体内では，どの部位においても三次元空

間において常に動的に変化する四次元現象が起きており、これらの四次元現象を解析して把握することはヒトを総合的に理解するためにも重要であると考えられる。

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っている。また形成外科学講座、産婦人科学講座、第三病院放射線部との新しい研究プロジェクトも開始され、より幅広い領域での医工連携を実現することができた。

本研究所はこれからも学内外の研究者との緊密な共同研究体制を継続していくとともに、国外の同じ領域の研究機関との良い意味での競争力の強化、国際共同研究活動の強化を目指し、今後も努力を続ける所存である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Suzuki N, Hattori A, Hashizume M (Kyushu Univ). Development of 4D human body model that enables deformation of skin, organ and blood vessel according to dynamic change. Lecture Notes in Computer Science 2015; 9365: 80-91.
- 2) Kimura T, Kubota M, Taguchi T, Suzuki N, Hattori A, Marumo K. Ability of a novel foot and ankle loading device to reproduce loading conditions in the standing position during computed tomography. J Med Device 2015; 9(4): 044506.

III. 学会発表

- 1) Suzuki N, Hattori A. (Oral Session 5: VR, AR and medical simulation 1) A method to construct an inner structure of deformed organ using non-contact type surface measurement for overlaid type surgical navigation system. 11th Asian Conference on Computer Aided Surgery (ACCAS 2015). Singapore, July.
- 2) Yasuda J, Okamoto T, Onda S, Fujioka S, Suzuki F, Funamizu N, Yanaga K, Suzuki N, Hattori A. (Poster) Utility of augmented reality system in hepatic surgery. IASGO (International Association of Surgical Gastroenterologists and Oncology) Continuing Medical Education: Advanced Post-Graduate Course 2015. Tokyo, June.
- 3) Kimura T, Kubota M, Taguchi T, Hattori H, Minagawa K, Suzuki N, Hattori A, Marumo K. Evaluation of hypermobility of first ray using weight-bearing CT and 3d analysis system in normal vs. hallux valgus

patients. ORS (Orthopaedic Research Society) 2016 Annual Meeting. Orland, Mar.

- 4) 安田淳吾, 矢永勝彦, 岡本友好, 恩田真二, 藤岡秀一, 鈴木文武, 船水尚武, 大木隆生, 鈴木直樹, 服部麻木. (一般演題 162: 肝画像支援) Augmented Reality 技術を使用したナビゲーションシステムの腹腔鏡手術への応用. 第 115 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4 月.
- 5) 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タル位置決定支援システムの開発. 第 54 回日本生体医工学会大会. 名古屋, 5 月
- 6) 木村 正, 窪田 誠, 田口哲也, 服部英和, 皆川和彦, 丸毛啓史, 鈴木直樹, 服部麻木. 荷重位 CT を用いた外反母趾患者における母趾列の不安定性評価. 第 54 回日本生体医工学会大会. 名古屋, 5 月
- 7) 鈴木文武, 安田淳吾, 船水尚武, 藤岡秀一, 岡本友好, 矢永勝彦, 鈴木直樹, 服部麻木. 同時多視点の手術記録システムの開発. 第 54 回日本生体医工学会大会. 名古屋, 5 月
- 8) 鈴木直樹, 服部麻木, 橋爪 誠 (九州大). 動作に伴う皮膚, 臓器, 血管系変形を可能とする四次元人体モデルの開発 - 下肢骨格肉群の変形への対応 -. 第 34 回日本医用画像工学会大会. 金沢, 7 月.
- 9) 服部麻木, 安田淳吾, 恩田真二, 岡本友好, 藤岡秀一, 矢永勝彦, 鈴木直樹. 腹腔鏡下手術における最適なトロッカー設置ナビゲーション機能の開発. 第 34 回日本医用画像工学会大会. 金沢, 7 月.
- 10) 安田淳吾, 岡本友好, 恩田真二, 藤岡秀一, 鈴木文武, 船水尚武, 矢永勝彦, 鈴木直樹, 服部麻木. (ビデオセッション 2: 肝切除シミュレーション & ナビゲーション) Augmented Reality 技術を用いた肝臓ナビゲーション手術の成績と工夫. 第 51 回日本肝癌研究会. 神戸, 7 月.
- 11) 木村 正, 窪田 誠, 田口哲也, 服部英和, 皆川和彦, 磯谷綾子, 坂本佳那子, 鈴木直樹, 服部麻木, 斎藤 充, 丸毛啓史. 荷重位 CT を用いた TMT 関節の荷重による変化の解析と不安定性評価 健常人と外反母趾患者の比較. 第 30 回日本整形外科学会基礎学術総会. 富山, 10 月.
- 12) 木村 正, 窪田 誠, 田口哲也, 服部英和, 皆川和彦, 磯谷綾子, 坂本佳那子, 鈴木直樹, 服部麻木, 丸毛啓史. (一般: 外反母趾 (病態保存療法)) 荷重位 CT を用いた内側楔舟関節の荷重による変化の解析と不安定性評価 健常人と外反母趾患者の比較. 第 40 回日本足の外科学会・学術集会. 浦安, 10 月.
- 13) 安田淳吾, 岡本友好, 恩田真二, 鈴木文武, 船水尚武, 藤岡秀一, 矢永勝彦, 服部麻木, 鈴木直樹. (主 題関連演題 9: 手術・処置・診断などのシミュレー

シヨンの現状と展望 2) シミュレーションからナビゲーション手術への課題と展望. 第 77 回日本臨床外科学会総会. 福岡, 11 月.

14) 鈴木直樹, 服部麻木, 橋爪 誠 (九州大). (一般演題: セッション V / VR・トレーニング・シュミレーション 2) 全身運動における内部構造の変形が可能な四次元人体モデルの開発. 第 24 回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11 月.

15) 服部麻木, 鈴木直樹, 中田亮輔¹⁾, 小幡 聡¹⁾, 神保教広¹⁾, 宗崎良太¹⁾, 赤星朋比古¹⁾, 田口智章¹⁾, 家入里志 (鹿児島大), 橋爪 誠¹⁾ (¹九州大). (一般演題: セッション II / VR・トレーニング・シュミレーション 1) 小児の成長を解析するための四次元現象表示システムの開発. 第 24 回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11 月.

16) 木村 正, 窪田 誠, 田口哲也, 服部英和, 皆川和彦, 磯谷綾子, 坂本佳那子, 鈴木直樹, 服部麻木, 丸毛啓史. (一般演題: セッション X / 画像 2) オリジナル CT 用荷重装置と 3 次元解析システムによる足部の不安定性評価～正常足と外反母趾の荷重前後像の 3 次元的比較～. 第 24 回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11 月.

17) 安田淳吾, 恩田真二, 鈴木文武, 船水尚武, 藤岡秀一, 岡本友好, 矢永勝彦, 鈴木直樹, 服部麻木. (一般演題: セッション I / ナビゲーション I) 腹腔鏡手術における Augmented Reality 技術を用いた立体視によるナビゲーション手術の成績と展望. 第 24 回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11 月.

18) 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), 服部麻木, 鈴木直樹. (一般演題: セッション V / VR・トレーニング・シュミレーション 2) 膝矯正骨切り手術による足関節の動態解析. 第 24 回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11 月.

19) 小川 剛¹⁾, 三木秀宣 (大阪医療センター), 服部麻木, 高尾正樹¹⁾, 鈴木直樹, 米延策雄 (滋慶医療科学大), 菅野伸彦¹⁾ (¹大阪大). (一般演題: セッション IV / 画像 1) 正常股関節を用いた骨性可動域 simulation. 第 24 回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11 月.

20) 鈴木大介¹⁾, 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 (一般演題: セッション V / VR・トレーニング・シュミレーション 2) いす着座時の脊椎形状推定システムの開発. 第 24 回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11 月.

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 27 年度は大橋十也所長 (兼任) 以下, 専任教員として佐々木敬 (副所長), 吉澤幸夫の編成で研究・教育が行われた。また研究所の研究技術員として湯本陽子, 実験動物研究施設の研究技術員として青木正隆, 研究所事務員吉澤麻貴は, 前年度までと同様に業務に携わった。この体制のもと, 当研究所独自の研究を主たる業務とするとともに, 平成 27 年度からは医学部医学科の研究室配属に対応した。このプログラムにより, 医学科 3 年生 1 名の配属を得て, 研究活動を指導した。また, 附属柏病院診療部 (消化器・肝臓内科, 臨床検査医学, 脳神経外科, 糖尿病・代謝・内分泌内科, 産婦人科) から登録された教員が一般研究員として存分に活動できるように支援を行い, それぞれの研究テーマに進捗があった。

I. 糖尿病における膵ランゲルハンス島 (膵島) の傷害機序と再生医学に関する研究

膵島内の内分泌細胞は内胚葉由来であるが, 非内分泌細胞である末梢神経繊維, 毛細血管, 外胚葉神経堤由来の傍膵島シュワン (Schwann) 細胞なども膵島を構成している。このシュワン細胞の機能については, 他の神経系における同種細胞アストロサイトやシュワン細胞の機能からの推定で膵島構造を構成する細胞, 特に血管への栄養, 並びに内分泌細胞への化学的あるいは電気的なストレスからの遮蔽, 情報伝達へのサポートなどを行っていると考えられているが, 未だに明らかにされていない。この機能構造連関を明らかにすることは, 膵島というコンパートメント構造の構成を機能面から成立機序を解明することになり, 糖尿病における膵島障害の成り立ちや予防に役立つと考えられる。このような概念のもと, 平成 26 年度に「膵島の自己組織化」, 「代謝ストレスからの細胞保護」という新しい概念に基づく研究を開始した。さらに平成 27 年度においては, マウス膵β細胞株である MIN6 (M9 株: 神戸大学より供与, C4 株: 大阪大学より供与) を用い, マウスのシュワン細胞株である IMS32 細胞 (東京都

医学総合研究所より供与)を用いて、まず培養下における活性酸素種である H_2O_2 がそのブドウ糖応答性インスリン分泌能 (Glucose Stimulated Insulin Secretion: GSIS) に及ぼす影響を明らかにした。次に、傍膵島シュワン細胞と同種の IMS32 細胞も存在させた MIN6 との共培養系では GSIS がどのように変化するのか、また GSIS が低下する場合にもシュワン細胞の存在で回復するかどうかについて検討した。GSIS については、MIN6 を 6×10^5 /well, IMS32 を 1.2×10^5 /well に対し、酸化ストレスを与える活性酸素種として $50 \mu M$ の H_2O_2 処理を行った。その結果、MIN6 と IMS32 の共培養条件下においては MIN6 の単独培養系に比較して有意に GSIS すなわちインスリン分泌能が高く、シュワン細胞保護作用が存在すると考えられた ($p < 0.01$)。今後はこの GSIS 高進の機序を詳細に検討すべく計画している。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。

II. 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

平成 26 年度に施行した基礎的・臨床的検討結果を基盤として、平成 27 年度は新たなバイオマーカーの探索、非侵襲的な検出法の開発に向けて着手した。ガス成分の分析を行う皮膚ガスは専用のバッグに採取したのち、固相マイクロ抽出法に対応した捕集管を使用し、ガスクロマトグラフィーにて量的、質的变化を分析することとなった。本研究テーマにおけるキヤノン株式会社と共同研究は平成 26 年度をもって終了し、学内の SI 医学応用研究基盤形成プロジェクトからの支援のもと、基盤研究施設の岩本武夫教授との共同にて新たに研究体制が組織された。

III. 糖尿病治療における体組成変化に関する臨床研究

2 型糖尿病の治療においては食事制限や薬物治療が行われ、それに伴う体組成変化、特に骨格筋量の喪失や体脂肪量増大などの可能性が問題となっている。特に近年、体重減少を期待できる新規経口糖尿病治療薬である SGLT2 阻害薬は体脂肪が減少することが判明し、体組成変化の詳細が注目されている。さらにこれが骨格筋量の減少 (サルコペニア) による生命予後の悪化を招来するのではないかと危惧されている。そこで私たちは平成 27 年度にこの薬剤の効果が体組成として好ましい変化であるのかどうかについて、多施設共同の前向き臨床研究を開始した。佐々木敬が研究代表者となり本学、その他機

関の倫理委員会承認のもと、11 医療施設における多施設共同の前向き研究が開始された。平成 27 年度に行った中間解析では、DXA 法により測定された体組成のうち、体脂肪量は 24 週まで効率よく減少し続けた。一方の骨格筋量の減少は 12 週まで比較的少ない減少幅にとどまり、しかも 12 週以降はそれ以上の減少は観られなかった。今後、多くのパラメータとともに 1 年後の評価に向けて継続する計画である。

「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当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。また医学科 3 年生の研究室配属の受け入れを開始したことも研究所の活性化、医学教育への貢献の面から評価されると考える。今後は当研究所の幅広い研究分野への対応能力を生かし、他学との共同研究などにも取り組むことが求められる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sasaki T, Seino Y (Kansai Electric Power Hosp), Fukatsu A (Yachiyo Hosp), Ubukata M¹⁾, Sakai S¹⁾, Samukawa Y¹⁾ (¹Taisho Pharmaceutical). Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of Luseogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *Adv Ther* 2015; 32(4): 319-40.
- 2) Koido S, Homma S, Kan S, Takakura K, Namiki Y, Kobayashi H, Ito Z, Uchiyama K, Kajihara M, Arihiro S, Arakawa H, Okamoto M, Ohkusa T, Gong J (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* 2015; 45(1): 470-8.
- 3) Sasaki T, Seino Y (Kansai Electric Power Hosp), Fukatsu A (Yachiyo Hosp), Ubukata M¹⁾, Sakai S¹⁾, Samukawa Y¹⁾ (¹Taisho Pharmaceutical). Absence of drug-drug interactions between luseogliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 Inhibitor, and various oral antidiabetic drugs in healthy Japanese males. *Adv Ther* 2015; 32(5): 404-17.
- 4) Seino Y (Kansai Electric Power Hosp), Kaku K (Kawasaki Med Sch), Inagaki N (Kyoto Univ), Haneda M (Asahikawa Med Univ), Sasaki T, Fukatsu A (Yachiyo Hosp), Ubukata M¹⁾, Sakai S¹⁾, Samukawa Y¹⁾ (¹Taisho Pharmaceutical). Fifty-two-week

long-term clinical study of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Endocr J* 2015; 62(7): 593-603.

- 5) Seino Y (Kansai Electric Power Hosp), Inagaki N (Kyoto Univ), Haneda M (Asahikawa Med Univ), Kaku K (Kawasaki Med Sch), Sasaki T, Fukatsu A (Yachiyo Hosp), Ubukata M¹⁾, Sakai S¹⁾, Samukawa Y¹⁾ (¹Taisho Pharmaceutical). Efficacy and safety of luseogliflozin added to various oral antidiabetic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2015; 6(4): 443-53.
- 6) Tsukinaga S, Kajihara M, Takakura K, Ito Z, Kanai T, Saito K, Takami S, Kobayashi H, Matsumoto Y, Odahara S, Uchiyama K, Arakawa H, Okamoto M, Sugiyama H, Sumiyama K, Ohkusa T, Koido S. Prognostic significance of plasma interleukin-6/-8 in pancreatic cancer patients receiving chemoimmunotherapy. *World J Gastroenterol* 2015; 21(39): 11168-78.
- 7) Manita D (TOSOH Corporation), Hirowatari Y (Saitama Prefectural Univ), Yoshida H. A rapid anion-exchange chromatography for measurement of cholesterol concentrations in five lipoprotein classes and estimation of lipoprotein profiles in male volunteers without overt diseases. *Ann Clin Biochem* 2015; 52 (Pt.6): 638-46.
- 8) Takakura K, Shibazaki Y¹⁾, Yoneyama H¹⁾, Fujii M¹⁾, Hashiguchi T¹⁾ (¹Stelic Institute & Co.), Ito Z, Kajihara M, Misawa T, Homma S, Ohkusa T, Koido S. Inhibition of cell proliferation and growth of pancreatic cancer by silencing of carbohydrate sulfotransferase 15 in vitro and in a xenograft model. *PLoS One* 2015; 10(12): e0142981.
- 9) Haneda M (Asahikawa Med Univ), Seino Y (Kansai Electric Power Hosp), Inagaki N (Kyoto Univ), Kaku K (Kawasaki Med Sch), Sasaki T, Fukatsu A (Yachiyo Hosp), Kakiuchi H¹⁾, Sato Y¹⁾, Sakai S¹⁾, Samukawa Y¹⁾ (¹Taisho Pharmaceutical). Influence of renal function on the 52-week efficacy and safety of the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor luseogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2016; 38(1): 66-88.
- 10) 佐藤 亮, 阿部美佐子, 齋藤正二, 小池 優, 真仁田大輔 (東ソー), 廣渡祐史 (埼玉県立大), 吉田 博. イオン交換クロマトグラフィーによるリポ蛋白分析システムの基礎的評価および臨床的有用性. *臨病理* 2015; 63(9): 1023-8.

II. 総 説

- 1) Nemoto M, Sasaki T. High-throughput screening of small interfering ribonucleic acid identifies important modulators in islet dysfunction and apoptosis. *J Diabetes Investig* 2015; 6(4): 390-2.

III. 学会発表

- 1) 佐々木敬, 羽田勝計 (旭川医科大), 稲垣暢也 (京都大), 加来浩平 (川崎医科大), 清野裕 (関西電力病院), 坂井莊一¹⁾, 寒川能成¹⁾ (¹大正製薬). (一般演題 (口演): 薬物療法 (SGLT-2 阻害薬 14)) SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの増量による有効性と安全性への影響: 国内における 52 週投与試験併合解析. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 下関, 5 月. [糖尿病 2015; 58(Suppl. 1): S359]
- 2) 久保祐典¹⁾, 小野 剛¹⁾, 垣内 悠¹⁾, 坂井莊一¹⁾, 寒川能成¹⁾ (¹大正製薬), 佐々木敬, 羽田勝計 (旭川医科大), 稲垣暢也 (京都大), 加来浩平 (川崎医科大), 清野裕 (関西電力病院). (一般演題 (ポスター): 薬物療法 (SGLT-2 阻害薬 11)) SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの特殊患者における薬物動態の検討. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 下関, 5 月. [糖尿病 2015; 58(Suppl. 1): S299]
- 3) 坂井莊一¹⁾, 小野 剛¹⁾, 久保祐典¹⁾, 垣内 悠¹⁾, 寒川能成¹⁾ (¹大正製薬), 佐々木敬, 羽田勝計 (旭川医科大), 稲垣暢也 (京都大), 加来浩平 (川崎医科大), 清野 裕 (関西電力病院). (一般演題 (ポスター): 薬物療法 (SGLT-2 阻害薬 4)) SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジン投与時の国内における皮膚症状関連事象の発現状況の検討: 12~52 週投与試験併合解析. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 下関, 5 月. [糖尿病 2015; 58(Suppl. 1): S176]
- 4) 垣内 悠¹⁾, 小野 剛¹⁾, 久保祐典¹⁾, 坂井莊一¹⁾, 寒川能成¹⁾ (¹大正製薬), 佐々木敬, 羽田勝計 (旭川医科大), 稲垣暢也 (京都大), 加来浩平 (川崎医科大), 清野裕 (関西電力病院). (一般演題 (ポスター): 薬物療法 (SGLT-2 阻害薬 2)) 患者背景別における SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの血圧への影響: 12~52 週投与試験併合解析. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 下関, 5 月. [糖尿病 2015; 58(Suppl. 1): S174]
- 5) 小野 剛¹⁾, 久保祐典¹⁾, 垣内 悠¹⁾, 坂井莊一¹⁾, 寒川能成¹⁾ (¹大正製薬), 佐々木敬, 羽田勝計 (旭川医科大), 稲垣暢也 (京都大), 加来浩平 (川崎医科大), 清野 裕 (関西電力病院). (一般演題 (ポスター): 薬物療法 (SGLT-2 阻害薬 2)) SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジン投与時の国内における尿路, 性器感染の発現状況の検討: 12~52 週投与試験併合解析. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 下関, 5 月. [糖尿

- 病 2015 ; 58(Suppl. 1) : S174]
- 6) 地野之浩¹⁾, 宮田敦徳¹⁾, 長谷川雅俊¹⁾, 八馬賢次¹⁾, 森 治之¹⁾, 堀内伸子¹⁾, 安平明公¹⁾, 神宮茂司¹⁾, 坂井壯一¹⁾, 寒川能成¹⁾, 中井康博¹⁾, 山口順一¹⁾ (¹⁾大正製薬, 佐々木敬, 清野 裕 (関西電力病院). (一般演題 (ポスター): 薬物療法 (SGLT-2 阻害薬 2)) SGLT2 阻害剤ルセオグリフロジンの代謝経路及び代謝酵素. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 下関, 5 月. [糖尿病 2015 ; 58(Suppl. 1) : S174]
 - 7) 佐々木敬. (教育講演 9) β 細胞におけるインスリン分泌の制御機構. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 下関, 5 月. [糖尿病 2015 ; 58 (Suppl. 1) : S97]
 - 8) 真仁田大輔, 廣渡祐史, 中村雅一, 吉田 博. リポ蛋白分画 (HPLC 法) と CDC/CRMLN による基準測定法に対する正確性の評価. 第 47 回日本動脈硬化学会. 仙台, 7 月.
 - 9) 堀内公子, 箕輪はるか, 吉澤幸夫. 東京都の湧水中のラドン濃度 (東京の名湧水 57 選). 日本温泉科学会 第 68 回大会. 天童, 9 月.
 - 10) Shiozaki M, Fujimoto K, Sasaki T, Yoshida K, Utsunomiya K. PKCdelta is a key regulator of palmitate-induced beta cell death. 51st EASD (European Society for the Study of Diabetes) Annual Meeting. Stockholm, Sept. [Diabetologia 2015 ; 58(Suppl.1) : S233]
 - 11) 伊藤公美恵 (八重洲さくら通りクリニック), 吉田博, 柳井秀勝 (国立国際医療研究センター), 黒沢秀夫 (印西総合病院), 佐藤 亮, 多田紀夫. (ポスター発表 (一般演題): 健診・人間ドック) 健康診断を受診した日本人男性におけるフラミンガムリスクスコア (FRS) とリポ蛋白プロファイルの関連性. 第 22 回日本未病システム学会学術集会. 札幌, 10 月.
 - 12) 廣渡祐史 (埼玉県立大), 伊藤公美恵 (八重洲さくら通りクリニック), 真仁田大輔 (東ソー), 吉田 博, 多田紀夫. (一般演題: 脂質 2) 健康診断を受診した男性のリポ蛋白プロファイルと Framingham Risk Score, Suita score の比較検討. 第 55 回日本臨床化学会年次集会. 吹田, 10 月.
 - 13) 佐藤 亮, 小池 優, 真仁田大輔 (東ソー), 廣渡祐史 (埼玉県立大), 吉田 博. (一般演題: 血栓・止血/症例) アンジオテンシン II 刺激による血管内皮細胞培養液中 MMP2mRNA 発現量の変化. 第 55 回日本臨床化学会年次学術集会. 吹田, 11 月.
 - 14) Yoshida H, Ito K, Hirowatari Y, Manita D, Tada N. (ポスターセッション (日本語) 25: Atherosclerosis, clinical 4) Relevance of HPLC-determined lipoprotein profile to coronary heart disease scores in Japanese men. 第 80 回日本循環器学会学術集会. 仙台. 3 月.

先端医学推進拠点群

痛み脳科学センター

教授：加藤 総夫	神経科学・神経生理学 (神経科学研究部)
教授：大橋 十也	小児科学・遺伝子治療学 (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)
講師：池田 亮	(整形外科科学講座)
准教授：近藤 一郎	(麻酔科学講座)
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)

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、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拠点組織として平成26年4月に発足した。

外来患者の主訴の第一位は痛みである。痛みの訴えはあらゆる臨床科と関係している。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。主な先進諸国で国民の20%以上が何らかの慢性的な痛みを訴える。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。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が生み出される脳機構を解明し、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. 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（整形外科科学講座）・宇都宮一典（内科学講座(糖尿病・代謝・内分泌内科))・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）

II. 3つの研究コア

以下の3つの研究コアを中核として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臨床ならびに基礎医学研究を進めた。1. 痛み脳機構研究コア（リーダー：加藤総夫）、2. 特定疾患疼痛研究コア（リーダー：大橋十也）、3. 臨床疼痛学研究コア（リーダー：上園晶一）。

Ⅲ. 各コアの特筆すべき成果

それぞれのコアにおいて多くの成果が上げられた。特に、侵害受容入力が見床大脳皮質を介さずに恐怖記憶の形成に必要にして十分であることを光遺伝学を用いて証明した成果、炎症性疼痛モデル動物で炎症発症の2～6時間後に右扁桃核、側坐核などの情動関連領域の活動亢進が生じることを脳機能イメージング法で示した成果（コア1）、遺伝子疾患ファブリー病患者が示す強烈な耐え難い痛みと同様と考えられる痛覚過敏を示す α ガラクトシダーゼ（GLA）欠損ファブリー病モデルマウスにおいて、ウイルスを用いた酵素遺伝子導入を試み、腰髄後神経節内でのGLA活性を上昇させることに成功した成果（コア2）、および、慢性痛患者に対する集学的治療の有効性を簡易疼痛調査、生活障害度評価、心理的ストレス評価など5種の評価指標を用いて総合的かつ多面的に評価し、その有効性を科学的かつ客観的に証明した成果、ならびに、手術後疼痛に対して、多角的疼痛が除痛及び副作用軽減において有効であることが示された成果（コア3）など、重要な研究成果が多く挙げられた（ここに紹介したものはごく一部である）。臨床基礎融合型・集学的脳医科学研究拠点が形成され、知力経験を終結させて患者の苦痛緩和のための研究を積み重ねられる場が形成された。

「点検・評価」

発足2年目を迎え、センターのメンバーによる多くの研究成果が上げられ、本センターを核とする研究集約の効果が上がった。先端的かつ国際的研究活動に加え、下記の活動を行った。

1. 痛み脳科学センター主催第2回シンポジウム2015「痛み脳科学の現在－基礎と臨床の融合を目指して」（9月19日）。講演者：井上和秀（九州大学）、南 雅文（北海道大学）、福井 聖（滋賀医科大学）、高杉 潤（千葉県立保健医療大学）、津田 誠（九州大学）ほかポスター発表（10演題）。

2. 痛み脳科学センター主催・集中教育セミナー「痛みを学ぶ」。講演者：加藤総夫（6月19日）、舩山俊彦（6月22日）、林田健一郎（Wake Forest University School of Medicine, 6月29日）、下山直人（7月1日）、池田 亮（7月6日）、北原雅樹（7月9日）。

3. 痛み脳科学センター第1回成果報告会（7月10日）。発表者：樋口 孝、大橋十也、原 貴敏、北原雅樹、舩山俊彦、石川太郎、根岸義勝、岡野ジェイムス洋尚、石氏陽三、下山直人、横山昌幸、平井

利明、池田 亮、齊藤庸博。

平成28年度以降も、痛み脳科学の研究活動を強力に推進するとともに、最先端の痛み科学の研究成果を基に、医学科学生、医師、医療従事者などを対象としたセミナー、講演会、成果報告会を催し、本学における痛み脳科学の普及に努め、痛みの最新科学に基づいた、患者の痛みの苦しみを緩和する医療の基盤を本学から発信していく。

業績：平成26年度の発足以来、原著論文25報、総説24報、学会発表等137報を成果として報告した。

衛生動物学研究センター

教授：嘉糠 洋陸 衛生動物学・寄生虫学
准教授：石渡 賢治 寄生虫感染と粘膜免疫
講師：櫻井 達也 原虫学

教育・研究概要

I. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスのマダニ内伝播メカニズムの解析

病原体媒介節足動物であるマダニは、ライム病、日本紅斑熱、SFTSなどの重篤な疾患を発症させる病原体を媒介する。我々は、マダニの病原体伝播メカニズムを解析するため、マダニ媒介性ウイルスであるSFTSVの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, 西日本)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)にわたり計4回実施した。採取したマダニ類は16SrRNA遺伝子による種の特異性、並びにSFTSV・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. hystrix*)の4種からSFTSV遺伝子断片が検出された。本地域のマダニにおけるSFTSV・日本紅斑熱リケッチア遺伝子陽性率は9%~20%で推移し、全てのマダニ発育ステージ(幼・若・成)で検出された。SFTSVのマダニ感染経路は野生動物をレゼルボアとした経路と考えられているが、孵化後の未吸血の幼ダニからもSFTSV遺伝子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実験室(ラットを宿主として)にて1世代継代した後、孵化した幼ダニのウイルス遺伝子を検出した結果、およそ10%の幼ダニから検出された。これらの結果は、SFTSVはマダニの病原体排除機構を逃れ長期にわたり感染することで、レゼルボアを介した感染に限らず、親ダニから子ダニへの垂直感染経路をも利用して維持されることを示すものである。

II. 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。甲虫とそれに感染する条虫のモデル系の解析から明らかになった。

「点検・評価」

本センターは、2014年秋に先端医学推進拠点群のひとつとしてその設置が認められた。2015年に嘉糠洋陸教授がセンター長に就任し、その活動を本格化した。2012年末にマダニ媒介性ウイルスによるSFTSの土着、2014年秋には約70年振りの蚊媒介性デング熱の国内流行が判明し、節足動物媒介性感染症の重要性が一気に認知されたとほぼ同じくして、本邦で他に類を見ない専門研究機関を本学が率先して設けたことは、学祖の脚気研究にまで遡る、

本学の子防医学重視の潮流に沿うものである。本センターは学内横断的組織であり、主に熱帯医学講座および実験動物研究施設の教員や研究補助員等が参画している。学内および学外との共同研究推進に重きを置き、特に国際ネットワークの構築と連携はその核としている。主にブルキナファソ（マラリア・デング熱）、ナイジェリア（マラリア）、台湾（デング熱）の各国の研究機関と密に研究交流を実施し、技術移転や研修等を実施している。これらの研究基盤と実績をもとに、2015年に日本医療研究開発機構（AMED）の大型研究費の獲得に成功した。この研究課題は2020年度末まで継続し、これにより本センターの十分な研究遂行体制を確保するに至った。病原体媒介節足動物を扱う衛生動物学は、その歴史は長く、強固な知見の積み重ねに支えられている。加えて、ゲノム情報の整備、トランスジェニック・CRISPR/Cas9によるゲノム編集等遺伝子改変技術の開発、イメージング技術の飛躍的向上など、衛生動物を対象にした研究基盤が先鋭化しつつある。本センターは、「ファースト・イン・フィールド（First in Field）」を標榜している。基盤研究を比較的容易に社会実装に適応可能な、衛生動物学の特徴を最大限に生かせるよう、研究実践力を身に付けることが望ましい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Badolo A¹⁾²⁾³⁾ (³Université de Ouagadougou), Bando H¹⁾, Traoré A²⁾, Ko-Ketsu M¹⁾, Guelbeogo WM²⁾, Kanuka H, Ranson H (Liverpool Sch Tropical Med), Sagnon N²⁾ (²CNRFP), Fukumoto S¹⁾ (¹Obihiro Univ Agriculture Veterinary Med). Detection of G119S ace-1 (R) mutation in field-collected *Anopheles gambiae* mosquitoes using allele-specific loop-mediated isothermal amplification (AS-LAMP) method. *Malaria J* 2015; 14: 477.

III. 学会発表

- 1) 山地佳代子, 下島昌幸¹⁾, 西條政幸¹⁾ (¹国立感染症研究所), 青沼宏佳, 嘉糠洋陸. (ポスター: 疾患生物学-3) 感染症) 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. BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会, 第88回日本生化学会大会). 神戸, 12月.
- 2) Okado K, Sakuma S, Ymaji K, Aonuma H, Kanuka H. (Session 3: Physiology & behaviour) Non blood-sucking vectors: odor-based mechanical transmission of bacteria by fly feces. *Molecular and Population Bi-*

ology of Mosquitoes and Other Disease Vectors. Kolymbari, July.

- 3) Yamaji K, Shimojima M¹⁾, Saijo M¹⁾ (¹Natl Inst Infectious Diseases), Aonuma H, Kaunuka H. Evidence of vertical transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in field-collected ticks. *Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology: the Arthropod Vector: the Controller of Transmission.* Taos, May.
- 4) Kanuka H. The role of gut in pathogen-transmitting mosquito: barrier or gate? 36th Annual Meeting of Taiwan Entomological Society, Taichung, Aug.
- 5) 横山卓也, 池田 愛, 浅野和仁¹⁾ (¹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糸虫に対する感染コンピテンシー. 第回分子寄生虫学ワークショップ/第13回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会. 帯広, 8月.
- 6) Kanuka H. (Symposium) Insect and pathogen interaction: friend or enemy? 第5回モデル生物丸ごと一匹学会. 豊中, 12月.

疲労医科学研究センター

教授：柳澤 裕之

教育・研究概要

疲労医科学研究センターは、2014年私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（平成24～28年度）「疲労の分子機構の解明による健康の維持と増進を目的とする医学研究拠点の形成」(研究代表者：柳澤裕之)をもとに設立された。現代社会では「疲労」が、心身の機能・活力を低下させ、うつ病や自殺、心臓・脳血管障害、生活習慣病などの健康障害をもたらすことが大きな問題となっている。疲労の機序や疾患との関係など、疲労のメカニズムは不明な点が多く、有効な検査法や確実な予防法もない。本研究センターでは、疲労そのものや疲労に起因する疾患の、分子機構を解明することを最大の目的とする。また、この分子機構研究を応用して、疲労の有効な検査法を確立し、疲労を予防する方法を開発することで、国民の健康や活力の増進に寄与することを目的とする。

本研究センターは、基礎研究と精神医学的な分子機構の研究を行う疲労機構研究部門と、社会疲労や臨床疲労を扱う疲労応用研究部門からなる。両部門は連携し、Ⅰ. 疲労の分子機構の解明、Ⅱ. 分子機構に裏付けされた疲労バイオマーカーの確立と客観的な測定法の開発、これらの成果を利用した、Ⅲ. 疲労によって発症または増悪する疾患の発症機構の解明、Ⅳ. 抗疲労効果をもつ栄養成分の同定などによる疲労の予防法の開発などの研究に取り組んでいる。

Ⅰ. 研究テーマ

1. 唾液中ヒトヘルペスウイルス（HHV-）6、7による疲労測定法の確立
2. 疲労のシグナル伝達経路と原因物質の解明
3. 疲労回復因子の同定と疲労回復機構の解明
4. 疲労によるうつ病発症機構の解明
5. 疲労のアルツハイマー病（AD）発症への影響の解明
6. 疲労バイオマーカーによる労働者の疲労の鑑別とうつ病発症の危険性の予測に関する研究
7. 亜鉛欠乏症と疲労との関係の解明
8. がん患者の疲労および抗がん剤による疲労の発生機構と予防法に関する研究
9. 疲労と炎症性腸疾患との関係の解明

10. 疲労と更年期障害との関係に関する研究
11. 疲労が不妊に与える影響の解明
12. 疲労が妊娠・出産に与える影響の解明
13. 疲労と呼吸器疾患との関係の解明
14. 睡眠時無呼吸症候群と疲労との関係に関する研究
15. 疲労バイオマーカーを利用した疲労の予防・回復法の開発
16. 疲労バイオマーカーによる運動療法の評価法の確立

Ⅱ. 研究概要

1. 疲労の分子機構の解明

1) 疲労のシグナル伝達経路と原因物質

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。本プロジェクトに先立ち、我々は、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HHV-6とHHV-7が疲労によって再活性化することを見出した。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関係を解明した。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、炎症性サイトカイン産生を誘導することで脳に疲労のシグナルを伝達する機能を持っていた。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与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。

2. 疲労によるうつ病の発症

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、陽性率は約 70% であり、オッズ比は約 12 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 10 倍以上になることが示唆された。

3. 疲労の AD 発症への影響

AD も疲労との関係が指摘される。疲労によって再活性化する神経向性ヘルペスウイルスである、単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) と AD との関係を検討した。この結果、HSV-1 の疲労やストレスによる再活性化が、AD の前段階である健忘型軽度認知障害 (aMCI) の危険因子であることを示し、疲労と AD の顕在発症とを結びつける分子機構の一部を明らかにした。

4. 生理的疲労のバイオマーカーによる疾患と疲労の関係の解析

疾患に伴う疲労は「病的疲労」と呼ばれ、生理的疲労と区別されるが、その本態は良く分かっていない。開発した生理的疲労のバイオマーカーを用いて、疲労を訴える患者に生理的疲労が生じているかどうかを検討した。この結果、がん患者の疲労や抗がん剤による疲労は、生理的疲労のバイオマーカーと関連しており、これらの疲労に生理的疲労が関係することが示唆された。また、慢性炎症性腸炎であるクローン病では、FF が有意に増加しており、生理的疲労が疾患と関係していることが示唆された。亜鉛欠乏においても、疲労シグナルの活性化が観察され、生理的疲労が関係していることが示唆された。これに対し、慢性疲労症候群患者や閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者といった、うつ病が高頻度で合併する疾患では、生理的疲労はほとんど無く、精神的な原因による疲労であると考えられた。疾患による疲労は、実際に測定すると、生理的なものと精神的なものに分かれることが示唆された。これは、疲労の客観的測定が疾患研究や治療成績の向上に有用であることを示唆している。

「点検・評価」

上記の研究概要に示す通り、ある程度問題の解決となる結果を得ることができた。1. 疲労の分子機構に関しては、労働や運動などによって生じる疲労の原因物質や疲労シグナル伝達経路を同定した。2. 疲労の分子機構を利用して分子バイオマーカーを開発し、患者や健常人の疲労の有無を客観的に判

定できた。3. 疲労による、うつ病の発症機構と、その原因となるタンパクを見出した。また、がんや抗がん剤による疲労のメカニズムや、亜鉛不足、クローン病と疲労との関係を明らかにした。4. 疲労の検査法や抗疲労食品の開発を企業と提携して進める体制を作った。

この様に、発展途上ではあるが、研究自体は計画通りに進行していると考えている。ただ、本学の特色である実用的研究を重視し、企業との共同開発や知的財産の獲得を図ったため、研究の公開がやや遅れている。このため、全体としての達成度は 80% 程度と考えている。

また、私立大学戦略的研究基盤形成支援事業の中間評価においても良い評価を得ることができた。

安定同位体医学応用研究センター

教授：松浦 知和 (兼務)	臨床検査医学
教授：岩本 武夫 (兼務)	質量分析
教授：岡野 孝 (兼務)	有機合成
教授：高田 耕治 (兼務)	生物学
准教授：中田 浩二 (兼務)	消化管機能検査
講師：草刈洋一郎 (兼務)	循環器機能検査

教育・研究概要

安定同位体 (stable isotope: SI) 標識化合物を利用した生体代謝研究は、ポストゲノムの有力な医学応用分野である。特に、生理機能・病態情報を非侵襲・安全・迅速・簡便・高感度に収集し解析する生体機能検査法の開発が可能である。SI 標識化合物を利用した負荷・機能臨床試験法は、測定法の進歩に伴い、エネルギー代謝や肝臓機能評価、消化吸収試験、膵外分泌機能評価、薬物動態解析などに応用できる。しかし、実際には、ヘリコバクター・ピロリ診断のための ^{13}C 尿素呼吸試験が平成 12 年に保険収載されて以降、新たな ^{13}C 呼吸代謝試験は認可されていない。SI を用いた生体機能評価試験の実用化をスピードアップするために、試薬開発、細胞や動物での基礎研究から臨床応用に至るトランスレーショナルな系統的研究が必要である。

本学では、平成 23 年度～平成 27 年度文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業によって、「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」(研究代表者・松藤千弥) 研究を推進した。本プロジェクトでは、SI 標識化合物を利用した医学応用研究推進を目的として、化合物合成、基礎医学研究、臨床応用研究を系統的に進め、生体の非侵襲的機能評価法を開発・実用化する研究基盤拠点を形成した。

SI 医学応用研究基盤施設・機器を用いた研究を今後も発展させるため、総合医科学研究センター先進医学推進拠点群の中に、「安定同位体医学応用研究センター」を開設した。本センターは、I. 化学合成部門、II. 基礎医学研究推進部門、III. 臨床応用研究部門から構成されている。化学合成部門では、市販されていない SI 化合物の合成、基礎医学研究推進部門では質量分析による解析、細胞・動物実験をサポートする。臨床応用研究部門では、SI 呼吸

試験の臨床応用を推進する。

「点検・評価」

1. 教育
平成 27 年度は特記事項無し
2. 研究

「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」研究によって、多くの成果を得ることができた。

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, Takada K. An efficient system for secretory production of fibrinogen using a hepatocellular carcinoma cell line. *Hepatol Res* 2015; 45(3) : 315-25.
- 2) Nakada K, Ikeda M (Asama General Hosp), Takahashi M (Yokohama Municipal Citizen's Hosp), Kinami S (Kanazawa Med Sch), Yoshida M (Int Univ Health Welfare), Uenosono Y (Kagoshima Univ), Kawashima Y (Saitama Cancer Ctr), Oshio A (Waseda Univ), Suzukamo Y (Tohoku Univ), Terashima M (Shizuoka Cancer Ctr), Kodera Y (Nagoya Univ). Characteristics and clinical relevance of postgastrectomy syndrome assessment scale (PGSAS)-45: newly developed integrated questionnaires for assessment of living status and quality of life in postgastrectomy patients. *Gastric Cancer* 2015; 18(1) : 147-58.
- 3) Miwa H¹⁾, Kusano M¹⁾, Arisawa T¹⁾, Oshima T¹⁾, Kato M¹⁾, Joh T¹⁾, Suzuki H¹⁾, Tominaga K¹⁾, Nakada K¹⁾, Nagahara A¹⁾, Futagami S¹⁾, Manabe N¹⁾, Inui A¹⁾, Haruma K¹⁾, Higuchi K¹⁾, Yakabi K¹⁾, Hongo M¹⁾, Uemura N¹⁾, Kinoshita Y¹⁾, Sugano K¹⁾, Shimosegawa T¹⁾ (¹Guidelines Committee for creating and evaluating the "Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia"); Japanese Society of Gastroenterology. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 2015; 50(2) : 125-39.
- 4) Namikawa T¹⁾ (¹Kochi Med Ctr), Hiki N (Japanese Foundation Cancer Res), Kinami S (Kanazawa Med Univ), Okabe H (Kyoto Univ), Urushihara T (Hiroshima Prefectural Hosp), Kawahira H (Chiba Univ), Fukushima N (Yamagata Prefectural Central Hosp), Kodera Y (Nagoya Univ), Yumiba T (Osaka Kosei-Nenkin Hosp), Oshio A (Waseda Univ), Nakada K.

Factors that minimize postgastrectomy symptoms following pylorus-preserving gastrectomy: assessment using a newly developed scale (PGSAS-45). *Gastric Cancer* 2015; 18(2): 397-406.

- 5) Takiguchi N (Chiba Cancer Ctr), Takahashi M (Yokohama Municipal Citizen's Hosp), Ikeda M (Asama General Hosp), Inagawa S (Univ Tsukuba), Ueda S (Tazuke-Kofukai Med Res Inst), Nobuoka T (Sapporo Med Univ), Ota M (Hamamatsu Univ), Iwasaki Y (Tokyo Metropolitan Cancer Infectious Diseases Ctr Komagome Hosp), Uchida N (Haramachi Red-Cross Hosp), Kodera Y (Nagoya Univ), Nakada K. Long-term quality-of-life comparison of total gastrectomy and proximal gastrectomy by Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale (PGSAS-45): a nationwide multi-institutional study. *Gastric Cancer* 2015; 18(2): 407-16.
- 6) Misawa K (Aichi Cancer Ctr Hosp), Terashima M (Yokohama Municipal Citizen's Hosp), Uenonono Y (Kagoshima Univ), Ota S (Osaka Saiseikai Noe Hosp), Hata H (Kyoto Med Ctr), Noro H (Otemae Hosp), Yamaguchi K (Tokyo Women's Med Univ), Yajima H, Nitta T (Shiroyama Hosp), Nakada K. Evaluation of postgastrectomy symptoms after distal gastrectomy with Billroth-I reconstruction using the Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale-45 (PGSAS-45). *Gastric Cancer* 2015; 18(3): 675-81.
- 7) Kawahira H (Chiba Univ), Kodera Y (Nagoya Univ), Hiki N (Japanese Foundation Cancer Res), Takahashi M (Yokohama Municipal Citizen's Hosp), Itoh S (Aichi Cancer Ctr Hosp), Mitsumori N, Kawashima Y (Saitama Cancer Ctr), Namikawa T (Kochi Med Sch), Inada T (Tochigi Cancer Ctr), Nakada K. Optimal Roux-en-Y reconstruction after distal gastrectomy for early gastric cancer as assessed using the newly developed PGSAS-45 scale. *Surg Today* 2015; 45(10): 1307-16.
- 8) Mizuno H (Toyama City Hosp), Matsubashi N (NTT Med Ctr), Sakaguchi M (Moriguchi Kenjinkai Hosp), Inoue S (Natl Hosp Organization Kochi Hosp), Nakada K, Higuchi K¹⁾²⁾ (²Osaka Med Coll), Haruma K¹⁾³⁾ (³Kawasaki Med Sch), Joh T¹⁾⁴⁾ (¹Study Committee, GERD Soc, ⁴Nagoya City Univ). Recent effectiveness of proton pump inhibitors for severe reflux esophagitis: the first multicenter prospective study in Japan. *J Clin Biochem Nutr* 2015; 57(3): 233-8.
- 9) Matsubashi N (NTT Med Ctr), Kudo M (Sapporo Hokuyu Hosp), Yoshida N (Japanese Red Cross Kyo-to Daiichi Hosp), Murakami K (Oita Univ), Kato M (Hokkaido Univ), Sanuki T (Kita Harima Med Ctr), Oshio A (Waseda Univ), Joh T¹⁾²⁾ (¹Nagoya City Univ), Higuchi K²⁾³⁾ (³Osaka Med Coll), Haruma K²⁾⁴⁾ (²GERD Soc Study Committee, ⁴Kawasaki Med Sch), Nakada K. Factors affecting response to proton pump inhibitor therapy in patients with gastroesophageal reflux disease: a multicenter prospective observational study. *J Gastroenterol* 2015; 50(12): 1173-83.
- 10) Tanizawa Y (Shizuoka Cancer Ctr), Tanabe K (Hiroshima Univ), Kawahira H (Chiba Univ), Fujita J (NTT West Osaka Hosp), Takiguchi N (Chiba Cancer Ctr), Takahashi M (Yokohama Municipal Citizen's Hosp), Ito Y (Aichi Cancer Ctr Hosp), Mitsumori N, Namikawa T (Kochi Med Sch), Oshio A (Waseda Univ), Nakada K; Japan Postgastrectomy Syndrome Working Party. Specific features of dumping syndrome after various types of gastrectomy as assessed by a newly developed integrated questionnaire, the PGSAS-45. *Dig Surg* 2016; 33(2): 94-103.
- 11) Kuwata H¹⁾²⁾, Iwasaki M¹⁾²⁾³⁾, Shimizu S¹⁾⁵⁾, Minami K³⁾, Maeda H³⁾, Seino S³⁾, Nakada K, Nosaka C (Kyowa Hakko Kirin), Murotani K (Aichi Med Univ), Kurose T¹⁾²⁾, Seino Y¹⁾²⁾, Yabe D¹⁾²⁾³⁾ (¹Kansai Electric Power Med Res Inst, ²Kansai Electric Power Hosp, ³Kobe Univ). Meal sequence and glucose excursion, gastric emptying and incretin secretion in type 2 diabetes: a randomised, controlled crossover, exploratory trial. *Diabetologia* 2016; 59(3): 453-61.
- 12) 中田浩二, 池田正視 (佐久市立国保浅間総合病院), 高橋正純 (横浜市立病院), 木南伸一 (金沢医科大), 吉田 昌 (国際医療福祉大), 上之園芳一 (鹿児島大), 川島吉之 (埼玉県立がんセンター), 鈴嶋よしみ (東北大), 小塩真司 (早稲田大), 寺島雅典 (静岡県立がんセンター), 小寺泰弘 (名古屋大). 【胃切除後再建術式の工夫とその評価】 至適な再建術式のエビデンスを作るために再建術式の評価に適した QOL 質問票 PGSAS-45. *臨外* 2015; 70: 736-42.
- 13) 中田浩二, 羽生信義, 三森教雄, 矢永勝彦. 【酸関連疾患-最新の診断・治療動向-】 酸関連疾患治療薬の有用性 酸関連疾患における消化管運動改善薬の有用性. *日臨* 2015; 73(7): 1175-8.

III. 学会発表

- 1) 河野 緑, 安藤 隆, 岩本武夫, 松浦知和. (一般演題 23 (口演): MALDI MALDI-TOF MS を用いた MRSA 型別の試み. 第 27 回日本臨床微生物学会総

会・学術集会. 仙台, 1月.

- 2) 安藤 隆, 小林寛伊, 遠藤博久, 菅原えりさ, 梶浦工, 三澤慶樹, 龍野桂太, 森屋恭爾, 坂本和美, 阿部正樹, 河野 緑, 岩本武夫, 松浦知和, 杉本健一. (一般演題 23 (口演): MALDI MALDI-TOF MS マススペクトルパターン解析による *Staphylococcus epidermidis* のバイオフィーム形性能の評価. 第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 仙台, 1月.
- 3) 田島彩紗, 村井法之, 村上安子, 松藤千弥. (ポスター発表: 疾患生物学-1) がん) がん細胞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解析. BMB2015 (第 38 回分子生物学会年会, 第 88 回生化学会大会合同大会). 神戸, 12月.
- 4) 藤本義隆, 浦島 崇, 糸久美紀, 伊藤怜司, 河内貞貴¹⁾, 梶村いちげ, 赤池 徹, 草刈洋一郎, 藤原優子, 小川 潔¹⁾ (1 埼玉小児医療センター), 井田博之, 南沢 享. (Poster presentation 4: Heart failure/hypertrophy) Low cardiac output induces hepatic fibrosis in right failure model rat. 第 32 回国際心臓研究会日本部会 (ISHR2015). 神戸, 12月.
- 5) 大平宇志, 須藤正道, 草刈洋一郎, 南沢 享. 長期宇宙滞在に伴う宇宙飛行士の骨格筋機能低下に対する予防策として温熱刺激の有効性の検討. 筋生理の集い. 東京, 12月.
- 6) 進藤大典, 朴ジョンヒョク, 前橋はるか, 松浦知和. (一般演題口演: セッション 85 NAFLD・基礎 3) 空腹時 ¹³C-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—. 第 51 回日本肝臓学会総会. 熊本, 5月.

IV. 著 書

- 1) 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.
- 2) 中田浩二. 3. 消化器疾患 14. 便秘. 富野康日己 (順天堂大) 編. 内科外来処方 navi. 東京: 中外医学社, 2015. p.56-7.
- 3) 中田浩二. III. FD のガイドラインと治療の実際 食事・生活習慣の指導をどう行うか. 三輪洋人 (兵庫医科大) 編. FD 診療のすべて: その理論から実践まで. 東京: ヴァンメディカル, 2015. p.58-64.

バイオフィーム研究センター

- | | | |
|------|-------|---|
| 教 授: | 水之江義充 | 細菌学, 分子生物学
(細菌学講座より出向中) |
| 教 授: | 堀 誠治 | 感染症, 感染化学療法,
薬物の安全性
(感染制御科より出向中) |
| 教 授: | 橋本 和弘 | 後天性心疾患の外科・虚
血心疾患, 弁膜症の研究
(心臓外科学講座より出向中) |
| 教 授: | 矢永 勝彦 | 消化器外科
(外科学講座(消化器外科)より出向中) |
| 教 授: | 丸毛 啓史 | 膝関節外科, 骨・靭帯の
生化学
(整形外科学講座より出向中) |
| 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
(麻酔科学講座より出向中) |
| 教 授: | 穎川 晋 | 前立腺癌, 泌尿器悪性腫
瘍, 腹腔鏡手術
(泌尿器科学講座より出向中) |
| 教 授: | 岩本 武夫 | 生化学・分子生物物理
(基盤研究施設(分子細胞生物学)より出向中) |
| 教 授: | 高田 耕司 | 分子細胞生物学, 病態生
化学
(国領校・自然科学教室(生物学研究室)より出向中) |
| 教 授: | 海渡 健 | 臨床血液学
(臨床検査医学講座/中央検査部より出向中) |
| 准教授: | 堀野 哲也 | 細菌感染症, HIV 感染症,
抗菌化学療法
(柏病院・感染制御部より出向中) |
| 准教授: | 荒屋 潤 | 呼吸器病学
(内科学講座(呼吸器内科)より出向中) |
| 講 師: | 長堀 隆一 | 後天性心疾患の外科, 心
疾患の基礎的研究
(心臓外科学講座より出向中) |
| 講 師: | 村井 法之 | 生化学, 分子生物学
(分子生物学講座より出向中) |
| 講 師: | 河野 緑 | 臨床微生物学
(臨床検査医学講座より出向中) |
| 講 師: | 田嶋亜紀子 | 細菌学, 分子生物学
(細菌学講座より出向中) |
| 講 師: | 岩瀬 忠行 | 細菌学, 分子生物学
(細菌学講座より出向中) |
| 講 師: | 杉本 真也 | 細菌学, 分子生物学
(細菌学講座より出向中) |
| 講 師: | 奥田 賢一 | 細菌学, 分子生物学
(細菌学講座より出向中) |

教育・研究概要

バイオフィーム研究センターは平成 27 年 4 月に発足した。本センターは、文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「バイオフィーム感染症制圧研究拠点の形成」(平成 24~28 年度)の支援を受

けた研究を推進するため、本学の先端医学推進拠点群の1拠点として設立されたものである。

バイオフィームとは、細菌が菌体外に分泌する多糖類などのマトリクスと菌の集合体から成る構造物である。細菌が付着・増殖すると、細菌はマトリクスに覆われた状態、すなわちバイオフィームを形成して薬剤に抵抗性を示し、また生体の防御機構からも逃れやすくなるために治療が困難になる。現在、バイオフィーム感染症は外科系診療科をはじめとしたすべての診療科において極めて重要な課題となっており、根本的な予防法・治療法の開発は急務である。本センターは基礎と臨床が共同し、臨床検体から分離したバイオフィームの細菌叢を網羅的に解析し、バイオフィーム形成における各細菌の役割と疾患との関連性を解明することにより、バイオフィーム感染症に対する診断法・予防法の開発を行う。また、バイオフィーム形成メカニズムの解明とバイオフィーム形成を阻害する物質の探索を行い、バイオフィーム感染症治療薬の開発を目指した研究を推進する。

I. Extracellular RNA (eRNA) はバイオフィームの構造維持に重要である

黄色ブドウ球菌を含む病原細菌のバイオフィーム形成メカニズムの解明を目指し、近年我々がバイオフィームマトリクス中に見出したeRNAの特性と機能を解析した。eRNAのサイズ分布を変性尿素ポリアクリルアミドゲル電気泳動により解析したところ、20から200塩基であった。また、共焦点レーザー顕微鏡観察によって、eRNAがバイオフィームの三次元構造中に含まれていることが視覚的にも確認された。次に、バイオフィーム形成におけるeRNAの機能を調べるために、バイオフィームのRNase A感受性を検討した。RNase Aをバイオフィーム形成の開始時から添加するとバイオフィームの形成が阻害され、成熟したバイオフィームは短時間のRNase A処理で破壊された。さらに、緑膿菌などの細菌から抽出したバイオフィームマトリクス中にもeRNAが存在することが確認された。以上の結果は、バイオフィーム内部におけるeRNAの存在とその生理的機能を示す新しい知見である。今後、eRNAを標的としたバイオフィーム阻害法の開発が期待される。

II. 分子の複雑さとあいまいさによって支えられるバイオフィームの形成基盤

黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成能とマトリ

クスの解析を行い、強固なタンパク質性のバイオフィームを形成するユニークな臨床分離株を見出した。そのバイオフィームは、黄色ブドウ球菌に特異的な分泌タンパク質であるEapが多量に含まれていた。そのためEapがバイオフィーム形成に重要な機能を有すると想定したが、本株において*eap*遺伝子を欠損させてもバイオフィーム形成量は低下しなかった。そこで、バイオフィーム形成への関与が報告されているいくつかの遺伝子と*eap*遺伝子との多重欠損株を作製したところ、バイオフィーム形成量が著しく低下する複数の遺伝子を見出した。その一つが*srtA*遺伝子であった。*srtA*によってコードされるSortase Aは20数種類のLPXTGモチーフを持つタンパク質を細胞壁へ共有結合(アンカリング)させることから、これらの細胞壁アンカータンパク質のいずれかがバイオフィーム形成においてEapと重複した機能を有することが予想された。それらの機能をより詳細に解析することで、バイオフィーム形成の分子基盤が解明され、院内感染症の原因菌である黄色ブドウ球菌に対する特異的な予防・治療法の開発に繋がることが期待される。

III. 黄色ブドウ球菌のバイオフィームの形成を阻害する低分子化合物の作用機序解析

臨床で大きな問題となっている黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を選択的に阻害する化合物の探索と得られた化合物の作用機序の解析を行った。東京大学創薬機構が保有する5万化合物に対してハイスループットシステムを用いた網羅的スクリーニングを行い、複数の黄色ブドウ球菌と表皮ブドウ球菌臨床分離株に対し高いバイオフィーム形成阻害活性を示す低分子化合物Anti Biofilm Compound-JK2(ABC-JK2)を見出した。メタボローム解析により、ABC-JK2存在下で解糖系代謝産物の量が低下することが確認された。また、マイクロアレイ解析を用いて遺伝子発現プロファイルを検討した結果、ABC-JK2存在下で細胞壁合成関連遺伝子の発現量の上昇が確認された。透過型電子顕微鏡による形態観察では、ABC-JK2存在下で黄色ブドウ球菌の細胞壁の肥厚化や異常な隔壁構造の形成が観察された。以上より、ABC-JK2は解糖系や細胞壁合成に影響を及ぼし、黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を阻害している可能性が示唆された。

IV. 大気圧走査電子顕微鏡 (ASEM) によるバイオフィームの液中観察

ASEMは、解放環境の水溶液中で細胞を直接観

察できる電子顕微鏡である。本研究では、ASEMを用いて種々の細菌の形態やバイオフィルムを観察した。重金属染色、正・負荷電ナノゴールドラベル、抗体ラベルなどにより、ブドウ球菌や大腸菌が固体表面に形成したバイオフィルムと細胞外マトリクス(Curli線毛、鞭毛、DNA、分泌小胞)を可視化することができた。今後、バイオフィルムの形成メカニズムの理解がさらに深まり、新しい感染症治療薬の開発にも繋がると期待される。

V. 菌体外分子シャペロンによるバイオフィルム形成制御

細胞質分子シャペロンDnaKは菌体外にも存在し、バイオフィルム形成を促進する。本研究では、DnaKの生理活性とバイオフィルム促進効果との関連性を明らかにするため、ドメイン欠損変異体および部位特異的変異体を作製し、黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成に対する促進効果を調べた。その結果、N末端のヌクレオチド結合ドメインのみでバイオフィルム形成促進活性を示した。また、DnaKはATPase活性と基質結合活性に依存せず、黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成を促進した。以上より、DnaKは従来の分子シャペロンとしての機能とは全く異なる様式でバイオフィルム形成に関与すると考えられる。

VI. ペースメーカーより分離された *Propionibacterium acnes* の分子系統解析とバイオフィルム形成

ペースメーカーをモデルとして培養法によるバイオフィルム形成細菌の検出を行った。感染兆候のない患者から摘出された使用済みペースメーカー-31検体の培養試験を行ったところ、8検体が培養陽性となり、*Propionibacterium acnes* (7株)、*Staphylococcus hominis* (1株)と同定された。*P. acnes*についてMultilocus sequence typingによる分子系統解析を行ったところ、ST2 (2株)、ST4 (1株)、ST53 (1株)、ST69 (2株)、新規ST (1株)に帰属した。In vitroにおけるバイオフィルム形成を評価した結果、ST2の1株を除く6株はグルコース依存的なバイオフィルム形成を示した。酵素感受性試験の結果、DNase Iはすべての株のバイオフィルム形成を強く阻害したのに対し、proteinase Kとdispersin Bに対する感受性は株によって異なっていた。細胞外マトリクスに含まれるdsDNA、RNA、タンパク質、多糖の量は株によって違いが認められ、また同一ST間では各構成成分の存在比

に類似性があった。さらに、透過型電子顕微鏡と大気圧走査型電子顕微鏡を使用してバイオフィルムの微細構造を高分解能で観察した結果、溶菌に伴って細胞質成分が漏出する様子や、細胞間を繋ぐ線維状構造が観察され、これらの成分がバイオフィルム形成に関与していることが示唆された。本研究は、心臓外科学講座との共同研究によって行われたものである。

「点検・評価」

1. 研究について

本年度は、従来から取り組んでいる黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成機構の解明およびバイオフィル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) Extracellular RNAはバイオフィルムの構造維持に重要である、2) 分子の複雑さとあいまいさによって支えられるバイオフィルムの形成基盤、3) 黄色ブドウ球菌のバイオフィルムの形成を阻害する低分子化合物の作用機序解析、4) 大気圧走査電子顕微鏡によるバイオフィルムの液中観察、5) 菌体外分子シャペロンによるバイオフィルム形成制御、6) ペースメーカーより分離された *Propionibacterium acnes* の分子系統解析とバイオフィルム形成などがあげられる。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ルムの解析を開始した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Chiba A, Sugimoto S, Sato F, Hori S, Mizunoe Y. A refined technique for extraction of extracellular matrices from bacterial biofilms and its applicability. *Microb Biotechnol* 2015; 8(3): 392-403.
- 2) Koyama R¹⁾, Okuda K, Matsushita K (Kawasaki Municipal Tama Hosp), Beppu M¹⁾ (¹St. Marianna Univ), Mizunoe Y. Antimicrobial and antibiofilm effects of ozonated water for prevention and treatment of bone and joint infections. *J St Marianna Univ* 2015; 6(1): 1-7.
- 3) Sugimoto S, Arita-Morioka K¹⁾, Mizunoe Y, Yamanaka K¹⁾, Ogura T¹⁾ (¹Kumamoto Univ). Thioflavin T as a fluorescence probe for monitoring RNA metabolism at molecular and cellular levels. *Nucleic Acids Res* 2015; 43(14): e92.

II. 総 説

- 1) 水之江義充, 千葉明生, 岩瀬忠行, 杉本真也. 【バイオフィルム研究の最前線】医歯薬学 バイオフィルム細胞外マトリクスの分離解析. 治療の領域 2015; 31(11): 2158-65.

III. 学会発表

- 1) 有田健一¹⁾, 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 をターゲットにした小分子化合物を用いた新規バイオフィルム阻害法の開発. 第12回 21世紀大腸菌研究会. 大津, 6月.
- 2) 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Ⅷ型分泌装置の発現と品質を制御する. 第12回 21世紀大腸菌研究会. 大津, 6月.
- 3) 千葉明生, 杉本真也, 水之江義充. (一般演題Ⅳ) Extracellular RNA はバイオフィルムの構造維持に重要である. 第29回日本バイオフィルム学会学術集会. 蒲郡, 7月.
- 4) 杉本真也, 有田(森岡)健一¹⁾, 水之江義充, 山中邦俊¹⁾, 小椋 光¹⁾ (¹熊本大). (一般演題Ⅳ) 蛍光プローブチオフラビン T による分子レベル・細胞レベルの RNA 代謝の高感度モニター. 第29回日本バイオフィルム学会学術集会. 蒲郡, 7月.
- 5) 奥田賢一, 杉本真也, 岩瀬忠行, 山田聡美, 水之江義充. (一般演題Ⅰ) ベースメーカーより分離された *Propionibacterium acnes* によるバイオフィルム形成. 第29回日本バイオフィルム学会学術集会. 蒲郡, 7月.
- 6) 杉本真也, 千葉明生, 米本圭吾, 水之江義充. バイオフィルムマトリクスに含まれる細胞外核酸の実態解明. 文部科学省研究費新学術領域研究「ゲノム支援」拡大班会議. 京都, 8月.
- 7) 水之江義充, 千葉明生, 岩瀬忠行, 杉本真也. (エレクトロニクスソサイエティ 依頼シンポジウムセッション CI-3: 界面ナノバイオテクノロジー) 細菌のバイオフィルムマトリクスの解析. 電子情報通信学会 2015年ソサイエティ大会. 仙台, 9月.
- 8) 千葉明生, 杉本真也, 佐藤文哉, 堀 誠治, 水之江義充. (セッション7: バイオフィルム) 迅速な非侵襲的バイオフィルム ECM 抽出法の開発. 第98回日本細菌学会関東支部総会. 東京, 10月.
- 9) 杉本真也. (シンポジウム: 若手中心による先端研究 運動・分泌マシナリーから見えるバクテリアの新しい世界) 8型分泌装置の発動における細胞質分子シャペロンの機能. 第98回日本細菌学会関東支部総会. 東京, 10月.
- 10) 千葉明生, 杉本真也, 水之江義充. RNA の新機能の発見: Extracellular RNA はバイオフィルムの構造維持に重要である. 第132回成医会総会. 東京, 10月.
- 11) Chiba A, Sugimoto S, Sato F, Hori S, Mizunoe Y. (Microbial stress networks and cross talk with higher organisms) A refined technique for extraction of extracellular matrices from bacterial biofilms and its applicability. Microbial Stress: from Molecules to Systems. Sitges, Nov.
- 12) Arita-Morioka K¹⁾, Yamanaka K¹⁾, Mizunoe Y, Ogura T¹⁾ (¹Kumamoto Univ), Sugimoto S. (Microbial stress in industrial production processes) Inhibition of bacterial biofilms by small compounds targeting molecular chaperone DnaK. Microbial Stress: from Molecules to Systems. Sitges, Nov.
- 13) 千葉明生, 杉本真也, 水之江義充. Extracellular RNA はバイオフィルムの構造維持に重要である. 第9回日本細菌学会若手コロッセウム. 鹿児島, 11月.
- 14) 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. (ポスター発表: タンパク質-2) フォールディングと品質管理) 細胞外アミロイド産生におけるコシャペロン非依存的な分子シャペロン DnaK の機能. BMB2015 (第38回日本分子生化学会年会, 第88回日本生化学会大会合同大会). 神戸, 12月.
- 15) 水之江義充. バイオフィルム感染症の予防・治療法の開発. バイオテクノロジー&エレクトロニクス研究討論会. 東京, 12月.
- 16) 杉本真也, 奥田賢一, 宮川玲奈, 佐藤真理¹⁾, 千葉明生, 水之江義充, 佐藤主税¹⁾ (¹産業技術総合研究所). (招待講演) 大気圧走査電子顕微鏡によるバイオフィルムの液中高分解能観察. 第49回日本無菌生物ノートバイオリソロジー学会総会. 仙台, 1月.
- 17) 杉本真也, 奥田賢一, 宮川玲奈, 佐藤真理¹⁾, 千葉明生, 佐藤主税¹⁾ (¹産業技術総合研究所), 水之江義充. (ワークショップ12: 細菌由来メンブランヴェシクル研究, 基礎と応用) 高分解能液中電顕観察から見えてきたバイオフィルム内部におけるメンブランベシクルの産生と多彩な機能. 第89回日本細菌学会総会. 大阪, 3月.
- 18) 吉井 悠, 奥田賢一, 山田聡美, 永倉茉莉, 杉本真也, 長野哲雄¹⁾, 岡部隆義¹⁾, 小島宏建¹⁾ (¹東京大), 水之江義充. (一般演題) 黄色ブドウ球菌のバイオフィルムの形成を阻害する低分子化合物の作用機序解析. 第89回日本細菌学会総会. 大阪, 3月.
- 19) 岩瀬忠行, 田馬亜紀子, 水之江義充. 腸管出血性大腸菌 O157 の臨床分離株で見出された一塩基変異による RpoS の機能不全. 第89回日本細菌学会総会. 大阪, 3月.
- 20) 奥田賢一, 山田聡美, 杉本真也, 岩瀬忠行, 佐藤真理¹⁾, 佐藤主税¹⁾ (¹産業技術総合研究所), 水之江義充. (一般演題) ベースメーカーより分離された *Propioni-*

bacterium acnes の分子系統解析とバイオフィルム形成. 第 89 回日本細菌学会総会. 大阪, 3 月.

臨床研究支援センター

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

特任教授：西川 正子 医学生物統計学

教育・研究概要

臨床研究支援センターは、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。

当センターは、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4月から平成28年3月までの相談は31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、対象の選定・募集方法、割付けの方法、主要評価項目および設定根拠の書き方、バイアスがい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、目標被験者数、被験者数設定根拠の書き方、など）25課題、知的財産の相談1課題、論文査読対応（追加の解析を含む）の相談3課題、開発戦略相談2課題であった。

相談を依頼した学内の部署と課題数は、内視鏡科5課題、麻酔科学講座4課題、糖尿病・代謝・内分泌内科、脳神経外科学講座、腫瘍・血液内科、消化器・肝臓内科は各2課題、整形外科科学講座、放射線医学講座、肝胆膵外科、精神医学講座、循環器内科、歯科、実験動物研究施設、小児科学講座、法医学講座、耳鼻咽喉科学講座は各1課題、及び看護修士学生4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。同年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、10月に「優越性試験と非劣性試験」（臨床研究支援センター 西川正子）、11月「同等性試験」（臨床検査医学講座 大西明弘、臨床研究支援センター 西川正子）、平成28年1月「IRBの成り立ちから見る臨床試験の光と影」（慶應義塾大

学薬学部教授、元厚生労働省大臣官房審議官（医薬担当）黒川達夫）、2月「医学系研究倫理指針の補償措置に対応する臨床研究保険について」（保険代理店株式会社カイトー取締役臨床研究保険営業部長金子知之）を開催した。また、学内の臨床研究に関する生物統計学の適切な応用と普及を計るために今年度より「明日から生かせる生物統計学 教育研修プログラム」を開始した。基礎編2回、応用編2回の4回シリーズとして企画し、基礎編2回（臨床研究支援センター 景山 茂、西川正子）を7月に、応用編2回（臨床研究支援センター 西川正子）を11月に開催した。

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、倫理指針に則って、侵襲を伴う介入研究の場合に必要なモニタリングの手順書、計画書雛形を作成し、センターのホームページに掲載している。モニタリングの実施支援、あるいは必要に応じ臨床研究コーディネーター（clinical research coordinator：CRC）がモニターとして直接モニタリング業務を行い、適正な研究の遂行を支援している。

臨床試験を積極的に実施している講座を中心に、臨床研究連絡委員を選任し、試験の進捗やモニタリングの実施の確認、研究分担者等への教育プログラム参加の調整等、連絡委員を通じて各講座に通知し、周知を依頼している。

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。研究者に、審査資料の作成のための、研究計画書、同意説明文書の雛形、倫理指針を盛り込んだ作成マニュアルや、他の研究機関との業務委託契約、覚書等のサンプルを提供し、研究目的・方法に応じて過不足なく審査資料が整えられるようにしている。

当センターと従来から設置されている附属病院治療センターは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、おもに競合リスク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。昨今、ICH統計ガイドライン補遺でとりあげられるような問題となっている。臨床試験において血糖値や血圧値などの経時的データが何らかの理由により完全には観測できない(欠測になる)場合の評価方法を、競合リスクが存在する場合の考え方を応用して検討した。「軽快・改善」というイベントを客観的に定義し、欠測になることを競合リスクとして取り扱う評価方法とデザインを優越性試験および非劣性試験それぞれの状況設定で検討した。

同一の個体で2つの異なる測定方法(Measure)で同じものを観測し結果の整合性を個体内変動係数で検討するような場合、観測されたデータは対応のあるデータとなるが、例えば、痛みをVASとPain Visionで観測する場合のように個体間変動がMeasure間で異なることも多い。このような、対応のあるデータで個体間変動がMeasure間で異なる場合の個体内変動係数の比較方法を検討し、提案した。

「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. 平成27年度の臨床研究支援相談は31課題あり、本学の臨床研究のレベル向上に寄与した。

4. 今年度から臨床研究を積極的に行っている講座を中心に、臨床研究連絡委員を選出してもらっている。委員には当センター主催の「明日から生かせる生物統計学 教育研修プログラム」に優先的な案内をしている。今後、臨床研究連絡委員が各講座において臨床研究について指導的な役割を果たすことが期待される。

5. 生物統計学教育研修プログラムや臨床試験セ

ミナーを定期的に開催しているが、当センターの存在や役割が学内に十分には理解されていない面もあり、更に積極的な働きかけが必要と思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kawamori R (Juntendo Univ), Kaku K (Kawasaki Med Sch), Hanafusa T (Osaka Med Coll), Ioriya K (Sumitomo Dainippon Pharma), Kageyama S, Hotta N (Chubu Rosai Hosp). Clinical study of repaglinide efficacy and safety in type 2 diabetes mellitus patients with blood glucose levels inadequately controlled by sitagliptin. *J Diabetes Investig* 2016; 7(2) : 253-9.
- 2) Kiyomi F¹⁾, Nishikawa M, Yoshida Y¹⁾, Noda K¹⁾ (¹⁾Fukuoka Univ). Comparison of intra-individual coefficients of variation on the paired sampling data when inter-individual variations are different between measures. *BMC Res Notes* 2016; 9: 115.

III. 学会発表

- 1) 景山 茂. (特別企画5: 臨床研究のあり方; 原点に戻る) 臨床研究に関する規制 (Regulations on Clinical Research). 第63回日本心臓病学会学術集会. 横浜, 9月. [日心臓病学会抄 2015; 63回: 445]
- 2) 景山 茂. (シンポジウム13: 市販後の高血圧臨床研究のスタディーデザイン) 高血圧臨床試験の歴史的経緯とデザインの変遷. 第38回日本高血圧学会総会. 松山, 10月. [日高血圧会プログラム・抄集 2015; 38回: 253]
- 3) Nishikawa M. Primary effectiveness analysis when longitudinal data may not be followed completely. ISCB 2015 (36th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics). Utrecht, Aug.
- 4) Nishikawa M, Kiyomi F (Fukuoka Univ), Tango T (Ctr Med Statistics). (Contributed session 3: Clinical trials) Primary effectiveness analysis in non-inferiority study when longitudinal data may be missing. EAR-BC 2015 (East Asia Regional Biometric Conference 2015). Fukuoka, Dec. [East Asia Regional Biometric Conference 2015 Program & Abstract 2015; 61]

V. その他

- 1) 景山 茂. トランスレーショナルリサーチ 我が国のトランスレーショナルリサーチの成果と支援組織の現状. *あいみっく* 2015; 36(2) : 26-30.
- 2) 東野定律 (静岡県立大), 西川正子, 大野賀政昭 (国立保健医療科学院), 筒井孝子 (兵庫県立大). 一般急

性期病棟入院患者の在院日数および年齢階層，認知症の有無等の要因と「重症度，看護必要度」得点の関連性。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））：入院患者の看護必要度と看護職員配置に関する研究：平成 27 年度総括・分担研究報告書 2016：85-91.

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. 教育

医学科1年生を対象とした科目としては、「細胞の生物学」(25コマ, 112名)と「自然科学入門演習生物系」(12コマ, 76名), および, 実習科目である「生命基礎科学実習生物系」(52時間, 112名)を担当した。看護学科1年生対象の授業・実習科目としては、「生物学」(28コマ, 13名)を受けもった。この他, 医学科3年生の研究室配属「ヒト細胞のDNA損傷に対する各種物質の影響」(6週間, 2名), および, 医学科1年生の選択科目である教養ゼミとして「海産生物の臨海実習」(5名)と「生命を観ること探ること」(1名)を各12コマ担当した。なお, 臨海実習は新潟大学理学部附属臨海実験所(所長 安東宏徳教授, 所在地 佐渡市達者)の協力を得て夏期2泊3日で実施し, 看護学科1年生2名の自主参加者を加えた7名が受講した。課外の教育としては, 基礎研究に興味をもつ有志の学生(1年生3名)を対象として, 分子生物学実験の基本を体験的に学ぶ実習を10数回実施した。

II. 研 究

1. 安定同位体を用いた重金属誘導性細胞内タンパク質凝集体形成機構の解析(高田)

毒性重金属であるカドミウム(Cd)はその慢性的摂取によって近位尿細管細胞に蓄積し, 腎機能障害を引き起こす。カドミウムの細胞毒性には酸化ストレスの関与が指摘されているが全容解明には至っていない。一方, アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患では, 病変部位の神経細胞内にタンパク質凝集体が蓄積し, その形成過程における細胞毒性が病態に深く関与する。近年, 我々はヒトおよびマウス由来の培養細胞に対する半致死的なCd曝露が難溶性ユビキチン化タンパク質からなる細胞内タンパク質凝集体の形成を誘導するという現象を見出した。その生物学・毒性学的意義を解明す

るため, 本研究では, ヒト近位尿細管上皮由来HK-2細胞を用いたCd曝露実験系に stable isotope labeling using amino acids in cell culture (SILAC) のプロトコルを導入し, タンパク質凝集体の形成機序を解析した。具体的には, まず安定同位体(SI)標識アミノ酸($^{13}\text{C}_6$ L-lysine および $^{13}\text{C}_6$ L-arginine)を経時的に培地に添加し, 細胞内タンパク質を数段階に標識した。その後, 半致死性Cd曝露によってタンパク質凝集体を誘導し細胞を回収・抽出後, その分画試料を外部研究機関のEA/IRMSや総合医科学研究センターのLC-MS/MSを用いて分析した。その結果, 凝集タンパク質と未変性タンパク質の ^{13}C -アミノ酸含有率はCd曝露時間によって変動し, 主要な凝集成分の質的变化が明らかとなった。また, SILAC法の培養条件では, HK-2細胞に対するCd毒性が増強され, タンパク質凝集体も低濃度のCd曝露で形成されることが明らかとなった。これは培地に添加する透析牛胎児血清に起因する現象であり, SILAC法の利用においては透析に伴う血清成分喪失の影響に留意すべきである。

2. イネ *cap1* 変異体における花粉形成過程の微細形態解析(平塚)

新規のアラビノキナーゼであるイネCAP1タンパク質は, 花粉形成特異的に機能しており, *cap1* 変異体では花粉は成熟前に細胞質を失いつぶれてしまう。本年度は変異体花粉の退化過程について明らかにするため, 電子顕微鏡による観察を行った。その結果, 小胞子分裂によって形成される雄原細胞の細胞壁は形態的異常を呈し, 雄原細胞核も凝縮・変形することが明らかとなった。その後, 花粉の栄養細胞においても細胞質の凝縮, 内壁の消失を起し, 最終的に花粉は外壁のみとなった。*cap1* 変異体ではアラビノキナーゼが機能しないためにアラビノースが異常蓄積するとともに, 細胞壁代謝が阻害され, それによって雄原細胞の細胞壁形成異常とその後の花粉崩壊が引き起こされたと推測される。

「点検・評価」

1. 教育

現教員の体制での3年目を迎え, 各ユニットの位置づけや到達目標の実現に向け, 教育内容を点検した。医学科1年生の授業においては, 学生の自主的学習を促し, 理解度を上げるため, 教科書(Essential

細胞生物学 第3版)との関係を明確化するなど授業項目を見直した。また、リアクション・ペーパーによる理解度の確認を継続し、定期試験後には問題解説などの情報提供に努めた。また、遺伝子の構造、DNAの複製、遺伝情報の転写・翻訳といった重要項目については、全員が基本知識を習得するよう教材を工夫した。実習においては、インターネット上の遺伝子情報データベースの利用を体験させるため、コンピュータ演習室での作業をPCR法の実習に導入し、各学生が増幅したDNA断片の由来を自ら検索できるよう内容を更新した。ラットの解剖実習においては、時間の関係で省略していた脳・神経系の解剖を課外のオプション実習として夏休み期間に企画し、11名の参加者を得た。研究に興味をもつ学生(3名)に対しては、放課後に定期的なプログラムを組み、細胞培養や遺伝子発現の解析などの体験実習を行った。またその際、細胞生理学講座を窓口とした米国航空宇宙局(NASA)インターンシップへの参加を希望する学生には、応募に向けて基本的実験技術の習得を支援した。

教育の点検・評価の一環として、医学科1年生の年度末の授業時に詳細なアンケートを実施したところ、授業内容に関しては、「難しい」と「普通」が相半ばし、授業の方法についても具体的な問題点がいくつか指摘された。実習内容に関しては、おおむね肯定的な感想が占めていたが、実習書の記載と現場での説明に齟齬があるなどの不備も明らかとなった。これらは次年度の課題としてとらえている。

2. 研究

各教員が独立して上記の課題を中心とした研究を継続した。細胞内タンパク質の凝集機序の研究に関しては、依然として厳しい進捗状況であるが、引き続き研究環境の整備に努め、教育との両立に向けて努力したい。

研究設備に関しては、戦略的研究基盤形成支援事業の備品として、リアルタイムPCR装置(LightCycler 96, Roche)とビーズ破砕機(FastPrep-24 5G, MP-Bio)が設置され、各種生物材料における遺伝子発現の標準的な解析が可能となった。大型研究機器として維持している透過型電子顕微鏡(JEM-1400, 日本電子)は、学内研究者による共同利用が継続しており、学会発表を中心とした成果を挙げている。生物学研究室には上記以外にも生命科学系の基礎研究に有用な機器類が整備されており、現在の研究と啓発的教育を支えている。利用を希望される方々の便宜も引き続きはかっていきたい。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 高田耕司, 平河多恵. (ポスター発表: 疾患生物学-7) 診断・検査, 異物代謝, 毒性学) Cd誘導性細胞内タンパク凝集体の形成-安定同位体を用いた解析. BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会, 第88回日本生化学会大会合同大会). 神戸, 12月.
- 2) 平野 和, 中原直哉, 平塚理恵, 山内秀樹, 竹森 重. 遠心性収縮による微細筋損傷モデルの作製. 第70回日本体力医学会大会. 和歌山, 9月.
- 3) 平塚理恵, 上田健治(秋田県立大). (ポスター発表) イネ *cap1* 変異体における花粉形成過程の微細形態解析. 日本植物形態学会第27回大会. 新潟, 9月. [Plant Morphology 2016; 28: 69]
- 4) 平塚理恵. (ポスター発表: 形態・構造) 裸子植物花粉における細胞内細胞化の機構-被子植物と比較して-. 日本植物学会第79回大会. 新潟, 9月.
- 5) 平塚理恵, 小塩海平(東京農業大). (一般口頭発表: 細胞・生理) 雄性不稔スギ花粉の微細形態観察-新大8号について-. 日本花粉学会第56回大会. 草津, 10月.
- 6) 劉華¹⁾, 小野聖二郎¹⁾, 平塚理恵, 深井英吾(新潟大), 野々村賢一¹⁾²⁾ (¹⁾国立遺伝学研究所, ²⁾総合研究大学院大). (ポスター発表: 07増殖・生殖) 生殖細胞特異的に発現する Argonaute 蛋白質 MEL1 と結合する イネ蛋白質の同定. 日本育種学会第129回講演会. 横浜, 3月.
- 7) 中原直哉, 平野和宏, 山内秀樹, 平塚理恵, 竹森 重. (ポスターセッション: M. 生物物理, 生物化学(小角散乱等, L以外)) 骨格筋を強くする遠心性収縮負荷の筋節内検知センサ. 2015年度量子ビームサイエンスフェスタ. つくば, 3月.

V. その他

- 1) 和田 勝(東京医科歯科大)著, 高田耕司編集協力. 基礎から学ぶ生物学・細胞生物学. 第3版. 羊土社, 2015.

物 理 学

教授: 植田 毅 物性理論, 計算物理
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、英国、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転換している。先行して改革を行ってきた講義科目もさらに、2年次以降の講義との連携を考慮し、医療系との関連のある話題、ビデオ教材を取り入れ、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、実験材料、測定方法を改良、開発することにより医療に関連実習となるよう工夫している。

II. 研 究

1. フォノ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、超音波を閉塞部にフォーカスさせるための、頭蓋骨や脳もフォノニック材料として組み入れたフォノニック構造を研究している。頭部外に配置するフォノニック構造は、マイクロチューブ内に液体金属を通し作成し、液体金属の分布をリアルタイムで制御することにより、最適なフォノニック構造を作り出し、超音波を閉塞部に正確にフォーカスさせる。液体金属の分布の理論解析と Texas A & M University の亀岡准教授の研究グループと共同で、MEMS 技術を用いて試作している。

2. 格子振動するフォトニック結晶におけるフォトン・フォノン相互作用

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. 電磁波の制御とフォノニック構造の最適化設計
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。スポンジ構造をランダム・ポーラス構造として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、構造色およびクローキング現象を調べている。

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

4 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の緩和時間をシミュレーションによって調べた。計算した。結果、今回のマルチグリッドモ

ンテカルロ法は単独クラスター法より緩和時間が数倍程度改善されるが、計算時間も数倍程度長いと分かった。

「点検・評価」

1. 教育

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。平成 27 年度より、新たに「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、比較する実験および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した。本実験の導入により、慣性モーメントの概念、アロメトリーの概念の理解が深まったと考えられる。

実習の初期のレポートでは、グラフ用紙の使い方、プロットマーク、線の引き方などの不備が非常に目立ため、実習書のグラフの描き方の説明の節を新たに書き起こし、グラフの例もカラー印刷とし、赤で添削を示した。また、実験課題「放射線計測」では、 α 線の測定感度が高い手作りのガイガーカウンターを用いる予定であったが、 α 、 β 、 γ 線を測定できる測定器を新たに導入し、測定を通してそれぞれの放射線の性質を理解することに集中させることとした。それに伴い、解説および実験手引書を執筆した。

ユニット生命の物理学では、講義ノートを元に新たに国際物理オリンピック日本代表選手候補者研修用テキスト I（第 12 章：弾性体の力学、第 13 章：静止流体の力学、第 14 章：流体の運動）を執筆した。これらの PDF ファイルを講義追加資料としてインターネットで提供した。

2. 研究

1) フォノニックメタマテリアル用いた最適化超音波脳刺激

大きな研究資金を獲得すべく、研究計画書を作成した。脳と頭蓋骨を取り入れる前に、外部に配置するマイクロ流路液体金属フォノニック構造の基礎研究を始めた。まず、亀岡准教授がマイクロ流路を作成し、中に液体のガリステンを注入し、エアポンプを用いて位置を制御できることを確認した。

2) 散逸がある場合の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がある場合に放射される光の増強が共鳴的に起こるこ

とを見出し、系統的に調べた。この成果は、日本物理学会第71回年次大会(2016年)およびICMAT2015 & IUMRS-ICA2015において発表された。また、金属板の厚みがランダムになった場合の現象を系統的に調べ、ランダムな場合にもプラズマ振動数付近で光の増幅が起こることを見出した。この成果は、日本物理学会2015年秋季大会およびMetamaterials'2015において発表された。

4. ランダム・ポーラスフォトニック結晶の構造色解析

実測に基づいたランダム・ポーラス構造を用いて鳥の構造色を解析している。平成27年度は羽枝内部の構造が網目状になっているカワセミの測定とモデル化を始めた。この成果は、ICMAT2015 & IUMRS-ICA2015において発表された。

5. 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

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。シミュレーションプログラムの高速化はなされたが、より大きい系の計算を行って比較せねばならない。大きい系である程、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) Fujii G¹⁾, Ueta T, Mizuno M (Akita Prefectural Univ), Nakamura M¹⁾ (¹Shinshu Univ). Topology optimized multiple-disk resonators obtained using level set expression incorporating surface effects. Opt Express 2015; 23(9) : 11312-26.
- 2) Itoga H¹⁾, Morikawa R¹⁾, Miyakawa T¹⁾, Yamada H¹⁾, Natsume Y (Japan Women's Univ), Ueta T, Takasu M¹⁾ (¹Tokyo Univ Pharmacy Life Sci). Shape deformation of vesicles containing hard spheres. JPS Conference Proceedings 2015; 5 : 011002.

III. 学会発表

- 1) Ueta T. Amplification of light in one-dimensional vibrating disordered metal photonic crystal. Metamaterials'2015 (9th International Congress on Advanced Electromagnetic Materials in Microwaves and Optics). Oxford, Sept. [Proceedings of the 9th International Congress on Advanced Electromagnetic Materials in Microwaves and Optics 2015; 627-9]
- 2) Ueta T. (Symposium K: Resonant dielectric, semiconductor and metallic nanostructures) Enhance-

ment of the dynamic casimir effect within a metallic photonic crystal by dissipation. ICMAT2015 & IUMRS-ICA2015 (8th International Conference on Materials for Advanced Technologies of the Materials Research Society of Singapore & 16th IUMRS - International Conference in Asia). Singapore, July.

- 3) Ueta T, Fujii G (Shinshu Univ), Morimoto G (Rikkyo Univ), Miyamoto K¹⁾, Kosaku A¹⁾ (¹Dokkyo Univ Sch Med). (Symposium K: Resonant dielectric, semiconductor and metallic nanostructures) Study on the structural color of kingfisher: experimental measurement and numerical simulation by a disordered porous photonic crystal model. ICMAT2015 & IUMRS-ICA2015 (8th International Conference on Materials for Advanced Technologies of the Materials Research Society of Singapore & 16th IUMRS - International Conference in Asia). Singapore, July.
- 4) 植田 毅. (領域5: フォトニック結晶・メタマテリアル・プラズモニクス) 転送行列による格子振動振動する1次元フォトニック結晶の光増幅の取り扱い. 日本物理学会第71回年次大会(2016年). 仙台, 3月. [日本物理学会講演概要集 2016; 71(1) : 1646]
- 5) 植田 毅. (領域5: フォトニック結晶・メタマテリアル・プラズモニクス) 振動する乱雑厚金属フォトニック結晶における光増幅. 日本物理学会2015年秋季大会. 吹田, 9月. [日本物理学会講演概要集 2015; 70(2) : 1145]
- 6) 植田 毅. フラクタル配列点状散乱体の波動透過率のフラクタル次元. 第79回形の科学シンポジウム. 習志野, 6月. [形の科学会誌 2015; 30(1) : 87-8]
- 7) 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査時間Ⅲ. 日本物理学会第71回年次大会(2016年). 仙台, 3月. [日本物理学会講演概要集 2015; 71(1) : 2847]

IV. 著書

- 1) 加園克己. 2.1: 環境関係法規及び物理に関する基礎知識. 一般社団法人日本環境分析協会. 環境計量士国家試験問題の正解と解説: 第41回. 東京: 丸善出版, 2015. p.74-5, 80-98.

化 学

教授：岡野 孝 有機化学

准教授：小宮 成義 有機化学

教育・研究概要

I. 安定同位体を含む実験試料化合物の合成

安定同位体、特に ^{13}C 炭素原子を含む化合物は、混合物のままでも他成分分子の影響を受けにくい質量分析や赤外分光法を検出プローブとすることができるので、注目する生体分子の代謝過程や診断薬の研究に直接用いることができる。自動合成装置を活用して、 ^{13}C 含有レチノールの合成、 ^{13}C 含有プトレッシン塩酸塩誘導体の合成を検討した。

部分的に ^{13}C を導入したレチノールの合成を計画して、非 ^{13}C 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 C_5 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、 K^{13}CN を用いて合成が可能であると考えられた。1,2-ジプロモエタンとの $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応による 1,4- $^{13}\text{C}_2$ -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の反応条件は種々検討が必要であり、また、その純度や分子構造決定には困難があった。他に、ポリアミンであるスペルミンの ^{13}C 含有アセチルアミド誘導体の合成も検討した。

II. 燐光性白金錯体の新しい発光制御法

トランス位を種々の長さのポリメチレン鎖 (8-13) で渡環した平面 4 配位型の燐光性白金錯体を合成し、溶液状態において構造特異的な発光制御が可能であることを明らかにした。2-メチルテトラヒドロフラン溶媒中、77K のガラス状態において、サリチルアルジミン配位子の芳香環へのメトキシ置換基の導入により、発光強度 (発光量子収率) が大きく向上することが明らかとなった。また、メトキシ基の置換位置を 3 位、4 位、5 位、および、6 位へと変化させることで、70nm もの大きな発光波長シフトが観測され、それぞれ、黄色、緑、オレンジ、および、黄緑と発光色が変化することを見出した。さらに、この白金錯体は、メチレン鎖の長さが短いものから長いものへ変化するにつれ、黄色から黄緑色へ発光色が変化するという、これまでに例のない発光波長の渡環鎖長依存性を持つことを見出した。

「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。範囲が適していて有用だった教科書が出版社の都合で増刷停止になったため、やむを得ず、各回の講義時に比較的内容の豊富な講義資料を作成し配布している。一部には、一般教科書に記述のないような最新の内容も含んでおり、やや、自学自習には困難がある。

ユニット「生命基礎科学実習」の化学分野の実験では、薬品を扱う際の安全に関する意識の向上を促した。自然科学系の実験では、目の前で起こっている現象は、残らず実験ノートへ記載することが重要であり、実験の実施はもちろんであるが、実験計画の立案からレポートの作成までを通して、はじめて、実験を行ったことになるという研究する際の心得の教育を行った。

2. 研究

1) 一昨年度導入した自動合成装置は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、一部は従来の実験法を用いて合成実験を行わざるを得なかった。また、自動合成装置を用いる実験は実験条件の最適化が難しい場合もありさらなる熟練を要する。

2) 有機分子における新しい発光制御法の開発を行うことができた。サリチルアルジミン白金錯体をプラットフォームとして、置換位置および渡環鎖長という 2 つの構造的要因による発光制御が可能であることを示した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Komiya N, Okada M¹⁾, Inoue R¹⁾, Kawamorita S¹⁾, Naota T¹⁾ (¹Osaka Univ). Variations in the emission of polymethylene-vaulted *trans*-bis (salicylaldiminato) platinum (II) complexes incorporating methoxy functionalities with linkage length and substitution position. *Polyhedron* 2015; 98: 75-83.
- 2) Naito M¹⁾, Inoue R¹⁾, Iida M¹⁾, Kuwajima Y¹⁾, Kawamorita S¹⁾, Komiya N, Naota T¹⁾ (¹Osaka Univ). Control of metal array based on heterometallic masquerade in heterochiral aggregation of chiral clothespin-shaped complexes. *Chemistry* 2015; 21 (37) : 12927-39.
- 3) Naito M¹⁾, Komiya N, Naota T¹⁾ (¹Osaka Univ). Synthesis, structure and crystal packing of a clothes-

pin-shaped binuclear *trans*-bis(2-amino- troponato) palladium (II) complex bearing *m*-xylylene linkers. J Mol Struct 2015; 1102: 230-4.

III. 学会発表

1) Naito M¹⁾, Inoue R¹⁾, Iida M¹⁾, Kuwajima Y¹⁾, Kawamorita S¹⁾, Komiya N, Naota T¹⁾ (¹Osaka Univ). Control of metal array based on heterometallic masquerade in heterochiral aggregation of chiral clothespin-shaped complexes. 錯体化学会第 65 回討論会. 奈良, 9 月. [錯体化学会第 65 回討論会講演要旨集 2015: 1Aa-07]

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。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. 日米ガイドラインと戦争法案がねらうもの. 経済 2015; 238: 14-25.

IV. 著書

1) 小沢隆一. 2. 国家と憲法 安全保障関連法案と「戦後日本秩序」. 大島和夫 (神戸市外国語大), 榎澤能生 (早稲田大), 佐藤岩夫 (東京大), 白藤博行 (専修大), 吉村良一 (立命館大) 編. 民主主義法学と研究者の使命: 広渡清吾先生古稀記念論文集. 東京: 日本評論社, 2016. p.173-92.

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 (= 思想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孤立した存在であるとのイメージがそれである。

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다고説く。他者の承認をとおしてひとは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。

日本語教育

教授：野呂幾久子 医療コミュニケーション

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（レポート、プレゼンテーション）」と「他者の尊厳を大切にするコミュニケーションの力（自分を知る、他者を知る）」を身につけることを目標に授業を行った。

II. 精神看護会話の構造化についての研究

前年度に続き、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ための研究を行った。

III. ジェンダーと医療コミュニケーションの関連に関する研究

医師、患者のジェンダーが両者間のコミュニケーションや患者満足度に与える影響に関する研究を行った。

「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・他者理解の深まりが見られた。

2. 精神看護会話の構造化についての研究

熟練した精神看護師とうつ病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。結果を原著論文1)、学会発表1)、4)として発表した。

3. ジェンダーと医療コミュニケーションの関連に関する研究

この分野の第一人者である米国 Johns Hopkins University の Debra Roter 教授を招聘し、「医療コミュニケーションとジェンダー」をテーマにワークショップを行った（学会発表2)）。

研究業績

I. 原著論文

1) 野呂幾久子, 川野雅資 (心の相談室荻窪), 伊藤桂子 (東京医療保健大), 片山典子 (横浜市立大), 佐々

木郁子 (看護師). 精神看護面接における看護師の発話機能、技法、意図の関係—統合失調症患者の面接を対象としたパイロット研究. 精神看護におけるディスコース分析研究会誌 2015 ; 3 : 13-26.

III. 学会発表

- 1) 野呂幾久子. (ワークショップ (WS-01) : 精神看護学における会話分析の手法と活用) 精神看護学における会話分析の手法と活用—量的分析方法 RIAS. 日本精神保健看護学会第 25 回学術集会・総会. つくば, 6月.
- 2) Noro I. (ワークショップ 9 : 医療におけるジェンダーとコミュニケーション) Gender, communication, and patient satisfaction—doctor—patient communication. 第 57 回医学教育セミナーとワークショップ. 岐阜, 8月.
- 3) 野呂幾久子. (シンポジウム 8 : 臨床試験・治験のインフォームド・コンセント—どう伝えていますか? どう伝わっていますか?—) インフォームド・コンセントのための説明文書のわかりやすさ. 第 15 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2015 in KOBE. 神戸, 9月.
- 4) 野呂幾久子, 川野雅資 (心の相談室荻窪). カウンセリングにおけるカウンセラーの意図・技法・表現形式の関係—うつ病患者の会話. 第 4 回精神看護におけるディスコース分析研究会. 東京, 12月.

IV. 著書

- 1) 野呂幾久子. 9. 医療コミュニケーションと医療コミュニケーション研究. 澤田治美 (関西外国語大) 編. ひつじ意味論講座 第 7 巻: 意味の社会性. 東京: ひつじ書房, 2015. p.141-54.

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. Conley 指数理論と LS-category についての研究

無限次元多様体理論を用いて、境界上における局所的な Conley 指数と大域的な Conley 指数の関係式を得た。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。現在はその応用的研究について取り組んでいる。

Ⅲ. 多変数保型形式の整数論への応用

1 変数正則保型形式の理論を一般化し、多変数実解析的な保型形式である Siegel-Eisenstein 級数の極限公式を導き、現れた関数の保型性や調和性を証明した。これまで、対象としている保型形式の具体的な関数表示が確立しておらず、極限公式を導くに至らなかった。そこで、Siegel 極大放物型部分群に関する Fourier 展開とその定数項を計算し、整数論の主要な研究課題である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. 対応する代数多様体の幾何学的不変量である「周期」との関係性を明らかにし、Chowla-Selberg 公式の一般化を試みたい。

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) Yokoi K. On strong chain recurrence for maps. *Anales Polonici Mathematici* 2015; 114(2): 165-77.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 長谷川泰子. A Kronecker limit formula for Siegel-Eisenstein series. 第8回数論女性の集まり. 東京, 5月.

V. その他

- 1) 長谷川泰子. A Kronecker limit formula for Siegel-Eisenstein series. 「第8回数論女性の集まり」報告集 2015; 72-9.

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、英語コミュニケーション 4 技能（読解力、聴解力、発話力、作文力）の総合的な向上を眼目としているが、特に初年度の早い段階での学習習慣と演習量が不可欠なのが英語の音聞き分けるヒアリング能力の土台である。そのため授業時間外でも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毎月、試験を作成して定期的を実施した。加えて、継続的に読解による英語インプットの機会を確保するために、全てのクラスで TOEFL リーディングの小テストに取り組んだ。その上で TOEFL 語彙を援用した英作文演習などのアウトプットの演習も行った。また将来、医療面接を英語で行う必要があると想定して、英語への学習意欲向上の試みとして、医療従事者のための英語教科書を用いた。学年末には 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、その成果は米国カラマズーと英国のリーズにおける2016年の国際中世学会で発表することになっている。

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大学合同で開始したTEDを教材に使った研究は2年目となった。

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)

英語への自律学習への意欲を向上させるための教材や課題、試験方法を開発し、それらの効果を調査し続けている。入学時の英語熟達度試験と学年末のTOEFL試験によって英語習得度の測定を行い、さらに英語学習者の視点から教材とプログラムの評価、ならびに学習意欲の度合いを測る意識調査を作成し実施した。教材が、英語コミュニケーション技能の向上に与える影響のみならず、学習意欲にどのような影響を与えるかを調べてきた。

文部科学省より新学習指導要領の改訂が施行された。これに伴い従来のスキル別に教えられてきた英語教育カリキュラムの枠組みが改変され、言語4技能(Reading, Writing, Speaking, Listening)がより統合的に学習できるようになり、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、及び新語をより多く収録した教科書、指導教材が必要となった。この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)の編集委員として、英語学習理論に基づき題材の分析、テーマの選択、演習の作成に加わり現行教科書の改定と、教授用書の執筆を続けている。

「点検・評価」

1. 教育

「一般英語Ⅰ」の学年末のTOEFLITP試験では大多数の学生のスコアが向上した。またTOEFL式のライティング考査でも入学時に比べると学生は多くの英文をタイプ打ちで書けるようになった。さらにIELTS式のスピーキング考査でも、より多くの語数を英語で話せるようになった。これらの点を考慮すると、TOEFL・IELTS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) デジタル中世学, 医学英語 (小原)

米国のカラマズーで5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。

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)

初年次教育における英語学習意欲向上プログラムについて、2015年11月21日の第79回、国領校Faculty Developmentに於いて発表した。

改訂版の教科書「コミュニケーション英語Ⅰ」が、文部科学省による検定の認可を2016年3月に受け、2017年2月に発行される予定である。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) Ohara O. (Session 391: Fifteenth-century England) The religious expressions in the *Stonor Letters*—As a substitute for the comment clause. 50th International Congress on Medieval Studies. Kalamazoo, May.
- 2) Ohara O. The letters of Margaret Paston—Are they collaborative works and how? Centre for Research into Language Seminar Series in Winchester University. Winchester, Nov.

初修外国語研究室

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、ドイツ語という言語の構造を理解し平易な文章を読解できるようになるだけでなく、ドイツ語圏の文化や社会への関心も喚起し、異質なモノへの興味を深めることも目指す。さらに初めての言語を習得するなかで、各学生独自の勉強方法を確立し、自立した学習者となることも目標としている。そのためにはある項目が自分で理解できたかどうかを自分でチェックする練習問題を提供し、独習の習慣をつけるよう試みた。

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」をもとに研究した。そして自分と他者との境界をどのように越えるかという点に絞って、世界文学・語圏横断ネットワークの研究集会にて、口頭発表を行った。

また、ドイツ語を母語としないドイツ語作家に関して、トルコ系作家の動向を、経年的にとらえ、代表的な作家とその作品を紹介し、ドイツ文学におけ

る番外地的な存在であった彼らが、特定のジャンルの枠をいかに外したか、あるいはその枠から外れたかを、中東現代文学研究会主催の公開講演会で基調講演として話した。

さらに、現在のシリア情勢を前に文学研究者は何かできるのかという思いで、文学を通してこうした事態に直面した人たちと出会うという意図のもと、シンポジウムと講演会が開かれ、私は「もうひとつの冬物語 - 望郷、追われし者の心の疼き」ラフィク・シャミ『ゾフィア、あるいはすべての出来事のはじまり』と題し講演を行い、シンポジウムのパネリストとして参加した。

「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文化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、改善を繰り返している。

現代ドイツ文学研究については、上記の研究をいままって継続している。またトルコ系作家第一世代の代表的な詩人アラス・エーレンの彼の時代を象徴する詩集の翻訳を行った。現在編集作業中である。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) 鈴木克己. イリヤ・トロヤノフの『世界蒐集』に見る越境の諸相. 第3回世界文学・語圏横断ネットワーク研究集会. 京都, 9月.
- 2) 鈴木克己. 架け替えられる看板—ドイツにおけるトルコ系移民作家の行方. 公開講演会「EURTASIA トルコ文学越境」. 東京, 6月.
- 3) 鈴木克己. ドイツの中東移民「もうひとつの冬物語—望郷、追われし者の心の疼き」ラフィク・シャミ『ゾフィア、あるいはすべての出来事のはじまり』. シンポジウム 現代世界—欧州・中東—を《文学》から考える. 京都, 3月.

V. その他

- 1) 鈴木克己. エッセイ 巡礼者イルヤース. 世界文学 2015; 121: 121-3.

〈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看護学生として初めて行う臨床実習である「生活過程援助実習Ⅰ」のプログラムに、看護職のシャドーイングだけでなく、多(他)職種連携教育の一環として、医師、薬剤師、検査技師等の医療専門職者のシャドーイングをとり入れた。

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卒業後、フィジカルアセスメント技術がどのように活用されているのかを臨床と協力し、指導者と卒業後1年目の看護師のそれぞれを対象に明らかにした。今後は、その結果を踏まえて学内での教授方法を検討する。

看護援助についての研究では、排泄および安楽、聴覚への音刺激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に続けて取り組んでいる。

これまで、年次進行に応じて学生の臨床についての知覚がどのように変化しているのかについての縦断調査を行っており、2015年には全ての実習を終えた4年次学生へのインタビュー調査を行った。また、1年時に初めて病棟実習を行う学生の実習中の臨床についての知覚の変化を日本看護学教育学会誌26巻1号に掲載し、2年次の初めて患者を受持ち援助する実習での知覚の変化を日本看護学教育学会第25回学術集会で発表した。

「点検・評価」

新たにとり入れた他の医療専門職へのシャドーイング実習は、これまでの看護実践への学びに加え、

他の医療専門職者の役割と活動を知ること、より自らの看護職への意識が高まるとともに、他職種連携の視点を持つことにつながっていたと考えられ、今後も継続して実施していく予定である。

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、臨地実習での実践を見据え、確実な技術習得だけでなく、臨床状況に応じた技術の実践ができるようシミュレーション教育を取り入れて教授方法をさらに検討していきたい。また、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。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 田中幸子, 後藤彩花, 緒方泰子, 湯本淑江, 霜越多麻美, 勝山貴美子, 永野みどり. 病院で働く看護職者が就業継続のために求める職場環境. 日看評価会誌 2015; 5(1): 11-8.
- 2) 菊池麻由美. 筋ジストロフィー病棟看護師の行うポジショニングの技. 日看技会誌 2015; 14(3): 238-47.
- 3) 佐竹澄子, 大久保暢子(聖路加看護大). 看護における「ポジショニング」の「技」の検討 看護実践報告の文献検討の結果から. 日看技会誌 2015; 14(3): 274-81.
- 4) 渡邊奈穂. 【学生の答え, ちゃんと待てますか 今こそ知りたいファシリテーションの心構え】学生が安心して参加できる場づくりと深い学びを引き出すファシリテーション. 看教 2015; 56(10): 1064-70.

III. 学会発表

- 1) 菊池麻由美. (口演: 第40群 慢性看護他) 療養介護病棟での看護実践-患者の見え方に注目して-. 第35回日本看護科学学会学術集会. 広島, 12月.
- 2) 菊池麻由美. 長期療養病棟の患者・看護師たちの経験-筋ジストロフィー病棟の場合-. 第1回臨床実践の現象学会大会. 東京, 8月.
- 3) 菊池麻由美, 羽入千恵子, 佐竹澄子, 青木紀子, 高塚綾子, 渡邊奈穂. (一般演題(口演): 臨地実習指導

①) 入学後2回目の実習を行う看護学生の臨床の見え方-実習初日の経験-。日本看護学教育学会第25回学術集会。徳島。8月。

4) 菊池麻由美。療養介護病棟看護師の患者との関係性。日本看護研究学会第41回学術集会。広島。8月。

5) 孫 大輔(東京大)、内海美保(神戸学院大)、川村和美(シッ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・4UrSMILE4)、根岸哲史(医療法人社団愛友会)、渡邊奈穂、池上敬一(獨協医科大)。(口演22:多職種連携教育(IPE)2)インストラクショナルデザインを用いたIPEファシリテーションプログラムの開発と評価。第47回日本医学教育学会大会。新潟。7月。

看護管理学

教授:永野みどり 看護管理学・褥瘡ケア・ストーマケア

教育・研究概要

I. 教育

学部の教育として、前期の3年生の必修科目「看護マネジメント」と後期の2年生の必修科目「看護情報管理学」は、専任教授の永野みどりが担当した。看護総合演習Ⅳは、複数の担当教員の一人として担当した。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」は2名の研究指導を担当した。科目外の教育活動として、「看護の思いを新たにす式」と「4年生の看護研究発表会」の準備・運営に担当教員の一人として携わった。

II. 研究

1. ストーマ保有者のストーマ外来利用状況に関する研究

1) ストーマ造設術後在院日数と外来ケアニーズとの関連

2008年1月から2014年7月までに直腸癌でストーマを造設しストーマ外来を利用した患者の受診状況を調査したデータを分析し、ストーマ外来利用者のうち「直腸癌でストーマを造設した患者」の術後在院日数とストーマ外来受診時期の実態から、術後在院日数と外来ケアニーズとの関連を記述した。

2) ストーマ保有者の家族の特徴

上記データを分析し、高齢化社会におけるストーマ保有者の家族の特徴とケアニーズを記述した。

2. 看護職の Healthy Work Environment

1) フォロワーシップとリーダーシップ
研究のための現状把握のために、運営スタッフの一人として学会での交流会活動をした。

2) 経験を活用した管理者の学びの可能性とその評価

研究のための現状把握のために、運営スタッフの一人として学会での交流会活動をした。

「点検・評価」

1. 教育

学部教育において、前年度の経験を生かして、内容と方法改善を加えた。看護マネジメントは、臨床現場でのニーズを感じたので、医療安全の講義数を増やした。前年度から引き続き実施した自己学習とプレゼンテーションは、まじめに取り組んでいたが、それ以外の授業では、居眠りや私語などが多くなった。授業参加を促すための声掛けや、授業構成を2部や3部に分けて気分を変えるなど努力はしたが、あまり効果的ではなかった。看護情報管理論の演習では、個人作業に加えてグループワークを組み込んで、内容を深める工夫をした。グループでも、内容は深まらず、深めるための興味・動機づけが無いような状態であった。内容を深めるための枠組みを準備し、説明することが必要であると考えられた。個々のフィードバックは、e-portfolioにより実施し、問題がある学生には個別に指導した。個別に指導するにはマンパワーが不足し、苦慮した。

居眠りを減らして授業参加を促すための仕組みづくりをすることやタイミングの良い個別フィードバックが今後の課題である。

2. 研究

筆頭で海外のポスターで1つ、共著者で国内演題が2つの学会発表ができたが、論文の執筆の方は、1つも出せなかった。論文の作成と学会誌への投稿、ならびに研究費の獲得が課題である。

研究業績

III. 学会発表

1) 永野みどり、緒方泰子¹⁾、池田正臣¹⁾、俣田悦子¹⁾、安藤禎子¹⁾(¹⁾東京医科歯科大)、塚田邦夫(高岡駅前クリニック)、徳永恵子(前宮城大)。(一般演題(口演))直腸癌に伴うストーマ保有者のストーマ外来利用状況から。第24回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会。千葉。5月。[日創傷オストミー失禁管理会誌2015;19(2):221]

2) 永野みどり、緒方泰子(東京医科歯科大)。在院日数と外来ケアニーズとの関連～直腸癌に伴うストーマ

保有者のストーマ外来利用状況から～. 第19回日本看護管理学会学術集会. 郡山, 9月. [第19回日本看護管理学会学術集会抄録集 2015; 246]

3) 緒方泰子(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). マグネット病院特性を反映した看護実践環境と看護職の退職行動. 第53回日本医療・病院管理学会学術総会. 福岡, 11月. [日医療病管理会誌 2015; 52(Suppl.): 197]

4) Nagano M, Tokunaga K, Andou Y, Mamada E. The characteristics and care needs of families of stoma patients and their needs in the aging society. International Family Therapy Association's 24th World Family Therapy Congress. Hawaii, Mar. [International Family Therapy Association's 24th World Family Therapy Congress Program Guide 2016: 13]

IV. 著 書

1) 徳永恵子(宮城大), 永野みどり. 特論: 褥瘡の看護. 渡辺晋一(帝京大) 著者代表. 系統看護学講座 専門分野Ⅱ: 成人看護学12 皮膚. 第14版. 東京, 医学書院, 2016. p.245-68.

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

准教授: 望月 留加 がん看護学, 緩和ケア, 家族看護

講 師: 細川 舞 がん看護学, がん化学療法看護, 緩和ケア

講 師: 室岡 陽子 周手術期看護学, リハビリテーション看護学, クリティカルケア

講 師: 中川ひろみ

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)を学内で教授し, 慢性期および周手術期看護学実習では看護実践能力を修得するプロセスを重視した教育を実践した。研究においては, がん看護学分野および急性・重症患者看護学分野において, 各自の専門性に依拠した継続したテーマを追究した。

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2回目の開講年度であった。初年度の授業方法をさらに発展させ, 手術患者の術前から術後回復し退院へ向けた教育的ケアまでを含んだ学習を進められるよう, 授業を計画した。授業方法は, グループ学習を基盤としたPBLの方法をとりいれ, 看護計画を立案し, そして立案した計画の一部を実践する演習を取り入れた。また実践的能力を養うために, よりリアリティのあるシチュエーションで思考できるように工夫し, ケースの情報を紙面だけではなく, 独自に製作したビデオ教材を用いて情報を収集し看護計画を立案するワークを進めた。学生は机上で看護計画立案するだけではなく, 演習として実践することで, 自らの課題を見出し臨地実習へつながる学びを深めていた。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, 前年度までの研究で一定の効果が得られることが検証された看護支援プログラムを, より効果的に実践で活用するために, 患者配布用としてパンフレットを制作した。パンフレットの制作にあたっては, 大腸肛門外科の医師, 臨床のWOCナース, 消化器がん患者の研究に取り組んでいる看護研究者など, 複数のメンバーと意見を交換しながら作成した。今後は, 作成した

患者配布用パンフレットを広く使用してもらえよう活動するとともに、そのパンフレットを用いた看護支援の効果を評価する研究を進める予定である。

2) 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支援アプリケーションの開発を進めている。本年度はアプリケーション内で再生されるセルフケアに関連した教育動画を作成した。また、一昨年度開発した尺度を患者がモニタリングできるようにアプリケーション内に収め、動画と合わせて使用感等の調査を開始した。

3) HIV 陽性がん患者に関する研究

多施設との共同研究として HIV 陽性がん患者の療養に関する支援を検討した。HIV 陽性終末期がん患者が緩和ケア病棟に入院して療養したケースについて、看護師の感染管理に関する認識の問題点などを検討した。この事例を症例報告として関連学会誌に投稿した。また、HIV 陽性患者に対する感染管理の看護師の認識について調査を継続し、分析中である。

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データ分析を実施し論文化した。96 名の患者の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。これらのディスコンフォートな体験を緩和するために必要なケアおよび ICU における End of Life Care を検討中である。

2) 手術中の褥瘡発生状況と関連要因の分析

手術中の褥瘡発生リスクが高いとされている長時間の手術ならびに特殊体位による手術の褥瘡発生を予防するために、現在データを取集中である。今後はそのデータから褥瘡発生状況とその関連要因を分析し明らかにする予定である。

「点検・評価」

教育においては、問題解決能力を高める科目を昨年度の評価に基づきさらに発展させる方法を企画したことで、より効果的な内容・方法で教育を実施することができた。今後はさらに、問題解決能力を高める批判的思考や人間関係能力を育成する授業方法を開発していく必要がある。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、4 附

属病院すべてを実習フィールドとして開拓したため、継続して環境調整を行い充実した教育を継続したい。教員体制としては、成人看護学急性期領域の講師 2 名が新規に着任、新しいメンバー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、多くの教員が外部資金を獲得し、それぞれが積極的に取り組んでいる。今後も研究内容を教育に還元すべく、学会発表のみならず論文化することが課題である。そのために、学内・学外研究者とも協力し、時間や環境のマネジメントをしながら取り組んでいきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 西開地由美, 高島尚美. ICU に緊急入室した患者の家族支援としてのエキスパートナースのコミュニケーションプロセスの認識. 日クリティカルケア看会誌 2015; 11(3): 35-44.

III. 学会発表

- 1) Takashima N, Kubo S, Nishikaichi Y, Sakai K, Yamaguchi Y, Murata H, Takinami M. (Poster presentation) Stressful experiences in the intensive care unit of patients put on mechanical ventilators for 12 hours or more. 12th Congress of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Seoul, Aug.
- 2) 高島尚美, 西開地由美, 坂木孝輔, 村田洋章. 12 時間以上人工呼吸器管理を受けた ICU 入室患者の経験の分析. 第 35 回日本看護科学学会学術集会. 広島, 12 月. [日看科学会講集 2015; 35 回: 667]
- 3) 本田育美 (名古屋大), 江川隆子 (関西看護医療大), 小笠原知枝 (人間環境大), 佐々木真紀子 (秋田大), 佐藤正美, 曾田陽子 (愛知県立大), 永田 明 (長崎大), 長谷川智子 (福井大), NANDA-I 看護診断 2015 監訳ワーキンググループ/看護診断用語検討委員会. NANDA-I 看護診断 定義と分類 2015-2017・診断名について. 第 21 回日本看護診断学会学術大会. 福井, 7 月. [看護診断 2015; 20(2): 62]
- 4) 中野真理子 (自治医科大), 菊池麻由美, 高島尚美. (口演: 第 9 群 クリティカルケア) クリティカルケア領域におけるベテラン看護師の抑制解除判断にみる格差. 第 35 回日本看護科学学会学術集会. 広島, 12 月. [日看科学会講集 2015; 35 回: 231]
- 5) 中野真理子, 菊池麻由美, 高島尚美. 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の実践プロセス. 日本看護研究学会第 41 回学術集会. 広島, 8 月. [日看研会誌 2015; 38(3): 164]

- 6) 中野真理子, 菊池麻由美, 高島尚美. (一般演題 (口演): 継続教育・キャリア開発②) クリティカルケア領域における身体抑制を要する患者の家族に対するベテラン看護師の看護実践プロセス. 日本看護学教育学会第25回学術集会. 徳島, 8月. [日看教会誌2015; 25(学術集会講演集): 182]
- 7) Sato M, Enomoto T¹⁾, Yazawa S¹⁾, Arai S¹⁾ (¹Univ Tsukuba). (Poster) The social and psychological effects of dyschezia following low anterior resection of the rectum. 2015 World Congress of Psycho-Oncology. Washington, D.C., July.
- 8) 佐藤正美, 務台理恵子, 瀬山留加, 細川 舞. (口演: 第25群 がん看護) 直腸がん肛門温存術後患者によるWeblogとSNSの術後排便障害に関する記述内容. 第35回日本看護科学学会学術集会. 広島, 12月. [日看科学会講集2015; 35回: 480]
- 9) 高橋 衣, 嶋澤順子, 久保喜子, 佐竹澄子, 石川純子, 北 素子, 村田洋章, 瀬山留加, 櫻井美代子. (一般演題 (示説): 教育評価) 主体的学習態度を育てるコンピューター試験の導入とその評価. 日本看護学教育学会第25回学術集会. 徳島, 8月. [日看教会誌2015; 25(学術集会講演集): 145]
- 10) 野口佳奈, 望月留加, 神田清子 (群馬大). (一般演題プログラム (口演): 第12群 診断・治療に伴う看護4) 食道狭窄により経腸栄養を必要とする食道がん患者の『身体経験』. 第30回日本がん看護学会学術集会. 千葉, 2月. [日がん看会誌2016; 30(Suppl.): 155]
- 11) 小高順子, 望月留加, 神田清子 (群馬大). (一般演題プログラム (口演): 第21群 緩和ケア2) 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 主観的評価より. 第30回日本がん看護学会学術集会. 千葉, 2月. [日がん看会誌2016; 30(Suppl.): 166]
- 12) 国府浩子¹⁾, 雄西智恵美 (徳島大), 浅野美知恵²⁾, 小濱京子¹⁾ (¹熊本大), 近藤真紀子 (岡山大), 望月留加, 宮下美香 (広島大), 村上好恵²⁾ (²東邦大), 森 恵子 (浜松医科大), 山崎智子 (東京医科歯科大), 大釜徳政 (創価大), 新貝夫弥子 (愛知県立がんセンター中央病院), 黒沢やよい (桐生大). (交流集会6) がん看護の発展に貢献する研究論文 学術奨励賞研究部門表彰論文から学ぶ研究の進め方・取り組み方. 第30回日本がん看護学会学術集会. 千葉, 2月. [日がん看会誌2016; 30(Suppl.): 308]
- 13) 細川 舞, 瀬山留加, 佐藤正美. (口演: 第4群 慢性看護) HIV/AIDS患者に対する介入研究の動向と今後の課題. 第35回日本看護科学学会学術集会. 広島, 12月. [日看科学会講集2015; 35回: 218]
- 14) 今井 望, 高島尚美. 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の効果の検討. 第11回日本クリティカルケア看護学会学術集会. 福岡, 6月. [日クリティカルケア看会誌2015; 11(2): 215]
- 15) 深井喜代子, 角濱春美, 田中裕二, 高島尚美, 前田ひとみ, 早瀬 良. 論文投稿のA to Z (その4) 日本看護技術学会誌の役割と課題. 日本看護技術学会第14回学術集会. 松山, 10月. [日看技会講抄2015; 14回: 51]
- 16) 濱田妙子 (北里大), 高島尚美. 心肺停止をした患者の家族の発症から初療室における体験. 第11回日本クリティカルケア看護学会学術集会. 福岡, 6月. [日クリティカルケア看会誌2015; 11(2): 158]
- 17) 櫻井祥子 (済生会横浜市東部病院), 高島尚美. 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の記録から. 日本看護研究学会第41回学術集会. 広島, 8月. [日看研会誌2015; 38(3): 165]
- 18) 福井美和子 (筑波メディカルセンター病院), 高島尚美. 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. 日本看護研究学会第41回学術集会. 広島, 8月. [日看研会誌2015; 38(3): 167]
- 19) 西本佳代 (虎の門病院), 高島尚美. 脳血管障害を発症した壮年期患者を成員とする家族の相互作用に関する研究. 第11回日本クリティカルケア看護学会学術集会. 福岡, 6月. [日クリティカルケア看会誌2015; 11(2): 159]

IV. 著 書

- 1) 高島尚美. 第1部: 画像診断 第1章: 画像診断と看護 A. 画像診断における看護師の役割, 第2章: X線診断 C. X線検査の実際 ③X線検査を受ける患者の看護, 第3章: CT C. CT検査の実際 ③CT検査を受ける患者の看護, 第4章: MRI C. MRI検査の実際 ③MRI検査を受ける患者の看護, 第5章: 超音波検査 C. 超音波検査の実際 ③超音波検査を受ける患者の看護, 第6章: 核医学検査 C. 核医学検査の実際 ③核医学検査を受ける患者の看護. 福田国彦著者代表. 臨床放射線医学: 系統看護学講座 別巻. 東京: 医学書院, 2016. p.18-19, 38, 60, 83, 105, 128.
- 2) 望月留加. 第2部: 放射線治療 第9章: 放射線治療と看護, 第10章: 放射線治療各論 A. 脳腫瘍 ③放射線治療を受ける脳腫瘍患者の看護, B. 頭頸部癌 ③放射線治療を受ける頭頸部がん患者の看護, C. 肺がん ③放射線治療を受ける肺がん患者の看護, D. 食道がん ③放射線治療を受ける食道がん患者の

看護, E. 乳がん ③放射線治療を受ける乳がん患者の看護, F. 直腸がん ③放射線治療を受ける直腸がん患者の看護, G. 子宮頸がん ③放射線治療を受ける子宮頸がん患者の看護, H. 前立腺がん ③放射線治療を受ける前立腺がん患者の看護, I. 悪性リンパ腫 ③放射線治療を受ける悪性リンパ腫患者の看護, K. 骨軟部腫瘍 ③放射線治療を受ける骨軟部腫瘍患者の看護, L. 小児がん ③放射線治療を受ける小児がん患者の看護. 福田国彦著者代表. 臨床放射線医学: 系統看護学講座 別巻. 東京: 医学書院, 2016. p.198-206, 210-1, 213-7, 219-20, 222-3, 225, 228-9, 233, 235-6, 241-2.

3) 兼平千裕, 望月留加. 第2部: 放射線治療 第10章: 放射線治療各論 J. 骨転移・脳転移・上大静脈症候群. 福田国彦著者代表. 臨床放射線医学: 系統看護学講座 別巻. 東京: 医学書院, 2016. p.236-7.

V. その他

- 1) 細川 舞, 馬渡桃子¹⁾, 小川孔幸¹⁾, 柳沢邦雄¹⁾, 林俊誠¹⁾ (1群馬大), 大井寿美江²⁾, 高橋有我²⁾, 小林剛²⁾ (2国立病院機構西群馬病院). HIV感染者のがん終末期を緩和ケア病棟で受け入れた1例. 日エイズ会誌 2015; 17(3): 150-4.
- 2) 高島尚美. 【ICU看護 ここが新しくなった! 最新動向2015のポイント】コンピテンシーリーダー. 重症集中ケア 2015; 14(3): 74-9.
- 3) 細川 舞, 佐藤正美. 【臨床推論でアセスメント力に磨きをかける!】(Part-3) 臨床推論を展開してみよう! (Case 7) 子宮頸がん治療後に骨転移したGさんの痛みへの介入. ナース専科 2015; 35(9): 48-52.
- 4) 細川 舞, 佐藤正美. 【臨床推論でアセスメント力に磨きをかける!】(Part-3) 臨床推論を展開してみよう! (Case 6) Fさんへのがん化学療法の副作用に対するセルフケア支援. ナース専科 2015; 35(9): 44-7.
- 5) 細川 舞, 佐藤正美. 【臨床推論でアセスメント力に磨きをかける!】(Part-3) 臨床推論を展開してみよう! (Case 5) 初めての化学療法に不安を感じているEさんへのかかわり. ナース専科 2015; 35(9): 40-3.

老年看護学

教授: 梶井 文子 老年看護学

准教授: 草地 潤子 老年看護学

教育・研究概要

I. 学部教育

老年看護学の学部教育は, 2012年度の改正カリキュラムによる実習内容の変更に伴い, 超高齢社会ならびに地域包括ケアシステムの構築といった新しい保健・医療・福祉システムの中での高齢者への多様な看護支援が理解できることをねらいとしてきた。特に2015年度は, 地域の医療機関, 高齢者施設, 自宅に在住する高齢者の多様な健康課題をもつ高齢者への看護支援ならびに地域・保健医療福祉に関わる多職種連携を学習するために必要な知識の理解につながるように以下の各科目内容を再構成した。

1. 老年看護学概論

1年次前期の老年看護学概論では, 加齢に伴う心身の生理的变化および社会環境の変化が高齢者の生活に与える影響, 高齢者看護における人権擁護と倫理問題, 我が国の高齢者政策の現状と課題について考え, 学生が自身の意見や考えを他者に述べることができるような教育方法を検討し, また高齢者の疑似体験や実際の大学周辺の地域に在住する高齢者との交流等の演習を通じて, 健康な高齢者の理解を深めるように教授した。

2. 老年看護対象論

2年次後期の老年看護対象論では, 老年期の人々に多くみられる症状(低栄養, 摂食・嚥下機能の低下, 認知症, せん妄・うつ, 骨・関節疾患, 転倒, 失禁等)を中心とし, その看護アセスメントについて理解し, 演習を通じて高齢者の自立支援・介護予防に向けた看護実践を教授した。

3. 老年看護方法論

3年次前期の老年看護方法論では, 高齢者に特有の健康障害と周手術期・回復期・慢性期における病態, 治療を理解し, 症状に適した実践方法や, 高齢者およびその家族を対象とした基本的援助方法について, 老年看護に必要な看護理論に基づいた看護過程を, 事例演習を通じて教授した。

4. 臨地実習

1) 老年看護学実習 I

3年次後期の老年看護学実習 I では, 脳血管疾患や運動器疾患等の障害をもつ1名の高齢患者を受け持ち, 術後の急性状況における身体・精神・社会面

の特性を理解し、退院後の自立支援に向けたリハビリテーションを生かした看護過程を実践し、関連の多職種連携におけるチーム医療、看護職の役割について教授した。

2) 老年看護学実習Ⅱ

4年次前期の老年看護学実習Ⅱでは、介護保険の中で、障害を持ちながら地域で生活する高齢者として、認知症対応型共同生活介護(認知症高齢者グループホーム)ならびに介護老人保健施設で療養する高齢者を全人的に理解し、対象者に必要なニーズをアセスメントし、必要な看護実践を行うことや、また高齢者が地域で生活を継続するための地域包括支援センター、居宅介護支援事業所の役割や支援内容と、保健・医療・福祉に携わる各職種の役割と職種間の連携・協働について教授した。

3) 総合実習(継続看護コース)

4年次後期の継続看護コースでは、慢性疾患等を持ちながら在宅で生活する高齢者の受診の背景(要因)や、医療機関の救急外来を含む外来受診時の、心身・社会的な状況、看護の役割や各外来の専門性のある看護実践を理解することを教授した。

II. 研究

領域内で取り組んでいる研究活動は、以下の4つである。

1. 高齢者の在宅継続転倒予防プログラムと検知・支援モニタリング方法の開発と評価(科学研究費補助金・基盤研究B・2015年度)

1) 高齢者の転倒を検知するスマートフォンのアプリケーション開発のための検証実験

(1) 実験1: 多様な日常動作時の転倒検知率、誤検知率の検証

健康な成人が、高齢者としての歩行を可能とする擬似体験装具(以下、擬似高齢者装備)を装着し、歩く、階段、座る、立ち上がる時の転倒行動を実施した場合の転倒検知率と、同様の動作時の転倒誤検知率を算出した。その結果、転倒検知率は90.625%(転倒データ33個中、30データに転倒を検知)、誤検知率は1.887%(転倒以外のデータ53個中、1データに転倒を検知)となった。

(2) 実験2: 転倒検知アプリケーション端末からのサーバ間の送受信の動作性の検証

端末において転倒を検知後、そのデータのサーバ間の送受信・PCから端末間のメッセージの送受信、ならびに予期せぬ問題が発生の有無を確認した。

(3) 実験3: 高齢者が転倒検知アプリケーションとスマートフォンの使用可能性を検証

3名の高齢者が転倒検知アプリケーションのインストールされたスマートフォンを3週間腰部に装着した(起床時から入浴時まで)結果、転倒検知アプリケーション以外のアプリケーションが動作すると、元に戻す方法に困難さがみられた。

(4) 実験4: 転倒検知アプリケーションが、転倒した時に転倒と正確に判定できるかの検証

転倒時に正常に転倒検知のロジックが稼動し、検知ができていたことが検証された。

2) 次年度に向けた研究者間の調整

次年度から開始される転倒検知アプリケーションの装備したスマートフォンを用いた介入研究の研究計画のために、学内外の研究分担者との連携を強めて役割の分担を作成した。

2. 地域在住の認知症者と家族介護者の支援を担う潜在看護職の育成・教育プログラムの開発(科学研究費補助金・挑戦的萌芽研究・2015年度)

潜在看護職における、地域で生活する認知症の人と家族介護者の看護支援への関心、認知症の人と家族支援に必要な学習ニーズ、ワークライフバランスを考慮した支援活動に対する希望、今後の活動の場、ならびに収入等の育成に必要な課題を明らかにするため、調査の実施が可能な協力対象者のいる対象者のフィールドを開拓し、調査票の作成を行った。

3. 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、血流への影響比較研究(看護学科研究費・2015年度)

片麻痺高齢者一例における、車いすクッションの種類の違いによる浮腫・血流の比較を調査し、発表した。今後も対象数を増やし、対象の状態に適したクッション選択の指標作成を目標に調査を継続する。

4. 摂食・嚥下障害、低栄養の問題をもつ在宅認知症高齢者に対する看護師の支援の構造化に関する研究(看護学科研究費・2015年度)

摂食・嚥下障害、低栄養の問題を持つ在宅認知症高齢者に対する訪問看護師の支援の構造化を目的としてインタビューによる質的研究を実施した。現在分析途中である。

「点検・評価」

1. 教育

学部教育である老年看護学の関連授業・実習においては、昨年度の評価を踏まえて、さらに授業と実習が連動し、学生が老年看護学で必要とする看護技術の学習を深められるように授業内容・演習内容を

改善することができた。

2. 研究

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持ち積極的に研究を遂行し、発表している。特に外部の競争的資金である科学研究費補助金の2研究を今年度新規に獲得できたため、今後、それぞれについて領域内構成員ならびに学内外の研究分担者の協力を得て、精力的に研究を遂行し、発表していく課題がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 新出まなみ¹⁾、杉山みち子¹⁾ (¹ 神奈川県立保健福祉大)、梶井文子、葛谷雅文 (名古屋大)。介護保険施設における高齢者の最期まで「食べること」を支援し看取するための栄養ケア・マネジメント (第1報) 経口移行加算、経口維持加算 (I)、経口維持加算 (II)、看取り関連加算の体制と1年間の経口摂取による看取り数との関連。日健栄システム会誌 2016 ; 15(2) : 4-11.
- 2) 新出まなみ¹⁾、杉山みち子¹⁾、梶井文子、高田健人¹⁾ (¹ 神奈川県立保健福祉大)、葛谷雅文 (名古屋大)。介護保険施設における高齢者の最期まで「食べること」を支援し看取するための栄養ケア・マネジメント (第2報) 経口摂取を継続して看取った要介護高齢者の終末期 (看取りまでの1年間) の体重、食事摂取状況。日健栄システム会誌 2016 ; 15(2) : 20-6.
- 3) 坂東美知代、草地潤子、櫻井美代子。要介護高齢者の下肢浮腫の経時的変化について 個人属性とセルフケア行動からの検討。桜美林大心理研 2015 ; 5 : 91-104.

II. 総説

- 1) Hooper L¹⁾, Abdelhamid A¹⁾, Attreed NJ¹⁾, Campbell WW (Purdue Univ), Channell AM¹⁾, Chassagne P (Rouen Univ), Culp KR (Univ Iowa), Fletcher SJ (Bradford Teaching Hosp), Fortes MB²⁾, Fuller N (Univ Liverpool), Gaspar PM (The Goodman Group), Gilbert DJ³⁾, Heathcote AC (James Paget Univ), Kafri MW (Birzeit Univ), Kajii F (St. Luke's Int Univ), Lindner G (Inselhospital), Mack GW (Brigham Young Univ), Menten JC⁴⁾, Merlani P (Ente Ospedaliero Cantonale), Needham RA (Drayton St Faiths Med Practice), Olde Rikkert MGM (Radboud Univ), Perren A (Ospedale Regionale Bellinzona e Valli), Powers J (Vanderbilt Univ), Ranson SC¹⁾, Ritz P (Chu de Toulouse), Rowat AM (Edinburgh Napier Univ), Sjöstrand F (Södersjukhuset

AB, Karolinska Institutet), Smith AC³⁾, Stookey JJD (Childrens Hosp Oakland Res Inst), Stotts NA⁴⁾ (⁴ Univ California), Thomas DR (Saint Louis Univ), Vivanti A (Princess Alexandra Hosp), Wakefield BJ (Iowa City Veterans Affairs Healthcare System), Waldréus N (Södertälje Sjukhus), Walsh NP²⁾ (² Bangor Univ), Ward S³⁾ (³ Norfolk Norwich Univ), Potter JF¹⁾, Hunter P¹⁾ (¹ Univ East Anglia). Clinical symptoms, signs and tests for identification of impending and current water-loss dehydration in older people. Cochrane Database Syst Rev 2015 ; 4 : CD009647.

- 2) 亀井智子¹⁾、千吉良綾子¹⁾ (¹ 聖路加国際大)、正木治恵 (千葉大)、泉キヨ子 (帝京科学大)、松本佐知子 (松戸ニッセイエデンの園)、島橋 誠 (日本看護協会)、堀内ふき (佐久大)。認知症および認知機能低下者を含む高齢入院患者群への老年専門職チームによる介入の在院日数短縮等への有効性 システムティックレビューとメタアナリシス。老年看護学 2016 ; 20(2) : 23-35.

III. 学会発表

- 1) Fukukawa Y¹⁾, Onoguchi W¹⁾ (¹ Waseda Univ), Niino (Oberlin Univ), Kamei T²⁾, Kajii F, Chigira A²⁾ (² St. Luke's Int Univ). Social network dynamics and quality of life among older people in a fall-prevention program. 11th Biennial Conference of Asian Association of Social Psychology and Psychological Association of the Philippines 52nd Annual Convention. Cebu City, Aug.
- 2) 杉本知子 (千葉県立保健医療大)、亀井智子¹⁾、梶井文子、千吉良綾子¹⁾、山本由子¹⁾ (¹ 聖路加国際大)、入江由香子 (高崎商科大)、新野直明 (桜美林大)。示説7群：介護予防) 在宅後期高齢者の転倒予測因子：「転倒骨折予防実践講座」参加開始からの12週間の追跡調査の分析。第20回日本在宅ケア学会学術集会。東京、7月。
- 3) Kusachi J, Araki M, Yokoyama E (Natl Defense Med Coll). Lower-extremity edema, blood flow, and sitting posture involving an elderly patient with hemiplegia-comparison of different seat cushions for wheelchairs. 第2回国際ケアリング学会学術集会。東京、11月。
- 4) Yokoyama E (Natl Defense Med Coll), Kusachi J, Tsuji Y (Kanagawa Univ Human Services), Konagaya M (Showa Univ), Saeki Y (Ehime Univ). Postural care for elderly, wheelchair-bound individuals in long-term care facilities. 第2回国際ケアリング学会学術集会。東京、11月。

- 5) 永澤成人, 小長谷百絵 (上智大). (一般演題 研究報告・実践報告 (示説)) 「検体測定室」の可能性セルフ健康チェックが糖尿病予防への契機となるか. 第20回日本糖尿病教育・看護学会学術集会. 高松, 9月. [日糖尿教学会誌 2015; 19(特別号): 201]

IV. 著 書

- 1) 梶井文子. 第2章: 日常生活援助技術 1. 食事, 3. 活動 ①体位変換, ②廃用症候群の予防, ③移動介助 (車椅子), ④歩行介助. 亀井智子 (聖路加国際大) 編. 根拠と事故防止からみた老年看護技術. 東京: 医学書院, 2016. p.58-106, 159-96.
- 2) 梶井文子. 第1章: 状態像に応じた在宅ケア IV. 栄養障害, 摂食嚥下障害, 脱水と在宅ケア. 日本在宅ケア学会編. 在宅ケア学 第5巻: 成人・高齢者を支える在宅ケア. 東京: ワールドプランニング, 2015. p.45-50.
- 3) 梶井文子. 第2部: 実践編 第1章: 病の軌跡とエンド・オブ・ライフケア-病状経過のプロセスにおける支援のタイミングと留意点- III. 慢性腎不全とともに生きる人と家族のエンド・オブ・ライフケア. 日本在宅ケア学会編. 在宅ケア学 第6巻: エンド・オブ・ライフと在宅ケア. 東京: ワールドプランニング, 2015. p.87-92.
- 4) 草地潤子. 第3章: 高齢者の生活と看護 1. 食べる・飲む, 2. 排泄する, 3. 活動 (呼吸・循環) する. 川島みどり (健和会臨床看護学研究所, 日本赤十字看護大) 監修. 老年看護学. 改訂版. 東京: 看護の科学社, 2015. p.45-94.

V. その他

- 1) 新出まなみ¹⁾, 杉山みち子¹⁾ (¹神奈川県立保健福祉大), 梶井文子, 葛谷雅文 (名古屋大). 介護保険施設における高齢者の最期まで「食べること」を支援し看取るための栄養ケア・マネジメント (第3報) 最期まで経口摂取を継続して看取った入所高齢者の終末期と看取り期の栄養ケア計画の実際. 日健栄システム会誌 2016; 15(2): 27-32.
- 2) 松谷美和子¹⁾, 大久保暢子¹⁾, 飯田眞理子¹⁾, 五十嵐ゆかり¹⁾, 井上麻未¹⁾, 宇都宮明美¹⁾, 大橋久美子¹⁾, 小野若菜子¹⁾, 梶井文子, 加藤木真史¹⁾, 木戸芳史¹⁾, 倉岡有美子¹⁾, 佐居由美¹⁾, 千吉良綾子¹⁾, 鶴若麻理¹⁾, 長松康子¹⁾, 眞鍋裕紀子¹⁾, 三森寧子¹⁾, 山田雅子¹⁾, 高橋昌子¹⁾ (¹聖路加国際大). 聖路加国際大学看護学部 2015 年度刷新カリキュラム. 聖路加国際大紀 2016: 2: 88-93.
- 3) 入江由香子 (高崎商科大), 亀井智子¹⁾, 梶井文子, 杉本知子 (千葉県立保健医療大), 糸井和佳 (帝京科学大), 山本由子 (武蔵野大), 千吉良綾子¹⁾ (¹聖路

加国際大), 小坂井留美 (北翔大). 多因子介入プログラムで構成する転倒骨折予防実践講座が在宅高齢者の体力に及ぼす影響 都市部で開催した People-Centered Care 事業における実践報告. 聖路加看会誌 2015; 19(1): 19-26.

精神看護学

教 授 : 香月 毅史 精神看護学

講 師 : 石川 純子 精神看護学

教育・研究概要

教育では, 概論, 対象論, 方法論の流れを踏まえ, 社会的視点, 生物学的視点, 心理学的視点からポイントを整理して理解できる講義を考案した。1年生の精神看護学概論では, 近年のセルフヘルプ, ピアサポートの活動例を紹介し, メンタルヘルスが学生の身近な問題として再認識できる機会を多く設けた。講義では, 基本的学習内容を網羅し, その上で学生自身が興味を抱く内容についてさらに詳しく学ぶ機会として, DVD ビジュアル教材を使用し, さらに海外の精神医療事情を紹介することで日本の精神医療を客観視する視点を育てることを目標とした。また, 精神保健の対象を患者に限定せず, 学生自身が自分もまた対象の一人であることを意識できる講義を心がけた。2年生の精神看護対象論では, 精神医学研究の医師が代表的な精神疾患の原因, 症状, 薬効, 副作用を専門家の視点から解説した。その後, 看護師の視点, 当事者の視点から疾患を抱えた生活を捉え直し具体的な看護問題を考察する授業を行った。また, 精神科医療の特徴的な視点を重視し, 看護師自身のメンタルケア, 家族ケア, 地域での生活援助等, 他の領域との連携について考察する機会を多く設けた。また, 精神看護方法論では, 精神保健福祉法を基本法として行われる現在の日本の精神医療・精神看護について, 対象者の行動制限のとらえ方, 支援の在り方についてクリティカルな視点で考察する能力を育てることを目標とした。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機会を設けた。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を学ぶことも学習目標とした。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い、全国データを分析した。2次調査を終え、結果は9月に横浜で行われた international academic consortium 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した。当事者の主体的活動の一環に触れる機会を設定することで、学生の患者・当事者に対するイメージが多様化した。座学では難しいことも、実体験で容易に獲得できる好例であった。

学外の研究費の獲得については、2015年度は科学研究費補助金による研究を終了し最終報告を行った。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) 石川純子, 佐々木愛 (吉祥寺病院), 岡美智代 (群馬大). (示説: 第23群 精神看護) 精神科医療における強制入院に関する当事者の思いに焦点をあてた研究の動向と今後の課題. 第35回日本看護科学学会学術集会. 広島, 12月. [日看科学会講集2015; 35回: 688]

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

学部教育では、概論および方法論・演習を学内講義とし、小児病棟・小児外来・NICU・子ども発達センターでの実習で小児看護実践能力を習得し教育評価を行った。特に、日常的な臨床場面での子どもの権利擁護の実践を高めるための教育方法・学生が主体的に技術演習に取り組むための教育方法を検討した。また、4年生総合実習(小児臨床看護コース)では、急性期病棟において小児に特化した看護、チー

ムの一員としての役割を習得した。

Ⅰ. 看護基礎教育における看護倫理と子どもの権利擁護に関する教育の実態調査

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の実態を調査したものである。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」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%と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ており、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るが、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、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。ヘルスサイエンス研究2015; 19(1): 25-30に掲載した。

Ⅱ. 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、現任教員、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。日本小児看護学会第24回学術集会で発表した。

Ⅲ. 子どもの権利擁護実践に至るプロセスを發展させる力を強める方略

Ⅱの研究に継続して、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發展させる力を強める方略を明らかにした。子どもの権利擁護を發展させる3つの力<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>を強める6つの方略<子どもに関わる経験の蓄積><常に子どもに目を注ぐ経験の蓄積><子どもに対する受け持ち意識が高まる経験の蓄積><子どもへの関わり方の根拠となる知識の獲得><スタッフと協力し合いながら子どもに関わる蓄積><子ども中心に考える力を強める場の設定と参加>の6つが明らかとなった。また、強める場としては、〔疑問を語れる場〕〔子どもの力を伝え合う場〕〔気がかりな子について話し合う場〕であった。東京女子医科大学看護学会第11回学術集会で発表した。

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について明らかにした。結果は【児の世話役の確保】と【発達障害における特徴的な行動への配慮】の2つのカテゴリーが抽出された。軽度発達障害児が入院する際の支援として、発達障害の啓蒙活動や医療従事者の連携と情報共有による個別的で統一された対応、親が安心して子どもを入院させることができるような面会・付き添いへの配慮などが必要であることが考察された。

Ⅴ. 気管支喘息患児をもつ家族に対する環境指導の現状

小児病棟では喘息指導を計画的に取り入れ、環境指導においても自宅での環境調査を行った上で指導を行っている。今回、入院している2歳以上の小児気管支喘息（以下、喘息）患児の家族を対象に、環境指導を行い、入院時と2回目外来受診時においてアンケート調査より、環境整備の内容と指導に対する患児の家族の認識・実施度に関する調査を実施した。環境指導の継続性・実行性・負担感を明らかにし、今後病棟での環境指導でどのような工夫が必要かを検討した。結果、入院前後で、実施頻度が増えた項目は、拭き掃除（13名）、1畳あたりの掃除機をかける時間の延長（13名）、布団シーツの洗濯（11名）であり、入院前と後で実施頻度が減った項目は、

掃除機がけ（5名）、布団の掃除機がけ（4名）であった。日常的に実施していないものは必要性が理解できても家族が継続・実行に移すには負担を感じやすいこと、日常的に実施していた項目を支援し、より効果的に行っていきける方法を指導していく事で家族が実行に繋げやすくなることが明らかになった。

「点検・評価」

教育においては、教育評価に基づき改善していくとともに、小児看護への魅力を伝えつつ、子どもの権利擁護の実践・子どもの発達支援・FCC（ファミリーセンタードケア）を中心に講義・実習を再構築していきたい。また、学生の研究では、研究的な思考で子どもの現状を考察できる能力を高めるように指導したい。教員の研究では、Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ・Ⅳ・Ⅴで明らかになった課題を基に、継続的に追及していく。また、積極的に研究に取り組んでいき、学部教育・現任教育・小児看護に還元していきたい。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) 高橋 衣. 「子どもの権利擁護実践に至るプロセス」を發展させる力を強める方略. 東京女子医科大学看護学会第11回学術集会. 東京, 10月.
- 2) 高橋 衣. 子ども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. 日本小児看護学会第25回学術集会. 千葉, 7月.
- 3) 高橋 衣, 嶋澤順子, 久保善子, 佐竹澄子, 石川純子, 北 素子, 村田洋章 (東京医科歯科大), 瀬山留加, 櫻井美代子. (一般演題 (示説): 教育評価) 主体的学習態度を育てるコンピューター試験の導入とその評価. 日本看護学教育学会第25回学術集会. 徳島, 8月.

Ⅴ. その他

- 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に関する教育の実態調査. ヘルスサイエンス研 2015; 19(1): 25-30.

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. 骨盤臓器脱患者のペッサリー使用状況と性生活・日常生活への影響

A 病院に通院するペッサリー適応の骨盤臓器脱の患者 91 名についてペッサリー挿入前後の症状、性生活・日常生活への影響を検討した。対象の平均発症年齢は 68 歳、平均年齢は 75.8 歳で、ペッサリー挿入前には、子宮下垂感 83.5%、排尿障害 26.4%、帯下が多い 7.7%が多く、挿入後では、帯下が多い 28.6%、排尿障害 24.2%、出血 23.1%の症状が多かった。インタビューできた 7 名全員がペッサリー挿入後には性生活をしておらず、性生活で症状がひどくなるのではないかなどの不安があった。日常生活では排便時に薄い手袋をして性器が出るのを押さえる、座るときにゆっくりと座るなどの対処を行っていた。

II. わが国の妊娠・分娩・産褥期における性生活・性機能に関する文献検討

わが国の妊娠分娩産褥期における性生活・性機能に関する 19 文献を分析し、妊娠期は非妊時に比べて性生活の頻度は減少し、産褥期は性交再開をしていない人が年代を追う毎に増加傾向にあり、妊娠期から夫を含めた性生活に関する指導の必要性が示唆された。

III. しつけと虐待の境界モデルの実践的活用

本研究では「学童前児童を養育する母親のしつけと虐待の境界の様相」で得られた知見が、育児を行う母親やその周囲にとって育児不安に対する解消の契機となるか、実践での活用性について考察することを目的とした。「学童前児童を養育する母親のしつけと虐待の境界の様相」で明らかになった 23 の概念をもとにパンフレットを作成し、子育て当事者とその支援者にその経験と照らし合わせた自由記述を自記式質問紙で分析する。現在、データ収集中である。

IV. 学童前児童を養育する母親のしつけと虐待の境界の様相

本研究の目的は、学童前児童を養育する母親のしつけと虐待の境界の様相を、物語られる育児行動に着目して分析し明らかにすることである。方法：学童前児童を養育する母親 26 名を対象にしつけと虐待の境界と思われた体験を中心に半構造化面接を行い、修正版グラウンデッド・セオリー・アプローチ

を用いて質的に分析した。しつけと虐待の境界に関連する様相を示すカテゴリーとして【無意識下に存在する母親から子どもへのパワー】、【子どもの属性で異なるしつけ】が抽出された。その他に【しつけに対する他者評価の優位性】、【しつけの閾値を下げる母親の理想像と疲弊】、【しつけに影響する周囲の力と母親の能否】が示された。育児を担う母親への支援として他者からの評価サポートや知識の提供、母親に対する道具的サポートの支援の重要性が示唆された。

V. 客観的指標を用いた沐浴とドライテクニクの検討

本研究の目的は、産後 1 日目以降の新生児に性別と体重による層別ランダム化を用いて、新生児の体温変化、細菌数変化、におい指数、体重変化の客観的指標を比較検討し、新生児にとって最適な清潔ケアを検討することである。対象は正期産で出生し、出生時に異常がなく、出生体重が 2,500g 以上の新生児計 27 名とし、産後 1 日目から沐浴を実施する沐浴群 13 名と産後 1 日目からドライテクニクを実施するドライテクニク群 14 名に分類した。評価方法は、新生児の属性、臍周囲の細菌数と菌種、頭部において、体重と体温、黄疸値と母乳回数、皮膚水分量とした。沐浴群とドライテクニク群では新生児の属性、臍周囲の細菌数と菌種、頭部において、体重と体温、黄疸値、母乳回数、皮膚水分量は有意でなかった。本研究結果では正期産で分娩時に異常のない新生児は産後 1 日目から沐浴を行ってもドライテクニクを行っても客観的指標に違いがあるとは言えず、どちらのケアもその優位性を結論付けることはできなかった。

「点検・評価」

骨盤臓器脱出のためにペッサリーを挿入した患者は、子宮下垂感は軽減するものの、その後も、排尿障害などの症状が持続し、性生活や日常生活への障害もあることが明らかになった。今後は、それらを考慮に入れた性生活指導のあり方について検討していく予定である。

また、妊娠・分娩・産褥期の性生活・性機能について文献検討した結果、それらの時期に性機能が低下していることが明らかになった。今後は、妊娠期からの性生活指導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実践的研究では、研究で得られた知見の有効性を検証していく予定であ

る。記述的研究では、学童前児童を養育する母親のしつけと虐待の様相として、母親が持つ子どもへの無意識のパワーと子どもの属性が明らかになった。育児を担う母親への支援として他者からの評価サポートや知識の提供、母親に対する道具的サポートの支援の重要性が示唆された。本研究結果を論文投稿中である。

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。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 今村久美子¹⁾, 藤村博恵¹⁾, 大森智美¹⁾ (¹埼玉医科大学), 茅島江子. わが国の妊娠・分娩・産褥期における性生活・性機能に関する文献検討. 埼玉医大看紀 2016; 9(1): 55-62.
- 2) 西 佳子, 茅島江子. 骨盤臓器脱患者のペッサリー使用状況と性生活・日常生活への影響. 日性科会誌 2015; 33(1): 57-68.
- 3) 細坂泰子, 茅島江子, 坂田博子¹⁾ (¹東京女子医科大学). 新生児清潔ケアの実態とケア選択の探索 混合研究法を用いて. 日助産会誌 2015; 29(2): 240-50.

III. 学会発表

- 1) 細坂泰子, 茅島江子. (一般演題(口演): 子育て支援) 学童前児童を養育する母親のしつけと虐待の様相. 第30回日本助産学会学術集会. 京都, 3月. [日助産会誌 2016; 29(3): 514]
- 2) 細坂泰子, 茅島江子, 中野美穂. (一般演題(口演): 31群 小児看護/母性看護・助産) 客観的指標を用いた新生児清潔ケアの検討. 第35回日本看護科学学会学術集会. 広島, 12月. [日看科学会講集 2015; 35回: 499]
- 3) Imamura K (Saitama Med Univ), Kayashima K. (Posters: Track: 7. Sexual health & sexual rights (actions and advocacy)) Factors influencing women's resumption of sexual intercourse from 4 to 5 months, postpartum. 22nd Congress of the World Association for Sexual Health. Singapore, July. [J Sex Med 2015; 12(Suppl.5): 379]
- 4) Nishi K, Kayashima K. (Posters: Track: 7. Sexual health & sexual rights (actions and advocacy)) The use of pessary among pelvic organ prolapse patients and its impact on daily life and sex life. 22nd Con-

gress of the World Association for Sexual Health. Singapore, July. [J Sex Med 2015; 12(Suppl.5): 380]

V. その他

- 1) 西 佳子, 茅島江子, 今村久美子¹⁾ (¹埼玉医科大). 第22回性の健康世界学会レポート. 助産誌 2016; 70(1): 56-8.
- 2) 茅島江子. 第22回性の健康世界学会(WAS)報告. 日本性科学会ニュース 2015; 34(3): 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
講師: 清水由美子 地域看護学

教育・研究概要

地域看護学では、教員が各々に4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アンカーに着目し、キャリアアンカーを明確にすることやキャリアアンカー尺度の開発を行っている。3つ目は、保健師のリフレクションに関する研究を行っており、本年度は新任期保健師のリフレクションスキルの獲得内容とリフレクション過程に関する研究を主にしている。4つ目は、地域で生活している血液透析患者の保健・福祉に関する研究である。

また、2013年から取り組んでいる第三病院との共同研究は本年度も継続し、結核患者の服薬および生活管理に対する入院中の指導の効果について研究を行っている。

「点検・評価」

各研究については、整理した調査データを調査対象者にフィードバックし、さらに各学会でその成果を発表した。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、第三病院との共同研究では、その調査結果をとりまとめ、東京慈恵会医科大学雑誌に論文が掲載された。

また、2015年度より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) 嶋澤順子, 久保善子, 安元あかね, 須山悦代, 野村藍, 上田修代, 関口智子. 治療完遂した結核患者の服薬継続における体験と認識のプロセス. 慈恵医大誌 2015; 130(3): 61-71.
- 2) 桜井良太¹⁾, 清水由美子, 川崎千恵 (国立保健医療科学院), 長谷部雅美¹⁾, 村山幸子¹⁾, 倉岡正高¹⁾, 藤原佳典¹⁾ (¹東京都健康長寿医療センター研究所). ソーシャルキャピタルに着目したヘルスサポーターの養成プログラム作成の試み 参加者特性と養成講座参加に伴う意識変化の検討. 応用老年学 2015; 9(1): 129-37.
- 3) 川畑輝子¹⁾, 武見ゆかり¹⁾ (¹女子栄養大), 村山洋史²⁾, 西真理子²⁾, 清水由美子, 成田美紀²⁾, 金美芝²⁾, 新開省二²⁾ (²東京都健康長寿医療センター研究所). 地域在住高齢者に対する虚弱予防教室による虚弱および食習慣の改善効果. 日公衛誌 2015; 62(4): 169-81.

III. 学会発表

- 1) 久保善子, 鳩野洋子 (九州大), 久保智英 (労働安全衛生総合研究所). 産業看護職のキャリアアンカーに関する質的研究. 第 88 回日本産業衛生学会. 大阪, 5 月. [産業衛誌 2015; 57(臨増): 429]
- 2) 高橋 衣, 嶋澤順子, 久保善子, 佐竹澄子, 石川純子, 北 素子, 村田洋章 (東京医科歯科大), 瀬山留加, 櫻井美代子. (一般演題 (示説): 教育評価) 主体的学習態度を育てるコンピュータ試験の導入とその評価. 日本看護学教育学会第 25 回学術集会. 徳島, 8 月. [日看教会誌 2015; 25(学術集会講演集): 145]
- 3) 嶋澤順子, 久保善子, 瀬山留加, 梶井文子, 高橋 衣, 佐竹澄子, 石川純子, 遠山寛子, 中川ひろみ, 北 素子, 小松一祐, 塩原憲治. 看護学生の主体的学習能力獲得を支援する e-portfolio システム. 平成 27 年度教育改革 ICT 戦略大会. 東京, 9 月. [教育改革 ICT 講集 2015: 286-7]
- 4) 久保善子, 瀬山留加, 梶井文子, 高橋 衣, 佐竹澄子, 石川純子, 遠山寛子, 中川ひろみ, 北 素子, 嶋澤順子, 塩原憲治, 小松一祐. 看護学科における e-ポートフォリオシステムの開発と教育の評価. 第 132 回成医会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2015; 130(6): 185]
- 5) 杉澤秀博 (桜美林大), 清水由美子, 熊谷たまき (順天堂大). 透析患者の健康状態の経済階層による格差

年齢, 時代, 生年コホートによる違いはあるか. 日本老年社会学会第 57 回大会. 横浜, 6 月. [老年社会科学 2015; 37(2): 219]

- 6) 清水由美子, 杉澤秀博 (桜美林大), 熊谷たまき (順天堂大). (一般演題 (示説): 第 4 分科会: 保健行動・健康教育) 血液透析患者実態調査からみた自己管理をしていない中高年患者の特性. 第 74 回日本公衆衛生学会総会. 長崎, 10 月. [日公衛会抄集 2015; 74 回: 299]
- 7) Shimasawa J, Osawa M¹⁾, Kubo Y, Ueda N¹⁾ (¹Gunma Prefectural Coll Health Sci). (Poster session: Session E) Characteristics of community life support provided by public health and home visiting nurses for the mentally ill people. 6th International Conference on Community Health Nursing Research (ICCHNR 2015). Seoul, Aug. [6th ICCHNR Conference Abstracts 2015; 0373]
- 8) Ushio Y¹⁾, Matsushita M (Gifu Coll Nursing), Shimasawa J, Iino R (Chiba Univ), Shiomi M¹⁾ (¹Hyo-go Univ), Miyashita T (Kanagawa Univ Human Services). (Poster session: Session G) Developing tool to evaluate learning of the community health nursing process at the baccalaureate level (report1): students' learning on community health needs assessment from their instructor's assessment. 6th International Conference on Community Health Nursing Research (ICCHNR 2015). Seoul, Aug. [6th ICCHNR Conference Abstracts 2015; 0325]
- 9) Shiomi M¹⁾, Ushio Y¹⁾, Matsushita M (Gifu Coll Nursing), Shimasawa J, Iino R (Chiba Univ), Miyashita T (Kanagawa Univ Human Services), Komaki K¹⁾, Takemura K¹⁾ (¹Univ Hyogo). (Poster session: Session D) Developing tool to evaluate learning of the community health nursing process at the baccalaureate level (report2): development of an original rubric draft to evaluate learning outcome. 6th International Conference on Community Health Nursing Research (ICCHNR 2015). Seoul, Aug. [6th ICCHNR Conference Abstracts 2015; 0292]
- 10) 大澤真奈美¹⁾, 坪井りえ¹⁾, 鈴木美雪¹⁾, 塩ノ谷朱美¹⁾, 齊藤 基¹⁾ (¹群馬県立県民健康科学大), 丸谷美紀 (鹿児島大), 嶋澤順子. (一般演題 (示説): 第 5 分科会: 親子保健・学校保健) 乳幼児虐待予防に向けて乳幼児健診時に活用するアセスメント項目に関する文献検討. 第 74 回日本公衆衛生学会総会. 長崎, 10 月. [日公衛会抄集 2015; 74 回: 299]

IV. 著 書

- 1) 清水由美子. 第 1 章: 人々の基本的な生活と人間のあ

り方, 第9章: 保健活動. 清水英佑監修. みるみるナーシング: 健康支援と社会保障制度 2016. 東京: 医学評論社, 2015. p.2-8, 13-9, 156-87.

V. その他

- 1) 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. 看護学生の主体的学修力獲得を支援する electronic-portfolio システムの導入. 大学教育と情報 2015: 2015 年度(1): 37-40.
- 2) 透析医療研究会 (杉澤秀博 (桜美林大), 清水由美子, 熊谷たまき (大阪市立大), 大平整爾¹⁾²⁾ (2 札幌北クリニック), 杉崎弘章¹⁾³⁾ (3 八王子東町クリニック), 篠田俊雄¹⁾ (1 日本透析医会), 浅野兵庫 (全国腎臓病協議会)) 編. 要介護透析患者に対するケアマネジメントの実際と効果. 要介護透析患者に対するケアマネジメントの実際と効果: 平成 27 年度自主研究事業報告書. 東京: 統計研究会, 2016.

在宅看護学

教授: 北 素子 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。本年度も継続して, 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: 知識の定着を目指す

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ている。これまでの経過で, 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講義の動画視聴の有無による違いは見られなかったため, 効果があつたかどうかを検証するにいたらなかった。そこで, 知識の定着を図るために動画視聴後にそれらの知識を学生自身が整理できるようにワークシート

を導入した。その結果, ワークシート作成により知識の確認がよくできたと自己評価が高い学生ほど, 定期試験における該当部分の得点が高いことが判明した。今後これらを活用しながら, 在宅看護援助論へとつなげてく更なる方略が必要である。

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した。その結果, そのプロセスは予定入院であったか, あるいは予定外の緊急入院であったかで異なり, 予定入院では入院治療の意思決定支援が, 緊急入院では家族支援が重要であることが明らかになった。より実用性のある退院支援モデルの完成には, 予定入院と緊急入院という異なるバージョンのモデル開発が必要であり, そのためにさらに, 1. 予定入院における入院治療選択の意思決定プロセス, 2. 緊急入院ではそれをきっかけにはじめて親の認知症に直面する家族の辿るプロセス, そして 3. 入院した認知症高齢者が短期間に安全に治療を完了するプロセスという 3 つのプロセスをより詳細に探求する必要があると考えられた。

III. 訪問看護師が捉える家族介護者との情報共有の実態: 家族介護者からの視点

在宅療養の現場では, 訪問時に適切なケア提供を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。家族介護者が求める情報としては, 家族が不在中の療養者の状態であった。些細な変化であっても医学的な視点からアセスメントした内容を家族介護者は必要としていた。これらの具体的な内容を吟味し, 訪問看護師と家族介護者が活用できる具体的なシステム構築を目指す。

「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いる。その教育評価に継続的に取り組んでおり, 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) Motoko K, Reiko Y, Hiroko T. Difficulties encountered by the families of elderly people with dementia admitted to acute care hospitals. IFNA 2015 (12th International Family Nursing Conference). Odense, Aug.
- 2) Hiroko T, Motoko K. Actual situation of information sharing with family caregivers observed by visiting nurses. IFNA 2015 (12th International Family Nursing Conference). Odense, Aug.
- 3) 杉山友理. (示説：第10群 在宅看護) 生活リズムが整わずひきこもりがちな発達障がいをもつ子どもとその母親に対する訪問看護師の関わり. 第35回日本看護科学学会学術集会. 広島, 12月. [日看科学会講集 2015 ; 35回 : 415]

Ⅳ. 著 書

- 1) 久田 満 (上智大), 北 素子, 谷口千絵 (神奈川県立保健福祉大). 看護に活かす心理尺度：その選び方・使い方. 京都：ナカニシヤ出版, 2015.
- 2) 北 素子. 第5章：在宅看護における看護過程. 原礼子 (慶應義塾大) 編. プリンシプル在宅看護学. 東京：医歯薬出版, 2015. p.62-91.
- 3) 北 素子. 第6章：統合的中範囲理論 ニード論理論編. 黒田裕子 (徳島文理大) 編. 看護診断のためのよくわかる中範囲理論. 第2版. 東京：学研メデイカル秀潤社出版, 2015. p.404-15.
- 4) 北 素子. 第IV章：家族看護実践に役立つ考え方 7. 実践例 ⑦認知高齢者を介護する家族：家族内ニーズの競合調整と生活リズムの安定化. 山崎あけみ (大阪大), 原 礼子 (慶應義塾大) 編. 家族看護学：19の臨床場面と8つの実践例から考える. 改訂第2版. 東京：南江堂, 2015. p.190-203.
- 5) 北 素子訳. 第4部：データの分析, 成果の決定, そして研究の伝達 第27章：研究知見を広める. 黒田裕子 (徳島文理大), 中木高夫 (天理医療大), 逸見功 (日本赤十字看護第) 監訳. バーンズ & グローブ看護研究入門：評価・統合・エビデンスの生成. 原著第7版. 東京：エルゼビア・ジャパン, 2015. p.543-65.

V. その他

- 1) 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. 看護学生の主体的学修力獲得を支援する electronic-portfolio システムの導入. 大学教育と情報 2015 ; 2015 年度(1) : 37-40.
- 2) 北 素子. 「看護研究」の落とし穴質的研究の落とし穴. 日看研会誌 2015 ; 38(1) : 33-6.

倫理委員会

第1 倫理委員長 堀 誠 治

第2 倫理委員長 岩 楯 公 晴

本学では研究者が行う医学・看護学研究について、倫理的および科学的観点から中立的かつ公正に審査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27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は以下のとおりである。

	新規申請	変更申請
第1倫理委員会	111件	363件
第2倫理委員会	232件	223件
合計	343件	586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27年4月2日	手術の quality control に向けてのパラダイムシフト	愛宕 Heart Team カンファレンス
2	平成27年4月23日	臨床研究の進め方	大学院公開講義
3	平成27年4月27日	臨床研究データの信頼性を確保するためには	臨床研究支援センター
4	平成27年5月25日	臨床研究の信頼性と ICH-GCP	臨床研究支援センター
5	平成27年6月4日	医学研究の歴史の光と影	大学院公開講義
6	平成27年6月18日	実際に倫理委員会申請書を書いてみよう	大学院公開講義
7	平成27年6月25日	臨床研究に関する倫理（統合指針について）、ヒト遺伝子解析研究の新たな問題点	大学院公開講義
8	平成27年7月2日	再生医療の倫理	大学院公開講義
9	平成27年7月9日	利益相反をめぐる最近の話題	大学院公開講義
10	平成27年7月13日	研究不正：公正な研究に向けて	大学院公開講義
11	平成27年8月3日	「臨床研究における倫理と被験者保護」・「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」に関する DVD（第1、2巻）	柏病院管理課
12	平成27年8月25日	「臨床研究における倫理と被験者保護」・「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」に関する DVD（第1、2巻）	第三病院管理課
13	平成27年8月26日	「臨床研究における倫理と被験者保護」・「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」に関する DVD（第1、2巻）	柏病院管理課
14	平成27年9月15日	実際に倫理委員会申請書を書いてみよう	倫理委員会
15	平成27年10月14日	「臨床研究における倫理と被験者保護」・「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」に関する DVD（第1、2巻）	葛飾医療センター管理課
16	平成27年10月26日	優越性試験と非劣性試験	臨床試験セミナー
17	平成27年11月9日	GRADEsystem でわが国の診療ガイドラインの質を上げる	医学教育セミナー・臨床試験セミナー

18	平成 27 年 11 月 16 日	同等性試験	臨床試験セミナー
19	平成 28 年 1 月 6 日	IRB の成り立ちから見る臨床試験の光と影	臨床試験セミナー
20	平成 28 年 2 月 1 日	再生医療等の研究倫理とその実際	大学

一方、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。

第 1 倫理委員会

- ・開催日：平成 27 年 5 月 11 日
- 説明者：第 1 倫理委員長 堀 誠治

第 2 倫理委員会

- ・開催日：平成 27 年 5 月 11 日
- 説明者：第 2 倫理委員長 岩楯公晴
- ・開催日：平成 27 年 7 月 6 日
- 説明者：事務局 千田 実

(報告)

「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 月から施行された。この指針に対応するため書類等（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）を全面的に見直しし、運用が開始された。

また、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、本学では、同法の 3 種に係る再生医療等を審査するため認定再生医療等委員会を設置し、平成 27 年 12 月に認定再生医療等委員会が厚生労働省に認可を受けた。

あ と が き

編集委員長 南 沢 享

『東京慈恵会医科大学教育・研究年報 2015 年版 (平成 27 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。本年報では平成 27 年度における学事関係の動きや各講座・研究施設の教育・研究活動の概要が俯瞰できます。本年報は本学の教育・研究の現状を学外に向けて発信するとともに、学内での相互理解と協働の機会になることを目指しています。本学における卒前卒後・大学院教育と研究への取り組みを振り返り、今後の教育・研究活動がさらに充実・活性化するために、是非とも本年報を大いに活用していただければ幸いです。

平成 27 年度は、本学の教育・研究において大きな動きが見られた年でした。教育面では医学科で新カリキュラムがスタートしました。新専門医制度はゴタゴタとして設定が遅れていますが、卒前卒後の医師養成教育が大きく変わろうとしていることが実感されます。そうした変化のなかで平成 27 年 (2015 年) は学祖・高木兼寛先生が明治 18 年 (1885 年) に看護婦教育所を開設して 130 年目にあたり、慈恵看護教育 130 年記念式典が催されました。変化する情勢の中で、「医師と看護婦は車の両輪の如し」という理念は不変のものとして受け継がれてゆきます。

研究面では先端医学推進拠点群に新たに 4 つの拠点 (衛生動物学研究センター、疲労医科学研究セン

ター、安定同位体医学応用研究センター、バイオフィルム研究センター) が設置されました。活動の詳細を本年報でご確認ください。また、国立研究開発法人国立がん研究センターと医療・教育・研究等に関わる連携・交流を促進する包括協定を締結し、活動を開始しました。一方、研究倫理推進センターと研究適正化特別委員会が新設され、研究における倫理と法令を遵守・徹底するためのシステムが強化されました。

また、国際交流室を発展させた形で国際交流センターが設置されました。今後、本学の教育・研究を活性化する間接的な役割が大いに期待されます。

平成 28 年 (2016 年) に入ると新大学 2 号館・新病院の工事がスタートし、その工事の槌音が本学の新たな時代への足音のように聞こえてきます。教職員・学生が一体となって診療・教育・研究が「ともにより高みへ歩む」よう、一層奮起してゆきましょう。

最後に本年報作成にあたり、膨大な編集作業に従事していただいた学術情報センターの職員各位に感謝申し上げます。

平成 29 年 2 月 1 日

編集委員長：南沢 享

編集委員：高木敬三、菊地讓、北川正路

索引

0 ~ 9

1 型糖尿病	[糖 内]	112
12-LOX	[糖 内]	112
¹³ C 含有アセチルアミド誘導体	[医 国 領]	332
¹³ C 含有プトレッシン塩酸塩誘導体	[医 国 領]	332
16SrRNA	[臨 検 医]	229
2 型糖尿病	[糖 内]	112
3 次元解析システム	[整 形]	170
8 型分泌装置	[細 菌]	73

記号

β 細胞	[糖 内]	112
------	-------	-----

A

A 型 GABA 受容体	[解・肉神]	42
ADP	[分 生 理]	47
AGEs	[整 形]	170
ALS	[再 生 医]	294
anti-PEG IgM 抗体産生	[M E]	282
ARID1	[病 理]	63
ARID1A	[産 婦]	191
ASEM	[バイフセ]	324
ATP	[分 生 理]	47
	[熱 医]	76
ATP クエン酸リアーゼ	[分 生 物]	58
アデノウイルスベクター	[基 分 遺]	297
亜鉛	[環 保 医]	80
アジュバント	[悪 腫 治]	277
	[分 免]	280
アクアポリン	[眼]	200
アクチン	[分 生 理]	47
悪性黒色腫	[皮]	142
悪性末梢神経鞘腫瘍	[皮]	142
アミノグラム	[実 動]	305
アンチザイム	[分 生 物]	58
アンチザイムインヒビター	[分 生 物]	58
アンケート調査	[環 保 医]	80
安定同位体	[安 同 セ]	322
	[医 国 領]	332
アポトーシス	[呼 内]	121
	[産 婦]	191
アラビノキナーゼ	[医 国 領]	332
アレルギー	[薬 理]	61
	[熱 医]	76
アルブミン尿	[慢 腎 病 治]	261
アルツハイマー病	[精 神]	131
アセチル CoA	[分 生 物]	58
アセチルコリン	[薬 理]	61
アストロ細胞	[解・肉神]	42
アスタキサンチン	[臨 検 医]	229

アテロコラーゲン	[耳 鼻]	208
アトピー性皮膚炎	[小 児]	136
	[皮]	142
圧負荷	[細 生]	51
圧受容反射	[解・肉神]	42
圧受容器	[糖 内]	112

B

BLS	[救 急]	225
Bv8/prokineticin 2	[リ 内]	103
バイオフィーム	[細 菌]	73
	[バイフセ]	324
	[バイフセ]	324
バイオフィームマトリクス	[消 内]	86
バイオマーカー	[内 視]	234
バルーン式小腸内視鏡	[消 内]	86
ベーチェット病	[熱 医]	76
ベクター	[実 動]	305
	[実 動]	305
便潜血	[精 神]	131
弁証法的行動療法	[麻 酔]	213
ビデオ喉頭鏡	[リ ハ]	219
びまん性軸索損傷	[体 力]	251
微細損傷	[臨 検 医]	229
ビタミン A	[分 疫]	290
ビタミン D	[解・組発]	44
紡錘糸チェックポイント	[耳 鼻]	208
ボツリヌストキシン	[分 生 理]	47
分泌顆粒	[消 内]	86
分化制御	[生 化]	55
分裂期	[分 疫]	290
分子疫学	[先内視治]	266
分子標的薬	[先内視治]	266
分子イメージング	[解・肉神]	42
分子メカニズム	[リ ハ]	219
ブロードマン領域	[解・肉神]	42
プトン	[感 染]	240
病原因子	[衛 動 セ]	318
病原体		

C

c-MYC	[分 生 物]	58
<i>cap1</i> 変異体	[医 国 領]	332
CAPD	[慢 腎 病 治]	261
CFD	[脳 外 科]	175
CFS	[ウ イ ル ス]	70
CGH	[分 疫]	290
Chronic care model	[臨 疫]	292
clinician-researcher	[臨 疫]	292
CT	[放]	148
CXCR1	[リ 内]	103
CXCR2	[リ 内]	103
チャネルロドプシン	[神 科]	286

G

GA	[臨 検 医]	229
GABA	[解・肉神]	42
GCP	[薬 治]	288
Gorlin 症候群	[小 児]	136
GSRS	[神 内]	92
外眼筋	[分 生 理]	47
外反母趾	[整 形]	170
臥位性高血圧	[神 内]	92
顎下腺	[分 生 理]	47
学校健診	[小 児]	136
顎顔面形態	[耳 鼻]	208
顎関節脱臼	[歯]	244
顎関節症	[歯]	244
がん・生殖医療	[産 婦]	191
がん看護	[看 護 学]	342
眼窩底骨折	[耳 鼻]	208
がんの分子診断	[先内視治]	266
がん細胞	[生 化]	55
がん性腹膜炎	[麻 酔]	213
癌性疼痛	[遺伝子治]	273
合併症	[糖 内]	112
ガスクロマトグラフィー	[臨床医研]	312
月経関連症候群	[精 神]	131
原発性胆汁性肝硬変	[病 理]	63
原発性肺がん	[病 理]	63
減圧リスク	[環 保 医]	80
原虫	[実 動]	305
ゲノム	[分 疫]	290
ゲノム・エピゲノム解析	[産 婦]	191
ゲノム編集	[基 分 遺]	297
ゲルゾリン	[分 生 理]	47
ギプス固定	[体 力]	251
誤嚥性肺炎	[リ ハ]	219
グラム陰性桿菌血症	[感 染]	240
グリア	[神 科]	286
グリコーゲン	[細 菌]	73
グローバルヘルス	[分 疫]	290
グルコースモニタリング	[糖 内]	112
グルタミン酸	[解・肉神]	42
虐待	[看 護 学]	342

H

HANS	[神 内]	92
HCV ゲノタイプ	[消 内]	86
HER2 分子	[消 内]	86
HER2 陽性例	[病 理]	63
HHV-6	[ウイルス]	70
HHV-7	[ウイルス]	70
HPV ワクチン	[神 内]	92
HuC	[再 生 医]	294
肺動脈絞扼術	[細 生]	51

肺癌	[呼 内]	121
	[呼乳内外]	160
	[悪 腫 治]	277
	[分 疫]	290
敗血症	[綜 診]	128
	[麻 酔]	213
肺高血圧	[小 児]	136
肺呼吸	[薬 理]	61
ハイテクナビゲーション手術	[耳 鼻]	208
ハイテクナビゲーション手術室	[高 医 研]	310
白血球減少症	[消 内]	86
白金錯体	[医 国 領]	332
発光	[医 国 領]	332
半盲	[眼]	200
反復流産症	[産 婦]	191
反復性肩関節脱臼	[整 形]	170
反復性経頭蓋磁気刺激	[リ ハ]	219
反復性末梢磁気刺激	[リ ハ]	219
反回神経モニタリング	[消 外]	153
反転授業	[看 護 学]	342
ハーセプチン	[先内視治]	266
発生	[解・組発]	44
	[細 生]	51
	[分 生 理]	47
	[臨 疫]	292
発声	[解・肉神]	42
発生率	[精 神]	131
発現	[看 護 学]	342
発達障害	[精 神]	131
発達障害児	[看 護 学]	342
閉塞型睡眠時無呼吸症候群	[精 神]	131
平和主義	[医 国 領]	332
変動	[糖 内]	112
変異	[解・肉神]	42
変異抗原	[悪 腫 治]	277
変異体	[バイフセ]	324
扁桃体	[神 科]	286
ヘルペス	[皮]	142
ヘルペスウイルス	[ウイルス]	70
皮膚ガス	[臨床医研]	312
皮膚筋炎	[リ 内]	103
日帰り手術	[耳 鼻]	208
東日本大震災	[救 急]	225
光遺伝学	[薬 理]	61
	[神 科]	286
	[医 国 領]	332
光吸収	[体 力]	251
肥満	[分 生 理]	47
比熱	[ウイルス]	70
疲労	[ウイルス]	70
疲労の測定	[基 分 遺]	297
ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬	[精 神]	131
非定型精神病	[ウイルス]	70
ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6)	[環 保 医]	80
	[小 児]	136
	[皮]	142
ヒト乳頭腫ウイルス	[ス ポ 医]	258
膝前十字靭帯再建術	[法 医]	84
法医病理		

保型形式	[医 国 領]	332	医療の質評価	[臨 疫]	292
保健師	[看 護 学]	342	異食症	[環 保 医]	80
訪問看護師	[看 護 学]	342	遺体	[解・肉 神]	42
翻訳フレームシフト	[分 生 物]	58	痛み	[遺 伝 子 治]	273
放射性降下物	[R I]	307		[痛 み 七]	316
放射線化学療法併用療法	[耳 鼻]	208	医用画像解析	[高 医 研]	310
放射線耐性	[R I]	307			
細いフィラメント	[分 生 理]	47			
標準失語症検査	[リ ハ]	219			
I					
I-131	[放]	148	JATEC	[救 急]	225
I-BET151	[基 分 遺]	297	ジアシルグリセロール	[糖 内]	112
ICLS	[救 急]	225	自動能	[分 生 理]	47
ICT	[脳 外 科]	175	児童精神医学	[精 神]	131
ICT 医療	[先 医 技 研]	270	自動車運転再開	[リ ハ]	219
IgA 腎症	[腎 内]	97	ジェンダー	[医 国 領]	332
IL-31RA ノックアウトマウス	[分 免]	280	自閉症スペクトラム	[精 神]	131
IL-31 レセプター	[分 免]	280	自家蛍光内視鏡システム (Autofluorescence Imagin:		
IL-6	[産 婦]	191	AFI)	[内 視]	234
in vitro 小核試験	[環 保 医]	80	磁気刺激	[リ ハ]	219
Interventional EUS	[内 視]	234	自己免疫性肝炎	[病 理]	63
IoT	[先 医 技 研]	270		[消 内]	86
iPS 細胞	[小 児]	136	軸索	[解・肉 神]	42
	[産 婦]	191	軸索輸送	[再 生 医]	294
	[再 生 医]	294	腎不全	[慢 腎 病 治]	261
ischemic post conditioning	[心 外]	186	腎移植	[腎 内]	97
ITPA 遺伝子の変異	[消 内]	86	尋常性疣贅	[皮]	142
遺伝子	[眼]	200	腎機能	[慢 腎 病 治]	261
	[宇 宙]	254	人工弁機能	[心 外]	186
遺伝子治療	[小 児]	136	人工膝関節置換術	[整 形]	170
	[耳 鼻]	208	迅速検出法の開発	[細 菌]	73
	[遺 伝 子 治]	273	自律神経	[解・肉 神]	42
	[基 分 遺]	297	次世代シーケエンサー	[小 児]	136
遺伝子発現	[ウイルス]	70		[産 婦]	191
遺伝子変異	[悪 腫 治]	277	持続血糖モニター	[悪 腫 治]	277
遺伝子編集	[小 児]	136	糸虫	[基 分 遺]	297
遺伝子多型解析	[分 疫]	290	情動	[糖 内]	112
遺伝子組み換え組織プラスミノーゲンアクチベータ	[リ ハ]	219	上皮間葉転換	[衛 動 七]	318
	[医 国 領]	332	ジョージ・ハーバート・ミード	[神 科]	286
医学英語	[医 国 領]	332	静脈侵襲	[R I]	307
医学教育	[教 育 セ]	37	上肢機能改善	[医 国 領]	332
医学教育認証制度	[教 育 セ]	37	除神経	[病 理]	63
胃静脈瘤	[内 視]	234	樹状細胞	[リ ハ]	219
育児不安	[看 護 学]	342		[体 力]	251
意味記憶システム	[精 神]	131	樹状細胞ワクチン	[脳 外 科]	175
イネ	[医 国 領]	332	縦隔疾患	[悪 腫 治]	277
インスリン分泌	[臨 床 医 研]	312	重金属	[G M P]	309
インスリン抵抗性	[糖 内]	112	絨毛腺腫	[消 内]	86
	[体 力]	251	受診間変動	[呼 乳 内 外]	160
インターフェロンγ	[悪 腫 治]	277	重心動揺バランス	[医 国 領]	332
インターロイキン 31	[分 免]	280	重症熱性血小板減少症候群	[病 理]	63
咽頭感覚障害	[リ ハ]	219	術後せん妄	[環 保 医]	80
イヌ	[実 動]	305		[宇 宙]	254
イリヤ・トロヤノフ	[医 国 領]	332		[衛 動 七]	318
医療コミュニケーション	[臨 疫]	292		[精 神]	131
				[整 形]	170

K

蚊	[熱 医]	76	下垂体	[糖 内]	112
カドミウム	[医 国 領]	332	下垂体手術	[耳 鼻]	208
カエル	[分 生 理]	47	家庭医療	[臨 疫]	292
花粉	[医 国 領]	332	家庭血液透析	[慢腎病治]	261
花粉症	[耳 鼻]	208	カテーテルアブレーション	[循 内]	106
化学放射線治療	[放 射]	148	カワセミ	[医 国 領]	332
化学受容反射	[解・肉神]	42	可溶性PD-L1	[悪 腫 治]	277
化学受容器	[糖 内]	112	家族介護者	[看 護 学]	342
化学療法	[看 護 学]	342	経鼻胃管栄養法	[リ ハ]	219
海馬	[薬 理]	61	軽度認知障害	[精 神]	131
潰瘍性大腸炎	[消 内]	86	経皮的椎弓根スクリュー	[整 形]	170
拡張型心筋症	[循 内]	106	経口・経肛門の手術	[先内視治]	266
核磁気共鳴	[分 生 理]	47	蛍光分子イメージング	[消 内]	86
角膜内皮移植	[眼]	200	蛍光イメージング	[先内視治]	266
核酸代謝	[分 生 物]	58	警告信号	[痛 み セ]	316
拡散テンソル画像	[リ ハ]	219	蛍光プローブ	[先内視治]	266
冠動脈造影	[循 内]	106	経口摂取	[分 免]	280
肝癌幹細胞	[消 内]	86	痙攣性発声障害	[耳 鼻]	208
看護技術	[看 護 学]	342	計測	[解・肉神]	42
看護キャリア	[教 育 セ]	37	形態学	[歯]	244
肝星細胞	[臨 検 医]	229	携帯歩行計	[神 内]	92
肝移植	[消 外]	153	経頭蓋超音波	[神 内]	92
患者：人工弁不均衡	[心 外]	186	結核	[神経病理]	256
感覚子	[熱 医]	76	血管外科	[小 血 外]	164
間欠の経管栄養法	[リ ハ]	219	血管内治療	[小 血 外]	164
感丘	[解・組発]	44	血管新生	[リ 内]	103
冠攣縮	[循 内]	106	血管新生関連因子	[リ 内]	103
幹細胞	[生 化]	55	血管腫	[皮]	142
肝細胞癌	[消 外]	86	血管透過性	[M E]	282
	[消 内]	153	ケモカイン	[リ 内]	103
幹細胞マーカーSALL4	[消 内]	86	憲法	[医 国 領]	332
肝性浮腫	[消 内]	86	ケトン食療法	[薬 理]	61
乾癬	[皮]	142	血圧	[慢腎病治]	261
乾癬性関節炎	[放]	148	血圧変動	[糖 内]	112
感染症	[実 動]	305	血液-脳関門	[M E]	282
感染対策	[感 染]	240	血液透析患者	[看 護 学]	342
関節リウマチ	[リ 内]	103	血流量	[宇 宙]	254
間質性膀胱炎	[泌]	197	血糖変動	[糖 内]	112
間質性腎症	[環 保 医]	80	気道上皮細胞	[呼 内]	121
肝トリグリセライド	[体 力]	251	機械学習	[超 音 波]	285
緩和	[痛 み セ]	316	気管支鏡	[呼 内]	121
緩和医療	[内 視]	234	気管支喘息	[呼 内]	121
緩和ケア	[精 神]	131	気管支喘息患児	[看 護 学]	342
	[看 護 学]	342	気管挿管	[麻 酔]	213
カプセル内視鏡 (capsule endoscope: CE)	[内 視]	234	拮抗筋	[宇 宙]	254
加齢黄斑変性	[眼]	200	筋膜炎	[リ 内]	103
カルチノイド腫瘍	[病 理]	63	キナーゼ	[生 化]	55
カルシウム	[分 生 理]	47	筋疲労	[ス ポ 医]	258
カルシウムチャネル	[体 力]	251	筋萎縮	[体 力]	251
カルシウムトランジェント	[体 力]	251	機能不全	[細 菌]	73
下肢虚血再灌流	[小 血 外]	164	近赤外光線治療法	[消 内]	86
下肢装具療法	[リ ハ]	219	筋弛緩薬	[麻 酔]	213
過食症	[環 保 医]	80	筋小胞体	[細 生]	51
			金属フォトニック結晶	[医 国 領]	332
			寄生虫	[実 動]	305
			高分子ミセル	[M E]	282

サイコオンコロジー	[精神]	131	シナプス伝達	[薬理]	61
再生医学	[臨床医研]	312		[神科]	286
再生医療	[GMP]	309	シナプス除去	[解・肉神]	42
再生医療等安全性確保法	[GMP]	309	シナプス後電流	[解・肉神]	42
サイトカイン	[悪腫治]	277	シナプス小胞	[薬理]	61
産学官共同研究	[先内視治]	266	心エコー	[循内]	106
産業看護職	[看護学]	342	心不全	[細生]	51
酸化ストレス	[呼内]	121		[循内]	106
	[体力]	251	心肥大	[細生]	51
	[臨床医研]	312	真珠腫	[GMP]	309
サリドマイド	[小児]	136	神経病理	[神経病理]	256
サルコメア	[細生]	51	神経回路	[解・肉神]	42
生物統計学	[臨床疫]	292	神経幹細胞	[再生医]	294
生後発達	[解・肉神]	42	神経内視鏡	[脳外科]	175
成人看護学	[看護学]	342	神経線維腫症	[皮]	142
生活環	[実動]	305	神経障害性疼痛	[リ内]	103
生活習慣病	[糖内]	112		[麻酔]	213
性器ヘルペス	[皮]	142	心血管	[糖内]	112
性生活	[看護学]	342	心血管疾患	[環保医]	80
精神保健福祉法	[看護学]	342	新規非侵襲診断法	[産婦]	191
精神看護	[看護学]	342	新規感染症治療法	[細菌]	73
精神症状	[臨床医]	229	新規抗凝固薬	[神内]	92
声帯外転障害	[神内]	92	新規抗てんかん薬	[精神]	131
生体ガス	[臨床医研]	312	心筋保護	[心外]	186
声帯内注入術	[耳鼻]	208	心筋保護液	[心外]	186
声帯ポリープ	[耳鼻]	208	心機能	[細生]	51
脊椎破裂骨折	[整形]	170	心筋細胞	[細生]	51
脊髄空洞症	[脳外科]	175	心筋線維化	[細生]	51
脊髄小脳変性症	[神経病理]	256	心筋症	[糖内]	112
脊髄前角	[解・組発]	44	心筋代謝	[細生]	51
脊髄髄膜瘤	[産婦]	191	新世代コーティング	[整形]	170
セメントレスカップ	[整形]	170	新世代生体弁	[心外]	186
潜伏感染	[ウイルス]	70	心室細胞	[分生理]	47
線条体	[薬理]	61	滲出性中耳炎	[耳鼻]	208
先端医学推進拠点	[痛みセ]	316	示差走査熱量測定法	[分生理]	47
先天性横隔膜ヘルニア	[解・組発]	44	視神経脊髄炎	[眼]	200
先天性心疾患	[小児]	136	四肢先天異常	[形成]	182
先天性運動失調マウス	[解・組発]	44	脂質変動	[糖内]	112
穿通枝梗塞	[神内]	92	脂質異常症	[糖内]	112
セルフストレッツ法	[スポ医]	258	視床下部	[解・肉神]	42
社会技能訓練	[精神]	131	シトルリン化	[リ内]	103
社交不安障害	[精神]	131	失語症	[リハ]	219
シャペロン	[遺伝子治]	273	しつけ	[看護学]	342
シェーグレン症候群	[分生理]	47	質量分析	[安同セ]	322
脂肪毒性	[糖内]	112	質的研究	[臨床疫]	292
脂肪合成	[体力]	251	視野	[眼]	200
脂肪肝	[体力]	251	自然免疫	[衛動セ]	318
市中肺炎	[呼内]	121	小殿筋損傷	[スポ医]	258
シグマ因子	[細菌]	73	消化管内腫瘍	[実動]	305
視放線	[眼]	200	消化器癌	[分疫]	290
色覚異常	[眼]	200	食道癌	[放]	148
シクロスポリン腎症	[小児]	136		[内視]	234
糸球体密度	[腎内]	97	食品成分	[環保医]	80
心房細動	[循内]	106	食餌制限	[体力]	251
シミュレーション教育	[教育セ]	37	食物アレルギー	[小児]	136
				[分疫]	290

小児悪性腫瘍	[小 児]	136	ステロイド	[小 児]	136
小児看護	[看護学]	342	ストレス	[ウイルス]	70
小児の摂食・嚥下機能	[リ ハ]	219	ストレスタンパク質	[体 力]	251
小児生活習慣病	[小 児]	136	ストロンチウム	[R I]	307
小脳	[薬 理]	61			
小切開白内障手術	[眼]	200			
小切開硝子体手術	[眼]	200			
小葉中心性壊死	[病 理]	63	TDP-43	[再生医]	294
集中的言語療法	[リ ハ]	219	Th2 免疫応答	[分 免]	280
集中的作業療法	[リ ハ]	219	Topiroxostat	[慢腎病治]	261
手術部位感染症	[消 外]	153	退院支援	[看護学]	342
周術期口腔機能管理	[歯]	244	胎児・胎盤発育不全	[産 婦]	191
手術シミュレータ	[高医研]	310	帯状疱疹	[皮]	142
宿主	[熱 医]	76	大気圧電子顕微鏡	[分生理]	47
	[実 動]	305	体内水分量	[麻 酔]	213
終末期医療	[精 神]	131	耐糖能	[糖 内]	112
修正版グラウンデッド・セオリー・アプローチ	[看護学]	342	多形性膠芽腫	[G M P]	309
	[看護学]	342	多系統萎縮症	[神 内]	92
修正型電気けいれん療法	[精 神]	131	タンパク質凝集体	[医国領]	332
周手術期看護学	[看護学]	342	単一光子放射線断層撮影	[リ ハ]	219
収縮期血圧	[環 保 医]	80	単球	[リ 内]	103
出生前診断	[産 婦]	191	多施設共同	[臨 疫]	292
出土標本	[解・肉神]	42	多焦点眼内レンズ	[眼]	200
相互作用	[衛 動セ]	318	タスマニアデビル	[歯]	244
総合診療専門医	[総 診]	128	多剤耐性菌	[細 菌]	73
相関解析	[解・肉神]	42	多剤耐性緑膿菌	[感 染]	240
早期大腸癌	[消 内]	86	手外科	[形 成]	182
早期胃癌	[内 視]	234	低栄養	[看護学]	342
早期消化管がん	[先内視治]	266	低頻度 rTMS	[リ ハ]	219
足関節後方インピンジメント症候群	[スポ 医]	258	低侵襲手術	[小血外]	164
側線	[解・組発]	44	てんかん	[精 神]	131
測定法の開発	[細 菌]	73		[小 児]	136
ソナゾイド	[呼乳内外]	160	転写抑制因子	[臨 検 医]	229
組織学的寛解	[消 内]	86	転倒検知アプリケーション	[R I]	307
相転移	[分生理]	47	點頭てんかん	[看護学]	342
簇出	[病 理]	63	転倒予防	[神 科]	286
スギ花粉症緩和米	[分 免]	280	頭部外傷	[看護学]	342
睪	[体 力]	251	糖毒性	[救 急]	225
垂直感染	[衛 動セ]	318	統合失調症	[糖 内]	112
睪癌	[悪 腫 治]	277	頭頸部癌	[精 神]	131
水腎症	[環 保 医]	80	頭頸部再建	[放]	148
遂行機能障害	[精 神]	131	統計画像解析	[形 成]	182
睡眠医療プラットフォーム	[精 神]	131	統計解析	[リ ハ]	219
睡眠時無呼吸症候群	[耳 鼻]	208	凍結治療	[臨 検 支セ]	329
水晶発振子マイクロバランス	[分生理]	47	トキソプラズマ	[放]	148
錐体部真珠腫	[耳 鼻]	208	トキソプラズマ症	[熱 医]	76
睪臓癌	[消 内]	86	特発性正常圧水頭症	[感 染]	240
スキンケア外来	[皮]	142	投球障害肩	[神 内]	92
スパイク	[解・肉神]	42	糖尿性病	[スポ 医]	258
スベルミジン	[分生物]	58		[糖 内]	112
スベルミン	[分生物]	58		[総 診]	128
スライス	[薬 理]	61		[小 児]	136
スタチン	[臨 検 医]	229		[体 力]	251
	[薬 治]	288		[分 疫]	290
ステント	[先医技研]	270	突発性発疹	[臨床医研]	312
ステントグラフト	[小血外]	164	トランスクリプトーム	[小 児]	136
				[解・組発]	44

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第 35 号 (平成 27 年 4 月～平成 28 年 3 月)
(2015 年 4 月～2016 年 3 月)

〔非売品〕

平成 29 年 3 月 1 日 発行

発行人 松 藤 千 弥

編集責任者 南 沢 享

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)

